

Klinická farmakologie a farmacie

2026

2

www.solen.cz | www.klinickafarmakologie.cz | ISSN 1803-5353 | Ročník 40 | 2026

PŮVODNÍ PRÁCE

Potenciálně nevhodné léčivá u pacientov s chronickou ischemickou chorobou srdca
Luna – softwarový nástroj pro přenos dat z příjmové zprávy do ordinačního listu

HLAVNÍ TÉMA – KLINICKÉ HODNOCENÍ LÉČIV

Klinická hodnocení léčiv: tradiční koncept fází a jeho proměna v moderním klinickém výzkumu

Inovativní designy klinických studií

Inkluzivita v klinických hodnoceních: bariéry a možnosti jejich překonávání

Environmental sustainability in clinical research

Patient and Public Involvement v klinickém výzkumu: od regulatorních požadavků k partnerské spolupráci s pacienty

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Inhibitory protonové pumpy: racionální preskripce a dlouhodobá bezpečnost u dětí

Specifika podávání kortikosteroidů u pacientů s onemocněním centrálního nervového systému se zaměřením na neurointenzivní péči

Postavení glukokortikoidů v endokrinologii

Volně dostupné přípravky, SARMs a doplňky stravy jako skrytá příčina mužského hypogonadismu a subfertility: klinický přehled a praktický management

Obsah

SLOVO ÚVODEM

- 76** Christine Kubiak
Rethinking Clinical Research – towards more inclusive, innovative, and sustainable patient-centered clinical trials developed in partnership with patients

PŮVODNÍ PRÁCE

- 77** Mária Kolesárová, Martina Dobrovičová, Dalibor Kolesár
Potenciálne nevhodné liečivá u pacientov s chronickou ischemickou chorobou srdca
- 87** Marek Pecha
Luna – softwarový nástroj pro přenos dat z příjmové zprávy do ordinačního listu

HLAVNÍ TÉMA – KLINICKÉ HODNOCENÍ LÉČIV

- 92** Lenka Součková, Veronika Kunešová, Adriána Papiež, Hana Blahynková
Klinická hodnocení léčiv: tradiční koncept fází a jeho proměna v moderním klinickém výzkumu
- 97** Adriána Papiež, Lenka Součková, Jitka Rychlíčková
Inovativní designy klinických studií
- 102** Hana Kocourková, Jitka Rychlíčková
Inkluzivita v klinických hodnoceních: bariéry a možnosti jejich překonávání
- 108** Michaela Beníšková, Jitka Rychlíčková
Environmental sustainability in clinical research
- 112** Hana Blahynková, Lenka Součková, Adriána Papiež
Patient and Public Involvement v klinickém výzkumu: od regulatorních požadavků k partnerské spolupráci s pacienty

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 116** Jana Tomanová, Petra Rozsivalová, Rita Halašová, Josef Malý, Jan Melek
Inhibitory protonové pumpy: racionální preskripce a dlouhodobá bezpečnost u dětí
- 124** Lucie Sauerová
Specifika podávání kortikosteroidů u pacientů s onemocněním centrálního nervového systému se zaměřením na neurointenzivní péči
- 129** Pavel Cee, Jan Drugda, Filip Gabalec
Postavení glukokortikoidů v endokrinologii
- 134** Marek Broul, Aneta Hujová, Kateřina Langmaierová
Volně dostupné přípravky, SARMs a doplňky stravy jako skrytá příčina mužského hypogonadismu a subfertility: klinický přehled a praktický management

KLINICKÁ FARMAKOLOGIE A FARMACIE ROČNÍK 40, 2026, ČÍSLO 2
TIRÁŽ

Šéfredaktor: doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Zástupkyně šéfredaktora: PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D.

Redakční rada: prof. RNDr. Pavel Anzenbacher, DrSc., Olomouc, doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D., Brno, PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D., Praha, MUDr. Helena Glasová, Ph.D., Bratislava, prof. MUDr. Milan Grundmann, CSc., Ostrava, doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc, doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D., Hradec Králové, doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., Ostrava, prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Jan Krejsek, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Milan Křiška, DrSc., Bratislava, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc., Olomouc, prof. Momir Mikov, MD, Ph.D., Novi Sad, prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc., Olomouc, doc. MUDr. Jitka Patočková, Ph.D., Praha, PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., Brno, MUDr. David Suchý, Ph.D., Plzeň, doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D., Olomouc, prof. MUDr. Martin Wawruch, Ph.D., Bratislava

Poradní sbor: prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc., Plzeň, prof. MUDr. Jozef Glasa, CSc., Bratislava, PharmDr. Milada Halačová, Ph.D., Praha, doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., Praha, doc. MUDr. Jiří Hovorka, CSc., Praha, doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc., Brno, PharmDr. Blanka Kořístková, Ph.D., Ostrava, doc. MUDr. Zoltán Paluch, Ph.D., MBA, Praha, doc. MUDr. Petr Petr, Ph.D., České Budějovice, doc. MUDr. Jan Příborský, CSc., Praha, doc. MUDr. Jarmila Rulcová, CSc., Brno, MUDr. Jan Strojil, Ph.D., Praha, MUDr. Klára Soboňová, Ph.D., Nové Zámky, doc. MUDr. Tomáš Šálek, Ph.D., Zlín, MUDr. Miroslav Verner, České Budějovice, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., Brno, prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc., Hradec Králové, prof. MUDr. Pavel Weber, CSc., Brno

Vydavatel:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
 tel.: 582 397 407, fax: 582 396 099, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Hana Ševčíková, sevcikova@solen.cz
 tel.: +420 778 976 986

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Aneta Děrešová

Obchodní oddělení:

Ing. Lenka Mihulková, mihulkova@solen.cz,
 Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6, tel.: +420 734 567 854

Čítační zkratka:

Klin. farmakol. farm.

Registrace MK ČR pod číslem E 7223

ISSN 1803-5353 (online)

Časopis je indexován v:

Embase, Scopus, Bibliographia Medica Českoslovacca.
 Články prochází dvojítoú recenzí.

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce.

Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.



Rethinking Clinical Research – towards more inclusive, innovative, and sustainable patient-centered clinical trials developed in partnership with patients

Clinical research remains the cornerstone of medical innovation. Achieving this requires robust evidence generated through well designed and carefully conducted clinical studies which provide the most rigorous mechanism to evaluate the safety and efficacy of interventions. Currently, the ecosystem in which clinical studies operate is rapidly evolving and reshaping how studies are designed and conducted.

The series of papers starting with a state-of-the-art overview explores several of these changes, and examines how clinical research can continue to generate reliable evidence while becoming more innovative, inclusive, sustainable, and co-developed with patients.

The first paper of the series will remind the reader that clinical studies are the foundation for evidence and remain essential to translating scientific discoveries into medical practice. Each phase (from early safety assessment to large confirmatory studies) contributes to building the knowledge, allowing interventions to be carefully evaluated especially before, but even after entering clinical use.

Beyond regulatory approval, clinical studies also provide the evidence base that informs clinical guidelines, healthcare policy, and reimbursement decisions.

However, the traditional clinical study models might be limited when new research challenges arise. Increasingly targeted therapies and rare diseases often involve small numbers of participants making large phase III randomized clinical trials more difficult to conduct. Therefore, innovative approaches to trial designs are needed to adapt to this evolving context while maintaining the scientific rigor.

The second paper will explore the recent methodological developments and how they enable evaluating new interventions more efficiently and flexibly. For example, master protocols allow researchers to test multiple hypotheses within a single trial infrastructure, modify elements of the study as evidence accumulates, and make better use of limited patient populations.

Such approaches can be valuable in rare diseases and precision medicine, where the number of eligible participants may be small or participants can be geographically dispersed.

Innovative trial designs can reduce the number of participants required, shorten development timelines, and accelerate the identification of effective therapies while maintaining robust methodology. Implementation of such approaches requires collaboration between all stakeholders, strong oversight, and transparent communication and reporting to maintain trust in clinical research results.

The third paper will focus on inclusivity as a prerequisite for meaningful evidence to better address the needs of diverse populations. Indeed, the lack of diversity among trial participants (for example, underrepresented women, older adults, ethnic minorities, or children) represents a major challenge, limits the generalizability of findings, and reduces the applicability of research results to real-world patient populations.

Inclusivity in clinical studies is therefore both an ethical responsibility and a scientific necessity, and starts with the identification of the barriers and logistical obstacles that prevent certain populations from engaging in clinical research. To broaden participation, diverse strategies such as decentralized trial models, community-based recruitment, flexible study procedures, and culturally sensitive engagement approaches can be used. However, these strategies must be implemented thoughtfully to ensure that they are truly inclusive for the specific study and population rather than inadvertently introducing new forms of inequality.

The environmental impact of clinical research is also receiving increasing attention and efforts towards more sustainable clinical research are valued. Clinical studies are complex, requiring, among other things, energy-intensive facilities (including data management structures), travels, and large volume of materials, all of which contribute to their carbon footprint.

Several initiatives can help reduce the environmental impact of trials such as decentralized or hybrid trial models, digital data capture, telemedicine consultations, and remote monitoring technologies. Streamlining trial procedures, eliminating unnecessary tests, and focusing on clinically meaningful outcomes can also reduce resource consumption without compromising scientific quality. Sustainability in clinical research should be viewed not only as an environmental priority, but also as an opportunity to improve its efficiency and patient participation.

Another significant aspect explored in this series is the role of patient involvement and the shift from participants to partners.

Traditionally viewed primarily as study participants, patients are now increasingly recognized as key contributors to the research process from the early stage. Patient and public involvement can enhance clinical research by ensuring that research and studies address questions that matter most to those affected by disease. Patients bring unique perspectives based on lived experience, helping researchers better understand priorities, outcomes that reflect meaningful improvements in quality of life, and acceptable levels of burden. Engaging patients throughout the clinical research cycle can help ensuring that research is more relevant, feasible, and impactful.

By fostering co-creation, patient involvement can strengthen the relevance of clinical research and build greater trust between researchers and the communities they aim to serve.

The topics explored in this series reflect a broader transformation in the conduct of clinical research in response to new scientific, social, and environmental challenges.

Collaboration between all stakeholders involved in clinical research is required to achieve the aforementioned changes and to ensure that clinical research can continue to drive medical innovation while remaining scientifically rigorous.

*Christine Kubiak, PharmD, PhD, EMBA
Senior Advisor, ECRIN*

Potenciálne nevhodné liečivá u pacientov s chronickou ischemickou chorobou srdca

Mária Kolesárová¹, Martina Dobrovičová², Dalibor Kolesár³

¹Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach

²Ústav farmakológie, Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

³Ústav anatómie, Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

V dôsledku starnutia populácie narastá miera polymorbidity a s ňou súvisiaca polyfarmácia a polypragmázia. Zvyšuje sa riziko rozvoja liekových interakcií, nežiaducich účinkov a pravdepodobnosti nevhodného užívania liekov v seniorskej populácii. Cieľom retrospektívnej štúdie bola analýza liekovej anamnézy u starších dospelých pacientov s chronickou ischemickou chorobou srdca (ICHS) a identifikácia potenciálne nevhodných liečiv (PIM). Údaje boli zhromažďované za obdobie jedného mesiaca z preskripčných záznamov pacientov, ktorí boli inštitucionalizovaní v domove sociálnych služieb. PIM boli identifikované podľa aktuálnych Beersových kritérií (2023). Súbory pacientov (n = 70) tvorili v 73 % ženy a 27 % muži s priemerným vekom 84 rokov ± 6,73 roka. U pacientov bolo identifikovaných 51 komorbidít. Najviac pacientov malo kardiovaskulárne (89 %), psychiatrické a neurologické (61 %) komorbidity. Najčastejšie predpisovanými liečivami v terapii primárnej diagnózy ICHS boli β-blokátory (28 %). Preskripcia aspoň jedného PIM bola zaznamenaná u 70 % pacientov. Podľa Beersových kritérií 2023, ktoré odporúčajú vyhnúť sa PIM, u viac ako jedného pacienta boli identifikované prometazín (3 %), digoxín (6 %), kvetiapín (4 %), benzodiazepíny (30 %), zolpidem (9 %), inhibitory protónovej pumpy (42 %). U 20 % pacientov sme zistili PIM z dôvodu interakcie liek-ochorenie, pretože mali predpísané benzodiazepíny alebo niektoré antipsychotiká napriek tomu, že mali diagnostikovanú demenciu, príp. delírium pri demencii. Z liečiv, ktoré je potrebné používať u starších dospelých s opatrnosťou, boli zistené dabigatran (3 %), antidepresíva (22 %), antipsychotiká (21 %), diuretiká (28 %), tramadol (14 %) a inhibitory sodíkovno-glukózového kotransportéra (8 %).

Kľúčové slová: starší pacienti, ischemická choroba srdca, polymorbidita, polyfarmácia, polypragmázia, potenciálne nevhodné liečivá.

Potentially inappropriate drugs in patients with chronic ischemic heart disease

As a result of population aging, the rate of polymorbidity and the associated polypharmacy and polypragmasia are increasing. There is an increased risk of drug interactions, adverse effects, and the likelihood of inappropriate drug use in the elderly population. The aim of this retrospective study was to analyze the medication history of older adult patients with chronic ischemic heart disease (IHD) and to identify potentially inappropriate medications (PIMs). Data were collected over a one-month period from the prescription records of patients who were institutionalized in a social services home. PIMs were identified according to the current Beers criteria (2023).

The patient cohort (n = 70) consisted of 73 % women and 27 % men, with a mean age of 84 years ± 6.73 years. A total of 51 comorbidities were identified in the patients. Most patients had cardiovascular (89 %) and psychiatric and neurological (61 %) comorbidities. The most commonly prescribed medications in the treatment of the primary diagnosis

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(2):77-86

<https://doi.org/10.36290/far.2026.003>

Článok prijat redakci: 5. 9. 2025

Článok prijat k tisku: 19. 1. 2026

RNDr. Mária Kolesárová, PhD.

maria.kolesarova@uvlf.sk

of IHD were beta-blockers (28%). The prescription of at least one PIM was recorded in 70% of patients. According to the 2023 Beers criteria, which recommend avoiding PIMs, promethazine (3%), digoxin (6%), quetiapine (4%), benzodiazepines (30%), zolpidem (9%), and proton pump inhibitors (42%) were identified in more than one patient. In 20% of patients, PIMs related to drug-disease interactions were identified because benzodiazepines or certain antipsychotics had been prescribed despite a diagnosis of dementia or dementia-related delirium. The medications that need to be used with caution in older adults were evaluated as dabigatran (3%), antidepressants (22%), antipsychotics (21%), diuretics (28%), tramadol (14%), and sodium-glucose cotransporter inhibitors (8%).

Key words: elderly, ischemic heart disease, polymorbidity, polypharmacy, polypragmasia, potentially inappropriate drugs.

Úvod

Populácia na celom svete starne. Ľudia sa dožívajú vyššieho veku a očakáva sa, že už v roku 2030 bude každý šiesty človek na svete vo veku 60 rokov a viac. Už v tomto čase sa podiel populácie vo veku 60 a viac rokov zvýši z 1 miliardy v roku 2020 na 1,4 miliardy a do roku 2050 sa ich počet zdvojnásobí (2,1 miliardy). Očakáva sa, že počet osôb vo veku 80 rokov a viac sa medzi rokmi 2020 a 2050 strojnásobí a dosiahne 426 miliónov. Medzi rokmi 2015 a 2050 sa podiel svetovej populácie nad 60 rokov takmer zdvojnásobí z 12% na 22% (1). Výnimkou nie je ani Slovensko. V roku 2012 bol počet evidovaných 65-ročných a starších žijúcich osôb na úrovni 700 442, čo predstavovalo 12,95% z celkovej populácie (2). Kým ku koncu roka 2022 žilo vo vekovej skupine 65-ročných a starších 969 068 ľudí, čo tvorilo 17,85% z celkovej populácie (3). Z uvedených údajov vyplýva evidentný nárast starnutia populácie aj na Slovensku.

Predĺženie života zároveň vedie k súčasnému výskytu viacerých komorbidít až k polymorbidite, ktorá môže ďalej prehĺbiť zhoršenie zdravotného stavu pacientov aj v oblasti duševného zdravia (4, 5, 6) so závažným sociálnym dopadom (7). Polymorbidita je hlavnou príčinou polyfarmácie, ktorá je jedným z hlavných rizikových faktorov nevhodného predpisovania liekov, ako i nežiaducich účinkov a udalostí pri užívaní liekov (8). Farmakoterapia pacientov vo vyššom veku sa spája s polypragmáciou a polyfarmáciou, čo vyžaduje cieľný prístup aj pri poskytovaní lekárenskej starostlivosti (9). Polyfarmácia je definovaná ako užívanie piatich alebo viacerých liekov súčasne u jedného pacienta, ktorých indikácia je odôvodniteľná a vyplýva z prítomnej polymorbidity (10, 11). Polyfarmácia poukazuje na súčasnú preskripciu viacerých liečiv bez toho, aby tento termín vyjadroval, či boli alebo neboli tieto liečivá predpísané racionálne. Na druhej strane, termín polypragmácia vyjadruje, že liečivá neboli predpísané racionálne. Pri

polypragmácii ide o užívanie viacerých liečiv u jedného pacienta v rizikovej kombinácii alebo užívanie liečiv nadbytočne (10). Farmakoterapia pacientov seniorského veku je komplikovaná viacerými faktormi a má svoje zvláštnosti, ktoré vyplývajú z morfológických a fyziologických zmien typických pre seniorský vek (12). Medzi bežné ochorenia v staršom veku patrí strata sluchu, katarakta a refrakčné chyby, bolesti chrbta a krku a osteoartróza, chronická obštrukčná choroba pľúc, diabetes mellitus, depresia a demencia. S pribúdajúcim vekom je pravdepodobnejšie, že ľudia budú mať viacero ochorení súčasne. Starší vek sa tiež vyznačuje vznikom niekoľkých komplexných zdravotných stavov, bežne nazývaných geriatrické syndrómy. Často sú dôsledkom viacerých základných faktorov a zahŕňajú krehkosť, močovú inkontinenciu, pády, delírium a dekubity (1).

Predpisovanie farmakoterapie v súlade s princípmi medicíny založenej na dôkazoch (EBM – *evidence based medicine*) môže byť u týchto rizikových pacientov problematické. Väčšina klinických štúdií totiž nezahŕňa dostatočný počet pacientov vo vyššom veku alebo polymorbídnych pacientov, resp. pacientov s potenciálnymi dysfunkciami eliminačných orgánov (12). Z tohto dôvodu sa vyžaduje individuálny a komplexný prístup pri optimalizácii farmakoterapie starších pacientov s dôsledným zvážením pomeru benefit/riziko v prevencii iatrogénneho poškodenia (12).

Postupne dochádza k vypracovaniu zoznamov potenciálne nevhodných liečiv (PIM), liečebných postupov, ako aj interakcií liek-choroba pre starších pacientov aj v našich podmienkach (13) a sú tiež známe postupy na hodnotenie užívania rizikových liekov z hľadiska výskytu kognitívnych porúch (14). Medzi prvé takéto zoznamy patria aj Beersove kritériá vytvorené v USA. Beersove kritériá predstavujú prvé komplexné zoznamy PIM používaných seniorskou populáciou. Boli vypracované v roku 1991

Beersom a kolektívom pre pacientov v ošetrovateľskej starostlivosti v sociálnych zariadeniach (15). V roku 1997 boli tieto kritériá rozšírené tak, aby sa vzťahovali na všetkých seniorov, teda aj na pacientov nachádzajúcich sa v ústavnej a ambulantnej starostlivosti (16). V roku 2003 boli kritériá aktualizované a v roku 2010 ich začala spravovať Americká geriatrická spoločnosť (AGS – *American Geriatrics Society*). V súčasnosti je k dispozícii siedma aktualizácia Beersových kritérií Americkej geriatrickej spoločnosti (AGS Beers Criteria®) z roku 2023, ktorá zahŕňa nové odporúčania pre používanie liekov u starších pacientov (17). Tieto aktualizované Beersove kritériá, aj keď sú určené primárne pre americký liekový trh, je možné aplikovať celosvetovo. Beersove kritériá zahŕňajú liečivá a skupiny liečiv, ktoré AGS a ďalší experti považujú za PIM v seniorskej populácii a sú zoradené do 5 kategórií: a) liečivá považované za potenciálne nevhodné u starších pacientov, b) liečivá považované za potenciálne nevhodné u starších pacientov s určitými ochoreniami, c) liečivá, ktoré by mali byť používané u starších pacientov s opatrnosťou, d) potenciálne nevhodné liek-liek interakcie u starších pacientov, e) liečivá, ktorých dávkovanie je nutné upraviť na základe renálnych funkcií starších pacientov (17).

V Európe sa často uprednostňujú kritériá STOPP/START (2008), ktoré vychádzajú z analýzy farmakoterapie geriatrických pacientov v Univerzitnej nemocnici v Corku v Írsku (18). Kritériá STOPP (Skríningový nástroj pre predpisovanie liečiv u starších ľudí) sú expertným konsenzom, ktorý predstavuje zoznam liečiv, ktoré sú často predpisované nevhodne a ktorých nežiaduce účinky u starších osôb môžu byť závažné (napr. zhoršenie kognitívnych funkcií, ortostatická hypotenzia, zvýšené riziko pádov). Naproti tomu kritériá START (Skríningový nástroj pre upozornenie na správnu liečbu) definujú liečivá alebo skupiny liečiv s preukázanými výhodami, ktoré by nemali chýbať v geriatric-

kej liečbe. V Českej republike bol v roku 2012 na základe medzinárodných usmernení a tiež s prihliadnutím na špecifiká českého trhu s liekmi a vzorce predpisovania zavedený český expertný konsenzus týkajúci sa liečiv potenciálne nevhodných pre pokročilý vek (19).

V regióne Európy boli neskôr vypracované odporúčania s názvom EU(7) PIM zoznam, ktoré sa využívajú na hodnotenie kvality geriatrickej preskripcie v Európe. Na vytváraní odporúčaní sa podieľalo 7 krajín (Estónsko, Fínsko, Francúzsko, Nemecko, Holandsko, Španielsko a Švédsko). Zoznam obsahuje nevhodné liečivo, dôvod nevhodnosti, úpravu dávky pri špeciálnych stavoch, ako napr. znížená renálna funkcia, a vhodnú alternatívu (20). Zoznam EU(7) PIM sa môže použiť ako skrínigový nástroj na identifikáciu PIM v databázach, kde je k dispozícii málo klinických informácií, a v individuálnych údajoch. Môže sa tiež využiť na medzinárodné porovnanie vzorcov predpisovania PIM aj ako pomôcka v klinickej praxi.

Starutím dochádza k významným funkčným aj anatomickým zmenám organizmu, tým aj k farmakokinetickým a farmakodynamickým zmenám, ktoré v značnej miere ovplyvňujú fungovanie organizmu ako celku a zohrávajú významnú úlohu v rozvoji kardiovaskulárnych ochorení (21). U starších pacientov s ochorením srdca prevládajú dve ochorenia, a to ischemická choroba srdca (ICHS) a chronické kongestívne srdcové zlyhanie (22). Ischemická choroba srdca je stav charakterizovaný parciálnou alebo úplnou ischemiou myokardu, najčastejšie v dôsledku aterosklerózy koronárnych tepien, ktoré zásobujú myokard krvou (23). Následkom toho dochádza k nepomeru medzi potrebou a dodávkou živín a kyslíka v myokarde. ICHS sa delí na chronickú a akútnu formu (24). Charakteristickým prejavom je záchvatovitá zvieravá bolesť na hrudníku. Vyskytovať sa môže aj dýchavičnosť, zmätenosť a pocit náhleho únavy (25). Ide o jedno z najčastejšie diagnostikovaných kardiovaskulárnych ochorení v súčasnosti (3). Akútne komplikácie ICHS vo forme akútneho infarktu myokardu alebo akútneho srdcového zlyhania sú život ohrozujúce. Aj napriek tomu, že miera úmrtnosti na akútne komplikácie ICHS klesá, stále sa zaraďuje medzi popredné príčiny úmrtí v ekonomicky vyspelých krajinách (26). Cieľom farmaceutickej starostlivosti o pacienta s ICHS je zabrániť prechodu na akútnu formu

ochorenia a zlepšiť jeho prognózu, ako aj podporiť prevenciu vzniku akútnych foriem ICHS (21). Zabránenie prechodu chronickej ICHS do akútnej formy a zlepšenie prognózy pacientov je predovšetkým cieľom a úlohou ošetrovúcich lekárov, predovšetkým internistov, geriatrov a kardiológov. V sekundárnej prevencii je dôležitá úprava životného štýlu a intervencia všetkých ovplyvniteľných rizikových faktorov vrátane hypertenzie a dyslipidémie (27). Z farmakoterapie sa predpisuje antiagregačná terapia, predovšetkým kyselina acetylsalicylová (ASA) v dávkach 75 – 150 mg/deň, a kardioselektívne β -blokátory (BB) bez vnútornej sympatomimetickkej aktivity. U starších dospelých sa začína nízkymi dávkami BB, ktoré sa pozvoľne zvyšujú (21). Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) zabraňujú remodelácii ľavej srdcovej komory, preto by sa mali indikovať všetkým pacientom v sekundárnej prevencii bez ohľadu na vek (21). Súčasťou terapie ICHS je aj hypolipidemická terapia, ktorá stabilizuje aterosklerotické pláty a znižovaním obsahu lipidov vedie k premene nestabilných plátov na stabilné (24). Do liečby a profylaxie ICHS patria aj nitráty, ktoré síce nezlepšujú prognózu ochorenia, ale môžu prispieť k zlepšeniu kvality života pacienta (21). Ako už bolo spomenuté, starší pacienti majú okrem primárnej diagnózy diagnostikované aj ďalšie komorbidity, ktoré môžu rovnako patriť medzi rizikové faktory základnej diagnózy a ktoré je potrebné liečiť, čo vedie k polyfarmácii a s ňou súvisiacim komplikáciám. Z tohto dôvodu predstavuje predpisovanie liečiv v geriatrickej dôležitú etickú a sociálno-ekonomickú otázku (28). Cieľom našej retrospektívnej štúdie bolo vyhodnotiť liekovú anamnézu pacientov a identifikovať potenciálne nevhodné liečivá u starších pacientov s diagnózou *I25.9 Chronická ischemická choroba srdca, bližšie neurčená*.

Metodika práce

Údaje boli zhromažďované v období jedného mesiaca od 1. 10. 2024 do 31. 10. 2024

Tab. 1. Charakteristika pacientov, $n = 70$

Pohlavie	Vek	Komorbidity % (n)
Ženy 73 %	65 – 70 rokov 1 %	kardiovaskulárne 89 % (62)
Muži 27 %	71 – 80 rokov 29 %	psychiatrické a neurologické 61 % (43)
	81 – 90 rokov 51 %	metabolické 57 % (40)
	91 – 100 rokov 19 %	gastrointestinálne 50 % (35)
		chronická bolesť 27 % (19)
		iné 59 % (41)

z preskripčných záznamov (PZ) pacientov inštitucionalizovaných v domove sociálnych služieb v Košiciach a následne boli retrospektívne analyzované. Zhodnotených bolo celkovo 527 elektronických lekárske predpisov u 70 pacientov s primárnou diagnózou *I25.9 Chronická ischemická choroba srdca, bližšie neurčená* podľa MKCH-10. Vyhodnotených boli údaje ako pohlavie, vek a komorbidity pacientov, farmakoterapia ICHS, počet liekov na jedného pacienta a vyhodnotenie PIM podľa najnovšej revidovanej verzie Beersových kritérií z roku 2023 (Tab. 3–5) (17). Potenciálne nevhodné liečivá u starších pacientov boli vyhodnotené z preskripcie podľa Beersových kritérií® Americkej geriatrickej spoločnosti z roku 2023 nasledovne:

- 1) vyhodnotenie preskripcie potenciálne nevhodných liečiv u starších dospelých (Tab. 3),
- 2) vyhodnotenie interakcií liek-ochorenie alebo liek-syndróm, ktoré môžu zhoršiť ochorenie alebo syndróm (Tab. 4),
- 3) vyhodnotenie liečiv, ktoré sa majú u starších dospelých používať s opatrnosťou (Tab. 5),
- 4) vyhodnotenie potenciálne klinicky významných liekových interakcií, ktorým sa treba vyhnúť u starších dospelých (Tab. 6).

Pri spracovaní výsledkov bol dodržaný zákon o ochrane osobných údajov.

Výsledky

Charakteristika pacientov

Zo 70 pacientov tvorili ženy 73 % a muži 27 %. Priemerný vek pacientov bol 84 rokov \pm 6,73 roka. Najmladší pacient mal 65 rokov. Najviac pacientov (51 %) bolo vo vekovej skupine 81 – 90 rokov. U pacientov bolo identifikovaných 51 typov komorbidít. Najviac pacientov malo kardiovaskulárne (89 %) a psychiatrické a neurologické (61 %) komorbidity (Tab. 1).

Analýza farmakoterapie ischemickej choroby srdca

V terapii diagnózy I25.9 Chronická ischemická choroba srdca, bližšie neurčená bolo 70 pacientom predpísaných 112 PZ, čo predstavuje 1,6 PZ na pacienta. Z toho 62 % tvorili PZ s preskripciou antianginóznych liečiv a antitrombotík, ktoré sa indikujú v samotnej terapii ICHS. Najčastejšie predpisovanými liečivami boli β-blokátory (28 %), hlavne liečivo metoprolol, a antitrombotiká (20 %), predovšetkým kyselina acetylsalicylová (ASA) (19 %). Z vazodilatačných liečiv bol predpisovaný najmä molsidomín (9 %) (Tab. 2). Ďalšiu skupinu tvorili PZ (38 %) s diagnózou I25.9 Chronická ischemická choroba srdca, bližšie neurčená, na ktorých boli predpísané diuretiká (25 %), soli a ióny (7 %), digoxín (4 %) a ACE inhibítory (3 %), ktoré síce nepatria medzi liečivá používané v terapii samotnej ICHS, ale používajú sa, ak je ICHS komplikovaná srdcovým zlyhávaním alebo hypertenziou (Tab. 2).

Analýza polyfarmácie seniorov

Analýza polyfarmácie seniorov bola vyhodnotená z preskripcie 527 PZ, ktoré boli predpísané 70 pacientom či už na primárnu diagnózu ICHS, alebo na iné komorbidity v období jedného mesiaca. V priemere na jedného pacienta bolo predpísaných 8 PZ. Graf 1 vyjadruje mieru polyfarmácie pacientov a vyplýva z neho, že veľká skupina pacientov užívala až 7 liekov (23 %) alebo 8 liekov (23 %) na deň.

Analýza potenciálne nevhodne predpisovaných liečiv v seniorskom veku

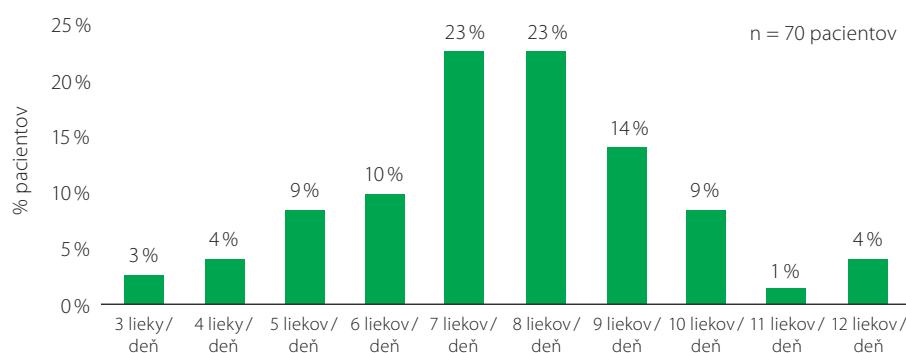
Užívanie aspoň jedného PIM v seniorskej populácii (n = 70) bolo identifikované u 70 % (49) pacientov. Tabuľka 3 znázorňuje vyhodnotenie PIM u starších dospelých podľa Beersových kritérií z roku 2023, ktoré odporúčajú vyhnúť sa týmto liečivám (17). Medzi vyhodnotenými PIM boli prometazín, rivaroxaban, digoxín, kvetiapín, benzodiazepíny (BDZ), zolpidem, krátkodobý inzulínový analóg glulizín, perorálne antidiabetikum gliklazid, inhibítory protónovej pumpy a diklofenak.

Ďalším aspektom vyhodnocovania PIM z preskripcie seniorov bolo vyhodnotenie in-

Tab. 2. Analýza farmakoterapie ischemickej choroby srdca, n = 112 PZ

Farmakoterapeutická skupina	Liečivo	Počet PZ v % (n)
Liečivá využívané primárne v terapii ICHS		
β-blokátory	metoprolol	19 % (21)
	bisoprolol	7 % (8)
	karvedilol	1 % (1)
	nebivelol	1 % (1)
Antitrombotiká	kyselina acetylsalicylová	19 % (21)
	klopidogrel	1 % (1)
Vazodilatanciá	molsidomín	9 % (10)
Blokátory kalciových kanálov	verapamil	2 % (2)
	nitredipín	1 % (1)
Iné kardiaká	trimetazidín	2 % (2)
Organické nitráty	izosorbid-mononitrát	1 % (1)
Liečivá využívané v terapii ICHS komplikovanej srdcovým zlyhávaním alebo hypertenziou		
Diuretiká	furosemid	19 % (21)
	spironolaktón	5 % (6)
	hydrochlorotiazid	1 % (1)
Soli a ióny	chlorid draselný	7 % (8)
Kardiotoniká	digoxín	4 % (4)
ACE inhibítory	ramipril	3 % (3)

Graf 1. Miera polyfarmácie pacientov, n = 70



Tab. 3. Vyhodnotenie potenciálne nevhodných liečiv u starších dospelých podľa Beersových kritérií Americkéj geriatrickej spoločnosti z roku 2023, n = 70

Farmakoterapeutická skupina	PIM v % (n)
Antihistaminiká	prometazín 3 % (2)
Kardiovaskulárne a antitrombotické liečivá	rivaroxaban 1 % (1)
	digoxín 6 % (4)
Liečivá na centrálny nervový systém	
Antipsychotiká	kvetiapín 4 % (3)
Benzodiazepíny	alprazolam 17 % (12)
	oxazepam 9 % (6)
	bromazepam 4 % (3)
Ne benzodiazepínové agonisty benzodiazepínových receptorov, hypnotiká („Z-hypnotiká“)	zolpidem 9 % (6)
Liečivá na endokrinný systém	
Inzulín	inzulín glulizín 1 % (1)
Deriváty sulfonylurey	gliklazid 1 % (1)
Liečivá na gastrointestinálny systém	
Inhibítory protónovej pumpy	omeprazol 11 % (8)
	pantoprazol 31 % (22)
Nesteroidné antiflogistiká	diklofenak 1 % (1)

terácií liek-ochorenie alebo liek-syndróm, ktoré sme identifikovali u 20 % (14) pacientov s diagnostikovanou demenciou, príp. delíriom, ktorí mali predpísané antipsychotiká alebo

benzodiazepíny (Tab. 4). Podľa aktuálnych Beersových kritérií 2023 je odporúčané vyhnúť sa týmto liečivám pre možnosť vyvolania alebo zhoršenia delíria (17).

Ďalším hľadiskom vyhodnocovania podľa Beersových kritérií 2023 boli liečivá, ktoré sa majú u starších dospelých používať s opatrnosťou. Z preskripcie liečiv, ktoré je potrebné používať s opatrnosťou, bol u dvoch pacientov vyhodnotený dabigatran indikovaný na terapiu fibrilácie predsiení a paroxymálnej tachykardie. K ďalším zisteným liečivám patrili antidepresíva, antipsychotiká, diuretiká či tramadol, a to z dôvodu zhoršenia alebo spôsobenia ochorenia SIADH – syndrómu neadekvátnej sekrécie antidiuretického hormónu, ktorý môže viesť k hyponatriémii. Pri aktualizácii Beersových kritérií 2023 bolo pridané nové kritérium, ktoré odporúča používať inhibítory sodíkovno-glukózového kotransportéra-2 (SGLT2) s opatrnosťou pre zvýšené riziko urogenitálnej infekcie a euglykemickéj diabetickej ketoacidózy (17) (Tab. 5).

Posledným vyhodnoteným aspektom z preskripcie pacientov bola prítomnosť významných liekových interakcií, ktoré sme identifikovali v dvoch prípadoch, v ktorých bola zaznamenaná preskripcia kombinácie ≥ 3 liečiv s vplyvom na CNS, ktoré môžu spôsobiť zvýšené riziko pádov a zlomenín (17) (Tab. 6).

Diskusia

Častým javom vyskytujúcim sa v súčasnej seniorskej populácii je polymorbidita a s ňou spätá polyfarmácia či polypragmázia (29). Prevalencia polyfarmácie u pacientov vo veku 65 rokov a starších je najmenej 40 – 50 % (30). Polypragmázia u seniorov zvyšuje počet nežiaducich účinkov liekov a liekových interakcií, stupňuje možnosť užívania PIM, znižuje adhérenciu k užívaniu liekov, zvyšuje počet hospitalizácií a finančné výdavky a predlžuje ošetrovateľskú starostlivosť o seniora (10, 31, 32, 33). Keďže medzi najčastejšie vyskytujúce sa ochorenia v seniorskej populácii patria ochorenia kardiovaskulárneho systému (3), cieľom štúdie bolo identifikovať PIM u 70 pacientov vo vyššom veku s ICHS, u ktorých bolo diagnostikovaných 51 komorbidít.

V súbore 70 pacientov väčšinu tvorili ženy (73 %) a priemerný vek pacientov bol $84 \pm 6,73$ roka. Tieto výsledky korelujú so štúdiou Bartošovič a kol. 2023, ktorá uvádza prevahu žien (73,4 %, $n = 237$) žijúcich v dvoch sociálnych inštitúciách na Slovensku za rok 2019

Tab. 4. Vyhodnotenie potenciálne nevhodných liečiv u starších dospelých podľa Beersových kritérií® Americkej geriatrickej spoločnosti z roku 2023 z dôvodu interakcií liek-ochorenie alebo liek-syndróm, ktoré môžu zhoršiť ochorenie alebo syndróm, $n = 70$

Pacient	Liečivo	Ochorenie pacienta
1	oxazepam	delírium bez demencie
2	oxazepam + kvetiapín	demencia pri Alzheimerovej chorobe, delírium pri demencii
3	alprazolam	vaskulárna demencia, kognitívna porucha
4	alprazolam	demencia pri Alzheimerovej chorobe
5	alprazolam	demencia pri Alzheimerovej chorobe
6	bromazepam	demencia
7	bromazepam + oxazepam	mnohoinfarktová demencia
8	kvetiapín	demencia pri Alzheimerovej chorobe, delírium pri demencii
9	kvetiapín + prometazín + alprazolam	demencia, delírium pri demencii
10	zotepín + zolpidem	organická porucha s bludmi
11	tiaprid	delírium pri demencii
12	tiaprid	demencia
13	tiaprid	demencia pri Alzheimerovej chorobe
14	tiaprid + bromazepam	demencia

Tab. 5. Vyhodnotenie liečiv, ktoré sa majú u starších dospelých používať s opatrnosťou podľa Beersových kritérií® Americkej geriatrickej spoločnosti z roku 2023, $n = 70$

Farmakoterapeutická skupina	Liečivá v % (n)
Antitrombotiká	dabigatran 3 % (2)
Antidepresíva	mirtazapín 9 % (6)
	duloxetín (SNRI) 1 % (1)
	venlafaxín (SNRI) 1 % (1)
	venlafaxín (SNRI) + mirtazapín 3 % (2)
	escitalopram (SSRI) 4 % (3)
	citalopram (SSRI) 4 % (3)
Antipsychotiká	tiaprid 16 % (11)
	zotepín 1 % (1)
Diuretiká	hydrochlorotiazid 6 % (4)
	indapamid 1 % (1)
	furosemid 11 % (8)
	furosemid + spironolaktón 4 % (3)
	furosemid + hydrochlorotiazid 3 % (2)
	furosemid + eplerenón 1 % (1)
	eplerenón 1 % (1)
	spironolaktón 1 % (1)
Opioidy	tramadol 14 % (10)
Inhibítory sodíkovno-glukózového kotransportéra 2	empagliflozin 7 % (5)
	dapagliflozin 1 % (1)

Tab. 6. Vyhodnotenie potenciálnych liekových interakcií podľa Beersových kritérií® Americkej geriatrickej spoločnosti z roku 2023, ktorým sa treba vyhnúť u starších dospelých

Pacient	Potenciálne liekové interakcie	Výsledný efekt
1	oxazepam + zolpidem + escitalopram + zotepín	zvýšené riziko pádov a zlomenín pri súbežnom užívaní ≥ 3 liečiv pôsobiacich na CNS
2	prometazín + kvetiapín + citalopram + alprazolam	

s priemerným vekom seniorov 80,5 roka (34). Podobné výsledky zaznamenala aj multicentrická observačná deskriptívna štúdia realizovaná v 16 opatrovateľských domoch v Českej republike, ktorá uvádza priemerný vek klientov $84,6 \pm 7,3$ roka s prevahou ženského pohlavia (78,3 %) (28). Až 89 % seniorov s ICHS malo najčastejšie diagnostikované ďalšie kardiovaskulárne komorbidity. Medzi časté patrili

aj psychiatrické a neurologické komorbidity (61 %) a metabolické ochorenia (57 %). Tieto výsledky podobne korelujú s vyššie uvedenými štúdiami, kde seniori najčastejšie užívali podľa ATC klasifikácie lieky na kardiovaskulárny a nervový systém. Často trpeli depresiami a úzkostnými poruchami (28, 34).

Všetci pacienti mali diagnostikovanú chronickú ICHS, čo je stav charakterizovaný

parciálnou alebo úplnou ischémiou myokardu, najčastejšie v dôsledku aterosklerózy (23). Prevalencia výskytu ICHS narastá so zvyšujúcim sa vekom. Na liečbu ICHS boli pacientom najčastejšie predpisované β -blokátory (28%), ktoré sú liekmi prvej voľby v antiischemickej terapii podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti z roku 2024 (35). Pacientom boli predpisované kardioselektívne β 1-blokátory, hlavne metoprolol a bisoprolol, ktoré okrem iného spomalia srdcovú frekvenciu, čo spôsobí predĺženie diastolickej fázy srdca a zlepši tak myokardiálnu perfúziu, čím sa docieli antiischemický účinok. V priebehu systolickej fázy je kapilárny prietok ľavou komorou srdca obmedzený zvýšeným intramyokardiálnym tlakom. Predĺžením času účinnej perfúzie sa zlepši saturácia myokardu kyslíkom (36). Druhými najčastejšie predpisovanými liečivami boli diuretiká (25%), ktorých používanie sa odporúča u pacientov s hypertenziou a príznakmi srdcového zlyhávania (36, 37). Súčasťou terapie ICHS je aj antitrombotická liečba (20%), v rámci ktorej bola predpisovaná hlavne kyselina acetylsalicylová (ASA) v dávke 100 mg. Dlhodobé užívanie aspirínu v nízkej dávke znižuje výskyt nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej ischemickej cievej mozgovej príhody alebo úmrtia z cievnych príčin (35). Klopidoogrel, ktorý bol predpísaný len u jedného pacienta, predstavuje vhodnú alternatívu v prípade intolerancie ASA (35).

Sedemdesiatim pacientom bolo počas jedného mesiaca predpísaných 527 PZ, či už na primárnu diagnózu, alebo pridružené komorbidity, čo predstavuje 8 PZ na pacienta. Z toho vyplýva, že väčšina seniorov užívala 7 liekov (23%) alebo 8 liekov (23%) na deň. Zistená vysoká prevalencia polyfarmácie koreluje s výsledkami prieskumu polyfarmácie u pacientov v domovoch sociálnych služieb na Slovensku v roku 2019, podľa ktorého pacienti v domovoch sociálnych služieb užívali 8,86 lieku na pacienta (34). Tieto výsledky sú v súlade aj so štúdiou realizovanou v 16 opatrovateľských domoch v Českej republike, kde najčastejšie užíval jeden klient v priemere 7 až 8 liekov (28). Vysoká prevalencia polyfarmácie môže byť spojená s výskytom problémov súvisiacich s liekmi, čo tiež potvrdzujú viaceré štúdie, ktoré uvádzajú zistenie problému

s liekmi u 82,7 – 98,6% obyvateľov opatrovateľských domov (38, 39, 40).

V našej retrospektívnej štúdiu sme vyhodnocovali preskripciu liečiv 70 pacientov vo vyššom veku podľa aktualizovaných Beersových kritérií z roku 2023, ktoré sú určené pre dospelých vo veku 65 rokov a starších (17). V sledovanom súbore užívalo až 70% pacientov minimálne jeden PIM. V prvom rade sme vyhodnotili PIM, ktorým sa je podľa Beersových kritérií 2023 potrebné „vyhnúť“ u starších dospelých okrem „výnimočných okolností“. Odporúčanie „vyhnúť sa“ nie je definované ako absolútna kontraindikácia, pokiaľ tak nie je uvedené v príbalovom letáku lieku (17). Pri vyhodnotení PIM sme zistili, že dvom pacientom bol predpísaný prometazín, ktorý má anticholinergické účinky a jeho klírens sa znižuje s vyšším vekom. Pri jeho použití ako hypnotika sa vyvíja tolerancia; riziko zmätenosti, sucho v ústach, zápchy alebo toxicita. Kumulatívna expozícia anticholinergickým liečivom je spojená so zvýšeným rizikom pádov, delíria a demencie, a to aj u mladších dospelých. Preto je potrebné pri pravidelných kontrolách liečby zvážiť celkovú anticholinergickú záťaž a zachovať opatrnosť u „mladých aj starých“ dospelých (17).

V terapii fibrilácie predsiení užíval jeden pacient rivaroxaban, ktorý sa neodporúča na dlhodobú terapiu u starších pacientov z dôvodu rizika závažného krvácania a gastrointestinálneho krvácania v porovnaní s inými priamymi perorálnymi antikoagulantami (DOACs). Digoxín bol predpísaný štyrom pacientom, či už z dôvodu fibrilácie predsiení, alebo srdcového zlyhávania. Podľa Beersových kritérií je potrebné vyhnúť sa predpisovaniu tohto liečiva na kontrolu srdcovej frekvencie ako liečbe prvej voľby pri fibrilácii predsiení alebo ako liečbe prvej voľby pri srdcovom zlyhávaní. Ak sa už používa na liečbu fibrilácie predsiení alebo srdcového zlyhávania, je potrebné vyhnúť sa dávkam >0,125 mg/deň. Traja pacienti mali na delírium pri demencii predpísané atypické antipsychotikum kvetiapín, ktorý patrí medzi PIM z dôvodu zvýšeného rizika mozgovej príhody a vyššej miery kognitívneho poklesu a úmrtnosti u osôb s demenciou. Ak sa používa, mali by sa zvážiť pravidelné pokusy o vysadenie liečiva, aby sa posúdila pretrvávajúca potreba a/alebo najnižšia účinná dávka (17).

Podľa vyhodnotenia PIM boli u seniorov okrem iných PIM často predpisované benzodiazepíny (BDZ) (30%) a inhibítory protónovej pumpy IPP (42%). Práve BDZ, IPP a nesteroidné antiflogistiká (NSAIDs) patria k skupinám liečiv, ktoré sú spojené s problémami súvisiacimi s liekmi (28).

