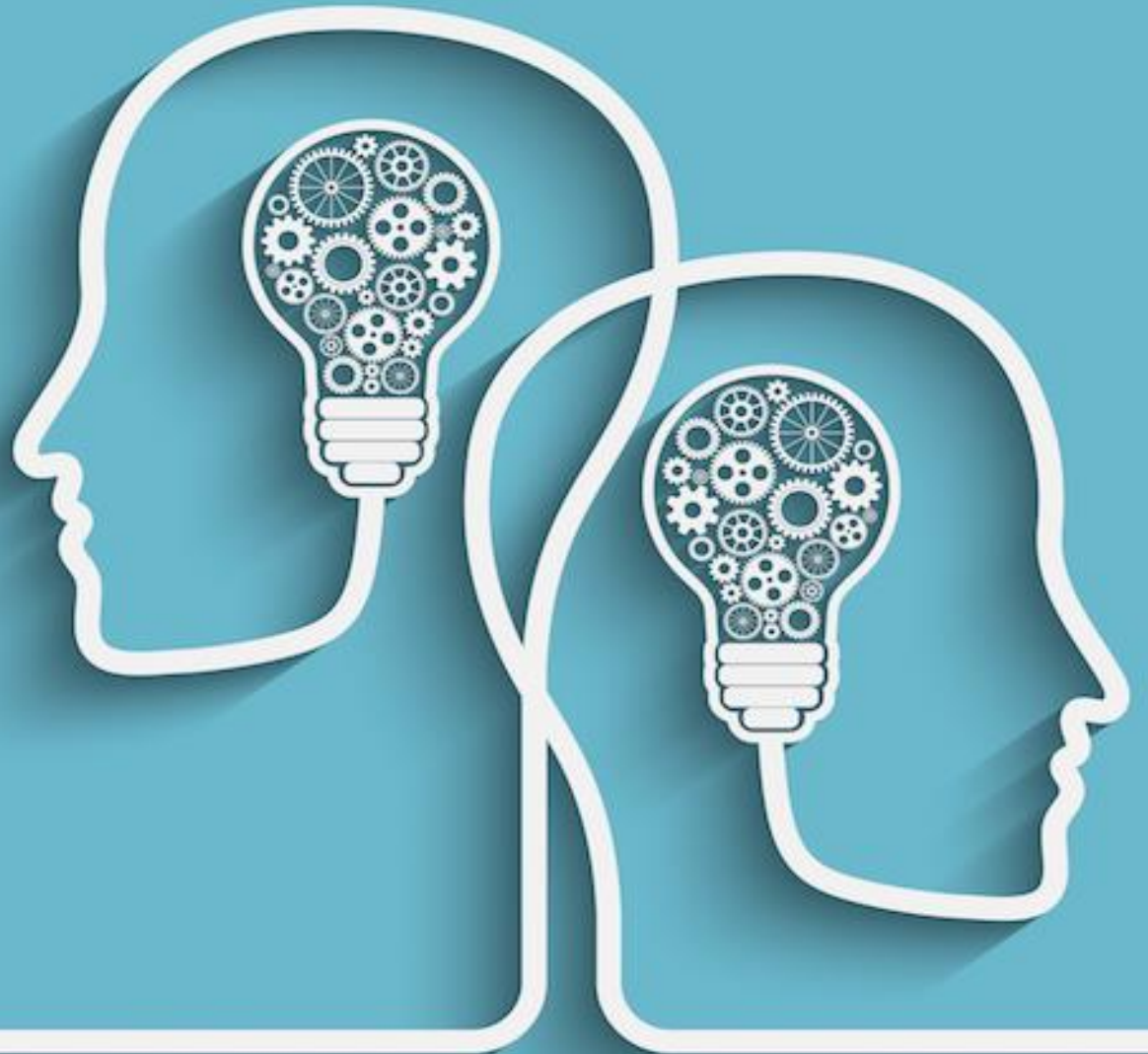


Patofyziologie jako integrující lékařský obor

Patofyziologie – o čem to je?
Etiologie a patogeneze nemocí
Definice zdraví a nemoci
Problém normality v medicíně
Referenční intervaly



Patofyziologie (PF) jako lékařský obor

- lékařská disciplína (obor) zabývající se studiem nemocí, konkrétně jejich **etiologií** a **patogenezí** a rovněž tím jak se nemoc rozvíjí v čase a jaké **adaptace** a **kompenzace** vyžaduje od ostatních orgánových systémů
 - fyziologie = jako funguje **zdravé tělo**
 - patofyziologie = jako (ne)funguje **nemocné tělo**
 - PF je “fyziologií narušeného zdraví”
 - **PF vysvětluje funkční konsekvence chorobného procesu**
 - **typické otázky: proč? a jak?**
- PF studuje zejména dva procesy
 - **etiologie** nemoci = příčina nemoci, tj. co (jaké faktory) způsobuje nemoc, proč se začne rozvíjet
 - **patogenezi** nemoci = rozvoj nemoci, tj. jakým způsobem se nemoc rozvíjí
- příbuzné disciplíny
 - patologie (patologická anatomie) = popisuje anatomické změny, které nemoc způsobuje
 - epidemiologie = studuje choroby na úrovni populace
- PF je založená na experimentálních výsledcích a klinickém pozorování – poznání nemocí a jejich taxonomie
 - experimentální přístupy
 - molekulární biologie, genetika, imunologie, ...
 - modely (in vitro (tkáňové kultury), zvířata, simulace a modely, ...)
 - lidské subjekty a vzorky (DNA, proteiny, tělní tekutiny, tkáně)
 - klinická zkušenost, pozorování, kl. studie
 - observační
 - nezasahujeme, pozorujeme a hodnotíme výsledek po nějakém období např. podle toho, čemu byl člověk vystaven nebo je nositel
 - intervenční
 - něco je záměrně ovlivněno (např. lékem, operací aj.) a hodnotíme efekt u dvou skupin (intervence vs. kontrola)



Čím se patofyziologie (PF) liší od předchozích disciplín/předmětů?

- Fyziology a další obory obvykle předpokládají a svůj výklad staví na
 - prototypickém individuu (např. 70kg zdravý mladý muž)
 - a příp. izolovaných procesech (fyziologických či patologických)
- PF naopak znalost přibližuje reálné situaci a klinice tím, že uvažuje:
 - **variabilitu** (intra- a inter-individuální)
 - **časovou dynamiku** nemoci (trvání, stárnutí, chronobiologie aj.)
 - **„prostorovou“ dynamiku** nemoci (např. iniciálně lokální proces se stává systémovým)
 - **komplexitu** (nemoc se zřídka vyskytuje osamoceně, v dospělosti často komorbidity)
 - pohlaví (a příp. etnicita, soc. původ aj.) **rozdíly**
- PF má v medicínském kurikulu unikátní postavení, protože
 - syntetizuje veškeré preklinické znalosti
 - morfologii, biochemii, fyziologii, imunologii apod.
 - ukazuje jejich klinickou relevanci
 - generalizuje konkrétní informace na obecně platné a naopak
 - mnoho nemocí sdílí stejné etiopatogenetické mechanismy – **analogie**
 - nemusíme je proto opakovat znova a znova
 - tudíž využívá čas pro výuku efektivně



Patofyziologie (PF) jako předmět

- Co vlastně budeme studovat?

- **Obecná PF**

- věnuje se obecným procesům a mechanismům zapojeným v etiopatogenezi vícero nemocí
 - ve skutečnosti je většina nemocí směsí v zásadě omezeného počtu etiopatogenetických procesů
 - hypoxie/ischemie, nekróza, porucha celistvosti tkáně (např. vlivem zevních faktorů), abnormální proliferace buněk (příliš málo nebo příliš mnoho), zánět, různé metabolické abnormality vedoucí k toxickému nebo hypo-nutritivnímu prostředí aj.
 - organismus má rovněž silné obranné mechanismy, které se uplatňují současně s působením etiologických faktorů a ovlivňují výslednou patogenezi
 - vrozená a získaná imunita, atrofie/hypertrofie, remodelace tkání, hypo-/hyperfunkce, změna homeostázy (alostáza) apod.

- **Speciální (orgánová, systémová) PF**

- vysvětluje patomechanizmy zapojené v rozvoji poruch jednotlivých orgánů a systémů

Patofyziologie nám pomáhá pochopit logiku života během rozvoje nemoci

ZDRAVÍ vs. NEMOC



Zdraví vs. nemoc – obtížná odpověď na zdánlivě triviální otázku

- **WHO definice zdraví**

- „Zdraví není jen absence nemoci či poruchy, ale je to komplexní stav tělesné, duševní i sociální pohody (tzv. well-being)“
 - Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19-22 June, 1946, signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 member states (Official Records of the World Health Organization, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948
 - definice se nezměnila od roku 1948!
- tuto definici chápeme jako jisté **naznačení ideálního stavu**, ke kterému se více či méně přibližujeme
- upozorňuje na pozitivní stránku zdraví, tj. na uspokojování základních potřeb člověka, jeho aspirací, vztahů i cílů
- biologické zdraví je spojeno s pocitem životního uspokojení i celkové pohody, a to nezávisle na metodách jejich zjišťování a měření
- zvyšování dobré pohody jedince tvoří podstatný vklad pro posilování jeho zdravotního stavu
 - analogicky to platí i o činnosti řady společenských skupin a organizací, uvažuje se o zdravé rodině, přátelských skupinách, škole, profesi, obci, ale i obecné politice

