

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE



DISERTAČNÍ PRÁCE
MOŽNOSTI ZLEPŠENÍ PÉČE O PACIENTA V OBLASTI STANOVENÍ
DIAGNÓZY A DISTRIBUCE
OPPORTUNITIES TO IMPROVE PATIENT CARE IN THE AREA OF
DIAGNOSIS AND DISTRIBUTION

Autor: RNDr. PharmDr. Patrik Jakabčín

Školitel: doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc.

2024

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE



DISERTAČNÍ PRÁCE

Školící pracoviště:	Katedra sociální a klinické farmacie
Doktorský studijní program:	Klinická a sociální farmacie
Kandidát:	RNDr. PharmDr. Patrik Jakabčín
Školitel:	doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc.
Název disertační práce:	MOŽNOSTI ZLEPŠENÍ PÉČE O PACIENTA V OBLASTI STANOVENÍ DIAGNÓZY A DISTRIBUCE
Finanční podpora:	Disertační práce vznikla za podpory specifického vysokoškolského výzkumu s číslem SVV 260 551 přes Program Integrovaná infrastruktura, financovaný z ERDF grantu Univerzity Karlovy

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně pod vedením svého školitele doc. RNDr. Jozefa Koláře, CSc. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Košicích 30.09.2024

.....
RNDr. PharmDr. Patrik Jakabčín

Poděkování

Tuto disertační práci věnuji svému školiteli doc. RNDr. Jozefovi Kolářovi, CSc. za pomoc, rady a odborné vedení během mého postgraduálního studia a své manželce Andrejce, za její lásku a bezpodmínečnou podporu po celou dobu mých studií. Také chci upřímně poděkovat ostatním členům Katedry sociální a klinické farmacie Farmaceutické fakulty v Hradci Králové za pomoc při psaní této disertační práce a za všechny věcné podněty a odborné postřehy, které byly obrovským přínosem při psaní a jejím finálním zpracování do textové podoby. Na závěr chci poděkovat za finanční podporu ze specifického vysokoškolského výzkumu s číslem SVV 260 551 přes Program Integrovaná infrastruktura, který byl financovaný z ERDF grantu Univerzity Karlovy, bez jehož finanční podpory by se publikace v *Nature Publishing Group* pravděpodobně nikdy nezveřejnila.

*„Pošli na mě bouře, pošli na mě vítr, pošli na
mě vlny ... stejně budu kormidlovat správně!“*

Antické přísloví

OBSAH

ABSTRAKT	7
ABSTRACT.....	9
SEZNAM ZKRATEK	11
1. ÚVOD	13
2. CÍL	15
3. TEORETICKÁ ČÁST	16
3.1 MOTIVACE PRO IMPLEMENTACI JDS NA SLOVENSKU	16
3.2 DESTABILIZACE DODAVATELSKÉHO ŘETĚZCE LÉČIV NA SLOVENSKU	18
3.3 DESTRUKCE CEN LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ S PŘESAHEM NA TRHY EU	20
3.4 MODEL Y FINANCOVÁNÍ ZDRAVOTNÍCH ZAŘÍZENÍ NA SLOVENSKU	20
3.4.1 DRG MODEL.....	20
3.4.2 KOMBINOVANÝ MODEL DRG A PŘIPOČÍTELNÝCH POLOŽEK	23
3.5 JEDNODÁVKOVÝ SYSTÉM.....	23
3.5.1 VÝHODY A RIZIKA IMPLEMENTACE JEDNODÁVKOVÉHO SYSTÉMU	23
3.5.2 JEDNODÁVKOVÝ SYSTÉM VE SVĚTĚ	28
3.6 KONCEPT KONTRASTNÍ LÁTKY PRO JDS.....	30
3.6.1 ZÁKLADNÍ MORFOLOGIE GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU.....	30
3.6.2 ZÁKLADNÍ ENDOSKOPICKÉ TECHNIKY.....	31
3.6.2.1 ENDOSKOPICKÁ MUKÓZNÍ RESEKCE (EMR).....	31
3.6.2.2 INDIKACE PRO POUŽITÍ TECHNIKY EMR.....	31
3.6.2.3 IDENTIFIKACE NOVOTVARU PRO POUŽITÍ EMR	31
3.6.2.4 PRINCIP EMR „En bloc“	31
3.6.2.5 PRINCIP EMR „Lift and cut“	31
3.7 STRATEGIE POSKYTOVÁNÍ ZDRAVOTNÍCH SLUŽEB.....	37
4. PRAKTICKÁ ČÁST	39
4.1 ANALÝZA VYŘAZOVÁNÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ ZE SEZNAMU KATEGORIZOVANÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ	39
4.1.1 CÍL PŘEHLEDU.....	39
4.1.2. MATERIÁL A METODIKA	39
4.1.2.1 DATOVÉ ZPRACOVÁNÍ A3 ŽÁDOSTI VÝROBCŮ	39
4.1.2.2 DATOVÉ ZPRACOVÁNÍ IMPORTEM DAT	40
4.1.3. VÝSLEDKY	41
4.1.4 DISKUSE	43
4.2 ANALÝZA RIZIK A VÝPOČET FINANČNÍCH DOPADŮ IMPLEMENTACE JDS	43
4.2.1 CÍL PŘEHLEDU.....	44
4.2.2 MATERIÁL A METODIKA	44
4.2.2.1 VÝBĚR RELEVANTNÍCH ÚDAJŮ A PŘEHLEDŮ JDS VE SVĚTĚ.....	44
4.2.2.2 LEGISLATIVA A PRÁVNÍ RÁMCE	44

4.2.2.3 SPECIFIKACE AUTOMATICKÉ BALÍČÍ LINKY PRO JDS	44
4.2.2.4 ALTERNATIVY METODIKY PRO VEŘEJNÉ SOUTĚŽE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ	44
4.2.3 VÝSLEDKY	51
4.2.3.1 ZPŮSOB REALIZACE INVESTIČNÍ ČÁSTI PROJEKTOVÉHO ZÁMĚRU JDS	51
4.2.3.2 ZPŮSOB REALIZACE AKTIVIT PROJEKTOVÉHO ZÁMĚRU JDS.....	51
4.2.3.3 ZPŮSOB REALIZACE PROVOZNÍ ČÁSTI PROJEKTOVÉHO ZÁMĚRU JDS	51
4.2.3.4 CBA METODA KALKULACE JDS	51
4.2.4 DISKUSE	55
4.3 PŘÍPRAVA KONTRASTNÍ LÁTKY PRO JDS A EMR.....	55
4.3.1 CÍL	56
4.3.2 MATERIÁL A METODIKA	57
4.3.2.1 LEGISLATIVA PRO PODÁNÍ KONTRASTNÍ LÁTKY.....	57
4.3.2.2 VÝBĚR VHODNÉHO <i>in vitro</i> MODELU	57
4.3.2.3 CHARAKTERISTIKA BUNEČNÍCH LINIÍ	57
4.3.2.4 PŘÍPRAVA BUNĚK PRO EXPERIMENT 1	57
4.3.2.5 PŘÍPRAVA BUNĚK PRO EXPERIMENT 2	60
4.3.2.6 POPIS BUNĚČNÝCH EXPERIMENTŮ	60
4.3.3 VÝSLEDKY	61
4.3.4 DISKUSE	73
4.3.4.1 NÁVRH MECHANIZMU ÚČINKU	73
4.3.4.2 ANALÝZA VSTUPNÍCH NÁKLADŮ HVLP A IPLP	73
4.4 NÁVRH MARKEROV OXIDAČNÉHO STRESU VHODNÝCH NA DIAGNOSTIKU OCHORENÍ.....	79
4.4.1 CÍL PŘEHLEDU.....	79
4.4.2 MATERIÁL A METODIKA	79
4.4.3 VÝSLEDKY	79
4.4.4 DISKUSE	80
5. ZÁVĚR	83
6. SEZNAMY TABULEK A OBRÁZKŮ	88
6.1 SEZNAM TABULEK	88
6.2 SEZNAM OBRÁZKŮ	88
7. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI S UVEDENÍM PODÍLU AUTORA NA TĚCHTO VÝSTUPECH.....	90
7.1 PUBLIKACE V ČASOPISE S IMPAKTNÍM FAKTOREM.....	90
7.2 OSTATNÍ PUBLIKACE	91
8. PŘEHLED DALŠÍ ODBORNÉ ČINNOSTI.....	92
9. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	93
10. PŘÍLOH	101

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie

Autor: RNDr. PharmDr. Patrik Jakabčín

Školitel: doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc.

Název disertační práce: MOŽNOSTI ZLEPŠENÍ PÉČE O PACIENTA V OBLASTI STANOVENÍ DIAGNÓZY A DISTRIBUCE

Úvod: Současný způsob ústavního dodávání léčiv hospitalizovaným pacientům tradiční logistikou znamená, že koncový zdravotnický personál, jakým jsou zdravotní sestry, dostává blistry léčivých přípravků ve stejných sekundárních obalech jako koncový pacient v lékárně. Následně je sestra manuálně vybírá a připravuje dávky, které podává jednotlivým pacientům. Tento způsob je pomalý, časově náročný a vytváří velký prostor pro selhání lidského faktoru, často se závažnými důsledky vedoucími ke zhoršení zdravotního stavu, případně úmrtí pacientů. Dochází ke ztrátě léčiv, jejich nesprávnému podání i k nedostatečné zpětné informaci potřebné pro plánování spotřeby léčiv a jejich nepřerušené dodávce v požadovaném množství a kvalitě.

Cíle: **1)** analyzovat vyřazování léčivých přípravků ze seznamu kategorizovaných léčivých přípravků na Slovensku, jako přímý důsledek destabilizace dodavatelského řetězce léčivých přípravků na národní úrovni s přesahem na trhy EU. **2)** analyzovat všechna dostupná rizika, která mohla mít v implementační fázi jednodávkového systému negativní vliv na jeho realizaci a byly vypočteny finanční dopady pro zdravotnické zařízení před a po jeho implementaci (spuštění do provozu). **3)** navrhnout pilotní produkt – kontrastní látky pro použití v JDS, její zpracování do finální lékové formy s ohledem na výběr vhodného obalového materiálu, aby se zajistila kompatibilita i se stávající chirurgickou infrastrukturou, objasnit mechanismu účinku, kterým se po aplikaci uvedené kontrastní látky v praxi dosahuje klinický efekt. **4)** navrhnout nové markery oxidačního stresu vhodného pro diagnostiku nemocí, respektive srdečního selhání.

Metodika: **1)** zpracovat analýzu vyřazování léčivých přípravků ze seznamu kategorizovaných léčivých přípravků na Slovensku v období leden 2018 až květen 2022. **2)** analyzovat dostupná rizika a vypočítat finanční dopady pro zdravotní zařízení před a po implementaci JDS. **3)** navrhnout kontrastní látku a její zpracování do finální lékové formy pro použití v JDS, provést právní analýzu legislativních rámců pro podání kontrastní látky v klinické praxi, vybrat vhodný *in vitro* model buněčných linií, na kterých stavíme buněčné experimenty pro objasnění

mechanismu účinku. 4) provedení rešerše epidemiologických studií ukazujících na úlohu protektivních (dietních) faktorů zamezujícím patogenezi způsobenou oxidačním stresem zejména ve vztahu k vhodným markerům.

Výsledky: 1) v období od ledna 2018 do května 2022 bylo vyřazeno ze seznamu kategorizovaných léčivých přípravků na Slovensku 1160 léčivých přípravků, kde za poslední pololetí ve sledovaném období to bylo v průměru 18,4 léčivých přípravků měsíčně s klesající tendencí výpadků léků jako důsledek spuštění tendrování léků. 2) provoz po realizaci (implementaci) JDS projektu vykazuje příznivější ekonomické ukazatele než při zachování současného stavu, a to s návratností už ve třetím roce investice 3) byla vytvořena kontrastní látka ve formě 10 ml stříkačky kompatibilní pro jednodávkové použití v klinické praxi spolu s návrhem experimentů na *in vitro* modelových buněčných liniích HCT 116 a CACO-2 pro objasnění mechanismu účinku. 4) studiem literatury byly nalezeny potenciální nové biomarkery poškození srdce, jakými jsou následující: kryopyrin a s apoptózou spojené adaptorové proteiny.

Závěr: Klesající tendr deregistrace léků ve sledovaném období nás navedl na myšlenku spuštění národního tendru na léky se současným zavedením JDS ve zdravotnických zařízeních v gesci státu. V další části jsme poukázali na směr obnovení IPLP v nemocničních lékárnách, jako finančně efektivní možnosti náhrady národních výpadků HVLP.

Zkratky:

jednodávkový systém léčiv, kontrastní látka, diagnostika, gastrointestinální trakt, HCT116, CACO-2.

ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Social and Clinical Pharmacy

Candidate: RNDr. PharmDr. Patrik Jakabčín

Supervisor: doc. RNDr. Jozef Kolář, CSc.

Title: OPPORTUNITIES TO IMPROVE PATIENT CARE IN THE AREA OF
DIAGNOSIS AND DISTRIBUTION

Introduction: The current method of distributing medicaments to hospitalised patients expects that healthcare professionals receive medication in the same package as the patients in a pharmacy. Therefore, the nurses manually prepare doses, which they administer to the individual patients. However, this process is slow and time-consuming and may often result in errors that can be preventable. A more modern way of handling individual doses of medication, which we propose, is profitable due to its application potential. There is increased convenience for qualified personnel and physicians by producing individual packets of medications which are inevitably personalised, faultless, and relevant.

Objectives: **1)** Of the first part is to analyze the removal of medicinal products from the list of categorized medicinal products in Slovakia, as a direct consequence of the destabilization of the supply chain of medicinal products at the national level with an impact on EU markets. **2)** In the second part, all available risks that could have a negative impact on its implementation in the implementation phase of the JDS project are analyzed and the financial impacts for medical facilities before and after the implementation (commissioning) of the JDS project were calculated. **3)** In the third part, we focus on the design of a pilot product - a contrast agent - for use in JDS, its incorporation into the final dosage form with regard to the selection of suitable packaging material to ensure compatibility with the existing surgical infrastructure, where this block also includes the design of experiments to clarify the mechanism of action by which a significant clinical effect is achieved in practice after the application of the mentioned contrast agent. **4)** In the fourth part, we focused on finding (designing) new oxidative stress markers suitable for diagnosing diseases, namely heart failure.

Methods: **1)** to analyze the withdrawal of medicinal products from the list of categorized medicinal products in Slovakia in the period January 2018 to May 2022. **2)** to analyze the available risks and calculate the financial impacts for health facilities before and after the implementation of the JDS. **3)** design a contrast agent and its incorporation into the final dosage

form for use in JDS, perform a legal analysis of legislative frameworks for the administration of a contrast agent in clinical practice, select an appropriate *in vitro* model of cell lines on which we build cell experiments to clarify the mechanism of action. 4) conducting a search for epidemiological studies showing the role of protective (dietary) factors preventing pathogenesis caused by oxidative stress, especially in relation to suitable markers.

Results: 1) 1) in the period from January 2018 to May 2022, 1,160 medicines were removed from the list of categorized medicinal products in Slovakia, where in the last six months in the monitored period it was an average of 18.4 medicines per month with a decreasing tendency of drug shortages due to the initiation of drug tenders. 2) operation after the realization (implementation) of the JDS project shows more favorable economic indicators than if the current state is maintained, with a return already in the third year of the investment 3) a contrast agent in the form of a 10 ml syringe compatible for unit-dose system use in clinical practice was created together with a proposal experiments on the *in vitro* model cell lines HCT 116 and CACO-2 to clarify the mechanism of action. 4) the study of the literature found potential new biomarkers of cardiac damage, such as the following: cryopyrin and apoptosis-related adapter proteins.

Conclusion: The deregistration of medicines in the monitored period led us to the idea of launching a national tender for medicines with the simultaneous introduction of Unit Dose System in health facilities under the responsibility of the state. In the next part, we recommend the direction of restoring IPLP (individual prepare) medicines in hospital pharmacies, as a financially effective option to replace national medicines shortages.

Abbreviations:

Unit Dose System, Contrasting Composition, Diagnostics, Gastrointestinal Tract, HCT116, CACO-2.

SEZNAM ZKRATEK

A3	Žádost o vyřazení léčivého přípravku ze seznamu kategorizovaných léčivých přípravků
A, AS	Ambulantní (plně/částečně hrazená) léčiva
CACO-2	<i>An immortalized cell line of human colorectal adenocarcinoma cells</i> , Imortalizovaná buněčná linie buněk lidského kolorektálního adenokarcinomu
CEE	<i>Central and Eastern Europe</i> , Střední a Východní Evropa
Cl⁻	Chloridový anion
CN	Centrálně nakupovaná léčiva státem nebo pojišťovnou
covid-19	<i>Coronavirus disease</i> , Koronavirové onemocnění
CRC	<i>Colorectal carcinom</i> , Kolorektální karcinom
DRG	<i>Diagnosis-related group</i> , Skupina související s diagnózou – klasifikační systém umožňující ohodnotit náklady na zdravotní péči
EU / EMA	Evropská unie / <i>European Medicines Agency</i> , Evropská léková agentura
EMR	<i>Endoscopic mucosal resection</i> , Endoskopická resekce sliznice
ESD	<i>Endoscopic mucosal dissection</i> , Endoskopická disekce sliznice
FBS	<i>Fetal bovine serum</i> , Fetální hovězí sérum
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> , Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
FEMA	<i>Federal Emergency Management Agency</i> , Federální agentura pro mimořádné události
FMD	<i>Falsified Medicines Directive</i> , Směrnice o padělaných léčivých přípravcích
FTE	<i>Full-time equivalent</i> , Ekvivalent plného pracovního úvazku
GDPR	<i>General data protection regulation</i> , Obecné nařízení o ochraně dat
GIT	Gastrointestinální trakt
GMP	<i>Good Manufacturing Practice</i> , Správná výrobní praxe
GPS	<i>Glutathione-peroxidase</i> , glutathionperoxidázy
HCT116	<i>Human Colon Cancer Cell line</i> , Lidská buněčná linie rakoviny tlustého střeva
HES	Hydroxyethyl škrob
HVLP	Hromadně vyráběný léčivý přípravek
IL	Interleukin
IPLP	Individuálně vyráběný léčivý přípravek
UDS/JDS	<i>Unit Dose System</i> , Jednodávkový systém léčiv
NADPH	<i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NALP3	kryopyrin
NOS	<i>Nitric oxide synthase</i> , syntáza oxidu dusnatého
ONKO	Onkologické léčivé přípravky
OOPP	Ochranné osobní pracovní pomůcky

OPL	Omamná a psychotropní léčiva
P4	<i>P4 medicine</i> , P4 medicína
PCT	<i>Patent Cooperation Treaty</i> , Smlouva o patentové spolupráci
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> , Pozitronová emisní tomografie
ROS	<i>Reactive oxygen species</i> , reaktivní formy kyslíku
SERCA	<i>Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-adenosine triphosphatase</i> , Ca ²⁺ -adenosintrifosfatáza sarkoplazmatického retikula
SOD	<i>Super-oxide-dismutase</i> , superoxid-dismutázy
sol. inf.	Infuzní roztok
sol. inj.	Injekční roztok
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i> , tumor nekrotizující faktor
USA	Spojené státy americké
UVO	Úřad pro veřejné obstarávání
VARIA	Diagnostika

1. ÚVOD

Distribuce léčiv v ústavních zařízeních je proces, kterým léčivé přípravky přecházejí od výrobce až k hospitalizovanému pacientovi. Tento proces zahrnuje několik klíčových pojmů, jako jsou nemocniční lékárna, místo, kde se léčivé přípravky uchovávají, připravují a odesílají na lůžková oddělení a nemocniční lékárník, zdravotnický odborník, který je odborně erudován pro manipulaci s léčivými přípravky.

Distribuce léčivých přípravků s minimální mírou chybovosti je klíčovým procesem ve zdravotnickém sektoru, protože zajišťuje, že léčiva jsou dostupná tam, kde jsou potřebná, ve správný čas, ve správném množství a ve správné formě, tzn. mluvíme o efektivní distribuci léčivých přípravků, která je nezbytná pro bezpečnost pacientů.

Chyby v nemocniční lékové logistice mohou vést k chybám v podávání léčivých přípravků, což může mít vážné následky pro zdraví pacientů. Účinná distribuce léčivých přípravků je navíc klíčová pro ekonomickou efektivitu zdravotnického sektoru, protože může pomoci snižovat náklady na léčivé přípravky a zvyšovat efektivitu práce zdravotnického personálu.

Požadavky na automatizaci procesů v nemocničních lékárnách se neustále zvyšují. Úvodní úlohou takové systematické automatizace je identifikovat a zhodnotit technické možnosti automatizovaných jednodávkových systémů (JDS), které připravují individuálně balené a označené léčivé přípravky pro hospitalizované pacienty [1].

JDS je metoda distribuce léčivých přípravků, při které jsou jednotlivé dávky přípravku baleny a označeny samostatně. Tento systém je navržen tak, aby zajistil, že každá dávka léčivého přípravku je správně identifikována pro konkrétního pacienta a zajištěna až do momentu podání pacientovi.

Jedná se o metodu balení, distribuce a podávání léčivých přípravků, která má za cíl zlepšit bezpečnost a efektivitu ve zdravotnictví. Každá dávka přípravku je odděleně balena s podrobnými informacemi o přípravku a jeho dávkování, čím tento systém umožňuje lepší kontrolu a sledovatelnost léčivých přípravků, a tedy snižuje pravděpodobnost chyb při podávání léčivých přípravků.

Celkově je JDS navržen tak, aby zajistil přesné a bezpečné podávání léčivých přípravků, zvýšil efektivitu distribuce léčivých přípravků a zlepšil správu zásob.

Úvodní motivací předkládané práce bylo, ve specifických podmínkách druhé největší fakultní nemocnice na Slovensku, poukázat na možnosti vytvoření nové jednotné platformy dodávání léčivých přípravků koncovému uživateli (pacientovi) založené na systému JDS a integraci řetězce nemocniční lékárna – oddělení – pacient, z něhož mohou prosperovat všechna zdravotnická zařízení regionu, zejména oblast východního Slovenska.

I přes skutečnost, že systém JDS je několik desítek let zaveden v mnoha zemích, jde o zásadní inovaci v podmínkách Slovenska, neboť změna distribučních tras a formy léčivých přípravků z nemocniční lékárny představuje zásadní změnu a vyžaduje vertikální integraci více článků řetězce pro zavedení těchto změn v přísně regulovaných podmínkách specifické medicínské legislativy. Také tvorbou jednodávkových balení léčivých přípravků dochází k vytvoření nového produktu, který může svými zlepšenými vlastnostmi nahradit významnou část dosavadních distribučních forem léčivých přípravků [2] ve zdravotnických zařízeních se zlepšenými uživatelskými vlastnostmi pro koncové uživatele – pacienty.

V tomto kroku lékárník nebo farmaceutický asistent/laborant v lékárně připraví jednotková balení léčivých přípravků, což zahrnuje přebalování léčivých přípravků ze standardizovaných (velkoobjemových) balení do jednotkových dávek a označení každé jednotkové dávky specifickými informacemi o léčivém přípravku, jeho dávce a pacientovi.

Po podání léčivých přípravků pacientovi se informace o podání zaznamenají do elektronické zdravotní dokumentace pacienta, což umožňuje přesné sledování toho, který léčivý přípravek byl podán, v jaké dávce, kdy a v jaké ceně, čímž se dosahuje zvýšení efektivity ekonomické distribuce léčivých přípravků a zlepšení správy zásob u léčivých přípravků umístěných na odděleních a samozřejmě v minimálních zásobách mimo nemocniční lékárnu.

Efektivní a bezpečná distribuce léčivých přípravků je kritickým prvkem ve všech zdravotnických systémech a hraje zásadní roli v bezpečnosti terapie pacientů a v kvalitě péče o zdraví.

Dalším příspěvkem předkládané disertační práce je obnova individualizace přípravy léčivých přípravků připravených na míru pro pacienta v ústavní nebo ambulantní péči, kde chceme poukázat na potřebu zavedení nového individuálního přístupu v logistice, kontrole kvality při manipulaci s léčivými přípravky a zvýšení bezpečnosti pro hospitalizované, ale také ambulantní pacienty.

Jedná se o pilotní formulaci nové kontrastní látky určené pro nový typ distribuce s vysokým impaktem na tvorbu základu pro budoucí bezpečnou personalizovanou medicínu.

2. CÍLE PRÁCE

Cílem teoretické části práce bylo shrnutí aktuálních poznatků o systému referencování cen v EU, jehož přímým důsledkem nastává deregistrace léčivých přípravků na území Slovenska, o možnostech (výhodách a rizicích) implementace JDS systému na Slovensku, kde jsme analyzovali dostupné odborné studie a literaturu z implementace JDS ve světě, a popsali dva možné modely financování zdravotních zařízení na Slovensku z pohledu *cash-flow*, délky splatnosti faktur a kumulace dluhu vůči dodavatelům, což výrazně ovlivňuje možnosti implementace JDS projektu na Slovensku a o možnostech odladění distribuce specifických lékových forem se specifickými podmínkami skladování v jednodávkovém systému, kde jsme pro pilotní implementaci a testování zkoncipovali kontrastní látku pro gastroenterologické podání v rámci strategie poskytování zdravotních služeb.

Prvním podcílem bylo analyzovat vyřazování léčivých přípravků ze seznamu kategorizovaných léčivých přípravků na Slovensku, jako přímý důsledek „destrukce“ cen léčivých přípravků za průvodní destabilizace dodavatelského řetězce léčivých přípravků na národní úrovni s přesahem na trhy EU.

Druhým podcílem praktické části byla analýza všech dostupných rizik, která mohla mít v implementační fázi JDS projektu negativní vliv na jeho realizaci a zjištění finančních dopadů pro zdravotnické zařízení před a po implementaci (spuštění do provozu) projektu JDS.

Třetím podcílem praktické části byl návrh pilotního produktu – kontrastní látky pro použití v JDS, její zpracování do finální lékové formy s ohledem na výběr vhodného obalového materiálu, aby se zajistila kompatibilita i se stávající chirurgickou infrastrukturou v klinické gastroenterologické praxi, za současného zlepšení *compliance* a bezpečnosti terapie pro pacienty. Tento blok zahrnuje i návrh experimentů pro objasnění mechanismu účinku, kterým se po aplikaci uvedené kontrastní látky v praxi dosahuje významný klinický efekt.

Ve čtvrtém podcíli jsem se zaměřil na hledání (navržení) nových markeru oxidačního stresu vhodného pro diagnostiku nemocí, respektive srdečního selhání.

