



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**

---

**FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ**

**Katedra biomedicínské techniky**

**Hodnocení přínosů a rizik využití mHealth a telemedicíny  
v klinických studiích**

**Benefit and harm assessment of mHealth and telemedicine  
technology in clinical trials**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Vedoucí práce: Ing. Gleb Donin, Ph.D.

Konzultant práce: Ing. Jan Mužík, Ph.D.

**Bc. Anna Haurová**

---

**Kladno 2021**

## I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Haurová** Jméno: **Anna** Osobní číslo: **423149**  
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**  
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**  
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**  
Studijní obor: **Systémová integrace procesů ve zdravotnictví**

## II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

**Hodnocení přínosů a rizik využití mHealth a telemedicíny v klinických studiích**

Název diplomové práce anglicky:

**Benefit and harm assessment of mHealth and telemedicine technology in clinical trials**

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je hodnocení přínosu využití telemonitorace krevního tlaku v rámci provedení klinických studií v České republice. Zpracujte přehled přínosů a rizik spojených s využitím systému mHealth a telemedicíny v rámci provedení klinických studií. Stanovte postup hodnocení ekonomických přínosů, užitečnosti a efektivity použití mHealth a telemedicíny pro sběr patientských dat na konkrétním modelovém příkladu klinické studie. Identifikujte základní nákladové položky z perspektivy pacienta a koordinátora klinického hodnocení. Proveďte ekonomické porovnání nového přístupu oproti současnému. Připravte závěr, zda je použití mHealth a telemedicíny v praxi žádoucí, pro koho a za jakých podmínek je použití mHealth a telemedicíny vhodné.

Seznam doporučené literatury:

- [1] ROSA C., CAMPBELL A.N., MIELE G.M., BRUNNER M. a E.L. WINSTANLEY, Using e-technologies in clinical trials, Contemporary Clinical Trials, ročník 45, číslo Pt A, doi: 10.1016/j.cct.2015.07.007
- [2] COX S.M., LANE A. a S.L. VOLCHENBOUM, Use of Wearable, Mobile, and Sensor Technology in Cancer Clinical Trials, JCO Clinical Cancer Informatics, ročník 1, číslo 2, 2018, doi: 10.1200/CCI.17.00147
- [3] CARRION J., Improving the Patient-Clinician Interface of Clinical Trials through Health Informatics Technologies, Journal of medical systems, ročník 42, číslo 7, 2018, doi: 10.1007/s10916-018-0973-y

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

**Ing. Gleb Donin, Ph.D.**

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

**Ing. Jan Mužík, Ph.D.**

Datum zadání diplomové práce: **15.02.2021**

Platnost zadání diplomové práce: **18.09.2022**

Doc. Ing.  
Martin  
Rožánek,  
Ph.D.

Digitální podpis  
Doc. Ing. Martin  
Rožánek, Ph.D.  
Datum: 2021.03.03  
+01'00'

doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.  
podpis vedoucí(ho) katedry

prof. MUDr.  
Jozef Rosina,  
Ph.D., MBA

Digitální podpis prof.  
MUDr. Jozef Rosina, Ph.D.,  
MBA  
Datum: 2021.03.04 13:12:23  
+01'00'

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA  
podpis děkana(ky)

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem vypracovala diplomovou práci s názvem „Využití mHealth a telemedicíny v klinickém hodnocení zdravotnických technologií“ samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne

.....

Bc. Anna Haurová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucímu práce panu Ing. Glebu Doninovi, Ph.D. za jeho odborné vedení, trpělivost a cenné rady při zpracování diplomové práce.

Stejně tak patří díky panu Ing. Janu Mužíkovi, Ph.D. a celému jeho týmu za jejich věnovaný čas a ochotu poskytování informací, bez kterých by tato práce nemohla vzniknout.

## **ABSTRAKT**

Telemedicína a mHealth jsou nové přístupy k poskytování zdravotní péče. Jednou z možností, jak je využít, je použití v klinickém hodnocení. Klinické studie jsou rok od roku nákladnější a díky těmto technologiím lze náklady snížit a klinické hodnocení celkově zefektivnit. Cílem této práce je zhodnotit, zda a za jakých podmínek je použití nástrojů telemedicíny a mHealth při tvorbě studií žádoucí.

Teoretická část práce se zabývá vysvětlením pojmů, které se v práci objevují a shrnutím současného stavu problematiky v zahraničí. Popisuje možnosti využití moderních technologií v rámci klinického hodnocení a způsoby, jakými může být celý proces klinické studie zefektivněn.

V praktické části práce byl vytvořen model klinické studie, která zahrnuje měření krevního tlaku. Na tomto modelu byly v několika scénářích vyčísleny náklady klinické studie. Poté byla vytvořena analýza citlivosti. Nakonec práce zhodnotila rizika použití moderních nástrojů pomocí metody FMEA.

Náklady klinické studie s použitím telemedicínských nástrojů vyšly v diplomové práci vyšší než při běžném postupu klinického hodnocení, a to i v případě, kdy bylo speciální vybavení studie znovu použito. Podle analýzy citlivosti má na náklady sledování pacientů v klinické studii největší vliv provedení a počet ambulantního měření krevního tlaku a nákup speciálního vybavení studie. Analýza rizik neodhalila žádné riziko, které by významně ohrožovalo zdraví pacientů nebo průběh klinické studie.

Tvorba klinických studií s využitím telemedicíny a mHealth s sebou nese výhody i rizika a je potřeba zvážit, jakým způsobem budou v projektu aplikovány.

## **Klíčová slova**

Telemedicína; mHealth; klinické hodnocení; hypertenze; FMEA

## **ABSTRACT**

Telemedicine and mHealth are new approaches to healthcare delivery. One way to utilize those technologies is to apply them in a clinical trial. Clinical trials are getting more expensive every year, and these technologies might make it possible to reduce study costs and make clinical trials more efficient overall. The aim of this thesis is to evaluate the use of mHealth and telemedicine tools in creating trials, whether it is desirable and under which conditions.

The theoretical part of the thesis deals with the explanation of the terms that appear in the work, the identification of the possibilities of streamlining procedures in clinical trial using modern tools and a summary of the current situation abroad.

The practical part contains a newly created model of clinical trial that involves blood pressure measurement. In this model the costs of clinical trial have been quantified in several scenarios. A sensitivity analysis was created for this model. For the risk assessment was used FMEA method.

In the calculation the cost of a clinical trial using telemedicine tools was higher than in the normal clinical trial procedure, even if special study equipment were reused. According to the sensitivity analysis, the cost and follow-up of patients in a clinical trial are most affected by the design and number of ambulatory blood pressure monitoring and the purchase of special study equipment. The risk analysis did not reveal any risk that would significantly endanger the health of the patients or the course of the clinical study.

Although it has not been confirmed that conducting a clinical study with the aid of modern tools is cheaper, the literature shows that there are many benefits associated with this technology.

## **Keywords**

Telemedicine; mHealth; clinical trials; hypertension; FMEA

# Obsah

<b>Seznam zkratk</b> .....	<b>8</b>
<b>1 Úvod</b> .....	<b>9</b>
<b>2 Přehled současného stavu</b> .....	<b>10</b>
2.1 Telemedicína a mHealth.....	10
2.2 Základy provádění klinických studií.....	12
2.3 Přínosy použití telemedicínských a mHealth technologií při klinickém hodnocení.....	14
2.3.1 Nábor pacientů.....	16
2.3.2 Udržení pacientů ve studii.....	17
2.3.3 Zlepšení efektivity.....	17
2.3.4 Telemedicínský souhlas.....	19
2.4 Rizika použití technologií.....	20
2.4.1 Vývoj technologií.....	21
2.4.2 Přesnost senzorů a nositelných zařízení.....	22
2.4.3 Únik osobních dat.....	22
2.4.4 Sběr dat.....	22
2.5 Ekonomické aspekty použití telemedicíny.....	23
2.6 Regulace použití mHealth a telemedicíny.....	25
2.6.1 Spojené státy americké.....	25
2.6.2 Evropská unie.....	26
2.6.3 Česká republika.....	27
2.7 Použití mHealth a telemedicíny pro hodnocení krevního tlaku.....	30
2.7.1 Měření krevního tlaku.....	31
2.7.2 Telemonitorace krevního tlaku.....	33
2.7.3 Klinické studie hodnotící hypertenzi.....	34
2.8 Shrnutí z hlediska přínosů a rizik.....	39
<b>3 Cíle práce</b> .....	<b>40</b>
<b>4 Metody</b> .....	<b>41</b>
4.1 Model klinické studie.....	41
4.2 Kalkulace nákladů klinické studie.....	45

4.3	Analýza citlivosti.....	46
4.4	Analýza nákladů z perspektivy účastníka studie.....	48
4.5	Analýza rizik .....	49
<b>5</b>	<b>Výsledky.....</b>	<b>53</b>
5.1	Náklady klinické studie .....	53
5.1.1	Kalkulace nákladů modelové klinické studie .....	53
5.1.2	Náklady za jednoho pacienta.....	58
5.2	Analýza citlivosti.....	59
5.3	Náklady z perspektivy pacienta.....	60
5.4	Analýza rizik .....	62
<b>6</b>	<b>Diskuze.....</b>	<b>66</b>
<b>7</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>72</b>
	<b>Seznam použité literatury .....</b>	<b>73</b>
	<b>Příloha A: Obsah přiloženého CD.....</b>	<b>80</b>



## Seznam zkratek

---

Zkratka	Význam
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration)
AMA	Americká lékařská asociace (American Medical Association)
ABPM	Ambulantní monitorování tlaku krve (Ambulatory Blood Pressure Monitoring)
HBPM	Domácí měření tlaku krve (Home Blood Pressure Monitoring)
SÚKL	Státní úřad pro kontrolu léčiv
CTTI	Clinical Trials Transformation Initiative
FMEA	Analýza možného výskytu a vlivu vad (Failure Mode and Effects Analysis)
NFC	Near Field Communication
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
FN	Fakultní nemocnice
QALY	Roky života přepočtené vzhledem ke kvalitě života (Quality-adjusted Life Years)

---

# 1 Úvod

Telemedicína a mHealth jsou součástí elektronizovaného zdravotnictví. Tyto technologie mají potenciál usnadnit a zpřístupnit poskytování zdravotnických služeb. Předložená diplomová práce má za cíl shrnout přínosy a rizika, které přináší využití mHealth a telemedicíny v rámci provedení klinických studií v České republice. Jedná se o aktuální téma, a to hned z několika důvodů. Klinické hodnocení zdravotnických technologií je nedílnou součástí dokazování, že je daný léčebný přístup bezpečný a pro léčbu vhodný. Náklady na tvorbu klinických studií stále stoupají [1] a právě využití mobilních a telemedicínských technologií má potenciál tuto cenu snížit a testování celkově zefektivnit. Díky moderním nástrojům mohou klinické studie probíhat na dálku z pohodlí pacientova domova a v případě nutnosti sociálního distancování, které přinesla pandemie COVID-19, nemusí být klinické testování přerušeno.

Diplomová práce je rozdělena na dvě části. Teoretickou část, která vysvětluje pojmy mHealth a telemedicína, se věnuje tématu klinických studií a následně i využívání moderních technologií v nich. Práce se zaměřuje i na ekonomické aspekty, které jsou s využíváním těchto technologií neodmyslitelně spjaty. Dále je zde rozebráno hledisko platné legislativy využívání moderních nástrojů a jsou zde popsána stanoviska úřadů ve Spojených státech, Evropské unii a České republice. V teoretické části se práce věnuje problematice měření krevního tlaku a přístupům, které se v klinických studiích využívají.

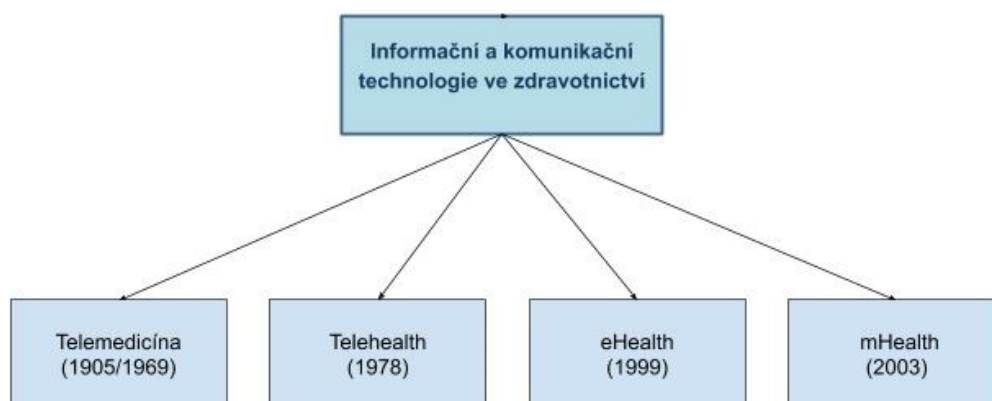
V praktické části se diplomová práce věnuje vytvořenému modelu klinického hodnocení krevního tlaku. Na modelovém příkladu jsou rozebrány náklady klinické studie, a to z perspektivy firmy, která klinické hodnocení provádí a pacienta. Součástí je rovněž analýza rizik, v níž jsou hodnoceny problémy, které mohou při klinickém hodnocení krevního tlaku s pomocí telemedicíny a mHealth nastat.

## 2 Přehled současného stavu

### 2.1 Telemedicína a mHealth

Sharma a kol. tvrdí, že do nedávné doby byla péče o zdraví poměrně izolovaná od digitálních technologií. Digitální technologie používají informace, data a komunikační technologie pro sběr, sdílení a analýzu informací o stavu pacienta tak, aby zlepšovaly pacientovo zdraví a péči o něj [2].

Taxonomii telemedicíny popisuje ve svém článku Bashshur a kol. [3]. Uvádí, že informační a komunikační technologie používané ve zdravotnictví se dělí na několik různých skupin. Každá skupina vznikla v jiném období. Jak je vidět na obrázku 1, informační a komunikační technologie se dělí na telemedicínu, telehealth neboli poskytování zdravotní péče pomocí telekomunikačních technologií, eHealth a mHealth. Všechny tyto technologie popisují výměnu, poskytování či příjem zdravotní péče či informací o zdravotním stavu pacienta.



Obrázek 1 Rozdělení informačních a komunikačních technologií používaných ve zdravotnictví (dle Bashsur a kol., 2011)

#### *Telemedicína a telehealth*

První použití předpony tele- v medicínském kontextu se datuje k roku 1905, kdy Einthoven úspěšně přenesl obraz z elektrokardiografu přes telefon. V roce 1969 jistý Bird popsal telemedicínu jako dodání lékařské péče bez obvyklé konfrontace pacienta a lékaře. Pojem telehealth byl vytvořen v roce 1978 Bennetem a jeho spolupracovníky. V této době pojem telehealth označoval i další činnosti telemedicíny, jako je vzdělávání pacientů a poskytovatelů péče. Konceptně je telemedicína pro telehealth to, co je medicína pro zdraví [3].

Telemedicína označuje používání informačních a komunikačních technologií pro poskytování zdravotních služeb na dálku. Je to pojem, který je poměrně široký a neoznačuje pouze komunikaci mezi pacientem a lékařem, ale i dálkový přenos informací o pacientovi a jeho monitoring, sdílení informací mezi lékaři a jejich využití při péči o pacienta. Telemedicína tedy využívá hlasového přenosu, přenosu obrazu a dat [4, 5].

Je poměrně složité přesně vymezit, zda je telehealth součástí telemedicíny nebo je to naopak. Proto telehealth a telemedicínu označuje jako podobné skupiny, kdy o telehealth tvrdí, že se zabývá veřejným zdravím a telemedicína se pak zabývá medicínou. Doména telehealth je podle Bashshura [3] rozdělena na čtyři komponenty, a to:

- zdravotní chování/vzdělávání,
- onemocnění a epidemiologii,
- životní prostředí a průmysl,
- správu a politiku zdravotních služeb.

#### *eHealth*

Středa píše [4], že pojem eHealth označuje elektronizované a informatizované zdravotnictví. Tento pojem v sobě má zahrnovat veškeré aspekty zdraví, a to jak podporu zdraví, tak prevenci, diagnostiku i léčbu. Je to nový medicínský obor, který má za cíl zlepšit zdravotní péči místně i celosvětově.

Bashshur a kol. [3] však tvrdí, že co se eHealth týče, zatím nedošlo k jednotné shodě definice, která by tento pojem plně vysvětlovala a nepřekrývala se s ostatními doménami. Jako oblasti eHealth jmenuje následující:

- elektronický zdravotní záznam,
- zdravotní informace,
- systém podpory klinického rozhodování,
- objednávkový systém lékaře.

#### *mHealth*

Termín mHealth byl poprvé použit v literatuře v roce 2003 jako reakce na rozšíření mobilních technologií. Vzhledem k rozšíření mobilních telefonů zdůrazňují zastánci mHealth výhodu jeho použití jako prostředku ke zlepšení přístupu k péči i v odlehlých oblastech. Jako oblasti, které mHealth spravuje, jsou Bashshurem a kol. popsány [3]:

- klinická podpora,
- podpora zdravotníků,
- vzdálený sběr dat,
- pomoc přes telefon[3].

Středa [4] označuje mHealth jako používání veškeré nositelné elektroniky v souvislosti se zdravím. Nejčastěji se mHealth používá pomocí chytrých telefonů, zde zmiňuje například aplikace na měření krevního tlaku, aplikace, které pomáhají pacientům s diabetem, anebo aplikace zdravotních pojišťoven, které v ČR umožňují mít v telefonu informace o vlastním zdraví nebo upomínat pacienty na preventivní prohlídky.

## 2.2 Základy provádění klinických studií

Klinické studie jsou zlatým standardem při zavádění nového léčiva či technologie do praxe. Má za úkol ověřit bezpečnost a prokázat účinnost testované technologie, je však velmi časově i finančně náročné. Použití moderních technologií je jednou z možností, jak snížit náklady a zlepšit procesy při tvorbě klinické studie [6].

Jak píše Hansonová [7], k publikování studie vede pět hlavních kroků. Na začátku je potřeba stanovit výzkumnou otázku a dále vytvořit plán studie, který je dle zásad dobré klinické praxe implementován ve třetím kroku. Čtvrtým krokem je hlášení výsledků klinického hodnocení a posledním předložením studie k publikaci.

Klinické testování má čtyři fáze. **Fáze I** testuje přípravek na 20-100 zdravých dobrovolnících, touto fází projde do další asi 70 % léčivých přípravků. V této fázi se testuje, cesta léku v těle, a zda je látka pro lidský organismus bezpečná. Je to fáze, ve které je účast dobrovolníkům většinou placena.

Ve **fázi II** neboli pilotní studii, se přípravek testuje na několika stech pacientech s danou chorobou. Fáze II se dělí na IIa, kdy se hodnotí předpokládané indikace a vyhledávání nežádoucích účinků a IIb, která představuje dílčí studie zaměřující se na stanovení farmakodynamiky, farmakokinetiky a biotransformace. V této fázi se testuje vhodná dávka léčiva a zkoumají se možné vedlejší účinky. Druhou fází projde do další asi 33 % přípravků.

Ve **fázi III** neboli rozšířené klinické studii podstupuje léčbu 300-3000 pacientů v několika zemích a na několika pracovištích. Zkoumá se při ní terapeutická účinnost a sledují se nežádoucí účinky a relativní bezpečnost hodnoceného léčiva ve srovnání s jinými již zavedenými léky, které se pro danou indikaci používají. Tato fáze se v České republice provádí nejčastěji.

Do **fáze IV** postupuje 25-30 % přípravků. V poslední fázi, která se nazývá postmarketingové hodnocení, se ověřují účinky léčiva v klinické praxi, zkoumají se různá dávkovací schémata a kombinace. Léčivo musí být výrobcem pravidelně sledováno. Ve fázi IV se lék testuje na několika tisících pacientech, zkoumá se jeho dlouhodobý účinek a prokazuje se i účinek při užívání specifickými skupinami, jako jsou děti či senioři [6, 8, 9].

Studie se rozdělují na experimentální, observační a případové. Pod experimentálními studii najdeme randomizované kontrolované studie a semi-randomizované kontrolované studie. Pod observačními studii si můžeme představit kohortové studie, které dělíme na retrospektivní a prospektivní, a pak jsou zde case-control studie.

Randomizované kontrolované studie podávají dle Hansonové [7] nejsilnější důkaz o účinku léčiva. Jsou charakterizovány randomizací, tedy je zde náhodně přiřazeno, zda pacient bude dostávat lék či placebo. Minimalizují matoucí veličiny a ve srovnání s ostatními druhy studií nabízí nejpevnější základ pro určení příčiny a následku. Semi-randomizované studie se od plně randomizovaných studií liší tím, že randomizace pacientů není provedena zcela náhodně, ale například na základě léčby, kterou pacient podstupuje.

Kohortové studie porovnávají dvě skupiny pacientů, kdy jedna je s rizikem a druhá bez rizika, po čase v obou skupinách někdo onemocní a je porovnáváno, jaký je mezi skupinami rozdíl. Postup prospektivní studie je od příčiny k následku a snaží se odkrýt, zda vystavení příčině vyvolá efekt (nemoc). Retrospektivní studie hledá příčinu následku, který už je patrný [7].

Zadavatelem klinického hodnocení může být kdokoli, kdo provádí intervenční klinický výzkum. Může to být farmaceutická firma, univerzita apod. Před zahájením klinické studie se prokazuje vhodnost vybraného zdravotnického zařízení, ve kterém bude studie probíhat, a hledá se dostatek pacientů, kteří jsou v klinické studii označováni jako subjekty hodnocení a splňují kritéria pro klinickou zkoušku [9].

Klinické hodnocení provádí pověřený, dostatečně kvalifikovaný zkoušející (lékař nebo vědecký pracovník) spolu s týmem spoluzkoušejících a to v souladu se schváleným protokolem. Zkoušející má být seznámen s testovaným léčivem (např. ze souboru informací pro zkoušejícího) a před zahájením a v průběhu klinické studie komunikovat s etickou komisí.

Před samotným klinickým testováním je podle Starobové a kol. [9] potřeba, aby zkoušející seznámil pacienta s průběhem studie a s tím jaká rizika mu hrozí. Dobrovolným podepsáním informovaného souhlasu pacient potvrzuje, že je ochotný účastnit se klinického testování. Informovaný souhlas o účasti ve studii musí mít písemnou, vlastnoručně podepsanou, datovanou podobu a měl by obsahovat všechny náležitosti popsané ve směrnici pro správnou klinickou praxi.

Informovaný souhlas je etickou komisí a kontrolním úřadem hodnocen z hlediska pochopitelnosti pro pacienta. Klinická data jsou pak zapisována do záznamu subjektu hodnocení, který musí odpovídat původním dokumentům. Zadavatel klinického hodnocení zároveň provádí monitoring neboli dohled nad průběhem klinické studie. Kontroluje, zda všechny postupy studie dodržují protokol a jsou v souladu se správnou klinickou praxí.

V informovaném souhlasu by měly být popsány i možné nežádoucí účinky, se kterými se může testování nových léčiv pojit. Nežádoucí účinky se v terminologii klinického hodnocení označují jako nežádoucí příhody. Nežádoucí příhodu lze specifikovat jako jakýkoli neobvyklý, nepříznivý nebo nepředpokládaný projev u subjektu klinického hodnocení, ať už je či není spojen s hodnoceným léčivem. Za závažnou nežádoucí příhodu se pak označuje nepříznivý lékařský nález, který vede ke smrti nebo je život ohrožující, vyžaduje hospitalizaci pacienta nebo prodlužuje jeho stávající hospitalizaci, vede k trvalé či významné zdravotní nezpůsobilosti či invaliditě nebo vyvolá kongenitální anomálii nebo vrozenou vadu.

Zkoušející lékař musí hlásit závažnou nežádoucí příhodu do 24 hodin poté, co nastane, a to zadavateli studie, který vydá hlášení ve formě speciálního formuláře a zašle jej národním kontrolním úřadům i mezinárodním agenturám. Většinou do sedmi dnů od události musí podat hlášení i příslušné etické komisi [9].

### *Současný stav v ČR*

Klinické hodnocení přináší mnoho výhod, a to pro všechny zúčastněné. Při účasti v klinickém hodnocení mají pacienti možnost dostat se k nové léčbě o několik let dříve, než bude lék běžně používán, prokáže-li se jeho účinnost. Lékaři, kteří se na výzkumu podílejí, získávají cenné zkušenosti s novými léčebnými přístupy. Klinické hodnocení přináší výhody i pro stát, veškerou péči v jeho průběhu hradí pacientovi farmaceutická firma. Díky tomu dochází ke snížení zátěže zdravotních pojišťoven a podle Asociace inovativního farmaceutického průmyslu ušetří státní kasa ušetří až 625 milionů korun. Zároveň jsou přijímány platby díky regulačním úřadům na souvisejících poplatcích.

Přesto v ČR dochází k tomu, že počet klinických studií, které jsou zde prováděny v poslední době stagnuje. Zadavatelé klinických studií dávají přednost okolním státům, a to z důvodu složitosti regulatorního řízení a přílišné administrativní náročnosti, která v zemi panuje. Často je cesta k započetí klinického testování delší než v okolních státech a tak i přes úspory, které by testování v ČR mohlo přinést, volí farmaceutické firmy jednodušší způsob [10–12].

