

Příručka pro výzkumné sestry

Příručka pro výzkumné sestry vznikla v rámci projektu „Věda do škol a školáci do vědy. Systematická příprava k excelenci ve vědě, výzkumu a vzdělávání“ (reg. č.: CZ.1.07/2.3.00/45.0044) financovaného z prostředků Evropského sociálního fondu a státního rozpočtu ČR prostřednictvím Operačního programu Vzdělávání pro konkurenceschopnost.



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Příručka pro výzkumné sestry

/ *Libuše Martináková
a kolektiv autorů*

EDITORKY

Libuše Martináková, MBA
Ing. Lucie Jungwirthová

AUTORSKÝ KOLEKTIV

Mgr. Šárka Bidmanová, Ph.D.
Mgr. Michaela Hanáková
Mgr. Pavla Kadlecová
Mgr. Hana Kostková
Jana Košťálová, RPSGT
MUDr. Jan Krejčí, Ph.D.
Mgr. Petra Krejčířiková, BBA
doc. Mgr. Josef Kuře, Dr. phil.
Ing. Tomáš Machulka
Libuše Martináková, MBA
MUDr. Pavel Matuška, Ph.D., FCCP
Bc. Erika Nečasová, RPSGT
Mgr. Pavlína Prosecká
JUDr. Ing. Lukáš Prudil, Ph.D.
PharmDr. Lenka Součková, Ph.D.
Mgr. Adam Svobodník, Ph.D.
MUDr. Jiří Škopek, Ph.D.

Libuše Martináková a kolektiv autorů Příručka pro výzkumné sestry

© Facta Medica, s.r.o., 2015

© Mezinárodní centrum klinického výzkumu Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, 2015

Vytiskla Amadora, s.r.o.

Podpořeno Evropským fondem pro regionální rozvoj (ERDF), projektem FNUSA-ICRC
(No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123)

Grafický návrh Artishock, s.r.o.

Grafické zpracování a sazba Artishock, s.r.o.

Cover Design © Artishock, s.r.o., 2015

Vydala společnost Facta Medica, s.r.o., Srbská 2186/19, 612 00 Brno

1. vydání

Počet stran 180

ISBN 978-80-88056-02-7

SLOVO ÚVODEM

Milé kolegyně, milí kolegové,
jsem velmi ráda, že právě držíte v ruce příručku o práci výzkumných sester.

Cílem této příručky je nastínit práci výzkumných sester jednak těm, kteří jsou ve výzkumných týmech krátce a chtějí mít informace vždy po ruce, ale také těm, které tato pozice zajímá a rádi by se o ní dozvěděli více.

Kolektiv autorů se v jednotlivých kapitolách věnuje posloupnosti výzkumných činností, jejich provázanosti v časové ose, roli členů týmů i etice výzkumu, umění prezentovat výsledky studií na odborných fórech. Publikování průběžných dat a výsledků studií v odborných článcích nebo abstraktech se věnují převážně řešitelé studií. Klinický výzkum má složku lékařskou a ošetrovatelskou a kdo jiný by pak měl prezentovat výsledky ošetrovatelského výzkumu než právě výzkumné sestry?

Za všechny autory věřím, že vás následující řádky zaujmou, poskytnou vám pohled na klinické studie zase z jiného úhlu a třeba vám dovolí poodhalit i to, co jste dosud o klinických studiích nevěděli. Budu ráda, stane-li se tato příručka opravdu používaným materiálem, ke kterému se sestry ve výzkumu budou moci vracet a sestry na klinikách pročítat ve chvílích nejasností a pátrání v tajích např. studijních zkratk nebo pojmů.

Přeji vám, abyste v této knize našli vše, co potřebujete vědět, a aby vám přinesla i něco navíc, a hlavně abyste se na její stránky rádi vraceli, když budete potřebovat ve své práci pomoc. To bylo hlavním cílem nás všech autorů a to nám přinese uspokojení z dobře uvedené práce.

Za sebe bych ráda poděkovala všem autorům za ochotu věnovat čas psaní a velmi si vážím jejich úžasné spolupráce. Nemalý dík patří i celému Centru grantové podpory, bez jehož iniciace a podpory by bylo zrození této příručky složitou záležitostí, zatímco s ním se stalo radostnou tvůrčí prací.

Libuše Martináková, MBA

vrchní sestra FNUSA-ICRC a odborná garantka projektu

OBSAH

Slovo úvodem 5

- *Obsah:* Co vás čeká a co se od vás čeká
- *Autorka:* Libuše Martináková

Základní pojmy 10–17

Klinický výzkum a studie v kostce 19–82

Úvod do klinického výzkumu 21

- *Obsah:* Co je to lékařský výzkum a jaké jsou jeho součásti | Co je to základní lékařský výzkum | Co je to preklinický výzkum | Co je to klinický výzkum
- *Autor:* Pavel Matuška

Klinické studie 23

- *Obsah:* Proč je potřeba provádět klinické studie | Jak probíhá vývoj léčiva – co to jsou ve výzkumu modely in silico, in vitro, in vivo a in homo a co to jsou preklinické a klinické studie | Jak se klinické studie klasifikují | Co zahrnují a jaký mají cíl klinické studie fáze I–IV | Co jsou to neintervenční peregistrační studie | Jak motivovat účastníky | Co je správná klinická praxe (GCP) | Kdo je to zadavatel | Kdo je zkoušející a studijní tým | Co je regulace klinických studií | Jakou roli má SÚKL | Jakou roli má etická komise | Kdy může být studie zahájena
- *Autoři:* Hana Kostková, Lenka Součková

Design výzkumného protokolu 40

- *Obsah:* Co je to protokol | Jak je protokol strukturován, tedy jaké má oddíly
- *Autor:* Jiří Škopek

Aspekty klinického výzkumu a studií v praxi na příkladu kardiologie 45

- *Obsah:* Jaké jsou koncepty přístupu k léčbě a diagnostice a jaká je role medicíny založené na důkazech | Jaké jsou léčebné postupy a přístupy v medicíně (na příkladu kardiologie) | Jakou roli pro léčebné postupy mají klinické studie
- *Autor:* Jan Krejčí

Základy etiky biomedicínského výzkumu

48

- *Obsah:* Proč etika v biomedicínském výzkumu | Které oblasti etiky výzkumu jsou pro klinické studie důležité | Jaká se užívá základní terminologie | Kdy může být člověk předmětem biomedicínského výzkumu | Jak vznikaly etické standardy biomedicínského výzkumu | Jaké podmínky musí splňovat biomedicínský výzkum prováděný na člověku | Jakou strukturu má informovaný souhlas účastníka výzkumu | Co znamená etika vědecké práce
- *Autor:* Josef Kuře

Vybrané právní aspekty výzkumu v medicíně

59

- *Obsah:* Jakou úlohu má právo při medicínském výzkumu | Jakými právními předpisy je regulován medicínský výzkum | Jaké právní zásady jsou při výzkumu nepominutelné | Jak se posuzuje etická přijatelnost výzkumu | Jak se získává svobodný a informovaný souhlas | Jak se postupuje u osob právně nebo fakticky neschopných souhlasu | Jak se postupuje při výzkumu na lidských embryích | Jak je v České republice upraveno provádění výzkumu | Co je povinnost zachování mlčenlivosti | Co zahrnuje povinná dokumentace výzkumu
- *Autor:* Lukáš Prudil

Sběr dat a jejich vyhodnocení: data management a statistika

67

- *Obsah:* Jaký význam pro klinické studie má data management a statistika | Proč je zajištění správného managementu dat ve studii důležité | V čem se chybí a čeho se tedy vyvarovat | Jak tedy postupovat | Jaké jsou hlavní způsoby sběru a správy dat ve studii | Co jsou to queries | Jaká je úloha statistika před zahájením studie | Jak probíhá proces statistického vyhodnocení dat | Co je plán statistických analýz (Statistical Analysis Plan – SAP) | Co je Review dat a jak se dělí subjekty studie do skupin pro jednotlivé analýzy | Jak probíhá odslepení dat a jejich analýza a jak vypadá zpráva s výsledky studie
- *Autoři:* Pavla Kadlecová, Tomáš Machulka, Adam Svobodník

Ošetrovatelský výzkum

83–116

Základy výzkumu v ošetrovatelství

85

- *Obsah:* Jaké jsou cíle výzkumu v ošetrovatelství | Jak probíhá ošetrovatelský výzkum | Co je koncepční fáze | Co je fáze plánování | Co je empirická fáze | Co je analytická fáze | Co je diseminační fáze
- *Autorka:* Petra Krejčířková

Vyhledávání zdrojů a informací

95

- *Obsah:* Jak nalézt odborný článek | Jak rozpoznat a identifikovat relevantní článek | Jak vyhledat odborný článek pomocí databáze PubMed | Jak odborný článek číst | Jak se orientovat v odborném článku
- *Autorka:* Šárka Bidmanová

Prezentace výsledků výzkumu

105

- *Obsah:* Jak prezentovat výsledky výzkumu | Jak připravit ústní sdělení a jak je prezentovat | Jaké jsou zásady pro tvorbu prezentace v aplikaci PowerPoint | Jak připravit poster (plakátové sdělení) | Jaké jsou formy písemné prezentace a jak ji připravit
- *Autorka:* Petra Krejčířiková

Práce výzkumné sestry

117–138

Role výzkumné sestry ve výzkumném týmu

119

- *Obsah:* Co výzkumná sestra týmu přináší a co sama získává | S jakými problémy se může výzkumná sestra potýkat | Jak se vyvíjela pozice výzkumné sestry | Jaké jsou předpoklady pro práci výzkumné sestry | Co je motivací k práci výzkumné sestry
- *Autoři:* Libuše Martináková, Jiří Škopek

Náplň práce výzkumné sestry

123

- *Obsah:* Co vše musí výzkumná sestra zvládnout | Jak se výzkumná sestra podílí na zahájení studie | Jak se výzkumná sestra podílí na výběru subjektů | Jak výzkumná sestra edukuje subjekty studie | Jak výzkumná sestra administruje zdrojovou dokumentaci | Jaké činnosti vykonává výzkumná sestra dle protokolu a plánu léčby
- *Autorky:* Libuše Martináková, Pavlína Prosecká

Pohled zkoušejícího na práci výzkumné sestry

136

- *Obsah:* Jaká je role výzkumné sestry ve výzkumném týmu | Jaké jsou potřebné vlastnosti a dovednosti výzkumné sestry | Jaký je můj požadavek jako zkoušejícího na výzkumnou sestru
- *Autor:* Jiří Škopek

Příklady z praxe výzkumné sestry	139–155
Příklady z praxe výzkumné sestry – onkologie	141
► <i>Obsah:</i> Jaké jsou úkoly výzkumné sestry v onkologických studiích Co je výzkumná sestra – pacientova podpora, nebo rádce Je pečlivá příprava vstupních dat důležitá a vyplatí se sestře i pacientovi Je výzkumná sestra jen administrátorkou aneb stačí jen sedět u počítače a telefonu Jaké činnosti vykonává výzkumná sestra v roli studijní koordinátorky	
► <i>Autorky:</i> Michaela Hanáková	
Příklady z praxe výzkumné sestry – kardiologie – spánkové centrum	146
► <i>Obsah:</i> Čím je práce v kardiovaskulární výzkumné oblasti specifická Jak připravujeme pacienta k polysomnografickému vyšetření Jak probíhá vyšetření Jak vyhodnocuje sestra polysomnografický záznam Jaká je role výzkumné sestry v terapii	
► <i>Autorky:</i> Erika Nečasová, Jana Košťálová	
Příklady z praxe výzkumné sestry – neurologie	152
► <i>Obsah:</i> Čím je práce v neurologické výzkumné oblasti specifická Jaký je algoritmus zařazení pacienta do interní výzkumné studie	
► <i>Autorka:</i> Petra Krejčířková	
Profily autorů	157–167
Rejstřík	169–178
Poznámky	179–180

ZÁKLADNÍ POJMY

audit	Systematické a nezávislé posouzení činností a dokumentů vztahujících se ke klinické studii (klinickému hodnocení), jež má určit, zdali byly realizovány činnosti vztahující se ke klinické studii a zdali byly zaznamenány, analyzovány a přesně hlášeny údaje podle Protokolu, standardních pracovních postupů zadavatele, Správné klinické praxe a právních předpisů.
audit Trails	Automatizovaný systém evidující provedené změny v datech ve studijní databázi. Umožňuje zpětnou dokumentaci toho KDO, JAK a KDY data v databázi změnil.
(e)CRF (electronic) Case Report Form	Záznamový list subjektu studie/hodnocení – formulář v tištěné nebo v elektronické podobě, do kterého se zaznamenávají data o průběhu léčby pacientů zařazených do klinické studie.
data management	Komplexní proces sběru a validace (kontrola, čištění) dat v klinické studii.
DSUR Development Safety Update Report	Souhrnná zpráva o bezpečnosti vyvíjeného přípravku, obsahuje všechna doposud identifikovaná rizika a rizika potenciální, popisuje aktuální fázi vývoje přípravku.
EDC Electronic Data Capture	Elektronický databázový systém vytvořený pro sběr dat v klinických studiích.
EMA	European Medicines Agency, Evropská léková agentura – regulační úřad/autorita pro EU.
EudraCT number	Jedinečné identifikační číslo klinické studie, které je nutné získat pro studii před jejím zahájením od Evropské lékové agentury (European Medicines Agency – EMA).

farmakovigilance	Proces, který zahrnuje: ▶ Sledování užívání léčivých přípravků v každodenní klinické praxi tak, aby bylo možné rozpoznat dříve nerozpoznané nežádoucí účinky nebo změnu charakteru nežádoucích účinků. ▶ Zhodnocení poměru rizik a přínosů léčivých přípravků, které slouží pro rozhodnutí, jaká akce, pokud je nutná, je nezbytná k bezpečnějšímu používání léčivých přípravků. ▶ Poskytování informací zdravotnickým pracovníkům a pacientům pro zlepšení bezpečného a efektivního používání léčivých přípravků.
FDA	Food and Drug Administration – regulační úřad/autorita pro USA.
hlavní zkoušející	Osoba, která vede pracovní/studijní tým v případě, že se na klinické studii v místě jejího uskutečnění podílí více pracovníků.
hodnocený léčivý přípravek (HLP)/studijní medikace	Léková forma léčivé látky nebo přípravek získaný technologickým zpracováním pouze pomocných látek (placebo), které se testují nebo používají pro srovnání v klinické studii (klinickém hodnocení). HLP může být i již registrovaný LP, pokud se používá nebo zhotovuje (včetně změn složení lékové formy nebo obalu) způsobem, který se liší od registrované podoby LP, nebo pokud se používá pro neregistrovanou indikaci nebo pro získání dalších informací o registrované variantě LP.
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IIT – Investigators Initiated Trials	Termín používaný pro označení klinických studií, jejichž iniciátorem a zadavatelem je neziskový subjekt, většinou akademická instituce nebo zdravotnické zařízení.

**IMP – Investiga-
tional Medicinal
Product**

Ekvivalent k termínům „hodnocený léčivý přípravek“ (viz HLP) a „studijní medikace“.

**informovaný
souhlas (IS)**

Inform Consent (IC)

Proces, ve kterém subjekt studie (hodnocení) dobrovolně potvrzuje svou ochotu podílet se na konkrétní klinické studii poté, co byl informován o všech aspektech účasti v klinické studii, které jsou důležité pro rozhodnutí subjektu se studie zúčastnit. Informovaný souhlas je dokumentován v písemné formě na zvláštním formuláři „Informovaný souhlas“ opatřeném vlastnoručním podpisem a datem podepsání.

inspekce

Činnost kontrolních úřadů spočívající v provádění úředních kontrol dokumentů, zařízení, záznamů a dalších zdrojů, o kterých úřad soudí, že se vztahují ke klinické studii. Tato činnost může být realizována v místě klinické studie, v zařízeních sponzora nebo smluvní výzkumné organizace nebo v jiných zařízeních, která kontrolní úřad považuje za vhodná.

interim analýza

Průběžné statistické vyhodnocení dat klinické studie za účelem zjištění, zda může být klinická studie předčasně ukončena.

**Investigator Site
File (ISF)**

Soubor všech dokumentů vzniklých před, v průběhu a při ukončení klinické studie na straně zkoušejícího.

**IVRS (Interactive
Voice Response
System)**

Elektronický systém sloužící k zaznamenávání a generování dat a koordinaci úkonů pro klinické studie/hodnocení.

klinická studie

Termín klinická studie je užíván jako ekvivalentní termínu klinické hodnocení humánního léčivého přípravku.

**klinická zkouška
zdravotnického
prostředku (KZZP)**

Plánované a systematické testování zdravotnického prostředku prováděné u fyzických osob s cílem:

- ▶ Prokázat, zda zdravotnický prostředek je vhodný pro použití při poskytování zdravotní péče při dodržení určeného účelu použití, zejména z hlediska jeho bezpečnosti a účinnosti.
- ▶ Zjistit jeho vliv na subjekt studie/hodnocení.
- ▶ Specifikovat jeho nežádoucí vedlejší účinky a zhodnotit, zda představují přijatelná rizika pro subjekt studie/hodnocení.

**klinické hodnocení
humánního
léčivého přípravku
(KHHLP)**

Jakékoli systematické testování prováděné na subjektech studie/hodnocení za účelem zjistit nebo ověřit klinické, farmakologické nebo jiné farmakodynamické účinky nebo stanovit nežádoucí účinky nebo studovat absorpci, distribuci, metabolismus nebo vylučování jednoho nebo několika hodnocených léčivých přípravků s cílem ověřit bezpečnost nebo účinnost tohoto léčivého přípravku nebo léčivých přípravků.

Pro účely této knihy je termín KHHLP nahrazen ekvivalentním termínem klinická studie.

**klinické hodnocení
zdravotnického
prostředku (KHZP)**

Klinickým hodnocením zdravotnického prostředku se rozumí jeho odborné hodnocení zkoušejícím podle dostupné odborné literatury, technické dokumentace a dalších písemností pro ověření jeho bezpečnosti pro používání při poskytování zdravotní péče při dodržení jeho určeného účelu použití daného výrobcem. Jedná se o hodnocení zdravotnického prostředku bez jeho aplikace na fyzické osoby.

**léčivý přípravek
(LP)**

Léčivý přípravek je jakákoli látka nebo kombinace látek, které lze podat lidem nebo zvířatům za účelem:

- ▶ léčby nebo předcházení nemocem
- ▶ stanovení lékařské diagnózy
- ▶ obnovy, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím účinku tohoto přípravku

MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities	Mezinárodní slovník využívaný ke kódování nežádoucích příhod.
místo provádění klinické studie (Trial Site)	Pracoviště, na kterém se vykonávají činnosti spojené s prováděním klinické studie/klinického hodnocení.
monitoring	Dohled nad průběhem klinické studie včetně zajištění toho, že je vše prováděno, zaznamenáváno a hlášeno v souladu s Protokolem studie, standardními pracovními postupy, Správnou klinickou praxí a platnými právními předpisy.
multicentrická klinická studie/ multicentrické klinické hodnocení	Multicentrickou klinickou studií se rozumí taková studie, která je prováděna podle jednoho a téhož Protokolu v několika centrech, a tudíž i několika zkoušejícími.
národní koordi- nátor	Zkoušející odpovědný za koordinaci ostatních zkoušejících v různých centrech účastnících se multicentrické klinické studie.
protokol (studie)	Dokument, který popisuje cíle, plán, metodologii, statistickou rozvahu a uspořádání klinické studie. Protokol obvykle také obsahuje základní informace a logické zdůvodnění klinické studie, ale toto může být obsaženo v jiných dokumentech, které jsou zmíněny v Protokolu. V rámci ICH (viz) – směrnice o Správné klinické praxi se termín Protokol týká Protokolu a jeho dodatků. Náležitosti Protokolu jsou uvedeny v příloze 1 vyhlášky o Správné klinické praxi.

QA/QC (Quality Assurance/Quality control)	Zabezpečování jakosti (QA): Všechny plánované a systematické postupy, které mají zajistit, že je klinická studie prováděna a údaje z klinické studie jsou získávány, zaznamenávány a hlášeny v souladu se Správnou klinickou praxí a platnými právními předpisy. Řízení jakosti (QC): Pracovní postupy a činnosti zajišťující v rámci systému zabezpečování jakosti ověření, že byly splněny požadavky kladené na jakost všech činností vztahujících se ke klinické studii.
Query	Dotaz na chybějící nebo na podezřelou hodnotu v databázi klinické studie vznesený manažerem dat na zkoušejícího.
randomizace	Proces náhodného nebo pseudonáhodného rozdělení subjektů do srovnávaných léčebných skupin v klinické studii.
SAP – Statistical Analysis Plan	Plán statistických analýz – Dokument podrobně popisující naplánovanou metodiku statistického zpracování dat konkrétní klinické studie.
screening	V klinické studii představuje proces ověřování, zda jsou vybraní pacienti vhodní k zařazení do dané klinické studie.
smluvní výzkumná organizace (Contract Research Organisation – CRO)	Osoba nebo organizace (obchodní, akademická nebo jiná), která je vybrána, aby zajistila za zadavatele jednu nebo více povinností nebo funkcí, které mu přísluší a které se vztahují ke klinické studii, k čemuž se smluvně zadavateli zaváže.
soubor informací pro zkoušejícího (Investigator's Brochure)	Souhrn klinických a neklinických údajů o hodnoceném léčivu/léčivech, který se vztahuje k hodnocení testovaného léčiva na lidských subjektech.

spoluzkoušející	Každý člen týmu provádějícího klinickou studii, který je zkoušejícím určen a na kterého zkoušející dohlíží v místě uskutečňování klinické studie při vykonávání klíčových úkonů týkajících se klinické studie nebo při plnění důležitých rozhodnutí ve vztahu ke studii (např. neatestovaní lékaři, stážisté a vědečtí pracovníci).
Správná klinická praxe (Good Clinical Practice – GCP)	Standard pro plánování, provádění, vedení, monitorování, auditování, zapisování, analyzování a hlášení klinických studií, který zajišťuje, že údaje a nahlášené výsledky jsou věrohodné, přesné a že jsou chráněna práva a integrita subjektů studie i důvěrnost údajů o subjektech studie.
Standardní operační postup (Standard Operating Procedure – SOP)	Podrobný písemný návod, jak postupovat při určitých aktivitách v rámci klinické studie, jehož cílem je dosáhnout, aby se při těchto aktivitách postupovalo vždy jednotně.
subjekt studie	Osoba, která se účastní klinické studie buď jako příjemce hodnoceného léčiva, nebo jako člen kontrolní skupiny.
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv. Národní regulační úřad/autorita pro ČR.
SUSAR – Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction	Podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek
Trial Master File – TMF	Soubor všech dokumentů zadavatele relevantních k dané klinické studii
Validační plán	Dokument podrobně popisující, jaké kontroly budou použity při kontrole správnosti dat v databázi klinické studie pro identifikaci podezřelých a nesprávných hodnot.

**zadavatel
(sponzor)**

Osoba, společnost, instituce nebo organizace, která přijímá odpovědnost za zahájení, vedení nebo i financování klinické studie.

zaslepení

Postup, při kterém subjekt studie, popřípadě ani zkoušející nebo další osoby podílející se na klinické studii nemají přístup k informaci o přiřazení hodnoceného léčivého přípravku jednotlivým subjektům studie. Jednoduché zaslepení se obvykle týká subjektů účastnících se klinické studie, které nejsou informovány o začlenění do léčné skupiny, a dvojité zaslepení se obvykle týká subjektů, zkoušejícího/zkoušejících, monitora a v některých případech také analytika údajů.

zdrojová dokumentace

Původní dokumenty, údaje a záznamy (např. zprávy z hospitalizace, včetně teplotních tabulek, úřední záznamy, záznamy o laboratorních vyšetřeních, epikrízy, deníky subjektů studie, formuláře hodnotících škál či formuláře dotazníků, záznamy o výdeji léků z lékárny, údaje získané z automatických přístrojů, ověřené kopie nebo přepisy, mikrofíše, fotografické negativy, mikrofilmy, magnetická média, RTG-snímky, chorobopisy subjektů studie a záznamy uchovávané v lékárnách, laboratořích a medicínsko-technických odděleních, které se podílejí na klinické studii).

zkoušející

Osoba zodpovědná za průběh klinické studie v místě jejího provádění.

KLINICKÝ VÝZKUM A STUDIE V KOSTCE

- ÚVOD DO KLINICKÉHO VÝZKUMU
- KLINICKÉ STUDIE
- DESIGN VÝZKUMNÉHO PROTOKOLU
- ASPEKTY KLINICKÉHO VÝZKUMU A STUDIÍ
V PRAXI NA PŘÍKLADU KARDIOLOGIE
- ETIKA BIOMEDICÍNSKÉHO VÝZKUMU
- PRÁVNÍ ASPEKTY VÝZKUMU V MEDICÍNĚ
- SBĚR DAT A JEJICH VYHODNOCENÍ:
DATA MANAGEMENT A STATISTIKA



ÚVOD DO KLINICKÉHO VÝZKUMU

Pavel Matuška

Co je to lékařský výzkum a jaké jsou jeho součásti?

Klinický výzkum tvoří součást **medicínského** neboli **lékařského výzkumu** (nebo experimentální medicíny). Jeho smyslem je vývoj nových léků a léčebných metod, díky kterým mimo jiné nyní žijeme o 10 let déle než v roce 1960 a o 20 let déle než v roce 1930. Příkladem výsledků klinického výzkumu mohou být vakcíny proti spalničkám a dětské obrně, inzulin k léčbě diabetu, antibiotika pro léčbu infekčních nemocí, antihypertenziva pro léčbu vysokého krevního tlaku, léky na AIDS, statiny snižující hladinu cholesterolu v krvi, nové operační techniky, jako je mikrochirurgie, nebo stále úspěšnější léčba rakoviny.

Mnoho výzev však stále přetrvává a objevují se i nové, jako je například vznik odolnosti vůči antibiotikům, epidemie obezity nebo epidemie diabetu 2. typu. Nové naděje jsou proto v současnosti směřovány například do výzkumu lidského genomu.

Obecně můžeme říci, že lékařský výzkum se může týkat výzkumu veřejného zdraví, biochemie, klinického výzkumu, mikrobiologie, fyziologie, onkologie, chirurgie a výzkumu mnoha dalších nepřenositelných chorob jako je cukrovka a kardiovaskulární onemocnění. Jako takový představuje multidisciplinární oblast, do které jsou zapojeni odborníci z různých odvětví od medicíny, přes biologii, chemii, fyziku atd.

Lékařský výzkum se obecně skládá ze 3 částí:

- ▶ základního medicínského výzkumu
- ▶ preklinického výzkumu
- ▶ klinického výzkumu

Co je to základní lékařský výzkum?

Základní medicínský výzkum zahrnuje především elementární části medicínského výzkumu, jako je buněčná a molekulární biologie, genetika, imunologie atd. Protože mnoho dalších živočišných druhů má podobný evoluční základ jako lidstvo, musí vědci ovládat základy biologie.

Co je to preklinický výzkum?

Preklinický výzkum je výzkumnou přípravou na klinický výzkum na lidech. Zahrnuje výzkumné projekty prováděné většinou na zvířatech, viz více v kapitole Klinické studie v kostce, s.23n.

Co je to klinický výzkum?

Klinický výzkum je odvětví zdravotní péče, které určuje bezpečnost a účinnost léků, zdravotnických přístrojů, diagnostických a léčebných režimů a také produktů určených pro použití u člověka, aby mohly být bezpečně užívány pro prevenci, léčbu, diagnostiku nebo pro zmírnění příznaků onemocnění.

V klinickém výzkumu jsou shromažďovány důkazy pro ověření účinnosti léčby, která je poté využívána v klinické praxi. Klinický výzkum je prováděn ve fakultních nemocnicích a vědeckých lékařských centrech. Většinou se jedná o akademické instituce, které mají možnost vyšetřit velké množství pacientů.

Nezbytnou podmínkou pro zahájení klinického výzkumu je studijní (řešitelský) tým a také zajištění zdrojů financování. Těmi mohou být rozpočty farmaceutických společností u komerčních projektů nebo různé typy grantů, jak z národních veřejných zdrojů, tak ze strany farmaceutických společností, nadačních fondů a z mezinárodních zdrojů (granty EU) u projektů akademických.

Hlavním nástrojem klinického výzkumu jsou **klinické studie**.

POUŽITÁ LITERATURA

Součková L, Svobodník A. Klinické studie. In: Svobodník A, Demlová R, Pecan L (eds) et al. Klinické studie v praxi. 1. vyd. Facta Medica: Brno. 2014. ISBN 978–80–904731–8–8.

Květina J, Žďánský P, Trubač R. Eticko-morální zásady v biomedicínských výzkumech. In: Zadák Z, Květina J et al. Metodologie předklinického a klinického výzkumu. Galén: Praha 2011. ISBN 978–80–7262–748–6.

Ghozi RB. Conflict of interest in clinical research. Perspect Clin Res 2015; 6(1): 10–14.

World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2013; 310(20): 2191–2194.

KLINICKÉ STUDIE

Hana Kostková, Lenka Součková

Proč je potřeba provádět klinické studie?

V současnosti máme k dispozici širokou paletu léčivých přípravků, které je možné využít v klinické praxi jak ke stanovení diagnózy, tak k prevenci či léčbě rozsáhlého spektra různých onemocnění. Přesto stále existuje potřeba hledat a uvádět na trh nové přípravky, případně inovovat ty doposud užívané.

Od moderního léčivého přípravku se očekává nejenom účinnost, ale i větší bezpečnost, což se projevuje zlepšením kvality života pacienta. Stále větší roli hraje i vlastní nákladnost léčby a její potenciální farmakoekonomický přínos.

Klinická studie (neboli **klinické hodnocení** – tento termín je ekvivalentní v zahraničí obvyklejšímu a u nás neoficiálnímu termínu „klinická studie“; termín „klinické hodnocení“ je závazný při jednání s úřady schvalujícími hodnocení v ČR) je nedílnou a důležitou součástí tohoto cyklu. Aby směl být nový nadějný léčivý přípravek uveden na trh, je nezbytné jej důkladně a dlouhodobě testovat. Bez klinických studií by tedy nebylo možné do praxe zavádět nové, účinnější a lépe snášené léky.

Cesta léčiva od fáze jeho počátečního výzkumu až po jeho použití konkrétním pacientem bývá nazývána **životním cyklem léčiva** [1].

Objev, vývoj a uvedení léku na trh je velmi složitým, rizikovým a finančně náročným úkolem. Proto na tomto poli působí několik subjektů, které vzájemně spolupracují. Na prvním místě je třeba zmínit tzv. originální (výzkumné) farmaceutické firmy a dále vědecká pracoviště a univerzity [2].

Od roku 1960 vzrostl počet let potřebných k ověření nového léku z 6 na 12. Vývoj 1 nového léku dnes stojí obvykle 1 miliardu dolarů, což odpovídá zhruba ¼ ročních výdajů na léky v České republice. Problematická je i návratnost takto vynaložených investic. Pro představu z 10 000 nově objevených sloučenin se do preklinické fáze zkoušení dostane přibližně 250 z nich. Do klinického zkoušení pak postoupí jen nepatrný počet a jen 1 z 5 zkoušených léků získá registraci a je uveden na trh [3].

Vysoká míra neúspěchu, rozsáhlost klinických studií, rostoucí technická náročnost produktů a zvyšující se požadavky na bezpečnost a účinnost nového léku jsou také hlavní příčinou růstu nákladů na výzkum a vývoj.

Přesto si bez klinických studií dnes nelze představit žádný medicínský obor, protože výsledky prospektivních randomizovaných klinických studií fáze III jsou základy medicíny založené na důkazech (evidence based medicine – EBM).

Jak probíhá vývoj léčiva?

Vývoj nového léku probíhá obvykle ve 3 na sebe navazujících stadiích [4,5]:

- 1) stadium základního výzkumu
- 2) stadium preklinického výzkumu
- 3) stadium klinického výzkumu

Nově se setkáváme v literatuře s rozdělením vývoje léčiv do 4 fází – in silico, in vitro, in vivo, in homo [6].

In silico (stadium základního výzkumu): Vývoj léku začíná obvykle vyhledávacím výzkumem směřujícím k nalezení vůdčí molekuly, u které se předpokládá dostatečný léčebný účinek a současně nízká toxicita. Následně dochází k testování vybraných kandidátů. Studuje se i mechanismus účinku z hlediska biochemických pochodů na buněčné a receptorové úrovni. Výběr účinné (vůdčí) molekuly je spolu s dalšími kroky popsány níže základním předpokladem k přechodu z výzkumné fáze do fáze preklinické.

Následuje syntéza účinné látky, její optimalizace, což je předpokladem pro navržení výrobního procesu a jeho validace v dalších krocích. Identifikují se a izolují rozkladné a metabolické produkty. S vybranou vůdčí molekulou se provádí zrychlené a dlouhodobé stabilitní studie v různých stresových podmínkách. V tomto období se také hledá ideální léková forma a navrhuje se technologie výroby vybrané lékové formy. Po výrobě a validaci lékové formy se opět provádí stabilitní testy. Veškeré procesy (syntéza, příprava lékové formy) a zkoušky musí být provedeny v souladu se Správnou laboratorní praxí (GLP – Good Laboratory Practice) a závěrečná fáze výroby hodnoceného léku musí probíhat v podmínkách Správné výrobní praxe (GMP – Good Manufacturing Practice). Výsledky všech testů jsou zaznamenávány a vypracovává se dokumentace (DMF – Drug Master File), které slouží jako podklady pro případnou registraci léčiva.

In vitro (stadium preklinického výzkumu): Preklinické studie probíhají na různých úrovních výzkumu a dělí se na 2 základní skupiny – experimenty in vitro a in vivo. Na in vitro modelech (jako jsou například izolované buňky, tkáně, orgány) se účinná látka testuje z hlediska toxicity a farmakologických vlastností. Detailněji se zkoumá a ověřuje mechanismus účinku a vliv dávky na toxicitu a snášenlivost.

Ani přes začlenění in vitro testů do preklinického výzkumu, což umožňuje snížit počet pokusných zvířat, nelze živé zvířecí modely kompletně nahradit a v rámci preklinického výzkumu mají stále svou nezastupitelnou roli. Zejména proto, že je nutné ověřit účinnost a bezpečnost potenciálního léku na orgánové systémy se všemi vazbami, které existují pouze v komplexním živém organismu. Tyto preklinické studie se provádějí obvykle na zdravých zvířatech, ale v některých případech rovněž i na zvířatech s modelovým onemocněním, u nichž se uměle navozuje patologický stav.

In vivo (stadium preklinického animálního výzkumu): Na in vivo modelech se studují a ověřují základní farmakokinetické vlastnosti, vyvíjejí se analytické metody na stanovení dané látky z plazmy/moči, sloužící jako podklad pro nastavení metodiky detekce u lidí. Provádí se studie subchronické a chronické toxicity, speciální toxikologické testování se zaměřením na mutagenitu, teratogenitu a kancerogenitu. Stanovují se vhodné dávky a sleduje se vztah mezi dávkou a výskytem nežádoucích účinků (NÚ). Vždy je potřeba provést výše zmíněné testy minimálně na dvou zvířecích druzích, přitom jeden z nich musí být hlodavec a druhý nehlodavec. Z hlodavců se často využívá myš domácí, křeček syrský, potkan obecný nebo morče domácí. Z nehlodavců se pak volí nejčastěji mezi králikem domácím, kočkou domácí, psem domácím nebo prasetem domácím. Definuje se maximálně tolerovaná dávka, která následně slouží k odvození dávky, které bude poprvé podána lidem v rámci klinického hodnocení fáze I. Cílem preklinických studií je zhodnocení nové účinné látky z hlediska bezpečnosti a účinnosti a potenciálu pro klinické použití [7]. Všechny preklinické studie jsou prováděny za dodržení etických standardů zacházení s laboratorními zvířaty a v souladu se Správnou laboratorní praxí v akreditovaných zařízeních. Strádání laboratorních zvířat je minimalizováno mimo jiné zavedením tzv. **pravidla 3R** (Reduction, Replacement, Refinement). Toto pravidlo znamená následující:

- ▶ **Reduction** – snížení počtu zvířat použitých v rámci preklinických testů
- ▶ **Replacement** – nahrazení živých animálních modelů jinými např. in vitro modely ve všech případech, ve kterých je to možné
- ▶ **Refinement** – snížení utrpení – znamená snížení, případně eliminaci pokusů, které jsou pro zvířata bolestivé, či stresující, například také odklon od testování letálních dávek, snížení doby expozice léku na minimum

Uvádí se, že pouze desetina z celkového počtu zkoumaných látek, které byly hodnoceny a zkoumány v rámci preklinických testů, má dostatečný bezpečnostní a farmakologický profil, a je tedy možné je podat člověku.

In homo (stadium klinického výzkumu) [8]: Vlastní klinický vývoj nového léku probíhá zpravidla ve 4 fázích, z nichž každá je tvořena souborem klinických studií (hodnocení), které na sebe navazují nebo se částečně překrývají.

Klinická studie (resp. hodnocení, viz výše) spadá do klinické části vývoje léčiv a je definována jako systematické testování (nejčastěji nového) léčivého přípravku prováděné na lidech – **subjektech studie** (pacientech či na zdravých dobrovolnících) pod vedením kvalifikovaných a dostatečně zkušených ošetřujících lékařů (**zkoušejících**). Jejich cílem je prokázat a ověřit účinky léčiv a získat informace o jejich bezpečnosti a jakosti, dostatečné pro jejich registraci a zavedení do klinické praxe [9].

Provádění klinické studie léčiv je striktně regulováno, má velmi přísná pravidla a probíhá podle předem vypracovaného plánu – **Protokolu** klinického hodnocení (viz kapitola Design výzkumného protokolu, s. 40nn). Každé pracoviště, ve kterém studie probíhá, musí postupovat v souladu se standardy **Správné klinické praxe** (viz dále, s. 30).

Jak se klinické studie klasifikují?

Existují různé způsoby klasifikace/dělení klinických studií. Nejčastěji rozlišujeme z hlediska farmaceutického vývoje následující fáze:

- ▶ **fáze I** – první podání člověku – human pharmacology
- ▶ **fáze II** – therapeutic exploratory
- ▶ **fáze III** – therapeutic confirmatory
- ▶ **fáze IV** – therapeutic use

Předregistrační období zahrnuje klinické studie fáze I až III a po registraci se provádí klinické studie fáze IV zaměřené na dlouhodobou bezpečnost používání léčiva v klinické praxi.

Všechna klinická hodnocení (tedy i ta poregistrační fáze IV) patří mezi tzv. intervenční studie. Jejich součástí je vždy nějaká „intervence = zásah“ nad rámec běžné klinické praxe. Pod touto intervencí si lze představit například jakýkoli zásah do použití léčivého přípravku (randomizace nebo protokolem pevně stanovené dávkování) či zásah do vyšetřovacích postupů (vyšetření mimo běžnou praxi pouze pro účely klinického hodnocení).

Co zahrnuje a jaký má cíl klinická studie fáze I?

Ve fázi I klinické studie je hodnocený léčivý přípravek poprvé podán lidem, obvykle několika málo zdravým dobrovolníkům, jejichž počty lze vyčíslit maximálně

v jednotkách až desítkách. Pouze výjimečně je hodnocený léčivý přípravek ve fázi I podáván pacientům (např. v onkologii, neboť je podání hodnocené léčivé látky zdravému člověku vysoce nevhodné).

V okamžiku prvního podání léčivého přípravku člověku jsou k dispozici pouze údaje získané z preklinického testování. Vzhledem k tomu, že výsledky těchto testů nelze plně vztáhnout na lidský organizmus, je na místě velká opatrnost. Z toho důvodu probíhá aplikace léčiva pod přísným dohledem na tzv. Phase I Units neboli Klinicko-farmakologických jednotkách a podání bývá jednorázové či krátkodobé. Do této fáze také nesmějí být zařazovány tzv. zranitelné osoby, jako jsou děti, těhotné ženy, osoby s omezenou způsobilostí k právním úkonům nebo osoby zbavené této způsobilosti.

Ve fázi I klinického hodnocení se zpravidla nehodnotí účinnost testovaného léčiva. Klinické hodnocení fáze I je zejména zaměřeno na hodnocení bezpečnosti, tolerance a snášenlivosti hodnoceného léčivého přípravku (výskyt potenciálních nežádoucích účinků a tolerance podávaných dávek).

Cílem klinického hodnocení fáze I také obvykle bývá získání základních farmakokinetických a farmakodynamických informací. Dále se hledají a určují terapeutické a současně netoxické dávky. Začíná se podáváním nízkých dávek, které se postupně zvyšují, a stanovuje se maximální tolerovatelná dávka neboli dávka, při jejímž podání jsou nežádoucí účinky akceptovatelné. Následně se stanovují dávkovací schémata pro navazující fáze klinických hodnocení.

Co zahrnuje a jaký má cíl klinická studie fáze II?

Pokud je hodnocené léčivo vyhodnoceno jako dostatečně bezpečné na základě výsledků z fáze I, je možné jeho vývoj posunout do další fáze klinického výzkumu.

Ve fázi II klinického hodnocení se testovaná látka poprvé podává v dané indikaci malému počtu vybraných a přesně definovaných nemocných (desítky až stovky).

Znamená to, že v rámci této fáze klinického hodnocení je hodnocený léčivý přípravek poprvé podáván pacientovi – nemocnému člověku. Jedná se o tzv. „ideální pacienty“, kteří musí splňovat velice přísná kritéria pro zařazení do studie. Zařazení pacienti jsou často zváni na kontroly, odběry krve a další vyšetření.

Cílem klinické studie fáze II je první ověření a zhodnocení účinku léčiva na lidský organizmus, současně se hledá vhodná dávka a zároveň se shromažďují i další údaje, např. detailnější farmakokinetické údaje, sleduje se mimo jiné, jakým způsobem nemoc ovlivní osud léčiva v lidském těle. Hlavním zaměřením klinické studie fáze II však stále zůstává vyhodnocení bezpečnosti a tolerance.

Co zahrnuje a jaký má cíl klinická studie fáze III?

V případě, že jsou výsledky z druhé fáze klinického hodnocení příznivé, potvrdí-li se dobrá účinnost a přijatelně nízký výskyt nežádoucích účinků, postupuje testování hodnoceného léčivého přípravku do fáze III.

Jedná se o nejrozsáhlejší a organizačně nejnáročnější fázi klinického hodnocení s velkým souborem zařazovaných osob (stovky až tisíce subjektů hodnocení). Většinou se jedná o mezinárodní klinické studie, které probíhají v mnoha centrech (**multicentrické studie**), jejichž cílem je prokázat účinnost hodnoceného léčivého přípravku na velkém počtu pacientů.

Studie fáze III bývají často:

- ▶ **kontrolované** – léčivý přípravek je srovnáván s tzv. kontrolou, kterou může představovat placebo (obsahující neúčinnou látku, upravenou do stejné lékové formy jako hodnocený léčivý přípravek), případně tzv. aktivní komparátor (konkurenční léčivo, které je považováno za standard léčby daného onemocnění) nebo i jiná dávka hodnoceného léčivého přípravku
- ▶ **randomizované** – subjekty jsou do jednotlivých skupin/ramen (experimentálních či srovnávacích/kontrolních) přiřazovány metodou náhodného výběru
- ▶ **zaslepené (dvojitě zaslepené)** – pacient (u dvojitě zaslepených ani lékař) neví, do jaké skupiny/ramene byl zařazen a jakou léčbu tedy užívá

Cílem této fáze klinické studie je získat dostatek podkladů potřebných pro registraci přípravku. Sbírají se zejména údaje o účinnosti léku v reálné populaci pacientů v dané diagnóze. Hodnotí se a potvrzuje, zda je hodnocený léčivý přípravek účinný u zvoleného onemocnění, u určené skupiny pacientů a při zvoleném způsobu podávání. V některých případech může být předmětem III. fáze klinické studie rozšíření spektra diagnóz, u kterých by bylo možné přípravek použít. Nepřetržitě se ověřuje bezpečnostní profil léčivého přípravku.

Co zahrnuje a jaký má cíl klinická studie fáze IV?

Po úspěšně ukončených preklinických studiích a klinických studiích fází I až III, během kterých se vyhodnotí dostatečný farmakologický účinek a projevy nežádoucích účinků jsou tolerovatelné, lze tyto výsledky klinických studií předložit regulačním autoritám/úřadům k registraci nového léku. Po získání registrace je možné nový léčivý přípravek uvést na trh a zahájit jeho používání při poskytování zdravotní péče.

Pro sledování dlouhodobé bezpečnosti při užívání nového léku v reálné populaci v podmínkách běžné klinické praxe se provádí klinická studie fáze IV.