- definovat nemoc je nutné k tomu, aby mohly být prostředky na zdravotní péči rozumně vynakládány
 - samozřejmě současně s náklady na prevenci
- **ALE! etický aspekt** - označení za nemocného může mít pro jednotlivce velké psychologické i sociální **následky**
- jakýkoliv zákon o zdravotnické praxi zdravotní péči musí vycházet z **definice zdraví**, avšak rozdíl mezi zdravím a nemocí není snadné definovat
 - viz dále definice zdraví a interindividuální variabilita a „normalita“
- nemoc se paralelně vnímá
 - **subjektivně**, tj. jako individuální zážitek poruchy „cítění se“ nebo „necítění se dobře“, jako pocit churavosti, utrpení, ohrožení, strachu, starosti a bolesti, nevykonnosti, selhání
 - **objektivně** rozpoznává nemoc lékař podle příznaků porušené struktury a funkce, a to i nezávisle na tom, jsou-li subjektivně vnímány i pacientem



Nemoc vs. onemocnění (choroba)

- **Nemoc** („disease“) – objektivně zjistitelný stav, často předmět screeningu a prevence
 - nemusí mít nutně subjektivní příznaky
 - nemoc je to (= abnormální stav), čím trpí buňky, tkáně, orgány a orgánové soustavy
- **Onemocnění/choroba** („illness“) – to co pacienta trápí, obvykle předmět léčby
 - choroba/onemocnění je to, čím trpí člověk/pacient
 - subjektivní rozměr (prožívání nemoci je ovlivněno mnoha faktory jako vzdělání, kulturní a socioekonomické poměry, zkušenost, mentalita, věk apod.)
- Nemoc a onemocnění jsou vzájemně provázány – možné scénáře:
 - nemoc vede k onemocnění
 - po asymptomatické fázi (různě dlouhé) se projeví určité příznaky
 - nemoc bez onemocnění
 - např. mírná hypertenze, hypercholesterolemie nebo léčbou kompenzované onemocnění
 - onemocnění bez nemoci
 - např. chirurgický zákrok, trauma, „psychosomatická“ onemocnění

Onemocnění je důvod, proč jde člověk k doktorovi, nemoc je to, co zůstává, když odchází

nebo

Nemoc má orgán chorobu člověk

Dva přístupy k definici zdraví

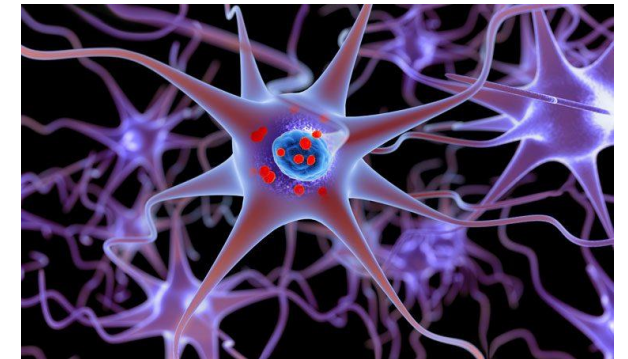
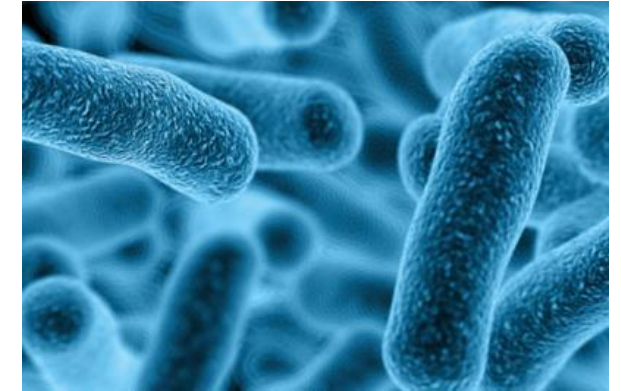
- **funkcionalistická definice (objektivní)** = zaměřuje se na nemoc
 - každý orgán a orgánový systém má v těle nějakou funkci (která je měřitelná) a pokud je tato funkce změněná znamená to nemoc
 - zdraví je pak normální funkční schopnost organismu (a jeho částí) vykonávat všechny funkce za typických okolností s alespoň typickou účinností (s tím souvisí i pojmy adaptace a homeostáza)
 - nutnost definice normy (**referenční populace/interval** – statistika)*
 - nemoc je to, co je předmětem zdravotní péče
 - nebere a priori v úvahu subjektivní hledisko (pacienta), i když časem může téměř každá nemoc způsobovat dyskomfort, nemohoucnost, bolest, utrpení a tím působit i subjektivně
 - celá řada stavů, které toto vyvolávají ale nemocemi nejsou (prořezávání zubů, menstruace, gravidita, ...)
- **normativní definice (subjektivní)** = zaměřuje se na chorobu
 - člověk má nějaké aspirace a cíle a pokud je jeho stav adekvátní k dosažení cílů, je zdravý
 - slepota, amputace končetiny, trpaslictví či autismus nejsou chorobami pokud se na ně člověk adaptuje popř. pokud nestojí v cestě jeho cílům

Nemoc a zdraví jsou však zároveň přírodním a kulturním fenoménem vč. historického kontextu

- ideál těla
 - astenismus vs. obezita
 - trpaslictví, vývojové vady
- věkově podmíněné změny se mohou stát neakceptovatelné
 - např. klimakterické projevy
 - osteoporóza
 - kosmetické vady ve stáří
 - refrakční vady zraku
- některé stavy přestanou být nemocemi
 - homosexualita
- nové vznikají
 - ADHD, dyslexie, ...



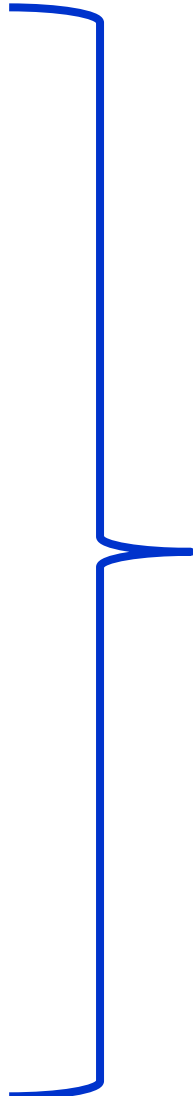
Alison Lapper (8 months) by Marc Quinn (2000). This sculpture caused controversy in England when it was chosen as one of two pieces to occupy the vacant fourth plinth in Trafalgar Square, London.



ETIOLOGIE a PATOGENEZE NEMOCI

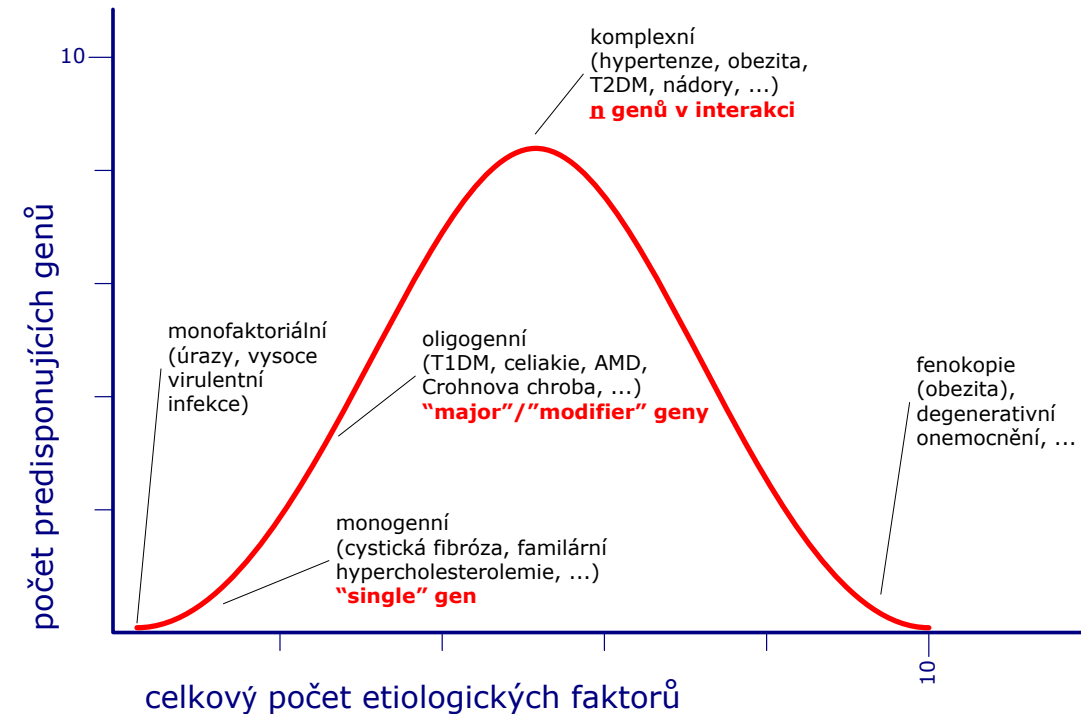
Etiologie nemocí

- endogenní = **vnitřní faktory**
 - vrozené (kongenitální)
 - genetické
 - hereditární (monogenní vs. polygenní dědičnost)
 - » determinace vs. predispozice
 - ne-hereditární (např. aneuploidie)
 - malformace v důsledku prenatální expozice virům a toxinům
 - fetální programování
 - získané
 - v důsledku komorbidit (např. změny metabolické, imunitní, cirkulační apod.)
 - inter-individuální variabilita
- exogenní = **zevní faktory**
 - fyzikální
 - mechanické, termické, ionizující záření, elektrika, ...
 - chemické
 - xenobiotika vč. léků (vedlejší a nežádoucí účinky)
 - toxiny a jedy
 - environmentální kontaminanty
 - potravní řetězec
 - kouření a znečištění ovzduší
 - nadbytečný nebo nedostatečný nutriční příjem
 - biologické
 - infekce (bakterie, viry, kvasinky, parazité, ...)
 - toxiny
 - priony
 - psychologické a sociální
 - mentální trauma
 - stres

- 
- **naprostá většina chorob má multifaktoriální původ**
 - **u většiny je také jistá (větší či menší) účast genetiky**

