

## Kapitola 9

### ZDRAVOTNICKÝ VÝZKUM

#### Vymezení a druhy zdravotnického výzkumu

##### Uchopení zdravotnického výzkumu

Zdravotnický (medicínský, biomedicínský) výzkum je záměrné odborné zkoumání zákonitostí lidského těla, duše, postupů a prostředků léčení onemocnění a úrazů.

Zdravotnickým výzkumem není výuka a výcvik zdravotníků. Ty spočívají ve zprostředkování již existujících poznatků, zkušeností a dovedností potřebných pro poskytování zdravotní péče. Nové poznatky, zkušenosti a nejsou nové objektivně, nýbrž subjektivně, pro vzdělaného a cvičeného.

Zdravotnickým výzkumem nejsou ani zkušenosti pacientů a jejich blízkých ohledně projevů, zvládnutí či zmírňování onemocnění a úrazů.

##### Zařazení zdravotnického výzkumu do dalšího výzkumu

Zdravotnický výzkum je významnou částí výzkumu. Tím lze rozumět činnost, která rozšiřuje okruh poznatků o světě. Takový soubor poznatků se pak dá označit jako souhrnná věda. Dílčí vědy jsou pak vědní obory. Věda vzešlá ze zdravotnického výzkumu se leckdy označuje jako medicína, jakkoli tento výraz rovněž označuje všechny zdravotnické postupy používané při zdravotní péči.

Zdravotnický výzkum lze považovat za část výzkumu živé přírody (*life sciences*), kam vedle humánní medicíny patří především biologie, která se zabývá jinými živočichy, rostlinami, dalšími druhy a ekosystémem jako celkem a na který dále navazují biotechnologie tradiční a moderní.

Výrazný přínos soudobé biologie pro medicínu, zejména odhalování genetického základu lidského života, pak ospravedlní označování tohoto výzkumu přívlastkem biomedicínský.

Odlišuje se tak od výzkumu neživého světa, který zkoumá chemie a fyzika a na které navazují mnohé další technologie. Běžně však medicína jako věda výsledky chemie a fyziky a technických oborů využívá.

Na druhé straně se medicína jako věda odlišuje od společenských věd (*social sciences/humanities*), mezi něž patří sociologie, politologie či ekonomie a rovněž etika a právo (právní věda). Rovněž poznatky těchto oborů se pochopitelně využívají při organizaci zdravotnictví.

Existují hraniční obory či obory, na straně jedné biofyzika, biochemie, biostatistika či bioinformatika, na straně druhé například psychologie.

Výše uvedené vědy využívají pro získávání, zpracování, shrnutí a sdělení výsledků nástroje, jež poskytuje **matematika** na straně jedné a **přirozené jazyky v jejich spisovné odborné formě** na straně druhé, jakou je též **čeština**. Pro mezinárodní výměnu poznatků nicméně převládla **angličtina**.

##### Rozlišování výzkumu z hlediska dotčení lidí

**Laboratorní výzkum** se provádí jak na materiálu rostlinného či živočišného původu, tak se vzorky, buňkami, tkáněmi či orgány získaných z těla živých a zemřelých osob (kapitola 10). Díky rozvoji informačních technologií a výpočetní kapacity se rozvíjí též počítačové modelování, můžeme tedy uvažovat, že se provádí též zdravotnický výzkum **virtuální**.

V případě výzkumu, který se provádí na lidech, lze rozlišit na **klinický výzkum** v úzkém slova smyslu, neboť se provádí s lidmi ve zdravotnickém zařízení zpravidla ve vazbě na zdravotní péči či v její souvislosti.

Opomíjet však nelze **extraklinický výzkum** prováděný například v armádě, dopravě, průmyslu, zemědělství, školství či při volnočasových činnostech. Používají se totiž postupy příznačné pro klinický výzkum. Nelze při něm vyloučit ohrožení zdraví člověka. Provádějí jej lékaři a další zdravotníci nebo se provádí pod jejich dozorem. Tento výzkum se tak odlišuje se tak od výzkumu společenskovedního, při kterém se zkoumají rovněž lidé, jeho dopady na život a zdraví lidí ale bývá menší.

Laboratorní a klinický výzkum se běžně propojují. Pacientům se například odebírají vzorky, které se následně laboratorně vyšetřují.

#### Neintervenční a intervenční výzkum

**Neintervenční výzkum** je sledování a následné vyhodnocování zdravotního stavu obecně či vzešlého z běžného počínání člověka mimo zdravotnictví a především běžné zdravotní péče jdoucí nad rámec její potřeby. Zapojený pacient obecně vnímá činnost jako standardní zdravotní péči. Jeho vnímání výzkumného využití zjištěných údajů dokáže být různé.

Na hranici mezi neintervenčním a intervenčním výzkumem je výzkum, při kterém se provádějí sice standardní, nicméně běžnou zdravotní péčí neodůvodněné diagnostické zákroky.

**Intervenční výzkum** pak spočívá ve zkoumání postupů, jež nelze označit jako standardní zdravotní péči. Může se jednat o posuzování zdravotnické metody, hodnocení experimentálního léčivého přípravku či zkoušku zdravotnického prostředku včetně jejich kombinací. Jedná se o pokus (trial). Intervenční výzkum může také spočívat ve vystavení člověka neobvyklým

#### Prospektivní a retrospektivní výzkum

(Nejen) zdravotnický výzkum se může provádět různě dlouho. Může být jednorázový či opakovaný podle příležitosti a možností.

Obvykle se provádí výzkum prospektivní, sledují se současné jevy. Při zamýšlení a přípravě výzkumu se tedy jedná o jevy budoucí.

Provádí se též výzkum retrospektivní. Jím je sledování jevů a dění minulých. Ve zdravotnictví jím může být nové hodnocení záznamů zdravotnické dokumentace a zejména použití nových diagnostických metod v případě zachovaných vzorků.

#### Druhy neintervenčního a intervenčního výzkumu

V praxi lze laboratorní, klinický a extraklinický zdravotnický výzkum členit na základní výzkum, posuzování nových zdravotnických metod, laboratorní a klinické hodnocení léčiv a laboratorní a klinické zkoušky zdravotnických prostředků a sledování zdravotních souvislostí různých jevů a činností.

