



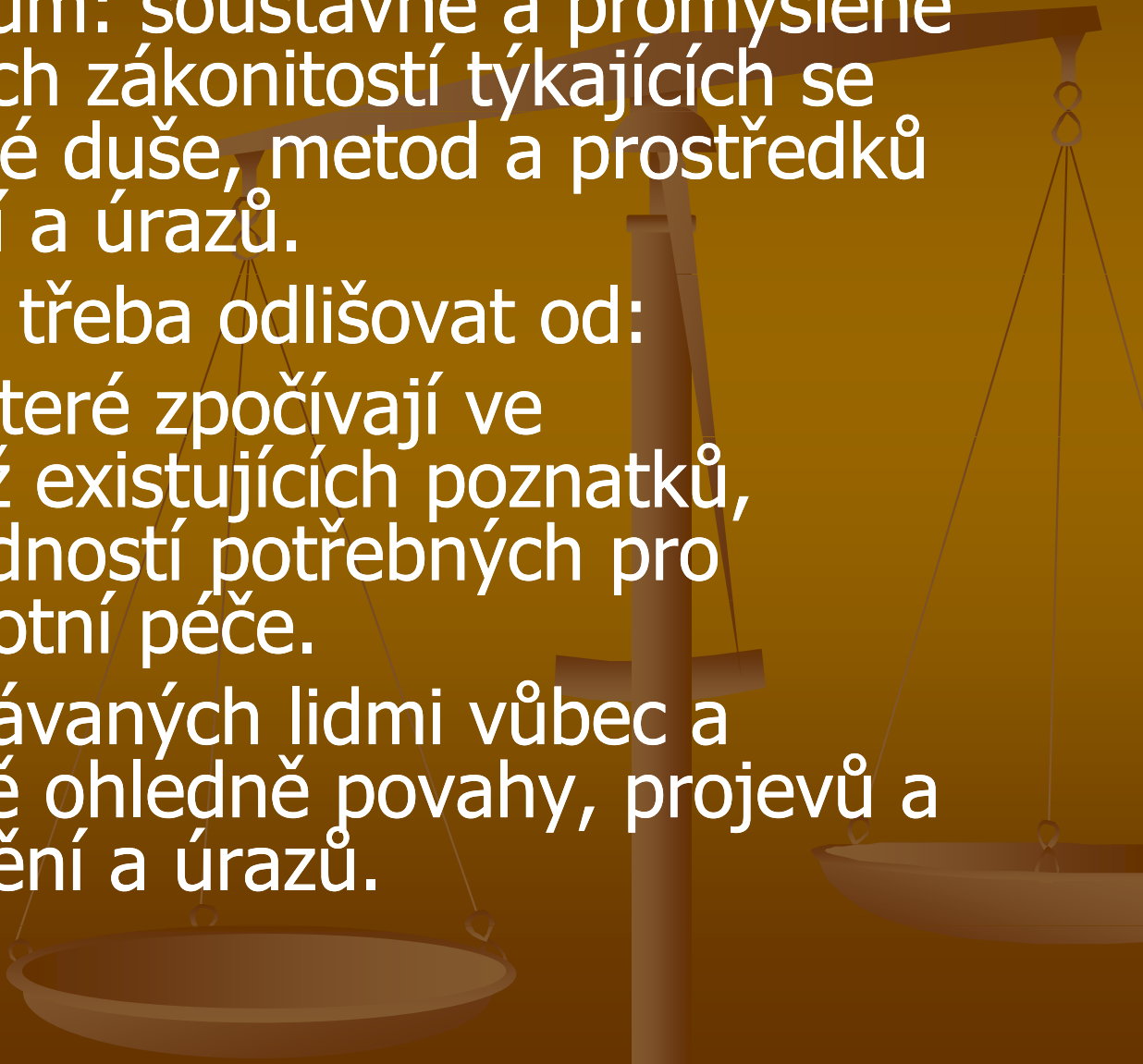
# Zdravotnický výzkum, jeho etika a právo