Míra vlivu jednotlivých faktorů

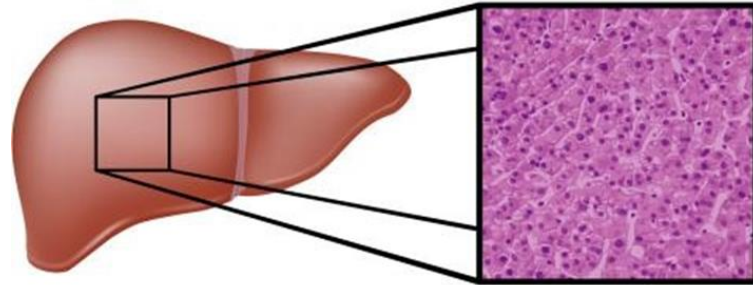
- nemoci z jedné velké příčiny (monofaktoriální) – „alternativní model nemoci“
 - jeden faktor je dostatečně potentní k tomu vyvolat sám o sobě nemoc
 - diagnóza se často opírá o kvalitativní parametry
 - např. RTG a jiná zobrazení (fraktura), inspekce (rána, malformace), ...
 - relativně přímočaré rozlišení mezi zdravím a nemocí
 - prostředí a životní styl hrají obecně malou či zanedbatelnou roli
 - příklady
 - trauma
 - vysoce virulentní infekce
 - otravy
 - monogenní nemoci
- multifaktoriální (= komplexní) nemoci – „nemoc jako plynulá funkce znaku“
 - jsou výsledkem spolupůsobení vícero faktorů jak vnitřních tak vnějších
 - tzv. “civilizační nemoci”
 - diagnóza se často opírá o kvantitativní parametry (nemoc jako plynulá funkce znaku přítomného i u zdravých)
 - např. krevní tlak (normální/hypertenze), glykemie (normální/diabetes)
 - často obtížné rozlišení mezi zdravím a nemocí
 - příklady
 - obezita
 - diabetes
 - ateroskleróza
 - alergie
 - nádory



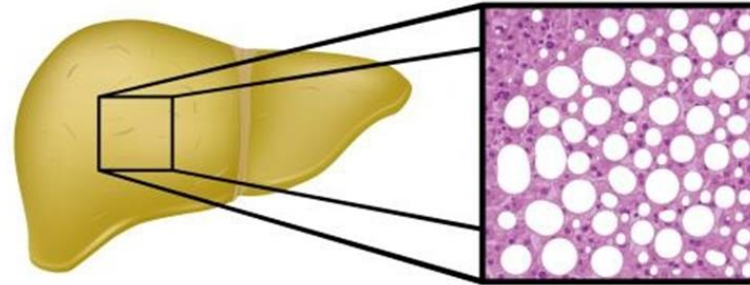
Patogeneze nemocí

- odpověď organismu na působení etiologického/ých faktoru/ů
 - **adaptace** = nový stav, ale bez omezení funkčních schopností = není to choroba
 - **dysadaptace** = limitace funkce (i latentní či subklinická) = choroba
- **patogeneze** = sekvence molekulárních, buněčných, tkáňových a orgánových změn/procesů od okamžiku iniciálního kontaktu/expozice etiologickému faktoru(ům) do klinické manifestace choroby vč. její progresu a event. smrti
 - orgánově-specifické nemoci
 - proces omezen na jediný orgán (popř. systém)
 - ale zpravidla jen v počátku nemoci
 - později se většina nemocí stává systémovými
 - např. tumory, jaterní steatóza a fibróza, ...
 - systémová
 - některé nemoci systémové od samého počátku
 - např. systémové autoimunity

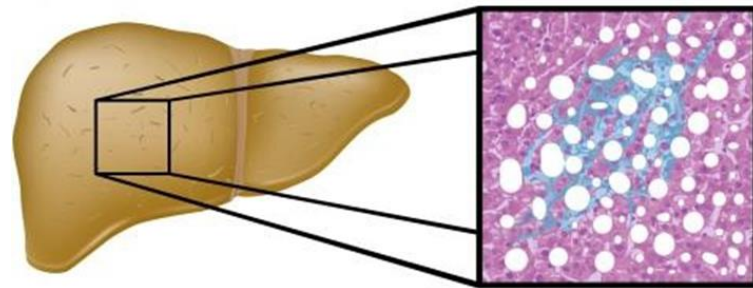
Příklad - onemocnění jater a jeho projevy



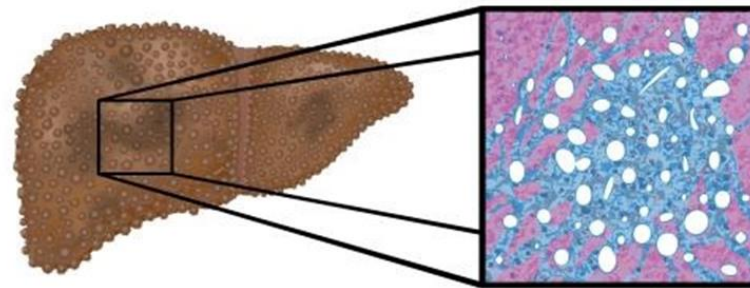
healthy liver



hepatic steatosis



hepatic fibrosis



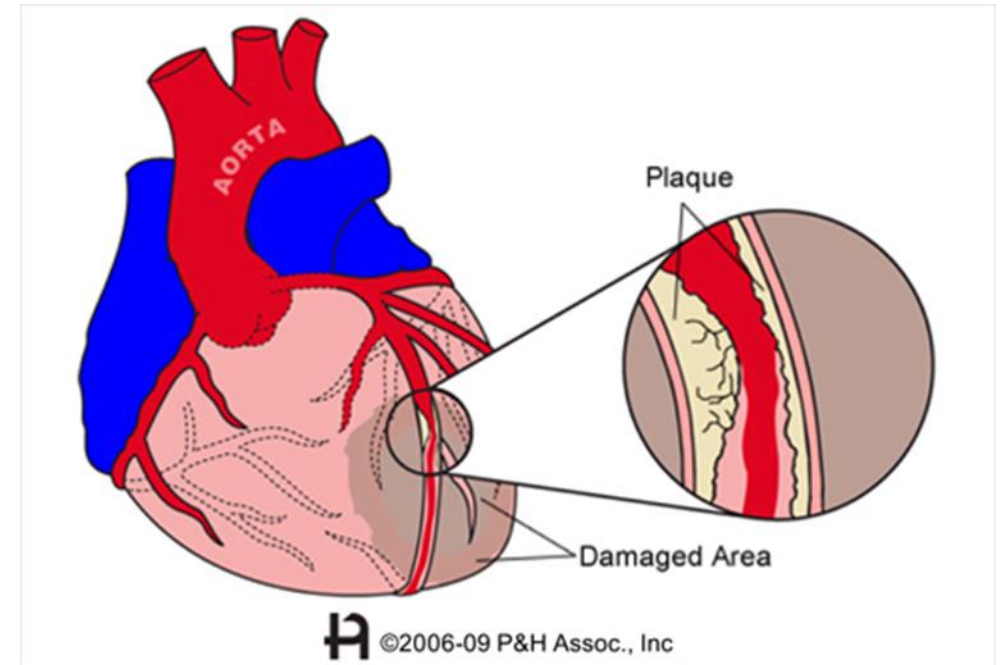
hepatic cirrhosis

ORGÁNOVĚ-SPECIFICKÉ

SYSTÉMOVÉ

Běžná nepochopení – příklad

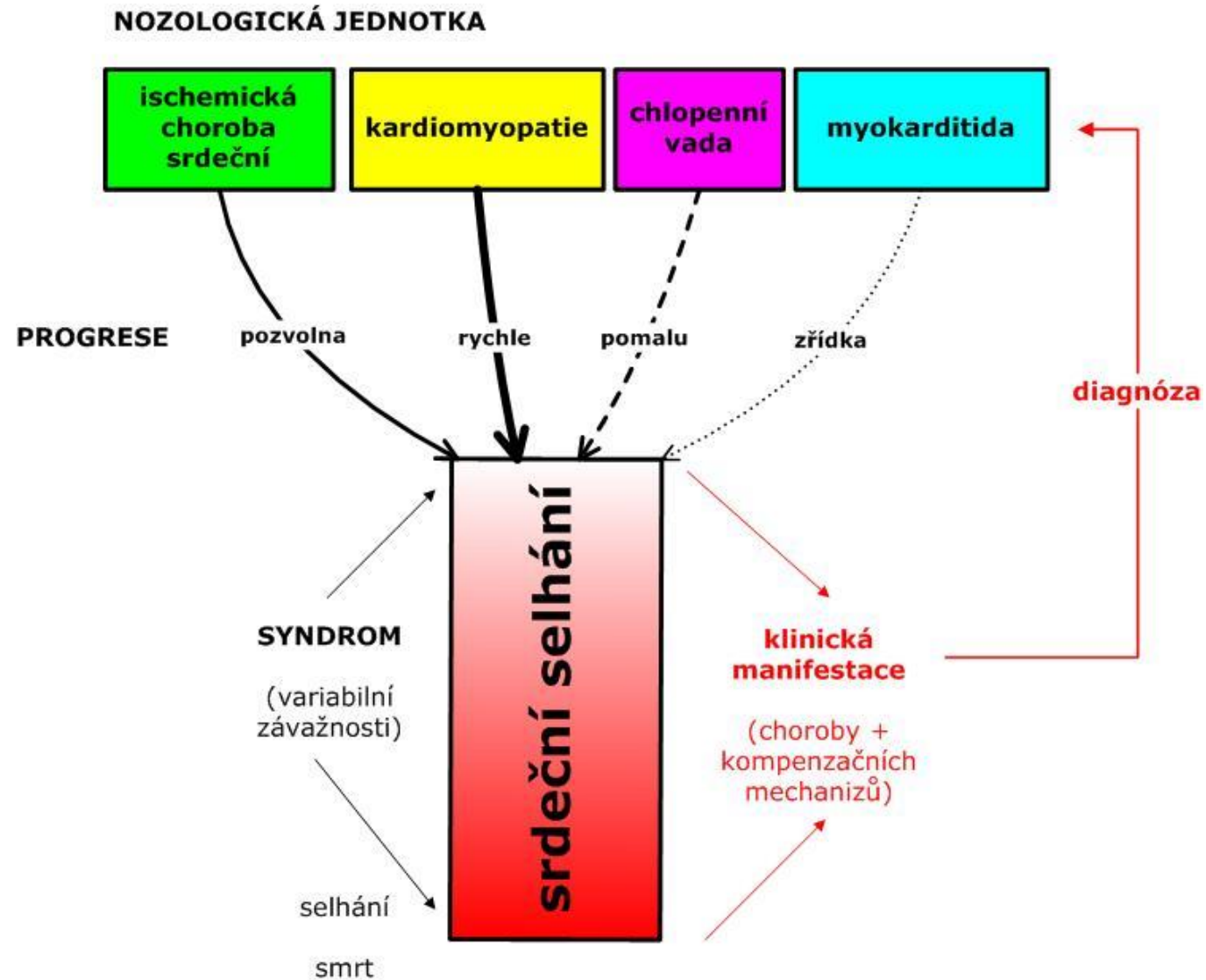
- ateroskleróza (AS) je někdy označována jako příčina (etiologie) ischemické choroby srdeční (ICHS)
- nicméně progresse AS procesu od iniciálního klinicky němého stadia tukového proužku („fatty streak“) do manifestní okluzivní choroby koronárních tepen je kontinuum (tj. patogeneze)
- příčina (etiologie) AS je multifaktoriální, přičemž dnes známe jen některé z faktorů (rizikové faktory)
 - zevní – dieta, fyzická aktivita, kouření
 - vnitřní – genetická predispozice, metabolismus, zánět, ...
- ICHS je tedy pozdní klinickou manifestací AS