#### Přínos zdravotnického výzkumu

Zdravotnický výzkum přispívá ke zlepšování zdravotní péče. Může tedy být prospěšný pacientům, jak stávajícím, tak alespoň budoucím.

Zdravotnický výzkum nicméně rovněž prospívá zapojeným institucím, jimiž jsou nemocnice, výzkumné ústavy a nemocnice. Přínosu profesionálnímu a kariéernímu se těší zapojení odborníci. Jimi jsou lékaři podílející se na výzkumu, další vědci, další odborný a pomocný personál, jakož také vedoucí představitelé institucí a jejich výzkumných programů.

Zdravotnický výzkum se ve vyspělých zemích stal hospodářsky významný. Těší se pochopitelně nepřehlédnutelné politické podpoře. Výzkumné instituce a profesionálové se pochopitelně stali silnou lobby. Má značný význam pro regionální ekonomiku.

### Financování zdravotnického výzkumu

Jenom ojediněle lze nyní učinit významné objevy amatérsky bez nákladů. Současný výzkum si žádá profesionální a materiální angažmá. To můžeme přepočítávat na finance. Platí to rovněž pro zdravotnický výzkum. Podobně jako u dalšího výzkumu jsou významné jak soukromé, tak veřejné výdaje.

Soukromé zdroje jsou jedním důležitým zdrojem. Náklady se hradí především ze zisků zajištěných dočasným monopolem zajištěným patentem na vynalezený léčivý přípravek či zdravotnický prostředek (kapitola 8). Toto financování je následné, musejí tedy být k dispozici investice, které poskytují banky či akcionáři či vytvářejí výrobci léčivých přípravků či zdravotnických prostředků ze stávajících zisků. Ekonomicky neperspektivní výzkum nemůže pokračovat, nerozhodne-li se soukromník být mecenáš.

Podobně jako ostatní výzkum se ani ten zdravotnický neobejde bez veřejného financování. Takto je nezbytné financovat základní výzkum bez přímého komerčního přínosu, jehož výsledky nelze chránit. Bez veřejných dotací se neobejde také vývoj léčivých přípravků, zdravotnických prostředků a metod pro pacienty trpícími vzácnými onemocněními a úrazy nebo pro pacienty, kteří sami či prostřednictvím svých zemí nemají prostředky nezbytné pro obstarání péče, zejména léčení onemocnění typických pro chudé země (kapitola 7).

Veřejné peníze mohou sloužit zřízení, vybavení a provozu výzkumných institucí, jimiž jsou hlavně výzkumné nemocnice, lékařské fakulty a vědecké ústavy. Tyto peníze mohou být spojené s prostředky na výuku a výcvik.

Státy rovněž poskytují granty na konkrétní výzkumné záměry. Děje se tak zpravidla na základě. Přidělování a dohled zabezpečují.

Jednotlivé státy uvedené veřejné subvence a granty mohou vyhradit veřejným institucím či je upřednostnit. Též veřejné instituce mezi sebou soutěží. Běžné je však též připuštění soukromých žadatelů.

### Mezinárodnost dnešního zdravotnického výzkumu

Soudobý zdravotnický výzkum je podobně jako většina dalšího výzkumu výrazně mezinárodní.

Mezinárodně se zpřístupňují a využívají výsledky. Ty obsahuje odborná literatura, tak při registracích léčivých přípravků, certifikaci zdravotnických prostředků (kapitola 8) a aprobací zdravotnických metod.

Pravidelná je rovněž mezinárodní spolupráce při biomedicínském výzkumu. Zejména při klinických lékových studiích bývá obtížné nalézt dostatek ochotných pacientů v jedné zemi. Studie jsou tak běžně internacionální (níže). Lékaři a další vědci podílející se na výzkumu běžně migrují.

Příznačné pro současný zmezinárodněný výzkum je používání angličtiny. V angličtině se publikuje většina odborné literatury. Angličtina usnadňuje internacionalizaci laboratorních a klinických studií

Zmezinárodnění se týká rovněž standardů pro zdravotnický výzkum včetně standardů etických. Zde se však naráží na kulturní, politické, ekonomické a sociální rozdíly mezi státy a národy.

### Rysy jednotlivých druhů zdravotnického výzkumu

## Základní zdravotnický / biomedicínský výzkum

Základní zdravotnický výzkum se provádí zejména v laboratořích, terénní výzkum je výjimečný. Během 20. století přinesl značné množství poznatků, které výrazně pozměnily chápání života. V posledních desetiletích se poznala genetická podstata života, což přináší zásadní změny.

Obrovský význam má informatika. Běžné se stalo nejen počítačové zpracování poznatků, ale též počítačové modelování.

Při tomto výzkumu se používá biologický materiál, ten může zahrnovat rostliny, živočichy a jejich části, ale také vzorky člověka.

Laboratorní výzkum pochopitelně musí být bezpečný pro vědecké a další pracovníky, ba širší veřejnost. Leckterý biologický materiál může být toxický a infekční (biohazard). Nebezpečí může hrozit rovněž od vadných přístrojů a jejich špatného použití. Laboratorní výzkum musí být prováděn tak, aby výsledky byly věrohodné. Věrohodnost výsledků a bezpečnost práce stanoví technické, hygienické a organizační normy.

Z hlediska ochrany lidí je představitelné narušení důstojnosti a soukromí člověka nevhodným nakládáním se vzorky lidského původu. Omezit tento zdravotnický výzkum mohou rovněž ohledy na zvířata (podrobně níže).

## Vývoj léčivých přípravků (lékové studie)

Laboratorní etapa vývoje léčivých přípravků začíná v získání léčivé látky. Následuje pravidelně její spojení s pomocnými látkami ve farmaceutické laboratoři a při experimentální výrobě.

Následně či souběžně se provádí laboratorní hodnocení *in vitro* (ve skle) v reakcích s látkami, které se předpokládají v živém organismu. Doplnkem či východiskem se stalo počítačové modelování (na Masarykově univerzitě Národní centrum pro výzkum makromolekul).