Poznámka: obsah pojmu „*referencovanie*“ vymezuje § 94 Porovnávanie úradne určených cien (liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov, což odpovídá českému „(hloubková) revize systému maximálních cen léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely“.

3. TEORETICKÁ ČÁST

3.1 *MOTIVACE PRO IMPLEMENTACI JDS NA SLOVENSKU*

Problémy s dostupností léčivých přípravků na Slovensku narůstají, ale ne jako příčina neschopnosti národního systému tyto léčivé přípravky zajistit a zaplatit, ale jako přímý důsledek koncepční chyby EU při vytváření referencování léčivých přípravků napříč EU, které historicky vzešlo z modelu referencování cen léčivých přípravků v USA.

Před lety, kdy se začal formulovat první koncept společné lékové politiky EU a nastavení cen léčivých přípravků v regionu EU, se ve výrazné míře zkopíroval koncept USA „mletí“ cen léčivých přípravků.

Problém je, že státy EU v té době neměly a nemají jednotný koncept zdravotnického systému, jak je tomu v USA, protože z pohledu jednotného zdravotnictví je EU volnější seskupení států ve srovnání se státy USA.

Jinak řečeno, nově koncipovaná a stále se rozšiřující EU nebyla a není homogenním celkem, pro který byl tento systém stlačování cen odladěn, i když mechanismus referencování v EU měl zajistit dostupnost léčivých přípravků pro chudší země regionu EU, které mají méně financovaný segment zdravotnictví, ale opak se stal pravdou.

Rozdílné lokální specifikace jako nejednotný sociální a zdravotnický systém, rozdílný systém úhrad za léčivé přípravky a zdravotní péči apod. se výrazným způsobem podílely na postupné destabilizaci celého konceptu cenotvorby.

Hlavní myšlenka „spravedlivé“ cenotvorby byla nastavena přes průměr tří nejnižších cen v zemích s nejnižší úrovní financování zdravotnického systému v EU za pomoci jednoduchého pravidla přes tzv. „referenční mlýnek“ lékové cenotvorby, kde platí, přistoupí-li chudší stát do EU, nahradí nejbohatšího člena z referenční trojky, spustí se referenční mlýnek a cena se opakovaně „rozmele“ (sníží).

S každým novým chudším státem přijatým do referenčního koše se kromě jemnějšího mletí ceny léčivých přípravků dodal i drobný aspekt nejednoznačnosti a rozdílnosti systému.

Jakékoli další přistoupení nového chudého státu do EU zóny by snížilo a snížilo cenu léčivých přípravků hlouběji a hlouběji, krátkodobě dokonce pod výrobní náklady.

Obrovská propast v ceně léčivých přípravků napříč EU přirozeně vyvolala masivní reexport léčivých přípravků z chudších zemí, který na východní straně způsobil výpadky celých skupin

léčivých přípravků a na západní straně rozkýval ekonomiku celé cenotvorby EU, kde re exportér musel prodávat za výrazně nižší cenu vyvezené léčivé přípravky, aby je prodal.

V praxi to znamená nechtěný efekt masivního a neregulovaného reexportu léčivých přípravků z území CEE, včetně Slovenska, do finančně vyspělejších západních zemí EU.

Podstřelování západních cen reexportními léčivými přípravky nahloďávalo regulativ a dikci cen z opačné strany EU.

Vzhledem k tomu, že při konceptu cenotvorby nebyla definována nejnižší teoretická cena léčivého přípravku a hranice pro zastavení snižování cen, opakovaným a stále jemnějším mletím cen se postupně regulační mechanismus referencování cen začal otáčet na destrukční nástroj lékové politiky EU.

Ceny léčivých přípravků se ve většině případů pomlely napříč EU a trhy EU/CEE se stávají pro výrobce nezajímavé. Stále více léčivé přípravky vyrobené v EU končí například v USA, kde ceny přesahují trojnásobek ceny EU.

Pro zachování původních EU trhů se ze strany výrobců začal přirozený a logický proces plošné deregistrace léčivých přípravků v zemích, jako Slovensko, Maďarsko, Rumunsko, částečně i Polsko, Česká republika a další, pro které se postupně škrtnou některé léčivé přípravky z evropské lékové mapy.

Nejnižší ceny léčivých přípravků na podkopaném referenčním „dně“ CEE mají proto výrazný dopad na cenotvorbu léčivých přípravků na ekonomicky relevantních trzích EU, a proto výrobci zcela racionálně škrtnají státy CEE z lékové mapy EU.

Jelikož v současné době referencování v nejchudších regionech dosahuje dokonce ceny léčivých přípravků pod výrobní náklady, což vede k masivnímu odlivu léčivých přípravků z CEE přes deregistrace léčivých přípravků a vyřazení léčivých přípravků z kategorizačního seznamu přes tzv. A3 žádost, se výrobci snaží zachovat ekonomické ceny pro finančně relevantní a velké lékové trhy EU jako jsou například Francie a Německo.

Další zajímavý fenomén získávání deregistrovaných léčivých přípravků pro např. slovenský trh, je dorovnání těchto výpadků přes tzv. mimořádný dovoz léčivých přípravků, kde daný léčivý přípravek přivážíme z jiného členského státu, často za násobně vyšší cenu, než byla cena původně registrovaného léčivého přípravku uvedena v kategorizačním seznamu.

Jinak řečeno mimořádný dovoz vnímáme jako zápas ve volném stylu bez regulované cenotvorby a kategorizace.

Dosud běžně (v dané zemi již neregistrované) léčivé přípravky, se pak jednotlivé státy snaží získat formou mimořádných dovozů za lokální ceny země, ze které se dovážejí.

Mnohdy se ale jedná o limitované počty balení, kde s rostoucí poptávkou narůstá cena léčivých přípravků v čase a kde strop není pro mimořádné dovozy definován.

Namísto původně zamýšlené regulace cen se tak z nedostatkových léčivých přípravků stává zboží nizozemských dražeb léčivých přípravků.

Dosahované ceny pak přesahují lokální ekonomické možnosti obyvatelstva a ekonomiky CEE.

Dále se otevírá otázka, jaký podíl takto mimořádně dovezených a tím předražených léčivých přípravků a v jaké cenové výši je potřebný k tomu, aby slovenský zdravotnický systém nebyl schopen zaplatit tyto náklady?

Co se stane ve světě fixních plateb a neaktualizované cenotvorbě za výkony přes DRG systém podle precedentu Německa z roku 2008, pokud nám tři léčivé přípravky z mimořádného dovozu podané v ústavní péči zkonsumují celou platbu zdravotní pojišťovny za daný výkon?

Z čeho se zaplatí náklad na mzdy lékaře, sestry, instrumentáře, sanitáře a uklízečky, náklad na stále rostoucí energie a jiné...

Východisko z této situace, pro nahrazení části vypadlých léčivých přípravků, se nám ale nabízí přes spuštění národního tendru léčivých přípravků a centrální nastavení cenotvorby na definované období a v definovaných objemech, což umožní výrobcům plánování výroby na bázi minimálně dvouletých cyklů a s tím spojenou i optimalizací výrobních nákladů.

Referencování léčivých přípravků v EU proto vnímáme jako koncepční chybu bez stanovení nejnížší ceny a bez hledání jiných možností dofinancování nízko rozpočtových zdravotnických systémů.

Jedná se o mlýnek, který již začal mlít zdravotnické systémy, jejich financování a samozřejmě pojišťovny, kde v balíku je ohroženo více než 60 milionů lidí, kteří se v čase nemusí dostat nejen k novým a tedy dražším, ale ani k doposud běžným léčivým přípravkům.

3.2 DESTABILIZACE DODAVATELSKÉHO ŘETĚZCE LÉČIV NA SLOVENSKU

V současné době jsme svědky destabilizace dodavatelského řetězce léčiv, a to nejen na Slovensku, což vede k výrazným dodavatelským výpadkům léčivých přípravků, jako přímý důsledek nedefinování „low-cost“ cenových hranic na evropské úrovni pro léčiva dodávaná pro členské státy CEE.

Proto jedním z nejfrekventovanějších témat současnosti je dostupnost léčivých přípravků na Slovensku a s tím související témata mechanismů úhrady nákladů na léčivé přípravky zdravotními pojišťovnami, včetně úhrad za léčivé přípravky na výjimku (léčivé přípravky ve speciálním režimu), doplatky cen léčivých přípravků, vliv legislativy na dostupnost léčivých přípravků atd., kde vnímáme dopad systémové směrnice EU o referenčních cenách léčivých přípravků a její lokální dopad v podmínkách, kde podle legislativy harmonizované se směrnicí EU, nesmí cena léčiv překročit průměr tří nejnižších cen v zemích EU.

Do výsledné ceny v rámci korekčních mechanismů tak mohou vstupovat výrobci přes snížení cen za léčivé přípravky na vstupu do země, stát stanovením referenční ceny léčivých přípravků hrazených zdravotními pojišťovnami, a distributoři s lékárnami se snížením svých marží.

Snížením ceny výrobce pod prahovou, tzn. výrobní cenu je z pohledu výrobce výhodnější vyřadit léčivo z místní registrace lokálního státu CEE, čímž si výrobce neohrozí cenu léčivých přípravků na relevantních trzích západní Evropy.

Tento aspekt lze názorně vidět na zvýšených cenách léčivých přípravků, jednotkových i kumulativních, pro všechny léčivé přípravky ze seznamu Ministerstva zdravotnictví SR pro skupinová povolení k terapeutickému použití neregistrovaných léčivých přípravků nebo léčivých přípravků v neschválené indikaci, které byly v minulosti běžně získávány za regulované nebo nižší ceny, a proto v současnosti se stejným přiděleným rozpočtem lze zajistit léčivé přípravky pro méně pacientů.

Z pohledu distribučních společností na Slovensku, se podle loňských účetních uzávěrek pohybují na hranici 1 % marže, což je činí extrémně zranitelnými i vůči nepatrným narušením a výkyvům trhu, nebo nepředvídatelným konsolidačním dlcím státu.

Lékárny jsou, z pohledu jen marží z výdeje léčivých přípravků, jejichž výdej je vázán na lékařský předpis, k celkovým nákladům na provoz lékárny již v záporných číslech, kvůli stlačeným maržím a degresivní strategii cenotvorby kategorizovaných léčivých přípravků, kde platí pravidlo, čím dražší léčivý přípravek, tím nižší marže.

Stručně řečeno, zvýšení tlaku přes referencování cen na všechny tři hlavní části distribučního řetězce léčivých přípravků, je skvělým receptem na poruchy v dostupnosti léčivých přípravků nejen na Slovensku, ale napříč CEE.

Díky propojenosti lékových trhů a bez nápravy harmonizovaného mechanismu stanovení cenotvorby se tyto poruchy postupně rozšíří i do dalších zemí EU.

3.3 DESTRUKCE CEN LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ S PŘESAHEM NA TRHY EU

Přijetí dikce EU a referencování cen splnilo svůj účel v době úvodní fáze při rozšiřování EU o chudší členské státy, ale v současné situaci se mohou objevit poruchy systému, které mohou být vyvolány například přijetím další malé a ekonomicky méně rozvinuté země, která bude tlačit ceny dále dolů, a tento model přestane být udržitelný.

V podstatě je jedno, jak vzdálený se nám zdá problém výpadků léčivých přípravků na Slovensku, způsobený deregistrací léčivých přípravků. Pořizovací cena výrazně pod výrobní náklady zasáhne celou Evropu stejně.

Pokud bych to měli přirovnat, použili bychom příklad nedávné nešťastné události výbuchu plynu na horních patrech paneláku v Prešově. Státy referenčního koše vybuchnou a shoří hned, ostatní na nižších patrech stihnou vyskočit přes okno a nějak se pro silnější ekonomiku zachránit, ale když se ohlédnou, nebude cesty zpět, protože mechanismus cenotvorby léčivých přípravků v EU se celý zhroutí.

Tvrzení EMA, že stanovování cen a úhrady léčiv nespadá do regulační pravomoci EMA a že takové záležitosti by měly být řešeny na vnitrostátní úrovni jednotlivých členských států, je zjevně nesprávné, krátkozraké a bez možnosti systémové změny zdola.

Léková krize v EU je naléhavý stav a místní problémy se kvůli sdílenému trhu s léčivými přípravky nakažlivě šíří volně přes státní hranice, takže izolované a nekoordinované reakce na národní úrovni nestačí. Naopak přispějí k již vzniklým poruchám a ještě je prohloubí.

Je důležité poznamenat, že z pohledu EMA je jejich úkolem poskytovat vědecké stanovisko k přínosům a rizikům léčivých přípravků s vyloučením ekonomických úvah.

To druhé je zakotveno v naší národní zakládající legislativě a bylo výslovně motivováno společenskou potřebou oddělit nestranné hodnocení přínosů a rizik od jakýchkoli úvah o cenách a úhradě.

3.4 MODELÝ FINANCOVÁNÍ ZDRAVOTNÍCH ZAŘÍZENÍ NA SLOVENSKU

3.4.1 DRG MODEL

Jako v každém zdravotnickém systému, najdeme (z pohledu financování) i na Slovensku několik nesrovnalostí, které lze jen velmi těžko vysvětlit soustředěným uvažováním o problému v úzce vymezeném kontextu, které podle nás mají výrazný vliv na cenotvorbu léčivých přípravků, a to nejen v ústavní péči.

Dříve než si je přiblížíme, je důležité pochopit dva různé modely financování zdravotnických zařízení na Slovensku z pohledu zdravotních pojišťoven, které jsou financovány buď pomocí DRG bodového systému, který je využíván v převážné části zdravotnických zařízení, nebo přes systém tzv. připočitatelných položek, který se vztahuje hlavně na vysoce specializované srdečně-cévní nebo onkologické ústavy národního charakteru.

Z pohledu lékové cenotvorby a těchto systémů chceme jen krátce poznamenat, že DRG systém se překlápěl ve slovenském kontextu podle německé verze DRG bodového systému z roku 2008, kde si pravděpodobně nikdo neuvědomil, že medicína na Slovensku při ostrém spuštění o osm let později byla na vyšší úrovni než medicína v Německu v inkriminované době, což vedlo ve značné míře k systémovým chybám, zamezení možnosti vykazování podaných léčivých přípravků na neexistující diagnózy a pod. a tedy k vysoké chybovosti vykazování a bodování výkonů na zdravotní pojišťovny, což vedlo k finančním ztrátám a zadlužování na straně převážně státních nemocnic.

Opravná hlášení na zdravotní pojišťovny a platby za léčivé přípravky, jako jedné z položky započtené do DRG výkonu, se opožďovaly a nemocnice se postupně dostávaly do platební neschopnosti a přestávaly platit za léčivé přípravky, ale i za zdravotnické prostředky.

Dodavatelé to pochopili jako příležitost a přes dodané léčivé přípravky začali úvěrovat zdravotnická zařízení, což se postupně odrazilo v nárůstu marží a koncových cen léčivých přípravků pro tato zařízení.

Důsledky těchto změn se vykrytalizovaly až do dnešní podoby, kde nemocnice každoročně neobstarávají desítky milionů eur v léčivých přípravcích. Veřejné zakázky jsou nekoordinovaně a účelově rozdrobeny podle různých lékových skupin.

Ve velkých nemocnicích nákupy fungují často jen formou telefonické objednávky přímo distributorovi, ve středních nemocnicích rozdrobenými veřejnými tendry drobných lékových skupin a v zdravotnických zařízeních to funguje přímo přes veřejné soutěže na dodavatele nebo přímo skrze předem dohodnutou veřejnou lékárnu.

Dodavatelé musí sledovat různé veřejné zakázky v různých zdravotnických zařízeních napříč zemí, zvedat telefonické objednávky a hrát si na poskytovatele půjček kvůli nekonečnému zadlužování zdravotnických zařízení na Slovensku.

Zdravotnická zařízení tak doplácí na svou slabou platební disciplínu a chaotické způsoby pořizování léčivých přípravků, kde asi mezi největší bizarnosti patří fakt, že splatnost na fakturách pro státní zdravotnická zařízení formálně nesmí přesáhnout splatnost 60 dní, ale že

zdravotnická zařízení jsou v reálu pak i dva a půl roku po splatnosti faktury, je „úplně v pořádku“.

Léčivé přípravky vypadávají také z neochoty výrobců kazit si ceny v zahraničí precedentem na Slovensku, kde jakákoli snaha plánovat výrobu je kvůli nestabilním obchodním vztahům s odběrateli a absence transparentnosti, nemožná.

Pokud si ale dodavatel v předstihu dobře z krystalové koule odhadl tržní podíl (*market share*) v plánovaném období, a tedy i potřebu výroby, stává se nosným dodavatelem v období výpadků léčivých přípravků, a tedy i nosným příštím věřitelem zdravotnického zařízení v daném období.

Odběratelé a dodavatelé se drží vzájemně v bludném kruhu, jeden neplatí a druhý dodává za předražené ceny.

Obecně pro DRG systém ve státní sféře bylo dosaženo rovnovážného stavu, kdy manažéři nemocnic mají roční náklad na léčivé přípravky a zdravotnické prostředky rovný nule, protože dodavatelé těchto komodit dodávají do nemocnic se šedesát denní splatností a s vědomím, že za dodané zboží nebude platit nemocnice, ale stát při plošném oddlužení všech zdravotnických zařízení na Slovensku.

Z tohoto důvodu se ani nekontrolují vstupní ceny za tyto komodity do nemocnice a všichni jak manažéři státních nemocnic, tak i dodavatelé čekají na spásu v podobě státního oddlužení jednou za dva až tři roky.

Jako externí poradce a analytik Ministerstva zdravotnictví SR pro Centrální tendry léčivých přípravků na Slovensku si dovolím poznamenat, že jde o biblický ekvivalent odpuštění dluhů a trestů, kde jediným parametrem, který hraje roli, je výše slevy, kterou ministerstvo žádá pro sebe, což řádově za poskytnutí této služby tvoří pro ministerstvo úsporu do dvou procent z celkové hodnoty dluhu.

Celá manažerská role vedení státních nemocnic, ve schématu DRG bodování a vykazování, se tak transformovala jen na činnosti zamezení odprodeje pohledávek dodavatele třetím stranám, který již nemůže dále úvěrovat nemocnice přes léčivé přípravky a zdravotní prostředky napříč celým Slovenskem. Dodavatel, který postoupil pohledávky přímo třetí straně, se dostává automaticky na *Black list* nemocnice, která s ním okamžitě přestává spolupracovat.

Na druhé straně se dodavatelé snaží tuto klauzuli zdravotnických zařízení obejít přes sofistikovaný „odprodej“ pohledávek třetím stranám, které vystupují a chtějí vystupovat jako dobrovolný věřitel státních nemocnic na Slovensku, resp. přes krytí pojistné události na

nezaplatené faktury po lhůtě, kde pojišťovna funguje jako průtokový ohřívač, který po vyplacení pojistného plnění poškozenému dodavateli odprodá pohledávku třetí straně za stejných podmínek, za jakých by je odprodal dodavatel přímo, kdyby neexistovala klauzule o vyřazení z obchodní spolupráce se zdravotnickým zařízením a zařazení dodavatele na *Black list* nemocnice.

3.4.2 KOMBINOVANÝ MODEL DRG A PŘIPOČITELNÝCH POLOŽEK

Specializované ústavy a zdravotnická zařízení fungující na bázi připočitatelné položky jsou v mnohem lepší finanční kondici než klasické státní nemocnice, neprodukují dluhy a faktury platí do šedesát denní splatnosti.

Připočtené položky nad rámec výkonu jsou propláceny zdravotní pojišťovnou nad rámec výkonu 1:1, tzn. jde se na maximální, a tedy kategorizované ceny.

Jinak řečeno, manažer tohoto typu zdravotnického zařízení nakupuje léčivé přípravky a zdravotní prostředky za „nejlepší“ a tedy maximální ceny podle platné kategorizace.

Aktuální jediné smysluplné centrální zadávání veřejných zakázek na léčivé přípravky fungují u soukromníků a u pojišťoven, které mají přímou kontrolu nad financemi.

Pro vyřešení výše uvedených problémů jako jsou předražené dodávky léčivých přípravků do zdravotnických zařízení, nebo na opačné straně stále rostoucí národní deregistrace léčivých přípravků, zatím bez přímé působnosti a přeshraniční koordinace ze strany Evropské lékové agentury (EMA), se nám jeví jako nejschůdnější cesta spuštění národního tendru na léčivé přípravky se současným zavedením jednodávkového systému pro efektivnější a bezpečnější manipulaci s léčivými přípravky.

Kombinací těchto dvou nástrojů chceme dosáhnout stabilizace lékové politiky na národní úrovni a za cenu, kterou zdravotnický systém ještě dokáže zaplatit.

3.5 JEDNODÁVKOVÝ SYSTÉM

3.5.1 VÝHODY A RIZIKA IMPLEMENTACE JEDNODÁVKOVÉHO SYSTÉMU

Distribuce léčivých přípravků ve zdravotnických zařízeních je kritickým prvkem ve všech zdravotnických systémech a hraje zásadní roli v bezpečnosti pacientů a v kvalitě péče o zdraví.

Změna distribuce a implementace jednodávkového systému ve slovenském kontextu charakterizovaném mimo jiné druhou nejnižší cenou léčivých přípravků v EU je složitý proces.

S rostoucím uznáním výhod jednodávkového systému v oblasti farmaceutické a zdravotnické praxe se stále více zdravotnických zařízení a farmaceutických organizací snaží, na Slovensku, ale i v České republice, zavést tento systém do své klinické praxe, protože platí pravidlo nová distribuční forma znamená snížení nákladů nemocnice v segmentu léčivých přípravků, jako přímý důsledek zlepšení kvality se zpřehledněním a zdokonalením logistických a lékových toků, snížením ztrát expirací léčiv, lepším managementem dostupných zásob léčivých přípravků a zvýšením flexibility doručování léčiv.

Následující informace poskytují přehled současného stavu a trendů při implementaci tohoto systému.

Jednodávkový systém představuje inovativní přístup k distribuci léčivých přípravků ve zdravotnictví, který je navržen tak, aby zvýšil efektivitu a bezpečnost tohoto procesu.

Tento systém je založen na balení léčivých přípravků do jednotkových dávek, které jsou připraveny předem a obsahují všechny potřebné informace pro jejich bezpečné a efektivní podání.

Tyto jednotkové dávky jsou pak označeny s podrobnými informacemi o přípravku, včetně názvu léčivého přípravku, dávkování, data expirace, cestu podání a jiných relevantních údajů.

Jedná se o metodu distribuce léčivých přípravků, při které jsou jednotlivé dávky léčivého přípravku baleny samostatně pro jednotlivce-pacienta, jelikož jednodávkový systém balí každou dávku léčivého přípravku do individuálního balení, tzn. že každý léčivý přípravek je balen tak, že obsahuje přesně jednu dávku, kterou má pacient užít v určitém čase, což samozřejmě přímo souvisí se zlepšením a zpřehledněním informací o léčivých přípravcích, spojených s vývojem informačních systémů a mobilních aplikací, které poskytují rychlý a snadný přístup k informacím o léčivých přípravcích, jejich dávkování a interakcích s jinými léčivými přípravky.

Nesprávná distribuce léčivých přípravků může vést k lékovým pochybením, jako je podání nesprávného léčivého přípravku, nesprávné dávky, nesprávnou cestou nebo v nesprávném čase, což může mít vážné a někdy fatální důsledky pro pacienty [1].

Efektivní distribuce léčivých přípravků znamená správné léčivé přípravky, ve správnou dobu, pro správného pacienta.

Je to obrovská výzva, jelikož zdravotnická zařízení často řídí rozmanité zásoby léčivých přípravků a musí zajistit, aby byly správné léčivé přípravky správně podány mnoha pacientům s různými zdravotními problémy.

Tato metoda má několik výhod oproti tradičním systémům distribuce léčivých přípravků ve zdravotnictví a je navržena tak, aby minimalizovala riziko chyby při podávání léčivých přípravků pacientům na lůžku.

Mezi hlavní výhody jednodávkového systému patří zvýšená bezpečnost pacientů, zlepšení sledovatelnosti léčivých přípravků, zvýšení efektivity práce zdravotnického personálu, snižování plýtvání s léčivými přípravky a zlepšení správy zásob.

Tím, že je každá dávka léčivého přípravku balena a označena samostatně, lze přesně kontrolovat, který léčivý přípravek je podán, v jaké dávce, kdy a komu, což vede také ke snížení pravděpodobnosti poruch způsobených lidským faktorem, snížením počtu tzn. „*medical errors*“ a zlepšením kontroly jednotlivých článků procesu účinné farmakoterapie.

Každá jednotlivá dávka léčivého přípravku je přesně tvarovatelná, což snižuje riziko chyb při podávání léčivých přípravků.

Také se snižuje riziko podávání nesprávné dávky, protože každé balení je přesně označeno informacemi o léčivém přípravku, dávkování a pacientovi, kde například polymorbidní pacienti mohou mít své léčivé přípravky přednastaveny do jednoho obalu pro každé podání, což zjednodušuje a zefektivňuje proces přípravy i podávání léčivých přípravků.

Díky jednotlivým balením léčivých přípravků lze snadno identifikovat a sledovat množství léčivých přípravků na skladě.

Toto může pomoci snižovat plýtvání s léčivými přípravky, také zlepšit centrální plánování nákupu léčivých přípravků na národní úrovni přes specifické přizpůsobení jednodávkového systému konkrétním potřebám pacientů a konkrétního zdravotnického zařízení.

Například, může být použit v kombinaci s automatizovanými distribučními systémy nebo jinými technologiemi pro další zlepšení efektivity a bezpečnosti.

Každé jednodávkové balení léčivého přípravku je sledováno od momentu, kdy opustí nemocniční lékárnou, až po okamžik, kdy je podáno pacientovi.

Tento systém také umožňuje lepší sledovatelnost v případě zastavení administrace léčivého přípravku a ukončení samotné léčby.

Každá taková dávka je balena a připravena k podání, takže zdravotnický personál nemusí trávit čas měřením nebo dělením léčivých přípravků, což uvolňuje ruce zdravotním sestřám a pomocnému personálu věnovat více času péči o pacienty.

Nicméně je důležité poznamenat, že těchto výhod může být dosaženo pouze tehdy, je-li systém správně implementován a používán.

Na základě výše uvedených benefitů implementace je jasné, že efektivní distribuce léčivých přípravků je klíčovou součástí péče o zdraví.

V praxi však existuje mnoho problémů, které mohou ovlivnit účinnost a bezpečnost distribuce léčivých přípravků v rámci tohoto systému.