České a evropské zdravotnické právo

9. přednáška

Filip Křepelka

# Uchopení zdravotnického výzkumu

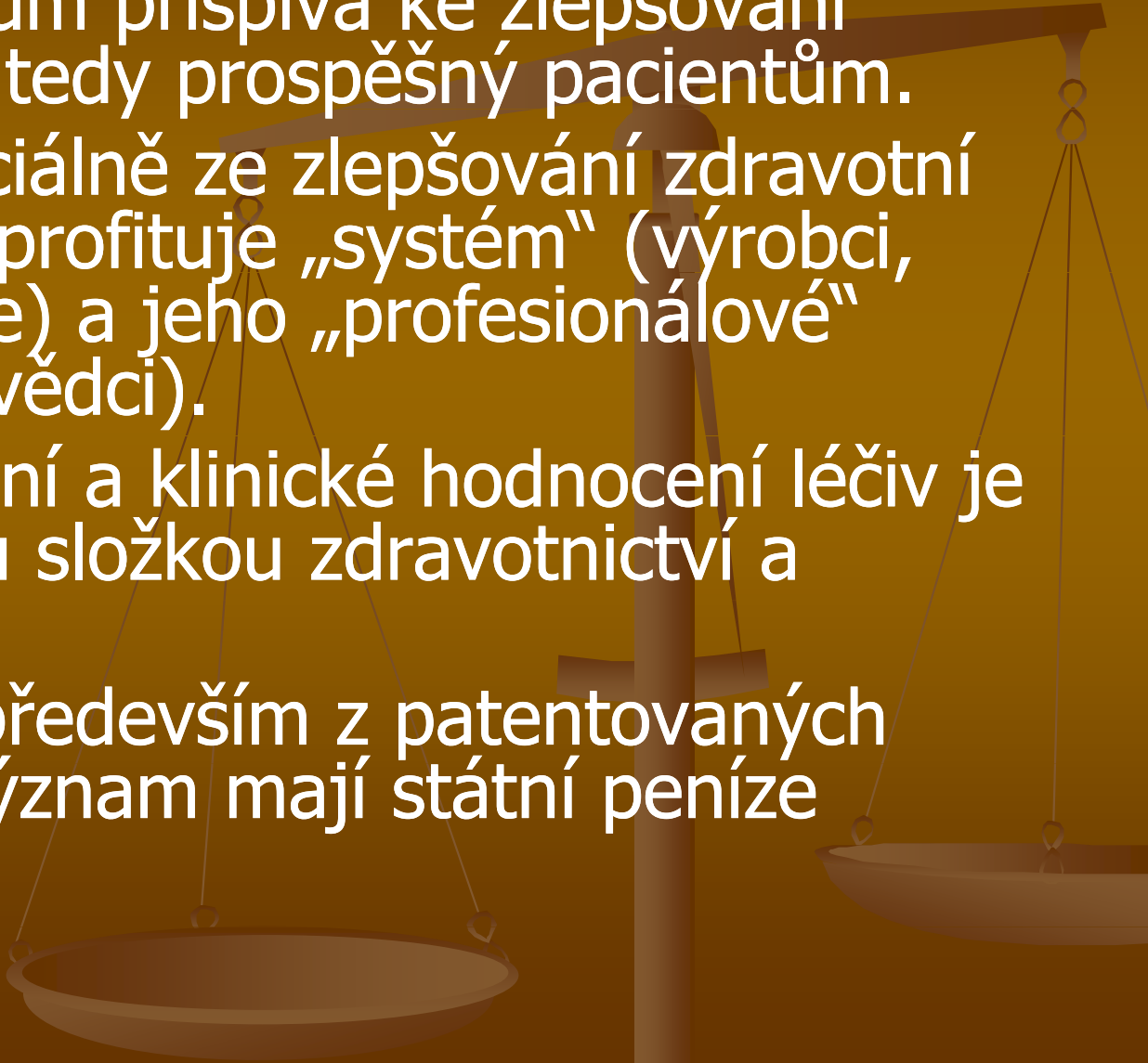
- Zdravotnický výzkum: soustavné a promyšlené zkoumání přírodních zákonitostí týkajících se lidského těla, lidské duše, metod a prostředků léčení onemocnění a úrazů.
  - Výzkum a vývoj je třeba odlišovat od:
    - výuky a výcviku, které zpočívají ve zprostředkování již existujících poznatků, zkušeností a dovedností potřebných pro poskytování zdravotní péče.
    - od zkušeností získávaných lidmi vůbec a zdravotníky zvláště ohledně povahy, projevů a zvládnutí onemocnění a úrazů.
- 

# Druhy zdravotnického výzkumu

- Prosté sledování stávajícího stavu včetně obvyklých metod zdravotní péče

- 
- Cílené a vědomé vyvolání určitého dosud neobvyklého stavu na modelech či zvířatech (laboratorní) a na lidech (klinické)
    - 1: zátěžové testy (i mimo zdravotnictví)
    - 2: posuzování zdravotnických metod
    - 3: Výzkum zdravotnického materiálu:
      - 3a: laboratorní a klinické hodnocení léčiv
      - 3b: Zkoušky zdravotnických prostředků