Následuje laboratorní hodnocení *in vivo*, na živých zvířatech. Jimi jsou pravidelně obratlovci, zejména savci, protože ty jsou člověku biologicky nejbližší a výsledky jsou proto nejprínosnější.

Klinická etapa lékového vývoje se člení na tři fáze. 1. fáze představuje zkoumání bezpečnosti (přijatelná toxicita) se zdravými dobrovolníky (probandi), popřípadě tzv. pilotní studie s pacienty v případě léčivých přípravků se značnými vedlejšími účinky (například cytostatika). 2. fáze je zkoumání základní účinnosti, nutní jsou tedy pacienti trpící příslušným onemocněním. 3. fáze je pak zkoumání účinnosti na větším počtu pacientů. Často se hodnocený léčivý přípravek porovnává z hlediska účinnosti a bezpečnosti s již registrovaným přípravkem, popřípadě s placebem (níže).

Odpovídající výsledky jsou předpokladem registrace (kapitola 8). Tyto tři fáze se tedy běžně označují jako předregistrační hodnocení.

Poregistrační hodnocení (někdy nevhodně označované jako 4. fáze) je pak testování účinnosti s pacienty, vědecké sledování zdravotní péče, může být požadavkem pro další registraci s ohledem na sledování vzácných či pozdních vedlejších účinků, sloužit zlepšení používání léčivých přípravků a v některých případech rozšíření indikace.

Výrobce již registrovaného léčivého přípravku pochopitelně smí souběžně pracovat na zlepšení technologií výroby či kvality léčivého přípravku. Některé změny týkající se výsledného léčivého přípravku si nicméně mohou žádat dodatečné laboratorní či klinické hodnocení.

Výzkum a vývoj léčivých přípravků je nejčastější druh zdravotnického výzkumu. Nepřekvapivě se mu tedy dostává největší pozornosti.

### Zkoušky zdravotnických prostředků

Zkoušky zdravotnických prostředků nemohou mít s ohledem na jejich rozmanitost (kapitola 8) stejný postup.

Provádějí se nejrůznější technické a laboratorní zkoušky, jejichž cílem je prověření žádaných vlastností jako schopnost pevnost, pružnost, odolnost, spolehlivost, trvanlivost, neškodlivosti.

V některých případech jsou smysluplné zkoušky na živých zvířatech. Pak pochopitelně platí dále zmíněná pravidla na ochranu zvířat. V některých případech je představitelný výzkum na těle zemřelého (*in mortuo*), samozřejmě má-li se to za právně a eticky přijatelné (kapitola 10).

Rovněž zdravotnické prostředky vesměs nelze zavést do medicínské praxe bez klinických zkoušek. Při nich se obdobně hodnotí relativní bezpečnost a účinnost pro pacienta. Vesměs nelze provádět srovnávací studie, natož využívat placebo (níže).

Výsledkem klinických zkoušek zdravotnického prostředku jsou podklady pro jeho certifikaci (kapitola 8) státními orgány či pověřenými institucemi.

### Posuzování zdravotnických metod

Zdravotnické metody může mít rovněž laboratorní (*in vivo*, *in mortuo*) a klinické posouzení.

Výsledkem je obvykle odborná literatura. Může napomoci uznání postupu při poskytování zdravotní péče například odbornými společnostmi či státem a jeho institucemi, pokud existují takové mechanismy (kapitola 4), popřípadě jeho veřejnému financování (kapitola 7).

### Statistické aspekty biomedicínského výzkumu

Kvůli statistické významnosti výsledků se musí provádět hodnocení na odpovídajícím souboru. To pochopitelně předznamenává trvání celého výzkumu, způsob jeho provedení a náklady na něj.

Statistickou robustnost při stanovování postupu biomedicínského výzkumu stejně jako statistické vyhodnocení vzorků napomáhá biostatistika. Ta je aplikovanou matematikou a informatikou. Potřeba biostatistických analýz je značná. Na Masarykově univerzitě působí Institut biostatistiky a analýz.

Potřebný počet případů pro zajištění statistické robustnosti při zjišťování bezpečnosti a účinnosti snižuje srovnávání (komparace) se stávajícími postupy, popřípadě dokonce s nečinností.

Jednotlivé případy se pochopitelně musejí rozdělit mezi uvedené experimentální a komparativní postupy na základě náhody (randomizace).

Lidé mají sklon k zaujatosti (*bias*). Dle povahy a očekávání bývá spíše optimismus, nebo naopak pesimismus. Při výzkumu se musí čelit především nemístnému optimismu. Pacienti touží po vyléčení. Profesionálové chtějí dosáhnout úspěchu. To se může projevit v hodnocení výsledků výzkumu, zvláště nelze-li měřit výsledky objektivními diagnostickými metodami, nýbrž se musí spoléhat na subjektivní hodnocení (například stupeň bolesti či úlevy od ní či další duševní stavy).

Metody omezení této zaujatosti jsou zaslepení studie (jedno-slepá, dvojitě-slepá studie). Pacient, popř. pacient i lékař nevědí o tom, zda jde o hodnocené vyvinuté léčivo, srovnávací běžný postup či dokonce zdánlivý lék (placebo).

### Vývoj zdravotnického výzkumu a jeho černá období

Po celá staletí samozřejmě nebyla žádná oficiální VĚDA, nýbrž jednotlivé poznatky, postřehy a zobecnění zvědavých jednotlivců. Pouze někteří přitom dokázali své poznatky zachytit, aby se na ně nezapomnělo.

Skutečný zdravotnický výzkum započal v 18. a 19. století jako součást vznikající vědy. Pouze pozvolna se ustavovaly metody výzkumu obecně a v návaznosti na ně metody zdravotnického výzkumu.

Pro biomedicínský výzkum 19. století byl příznačný malý ohled na autonomii využitého člověka - pacienta či probanda (zdravého dobrovolníka, viz níže). Probandům se běžně platilo, přičemž se připoušťel souhlas se značně rizikovými výzkumnými praktikami. Pacienti a probandi se informovali jenom omezeně, jakkoli pochopitelně by často měl omezené schopnosti porozumět, co se s nimi zamýšlí a jaké to může mít důsledky.