Během klinické studie fáze IV se shromažďují informace o výskytu nežádoucích účinků, o účincích při dlouhodobém podávání, nové informace o možných interakcích s jinými léky. V těchto dlouhodobých studiích se např. sleduje, jak léčivo ovlivňuje mortalitu pacientů, tj. zda jeho podávání prodlužuje jejich život a zlepšuje jeho kvalitu, či naopak.

Klinické studie fáze IV probíhají zpravidla v souladu s rozhodnutím o registraci (schváleným Souhrnem údajů o přípravku – SPC), oproti běžné klinické praxi je v tomto případě ale ještě „intervence“. To znamená, že studie je prováděna v souladu s předem schváleným protokolem, který definuje kritéria výběru pacientů, plánované návštěvy, dodatečné odběry atd [10].

Co jsou to neintervenční poregistrační studie?

Kromě klinické studie fáze IV je možné získat informace o již registrovaném léčivém přípravku prostřednictvím neintervenčních poregistračních studií bezpečnosti.

Za neintervenční studii je považována jakákoli studie, při níž je registrovaný léčivý přípravek používán běžným způsobem v souladu s podmínkami jeho registrace. Způsob podávání léčivého přípravku je dán výhradně rozhodnutím ošetřujícího lékaře a ne specifickými požadavky protokolu a u pacientů se nepoužijí žádné dodatečné vyšetřovací či ošetřovací postupy. Provádění těchto typů studií není regulováno tak přísně jako provádění klinických hodnocení.

Neintervenční poregistrační studie jsou využívány zejména v epidemiologii, kde se můžete setkat i s termínem observační studie, který odráží fakt, že je daná studie založená na pozorování přirozeného vývoje ve sledovaném vzorku populace. Toto pozorování pak může být prováděno prospektivně, tj. průběžně se sledováním studovaných osob, anebo retrospektivně tj. formou zpětných záznamů ze zdravotnické dokumentace.

Cílem těchto studií je vyhodnotit možná rizika nového léčivého přípravku zejména z hlediska bezpečnosti. Tento typ studií nemá představovat skrytý nástroj marketingu a nemá vést ke zvýšení předepisování a užívání nového léku. Z toho důvodu musí zahrnovat určitý výzkumný plán a je nutné je předem ohlásit na SÚKL. Nepodléhají ovšem tak přísné regulaci a schvalovacímu procesu jako klinická hodnocení fáze I až IV – viz dále, s. 35n.

Jak motivovat účastníky?

Pacienti a zdraví dobrovolníci mohou být pro účast v klinické studii motivováni různými důvody. V řadě případů bývá důvodem altruismus, snaha pomoci a aktivně

se účastnit výzkumu léku, který by mohl v budoucnu přispět k vyléčení z nemoci, která se vyskytuje v rodině nebo u blízkých osob. V případě účasti zdravých dobrovolníků v klinických studiích bývá jejich účast ohodnocena finanční odměnou, která jim má kompenzovat zdravotní rizika, kterým se účastí ve studii vystavují.

Pro některé pacienty může představovat účast v klinické studii možnost získat přístup k účinnějším a modernějším lékům. Toto však nelze vždy tvrdit s jistotou, zvláště u randomizovaných a placebem kontrolovaných studií. Také nelze vždy předpokládat, že hodnocený léčivý přípravek je z jakéhokoli důvodu výhodnější než standardní léčba, protože to je právě předmětem hodnocení v daných klinických studiích. Jiný případ představují onkologičtí pacienti, pro které může účast v klinickém hodnocení znamenat alespoň určitou naději na prodloužení či zkvalitnění života, protože u nich již byla standardní léčba vyčerpána. Někteří účastníci také mohou své zapojení do klinické studie uvítat pro četnější kontroly u lékaře a pro získání detailnější znalosti svého zdravotního stavu.

Co je správná klinická praxe (GCP)?

Při provádění klinických studií hrají významnou roli pravidla tzv. správné klinické praxe. Správnou klinickou praxí (Good Clinical Practice – GCP) se rozumí soubor mezinárodně uznávaných pravidel, která musí být dodržena při plánování, provádění, vedení, monitorování, auditování a analyzování klinických studií, při zpracování a hlášení jejich výsledků. Tato pravidla slouží mimo jiné k zajištění toho, aby byly údaje a výsledky získané ze studií přesné a pravdivé a aby byla chráněna práva a integrita subjektů hodnocení včetně důvěrných údajů o nich.

Správná klinická praxe a regulace vývoje léčiva obecně přispívá ke zkvalitnění výzkumu a současně zajišťuje bezpečnost pacientů účastnících se klinických studií, a to ve všech fázích studie dosud neregistrovaného léčiva. Správná klinická praxe napomáhá k získání relevantních dat, jež jsou průkazem bezpečnosti a účinnosti vyvíjeného léčiva a zvyšuje objektivitu vědeckých informací.

Existují tzv. **Zlatá pravidla Správné klinické praxe**, která jsou následující [11]:

1. Soulad s etickými principy, které vycházejí z Helsinské deklarace a jsou v souladu se Správnou klinickou praxí a s právními předpisy.
2. Před zahájením klinické studie je třeba zvážit rizika a nepohodlí v porovnání s očekávaným prospěchem pro jednotlivé subjekty studie a pro společnost. Klinické studie je možné provádět pouze tehdy, ospravedlňuje-li očekávaný prospěch dané riziko.

3. Práva, bezpečnost a zdraví subjektů hodnocení vždy převažují nad zájmy vědy a společnosti.
4. Dostupné neklinické a klinické informace o hodnoceném přípravku mají být dostatečné pro opodstatnění navrhovaného klinického hodnocení.
5. Klinické studie mají být vědecky spolehlivé a mají být přesně popsány v protokolu.
6. Klinická studie má být prováděna v souladu s protokolem, který byl posouzen příslušnou státní autoritou/úřadem a etickou komisí ještě před jejím zahájením.
7. Za poskytovanou lékařskou péči a lékařská rozhodnutí týkající se subjektů studie je vždy odpovědný kvalifikovaný lékař.
8. Každá osoba podílející se na provádění klinické studie by měla být kvalifikována svým vzděláním, praxí a zkušeností pro její provádění.
9. Od každého subjektu má být před účastí získán dobrovolný informovaný souhlas.
10. Všechny informace o klinické studii mají být zaznamenány, zpracovány a uchovávány tak, aby bylo možné jejich přesné vykazování, hodnocení a ověřování.
11. Důvěrnost záznamů, které by mohly identifikovat subjekty studie, má být chráněna při respektování soukromí a zásad důvěrnosti ve shodě s právními předpisy.
12. Výroba, manipulace a skladování studijních léčivých přípravků mají být v souladu s příslušnými směrnici Správné výrobní praxe (Good Manufacturing Practice). Použití studijních léčiv má být v souladu se schváleným protokolem.
13. Mají být zavedeny postupy zajištění jakosti ve vztahu ke všem aspektům klinické studie.

V souladu se Správnou klinickou praxí probíhají všechny fáze klinických hodnocení podle předem připraveného a schváleného protokolu, což je základní dokument popisující plán, metody, statistické zhodnocení a organizaci studie a také logické zdůvodnění klinické studie [12].

Do klinické studie jsou zařazeni pouze ti pacienti, kteří před zařazením do studie udělí informovaný souhlas se svojí účastí v ní. Za informovaný souhlas se považuje celý proces, během kterého osoba dobrovolně potvrdí svou vůli účastnit se určité studie poté, co byla důkladně informována o všech důležitých aspektech této studie.

Informování pacienta je tak prvním a nejdůležitějším krokem před jeho zařazením do studie. Pacient musí být pomocí písemných informací podrobně obezná-

men například s průběhem terapie (design studie, plánované návštěvy, případné hospitalizace atd), s možnými nežádoucími účinky a s potenciálním přínosem hodnoceného léku. Předkládané informace musí být dostatečně srozumitelné. V případě, že pacient něčemu nerozumí, je povinností lékaře – řešitele studie – mu to vysvětlit. V této fázi hraje velkou roli i výzkumná sestra, která by měla věnovat dostatek času zodpovězení všech pacientových dotazů. Pacientovi musí být dostatečně vysvětleno, že je jeho účast ve studii zcela dobrovolná a také že může kdykoliv ze studie vystoupit. Dále mu musí být poskytnut dostatek času, aby si mohl důkladně písemné informace pro pacienty pročíst, a teprve poté je požádán, aby podepsal formulář informovaného souhlasu a tímto svým podpisem potvrdil svoji ochotu se do studie zapojit, viz dále, s. 55n.

Kdo je to zadavatel?

Klíčovou osobou při realizaci klinické studie je tzv. zadavatel. Obecně lze za zadavatele klinického hodnocení považovat ten subjekt (fyzickou nebo právnickou osobu), který hradí náklady na provedení klinického hodnocení. Zákon o léčivech však na zadavatele klinického hodnocení (tedy klinické studie) pohlíží zejména jako na osobu, která je za provedení klinického hodnocení (za jeho zahájení a vedení) finálně zodpovědná.

Zadavateli klinických studií bývají většinou farmaceutické společnosti (mnohdy nadnárodní), které takto odzkoušený lék v budoucnu uvedou na trh a budou držiteli rozhodnutí o jeho registraci. Zadavateli klinických studií ale mohou být i „nekomerční subjekty“ (například vědecko-výzkumné organizace, nemocnice, univerzity ap). I v takovém případě však musí splňovat všechny povinnosti zadavatele klinické studie stejně jako farmaceutické společnosti [13].

Některé své zodpovědnosti může zadavatel přenést na jiný subjekt, nejčastěji na smluvní výzkumné organizace (Contract Research Organization – CRO). Delegování zodpovědností na další osobu musí být vždy smluvně zajištěno a zadavatel musí vždy zajistit, aby se plánování a provádění klinické studie účastnily pouze osoby dostatečně kvalifikované a zkušené. Konečná odpovědnost za provedení klinické studie však zůstává na zadavateli a je nepřenosná [14].

Přehled základních povinností zadavatele je uveden v tabulce 1.

Tabulka 1. Základní povinnosti zadavatele [13–15]

POVINNOST	KOMENTÁŘ
Zajištění financování projektu	U studií IIT jsou často využívány grantové prostředky, nicméně tyto nejsou většinou postačující pro pokrytí všech nákladů a často neumožňují financování specifických položek (např. zákonné pojištění).
Zavedení a udržování systému zabezpečování a kontroly jakosti	Pomocí písemně zpracovaných standardních postupů zaručujících, že klinická studie je prováděna a údaje jsou získávány, dokumentovány (zaznamenávány) a zpracovány v souladu s protokolem, Správnou klinickou praxí a příslušnými právními předpisy, aby byla zajištěna jejich věrohodnost a správnost.
Zabezpečení dostatečného lékařského dohledu	Zadavatel musí určit náležitě kvalifikovaného a snadno dostupného lékaře pro poskytování konzultací o zdravotních problémech a otázkách vzniklých v souvislosti s klinickou studií.
Zajištění přípravy všech základních dokumentů a jejich případné aktualizace	Především příprava Protokolu, Informovaného souhlasu/Informací pro pacienty, Záznamu subjektu studie/hodnocení apod.
Zabezpečení správného vedení klinické studie, sběru údajů a uchovávání záznamů	Zadavatel by měl využívat vhodně kvalifikované osoby k doзору nad průběhem klinické studie, sběru a ověřování údajů, provádění statistických rozborů a přípravě zpráv o klinické studii. Zadavatel nebo jiní vlastníci údajů by měli uchovávat všechny základní dokumenty příslušející zadavateli a vztahující se ke klinické studii.
Výběr zkoušejícího	Zadavatel je odpovědný za výběr zkoušejícího a zdravotnického zařízení. Každý zkoušející by měl mít kvalifikaci získanou školením a praxí a přiměřené prostředky k řádnému provádění klinické studie, pro kterou byl vybrán.
Uzavření smlouvy se zkoušejícím/zdravotnickým zařízením	Zadavatel zajistí, aby zkoušející prováděl klinickou studii v souladu se Správnou klinickou praxí, příslušnými právními předpisy, podle protokolu odsouhlaseného zadavatelem a v souladu se stanoviskem etické komise, dodržoval postupy pro zaznamenávání a hlášení údajů a také uchovávání základních dokumentů ke klinické studii a umožnil tzv. přímý přístup (tj. přístup do zdravotnického zařízení ke zdrojovým dokumentům a ke zprávám pro účely monitorování, auditů a inspekcí kontrolními úřady).
Zajištění odpovídajícího pojištění odpovědnosti	Zadavatel zajistí pojištění odpovědnosti za škodu pro zkoušejícího a zadavatele. Toto pojištění se v souladu s právními předpisy vztahuje k úhradě nákladů na léčení subjektů v případě poškození zdraví v souvislosti s jejich účastí v klinické studii.
Zajištění ohlášení/předložení klinické studie kontrolnímu úřadu	Před zahájením klinické studie předloží zadavatel žádost příslušnému regulačnímu úřadu, a zajistí tak požadované posouzení, přijetí, případně povolení studie.
Zabezpečení posouzení etickou komisí a jejího souhlasného stanoviska	Klinickou studii není možné zahájit bez souhlasného stanoviska příslušné etické komise.
Poskytování hodnocených léčiv a zabezpečení správného zacházení s nimi	Zadavatel je vždy odpovědný za poskytování hodnocených léčiv zkoušejícímu/zdravotnickému zařízení. V této oblasti ovšem v případě akademického výzkumu existují výjimky – pokud se jedná o čistě akademický výzkum, kterého se neúčastní žádný komerční zadavatel, jsou hodnoceny už registrované léčivé přípravky a zadavatel není zároveň držitelem rozhodnutí o registraci.

Tabulka 1 (pokračování). Základní povinnosti zadavatele [13–15]

POVINNOST	KOMENTÁŘ
Zajištění farmakovigilance – sledování bezpečnosti a hlášení nežádoucích účinků	Zadavatel je odpovědný za průběžné vyhodnocování bezpečnosti hodnocených léčiv. Je nutné neprodleně informovat všechny zúčastněné zkoušející/zdravotnická zařízení a kontrolní úřady o skutečnostech, které by mohly nepříznivě ovlivnit bezpečnost subjektů hodnocení, mít vliv na provádění klinické studie nebo změnit povolení či souhlasné stanovisko etické komise s pokračováním klinické studie. Vždy musí být nastavený systém pro hlášení NÚ v souladu s aplikovatelnými regulačními požadavky.
Zajištění monitoringu	Zadavatel musí zabezpečit dohled nad klinickou studií. Tento dohled je uskutečňován prostřednictvím tzv. monitoringu/monitorování, jehož účelem je ověřit, že: ► jsou chráněna práva a zdraví subjektů hodnocení ► zaznamenávané údaje jsou správné, úplné a ověřitelné na základě zdrojových dokumentů ► klinická studie probíhá v souladu s poslední schválenou verzí Protokolu/dodatků, Správnou klinickou praxí a právními předpisy
Nastavení opatření v případě nesouladu	Jakýkoliv nesoulad činnosti zkoušejícího/zdravotnického zařízení nebo členů týmu zadavatele s protokolem, standardními postupy, správnou klinickou praxí a právními předpisy by měl vést k neprodlenému zásahu zadavatele za účelem zajištění souladu.
Zajištění reportingu	Hlášení požadovaných informací, a to jak regulačnímu úřadu (Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv), tak relevantním etickým komisím.

Příprava a provedení klinické studie tak, aby poskytla kvalitní výstupy a proběhla v souladu se všemi aplikovatelnými regulačními požadavky a GCP, vyžaduje nezbytně týmovou spolupráci specialistů různých odborností. Soukromé společnosti zabývající se prováděním klinických studií, ať už se jedná o farmaceutické společnosti nebo tzv. smluvní výzkumné organizace (CRO) mají k dispozici mnohdy i rozsáhlý tým pracovníků (tzv. projektový tým), v němž je rozdělení rolí jednotlivých členů detailně propracované a v zájmu zvýšení efektivity je specializace jednotlivých pracovníků velmi úzká [15].

Kdo je zkoušející a studijní tým?

Na místě provádění studie (tzv. centrum, trial site) odpovídá za realizaci klinického hodnocení vždy **zkoušející**. V souladu s pravidly Správné klinické praxe by měl mít zajištěn zástup (tzv. spoluzkoušející).

Zkoušející, spoluzkoušející a další osoby, které jsou v rámci centra zapojeny do provádění klinické studie, tvoří tzv. **studijní** (neboli řešitelský) **tým**. Součástí studijního týmu mohou být dále například studijní sestry, studijní koordinátoři, data manažeři či lékárníci.

Zkoušející obvykle deleguje na jednotlivé členy studijního týmu část ze svých povinností, které jsou uvedeny v tabulce 2. Delegování jednotlivých povinností musí být v souladu s odbornou kvalifikací členů studijního týmu. Na druhou stranu je delegování velice důležité pro zvýšení efektivity při provádění studií, protože umožní lékařům soustředit se na vlastní „klinickou“ práci a vyhnout se tak jejich zahlcení činnostmi administrativními.

Veškeré delegování odpovědností zkoušejícím musí být řádně zaznamenáno v příslušném formuláři. Tento formulář musí být stále aktualizován.

Tabulka 2. Základní povinnosti zkoušejícího [12,16]

POVINNOST	KOMENTÁŘ
1.	screening vhodných kandidátů a ověření/potvrzení jejich eligibility (vhodnosti)
2.	informování pacientů a získávání jejich informovaného souhlasu
3.	enrollment, zařazení subjektů do studie
4.	randomizace a případné odslepování údajů o subjektech
5.	zadávání dat do CRF, případná oprava těchto dat
6.	oprava dat ve zdrojové dokumentaci
7.	koordinace kalendáře – jednotlivých návštěv a také jednotlivých vyšetření v rámci těchto návštěv
8.	zacházení s hodnocenými léčivými přípravky, kontrola accountability (dopočitatelnosti) hodnoceného léčivého přípravku a zhodnocení compliance
9.	vyhodnocování a hlášení nežádoucích příhod
10.	zacházení s laboratorními vzorky – jejich odběry, zpracování, značení a v případě potřeby i transport zadavateli
11.	uchovávání studijní dokumentace
12.	komunikace s etickou komisí

Co je regulace klinických studií (hodnocení)?

Oblast klinických hodnocení je velmi přísně regulována. V ČR upravuje proces klinického hodnocení zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů ve znění pozdějších předpisů [17] a detailněji pak také vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi [18].

V roce 2014 odsouhlasil Evropský parlament nová pravidla provádění klinických studií/hodnocení (srov. vysvětlení termínu na s. 23) v EU a vydal nové nařízení o regulaci KH, které by mělo vstoupit v účinnost od roku 2016. Toto nařízení nahradí

dosud platnou směrnicí o klinických studiích/hodnoceních z roku 2001 [19,20]. Ta sice zajistila vysokou úroveň bezpečnosti pacientů, ale její rozdílná implementace a používání v rámci jednotlivých států vedlo ke vzniku nepříznivého regulačního rámce pro klinický výzkum, což způsobilo pokles počtu klinických studií provedených v letech 2007–2011 o 25 %. V roce 2007 bylo v EU požádáno o více než 5 000 klinických studií, ale do roku 2011 klesl jejich počet na 3 800, oproti tomu náklady na provádění klinických studií a průměrná prodleva v zahájení klinické studie se zvýšily [21].

Očekává se, že nové nařízení především zásadním způsobem zjednoduší a zpřesní pravidla provádění klinických studií, které probíhají ve více členských státech EU zároveň. Doposud bylo nutné realizaci výzkumu schvalovat na úrovni každého členského státu zvlášť, tato podmínka by po schválení nového nařízení odpadla. Členské státy by se také nově řídily stejnými pravidly autorizace a hodnocení studií. Nařízení dále přináší povinnost publikovat výsledky všech studií realizovaných v EU ve veřejně dostupném registru vytvořeném Evropskou lékovou agenturou (EMA).

Jakou roli má SÚKL?

Hlavním regulačním úřadem, který se touto problematikou v České republice zabývá, je **Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL)** [22]. Posuzování hodnoceného léku a designu studie provádějí odborní pracovníci SÚKL ve spolupráci s odborníky v daném klinickém oboru. Předmětem posuzování je zejména zhodnocení poměru risk/benefit pro pacienty, vědecké opodstatnění provádění dané klinické studie, dále pak zhodnocení kvality používaných léčivých přípravků a posouzení uspořádání studie, aby jejím provedením mohla být získána objektivní a kvalitní data a údaje. V rámci posuzování studie se prověřují veškeré údaje z preklinického a případně i dosavadního klinického hodnocení, které jsou zpracovány v dokumentaci předkládané zadavatelem studie. Pečlivě je hodnocena i kvalita léku včetně podmínek jeho výroby.

Státní ústav pro kontrolu léčiv zpřístupnil pro veřejnost Databázi klinických studií, která obsahuje informace o studiích povolených v České republice od roku 2008.

Jakou roli má etická komise?

Role tzv. etických komisí, které provádějí další nezávislé posuzování klinické studie, je nezastupitelná.

Etická komise je nezávislý orgán tvořený odborníky z oblasti zdravotnictví i osobami bez lékařského vzdělání a vyjadřuje se ke každé klinické studii zejména z hle-

diska etiky, kvalifikace lékařů a vybavení pracoviště. Etické komise se zaměřují zejména na zajištění ochrany a práv zařazovaných pacientů či zdravých dobrovolníků. Posuzují etické aspekty studie a opodstatnění jejího provádění, informovanost pacientů či zdravých dobrovolníků, kvalitu a etičnost náborových materiálů, pojištění zařazovaných subjektů, podávají návrhy na výši kompenzací a odměn a v neposlední řadě se vyjadřují k volbě zkoušejících (lékařů) a vhodnosti vybraného pracoviště, viz kapitola Základy etiky biomedicínského výzkumu, s. 48nn.

Kdy může být studie zahájena?

Aby mohla být studie v ČR zahájena, je potřebné mít jak souhlas Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL), tak souhlas příslušné etické komise, v případě multicentrických klinických studií (studie probíhající současně ve více centrech v ČR) také souhlas etické komise pro multicentrická klinická hodnocení (MEK) a pro každé centrum (pracoviště) i souhlas lokální etické komise (LEK).

CITOVANÁ LITERATURA A ZDROJE

1. Demlová R, Říhová B, Grycová Z et al. Životní cyklus léčiv – Klinické hodnocení a registrace léčivých přípravků, farmakovigilance a stanovování cen a úhrad léčiv. LF MU: Brno 2014.
2. Marek P, Špeciánová Š. Pravidla pro vývoj nového léku. Medical Tribune 2012; 18: A7. Dostupné z WWW: <<http://www.tribune.cz/clanek/27906-pravidla-pro-vyvoj-noveho-leku>>. Poslední přístup 15-05-2015.
3. Výzkum a vývoj. Asociace inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP). Dostupné z WWW: <<http://www.aifp.cz/cs/vyvoj-leku/vyzkum-a-vyvoj/>>. Poslední přístup 02-03-2015.
4. Nwaka S, Ridley RG. Virtual drug discovery and development for neglected diseases through public-private partnerships. Nat Rev Drug Discov 2003; 2(11): 919–928.
5. Svobodník A, Demlová R, Pecan L et al. Klinické studie v praxi. Facta Medica: Brno 2014. ISBN 978–80–904731–8–8.
6. Berthelsen R, Sjögren E, Jacobsen J et al. Combining in vitro and in silico methods for better prediction of surfactant effects on the absorption of poorly water soluble drugs a fenofibrate case example. Int J Pharm 2014; 473(1–2): 356–365.
7. Mangipudy R, Burkhardt J, Kadambi VJ. Use of animals for toxicology testing is necessary to ensure patient safety in pharmaceutical development. Regul Toxicol Pharmacol 2014; 70 (2): 439–441.
8. Silverman M. Clinical Trial End Points At Different Phases of Clinical Development. BioStrategies Consulting Ltd Blog 28.2.2011. Dostupné z WWW: <<https://biostrategies>>.

wordpress.com/2011/02/28/clinical-trial-end-points-at-different-phases-of-clinical-development/>. Poslední přístup 16–04–2015.

9. Strnadová V, Svobodník A, Křepelka F. Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků. Grada: Praha 2007. ISBN 978–80–247–1917–7.

10. Vršková D, Pistovčáková J, Landa L. Farmakovigilance a propagace léčiv. LF MU: Brno 2007.

11. ICH E 9 Statistical Principles for Clinical Trials. Federal Register 1998; 63(179): 49583. Dostupné z WWW: <<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/statistical-principles-for-clinical-trials.html>>.

12. Svobodník A, Demlová R, Pecen. L et al. Klinické studie v praxi. Facta Medica: Brno 2014. ISBN: 978–80–904731–8-8.

13. Ederer F. The Statistician's Role in Developing a Protocol for a Clinical Trial. The American Statistician 1979; 33(3): 116–119. Dostupné z WWW: <<http://www.jstor.org/discover/10.2307/2683811?uid=3737856&uid=2129&uid=2&uid=70&uid=4&sid=2110283986858122-08-2015>>.

14. Baer AR, Zon R, Devine S. The Clinical Research Team. JOP 2011;7(3): 188–192. Dostupné z WWW: <<http://jop.ascopubs.org/content/7/3/188.full>>. Poslední přístup 04–07–2015.

15. Baer AR, Devine S, CCRP, Beardmore CD et al. Clinical Investigator Responsibilities. JOP 2011; 7(2): 124–128. Dostupné z WWW: <http://jop.ascopubs.org/content/7/2/124.full?ikey=d3c5b4900eee11fc7d4a07dfc1dcb331ac6d667c&keytype2=tf_ipsecsha>. Poslední přístup 04–07–2015.

16. The Evolving Landscape of Clinical Research and Healthcare. September 18, 19, and 20, 2015. Denver, CO. Dostupné z WWW: <http://www.socra.org/pdf/200311_RoleOfProjMgrCRO.pdf>. Poslední přístup 06–03–2015>.

17. Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). Předpis č. 378/2007 Sb. Dostupné z WWW: <<https://portal.gov.cz/app/zakony/zakon-Par.jsp?idBiblio=65289&nr=378~2F2007&rpp=15#local-content>>.

18. Vyhláška o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků. Předpis č. 226/2008 Sb. Dostupné z WWW: <<https://portal.gov.cz/app/zakony/zakon.jsp?page=0&nr=226~2F2008&rpp=15#seznam>>.

19. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities 2001; 121: 34–44. Dostupné z WWW: <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:en:PDF>>.

20. Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products

for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products. Official Journal of the European Union 2005; 91: 13–19. Dostupné z WWW: <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2005:091:0013:0019:en:PDF>>.

21. Tisková konference: Přínosy klinických studií pro Českou republiku. Asociace inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP). Dostupné z WWW: <<http://www.aifp.cz/cs/aktuality/prehled-akci/tiskova-konference-prinosy-klinickyh-studii-pro-ceskou-republiku/>>. Poslední přístup 25–02–2015.

22. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Dostupné z WWW: <www.sukl.cz>. Poslední přístup 19–04–2015.

DESIGN VÝZKUMNÉHO PROTOKOLU

Jiří Škopek

Co je to protokol?

Protokol představuje návod a plán každé klinické studie, bez něž nemůžeme provést žádné aktivity. Jedná se o přesně strukturovaný dokument, který je pro zkoušející a celý tým závazný. V podobě, v níž ho schválí regulační autority/úřady dané země (v ČR Státní ústav pro kontrolu léčiv – SÚKL) a Etické komise (EK), se musí dodržovat. Důvod je pochopitelný. Jedná se o soubor informací a popis aktivit prováděných v dané klinické studii, které obsahují jasný cíl studie, definují správnou metodologii – provedení i zpracování výsledků a v neposlední řadě jsou zárukou bezpečnosti pacienta. Jakákoli odchylka od protokolu se velmi bedlivě hlídá a musí se vysvětlit. V případě ohrožení výsledku studie nebo ohrožení zdraví a života pacienta opakovanými porušeními protokolu může vést k ukončení prací, uzavření centra a dalším neblahým důsledkům.

Pokud je nutné v protokolu něco změnit, napravit chyby, které se ukázaly být opravdu podstatné pro zdar studie, děje se to opět dobře popsáním postupem – vytvořením dodatku protokolu a jeho podáním na SÚKL a EK ke schválení. Teprve po schválení se mohou změny implementovat do práce v rámci aktivit studie.

Struktura protokolu je tedy stanovena zcela jasně, je součástí předpisu SÚKL, KLH 8, který vychází z platných předpisů – především směrnice Správné klinické praxe (GCP) EU (viz výše, s. 30n). Pokusíme se jednotlivé důležité kapitoly/oddíly protokolu popsat a komentovat je.

Stejně závazné, jako je Protokol, jsou i další dokumenty, na které se v textu odkazuje a které rozpracovávají jednotlivé kapitoly.

Jak je protokol strukturován, tedy jaké má oddíly?

1. oddíl – obecné informace

Obecné informace zahrnují:

- ▶ název studie
- ▶ identifikační číslo protokolu
- ▶ datum dané verze

Tyto údaje jsou nesmírně důležitým administrativním předpokladem toho, že studie bude pod názvem a číslem zaregistrována do databáze připravovaných a probíha-

jících studií, které je možné najít kdykoliv on-line na **www.sukl.cz** nebo **www.clinicaltrial.gov** apod. Přispívají tak ke kontrolovatelnosti studie, protože umožňují si kteroukoli studii vyhledat a zjistit např., v jakých centrech se provádí, jaké pacienty hledá, zda studie stále probíhá apod. Schválení SÚKL a EK se vždy váže k určité verzi protokolu a až schválením dodatku se jeho původně schválená verze mění.

Do tohoto oddílu lze zařadit **další nutné informace**, jako jména a adresy oprávněných osob, zadavatele, lékařského monitora, klinické laboratoře atd. Jednou z nejdůležitějších z nich je souhlas (hlavního) zkoušejícího s tímto protokolem. Souhlasem zkoušející deklaruje, že s plánovanými aktivitami souhlasí a bude je plnit v souladu s platnou legislativou a Správnou klinickou praxí (Good Clinical Practice – GCP), a tento souhlas musí stvrdit vlastnoručním podpisem. Až poté je možné, aby se studie mohla v daném centru začít realizovat.

2. oddíl – základní informace

Základní informace představují zkrácené informace o hodnoceném léčivu či zdravotnickém prostředku (ZP), souhrn zjištěných znalostí z preklinických studií, které mohou mít klinický význam, a souhrn nálezů z klinických studií, které mají vztah k dané studii. Neméně důležitý je přehled známých a možných rizik i přínosů pro člověka, informace o způsobu podávání léčiva, dávek a trvání léčby.

Protokol většinou pouze stručně shrnuje výše zmíněné informace o léčivu či ZP, které jsou nejpodstatnější. Pro získání detailních informací je zapotřebí dalšího nesmírně důležitého dokumentu, na který se v Protokolu odkazuje. Jedná se o **Soubor informací pro zkoušejícího (Investigator's brochure)**, do kterého jsou ukládány veškeré informace o léčivu/ZP a s nímž se každý odpovědný zkoušející musí vždy před započítím studie seznámit a v případě potřeby ho dokázat užívat i v průběhu studie – například když se u pacientů ve studii objeví určité vzácnější nežádoucí příznaky/příhody a je třeba zjistit, zda se objevily už v některých předchozích studiích a zda je možné se domnívat, že mají vztah k danému léčivu.

Samostatnou kapitolou (oddílem), kterou prozkoumá každý zkoušející okamžitě, jak se dozví o nové připravované studii, jsou zařazovací a vyřazovací, neboli **vstupní a výstupní kritéria (inclusion a exclusion criteria)**. Jedná se o vymezení studované populace osob, které budou do klinické studie zařazeny, a vyjmenování všech podmínek, které musí subjekt splnit (určitý věk, diagnózu, souběžně užívanou léčbu atd) a zároveň podmínek, které nesmí nastat (laboratorní hodnoty nad stanovený limit, další akutní onemocnění, užívání zakázané souběžné medicíny atd), aby mohl být přijat k účasti do klinické studie.

3. oddíl – cíle a účel klinického hodnocení

Jedná se v podstatě o vysvětlení, o důvod, proč se studie koná, co chce zadavatel provedením klinické studie dokázat, k čemu má dojít a jaké výsledky ve vývoji dané molekuly či ZP tato studie přinese.

V obecné rovině je cíl jasný – podle fáze vývoje léčiva je to potvrdit bezpečnost léčiva po podání člověku a přinést důležité farmakokinetické informace – tedy jak se léčivo v těle subjektu pohybuje (**studie fáze I**). K těmto prvotním informacím se přidávají další cíle: prokázat primární účinek/účinky léčiva nebo rozdíly v účinnosti a snášenlivosti při různých dávkách, pátrat, případně ověřit další, sekundární účinky nebo vlastnosti atd (**fáze II-III**). Zásadní je správně navržená **hypotéza/předpoklad** a stanovení odpovídajících postupných cílů, jejichž splněním se dokáže daný předpoklad. Úspěšné splnění očekávání (cílů) odůvodní pokračování v dalším vývoji plánování dalších navazujících studií s daným léčivem/ZP.

Jak důležité je správně stanovit primární cíl studie dokládá fakt, že pokud se nepodaří tento primární cíl prokázat, důsledkem bývá zastavení vývoje léčiva a prostředky do něj již investované jsou prakticky odepsané. Samozřejmě, pokud je za neúspěchem objektivní neprokázání např. efektivity molekuly pro danou indikaci, je zastavení vývoje správným důsledkem těchto zjištění. Nemělo by se ale stát, že neúspěch, tedy nepotvrzení primárního cíle, bylo důsledkem jeho nesprávného stanovení nebo důsledkem nesprávně zvoleného designu studie apod.

4. oddíl – plán klinického hodnocení

Plán klinické studie (klinického hodnocení) obsahuje vědecké zdůvodnění klinické studie, na kterém závisí věrohodnost později získaných údajů. Popis plánu studie by měl zahrnovat:

- ▶ konkrétní uvedení primárních a eventuálně sekundárních cílů, které budou v průběhu provádění klinické studie sledovány
- ▶ typ klinické studie z hlediska zaslepení a organizace (otevřená, jednoduše i dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná) – ideální je uvedení schematického náčrtu, diagramu, který grafickou podobou přehledně vysvětlí hlavní prvky časové souslednosti a designu studie

V plánu studie je vždy kladen důraz na vysvětlení

- ▶ způsobu (opatření) minimalizace předpojatosti – tedy opatření zabraňujícímu ovlivnění výsledků ve smyslu neobjektivnosti
- ▶ vysvětlení randomizace (náhodného výběru subjektů do skupin)

- zaslepení (tedy od nezaslepeného designu využívaného pouze u časné fáze nebo speciálních typů klinických studií, až po dvojitě zaslepené studie, při nichž nejen subjekt či zkoušející, ale ani hodnotitel výsledků nezná v době jejich zpracování kód randomizace a neví, která skupina subjektů v daném okamžiku užívala zkoumaný nebo srovnávací – referenční produkt

V plánu studie nesmí chybět popis vlastní léčby během studie, dávky a dávkovací schéma hodnoceného léčiva včetně lékové formy, balení a označení (štítku). Pokud je například příprava či aplikace složitější, může protokol odkázat na připojený samostatný dokument – návod k přípravě a popis aplikace s obrazovou přílohou, v níž jsou detailní postupy vysvětleny.

V této kapitole (oddíle) jsou dále jasně popsány časové souslednosti – jednotlivé klinické návštěvy subjektu, očekávaná doba účasti subjektu ve studii, popis pořadí a trvání všech period klinické studie (screening, doba léčby, případně následné sledování) a také popis „pravidel pro ukončení“ a „kritérií pro přerušení“ pro jednotlivé subjekty ve studii, nebo zmíněny případy ukončení části nebo celé studie.

Vedle zařazovacích a vyřazovacích kritérií musíme zmínit, za jakých okolností bude subjekt předčasně vyřazen ze studie, nebo kdy bude ukončeno podávání léčiva/léčby a poté pacient zůstane ve sledování v rámci studie. V protokolu je nutné uvést všechny informace související s procesy vyřazení pacienta.

5. oddíl – hodnocení účinnosti a bezpečnosti

V zásadě je záležitostí typu studie, jestli sleduje „pouze“ bezpečnost a farmakologické, (resp. farmakokinetické) ukazatele, jak je tomu u studií fáze I, nebo pátrá po efektu a stanovuje různé parametry účinnosti, studuje je v časovém rozvržení, popisuje, jak se zjišťují, zaznamenávají a vyhodnocují parametry účinnosti – u studií dalších fází.

Jeden z nejsledovanějších parametrů jsou **závažné nežádoucí příhody (serious adverse event – SAE)**, jejich neprodlené hlášení zadavateli zkoušejícími z center a jejich další osud – odkaz na odpovědné pracovníky a systém hlášení (farmakovigilance) nejen zadavateli, ale také regulačním orgánům (SÚKL) a EK. Vždy jsou stanoveny pevné časové mantinely, ve kterých musí jednotlivé osoby (zkoušející, odpovědný pracovník zadavatele) jednat.

6. oddíl – statistické zpracování

Statistické zpracování výsledků klinické studie může proběhnout správně, pouze pokud jsou všechny důležité údaje získané v průběhu klinické studie zadány do

databáze, kterou vytvoří data management. Dnes se již téměř výhradně v klinických studiích užívá elektronického zadávání dat ze sledování (eCRF) a jen výjimečně zaznamenávání dat do tištěných formulářů (case report forms – CRF), z nichž se posléze v centru přepisují do elektronické databáze. Zdrojovou dokumentací jsou veškerá původní, originální data, tedy kompletní zdravotní dokumentace, která je získána v souvislosti se zařazením pacienta/subjektu do studie (anamnéza a záznam lékaře, výsledky laboratorních vyšetření, EKG-záznam, popisy RTG a jiných vyšetření atd). Ta musí být pečlivě přepsána do databáze CRF. Údaje ve zdrojové dokumentaci se totiž musí zcela shodovat s údaji, které obsahuje databáze CRF.

V popisu statistického zpracování je nutné uvést metodiku, počty subjektů, plán analýz v průběhu sledování, definovat výpočet statistické významnosti apod, viz kapitola Sběr dat a jejich vyhodnocení, s. 67nn.

Další oddíly/kapitoly v protokolu

Do protokolu patří další kapitoly a informace, které uvádíme jen ve zkratce. Je nutné v protokolu například deklarovat, že zadavatel bude mít **přímý přístup ke zdrojovým údajům či dokumentům**, stejně tak auditoři, monitoři (CRA), SÚKL či jiné kontrolní úřady a EK. S tím souvisejí i etické otázky vycházející ze správné klinické praxe (GCP) a popis etických přístupů a odkaz na externí dokumenty, vysvětlení způsobu **financování a pojištění** klinické studie – tedy důležité předpoklady pro provedení studie v daném centru, s týmem zkoušejících a sester, kteří nejsou předpojatí, nikterak finančně zainteresovaní na výsledku studie apod. Uzavřená smlouva mezi zadavatelem, nemocnicí či jiným zdravotnickým zařízením a hlavním zkoušejícím je základní podmínka zahájení studie.

Stejně tak musí zadavatel uzavřít i **pojištění** pokrývající v plném rozsahu subjekt, zkoušejícího a zdravotnické zařízení, což musí být také v protokolu uvedeno. V neposlední řadě zadavatel doplní i oddíl protokolu popisující **pravidla publikační činnosti**, tedy za jakých okolností je, nebo není možno zveřejnit výsledky sledování, pokud není tato informace ve zvláštním prohlášení zadavatele. Stať o publikačních zásadách a o zachování mlčenlivosti je také nedílnou součástí smlouvy o provedení klinické studie.

ASPEKTY KLINICKÉHO VÝZKUMU A STUDIÍ V PRAXI NA PŘÍKLADU KARDIOLOGIE

Jan Krejčí

Jaké jsou koncepty přístupu k léčbě a diagnostice a jaká je role medicíny založené na důkazech?

Zavádění nových metod léčby v kardiologii (a obecně v klinické medicíně) se od konce minulého století důsledně opírá o výsledky získané v klinickém výzkumu, čímž se míní především výsledky velkých klinických studií. Ty tvoří základ pro tzv. medicínu založenou na důkazech (evidence based medicine – EBM), což je v medicíně koncept vyžadující pro uznání konkrétního léčebného postupu „důkaz účinnosti“, tedy výsledek klinické studie, který prokáže větší přínos jednoho léčebného přístupu nad jiným.

Tento koncept vychází z toho, že medicína založená na osobní zkušenosti jednotlivce, která se tradovala po staletí, nemusí být objektivní, protože vychází ze subjektivního pozorování výsledků léčby. Navíc není realistické, aby si lékař přesně pamatoval výsledky léčby, byť omezeného počtu nemocných, kterým kdysi podal nějakou konkrétní léčbu. EBM se tak stala „zakládlem“ posledního čtvrtstoletí a někdy vedla až k nekritickému přijímání výsledků klinických studií jako jediné možnosti, jak určit správnou léčbu. Tento přístup tak může vést k jistému omezení individualizované péče, po níž se stále častěji volá. Navíc interpretace výsledků může být někdy poplatná původním představám zadavatele, a je tedy třeba o závěrech a doporučeních vycházejících ze studií s komerčním pozadím kriticky uvažovat a výsledky interpretovat racionálně.

Přes tyto limitace znamenají klinické studie velmi významný zdroj poznání a jsou hybatelem zavádění nových léčebných metod do klinické praxe, což v konečném důsledku vede ke zlepšení kvality a výsledků léčebné péče, a tedy ku prospěchu nemocných.

Jaké jsou léčebné postupy a přístupy v medicíně (na příkladu kardiologie)?

Léčba nemocných v kardiologii je založena na tzv. **doporučených postupech (guidelines)** léčby pro jednotlivá onemocnění (např. Doporučené postupy pro léčbu chronického srdečního selhání), pro jejichž tvorbu jsou výsledky klinických studií zásadním podkladem. V doporučeních jsou léčebné postupy rozděleny na jednoznačně prospěšné (třída I), postupy s méně průkaznými důkazy pro prospěšnost (třída II) a postupy, které jsou označeny jako neužitečné, či dokonce škodlivé (třída III).

Z hlediska klinických studií je důležitá tzv. **úroveň důkazů** – pokud důkazy pocházejí z několika randomizovaných studií, jedná se o úroveň důkazů A (nejsilnější důkaz), pokud pocházejí jen z jedné randomizované studie (či nerandomizovaných studií) jedná se o úroveň důkazu B, a pokud není k dispozici žádná velká randomizovaná studie a jedná se jen o shodný názor odborníků nebo data z malých retrospektivních nerandomizovaných studií, je hodnota nejnižší a označuje se jako úroveň důkazu C.

Jakou roli pro léčebné postupy mají klinické studie?

Uspořádání velké prospektivní, randomizované, multicentrické, dvojité slepé a placebem kontrolované klinické studie je nesmírně finančně náročné a její sponzorování si mohou dovolit obvykle jen finančně silné originální farmaceutické firmy, které se snaží prosadit svůj produkt na trh. To „prosazení“ má však jasná a pevná pravidla, která musí být dodržována, aby byl výsledek pokládán na věrohodný, a také v neposlední řadě, aby nedošlo k poškození zdraví účastníků studie. V zásadě platí, že všem nemocným musí být podávána standardní doporučovaná léčba (tedy nemocnému nemůže být kvůli zařazení do studie odebrán z medikace lék, jehož prospěch byl již v minulosti potvrzen). Zkoušený lék je tedy přidáván k běžné optimální léčbě, kterou by nemocný v každém případě dostával i bez zařazení do studie.

Každá prospektivní studie má předem definovaný primární cíl, což je odpověď na hlavní zkoumanou otázku – např. zlepší podání nového léku ve srovnání s dosavadní léčbou přežívání nemocných po infarktu myokardu? Takovýto cíl se nazývá mortalitní (sleduje změnu mortality, tedy úmrtnosti) a je pokládán obvykle za nejdůležitější. Součástí studie jsou i tzv. sekundární cíle, které odpovídají na další důležité otázky a posuzují řadu dalších aspektů, včetně bezpečnosti léčby. Odpovědi na primární a sekundární cíle jsou vlastně nejdůležitějšími výsledky každé klinické studie.