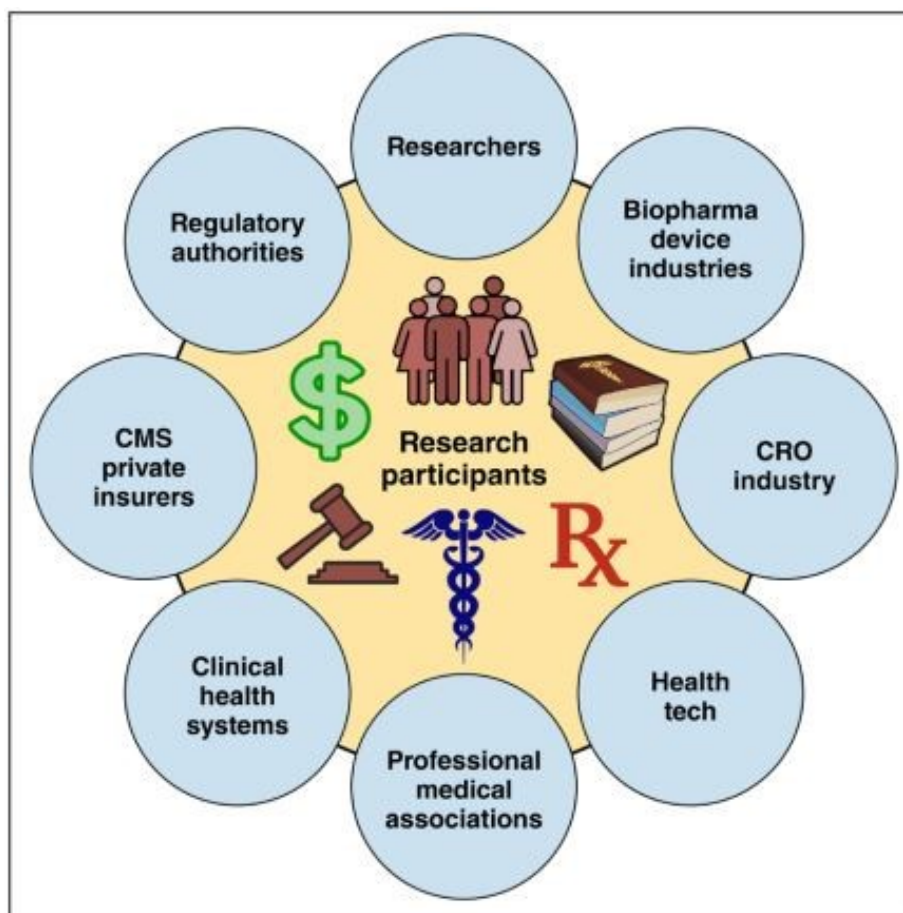
## **2.3 Přínosy použití telemedicínských a mHealth technologií při klinickém hodnocení**

Telemedicína a mHealth kladou důraz na preventivní léčbu, zvýšení komfortu pacientů a šetří čas lékařů. Jednou z hlavních výhod použití těchto technologií je zefektivnění poskytování péče. Dalšími výhodami mohou být zvýšení bezpečnosti pacienta a zlepšení komunikace mezi zdravotnickými pracovníky a pacienty [5].

Použití digitálních technologií při tvorbě studií má mnoho výhod. Telemedicína a mHealth mohou pomoci ve všech fázích klinického hodnocení, a to od nábory pacientů do studie přes jejich udržení ve studii a usnadnění sběru dat v jejím průběhu, až po snadnější sdílení jejích výsledků mezi odborníky.

Dle Sharmy a kol. mají digitální technologie, starající se o zdraví, potenciál urychlit, usměrnit a optimalizovat klinické hodnocení. Zároveň by mohly snížit náklady a čas, které jsou na vytvoření studie použity a které stále rostou. S tímto tvrzením souhlasí i Marquis-Gravel a kol. Ten píše, že složitost a náklady spojené s prováděním randomizovaných kontrolovaných studií se v průběhu času exponenciálně zvýšily a spolu s využitím mobilních technologií a nositelných zařízení by klinické hodnocení mohlo být více pragmatické, efektivní a méně nákladné [2, 13].

Jsou popsány tři důvody, proč by tomu tak mohlo být. Prvním je, že FDA (Food and Drug Administration) vytvořila Centrum excellence pro digitální zdraví, které má za cíl modernizaci regulačního přístupu. Dále velké společnosti jako jsou Microsoft, Google a Amazon představily plán výzkumu v oblasti zdraví a zdravotnictví. A jako poslední důvod uvádí, že financování digitálních zdravotnických technologií v roce 2018 překročilo 8 miliard dolarů. Obrázek 2 ukazuje všechny zúčastněné strany klinického hodnocení a znázorňuje komplexnost problému [2, 13].



Obrázek 2 Stakeholdeři klinických studií (Marquis-Gravel a kol., 2019)



Ve Spojených státech se od roku 2014 do roku 2016 zdvojnásobil počet uživatelů, kteří používají nositelné zařízení a mobilní aplikace související se zdravím. Telemedicínské a mHealth technologie používá až 50 % výzkumníků v klinických studiích a 60 % z nich považuje toto použití za velmi důležité. K použití těchto technologií dochází v různých oblastech medicíny, od koordinace péče o pacienty podstupující chemoterapii přes management transplantací až po podporu fyzické aktivity u náctiletých [14].

Dle Marquise-Gravela a kol. vlastní mobilní telefon 80 % Američanů a více než 50 % celosvětové populace. Tato čísla vzrůstají každým rokem. Mobilní aplikace slibují možnost přenesení mnoha aktivit souvisejících s klinickým testováním z kliniky k pacientovi domů. Chytré telefony mohou pomoci s náborem do studie a následně kontinuálním monitorováním a sběrem dat. Nositelná zařízení pak mohou monitorovat pacientovy tělesné a vitální funkce a jeho denní aktivitu [13].

### **2.3.1 Nábor pacientů**

Sharma a kol. tvrdí, že pokud nedojde ke kvalitnímu náboru pacientů, dochází ke zdržení studie a spolu s tím narůstá i cena studie [2]. S tím souhlasí i Carrion [15], který píše, že až za 45 % zdržení delších než 6 měsíců při tvorbě studií, mohou právě problémy s náborem pacientů a až 48 % studií nesplní cílový počet účastníků. Podle Bunnella a kol. jsou tato čísla ještě vyšší. Podle něj nenabere ve stanoveném čase dostatečný počet účastníků až 90 % studií, 75 % studií nedosáhne stanoveného cíle počtu účastníků a asi jedna třetina nenabere žádné pacienty [16].

Výhodou náboru pacientů pomocí mobilních a telemedicínských technologií je, že automaticky nevyřazuje pacienty, kteří nemohou nebo nechtějí cestovat. Na rozdíl od běžného způsobu, kdy pacienti přijedou na místo konání studie a tam jsou vyšetřeni, podepíší informovaný souhlas a jsou do studie zapsáni. Díky tomu není vyloučena populace pacientů ze vzdálenějších oblastí, čímž nebude tolik omezena validita testování. Pokud je při náboru pacientů využíváno mobilních technologií, často je nábor rychlejší a zvýší se i rozmanitost pacientů a celková průkaznost studie [13, 17].

Carrion nabízí řešení v podobě elektronického zdravotního záznamu [15]. Elektronický zdravotní záznam, k jehož dokončení a zavedení v posledním desetiletí v Americe došlo, je digitální záznam diagnóz pacienta, léčby, laboratorních testů, podaných léků a návštěv lékařů. Nábor pacientů do klinických studií je díky němu jednodušší a snižuje nutnou dobu pro screeningovou návštěvu pacienta [13, 18]. Nábor pacientů přes elektronický zdravotní záznam podporují i Lai a Asfethová, podle nichž je nábor tímto způsobem efektivnější než tradiční metody. Efektivita náboru přes zdravotní záznam se dá přičítat tomu, že lze správně zaměřit cílovou populaci účastníků, podobně jako cílené zasílání e-mailů [13, 19].

Rosa a Rowland zmiňují nábor pacientů přes sociální a mobilní sítě. Problémem může být, že pacienti, kteří se do studie přihlásí právě přes sociální síť, jsou většinou mladší než pacienti, kteří jsou nabráni tradičními metodami. Oproti tradičním metodám je to však rychlý a efektivní způsob náboru [20, 21].

### 2.3.2 Udržení pacientů ve studii

Dalším problémem při tvorbě studií je odchod pacientů v průběhu studie. Až 30 % pacientů nedokončí svou účast ve studii, což přináší problémy v podobě snížení statistické významnosti studie a méně konečné výsledky o zdravotní nezávadnosti léku, čímž se zvyšuje možnost zamítnutí přípravku organizací Food and Drug Administration [15]. S tím mohou mobilní technologie a telemedicína pomoci. Pokud se pacienti budou cítit pro studii prospěšní kontinuálně a nejen nárazově, když zrovna dorazí na kontrolu k lékaři, nemuseli by mít potřebu ze studie odejít předčasně. Další efekt při použití mobilních technologií je to, že se pacienti o sběr a zápis dat nemusí téměř starat a o to je jejich účast ve studii jednodušší [15, 20, 22].

### 2.3.3 Zlepšení efektivity

#### *Sběr dat*

Carrion tvrdí, že sběr dat je nejdůležitějším kritériem pro souhlas FDA s klinickým pokusem. Kvantita a kvalita sbíraných dat mohou snížit statistickou významnost celé studie. A nevyhnutelné změny při sběru dat mohou ohrozit možnost zobecnění studie [15]. Dle Carriona mají elektronické dotazníky mnohem vyšší návratnost, a to 97 % oproti tradičním papírovým dotazníkům, kde je to jen 63 %.

Jak píše Izmailová, data, která se sbírají automaticky díky senzorům, jsou od tradičních dat velmi rozdílná. Je proto důležité, kdo a co je zdrojem dat a jak bude prezentován výsledek. Problémem je dle ní i to, že nejsou vytvořeny žádné standardy, které by pomohly s organizací, komentováním nebo standardizací dat a které by poskytovaly nástroje na mapování dat do elektronických databází [22].

Dle CTTI (Clinical Trial Transformation Initiative) je další výhodou použití moderních technologií při sběru dat monitorace pacienta v průběhu celého dne a při jeho běžných činnostech. Díky moderním technologiím se dají sbírat i data, u nichž to dříve nebylo možné. Zároveň se data dají sbírat novými způsoby, které jsou potenciálně lepší. Studie se pak dá více zaměřit na pacienta a hodnocení může být citlivější a jednodušejí zobecnitelné [23].

Několik studií zmiňuje mobilní aplikaci Apple ResearchKit. Jedná se o software, navržený pouze pro medicínský výzkum. Pomáhá výzkumníkům a lékařům shromažďovat častěji a přesněji data od uživatelů telefonu iPhone. Díky této aplikaci jsou zkoumány příznaky revmatoidní artritidy, příznaky Parkinsonovy choroby,

dají se předvídat epileptické záchvaty nebo autismus u dětí a mnoho dalšího. Aplikace poskytuje i upomínky na to, aby si pacienti vzali své léky, zaznamenává symptomy astmatu a je zde možnost záznamu návštěv u lékaře a fyzické aktivity. Jediným problémem této aplikace je, že se studie mohou zúčastnit pouze lidé, kteří mají iPhone, což může zkreslovat výsledky studie [13, 14, 18, 22, 24, 25].

Jak popisuje Eggerová a kol. [25], je velmi výhodné shromažďovat data a videa o dětech z jejich domova, tedy přirozeného prostředí. Výzkum také ukázal, že z videa chytrého telefonu je diagnostika reakcí dětí možná, i přestože rodiče nejsou školeni, jak video pořizovat. V její studii byly dvě možnosti nahrání videa dítěte. Dvě třetiny rodičů byly ochotny nahrát celé video jejich potomka. Zbylá třetina zvolila možnost nahrání pouze orientačních bodů. Celá videa umožnila výzkumníkům vylepšit algoritmy počítačového vidění a jejich otestování. Dlouhodobým cílem tohoto výzkumu je umožnění plného šifrování videí, aby se dosáhlo zlepšení soukromí dětí na internetu.

Automatizovaný sběr dat popisuje Marquis-Gravel a kol. a navrhuje sběr dat pomocí elektronického zdravotního záznamu. Na dvou příkladech je ukázáno, jakým způsobem automatizovaný sběr dat snižuje pracovní zátěž výzkumníků i náklady oproti tradiční studii, přesto je potřeba, aby byl tento způsob získávání dat ještě plně testován v prospektivní randomizované klinické studii [13].

#### *Užší spolupráce s pacienty*

Důležitost spolupráce s pacienty zmiňuje článek z časopisu PharmaVoice. Píše se zde, že pro účastníky studie je mnohem jednodušší získat odpovědi na své otázky, když se na ně mohou pomocí telemedicínských technologií zeptat kdykoli, nejen při návštěvě kliniky. V článku se píše i o výhodách používání nositelných senzorů. Pokud mají pacienti zařízení stále na sobě, uvědomují si důležitost své účasti ve studii více, než když jen dochází na kontroly do zdravotnického zařízení nebo místa, kde studie probíhá [14].

Moderní přístup tvorby studií není o jejich rozdělování na ty s běžnou péčí a ty, které probíhají virtuálně. Jde o navrhování zkoušek, které budou flexibilní, budou se moci pacientovi přizpůsobit tak, aby byl spokojený a nebyl omezen jeho každodenní život. Pak je vyšší pravděpodobnost, že pacient nebude chtít ze studie odejít v průběhu a bude více motivovaný dodržovat nutné procedury. K vyšší spokojenosti pacienta mohou přispět i zautomatizované procesy sběru dat [17].

Spolu s tím, jak se zvyšuje počet pacientů trpících chronickými chorobami, je nutné hledat řešení péče o tyto pacienty. Jednou z možností je, jak píše Valdivieso a kol. [26], použití telemedicínských programů. Ve své studii porovnával sledování pacientů na dálku pomocí telefonu, pomocí telemedicínské aplikace, která pacientova data přepisovala do elektronického zdravotního záznamu a běžným způsobem, tedy návštěvami u lékaře. Hlavním ukazatelem této studie byla španělská verze dotazníku EuroQol-5D (EQ-5D), který měří subjektivní kvalitu života a který posuzuje pět dimenzí. Těmi jsou pohyblivost, sebeobsluha, běžné denní aktivity, bolest a nepohodlí, úzkost a deprese. Problémem v této

studii bylo porušení randomizace pacientů, kvůli které byli v telemedicínské skupině mladší a vzdělanější pacienti a bylo zde více mužů než v ostatních skupinách. V telemedicínské skupině byla po 12 měsících kvalita života související se zdravím oproti skupině s běžnou péčí vyšší. V porovnání se skupinou, která byla kontrolována telefonem, výrazný rozdíl patrný nebyl.

#### *Monitorace krevního tlaku*

Doma prováděné měření krevního tlaku má primární roli v diagnóze, úpravě léčby a kontrole pacientů s hypertenzí. Dnes je tato metoda velmi rozšířená. Existuje mnoho přístrojů na měření krevního tlaku doma, některé z nich mají možnost bezdrátového přenosu dat do počítačů nebo mobilních telefonů. Studie, kterou provedla Cieminsová a kol., se zaměřila právě na bezdrátovou technologii používanou v rámci sledování krevního tlaku z domova pacienta [27]. Tato studie ukázala, že domácí monitorace krevního tlaku s pomocí chytrých telefonů, je schůdnou metodou pro kontrolu hypertenze. Pro tento postup je potřeba minimální školení pacientů i zdravotního personálu. Díky tomuto způsobu kontroly hypertenze u pacientů je možné šetřit náklady v porovnání s běžnou praxí.

#### *Bring your own device*

Výsledky zaznamenané pacientem (Patient Reported Outcome) jsou důležitým prostředkem, který je posuzovaný v klinických studiích a v hodnocení přínosu nových léčebných postupů. Moderní technologie přinesly možnost sběru dat pacientů elektronicky. Přejít z papírové podoby do elektronické zvýšil integritu a přesnost sbíraných dat z klinických studií. Běžným způsobem, jak podobná data od pacientů sbírat je dát jim zařízení se softwarem k tomu určeným. Objevující se alternativa je však označena jako bring your own device, neboli přineste si vlastní zařízení. Tato metoda využívá pacientovo vlastní zařízení, jehož pomocí se přes mobilní aplikaci nebo webový portál zaznamenávají potřebné informace. Dle autorů článku tento přístup přináší nové možnosti vývoje [28].

### **2.3.4 Telemedicínský souhlas**

Telesouhlas je možnost získávání informovaného souhlasu pomocí telemedicíny, který výzkumníkům umožní obdržet informovaný souhlas z jakékoli oblasti.

Dle Bunnella a kol., je získání informovaného souhlasu jednou z nejčastějších bariér při náboru pacientů do studie. Jedním z důvodů je cestování, které limituje jak účastníky studie, tak výzkumníky, hlavně při výzkumech na několika místech. Dále je to čas, kdy pacienti na souhlas a jeho zápis čekají a chaotické prostředí, ve kterém je souhlas získáván. Problémy při získávání informovaného souhlasu jsou i s pracovními postupy a komplexností informovaného souhlasu. Tradiční metody získávání informovaného souhlasu zahrnují: osobní kontakt, telefon, poštu, fax nebo elektronický souhlas. Tyto metody mohou mít významné omezení jak pro výzkumníky, tak pro pacienty, pokud jde

o náklady a efektivitu související s časem a cestováním, avšak moderní technologie s těmito problémy mohou pomoci [16].

Výhody použití elektronického informovaného souhlasu popisuje i Marquis-Gravel a kol. [13]. Dle něj může elektronický informovaný souhlas usnadnit zařazení pacientů do studie. Zmiňuje využití videa, mobilního telefonu či tabletu pro získání informovaného souhlasu. Gellerová a kol. [18] tvrdí, že z využívání elektronického informovaného souhlasu těží jak pacient, tak lékař. Lékař může využívat video, diagramy, text nebo webové stránky, aby pacientovi vysvětlil celý proces. Navíc jsou následně různá data, jako například kdy byl souhlas podepsán jednodušeji dohledatelná, než když je informovaný souhlas pouze ve formě naskenovaného dokumentu.

Bunnell a kol. navrhl rozšíření pro webové stránky na získání informovaného souhlasu, který umožní výzkumníkům a pacientům zobrazit v reálném čase dokument informovaného souhlasu. Jak výzkumník, tak pacient mají možnost orientovat se v dokumentu, zvýrazňovat text, který je podle výzkumníka důležitý nebo k němu má pacient další otázky, doplňovat políčka (zaškrtnout, jméno, datum...). Dokument telesouhlasu může obsahovat text, obrázky, audio záznam i video záznam a další interaktivní možnosti. Ve chvíli, kdy jsou všechny otázky zodpovězeny, výzkumník a pacient elektronicky podepíší souhlas, mezitím je systémem zaznamenána IP adresa, fotografie a datum, kdy k podpisu došlo. Následně je vytvořen soubor kompletního informovaného souhlasu v podobě PDF, který je přístupný oběma stranám jak k exportu, tak ke stažení, žádná data nezůstávají na serveru. Zatím byla s tímto nástrojem provedena jen jedna studie, ale v tuto chvíli to vypadá, že jsou výzkumníci s nástrojem spokojeni [16].

## 2.4 Rizika použití technologií

Použití mobilních technologií ve zdravotnictví a při tvorbě studií s sebou nese svá rizika a problémy. Jak zmiňují Eagleson i Rowland, literatura je nekonzistentní v tom, jaké techniky a schémata se při tvorbě studií mají používat, jako je například šifrování dat a jejich anonymizace. Je proto potřeba s každým dalším použitím mobilní či webové aplikace vzít v úvahu bezpečnostní rizika [21, 29].

Problémy s použitím mobilních technologií zmiňuje i Myshko, těmi jsou podle ní validita dat, bezpečnost a integrita. Dále je to životnost baterie mobilního zařízení a nutnost jeho nabíjení, přesnost dat, jejich standardizace a kompatibilita se stávajícími systémy. Problémy může do klinického hodnocení vnést i nebezpečí ztráty a krádeže zařízení, což by mohlo přerušit sběr dat anebo přerušit intervenci. I Marquis-Gravel a kol. ve svém článku zmiňuje u náboru pacientů přes elektronický zdravotní záznam problém se standardizací dat, související s tím, že informace jako například symptomy pacienta, stádia nemoci či popis snímků jsou často v textových dokumentech, z nichž je export potřebných dat náročný. Avšak oblast informatiky se vyvíjí a vědcům pomůžou

technologie jako čtecí zařízení formulářů či strojové učení tyto informace z dokumentů získat. Problém se standardizací dat zmiňuje i Carrion, podle něhož pak nemohou spolupracovat jednotlivé společnosti. Další problém, který jmenuje je nedůvěra pacientů a jejich strach z úniku dat. Podle něj se musí zajistit bezpečnost přenosu a šifrování dat [13–15, 18].

Dalším problémem je technická stránka věci. Zařízení mohou být nepřesná, některá mohou fungovat jinak s u různých věkových kategorií pacientů. Výjimkou nejsou ani problémy s tím, jakou léčbu bude mít kontrolní skupina. Ve většině studií, které porovnávají telemedicínu a mHealth je komparátorem běžná péče v nemocnici nebo na klinice.

Problém, na nějž narazil Marquis-Gravel a kol. je to, že ne každý má přístup k mobilnímu a dalším nositelným zařízením. Zároveň ne všechny věkové kategorie pacientů si při používání podobných technologií počínají sebejistě. To může vést ke zkreslení výsledků klinické studie vyloučením různých skupin pacientů. Tato zkreslení musí být brána v úvahu a měly by být nabídnuty alternativy, které umožní reprezentativní nábor a účast pacientů. S tím, že ne každý má přístup k mobilnímu telefonu souhlasí i Coons, který navrhuje možnost pacientům, kteří mobilní zařízení nemají, potřebné vybavení zapůjčit a pacientům, kteří mobilní zařízení mají možnost účastnit se ve studii s jejich vlastním zařízením. Podle něj bude záležet na celkovém vzorku pacientů a na tom o jakou studii se jedná [13, 28].

S tímto poznatkem souhlasí i Vogel a kol. [30]. Ten zjistil, že je více pravděpodobné, že mobilní aplikaci bude spíše používat muž, který je mladší 60 let. V roce 2014 dle něj vlastnilo mobilní telefon pouze 18 % lidí starších 65 let a 77 % by požádalo o pomoc při učení se, jak mobilní aplikaci používat. Na druhou stranu počet starších lidí, kteří mají chytrý telefon, stále roste. V roce 2015 už to bylo 27 % lidí. Dle něj je velmi důležitý výběr mobilní aplikace, kterou bude výzkum používat.

### **2.4.1 Vývoj technologií**

Rosa a kol. [20] zmiňuje problém s neustálým vývojem technologií. Než je klinická studie dokončena, technologie, kterou používala, může být v tu chvíli již zastaralá. Pokus o držení kroku s pokrokem a změnami v průběhu studie může skončit nepředvídatelnými náklady, větším vytížením výzkumníků nebo tím, že účastníci studie budou mít různá zařízení. Autoři proto doporučují zaměřit se na obecnější výzkumné otázky, které budou dávat smysl i v rámci budoucího technologického vývoje.

Vogel a kol. popisuje, že problémem při provádění studií může být variabilita zařízení, jež potencionální účastníci studie vlastní. Jednou z možností je zadání vlastnictví chytrého telefonu (třeba i s určením operačního systému) do kritérií pro zařazení účastníka ve studii. To však může vést ke zkreslení výsledků. Další možností je dávat účastníkům studie patřičné zařízení, které je na účast ve studii potřeba. To by sice

mohlo snížit náklady na vývoj aplikací pro různé operační systémy a zajistilo by to, že výsledky nebudou zkreslené, na druhou stranu nákup zařízení je další finanční zátěž [30].

I autoři, kteří se věnovali možnosti, že pacienti budou pro zaznamenávání dat používat vlastní zařízení problém s vývojem technologií zmiňují. Mají obavu z rychlosti vývoje operačních systémů mobilních zařízení a nárůstu nákladů na aktualizaci a údržbu aplikací. Výsledkem může být to, že řešení, kdy pacient bude používat pro zaznamenávání hodnot své vlastní zařízení nebude tak výhodné jako se očekávalo, protože účastníci studie budou mít různé operační systémy a jejich verze [28].

#### **2.4.2 Přesnost senzorů a nositelných zařízení**

Jak píše Coxová a kol., problémem je přesnost nositelného zařízení, například krokoměru nebo fitness náramku. Jejich senzory snímají hodnoty jinak u pacientů různých věkových kategoriích nebo v různých podmínkách. Proto je potřeba dodržovat určenou populaci, na níž bylo zařízení studováno. Posouzení spolehlivosti by měla provést třetí strana [31].

#### **2.4.3 Únik osobních dat**

Dle Sharmy a kol. se až 79 % pacientů ve Spojeném království bojí o bezpečnost dat zdravotního elektronického záznamu a 71 % pacientů si myslí, že Národní zdravotní služba není schopna garantovat bezpečnost zdravotního elektronického záznamu. Poslední vlny útoků hackerů naznačují, že je určitě potřeba zapracovat na bezpečnosti digitálního zdraví [2].

V tom se shodují i další autoři podle kterých je důležité, aby lékaři byli ohledně dat pacienta velmi opatrní, protože mnoho technologií má velké bezpečnostní nedostatky. Existují rizika, že třetí strana získá, ať už náhodou nebo úmyslně, osobní data pacientů studie [1, 18].

S obavou ochrany osobních dat a soukromí účastníků studií souhlasí i Rosa a kol. [20]. Dle ní je však problém i na straně institucionálních kontrolních rad, společností, které výzkum dotují, a dalších organizací. Jak píše, kvůli problému útoků na počítače či mobilní aplikace, si vědci musí být vědomi zákonů a toho, že se časem mohou vyvíjet a rozšiřovat.

#### **2.4.4 Sběr dat**

Carrion píše, že adekvátní sběr dat je nejdůležitějším kritériem schválení výzkumu FDA. Problém s kvalitou nebo množstvím dat může snížit statistickou významnost studie a různé variace ve sběru dat mohou ohrozit její platnost. Na problémech s množstvím dat se se shoduje Gellerová a kol., která tvrdí, že přestože sbírání velkého množství dat může

vést ke smysluplnějším objevům, zároveň zvyšuje potřebu ukládání, načítání a zpracovávání dat. Je nutné posoudit relevantnost dat, aby nedošlo k tomu, že výzkumník přijde o relevantní data pod návalem všech ostatních [15, 18].

Původ dat je problémem i podle Coxové [31], která píše, že z většiny nositelných zařízení se nezpracovaná data obtížně exportují nebo je nemožné je získat. Data se většinou před uložením na server výrobce transformují a filtrují na připojeném mobilním zařízení. Jen málo zařízení umožňuje stažení dat před tímto procesem. Během tohoto procesu mohou být data agregována, normalizována anebo transformována. Výzkumník tak neví, co se s daty mohlo dalšího stát, a to komplikuje analýzu a interpretaci dat. Další obavy, které jsou v tomto článku zmíněné, se týkají manipulace s pacienty a dalšími osobami.