Je však dobré nezapomínat poměry před stoletím. Úroveň zdravotní péče byla před více než stoletím podstatně nižší. Tato zdravotní péče pak navíc nebyla všeobecně dostupná. Vysoká porodnost a úmrtnost vedla k menšímu hodnocení lidského života. Mnozí vykonávali z dnešního pohledu život a zdraví nebezpečná povolání a pravidelně byli zavlékáni do válek. Hodnota lidského života byla prostě menší.

Mezi lidmi byly mezi nimi obrovské společenské, politické a hospodářské rozdíly. Lidé se nepovažovali za rovné jako nyní. Nezapomínejme, že v řadě zemí ještě v 19. století bylo poddanství, nevolnictví či otroctví.

Převládalo vnímání lékaře-vědce jako hrdiny, který výzkumem napomáhá pokroku včetně zlepšení ve zdravotnictví.

Někdy rovněž vědec-lékař, přírodovědec či technik – prováděl výzkum sám na sobě (*autoexaminace*). Takové případné obětování se výrazně oceňovala. Dnes by se považovala za problematickou již z hlediska věrohodnosti.

Vysvětlitelný nedostatek ohledů při provádění zdravotnického výzkumu se v některých zemích zmínil přijetím prvních pravidel a prvními debatami o etice výzkumu na lidech. Na druhé straně se může považovat za podhoubí pro nelidský výzkum ve 20. století.

Nejzrozsáhlejší nelidský zdravotnický výzkum se prováděl v nacistickém Německu. Tisíce vězňů koncentračních táborů při nich či na jejich následky zemřely či byly vážně poškozeny na zdraví, což při podmínkách věznění znamenalo pravidelnou smrt jako v případě statisíců dalších vězňů. Pokusy zahrnovaly nejrůznější zátěžové testy, testovaly, testovaly se také některé zdravotnické postupy a léčiva (sulfonamidy). Jednalo se jak o výzkumy vědecky pošetilé (rasová medicína), dílem snad částečně vědecky přínosné (hypotermické testy, hojení ran). Podobně si počínalo militaristické Japonsko (jednotka 731 a další jednotky). Patrně se nelidský zdravotnický výzkum provádí v koncentračních táborech Severní Koreje.

Tyto nelidské výzkumy byly pochopitelně odsouzené jako protiprávní a neetické. Řada byla z dnešního pohledu vědecky zcela pošetilých. V totalitních režimech se leckdy prosazovali vědci s výstředními přístupy, podařilo-li se jim získat přízeň mocných. Poznatky některých výzkumů však přesto rozšířily poznání. Sporné je tedy uvádění výsledků těchto výzkumů.

Řada případů výzkumu nerespektujícího autonomii pacientů ve vyspělých autoritativních zemích jako Sovětský svaz. Zde se zejména vojenské jednotky opakovaně vystavovaly expozici atomových či chemických zbraní.

Bezohledný zdravotnický výzkum se nicméně objevil rovněž v demokratických zemích, zejména ve Spojených státech amerických, uvést lze například testy například neléčení syfilidy (*Tuskegee trial*).

V současnosti komercializovaného výzkumu se pak kritizuje provádění některých klinických studií v zemích bez náležité zdravotní péče cestujícími výzkumníky (takzvaný *safari research*).

Čas od času se stávají výzkumné průšvihy, kdy dojde k vážné újmě na zdraví zapojeného člověka (subjektu), například zdravého dobrovolníka (TGN 1412). U některých lze identifikovat odborná pochybení a odhalují se tak slabiny etického posouzení a právního rámce (níže).

### **Etické kodexy zdravotnického výzkumu na lidech a s lidmi**

**Norimberský kodex** je soupis zásad výzkumu na lidech, formulovaný v roce 1946 při odsuzování lékařů provádějících nelidské výzkumy v tzv. lékařském norimberském procesu. Klade důraz na bezpečnost jednotlivce, na kterém se provádí biomedicínský výzkum. Jeho souhlas musí být svobodný a poučený. S ohledem na svůj vznik je třeba Norimberský kodex jak třeba považovat za jednu provždy vytvořený kánon, který zřetelně a naléhavě vyzdvihuje zásady biomedicínského výzkumu.

**Helsinská deklarace** je naopak opakovaně aktualizovaný kodex, který v roce 1964 vytvořila Světové lékařské asociace (WMA). Na výzkum se nahlíží jako na zvláštní druh zdravotní péče či jejího vývoje. Rozlišuje se tak výzkum s přínosem pro pacienta a bez něj.

**Směrnice CIOMS**, plným názvem *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects* vytvořila Rada mezinárodních organizací medicínských věd (Council of International Organizations of Medical Sciences, CIOMS), jež je společnou strukturou WHO a UNESCO. Jednotlivé směrnice upravují situace v biomedicínském klinickém výzkumu. Vlastní normy doprovází podrobné oficiální komentáře.

### **Technicko-organizační standardy**

#### **Standardy ICH WHO pro lékové studie**

International Conference on Harmonization of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH) je zvláštní smíšenou konferencí působící na půdě Světové zdravotnické organizace (WHO).

Podílejí se na ní regulační úřady klíčových států či nadstátních útvarů, kterými jsou Spojené státy americké, Evropská unie a Japonsko, jakož také příslušné reprezentace inovativního farmaceutického průmyslu (kapitola 8).

Dohodnuté standardy představují politické závazky zúčastněných institucí a reprezentací. Nejedná se o mezinárodní smlouvy v pravém slova smyslu. Nejsou pochopitelně závazné pro další státy. Ty je však chtě-nechtě následují, protože nechtějí, aby jejich nemocnice a výzkumné ústavy byly odstavené od světového zdravotnického výzkumu.

Z hlediska organizace klinických studií léčivých přípravků zahrnující ochranu subjektů hodnocení je klíčový standard správná klinická praxe E6 GCP (Good Clinical Practice). Další důležité standardy jsou správná laboratorní praxe GLP (Good Laboratory Practice).

#### **Podobný standard pro vývoj zdravotnických prostředků**

Je méně zřetelný s ohledem na menší význam a větší rozmanitost zdravotnických prostředků (kapitola 8). S ohledem na výrobu řadou odvětví průmyslu se vytvořil v rámci Mezinárodní organizace pro harmonizaci ISO.