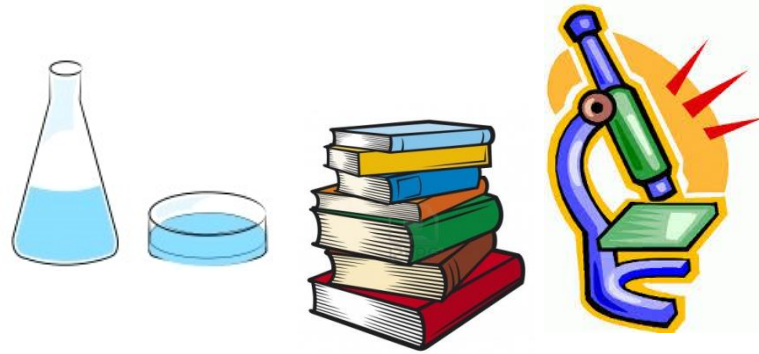
Klinická manifestace nemocí

- diagnostika nemocí (**nosologických jednotek**) je založená na rozpoznání a správné interpretaci známek manifestace choroby
- **symptom** (příznak) = jednotlivý rys (projev) nemoci pozorovaný subjektivně pacientem nebo objektivně druhou osobou (lékařem)
 - anamnéza
 - fyzikální vyšetření
 - diagnostické metody (laboratorní, rentgen, ultrazvuk, ...)
- typický soubor symptomů (příznaků) obvykle vyskytujících se společně tvoří **syndrom**
 - ale! mnoho nemocí (nozologických jednotek) se projevuje totožným způsobem (syndromem), takže je třeba rozhodnou mezi „pracovními hypotézami“ pomocí logicky volených testů co konkrétně v daném případě vedlo k tomuto stavu = **diferenciální diagnostika**

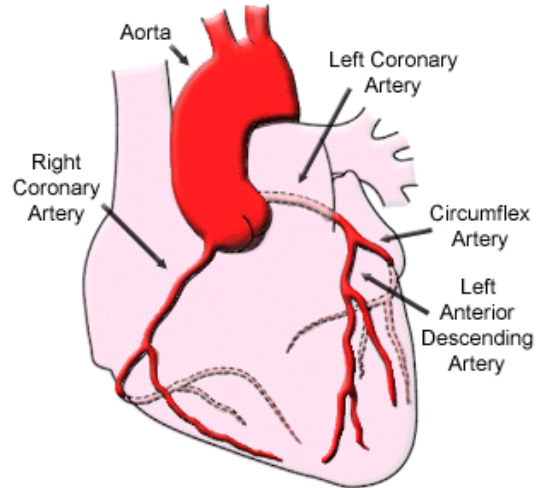
Nozologická jednotka (nemoc) vs. syndrom



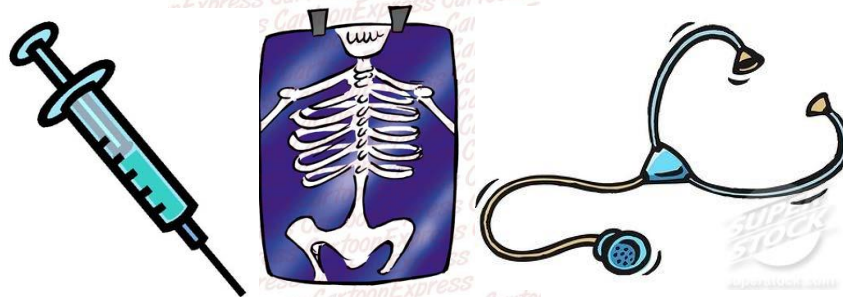
Patofyziologie vs. klinická medicína



patofyziologie pracuje induktivně

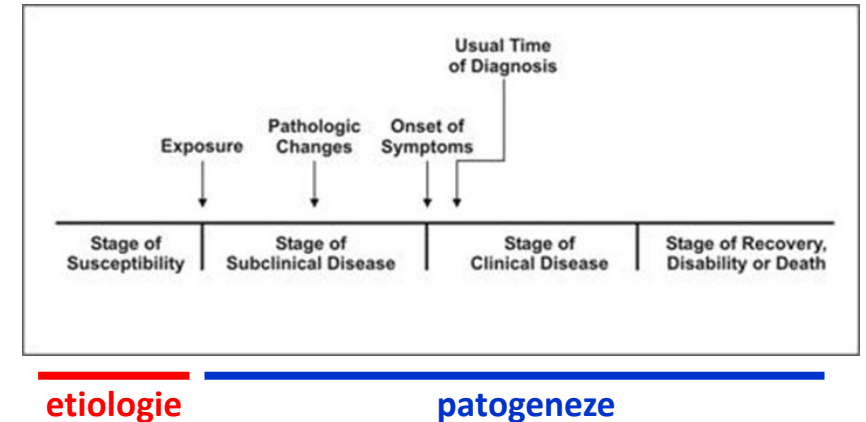


klinická medicína deduktivně



Vývoj nemoci v čase (progrese) – stádia nemoci

- individuální “pozadí” resp. konstituce jedince
 - zejm. soubor genetických dispozic, celoživotní kumulace škodlivých vs. protektivních aktivit jedince a komorbidit
 - výsledek je vždy unikátní, proto nemá žádná nemoc identických průběh u různých lidí
 - rizikové faktory
 - variabilní expozice faktorům ovlivnitelným
 - dieta, kouření, drogy, pohyb, rizikové činnosti (motorismus, některé sporty, sexuální promiskuita, ...)
 - a neovlivnitelným
 - životní prostředí (znečištění, potravní řetězec)
 - geografické, klima, historická kontext, sociální zvyklosti, trendy
- **pre- nebo subklinické stadium**
 - asymptomatické – bez choroby
 - latentní – problémy se projeví při zátěži
 - prodromální – typicky nespecifické příznaky ohlašující nástup nemoci
 - např. únava, slabost, anorexie, bolest, horečka, ...)
- **akutní stadium** (omezený počet dní, např. 1 den až 1 měsíc)
 - může být prudké a závažné, rekonvalescence třeba delší, ale nakonec dojde k restituci zdraví
- **chronické stadium** (delší než by bylo typické pro danou chorobu)
 - dlouhodobý, kontinuální proces, ale s různou intenzitou (viz dále)
 - může navazovat na akutní stadium
 - např. proto, že nemoc nemůže být plně eliminována (např. imunodeficience)
 - chronická nemoc od samého začátku
 - např. proto, že je vyvolávající činitel „skryt“ mechanismům eliminace (např. intracel. parazit), nebo stále působí (kouření - chronická bronchitida), nebo je zasažen vlastní obranný systém (autoimunita), ...
- PF obvykle učí prototypický, léčbou neovlivněný proces, realita je samozřejmě jakkoliv komplexní
 - různý moment zachycení (diagnostiky) nemoci
 - terapie