### *Bring your own device*

Pro sbírání dat pacienta lze ve studiích probíhajících pomocí telemedicíny použít metodu bring your own device, která přináší jak výhody, tak nevýhody. Dalším z problémů, který tento přístup přináší a nebyl zmíněn výše, je nutnost platit za mobilní internet, jež je pro přenos informací potřeba. Pokud by byl pro přenos dat pacientovi poskytnut telefon nebo zařízení sponzorem studie, je jasné, že by sponzor platil náklady i na mobilní internet nutný pro přenos údajů, které pacient zadá do aplikace nebo datového rozhraní. V případě, kdy pacient používá své vlastní zařízení, by měl sponzor uhradit alespoň část pacientových výdajů za tuto službu.

Nevýhodou, kterou má jakýkoli sběr dat na dálku pomocí mobilního zařízení, může být i to, že sponzor nemá nad zařízením kontrolu. Vzhledem k tomu, že se jedná o multifunkční zařízení, není možné omezit v průběhu sběru dat jeho ostatní funkce, jako je telefonování, posílání zpráv, hraní her nebo používání sociálních sítí. Všechny tyto aktivity mohou přerušit nebo opozdit přenos dat. V případě, že sponzor studie nevlastní zařízení, pomocí něhož se data přenáší, a zařízení jsou tedy různorodá, je podle FDA potřeba prokázat, že nástroj pro sběr dat hlášených pacientem, zachycuje ekvivalentní výstup bez ohledu na to, na jaké platformě jsou zadán [28].

## **2.5 Ekonomické aspekty použití telemedicíny**

Klinické testování je velmi finančně nákladné. Jak tvrdí Munos a kol., náklady na vývoj a uvedení léku do prodeje od sedmdesátých let vzrostly asi desetinásobně, ze zhruba 200 milionů dolarů na dnešních 2,6 miliard dolarů [1]. Dle Carriona fáze I klinického testování stojí 3,4 milionů dolarů, fáze II asi 2x a fáze III až 6x tolik [15]. Myshko zmiňuje, že použití moderních technologií má potenciál uspořit náklady i čas výzkumníků [14].

Snížení nákladů díky použití mHealth při tvorbě klinických studií uznává i Marquis-Garvel a kol.[13], avšak připomíná, že dosažení úspor nákladů pro jednotlivé studie také



není zadarmo a je potřeba mít patřičnou infrastrukturu. K té je nutná dohoda mezi těmi, kdo klinické hodnocení dotují, a zdravotním systémem. Zároveň upozorňuje, že úspory přicházejí až ve chvíli, kdy je systém patřičně zaveden.

Další názor je, že se studie, které budou probíhat na více místech a vzdáleně, mohou být z počátku více nákladné než studie prováděné běžným způsobem. Po čase až odpadne nutnost návštěv ve zdravotnickém zařízení, se mohou zlevňovat a zrychlovat [17].

Lemelin a kol. ve své studii, v níž porovnává dvě skupiny žen, kdy o jednu skupinu bylo pečováno běžně a o druhou s pomocí telemedicíny, píše, že použití telemedicíny ušetřilo 16 % nákladů a snížilo počet návštěv u lékaře o 56 %. Telemedicina je dle této studie méně nákladná oproti tradiční péči, na druhou stranu při ní dochází k vyššímu zatížení sester [32].

Systematická rešerše Iribarrenové potvrdila ekonomickou efektivitu intervencí prováděných s pomocí mHealth v porovnání s komparátory, kdy většinou jako komparátor vystupovala běžná péče. Je důležité dívat se na metody porovnání nákladů každé studie. Zmiňuje se zde i důležitost výběru perspektivy plátce (pacient, poskytovatel, společnost) při tvorbě studie [33].

Dahlberg a kol. zkoumal použití aplikace na chytrém telefonu jako náhradu za klasickou pooperační péči a ekonomické aspekty tohoto přístupu. Tato studie prokázala, že použití mobilní aplikace šetří náklady, avšak nemá žádný vliv na QALY (quality-adjusted life year). Výzkumníci ve studii popisují, že spolu s tím, jak si pacienti budou zvykat na využívání mobilních aplikací, by mohlo dojít k ještě většímu šetření nákladů. Studie však probíhala poměrně krátkou dobu, pouze 14 dní po chirurgickém zákroku, čímž mohly výzkumníkům uniknout další náklady [34].

Studie, kterou provedl Lopez-Villegas a kol. [35], ekonomické úspory nepotvrdila a to přestože nebrala v úvahu nákup zařízení na telemonitoraci. Analýza nákladů a užítku, jež hodnotila různé metody sledování pacientů s kardiostimulátorem, vyšla v neprospěch telemedicíny. S největší pravděpodobností však tento výsledek vyšel z důvodu hospitalizace ve skupině, která byla sledována pomocí telemedicíny.

Ekonomické přínosy se potvrdily i ve studii Lugové a kol. [36], která porovnávala běžnou nemocniční péči a virtuální spánkovou jednotku u obstrukční spánkové apnoe. Obstrukční spánková apnoe se léčí úpravou životosprávy a přístrojem CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), který pomocí masky udržuje přetlak v dýchacích cestách. O pacienty, kteří byli zařazeni do intervenční skupiny, bylo postaráno výhradně mimo nemocnici. Diagnostický test byl proveden tři po sobě jdoucí noci pomocí respirační polygrafie, data byla analyzována a po jejich vyhodnocení bylo pacientovi vysvětleno, jak s přístrojem CPAP zacházet. Pomocí automatického vzdáleného přístroje byl určen optimální přetlak a přes webovou stránku byl technikem přístroj správně nastaven. Následující návštěvy u lékaře byly ve 3., 6. a 12. týdnu provedeny přes webovou aplikaci. Ve studii se potvrdily ekonomické úspory přímých medicínských i ostatních nákladů

s ohledem na náklady spojené pouze se spánkovou apnoí. Nepřímé náklady byly u obou přístupů podobné. Analýza nákladové efektivity prokázala, že celkové náklady u virtuální spánkové jednotky jsou nižší než u běžného nemocničního přístupu.

Spánkovou obstrukční apnoei zkoumala i Isettová a kol. a i v této studii se potvrdilo snížení celkových ekonomických nákladů díky poklesu nepřímých nákladů při použití telemedicínského přístupu u použití přístroje CPAP [37].

## **2.6 Regulace použití mHealth a telemedicíny**

### **2.6.1 Spojené státy americké**

Ve článku Coxové a kol. [31] je zmíněno, že FDA se vyjádřila kladně k použití mobilních technologií pro klinickou praxi. Avšak ne pro klinické hodnocení, což přináší výzkumníkům nejistotu o tom, jak budou data úřadem FDA přijata. Možná i proto je autor v prezentaci uvedené na webu FDA [38] překvapen, že počet studií, které využívají mobilní technologie pro klinické hodnocení, není vyšší.

Podle webových stránek FDA je možné při klinickém testování požádat o výjimku, díky které zařízení, které je použito v klinickém testování, nemusí splňovat výkonnostní normu nebo být schválené k běžnému prodeji. Pouze malé procento zařízení tuto výjimku nedostane a vyžaduje klinické údaje pro podporu aplikace. Jsou to většinou zařízení, která mohou být riziková. Ta musí být schválena FDA předtím, než může studie začít. Všechny ostatní klinické studie, které používají zařízení, musí mít tuto výjimku schválenou před zahájením studie. Schválená výjimka umožňuje, aby zařízení bylo dodáváno legálně za účelem provedení klinické zkoušky a to aniž by byly splněny další požadavky zákona o potravinách, léčivech a kosmetice [39].

V prezentaci FDA o použití elektroniky při klinickém hodnocení je mobilním zařízením přiznáno mnoho potenciálních výhod. Pacienti mohou být sledováni z pohodlí domova, dá se o nich získat mnohem více informací než při běžné návštěvě lékaře, protože mohou být monitorováni ve kteroukoli denní dobu. Ve výzkumu se dá použít videokonference stejně jako telemedicina. Dle něj také nemusí FDA schvalovat zařízení, která neovlivňují péči o pacienta. Je zde však také zmíněno, že pokud budou pro výzkum mobilní zařízení používána, bude kritické standardizovat jejich spolehlivost a citlivost měření [38].

Jiná prezentace FDA uznává výhody telemedicíny jako důležitého nástroje pro zdravotnictví zejména v odlehklých oblastech. Cílem je podpora a rozvoj digitálního zdraví a zároveň zajištění zdraví pacientů a efektivita telemedicínských zařízení [40].

## COVID 19

Během krize spojené s novým typem koronaviru uvedla FDA k telemedicínským přístupům při tvorbě klinických studií, že žádný konkrétní přístup telemedicíny není preferován, ale výzkumník, nebo ten, kdo bude provádět vyšetření prostřednictvím telemedicíny, by měl být proškolen, jak videokonference a vyšetření na dálku v reálném čase provádět. Je potřeba zavést postupy pro zachování soukromí účastníka studie stejně, jako by se jednalo o běžnou návštěvu [41].

### 2.6.2 Evropská unie

Přehled „Výzkum a inovace v oblasti informačních a komunikačních technologií pro zdraví, blahobyt a dobré stárnutí“ Evropské komise z roku 2019 zmiňuje několik projektů, které spojují použití informačních technologií a klinické hodnocení. Jedním z nich je projekt EURECA, který umožnil rychlejší identifikaci vhodných pacientů a jejich registraci do klinické studie. Umožnil přístup k velkému množství údajů o pacientech a jejich dlouhodobé sledování, díky čemuž se výzkumníci mohli vyhnout několikanásobnému zadávání údajů o pacientech v různých specializacích. Projekt umožnil rychlejší přenos výzkumných poznatků do klinické praxe [42].

Dalším projektem, který se týkal použití technologií v klinickém testování, byl Linked2Safety, který bezpečně propojil informace o zdravotním stavu s anonymním elektronickým záznamem za účelem urychlení lékařského výzkumu. Zlepšila se tak zdravotní péče a bezpečnost pacientů. Jako poslední projekt může být jmenován TRANSFoRm, který měl zlepšit objem klinického hodnocení v Evropě a to za pomoci výpočetní techniky, která vytvořila systém rychlého vzdělávání se ve zdravotnictví a zlepšila tak bezpečnost pacientů [42].

Evropská komise se k použití telemedicíny vyjádřila skrze dokument studie trhu, kde uvádí pokyny, které mají být dodržovány, při používání telemedicínských přístupů. Celkem se jedná o šest pravidel. Nejprve jsou to pravidla ochrany osobních údajů, která se řídí GDPR, dále jsou to organizační pokyny, které jsou založené na řízení kvality, které má zajistit, aby zákazníci měli přístup ke konzistentním a kvalitním službám. Dalším principem jsou klinické pokyny, které obsahují doporučení, jak by se zdravotníci měli starat o pacienty se specifickými potřebami, a stručného průvodce pro odborníky v oblasti telemedicíny, který popisuje důležitost očního kontaktu a jeho význam, pro interakci pacienta a odborníka a jejich vztahy. Jako další jsou pokyny pro lidské zdroje, které pokrývají aspekty budování týmu a řízení zaměstnanců, kvalifikaci a povinnosti personálu v telemedicínském prostředí. Poměrně široké jsou etické pokyny, které vycházejí z doporučení AMA (American Medical Association). Zde jsou popsány způsoby řízení střetu zájmů, vhodné protokoly, které se starají o soukromí a bezpečnost pacientů na internetu a standardy péče. Nakonec je zde zmíněn elektronický zdravotní

záznam, jehož cílem je vést lékaře a IT specialisty v jeho implementaci. Elektronický zdravotní záznam by měl podporovat správnou klinickou praxi, usnadnit analýzu dat pro různé účely a usnadňovat poskytování zdravotní péče [43].

### *COVID-19*

Stejně jako ostatní se i EU staví kladně k použití mobilních telefonů nebo telemedicíny v klinických studiích během pandemie koronaviru. Je nezbytné, aby výzkumníci i nadále shromažďovali data o pacientech alternativními prostředky [44].

### **2.6.3 Česká republika**

V České republice bylo v září 2019 zřízeno Národní telemedicínské centrum, které je součástí infrastruktury Fakultní nemocnice Olomouc a jehož cílem je sjednocení aktivit v oblasti eHealth pod jednu organizační strukturu. Víze tohoto centra je stát se špičkovým pracovištěm, které bude v oblasti telemedicíny spolupracovat s dalšími odbornými pracovišti jak v rámci ČR, tak v zahraničí. Dále má za úkol rozšířit oblast výzkumu i do dalších oblastí medicíny než jen kardiologie a diabetologie, v nichž zatím výzkum probíhá nejčastěji. Národní telemedicínské centrum bude spolupracovat s Ministerstvem zdravotnictví a bude zajišťovat vědecko-výzkumnou a expertní podporu v používání informačních a komunikačních technologií. Tato spolupráce se bude zabývat úkoly, jako jsou hodnocení přínosů telemedicínských služeb, jejich zavádění, bezpečnost, etika, technologie, ekonomika a klinické studie. Dále je možné jmenovat výzkum a vzdělávání v telemedicině, technickou normalizaci a spolupráci telemedicínských systémů, identifikaci patientské populace, která je vhodná pro poskytování zdravotních služeb s využitím telemedicíny a provádění osvěty [45].

Dle Zprávy o vyhodnocení průběžného naplňování cílů NSeZ (Národní strategie elektronického zdravotnictví), která byla vydána v říjnu roku 2019, je pokrok v telemedicině a mHealth malý a infrastruktura mHealth a telemedicíny je v tuto chvíli v počátcích rozvoje. Zatím nebyly vydány potřebné implementační plány [46].

K posunu v oblasti telemedicíny dochází především v soukromém sektoru. Přestože neexistuje klasifikační systém, který by hodnotil bezpečnost a efektivitu použití telemedicíny, vznikla online poradna [www.ulekare.cz](http://www.ulekare.cz), kde je k dispozici asi 250 lékařů, kteří zodpovídají dotazy pacientů, píší články o prevenci či nových přístupech k léčbě. Jedním ze zakladatelů portálu je MUDr. Tomáš Šebek [46, 47].

## *COVID-19*

Státní úřad pro kontrolu léčiv vychází ze zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech a stejně jako FDA se přiklání k používání moderních technologií vzhledem k situaci, kterou přinesla pandemie viru COVID-19. Zákon o léčivech č. 378/2007 Sb. stanovuje potřebu přijmout okamžitá opatření, která účastníky studie ochrání před bezprostředním nebezpečím [48, 49].

Mezi tato nebezpečí se řadí i riziko nákazy novým druhem koronaviru. Jednou z možností, jak pacienty před nákazou chránit, je praktikování klinického hodnocení na dálku pomocí moderních technologií. Je potřeba si u účastníka studie ověřit, zda souhlasí s postupem klinického hodnocení na dálku (telefonická komunikace, doručování testovaného přípravku kurýrem apod.), v odůvodněných případech může klinické hodnocení dále probíhat osobním kontaktem, avšak za dodržení určitých podmínek. Těmi jsou telefonická domluva návštěvy tak, aby nedocházelo ke kumulaci pacientů, a vyplnění dotazníku COVID-19 pacientem a podepsání čestného prohlášení, že pacient nepocítuje příznaky onemocnění a ani do kontaktu s pacientem pozitivním na onemocnění COVID-19. SÚKL nebude zasahovat do způsobu, jakým bude přípravek účastníkům studie doručen a zároveň mimořádná opatření nemají neomezenou platnost [49].

Na webu Státního ústavu pro kontrolu léčiv je i zmínka o programu „Home care“ a za jakých podmínek může být tento program využit v klinickém hodnocení i po skončení pandemie COVID-19. Bohužel nikde nebylo dohledatelné, jak přesně tento program funguje a je tedy otázkou, zda vůbec využívá alespoň částečně telemedicínu nebo mHealth. S největší pravděpodobností je to program, který zapojuje externí pracovníky, kteří za pacienty dochází domů. Po skončení zmíněné pandemie v tomto programu mohou dále pokračovat pacienti, jejichž diagnóza jim neumožňuje docházet do zařízení, kde je klinické hodnocení prováděno, je však potřeba přesně popsat tento způsob provádění klinického hodnocení v informovaném souhlasu. Pacienti musí s programem „Home care“ výslovně souhlasit, protože se jedná o zásah do jejich soukromí [50].

## *Telemedicína v ČR*

Vlivem pandemie COVID-19 došlo k nárůstu použití telemedicínských technologií v ČR. Ještě v roce 2019 si telemedicínské konzultace museli hradit sami pacienti a některé zdravotní pojišťovny na podobné výkony pacientům přispívaly. To se však změnilo v březnu roku 2020, kdy došlo k proplácení telemedicínských výkonů pomocí telefonu, e-mailu nebo videokonzultace lékařům ze zdravotního pojištění. Do té doby dělal lékař podobné konzultace na dálku často zdarma. Proplácení telemedicínských výkonů mohou u většiny pojišťoven využít praktičtí lékaři i ambulantní specialisté, a to zejména psychologové, psychiatři či logopedi, kteří ke své práci používají hlavně

mluvený projev. Pro proplácení videokonzultací by si lékaři měli uchovávat důkaz o tom, že konzultace proběhla v podobě printscreenů a měl by být znám důvod, proč byla videokonzultace upřednostněna před osobním kontaktem. Je určen i průběh videokonference a jednotlivé úkony, které by měly být provedeny. Jedná se o synchronní telemedicínu, která se vyznačuje tím, že se děje v reálném čase a obě strany hovoru musí být ve stejný čas na telefonu či připojení on-line. Další možností je asynchronní telemedicína, která řeší právě problém, že obě strany musí být ve stejný čas připojeny k hovoru, což je ve chvíli, kdy lékař ordinuje, poměrně složitá záležitost, protože potřebuje dostatek času a klidu na pacienty v ordinaci. Pod asynchronní telemedicínu je možné si představit chat, sdílení dat, vyplňování dotazníků pacienty anebo automatické monitorování zdravotního stavu. To pak ulehčí práci zdravotníkům a přesune práci na čas, kdy se na ni lékař může soustředit. Telemedicína má potenciál šetřit čas zdravotníků i pacientů a dále je tu možnost využití zdravotních dat k lepší prevenci, diagnostice a koordinaci léčby [51–54].

#### *Klinické studie v ČR za pomoci telemedicíny*

Telemedicína, telemetrie a telemonitorace se využívají i v klinických studiích v ČR. Proběhly a stále probíhají studie v různých odvětvích medicíny.

Telemedicínská zařízení jsou hojně využívána v klinickém hodnocení u pacientů léčících se na kardiologii. Možností použití je kontrola pacientů se srdečním selháním, kteří se léčí pomocí přístrojů pro srdeční resynchronizační terapii. Dále se telemedicínské přístupy používají v klinických studiích pro kontrolu pacientů po podání léčiva. Například pacientům po infarktu myokardu lze s rekonvalescencí a rehabilitací pomoci využitím chytrých a nositelných zařízení spolu s podporou zdravotníků pomocí telefonátů. Na klinické studie s použitím telemedicíny se zaměřují i firmy, jednou z nich je firma MDT, která se zabývá jak technickou, tak administrativní podporou klinického hodnocení. Specializuje se na sledování vitálních funkcí a sbírání dat pacientů [55–59].

Příkladem použití moderních technologií pro zlepšení zdraví mohou být aplikace na změnu návyků a odvykání kouření. V ČR a Norsku běží tři studie, které posuzují aplikace, jež pomáhají pacientům přestat s kouřením. Studie se zaměřují na různý způsob použití aplikací a posílání upomínek pacientům [60–62].

V Česku bude také probíhat studie posuzující proveditelnost a efekt dvanáctitýdenního rehabilitačního programu u pacientů, kterým byla nově diagnostikována spánková apnoe. Studie bude probíhat za pomoci telekonzultací a telemonitoringu. Pomocí telefonních hovorů a e-mailů alespoň 1-2 týdně bude zdravotník komunikovat spolu s pacientem. Intervence bude zahrnovat pomoc se zdravým životním stylem a cvičením spolu s individuálně titrovanou CPAP terapií [63].

Jedna z právě probíhajících studií hodnotí proveditelnost komplexní péče pro děti trpící nádorovým onemocněním a jejich rodiče pomocí mobilních aplikací. Cílem této studie je podpora komunikace mezi pacienty, rodiči a ošetřujícími zdravotníky. Využívá k tomu speciální aplikace pro obě zúčastněné strany. Děti mohou pomocí her odpovídat na to, jaké mají problémy a obtíže. Tato studie běží jak v ČR tak v Německu [64].

Dále se telemedicínské nástroje v ČR používají například pro monitoraci krevního cukru u diabetiků nebo kontrolu aktivity u pacientů s revmatoidní artritidou [65, 66].

Právě využití telemedicínských technologií by mohlo pomoci klinickým studiím, a to nejen v době pandemie. Kvůli pandemii covid-19 může docházet k odložení startu nových klinických studií, zastavení náboru pacientů do již probíhajících studií a celkovému zpoždění studií ať už kvůli limitaci pohybu obyvatelstva, či onemocnění na straně zdravotníků nebo pacientů. Prodlužování náborek a studií znamená pro farmaceutické společnosti další náklady. Do budoucna lze předpokládat větší míru používání telemedicíny a komunikace s pacienty na dálku nebo alternativní realizaci monitoringů klinických studií [67].

## **2.7 Použití mHealth a telemedicíny pro hodnocení krevního tlaku**

Diplomová práce se v praktické části bude věnovat problematice měření krevního tlaku v rámci klinického hodnocení. Hypertenze je podle WHO hlavní příčinou předčasně smrti na světě. Trpí jí více než jeden muž ze čtyř a jedna žena z pěti. Dohromady více než miliarda lidí na celém světě [68].

Krevní tlak je velmi proměnlivá veličina, která odráží momentální procesy probíhající uvnitř organismu. Je to tlak, kterým působí protékající krev na stěnu cévy. Krevní tlak je ovlivněn denní dobou, fyzickou zátěží jedince či jeho rozrušením. Liší se může i v různých dnech, například v pracovních dnech a ve dnech volna, záleží na aktivitách jedince, anebo na tom, zda jedinec předchozí den požil alkohol. Variabilita krevního tlaku může být dána i sezónou (nižší může být v létě díky ztrátám tekutin i solí). Jeho hodnota se liší také v různých částech krevního řečiště, kdy směrem k periférii klesá. Rozdělujeme ho na systolický a diastolický a vyjadřujeme ho v mmHg. Tabulka 1 uvádí hodnoty tlaku krve a jejich klasifikaci pro osoby starší 16 let [69–71].

**Tabulka 1 Klasifikace hodnot tlaku krve [69]**

	systolický	diastolický
Optimální krevní tlak	120 a	80
Normální krevní tlak	120–129 a/nebo	80–84
Vysoký normální krevní tlak	130–139 a/nebo	85–89
Arteriální hypertenze stupeň 1 (mírná)	140–149 a/nebo	90–99
Arteriální hypertenze stupeň 2 (středně závažná)	160–179 a/nebo	100–109
Arteriální hypertenze stupeň 3 (vysoká)	≥ 180 a/nebo	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140 a	≤ 90

S ohledem na variabilitu krevního tlaku v průběhu dne i roku a celkovému rozpojení jedince jsou k diagnóze hypertenze potřeba opakovaná měření. Měření by mělo proběhnout alespoň při dvou různých návštěvách pacienta v ordinaci lékaře v průběhu jednoho roku.

Arteriální hypertenze je, jak je vidět v tabulce 1, stav definovaný jako systolický tlak převyšující 140 mmHg a diastolický tlak převyšující 90 mmHg. Doma by pak krevní tlak neměl přesáhnout 135/85 mmHg. Výskyt hypertenze roste s věkem. V kategorii 25-64 let trpí hypertenzí až 40 % obyvatel ČR. U mužů v rozmezí 55-64 let to je asi 72 % mužů a u žen ve stejné věkové kategorii 64 % [70–72].

### 2.7.1 Měření krevního tlaku

Každá z metod hodnotících krevní tlak je zatížena chybami. Často jsou to chyby, které vyplývají z podstaty metody, ale na vině může být nesprávné použití přístroje.

Neinvazivní měření krevního tlaku je jednoduché a snadno reprodukovatelné. Měření krevního tlaku v ordinaci lékaře nejčastěji probíhá auskultační metodou za pomoci fonendoskopu a tonometru. Lékař pomocí fonendoskopu odečítá na tonometru hodnoty systolického krevního tlaku ve chvíli, kdy se objevují Korotkovy ozvy, které vzniknou díky turbulentnímu proudění krve a diastolický tlak ve chvíli, kdy ozvy vymizí a krev proudí znovu laminárně. Tepna tudíž již není stlačená [70, 71].

Dalším běžně používaným způsobem měření tlaku krve je oscilometrická metoda. Ta je založená na odhadování systolického a diastolického krevního tlaku ze středního arteriálního, který je detekován pomocí amplitudy změn tlaku vzduchu v manžetě. Přesné algoritmy na zjištění krevního tlaku jsou tajeny výrobci tonometrů, tudíž mezi jednotlivými přístroji mohou být velké rozdíly. Problémem u oscilometrického měření může být pravidelnost tepu, který, pokud tomu tak není, může narušit symetrii oscilací z nichž je pak odvozován střední krevní tlak. Je to tedy těžko aplikovatelná metoda



u pacientů s fibrilací síní. Ani přesnost napříč skupinami pacientů nemusí být vždy stejná a přístroje by měly být validovány pro jednotlivé skupiny pacientů [70, 71].

Tonometr se skládá z manžety, která slouží k okluzi tepny a manometru. Při výběru manžety tonometru je potřeba dát pozor na výběr správné šířky. Ta se odvíjí od šířky paže osoby, které je tlak krve měřen. Pokud je použita moc široká manžeta, jsou naměřené hodnoty falešně nižší a naopak. Tlak by měl být měřen vsedě poté co je osoba 5-10 minut v klidu, v místnosti s příjemnou teplotou. Osoba, které je krevní tlak měřen by měla být potichu [71].

Při klinickém hodnocení může být využíváno několik metod měření krevního tlaku. K měření krevního tlaku by mělo docházet ve stejnou denní dobu, stejné poloze (buď sedící nebo ležící na zádech), se stejným personálem a za stejných podmínek při jednotlivých měřeních. Pro hodnotu tlaku by měly být zprůměrovány dvě nebo více hodnot, které byly naměřeny alespoň s intervalem dvou minut. Pokud se hodnoty systolického tlaku liší o více než 5 mmHg, pak je nutné měření zopakovat, dokud nedojde ke stabilizaci tlaku [73].

