

Univerzita Karlova v Praze

Fakulta humanitních studií

Katedra řízení a supervize v sociálních a zdravotnických organizacích

Bc. Dagmar Hrubá

**Problematika náboru pacientů do klinických hodnocení**

*Diplomová práce*

Vedoucí práce: Mgr. et Mgr. Ondřej Doskočil, Th.D.

Praha 2017

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato práce byla zpřístupněna v příslušné knihovně UK a prostřednictvím elektronické databáze vysokoškolských kvalifikačních prací v repozitáři Univerzity Karlovy a používána ke studijním účelům v souladu s autorským právem.

V Brně dne

Bc. Dagmar Hrubá

### **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala všem lékařům a pacientům, kteří byli ochotni podělit se se mnou o své názory.

## Obsah

ABSTRAKT.....	6
ABSTRACT.....	7
I. ÚVOD.....	9
II. TEORETICKÁ ČÁST.....	12
1. Klinický výzkum.....	12
1.1 Dokumenty související s klinickým výzkumem .....	13
1.2 Terminologie v klinickém výzkumu .....	16
1.3 Pravidla pro provádění klinického výzkumu .....	19
1.4 Problematika etiky v klinickém výzkumu.....	22
1.5 Fáze klinických výzkumů .....	27
2. Informovaný souhlas.....	30
2.1 Požadavky SÚKL na informovaný souhlas .....	32
2.2 Náležitosti souhlasu pacienta .....	33
2.3 Nedostatky v informovaném souhlasu .....	34
3. Zdravotní gramotnost.....	37
3.1 Definice zdravotní gramotnosti.....	37
3.2 Význam zdravotní gramotnosti .....	38
3.3 Modely zdravotní gramotnosti .....	38
3.4 Dopady nízké zdravotní gramotnosti .....	39
4. Vztah lékař – pacient.....	41
4.1 Typy vztahů lékař - pacient.....	41
4.2 Pravidla komunikace mezi lékařem a pacientem .....	42
III. EMPIRICKÁ ČÁST .....	44
5. Cíl empirické části .....	44
6. Výzkumné otázky .....	45
7. Metodika .....	46
7.1 Charakteristika kvalitativního výzkumu .....	46
7.2 Sběr dat .....	47
7.3 Výzkumná metoda .....	48
8. Analytická část.....	49
8.1 Analýza - rozhovory s lékaři.....	50
8.1.1 Výsledky analýzy rozhovorů s lékaři.....	58
8.2 Analýza - rozhovory s pacienty.....	60
8.2.1 Výsledky analýzy rozhovorů s pacienty.....	65
9. Odpovědi na výzkumné otázky .....	67

9.1 Odpovědi na výzkumné otázky - rozhovory s lékaři.....	67
9.2 Odpovědi na výzkumné otázky – rozhovory s pacienty .....	67
10. Závěry výzkumného šetření a diskuse .....	69
IV. ZÁVĚR .....	73
SEZNAM KODEXŮ, KONVENCÍ A DALŠÍCH PRÁVNÍCH PŘEDPISŮ .....	74
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....	75
BIBLIOGRAFIE .....	76
SEZNAM PŘÍLOH.....	85

## ABSTRAKT

Diplomová práce se zabývá tematikou náboru pacientů do klinických hodnocení.

Jde o problematiku aktuální a palčivou, která není dostatečně zakotvena ve způsobech uvažování lékařů a pacientů, v jejich způsobu komunikace a vůbec v tradičním vztahu lékař pacient, který je dosud zatížen post-socialistickým paternalismem. Formální rámec, etická pravidla hry jsou relativně nová a jejich uplatnění přináší všem účastníkům řadu dilemat, jak v konkrétním případě jednat. Volba tématu a zejména způsobu jeho uchopení je motivována i tím, že není ještě příliš odborně zpracováno či publikováno.

Teoretická část práce definuje klinický výzkum a jeho fáze, seznamuje se základní terminologií vztahující se ke klinickému výzkumu a dokumenty, které s realizací klinického výzkumu úzce souvisí. Zabývá se také etickými otázkami klinického výzkumu a podrobně se věnuje problematice informovaného souhlasu, stěžejnímu dokumentu, který je nutný pro vstup pacienta do klinické studie. V neposlední řadě je jedna kapitola teoretické části věnována problematice zdravotní gramotnosti, neboť její úroveň u účastníků (pacientů) klinického výzkumu je významná pro pochopení významu celého procesu klinického výzkumu a rozhodování o účasti.

Empirická část práce je rozdělena na dvě části. První část tvoří rozhovory s lékaři. Díky rozhovorům byla zkoumána role lékaře v procesu náboru pacientů do klinických studií. Lékaři byli také dotazováni, jak se vyrovnávají s nutností hovořit s pacientem o nepříjemných aspektech a především o tom, jak lékaři pracují s tím, že musí říct pacientům úplnou pravdu o výzkumu (např. o možném užívání placebo). Druhou část tvoří rozhovory s pacienty. Zde bylo především zjišťováno, jaká byla jejich zkušenost s nábořem do klinických studií, jakým způsobem byli osloveni k účasti a jak probíhal rozhovor s lékařem nad informovaným souhlasem.

Rozhovor mezi lékařem a pacientem je klíčový nástroj dosahování dohody obou stran o vzájemné spolupráci.

Pro výzkum je použita metoda zakotvené teorie. Pomocí otevřeného kódování rozhovorů byly primárně sledovány formy jednání a motivace dotazovaných a zjišťováno, co je právě ve sledovaném kontextu významné.

Klíčová slova: klinický výzkum, nábor, informovaný souhlas, placebo, etické otázky

## **ABSTRACT**

This thesis examines patient recruitment in clinical trials.

It is a current and pressing issue, which is not sufficiently embedded in the thinking of doctors and patients, their patterns of communication, and more broadly in the traditional doctor-patient relationship, which continues to be burdened by post-socialist paternalism. The formal framework and ethics have been developed relatively recently, and their application causes confusion to all participants regarding how to proceed in specific situations. In addition, the choice of topic, and especially the form of dealing with the topic, was motivated by the relative lack of academic resources and publications in the field.

The theoretical section of the thesis defines clinical research and its phases, and introduces basic terminology and documents closely linked to clinical research. In addition, it focuses on research ethics, thoroughly examining the issue of informed consent – a fundamental document necessary for recruiting a patient in a clinical trial. Finally, one chapter of the thesis focuses on the issue of medical literacy, the level of which is integral to the participants' understanding of the importance of clinical research, and directly affects participants' decision-making.

The empirical section is divided into two parts. The first part is comprised of interviews with medical professionals. The interviews were used to examine the role of the doctor in the process of patient recruitment in clinical trials. In addition, the doctors were asked to elaborate on their approaches to discussing problematic aspects of trials, and approaches to telling patients the full truth about a trial (e.g. the possible use of placebo). The second part consists of interviews with patients, and focuses mainly on patients' experiences of enrolment into clinical trials, how they were encouraged to participate, and the specifics of the dialogue with their doctor regarding informed consent.

The dialogue between a doctor and a patient is crucial to reaching a cooperation agreement between the two parties.

Research was conducted using the method of Grounded Theory. Open coding was used primarily to observe doctor-patient dialogue methods, patients' motivation to enrol, and to identify specifically what was important in a given context.

Key words: clinical research, recruitment, informed consent, placebo, ethics



## I. ÚVOD

*„In morbis nihil est perniciosius quam immatura medicina“*

*„V nemoci není nic zhoubnějšího, než nečas podaný lék“*

*Seneca*

Téma diplomové práce jsem zvolila proto, že klinické hodnocení (výzkum) je pro velkou část laické veřejnosti stále neznámou, a proto obávanou součástí lékařské vědy.

Ujišťuje mne o tom fakt, že se po celou dobu své praxe v tomto oboru (klinickým výzkumům se v praxi věnuji již 11 let) setkávám s nedůvěrou oslovených pacientů, a dokonce i některých lékařů. Na druhé straně však lékaři, kteří klinický výzkum znají a provádějí, jej považují za jednu z nejsložitějších věd vůbec.

Většina laiků je přesvědčená, že klinický výzkum nových léků je nebezpečný pokus na lidech, protože mají v paměti především nelidské zacházení při pokusech za druhé světové války.

Jak již bylo řečeno, v praxi klinického výzkumu se pohybuji již 11 let; podílela jsem se na nich jako studijní koordinátorka. Výzkumy, kterým jsem se věnovala, se týkaly léků na osteoporózu, revmatoidní artritidu, diabetes II. typu a prevenci kardiovaskulárních příhod. Několik námi zkoušených léků už je v distribuci, jsou dostupné běžné veřejnosti a hrazené zdravotními pojišťovnami. V roce 2011 jsem založila kliniku, která se zaměřuje výhradně na klinický výzkum nových léků. Klinika má špičkové laboratorní a přístrojové vybavení, oddělení zobrazovacích metod a spolupracuje s lékaři různých medicínských odborností. Klinika provádí převážně výzkumy II. a III. fáze, výjimečně IV. fáze.

Současné zkoušení je mimořádně kontrolovanou a bezpečnou činností, jejímuž začátku předchází schvalování nezávislými etickými komisemi a společnostmi pro kontrolu léčiv (v ČR je to Státní ústav pro kontrolu léčiv – SÚKL, v USA například Food and Drug Administration, FDA). Posuzuje se splnění požadavků na správnou klinickou praxi, což je standard pro plánování, provádění, vedení, monitorování a další činnosti, které zajistí věrohodné a přesné údaje, ochranu práv a integritu osob zařazených do klinického hodnocení i důvěrnost jejich údajů. Principy správné klinické praxe musí

dodržovat každé pracoviště, kde klinické hodnocení probíhá, a všichni pracovníci, kteří se na provádění klinického hodnocení podílejí. Dále se hodnotí poměr možných rizik a přínosů léku pro pacienty, vědecké opodstatnění klinického hodnocení, kvalita používaných léků a další parametry. (Jak probíhá klinické hodnocení léků, [online, cit. 15. 9. 2015]).

Z vlastní zkušenosti mohu potvrdit, že to není jen formální proces, ale jak etické komise, tak SÚKL se posouzením výzkumu opravdu důkladně zabývají. Také se často stává, že požadují změny v designu výzkumu. Pokud zadavatel (farmaceutická firma, která nový lék vyvíjí) není ochoten námitkám vyhovět, nemůže výzkum na území České republiky vůbec proběhnout. O českých institucích je známo, že jsou velmi přísné, a to, co projde například u úřadů zemí Latinské Ameriky, u nás možné není. Kliniky, které zkoušení provádí, mohou být kdykoli v průběhu výzkumu auditovány, a to nejen českými úřady, ale například úřady země, která má o pozdější distribuci léku zájem. V tom případě mají auditoři z jiných zemí právo zjistit, jestli výzkum probíhá přesně podle pravidel, lék je zkoušen u správně zařazených pacientů a nejsou zamlčovány skutečnosti, které se například týkají nežádoucích účinků či příhod.

V diplomové práci se budu věnovat především zkoumání komunikace, která probíhá mezi lékařem a pacientem a týká se vysvětlení a pochopení informovaného souhlasu, který předchází zařazení pacienta do klinického výzkumu nového léku.

Teoretickou část práce věnuji definici klinického hodnocení, procesům, které mu nezbytně předcházejí, roli etických komisí a dalších institucí, teorii informovaného souhlasu, správné klinické praxe a názoru různých odborníků na vztah a komunikaci lékaře a pacienta. V neposlední řadě se budu věnovat problematice zdravotní gramotnosti, která s informovaným souhlasem jednoznačně souvisí. Teoretická část se bude opírat o publikace předních odborníků na dané téma – Haškovcovou (2002, 2007), Munzarovou (2005), Šimka (2012), Šimka et al. (2015), Holčíka (2009, 2010) aj.

V empirické části budu zpracovávat a analyzovat rozhovory, které povedu s lékaři a pacienty, a to formou kvalitativního výzkumu. Očekávám, že porozumím sociálním aspektům komunikace mezi lékařem a pacientem a pokusím se vytvořit teorii úspěšného vedení procesu informovaného souhlasu.

Pokusím se zodpovědět otázky „*Je rozhovoru nad informovaným souhlasem věnován dostatek času?*“, „*Je lékař přesvědčen, že pacient rozumí převážné většině údajů v informovaném souhlasu?*“, „*Zůstávají v pacientovi po rozhovoru nějaké nezodpovězené otázky?*“ aj.

V rozhovorech s lékaři a pacienty se zaměřím na to, jak oni vidí celou problematiku a zda je vůbec možné vytvořit nějaký obecný závěr o tom, jak by se měly okolnosti klinického výzkumu pacientům vysvětlit, aby mu porozuměli, znali rizika, nebáli se do něj vstoupit a na druhé straně se z něj nebáli vystoupit, pokud cítí, že jim je výzkum nepříjemný a měli o něm jiné představy. Bude mě taktéž zajímat, zda lékař považuje pacienta za partnera a pacient se nebojí otevřeně s lékařem mluvit a třeba také nesouhlasit. Empirická část bude zpracována metodou zakotvené teorie, kterou popisují Strauss a Corbinová (1999).

Důležitou součástí celého procesu je etika. Doufám, že se mi podaří vysledovat, zda se lékaři při náboru do klinických výzkumů eticky chovají.

## II. TEORETICKÁ ČÁST

### 1. Klinický výzkum

V následující kapitole se budeme zabývat definováním toho, co vlastně klinický výzkum (též klinické hodnocení či klinická studie) je, v jakých dokumentech najdeme jeho zakotvení, vymezíme si základní terminologii, se kterou klinický výzkum pracuje, popíšeme fáze a pravidla klinického výzkumu a představíme základní dokumentaci, která se k němu vztahuje.

Autory definice klinického výzkumu Šedivého, Šetky a Ruska cituje Haškovcová v knize Lékařská etika (2002, s. 238): „*Klinické zkoušení léků se definuje jako jakákoliv výzkumná činnost prováděná na nemocném, event. zdravém člověku, s cílem prokázat jejich účinnost či bezpečnost, tj. léčebné i nežádoucí účinky, event. farmakokinetické či farmakodynamické parametry nového léku. Tato definice zahrnuje i nové léčebné a diagnostické metody*“.

V České republice je začátek klinického výzkumu datován do 60. let minulého století, ve snaze objektivně vyhodnocovat účinky léků (Grundmann, 2008), v současnosti se stal klinický výzkum uznávaným a žádaným oborem na poli medicíny (Elis, 2010).

Více o klinických studiích nalezne zájemce také na portálu SÚKL (<http://www.sukl.cz/>).

V roce 1993 byly v Ženevě vydány *Mezinárodní etické směrnice pro biomedicínský výzkum zahrnující lidské účastníky* ve spolupráci se Světovou zdravotnickou organizací (WHO). Tento dokument zpřesňuje podmínky, za kterých je možno provádět výzkum. Obsahuje obecné etické zásady, ve kterých je zdůrazněn ohled na zúčastněné osoby, prospěšnost, neškodlivost a spravedlnost. Pozornost je věnována i problematice odškodnění účastníků výzkumu za náhlé poškození a složité situace v tzv. externě sponzorovaném výzkumu.

Posun v oblasti národních etických a právních norem byl zaznamenán v roce 1996 v *Konvenci o ochraně lidských práv a důstojnosti člověka s ohledem na aplikaci biologie a medicíny*, která byla schválena Radou Evropy (Haškovcová, 2002).

## 1.1 Dokumenty související s klinickým výzkumem

Zásady pro lékařský výzkum jsou definovány v mezinárodních a vnitrostátních právních dokumentech, doporučeních a etických kodexech.

Podrobně se v českém prostředí zabývá právní problematikou zdravotnického výzkumu Křepelka (2001, 2004).

Dokumenty jsou řazeny abecedně:

- *Belmontská zpráva*

Belmontská zpráva byla vydaná 18. dubna 1979, definuje základní etické principy a zásady pro ochranu lidských subjektů výzkumu:

- ✓ Respekt – s každým člověkem musí být zacházeno jako s autonomní osobností, která má právo na ochranu
- ✓ Prospěšnost – nepoškodit, maximalizovat možné benefity a minimalizovat možná poškození (ospravedlnitelná rizika)
- ✓ Spravedlnost – subjektu nesmí být bezdůvodně odepírán benefit ,a naopak nesmí být nadměru zatěžován, právo na soukromí a anonymitu
- ✓ Informovaný souhlas
- ✓ Porozumění informacím
- ✓ Dobrovolnost
- ✓ Posouzení riziku a benefitu
- ✓ Výběr subjektů výzkumu – nesmí dojít ke zneužití zranitelných skupin a jednotlivců (The Belmont Report [online, cit. 31. 10. 2015])

- *Etické kodexy České republiky*

Etický kodex České lékařské komory v oddíle II říká, že „*nový způsob léčení je možné použít u nemocného až po dostatečných biologických zkouškách, za podmínek dodržení Helsinské konvence a Norimberského kodexu, pod přísným dohledem a pouze tehdy, pokud pacienta přímo nepoškozují*“, a v oddíle III „*lékař je povinen pro nemocného srozumitelným způsobem odpovědně informovat jeho nebo zákonného zástupce o charakteru onemocnění, zamýšlených diagnostických a léčebných postupech včetně rizik, o*

*uvažované prognóze a o dalších důležitých okolnostech, které během léčení nastanou“.* (Haškovcová, 2002, Etický kodex ČLK, [online, cit. 1. 11. 2015])

Etický kodex Práv pacientů, odstavec 3 říká *„pacient má právo získat od svého lékaře údaje potřebné k tomu, aby mohl před zahájením každého nového diagnostického a terapeutického postupu zasvěceně rozhodnout, zda s ním souhlasí. Vyjma případů akutního ohrožení má být náležitě informován o případných rizicích, která jsou s uvedeným postupem spojena“.* Odstavec 9: *„pacient má právo na podrobné a jemu srozumitelné vysvětlení v případě, že se lékař rozhodl k nestandardnímu postupu či experimentu. Písemný vědomý souhlas nemocného je podmínkou k zahájení neterapeutického i terapeutického výzkumu. Pacient může kdykoli, a to i bez uvedení důvodu, z experimentu odstoupit, když byl poučen o případných zdravotních důsledcích takového rozhodnutí.“* (Haškovcová, 2002, Etický kodex Práv pacientů, [online, cit. 1. 11. 2015])

- *Helsinská deklarace Světové lékařské asociace*

Helsinská deklarace byla vyhlášena Světovou lékařskou asociací (WMA) v Helsinkách v červenci roku 1964. Je stěžejním dokumentem v oblasti lékařského výzkumu a WMA v ní vyhláší etické principy, jimiž se mají řídit lékaři a jiné osoby při medicínském výzkumu prováděném na člověku. Medicínský výzkum na člověku zahrnuje také výzkum na identifikovatelných látkách lidského původu nebo identifikovatelných datech.