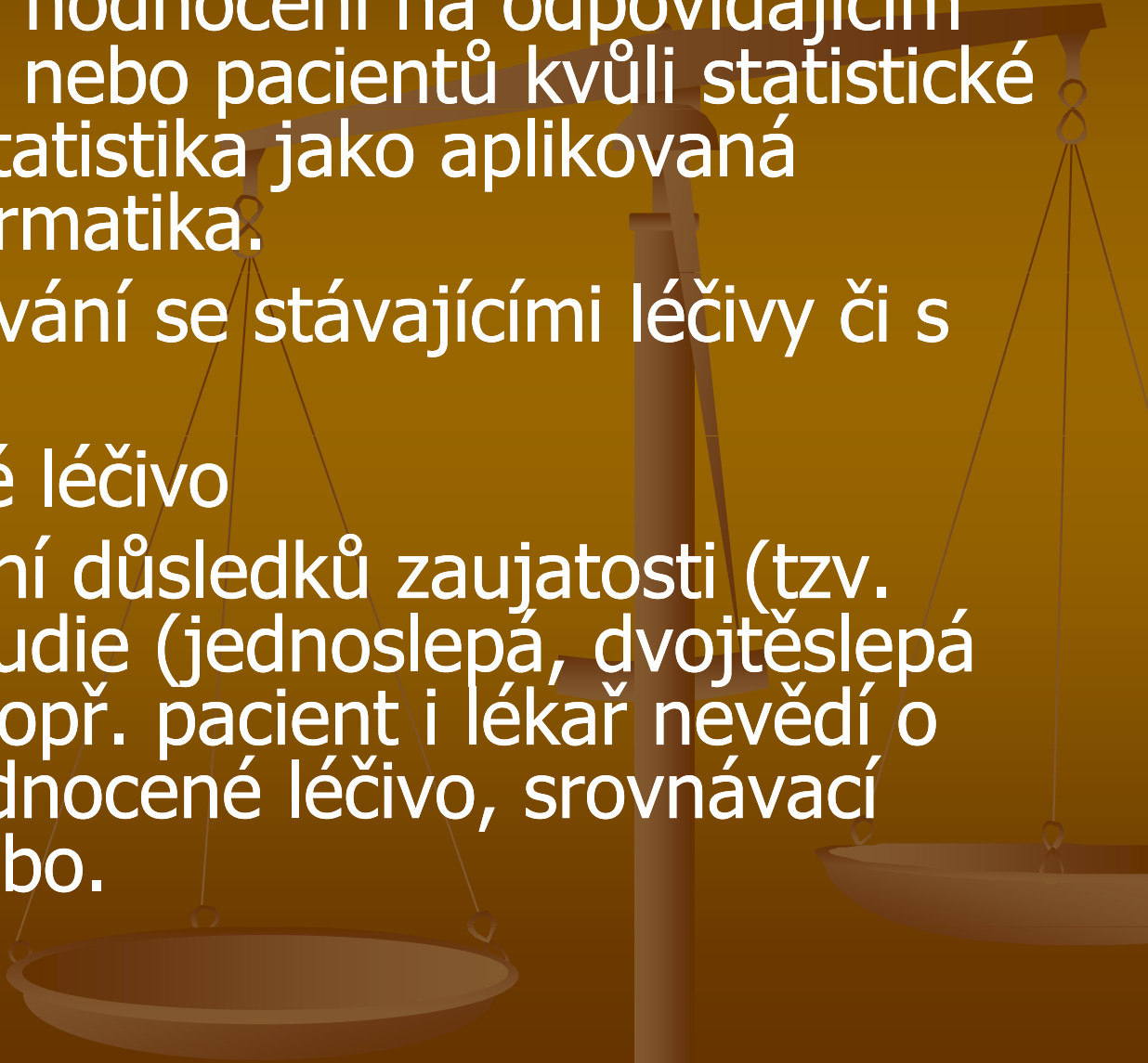
# Význam zdravotnického výzkumu

- Zdravotnický výzkum přispívá ke zlepšování zdravotní péče, je tedy prospěšný pacientům.
  - Hospodářsky a sociálně ze zlepšování zdravotní péče samozřejmě profituje „systém“ (výrobci, výzkumné instituce) a jeho „profesionálové“ (zkoušející lékaři, vědci).
  - Zejména laboratorní a klinické hodnocení léčiv je nepřehlédnutelnou složkou zdravotnictví a výzkumu.
  - Náklady se hradí především z patentovaných léčiv, doplňkový význam mají státní peníze (granty apod.).
- 