I přes řadu výhod, které implementace jednodávkového systému přináší, existují i určité nevýhody nebo výzvy, které mohou být spojeny s jeho použitím, mezi které patří vyšší počáteční náklady, vyšší časový nárok na přípravu léčivých přípravků, potřeba specifických podmínek uchovávání pro některé léčivé přípravky a možné riziko zneužití léčivých přípravků.

Počáteční náklady mohou zahrnovat náklady na nové vybavení jako například balicí stroje, spotřební materiál, IT infrastrukturu a sítě, stavební přestavby a úpravy atp., přebalování stávajících zásob léčivých přípravků a školení zdravotnického personálu, což je pro některá zdravotnická zařízení značnou překážkou.

Zvýšená pracovní náročnost spojená s přechodem zdravotnického zařízení na nový distribuční systém je časově náročný proces a vyžaduje netriviální dodatečné finanční zdroje na vstupu do implementační fáze.

Zdravotnický personál může potřebovat školení pro práci s novým IT systémem, a to může v krátkodobém horizontu způsobit zvýšenou pracovní náročnost a chaos na pracovišti.

Dalším faktorem jsou dodavatelská omezení, neboť ne všechny léčivé přípravky jsou dostupné v baleních pro snadnou přípravu jednotkových dávek, a proto je někdy třeba, aby nemocniční lékárny přebalovaly a „deblistrovaly“ léčivé přípravky do jednotlivých násypek dávkovacího stroje a následně jednotkových dávek.

Jedná se o časově náročný proces se zvýšeným rizikem kontaminace léčivých přípravků a chyb v podobě možných záměn léčivých přípravků.

S úvodní fází jsou také spojeny problémy se skladováním na straně nemocniční lékárny, která požaduje více místa pro skladování léčivých přípravků, protože se nasazením navrhovaného systému zkoncentrují a objemově přesunou všechny mezisklady vrchních a staničních sester

na oddělení klinické farmacie lékárny, tzn. oddělení na svých mezikladech disponují skladovou zásobou na max. na tři dny své reálné potřeby a jsou bytostně odkázány na funkčnost zásobování z nemocniční lékárny, což může být problém pro zdravotnická zařízení s omezeným skladovacím prostorem v nemocniční lékárně a neochotou zaměstnanců jednotlivých oddělení snížit objemy svých skladových zásob přímo na pracovišti.

Limitací implementační fáze jednodávkového systému jsou také tzv. „naléhavé situace“, kde tento systém je objektivně méně flexibilní než tradiční systémy a kde příprava jednotlivých dávek může být časově náročnější v porovnání s tradičními metodami distribuce léčivých přípravků.

To může představovat výzvu, zejména v případě zařízení s vysokým objemem pacientů nebo v situacích, kdy je třeba rychle podat, nebo změnit léčivé přípravky. Například, pokud je nutná rychlá změna dávkování, může být rychlejší a jednodušší měnit dávku léčivého přípravku, který není balen v jednotkových dávkách.

Také některé léčivé přípravky mohou vyžadovat specifické podmínky uchovávání, které mohou být obtížněji zajištěny při použití jednodávkového systému, protože musí být uchovávány v původním balení, aby se zabezpečila jejich stabilita, efektivita a účinnost.

Nasazení ostrého provozu jednodávkového systému může v úvodní fázi, do odladění systémů, potenciálně zvýšit riziko zneužití léčivých přípravků, protože se jednotkové dávky snáze přenášejí a mohou být až později detekovány a identifikovány v případě krádeže, čímž se stávají atraktivnější pro osoby, které se pokoušejí získat léčivé přípravky nelegálně.

Myslíme si proto, že je velmi důležité tyto nevýhody zvážit, konfrontovat je s referenční implementací JDS ve srovnatelném zařízení, a rizika komunikovat odborné společnosti napříč lůžkovými odděleními při rozhodování a před samotnou ostrou implementací systému v konkrétním zdravotnickém zařízení.

Je důležité poznamenat, že tato negativa mohou být často překonána prostřednictvím výkonů důkladné plánovací a implementační strategie, školení personálu a správného managementu procesů a zdrojů již v době nasazování technologií.

Dále mezi tyto výzvy patří komplexita zdravotnických systémů, počet léčivých přípravků, které musí být spravovány, a potřeba přizpůsobit se individuálním potřebám pacientů.

V této souvislosti je třeba přezkoumat nové metody a systémy v rámci inovací jednodávkového systému, které mohou pomoci zlepšit efektivnost a bezpečnost distribuce léčivých přípravků.

Přestože počáteční náklady na implementaci tohoto systému mohou být vyšší, dlouhodobé úspory jsou významné.

Snížení chyb při podávání léčivých přípravků, lepší správa zásob a zvýšená efektivita mohou vést k významným úsporám nákladů na léčivé přípravky ve zdravotnických zařízeních.

Také není třeba zapomínat na některé lékové formy, které představují zvýšenou náročnost při implementaci JDS.

Nová koncová balení individuálně připravená pro konkrétního pacienta v čase umožňují rozšířit segment dávek JDS i na pomocné a doplňkové produkty, jako jsou např. zdravotnické prostředky, nebo kontrastní látky používané při diagnostických výkonech ke zlepšení viditelnosti struktur nebo tekutin v těle při diagnostických zobrazovacích výkonech.

Převážně se jedná o léčivé přípravky, které mohou být podávány intravenózní, orální, submukózní cestou nebo jinými cestami a často vyžadují speciální uchovávání a manipulaci.

3.5.2 JEDNODÁVKOVÝ SYSTÉM VE SVĚTĚ

Během posledních let se uskutečnilo několik studií zaměřených na jednodávkové systémy a jejich vliv na efektivní distribuci léčivých přípravků. Následující pasáže nabízejí přehled některých z těchto studií, poznatky z nich byly použity při koncipování v implementační fázi jednodávkového systému pro druhou největší fakultní nemocnici na Slovensku.

Studie *Kopp et al.*, 2006 [3] se zaměřila na hodnocení bezpečnostních aspektů při uplatňování jednodávkového systému a poukazuje na snižování chybovosti při manipulaci s léčivými přípravky, zejména v případě chyb způsobených špatně identifikovanými léčivými přípravky, nesprávnými dávkami nebo zaměněním léčivých přípravků. Společné závěry kolektivu autorů jsou, že tento systém přispívá ke snížení těchto chyb a zlepšuje léčbu pacientů ve zdravotnických zařízeních.

Studie *Velez-Diaz-Pallares et al.*, 2014 [4] zaměřena na analýzu přesnosti distribuce léčivých přípravků ve světle jednodávkového systému potvrzuje, že tato metoda optimalizace procesů a toků jednodávkových balení napříč zdravotnickým zařízením, snižuje chyby a zlepšuje přesnost a čas doručení a snižuje ztráty léčivých přípravků.

Zvýšení přesnosti má za následek snižování plýtvání s nevyužitými nebo špatně dávkovanými léčivými přípravky. Principy JDS v práci autoři označují jako faktor snižující chybovost a připomínající lékařům a sestrám důležitost kontroly léčivých přípravků před jejich podáním pacientovi.

Hodnocení nákladové efektivity jednodávkových systémů ve srovnání s tradičními systémy distribuce léčivých přípravků hodnotili autoři *McLeod et al.*, 2015 [5] ve studii, kde poukazují na to, že implementace JDS může být nákladově efektivní a vyjádřený přes poměr mezi čistým příjmem za určité období a náklady na investici, a to zejména díky snížení plýtvání s léčivými přípravky, snížení chyb, které by mohly vést k dalším nákladům na nápravu, a samozřejmě lepšímu využití lidských zdrojů.

V případové studii *Teh et al.*, 2018 [6], která ilustruje reálnou implementaci jednodávkového systému ve zdravotnických zařízeních, autoři poskytují cenný pohled na výzvy, úspěchy a výhody spojené se zavedením tohoto systému do praxe. Pomáhají ostatním zdravotnickým zařízením porozumět, jak lze provádět změny a inovace v oblasti distribuce léčivých přípravků, bez ohrožení standardního provozu.

Studie případů ukazují, že tento systém může přinést významné výhody v různých kontextech a zdravotnických zařízeních.

Avšak úspěch implementace tohoto systému vyžaduje pečlivé plánování, přípravu a školení personálu, včetně segmentace léčiv vhodných pro JDS použití.

Jak uvádí světová literatura [7,8]; použitím těchto řešení se předpokládá snížení množství nespotřebovaných léčiv, která představují zátěž pro životní prostředí a zdravotní riziko nevhodného použití po době životnosti jinou osobou; nová individualizovaná balení umožňující sledování kvality podávání léčiv; získání vyšší užitné hodnoty léčiv při snížených nákladech, čímž se zvyšuje konkurenceschopnost státních nemocnic vůči soukromým, které již JDS úspěšně implementovaly, ale také benefit pro zdravotní pojišťovny a pacienty v podobě přímé úspory nákladů na léčiva.

Celkově tato zjištění ukazují, že jednodávkový systém má potenciál výrazně zlepšit proces distribuce léčivých přípravků ve zdravotnickém sektoru. Nicméně, jako při jakékoli inovaci, je důležité důkladně zvážit všechny potenciální výhody, nevýhody a výzvy a přizpůsobit implementaci konkrétním potřebám a kontextu zdravotnického zařízení.

V rámci tendencí ve vývoji a implementaci jednodávkového systému se zdůrazňuje důležitost multidisciplinární spolupráce mezi lékaři, sestrami a lékárníky. Tato spolupráce přispěje k lepšímu porozumění úkolům jednotlivých odborníků a větší efektivity v rámci procesu distribuce napříč nemocnicí.

Nedílnou součástí implementace tohoto systému je i individualizace přístupu k pacientovi, čehož přímým důsledkem je zlepšení dosahu ošetřujícího personálu—lékaře, ale i klinického

farmaceuta na racionální farmakoterapii a farmakovigilanci, jako vstup do individualizované terapie 21. století (4P medicína) [8].

Pro tento účel se v předkládané disertační práci snažíme vytvořit a zavést i pilotní koncept individuálně připravované kontrastní látky, jak pro potřeby JDS a gastroenterologické praxe, tak pro potřeby preventivní medicíny a ukázat schopnost tvorby nových léčivých přípravků pro tento účel již na národní úrovni.

3.6 KONCEPT KONTRASTNÍ LÁTKY PRO JDS

Dávkování kontrastních látek se často musí přizpůsobit individuálním potřebám pacienta, například na základě jeho tělesné hmotnosti, věku nebo stavu ledvin.

To znamená, že každá jednotlivá dávka musí být často připravena a balená individuálně pro každého pacienta.

Kontrastní látky mohou vyžadovat specifické podmínky uchovávání, jako je chlazení, a mohou být citlivé na světlo nebo vzduch, což do značné míry komplikuje proces balení a distribuce těchto látek v rámci (nejen) JDS a také mohou představovat riziko pro zdraví pracovníků nebo pacientů, pokud se s nimi nesprávně manipulují.

Z tohoto důvodu je důležité, aby byly jednotlivé dávky těchto látek bezpečně a pevně baleny a aby byl dodržován přísný protokol manipulace s nimi přes pečlivé plánování, přípravu a školení zdravotnického personálu a případně i ve spolupráci se společnostmi vyrábějícími kontrastní látky, aby byla pro tyto specifické lékové formy jednodávkového systému implementace úspěšná a bezpečná.

Na druhé straně je to ideální skupina léčivých přípravků pro odladění specifických lékových forem jednodávkového systému a specifické podmínky skladování.

Při koncipování vlastní standardizované kontrastní látky pro jednodávkové použití v klinické praxi a později pro lepší pochopení jejího samotného mechanismu účinku, který vnímáme jako neočekávaný výsledek a další přínos předkládané disertační práce, v této části představíme i základní morfologii důležitých částí gastrointestinálního traktu i endoskopické techniky pro dosažení kontrastu s následnou resekci polypů.

3.6.1 ZÁKLADNÍ MORFOLOGIE GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU

Slizniční vrstva a lumenální povrch tenkého střeva jsou evolucí vyvinuty tak, aby poskytovaly velkou povrchovou plochu pro kontakt s obsahem lumenu. Povrch sliznice zesilují tři

anatomické modifikace válcovitých, spirálovitých nebo kruhově soustředných záhybů, které se také nazývají *plicae circulares* (nebo kruhové záhyby Kerckringa). Nejsou přítomny v nejvrchnější oblasti dvanáctníku – bulbu dvanáctníku. Jejich výraznější zastoupení pozorujeme v jejunu a postupně se stávají méně nápadnými v terminálním ileu [9].

Povrch sliznice se dále rozšiřuje útvary prstovitého tvaru tzn. klky a prohlubněmi zvanými krypty. Kolem každého klku jsou tři až dvacet krypt. Poměr krypty ke klku se pohybuje od 14:1 v dvanáctníku, do 6:1 v ileu. Klky jsou vysoké 0,5 až 0,8 mm ve dvanáctníku a jejunu, zřídka však přesahují 0,5 mm v ileu. Hloubka krypty se obvykle pohybuje mezi 0,3 a 0,6 mm [10].

Každý klk a krypta je lemována sloupcovými epiteliálními buňkami, které jsou pokryty mnoha těsně zabalenými mikrokly. Mikrokly na konci klku (1,0 až 1,5 μm) jsou delší než mikrokly na buňkách lemujících krypty (0,5 μm). Kombinace *plicae circulares*, klků a mikrokloků zvětšuje povrch sliznice asi 600krát, čímž se vytváří celková plocha povrchu střeva 200 metrů čtverečních. Účinná plocha dostupná pro absorpci je však menší než tato hodnota, a to z důvodu blízkosti sousedních klků a nepřístupnosti dolních dvou třetin klků a krypt k lumenálnímu obsahu [10].

Sliznici tenkého střeva lze rozdělit do tří samostatných vrstev; *muscularis mucosae*, *lamina propria* a *epithelium*. Základna sliznice je lemována tenkou souvislou vrstvou buněk hladkého svalstva tlustých asi tři až deset buněk, které oddělují sliznici od submukózy. Tato vrstva svalů se nazývá *muscularis mucosae*. Její fyziologické funkce nejsou dostatečně detailně charakterizovány; může však řídit pohyb klků [11], přičemž víme, že hlen poskytuje ochranný povlak, zatímco alkalická povaha této sekrece pomáhá při neutralizaci kyselého chymu vstupujícího do horního dvanáctníku ze žaludku. V dolních částech dvanáctníku a zbytku tenkého střeva je submukózní vrstva bez žláz [1].

Novotvary gastrointestinálního traktu jsou nádorově transformované tkáně, které se bez léčby mohou transformovat na zhoubné nádory. Morfologická klasifikace [28] stadií rakoviny gastrointestinálního traktu je popsána na obrázku 1. Léčba takových novotvarů je obvykle radikální chirurgickým zákrokem, a to přímým řezem detekovaných novotvarů. Poloha, tvar a velikost novotvaru se obvykle potvrzuje pomocí endoskopické metody [12].

3.6.2 ZÁKLADNÍ ENDOSKOPICKÉ TECHNIKY

Mezi základní endoskopické techniky patří endoskopická mukózní resekce (EMR) nebo endoskopická resekce (ER) typu *lift & cut*, vyžadují před biopsií submukózní injektáž.

EMR je pokročilá endoskopická technika používaná k resekci stopkatých nebo plochých lézí omezených na superficiální vrstvu gastrointestinálního traktu.

EMR spočívá v injekčním popíchnutí submukózy s následným nadzvednutím léze z hluboké serózní vrstvy stěny střeva, po kterém následuje samotná resekce novotvarů [13].

I když je EMR primárně léčebným postupem, může se také použít k získání větších a hlubších biopsií tkání pro diagnostiku.

Chirurgická resekce léze a jakýchkoliv potenciálně postižených regionálních lymfatických uzlin se považuje za standardní léčbu časných adenomů. EMR se obecně akceptuje jako léčba první linie pro včasné adenomy bez metastáz v lymfatických uzlinách [14].

Od první případové zprávy o EMR pro včasnou rakovinu žaludku v roce 1984, kterou vypracovali Teda a kol. [15] se indikace pro EMR nadále rozšiřují.

Před provedením EMR by měly být laterální okraje léze identifikovány pomocí chromoendoskopie a označeny elektrokauterem například pomocí jehlového nože, sondy ohříváče nebo koagulace argonovou plazmou²⁵.

Míra nežádoucích účinků, zejména krvácení a perforace, je po EMR vyšší ve srovnání s jinými základními endoskopickými intervencemi [12]. Resekcí přes střední nebo hlubší část submukózní vrstvy umožňuje EMR úplnou resekci narušené sliznice novotvarem. Toho lze dosáhnout s minimálními náklady, nemocností a úmrtností a s potenciálem zlepšení dlouhodobé kvality života pacientů [16].

Chirurg pomocí endoskopické optické sondy lokalizuje polohu takových polypů podél gastrointestinálního traktu. Polypy, které nejsou vrostlé do hlubších vrstev tkáně, lze odstranit během téhož endoskopického vyšetření pomocí polypektomie, tj. pomocí polypektomické smyčky („jumbo biopsie“ nebo „*strip biopsie*“) a tuhého sigmoidoskopu [17].

Umístění, tvar a velikost novotvaru se standardně zjišťuje endoskopickými technikami, kde gastroenterolog pomocí endoskopické optické sondy lokalizuje postižený úsek trávicího traktu. Během vyšetření zkoumá lokalizaci, počet polypů, míru jejich vrostlosti (přerůstání) a jiné faktory rizikovosti zákroku jako jsou vysoký výskyt polypů ve shlučích či výsevech, cévní systém novotvaru [18], blízkost orgánů, perforace do břišní dutiny, sepse apod. [19].

Do léze je injikován fyziologický roztok nebo roztok jiné látky do submukózního prostoru vytvářející „polštář“ [12].

Tento „polštář“ umožňuje bezpečnou resekci plochých lézí sliznice, aniž by způsoboval mechanické nebo elektrokauterizační poškození hlubších vrstev stěny střeva, a tak může snížit riziko perforace a krvácení. Submukózní injekce může také pomoci při hodnocení hloubky penetrace nádoru [12].

Novotvary nezasahující do hlubších vrstev tkáně lze odstranit během téhož endoskopického vyšetření použitím technik polypektomie přes rigidní sigmoidoskop.

Tyto techniky EMR a ER vyžadují před samotným zákrokem submukózní injektáž [20], přičemž injekční podání roztoku do submukózní tkáně má za cíl zajistit separaci novotvaru (jeho odchlípení) od *muscularis propria*. Takové vystoupení novotvaru umožňuje nasazení polypektomické smyčky a kontrolu řezné plochy.

Pokud se léze snadno zvedne se současným zvýšením sliznice znamená to, že nedochází k hluboké submukózní invazi. Takové zvýšení neoplazie pak umožňuje aplikaci polypektomické smyčky a kontrolu procesu řezu. Na druhé straně bylo zjištěno, že „znak nezvedání“ má 100% citlivost, 99% specifitu a 83% pozitivní prediktivní hodnotu pro invazivní karcinom [21].

EMR může také pomoci při diagnostice a terapii subepiteliálních lézí lokalizovaných do submukózy. Submukóza je vrstva volné pojivové tkáně ležící mezi sliznicí lumenu a vrstvou kruhového svalu *muscularis*.

V této vrstvě jsou obsaženy větší krevní cévy a lymfatické uzliny, jakož i gangliové buňky a nervová vlákna *Meissnerova plexu*.

V horním dvanáctníku obsahuje submukóza i komplikovaně rozvětvené acinární žlázy, *Brunnerovy žlázy*. Serózní a slizniční buňky těchto žláz vytvářejí alkalický hlen, který se dostává do lumenu dvanáctníku krátkými kanálky procházejícími přes slizniční vrstvu [22].

3.6.2.1 ENDOSKOPICKÁ MUKÓZNÍ RESEKCE (EMR)

EMR se stala zavedenou terapeutickou možností pro včasné gastrointestinální malignity, zejména v jícnu a tlustém střevě. EMR může také pomoci při diagnostice a léčbě subepiteliálních lézí lokalizovaných na sliznici nebo submukóze *muscularis*.

Míra nežádoucích událostí, zejména krvácení a perforace, je vyšší po EMR v porovnání s jinými základními endoskopickými zásahy, ale nižší než míra nepříznivých událostí při endoskopické mukózní disekci (ESD) [23].

Většina novotvarů trávicího traktu je diagnostikována až v pokročilém stadiu v důsledku příznaků, jako jsou bolesti břicha, krvácení a obstrukce. Bohužel míra přežití u těchto pokročilých druhů rakoviny zůstává nízká, navzdory léčbě včetně chirurgického zákroku a adjuvantní terapie.

Jednou ze strategií pro zlepšení prognózy u těchto pacientů je detekce rakoviny v raném stádiu prostřednictvím ambulantních screeningových programů [24].

EMR je pokročilá endoskopická technika používaná k resekci průsvitné nebo ploché léze omezené na povrchové vrstvy trávicího traktu, kterou nelze obvyklými endoskopickými technikami resekovat.

Při léčbě povrchných časných novotvarů trávicího traktu je stále více uznávána jako vysoce účinná a minimálně invazivní alternativa k hospitalizaci vyžadujícímu chirurgickému zákroku [15]. Resekcí přes střední nebo hlubší část submukózní vrstvy umožňuje EMR úplnou a léčebnou resekci nemocné sliznice. Toho lze dosáhnout s minimálními náklady s potenciálem zlepšení dlouhodobé kvality života pacientů [25].

Přestože je EMR primárně léčebný postup, může se také použít k získání větších a hlubších tkáňových biopsií pro diagnostiku. Od prvního případu EMR pro včasnou rakovinu žaludku v roce 1984 [15] se chirurgická resekce léze a jakýchkoli potenciálně zapojených regionálních lymfatických uzlin považuje za standardní léčbu časných neoplazií trávicího traktu.

EMR byla široce akceptována jako léčba první linie pro časně novotvary bez metastáz do lymfatických uzlin. Tato technika je v současnosti na celém světě akceptována a používá se diagnosticky i terapeuticky v horním i dolním gastrointestinálním traktu [24].

3.6.2.2 INDIKACE PRO POUŽITÍ TECHNIKY EMR

Raná stadia neoplazie jsou definována jejich omezením lokalizace na sliznici a submukóze bez ohledu na jejich velikost nebo přítomnost metastáz regionálních lymfatických uzlin. Extrémně nízký výskyt metastáz do lymfatických uzlin u těchto povrchových neoplazií znamená, že ve vybraných případech je možné účinně léčit pacienta lokální endoskopickou léčbou, jako je EMR. Záměrem je odstranit všechny známé submukózně rozšířené léze a získat jasný okraj pro terapeutické nebo diagnostické účely [26].

V současnosti je EMR indikována k resekci časných povrchových neoplazií trávicího traktu omezených na sliznici bez jakýchkoli metastáz regionálních lymfatických uzlin nebo vzdálených metastáz. EMR je také indikován k odstranění premaligních nebo potenciálně

maligních lézí. Předpokládá se, že patologická abnormalita se nachází v hluboké sliznici nebo submukóze (např. submukózní nádor, lymfom a *Meniérova* nemoc), lze EMR považovat za získání větších vzorků biopsie pro diagnostiku. Indikace EMR časných lézí jsou uvedeny na je obrázcích 2 a 3 [27].

Japonští výzkumníci zavedli morfologickou klasifikaci „*stagingu*“ založenou na makroskopickém endoskopickém vzhledu časného stadia rakoviny žaludku následně [28]:

Typ I	vyčnívající více než 5 mm
Typ II	mírně zvýšená léze
Typ IIb	nepravidelný, ale plochý
Typ IIc	plochý, ale mírně stlačený
Typ III	hloubkový

Jícen

Nezhoubné polypy (hyperplastické, adenomatózní, metaplastické a zánětlivé)

Dobře nebo středně diferencovaný skvamocelulární karcinom nebo adenokarcinom

Dysplazie vysokého stupně nebo intramukózní karcinom v Barrettově jícnu

Omezen na sliznici

Žádný důkaz lymfovaskulárního postižení

< 2 cm při lézích typu IIa, IIb a IIc

Méně než jedna třetina obvodu (tvorba struktury)

Žaludek

Nezhoubné polypy (hyperplastické, adenomatózní, metaplastické a zánětlivé)

Dobře nebo středně diferencovaný adenokarcinom nebo papilární karcinom

Na endoskopii a/nebo patologii nebyl prokázán výskyt vředů nebo vředů (typ III)

Omezen na sliznici

Žádný důkaz lymfovaskulárního postižení

<2 cm v lézích typu IIa nebo <1 cm v lézích IIb nebo IIc

Nezhoubné polypy (hyperplastické a adenomatózní)

Dobře nebo středně diferencovaný adenokarcinom

Omezen na sliznici

< 2 cm při lézích typu IIa NEBO < 1 cm v lézích IIb nebo IIc

Laterálně se šířící povrchový adenom / karcinom

Obrázek 1 Morfologická klasifikace [28] stadií rakoviny gastrointestinálního traktu

3.6.2.3 IDENTIFIKACE NOVOTVARU PRO POUŽITÍ EMR

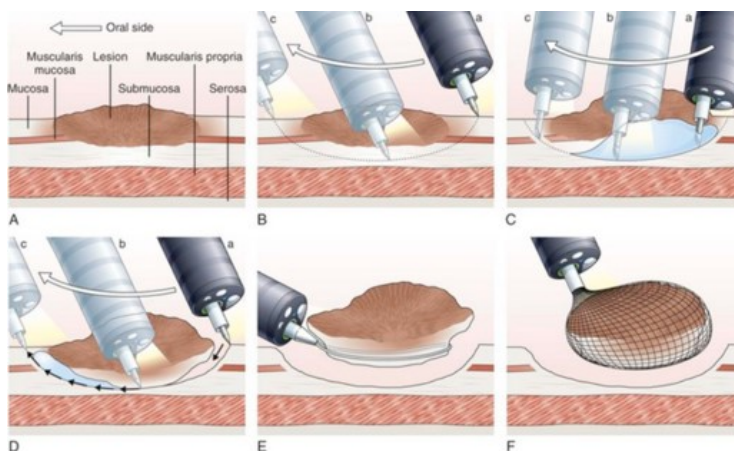
Před provedením EMR je třeba identifikovat boční okraje léze a označit elektrokauterizací například pomocí jehlového nože, topné sondy nebo argonového plazmového koagulátoru [11,13]. Pokud se léze lehce zvedne zvýšením popíchnuté sliznice, znamená to, že nedochází k hluboké submukózní invazi [21].