Články Helsinské deklarace řeší především účel, smysl a etiku klinických výzkumů. Dále také práva a zájmy zkoumaných jednotlivců a nadřazenost těchto zájmů nad zjišťováním nových lékařských poznatků. V dokumentu je také zdůrazněno, že jedním z prioritních úkolů je posuzovat rizika zavádění nových diagnostických či terapeutických postupů. Podle jednoho z bodů Helsinské deklarace je nezbytné upřednostňovat zájem o blaho pacienta, který se výzkumu účastní, před zájmy vědy a společnosti (Haškovcová, 2002, Strnadová, 2016, Munzarová, 2007, Helsinská deklarace [online, cit. 1. 12. 2015]).

- *Pokyn Mezinárodní konference pro harmonizaci E6 o správné klinické praxi*

Pokyn vydaný Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) jako pokyn CPMP/ICH/135/95 (International Conference on Harmonisation – E 6 – Good Clinical Practice: Consolidated Guideline), část 4.8, 1996. (ICHE6, [online], [citováno 2. března 2016])

- *Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny (Úmluva o biomedicíně)*

K problematice práce se vztahuje bod 5 článku 16, který pojednává o podmínce souhlasu účastníka výzkumu: „*nezbytný souhlas byl dán výslovně, konkrétně a je zdokumentován. Takový souhlas lze kdykoliv svobodně odvolat.*“

Česká republika Úmluvu o biomedicíně ratifikovala v r. 2001. Úmluva se vztahuje na všechny lékařské a biologické aplikace týkající se lidských bytostí, a to včetně aplikací preventivních, diagnostických, léčebných a výzkumných. Význam tohoto dokumentu tkví v tom, že jde o nejvyšší zdravotnický zákon země, který má přednost před všemi ostatními, dosud platnými zdravotnickými zákony (Haškovcová, 2007).

- *Zákony České republiky*

V současnosti je provádění klinických hodnocení v České republice upraveno ***zákonem č. 378/2007 Sb.***, o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) a dále upraveno ***vyhláškou č. 226/2008 Sb.***, o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků.

Dále se ke klinickému hodnocení vztahuje ***zákon č. 101/2000 Sb.***, o ochraně osobních údajů a o změně některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů a ***zákon č. 372/2011 Sb.***, o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, ve znění pozdějších předpisů.

## 1.2 Terminologie v klinickém výzkumu

V podkapitole budeme definovat základní terminologii KV; pojmy jsou řazeny abecedně.

- *GCP (Good Clinical Practice, správná klinická praxe)*

Podmínky správné klinické praxe upravuje v České republice vyhláška 226/2008 Sb.

V roce 1990 byl ICH (Mezinárodní rada pro harmonizaci technických požadavků na použití humánních léčiv, dále jen ICH) vypracován dokument GCP Guidelines, který měl za cíl dosáhnout celosvětové harmonizace v zajištění vývoje bezpečných, účinných a vysoce kvalitních léčiv.

Všechny regiony ICH, které zahrnují státy Evropské unie, USA a Japonsko implementovaly GCP jako závaznou právní normu do své legislativy. Na národní úrovni podrobně definovaly povinnosti a odpovědnosti účastníků klinického výzkumu a současně také upozornily na možné sankce při nedodržení těchto pravidel. (Svobodník et al., 2005)

Znění zásad GCP:

- ✓ *Klinická hodnocení by měla být prováděna v souladu s etickými principy, které vycházejí z Helsinské deklarace a které jsou v souladu se GCP a s právními předpisy.*
- ✓ *Před tím, než je klinické hodnocení zahájeno, je nutno zvážit předvídatelná rizika a nevýhody v porovnání s očekávaným prospěchem pro jednotlivé subjekty hodnocení a pro společnost. Studie může být zahájena a prováděna jen tehdy, ospravedlňuje-li očekávaný prospěch dané riziko.*
- ✓ *Práva, bezpečnost a zdraví subjektů hodnocení jsou nejdůležitějšími hledisky a měly by převažovat nad zájmy vědy a společnosti*
- ✓ *Dostupné neklinické a klinické informace o hodnoceném přípravku by měly být dostatečné pro opodstatnění navrhovaného klinického hodnocení.*
- ✓ *Klinická hodnocení by měla být vědecky spolehlivá a popsána formou přesného a podrobného protokolu.*
- ✓ *Klinické hodnocení by mělo být prováděno v souladu s protokolem, který byl předložen a odsouhlasen/doporučen IRB/etickou komisí před zahájením klinického hodnocení.*



- ✓ *Za poskytovanou lékařskou péči a lékařská rozhodnutí týkající se subjektů hodnocení by měl být vždy odpovědný kvalifikovaný lékař nebo ev. stomatolog.*
- ✓ *Každá osoba podílející se na provádění klinického hodnocení by měla být kvalifikována svým vzděláním, praxí a zkušenostmi pro provádění příslušných úkolů.*
- ✓ *Od každého subjektu by měl být před účastí v klinickém hodnocení získán dobrovolný informovaný souhlas.*
- ✓ *Všechny informace o klinickém hodnocení by měly být zaznamenávány, zpracovávány a uchovávány tak, aby bylo umožněno jejich přesné vykazování, hodnocení a ověřování.*
- ✓ *Důvěrnost záznamů, které by mohly identifikovat subjekty hodnocení, by měla být chráněna, při respektování soukromí a zásad důvěrnosti ve shodě s právními předpisy.*
- ✓ *Výroba, manipulace a skladování hodnocených léčiv by měly být v souladu s příslušnými směrnici Správné výrobní praxe (Good manufacturing practice - GMP). Použití hodnocených léčiv by mělo být v souladu se schváleným protokolem.*
- ✓ *Měly by být zavedeny postupy jištění jakosti ve vztahu ke všem aspektům klinického hodnocení. (Zásady správné klinické praxe[online, cit 1. 11. 2015]).*

- *Hlavní zkoušející*

Lékař, který vede tým podílející se na klinickém výzkumu, je zodpovědný za výběr kvalifikovaného personálu a průběh výzkumu v souladu s protokolem a správnou klinickou praxí.

- *Informovaný souhlas*

Informovaný souhlas je dobrovolný souhlas každého lidského subjektu výzkumu, který je nezbytný pro započetí celého procesu KV.

Vzhledem k tomu, že problematika informovaného souhlasu je pro práci stěžejní, je jí věnována samostatná kapitola.

- *Monitor*

Osoba, kterou najímá zadavatel klinického výzkumu, aby prověřila kvalitu průběhu a dokumentace po celou dobu trvání výzkumu. Monitor podává zadavateli pravidelně písemnou zprávu o návštěvách výzkumného centra. Nález jakýchkoliv závažných pochybení ze strany zkoušejících má povinnost okamžitě ohlásit zadavateli, případně etické komisi.

Proces monitorování upravuje v České republice vyhláška 226/2008 Sb.

Monitoringem se ve své práci podrobně zabývala Norková (2010), na jejíž práci odkazujeme.

- *Protokol*

Protokolem je míněn dokument, který popisuje pozadí, logický základ, záměr, design, metodologii, statistické úvahy a organizaci klinického výzkumného projektu. Podrobný popis obsahu protokolu (v souladu s GCP) nalezneme na portálu SÚKL.

- *Randomizace*

Randomizace je proces, při kterém je subjekt zařazován do kontrolní skupiny nebo skupiny léčené zkoumaným lékem tak, aby měl každý jedinec stejnou šanci, že bude vybrán do jednoho z obou souborů. Randomizace se provádí na základě předem určeného plánu, který formou náhodného nebo pseudonáhodného rozdělování přiřazuje subjekty do jednotlivých skupin. Randomizace tedy teoreticky zamezuje subjektivnímu a selektivnímu zařazování subjektů do jednotlivých ramen, zajišťuje požadovaný počet subjektů ve srovnávaných ramenech, umožňuje rovnoměrné rozložení prognosticky významných faktorů (souběžná léčba, onemocnění atd.) i rušivých faktorů (confounders). (Suchý, Hora, Fínek, 2009)

- *Screening*

V klinickém výzkumu se pojmem screening označuje souhrn procedur a vyšetření pacienta, které následují po podepsání informovaného souhlasu. O tom, zda bude subjekt zařazen do výzkumu, rozhodují výsledky vstupních procedur (např. odběry krve, zobrazovací metody, anamnéza, posouzení inkluzivních a exkluzivních kritérií). Do screeningu jsou pacienti vybíráni na základě diagnózy, pro kterou se zkoumaný lék vyvíjí.

- *Zadavatel* (sponzor; ten, kdo má zájem na zkoušení nového léku)

Zadavatelem může být osoba, farmaceutická firma, akademické pracoviště, případně tyto dvě instituce mohou spolupracovat. Jeho povinnosti stanovuje vyhláška č. 226/2008

Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků.

Více na portálu SÚKL: <http://www.sukl.cz/leciva/klh-16-verze-1>

### 1.3 Pravidla pro provádění klinického výzkumu

První detailně koncipovaná pravidla týkající se experimentů byla zveřejněna v roce 1947, v návaznosti na Norimberský proces, ve kterém byli souzeni němečtí lékaři, kteří se podíleli na pokusech na vězňích v koncentračních táborech (Annas, Grodin, 1992).

Bylo tehdy přijato *Deset norimberských pravidel*:

- ✓ *Je bezpodmínečně nutný dobrovolný souhlas člověka, svéprávného před zákonem, bez jakéhokoliv donucení a při dlouhodobé znalosti povahy rizika experimentu.*
- ✓ *Pokus na člověku musí být nutným a nemožným uskutečnit ho jinak.*
- ✓ *Předem má být připraven pokus na zvířatech.*
- ✓ *Má se vyvarovat veškerého zbytečného utrpení a škod.*
- ✓ *Nesmí předpokládat smrt nebo invaliditu člověka, ledaže ho experimentátor provádí sám na sobě.*
- ✓ *Riziko nesmí přesáhnout skutečnou hodnotu pokusu.*
- ✓ *Je nutná snaha vyvarovat se eventuálního poškození.*
- ✓ *Experimentátor musí být kvalifikovaný.*
- ✓ *Experimentální osoba smí kdykoliv přerušit pokus.*
- ✓ *Experimentátor musí být schopen přerušit pokus v případě hrozícího nebezpečí.*

(Haškovcová, 2002, s. 237- 238, Munzarová, 2005)

O neetických experimentech na lidech se lze dočíst v publikacích Spitze (2005), Jonese (1993), Katze et al. (1972) aj. Neetické experimenty na lidech (např. thalidomidová tragédie, vpravování rakovinných buněk do těla, experimenty během 2. světové války aj.) se staly prvním varováním, že výzkumy prováděné na člověku nemohou být ponechány bez kontroly. Historie moderní medicíny opakovaně prokázala nepochopení meze výzkumného snažení vědců pro právo na sebeurčení a ochranu lidské důstojnosti (degradace člověka na savce). Vystala potřeba regulace prováděných experimentů. Začaly

se konstruovat mravní kodexy, které upravovaly povinnosti vědců při plánování a realizaci výzkumu na člověku (Šimek et al., 2012, Šimek, 2015).

Norimberská pravidla platí beze zbytku i dnes, a jak již bylo řečeno, jsou upravena ustanoveními *Konvence o ochraně lidských práv a důstojnosti člověka s ohledem na aplikaci biologie a medicíny* v článku 16 (Ochrana osob zapojených do vědeckého výzkumu).

Vědecký výzkum na člověku lze provádět pouze tehdy, pokud jsou splněny všechny následující podmínky:

- ✓ *k výzkumu na člověku neexistuje žádná alternativní srovnatelného účinku,*
- ✓ *rizika výzkumu, kterým by mohla být vystavena dotyčná osoba, nejsou neúměrně vysoká vzhledem k možnému prospěchu z výzkumu,*
- ✓ *výzkumný projekt byl schválen příslušným orgánem po nezávislém posouzení jeho vědeckého přínosu včetně zhodnocení významu cíle výzkumu a multidisciplinárního posouzení jeho etické přijatelnosti,*
- ✓ *osoby zapojené do výzkumu byly informovány o svých právech a zárukách, které zákon stanoví na jejich ochranu,*
- ✓ *nezbytný souhlas podle článku 5 byl dán výslovně, konkrétně a je zdokumentován. Takový souhlas lze kdykoliv svobodně odvolat.*

(Konvence o ochraně lidských práv a důstojnosti člověka s ohledem na aplikaci biologie medicíny [online, cit. 18. 10. 2015]).

Specifickou kapitolou klinických studií je pojištění. Dle současné právní úpravy spočívá v pojištění odpovědnosti za škodu způsobenou zadavatelem a zkoušejícím a v pojištění subjektů hodnocení pro případ škody vzniklé na zdraví v důsledku provádění klinického hodnocení. Odpovědným subjektem za splnění této zákonné povinnosti je zadavatel klinického hodnocení. Uzavření řádného pojištění je jedním z požadavků na zahájení klinického hodnocení léčiv. Po vstupu České republiky do Evropské unie není již zapotřebí, aby pojistná smlouva byla uzavřena pouze s pojišťovnou se sídlem na území České republiky, ale je dána zadavateli větší smluvní volnost při výběru smluvní pojišťovny.

Pojištění zadavatele klinického hodnocení je z pohledu praxe vcelku bezproblémové, neboť jej lze přirovnat klasickému pojištění odpovědnosti za škody z provozní činnosti. Problematictější je však pojištění subjektů hodnocení, neboť je třeba pojistit předem neurčený počet subjektů, kteří budou v budoucnu zařazeni do klinického hodnocení. Ačkoliv lze odhadnout počet subjektů hodnocení, kteří se účastní klinického hodnocení, není možné předem pro potřeby pojišťovny sdělit jména konkrétních osob, které je třeba pojistit jako subjekty hodnocení, což však v praxi nebývá překážkou uzavření pojistné smlouvy.

## 1.4 Problematika etiky v klinickém výzkumu

Klinický výzkum je možno pojednat ze tří aspektů, které se vzájemně prolínají. Jsou to především aspekty: filozoficko-etický, odborně-vědecký a legislativní.

Lékařská praxe musí odpovídat soudobým mezinárodním a evropským právním a etickým principům. V klinickém výzkumu se nejedná pouze o kvalitu vědecké práce a účelně vynaložených finančních prostředků, ale jde zejména o otázku etiky a etického přístupu vůbec (Kořenek, 2002).

Společným znakem pro všechny typy klinického výzkumu je, že se provádí na člověku. Na člověku zdravém či nemocném, tedy na subjektu hodnocení, jak je nazýván i v naší platné legislativě.

Lékařskou etikou nebo bioetikou je v současné době obvykle označován moderní medicínský obor, jehož vznik lze datovat k roku 1969. Technologický rozvoj přinesl nové diagnostické a léčebné možnosti, zároveň došlo k rozvoji demokratických společností a s tím související změna vztahu lékaře a pacienta. Samostatnou kapitolou byla také problematika výzkumu. Lékařská etika vznikla z nutnosti na tyto změny a nová mravní dilemata adekvátně reagovat (Šimek, 2015).

Bioetikou se „rozumí zkoumání etických problémů nejen v praktickém výkonu lékařské praxe, ale též ve výzkumu, a to zejména v těch oborech, který výkon lékařské praxe podmiňují (biologie, biofyzika, chemie, farmacie).“ (Haškovcová, 2002, s. 15)

V lékařském výzkumu i v praxi je vždy a za všech okolností nejdůležitější respektovat základní pravidla bioetiky: *samostatnost*, vyplývající z lidských práv, důstojnosti a svobody jednotlivce, *nepoškozování*, spojené mj. s ochranou dat, *směřování k dobru a spravedlnost* (Haškovcová, 2002, Beauchamp, Childress, 2001), dále se uvádí *pravdivost a důstojnost* (Talukder, 2010).

S problematikou etiky v klinickém výzkumu se zabývá množství publikací, ze kterých vybíráme např. Breen (2003), Friedmann et al. (2010), Lamberti et al. (2007), Macklin (2003), Sheehan (2007), Schuklenk (2005), Wells (1997) aj. Z českého prostředí zmiňme především Munzarovou (2001, 2005, 2007), Haškovcovou (2002), Šimka et al. (2012), Šimka (2015).

- *Etický kodex výzkumných pracovníků*

Etický kodex výzkumných pracovníků by měly přijmout instituce, které výzkum provádějí, a měl by obsahovat:

- ✓ deklaraci o zaměření vědecké práce směřující k získávání nových poznatků
- ✓ deklaraci o nepřípustnosti vědecké a výzkumné práce v rozporu se zákony a etickým kodexem profese, instituce, vědce
- ✓ pravidla vztahů ke kolegům – výzkumníkům
- ✓ ve zdravotnických výzkumných institucích pravidla ohledně účasti dobrovolníků a pacientů ve výzkumu
- ✓ vztah ke sponzorům, k životnímu prostředí (Kutnohorská, 2009)

- *Etická komise v klinickém výzkumu*

Úloha etické komise v procesu schvalování klinického výzkumu je nad vši pochybnost, což by mohlo dokázat nesčetné množství připomínek etických komisí. Etická komise (EK) by měla v této souvislosti posoudit, zda předpokládaný vědecký přínos je oprávněný a zda projekt není samoúčelný.

Etické komise musí sledovat odborné hodnoty projektu, pečlivě hodnotit očekávaný přínos a předpokládaná rizika (risk-benefit), vždy vyžadovat informovaný souhlas a provádět kontrolu v průběhu výzkumu (Haškovcová, 2002, Šimek et al., 2008, 2009, 2012).

Při filozoficko-etických úvahách je třeba vycházet z respektování a ochrany důstojnosti, integrity, lidských práv a blaha osob, které se výzkumu podrobují. Tyto zájmy je třeba vždy upřednostňovat před zájmy vědeckými a společenskými. To, co jednomu prospívá, může jinému škodit. Co je v zájmu společnosti, ještě nemusí být v zájmu jednotlivce, zejména pokud se má stát výzkumným subjektem. Vždy musí být zajištěna odpovídající vědecká a etická kvalita výzkumu, jeho důvěryhodnost a prevence nekalých nebo chybných postupů. O problematice podvodů, střetů zájmu a jiných proviněních v klinickém výzkumu píše Breen (2003), Sheehan (2007), Wells (1997).