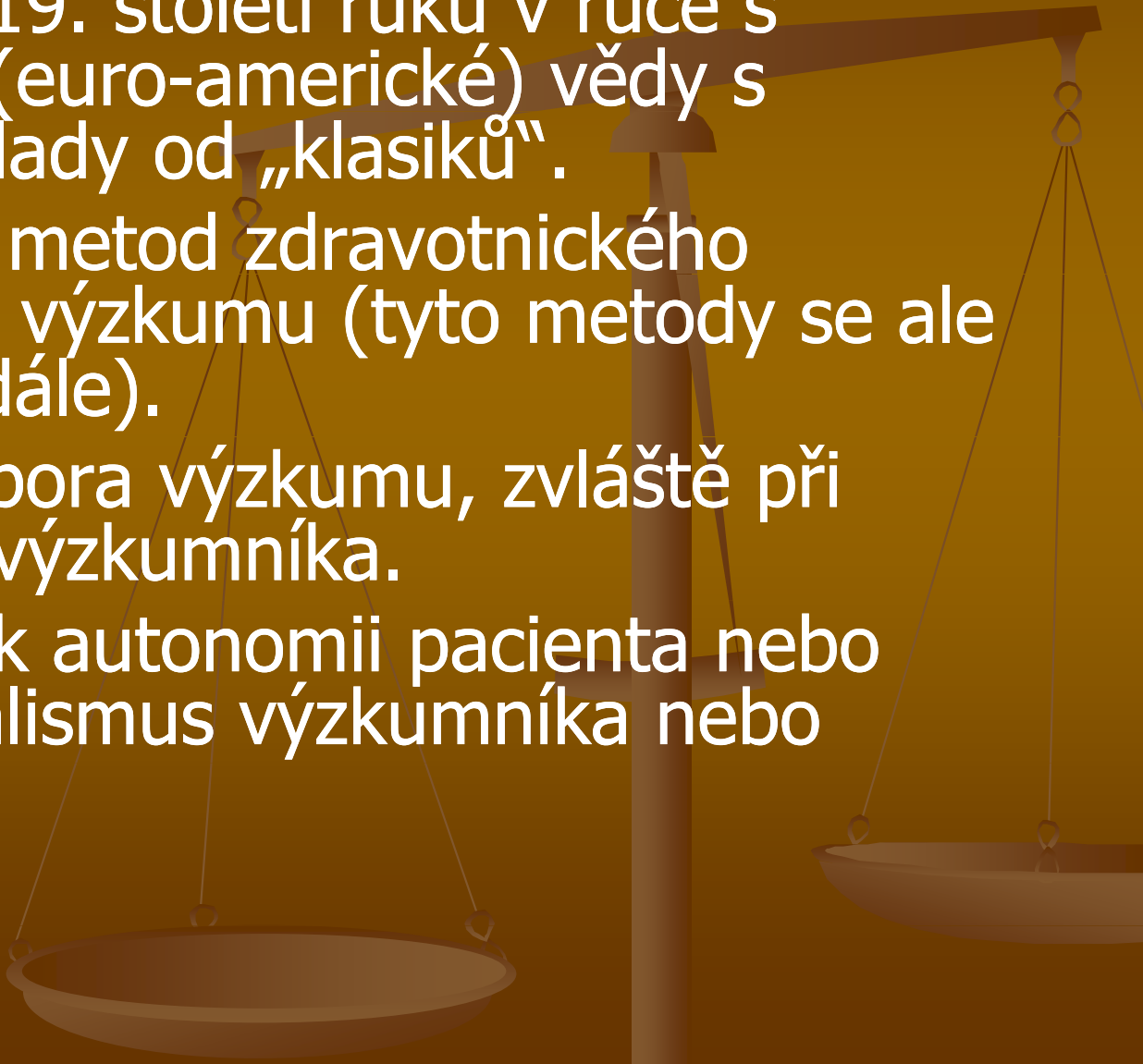
# Vývoj léčiv: členění

- Vývoj a stabilizace léčivé látky (laboratoře)
  - Laboratorní hodnocení *in vitro* (v reakci s jinými látkami ve spojení s počítačovými modely)
  - Laboratorní hodnocení *in vivo* (na zvířatech – etické meze v některých zemích jsou poměrně úzké)
  - Klinické hodnocení: s lidmi
    - První fáze: testování toxicity, zpravidla se zdravými dobrovolníky (probandy)
    - Druhá fáze: základní testování účinnosti s pacienty
    - Třetí fáze: prohloubené testování účinnosti s pacienty
- Úspěch všech fází je předpokladem registrace
- Poregistrační hodnocení (čtvrtá fáze): další testování účinnosti s pacienty, vědecké sledování zdravotní péče

# Metodologie (klinického) hodnocení léčiv

- Nutnost provádění hodnocení na odpovídajícím souboru probandů nebo pacientů kvůli statistické významnosti: biostatistika jako aplikovaná matematika a informatika.
  - Potřebnost srovnávání se stávajícími léčivy či s absencí terapie
  - Placebo = zdánlivé léčivo
  - Potřebnost omezení důsledků zaujatosti (tzv. bias): zaslepení studie (jednoslepá, dvojtěslepá studie): pacient, popř. pacient i lékař nevědí o tom, zda jde o hodnocené léčivo, srovnávací léčivo anebo placebo.
- 

# Historie zdravotnického výzkumu

- Vyvíjí se od 18. a 19. století ruku v ruce s vývojem moderní (euro-americké) vědy s myšlenkovými základy od „klasiků“.
  - Pozvolné ustavení metod zdravotnického (biomedicínského) výzkumu (tyto metody se ale rychle rozvíjejí nadále).
  - Obecně velká podpora výzkumu, zvláště při sebeobětování se výzkumníka.
  - Omezený respekt k autonomii pacienta nebo probanda, paternalismus výzkumníka nebo lékaře-vědce.
- 

# Nelidský anebo bezohledný zdravotnický výzkum

- Experimenty v nacistických koncentračních táborech (zátěžové testy, některé zdravotnické metody a léčiva): část pošetilá (rasová medicína), část užitečná (hypotermické testy, hojení ran). Je etické citovat výsledky těchto výzkumů?
- Řada případů výzkumu nerespektujícího autonomii pacientů v demokratických zemích, zejména v USA (např. Tuskegee trial).
- Kritika soudobé praxe tzv. *safari research*.