Spomedzi BDZ boli najčastejšie predpisované alprazolam, oxazepam, bromazepam a zo skupiny Z-hypnotík zolpidem. Benzodiazepíny sa bežne predpisujú pacientom s rôznymi psychiatrickými poruchami vrátane nespavosti a úzkosti (30). Podľa dostupnej štúdie sa prevalencia užívania BDZ/Z-hypnotík v jednotlivých krajinách výrazne líši, od 44,1% v Izraeli do 14,5% v Nemecku. Najčastejšie predpisovanými liečivami boli zopiklón (17,8%), lorazepam (17,1%) a oxazepam (16,3%). Lorazepam, oxazepam a diazepam sa užívali vo väčšine krajín (41). Užívanie BDZ je asociované s takmer 17-krát vyšším rizikom výskytu problémov súvisiacich s liekmi v porovnaní s neužívaním (28). Seniori majú zvýšenú citlivosť na BDZ a znížený metabolizmus dlhodobopôsobiacich látok, preto sa užívanie BDZ v seniorskom veku spája s väčším rizikom tolerancie a vzniku závislosti. Vo všeobecnosti všetky BDZ predlžujú reakčný čas, zvyšujú riziko kognitívneho poškodenia, delíria, pádov, zlomenín a dopravných nehôd u starších dospelých. Môžu u seniorov vyvolať aj paradoxné reakcie, napr. agitáciu, iritabilitu, halucinácie, psychózy či depresie (17, 20). V terapii úzkosti by sa mala uprednostniť nefarmakologická terapia alebo užívanie nízkych dávok krátkodobopôsobiacich BDZ, napr. lormetazepam, brotizolam, alebo by sa mali využiť antidepresíva s anxiolytickým profilom, napr. SSRI (20). V prípade Z-hypnotika zolpidemu je potrebné používať čo najnižšie dávky v čo najkratšom čase (20). Pokles kognitívnych funkcií u starších pacientov môže znížiť sebestačnosť pacienta, čo v konečnom dôsledku znižuje dodržiavanie indikovanej liečby. Pacienti s kognitívnym poškodením majú často ťažkosti pri manipulácii s liekmi, to sa prejavuje nižšou mierou dodržiavania liečby a vysokou frekvenciou zabúdania užiť lieky (42, 43). Farmaceuti ako zdravotníci pracovníci prvého kontaktu majú prostredníctvom širokej dostupnosti verejných lekární významný potenciál v podpore preventívnych

programov pre verejnosť vrátane prevencie kognitívnych porúch a demencie. Majú možnosť podieľať sa na včasnej identifikácii rizikových pacientov, ktorí ešte nie sú pod lekárske dohľadom (43, 44). Cielená lekárska intervencia môže včas odhaliť pacientov, ktorí potrebujú odporúčanie na následné vyšetrenie u lekára (43).

Inhibítory protónovej pumpy patria medzi najčastejšie predpisované liečivá na celom svete (45). Prevalencia ich užívania u starších dospelých sa uvádza v širokom rozmedzí od 12,6% do 79,7% (28). Z celkového počtu našich pacientov užívalo IPP 42% osôb, mali diagnostikovaný buď gastroezofágový reflux, alebo ochorenie žalúdka či dvanástnika. Podľa Beersových kritérií 2023 majú byť IPP indikované na obdobie maximálne 8 týždňov pri liečbe refluxnej ezofagitídy, gastrických a duodenálnych vredov, infekcie *Helicobacter pylori* a na profylaxiu poškodenia žalúdočnej sliznice pri dlhodobom užívaní NSAIDs (17). V našom súbore pacientov boli tieto liečivá užívané dlhodobo, viac ako 8 týždňov, čo môže spôsobiť problémy súvisiace s užívaním liekov (40, 46, 47). Dlhodobé užívanie IPP vedie k zvýšenému riziku rozvoja infekcií vyvolaných *Clostridium difficile*, ako aj šírenia komunitných pneumokokových infekcií v dôsledku hypochlórhýdie. Často sa vyskytuje aj znížená absorpcia vitamínu B12, železa, vápnika a vitamínu D, ktorá súvisí s rozvojom anémie, osteoporózy a osteoporotických fraktúr (48, 49). Užívanie IPP u pacientov s osteoporózou sme zistili v dvoch prípadoch. U týchto pacientov, hlavne u pacientov užívajúcich omeprazol, existuje zvýšené riziko tvorby kostných fraktúr v porovnaní s pacientmi, ktorí IPP neužívali (50). V jednom prípade, u 81-ročného pacienta, bol pantoprazol indikovaný oprávnene, a to z dôvodu predpisania diklofenaku v terapii bolesti. Užívanie diklofenaku predstavuje zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania alebo peptického vredu u vysokorizikových skupín vrátane osôb starších ako 75 rokov (17). Z tohto dôvodu pacient musí užívať gastroprotektívnu látku ako IPP alebo misoprostol. Ostatní pacienti užívali v terapii bolesti metamizol alebo tramadol v kombinácii s paracetamolom.

V terapii diabetes mellitus 2. typu bol jednému pacientovi predpísaný krátkodobý inzulínový analóg glulizín, ktorému sa treba

podľa Beersových kritérií 2023 vyhnúť, ak pacient súčasne neužíva bazálny alebo dlhodobý pôsobiaci inzulín, a to z dôvodu vyššieho rizika vzniku hypoglykémie (17). Ďalší pacient mal v terapii diabetes mellitus 2. typu predpísané perorálne antidiabetikum gliklazid, ktorému sa je tiež lepšie vyvarovať, lebo deriváty sulfonylmočoviny majú vyššie riziko vzniku kardiovaskulárnych príhod a hypoglykémie ako alternatívne antidiabetiká (17).

Aktualizácia Beersových kritérií 2023 naďalej zdôrazňuje potrebu vyhýbať sa antipsychotikám a benzodiazepínom pri demencii a delíriu, pretože ich užívanie je často spojené s poklesom kognitívnych funkcií a zhoršuje delírium. Preferovanou stratégiou liečby sú behaviorálne intervencie a hľadanie modifikovateľných spúšťačov správania. Medzi modifikovateľné spúšťače správania u pacientov s demenciou patria spúšťače súvisiace s: pacientom (napr. bolesť, hlad a infekcia), s opatrovateľmi (napr. depresia, nerealistické očakávania a negatívna komunikácia) a s prostredím (napr. nadmerná stimulácia a obmedzené vystavenie svetlu). Posudzovanie modifikovateľných spúšťačov je vo svojej podstate zamerané na osobu, pretože umožňuje lekárom vybrať si špecifické nefarmakologické stratégie na zmiernenie identifikovaných spúšťačov (51). Preto, ak sa používajú antipsychotiká alebo iné sedatívne psychotropné látky, mali by sa zvažovať pravidelné pokusy o ich vysadenie, aby sa posúdila pretrvávajúca potreba a/alebo najnižšia účinná dávka (17). V našom súbore pacientov bolo zaznamenaných 20% prípadov s diagnostikovanou demenciou, príp. delíriom, ktorí mali predpísané antipsychotiká alebo benzodiazepíny. Podobné zistenia preukázala štúdia Yoon et al. 2022, kde prevalencia používania PIM, ktoré pravdepodobne zhoršujú kognitívne funkcie u pacientov s demenciou, bola relatívne vysoká, a to až na úrovni 47%. Relatívny objem užívania PIM zhoršujúcich demenciu (DPIM) sa zvyšoval s pribúdajúcim vekom, pričom najvyššie množstvo DPIM bolo predpísané pacientom nad 80 rokov; to naznačuje, že DPIM sa bežne predpisujú pacientom s demenciou (30). Mnohé iné štúdie poukazujú na relatívne vysokú frekvenciu používania DPIM u pacientov s neuropsychiatrickými komorbiditami vrátane demencie, ako aj epilepsie, depresie,

delíria, nespavosti a Parkinsonovej choroby (52, 53). Vysoká prevalencia používania DPIM v relatívne veľkom objeme môže byť dôsledkom nedostatočných znalostí klinických lekárov v oblasti geriatrickej farmakoterapie a ich extrémnej vyťaženia v klinickom prostredí, kde je výrazne obmedzený časový priestor na úvahu o vhodnej medikamentóznej terapii (8, 54). Vzhľadom na rýchly nárast globálnej prevalencie demencie, ktorá sa predpokladá na > 15% u geriatrických pacientov do roku 2050 (55), by používanie DPIM mohlo ďalej urýchľovať progresiu demencie (56, 57, 58), čo by prispelo k výraznej záťaži súvisiacej s demenciou pre spoločnosť, ako aj pre systémy zdravotnej starostlivosti. U našich pacientov boli najčastejšie ako DPIM predpisované práve benzodiazepíny. Globálna prevalencia užívania BDZ, anticholinergík a zolpidemu je u starších pacientov stále vysoká (59, 60, 61, 62, 63, 64). Predstavuje viac ako 25% všetkých prípadov užívania PIM. Podľa Beersových kritérií 2023 sa použitie antipsychotík u pacientov s demenciou vo všeobecnosti považuje za nevhodné pre riziko mozgovej príhody a mortality (17). Antipsychotiká bez silnej anticholinergickej záťaže sa však môžu považovať za vhodné, ak nefarmakologická liečba zlyhala alebo nie je uskutočniteľná a pacient predstavuje závažnú hrozbu pre seba alebo ostatných (65, 66). V našom súbore pacientov sme v štyroch prípadoch vyhodnotili užívanie antipsychotika tiapridu, ktorý selektívne blokuje D2 a D3 subtypy dopamínových receptorov, bez pôsobenia na sérotonínové, adrenergické a histamínové subtypy receptorov. Z toho vyplýva, že nevykazuje sedatívne účinky ani kognitívne zhoršenie (67).

V ďalšej časti štúdie boli vyhodnotené liečivá, ktoré je potrebné užívať s opatrnosťou, nakoľko vyvolávajú menšie obavy a/alebo existujú menej jasné dôkazy ako pri odporúčaní „vyhnúť sa“. Z antikoagulačných liečiv bol v našom súbore pacientov identifikovaný dabigatran indikovaný v terapii fibrilácie predsiení a paroxyzmálnej tachykardie. Antikoagulačná terapia je u pacientov s fibriláciou predsiení dlhodobá, a preto je potrebné vybrať liečivo s priaznivým bezpečnostným profilom u starších ľudí. Užívanie dabigatranu by nemalo byť dlhodobé z dôvodu zvýšené-

ho rizika gastrointestinálneho krvácania (17). Príčinou môže byť skutočnosť, že dabigatran ako účinný metabolit už ďalej nie je substrátom transportných ani metabolických systémov a jeho eliminácia je daná jednoduchou glomerulárnou filtráciou. U starších dospelých väčšinou dochádza k poklesu glomerulárnej filtrácie, ktorá tak významne zvýši expozíciu liečiva, čím stúpa riziko veľkých krvácajúcich príhod (36, 68). Renálna eliminácia zohráva oveľa menšiu úlohu pri eliminácii xabanov, zvlášť apixabanu, ktorý je prevažne metabolizovaný pečeňou na biologicky neaktívne metabolity (36). Uvedený fakt potvrdzuje subanalýza štúdie ARISTOPHANES, ktorá porovnávala DOACs s warfarínom u veľmi krehkých starších pacientov s fibriláciou predsiení s ohľadom na cievnú mozgovú príhodu/systémovú embóliu a závažné krvácanie (69). Do štúdie bolo zaradených 847 pacientov, ktorí boli rozdelení do šiestich kohort (apixaban-warfarín, apixaban-rivaroxaban, apixaban-dabigatran, dabigatran-warfarín, dabigatran-rivaroxaban a rivaroxaban-warfarín). V tejto analýze apixaban znížil závažné krvácanie (vnútrožilové aj extrakraniálne) viac ako warfarín, dabigatran a rivaroxaban. Hoci pri dabigatrane a rivaroxabane bolo v porovnaní s warfarínom menej intrakraniálnych krvácaní, miera gastrointestinálneho krvácania bola vysoká. Podobne aj ďalšia metaanalýza overovala bezpečnosť DOACs s ohľadom na závažné gastrointestinálne krvácanie u starších dospelých (70). V porovnaní s rivaroxabanom sa pri apixabane pozorovalo 44% zníženie závažného gastrointestinálneho krvácania. Apixaban a edoxaban mali najpriaznivejšie bezpečnostné profily závažného gastrointestinálneho krvácania, zatiaľ čo dabigatran a rivaroxaban mali v tomto smere najnižšiu bezpečnosť (70).

Medzi ďalšie vyhodnotené liečivá, ktoré je potrebné užívať s opatrnosťou, patria antidepresíva, antipsychotiká, diuretiká či tramadol, a to z dôvodu zhoršenia alebo spôsobenia ochorenia SIADH – syndrómu neadekvátnej sekrécie antidiuretického hormónu, ktorý môže viesť k hyponatriémii. Preto je pri začatí liečby týmito liečivami alebo zmene ich dávkovania u starších dospelých potrebné dôkladne sledovať koncentrácie sodíka (17). Hyponatriémia je stav charakterizovaný veľkou variabilitou symptómov, od únavy

a zmatenosti až po bolesti hlavy, nevoľnosť a zriedkavejšie záchvaty (71). Prevalencia sa líši v závislosti od populácie, ale odhaduje sa, že hyponatriémia postihuje 10% až 30% hospitalizovaných pacientov (72). Liečivá sú častou príčinou hyponatriémie (73). V našom súbore malo 28% pacientov predpísané diuretiká, z toho asi 10% pacientov malo predpísané tiazidové diuretiká (hydrochlorotiazid, indapamid), ktoré patria medzi najčastejšie predpisované liečivá v terapii arteriovej hypertenzie (74) a predstavujú až 25% hospitalizácií v dôsledku hyponatriémie (75). Menej časté prípady hyponatriémie boli hlásené aj pri užívaní slučkových diuretik a kálium-šetriacich diuretik (76). V našom súbore pacientov bolo vyhodnotených 19% prípadov užívajúcich furosemid, z toho 8% pacientov užívalo furosemid v kombinácii s kálium-šetriacimi diuretikami alebo tiazidmi. Kálium-šetriace diuretiká v kombinácii s tiazidovým diuretikom môžu zvýšiť pravdepodobnosť hyponatriémie (77).

Depresia je jednou z najčastejších duševných chorôb u starších dospelých a postihuje 1 z 10 ľudí vo veku 65 a viac rokov (78). Antidepresíva sú farmakologickou liečbou prvej voľby pri depresii u dospelých (79). V našom súbore malo 22% pacientov predpísané antidepresíva zo skupiny SSRI, SNRI a mirtazapín. V terapii depresie u starších dospelých sa odporúčajú ako lieky prvej voľby selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (SNRI), mirtazapín a bupropión (80). Beersove kritériá 2023 považujú paroxetín (SSRI) a niekoľko tricyklických antidepresív (TCA) za potenciálne nevhodné liečivá u starších ľudí pre ich anticholinergické a sedatívne vedľajšie účinky (17). Naproti tomu dánska kohortová štúdia klinických výsledkov antidepresív u starších dospelých zistila, že spomedzi 10 najčastejšie predpisovaných antidepresív majú mirtazapín a venlafaxín najvyššie riziko nežiaducich klinických výsledkov v porovnaní so sertralínom pri počiatočnej farmakologickej liečbe depresie. Avšak tieto zistenia by sa mali interpretovať opatrne s ohľadom na observačný charakter štúdie. Na preskúmanie potenciálnych biologických mechanizmov účinku týchto liečiv u starších dospelých je potrebný ďalší výskum (81). Aj táto skupina

liečiv sa spája s rozvojom hyponatriémie (82). Stále viac dôkazov z rozsiahlych populačných štúdií spája SSRI s výskytom SIADH. Štúdie naznačujú, že riziko nemusí byť v terapeutickom rozmedzí závislé od dávky a že má súvislosť s nedávno začatou liečbou (83, 84, 85, 86). Hyponatriémia pretrvávala počas prvých štyroch týždňov, potom postupne klesala. Po troch mesiacoch liečby bolo riziko rovnaké ako u pacientov, ktorí SSRI neužívali (87). Podobné riziko hyponatriémie bolo zaznamenané aj pri užívaní SNRI, hlavne venlafaxínu, je porovnateľné alebo mierne vyššie (86). Atypické antidepresíva (napr. mirtazapín) a TCA sa tiež konzistentne spájajú s hyponatriémiou, ale riziko sa javí podstatne nižšie v porovnaní so SSRI a venlafaxínom. Preto môžu byť mirtazapín, prípadne TCA, voľbou pre pacientov s predispozíciou na hyponatriémiu, ktorí potrebujú liečbu antidepresívami (85, 86, 88).

V našom súbore užívalo 21% pacientov antipsychotiká, ktoré sú tiež asociované s mierne zvýšeným rizikom rozvoja hyponatriémie sprostredkovanou neadekvátnou sekréciou ADH (86, 89). Ak by sa preukázala kauzálna súvislosť medzi antipsychotikami a vznikom hyponatriémie, mala by sa v spolupráci s ošetroujúcim psychiatrom vykonať analýza rizika a prínosu (86).

Naše vyhodnotené výsledky ukazujú, že 14% pacientov užívalo v terapii bolesti tramadol, ktorý môže tiež predstavovať riziko vzniku hyponatriémie sprostredkovanou mechanizmom SIADH (90). V populačnej kanadskej štúdií Fournier et al. 2015 skúmali riziko hyponatriémie po začatí liečby tramadolom oproti kodeínu u 332 880 pacientov. Užívanie tramadolu bolo spojené s dvojnásobným rizikom hyponatriémie vyžadujúcej hospitalizáciu (91).

Pri aktualizácii Beersových kritérií 2023 bolo pridané nové kritérium, ktoré odporúča používať inhibítory sodíkovo-glukózového kotransportéra-2 (SGLT2) s opatrnosťou pre zvýšené riziko urogenitálnej infekcie a euglykemickej diabetickej ketoacidózy. Starších dospelých je potrebné sledovať z dôvodu možného vzniku týchto nežiaducich účinkov (17). Štúdia Confederat et al. 2025 poukazuje na dokázanú súvislosť medzi užívaním inhibítora SGLT2 a rizikom genitálnych infekcií, avšak súvislosť s rozvojom infekcií močových ciest zostáva kontroverzná a neistá. Vo väčšine

prípadoch prínosy inhibítorov SGLT2 prevažujú nad rizikom infekcií, preto by táto obava nemala byť prekážkou pri začatí liečby, ktorá prispeje k zlepšeniu stavu pacientov (92).

Ďalším aspektom vyhodnocovania podľa Beersových kritérií 2023 bolo vyhodnotenie klinicky významných liekových interakcií. U dvoch pacientov bola zaznamenaná preskripcia viacerých látok s anticholinergickou aktivitou, súbežného použitia kombinácie ≥ 3 liečiv pôsobiacich na CNS, ktoré môžu spôsobiť zvýšené riziko pádov a zlomenín (17).

LITERATÚRA

1. WHO. Ageing and health [Internet]. WHO; 2024 [cited 2025-08-25]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
2. NCZI. Zdravotnícka ročenka 2012 [Internet]. NCZI; 2012 [cited 2025-08-26]. Available from: https://www.nczisk.sk/documents/ročenky/ročenka_2012.pdf.
3. NCZI. Zdravotnícka ročenka 2022 [Internet]. NCZI; 2022 [cited 2025-08-27]. Available from: https://www.nczisk.sk/Documents/ročenky/2022/Zdravotnícka_ročenka_Slovenskej_republiky_2022.pdf.
4. Macekova Z, Fazekas T, Stanko P, et al. Cognitive screening within advanced pharmaceutical care in elderly patients with suspected metabolic syndrome. *Int J Gerontol*. 2022a;16:355-360.
5. Macekova Z, Krivosova M, Fazekas T, et al. Short cognitive screening in elderlies as a part of advanced pharmaceutical care in Slovak community pharmacies – The pilot study KOG-NIMET-SK. *Eur Pharm J*. 2022b;69:37-42.
6. Macekova Z, Fazekas T, Krivosova M, et al. Identification of a link between suspected metabolic syndrome and cognitive impairment within Pharmaceutical Care in Adults over 75 years of age. *Healthcare*. 2023;11:718.
7. Nemcikova M, Katreniakova Z, Nagyova I. Social support, positive caregiving experience, and caregiver burden in informal caregivers of older adults with dementia. *Front Public Health*. 2023;11:1104250.
8. Lavan AH, Gallagher PF, O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging*. 2016;11:857-866.
9. Macekova Z, Krivosova M, Viola R, et al. Advanced pharmaceutical services in community pharmacies. *Pharm Pract (Granada)*. 2025a;23(1):3073.
10. Kriška M, Gajdošík J, Dukát A, et al. Zlyhanie farmakoterapie. Možnosti prevencie. Bratislava: SAP; 2015. 320 p.
11. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):32-38.
12. Rajec J. Špecifická a princípy farmakoterapie v geriatrici. *Onkolog* (Bratisl.). 2012;7(5):318-320.
13. Kosírová S, Urbanková J, Klimas J, et al. Hodnotenie potenciálne nevhodného užívania liekov u geriatrických ambulantných pacientov v Slovenskej republike. *BMC Geriatr*. 2023;23:567.
14. Macekova Z, Krivosova M, Hudakova N, et al. Study protocol for identification of patients with risk of cognitive impairment in advanced pharmaceutical care in a community pharmacy. *Front Public Health*. 2025b;13:1606381.
15. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med*. 1991;151:1825-1832.
16. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: an update. *Arch Intern Med*. 1997;157:1531-1536.

Záver

Z analýzy našich výsledkov vyplýva, že v súbore 70 pacientov inštitucionalizovaných v sociálnom zariadení bola prítomná vysoká miera polyfarmácie či polypragmázie, ktorá bola dôsledkom polymorbidity pacientov. Užívanie aspoň jedného PIM podľa Beersových kritérií z roku 2023 bolo zistené u 70 % pacientov. Tieto výsledky poukazujú na potrebu systémového manažmentu farmakoterapie, v ktorom by mohla zohrať dôležitú úlohu aj profesia klinického

farmaceuta. V sociálnych inštitúciách môžu byť odhalené nielen nedostatky v zmysle nadmernej alebo chýbajúcej preskripcie liekov či nedostatočného monitorovania bezpečnosti farmakoterapie a efektivity liečby. Celkový manažment farmakoterapie seniorov v sociálnych inštitúciách zahŕňa multidisciplinárny prístup, revíziu farmakoterapie a depreskripciu pod supervíziou lekára s cieľom minimalizovať polyfarmáciu a užívanie PIM či neadekvátne dlho prebiehajúcu terapiu.

17. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71:2052-2081.
18. O'Mahony D. Kritériá STOP/START pre potenciálne nevhodné lieky/potenciálne opomenutia pri predpisovaní u starších ľudí: pôvod a pokrok. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(1):15-22.
19. Topinková E, Fialová D, Matějovská Kubešová H. Potenciálne nevhodná (riziková) terapia u starších ľudí: Odborný konsenzus pre Českú republiku 2012. *Praktický lékař*. 2012;11:11-22.
20. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thümann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:861-875.
21. Kalafutová S, Jurašková B, Malý J, et al. Farmaceutická péče vybraných onemocnení kardiovaskulárneho systému u starších pacientů. *Prakt Lékáren*. 2015;11(6):203-207.
22. Pfisterer M. Management of Chronic Heart Disease in the Elderly. *Cardiovasc Med*. 2009;12(12):321.
23. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477.
24. Hradec J, Býma S. Ischemická choroba srdce. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro praktické lékaře. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2010.
25. Spoletini I, Ferrari R, Rosano MC. Living with stable angina: patients' pathway and needs in angina. *J Cardiovasc Med*. 2020;21(5):377-382.
26. Vojáček J, Kettner J, Dušek J, et al. *Klinická kardiologie*. 5. vyd. Praha: Maxdorf; 2022:1329 p.
27. Býma S, Hradec J. Prevence kardiovaskulárních onemocnění. Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2013. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2013.
28. Halačková M, Mieresová M, Černý D, et al. Clinical Pharmaceutical Care in Nursing Home Residents as a Cornerstone for Drug-Related Problems Identification. *Clin Transl Sci*. 2025;18(5):e70222.
29. Kuželová M, Jankovská S, Foltánová T, et al. Bezpečná farmakoterapia seniorov (Vek nie je iba číslo...). Bratislava: Slovenská lekárska komora; 2019:119 p.
30. Yoon K, Kim JT, Kwack WG, et al. Potentially Inappropriate Medication Use in Patients with Dementia. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(18):11426.
31. Payne RA. The epidemiology of polypharmacy. *Clin Med*. 2016;16(5):465-469.
32. Mair A. Medication Safety in Polypharmacy. Geneva: World Health Organization; 2019. 62 p.
33. Weber P, Meluzinová H, Prudius D. Polyfarmakoterapie nahlížená nejen prizmatem multimorbidity, ale jako další geriatrický syndróm. *Vnitř Lék*. 2016;62(9 Suppl 3):35135-35139.

34. Bartošiovič P, Ivánková Bartošiovičová I, Zrubáková K, et al. Porovnanie polyfarmácie a farmakoterapie u seniorov v sociálnych inštitúciách v rokoch 2001 a 2019. *Vnitř Lék*. 2023;69(2):E4-E9.
35. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415-3537.
36. Švihovec J, Bultas J, Anzenbacher P, et al. *Farmakologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing; 2018. 954 p.
37. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023;44(37):3627-3639.
38. Šola F, Mucalo I, Brajković A, et al. Drug Therapy Problems Identified Among Older Adults Placed in a Nursing Home: The Croatian Experience. *J Int Med Res*. 2020;48(6):0300060520928791.
39. Fog F, Kvalvaag G, Engedal K, et al. Drug-Related Problems and Changes in Drug Utilization After Medication Reviews in Nursing Homes in Oslo, Norway. *Scand J Prim Health Care*. 2017;35(4):329-335.
40. Díez R, Cadenas R, Susperregui J, et al. Drug-Related Problems and Polypharmacy in Nursing Home Residents: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):4313.
41. Lukačšínová A, Fialová D, Peel NM, et al. The prevalence and prescribing patterns of benzodiazepines and Z-drugs in older nursing home residents in different European countries and Israel: retrospective results from the EU SHELTER study. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):277.
42. Smith D, Lovell J, Weller C, et al. A systematic review of medication non-adherence in persons with dementia or cognitive impairment. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170651.
43. Macekova Z, Hudakova N, Fazekas T, et al. Risk of Mild Cognitive Impairment and Its Relation to Anticholinergics Revealed Within Screening in a Community Pharmacy. *Bratisl Med J*. 2026;127:301-310.
44. Valliant SN, Burbage SC, Pathak S, Urlick BY. Pharmacists as accessible health care providers: quantifying the opportunity. *JMCP*. 2022;28(1):85-90.
45. Algabban AM, Alangari AS. Proton Pump Inhibitor Prescribing Patterns and Utilization: A Retrospective Chart Review Analysis. *Saudi Pharm J*. 2023;31(12):101841.
46. Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse Effects of Proton-Pump Inhibitor Use in Older Adults: A Review of the Evidence. *Ther Adv Drug Saf*. 2017;8(9):273-297.
47. Al Mutairi H, O'Dwyer M, McCarron M, et al. The Use of Proton Pump Inhibitors Among Older Adults With Intellectual Disability: A Cross-Sectional Observational Study. *Saudi Pharm J*. 2018;26(7):1012-1021.
48. Chinzon D, Domingues G, Tosoletto N, et al. Safety of long-term proton pump inhibitors: Facts and Myths. *Arq Gastroenterol*. 2022;59(2):219-225.

49. Nowbahari E, Bigot A, Maillot F, et al. Reassessment of inappropriate prescriptions of proton pump inhibitors in elderly in-patients: It's time to take action. *Ann Pharm Fr.* 2020;78(2):150-157.
50. Lespessailles E, Toumi H. Proton Pump Inhibitors and Bone Health: An Update Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10733.
51. Kales HC, Gritlin LN, Lyketsos CG. When less is more, but still not enough: why focusing on limiting antipsychotics in people with dementia is the wrong policy imperative. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20(9):1074-1079.
52. Nam Y-S, Han JS, Kim JY, et al. Prescription of potentially inappropriate medication in Korean older adults based on 2012 Beers Criteria: A cross-sectional population based study. *BMC Geriatr.* 2016;16:118.
53. Seo MK, Bae MK, Lee LH, et al. Assessment of potentially inappropriate medication use in Korean elderly patients with Parkinson' Disease. *Korea J Clin Pharm.* 2015;25:254-263.
54. Jungo KT, Streit S, Lauffenburger JC. Patient factors associated with new prescribing of potentially inappropriate medications in multimorbid US older adults using multiple medications. *BMC Geriatr.* 2021;21:163.
55. Shon C, Yoon H. Health-economic burden of dementia in South Korea. *BMC Geriatr.* 2021;21:549.
56. Ramsey CM, Gnjdjic D, Agogo GO, et al. Longitudinal patterns of potentially inappropriate medication use following incident dementia diagnosis. *Alzheimers Dement.* 2018;4:1-10.
57. Vickers LE, Martinez AI, Wallem AM, et al. Potentially inappropriate medication use in older adults with Alzheimer's disease and related dementias living in the community: A cross-sectional analysis. *Drugs Real World Outcomes.* 2021;8:519-526.
58. Machado-Duque ME, Valladales-Restrepo LF, Ospina-Cano JA, et al. Potentially Inappropriate Prescriptions of Antipsychotics for Patients With Dementia. *Front Pharmacol.* 2021;12:695315.
59. Roux B, Sirois C, Simard M, et al. Potentially inappropriate medications in older adults: a population-based cohort study. *Fam Pract.* 2020;37(2):173-179.
60. Torres-Bondia F, de Batlle J, Galván L, et al. Trends in the consumption rates of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs in the health region of Lleida from 2002 to 2015. *BMC Public Health.* 2020;20(1):818.
61. Hwang SH, Han S, Choi H, et al. Trends in the prescription of benzodiazepines for the elderly in Korea. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):303.
62. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, et al. Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(11):1632-1639.
63. Jang Y, Song I, Oh IS, et al. Twelve-year trend in the use of zolpidem and physicians' non-compliance with recommended duration: a Korean national health insurance database study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(1):109-117.
64. Joung KI, Shin JY, Cho SI. Features of anticholinergic prescriptions and predictors of high use in the elderly: Population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(12):1591-1600.
65. American Geriatrics Society 2015 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.
66. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:2227-2246.
67. Tiaprid PMCS 100 mg [Internet]. ADC [cited 2026-01-12]. Available from: https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/tiaprid-pmcs-100-mg-246414.html#kap_10_0.
68. Gommans E, Grouls RJE, Kerkhof D, et al. Dabigatran trough concentrations in very elderly patients. *Eur J Hosp Pharm.* 2021;28(4):231-233.
69. Lip GYH, Keshishian AV, Kang AL, et al. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in frail elderly patients: insights from the ARISTOPHANES study. *J Intern Med.* 2021;289(1):42-52.
70. Guo WQ, Chen XH, Tina XY, Li L. Differences In Gastrointestinal Safety Profiles Among Novel Oral Anticoagulants: Evidence From A Network Meta-Analysis. *Clin Epidemiol.* 2019;11:911-921.
71. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013;126(10 Suppl 1):S1-S42.
72. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, et al. Hyponatraemia diagnosis and treatment clinical practice guidelines. *Nefrologia.* 2017;37(4):370-380.
73. Olsson K, Öhlin B, Melander O. Epidemiology and characteristics of hyponatremia in the emergency department. *Eur J Intern Med.* 2013;24(2):110-116.
74. Freis ED, Wanko A, Wilson IM, et al. Treatment of essential hypertension with chlorothiazide (diuril): its use alone and combined with other antihypertensive agents. *J Am Med Assoc.* 1958;166(2):137-140.
75. Mannheimer B, Bergh CF, Falhammar H, et al. Association between newly initiated thiazide diuretics and hospitalization due to hyponatremia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(7):1049-1055.
76. Sharabi Y, Illan R, Kamari Y, et al. Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. *J Hum Hypertens.* 2002;16:631-635.
77. Mann SJ. The silent epidemic of thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(6):477-484.
78. World Health Organization. Mental Health of Older Adults [Internet]. WHO; 2017 [cited 2026-01-13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults>.
79. Sundhedsdatastyrelsen. Analyser Om Antidepressiva [Internet]. Sundhedsdatastyrelsen; 2021 [cited 2026-01-13]. Available from: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/find-tal-og-analyser/tal-og-analyser/laegemidler/antidepressiva>.
80. Kollhorst B, Jobski K, Krappweis J, et al. Antidepressants and the risk of death in older patients with depression: A population-based cohort study. *PLoS One.* 2019;14(4):e0215289.
81. Ishiaki-Ahmed K, Musliner KL, Christensen KS, et al. Real-World Evidence on Clinical Outcomes of Commonly Used Antidepressants in Older Adults Initiating Antidepressants for Depression: A Nationwide Cohort Study in Denmark. *Am J Psychiatry.* 2024;181(1):47-56.
82. De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, et al. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics.* 2014;55(6):536-547.
83. Coupland C, Dhillon P, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population-based cohort study. *BMJ.* 2011;343:d4551.
84. Gandhi S, Shariff SZ, Al-Jaishi A, et al. Second-Generation Antidepressants and Hyponatremia Risk: A Population-Based Cohort Study of Older Adults. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(1):87-96.
85. Jun K, Ah YM, Shin J, et al. The differential risk of severe hyponatraemia based on the use patterns of hyponatraemia-inducing medications in older adults. *Age Ageing.* 2023;52(3):afad026.
86. Mannheimer B, Lindh JD, Fahlén CB, et al. Drug-induced hyponatremia in clinical care. *Eur J Intern Med.* 2025;137:11-20.
87. Mannheimer B, Falhammar H, Calissendorff J, et al. Time-dependent association between selective serotonin reuptake inhibitors and hospitalization due to hyponatremia. *J Psychopharmacol.* 2021;35(8):928-933.
88. Gheysens T, Van Den Eede F, De Picker L. The risk of antidepressant-induced hyponatremia: A meta-analysis of antidepressant classes and compounds. *Eur Psychiatry.* 2024;67(1):e20.
89. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, et al. Antipsychotics and severe hyponatremia: A Swedish population-based case-control study. *Eur J Intern Med.* 2019;60:71-77.
90. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;260(1):275-285.
91. Fournier JP, Yin H, Nessim SJ, et al. Tramadol for noncancer pain and the risk of hyponatremia. *Am J Med.* 2015;128(4):418-425.e5.
92. Confederat LG, Dragostin OM, Condurache MI. SGLT2 Inhibitors and the Risk of Urogenital Infections: A Concise Review. *J Clin Med.* 2025;14(6):1960.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázích Scopus a Embase

Využíváme systém CrossRef. S články můžete snadno pracovat díky jednoznačnému identifikátoru DOI.



Luna – softwarový nástroj pro přenos dat z příjmové zprávy do ordinačního listu

Marek Pecha

Ústav farmakologie Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

Příjmová zpráva je základním dokumentem, který lékař tvoří při přijetí každého pacienta k hospitalizaci. Ručně přepisovat údaje z příjmové zprávy do ordinačního listu (tzv. teplotky) je časově náročné a představuje zdroj potenciálních chyb. Medikační pochybení (lékové chyby) patří k nejčastějším nežádoucím událostem v nemocniční péči a významná část z nich vzniká právě při předepisování a přepisování léčiv, včetně neúplných či nečitelných ordinací. Autor představuje softwarový nástroj Luna, který automatizovaně přenáší klíčové informace z příjmové zprávy do šablony ordinačního listu. Nástroj pracuje s textem příjmové zprávy a z něj extrahuje diagnózy, alergie, hmotnost, výšku a zejména farmakologickou anamnézu. Každý lék z farmakologické anamnézy software automaticky ověřuje v aktuální databázi léčivých přípravků (DLP) Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Upozorňuje na nerozeznávané názvy léčivých přípravků nebo jejich chybně uvedenou sílu, kdy lékaři nabídne z dostupných sil daného přípravku. Integrovaný našeptávač léčiv umožňuje rychlé doplnění nebo editaci medikace. Výsledkem je vyplněný ordinační list připravený v podobě dokumentu Microsoft Word (.docx), který lékař může dále upravovat. Nástroj byl vyvinut jako desktopová aplikace pro operační systém Windows a je určen pro prostředí standardního lůžkového oddělení a jednotky intenzivní péče Fakultní nemocnice Olomouc.

Klíčová slova: farmakologická anamnéza, ordinační list, příjmová zpráva, lékový záznam, ověření medikace, softwarový nástroj, SÚKL.

Luna – a software tool for data transfer from admission note to medication chart

The admission report is a fundamental document that a physician creates when admitting each patient for hospitalization. Manually transcribing data from the admission report into the medication chart (so-called “temperature chart”) is time-consuming and represents a potential source of errors. Medication errors are among the most common adverse events in hospital care, and a significant proportion of them occur during the prescribing and refilling of medications, including incomplete or illegible prescriptions. The author presents a software tool called Luna, which automatically transfers key information from the admission report into a medication chart template. The tool works with the text of the admission report and extracts diagnoses, allergies, weight, height, and especially the pharmacological history. Each medication from the pharmacological history is automatically verified by the software against the current database of medicinal products (DLP) maintained by the State Institute for Drug Control (SÚKL). It alerts the user to unrecognized drug names or incorrectly specified strengths and offers available strengths of the given product to the physician. An integrated drug autocomplete feature enables rapid completion or editing of medication records. The result is a completed medication chart prepared as a Microsoft Word (.docx) document, which the physician can

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Publikace podpořena projektem IGA_LF_2026_006.

Declaration of the use of AI:

Autor prohlašuje, že při vývoji softwarového nástroje Luna a při přípravě tohoto rukopisu byly využity nástroje generativní umělé inteligence (zejména pro optimalizaci zdrojového kódu v jazyce Python a stylistickou úpravu textu).

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(2):87-91

<https://doi.org/10.36290/far.2026.019>

Článek přijat redakcí: 18. 5. 2026

Článek přijat k tisku: 24. 5. 2026

MUDr. Marek Pecha

marek.pecha@fnol.cz

further modify. The tool was developed as a desktop application for the Windows operating system and is intended for use in standard inpatient wards and intensive care units at the University Hospital Olomouc.

Key words: medication history, medication chart, admission note, shared medication record, medication verification, software tool, medication error.

Úvod

Medikační pochybení (lékové chyby) patří mezi nejčastější nežádoucí události v nemocniční péči. Jsou definována jako preventabilní události, které mohou vést k nevhodnému užití léčivého přípravku nebo k poškození pacienta. Problematika medikačních pochybení a možností jejich prevence je opakovaně diskutována v domácí i zahraniční literatuře (1, 2, 3).

Mezi časté příčiny medikačního pochybení patří chyby v ordinaci, nesprávné zvolení léčivý přípravek, chybná dávka nebo dávkovací schéma, neúplný či nečitelný zápis a nedostatečný přenos informací při předávání péče. Významnou roli hrají také chyby v dokumentaci, zvýšená pracovní zátěž, únava zdravotnického personálu a vyrušení při přípravě nebo podávání léčiv (4). Zvláště rizikovým okamžikem je přijetí pacienta k hospitalizaci, kdy dochází k rekonstrukci jeho dosavadní medikace na základě odebrané farmakologické anamnézy, dat ze sdíleného lékového záznamu a následné tvorbě prvních ordinací. Tento proces je v literatuře označován jako lékové sladění (medication reconciliation) a jeho systematická podpora je jedním z cílů bezpečnostních iniciativ v nemocniční péči (5, 6, 7).

Ve Fakultní nemocnici Olomouc (FNOL) je při přijetí pacienta na lůžkové oddělení standardně sepsována příjmová zpráva, která mimo jiné zahrnuje aktuální obtíže, osobní, rodinnou, farmakologickou, alergologickou anamnézu, výsledky fyzikálního vyšetření (výška, hmotnost) a diagnostický závěr. Zároveň je pro každého hospitalizovaného pacienta veden ordinační list (tzv. teplotka), na jehož podkladě jsou prováděny ordinace lékaře – podávání léků a realizována vyšetření. Přenos informací z příjmové zprávy do ordinačního listu probíhá dosud manuálně – přepisováním textu, což je časově náročné a zvyšuje riziko chyb z přehlédnutí nebo překlepu (8, 9).

Počítačová podpora při sestavování vstupních ordinací může tento proces výrazně zefek-

tivnit a zvýšit jeho bezpečnost. Mezinárodní zkušenosti ukazují, že elektronické nástroje pro lékové sladění snižují výskyt neúmyslných diskrepancí v medikaci při přijetí a zkracují dobu potřebnou k reconciliaci. Popsané systémy – jako EzMedRec nebo RightRx – využívají automatizované načítání medikace z komunitních preskripčních databází a lékových záznamů pro předvyplnění medikačních záznamů při příjmu. Na rozdíl od nich je Luna navržena jako lehká, lokálně provozovaná aplikace, která pracuje přímo s textem příjmové zprávy a databází registrovaných léčiv Státního ústavu pro kontrolu léčiv. V českém prostředí dosud chyběl snadno dostupný nástroj, který by umožňoval přenesení dat z textu příjmové zprávy do strukturovaného hospitalizačního dokumentu, a přitom respektoval specifika lokálního pracovního postupu (6, 9).

Cílem práce je popsat návrh, funkce a technické řešení softwarového nástroje Luna, který byl navržen pro potřeby lůžkových oddělení FNOL.

Popis nástroje

Technická architektura

Luna je desktopová hybridní aplikace pro operační systém Windows vybudovaná na HTML rozhraní se zpracováním dat v jazyce Python. HTML část funguje jako lokální průvodce pro vložení příjmové zprávy, zobrazení extrahovaných údajů a jejich následnou kontrolu či úpravu uživatelem (Obr. 1), zatímco část v jazyce Python zajišťuje analýzu vstupního textu a vytvoření výsledného dokumentu ve formátu .docx.

Výsledkem je aplikace v podobě samostatného spustitelného souboru (.exe). Při tvorbě výstupního dokumentu dochází k nahrazení předem definovaných polí v šabloně ordinačního listu konkrétními informacemi získanými z příjmové zprávy a poté verifikovanými uživatelem.

Nástroj obsahuje dvě vestavěné šablony: standardní ordinační list (teplotka) a dekurz

pro jednotku intenzivní péče (JIP). Uživatel může rovněž nahrát vlastní šablonu, což umožňuje oddělením mít předdefinovanou medikaci nebo odběry dle místních zvyklostí. Příkladem může být vytvořená šablona na pulzní podání kortikoidů s předepsaným schématem pulzů kortikoidů a kontrolními odběry iontů a glykemie.

Přenos dat z příjmové zprávy

Klíčovou funkcionalitou nástroje je automatizovaná extrakce strukturovaných dat z volného textu příjmové zprávy. Lékař vloží celý text příjmové zprávy do vstupního textového pole a kliknutím na tlačítko spustí analýzu. Algoritmus vyhledává v textu předdefinované sekce a regulárními výrazy z nich extrahuje relevantní hodnoty:

- **Výška a hmotnost** – hledány jsou numerické hodnoty v centimetrech a kilogramech v bezprostřední textové blízkosti výrazů „výška“ a „hmotnost/váha“ nebo s příslušnou jednotkou (cm, kg).
- **Alergologická anamnéza (AA)** – text za zkratkou AA je přenesen do pole alergie; pokud sekce obsahuje nejčastější negativní výrazy – „neguje“ nebo „neudává“, je hodnota automaticky nahrazena nulou (0), aby ordinační list odpovídal směrnici FNOL.
- **Diagnózy** – extrahován je text za sekcemi „Závěr:“, „Dg:“, „Souhrn diagnóz:“ nebo pokud není ve zprávě nic z předchozích, tak „OA:“. V případě více výskytů slova „Závěr“, například pokud je v příjmové zprávě v textu zmíněn výsledek vyšetření (př. kolonoskopie), je použit text za posledním výskytem slova.
- **Epikríza / nynější onemocnění** – přenesena je sekce „NO:“ jako výchozí text pro epikrízu.
- **Farmakologická anamnéza (FA)** – veškerý text za sekci „FA:“ až do nejbližší další sekce (SA, AA, PA apod.) je přenesen jako seznam léků do vstupního pole medikace.

Extrahovaná data jsou nabídnuta lékaři ve formuláři, který může před vygenerováním vyplněné šablony zkontrolovat a upravit.

Zpracování farmakologické anamnézy

Zpracování farmakologické anamnézy představuje nejzásadnější a nejsložitější část nástroje. Vstupní text (seznam léků oddělených středníkem, čárkou nebo novým řádkem) je analyzován a rozdělen na jednotlivé položky. Pro každou položku je parserem (programová komponenta, která analyzuje vstupní text podle definovaných pravidel a převádí jej do formátu využitelného pro další zpracování) extrahován název přípravku a dávkovací schéma ve formátu číslo–číslo–číslo (ranní–polední–večerní dávka).

Každý takto rozpoznáný název léku je ověřen v databázi léčivých přípravků (DLP) Státního ústavu pro kontrolu léčiv, která je distribuována spolu s aplikací ve formě CSV souboru a průběžně aktualizována z otevřených dat SÚKL (10). Ověření probíhá ve třech úrovních:

- 1. Správný zápis léku (zelená)** – název přípravku i jeho síla jsou v databázi SÚKL nalezeny; vstupní pole je podbarveno světle zeleně.
- 2. Upozornění na neexistující sílu léku (žlutá)** – název přípravku je nalezen, avšak uvedená síla neodpovídá žádné registrované síle daného přípravku; nástroj upozorní lékaře a zobrazí seznam registrovaných sil (např. pro neexistující „Furon 10 mg“ zobrazí dostupné síly 40 mg, 125 mg, 250 mg). Vstupní pole je podbarveno žlutě (Obr. 3).
- 3. Nerozpoznaný přípravek (červená)** – název léku nebyl v databázi nalezen; vstupní pole je podbarveno červeně a lékař je upozorněn, aby překontroloval správnost názvu (Obr. 4).

Výsledkem zpracování je interaktivní tabulka (náhled medikace) s řádky pro každý lék, kde lze editovat název i dávkovací schéma (Obr. 2). Pořadí léků je možné měnit přetažením (drag-and-drop). Tabulka je strukturovaná do tří oddílů: perorální léky (řádky 1–12), parenterální léčiva (řádky 13–26) a antibiotika (řádky 27–29). Text antibiotik je automatic-

Obr. 1. Náhled uživatelského rozhraní programu Luna – část pro výběr šablony a vložení příjmové zprávy

1) Vyberte šablonu

Teplotka pro standard
 Dekurz JIP
 Vlastní šablona

2) Sem zkopírujte celou příjmovou zprávu

Chromická tenární insuficience CKD 3a
 - Hypertenze
 - Benigní hyperplazie prostaty
 - St.p. CHCE, st.p. TEP pravého kyčle

Pián:
 Hospitalizace na standardním interním oddělení - intenzifikace diuretické terapie (Furosemid i.v.) - bilance tekutin - denní váha - monitorace

Vyplnit z příjmové zprávy

3) Zkontrolujte a doplňte následující informace

Čas příjmu:

Alergie:

Diagnózy:

Epikriza:

Dieta:

Kategorie:

Obr. 2. Medikace získaná z textu příjmové zprávy nástrojem již rozdělená do tabulky

Náhled medikace (lze upravit)

#	Lék	Dávkování	Akce
1	Warfarin 5mg tbl.p.o. dle INR	0 - 0 - 1	≡ ✖
2	Condor cor 5mg tbl.p.o.	1 - 0 - 0	≡ ✖
3	Prestarium Neo 5mg tbl.p.o.	1 - 0 - 0	≡ ✖
4	Furon 10mg tbl.p.o.	1 - 0 - 0	≡ ✖
5	Verospiron 25mg tbl.p.o.	1 - 0 - 0	≡ ✖
6	Glucophage 1000mg tbl.p.o.	1 - 0 - 1	≡ ✖
7	Sortis 20mg tbl.p.o.	0 - 0 - 1	≡ ✖
8	Controloc 40mg tbl.p.o. lačně	1 - 0 - 0	≡ ✖
9	Tamsulosin 0,4mg tbl.p.o.	0 - 0 - 1	≡ ✖
10			≡ ✖
11			≡ ✖
12			≡ ✖
Parenterální léčiva			
13			≡ ✖
14			≡ ✖

ky zvýrazněn červenou barvou dle platných zvyklostí ve zdravotnické dokumentaci.