Úloha etické komise je často redukována na schvalování informovaného souhlasu, který ale ještě nedělá z pokusu neetického pokus etický. Úloha etické komise však nespočívá jen v počátečním posouzení, ale i v průběžném sledování po celou dobu provádění klinického hodnocení (KH). Aby mohla etická komise posoudit co nejobjektivněji míru rizika pro subjekt hodnocení (SH), měla by se při svém schvalování zabývat zejména kvalitou dokumentace, srozumitelnou a dostatečnou mírou informací pro SH, kvalitou pojištění či odškodnění pro újmu na zdraví a předpoklady výzkumného pracovníka, pracoviště pro dostatečně kvalitní realizaci klinického hodnocení. To vše by měla etická komise posuzovat a projednávat nezávisle na svém zřizovateli, zadavateli a na zkoušejícím. Činnost etické komise může značně ovlivnit i její složení, zejména co se týká zastoupení různých specialistů, s výhodou klinických farmakologů, internistů, genetiků, onkologů atd. Na základě zkušeností je vhodný tzv. organizační model typu: 5-8 členů komise, z řad odborníků, jednoho etika jednoho laika (Haškovcová, 2002). Pro činnost etických komisí již existuje i v ČR dostatek právních norem, ale ne všude jsou již vytvořeny dostatečné podmínky pro jejich naplnění. (Strnadová, 2003).

Rolí laiků v etických komisích se ve své diplomové práci podrobně zabývá Kašková (2014), která přináší řadu zajímavých výpovědí členů – laiků.

O úloze etických komisí píše podrobně ve svých publikacích Šimek et al. (2008, 2009, 2012), Kment, Haškovcová (1993), Kment (1994). Více se lze také dozvědět na portálu SÚKL a FORUMEK (Fórum etických komisí).

- *Placebo v klinickém výzkumu jako etický problém*

Problematika placebo je úzce spjata s etikou výzkumu a je velmi důležitým faktorem; mnohdy zcela zásadním při rozhodování pacientů, zda mají podepsat informovaný souhlas a vstoupit do klinického výzkumu. Lékaři se většinou dělí na dvě skupiny: jedna považuje placebo za nutnost při kontrole testování, druhá za neetický aspekt výzkumu (např. Papežová, 2016). V některých výzkumech existuje pojem „rescue medication“, což znamená, že pacient může v případě potíží užít předem stanovený povolený lék. Tato možnost se vyskytuje například ve studiích léku, který má tišit bolesti pohybového ústrojí či astmatický záchvat. Díky takové možnosti se pacientům vstupuje do placebových studií mnohem lépe.



Co se vlastně placebem rozumí?

Termín placebo v doslovném překladu znamená: potěším, udělám radost, vyhovím.

Ve Websterově encyklopedickém anglickém slovníku [online, cit. 1. 11.2015] je v kontextu farmakologicko-medicínském tento termín definován jako:

- ✓ *látka, která nemá farmakologický efekt a je podávána pouze za účelem uspokojení pacienta, který předpokládá, že je to lék*
- ✓ *látka, která nemá farmakologický efekt a je podávána jako kontrola při experimentálním nebo klinickém testování biologicky aktivního přípravku*

Ovšem i jakýkoliv lékařský postup v sobě implicitně obsahuje rovněž placebový účinek. Uplatňuje se zde, mezi jiným, víra v léčbu a důvěra v lékaře, který lék podává nebo provádí určitý postup, rozhodně však zde hraje roli i skutečnost, že mnohé choroby mají jen „biologický“ rozměr.

Moderní výzkumné studie rozšířily používání placeba jako kontroly: účinek zkoumaného léku je srovnáván v nejrůznějších uzpůsobeních s účinkem placeba, s cílem odlišit skutečný farmakologický účinek nového přípravku od jeho pouhého účinku placebového. Toto srovnání může být i „zaslepeno“ (blind study); nemocní nevědí, zda dostávají účinný lék nebo jen placebo. Za snad nejvýznamnější studie ve farmakologickém výzkumu jsou pak považovány tzv. „dvojitě slepé“ („double blind“ studies), kontrolované placebem, kdy ani výzkumník ani subjekt výzkumu neví, co kdo vlastně dostává. Možnost kdykoliv tuto skutečnost „odslepit“, objeví-li se jakékoliv těžkosti, musí být zaručena (Munzarová, 2005).

Design studií s placebem je často rozdělen do několika ramen, ve kterých je zařazen určitý počet subjektů. Může se jednat například o rozložení (ratio) 3:1:1. Tedy 300 pacientů dostává zkoumanou účinnou látku po celou dobu studie, 100 pacientů dostává aktivní komparátor (většinou lék, který je již na trhu) po celou dobu studie a 100 pacientů dostává po dobu prvních 4-16 týdnů placebo, a po zbytek studie zkoumanou účinnou látku. Tento model je momentálně velmi používaný, což kvitují jak lékaři, tak pacienti. Mají totiž jistotu, že nebudou dostávat pouze placebo, ale v krátké době již budou léčeni.

Nezodpovězenou zůstává otázka, zda je nutné využívat placebo v klinických studiích. Zatímco etici jsou obecně proti užívání placebo a domnívají se, že nový lék stačí testovat proti standardu, výzkumníci provádějící klinické studie jsou přesvědčeni, že některé studie bez použití placebo provádět nelze.

*„Závěrem lze říci, že placebo je z metodologického hlediska stále opodstatněné, byť z etického hlediska obtížně akceptovatelné. Je třeba si uvědomit, že podobně jako v jiných případech (např. očkování) i zde se mnohdy dostává do rozporu zájem veřejný se zájmem individuálním; to by však nemělo vést k tomu, že se od placebo - coby užitečného nástroje medicíny a medicínského výzkumu - zcela upustí“.* (Skálová, 2012, s.1)

- *Biologická léčba v klinickém výzkumu*

Zmíňme se ještě o fenoménu posledních let, kterým je biologická léčba. Ta využívá obranyschopnosti organismu k boji proti rakovině či některým autoimunitním chorobám díky tomu, že jsou v současné době lépe známé struktury a pochody na povrchu i uvnitř buňky. Na základě toho vědci nacházejí takové molekuly a pochody, které jsou typické pouze pro buňky spojené s nádorovým nebo autoimunitním onemocněním (revmatoidní artritida, Crohnova choroba atd.), a v buňkách normálních tkání se buď nevyskytují vůbec, nebo jen v malé míře. Léčiva v rámci této cílené biologické léčby působí pouze na tyto molekuly a pochody, zlepšují či opravují schopnost sebeobrany organismu, a přestože je doprovází rovněž řada nežádoucích účinků, ve srovnání s klasickou léčbou je jich daleko méně a méně významných. (Co je to biologická léčba [online, cit. 1. 11.2015]).

V České republice je biologická léčba hrazena z veřejného zdravotního pojištění omezeně, protože náklady jsou velmi vysoké (v řádech statisíců). Na druhé straně jsou země, jako například Dánsko, kde má možnost dostat takovou léčbu každý pacient, který ji potřebuje. Je tomu tak proto, že tyto země mají provázanou zdravotní a sociální politiku a mají spočítáno, že pokud vloží do drahé léčby prostředky, dostanou je zpět ve formě daní od pacientů, kteří mohou díky léčení (vyléčení) pracovat minimálně o 15 let déle. V ČR existují centra biologické léčby, ve kterých se ovšem nezřídka stává, že vyčerpají možnost podání léku již v první polovině roku a tudíž další pacienti šanci nemají a zůstávají na čekacích listinách. Také kritéria pro podání biologické léčby jsou přísná a velká skupina pacientů je nesplňuje z různých důvodů. A právě zde přichází ke slovu obrovská výhoda klinických výzkumů, protože pacienti mají šanci léčit se mnohem dříve, než ve státních či

nestátních zdravotnických zařízeních. Farmaceutické firmy nabízí velké množství výzkumů s biologickými léky na onemocnění revmatoidní a psoriatickou artritidou, lupénkou, astmatem, rakovinou, Crohnovou chorobou a také na prevenci kardiovaskulárních příhod. I v případě, že se jedná o studie s placebovým ramenem, má pacient stále šanci, že bude léčen alespoň po určitou dobu. Je známo, že například pacientům s revmatoidní artritidou změnila účast v klinickém výzkumu život alespoň na rok či dva.

### 1.5 Fáze klinických výzkumů

Klinická hodnocení jsou nejčastěji rozdělována podle časové posloupnosti na studie preregistrační (fáze I.- III.) a peregistrační (fáze IV.)

Každý lék, než je registrovaný na trhu a dostupný pacientům, musí bezpodmínečně projít třemi fázemi testování (výzkumu, hodnocení).

Popis fází klinického výzkumu je převzat z publikace Svobodníka et al. (2005, s. 238). Ve své prezentaci na portálu ForumeK je také popisuje Strnadová (2013).

- *I. fáze:*

Hlavním cílem je stanovení základních humánních farmakokinetických parametrů nových léčivých přípravků a stanovení maximální tolerovatelné dávky. Důraz je kladen primárně na bezpečnost léčby. Do klinických hodnocení fáze I je zařazován relativně malý počet subjektů klinického hodnocení (zpravidla 12 - 20), lék je poprvé podán lidem, nejčastěji zdravým dobrovolníkům. Zjišťuje se, zda je nová látka lidským organismem tolerována a jaká je její „cesta“ v organismu (studie farmakokinetiky a farmakodynamiky). Zároveň se sledují případné nežádoucí účinky. Nejdříve se podávají nízké dávky a ty jsou postupně zvyšovány, aby se našla maximální tolerovaná dávka. Na zdravých dobrovolnících se výzkum neprovádí, jestliže je podání látky zdravému jedinci nevhodné a bylo by pro něj nebezpečné (např. u cytostatik). Počty zařazovaných dobrovolníků bývají velmi nízké.

- *II. fáze:*

Hlavním cílem je zjištění skutečné účinnosti hodnoceného přípravku za účelem opodstatnění jeho dalšího testování v experimentech pokročilejší fáze (studie fáze III). Dalším cílem je rozšířené hodnocení tolerance a bezpečnosti sledované léčby. Do těchto experimentů bývá zpravidla zařazováno 20 - 200 subjektů hodnocení, lék je poprvé podán pacientům. Na základě velmi přísných zařazovacích a vyřazovacích kritérií je vybrán malý počet přesně vydefinovaných nemocných pacientů, kterým je lék v odpovídající indikaci podán. Prokazují se tak léčebné účinky, hledá se vhodná dávka a shromažďují se další údaje o léku. Pokud je v této fázi potvrzena dobrá účinnost a přijatelně nízký výskyt nežádoucích účinků, je možné přejít do fáze III. Zde jsou již zapojeny stovky až tisíce pacientů, aby se mohla ověřit účinnost léku, zároveň je možné získat další informace o jeho bezpečnosti.

- *III. fáze:*

Jedná se o experimenty, ve kterých je nejčastěji srovnávána účinnost a bezpečnost dvou a více léčebných postupů v rámci jednoho randomizovaného experimentu. Cílem je tedy srovnat vlastnosti nového léčivého přípravku s kontrolou, kterou může představovat placebo nebo aktivní kontrola, tedy alternativní léčebný postup nebo léčivý přípravek. Do těchto experimentů bývá zpravidla zařazováno 100 – 1000 subjektů.

V České republice se nejvíce uskutečňují studie fáze III, a to nejčastěji mezinárodně organizované, kterých se účastní více zemí, a studie multicentrické, které probíhají ve více centrech, jak již název napovídá.

Poté, co lék projde potřebnými fázemi klinického hodnocení, je možné získané údaje předložit při žádosti o jeho registraci, kterou provádí v případě České republiky SÚKL, na evropské úrovni pak Evropská agentura pro léčivé přípravky. Ve chvíli, kdy má lék platnou registraci, nic nebrání tomu, aby se používal při poskytování zdravotní péče. Tím však výzkum nekončí.

Následuje *fáze IV*, ve které se pečlivě sleduje výskyt nežádoucích účinků, účinky léku při dlouhodobém užívání, informace o možných interakcích s dalšími léky.

Klinické studie jsou prováděny v období po úspěšné registraci nových léčivých přípravků, tedy v době jejich běžného používání v klinické praxi. Hlavním cílem těchto projektů je potvrzení vlastností hodnocených přípravků známých z předchozích fází experimentů (tedy ze studií fáze I - III) na širších populacích pacientů a za reálných podmínek klinické praxe. Bývají často zaměřeny na detailní analýzu nežádoucích účinků léčby.

Popřípadě se provádí další klinická hodnocení fáze *III. b*, ve kterých se zkouší nové indikace, nová léčebná schémata, či užívání léku specifickými skupinami pacientů, jakými jsou např. děti nebo staří lidé. (Jak probíhá klinické hodnocení léků, [online, cit. 15. 9. 2015]).

Realizované klinické studie jsou uváděny ve veřejně dostupném registru na stránkách farmaceutických firem, databázi SÚKL (<http://www.sukl.cz/modules/evaluation/>), v evropském registru klinických hodnocení (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>) a mezinárodním registračním portálu [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov).

Žádný klinický výzkum nesmí být zahájen bez potřebné dokumentace, která obsahuje:

- ✓ schválení centra, protokolu výzkumu a podoby informovaného souhlasu schválenou etickou komisí
- ✓ schválení protokolu výzkumu a informovaného souhlasu SÚKL
- ✓ doklad o uzavření pojištění pacientů a zdravotnického personálu, který bude výzkum zajišťovat
- ✓ zdravotnické zařízení nebo specializované výzkumné pracoviště, ve kterém bude výzkum probíhat, dodá životopisy, diplomy a licence lékařů – hlavního zkoušejícího a dalších zkoušejících

## 2. Informovaný souhlas

Informovaný souhlas (dále jen IS) se stal důležitým nástrojem pro poskytování informací a považuje se za náležitý projev pacientovy vůle. Jeho faktický (nejen informační, ale i psychologický) a právní význam je mimořádný proto, že bez informovaného souhlasu není možné pacienta léčit.

První zmínky o informovaném souhlasu se datují do počátku minulého století (Nicholson, 2000). Informovaný souhlas v písemné podobě se začal používat v roce 2001 a první pokusy o standardizaci IS pochází z roku 2006.

V současné době je problematika informovaného souhlasu velice diskutovaným tématem a existuje značné množství českých i zahraničních publikací, které se jím zabývají (Kapp, 2007, Šustek, Holčapek, 2007, Munzarová, 2002, Haškovcová, 2007 aj.).

Etickým základem informovaného souhlasu je morální princip respektování autonomie účastníků výzkumu, tzn. kompetence a kapacity dělat náležitá rozhodnutí týkající se procedur v klinickém výzkumu (Andanda, 2005). O problematice kompetence pacienta se zmiňuje také Šimek (2015, s. 141) „...není kompetentní pacient ten, který je oprávněn dělat rozhodnutí, to jsou vlastně všichni, ale pacient schopný učinit v dané oblasti kvalifikované rozhodnutí...“.

Informovaný souhlas předpokládá partnerský vztah mezi lékařem a pacientem, který nebyl vždy samozřejmostí. Daniel Callahan (Callahan citován in Haškovcová, 2002) píše o posunu od lékařské diktatury k lékařské demokracii. Haškovcová (2002, 2007) podrobně popisuje změnu situace od tzv. medicíny mlčení k informovanému souhlasu. Jedním z faktorů vzniku dnešní podoby IS jsou vyšší vzdělanost pacientů, dobrá zdravotnická osvěta a zvyšující se dostupnost validních lékařských informací.

„Vyřešit všechny problémy kolem informovaného souhlasu nemocného tak, že lékař odhadne osobnost pacienta nemocného, pak se posadí a vykládá, téměř nejde. Podstatně vhodnější je místo jednostranného poučování rozvést s pacientem dialog. Je potřeba vyslechnout jeho přání a obavy, reagovat na ně a poskytnout prostor otázkám. V této souvislosti mluvíme o hermeneutické kompetenci lékaře...“ (Šimek, 2015, s. 141)

Haškovcová (2007, s. 96) píše: „V občanské demokratické společnosti jsou lidská práva a individuální svobody vysoce ceněny; lidé přijímají plnou odpovědnost za svůj život

*a přejí si, aby měli dostatek informací i v situaci nemoci a aby i v zdravotní nepřízni svého osudu mohli o sobě rozhodovat nebo alespoň minimálně spolupracovat. Jsou vzdělanější, zdravotně informovanější a nelze jim nadále vnucovat pouze submisivní roli....Lékaři při volbě nejlepšího možného diagnostického postupu či léčby používají samozřejmě klasické konziliární metody, ale postupně docházejí k názoru, že svůj názor na věc mají vyjádřit i ti, kterých se léčba týká, tedy pacienti. Pacientova role se mění, nemocný se stává nebo má stát plnoprávným partnerem lékaře, i když ona plnoprávnost má svá úskalí a meze.“*

Pacient musí a většinou chce hrát v procesu nemoci aktivní roli, která mu je v paternalistickém vztahu odepřena, mluvíme o tzv. uvedení subjektu do medicíny. Přesto stále mnoho pacientů podepíše informovaný souhlas i přesto, že nerozumí podrobnostem týkajících se podstaty a obsahu IS a ani po nich nepátrají, jen vzácně a nesměle se ptají, problémem je přetrvávající pasivita většiny pacientů.

*„Problémem je přetrvávající pasivita většiny pacientů, kteří se málo ptají, a když, tak na nesprávném místě. Stává se, že pacient „odkývá“ svému lékaři všechno, dokonce podepíše informovaný souhlas s povinnou větou, že měl možnost se na všechno zeptat a že mu bylo odpovězeno, a pak se dotazuje známého zdravotníka, ať mu „to“ vysvětlí a převede do „lidštiny“. Tento způsob zjišťování potřebných informací se uplatňoval v době medicíny mlčení. Dnes není realizovatelný především proto, že žádný zdravotník nemá právo dotazovat se na informace o konkrétním pacientovi, pokud se nepodílí na jeho péči.“*  
(Haškovcová, 2007, s. 69-70)

Informovaný souhlas je nejen podmínkou zařazení nemocného do klinické studie nebo k provedení nestandardního postupu, ale především podmínkou každého diagnostického či terapeutického výkonu. I když má pacient právo na informace a následně na rozhodnutí, vždy je třeba také zvažovat jeho kompetenci, tzn. zda je skutečně schopen dát souhlas, jak jsme již psali výše. Účast nemocného ve výzkumu musí být zcela dobrovolná, pacient musí rozumět tomu, co riskuje nebo čeho se svou účastí vzdává (Šimek et al., 2012, Šimek, 2015). Je nezbytné, aby lékař vždy ověřil, zda pacient sdělovaným informacím porozuměl. V informovaném souhlasu k provedení klinické studie nebo experimentu nesmí chybět ustanovení, že výsledky budou publikovány v odborném tisku nebo jiným způsobem prezentovány odborné veřejnosti, a to za dodržení

anonymity pacienta, že pacient má právo kdykoliv, a to i bez udání důvodů, odstoupit z klinické studie a experimentu (Haškovcová, 2002, 2007).