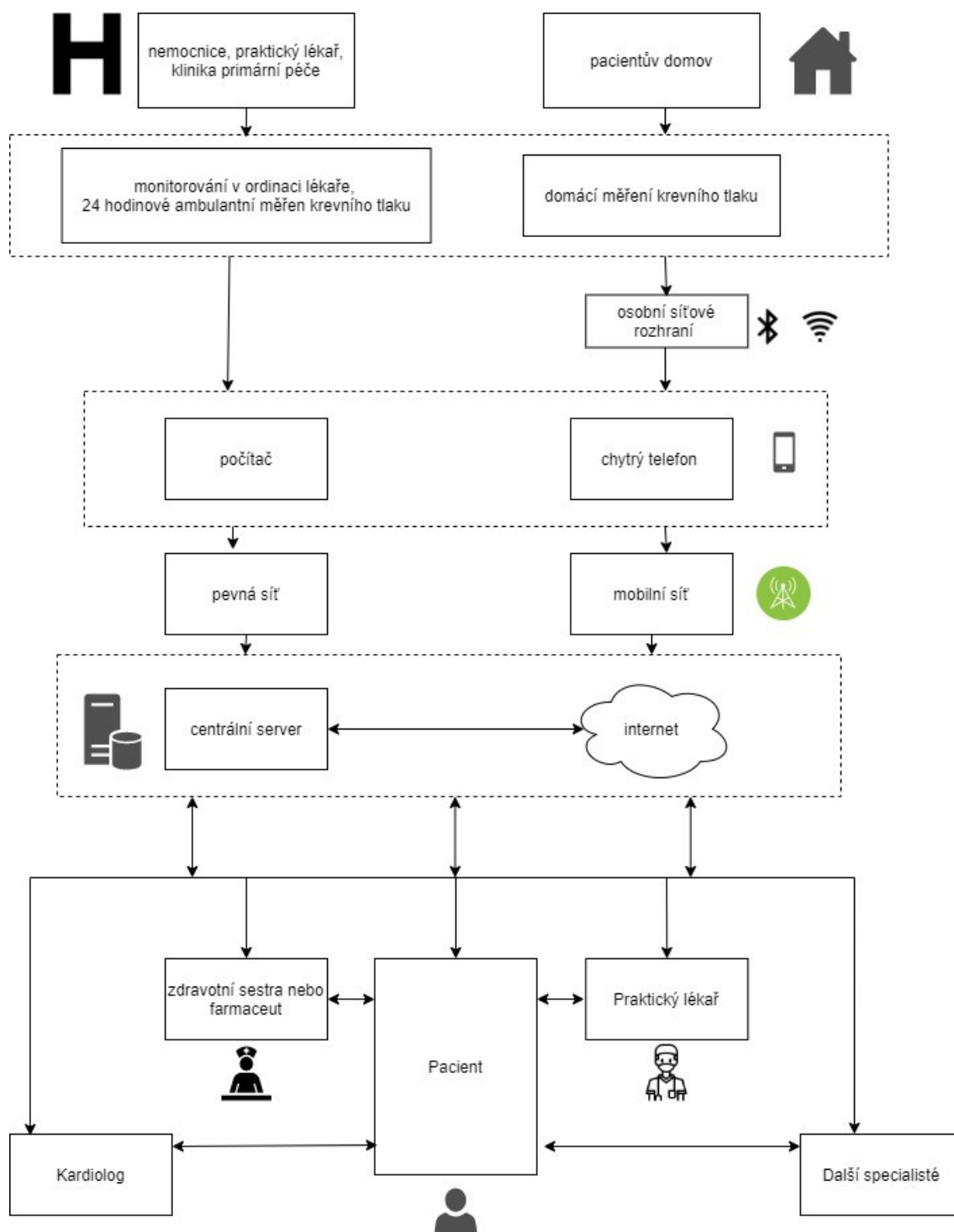
Metodou, která je doporučována pro hodnocení nových antihypertenziv, je neinvazivní ambulantní monitorování krevního tlaku (ABPM). Přístroj pro ambulantní monitorování krevního tlaku využívá oscilometrickou metodu měření a je složen z manžety a patientské jednotky, která má asi 250 gramů. Přístroj je lékařem nastaven, aby měřil krevní tlak s dostatečnou frekvencí, ale pacient si může tlak změřit i ve chvíli, kdy on sám chce (ve chvíli, kdy má obtíže nebo dodržel doporučený klid před měřením). Tato metoda slouží i k odhalení syndromu bílého pláště a další její výhodou je informace o krevním tlaku pacienta v noci. Pokud se měření touto metodou opakuje, mělo by probíhat ve srovnatelném dni jako první měření [71, 73].

Domácí měření krevního tlaku (HBPM) pacientem je další způsob, jak krevní tlak sledovat. Měření tlaku krve doma více odpovídá životním podmínkám jedince a zároveň pomáhá odlišit syndrom bílého pláště. Pacient musí vědět jaké podmínky má při měření dodržovat. Při měření tlaku krve doma je využíván ověřený automatický tlakoměr na oscilometrickém principu. Samozřejmostí by měla být pravidelná kalibrace přístroje. Stejně jako u ambulantního měření tlaku krve je problémem u této metody nedostatek údajů, což znemožňuje její výhradní použití v klinické studii [71, 73].

Poslední možností, kterou standardy pro měření krevního tlaku v klinickém hodnocení schvalují, je měření centrálního krevního tlaku neinvazivními metodami. Je to však metoda, kterou je nutné kombinovat s některou další, vzhledem k tomu, že její využití zatím není podloženo dostatečným počtem studií [73].

## 2.7.2 Telemonitorace krevního tlaku

Specifickou aplikaci telemedicíny představuje telemonitorace krevního tlaku. Ta umožňuje vzdálený přenos hodnot tlaku krve a případně dalších parametrů životních funkcí naměřených pacientem doma do ordinace pacientova ošetřujícího lékaře. Měření krevního tlaku může proběhnout i v lékárně. Hodnoty, které jsou pomocí automatických tonometrů získány, jsou skrze mobilní síť poslány většinou na centrální server, do něhož má ošetřující lékař přístup a upravuje podle naměřených hodnot pacientovu léčbu. Obrázek 3 zobrazuje možný způsob přenosu dat telemonitorace krevního tlaku v praxi. Většina tonometrů dostupných na trhu, které mohou přenášet hodnoty do mobilního zařízení, využívá přenos pomocí Bluetooth, Wi-Fi, nebo NFC. Další alternativou je přenos dat do stolního nebo přenosného počítače pomocí kabelu nebo bezdrátového přenosu. Z mobilního zařízení nebo počítače jsou pak data přenesena přes internet pomocí šifrovaného přenosu dat. Ve chvíli, kdy jsou data přijata na centrální telemedicínský server, jsou zde uložena a analyzována. Zprávy o pacientovu zdravotním stavu mohou kontrolovat jak zdravotní sestry, tak praktičtí lékaři pacientů či další specialisté. Lékaři mohou pacienta pomocí telefonu, emailu či příslušných mobilních aplikací kontaktovat a měnit léčbu [74].



Obrázek 3 Schéma telemonitorace krevního tlaku; dle Omboni [74]

### 2.7.3 Klinické studie hodnotící hypertenzi

Jak píše Omboni a kol. telemonitorace krevního tlaku je v porovnání s běžnou péčí spojena s lepšími výsledky snížení tlaku pacientů. V případě používání telemonitorace krevního tlaku je předepisováno více léků na léčení hypertenze, ale v porovnání s běžnou péčí se neliší počet návštěv lékaře. Náklady na péči pomocí telemonitorace jsou vyšší než běžná péče, ale telemonitorace zvyšuje fyzickou kvalitu pacientova života.

Telemonitorace krevního tlaku se však zdá jako užitečný nástroj na zlepšení péče o pacienty s hypertenzí. Problémem většiny studií, které posuzují použití telemonitoraci krevního tlaku, je jejich různorodost. Je potřeba vytvořit studie velkého rozsahu, které budou posuzovat dlouhodobé účinky tohoto přístupu a nákladovou efektivitu [74].

### **Studie používající telemonitoraci**

*Studie Ing. Jana Mužíka, Ph.D.*

Studie telemonitorace krevního tlaku, jejíž řešitelem byl Ing. Jan Mužík, Ph.D., probíhá od října roku 2018 v kardiologické ambulanci v České republice. Tato studie hodnotila použitelnost telemonitorace krevního tlaku v klinických studiích a byla příkladem k vytvoření nástroje hodnotícího náklady těchto studií. Společně s týmem, který se na tomto projektu podílel, byly určeny jednotlivé nákladové položky (čas potřebný na vyšetření, cena speciálního vybavení pro telemonitoraci apod.), které byly následně ohodnoceny z hlediska času, který je na jednotlivé úkony potřeba, nebo ceny potřebného zařízení.

Potřebná délka monitorace jednoho pacienta byla tři měsíce. Tým ve studii prováděl dvě vyšetření v ordinaci (vstupní a výstupní), dvě měření pomocí ambulantního monitorování krevního tlaku a celkem čtyři cykly měření, které pacient prováděl jeden týden v měsíci ze svého domova.

Pacient nejprve absolvoval vstupní vyšetření, aby lékař mohl zhodnotit jeho zdravotní stav. Dále pacient nahlásil užívané léky a čas, kdy medikaci užívá. Následně proběhlo několik úkonů. Prvním z nich bylo nasazení krokoměru na zápěstí, který hodnotí aktivitu pacienta před měřením krevního tlaku doma. Následovalo měření krevního tlaku pomocí několika metod, a to jak lékařem, tak v tiché místnosti pacientem a zdravotní sestrou. Na konci vstupního vyšetření byl pacientovi nasazen přístroj pro měření ABPM a dostalo se mu instruktáže ohledně domácího měření krevního tlaku od IT pracovníka.

V průběhu studie si pacienti měřili krevní tlak doma. K měření doma mělo docházet první týden v měsíci a týden bezprostředně po vstupním vyšetření. Avšak pokud si chtěl pacient měření o týden posunout, bylo mu to umožněno. Pacient měřil krevní tlak ráno a večer, a to třikrát, s minutovým intervalem mezi jednotlivými měřeními. Hodnoty z domácího měření, se pomocí Bluetooth ze zapůjčeného tlakoměru poslaly do zapůjčeného mobilního telefonu nebo mini PC, který je následně zaslal na server, kde byly přístupné jak lékařovi provádějícímu studii, tak ošetřujícím lékařům pacientů a pacientovi samotnému. Problémy, které měl pacient se zařízením, mohl konzultovat s IT pracovníkem studie, který poskytoval konzultace po telefonu a v několika případech za pacientem osobně jel.

Po třech měsících domácího měření, kdy pacient absolvoval celkem čtyři cykly domácího měření, přišel do ordinace lékaře a bylo provedeno stejné vyšetření a měření, avšak v opačném pořadí. To znamená, že pokud pacient začínal měřením v tiché

místnosti a následně měřením u lékaře, začal tentokrát měřením krevního tlaku u lékaře a pak až v tiché místnosti. Pak mu byl znovu nasazen přístroj pro ABPM. Přístroj pro měření ABPM musel pacient po vykonání měření přinést zpět do ordinace následující den po skončení měření. To by se tedy mohlo promítnout do nákladů z perspektivy pacienta. Pro tento úkon by však bylo možné využít i kurýrní službu.

### *Bobrie et al. Self-Measurement and Self-Titration in Hypertension*

Pilotní studie Bobrieho a kol. z roku 2007 vyhodnocovala spokojenost pacientů s domácím měřením krevního tlaku [75]. Dále studie zkoumala proveditelnost titrace léků po zhodnocení krevního tlaku samotným pacientem. K tomu používala edukační program s pomocí telemedicíny. K měření krevního tlaku byl použit ověřený tlakoměr, který hodnoty krevního tlaku a rozhodnutí pacientů o titraci posílal do centrálního zdravotnického zařízení studie pomocí standardní telefonní linky.

Při vstupním vyšetření byly zjištěny detailní informace o zdravotním stavu a rizikových faktorech pacienta a byl mu změřen krevní tlak stejným přístrojem, který byl následně používán při domácím měření. Pacienti museli prokázat, že chápou, jakým způsobem se zařízení používá a zvládnou komunikovat s centrálním zdravotnickým zařízením. Dále pacienti vyplnili jednoduchý dotazník, který hodnotil znalosti o hypertenzi. Následně pacientům vyšetřovatel předal základní informace o vysokém krevním tlaku, tonometru, protokolu studie a použití telekomunikačního systému, který přenáší data. Pacientům byly podány detailní informace o způsobu titrace dávky léku na základě měření. Předán a popsán byl i jejich handbook a videonahrávka se všemi informacemi, aby se k nim pacienti mohli vrátit doma.

Pacienti si na konci 2., 4., 6. a 8. týdne měřili doma krevní tlak ve třech po sobě jdoucích dnech. Měli za úkol provést tři měření v sedě s minutovou pauzou mezi jednotlivými měřeními a to mezi 6. a 11. hodinou ráno a 18. a 23. hodinou večer. Zařízení bylo přednastaveno tak, aby měření bylo možné pouze v předdefinovaných týdnech a časových úsecích, aby nedocházelo k nedodržování protokolu. Pacienti pomocí tonometru posílali do zdravotnického zařízení informaci, zda se rozhodli zvýšit, snížit nebo ponechat dávku léku, a vše mohli pomocí internetu z důvodu bezpečnosti konzultovat s vyšetřovatelem. Zároveň pacienti zaznamenávali hodnoty naměřeného krevního tlaku spolu s rozhodnutím o titrační dávce a další medikaci či nežádoucí události do papírového handbooku. Dále v každém týdnu vyplňovali jednoduchý dotazník.

Výstupní vyšetření proběhlo na konci 8 týdne. Byl zhodnocen zdravotní stav pacienta a byl mu změřen tlak krve pomocí zařízení na domácí měření krevního tlaku. Lékař zhodnotil pacientův handbook a následně jak lékař, tak pacient vyplnili dotazník týkající se celkové spokojenosti s účastí v této studii.

Hlavním cílem této studie bylo zjistit spokojenost pacientů s tímto přístupem léčení hypertenze, což bylo měřeno pomocí jednoduchých dotazníků se čtyřbodovou hodnotící škálou. Okolo 80 % pacientů bylo s domácím měřením a titrací léků spokojeno.

Z dotazníků dále vyplynulo, že se pacienti cítili dobře seznámeni s protokolem studie, který podle nich nebyl náročný na pochopení, a měli z účasti ve studii jen malý strach. Dále bylo ve studii posuzováno, jak si pacient sám zvládal měřit krevní tlak (kolikrát se zvládl v určený čas změřit) a určit titrační dávku léčiva. Z výsledků studie vyplývá, že asi tři čtvrtiny pacientů se zvládlo změřit tolikrát, kolikrát bylo zadáno v protokolu, někteří pacienti měli určité technické problémy a více než 70 % pacientů zvládlo dobře nebo akceptovatelně určit dávku léku.

Studie hodnotila i spokojenost lékařů s tímto přístupem. Z těch bylo 22 % velmi spokojeno s pacienty, 52 % spokojeno s pacienty, nespokojeno pak bylo 15 % a velmi nespokojeno 11 % lékařů. Velmi se však zlepšila komunikace o hypertenzi mezi pacientem a lékařem, a to až v 59 % případů. Lékaři se však museli potýkat s problémy, a to u 41 % pacientů. V 56 % to byly technické problémy, v 19 % medicínské a ve 21 % se jednalo o problém s komplexností protokolu. Nakonec studie hodnotila i bezpečnost užívané látky po osmi týdnech.

Hlavní limitací této studie však bylo, že byla provedena praktickými lékaři, kteří se o podobný výzkum zajímali a pečlivě vybrali pacienty, kteří se studie zúčastnili. Pro podobný způsob hodnocení a léčby hypertenze je zapotřebí motivace jak na straně lékaře, tak na straně pacienta.

### **Studie provedené běžným způsobem**

*Volpe et al. Open-Label Study Assessing the Long-term Efficacy and Safety of Triple Olmesartan/Amlodipine/ Hydrochlorothiazide Combination Therapy for Hypertension*

Studie, kterou provedl Volpe a kol. [76, 77] trvala 54 týdnů a zaměřila na dlouhodobý efekt a bezpečnost terapie kombinující tři druhy léčiv proti hypertenzi. Na začátku proběhla deset týdnů dlouhá vstupní perioda, při které pacienti navštívili lékaře celkem šestkrát (v týdnu 0, 2, 4, 6, 8 a 10). Následně docházeli pacienti do zdravotnického zařízení až do 30. týdne celkem pětkrát (každé čtyři týdny) a pak museli přijít v 36., 44. a 54. týdnu. Celkem tedy navštívili pacienti zdravotnické zařízení čtrnáctkrát. Při každé návštěvě byl, po alespoň pětiminutovém odpočinku pacientům změřen třikrát krevní tlak a puls s minutovými rozestupy. Při každé návštěvě se tři měření zprůměrovala.

*Kario et al. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in asian patients with hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled study*

Kario a kol. vytvořil studii hodnotící účinnost léku proti hypertenzi [78]. Tato studie trvala celkem třináct týdnů a skládala z čtyřtýdenního zaváděcího období, kdy byli pacienti dva týdny bez léčby, aby v jejich systému nebyly jiné léky, a dva týdny dostávali placebo. Následovalo osm týdnů dvojité zaslepené léčby a nakonec týden, kdy pacienti dostávali pouze placebo. Pacienti navštívili zdravotnické zařízení, ve kterém studie

probíhala, celkem devětkrát. Na třetí a osmé návštěvě bylo provedeno ambulantní měření krevního tlaku. Krevní tlak byl pacientům měřen na ruce, na které byl při první návštěvě změřen vyšší krevní tlak. Každou návštěvu byly provedeny vsedě čtyři měření s dvouminutovým intervalem validovaným automatickým tonometrem. Poté si pacient stoupl a byl mu po dvou minutách znovu změřen tlak. Byl zapsán průměr posledních třech měření vsedě a jednoho měření vestoje.

### Studie používající navíc domácí měření krevního tlaku

*Rakugi et al. A phase III, open-label, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of long-term triple combination therapy with azilsartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension*

Studie Rakugiho et al. hodnotila bezpečnost a dlouhodobou efektivitu trojkombinace terapie antihypertenziv [79]. Tato studie monitorovala pacienty dohromady 56 týdnů. Pacienti navštívili zdravotnické zařízení celkem 16krát. Dále si pacienti měli měřit krevní tlak doma za pomoci určeného zařízení, které automaticky přenášelo hodnoty do ZZ. Činit tak měli každý den dvakrát ráno po probuzení a dvakrát večer před spaním, a to dva týdny před začátkem studie, do dvanáctého týdne a pak osm dní před návštěvami ZZ v týdnu 24, 36 a 52. Dále si měli tlak krve měřit, kdykoli to bylo možné také mimo tyto časy.

Tabulka 2 shrnuje popsané studie a parametry, které vstupují do kalkulace nákladů na sledování pacientů v klinických studiích. Z tabulky je patrné, jak moc se jednotlivé klinické studie, které hodnotí krevní tlak liší svým designem a vstupními parametry.

Tabulka 2 Shrnutí studií, ze kterých vychází model pro praktickou část

Studie	Délka monitorování	Vyšetření v ZZ	Vyšetření s pomocí telemedicíny	ABPM	Vybavení studie	Rok	Zdroj
Mužík	12 týdnů	2x	4 cykly	2x	Tlakoměr, mobilní telefon, krokoměr	2018	---
Bobrie	8 týdnů	2x	4 cykly	---	Tlakoměr	2007	[75]
Volpe	54 týdnů	14x	---	---	---	2012	[76, 77]
Kario	13 týdnů	9x	---	2x	---	2014	[78]
Rakugi	56 týdnů	16x	4+ cykly	---	Tlakoměr	2018	[79]

## 2.8 Shrnutí z hlediska přínosů a rizik

Z literatury je zřejmé, že se použití moderních technologií ve výzkumu i v klinické praxi stává čím dál tím běžnějším. Většina výzkumníků se zdá být použití moderních technologií ve svých studiích nakloněna. Telemedicínské a mHealth technologie se zdají být pro klinické testování přínosem, a to hned z několika pohledů. Přinášejí možnost sběru pacientových dat v jeho přirozeném prostředí a denních aktivitách, pacient nemusí dojíždět na místo, kde se provádí klinická studie, odpadají mu tak i náklady, které by musel například na cestování vydat sám. Na druhou stranu klinické hodnocení s pomocí moderních technologií může přinášet i své problémy. Ne všichni například vlastní mobilní telefon či jiné zařízení a nemusí být schopni ovládat ho na dostatečné úrovni. Proto je potřeba, aby pacienti i výzkumníci byli před použitím mobilních a dalších zařízení dostatečně proškoleni, aby zařízení bylo co nejjednodušší na ovládání a procesy byly v největší možné míře zautomatizované. To pomůže jak lékařům a ostatním výzkumníkům se zjednodušením jejich práce, tak pacientům, kteří často ocení, že jsou v permanentním kontaktu s klinikou.

Ekonomické aspekty použití mHealth a telemedicíny v klinických studiích jsou poměrně složité na zhodnocení. Každou studii je potřeba pečlivě posoudit a dívat se na to, jaké náklady byly uspořeny a zda nedošlo ke snížení kvality pacientova života. Zároveň je třeba zhodnotit výsledek statistické analýzy, zda nedošlo k nežádoucímu ovlivnění studie a tím její neprůkaznosti. Častým problémem bývá, že studie nebyla provedena na dostatečném počtu účastníků. A důležitý je i pohled na místo, kde byla studie provedena.

Avšak zdá se, že výhody převažují nad problémy, které mohou s použitím technologií v klinických studiích přijít. Moderní technologie podporují provádění klinických studií a tím i zdravotnictví a veřejné zdraví. Je zřejmé, že většina regulačních úřadů pokrok a technické zlepšování v oblasti medicíny a provádění studií za určitých dodržovaných podmínek podporuje.



### 3 Cíle práce

Hlavním cílem diplomové práce je hodnocení přínosu telemonitorace krevního tlaku v rámci provedení klinických studií v České republice. Práce uvede přehled přínosů a rizik, které s sebou používání těchto technologií nese.

Diplomová práce stanoví, jakým způsobem budou hodnoceny ekonomické náklady klinické studie a porovná, jak se náklady klinické studie budou lišit v případě použití telemonitorace krevního tlaku a bez použití telemedicínských nástrojů. Následně budou v diplomové práci zhodnoceny přínosy použití nástrojů mHealth a telemedicíny v klinickém hodnocení. Součástí tohoto hodnocení bude i posouzení užitečnosti a efektivity použití podobných nástrojů v klinickém hodnocení. Následně práce rozebere také nákladové položky z perspektivy účastníka studie.

Práce se zaměří i na rizika, která podobné nástroje mohou přinést do klinického testování. Nakonec práce určí podmínky, za nichž je použití telemedicínských a mHealth nástrojů v klinických studiích žádoucí.

## 4 Metody

Tato kapitola popisuje přístup k provedení praktické části diplomové práce. Praktická část práce se zabývá využitím nástroje mHealth a telemedicíny na konkrétním modelu klinické studie.

První část kapitoly popisuje model klinické studie a rozebírá kalkulaci jejích nákladů. Následně je vysvětleno, jakým způsobem se bude přistupovat k analýze citlivosti. V poslední části kapitoly je popsána tvorba analýzy rizik, která jsou s klinickým hodnocením pomocí telemedicínských nástrojů spjata.

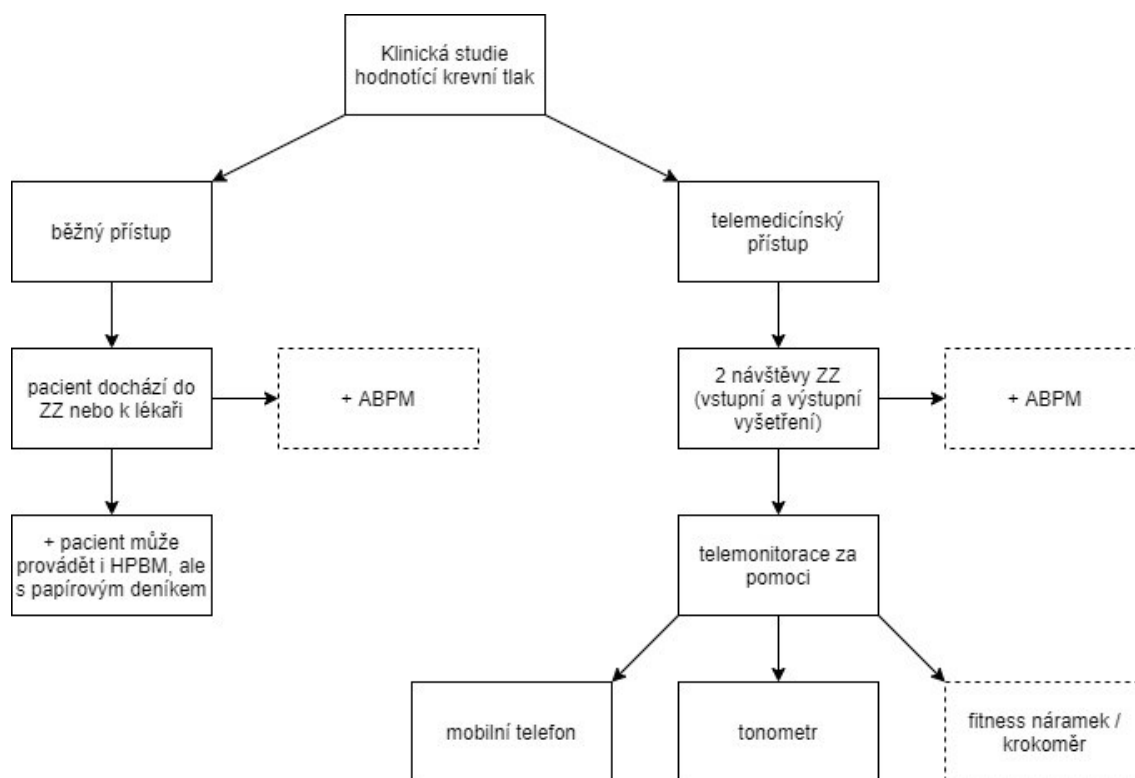
### 4.1 Model klinické studie

Praktická část práce bude vycházet z modelu klinické studie. Při tvorbě klinické studie většinou pacienti chodí do zdravotnického zařízení na schůzky s lékařem a na měření jejich tělesných hodnot. V případě, že jsou v klinické studii použity moderní nástroje, mohou tyto návštěvy probíhat pomocí telemedicíny z pohodlí pacientova domova.