Podle klasifikace Ryu, Chen, 2015 [13] rozlišujeme typy technik EMR následně:

- 1) Technika vstřikování a řezání „*Lift and cut EMR*“
- 2) Technika vstřikování, zvedání a řezání „*Strip biopsy*“
- 3) EMR s ligátorem „*EMR with ligation*“
- 4) Příklopkou asistovaná EMR „*Cap – assisted EMR*“

3.6.2.4 PRINCIP EMR „En bloc“

EMR zahrnují zvednutí léze z hluboké svalové vrstvy střevní stěny, buď injekcí nebo odsátím léze do víčka připevněného na špičce endoskopu, po kterém následuje odstranění léze [29].

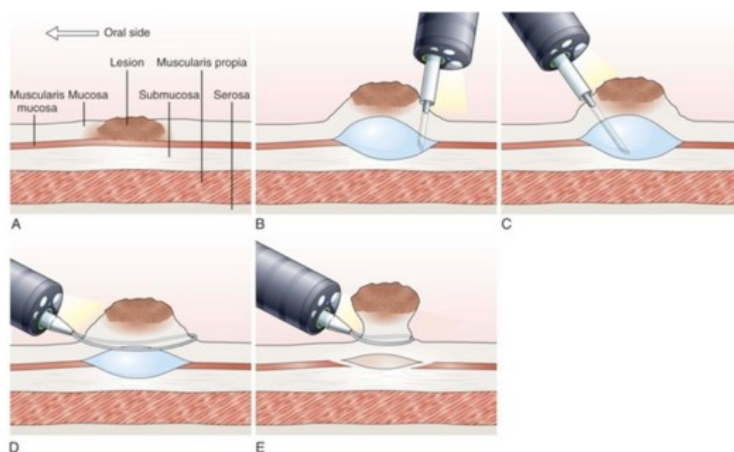


Obrázek 2 EMR resekce „En bloc“ [13]

A) Léze zahrnující sliznici, B) Submukózní injekce na distální okraj léze, C) Submukózní injekce do proximálního okraje léze, D) Uchycení vyvýšené léze, E) Utažení smyčky a F) excize vyvýšené léze.

3.6.2.5 PRINCIP EMR „Lift and cut“

Při EMR „Lift and cut“ se léze zvedne z *muscularis propria* po předchozí injektáži roztoku do submukózy, aby se vytvořila stopka pod lézí. Léze se zachytí a odstraní pomocí uchycení a nasazení smyčky.



Obrázek 3 EMR resekce „Lift and cut“ [13]

Léze zahrnující sliznici, B) Submukózní injekce na distální okraj léze, C) Submukózní injekce do proximálního okraje léze, D) Uchycení vyvýšené léze, E) Utažení smyčky a excize vyvýšené léze.

3.7 STRATEGIE POSKYTOVÁNÍ ZDRAVOTNÍCH SLUŽEB

Kromě základních technických předpokladů, jako jednodávkový systém, se pro snížení výskytu nemocí a úmrtnosti a při plánování ve zdravotnictví vyžadují další ukazatele vyjadřující poptávku po zdravotní péči, aby bylo možné vypracovat strategie poskytování zdravotních služeb v rámci preventivní medicíny a včasné diagnostiky.

Jednou z nich je prevalence nemoci, která měří absolutní počet a relativní podíl v populaci jedinců postižených příslušnou nemocí a kteří vyžadují určitou formu lékařské péče.

Pro většinu případů zejména onkologických onemocnění mají případy, které přežijí pět let po diagnostikování, stejné přežití jako běžná populace, takže většina pracovní zátěže je proto způsobena lékařskými zákroky během těchto prvních pěti let [30].

Rozsah výskytu chorob je primárním determinantem hrubé prevalence případů diagnostikovaných do jednoho roku, takže rozdíly podle regionů odrážejí zejména rozdíly v riziku [12].

V dlouhodobém časovém horizontu mají různé demografické skupiny v zemích s vysokými příjmy a životní úrovní vyšší prevalenci k onemocněním gastrointestinálního traktu [31].

Reparace vede časem ke kumulaci chyb, které progredují od jednobuněčné poruchy přes benigní novotvary po metastazující maligní nádory trávicího traktu. Léčba detekovaných novotvarů je zpravidla radikální, tzn. chirurgickým zákrokem, který odstraňuje zjištěný novotvar a kde úspěšné odstranění polypů dramaticky snižuje pětiletou remisi [31].

U pokročilých stadií onkologických onemocnění gastrointestinálního traktu závisí úspěšnost léčby hlavně na přesné a včasné diagnostice a aplikaci konkrétních doporučených specifických postupů (*guidelines*), kde vnímáme potřebu zlepšit současné diagnostické techniky, aby se zajistily možnosti dřívější detekce novotvarů [32].

Nevýhodou v současnosti používaných řešení pro diagnostiku a následnou chirurgickou léčbu novotvarů gastrointestinálního traktu je hlavně krátká doba zvýšení (separace a elevace) pseudopolyp a jeho vizuální odlišení od okolní tkáně [33], kde vnímáme největší absenci vhodné a na míru připravené/naředené kontrastní látky v individualizovaném jednodávkovém balení pro potřeby konkrétního pacienta.

Životnost takto vyvýšeného pseudopolypu je určena rychlostí difúzí injikovaného roztoku, která vede k vymizení novotvaru bez jeho barevného rozlišení.

V případě, že se použije pomocné barvivo, je hranice mezi novotvarem a zdravou tkání rozptýlena v důsledku rychlé difúze barviva do obou objemů [34,35].

Užitečnost diagnostických kontrastních postupů a protokolů se dramaticky zvyšuje přidáním nových funkcionalit použité kontrastní látky jako nosiče terapeutického účinku vyvinutého pro individuální terapeutické aplikace [36].

Tradiční přístupy k léčbě rakoviny, chemoterapie, jsou omezeny nedostatečnou specificitou a systémovou toxicitou.

Kromě toho se mohou zobrazovací a terapeutické látky dodávat společně, aby se zajistila plynulá integrace diagnostiky, terapie a následných opatření a aby se využily synergické účinky různě podávaných terapeutických modalit [37], tj. jde o teranostiku jako koncept, který se vztahuje k integraci diagnostiky a terapie, zahrnuje několik technik k dosažení komplexního diagnostického a individualizovaného léčebného režimu [38].

Náš výzkum se proto kromě jednodávkového systému a zapracování nové kontrastní látky do lékové formy použitelné pro tento systém, např. kontrastní látka naplněná v 10 ml stříkačce, zaměřil i na postupné vylepšování kontrastních látek a postupů pro účely preventivní medicíny gastrointestinálních novotvarů–adenomatózních polypů.

4. PRAKTICKÁ ČÁST

4.1 ANALÝZA VYŘAZOVÁNÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ ZE SEZNAMU KATEGORIZOVANÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Vyřazování léčivých přípravků ze seznamu kategorizovaných léčivých přípravků na Slovensku, jako přímý důsledek snižování cen léčivých přípravků, je stále více frekventované téma na Slovensku. Podle zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov, harmonizovaných se směrnicí EU, nesmí cena léčivých přípravků překročit průměr tří nejnižších cen v zemích EU, což v praxi znamená cenu pro léčivý přípravek na Slovensku ve srovnatelné nebo nižší ceně, než je samotný výrobní náklad výrobce.

Jelikož takto podkopaná cena na finančním dně referenčního koše má vliv na cenotvorbu na relevantních = bohatých trzích EU, výrobci přirozeně vyřadí takový levný léčivý přípravek ze seznamu kategorizovaných léčivých přípravků na Slovensku přes tzv. A3 žádost a léčivý přípravek deregistrují z ekonomicky neatraktivního trhu (státu).

4.1.1 CÍL PŘEHLEDU

Analyzovat vyřazování léčivých přípravků ze seznamu kategorizovaných léčivých přípravků na Slovensku z dat podání A3 žádostí výrobců o vyřazení léčivých přípravků ze seznamu kategorizovaných léčivých přípravků za období leden 2018–květen 2022, které byly hlavním podnětem pro hledání záchranných opatření pro udržení léčivých přípravků na Slovensku a první impuls pro spuštění UDS systému ve zdravotnických zařízeních v gesci státu a Ministerstva zdravotnictví SR na Slovensku.

4.1.2 MATERIÁL A METODIKA

4.1.2.1 DATOVÉ ZPRACOVÁNÍ A3 ŽÁDOSTI VÝROBCŮ

Práce s daty byla provedena s použitím softwaru Microsoft Excel, konkrétně verze Excel 2023. Tato verze byla vybrána z důvodu jejích rozšířených analytických a vizualizačních nástrojů, které jsou nezbytné pro komplexní zpracování a analýzu dat.

Excel 2023 obsahuje všechny potřebné funkce potřebné pro kompletní analýzu dat z databáze léčivých přípravků vyřazených ze seznamu kategorizovaných léčivých přípravků za období leden 2018 až květen 2022, včetně pokročilých pivotních tabulek, funkcí pro statistické zpracování a podpory pro makra, což umožňuje automatizaci opakujících se úkolů.

Je důležité poznamenat, že zatímco základní funkce Excelu, jako jsou formuláře a základní grafy, jsou konzistentní napříč různými verzemi, některé pokročilejší funkce nebo rozhraní mohou být specifické jen pro verzi 2023.

Proto, pokud je metodika reprodukována s použitím jiné verze Excelu, je třeba ověřit dostupnost a funkcionálnost specifických nástrojů použitých v této disertační práci.

Data použitá v této práci byly poskytnuty z Odboru kategorizace a cenotvorby, Sekce farmacie a lékové politiky Ministerstva zdravotnictví Slovenské republiky.

Databáze byly na základě požadavku autora exportovány z interních systémů Ministerstva zdravotnictví Slovenské republiky ve formátu CSV, který je kompatibilní s Excelem a umožňuje snadné nahrávání. Tato data byla následně konvertována do formátu vhodného pro Excel pomocí přizpůsobených skriptů.

4.1.2.2 DATOVÉ ZPRACOVÁNÍ IMPORTEM DAT

Zpracování údajů před importem. Pro každý zdroj dat byla stanovena pravidla pro čištění dat, jako jsou odstranění duplicit, korekce chybných hodnot a standardizace formátů dat, např. „Název léčivého přípravku“ a „Datum vyřazení z kategorizace“.

Všechny údaje byly před importem do Excelu překontrolovány z hlediska konzistence a úplnosti. K vyčištění dat byly použity funkce a nástroje používané k analýze dat jako jsou VLOOKUP a makra.

Metoda importu dat do Excelu. Údaje ve formátu CSV byly importovány přímo pomocí funkce „Data“> „Získat data“> „Z textu/CSV“, jelikož CSV formát je vhodný pro snadnou kompatibilitu s různými databázemi a analytickými nástroji.

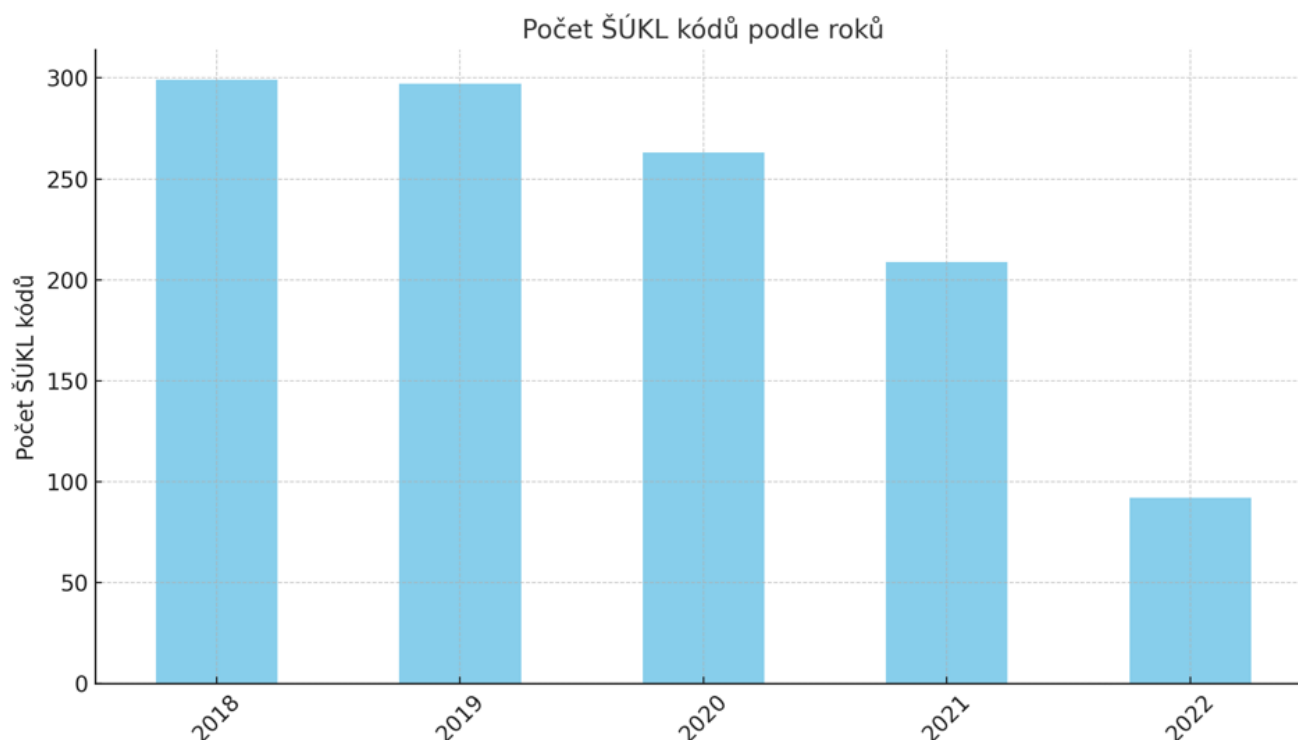
Popisná statistika. Na souhrn počtů jednotlivých položek (ŠÚKL kódů) rozdělených podle let byla použita popisná statistika, která poskytuje základní přehled o datech a umožňuje identifikovat trendy nebo vzory. V tomto případě nám umožnila sledovat trend klesajícího počtu vyřazených léčivých přípravků v průběhu sledovaných let.

Časová analýza (*time-series analysis*). Byla použita časová analýza, která zkoumá údaje v závislosti na čase. Statistická analýza časových řad je běžným způsobem pro zjištění vzorců v údajích, které se mění v závislosti na čase. Získání časových řad umožnilo sledovat sezónní trendy, cykly nebo nepravidelné výkyvy v počtech vyřazených ŠÚKL kódů. V tomto případě byly analyzovány počty vyřazení léčivých přípravků na měsíční/celkové bázi.

4.1.3. VÝSLEDKY

V období od ledna 2018 do května 2022 bylo vyřazeno ze seznamu kategorizovaných léčivých přípravků na Slovensku 1160 léčivých přípravků, kde za poslední pololetí ve sledovaném období to bylo v průměru 18,4 léčivých přípravků měsíčně.

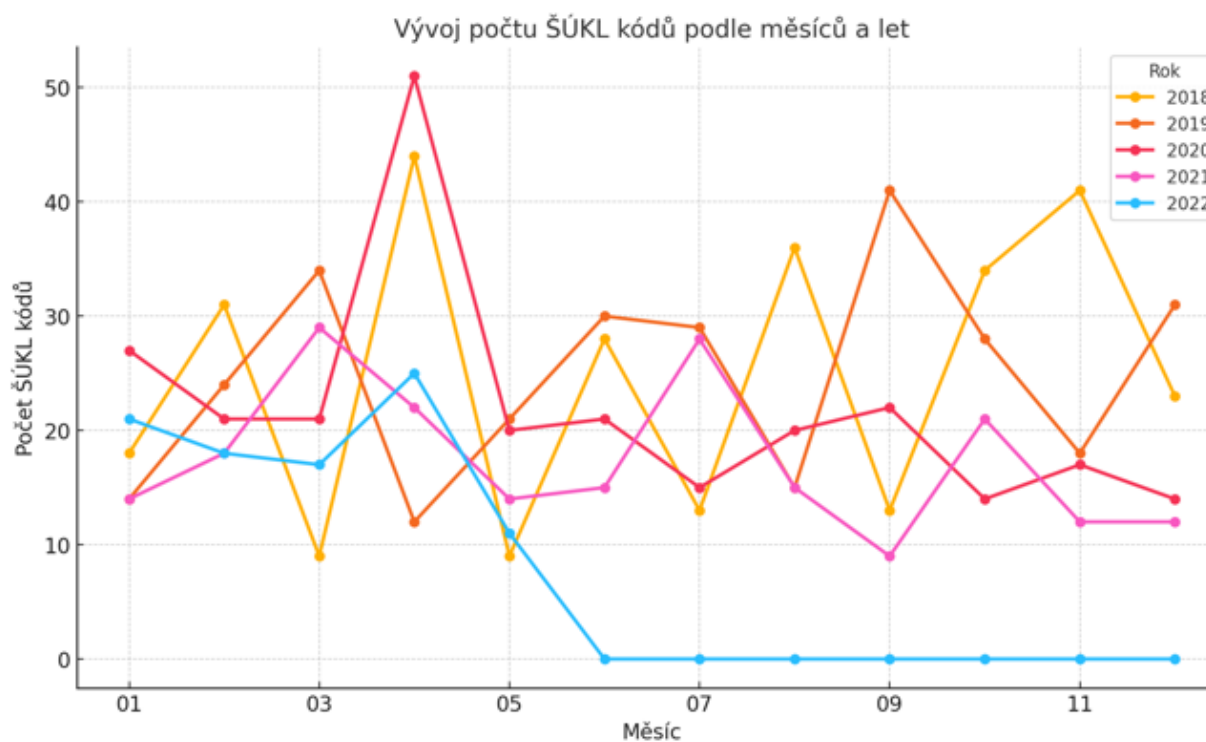
Z níže uvedeného grafu je zřejmé, že počet vyřazených ŠÚKL kódů ve sledovaném období od roku 2018 do roku 2022 postupně klesá (Obr. 4).



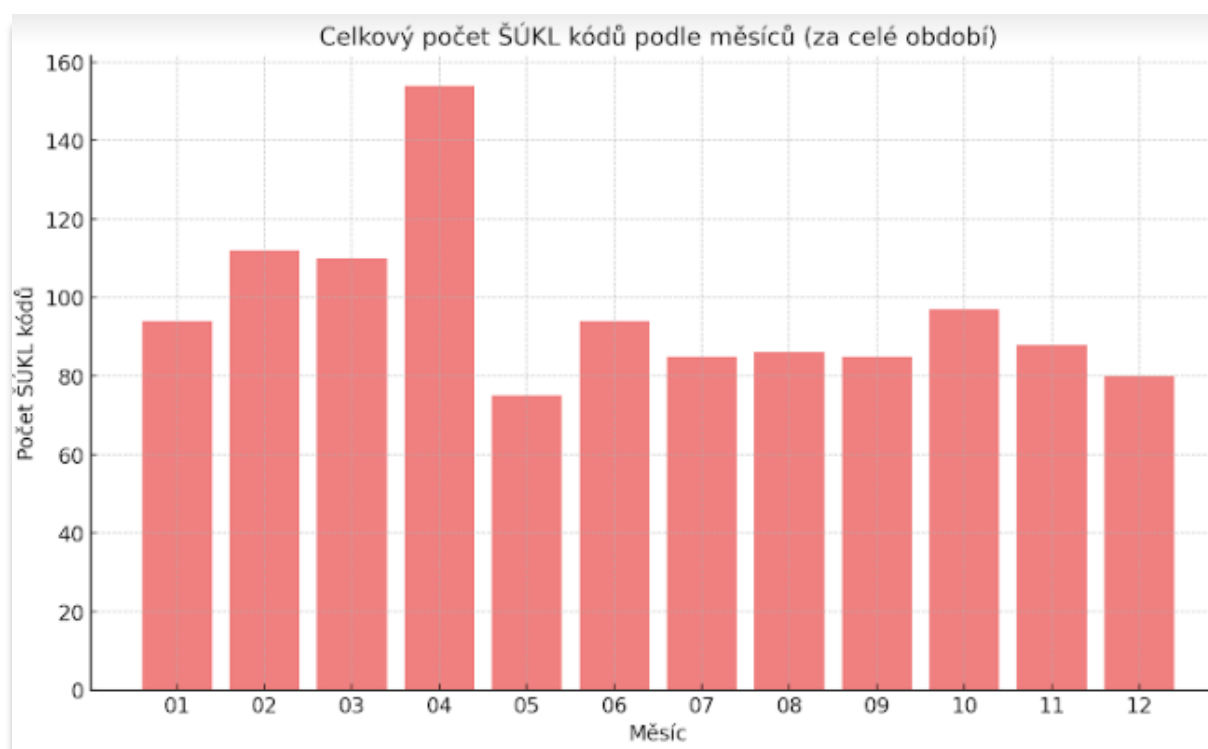
Obr.4 Počet vyřazených ŠÚKL kódů za jednotlivé roky 2018-2022 [vlastní obrázek]

Zatímco v letech 2018 a 2019 byl počet vyřazených ŠÚKL kódů 299 a 297 položek (Obr.4), v letech 2020–2022 (po zavedení pilotních JDS provozů v soukromých zdravotnických zařízeních) klesly počty vyřazených ŠÚKL kódů na 263 položek v roce 2020, 209 položek v roce 2021 a 92 položek do konce května 2022 (Obr.5).

V dalším kroku jsme analyzovali měsíční vývoj (Obr.5) a celkový měsíční vývoj (Obr.6) počtu vyřazených ŠÚKL kódů pro jednotlivé roky sledovaného období.



Obr. 5 Měsíční vývoj počtu vyřazených ŠÚKL kódů za jednotlivé roky 2018–2022
[vlastní obrázek]



Obr.6 Celkový měsíční vývoj počtu vyřazených ŠÚKL kódů za roky 2018–2022
[vlastní obrázek]

4.1.4 DISKUSE

V první části disertační práce se věnujeme vyřazování léčivých přípravků ze seznamu kategorizovaných léčivých přípravků na Slovensku. Jedná se o stále více frekventované téma.

Ve sledovaném období byl celkový počet zahájených vyřazovacích řízení celkem 1589.

Definitivně vyřazených léčivých přípravků bylo celkem 1160 [101].

Významný rozdíl v počtu 429 případů tvořily léčivé přípravky, u kterých kategorizační komise a zdravotní pojišťovny zareagovaly, přes právní doložku o zabezpečení vitálních léčivých přípravků obyvatelstvu a navýšením ceny léčivého přípravku na národní úrovni, což vyvolalo stažení, vyřazení léčivého přípravku ze seznamu léčivých přípravků vyřazených z kategorizačního seznamu A3 ze strany výrobce [102].

Hlavním důvodem deregistrace těchto léčivých přípravků byla cena, která padla pod ekonomickou hranici jakékoli výnosnosti výrobce, nejvýrazněji však vždy v dubnu, méně v říjnu, po velké kategorizaci cen léčivých přípravků dvakrát v roce ze strany kategorizační komise. Alarmující stav se postupně zjemnil, nakolik v posledním pololetí ve sledovaném období bylo vyřazeno v průměru jen 18,4 léčivých přípravků měsíčně [101].

Tento klesající trend pokračuje dodnes, i díky spuštění JDS v soukromé sféře a zlepšení lékového plánování a řízení výroby pro potřeby převážně nestátních zařízení z Asociace nemocnic Slovenska, ale i státních zařízení, které již spustily veřejné soutěže léčivých přípravků.

Proto jako hlavní východisko z této situace se jeví fixace cen a objemů léčivých přípravků v majoritním nemocničním segmentu, kde jako klíčový aspekt stabilizace výpadků léčivých přípravků vnímáme transparentní nastavení veřejných soutěží [102] léčivých přípravků s deklarovanými cenami za léčivé přípravky a plánovanými objemy na minimálně dvouleté období spolu se současným spuštěním a zavedením JDS do klinické praxi, ideální až na národní úrovni.

4.2 ANALÝZA RIZIK A VÝPOČET FINANČNÍCH DOPADŮ IMPLEMENTACE JDS

Spuštění projektu implementace JDS na národní úrovni v gesci Ministerstva zdravotnictví SR, vyžaduje netriviální přípravu a analýzu rizik v tak regulovaném prostředí, jakým je zdravotnictví.

Je třeba zkoumat dopady z ostré implementace v jiných členských státech, jako např. právní rámce, za kterých byla implementace JDS provedena z pohledu veřejných tendrů přístrojového

vybavení, nebo i samotných léčivých přípravků a jaké možnosti nám v této oblasti nabízí slovenská legislativa. Také je velmi důležité zohlednit všechna východiska pro investiční a realizační část projektového záměru implementace JDS ve státních nemocnicích na Slovensku.

4.2.1 CÍL PŘEHLEDU

Analyzovat všechna dostupná rizika, která mohou mít v implementační fázi JDS projektu negativní vliv na jeho realizaci a vypočítat – kvantifikovat finanční dopady pro zdravotnické zařízení před a po implementaci (spuštění do provozu) projektu JDS do klinické praxe.

4.2.2 MATERIÁL A METODIKA

Náročnost metodiky popsané v této části má vytvořit a zajistit kombinovaný efekt technologické inovace v logistice léčivých přípravků v kombinaci s efektivním nákupem léčivých přípravků, který je třeba v regulovaném prostředí medicíny právně podložit.

4.2.2.1 VÝBĚR RELEVANTNÍCH ÚDAJŮ A PŘEHLEDŮ JDS VE SVĚTĚ

Shromažďování údajů, informací a přehledů odborné literatury zahrnuje hledání relevantních studií, článků a publikací v online databázích, jako jsou PubMed, ScienceDirect, Scopus, kde jako klíčová slova byly zvoleny pojmy: „Unit Dose system“, „efektivní distribuce léčivých přípravků“, „bezpečnost léčivých přípravků“, „léková terapie“ a „zdravotní péče“.

Pro poskytnutí praktických příkladů a důkazů o uplatňování JDS v rámci efektivní distribuce léčivých přípravků jsme analyzovali studie případů.

Tyto studie byly identifikovány prostřednictvím odborné literatury a zveřejněných případových studií v rámci zdravotnických zařízení nebo farmaceutických organizací.

Pro získání doplňujících informací, názorů a postřehů v oblasti JDS a efektivní distribuce léčivých přípravků byly konzultovány s experty, kteří mají zkušenosti s tímto systémem a jeho zavedením v klinické praxi.

Tyto konzultace byly uskutečněny prostřednictvím osobních setkání, e-mailové komunikace nebo videohovorů.