Shrnuto a podtrženo, aby byl některý nový léčebný postup či lék akceptován, musí projít klinickým hodnocením, a nejlépe ve větším počtu nezávislých studií,

kteří přinesou pozitivní výsledky. Ty potom tvoří podklady pro rozhodnutí odborných společností doporučit léčebný postup jako prospěšný a bezpečný. V dalším kroku je na základě poměru prospěchu pro nemocné (resp. většího prospěchu, než ke kterému vede dosavadní léčba) a nákladů této nové léčby posouzena možnost financování z prostředků veřejného zdravotnictví. V tomto směru je role klinických studií v současné medicíně nezastupitelná a základní povědomí o této problematice patří k důležitým součástem znalostí všech jedinců, kteří se na klinickém výzkumu podílejí – ať už jako řešitelé externích studií, nebo jako iniciátoři nekomerčních výzkumných projektů.

POUŽITÁ LITERATURA

Češka R. Klinické studie a EBM: očekávání, realita i zklamání. Kapitoly z kardiologie 1/2009.

Špinar J, Vítovec J, Kubecová L, Pařenica J. Klinické studie v kardiologii. Grada Publishing: Praha 2001. ISBN 80–247–0113–8.

Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. BMJ 1995; 310: 1122

ZÁKLADY ETIKY BIOMEDICÍNSKÉHO VÝZKUMU

Josef Kuře

Proč etika v biomedicínském výzkumu?

Když si na počátku pojednání o etice výzkumu položíme otázku proč se vůbec touto problematikou zabývat, zjistíme, že na ni existuje plejáda docela odlišných odpovědí. Skeptické odpovědi začínou u konstatování, že výzkumník dnes má i tak dost složitý život, že různých předpisů a byrokratických opatření se na něho ze všech stran valí tolik, že je přímo nehorázné mu komplikovat život ještě dalšími překážkami na jeho výzkumnické dráze. Tento typ odpovědí vnímá etiku jen jako další obtíž či překážku ztěžující práci výzkumníka. Jsou však i jiné varianty odpovědi než pojetí etiky jako nutného zla. Pokud se na tu úvodní otázku podíváme blíže, zjistíme, že každé vědění má etickou relevanci, a to už jen z toho prostého důvodu, že záleží na tom, jak se s tímto věděním zachází. Takže, obecně vzato, není až tak zvláštní, že přemýšlíme o tom, co děláme, retrospektivně i prospektivně. Důvod tohoto přemítání spočívá v tom, že každé lidské jednání má etický rozměr, neboť se týká zvažování, motivování, záměru, volby prostředků a cílů a rozhodování.

Pokud se jedná o vědu, je jedno zda biomedicínskou či jinou, pak poměrně snadno zjistíme, že věda má svůj mimovědecký rozměr, že má sociální, etický a sociálně etický přesah. Věda se z mnoha důvodů týká celé společnosti (jedním z nich je to, že je financována ze společných prostředků a společnosti má sloužit). Věda tedy není pouze něčím, co se děje za dveřmi laboratoře, ale je sociálním konáním, týká se lidí: v laboratoři i mimo ni.

O biomedicínské vědě platí, že se týká člověka ještě víc než ostatní vědy. V této souvislosti se objevuje základní otázka, co je více, co má primát, zda věda, či člověk. V evropském diskurzu jsme, v rozporu s hegelíánskou tradicí, přijali primát člověka, jeho lidské důstojnosti a jeho lidských práv. To pak vyjadřuje Úmluva o lidských právech a biomedicíně přijatá v roce 1997, když hned ve druhém článku říká, že „*zájmy a blaho lidské bytosti jsou nadřazeny zájmům společnosti nebo vědy.*“ Znamená to tedy, že jsme se v Evropě domluvili, že člověka nemáme obětovat vědě, byť by věda mohla být deklarována jako celospolečenský zájem, navíc zájem vysoké preference.

Další okruh důvodů pro zabývání se etikou výzkumu je poučení z pochybení, k nimž došlo v biomedicínském výzkumu ve 20. století. Zde platí, že ten, kdo nezná historii, má zvýšenou pravděpodobnost opakovat i její negativa.

A pokud by čtenář nebo čtenářka nenašli dosud jediný důvod proč se etikou výzkumu zabývat, pak se nabízí jeden zásadní důvod, a to pragmatický. Tímto pragmatickým důvodem je ochrana sebe sama. Patří k ní například i prevence tvorby nepublikovatelných výsledků (pokud výzkumný projekt nebyl řádně schválen). Historicky etika biomedicínského výzkumu vznikla kvůli ochraně lidí, na nichž je výzkum prováděn (ochrana jejich zdraví, bezpečnosti, důstojnosti, práv atd), a na tom se ani ve 21. století nic nezměnilo. Pod pragmatický důvod v současnosti patří nejen ochrana výzkumníka jako jednotlivce, ale i ochrana výzkumné instituce, která nakonec nese za výzkum morální i právní odpovědnost.

Pokud tedy máme stručně zodpovědět úvodní otázku, pak můžeme říct, že **etikou biomedicínského výzkumu se má smysl zabývat proto, abychom mohli dobře dělat vědu a účinným způsobem prospět společnosti, a to tak, že existující problémy budeme řešit, a nikoliv vytvářet nové.**

Které oblasti etiky výzkumu jsou pro klinické studie důležité?

Na počátku bude vhodné ujasnit kontext, v němž budeme o etice biomedicínského výzkumu pojednávat. Etika výzkumu zahrnuje tyto oblasti (zvýrazněné jsou předmětem následujícího pojednání):

- ▶ výzkum na člověku (human subject research)
 - » **biomedicínský výzkum (biomedical research)**
 - » **behaviorální výzkum (behavioral research)**
- ▶ výzkum na zvířatech (animal research)
- ▶ výzkum, jehož se člověk neúčastní jako předmět výzkumu, tj. veškerý výzkum mimo výzkum na člověku a výzkum na zvířatech
- ▶ **etika vědecké práce** (responsible conduct of research, scientific integrity)

Biomedicínský výzkum kromě intervenčního výzkumu na živém člověku zahrnuje observační výzkum (tj. bez použití invazivních metod) a použití lidského biologického materiálu. Rovněž k němu patří výzkum na zvířatech, bez něhož se biomedicínský výzkum neobejde – a to v různých souvislostech (např. preklinické testování nového léku na zvířatech nebo zkoušení nového chirurgického postupu na zvířecím modelu). K biomedicínskému výzkumu patří i behaviorální výzkum se vztahem ke

zdraví (například v neurovědách). Specifickou formou biomedicínského výzkumu jsou klinické studie (clinical trials), tedy výzkum nových léků a léčebných přípravků.

Jaká se užívá základní terminologie?

Morálka je souborem norem (pravidel) jednání vzniklých v určité společnosti a v určité historické době. Tyto normy jednání jsou pro danou společnost závazné a spoluutvářejí ji.

Etika je kritickou reflexí morálky. Etika je disciplína zabývající se morálkou, a morálka je tedy předmětem zájmu etiky.

Etika výzkumu je kritickou reflexí morálky v oblasti výzkumu či vědecké činnosti. Týká se profesionální odpovědnosti vědce výzkumníka a výzkumné instituce.

Výzkumnický étos je profesně standardizovaným způsobem jednání osoby provádějící výzkum. Tento standard může být vyjádřen etickým kodexem, např. etickým kodexem výzkumného pracovníka.

Bioetika je kritickou reflexí morálky s ohledem na etické, právní a sociální aspekty biomedicíny. Součástí bioetiky je mj. **lékařská etika** jako kritická reflexe morálky lékařské profese nebo **zdravotnická etika** jako kritická reflexe morálky zdravotnických profesí.

Nesprávné uvádění výsledků (*cooking data*) je prezentováním jen vybraných výsledků, které podporují danou hypotézu a eliminováním všech dat, která danou hypotézu nepodporují.

„Vyrábění“ výsledků (*fabrication*) znamená vytváření neexistujících výzkumných dat („vycucání si výsledků z prstu“).

„Vylepšování“ výsledků (*falsification, polish*) je postup nepravdivého upravování existujících výsledků, například „upravení“ („vyleštění“) příliš odlišných výsledků tak, aby „to vycházelo“.

Plagiátorství je záměrným vydáváním dat, výsledků, názorů a tak dále za vlastní; jedná se o použití existujícího materiálu bez (odpovídajícího) uvedení zdroje.

Nepoctivost ve výzkumu (*research misconduct*) je technickým termínem etiky výzkumu zahrnujícím nesprávnou činnost jako „vyrábění“ či „vylepšování“ výsledků (nepravdivé vytvoření neexistujících výsledků výzkumu) nebo plagiátorství.

Podvod ve vědě (*scientific fraud*) je záměrným vydáváním něčeho nepravdivého za skutečné a pravdivé. Příkladem podvodu ve vědě je „výroba“ experimentálních dat.

Kdy může být člověk předmětem biomedicínského výzkumu?

Lékařské pokusy na lidech mají dlouhou historii. Probíhaly jako autoexperimenty, tj. pokusy na sobě samém nebo jako pokusy na pacientech. Ve druhé polovině 20. sto-

letí vznikl nový druh výzkumu označovaný jako biomedicínský. Jedním z jeho rysů je rozsáhlá účast člověka (pacienta nebo zdravého dobrovolníka) jako výzkumného subjektu: **člověk** jako takový se stal **předmětem** výzkumu. Vzhledem k tomu, že ne všechno lze vyzkoušet na počítačových, tkáňových nebo zvířecích modelech, neobejde se biomedicínský výzkum bez účasti lidského subjektu jako předmětu výzkumu. Jednou prostě nastane situace, při které je nový diagnostický nebo léčebný postup experimentálně odzkoušen na člověku. Teprve poté, co se experimentálně prokáže účinnost, bezpečnost a tak dále nového postupu či preparátu na člověku, může být nový postup nebo přípravek zaveden jako standard do běžné klinické praxe. Aby byla účinnost dokázána prokazatelně, musí být daný postup odzkoušen na souboru o odpovídající velikosti. Z této perspektivy je účast lidského subjektu na výzkumu fakticky i morálně nezbytná. Na druhou stranu právě skutečnost, že se člověk jako takový (jako subjekt práv, svobod a lidské důstojnosti) stává předmětem (objektem) výzkumu, je něčím morálně významným. Přinejmenším to znamená, že pro tento typ výzkumu musí být naplněny nezbytné podmínky (etické standardy), aby bylo možné ho považovat za morálně přijatelný nebo za etický.

Jak vznikaly etické standardy biomedicínského výzkumu?

Etické standardy jako elementární podmínky pro výzkum na člověku vznikaly postupně v průběhu druhé poloviny 20. století v dlouhém procesu reflektování morálních selhání v lékařském výzkumu [1]. Ta byla ani ne tak selháním jednotlivců, jako daleko spíše selháním systémovým: systém výzkumu prostě ještě neobsahoval pravidla, z nichž některá jsou uvedena. Sice existovala, přinejmenším od antiky, pravidla filozofické etiky i normy židovsko-křesťanské náboženské morálky, která zejména v podobě tzv. zlatých pravidel (co, nechceš, aby druhí dělali tobě, neděj ani ty jim) nebo pojetí člověka jako „božího obrazu“ měla potenciál pro vytvoření etických norem biomedicínského výzkumu [2]. Ovšem muselo dojít až k tragickým medicínským pokusům na lidech za 2. světové války [3,4] a k eticky nepřijatelnému výzkumu v mírových a demokratických podmínkách – například v 50. a 60. letech 20. století v USA [1], aby vznikly dnes běžné etické standardy pro biomedicínský výzkum.

Po bezprostřední reakci na lékařské experimenty za 2. světové války (**Norimberský kodex**, 1947) byla dalším zásadním plodem reflexe morálních tragédií v kontextu lékařského výzkumu až **Helsinská deklarace** vyhlášená Světovou lékařskou asociací v roce 1964. Přitom již Norimberský kodex uvádí jako naprosto zásadní podmínku souhlas výzkumného subjektu. V USA bylo zásadním mezníkem publikování tzv. **Belmontské zprávy** (Belmont Report) v roce 1979. Belmont Re-

port obsahuje důležitý základ toho, co je dnes běžným standardem, totiž zásadu respektu vůči osobám účastnícím se výzkumu, zásadu přínosu a nepoškozování a zásadu spravedlnosti. Těmto třem zásadám pak odpovídají prováděcí zásady, jak to ukazuje následující tabulka.

Tabulka. Základní etické a aplikační zásady	
základní etické zásady	aplikační zásady
respekt vůči osobám (respect for persons)	informovaný souhlas (informed consent)
přínos (beneficence)	posouzení míry přínosu a rizika (beneficence and risk-benefit assessment)
spravedlnost (justice)	výběr subjektů výzkumu (selection of subjects)

Byly to právě negativní zkušenosti s výzkumem na člověku ve 20. století, které vedly k etickým přehodnocením a k tvorbě normativních rámců: etických i právních [5]. Z dnešní perspektivy se excesy při výzkumu na člověku, tím že překračovaly určité hranice, staly důležitými podněty právě pro stanovení etických hranic ve výzkumu: pravidel, standardů a norem (toho, co je považováno za normální).

Přehled nejdůležitějších dokumentů regulujících biomedicínský výzkum

Následující historický přehled uvádí nejdůležitější dokumenty regulující biomedicínský výzkum:

- ▶ **Norimberský kodex** (1947) – Norimberský tribunál (soud s válečnými zločinci)
- ▶ **Ženevská deklarace** (1948) – Světová lékařská asociace
- ▶ **Všeobecná deklarace lidských práv** (1948) – OSN
- ▶ **Helsinská deklarace** (1964) – Světová lékařská asociace (poslední revize 2013)
- ▶ **Deklarace o lidských právech** (1976) – OSN
- ▶ **Belmont Report** (Belmontská zpráva, 1979) – National Committee for Biomedical and Behavioral Research, USA
- ▶ **Mezinárodní etické směrnice pro biomedicínský výzkum zahrnující lidské účastníky** (1982) – Světová zdravotnická organizace
- ▶ **Úmluva o lidských právech a biomedicině** (1997) – Rada Evropy
- ▶ **Deklarace o lidských právech a bioetice** (2005) – UNESCO

Jaké podmínky musí splňovat biomedicínský výzkum prováděný na člověku?

Výzkum na člověku musí splňovat tyto základní podmínky, které jsou rozebrány v dalším textu:

- ▶ naplnění zákonných norem
- ▶ etická přijatelnost
- ▶ souhlas výzkumného subjektu (informovaný souhlas)
- ▶ schválení etickou komisí

Naplnění zákonných norem

Základním předpokladem biomedicínského výzkumu je jeho soulad s příslušnými právními předpisy. To znamená, že celá výzkumná činnost odpovídá zákonným normám relevantním pro daný typ výzkumu. Přitom důležité je aktuální platné znění příslušné právní normy, tedy včetně všech pozdějších novelizací. Zde nestačí „googlování“, ale konzultace zkušeného odborníka. U některých mezinárodních projektů podporovaných orgány Evropské komise (např. European Research Council) řešitel překládá podrobnou analýzu, v níž uvádí, jak konkrétně budou v řešeném projektu naplňovány národní a mezinárodní právní normy a národní a mezinárodní etické standardy. Výzkum, který není v souladu s platným právem, dost dobře nelze považovat za eticky přijatelný.

Etická přijatelnost

Etická přijatelnost je další z fundamentálních podmínek biomedicínského výzkumu. Zahrnuje množství aspektů počínajících od designu výzkumného projektu (zdali návrh projektu má významný výzkumný potenciál, od něhož se pak odvíjí ospravedlnitelnost účasti člověka jako výzkumného subjektu), přes ekonomiku projektu (odpovědné hospodaření většinou s veřejnými finančními prostředky – podhodnocený nebo zjevně přemrštěný rozpočet), po hodnocení míry rizika a přínosu (jenom ten výzkum je přijatelný, u něž předpokládaný přínos výrazně převažuje možné riziko) a specifikaci jednotlivých podmínek účasti člověka jako výzkumného subjektu. Další informace k jednotlivým etickým aspektům výzkumu uvádí publikce Kapitoly z lékařské etiky [6].

Etická přijatelnost znamená, že daný výzkum je v souladu s etickými standardy výzkumu na lidském subjektu, tak jak jsou formulovány v základních dokumentech, jako je Helsinská deklarace, Mezinárodní etické směrnice pro biomedicínský výzkum zahrnující lidské účastníky či Úmluva o lidských právech a biomedicině. Zatímco

etické standardy vyjádřené v uvedených dokumentech tvoří vnější kritéria pro posouzení etické přijatelnosti výzkumu, je informovaný souhlas, jakožto vyjádření souhlasu výzkumného subjektu, interiorizací (vnitřním přijetím) těchto kritérií na základě osobního rozhodnutí výzkumného subjektu v konkrétním případě/projektu.

Souhlas výzkumného subjektu (informovaný souhlas)

Svobodný souhlas člověka účastníčího se výzkumu, dobře uvážený na základě poskytnutí úplných a srozumitelných informací o daném výzkumu, je zcela zásadní podmínkou biomedicínského (i behaviorálního) výzkumu. Svobodnost poskytnutého souhlasu znamená, že se tak stalo bez nátlaku, přemlouvání, manipulace atd. Dobře uvážené rozhodnutí znamená, že se výzkumný subjekt rozhodl ke své účasti na výzkumu na základě pečlivého uvážení, nikoliv jen tím, že „to podepsal“, protože „nechtěl dělat problémy“ [7]. Výzkumný subjekt musí být informován o cíli a povaze výzkumu, o jeho přínosu, o rizicích, o možných alternativách k jeho účasti ve výzkumu. Musí rovněž dostat informace o tom, v čem přesně by jeho účast ve výzkumu spočívala, co by to od něho vyžadovalo, jak bude zacházeno s jeho osobními údaji atd. Musí mu být poskytnut prostor pro jakýkoliv dotaz vztahující se k jeho účasti ve výzkumném projektu. K dispozici přitom má mít srozumitelný a dostatečný informační text o daném projektu a o způsobu své účasti v něm (viz kapitola Vybrané právní aspekty výzkumu v medicíně, s. 61n). Je vhodné se přesvědčit o tom, jak výzkumný subjekt rozumí poskytnutým informacím (například výzvou, aby volně zopakoval, co mu bylo sděleno). Zajištěním relativní jistoty, že výzkumný subjekt skutečně správně rozumí poskytnutým informacím, lze předejít nepříjemnostem, ohrožení či ztrátě důvěry. Je rovněž vhodné, aby po poskytnutí informací (v ústní i písemné podobě) dostal výzkumný subjekt dostatek času, aby si vše mohl v klidu pročíst, zvážil, případně probrat s osobou blízkou (anebo s „dr. Googlem“). Cílem by měl být dobře informovaný výzkumný subjekt, který přesně ví, o čem daný výzkum je, a který se daného výzkumu skutečně chce zúčastnit a případně altruisticky pomoci pacientům trpícím stejnou nebo obdobnou chorobou jako on sám. Takový výzkumný subjekt bude nejspíš také lépe spolupracovat v průběhu výzkumu. Samozřejmostí je to, že celý informovaný souhlas je vyhotoven ve dvojím provedení, z nichž jedno dostává výzkumný subjekt a druhé si ponechává výzkumná instituce.

Schválení etickou komisí

V některých případech je vyžadován souhlas etické komise s výzkumným projektem. V některých zemích je tento souhlas zákonnou povinností, jinde jako na-

příklad v ČR souhlas etické komise vyžadují některé grantové agentury (GA ČR, AZV MZ). V každém případě vyžadují schválení etickou komisí všechny standardní vědecké časopisy, pokud jsou požádány o publikování výsledků klinických studií. Je jasné, že výzkumný projekt musí být schválen etickou komisí před jeho započítím. Bez schválení projektu etickou komisí by bylo možné se dopracovat sice vědecky zajímavých, ovšem nepublikovatelných výsledků. Součástí stanoviska etické komise by mělo být posouzení všech tří předchozích rovin, tj. soulad s právními normami, informovaný souhlas, který je skutečně informovaným souhlasem, a etická přijatelnost daného výzkumného projektu. Součástí posouzení výzkumného projektu etickou komisí by mělo být například i posouzení designu studie (skutečná objektivně posouzená hodnota výzkumného projektu) či ekonomické rozvahy projektu. Stanovisko etické komise, která s výzkumným projektem souhlasí, nutně neznamená, že projekt je *ipso facto* eticky přijatelný. Každý biomedicínský projekt financovaný Evropskou komisí před svým započítím prochází důkladným přezkoumáním (Ethics Screening, Ethics Panel) a požadavky etiky výzkumu formulované v rámci tohoto přezkoumání se stávají součástí smlouvy s Evropskou komisí. Pro etické komise zabývající se výzkumem je v Evropě používán termín **Research Ethics Committee (REC)**, v USA se tyto komise nazývají **Institutional Review Board (IRB)**.

Jakou strukturu má informovaný souhlas účastníka výzkumu?

Především je třeba zdůraznit, že znění každého informovaného souhlasu (IS) je zcela individuální, stejně jako je individuální každý výzkumný projekt. Proto je třeba pro každý výzkumný projekt vytvořit nové znění IS odpovídající danému výzkumnému projektu. Ne každý z následujících bodů je relevantní pro každý výzkumný projekt. Ty jsou spíše obecným návodem než přesným postupem. Pro odlišné skupiny účastníků (např. pacienti, zdraví dobrovolníci nebo děti), a to i téhož projektu, je třeba vytvořit jiné znění IS, který tuto skutečnost reflektuje. IS je komplexním poskytnutím všech relevantních informací srozumitelným způsobem. Jen na základě takovýchto informací může výzkumný subjekt poskytnout svůj souhlas s účastí ve výzkumném projektu.

Z hlediska své struktury má IS dvě neoddělitelné části: **A. poskytnutí informací** (Information Sheet) pracovníky výzkumné instituce, **B. poskytnutí souhlasu** s účastí ve výzkumu osobou, na níž bude výzkum prováděn (Informed Consent Form). Použité odborné termíny, bez nichž se mnohdy nelze obejít, je vhodné vysvětlit přímo v části A. IS tedy není pouze list s podpisem (deklarování souhlasu),

nýbrž zároveň přehled poskytnutých informací, které tvoří nezbytný předpoklad pro to, aby souhlas mohl být opravdu **informovaný**.

Část A IS – Poskytnutí informací o výzkumném projektu a o účasti pacienta/zdravého dobrovolníka ve výzkumném projektu – struktura

Základní identifikační údaje výzkumného projektu

- ▶ Název studie, instituce, řešitel, poskytovatel, doba trvání atd

Základní charakteristika výzkumného projektu

- ▶ Cíl, povaha, základní charakteristika výzkumného projektu, přínos atd

Informace o účasti pacienta/zdravého dobrovolníka

- ▶ Podrobný popis účasti (např. jednorázový odběr v rámci terapie, odběr/y nad tento rámec, časová náročnost, doba trvání účasti, ambulantně/při hospitalizaci/ opakované návštěvy atp)
- ▶ Důvod, proč byla dotyčná osoba vybrána, inkluzivní/exkluzivní kritéria účasti, údaje o eventuální zátěži a případných zdravotních nebo pracovních omezeních a jiných faktorech ovlivňujících účast ve studii (těhotné, kojící, zdravotní omezení atp)
- ▶ Alternativy k účasti ve výzkumu (u pacientů), přínos pro účastníka nebo jiné osoby
- ▶ Možné nežádoucí účinky a rizika (jejich pravděpodobný výskyt a závažnost)

Specifikace podmínek účasti

- ▶ Zákonná práva a záruky na ochranu účastníků
- ▶ Postup v případě újmy (např. pojištění výzkumu)
- ▶ Postup při náhodných nálezech (incidental findings) – pokud je lze předpokládat
- ▶ Právo odmítnutí účasti/odvolání IS (včetně postupu při zpětném vzetí IS)
- ▶ Možnost libovolného dotazu v kontextu účasti ve výzkumném projektu
- ▶ Kontaktní informace na odborné pracovníky/osobu zodpovědnou za výzkumný projekt
- ▶ Respektování soukromí, ochrana osobních údajů
- ▶ Informace o druhu shromážděných údajů a přístupu k nim
- ▶ Podoba uchovávání/zpracování (kódování/pseudonymizace, anonymizace, příp. podmínky dekodování), specifikace plánu na ochranu osobních údajů
- ▶ Při použití DNA: specifikace podmínek pro uchovávání DNA a nakládání s DNA
- ▶ Výzkumnému prediktivnímu genetickému vyšetření předchází genetické poradenství

- ▶ Doba uchovávání dat/ biologického materiálu
- ▶ Podmínky publikování výsledků
- ▶ Dovolení použití získaného materiálu nebo dat pro výzkum je omezeno na daný výzkumný projekt, pro další výzkum je třeba další explicitní IS
- ▶ Případně alternativní možnost souhlasu s dalším výzkumným použitím (secondary use) poskytnutého materiálu a dat a přesná specifikace podmínek

Část B IS – Deklarování souhlasu s účastí na výzkumu

- ▶ Prohlášení o seznámení se s povahou a účelem daného výzkumného projektu a s charakteristikou účasti v něm
- ▶ Prohlášení o dobrovolné a svobodné účasti v projektu (za výše specifikovaných podmínek), autorizace k použití údajů, biologického materiálu atd
- ▶ Potvrzení o dalších oprávněních, která účastník výzkumného projektu má – zejména potvrzení o předchozím informování (viz část poskytnutí informací o výzkumném projektu), o možnosti klást otázky, o informační satisfakci, o možnosti zpětvzetí souhlasu
- ▶ Jméno pacienta/ zdravého dobrovolníka/účastníka výzkumu a jeho vlastnoruční podpis
- ▶ Jméno lékaře/odpovědného pracovníka a jeho vlastnoruční podpis
- ▶ Datum a místo podpisu IS

Co znamená etika vědecké práce?

Etika vědecké práce se týká každého druhu výzkumu. Týká se toho, jak výzkum probíhá (např. jestli je dodržována správná laboratorní praxe, jsou správně uváděny naměřené hodnoty, nezkreslovány a nefalšovány výsledky, neupíráno autorství, nezcizovány nápady či výsledky). Podvádění ve výzkumu může mít pro jednotlivce závažné pracovně-právní důsledky (ukončení pracovního poměru), i důsledky profesní (pro případný další výzkum). Podvod ve vědě může mít rovněž dopad pro vědeckou (výzkumnou) instituci, například v podobě poškození dobrého jména nebo vrácení finančních prostředků z výzkumu, v němž došlo k podvodu.

Předpokladem vědeckého výzkumu je vzájemná důvěra výzkumníků, důvěra že každý provádí výzkum pečlivě a svědomitě a publikuje jen ověřené, pravdivé a spolehlivé informace. Bez této bazální důvěry umožňující sdílené poznání by vědecký výzkum nebyl možný. Etika vědecké práce tedy není nějakou zvláštní aplikovanou etikou, nýbrž je aplikací etických standardů běžného života, jako je poctivost, pravdivost, spolehlivost, odpovědnost a čestnost.

CITOVANÁ LITERATURA

1. Beecher HK. Ethics and Clinical Research. New England Journal of Medicine 1966; 274(24): 1354–1360.
2. Lafleur WR, Böhme G, Shimazono S (eds). Dark Medicine: Rationalizing Unethical Medical Research. Indiana University Press: Bloomington (IN) 2007. ISBN 9780253348722.
3. Scharsach HH. Lékaři a nacismus. Themis: Praha 2001. ISBN 9788085821907.
4. Proctor RN. Rasová hygiena: lékaři a nacismus. Academia: Praha: 2009. ISBN 9788020017635.
5. Roelcke V, Maio G (eds.). Twentieth Century Ethics of Human Subject Research: Historical Perspectives on Values, Practices, and Regulations. Stuttgart: Steiner 2004. ISBN 9783515084550.
6. Kuře J. Etika v biomedicínském výzkumu. In: Kuře J a kol. Kapitoly z lékařské etiky. LF MU: Brno 2012: 109–113. ISBN 9788021059511. Dostupné z WWW: <<http://portal.med.muni.cz/clanek-561-kapitoly-z-lekarske-etiky.html>> (cit. 6. 3. 2015).
7. Kuře J. Koncept autonomie v medicíně. K teorii a praxi informovaného souhlasu a jeho aplikaci v českém zdravotnictví. Filosofický časopis 2014; 62(6): 895–908.

DOPORUČENÁ LITERATURA

- European Textbook on Ethics in Research (2010). Dostupné z WWW: <http://ec.europa.eu/research/science-society/document_library/pdf_06/textbook-on-ethics-report_en.pdf> (cit. 6. 3. 2015).
- Principles of Good Laboratory Practice (1998). Dostupné z WWW: <<http://www.oecd.org>> (cit. 6. 3. 2015).
- ALLEA, Memorandum on Scientific Integrity (2003). Dostupné z WWW: <<http://www.oecd.org>> (cit. 6. 3. 2015).
- Smith T. Ethics in Medical Research: A Handbook of Good Practice. Cambridge University Press: Cambridge – New York: 1999. ISBN 9780521626194.
- Emanuel EJ (ed) et al. The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. Oxford University Press: Oxford – New York: 2011. ISBN 9780199768639.

VYBRANÉ PRÁVNÍ ASPEKTY VÝZKUMU V MEDICÍNĚ

Lukáš Prudil

Jakou úlohu má právo při medicínském výzkumu?

Ve zdravotnických zařízeních je každodenně řešeno velké množství výzkumných projektů, které se týkají celé řady oblastí. Můžeme mezi ně zařadit výzkumy týkající se léků, zdravotnických prostředků, terapeutických postupů, výzkumy v oblasti reprodukce, genetiky atd. Na řadě těchto výzkumů se, v různém postavení, podílejí i nelékařští zdravotničtí pracovníci. Cílem této kapitoly je podat přehled zásadních (zdaleka ovšem ne všech) obecně závazných právních předpisů, které regulují výzkum v medicíně, a zároveň seznámit čtenáře s vybranými právními povinnostmi, které se musí při výzkumné činnosti dodržovat (obecně závazné právní předpisy a nejrozličnější standardy, které se týkají provádění výzkumů, jsou velmi rozsáhlé a čítají i tisíce stran).

Jakými právními předpisy je regulován medicínský výzkum?

Z celé řady obecně závazných právních předpisů, které regulují zdravotnictví a rovněž i výzkum v oblasti medicíny, vyjímáme pouze následující s vědomím, že texty právních předpisů jsou k dispozici ve Sbírce zákonů a Sbírce mezinárodních smluv, které jsou, mimo jiné, dostupné na webových stránkách Ministerstva spravedlnosti (www.justice.cz), některé na webových stránkách Ministerstva zdravotnictví (www.mzcr.cz):

- ▶ Listina základních práv a svobod (č. 2/1993 Sb.), ve znění pozdějších změn
- ▶ Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny: **Úmluva o lidských právech a biomedicíně** (č. 96/2001 Sb.m.s.), označována i jako Oviedská úmluva nebo Oviedská konvence
- ▶ zákon č. 89/2012 Sb., občanský zákoník, ve znění pozdějších předpisů
- ▶ zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách)
- ▶ vyhláška č. 98/2012 Sb., o zdravotnické dokumentaci, ve znění pozdějších předpisů
- ▶ zákon č. 373/2011 Sb., o specifických zdravotních službách

- ▶ zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů
- ▶ zákon č. 268/2014 Sb., o zdravotnických prostředcích
- ▶ zákon č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů, ve znění pozdějších předpisů
- ▶ zákon č. 227/2006 Sb., o výzkumu na lidských embryonálních kmenových buňkách a souvisejících činnostech a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů
- ▶ zákon č. 130/2002 Sb., o podpoře výzkumu, experimentálního vývoje a inovací z veřejných prostředků a o změně některých souvisejících zákonů (zákon o podpoře výzkumu, experimentálního vývoje a inovací), ve znění pozdějších předpisů
- ▶ zákon č. 40/2009 Sb., trestní zákoník, ve znění pozdějších předpisů

Jaké právní zásady jsou při výzkumu nepominutelné?

Základní zásada, která nesmí být opomíjena v žádné fázi žádného medicínského výzkumu, je v rámci obecně závazných právních předpisů formulována **v článku 2 Úmluvy o biomedicině**, podle kterého jsou zájmy a blaho lidské bytosti nadřazeny zájmům společnosti nebo vědy. Je tak nepřijatelné, aby byl realizován výzkum, který může vést k poškození člověka, pokud to není vyváženo předpokládaným a odůvodněným prospěchem pro tohoto člověka nebo, za určitých podmínek, předpokládaným a odůvodněným prospěchem pro osoby s obdobnými charakteristikami, jako je účastník výzkumu (např. osoby se stejným onemocněním). Je tedy krajně nežádoucí, z různých důvodů, aby se prováděl „výzkum pro výzkum“, zejména pak je-li výzkum prováděn na lidech. Stejně tak nemá být výzkum prováděn jen z toho důvodu, že to výzkumníkům přinese finanční prospěch, vždy musí existovat alespoň potenciální prospěch pro člověka.

Dále pak **článek 4 Úmluvy o biomedicině** stanoví, že jakýkoliv zákrok v oblasti péče o zdraví, včetně vědeckého výzkumu, je nutno provádět v souladu s příslušnými profesními povinnostmi a standardy. Povinností zdravotníků je postupovat tzv. *lege artis*. Pojem *lex artis* sice v právních předpisech nenalezneme, běžně se však v odborné literatuře a medicínské i právní praxi užívá (tento pojem však bývá v literatuře definován různě). V § 4 odst. 5 zákona o zdravotních službách se pracuje s pojmem „náležitá odborná úroveň“, kterou se rozumí poskytování zdravotních služeb podle pravidel vědy a uznávaných medicínských postupů při respektování individuality pacienta s ohledem na konkrétní podmínky a objektivní možnosti. Pro potřeby tohoto textu je možno s pojmy *profesní standardy*, *náležitá odborná úroveň* a *postup lege artis* pracovat jako se synonymy, byť se přece jen v detailech svých definic liší.

Další základní pravidla pro provádění výzkumu pak stanoví **články 15 až 18 Úmluvy o biomedicině**. Vědecký výzkum v oblasti biologie a medicíny má být prováděn svobodně při respektování ustanovení Úmluvy o biomedicině a v souladu s dalšími právními předpisy, které slouží ochraně k lidské bytosti.

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

- ▶ K výzkumu na člověku neexistuje žádná alternativa 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 Úmluvy o biomedicině (svobodný a informovaný souhlas) byl dán výslovně, konkrétně a je zdokumentován. Takový souhlas lze kdykoliv svobodně odvolat.

Jak se posuzuje etická přijatelnost výzkumu?

Zvláštní pozornost si zaslouží právě nutnost nezávislého posouzení vědeckého přínosu výzkumu a rovněž posouzení jeho etické přijatelnosti. K tomu jsou ustavovány při výzkumných centrech a institucích etické komise. V některých případech obecně závazné právní předpisy konkrétně stanoví, jak mají být etické komise ustavovány, složeny a jak mají fungovat (např. v případě testování léčivých přípravků), v případech jiných tak přesná pravidla dána nejsou. Obecně lze konstatovat, že základním kritériem pro existenci a fungování etické komise je její nezávislost na subjektu provádějícím výzkum. Stejně tak by členové etické komise neměli hlasovat v případě, že se sami na výzkumu nějakým způsobem podílejí.

Jak se získává svobodný a informovaný souhlas?

Jednou ze základních podmínek pro provádění výzkumu, s výjimkami dále uvedenými, je, že osoba, která se výzkumu účastní, dala svobodný a informovaný souhlas. Svobodně je dán souhlas tehdy, pokud osoba nebyla vystavena jednání, které by vedlo k tomu, že by svým souhlasem nevyjadřovala svoji vlastní vůli. Nátlak může mít nejrůznější podobu např. vyhrožování ublížením na zdraví, zneužívání závislosti na jiné osobě, finanční vydírání. Souhlas musí být rovněž informovaný, což

znamená, že se účastníkovi výzkumu dostanou přinejmenším informace o účelu a povaze výzkumu a zákroků v rámci něj prováděných, jakož i o možných důsledcích a rizicích výzkumu a jednotlivých zákroků. Apelujeme zde zejména na to, aby účastníci výzkumu byli informováni srozumitelným způsobem, aby byl brán ohled na takové faktory, jako jsou jejich inteligence, vzdělání, aktuální zdravotní stav a další (viz kapitola Základy etiky biomedicínského výzkumu, s. 55n).

Jak se postupuje u osob právně nebo fakticky neschopných souhlasu?

Některé osoby požívají v rámci výzkumu vyšší právní ochrany. Jedná se o tzv. osoby neschopné dát souhlas. Neschopností dát souhlas je míněna jak neschopnost právní (např. osoby omezené ve svéprávnosti, nezletilí), tak i neschopnost faktická (např. osoba v bezvědomí).

U osoby neschopné dát souhlas podle článku 5 Úmluvy o biomedicíně (svobodný a informovaný souhlas) lze výzkum provádět pouze při splnění všech následujících podmínek:

- ▶ jsou splněny stejné podmínky jako u osob schopných dát souhlas s výjimkou právě dání souhlasu
- ▶ výsledky výzkumu mohou přinést skutečný a přímý prospěch pro zdraví dotčené osoby
- ▶ výzkum srovnatelného účinku nelze provádět na žádných jednotlivcích schopných dát souhlas
- ▶ byl dán zástupný souhlas zákonného zástupce, úřední osoby či jiné osoby, instituce nebo orgánu, které jsou k tomu zmocněny zákonem, a tento byl potvrzen konkrétně a písemně; názor nezletilé osoby bude zohledněn jako faktor, jehož závažnost narůstá úměrně s věkem a stupněm vyspělosti
- ▶ zúčastněná osoba s tím neprojevuje nesouhlas

Jak bylo zmíněno výše, za určitých okolností nemusí výzkum ani potenciálně přinést prospěch osobě, která se jej účastní. Pokud výzkum nemůže představovat přímý prospěch pro zdraví dotčené osoby, lze takový výzkum povolit za podmínek, že jsou splněny stejné podmínky jako u osob schopných dát souhlas s výjimkou dání souhlasu, zároveň výzkum srovnatelného účinku nelze provádět na žádných jednotlivcích schopných dát souhlas, dále byl dán zástupný souhlas zákonného zástupce, úřední osoby či jiné osoby, instituce nebo orgánu, které jsou k tomu zmocněny zákonem, a tento byl potvrzen konkrétně a písemně pouze výjimečně

při splnění podmínek stanovených zákonem na ochranu takové osoby a při splnění následujících podmínek:

- ▶ Cílem tohoto výzkumu je cestou podstatného zlepšení vědeckého poznání zdravotního stavu, nemoci či poruchy dotyčného získat výsledky, které mohou přinést prospěch dotyčné osobě nebo jiným osobám ve stejné věkové kategorii nebo postiženým stejnou nemocí nebo poruchou nebo osobám ve stejném zdravotním stavu.
- ▶ Tento výzkum představuje pouze minimální riziko a minimální zátěž pro dotčeného jednotlivce.

Jak se postupuje při výzkumu na lidských embryích?

Specificky je řešena přímo v Úmluvě o biomedicíně problematika výzkumu na lidských embryích. Úmluva sice konkrétní pravidla nestanoví, určuje pouze, že pokud zákon umožňuje provádět výzkum na embryích in vitro, musí být zákonem zajištěna odpovídající ochrana embrya, a že vytváření lidských embryí pro výzkumné účely je zakázáno. Lze tak dovodit, že lidský zárodek je vnímán jako určitá hodnota, která si zaslouží ochranu. S ohledem na komplikovanost a různorodost náhledů na lidská embrya v jednotlivých fázích vývoje je konkrétnější právní úprava ponechána na vnitrostátních právních rádech.

Jak je v České republice upraveno provádění výzkumu?

Česká vnitrostátní úprava provádění medicínského výzkumu, která navazuje na obecná pravidla zakotvená v Úmluvě o biomedicíně, je bohužel roztříštěna do více právních předpisů, které však ve svém souhrnu nepokrývají všechny druhy výzkumů, jež mohou probíhat. Nacházíme tak speciální pravidla např. pro nezavedené metody, pro testování léčiv nebo testování zdravotnických prostředků. Jestliže některý z prováděných výzkumů nelze podřadit pod konkrétní obecně závazný právní předpis, nezbývá než se řídit ustanoveními Úmluvy o biomedicíně a analogicky vycházet i z ustanovení, která regulují výzkumy obdobné.

I v rámci vnitrostátních právních předpisů požívají zvýšené ochrany nezletilí, osoby neschopné dát souhlas a dále osoby, které jsou z úředního rozhodnutí omezeny na své svobodě nebo svobody zbaveny (např. osoby ve výkonu vazby, trestu odnětí svobody nebo zabezpečovací detence).

V řadě případů je pak vyžadován i souhlas s výzkumem udělený k tomu oprávněným orgánem veřejné správy např. Ministerstvem zdravotnictví.

Co je povinnost zachování mlčenlivosti?

S ohledem na skutečnost, že většina výzkumných projektů v medicíně je realizována nikoli samostatně, ale současně s poskytováním normálních zdravotních služeb, je na místě připomenout povinnost zachovávat mlčenlivost, kterou jsou osoby podílející se na výzkumu a zdravotničtí pracovníci vázáni.

Ochrana soukromí je zakotvena v řadě mezinárodních smluv, kterými je Česká republika vázána, stejně tak i v Listině základních práv a svobod, občanském zákoníku a dalších speciálních předpisech. Pro potřeby tohoto textu je třeba uvést právní úpravu danou **článkem 10, odst. 1, Úmluvy o biomedicíně a § 51 zákona o zdravotních službách**. Podle Článku 10, odst. 1, Úmluvy o biomedicíně má každý právo na ochranu soukromí ve vztahu k informacím o svém zdraví. Je zcela zjevné, že nemají být chráněny jen informace o zdravotním stavu, diagnóze, prognóze a léčbě; ochrana soukromí je podstatně širší. Obdobně § 51 zákona o zdravotních službách stanoví, že poskytovatelé zdravotních služeb a také jednotliví pracovníci jsou povinni zachovat mlčenlivost o všech skutečnostech, o kterých se dozvěděli v souvislosti s poskytováním zdravotních služeb. Tedy povinnost zachovávání mlčenlivosti se vztahuje nejenom na ochranu informací o zdraví, ale i informací například o rodinných poměrech, sociální situaci apod, pokud byly tyto informace získány v souvislosti s poskytováním zdravotních služeb. Povinnost mlčenlivosti se nevztahuje pouze na dobu, po kterou jsou zdravotní služby aktuálně poskytovány, ale trvá i po skončení výkonu povolání.

Mlčenlivosti může poskytovatele zdravotních služeb nebo jednotlivé pracovníky zprostit osoba, v jejímž zájmu má být zachována (pacient) nebo její zákonný zástupce. V případech zproštění mlčenlivosti musí být vždy naprosto jasné kdo, koho a v jakém rozsahu mlčenlivosti zprošťuje. Lze doporučit, aby zproštění mlčenlivosti bylo učiněno písemnou formou.

V některých případech (např. v trestním řízení) může mlčenlivosti zprostit soud. V obecně závazných právních předpisech existuje celá řada výjimek, při nichž je povinná mlčenlivost prolomena tzv. ze zákona, což znamená, že osoby, které jsou povinnou mlčenlivostí vázány, musí sdělit chráněné údaje i bez souhlasu osoby, v jejímž zájmu má být mlčenlivost zachována. Průlomy do povinné mlčenlivosti jsou uvedeny např. v zákoně o zdravotních službách, v trestním zákoníku, zákoně o sociálně právní ochraně dětí.

Co zahrnuje povinná dokumentace výzkumu?

Každý výzkum, který je prováděn v medicíně, musí být také řádně dokumentován. Dokumentace slouží nejen k tomu, aby bylo poznatelné, co se v rámci výzkumu

dělo, ale také k tomu, aby byli výzkumníci schopni v případě potřeby prokázat, že postupovali lege artis. V neposlední řadě je pak dokumentace významným důkazním materiálem v případě, že dojde k nějakému právnímu sporu.

Podle toho, jaký výzkum probíhá, se bude lišit i rozsah dokumentace, která musí být vedena. Základní vymezení toho, co má zdravotnická dokumentace obsahovat, je uvedeno v § 53 odst. 2 zákona o zdravotních službách.