## Publikační standardy v případě dalšího klinického výzkumu

Nakonec se standardy vyvinuly rovněž pro klinický výzkum mimo zmíněné zvláštní regulace. Jako předpoklad publikace je totiž začaly požadovat prestižní časopisy s impakt-faktorem.

## Právní regulace

Právní rámec zdravotnického výzkumu v některých zemích vznikl již na přelomu 19. a 20. století. Během posledních desetiletí se nicméně výrazně rozpracoval.

Tento právní rámec stanoví srovnatelné požadavky jako etické kodexy a organizační rámce, ale také z nich vychází a na ně odkazuje. Právě v oblasti zdravotnického výzkumu tak dochází potýkání se a míšení etických, technicko-organizačních a právních standardů (kapitola 1). Technicko-organizační standardy lze pochopitelně pojímat jako soukromoprávní vzorové smlouvy či předem připravené smluvní podmínky, na které pak odkazují jednotlivé smlouvy o organizaci zdravotnického výzkumu či správní rozhodnutí. Etické kodexy nicméně totiž stanoví, co je dobré a co je špatné. Naznačují ideál či jeho protiklad.

Právní rámec je s ohledem na četnost a potřebu nejvíce rozpracovaný pro lékové studie, méně pak pro další druhy zdravotnického výzkumu.

S ohledem na vůdčí roli Spojených států amerických ve výzkumu obecně se všude ve světě hodně navazuje na rámec amerických. Ve Spojených státech amerických je právní rámec zdravotnického výzkumu převážně federální.

Rovněž v případě nadnárodní Evropské unie se dosáhlo vysokého stupně harmonizace. Harmonizační legislativa Evropské unie nepřekvapivě nejdále pokročila v případě klinických lékových studií.

Legalizací GCP ICH WHO byla směrnice 2001/20/ES sbližující právo členských států včetně dále uvedeného českého práva. Tu po patnácti letech nahrazuje k přímému uplatnění určené nařízení č. 659/2014.

Pasáže dříve v ZPZL (§27b), nyní v zákoně o specifických zdravotních službách (§§33-40), dále pak podrobná v zákoně o léčivech (§§ 51 – 59 pro humánní léčiva). Úpravu zákona o léčivech pochopitelně do značné míry ovlivní nahrazení sblížené úpravy úpravou jednotnou. Zkoušky zdravotnických prostředků jsou pak obdobně upravené v zákoně o zdravotnických prostředcích (§§ 8 – 16).

Roztříštěná úprava pro jednotlivé druhy zdravotnického výzkumu odráží různým požadavkům mezinárodních standardů a práva Evropské unie.

## Právní a etický import?

Soudobé standardy klinického výzkumu se všemi podrobnostmi jsou v Česku dovozem vyvolaným zájmem českých nemocnic

Po jejich uplatňování chybí odpovídající společenská poptávka. Tomu odpovídá způsob jejich vytváření. Mezinárodní standardy se ne vždy vhodně potýkají s právem jednotlivých států.

## „Subjektové“ biomedicínského výzkumu

„Subjekt“ zdravotnického výzkumu je člověk, na kterém se výzkum provádí. Přinejmenším v češtině neústrojný výraz má zdůraznit nepřijatelnost pojetí člověka jako „objekt“ výzkumu. Užívá se nicméně jinak než v právu obecně, kde může zahrnovat též instituce vybavené právní subjektivitou.

Subjekty výzkumu jsou *pacienti* v obvyklém slova smyslu, tedy lidé trpící určitým onemocněním či úrazem či přinejmenším tím, kterým by svědčila určitá diagnostická metoda (kapitola 1D – definice). Druhou kategorií jsou pak zdraví dobrovolníci, pro které se částečně používá výraz *probandi*.

Pro pacienty má účast na zdravotnickém výzkumu možný přínos, představuje šanci na vyléčení či zmírnění trápení. Proto je vhodné a přípustné uvažovat při splnění o zařazení těch, kteří nedokáží vyslovit souhlas či se z jiného důvodu považují za zranitelné (vulnerabilní).

V případě probandů je situace jiná. Účast pro ně nepředstavuje osobní přínos, proto se jim za účast platí. Úhrada by však neměla být přemrštěná, aby nelákala k nevhodnému hazardování s vlastním životem a zdravím, zvláště pak lidi v nejrůznějších kritických situacích. Na tom nic jakkoli pochopitelně jakákoli odměna představuje určitý vliv a dobrovolníci se vždy nacházejí mezi lidmi s určitými povahovými rysy.

Zranitelní „subjektivé“ jsou děti, popřípadě mládež, dále senioři, osoby v bezvědomí a v kómatu, duševně nemocní a ženy v plodném věku obecně a těhotné ženy zvláště.

V jejich případě je účast dobře představitelná v případě očekávaného přínosu při výzkumu nemožném s jinými subjekty. Musí se tedy jednat o onemocnění, kterými trpí oni sami.

Vězni, vojáci a studenti jsou skupinami osob, které si zaslouží zvláštní pozornost kvůli svému postavení. Účast na zdravotnickém výzkumu by jim totiž mohla být ukládána rozkazem, mohli by být tlačeni zmírněním či zkrácením trestu či snaha zalíbit se nadřízenému či uspokojit vlastní touhy. Přitom studenti obecně a medicí zvláště jsou pochopitelně nejvíce schopni porozumět povaze a nebezpečí příslušného zdravotnického výzkumu.

Problematičtí samozřejmě mohou být rovněž osoby sociálně vyloučené či postrádající vzdělání. Důvodem je očekávání nedostatečné spolupráce. Obávat se lze také omezené schopnosti posoudit bezpečnost a přínosnost své účasti na zdravotnickém výzkumu.

Důvodné vylučování jednotlivých skupin vulnerabilních subjektů však mohou provádět též zadavatelé klinických studií. Jejich zapojení totiž přináší komplikace. Ve výsledku se pak ovšem klinický výzkum provádí převážně či výhradně s dobrovolníky-muži a inteligentními a disciplinovanými (ve velmoci zdravotnického výzkumu Spojených států amerických pak bělochy).