Všechny získané údaje a informace ohledně JDS problematiky byly v předkládané disertační práci podrobeny kritickému přezkoumání, třídění a analýze; následně seskupeny podle tematických celků a shrnuty tak, aby odpovídaly na cíle studie a poskytovaly podrobný pohled na efektivní distribuci prostřednictvím JDS ve slovenském kontextu.

4.2.2.2 LEGISLATIVA A PRÁVNÍ RÁMCE

Právní rámce a možnosti spuštění implementace JDS na národní úrovni jsou přímo závislé na efektivním zadávání veřejných tendrů na léčivé přípravky pro konkrétní zdravotní zařízení.

Zákon č. **211/2000 Z. z.** o slobodnom prístupe k informáciám a o zmene niektorých zákonov (zákon o slobode informácií) Článek 1, § 5 Povinně zveřejňování informací, zejména § 5a Povinně zveřejňovaná smlouva a odstavec 4, který stanoví povinně zveřejňované smlouvy, které obsahuje informaci, která se podle tohoto zákona nezpřístupňuje, se nezveřejňuje. Stejně tak se nemusí zveřejnit části povinně zveřejňované smlouvy, kterými jsou technické předlohy, návody, výkresy, projektové dokumentace, modely, **způsob výpočtu jednotkových cen** a vzory. Ustanovení všeobecných obchodních podmínek nemusí být zveřejněna, jestliže část obsahu povinně zveřejňované smlouvy je určena odkazem na ně a zároveň totožná ustanovení všeobecných obchodních podmínek byla zveřejněna stejnou povinnou osobou spolu s jinou povinně zveřejňovanou smlouvou, která již nabyla účinnosti; při takto povinně zveřejňované smlouvě se uvede v Centrálním rejstříku smluv (dále jen „rejstřík“) nebo na webovém sídle odkaz na jinou povinně zveřejňovanou smlouvou, která již nabyla účinnosti; odstavec 11, kde povinná osoba a Úřad vlády Slovenské republiky vydají účastníkovi smlouvy na jeho požádání písemné potvrzení o zveřejnění smlouvy; povinná osoba a Úřad vlády Slovenské republiky mohou vydat potvrzení v elektronické podobě podepsané elektronickým podpisem nebo zaručeným elektronickým podpisem, kde podle odstavce 12 Písemné potvrzení podle odstavce 11 obsahuje zejména tyto údaje v bodě d) **hodnotu předmětu smlouvy, lze-li ji určit.**

Zákon č. **581/2004 Z. z.** o zdravotných poisťovniach, dohľade nad zdravotnou starostlivosťou a o zmene a doplnení niektorých zákonov Článek 1, § 6 Činnost zdravotní pojišťovny, odstavec 6 Zdravotní pojišťovna **může** v bodě b) na základě žádosti poskytovatele zdravotní péče, se kterým má uzavřenou smlouvu o poskytování zdravotní péče (§ 7) nebo z vlastního podnětu, **obstarat u výrobce** humánních léčivých přípravků nebo u **velkodistributora** humánních léčivých přípravků humánní léčivé přípravky stanovené obecně závazným právním předpisem.

Zákon č. **363/2011 Z. z.** o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov Článek 1, Druhá část léčivé přípravky, Druhá hlava Kategorizace léčivých přípravků, § 6 odstavec 1 **Ministerstvo rozhoduje** kategorizací léčivých přípravků o v bodě f) **vyřazení** léčivého přípravku ze seznamu kategorizovaných léčivých přípravků a v bodě i) o tom, zda zdravotní pojišťovna hraď léčivý přípravek zařazený do seznamu kategorizovaných

léčivých přípravků poskytovateli zdravotní péče (dále jen „poskytovatel“) jako připočitatelnou položku k úhradě výkonu v ambulantní péči nebo ústavní péči (dále jen „zvláštní způsob úhrady léčivého přípravku“); § 7 Smlouva o **podmínkách úhrady léčivého přípravku** odstavec 7 Podmínky dohodnuté ve smlouvě o podmínkách úhrady léčivého přípravku podle odst. 3 písm. d), e) a g) a odstavce 4 se **nezpřístupňují a nezveřejňují**; to neplatí, jde-li o zpřístupnění těchto podmínek členům poradních orgánů podle § 91 odstavec 1 a 2; § 8 Seznam kategorizovaných léčivých přípravků odstavec 4 Seznam kategorizovaných léčivých přípravků **zveřejňuje** ministerstvo na svém webovém sídle vždy k prvnímu dni měsíce; § 95 Veřejný zájem odstavec 1 Ministerstvo může ve veřejném zájmu i z vlastního podnětu bezodkladně rozhodnout ve věci kategorizace nebo úředního určení cen při: v bodě c) realizaci opatření **schválených vládou** Slovenské republiky určených k **zajištění finanční stability** systému veřejného zdravotního pojištění, v bodě d) potřebě zajištění kvality a **dostupnosti hrazených léčivých přípravků**, zdravotnických prostředků a dietetických potravin, fungování systému zdravotnictví a jeho **stability v rámci finančních možností** systému veřejného zdravotního pojištění a v odstavci 2, kde proti rozhodnutím podle odstavce 1 nelze podat námitky. Zveřejněním se rozhodnutí podle odstavce 1 stávají pravomocnými a vykonatelnými; § 96 Údaje o **dostupnosti**, spotřebě a výši úhrad na základě veřejného zdravotního pojištění odstavec 3 Při posuzování dostupnosti léčivého přípravku, zdravotnického prostředku nebo dietetické potraviny **se vychází z údajů o stavu skladových zásob držitele povolení k velkodistribuci léčivých přípravků**, dodavatele zdravotnických prostředků nebo dodavatele dietetických potravin, potravin pro zvláštní lékařské účely.

Zákon č. **343/2015 Z. z.** o verejnom obstarávaní a o zmene a doplnení niektorých zákonov
Článek 1, První část Základní ustanovení, § 22 **Důvěrnost informací** odstavec 2 Za důvěrné informace je pro účely tohoto zákona možné označit výhradně obchodní tajemství, technická řešení a předlohy, návody, výkresy, projektové dokumentace, modely, způsob výpočtu jednotkových cen a neuvádí-li se jednotkové ceny, ale jen cena, **tak i způsob výpočtu ceny** a vzory; § 26 **Oznámení** používaná při zadávání veřejných zakázek, odstavec 5 Veřejný zadavatel a zadavatel nejsou povinni zasílat publikačnímu úřadu oznámení o výsledku zadávání veřejných zakázek, pokud jde o smlouvy uzavřené na základě rámcové dohody. Úřadu zasílají oznámení o výsledku zadávání veřejných zakázek, pokud jde o smlouvy uzavřené na základě rámcové dohody hromadně za každé kalendářní čtvrtletí do 30 dnů po skončení kalendářního čtvrtletí, odstavec 6 Veřejný zadavatel a zadavatel zašlou oznámení o výsledku zadávání veřejných zakázek do 30 dnů po uzavření každé smlouvy v rámci

dynamického nákupního systému nebo hromadně za každé kalendářní čtvrtletí do 30 dnů po skončení kalendářního čtvrtletí a odstavec 9 Veřejný zadavatel a zadavatel **nemusí zveřejnit určité informace o výsledku zadávání veřejných zakázek, jejichž zveřejnění by mohlo být v rozporu se zákonem, s veřejným zájmem**, mohlo by poškodit oprávněné zájmy jiných osob nebo by bránilo hospodářské soutěži; § 55 **Postup po vyhodnocení nabídek** odstavec 2 Veřejný zadavatel a zadavatel jsou povinni po vyhodnocení nabídek, po skončení postupu podle odstavce 1 a po odeslání všech oznámení o vyloučení uchazeče, zájemce nebo účastníka neprodleně písemně **oznámit všem dotčeným uchazečům výsledek vyhodnocení nabídek včetně pořadí uchazečů** a současně zveřejnit informaci o výsledku vyhodnocení nabídek a pořadí uchazečů v profilu. Úspěšnému uchazeči nebo uchazečům oznámí, že jeho nabídku nebo nabídky přijímají. Neúspěšnému uchazeči oznámí, že neuspěl a důvody nepřijetí jeho nabídky. Informace o výsledku vyhodnocení nabídek zasílaná dotčeným uchazečům obsahuje zejména v bodech a) identifikaci úspěšného uchazeče nebo uchazečů, b) informaci o charakteristikách a **výhodách přijaté nabídky** nebo nabídek, c) výsledek vyhodnocení splnění podmínek účasti u úspěšného uchazeče, který obsahuje informace prokazující splnění podmínek účasti týkajících se **finančního a ekonomického postavení a technické způsobilosti** nebo odborné způsobilosti včetně identifikace osoby poskytující finanční zdroje podle § 33 odstavec 3 Veřejný zadavatel neposkytne informace týkající se zadávání zakázky nebo koncese, uzavírání rámcových dohod nebo zařazení do dynamického nákupního systému, **pokud by jejich poskytnutí bylo v rozporu se zákonem, s veřejným zájmem** nebo by mohlo poškodit oprávněné zájmy jiných osob, nebo by bránilo hospodářské soutěži.

4.2.2.3 SPECIFIKACE AUTOMATICKÉ BALÍČÍ LINKY PRO JDS

Hlavní investiční projektovou položkou je pořízení flexibilní balicí automatické linky umožňující vysokovýkonnou a počítačem řízenou adjustaci individuálně balených dávek na základě kvantifikace požadavků vyplývajících z analýzy dané nemocnice.

Jde o seznam lůžkových oddělení, přičemž jejich počet a výkonové parametry byly předmětem optimalizace, kterou provedlo zdravotnické zařízení s přihlédnutím k základní výpočetní kapacitě a dostupné informatické infrastruktuře, které se stávajícím technickým vybavením nemocnice a s balicí automatickou linkou definují minimální sumář požadavků integrovatelnosti pro zavedení JDS do standardního pracovního toku.

Mezi základní části přístroje řadíme balicí a kontrolní systém, náhradní rám dávkovacího mechanismu léčivých přípravků, separé wifi infrastrukturu určenou pouze pro agendu jednodávkového výdeje léčivých přípravků, softwarový upgrade nemocničního informačního systému s programovou nástavbou pro implementaci JDS a příslušenství jako např. mobilní vozíky s notebooky a skenery QR kódů.

Bližší technická specifikace přístrojové techniky JDS je rozpracována na web adrese: <https://www.balenileku.eu/roboticke-systemy/?kategorie=3>, které za dodavatele zařízení a pro účely disertační práce poskytl Ing. Michal Továrek, MBA, jednatel společnosti dodávající tato zařízení.

4.2.2.4 ALTERNATIVY METODIKY PRO VEŘEJNÉ SOUTĚŽE LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Data a koncept alternativ, s ohledem na legislativní rámce, použité v této části pocházejí a byly tvořeny ve spolupráci s MSc. Andrejem Klukem, ředitelem Odboru specifikací a cenových map, Ministerstvo zdravotnictví Slovenské republiky, během mého působení na Ministerstvu zdravotnictví SR na pozici analytika specialisty pro přípravu centrálního/národního tendru léčivých přípravků.

ALTERNATIVY METODIKY PRO VEŘEJNÉ SOUTĚŽE LÉKŮ A	Dosažení legislativního stavu	Uspadnění práce v nemocnici	Ulehčení práce dodavatelům	Snížení cen léků	Zvýšení dostupnosti léků	Dlouhodobá udržitelnost obstarávaných léků
Přínosy	Zabránění sankcím ze strany EU a UVO za obcházení soutěže při nákupu léků	Pozitivní motivace pro nemocnice, aby dodržovaly pravidla a výsledky soutěže léků	Pozitivní motivace pro dodavatele, aby dodržovaly pravidla a výsledky soutěže léků	Vyšší efektivita poskytování zdravotní péče na Slovensku	Vyšší dostupnost zdravotní péče na Slovensku	Bez dlouhodobé udržitelnosti soutěže si celý proces bude muset někdo za pár let přeskákat znovu
Vyhlášení soutěže, kde bude každá položka soutěžena samostatně na výrobce a samostatně na nemocnici	Všechny léky budou vysoutěženy, nemocnicím stačí pouze objednávat nejlevnější dostupné varianty	Nemocnice bude muset řídit komplexní právní servis a smlouvy s dodavateli	Sjednocení způsobu soutěže	Dojde ke zvýšení cen léků, jelikož dodavatelé odhalí všechny své ceny v soutěži	Možnost zastoupení dodavatelů v případě výpadku u jednoho, ale potenciální snížení dostupnosti léků, kvůli nechuti odhalit ceny zahraničí	Dlouhodobá udržitelnost projektu bude podkopávána snahou dodavatelů zakrýt ceny, skrze různé cashbacky
Vyhlášení soutěže, kde bude každá položka soutěžena samostatně na výrobce, ale pro všechny nemocnice	Všechny léky budou vysoutěženy, nemocnicím stačí pouze objednávat nejlevnější dostupné varianty	Nemocnice bude muset řídit komplexní právní servis a smlouvy s dodavateli	Sjednocení způsobu soutěže, sjednocení cen léků v nemocnicích	Dojde ke zvýšení cen léků, jelikož dodavatelé odhalí všechny své ceny v soutěži	Možnost zastoupení dodavatelů v případě výpadku u jednoho, ale potenciální snížení dostupnosti léků, kvůli nechuti odhalit ceny zahraničí	Dlouhodobá udržitelnost projektu bude podkopávána snahou dodavatelů zakrýt ceny skrze různé cashbacky, také nemocnice s lepší platobou disciplínou nebudou chtít doplácet úroky horších nemocnic kvůli jednotní ceně
Vyhlášení soutěže, kde bude každá položka vysoutěžena two-winner systémem, pro všechny nemocnice	Všechny relevantní léky budou vysoutěženy, soutěž bude obcházeno pouze při výpadku obou dodavatelů nebo speciálních požadavcích lékařů	Nemocnice bude muset řídit komplexní právní servis a smlouvy s dodavateli a bude nucena dodržovat zaslíbený poměr objednaných objemů	Sjednocení způsobu soutěže, sjednocení cen léků v nemocnicích	Cenu odhalí dva výherci. Snížení cen kvůli soutěži mezi dodavateli. Avšak two-winner systém nevytváří až tak velký konkurenční tlak	Možnost zastoupení dodavatelů v případě výpadku u jednoho, také lepší garance odebraných objemů -> lepší možnost plánování výroby pro výrobce léků,	Dlouhodobá udržitelnost projektu bude podkopávána snahou dodavatelů zakrýt ceny skrze různé cashbacky, také nemocnice s lepší platobou disciplínou nebudou chtít doplácet úroky horších nemocnic kvůli jednotní ceně
Vyhlášení soutěže, kde bude každá položka vysoutěžena jedním výrobcem, pro všechny nemocnice	Všechny relevantní léky budou vysoutěženy, soutěž bude obcházeno při výpadku dodavatele nebo speciálních požadavcích lékařů	Nemocnice bude muset řídit komplexní právní servis a smlouvy s dodavateli	Sjednocení způsobu soutěže, sjednocení cen léků v nemocnicích	Dojde ke zvýšení cen léků, jelikož dodavatelé odhalí všechny své ceny v soutěži	Snížení dostupnosti léků, kvůli závislosti na jednom výrobcu a odchodu konkurence z trhu	Dlouhodobá udržitelnost projektu bude podkopávána snahou dodavatelů zakrýt ceny skrze různé cashbacky, také nemocnice s lepší platobou disciplínou nebudou chtít doplácet úroky horších nemocnic kvůli jednotní ceně

Tabulka 1 Alternativy metodiky pro veřejné soutěže část A [vlastní tabulka]

ALTERNATIVY METODIKY PRO VEŘEJNÉ SOUTĚŽE LÉKŮ B	Dosažení legislativního stavu	Uspadnění práce v nemocnici	Ulehčení práce dodavatelům	Snížení cen léků	Zvýšení dostupnosti léků	Dlouhodobá udržitelnost obstarávaných léků
Právo uzavírat smlouvy za nemocnice přímo Ministerstvem zdravotnictví		Zjednodušení komplexního připravování a podepisování smluv nemocnicím				Zabránění individuálnímu pozměňování smluv nemocnicemi
Interní centrální řízení smluv		Zpřehlednění smluv nemocnicím a Ministerstvu zdravotnictví				Možnost kontrolovat dodržování smluv ze soutěže léků + kompletní kontrola nad systémem řízení smluv
Centrální řízení smluv skrze web aplikaci Ministerstva zdravotnictví		Zpřehlednění smluv nemocnicím a Ministerstvu zdravotnictví				Možnost kontrolovat dodržování smluv ze soutěže léků
Využití aktuálně dostupné web verze objednávkového systému Ministerstva zdravotnictví		Uspadnění interních nemocničních administrativních procesů schvalování objednávek, ale jemné zkomplikování samotné objednávky, protože nemocnice nemá zpětnou vazbu o dostupnosti léků jako u telefonátu	Sjednocení způsobu objednávek, ale nevyřadíme telefonáty kvůli kontrolám dostupnosti léků			Přehled čerpání ze smluv a soutěže, avšak nemocnice nebudou objednávat výlučně přes systém
Využití web verze objednávkového systému Ministerstva zdravotnictví s propojením na dodavatele a dostupnost léků skrze ADC číselník		Uspadnění interních nemocničních administrativních procesů schvalování objednávek	Sjednocení způsobu objednávek a výrazné snížení telefonických objednávek			Přehled čerpání vysoutěžených léků bez nutnosti telefonického potvrzení dostupnosti léků
Možnost nezveřejnění vysoutěžených cen po soutěži				Dodavatelé se nebudou muset bát referencování cen v zahraničí, ceny budou začerněny		
Garance splatnosti faktur nemocnic		Narušení aktuálního systému zadlužení-oddlužení a riziko upřednostňování věřitelů z titulu starých neodložených závazků	Rychlejší finanční obrat	Snížení cen léků o skryté úroky		Zamezení obcházení systému a výsledků soutěže nemocnicemi
Garance splatnosti faktur hrazením léků přímo pojišťovnami		Snížení námahy s fakturací léků		Snížení cen léků o skryté úroky		Zamezení obcházení systému a výsledků soutěže nemocnicemi

Tabulka 2 Alternativy metodiky pro veřejné soutěže část B [vlastní tabulka]

4.2.3 VÝSLEDKY

4.2.3.1 ZPŮSOB REALIZACE INVESTIČNÍ ČÁSTI PROJEKTOVÉHO ZÁMĚRU JDS

Hlavní investiční položka sestává z nákupu nového plně automatického zařízení pro počítačově řízenou individualizovanou přípravu balíčků v souladu se zákonem č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov zákona a vyhláškou č. 129/2012 Z. z. o požiadavkách na správnu lekárensku prax s možností jejího rozšíření pro finalizaci balíčků v koncovém zdravotnickém zařízení prahové velikosti, min. 250 lůžek pro nákup JDS a jeho umístění v nemocniční lékárně.

Další investicí je IT infrastruktura kompatibilní s již používanými a zavedenými moduly umožňujícími plynulé nahrazení dosavadních distribučních forem experimentálního provozu JDS s novou distribuční formou léčivých přípravků s minimálním narušením plynulosti dosavadního chodu běžné distribuce a zabezpečením požadavků GDPR a FMD direktivy.

Označování a pohyb individuálních balíčků v novém typu přepravních kontejnerů a obnovení tubusového doručování léčivých přípravků na jednotlivá oddělení koncového zdravotnického zařízení tvoří nedílnou část infrastruktury JDS spolu se čtečkou pro nedestruktivní kontrolu integrity balení včetně zabezpečení nových distribučních obalů pro individuální typ doručování léčivých přípravků. Nedílnou součástí realizační části projektu JDS je i adaptace příslušných prostor pro nově instalovanou distribuční infrastrukturu na oddělení klinické farmacie nemocniční lékárny.

4.2.3.2 ZPŮSOB REALIZACE AKTIVIT PROJEKTOVÉHO ZÁMERU JDS

Hlavní programová aktivita spočívá ve vytvoření inovační platformy zaměřené na vytvoření individuálních balíčků připravených k jednorázovému použití koncovým uživatelem – pacientem, kde nemocniční lékárna funguje jako koncentrátor léčivých přípravků odebíraných od výrobců pro JDS, zajišťujících ekonomiku škály a kontrolu adjustace.

Ve zdravotnických zařízeních vytvářejících toky požadavků na základě individuálního kontaktu a požadavků pacienta se zajistí kontrola správnosti preskripce a jejího plnění zdravotním personálem prvního a druhého kontaktu, přičemž samotná nemocniční lékárna vystupuje jako integrátor řešení, který poskytuje dodatečnou úroveň kontroly a analytiku v souladu s farmakovigilancí, direktivou FMD a dohledem nad falešnými i léčivými přípravky a návrhem změn na úrovni personalizované distribuce léčivých přípravků vyvolané změnou

distribuční formy vnějších obalů a ošetřením GDPR direktivy se změněnou formou práce s informacemi od pacienta k integrátorovi JDS a zpět.

Celý projekt se přirozeně dá rozdělit do logicky ucelených aktivit s jasným dělením kompetencí:

- Přímé vytvoření technologicko–inovační platformy na základě modernizace stávající a pořízení (doplnění) nové potřebné infrastruktury. Hlavní těžiště pořízení a modernizace technologie je na zdravotnickém zařízení, přičemž část vybavení lze použít pro finalizaci balíčků a kontrolu integrity v síti zdravotnických zařízení v gesci Ministerstva zdravotnictví SR,
- Integrace jednotlivých částí JDS do produkčního celku a optimalizace. Tato aktivita má charakter průmyslové aplikace ve zdravotnictví a předpokládá transfer poznatků z klinické praxe i použití expertízy z druhé největší fakultní nemocnice na Slovensku,
- Vytváření nových inovativních postupů hlavně v oblasti optimalizace a logistiky procesů a datových analytik ve zdravotnictví.

4.2.3.3 ZPŮSOB REALIZACE PROVOZNÍ ČÁSTI PROJEKTOVÉHO ZÁMERU JDS

Způsob realizace projektového záměru má charakter průmyslové implementace JDS a je zaměřena na stanovení rozsahu a způsobu maximálně efektivního využití nově zavedené platformy k produkci nové distribuční lékové formy, přičemž tyto aktivity logicky dělíme do realizačních částí:

- vstupní analýzy stávajících lékových toků,
- výběr konkrétních koncových zařízení a jejich oddělení,
- analýza sortimentu z hlediska vhodnosti použití individualizovaného dávkového systému (exspirace, frekvence indikace, kontinuita dodávek, vhodnost pro konkrétní automatickou linku, mechanické vlastnosti, rizika kontaminace a tamperingu a ostatní okolnosti hodně zřetele např. omamní a psychotropní látky),
- farmakoekonomická analýza navržených řešení,
- příprava negociace cen výrobců léčivých přípravků za pomoci veřejného tendrování,
- konzultace s dozorčími a kontrolními autoritami,
- analýza výdeje léčivých přípravků z nemocniční lékárny včetně rizikových faktorů a použití metody kritické cesty (*critical path analysis*),
- analýza navrhovaných postupů z hlediska konformity vůči EU direktivě o GDPR,
- analýza doporučení v oblasti organizačního zabezpečení FMD direktivy,

- vypracování postupů v součinnosti s autoritami, pro zajištění správné lékařské praxe pro tyto nové lékové formy a v souladu s právními předpisy a doporučeními EMA.

4.2.3.4 CBA METODA KALKULACE JDS

POLOŽKA	POPIS	HODNOTA
Výnosy	V aktuální fázi nepočítáme se žádnými výnosy z projektu. Do budoucnosti lze uvažovat o tom, že určitá kapacita přístroje bude použita v produkčním režimu včetně poskytnutí kapacity zájemcům ze třetích stran (VOU, VÚSCH, DFN a jiné) v rámci pravidel otevřeného přístupu, a to na základě tržně stanovené ceny. Potenciál není kalkulován v projektu.	0 €
Referenční spotřeba léčiv za rok 2020	Za referenční spotřebu léčiv jsme stanovili spotřebu léčiv za rok 2020. Uvažujeme pouze o takových druzích léčiv, které jsou aplikovatelné pro JDS, tzn. celková spotřeba byla očištěna o léčiva skupin VARIA (diagnostika), A, AS, CN, ONKO, OPL, léčiva se speciálním chladovým řetězcem a léčiva na covid-19, tzn. aplikovatelné pro JDS byly identifikovány v hodnotě:	4,279,768 €
Spotřeba léčiv v 1. roce projektu – rok 2022	Za 1. rok jsme stanovili rok 2022. Pro účely CBA analýzy jsme referenční údaje za rok 2020 upravili tak, jak bychom očekávali pokračování běžného provozu v roce 2022.	4,571,671 €
Spotřeba bez implementace JDS + nárůst o inflaci	V případě bez implementace JDS očekáváme v dalších letech spotřebu léčiv na úrovni roku 2022 při zohlednění předpokládané inflace. Pro účely této analýzy jsme údaje o inflaci pro další roky vzali průměrnou hodnotu pro prognózu inflace za roky 2023 a 2024, jak ji definovalo MF SR (Výbor pro makroekonomické prognózy) v 09/2021	2,3 %
Očekávané snížení nákladů na léčiva při implementaci JDS	Na základě benchmarku z implementace JDS v Chorvatsku, tj. srovnatelné referenční lékové pásmo EU. Autoři deklarovali: „... V pilotním období studie byla celková spotřeba léčiv o 39% nižší.“ Pro účely této analýzy uvažujeme v rámci opatrnosti pouze s 1/3 deklarované úspory implementace v Chorvatsku [39].	13 %
Personální náklady	Investicí se eliminuje časově náročná manuální příprava dávek léčiv pro jednotlivé pacienty, což vede k časové úspoře pro stávající střední zdravotnický personál (sestry), který se pak může efektivněji věnovat pacientům nebo přesunout na jiné oddělení s deficitem sester, tzn. úspora cca 28 FTE na dvaceti odděleních. Jelikož ušetřený čas věnuje sestra jiné činnosti, nepůjde o úsporu personálních nákladů pro nemocnici – jde o nefinanční benefit spojený se zvýšením kvality poskytování zdravotní péče. Potenciál není kalkulován v projektu.	0 €

Tabulka 3 Předpoklady JDS – ČÁST A [vlastní tabulka]

POLOŽKA	POPIS	HODNOTA v €
Servis a údržba	Balíček servisu zahrnuje roční pravidelnou kontrolu přístroje a vzdálenou servisní podporu na telefonu. Cena balíčku pro 1 přístroj je 822 € měsíčně. Výjezd servisního technika při vzdálenosti více než 500 km + 1 hodina práce celkem 587 €. Předpokládáme 10 výjezdů ročně.	25,598
Spotřební materiál	* náramky pro pacienty; 50 tis. pacientů ročně, cena náramku 0,1 €	5,000 €
	* fólie na balení tablet; 1 ks á 45 € má kapacitu cca 4000 dávek, což je denní spotřeba lůžkových pacientů	16,425 €
	* <i>print ribbon</i> (cartridge); 1 ks á 16 € má kapacitu cca 4000 dávek, což je denní spotřeba lůžkových pacientů	5,840 €
	* ostatní spotřební materiál – dezinfekce, OOPP personál – odhad 600 € měsíčně	7,200 €
		34,465

Tabulka 4 Předpoklady JDS – ČÁST B [vlastní tabulka]

POLOŽKA	POPIS	HODNOTA v €
Balící + kontrolní systém	2 ks balicího systému (300 zásobníků na léčiva v jednom) spolu s kontrolním systémem, včetně STS (systém na speciální tablety), SW s licencí a navíjecího kotouče.	676,272
Příslušenství k JDS přístroji	Příslušenství tvoří vozíky, notebooky a čtečky dat. Předpokládá se 75 ks z každé uvedené položky v částce 2 640 € za 1 sadu položek příslušenství.	198,000
Náhradní rám	1 ks náhradního vyměnitelného rámu je doporučen pro dvě samostatné instalace	39,360
Infrastruktura (WIFI síť)	Projekt technického řešení „Zřízení WIFI v areálech nemocnice“ z nov. 2019. Částka byla aktualizována pro rok 2021 – zohledněna inflace za roky 2020 a 2021 (1,9 % a 2,5 %).	393,744
Upgrade NIS + programová nastavba k JDS	Nezbytný upgrade nemocničního informačního systému (NIS) pro potřeby komunikace s JDS přístrojem.	50,000
SPOLU		1,357,376

Tabulka 5 Investice JDS [vlastní tabulka]

Legislativní analýza právních rámců nám ukázala nové možnosti pro spuštění veřejných tendrů na léčivé přípravky napříč Slovenskem, jakož i prostor pro legislativou podložené sjednocení množstevních nákupů napříč zemí.