Zdravotnická dokumentace podle účelu jejího zaměření obsahuje

- ▶ identifikační údaje pacienta, kterými jsou jméno, popřípadě jména, příjmení, datum narození, rodné číslo, je-li přiděleno, číslo pojištěnce veřejného zdravotního pojištění, není-li tímto číslem rodné číslo pacienta, adresu místa trvalého pobytu na území České republiky, jedná-li se o cizince místo hlášeného pobytu na území České republiky, a v případě osoby bez trvalého pobytu na území České republiky adresu bydliště mimo území České republiky
- ▶ pohlaví pacienta
- ▶ identifikační údaje poskytovatele, kterými jsou jméno, popřípadě jména, příjmení poskytovatele a adresu místa poskytování zdravotních služeb v případě fyzické osoby, obchodní firmu nebo název poskytovatele, adresu sídla nebo adresu místa podnikání v případě právnické osoby, identifikační číslo, bylo-li přiděleno, název oddělení nebo obdobné části, je-li zdravotnické zařízení takto členěno
- ▶ informace o zdravotním stavu pacienta, o průběhu a výsledku poskytovaných zdravotních služeb a o dalších významných okolnostech souvisejících se zdravotním stavem pacienta a s postupem při poskytování zdravotních služeb
- ▶ údaje zjištěné z rodinné, osobní a pracovní anamnézy pacienta, a je-li to důvodné, též údaje ze sociální anamnézy
- ▶ údaje vztahující se k úmrtí pacienta
- ▶ další údaje podle zákona o zdravotních službách nebo jiných právních předpisů upravujících zdravotní služby nebo poskytování zdravotní péče

Do zdravotnické dokumentace může, s minimálními omezeními, nahlížet a pořizovat si kopie a výpisy sám pacient nebo jeho zákonný zástupce. Do zdravotnické dokumentace mají, za zákonem stanovených podmínek, a to i bez pacientova souhlasu, přístup i další osoby a orgány, zpravidla v rámci posuzování pacientova zdravotního stavu nebo v rámci kontroly správnosti poskytování zdravotních služeb. Výčet těchto osob a orgánů je uveden zejména v § 65 odst. 2 zákona o zdravotních službách.

Nelze zapomenout ani na povinnost řádné archivace dokumentace, vztahující se k výzkumu. Základní zásady pro uchovávání a vyřazování zdravotnické dokumen-

tace jsou uvedeny ve vyhlášce Ministerstva zdravotnictví č. 98/2012 Sb., speciální předpisy mohou stanovovat odlišná pravidla a lhůty pro uchovávání dokumentace.

SBĚR DAT A JEJICH VYHODNOCENÍ: DATA MANAGEMENT A STATISTIKA

Pavla Kadlecová, Tomáš Machulka, Adam Svobodník

Jaký význam pro klinické studie má data management a statistika?

Navržení a realizace klinické studie tak, aby její výsledky byly pravdivé, a tedy přínosné pro pacienty, je natolik složité, že vyžaduje zapojení celé řady odborníků. Kromě lékařů a výzkumníků také specialistů na sběr a validaci dat (data management) a jejich následné statistické zpracování (biostatistika). Po zajištění ochrany zdraví a osobních údajů pacientů je jedním z hlavních požadavků na současný klinický výzkum zajistit, že studii je možné ve všech krocích zopakovat (tzv. reproducible research). Pro oblast zpracování dat to znamená zajistit, aby všechny procesy týkající se dat a jejich zpracování byly zdokumentovány takovým způsobem, aby bylo možné podle nich celý proces zopakovat a dojít ke stejným výsledkům studie.

Data management je vzhledem k požadavkům na kvalitu dat nedílnou součástí správně provedených klinických studií. Data management minimalizuje riziko chyb v datech, které by v extrémním případě mohly vést i k následnému poškození zdraví pacientů při využití chybných výsledků v klinické praxi. Součástí data managementu je i sledování a zdůvodnění jakékoli změny v údajích zadaných do databáze, což je nezbytné pro zachování hodnověrnosti studie a minimalizace možnosti jakékoli manipulace s daty. Vzhledem k rostoucímu množství dat a nárokům na rychlost zpracování se jedná o perspektivní obor, který se nadále rozvíjí využitím nových informačních technologií.

Oblast klinického výzkumu je velmi intenzivně kontrolována národními a mezinárodními tzv. regulačními autoritami/úřady (v ČR SÚKL, v Evropě EMA, v USA FDA apod), a tedy pravděpodobnost, že bude správnost dat v konkrétní studii těmito institucemi podrobně kontrolována, je relativně vysoká. Zjištění kritických nesrovnalostí v datech může mít pro studii i pro zadavatele studie natolik závažné důsledky, že investice do kvalitně zajištěného data managementu je v současné době pro zadavatele prakticky nutností. Zatímco farmaceutická firma by si již dnes nedovolila provést studii bez odborně zajištěného data managementu, akade-

mická výzkumná centra často používají jednoduché zadávání dat do Excelu a mají se v tomto ohledu hodně co učit.

Význam kvalitního naplánování studie a správného statistického zhodnocení dat je zřejmý, protože jsou to právě výsledky statistických výpočtů, které rozhodují o tom, zda daný léčivý přípravek nebo technologie bude zavedena do praxe, nebo nikoliv. Aby výsledky statistických výpočtů dostatečně a správně vypovídaly o zkoumané otázce (např. účinnosti nové léčebné látky) musí být studie nejen správně vyhodnocena, ale i správně naplánována. Jakékoliv podcenění kvalitní přípravy designu (plánu) studie nebo jejího vyhodnocení může mít na studii zásadní dopad. V krajním případě je možné, že regulační autorita výsledky celé studie odmítne. I pokud hovoří výsledky klinické studie ve prospěch testované látky a studie byla v ostatních ohledech správně provedena, ale byla chybně naplánována, regulační autorita může prohlásit výsledky studie za neprůkazné a vynaložené úsilí a finanční prostředky budou ztraceny.

DATA MANAGEMENT

Proč je zajištění správného managementu dat ve studii důležité?

V rámci každého projektu klinického výzkumu, a tedy i klinické studie je zapotřebí získat a vyhodnotit velké množství údajů (dat) o každém zařazeném pacientovi. Platí, že **výsledek klinické studie může být pouze tak kvalitní a pravdivý, jak kvalitní a pravdivá jsou data získaná ve studii**. Jakým způsobem se sběr dat provádí, co vše se s nimi v průběhu a po ukončení studie děje, proč je důležité věnovat jejich kvalitě velkou pozornost a kdo vstupuje do procesů zpracování dat, je popsáno právě v této kapitole.

V čem se chybí a čeho se tedy vyvarovat?

Bohužel se i v dnešní době setkáváme (hlavně u akademických klinických studií, tzv. studie IIT) s podceňováním způsobu sběru a zpracování dat. Data jsou v řadě projektů sbírána chaotickým způsobem a bez jednoznačně předem nastavených pravidel a postupů. Ke sběru klinických dat jsou často využívány také nevhodné softwarové nástroje (např. MS Office Excel) a data jsou shromažďována i zpětně, tedy až po ukončení vlastní studie. V následujícím přehledu si na několika kon-

krétních bodech ukážeme, jakým způsobem může tento přístup negativně ovlivnit výslednou kvalitu dat, a celkově i výsledek studie:

Nedostatečná ochrana osobních a citlivých dat

Datové soubory (tabulky) z projektů klinického výzkumu často obsahují osobní a citlivé údaje o zařazených pacientech a v kombinaci s neopatrným zacházením a sdílením těchto dat se zvyšuje riziko úniku citlivých informací, a tím porušení zákona o ochraně osobních údajů.

Nedostatečné zabezpečení dat proti jejich ztrátě a úniku

Datové soubory nebývají často uloženy v aktuální podobě na stanoveném a bezpečném místě (například na sdíleném, pravidelně zálohovaném disku), ale většinou kolují v několika paralelních verzích mezi členy studijního týmu, často i prostřednictvím emailu. Při takovémto nakládání s daty se zvyšuje riziko ztráty údajů a nejednotnosti obsahu souboru s údaji (tabulky existují ve více verzích s odlišným obsahem, není tedy snadné, případně možné určit „správnou, tj. aktuální verzi“). Jsou-li data posílána jako příloha emailu, mohou snadno uniknout do nepovolaných rukou.

Absence automatické kontroly zaznamenání změn v datech

U běžné datové tabulky vytvořené například v MS Office Excel není nastaven potřebný restriktivní (výlučný) přístup do souboru pro jednotlivé osoby podílející se na studii. Každý, kdo má do tohoto souboru, resp. do tabulky přístup, může tedy měnit, nebo dokonce mazat existující data, aniž by to bylo automaticky dokumentováno, a bylo tedy možné zpětně zjistit, KDO, KDY a JAK data upravil.

Automatizovaný systém dokumentování provedených změn v datech se nazývá **Audit Trails** a je součástí každého software určeného pro sběr dat v rámci klinických studií. Takovýto software by tedy měl být standardně užíván, chceme-li mít dohled nad kvalitou dat a minimalizovat riziko manipulace s daty.

Absence kontroly formátu zadávaných dat

Při sběru klinických dat mohou často různé osoby významově stejnou hodnotu zadávat odlišným způsobem bez ohledu na připravený manuál pro vkládání dat. Například údaj o dávkování hodnoceného léčiva zapsaný ve formě „1–1–1“, „1/1/1“, nebo dokonce „3 × 1“ nebo záznam kalendářních dat, u kterých je rovněž několik možností zápisu (např. „1. 3. 2013“ nebo „1-Mar-2013“ nebo „2013–03–01“

apod) jsou sice významově totožné hodnoty, ale z hlediska statistického zpracování se jedná o zcela odlišné řetězce.

Grafické rozhraní umožňující snadno udělat chybu při zadávání nebo zpracování dat

Při zápisu do běžné tabulky Excel může snadno dojít k nechtěnému přehlédnutí nebo posunutí řádku nebo sloupce. Ten, kdo data zadává, může omylem zapsat data do nesprávné buňky, což může vést k celkovému zkreslení dat, nebo dokonce k opačným výsledkům. Takovou kritickou chybu je velmi těžké, ne-li nemožné zpětně odhalit.

Absence kontroly chybovosti při zadávání dat

Zadávání (zápis) dat do tabulky v Excel bývá většinou prováděn pouze jednou osobou. Jedná se tedy o tzv. „jednoduché“ zadávání dat (single data entry). Je téměř nemožné přepsat do tabulky celý objem dat stoprocentně bez chyby (např. bez překlepu). V případě, že data zadaná pouze jednou osobou nikdo další nekontroluje, je téměř jisté, že jsou v nich chybné hodnoty, přičemž ne všechny je možné odhalit tak snadno, jako např. překlep ve slově. Proto se při správné správě dat využívají nejrozličnější postupy minimalizace těchto chyb. Nejběžnější je např. tzv. „dvojité“ zadávání dat (double data entry), při kterém jsou stejná data nezávisle zapsána dvěma osobami a následně třetí osobou (data managerem) porovnávána, zda vzájemně souhlasí. Pravděpodobnost, že by dva různí lidé udělali stejnou chybu na stejném místě, je minimální. Tímto způsobem je zajištěna základní úroveň kontroly dat.

Jak tedy postupovat?

Výše uvedené příklady jsou jen vybranou ukázkou toho, jaké problémy mohou nastat při nesprávně nebo nedostatečně nastaveném způsobu sběru dat ve studii. V praxi se s těmito problémy běžně setkáváme. Taková pochybení při nakládání s daty jsou vážná a nemusí ohrozit pouze výsledky studie, ale dokonce i zdraví pacientů, jak dokumentují příklady studií, v nichž nesprávně vedený způsob správy dat vedl až k přímému poškození zdraví pacientů (aplikací nevhodné léčby na základě chybných výpočtů provedených na chybných datech), srovnej příklady, které uvádějí Baggerly et al 2009, viz literatura.

Aby sběr dat a jejich následné vyhodnocení probíhalo v souladu s existujícími doporučeními a směrnicemi, především podle Správné klinické praxe (GCP) a platné legislativy, je vhodné zapojit do projektů klinického výzkumu a klinických studií někoho,

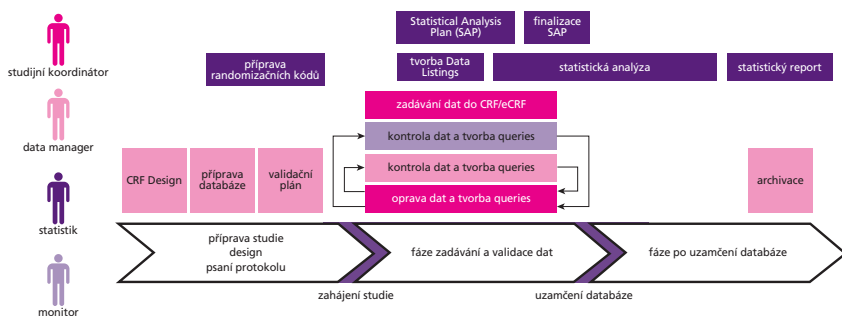
kdo má se správou dat potřebné zkušenosti (data managera). A to ideálně již od samého počátku projektu, kdy se plánuje, jaká data budou v projektu sbírána, nikoliv až těsně před termínem pro odevzdání závěrečné zprávy, jak se zpravidla stává.

Jaké jsou hlavní způsoby sběru a správy dat ve studii?

Úloha data managera

Velmi zjednodušeně můžeme říci, že primární úlohou data managera (správce dat) je zajistit bezpečný sběr dat z klinické studie a zodpovídat za jejich maximální úplnost a správnost. Data managerem zpracovaná a zkontrolovaná data jsou předávána statistikům k analýze, a to buď ještě v průběhu studie (např. pro zpracování průběžné, tzv. interim analýzy), nebo až po skončení studie k závěrečnému vyhodnocení. Aby byla zajištěna potřebná kvalita a bezpečnost dat, musí být všechny činnosti a operace provedené s daty v souladu s tzv. Standardními operačními postupy (SOP) a Správnou klinickou praxí. Studijní data manager a statistik vždy úzce spolupracují a jejich činnosti se vzájemně prolínají. Pro výslednou kvalitu dat je také nepostradatelná dobrá komunikace a spolupráce data managera se studijním koordinátorem (často je to výzkumná sestra), a to hlavně v průběhu validace (ověřování a čištění) dat. Zapojení data managera a statistika do studie již v počáteční fázi napomáhá odhalení eventuálních problémů a komplikací týkajících se kvality dat, které mohou být obtížně napravitelné v průběhu studie, kdy už může být pozdě některé vzniklé problémy s daty řešit.

Následující schéma znázorňuje vybrané úlohy data managera, statistika, studijního koordinátora a monitora v jednotlivých fázích klinické studie. V dalším textu se blíže zaměříme na fázi zadávání dat, kterou může mít na starosti právě studijní koordinátor (tedy často studijní sestra), a na proces řešení tzv. queries a kontroly dat data managerem.



Postupy při sběru dat

Pro sběr dat v klinických studiích se v současné době používají dva hlavní přístupy nebo jejich kombinace:

- ▶ sběr dat pomocí tištěného CRF (Case Report Form)
- ▶ sběr dat pomocí systému EDC (Electronic Data Capture) nebo také eCRF (electronic Case Report Form)

Jaký typ sběru dat je pro danou studii nejvhodnější, vždy záleží na konkrétním typu studie a praktických okolnostech (např. množství a typ sbíraných dat, množství center, rozpočet apod.). Oba přístupy mají své výhody a nevýhody.

Sběr dat pomocí tištěných CRF

Variantu použití tištěné formy CRF volíme převážně v případech, je-li studie určena pro menší počet pacientů s menším počtem zaznamenávaných údajů, nebo v případech, ve kterém by zajištění elektronické varianty bylo neefektivní, časově náročné nebo ekonomicky obtížně řešitelné.

Za kvalitní návrh (design) CRF s důrazem na jednoznačnost a srozumitelnost jednotlivých otázek a odpovědí odpovídá data manager. Vyplňování tištěné verze CRF musí být jednoduché a pokud možno intuitivní. Součástí CRF může být samostatný návod s instrukcemi pro správné zaznamenávání dat. Tyto instrukce mohou obsahovat výčet jednotlivých typů polí a požadovaný formát odpovědi. Uveďme si příklad pole pro zadání kalendářního data, které může mít v různých studiích následující odlišné formáty:

I 13 | DEC | 2014 | – dd | mmm | rrrr

I 13 | 12 | 2014 | – dd | mm | rrrr

I 2014 | 12 | 13 | – rrrr | mm | dd

Vždy je tedy potřeba jednoznačně specifikovat očekávaný typ odpovědi a dodržovat způsob vyplňování jednotlivých polí napříč celým CRF.

Základní pravidla pro vyplňování tištěných CRF

Další **základní pravidla pro vyplňování tištěných CRF**, uváděná nejčastěji v instrukcích, jsou následující:

- ▶ Zaznamenávejte údaje čitelně pomocí nesmazatelného pera, ne pomocí obyčejné tužky.
- ▶ Vyvarujte se použití zmizíku nebo korekčního rolleru.

- ▶ Při opravě přeškrtněte původní data vodorovnou čarou. Původní data však musí zůstat vždy čitelná! Novou hodnotu opatřete paraťou, případně datem změny a svým podpisem. K opravenému záznamu přidejte také důvod změny.
- ▶ Do polí nezaznamenávejte žádné údaje vedoucí k identifikaci pacienta. Mezi tyto údaje patří rodné číslo nebo jiné národní identifikační číslo, jméno a příjmení, celé datum narození nebo emailová adresa.
- ▶ Dodržujte požadovaný formát odpovědí specifikovaný v instrukcích pro vyplňování CRF.
- ▶ Každý samostatný list CRF, pokud se nejedná o svázaný arch, musí být označen přiděleným identifikátorem pacienta. Tento údaj se zpravidla zaznamenává do určeného místa v záhlaví listu. Identifikátor pacienta není rodné číslo nebo jiný osobní údaj. Jedná se o unikátní kód přidělený každému účastníkovi studie.

Nevyplnitelné údaje

Při zaznamenávání údajů do CRF může dojít k situaci, že požadovaný údaj není znám nebo jej není možné vyplnit či dohledat. Žádné pole v CRF by nemělo zůstat prázdné. Při následné kontrole dat by nebylo jednoznačné, zda hodnota není k dispozici nebo ji osoba vyplňující CRF pouze přehlédla a zapomněla zaznamenat. Běžně se používají následující zástupné symboly pro zaznamenání chybějícího údaje:

- ▶ UNK (Unknown) – neznámá hodnota – *např.* Není možné dohledat datum konkrétního údaje v anamnéze.
- ▶ NA (Not Applicable) – neplatné, nebo nedávající smysl pro daného pacienta – *např.* Výsledek těhotenského testu pro muže.
- ▶ ND (Not Done) – neprovedeno – *např.* Konkrétní laboratorní hodnota u pacienta nebyla změřena.

Toto pravidlo platí i pro eCRF, ale v případě tištěné formy CRF má větší význam, protože bývá složitější prázdná pole identifikovat, a tedy doplnit ještě v průběhu studie.

Sběr dat pomocí systému eCRF

Ve své praxi se pravděpodobně častěji setkáte s variantou zadávání dat přímo do elektronické databáze (eCRF) s využitím některého ze systémů EDC (Electronic Data Capture). Data jsou zaznamenávána s využitím webového prohlížeče a PC, tabletu či jiného mobilního zařízení.

Hlavní výhodou těchto elektronických systémů je vysoká bezpečnost a hlavně automatická kontrola a validace zaznamenávaných dat v reálném čase (na rozdíl od tištěného CRF). Tyto kontroly odhalují nesrovnalosti v datech a vedou k vygenerování tzv. **query** – dotazu (Co to jsou queries a jaký je proces jejich řešení, je popsáno na této straně níže).

Každému uživateli EDC-systému je přiděleno uživatelské jméno a heslo pro přihlášení. Tyto údaje obdrží uživatel většinou prostřednictvím emailu na svou osobní adresu. V rámci klinické studie má každá osoba jasně stanovenou roli, stejně jako jsou specifické uživatelské role a oprávnění definovány v rámci EDC-systému (např. hlavní zkoušející, studijní koordinátor, monitor, data manager, sponzor apod).

Při elektronickém sběru dat je implementován systém tzv. **Audit Trails**, který zaznamenává a sleduje veškeré změny v datech provedené uživatelem. Vždy se ukládá datum a čas změny a ID uživatele, který konkrétní změnu provedl. Není výjimkou požadavek na zaznamenání důvodu změny při přepisování dat. Každá proměnná má na konci studie vlastní historii, ze které můžeme vyčíst, k jakým změnám v průběhu zadávání dat došlo. Nejen s ohledem na systém Audit Trails, ale hlavně s ohledem na splnění požadavků na správnou klinickou praxi, je nezbytné zodpovědně nakládat se svými přihlašovacími údaji. Není možné svůj uživatelský účet poskytnout jiné osobě, nebo naopak pro práci se systémem EDC využívat cizí přihlašovací údaje.

Zadavatel (sponzor) klinické studie může požadovat využití konkrétního data-bázového systému pro sběr dat ve své studii. Je tedy pravděpodobné, že se jako výzkumná sestra při své práci setkáte s různými typy elektronických systémů. Jejich principy jsou si však velmi podobné. Součástí pokročilých EDC-systémů bývá e-learningový kurz doplněný o instruktážní videa nebo animace, který vás naučí se systémem správně pracovat. Samozřejmostí je také podrobná uživatelská příručka nebo manuál. Data management předpokládá, že budou instrukce dodržovány a podle toho jsou i nastaveny kontroly v datech. Pokud nejsou instrukce dodržovány, vede to ke zbytečným queries a následným opravám v datech.

Co jsou to queries?

V této kapitole byla opakovaně zdůrazňována potřeba vysoké kvality a správnosti dat nashromážděných ve studii. Jedním z nástrojů využívaných pro dosažení potřebné kvality a správnosti dat jsou tzv. **queries**. Jedná se o proces validace dat, při kterém je v případě zjištění nesrovnalosti (v angličtině se užívá termínu *discrepancy*) v datech vytvořena speciální zpráva/dotaz (query), a ta je distribuována zkoušejícímu lékaři, studijnímu koordinátorovi nebo jinému členu studijního týmu.

Zpravidla je tato query vygenerována automaticky přímo systémem EDC na základě předem nastavených kontrol. Všechny kontroly dat, které se budou provádět, jsou předem specifikovány v dokumentu, který se nazývá **validační plán**, za jehož tvorbu je zodpovědný data manager. Dohodnuté kontroly jsou naprogramovány a implementovány v systému EDC. Nejčastěji se kontrolují rozsahy numerických polí, chybějící povinné údaje a logické inkonzistence. Všechny naprogramované kontroly spadají do kategorie automatických kontrol. Druhou kategorií jsou kontroly manuální. Ty má většinou na starosti monitor klinické studie, který může v případě odhalené nesrovnalosti v datech vygenerovat manuální **query** s požadavkem na objasnění zadané hodnoty. Systém zasílání queries je vlastně takovým komunikačním panelem mezi data managerem a ostatními členy studijního týmu ve výzkumném centru.

Jakým způsobem je osoba zadávající data do eCRF upozorněna na nesrovnalost v datech, záleží na konkrétním EDC-systému. Běžně se upozornění na chybu objeví při pokusu o uložení stránky eCRF. Abychom získali představu, co přesně query je a jak vypadá, uveďme si následující **typické příklady queries**:

- ▶ *Query 1:* Diastolický tlak je vyšší než systolický tlak. Prosím zkontrolujte.
- ▶ *Query 2:* Zadaná hodnota je mimo rozsah (15 ml–40 ml). Prosím zkontrolujte a případně potvrďte zadanou hodnotu.
- ▶ *Query 3:* Datum laboratorního vyšetření musí být v rozmezí ± 7 dní od data návštěvy V2. Prosím zkontrolujte.
- ▶ *Query 4:* Pacient nepokračuje v léčbě studijní medikací. Prosím uveďte datum ukončení léčby.

Standardně začíná proces řešení dané query tzv. **otevřením query** (open) tím, že je u konkrétního pole vygenerováno (automaticky nebo manuálně) upozornění na zjištěnou nesrovnalost. Osoba zadávající nebo kontrolující data hodnotu opraví a poskytne **odpověď** (answer) **na query**. Je-li query zodpovězena, data manager nebo monitor mohou konkrétní query tzv. **uzavřít** (close) nebo **opětovně otevřít** (re-query/open) a požadovat detailnější objasnění nesrovnalosti. V případě uspokojivé odpovědi na query data manager nebo monitor query uzavírají (closed) a celý proces řešení chybně zadané hodnoty končí.

Platí, že text query musí být jednoznačný a srozumitelný. Stejně tak by ale měla být jednoznačná a srozumitelná odpověď ze strany studijního koordinátora nebo zkoušejícího. Pokud byl porušen protokol studie, je nutné hlásit odchylku od protokolu (buď monitorovi studie nebo odchylku zaznamenat do příslušných polí CRF).

STATISTIKA

V předchozí podkapitole jsme se dozvěděli, jaké jsou základní principy sběru a validace dat. Tato podkapitola je věnována dalšímu kroku ve zpracování dat, a to jejich statistickému vyhodnocení. Data jsou zpravidla (když nepočítáme průběžné analýzy) hodnocena na konci studie po uzavření databáze a v tomto okamžiku už není možné data v databázi upravovat. Tento postup je důležitý z hlediska hodnověrnosti výsledků, aby bylo zajištěno, že data nebyla žádným způsobem, ať již záměrně, nebo omylem, zkreslena, zároveň tento postup vyžaduje kvalitní validaci dat v rámci zpracování dat v data managementu. Statistik ovšem na studii začíná pracovat mnohem dříve, než je databáze uzamčena. Statistik se účastní plánování studie, připravuje randomizační list, spolupracuje s data managementem na nastavení plánu pro validaci dat a dále zpracovává **plán statistických analýz (Statistical Analysis Plan – SAP)**, viz s. 78. Co konkrétně si lze pod těmito činnostmi představit a proč jsou nedílnou součástí zpracování dat klinických studií, vám pomůže objasnit právě tato podkapitola.

Jaká je úloha statistika před zahájením studie?

Úloha statistika při plánování studie spočívá hlavně v tzv. odhadu velikosti vzorku. Dalším úkolem je příprava tzv. **randomizačního listu**, podle kterého je pacientům přiřazena v průběhu studie léčba (pokud se jedná o intervenční studii srovnávající účinky dvou a více léčiv).

Randomizace

Randomizací (z angl. *random* znamenajícího *náhodný*) označujeme proces náhodného rozdělení pacientů na dvě nebo více skupin (pokud je ve studii srovnáváno více léčiv). Proces randomizace je nezbytný ve srovnávacích studiích ze dvou hlavních důvodů:

Za prvé zajišťuje, že charakteristiky pacientů budou ve všech srovnávaných skupinách skutečně srovnatelné (rozdíly budou pouze náhodné, a nikoli systematické). Důležitost i podstatu vysvětlíme na příkladu studie hodnotící nový léčivý přípravek k léčbě hypertenze ve srovnání se standardní léčbou: Proces randomizace zajistí, že novým léčivým přípravkem a standardní léčbou bude léčen stejný poměr žen a mužů. Můžeme předpokládat, že ženy přistupují k léčbě nemocí obvykle pečlivěji než muži, lépe dodržují léčebný režim, celkově se o své zdraví lépe starají, což může ovlivnit účinnost jejich léčby. Proto, pokud by byl podíl žen např. v rameni

s novým léčivým přípravkem vyšší než v rameni se standardní léčbou, mohl by tento nepoměr ovlivnit výsledky studie.

Za druhé zajišťuje, že není předem známo, jaká léčba bude jednotlivým pacientům v rámci studie podávána. Pokud by to nebylo zajištěno, mohl by teoreticky zkoušející lékař zvýhodnit např. nový léčivý přípravek tím, že do ramene s novým léčivým přípravkem bude zařazovat pacienty s lepší prognózou. Takové jednání by zkreslilo výsledky studie, a je tedy nutné se možnosti takového jednání vyhnout.

Randomizační list

Statistik obvykle připravuje randomizační list s využitím specializovaného software. Randomizační list je dále předán jen velmi úzkému okruhu osob (které se bezprostředně neúčastní studie, někdy je to zcela nezávislá organizace). Pokud je pacient zařazen do studie, zkoušející lékař si od odpovědné osoby vyžádá informaci, jaký léčivý přípravek mu má být podán. U zaslepených studií navíc léčiva nejsou označena svými názvy, ale např. přidělenými kódy. Zkoušející lékař se tedy dozví například pouze kód „krabičky“ s léčivým přípravkem, který má pacientovi předat.

Jak probíhá proces statistického vyhodnocení dat?

Proces statistického vyhodnocení dat klinické studie se skládá z následujících činností:

1. připravení plánu statistických analýz (Statistical Analysis Plan – SAP)
2. statistik prochází data a rozdělí subjekty do skupin pro jednotlivé analýzy
3. u zaslepených studií následuje po uzavření databáze proces odslepení dat
4. vlastní analýza a reportování statistických výsledků
5. spolupráce na tvorbě závěrečné klinické zprávy studie

Před tím, než si vysvětlíme, co obnáší jednotlivé činnosti jmenované výše, řekněme si, co je vlastně předmětem analýzy, co je jejím cílem.

Cílem analýzy je poskytnout informace a zodpovědět otázky, jejichž zodpovězení je hlavním cílem studie. Tyto se v principu liší u jednotlivých fází a typů studií.

Uvedme několik příkladů:

- Cílem studie může být např. určit procento pacientů s danou diagnózou či incidenci onemocnění v populaci (epidemiologické studie).
- Cílem studie může být určit procento pacientů léčených hodnoceným přípravkem v běžné klinické praxi, kteří dosáhnou např. cílových hodnot cholesterolu, nebo např. určit, o kolik se během prvního půl roku léčby hodnoceným přípravkem podaří snížit glykovaný hemoglobin u pacientů s diabetem (studie fáze IV).

- ▶ Ve srovnávacích studiích je cílem srovnat účinky hodnoceného léčiva se standardně používanou léčbou nebo s placebem. Cílem může být např. prokázat, že hodnocené léčivo lépe tlumí bolesti pacientů s artrózou, ale zároveň nemá vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků (studie fáze III).
- ▶ V časných fázích vývoje léčivých přípravků bývá cílem studie popsat distribuci (farmakokinetiku) a účinky (farmakodynamiku) léčivé látky v lidském těle a určit, jaký je vztah mezi dávkou a velikostí přímého účinku (studie fáze I a II). Například studie pacientů s tachykardií, kterým je infuzí podán lék na snížení tepové frekvence, bude sledovat, jak rychle při dané dávce léku lze očekávat adekvátní snížení tepové frekvence a jak dlouho po ukončení infuze bude lék v krvi pacienta, než zcela vymizí, a tím vymizí i jeho účinky.

Cíle, které jsou výše uvedeny, považujeme za tzv. **primární cíle studie**, a parametry, které jsou měřeny za účelem jejich vyhodnocení, jsou tzv. **primární parametry**. Studie se zpravidla neomezuje jen na jeden cíl, ale zahrnuje řadu sekundárních cílů, které doplňují ty primární. Sekundárním cílem výše uvedeného příkladu studie fáze III může být prokazatelné zvýšení kvality života pacientů léčených hodnoceným přípravkem. Pokud by účinky léku nezahrnovaly pouze tlumení bolesti, mohlo by být sekundárním cílem např. prokazatelné oddálení nutnosti operativní léčby.

Analýzu dat podle důležitosti v rámci studie rozdělujeme na **analýzu primárních cílů**, **analýzu výskytu nežádoucích účinků** (která je nezbytnou součástí každé intervenční studie a důležitou součástí neintervenčních studií fáze IV) a **analýzu sekundárních**, případně **terciárních cílů** apod. Je důležité, aby každý, kdo na studii pracuje, této koncepci porozuměl, protože provází celou studii: od jejího plánování, při kterém jsou design a velikost vzorku primárně určeny tak, aby bylo dosaženo primárního cíle, přes zadávání a zpracování dat, při kterém je kladen největší důraz na kvalitu dat právě v oblasti primárních parametrů a nežádoucích účinků, až po plánování a realizaci analýzy, přičemž primární analýza musí být zcela jednoznačně popsána v SAP a následně přesně podle tohoto plánu realizována.

Co je plán statistických analýz (Statistical Analysis Plan – SAP)?

Plán statistických analýz je stěžejním dokumentem pro analýzu dat, který vychází z protokolu studie a detailně popisuje, jakými statistickými metodami budou data jednotlivých parametrů analyzována, na jaké skupině pacientů bude analýza provedena a jaké výstupy budou pro prezentaci výsledků vytvořeny (tabulky, grafy). Tento detailní

popis zahrnuje jednak specifikaci jednotlivých statistických testů nebo pokročilých metod vícerozměrné analýzy, ale také přesně definuje parametry, které se mají ze zdrojových dat počítat (například výpočet korigovaného QT-intervalu podle formule podle Fridericia), nebo přesně vymezuje, jakým způsobem budou řešeny chybějící hodnoty v datech. Pokud se jedná o studii, do které je zahrnuto více center, je nezbytná analýza vlivu centra na výsledky studie. Pokud by se například stalo, že data z jedné skupiny center hovoří ve prospěch hodnoceného přípravku a data z druhé skupiny center naopak, bylo by nutné tuto skutečnost patřičně vysvětlit v závěrečné zprávě a okomentovat, jaký vliv tyto rozdíly v centrech mají na celkové výsledky studie.

Co je cílem SAP?

Cílem SAP je specifikovat metody analýzy ještě před tím, než začne analýza na finálních datech. Různé statistické metody se mohou ve výsledku lišit, aby se zamezilo manipulaci s výsledky studie, je tedy nutné definovat vhodnou metodu analýzy ještě před jejím zahájením. To musí být zcela dodrženo u primární analýzy, u sekundárních analýz nebo čistě explorativních analýz může být SAP v tomto volnější. SAP tedy musí být dokončen a schválen před uzavřením databáze a exportem finálních dat.

Jak SAP vypadá a co obsahuje?

SAP si lze představit jako dokument, který v první části obsahuje definice, např. definuje počítané parametry ze zdrojových dat nebo definuje, jaké parametry budou použity jako výchozí (v angl. terminologii *baseline*), specifikuje statistické metody společné pro všechny analýzy (např. jaké popisné statistiky budou uvedeny v tabulkách) a následně jednotlivě pro každý analyzovaný parametr definuje, jak bude tento parametr analyzován a jaké tabulky a grafy budou použity pro prezentaci výsledků ve statistické zprávě.

V SAP mohou být také definovány průběžné (interim) analýzy, ovšem u intervenčních studií pouze za předpokladu, že jsou plánovány v protokolu studie. V tom případě musí být v SAP (a mělo by to být specifikováno již v protokolu) jasné uvedeno, kdy bude analýza provedena, jaké parametry budou analyzovány, zda budou analyzována zaslepená či odslepená data, kdo bude mít k těmto výsledkům přístup a jaké důsledky mohou plynout z výsledků této analýzy pro další průběh studie. Tato opatření jsou nutná především proto, aby se zamezilo jakékoli možnosti úpravy či zkreslení dat poté, co jsou známy průběžné výsledky studie.

Součástí SAP je i definice skupin pacientů, které budou vybrány pro jednotlivé analýzy. Zpravidla analýza dat klinických studií probíhá na následujících skupinách pacientů:

- ▶ Skupina **Safety Set**, která zahrnuje všechny pacienty, kterým byl v rámci studie podán léčivý přípravek, a to buď ten hodnocený studií, nebo kontrolní (pokud jde o srovnávací klinickou studii). Na této skupině pacientů je provedena analýza výskytu nežádoucích účinků.
- ▶ Skupina **Full Analysis Set (FAS)**, která zahrnuje všechny randomizované pacienty, kteří mají dostupná data pro primární analýzu. Zpravidla jsou výsledky analýzy účinnosti hodnoceného léčiva na této skupině interpretovány jako primární a doplněny analýzou na skupině „Per Protocol Set“, která by měla výsledky na FAS potvrdit.
- ▶ Skupina **Per Protocol Set (PPS)**, která zahrnuje pacienty, kteří dokončili studii bez závažných odchylek od protokolu, které by mohly ovlivnit výsledky studie.

Co je review dat a jak se dělí subjekty studie do skupin pro jednotlivé analýzy?

Před uzavřením databáze (což znamená, také před odslepením studie, pokud je zaslepena) statistik prochází údaje v databázi s cílem potvrdit vhodnost navržených statistických metod v SAP. Dále statistik a lékař (popř. zadavatel studie) identifikují závažné odchylky od protokolu a následně určí, kteří pacienti budou ve skupině Safety Set, kteří ve skupině FAS a kteří ve skupině PPS. Toto rozdělení musí být schváleno všemi stranami, které se na tomto rozdělní podílejí (statistikem, lékařem i zadavatelem), a to před uzavřením databáze a analýzou dat. Zpětné změny již nejsou možné.

Důvodem pro vyloučení pacienta ze skupiny PPS může být i chybějící důležitý údaj: *např.* pokud protokol studie zakazuje určitý typ souběžné léčby, přitom byl pacient léčen touto léčbou před zahájením studie, ale v CRF/eCRF není uvedeno datum ukončení léčby a zkoušející jej nedoplní ani po dotazu z data managementu (query) nebo *např.* chybějící výchozí (baseline) hodnota primárně sledovaného parametru, protože pak není možné spočítat, jak se během léčby hodnoceným přípravkem stav pacienta zlepšil, nebo zhoršil. Údaje je tedy nutné do CRF/eCRF zapisovat velmi svědomitě s vědomím, že i z pohledu zadávajícího zdánlivě nepodstatný údaj může být pro hodnocení velmi důležitý.

Každé takové vyloučení subjektu z PPS je svým způsobem nežádoucí, protože může způsobit, že výsledky na PPS již nebudou statisticky významné kvůli menšímu počtu pacientů v analýze, i když v rámci skupiny FAS významné byly. Studijní tým musí tedy protokol studie znát ve všech detailech a plně jej respektovat. Mohou nastat situace, při nichž je nutné v zájmu pacienta studijní protokol porušit,

ovšem tyto případy jsou velmi ojedinělé. Odchylek od protokolu způsobených nedůsledností v dodržování protokolu studie by se měl studijní tým vyvarovat. Pokud se tak již stane, pak tuto odchylku hlásit monitorovi studie nebo zaznamenat na příslušnou stránku (e)CRF.

Jak probíhá odslepení dat a jejich analýza a jak vypadá zpráva s výsledky studie?

Je-li studie zaslepená, bezprostředně po uzavření databáze následuje její tzv. odslepení. Prakticky to znamená, že si statistik vyžádá od odpovědné osoby randomizační list, ve kterém je uvedeno, jaká léčba byla jednotlivým pacientům přidělena. Tyto údaje spojí s údaji v databázi a následně může provést analýzu, ve které bude srovnávat účinky hodnoceného léčiva s referenčním.

Export dat z databáze může obsahovat až několik desítek tabulek s různou strukturou: v některých tabulkách jsou například údaje od jednoho pacienta zaznamenány v jednom řádku, někde je pro jednoho pacienta v tabulce více řádků, přičemž každý řádek odpovídá jedné návštěvě, někdy zase jeden řádek tabulky odpovídá např. jednomu zaznamenanému nežádoucímu účinku. Pro přípravu dat k analýze je zapotřebí některé tabulky správným způsobem spojit. Pro tuto přípravu a pro analýzu samotnou je tedy standardně používán takový statistický software, který umožňuje toto spojování tabulek a analýzu naprogramovat. Program a log programu (tj. záznam o průběhu programu) je nutné uchovat pro účely validace výsledků a případnou zpětnou kontrolu (ať už ze strany zadavatele nebo ze strany regulační autority/úřadu).

Po té, co byla data pro analýzu připravena, již probíhá analýza samotná podle SAP, přičemž bývá dobrou praxí, že minimálně primární analýza je nezávisle přepočítána druhým statistikem, aby tak byla zajištěna maximální správnost výsledků. Výsledky analýz (tabulky a grafy) jsou přehledně uspořádány ve statistické zprávě, která je podkladem pro sepsání závěrečné zprávy studie (a zároveň její přílohou). Tato závěrečná zpráva obsahující všechny výsledky analýz definovaných v SAP i s jejich klinickou interpretací je odevzdána regulační autoritě/úřadu. Součástí příloh závěrečné zprávy jsou i podrobné výpisy všech údajů z databáze. Každý jednotlivý údaj, který je do CRF/eCRF zapsán, má tedy regulační autorita/úřad k dispozici. Souběžně s přípravou závěrečné zprávy mohou být výsledky studie již prezentovány v odborném časopise. Článek, bohužel, nemůže obsáhnout všechny získané údaje, a je tedy na autorovi této publikace, jaké výsledky zde bude prezentovat.

POUŽITÁ LITERATURA

Baggerly KA, Coombes KR. Deriving chemosensitivity from cell lines: forensic bioinformatics and reproducible research in high-throughput biology. *The Annals of Applied Statistics* 2009; 3(4): 1309–1334.

Svobodník A, Demlová R, Pecan L (eds) et al. *Klinické studie v praxi*. Facta Medica: Brno. 2014. ISBN 978-80-904731-8-8.

OŠETŘOVATELSKÝ VÝZKUM

- ZÁKLADY VÝZKUMU V OŠETŘOVATELSTVÍ
- VYHLEDÁVÁNÍ ZDROJŮ A INFORMACÍ
- PREZENTACE VÝSLEDKŮ VÝZKUMU

ZÁKLADY VÝZKUMU V OŠETŘOVATELSTVÍ

Petra Krejčířiková

Jaké jsou cíle výzkumu v ošetrovateľství?

Ošetrovateľství jako samostatný vědní obor se zaměřuje na aktivní vyhledávání a uspokojování biologických, psychických a sociálních potřeb nemocného a zdravého člověka v péči o jeho zdraví [1]. Má tak nezastupitelné postavení v péči o zdraví člověka a v systému zdravotní péče.

A právě za účelem zkvalitnění poskytované péče bývá realizován ošetrovateľský výzkum, který má dopad na změnu klinické praxe nebo ošetrovateľského vzdělávání. Jeho předmětem je jedinec zdravý i nemocný, prostředí, zdraví a nemoc, ošetrovateľské činnosti. **Ošetrovateľský výzkum se dle WHO soustředí na:**

- ▶ získání znalostí o péči o zdravé a nemocné jedince
- ▶ pochopení základních genetických, fyziologických, sociálních a behaviorálních mechanismů
- ▶ poznání, jak životní prostředí ovlivňuje schopnosti jednotlivců i rodin udržet nebo zlepšovat optimální funkce a minimalizovat negativní dopady nemoci
- ▶ získání znalostí o programech a systémech, které poskytují efektivní a účinnou ošetrovateľskou péči
- ▶ profesi sestry a historický vývoj této profese
- ▶ systémy, které učí plnit společenské úlohy profese sestry
- ▶ etický kodex ošetrovateľské péče [2]

Jak je vidět, ošetrovateľský výzkum zahrnuje široké spektrum témat od péče o zdraví, klinické péče, po vzdělávání sester a další aktivity. Současně navrhuje a ověřuje modely optimální ošetrovateľské péče. V oblasti vzdělávání vytváří vzdělávací programy zaměřené na metodiku vědecko-výzkumné práce kompatibilní se směrnicemi EU a na tvorbu edukačních materiálů. V oblasti řízení managementu se zaměřuje na hodnocení kvality ošetrovateľské péče, zátěž ošetrovateľského personálu a interpersonální vztahy mezi kategoriemi zdravotnických pracovníků.

Všechny kvalifikované sestry by se měly naučit přemýšlet o otázkách ošetrovatelství. Každá sestra by měla podporovat výzkum a snažit se takto o rozšíření povědomí o výzkumu.

Cíle výzkumu v ošetrovatelství jsou definovány následovně:

- ▶ zlepšení ošetrovatelské péče se zřetelem na tradiční pojetí ošetrovatelství
- ▶ tvorba znalostí o péči o zdravé a nemocné jedince
- ▶ pochopení základních genetických, fyziologických, sociálních a behaviorálních mechanismů
- ▶ dopady životního prostředí, které pak následně ovlivňují schopnosti jedinců a rodin udržet a zlepšovat optimální funkce, minimalizovat dopady nemoci (v intencích č. 15b Statutu Rady Evropy [3])

Mezi **nejčastější okruhy problémů**, které řeší ošetrovatelský výzkum v Česku, patří:

- ▶ **klinická ošetrovatelská problematika:** návrhy a ověřování modelů ošetrovatelské péče o určité skupiny nemocných, hledání vědecky odůvodnitelných postupů ošetrovatelské péče, např. vliv ošetrovatelského procesu na zvyšování soběstačnosti
- ▶ **analýza ošetrovatelské profese:** vytváření vztahu mezi sestrou a nemocným, otázky profesionální deformace, psychologické předpoklady pro výkon ošetrovatelského povolání, metody verbální a neverbální komunikace a další
- ▶ **organizace a řízení ošetrovatelské péče:** optimální systémy organizace práce sestry, objektivizace hodnocení úrovně poskytované péče aj
- ▶ **ověřování nových technických prostředků v ošetrovatelské péči**
- ▶ **analýza pedagogické činnosti v ošetrovatelství:** způsoby vhodné edukace v oblasti podpory a upevnění zdraví, způsoby organizace praktického vyučování [4]

Jak probíhá ošetrovatelský výzkum?