# Etická regulace

- Norimberský kodex: stručný a naléhavý soupis zásad zdravotnického výzkumu, formulovaný při odsuzování nacistických lékařů, klade důraz na bezpečnost subjektu a jeho informovaný souhlas.
- Helsinská deklarace: opakovaně aktualizovaný kodex Světové lékařské asociace (WMA), rozlišuje přínosný a nepřínosný (pro pacienta) klinický výzkum, na výzkum se nahlíží jako na zvláštní zdravotní péči.
- Směrnice (guidelines) CIOMS (rada mezinárodních organizací medicínských věd) stanoví propracované pokyny včetně komentářů pro jednotlivé situace v klinickém výzkumu.

# Právní regulace

- ICH WHO: standardy šestistranné konference (USA+ES+Japonsko: lékové úřady a farmaceutický průmysl): řada standardů.
- Harmonizační legislativa ES
- Pasáže v zákoně o péči o zdraví lidu (§27b), zákoně o léčivech (§§33 a násl.) a zákoně o zdravotnických prostředcích
- Podzákonné předpisy
- Hojné odkazování na zdravotnickou etiku, popř. přímo na jednotlivé etické kodex a technicko-organizační dokumenty ICH WHO.

# Subjekti výzkumu

- „Subjekt“ proto, aby se člověk nestával nástrojem.
- Pacienti: účast na klinické studii (hodnocení léčiv apod.) pro ně má možný přímý osobní přínos, představuje šanci.
- Proto je potřeba uvažovat také o zařazení těch, kteří nejsou způsobilí vyslovit souhlas nebo čelí zvláštním rizikům  
--- naopak ----
- Zdraví dobrovolníci neboli probandi: účast na klinické studii pro ně nepředstavuje přímý osobní přínos, proto se za účast platí. Platba ovšem nemá být přemrštěná, aby nelákala nepřiměřeně.