Samostatnou kapitolou je informovaný souhlas v onkologii. Výzkum nového léku nebo léčebného postupu je v onkologii mírně odlišný od ostatních lékařských specializací, protože oproti nim ho většinou provází větší množství a frekvence studijních procedur, četné komorbidity u pacientů a klinický stav pacienta. Také centra, kdy se klinický výzkum provádí, jsou většinou ve větších městech, takže se ještě přidává nutnost dojíždění pacientů z velkých vzdáleností. Na druhé straně je ovšem zájem pacientů zúčastnit se výzkumu, protože je to pro ně někdy poslední šance ve chvíli, kdy selhaly ostatní léčebné metody. Důležitou roli zde hraje stadium onemocnění. Co se týká informovaného souhlasu, odmítne jej podepsat průměrně 10-15 % pacientů. Hlavními důvody odmítnutí jsou obavy z nežádoucích účinků léku, dále z důvodu subjektivního klinického stavu pacienta a vzdálenost lékaře od bydliště pacienta.

Vzor informovaného souhlasu tvoří přílohu č.7.

## **2.1 Požadavky SÚKL na informovaný souhlas**

Informovaný souhlas je dokument zajišťující informovanost osob (pacientů/zdravých dobrovolníků/jejich zástupců, resp. jejich zákonných zástupců) o základních principech daného klinického hodnocení (dále KH) a o dobrovolnosti účasti v něm. Nejedná se o dokument vypracovaný za účelem ochrany zájmů zadavatele, jedná se o dokument, jehož cílem je informovat subjekt hodnocení o KH, v němž mu je nabízena účast. Zkoušející by měli vzít v úvahu, že získávání souhlasu od subjektu je určitý déletrvající proces, nejedná se o pouhý akt podpisu dokumentu informovaného souhlasu subjektem a zkoušejícím. Pacient/zdravý dobrovolník musí mít k dispozici, pokud je to s ohledem na typ klinického hodnocení možné, dostatečně dlouhou dobu na zvážení účasti v klinickém hodnocení (SÚKL, [online, cit. 4. 2. 2016])

Požadavky SÚKL na podobu informovaného souhlasu jsou následující [Požadavky na text informací pro subjekty hodnocení/ informovaného souhlasu online, cit. 4. 2. 2016]:

Rozsah textu základních informací pro dospělé subjekty hodnocení a pro rodiče/zákonné zástupce je stanoven na maximálně 8 stran (ve specifických případech lze akceptovat až 10



stran), a to při použití standardní velikosti písma (např. Times New Roman 12, Arial 11 apod.) a přehledného členění textu do kapitol a odstavců. V případě léčebných i věkových skupin se sníženou schopností číst a vnímat (blíže viz níže) by měl být rozsah textu kratší a velikost písma větší. Problematikou IS u specifické věkové skupiny dětí se např. zabývá Zapletalová (2016).

Text informací musí být srozumitelný a v jazyce, kterému subjekt hodnocení dobře rozumí, neměl by obsahovat cizí výrazy, odborné termíny, zkratky bez vysvětlení a komplikované definice. V případě zkratk je uveďte na začátku textu, tzn. po prvním uvedení výrazu v textu – např. magnetická rezonance (dále jen „MR“). Text by měl být napsán v přátelském a citlivém tónu, doporučujeme vyhnout se termínům „musíte“, „nesmíte“, „trpíte“ a podobně. Důrazně doporučujeme provést jazykovou korekci konečného textu k opravě gramatických a textových chyb.

Stránky musí být číslovány (např. „1/6“ nebo „1 (celkem 6)“ apod.) a každá strana by měla být označena příslušným číslem verze, datem vydání a identifikací KH (číslo protokolu nebo EudraCT číslo).

Požadavky na dokument informace pro subjekty hodnocení/informovaný souhlas vychází ze:

- zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“)
- vyhlášky 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška o SKP“)

## **2.2 Náležitosti souhlasu pacienta**

Obsah informovaného souhlasu musí respektovat jeho smysl, tj. poučit nemocného, umožnit potřebnou léčbu a péči a poskytnout právní ochranu lékařů při případných soudních dopadech.

Souhlas pacienta musí splňovat tři základní náležitosti: musí být poučený, kvalifikovaný a svobodný (Haškovcová, 2007).

Obsahy všech tří základních pojmů jsou však sporné a vyvolávají řadu otázek. Poučný souhlas je požadován proto, aby se pacient mohl kvalifikovaně rozhodnout pro navrhovanou léčbu.

Práce zabývající se hodnocením kvality pochopení informovaného souhlasu v klinických studiích jsou zatím nepříliš četné, odhalují však řadu nedostatků. Nedávná rozsáhlá studie v oblasti onkologie prokázala, že ačkoliv se většina nemocných domnívala, že jim vše bylo řečeno a že všemu porozuměli, skutečnost byla podstatně odlišná. Mnozí vůbec nevěděli, že se jedná o nestandardní postup, neznali hrozící rizika, nevěděli, že účinnost léčby ještě není prokázána, netušili, že dobro, jež z daného postupu snad vzejde, není jisté, nebo to, že studie je zacílena především na získání dobra pro budoucí nemocné (Munzarová, 2005).

Jaké informace je třeba pacientovi sdělit, aby byl jeho souhlas skutečně informovaný?

- ✓ v čem spočívá jeho nemoc – její příčiny, aktuální stadium a předpokládaný vývoj
- ✓ jaká konkrétní léčba mu je navrhována (ať již konzervativní či chirurgická) – její účel, povaha a předpokládaný přínos, ale zároveň i její možné následky a rizika
- ✓ jaké jsou jiné alternativy této léčby – u každé alternativy (včetně varianty „nedělat nic“) i zde s vysvětlením její povahy, přínosu a rizik
- ✓ co z toho pro pacienta vyplývá do budoucna – případný další léčebný či rehabilitační režim, jakož i omezení např. po operaci a doporučení ve způsobu života.[Pět nejčastějších nedostatků informovaného souhlasu pacientů, online, cit. 4. října 2016].

Kvalita odpovědí na tyto otázky přímo souvisí s úrovní zdravotní gramotnosti pacientů. Protože toto téma považujeme za mimořádně důležité, budeme mu věnovat následující kapitolu.

### **2.3 Nedostatky v informovaném souhlasu**

Haškovcová (2007, s. 61 – 63) uvádí tyto nejčastější nedostatky IS, které se vyskytovaly do roku 2007:

- ✓ *nebyly splněny formální náležitosti dokumentu*
- ✓ *informovaný souhlas byl příliš obecný*

- ✓ *informovaný souhlas byl mimořádně podrobný*
- ✓ *chyběly údaje o rizicích*
- ✓ *chyběly tzv. normální následky výkonu*
- ✓ *v informovaném souhlasu chyběly alternativy*
- ✓ *informovaný souhlas předkládala zdravotní sestra nebo sociální pracovníce*

Z praxe vyplývá, že nejčastěji se v souvislosti s informovaným souhlasem vyskytuje následujících pět nedostatků:

- ✓ *pouze formální nebo zkratkový rozhovor s pacientem*

Někteří lékaři bohužel nechápou informovaný souhlas primárně jakožto projev vůle pacienta učiněný na základě relevantních a úplných informací od lékaře, nýbrž jej redukuje na „papír, který si musí nechat od pacienta podepsat, aby nebyly problémy“. Text informovaného souhlasu rozhodně nemůže naplnit výše popsaný účel a smysl informovaného souhlasu.

- ✓ *přílišná obecnost ve vztahu k výkonu i pacientovi*

V zásadě platí, že na každý typ léčby (např. chirurgického výkonu) by měl existovat „specializovaný“ text informovaného souhlasu. Někteří poskytovatelé zdravotních služeb, zejména ti se zaměřením na jeden medicínský obor, mnohdy vycházejí z jakéhosi „univerzálního“ informovaného souhlasu pro tento obor, do kterého pouze doplní název příslušného výkonu. Je zřejmé, že takový generický text nemůže dostatečně zohlednit specifika jednotlivých druhů výkonů a nejde tedy o řádný informovaný souhlas.

Tento nedostatek se netýká informovaného souhlasu v klinických hodnoceních, protože tam je text jasně daný, schválený etickým i komisemi a SÚKLEM a platný pro všechny subjekty hodnocení.

- ✓ *podcenění popisu běžných následků výkonu*

Běžné následky výkonu jsou takové, které nastávají vždy nebo s vysokou pravděpodobností, v zásadě tedy jde o „nutné zlo“ či následky, které jsou spíše pravidlem než výjimkou. Samozřejmě hranice mezi „běžnými následky výkonu“ a „častými riziky

výkonu“ může být v některých případech neostrá, nicméně jde o to v informovaném souhlasu poskytnout pacientovi příslušné informace. Každopádně běžné následky výkonu by z pohledu pacienta logicky měly být dostatečně vyváženy dosaženými zdravotními či jinými benefity.

✓ *nehodně formulovaný popis rizik výkonu*

Informace o rizicích výkonu samozřejmě patří mezi nejdůležitější informace, které se pacientovi musí dostat. Rizika výkonu zahrnují nejen dočasné obtíže, ale zejména dlouhodobé následky, které budou či mohou pacientovi zhoršovat kvalitu života víceméně permanentně. Je tedy na pacientovi, aby si na základě informací o možných rizicích vyhodnotil, zda raději neponese rizika spojená s tím, že se příslušnému výkonu raději vůbec nepodrobí, případně že se podrobí výkonu méně radikálnímu.

✓ *nedostatečný popis následného léčebného režimu*

Následný léčebný režim (klid a rehabilitace) v prvních dnech, týdnech až měsících po výkonu je ze zdravotního hlediska zcela zásadní pro konečný efekt tohoto výkonu. To, co se zanedbá v tomto období, již často nelze vrátit zpět a výsledek tomu odpovídá, což rezultuje v nespokojenost pacienta a problémy pro lékaře, ať již v oblasti lékařské či právní.

Často je však samotný výkon zcela v pořádku a na vině je buď nedostatečná informace ze strany lékaře ohledně následného léčebného režimu, nebo naopak nekázeň pacienta. (Pět nejčastějších nedostatků inf. s. [online, cit. 19. 10.2015]).

### 3. Zdravotní gramotnost

Jak jsme již zmiňovali, informovaný souhlas by měl být podepsán pouze dostatečně informovaným pacientem, který má vysokou úroveň zdravotní gramotnosti a je kompetentní k rozhodování.

Problematika zdravotní gramotnosti je ve světě již rozšířeným a řešeným tématem (např. Kickbusch, 2001), v ČR se tomuto tématu nejvíce věnuje ve svých publikacích Holčík (2008, 2010). Informace lze také nalézt na webových stránkách Světové zdravotnické organizace. Problematiku kompetentnosti pacienta jsme již zmiňovali, připomeňme jen, že se jedná o kompetenci učinit rozhodnutí v dané oblasti kvalifikovaně (Šimek, 2015).

Haškovcová (2007) zmiňuje průzkum Mladé fronty Dnes z roku 2007, že většina českých pacientů je stále nedostatečně informována o svém zdravotním stavu, léčbě a předepsaných lécích.

#### 3.1 Definice zdravotní gramotnosti

Zdravotní gramotnost je z hlediska dlouhodobého historického vývoje péče o zdraví relativně nový fenomén.

Kickbusch definuje *„zdravotní gramotnost je pojímána jako schopnost přijímat správná rozhodnutí mající vztah ke zdraví v kontextu každodenního života – doma, ve společnosti, na pracovišti, ve zdravotnických zařízeních, v obchodě i politice.“* (Kickbusch, 2001, s. 289)

Centrum pro strategii zdravotní péče (Center for Health Care Strategies) říká, že *„zdravotní gramotnost je schopnost číst, rozumět a jednat na základě zdravotních informací.“* (citováno in Holčík, 2009, s. 14, Health Literacy Fact Sheets, [online, cit. 1. 3. 2016]).

WHO definuje (1998) *„zdravotní gramotnost znamená kognitivní a sociální dovednost, která determinuje motivaci a schopnost jednotlivců získávat přístup ke zdravotním informacím, rozumět jim a využívat je k rozvoji a udržení dobrého zdraví.“* (citováno in Holčík, 2009, s. 15, Health Literacy – the solid facts, [online, cit. 1. 3. 2016]).

### 3.2 Význam zdravotní gramotnosti

Proč je tak důležité se problematikou zdravotní gramotnosti zabývat a jaké jsou důsledky nízké zdravotní gramotnosti?

Jedná se především o následující problémy, které nízkou zdravotní gramotnost vystihují:

- ✓ *nepochopení ústních a písemných informací od zdravotnických pracovníků*
- ✓ *neschopnost jednat podle doporučení a dodržovat léčebný režim*
- ✓ *neschopnost vyznat se ve zdravotnickém systému a nemožnost dostat tak náležité zdravotní služby*
- ✓ *nadměrné využívání pohotovosti, pozdní příchod k lékaři, nutnost hospitalizace*
- ✓ *podceňování preventivních opatření a nerespektování zásad zdravé životosprávy*
- ✓ *v důsledku horší zdravotní stav (Holčík, 2009, s. 87- 88)*

### 3.3 Modely zdravotní gramotnosti

Modely zdravotní gramotnosti jsou myšlenkové konstrukce, s jejichž pomocí si lze snadněji uvědomit hlavní komponenty zdravotní gramotnosti, hladiny úrovně zdravotní gramotnosti, některé dynamické vazby, možnosti měření a hodnocení zdravotní gramotnosti. Za nejčastěji užívaný model zdravotní gramotnosti lze označit Nutbeamův model (Holčík, 2009), který pracuje se třemi úrovněmi zdravotní gramotnosti:

- ✓ *Funkční zdravotní gramotnost* – týká se výsledku tradiční zdravotní výchovy spočívající v poskytování informací o zdravotních rizicích, struktuře a funkci zdravotnického systému; cílem je rozšířit a prohloubit znalosti lidí o zdravotních rizikových faktorech a ochotě přijímat předepsaná opatření; nevyžaduje oboustrannou komunikaci, neposiluje samostatnost, nerozvíjí schopnost řešit nestandardní zdravotní problémy
- ✓ *Interaktivní zdravotní gramotnost* – záměrem je rozvíjet schopnosti občanů jednat samostatně, posílit jejich motivaci a odpovědnost při respektování pokynů

- ✓ *Kritická zdravotní gramotnost*- rozvíjí u jedinců schopnosti, které se týkají jejich individuálního chování, sociálně a politicky orientované činnosti.

### **3.4 Dopady nízké zdravotní gramotnosti**

Holčík (2010) dále uvádí výsledky výzkumů, které se zaměřily na následky nízké zdravotní gramotnosti.

Ve Velké Británii například 1/5 občanů nerozumí jednoduchým informacím, které mohou přispět k lepšímu zdraví; rozdíly jsou výrazné u různých sociálních skupin – osoby z vyšších sociálních skupin kladou častěji otázky svému praktickému lékaři (45 % oproti 35 % u nižších sociálních skupin) a mají např. lepší přístup ke zdravotním informacím na internetu (39 % oproti 16 % u nižších sociálních skupin).

Výzkumy z USA ukazují, že ztráty, které vznikají díky nízké zdravotní gramotnosti, jsou odhadovány na 73 miliard dolarů ročně (jedná se o využívání pohotovostní služby, nedodržování pravidel v užívání léků, nevyužívání preventivních služeb a péče o zdraví).

Zpráva o zdravotní gramotnosti v Kanadě (2007) uvádí nesnáze způsobené překážkami v rozvoji zdravotní gramotnosti: snížená schopnost požádat lékaře, aby vysvětlil, čemu nebylo rozumět; snížená schopnost požádat o pomoc při vyplnění formuláře aj. Rozhodování o způsobech vyšetření a léčbě je mnohdy nesnadné i pro pracovníky ve zdravotnictví. Zdravotní systémy orientované na pacienta přesouvají na jeho bedra značnou část odpovědnosti za výsledek léčby. Nemocný a starší pacient se často cítí zmatený, nerozumí lékařským termínům, těžko volí mezi jednotlivými riziky.

Nároky na vysokou zdravotní gramotnost se zvyšují v souvislosti s prodlužováním délky života, velkým výběrem léků, rozšiřujícími se možnostmi terapeutických postupů a vyšší účastí pacientů na spolurozhodování, komunikací s lékařem, rozvojem medicínských technologií a internet (Holčík, 2009).

Jak tedy lze zdravotní gramotnost zvyšovat?

- ✓ posilováním vědomí, že existuje mnoho rozdílných zdrojů informací
- ✓ širším přístupem k velké škále informačních zdrojů, rad a doporučení, která jsou dostupná prostřednictvím mnohých vzdělávacích metod a forem (vizuální, poslechové, taktilní), literárních stylů a jazyků, ve formě příběhů, her, videoprogramů, internetu aj.

- ✓ zvyšováním schopnosti rozeznávat kvalitu a správnost poskytovaných informací
- ✓ zvyšováním znalostí a chápáním zdravotních problémů, terapie, vedlejších účinků a dalších nestranných informací o existujících možnostech s cílem dojít ke skutečně informovanému souhlasu pacienta a přiměřené a odpovědné spotřebě zdravotnických služeb (Holčík, 2009, 2010)



## 4. Vztah lékař – pacient

Pokud má klinický výzkum probíhat úspěšně, je zapotřebí, aby mezi lékařem a pacientem fungoval dobrý vztah, založený na důvěře a pocitu partnerství z obou stran.

### 4.1 Typy vztahů lékař - pacient

Bártlová (2003) definuje tři typy vztahů mezi lékařem a pacientem.