Ošetrovatelský výzkum probíhá dle jednotlivých fází, kterými jsou:

1. Koncepční fáze – fáze představy a vývoje problému

- ▶ formulace a vymezení problému
- ▶ sumarizace dostupné literatury
- ▶ vytvoření teoretického rámce pro umístění problému do širšího kontextu
- ▶ formulace cílů, hypotéz a výzkumných otázek

2. Fáze plánování

- ▶ výběr a návrh výzkumného přístupu vhodného pro výzkum (kvalitativní/kvantitativní)
- ▶ výběr metod a technik

- ▶ výběr a určení vzorku
- ▶ organizační aspekty výzkumu
- ▶ zmapování terénu před zahájením výzkumu

3. Empirická fáze

- ▶ sběr dat
- ▶ příprava údajů na analýzu

4. Analytická fáze

- ▶ analýza údajů
- ▶ interpretace údajů

5. Diseminační fáze

- ▶ zveřejňování výsledků – viz kapitola Prezentace výsledků výzkumu, ss. 105–116
- ▶ směřování výsledků k praktickému využití

Co je koncepční fáze?

Formulace a vymezení problému

Ošetrovatelský výzkum začíná vymezením výzkumného problému, tj. toho, co chceme řešit a které otázky chceme zodpovědět. Nejen formulace, ale i samotná volba výzkumného problému předpokládá zkušenosti a přehled v dané oblasti. Výzkumný problém by měl dozrávat a vznikat postupně [5]. Definitivní formulaci problému předchází prostudování literatury (tuzemské i zahraniční včetně výzkumů proběhlých na podobnou problematiku), zmapování toho, co bylo zjištěno a popsáno a také jakým způsobem. Je dobré formulovat si výzkumný problém jako otázku. Lépe si tak ujasníte svou výzkumnou cestu a celý výzkum je pak vlastně odpovědí na danou otázku. Pro snadnější začátek můžete využít následující doporučení:

- ▶ Vhodné je zvolit si takové téma, které dosud nebylo zpracováno.
- ▶ Téma ošetrovatelského výzkumu se musí zaměřovat na libovolný zdravotnický problém, který může souviset s medicínou, sociologií, pedagogikou, ale vždy musí být směřováno ošetrovatelským směrem.
- ▶ Vhodné je zvolit takové téma, jehož výsledky budou aplikovatelné v praxi.

Formulace cílů

Cílem se rozumí výzkumný záměr, který je jednoznačně a konkrétně zformulován. Cíl musí vycházet z hlavního tématu, a vychází tedy z problému a specifických

otázek. Úkoly výzkumu by měly být konkrétní, přesné a měly by směřovat k řešení zvoleného výzkumného problému.

Hypotézy

Výzkumný problém určuje základní orientaci výzkumu, ale nevyjadřuje dostatek informací ke směřování výzkumu. Proto potřebujeme hypotézy, jsou konkrétnější, rozčlení výzkumný problém na menší části, a tak umožní snáze řešit dílčí problematiku a přitom vedou celou linii výzkumu tím, jak se potvrzují, či vyvracejí [6].

Existují mnohé definice hypotéz, přičemž je hypotéza logický důsledek teorie, který se vztahuje k takovému stavu skutečnosti, který je možný pozorovat. Když není teorie, není hypotéza. Hypotézy mohou být navrženy na základě pilotní studie, předvýzkumného šetření, a chápeme je tím jako předběžnou domněnku.

Úkolem hypotézy není usměrňovat myšlenkový proces, ale umožnit verifikaci teorie.

Pro formulaci hypotéz platí následující pravidla:

- ▶ Hypotéza je formulována jako věta s podmětem a přísudkem.
- ▶ Hypotéza je jasné tvrzení.
- ▶ Hypotéza nemá více závislostí a podmínek.
- ▶ Hypotéza je jasně formulována.
- ▶ V hypotéze nikdy neuvádíme procenta.

Příklady formulace cílů a hypotéz

Obecný cíl: Zjistit vztah stanovených determinant k problematice výskytu a řešení konfliktních situací ve zdravotnických zařízeních v péči o seniory.

Dílčí cíle:

1. Zjistit deklarovaný výskyt ve frekvenci konfliktních situací se seniory v rámci výkonu povolání.
 - ▶ 1H0 Předpokládáme, že nebude zjištěn statisticky významný vztah mezi stanovenými determinanty (věk, délka odborné praxe) a deklarovaným výskytem konfliktních situací se seniory.
 - ▶ 1HA Předpokládáme, že bude zjištěn statisticky významný vztah mezi stanovenými determinanty (věk, délka odborné praxe) a deklarovaným výskytem konfliktních situací se seniory.
2. Zjistit deklarované typy konfliktů ve vztahu ke stanoveným determinantům.

- ▶ 2H0 Předpokládáme, že nebude zjištěn statisticky významný vztah mezi stanovenými determinantami (typ pracoviště, funkční zařazení, sdílení domácnosti se seniorem) a deklarovanými typy konfliktů se seniory.
- ▶ 2HA Předpokládáme, že bude zjištěn statisticky významný vztah mezi stanovenými determinantami (typ pracoviště, funkční zařazení, sdílení domácnosti se seniorem) a deklarovanými typy konfliktů se seniory.

Co je fáze plánování?

Výběr a návrh výzkumného přístupu vhodného pro výzkum

Metoda je v nejjednodušším významu způsob, který vede k dosažení cíle. Je základem každé vědecké práce a představuje uspořádání základních logických postupů do určitého systému. Výběr vhodné metody závisí ve velké míře na podstatě výzkumného problému. Je však do určité míry závislý na osobním výběru výzkumníka a na jeho subjektivním pohledu na daný problém [7].

Dle zvolené metody se výzkum dělí na **kvalitativní a kvantitativní**. Každá z těchto výzkumných metod má svou sílu a omezení, ale obě mají v ošetrovatelském výzkumu důležitou úlohu a je možné je kombinovat.

Kvantitativní výzkum

Úkolem kvantitativního výzkumu je statisticky popsat typ závislosti mezi proměnnými. Pracuje s velkým souborem respondentů a využívá například metod dotazníku, standardizovaného rozhovoru, analýzy dat apod. Srovnání jednotlivých metod nabízí tabulka 1. Při analýze dat převládají většinou statistické metody [8].

Kvalitativní výzkum

Kvalitativní výzkum je nematematický analytický postup, např. výzkum týkající se života lidí, chování aj. Jeho cílem je získání podrobného popisu zkoumaného fenoménu či jedince v jeho přirozeném projevu, přirozeném kontextu. V centru výzkumné pozornosti je jedinec, lidé. Získaná data nemusí být zobecnitelná. Kvalitativní výzkum je velmi náročný na čas, vědomosti a dovednosti výzkumníka, především na cit pro analýzu textových dat, schopnost analytického a kreativního myšlení, schopnost syntézy, je nutná i sociologická imaginace [11]. Nejvyužívanější technikou kvalitativní vědecké metody je sběr dat formou nestandardizovaného rozhovoru, nezáúčastněného pozorování, experimentu a kazuistik – viz tabulka 2.

Kazuistika má v ošetrovatelství široký význam, neboť může sloužit v praxi jako návrh na řešení problémů, doplňuje kvantitativní výzkum ve smyslu ilustrace zjiš-

Tabulka 1. Metody sběru dat v kvantitativním výzkumu

metoda	její charakteristické znaky
dotazník (nejčastější)	malé náklady na výzkum
	vysoký počet respondentů v krátkém čase
	nejsou nutní spolupracovníci pro terén
	anonymita dat
	nezbytný předvýzkum
	obvykle papírový formulář, případně elektronická forma
anketa	nejjednodušší výzkumná technika
	využívá se při průzkumných šetřeních
	rozsah otázek je max. 5–10
	používá uzavřené otázky
	snadná orientace, rychlá odpověď [9]
standardizovaný (kategorizovaný) rozhovor (strukturované interview)	předem připravené otázky – daná formulace a jejich pořadí
	u otázek jsou předem připravené odpovědi
	tazatel během rozhovoru nekládá svůj osobní názor, postoje a přesvědčení
	tazatel musí zaujmout nestranný postoj, působit neutrálně a nekomentovat případné výroky respondenta
analýza dokumentů	zpracování materiálů
	minimální možnost ovlivnit zdrojové materiály
	nutno stanovit hodnověrnost dokumentů

těných výsledků, slouží ke stanovení nových hypotéz a má využití při výuce, při níž simuluje realitu a studenti mohou samostatně řešit problémy praxe.

Metody a techniky ve výzkumu

Jedná se o souhrn postupů, jejímž cílem je efektivní sběr empirických dat. Vybraná technika výzkumu musí zajistit objektivnost, jasnost a přesnost výzkumu. Výběr výzkumné techniky je úzce spojen s cílem ošetrovatelského výzkumu.

Výběr metod a technik je náročný proces, při kterém je zapotřebí znát zásady, smysl, způsoby aplikace i validitu a reliabilitu daných metod a technik [12].

Ošetrovatelský výzkum zpravidla probíhá v terénu, a proto je nutné, aby výzkumník požádal instituce, v níž má sběr dat probíhat, např. vedení nemocnice, o schválení provádění výzkumného šetření a výzkumník musí sdělit vedení, kdy

Tabulka 2. Metody sběru dat v kvalitativním výzkumu

metoda	její charakteristické znaky
nestandardizovaný (nekategorizovaný, volný) rozhovor (nestrukturované interview)	metoda je podobná běžnému rozhovoru
	není předem vytvořen plán v podobě struktury, musí se však důsledně sledovat hlavní téma
	je nutné mít jasno, jakou odpověď hledáte
nezúčastněné pozorování	výzkumník pozoruje jevy, ale není součástí samotného děje
	metoda má přesná pravidla; pozorování uskutečňuje instruovaný pozorovatel, který zapisuje jeho výsledky do záznamového archu.
experiment	podstata experimentu spočívá v umělém vytvoření určité žádoucí situace
základní typy experimentů	
klasický experiment (in vitro)	provádí se v laboratorních podmínkách a využívá se při něm jedna experimentální a jedna kontrolní skupina; obě skupiny jsou pozorovány jak před zavedením, tak po zavedení experimentální proměnné
klinický experiment	pracuje se srovnávacími skupinami – např. velkému počtu subjektů se podá určitá medikace a stejně velké kontrolní skupině se podá placebo
přírozený experiment (in vivo)	umělé navození situace, závěrů lze dosáhnout pouze spekulativní cestou; obě složky jsou málo kontrolovatelné, užívá se v případech, v nichž přenesení do laboratoří umrtvuje proces
kazuistika	detailní studium jednoho nebo více případů – případová studie
	kazuistika (case study) je ucelená a podrobná studie jedné osoby
	vždy se jedná o záměrnou volbu, vybraný subjekt musí mít vlastnosti, které chce výzkumník sledovat
	výzkum se provádí v delším časovém úseku a opírá se o analýzu podmínek v určitém prostředí, v životě s určitou nemocí nebo v nemoci a současně se pozoruje chování daného subjektu

a za jakých podmínek bude výzkum probíhat. Výzkumník také musí dodržovat zásady společenského chování, případně požádat o informovaný souhlas a dodržovat etický kodex a práva pacientů.

Výběr a určení vzorku

Jakmile získáte co nejvíce výchozích poznatků o daném jevu, je možné formulovat předmět výzkumu, v kterém se musí přesně stanovit zkoumaná oblast. Složitý celek předmětu výzkumu je třeba strukturovat na složky a mezi nimi jasně definovat vztahy.

Zkoumaným vzorkem je soubor všech osob, předmětů či jevů pojatých do výzkumné problematiky. V ošetrovatelském výzkumu se upřednostňuje záměrný výběr, který spočívá ve výběru jednotek, které budou zkoumány. Kritériem vzorku je jeho reprezentativnost.

Organizační aspekty výzkumu

Pokud máte vymezen výzkumný problém, cíle a hypotézy, metody a techniky a určen zkoumaný soubor, pak můžete přistoupit k realizaci výzkumu, přičemž organizační zabezpečení má v celém procesu významné místo [13].

Na začátku je nutné si určit,

- ▶ kde bude výzkum probíhat (např. určitá oddělení, ambulance, stacionáře, poradny atp)
- ▶ zorganizovat čas pro výzkum
- ▶ pověřit a edukovat spolupracovníky ve výzkumu
- ▶ technicky zabezpečit výzkum (např. zajistit dostatečné množství dotazníků, distribuci a sběr dat, získání souhlasů s realizací výzkumu a zajištění etických aspektů)

Zmapování terénu před zahájením výzkumu

Před realizací ošetrovatelského výzkumu je důležitá znalost daného terénu. Terénem se rozumí prostředí, v jakém se nachází fenomén, který se bude zkoumat. Fenomény, které chceme zkoumat, se nacházejí v různých kontextuálních vazbách daného prostředí a s ohledem na tyto vazby bychom měli před zahájením výzkumu provést předvýzkumnou fázi [14]. V ošetrovatelském výzkumu je nejpoužívanější metodou předvýzkum a orientační výzkum a pilotní studie.

- ▶ **Předvýzkumem a orientačním výzkumem** si ověřujeme postupy, které budou využity při realizaci samotného výzkumu. Na malém vzorku respondentů si ověřujeme výzkumné techniky, vhodnost jejich použití atd. Předvýzkumem prověřujeme úvodní projekt. Předvýzkumem může být získání orientačních informací ještě bez stanoveného plánu, nebo např. ověření výsledků předchozích výzkumů ve velmi podobném prostředí. Výsledků předvýzkumu lze využívat ke zkvalitnění vlastní přípravy výzkumu.
- ▶ **Pilotní studie** je předběžná studie v malém měřítku uskutečněná před hlavním výzkumem pro ověření proveditelnosti nebo vylepšení plánu výzkumu. Prověřuje projekt po stránce věcné. Pilotní studie se proto nemusí hodit pro případové studie. Často se pilotní studie provádí před rozsáhlým kvantitativním výzkumem ve snaze ušetřit čas a peníze za případně nesprávně navržený projekt. Pilotní studie

se obvykle provádějí na relevantním vzorku populace, ale ne na těch, kteří budou tvořit část konečného vzorku.

Co je empirická fáze?

V rámci empirické fáze výzkumu dochází k samotnému sběru dat, a to pomocí zvolených metod (např. kvalitativní metody nebo kvantitativní – viz Co je fáze plánování, s. 89n). Data jsou následně připravena pro analýzu, tedy jsou zabezpečena, jsou odstraněny chyby a nepřesnosti, jsou zkompletována a zpřístupněna vybraným osobám ke zpracování/analýze.

Co je analytická fáze?

Analytická fáze zahrnuje následující činnosti:

- ▶ analýza získaných údajů (obvykle statistické zpracování)
- ▶ shrnutí nejdůležitějších výsledků a jejich zhodnocení
- ▶ testování stanovených hypotéz
- ▶ srovnání získaných výsledků s výsledky již publikovanými
- ▶ zhodnocení přínosů výzkumu

Co je diseminační fáze?

Diseminační fáze představuje prezentaci zjištěných poznatků z provedeného výzkumu. V ošetrovatelském výzkumu jsou nejčastějšími metodami:

- ▶ článek v odborném periodiku
- ▶ ústní příspěvek na konferenci
- ▶ poster

Jednotlivé možnosti prezentace výsledků výzkumu a jejich zásady jsou podrobně popsány v kapitola Prezentace výsledků výzkumu, s. 105–116.

CITOVANÁ LITERATURA

1. Věstník MZ ČR č. 9/2004 . Dostupné z WWW: <http://www.mzcr.cz/dokumenty/vestnik_1881_1038_3.html>.
2. Věstník MZČR č. 7/2004 . Dostupné z WWW: <http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnik-c_3629_1779_11.html>.
3. Povědomí o výzkumu v praxi sestry a porodní asistentky. Pracovní text. In: Strategické dokumenty pro všeobecné sestry a porodní asistentky (4). Ministerstvo zdravotnictví ČR: Praha 2002. ISBN 80–86473–56–2.

4. Kutnohorská J. Výzkum v ošetrovatelství. Grada Publishing: Praha 2009. ISBN 978–80–247–2713–4: 110–111.
5. Parahoo K. Nursing research. Principles, process and issues. 1st ed. Palgrave Macmillan: London-New York 1997. ISBN 0–333–69918–1.
6. Munhall, P. Nursing Research. Jones & Bartlett Learning, 2012. ISBN 0763785156; s. 118–122.
7. Meško DA et al. Akademická příručka. Osveta: Martin 2006: 481. ISBN 80–8063–219–7.
8. Linhart J et al. Velký sociologický slovník. Karolinum: Praha 1996: 70. ISBN 80–7184–310–5.
9. Linhart J et al. Velký sociologický slovník. Karolinum: Praha 1996: 76. ISBN 80–7184–310–5.
10. Jarošová D. Vybrané ošetrovateľské modely a teórie. 1. vyd. Ostravská univerzita: Ostrava 2002: 84. ISBN 80–7042–339–0.
11. Kutnohorská J. Výzkum v ošetrovatelství. Grada Publishing: Praha 2009: 45. ISBN 978–80–247–2713–4.
12. Miovsky, M. Kvalitatívni prístup a metódy v psychologickom výzkumu. Grada Publishing: Praha 2006. ISBN 80–247–1362–4.
13. Yin, R.K. Case Study Research. Design and Methods. 4th ed. Sage Publications: London 2009. ISBN-13: 978-1452242569, ISBN-10: 1452242569.
14. Bártlová S, Sadílek P, Tóthová V. Výzkum v ošetrovatelství. Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů: Brno 2008. ISBN 978–80–7013–467–2.
15. Kutnohorská J. Výzkum v ošetrovatelství. Grada Publishing: Praha 2009: 52. ISBN 978–80–247–2713–4.

VYHLEDÁVÁNÍ ZDROJŮ A INFORMACÍ

Šárka Bidmanová

Cílem vyhledávání informačních zdrojů je identifikace existujících odborných knih, článků a webových dokumentů, které mají úzký vztah k realizovanému výzkumu. Prohledávání zdrojů poskytuje především odpověď na otázky:

Jaké studie byly již provedeny a jsou relevantní k mému výzkumu?

Jaké byly v dřívějších studiích testovány hypotézy?

Jaké byly použité designy experimentů?

Jak byly vybrány vzorky a jaký byl jejich počet? Jaké byly základní chyby při výzkumu?

Jaká jsou doporučení pro další studie?

Jak nalézt odborný článek?

Výsledky výzkumu bývají nejčastěji prezentovány formou posterů a přednášek na odborných setkáních nebo jako články v **odborných časopisech**, tedy v periodických publikacích, které obsahují odborné příspěvky podobného zaměření.

Odborný příspěvek neboli **článek** je vědecká práce, která obsahuje poznatky získané vlastním výzkumem autora nebo jeho pohled na dříve publikovaná fakta. Články rozlišujeme podle povahy přinášeného sdělení na tyto typy: **původní práce** (přinášejí nové poznatky autora/autorů), **přehledové články** (review – shrnují již publikované poznatky, případně s komentářem autora/autorů), **kazuistiky** (případová sdělení – popis konkrétních případů z hlediska symptomatologie, etiologie, diagnostiky a terapie), **krátká sdělení** (aktuální informace nevyžadující standardizovaný formát/členění) a **nevědecké texty** – editoriały, zprávy z odborných akcí (mohou obsahovat i věcné informace a blížit se krátkému sdělení) nebo recenze knih.

V kvalitních odborných časopisech procházejí příspěvky tzv. recenzním řízením, při kterém nezávislí odborníci příspěvek posoudí, doporučí, či nedoporučí k otištění, případně doporučí autorovi/autorům úpravy nebo opravy. Tyto jejich připomínky jsou autorovi/autorům předány ke zvážení a případnému zapracování do textu před publikováním. Šéfredaktor posléze rozhodne o publikování článku na základě závažnosti připomínek recenzentů a jejich akceptování autorem. Kvalitu časopisu odráží též míra citovanosti článků v něm uveřejněných jinými autory, resp. v jiných časopisech, vyjádřená tzv. impakt faktorem.

K nalezení vhodného zdroje vědeckých informací je třeba nejprve identifikovat relevantní článek prohledáváním databází nebo referencí uvedených v časopiseckých článcích nebo jiných odborných publikacích a následně získat plný text článku.

Jak rozpoznat a identifikovat relevantní článek?

Výzkumné instituce a univerzitní pracoviště mají obvykle přístup k tzv. licencovaným zdrojům, tedy komerčním elektronickým informačním zdrojům, pro které mají uhrazen přístupový poplatek. Tyto zdroje jsou dostupné pouze zaměstnancům a studentům dané instituce a jsou určeny výhradně pro jejich vlastní okamžitou studijní a výzkumnou potřebu. Přístup k těmto licencovaným zdrojům a službám s tím spojeným bývá povolen z počítačů zapojených v počítačové síti instituce nebo s použitím technologií pro vzdálený přístup.

Při vyhledávání odborného článku je třeba nejprve zvolit vhodnou **časopiseckou/bibliografickou databázi** zejména podle oboru, který nás zajímá. Multidisciplinární databáze obsahují ty nejdůležitější a největší časopisy věnující se různým oborům. Patří mezi ně například **ProQuest** (nejrozsáhlejší světový akademický informační zdroj obsahující přes 13 000 časopisů ze 160 disciplín) či **EBSCO** (multi-oborová plnotextová databáze zahrnující kolem 12 000 časopisů a řadu specializovaných bibliografických a abstraktových bází). Jiné databáze se naopak omezují na konkrétní obor, např. medicínu nebo chemii. Některé umožňují pouze vyhledávání v odborných časopisech, zatímco další indexují i jiné druhy publikací, např. záznamy z konferencí. Je vhodné vyhledávat dané téma v několika databázích současně, protože žádná databáze neobsahuje vše, co bylo o daném tématu napsáno. Pro volbu databáze lze použít i prohledání seznamu předplacených **elektronických zdrojů příslušné instituce** a přečtení popisu každého z nich.

Pro vyhledávání odborných článků z oblasti medicíny a biomedicíny slouží jako důležité informační zdroje **PubMed** (rozsáhlá časopisecká databáze obsahující tituly z oblasti lékařství, biomedicíny, preklinických věd, bioinženýrství, behaviorální medicíny, systémů zdravotní péče, ošetrovatelství a dalších oborů souvisejících s medicínou), **Web of Science** (citační a bibliografická časopisecká databáze), **Nursing@Ovid** (informační portál pro ošetrovatelství a nelékařské zdravotnické obory) nebo **Scopus** (rozsáhlá abstraktová a citační databáze obsahující tituly z oblasti přírodních věd, technologií, medicíny, umění, sociálních a humanitních studií).

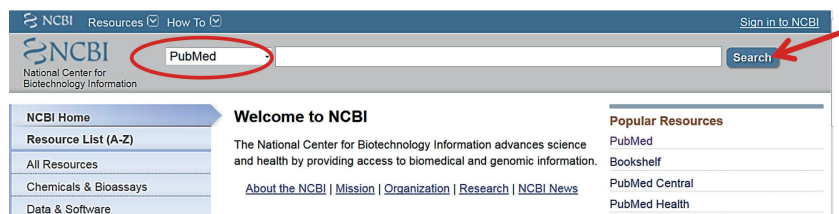
Po výběru vhodné databáze můžeme začít s hledáním požadovaného článku. Nejprve pro vybrané téma identifikujeme dvě nebo tři hlavní myšlenky a pro každou z nich zformulujeme klíčová slova nebo jejich synonyma.

Klíčová slova představují jednoslovné nebo víceslovné pojmy, které úzce souvisí s obsahem odborné práce. Nejpresnější výsledky hledání můžeme získat využitím logických operátorů: AND pro zadání všech klíčových slov, OR k nalezení alespoň jednoho z klíčových slov, NOT k vyloučení klíčového slova. Pokud vyhledávač nalezne příliš mnoho článků, k zúžení výběru lze použít specifitější klíčová slova, spojovací AND pro přidání klíčových slov anebo lze omezit vyhledávání na jeden jazyk, časové období nebo druh publikace. Pokud je vyhledávačem nalezeno málo článků, pak lze vyhledávání rozšířit zadáním méně specifických klíčových slov nebo použitím spojovacího výrazu OR k přidání synonymních klíčových slov. Též je vhodné zkontrolovat, zda je zvolená databáze skutečně vhodná pro vyhledávání článků týkajících se daného tématu.

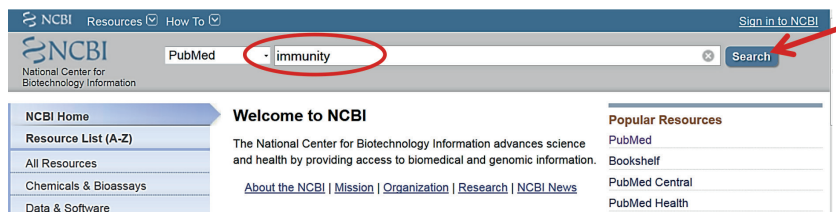
U vyhledaných článků se nejprve zaměříme na název článku, klíčová slova a přečteme si abstrakt (souhrn) článku. Pečlivé zhodnocení jednotlivých článků na základě předběžného prohlédnutí článku nám pomůže vyřadit práce, které se netýkají vybraného tématu nebo nedosahují požadované kvality. Většina databází navíc nabízí funkce pro označení oblíbených odborných článků nebo vytvoření jejich seznamu, který lze pak vytisknout, odeslat e-mailem nebo uložit. Nejjednodušší však je si článek přečíst online nebo si ho stáhnout ve formě PDF a uložit nebo vytisknout. Tuto funkci umožňuje tlačítko „PDF full text“, pokud je daný článek přístupný online v plnotextové podobě. U některých článků lze získat pouze abstrakt, pro získání plného textu je možné využít meziknihovních služeb nebo přímo požádat autora příspěvku o jeho zaslání.

Jak vyhledat odborný článek pomocí databáze PubMed?

1. Do internetového vyhledávače zadáme adresu <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>
2. Z nabídky vybereme databázi PubMed (v horní šedé liště je výběr databází)



3. Kliknutím na „Search“ přejdeme do databáze PubMed.
4. Pro jednoduché hledání zadáme klíčové slovo do prázdného pole v horní šedé liště.



NCBI Resources How To Sign in to NCBI

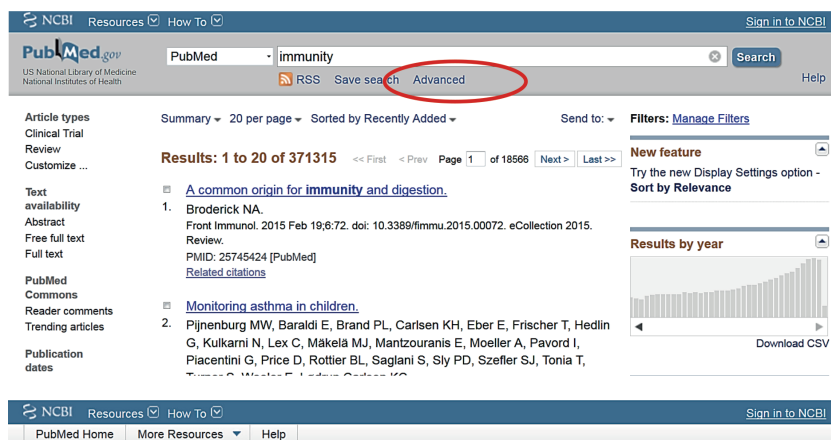
PubMed **immunity** Search

Welcome to NCBI
The National Center for Biotechnology Information advances science and health by providing access to biomedical and genomic information.
[About the NCBI](#) | [Mission](#) | [Organization](#) | [Research](#) | [NCBI News](#)

Popular Resources
PubMed
Bookshelf
PubMed Central
PubMed Health

NCBI Home
Resource List (A-Z)
All Resources
Chemicals & Bioassays
Data & Software

Rozšířené hledání článků provedeme kliknutím na „Advanced“, které se nachází pod polem pro vepsání klíčového slova v horní šedé liště. Můžeme specifikovat oblast vyhledávání klíčových slov, např. v názvu nebo abstraktu článku, vyhledávat článek podle autora, výzkumné instituce, data publikace, časopisu či stránek. Pro zadání klíčových slov lze využít logické operátory. Po vyplnění klíčových slov klikneme na „Search“ pro vyhledání odpovídajících článků.



NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov **immunity** Search RSS Save search **Advanced** Help

Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...

Text availability
Abstract
Free full text
Full text

PubMed Commons
Reader comments
Trending articles

Publication dates

Summary 20 per page Sorted by Recently Added Send to: Filters: [Manage Filters](#)

Results: 1 to 20 of 371315 << First < Prev Page 1 of 1856 Next > Last >>

1. [A common origin for immunity and digestion.](#)
Broderick NA.
Front Immunol. 2015 Feb 19;6:72. doi: 10.3389/fimmu.2015.00072. eCollection 2015.
Review.
PMID: 25745424 [PubMed]
[Related citations](#)

2. [Monitoring asthma in children.](#)
Pijnenburg MW, Baraldi E, Brand PL, Carlsen KH, Eber E, Frischer T, Hedlin G, Kulkarni N, Lex C, Mäkelä MJ, Mantzouranis E, Moeller A, Pavord I, Piacentini G, Price D, Rottier BL, Saglani S, Sly PD, Szeffer SJ, Tonia T, ...
N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):789-97. doi: 10.1056/NEJMoa1411111. eCollection 2015.

New feature
Try the new Display Settings option - Sort by Relevance

Results by year
Download CSV

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed Home More Resources Help

PubMed Advanced Search Builder

YouTube Tutorial

((immunity) AND cell) AND ("01/01/2010"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])

[Edit](#)

[Clear](#)

Builder

All Fields immunity [Show index list](#)

AND All Fields cell [Show index list](#)

AND Date - Publication 01/01/2010 [Show index list](#)

AND All Fields [Show index list](#)

Search [Go to history](#)

5. Pro zúžení výběru článků můžeme nastavit omezení v levé části bílého pole. Výběr článků lze omezit dle typu článku (přehledové články, klinické zkoušky, validační studie, editoriały), dostupnosti článku (dostupný pouze abstrakt, volně přístupný plný text nebo plný text přístupný z licencovaných zdrojů), stáří publikace (5, 10 let nebo dle vlastního zadání), organismu, na kterém byla studie provedena, nebo jazyka publikace.

The screenshot shows the PubMed search results page. The left sidebar is highlighted with a red circle, indicating the filter options. The 'Free full text' option is selected under 'Text availability'. The search results show a list of articles, with the first one being 'Listeria monocytogenes meningitis in an immunocompromised patient'.

6. Uprostřed bílého pole nahoře nastavíme zobrazení výsledků hledání – můžeme zvolit zobrazení pouze názvu článku, jmen autorů a časopisu, ve kterém byl článek publikován, nebo zobrazení článku i s abstraktem, klíčovými slovy a přímým odkazem na plný text. Můžeme zadat počet zobrazených výsledků hledání na stránku a třídění výsledků podle data publikace, autora, časopisu či relevantnosti.

The screenshot shows the PubMed search results page. The 'Format' dropdown menu is highlighted with a red circle, showing options like 'Summary', 'Abstract', 'MEDLINE', 'XML', and 'PMID List'. The 'Abstract' option is selected. The search results show a list of articles, with the first one being 'Influenza virus from avian cells infected by carrying the viral genome'.

7. Databáze také umožňuje uložení výsledků hledání pro přihlášené uživatele kliknutím na „Save search“ (v šedé horní liště uprostřed).

Jak odborný článek číst?

Studium odborného článku se významně liší od četby běžného novinového článku nebo knihy, a to nejenom čtením jednotlivých sekcí v jiném pořadí než za sebou v textu následují, ale také požadavky na aktivní zapojení čtenáře – přípravu výpisků, opakované čtení či vyhledávání citovaných článků. Pro nezkušené čtenáře může být čtení odborného článku velmi zdlouhavý proces. Proto je na začátku vhodné si zběžně projít článek a seznámit se s jeho strukturou. Některé časopisy nabízejí ještě doplňkové informace, tzv. „supplementary information“, které obsahují detailní popis výzkumné práce. Tyto doplňkové soubory bývají publikovány pouze online. Při čtení je dobré se zaměřit na hlavní sdělení práce, formulovat si otázky a pro zlepšení porozumění textu si text podtrhávat či vepisovat do něj poznámky. Důležitý je také výběr relevantního článku – nečteme každý článek, který by se mohl týkat oblasti našeho zájmu do všech podrobností, protože téměř ke každému tématu je k dispozici velmi velké množství článků. Odborná veřejnost se spíše snaží získat přehled, co je nového v jejím oboru, a pouze články, které poskytují opravdu důležitá zjištění, si detailně prostuduje.

Rozhodnutí, zda daný článek číst a detailně se jím zabývat, tedy zpravidla učiníme na základě zodpovězení několika otázek, a to: Je článek pro mne dostatečně zajímavý? Je článek relevantní k mé práci? Je článek významný pro vědeckou komunitu? Dosahuje článek odpovídající kvality? Je článek sepsán jasně, stručně a výstižně a je dostupný s využitím odpovídajícího úsilí?

Jak se orientovat v odborném článku?

Krok 1

Nejprve se seznámíme se strukturou článku **zběžným prostudováním textu**. Většina časopiseckých článků, zvláště původních prací, má podobné členění do oddílů abstrakt/souhrn, úvod, materiál a metody, výsledky, diskuse a použitá/citovaná literatura, což umožňuje snazší orientaci v odborném článku a snadnější pochopení.

Abstrakt/Souhrn shrnuje ve stručnosti obsah článku se zřetelem ke klíčovým informacím. Obvykle obsahuje cíl studie, hlavní výsledek, závěrečné shrnutí, případně vysvětlení, proč jsou dosažené výsledky důležité. Abstrakt/souhrn čteme většinou jako první již při výběru článku. Po prostudování abstraktu se většina čtenářů zaměří na grafické přílohy v článku, tedy tabulky, grafy, schémata a obrázky.

Úvod má seznámit čtenáře obecně s probíranou tematikou a s cílem práce popsané v článku. Má čtenáře zaujmout a poskytnout jim dostatek informací, aby článku porozuměli. Úvod obvykle začíná obecnými informacemi (co již o tématu víme) a směřuje k specifičtější informaci (co ještě není známo). Autoři článku zde popisují dřívější studie, které umožňují čtenáři porozumět tématu a následně se autoři snaží zdůvodnit svoji vlastní práci.

Materiál a metody, tento oddíl přibližuje čtenáři materiální a metodologická východiska a postupy použité ve studii, tedy soubor pacientů, randomizaci, dávkování léčiva a metody, jak byly provedeny experimenty. Tato část článku je často pro začínající čtenáře odborných textů obtížně srozumitelná. Důležité je pochopit design experimentů, není třeba úplné porozumění všem detailům. Odstavce, které popisují, například kde byly zakoupeny použité chemikálie nebo kde byla získána bakteriální kultura, můžeme jistě přeskocit, protože k pochopení článku nepřispívají.

Výsledky, tento oddíl obsahuje přehled výsledků, tedy jaké jsou výstupy dané studie a odkazy na data uvedená v grafech či tabulkách.

Diskuse, v tomto oddíle jsou výsledky studie porovnány s výsledky získanými při jiných experimentech a uveřejněnými v jiných publikacích. Diskuse by také měla poskytnout odpověď na otázku/problém definovaný v úvodu a vysvětlit, jak výsledky podporují závěr.

Použitá literatura je seznam veškeré literatury, na kterou autoři v článku odkazují a kterou při práci používali.

Některé články mohou mít atypickou strukturu, např. abstrakt může být nahrazen delším textem, který shrnuje výsledky práce doplněné o rozsáhlejší úvod do problematiky. Z tohoto důvodu je vhodné nejprve zběžně projít celý článek a seznámit se s jeho strukturou. V některých článcích jsou jednotlivé oddíly rozlišeny nadpisy, jinde nadpisy chybějí. V tomto případě je vhodné si předem určit, kde začínají jednotlivé oddíly a pak si stanovit pořadí, ve kterém je budeme číst.

Při zběžném projití textu si vytvoříme prvotní představu o článku. Pokud nerozumíme některým termínům či metodám, poznamenejme si je a vyhledáme je pomocí slovníku či internetového vyhledávače. Během prvního prohlížení článku si také všimáme kvality publikace, zda se jedná o důvěryhodný zdroj informací. Na prvním místě by nás měli zajímat autoři článku – známe některého z autorů? Důležitý je také rok publikování článku. V přírodních vědách a medicíně přibývá každý rok velké množství objevů, proto je nezbytné zjistit, kdy byl výzkum prováděn a kdy byly výsledky publikovány. V řadě časopisů je u článku informace, kdy byl článek

odeslán do redakce a kdy byl přijat k tisku. S kvalitou článku též úzce souvisí výběr časopisu, ve kterém je článek publikován.

Krok 2

Při detailnějším čtení textu rozpoznáme **nejdůležitější sdělení článku**. To může být pro začínající čtenáře obtížné rozlišit vzhledem k množství informací a délce textu, pomohou nám tzv. **indikátory**, které se nalézají přímo v textu.

- ▶ V celém článku patří k indikátorům název článku, abstrakt, klíčová slova, grafické části jako tabulky, grafy, schémata a obrázky, první věta a poslední věta v oddílu úvod.
- ▶ V odstavci odhalíme důležité sdělení pomocí slov či frází: *surprising, unexpected, in contrast with previous work, has seldom been addressed, was hypothesized, was proposed, was introduced, was developed, the data suggested.*

Krok 3

Při čtení odborného článku si pokládáme **otázky**. Pro porozumění odbornému textu musíme být při čtení aktivní a nevnímat informace pouze pasivně, ale snažíme se o porozumění textu a přemýšlení nad ním.

Příklady vhodných otázek, které nám pomohou při práci s odborným textem, jsou:

Dokáží v několika větách představit hlavní sdělení článku?

Je nutné číst článek ještě jednou, abych lépe porozuměl práci?

Věnoval jsem dostatek času, abych pochopil princip použitých metod?

Netrávím příliš mnoho času čtením méně podstatných částí článku?

Mohu se zcela spolehnout na výsledky prezentované studie?

Po přečtení článku bychom měli znát odpověď na tyto otázky:

Jakou problematikou se studie zabývá?

Proč je toto téma důležité?

Jsou vhodně zvoleny metody?

Jaké jsou nejdůležitější výsledky článku?

Jsou zjištění podložena přesvědčivými výsledky experimentů?

Je možné interpretovat prezentovaná data ještě jiným způsobem?

Jsou výsledky nové/jedinečné?

Jsou výsledky blízké tématu mé práce?

Mohu vyvozené závěry nějak využít ve své práci/ovlivní směřování mého výzkumu?

Popsali autoři článku i nějaká slabá místa ve svém přístupu?

Jaké by měly být navazující experimenty, které by zodpověděly zbývající otázky?

Při posuzování prezentovaných výsledků se vyplatí být obezřetný, a proto je dobré si odpovědět na tyto otázky:

Jsou u všech dat prezentovaných v grafech směrodatné odchylky?

Z kolika opakování byly odchylky spočítány?

Na jak velkém počtu vzorků byla studie provedena? (Pro některé studie je dostačující 10 exemplářů, ale zpravidla platí, čím větší počet, tím lépe.)

Byla správně provedena kontrolní měření?

Jaké faktory mohly ovlivnit výsledky experimentů a byly tyto faktory vzaty v úvahu?

Krok 4

Při čtení článku si děláme **poznámky**. Můžeme si podtrhávat text a vepisovat do článku poznámky – to nám pomáhá lépe porozumět textu i zapamatovat si více informací.

Krok 5

Nakonec si ještě jednou **přečteme abstrakt/souhrn**. Zamyslíme se nad tím, zda se shodují informace v abstraktu s tím, co autoři popsali ve svém článku, a zda se shoduje interpretace výsledků s naším názorem.

Krok 6

Prostudujeme si sekci **použitá literatura** (tento krok je pouze doporučený). Ze seznamu literatury se seznámíme s odbornými články, které poskytují přehled v dané oblasti i se specifickými studiemi, které přinášejí důležité výsledky daného oboru s detailním popisem. Pomocí seznamu literatury můžeme dohledat řadu článků relevantních k žádanému tématu a najdeme zdroje užitečných nápadů nebo technik.

POUŽITÁ LITERATURA A ZDROJE

US National Library of Medicine. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>>

Jenicek M. Writing, Reading and Understanding in Modern Health Sciences. Medical Articles and Other Ways of Communication. Boca Raton: London, and New York 2014. ISBN 978-1-4822-2645-4.

Knihovna univerzitního Kampusu. Dostupné z WWW: <<https://kuk.muni.cz/vyuka/materialy>> (přístup 8.3.2015)>.

Pechenik JA. A short guide to writing about biology. 7th ed. Pearson/Longman: New York 2007. ISBN-13: 9780205667277. ISBN-10: 0205667279

Science Library UC Berkeley, 2012. Dostupné z WWW: <http://www.lib.berkeley.edu/sciences/guides/how_to_find_journal_articles (přístup 8.3.2015)>.

PREZENTACE VÝSLEDKŮ VÝZKUMU

Petra Krejčířiková

Jak prezentovat výsledky výzkumu?

Prezentace výsledků výzkumných šetření je základním nástrojem vyměňování informací ve vědeckém světě. Představuje, co výzkumník přinesl do výzkumu nového. Je vizitkou instituce, kterou na vědecko-odborných setkáních nebo v odborném časopise autor reprezentuje.

Výsledky je možné prezentovat formou písemnou, grafickou nebo ústní, konkrétně v podobě přednášky, publikace nebo prezentace s vědecko-výzkumným obsahem. Vhodnou formu prezentace pomohou zvolit odpovědi na následující otázky:

- ▶ Jaká je cílová skupina prezentace? Je to laická nebo odborná veřejnost nebo studenti nebo jiná?
- ▶ Co je cílem prezentace? Přesvědčit nebo zvýšit povědomí nebo informovat nebo jiný cíl?
- ▶ Co by si měli posluchači odnést? Tedy jaké je hlavní sdělení?
- ▶ Jaký jazyk zvolit? Tedy formální nebo odborný nebo neformální?

Jak připravit ústní sdělení a jak je prezentovat?

Ústní prezentace je jednou z častých forem představení výsledků výzkumu na konferencích, poradách, workshopech a podobně. Před samotnou přípravou prezentace je dobré si odpovědět na otázky uvedené výše a současně tyto níže:

- ▶ Kde a za jakých podmínek bude prezentace probíhat?
- ▶ Jaký je vhodný nástroj? Hodil by se nějaký doprovodný materiál?

Na prezentaci je vhodné se dostatečně dopředu připravit, a to zejména tehdy, pokud má autor malé zkušenosti s přednášením. Prezentace by měla mít poutavý, ale stručný název, aby zaujala, a musí být logicky a smysluplně řazena. Pro tvorbu prezentace se obvykle využívá Microsoft Office PowerPoint nebo třeba některý z online nástrojů – např. Prezi (Presentation Software: Online Presentation Tools; dostupné z <https://prezi.com>)

Úspěch prezentace závisí z velké části na způsobu přednesu. Základem je přiměřeně sebevědomé vystupování a hlasitý dobře srozumitelný projev. Kritických je zejména prvních pět minut prezentace. Proto je dobré ihned v úvodu získat pozor-

nost posluchačů, ať už nějakým příběhem, který ovšem nepřesáhne oněch 5 minut, nebo odlehčením celkové atmosféry, například vtipem, raději ale ne kontroverzním, a dbát na určité zásady.

Jaké jsou zásady pro tvorbu prezentace v aplikaci PowerPoint?

Struktura prezentace

- ▶ první snímek/slide: název prezentace a jméno autora (případně datum, místo, pracovní pozice, název instituce, kterou přednášející reprezentuje)
- ▶ druhý snímek: osnova, která plní funkci úvodu
- ▶ poslední snímky:
 - » shrnutí, které plní funkci závěru
 - » odkazy na zdroje
 - » rozloučení/poděkování za pozornost, prostor pro otázky a odpovědi + kontakt

Počet snímků

- ▶ na každý snímek počítejte alespoň 2 minuty
- ▶ rychlost čtení je 100–200 slov/min

Písmo

- ▶ velikost písma je nutno volit s ohledem na vzdálenost, ze které bude čtena, a velikost plátna
- ▶ používejte bezpatkové písmo – Arial apod
- ▶ v nadpise používejte 40 Pt písmo
- ▶ text nejméně 20 Pt
- ▶ v grafech a tabulkách nejméně 18 Pt
- ▶ na každý snímek počítejte maximálně 5 odrážek
- ▶ v každé odrážce mějte maximálně 5 slov

Obecné zásady prezentace

- ▶ Pokud máte k dispozici korporátní šablonu pro prezentaci, využívejte ji.
- ▶ Svoji prezentaci byste měli začít vždy včas. Je dobré dorazit o něco dříve a případně si ji při nahrávání do počítače zkusit otevřít a spustit.
- ▶ Prezentace je pouze doplňkový materiál a má především podtrhnout fakta.
- ▶ Přednášející musí být dobře připraven (musí znát a rozumět tomu, co předkládá posluchačům).