Telemonitorace je založena na komunikaci mezi odesílatelem a příjemcem v reálném čase. To umožňuje okamžitou reakci lékaře na pacientův impuls. Telemonitorace by měla být v ideálním případě zcela automatická. Nesmí pacienty obtěžovat ani při fyzické aktivitě, nebo časovou náročností. V každém případě je důležité naučit pacienta se zařízením zacházet a edukovat ho o podmínkách správného měření. K automatickým operacím lze použít chytré telefony s nainstalovanými aplikacemi, které obsahují nástroje umožňující sběr, vyhodnocení a odesílání dat lékaři. Pacient používá interaktivní zařízení, které přenáší data přes internet k lékaři ke kontrole jeho biologických parametrů [80].

Diplomová práce se zaměří na telemonitoraci krevního tlaku v klinické studii. U měření krevního tlaku je důležité, aby pacient dodržoval klid alespoň pět minut před započítáním měření. To se dá pohlídat v ordinaci lékaře, ale v domácím prostředí to není možné. Díky použití fitness náramků může výzkumník odhalit, zda pacient klid před měřením dodržel či nikoli [81].

Model klinické studie byl vytvořen na základě studií popsaných v kapitole 2.7.3. Přístupů k vytvoření klinické studie, která hodnotí krevní tlak, je velké množství. Model popisuje dva způsoby provedení klinické studie. První způsob využívá prostředky telemedicíny a druhý probíhá běžným způsobem. Obrázek 4 zobrazuje schéma možných přístupů k měření krve v klinických studiích. Schéma naznačuje, že některé úkony, například ambulantní monitorování krevního tlaku (ABPM) nejsou v klinických studiích využívány vždy. Mnohdy není součástí ani použití fitness náramku pro kontrolu, zda pacient dodržel nutný klid před měřením.



Obrázek 4 Možnosti měření krve v klinických studiích

Model klinické studie s použitím telemonitorace je následně rozdělen na scénář A a scénář B. Scénář A počítá náklady v případě, kdy by se zakoupené speciální vybavení klinické studie používalo jen jednou. Scénář B kalkuluje s tím, že vybavení bude alespoň jednou znovu použito. Ve scénáři B je tedy potřeba pouze 50 % speciálního zařízení pro telemonitoraci pacientů.

Model klinické studie bez použití telemedicíny, který bude v kalkulaci označen jako scénář C, počítá s možností, kdy pacient nevyužívá žádné speciální vybavení. Při klinické studii s běžným postupem je možno využít domácího měření tlaku krve, kdy si pacient zapisuje hodnoty do papírového deníku a při kontrole u lékaře jsou tyto záznamy zkontrolovány. Tento scénář, kdy bude pro potřeby klinické studie pořízeno vybavení v podobě tonometru a fitness náramku bude označen jako D. Pod označením scénář E je v kalkulaci, stejně jako u telemedicínské studie, možnost, kdy je pro klinickou studii potřeba zakoupit pouze 50 % vybavení. Tabulka 3 shrnuje jednotlivé scénáře, jejich způsob sledování pacientů a potřebné vybavení.

**Tabulka 3 Popis scénáře modelu klinické studie**

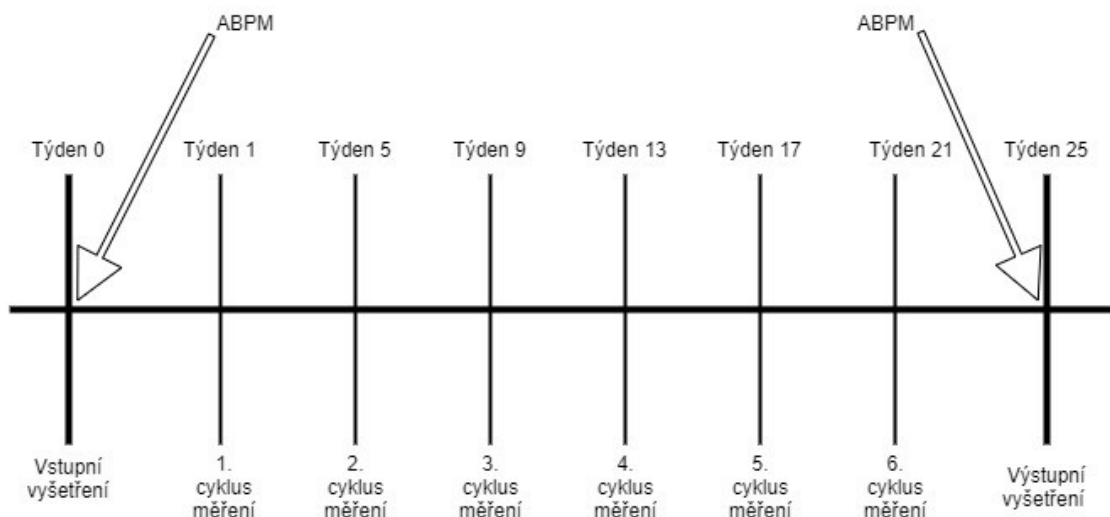
Scénář	Způsob sledování pacientů	Potřebné vybavení
A	Telemonitorace	Tonometr, mobilní telefon, fitness náramek (100 %)
B	Telemonitorace	Tonometr, mobilní telefon, fitness náramek (50 %)
C	Docházení k lékaři	Žádné
D	Docházení k lékaři + HBPM	Tonometr a fitness náramek (100 %)
E	Docházení k lékaři + HBPM	Tonometr a fitness náramek (50 %)

Na základě studií popsaných v kapitole 2.7.3 je vytvořen model pro 500 pacientů, kteří podstoupili screeningové vyšetření, 450 randomizovaných pacientů a 400 pacientů, kteří studii dokončí. Model kalkuluje s tím, že studie bude probíhat v pěti zdravotnických zařízeních, a to v Praze, Brně, Ostravě, Českých Budějovicích a Hradci Králové. V tabulce 4 jsou uvedeny základní parametry obou případů modelu klinické studie.

**Tabulka 4 Shrnutí základních parametrů modelové klinické studie**

Větev	Délka monitorování	Vyšetření v ZZ	Vyšetření s pomocí telemedicíny	ABPM	Vybavení
Telemedicínská	6 měsíců	2	6	2	Mobilní telefon, tlakoměr, fitness náramek
Klasický postup	6 měsíců	8	---	2	---

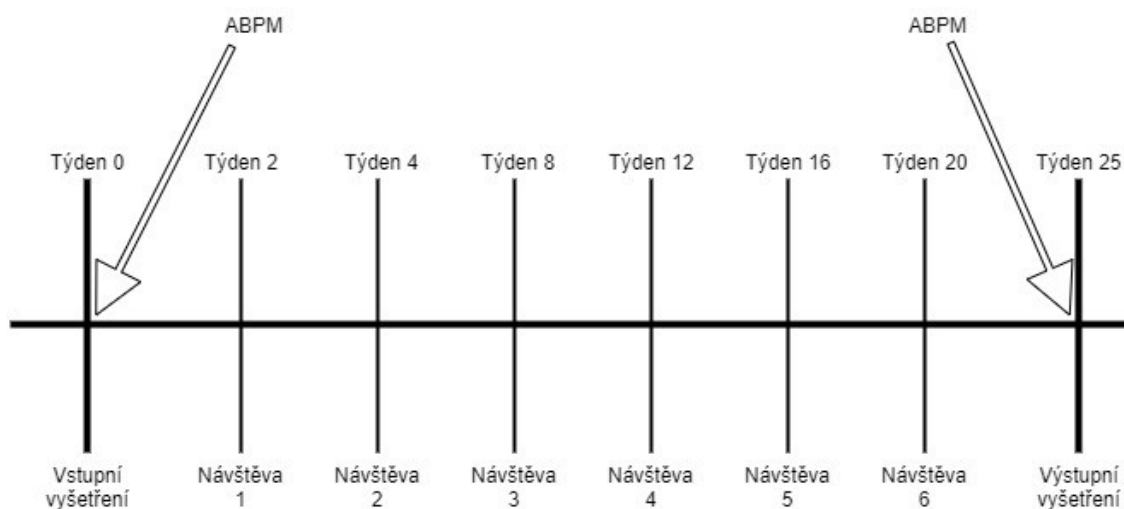
Telemedicínská větev modelové studie, jejíž schéma je vyobrazeno na obrázku 5 počítá se vstupním (120 min) a výstupním (60 min) vyšetřením, která proběhnou v jednom ze zdravotnických zařízení. Pacienti dostanou na první návštěvě mobilní telefon, tonometr a krokoměr, které budou používat na měření krevního tlaku doma. Po vstupním vyšetření a před výstupním vyšetřením bude pacientům provedeno ambulantní měření krevního tlaku. Pacienti si budou v průběhu studie měřit krevní tlak doma, a to na začátku každého měsíce, po dobu pěti dní, ráno i večer, alespoň třikrát s odstupem jedné minuty. To znamená, že v průběhu studie dojde k šesti vzdáleným kontrolám krevního tlaku. Data se pomocí mobilního telefonu budou automaticky posílat do zdravotnického zařízení. Lékař je bude po každém cyklu kontrolovat. Pacient může lékaře v případě



Obrázek 5 Schéma modelové studie – použití telemonitorace

jakýchkoli obtíží kontaktovat, a naopak lékař v případě nějakých nestandardních hodnot nebo obavy, že by něco mohlo být v nepořádku, může kontaktovat pacienta.

V modelové studii s klasickým postupem, jehož schéma je vyobrazeno na obrázku 6 pacienti podstoupí stejné vstupní (120 min) a výstupní (60 min) vyšetření jako v telemedicínském modelu. Po vstupním a před výstupním vyšetřením podstoupí ambulantní měření krevního tlaku. Na rozdíl od telemedicínského postupu jim tlak bude měřen v průběhu studie ve zdravotnickém zařízení. Po vstupním vyšetření pacient přijde na kontrolu dvakrát, po dvou týdnech (2. a 4. týden) a pak po 4 týdnech (8., 12., 16. a 20. týden). Kontrola ve 25. týdnu bude výstupní. Kalkulace pak počítá i s případem, kdy by si podle vzoru ze studií z kapitoly 2.7.3 pacienti mohli měřit krevní tlak v průběhu studie doma bez použití mobilního telefonu, pouze s tonometrem a zapisováním hodnot do papírového deníku. Stejně jako v případě, který využívá telemonitoraci, je i zde uvedena možnost, kdy je potřeba pouze 50 % vybavení.



Obrázek 6 Schéma modelové studie – běžný postup

## 4.2 Kalkulace nákladů klinické studie

Model byl následně použit pro kalkulaci nákladů klinické studie z perspektivy firmy, která klinickou studii provádí. Pro rozvržení kalkulační nákladů klinické studie tato práce vychází z článku a nástroje Nevensové a kol. [82].

Pro potřeby diplomové práce byl vytvořen podobný nástroj s několika úpravami. V dokumentu ve formátu excel jsou náklady počítány pomocí předem definovaných studijních a rozpočtových parametrů. Hlavní parametry ovlivňující náklady studie jsou:

- počet účastníků studie,
- počet míst, na kterých bude studie probíhat,
- počet plánovaných návštěv pacientů,
- počet monitorování klinické studie monitory,
- fáze a složitost studie.

Zásadním parametrem, který ovlivňuje náklady na klinickou studii, je doba jejího trvání a s tím související potřeba pracovníků, kteří na studii budou pracovat.

Celkové náklady, které souvisí s provedením studie, jsou rozděleny do následujících kategorií:

- návrh projektu a jeho nastavení,
- regulační a etické posouzení a poplatky s ním spojené,
- náklady na monitorování,
- zajištění kvality,
- náklady spojené se základním dokumentem studie a nakládání s ním,
- zajištění bezpečnosti klinické studie,
- statistika, zprávy a publikování studie,
- management dat,
- management projektu,
- náklady na zkoumaný produkt,
- externí pracovníci a dodavatelé,
- další náklady.

Tabulka 5 uvádí položky, které se mohou lišit v případě provedení klinické studie běžným způsobem a s pomocí telemedicíny. V tabulce je uvedeno, jakým způsobem budou v praktické části tyto hodnoty vypočítány.

**Tabulka 5 Náklady ovlivněné při použití telemedicínských a mHealth nástrojů**

Náklady	Jednotky	Oceňování
Počet monitorací ve zdravotnickém zařízení	Hodiny	Hodiny x hodinová sazba lékaře (pracovníka klinického výzkumu)
Počet monitorací pomocí nástrojů mHealth a telemedicíny	Hodiny	Hodiny x hodinová sazba lékaře (pracovníka klinického výzkumu)
Zásilkové a kurýrní služby	Hodiny/úkoly/ kilometry	Záleží na zvolené kurýrní službě. Na případné doručování léčiv, materiálu na domácí testování...
Náklady spojené se zabezpečením dat, plán správy dat, jejich kódování a ověření	Úkol/pacient	Sazba x počet pacientů
Importování dat (EKG, laboratoř, tlak, glykémie...)	Úkol/pacient	Počet měření x počet pacientů x cena měření
Speciální vybavení studie	Zařízení	Cena zařízení x počet pacientů
Školení pacientů	Hodiny	Hodiny x hodinová sazba pracovníka studie x počet pacientů

Po vytvoření nástroje byly do kalkulace doplněny platy pracovníků, kteří se na studii budou podílet. Platy byly převzaty z průměrných výdělků za rok 2019 [83]. Předpokladem navrženého rozpočtu je, že úkony dělají adekvátně kvalifikovaní jedinci.

S pomocí konzultanta diplomové práce a jeho týmu byly chybějící údaje nákladů klinických studií doplněny do připraveného nástroje. Následně byly oba případy klinického hodnocení porovnány.

### 4.3 Analýza citlivosti

Modelové ekonomické analýzy jsou provázeny určitým stupněm nejistoty. Analýza citlivosti určuje, jak se bude měnit výsledek ekonomického hodnocení, pokud budeme měnit jednotlivé vstupní hodnoty parametrů. Tato analýza postupně mění model a sleduje, jakým způsobem se mění vypočtené náklady. Analýza citlivosti může být buď jednocestná, tedy měníme vždy jen jeden parametr, vícecestná, kdy se mění parametr na několika úrovních, nebo pravděpodobnostní, kdy se v modelu nemění pouze bodový, ale celý intervalový odhad [84].

Pro tvorbu analýz citlivosti může být využito několik různých metod [85]. Těmi jsou:

- Lokální metody, které se zaměřují jen na jeden bod v modelu, sem patří i jednocestná analýza citlivosti.
- Screeningové metody, které se používají v případě, kdy je potřeba v modelu identifikovat nejdůležitější parametry.
- Globální metody, ty poskytují velmi podrobné informace o zkoumaném modelu, ale také jsou náročné na výpočet.

V diplomové práci bude vytvořena jednocestná analýza citlivosti. V té je vybrán pouze jeden parametr, který se upraví jen jednou a zkoumá se, jakým způsobem se změní celkové výsledky dané studie. Ostatní parametry zůstávají na výchozí hodnotě. Tímto způsobem můžeme postupně měnit i další parametry a zkoumat, které z nich mají na celou studii největší vliv. Výsledky jsou prezentovány v tzv. tornado diagramu.

V praktické části diplomové práce bude provedena analýza citlivosti, která se zaměří na následující nákladové položky:

- Provedení a počet ambulantních měření krevního tlaku, kdy analýza citlivosti vychází ze studií popsanych v kapitole 2.7.3, kde se v některých nepoužívá ABPM vůbec, a z úvahy, že by se vyšetření dalo pro hodnocení krevního tlaku použít vícrát.
- Speciální vybavení studie, jehož cenu analýza citlivosti snižuje a zvyšuje o 10 %.
- Plat lékaře, u něhož analýza citlivosti kalkuluje s 1. a 3. percentilem průměrného výdělku z již zmíněného dokumentu z informačního systému o průměrném výdělku za rok 2019.
- Délka zaučení pacienta, která se dle experta značně lišila. Někteří pacienti neměli se zaučením potíže, a tak by se u nich náklady na zaškolení daly snížit použitím instruktážního videa. U řady pacientů však zaškolení v práci s přístroji trvalo o mnoho déle.
- Délka vyšetření, v níž pracuje analýza citlivosti s navýšením a snížením délky jednotlivých vyšetření ve zdravotnickém zařízení o 10 %.
- Plat IT pracovníka, kde se stejně jako v případě platu lékaře pracuje s 1. a 3. percentilem platu IT pracovníka.
- Počet vyšetření pomocí telemonitorace, kdy analýza citlivosti snižuje a zvyšuje počet vyšetření o 2, a tudíž je rozdílná časová zátěž pro lékaře.
- Čas potřebný k prvnímu telefonnímu kontaktu a IT supportu pacientů, který se v analýze citlivosti snižuje a zvyšuje o 5 minut.

Tabulka 6 popisuje jednotlivé zaměřované parametry v analýze citlivosti a nastavené horní a dolní meze. Dále je v tabulce uvedeno na základě, čeho byly tyto hodnoty nastaveny.



Tabulka 6 Vstupní hodnoty pro analýzu citlivosti

	Základní scénář	Dolní mez	Horní mez	Zdroj
Ambulantní měření krevního tlaku	2	0	4	Studie, které ABPM nepoužívaly, možnost častějšího používání
Speciální vybavení studie	6 900 Kč	6 210 Kč	7 590 Kč	-10 % +10 %
Plat lékaře (hod. sazba)	350 Kč	222 Kč	432 Kč	1. a 3. percentil průměrného výdělku [83]
Délka zaučení pacienta (min)	60	0	120	Názor experta
Délka vyšetření (min)	120+60+6*10	108+54+6*9	132+66+6*11	-10 % +10 %
Plat IT pracovníka (hod. sazba)	374 Kč	245 Kč	462 Kč	1. a 3. percentil průměrného výdělku [83]
Počet vyšetření pomocí telemonitorace	6	4	8	Bobrie a kol. [75] a stejný počet pro navýšení
První telefonní kontakt a IT support (min)	20	10	30	Názor experta

#### 4.4 Analýza nákladů z perspektivy účastníka studie

Náklady z perspektivy pacienta, který se účastní studie, je poměrně složité stanovit. Mezi tyto náklady se řadí dojíždění do zdravotnického zařízení, kde studie probíhá, náklady na parkování a přespání, pokud je to nutné. Do kalkulace dále musí být započítán čas, který monitorací ve zdravotnickém zařízení pacient stráví. S tím souvisí i nutnost si v práci vzít dovolenou nebo pracovat přesčas. Některé společnosti proto nabízejí za účast v klinické studii finanční odměnu ve fázi I., které se účastní zdraví dobrovolníci.

V dalších fázích klinického testování mohou být pacientům uhrazeny náklady, které vynaložili v souvislosti s cestováním na místo, kde se hodnocení provádí [86, 87].

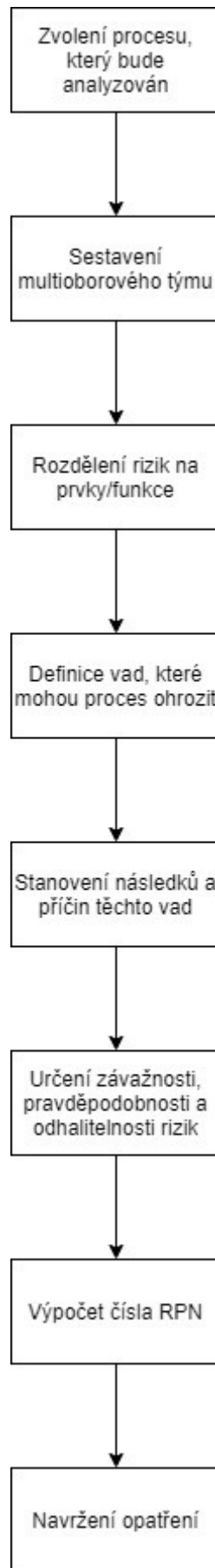
V práci byla pro dva modely klinické studie vypracována kalkulace nákladů, které musí pacient vynaložit na to, aby se mohl klinického testování účastnit. Tato kalkulace počítá s průměrným výdělkem v České republice a s tím, že doba dojíždění ke kardiologovi by podle Nařízení vlády č. 307/2012 Sb. neměla přesáhnout 60 minut [88, 89].

## 4.5 Analýza rizik

Analýza rizik je nedílnou součástí jakéhokoli projektu a stejně tak i klinického hodnocení. Je to systematický proces identifikace a hodnocení událostí a příčin, které by klinickou studii mohly narušit.

Řízení rizik zahrnuje identifikaci, plánování, sledování a kontrolu rizik. Jde o komplexní přístup k identifikaci všech potenciálních rizik, jejich vyhodnocení a následné možnosti zdokonalení akčního plánování pro lepší výsledky. Je nutné určit kategorie, kterým se v analýze rizik budeme věnovat. Těmi by v rámci klinického testování mohly být bezpečnost studie, její kvalita a zajištěná bezpečnost datového přenosu. Analýza rizik hodnotí jak externí, tak interní procesy, systémy, pracovníky a technologie, které se na studii podílejí [90, 91].

Pro potřeby diplomové práce byla zvolena analýza FMEA (Failure Mode and Effects Analysis.) Analýza selhání a jejich dopadů je systematická a strukturovaná analýza rizik. Slouží ke kontrole jednotlivých prvků projektového návrhu systému a jeho provozu. Úkolem analýzy je zhodnotit rizika v oblasti bezpečnosti a jakosti. Tato analýza je tvořena na sebe navazujícími kroky znázorněnými na obrázku 7. Prvním z nich je zvolení procesu, jenž bude v analýze rizik hodnocen. Následně přichází na řadu sestavení multioborového týmu, který by měl být tvořen pracovníky, kteří znají do hloubky celý proces, který v analýze rizik hodnotíme. Poté je možné rozdělit proces na prvky a funkce, v nichž může dojít k problémům, a následně je provedena analýza zvoleného procesu. Poté je potřeba definovat možné vady, které mohou proces ohrozit. U těchto vad je nutné stanovit jejich následky a příčiny. Dále je hodnocen současný stav procesu, kdy se kvantitativně hodnotí pravděpodobnost výskytu, závažnost a odhalitelnost možných vad. Nakonec je součinem hodnot pravděpodobnosti výskytu, závažnosti a odhalitelnosti výskytu vypočítáno rizikové číslo RPN, na základě jehož hodnot jsou navržena opatření, která mají výskytu předcházet [91, 92].



Obrázek 7 Postup analýzy FMEA

Rizika jsou kvantitativně hodnocena pomocí stupnic. Po konzultaci se členy expertního týmu byla pro potřeby diplomové práce zvolena škála od 1 do 4. Tabulka 7 klasifikuje závažnost neboli míru dopadu chyby, kterou je ovlivněno klinické hodnocení.

Tabulka 8 hodnotí pravděpodobnost vzniku vady konkrétní příčinou. Tabulka 9 klasifikuje detekovatelnost, tedy možnost odhalit vadu nebo její příčinu stávajícími způsoby kontroly.

**Tabulka 7 Klasifikace závažnosti**

Hodnota	Závažnost	Slovní hodnocení
1	malá	chyba nemá na pacienta nebo klinické hodnocení vliv
2	okrajová	chyba může pacienta nebo klinické hodnocení mírně ovlivnit
3	kritická	chyba má zásadní vliv na pacienta či klinické hodnocení
4	katastrofická	chyba silně ohrožuje pacienta či klinické hodnocení

**Tabulka 8 Klasifikace výskytu**

Hodnota	Výskyt	Slovní hodnocení
1	nepravděpodobný	v průběhu klinické studie (2 roky) k události spíše nedojde
2	občasný	v průběhu klinické studie (2 roky) k události možná dojde v počtu do 10
3	pravděpodobný	v průběhu klinické studie (2 roky) k události dochází v řádech desítek
4	častý	k události dochází velmi často (denně)

**Tabulka 9 Klasifikace detekovatelnosti**

Hodnota	Detekovatelnost	Slovní hodnocení
1	chyba bude odhalena	porucha bude odhalena předtím, než nastane
2	není jisté, zda se za těchto opatření na chybu přijde včas	porucha bude odhalena poté co nastane, ale nedojde k následkům
3	porucha je obtížně odhalitelná	porucha bude odhalena a projeví se její následky
4	absolutní nejistota zjištění chyby	na chybu se vůbec nepříjde

Na základě těchto hodnot bylo výpočtem SxOxD určeno číslo RPN. Číslo RPN nabývá hodnot 1-64 a jednotlivé hodnoty jsou podle rozsahu uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10 Rozsah čísla RPN

Hodnota čísla RPN		Významnost rizika
od	do	
1	11	zanedbatelná
12	24	střední
25	64	vysoká

Na základě současného stavu literatury se bude analýza rizik pohybovat okolo následujících témat:

- data, jejich kompatibilita, přenos a šifrování,
- bezpečnostní rizika,
- technologie a jejich vývoj v průběhu studie,
- problémy s přesností zařízení a senzorů,
- průkaznost studie (dostupnost technologií starším ročníkům a jejich ochota je používat).

## 5 Výsledky

### 5.1 Náklady klinické studie

Pro výpočet nákladů klinické studie byly náklady rozděleny na dvě části. V první části jsou uvedeny náklady na sledování pacientů. V té druhé jsou pak uvedeny celkové náklady na klinickou studii. Pro výpočet obou částí nákladů klinické studie byl vytvořen nástroj ve formátu Excel a to podle příkladu Nevensonové [82].

Nejprve byla vytvořena kalkulace ceny sledování pacientů pomocí telemedicíny a mHealth a pomocí běžné péče. Pomocí rozhovorů s týmem expertů byly do dokumentu doplněny jednotlivé nákladové položky za potřebné speciální vybavení klinické studie a časové údaje potřebné pro tvorbu kalkulace. Plat pracovníků studie byl převzat z informačního systému o průměrném výdělku za rok 2019 [83]. Potřebné speciální vybavení studie bylo ohodnoceno expertem. Kalkulace počítá s následujícími částkami. Mobilní telefon 5000 Kč, tonometr 1300 Kč, fitness náramek 600 Kč. Pro porovnání byla vypočítána i cena monitorování na jednoho pacienta, z této ceny pak vychází analýza citlivosti.