Interaktivní našeptávač léčiv

Při zadávání nebo editaci názvu léku v tabulce medikace je k dispozici interaktivní

našeptávač. Po zadání alespoň dvou znaků nástroj vyhledá odpovídající záznamy v DLP a zobrazí rozbalovací seznam dostupných přípravků včetně jejich sil a lékových forem (Obr. 5). Výběrem položky ze seznamu je vstupní pole automaticky vyplněno správně.

ným názvem, čímž se předchází překlepům a neúplným názvům. Pro vyšší přehlednost je léková forma z registrovaného výrobního názvu HVLP zjednodušena např. z tbl nob pouze na tbl, jak je zavedeno při ordinaci.

Nejen pro prostředí JIP je k dispozici druhá databáze předdefinovaných lékových schémat (ředěná léčiva, infuze, směsi), přístupná zadáním znaku „*“ na začátek ordinace. Ta umožňuje reflektovat zvyklosti oddělení a je praktičtější pro parenterální léky vyžadující rozepsané ředění a dobu podání. Pro demonstraci: amoxicilin/klavulanát z DLP – „AMOKSIKLAV 1,2 G 1000MG/200MG inj i. v.“ a z druhé databáze „Amoksiklav 1,2g + 100 ml FR i. v. 150 ml/h à 8 h“. Tento zápis oproti prvnímu obsahuje všechny potřebné náležitosti pro parenterální podání.

Výstup a generování dokumentu

Po kontrole a případné úpravě formuláře může lékař vygenerovat výstupní dokument. K dispozici jsou tři varianty generování ordinačního listu:

- **Standardní generování** – přenesení kompletní medikace tak, jak je zadána.
- **Generování bez ranní medikace v den příjmu** – vhodné pro příjem pacienta během dopoledne, když již není v den příjmu podávána ranní medikace; ranní dávka je automaticky nastavena na 0.
- **Generování bez ranní a polední medikace v den příjmu** – vhodné pro odpolední přijetí pacienta; ranní i polední dávka jsou nastaveny na 0.

Výstupní soubor je uložen ve formátu .docx s automaticky generovaným názvem obsahujícím časové razítko a je ihned otevřen v aplikaci Microsoft Word k finálním úpravám a tisku. Nástroj rovněž obsahuje inverzní funkci – konverzi tabulky medikace z ordinačního listu zpět do textového formátu vhodného pro vložení do propouštěcí zprávy nebo žádanky o konzilium.

Diskuze

Medikační pochybení vznikají multifaktoriálně a významná část z nich souvisí nejen s vlastním klinickým rozhodnutím, ale i s formální stránkou preskripce a dokumentace. Přehled Neugebauera a kol. uvádí mezi zá-

kladní příčiny chyby v dokumentaci, neúplnou nebo nečitelnou preskripci, zvýšenou pracovní zátěž, stres, únavu a vyrušení při přípravě či podávání léčiv; současně konstatuje, že k pochybením často dochází právě v dokumentování a technice podání.

Na význam této „technické“ složky medikačního procesu poukazují i zahraniční data: ve španělském prostředí bylo popsáno přibližně 17 medikačních pochybení denně na 100 hospitalizovaných pacientů, z nichž přibližně 16 % připadá na chyby v preskripci, 27 % na chyby při přepisování (transkripci), 48 % na chyby ve fázi výdeje a 9 % na chyby v podání léčiva (11).

V tomto kontextu lze nástroj Luna chápat jako prostředek, který se snaží snížit alespoň část technických a přepisových chyb tím, že standardizuje převod údajů z příjmové zprávy do ordinačního listu a upozorňuje na nesrovnalosti v názvu nebo síle léčivého přípravku (4).

Ilustrativním příkladem závažného medikačního pochybení vyplývajícího z chybné nebo nejasné ordinace je opakovaně popsán omyl v dávkování methotrexátu v neonkologických indikacích, kdy má být léčivo podáváno jednou týdně, ale je omylem podáváno denně. Na tento problém dlouhodobě upozorňují regulační autority i publikované kazuistiky; denní podávání nízkodávkovaného methotrexátu místo zamýšleného týdenního režimu vedlo v popsáných případech k těžké toxicitě a někdy i k úmrtí (12, 13).

Nástroj Luna reaguje na praktický problém, který je v hospitalizační péči vnímán každodenně: nutnost manuálního přepisování informací z příjmové zprávy do ordinačního listu. Mezinárodní data ukazují, že právě při přijetí pacienta k hospitalizaci dochází k největšímu počtu neúmyslných medikačních diskrepancí, přičemž odhadovaný průměrný čas potřebný pro manuální lékové sladění se pohybuje kolem 19 minut na pacienta. Elektronické nástroje pro lékové sladění tento čas výrazně zkracují a zvyšují bezpečnost procesu (6, 9).

Ověřování léků v databázi léčivých přípravků SÚKL představuje klíčový přínos nástroje Luna v porovnání s prostým kopírováním textu. Databáze SÚKL obsahuje základní

Obř. 3. Název léku nalezen v DLP, nicméně neodpovídá jeho síla

3	Prestarium Neo 5mg tbl.p.o.	1 - 0 - 0
4	Furon 10mg tbl.p.o.	1 - 0 - 0
5	Název nalezen (FURON), síle síla 10MG není v HVLP. Známé síly: 125MG, 250MG, 400MG Přijímání: 1x denně	1 - 0 - 0
6	Glucophage 1000mg tbl.p.o.	1 - 0 - 1

Obř. 4. Lék nenalezený v DLP (zde v popisu označován jako HVLP)

Náhled medikace (Ize upravit)

#	Lék
1	Warfarin 5mg tbl.p.o. dle INR
2	Condor cor 5mg tbl.p.o.
3	Prestarium Neo 5mg tbl.p.o. Nenalezeno v HVLP - zkontrolujte název
4	Furon 10mg tbl.p.o.
5	Verospiron 25mg tbl.p.o.

Obř. 5. Našeptávání při psaní názvu léčiva

4	xa
5	XAGRID 0,5MG cps p.o.
6	XADOS 10MG sol p.o.
7	XADOS 2,5MG/ML sol p.o.
8	XADOS 20MG tbl p.o.
9	XALOPTIC COMBI 0,05MG/ML+5MG/ML oph oph.
10	XARELTO 10MG tbl p.o.
11	XARELTO 15MG tbl p.o.
12	XARELTO 20MG tbl p.o.
13	XALUPRINE 20MG/ML sol p.o.
14	XALKORI 200MG cps p.o.
15	XALKORI 250MG cps p.o.

informace o všech registrovaných léčivých přípravcích v České republice. Porovnáním zadaného názvu a síly přípravku s touto databází nástroj detekuje překlepy a nesrovnalosti v síle, které by jinak mohly vést k chybám v ordinacích. Mírně odlišný přístup – automatizované srovnání farmakologické anamnézy s komunitními lékovými záznamy – je popisován i v zahraničních systémech pro lékové sladění, jako jsou EzMedRec nebo RightRx (6, 8, 9).

Luna je navržena jako autonomní desktopová aplikace s minimálními nároky na infrastrukturu. Nepotřebuje připojení k interním nemocničním systémům ani k internetu, což usnadňuje její nasazení a eliminuje bezpečnostní rizika spojená se sdílením patientských dat prostřednictvím cloudových nebo síťových služeb. Zpracování dat probíhá výhradně lokálně na pracovní stanici lékaře.

Limitací aktuální verze nástroje je absence přímé integrace s nemocničním informačním systémem a skutečnost, že přenos dat závisí na konzistentní struktuře textu příjmové zprávy (přítomnost standardních sekcí FA, AA, NO apod.). Různorodost formátování textů mezi odděleními nebo autory může ovlivnit spolehlivost automatické extrakce a vyžadovat manuální korekci. Nástroj dále

v aktuální verzi nevyhodnocuje lékové interakce ani farmakologickou vhodnost medikace – slouží výhradně jako pomůcka pro zrychlení přenosu a formátování dat, nikoliv jako klinický rozhodovací systém. Plánovaný vývoj zahrnuje integraci s lokální databází lékových schémat dle zvyklostí jednotlivých pracovišť a rozšíření validačních funkcí.

Z hlediska bezpečnosti a právního rámce je třeba zdůraznit, že Luna je v aktuální podobě testovacím nástrojem určeným

k ověření konceptu a není validována pro nasazení v klinické praxi. Finální zodpovědnost za správnost ordinací nese vždy ošetřující lékař, který musí výstup nástroje vždy zkontrolovat.

Závěr

Softwarový nástroj Luna umožňuje automatizovaný přenos dat z textové příjmové zprávy do ordinačního listu hospitalizovaného pacienta. Klíčovými funkcemi jsou extrakce

farmakologické anamnézy, ověřování léků v databázi léčivých přípravků SÚKL a interaktivní našeptávač léčiv. Nástroj zkracuje dobu potřebnou ke zpracování medikace při příjmu k hospitalizaci a snižuje riziko chyb způsobených manuálním přepisem. Prezentovaná implementace demonstruje praktickou využitelnost automatizace textové analýzy v klinickém prostředí a může sloužit jako základ pro budoucí integraci s nemocničními informačními systémy.

LITERATURA

1. Aronson JK. Medication errors: definitions and classification. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(6):599-604.
2. Štrbová P, Dostálová E, Urbánek K. Lékové chyby na jednotkách intenzivní péče: znalosti a postoje všeobecných sester. *Klin Farmakol Farm.* 2019;33(4):4-11.
3. Malá-Ládová K, Malý J, Tesař O, et al. Pochybení vyskytující se při podání léčiv sestrou hospitalizovaným pacientům: observačně-intervenční studie. *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(1):9-14.
4. Neugebauer J, Tóthová V, Chloubová I, et al. Příčiny a intervence medikačního pochybení ve zdravotnických zařízeních. *Čes slov Farm.* 2021;70(2):43-50.
5. Seroussi B, Bouaud J. Easy Medication Reconciliation at Hospital Admission: The EzMedRec Decision Support System. *Stud Health Technol Inform.* 2021;281:588-592.
6. Tamblin R, Winslade N, Lee TC, et al. Improving patient

- safety and efficiency of medication reconciliation through the development and adoption of a computer-assisted tool with automated electronic integration of population-based community drug data: the RightRx project. *J Am Med Inform Assoc.* 2018;25(5):482-495.
7. Pecha M. Sdílený lékový záznam – nástroj pro zvýšení bezpečnosti farmakoterapie. *Med. Praxi.* 2026;23(2):74-76.
 8. Vawdrey DK, Fryckberg DM, Stetson PD, et al. Design and implementation of an application and associated services to support interdisciplinary medication reconciliation efforts at an integrated healthcare delivery network. *J Am Med Inform Assoc.* 2007;14(2):147-156.
 9. Murphy EM, Oxencis CJ, Klauck JA, et al. Design of Admission Medication Reconciliation Technology. *Health Environ Res Des J.* 2013;6(3):58-78.
 10. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Databáze léčivých příprav-

- ků (DLP) – otevřená data [Internet]. Praha: SÚKL; 2023 [cited 2026 May 12]. Available from: <https://opendata.sukl.cz/?q=katalog/databaze-lecivych-pripravku-dlp>.
11. Márquez-Hernández VV, Fuentes-Colmenero AL, Cañadas-Núñez F, et al. Factors related to medication errors in the preparation and administration of intravenous medication in the hospital environment. *PLoS One.* 2019;14(7):e0220001. Published 2019 Jul 24.
 12. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Chybné dávkování methotrexátu. Upozornění SÚKL. [Internet] 2026 Apr 8. Available from: <https://www.svl.cz/odborny-obsah/aktualni-oznameni/upozorneni-sukl-chybnedavkovani-methotrexatu-100168>.
 13. Vial T, Patat AM, Boels D, et al. Adverse consequences of low-dose methotrexate medication errors: data from French poison control and pharmacovigilance centers. *Joint Bone Spine.* 2019;86(3):351-355.

Společná konference farmakologických a toxikologických společností

Datum: **9.–11. 9. 2026**

Místo: **Univerzitní kampus Bohunice, Kamenice 753/5, Brno**

Registrace spuštěna ✓

Včasná registrace **do 15. 6. 2026**

Standardní registrace **od 16. 6. 2026 do 18. 8. 2026**

Registrace k aktivní účasti **do 15. 7. 2026**

program



registrační formulář



Klinická hodnocení léčiv: tradiční koncept fází a jeho proměna v moderním klinickém výzkumu

Lenka Součková^{1,2}, Veronika Kunešová¹, Adriána Papiež¹, Hana Blahynková¹

¹CZECRIN, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

²Centrum klinických studií, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Klinická hodnocení představují klíčovou součást vývoje léčivých přípravků a základní zdroj evidence pro medicínu založenou na důkazech. Tradičně je klinický vývoj léčiv popisován prostřednictvím čtyř po sobě následujících fází klinických hodnocení (I–IV), které odrážejí postupné ověřování bezpečnosti, dávkování, účinnosti a následné poregistrační sledování léčiva po jeho uvedení na trh. Tento model dlouhodobě slouží jako regulační i didaktický rámec klinického výzkumu. V posledních desetiletích však klinický vývoj léčiv prochází významnou proměnou. V praxi se stále častěji využívají podfáze klinických studií (např. Ia, Ib, IIa, IIb) nebo kombinované studie zahrnující více fází klinického vývoje (např. fáze I/II či II/III). Současně se rozvíjejí inovativní přístupy k designu klinických studií, včetně adaptivních, seamless nebo platformových studií, a roste význam využití dat z běžné klinické praxe (real-world evidence). Specifickou oblast představuje vývoj pokročilých terapií (advanced therapy medicinal products, ATMP), jako jsou genové a buněčné terapie, u nichž může být klinický vývoj realizován v menších souborech pacientů a v některých případech může být registrace léčivého přípravku založena již na výsledcích časných klinických studií. Cílem tohoto článku je představit tradiční koncept fází klinických hodnocení léčiv, diskutovat jeho limity a poukázat na současné trendy v klinickém výzkumu, které ilustrují posun od rigidního lineárního modelu k flexibilnějšímu a kontinuálnímu pojetí klinického vývoje léčiv.

Klíčová slova: klinická hodnocení, fáze klinických hodnocení léčiv, klinický vývoj léčiv, ATMP, adaptivní design.

Clinical trials: The evolution of the traditional phase-based approach in contemporary clinical research

Clinical trials represent a key component of the development of medicinal products and a fundamental source of evidence for evidence-based medicine. Traditionally, the clinical development of medicines has been described through four sequential phases of clinical trials (I–IV), reflecting the stepwise evaluation of safety, dosing, efficacy, and post-marketing surveillance after a medicinal product is introduced to the market. This model has long served as both a regulatory and educational framework for clinical research. However, in recent decades the clinical development of medicines has undergone significant changes. In practice, sub-phases of clinical trials (e.g., Ia, Ib, IIa, IIb) and combined study designs that integrate multiple phases of development (e.g., phase I/II or II/III trials) are increasingly used. At the same time, innovative approaches to clinical trial design are emerging, including adaptive, seamless, and platform trials, while the use of real-world evidence is gaining importance. A specific area of development involves advanced therapy medicinal products (ATMPs), such as gene and cell therapies, where clinical development is often conducted in smaller patient populations and,

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Tato práce byla podpořena výzkumnou infrastrukturou CZECRIN (velká výzkumná infrastruktura LM2023049).

Declaration of the use of AI:

Při přípravě této práce byl využit nástroj umělé inteligence ChatGPT (OpenAI, <https://chat.openai.com>) výhradně za účelem podpory návrhu grafického zpracování obrázku. Po použití tohoto nástroje autoři provedli odbornou kontrolu obsahu a přebírají za něj plnou odpovědnost.

Cit. zkr.: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(2):92-96

<https://doi.org/10.36290/far.2026.017>

Článek přijat redakcí: 23. 3. 2026

Článek přijat k tisku: 4. 5. 2026

PharmDr. Lenka Součková, Ph.D.

lsouckova@med.muni.cz

in some cases, regulatory approval may be based on early-phase clinical studies. The aim of this article is to present the traditional concept of clinical trial phases, discuss its limitations, and highlight current trends in clinical research that illustrate the transition from a rigid linear model to a more flexible and continuous approach to clinical drug development.

Key words: clinical trials, clinical trial phases, drug development, ATMP, adaptive design.

Úvod

Klinická hodnocení (KH) léčiv představují nedílnou součást vývoje léčivých přípravků a základní nástroj pro klinické ověření jejich účinnosti a bezpečnosti. I v době pokročilých informačních technologií, počítačových simulací a nástrojů umělé inteligence zůstávají KH klíčovými zdroji důkazů pro medicínu založenou na důkazech (1). Klinický vývoj léčiv je tradičně členěn do čtyř na sebe navazujících fází (I–IV), které postupně hodnotí bezpečnost, dávkování a účinnost léčiva a následně jeho poregistrační sledování po uvedení na trh. Tento model vznikl v době relativně lineárního vývoje léčiv, kdy většina nových přípravků představovala malé chemicky syntetizované molekuly určené pro široké pacientské populace. Postupně se stal nejen regulačním rámcem klinického vývoje, ale i základním didaktickým konceptem výuky klinické farmakologie a klinického výzkumu (2).

V posledních desetiletích však klinický výzkum prošel významným vývojem. V literatuře se stále častěji objevují podfáze KH (např. Ia, Ib, IIa, IIb) nebo kombinované KH zahrnující více fází vývoje (např. fáze I/II nebo II/III). Současně se rozvíjejí adaptivní designy, platformová KH a další inovativní přístupy. Specifickou oblast představují léčivé přípravky pro moderní terapie (ATMP), zahrnující buněčné a genové terapie nebo produkty tkáňového inženýrství, u nichž je klinický vývoj často realizován v menších souborech pacientů a registrace může být v některých případech založena již na časných KH (3). Tradiční model fází KH tak dnes představuje spíše didaktický rámec než přesný odraz současné praxe klinického výzkumu (4).

Cílem tohoto článku je představit tradiční koncept fází KH léčiv, popsat jeho postupné rozšíření o podfáze a kombinované designy a diskutovat jeho limity v kontextu současného vývoje léčiv, včetně specifíků klinického vývoje pokročilých terapií.

Tradiční model vývoje léčiv a KH

Vývoj nového léčivého přípravku je dlouhodobý proces zahrnující několik na sebe navazujících etap. Po úspěšném neklinickém výzkumu je potenciální léčivo postupně hodnoceno v KH tradičně rozdělených do čtyř fází (I–IV). Každá fáze má specifický cíl a přispívá k postupnému získávání informací o bezpečnosti, účinnosti a optimálním použití léčiva, přičemž s postupem vývoje se zvyšuje počet účastníků i rozsah sledovaných parametrů (5).

Celková doba vývoje léčivého přípravku od počátečního výzkumu po registraci obvykle přesahuje 10–12 let. Pandemie covidu-19 ukázala, že za mimořádných okolností může být tento proces výrazně urychlen, například u vakcín proti covidu-19 vyvinutých během přibližně jednoho roku. Takový postup však není standardní a byl umožněn paralelním prováděním jednotlivých etap vývoje, rozsáhlou finanční podporou a využitím regulačních nástrojů, jako je podmíněná registrace. Zkrácené vývojové programy zároveň znamenají omezené množství dlouhodobých dat, která je nutné doplnit prostřednictvím dalších KH a postmarketingového sledování (6). Přehled jednotlivých etap vývoje léčiv a klinických hodnocení shrnuje tabulka 1.

Neklinický vývoj

Neklinická fáze představuje první etapu vývoje léčiva před jeho podáním člověku. Potenciální léčivé látky jsou testovány v laboratorních podmínkách a na zvířecích modelech s cílem získat informace o farmakolo-

gických vlastnostech, mechanismu účinku, farmakokinetice, farmakodynamice a toxikologickém profilu.

V současnosti se využívají postupy umožňující urychlit a zefektivnit vývoj léčiv. Kandidátní molekuly jsou nejprve hodnoceny pomocí počítačových modelů (*in silico*) a následně testovány v laboratorních systémech (*in vitro*), například na buněčných liniích, teprve poté jsou studovány *in vivo* na zvířecích modelech (7). V Evropské unii je využívání zvířat pro vědecké účely regulováno směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2010/63/EU, která představuje základní právní rámec ochrany zvířat používaných ve výzkumu. Metodická doporučení ICH M3(R2) vyžadují, aby byly neklinické bezpečnostní studie léčiv prováděny alespoň na dvou živočišných druzích (8). Současně je snahou minimalizovat využívání experimentálních zvířat v souladu s principy 3R (replacement, reduction, refinement).

Moderní biotechnologie umožňují vytvářet geneticky modifikované modely zvířat napodobující lidská onemocnění, což umožňuje studovat účinek léčiva ještě před jeho podáním člověku. Přes etické a společenské diskuse zůstává neklinické testování regulačním požadavkem a důležitou součástí vývoje léčiv. Pouze malá část testovaných molekul postoupí do klinického výzkumu – odhaduje se, že z přibližně 500 kandidátních látek se do KH dostanou pouze jednotky hodnocených léčiv. Neklinické studie tak významně snižují riziko pro účastníky KH.

Tab. 1. Přehled jednotlivých fází vývoje léčiv a klinických hodnocení

Fáze	Typická velikost souboru	Hlavní cíl	Typ účastníků
Neklinická fáze	laboratorní a zvířecí modely	toxikologie, farmakokinetika, farmakodynamika	zvířata
Fáze 0	10–15	základní farmakokinetika, farmakodynamika	pacienti
Fáze I	20–80	bezpečnost, dávkování	většinou zdraví dobrovolníci
Fáze II	20–300	první důkazy účinnosti	pacienti
Fáze III	stovky až tisíce	potvrzení účinnosti a bezpečnosti	pacienti
Fáze IV	tisíce	dlouhodobá bezpečnost v praxi	pacienti

Fáze 0

Studie fáze 0 byly zavedeny v reakci na doporučení amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) týkající se podávání žádostí o zahájení klinického hodnocení (Investigational New Drug Application). Představují nejranější fázi testování léčiva u člověka. Studie fáze 0 jsou realizovány po dokončení neklinického výzkumu a před zahájením tradičních studií fáze I a zahrnují obvykle velmi malý počet účastníků (typicky 10 až 15). Tyto studie jsou někdy označovány jako exploratorní klinická hodnocení a vyznačují se podáním subterapeutických dávek po velmi krátkou dobu expozice. Jejich hlavním cílem je získat základní informace o farmakokinetice hodnocené látky (zejména o její biologické dostupnosti, distribuci, metabolismu a eliminaci) a o jejich časných farmakodynamických účincích. Současně umožňují časnou verifikaci biologické aktivity a interakce s cílovou strukturou u člověka a podporují rozhodování o dalším pokračování vývoje léčiva (tzv. go/no-go rozhodnutí). Na rozdíl od studií fáze I nemají studie fáze 0 terapeutický ani diagnostický cíl. Je také důležité zdůraznit, že jejich provedení není povinné a mohou být v procesu vývoje léčiv zcela vynechány. Hlavním etickým aspektem studií fáze 0 je skutečnost, že účastníci z nich nemají přímý terapeutický prospěch, současně je však s podáním hodnocené látky spojeno pouze velmi nízké riziko (9). Tyto studie se často využívají zejména v onkologii v podobě tzv. mikrodávkovacích studií (micro-dosing trials), při nichž se obvykle podává přibližně jedna setina terapeutické dávky léčiva. Cílem je co nejdříve zjistit, zda daná látka ovlivňuje cílové místo v nádorové tkáni. Výsledky těchto studií mohou pomoci rozhodnout, zda má smysl pokračovat v dalším klinickém vývoji léčiva ještě předtím, než bude větší počet pacientů vystaven potenciálním nežádoucím účinkům (10).

Fáze I

Fáze I představuje první podání nového léčiva u člověka. Jejím hlavním cílem je posoudit bezpečnost, snášenlivost a farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti léčiva. KH obvykle zahrnují přibližně 20–80 účastníků, většinou zdravých dobrovolníků, i když u některých léčiv, například v onkologii, mohou být zařazeni přímo pacienti. Důležitou

součástí KH fáze I je stanovení bezpečného dávkovacího rozmezí a maximální tolerované dávky pomocí postupného zvyšování dávky (dose escalation). KH probíhají v přísně kontrolovaném prostředí klinických center s intenzivním monitorováním účastníků.

Fáze I zahrnuje různé typy KH, včetně first-in-human (FIH) KH, které představují první podání látky člověku a obvykle zahrnují 10–30 účastníků. FIH studie tvoří klíčový přechod mezi neklinickým a klinickým vývojem a jejich návrh vychází z neklinických dat (např. NOAEL), na jejichž základě je stanovena počáteční dávka. Podávání léčiva probíhá velmi opatrně s postupnou eskalací dávky a důrazem na minimalizaci rizika pro účastníky. Následují KH s opakovaným podáváním léčiva, KH dávkovacích režimů, KH lékových interakcí nebo KH u specifických populací pacientů (11). FIH studie často využívají specifické designy, jako jsou single ascending dose (SAD) a multiple ascending dose (MAD) a jsou spojeny se specifickými regulačními a bezpečnostními požadavky, které je odlišují od pozdějších fází KH (např. certifikát správné klinické praxe pro centrum provádějící F-I-H studii). V posledních letech se stále častěji využívají moderní statistické přístupy, například modelově založené metody eskalace dávky (model-based dose escalation) nebo adaptivní designy hledání optimální dávky. Tyto přístupy umožňují efektivnější identifikaci vhodného dávkovacího rozmezí a usnadňují přechod do KH fáze II.

Fáze II

Po prokázání základní bezpečnosti ve fázi I následují KH fáze II prováděné u pacientů s daným onemocněním. Jejich cílem je získat první důkazy o účinnosti léčiva a dále sledovat jeho bezpečnost. KH obvykle zahrnují desítky až stovky pacientů (nejčastěji 20–300) a mohou trvat několik měsíců až dva roky.

Pacienti jsou vybíráni na základě přísných zařazovacích a vylučovacích kritérií, aby byla vytvořena relativně homogenní skupina s definovanou závažností onemocnění a minimem komorbidit. Tento přístup zvyšuje interní validitu KH, ale může omezovat jejich generalizovatelnost na širší populaci pacientů (12).

Většina KH fáze II je randomizovaná a často zasklepená, přičemž experimentální léčba je porovnávána s placebem nebo standardní

terapií. KH fáze II se někdy dále dělí na fázi IIa (proof-of-concept) a fázi IIb zaměřenou na potvrzení účinnosti a výběr optimální dávky pro KH fáze III.

Fáze III

Fáze III představuje klíčovou etapu klinického vývoje před registrací léčiva. KH obvykle zahrnují 300–3000 pacientů nebo více a často probíhají jako multicentrická mezinárodní randomizovaná KH. Jejich cílem je potvrdit účinnost a bezpečnost léčiva a porovnat je se standardní terapií nebo placebem.

Díky velkému počtu pacientů a delší době sledování poskytují tyto studie komplexní informace o účinnosti a bezpečnosti léčiva. KH fáze III jsou metodologicky i finančně nejnáročnější etapou klinického vývoje. Odhaduje se, že přibližně 70–90 % léčiv, která vstoupí do této fáze, ji úspěšně dokončí (5).

Výsledky KH fáze III tvoří hlavní podklad pro žádost o registraci léčivého přípravku, která obsahuje údaje o výrobě, neklinickém a klinickém výzkumu i bezpečnostním profilu léčiva. Přesto ani tyto KH nemusí odhalit velmi vzácné nežádoucí účinky, což zdůrazňuje význam peregistračního sledování.

Fáze IV

Fáze IV, označovaná jako postmarketingové KH, probíhá po registraci léčivého přípravku a jeho uvedení na trh. Tyto KH sledují bezpečnost a účinnost léčiva v reálné klinické praxi, často u většího a více heterogenního souboru pacientů než v předregistračních KH.

Je třeba rozlišovat mezi KH fáze IV a širším systémem farmakovigilance. Zatímco fáze IV představuje prospektivně navržené KH, postmarketingové sledování bezpečnosti zahrnuje také spontánní hlášení nežádoucích účinků, registry pacientů nebo analýzy dat z klinické praxe. Regulační autority mohou rovněž požadovat specifické postregistrační KH bezpečnosti nebo účinnosti (Post-Authorisation Safety Study, Post-Authorisation Efficacy Study) (13).

Postmarketingové KH jsou někdy mylně považovány za marketingový nástroj podporující preskripci nových léčiv. Ve skutečnosti představují důležitou součást systému sledování bezpečnosti léčiv. Teprve jejich používání v běžné klinické praxi umožňuje

identifikovat vzácné nebo dlouhodobé nežádoucí účinky. Některé analýzy naznačují, že stabilní potvrzení bezpečnostního profilu nového léčiva může vyžadovat přibližně šest let sledování po jeho uvedení na trh (14), avšak u některých léčivých přípravků může být tato doba mnohonásobně delší z důvodu rizika pozdních projevů (např. onkogenicita, teratogenicita) nebo z důvodu nízkého počtu pacientů užívajících daný lék (např. vzácná či ultra-vzácná onemocnění).

Regulatorní rámec KH

Klinická hodnocení léčivých přípravků jsou v Evropské unii regulována Nařízením Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 o klinických hodnoceních léčivých přípravků pro humánní použití. Toto nařízení zavádí jednotný systém posuzování klinických hodnocení prostřednictvím Clinical Trials Information System (CTIS) a harmonizuje postupy schvalování klinických studií v členských státech EU.

Na národní úrovni je regulatorní rámec dále konkretizován legislativou jednotlivých členských států. V České republice se jedná zejména o zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, který upravuje podmínky provádění klinických hodnocení, včetně role Státního ústavu pro kontrolu léčiv a etických komisí.

Specifika vývoje léčivých přípravků pro moderní terapie (ATMP)

ATMP představují specifickou skupinu léčivých přípravků, jejichž vývoj i KH se v řadě aspektů liší od tradičního modelu vývoje léčiv. Do této skupiny patří zejména genové terapie, buněčné terapie a přípravky tkáňového inženýrství. Genové terapie jsou zaměřeny na modifikaci nebo náhradu genetické informace (např. pomocí virových vektorů nebo geneticky modifikovaných buněk, jako jsou CAR-T lymfocyty), buněčné terapie využívají živé buňky bez genetické modifikace k obnově nebo modulaci biologických funkcí a přípravky tkáňového inženýrství slouží k náhradě či regeneraci poškozených tkání. Tyto léčebné přístupy jsou často úzce spojené s konceptem personalizované medicíny, kdy je terapie cíleně navržena pro konkrétní typ onemocnění nebo dokonce pro individuálního pacienta (3).

Specifika klinického vývoje ATMP

Klinický vývoj ATMP se často liší od tradičního vývoje léčiv zejména velikostí cílové populace a charakterem onemocnění, pro která jsou tyto terapie určeny. Často se jedná o závažná nebo vzácná onemocnění s omezenými terapeutickými možnostmi, což vede k menším KH a specifickým etickým a logistickým výzvám. Nábor pacientů může být obtížný a KH jsou často realizovány v omezeném počtu specializovaných center.

Zrychlené KH a registrace

Vzhledem k charakteru těchto terapií se v klinickém vývoji ATMP často uplatňují flexibilnější přístupy k designu KH. V některých případech může být registrace léčivého přípravku založena již na výsledcích časných KH, například kombinovaných KH fáze I/II. Analýzy zároveň ukazují, že výsledky časných klinických hodnocení mohou významně přispět k urychlení registračního procesu, zejména u inovativních terapií určených pro oblasti s vysokou nenaplněnou medicínskou potřebou (15). V klinickém vývoji se proto častěji využívají adaptivní designy nebo kombinované KH. Regulační autority zároveň umožňují využití specifických mechanismů, jako je podmíněná registrace nebo jiné formy zrychleného schvalovacího procesu, které umožňují dřívější dostupnost inovativních terapií pro pacienty s vysokou nenaplněnou medicínskou potřebou. Evropská léková agentura současně využívá specifické nástroje podporující vývoj inovativních terapií, například program PRIME (Priority Medicines), který poskytuje intenzivnější regulatorní podporu během vývoje léčiv s potenciálem významného přínosu pro pacienty. Klinický vývoj pokročilých terapií tak ukazuje limity tradičního modelu fází KH a zdůrazňuje potřebu flexibilnějších a inovativních přístupů k designu KH (16).

Limity klasifikace fází klinických hodnocení

Tradiční klasifikace klinických hodnocení do fází I–IV představuje užitečný rámec pro popis klinického vývoje léčiv, avšak má i své limity. Metodické doporučení ICH E8 (17) formálně definuje především základní fáze I–IV, zatímco další označení KH, jako jsou podfáze (např. Ia, Ib, IIa, IIb) nebo kombinované KH

(např. I/II či II/III), nejsou regulatorně jednoznačně standardizována a jejich používání se může v odborné literatuře lišit. V praxi je označení fáze KH často určováno zadavatelem KH a může vycházet z primárního cíle KH nebo z jeho postavení v rámci celkového vývojového programu léčiva. Současně dochází k častému překrývání jednotlivých fází klinického vývoje, zejména při využití adaptivních designů nebo seamless KH, což dále stírá hranice mezi tradičně definovanými etapami KH.

Současné trendy v designu KH

Současný klinický výzkum je stále více ovlivňován inovativními přístupy k designu KH, které mají za cíl zvýšit efektivitu vývoje léčiv a zkrátit dobu potřebnou k získání relevantních důkazů o jejich účinnosti a bezpečnosti. Mezi tyto přístupy patří zejména adaptivní designy KH, které umožňují průběžně upravovat některé parametry KH na základě průběžných výsledků, aniž by byla narušena jejich metodologická validita. Stále častěji se také využívají tzv. seamless designy, které umožňují plynulý přechod mezi jednotlivými fázemi klinického vývoje bez nutnosti zahajovat zcela nové KH. Dalším významným trendem jsou platformová KH, která umožňují současně testovat více léčebných strategií v rámci jednoho klinického protokolu. Trend v proměně konceptu pojetí klasických KH k moderním typům KH je znázorněn na obrázku 1. Současně roste význam využití dat z běžné klinické praxe (real-world data), která mohou doplňovat výsledky tradičních KH a poskytovat informace o účinnosti a bezpečnosti léčiv v širší populaci pacientů (18). Podrobnější popis těchto moderních přístupů k designu KH je předmětem samostatného článku zaměřeného na inovativní designy KH.

Dalším významným trendem je rozvoj decentralizovaných nebo hybridních KH (decentralised clinical trials), která využívají digitální technologie, telemedicínu a vzdálený sběr dat. Tyto přístupy mohou zlepšit dostupnost KH pro pacienty a zefektivnit jejich realizaci. Decentralizované studie jsou charakterizovány tím, že většina nebo všechny studijní aktivity probíhají mimo tradiční výzkumné centrum, často v domácím prostředí pacienta. Zahrnují například elektronický informovaný

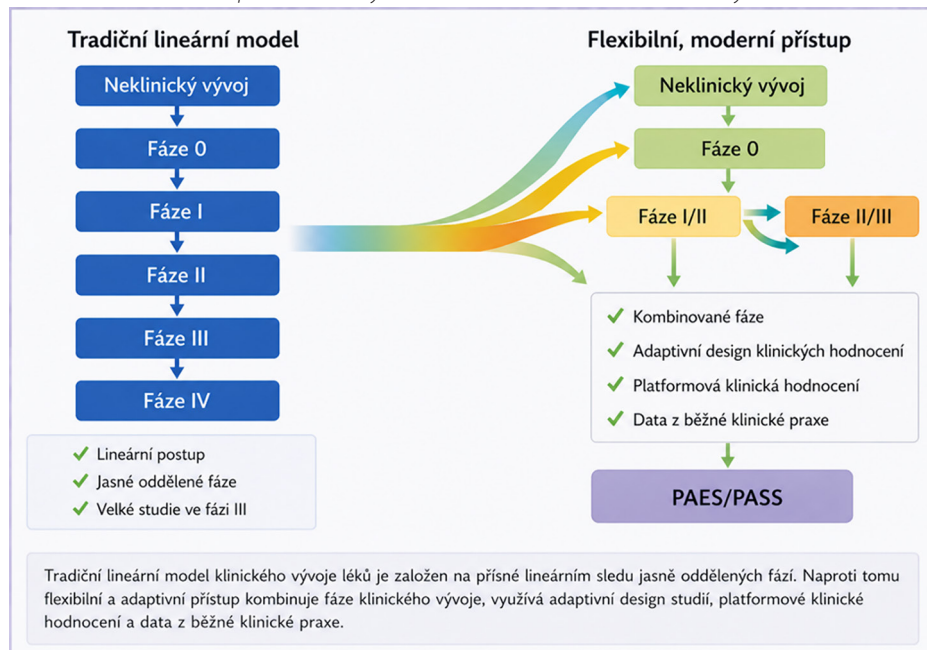
souhlas (eConsent), telemedicínské konzultace, využití mobilních aplikací, nositelných zařízení (wearables) pro kontinuální monitoring nebo domácí odběry biologických vzorků. Naproti tomu hybridní studie kombinují prvky decentralizovaného přístupu s návštěvami ve výzkumném centru, například pro klíčová vyšetření nebo podání léčby.

Výběr mezi plně decentralizovaným a hybridním designem závisí na charakteru hodnocené intervence, požadavcích na bezpečnostní monitoring a typu sledovaných parametrů. Zatímco decentralizované přístupy mohou snížit logistickou zátěž pacientů a zvýšit jejich zapojení, mohou být zároveň spojeny s určitými limitacemi, jako je závislost na digitální gramotnosti účastníků, dostupnosti technologií nebo potenciální variabilitě kvality sbíraných dat.

Závěr

Klasické rozdělení KH do fází I–IV představuje důležitý historický a didaktický rámec, který umožňuje strukturovaně popsat jednotlivé etapy klinického vývoje léčiv. Současný klinický výzkum je však charakterizován větší flexibilitou v designu KH a častějším překrývá-

Obr. 1. Proměna konceptu fází klinických hodnocení v moderním klinickém výzkumu



ním jednotlivých fází klinického vývoje. Tento trend je dále umocněn rozvojem pokročilých terapií, u nichž klinický vývoj často probíhá v menších souborech pacientů a využívá inovativní přístupy k designu KH. Tradiční model klinického vývoje se tak postupně posouvá směrem k dynamičtějším a kontinuálním

pojetí KH léčiv. Budoucnost klinického výzkumu pravděpodobně povede k dalšímu propojování tradičních KH s daty z běžné klinické praxe, moderními statistickými metodami a digitálními technologiemi, což může dále urychlit vývoj nových léčiv při zachování vysoké úrovně bezpečnosti pacientů.

LITERATURA

- Harrer S, Shah P, Antony B, et al. Artificial Intelligence for Clinical Trial Design. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40(8): 577-591.
- Eichler HG, Abadie E, Raine JM, et al. Safe Drugs and the Cost of Good Intentions. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1378-1380.
- Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, et al. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *J Mark Access Health Policy.* 2016;4(1):31036.
- Eichler HG, Bloechl-Daum B, Abadie E, et al. Relative efficacy of drugs: an emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(4):277-291.
- Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. *Biostatistics.* 2019;20(2):273-286.
- Dal-Ré R, Caplan AL, Gluud C, et al. Ethical and Scientific Considerations Regarding the Early Approval and Deployment of a COVID-19 Vaccine. *Ann Intern Med.* 2021;174(2): 258-260.

- Ekins S, Puhl AC, Zorn KM, et al. Exploiting machine learning for end-to-end drug discovery and development. *Nat Mater.* 2019;18(5):435-441.
- ICH. M3(R2) Nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals [Internet]. EMA; 2009. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.pdf.
- Kummar S, Rubinstein L, Kinders R, et al. Phase 0 Clinical Trials: Conceptions and Misconceptions. *Cancer J.* 2008;14(3):133-137.
- Murgo AJ, Kummar S, Rubinstein L, et al. Designing Phase 0 Cancer Clinical Trials. *Clin Cancer Res.* 2008;14(12):3675-3682.
- Shen J, Swift B, Mamelok R, et al. Design and Conduct Considerations for First-in-Human Trials. *Clin Transl Sci.* 2019;12(1):6-19.
- Van Norman GA. Phase II Trials in Drug Development and Adaptive Trial Design. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(3):428-437.
- Concato J, Corrigán-Curay J. Real-World Evidence – Where

- Are We Now? *N Engl J Med.* 2022;386(18):1680-1682.
- Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. *BMC Med.* 2016;14(1):10.
- Iglesias-Lopez C, Obach M, Vallano A, et al. Comparison of regulatory pathways for the approval of advanced therapies in the European Union and the United States. *Cytotherapy.* 2021;23(3):261-274.
- Kočí Z, Boráň T, Krůpa P, et al. The Current State of Advanced Therapy Medicinal Products in the Czech Republic. *Hum Gene Ther Clin Dev.* 2018;29(3):132-147.
- ICH. E8(R1) General considerations for clinical studies [Internet]. EMA; 2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e8-general-considerations-clinical-studies-scientific-guideline>.
- Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. *Nat Med.* 2023;29(1):49-58.

Inovativní designy klinických studií

Adriána Papiež^{1,2}, Lenka Součková^{1,2}, Jitka Rychlíčková^{1,2,3}

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno

²Centrum excelence CREATIC, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno

³Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Inovativní designy klinických studií představují významný posun v metodologii klinického výzkumu, který reflektuje rostoucí komplexitu onemocnění, rozvoj personalizované medicíny a nástup léčivých přípravků pro moderní terapii. Vedle tradičních randomizovaných kontrolovaných studií se stále častěji uplatňují adaptivní designy, master protokoly či jednoramenné studie, které umožňují flexibilnější a cílenější hodnocení terapeutických intervencí. Tyto přístupy mohou zrychlit identifikaci účinných terapií a efektivněji využívat dostupné zdroje, současně však přinášejí metodologické a organizační výzvy, zejména v oblasti statistického plánování, kontroly zkreslení a interpretace výsledků.

V českém prostředí zůstává implementace inovativních designů zatím omezená, především v důsledku nedostatku metodologické expertizy, omezených finančních zdrojů v akademickém sektoru a nedostatečného systematického vzdělávání v oblasti klinických studií. Iniciativy zaměřené na budování kapacit mohou přispět k posílení odborného zázemí a podpořit aktivnější zapojení českých institucí do mezinárodního výzkumného prostoru.

Inovativní designy představují klíčový nástroj moderního klinického výzkumu a jejich další rozvoj bude záviset na systematické metodologické podpoře a mezioborové spolupráci.

Klíčová slova: inovativní designy, klinický výzkum, adaptivní designy, metodologie klinických studií.

Innovative clinical trial designs

Innovative clinical trial designs represent an important shift in the methodology of clinical research, reflecting the growing complexity of diseases, the development of personalized medicine, and the emergence of advanced therapy medicinal products. In addition to traditional randomized controlled trials, approaches such as adaptive designs, master protocols or single-arm studies are increasingly being used, enabling more flexible and targeted evaluation of new therapeutic interventions. They may accelerate the identification of effective therapies and improve the efficiency of resource utilization; however, they also introduce methodological and organizational challenges, particularly in relation to statistical planning, control of bias, and interpretation of results.

In the Czech Republic, the implementation of innovative trial designs remains limited, mainly due to insufficient methodological expertise, limited funding in the academic sector, and the lack of systematic education in clinical trial methodology. Capacity-building initiatives may help strengthen the methodological background and support a more active involvement of Czech institutions in the international research landscape.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VVI CZECRIN (LM2023049). Výsledek vznikl v rámci řešení projektu TRIANGLE (8K0203), financovaného z programu Česko-švýcarské spolupráce v oblasti výzkumných infrastruktur v rámci Druhého švýcarského příspěvku vybraným členským státním EU, administrované Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy České republiky.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(2):97-101

<https://doi.org/10.36290/far.2026.024>

Článek přijat redakcí: 27. 3. 2026

Článek přijat k tisku: 11. 6. 2026

PharmDr. Adriána Papiež, Ph.D.

papiez@med.muni.cz

Innovative trial designs represent a key tool of modern clinical research, and their further development will depend on systematic methodological support and interdisciplinary collaboration.

Key words: innovative designs, clinical research, adaptive designs, clinical trial methodology.

Úvod

Randomizované kontrolované studie (RCTs) s paralelním uspořádáním představují zlatý standard v klinickém výzkumu. Tento design je schopen poskytnout robustní data o bezpečnosti a účinnosti testovaných léčiv díky fixní randomizaci a rigidním protokolům (1). Nicméně nepružnost protokolu má v současném výzkumném prostředí řadu nedostatků: potřeba velkého počtu účastníků, dlouhá doba sledování, omezená statistická síla pro hodnocení účinnosti v důležitých podskupinách pacientů nebo vysoké náklady na studii (2).

Dalším limitem tradičních designů, včetně RCTs, je jejich omezená použitelnost pro hodnocení cílených (tj. terapie zaměřené na specifické molekulární cíle) či moderních terapií (ATMP, advanced therapy medicinal product), včetně genové terapie nebo somatobuněčných terapií. Cílené terapie naráží na zaužívané designy klinických hodnocení „jeden lék, jedna diagnóza“, zatímco u ATMPs je použití tradičních RCTs limitované malým počtem pacientů, etickými omezeními randomizace nebo heterogenitou populace. Výše popsaná omezení vytvořila prostor pro inovativní designy, které umožňují větší pružnost a efektivnější využití dostupných dat a zdrojů při zachování vědecké validity a integrity studie (3).

Na potřebu modernizovat designy klinických studií reagovaly i regulační autority. Jak Evropská léková agentura (EMA), tak americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) vydaly své metodické pokyny, které popisují podmínky přijatelnosti inovativních designů. V pokynech je zdůrazněna nezbytnost předchozího vědeckého dialogu, transparentnosti statistických metod a zajištění ochrany proti systematickému zkreslení (4, 5). V červnu roku 2025 byla navíc vydána Mezinárodní rada pro harmonizaci směrnice ICH E20: Guideline on Adaptive Designs for Clinical Trials upravující pravidla pro návrh a hodnocení adaptivních designů v klinických studiích (6).

Inovativní designy klinických studií tudíž nepředstavují náhradu tradičních metod, ale

jejich rozšíření a adaptaci na současné potřeby a pokroky medicíny. V kontextu rychlého rozvoje moderních terapií a rostoucích požadavků na efektivitu zdravotnických systémů lze předpokládat, že jejich význam bude nadále narůstat a postupně se stanou nedílnou součástí standardního klinického výzkumu.

Adaptivní designy

Adaptivní designy nejsou novinkou – již v 70. letech 20. století byl zaveden koncept adaptivní randomizace (7). Jejich praktické využití ale bylo omezené, zejména z důvodu metodologických, regulačních a operačních nejasností spojených s jejich implementací a interpretací výsledků. Vyhodnocení studií aplikujících adaptivní design totiž vyžaduje složitější analýzu za použití validovaných softwarů a robustních statistických metod zajišťujících kontrolu chyby typu I (nesprávné zamítnutí nulové hypotézy), multiplicity a zachování integrity studie. Současně existuje obava výrobců léčiv, zda budou výsledky takových studií dostatečné pro HTA (Health Technology Assessment; hodnocení zdravotnických technologií) analýzu a přijaty regulačními autoritami. Tato nejistota obecně souvisela s omezenými zkušenostmi s komplexními adaptivními postupy a s potřebou transparentního předdefinování adaptačních pravidel. Navíc provádění studií s adaptivním designem je i organizačně mnohem náročnější. Situace se postupně začala zlepšovat díky vzniku odborných skupin jako je ADSWG (Adaptive Design Scientific Working Group) organizace DIA (Drug Information Association) (8), dostupnosti specializovaných softwarových řešení a také zveřejnění výše zmíněných doporučení EMA (4) a FDA (5) k adaptivním designům.