- ▶ K přípravě patří nejen vytvoření vlastní prezentace na počítači, ale také příprava místnosti (rozmístění židlí tak, aby všichni viděli, zatemnění místnosti), techniky i sebe samého (vhodné oblečení), pokud si prezentaci organizujete sami.
- ▶ Na začátku je vhodné krátce představit sebe a také téma prezentace (abstrakt).
- ▶ Při vlastní prezentaci je třeba mluvit nahlas, pomalu, zřetelně a plynule, používat jazyk a výrazy odpovídající obsahu sdělení a stylistické vrstvě komunikace posluchačů.
- ▶ Po celou dobu prezentace je třeba sledovat reakce posluchačů, aby nedošlo ke ztrátě kontaktu.
- ▶ Pokud je to možné, je vhodné prezentaci nečíst, ale přednášet.
- ▶ Není vhodné mít ruce v kapsách, sahat si do vlasů, dívat se na podlahu nebo do textu, stát ztuhle nebo přehnaně gestikulovat.
- ▶ Vždy je třeba dát posluchačům možnost klást otázky.
- ▶ Na konci prezentace je vhodné ji krátce shrnout a uvést zdroje.
- ▶ Prezentace má být přiměřeně dlouhá (10–15 min), je tedy třeba vybrat podstatné informace.
- ▶ Prezentaci je dobré si předem „nanečisto“ vyzkoušet.

Zásady pro zpracování počítačové prezentace

- ▶ Je třeba volit kontrastní barvy, jemné odstíny nejsou na plátně zřetelné. Pozor, na monitoru jsou blízké odstíny snadno rozlišitelné, na plátně ne.
- ▶ Monitor barvy prozáří a vysvítí, plátno je má matnější, na plátně mají barvy jiný odstín, prezentace vypadá jinak (je dobré si výslednou prezentaci předem na plátno promítnout a barvy doladit).
- ▶ Pozadí by mělo být tmavší, text světlý. Bude lépe čitelný než tmavý text na světlém pozadí, pokud však nebude pozadí čistě bílé.
- ▶ Obrázky musí být dostatečně velké, minimálně přes ¼ plátna. Pozor na barvy v obrázcích.
- ▶ Často při promítnutí obrázku na plátno vůbec není poznat, co obrázek zobrazuje. Je dobré použít obrázky s vyšším rozlišením (udává se v DPI – dot per inch). Podobné barvy vypadají stejně, na monitoru je přitom obrázek rozpoznatelný bez problémů.
- ▶ Veškerý text v prezentaci musí splňovat typografická pravidla (jsou dostupná na internetu).
- ▶ V prezentaci používejte pro ilustrování slovně sdělovaných faktů grafy, schémata, obrázky – graficky zpracované informace se lépe pamatují. Nesmí se však používat samoučelně jen pro efekt a musí být uveden zdroj.

- ▶ Při tvorbě prezentace je třeba dbát také na zásady dobré grafiky (zarovnání grafických objektů, optický střed stránky) – má významný podíl na úspěchu prezentace.
- ▶ Obrázky je potřeba před vložením do prezentace převzorkovat dolů, zmenší se tím nejen jejich velikost, ale hlavně objem paměti, kterou pak prezentace zaujímá.
- ▶ Animace se doporučuje používat jen velmi obezřetně. V odborných textech je, vyjma krátkých videosekvencí demonstrujících postup při vyšetření nebo léčbě, případně záznamů přístrojového vyšetření, raději nepoužívejte, neboť odvádějí pozornost posluchačů od obsahu, působí rušivě a zdržují přednášejícího.

Jak připravit poster (plakátové sdělení)?

Poster je v klasickém pojetí plakát většího rozměru (formáty A0 – 841 × 1 189 mm B0 – 1 000 × 1 414 mm) z různých materiálů (potištěný papír, plastová fólie nebo textilie) používaný k prezentaci výzkumu nebo výzkumného projektu, zvláště na odborných akcích jako paralelní forma sdělení k přednáškám. V současnosti se prosazují postery v elektronické podobě (1 nebo více slidů/obrázků).

Funkcí posteru je zaujmout a přitáhnout pozornost účastníků odborné akce. V rámci některých konferencí se provádí i tzv. diskuse nad postery, jichž se účastní autor nebo celý tým, který poster připravil, zodpovídají se dotazy a diskutuje se o problematice s účastníky. Postery na rozdíl od vědeckých článků nejsou recenzovány a mohou mít též naučnou funkci. Stejně jako ústní prezentace na konferenci jsou počítány jako aktivní účast.

Před přípravou samotného posteru je nutné si přečíst instrukce organizátora konference a zvolit jazyk prezentace, který je zadán organizátorem akce. Obecně platí, že by poster neměl obsahovat více než 2 000 slov. Při přípravě posteru však musí autor vycházet z abstraktu, který byl zaslán a přijat organizátorem akce a čtenář, kterému je poster určen, by měl pochopit poster bez dalšího vysvětlování.

Hlavní zásady při tvorbě posteru

Úvodní nadpis (heading)

- ▶ krátký, výstižný, čitelný z několika metrů (4–6 m)
- ▶ obsahuje název práce, jména autora/autorů (zpravidla bez titulů), pracoviště a instituci, ze které práce pochází – velikost písma 30–48 bodů, název práce – písmo velikosti 60–80 bodů
- ▶ v zahraničí je běžnou součástí hlavičky posteru malá fotografie autora, aby neměl účastník problém vyhledat autora a položit mu případné otázky

- ▶ polotučné písmo Arial, Courier nebo Tahoma
- ▶ na posteru použít pouze jeden typ zvoleného písma

Textová část

- ▶ Členění posteru je srovnatelné s publikací – úvod do problematiky (*introduction*), otázky a cíle (*questions and hypothesis*), materiál a metodologie (*methods*), výsledky (*results*), shrnutí (*conclusions*), literární zdroje (*references*). Autor by měl poskytnout maximum informací s použitím minima textové části.
- ▶ Poster je primárně vizuální prezentace, textový materiál pouze doplní grafickou část – obvyklé členění posteru je 20 % textu a 40–50 % grafická část.
- ▶ Velikost písma by měla být taková, aby umožňovala číst poster ze vzdálenosti 1,5–2 m, velikost písma pro jednotlivé podnadpisy 36–40 bodů, vlastní text 22–26 bodů.

Použití barev

- ▶ Na poster jsou vhodné tlumené, pastelové barvy. Doporučuje se použít 2–3 barvy pozadí pro odlišení jednotlivých částí.
- ▶ U tmavších fotografií se používá světlejší pozadí, a naopak.

Ilustrace

- ▶ Úspěšnost posteru je přímo úměrná kvalitě ilustrací a tabulek.
- ▶ Grafické materiály by měly být viditelné ze vzdálenosti 1,5–2 m.
- ▶ Z grafů a tabulek je dobré odstranit všechny nepotřebné informace a popisky umístit dovnitř.

Příklad kvalitně zpracovaného posteru najdete dále na s. 110.

Jaké jsou formy písemné prezentace a jak ji připravit?

Písemná prezentace může mít formu anotace, abstraktu, kazuistiky, recenze, postupů (*guidelines*), vědeckého článku, knihy (skript, učebnice, monografie) aj. Též je možné publikovat písemnou prezentaci kombinovaně s obrazovou (animovanou) a zvukovou informací například na internetu (v elektronických médiích). Stále však platí, že pokud se výsledky vědecko-výzkumné práce nepublikují některou z uvedených možností, tak je to, jako by vědecká práce nikdy nevznikla. Autoři se však musí vyvarovat plagiátorství (převzetí části nebo celé práce jiným autorům) a opakovanému publikování významné části nebo celé práce ve stejném znění v různých odborných časopisech.

Příklad kvalitně zpracovaného posteru

Faktory ovlivňující Door-to-Imaging time: Analýza SITS-EAST registru

M. Haršányi^{1, 2}, P. Kadlecová², V. Švigelj³, J. Körv⁴, V. B. Kes⁵, A. Vilionskis⁶, Y. Krespi⁷, Robert Mikulík^{1, 2}

¹Fakultní Nem. u sv. Anny, 1. neurologická klinika, Bm, ČR; ²Mezinárodní centrum mikrocereálního výzkumu, Fakultní Nem. u sv. Anny, Bm, ČR; ³Department of Vascular Neurology and Neurological Intensive Care, University Medical Centre Ljubljana and Zdravstveni Nasvet, Ljubljana, Slovenia; ⁴Department of Neurology and Neurosurgery, University of Tartu, Tartu, Estonia; ⁵Department of Neurology, Seestre Miiaroonia University Hospital Centre, Zagreb, Croatia; ⁶Department of Neurology and Neurosurgery, Vilnius University and Republican Vilnius University Hospital, Vilnius, Lithuania; ⁷Stroke Rehabilitation and Research Unit, Memorial Spili Hospital, Memorial Healthcare Group Stroke Center, Istanbul, Turkey

Úvod

Pacienti léčení trombolýzou dříve od vzniku příznaků cévní mozkové příhody (CMP) mají lepší klinický outcome.[1-6] Zobrazení mozku je logisticky nejdůležitějším krokem před podáním trombolýzy. Die mezinárodních guidelines by mělo být zobrazení mozku iniciováno do 25 minut od příchodu pacienta do nemocnice.[7]

Na to aby sme zlepšili door-to-needle time (DNT), je důležité rozumět zda 1) delší door-to-imaging time (DIT) způsobuje delší DNT, 2) se nemocnice liší stran odlišného DIT a 3) charakteristiky pacientů a nemocnice predikují DIT.

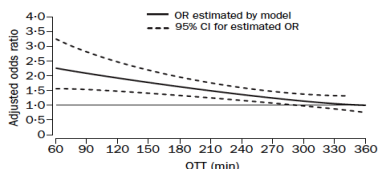


Figure 3: Model estimating odds ratio for favourable outcome at 3 months in rt-PA-treated patients compared with controls by OTT

Metody

Analýzována byla prospektivně sbíraná data v SITS-EAST (Safe Implementation of Treatments in Stroke EAST) registru z krajín střední a východní Evropy mezi 2008 a 2011. Charakteristiky nemocnic byla získána dotazníkem z každého centra. Pacientské a nemocniční prediktory DIT ≤ 25 minut byly testovány metodou general estimation equations.

Výsledky

Spolu 6 z 9 krajín v SITS-EAST registru participovalo a z 4212 pacientů v databázi mělo 3631 (86%) všechny potřebné proměnné. DIT ≤ 25 minut byl dosažen u 2464 (68%) pacientů (rozsaah 3% - 93%, median 65%, IQR 50-80% mezi centry) Pacienti s DIT ≤ 25 minut měly kratší DNT (median 60 minut) než pacienti s DIT > 25 minut (median 86 minut; $p < 0.001$). Čtyři proměnné nezávisle predikovaly DIT ≤ 25 minut: delší čas od vzniku CMP k přijetí (91-180 versus 0-90 minut, OR 1.6; 95% CI 1.3-1.8), čas potřebný na převoz pacienta z místa přijetí na CT ≤ 5 minut (OR 2.9; 95% CI 1.7-4.7), žádný nebo minimální neurologický deficit před CMP (OR 1.3, 95% CI 1.02-1.5) a diabetes mellitus (OR 0.8, 95% CI 0.7-0.97).

Proměnná	OR (95%CI)	P-hodnota
Čas na převoz z místa přijetí na CT ≤ 5 minut	2.85 (1.73 to 4.68)	<0.0001
Onset to door time (ODT)		
ODT 181-270 vs. 0-90 min	2.06 (1.39 to 3.05)	0.0003
ODT 91-180 vs. 0-90 min	1.56 (1.33 to 1.83)	<0.0001
Diabetes mellitus	0.83 (0.71 to 0.96)	0.02
mRS 0-1 před CMP	1.25 (1.02 to 1.54)	0.03

Závěr

DIT by měl být zlepšován u pacientů přicházejících dříve i později do nemocnice. Místo přijetí by mělo umožňovat transport pacienta na CT do 5 minut.

1. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke study group. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.

2. Tanne D, Bates V, Verro P, et al. Initial clinical experience with IV tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: a multicenter survey. The t-PA Stroke Survey Group. *Neurology* 1999;53:424-427.

3. Grund M, Stenzel C, Schmulling S, et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke* 1998;29:1544-1549.

4. Saver JL. Time is brain - quantified. *Stroke* 2006;37:263-266.

5. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-774.

6. Lees KR, Bluhmki E, Kummer von R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W, for the ECASS ANAER-PSGI. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *The Lancet*. 2010;375:1695-1703.

7. Bock BF. Proceedings of a National Symposium on Rapid Identification and Treatment of Acute Stroke: Response System for Patients Presenting With Acute Stroke. [updated 17 May 2011; cited 07 August 2012]. Available from: http://www.ninds.nih.gov/news_and_events/proceedings/stroke_proceedings/bock.htm.

Každá práce v písemné podobě má určité atributy, podle kterých je možno identifikovat různé úrovně originality práce:

- ▶ **Primární dokument** (originální článek) je z větší části tvořen novými informacemi, které doposud nebyly prezentovány v jiných dokumentech.
- ▶ **Sumarizační dokument** tvoří shrnutí, utřídění nebo zevšeobecnění poznatků, úplné nebo z větší části převzatých z jiných prací – vytváří novou hodnotu.
- ▶ **Přehledový článek** (kompilační dokument) přizpůsobený určitému cíli, opakuje informace převzaté z jiných zdrojů.

Anotace

Anotace je vysvětlivka, nebo krátká poznámka, která je součástí obsahu vědecké práce. Někdy zahrnuje krátkou charakteristiku výzkumné práce. Zpravidla se váže k bibliografickému opisu dokumentu, anebo se váže na bibliografický odkaz na vědeckou práci. Délka anotace je 300–500 slov a neobsahuje tabulky, grafy a obrázky.

Odborný vědecký článek

Vědecký článek je písemná zpráva, která prezentuje výsledky teoreticko-vědecké nebo vědecko-výzkumné práce. Je druhem akademické publikace, která je obvykle vydávána ve vědeckém časopise. Obsahuje informace o původní výzkum nebo jeho přezkoumání. Vědecký článek je považován za validní, pouze pokud podstoupí proces tzv. peer review (recenzování), při kterém hodnotí jeden nebo více odborníků z téhož oboru, kterého se článek týká, zda je obsah článku vhodný k publikování. Časopis, který nechává nabídnuté články odborně posuzovat, je pak označován jako recenzovaný. Odborný vědecký článek může podstoupit celou řadu recenzí, oprav a znovupodání předtím, než je buď přijat, nebo s konečnou platností v daném časopise odmítnut. Tento proces je obvykle dlouhodobý a může trvat i několik měsíců. Rozsah článku je většinou stanoven požadavky redakce časopisu a bývá součástí pokynů pro autory.

Každý časopis je označen svým mezinárodním standardním číslem seriálové publikace (International Standard Serial Number – ISSN). Některá odborná periodika pak nesou tzv. impakt faktor (IF). Jedná se o průměrný počet citací průměrné publikace v daném vědeckém či odborném časopisu. Impakt faktor je každý rok znovu vyhodnocován americkým Institutem pro vědecké informace (Institute for Scientific Information – ISI) pro rozsáhlý soubor vybraných vědeckých časopisů a publikován ve Zprávě o časopisecké citovanosti. Impakt faktor je hodně využíván k hodnocení kvality jednotlivých periodik. Čím vyšší číslo, tím lépe.

Vědecký článek by měl obsahovat tyto části: název, jména autorů a jejich afiliace, klíčová slova, abstrakt, úvod, materiál a metodiku, výsledky, diskusi, zdroje. Příklad správně připraveného článku najdete dále na s. 114.

Název

Měl by být krátký, jednoduchý, věcný, konkrétní, vyjádřený slovy, měl by stručně informovat o obsahu článku a současně reflektovat základní informační potřeby čtenáře. Možnost efektivního využití moderních počítačových vyhledávačů – indexových, bibliografických a jiných služeb k vyhledání zájmových článků – závisí na přesnosti názvu. Nesprávně zvolený/vystavěný název může mít za následek, že jej objeví jen menšina z čtenářů, kterým byl určen.

Autor/autoři

Vědecká komunita ve světě formuluje zásady pro přiznávání autorství příslušné práce. Aby mohl být někdo považován za autora, tak musí významně přispět k napsání studie a musí být spoluzodpovědný za to, co je publikováno. Seriózní časopisy vyžadují specifikaci individuálního příspěvku autorství k práci a tuto informaci potom uveřejní.

Pracoviště autora/autorů

Uvedení přesného oficiálního názvu pracoviště, případně institucí autora/autorů.

Klíčová slova

Seznam klíčových slov, která jsou uvedena v práci, umožňuje snadnější vyhledání odborného vědeckého článku přes elektronické vyhledávače publikací, jako například PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health), Web of Science, MUNI portál nebo MeSH (Medical Subject Headings) – viz kapitola Vyhledávání zdrojů a informací, s. 95–104.

Abstrakt/Souhrn

Abstrakt je přesná, krátká, konkrétní a výstižná charakteristika článku. Dle ČSN ISO 214 normy abstrakt představuje stručnou a přesnou reprezentaci obsahu dokumentu bez vlastní interpretace nebo hodnocení a bez rozlišování autorství abstraktu. Abstrakt má být tak informativní, jak to dovolí druh a styl dokumentu, to znamená, že má obsahovat co nejvíce kvantitativních anebo kvalitativních informací z dokumentu. V nezměněné podobě se zveřejňuje v databázových systé-

mech. Abstrakt má být pro čtenáře srozumitelný i bez prostudování celé výzkumné práce, tj. dle správně vypracovaného abstraktu může čtenář rychle a přesně identifikovat obsah celé výzkumné práce a na základě toho si přečíst celý článek. Abstrakt neobsahuje dodatečný výklad obsahu výzkumné práce, ani nevyjadřuje stanovisko toho, kdo abstrakt píše.

Abstrakt má stručně definovat hlavní cíle, všeobecný popis použitých metod (kvantitativních anebo kvalitativních), hlavní výsledky se zdůrazněním statistické analýzy a závěry s uvedením možností uplatnění v klinické praxi. V abstraktu se neuvádí informace uvedené v názvu a též se neuvádějí odkazy na literaturu, tabulky, grafy, obrázky, zkrácené názvy a ani akronymy.

Strukturovaný abstrakt nemůže mít více než 250 slov a nestrukturovaný abstrakt by neměl přesáhnout 150 slov. Někteří vydavatelé (zadavatelé práce) určují rozsah abstraktu v pokynech pro autory.

Model kvalitního abstraktu (obsahuje jakoby odpovědi na to, co čtenáře zajímá)

otázka	odpověď
Co a proč se sledovalo?	cíl, odvození studie
Jaká byla metodologie?	seznam metodiky
Jaké jsou výsledky?	hlavní výsledky práce na základě statistického zpracování
Co z výsledků vyplývá?	závěry a doporučení pro klinickou praxi

Příklad vhodně formulovaného abstraktu z oblasti ošetrovatelství najdete dále na s. 114.

Kniha

Kniha je neperiodickou publikací a může mít formu monografie, sborníku, slovníku, encyklopedie nebo vícesvazkového díla. K identifikaci slouží mezinárodní standardní kód knihy (International Standard Book Number – ISBN).

Kazuistika

Kazuistika představuje ucelenou a podrobnou studii jedné osoby neboli detailní studium jednoho nebo více případů – případová studie.

Příklad vhodně formulovaného abstraktu z oblasti ošetrovatelství



Ošetrovatelství a porodní asistence
RECENZOVANÝ VĚDECKÝ ČASOPIS

roč. 4, č. 3/2013
ISSN 1804-2740

MANAGEMENT BOLESTI V SOUVISLOSTI S EXTRAKČÍ HRUDNÍHO DRÉNU PAIN MANAGEMENT IN RELATION TO THE CHEST TUBE EXTRACTION

Andrea Pokorná, Zuzana Houzarová

Katedra ošetrovatelství, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno
Department of Nursing, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno

Abstrakt

Cíl: Zhodnotit doporučení pro management bolesti (nefarmakologickou intervencí) v souvislosti s extrakcí hrudního drénu v rámci ošetrovatelské péče o nemocné s hrudní drenáží. **Metodika:** Systematickou analýzou s využitím Evidence based nursing (klíčových slov s využitím Booleovských operátorů AND, OR i NOT) bylo v elektronických databázích, dostupných pro uživatele Masarykovy Univerzity (SCOPUS, EBSCO a MEDLINE – PubMed) vyhledáno v rámci primární analýzy 148 zdrojů. Po kritickém rozboru a s využitím vylučovacích kritérií bylo analyzováno celkem 27 relevantních studií zaměřených na ošetrovatelskou péči o osoby s hrudní drenáží obecně. Podrobná druhostupňová analýza zahrnovala 7 relevantních zdrojů zaměřených na management bolesti u osob s hrudním drénem a zejména jeho extrakcí. **Výsledky:** Na základě kritické analýzy relevantních zdrojů nelze jednoznačně doporučit jednotnou strategii pro management bolesti, v rámci nefarmakologických intervencí, v souvislosti s extrakcí hrudního drénu. Nejčastěji je doporučován multimodální přístup analgetizace. **Závěr:** V dostupných relevantních zdrojích existují doporučení pro nefarmakologické ovlivnění bolesti v souvislosti s extrakcí hrudního drénu, která však nelze generalizovat s ohledem na sílu důkazů. Jedním z doposud nedostatečně ověřených postupů je užití fyzikální terapie, zejména aplikace chladu preemptivně. Dostupná doporučení nelze považovat za silné důkazy, ale navrhuje jejich využití v klinické studii v podmínkách klinické ošetrovatelské praxe v České republice.

Klíčová slova: hrudní drén, drenážní systém, ošetrovatelská péče, všeobecná sestra, Evidence Based Nursing.

Abstract

Aim: To evaluate recommendations for pain management (by non-pharmacological intervention) in relation to the extraction of chest tube in the nursing care of patients with thoracic drainage. **Methods:** Through systematic analysis, using Evidence Based Nursing (keywords using Boolean operators AND, OR and NOT) the total of 148 sources were found in primary search in the electronic databases available to the users of Masaryk University (SCOPUS, EBSCO, and MEDLINE - PubMed). After a critical analysis with the use of exclusion criteria, the total of 27 relevant studies on nursing care for people with thoracic drainage in general were subjected to analysis. Detailed two-phase analysis included seven relevant sources focused on pain management in patients with chest drains, and especially its extraction. **Results:** On the basis of the critical analysis of relevant sources we cannot clearly recommend a unified strategy for pain management within non-pharmacological interventions in relation to the extraction of a chest tube. Using a multimodal analgesic approach is most frequently recommended. **Conclusion:** There are recommendations for non-pharmacological pain affecting in relation to chest tube extraction, but we cannot generalize them with regard to the strength of evidence. One of the insufficiently proven practices is the use of physical therapy, especially the pre-emptive application of cold. The available recommendations cannot be considered as strong evidence, but we suggest their use in a clinical trial in conditions of clinical practice in the Czech Republic.

Keywords: chest tube, drainage system, nursing care, general nurse, Evidence Based Nursing.

Úvod

Péče o pacienta s hrudní drenáží je nedílnou součástí činnosti všeobecných sester v rámci jejich kompetencí na různých typech nemocničních

oddělení (chirurgická pracoviště traumatologická, hrudní, kardiochirurgická, jiná pooperační pracoviště nebo pracoviště zaměřená na léčbu plicních chorob apod.). Pleurální prostor vyžaduje drenáž, pokud zde dochází k patologickým stavům. Patologické stavy jsou charakterizovány abnormální kolekcí vzduchu či tekutiny různé povahy, což způsobí změnu

korespondence: apokorna@med.muni.cz

intrapleurálního tlaku, která je následována částečným nebo totálním kolapsem plic, což může vést k rozvoji hypoxémie (Albert et al., 2008). Důvodem zavedení drenáže je obnovení negativního nitrohrudního tlaku, podpora plicní expanze a prevence přetlaku v hrudníku (Irwin et al., 2012). Jedná se o komplexní činnost, která vyžaduje dostatečné znalosti a dovednosti ošetřujícího personálu. Zvláště důležité je následné zajištění správné funkce drenážního systému, které je jednou z podmínek pro účelnou léčbu pacienta s hrudním drénem. Nicméně ošetřovatelské intervence jsou významné také v době extrakce drénu a v krátkodobém časovém horizontu po extrakci, kdy je pacient ohrožen komplikacemi, bolestí a zejména vznikem pneumotoraxu. S ohledem na rozvoj technologií a dostupnost nových drenážních systémů se zvyšují také požadavky na ošetřovatelský personál. V zahraničí jsou sporné otázky řešeny národními doporučeními např. British Thoracic Society (Laws et al., 2003). V současné době není v ČR k dispozici souhrnné doporučení pro péči o nemocné s hrudním drénem a zároveň existuje relativně mnoho nevyjasněných okolností (např. zda klemovat drén v souvislosti s mobilizací nemocného, jak zajistit místo inserce drénu, jak postupovat před extrakcí drénu apod.). To bylo také hlavním motivem pro naši práci.

Cíle

Cílem vyhledávací strategie relevantních zdrojů bylo nalézt studie, které jsou zaměřeny na specifika ošetřovatelské péče o dospělé hospitalizované pacienty s hrudní drenáží (se zvláštním zřetelem na problematiku managementu bolesti v souvislosti s extrakcí hrudního drénu). Do průzkumu nebyly zařazeny příspěvky zaměřené na problematiku péče o dětské pacienty a pacienty v ambulanci či komunitní péči.

Metodika

Výzkumná otázka: Existují evidence (důkazy) pro management péče u pacientů se zavedeným hrudním drénem (management bolesti v souvislosti s extrakcí hrudního drénu s využitím nefarmakologických ošetřovatelských intervencí)?

Zdroje informací – databáze: Vyhledávání zdrojů informací bylo omezeno na prameny, které byly publikovány od roku 2000 do února roku 2013 v elektronických databázích, které jsou ve zvoleném období dostupné pro uživatele z Masarykovy Univerzity (SCOPUS, EBSO a MEDLINE – PubMed) s ohledem na možnost přístupu k full textu.

Limity využitých pramenů: K analýze byly zařazeny meta-analýzy, systematické přehledy, randomizované kontrolované studie (RCT), průřezové studie, retrospektivní studie, prospektivní kohortové studie a case-control studie.

Volba klíčových slov: V rámci vyhledávací strategie byla zvolena klíčová slova: nurse; nursing; chest tube; chest drain; intrapleural drain. Dále jsme využili zástupný znak („*“), který umožňuje rozšíření slovního základu o libovolný počet písmen. V našem případě jsme je použili následovně: nurse* (nurse, nurses, nursing); „chest tub*“ (tube, tubes, tubing); „chest drain*“ (drains, drainage, drainages); „intrapleural drain*“ (drains, drainage, drainages). V naší práci byly dále využity všechny Booleovské operátory (AND, OR, NOT). Účelem využití operátorů bylo zajistit, aby byl zdroj vždy zaměřen na ošetřovatelskou péči (nurs* AND). Dalším požadavkem bylo, aby byl pramen zaměřen na problematiku hrudních drénů či drenáží. Pomocí operátoru OR je v databázi vyhledáván alespoň jeden ze zadaných pojmů, které považujeme pro účely vyhledávání v naší práci prakticky za synonymní výrazy („chest tub*“ OR „chest drain*“ OR „intrapleural drain*“). Operátor negativního vymezení „NOT“ byl využit pro vyloučení příspěvků zaměřených na pediatrickou problematiku (NOT child* OR infant*). V databázi MEDLINE (PubMed) jsme využili sumární indexy (#) v rámci advanced searching. Uvedením klíčového slova nurs* byla limitována celá řada informačních zdrojů, které by eventuálně mohly být použity, ale nebyly na základě zadaných klíčových slov vyhledány. S ohledem na primární zaměření na ošetřovatelství, muselo být uvedené klíčové slovo zadáno pro efektivní práci s databázemi. V opačném případě databáze generují obrovské množství „lekařských“ příspěvků, které se netýkají ošetřovatelské problematiky. Prostudování všech takto nalezených článků by nebylo zcela efektivní. Například databáze MEDLINE (PubMed) by v takovém případě nabízel 5043 příspěvků. Záměrně nebylo využito pojmu „pain“, abychom nelimitovali studie, které by se věnovaly problematice hrudní drenáže v obecné rovině a mohly by být okrajově zaměřeny na management bolesti. Je nezbytné zdůraznit, že pro účely naší práce byla klíčová slova zvolena v souladu s doporučenou metodologií správně, s využitím doporučených postupů a správných logických operátorů.

Popis strategie vyhledávání a analýzy: Zvolenou vyhledávací strategií bylo finálně nalezeno celkem 27 relevantních studií, které byly analyzovány. Postup selekce příspěvků je schematicky znázorněn na obrázku 1. Uvedeným postupem bylo v databázi

POUŽITÁ LITERATURA

Žiaková K (ed). Ošetrovateľstvo teória a vedecký výskum. 2. vyd. Osveta: Martin 2009: 289. ISBN 978–80–8063–304–2.

Juženíková P. Zásady edukace v ošetrovateľské praxi. Grada Publishing: Praha 2010: 57. ISBN 978–80–247–2171–2.

Medlíková O. Přesvědčivá prezentace: Špičkové rady, tipy a příklady. Grada Publishing: Praha 2010: 14–33. ISBN 9788024722788.

Stöcklová A. Hlavní zásady přípravy elektronické prezentace k přednášce. Knihovna plus. 2009; (2). Dostupné z WWW: <<http://knihovna.nkp.cz/knihovnaplus92/stockl.htm>>. ISSN 1801–5948. [cit. 2015–02–25].

Juženíková P. Zásady edukace v ošetrovateľské praxi. Grada Publishing: Praha 2010: 58–59. ISBN 978–80–247–2171–2.

Jak dělat prezentace na PC. Gymnázium Jana Opletala Litovel (GJO). Dostupné z WWW: http://www.gjo.cz/upload/dokumenty/jak_na_prezentace.pdf [cit. 2015–02–24].

Žiaková K (ed). Ošetrovateľstvo teória a vedecký výskum. 2. vyd. Osveta: Martin 2009: 294–295. ISBN 978–80–8063–304–2.

Anotace. Wikipedie. Otevřená encyklopedie. Dostupné z WWW: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Anotace> [cit. 2015–02–24].

Žiaková K (ed). Ošetrovateľstvo teória a vedecký výskum. 2. vyd. Osveta: Martin 2009: 296–297. ISBN 978–80–8063–304–2.

Impakt faktor. Wikipedie. Otevřená encyklopedie. Dostupné z WWW: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Impakt_faktor> [cit. 2015–06–8].

ČSN ISO 214. ČSN ISO 214. Dokumentace – Abstrakty pro publikace a dokumentaci.1.2.2001. [online]. Dostupné z WWW: <<http://www.technickenormy.cz/csn-iso-214-dokumentace-abstrakty-pro-publikace-a-dokumentaci/>>. [cit. 2015–02–24].

Hall GM (ed). How to write a paper. 5th ed. Wiley-Blackwell (UK) 2013: 33–34. ISBN 9780470672204.

Odborný (vědecký) poster.Vydavatelství VŠCHT Praha. Dostupné z WWW: <http://vydavatelstvi.vscht.cz/cviceni/2006/prezentace/vedecky_poster.pdf>. [cit. 2015–02–24].

Žiaková K (ed). Ošetrovateľstvo teória a vedecký výskum. 2. vyd. Osveta: Martin 2009: 306–307. ISBN 978–80–8063–304–2.

PRÁCE VÝZKUMNÉ SESTRY

- ROLE VÝZKUMNÉ SESTRY VE VÝZKUMNÉM TÝMU
- NÁPLŇ PRÁCE VÝZKUMNÉ SESTRY
- POHLED ZKOUŠEJÍCÍHO NA PRÁCI VÝZKUMNÉ SESTRY



ROLE VÝZKUMNÉ SESTRY VE VÝZKUMNÉM TÝMU

Libuše Martináková, Jiří Škopek

Co výzkumná sestra týmu přináší a co sama získává?

Výzkumná sestra je nezbytným článkem studijního týmu. Významně se podílí na péči o subjekt studie, tedy o pacienta nebo zdravou osobu zařazenou do studie. Komunikuje s ním i se členy rodiny, je-li to zapotřebí, a spolu s hlavním zkoušejícím je člověkem, kterého subjekt studie potkává při vizitách v rámci studie a k němuž má mít důvěru a nejlepší vztah. Současně výzkumnou sestru subjekt informuje o důležitých událostech i distančně telefonicky a sestra od něj zjišťuje, probíhá-li vše tak, jak má v souladu s protokolem konkrétní studie. Velkou měrou tak výzkumná sestra ovlivňuje kompliance subjektu k dodržování léčebného režimu daného protokolem.

Navázání příjemné atmosféry a důvěry, která je základem oboustranně přínosné spolupráce v rámci studie, a především péče o subjekt studie, je z větší části právě na výzkumné sestře – její přístup, pochopení, umění vysvětlit a objasnit potřebné bez stresu, který patří z pochopitelných důvodů k běžnému „koloritu“ klinických oddělení, je klíčový. Je třeba si při těchto náročných profesních požadavcích na výzkumnou sestru uvědomit, že jí to umožňuje práci v jiné dimenzi.

S jakými problémy se může výzkumná sestra potýkat?

Pozice výzkumné sestry neboli studijní sestry (Research Nurse) je v našem systému nelékařské zdravotnické profese mladá. Proto se stále můžeme setkávat s určitými problémy, kterými mohou být:

- ▶ jazyková bariéra (ve výzkumu se bavíme především o angličtině)
- ▶ legislativní rámec ČR (zejména kompetence všeobecných sester)
- ▶ nedostatečně zakotvená pozice výzkumné/studijní sestry napříč institucemi
- ▶ nedostatečná motivace ze strany kolegů (lékařů i sester) nepodílejících se na klinických hodnoceních pro zapojení do jejich realizace
- ▶ podceňování významu práce sester ve výzkumu samotnými zkoušejícími a paušalizování jejich práce

- ▶ časová náročnost provedení klinické studie
- ▶ nedostatečné vzdělání ve výzkumu

Většinu těchto problémů by vyřešilo zařazení pozice výzkumné sestry do rejstříků katalogových pozic, protože by přispělo k jasnému vymezení kompetencí a urovnalo by nesrovnalosti, které v současnosti mohou vznikat v různých institucích.

Práce výzkumné sestry v klinických studiích a výzkumných projektech má několik rovin, které přispívají ke kvalitě studií. Je to řádné zpracování všech potřebných údajů, kvalitní a kolegiální spolupráce s hlavními zkoušejícími i se spoluzkoušejícími lékaři, což přináší dobře hodnotitelné výsledky studií. Neméně významná je spolupráce se subjekty studií, tedy jejich dostatečné a přiměřené informování, zajištění jejich spokojenosti, a tím jejich ochoty ke spolupráci ve studiích.

Jak se vyvíjela pozice výzkumné sestry?

Pozice výzkumné sestry vznikala a implementovala se do zdravotnické profese pozvolna, stejně tak jako provádění klinických studií. Postupem času se požadavky na vzdělání, dovednosti, ale i získanou klinickou praxí výzkumné sestry více konkretizovaly a v současné chvíli máme přesnou představu o tom, jakým odborným vzděláním, délkou praxe či jinými dalšími dovednostmi by výzkumná sestra měla disponovat.

Ještě nedávno práci výzkumné sestry vlastně prováděly sestry v klinické praxi. Konkrétní lékař, který se stal hlavním řešitelem nebo spoluřešitelem klinické studie a případně navázal spojení s jinými centry nebo institucemi, zadal sestrám na daném oddělení informaci o zahájení zařazování pacientů do studie. Poté od nich jakožto od sester, které provádějí běžné rutinní ošetrovatelské činnosti u daného pacienta, žádal součinnost v rámci vyšetření, odběrů biologického materiálu a běžných nebo jiných formalit, a to vše nad rámec jejich smluvně stanovených pracovních povinností. Toto jednoznačně není ideální stav pro realizaci klinických studií. Sestry pracující na klinice tak nebyly a nejsou žádným způsobem motivovány k těmto činnostem nad rámec svých povinností. Proto přirozeně nemají přílišnou snahu se řídit přesnými instrukcemi protokolu studie (pokud vůbec měly nebo mají možnost se s protokolem seznámit). Tato nevyhovující situace vyplývá z velkého množství povinností, nedostatku personálu a stále přibývajících dokumentace, jejíž zpracování a vedení je po sestrách na klinických pracovištích požadováno.

Ať už je historické pojetí práce výzkumné sestry jakékoliv, současná doba, rozvoj a množství nabízených a zadávaných protokolů nás vede k tomu, abychom

se její pozicí zabývali detailněji a jasně vymezili kompetenci výzkumné sestry jako právoplatného člena fungujícího studijního týmu. Administrativy, kterou je potřeba v rámci studijních materiálů vést, je velké množství a je jasné, že kapacity sester pracujících na klinických pracovištích neumožňují zvládat tuto agendu.

Jaké jsou předpoklady pro práci výzkumné sestry?

Od výzkumných sester se očekává velká iniciativnost, pracovní nasazení a komunikace s mnoha jednotlivými členy celého týmu – od zadavatele, přes zkoušející, kolegy až k subjektům studií. Dále se předpokládá zvládání a orientace ve velkém množství potřebné dokumentace v každé studii, orientace v konkrétních protokolech – každá výzkumná sestra musí přesně znát protokoly všech studií probíhajících v jejím týmu a musí být schopna rozlišit vstupní a výstupní kritéria pro subjekt daných studií (viz kapitola Design výzkumného protokolu, s. 40–44). Tyto všechny požadavky na práci výzkumné sestry její práci odlišují v některých oblastech od práce klinických sester. Zde jsou zmíněny ty nejdůležitější rozdíly:

- ▶ dokončené odborné vzdělání v ošetrovatelství a pověření k výkonu zdravotnické profese bez odborného dohledu (vzhledem k nutnosti samostatné práce je potřeba rychlá orientace v dané problematice a teoretické znalosti)
- ▶ minimálně 2 roky praxe u lůžka (důležitá pro komunikaci se subjekty studií)
- ▶ pravidelná školení – KPR, BOZP a PO, Nakládání s nebezpečnými chemickými látkami a tlakovými lahvemi (tato školení jsou vyžadována po všech NLZP v rámci daných zdravotnických zařízení)
- ▶ certifikace GCP – (Good Clinical Practice – Správná klinická praxe) – soubor mezinárodně uznávaných etických a vědeckých požadavků na jakost, které musí být dodrženy při navrhování klinických hodnocení s účastí lidských subjektů, při jejich provádění, dokumentování a při zpracování zpráv a hlášení o těchto hodnoceních. GCP je standardem pro plánování (design), provádění, vedení, monitorování, audit, zapisování, analyzování a hlášení v klinických hodnoceních, který zajišťuje, že údaje a nahlášené výsledky jsou věrohodné, přesné a že jsou chráněna práva a integrita subjektů hodnocení a důvěrnost údajů o subjektech hodnocení (viz kapitola Klinické studie, s. 23–39);
- ▶ povědomí o základních finančních a právních normách týkajících se výzkumu (viz kapitola Vybrané právní aspekty výzkumu v medicíně, s. 59–66)
- ▶ časová flexibilita (některé studie vyžadují zařazení subjektů mimo regulérní pracovní dobu, a výzkumné sestry tak musí do centra být schopné dojet v jakýkoliv čas a pacienta do studie zařadit)

- ▶ jazykové znalosti (především anglický jazyk slovem i písmem – většina protokolů studií je v angličtině a není pravidlem překlad protokolu do češtiny)
- ▶ výborné organizační dovednosti (protokol každého subjektu předpokládá dobře a efektivně sestavený plán jednotlivých výzkumných činností)
- ▶ dobrou znalost práce na PC (Excel, Power Point, Word, Novel a další programy pro zpracování výsledků/dat do grafů a tabulek – tvorba výstupů formou prezentací není ve výzkumu vzácností)
- ▶ zodpovědnost a iniciativnost
- ▶ empatické a asertivní chování
- ▶ ochota účastnit se pravidelných školení, vzdělávacích aktivit v rámci výzkumu, odborných seminářů a workshopů (neustálá potřeba a ochota vzdělávání, navštěvování kurzů, workshopů a seminářů jsou aktivity, které studijní sestry vyhledávají především samy, protože nejlépe vědí, v které části výzkumné činnosti se potřebují proškolit)
- ▶ aktivní účast na konferencích
- ▶ publikační výsledky v rámci ošetrovatelského výzkumu (viz kapitola Výzkum v ošetrovatelství, s. 85–94)
- ▶ silná motivace k práci ve výzkumu

Co je motivací k práci výzkumné sestry?

Motivací sester k práci ve výzkumu může být možnost získání jiného pohledu na profesi sestry, či další vyšší dimenze této práce. Někdy může hrát velkou roli v rozhodnutí o přestupu z pracoviště klinického na výzkumné také únava z dlouho vykonávané praxe u lůžka – sestra hledá vysoce odbornou práci, odmítá však přechod na ambulantní pracoviště, protože chce být stále v aktivním kontaktu s pacienty (ve studiích označovaných jako subjekty) a chce se dále vzdělávat.

Současně je pozitivním motivačním prvkem možnost odměny za náročnou práci vykonanou v konkrétní studii, jedná-li se o studii, kterou vykonávají klinické sestry nad rámec svých běžných povinností.

NÁPLŇ PRÁCE VÝZKUMNÉ SESTRY

Libuše Martináková, Pavlína Prosecká

Co vše musí výzkumná sestra zvládnout?

Práce výzkumné sestry představuje kombinaci jak individuální a vysoce odborné práce, tak práce týmové. Výzkumná sestra se podílí na realizaci akademických klinických hodnocení (investigators-initiated trials – IIT) i komerčně zadávaných studií.

Práce sestry je úzce spojena s komunikací s klinickým personálem v centru, v němž klinická hodnocení probíhají, přičemž jejím úkolem je také zodpovězení eventuálních dotazů sestrám z klinik. Současně úzce spolupracuje s koordinátorkou dané studie (study coordinator). Ta nemusí být zdravotnickým pracovníkem, a tudíž odborná zdravotnická práce se subjekty studií kompletně spadá pod výzkumnou sestru. Některé výzkumné týmy nedisponují koordinátorkou, ale jenom administrativní asistentkou – v těchto týmech je poté pozice koordinátorky a sestry sjednocena a vykonává ji výzkumná sestra. Tento model i přesto, že je praktikován, není úplně tím, co by bylo žádoucí. Jasně definování a kompetence jednotlivých bodů/účastníků každé studie přináší řád a pravidla do práce všech a minimalizuje eventuální chyby v procesech.

Koordinátorka studie připravuje podklady, u akademických studií podává návrh studie Etické komisi a je poté dále na individuální domluvě daných týmů, jaké činnosti bude vykonávat koordinátorka a jaké výzkumná sestra.