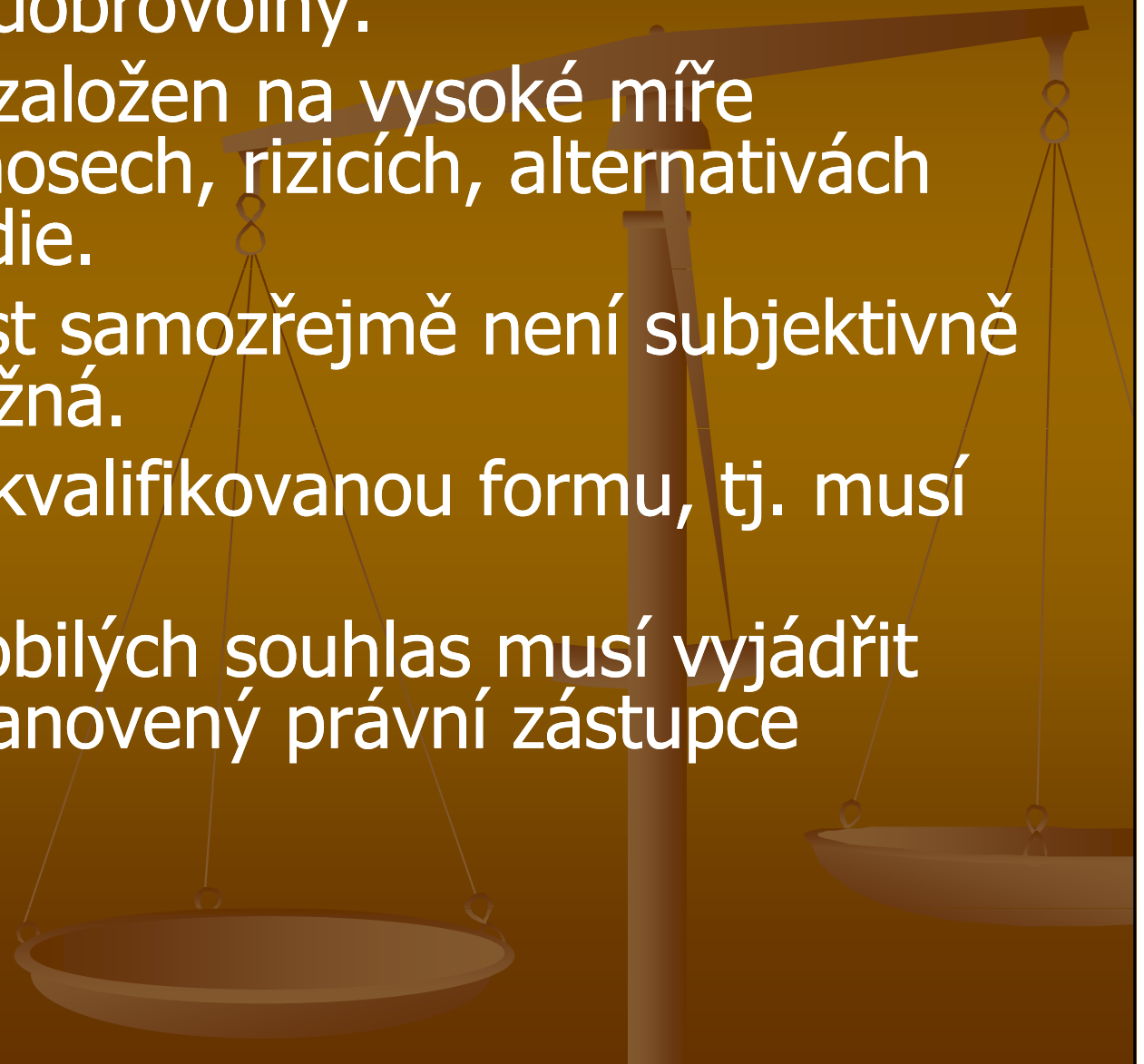
# Vulnerabilní subjekty výzkumu

Osoby nezpůsobilé nebo omezeně způsobilé vyslovit souhlas: děti, popř. mládež, senioři, osoby v bezvědomí nebo v kómatu a duševně nemocní: účast je přípustná jenom v případě očekávaného přínosu při výzkumu neuskutečnitelném s jinými subjekty.

- Ženy, zvláště těhotné ženy: nebezpečí pro zdraví (možných) potomků.
- Vězni, vojáci, studenti: obavy z tlaku na účasti nebo snahy zalíbit se.
- Kritika zařazování „bílého muže“ a léčení jeho nemocí, přehlížení chudých apod.
- Experimentování na embryích (desátá přednáška)

# Informovaný souhlas

- Souhlas musí být dobrovolný.
- Souhlas musí být založen na vysoké míře informování o přínosech, rizicích, alternativách apod. klinické studie.
- Plná informovanost samozřejmě není subjektivně ani objektivně možná.
- Souhlas musí mít kvalifikovanou formu, tj. musí být písemný.
- V případě nezpůsobilých souhlas musí vyjádřit zákonný nebo ustanovený právní zástupce subjektu.



# Komplex farmaceutického klinického výzkumu

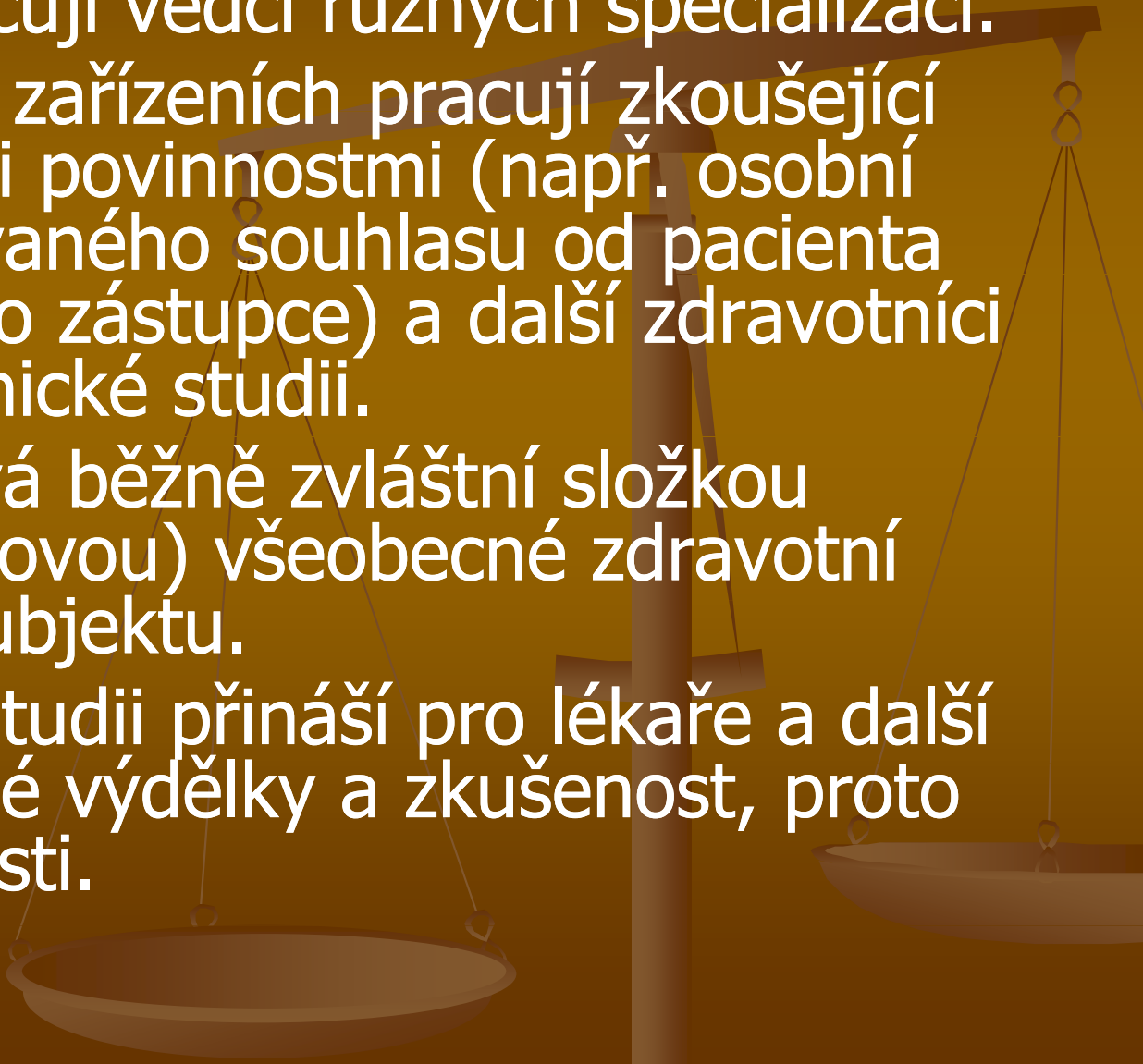
- V případě vývoje léčiv se rozlišují:
  - (1) zadavatelé (sponsors): velcí výrobci léčiv (výzkumní výrobci, kteří se pak těší patentové ochraně úspěšně registrovaného léčiva), popř. účelově vytvořené subjekty.
  - (2) Zdravotnická zařízení, resp. jejich jednotlivá pracoviště (centra), kde se provádí klinická studie. Běžně řada center ve více zemích (multicentrické internacionální), neboť je třeba najít příslušné pacienty.
  - (3) Tzv. smluvní výzkumné organizace (CRO) zajišťují organizaci klinické studie v určitém území, zpravidla jednoho státu se znalostí právního, kulturního, sociálního, ekonomického a technologického rámce.