#### 5.1.1 Kalkulace nákladů modelové klinické studie

Základní nastavené parametry klinické studie pro oba případy sledování pacientů jsou uvedené v tabulce 11. Při nastavování těchto parametrů bylo vycházeno z klinických studií popsaných v kapitole 2.7.3.

Tabulka 11 Základní vstupní parametry do kalkulace modelových klinických studií

	Telemonitorace (scénář A a B)	Běžný postup (scénář C, D a E)
Počet screeningovaných pacientů	500	500
Počet randomizovaných pacientů	450	450
Počet pacientů, kteří klinickou studii dokončili	400	400
Počet monitorování pacientů ve zdravotnickém zařízení	2	8
Ambulantní měření krevního tlaku	2	2
Počet vzdáleného monitorování	6	0
Celkové trvání klinické studie v měsících	20	20
Celkové trvání projektu v letech	2	2

Jak již bylo zmíněno výše, kalkulace byla rozdělena na dvě části, a to na část hodnotící náklady na sledování pacientů oběma způsoby provádění klinických studií a na část celkových nákladů klinické studie. Do scénáře A a B na telemonitoraci nákladů tak vstupují parametry uvedené v tabulce 12. V případě scénáře B by náklady na speciální vybavení studie byly poloviční, ale naopak do kalkulace vstupuje nutnost kontroly, nabití a spárování potřebného vybavení IT pracovníkem.

**Tabulka 12 Přístup k výpočtu nákladů na sledování pacientů pomocí telemonitorace**

	Čas (min)	Kolikrát pro jednoho pacienta	Ocenění	Celková cena
Počet monitorací ve ZZ				
➤ vstupní vyšetření	120	1	701 Kč	350 307 Kč
➤ výstupní vyšetření	60	1	350 Kč	140 123 Kč
Počet vzdálených monitorací	10	6	350 Kč	157 638 Kč
Speciální vybavení studie				
➤ tonometr		1	1300 Kč	585 000 Kč
➤ krokoměr		1	600 Kč	270 000 Kč
➤ mobilní telefon		1	5000 Kč	2 250 000 Kč
Školení pacientů	60	1	374 Kč	168 392 Kč
Poplatky za mobilní aplikaci (měsíc)		6	130 Kč	351 000 Kč
První kontakt s pacientem – volání	10	1	62 Kč	31 184 Kč
IT support pacientů	10	1	62 Kč	28 065 Kč
Ambulantní měření krevního tlaku	10	2	1000 Kč	900 000 Kč
			suma	5 231 710 Kč

Celková cena nákladů, které kalkulují s platy pracovníků klinické studie v tabulce 12 a tabulce 13 není dělitelná počtem účastníků beze zbytku, a to z důvodu toho, že do kalkulace vstupuje minutová sazba platu pracovníků studie. Tudíž ocenění za vstupní vyšetření není 701 Kč, ale 700,615 Kč. Proto všechny kalkulace až na náklady na speciální vybavení studie a ambulantní monitorování krevního tlaku na první pohled neodpovídají počtu pacientů.

Do scénáře C pak vstupují nákladové položky popsané v tabulce 13. Ve scénáři D a E by do kalkulace navíc vstupovaly náklady na tonometr a fitness náramek. V případě scénáře D by to bylo v počtu jeden kus od každého na pacienta. V případě scénáře E by do kalkulace byly zahrnuty náklady na speciální vybavení v polovičním množství, ale naopak by do kalkulace, stejně jako u scénáře B, vstupovala nutnost kontroly zařízení IT pracovníkem.

**Tabulka 13 Přístup k výpočtu nákladů na sledování pacientů běžným způsobem**

	Čas	Kolikrát pro jednoho pacienta	Ocenění	Celková cena
Počet monitorací ve ZZ	20	6	116 Kč	315 277 Kč
➤ vstupní vyšetření	120	1	701 Kč	350 307 Kč
➤ výstupní vyšetření	60	1	350 Kč	140 123 Kč
Importování dat	5	8	15 Kč	58 715 Kč
Ambulantní měření krevního tlaku		2	1000 Kč	900 000 Kč
			suma	1 764 422 Kč

Výsledky sledování pacientů s pomocí a bez použití telemonitorace jsou uvedeny v tabulce 14. Nejvíce nákladný je případ telemonitorování, při kterém se použije všechno vybavení pouze jednou (scénář A). Naopak nejméně nákladná varianta je potom sledování pacientů běžným způsobem (scénář C), bez použití žádného dalšího vybavení. I v případě, že by v telemedicínské větvi u scénáře B byla použita jen polovina nutného vybavení, náklady by přesahovaly nejvyšší možné náklady na sledování pacientů pomocí běžné péče s kombinací domácího měření krevního tlaku u scénáře D.

**Tabulka 14 Náklady na sledování pacientů**

Větev		pro CRO
Telemedicínská	Scénář A	5 231 710 Kč
	Scénář B	3 707 275 Kč
	Scénář C	1 764 422 Kč
Běžná péče	Scénář D	2 619 422 Kč
	Scénář E	2 212 971 Kč



Rozpočet uvedený v tabulce 15 uvádí náklady na provedení klinické studie v případě telemedicínského postupu (scénář A a B). Náklady na klinickou studii byly ohodnoceny pomocí příkladu rozpočtu jiné klinické studie, která byla poskytnuta expertem v oboru, jehož zná konzultant práce. Tyto náklady byly dosazeny do připraveného nástroje. Náklady na poplatky etické komisi byly dohledány na webových stránkách nemocnic v uvedených městech. V případě scénáře C, D a E by se v tomto případě lišily pouze náklady za poplatky zdravotnickým zařízením za návštěvy pacientů.

Některé náklady v rozpočtu chybí. Jedná se o pojištění zdravotnického zařízení, náklady na vzdálenou monitoraci lékařů, zásilkové a kurýrní služby, poplatky za nežádoucí události a externí kontrola. Je to z důvodu, že u některých úkonů (poplatky za nežádoucí události a zásilkové a kurýrní služby), vzhledem k tomu, že se jedná o model, nevíme v kolika případech by k události došlo. Další položky, které v kalkulaci chybí nebylo možné dohledat.

**Tabulka 15 Celkové náklady modelové klinické studie v případě telemonitorace**

	Náklady
<b>Návrh projektu a nastavení</b>	
Protokol klinické studie, seznámení s ním a případné změny, brožura pro lékaře	398 808 Kč
Smlouvy se zdravotnickým zařízením	50 000 Kč
Informovaný souhlas, dopis pro praktického lékaře	42 021 Kč
Návrh CRF (Case Report Form)	44 109 Kč
Návrh patientských deníků	29 363 Kč
Celková proveditelnost studie a smlouvy, výběr zdravotnického zařízení a jeho návštěvy, příprava složky studie	198 099 Kč
<b>Regulační a etické posouzení</b>	
Příprava a podání projektu etické komisi	139 113 Kč
Finalizace smlouvy a další sledování	78 953 Kč
Komunikace s etickou komisí, pozměňovací návrhy	64 467 Kč
Dokumentace pro regulační orgány	59 378 Kč
Komunikace s regulačními orgány	10 179 Kč
Administrativa etické komise	1 958 Kč
Poplatky etické komisi	100 000 Kč
Pojištění zdravotnického zařízení	Neznámá cena
<b>Monitorování – kontrola lékařů</b>	
Vypracování plánu monitorování	20 358 Kč
Školení lékařů-výzkumníků	14 355 Kč
Zahajovací a konečná návštěva	47 372 Kč
Počet monitorací ve zdravotnickém zařízení	34 452 Kč
Vzdálená monitorace	0 Kč
Audit	13 572 Kč
<b>Zajištění kvality</b>	
Kontrola kvality	763 425 Kč
<b>Základní dokument klinického hodnocení (nakládání s ním)</b>	
Příprava dokumentu na začátku studie	28 710 Kč

	Náklady
Kontrola kvality na konci studie	11 484 Kč
Zásilkové a kurýrní služby	Neznámá cena
<b>Bezpečnost</b>	
Vypracování zprávy o aktualizaci bezpečnosti, zaslání SÚKL A EK	152 250 Kč
Výbor pro monitorování dat a bezpečnosti, informování jednotlivých vyšetřovatelů o podezření na závažnou nežádoucí reakci	60 900 Kč
Nastavení a používání bezpečnostní databáze	46 980 Kč
1 uživatel EMA	39 150 Kč
Sledování 24/7	Neznámá cena
Poplatky za nežádoucí události	Neznámá cena
<b>Management dat</b>	
Zadávaní dat do CRF/ pac.deníku	44 109 Kč
Úprava informovaného souhlasu dle požadavků EK	17 226 Kč
Návrh patientských deníků a dotazníků	29 363 Kč
Návrh databáze klinického hodnocení	149 292 Kč
Plán správy dat	13 572 Kč
Kódování a ověření dat	242 600 Kč
Údržba složky studie	71 775 Kč
Kalkulace platby zdravotnickému zařízení	187 920 Kč
Hosting (system maintenance atd.)	33 930 Kč
<b>Statistiky, zprávy a publikace</b>	
Plán statistické analýzy, randomizace a programování statistik	138 852 Kč
Statistická analýza a zpráva, generování tabulek a výpisů a zpráva o klinické studii	158 949 Kč
Průběžná a finální statistická zpráva	225 113 Kč
Publikace včetně revize	254 475 Kč
<b>Management projektu</b>	
Celkový management projektu	1 017 900 Kč
Podávání pravidelných týdenních zpráv sponzorovi	183 788 Kč
Setkávání monitorů	22 968 Kč
Příprava na setkávání	37 323 Kč
Setkání týmu vyšetřovatelů	33 930 Kč
Cestovné na meetingy	133 110 Kč
Setkávání týmu studie a setkávání se sponzorem	25 056 Kč
Management centrální laboratoře	143 550 Kč
<b>Další náklady</b>	
Náklady na chod kanceláře	62 640 Kč
Zaslání materiálů po skončení studie sponzorovi	7 830 Kč
Archivace	12 920 Kč
Poplatek za správu grantu pro pacienty	3 915 Kč
<b>Externí pracovníci/dodavatelé</b>	
Externí kontrola	Neznámá cena
<b>Celková částka</b>	<b>5 701 557 Kč</b>

Tabulka 16 uvádí celkové náklady klinické studie ve všech navržených scénářích modelu. Jak je z tabulky vidět, nejnákladnější varianta je klinické hodnocení pomocí telemonitorace. Nejlevnější varianta je potom klinická studie s běžným postupem bez potřeby žádného dalšího vybavení.

**Tabulka 16 Celkové náklady klinické studie**

Větev		Náklady na sledování pacientů	Náklady na klinickou studii bez sledování pacientů	Celkové náklady
Telemedicínská	Scénář A	5 231 710 Kč	5 701 557 Kč	10 933 266 Kč
	Scénář B	3 707 275 Kč	5 701 557 Kč	9 408 832 Kč
	Scénář C	1 764 422 Kč	6 265 317 Kč	8 029 739 Kč
Běžná péče	Scénář D	2 619 422 Kč	6 265 317 Kč	8 884 739 Kč
	Scénář E	2 212 971 Kč	6 265 317 Kč	8 478 288 Kč

### 5.1.2 Náklady za jednoho pacienta

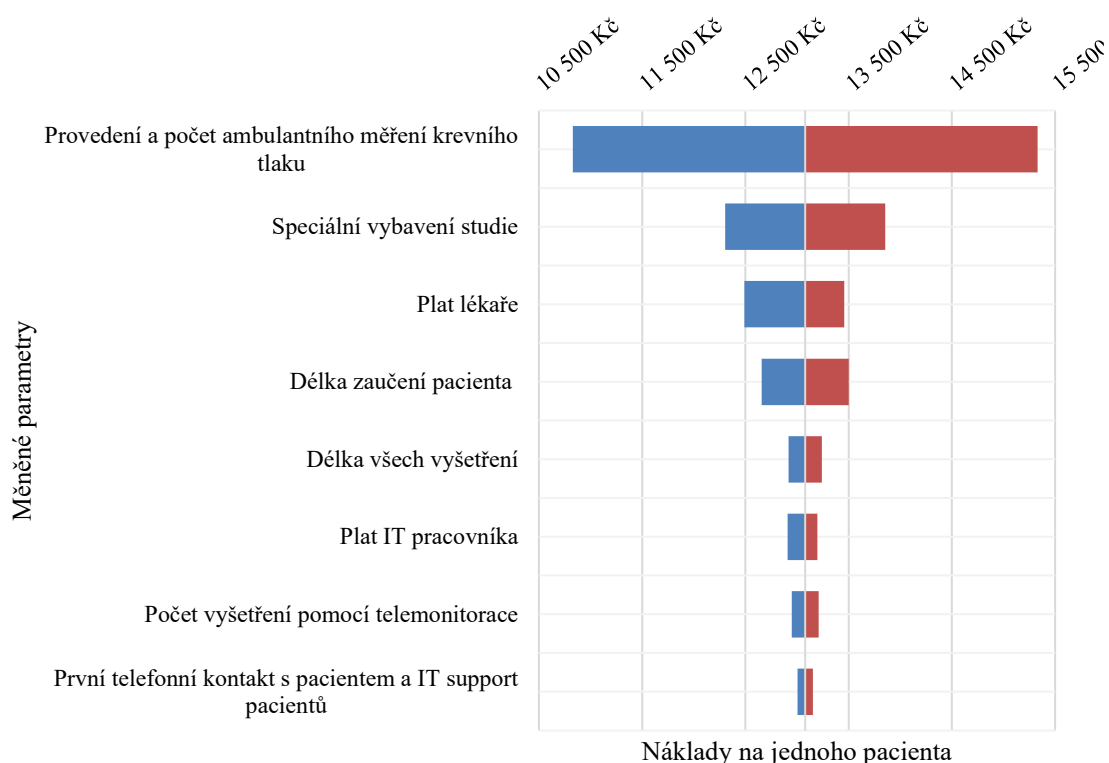
Po stanovení celkových nákladů byly pro porovnání a potřeby analýzy citlivosti, vyčísleny náklady na sledování jednoho pacienta, který klinickou studii dokončil. Tyto hodnoty jsou uvedeny v tabulce 17. Výsledky nákladů na sledování pacientů jsou vyděleny počtem pacientů, kteří klinickou studii dokončili. Proto i náklady za jednoho pacienta korespondují s náklady na sledování pacientů. Scénář A vychází nejnákladněji a scénář C potom jako nejmíň nákladný.

**Tabulka 17 Náklady na jednoho pacienta**

Větev		Cena za jednoho pacienta, který studii dokončil
Telemedicínská	Scénář A	13 097 Kč
	Scénář B	9 268 Kč
	Scénář C	4 411 Kč
Běžná péče	Scénář D	6 549 Kč
	Scénář E	5 532 Kč

## 5.2 Analýza citlivosti

Analýza citlivosti má odhalit, které položky mají na sledování pacientů pomocí telemonitorace největší vliv. V kapitole 4.3 je popsáno, jakým způsobem byly měněny jednotlivé parametry. Analýza citlivosti byla vytvořena pro scénář A. Výsledkem analýzy citlivosti je tornado diagram, který je vyobrazen na obrázku 8. Jak je z tornado diagramu vidět, nejvíce ovlivňuje náklady na jednoho pacienta provedení a počet ambulantního měření krevního tlaku, speciální vybavení studie, plat lékaře a délka zaučení pacienta.



Obrázek 8 Tornado diagram pro analýzu citlivosti

Největší vliv má na rozpočet sledování pacientů pomocí telemonitorace provedení a počet ambulantního měření krve. Zde jsou rozdíly nákladů symetrické, protože model hodnoty mění o stejnou částku. Stejně tak je rozdíl nákladů symetrický i u speciálního vybavení studie a délky všech vyšetření, kde jsou částky sníženy a zvýšeny o 10 %. Rozdíly nákladů u dolní a horní meze nejsou symetrické u platu pracovníků studie kvůli způsobu přístupu k tvorbě analýzy citlivosti. Je to kvůli tomu, že se v případě jejich mezd počítá s hodnotou 1. a 3. percentilu průměrných mezd.

U délky zaučení pacienta je u dolní hranice vycházeno z možnosti, že by se tento proces dal u některých pacientů nahradit videem, ke kterému by se případně mohli vrátit.

Pak by do kalkulace celkových nákladů musely být zahrnuty náklady na vytvoření tohoto edukačního videa. Naopak u některých pacientů proces zaučení může být mnohem delší a náročnější, případně může být zaučen například někdo z pacientovi rodiny, kdo mu bude v průběhu studie pomáhat.

V případě prvního kontaktu s pacientem a jejich IT supportem analýza citlivosti vychází z názoru IT experta, podle kterého u některých pacientů byl tento proces více časově náročný a u některých méně.

### 5.3 Náklady z perspektivy pacienta

V případě hodnocení nákladů na klinickou studii z pohledu pacienta je nutno vzít v potaz v kolika centrech bude klinická studie provedena. V modelu se počítá s pěti centry, a to v Praze, Brně, Ostravě, Českých Budějovicích a v Hradci Králové. Stejně jako při hodnocení nákladů z perspektivy zadavatele hodnocení, bylo ve spolupráci s týmem expertů odhadnuto, jak dlouho mohou jednotlivé úkony trvat z perspektivy pacienta.

Do nákladů z perspektivy pacienta bylo započítáno cestování do zdravotnického zařízení a nutnost vzít si v práci dovolenou. Kalkulace počítá se dvěma různými scénáři a to buď, že pacient cestuje autem nebo městskou hromadnou dopravou. V případě, kdy se přepravuje autem, musí zaplatit palivo a parkování ve zdravotnickém zařízení. V případě, že pacient zvolí cestování pomocí hromadné dopravy, náklady na koupi jízdenky mohou být o něco nižší a pacient ušetří náklady za parkování.

Kalkulace počítá s průměrnou mzdou v České republice [88] a s tím, že maximální doba cesty ke kardiologovi je 60 minut [89]. Nutná doba a náklady na cestování počítají s člověkem, který žije v Rakovníku a dojíždí do zdravotnického zařízení (ZZ) ve FN Motol. Doba pro cestování autem a MHD je v obou případech okolo jedné hodiny. Cena cestování do a ze zdravotnického zařízení pomocí automobilu potom kalkuluje s průměrnou spotřebou auta 5,9 litrů a s tím že pacient ujede 60 kilometrů. Náklady na cestování pomocí MHD vychází z ceníku dopravce Arriva, kdy jízdenka z Rakovníka do Prahy vyjde na 55 Kč a jízdenka potřebná k dopravě po Praze vychází na 24 Kč.

Náklady na parkování vychází z ceníku parkování ve FN Motol, která je stanovena na 30 Kč za každých započatých 30 minut. Čas potřebný pro parkování je navýšen o 30 minut, než je doba nutná pro vyšetření, a to z důvodu potřebného času na to, aby se pacient mohl přesunout v nemocničním areálu.

Postup kalkulace nákladů z perspektivy pacienta v případě telemonitorace je uveden v tabulce 18. U scénáře A a B se v kalkulaci z perspektivy pacienta počítá s tím, že navštíví zdravotnické zařízení dvakrát, cestu do a ze zdravotnického zařízení tedy musí absolvovat celkem čtyřikrát.

**Tabulka 18 Kalkulace nákladů z perspektivy pacienta v případě telemonitorace**

		Kolikrát	Čas (min)	Cena
Cesta autem	Cesta do a ze ZZ	4	60	1 303 Kč
	Čas ve ZZ	2	180	1 360 Kč
	Parkování	2	420	840 Kč
Cesta MHD	Cesta do a ze ZZ	4	60	1 222 Kč
	Čas v ZZ	2	180	1 360 Kč

Tabulka 19 zobrazuje kalkulaci nákladů z perspektivy pacienta v případě běžného postupu klinické studie. Ve scénáři C, D a E musí pacient absolvovat cestu z a do zdravotnického zařízení celkem 16krát a ve zdravotnickém zařízení stráví celkově mnohem déle času než v případě, kdy sledování probíhá pomocí telemonitorace.

**Tabulka 19 Kalkulace nákladů z perspektivy pacienta v případě běžného postupu klinické studie**

Doprava	Položky	Kolikrát	Čas (min)	Cena
Auto	Cesta do a ze ZZ	16	60	5 212 Kč
	Čas ve ZZ	8	300	9 065 Kč
	Parkování	8	2640	21 120 Kč
MHD	Cesta do a ze ZZ	16	60	4 890 Kč
	Čas v ZZ	8	300	9 065 Kč

V tabulce 20 je porovnání variant nákladů z perspektivy pacienta v případě sledování pomocí telemonitorace (scénář A a B) a v případě běžné péče (scénář C, D a E).

**Tabulka 20 Náklady z perspektivy pacienta**

Náklady pro pacienta	Jízda autem	Doprava MHD
Scénář A a B	3 503 Kč	2 582 Kč
Scénář C, D a E	35 397 Kč	13 955 Kč

Jak je ze srovnání patrné, náklady jsou z perspektivy pacienta vyšší v případě běžného postupu studie. Naopak v případě, kdy studie probíhá pomocí telemedicíny a pacient musí k lékaři přijít jen dvakrát, jsou pro něj náklady mnohem nižší. Náklady by mohly být nižší v případě, kdy by bylo pacientovi v areálu nemocnice parkovat zdarma. Možností je i hrazení nákladů na dopravu pacientům v některých fázích klinického testování.

## 5.4 Analýza rizik

Důležitou součástí procesu klinického hodnocení je analýza rizik. Pro analýzu rizik byla zvolena metoda FMEA neboli analýza způsobů a důsledků poruch. Při tvorbě analýzy bylo vycházeno z normy ČSN EN IEC 60812. Na začátku tvorby analýzy rizik byl sestaven multioborový tým, který byl složen z lékařů, zdravotní sestry, IT pracovníků a řešitele klinické studie Ing. Jana Mužíka, Ph.D., kteří se podíleli na tvorbě studie, ze které vychází model vytvořený pro praktickou část práce.

Identifikace možných rizik, která by mohla ovlivnit úspěšné dokončení klinického hodnocení vychází z literatury, která hodnotila rizika spojená s použitím moderních nástrojů ve zdravotnictví a společně s odborným týmem byla doplněna další rizika. Jednotlivá rizika byla rozdělena do několika skupin, a to rizika spojená s pacientem, telemedicínským zařízením, přenosem dat a uložením dat. Rizika, která byla v rámci analýzy rizik FMEA hodnocena, jsou uvedena v tabulce 21.

Žádné z hodnocených rizik nedosáhlo vysokého skóre čísla RPN. Maximální hodnoty, které v analýze FMEA vyšly, byly ve středním pásmu. Rizika, která mají nejvyšší číslo RPN, které spadají do stření významnosti rizika, jsou následující:

- chyby v používání tonometru,
- pacient, který neumí zařízení používat na dostatečné úrovni,
- přesnost zařízení a to, že může fungovat u různých skupin pacientů jinak,
- nutnost jednotlivá zařízení nabíjet,
- možnost, že se zařízení v průběhu studie poškodí.

Většina těchto rizik by mohla vést k výpadkům měření nebo ohrožení průkaznosti klinické studie.

Následně byla popsána možná nápravná opatření pro rizika, která vyšla se střední hodnotou čísla RPN. Pro riziko chyb v používání tonometru a toho, že pacient neumí zařízení používat na dostatečné úrovni je důsledné školení pacienta zdravotní sestrou a IT pracovníkem a následné kontroly, zda pacient postup pochopil a zvládne měření vykonat sám doma.

Pro problém s přesností zařízení a toho, že může u různých skupin pacientů fungovat jinak je možné nápravné opatření pečlivý výběr používaného vybavení. U každého pacienta individuálně posuzovat, jak širokou manžetu dostane.

Nápravným opatřením pro nutnost nabíjení jednotlivých zařízení je nákup vybavení, které má větší kapacitu baterie. Pacient by měl být na problémy související s vybitím zařízení upozorněn a jednotlivá zařízení nastaveny tak, aby na své vybití upozorňovala častěji před vybitím.

Na možnost, že se v průběhu studie zařízení poškodí je na vstupním vyšetření potřeba upozornit pacienta a ujistit ho, že průběh studie je důležitý, aby neprodleně kontaktoval některého z pracovníků studie a měl tak možnost v měření co nejdříve pokračovat.