V rámci pilotního projektu a aplikací těchto poznatků, pro nemocnici krajského významu, byl zajištěn stav transparentního nákupu léčivých přípravků a vytvořil se prostor pro dlouhodobé plánování výroby a fixování cen léčivých přípravků pro toto zařízení.

Na základě efektivního nakupování léčivých přípravků se vytvořil prostor pro zajištění efektivnější manipulace s léčivými přípravky pomocí instalace technického řešení JDS pro individuální dávkování a dodávání nových individuálních balení v podmínkách koncového zařízení krajského typu.

Finální ekonomická analýza zahrnuje porovnání nákladů provozu při realizaci investice s případem, kdy by investice nebyla realizována.

ROK PROVOZU JDS	Roční cash-flow v € nediskontován	Kumulovaný cash-flow v € nediskontován	Poznámka
1. rok	-840,919	-840,919	<i>zahrnuje částku počáteční investice poníženou o úsporu v 1. roce provozu</i>
2. rok	546,676	-294,243	
3. rok	559,387	265,144	<i>ve 3. roce je návratnost – investice se splatila úsporou nákladů</i>
4. rok	572,393	837,537	
5. rok	585,702	1,423,239	
6. rok	599,320	2,022,559	
7. rok	613,255	2,635,814	
8. rok	627,514	3,263,328	
9. rok	642,104	3,905,432	
10. rok	657,034	4,562,466	<i>diskontovaná hodnota cash flow po 10 letech</i>

Tabulka 6 Výsledek CBA analýzy JDS [vlastní tabulka]

4.2.4 DISKUSE

Ve druhé části předkládané disertační práce popisujeme experimentální provoz JDS. Výsledkem je dlouhodobě udržovaná implementace, doplňovaná a rozšiřovaná rozsahem poskytované palety léčiv, jakož i spektrem koncových zařízení s možným rozšířením, až do lékových obalů distribuovaných mimo koncové zdravotnické zařízení.

Kvalitní právní analýzu považujeme za klíčovou část, protože dobře nastavená a právně podložená metodika zadávání veřejných zakázek umožňuje ochranu obchodní strategie výrobců a distributorů léčivých přípravků přes nezveřejňování cenových nabídek zadaných do vyhlášených veřejných soutěží, bez rizika dumpingu cen v rámci výběrového řízení ze strany konkurenčních nabídek, resp. rizika dumpingu na mezinárodní úrovni v rámci CEE regionu.

Byla vypracována podrobná ekonomická analýza, která shrnuje srovnání nákladů provozu při realizaci investice s případem, kdyby investice nebyla realizována a pro referenční období deseti let. Technické řešení, označované ve světové literatuře jako Unit Dose System (JDS) [23,71], resp. v podmínkách Slovenska také jako „*Centrální příprava léčivých přípravků*“ (CPL), oproti dosavadní slovenské praxi ukázalo několik podstatných výhod na prezentovaném modelu technického řešení, jako jsou:

- odhadované snížení nákladů na léčivé přípravky/rok o min. 13 %*; výrazné zlepšení managementu toku léčivých přípravků na odděleních, zlepšení efektivity a bezpečnosti při podávání léčivých přípravků na odděleních jako přímý důsledek kontroly dávkování léčiv ze strany klinických farmaceutů, a s deklarovanou úsporou nákladů na léčivé přípravky při přechodu na větší např. sto tabletové balení,

Pozn.: finanční vyjádření nezapočítává skupiny léčiv; ambulantní (A, AS), centrálně nakupované státem nebo pojišťovnou (CN), onkologické (ONKO), omamné a psychotropní (OPL), VARIA nebo diagnostika, léčiva se speciálním chladovým řetězcem a léčiva na covid-19,

- výpočet procent úspor ze srovnání implementační fáze alternativy JDS v Chorvatsku [33,72,73] a tedy ze srovnatelného referenčního lékového pásma EU jako Slovensko a bez započtení úspor spojených s jiným typem velkoobjemových balení léčiv, kde autoři [20,33,74] deklarují: „*Spotřeba léčiv byla zcela pod kontrolou, takže to byl předvídatelný proces. V pilotním období studie byla celková spotřeba léčivých přípravků o 39 % nižší*“ [38]“,
- snížení míry ztrát a chyb administrace léčiv racionalizací distribučního řetězce,

- cílený výběr léčiv se stejnou účinnou látkou a nižší cenou (generická substituce),
- spuštění veřejných zakázek na léčivé přípravky prostřednictvím tzn. jarní a podzimní ATC soutěže pro zajištění cenové kondice léčiv v čase,
- ošetření a vyřešení rizik záměny léčiv,
- efektivnější možnost kontroly nežádoucích lékových interakcí a celkových nežádoucích účinků jako součást procesu přípravy individualizovaných balení,
- úspora personálu – sester (úspora cca 28 FTE na 20 odděleních), tzn. zvýšení efektivity při přesunech sester na oddělení nemocnic s deficitem sester,
- rekvalifikace farmaceutů jako důsledek manipulace s novým typem balení, což bude mít za následek přeškolení farmaceutů na obor klinické farmacie a farmakovigilance.

Po zavedení pilotní implementaci a potvrzení deklarovaných úspor JDS, může např. následně Ministerstvo zdravotnictví SR rozšířit tento projekt do všech zdravotnických zařízení krajského charakteru v gesci státu na celém Slovensku.

Největším otazníkem stále zůstává management zdravotnického personálu při nasazování nových řešení mimo tradiční záběr vžitě klinické praxe.

4.3 PŘÍPRAVA KONTRASTNÍ LÁTKY PRO JDS A EMR

Kompozice kontrastní látky je tříslložková a obsahuje fyziologický roztok, sodnou sůl [4-(α -(4-diethylaminophenyl)-5-hydroxy-2,4-disulfofenylmethylidene)-2,5-cyclohexadien-1-ylidene] diethylammonium hydroxidu (PATENTEBLAU V sol. inj. 50 mg/2 ml, GUERBET, Francie)³⁶ a koloidní modulátor rychlosti – hydroxyethylškrob (VOLUVEN sol. inf. 1 x 500 ml, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Německo) [40].

Směs roztoku kontrastní látky jsme připravili smícháním 500 ml izotonického fyziologického roztoku s 1 ml barevné složky PATENTEBLAU V a následným zředěním s hydroxyethylškrobem, nataženým do 10 ml injekční stříkačky Combi-Stopper, v poměru 3:7. Příprava roztoku probíhala za přísných aseptických a apyrogenních podmínek ředěním tzn. uzavřenou cestou v izolátoru s laminárním prouděním vzduchu.

4.3.1 CÍL

Analyzovat a navrhnout v implementační fázi JDS pilotního produktu – kontrastní látky sadu experimentů pro objasnění mechanismu účinku, kterým se po aplikaci uvedené kontrastní látky v klinické gastroenterologické praxi dosahuje významného klinického efektu.

4.3.2 MATERIÁL A METODIKA

4.3.2.1 LEGISLATIVA PRO PODÁNÍ KONTRASTNÍ LÁTKY

Výběr vhodných pacientů byl limitován hlavně velikostí adenomu v jejich tlustém střevě, který nesměl přesahovat velikost 20 mm [12].

Pacienti byli podrobeni endoskopické polypektomii v Ústřední vojenské nemocnici SNP Ružomberok na gastrointestinální klinice.

Celkem se po dobu šesti měsíců podávala tato kontrastní látka padesáti pacientům. Kontrastní látku připravil nemocniční lékárník a podávala se *lege artis*, tj. na náležité odborné úrovni, v souladu se zákonem č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov [21].

Během endoskopického vyšetření bylo endoskopickým kanálem s kamerou identifikováno blízké okolí podezřelých tkání polypů a následně injikováno submukózní injekcí v objemu 1–5 ml, což vedlo k bolusu a následným změnám objemu a barvy.

Vystouplé polypy byly odstraněny pomocí polypektomické smyčky a odebraná tkáň byla analyzována na histologii. Zpravidla bylo viditelných několik polypů s vytvořeným stonkem trvajícím několik minut, takže se daly odstranit v jednom kroku.

4.3.2.2 VÝBĚR VHODNÉHO *in vitro* MODELU

In vitro modely gastrointestinálního traktu, které modelují *in vivo* epiteliální bariéru, jsou rozhodujícími nástroji, které pomáhají předvídat intestinální reakce kandidátů na léčiva dříve, než dojde na nákladné a namáhavé studie na zvířatech.

K předpovídání propustnosti léčiva přes epiteliální bariéru se široce používá **dvourozměrný 2D model** monovrstvy transwell. Při kultivaci na membráně *transwell* po dobu 21 dní tvoří buňky adenokarcinomu tlustého střeva, CACO-2, pevnou bariéru a spontánně se diferencují tak, aby vykazovaly střevní vlastnosti podobné enterocytům [41].

Je známo, že *in vitro* 2D modely vykazují některé nevýhody jako nedostatek architektury specifické pro tkáň, interakce buňka-buňka a buněčná matrix, jakož i z toho vyplývající odlišné odezvy na část biochemických a mechanických podnětů [42,43]. Takové interakce s mikroprostředím tkání hrají důležitou roli při určování fenotypu a funkčnosti buněk a následně ovlivňují transport léčiva a jejich reakce. Z tohoto důvodu existuje zásadní potřeba nových modelů *in vitro*, které dokáží rekapitulovat komplexní funkce gastrointestinálního traktu a zároveň efektivně předpovídat reakce pacientů při klinickém podání.

Trojrozměrné 3D modely buněčných kultur, ve kterých se buňky pěstují v gelech extracelulární matice, *extra cellular matrix* (ECM) si získávají stále větší zájem odborné veřejnosti pro objevování léčiv a screening, protože se předpokládá, že indukují expresi tkáňově specifických funkcí [44].

Ukázalo se, že matrix účinky regulují diferenciaci a proliferaci střevního epitelu. Například exprese a aktivita enzymů jsou významně stimulovány, zatímco proliferace je zpomalena, pokud jsou buňky CACO-2 kultivovány na kolagenu typu I což naznačuje, že interakce zprostředkované integrinem s proteiny bazální membrány hrají rozhodující roli při manifestaci fenotypu střev [45].

CACO-2 buňky kultivované v gelech extracelulární matrix se samovolně organizují do sféroidů s centralizovaným lumenem obklopujícím jednovrstvou vrstvu buněk. Výhodou takových sféroidů je vytvoření prostorové organizace střevních epitelových buněk připomínajících *in vivo* [46] podmínky.

Tyto sféroidy vykazují fyziologické interakce buňka-buňka a buněčná matice, jsou snadno škálovatelné a levné. Nabízejí tedy potenciál sloužit jako vylepšená platforma pro objevování a screening léčiv, které mohou lépe simulovat střevní epiteliální reakce na léčiva a pobídky v porovnání se současným 2D jednovrstvým modelem. Ke kultivaci sféroidů bylo použito mnoho různých metod včetně destiček s nízkou adhezí, závěsných destiček a jiné [47].

Charakteristiky sféroidů CACO-2 včetně jejich bariérové funkce a potenciálních změn ve fenotypu buněk a transportních funkcí vyvolaných 3D mikroprostředím však nebyly charakterizovány [48].

Relativně nedávno, v roce 2015, byla vyvinuta nová technika *Sacrificial Micromolding* pro kultivaci geometricky řízených sféroidů CACO-2, které jsou schopny lumenizovat a polarizovat již po šesti dnech kultivace [46].

S ohledem na složitost formálních zákonných omezení pro humánní biopsie novotvarů trávicího traktu, ze kterých jsme následně zamýšleli pěstovat 3D sféroidy k objasnění pozorovaného efektu v klinické praxi, jsme se rozhodli použít dvě různé buněčné linie HCT116 a CACO-2 a vytvořit jednoduchý 2D model gastrointestinální neoplastické tkáně.

Naší primární ambicí bylo zjistit, zda makroskopický efekt pozorovaný při polypektomii polypů gastrointestinálního traktu má příčinu již na buněčné úrovni.

4.3.2.3 CHARAKTERISTIKA BUNEČNÍCH LINIÍ

Buněčná linie HCT116 (lidský kolorektální karcinom) se kultivovala v médiu RPMI 1640 (Biosera, Kansas City, MO, USA) a buňky CACO-2 (lidský adenokarcinom tlustého střeva) se udržovaly v růstovém médiu sestávajícím z Dulbecca modifikované médium Eagle (DMEM) + pyruvát sodný (GE Healthcare, Piscataway, NJ, USA).

Všechna média byla doplněna 10% fetálním hovězím sérem (FBS), 1X HyClone™ včetně antibiotik a antimykotických roztoků (GE Healthcare, Little Chalfont, UK) a udržovány v atmosféře obsahující 5 % CO₂ ve zvlhčeném vzduchu při 37 °C.

Před experimenty byla životaschopnost buněk analyzována testem trypanové modré.

4.3.2.4 PŘÍPRAVA BUNĚK PRO EXPERIMENT 1

Buňky CACO-2 byly naočkovány na šestijamkové misky s nízkou hustotou (5×10^4 buněk na jamku) a udržovány v plném kultivačním médiu po dobu 24 hodin. Následně byly buňky vystaveny 24 hodinovému hladovění ve fyziologickém roztoku.

Pozorování byla nahrávána na videozáznam v reálném čase po dobu 10 až 20 minut. Nahrávání se uskutečnilo na mikroskopu s fázovým kontrastem Olympus IX70 (Olympus Europa, Hamburg, Německo; Obr. 7).



Obrázek 7 Olympus IX70 [49]

4.3.2.5 PŘÍPRAVA BUNĚK PRO EXPERIMENT 2

Před experimentem 2 byla životaschopnost buněk HCT116 analyzována testem trypanové modři [50]. Buňky HCT116 byly naočkovány na devadesát šestjamkové misky o nízké hustotě a udržovány v plném kultivačním médiu po dobu 24 hodin. Následně ve všech jamkách následovala výměna kultivačního média za fyziologický roztok a začalo 24 hodinové hladovění buněk HCT116.

Počáteční buněčná kultura se pěstovala deset tisíc buněk na jamku a vytvořily se plaky. Během hladovění se část buněk oddělila a volně plavala v médiu. Následně se zaznamenalo deset minut toku živého videa na multimódovém senzoru Cytation 3 Cell Imaging (BioTek Instruments, Inc.; Obr.8) a vizuálně se vyhodnotil počet, objem a změny tvaru buněk.



Obrázek 8 Cytation 3 [51]

4.3.2.6 POPIS BUNĚČNÝCH EXPERIMENTŮ

Kontrastní látka se aplikovala na dvě skupiny buněk; buňky vyživované ve standardním vyživovacím médiu a na buňky po 24 hodinách hladovění ve fyziologickém roztoku, po kterém byly buňky, které nehladověly, přilnuty k misce, zatímco u hladovějících buněk bylo třeba část tekutého média odstranit spolu s volně plovoucími odtrženými buňkami po hladovění a odstraněný objem doplnit přidáním stejného objemu fyziologického roztoku.

Navzdory skutečnosti, že fyziologický roztok odděluje část hladovějících buněk, významná část hladovějících buněk zůstává po přidání fyziologického roztoku přisedlá pevně k misce. Následně jsme připravili sadu roztoků bez barevné složky. V obou případech poslední krok postupu spočíval v nahrazení fyziologického roztoku kontrastní látkou. Pro hladovějící buňky byla asi polovina objemu fyziologického roztoku nahrazena stejně roztokem pro EMR.

Hladovění buněk ve fyziologickém roztoku bez živin po dobu 24 hodin korelovalo s přípravou pacienta a jeho 24 hodinovému hladovění před EMR chirurgickým zákrokem.

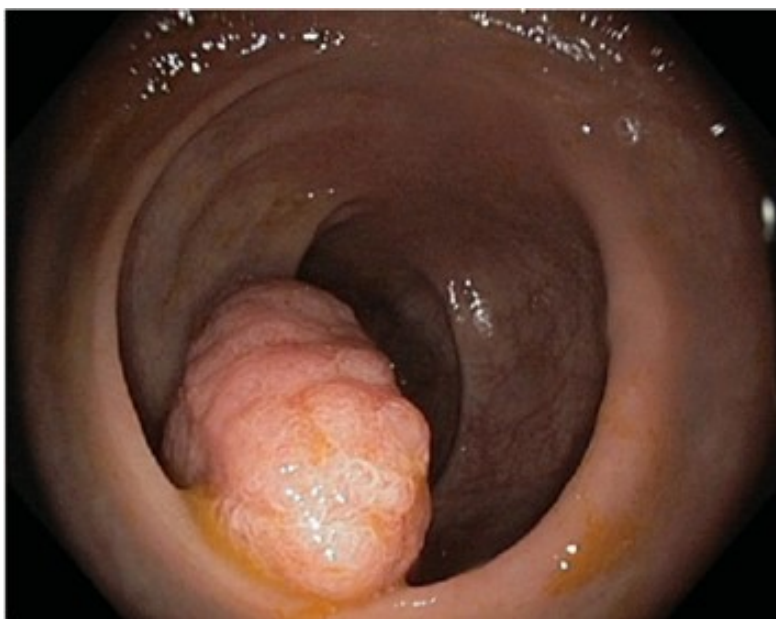
Pro statistické vyhodnocení rozdílů ve velikosti buněk v navrhovaných experimentech byl použit Studentův t-test (MS Excel).

4.3.3 VÝSLEDKY

V lokálních podmínkách Slovenska byla navržena kontrastní látka pro použití v JDS a potřeby preventivní medicíny, kde finální složení a výběr lékové formy zajistily kompatibilitu se stávající chirurgickou infrastrukturou a podání v klinické praxi.

Za výše uvedených legislativních podmínek platných v době podání, se kontrastní látka aplikovala v padesáti endoskopiích s potvrzeným výskytem adenomu, který byl vhodný/indikován pro chirurgický zákrok EMR.

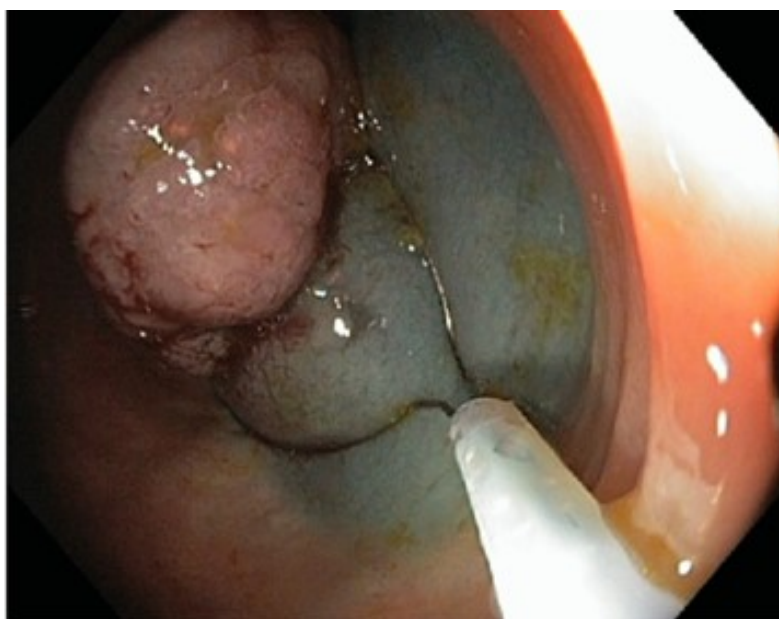
Typická reakce na podání kontrastní látky v podobě submukózní injekce na adenom větší než 20 mm [52], je znázorněna na obrázcích 9-12.



Obrázek 9 Endoskopický nález před submukózní injekcí kontrastní látky. Velikost polypu je asi 4,5 cm. Čas T+0 min. bezprostředně před submukózní injekcí. [vlastní obrázek]



Obrázek 10 Submukózní injektáž kontrastní látky pod adenom. Okolní zdravá tkáň má světle modrou barvu, barva adenomu je nezměněna, ale s nárůstem objemu adenomu. Čas T+2,5 min. po submukózní injekci. [vlastní obrázek]

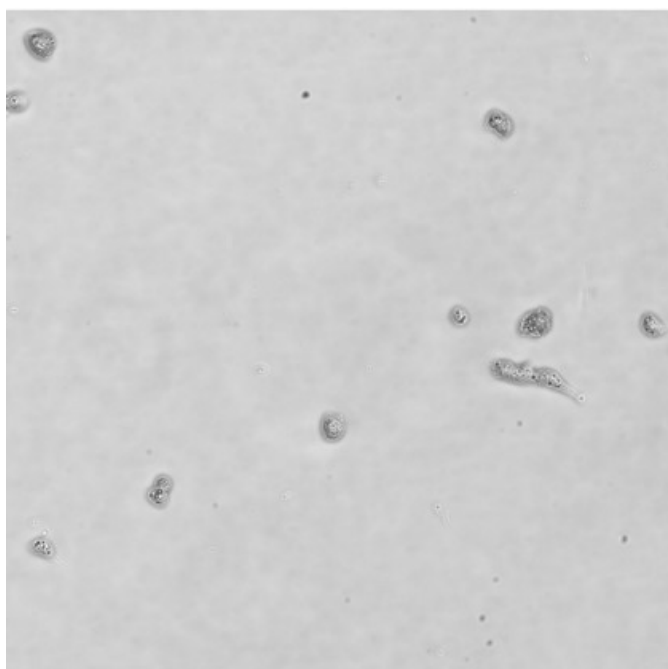


Obrázek 11 Mezi adenomem a okolní zdravou tkání se vytváří tenká tmavě modrá hranice. Je nasazena polypektomická smyčka. Pozorován viditelného průběh difúze barvy ve zdravé tkáni. Čas T+5 min. po submukózní injekci. [vlastní obrázek]

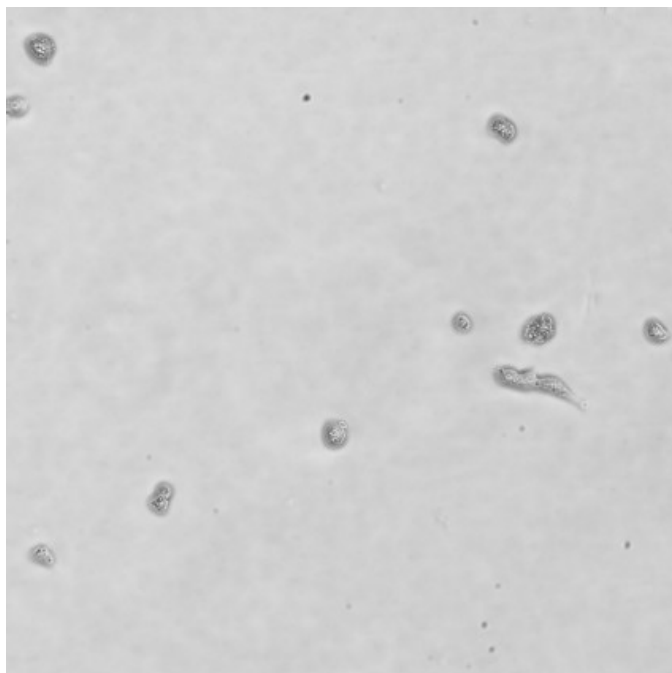


Obrázek 12 Resekce a úplné odstranění adenomu. Sliznice a světle modrá submukóza níže jsou viditelné po resekci. Čas+5,5 min. po submukózní injekci. [vlastní obrázek]

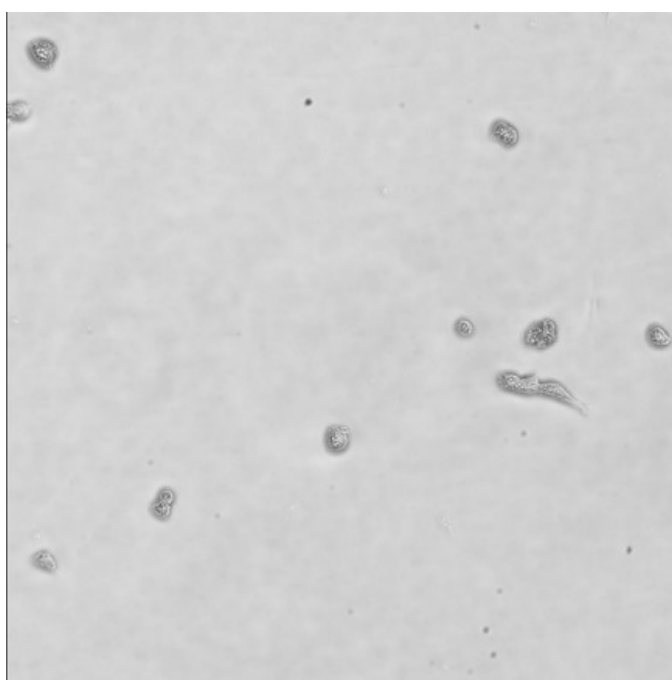
Dále jsme zahájili testování na standardně kultivované (nehladovějící) buněčné linii HCT116, do které jsme přidali kontrastní látku. Počáteční předpoklad byl potvrzen a buňky se nezbarvily. Následně byl připravený roztok použit v klinické praxi, ale bez barevné složky; tj. fyziologický roztok: hydroxyethylškrob v poměru 3:7. U obou nehladovějících buněčných linií jsme nepozorovali žádné změny v chování buněčných plaků po vystavení kontrastní kompozici (Obr. 13-18).