#### ✓ *Vztah aktivita – pasivita*

Pacient se chová v tomto případě pasivně, není sám schopen jednat, odpovídat a reagovat, zatímco lékař je ve vztahu vůči pacientovi aktivní. V tomto případě není žádné prolínání vztahů mezi osobnostmi. V medicíně vzniká tato situace při šoku, kómatu, deliriu atd.

#### ✓ *Vztah vedení – spolupráce*

V tomto vztahu se pacient podílí v rámci svého psychického stavu na procesu uzdravování... V tomto vztahu lékař působí na nemocného tak, aby aktivně spolupracoval na svém uzdravení, a to v rozsahu svých poznávacích a rozumových schopností. Postavení pacienta je vyjádřeno slovy: *“Řekněte mi, co mám dělat, a já budu postupovat podle vašich rad“*. Pacientova role spočívá v kooperaci s lékařem – autoritou. Na první pohled je tento vztah demokratičtější než předcházející, obsahuje však mnoho prvků skrytého paternalismu, protože staví nemocného do postavení závislého, méně odpovědného člověka. Tento vztah je zatím u nás nejrozšířenější.

#### ✓ *Vztah vzájemné participace*

V tomto vztahu je lékař průběžně rádcem pacienta, *„pomáhá pacientovi, aby si sám pomohl“*. Pacient na jedné straně potřebuje radu a pomoc experta v otázkách životního stylu a jednání ve zdraví a nemoci. Neexistuje žádná slepá závislost pacienta na lékaři, který může ohraničit své rozhodování a jednání. Tento vztah se podobá vztahu dospělého člověka k jinému dospělému člověku.

Bártlová poukazuje na to, že v současné době je zdůrazňován především třetí typ vztahů, a to vzájemná participace. V moderní medicíně se stále více zdůrazňuje, že vztah paternalistický – autoritativní, kdy lékař ví nejlépe, co je pro pacienta dobré, se nahrazuje vztahem partnerským. Tradiční vztah lékař – pacient, vztah paternalistický, prošel od 60.

let velkou proměnou, která souvisí s celým komplexem medicínsko-technologických, demografických, sociologických i psychologických příčin. Z autoritativní osobnosti - lékaře, který vydává direktivní instrukce, se stává vedoucí týmu, který koordinuje činnost jednotlivých partnerů, kontroluje, doporučuje, radí. Také pacient není jen objektem péče, ale plně se angažuje a účastní v léčebném procesu. Dozvídá se o své nemoci v jazyce mu srozumitelném a zároveň to, jak nemoc interpretuje, jak ji prožívá a jak jí rozumí, má velký význam při sestavování diagnózy a volbě terapie. (Bártlová, 2003)

#### **4.2 Pravidla komunikace mezi lékařem a pacientem**

Honzák (1999) vytvořil pravidla komunikace mezi lékařem a pacientem. Ze strany lékaře mezi ně patří například nutnost vysvětlit vše jasně a srozumitelně, respekt k soukromí pacienta, nekritizování pacienta, zachování důvěrnosti informací získaných od pacienta. Jednou z nejdůležitějších podmínek je vytvoření zpětné vazby a ujištění, že pacient lékaři porozuměl.

Ze strany pacienta je důležité ptát se na vše, co považuje za nesrozumitelné, nejasné. Pacient by měl poskytnout i informace zdánlivě zanedbatelné, protože se může stát, že právě z nich lékař pozná skrytý a do té doby nevyslovený problém. Pacient by měl dodržovat lékařovy pokyny ve vlastním zájmu.

*„Lékař má být autentický. To neznamená, že říká, co mu slina na jazyk přinese, nebo že nekontroluje své citové projevy. Autenticita lékaře spočívá ve faktu, že to, co říká, je současně také jeho vnitřním přesvědčením, tj. že sdělované informace se zásadně neliší od toho, co si skutečně myslí. Pokud tomu tak není, jeho řeč těla ho prozradí a stává se pro příjemce sdělení nevěrohodným. Podobně pacienti na sebe prozradí rozporem mezi slovním a neslovním vyjádřením svůj nesouhlas, pochyby či obavy a patří k lékařskému umění rozpoznat tyto signály a správně na ně reagovat. V situaci, kdy rozpoznáme nesoulad v celku pacientova sdělení, je nejvýhodnější říct přímo: »Jestli vám správně rozumím, máte nějaké námitky/pochybnosti, rád byste něco doplnil, možná pozměnil«. Naučí-li se lékař takto poskytovat pacientovi okamžitě zpětnou vazbu, zlepší se významně komunikace i spolupráce“.* (Honzák, 1999, s. 47, 48)

Z rozhovorů s pacienty je známo, že lékař někdy užívá medicínských výrazů (i zcela neúmyslně, protože je zvyklý takto hovořit s kolegy), kterým oni nerozumí, ale bojí se zeptat nebo si slova vykládají nesprávně. Lékař si musí uvědomit, že pro něj běžný

medicínský jazyk není pro laika srozumitelný a pacient jej má na takovou věc ihned upozornit.

Někteří pacienti trvají na tom, že si informovaný souhlas přečtou sami, případně odnesou domů a zkonzultují s rodinou, což je přípustné, ovšem velmi nevýhodné pro obě strany. Ve světě klinických studií je známou věcí, že za odmítnutím účasti pacienta v klinickém hodnocení stojí členové rodiny právě proto, že neměli příležitost, nebo spíše nechtěli hovořit s lékařem a dozvědět se smysl celého výzkumu a přínosu nemocnému – jejich příbuznému. Informovaný souhlas je v průběhu klinického výzkumu i několikrát aktualizován a vždy jej musí lékař s pacientem znovu diskutovat. Jde většinou o drobné změny (např. jedna nová věta), které se týkají úpravy hrazení cestovného atd. Bez podpisu nových verzí nemůže pacient dále pokračovat ve výzkumu. Někdy má tato skutečnost neblahý vliv na rozhodování pacienta.

### **III. EMPIRICKÁ ČÁST**

Empirická část je sondou do problematiky komunikace lékaře a pacienta při náboru do klinických studií.

Záměrem práce bylo zjistit prostřednictvím rozhovorů s lékaři a pacienty jejich zkušenosti s účastí v klinických studiích, motivaci pro vstup do studie a zjistit, co je ve sledovaném kontextu významné.

#### **5. Cíl empirické části**

Cílem empirické části je hlubší porozumění sociálním aspektům komunikace mezi lékařem a pacientem. Na základě analýzy rozhovorů s lékaři a pacienty se pokusíme vytvořit teorii úspěšného vedení procesu informovaného souhlasu. V projektu diplomové práce (příloha č. 1) byla plánována také pozorování rozhovorů mezi lékaři a pacienty nad informovaným souhlasem, která by jistě přinesla mnoho zajímavých informací. Bohužel jsme se nesetkali s pochopením respondentů – pacientů a od tohoto záměru jsme tedy, s ohledem na respektování přání pacientů, byli nuceni ustoupit.

Empirická část práce tedy zpracovává a analyzuje rozhovory, které byly povedeny s lékaři a pacienty, a to formou kvalitativního výzkumu, metodou zakotvené teorie, otevřeným kódováním.

V rozhovorech s lékaři a pacienty se zaměříme na to, jak oni vidí celou problematiku a zda je vůbec možné vytvořit nějaký obecný závěr o tom, jak by se měly okolnosti klinického výzkumu pacientům vysvětlit, aby mu porozuměli, znali rizika, nebáli se do něj vstoupit a na druhé straně se z něj nebáli vystoupit, pokud cítí, že jim je výzkum nepříjemný a měli o něm jiné představy. Bude nás taktéž zajímat, zda lékař považuje pacienta za partnera a pacient se nebojí otevřeně s lékařem mluvit a třeba také nesouhlasit.

Důležitou součástí celého procesu je etika. Očekáváme, že se podaří vysledovat, zda se lékaři při náboru do klinických výzkumů eticky chovají.

## **6. Výzkumné otázky**

### **1) k rozhovorům s lékaři**

VO1: Je rozhovoru nad informovaným souhlasem věnován dostatek času?

VO2: Je lékař přesvědčen, že pacient rozumí převážné většině údajů v informovaném souhlasu?

### **2) k rozhovorům s pacienty**

VO3: Porozumí pacient většině informací, které mu lékař sděluje?

VO4: Zůstávají v pacientovi i po rozhovoru s lékařem nezodpovězené otázky?

VO5: Je si pacient po rozhovoru s lékařem nad IS vědom, že může z výzkumu kdykoli vystoupit?

## 7. Metodika

Kvalitativní výzkum se jeví pro účely zvoleného výzkumu jako nejvhodnější metoda pro zpracování empirické části diplomové práce. Umožňuje získat nezbytné informace, které jsou nutné pro zpracování výzkumné části. Použití kvalitativního výzkumu nám umožňuje získat určitý vhled do zkušenosti respondentů, kteří se účastní klinického hodnocení buď jako lékaři, nebo pacienti KS. Technikou sběru dat je polostrukturovaný rozhovor. Rozhovory s respondenty byly následně přepsány a analyzovány formou tzv. otevřeného kódování. Technika otevřeného kódování byla zvolena z důvodu správného identifikování všech pojmů za účelem zdůraznění jejich vlastností a dimenzí.

### 7.1 Charakteristika kvalitativního výzkumu

Kvalitativní výzkum je nenumerické šetření a interpretace sociální reality. Cílem tu je odkrýt význam pokládaný sdělovaným informacím. Kvalitativní výzkum poskytuje mnoho informací o velmi malém počtu jedinců. Kvalitativní výzkum používá induktivní logiku. Na začátku výzkumného procesu je pozorování, sběr dat. Pak výzkumník pátrá po pravidelnostech existujících v těchto datech, po významu těchto dat, formuluje předběžné závěry a výstupem mohou být nově formulované hypotézy nebo nová teorie. (Disman, 2008, s. 285-7)

*„Kvalitativní výzkum se hodí pro výzkumy, kde se výzkumník snaží odhalit podstatu něčích zkušeností s určitým jevem. Užívá se k odhalení a porozumění tomu, co je podstatou jevů, o nichž toho zatím moc nevíme, nebo se používá k získání nových a neotřelých názorů na jevy, o nichž už něco víme“.* (Strauss, Corbin, 1999, s. 11)

Disman definuje kvalitativní výzkum jako *„nenumerické šetření a interpretace sociální reality; cílem je tu odkrýt význam podkládaný sdělovaným informacím“* a také *„vytváření nových hypotéz, nového porozumění, vytváření teorie“.* (Disman, 2008, s. 285-286)

## 7.2 Sběr dat

Záměrem práce bylo zjistit prostřednictvím rozhovorů s lékaři a pacienty jejich zkušenosti s účastí v klinických studiích, motivaci pro vstup do studie a zjistit, co je ve sledovaném kontextu významné.

Zkoumanou skupinu respondentů tvoří čtyři lékaři a šest pacientů. Délka zkušenosti lékařů s účastí v klinických studiích se pohybovala od tří do patnácti let; délka zkušenosti pacientů s účastí v klinických studiích se pohybovala od jednoho roku do pěti let. V této skupině se nachází i pacient, který se zúčastnil náboru do klinické studie, ale z důvodu přítomnosti placebového ramene nakonec do studie nevstoupil. Kritériem pro výběr byli lékaři, které osobně neznáme, ale je o nich známo, že se ve světě klinických výzkumů už nějakou dobu pohybují. Tato volba byla učiněna pro zabránění stylizace v odpovědích. Bylo bráno v úvahu, že stylizovat se může i neznámý člověk, ovšem u něj je to méně pravděpodobné než u přímého podřízeného autorky a v případě pacientů u člověka, který vidá autorku práce několikrát do roka během svých návštěv na klinice. S výběrem vhodných respondentů pomohly koordinátorky klinického výzkumu.

Realizace všech rozhovorů proběhla v období od září 2015 do června 2016. S respondenty – lékaři (v analýze označeni jako L1-L4) byl veden rozhovor v místě jejich působení, tj. buď v ordinacích, nebo v centru klinických studií, s pacienty (v analýze označeni jako P1-P6) byl veden rozhovor v centru klinických studií. U respondentů byla vnímána ochota předat jejich zkušenosti dále a otevřenost v zodpovídání dotazů. V průběhu rozhovoru byly položeny dodatečné otázky, které sloužily k ujasnění porozumění odpovědi daného respondenta. Délka rozhovorů se pohybovala od 20 do 35 minut, rozhovory byly nahrávány na diktafon. Všichni respondenti byli informováni o anonymitě nahrávek. Všichni s touto skutečností souhlasili. Respondenti jsou ženy a muži.

### 7.3 Výzkumná metoda

Jako výzkumná metoda byl zvolen polostrukturovaný rozhovor.

Pro techniku kvalitativního rozhovoru se výzkumník snaží nalézt otázky, které může pro výzkum řešit a na které je v možnostech daného respondenta odpovědět. Otázky jsou pouze typem neutrálního stimulu, který respondenta směřuje k poskytnutí pravdivých údajů.

Byla vytvořena sada otázek pro rozhovor s lékaři (příloha č. 2) a pacienty (příloha č. 5), předpokládali jsme, že na některé se nedostane a naopak – že budou kladeny otázky, které nebyly původně plánovány.

Inspirací pro rozhovory s lékaři byly otázky z publikace Munzarové, které jsou uvedeny v příloze č. 3 (Munzarová, 2005, str. 117).

Otázky byly pouze rámcové, cílem bylo, aby se řeči chopil hlavně lékař a pacient. Byl osloven i nelékařský personál na pracovišti autorky s dotazem, jaké otázky by kladli jakožto pacienti, aby porozuměli všemu, o čem s nimi lékař hovoří a co jim nabízí.

Pro výzkumný záměr byla zvolena kvalitativní výzkumná strategie, protože se jevila jako nejvhodnější k zjištění požadovaných poznatků.

Rozhovory byly zpracovány metodou zakotvené teorie, otevřeným kódováním, které popisuje Strauss, Corbinová (1999). Technika otevřeného kódování byla zvolena z důvodu správného identifikování všech pojmů z přepsaných rozhovorů za účelem zaznamenání jejich vlastností a dimenzí.



## **8. Analytická část**

Všechny rozhovory byly nahrány na diktafon a následně doslovně přepsány (přepisy rozhovorů s lékaři tvoří přílohu č. 4, přepisy rozhovorů s pacienty tvoří přílohu č. 6). Přepsané rozhovory byly následně analyzovány technikou otevřeného kódování.

Ze získaných analyzovaných dat jsem stanovila následující kategorie:

### **A) k rozhovorům s lékaři**

1. Nábor pacientů do KS
2. Falzifikace údajů pro získání pacienta do KH
3. Rozhovor nad informovaným souhlasem s pacientem
4. Sdělování nepříjemných aspektů KH lékařem
5. Význam placebového ramene v KS pro lékaře
6. Pacient jako člověk versus pacient jako subjekt klinické studie
7. Motivace lékaře k účasti v KS

### **B) k rozhovorům s pacienty**

1. Nábor pacientů do KS
2. Motivace pacienta pro vstup do KS
3. Rozhovor nad informovaným souhlasem s lékařem
4. Význam placebového ramene v KS pro pacienta
5. Role benefitů pro vstup pacienta do KS

## 8.1 Analýza - rozhovory s lékaři

### Definované kategorie:

1. Nábor pacientů do klinických studií
2. Falzifikace údajů pro získání pacienta do klinických studií
3. Rozhovor nad informovaným souhlasem s pacientem
4. Sdělování nepříjemných aspektů klinických studií lékařem
5. Význam placebového ramene v klinických studiích pro lékaře
6. Pacient jako člověk versus pacient jako subjekt klinické studie
7. Motivace lékaře k účasti v klinických studiích

### Kategorie: Nábor pacientů do klinických studií

*Definované pojmy: metodika studie (medicínská kritéria), lidská kritéria, kredit lékaře, spolupracující lékař, inzerce, motivace pacientů k účasti, zkušenost pacientů s jinou KS, vliv rodiny, možnost vystoupení ze studie*

#### ***metodika výběru/medicínsky vhodný***

*„..... u nás máme pracovníky, kteří pacienty zprostředkovávají, takže k nám chodí pacienti, u nichž jsou kritéria splněna...“ (L3)*

#### ***lidská kritéria (ochota spolupráce, perspektiva jedince,..)***

*„.....vybírám, ty kteří jeví zájem, dobrá dostupnost (četnost návštěv), spolupracující s lékařem (vyplňování elektronických diářů); jsou různé metodiky, jakým způsobem pacienta vychytat...“ (L1)*

*„.....ten pacient ještě ve vztahu k reprodukci si také chce rozmyslet, jestli bude léčený měsíce nebo rok....“ (L1)*

#### ***kredit lékaře (délka praxe, důvěra pacientů)***

*„..... já ty pacienty řeším už 20 let, nemám problém s nábořem, protože jsem v tom jakoby uznávaný odborník...“ (L1)*

„.....ambulantní pacienti jsou na tebe zvyklí a věří ti, za 10 let máš vybudovaný vztah s tím pacientem, on ti důvěřuje jako lékaři, důvěřuje, že bys mu nedal něco špatného, chroničtí ti víc důvěřují...“ (L4)

#### **sít' spolupracujících lékařů/benefit pro lékaře**

„.....oni (lékaři) se toho problému rádi zbaví, protože ta oblast je velice nevděčná, takže pro ně je to obrovský benefit....“ (L1)

#### **inzerce**

„.....někteří pacienti vůbec neví, proč sem jdou, takové zaujme třeba inzerce, kterou máme dole v průčelí vchodu....“ (L2)

#### **motivace pacienta k účasti**

„.....tonoucí se stébla chytá....“ (L4)

„.....většinou jde o pacienta, který chce, aby se mu zlepšila kvalita života...“ (L3)

„.....každého pacienta primárně nevléčíme, ale snažíme se, že ta léčba probíhá vlastně v rámci prevence dalších avers...“ (L3)

#### **zkušenost s jinou studií**

„.....někteří pacienti se rekrutují z předchozích studií a to je obrovská výhoda, oni ví, že se léčí za normálních okolností, plus ještě jim můžeš nabídnout něco navíc....“ (L4)

#### **vliv rodiny**

„.....rodina někdy pacienta podpoří, někdy do toho zasáhne a pacient do KH nejde....“ (L4)

#### **možnost vystoupení ze studie**

„.....to je definované v IS; neinformovaný pacient neexistuje....“ (L1)

„.....účast je dobrovolná, to jim vždycky říkám.....“ (L3)