EMA definuje „adaptivní design“ jako takový, který umožňuje upravit prvky studie (např. velikost souboru, poměr randomizace) na základě interim analýz za současné kontroly chyby typu I. Tyto postupy doporučuje zejména v případech, kdy je provedení studií s tradičním designem složité, například z etic-

kých důvodů (4). Současně EMA zdůrazňuje nutnost zachování validity a interpretovatelnosti výsledků, zejména při použití komplexních adaptačních strategií. Doporučení FDA se na rozdíl od EMA zaměřuje i na praktické aspekty hodnocení a statistické analýzy dokončených studií s adaptivním designem (5).

Typy adaptací

Adaptace je definována jako modifikace jednoho nebo více prvků designu studie na základě průběžně sbíraných dat (7). Všechny potenciální adaptace a jejich podmínky musí být prospektivně naplánované a řádně zdokumentované v protokolu klinické studie. Je důležité zdůraznit, že adaptace nepředstavují *ad hoc* změny nebo dodatky protokolů, ale jsou integrální součástí designu studie (5). Přehled nejčastějších adaptací je uveden v tabulce 1.

Master protokoly

Master protokoly jsou definovány jako integrované rámce klinického hodnocení umožňující současné nebo sekvenční zodpovězení více výzkumných otázek v rámci jednotné infrastruktury studie (10). Dělí se do tří hlavních kategorií podle toho, zda sdružují různá onemocnění s jedním léčivem (tzv. basket design), jedno onemocnění s různými léčivy (tzv. umbrella design), nebo kombinují oba přístupy v rámci průběžně adaptované platformy (tzv. platformové studie) (11).

Umbrella

Umbrella studie hodnotí účinnost několika cílených terapeutických intervencí u jedné nemoci, která je rozdělena do několika molekulárně definovaných podskupin. Pacienti se společnou diagnózou (obvykle vymezenou histologicky) podstupují molekulární profilování za účelem identifikace prediktivních a terapeuticky využitelných biomarkerů (12). Následně jsou přiřazeni do specifických terapeutických ramen podle přítomnosti těchto molekulárních alterací. Tento přístup umožňuje efektivní hodnocení více cílených intervencí

Tab. 1. Typy nejčastějších adaptací v průběhu interim analýz (4, 5, 9)

Typ adaptace	Popis	Výhody	Problémy/Výzvy
Adaptace velikosti studijní populace	Přehodnocení velikosti studijní populace, aby bylo zajištěno, že studie bude dostatečně průkazná.	Snižuje pravděpodobnost negativní studie u léčiva/intervence se smysluplným účinkem.	Vypočtená velikost studijní populace může být nereálná, neproveditelná.
Předčasné ukončení z důvodu zbytečnosti/marnosti	Zastavení klinické studie, kdy je zřejmé, že studie nemá šanci na úspěch.	Jedná se o etický přístup, který chrání pacienty a šetří zdroje, které mohou být realokovány.	Časné ukončení studie může vést ke snížení statistické síly, pokud skutečný účinek existuje. Toto riziko lze omezit konzervativním nastavením hranic, přičemž je nutné vyvážit ztrátu síly a možnost včas odhalit marnost/účinnost.
Předčasné ukončení z důvodu prokázání účinnosti	Zastavení klinické studie, kdy je zřejmé, že testovaná intervence je účinnější než kontrolní rameno.	Rychlejší přístup pacientů k efektivní terapii, snížení nákladů, minimalizace zátěže účastníků.	
Adaptace studijní populace	Umožňuje během studie upravit cílovou populaci pacientů. Data získaná před i po této adaptaci lze kombinovat pro hodnocení intervence jak v cílové skupině, tak i v celkové populaci.	Adaptace umožňuje upravit kritéria pro zařazení tak, aby byly do studie zahrnuty podskupiny pacientů s nejvyšší pravděpodobností přínosu z dané intervence.	Podskupiny pacientů mohou být velmi malé, například u vzácných onemocnění nebo u populací, které je obtížné do studie zařadit, což ztěžuje hodnocení přínosu léčby.
Adaptivní randomizace	Rozlišujeme dva typy: <ul style="list-style-type: none"> ■ covariate-adaptive randomization: přiřazení léčby je upravováno tak, aby byly skupiny vyvážené podle prognostických faktorů. ■ response-adaptive randomization: pravděpodobnost přiřazení do jednotlivých ramen se mění podle kumulujících se dat o účinnosti. 	Zlepšení statistické efektivity studie, snížení variability odhadů a v některých situacích umožnění menší velikosti vzorku nebo kratší trvání studie. Response-adaptive randomizace může mít také etický přínos tím, že více pacientů dostane účinnější léčbu.	Covariate-adaptive přístupy mohou zvýšit predikovatelnost přiřazení léčby, což vyžaduje dodatečné náhodné prvky k zachování integrity randomizace, a oba typy adaptací vyžadují statistické metody, které správně zohlední design studie při analýze dat.
Adaptace léčebných ramen	Adaptace umožňuje změny v léčebných ramenech, typicky přidávání nových ramen nebo ukončení neperspektivních ramen.	U dose-range* studií adaptace léčebných ramen umožňuje rychleji identifikovat optimální dávku pro konfirmační studie. U konfirmačních studií lze díky adaptaci ukončit omezené účinné rameno dříve a soustředit zdroje na perspektivnější rameno. To dělá klinickou studii etičtější.	Podobně jako u response-adaptivní randomizace je důležité umožnit adaptaci až po shromáždění dostatečného množství dat. Vzhledem k nevratnosti rozhodnutí o vyřazení studijního ramene je tento postup obvykle nastaven konzervativněji než response-adaptivní randomizace.
Adaptace výběru endpointů (cílových ukazatelů)	Možnost zvolit jeden cílový ukazatel z několika potenciálních primárních endpointů v situaci, kdy při průběžné analýze panuje nejistota ohledně velikosti účinku u jednotlivých sledovaných výsledků.	Primární cílový ukazatel může být změněn i v průběhu studie.	EMA zdůrazňuje, že klinický význam endpointu by se v průběhu studie neměl měnit a změna je jen těžce obhajitelná. FDA doporučuje nejdřív přezkoumání, rozsáhlou diskuzi a vyžaduje konzultaci s příslušnou hodnoticí sekci FDA.
Přechod z non-inferiorní studie na superiorní	Studie s aktivním komparátorem může být plánována jako non-inferiorní, s možností přechodu k testování superiority podle průběžných výsledků.	Umožňuje prokázání superiority, pokud je léčba skutečně účinnější než aktivní komparátor.	Interpretace výsledků může být složitá, zejména pokud se průběžné a finální výsledky liší. Regulační autority často preferují potvrzení výsledků v nezávislé studii místo pokračování jedné studie k prokázání superiority.

*hodnocení účinku při různých dávkách léčiva; zjištění rozsahu dávky

současné při zachování biologické homogeneity jednotlivých substudií.

Koncept umbrella studií vychází z poznání, že to, co bylo historicky považováno za jedno onemocnění, ve skutečnosti představuje soubor molekulárně odlišných podtypů, které vyžadují individualizované terapeutické přístupy. Typickým příkladem je nemalobuněčný karcinom plic, který byl dříve léčen jako homogenní onemocnění, avšak dnes je chápán jako skupina mnoha různých molekulárních subtypů definovaných různými mutacemi EGFR a dalšími „driver“ alteracemi (ALK, MET, RET, HER2 atd.), z nichž každá může vyžadovat specifickou cílenou léčbu (13). Umbrella design tak reflektuje posun od histologicky

definované klasifikace onemocnění k biologicky a molekulárně založenému konceptu precision medicine.

Basket

Basket trial je typ master protokolu, ve kterém se jedno zkoušené léčivo (nebo kombinace léčiv) testuje u různých populací, definovaných sdílenou biologickou charakteristikou, nejčastěji specifickým molekulárním biomarkerem, bez ohledu na histologický typ onemocnění. Studie je strukturovaná do paralelních substudií (tzv. košů) v rámci jednoho společného protokolu (11, 14). Každý „koš“ představuje relativně homogenní subpopulaci, ve které je hodnocena účinnost a bez-

pečnost dané intervence, zatímco sdílená infrastruktura studie umožňuje efektivnější generování důkazů.

V onkologii se basket studie rozšířily i na studie fáze 1b/2, kde se v rámci jedné studie zkoumá více různých nádorových diagnóz, aby se získal důkaz o účinnosti (proof of concept) předtím, než se léčivo bude dále hodnotit v konfirmačních studiích. Konfirmační basket studie obvykle vybírají účastníky podle jednoho specifického biomarkeru, tedy určité genetické nebo biologické charakteristiky nádoru, která má předpovídat účinek léčiva (15). Například mutace BRAF V600E se vyskytují u melanomu, kolorektálního karcinomu, karcinomu štítné žlázy a dalších ma-

lignit (16). To pochopitelně vyvolává otázku, zda mohou inhibitory BRAF vykazovat srovnatelnou účinnost i u histologicky rozdílných nádorů nesoucích tuto mutaci. Naproti tomu proof of concept basket studie nemusí být založeny na biomarkerech a mohou zahrnovat širší spektrum nádorů, aby se zjistilo, zda léčivo vykazuje aktivitu napříč různými indikacemi (15). Tento přístup však přináší metodologické výzvy spojené s heterogenní populací a interpretací výsledků mezi jednotlivými „koši“.

Platformové studie

Platformové studie představují typ klinického hodnocení založený na dlouhodobě fungující studijní infrastruktuře, která umožňuje systematické hodnocení více terapeutických intervencí v rámci jednoho onemocnění. Na rozdíl od tradičních klinických studií nejsou platformové studie koncipovány jako jednorázové projekty s pevně stanoveným koncem, ale jako průběžný výzkumný rámec umožňující flexibilní generování důkazů v čase (17).

V rámci jedné platformy mohou být léčebná ramena přidávána nebo ukončována na základě předem definovaných rozhodovacích pravidel a aktuálně dostupných dat. V odůvodněných případech lze dokonce pacienta převést z jednoho ramena studie do jiného ramene (17, 18). Platformové studie často využívají sdílená kontrolní ramena a jednotnou studijní infrastrukturu, což zvyšuje efektivitu využití zdrojů a umožňuje rychlejší identifikaci účinných terapií ve srovnání s tradičními studii zaměřenými na hodnocení jediné intervence (19).

Platformové studie mohou, ale nemusí být randomizované nebo adaptivní. V praxi však moderní platformové studie často kombinují randomizaci, adaptivní prvky a/nebo pokročilé statistické metody.

Platformové studie se uplatnily zejména v oblasti onkologie a infekčních onemocnění a jejich popularita vzrostla během pandemie covidu-19, kdy umožnily rychlé zhodnocení více terapeutických strategií v dynamicky se vyvíjejícím klinickém prostředí (20, 21). Platformové studie nacházejí využití i v dalších oblastech, například u chřipky (22), respiračních infekcí (23), neurodegenerativních onemocnění (24), nebo eboly (25).

Navzdory svým výhodám představují platformové studie metodologicky i organizačně náročný přístup. Jejich dlouhodobý charakter vyžaduje stabilní koordinaci, financování a spolupráci více výzkumných týmů se sponzory (11). Z metodologického hlediska je nad rámec výše uvedených požadavků třeba pečlivě plánovat statistické analýzy, kontrolovat multiplicitu testování, řídit sdílená kontrolní ramena a minimalizovat riziko zkreslení při srovnávání skupin zařazených v různých obdobích. Tyto aspekty jsou klíčové pro zachování validity a interpretovatelnosti výsledků (9, 11, 17).

Další inovativní designy

N-of-1 studie

N-of-1 design je zaměřený na hodnocení účinnosti léčby u jednotlivého pacienta.

Metodologicky se jedná typicky o zaslepenou studii s opakovaným střídáním intervence a kontrolní léčby v několika časových obdobích (cross-over sekvence) s dostatečnými wash-out periodami. Pacient slouží jako vlastní kontrola, což minimalizuje vliv interindividuální variability. Tento design je zvláště vhodný pro chronická onemocnění se stabilním průběhem (diabetes mellitus 2. typu, chronická bolest, chronická plicní onemocnění), kde je cílem optimalizovat terapii pro konkrétního pacienta (26).

Single arm design

Single arm (jednoramenné) designy pracují pouze s experimentálním ramenem, bez zahrnutí paralelního kontrolního ramene do studie. Jednoramenné studie se typicky uplatňují v časných fázích klinického vývoje nebo v situacích, kdy etické, praktické či epidemiologické okolnosti znemožňují použití paralelní kontrolní skupiny (27). Vzhledem k absenci paralelní kontrolní skupiny je však obtížné kontrolovat řadu zavádějících (confounding) faktorů, a výsledky mohou být hůře interpretovatelné. Z tohoto důvodu jsou jednoramenné studie zpravidla využívány v situacích, kdy lze očekávat výrazný léčebný efekt, který je možné interpretovat i bez přímého srovnání s kontrolní skupinou.

Abyste jednoramenné studie přiblížily konceptu RCTs, využívají často jako kontrolu historická data (28). V současné metodologii se tato

oblast významně posouvá i směrem k využití externích komparátorových kohort (external comparator cohorts) a syntetických kontrolních ramen (synthetic control arms) odvozených z dat z reálné klinické praxe (RWD – real-world data). Tyto pokročilé přístupy využívají registry pacientů, elektronickou zdravotní dokumentaci nebo data z předchozích klinických studií k tomu, aby pomocí pokročilých statistických metod co nejpřesněji nasimulovaly chybějící kontrolní skupinu (29, 30). Výběr těchto externích kontrol musí být proveden pečlivě, s důrazem na kvalitu zdrojových dat, minimalizaci selekčního zkreslení a vhodnost pro danou studii (28, 29).

V současnosti se jednoramenné studie využívají především ve studiích fáze I a II v klinickém výzkumu nádorových onemocnění, vzácných onemocnění a u léčiv, které jsou vysoce žádané pro naplnění nenaplněných léčebných potřeb (unmet medical needs) (28, 31). V těchto specifických oblastech nabývá na významu také využití důkazů z reálné praxe (RWE – real-world evidence) regulačními autoritami při rozhodování o registraci a vstupu moderních terapií na trh (32–34). Navzdory praktickému významu jednoramenných studií však tyto studie poskytují omezenou úroveň důkazů ve srovnání s randomizovanými designy a jejich interpretace vyžaduje zvýšenou opatrnost.

SMART design

Zajímavým podtypem adaptivních designů je SMART design (sequential multiple assignment randomized trial). Ve studiích se SMART designem jsou účastníci na začátku randomizováni do jedné z intervenčních skupin, podobně jako je to v případě tradiční RCT. Po určité době je vyhodnocena jejich odpověď na léčbu a účastníci s nedostatečnou odpovědí mohou být znovu randomizováni do jiné intervenční skupiny. Tento proces může probíhat ve více po sobě následujících fázích, čímž vznikají sekvenční léčebné strategie (dynamic treatment regimens), které lze následně mezi sebou porovnávat (3). Tento přístup je zvláště vhodný u chronických onemocnění, kde je běžné léčbu modifikovat podle průběžné odpovědi pacienta. SMART designy tak v podstatě systematicky modelují standardní klinickou praxi založenou na postupném přizpůsobování léčby individuální odpovědi pacienta (3, 35).

Možnosti a bariéry implementace v českém prostředí

Zkušenosti s adaptivními designy a master protokoly jsou v České republice zatím omezené a jsou soustředěné v klinických pracovištích, která participují např. v mezinárodních platformových studiích. Role českých institucí jako iniciátorů studií s adaptivním designem však zůstává spíše výjimečná. Důvodem je zejména nedostatečná kapacita kvalifikovaných statistiků s expertizou v adaptivních metodách, omezené financování akademického klinického výzkumu a administrativní náročnost při schvalování protokolů s adaptivními prvky jak na straně etických komisí, tak na straně regulačních autorit. Posun v budování expertizy může

přinést projekt TRIANGLE, připravený v rámci programu švýcarsko-české spolupráce výzkumnými infrastrukturami CZECRIN (Czech Clinical Research Infrastructure Network) a SCTO (Swiss Clinical Trial Organisation).

Závěr

Inovativní designy klinických studií představují významný posun v metodologii klinického výzkumu. Jejich správné použití přináší řadu výhod: rychlejší, efektivnější a mnohdy i etičtější hodnocení nových léčiv a intervencí, což je spojeno s přímým benefitem pro pacienty a efektivnějším využitím zdrojů.

Na druhé straně je však nutno otevřeně diskutovat i o limitech. Komplexita adaptivních designů zvyšuje riziko metodologických chyb při jejich nesprávné implementaci. Nedostatečně

transparentní plánování nebo analýza těchto studií může vést k ohrožení validity a interpretovatelnosti výsledků. Selektivní publikování a nekompletní prezentace výsledků adaptivních studií mohou systematicky zkreslit dostupnou vědeckou evidenci. Proto je důležité dodržování mezinárodních doporučení a metodologických standardů, které upravují plánování, provádění a interpretaci studií využívajících inovativní designy.

Závěrem lze říci, že inovativní designy nejsou módním trendem, ale přirozeným vývojem metodologie klinických studií reagujícím na výzvy moderní medicíny. Jejich další širší využití však bude záviset na rozvoji metodologického know-how, mezioborové spolupráci a systematickém budování kapacit v oblasti klinického výzkumu.

LITERATURA

- Bothwell LE, Avorn J, Khan NF, et al. Adaptive design clinical trials: a review of the literature and ClinicalTrials.gov. *BMJ Open*. 2018;8:e018320.
- Bhatt DL, Mehta C. Adaptive Designs for Clinical Trials. *N Engl J Med*. 2016;375:65-74.
- Kaizer AM, Belli HM, Ma Z, et al. Recent innovations in adaptive trial designs: a review of design opportunities in translational research. *J Clin Transl Sci*. 2023;7:e125.
- European Medicines Agency. Methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design – Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency; 2007 [cited 2026-04-15]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/methodological-issues-confirmatory-clinical-trials-planned-adaptive-design-scientific-guideline>.
- Center for Drug Evaluation and Research. Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics Guidance for Industry [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2020 [cited 2026-04-15]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-design-clinical-trials-drugs-and-biologics-guidance-industry>.
- European Medicines Agency. ICH E20 adaptive designs for clinical trials - Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency; 2025 [cited 2026-04-13]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e20-adaptive-designs-clinical-trials-scientific-guideline>.
- Chow SC, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials – a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:11.
- Miller E, Gallo P, He W, et al. DIA's Adaptive Design Scientific Working Group (ADSWG): Best Practices Case Studies for 'Less Well-understood' Adaptive Designs. *Ther Innov Regul Sci*. 2017;51:77-88.
- Kaizer AM, Belli HM, Ma Z, et al. Recent innovations in adaptive trial designs: a review of design opportunities in translational research. *J Clin Transl Sci*. 2023;7:e125.
- Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med*. 2017;377:62-70.
- Bogin V. Master protocols: New directions in drug discovery. *Contemp Clin Trials Commun*. 2020;18:100568.
- Park JH, Siden E, Zoratti MJ, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials*. 2019;20:572.
- Wang Y, Zhai H, Wang J, et al. Study protocol of an open-label prospective phase II umbrella study of precise neoadjuvant therapy for patients with stage II-IIIb resectable non-small cell lung cancer (PURPOSE). *Front Oncol*. 2022;12:1052774.
- Center for Drug Evaluation and Research. Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2024 [cited 2026-04-18]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/master-protocols-efficient-clinical-trial-design-strategies-expedite-development-oncology-drugs-and>.
- Lu C, Li X, Broglio K, et al. Practical Considerations and Recommendations for Master Protocol Framework: Basket, Umbrella and Platform Trials. *Ther Innov Regul Sci*. 2021;55:1145-1154.
- Cohn AL, Day B-M, Abhyankar S, et al. BRAFV600 mutations in solid tumors, other than metastatic melanoma and papillary thyroid cancer, or multiple myeloma: a screening study. *Onco Targets Ther*. 2017;10:965-971.
- Roustit M, Demarcq O, Laporte S, et al. Platform trials. *Theorapies*. 2023;78:29-38.
- Burki T. Platform trials: the future of medical research? *Lancet Respir Med*. 2023;11:232-233.
- Saville BR, Berry SM. Efficiencies of platform clinical trials: A vision of the future. *Clin Trials*. 2016;13:358-366.
- RECOVERY Collaborative Group, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:693-704.
- Hobbs FDR, Dorward J, Hayward G, et al. The PRINCIPLE randomised controlled open label platform trial of hydroxychloroquine for treating COVID19 in community based patients at high risk. *Sci Rep*. 2025;15:23850.
- Waite AAC, Peto L, Gordon AC, et al. Platform Trials to Assess Therapeutics in Patients Hospitalized With Influenza. *J Infect Dis*. 2025;232:S254-S261.
- Angus DC, Berry S, Lewis RJ, et al. The REMAP-CAP (Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia) Study. *Rationale and Design*. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17:879-891.
- UCSF. UCSF Alzheimer's Disease Trial: Alzheimer's Tau Platform: Master Protocol [Internet]. University of California San Francisco; 2025 [cited 2026-03-14]. Available from: <https://clinicaltrials.ucsf.edu/trial/NCT06957418>.
- Berry SM, Petzold EA, Dull P, et al. A response adaptive randomization platform trial for efficient evaluation of Ebola virus treatments: A model for pandemic response. *Clin Trials*. 2016;13:22-30.
- Lillie EO, Patay B, Diamant J, et al. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Pers Med*. 2011;8:161-173.
- Wang M, Ma H, Shi Y, et al. Single-arm clinical trials: design, ethics, principles. *BMJ Support Palliat Care*. 2024;15:e004984.
- Yao S, Shang Q, Ouyang M, et al. Designing Single-Arm Clinical Trials: Principles, Applications, and Methodological Considerations. *Ann Clin Epidemiol*. 2025;7:90-98.
- Thorlund K, Dron L, Park JH, et al. Synthetic and External Controls in Clinical Trials - A Primer for Researchers. *Clin Epidemiol*. 2020;12:457-467.
- Pignatti F, El-Galaly TC, Kaiser M, et al. Assessing Overall Survival Benefits in Advanced Cancers: The Role of External Comparator Cohort Studies with Real-World Data. *Clin Pharmacol Ther*. 2026;119:1080-1087.
- European Medicines Agency. Single-arm trials as pivotal evidence for the authorisation of medicines in the EU [Internet]. European Medicines Agency; 2023 [cited 2026-04-22]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/single-arm-trials-pivotal-evidence-authorisation-medicines-eu>.
- Center for Drug Evaluation and Research. Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2023 [cited 2026-06-03]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-use-real-world-data-and-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-drug>.
- Center for Drug Evaluation and Research. Real-World Data: Assessing Electronic Health Records and Medical Claims Data To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2025 [cited 2026-06-03]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/real-world-data-assessing-electronic-health-records-and-medical-claims-data-support-regulatory>.
- European Medicines Agency. Use of real-world evidence in regulatory decision making – EMA publishes review of its studies [Internet]. European Medicines Agency; 2023 [cited 2026-06-03]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/use-real-world-evidence-regulatory-decision-making-ema-publishes-review-its-studies>.
- Almirall D, Nahum-Shani I, Sherwood NE, et al. Introduction to SMART designs for the development of adaptive interventions: with application to weight loss research. *Transl Behav Med*. 2014;4:260-274.

Inkluzivita v klinických hodnoceních: bariéry a možnosti jejich překonávání

Hana Kocourková¹, Jitka Rychlíčková^{1,2}

¹Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Inkluzivita v klinickém výzkumu je důležitým předpokladem pro získání relevantních výsledků, které lze uplatnit v běžné klinické praxi. Do klinického výzkumu by tak měli být zařazováni účastníci dobře reprezentující cílovou populaci v mnoha jejích charakteristikách. Některé skupiny pacientů však zůstávají ve studiích dlouhodobě nedosta- tečně zastoupeny. Mezi tyto tzv. opomíjené skupiny často patří starší osoby, příslušníci etnických menšin, pacienti s více komorbiditami nebo osoby v socioekonomicky znevýhodněné situaci. Jejich omezená účast může být podmíněna metodologickými a organizačními bariérami danými designem klinické studie. Přehledový článek se zabývá problematikou opomíjených skupin v klinických studiích. Identifikuje hlavní bariéry zapojení těchto skupin a shrnuje přístupy, které mohou přispět ke zvýšení inkluzivity v klinickém výzkumu obecně.

Klíčová slova: inkluzivita, diverzita, klinický výzkum, opomíjené populace, metodologie výzkumu.

Inclusivity in clinical trials: barriers and their potential solutions

Inclusivity in clinical research is an important prerequisite for obtaining relevant results applicable to routine clinical practice. Clinical research should therefore include partici- pants who accurately represent the target population across a range of characteristics. However, certain patient groups remain under-represented in clinical trials. The so called under-served populations often include older adults, ethnic minorities, pa- tients with multiple comorbidities, and socioeconomically disadvantaged individuals. Their limited participation may be due to methodological and organizational barriers inherent in the study design. This review article addresses the topic of under-served populations in clinical trials. It identifies the main barriers to the inclusion of these populations, and summarizes approaches that can contribute to increasing inclusivity in clinical research in general.

Key words: inclusivity, diversity, clinical research, underserved populations, trial methodology.

Úvod

Pro přenositelnost (generalizovatelnost) výsledků klinických studií do klinické praxe je jedním ze zásadních předpokladů míra shody studijní populace a populace cílové, u které se předpokládá použití testované léčby. Ze své podstaty je cílová populace značně heterogenní. Zahrnuje pacienty různého věku,

pohlaví, rasy, etnické příslušnosti, socioeko- nomického statusu, jazykové vybavenosti a úrovně, pacienty s různým počtem komor- bidit a souběžných terapií, těhotné, kojící. Z hlediska teorie je pro klinické studie klíčová interní validita, která určuje míru, do jaké lze výsledky jednoznačně interpretovat (přisou- dit testované intervenci). Pro zvýšení interní

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regula- tions of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including pa- tient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VVI CZECRIN (LM2023049) a z Evropského sociálního fondu a Evropského fon- du regionálního rozvoje projektem CZECRIN_PRO PACIENTY – zavádění inovativních moderních terapií, reg. číslo CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_013/0001826 a pro- jektem ERASMUS+ SENSITISE (2023-1-IE02-KA220- HED-000159532).

Poděkování:

Jménem konsorcia partnerů ERASMUS+ projek- tu SENSITISE: Frances Shiely (koordinátor projektu SENSITISE), University College Cork; Shaun Treweek, University of Aberdeen; Christine Kubiak, ECRIN; Andrew Willis, University College Cork; Sarah Prowse, University of Aberdeen, Martina Esdaile, ECRIN; Vincent Russel, University College Cork; Zora Čechová, Masaryk University; Adriána Papiež, Masaryk University.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(2):102-107

<https://doi.org/10.36290/far.2026.022>

Článek přijat redakcí: 25. 3. 2026

Článek přijat k tisku: 3. 6. 2026

PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., BCPS

rychlickova@med.muni.cz

validity a následné statistické průkaznosti bývá snahou použít poměrně úzká zařazovací a vylučovací kritéria. Výsledkem je pak vysoce selektovaná, homogenní skupina účastníků. Tento přístup nicméně vede k vyřazení určitých osob, což snižuje míru reprezentativnosti cílové populace a externí validitu studie (míru, do jaké lze výsledky klinické studie zobecnit, přenést na širokou populaci mimo klinickou studii) (1, 2). V takovém případě jsou pak léčivé přípravky používány u populací, které nebyly dostatečně zastoupeny ve studiích, a to může být příčinou odlišné účinnosti, toxicity nebo adherence v běžné klinické praxi.

Prakticky lze výrazný nesoulad charakteristik studijní a cílové populace demonstrovat například na studii provedené v USA zahrnující přibližně 1,9 milionu osob starších 55 let. Tato studie ukázala, že černošští pacienti mají během desetiletého sledování o 54 % vyšší riziko rozvoje demence ve srovnání s bělošskou populací. Navzdory této skutečnosti tvořili černošští pacienti v 83 klinických studiích zaměřených na léčbu Alzheimerovy choroby realizovaných v posledním desetiletí pouze okolo 2 % všech zařazených účastníků (3). Podobný nesoulad lze pozorovat i v oblasti kardiologie, kde jsou účastníci klinických studií zaměřených na srdeční selhání často přibližně o dvacet let mladší než běžní pacienti s touto diagnózou (4).

Cílem tohoto přehledového článku je vymezení tzv. opomíjených skupin, identifikace hlavních bariér pro zapojení těchto skupin a uvedení některých opatření, která mohou přispět ke zvýšení inkluзивity klinických studií.

Typicky opomíjené skupiny v klinických studiích

Je nutné zdůraznit, že neexistuje jednotná definice opomíjené skupiny, vždy totiž záleží na konkrétním kontextu – typu a tíži onemocnění, předmětu studie a/nebo testované intervenci. Opomíjené skupiny dle NIHR (National Institute for Health and Care Research) zahr-

nují populace omezené v účasti v klinických studiích z důvodů demografických, socioekonomických, zdravotních, a z důvodu faktorů souvisejících s onemocněním (Tab. 1) (4). V literatuře jsou používány různé termíny, např. *under-served populations*, *under-represented groups* nebo *marginalized populations*. Jako ekvivalent v tomto článku používáme označení opomíjené skupiny.

Starší osoby

Zařazení pacientů vyššího věku bývá limitováno přítomností komorbidit, polyfarmacie a syndromu stařecké křehkosti. Z těchto důvodů často starší lidé nesplňují vstupní kritéria klinických studií. Stárnutí organismu je současně provázeno fyziologickými změnami (např. změnami v produkci žaludečních kyselin, úbytkem sérového albuminu, změnami ve složení těla, sníženými eliminačními funkcemi jater a ledvin), které mění farmakokinetiku i farmakodynamiku léčiv a mohou významně modifikovat jejich účinnost i bezpečnostní profil. K nedostatečnému zapojení starších osob přispívají také předsudky. Vyšší kalendářní věk je často automaticky spojován s výše popsanými změnami a se zranitelností bez ohledu na individuální zdravotní stav či biologický věk. Významnými důvody mohou rovněž být logistické bariéry spojené s mobilitou a závislostí na rodinných příslušnících, nižší ochota starších pacientů účastnit se klinických studií a přítomnost kognitivních poruch (1).

Etnické menšiny

U řady etnických menšin přetrvává nedůvěra vůči zdravotnickým institucím a výzkumu. Tato podezřívavost pramení z historických událostí, kdy v rámci výzkumu docházelo k neetickému jednání nebo zneužívání určitých skupin. Nejznámějším příkladem je studie v Tuskegee, probíhající v letech 1932 až 1972, v níž byli afroameričtí muži trpící syfilis záměrně ponecháni bez léčby za účelem sledování průběhu onemocnění. V evropském prostředí

mohou být podobným zdrojem nedůvěry experimenty prováděné během 2. světové války. Současné zkušenosti s diskriminací a rasismem mohou tuto nedůvěru dále posilovat, k čemuž mohou přispívat i samotní výzkumníci nebo lékaři. Mnohdy totiž předpokládají, že pacienti nebudou studii rozumět, nebudou mít o účast zájem, a tak pacientům možnost účasti ve studii třeba vůbec nenabídnou (1, 5).

Další významnou překážkou může být, speciálně pro etnické menšiny, jazyk a zdravotní gramotnost. Jazyková bariéra komplikuje proces informovaného souhlasu a zvyšuje finanční náročnost studií, například v souvislosti se zajištěním tlumočnicka nebo překladů studijních materiálů. Složitá lékařská terminologie může u pacientů vyvolávat stres či obavy, což snižuje ochotu se studie účastnit. Data ze Spojeného království ukazují, že příslušnost k etnické menšině se navíc často prolíná s nižším socioekonomickým statusem a chudobou. S tím souvisí i horší přístup ke zdravotní péči a nižší šance se o studii dozvědět. Účast mohou dále ovlivňovat kulturní zvyklosti nebo náboženské přesvědčení (1, 5).

V současných podmínkách České republiky se nabízí, že opomíjenou skupinou mohou být příslušníci romské populace či cizinci (např. občané z Ukrajiny, Vietnamu). Nicméně data, která by tento předpoklad dokládala, bohužel chybí.

Skupiny opomíjené ze socioekonomických důvodů

Nízký příjem, úroveň vzdělání, zaměstnání a životní podmínky jsou jednou z nejvýznamnějších bariér bránících účasti v klinických studiích. Lidé se středoškolským a nižším vzděláním, nezaměstnaní nebo pracující na částečný úvazek mají o účast ve výzkumu nižší zájem. Tyto skupiny vykazují nižší zdravotní gramotnost, což komplikuje porozumění informacím o studii a pojí se s vyššími obavami z účasti v ní, neboť je často vnímána jako lékařský experiment (6). U osob

Tab. 1. Přehled faktorů charakterizujících opomíjené skupiny (4)

Demografické faktory	Socioekonomické faktory	Zdravotní faktory	Specifické faktory související s onemocněním
Věk, etnická příslušnost, sexuální orientace, vzdělání	Bydliště v sociálně znevýhodněných nebo odlehlých oblastech, zaměstnání na plný úvazek, péče o rodinné příslušníky, jazykové bariéry, stigmatizované skupiny	Duševní onemocnění, omezené rozhodovací schopnosti, poruchy učení, tělesné postižení, těhotenství, komorbidity, zrakové nebo sluchové postižení, kouření, obezita	Vzácná nádorová onemocnění, mozkové metastázy

zaměstnaných na plný úvazek naopak může účast ve studiích omezovat požadavek na opakovaně pracovní volno spojené s nutností zástupu, případně i se ztrátou mzdy. Další bariéru představují náklady na zajištění péče o děti, dopravu nebo parkování. Tento problém může být ještě výraznější u osob žijících ve vzdálenějších nebo venkovských oblastech s omezenou dostupností center klinických studií či v regionech s obecně nižší dostupností vysoce specializované péče, nebo u seniorů závislých na dopravě rodinnými příslušníky. Ruku v ruce s nižším socioekonomickým statutem nebo bydlištěm ve vzdálených oblastech a omezenou dostupností péče může být spojený horší výchozí zdravotní stav nebo komorbidita. Tyto osoby tak nemusí splňovat vstupní kritéria pro zařazení do studie (1, 3). Stejně tak může být u výše zmíněných skupin (senioři, nízkopříjmové skupiny, lidé s nižším vzděláním) problematická nižší digitální gramotnost limitující možnost využití decentralizovaných procedur. V odlehlejších oblastech může být zase problémem např. dostupnost internetového připojení.

Skupiny opomíjené ze zdravotních důvodů a faktorů souvisejících s onemocněním

Jedním z nejčastějších důvodů vyloučení z účasti ve studii je přítomnost souběžných onemocnění, konkomitantní farmakoterapie nebo celkově horší zdravotní stav. U takových pacientů se výzkumníci obávají nepředvídatelných nežádoucích účinků, toxicity a lékových interakcí (1). Pacienti s kognitivními nebo duševními poruchami často čelí metodologickým a právním omezením v procesu získávání informovaného souhlasu a bývají vylučováni z důvodu ochrany zranitelných osob (5). Zrakové nebo sluchové postižení může představovat komunikační bariéru, zejména pokud studie nedisponuje dostatečnými prostředky např. k zajištění tlumočnicka.

Do této skupiny lze zařadit i ženy v reprodukčním věku, které jsou z klinických studií vyřazovány dlouhodobě z důvodu obav z možného rizika pro plod. Mezi specifické faktory související s onemocněním patří specifické a vzácné podtypy onemocnění nebo komplikace (4, 7).

Ženy, biologické pohlaví, problematika genderu

Ženy představují další skupinu, jejíž účast ve studiích je často omezována. Kromě výše zmíněných obav z rizik pro plod jsou důvodem v čase proměnné hormonální vlivy, odlišná farmakokinetika a farmakodynamika, včetně vyšší citlivosti k nežádoucím účinkům. Vedle toho ale mohou stát i důvody sociální, kulturní, logistické a praktické – ženy jsou často primární pečující osobou (o dítě či rodinné příslušníky) a účast ve studii tak může být komplikována nezastupitelností v této roli. Účast ve studii bývá spojena s vyšší časovou náročností a může se tak současně dotýkat chodu celé domácnosti; názor rodinných příslušníků může nabývat na významu. Kromě toho mohou být pro účast žen ve studiích limitující i požadavky regulátorů na používání vysoce efektivní či dvoubariérové antikoncepce.

Podrobněji problematiku zapojení žen v klinických studiích, včetně pohledu do historie, zpracovala Papiež a kol. (8).

Koncept diverzity, spravedlnosti a inkluzivity a jeho význam

V reakci na přetrvávající nerovnosti v zastoupení různých populačních skupin se v metodologii klinických studií začal systematicky uplatňovat koncept diverzity, spravedlnosti a inkluzivity (DEI, Diversity, Equity, Inclusion).

- Diverzita odkazuje na zastoupení všech skupin osob s různými demografickými, sociálními, socioekonomickými a epidemiologickými charakteristikami.
- Spravedlnost poukazuje na potřebu spravedlivého přístupu a zajištění rovných příležitostí k účasti ve výzkumu bez ohledu na původ či identitu jednotlivců.
- Inkluzivita znamená záměr vytvářet takové výzkumné prostředí, které umožňuje plnohodnotné začlenění všech skupin a ve kterém se všichni cítí být respektováni (9).

Význam principů DEI přesahuje etickou rovinu a přímo souvisí s kvalitou a zobecnitelností důkazů. Zároveň může přispívat ke snižování zdravotních nerovností, jelikož účast v klinických studiích je spojena s přístupem k inovativní či modernější léčbě, případně intenzivnějšímu sledování zdravotního stavu (10). Principy DEI se však týkají nejen účastníků

studií, ale i samotných výzkumných týmů. Vyšší diverzita v rámci studijních týmů byla totiž spojena s inovativnějšími, objektivnějšími a celkově kvalitnějšími vědeckými poznatky. Navíc usnadnila budování důvěry s opomíjenými skupinami. Například studie mezi afroamerickými ženami ukázala, že zastoupení afroamerických výzkumníků v týmu zvyšuje jejich ochotu se studie zúčastnit (9).

Zajištění a podpora inkluzivního přístupu

Úprava kritérií způsobilosti

Jedním z kroků, které mohou přispět ke zvýšení inkluzivity klinických studií, je úprava kritérií pro zařazení a vyloučení tak, aby lépe odpovídala charakteristikám pacientů v běžné klinické praxi. Omezení týkající se komorbidit nebo souběžné farmakoterapie by měla být zachována pouze tehdy, pokud pro ně existují jasně prokazatelné důvody, například riziko závažných lékových interakcí či nežádoucích účinků. V ostatních případech lze kritéria nastavit flexibilněji a umožnit zařazení pacientů s přidruženými onemocněními, která jsou v cílové populaci běžná. Podobný přístup lze uplatnit také v případě pacientů se zhoršenou funkcí orgánů nebo psychiatrickým onemocněním (např. lze stanovit určitý stupeň renální insuficience, po který je účast ještě možná, nebo stanovit, že přítomnost psychiatrického onemocnění, je-li stabilně kompenzované po určitou dobu, účast ve studii nelimituje). Namísto plošného vyřazování je tedy možné stanovit širší hraniční hodnoty nebo odchylky, pokud nepředstavují významné bezpečnostní riziko (3, 11). Součástí těchto opatření může být také odstranění pevně stanovených věkových limitů (tj. automatické vyloučení pacientů nad určitý věk) (1). Dalším aspektem mohou být nepřiměřené požadavky na schopnost využívat digitální technologie, tedy i tyto požadavky by měly být kriticky zhodnoceny a případně upraveny.

Kritéria způsobilosti by měla být pro každou klinickou studii posuzována individuálně a v průběhu její přípravy i realizace průběžně revidována (12). Důležité je vždy vyvažovat snahu o inkluzivní přístup s bezpečnostními riziky a riziky přílišné heterogenity dat.

Optimální je také doplnění vysvětlení či diskuze, proč konkrétní kritérium použité v podobných studiích bylo či nebylo zvoleno.

Design klinické studie

S kritérii způsobilosti úzce souvisí také samotný design klinické studie. Tradiční klinické studie využívají exploratorní design zjišťující účinnost a bezpečnost testované léčby v ideálních, přísně kontrolovaných podmínkách. Tímto striktním přístupem dochází k výše zmíněným problémům – nízké inkluzivitě a omezené generalizovatelnosti výsledků. Řešením může být preference pragmatického designu. Pragmatické klinické studie se zaměřují na hodnocení efektivity léčby v podmínkách reálného světa a běžné praxe. Kritéria způsobilosti jsou zde méně přísná, studie probíhají v běžných zdravotnických zařízeních a sledování pacientů je flexibilnější. Nevýhodou pragmatického designu může být vyšší riziko zkreslení výsledků, nižší kontrola nad intervencí a nižší míra adherence k léčbě či jiné studijní proceduře (13, 14). Míra flexibility designu může být ovlivněna samotným investigátorem či zadavatelem studie, ideálně by tedy měli aktivně zvažovat, kdo bude v budoucnu reálným uživatelem hodnoceného léčiva, kdo by se tedy bezpochyby měl studie účastnit. Navazující myšlenkou je, které faktory mohou účast ve studii snižovat a jak je můžeme ovlivnit. Takovým faktorem může být i samotná zátěž pro účastníka spojená s účastí ve studii (např. počet, délka a charakter návštěv, vyšetření, možnost je načasovat dle dostupnosti účastníka, možnost je spojit). V tomto kontextu jistě stojí za zmínku i rozdíl mezi akademickými a komerčními klinickými studii. Zatímco komerční studie bývají často navrhovány s důrazem na získání robustních dat, akademické studie mohou být flexibilnější a pragmatictější.

Doplňujícím zdrojem informací mohou být pacientské registry nebo data z běžné klinické praxe (real-world data), která umožňují získat informace o širším spektru pacientů.

Dalším z nástrojů k optimalizaci designu, tentokrát umožňující překonávání logistických a finančních bariér, jsou decentralizované klinické studie (DCT, Decentralized Clinical Trials). Umožňují zapojení účastníků žijících ve vzdálenějších oblastech, seniorů s omezenou mobilitou nebo pracovně vytížených osob. Podstatou je přesunutí části studijních aktivit do domácího prostředí pacienta nebo lokálních zdravotnických zařízení. Součástí decentralizace jsou i tzv. mobilní týmy, které mohou účastníky navštívit přímo v místě jejich bydliště (10, 15). V decentralizaci klinických studií se uplatňuje také telemedicína. Lze ji využít ve všech částech, od náboru účastníků, získávání informovaného souhlasu až po monitoraci pacientů, například pomocí elektronických dotazníků. Další možností je využití nositelné elektroniky nebo senzorů (tzv. wearables), které umožňují sbírat data v reálném čase a běžném prostředí pacienta. Chytré hodinky, náramky nebo senzory v matracích umožňují kontinuální sledování srdeční frekvence, respiračních funkcí, tělesné teploty nebo spánku (15).

Současně je však nutné zohlednit digitální gramotnost účastníků a dostupnost potřebných technologií, například nedostatečné technické vybavení, nedostupnost internetu nebo obtíže s používáním elektronických zařízení (viz výše). Tyto faktory mohou představovat další bariéru účasti, zejména u starších osob nebo socioekonomicky znevýhodněných skupin. Přehled praktických otázek, které mohou výzkumníkům a zadavatelům pomoci při optimalizaci designu klinické studie ve smyslu její inkluzivity, uvádí tabulka 2.

Financování

Významnou roli při odstraňování socioekonomických bariér účasti v klinických studiích hraje vhodně nastavené financování. Součástí rozpočtu studie by měla být finanční kompenzace účastníků, případně odměna za účast ve studii (pochopitelně umožňuje-li ji lokální legislativa) (7). K udržení účastníků ve studii mohou přispět i nefinanční benefity, například možnost absolvovat bezplatná zdravotní vyšetření, poukaz na občerstvení. V rozpočtu studie by zároveň měly být vyčleněny prostředky k zajištění překladů, tlumočnicka nebo technologického vybavení pro účastníky z opomíjených skupin (12).

Výzkumné týmy

Diverzita ve studijních a výzkumných týmech je důležitým předpokladem podpory inkluzivity klinických studií. K jejímu posílení může přispět transparentní proces přijímání nových členů týmů a pravidelná obměna vedoucích funkcí, například prostřednictvím časově omezeného funkčního období. Různorodější složení týmů lze podpořit také cíleným nábojem personálu z odlišných sociálních a kulturních prostředí. Součástí opatření může být vytvoření pozic odpovědných za implementaci principů DEI. Výzkumné týmy by se měly pravidelně vzdělávat i v oblasti kulturní kompetence a rozpoznávání nevědomých předsudků, tzv. implicit bias. Důležitá je také podpora profesního rozvoje mladších výzkumníků prostřednictvím mentoringu a vzdělávacích programů (9, 12).

Zapojení pacientů a veřejnosti do výzkumu

Zapojení veřejnosti a pacientů (PPI, Public and Patient Involvement) představuje přístup podporující aktivní účast pacientů a dalších zástupců veřejnosti v různých fázích klinic-

Tab. 2. Kontrolní otázky pro podporu inkluzivity při návrhu klinické studie

Oblast	Kontrolní otázka
Cílová populace	Odpovídá složení studijní populace charakteristikám populace, pro kterou je testovaná intervence určena?
Kritéria způsobilosti	Odpovídají kritéria způsobilosti cílům studie a jsou dostatečně zdůvodněná?
Diverzita	Nevedou zvolená kritéria k systematickému vyloučení některých skupin pacientů běžně zastoupených v klinické praxi?
Logistická dostupnost	Byly identifikovány a zohledněny potenciální logistické překážky účasti ve studii (např. doprava, časová náročnost)?
Geografická dostupnost	Umožňuje studie zapojení pacientů žijících mimo velká města?
Komunikace s účastníky	Jsou studijní materiály a proces informovaného souhlasu přizpůsobeny osobám s různou úrovní zdravotní gramotnosti?
Digitální gramotnost	Jsou požadavky na využívání digitálních technologií přiměřené možnostem účastníků?
Zapojení pacientů	Byli do přípravy či návrhu studie zapojeni pacienti nebo pacientské organizace?

ké studie. Na rozdíl od tradičního modelu, kdy je studie prováděna tzv. na pacientech, klade PPI důraz na výzkum realizovaný pro pacienty a s pacienty. Jednou z forem tohoto zapojení je spoluutváření klinických studií (co-production). Tento model vychází ze sdílení pravomocí i odpovědnosti mezi všemi zúčastněnými stranami a zahrnuje společné vytváření nových poznatků. Zkušenosti pacientů, jejich znalosti a perspektiva mají v rámci co-production srovnatelnou hodnotu jako odborné znalosti výzkumníků či zdravotnických pracovníků. Cílem je zajistit, aby klinické studie lépe reflektovaly skutečné potřeby, priority a očekávání pacientů, pro které je daná léčba určena. V tomto směru mohou být užitečné patientské organizace, které se mohou zapojit do propagace studie, nábory účastníků, nebo pomoci s osvětou (3). Nicméně pacienti a další aktéři se mohou zapojit do všech fází – od formulace výzkumných otázek a návrhu designu studie až po interpretaci a sdílení výsledků (16, 17).

V kontextu zapojení pacientů a veřejnosti se ovšem objevuje i fenomén tzv. tokenismu. Tento pojem označuje situaci, kdy je účast pacientů pouze formální nebo symbolická. Pacienti mohou být například pozváni k rozhovoru, ale jejich zkušenosti a názory nejsou při plánování nebo realizaci studie zohledněny. Jedním z možných způsobů, jak tokenismu předcházet, je včasné a jasné vymezení role pacientů v jednotlivých fázích studie a vytvoření podmínek pro jejich aktivní zapojení. Je důležité zajistit pacientům bezpečné prostředí, ve kterém mohou otevřeně vyjádřit svůj názor. Významné jsou patientské organizace, které mohou napomoci efektivní komunika-

ci mezi výzkumníky a pacienty. Spolupráce s pacienty by měla být průběžně reflektována a vyhodnocována, aby bylo možné včas identifikovat případné nedostatky a upravit nastavení spolupráce (18, 19).