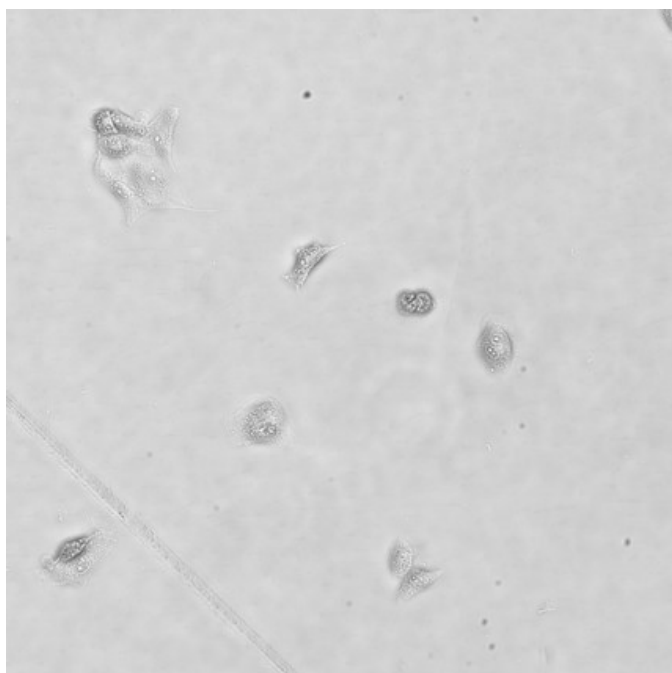
Obrázek 13 Skupina nehladovějících buněk HCT116 v době T0 hned po podání roztoku [vlastní obrázek]



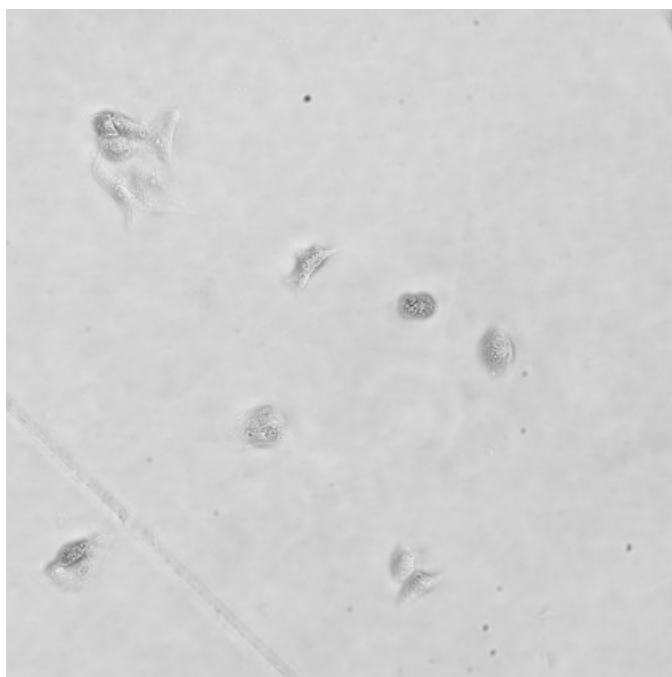
Obrázek 14 Skupina nehladovějících buněk HCT116 v době T+10 min. po podání roztoku [vlastní obrázek]



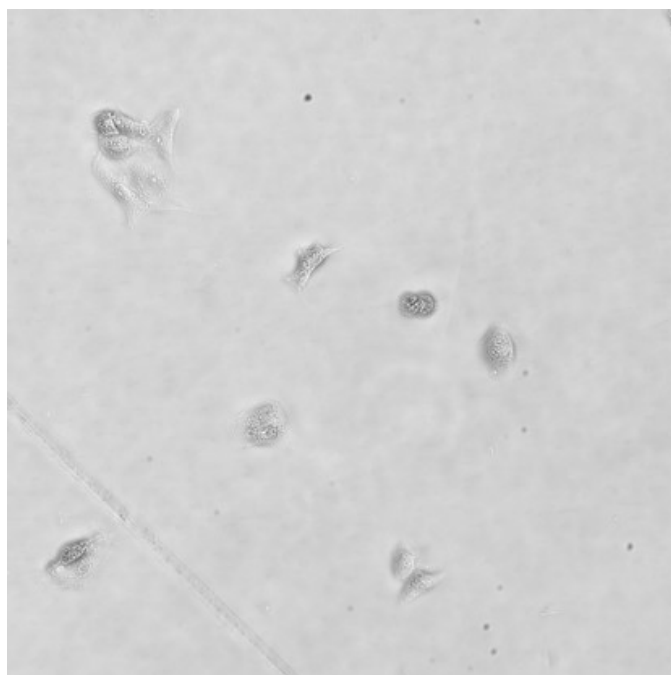
Obrázek 15 Skupina nehladovějících buněk HCT116 v době T+20 min. po podání roztoku [vlastní obrázek]



Obrázek 16 Skupina nehladovějících buněk CACO-2 v době T0 hned po podání roztoku [vlastní obrázek]



Obrázek 17 Skupina nehladovějících buněk CACO-2 v době T+10 min. po podání roztoku [vlastní obrázek]

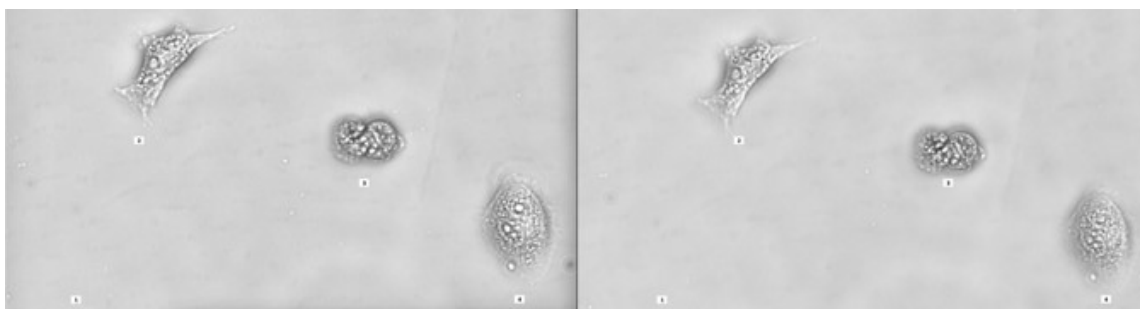


Obrázek 18 Skupina nehladovějících buněk CACO-2 v době T+20 min. po podání roztoku [vlastní obrázek]

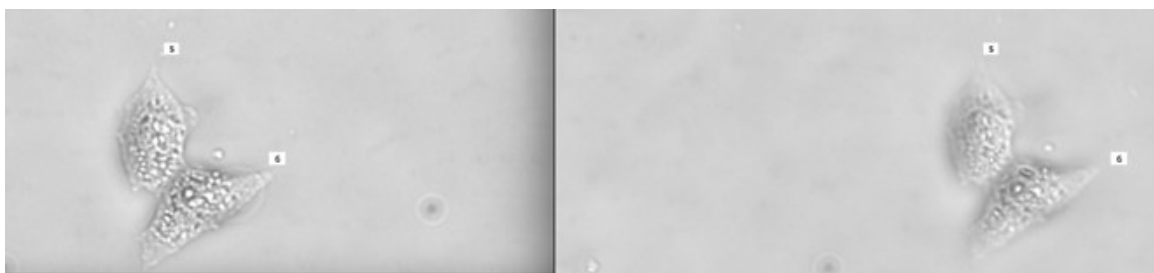
Experiment byl zopakován následující den s tím rozdílem, že jsme buňky nechali hladovět 24 hodin. Abychom simulovali 24hodinové hladovění pacienta před zákrokem, rozhodli jsme se použít fyziologický roztok namísto všeobecného hladovějícího média. Ani při tomto měření jsme nedosáhli významné změny tvaru či objemu buněk HCT116.

Zjistili jsme, že kvantifikovat jemné změny objemu po přidání roztoku u buněk HCT116, které jsou pravidelného kulovitého tvaru, je v daném experimentu obtížné, protože se na buňky díváme pomocí mikroskopu jen ve 2D projekci, tj. pohledem shora (ne z boku).

První nepatrný rozdíl byl pozorován při testování buněčné linie CACO-2 po 24hodinovém hladovění buněk ve fyziologickém roztoku. Jak je zřejmé z obrázků 19 a 20, buňky po podání roztoku byly mírně namáhány, tvarově se protáhly a jemně se změnil i stín v jejich okolí.

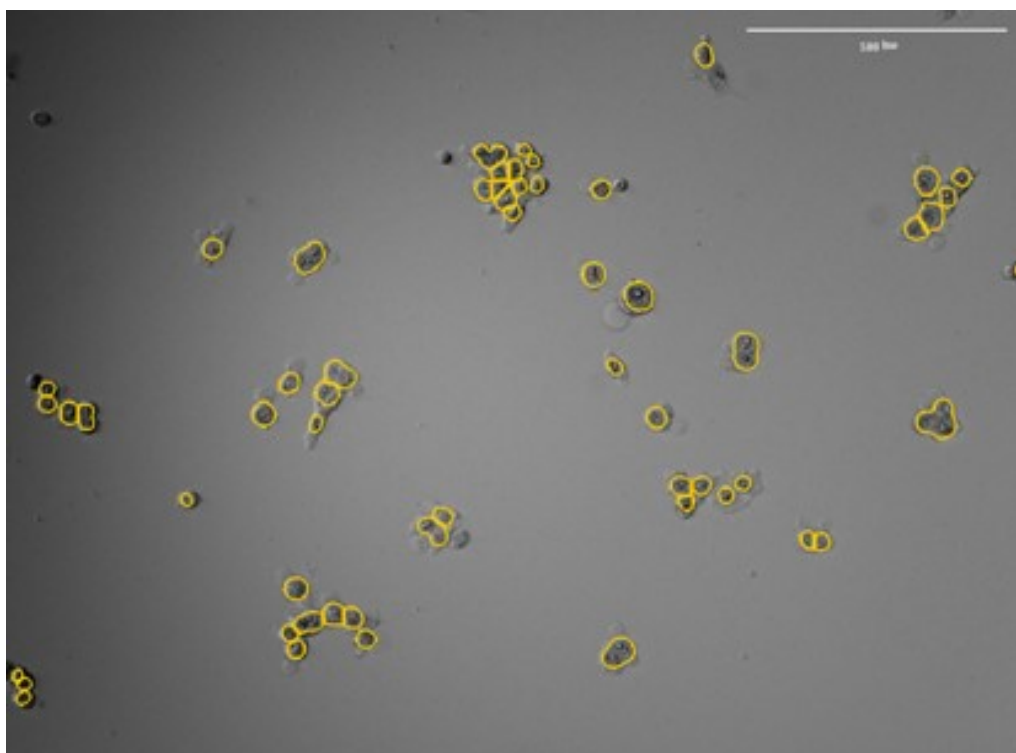


Obrázek 19 Skupina hladovějících buněk CACO-2 a malé změny tvaru buněk pozorované po podání roztoku v době T0 vs. T+20 min. [vlastní obrázek]

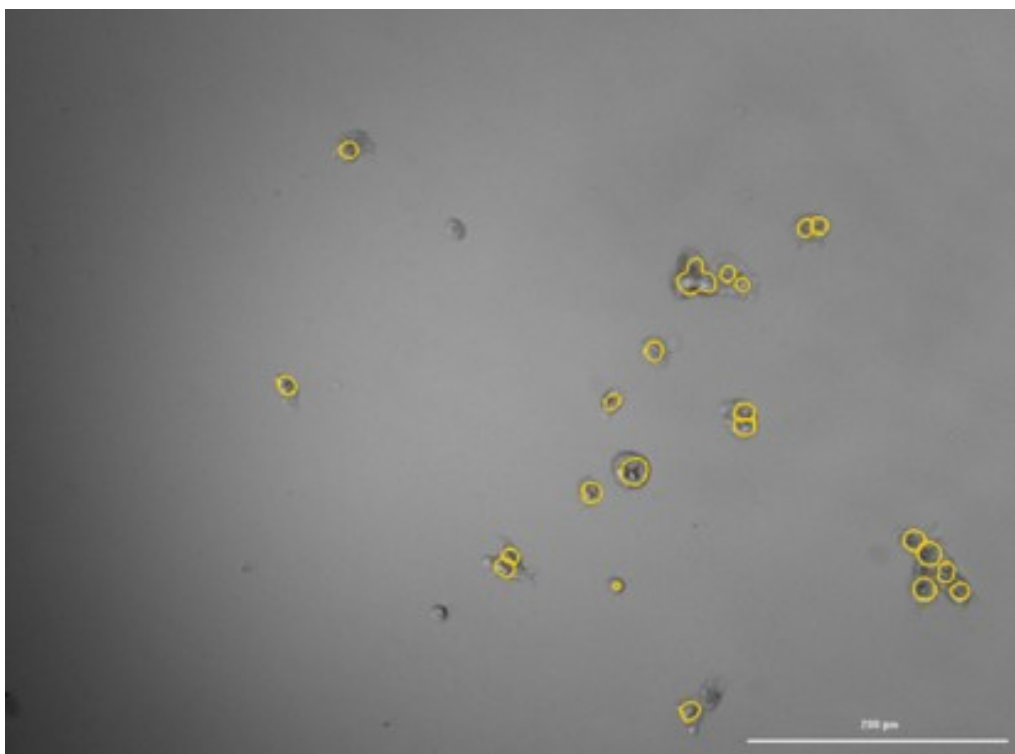


Obrázek 20 Skupina hladovějících buněk CACO-2 a malé změny tvaru buněk pozorované po podání roztoku v době T0 vs. T+20 min. [vlastní obrázek]

První problém nastal, když se po 24hodinovém hladovění ve fyziologickém roztoku začaly odtrhávat a volně plavat v jamce velké plaky buněk. Tento problém byl vyřešen odstraněním tekutého média s plovoucími buňkami, které jsme hned nahradili přidáním stejného objemu fyziologického roztoku. Přestože fyziologický roztok odděluje hladovějící buňky, hladovějící buňky, které zůstávají nasedlé na dně jamky, jsme použili jako model pro testování naší hypotézy (viz obrázky 21-22).

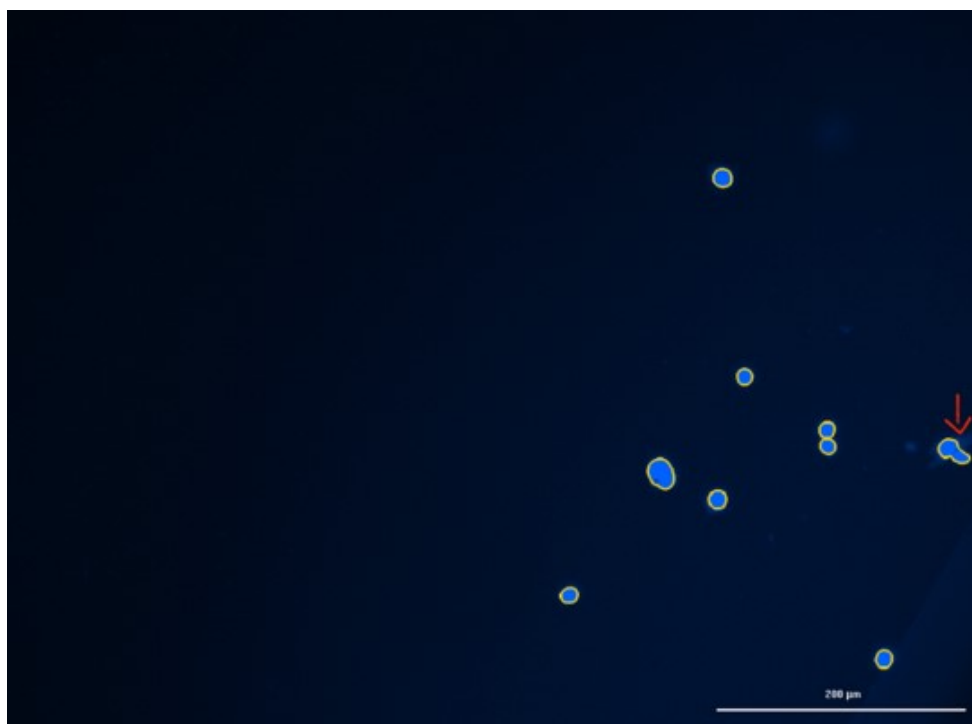


Obrázek 21 Skupina hladovějících HCT116 s plovoucími buňkami před výměnou fyziologického roztoku – *bright field* [vlastní obrázek]

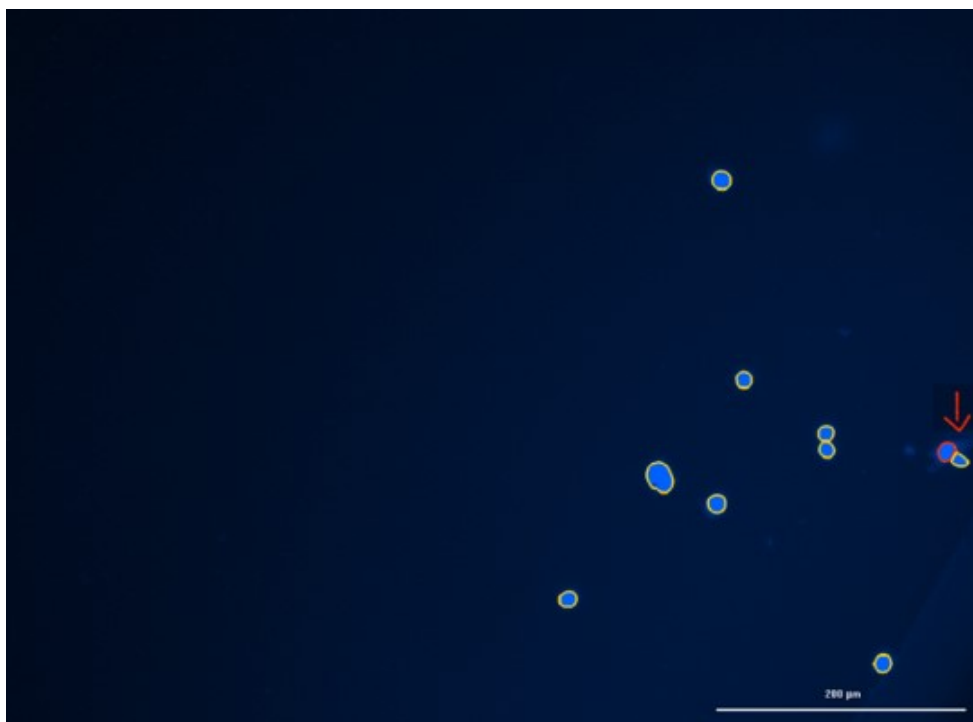


Obrázek 22 Skupina hladovějících HCT116 s plovoucími buňkami po odpipetování a doplnění fyziologického roztoku – *bright field* [vlastní obrázek]

Na obrázcích 23 a 24 objemové změny v buňkách pokračují 20 min. po podání roztoku.

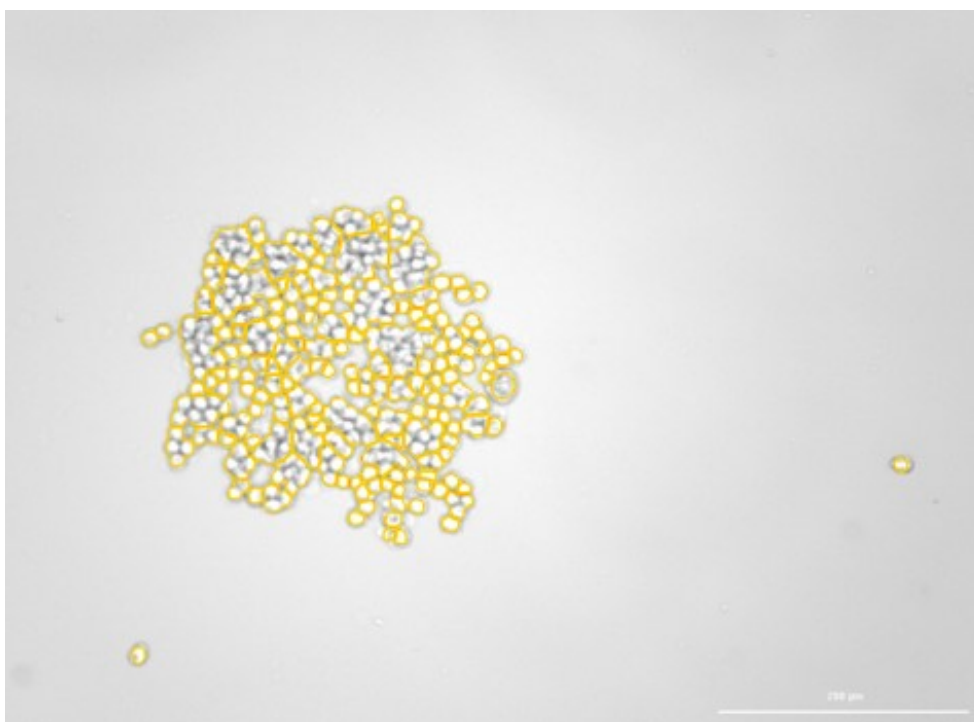


Obrázek 23 Skupina hladovějících HCT116 se zabarvenými jádry pro výpočet objemových změn v době T+10 min. po podání roztoku – *blue field* [vlastní obrázek]

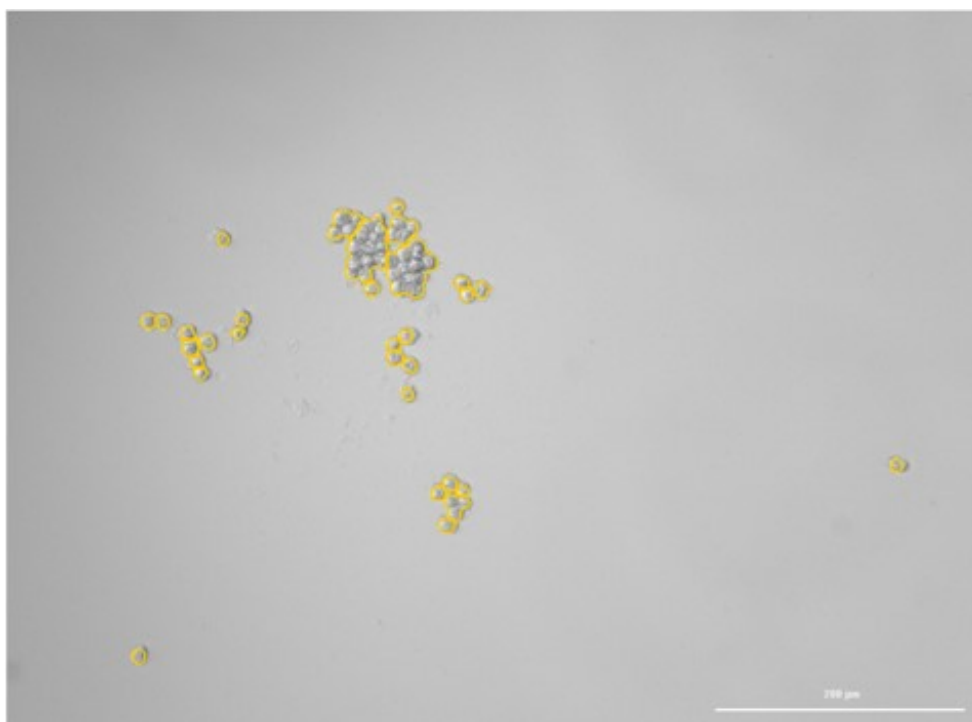


Obrázek 24 Skupina hladovějících HCT116 se zabarvenými jádry pro výpočet objemových změn v době T+20 min. po podání roztoku – *blue field* [vlastní obrázek]

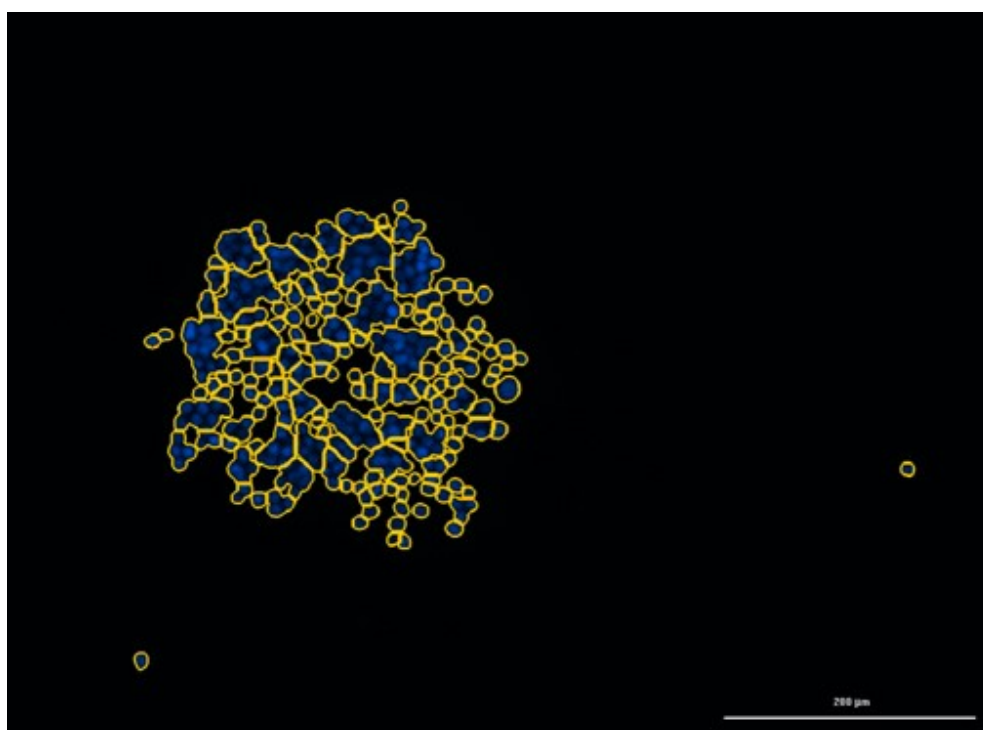
V našem posledním experimentu jsme vybrali pevně přichycenou skupinu buněk, které se po přidání roztoku v sekundovém intervalu odtrhly (viz obrázky 25–28).