Tabulka 21 Analýza rizik FMEA

Prvek / Funkce	Možná vada	Možné následky vady	Možné příčiny (mechanismy vady)	S	O	D	RPN
Pacient	chyby v používání tonometru	nepřesnost měření	neznalost pacienta, nedostatečné proškolení pacienta	3	2	3	18
	pacient neumí používat zařízení na dostatečné úrovni	výpadek účastníka/ů studie	neznalost pacienta, nedostatečné proškolení pacienta	3	2	2	12
	pacient neumí používat zařízení na dostatečné úrovni	zkreslení výsledků studie nerovnoměrným věkovým rozložením pacientů	neznalost pacienta, nedostatečné proškolení pacienta	2	2	2	8
	pacient neumí používat zařízení na dostatečné úrovni	nepřesnost měření	neznalost pacienta	2	2	2	8
	slabá hesla přístupu do aplikace	únik dat pacienta	pacient nemá povědomí o kybernetické bezpečnosti	2	1	1	2
	ztráta zařízení	výpadek účastníka/ů studie	krádež nebo zapomenutí zařízení na veřejně dostupném místě	2	1	1	2
	ztráta zařízení	vzrůstající náklady studie	krádež nebo zapomenutí zařízení na veřejně dostupném místě	2	1	1	2
	ztráta zařízení	nutnost prodloužení studie	krádež nebo zapomenutí zařízení na veřejně dostupném místě	2	1	1	2
	ztráta zařízení	možný únik dat pacienta	krádež nebo zapomenutí zařízení na veřejně dostupném místě	2	1	1	2
	chybí osobní kontakt s lékařem	možnost zanedbání a přehlédnutí zhoršení jeho stavu	nevědomost pacienta o tom, v jakých případech má kontaktovat lékaře	2	1	2	4
phishing	únik dat pacienta	pacient nemá povědomí o kybernetické bezpečnosti	2	1	3	6	



Prvek / Funkce	Možná vada	Možné následky vady	Možné příčiny (mechanismy vady)	S	O	D	RPN
Telemedicínské zařízení (tonometr, mobilní telefon, fitness náramek)	zranitelnost zařízení vůči napadení	únik dat pacienta	nedostatečná softwarová ochrana telefonu	1	1	2	2
	sdílení a ukládání dat	únik dat pacienta	nedostatečná softwarová ochrana telefonu	2	1	2	4
	zranitelnost aplikací	únik dat pacienta	nedostatečná softwarová ochrana telefonu	1	1	1	1
	přesnost zařízení	nepřesnost měření může ohrozit výsledky studie	zařízení může na různých věkových kategoriích fungovat rozdílně	3	2	2	12
	nutnost zařízení nabíjet	výpadky měření, ohrožení validity studie	postupně se snižující kapacita baterie a častější nutnost zařízení nabíjet na což pacient může zapomínat	3	2	2	12
	poškození zařízení	výpadky měření, ohrožení validity studie, vzrůstající náklady studie	poškození manžety nebo jiné části různých zařízení a nutná náhrada	3	2	3	18
vývoj technologií v průběhu studie	není možné použít výsledky pro klinickou praxi	zkoumaná technologie se stane v průběhu studie zastaralou	2	2	2	8	
Přenos dat	hrozby spojené s end-to-end přenosem, útoky typu man-in-the-middle	krádež dat, únik osobních údajů pacienta, vydírání pacientů, konec klinické studie, ohrožení výsledků klinické studie	sniffing (odposlech datových přenosů pomocí analyzátoru paketů)	2	1	4	8
	hrozby spojené s end-to-end přenosem, útoky typu man-in-the-middle	krádež dat, únik osobních údajů pacienta, vydírání pacientů, konec klinické studie, ohrožení výsledků klinické studie	ztráta/krádež gateways	2	1	3	6
	chyba sítě	nezaznamenání hodnot na server	lokální výpadek sítě	2	2	2	8
	padělání přístupů	krádež dat, únik osobních údajů pacienta, vydírání pacientů, konec klinické studie, ohrožení výsledků klinické studie	k datům pacienta se dostane někdo, kdo k nim nemá mít oprávnění	2	1	3	6

<b>Prvek / Funkce</b>	<b>Možná vada</b>	<b>Možné následky vady</b>	<b>Možné příčiny (mechanismy vady)</b>	<b>S</b>	<b>O</b>	<b>D</b>	<b>RPN</b>
<b>Uložení dat</b>	poškození serveru, na kterém jsou data uložena	ztráta dat studie	shoření nebo jiná příčina nefunkčnosti serveru	3	1	2	<b>6</b>
	provozovatel serveru nesplňuje platnou legislativu o zabezpečení dat pacientů	stížnosti pacientů, legislativní postih	neznalost GDPR	2	1	2	<b>4</b>
	přístup k datům	únik dat pacienta	k datům pacienta se dostane někdo, kdo k tomu nemá mít oprávnění	2	1	2	<b>4</b>
	bezpečnost dat pacientů, párování dat pacientů	únik dat pacienta	nedokonalá integrace dat do kartotéky, chybně přiřazený pacient a jeho výsledky	1	1	2	<b>2</b>

## 6 Diskuze

Telemedicína a mHealth jsou moderní nástroje, které mají potenciál zlepšit a zjednodušit poskytování zdravotnické péče. Jeden ze způsobů jejich využití je v klinických studiích. Při použití těchto nástrojů může dojít ke zjednodušení, zefektivnění a v některých případech i ke zlevnění celého procesu klinického testování.

Do klinického hodnocení a jejich nákladů vstupuje velké množství proměnných. Celková cena studie může nabývat velkého rozptýlu. Záleží na fázi i druhu studie. Náklady na klinické hodnocení výrazně ovlivňuje počet zdravotnických zařízení, ve kterých studie probíhá, a to z důvodu nutnosti kontroly lékařů monitoru, zda jsou zadána data správná. Dále je to délka klinické studie, a to z důvodu nákladů na projektový management studie, a počet pacientů v klinickém hodnocení, podle kterého se odvozují poplatky zdravotnickým zařízením a počet vyšetření. Do celkových nákladů klinických studií zasahuje mnoho dalších faktorů.

V diplomové práci byl vytvořen model klinické studie, pomocí kterého byly vyčísleny náklady pro pět možných scénářů. Jako možností s nejvyššími náklady vyšel scénář A, ve kterém byli pacienti sledováni pomocí telemedicíny a zařízení pro telemonitoraci bylo využito pouze jednou. O něco nižší byly náklady ve scénáři B, který sledoval pacienty pomocí telemedicíny, ale speciální vybavení bylo použito dvakrát. Jako možnost s nejnižšími náklady byl případ scénáře C, u kterého byli pacienti sledováni běžným způsobem, kdy docházeli do zdravotnického zařízení a nebylo potřeba zakoupit žádné speciální vybavení. Scénář D a E využíval běžný způsob klinického hodnocení s využitím domácího měření tlaku krve, ale bez přenosu hodnot přes mobilní telefon, pouze se zápisem do pacientova deníku. V případě scénáře D měl každý pacient tonometr a fitness náramek. Ve scénáři E byly náklady na tonometry a fitness náramky oproti scénáři D poloviční. Scénář D a E vyšel samozřejmě nákladněji než scénář C, ale v porovnání se scénářem A a B byly náklady nižší.

Náklady na telemedicínskou větev studie by se daly snížit v případě, kdy by se zařízení používalo vícenásobně. Pokud uvažujeme životnost zařízení tři roky a délku monitorace půl roku, teoreticky by se v případě, že by nedošlo k rozbití zařízení, dalo použít zhruba čtyřikrát (pokud uvažujeme, že je potřeba nějaký čas na vyčištění a spárování zařízení). V této možnosti by náklady na sledování pacientů pomocí telemedicíny vycházely na 2 987 156 Kč. To už je částka, která se blíží nákladům v případě scénáře D, ve kterém náklady na sledování pacientů běžným způsobem společně s domácím měřením krevního tlaku vyšly na 2 619 422 Kč.

Vybavení klinické studie lze znovu využít v případě, že klinická studie probíhá déle, než trvá sledování jednotlivých pacientů. Tento přístup by však mohl vést k prodlužování délky klinické studie a tím ovlivňovat její celkové náklady. Těmi jsou personální náklady, poplatky etické komisi a zdravotnickým zařízením, ve kterých studie probíhá. Navíc delší celkové trvání klinické studie nemusí být v zájmu sponzora klinického hodnocení. Problémem by mohlo být, jak již zmínili další autoři, že než by byla klinická studie ukončena, mohly by být technologie již zastaralé [20]. Náklady na klinickou studii, vyjma nákladů na sledování pacientů, byly v případě telemedicínské studie naopak nižší díky tomu, že bylo ušetřeno náklady na platbu zdravotnímu zařízení za návštěvy pacientů.

Způsob, který by mohl další náklady ušetřit, je zapůjčení speciálního vybavení od firmy, která se podobnými službami zabývá. Je otázkou, zda a kolik by se v podobném případě ušetřilo. Avšak je důležité zmínit, že firmy, které se podobnými službami zabývají, již v České republice existují. Jednou z nich je firma MDT, která se zabývá hodnocením kardiologických onemocnění právě pomocí telemedicíny [58].

Přestože v modelu použití telemedicíny vychází nákladněji oproti klinické studii bez použití telemedicíny, nelze popřít, že telemedicina přináší mnoho výhod. Jednou z nich je monitorace pacienta z jeho běžného prostředí a při jeho běžných denních aktivitách. Díky tomu mohou výzkumníci sbírat data, která dříve nemohli a ve větším množství, než je možné ve chvíli, kdy pacient přijde do zdravotnického zařízení jen několikrát v průběhu studie. Díky tomu, že jsou hodnoty z tonometru přes mobilní telefon přeneseny rovnou do zdravotnického zařízení a pacient si nemusí hodnoty zapisovat ručně do papírového deníku, odpadá nejistota lékaře a hodnotitele klinické studie s tím, že by hodnoty byly nesprávné, pokud by klinická studie využívala domácí měření krevního tlaku pouze s využitím papírového deníku [93].

Dle výsledků analýzy citlivosti do rozpočtu klinického hodnocení velmi zasahuje i ambulantní měření krevního tlaku. To některé studie využívají a jiné nikoli a bylo by stejné i v případě, kdyby klinická studie probíhala běžným způsobem. Ambulantní monitorování krevního tlaku je však, podle expertního názoru lékaře, který se hodnocením krevního tlaku zabývá, zlatým standardem pro diagnostiku hypertenze. U tohoto vyšetření můžeme k nákladům přistupovat hned několika způsoby. Jednou možností je pro potřeby klinického hodnocení nakoupit dostatek přístrojů a zajistit si tak toto vyšetření na místě klinické studie. Tím by však náklady, vzhledem k tomu, že cena jednoho přístroje je okolo 30 000 Kč, na toto vyšetření vzrůstaly. Zvolenou možností proto bylo zadání tohoto vyšetření externí firmě a za jedno vyšetření bylo dle dostupných ceníků kardiologických ordinací, počítáno s částkou 1000 Kč. Je možné, že by se tato cena mohla při objednávce více vyšetření snižovat. Další možnost je objednávka tohoto vyšetření u praktických lékařů či kardiologů, kteří mají pacienty v péči a kteří toto

vyšetření běžně poskytují. Otázkou pak je, kolik by jim farmaceutická společnost byla ochotna za vyšetření hradit a za kolik by byli lékaři ochotni vyšetření provádět.

Další náklad, který podle analýzy rizik ovlivňuje cenu na jednoho pacienta, je klinickou studii dokončil, je cena za speciální vybavení klinické studie. Už snížení nebo zvýšení ceny vybavení o 10 % přináší rozdíl ceny za jednoho pacienta o 776 Kč, to může při vyšším počtu pacientů náklady na jejich sledování ovlivnit. Náklady modelové klinické studie jsou vysoké i proto, že je pro přenos dat do zdravotnického zařízení nutný mobilní telefon a pro určení, zda pacient dodržoval doporučení klid před měřením je pro studii potřeba ještě fitness náramek nebo krokoměr. To zvyšuje náklady ve scénáři A oproti studii, kterou dělal Bobrie [75], o 5 600 Kč na jednoho pacienta.

Navržený model klinické studie dále vyčíslil náklady z perspektivy pacienta. Na rozdíl od celkových nákladů klinické studie tato kalkulace poukázala na to, o kolik méně nákladné může být pro pacienta účastnit se klinické studie za pomoci telemedicíny. Náklady, ať už v případě, kdyby využil své vlastní auto nebo městskou hromadnou dopravu, jsou v případě klinické studie na dálku nižší, než pokud by se účastnil studie, ve které by musel do zdravotnického zařízení cestovat na každou kontrolu. V případě, že by pacient jezdil na každé vyšetření autem, byly by pro něj náklady u běžné klinické studie až desetkrát vyšší než v případě studie, která by využívala telemonitoraci. Pro pacienta je navíc telemedicínský přístup často pohodlnější než běžný přístup.

Pro analýzu rizik byla v diplomové práci vybrána metoda FMEA, která se ve zdravotnictví běžně využívá. Rizika byla identifikována jak z literatury, tak s pomocí multidisciplinárního týmu, jehož členové hodnotili jednotlivá rizika, která se při tvorbě klinických studií za použití telemedicíny mohou vyskytnout. Pro potřeby diplomové práce byla identifikovaná rizika rozdělena do čtyř kategorií. Analýza rizik odhalila pouze rizika s nízkým nebo středním číslem RPN.

Nejzávažnější rizika, která ohrožují klinické hodnocení jsou na straně pacienta a speciálního zařízení studie. Obě rizika s nejvyšším skóre čísla RPN by mohla ohrozit celkovou průkaznost klinické studie. Jedním z těchto rizik je možnost, že si pacient nebude měřit krevní tlak správným způsobem. Tomuto problému se dá předejít dostatečným proškolením pacienta nebo tím, že si bude měřit tlak s kontrolou zdravotní sestry nebo lékaře. Snížit toto riziko by se dalo i umožněním přístupu k materiálům, které upřesní správný postup měření i z domova a díky tomu se pacient bude moci ujistit, zda měření provádí správně.

Dalším rizikem s nejvyšším skóre čísla RPN bylo poškození potřebného zařízení pro telemonitoraci v průběhu studie a bude tak docházet k výpadkům měření. Jak vyplynulo ze studie, kterou si model bere za příklad, k poškození zařízení nebo jeho částí v průběhu klinické studie došlo hned několikrát. Poškozovaly se manžety tonometrů, nabíjení telefonu nebo docházelo k vybití baterií, které byly v tonometru umístěny. U tohoto rizika záleží na designu studie, pokud bychom brali v úvahu studii Ing. Jana Mužíka, Ph.D., kde

bylo pacientům dovoleno si o týden posunout dobu, kdy má pacient monitorovat svůj krevní tlak, bylo by možné přístroj nebo jeho část v případě poškození nahradit. Přestože by to mohlo zvyšovat náklady na klinické hodnocení (potřeba dalšího zařízení, kurýrní služby), nemusela by být ovlivněna průkaznost studie. Pokud by se jednalo o studii Bobrieho [75], kde bylo nutné si měřit tlak v předem definovaných dnech a časech, podobná porucha na zařízení by mohla ohrozit validitu klinické studie.

Problém, ke kterému může v průběhu klinického hodnocení nastat, je se správným výběrem technologií. Studie, která byla v diplomové práci příkladem, měla původně hodnotit dva způsoby telemedicínského přenosu. Jeden pomocí telefonu a druhý pomocí mini PC, v průběhu studie však vyšlo najevo, že přenos pomocí mini PC je nespolehlivý, a tudíž se od něj upustilo. To dokazuje, že je potřeba se při tvorbě klinického hodnocení zaměřit na metody, které budou použity a ohodnotit předem jejich účinnost a spolehlivost [21, 29].

Bezpečnost studií může být zajištěná tím, že pacienti jsou sledováni svými praktickými lékaři. Tím se však může narazit na další překážku. V průběhu studie se pacientům mohou měnit užívané léky. Proto by měli pacienti i jejich praktičtí lékaři mít přístup do systému, kam mohou v průběhu studie zapisovat, jaké léky a kdy začali brát. Je zde však nejistota, zda se tak opravdu stane. Tím se výzkumník může dostávat do problému, že neví, čím jsou hodnoty tlaku krve ovlivněny. Při výstupním vyšetření je možné tyto údaje případně doplnit. Je otázkou, zda si pacient vzpomene na to, kdy začal, jaký lék brát nebo kdy který přípravek vysadil.

Přestože v teoretických východiscích práce bylo v několika studiích potvrzeno, že náklady na péči pomocí telemedicíny jsou nižší než pomocí běžné péče, kdy pacient musí do zdravotnického zařízení pravidelně docházet [32, 33], bylo to většinou ve studiích, kde nebylo potřeba pořizovat natolik nákladné zařízení pro sledování pacientů, náklady na zařízení nebyly brány v potaz nebo třeba došlo k vyššímu zatížení sester, což také nemusí být žádoucí.

Kritéria pro nábor pacientů do studie mohou být omezena, na ty, kteří mají chytrý telefon, do kterého se dá nainstalovat aplikace pro přenos dat z tonometru a do zdravotnického zařízení. To by však mohlo ovlivnit průkaznost studie. Coons nabízí řešení: propůjčovat pacientům mobilní zařízení, pokud jej nevládní, přesto zmiňuje další problémy s tím, když všechna zařízení ve studii nebudou uniformní. Podmínkou pro účast v klinické studii, ze které model vychází bylo, aby měl pacient připojení k Wi-Fi, už to by mohlo mít vliv na průkaznost studie [28, 30].

Velmi perspektivní do budoucna se zdá být možnost sledovat pacienty pomocí telemedicíny i v běžné péči a celkově elektronizovat zdravotnictví, nejen v klinických studiích. Pomocí elektronizace zdravotnictví by se mohlo usnadnit i klinické hodnocení díky jednoduššímu náboru pacientů, získáním informovaného souhlasu na dálku a nižšímu počtu pacientů, kteří studii opustí před jejím koncem. Díky tomu se zabrání

i průtahům v klinickém hodnocení léčiv, a tak se sníží i náklady. Navíc pokud by se klinického hodnocení účastnili lidé, kteří zrovna do zdravotnického zařízení musí dojíždět delší vzdálenosti a mohlo by je odradit chtít být kvůli dojíždění do studie zařazení. Je telemedicína řešením, jak zvýšit průkaznost studie díky zvýšení socioekonomické a geografické diverzity [15, 16]. Je velká pravděpodobnost, že si pacienti budou postupně více zvykat na použití moderních nástrojů a náklady na klinické studie se díky tomu mohou dále snižovat. Z literatury vyplývá, že pacienti bývají se sledováním na dálku spokojenější a jejich kvalita života stoupá oproti těm, kteří jsou sledováni pomocí běžné péče [34, 36].

Klinické studie jsou výhodné pro pacienty, lékaře a stát, je proto důležité, aby se v České republice studie zkoumající nové léčebné postupy prováděly a pacienti měli možnost se dostat k nejnovější léčbě co nejdříve, lékaři se mohli učit nové metody léčení a stát ušetřil finance na léčení nemocných, které v době klinické studie hradí farmaceutická firma [94].

Do studie využívající telemedicínské přístupy je nutné vybírat pacienty, kteří mají o moderní technologie zájem, nemají z podobných zařízení strach a vidí jejich výhody. Klinické studie by měly nabízet větší flexibilitu a pohodlí pro pacienty, snížit jejich zátěž i zátěž poskytovatelů zdravotní péče. Avšak je potřeba zachovat požadovanou úroveň kontaktu pacienta se zdravotnickým zařízením. Klinická studie, které by se pacienti mohli rádi účastnit, by mohla být ta, kde si mohou vybrat, zda chtějí docházet do zdravotnického zařízení, být vyšetřováni doma anebo s pomocí telemedicíny. Telemedicína má velký potenciál zjednodušit klinické hodnocení, zvýšit tím ochotu lékařů se klinického hodnocení účastnit [17].

Hlavní limitací předložené diplomové práce je, že se nejedná o retrospektivní sber dat, ale o možnost, jak za určitých podmínek mohly náklady studie vyjít. Data o celkových nákladech klinické bývají utajena a veřejnosti nejsou dostupná. Výsledky modelu jsou odhadnuty na základě expertního názoru a příkladu rozpočtu klinické studie.

V kalkulaci celkových nákladů chybí náklady na hlídání bezpečnosti klinického hodnocení a poplatky za hlášení nežádoucích událostí, protože nebylo možné odhadnout, ke kolika nežádoucím událostem by v této klinické studii mohlo dojít. Dále kalkulace opomíjí náklady na pojištění. Rozpočet nákladů navíc počítá s tím, že modelová studie probíhá v pěti zdravotnických zařízeních v České republice. Tento typ studie by však mohl probíhat i se zapojením praktických lékařů a náklady by se tak mohly lišit.

Výpočet nákladů z pohledu pacienta bere v úvahu jen případ, kdy pacient dojíždí do zdravotnického zařízení 60 minut. Tato úvaha vychází z nařízení vlády o místní a časové dostupnosti zdravotních služeb. Přesto pokud by modelová klinická studie probíhala pouze ve vyjmenovaných zdravotnických zařízeních, mohl by být čas potřebný pro přepravu do a ze zdravotnického zařízení jiný. V diplomové práci byl uvažován nejdelší čas stanovený vládou, ale ve skutečnosti by byl čas potřebný pro přepravu pravděpodobně

nižší. I výpočet ušlé mzdy pouze s průměrnou hodnotou je diskutabilní. Klinického hodnocení se může účastnit pacient, který je již v důchodovém věku, a tudíž mu účastí v klinické studii žádný výdělek neuchází. Navíc v případě pacienta v důchodovém věku by i náklady na přepravu pomocí MHD nižší než u pacientů v produktivním věku. Stejně jako u celkových nákladů na klinickou studii je zde tedy limitací to, že se nejedná o sběr dat u pacientů, kteří se klinické studie účastnili, ale pouze o člověka, který by se klinické studie teoreticky mohl zúčastnit.

Pro klinickou studii, která byla v této diplomové práci brána jako příklad, byli pacienti selektováni praktickými lékaři. Lékaři vytipovávali pacienty, kteří měli předpoklady pro to, aby se mohli klinické studie účastnit. Například pacienti, kteří doma měli připojení Wi-Fi a měli předpoklady k tomu naučit se zařízení správně používat, a to buď sami nebo s pomocí někoho ve svém okolí. I tím by mohla být ovlivněna průkaznost klinické studie. Dalším problémem studie bylo, že ne všichni pacienti dodržovali, počet měření. Někteří se měřili více a někteří méně. To přináší problém s tím, které naměřené hodnoty do studie zařadit. Tomu předešel Bobrie a kol. [75], který v tonometru přednastavil, kdy je možné krevní tlak měřit a kdy ne. Na druhou stranu v této studii nevyužívali krokoměr pro kontrolu aktivity pacienta před měřením. To sice zvyšuje náklady klinické studie nákupem speciálního vybavení, na druhou stranu to může zvýšit validitu studie. Dále se expertní tým potýkal s neochotou dát pracovníkům studie přístup k Wi-Fi. Bylo umožněno, aby pacienti údaje zadávali do přístrojů sami a předešlo se tak jejich obavám ze zneužití přístupových údajů. To by se dalo vyřešit připojením mobilních telefonů k datové síti, ale navýšily by se tím náklady klinické studie. Strach pacientů z úniku dat zmiňují i studie popsané v teoretických východiscích práce [1, 2, 20].

Na práci by se dalo navázat například průzkumem, jak by klinické studie v České republice byly ovlivněny zavedením patientského zdravotního záznamu. Další práce by se mohla věnovat i jiným typům klinických studií a tomu, zda by v nich byly náklady pomocí telemedicíny nižší, pokud by odpadla nutnost nákupu velkého množství techniky. Zajímavým by mohl být i průzkum mezi pacienty, který by se týkal ochoty se studie s využitím telemedicínských nástrojů účastnit a zda by byli ochotni se účastnit studie, kdy by používali vlastní mobilní telefon a následné spokojenosti s tímto přístupem ke klinickému hodnocení. Další možností by mohlo být šetření, zda by praktičtí lékaři či kardiologové byli ochotní pomocí telemedicíny a mHealth pacientům, kteří by o tento přístup měli zájem, poskytovat péči v případě, že by výkon byl adekvátně hrazený pojišťovnou.

Využití moderních technologií přispívá kvalitě a rychlosti klinického hodnocení. Záleží na farmaceutických firmách, jestli jsou ochotné investovat do nasazení technologií telemedicíny, postupně cenu redukovat, aby přínos využití technologií mohl převážet zvýšenou cenu klinického hodnocení.



## 7 Závěr

Hlavním cílem diplomové práce bylo zpracovat přehled přínosů a rizik mHealth a telemedicíny v rámci provádění klinických studií v České republice. Na základě teoretických východisek byl pro potřeby diplomové práce vytvořen model klinického hodnocení pro případ, kdy studie využívá moderní technologie a pro běžný postup. Následně byly určeny a porovnány náklady, které by na tvorbu modelové studie musely být vynaloženy. Dále byla pro tento model vytvořena analýza citlivosti, která odhalila nákladové položky, které mají na celkové náklady klinického testování největší vliv. V rámci praktické části diplomové práce byla ve spolupráci s expertním týmem provedena analýza rizik FMEA odhalující, která rizika jsou při použití telemedicínských nástrojů nejvýznamnější.

Z literatury vyplývá, že použití telemedicíny a mHealth může být v klinickém hodnocení žádoucí. Moderní nástroje mohou výrazně usnadnit a zefektivnit celý proces. Je však potřeba předem zvážit design studie a způsob jakým budou nástroje využity. Zdá se, že pokud si pacient měří krevní tlak doma a je do léčby krevního tlaku aktivně zapojen, může se tím zvýšit zájem o jeho zdravotní stav. Podobné nástroje by však měly být použity pouze u pacientů, kteří o péči tímto způsobem mají zájem. V tom může hrát roli jejich věk i vzdělání. Jedním z rizik použití, které zmiňovala většina autorů je obava z úniku dat, proto je potřeba zajistit bezpečný přenos a šifrování dat. Náklady klinických studií jsou ve chvíli, kdy je potřeba nakoupit veškeré vybavení pro telemonitoraci, vyšší než u studií prováděných běžným způsobem. Na druhou stranu je možné, že přinášejí lepší výsledky ve smyslu udržení krevního tlaku pod kontrolou. Jsou i možnosti, jak náklady ještě snížit. Jednou z nich je například možnost využívání přístupu kdy pacient pro přenos naměřených dat a komunikaci s lékařem používá svůj vlastní telefon.