## **Kategorie: Falzifikace údajů pro získání pacienta do klinických studií**

*Definované pojmy: prestiž pracoviště*

### ***prestiž pracoviště***

*„ .....snížilo by to level pracoviště, pracoviště by se dostalo na blacklist... “(L1)*

*„ .....to nejde, ta kritéria mají nějaký smysl.... “(L2)*

## **Kategorie: Rozhovor nad informovaným souhlasem s pacientem**

*Definované pojmy: čas, inteligence pacienta, komplexnost seznámení s obsahem, aktivita/pasivita pacientů, porozumění IS pacientem, komplexnost IS pro lékaře*

### ***čas***

*„ .....kolikrát sedí třeba hodinu, hodinu a půl nad tím, čtou to, a stejně je to pro ně tolik informací, že nejsou schopni je obsáhnout... “(L4)*

*„ .....kdyby člověk chtěl opravdu brát slovo od slova, tak na to ten čas nikdy nenajde, protože v tom množství lidí to není dost dobře technicky možné...ale já se snažím vystihnout tu podstatu... “(L2)*

*„ ...řádově tak třicet minut to vezme, ale může to být klidně i hodina... “(L1)*

### ***bystrost pacienta, inteligence, rozum***

*„ .....záleží na bystrosti, u KH by měli být pacienti s dobrým compliance, to znamená, že inteligentní a rozumný.... “(L1)*

### ***komplexnost seznámení s IS***

*„ ...všechno, od A – do Z, někteří pacienti si berou IS domů; zdůraznit potencionální komplikace... “(L1)*

*„ .....prostě projedeme tu podstatu klinického hodnocení, proč je pro něj KH vhodné; samozřejmě informovaný souhlas máme k ruce, pacient ho má k dispozici, může do něj nahlížet, pokud má zájem, pokud zájem nemá, tak se mu to snažíme vysvětlit.... “(L2)*

*„ .....snažím se, abychom mu řekli to nejdůležitější, IS obsahuje i množství informací, které pacienta vůbec nezajímají (např. vývoj od molekuly...)... “(L3)*

„.....když se pacient zařazuje do KH, tak s ním probereme ty nejdůležitější věci, ale IS je už teď tak obsáhlý, že to ani není v silách lékaře, ani toho pacienta, aby vůbec ten informovaný souhlas pochopil.....“(L4)

#### **aktivita/pasivita pacientů**

„.....jsou tací, které nezajímá skoro vůbec nic, nepoloží ani jedinou otázku, někteří se ptají zase na všechno....“(L2)

„.....pokud pacient všemu rozumí, klade dotazy, kdykoli, je to diskuse....“(L3)

„.....stane se, že IS podepíše a pak si ho doma ještě přečtou a pak tam doma ještě něco najdou; nebo ho nejdřív přečtou doma a pak se ptají a až pak ho podepíše....“(L4)

#### **porozumění IS pacientem**

„.....zeptám se, jestli má nějaké dotazy, připomínky; člověk se ptá třeba opakovaně...“(L2)

„.....snažíme se pacienta vyzývat k tomu, aby se ptal, kdykoliv, aby zavolal na centrum, spojil se s lékařem....“(L3)

„...přímo součástí IS je zpravidla formulace „jsem si vědom“, „pochopil jsem“, „akceptuji“ ...“(L1)

#### **komplexnost IS pro lékaře**

„.....vědecké týmy vychytají veškeré odklony... než já se k tomu (IS) dostanu, tak na tom seděla spousta mozků, které to dávaly dohromady tak, aby ten výzkum nebyl napadnutelný ...“(L1)

### **Kategorie: Sdělování nepříjemných aspektů klinických studií lékařem**

*Definované pojmy: otevřenost, aktivita lékaře*

#### **otevřenost**

„.....pacientovi vždy vysvětlím, o co se ve studii jedná, jaké jsou přínosy, jaká jsou možná rizika, možné nežádoucí účinky, jak léčba probíhá, jakou formou je aplikován studijní přípravek, jak časté jsou kontroly..... IS informuje i možných nežádoucích účincích, které mohou/nemusí být způsobeny studijním lékem ....“(L3)

„.....vždycky je to na rovinu, přes etickou komisi neprojde nic, co by mohlo mít větší nežádoucí účinky proti benefitu, nikdy pacienta nemůžeme prostě dezinformovat, to se strašně nevyplatí....“(L4)

#### **aktivita lékaře**

„....já třeba ty potenciální nežádoucí účinky sděluji aktivně, upozorňuji, že je to nutnost, aby s tím byli seznámeni a hlavně i z toho důvodu, aby to dokázali na sobě nějakým způsobem identifikovat; nic před nimi neskrývám, nechám na něm, jestli si z toho to, co si z toho vezme.....“(L2)

### **Kategorie: Význam placebového ramene v klinických studiích**

*Definované pojmy: placebo jako problém KS, placebo jako přirozená součást KS*

#### **placebo jako problém pro pacienta/rodinu**

„.....získat pacienta pro studii s placebovým ramenem je velký problém....někteří pacienti možnost, že spadnout do placebového ramena akceptují, jiní odmítnou....“(L1)

„....informuji pokaždé, pokud se vyskytne placebo a na kolik procent, aby pacient měl čas; stává se, že občas odmítnou kvůli placebo, ale není to ve velké míře....“(L3)

„....pacienti byli informovaní na první screeningové vizitě o tom, že část léčby tvoří placebo, při další vizitě se vrátí, že si rozmysleli, zasáhla do toho rodina, pak je to většinou již pevné rozhodnutí...“(L3)

#### **placebo jako přirozená součást KS**

„....já s tím etický problém vůbec nemám, ten člověk o nic nepřichází. On zůstává na svém standardu léčby a k tomu ještě dostane buď placebo nebo hodnocený lék, což je tedy benefit; dřív se lidem všechno sebralo a šouplo se jim placebo a čekalo se, jestli přežijí....“(L2)

„....já s tím problém nemám, chápu to jako nutnost...“(L3)

„.....s placebem nemám problém, protože některé látky prostě nemají svoje adekvátní náhrady...“(L4)

## **Kategorie: Pacient jako člověk versus pacient jako subjekt klinické studie**

*Definované pojmy: dobro pacienta, subjekt KH, dobro pro budoucí populaci*

### ***dobro pacienta***

*„...vždycky je to pacient samozřejmě, víme, že nestřílíme naslepo, ale že jakýmsi způsobem léčíme; vždycky se díváme jako na člověka....“ (L1)*

*„...první aspekt je pomoc pacientovi.... my nejdeme do studií, které nejsou příznivé pro pacienta ....“ (L4)*

### ***jako subjekt KH***

*„.....potom jako subjekt v tom KH, my ho vidíme datově, ale pořád je to pacient, takže je to člověk od začátku do konce....“ (L1)*

### ***dobro pro budoucí populaci***

*„...druhý benefit je pro budoucí populaci....“ (L4)*

## **Kategorie: Motivace lékaře k účasti v klinických studiích**

*Definované pojmy: důvěra v KS, benefit pro pacienta, smysluplnost /satisfakce, pochybnost, , sláva, radost, kariéra, věda, úcta k vědcům, benefit pro pracoviště*

### ***důvěra v KS***

*„...zadavatel seznámí lékaře se studiovým protokolem a lékař s ním musí souhlasit, takže pokud vím, že je protokol neúčinný nebo neproveditelný nebo nemůžu zajistit adekvátní realizaci, tak to nevezmu...jdu do studií, kterým věřím ...většinou se dostáváme do studie od druhé fáze, čili takové ty toxicity jsou před námi a my víme, že je daný lék bezpečný, zkusíme jenom dávky nebo léková forma, vím, že pacient nebude poškozen, vím, že ty preparáty fungují; kontrola komisí...“ (L1)*

*„...nikdy nejdu do studií, kde se mi něco nezdá, nabídka studií je veliká, prostě si vybereme, primární je nepoškodit pacienta.....nikdy nejdeme do studií, které nejsou příznivé pro pacienta....“ (L4)*

### **benefit pro pacienta**

„...nemusí chodit denně na injekce, vyčerpali jakékoli stávající možnosti léčby, poslední šance, aby se uchránili operace; řada pacientů již standardní léčbu absolvovala a nezabrala jim, pro ty je KH to bonus navíc (vyzkouší jiné schéma, účinnější preparát)....“(L1)

„...průběžné sledování zdravotního stavu; dostanou k dispozici, co jiní nemají, dostanou lék, který je třeba pro ně z finančního hlediska nedostupný...“(L2)

„...já osobně spíš praktický přínos, přínos pro pacienta....“(L3)

### **smysluplnost/satiskakce**

„...já si myslím, že smysl to má vždycky.....dokáže to kupě lidem pomoci, zachránit je...“(L2)

„...člověk se podílí na vývoji něčeho, co se dostane do praxe... člověk vymýšlí nebo se podílí na realizaci něčeho nového a hlavně vidí výstupy ...“(L1)

„...že se člověk může přece jenom podílet na tom, že se dostane nová látka na trh, která pomůže dalším lidem... máš s novou látkou zkušenost dřív než ostatní ....“(L4)

### **pochybnosti**

„...někdy mám pochybnost...“(L3)

### **radost**

„...mám z toho profesní radost – že se budou pacienti opravdu vylepšovat nebo se aspoň nemoc zastaví...“(L3)

### **věda**

„...vědecký posun...“(L1)

„...mě fascinuje ta věda...“(L2)

### **kariéra**

„...kariéra, impaktované publikace...“(L1)

### **úcta k vědcům**



*„.....strašná úcta k lidem, kteří něco takového vymysleli...nějaký člověk něco vymyslí, chopí se toho a dokáže to kupě lidem pomoci, zachránit je...“(L2)*

***benefit pro pracoviště***

*„.....my máme třeba ze studií 3 publikace impaktované, což je super, takže to byl velký benefit jak pro pracoviště, tak pro obor jako takový....“(L1)*

### **8.1.1 Výsledky analýzy rozhovorů s lékaři**

Z analýzy rozhovorů vplynuly, k jednotlivým kategoriím, následující závěry:

#### **1. Nábor pacientů do KS**

Na základě rozhovorů s oslovenými lékaři jsme zjistili, že nábor pacientů do KS probíhá na základě doporučení ošetřujícího lékaře (tj. lékaře, který se zároveň účastní na KS), nebo na základě spolupracujícího lékaře, který pacienta doporučí pro KS. Další možností je, že se pacient o studii dozví přes inzerát centra klinického výzkumu. Někteří pacienti mají již zkušenost s jinou klinickou studií a sami se aktivně zajímají o možnost další účasti.

Zařazení pacienta ovlivňuje mnoho faktorů. Hlavním faktorem je splnění metodiky KS, tzn. medicínské kritérium pro zařazení. Nemalou roli ale hrají další tzv. lidská kritéria, jako je ochota spolupráce pacienta a s lékařem, perspektiva pacienta (např. u studií zaměřených na reprodukci), vztah pacienta k lékaři aj. Lékaři uvádějí, že pokud mají s pacientem pozitivní vztah, který je založen na důvěře, není problém získat pacienta k účasti v KS. Významným faktorem je motivace pacienta k léčbě, jeho touha po zlepšení kvality života a zdravotních problémů. Dle mínění lékařů pacienti vědí, že mohou z klinického výzkumu kdykoli odstoupit; jsou o této možnosti dostatečně informováni v IS, někteří lékaři aktivně tuto skutečnost sdělují

#### **2. Falzifikace údajů pro získání pacienta do KH**

Oslovení lékaři dle výpovědi zásadně neupravují dokumentaci pacienta tak, aby byl vhodný do KH, chápou, že daná kritéria jsou smysluplná a také by to snížilo prestiž realizujícího pracoviště.

#### **3. Rozhovor nad informovaným souhlasem s pacientem**

Lékaři věnují obvykle rozhovoru nad informovaným souhlasem 30 – 60 minut času; délka je ovlivněna osobnostními charakteristikami pacienta, především jeho inteligencí, množstvím dotazů pacienta aj. Někteří lékaři seznamují pacienta s obsahem IS velmi podrobně, někteří uvádí pouze nejpodstatnější informace s odkazem na text informovaného souhlasu; patrný je vliv rodiny při rozhodování podpisu IS. Dle výpovědi lékařů přistupují někteří pacienti k podpisu informovaného souhlasu pasivně, nemají žádné

dotazy, někteří pacienti jsou velmi aktivní, pokládají velké množství otázek. Porozumění IS pacientem si lékaři ověřují pokládáním dotazů, vybízením k tázání a také podpisem IS, ve kterém je jasná formule potvrzující pochopení IS. Oslovení lékaři považují informace v IS za dostatečné a nenapadnutelné, protože prošly opakovanou korekcí od odborníků.

#### **4. Sdělování nepříjemných aspektů KH lékařem**

Lékaři často aktivně sdělují pacientům i nepříjemné okolnosti klinických studií, např. nežádoucí účinky, někteří uvádí, že možné negativní následky jsou dostatečně uvedeny v IS.

#### **5. Význam placebového ramene v KS pro lékaře**

Placebové rameno výzkumu považují za problém především pacienti a jejich rodiny. Lékaři v tom problém nevidí, vědí o tom, že pacient bude adekvátně léčen a placebo považují za přirozenou součást KS.

#### **6. Pacient jako člověk versus subjekt klinické studie**

Pozitivním zjištěním je, že lékaři jednoznačně vidí jedinečnost pacienta jako člověka; jeho role jako účastníka výzkumu je až na druhém místě.

#### **7. Motivace lékaře k účasti v KS**

Rozmanitých odpovědí se nám dostalo na otázku týkající se motivace lékaře pro realizaci klinických studií. Lékaři vstupují do klinických výzkumů tehdy, pokud věří, že jsou pro pacienty smysluplné, přínosné a bezpečné. Vyskytla se ovšem také odpověď, že má lékař někdy o projektu pochybnosti.

Pohnutky lékařů pro zapojení do klinického výzkumu jsou různé; od pocitu radosti a uspokojení z toho, že pomáhá lidem k lepšímu životu, přes příspěvní k uvedení nového léku na trh, úcty k vědcům, získání zkušeností až po kariérní postup, publikování impaktovaných publikací a získání benefitu pro realizující pracoviště.

## 8.2 Analýza - rozhovory s pacienty

### Definované kategorie:

1. Nábor pacientů do KS
2. Motivace pacienta pro vstup do KS
3. Rozhovor nad informovaným souhlasem s lékařem
4. Význam placebového ramene v KS pro pacienta
5. Role benefitů pro vstup pacienta do KS

### Kategorie: Nábor pacientů do KS

*Definované pojmy: prvotní informace o KS, vliv rodiny, informace o schvalování KS etickou komisí, možnost vystoupení ze studie, prostředí kliniky/personál*

#### ***prvotní informace o KS***

*„...vyšlo to v místních inzertních novinách...“ (P6)*

*„...mně to doporučil doktor...“ (P5)*

*„...chodím k doktorovi...jsme po CMP a ten mě doporučil, jestli bych to nechtěla absolvovat....“ (P2)*

*„...dozvěděla jsme se to od kamarádky...“ (P4)*

#### ***vliv rodiny***

*„... já vám něco řeknu – já jsem to nikomu neříkala, já jsem se rozhodla sama...já jsem prostě nepotřebovala, aby mně řekli: Nechod' tam“ ...tak jsem se rozhodla sama“ (P5)*

*„...ano, konzultovala jsem to s rodinou. Nadšení nebyli, protože oni moc nejsou důvěřiví k těm studiím, ale já jsem si řekla, že to zkusím..“ (P2)*

*„...samozřejmě, že jsem to rodině řekla, ale nečekala jsem na nějaké odsouhlasení...prostě já jsem zatím ještě svéprávná...“ (P1)*

### **informace o schvalování KS etickou komisí**

„...ano, řekl, že prostě se nemusím bát, že prostě je to všechno tak sledované, kontrolované...“ (P5)

„...přečetla jsem si to.....z toho jsem měla trošku obavy, ale byla jsem ujištěna, že není to nic....“ (P2)

„...to si neuvědomuju, poněvadž člověk se soustředí spíš na ty věci, které se ho přímo týkají.....“ (P3)

„.....to si nevzpomínám...“ (P4)

### **možnost vystoupení ze studie**

„...řekl, že prostě když nebudu chtít, tak že prostě odstoupím a nic se neděje.....nikdo mě do toho netlačil....“ (P5)

„...a pokud bych měla nějaké výhrady nebo něco, že je kdykoliv možnost odstoupit.....to bylo i v tom písemném...“ (P2)

„...ano, není to z musu...“ (P1)

### **prostředí kliniky/personál**

„....všichni byli úplně úžasní, ty sestřičky opravdu takové kamarádké, takové normální, takže jsem se cítila vždycky dobře...!..“ (P5)

„....skvělí....chodíme tady jednou ted' vlastně co tři měsíce, a že jsou schopné si Vás zapamatovat příjmením...sestřička věděla, že mě musí píchat z jedné ruky, ona si to všechno pamatuje...“ (P2)

### **Kategorie: Motivace pacienta pro vstup do KS**

*Definované pojmy: zlepšení zdravotního stavu, zlepšení kvality života, význam pro další lidi/generace*

#### ***zlepšení zdravotního stavu***

„...takže jsem uvítal, že budu mít nový způsob léčby..., protože vím, že dosavadní způsob léčby má hodně vedlejších účinků....“ (P6)

„...já mám osteoporózu, takže jsem se sem šla informovat...“(P3)

### **zlepšení kvality života**

„...abych si všechno sama udělala a na židli vylezla, okna, prostě všechno..abych nepotřebovala, aby někdo u mě stál, nebo se o mě bál...já říkám: Ježíšmarjá, já si to prostě chci udělat sama! všichni mají svoje rodiny, domácnosti a já budu ještě někoho otravovat? To tedy ne...!....“(P5)

### **význam pro další lidi/generace**

„ Asi jsem pomohla jedné kamarádce....“(P3)

„...víte, to až mě tak nenapadlo...určitě jsem třeba ráda, že toto někomu pomůže, ted' ano, ale prostě tehdy jsem nad tím nepřemýšlela....“(P5)

„...jsem si říkala, že zase něco dělám pro sebe, tak, že to má nějaký vliv, že doopravdy pomůžu dalším lidem...“(P2)

## **Kategorie: Rozhovor nad informovaným souhlasem s lékařem**

*Definované pojmy: čas, komplexnost seznámení s obsahem, možnost doplňujících dotazů, srozumitelnost lékaře, možnost vzít si IS domů*