Institucionální rámec

Regulační autority ovlivňují inkluzivitu a diverzitu v klinických studiích prostřednictvím legislativních opatření, doporučení a metodických pokynů.

V roce 2024 publikovala Světová zdravotnická organizace (WHO) globální doporučení zaměřené na zlepšení kvality a efektivity klinických studií. Dokument upozorňuje na přetrvávající nerovnosti ve výzkumu mezi zeměmi s vysokými a nízkými příjmy. Zdůrazňuje také potřebu zvyšovat diverzitu studijních populací. Doporučení podporují zapojení skupin, které byly v minulosti do klinických studií zařazovány jen omezeně – děti nebo těhotných a kojících žen. Součástí je také zapojení pacientů a komunit do plánování a realizace klinických studií (20).

Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) v roce 2024 zveřejnil návrh pokynů zaměřených na podporu diverzity v klinických studiích. Tyto pokyny ukládají zadavatelům povinnost předkládat tzv. plány diverzity, které mají definovat strategii nábory účastníků s ohledem na rasu, etnickou příslušnost, pohlaví a věk (21).

Evropská léková agentura (EMA) na rozdíl od FDA diverzitu v klinických studiích legislativně nevyžaduje. Řídí se pokyny Mezinárodní rady pro harmonizaci (ICH), zejména pokynem E7 zaměřeným na geriatrickou populaci a E5, E17 a E8, které se zabývají zohledněním

etnických a regionálních faktorů v klinickém výzkumu (22).

Závěr

Inkluzivita v klinických studiích usiluje o odpovídající zastoupení různých skupin pacientů. Je nezbytná pro získání výsledků přenositelných na celou cílovou populaci. Vyřazování určitých skupin naopak přispívá k vytváření a prohlubování zdravotních nerovností. Také vede k neefektivnímu využívání finančních i lidských zdrojů. Zvyšování diverzity a inkluzivity v klinických studiích je proto nezbytné jak pro zajištění spolehlivých a klinicky relevantních dat, tak z etického a finančního hlediska (2). Zda je určitá populace ve výzkumu opomíjena, je ale vždy nutné posuzovat v kontextu konkrétní klinické studie a neexistuje univerzální pravidlo.

Pro zvýšení metodologické kvality studií a podporu DEI je důležité tuto problematiku zviditelňovat, vysvětlovat, ale i se v ní aktivně vzdělávat. A právě vzdělávání je předmětem projektu SENSITISE (Inclusive Clinical Trials: Training and Education to Increase Involvement of Under-Served Groups; 2023-1-IE02-KA220-HED-000159532), spolufinancovaného ERASMUS+ a realizovaného ve spolupráci University College Cork, University of Aberdeen, Masarykovy univerzity a ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network) (23). Projekt SENSITISE doplňuje síť aktivit a národních a mezinárodních iniciativ k systematickému posilování inkluzivity v klinických studiích; přispívá tak k vytváření prostředí, kde jsou potřeby všech patientských skupin lépe reflektovány.

LITERATURA

- Langley B, Talas S, El-Shakankery KH, et al. Improving inclusivity, equity, and diversity in oncology clinical trials: a European perspective. *EMJ Oncol.* 2023;68:80.
- Jensen JU, Johansen ND, Mathioudakis AG, et al. The silent exclusion: rethinking eligibility and generalizability in clinical trials. *Lancet Reg Health West Pac.* 2025;61:101605.
- Versavel S, Subasinghe A, Johnson K, et al. Diversity, equity, and inclusion in clinical trials: A practical guide from the perspective of a trial sponsor. *Contemp Clin Trials.* 2023;126:107092.
- Witham MD, Anderson E, Carroll C, et al. Developing a roadmap to improve trial delivery for under-served groups: results from a UK multi-stakeholder process. *Trials.* 2020;21(1):694.
- Hussain-Gambles M. Ethnic minority under-representation in clinical trials: Whose responsibility is it anyway? *J Health Organ Manag.* 2003;17(2):138-143.

- Kim JY, Florez M, Botto E, et al. The influence of socioeconomic status on individual attitudes and experience with clinical trials. *Commun Med.* 2024;4(1):172.
- Biggs K, Dix C, Shiely F, et al. Effective interventions to increase representation of under-served groups in randomised trials in UK and Ireland: a scoping literature review. *NIHR Open Res.* 2024;4:12.
- Papież A, Čechová Z, Rychlíčková J. Rozdíly mezi pohlavími – od farmakologie až po metodologii klinického výzkumu. *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(1):52-56.
- Snyder RA, Burtness B, Cho M, et al. The room where it happens: addressing diversity, equity, and inclusion in National Clinical Trials Network clinical trial leadership. *J Natl Cancer Inst.* 2023;115(10):1132-1138.
- Washington V, Franklin JB, Huang ES, et al. Diversity, Equity, and Inclusion in Clinical Research: A Path Toward Precision

- Health for Everyone. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;113(3):575-584.
- Espinoza-Gutierrez MR, Aiello J, Orłowski RZ, et al. Clinical trial design change implementation for inclusive studies. *Lancet Haematol.* 2023;10(12):e953-954.
- Gedela K, Wong R, Balendra S, et al. Embedding equity, diversity and inclusion processes within clinical trials and health and social care research. *BMJ Open.* 2025;15(3):e091807.
- Le-Rademacher J, Gunn H, Yao X, et al. Clinical Trials Overview: From Explanatory to Pragmatic Clinical Trials. *Mayo Clin Proc.* 2023;98(8):1241-1253.
- Esteban I, Carvalho Ferreira J, Patino CM. Why is conducting pragmatic clinical trials so important? *J Bras Pneumol.* 2022;e20220397.
- Stern AD, Trusheim M. Transformation of the clinical trial enterprise: lessons learned from the COVID-19 pandemic: final report [Internet]. Washington (DC): Office of the Assis-

tant Secretary for Planning and Evaluation (ASPE); 2024 [cited 15. březen 2026]. (HHS ASPE Reports). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK609006/>.

16. National Institute for Health Research. Guidance on Co-Producing a Research Project [Internet]. Learning for Involvement; 2021 [cited 15. březen 2026]. Available from: <https://www.learningforinvolvement.org.uk/content/resource/nihrguidance-on-co-producing-a-research-project/>.

17. Price A, Clarke M, Staniszewska S, et al. Patient and public involvement in research: a journey to co-production. Patient Educ Couns. 2022;105(4):1041-1047.

18. Gobat N, Slack C, Hannah S, et al. Better engagement, better evidence: working in partnership with patients,

the public, and communities in clinical trials with involvement and good participatory practice. Lancet Glob Health. 2025;13(4):e716-731.

19. Majid U. The dimensions of tokenism in patient and family engagement: a concept analysis of the literature. J Patient Exp. 2020;7(6):1610-1620.

20. World Health Organization. New global guidance puts forward recommendations for more effective and equitable clinical trials [Internet]. 2024 [cited 15. březen 2026]. Available from: <https://www.who.int/news/item/25-09-2024-new-global-guidance-puts-forward-recommendations-for-more-effective-and-equitable-clinical-trials>.

21. Rawlins L, Dilley J, Fajardo M. Action plans on diversity:

key requirements for certain clinical studies [Internet]. Boston (MA): Foley Hoag LLP; 2024 [cited 15. březen 2026]. Available from: <https://foleyhoag.com/news-and-insights/publications/alerts-and-updates/2024/july/action-plans-on-diversity-key-requirements-for-certain-clinical-studies/>.






22. Biomapas. Diversity in clinical trials: a European perspective on global progress and strategies [Internet]. 2025 [cited 15. březen 2026]. Available from: <https://www.biomapas.com/diversity-in-clinical-trials-a-european-perspective-on-global-progress-and-strategies-blog/>.

23. University College Cork. SENSITISE – Inclusive Clinical Trials [Internet]. 2025 [cited 23. březen 2026]. Available from: <https://www.ucc.ie/en/sensitise/>.

ON-LINE KURZ

On-line kurz Multioborový pohled na suplementaci hořčíku

OBSAH KURZU

-  Význam magnezia v neurologii – doc. MUDr. Radomír Taláb, CSc.
-  Magnézium z pohledu farmakologa – PharmDr. Marek Lapka, Ph.D.
-  Poruchy hladiny magnezia v denní praxi – MUDr. Jan Vachek, MHA
-  Suplementace hořčíku – farmakologické mechanismy, metody podání a pasty prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc.
-  Magnézium – známe jeho roli dostatečně? – MUDr. Jiří Havel, MSc.

ODBOBNÝ GARANT:

MUDr. Jan Vachek, MHA

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN

POŘADATEL:

SOLEN, s. r. o., ve spolupráci
s Klinikou nefrologie 1. LF UK a VFN

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN
prosinec 2025
až listopad 2026
dostupný na
online.solen.cz

ZLATÝ
PARTNER



MagnaPharm
One Team. One Solution.



Environmental sustainability in clinical research

Michaela Beníšková¹, Jitka Rychlíčková^{1,2}

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno

²St. Anne's University Hospital Brno

Greenhouse gases have a significant impact on the global climate. The healthcare sector is one of the main sources of CO₂ emissions. Globally, it represents the fifth largest source. Clinical research is an integral part of this sector; it drives innovation, but also places an additional burden on the environment. Therefore, efforts to minimize the carbon footprint are also permeating the methodology and design of clinical trials as well as clinical research in general.

Digitization and decentralization of clinical trials can help to reduce the environmental burden. However, these benefits remain largely hypothetical now due to limited supporting data. In order to develop more sustainable clinical trial methodologies, it is necessary to quantify emissions in clinical research more precisely and identify key areas for reducing emissions in clinical research.

This article aims to raise awareness of sustainable clinical research and present relevant initiatives and activities.

Key words: sustainability, clinical trials, healthcare, clinical research, education.

Environmentální udržitelnost v klinickém výzkumu

Skleníkové plyny zásadně ovlivňují globální klima. Sektor zdravotní péče představuje jeden z významných zdrojů emisí CO₂, v celosvětovém měřítku se řadí na páté místo. Klinický výzkum je jeho nedílnou součástí; přináší inovace, ale i další environmentální zátěž. Snaha minimalizovat uhlíkovou stopu proto postupuje i do metodologie a designu klinických studií a klinického výzkumu jako celku.

Prvky jako digitalizace a decentralizace klinických studií mohou přispět ke snížení environmentální zátěže. Stále jde ale spíše o předpoklad podložený omezenými daty. K dosažení udržitelnějších metodik je třeba cílenější kvantifikace a identifikace klíčových oblastí pro redukci emisí v klinickém výzkumu.

Článek si klade za cíl zviditelnit problematiku udržitelného klinického výzkumu, představit iniciativy a aktivity v této oblasti.

Klíčová slova: udržitelnost, klinické studie, zdravotnictví, klinický výzkum, vzdělávání.

Does sustainable healthcare matter?

The global healthcare sector has emerged as a significant contributor to anthropogenic climate change. Current estimates indicate that it represents 1–5% of the total impact on climate change, producing approximately 2.0–2.6 billion tons of CO₂ emissions globally per year corresponding to 4.4–5% of the global greenhouse gas emissions. Thus,

the healthcare sector ranks fifth among the largest CO₂ producers. The production of CO₂ emissions contributes to climate change and health issues or deaths related to climate change (often expressed in disability-adjusted life years – DALYs). Treating them imposes monetary costs for the healthcare system and simultaneously generates additional CO₂ emissions. This creates a downward spiral and is precisely why healthcare represents

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Supported by the national budget through MEYS, LRI CZECRIN (LM2023049) and ERASMUS+ (project GREEN-TRIALS, 2025-1-CZ01-KA220-HED-000355652).

Acknowledgements:

On behalf of the consortium of partners in the ERASMUS+ GREEN-TRIALS project: Frances Shiely, University College Cork; Seamus O'Reilly, University College Cork; Sarah Prowse, University College Cork; Vincent Russell, University College Cork; Joana Batuca, NOVA University Lisbon; Zoi Dorothea Pana, University of Nicosia; Martina Esdaile, ECRIN; Amelie Michon, ECRIN; Adriana Papiez, Masaryk University.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(2):108-111

<https://doi.org/10.36290/far.2026.021>

Článek přijat redakcí: 30. 3. 2026

Článek přijat k tisku: 1. 6. 2026

PharmDr. Jitka Rychlíčková, Ph.D., BCPS

rychlickova@med.muni.cz

a key target which the sustainability strategies should focus on (1–4).

Recent estimates further illuminate the magnitude of this challenge. If the „mortality cost of carbon“ metric shows that 4,434 metric tons of CO₂ lead to one excess death, current healthcare emissions could be associated with approximately 550,000 excess deaths (5). For Europe alone, Chen-Xu et al. estimated that healthcare-related emissions would result in approximately 365,047 DALYs and 25.6 billion euros in healthcare costs, assuming that no significant changes occur and based on current underlying expectations (4). In addition, projections suggest that without immediate and coordinated action at the systemic level, the healthcare sector's carbon footprint could triple by 2050 (6). In light of these trends, transitioning toward and investing in sustainable and climate-resilient healthcare thus seems necessary because such investments would eliminate or at least reduce the expenditures to address the consequences. Steps towards sustainable healthcare are therefore inevitable.

Support in developing sustainable healthcare and “green” trials

One of the strategic frameworks guiding this change is the Net Zero Initiative. Under this commitment, the participants pledged to reduce their emissions by 45% by 2030 and reach net zero by 2050. The concept of net zero denotes a state in which residual anthropogenic emissions should be minimized to levels that can be absorbed by nature. Thereby no added CO₂ will accumulate in the atmosphere and keep global warming to no more than 1.5 °C (corresponds to the pre-industrial level); all in accordance with the Paris Agreement. As of now, 139 out of 199 countries have formally joined the net zero programme (7, 8).

Parallel to the above-mentioned policy commitment, a number of initiatives aimed at accelerating sustainability within healthcare are currently being established. Within the EU, the primary driver supporting environmentally conscious research is Horizon Europe. Horizon Europe programme (2021–2027), encompassing both the preceding and forthcoming programmes, financially supports climate-neutral research and innovation.

Specifically, the following three projects are centred on the development of carbon-neutral and sustainable healthcare systems: *Caring Nature*, *KitNewCare*, and *NetZeroAICT* (9, 10).

The *Caring Nature* project focuses on developing ten innovative solutions aiming to reduce non-supply chain greenhouse gas emissions in the healthcare sector, such as optimized heating, ventilation, air-conditioning and electricity systems, expanded telemedicine, and reduced medical waste. Eleven EU countries, but not Czechia, are participating in this project (11). The *KitNewCare* project is focused on more sustainable kidney care (12). *NetZeroAICT* applies artificial intelligence to computed tomography with digital contrast, which enables to limit contrast media administration to patients (13). In addition, Horizon Europe supports five “green pharmaceutical” projects, aimed at developing innovative sustainable pharmaceutical manufacturing processes, with total funds of 35 million euros (9).

Although none of the initiatives or projects directly targets sustainability in clinical research, it can be assumed that changes from sustainable clinical practice will influence research processes, too, given the interdependence between healthcare delivery and clinical research. Advances in one domain can be expected to propagate into the other, facilitating broader transformation toward environmentally responsible healthcare.

Sustainability in clinical trials

Clinical trials represent a complex, resource-intensive component of healthcare and clinical research. Their environmental impact has only recently begun to be systematically examined. Specifically, next year marks 20 years since one of the first analyses of the carbon footprint of clinical trials was published. The *Sustainable Trials Study Group* highlighted early that clinical trials contribute substantially to greenhouse gas emissions and emphasized the need for simpler and more efficient trial designs and processes (14). More recently, according to *Sustainable Healthcare Coalition*, an average clinical trial that is registered on clinicaltrials.gov may generate 27.5 million tons of CO₂ emissions, with an estimated total

annual emission from all active trials reaching as much as 100 million tons (15, 16). These findings, though still estimates, underscore the urgency of incorporating sustainability principles into trial methodology.

How to define a “green” clinical trial?

Even though no universally accepted definition of a sustainable or “green” clinical trial exists, it can be basically characterized as a clinical trial that systematically minimizes or at least considers environmental harms in each phase of its design and execution while ensuring participants' safety and scientific data integrity. Given the substantial heterogeneity among clinical trials, there are currently no established emission thresholds set on average appropriate/ideal emissions, or total or percentages of emission reduction. The current efforts thus focus on evaluating various mitigation strategies to determine the most effective interventions yielding the lowest possible carbon footprint while maintaining operational feasibility.

Important steps in development of “green” clinical trial, digitization and decentralization of clinical trials

The prerequisite for effective carbon footprint reduction is, first and foremost, the measurement of emissions. Quantitative data allow researchers to identify preferential and high-impact areas, and to prioritize evidence-based mitigation strategies. Energy consumption in research facilities, travelling and distribution, and inefficiencies in protocol design (that can, for example, increase staffing needs) were expected to be the most significant contributors and should thus play a key role in the strategies of reducing CO₂ emissions. This was confirmed by the *Sustainable Trials Study Group* (14). To support emission estimation, the National Institute for Health and Care Research (NIHR), in cooperation with the *Industry Low-Carbon Clinical Trials* (iLCCCT) consortium, has developed and published a carbon calculator – available on the website <https://clinicaltrialcarbon.org/> (17–19). The calculator provides approximate assessments of the carbon footprint based on the trial design. While the calculator captures carbon output,

it does not encompass broader ecological aspects. Therefore, emissions estimates are likely underrepresented and the total ecological impact will be even higher (17, 20). Further progress can then be made in accordance with the strategies set out in various guidance documents.

In the context of the above-mentioned information, digital and decentralized clinical trial (DCT) models should offer one of the most effective approaches for reducing carbon emissions. Kohl et al. estimate that typical paper-based study can lead to approximately 4,885 kg of CO₂; transitioning to a fully digitized clinical trial can reduce emissions by approximately 90%. Digitization alone (by migrating informed consent forms, forms and questionnaires, case report forms, and essential documents such as master files and site files to electronic platforms) can eliminate the need for vast amounts of paper – up to 164,800 sheets of paper in an average clinical trial (equivalent roughly to a stack of paper higher than 16 metres and 799 kg CO₂) (21). Decentralization facilitates remote data collection by allowing participants to complete some study procedures without travelling to clinical trial sites, with telemedicine consultations replacing in-person visits. This model not only reduces emissions – an estimated 237 kg of CO₂ emissions per an average clinical trial with 9 visits – but also decreases the time and financial burden placed on participants. Remote physiological monitoring (e.g., blood pressure or heart rate) can be performed using digital health technologies and wearables, offering additional benefits such as longitudinal monitoring, monitoring in real-world environments, and immediate transmission to investigators. Biological samples, such as saliva, stool or urine, can be collected via courier services and delivered directly to laboratories, while the sample-collection materials can be sent directly to participants. Clinical research associates can likewise conduct site oversight remotely through virtual meetings. It can save an additional 3,808 kg of CO₂ per average clinical trial with five monitoring visits of each of ten centres by car depending on travelling distance (16, 21, 22). Beyond these approaches, other emerging trends (e.g., integration of artificial intelligence for trial optimization, increa-

sed use of real-world data, virtual clinical trials) can be expected to further enhance both the efficiency and environmental performance of clinical trials.

However, DCT models introduce new forms of energy demand – computer and server operation, digital communication, etc. Kohl et al. provided approximate estimates of these alternative sources of emissions: energy needed for filling out questionnaires on computers or smartphones (counted as 1 minute per page), video consultations (approximately 1 hour with each centre), email communication (estimated at 12 per participant), and server operation (assuming 0.04 kW/h) for maintaining the trial platform over a 2-year period. In total, these activities generate an estimated 486 kg of CO₂, which is still substantially less compared to the traditional clinical trial (21). DCTs also support inclusivity, even though disparities in digital literacy, variability in internet access, device validation requirements to bring accurate results, and the need for robust data protection frameworks pose additional challenges (23, 24). Higher initial costs for digital health technologies, alongside other challenges (e.g., resistance from clinical sites, regulatory uncertainties, the need for staff training and infrastructure adaptation) can be another issue. However, ultimately, DCTs have the potential to yield long-term cost savings (16).

An illustration is provided by the PROMOTE study, a DCT conducted during the Covid-19 pandemic among pregnant women. The decentralized design reduced the environmental burden from approximately 123.9 kg of CO₂ to 3 kg of CO₂ (a 41-fold reduction). In addition, the decentralized design improved participant recruitment (22).

Regulatory framework, initiatives, and education in the field of “green” clinical trials

Although many countries have committed to achieving net zero by 2050, sustainability considerations for clinical trials are not incorporated in their regulatory frameworks or requirements. Major bodies acknowledge the importance of clinical trial sustainability and have begun to work on guidelines to promote more efficient and lower-carbon trial

design (25). However, the absence of binding legal framework means that “greener” trial practices still remain voluntary. Unfortunately, even the ethics committees have not yet received guidelines on how to properly formulate recommendations and assess environmental aspects in clinical trials (25, 26).

Multiple groups and activities are emerging to advance environmental sustainability within clinical research. The *Sustainable Healthcare Coalition* plays a central role in accelerating and amplifying decarbonizing action (27). The strength of their voice in this area is demonstrated by the fact that they were invited to collaborate with the global platform of *Sustainable Markets Initiative* (SMI) (16, 18, 28, 29). Similarly, the *Institute of Cancer Research* (ICR), in collaboration with the NIHR and the UK Clinical Research Collaboration (UKCRC), is actively integrating sustainability principles into healthcare and clinical trial designs (30). SMI and ICR are both part of the *iLCCCT consortium* that developed the clinical trials carbon calculator (18, 19). The Medical Research Council and National Institute of Health and Care Research (MRC-NIHR) Trial Methodology Research Partnership has established the *Greener Trials Group* which shares methodologies for reducing emissions, waste, and water use in clinical trials or provides guidance for carbon footprint estimation. Their online resources represent one of the most comprehensive repositories currently available (20, 30, 31). The *Breast International Group* (BIG) is another group active in this field, organizing events to discuss challenges ranging from CO₂ emissions in cancer research to climate-related disruptions of clinical trial operations (32). The Health Research Board of the Trials Methodology Research Network (HRB-TMRN) discussed sustainable clinical trials in their online conference, too (33).

These examples illustrate only a subset of the efforts currently devoted to sustainability in clinical trials. It is encouraging that sustainable clinical research has been gaining increasing recognition. Although many of the above-mentioned groups are primarily based in the UK, they maintain international collaborations and outreach.

Unfortunately, there remains a notable lack of comprehensive, structured training

material on sustainable trial designs. The majority of existing resources have an occasional character and provide useful introductions, but are insufficient given the scale, complexity, and multidisciplinary nature of the challenges of implementing sustainability principles into clinical research (20, 27, 28, 30, 32, 33).

In order to raise awareness of sustainability in clinical trials via education and to address this educational gap, the ERASMUS+ GREEN-TRIALS project had been proposed by the Masaryk University, the University College Cork, the NOVA University Lisbon, the University of Nicosia, and ECRIN and launched as part of the same consortium in November 2025. The GREEN-TRIALS project focuses on integrating sustainability principles into the trial methodology curriculum and creating highly innovative structured learning resources covering the

topic from broad perspectives. The GREEN-TRIALS project's primary target population is undergraduate healthcare students, but the curriculum will be adapted for clinical trialists and other professionals more or less directly involved in trial design and oversight. Moreover, the GREEN-TRIALS project places strong emphasis on reach and its own sustainability. The curriculum will be available in English and translated into four other languages. Additionally, each curriculum unit will be accompanied by a teacher's guide. A series of international, free training events will be conducted in 2027 and 2028 to support widespread capacity building.

Conclusion

The findings clearly indicate that both healthcare and clinical research are important contributors to global greenhouse gas emissions, making them priority areas for re-

source-efficiency and sustainability efforts. Progress in this domain depends on a precise understanding of the emissions associated with specific research processes and on the feasibility of optimizing these processes, too. Although sustainability considerations are only beginning to be systematically integrated into clinical trial methodology, increasing awareness and coordinated stakeholder engagement can significantly accelerate the development of effective solutions. Moreover, sustainable elements in clinical trial design may offer benefits that extend beyond environmental impact reduction – by reducing participant burden, enhancing inclusivity, and improving the feasibility of generating quality data. Integrating sustainability principles into clinical research thus represents an important step toward advancing both scientific rigor and environmental responsibility.

REFERENCES

1. Lenzen M, Malik A, Li M, et al. The environmental footprint of health care: a global assessment. *Lancet Planet Health*. 2020;4:e271–e279.
2. Zikhathile T, Atagana H, Bwapwa J, et al. A Review of the Impact That Healthcare Risk Waste Treatment Technologies Have on the Environment. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:11967.
3. Health care's climate footprint. [Internet]. *Health Care Without Harm*; 2019 [cited 2026 Mar 27]. Available from: https://global.noharm.org/sites/default/files/documents-files/5961/HealthCaresClimateFootprint_092319.pdf.
4. Chen-Xu J, Corda MQ, Varga O, et al. Health burden and costs attributable to the carbon footprint of the health sector in the European Union. *Environ Int*. 2024;190:108828.
5. Bressler RD. The mortality cost of carbon. *Nat Commun*. 2021;12:4467.
6. Building a cohort of health authorities committed to zero emissions. *Health Care Without Harm - Europe* [Internet]. *Health Care Without Harm Europe* [cited 2026 Feb 22]. Available from: <https://europe.noharm.org/news/building-cohort-health-authorities-committed-zero-emissions>.
7. Nations U. Net Zero Coalition. United Nations [Internet]. United Nations [cited 2026 Feb 23]. Available from: <https://www.un.org/en/climatechange/net-zero-coalition>.
8. Net Zero Tracker | Welcome. *Net Zero Tracker* [Internet]. [cited 2026 Feb 23]. Available from: <https://zerotracker.net/>.
9. Environment, climate and health - Research and innovation. European Commission [Internet]. *European Commission*; 2025 [cited 2026 Feb 23]. Available from: https://research-and-innovation.ec.europa.eu/research-area/health/environment-climate-and-health_en.
10. Horizon Europe - Research and innovation - European Commission. *European Commission* [Internet]. *European Commission*; 2026 [cited 2026 Feb 23]. Available from: https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe_en.
11. Gregorio R. About CARING NATURE. *CARING NATURE* [Internet]. *CARING NATURE* [cited 2026 Feb 24]. Available from: <https://caringnature.eu/about-caring-nature/>.
12. KITNEWCARE - Sustainable Care, Lasting Impact. *KitNewCare* [Internet]. *KitNewCare* [cited 2026 Feb 24]. Available from: <https://kitnewcare.eu/>.
13. Homepage. *NetZeroAICT* [Internet]. *NetZeroAICT* [cited 2026 Feb 24]. Available from: <https://netzeroaict.eu/>.
14. Group STS. Towards sustainable clinical trials. 2007.
15. Adshad F, Salman RA-S, Aumonier S, et al. A strategy to reduce the carbon footprint of clinical trials. *Lancet*. 2021;398:281–282.
16. Sustainable Markets Initiative Health Systems Task Force. The digital solution for sustainability in clinical research. 2022.
17. iLCCCT Calculator. [Internet]. [cited 2026 Mar 23]. Available from: <https://clinicaltrialcarbon.org/>.
18. Sustainable Clinical Trials: Reducing Greenhouse Gas Emissions. *DIA Glob Forum* [Internet]. *DIA*; 2025 [cited 2026 Mar 27]. Available from: <https://globalforum.diaglobal.org/issue/march-2025/sustainable-clinical-trials-reducing-greenhouse-gas-emissions/>.
19. Clinical trials iLCCCT – the industry Low Carbon Clinical Trials project for commercial trials. *Sustainable Healthcare Coalition* [Internet]. *Sustainable Healthcare Coalition* [cited 2026 Mar 27]. Available from: <https://shcoalition.org/clinical-trials-ilcct-the-industry-low-carbon-clinical-trials-project-for-commercial-trials/>.
20. Enabling Lower Carbon Clinical Trials. *MRC Methodology Hubs* [Internet]. [cited 2026 Mar 26]. Available from: <https://www.methodologyhubs.mrc.ac.uk/about/working-groups/trial-conductwg/tcwg-subgroup-greener-trials/enabling-lower-carbon-clinical-trials-cict-project>.
21. Kohl SH, Schmidt-Lucke C. Clinical trials to go green – A sustainable argument for decentralised digital clinical trials. *PLOS Digit Health*. 2023;2:e0000366.
22. Fries LR, Khaled N, Viveros Santos I, et al. Decentralized clinical trials are better for the participants and for the planet: the case study of a double-blind randomized controlled trial in Singapore (PROMOTE study). *Front Public Health*. 2025;12.
23. Mittermaier M, Venkatesh KP, Kvedar JC. Digital health technology in clinical trials. *NPJ Digit Med*. 2023;6:88.
24. Grosman-Rimon L, Wegier P. With advancement in health technology comes great responsibility – Ethical and safety considerations for using digital health technology: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103:e39136.
25. Lasia. Aligning environmental, social, and governance to clinical development: moving towards more sustainable clinical trials. *Gabi J* [Internet]. 2024 [cited 2026 Feb 23]. Available from: <https://gabi-journal.net/aligning-environmental-social-and-governance-to-clinical-development-moving-towards-more-sustainable-clinical-trials.html>.
26. Hoffmann J-M, Bauer A, Grossmann R. The carbon footprint of clinical trials: a global survey on the status quo and current regulatory guidance. *BMJ Glob Health*. 2023;8.
27. Who We Are. *Sustainable Healthcare Coalition* [Internet]. *Sustainable Healthcare Coalition* [cited 2026 Mar 17]. Available from: <https://shcoalition.org/who-we-are/>.
28. Health Systems taskforce. *Sustainable Markets Initiative* [Internet]. *Sustainable Markets Initiative* [cited 2026 Mar 27]. Available from: <https://www.sustainable-markets.org/taskforces/health-systems-taskforce/taskforces/health-systems-taskforce>.
29. Sustainable clinical trials knowledge hub. *Sustainable Healthcare Coalition* [Internet]. *Sustainable Healthcare Coalition* [cited 2026 Mar 27]. Available from: <https://shcoalition.org/sustainable-clinical-trials-knowledge-hub/>.
30. Sustainability. *Institute of Cancer Research* [Internet]. *Institute of Cancer Research* [cited 2026 Mar 17]. Available from: <https://www.icr.ac.uk/research-and-discoveries/centres-and-strategic-collaborations/clinical-trials-and-statistics-unit-icr-ctsu/about-us/sustainability>.
31. About the TMRP. *Trials Methodology Research Partnership* [Internet]. *TMRP*; 2023 [cited 2026 Mar 21]. Available from: <https://mrctmrdtp.com/about-the-tmrp/>.
32. Breast International Group (BIG) — Organisational Update. *Breast International Group* [Internet]. *BIG* [cited 2026 Mar 17]. Available from: <https://bigagainstbreastcancer.org/>.
33. HRB-TMRN. *HRB Trials Methodology Research Network* [Internet]. *HRB-TMRN* [cited 2026 Mar 17]. Available from: <https://www.hrb-tmrn.ie/>.

Patient and Public Involvement v klinickém výzkumu: od regulatorních požadavků k partnerské spolupráci s pacienty

Hana Blahynková, Lenka Součková, Adriána Papież

CZECRIN, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Klinický výzkum se v posledních letech stále více orientuje na systematické zapojení pacientů a veřejnosti (Patient and Public Involvement, PPI), přičemž pacient již není vnímán pouze jako účastník studie, ale také jako aktivní partner podílející se na plánování výzkumu. Tento přístup zvyšuje relevanci výzkumných otázek, zlepšuje proveditelnost studií i využitelnost jejich výsledků v klinické praxi. Principy zapojení pacientů jsou reflektovány v moderních metodologických a regulatorních rámcích, včetně zásad International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use Good Clinical Practice (ICH GCP R3), Quality by Design či nejnovější revizi Declaration of Helsinky.

Zapojení pacientů je dnes zároveň často vyžadováno nebo výrazně preferováno ve veřejných grantových programech, například v rámci Horizon Europe, National Institute for Health and Care Research nebo Patient-Centered Outcomes Research Institute. Pacienti mohou přispět k formulaci výzkumných otázek, výběru relevantních cílových ukazatelů, zlepšení srozumitelnosti studijních dokumentů i ke snížení zátěže účastníků studií.

Důležitým prostředníkem mezi pacienty a výzkumníky může být patientský advokát, který podporuje smysluplné zapojení pacientů v jednotlivých fázích výzkumu. Systematické PPI tak představuje důležitý posun směrem ke kvalitnějšímu a etičtějšímu klinickému výzkumu.

Klíčová slova: Patient and Public Involvement, klinický výzkum, design klinických hodnocení, patientský advokát, patient-reported outcomes.

Patient and Public Involvement in clinical research: from regulatory requirements to partnerships with patients

In recent years, clinical research has increasingly focused on the systematic involvement of patients and the public (Patient and Public Involvement, PPI), with patients no longer viewed merely as study participants but also as active partners contributing to research planning. This approach enhances the relevance of research questions, improves the feasibility of studies, and increases the applicability of their results in clinical practice. The principles of patient involvement are reflected in modern methodological and regulatory frameworks, including the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use Good Clinical Practice (ICH GCP R3), Quality by Design, and the latest revision of the Declaration of Helsinki.

Patient involvement is also frequently required or strongly preferred in public grant programs today, such as Horizon Europe, the National Institute for Health and Care Research, or the Patient-Centered Outcomes Research Institute. Patients can contribute to formulating research questions, selecting relevant endpoints, improving the clarity

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Předkládaná práce byla podpořena velkou výzkumnou infrastrukturou CZECRIN (projekt LM2023049).

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(2):112-115

<https://doi.org/10.36290/far.2026.025>

Článek přijat redakcí: 27. 3. 2026

Článek přijat k tisku: 15. 6. 2026

Mgr. Hana Blahynková

hana.blahynkova@med.muni.cz

of study documents, and reducing the burden on study participants.

A patient advocate can serve as an important intermediary between patients and researchers, supporting meaningful patient involvement at each stage of research. Systematic PPI thus represents an important step toward higher-quality and more ethical clinical research.

Key words: Patient and Public Involvement, clinical research, clinical trial design, patient advocate, patient reported outcomes.

Proměna role pacientů v klinickém výzkumu

Moderní klinická farmakologie a vývoj léčiv postupně opouštějí tradiční paternalistický model klinického výzkumu, v němž byl pacient vnímán především jako účastník studie a zdroj dat. Rostoucí komplexita studií, důraz na klinickou relevanci a výzvy spojené s nábořem a retencí účastníků vedly k přehodnocení této role. Do popředí se proto dostává systematické zapojení pacientů a veřejnosti do výzkumu (Patient and Public Involvement, PPI), které redefinuje roli pacienta z pasivního účastníka klinického hodnocení na aktivního partnera a spolutvůrce výzkumného procesu (1–4). Význam PPI je dnes zohledněn také v moderních metodologických a regulatorních rámcích klinického výzkumu (1, 5), současně je zapojení pacientů stále častěji požadováno nebo výrazně podporováno v rámci veřejných výzkumných grantů a mezinárodních výzkumných programů.

Cílem tohoto článku je představit koncept zapojení pacientů do klinického výzkumu, popsat jeho přínosy pro design a realizaci klinických studií a diskutovat roli patientského advokáta jako důležitého prostředníka mezi patientskou komunitou a výzkumníky.

Regulatorní a etické ukotvení zapojení pacientů

Zapojení pacientů do klinického výzkumu není pouze konceptuální změnou v přístupu k výzkumu, ale je stále více zakotveno také v regulatorních, etických a metodologických rámcích moderního klinického hodnocení (2, 6). Oblast PPI prochází v posledních letech dynamickým evolučním vývojem jak na mezinárodní úrovni, tak v prostředí České republiky. Aktualizovaná verze ICH GCP R3 představuje výrazný milník v tomto procesu (1, 7, 8) a zdůrazňuje orientaci na pacienta, integraci moderních technologií a princip

kvality budované již ve fázi návrhu studie. Koncept Quality by Design, který je v této směrnici opakovaně uváděn, představuje zásadní změnu v chápání kvality klinických hodnocení. Kvalita již nemá být zajišťována primárně prostřednictvím kontrol a auditů, ale musí být systematicky integrována do návrhu studie již v raných fázích její přípravy. Zapojení pacientů v této fázi umožňuje včas identifikovat prvky protokolu, které mohou být nadměrně zatěžující, logisticky obtížně proveditelné nebo klinicky málo relevantní. Spolupráce s pacienty může vést k optimalizaci studijních návštěv, odběrů biologického materiálu i využití decentralizovaných prvků studie (9).

Vedle klinických cílů pacienti často upozorňují na praktické aspekty účasti ve studii, jako je cestování, administrativní zátěž, invazivita vyšetření či dopad na kvalitu života (10). Integrace těchto perspektiv může přispět k realističtějšímu designu klinických studií a zlepšení jejich proveditelnosti.

Směrnice ICH GCP R3 reflektuje technologický pokrok jako klíčový prostředek k posílení patient-centric přístupu v klinickém výzkumu. Využití digitálních technologií, včetně umělé inteligence, nositelné elektroniky, elektronických informovaných souhlasů nebo vzdáleného monitorování umožňuje realizaci decentralizovaných a hybridních klinických studií, které mohou významně snížit zátěž pacientů a zvýšit dostupnost výzkumu pro širší populaci. Elektronické informované souhlasy představují důležitý nástroj patientsky orientovaného výzkumu. Jejich úspěšné využití však vyžaduje jednoduché a bezpečné ověření identity.

Význam zapojení pacientů je současně zdůrazněn i v etických dokumentech upravujících klinický výzkum. Nejnovější revize Declaration of Helsinki, přijatá World Medical Association v roce 2024, zdůrazňuje význam respektu k účastníkům výzkumu a jejich ko-

munitám a podporuje jejich zapojení do různých fází výzkumného procesu, včetně návrhu studie a šíření výsledků.

Rostoucí význam zapojení pacientů je patrný také v oblasti financování výzkumu. Mnohé veřejné grantové agentury dnes požadují nebo významně podporují smysluplné zapojení pacientů či patientských advokátů do výzkumných projektů. Tento požadavek je explicitně formulován například v rámci programů Horizon Europe (11), britského National Institute for Health and Care Research nebo amerického Patient-Centered Outcomes Research Institute.

Navzdory rostoucímu významu PPI však oblast jeho praktické implementace zůstává v mnoha zemích, včetně České republiky, ve fázi postupného budování zkušeností a institucionální expertizy. Zatímco některé zahraniční systémy již disponují etablovanými modely participace pacientů, česká nemocniční a akademická centra teprve vytvářejí praktické mechanismy pro systematické zapojování pacientů do výzkumu. V tomto kontextu nabývá na významu sdílení zkušeností mezi institucemi, inspirace mezinárodními frameworky a adaptace ověřených přístupů na podmínky českého zdravotnického a výzkumného prostředí. Postupné budování praktické expertizy, vzdělávání patientských zástupců i výzkumných týmů a rozvoj partnerské spolupráce tak představují klíčové předpoklady pro dlouhodobě udržitelnou implementaci PPI do klinického výzkumu.

Přínosy zapojení pacientů pro klinický výzkum

1) Zapojení pacientů do přípravy a realizace klinických studií zvyšuje jejich relevanci a proveditelnost. Pacienti přinášejí perspektivu reálné zkušenosti s onemocněním, která doplňuje odborný pohled výzkumníků a pomáhá formulovat výzkumné otázky.

Jedním z klíčových přínosů zapojení pacientů je možnost lépe definovat výzkumné otázky tak, aby odrážely skutečné potřeby patientské populace. Zatímco výzkumníci se často zaměřují na biologické mechanismy onemocnění nebo regulatorní požadavky, pacienti mohou upozornit na aspekty onemocnění, které mají zásadní dopad na jejich každodenní život (12, 13), funkční schopnosti nebo kvalitu života. Zapojení pacientů tak může přispět k identifikaci dosud nenaplněných potřeb (unmet needs) a pomoci zaměřit výzkum na klinicky relevantní problémy.

2) Design klinických studií

Pacienti mohou rovněž významně přispět k optimalizaci designu klinických studií. Jejich perspektiva může být cenná při výběru klinicky významných endpointů (4, 12), zejména v případech ukazatelů zaměřených na kvalitu života nebo funkční stav pacientů (11). Současně mohou pomoci identifikovat prvky protokolu, které představují nadměrnou zátěž pro účastníky, například časté studijní návštěvy, invazivní vyšetření nebo logisticky náročné postupy.

Zohlednění těchto faktorů může vést k realistickému nastavení studijních procedur a přispět ke zlepšení náboru a retence účastníků (1). Praktické zkušenosti ukazují, že studie, jejichž design reflektuje potřeby a možnosti pacientů, dosahují často vyšší míry náboru i lepší adherence k protokolu.

3) Studijní dokumenty a komunikace s účastníky

Materiály určené účastníkům klinických hodnocení a náborové dokumenty představují klíčové rozhraní mezi výzkumným týmem a pacientem. Jejich kvalita, srozumitelnost a praktická použitelnost mají přímý dopad na úspěšnost náboru, informovanost účastníků i jejich dlouhodobou spolupráci ve studii. Zapojení pacientů do jejich přípravy umožňuje identifikovat nejasné formulace, nadměrnou administrativní zátěž a postupy, které jsou v reálných podmínkách obtížně proveditelné. Pacienti mohou například pomoci upravit jazyk informovaných souhlasů tak, aby byl srozumitelný pro širší populaci, nebo upozornit na informace, které jsou pro potenciální účastníky studie zvláště důležité.

Zapojení pacientů při vývoji nástrojů hodnocení výsledků

Jedním z klíčových aspektů patient-centric přístupu v klinickém vývoji je validace nástrojů pro hodnocení výsledků (Clinical Outcome Assessments, COA), zejména pacientem hlášených výstupů (Patient-Reported Outcomes, PRO). Regulační autority považují rané fáze klinického vývoje (fáze I–II) za optimální období pro ověření jejich „vhodnosti pro daný účel“ (fit-for-purpose) (7, 13, 14). Hodnocení srozumitelnosti dotazníku až v registrační studii může představovat významné vědecké i regulatorní riziko, protože případné nedostatky mohou negativně ovlivnit interpretaci klíčových cílových ukazatelů.

V raných fázích vývoje se proto využívají kognitivní rozhovory (3, 14) (cognitive interviews, cognitive debriefing), jejichž cílem je ověřit, že pacienti správně rozumějí instrukcím, jednotlivým položkám i odpovědním škálám a že hodnocené parametry odpovídají jejich zkušenosti s onemocněním. Tento postup umožňuje včas identifikovat nejasné formulace, nevhodně nastavené škály či nepřiměřené období pro vybavení si příznaků (recall period), odhalit rozdíly v interpretaci mezi skupinami pacientů a snížit zátěž respondentů (13). Včasné testování tak významně snižuje regulatorní riziko a posiluje vědeckou robustnost klinického programu.

V pediatrické populaci vyžaduje testování srozumitelnosti vývojově přiměřený přístup. U mladších dětí se používají jednodušší jazykové formulace, obrázkové škály nebo alternativní techniky, například formou hry či kresby. Současně se ověřuje vhodnost hodnotících škál i nastavení recall period. Pokud to věk a kognitivní schopnosti umožňují, dítě by mělo odpovídat samostatně. Není-li spolehlivý self-report možný, přechází se k hodnocení pečovatelem (Observer-Reported Outcome, ObsRO), které se zaměřuje pouze na objektivně pozorovatelné projevy.

Role patientského advokáta v klinickém výzkumu

Klíčovou postavou PPI je patientský advokát, jehož roli je nutné přesně vymezit. V kontextu klinického výzkumu nejde o právního zástupce, ale o školeného experta s přímou

žitou zkušeností s konkrétním onemocněním a jeho léčbou anebo znalostí procesů klinického výzkumu. Na rozdíl od běžného účastníka klinické studie, který zůstává zdrojem dat, vystupuje patientský advokát jako aktivní člen výzkumného týmu, často v roli Patient Research Partner (5, 11).

Pacientský advokát přináší do výzkumu perspektivu patientské komunity a pomáhá identifikovat aspekty, které jsou pro nemocné skutečně významné. Vedle tradičních klinických ukazatelů se tak do popředí dostávají parametry kvality života, funkční zdatnosti, psychosociálních dopadů léčby a zvládnutelnosti nežádoucích účinků. Tyto faktory mohou zásadně ovlivňovat nejen ochotu pacientů účastnit se klinických studií, ale i jejich důvěru ve smysl výzkumu a praktickou využitelnost výsledků.

Pacientské organizace představují důležitý zdroj zpětné vazby a zkušeností patientské komunity. Jejich zapojení podporuje komunikaci mezi pacienty a zdravotnickými pracovníky a přispívá k rozvoji péče orientované na potřeby pacientů.

Výzvy a limity zapojení pacientů

Navzdory rostoucí podpoře PPI přetrvávají významné překážky jeho efektivní implementace, včetně dominance vědeckého žargonu, nerovné dynamiky moci a omezené diverzity zapojených pacientů. V některých případech může zapojení pacientů zůstat spíše formální než skutečně partnerské.

V literatuře je tento fenomén popisován jako riziko tokenismu, kdy jsou pacienti do výzkumu zapojováni primárně za účelem naplnění formálních požadavků grantových schémat či institucionálních standardů, aniž by měli reálný vliv na rozhodovací procesy (7, 14), definování výzkumných priorit nebo interpretaci výsledků. Takový přístup může oslabovat důvěru patientské komunity a snižovat skutečný přínos participace pro kvalitu výzkumu.

Další významnou výzvu představuje riziko kooptace patientských zástupců, kdy pacient postupně přebírá perspektivu výzkumného týmu a ztrácí schopnost reprezentovat zkušenosti širší patientské komunity (1). Další výzvou je opakované zapojování stejného okruhu zkušených patientských zástupců, což může vést k omezené reprezentativnosti

pacientské populace. K odlišení smysluplného zapojení od symbolického přístupu přispívají standardizační nástroje, jako jsou směrnice GRIPP2, a vzdělávací iniciativy zaměřené na rozvoj kompetencí pacientských zástupců, jako je EUPATI. Přístup k PPI do výzkumu vykazuje v evropském prostoru značnou variabilitu. Severské země patří dlouhodobě mezi lídry, zatímco ve střední Evropě, včetně České republiky a Německa, se PPI postupně institucionalizuje (3, 8). Významným krokem bylo založení národní platformy EUPATI v roce 2022, která vytvořila rámec pro vzdělávání pacientů v oblasti klinického výzkumu, vývoje léčiv a regulace. Společně s dalšími iniciativami, například CAATS při Masarykově univerzitě, které se ve spolupráci s Centrem precizní medicíny ve Fakultní nemocnici Brno zaměřuje na identifikaci dostupných terapeutických možností pro dětské pacienty s velmi vzácnými onemocněními a současně podporuje komunikaci mezi pacienty, klinickými

pracovišti a výzkumnými týmy. Podobné iniciativy mohou přispět nejen k lepší orientaci pacientů v možnostech léčby a klinického výzkumu, ale také k posílení jejich role jako informovaných partnerů v procesu vývoje a hodnocení nových terapií.

Zkušenosti z praxe ukazují, že včasné zapojení pacientů vede k hmatatelným změnám v designu studií, snížení zátěže účastníků a zvýšení etické přijatelnosti i efektivity klinického výzkumu (15). Zohlednění perspektivy pacientů již ve fázi návrhu studií zároveň umožňuje generovat data, která jsou lépe využitelná pro hodnocení zdravotnických technologií a rozhodování o úhradách. Parametry kvality života a funkční přínosy léčby se tak stávají důležitým mostem mezi klinickým výzkumem, regulací a reálnou dostupností inovativních terapií pro pacienty. Současně roste zájem o hodnocení skutečného dopadu participace pacientů na kvalitu a efektivitu výzkumu. Jedním z přístupů je systematické

dokumentování změn ve studijních protokolech iniciovaných pacienty, například úprav studijních návštěv, administrativní zátěže nebo informovaných souhlasů, které umožňuje lépe posoudit přínos PPI pro realizaci klinických studií.