Výzkumná sestra se podílí na splnění níže uvedených úředních formalit, které musí být v souladu s platnou legislativou a platnými pokyny SÚKL splněny před zahájením každé studie:

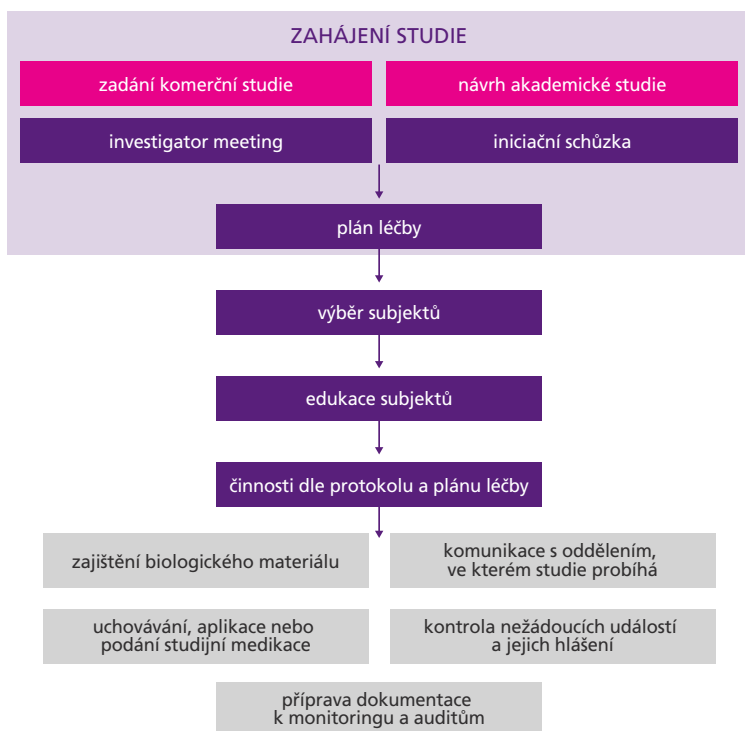
- ▶ podání žádosti příslušné etické komisi o vydání stanoviska a získání souhlasu k uskutečnění studie
- ▶ podání žádosti o povolení/ohlášení studie na SÚKL a splnění podmínek pro zahájení studie dle platných pokynů SÚKL

V případě akademických studií je po schválení protokolu lokální etickou komisí možné zahájit danou studii. Obecné dokumenty potřebné ke schválení etickou komisí jsou:

- ▶ protokol studie v českém jazyce
- ▶ CV hlavního zkoušejícího i všech spoluzkoušejících

- ▶ informovaný souhlas
- ▶ souhlas vedení konkrétního zdravotnického zařízení s danou studií
- ▶ ostatní dokumenty
 - » zvací dopis – jsou-li subjekty studií zdraví dobrovolníci nebo máme-li k dispozici databázi subjektů z dříve probíhající studie, z níž vybíráme subjekty další studie
 - » CV všech ostatních členů výzkumného týmu

Schematické znázornění náplně práce výzkumné sestry



Jak se výzkumná sestra podílí na zahájení studie?

Jedná-li se o externího zadavatele, je prvním krokem **investigator meeting** pořádaný zadavatelem studie. Tohoto meetingu se účastní obvykle dva členové – lékař a studijní sestra nebo koordinátorka daného týmu.

Mluvíme-li o kolaborativním výzkumu nebo IIT-studiích, je před zahájením studie zapotřebí **iniciační schůzka**. Na té zkoušející seznámí celý tým s detaily studie, jednotlivými potřebnými kroky podle protokolu, seznámí je s pracovištěm, kterému chce studii zadat, zjistí, disponuje-li pracoviště potřebnými technologiemi (např. centrifugy, přesné váhy, mrazicí a chladicí boxy do určitých teplotních limitů atd), jsou-li v dané studii zapotřebí. Na schůzce stvrdí svou účast ve studii vlastnoručním podpisem do vstupní dokumentace všichni členové týmu. Výzkumná sestra se dále podílí se zkoušejícími lékaři na sestavení **plánu léčby** jednotlivých subjektů ve studii, a to v souladu s protokolem studie, který musí dopodrobna znát.

Jak se výzkumná sestra podílí na výběru subjektů?

Výzkumná sestra pomáhá zkoušejícím lékařům také s **výběrem subjektů** studie v rámci randomizace. Ta představuje proces, který pacienta zařazeného do studie náhodným výběrem začlení do konkrétní skupiny. Pro účely statistického zpracování je nutné, aby byli pacienti rozděleni, pokud možno, stejnoměrně do testovaných skupin, tedy aby bylo zajištěno, že budou v obdobném zastoupení přítomny hlavní parametry, které mohou mít na klinické hodnocení vliv (jako například věk a pohlaví, často i obdobná tělesná hmotnost nebo BMI). Další důležité parametry se odvíjejí od typu studie. Obvykle je důležité při zkoušení nových léků, aby byli stejně zastoupeni pacienti s poškozenými renálními a jaterními funkcemi jak ve skupině se sledovaným lékem, tak ve skupině „placebové“. Těžké postižení těchto orgánů patří často mezi vylučující kritéria pro účast v klinické studii. Například pro studie, které testují zcela nové léky, je důležité, aby byl lék metabolizován odhadnutelným způsobem. Odhadnout metabolizování zkoušeného léku u nemocných s poškozením jater a ledvin je velmi problematické.

Historicky mohla randomizace probíhat například losováním, tedy metodou, při níž rozhoduje náhoda. Náhodný výběr tedy zajišťuje rovnoměrné rozložení studovaných parametrů. Dnes randomizaci provádějí automaticky elektronické databáze, do kterých jsou data pacienta zadávána, a k zaručení absolutní objektivity ji v mnoha případech provádějí organizace nezávislé na zadavateli klinického hodnocení. Většinou je volba provedena na základě generování náhodných čísel, při kterém složitý matematický algoritmus zajišťuje nahodilost procesu.

Výsledkem randomizace je pak zařazení pacienta do studijní skupiny. Nejčastější je rozřazení pacientů do testované skupiny oproti pacientům zařazeným do skupiny referenční. Na základě randomizace dostane pacient přiděleno studijní číslo. Pod tímto číslem je pak ve studii veden. Pokud výzkumná sestra řeší ně-

jaké záležitosti, komunikuje s monitorem apod., je pacient označován tímto číslem. V žádném případě se nesmí osobní údaje, tj. rodné číslo, jméno pacienta a další údaje dostat mimo pracoviště.

Jak výzkumná sestra edukuje subjekty studie?

Výzkumná sestra sehrává neméně důležitou roli při edukaci **subjektů studie**, která je výrazně delší než edukace pacientů v rámci hospitalizace a musí být provedena opravdu důkladně a dopodrobna. Poskytnutí obsáhlé a úplné informace subjektům, dostatek prostoru na eventuální dotazy a jejich zodpovězení je nesmírně důležitou součástí práce jak lékaře, tak sestry ve výzkumu. Dobře vysvětlené jednotlivé kroky dokáží předejít nebo zamezit odstoupení subjektu ze studie. Tuto možnost jistě subjekt stále má, nicméně pokud je subjektu protokol adekvátně vysvětlen a on ho pochopí, setkáváme se s odstoupením subjektů ve zřetelně menší míře.

V rámci edukace by měl mít pacient dostatek času na řádné přečtení informovaného souhlasu (IS/ICF), viz kapitola Základy etiky biomedicínského výzkumu, s. 48–58. Chce-li subjekt více času, např. na diskusi s rodinou ohledně vstupu do studie, musí mu být dán prostor. Bez informovaného souhlasu podepsaného subjektem totiž není možné zahájit žádné procedury v klinické studii, tedy ani neinvazivní běžné procedury, mezi které patří např. změření krevního tlaku EKG-vyšetření. To je také jeden z důvodů, proč má informovaný souhlas dvojí vyhotovení – jedno náleží subjektu studie a jedno se stává součástí zdrojové dokumentace.

Jak výzkumná sestra administruje zdrojovou dokumentaci?

Za zdrojovou dokumentaci je považována jakákoliv dokumentace, která je používána poskytovatelem zdravotních služeb a vztahuje se k subjektu klinické studie – tedy chorobopis pacienta s ambulantními i hospitalizačními zprávami, elektrokardiogram, výsledky laboratorních vyšetření, popisy RTG- či CT-vyšetření, sesterské záznamy apod. Zdrojová dokumentace musí být vedena lékařem způsobem, který je v daném zdravotnickém zařízení stanoven vnitřním předpisem a je v něm obvyklý. Zdrojová dokumentace musí obsahovat veškeré informace vyžadované protokolem. Do zdrojových dat patří i dokumentace, která pochází z období před zařazením pacienta do studie. Taková dokumentace je významným pramenem pro čerpání anamnézy, tzv. medical history. V závislosti na jednotlivé studii pak mohou být doplňujícím materiálem různé dotazníky nebo různé škály, např. subjektivní hodnocení stavu subjektem studie. Výzkumná sestra má pravomoc v rámci svých kompetencí do zdrojové dokumentace zasahovat.

Významným dokumentem zdrojové dokumentace je informovaný souhlas. Ten musí být v rodném jazyce pacienta a musí být dostatečně srozumitelný a schválený etickou komisí. Políčka, která jsou určena k vyplnění pacientem, vždy vyplňuje pacient sám, a to hůlkovým písmem, tedy i datum a své jméno. Pacient může informovaný souhlas kdykoliv odvolat, a tak ukončit svou účast ve studii. Je zcela neetické na pacienta naléhat, aby souhlas podepsal nebo nestahoval, vše je pouze na jeho zvážení. Zcela specifické jsou situace, pokud je subjektem hodnocení dítě, osoba nesvéprávná s psychickou poruchou či pacient v akutním stavu. Podepsání informovaného souhlasu takovými pacienty je vždy upraveno protokolem či jeho dodatkem. Zdrojová dokumentace pak musí obsahovat záznam o tom, jakým způsobem byly pacientovi informace o studii podány, že podaným informacím porozuměl a souhlasí se vstupem do studie, resp. odstoupením ze studie. Jedno podepsané a datované vyhotovení (paré) vždy předáváme pacientovi a taktéž provádíme záznam o předání do zdrojové dokumentace.

Po podepsání informovaného souhlasu pacientem i zkoušejícím je pacientovi přiděleno identifikační číslo (přes IVRS, XRS-systém apod). Pacient je nadále v daném klinickém hodnocení veden pod tímto číslem. Přidělené identifikační neboli studijní číslo rovněž uvádíme do zdrojové dokumentace a přikládáme výpis z IVRS systému (viz vysvětlení pojmu IVRS-system, s. 12).

Dalším důležitým záznamem ve zdrojové dokumentaci je záznam o vhodnosti pacienta ke vstupu do dané klinické studie a soulad se vstupními i vylučujícími kritérii. Příklad záznamu:

Pacient byl informován o klinickém hodnocení ... (název studie, číslo protokolu event. sponzor). Podaným informacím porozuměl. Svůj souhlas se vstupem do klinického hodnocení stvrdil podpisem. Jeden výtisk informovaného souhlasu byl vydán subjektu. Druhý výtisk je založen ve zdrojové dokumentaci. Pacientovi bylo přiděleno screeningové/randomizační číslo. Pacient splňuje vstupní kritéria, není žádné vylučující kritérium.

Všechny studijní návštěvy subjektů jsou číslovány a datovány. Každý zápis pořizovaný lékařem z jednotlivých vizit musí obsahovat záznam o provedení studijních procedur vyžadovaných protokolem. Jejich správnost kontroluje také výzkumná sestra. Ve zprávě nesmí chybět informace o hodnoceném léčivu, tj. datum vydání léku, číslo/čísla přidělené medikace, každá úprava studijní medikace, tj. redukce, přerušení v souladu s protokolem. Kromě informací o studijní medikaci je protokoly vyžadován údaj o souběžné medikaci. Jedná se o souhrn léků, které pacient užívá

či užíval. Vždy se snažíme zjistit co nejpodrobnější časový údaj, v nejlepším případě den, měsíc i rok počátku i konce užívání léku.

Významnými informacemi ve zprávě ze studijní návštěvy pacienta jsou informace o nežádoucích příhodách, tzv. adverse events (AE), závažných nežádoucích příhodách, tzv. serious adverse events (SAE), případně i návštěvách praktického nebo jiného odborného lékaře. Nežádoucí příhody zaznamenáváme do dokumentace v názvosloví požadovaným protokolem včetně stupně závažnosti, zaznamenáváme dobu trvání a vztah ke studijní medikaci.

Stav a vedení zdrojové dokumentace je vizitkou každého centra. Ve zdrojové medikaci je zakázáno přepisovat nebo přelepovat. Pokud potřebujeme provést korekci, původní údaj škrtneme jednou čarou tak, aby bylo možné původní údaj přečíst. Připíšeme nový, tedy opravený údaj a k němu vždy připojíme podpis, datum a eventuálně i razítko. **Správně vedená zdrojová dokumentace je nejlepší prevencí problémů při monitoraci nebo případném auditu.**

Jaké činnosti vykonává výzkumná sestra dle protokolu a plánu léčby?

Jakmile je subjekt zařazen do konkrétní studie, odvíjí se práce výzkumné sestry od protokolu a sestaveného plánu léčby. Sestra se na dalších návštěvách a kontrolách podílí na jednotlivých činnostech – **odebírá a zpracovává biologický materiál**, ať už k okamžité přípravě přepravy do konkrétní laboratoře nebo k uchování vzorků k následnému zpracování. Vyžaduje-li protokol studie další vyšetření, speciální testy a podobně, sestra je provádí samostatně v souladu s právními předpisy a standardy nebo asistuje lékařů. Koordinuje také odborné ošetrovatelské činnosti a přesuny subjektů na vyšetření, vyhodnocuje stav a rizikové faktory u subjektů z hlediska možných akutních komplikací a informuje pověřeného lékaře, dále monitoruje a orientačně hodnotí fyziologické funkce (dech, pulz, tělesná teplota, krevní tlak apod) u subjektů. Ty také sleduje z pohledu biopsychosociálních potřeb a monitoruje je a následně stanovuje priority v plnění pacientových potřeb.

Kontroluje také nežádoucí události a jejich hlášení a ve spolupráci s koordinátorkou studie odpovídá zadavateli studie za vzniklé mimořádné situace. Samozřejmostí práce je zápis do CRF (Case Report Form), ať už elektronicky – eCRF nebo v klasické papírové formě dokumentace. Úpravy CRF v průběhu studie jsou obtížně proveditelné a mohou narušit integritu shromažďovaných dat. Záznam do CRF mohou provádět pouze pověřené členové týmu – hlavní zkoušející (principal investigator – PI), data manager, studijní koordinátor. K zápisu dat pověřuje vždy hlavní

zkoušející, a to písemně na delegation logu. K vytvoření přístupu do EDC-systému (Electronic Data Capture, databáze, která umožňuje vytvoření a správu eCRF pro konkrétní klinické hodnocení) je nutné absolvovat školení a po splnění závěrečného testu je daná osoba certifikována pro tuto činnost. Po proškolení a certifikování je uživateli vytvořen přístup do systému, který obsahuje jeho uživatelské jméno a heslo. Každý uživatel má svůj vlastní přístup určený pouze pro příslušnou databázi. Veškerý pohyb v eCRF, tj. zadaná data a eventuálně provedené změny, datum, čas a kým byla data zaznamenávána, je sledován v tzv. audit trail. Všechny korekce musí být zdůvodněny, např. chyba při přepisu (*transcription error*), nová informace (*new information*) atd. Zadávaná data musí být v souladu se zdrojovou dokumentací. Při zadávání dat je nutné dodržovat časový limit na zadávání dat a vyřešení diskrepancí (*queries* – smyslem query je získání informací k objasnění podezřelé hodnoty v CRF od zkoušejícího lékaře či sestry), který je dán protokolem klinické studie, používat jednoznačné a správné termíny, tzv. coding, správný formát dat (např. dodržování desetinných míst při zadávání váhy a výšky), nepoužívat zkratky a akronymy.

Se zadáváním dat souvisí i možné problémy, týkající se např. terminologie u nežádoucích příhod (např. používání terminologie CTCAE u onkologických pacientů), zápisu diagnózy (nikoliv příznaků), hlášení vážné nežádoucí příhody (nutnost podání také papírového hlášení spolu se záznamem do eCRF), umístění některých CRF na jiném místě v EDC (např. souběžná medikace často bývá zařazena spolu s jinými CRF/LOG, nikoliv u jednotlivých vizit). V neposlední řadě je nutné dbát na logickou a časovou propojenost jednotlivých CRF (např. propojení užívání léku a nežádoucí příhody), viz kapitola Sběr dat a jejich vyhodnocení, s. 67nn.

V kompetenci studijní sestry je i **aplikace nebo podání studijní medikace**, je-li součástí návštěvy účastníka studie. Po předem nastavených a určených pravidlech, jakým způsobem probíhá vyzvedávání, eventuálně předávání studijní medikace na daném pracovišti, je sestra zodpovědná za označení, **uschování** a řádné zápisy při výdejích studijní medikace daným subjektům. Uchovávání, naskladnění a výdej této medikace musí splňovat všechna kritéria zadaná zadavatelem.

Sestra se dále podílí na **přípravě dokumentace k monitoringu** studie, jehož četnost a rozmezí jsou definovány individuálně v rámci studie. Monitorování znamená dohled nad průběhem klinického hodnocení včetně zajištění, aby bylo prováděno, zaznamenáváno a hlášeno v souladu s protokolem, standardními pracovními postupy, správnou klinickou praxí a právními předpisy (zdroj SÚKL, KLH-10).

Výzkumná sestra obvykle plní i **funkci monitora**. Monitorem se nazývá osoba, která provádí průběžnou kontrolu v centru, tj. v místě, ve kterém se klinické hod-

nocení provádí. Monitor je jakousi „spojkou“ mezi zkoušejícím a studijním týmem a zadavatelem klinického hodnocení. Obvykle tedy tento kontakt zprostředkovává právě výzkumná sestra. Centrum navštěvuje formou monitorovacích návštěv, jejichž počet určuje sponzor klinického hodnocení. Četnost těchto návštěv se odvíjí od toho, v jaké fázi se klinické hodnocení nachází, např. je-li aktivní nábor pacientů nebo zda jsou pacienti již ve follow-up fázi studie, v níž zjišťujeme, zda je pacient naživu, či ne, také jaký nábor pacientů je apod.

Monitorovací návštěva je vždy plánována po domluvě s centrem. V době návštěvy monitora by měl být k dispozici studijní koordinátor, popř. studijní sestra, zkoušející, který pečuje o pacienta zařazeného v daném klinickém hodnocení, a alespoň krátkodobě i hlavní zkoušející. V současné době je společnostmi provádějícími monitoring, tzv. Clinical Research Organization (CRO), zaváděn také telefonický monitoring, v rámci kterého jsou probírány většinou otázky náboru pacientů do klinického hodnocení, složení týmu, přístrojové vybavení atd. Často jsou takto řešeny problematické formuláře v eCRF a diskrepance.

Mezi **základní povinnosti monitora** při návštěvě centra patří kontrola, zda jsou do klinického hodnocení zařazováni pouze pacienti způsobilí ke vstupu do klinické studie, tedy zda splňují zařazující a vylučující kritéria. To sleduje také výzkumná sestra, která upozorňuje lékaře na skutečnosti, které by mohly například vést k vyřazení subjektu ze studie. Je to dáno tím, že sestra tráví se subjektem více času.

Dalším velmi důležitým úkolem monitora je **kontrola informovaného souhlasu a zdrojové dokumentace**. Centrum, ve kterém klinické hodnocení probíhá, připraví (obvykle koordinátorka studie s výzkumnou sestrou) kompletní zdrojovou dokumentaci včetně vyhodnocených, podepsaných a datovaných laboratorních výsledků, výsledky vyšetření zobrazovacími metodami, dotazníky atd. Dále sleduje zápis nežádoucích příhod, studijní medikace včetně compliance (shoda v užívání studijní medikace) pacienta a v neposlední řadě ověřuje přesnost, včasnost a kompletnost dat zadaných do eCRF včetně jejich souladu se zdrojovou dokumentací. Ověření dat zaznamenaných v eCRF a ve zdrojové dokumentaci tzv. verifikací je monitorem věnována podstatná část monitorovací návštěvy a právě verifikace dat je zásadní úlohou každého monitora. Na závěr každé návštěvy jsou zpravidla řešeny nejasnosti nalezené při monitorování se zkoušejícím, koordinátorem nebo i studijní sestrou. Pokud je klinické hodnocení ve stavu aktivního náboru, je řešen plán zařazení dalších pacientů, shrnuta celková zjištění při monitorovací návštěvě. Průběh každé monitorovací návštěvy v centru je uveden ve zprávě, tzv. follow up

letter. Tento dokument poté může sloužit jako návod pro splnění požadavků na centrum či pro řešení nedostatků zjištěných při monitorovací návštěvě. Nejčastějšími nálezy při monitorovacích návštěvách bývají nesrovnalosti mezi zdrojovou dokumentací a eCRF, chybějící či neúplné záznamy ve zdrojové dokumentaci a také chyby při počítání studijní medikace a compliance pacienta.

Práce monitora, ale i centra, zejména koordinátora či data managera, pokračuje, i když doba, po kterou jsou pacienti zařazeni ve studii, již skončila. Monitor zpětně kontroluje všechna zadaná data a teprve po zkontrolování zadaných dat dochází k plánovanému uzavření centra, tzv. close out visit. Dokumentace je pak dále archivována k eventuálnímu nahlédnutí nebo auditu.

Ve spolupráci se studijní koordinátorkou připravuje výzkumná setra vše potřebné k interním auditům a **podílí se na přípravě externího auditu** ve spolupráci s celým studijním týmem. O externích auditech hovoříme tehdy, je-li jako kontrolní orgán přizvána třetí strana. Tyto audity jsou finančně nákladnější, ale svými výstupy mohou přinést velmi cenné závěry z hlediska kvality.

Neméně důležitým úkolem studijní sestry je **kommunikace s oddělením, na kterém studium probíhá**, není-li studie řešena s danými klienty přímo v prostorech ke studiím určených. Každý člen daného oddělení by měl být obeznámen s protokolem studie, měl by vědět, kde je uchována medikace, jakým způsobem ji distribuovat subjektu studie, kde ji odepsat v dokumentaci. Je totiž stále běžnou situací, že studijní medikace, její podání a některé další činnosti (např. záznam EKG, odběr biologického materiálu) „padá“ na klinickou sestru (především v nočních hodinách). Dobrým předáním a informováním všech sester oddělení je možné předejít sekundárním problémům, jejichž vysvětlování je často záležitostí několika dokumentů navíc a zabere zbytečně mnoho času.

Podstatná je pak také finální archivace dokumentů. Veškerá zdravotnická dokumentace týkající se klinického hodnocení se uchovává po dobu minimálně 15 let od ukončení klinické studie – jak je blíže specifikováno ve vyhlášce č. 98/2012 Sb., o zdravotnické dokumentaci. Bez ohledu na výše uvedenou dobu uchovávání zdravotnické dokumentace je ve smlouvách často uváděn odlišný požadavek pro úschovu. V některých případech je smlouva doplněna žádostí o informování o záměru skartace a nutností vyčkání na souhlas zadavatele. Připravuje se nová vyhláška, podle které bude uchovávání zdravotnické dokumentace prodlouženo na 25 let.

Příklad, jak vypadá vizita a AE, je na následující straně.

Příklady, jak vypadají elektronické formuláře záznamů údajů z vizity a Interactive Voice Response System (IVRS)

Concomitant Medications

1. Were Concomitant medications collected	No
2. Click Save	

Note: The green circle icon with a white circle on the screening visit folder  (at the left pane) turns into a green circle with a white check mark  indicating that the visit is now complete.

Visit 2

To go to Visit 2, click on your subject's initials and number tab at the top center. Click on Visit 2 on the side bar.

Visit Date – Visit 2

1. Visit Date	26 January 2012
2. Click Save	

Lab

1. Lab	Select Lab 1
2. WBC	11
3. RBC	45
4. Hemoglobin	10
5. Hematocrit	25
6. Click Save	

Study Drug Dosing

1. Date dispensed	26 January 2012
2. Medication Number	12345
3. Number dispensed	60
4. Number returned	Leave blank
5. Date returned	Leave blank
6. Any dose interruption	Leave blank
7. Click Save	

The information entered displays in a table. The table is colored light red because 'System queries' fire for blank fields. Site staff will complete these fields once the subject returns the study medication.

To view the fields for which the system generated queries click on the 26 January 2012 link to open the form. To return to the summary (table) view, click on the 'Click here to return to "Complete View"' hyperlink at the top of the form.

Adverse Events

1. Were there any adverse events	Yes
2. Event Description	Headache
3. Start date	20 Jan 2012
4. Ongoing?	Yes
5. End Date	Leave blank
6. Severity	Mild
7. Action taken	Medication
8. Other action taken	Leave blank
10. Relationship to Study Med	Not related
11. Scroll to the bottom of the screen	
12. Click Save	

Concomitant Medications

1. Were concomitant medications collected?	Yes
2. Medication	Tylenol
3. Total daily dose	650
4. Units	Mg
5. Dose Form	tablets
6. Frequency	Q4h
7. Route	PO
8. Date Started	20 January 2012
9. Continuing	Yes
10. End Date	Leave blank
11. Indication	Headache
12. Click Save	

Visit 3

To go to Visit 3, click on your subject's initials and subject number at the top center. Click on Visit 3 on the side bar.

Visit Date – Visit 3

1. Visit Date	08 February 2012
Click Save	

IVRS Summary

IVRS Summary (IVRS)

Please note the data listed below comes directly from the IVRS System through data integration with the Inform database. Therefore the data recorded for these items reflects the data present in the IVRS System. If any item is incorrect on this form, it must be corrected in the IVRS system.

Once site makes an entry into the IVRS system to register the subject as a Screen Failure, Withdrawn from Treatment, Completed Treatment or Study Code Broken the relevant data will integrate into the Inform database.

CREBN V2 LOGS UNSCH IVRSSTAT SIGN	
IVRS Summary	
Screen Failure	
Please note, the data listed below comes directly from IVRS system and is what is recorded for these items in the IVRS system.	
1. Is the subject considered Screen Failure in IVRS?	
2. Date of Screen Failure Call in IVRS	
Withdrawn from Treatment	
3. Is the subject considered Withdrawn from Treatment in IVRS?	
4. Date of Withdrawal Call in IVRS	
Completed Treatment	
5. Is the subject considered Completed Treatment in IVRS?	
6. Date of Completion Call in IVRS	
Study Code Break	
7. Is the subject considered to have Study Code Broken in IVRS?	
8. Date of Code Break Call in IVRS	

POUŽITÁ LITERATURA A ZDROJE

Svobodník A, Demlová R, Pecen L (eds) et al. Klinické studie v praxi. Facta Medica: Brno 2014. ISBN 978–80–904731–8–8.

Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů č. 378/2007 Sb. Dostupné z WWW (ke stažení v TXT a PDF): <<https://portal.gov.cz/app/zakony/zakon.jsp?page=0&nr=378~2F2007&rpp=15#seznam>>.

Vyhláška o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků. Předpis č. 226/2008 Sb. Dostupné z WWW (ke stažení v TXT a PDF): <<https://portal.gov.cz/app/zakony/zakon.jsp?page=0&nr=226~2F2008&rpp=15#seznam>>.

Kopečná E, Paseka J, Jedličková A. Monitorace, audit a inspekce v klinickém hodnocení : praktická příručka nejen pro zkoušející tým a monitory, kteří se účastní nebo chtějí účastnit klinických hodnocení. Galén: Praha 2009. ISBN 978-80-7262-602-1.

Vyhláška o zdravotnické dokumentaci ve znění vyhlášky č. 479/2006 Sb. a vyhlášky č. 64/2007 Sb. Dostupné z WWW: <http://www.clk.cz/oldweb/zakpred/vyhl_385-2006_zdrav_dokumentace.html>.

SÚKL. KLH-10 verze 1. Vymezení základních pojmů a zásady správné klinické praxe. SÚKL: Praha 2011. Dostupné z WWW a ke stažení v PDF: <http://www.sukl.cz/leciva/klh-10-verze-1>>.

Vyhláška o zdravotnické dokumentaci č. 98/2012 Sb. Dostupné z WWW a ke stažení: <<https://portal.gov.cz/app/zakony/zakon.jsp?page=0&nr=98~2F2012&rpp=15#seznam>>.

Pokyn SÚKL KLH-17 verze 1. SÚKL: Praha 2011. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/leciva/klh-17-verze-1>>.

POHLED ZKOUŠEJÍCÍHO NA PRÁCI VÝZKUMNÉ SESTRY

Jiří Škopek

Jaká je role výzkumné sestry ve výzkumném týmu?

Pro správné provedení klinické studie hraje zcela zásadní roli tým, který studii realizuje. V něm plní nepostradatelnou úlohu výzkumná sestra. Každý lékař, neboli zkoušející (investigator), který má na starosti klinickou studii a je za její průběh odpovědný, to musí uznat, akceptovat a v souladu s tím tým řídit.

Míra autonomie rozhodování a odpovědnosti je v rámci studie ve větší míře přenesena do studijního týmu, ve kterém je výzkumná sestra kolegou a partnerem lékaři/zkoušejícímu. Oba znají rozsah práce a aktivity, které se musí podle konkrétního protokolu studie provést, to, jak se tyto úkony provedou, je v jejich plné odpovědnosti. Samozřejmě v ambulantním provozu soukromé ordinace, ve kterém organizační nemocniční model neplatí, připadá o to více odpovědnost na ty, kteří klinickou studii provádějí.

Základní tým se skládá ze zmíněného odpovědného lékaře (zkoušejícího) a všeobecné sestry (výzkumné sestry). Ti by měli mít svá zastoupení zajištěna tak, aby v případě nepřítomnosti jednoho nebo druhého nebylo ohroženo zdraví pacienta a aktivity plánované dle protokolu. Do sestavy týmu se v případě potřeby (logisticky náročná studie, studie vyžadující hospitalizace apod) dostávají další pracovníci – sestry, lékaři, administrativní pracovníci-koordinátor, projektový manažer a další podpůrný tým.

Jaké jsou potřebné vlastnosti a dovednosti výzkumné sestry?

Důležité vlastnosti a dovednosti, které by z pohledu zkoušejícího, vedoucího týmu, měla výzkumná sestra mít, shrnuje následující přehled:

- ▶ příjemné chování k pacientovi, který je svým způsobem klientem, a je tedy nutné s ním nadstandardně jednat a komunikovat
- ▶ zodpovědnost a smysl pro přesnou práci dle daných postupů
- ▶ organizační schopnosti pro zajištění požadovaných aktivit

- ▶ rozhodnost a samostatnost
- ▶ flexibilita a asertivita
- ▶ základní znalost práce s informačními technologiemi a schopnost i ochota se učit užívat nové systémy a programy
- ▶ motivace učit se a vzdělávat, „vstřebávat“ nové protokoly, tedy studie, které na pracoviště přicházejí a jsou následně prováděny

Další důležitou vlastností sestry ve výzkumu je bdělost, pečlivost a opravdový zájem svou práci provádět tak, aby odpovídala požadovaným standardům – neustálá sebekontrola a kontrola práce prováděné ostatními v týmu tedy není hnidopíšstvím, ale zcela zásadní podmínkou úspěchu práce celého týmu.

Chyby se mohou vyskytnout, a tak jak platí kontrola dvojích očí u odběrů krevních vzorků, aby nedošlo k záměně mezi zkumavkami různých časů či různých pacientů, tak platí, že všímavost je předpokladem omezení omylů, předcházení odchylek od protokolu a případného ohrožení pacienta.

Jaký je můj požadavek jako zkoušejícího na výzkumnou sestru?

Z mého pohledu zkoušejícího na nemocniční klinické jednotce je nesmírně důležité mít odpovědnou a schopnou výzkumnou sestru v pozici vrchní sestry. Ta musí být zkušená, dorozumět se anglicky, umět daný protokol nové klinické studie pročíst a po prodiskutování v týmu zpracovat aktivity, které v něm jsou popsány, a připravit z nich podklady pro vlastní provádění v daném centru, nemocnici či ambulanci.

Stejně tak není z mého pohledu nutné, aby byly všechny studijní sestry, které jsou do klinické studie zapojeny, vysoce kvalifikované vysokoškolačky s vlastním výzkumným potenciálem, anglicky hovořící, zkušené v této oblasti a schopné pokrýt celou škálu odpovědností a dovedností v klinické péči s pacientem a administrativní a logistické práci, která klinické aktivity prolíná. Dosáhnout toho je poměrně dlouhý proces.

Je však jednoznačně žádoucí, aby každou sestru, která se pro práci na pozici výzkumné sestry rozhodla, lákalo sebevzdělávání v tomto oboru a chtěla se stát plně kvalifikovaným profesionálem. Než se tak stane, měla by získat dostatek prostoru a času k praktickému i teoretickému vzdělávání. Ať už přirozeně v praxi od zkušenějších kolegyň nebo kolegů na pracovišti nebo v rámci organizovaných specializovaných vzdělávacích akcí.

V neposlední řadě shledávám důležitou a skvělou úlohu výzkumné sestry, ať zkušené nebo začínající, v kontaktu s pacientem – resp. subjektem ve studii. Zde bych

rád zdůraznil, že termín „subjekt“ je sám o sobě sice správný technicky a legislativně konformní termín, ale nesmí zastínit skutečnost, že je to člověk, ať už zdravý, či nemocný, kdo dává souhlas, na jehož základě může studie probíhat, a kdo se stává partnerem výzkumníků. Přirozená, otevřená, milá a jasná komunikace s respektem ze strany celého týmu je zásadní pro dobrou spolupráci (komplianci nebo také adherenci) člověka – subjektu hodnocení. V tom hraje právě výzkumná sestra ústřední roli, protože je s tímto člověkem v kontaktu nejvíce. Je jeho přirozeně vnímaným spojencem, je mu blíže než „pan doktor“, může být trochu zpovědníkem a rádcem.

Její role je obrovská v tom, že udržuje dobrou pohodu v týmu, udržuje spokojenost daného pacienta (klienta, účastníka ve studii), a tím udržuje jeho ochotu dále chodit na studijní návštěvy a dodržovat pravidla stanovená protokolem apod – tedy udržet tzv. vysokou komplianci nebo komplianci subjektu s protokolem. Navíc ale udržuje také ochotu subjektu hodnocení sdílet se sestrou informace o tom, co se dělo v mezidobí návštěv, odhalit možné skryté nežádoucí příhody, onemocnění, která mohou hrát roli při celkovém hodnocení bezpečnosti léčiva, a je tedy důležité je podchytit.

PŘÍKLADY Z PRAXE VÝZKUMNÉ SESTRY

- PŘÍKLADY Z PRAXE VÝZKUMNÉ SESTRY –
ONKOLOGIE
- PŘÍKLADY Z PRAXE VÝZKUMNÉ SESTRY –
KARDIOLOGIE – SPÁNKOVÉ CENTRUM
- PŘÍKLADY Z PRAXE VÝZKUMNÉ SESTRY –
NEUROLOGIE

PŘÍKLADY Z PRAXE VÝZKUMNÉ SESTRY – ONKOLOGIE

Michaela Hanáková

Jaké jsou úkoly výzkumné sestry v onkologických studiích?

Asi jednu třetinu všech klinických studií na světě i v ČR představují studie onkologické. Patří k nejnáročnějším, a to nejen z hlediska jejich designu a provádění, ale i vzhledem k závažnosti této diagnózy. Používané léčivé přípravky jsou často vysoce toxické a vyžadují zvláštní zacházení. Pro zkoušející a samozřejmě také pro výzkumné sestry představují onkologické klinické studie značnou zátěž pracovní i psychickou.

Některá jejich specifika ilustrují následující příklady z praxe Oddělení klinických hodnocení Masarykova onkologického ústavu.

Co je výzkumná sestra – pacientova podpora, nebo rádce?

Situace

Pacientka, ročník 1985, v remisi po adjuvantní léčbě karcinomu prsu (operace, chemoterapie, radioterapie), standardně bylo indikováno pouze sledování onkologem. Pacientce je nabídnuta účast v klinické studii (hodnocení) fáze III, jejímž cílem je prevence recidivy nádoru podáváním intradermální vakcíny. Ve studii jsou pacientky randomizovány v poměru 1 : 1, mají tedy 50% pravděpodobnost zařazení do ramene s placebem. Léčba je podle protokolu plánována na 3 roky. Mladá pacientka váhá s podpisem informovaného souhlasu. Je v remisi, navíc plánuje těhotenství, které by v případě účasti ve studii nebylo možné. Současně si je však vědoma rizika recidivy onemocnění a nabídky si cení. Po dlouhé edukaci žádá od výzkumné sestry, která s ní pohovor vede, o radu: „A co byste na mém místě dělala vy?“

Řešení

Pacientce bylo doporučeno, aby si sepsala argumenty pro/proti, zvážila plánované těhotenství, znovu si přečetla a promyslela si důležité části informovaného souhlasu. Byla jí nabídnuta možnost další konzultace s ošetřujícím lékařem a v neposlední řadě také zdůrazněna dobrovolnost účasti ve studii s možností kdykoliv ze studie odstoupit. Pacientka se nakonec rozhodla informovaný souhlas nepodepsat.

Komentář

Rozhovor o informovaném souhlasu nesmí být nikdy veden návodným způsobem. Výzkumná sestra nesmí dát pacientovi konkrétní radu. Vynucený, nedobrovolný souhlas s účastí v klinické studii je nejen nepřijatelný z hlediska Správné klinické praxe, ale jeho důsledkem může být i nespolupracující subjekt studie a předčasné ukončení jeho účasti. Stejně riziko hrozí, pokud není pacient upozorněn na důležité a nestandardní požadavky protokolu: např. enormní odběry krve, časté návštěvy nemocnice nebo vyšetření, která probíhají v jiném zdravotnickém zařízení.

V onkologických studiích je nutné věnovat zvýšenou pozornost edukaci u randomizovaných klinických studií, dále v případě použití placebo, také u pacientů s vyčerpanou léčbou a ve studiích fáze I, v nichž se primárně nepředpokládá léčebný efekt.

Je pečlivá příprava vstupních dat důležitá a vyplatí se sestře i pacientovi?

Situace

Pacient, ročník 1956, s nově diagnostikovaným karcinomem ledviny s metastázemi do plic, podepsal informovaný souhlas a byl zahájen screening do randomizované klinické studie fáze III. Jedná se o prvního pacienta v centru. Screening probíhá za hospitalizace. Během 28 dní musí výzkumná sestra nejprve získat a odeslat do zahraničí vzorek nádoru, domluvit se s lékařem na termínu fyzikálního vyšetření, zařídit provedení CT hrudníku, břicha, pánve a mozku a odeslání vyšetření do centrální laboratoře, zajistit elektrokardiografické a echokardiografické vyšetření, změřit fyziologické funkce (krevní tlak, pulz, teplota, saturace) a zajistit odběry krve (vyšetření krevního obrazu, zjištění diferenciálního rozpočtu leukocytů, biochemický rozbor, zjištění přítomnosti hepatitidy B a C).

Při průběžné kontrole výzkumná sestra zjistila, že pacientovi nebyla na oddělení odebrána krev na test onemocnění hepatitidou B a C, i když byly odběr i vyšetření řádně objednány. Uvedená laboratorní vyšetření se u této diagnózy v rámci standardní péče neprovádějí.

Řešení

První pacient ve studii je vždy zatěžkávací zkouškou připravenosti studijního týmu. Výzkumná sestra ihned telefonicky i osobně vysvětlila ošetřujícím sestřám na lůžkovém oddělení důležitost těchto odběrů pro správný průběh studie. Protokol tak byl nakonec dodržen, ale pacient musel být zatížen novým odběrem krve. Výzkumná sestra provedla opakovanou edukaci NLZP. Všichni musí mít k dispozici

harmonogram vyšetření, který je součástí každého protokolu a výzkumná sestra jej upravuje individuálně každému pacientovi (obrázek). Zvýrazněny by měly být procedury, které se v rámci běžné péče neprovádějí.

Výňatek z harmonogramu vyšetření pacienta (screening, cyklus 1)			
NÁZEV STUDIE/ČÍSLO PROTOKOLU:	XXX/0000		
HLAVNÍ ZKOUŠEJÍCÍ:	MUDr. Petr Zkoušející		
JMÉNO PACIENTA:	Jan Zařazený		
RODNÉ ČÍSLO:	123456/1111		
RAMENO A	1 cyklus = 6 týdnů		
cyklus		cyklus 1	
	screening	týden 1	týden 4
	28 dnů před randomizací		
datum	9. 3. 2015		
informovaný souhlas	x		
kritéria studie	x		
anamnéza	x		
vzorek nádoru	x		
fyzikální vyšetření	x	x	x
EKG	x		
ECHO	x		
souběžná léčba	x	x	x
krvní obraz + diferenciál	x 14 dnů	x	x
biochemie krve*	x 14 dnů	x	x
těhotenský test-24 hod před podáním IP		x	x
CT hrudníku, břicha, pánve	x		
CT mozku	x		
TK, P, TT, saturace	x	x	x
nežádoucí účinky		x	x
studiové odběry**		x	x
hepatitidy B/C	x		
dotazníky QoL		x	x

* biochemické vyšetření krve: VK + ionty, amyláza, lipáza, TSH, T4, T3

** studiové odběry: farmakokinetika

Komentář

Správné naplánování screeningu je zcela zásadní a rozhodujícím momentem je pečlivost a zodpovědnost výzkumné sestry a důkladná edukace spolupracujícího NLZP. Každé opomenutí může ohrozit účast subjektu v klinické studii nebo vést k neetickému jednání vůči pacientovi.

V onkologických studiích cílené terapie je trendem zasílání biologického materiálu (krev, vzorek nádoru) k analýzám do zahraničních laboratoří. Vyšetření materiálu trvá až 2 týdny. Pokud je podmínkou pro vstup do studie určitá vlastnost nádoru (PD-L1, EGFR, BRCA1/2 apod), jedná se o tzv. prescreenig, a není proto zpravidla možné provádět další vyšetření, dokud není výsledek vyšetření k dispozici. V každém případě je získání a odeslání biologického materiálu většinou prvním krokem, který musí výzkumná sestra splnit, aby nedošlo ke zbytečným prodlevám. U rychle progredujících onkologických diagnóz (např. triple negativní karcinom prsu, karcinom plic apod) musí být screening zorganizován obzvláště flexibilně.

Je výzkumná sestra jen administrátorkou aneb stačí jen sedět u počítače a telefonu?

Situace

Pacientka, ročník 1969, s nově diagnostikovaným karcinomem prsu, byla indikována k neoadjuvantní léčbě. Protokol studie, do které byla pacientka zařazena, nařizuje povinnou čerstvou biopsii nádoru, a to za speciálních podmínek.

Řešení

Výzkumná sestra domluví termín tru-cut biopsie s radiologem, který byl nominován do studie. O termínu a postupu rovněž informuje oddělení patologie. Odběru tkáně je výzkumná sestra osobně přítomna a přináší speciální kity a zkumavky. Vzorek musí být do 30 minut od odběru transportován výzkumnou sestrou přímo určenému patologovi, který zajistí zpracování podle manuálu. Sestra následně zařídí odvoz biopsované tkáně v teplotě zajištěné suchým ledem do zahraniční laboratoře.

Komentář

I když je výzkumná sestra především koordinátorka klinické studie, v mnoha situacích její role vyžaduje, aby opustila kancelář s počítačem a stala se součástí péče o pacienta či procedur, které se studií souvisejí.

V onkologii výzkumná sestra často pracuje s biologickým materiálem. Většinou se nejedná pouze o odběr krve, ale spíše o její další zpracování: centrifugaci, pipe-

taci, uskladnění v lednici či mrazáku, opatření správnými štítky a obaly a odeslání do zahraničí.

Zvláštní pozornost musí být již při přípravě studie věnována farmakokinetickým odběrům, které mohou být velmi intenzivní (v určitém cyklu, např. před aplikací léku a poté 2, 4, 6 a 8 hodin po aplikaci) a náročné nejen pro pacienta, ale i pro personál.

Výzkumná sestra se může, dle způsobu organizace klinických studií v dané nemocnici a v souladu se svými kompetencemi, dále přímo podílet na měření fyziologických funkcí, zajištění EKG-vyšetření či přímo na aplikaci medikace.

Jaké činnosti vykonává výzkumná sestra v roli studijní koordinátorky?

Pro komplexní představu všech činností výzkumné sestry v roli studijní koordinátorky může sloužit následující grafický přehled:

Příklad pracovní náplně výzkumné sestry – koordinátorky (Masarykův onkologický ústav)			
koordinace	péče o pacienta	administrativa	data management
↓	↓	↓	↓
screening randomizace plán léčby zajištění a kontrola procedur edukace NLZP spolupráce s týmem spolupráce se zadavatelem	kontrola kritérií edukace informovaný souhlas nežádoucí účinky souběžná léčba biologický materiál podpora	průběžná administrativa laboratorní certifikáty přístrojové certifikáty vedení Investigator Site File	vyplňování CRF řešení queries odesílání snímků monitoring audity

I v onkologických studiích tedy platí, že agenda výzkumné sestry zahrnuje práci jak administrativně-organizační, tak i kontakt s pacientem – subjektem studie. Právě tato kombinace činí z práce výzkumné sestry zajímavou příležitostí pro nelékařské zdravotnické pracovníky.

PŘÍKLADY Z PRAXE VÝZKUMNÉ SESTRY – KARDIOLOGIE – SPÁNKOVÉ CENTRUM

Erika Nečasová, Jana Košťálová

Čím je práce v kardiovaskulární výzkumné oblasti specifická?