### **čas**

„.....čtvrt hodiny...ano, dozvěděl jsem se všechno, co jsem potřeboval...“(P6)

„.....tak jestli to bylo čtvrt hodiny....“(P5)

„...no tak určitě víc než půl hodiny....“(P3)

„.....určitě to bylo půl hodiny...“(P2)

### **komplexnost seznámení s obsahem**

„...byla jsem velmi podrobně informována.....Já jsem celkem tomu velice věřila, poněvadž jsem si to, jak říkám znovu prostudovala. A ten pohovor u paní doktorky mně stačil a velice jsem jí důvěřovala....“(P3)

„...všechno, všechno mně vysvětlil, dal mně papíry domů...“(P5)

„...výborný přístup, co jsem potřebovala, všechno mi vysvětlil....“(P2)

### **možnost doplňujících dotazů**

„...ano, na všechno mi odpověděl, že jsem mu tedy porozuměla....řekl to tak, abych tomu porozuměla..“(P5)

„...když jsem měla nějaké dotazy, všechno zodpověděl....“(P3)

„...my jsme si povídaly...když já jsem hned měla nějakou, tak jsem to paní doktorce řekla hned při tom povídání....“(P1)

### **srozumitelnost lékaře**

„...to bylo nějaké určité povídání, prostě takový normální laický přístup, samozřejmě, že odborný, ale nebyla tam samá latinská slovíčka...“(P1)

„.....nepoužíval třeba výrazy latinské.....řekl to normálně...“(P5)

„.....rozuměla jsem všemu...“(P2)

### **možnost vzít si IS domů**

„...já si myslím, že ani žádná doplňující otázka mě nenapadla, poněvadž já jsem si zase ještě pečlivě přečetla tu smlouvu. Doma, v klidu. A srovnala jsem si to s pohovorem s paní lékařkou....“(P3)

„...dal mně papíry domů, já jsem měla čas na to si to prostudovat, pročíst, poradit se třeba s někým...“(P5)

„...ještě dokonce mi dal možnost, že si to můžu doma v klidu přečíst...“(P2)

## **Kategorie: Význam placebového ramene v KS pro pacienta**

*Definované pojmy: placebo jako problém, placebo jako tolerovaná součást KS*

### **placebo jako problém**

„...princip výzkumu mě odradil, že prostě já jsem vlastně obětní beránek, který ochotně to tady podstoupí, za tři roky mně poděkujete a nic. ....Ano, ano, to mě vadí, že bych byl na placebo...“(P6)

### ***placebo jako tolerovaná součást KS***

*„...nevadilo mně to, ale pořád jsme si vnitřně přála, abych dostávala tu látku....“ (P3)*

*„...ne, já jsem prostě potřebovala, abych se toho, co mě potkalo, tedy nějak zbavila.....“ (P5)*

*„...prostě jsem to nechala náhodě, losu, jak to vyjde..“ (P2)*

### **Kategorie: Role benefitů pro vstup pacienta do KS**

*Definované pojmy: příjemný bonus, nevýznamný faktor, překvapení*

#### ***příjemný bonus/nevýznamný faktor***

*„...i kdybych to nedostávala, samozřejmě by mě to nevadilo, ale bylo to příjemné zpestření....“ (P2)*

*„...nebyl to faktor...“ (P1)*

#### ***překvapení***

*„...byla jsem velice překvapená...já jsem spíš hodnotila, že to centrum prostě pro nás dělá dost, ještě mimo toho vlastního léčení....“ (P3)*

*„...já jsem prostě tady byla poprvé a dali mně peníze, já jsem koukala jak blázen a já jsem teď nevěděla, jestli si to mám vzít nebo ne...“ (P5)*



### **8.2.1 Výsledky analýzy rozhovorů s pacienty**

Z analýzy rozhovorů vplynuly, k jednotlivým kategoriím, následující závěry:

#### **1. Nábor pacientů do KS**

Na základě rozhovorů s pacienty vplynulo, že se o možnosti účasti v klinických studiích dozývají nejčastěji z inzerce a od svých ošetřujících lékařů. Vyskytla se i odpověď, že se o KS dozvěděla pacientka od kamarádky.

Překvapivým zjištěním bylo, že rodina nemá zásadní vliv při rozhodování o vstupu pacientů do klinických studií. Někteří pacienti dokonce rodinu o této skutečnosti ani neinformují. Z rozhovorů vplyvá, že se pacienti rozhodují samostatně a autonomně, nenechávají se názory rodiny ovlivnit (dle výpovědí by je rodina od účasti v KS spíše odrazovala).

Zajímavé je zjištění, že přestože jsou pacienti lékařem a informovaným souhlasem srozuměni s faktem, že každá studie musí být schválena etickou komisí, nepovažují tyto údaje za příliš podstatné, zásadní je význam klinické studie pro jejich zdraví a údaje v IS, které se týkají přímo procedur a vyšetření, které budou v rámci realizace KS podstupovat.

Všichni respondenti si jsou vědomi, že byli lékařem informováni, že mohou z KS kdykoli vystoupit. Pacienti nepociťovali ze strany lékaře žádný nátlak ke vstupu do KS nebo k setrvání v KS. Toto zjištění je velice pozitivní.

Ukazuje se, že také prostředí kliniky a chování personálu má velký vliv na pocity pacientů z účasti v klinické studii; respondenti uvádějí, že si s personálem vytvořili přátelský vztah a na procedury se těšili. Vstup do KS byl pro oslovené respondenty novým pozitivním sociálním kontaktem.

#### **2. Motivace pacienta pro vstup do KS**

Hlavním důvodem vstupu do klinické studie byl osobní zisk z nové léčby, především zlepšení zdravotního stavu a zvýšení kvality vlastního života. Skutečnost, že díky účasti pacienta v KS dojde např. k zavedení nového léku na trh a tím pomoci dalším lidem byla uváděna až jako druhořadá.

### **3. Rozhovor nad informovaným souhlasem s lékařem**

Se všemi respondenty provedl rozhovor nad informovaným souhlasem lékař, informovaný souhlas byl probrán velmi podrobně a respondentům byly zodpovězeny všechny doplňující otázky a byli k dotazování opakovaně vyzýváni. Doba rozhovoru se pohybovala od čtvrt hodiny do jedné hodiny. Všichni respondenti uvádí, že lékař mluvil srozumitelně, používal jasné výrazy, nemluvil příliš odborně a nepoužíval cizí výrazy. Kladně hodnotí respondenti také skutečnost, že si mohli vzít formulář informovaného souhlasu domů, kde měli čas a klid ho podrobně prostudovat.

### **4. Význam placebového ramene v KS pro pacienta**

Přítomnost placebo byl pro jednoho respondenta zásadním faktorem, kvůli kterému nevstoupil do klinické studie; ostatní pacienti placebo v klinické studii tolerovali a tato skutečnost pro ně nebyla nijak zásadní při rozhodování o účasti v klinické studii. Přesto z rozhovorů vyplývá, že pacienti věří spíše tomu, že zrovna oni nebudou do placebového ramene zařazeni – že budou mít štěstí.

### **5. Role benefitů pro vstup pacienta do KS**

Všichni respondenti uvádějí, že benefity ve formě občerstvení, stravenek apod. pro ně nebyly pro vstup do KS rozhodující, dokonce o nich často nevěděli a byli jimi překvapeni.

## **9. Odpovědi na výzkumné otázky**

### **9.1 Odpovědi na výzkumné otázky - rozhovory s lékaři**

#### **VO1: Je rozhovoru nad informovaným souhlasem věnován dostatek času?**

Odpověď na výzkumnou otázku: **ANO**

Lékaři se domnívají, že rozhovoru nad informovaným souhlasem věnují dostatek času.

Jedná se přibližně o 30 - 60 minut času, v případě dotazů se k informovanému souhlasu opakovaně vrací.

#### **VO2: Je lékař přesvědčen, že pacient rozumí převážné většině údajů v informovaném souhlasu?**

Odpověď na výzkumnou otázku: **ANO**

Lékaři jsou přesvědčeni, že pacient informacím v informovaném souhlasu plně rozumí.

Lékaři zjišťují dotazy, zda pacient všem informacím v informovaném souhlasu a všemu, co se týká klinického výzkumu, do kterého je zařazen, rozuměl; dále tak usuzují z toho, že pacient podepíše IS, kde jsou jasné formulace o porozumění IS.

### **9.2 Odpovědi na výzkumné otázky – rozhovory s pacienty**

#### **VO3: Porozumí pacient většině informací, které mu lékař sděluje?**

Odpověď na výzkumnou otázku: **ANO**

Všichni respondenti uvedli, že rozhovor s lékařem nad informovaným souhlasem byl dostačující, všemu plně porozuměli.

#### **VO4: Zůstávají v pacientovi i po rozhovoru s lékařem nezodpovězené otázky?**

Odpověď na výzkumnou otázku: **NE**

Všichni respondenti uvedli, že jejich dotazy byly lékařem plně zodpovězeny.

**VO5: Je si pacient po rozhovoru s lékařem nad IS vědom, že může z výzkumu kdykoli vystoupit?**

Odpověď na výzkumnou otázku: **ANO**

Všichni pacienti uvedli, že byli lékařem informováni o možnosti kdykoli ze studie vystoupit bez udání důvodu.

## 10. Závěry výzkumného šetření a diskuse

Díky empirické části jsme se snažili porozumět sociálním aspektům komunikace mezi lékařem a pacientem a pokusit se vytvořit teorii úspěšného vedení procesu informovaného souhlasu.

*Z analýzy rozhovorů s lékaři* jsme zjistili, že ze sociálních aspektů komunikace je zásadní míra důvěry pacienta k lékaři, otevřenost a upřímnost lékaře a pacienta při rozhovoru nad informovaným souhlasem a významem a průběhem klinického hodnocení. Lékař se nesmí bát a vyhýbat se také sdělení nepříjemných skutečností souvisejících se studií. Rozhodující je také aktivita pacienta a rodiny ptát se na nejasnosti související s klinickým hodnocením a jejich kompetence činit rozhodnutí vztahující se k účasti v klinické studii. Významnou roli hraje také bystrost a inteligence pacientů a jejich motivace k léčbě. Za velice podstatné považujeme zjištění, že lékaři vidí pacienta v první řadě jako člověka, kterému chtějí pomoci, a teprve potom jako objekt výzkumu.

V rozhovorech s lékaři jsme se zaměřili na to, jak oni vidí celou problematiku a zda je vůbec možné vytvořit nějaký obecný závěr o tom, jak by se měly okolnosti klinického výzkumu pacientům vysvětlit, aby mu porozuměli, znali rizika, nebáli se do něj vstoupit a na druhé straně se z něj nebáli vystoupit, pokud cítí, že jim je výzkum nepříjemný a měli o něm jiné představy.

- Pro porozumění významu klinických hodnocení je důležitý správně formulovaný informovaný souhlas a především rozhovor nad IS mezi lékařem a pacientem. Zásadní jsou dotazy pacienta a jeho rodiny k IS a KH a důvěra v lékaře. Nezbytná je informace o tom, že pacient může z KH kdykoli bez udání důvodů vystoupit.
- Důležitou součástí celého procesu je etika. Z analýzy rozhovorů s lékaři vyplynulo, že se při náboru do klinických výzkumů chovají eticky, drží se daných výběrových kritérií a pacient je pro ně na prvním místě člověk, kterému chtějí pomoci. Vliv na tuto skutečnost má také to, že pokud by se lékaři nechovali eticky, mělo by to dopad na vnímání prestiže jejich pracoviště.

Z hlediska informovaného souhlasu má pro nás analýza rozhovorů s *respondenty - pacienty* několik významných momentů, a to:

- respondenti mají pocit, že jim lékař všechny informace v IS dostatečně a srozumitelně vysvětlil; volil vhodné termíny, nepoužíval cizí výrazy
- čas, který byl věnován rozhovoru nad IS, považují respondenti za dostatečný
- respondenti kladně hodnotí možnost případného dotazování a otevřenost lékaře

Z hlediska účasti v KS analýza ukazuje, že:

- hlavním motivem vstupu do KS je především osobní prospěch účastníka – tj. dostupnost nové léčby, možnost zlepšení zdraví a tím zvýšení kvality života
- placebové rameno v KS může být důvodem, proč účastník odmítne vstup do KS, přesto tento fakt není u většiny účastníků rozhodující
- prostředí kliniky, kde probíhá KS, je důležité pro pocit účastníka KS, chování personálu k účastníkovi je důležité a vzbuzuje u účastníka důvěru k KS
- benefity nejsou pro účast v KS rozhodující, ale jsou hodnoceny pozitivně

O problematice informovaného souhlasu a lékařského výzkumu existuje značné množství literatury (z českého prostředí např. Munzarová, 2005, Haškovcová, 2007, Šimek et al., 2012), ovšem jaké jsou znaky úspěšně vedeného procesu informovaného souhlasu v kontextu klinických studií, zde literatura chybí. V empirické části jsme se pokusili se o vhled do sociálních aspektů komunikace mezi lékařem a pacientem.

Z analýzy rozhovorů s lékaři a pacienty vzešlo několik pozitivních zjištění.

Z výpovědí všech respondentů na prvním místě vyplývá, že vztah lékaře a pacienta se jeví, dle dělení Bártlové (2003), jako spíše spolupracující, který charakterizuje výrok „*Řekněte mi, co mám dělat, a já budu postupovat podle vašich rad.*“; ani v jednom případě jsme se nesetkali s tím, že by převládal dříve typický vztah paternalistický.

Z výpovědi respondentů - lékařů se zdá, že lékaři vždy myslí v první řadě na dobro pacienta (a je to také jejich hlavní motivace pro zapojení se do klinických studií), na zlepšení jeho zdraví a až sekundárně jim jde o vědu a případně posun v kariéře. Pacientů jsme se na vnímání této skutečnosti přímo neptali, ale během rozhovorů byl tento

nevyslovený fakt zřejmý. Z rozhovorů bylo ale patrné a opakovaně respondenty vyslovené, že zkoušejícím lékařům důvěřují. Jsme touto skutečností potěšeni, ovšem jak uvádí Munzarová, která cituje Beechera (Beecher citován in Munzarová, 2005, s. 47), je zde jisté nebezpečí. Beecher píše o nejčastějších omylech vztahujících se ke klinickým studiím, mezi které patří, že pokud pacient důvěřuje svému lékaři, přistoupí téměř na jakoukoliv žádost, kterou lékař vysloví. „*Můj lékař by jistě nežádal po mně nic, co by nebylo pro mé dobro.*“ Na druhou stranu citujme Honzáka (1999, s. 47-48): „*....lékař má být autentický....autenticita lékaře spočívá ve faktu, že to, co říká, je současně také jeho vnitřní přesvědčení, tj. sdělované informace se zásadně neliší od toho, co si skutečně myslí...*“ Pacienty by měly proti poškození chránit kodexy, které mají zajistit bezpečnost účastníků, ovšem... „*...bezpečnost pro nemocné ovšem nespočívá v kodexech, ale v zodpovědnosti výzkumníků....*“ (Beecher citován in Munzarová, 2005, s. 47).

Roli zde také hraje úroveň zdravotní gramotnosti pacientů, kteří vstupují do klinických studií a jejich kompetentnost. Jak uvádí Holčík (2010, s. 88) ke zvyšování zdravotní gramotnosti lze dojít „*zvyšováním znalostí a chápáním zdravotních problémů, terapie, vedlejších účinků a dalších nestranných informací o existujících možnostech s cílem dojít ke skutečně informovanému souhlasu pacienta a přiměřené a odpovědné spotřebě zdravotnických služeb.*“

Po splnění požadavku nebo spíše potřeby zvyšování zdravotní gramotnosti pacientů vstupujících do klinických studií bychom chtěli dojít spíše ke *vztahu vzájemné participace* než „pouze“ spolupráce (Bártlová, 2003). Na druhou stranu je také nutné, k dosažení tohoto cíle, zvyšovat „*hermeneutické kompetence lékařů*“ (Šimek, 2015, s. 141). K tomuto požadovanému vztahu povede ovšem ještě dlouhá cesta.

Žádný z oslovených lékařů se nedopouští falzifikace vstupních údajů o pacientovi tak, aby vyhovovaly požadavkům metodiky studie. Toto zjištění je velice povzbudivé, především v kontextu práce Norkové (2010), která se zabývala etikou klinického výzkumu z pozice monitora klinických hodnocení a která cituje Wellse a jeho zjištění o četných falsifikacích, ke kterým dochází v klinických studiích (Wells citován in Norková, 2010). Námi oslovení lékaři si uvědomují význam zadaných hodnocení pro studii a také to, že při odhalení falzifikace by tato skutečnost významně poškodila prestiž celého pracoviště.

Z hlediska komunikace, která nás ve výzkumu zajímala především, je důležitá oboustranná otevřenost mezi lékařem a pacientem ve smyslu sdělování úplných informací

a nezatajování nepříjemných skutečností výzkumu, včetně informace o možnosti kdykoliv z výzkumu vystoupit, srozumitelné vyjadřování lékaře bez užívání zbytečných odborných medicínských pojmů a zjišťování zpětné vazby a ujištění, že pacient lékaři porozuměl (srov. Honzák, 1999). Tyto podmínky úspěšné komunikace se v našem výzkumu nejevily jako problém, byly dodrženy jak lékaři, tak pacienty, ovšem otázkou je, zda by rozsáhlejší výzkum přinesl stejně pozitivní výsledky.

Z našich zjištění můžeme tedy *pro praxi konstatovat*:

*Pro skutečně informovaný souhlas a jeho podpis jsou nutné tyto předpoklady:*

- ✓ dobře formulovaný informovaný souhlas
- ✓ pacient s vysokou úrovní zdravotní gramotnosti a kompetence k rozhodování v oblasti KS
- ✓ lékař dodržující etické zásady klinického výzkumu

*Rozhovor nad informovaným souhlasem by měl vykazovat následující charakteristiky:*

- ✓ oboustranná otevřenost mezi lékařem a pacientem
- ✓ sdělování úplných informací
- ✓ nezatajování nepříjemných skutečností výzkumu
- ✓ sdělování informace o možnosti kdykoliv z výzkumu vystoupit
- ✓ srozumitelné vyjadřování lékaře bez užívání zbytečných odborných medicínských pojmů
- ✓ zjišťování zpětné vazby a ujištění, že pacient lékaři porozuměl

Jako problematická se stále, z pozice pacientů, jeví přítomnost placebového ramene ve výzkumu; pro lékaře tento fakt většinou problémem není. Napadá nás, že zde je ještě pole pro lékaře o informování pacientů o významu placebo ve výzkumu, stejně tak jako kladení většího důrazu na informaci o schvalování výzkumu etickými komisemi (a tedy zajištění bezpečí pro pacienta).