Závěr

Zapojení pacientů podle principů ICH GCP R3 představuje významnou změnu v klinickém výzkumu. Moderní technologie, náborové strategie i materiály pro účastníky by měly vznikat ve spolupráci s pacienty, aby odpovídaly jejich potřebám a zkušenostem.

Smysluplná participace pacientů vyžaduje transparentní komunikaci, respekt k jejich zkušenostem a reprezentativní zastoupení různých skupin pacientů. Pouze za těchto podmínek může být PPI skutečným partnerstvím, které přispívá ke kvalitě, etické integritě a dlouhodobé udržitelnosti klinického výzkumu.

LITERATURA

1. Egher C, Zvonareva O. Knowledge-based Representation: Patient Engagement in Drug Development. *Health Expect*. 2024;27(1):e13912.
2. Geißler J, Isham E, Hickey G, et al. Patient Involvement in Clinical Trials. *Commun Med*. 2022;2(1):94.
3. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input [Internet]. FDA; 2020 [cited 11-02-2026]. Available from: <http://resource.nlm.nih.gov/9918230998606676>.
4. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Patient-Focused Drug Development: Incorporating Clinical Outcome Assessments Into Endpoints for Regulatory Decision-Making [Internet]. FDA; 2023 [cited 11-02-2026]. Available from: <https://www.hhs.gov/guidance/document/patient-focused-drug-development-incorporating-clinical-outcome-assessments-endpoints>.
5. Amjad A, Ratcliffe N, Smith AL, et al. Patient and Public Involvement in Laboratory Based Research: Reflections on Six Studies.
6. Arumugam A, Phillips LR, Moore A, et al. Patient and Public Involvement in Research: A Review of Practical Resources for Young Investigators. *BMC Rheumatol*. 2023;7(1):2.
7. The Lancet Healthy Longevity. Increasing Patient and Public Involvement in Clinical Research. *Lancet Healthy Longev*. 2024;5(2):e83.
8. Tong A, Scholes-Robertson N, Hawley C, et al. Patient-Centred Clinical Trial Design. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18(8):514-523.
9. Jackson-Perry D, Cart-Richter E, Haerry D, et al. Patient and Public Involvement in HIV Research: A Mapping Review and Development of an Online Evidence Map. *J Int AIDS Soc*. 2024;27(11):e26385.
10. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Patient-Focused Drug Development: Methods to Identify What Is Important to Patients [Internet]. FDA; 2022 [cited 11-02-2026]. Available from: <https://www.hhs.gov/guidance/document/patient-focused-drug-development-methods-identify-what-important-patients-guidance>.
11. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Patient-Focused Drug Development: Selecting, Developing, or Modifying Fit-for-Purpose Clinical Outcome Assessments [Internet]. FDA; 2022 [cited 11-02-2026]. Available from: <https://www.hhs.gov/guidance/document/patient-focused-drug-development-methods-identify-what-important-patients-guidance>.
12. Dews SA, Bassi A, Buckland S, et al. Characterising Meaningful Patient and Public Involvement in the Pharmaceutical Industry Research Setting: A Retrospective Quality Assessment. *BMJ Open*. 2023;13(8):e071339.
13. Sand AS, Grimsgaard S, Pettersen I. Patient and Public Involvement in Health Research: A Nordic Perspective. *Scand J Public Health*. 2020;48(1):119-121.
14. Schilling I, Herbon C, Jilani H, et al. Aktive Beteiligung von Patientinnen an klinischer Forschung – Eine Einführung. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. 2020;155:56-63.
15. Zeissler ML, Bakshi N, Bartlett M, et al. Patient and Public Involvement and Engagement in the Development of a Platform Clinical Trial for Parkinson's Disease: An Evaluation Protocol. *J Parkinsons Dis*. 2024;14(4):809-821.

Inhibitory protonové pumpy: racionální preskripce a dlouhodobá bezpečnost u dětí

Jana Tomanová¹, Petra Rozsivalová^{2,3}, Rita Halašová¹, Josef Malý³, Jan Melek¹

¹Dětská klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

²Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice Hradec Králové

³Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Inhibitory protonové pumpy (PPI) patří mezi nejčastěji předepisovaná léčiva v pediatrii, přičemž jejich preskripce v posledních letech výrazně narůstá. Ačkoliv jsou účinné v indikacích, jako je onemocnění z gastroezofageálního refluxu, peptické vředy či eozinofilní ezofagitida, přetrvávají obavy ohledně jejich bezpečnosti, dávkování a častého off-label užití, zejména u kojenců a novorozenců. Tento článek poskytuje komplexní přehled farmakologických vlastností PPI v dětské populaci se zaměřením na specifika farmakokinetiky a farmakodynamiky v různých věkových skupinách. Zohledňuje vliv genetického polymorfismu *CYP2C19* na metabolismus a klinickou odpověď. Dále shrnuje aktuální doporučení pro indikace, dávkování a dostupné lékové formy. Zmiňuje také vhodnost zohlednění věku dětského pacienta a s tím související změny v rychlosti metabolických a eliminačních procesů. Zvláštní pozornost je věnována dlouhodobé bezpečnosti a rizikům spojeným s léčbou, jako jsou infekce, fraktury či alergie. Mezi nejčastější chyby v preskripci patří neindikované podávání PPI v léčbě fyziologického refluxu, neadekvátně dlouhé podávání léčiva či nevhodná léková forma. Cílem je podpořit racionální preskripci PPI, optimalizovat léčbu a minimalizovat rizika pro dětské pacienty.

Klíčová slova: inhibitory protonové pumpy, pediatrie, bezpečnost, nežádoucí účinky, racionální preskripce.

Proton pump inhibitors: rational prescribing and long-term safety in children

Proton pump inhibitors (PPIs) are among the most commonly prescribed drugs in paediatrics, with their prescription rates having significantly increased in recent years. Although effective for indications such as gastroesophageal reflux disease, peptic ulcers, or eosinophilic esophagitis, concerns remain regarding their safety, dosing, and frequent off-label use, especially in infants and newborns. This article provides a comprehensive overview of the pharmacological properties of PPIs in the pediatric population, focusing on the specifics of pharmacokinetics and pharmacodynamics in different age groups. It considers the influence of *CYP2C19* genetic polymorphism on metabolism and clinical response. Furthermore, it summarizes current recommendations for indications, dosing, and available drug forms. It also mentions the appropriateness of taking into account the age of the pediatric patient and the associated changes in the rate of metabolic and elimination processes. Special attention is paid to long-term safety and the risks associated with treatment, such as infections, fractures, or allergies. Among the most common prescribing errors are the unindicated use of PPIs in the treatment of physiological reflux, excessively prolonged administration of the drug, and the use of an inappropriate dosage form. The aim is to promote the rational prescription of PPIs, optimize treatment, and minimize risks for paediatric patients.

Key words: proton pump inhibitors, paediatrics, safety, adverse effects, rational prescribing.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

PharmDr. Petra Rozsivalová byla podpořena grantem Univerzity Karlovy SVV 260 785.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(2):116-123

<https://doi.org/10.36290/far.2026.009>

Článek přijat redakcí: 19. 1. 2026

Článek přijat k tisku: 26. 2. 2026

MUDr. Jana Tomanová

jana.tomanova@fnhk.cz

Úvod

Inhibitory protonové pumpy (proton pump inhibitors, PPI) patří mezi nejčastěji používaná léčiva u dětí. V posledních letech byl zaznamenán výrazný nárůst jejich preskripce, nejen v dospělém, ale i ve všech kategoriích dětského věku (1, 2, 3). Mezi základní indikace PPI patří onemocnění z gastroezofageálního refluxu (GERD), peptický vřed, hypersekreční stavy (např. Zollinger-Ellisonův syndrom), eozinofilní ezofagitida a eradikace infekce *Helicobacter pylori* (4, 5, 6). Navzdory prokázané účinnosti PPI přetrvávají v pediatrii oprávněné obavy týkající se jejich bezpečnosti a optimálního dávkování, a to jak u dětských pacientů obecně, tak zejména u mladších věkových skupin (novorozenci, kojenci). Tyto obavy souvisejí především s omezeným počtem schválených indikací pro nejmladší věkové skupiny, což vede k častému off-label použití, a dále s vysokou interindividuální variabilitou v odpovědi na léčbu (7, 8, 9, 10). Cílem tohoto článku je poskytnout přehled farmakologických vlastností PPI v pediatrické populaci, včetně dávkování a dostupných lékových forem. Zvláštní důraz je kladen na nutnost racionální preskripce ve vztahu k vlastní indikaci, výběru vhodného léčivého přípravku, délku terapie a znalosti bezpečnostního profilu PPI.

Mechanismus účinku a farmakodynamické aspekty PPI u dětí

PPI jsou substituované benzimidazoly, které svým **antisekrečním účinkem**

inhibují produkci žaludeční kyseliny prostřednictvím kovalentní vazby na H⁺/K⁺-adenosintrifosfátázu (H⁺/K⁺-ATPázu) (známou jako protonová pumpa) parietálních buněk žaludku, tím snižují žaludeční kyselost a tedy zvyšují žaludeční pH. PPI jsou slabé báze a proléčiva, která vyžadují aktivaci v kyselém prostředí. Po perorálním podání PPI v acidorezistentní lékové formě jsou absorbovány v tenkém střevě a krevním oběhem distribuovány do parietálních buněk žaludeční sliznice. Zde se selektivně kumulují v kyselém prostředí sekretorických kanálků (pH < 2), kde podléhají konverzi na aktivní sulfonamidovou formu. Tato forma se následně kovalentně a (ire)verzibilně váže na cysteinové zbytky na luminální straně protonové pumpy, čímž ji inaktivuje. Obnova sekrece kyseliny je možná po syntéze nových molekul H⁺/K⁺-ATPázy, což vysvětluje dlouhotrvající antisekreční účinek (více než 24 hodin) navzdory krátkému plazmatickému poločasu PPI (přibližně 1 hodina) (7, 8, 10).

Dalším prokázaným účinkem je **přímý protizánětlivý efekt** daný snížením exprese eotaxinu-3 jícnovými epitelálními buňkami skrze inhibici signalizace navozené Th2 cytokiny (2, 3). Tento mechanismus je obzvláště důležitý v léčbě eozinofilní ezofagitidy, kde PPI mohou být účinné i mimo svůj primární antisekreční efekt (3, 5).

Kojenci a malé děti metabolizují některé PPI rychleji než starší děti a dospělí, což může

vyžadovat vyšší dávky na kilogram tělesné hmotnosti k dosažení srovnatelné systémové expozice (7, 8). Naopak u malých kojenců (< 10 týdnů věku) může být clearance snižena, a proto mohou vyžadovat nižší dávkování (11). Klíčovou roli v metabolismu většiny PPI hraje enzymatický systém cytochromu P450, zejména izoenzymy *CYP2C19* a *CYP3A4*. Genetický polymorfismus v genu pro *CYP2C19* vede k významné interindividuální variabilitě v plazmatických koncentracích a klinické odpovědi, zejména u omeprazolu a esomeprazolu (9, 10). Právě zde se nachází klíčové rozdíly mezi dospělými a dětmi, které mají zásadní dopad na dávkování a účinnost léčby, více informací viz tabulka 1.

Farmakokinetické vlastnosti PPI u dětí

PPI jsou klíčovou součástí léčby onemocnění spojených s nadměrnou produkcí žaludeční kyseliny u dětí. Jejich farmakokinetika – tedy procesy absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace (ADME) – se však u dětí, a zejména u novorozenců a kojenců, významně liší od dospělých (7, 8, 9, 10). Tyto rozdíly jsou dány především vývojovými změnami v gastrointestinálním traktu, funkci jater a ledvin.

Absorpce – PPI jsou proléčiva, která jsou nestabilní v kyselém prostředí, a proto jsou podávána ve formě enterosolventních pevných lékových forem. Po perorálním podání dochází k absorpci v tenkém střevě. U dětí je dosaže-

Tab. 1. Farmakodynamické účinky a vliv metabolismu PPI u dětí (upraveno dle 7, 8, 9, 10)

Parametr	Omeprazol/esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Vazba na pumpu	<i>Cys813, Cys892</i>	<i>Cys321, Cys813</i>	<i>Cys813, Cys822</i>	<i>Cys813</i>
Reverzibilita vazby	Částečně reverzibilní (omeprazol)	Částečně reverzibilní	Nevratná (trvalá inhibice)	Částečně reverzibilní
Hlavní metabolická cesta	<i>CYP2C19 > CYP3A4</i>	<i>CYP2C19 a CYP3A4</i> (přibližně stejný podíl)	<i>CYP2C19 > CYP3A4</i>	Neenzymatická redukce > <i>CYP2C19/3A4</i>
Vliv polymorfismu <i>CYP2C19</i>	Velmi významný. AUC je u pomalých metabolizátorů (PM) 6–10× vyšší než u rychlých (EM).	Významný. AUC je u PM 4–5× vyšší než u EM.	Velmi významný. AUC je u PM 10× vyšší než u EM.	Nejméně významný ze všech PPI. AUC je u PM ~2× vyšší.
Farmakodynamický efekt	Zvyšuje pH žaludku > 4.	Zvyšuje pH žaludku > 4. Účinnost závislá na dávce.	Zvyšuje pH žaludku > 4. U kojenců (1,2 mg/kg) snížil AUC žaludeční i jícnové kyselosti.	Zvyšuje pH žaludku > 4.
Klinická poznámka	Účinnost u dětí > 1 rok je prokázána. U kojenců nebyl prokázán pozitivní vliv na symptomy GERD i přes snížení acidity v jícnu.	První PPI schválený pro děti > 1 rok.	Účinnost závislá na genotypu <i>CYP2C19</i> .	Data pro pediatrickou populaci jsou omezenější.

PM – poor metabolizer (pomalý metabolizátor), EM – extensive metabolizer (rychlý metabolizátor), GERD – onemocnění z gastroezofageálního refluxu, PPI – proton pump inhibitors (inhibitory protonové pumpy), AUC – area under the concentration-time curve

Pozn. *CYS321, CYS813, CYS822, CYS892*: Cysteinové zbytky na H⁺/K⁺-ATPáze, na které se váží aktivované PPI. *CYS813* je na luminální straně (snadno přístupný), zatímco *CYS822* je hluboko v transmembránových segmentech (pomalu přístupný).

Typ vazby: ireverzibilní vazba (pantoprazol, lansoprazol) znamená trvalejší inhibici, zatímco **reverzibilní vazba** (omeprazol, rabeprazol, esomeprazol) umožňuje rychlejší obnovu funkce (7, 8).

ní maximální plazmatické koncentrace (T_{max}) podobné jako u dospělých, obvykle mezi 1–3 hodinami. Biologická dostupnost se však může lišit. Například u omeprazolu se biologická dostupnost po opakovaném podávání zvyšuje, což je pravděpodobně způsobeno snížením first-pass efektu v játrech a redukcí systémové clearance. U nejmenších dětí může být absorpce ovlivněna pomalejším vyprazdňováním žaludku a vyšším pH v žaludku (7, 8, 9, 10).

Distribuce – po absorpci se PPI silně vážou na plazmatické bílkoviny (přes 95 %). Distribuční objem se u dětí zdá být mírně vyšší než u dospělých, což může souviset s odlišným poměrem tělesného tuku a vody. PPI se selektivně koncentrují v kyselém prostředí parietálních buněk žaludeční sliznice, kde jsou aktivovány a inhibují protonovou pumpu (H⁺/K⁺-ATPázu) (7, 8, 9, 10).

Metabolismus PPI probíhá primárně v játrech prostřednictvím izoenzymů cytochromu P450, zejména CYP2C19 a v menší míře CYP3A4, který je relativně vyšší již u novorozenců (7, 8, 9, 10). Aktivita těchto enzymů se v průběhu dětství vyvíjí. U novorozenců a kojenců do 6 měsíců je aktivita CYP2C19 výrazně snižena, což vede k pomalejšímu metabolismu a prodloužené expozici léčiva. Naopak u starších dětí (přibližně od 1 do 6 let) je clearance omeprazolu, lansoprazolu a pantoprazolu vyšší než u dospělých (blíže viz tabulka 2) (7, 8, 12). To je dáno vyšší metabolickou kapacitou jater

v tomto věku, což může vysvětlovat potřebu podávání vyšších dávek na kilogram tělesné hmotnosti k dosažení srovnatelného terapeutického účinku (7, 8).

Polymorfismus enzymu CYP2C19 významně ovlivňuje účinnost PPI, přičemž míra tohoto vlivu se mezi jednotlivými léčivy liší. Největší rozdíl expozice mezi pomalými metabolizátory (PM, poor metabolizers) a rychlými metabolizátory (EM, extensive metabolizers) vykazuje pantoprazol, u něhož je plocha pod křivkou (AUC, area under the concentration-time curve) u PM přibližně desetkrát vyšší. Významný vliv je pozorován také u omeprazolu a esomeprazolu (≈6–10× rozdíl AUC), zatímco lansoprazol je ovlivněn středně (≈4–5×). Naproti tomu rabeprazol je metabolismem CYP2C19 ovlivněn minimálně (≈2× rozdíl AUC), což z něj činí vhodnější volbu u pacientů s polymorfismem CYP2C19. Pro určení genetických variant CYP2C19 a vhodnosti dávkování PPI je k dispozici genetické vyšetření, které pomáhá personalizovat léčbu. Vyšetření se provádí z periferní krve nebo stěru z bukalní sliznice. Finanční náklady se pohybují v řádu několika tisíc korun (7, 8, 9, 10).

Klinické implikace:

- Esomeprazol je jediným PPI schváleným pro léčbu erozivní ezofagitidy u kojenců < 1 rok.

- Omeprazol a esomeprazol nezlepšují symptomy GERD u kojenců.
- Rabeprazol by mohl být preferován u pacientů se známým CYP2C19 polymorfismem kvůli menší variabilitě.
- U pacientů s nedostatečnou odpovědí na standardní dávkování je důležité zvážit genotypizaci CYP2C19.

Eliminace – metabolity PPI jsou vylučovány převážně močí. Eliminační poločas ($T_{1/2}$) je u dětí, podobně jako u dospělých, krátký, obvykle kolem jedné hodiny. Navzdory krátkému plazmatickému poločasu je farmakodynamický účinek (inhibice sekrece kyseliny) mnohem delší (více než 24 hodin) díky ireverzibilní vazbě na protonovou pumpu. Obnova sekrece kyseliny závisí na syntéze nových molekul pumpy, což trvá přibližně 48–50 hodin (7, 8). Níže uvedená tabulka 2 shrnuje změny clearance a biologické dostupnosti. Tabulka 3 shrnuje klíčové farmakokinetické a farmakodynamické parametry jednotlivých PPI.

Indikace a dávkování PPI u dětí

Účinnost PPI v léčbě GERD byla prokázána řadou randomizovaných kontrolovaných studií, a to zejména u dětí nad 1 rok věku (5, 13, 14, 15). Dle posledních doporučení Evropské a Severoamerické společnosti dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy z roku 2018 jsou PPI lékem volby u kojenců

Tab. 2. Změny clearance a biologické dostupnosti vybraných PPI v pediatrické populaci ve srovnání s dospělými (dle 7, 8)

Věková skupina	Omeprazol CL/F (ml/min/kg)	Lansoprazol CL/F (ml/min/kg)	Pantoprazol CL/F (ml/min/kg)	Poznámka
Novorozenci (< 7 dní)	1,5–2,5	1,0–2,0	0,8–1,5	Nízká aktivita CYP2C19, vysoká AUC
Kojenci (1–3 měsíce)	2,5–4,0	2,0–3,5	1,5–2,5	Zvyšující se ontogeneze CYP2C19
Kojenci (4–12 měsíců)	4,0–6,0	3,5–5,5	2,5–4,0	Pokračující zvyšování aktivity
Malé děti (1–5 let)	5,5–8,0	5,0–7,5	3,5–5,5	Vyšší clearance na kg vs. dospělí
Starší děti (6–12 let)	6,0–8,5	5,5–8,0	4,0–6,0	Přibližování se dospělým parametrům
Adolescenti (13–17 let)	6,5–8,0	5,5–7,5	4,0–5,5	Podobné dospělým
Dospělí	5,5–7,5	4,5–6,5	3,5–5,0	Referenční hodnoty

CL – clearance, F – biologická dostupnost

Tab. 3. Farmakokinetické a farmakodynamické parametry jednotlivých PPI (dle 7, 8, 9, 10)

	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Primární metabolizace	CYP2C19 (80 %), CYP3A4 (20 %)	CYP2C19 (primárně)	CYP3A4 (primárně), CYP2C19	CYP2C19, CYP3A4	CYP3A4 (primárně)
Vliv polymorfismu CYP2C19	Vysoký	Vysoký	Nižší	Střední	Nižší
Biologická dostupnost	30–40 % (zvyšuje se s opakovaným podáním)	50–60 % (vyšší než omeprazol)	80–90 %	~77 %	~52 %
Plazmatický poločas	0,5–1 h	1–1,5 h	1–2 h	1 h	1–2 h
Doba do dosažení C _{max}	0,5–3,5 h	1–2 h	1,5–2 h	2–3 h	2–3 h
Vazba na plazmatické proteiny	~95 %	~97 %	~97 %	~98 %	~96–98 %
Vliv potravy	Snižuje absorpci	Snižuje absorpci	Snižuje absorpci	Minimální vliv	Minimální vliv

a dětí se symptomatickou formou GERD a refluxem asociovanou erozivní ezofagitidou (16). Zároveň není doporučeno používat PPI u kojenců s dráždivostí, plačtivostí i při viditelné regurgitaci. Dle systematické rešerše randomizovaných kontrolovaných studií z roku 2015, do které bylo zahrnuto 770 kojenců, nebyl prokázán efekt PPI na plačtivost a dráždivost v porovnání s placebem (17). Omezení používání PPI v novorozeneckém a kojeneckém věku má jistě vztah i k jejich odbourávání za pomoci cytochromu P450 (*CYP2C19* a *CYP3A4*), které dosahují cílové aktivity až v 5–6 měsících věku (7, 8). Dávkování je v indikaci GERD u omeprazolu 0,7–4 mg/kg/den, max. 40 mg/den (9, 10), dávkování pro esomeprazol je 0,7–3,3 mg/kg/den, maximální dávka je také 40 mg denně (9, 10).

Dále je nutné zmínit, že PPI nejsou doporučeny pro léčbu extraezofageálních symptomů, jako je například kašel a odkašlávání si, změny hlasu či chrapot, pokud nejsou zároveň přítomny typické příznaky GERD (16).

Pro užití PPI při léčbě nekomplikované peptické vředové choroby žaludku a duodena je k dispozici omezené množství randomizovaných kontrolovaných studií, nicméně dle klinických zkušeností došlo ke zlepšení nálezu již při dávkách 0,3–0,7 mg/kg/den (18). U krvácející vředové choroby jsou však nutné dávky vyšší, s úvodním intravenózním podáním (10, 18).

Eradikace *Helicobacter pylori* se sestává z kombinace PPI a dvou antibiotik dle citlivosti, v této indikaci se užívají dávky PPI cca 2 mg/kg/den rozdělené ve dvou dávkách po dobu 14 dnů do maximální dávky 40 mg 2x denně s preferencí esomeprazolu, který je méně náchylný k degradaci rychlými metabolizátory, tím je zajištěn konzistentnější účinek léčby (19).

PPI se užívají v rámci indukční léčby eosinofilní ezofagitidy po dobu 8–12 týdnů v dávce 1–2 mg/kg/den, rozděleně do dvou denních dávek, maximálně 40 mg na dávku. U této diagnózy je nutné myslet na to, že léčba bývá obvykle dlouhodobá a jsou použity poměrně vysoké dávky, proto je nutné mít na paměti možné nežádoucí účinky (6).

U pacientů s cystickou fibrózou se užívá antisekretorický efekt PPI ke zvýšení účinku substituční terapie pankreatickými

enzymy při léčbě cystické fibrózy, zároveň tyto pacienti častěji trpí GERD (18). Zde se jedná spíše o indikaci vycházející z klinické praxe, nikoliv z klinických studií, ve kterých nebylo prokázáno, že by užití PPI vedlo ke zlepšení efektu léčby.

Tabulka 4 poskytuje přehled dostupných lékových forem a dávkování pro pediatrickou populaci, off-label použití je evidentní v mnoha aspektech. Celosvětově nejsou pro pediatrickou populaci dostupné vhodné hromadně vyráběné léčivé přípravky ve formě dispergovatelných tablet, granulátu, a především perorálních roztoků. Pro nejmenší děti, u kterých není možné podat pevnou lékovou formu, existuje možnost přípravy omeprazolu ve formě individuálně připravované suspenze např. s bikarbonátem sodným či s využitím komerčně dostupných suspenzních základů. Tato forma umožňuje přesné dávkování a snadnější podání. Pro receptury individuálně připravovaných PPI lze využít např. „elektronický receptář individuálně připravovaných léčivých přípravků“ dostupný na <https://iplprecept.cz/> (20). Pro optimální podávání cestou výživových sond jsou velmi užitečné informace pracovní skupiny pro podání léčiv sondou při České odborné společnosti klinické farmacie ČLS JEP (<https://www.coskf.cz/pracovni-skupina-pro-podani-leciv-sondou/>) (21).

Bezpečnost PPI v pediatrické populaci

Bezpečnost léčiv, zejména v dětském věku, je velmi důležitá. Podle publikovaného přehledu léčby GERD mělo až 34 % dětí nežádoucí účinky při léčbě PPI (22). Z dat z databáze EudraVigilance mezi roky 2003–2022 byly analyzovány nežádoucí účinky PPI u dětské populace. Nejčastěji byly nežádoucí účinky popisovány u omeprazolu, který je nejvíce v pediatrické populaci používán. Na prvním místě bylo přítomno zvracení (2,3 % pacientů léčených omeprazolem), z dalších gastrointestinálních nežádoucích účinků byly hlášeny průjem, zácpa, nevolnost, bolesti břicha. Z dalších nežádoucích účinků byly dále hlášeny alergické reakce, nejčastěji kopřivka (u 0,6 % dětí) (23).

Při léčbě PPI dochází zvýšením pH žaludku k ovlivnění střevní bakteriální

mikrobioty, rozvoji dysbiózy a bakteriálního přerůstání tenkého střeva (24). S tím je spojeno zvýšené riziko infekcí dolních cest dýchacích, GIT infekcí, zejména salmonelových, zároveň je popisováno vyšší riziko infekce *Clostridioides difficile* při léčbě PPI (25, 26). Vlivem hypochlorhydrie a hypergastrinemie způsobené užíváním PPI dochází k ovlivnění vstřebávání vápníku, hořčíku a vitamínu B12 (27), což může ovlivnit kostní metabolismus a mineralizaci kostí. Podle publikované retrospektivní studie 850 000 dětí se zjistilo, že u dětí léčených v kojeneckém věku PPI nebo v kombinaci s blokátory H₂-receptorů je zvýšené obecné riziko zlomenin v dětském věku o 21–30 % (28). Zvýšené riziko zlomenin je vyšší s délkou podávání, při užívání po dobu 30 dnů bylo riziko o 19 % vyšší, zatímco při užívání po dobu 150 dnů vzrostlo riziko až na 41 %. Dále byl popsán vztah mezi věkem zahájení léčby a zvýšeným rizikem zlomenin. Při zahájení léčby před 6. měsícem věku vzrostlo riziko zlomeniny o 23 %, při zahájení léčby mezi 12. a 24. měsícem nebylo pozorováno statisticky významné zvýšení rizika zlomenin. Dle švédské klinické studie souboru 115 000 dětí do 18 let bylo popsáno průměrně vyšší riziko zlomenin o 11 % (29). Dalším z popisovaných nežádoucích účinků je možnost senzibilizace k potravinovým alergenům (30), ta byla popisována až u 6,1 %, nejvýraznější nárůst byl pozorován u alergie na bílkovinu kravského mléka. Dle retrospektivní kohortové studie se ukázalo, že užívání PPI v prvních 6 měsících života zvyšuje riziko nejen vzniku potravinové alergie, ale i alergické rýmy (až u 37,5 %), astmatu (u 18,8 %), alergie na léčiva (u 2,9 %) či vzácněji dokonce anafylaxe (30). V rámci nežádoucích účinků se v odborných kruzích diskutuje o řadě dalších vlivů, ať už na vstřebávání stopových prvků, ovlivnění metabolismu železa, vlivu na vznik karcinomu žaludku aj., zde ale chybí přesvědčivé studie (24). Dle publikované evidence se také ukazuje vyšší riziko akutního poškození ledvin a chronického renálního onemocnění u dospělých, zde však chybí studie v dětském věku (31). Proto je nezbytné pravidelně přehodnocovat účinnost a bezpečnost PPI, zejména u dlouhodobé léčby.

Tab. 4. Dávkování PPI v pediatrické populaci (dle 9, 10, zpracováno k 12. 1. 2026)

Název PPI	Dostupné lékové formy a firemní názvy (ČR)	Věková kategorie dle SPC v ČR	Dávkování pro různé indikace a věkové kategorie (dle UpToDate LexiDrug)
Omeprazol	<p>Enterosolventní tobolky: Helicid, Omeprazol (různí výrobci)</p> <p>Prášek pro infuzní roztok: Omeprazol (různí výrobci)</p>	<p>Tobolky: Od 1 roku a ≥ 10 kg (refluxní ezofagitida, symptomatická léčba GERD). Od 4 let (v kombinaci s ATB pro léčbu duodenálních vředů způsobených <i>H. pylori</i>).</p> <p>Injekce/infuze: Zkušenosti jsou omezené, použití se nedoporučuje.</p>	<p>NOVOROZENCI (GERD): 0,7 mg/kg 1x denně (nedonošení a donošení novorozenci) U nedonošených < 32 týdnů GA: až 2,5 mg/kg 1x denně U nedonošených ≥ 32 týdnů GA: 1 mg/kg 1x denně</p> <p>DĚTI (GERD – symptomatická): 5–10 kg: 5 mg 1x denně 10–20 kg: 10 mg 1x denně ≥ 20 kg: 20 mg 1x denně Alternativně: 0,7–4 mg/kg/den (nejčastěji 1 mg/kg/den), max. 40mg/den</p> <p>DĚTI (erozivní ezofagitida): 3–5 kg: 2,5 mg 1x denně (6 týdnů) 5–10 kg: 5 mg 1x denně (6 týdnů) 10–20 kg: 10 mg 1x denně (4–8 týdnů) ≥ 20 kg: 20 mg 1x denně (4–8 týdnů)</p> <p>DĚTI (eozinofilní ezofagitida): Indukce: 1 mg/kg 2x denně (8–12 týdnů), max. 20 mg/dávka Udržovací: 1 mg/kg 1x denně, max. 20 mg/dávka</p> <p>DĚTI (<i>H. pylori</i> eradikace): 15–25 kg: 20 mg 2x denně 25–35 kg: 30 mg 2x denně ≥ 35 kg: 40 mg 2x denně</p> <p>i. v. PODÁNÍ: NOVOROZENCI: Nejsou dostupné i. v. formy pro novorozence</p> <p>DĚTI (pokud není možné perorální podání): < 5 kg: 0,5 mg/kg 1x denně 5–10 kg: 5 mg 1x denně 10–20 kg: 10 mg 1x denně ≥ 20 kg: 20 mg 1x denně</p>
Pantoprazol	<p>Enterosolventní tablety: Controloc, Nolpaza, Pantomyl, Zulbex a další</p> <p>Prášek pro injekční/infuzní roztok: Controloc, Nolpaza a další</p>	<p>Tablety (Controloc 20 mg): Od 12 let (symptomatická léčba GERD, dlouhodobá léčba a prevence relapsu refluxní ezofagitidy). Pro děti do 12 let se nedoporučuje.</p> <p>Injekce/infuze (Controloc i. v.): Není doporučeno pro pacienty do 18 let.</p>	<p>NOVOROZENCI (GERD): 2,5 mg (cca 1,2 mg/kg) 1x denně, 30 minut před prvním krmením Rutinní použití se nedoporučuje Nižší dávka 1,25 mg (0,6 mg/kg) nebyla klinickým účinkem prokázána jako dostačující</p> <p>DĚTI (GERD – symptomatická): 1–2 mg/kg/den 1x denně, max. 40 mg/den</p> <p>DĚTI (erozivní ezofagitida): 1–5 let: 0,3–1,2 mg/kg/den 1x denně (8 týdnů) ≥ 1 rok: 15 mg 1x denně 2–5 let: 20 mg 1x denně ≥ 5 let a < 40 kg: 20 mg 1x denně (8 týdnů) ≥ 40 kg: 40 mg 1x denně (8 týdnů)</p> <p>DĚTI (eozinofilní ezofagitida): Indukce: 1 mg/kg 2x denně (8–12 týdnů), max. 40 mg/dávka Udržovací: 1 mg/kg 1x denně, max. 40 mg/dávka</p> <p>i. v. PODÁNÍ: i. v. léčba pouze krátkodobě, co nejdříve převést na perorální léčbu (ideálně do 7 dnů), dávkování dle aktuální tělesné hmotnosti</p> <p>NOVOROZENCI: chybí data pro novorozence</p> <p>DĚTI (GERD bez erozí): 0,4–0,6 mg/kg/den i. v. v 1 dávce (max. 20 mg/den)</p> <p>DĚTI (refluxní (erozivní) ezofagitida): 0,4–1,0 (max. 1,2) mg/kg/den i. v. v 1 dávce obvyklé maximum: 40 mg/den absolutní maximum: 80 mg/den (rezervováno pro těžké stavy, krátkodobě) Pozn.: Vyšší dávky (až 80 mg/den) jsou podpořeny hlavně farmakokinetickými daty, nikoli robustními daty o klinické účinnosti. Udržovací léčba (prevence recidivy) 0,4–0,6 mg/kg/den i. v. v 1 dávce (max. 20 mg/den)</p>

Tab. 4. Dávkování PPI v pediatrické populaci (dle 9, 10, zpracováno k 12. 1. 2026) – pokračování

Název PPI	Dostupné lékové formy a firemní názvy (ČR)	Věková kategorie dle SPC v ČR	Dávkování pro různé indikace a věkové kategorie (dle UpToDate LexiDrug)
Lansoprazol	Enterosolventní tobolky: Lanzul a další	Použití se u dětí obecně nedoporučuje, protože klinická data jsou omezená. Je třeba se vyvarovat léčby dětí do 1 roku.	<p>NOVOROZENCI (GERD): 0,5–1,5 mg/kg/den v 1–2 dávkách Alternativně: 0,5–1 mg/kg 1x denně Rutiní použití se nedoporučuje Výrobce nedoporučuje použití u novorozenců</p> <p>DĚTI (GERD – symptomatická): 0,7–3 mg/kg/den, max. 30 mg/den Alternativně: ≥ 3 měsíce: 7,5 mg 2x denně nebo 15 mg 1x denně ≤ 11 let, ≤ 30 kg: 15 mg 1x denně ≤ 11 let, > 30 kg: 30 mg 1x denně ≥ 12 let: 15 mg 1x denně</p> <p>DĚTI (erozivní ezofagitida): ≤ 11 let, ≤ 30 kg: 15 mg 1x denně (max. 12 týdnů) ≤ 11 let, > 30 kg: 30 mg 1x denně (max. 12 týdnů) ≥ 12 let: 30 mg 1x denně (max. 8 týdnů)</p> <p>DĚTI (eozinofilní ezofagitida): Indukce: < 15 kg: 10–20 mg/den 1x nebo 2x denně (8–12 týdnů) ≥ 15 kg: 20–40 mg/den 1x nebo 2x denně (8–12 týdnů) Udržovací: < 15 kg: 5–10 mg 1x denně ≥ 15 kg: 10–20 mg 1x denně ≥ 12 let: 20 mg 1x denně</p> <p>i. v. PODÁNÍ: NOVOROZENCI, DĚTI: chybí data a léková forma.</p>
Esomeprazol	Enterosolventní tobolky: Emanera, Helides a další Prášek pro infuzní roztok: Emanera a další	Tobolky (Helides): Od 12 let (GERD, eradikace <i>H. pylori</i>). Pro děti od 1 do 11 let není vhodná léková forma. Injekce/infuze: Od 1 roku (žaludeční antisekretční léčba, pokud není možné perorální podání).	<p>NOVOROZENCI (GERD): 0,5 mg/kg 1x denně (nedonošení a donošení novorozenci) Rutiní použití se nedoporučuje</p> <p>DĚTI (GERD – symptomatická): Dávkování na tělesnou hmotnost: 0,7–3,3 mg/kg/den, max. 40 mg/dávka Alternativně: < 20 kg: 10 mg 1x denně ≥ 20 kg: 20 mg 1x denně</p> <p>DĚTI (erozivní ezofagitida): Kojenci (3–5 kg): 2,5 mg 1x denně (6 týdnů) Kojenci (> 5–7,5 kg): 5 mg 1x denně (6 týdnů) Kojenci (> 7,5 kg): 10 mg 1x denně (6 týdnů) Děti 1–11 let, < 20 kg: 10 mg 1x denně (8 týdnů) Děti 1–11 let, ≥ 20 kg: 10–20 mg 1x denně (8 týdnů) Děti ≥ 12 let: 20–40 mg 1x denně (4–8 týdnů)</p> <p>DĚTI (eozinofilní ezofagitida): Indukce: 1 mg/kg 2x denně (8–12 týdnů), max. 40 mg/dávka Udržovací: 1 mg/kg 1x denně, max. 40 mg/dávka</p> <p>DĚTI (<i>H. pylori</i> eradikace): ≥ 3 roky 1 mg/kg 2x denně, max. 40 mg/dávka Alternativně: 15–25 kg: 20 mg 2x denně 25–35 kg: 30 mg 2x denně ≥ 35 kg: 40 mg 2x denně</p> <p>i. v. PODÁNÍ: NOVOROZENCI: chybí data</p> <p>DĚTI (erozivní ezofagitida – když není možné perorální podání): Kojenci: 0,5 mg/kg 1x denně Děti ≤ 17 let, < 55 kg: 10 mg 1x denně Děti ≤ 17 let, ≥ 55 kg: 20 mg 1x denně Bezpečnost > 10 dní není prokázána</p>

Tab. 4. Dávkování PPI v pediatrické populaci (dle 9, 10, zpracováno k 12. 1. 2026) – pokračování

Název PPI	Dostupné lékové formy a firemní názvy (ČR)	Věková kategorie dle SPC v ČR	Dávkování pro různé indikace a věkové kategorie (dle UpToDate LexiDrug)
Rabeprazol	Enterosolventní tablety: Zulbex	Použití u dětí se nedoporučuje.	NOVOROZENCI: chybí data DĚTI (GERD – symptomatická): Kojenci: 5–10 mg 1x denně (omezená data) ≤ 11 let, < 15 kg: 5 mg 1x denně; pokud neadekvátní: 10 mg 1x denně ≤ 11 let, ≥ 15 kg: 10 mg 1x denně; vyšší dávky: 20 mg/den ≥ 12 let: 20 mg 1x denně DĚTI (erozivní ezofagitida): < 15 kg: 10–20 mg/den 1x nebo 2x denně (8–12 týdnů) ≥ 15 kg: 20–40 mg/den 1x nebo 2x denně (8–12 týdnů) DĚTI (eozinofilní ezofagitida): Indukce: < 15 kg: 10–20 mg/den 1x nebo 2x denně (8–12 týdnů) Indukce: ≥ 15 kg: 20–40 mg/den 1x nebo 2x denně (8–12 týdnů) Udržovací: < 15 kg: 5–10 mg 1x denně Udržovací: ≥ 15 kg: 10–20 mg 1x denně Udržovací: ≥ 12 let: 20 mg 1x denně DĚTI (<i>H. pylori</i> eradikace – 14 dní): 6 až < 10 kg: 10 mg 2x denně 10 až < 30 kg: 15 mg 2x denně ≥ 30 kg: 20 mg 2x denně i. v. PODÁNÍ: chybí data a léková forma.

ATB – antibiotika, GERD – onemocnění z gastroezofageálního refluxu, i. v. – intravenózní

Tab. 5. Lékové problémy s PPI v pediatrické populaci (volně dle zdrojů 16, 32, 33, 34)

Oblast chyby	Typické pochybení	Doporučení pro praxi
Indikace	1. Léčba fyziologického refluxu u kojenců a empirická léčba extraezofageálních příznaků bez potvrzené diagnózy GERD. 2. Rutinní preskripce PPI pro prevenci stresových vředů (SUP) v pediatrické intenzivní péči bez jasných indikací. 3. Předepisování PPI pro prevenci léze způsobené kortikosteroidy nebo NSAID.	Ad 1) Zpochybnit preskripci bez jasné diagnózy. Upřednostnit nefarmakologické postupy a časově omezit empirické podávání (u fyziologického refluxu PPI nikdy nepoužívat). Ad 2) PPI indikováno v intenzivní péči: GERD (s příznaky), vrozená ezofageální atérie, vrozená diafragmatická hernie, ezofagitida potvrzená endoskopií, nebo SUP u pacientů s koagulopatií a trombocytopenií. Bez jasné indikace PPI nepředepisovat. Ad 3) Kortikosteroidy a NSAID nezpůsobují gastroduodenální léze u pediatrických pacientů, proto PPI rutinně nepředepisovat. Výjimka: PPI lze zvážit ve dnech, kdy je podán vysokodávkový bolus methylprednisolonu (> 1 g / 1,73 m ²).
Dávkování	Nevhodné použití vysokých dávek PPI; bez úpravy dávkování PPI dle věku či aktuální hmotnosti dítěte.	Vždy ověřit dávku v mg/kg dle věku. Nezapomenout pravidelně dávku upravovat s růstem dítěte.
Podání	Drcení nebo žvýkání enterosolventních pelet; neoptimální načasování podání ve vztahu k potravě. Podávání parenterální lékové formy PPI, kde je možný enterální příjem.	Edukovat o správné manipulaci s lékovou formou, podání ve vztahu k potravě (optimální 30–60 minut před jídlem). Parenterální PPI kromě ezomeprazolu od 1 roku věku je off-label postupem, rizikové je podání cestou periferního žilního vstupu, četné inkompatibility.
Délka léčby	Automatické prodloužování preskripce na neurčito bez plánu na ukončení léčby. Okamžité vysazení.	Aktivně navrhnout časově omezené intervaly podávání (např. 4–8 týdnů) a plánovat postupné vysazování k minimalizaci rebound fenoménu. Možné strategie postupného vysazování: Postupné snižování o 50 % týdně: Při dávce 40 mg 1x nebo 2x denně snížit dávku o 50 % každý týden, Při 2x denním dávkování nejprve redukovat na 1x denně (ráno). Po dosažení nejnižší dávky ponechat 1 týden a poté léčbu ukončit. Pomalejší schéma: Snížit dávku o 50 % během 2–4 týdnů, následně vysadit. Pacienti již na minimální dávce: lze zvážit podávání obden před úplným vysazením. <i>Podpůrná léčba během snižování dávky.</i> Při potížích lze dočasně použít H2-blokátor nebo antacidum dle potřeby.
Monitorování	Přehlížení rizika infekcí (komunitní pneumonie, <i>Clostridioides difficile</i>) a potenciálních nutričních deficitů (hořčík, vitamin B12) nebo dalších možných nežádoucích účinků.	Sledovat výskyt infekcí (snižená acidita žaludku narušuje přirozenou bariéru proti patogenům, což zvyšuje riziko komunitní pneumonie a gastrointestinálních infekcí, včetně <i>Clostridioides difficile</i>). U rizikových pacientů (např. malabsorpce, chronické onemocnění) lze případně zvážit periodické monitorování hladin hořčíku a vitamínu B12, i když je riziko u dětí nižší než u dospělých a dle studií podpora pro toto doporučení chybí. Opatrnost lékové interakce (PPI x methotrexát, omeprazol x klopidoogrel).

PPI – proton pump inhibitors (inhibitory protonové pumpy), NSAID – nesteroidní antiflogistika

Praktická doporučení pro optimalizaci farmakoterapie PPI vzhledem k bezpečnosti (7, 8, 9, 10)

1. U pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu: zvážit genotypizaci *CYP2C19* a eventuálně zvážit podávání rabeprazolu (off-label postup, nejméně ovlivněn polymorfismem).
2. U pacientů se známým PM fenotypem *CYP2C19* zvážit snížení dávky, zvláště u pantoprazolu, který je nejvíce ovlivněn při polymorfismu.
3. U pacientů se známým ultrarychlým fenotypem *CYP2C19*: zvážit zvýšení dávky nebo podávání dvakrát denně.
4. Při volbě PPI zohlednit věk dětského pacienta a s ním související změny v rychlosti metabolických a eliminačních procesů:

- Novorozenci a kojenci mladší jednoho roku: preferovat esomeprazol (FDA, EMA schváleno).
- Děti ve věku 1–11 let: lansoprazol nebo omeprazol (dobře prostudováno).
- Dospívající děti nad 12 let: kterýkoli PPI dle indikace.

Nejčastější lékové problémy vznikající při preskripci PPI u dětí

Preskripce PPI u dětí je často spojena s pochybeními, která mohou vést k neefektivní léčbě, zvýšenému riziku nežádoucích účinků a zbytečným nákladům (16, 32, 33, 34). Tabulka 5 shrnuje pět klíčových oblastí lékových problémů při preskripci PPI v pediatrii a nabízí praktická doporučení pro lékaře a farmaceuty s cílem racionalizovat terapii a zvýšit bezpečnost pacientů.

Závěr

PPI u dětí by měly být indikovány u GERD, vředové choroby gastroduodena, eozinofilní ezofagitidy a v rámci eradikace *Helicobacter pylori* a u hypersekrečních stavů. Farmakokinetika a farmakodynamika PPI u dětí je komplexní a dynamický proces. Dávkování musí být pečlivě individualizováno s ohledem na věk, hmotnost a známé genetické predispozice pacienta, aby byla zajištěna optimální účinnost a bezpečnost léčby. Délka podávání je závislá na typu indikace a neměla by být samovolně prodlužována a měly by být použity co nejnižší efektivní dávky (16, 32). Znalost možných nežádoucích účinků by měla patřit k základním krokům bezpečné léčby léčivými přípravky s obsahem PPI.