Upřednostnění vývoje léčby onemocnění postihujících především tyto pacienty je navíc výhodné pro splacení výdajů na výzkum díky patentové ochraně. Přehlížení potřeb chudých, menšin, duševně nemocných, žen obecně a zvláště pak těhotných je předmětem kritiky.

#### Informovaný souhlas a zastoupení při něm

Souhlas subjektu zdravotnického výzkumu musí být dobrovolný. Neměl by být patrný nátlak, ale ani nepřiměřené sliby (což je poměrně obtížné v situaci pacientů trpících vážnými onemocněními).

Informovaný souhlas musí být založen na vysokém stupni – vyšším než při běžné léčbě - informování o přínosech, rizicích a v případě pacientů o alternativách klinické studie.

Plná informovanost však není objektivně možná. Proto se koneckonců studie provádí. Nelze očekávat ani schopnost všech pacientů plně porozumět všem aspektům a rizikům příslušného výzkumu.

Jako výraz zvláštnosti klinického výzkumu a úrovně subjektu se všeobecně požaduje písemná forma souhlasu.

U nezpůsobilých subjektů, je-li jejich účast vůbec přípustná (výše), souhlas musí ve srovnatelném rozsahu a srovnatelným způsobem vyjádřit zákonný nebo ustanovený zástupce pacienta (kapitola 2). Je-li přitom představitelné vyjádření samotného subjektu, musí být zohledněn. Stěží bychom považovali za únosné provedení při odmítavém pohledu, pokud by jej považoval zadavatel za vhodné.

Výjimkou je použití experimentálních metod urgentní medicíny, není-li možné získat souhlas vůbec v dostupném čase. Zde je na místě přivolení podobně jako v případě standardní léčby ze strany soudu na základě zvláštního řízení (kapitola 2). Právní úpravy nejsou provázané, z povahy věci by nestandardní postup měl být jistě soudu předestřen.

Rovněž účast na klinickém výzkumu by jistě bylo možné schválit či odmítnout předem vysloveným přáním (kapitola 2).

Pacient či jeho zákonný či ustanovený zástupce se pochopitelně může rozhodnout v účasti. Za odstoupení by neměl být jakkoli postihován.

### Instituce klinického výzkumu

Zadavatelé (*sponsors*) jsou výrobci léčiv. Typicky jsou výzkumní výrobci, kteří se pak těší patentové ochraně vyvinutého léčivého přípravku jako vynálezu (kapitola 8). Mohou to však být rovněž subjekty zřízené těmito výrobci pro provádění zdravotnického výzkumu či dokonce pro provádění konkrétní klinické studie.

Pacienty však mohou zprostředkovat pouze poskytovatele zdravotní péče. Zpravidla se klinické studie organizují ve fakultních či univerzitních a dalších větších nemocnicích (kapitola 6), protože zde jsou nejvíce kvalifikovaní lékaři a podíl na výzkumu se předpokládá. Vzácné však nejsou ani studie týkající se ambulantní péče, na kterých se podílejí jednotliví.

V jedné nemocnici zdaleka nebývá dostatek vhodných a ochotných pacientů zejména v případě lékových studií třetí fáze (výše). Proto se běžně využívá více nemocnic (tzv. multicentrické studie) nezávadka ve více zemích zároveň (internacionální studie).

Smluvní výzkumné organizace (*Contract Research organizations* - CROs) pak běžně zajišťují pro zadavatele organizaci mezinárodní klinické studie v příslušném státě se znalostí právního, kulturního, sociálního a ekonomického rámce a jazyka.

Důležitou roli zejména při základním zdravotnickém výzkumu vedle nemocnic hrají výzkumné organizace. Jimi jsou vědecké ústavy a lékařské či zdravotnické fakulty univerzit. V Česku se na tomto výzkumu běžně spolupodílejí fakultní nemocnice a lékařské fakulty, popřípadě další vědecká pracoviště univerzit na základě zákony předpokládané součinnosti a spolupráce, stejně jako některé ústavy Akademie věd České republiky.

Podstatnou část prostředků získávají z grantů státních, nadstátních (Evropská unie) či mezinárodních organizací (Světová zdravotnická organizace). Doplnkový význam mají rozmanité soukromé nadace a fondy.

Za těchto okolností nemusí být vždy zjevné, které instituce výzkum zadávají a které jej provádějí. Vše by mělo být zřetelně vymezené ve smlouvách o organizaci a sděleno subjektům hodnocení při získávání jejich informovaného souhlasu a uvedeno v jeho písemném vyhotovení.

V případě nejasností by kvůli ochraně subjektu zdravotnického výzkumu měl být odpovědný provozovatel nemocnice či jiný poskytovatel zdravotní péče, na jejíž půdě se zdravotnický výzkum provádí.

### Zkoušející lékaři a další výzkumníci

Zkoušející lékaři mají stanovené úkoly jako je získávání informovaného souhlasu od pacienta jeho zástupce či probanda a další zdravotníci podílející se na klinické studii. Při provádění zdravotnického výzkumu musejí vedle naplňování zadání dbát rovněž blaha pacientů.

Na zdravotnickém výzkumu se pak podílejí další zdravotničtí pracovníci (kapitola 6) a jiní odborníci. Odborníky pro organizaci a kontrolu laboratorního a klinického výzkumu zaměstnávají též zadavatelé a smluvní výzkumné organizace. Pro zabezpečení účelnosti a věrohodnosti multicentrických se běžně angažují tzv. monitoři a auditoři.

### Smlouvy o provádění výzkumu

Smlouvu o provedení klinického výzkumu sjednává zadavatel s provozovatelem nemocnice či jiným poskytovatelem zdravotní péče. S ohledem na angažmá zkoušejícího lékaře je třeba jeho souhlas, jakkoli obecně podíl na výzkumu může být zakotven obecně v jeho pracovní smlouvě (kapitola 5).

Plněním smlouvy je ověřování určitých skutečností se zákazem zohledňování přání ohledně výsledku, neboť je veřejný zájem na jeho pravdivost. Nelze tedy pochopitelně objednávat příznivý výsledek.