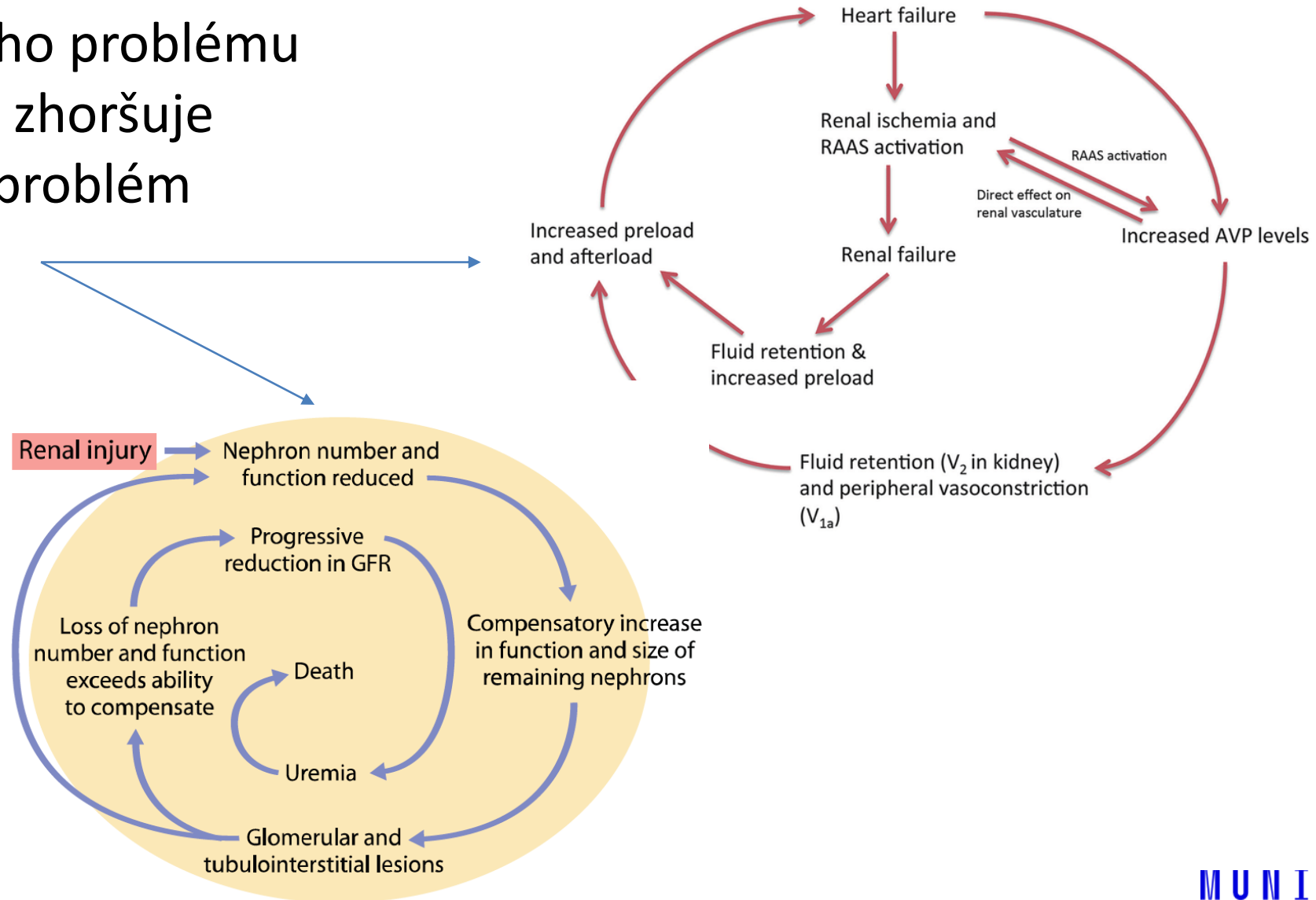


Chronické nemoci– intenzita

- chronické nemoci jsou dominantním předmětem zdravotní péče
 - samozřejmě výjimky v rámci oborů (traumatologie, porodnictví, pediatrie aj.)
- intenzita chron. nemoci může být setrvalá nebo kolísá
 - **exacerbace** = periodické zhoršení symptomatologie a tíže nemoci
 - **remise** = zmírnění až vymizení nemoci a jejích příznaků (choroby)
 - buď spontánní nebo indukované léčbou
 - riziko znovuobjevení (**relaps**)
 - např. nádory – při současném stavu znalostí a léčby není jistota eliminace všech nádorových buněk
 - **zbytková nemoc** = detekovatelná velmi citlivými metodami, bez symptomatologie
 - » např. leukemie – pravidelná PCR detekce genetických abnormalit charakterizujících leukemický klon
 - **nosičství** = v pacientově těle je přítomen mikroorganismus/patologická alela, ale nevede k rozvoji nemoci, je riziko přenosu
- komplikace = možné nežádoucí rozšíření/progrese nemoci i přes to, že je pacient léčen

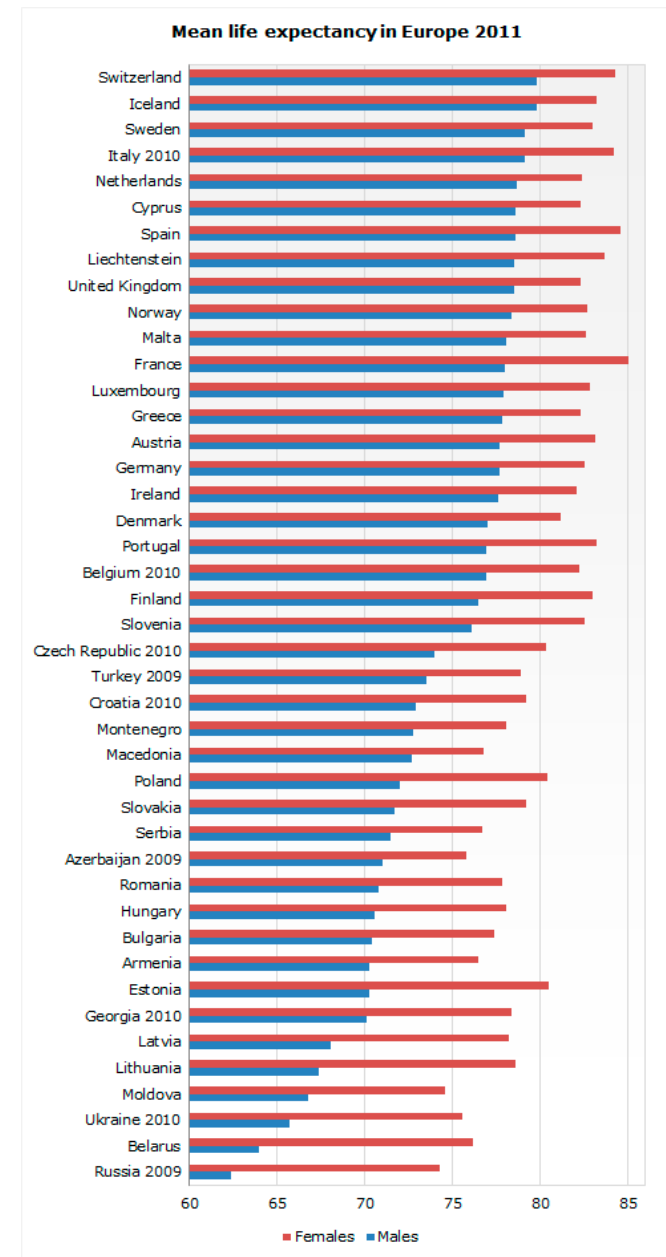
Bludný kruh (circulus vitiosus)

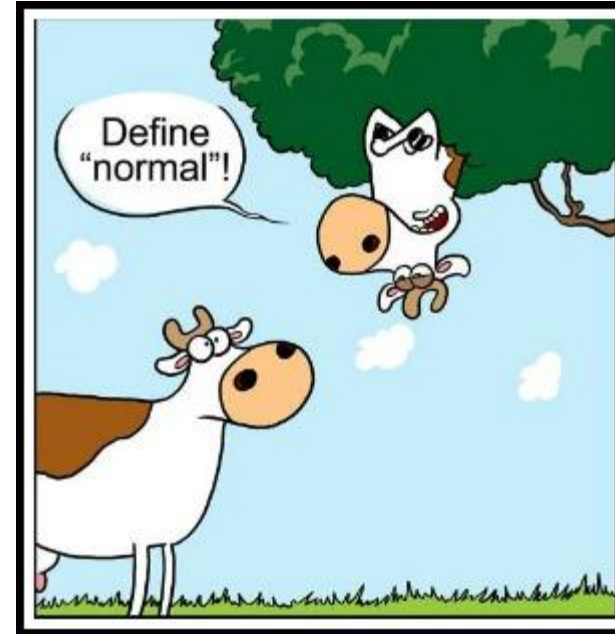
- situace, kdy řešení jednoho problému zapříčiňuje vznik nových a zhoršuje možnosti řešit originální problém
- PF ukáže mnoho příkladů



Smrt (exitus) – definice a chápání pojmu

- **smrt** (organismu) - zastavení životních funkcí spojené s nevratnými změnami, které znemožňují obnovení životních funkcí
 - **umírání** je postupný proces na jehož konci je smrt
 - usnadněním umírání se zabývá **paliativní medicína**
 - **thanatologie** - věda, zabývající se umíráním a smrtí
 - konstatování smrti
 - nepřítomnost dechu a srdeční akce - **klinická smrt** - zastavení životních funkcí, které lze ještě včasným vhodným zásahem někdy zvrátit (KPR)
 - nevratné vymizení všech funkcí celého mozku - **mozková smrt** – za několik minut po klinické smrti, za jistých okolností (např. podchlazení) později
 - nepřítomnost aktivity na EEG ale odpověď na evokované potenciály (BAEP) – **apalický syndrom** (např. v důsledku hypoxie, která poškozuje více vývojově mladší části – šedou mozk. kůru)
 - **buněčná smrt** – pouze část tkáně nebo orgánu
 - **nekróza vs. apoptóza**
- **příčiny smrti**
 - přirozené
 - stáří
 - stárnutí začíná po skončení puberty (teorie stárnutí – mutace, teloméry, ...)
 - délka života je charakteristická pro každý druh organismu; vychází z jeho genetického základu, ale poměrně výrazně ji ovlivňují i vnější okolnosti
 - průměrná délka života u člověka se prodlužuje (díky kvalitnější zdravotní péči, stravě, hygieně a zdravějšímu životnímu stylu)
 - podlehnutí nemoci (letální)
 - nepřirozené
 - vražda, zabití (člověk nebo predátor), poprava
 - sebevražda
 - euthanazie – pasivní, aktivní (usmrcení na žádost)