LITERATURA

1. Dipasquale V, Cicala G, Spina E, et al. A Narrative Review on Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitors in Children. *Front Pharmacol.* 2022;13:839972.
2. Cheng E, Zhang X, Wilson KS, et al. JAK-STAT6 Pathway inhibitors block eotaxin-3 secretion by epithelial cells and fibroblasts from esophageal eosinophilia patients: promising agents to improve inflammation and prevent fibrosis in EoE. *PLoS One.* 2016;11:e0157376.
3. Cheng E, Zhang X, Huo X, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut.* 2013;62:824-832.
4. Kierkus J, Oracz G, Korczowski B, et al. Comparative safety and efficacy of proton pump inhibitors in paediatric gastroesophageal reflux disease. *Drug Saf.* 2014;37:309-316.
5. Osefo N, Ito T, Jensen RT. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11:433-441.
6. Melek J, Bělohávková S, Látalová V, et al. Doporučení Sekce dětské gastroenterologie a výživy České pediatrické společnosti pro diagnostiku a léčbu eozinofilní ezofagitidy u dětí. *Ces Slov Pediat.* 2024;79(Suppl.4):5-28.
7. Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs.* 2013;15(2):119-131.
8. Litalien C, Théorêt Y, Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(5):441-466.
9. Aktuálně platné SPC pro PPI. [Internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2026-01-12]. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/
10. Pediatric and Neonatal Lexi-Drugs – monografie PPI. [Internet]. UpToDate. [cited 2026-01-12]. Available from: <https://online.lexi.com>.
11. Zhang Z, Zhang W, Kulkulka M, et al. Age-dependent pharmacokinetics of lansoprazole in neonates and infants. *Paediatr Drugs.* 2008;10(4):265-274.
12. Andersson T, Hassall E, Lundborg P, et al. Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children. *International Pediatric Omeprazole Pharmacokinetic Group. Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3101-3106.
13. Tjon JA, Pe M, Soscia J, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors in the management of pediatric gastroesophageal reflux disease. *Pharmacotherapy.* 2013;33:956-971.
14. Tighe M, Afzal NA, Bevan A, et al. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD008550.
15. van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, et al. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics.* 2011;127:925-935.
16. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:516-554.
17. Gieruszczak-Bialek D, Konarska Z, Skórka A, et al. No effect of proton pump inhibitors on crying and irritability in infants: systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2015;166(3):767-770.
18. Gottrand F. Acid peptic disease. In: Kleinman RE, Goulet O-J, Mieli-Vergani G, et al., eds. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease.* Hamilton: BC Decker Inc; 2008:152-164.
19. Homan M, Jones NL, Bontems P, et al. Updated joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for management of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents (2023). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;79(3):758-785.
20. IPLP zedraťář. [Internet]. Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví. [cited 2026-01-12]. Available from: <https://iplprecept.cz/about>.
21. ČOSKF. Pracovní skupina pro podání léčiv sondou ČOSKF ČLS JEP. www.coskf.cz. [Internet]. Česká odborná společnost klinické farmacie; ©2023 [cited 2026-01-12]. Available from: <https://www.coskf.cz/pracovni-skupina-pro-podani-leciv-sondou/>.
22. Cohen S, Bueno de Mesquita M, Mimouni FB. Adverse effects reported in the use of gastroesophageal reflux disease treatments in children: a 10 years literature review. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80:200-208.
23. Laurini GS, Nikitina V, Montanaro N, et al. Safety of proton pump inhibitor in paediatrics: a study based on Eudra-Vigilance data. *Fundam Clin Pharmacol.* 2025;39(4):e70036.
24. Orel R, Benninga MA. *Drugs in Focus: Proton Pump Inhibitors.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(5):645-653.
25. Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T, et al. Intestinal dysbiosis secondary to proton-pump inhibitor use. *Digestion.* 2018;97:195-204.
26. Lassalle M, Zureik M, Dray-Spira R. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Serious Infections in Young Children. *JAMA Pediatr.* 2023;177(10):1028-1038.
27. Freedberg DE, Haynes K, Denburg MR, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population-based study. *Osteoporos Int.* 2015;26:2501-2507.
28. Malchodi L, Wagner K, Susi A, et al. Early Acid Suppression Therapy Exposure and Fracture in Young Children. *Pediatrics.* 2019;144:e20182625.
29. Wang YH, Wintzell V, Ludvigsson JF, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Fracture in Children. *JAMA Pediatr.* 2020;174(6):543-551.
30. Mitre E, Susi A, Kropp LE, et al. Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood. *JAMA Pediatr.* 2018;172:e180315.
31. Al-Aly Z, Maddukuri G, Xie Y. Proton Pump Inhibitors and the Kidney: Implications of Current Evidence for Clinical Practice and When and How to Deprescribe. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(4):497-507.
32. Calabrese F, Pasta A, Bertin L, et al. Updated treatment options for gastroesophageal reflux disease in children: practical guide for clinicians. *Expert Opin Pharmacother.* 2025;26(16):1631-1648.
33. Joret-Descout P, Dauger S, Bellaiche M, et al. Guidelines for proton pump inhibitor prescriptions in paediatric intensive care unit. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(1):181-186.
34. Tezel Yalgin H, Yalgin N, Allegaert K. Real-World Safety Profile of Proton Pump Inhibitors in Infants as Reported in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): Tiny Tummies, Key Decisions. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025;18(5):730.

Specifika podávání kortikosteroidů u pacientů s onemocněním centrálního nervového systému se zaměřením na neurointenzivní péči

Lucie Sauerová

Úsek klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice Brno
Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Kortikosteroidy hrají klíčovou roli v rámci terapie onkologických, infekčních i autoimunitních onemocnění centrální nervové soustavy. Redukují zánětlivé procesy, jsou používány zejména ke zmírnění edému mozku a intrakraniálního tlaku, čímž významně zlepšují kvalitu života pacientů. V rámci funkčního deficitu hypofýzy či hypothalamu se podávají také jako substituční léčba. Podávání není indikováno plošně u všech pacientů. Před nasazením by se měl zhodnotit risk/benefit, tedy závažnost klinických projevů onemocnění a riziko nežádoucích účinků, u infekčních onemocnění také původce. Článek je zaměřen na podávání kortikosteroidů v neurointenzivní péči a u pacientů s infekcemi centrální nervové soustavy. Nezabývá se léčbou onkologických a autoimunitních onemocnění.

Klíčová slova: kortikosteroidy, centrální nervový systém, indikace, neurochirurgie, dexamethason, fludrokortison, neuroinfekce.

Specifics of corticosteroid administration in patients with central nervous system diseases with a focus on neurointensive care

Corticosteroids (CST) play a key role in the treatment of oncological, infectious, and autoimmune diseases of the central nervous system (CNS). CST reduces inflammatory processes and is used mainly to reduce brain edema and intracranial pressure, thereby significantly improving the quality of life of patients. They are also administered as substitution therapy in the context of a functional deficit of the pituitary gland or hypothalamus. Administration is not indicated universally in all patients. Before use, we should evaluate the risk/benefit, i.e., the severity of the clinical manifestations of the disease and the risk of adverse effects, and in infectious diseases, also the causative agent. The article focuses on the administration of corticosteroids in neurointensive care and in patients with CNS infections. It does not address the treatment of oncological and autoimmune diseases.

Key words: corticosteroids, central nervous system, indications, neurosurgery, dexamethasone, fludrocortisone, neuroinfections.

Úvod

Produkce kortikosteroidů (KST) je endogenně regulována osou hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA). Hypothalamus vylučuje kortikotropin uvolňující hormon (CRH), který stimuluje adenohypofýzu k vylučování

adrenokortikotropního hormonu (ACTH). ACTH stimuluje vylučování kortizolu (fyziologický glukokortikoid) a je také nezbytný pro sekreci aldosteronu (fyziologický mineralokortikoid), i když zde nemá významný regulační vliv. Osa HPA má negativní zpětnou vazbu.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(2):124-128
<https://doi.org/10.36290/far.2026.008>

Článek přijat redakcí: 12. 11. 2025

Článek přijat k tisku: 18. 2. 2026

PharmDr. Lucie Sauerová
sauerova.lucie@fnbrno.cz

Syntetické kortikosteroidy mají různě vyjádřenou glukokortikoidní a mineralokortikoidní aktivitu. Glukokortikoidy, jež jsou primárně stresovými hormony, mají imunosupresivní, protizánětlivé, metabolické a vazokonstrikční účinky, regulují tedy četné fyziologické procesy. Mineralokortikoidy regulují elektrolytové a vodní hospodářství ovlivněním transportu iontů v epiteliálních buňkách renálních tubulů (1).

Fyziologický glukokortikoid kortizol chemicky odpovídá hydrokortisonu. Fyziologický mineralokortikoid aldosteron nemá syntetický ekvivalent.

Srovnání syntetických KST je uvedeno v tabulce 1. Rozdíly jsou dány především farmakokinetickými parametry a různými poměry glukokortikoidní a mineralokortikoidní aktivity.

Hydrokortison je účinným metabolitem kortisonu, stejně tak prednisolon je účinným metabolitem prednisonu.

Fludrokortison se používá pro svou mineralokortikoidní aktivitu, působí zvýšenou reabsorpcí sodíku a ztráty draslíku/vodíku. Ačkoli má fludrokortison nízkou protizánětlivou aktivitu (1/10 hydrokortisonu), tento účinek je zanedbatelný při normálních terapeutických dávkách 0,05 až 0,2 mg denně. Z tohoto důvodu nelze fludrokortison reálně převést na jiný KST na základě protizánětlivé účinnosti (8). Svou mineralokortikoidní aktivitou je asi 24–25× slabší než aldosteron.

Nežádoucí účinky

Navzdory významné účinnosti KST omezují jejich použitelnost četné systémové nežádoucí účinky (NÚ) (Tab. 2). S výskytem NÚ se setkáváme při podání KST i v běžných dávkách. Se zvyšující se dávkou i délkou podávání roste riziko rozvoje NÚ. Nežádoucí účinky jsou pozorovány až u 90% pacientů, kteří užívají KST déle než šedesát dní. Obecně platí, že u syntetických KST, např. prednison, methylprednisolon, dexamethason, se více projevují cushingoidní NÚ, mají vyšší tendenci k útlumu osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA) a naopak vykazují slabý mineralokortikoidní, androgenní nebo estrogení účinek (1). Většinou se nežádoucí účinky projevují při dávkování 4 mg dexamethasonu denně (nebo ekvivalentní dávky jiných KST) po dobu podávání alespoň jednoho týdne (2).

Tab. 1. Srovnání syntetických KST (6, 7)

	Ekvival. dávka (mg)	Glukokortik. účinnost	Mineralokortik. účinnost	Plazmat. T _{1/2} (h)	Biol. T _{1/2} (h)	Léková forma v ČR
Kortison	25	0,8	0,8	0,5–2	8–12	–
Hydrokortison (Kortizol)	20	1	1	1–2	8–12	tbl., inj., lokální
Prednison	5	4	0,6	2,6–3	8–36	tbl., supp.
Prednisolon	5	4	0,6	2–4	18–36	lokální
Triamcinolon	4	5	0	3–5	12–36	lokální, inj.
Methylprednisolon	4	5	0,25	1,5–5	12–36	tbl., inj, lokální
Betamethason	0,8	25	0	6,5	36–54	lokální
Dexamethason	0,8	25	0	4–5	36–54	tbl., inj., lokální
Fludrokortison	0,15*	–	125	3,5	18–36	tbl.

*Ekvivalentní dávka fludrokortisonu je asi 0,15 mg ke 20 mg hydrokortisonu při srovnání mineralokortikoidní účinnosti. Fludrokortison má však významně delší biologický poločas než hydrokortison.

Tab. 2. Rozdělení a přehled nežádoucích účinků glukokortikoidů (2)

Neurologické/psychiatrické	Nespavost, poruchy nálady, úzkost/deprese, psychóza, zvýšená chuť k jídlu, škytavka, tremor
Muskuloskeletální	Proximální myopatie, osteoporóza, artralgie, avaskulární nekróza, snížení růstu u dětí
Gastrointestinální	Dyspepsie/gastritida, peptický vřed
Hematologické/Imunologické	Infekce při imunosupresi (orofaryngeální kandidóza, pneumocystová pneumonie atd.)
Endokrinní	Hyperglykemie, nárůst hmotnosti, Cushingoidní habitus, adrenální insuficience
Kožní nebo vaskulární	Akné, strie, purpura, opožděné hojení ran, periferní edém
Oční	Rozmazané vidění, katarakta, glaukom

Při léčbě onemocnění centrální nervové soustavy (CNS) nás nejvíce zajímají následující NÚ:

Účinky na osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA)

Glukokortikoidy mají negativní zpětnou vazbu na osu HPA. Přímo potlačují sekreci adrenokortikotropního hormonu (ACTH) a kortikotropin uvolňujícího hormonu (CRH). Chronická suprese osy HPA vede k funkční atrofii nadledvin. Vnější kůra nadledvin produkující mineralokortikoidy je však funkčně nezávislá na ACTH, proto se zde tento regulační vliv neuplatňuje. Riziko funkční atrofie a insuficience nadledvin je obtížné předvídat a liší se interindividuálně, do značné míry ale závisí na dávce a délce podávání glukokortikoidů. Funkce nadledvin se obecně obnovuje pomalým snižováním dávky glukokortikoidů (9). Podrobněji viz doporučené postupy, např. NG243 Adrenal insufficiency: identification and management.

Neuropsychiatrické nežádoucí účinky

Po zahájení léčby glukokortikoidy se u pacientů během několika dní může objevit mír-

ná euforie nebo naopak úzkost. Prevalence deprese je vyšší u pacientů na dlouhodobé terapii. Psychóza se může vyskytnout při dávkách prednisonu vyšších než 20 mg/den podávaných po delší dobu. Při podávání více denních dávek KST jsou hlášeny poruchy spánku, protože dochází k narušení cirkadiálního rytmu fyziologického kolísání hladin KST. Častým vedlejším účinkem glukokortikoidů je také akatizie (motorický neklid). Většinou tyto psychiatrické nežádoucí účinky po ukončení léčby odeznívají (9).

Indikace pro podávání KST u onemocnění CNS

V tabulce 3 jsou uvedeny příklady onemocnění, u nichž je doporučeno podávání KST, v tabulce 4 jsou uvedeny příklady onemocnění, u nichž doporučeno podávání KST naopak není. Výčet onemocnění není úplný a ani doporučení nejsou vždy jednoznačná.

Ve všech výše uvedených doporučených indikacích se používají jen některé KST.

Jako chronická i peroperační substitute se používá hydrokortison. Dexamethason je v praxi nejvíce používaným KST zejména pro léčbu vazogenního edému mozku, diagnos-

tiku Cushingova syndromu, léčbu lymfomů. U autoimunitních a onkologických onemocnění se často podává pulzní léčba methylprednisolonem nebo dexamethasonem.

Edém mozku se dělí dle typu na vazogenní a cytotoxický. Vazogenní edém je charakterizován extravazací a extracelulární akumulací tekutiny v parenchymu mozku způsobenou narušením hematoencefalické bariéry (HEB). Objevuje se u onkologických onemocnění CNS, meningitidy či encefalitidy, doporučeno je podávání dexamethasonu. Naproti tomu cytotoxický edém vzniklý po krvácení, traumatech či ischemii je charakterizován intracelulární akumulací tekutiny a sodíku, což vede k otoku buněk bez narušení HEB (tzv. iontový edém) (10). Indikována je zde osmoterapie, podávání dexamethasonu doporučeno není.

Substituční léčba

Při onemocnění a operacích hypotalamu a hypofýzy, kdy dochází k deficitu ACTH a CRH, nebo při supresi osy HPA je nutná perioperační a případně i chronická substituční terapie KST. V praxi se používá převážně hydrokortison. Při opomenutí podání se mohou projevit příznaky adrenální krize: dehydratace, hypotenze, nevolnost a zvracení, akutní bolest břicha, nevysvětlitelná hypoglykemie, nevysvětlitelná horečka, hyponatremie, hyperkalemie, azotemie, hyperkalcemie, eozinofilie, hyperpigmentace, vitiligo (11).

Peroperační posouzení funkce osy HPA

Před operací hypofýzy by měli být indikovaní pacienti podrobeni diagnostickému testu funkce osy HPA. 4–6 týdnů po operaci lze provést definitivní dynamický test funkce hypofýzy, protože u některých pacientů se může obnovit sekrece kortizolu i později.

Peroperační management KST dle posouzení osy HPA

U pacientů s prokázaným deficitem osy HPA by měla být perioperačně podána suprafyziologická substituce KST. Při časném propuštění by pacienti léčení perioperačně glukokortikoidy (a pacienti s nízkou plazmatickou hladinou kortizolu v den 1 a 2) měli dostávat fyziologickou dávku glukokortikoidů až do de-

Tab. 3. Přehled doporučených indikací podávání KST

Substituce	chronická, peroperační
Diagnostika	Cushingova choroba (hypofyzární adenom) a Cushingův syndrom
Onkologická onemocnění	primární a sekundární nádory mozku, meningiomy, schwannomy, poradiační komplikace
Infekční onemocnění	meningitis, encefalitis
Autoimunitní onemocnění	encefalitis, sclerosis multiplex, myasthenia gravis, chronická zánětlivá demyelinizační neuropatie
Hyponatremie	adrenální insuficience, cerebral salt wasting syndrome (CSWS)

Tab. 4. Přehled nedoporučených indikací podávání KST

Vrozená onemocnění	hydrocefalus, spina bifida, malformace (např. Chiariho), kraniosynostóza
Cerebrovaskulární onemocnění	cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, subdurální, epidurální, intracerebrální a subarachnoidální krvácení, aneurysmata
Degenerativní onemocnění	senilní atrofie, Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, amyotrofická laterální skleróza, alkoholismus
Infekční onemocnění	ventriculitis, infekce shuntu, pooperační infekce v neurochirurgii
Získaná onemocnění	dětská mozková obrna
Záchvatová onemocnění	primární epilepsie, neepileptické záchvaty, migréna

Tab. 5. Doporučení chronické suplementace a následné testování deficitu HPA (12)

Hladina kortizolu v 8 h (nmol/l)	Chronická suplementace hydrokortisonu	Doporučení pro definitivní test
< 100	15–30 mg/den	Ne – deficit osy HPA prokázán
100–250	10–20 mg/den	Ano
250–450	Pouze stresové dávky, dále dle definitivního výsledku	Ano, pokud byla hladina < 350
> 450	Ne	Ne – normální HPA

finitivního posouzení (Tab. 5). **Fyziologická substituční dávka hydrokortisonu po tuto dobu po operaci hypofýzy nepotlačuje osu HPA** (12).

Riziko suprese osy HPA je nízké, pokud dávka prednisonu nepřesahuje 5 mg/den (nebo adekvátní dávku jiného KST). Pokud je jakákoli dávka podávána po dobu kratší než tři týdny, suprese osy HPA je méně pravděpodobná. Tito pacienti nepotřebují další podávání glukokortikoidů ani testy k posouzení osy HPA.

Při dávce 5–20 mg/den nebo podávání déle než tři týdny, kdy stupeň suprese osy HPA není jasný, je vhodné u pacienta zejména při vysoké stresové zátěži provést test a perioperačně sledovat známky možné adrenální insuficience (11, 13).

Vysoké riziko suprese osy HPA mají pacienti užívající dávku prednisonu 20 mg/den a vyšší po dobu delší než tři týdny a pacienti s příznaky Cushingova syndromu. Těmto pacientům by měly být perioperačně podávány glukokortikoidy v závislosti na invazivitě operace a stresovém zatížení pacienta. U neurochirurgických operací (vysoké riziko stresového zatížení i invazivity) se podá-

vá v den operace 60 min před zákrokem 100 mg hydrokortisonu i. v., dále se může podat při indukcii opět 100 mg. Po operaci se přechází na podávání 50 mg à 6 h nebo 200 mg kontinuálně. První pooperační den se podává 2–3× denně 50 mg hydrokortisonu i. v. a druhý pooperační den by se již mělo přecházet na chronické dávkování. Dle klinického stavu pacienta lze dávkování zvýšené na dvojnásobek chronické dávky nebo 50 mg/den ponechat až týden (11, 13).

Fludrokortison a CSWS

Fludrokortison je indikován on-label při léčbě adrenokortikální insuficience. Další použití je off-label u indikací: vrozená hyperplazie nadledvin způsobená deficitem 21-hydroxylázy, neurogenní ortostatická hypotenze, léčba septického šoku u dospělých a CSWS. CSWS vzniká snížením sympatického tonu ledvin a zvýšením natriuretických peptidů často po subarachnoidálním krvácení. V rámci diferenciální diagnostiky je potřeba vyloučit průjem, zvracení, hypotyreózu, SIADH, městnavé srdeční selhání, onemocnění ledvin nebo jater, nevhodnou hypotonickou terapii tekutinami,

užívání diuretik či dalších léčiv způsobujících hyponatremii.

Jimenezova kritéria CSWS zahrnují: hyponatremii (plazmatický Na < 130 mmol/l), zvýšenou hladinu sodíku v moči (> 120 mmol/l), zvýšenou osmolaritu moči (> 300 mOsm/kg), zvýšený objem moči (> 3 ml/kg/h) a negativní bilanci tekutin za posledních 24 h. Léčba CSWS by měla být založena na vyvolávajících příčinách. Pokud však pacient nereaguje na substituci sodíku a tekutin, lze zvážit přidání fludrokortisonu v dávkování 0,1–0,2 mg denně (20).

Vazogenní edém mozku

Narušení hematoencefalické bariéry a rozvoj edému mozku je způsoben zánětlivými reakcemi cytokinů a chemokinů. Kortikoidy jsou schopny dočasně HEB stabilizovat snížením sekrece cytokinů, např. VEGFR, regulací procesu genové exprese interleukinů (IL-1, IL-6, IL-8, IFN), granulocyty-makrofágy kolonie stimulujícího faktoru a tumor nekrotizujícího faktoru, a naopak expresí genů a molekul modifikující permeabilitu HEB, např. klaudin, okludin, kadherin, angiopoetin-1 (2, 14). Dochází tedy ke **zmírnění zánětlivé reakce a stabilizaci HEB, což vede ke snížení vazogenního edému mozku (10).**

Doporučení pro podávání KST dle European Association of Neuro-Oncology a European Society For Medical Oncology (EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines):

- **Antiedémová léčba by měla být zvažována pouze u pacientů, kteří vyžadují úlevu od neurologického deficitu.**
- **Dexamethason je lékem volby pro léčbu symptomatického edému mozku souvisejícího s nádorem.**
- **Počáteční dávkování dexamethasonu je 4–16 mg/den, s postupným snížením na nejnižší dávku potřebnou ke kontrole klinických příznaků (15).**

V posledních letech přibývají studie se závěry, že **peroperační podávání vysokých dávek dexamethasonu může zvyšovat proliferaci a migrační kapacity některých typů gliomů a zvyšovat rezistenci na následnou chemoterapii i radioterapii (2, 5, 16–19, 26).** Podávání dexamethasonu v těchto indikacích může mít **krátkodobé přínosy při zmírnění edému mozku, avšak zvyšuje perioperační komplikace, dochází ke snížení odpovědi**

na onkologickou léčbu a následně i kratší přežití pacientů.

Ve studiích bylo prokázáno s benefitem použití bevacizumabu a kortikorelin-acetátu (2, 5). V praxi však použití těchto léčiv zatím není reálné a jedinou možnou strategií zůstává podávat dexamethason v co nejnižším dávkování po co nejkratší dobu a pouze u symptomatických pacientů.

U lymfomů je doporučeno použití dexamethasonu přímo v léčebných onkologických režimech (35). Před stereotaktickou biopsií u primárních lymfomů CNS se podávání dexamethasonu i při symptomatickém edému spíše nedoporučuje, protože snižuje diagnostickou výtěžnost (36, 37).

Výběr a dávkování KST v neurochirurgii/neuroonkologii

Zavedení dexamethasonu do praxe v indikaci antiedematózní léčby CNS proběhlo na základě jedné studie v 60. letech 20. století (21). Za určité zdůvodnění podávání právě dexamethasonu je považován vyšší průnik do CNS kvůli relativně nízké vazbě na proteiny (asi 77 % oproti jiným KST s vazbou na proteiny až 90 %), delší eliminační i biologický poločas, a tedy i delší působení v CNS (22).

Doporučení dávkování dexamethasonu v neurochirurgii je 4–8 mg/den k léčbě mírných symptomů nebo 16 mg/den pro středně těžké až závažné symptomy s rozdělením 4 mg každých 6 hodin. Studie porovnávající vysoké a nízké dávkování dexamethasonu ukázaly 7. den shodné žádoucí účinky. Den 28.

již převažovaly významně zvýšené nežádoucí účinky u vysokodávkového režimu, což upřednostňuje podávání nižších dávek (3, 22, 24). V praxi je často používána dávka až 32 mg/den, i když dříve doporučovaná maximální denní dávka byla 24 mg (23). V retrospektivní multicentrické srovnávací studii bylo zjištěno, že **kumulativní limit 122 mg dexamethasonu během 27 dnů, má za výsledek kratší celkové přežití.** Negativní asociace byla nezávislá na klinických nebo prognostických faktorech, jako je objem nádoru, objem edému, specifická prognóza pro dané onemocnění či třída adjuvantní léčby. Do praxe by mělo být tedy zváženo zavedení přísnějších protokolů dávkování, aby se minimalizovalo potenciální poškození pacientů (25).

Většina neuroonkologů podává dexamethason 1–2× denně v jednotlivé dávce 8 mg. Tyto režimy jsou jednodušší a nebyly spojeny se sníženou účinností. Podávání 4 mg po 6 h při dlouhém biologickém poločasu dexamethasonu může mít za následek zvýšení NÚ, jako jsou změny psychického stavu, např. špatný spánek a delirium. Při absenci důkazů o benefitu dávkování po 6 h lze apelovat na neurochirurgickou komunitu k přehodnocení své 60leté praxe (27).

Infekce CNS

Údaje o prospěšnosti nebo škodlivosti podávání KST při infekcích CNS nejsou konzistentní, liší se dle diagnózy a patogena. Podávání dexamethasonu musí být zahájeno před potvrzením původce a je prospěšné

Tab. 6. Doporučení pro podávání KST dle typu CNS infekce (29, 30)

Difuzní infekce		
Encefalitidy	NE: virové, postinfekční a postvaccinační	
Meningitidy		
hnisavé (purulentní)	NE: <i>Neisseria meningitidis</i>	ANO: <i>Haemophilus influenzae</i> a <i>Streptococcus pneumoniae</i>
nehnisavé bakteriální	NE: mykoplazmata, spirochéty, rickettsie, ehrlichie, bartonelly	
virové	NE: neurotropní viry	spíše ANO: HSV-1
bazilární		ANO: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
mykotické	NE: <i>Cryptococcus neoformans</i> Nejasné: <i>Candida spp.</i>	
parazitární	NE: <i>Naegleria fowleri</i> , <i>Acanthamoeba spp.</i> , <i>Echinococcus spp.</i> , <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Trypanosoma spp.</i>	ANO: <i>Toxoplasma gondii</i>, <i>Cysticercus</i>
Myelitidy		ANO
Ložiskové infekce		
	NE: pooperační infekce (ventriculitis, infekce shuntu), subdurální empyém, epidurální absces, tromboflebitida žilních splavů	ANO: mozkový absces, při závažném symptomatickém edému

u některých bakteriálních infekcí (Tab. 6). Na druhou stranu se ukazuje, že nasazení není problematické ani u virové meningitidy, přesto by měl být dexamethason vysazen, jakmile je vyloučena bakteriální etiologie (28).

Volbou mezi KST je opět dexamethason, léčbu lze doplnit mannitolem. Dávkování u dětí je 0,15 mg/kg à 6 h a u dospělých 8 mg à 6 h. Nasazení dle konsenzu je před nebo s první dávkou ATB, případně do 4 h po zahájení antibiotické léčby, s doporučenou délkou podávání po dobu 4 dní. Není však zcela jasné, po jak dlouhé době přestává být podávání dexamethasonu benefitem pro pacienta. Někteří odborníci doporučují pokračování podávání dle klinického stavu/edému bez ohledu na původce. Podávání je však obecně doporučeno ukončit, pokud není indikováno, tj. po vyloučení bakteriální etiologie (29, 31).

U bakteriální meningitidy je potvrzeno snížení rizika úmrtí u infekcí CNS etiologie:

Streptococcus pneumoniae a *Mycobacterium tuberculosis*. Při meningitidě etiologie *Haemophilus influenzae* je zdokumentováno významné snížení ztráty sluchu. U adjuvantní léčby KST u meningitidy etiologie *Listeria monocytogenes* jsou zdokumentovány horší výsledky až zvýšená mortalita, podávání tedy není doporučeno.

U pacientů s virovou meningitidou nebyla prokázána škodlivost adjuvantní léčby dexamethasonem s různou délkou expozice (30).

U pacientů s mykotickým onemocněním CNS nejsou žádná doporučení zejména u etiologie *Candida spp.* Obecně se předpokládá, že podávání KST je samo o sobě rizikovým faktorem pro vznik mykotické infekce CNS (33). U kryptokokové meningitidy byla prokázána vyšší úmrtnost při podávání adjuvantních KST, tedy podávání není doporučeno (30, 32).

Při léčbě bakteriálních abscesů v CNS je možné pouze krátkodobé podání adjuvantních KST, pokud jsou přítomny život ohrožující

projevy edému mozku. Obecně se však nedoporučuje, protože může docházet ke snižování penetrace antiinfekčních léčiv do abscesu (30).

Závěr

Vzhledem k závažnosti onemocnění CNS je nemožné se v praxi podávání KST vyhnout. Jejich podávání by však mělo být v úvodu správně indikováno, nežádoucí účinky by měly být včas rozpoznány a adekvátně řešeny. Odlišení deficitu fyziologických KST, nežádoucích účinků vysokých dávek KST a projevů samotného onemocnění CNS, zejména v akutní péči, je však velmi obtížné. S novými poznatky je nutné zavedenou dlouholetou praxi systematicky přehodnocovat. Schválené způsoby léčby edému mozku jsou velmi omezené (KST, osmoterapie, dekompresivní kraniektomie). Vzhledem k rozvoji poznatků patofyziologie je žádoucí hledat nové možnosti léčby a optimalizovat stávající režimy s cílem minimalizace rizik pro pacienta.

LITERATURA

- Hodgens A, Sharman T. Corticosteroids. [Internet]. StatPearls Publishing; 2025 [Updated 1.5.2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554612/>.
- Arvold ND, Armstrong TS, Warren KE, et al. Corticosteroid use endpoints in neuro-oncology: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *Neuro Oncol.* 2018;20(7):897-906.
- Ryken T, Kuo J, Prabhu R, et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Steroids in the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery.* 2019;84(3):E189-E191.
- Parisis D, Syntila S-A, Ioannidis P, et al. Corticosteroids in neurological disorders: The dark side. *J Clin Neurosci.* 2017;44:1-5.
- Goldman M, Lucke-Wold B, Martinez-Sosa M, et al. Steroid utility, immunotherapy, and brain tumor management: an update on conflicting therapies. *Explor Target Antitumor Ther.* 2022;3(5):659-675.
- SPC léčivých přípravků SÚKL. Přehled léčiv. [Internet]. SÚKL; 2025. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva.
- Samuel S, Nguyen T, Choi HA. Pharmacologic Characteristics of Corticosteroids. *J Neurocrit Care.* 2017;10(2):53-59.
- Dulin WE. Anti-inflammatory activity of delta1-9alpha-fluorohydrocortisone acetate. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1955;90(1):115-117.
- Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. [Internet]. StatPearls Publishing; 2025 [Updated 3.7.2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>.
- Michinaga S, Koyama Y. Pathogenesis of Brain Edema and Investigation into Anti-Edema Drugs. *Int J Mol Sci.* 2015;16:9949-9975.
- Seo KH. Perioperative glucocorticoid management based on current evidence. *Anesth Pain Med (Seoul).* 2021;16(1):8-15.
- Inder WJ, Hunt PJ. Glucocorticoid Replacement in Pituitary Surgery: Guidelines for Perioperative Assessment and Management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2745-2750.
- Woodcock T, Barker P, Daniel S, et al. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of

- Physicians and the Society for Endocrinology UK. *Anaesthesia.* 2020;75(5):654-663.
- Kalita O, Vaverka M, Hrabálek L. Současná kortikoterapie u nádorů mozku. *Cesk Slov Neurol N.* 2016;79(5):521-527.
- Roth P, Pace A, Le Rhun E, et al. Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(2):171-182.
- Mistry AM, Jonathan SV, Monsour MA, et al. Impact of postoperative dexamethasone on survival, steroid dependency, and infections in newly diagnosed glioblastoma patients. *Neurooncol Pract.* 2021;8(5):589-600.
- Mistry AM. Perioperative dexamethasone in high-grade gliomas: the short-term benefits and long-term harms. *Front Oncol.* 2023;13:1335730.
- Medikonda R, Patel K, Jackson C, et al. The safety and efficacy of dexamethasone in the perioperative management of glioma patients. *J Neurosurg.* 2022;136(4):1062-1069.
- Cenciarini M, Valentino M, Belia S, et al. Dexamethasone in Glioblastoma Multiforme Therapy: Mechanisms and Controversies. *Front Mol Neurosci.* 2019;12:65.
- Tolunay O, Çelik T, Yalaki AI, et al. Cerebral Salt-Wasting Syndrome in a Patient with Subacute Sclerosing Panencephalitis: The Use of Fludrocortisone in Treatment. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med.* 2019;6(2):102-104.
- Galicich JH, French LA. Use of dexamethasone in the treatment of cerebral edema resulting from brain tumors and brain surgery. *Am Pract Dig Treat.* 1961;12:169-174.
- Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96(1):103-114.
- Dietrich J, Rao K, Pastorino S, et al. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011;4(2):233-242.
- Vazquez S, Gold J, Spiroglari E, et al. The story of dexamethasone and how it became one of the most widely used drugs in neurosurgery. *J Neurosurg.* 2024;140(4):1191-1197.
- Wasilewski D, Araceli T, Rafaelian A, et al. Practice Variation in Perioperative Dexamethasone Use and Outcomes in Brain Metastasis Resection. *JAMA Netw Open.* 2025;8(4):e254689.

- Jessurun CAC, Hulsbergen AFC, Cho LD, et al. Evidence-based dexamethasone dosing in malignant brain tumors: what do we really know? *J Neurooncol.* 2019;144:249-264.
- Lim-Fat MJ, Bi WL, Lo J, et al. Letter: when less is more: dexamethasone dosing for brain tumors. *Neurosurgery.* 2019;85(3):E607-608.
- Petersen PT, Bodilsen J, Grønholm Jepsen MP, et al. Dexamethasone in adults with viral meningitis: An observational cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2025;31(1):87-92.
- van de Beek D, Cabellos C, Džupova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:S37-S62.
- Gundamraj S, Hasbun R. The Use of Adjunctive Steroids in Central Nervous Infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:592017.
- Džupová O, Helcl M, Kračmarová R, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby purulentní meningitidy. [Internet]. 2017. Available from: <https://infektologie.cz/Dopor-MenPur17.htm>.
- Kim L, Ferraz C, Corbisiero MF, et al. Glucocorticoids as a risk factor for infection and adverse outcomes in non-HIV and non-transplant patients with cryptococcal meningitis. *Mycoses.* 2024;67:e13709.
- Pappas G, Kauffman C, Andes D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-e50.
- Mohanty S, Swain SK, Biswal C. Brain edema: newer concept of treatment. *Ann Natl Acad Med.* 2019;55:189-192.
- Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2025;36(11):1263-1284.
- Tosefsky K, Rebochuk AD, Martin KC, et al. Preoperative Corticosteroids Reduce Diagnostic Accuracy of Stereotactic Biopsies in Primary Central Nervous System Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurosurgery.* 2024;95(4):740-750.
- Scheichel F, Marhold F, Pinggera D, et al. Influence of preoperative corticosteroid treatment on rate of diagnostic surgeries in primary central nervous system lymphoma: a multicenter retrospective study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):754.

Postavení glukokortikoidů v endokrinologii

Pavel Cee, Jan Drugda, Filip Gabalec

IV. interní klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Hradec Králové Univerzity Karlovy v Praze

Glukokortikoidy představují zásadní skupinu hormonů, které mají klíčovou roli v regulaci metabolismu, imunitní odpovědi a adaptaci organismu na stres. Jejich široké využití v medicíně je podmíněno výraznými protizánětlivými a imunosupresivními účinky, avšak dlouhodobá terapie je spojena s rizikem závažných nežádoucích účinků. Článek se zaměřuje na problematiku hyperkortizolismu, a to jak v podobě endogenního Cushingova syndromu, tak častější exogenní formy spojené s dlouhodobým podáváním glukokortikoidů. Diskutovány jsou klinické projevy, diagnostické postupy i současné terapeutické možnosti zahrnující chirurgickou, farmakologickou a radioterapeutickou léčbu. Druhou velkou oblastí je adrenální insuficience s důrazem na etiologii, klinické projevy, diagnostiku a náhradní léčbu glukokortikoidy a mineralokortikoidy. Samostatná pozornost je věnována glukokortikoidy indukované adrenální insuficienci, která je dnes nejčastější formou tohoto onemocnění, a syndromu z vysazení glukokortikoidů. Popsány jsou zásady bezpečného snižování dávek a prevence adrenální krize. Cílem práce je podat ucelený přehled o úloze glukokortikoidů v endokrinologii s důrazem na klinické souvislosti, aktuální doporučení a praktické aspekty léčby, které mají zásadní význam pro každodenní praxi.

Klíčová slova: glukokortikoidy, Cushingův syndrom, adrenální insuficience, adrenální krize, vysazování glukokortikoidů.

The role of glucocorticoids in endocrinology

Glucocorticoids represent a fundamental group of hormones that play a key role in the regulation of metabolism, immune response, and adaptation to stress. Their widespread use in medicine is based on potent anti-inflammatory and immunosuppressive effects; however, long-term therapy is associated with the risk of serious adverse effects. This article focuses on hypercortisolism, both in the form of endogenous Cushing's syndrome and the more frequent exogenous form related to long-term glucocorticoid administration. Clinical manifestations, diagnostic procedures, and current therapeutic options including surgical, pharmacological, and radiotherapeutic approaches are discussed. Another major area addressed is adrenal insufficiency, with emphasis on etiology, clinical manifestations, diagnostic methods, and glucocorticoid and mineralocorticoid replacement therapy. Special attention is given to glucocorticoid-induced adrenal insufficiency, which is currently the most common form of this disorder, and to glucocorticoid withdrawal syndrome. Principles of safe dose tapering and prevention of adrenal crisis are outlined. The aim of this review is to provide a comprehensive overview of the role of glucocorticoids in endocrinology, with an emphasis on clinical context, current recommendations, and practical aspects of treatment that are crucial for everyday medical practice.

Key words: glucocorticoids, Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, adrenal crisis, glucocorticoid withdrawal.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(2):129-133

<https://doi.org/10.36290/far.2026.007>

Článek přijat redakcí: 26. 9. 2025

Článek přijat k tisku: 18. 2. 2026

MUDr. Pavel Cee

pavel.cee@fnhk.cz

Glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou steroidní hormony produkované kůrou nadledvin, které hrají klíčovou roli v regulaci metabolismu, imunitní odpovědi a adaptaci organismu na stres. Mezi nejdůležitější přirozeně se vyskytující glukokortikoidy patří kortizol, jehož sekrece je řízena osou hypothalamus-hypofýza-nadledviny a podléhá cirkadiánnímu rytmu a zpětnovazebné regulaci. Tyto hormony ovlivňují široké spektrum fyziologických procesů – zvyšují glukoneogenezi a proteolýzu, snižují syntézu proteinů a mají významný protizánětlivý a imunosupresivní účinek. Díky těmto vlastnostem nacházejí glukokortikoidy široké uplatnění v medicíně, zejména při léčbě autoimunitních a zánětlivých onemocnění. Léčba glukokortikoidy je provázena řadou nežádoucích účinků zasahujících periferní tkáň i různé biologické procesy. Pro bezpečnou a účinnou terapii je proto nezbytné, aby terapeutické přínosy podávání syntetických glukokortikoidů převyšovaly rizika spojená s těmito nežádoucími účinky (1, 2) (Obr. 1).

Cushingův syndrom

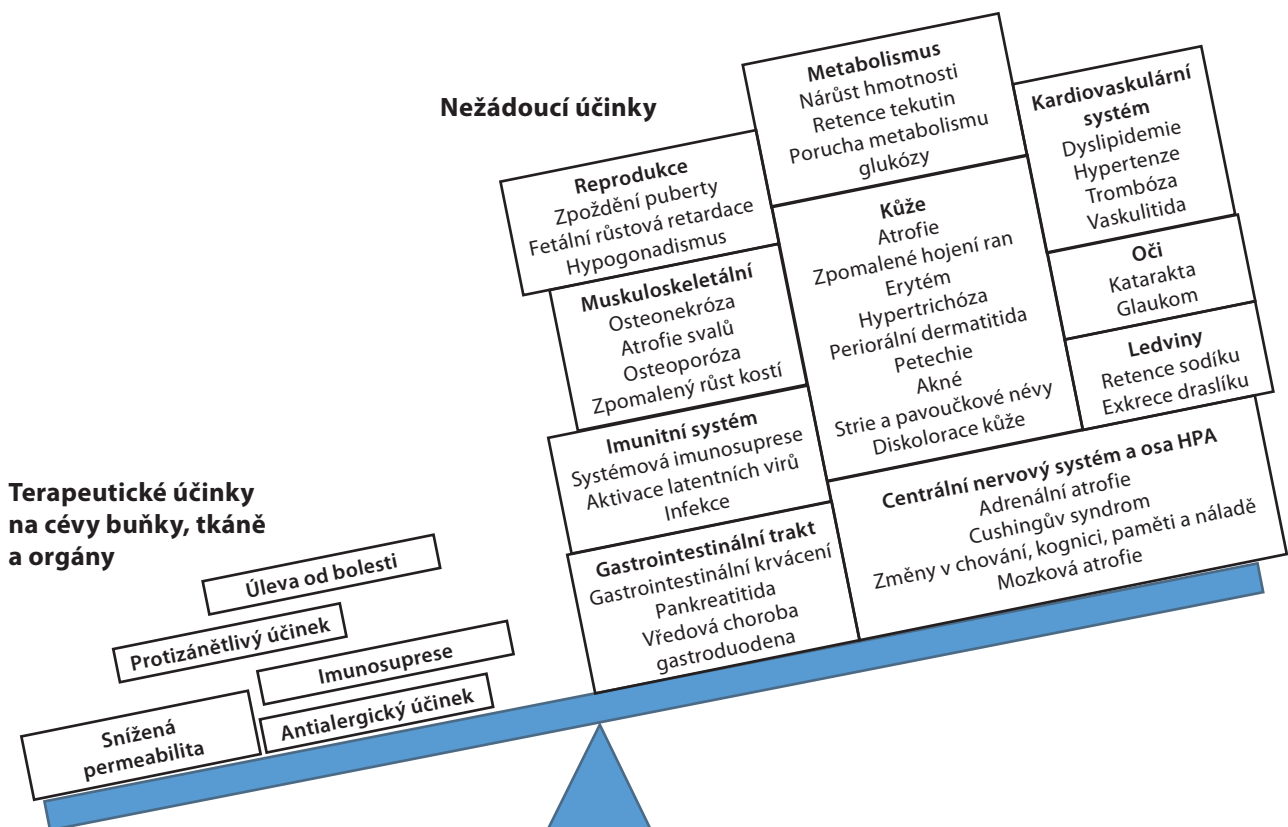
Cushingův syndrom je obvykle způsoben dlouhodobou expozicí vysokým hladinám

cirkulujícího kortizolu. Endogenní Cushingův syndrom je způsoben zvýšenou produkcí kortizolu jednou nebo oběma nadledvinami (adrenální forma), nebo zvýšenou sekrecí adrenokortikotropního hormonu (ACTH) z nádoru hypofýzy (Cushingova nemoc), případně z nádoru mimo hypofýzu (ektopická sekrece ACTH), což stimuluje nadměrnou tvorbu kortizolu (3). Mezi příznaky patří například přírůstek hmotnosti, únava, slabost, opožděné hojení ran, snadná tvorba podlitin, deprese, emoční labilita, ztráta libida, erektilní dysfunkce u mužů, nepravidelný menstruační cyklus u žen, infertilita, hirsutismus, bitemporální hemianopsie při přítomnosti velkého adenomu hypofýzy, opakované bakteriální a mykotické infekce v důsledku oslabené imunity. Psychické obtíže, jako jsou kognitivní poruchy a deprese, nejsou vzácné. U některých pacientů se může rozvinout osteoporóza a zlomeniny kostí. Dále se může objevit hypertenze, peptický vřed nebo diabetes mellitus. Při fyzikálním vyšetření bývá patrná redistribuce tukových zásob v horní polovině těla vedoucí k tzv. buffalo hump, typický kulatý obličej („moon face“, kdy nejsou zepředu viditelné ušní lalůčky), štíhlé končetiny, akné, velmi tenká kůže a strie na břiše (4, 5).

Diagnostika se opírá o biochemické testy, jako je například dexamethasonový supresní test, kdy po podání dexamethasonu u pacientů s Cushingovým syndromem chybí nebo je nedostatečná suprese tvorby endogenního kortizolu. Dále se využívá 24hodinová exkrece volného kortizolu močí, případně stanovení půlnočního slinného kortizolu (6). Jakmile je prokázán endogenní Cushingův syndrom, stanovení koncentrace ACTH v plazmě odlišuje příčiny ACTH-dependentní (80–85 %) od ACTH-independentních (15–20 %). Další hodnocení pomocí zobrazovacích metod a dynamických biochemických testů, včetně bilaterálního odběru z katetrizace dolních petrózních splavů, napomáhá přesné identifikaci zdroje Cushingova syndromu (7).

Léčba endogenního Cushingova syndromu je zaměřena na odstranění primární příčiny nadměrné produkce kortizolu. První volbou je chirurgický zákrok – nejčastěji transsfenoidální resekce adenomu hypofýzy nebo adrenalektomie při adrenální příčině. Pokud operace není možná nebo není účinná, alternativou je v případě patrného rezidua adenomu hypofýzy radioterapie. Farmakoterapie (např. inhibitory steroidogeneze či blokátory receptorů pro glukokor-

Obr. 1. Terapeutické a nežádoucí účinky spojené s terapií glukokortikoidy



tikoidy) se uplatňuje v případě přetrvávající sekrece a nejasného zdroje, předoperačně nebo jako léčba první volby u inoperabilních případů (8, 9) (Obr. 2). V individuálních situacích se zvažuje bilaterální adrenalectomie jako definitivní řešení, byť s nutností celoživotní substituční terapie.

Exogenní Cushingův syndrom je nejčastější formou hyperkortizolismu a vzniká v důsledku dlouhodobého podávání glukokortikoidů. Příznaky exogenního Cushingova syndromu jsou podobné jako u endogenní formy. Ačkoli některým nežádoucím účinkům glukokortikoidů nelze zcela zabránit, jejich riziko lze významně snížit vhodnými preventivními opatřeními. Základním principem je užívání co nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu, která stačí k dosažení léčebného cíle. U pacientů s přítomnými komorbiditami je nezbytné jejich aktivní sledování a optimalizace léčby. Součástí péče musí být také pravidelné monitorování pacientů během terapie s důrazem na včasný záchyt komplikací, jako je osteoporóza, infekce, arteriální hypertenze, diabetes mellitus či kardiovaskulární onemocnění (5).

Adrenální insuficience

Adrenální insuficience je charakterizována nedostatečnou sekrecí glukokortikoidů a/nebo mineralokortikoidů z kůry nadledvin. Adrenální insuficience se dělí na primární a centrální (dříve sekundární a terciární). Primární adrenální insuficience vzniká při postižení samotné kůry nadledvin. Centrální adrenální insuficience je důsledkem snížené sekrece adrenokortikotropního hormonu (ACTH) z hypofýzy, a/nebo kortikoliberinu (CRH) z hypothalamu (11).