Smlouvy mají řadu ujednání. Ty vymezují náboru subjektů, podstatu výzkumu, řešení mimořádných situací.

Některá ujednání mohou být problematická, protože mohou svádět k neetickému a protiprávnímu jednání. Za nevhodné lze považovat například odměňování podle dosažení počtu pacientů ve studii a jejich udržení. Jak bylo uvedené, nepřijatelné odměňování podle výsledku.

Rovněž nekomerční se děje pravidelně na základě smluv uzavíraných mezi poskytovateli, kterými jsou státní, mezinárodní či soukromé grantové, popřípadě na základě rozhodnutí grantových agentur jako veřejných úřadů. Rovněž v tomto případě je třeba zvážit přípustnost, vhodnost a zvládnutelnost některých požadavků.

### Etické komise

Dohledu nad zdravotnickým výzkumem sehrávají etické komise. Bez jejího souhlasu není výzkum (klinické hodnocení léčiv, zkoušení zdravotnického prostředku, posuzování zdravotnické metody) přípustný. Obecně musí posouzení předcházet zahájení výzkumu. Vyloučeno nicméně není případné posuzování průběhu zdravotnického výzkumu či hodnocení zdravotnického výzkumu, který v minulosti souhlasu etické komise nepodléhal.

Etické komise pro výzkum se pravidelně skládají z lékařů podílejících se na výzkumu, dalších odborníků, právníků, etiků. V některých zemích také duchovní a dalších vhodných představitelů jednotlivých náboženství, ba dokonce veřejnosti.

Zde je dobré dodat, že tytéž etické komise mohou zabezpečovat též další úkoly, například posuzovat morální přijatelnost některých výjimečných zdravotnických zákroků či zpětně hodnotit problematické kroky.

Úkolem etické komise pro výzkum je posouzení konkrétního výzkumného záměru. Právo ani etika nemohou řešení každého případu výzkumu. Nezbytné je uvážení. Kolegiální pojetí umožní zaznít vícero názorům.

Jednotlivé etické komise pochopitelně hodnotí tytéž projekty různě. Hodnocení se navíc zpravidla nezveřejňuje.

Smyslem etické komise pro výzkum je ochrana subjektů výzkumu. Přitom pochopitelně může dojít na zkoumání smysluplnosti záměru výzkumu.

Etický a legální složku navrhované studie na základě posouzení dokumentace při přípravném jednání a na ústním jednání. Zástupce zadavatele, zkoušející lékař či vědec-navrhovatel výzkumného záměru bývá obvykle zván na jednání komise jenom při sporných případech.

Pro klíčové druhy zdravotnického výzkumu jsou nyní etické komise právem předpokládané orgány. To pochopitelně vede k úvahám, zda a pokud ano, jak mají posuzovat rovněž právní stránku záměru, bývá-li výzkum ještě předmětem povolení a dozoru úřadů.

V jednotlivých zemích jsou etické komise různě pojaté. Francie má Comités de protection des personnes pojaté jako oblastní agentury. V Německu se etické komise zřídily zpravidla při zemských lékařských komorách, lékařských fakultách či při nich zřízených nemocnicích. Ve Spojených státech amerických působí institutional review boards, zřizují se v rámci výzkumných zdravotnických zařízení.

V ČR: napodobování USA (snaha co nejvíce uspořít odmítáním zřízení státních institucí). Sjednocení práva klinických lékových studií (výše) nicméně povede k nahrazení těchto institucionálních etických komisí

Tlak na posouzení etickými komisemi však vyvíjejí nad rámec zákonů svými podmínkami též grantové agentury či vydavatelé prestižních časopisů. Proto se začaly ustavovat etické komise též pro povolování dalšího zdravotnického výzkumu. Rovněž na Masarykově univerzitě tak od roku 2015 působí Etická komise pro výzkum.

#### Státní dozor nad zdravotnických výzkumem

V řadě států včetně Česka si ještě stát vyhrazuje povolování studie úřadem. Etické komise se nepovažují za dostatečně kompetentní

V ČR Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) v případě studií léčivých přípravků a zdravotnických prostředků, Ministerstvo zdravotnictví v případě výzkumu zdravotnických metod.

Neintervenční výzkum zpravidla žádnému zvláštnímu státnímu povolování nepodléhá, resp. se nanejvýš požaduje ohlášení.

#### **Odpovědnost při zdravotnickém výzkumu**

##### Obecně

Pochopitelně se uplatní obecná pravidla pro právní odpovědnost, jak se uplatňují ve zdravotnictví (kapitola 4). Není-li v Česku rozsah právní odpovědnosti vždy zřetelný u běžné zdravotní péče, pak to platí ještě více pro odpovědnost za újmu způsobenou při provádění zdravotnického výzkumu. Nelze však přehlížet některé zvláštnosti.

Především je třeba rozlišovat civilní odpovědnost za újmu způsobenou rizikovou podstatou hodnoceného léčiva, zkoušeného zdravotnického prostředku či posuzované metody. Uvedenou odpovědnost je třeba považovat za objektivní. Podobná odpovědnost musí se však směřovat d pochybení při poskytování souběžné standardní zdravotní péče.

Je vhodné odmítat právní odpovědnost za neúčinnost experimentální terapie. Jinak je tomu v případě, že se volbou experimentu zbytečně uzavřela standardní léčba. Lze si rovněž představit kritické soudní hodnocení například zařazení do placebo-skupiny.

Vysoké nároky by pochopitelně mohly a měly být kladené na informovaný souhlas, takže zřetelné nedostatky by mohly zakládat odpovědnost za vadné informování (aufklaerungsfehler – viz kapitola 4).

##### Vymezení odpovědných

Právo tvůrce má sklon zakládat odpovědnost zadavatele komerčních lékových studií, neboť klinická a vyvazovat poskytovatele zdravotní péče. Mám za to, že by to mělo být změněno. Pacient má největší vztah k poskytovateli zdravotní péče, studie je doplňková k další léčbě a zadavatel je vzdálen.

Naopak mohli a měli nést zkoušející lékaři či členové etických komisí?

#### Pojištění zdravotnického výzkumu

Pojištění by mělo dostatečně pokrývat skutečné hrozby vyplývající z klinické studie v dostatečné míře.