## Seznam použité literatury

- [1] MUNOS, B., P. C. BAKER, B. M. BOT, M. CROUTHAMEL, G. de VRIES, I. FERGUSON, J. D. HIXSON, L. A. MALEK, J. J. MASTROTOTARO, V. MISRA, A. OZCAN, L. SACKS a P. WANG. Mobile health: the power of wearables, sensors, and apps to transform clinical trials. *Annals of the New York Academy of Sciences* [online]. 2016, **1375**(1), 3–18 [vid. 2020-05-22]. ISSN 00778923. Dostupné z: doi:10.1111/nyas.13117
- [2] SHARMA, A., R. A. HARRINGTON, M. B. MCCLELLAN, M. P. TURAKHIA, Z. J. EAPEN, S. STEINHUBL, J. R. MAULT, M. D. MAJMUDAR, L. ROESSIG, K. J. CHANDROSS, E. M. GREEN, B. PATEL, A. HAMER, J. OLGIN, J. S. RUMSFELD, M. T. ROE a E. D. PETERSON. Using Digital Health Technology to Better Generate Evidence and Deliver Evidence-Based Care. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 2018, **71**(23), 2680–2690. ISSN 15583597. Dostupné z: doi:10.1016/j.jacc.2018.03.523
- [3] BASHSHUR, R., G. SHANNON, E. KRUPINSKI a J. GRIGSBY. Policy The Taxonomy of Telemedicine [online]. nedatováno. Dostupné z: doi:10.1089/tmj.2011.0103
- [4] STŘEDA, L. a K. HÁNA. *eHealth a telemedicína*. Praha: Grada Publishing, a.s., 2016. ISBN 978-80-247-5764-3.
- [5] FNOL. *Úvod do telemedicíny* [online]. [vid. 2020-06-23]. Dostupné z: <https://ntmc.fnol.cz/uvod-do-telemediciny>
- [6] *Klinické hodnocení léků, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2020-04-18]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/klinicke-hodnoceni-leku>
- [7] HANSON, B. P. Designing, conducting and reporting clinical research. A step by step approach. *Injury* [online]. 2006, **37**(7), 583–594. ISSN 00201383. Dostupné z: doi:10.1016/j.injury.2005.06.051
- [8] *Step 3: Clinical Research | FDA* [online]. nedatováno [vid. 2020-06-16]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>
- [9] STAROBOVÁ, O, L LANDA, J NOVÁKOVÁ a A ŠULCOVÁ. *VÝZKUM NOVÝCH LÉČIV od zrodu k registraci* [online]. nedatováno. Dostupné z: [https://is.muni.cz/el/1411/jaro2013/MNAF101p/um/39474980/Farmakologie\\_vyzkum\\_novych\\_leciv\\_od\\_zrodu\\_k\\_registraci.pdf](https://is.muni.cz/el/1411/jaro2013/MNAF101p/um/39474980/Farmakologie_vyzkum_novych_leciv_od_zrodu_k_registraci.pdf)
- [10] BREZOVSKÁ K. Počet klinických studií v Česku klesá, může za to byrokracie | Radio Prague International [online]. 2019 [vid. 2020-11-25]. Dostupné z: <https://cesky.radio.cz/pocet-klinickyh-studii-v-cesku-klesa-muze-za-byrokracie-8116451>
- [11] Počet prováděných klinických studií v ČR stagnuje. Je to škoda, prospívají pacientům i vědě — ČT24 — Česká televize [online]. 2018 [vid. 2020-11-25]. Dostupné z: <https://ct24.ceskatelevize.cz/veda/2487064-pocet-provadenych-klinickyh-studii-v-cr-stagnuje-je-skoda-prospivaji-pacientum-i-vede>
- [12] AIFP. *Technologie mění i vývoj léků Asociace inovativního farmaceutického průmyslu* [online]. [vid. 2021-03-21]. Dostupné z: <https://www.aifp.cz/cs/technologie-meni-i-vyvoj-leku/>
- [13] MARQUIS-GRAVEL, G., M. T. ROE, M. P. TURAKHIA, W. BODEN, R. TEMPLE, A. SHARMA, B. HIRSHBERG, P. SLATER, N. CRAFT, N. STOCKBRIDGE, B. MCDOWELL, J. WALDSTREICHER, A. BOURLA, S. BANSILAL, J. L. WONG, C. MEUNIER, H. KASSAHUN, P. CORAN, L. BATAILLE, B. PATRICK-LAKE, B. HIRSCH, J. REITES, R. MEHTA, E. D.

- MUSE, K. J. CHANDROSS, J. C. SILVERSTEIN, C. SILCOX, J. M. OVERHAGE, R. M. CALIFF a E. D. PETERSON. Technology-Enabled Clinical Trials: Transforming Medical Evidence Generation. *Circulation* [online]. 2019, **140**(17), 1426–1436. ISSN 15244539. Dostupné z: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040798
- [14] MYSHKO, D. mHealth in Clinical Research. *PharmaVoice*. 2016.
- [15] CARRION, J. Improving the Patient-Clinician Interface of Clinical Trials through Health Informatics Technologies. *Journal of Medical Systems* [online]. 2018, **42**(7). ISSN 1573689X. Dostupné z: doi:10.1007/s10916-018-0973-y
- [16] BUNNELL, B. E., G. SPRAGUE, S. QANUNGO, M. NICHOLS, K. MAGRUDER, S. LAUZON, J. S. OBEID, L. A. LENERT a B. M. WELCH. An Exploration of Useful Telemedicine-Based Resources for Clinical Research. *Telemedicine and e-Health* [online]. 2020, **26**(1), 51–65. ISSN 15563669. Dostupné z: doi:10.1089/tmj.2018.0221
- [17] ABERNETHY, A. *The Decentralized Clinical Trials Issue*. 2021.
- [18] GELLER, N. L., D. Y. KIM a X. TIAN. Smart technology in lung disease clinical trials. *Chest* [online]. 2016, **149**(1), 22–26 [vid. 2020-05-02]. ISSN 19313543. Dostupné z: doi:10.1378/chest.15-1314
- [19] LAI, Y. S. a J. D. AFSETH. A review of the impact of utilising electronic medical records for clinical research recruitment. *Clinical trials (London, England)* [online]. 2019, **16**(2), 194–203 [vid. 2020-04-13]. ISSN 1740-7753. Dostupné z: doi:10.1177/1740774519829709
- [20] ROSA, C., A. N.C. CAMPBELL, G.M. MIELE, M. BRUNNER a E. L. WINSTANLEY. Using e-technologies in clinical trials. *Contemporary Clinical Trials* [online]. 2015, **45**(0 0), 41–54. ISSN 15592030. Dostupné z: doi:10.1016/j.cct.2015.07.007
- [21] ROWLAND, S. P., J. E. FITZGERALD, T. HOLME, J. POWELL a A. MCGREGOR. What is the clinical value of mHealth for patients? *Nature partner journals* [online]. 2020 [vid. 2020-05-01]. Dostupné z: doi:10.1038/s41746-019-0206-x
- [22] IZMAILOVA, E. S., J. A. WAGNER a E. D. PERAKSLIS. *Wearable Devices in Clinical Trials: Hype and Hypothesis* [online]. [vid. 2020-05-24]. Dostupné z: doi:10.1002/cpt.966
- [23] *CTTI RECOMMENDATIONS: DEVELOPING NOVEL ENDPOINTS GENERATED BY MOBILE TECHNOLOGY FOR USE IN CLINICAL TRIALS Positive Impacts of Developing Novel Endpoints Generated by Mobile Technology for Use in Clinical Trials* \*. nedatováno.
- [24] *ResearchKit and CareKit - Apple* [online]. [vid. 2020-06-24]. Dostupné z: <https://www.apple.com/researchkit/>
- [25] EGGER, H. L., G. DAWSON, J. HASHEMI, K. L. H. CARPENTER, S. ESPINOSA, K. CAMPBELL, S. BROTKIN, J. SCHAICH-BORG, Q. QIU, M. TEPPER, J. P. BAKER, R. A. BLOOMFIELD a G. SAPIRO. Automatic emotion and attention analysis of young children at home: a ResearchKit autism feasibility study. *npj Digital Medicine* [online]. 2018, **1**(1), 20 [vid. 2020-06-24]. ISSN 2398-6352. Dostupné z: doi:10.1038/s41746-018-0024-6
- [26] VALDIVIESO, B., A. GARCÍA-SEMPERE, G. SANFÉLIX-GIMENO, R. FAUBEL, J. LIBRERO, E. SORIANO a S. PEIRÓ. The effect of telehealth, telephone support or usual care on quality of life, mortality and healthcare utilization in elderly high-risk patients with multiple chronic conditions. A prospective study. *Medicina Clínica (English Edition)* [online]. 2018, **151**(8), 308–314. ISSN 23870206. Dostupné z: doi:10.1016/j.medcle.2018.03.028

- [27] CIEMINS, E. L., A. ARORA, N. C. COOMBS, B. HOLLOWAY, E. J. MULLETTE, R. GARLAND, S. W. BISHOP-GREEN, J. PENSO a P.J. COON. Improving Blood Pressure Control Using Smart Technology. *Telemedicine and e-Health* [online]. 2018, **24**(3), 222–228 [vid. 2020-11-08]. ISSN 15563669. Dostupné z: doi:10.1089/tmj.2017.0028
- [28] COONS, S. J., S. EREMENCO, J. J. LUNDY, P. O'DONOHUE, H. O'GORMAN a W. MALIZIA. Capturing Patient-Reported Outcome (PRO) Data Electronically: The Past, Present, and Promise of ePRO Measurement in Clinical Trials. *Patient* [online]. 2015, **8**(4), 301–309 [vid. 2021-05-01]. ISSN 11781661. Dostupné z: doi:10.1007/s40271-014-0090-z
- [29] EAGLESON, R., L. ALTAMIRANO-DIAZ, A. MCINNIS, E. WELISCH, S. DE JESUS, H. PRAPAVESSIS, M. ROMBEEK, J. A. SEABROOK, T. PARK a K. NOROZI. Implementation of clinical research trials using web-based and mobile devices: Challenges and solutions. *BMC Medical Research Methodology* [online]. 2017, **17**(1). ISSN 14712288. Dostupné z: doi:10.1186/s12874-017-0324-6
- [30] VOGEL, M. M.E., S. E. COMBS a K. A. KESSEL. mHealth and application technology supporting clinical trials: Today's limitations and future perspective of smartRCTs. *Frontiers in Oncology* [online]. 2017, **7**(MAR). ISSN 2234943X. Dostupné z: doi:10.3389/fonc.2017.00037
- [31] COX, S. M., A. LANE a S. L. VOLCHENBOUM. Use of Wearable, Mobile, and Sensor Technology in Cancer Clinical Trials. *JCO Clinical Cancer Informatics* [online]. 2018, (2), 1–11. ISSN 2473-4276. Dostupné z: doi:10.1200/cci.17.00147
- [32] LEMELIN, A., G. PARÉ, S. BERNARD a A. GODBOUT. Demonstrated Cost-Effectiveness of a Telehomecare Program for Gestational Diabetes Mellitus Management. *Diabetes Technology and Therapeutics* [online]. 2020, **22**(3), 195–202. ISSN 15578593. Dostupné z: doi:10.1089/dia.2019.0259
- [33] IRIBARREN, S. J., K. CATO, L. FALZON a P. W. STONE. What is the economic evidence for mHealth? A systematic review of economic evaluations of mHealth solutions. *PLOS ONE* [online]. 2017, **12**(2), e0170581 [vid. 2020-05-28]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0170581
- [34] DAHLBERG, K., A. PHILIPSSON, L. HAGBERG, M. JAENSSON, M. HÄLLEBERG-NYMAN a U. NILSSON. Cost-effectiveness of a systematic e-assessed follow-up of postoperative recovery after day surgery: a multicentre randomized trial. *BJA* [online]. 2017, **119**, 1039–1046. Dostupné z: doi:10.1093/bja/aex332
- [35] LOPEZ-VILLEGAS, A., D. CATALAN-MATAMOROS, S. PEIRO, K. T. LAPPEGARD a R. LOPEZ-LIRIA. Cost–utility analysis of telemonitoring versus conventional hospital-based follow-up of patients with pacemakers. The NORDLAND randomized clinical trial. *PLOS ONE* [online]. 2020, **15**(1), e0226188 [vid. 2020-06-09]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0226188
- [36] LUGO, V. M., O. GARMENDIA, M. SUAREZ-GIRÓN, M. TORRES, F. J. VÁZQUEZ-POLO, M. A. NEGRÍN, A. MORALEDA, M. ROMAN, M. PUIG, C. RUIZ, C. EGEA, J. F. MASA, R. FARRÉ a J. M. MONTSERRAT. Comprehensive management of obstructive sleep apnea by telemedicine: Clinical improvement and cost-effectiveness of a Virtual Sleep Unit. A randomized controlled trial. *PLOS ONE* [online]. 2019, **14**(10), e0224069 [vid. 2020-06-17]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0224069
- [37] ISETTA, V., M. A. NEGRÍN, C. MONASTERIO, J. F. MASA, N. FEU, A. ÁLVAREZ, F. CAMPOS-RODRIGUEZ, C. RUIZ, J. ABAD, F. J. VÁZQUEZ-POLO, R. FARRÉ, M. GALDEANO, P. LLOBERES, C. EMBID, M. DE LA PEÑA, J. PUERTAS, M. DALMASES, N. SALORD, J. CORRAL, B. JURADO, C. LEÓN, C. EGEA, A. MUÑOZ, O. PARRA, R. CAMBRODI, M. MARTEL-

- ESCOBAR, M. ARQUÉ, J. M. MONTSERRAT, E. LÓPEZ, M. GASA, E. GARCÍA-LEDESMA, M. I. ROSCO-DUE, J. DURÁN, N. REYES-NUÑEZ, S. POU, F. DEL CAMPO, G. SAMPOL, O. ROMERO a M. TORRES. A Bayesian cost-effectiveness analysis of a telemedicine-based strategy for the management of sleep apnoea: A multicentre randomised controlled trial. *Thorax* [online]. 2015, 70(11), 1054–1061. ISSN 14683296. Dostupné z: doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207032
- [38] SACKS, L. *Electronic Technology in Clinical Trials* [online]. 2018. Dostupné z: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/newsevents/ucm441299.pdf>
- [39] *Investigational Device Exemption (IDE) | FDA* [online]. [vid. 2020-06-25]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/medical-devices/how-study-and-market-your-device/investigational-device-exemption-ide>
- [40] CRUZ, M. L. *FDA and TeleHealth : An Evolving Landscape CDRH*. nedatováno.
- [41] FDA a CDER. *FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Public Health Emergency Guidance for Industry, Investigators, and Institutional Review Boards* [online]. 2020 [vid. 2020-05-28]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/regulatory->
- [42] EUROPEAN COMMISSION. *Research and Innovation in the field of ICT for Health, Wellbeing and Ageing Well: an overview* [online]. 2019. Dostupné z: <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/policies/ehealth>
- [43] *Market study on telemedicine* [online]. 2018 [vid. 2020-05-28]. Dostupné z: <http://europa.eu>
- [44] *GUIDANCE ON THE MANAGEMENT OF CLINICAL TRIALS DURING THE COVID-19 (CORONAVIRUS) PANDEMIC* [online]. nedatováno [vid. 2020-06-24]. Dostupné z: [https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/01-](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-)
- [45] *Národní telemedicínské centrum | FNOL* [online]. [vid. 2020-06-23]. Dostupné z: <https://ntmc.fnol.cz/>
- [46] ERNST & YOUNG, s.r.o. *Zpráva o vyhodnocení průběžného naplňování cílů NSeZ*. 2019.
- [47] *Největší online lékařská poradna | uLékaře.cz* [online]. [vid. 2020-06-24]. Dostupné z: <https://www.ulekare.cz/>
- [48] *Zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech* [online]. [vid. 2020-06-21]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378#cast1>
- [49] SÚKL. *Stanovisko odboru klinických hodnocení léčivých přípravků SÚKL k probíhajícím klinickým hodnocením a k ještě nezahájeným klinickým hodnocením v souvislosti s COVID-19 ze dne 14. 5. 2020, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2020-06-21]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/stanovisko-odboru-klinicky-hodnoceni-lecivych-pripravku>
- [50] *HOME CARE, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2020-06-21]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/home-care>
- [51] *Telemedicina v ČR aneb kam nás posunul covid - Světchytře.cz* [online]. [vid. 2021-03-19]. Dostupné z: <https://www.svetchytre.cz/a/p4giL/telemedicina-v-cr-aneb-kam-nas-posunul-covid>
- [52] *Cestu k lékaři ušetří telemedicina. VoZP nově uhradí videohovory | Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky* [online]. [vid. 2021-03-19]. Dostupné z: <https://www.vozp.cz/cestu-k-lekari-usetri-telemedicina-vozp-hradi-videohovory>
- [53] *Telemedicina je trend. Hradit by ji měly i pojišťovny* [online]. nedatováno [vid. 2021-03-19]. Dostupné z: <https://www.zdravezpravy.cz/2019/11/16/telemedicina-je-trend-hradit-by-ji->

mely-i-pojistovny/

- [54] ČPZP - Česká průmyslová zdravotní pojišťovna | Nový výkon 09557 - Telemedicína – videokonzultace vzdáleným přístupem | [online]. [vid. 2021-03-19]. Dostupné z: <https://www.cpzp.cz/clanek/5724-0-Novy-vykon-09557-Telemedicina-videokonzultace-vzdalenym-pristupem.html>
- [55] *MOnitoring REsynchronization deviCes and cARdiac patiEnts - Full Text View - ClinicalTrials.gov* [online]. [vid. 2021-03-21]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00885677?term=telemetry&cntry=CZ&draw=2&rank=3>
- [56] *A Phase III Superiority Study of Vernakalant vs Amiodarone in Subjects With Recent Onset Atrial Fibrillation - Full Text View - ClinicalTrials.gov* [online]. [vid. 2021-03-21]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00668759?term=telemetry&cntry=CZ&draw=2&rank=4>
- [57] *Home Monitoring in Cardiac Resynchronisation Therapy - Full Text View - ClinicalTrials.gov* [online]. [vid. 2021-03-21]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00376116?term=telemedicine&cntry=CZ&draw=2&rank=2>
- [58] *Klinické studie – Mezinárodní centrum pro telemedicínu* [online]. [vid. 2021-03-21]. Dostupné z: <http://www.mdt.cz/o-nas/klinicke-studie/>
- [59] *Smart Device-based Cardiac Rehabilitation After Myocardial Intervention - Full Text View - ClinicalTrials.gov* [online]. [vid. 2021-03-21]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03926312?term=telemonitoring&cntry=CZ&draw=2&rank=1>
- [60] *Comparing SMS and E-mail Reminders in an Online Smoking Cessation Intervention - Full Text View - ClinicalTrials.gov* [online]. [vid. 2021-03-20]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03276767?term=eHealth&cntry=CZ&draw=2&rank=4>
- [61] *Negotiating a Quit Date or Not in Online Interventions - Full Text View - ClinicalTrials.gov* [online]. [vid. 2021-03-20]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03194919?term=eHealth&cntry=CZ&draw=2&rank=2>
- [62] *Online Lapse Management Intervention - Full Text View - ClinicalTrials.gov* [online]. [vid. 2021-03-20]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03191825?term=mHealth&cntry=CZ&draw=2&rank=1>
- [63] *Remotely-supervised Rehabilitation Program in Patients With Obstructive Sleep Apnea - Full Text View - ClinicalTrials.gov* [online]. [vid. 2021-03-20]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04759456?term=telemonitoring&cntry=CZ&draw=2&rank=2>
- [64] *Observational MyPal-Child Study on the ePRO-based Early Palliative Care Digital System in Paediatric Oncology Patients - Tabular View - ClinicalTrials.gov* [online]. [vid. 2021-03-20]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04381221?term=eHealth&cntry=CZ&draw=2&rank=5&view=record>
- [65] *ELECTOR Treat-to-target Via Home-based Disease Activity Monitoring of Patients With Rheumatoid Arthritis - Full Text View - ClinicalTrials.gov* [online]. [vid. 2021-03-21]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03428763?term=eHealth&cntry=CZ&draw=2&rank=1>

- [66] *A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type II Diabetes - Study Results* - *ClinicalTrials.gov* [online]. [vid. 2021-03-21]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02152371?term=telemedicine&cntry=CZ&draw=2&rank=4>
- [67] AIFP. *Klinická hodnocení v ČR v době covid-19: aktuální výzvy, intenzivní spolupráce a budoucí vývoj Asociace inovativního farmaceutického průmyslu* [online]. [vid. 2021-03-21]. Dostupné z: <https://www.aifp.cz/cs/klinicka-hodnoceni-v-cr-v-dobe-covid-19-aktualni-v/>
- [68] *Hypertension* [online]. [vid. 2021-04-20]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- [69] *ESC CardioMed* [online]. B.m.: Oxford University Press, 2018. Dostupné z: doi:10.1093/med/9780198784906.001.0001
- [70] LINHART, A., J. CERAL a J. FILIPOVSKÝ. Praktický postup České společnosti pro hypertenzi: Měření krevního tlaku 1. část: Obecné principy. *HYPERTENZE & kardiovaskulární prevence*. nedatováno, (24).
- [71] NĚMCOVÁ, H. Měření krevního tlaku. *Interní medicína pro praxi*. 2007, **8**(9), 396–400. ISSN 1212-7299.
- [72] *Ústavní lékárna IKEM* [online]. [vid. 2021-02-26]. Dostupné z: [www.lekarnici.cz](http://www.lekarnici.cz)
- [73] EMA. *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension*. 2014.
- [74] OMBONI, S., M. CASERINI a C. CORONETTI. Telemedicine and M-Health in Hypertension Management: Technologies, Applications and Clinical Evidence [online]. nedatováno. Dostupné z: doi:10.1007/s40292-016-0143-6
- [75] BOBRIE, G., N. POSTEL-VINAY, J. DELONCA a P. CORVOL. Self-Measurement and Self-Titration in Hypertension. A Pilot Telemedicine Study. *American Journal of Hypertension* [online]. 2007, **20**(12), 1314–1320. ISSN 08957061. Dostupné z: doi:10.1016/j.amjhyper.2007.08.011
- [76] VOLPE, Massimo, Alejandro DE LA SIERRA, Bettina AMMENTORP a Petra LAEIS. Open-Label Study Assessing the Long-term Efficacy and Safety of Triple Olmesartan/Amlodipine/ Hydrochlorothiazide Combination Therapy for Hypertension [online]. nedatováno [vid. 2021-03-23]. Dostupné z: doi:10.1007/s12325-014-0117-9
- [77] VOLPE, M., L. C. RUMP, B. AMMENTORP a P. LAEIS. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clinical Drug Investigation* [online]. 2012, **32**(10), 649–664. ISSN 11732563. Dostupné z: doi:10.2165/11636320-000000000-00000
- [78] KARIO, K., N. SUN, F. T. CHIANG, O. SUPASYNDH, S. H. BAEK, A. INUBUSHI-MOLESSA, Y. ZHANG, H. GOTOU, M. LEFKOWITZ a J. ZHANG. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in asian patients with hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension* [online]. 2014, **63**(4), 698–705. ISSN 15244563. Dostupné z: doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02002
- [79] RAKUGI, H., K. SHIMIZU, Y. NISHIYAMA, Y. SANO a Y. UMEDA. A phase III, open-label, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of long-term triple combination therapy with azilsartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Blood Pressure* [online]. 2018, **27**(3), 125–133. ISSN 16511999. Dostupné z: doi:10.1080/08037051.2017.1412797
- [80] OULICKÁ, M., J. MUŽÍK, M. MUŽNÝ, J. BROŽ a E. ÅRSAND. Overview and Multi-Criteria Analysis of Glucometers for Telemonitoring of Patient with Diabetes Mellitus. *EJBI*. 2013, **9**(3).

- [81] MUZIK, J., J. PELESKA, R. CAMEK, M. DOKSANSKY, T. KUCERA, A. HOLUBOVA, D. FIALA, J. KASPAR, V. CAITHAML, V. NAVRATIL, D. GILLAR, P. JEDLICKOVA, K. HANA, P. DRS a M. MUZNY. TELEMEDICINE SYSTEM FOR COMBINED MEASUREMENT OF BLOOD PRESSURE AND PHYSICAL ACTIVITY. *Journal of Hypertension* [online]. 2019, **37**, e232–e233 [vid. 2020-11-28]. ISSN 0263-6352. Dostupné z: doi:10.1097/01.hjh.0000572984.92783.94
- [82] NEVENS, H., J. HARRISON, F. VRIJENS, L. VERLEYE, N. STOCQUART, E. MARYNEN a F. HULSTAERT. Budgeting of non-commercial clinical trials: Development of a budget tool by a public funding agency. *Trials* [online]. 2019, **20**(1), 1–10. ISSN 17456215. Dostupné z: doi:10.1186/s13063-019-3900-8
- [83] Informační systém o průměrném výdělku. *ISPV* [online]. 2019 [vid. 2021-02-26]. Dostupné z: <https://www.ispv.cz/cz/Vysledky-setreni/Archiv/2019.aspx>
- [84] TAYLOR, M. What is sensitivity analysis. *Consortium YHE: University of York* [online]. 2009, (April 2009), 1–8. Dostupné z: [http://meds.queensu.ca/medicine/obgyn/pdf/what\\_is/WhatisSensitivityAnalysis.pdf](http://meds.queensu.ca/medicine/obgyn/pdf/what_is/WhatisSensitivityAnalysis.pdf)
- [85] DEGASPERI, A. a S. GILMORE. Sensitivity analysis of stochastic models of bistable biochemical reactions. In: *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)* [online]. B.m.: Springer, Berlin, Heidelberg, 2008, s. 1–20 [vid. 2020-11-11]. ISBN 3540688927. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-540-68894-5\_1
- [86] *Calculating the Costs of Clinical Trials - ASH Clinical News* [online]. [vid. 2020-11-02]. Dostupné z: <https://www.ashclinicalnews.org/spotlight/feature-articles/calculating-costs-clinical-trials/>
- [87] *Informace pro dobrovolníky (zdraví i nemocní) v klinickém hodnocení léčiv | Thomayerova nemocnice* [online]. [vid. 2020-11-26]. Dostupné z: <http://www.ftn.cz/informace-pro-dobrovolniky-zdravi-i-nemocni-v-klinickem-hodnoceni-leciv-277/>
- [88] *Průměrné mzdy - 4. čtvrtletí 2020 | ČSÚ* [online]. [vid. 2021-05-02]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/cri/prumerne-mzdy-4-ctvrtleti-2020>
- [89] *Narizení vlády č. 307/2012 Sb. o místní a časové dostupnosti zdravotních služeb*
- [90] GHONE, A. Risk Assessment in Clinical Trials. *Journal for Clinical Studies* [online]. nedatováno, 22–24 [vid. 2020-11-09]. Dostupné z: [https://www.ddismart.com/whitepapers/risk\\_assessment\\_in\\_clinical-trial.pdf](https://www.ddismart.com/whitepapers/risk_assessment_in_clinical-trial.pdf)
- [91] ČERNEK, P. *METODY ZÍSKÁVÁNÍ A HODNOCENÍ VSTUPNÍCH DAT PRO ANALÝZU RIZIK*. Praha, 2017. České vysoké učení technické v Praze.
- [92] *ČSN EN IEC 60812 ed. 2. Analýza způsobů a důsledků poruch (FMEA a FMECA). Třídící znak 010675*
- [93] *Domácí měření tlaku? Více než třetina lidí si výsledky zapíše špatně - Zdravotnický deník* [online]. [vid. 2021-04-02]. Dostupné z: <https://www.zdravotnickydenik.cz/2014/11/domaci-mereni-tlaku-vice-nez-tretina-lidi-si-vysledky-zapise-spatne/>
- [94] AIFP. *Význam klinických hodnocení Asociace inovativního farmaceutického průmyslu* [online]. [vid. 2021-04-30]. Dostupné z: <https://www.aifp.cz/cs/vyznam-klinickyh-hodnoceni/>



## **Příloha A: Obsah přiloženého CD**

Na přiloženém CD se nachází soubor ve formátu .pdf, který obsahuje text diplomové práce. Dále CD obsahuje soubor ve formátu Excel, který sloužil k výpočtu nákladů klinických studií z perspektivy firmy, která studie provádí a perspektivy pacienta.