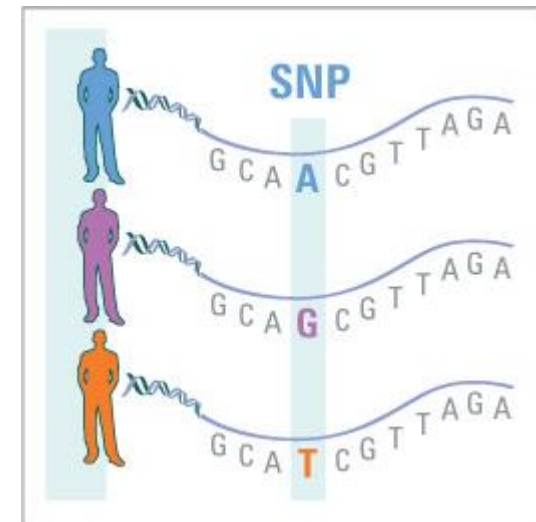




PROBLÉM NORMALITY V MEDICÍNĚ

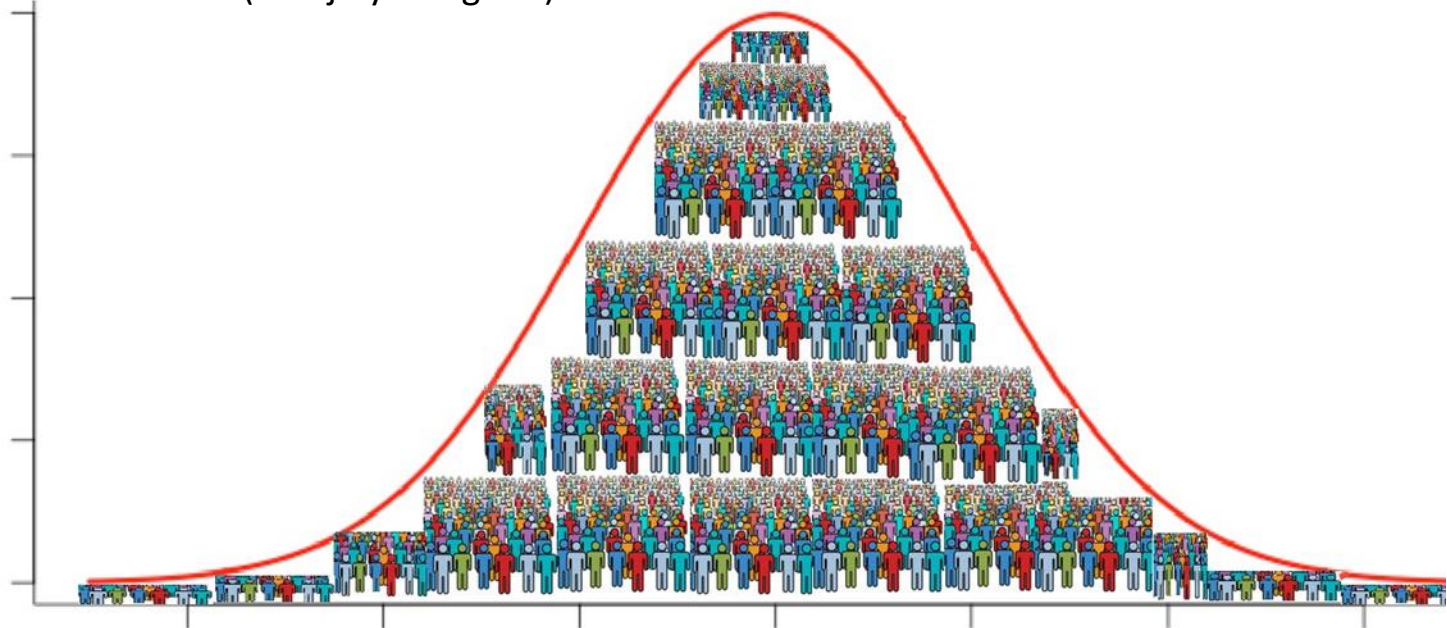
Interindividuální variabilita

- fyziologická interindividuální variabilita znaků (tj. fenotypu) je důsledkem genetické variability
 - DNA sekvence kódujících i nekódujících úseků genomu je variabilní
 - tj. s výjimkou jednovaječných dvojčat nikdo nemá stejný genom
- v populaci pro daný gen vyskytuje vícero variant (= alely) s různou populační frekvencí
- genetická variabilita je výsledkem několika procesů:
 - 1) sexuální reprodukce
 - 2) nezávislé meiotické segregace
 - 23 párů ch. → 223 kombinací = 8,388,608 různých gamet
 - 3) rekombinace (meiotický crossing-over)
 - >> kombinací než 8 miliónů
 - 4) mutageneze de novo
 - chyba při DNA replikaci
 - proof-reading DNA polymerázy ani mismatch DNA repair není 100%
 - působení externích mutagenů
 - 5) genetický drift a bottleneck
 - 6) přirozená selekce
- interindividuální variabilita daného znaku je přítomna v celé populaci (tedy zdravých i nemocných)
 - nemoc jako plynulá funkce znaku
 - problém je rozlišit, co je normální a co patologické



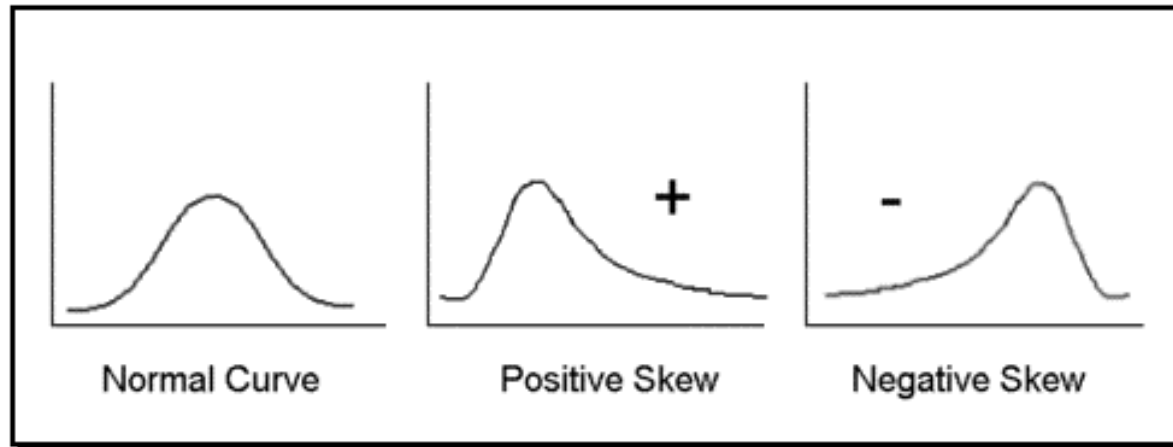
Inter-individuální variabilita činí definici normality problematickou

- znaky, které se využívají k diagnostice nemocí mohou být
 - kvalitativní (alternativy ano/ne)
 - např. rozštěp patra, prokázané nosičství mutace, vrozená srdeční vada aj.
 - viz alternativní model nemoci
 - kvantitativní (měřitelné)
 - nabývají nenulových hodnot u každého – kontinuální **distribuce** v populaci
 - typicky ovlivněny vícero faktory
 - kontinuální resp. odstupňovaný model zdraví a nemoci = nemoc jako plynulá funkce znaku
 - problém rozlišit co je a co není tzv. normální (raději fyziologické)