Pozice výzkumné sestry v Kardiovaskulárním výzkumném spánkovém centru (KVSC) při Mezinárodním centru klinického výzkumu Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně nabízí velmi různorodou a zajímavou škálu pracovních činností, značně se lišících od náplně práce sestry v klinické ošetrovatelské péči. Klade velké nároky na samostatnost, technickou zdatnost, počítačovou gramotnost, teoretické znalosti, zručnost, zkušenosti z klinické ošetrovatelské péče a v neposlední řadě na touhu a chuť se neustále vzdělávat.

Kardiovaskulární spánkové centrum se zaměřuje na diagnostiku a terapii poruch dýchání ve spánku. Existují dva základní typy – **obstrukční a centrální spánková apnoe**. Pro diagnostiku tohoto onemocnění se využívá nejčastěji **polysomnografie**, dále polygrafie nebo případně noční oxymetrie.

Pro KVSC je specifické, že diagnostické a terapeutické výkony popsané níže provádí v KVSC samostatně výzkumná sestra, a to díky speciálnímu tréninku v oblasti spánkové medicíny. Rozsah činností a kompetence výzkumné sestry v KVSC jsou v České republice ojedinělé a jsou spojeny s velkými nároky na erudici v oboru a samostatnost.

Součástí práce výzkumné sestry v KVSC je také edukace pacientů, která se zaměřuje na informování o přípravě, průběhu a organizaci vyšetření, o významu a důsledcích poruch dýchání ve spánku na zdraví pacienta. Dále poskytuje výzkumná sestra informace o možné neinvazivní přetlakové terapii (výhody, nežádoucí účinky), o obsluze přiděleného přístroje a systému kontrol.

Typické činnosti, které výzkumná sestra v KVSC vykonává, shrnují následující fáze.

Jak připravujeme pacienta k polysomnografickému vyšetření?

Pacienti jsou do spánkové laboratoře přijímáni buď z řad hospitalizovaných pacientů, nebo to jsou tak zvaní ambulantní pacienti. Před vyšetřením kontaktuje pacienta výzkumná sestra a podá mu informace o průběhu vyšetření, době příchodu do spánkové laboratoře a nutných osobních potřebách.

Pacient přichází do spánkové laboratoře mezi 19. a 20. hodinou. Výzkumná sestra se mu představí a informuje ho, že vyšetření bude provádět ona. Pomůže mu se zorientovat na oddělení i v pokoji, ve kterém bude vyšetřování probíhat, a ještě jednou důkladně informuje pacienta o průběhu vyšetření. V souvislosti s vyšetřením jej upozorní, že po celou dobu bude videomonitorován a z vyšetření bude pořizován zvukový záznam.

Pokoje naší spánkové laboratoře jsou navrženy jako pokoje tzv. hotelového typu. Pacienti mají možnost sledovat v průběhu přípravy na vyšetření TV, je jim k dispozici připojení na internet a samozřejmě je vlastní sociální zařízení. Útulné zařízení pokojů připomíná domácí podmínky, což je důležité pro dosažení co nejlepší kvality a délky spánku.

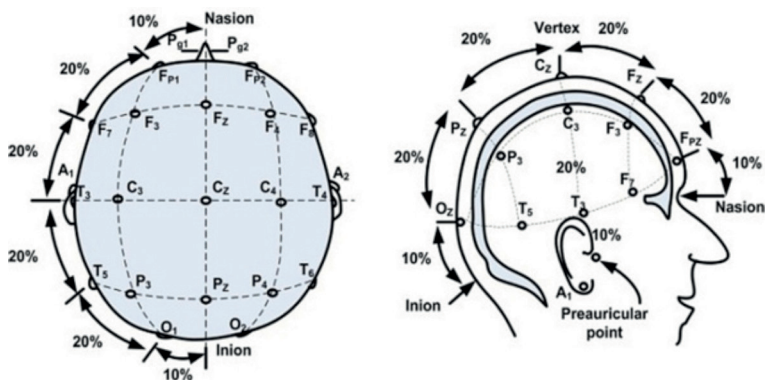
Pacientům sestra odebere základní anamnézu a s pacientem vyplní příslušné dotazníky (u nás se používá Berlínský dotazník a Epworthská stupnice spavosti).

Jak probíhá vyšetření?

Nejdříve sestra pacientovi změří základní antropometrické parametry (obvod hrudníku, pasu, boků a stehna). Pacient je usazen na židli a sestra nalepí veškeré elektrody a senzory nutné pro **polysomnografický záznam** (skalповé a obličejové elektrody, které zaznamenávají EEG a EOG, hrudní a břišní dýchací pásy, saturační čidlo, senzor pro detekci chrápání, poziční senzor, oronazální termočlánek, EMG-elektrody pro snímání z oblasti m. tibialis anterior a brady). Před nalepením skalповých elektrod je nutné pečlivé rozměření hlavy mezinárodním systémem 10/20 (obrázek 1, s. 148). Vytyčené body se očistí brusnou pastou. Aplikace elektrod je neinvazivní a zabere zhruba 1 hodinu. Sestra musí odvést precizní práci, zejména při nalepování skalповých elektrod, které snímají EEG. Jakákoliv nedbalost se totiž projeví ve zhoršení kvality záznamu, který pak lze jen obtížně hodnotit. Dokonalého kontaktu elektrody a pokožky se dosáhne použitím speciálních vodivých a fixačních gelů a past.

Jak vyhodnocuje sestra polysomnografický záznam?

Vyhodnocování (*scoring*) polysomnografického záznamu (PSG) provádí výzkumná sestra po uložení pacienta na lůžko a zhasnutí světel až do ranního probuzení



Obrázek 1. Umístění a označení skalpových EEG elektrod systémem 10/20

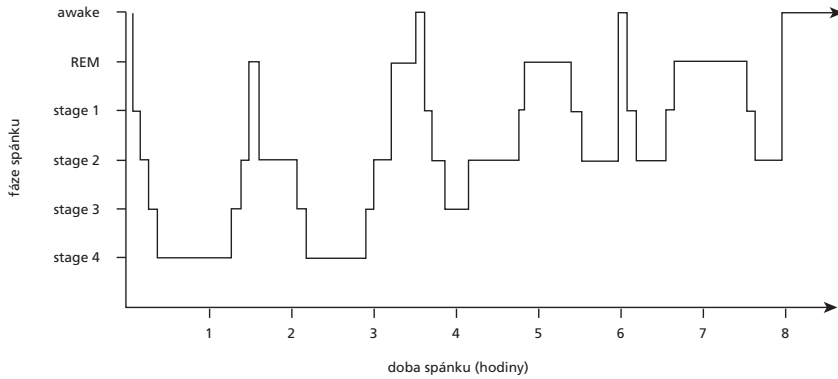
a rozsvícení světel. Vyhodnocování je řízeno pravidly stanovenými manuálem AASM (American Academy of Sleep Medicine). Je hodnocena vždy jedna epocha (30 sekund kontinuálního záznamu).

Pro konkrétní představu o náplni práce výzkumné sestry v tomto oboru výzkumu uvádíme stručný popis její činnosti v průběhu vyšetřování.

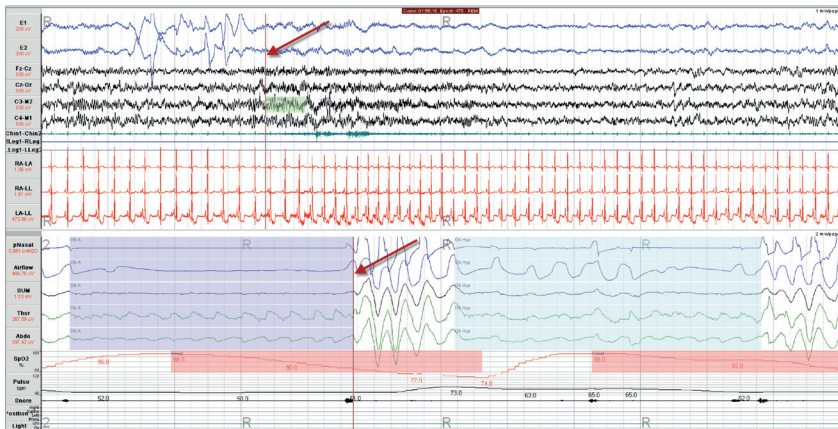
Sestra **hodnotí** jak **spánkovou architekturu**, tzn. bdění, NREM1, NREM2, NREM3, REM, tak přítomnost spánkové apnoe. Spánková architektura je zaznamenána grafem, který se nazývá hypnogram (hypnogram fyziologického spánku znázorňuje obrázek 2). Také si všímá desaturace $\geq 3\%$, periodických pohybů hrou nebo chrápání.

- ▶ **spánková apnoe** – definice: $\geq 90\%$ snížení proudu vzduchu v dýchacích cestách minimálně po dobu ≥ 10 s (pozorujeme na kanále proudu vzduchu – airflow)
- ▶ **spánková hypopnoe** – definice: $\geq 30\%$ snížení proudu vzduchu v dýchacích cestách po dobu ≥ 10 s (pozorujeme na kanále pNasal), doprovázené snížením $SAT_{O2} \geq 3\%$
- ▶ **arousal** – mikroprobuzení se hodnotí jako dechový, pokud je spojený s apnoí nebo hypopneou a trvá ≥ 3 s a ≤ 10 s

Na ukázce polysomnografického záznamu vidíme tzv. paradoxní dýchací pohyby hrudníku a břicha (obrázek 3), kterými se spící organizmus reflexivně snaží obnovit zprůchodnění dýchacích cest. Dochází k desaturaci a poplachové reakci v organizmu. Zvyšuje se tepová frekvence, nastane mikroprobuzení, a tím se obnoví tonus v dýchacích cestách a pacient se může opět znovu nadechnout.



Obrázek 2. Fyzilogický hypnogram



Obrázek 3. Ukázka polysomnografického záznamu – obstrukční spánková apnoe

Výzkumná sestra **určuje** také **závažnost spánkové apnoe**, která se stanovuje prostřednictvím AHI (apnoe – hypopnoe index), to znamená průměrný počet spánkových apnoí nebo hypopnoí za hodinu spánku. Lehká spánková apnoe se vyznačuje $AHI < 15$, střední spánková apnoe znamená $AHI 15$ až 30 , u těžké formy spánkové apnoe AHI překračuje hodnotu 30 . Dále **hodnotí periodické pohyby končetin ve spánku** (periodic limb movement in sleep – PLMS), což je důležitý parametr vyšetření. Tyto abnormality totiž mohou vyvolávat zhoršenou kvalitu spánku a denní únavu. Na PSG-záznamu výzkumná sestra hodnotí opakující

se pohyby končetin, nejméně 4 za sebou s intervaly začátku jednotlivých pohybů 5–90 sekund s následnou probouzecí reakcí.

Jaká je role výzkumné sestry v terapii?

Před zahájením vyšetření a potom opakovaně před zahájením terapie výzkumná sestra edukuje pacienta – podrobně mu vysvětlí podstatu a zvolenou metodu léčby spánkové apnoe, seznámí ho s přístrojem (ukázka přístroje na obrázku 4) a jeho vybavením. Pacient má možnost si před léčbou „osahat“ masku, která bude používána během titrační části (viz níže). Zpočátku pouze přiložením na obličej a po adaptaci je maska připevněna a vyzkoušena také se zapnutým přístrojem, který je nastaven na nejnižší možný tlak (4 cm H₂O). Pacient je vyzván ke klidnému dýchání, tlak se může mírně zvýšit a souběžně je kontrolována reakce nemocného, který poté sdělí, zda byl, či nebyl problém v nádechu nebo výdechu, přístroj může být tak nastaven dle sdělených informací na co neoptimálnější parametry pro každého jedince.

Sestra se v KVSC podílí na výběru postupu léčby ze dvou možných terapeutických protokolů zahrnujících diagnostiku, při níž se zjišťuje přítomnost spánkové apnoe a její tíže, a titraci, individuální nastavení tlaků na vybraném přístroji, který může pacient následně používat doma – jeden protokol rozděluje diagnostiku a titraci do dvou nocí (diagnostické a titrační), další do 2 fází jedné noci, tzv. split night study. Při tomto protokolu je první část noci diagnostická, a pokud jsou splněny podmínky pro nasazení léčby, druhá půlka noci je titrační (obrázek 5, ukázka pacienta během titrační noci). Tato metoda vyžaduje vysoce specializovaný personál a přístrojové vybavení. Její výhodou je kratší doba hospitalizace, a proto nižší finanční náklady. Sestra tedy svou odbornou připraveností a pečlivostí mimo jiné ovlivňuje i výši nákladů.



Obrázek 4. Přístroj pro léčbu spánkové apnoe metodou pozitivního přetlaku vzduchu v horních cestách dýchacích (PAP)



Obrázek 5. Pacient ve spánkové laboratoři při titrační noci

Včasná diagnostika poruch dýchání vázaných na spánek může významně přispět k celkové úspěšnosti léčby jak samotné spánkové apnoe, tak celé řady dalších onemocnění, které se syndromem spánkové apnoe souvisejí. Z tohoto pohledu má práce výzkumné sestry ve spánkovém centru nezastupitelnou roli.

POUŽITÁ LITERATURA

Šonka K, Příhodová I. Poruchy dýchání vázané na spánek. In: Nevšímalová S, Šonka K (eds). Poruchy spánku a bdění. 2. vyd. Galén: Praha 2007: 273–302. ISBN 978–80–7262–500–0.

Joyce KL, Auckley D. Treatment of sleep disordered breathing. In: Avian AY, Barkoukis TJ (eds). Review of Sleep Medicine. 3rd ed. Elsevier Saunders: Philadelphia 2012. ISBN 9781455703197.

Iber C, Ancoli-Israel S, Cheoson A et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 1st ed. American Academy of Sleep Medicine: Westchester (IL) 2007. Dostupné z WWW: <http://www.nswol.nl/userfiles/files/AASM%20-%20Manual%20for%20the%20Scoring%20ofSleep%20and%20Associated%20Events%20-%202005-2007_2.pdf>.

Kára T, Wolk R, Somers VK. Sleep Apnea and Cardiac Disease. In: Murphy JG, Lloyd MA (eds). Mayo Clinic Cardiology. 3rd ed. Mayo Clinic Scientific Press: Rochester 2008: 1035–1042. ISBN-13: 978-1-4200-6746-0 a ISBN-10: 1-4200-6746-X.

PŘÍKLADY PRAXE VÝZKUMNÉ SESTRY – NEUROLOGIE

Petra Krejčířiková

Čím je práce v neurologické výzkumné oblasti specifická?

Pracovní náplň výzkumné sestry v neurologii se odvíjí od typu klinických hodnocení a cílové skupiny, na kterou je výzkum zaměřen. V současnosti převažují hodnocení léčivých přípravků, do kterých jsou zařazováni pacienti ve stabilizovaném stavu a všechny studijní procedury probíhají ambulantní formou.

Realizují se zde jak intervenční studie, tak studie neintervenční, na kterých pracují výzkumné sestry bez ohledu na skutečnost, zda se jedná o externí výzkum nebo akademické klinické hodnocení.

Intervenční studie neurologického výzkumu

- ▶ klinické hodnocení léčivých přípravků
- ▶ klinická zkouška zdravotnických prostředků
- ▶ vývoj nových diagnostických a terapeutických algoritmů

Neintervenční studie neurologického výzkumu:

- ▶ sběry dat (prospektivní, retrospektivní)
- ▶ neuro-epidemiologické studie
- ▶ neuro-imagingové databáze

V cévním týmu je většina klinických hodnocení složitá, jelikož jsou pacienti s cévním onemocněním mozku zařazováni jak do externích, tak akademických studií v akutním stavu. Tato skutečnost vyžaduje od výzkumných sester kompletní znalost výzkumných protokolů včetně vstupních a vylučujících kritérií, časovou flexibilitu (pohotovostní služby mimo pracovní dobu), samostatnost, odolnost vůči stresu a smysl pro týmovou spolupráci.

Výzkumné sestry v rámci výkonu svého povolání v cévním týmu jsou zaměstnány na plný úvazek a mají přiděleny zpravidla 1 až 2 externí studie a dále pracují až na 3 studiích akademických.

O rozdělení rozhoduje vedoucí pracovník, a to podle náročnosti klinických hodnocení. Každá výzkumná sestra však musí znát v rámci neurologického výzkumu všechna ostatní klinická hodnocení, aby byly sestry vzájemně zastupitelné, což umožňuje hladký průběh zařazení pacienta do klinického hodnocení bez zbytečných diskrepancí i v jejich nepřítomnosti.

Konkrétní náplň výzkumné sestry zahrnuje

- ▶ spolupráce na přípravě IIT
- ▶ podání protokolu na EK, případně SÚKL
- ▶ investigator meeting
- ▶ iniciační schůzka
- ▶ edukace ZP
- ▶ edukace pacienta, rodiny
- ▶ screening pacientů do studií
- ▶ asistence u podpisu IS
- ▶ asistence u randomizace
- ▶ měření VF
- ▶ sběr dat
- ▶ konkomitanti medikace
- ▶ podání studijní medikace
- ▶ zjišťování AE
- ▶ spolupráce na přípravě IIT
- ▶ podání protokolu na EK, případně SÚKL
- ▶ investigator meeting
- ▶ odběr biologického materiálu
- ▶ zpracování biologického materiálu
- ▶ zajištění studijní medikace, přístroje na zkoušku zdravotnického prostředku
- ▶ zápis do CRF
- ▶ řešení queries
- ▶ ambulantní kontroly
- ▶ telefonické kontroly
- ▶ zajištění kompletní zdravotnické dokumentace
- ▶ příprava na interní audit
- ▶ příprava na externí audit
- ▶ monitorovací zprávy k IIT
- ▶ archivace dat

Některé činnosti se prolínají s prací koordinátora klinických hodnocení.

Jaký je algoritmus zařazení pacienta do interní výzkumné studie?

Akutní příjem pacienta na NK-JIP v rámci trombolytického programu – příklad

(V případě příjmu pacienta s diagnózou cévní onemocnění mozku hlásí sestry na JIP telefonicky příjem výzkumné sestře 24 hodin denně.)

Poskytnutí základních údajů o pacientovi

- ▶ muž, 71 let
- ▶ mozkový infarkt v povodí a. cerebri media vpravo se vznikem dne 15. 4. 2015 přibližně v 10.45 hod. Manifestace oslabením LKK. Akutní CT mozku bez známek čerstvé ischemie či hemoragie. CTAG s průkazem okluze úseku M1 vpravo.
- ▶ bez antikoagulační léčby
- ▶ mRS před vznikem symptomů 0 dle rodiny
- ▶ obj. neurol. při přijetí deviace hlavy a bulbů vpravo, skles koutku vlevo, dysartrie, hemiplegie vlevo
- ▶ indikace k podání systémové trombolýzy

Vyhodnocení vstupních údajů

- ▶ vyhodnocení vstupních a vylučujících kritérií do aktivních studií
- ▶ screening dostupných dat ve spolupráci s lékařem (zhodnocení CT-vyšetření, laboratorních hodnot, VF, EKG, osobní a farmakologické anamnézy aj)
- ▶ vybrání vhodné výzkumné studie včetně přínosů a potenciálních rizik pro daného pacienta

Fáze výběru pacienta vhodného pro klinické hodnocení

- ▶ pacient splnil vstupní kritéria do interní výzkumné studie CLOTBUST-ER, není přítomno žádné vylučující kritérium
- ▶ studie CLOTBUST-ER
 - » randomizovaná placebem kontrolovaná dvojitě zaslepená klinická studie fáze 3 s cílem vyhodnotit účinnost a bezpečnost ultrazvuku aplikovaného pomocí přístroje Sonolysis Headframe (hlavový rám s ultrazvukovým vlněním) jako adjuvantní terapie tkáňového aktivátoru plazminogenu (tPA) u pacientů s diagnózou akutní iCMP
 - » délka sledování subjektu ve studii 90 dní

Fáze zařazení pacienta do klinického hodnocení

- ▶ podpis IS pacientem nebo osobou blízkou a lékařem
- ▶ edukace pacienta (provádí výzkumná sestra v rozsahu dané studie), případně informování rodiny (provádí zkoušející lékař)
- ▶ randomizace pacienta do studie (výzkumná sestra asistuje zkoušejícímu lékaři u randomizace)
- ▶ zahájení studijních procedur v rámci dané studie, viz obrázek níže (monitorace VF, záchyt nežádoucích událostí je plně v kompetencích výzkumné sestry)

SCHEDULE OF EVENTS - CEREVAST PROTOCOL CP-01																	
Protocol Activities	Standard of Care Pre-Treatment	Study-Specific Pre-Treatment	Study Treatment Time in Minutes (+/- 5 minutes after T0)										Follow Up				
			0	15	30	45	60	75	90	105	120	Hours +/-15min 3-8 Q30min	Hours +/-30min 9-23 Q1hr	Hour +/-2hr 24	Hours +/-2hr 28-48 Q4hr	D/C or Day 7	Day 90 +/- 10
Informed Consent		X															
Neuro Exam	X																
Prior Medications	X																
Vital Signs ¹	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical Exam	X																
tPA-required labs	X																
NIHSS	X									X			X			X	X
Mod. Rankin Scale ²	X														X		X
Non Contrast CT	X												X ³				
Randomization		X															
tPA Bolus and Infusion ⁴					X												
Insolation						X											
Derm Exam										X							
Adverse Events											X						
Concomitant Meds	X										X						
Collection of Neuroimaging														X ⁵			
Arterial Recanalization Substudy Procedures																	
CTA or MRA	X										X ⁶						
GFR	X																

Výzkumná sestra je odpovědná za celistvost zdrojové dokumentace a report dat do elektronických záznamových formulářů zadavateli studie. Koordinuje členy výzkumného týmu a jejich práci v rozsahu dané studie.

PROFILY AUTORŮ



PROFILY AUTORŮ



Mgr. Šárka Bidmanová, Ph.D.

výzkumná pracovnice

Loschmidtova laboratoř, Ústav experimentální biologie,
Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity, Brno

sarka@chemi.muni.cz

Magisterské studium v oboru Mikrobiologie a Učitelství biologie pro střední školy ukončila v roce 2007. V roce 2012 získala titul Ph.D. v oboru Chemie životního prostředí na Masarykově univerzitě. Své odborné znalosti a zkušenosti si rozšířila výzkumnou stáží na Ústavu chemických procesů Akademie věd České republiky a na Ústavu analytické chemie, chemo- a biosenzorů na Univerzitě v Řezně v Německu. Šárka Bidmanová pracuje jako výzkumná pracovnice v Loschmidtových laboratořích na Masarykově univerzitě od roku 2009. Zabývá se vývojem, optimalizací a charakterizací optických bioanalytických detekčních zařízení využívajících enzymy pro aplikace v životním prostředí a ve vojenskosti. Její odborné zájmy také zahrnují imobilizace a charakterizace enzymů a pH-indikátorů. Je spoluautorkou osmi odborných publikací a jedné kapitoly v knize. Získala Cenu děkana Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity v roce 2013 a Cenu Nejlepší československý mikrobiolog Československé mikrobiologické společnosti v roce 2014.



Mgr. Michaela Hanáková

start-up koordinátorka

Oddělení klinického hodnocení Masarykova onkologického ústavu, Brno

michaela.hanakova@mou.cz

Vystudovala Fakultu sociálních studií (obory politologie a žurnalistika) Masarykovy univerzity. Po studiích působila krátce jako redaktorka nakladatelství Computer Press. Od roku 2001 pracuje v Masarykově onkologickém ústavu, v letech 2001–2006 v Edukačním centru a od roku 2006 na Oddělení klinických hodnocení jako start-up koordinátorka.



Mgr. Pavla Kadlecová

statistička

Mezinárodní centrum klinického výzkumu

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Společnost Aprova, s.r.o.

pkadlecova@aprova-cro.com

Vystudovala obor Matematická biologie na Přírodovědecké fakultě Masarykovy univerzity v Brně. V oblasti klinických studií pracuje od roku 2007. V současnosti působí jako statistička v Mezinárodním centru klinického výzkumu (FNUSA-ICRC) a v mezinárodní smluvní výzkumné organizaci Aprova. Jako statistička zpracovává a analyzuje data lokálních i mezinárodních klinických studií fáze I-IV i data epidemiologických a observačních studií. Její dosavadní praxi provází také zkušenosti s aktivním podílem na plánování klinických studií.



Mgr. Hana Kostková

výzkumná a vývojová pracovnice

Farmakologický ústav

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

hkostkova@med.muni.cz

Je absolventkou Farmaceutické fakulty Veterinární a farmaceutické univerzity v Brně. Dále absolvovala dvousemestrální vzdělávací kurz ve farmaceutické medicíně organizovaný společností DUX Training&Education ve spolupráci s 1. lékařskou fakultou Univerzity Karlovy v Praze a Asociací farmaceutické medicíny. Od roku 2010 se věnuje problematice klinických studií a jejich realizace v akademickém prostředí. V současnosti pracuje ve Farmakologickém ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a je zapojena do výzkumné infrastruktury CZECRIN podporující akademický klinický výzkum. Má zkušenosti se zaváděním systému jistění jakosti pro oblast správné klinické praxe i s projektovým managementem klinických hodnocení v nekomerční sféře.



Jana Košťálová, RPSGT

research nurse/výzkumná sestra
Mezinárodní centrum klinického výzkumu
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
jana.kostalova@fnusa.cz

Vystudovala střední zdravotnickou školu obor dětská sestra a po studiu působila na novorozeneckém oddělení Fakultní nemocnice Brno – Porodnice a poté na gynekologické příjmové ambulanci a od roku 2003 jako všeobecná sestra v soukromé interní ambulanci MUDr. Ludkové. V roce 2009 se vrátila do Fakultní nemocnice Brno – Porodnice na jednotku intenzivní péče o novorozence. Od roku 2011 pracuje jako výzkumná sestra a spánkový technik ve výzkumné spánkové laboratoři v Mezinárodním centru klinického výzkumu Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně. Absolvovala několik kurzů zaměřených na spánkovou medicínu. V roce 2013 získala na americké Mayo Clinic titul RPSGT (Registered Polysomnographic Technologist).



MUDr. Jan Krejčí, Ph.D.

senior researcher
Mezinárodní centrum klinického výzkumu
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
jan.krejci@fnusa.cz

Ukončil Lékařskou fakultu Masarykovy univerzity v Brně v roce 1994. První atestaci z vnitřního lékařství získal v roce 1997, specializační atestaci z kardiologie v roce 2001 a titul Ph.D. v roce 2004. Od roku 1994 pracuje na I. interní kardioangiologické klinice Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně. Jeho odbornou specializací je problematika srdečního selhání a srdeční transplantace. V poslední době se zabývá především bioptickou diagnostikou a léčbou dilatační a zánětlivé kardiomyopatie. Je autorem nebo spoluautorem více než 150 článků v domácí i mezinárodní literatuře, je autorem klinické studie CZECH-ICIT (imunosupresivní léčba u zánětlivé kardiomyopatie). Od roku 2004 je vedoucím ambulance pro srdeční selhání a transplantace I. interní kardioangiologické kliniky, od roku 2014 vedoucím oddělení srdečního selhání a transplantací. Od roku 2012 je zástupcem vedoucího subprogramu Cardio 1 Mezinárodního centra klinického

výzkumu. V současnosti je členem výboru pracovní skupiny Srdeční selhání a předsedou pracovní skupiny Chorob myokardu a perikardu České kardiologické společnosti.



Mgr. Petra Krejčířiková, BBA

research nurse/výzkumná sestra
Mezinárodní centrum klinického výzkumu
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
petra.krejcirikova@fnusa.cz

Absolvovala střední zdravotnickou školu v Brně obor všeobecná sestra a následně získala magisterský titul na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity se specializací na interní ošetřovatelství a také titul BBA z Vídeňské univerzity (zaměření na projektový management). Nyní pokračuje rigorózním studiem na Trenčianské univerzitě Alexandra Dubčeka v Trenčíne. V rámci své praxe působila jako všeobecná sestra ve Fakultní nemocnici Brno, Masarykově onkologickém ústavu a Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně. Zde působí i nyní a věnuje se koordinaci klinických studií v Mezinárodním centru klinického výzkumu v cerebrovaskulárním týmu. Během své praxe absolvovala několik certifikovaných kurzů a specializační vzdělání se zaměřením na kvalitu a management zdravotnických zařízení. Současně pracuje i na Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR.



doc. Mgr. Josef Kuře, Dr. phil.

přednosta
Ústav Lékařské etiky
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno
jkure@med.muni.cz

Doktorát z filozofie získal na Leopold-Franzens-Universität v Innsbrucku. Bioetiku postgraduálně studoval na Georgetown University ve Washingtonu DC (Kennedy Institute of Ethics, Center of Clinical Bioethics). V současnosti je přednostou Ústavu lékařské etiky na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity v Brně. Na téže fakultě Masarykovy univerzity se habilitoval v oboru sociální lékařství. Je předsedou Etické komise

Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a v letech 2004–2014 byl místopředsedou Bioetické komise při Radě pro vědu, výzkum a inovace vlády České republiky. K jeho profesním zájmům patří filozofické základy bioetiky, etika biomedicínského výzkumu, budoucnostně zaměřená bioetika a filozofie medicíny.



Ing. Tomáš Machulka

datový manažer
Mezinárodní centrum klinického výzkumu
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
Aprova, s.r.o.
tomas.machulka@fnusa.cz

Je datovým manažerem v Mezinárodním centru klinického výzkumu Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a v mezinárodní smluvní výzkumné organizaci Aprova. Je administrátorem databázového systému REDCap, který je určený pro sběr a správu dat v projektech klinického hodnocení. Zkušenosti se správou dat získal také díky stáži na Mayo Clinic v Rochesteru. Tomáš Machulka vystudoval obor Informační technologie na FIT VUT a Automatizaci řízení a informatiku na Mendelově univerzitě v Brně.



Libuše Martináková, MBA

vrchní sestra FNUSA-ICRC
research nurse/výzkumná sestra
Mezinárodní centrum klinického výzkumu
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
libuse.martinakova@fnusa.cz

Studium oboru všeobecná sestra ukončila na střední zdravotnické škole v Brně v roce 1996 a navázala postgraduálním specializačním studiem oboru Ošetrovatelská péče v anesteziologii, resuscitaci a intenzivní péči na Institutu pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví v Praze a stejným typem postgraduálního specializačního studia oboru Management ve zdravotnictví v Národním centru ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů v Brně. V roce 2015 ukončila studium MBA v oboru Management a řízení ve zdravotnictví. Speci-

zovala se na kardiologii a působila na kardiologické JIP ve FN Brno a dále na koronární jednotce ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně. Od roku 2011 působí jako koordinátorka klinického hodnocení v kardiologickém týmu zaměřeném na náhlou srdeční smrt a CPU (Clinic Pharmacology Unit) v Mezinárodním centru klinického výzkumu a je současně vrchní sestrou v této instituci. Absolvovala roční pracovní pobyt v Saudské Arábii a odbornou stáž na Mayo Clinic v Rochestru v USA. Během praxe absolvovala několik certifikovaných kurzů se zaměřením na kvalitu, management a rizika zdravotnických zařízení a je certifikovaným interním auditorem.



MUDr. Pavel Matuška, Ph.D., FCCP

junior researcher

Mezinárodní centrum klinického výzkumu

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

matuska.pavel@fnusa.cz

Absolvoval Lékařskou fakultu Masarykovy univerzity v Brně. Studium medicíny ukončil v roce 1994, následně získal atestaci v oboru vnitřní lékařství, v oboru pneumologie a ftizeologie a titul Ph.D. v oboru vnitřní lékařství. Od roku 2000 pracoval na jednotce intenzivní péče Kliniky nemocí plicních a TBC Fakultní nemocnice Brno. Poté v letech 2007–2009 na Sultan Bin Abdulaziz Humanitarian City v Rijádu v Saudské Arábii. Od roku 2009 do roku 2013 pracoval v BMI Winterbourne Hospital v Dorchesteru ve Velké Británii. V roce 2009 získal titul Fellow of American College of Chest Physicians (FCCP).



Bc. Erika Nečasová, RPSGT

research nurse/výzkumná sestra

Mezinárodní centrum klinického výzkumu

Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

necasova.erika@fnusa.cz

Vystudovala střední zdravotnickou školu obor dětská sestra a pokračovala studiem bakalářského oboru všeobecná sestra na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity v Brně. Absolvovala několik odborných stáží a tréninků na americké Mayo Clinic zaměře-

ných na spánkovou medicínu. Zde v roce 2014 získala titul RPSGT (Registered Polysomnographic Technologist). Od roku 2014 pokračuje ve studiu oboru intenzivní péče na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity.



Mgr. Pavlína Prosecká

research nurse/výzkumná sestra
Mezinárodní centrum klinického výzkumu
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
pavlina.prosecka@fnusa.cz

Vystudovala bakalářské studium obor ošetrovatelství na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Jako zdravotní sestra působí 17 let. Pracovala v různých oborech klinické medicíny: hemodialyzační oddělení nemocnice Písek, I. dětská klinika Fakultní nemocnice v Motole, Dermatovenerologická klinika Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, Endoskopické centrum Nemocnice Milosrdných bratří v Brně. Nejdelší praxi má v oboru kardiologie v soukromé kardiologické ambulanci. Působila také jako externí vyučující na Vyšší zdravotnické škole J. Podsedníka v Brně. Vysokoškolské vzdělání získala v roce 2013 studiem v magisterském studijním programu Specializace v pedagogice na Fakultě humanitních studií Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně. Od roku 2012 působí jako koordinátorka klinických hodnocení ve Fakultní nemocnici u sv. Anny a zároveň jako výzkumná sestra programu Cardio 6 v Mezinárodním centru klinického výzkumu zaměřujícím se na vývoj nových metod a intervencí sloužících ke snížení rizikových faktorů.



JUDr. Ing. Lukáš Prudil, Ph.D.

advokát
AK PRUDIL a spol., s.r.o.
odborný asistent
Ústav sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno
info@prudil.cz

Absolvoval Provozně ekonomickou fakultu dnešní Mendelovy univerzity v Brně a Právnickou fakultu Masarykovy univerzity v Brně, na které získal titul JUDr. V roce

2002 dokončil na Lékařské fakultě (v oboru sociální lékařství) Masarykovy univerzity v Brně doktorské studium. V současné době působí jako advokát a také jako odborný asistent na Ústavu sociálního lékařství a veřejného zdravotnictví Lékařské fakulty Masarykovy univerzity. Aktivně se věnuje výzkumné i přednáškové činnosti v doma i v zahraničí. Je autorem řady publikací a členem několika odborných společností, redakčních rad odborných časopisů, etických komisí, oborových rad postgraduálního vědeckého studia a expertních týmů.



PharmDr. Lenka Součková, Ph.D.

výzkumná a vývojová pracovnice
Farmakologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy
univerzity, Brno
spoluřešitelka výzkumné infrastruktury CZECRIN
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
lsouckova@med.muni.cz

Je absolventkou Veterinární a farmaceutické univerzity v Brně. Studium ukončila v roce 2007 a v roce 2011 získala titul Ph.D. v oboru anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicína. Od roku 2007 pracovala jako klinická farmaceutka na Anesteziologicko-resuscitační klinice ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně. Zde od roku 2009 vedla Oddělení klinických studií. V současnosti pracuje ve Farmakologickém ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a ve Fakultní nemocnici u sv. Anny v Brně na výzkumné infrastruktuře CZECRIN podporující akademický klinický výzkum.



Mgr. Adam Svobodník, Ph.D.

country manager ve společnosti Aprova, s.r.o.
statistik klinických studií CZECRIN
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
asvobodnik@aprova-cro.com

Vystudoval Přírodovědeckou fakultu Masarykovy univerzity v Brně, v roce 2004 získal titul Ph.D. v oboru onkologie na Lékařské fakultě Masarykovy univerzity v Brně. V oboru

má 15letou zkušenost včetně práce na Mayo Clinic v Rochesteru v USA. V současnosti pracuje ve smluvní výzkumné organizaci Aprova a jako konzultant projektu CZECRIN. Ve své práci se zaměřuje na designování, organizaci a vyhodnocování klinických studií, a to jak studií iniciovaných akademickými subjekty, tak subjekty soukromými (farmaceutické společnosti a výrobci zdravotnických prostředků). Dále se věnuje vzdělávacím aktivitám v oblasti designu a zpracování dat klinických studií.



MUDr. Jiří Škopek, Ph.D.

vedoucí Klinicko-farmakologické jednotky
Thomayerova nemocnice v Praze
jiri.skopek1@ftn.cz

Po ukončení studia všeobecného lékařství na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze získal v roce 1996 atestaci v oboru interní lékařství a poté obhájil práci z oboru biofyzika a získal titul Ph.D. Od ukončení studia se v rámci své vědecké práce věnoval dvěma hlavním směrům – vlivu neionizujícího (laserového) záření a fototerapie v klinické praxi a ionizujícího záření na živý organizmus v experimentu (vlivu na tkáně a orgány v rámci výzkumu na živém zvířecím i buněčném modelu, resp. vlivu alfa záření na pracovníky profesionálně přicházející s ním do styku). Od roku 2000 se také věnuje provádění klinických hodnocení a zkoušek v rámci vývoje léčiv a zdravotnických prostředků, a to především v rámci časných fází klinického výzkumu. Pracuje jako vedoucí lékař Klinicko-farmakologické jednotky Thomayerovy nemocnice v Praze a jako vedoucí platformy CPU se podílí na budování výzkumné platformy pro provádění klinických studií časných fází vývoje léčiv ve FNUSA-ICRC. Od roku 1996 se věnuje výuce na Ústavu biofyziky a informatiky 1. lékařské fakulty UK v Praze. V období 2004–2011 vedl katedru preklinických oborů na Fakultě sociálně zdravotní Jihočeské Univerzity v Českých Budějovicích. Je členem České lékařské komory, předsedou revizní komise Společnosti pro radiobiologii a krizové plánování ČLS JEP a členem Evropské radiobiologické společnosti.

REJSTŘÍK



REJSTŘÍK

A

abstrakt	112
adverse events	43, 128
animal research	25 , 49
anotace	109, 111
audit	131n , 145, 153
externí	131
interní	132
Audit Trails	69, 74 , 129

B

biomedicínský výzkum	
nejdůležitější regulační dokumenty	52

C

Case Report Form	72n , 128, 44
návrh (design)	72
nevyplnitelné údaje	73
pravidla pro vyplňování	72n
viz i tištěný formulář	44
Clinical Research Organization	
viz společnosti provádějící monitoring	131
close out visit	132
CRF	
viz Case Report Form	

D

databáze	
časopisecká/bibliografická	96n
databáze PubMed	96
data management	44, 67nn
data manager	128, 131
úkoly	71n

delegation log	129
diseminační fáze	87, 93
dokumentace klinického výzkumu povinná	64n
dokumentace klinické studie	
zdrojová	126n
dokumentace klinické studie	
archivace	65, 131, 153
dokumenty klinické studie	
finální archivace	131
dokumentace zdravotnická	
obsah	64n
základní zásady uchovávání a vyřazování	65n, 131
doporučené postupy	46
double data entry	70

E

EBM	
<i>viz i</i> evidence based medicine	45
eCRF	44, 72n , 81n, 128n
sběr dat	72
<i>viz i</i> elektronický formulář pro zadávání dat	44
EDC-systém(y)	72n, 129
sběr dat	74
electronic Case Report Form	
<i>viz i</i> eCRF	
Electronic Data Capture	
<i>viz i</i> EDC-systém	
elektronického zadávání dat	44
etická komise	31, 33, 36n , 40, 53, 123n, 128
schválení výzkumného projektu	54
etický kodex ošetřovatelské péče	85
etika medicínského výzkumu	
základní standardy	51n
základní terminologie	50
etika výzkumu	48nn

evidence based medicine
viz medicína založená na důkazech **45n**

F

follow up letter 130n
formát zadávaných dat 69n
Full Analysis Set 80

G

guidelines 46
viz i doporučené postupy

H

hodnocení účinnosti a bezpečnosti 43
hodnocení bezpečnosti a tolerance 27
human subject research 49

I

inclusion a exclusion criteria
viz klinické studie, vstupní a výstupní kritéria 41
Information Sheet
viz informovaný souhlas, struktura 55
Informed Consent Form
viz informovaný souhlas, struktura **55**
informovaný souhlas 54, **55**, 127, 131
struktura 55
interim analýza **71**, 79
intervenční výzkum 49
Investigator's brochure
viz Soubor informací pro zkoušejícího 41
Investigators Initiated Trials 33, **68**, 123, 125, 153
viz i klinické studie akademické

K

kazuistika 89n, **95**, 109, 113
klíčová slova 96, **97n**, 112

klinická studie	
akademická	68, 123, 152
monitoring	129n
plán	42
primární cíle	42, 78
protokol	128n, 131, 136n, 141n, 144
sekundární cíle	42, 78
typ	42
v kardiiovaskulárním výzkumném spánkovém centru	146n
v oboru neurologie	152n
závěrečná zpráva	81
klinické studie	23nn, 129
cíle a účel	42
v oboru onkologie	141
vstupní a výstupní kritéria	41 , 121, 127, 154
IIT viz Investigators Initiated Trials	
kontrola chybovosti při zadávání dat	70
kontrola zaznamenání změn v datech	69

L

léčebné postupy	
rozdělení	46

M

medicína založená na důkazech	45n
viz i evidence based medicine <i>nebo</i> EBM	
monitor klinické studie	71, 74n , 130n
základní povinnosti	131
monitorovací návštěvy	131

N

nežádoucí příhody	41, 43 , 128n, 138
závažné	128
nežádoucí účinky	78

O

observační výzkum	49
observační studie	29
odborný článek	95
vyhledávání	97n
odborný vědecký článek	111n
odslepení dat	77, 80, 81
ochrana osobních a citlivých dat	56, 69
ochrana soukromí	64
ošetřovatelský výzkum	
analytická fáze	87, 93
diseminační fáze	87, 93
empirická fáze	87, 93
fáze	87
fáze plánování	86, 89
koncepční fáze	86, 87
okruhy řešených problémů	86
ošetřovatelství	
cíle výzkumu	85n

P

Per Protocol Set	80
písemná prezentace	
formy	109n
plakátové sdělení	108n
viz i poster	
Plán statistických analýz	76n, 78n
cíle	80
struktura a obsah	80
polysomnografické vyšetření	146, 147
vyhodnocování (scoring)	147
poster	108n
hlavní zásady pro tvorbu	108n
právní předpisy	
regulující medicínský výzkum	59n, 128n

prezentace v aplikaci PowerPoint	105
zásady pro tvorbu	106n
prezentace výsledků výzkumu	105nn
prospektivní studie	46, 152
přehledový článek	95, 111
případová sdělení	95
<i>viz i</i> kazuistika	
publikace neperiodická (kniha)	113
původní práce	95n

Q

queries	71, 74n , 129, 153
příklady	75
query	74n
open/answer/close	75
proces řešení	75
<i>viz i</i> queries	

R

randomizace	76n , 125n, 142, 153
randomizační list	76n
re-query	75
research nurse	
<i>viz</i> výzkumná sestra	
review	95
review dat	80

S

SAE	
<i>viz</i> serious adverse events	
Safety Set	80
SAP	
<i>viz</i> Statistical Analysis Plan	
screeningové/randomizační číslo subjektu	128
serious adverse events	
<i>viz</i> závažné nežádoucí příhody	

single data entry	70
SOP	
viz Standardní operační postupy	
Soubor informací pro zkoušejícího	41
souhlas výzkumného subjektu	
viz informovaný souhlas	54
souhrn	113
správce dat	72
viz i data manager	72
Správná klinická praxe	41, 71
Standardní operační postupy	71
Statistical Analysis Plan	
viz Plán statistických analýz	
statistického vyhodnocení dat	76n
průběh procesu	77n
statistické zpracování	43n
statistika	67n
studijní koordinátor	71
studijní medikace	127n
studijní návštěvy subjektů	127n
studijní sestra	
viz výzkumná sestra	
T	
telefonický monitoring	130
tištěný formulář	44, 72
viz i Case Report Form	
U	
úroveň důkazů	46
ústní sdělení výsledků výzkumu	105n
V	
validace dat	71n
verifikace dat	130
výzkum na člověku	49, 51n

výzkumná sestra	71, 74, 119n
administrace zdrojové dokumentace	126n
činnosti dle protokolu a plánu léčby	128n
edukace subjektů klinické studie	126
koordinátorka studie	123n
monitor klinické studie	128n
náplň práce	123n
předpoklady pro práci	121n
role v terapii	150
role v klinické studii	119n
výběr subjektů klinické studie	125n
výzkum na zvířatech	49
výzkumný protokol	40n
design	40
struktura	40n

Z

zabezpečení dat proti jejich ztrátě a úniku	69
zachování mlčenlivosti	44, 64n
závažné nežádoucí příhody	
viz nežádoucí příhody	
zdravotnická dokumentace	
viz dokumentace zdravotnická	

Poznámky