■

# Smlouvy o organizaci klinické studie

- Sjednává zadavatel se zdravotnickým zařízením – včetně osobního souhlasu zkoušejícího lékaře.
- Jedná se v zásadě o smlouvy o kontrolní činnosti: ověřování určitých skutečností se zákazem zohledňování přání zadavatele ohledně výsledku, neboť je veřejný zájem na jeho pravdivost (v mezích metod).
- Složité smlouvy s řadou úskalí (nábor subjektů a jeho oceňování, úhrady jednotlivých úkonů, řešení mimořádných situací, osobní vztahy ke zkoušejícím lékařům)

# Jednotliví výzkumníci

- V laboratořích pracují vědci různých specializací.
  - Ve zdravotnických zařízeních pracují zkoušející lékaři se zvláštními povinnostmi (např. osobní získávání informovaného souhlasu od pacienta nebo jeho právního zástupce) a další zdravotníci podílející se na klinické studii.
  - Klinická studie bývá běžně zvláštní složkou (často dílčí a okrajovou) všeobecné zdravotní péče o pacienta-subjektu.
  - Účast na klinické studii přináší pro lékaře a další personál dodatečné výdělky a zkušenost, proto mají zájem na účasti.
- 



# Etické komise

- Mají posuzovat etickou a legální složku navrhované studie na základě posouzení dokumentace (protokol, brožura, CFR, vzory informovaných souhlasů) a po slyšení. Dnes jsou vesměs právem předpokládanými orgány.
- Bez souhlasu etické komise není studie (klinické hodnocení léčiva, posouzení metody, zkoušení zdravotnického prostředku) přípustná.
- V řadě států včetně ČR si ještě stát vyhrazuje povolování studie úřadem (Státní ústav pro kontrolu léčiv, Ministerstvo zdravotnictví)