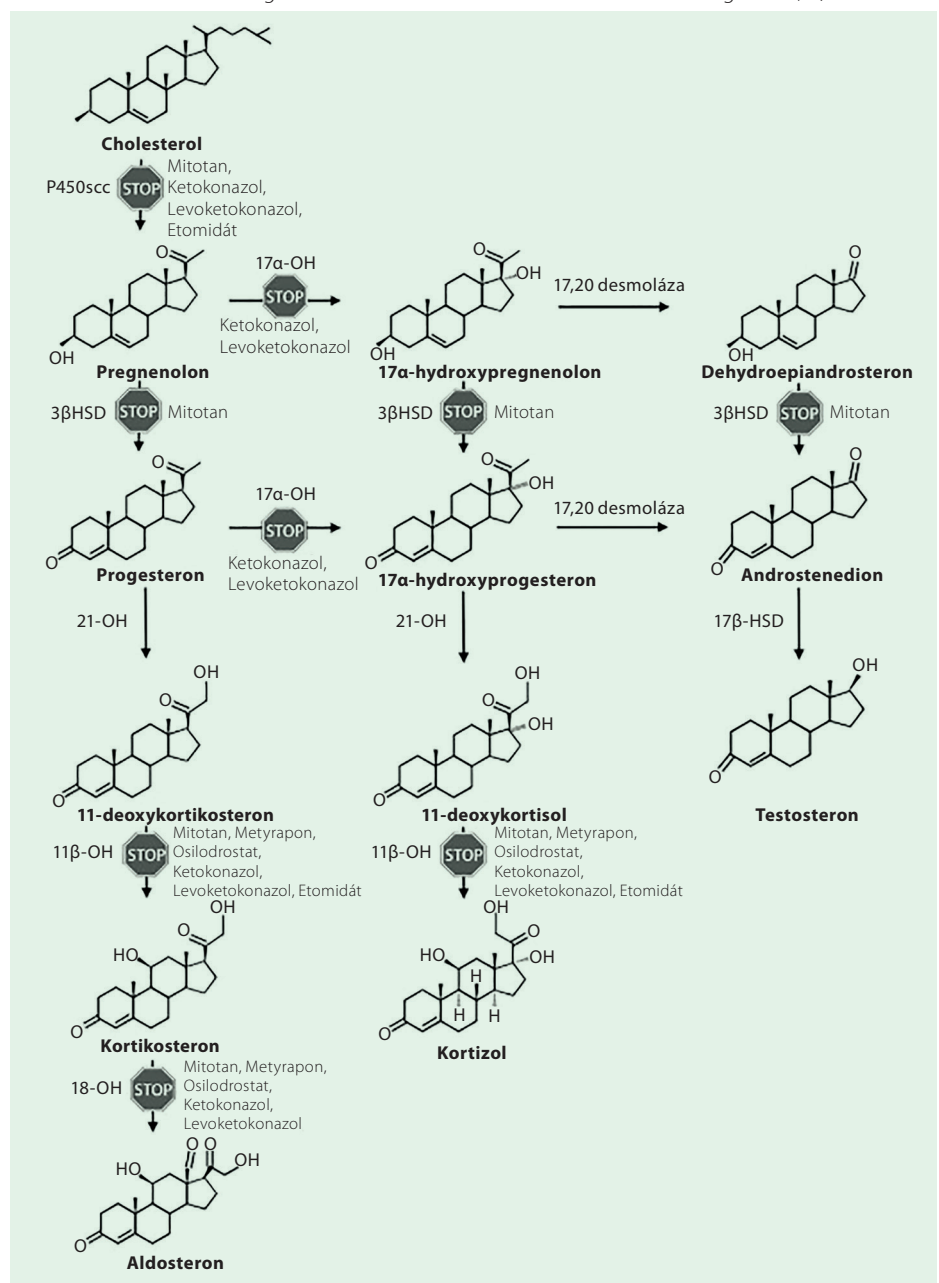
Primární adrenální insuficience vzniká nejčastěji na podkladě autoimunitních procesů, mezi které patří izolovaná Addisonova choroba nebo autoimunitní polyglandulární syndromy. K dalším příčinám patří infekce, zejména tuberkulóza, mykotická infiltrace nebo AIDS. Geneticky podmíněné formy zahrnují adrenoleukodystrofii, kongenitální adrenální hyperplazii nebo vrozenou hypoplazii nadledvin. Cévní příčinou může být infarkt či hemoragie nadledvin, typicky při Waterhouse-Friderichsenově syndromu v rámci meningokokové sepse. Iatrogenní příčinou může být chirurgická bilaterální adrenalectomie

nebo lékově navozené poškození, například při užívání mitotanu, etomidátu, ketokonazolu nebo inhibitorů imunitních kontrolních bodů. Centrální adrenální insuficience se nejčastěji vyskytuje při makroadenomech hypofýzy, ale také u jiných nádorů, například kraniofaryngeomu. K iatrogenním příčinám patří ozáření hypofýzy a podávání některých léků, zejména opioidů, glukokortikoidů nebo imunoterapie. Dále mohou sekundární insuficience vyvolat infiltrativní onemocnění, jako jsou tuberkulóza, sarkoidóza nebo lymfocytární hypofyzitida. Vzácně se může rozvinout po traumatu a existují i geneticky podmíněné formy (12).

Hlavními příznaky jsou hypotenze, poruchy vědomí, nechutenství, zvracení,

úbytek hmotnosti, únava a bolesti břicha. Reprodukční obtíže se typicky vyskytují u žen a zahrnují amenoreu, ztrátu libida a úbytek axilárního a pubického ochlupení. Pro primární adrenální insuficience je charakteristická chuť na slané a ortostatická hypotenze, což souvisí s deplecí objemu při snížené mineralokortikoidní funkci. Pro stanovení diagnózy je zásadní pečlivě odebrat anamnézu užívání exogenních kortikosteroidů, zejména u chronických forem adrenální insuficience (11). Laboratorní diagnostika spočívá v měření ranní sérové koncentrace kortizolu a adrenokortikotropního hormonu. Kombinace snížené hladiny kortizolu při současně zvýšeném ACTH je vysoce suspektní z primární adre-

Obr. 2. Adrenální steroidogeneze a mechanismus účinku inhibitorů steroidogeneze (10)



nální insuficience. Definitivní ověření funkční rezervy kůry nadledvin se provádí pomocí standardizovaného ACTH stimulačního testu (Synacthenový test).

Obecný přístup k léčbě primární adrenální insuficience bez ohledu na etiologii spočívá v náhradě potřebných glukokortikoidů, v případě primární formy i mineralokortikoidů (13). Vhodné je kopírovat fyziologický diurnální rytmus. Náhrada glukokortikoidů: hydrokortison 15–25 mg perorálně ve dvou až třech rozdělených dávkách, přičemž nejvyšší dávka se podává brzy ráno (obvykle 10 mg ihned po probuzení, 5 mg v brzkém odpoledni a 2,5 mg pozdě odpoledne) (11). Pacienti by měli být edukováni o nutnosti zvýšení dávky při stresových situacích a mít u sebe vždy evropskou průkazku s instrukcemi a pohotovostní zásobu hydrokortisonu (14). Při mírné zátěži, jako je lehká infekce bez horečky nebo krátkodobý psychický stres, se obvykle doporučuje zvýšit perorální dávku hydrokortisonu na přibližně dvojnásobek běžné denní dávky. Při středně těžké zátěži, například při febrilním onemocnění nebo drobném chirurgickém výkonu, se dávka navyšuje na dvojnásobek až trojnásobek a rozděluje se do více denních dávek. Při těžké zátěži, závažném onemocnění, velkém chirurgickém výkonu, traumatu nebo při nemožnosti perorálního příjmu je indikováno parenterální podání hydrokortisonu.

Adrenální (Addisonova) krize je závažná, život ohrožující situace vyplývající z akutní adrenální insuficience. Má vysokou mortalitu a vyžaduje okamžité rozpoznání a zásah, aby se předešlo fatálním následkům. Klinicky se projevuje akutní změnou fyziologického stavu, která začíná nespecifickými příznaky, jako jsou únava, slabost, nevolnost, zvracení, bolesti břicha a zad, průjem, závrať, hypotenze a synkopa, a rychle progreduje k útlumu vědomí, metabolické encefalopatii a šoku. Doporučený léčebný postup zahrnuje podání počáteční dávky 100 mg hydrokortisonu intravenózně nebo intramuskulárně jako bolus. Následuje podání dalších 200 mg hydrokortisonu během následujících 24 hodin, obvykle

50 mg každých 6 hodin, nebo alternativně kontinuální infuzí (15).

Glukokortikoidy indukovaná adrenální insuficience a syndrom z vysazení glukokortikoidů

Glukokortikoidy indukovaná adrenální insuficience (GIAI) vzniká v důsledku suprese sekrece kortikoliberinu (CRH) a ACTH negativní zpětnou vazbou exogenních glukokortikoidů. Potlačená sekrece ACTH následně vede k hypotrofii a atrofii kůry nadledvin se sníženou produkcí kortizolu. Jedná se tedy o centrální typ adrenální insuficience se zachovanou funkcí mineralokortikoidů. V současnosti užívá systémovou léčbu glukokortikoidy 0,5–3% populace západních zemí a glukokortikoidy indukovaná adrenální insuficience je dnes nejčastější formou adrenální insuficience. Patří zároveň mezi nejnebezpečnější nežádoucí účinky terapie glukokortikoidy, neboť může vyústit v život ohrožující adrenální krizi (16). Ve studiích u pacientů s astmatem se glukokortikoidy indukovaná adrenální insuficience vyskytla u 2,4% nemocných léčených nízkými dávkami systémových glukokortikoidů, u 8,5% pacientů při středních dávkách a u 21,5% při vysokých dávkách. Krátkodobé užívání (< 1 měsíc) vedlo ke vzniku GIAI u 1,4%, střednědobé užívání (1 měsíc až 1 rok) u 11,9% a dlouhodobé užívání (> 1 rok) u 27,4% pacientů (17). Riziko je podmíněno také glukokortikoidní potencí a délkou biologického poločasu jednotlivými přípravky. Krátkodobě působící glukokortikoidy s nižší glukokortikoidní aktivitou (hydrokortison, kortison) mají nižší supresivní účinek ve srovnání se středně a dlouhodobě působícími preparáty (prednison, prednisolon, methylprednisolon, dexamethason). K supresi osy hypothalamus–hypofýza–nadledviny může docházet i při nesystémovém podání glukokortikoidů, zejména při dlouhodobém užívání inhalačních, intranazálních, topických či intraartikulárních forem, a to v důsledku jejich systémové absorpce.

Syndrom z vysazení glukokortikoidů (glucocorticoid withdrawal syndrome, GWS) je definován jako soubor příznaků, které se objevují při snižování nebo ukončování léčby glukokortikoidy. Stav může nastat i při normální funkci hypothalamo-hypofyzárně-adrenální osy. Tyto symptomy mohou být podobné chronickým projevům adrenální insuficience, což značně ztěžuje jejich odlišení. Rozlišujícím znakem je skutečnost, že syndrom z vysazení glukokortikoidů se může klinicky projevit i při suprafyziologických dávkách glukokortikoidů, zatímco adrenální insuficience je kompenzována dávkami fyziologickými.

Při vysazování glukokortikoidů je klíčové umožnit postupné obnovení funkce hypothalamo-hypofyzárně-adrenální osy, aby se předešlo glukokortikoidům indukované adrenální insuficienci. U pacientů léčených středně vysokými až vysokými pevnými dávkami je vhodné snižovat dávku relativně rychle až na fyziologickou úroveň, přičemž po dosažení této hladiny je snižování nutné zpomalit a provádět jej v menších krocích a delších intervalech, aby se osa HPA mohla postupně zotavit (18). Detailní postup je zpracován ve společných doporučeních Evropské endokrinologické společnosti a Americké Endocrine Society. Doporučení uvádějí konkrétní schémata redukce: například u vyšších dávek prednisonu (> 40 mg/den) se snížení o 5–10 mg doporučuje každý týden, při dávkách 10–20 mg o 2,5 mg každé 1–4 týdny, a při nízkých dávkách (< 5 mg) dokonce jen o 1 mg za 4 týdny (19). Rozdíl mezi krátkodobou a dlouhodobou terapií je zásadní. U krátkodobého užívání (např. < 3 týdny) bývá obvykle HPA osa suprimována jen málo či vůbec, a léčba může být často ukončena bez postupného snižování (20). Naopak při dlouhodobé terapii, kdy byla HPA osa delší dobu potlačena, je rekonvalescence výrazně pomalejší a snižování je třeba provádět velmi obezřetně – postupně a po delší časové období, často několik měsíců až rok, aby se minimalizovalo riziko GIAI a adrenální krize (18).

LITERATURA

1. Scherholz ML, Schlesinger N, Androulakis IP. Chronopharmacology of Glucocorticoids. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;151-152:245-261.
2. Pofi R, Caratti G, Ray DW, et al. Treating the Side Effects of

Exogenous Glucocorticoids; Can We Separate the Good From the Bad? *Endocr Rev.* 2023;44(6):975-1011.
3. Nieman LK, Castinetti F, Newell-Price J, et al. Cushing syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2025;11(1):1-25.

4. Chaudhry HS, Singh G. Cushing Syndrome (Archived). In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2025 [cited 24.8.2025]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470218/>.

5. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2025 [cited 28.8.2025]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>.
6. Cai Y, Ren L, Tan S, et al. Mechanism, diagnosis, and treatment of cyclic Cushing's syndrome: A review. *Biomed Pharmacother.* 2022;153:113301.
7. Savas M, Mehta S, Agrawal N, et al. Approach to the Patient: Diagnosis of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(11):3162-3174.
8. Juszczak A, Morris D, Grossman A. Cushing's Syndrome. In: Endotext [Internet]. MDText.com, Inc.; 2000 [cited 24.8.2025]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279088/>.
9. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2807-2831.
10. Detomas M, Deutschbein T, Altieri B. Medical Therapy of Endogenous Cushing's Syndrome with Steroidogenesis Inhibitors: Treatment Rationale, Available Drugs, and Therapeutic Effects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2024;132:723-731.
11. Huecker MR, Bhutta BS, Dominique E. Adrenal Insufficiency. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2025 [cited 7.9.2025]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441832/>.
12. Lewis A, Thant AA, Aslam A, et al. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Clin Med.* 2023;23(2):115-118.
13. Lundholm MD, Ambalavanan J, Rao PP. Primary adrenal insufficiency in adults: When to suspect, how to diagnose and manage. *Cleve Clin J Med.* 2024;91(9):553-562.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Adrenal insufficiency: identification and management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2024 [cited 28.8.2025]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK609655/>.
15. Elshimy G, Chippa V, Kaur J, et al. Adrenal Crisis. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2025 [cited 28.8.2025]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499968/>.
16. Borresen SW, Klose M, Glintborg D, et al. Approach to the Patient With Glucocorticoid-induced Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(7):2065-2076.
17. Nachawi N, Li D, Lansang MC. Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency and glucocorticoid withdrawal syndrome: Two sides of the same coin. *Cleve Clin J Med.* 2024;91(4):245-255.
18. Priya G, Laway BA, Ayyagari M, et al. The Glucocorticoid Taper: A Primer for the Clinicians. *Indian J Endocrinol Metab.* 2024;28(4):350-362.
19. Beuschlein F, Else T, Bancos I, et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and Therapy of Glucocorticoid-induced Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(7):1657-1683.
20. Pelewicz K, Miśkiewicz P. Glucocorticoid Withdrawal – An Overview on When and How to Diagnose Adrenal Insufficiency in Clinical Practice. *Diagnostics.* 2021;11(4):728.

Připravujeme do Klinické farmakologie a farmacie

2026
3

HLAVNÍ TÉMA: Nové možnosti léčby diabetu

- Léčba obezity pomocí inkretinů
- Glifloziny v léčbě diabetu a jeho komplikací
- Aktuální možnosti inzulinoterapie
- Současné možnosti léčby diabetu inzulinovou pumpou

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- Farmakovigilance: Pilier bezpečnej farmakoterapie a jej význam v klinickej praxi
- Hořčík a sexualita: kritické zhodnocení biologických mechanismů, klinických důkazů a praktických implikací
- Korelace genotypu a fenotypu CYP2C19: fenokonverze, populační specifika a moderní sekvenační přístupy v personalizované farmakoterapii
- Cílená léčba zánětlivých revmatických onemocnění: současné možnosti a nové trendy

KAZUISTIKA

- Cefiderokol v terapii infekčních komplikací multirezistentním kmenem *Acinetobacter baumannii* u kriticky popáleného pacienta

▼
VYJDE
V ZÁŘÍ

 SOLEN
let s vámi

Volně dostupné přípravky, SARMS a doplňky stravy jako skrytá příčina mužského hypogonadismu a subfertility: klinický přehled a praktický management

Marek Broul¹⁻³, Aneta Hujová³, Kateřina Langmaierová⁴

¹Sexuologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

²Urologické oddělení, Krajská zdravotní, a. s. – Nemocnice Litoměřice, o. z.

³Fakulta zdravotnických studií, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem

⁴Oddělení klinické farmacie, Krajská zdravotní, a. s. – Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

Cíl: Shrnout klinicky relevantní expozice volně dostupným přípravkům (OTC) a doplňkům stravy, které mohou vést k sekundárnímu hypogonadismu a poruše fertility u mužů, a nabídnout praktický diagnosticko-terapeutický postup pro českou praxi.

Metody: Narativní přehled s cílenou rešerší databází MEDLINE/PubMed, Embase a Cochrane Library (2000–2025). Použitá klíčová slova zahrnovala zejména: selective androgen receptor modulator, SARM, ostarine, enobosarm, LGD-4033/ligandrol, testosterone booster, post-cycle therapy, clomiphene, tamoxifen, aromatase inhibitor, ketoconazole, ibuprofen, hypogonadism, spermatogenesis. Dále byly zahrnuty regulační zdroje (FDA, WADA) a české zdroje k doзору nad doplňky stravy a nutrivigilanci.

Výsledky: Nejvyšší riziko suprese osy hypothalamus–hypofýza–gonády (HPG) nesou selektivní modulátory androgenního receptoru (SARMS), které jsou nelegálně nabízeny jako „výzkumné chemikálie“ či v šedé zóně doplňků stravy. Krátké randomizované studie prokázaly pokles celkového testosteronu při podávání vybraných SARMS. U mužů vyšetřovaných pro hypogonadismus může být expozice androgenním látkám podhodnocena. U „testosteronových boosterů“ je benefit obvykle malý nebo nulový, přičemž některé složky mohou při vyšších dávkách testosteron snižovat a komerční přípravky mohou obsahovat nedeklarované léčivé látky. Perorální ketokonazol je v EU omezen pro hepatotoxicitu a v ČR není rutinně dostupný; topické formy mají minimální systémovou absorpci. U vysokodávkovaného ibuprofenu byl popsán laboratorní fenotyp „kompenzovaného hypogonadismu“.

Závěr: Volně dostupné přípravky představují podceňovanou, avšak často reverzibilní příčinu mužského hypogonadismu a subfertility. Standardizovaná anamnéza expozic, časná laboratorní diagnostika a fertilitu šetřící management mohou urychlit obnovu osy HPG a spermatogeneze.

Klíčová slova: hypogonadismus, mužská infertility, SARMS, doplňky stravy, post-cycle therapy, ketokonazol, ibuprofen, diagnostika, management.

Over-the-counter products, SARMS and dietary supplements as hidden causes of male hypogonadism and subfertility: a clinical overview and practical management

Objective: To summarize clinically relevant exposures to over-the-counter (OTC) products and dietary supplements that may cause secondary hypogonadism and

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

Not applicable (narrative review; no primary patient data were collected).

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(2):134-138

<https://doi.org/10.36290/far.2026.004>

Článek přijat redakcí: 22. 12. 2025

Článek přijat k tisku: 26. 1. 2026

MUDr. Marek Broul, Ph.D., MBA, FECSM

marek.broul@ujep.cz

impaired male fertility, and to propose a pragmatic diagnostic and management pathway relevant to Czech clinical practice.

Methods: Narrative review with targeted searches of MEDLINE/PubMed, Embase and the Cochrane Library (2000–2025), complemented by regulatory sources (FDA, WADA) and Czech resources on dietary supplement oversight and nutravigilance.

Results: Selective androgen receptor modulators (SARMS) carry the highest risk of suppressing the hypothalamic–pituitary–gonadal axis and remain prohibited in sport. Short randomized trials demonstrated reductions in total testosterone with selected SARMS. Prior exposure to androgenic substances may be under-recognized in men evaluated for hypogonadism. For so-called “testosterone boosters”, evidence of clinically meaningful androgenic effects is weak, and higher doses of some ingredients may lower testosterone; moreover, some products may contain undeclared prescription drugs. In the EU, oral ketoconazole was restricted due to hepatotoxicity and is not routinely available in the Czech Republic; topical forms have very low systemic absorption. High-dose ibuprofen has been associated with a compensated hypogonadism laboratory pattern.

Conclusion: OTC exposures represent an under-recognized but often reversible cause of male hypogonadism and subfertility. Standardized exposure history, early laboratory assessment and fertility-preserving management may accelerate recovery.

Key words: male hypogonadism, male infertility, SARMS, dietary supplements, post-cycle therapy, ketoconazole, ibuprofen, diagnosis, management.

Úvod

Hypogonadismus a mužská subfertilita představují časté klinické jednotky s významným dopadem na somatické zdraví, psychiku a partnerské fungování. Vedle organických příčin a idiopatických stavů je třeba zohlednit i potenciálně reverzibilní expozice volně dostupným přípravkům (OTC) a doplňkům stravy, které mohou narušit osu hypothalamus–hypofýza–gonády (HPG) a spermatogenezi. U mužů starších 40 let se v klinické praxi často uplatňuje pozdní hypogonadismus; indikace testosteronové terapie má vycházet z aktualizovaných doporučení European Association of Urology (EAU) a současných poznatků o kardiovaskulární bezpečnosti (1).

Zvláštní pozornost zasluhují selektivní modulátory androgenního receptoru (SARMS), které jsou nelegálně prodávány jako „doplňek pro sportovce“ či „výzkumná chemikálie“ a regulační autority před nimi opakovaně varují (2). SARMS jsou zároveň zakázány ve sportu (3) a jejich reálné složení i dávky v komerčních přípravcích mohou být nepředvídatelné.

Cílem práce je poskytnout klinicky použitelný přehled mechanismů, klinických projevů a diagnostiky expozic SARMS, tzv. „testosteronovým boosterům“, post-cycle therapy (PCT) směsím a vybraným OTC léčivům (ketoconazol, ibuprofen), a navrhnout pragmatický algoritmus managementu relevantní pro českou praxi.

Metody

Byla provedena narativní rešerše literatury s cíleným vyhledáváním v databázích MEDLINE/PubMed, Embase a Cochrane

Library za období 2000–2025. Vyhledávání bylo doplněno o ruční dohledání citované literatury (citation tracking) u klíčových prací a o regulační dokumenty (FDA, WADA) a české zdroje vztahující se k doзору nad doplňky stravy a k nutravigilanci.

Použitá klíčová slova a jejich kombinace zahrnovaly zejména: selective androgen receptor modulator, SARM, ostarine, enobosarm, LGD-4033, ligandrol, post-cycle therapy, clomiphene, tamoxifen, aromatase inhibitor, testosterone booster, D-aspartic acid, Tribulus terrestris, ketoconazole, ibuprofen, hypogonadism, male infertility, spermatogenesis, gonadotropins, HPG axis suppression.

Preferovány byly humánní randomizované studie, systematické přehledy, guideline dokumenty a práce s přímou klinickou relevancí (laboratorní a fertilitní parametry).

Epidemiologie a klinická relevance

Přesná prevalence užívání SARMS v české ani evropské obecné populaci není k dispozici; expozice se zpravidla zachytí až v cílené anamnéze, v antidopingových nálezech nebo při vyšetřování nežádoucích účinků. Z klinického pohledu je zásadní, že užívání „anabolických“ látek může být u mužů s poruchami gonádové osy podhodnoceno, zejména pokud pacient přípravky považuje za legální doplňek stravy či užívání zamlčí.

V urologicko-andrologické praxi lze čerpat nepřímé vodítko z dat o anabolických androgenních steroidech (AAS): v souboru mladých mužů se symptomatickým hypogonadismem

byla dřívější expozice AAS častá a představovala významnou část etiologie hlubokého hypogonadismu (4). Analogicky lze očekávat, že část mužů s nově diagnostikovaným sekundárním hypogonadismem bude mít v anamnéze expozici SARMS nebo PCT směsím, avšak tento podíl není v ČR rutinně kvantifikován.

V praxi je proto klíčové aktivní, standardizované mapování expozic (včetně on-line nákupů „sportovních“ doplňků) a nízký práh pro diferenciatně diagnostické zvažování expozic indukovaného hypogonadismu u mužů s nejasným sekundárním hypogonadismem či poruchou spermatogeneze. Kazuistická sdělení z české sexuologické praxe dále ukazují, že pacienti mohou tyto expozice bagatelizovat nebo zamlčovat; cílený dotaz na on-line „sportovní“ přípravky je proto nezbytný (5).

Mechanismy účinku a patofyziologie

Osa HPG je řízena pulzatilní sekrecí gonadoliberinu (GnRH) z hypothalamu, která stimuluje hypofyzární sekreci luteinizačního hormonu (LH) a folikulostimulačního hormonu (FSH). LH aktivuje Leydigovy buňky k produkci testosteronu; FSH spolu s intratestikulárním testosteronem podporuje funkci Sertoliho buněk a udržení spermatogeneze. Negativní zpětná vazba je zprostředkována testosteronem a estradiolem na úrovni hypothalamu i hypofýzy.

Exogenní androgenní agonisté (AAS i SARMS) aktivují androgenní receptor (AR) v cílových tkáních a současně tlumí GnRH/LH/FSH prostřednictvím negativní zpětné vazby. Výsledkem je pokles endogenní testikulární ste-

roidogeneze, snížení intratestikulárního testosteronu a sekundární porucha spermatogeneze. Intratestikulární koncentrace testosteronu je fyziologicky řádově vyšší než sérová hladina a je nezbytná pro správný průběh spermatogeneze. Proto i relativně mírná suprese LH (a tím pokles intratestikulárního testosteronu) může vést k významnému zhoršení spermatogeneze, včetně oligozoospermie až azoospermie.

Srovnání SARMS a anabolicko-androgenních steroidů

Z farmakologického hlediska mají SARMS i AAS společný klíčový efekt: působí jako exogenní androgenní agonisté na androgenním receptoru a prostřednictvím negativní zpětné vazby tlumí osu hypothalamus–hypofýza–gonády. Klinickým důsledkem u obou skupin může být sekundární hypogonadismus a porucha spermatogeneze.

Mechanismus účinku a „selektivita“

AAS jsou steroidní deriváty testosteronu. Podle konkrétní molekuly a dávky mohou podléhat aromatizaci na estrogény a/nebo 5 α -redukci na dihydrotestosteron, což významně ovlivňuje klinický fenotyp (např. estrogenní nežádoucí účinky, variabilní dopad na prostatickou tkáň a kůži).

SARMS jsou typicky nesteroidní ligandy AR vyvíjené s cílem relativní tkáňové selektivity (zejm. sval/kost). V praxi však „selektivita“ neznamená absenci systémových endokrinních dopadů: suprese LH/FSH a pokles intratestikulárního testosteronu se mohou objevit i při užívání SARMS, zejména v reálných (často vyšších) dávkách a u neregulovaných přípravků.

Vliv na organismus a typické nežádoucí účinky

U AAS je vzhledem k častému užívání suprafyziologických dávek a/nebo dlouhodobých režimů dobře popsán široký profil rizik: výrazná suprese HPG osy (atrofie varlat, oligo-/azoospermie), změny lipidového spektra, elevace krevního tlaku, retence tekutin, zvýšení trombotického a kardiovaskulárního rizika, dále dermatologické a psychické nežádoucí účinky; u perorálních 17 α -alkylovaných AAS je navíc významné riziko hepatotoxicity.

U SARMS je klinická evidence omezenější, nicméně v kazuistikách a menších souborech

jsou opakovaně popisovány: suprese gonadotropinů s hypogonadismem a subfertilitou, zhoršení lipidového profilu a hepatální laboratorní odchylky až hepatotoxicita. Z klinického pohledu je proto bezpečné považovat SARMS za exogenní androgenní agonisty s potenciálem vyvolat obdobný fenotyp jako AAS, a to včetně poruch spermatogeneze.

Detekce v biologických vzorcích

AAS i SARMS lze detekovat v biologických vzorcích (typicky moč, případně krev) metodami hmotnostní spektrometrie (GC-MS/MS, LC-MS/MS) ve specializovaných laboratořích (např. antidopingové/toxikologické panely). Detekční okno je vysoce variabilní podle konkrétní látky, dávky, délky užívání a tvorby metabolitů; u některých AAS mohou být metabolity zachytitelné i po delší době. V rutinní klinické praxi se však screening těchto látek běžně neprovádí a diagnostika stojí primárně na cílené anamnéze a typickém hormonálním profilu.

U PCT směsí se předpokládá kombinovaný účinek složek na osu HPG: selektivní modulatory estrogenního receptoru (SERM) mohou blokovat negativní zpětnou vazbu estradiolu na hypothalamo-hypofyzární úrovni a zvýšit LH/FSH, zatímco inhibitory aromatázy (AI) snižují konverzi testosteronu na estradiol. Vzhledem k neregulovanosti těchto přípravků však nelze spolehlivě předvídat dávku ani skutečné složení.

U některých OTC léčiv může dojít k ovlivnění gonádové osy jiným mechanismem: ketokonazol inhibuje steroidogenní enzymy a snižuje syntézu androgenů, zatímco vysokodávkovaný ibuprofen může navodit laboratorní fenotyp tzv. kompenzovaného hypogonadismu.

Klinicky relevantní expozice

1) SARMS: suprese HPG osy, klinické důsledky a reverzibilita

Randomizovaná placebem kontrolovaná studie u zdravých mužů prokázala, že LGD-4033 (ligandrol) vedl během krátkodobé expozice k dávkově závislému poklesu celkového testosteronu a supresi gonadotropinů, přičemž laboratorní změny byly po vysazení většinou reverzibilní (6). Podobně enobosarm (GTx-024) ve studii fáze II u starších osob a žen zlepšil parametry svalové hmoty, ale byl spojen i s poklesem testosteronu u mužů (7).

V reálné praxi jsou rizika vyšší než v klinických studiích, protože on-line distribuované produkty mohou obsahovat jiné (nebo více) účinných látek, vyšší dávky, případně kombinace se stimulanty či PDE5 inhibitory; FDA opakovaně upozorňuje na nelegální marketing a bezpečnostní rizika těchto přípravků (2, 8). SARMS jsou navíc v soutěžním sportu zakázány (3).

Klinicky se u expozice SARMS může objevit snížení libida, erektilní dysfunkce, únava, zhoršení nálady, porucha fertility a laboratorní obraz sekundárního hypogonadismu. Závažnost a doba úpravy závisí na délce expozice, dávkách, kombinacích a individuální vulnerabilitě. U těžších stavů může přetrvávat suprese spermatogeneze měsíce, což má zásadní význam pro páry plánující početí.

Detekce a screening SARMS

Detekce SARMS v biologických vzorcích (moč, krev) je doménou specializovaných antidopingových či toxikologických laboratoří. Citlivé LC-MS/MS metody umožňují detekovat některé SARMS v moči řádově dny až týdny po expozici; v experimentálních datech byly andarine a ostarine detekovatelné přibližně 2 týdny po jednorázové dávce (9).

V rutinní urologicko-andrologické praxi není screening SARMS standardem a obvykle není nezbytný k zahájení managementu, pokud je expozice věrohodná z anamnézy a laboratorní obraz odpovídá sekundární supresi osy HPG. Screening může být zvážen v situacích s nejasnou anamnézou, při podezření na pokračující expozici navzdory deklarovanému vysazení, v medicolegal kontextu nebo u profesionálních sportovců.

2) „Testosteronové boostery“ a PCT směsi: minimální benefit, potenciál škody a riziko neregulovaného složení

„Testosteronové boostery“ představují heterogenní skupinu doplňků stravy, často kombinujících extrakty (např. Tribulus terrestris), aminokyseliny a megadávky vitaminů/minerálů. Důkaz klinicky významného zvýšení hladiny testosteronu je obecně slabý a často metodologicky limitovaný.

D-asparagová kyselina (D-AA) je příkladem ingredience s nekonzistentními výsledky: v randomizovaném pokusu u trénovaných

mužů nebyl prokázán nárůst testosteronu při dávce 3 g/den a dávka 6 g/den vedla k signifikantnímu snížení testosteronu (10). Další randomizovaný pokus neprokázal zlepšení tělesného složení ani síly a nepotvrdil očekávaný hormonální benefit (11). Přehled dostupné literatury u populárních on-line produktů ukazuje, že deklarované účinky „boosterů“ obvykle nejsou podloženy robustními daty (12).

PCT směsi jsou často dostupné on-line či v šedé zóně doplňků stravy pro sportovce, přičemž rutinní kontrola obsahu je problematická. Kromě SERM/AI složek mohou obsahovat různé „podpůrné“ komponenty (vitaminy, minerály, rostlinné extrakty), u nichž je biologická plausibilita často nepřímá.

Z pohledu klinického managementu je podstatné, že v doplňcích stravy byly opakovaně zachyceny nedeklarované léčivé látky, včetně tamoxifenu (13) a že FDA dokumentuje produkty deklarované jako doplňky stravy obsahující SARMS nebo současně nedeklarované léčivé přípravky (2, 8). U pacienta s hypogonadismem či poruchou fertility je proto vhodné považovat „PCT“ a podobné přípravky za potenciálně rizikové expozice a aktivně je mapovat.

3) Ketokonazol

Perorální ketokonazol byl v EU regulačně omezen pro hepatotoxicitu; SÚKL v roce 2013 informoval, že perorální ketokonazol nemá být dále předepisován (14) a Evropská léková agentura doporučila pozastavení registrace perorálních přípravků v EU (15). V České republice proto nejsou pro rok 2025 registrovány ani obchodovány žádné perorální přípravky s obsahem ketokonazolu; dostupné jsou pouze topické formy (šampony, krémy).

Mechanisticky ketokonazol inhibuje klíčové enzymy steroidogeneze, čímž snižuje syntézu testosteronu; efekt byl popsán již v klasických farmakologických studiích u mužů (16, 17).

Topické formy ketokonazolu mohou být nadále používány, protože systémová absorpce je velmi nízká a systémové účinky na steroidogenezi se nepředpokládají (15).

4) Ibuprofen ve vysokých dávkách

U zdravých mužů bylo při podávání ibuprofenu ve vysokých dávkách (2×600 mg denně) popsáno zvýšení LH při relativně stabilním či

mírně sníženém testosteronu, což odpovídá laboratornímu fenotypu „kompenzovaného hypogonadismu“ (18). Klinická relevance pro běžné krátkodobé užívání analgetik je nejistá; u pacientů s dlouhodobým vysokodávkovaným užíváním (např. pro chronickou bolest) však má smysl zvážit laboratorní kontrolu gonádové osy, zejména při současných příznacích hypogonadismu či poruchách fertility.

Diagnostika

Základem je strukturovaná anamnéza zaměřená na:

- (i) OTC léčiva a doplňky stravy (včetně on-line nákupů),
- (ii) „cykly“ s anabolickými látkami (AAS/SARMS),
- (iii) užití PCT (SERM/AI/hCG),
- (iv) plánování fertility a
- (v) komorbidity a další léky ovlivňující osu HPG.

Doporučený laboratorní panel zahrnuje ranní celkový testosteron (ideálně opakovaně), sex hormone-binding globulin (SHBG) a výpočet volného testosteronu, LH, FSH, prolaktin, estradiol, tyreotropní hormon (TSH) a základní biochemii (jaterní testy u podezření na hepatotoxicitu a u „sportovních“ preparátů). U mužů plánujících početí nebo s anamnézou neplodnosti je indikováno vyšetření ejakulátu dle WHO a zvážení vybraných doplňkových testů podle klinického kontextu. Doporučení vychází z aktuálních guideline dokumentů EAU a American Urological Association / American Society for Reproductive Medicine (AUA/ASRM) (19, 20).

Laboratorní obraz expozic indukovaného hypogonadismu je typicky sekundární (nízký testosteron s nízkým či neadekvátně normálním LH/FSH). Při dlouhodobé či opakované expozici mohou být gonadotropiny hluboce supresní a spermioqram může být výrazně zhoršen. Diferenciálně diagnosticky je nutné vyloučit jiné příčiny sekundárního hypogonadismu (hyperprolaktinémie, hemochromatóza, systémová onemocnění, léky, hypofyzární léze) podle doporučení odborných společností (19, 20).

Praktický management

Pragmatický algoritmus pro vyšetření a management expozic indukovaného hypogonadismu/subfertility shrnuje tabulka 1.

- 1) **Okamžité vysazení podezřelých přípravků a edukace pacienta.** Klíčové je vysvětlit, že pokračující expozice podléhá supresi osy HPG a zvyšuje riziko perzistující poruchy spermatogeneze. Současně je vhodné doporučit ověřený režim spánku, redukci stresu a optimalizaci hmotnosti.
- 2) **Konzervativní sledování u stabilního pacienta.** U mírnějšího sekundárního hypogonadismu bez aktuální snahy o otěhotnění lze zvolit observaci s kontrolou kliniky a laboratorních parametrů po 6–12 týdnech. Většina pacientů po jednorázové či krátké expozici vykazuje postupnou úpravu v horizontu týdnů až měsíců; doba obnovy spermatogeneze může být delší (19, 20).
- 3) **Fertilitu šetřící farmakologická podpora u těžších stavů nebo při plánovaném početí.** U mužů plánujících fertilitu je zásadní vyhnout se exogenním androgenům, které mohou spermatogenezi dále tlumit. Dle klinického obrazu lze zvážit SERM (např. klomifencitrát) či gonadotropiny (hCG ± FSH) a časné odeslání do specializovaného andrologického centra; postupy se opírají o guideline doporučení pro management sekundárního hypogonadismu a mužské neplodnosti (6, 7).

Právní rámec a postup lékaře v České republice

Doplňky stravy jsou v České republice regulovány primárně jako potraviny a jejich uvádění na trh podléhá oznamovací povinnosti a dozoru orgánů ochrany veřejného zdraví a potravinového dozoru. Praktický přehled relevantních právních předpisů a kompetencí poskytuje SZPI (21).

Česká republika nemá veřejně dostupnou databázi kontrol doplňků stravy, která by umožnila snadno ověřit výskyt kontaminovaných „testosteronových boosterů“ či produktů se SARMS na trhu. Z pohledu klinika je proto rozhodující aktivní anamnéza, edukace pacienta a zajištění bezpečnostního hlášení při podezření na nežádoucí účinek nebo nelegální složení.

Při zjištění užívání nelegálních SARMS nebo při podezření na doplněk stravy kontaminovaný léčivem je vhodné:

- (i) zaznamenat přesný název výrobku, výrobce/distributora, šarži a způsob nákupu,

Tab. 1. Pragmatický algoritmus pro vyšetření a management expozic indukovaného hypogonadismu/subfertility

Krok	Co udělat	Poznámka
1	Anamnéza expozic (OTC, doplňky, SARMS/AAS, PCT, on-line nákupy)	Přesný název, šarže, dávky, délka cyklu; aktivně se ptát
2	Klinické zhodnocení (symptomy, fertilita, varlata, gynekomastie)	Zvážit komorbidity a další léky
3	Laboratoř: T ráno x2, SHBG/FT, LH, FSH, PRL, E2, TSH; jaterní testy dle rizika	Obraz sekundární suprese: nízký T s nízkým/neadekv. LH/FSH
4	Semenologické vyšetření při přání fertility / poruše fertility	Dle WHO; doplňkové testy podle kontextu (DFI apod.)
5	Okamžité vysazení podezřelých přípravků; edukace	Upozornit na rizika neregulovaného složení
6	Kontrola za 6–12 týdnů: klinika + hormony; u fertility i spermioqram	Očekávaná úprava v týdnech až měsících; spermatogeneze déle
7	Farmakologická podpora (SERM/hCG ± FSH) při těžké supresi nebo při plánovaném početí	Neužívat exogenní testosteron u mužů plánujících fertilitu
8	Bezpečnostní hlášení (SZPI/SZÚ nutrivigilance; případně SÚKL)	Zaznamenat produkt; zvážit podnět ke kontrole

AAS – anabolické androgenní steroidy, DFI – DNA fragmentation index, E2 – estradiol, FSH – folikulostimulační hormon, FT – volný (vypočtený) testosteron, hCG – lidský choriogonadotropin, LH – luteinizační hormon, OTC – volně prodejné přípravky, PCT – post-cycle therapy, PRL – prolaktin, SARMS – selective androgen receptor modulator, SERM – selektivní modulátor estrogenního receptoru, SHBG – sex hormone-binding globulin, TSH – tyreotropní hormon

- (ii) doporučit okamžité vysazení,
- (iii) zvážit hlášení podezření na nežádoucí účinek či nebezpečný výrobek orgánům dozoru (SZPI) a/nebo do systému nutrivigilance, který v ČR koordinuje SZÚ (22),
- (iv) při podezření na neregistrovaný léčivý přípravek či na přítomnost účinných farmak (např. SERM, PDE5 inhibitor) zvážit také podnět SÚKL. Z hlediska prevence je aktivní hlášení vysoce žádoucí.

Limitace

Dostupná evidence pro SARMS, „boostery“ a PCT směsi je zatížena významnou heterogenitou preparátů, nejasnou dávkou a složením, a často i selektivním zkrácením (uživatelé přicházejí k vyšetření po nežádoucích účincích). Reálné dávkování a kombinace se mohou výrazně lišit od klinických studií. V českém prostředí chybí populační data o prevalenci užívání SARMS a systematické údaje o kontaminaci doplňků stravy léčivý.

Závěr

Volně dostupné přípravky a doplňky stravy mohou být skrytou, avšak často reverzibilní příčinou mužského sekundárního hypogonadismu a poruchy fertility. Nejvyšší riziko suprese osy HPG nesou SARMS a neregulované PCT směsi. Včasné rozpoznání expozice, standardizovaná laboratorní diagnostika a fertilitu šetřící management dle doporučení odborných společností mohou urychlit obnovu hormonálních a spermatických parametrů (19, 20).

LITERATURA

- Broul M, Hujová A. Pozdní hypogonadismus u mužů starších 40 let – jak využít aktualizované doporučení EAU 2025 a nové poznatky o kardiovaskulární bezpečnosti testosteronové terapie. *Cas Lek Cesk.* 2025;164(4):150-155.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA warns against using SARMS in body-building products. FDA Brief [Internet]. 2017 Oct 31 [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-warns-against-using-sarms-body-building-products>.
- World Anti-Doping Agency. The 2025 Prohibited List. International Standard [Internet]. Montreal: WADA; 2024 Sep 12 [cited 2025 Dec 22]. Available from: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2024-09/2025list_en_final_clean_12_september_2024.pdf.
- Coward RM, Rajanahally S, Kovac JR, et al. Anabolic steroid induced hypogonadism in young men. *J Urol.* 2013; 190(6):2200-2205.
- Broul M. Kazuistiky v sexuologii. 1. vydání. Praha: EEZY Publishing, s.r.o.; 2025. ISBN: 978-80-88506-47-8.
- Basaria S, Collins L, Dillon EL, et al. The safety, pharmacokinetics, and effects of LGD-4033, a novel nonsteroidal oral selective androgen receptor modulator, in healthy young men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(1):87-95.
- Dalton JT, Barnette KG, Bohl CE, et al. The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2011;2(3):153-161.
- U.S. Food and Drug Administration. Warrior Labz SARMS - 655280 - 06/12/2023 [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2023 Jun 12 [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/warrior-labz-sarms-655280-06122023>.
- Sobolevsky T, Dikunets M, Rodchenkov G. Applicability of routine analytical procedures to detect andarine and ostarine. In: Recent Advances in Doping Analysis (20): Proceedings of the Manfred Donike Workshop on Doping Analysis; 2012; Cologne, Germany. p. 116-119.
- Melville GW, Siegler JC, Marshall PW. Three and six grams of d-aspartic acid supplementation in resistance trained men. *J Int Soc Sports Nutr.* 2015;12:15.
- Melville GW, Siegler JC, Marshall PWM. The effects of d-aspartic acid supplementation in resistance-trained men over a three month training period: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182630.
- Balasubramanian A, Thirumavalavan N, Srivatsav A, et al. Testosterone imposters: an analysis of popular online testosterone boosting supplements. *J Sex Med.* 2019;16(2):203-212.
- Evans-Brown M, Kimergard A, McVeigh J, et al. Is the breast cancer drug tamoxifen being sold as a bodybuilding dietary supplement? *BMJ.* 2014;348:g1476.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. Ketokonazol v perorální formě – EMA doporučuje pozastavení registrace [Internet]. Praha: SÚKL; 2013 Jul 31 [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://sukl.gov.cz/farmakovigilance-cs/dulezite-informace-a-upozorneni-k-bezpecnosti-levic/ketokonazol-v-peroralni-forme-ema-doporucuje-pozastaveni-registrace/>.
- European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspending marketing authorisations for oral ketoconazole. Press release [Internet]. Amsterdam: EMA; 2013 Jul 26 [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-suspension-marketing-authorisations-oral-ketoconazole>.
- Santen RJ, Van den Bossche H, Symoens J, et al. Site of action of low dose ketoconazole on androgen biosynthesis in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(4):732-736.
- Grosso DS, Boyden TW, Pamerter RW, et al. Ketoconazole inhibits testosterone secretion and gonadal protein synthesis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983;23(2):207-212.
- Kristensen DM, Desdoits-Lethimonier C, Mackey AL, et al. Ibuprofen alters human testicular physiology to produce a state of compensated hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(4):E715-E724.
- European Association of Urology. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health: Male hypogonadism [Internet]. Arnhem: EAU; 2025 [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health/chapter/male-hypogonadism>.
- Brannigan RE, Hermanson L, Kaczmarek J, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline (2024). *J Urol.* 2024;212(6):789-799.
- Státní zemědělská a potravinářská inspekce. Základní přehled právních předpisů [Internet]. Brno: SZPI; [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://www.szpi.gov.cz/clanek/zakladni-prehled-pravnich-predpisu.aspx>.
- Bischofová S, Ruprich J. 10 let systému nutrivigilance: přehled hlášení za rok 2024 a souhrn celého období. Státní zdravotní ústav [Internet]. 2025 [cited 2025 Dec 22]. Available from: <https://szu.gov.cz/aktuality/10-let-systemu-nutrivigilance-prehled-hlaseeni-za-rok-2024-a-souhrn-celeho-obdobi/>.

AUTOŘI a RECENZENTI, využijte redakční systém Actavia naplno

Časopis **Klinická farmakologie a farmacie** využívá unikátní redakční systém **Actavia**, který zajišťuje celý proces od podání rukopisu až po zveřejnění a export článku do vědeckých databází.

AUTOR

www.klinickafarmakologie.cz

1 Vložit článek

Pokud nejste přihlášení na www.klinickafarmakologie.cz, systém vás nejdříve vyzve k přihlášení, případně registraci. Pod přihlašovacími okénky naleznete návod, jak postupovat.



Vložit článek

2 Odeslat článek do redakce

Zadejte název článku a autora, přiložte soubory rukopisu. Poté stiskněte „odeslat redakci“. Bez tohoto kroku redakce o vašem textu neví.



Odeslat redakci

Odeslat...

3 Další práce s vaším článkem

Dále již vše probíhá kompletně v redakčním systému Actavia. O všech změnách jste informováni e-mailem

stav
recenzního
řízení



ver. č. 1

Čeká na
recenzi



novou verzi
článku vložíte
opět do
Actavie



ver. č. 2

Autorská úprava
Termín: 17. 7. 2024



potvrzení
o přijetí
článku
k publikaci



ver. č. 1

Článek přijat

RECENZENT

www.klinickafarmakologie.cz

1 Přijetí/odmítnutí recenze

O recenzi budete požádáni e-mailem. **Přijměte/odmítněte recenzi co nejdříve** kliknutím na odkaz v e-mailu. Při případném odmítnutí umožníte redakci oslovit ihned jiného recenzenta. Při přijetí recenze pak máte zpravidla 3 týdny na její zpracování.

Akceptovat, či odmítnout recenzi můžete «ZDE».

2 Přílohy rukopisu

Jakmile recenzi přijmete, zpřístupní vám systém rukopis včetně všech příloh.

Přiložené zdrojové soubory:

Soubor

Fig_1.jpg

Fig_2.jpg

3 Odeslání recenze do redakce

Vloženou recenzi lze upravovat, ale nezapomeňte si ji průběžně ukládat, neuložené pasáže nebudete mít k dispozici. Hotovou recenzi je třeba „odeslat redakci“ – před odesláním o ní redakce neví.



Vaše recenze vypadá, že je kompletní, jak to bude možné, odešlete ji do redakce...

Odeslat hotovou recenzi do redakce...

NEVÍTE SI RADY?

KONTAKTUJTE: Mgr. Hana Ševčíková
sevcikova@solen.cz, + 420 778 976 986



SOLEN MEDICAL EDUCATION