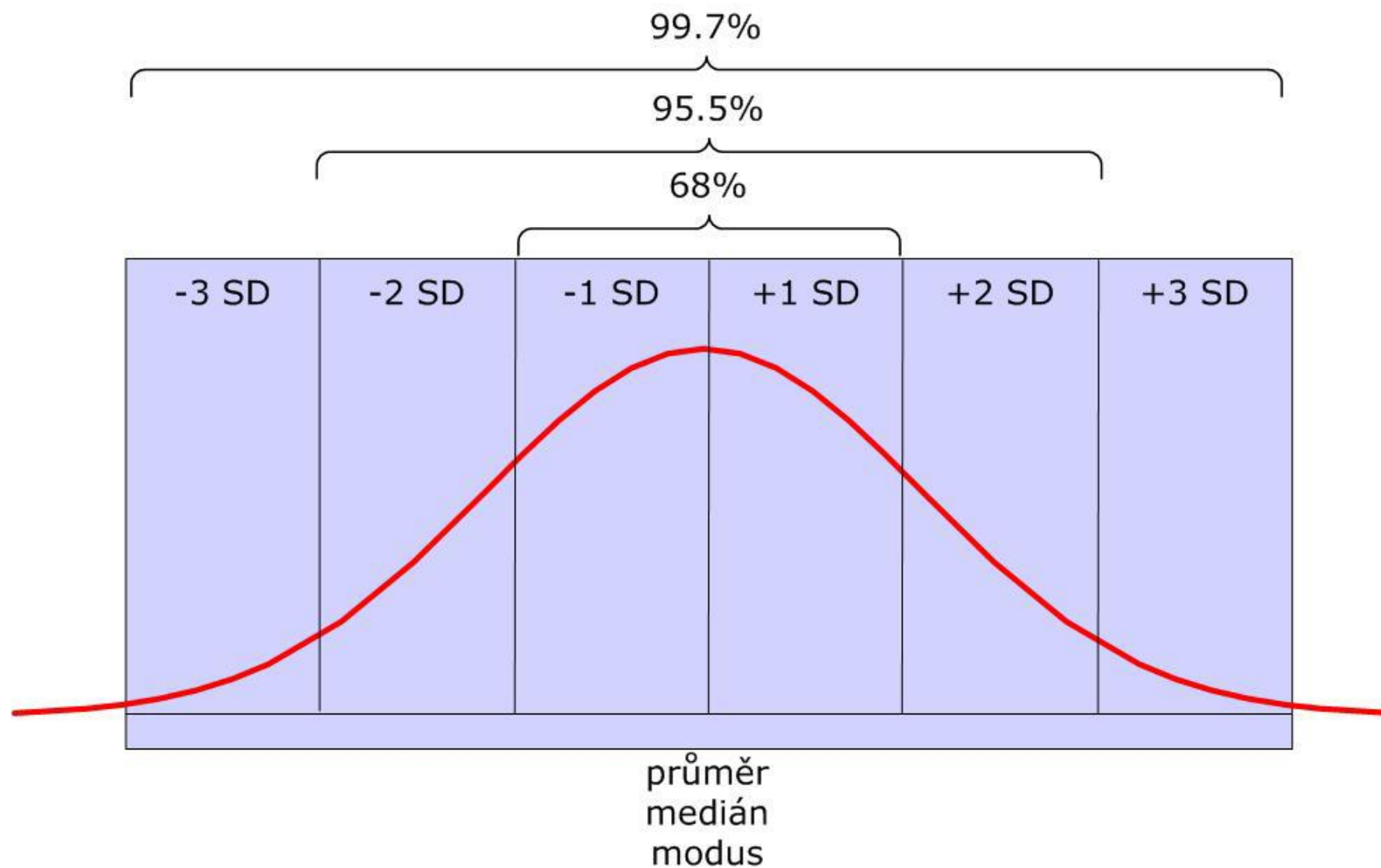


Příklady distribucí znaků v populaci

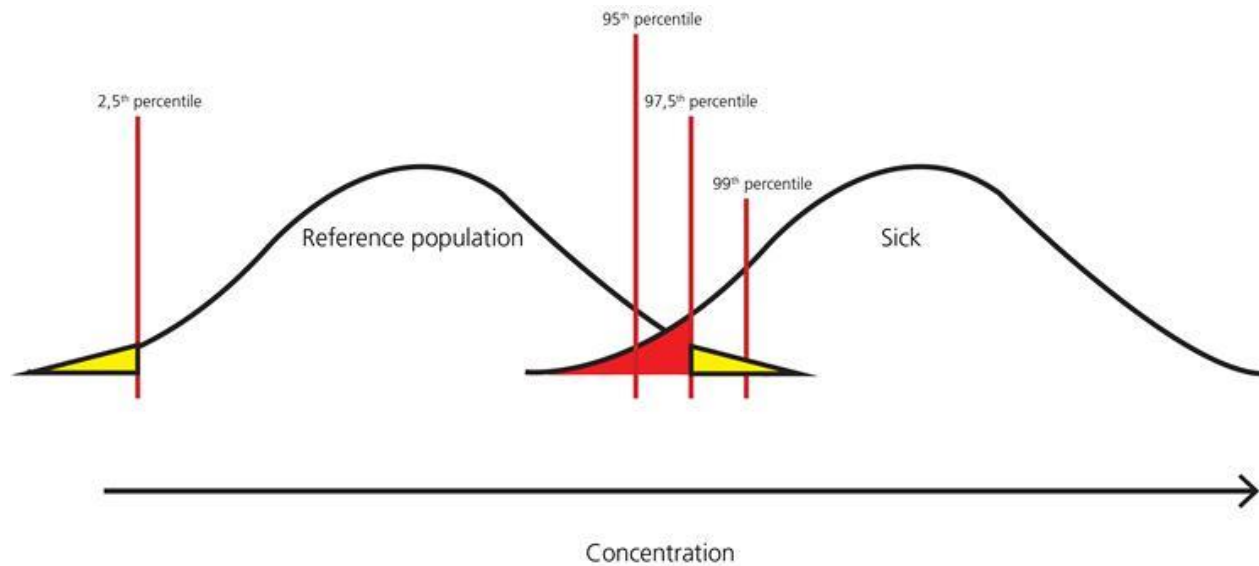
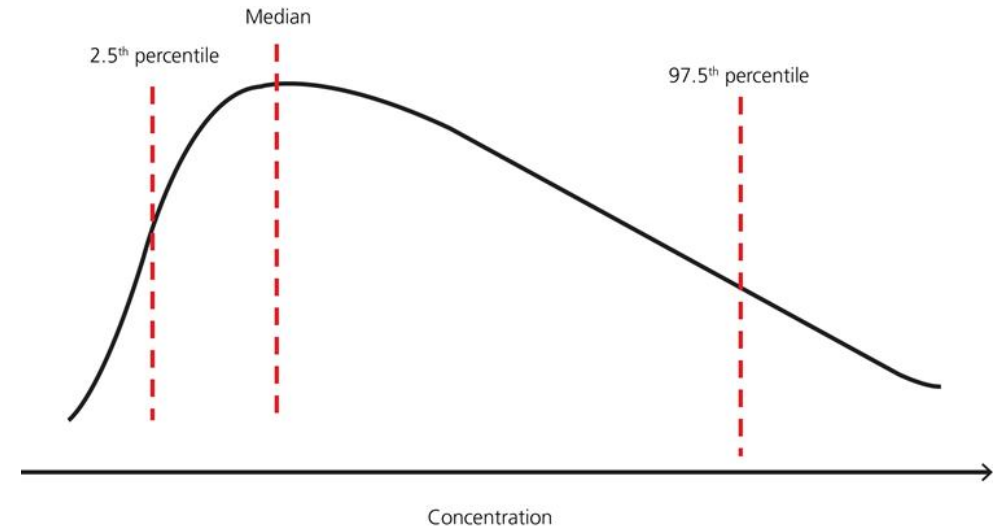
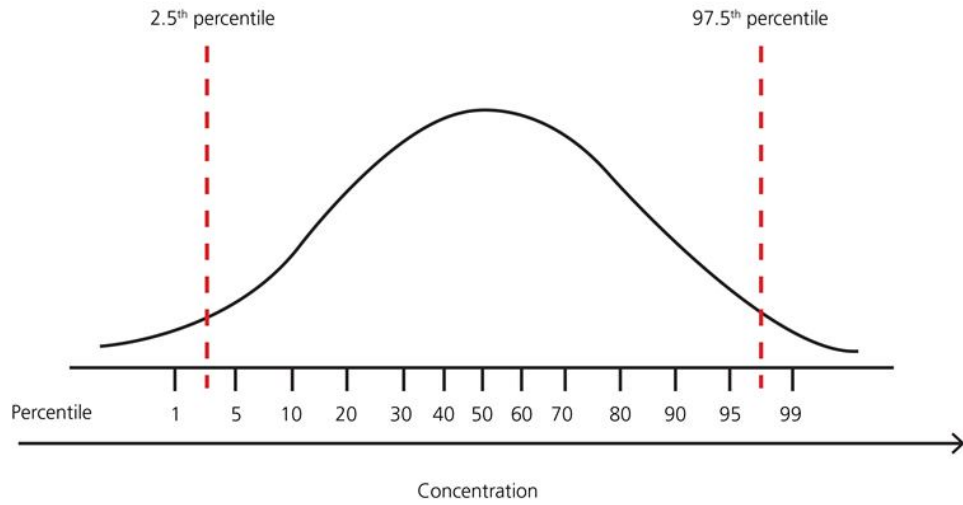
- záleží na počtu a síle přispívajících faktorů
 - pokud působí na daný znak hodně faktorů, které se vzájemně neovlivňují, je populační distribuce **symetrická** a někdy se blíží **normálnímu rozložení**
 - např. tělesná výška – mnoho malých stejně významných faktorů, např. genetika (jak vysocí jsou rodiče), výživa, vit. D, traumata v dětství, pohybová aktivita aj.
 - pokud je jeden faktor významně silnější než ostatní, nebo pokud jsou mezi nimi interakce, je pak distribuce **asymetrická**, více vrcholová aj.
 - např. cholesterol – asymetrická distribuce protažená vpravo, protože přispívá mnoho malých (jako dieta, komorbidity aj.) ale taky několik významnějších faktorů (genetika)



Normální rozložení

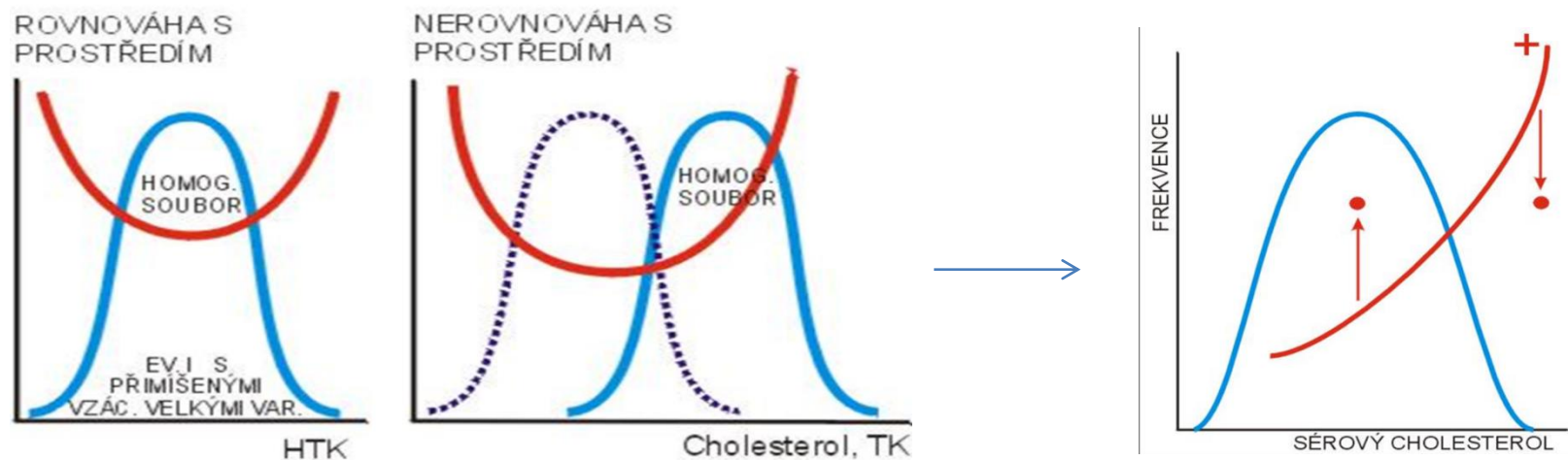


Referenční interval (rozmezí)