Domníváme se, že by byla také přínosná větší popularizace problematiky klinických studií mezi širokou veřejností, které jsou pro velkou část laické veřejnosti stále neznámou, a proto obávanou součástí lékařské vědy. Toto téma proto doporučujeme prozkoumat v rámci jiné práce.



## IV. ZÁVĚR

Diplomová práce byla věnována problematice klinických studií, konkrétně komunikaci, která probíhá mezi lékařem a pacientem nad informovaným souhlasem, jehož podpis pacientem je nutný k zařazení pacienta do klinického výzkumu nového léku.

Teoretická část práce definovala klinický výzkum a základním pojmům, které se k němu vztahují, dále se věnovala problematice správné klinické praxe, roli etických komisí a zabývala se teorií informovaného souhlasu. V neposlední řadě se také věnovala tématu zdravotní gramotnosti, která s informovaným souhlasem jednoznačně souvisí.

V empirické části byla realizována dvě výzkumná šetření, a to rozhovory s lékaři a rozhovory s pacienty o procesu náboru do klinických studií a o zkušenostech s průběhem informovaného souhlasu. Rozhovory byly analyzovány metodou zakotvené teorie a byly z nich vyvozeny závěry.

Snažili jsme se zodpovědět na otázky „*Je rozhovoru nad informovaným souhlasem věnován dostatek času?*“, „*Je lékař přesvědčen, že pacient rozumí převážné většině údajů v informovaném souhlasu?*“, „*Zůstávají v pacientovi po rozhovoru nějaké nezodpovězené otázky?*“

Analýza přinesla mnoho pozitivních zjištění, která se týkala jak vlastní komunikace mezi lékařem a pacientem a vztahu mezi oběma stranami, tak průběhu náboru do klinických studií a realizace informovaného souhlasu. V závěru práce jsme se pokusili shrnout faktory, které jsou významné pro zdárný průběh informovaného souhlasu v souvislosti s klinickým hodnocením a nastínit některá doporučení pro praxi.

Došli jsme k závěru, že pro nábor pacientů do klinických studií je nutná větší popularizace problematiky klinických studií mezi veřejností a jistě by bylo vhodné tomuto tématu věnovat větší pozornost v další práci.

## **SEZNAM KODEXŮ, KONVENCÍ A DALŠÍCH PRÁVNÍCH PŘEDPISŮ**

Belmontská zpráva

Helsinská deklarace

Etický kodex České lékařské komory

Etický kodex práv pacientů

Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků pro registraci léčivých přípravků pro humánní použití (ICH)

Norimberský kodex

Směrnice Good Clinical Practice

Směrnice pro mezinárodní organizaci lékařských věd (CIOMS)

Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny: Bioetická konvence (Convention on Human Rights and Biomedicine)

Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků

Zákon č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů

Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (zákon o léčivech)

Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

CIOMS Mezinárodní organizace lékařských věd (Council For International Organizations of Medical Sciences)

CPMP Výbor pro humánní léčivé přípravky (Committee for Proprietary Medicinal Products)

EK Etická komise

FDA Úřad regulující a monitorující klinická hodnocení (Food and Drug Administration)

GCP Směrnice správné klinické praxe SKP (Good Clinical Practice)

GMP Správná výrobní praxe (Good Manufacturing Practice)

ICH Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků pro registraci léčivých přípravků pro humánní použití (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use)

KH Klinické hodnocení

SÚKL Státní ústav pro kontrolu léčiv

WHO Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation)

WMA Světová lékařská asociace (World Medical Association)

## BIBLIOGRAFIE

### Literatura:

- Andanda, P.: 2005. *Informed Consent: Volume 5: Developing World Bioethics*. ISSN 1471-8731
- Annas, G. J., Grodin, M. A.: 1992. *The Nazi Doctors and the Nuremberg Code: Human Rights in Human Experimentation*. Oxford Univ. Press. ISBN 0195101065
- Bártlová, S.: 2003. *Sociologie medicíny a zdravotnictví*. Brno: NCO NZO. ISBN 80-7013-391-0
- Breen, K. J.: 2003. „Misconduct in medical research: whose responsibility?“ *Internal Medicine Journal*: 2003, 33, str. 186 – 191.
- Beauchamp, T. L., Childress, J. F.: 2001. *Principles of biomedical ethics*. 5 th ed. Oxford, New York: Oxford Univ. Press. ISBN 0-19-514331-0
- Disman, M.: 2008. *Jak se vyrábí sociologická znalost*. Praha: Nakladatelství Karolinum. ISBN 978-80-246-0139-7
- Elis, J.: 2010. „Počátky klinické farmakologie v českých zemích.“ *Klinická farmakologie a farmacie*. roč. 24 (3): 161–163.
- Friedman, M, Furberg, C. D., DeMets, D. L.: 2010. *Fundamentals of Clinical Trials*. London. ISBN 978-1-4419-1586-3
- Grundmann. M.: 2008. „30 let klinické farmakologie ve zdravotnických zařízeních České republiky.“ *Klinická farmakologie a farmacie*. roč. 22 (4): 127 – 129.
- Haškovcová, H.: 2002. *Lékařská etika*: 3. vydání, Praha: Galén. ISBN 80-7262-132-7
- Haškovcová, H.: 2007. *Informovaný souhlas proč a jak?*, Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-497-3
- Holčík, J.: 2009. *Zdravotní gramotnost a její role v péči o zdraví*. Brno: MSD. ISBN 978-80-7392-089-0.
- Holčík, J.: 2010. *Systém péče o zdraví a zdravotní gramotnost*. Brno: MSD. ISBN 978-80-7392-129-3.

- Honzák, R.: 1999. *Komunikační pasti v medicíně*: 2. doplněné vydání, Praha: Galén. ISBN 80-7262-032-0
- Jones, J. H.: 1993. *Bad Blood. The Tuskegee Syphilis Experiment*. The Free Press. ISBN 0-02-916676-4
- Kapp, M. B.: 2006. *Patient autonomy in the age of consumer-driver health care: informed consent and informed choice*. J Leg Med. ed., 28 (1). [online], [citováno 18. října 2015]. Dostupné z: <<http://suffolk.edu/documents/Law%20Journal%20of%20H%20and%20B/Kapp-1-31.pdf>>
- Kašková, P.: 2014. *Úloha neodborné veřejnosti v etické komisi při posuzování klinického výzkumu v České republice*. Diplomová práce. FSH UK.
- Katz, J., Capron, A. M., Glass, E. S.: 1972. *Experimentation with human beings*. New York: Russel Sage Fnd. ISBN-13: 978-0871544384
- Kickbusch, I.S.: 2001. „Health literacy: addressing the health and education divide.“ *Health Promotion International*, 16 (3): 289 – 297.
- Kment, M.: 1994. „Etické komise ve světě, jejich účel a historie.“ *Prakt. Lék.*, roč. 74 (6): 286-287.
- Kment, M., Haškovcová, H.: 1993. „Etické komise v České republice.“ *Čas. Lék.*, 132 (12): 376 – 380.
- Kořenek, J.: 2002. *Lékařská etika*. Praha: Triton. ISBN 80-7254-235-4
- Křepelka, F.: 2001. „Etické komise ve světě a v České republice.“ *Zdravotnictví a právo*, 6: s. 2-5.
- Křepelka, F.: 2004. *Právo zdravotnického výzkumu*. Brno: Masarykova Univerzita Brno. ISBN 80-210-3605-2.
- Kutnohorská, J.: 2009. *Výzkum v ošetrovatelství*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2713-4.
- Lamberti, M. J.; McDonald, D.: 2007. *The psychology of Clinical Trials: Understanding Physician Motivation and Patient Perception*, Centerwatch. [online], [citováno 2. března 2016]. Dostupný z: <<http://www.centerwatch.com/news->

online/2006/10/04/the-psychology-of-clinical-trials-understanding-physician-motivation-and-patient-perception/>

Macklin, R.: 2003. *Bioethics, vulnerability and protection*, *Bioethics*. Blackwell Publishing, 17, 5-6, str. 472 - 486.

Munzarová, M.: 2001. „Filozofické úvahy o experimentování s účastí lidských subjektů (podle Hanse Jonáše)“. *Prakt. Lék.*, 8 (4): 228-231.

Munzarová, M.: 2002. „Informovaný souhlas“ nemocných v kontextu lékařského výzkumu. *Zdravotnické noviny, příloha: Lékařské listy* 51(39): 33-34. ISSN 0044-1996.

Munzarová, M.: 2005. *Lékařský výzkum a etika*. Praha: Grada. ISBN 80-247-0924-4.

Munzarová, M.: 2007. „Lékařská etika v kontextu klinického výzkumu.“ *Klinická farmakologie a farmacie* 21 (3-4): 125-127. ISSN 1212-7973.

Nicholson, R. H.: 2000. *Evidence to the independent inquiry into clinical trials in North Staffordshire*. London: Bull. Med. Eth. str. 13-19

Norková, O.: 2010. *Etika klinického výzkumu z pozice monitora klinického hodnocení*. Diplomová práce. FHS UK.

Papežová, S.: 2016. *Etika a provádění klinického výzkumu*. [online], [citováno 2. října 2016]. Dostupný z www: <<http://www.forumek.cz/event/default/>>

Sheehan, J. G.: 2007. Fraud, conflict of interest, and other enforcement issues in clinical research. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 74 (2): S63 – S67.

Schuklenk, U.: 2005. *Module one: Introduction to research ethics*. Developing World Bioethics. Blackwell Publishing, 5(1): 1 – 13.

Skálová, A.: 2012. *Placebo – podvod nebo užitečný nástroj*. [online], [citováno 2. října 2015]. Dostupný z www: <<http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/placebo-podvod-nebo-uzitecny-nastroj-467038>>

Spitz, V.: 2005. *Doctors from Hell: The Horrific Account of Nazi Experiments on Humans*. Boulder: Sentient Publications. ISBN 1-59181-032-9

Strauss, A; Corbin, J.: 1999. *Základy kvalitativního výzkumu*. Brno: Sdružení podané ruce. ISBN 80-85834-60x

Strnadová, V.: 2003. Úloha etické komise při posuzování klinického výzkumu. *Klinická farmakologie a farmacie*, 17, str. 88 – 91.

Strnadová, V.: 2013. *Rozdíly jednotlivých fází KH a možný vliv na IS*. [online], [citováno 2. října 2015]. Dostupné z www: <<http://www.forumek.cz/event/default/>>

Strnadová, V.: 2016. *Helsinská deklarace – aktuální verze*. [online], [citováno 2. října 2015]. Dostupné z www: <<http://www.forumek.cz/event/default/>>

Suchý, D.; Hora, M.; Fínek, J.: 2009. *Vývoj a klinické hodnocení léčiv*. Olomouc: Solen. str. 144. ISSN 2336-5692

Svobodník, A.; Coufal, O.; Dušek, L.: 2005. „Teorie a praxe klinických hodnocení v onkologii, Základní pojmy v designu, analýze dat a interpretaci výsledků klinických hodnocení léčiv.“ *Klinická onkologie*, Supplement, 18.

Šimek, J., Zamykalová, L., Mesanyová, M.: 2008. „Etické komise v České republice.“ *Prakt. Lék.*, roč. 88 (1): 4-5.

Šimek, J., Zamykalová, L.: 2009. „Identita etických komisí, identita členů etických komisí.“ *Prakt. Lék.* roč. 89 (1): 5-7.

Šimek, J., Zamykalová, L., Mesanyová, M., Svobodová, H.: 2012. *Etika klinického výzkumu a role etických komisí v jeho regulaci*. Praha: Grada. ISBN 978-80- 247-3397-5

Šimek, J.: 2015. *Lékařská etika*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-5306-5.

Šustek, P., Holčapek, T.: 2007. *Teorie a praxe informovaného souhlasu ve zdravotnictví*. Praha: ASPI. ISBN 978-80-7357-268-6

Talukder, M. H. K., Nazneen, R., Hossain, M., Z., Ishrat, J. C.: 2010. *Basic ideas on medical ethics*. Bangladesh J Med Sci. ISSN 1607-0755. [online], [citováno 2. října 2015]. Dostupné z : <<http://www.banglajol.info/index.php/BJMS/article/viewFile/6467/4958>>

Wells, F.: 1997. „Fraud and misconduct in medical research.“ *Br J Clin Pharmacol*, 1997 (43): 3 – 7.

Zákon č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů a změně některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů

Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (zákon o léčivech)

Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování

Zapletalová, J.: 2016. *Etické aspekty biomedicínského výzkumu u dětí*. [online], [citováno 4. října 2016]. Dostupné z www: <<http://www.forumek.cz/event/default/>>



### Webové stránky:

Belmontská zpráva: The Belmont Report [online], [citováno 31. října 2015]. Dostupné z : <<https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/index.html>>

Centrum pro strategii zdravotní péče: Center for Health Care Strategies, Inc. Fact sheet. What is health literacy? CHCS 2000, Princeton, NJ, USA, [online], [citováno 1. března 2016]. Dostupné z : <<http://www.chcs.org/resource/health-literacy-fact-sheets/>>

CIOM, Mezinárodní etické pokyny pro biomedicínký výzkum (Council for International Organizations of Medical Sciences) [online],[citováno 12. března 2016]. Dostupné z: <<http://www.cioms.ch/>>

ClinicalTrials.gov [online], [citováno 1. listopadu 2015]. Dostupné z: <<https://clinicaltrials.gov/>>

Co je to biologická léčba [online], [citováno 1. listopadu 2015]. Dostupné z: <<http://www.cilena-lecba.cz/co-je-to-biologicka-lecba>>

Databáze klinických hodnocení SÚKL: <http://www.sukl.cz/modules/evaluation/>

Etický kodex České lékařské komory [online], [citováno 1. listopadu 2015]. Dostupné z:  
<[file:///C:/Documents%20and%20Settings/PC/Dokumenty/Downloads/10\\_SP\\_c.\\_10\\_Eticky\\_kodex.pdf](file:///C:/Documents%20and%20Settings/PC/Dokumenty/Downloads/10_SP_c._10_Eticky_kodex.pdf)>

Etický kodex práv pacientů [online], [citováno 1. listopadu 2015]. Dostupné z: <<http://www.mpsv.cz/cs/840>>

EU Clinical Trials Register [online], [citováno 1. listopadu 2015]. Dostupné z: <<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>>

European Forum for Good Clinical Practice Ethics Working Party, Wolters Kluwer Health/Adis International. ed. [online], [citováno 12. prosince 2016]. Dostupné z: <<http://www.efgcp.eu/Publications.asp?Type=EFGCP+publications>>

Fórum českých etických komisí (Forumek) [online], [citováno 12. prosince 2016]. Dostupné z: <<http://www.forumek.cz/>>

Helsinská deklarace: WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [online], [citováno 12. prosince 2015]. Dostupné z: <<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>>

ICH E6, Guidelines for Good Clinical Practice, 1st May 1996 [online], [citováno 2. března 2016]. Dostupné z: <<http://www.ich.org>>

Jak probíhá klinické hodnocení léků [online], [citováno 15. září 2015]. Dostupné z: <<http://www.olecich.cz/encyklopedie/jak-probiha-klinicke-hodnoceni-leku>>

KLH8 – Protokol klinických hodnocení a dodatky k protokolu: <http://www.sukl.cz/leciva/klh-8?highlightWords=protokol>

Klinický výzkum [online], [citováno 15. září 2015]. Dostupné z: <<http://www.clinicaltrials.com>>

Konvence o ochraně lidských práv a důstojnosti člověka s ohledem na aplikaci biologie a medicíny [online], [citováno 18. října 2015]. Dostupné z: <[http://nemocnice-vs.cz/download/umluva\\_o\\_biomedicine.doc](http://nemocnice-vs.cz/download/umluva_o_biomedicine.doc)>

Pět nejčastějších nedostatků informovaného souhlasu pacient [online], [citováno 19. října 2015]. Dostupné z :  
<<http://www.epravo.cz/top/clanky/pet-nejcastejsich-nedostatku-informovaneho-souhlasu-pacientu-98736.html>>

Požadavky na text informací pro subjekty hodnocení/informovaného souhlasu [online], [citováno 4. února 2016]. Dostupné z :  
<<http://www.sukl.cz/leciva/klh-22-verze2?highlightWords=po%C5%BEadavky+text+informac%C3%AD+pro+subjekty>>

Současná právní úprava provádění klinického hodnocení léčiv [online], [citováno 2. listopadu 2015]. Dostupné z:  
<[http://www.ak-ps.eu/files/pravni\\_uprava\\_khl\\_24042006.pdf](http://www.ak-ps.eu/files/pravni_uprava_khl_24042006.pdf)>

SÚKL [online], [citováno 2. listopadu 2015]. Dostupné z: <<http://www.sukl.cz>>

Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny[online], [citováno 5. března 2016]. Dostupné z:  
<[http://juristic.zcu.cz/dostal/docs/UB\\_cj.htm](http://juristic.zcu.cz/dostal/docs/UB_cj.htm)>

Vyhláška. Ministerstva zdravotnictví č. 226/ 2008 Sb. o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků [online], [citováno 1. března 2016]. Dostupný z: <<http://www.mvcr.cz/clanek/sbirka-zakonustejnopisy-sbirky-zakonu.aspx>>

Websterův akademický slovník. <http://www.webster-dictionary.org/>

Světová zdravotnická organizace: WHO: Health promotion glossary. WHO/HPR/HEP/98.1, Geneva, WHO, 1998 [online], [citováno 1. března 2016]. Dostupné z: <[http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0008/190655/e96854.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/190655/e96854.pdf)>

Zásady správné klinické praxe [online], [citováno 1. listopadu 2015]. Dostupný z: <<http://www.sukl.cz/leciva/klh-10-verze-1?highlightWords=GCP>>

## **SEZNAM PŘÍLOH**

Příloha č. 1: Projekt diplomové práce

Příloha č. 2: Struktura rozhovoru s lékaři

Příloha č. 3: Rozhovor s lékaři dle Munzarové

Příloha č. 4: Rozhovory s lékaři - doslovný přepis

Příloha č. 5: Struktura rozhovoru s pacienty

Příloha č. 6: Rozhovor s pacienty – doslovný přepis

Příloha č. 7: Vzor informovaného souhlasu (v PDF)