Pokud má jít o pojištění odpovědnosti, tak musí být odpovědnost právem založena. Obecně je asi vhodnější volit pojištění újmy na zdraví. Právo Evropské unie požadovalo nějaké zajištění, Česko zmatečně požadovalo všechny formy.

Je tendence zajišťovat pojištění pro více zemí specializovanými mezinárodně působícími pojišťovny (ve střední Evropě např. Gerling).

#### Správní, kárná, trestní a finanční odpovědnost při zdravotnickém výzkumu

Jednotlivé předpisy o zdravotnickém výzkumu stanoví správní odpovědnost, tj. pokuty ukládané za porušení povinností – zkoušejícím a zejména zadavatelům.

He možný zákaz jednotlivých studií.

České trestní ani lékařské kárné právo nepočítá vyloženě s trestnými činy týkajícími se výzkumu. Bylo by možné uvažovat o omezení svobody, ublížení na zdraví apod.

#### Reputační tlak

Reputace jako nástroj disciplíny institucí a profesionálů

Instituce a profesionálové si jsou vědomi, popř. by si měli být vědomi ztráty či ohrožení reputace. Zvláště bulvární média by dokázala skandál vytěžit a diskreditovat instituce a profesionály v míře přemrštěné. Mohlo by to ohrozit zejména provádění klinického výzkumu v ČR.

#### Informace jako výsledek zdravotnického výzkumu

##### Rozlišení vstupních, průběžných a výsledných informací

Vstupní informace, vědecké hypotézy, stav poznání.

Získávané informace od pacientů, vyplývající z jejich

Zpracovávané informace – sumarizace, vyhodnocení.

Výsledky vhodné ke zveřejnění jako poznatek či pro aprobaci zdravotních metod, registraci léčivých přípravků či zdravotnických prostředků jsou potom výsledkem.

Nezbytnost formalizace toku informací – nejdále se nepřekvapivě zašlo v případě klinických lékových studií. Protocol představuje podrobné popsání celé klinické lékové studie včetně dosavadního stavu poznání pro posouzení etickými komisemi. Investigator's brochure je návod pro zkoušející lékaře a case-report-forms (CFR) představují zprávy o jednotlivých pacientech či probandech. Průběžná sumarizace a výsledky pro registraci léčivých přípravků.

Podobná formalizace nastupuje též u dalších druhů zdravotnického výzkumu. Řádná dokumentace výzkumných úkonů se koneckonců všeobecně považuje za nezbytnou praxi zdravotnického výzkumu.

Nyní je pochopitelně uchovávání a zpracovávání výsledků zdravotnického výzkumu všeobecně elektronizované.

#### Ochrana osobních údajů při zdravotnickém výzkumu

Při zdravotnickém výzkumu se získávají údaje o zdravotním stavu a výsledcích léčby jednotlivých pacientů. Pro samotný výzkum a zpřístupnění jeho výsledků pochopitelně není nicméně potřeba znát totožnost jednotlivých pacientů. Při zpracování výsledků výzkumu se tedy provádí anonymizace.

Využití osobních zdravotních údajů při výzkumu nelze považovat za obvyklé nakládání s nimi. Při získávání informovaného souhlasu pacienta či probanda se proto výslovně žádá souhlas s použitím pro výzkum, přičemž tento pravidelně se upřesňuje využití.

#### Experimentální farmakovigilance

Při intervenčním zdravotnickém výzkumu se může zřetelně ukázat, že zátěž, ověřovaná metoda, hodnocený léčivý přípravek či zkušební zdravotnický prostředek nejsou účinné či dokonce mají závažné nežádoucí vedlejší účinky. Výjimku představuje možný přínos pro

### **Dodatek o výzkumu na embryích, výzkum kmenových buněk**

Výsledkem technik asistované reprodukce (kapitola 10) jsou nadpočetné zárodky v rané fázi. Zvláště využití kmenových buněk je slibné, lze je získávat jak z embryí, tak – což je eticky méně sporné - z tkání dospělých. Bylo by možné vytvářet náhradní tkáně nebo orgány bez imunitních reakcí a léčit některé choroby.

Technicky představitelné je rovněž různé lidské a lidsko-zvířecí chiméry a hybridy.

Řada zemí nicméně z etických důvodů tento výzkum upravuje legislativou nebo nechá kontrolovat zvláštními institucemi a komisemi. Některé státy (Německo) řadu praktik zakazují. Právní rámec mnoha méně vyspělých zemí včetně Česka však nedrží krok (viz zákon 227/2006 Sb.)

### **Dodatek o použití zvířat při zdravotnickém výzkumu**

Zmíněn byl již výzkum na zvířatech.

Lidé se v názorech na míru ochrany zvířat rozcházejí. Mnozí volají po jejich ochraně před týráním. Některí jsou dokonce přesvědčení, že zvířata mají práva. Jiní tuto představu výrazně odmítají a zdůrazňují, že právo upravuje vztahy mezi lidmi navzájem.

Rozdíly jsou pochopitelně rovněž mezi jednotlivými národy a státy. Vysoký důraz na ochranu zvířat klade třeba Velká Británie či Indie. Ochrana se pochopitelně odráží v legislativě těchto států. V řadě dalších států je ochrana zvířat důležitá jenom pro část obyvatel.

Míra ochrany se nicméně liší v případě jednotlivých druhů zvířat. Větší pozornost se obecně věnuje obratlovcům. Nejvyšší pozornosti se dostává savcům, zvláště pak těm člověku blízkým biologicky (primáti) či kulturně (psi, kočky či koně).

Rozvoj medicíny se nicméně vesměs považuje za jeden z důvodů použití zvířat. Dokonce mnozí zastánci ochrany zvířat jej považují za přijatelný, je-li smysluplný a prostý zbytečného utrpení. Též zde se nicméně sleduje předpokládané utrpení zvířete a smysluplnost výzkumu se zvířaty.

Ve Velké Británii již na počátku 20. století zahrnoval odpor proti vivisekci, tedy použití zvířat při výuce a výzkumu. Velká Británie má tradičně přísnější pravidla pro