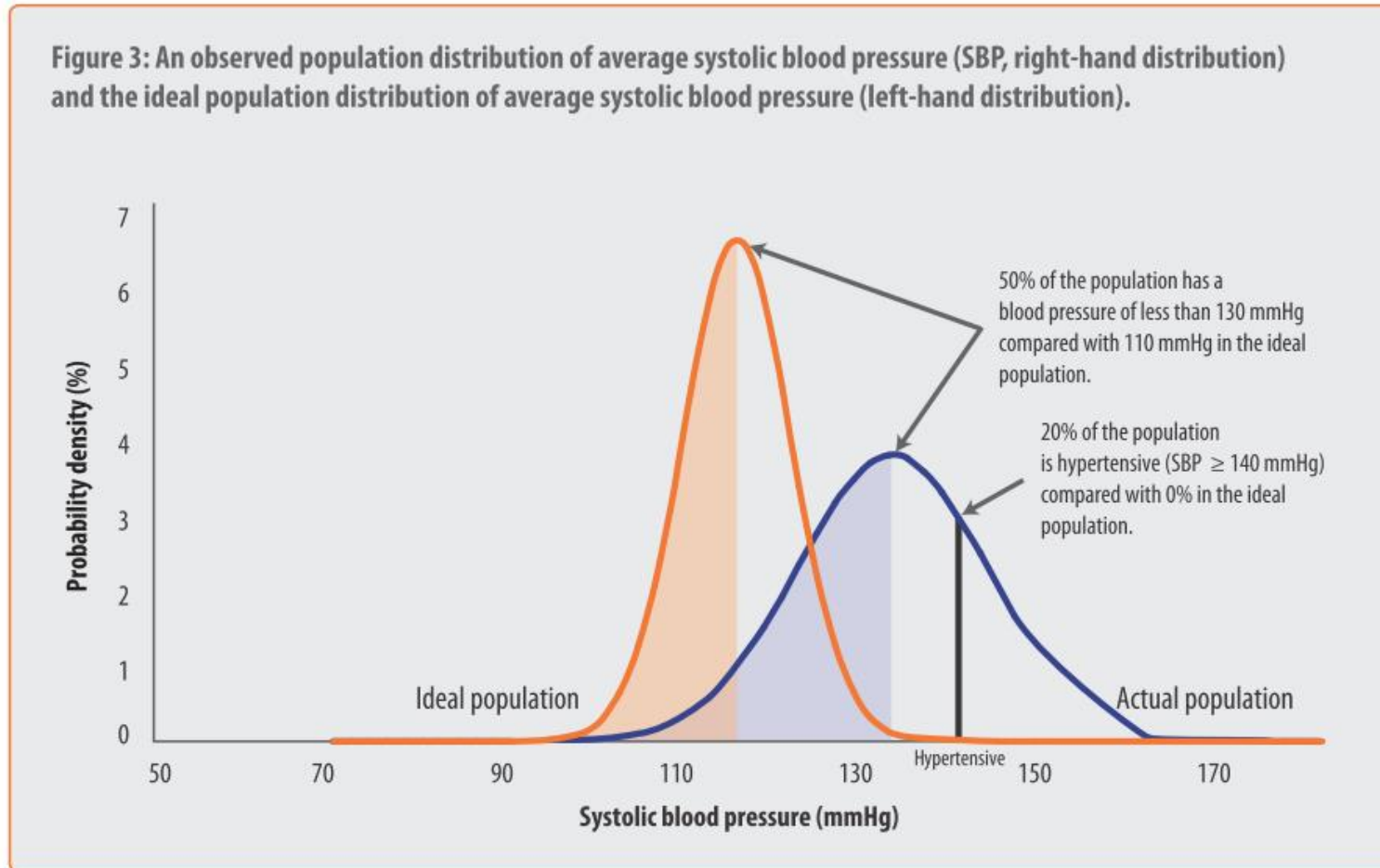


Referenční interval jako 95% hodnot „zdravé“ populace vs. morbidita a mortalita

- zdravotně (= adaptačně) významné vlastnosti jsou v populaci pod selekčními tlaky
- při změně podmínek se populace může dočasně dostat mimo adaptační optimum – **typicky u tzv. komplexních nemocí**
- pokud není populace příliš daleko od optima v daném znaku, vzniká U křivka (symetrické okolo nejčastější hodnoty v populaci- např. mortalita v závislosti na hematokritu),
- pokud je populace vzdálenější od optima v daném znaku, vzniká J křivka (posunutá mimo nejčastější hodnotu znaku v populaci, např. morbidita v závislosti na hladinách cholesterolu)
 - pak se obvykle upraví referenční interval bez ohledu na to, jaké část t.č. zdravé populace v něm leží („arteficiální“ nemoci jako např. hypertenze, hypercholesterolemie aj.)



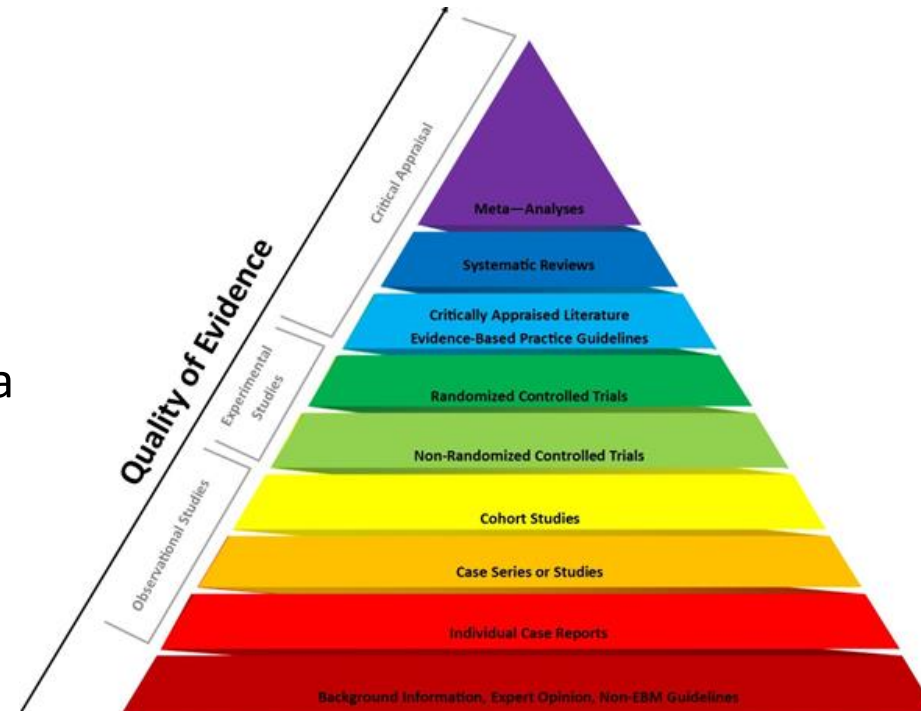
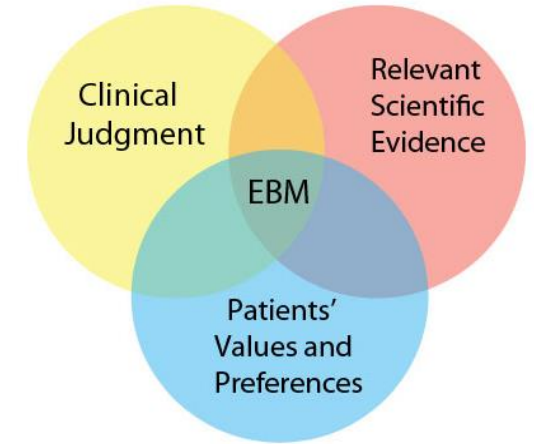
Příklad: referenční interval (resp. horní nebo dolní limit) může být dále modifikován na základě spidemiol. údajů (např. mortality/morbidity)



Medicína založená na důkazech

What is Evidence - Based Medicine ?

- angl. **evidence-based medicine**
 - klade důraz na **rychlé** využívání poznatků studií (klinických i základního výzkumu) pro léčení pacientů tak, aby z nich nemocný měl **co nejdříve smysluplný užitek**
 - snaha o sjednocení (guidelines) terapie dané nemoci
 - mezi dostupnými léčebnými metodami vybírá ty, které prokazatelně nejlépe fungují
 - prováděním randomizovaných (znáhodněných), podle pravidel kontrolovaných, multicentrických studií a jejich meta-analýz
 - zhodnocení **váhy důkazů** o účinnosti léků → porozumění základní statistice!!!
- individualizovaná (zosobněná) medicína = personalised nebo **precision medicine**
 - navazuje na EBM, ale všímá si právě variability a diskrepancí mezi odpovědovostí jednotlivců na terapii → studuje možné determinanty a možnosti individualizace terapie (“šité na míru”) podle individuálních charakteristik pacienta



Shrnutí – proč je PF důležitá pro studenty medicíny a lékaře

- Pomáhá zodpovědět otázky:
 - Co je **příčinou/příčinami** nemoci a proč se u pacienta rozvinula choroba?
 - Jaké **mechanizmy** jsou zodpovědné za konkrétní nemoc, chorobu a příp. zhojení/vyléčení a rekonvalescenci?
 - Co zodpovídá za klin. manifestaci nemoci, tj. objevení **symptomů**
- Jenom v případě, že lékař chápe příčiny mechanismy nemocí, je schopen nalézt způsob, jak je racionálně **léčit** a příp. jim předcházet (**prevence**) či je aktivně vyhledávat včas (**screening**)