# Podoby etických komisí

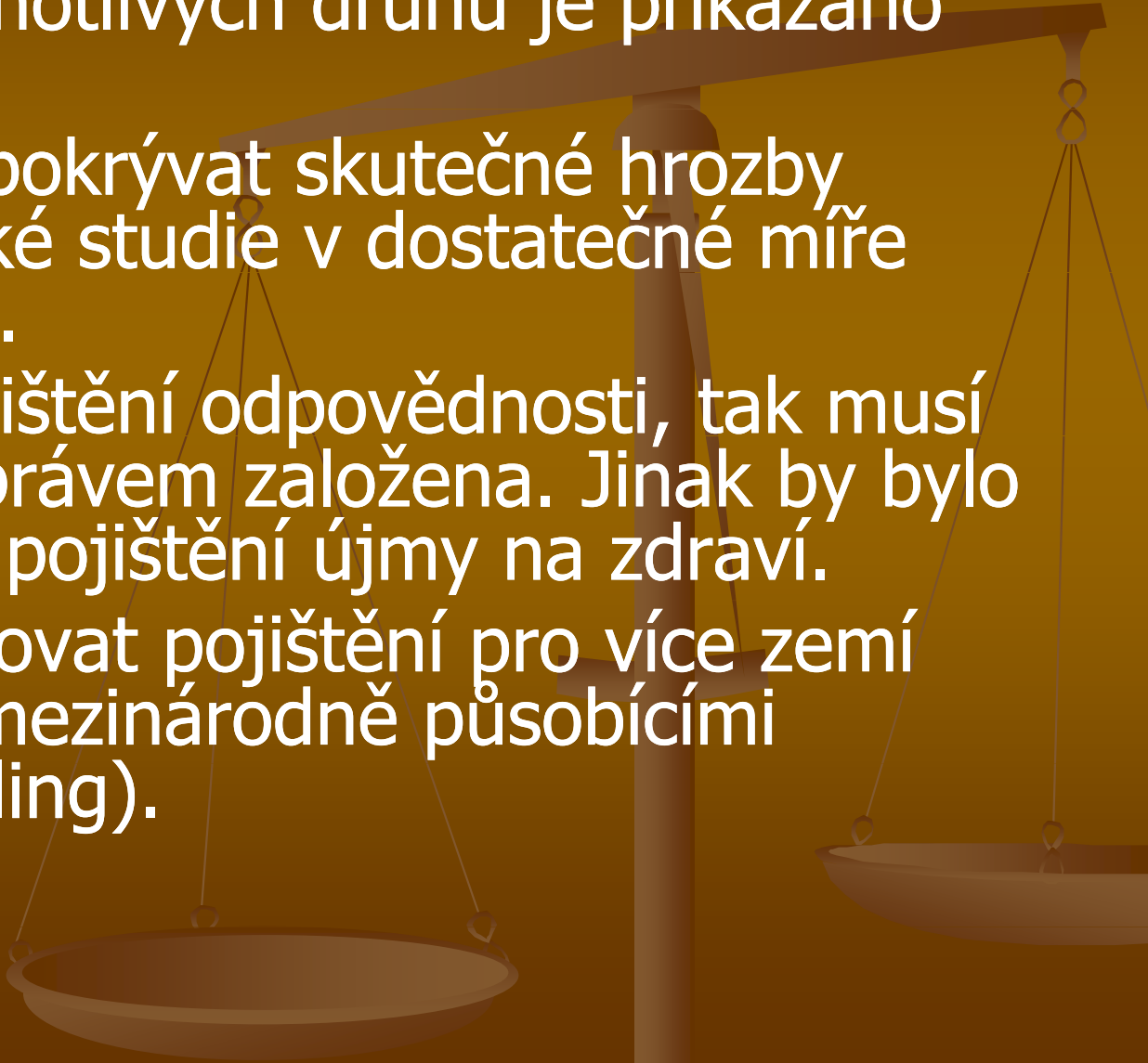
Obecně: složení z lékařů, dalších odborníků, právníků, akademických etiků, duchovních, zástupců veřejnosti.

- Francie: etické komise jako regionální speciální agentury.
- USA: institutional review boards, zřizují se v rámci výzkumných zdravotnických zařízení, důraz na přítomnost laiků a outsiderů.
- Německo: etické komise se zřizují při zemských lékařských komorách.
- V ČR: napodobování USA (snaha co nejvíce uspořít odmítáním zřízení státních institucí)

# Civilní odpovědnost

- Je třeba rozlišovat civilní odpovědnost za újmu způsobenou rizikovou podstatou hodnoceného léčiva, zkoušeného zdravotnického prostředku či posuzované metody od pochybení při poskytování zdravotní péče.
- Je třeba spíše odmítat právní odpovědnost za neúčinnost experimentální terapie.
- Kdo nese odpovědnost? Je tendence ji vázat na zadavatele a vyvazovat zdravotnické zařízení. Mám za to, že by to mělo být naopak. Pacient (i proband) má největší vztah ke zdravotnickému zařízení (nemocnici), studie je doplňková a zadavatel je vzdálený.
- Jakou odpovědnost by mohli a měli nést zkoušející lékaři, etické komise, stát?

# Pojištění výzkumu

- Klinické studie jednotlivých druhů je přikázáno pojišťovat.
  - Pojištění by mělo pokrývat skutečné hrozby vyplývající z klinické studie v dostatečné míře (kauza TGN 1412).
  - Pokud má jít o pojištění odpovědnosti, tak musí být odpovědnost právem založena. Jinak by bylo asi vhodnější volit pojištění újmy na zdraví.
  - Je tendence zajišťovat pojištění pro více zemí specializovanými mezinárodně působícími pojišťovnami (Gerling).
- 

# Závěrečné poznámky

- Soudobé standardy klinického výzkumu se všemi podrobnostmi jsou dovozem do ČR vyvolaným zájmem českých nemocnic, není po jejich uplatňování odpovídající společenská poptávka. Tomu odpovídá jejich uplatňování.
- Jednotné mezinárodní standardy se ne vždy dobře potýkají s ryze národním civilním právem jednotlivých států.
- Angličtina jako komunikační jazyk lékařsko-vědecké komunity, má projevy dokonce v porozumění právního rámce.