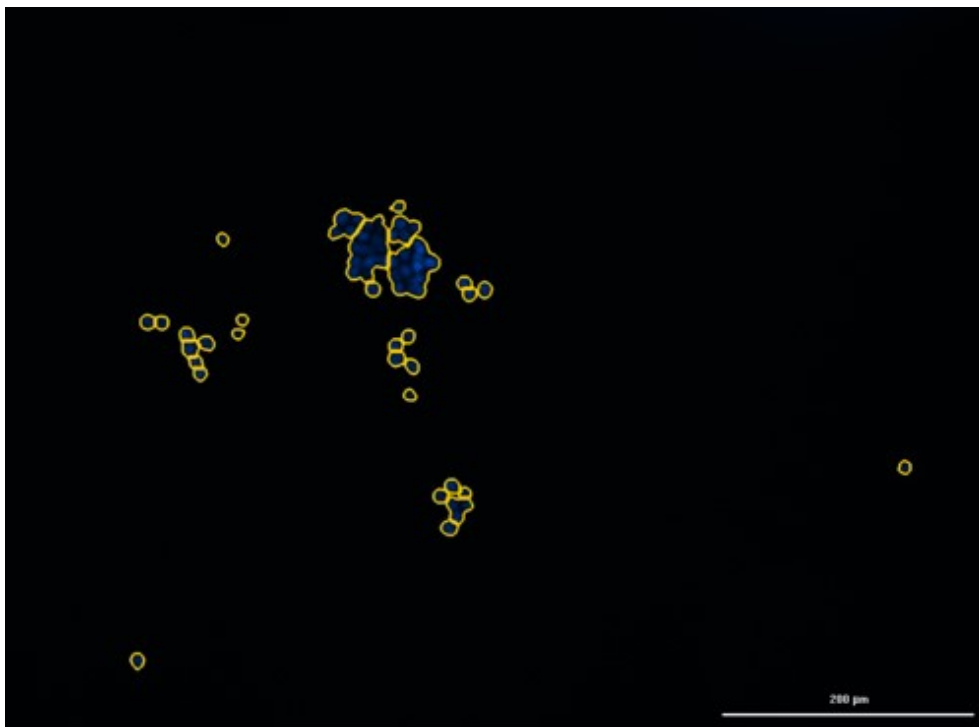
Obrázek 25 Skupina hladovějících buněk HCT116 s odstraněnými volnými plovoucími buňkami před podáním roztoku – *bright field* [vlastní obrázek]



Obrázek 26 Stejně zorné pole jako na obrázku 22 poté, co byly hladovějící buňky HCT116 vystaveny působení kombinovaného fyziologického roztoku a HES v poměru 3:7. Po T+30 sekundách se buňky odpojí a odplouvají pryč ze zorného pole – *bright field* [vlastní obrázek]



Obrázek 27 Skupina hladovějících buněk HCT116 s odstraněnými volnými plovoucími buňkami před podáním roztoku – *blue field* [vlastní obrázek]



Obrázek 28 Stejné zorné pole jako na obrázku 24 poté, co byly hladovějící buňky HCT116 vystaveny působení kombinovaného solného roztoku a HES v poměru 3: 7. Po T+30 sekundách se buňky odpojí a odplouvají pryč ze zorného pole – *blue field* [vlastní obrázek]

Dospěli jsme ke zjištění, že hladovějící modelová buněčná linie HCT116 vykazuje po expozici kontrastní kompozice výraznou změnu objemu na buněčné úrovni, přičemž odezva buněk na expozici není stejná.

Pro buňky, které zůstaly v zorném poli, je změna patrná, pro významnou část buněk je ale změna objemu tak agresivní, že v několika sekundách odtrhne buňky ze stěny jamky.

Opakovaný experiment s novou buněčnou kulturou uskutečněný po několika dnech vedl ke stejným výsledkům.

U *in vitro* modelu u nehladovějících buněk nepozorujeme žádné významné změny po nahrazení fyziologického roztoku za roztok kontrastní látky, což je v ostrém kontrastu s reakcí hladovějících buněk HCT116.

V naší práci dokumentujeme ojedinělý případ, kdy skupina buněk po přidání roztoku zůstává částečně přichycena, takže ji bylo možné lokalizovat a rozpoznat.

V jiných případech byla reakce buněk tak výrazná, že buňky zcela zmizely ze zorného pole mikroskopu, a proto nebyly následně identifikovány.

Pro zbývající, stále adherentní buňky na obrázcích 26 a 28 jsme mohli kvantifikovat analýzou obrazu změny objemu buněk na úrovni 4 %.

Také byl mezi buňkami sledován i rozdíl v jejich ploše, která významně vzrostla o 8.6 % (viz Tabulka 7). Další experimenty opakované po dvou týdnech s různými kulturami HCT116 potvrdily stejné výsledky.

ČAS (s)	T0		T+10 min.	
ČÍSLO BUŇKY	OBJEM (μl)	PLOCHA (μm ²)	OBJEM (μl)	PLOCHA (μm ²)
1	26,1	533	26,2	536
2	20,9	341	21,6	354
3	18,1	257	21,3	355
4	17,6	244	19,4	285
5	16,2	207	17,9	251
6	15,4	185	17,7	245
7	15,3	179	16,2	206
8	14,7	168	15,9	198
9	14,5	163	15,2	181
10	14,5	163	14,6	165
11	14,4	159	14,4	160
12	14,3	160	13,9	152
13	14,1	154	13,7	148
14	14,0	153	13,6	144
15	13,3	139	13,3	139
16	12,9	129	13,3	139
17	12,5	121	12,2	113
18	12,1	115	12,1	112
19	12,0	110	11,8	110
20	10,8	108	11,7	110
21	9,7	89.4	10,8	109
PRŮMĚR	14,9	184.6	15,5	200.5
% NÁRŮST			4 % (p=0.004)	8.6 % (p=0.01)

Tabulka 7 Tabulka deklarující 4% objemové změny hladovějících HCT116
[vlastní tabulka]

4.3.4 DISKUSE

Kontrastní látku vnímáme jako další stupeň vývoje logistiky [77,78] a personalizované medicíny, a proto v další části práce se věnujeme pozorování fenoménu, který umožňuje zlepšení odstranění novotvarů gastrointestinálního traktu [79].

Klíčové složení kontrastní kompozice, jakož i technika resekce založená na tomto jevu, byly otestovány v klinické praxi (*lege artis*, tj. poskytovat zdravotní služby na náležité odborné úrovni podle legislativních podmínek platných v době podání), která potvrdila jeho praktickou užitečnost.

Pozitivní odezva z kliniky byla prvním podnětem k následným krokům s cílem jednak chránit toto řešení v podobě podání patentové přihlášky, jednak zjistit příčinu pozorovaného fenoménu vhodnou interpretací vysvětlení mechanismu účinku [81,82].

Při mechanismu účinku jsme byli konfrontováni s problémem jeho objasnění, jelikož nic nesvědčilo pro to, proč by to mohlo fungovat [83]. Také bylo jasné, že další iterace klinického testování na pacientech nejsou možné, a proto jsme se začali soustředit na modelové systémy [84,85].

Průzkum ukázal, že dosud neexistují uspokojivé modelové systémy, které by bylo možné použít a nebyly dílčí, máme na mysli modely od jednotlivých buněk, přes 2D plaky, sferoidy, organoidy až po biopsie odebrané přímo při kolonoskopii [86,87,88].

Reálné tlusté střevo je složité. Výše uvedené systémy nezahrnují hlen, mikrobiom, složitou tkáň sestávající z více typů buněk, sekretorické buňky, neurony, extracelulární matrix v submukóze, která vyrovnává signály ze všech stran, svalová vlákna zajišťující peristaltiku, cévní a lymfatický systém, proto objemové změny, které jsme pozorovali, musí být způsobeny pravděpodobně nejčastějšími buňkami, které se nacházejí v cílové tkáni, tzn. v submukóze [89].

Náš model pro ověření pozorovaného fenoménu byl založen na charakterizaci odpovědi jednotlivých izolovaných buněk na podnět, který byl dán složením kontrastní látky. Na první úrovni modelu jsme pozorovali vliv kontrastní látky na izolované buňky [90,91,92].

Na další úrovni jsme se ptali, jak působí kontrastní kompozice na buněčné plaky, které nejen že jsou adherovány na povrch, ale vytvářejí shluky, kde vzájemná interakce jednotlivých buněk a omezení přístupu jednotlivých buněk ke kontrastní látce může způsobovat rozdíly ve vyšší hierarchické úrovni složitosti [93,94].

Náš původní pokus o zlepšení složení a standardizace kontrastní látky nás přivedla k pozorování významných rozdílů v reakci výlučně na hladovějící buňky. Hladovění buněčné kultury *in vitro* bylo dosaženo ponecháním buněk po dobu čtyřiašedeset hodin pouze ve fyziologickém roztoku [95,96].

V klinické praxi je takové hladovění dosaženo tím, že se pacient zdržuje perorálního příjmu potravy 24 hodin (*nill per os*).

Komponenty kontrastní látky mezi sebou chemicky nereagují a vytvářejí stabilní směs, což potvrzuje i fakt, že vlastnosti kontrastní látky se po dobu několika měsíců nemění. Myslíme si, že samotný roztok objemové změny novotvarů po popíchnutí nevyvolá [97].

4.3.4.1 NÁVRH MECHANIZMU ÚČINKU

Fyziologický roztok nedělá fenomén, *Patente Blau* se rozplyne a postupně difunduje do zdravé tkáně, ale objemový efekt nezpůsobí.

Jedinou složkou, z kompozice kontrastní látky, schopnou spustit takovou reakci, je HES. Jedná se o makromolekulární látka, která vystupuje jako moderátor difúze.

Tlusté střevo se nepodílí na trávení škrobu, takže rozdíly musí být způsobeny schopnostmi neoplastické tkáně zpracovat škrob.

Po nastudování fyzikálně-chemických vlastností (Tab.8) HESu jsme zjistili, že má pro fluidní terapii zajímavé vlastnosti, které souvisejí s jejich strukturou [63].

Struktura škrobů a jejich větvení (Tab.8) má významný vliv na samotnou farmakokinetiku trávení HESu, kde jako náhrada krevní plazmy se po popíchnutí nachází v tom kompartmentu, kde ji nečekáme [63].

	Kukuřičný škrob na bázi HES 130/0.4	Bramborový škrob na bázi HES 130/0.4
Molární substituce	0,41	0,45-0,46
C₂/C₆ poměr	9,05:1	6,9-7,7
Stupeň větvení	6,6 mol%	4,8-5,1 mol%
Volný fosfát	–	34-84 ppm
Celkový fosfát	15 ppm	205-290 ppm
Viskozita	$K = 2,29 \times 10^{-3}$	$K = 2,73-3,52 \times 10^{-3}$

Tabulka 8 Rozsahy hodnot získané z různých původců škrobu [63]

HES je chemicky modifikovaný bramborový škrob a patří do skupiny tetraškróbů, což vyplývá ze substituce, kde na deset jednotek glukózy jsou čtyři jednotky chemicky modifikovány převážně na uhlíku C₂, méně na C₆ [63], tj. chemicky modifikované škroby, k jejichž výrobě se jako východisko používají přírodní rostlinami syntetizované škroby, v našem případě šlo o bramborový škrob.

V případě HESu je přítomný nepříznivý účinek, kdy u části pacientů dochází k selhávání ledvin, které je pravděpodobně způsobeno tím, že HES nezůstává v intaktní (neporušené) formě objemu, v jakém se systémově injikoval do krevního řečiště, ale působí změnu onkotického tlaku [103].

To nás vedlo k myšlence, co může štěpit HES pro selektivní nárůst onkotického tlaku v novotvaru? Kde se to mění, jelikož popíchnutý škrob se nemá, jak transportovat – je izotonický, tzn. nemění tlak a zůstává v submukóze v podobě bolusu [103].

U umělých ledvin tlak prostředí hypotonický – izotonický – hypertonický závisí na koncentraci látek a pro jednoduché látky platí jednoduché vztahy [103].

V případě polymerních látek dochází k rozpadu na monomerní jednotky, které vyvolávají nárůst onkotického tlaku [103].

Cukry se tráví v mimobuněčném prostoru, tzn. ty cukry se budou trávit tam, kde byl ten škrob injikován, protože nikdo ho netransformuje zpět [103].

Z toho lze odvodit, že musí existovat mechanismus, který tyto škroby štěpí již v submukóze.

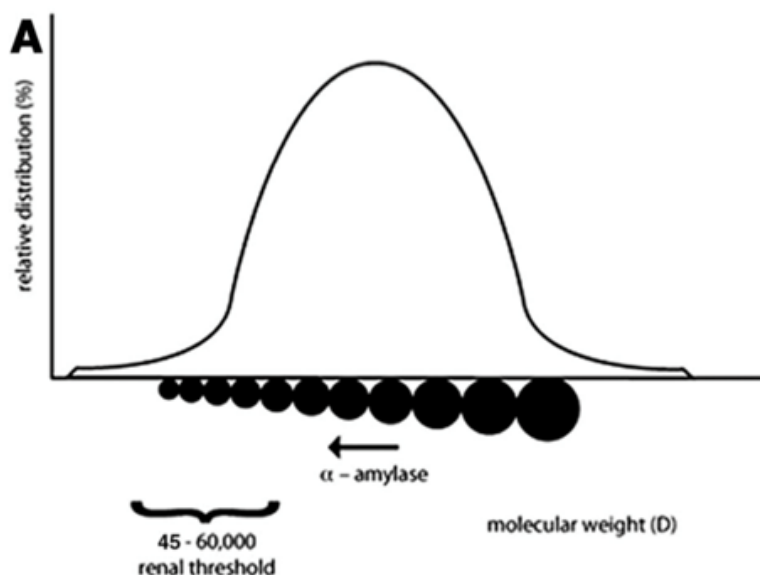
Podávání kontrastní látky do submukózy vystavuje vnořenou část adenomatózního polypu chemicky modifikovanému škrobu dostupnému přes submukózu [103].

Očekává se, že HES jako velká makromolekula, průměrná molekulová hmotnost 130 kDa [63], pomalu difunduje v submukóze, jak je patrné z tabulky 8.

Domníváme se, že za reakci odpovídají alfa-amylázy, nebo funkčně ekvivalentní enzymy, přítomné v submukóze a uvolněné do prostředí hladovějícími neoplastickými buňkami [103].

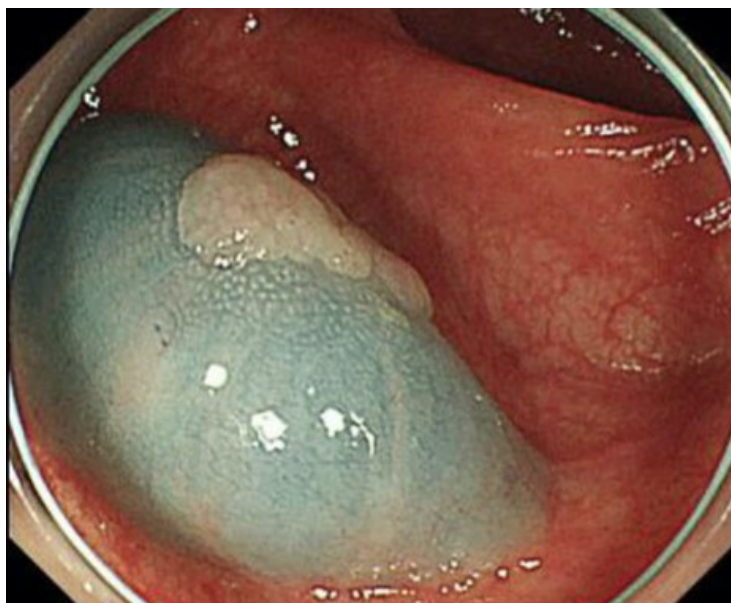
I když jsme nenašli žádné přímé údaje podporující expresi alfa-amyláz ke zpracování škrobu v žaludečních adenomech, jsou uváděny u podobných, a tedy příbuzných plicních adenokarcinomů [64]. Jsou-li v submukóze přítomny alfa-amylázy, nebo jejich funkční ekvivalenty, může se degradovat počáteční objem izoonkotické HES a v submukóze se postupně tvoří menší fragmenty hydrolýzy [65].

Na rozdíl od krevní plazmy, dokonce i fragmenty pod renálním prahem 45-60 kDa [66], zůstávají k dispozici pro další hydrolýzu. Výsledkem je, že se v submukóze generuje nepřetržitý přísun glukózy a hydroxyethylglukózy, hydroxyetylované v poměru C_2/C_6 -9,05:1 [63].



Obrázek 29 Neustálé snižování molekul HESu v průběhu času v důsledku enzymatického štěpení amylázou. V kterémkoli časovém okamžiku existuje řada molekul různých velikostí [63]

Dynamická směs fragmentů včetně konečného monosacharidového produktu alfa-amyláz se produkuje v submukóze, což přispívá ke zvýšení onkotického tlaku. Bez transportu monosacharidů by se onkotický tlak projevil jen jako zvětšení objemu submukózy [103].



Obrázek 30 Kumulace popíchnutého roztoku v submukóze bez objemových změn novotvaru [67]

Usnadněný transport cukrů do buněk je specifický v tom smyslu, že různé sacharidy jsou transportovány s různou účinností [65].

Ve zdravé tkáni probíhá transport monosacharidů ve směru od lumenu k seróze a je usnadněn transport nadměrné koncentrace monosacharidů [103].

Adenomy vystavují přítomný povrch lumenu i submukóze, takže se obrací směr usnadněného transportu monosacharidů [103].

Zatímco jsou známy karcinomy pro zvýšenou expresi transportérů glukózy, adenomy musí tuto schopnost získávat postupně [103].

Zdá se, že polypy větší než 20 mm indikované pro endoskopickou mukózní resekci mají zvýšené množství transportérů glukózy, zejména GLUT1 [68,69].

Produktem štěpení škrobu jsou nízkomolekulární jednotky glukózy, resp. chemicky modifikované glukózové zbytky. Neoplastické buňky mají výrazně efektivnější transport takto vzniklé glukózy, tzn. „cucají“ víc [103].

Je zjevné, že je přítomna kinetika, která spojuje dva protichůdné procesy s jasným výsledkem. První, kde popíchnutá tkáň vysává rozpouštědlo, aby se vytvořil větší bolus a na druhé straně máme novotvar, který doslova krade ty molekuly, které ten bolus vytvářejí, tj. musí existovat velmi rychlý transport, tzn. efektivnější transport táhnout molekuly glukózy do neoplastické tkáně, než jsou schopny enzymy, které postupně štěpí HES, produkovat [103].

Producent glukózy a glukózových zbytků je v neočekávaném místě v přímé kontře s efektivním konzumentem, kde producent (submukóza) je pomalejší než konzument (novotvar) a proto nestihne submukóza „nakynout“ [103].

Očekává se také, že hydroxyethylglukózy se transportují uvnitř buněk méně efektivně než bezvodá glukóza [103].

Vyčerpání zásoby onkotického tlaku generujícího sacharidy v objemu submukózy tedy sleduje složitou kinetiku, která přesahuje naše současné zaměření, nakolik mechanismus pro zduření submukózy je znám, ale selektivní reakce adenomatózních polypů popsána nebyla [103].

Nový mechanismus, který je překvapující, počítá s konkurenčními procesy kinetiky a přináší do pozornosti velmi zajímavý fakt, že u nádorových buněk víme o zvýšené efektivitě transferu glukózy, ale není jasné, kdy vlastně dochází ke změně v transportu glukózy a jejích zbytků a že ke zvýšenému transportu glukózy a jejích zbytků dochází mnohem dříve, než popisuje světová literatura [103].

4.3.4.2 ANALÝZA VSTUPNÍCH NÁKLADŮ HVLP A IPLP

Při analýze vstupních nákladů jsme porovnali dostupní balení PATENTEBLAU V sol. inj. 50 mg/2 ml (HVLP), kde v době porovnávání finanční výhodnosti vůči IPLP, jsme platili za jedno HVLP balení pro nemocniční lékárny padesát eur.

Pokud se zamyslíme, že z jedné takové 2 ml ampule připravíme půl litru kontrastní směsi, tzn. 50 x 10 ml, které rozplníme do 10 ml stříkačky s *kombi-stopper* uzávěrem (IPLP), a tedy 250 x 10 ml IPLP z jednoho HVLP balení.

Pokud cena obalového materiálu (stříkačka + uzávěr) byla 0,28 eur na jedno IPLP, tak na 250 IPLP jsme měli náklad 70 eur + 50 eur náklad na PATENTEBLAU V sol. inj. 50 mg/2 ml (HVLP) + 5 eur pomocné roztoky (fyziologický roztok a roztok hydroxyethylškrobu); celkem tedy 125 eur za 250 IPLP, tzn. 50 eur za 100 IPLP.

Při porovnání HVLP pro maximálně patnáct podání za stejnou cenu připravíme sto IPLP připravených přímo pro napojení na bioptickou aparaturu a klinické podání.



Obrázek 31 IPLP ukázka kontrastní látky pro klinické podání [vlastní obrázek]

4.4 NÁVRH MARKERŮ OXIDAČNÍHO STŘESU VHODNÝCH PRO DIAGNOSTIKU ONEMOCNĚNÍ

4.4.1 CÍL PŘEHLEDU

Navržení nových markeru oxidačního stresu vhodného pro diagnostiku nemocí, respektive srdečního selhání.

4.4.2. MATERIÁL A METODIKA

Existují omezené známé rozsáhlé epidemiologické studie ukazující na roli protektivních (dietních) faktorů zamezujícím patogenezi způsobenou oxidačním stresem [107,108,109,110]. Na jejichž základě byla provedena systematická rešerše z dat o kvalitě stravy u osob v letech 1999–2006; mezi 574 pacienty, kde byl průměrný věk 70 let, přičemž 52 % byly ženy [107]. Obdobná rešerše také proběhla i v případové kontrolní studii z USA mezi 246 pacienty, kde průměrný věk byl 61,5 let, kde podle *New York Heart Association*, byly zjištěny deficiency mikroživin [108].

Vstupní kritéria byla následující:

- Průměrný denní příjem sodíku a draslíku bez ohledu na typ použitého diuretika nebo stav onemocnění ledvin
- Celkový příjem ostatních živin
- Počet hospitalizací nebo úmrtí po roce sledování

Vyloučeny byly naopak práce:

- Bez publikované kvantitativní analýzy dat (např. abstrakta na konferenci).
- Zaměřené na transplantaci srdce a ledvin
- Zaměřené výhradně na populaci mladší věkové hranice než 60 let

4.4.3 VÝSLEDKY

V rámci svého doktorského studia jsem se podílel na přípravě revíálního článku ohledně vlivu potravy na srdeční selhání. Jelikož téma mé dizertační práce souvisí se zlepšením diagnostiky, soustředil jsem se také na nové škodlivé markery. Jedním z nich by mohl být kryopyrin (NALP3) [106,107,108], který je ústředním markerem u akutního infarktu myokardu [106]. Nukleotidové oligomerizační domény, repetice bohaté na leucin a pyrinovou doménu obsahující protein 3 (NLRP3). Aktivace NLRP3 přispívá k patologické progresi kardiovaskulárních onemocnění, včetně aterosklerózy, aneuryzmatu břišní aorty, infarktu myokardu, dilatační kardiomyopatie, diabetické kardiomyopatie, srdečního selhání a kalcifikačního onemocnění aortální chlopně [107].

Kryopirin je intracelulární snímací proteinový komplex, který hraje hlavní roli ve vrozené imunitě. Po poškození tkáně má aktivace zánětlivého markeru NLRP3 za následek produkci cytokinů, především interleukinu (IL)-1 β a (IL)-18, a případně smrt zánětlivé buňky – pyroptózu. Zatímco vyvážená zánětlivá reakce podporuje řešení poškození a hojení tkání, nadměrná aktivace NLRP3 má škodlivé účinky [107].

NLRP3 hraje kritickou roli ve vrozené imunitní odpovědi, která vyžaduje aktivační signály k vyvolání zánětu. Důkazy ukazují, že NLRP3 nejen zesiluje štěpení a uvolňování cytokinů rodiny IL-1, ale také vede k výrazné buněčně programované smrti [108].

4.4.4 DISKUSE

Prvotní úvahy o mechanismu účinku nás vedly k hypotéze o oxidační dysfunkci, která je spíše doménou kardiologie než gastroenterologie, kde se předpokládá, že mezi indikativní rizikové faktory vzniku oxidační dysfunkce patří západní typ stravování [53].

Krátký spánek a duševní stres mohou způsobit nadprodukcí volných radikálů, oxidační dysfunkci myokardu a zánět, což může změnit fyziologický stav srdce v důsledku dysfunkce kardiomyocytů s jejich následným remodelováním [53].

Pokud oxidativní dysfunkce pokračuje, může to vést k patologické remodelaci s poškozením srdce, nebo uvolněním vysoce senzitivního troponinu T jako důsledek poškození kardiomyocytů [54].

Předpokládá se, že oxidační dysfunkce se zvýšeným oxidačním stresem může být prvním stádiem srdečního selhání, které může být spojeno s poškozením srdce a dysfunkčním zkroucením svaloviny [58].

Buněčné zbytky, jako je extracelulární ATP, uvolněné během poškození tkáně indukují konformační změny ve složkách zánětu v srdeční tkáni, které se mohou zhoršit, pokud je ve tkáni nedostatek antioxidačních živin [104,105].

Nižší dostupnost endogenních antioxidantů, superoxiddismutázy (SOD), glutathionperoxidázy (GPS) a katalázy nebo koenzymu Q10 může způsobit zhoršení srdeční funkce, což má za následek subendokardiální poškození, které může být považováno za druhou fázi srdečního selhání [60].

Pokud poškození srdce pokračuje, může to vést ke zvýšené aktivitě sympatiku s poklesem aktivity parasympatiku, což způsobuje neurohormonální dysfunkci [61].

Intracelulární oxidativní homeostáza v srdečních buňkách je úzce regulována produkcí ROS s omezenými intracelulárními obrannými mechanismy [56].

Rovněž může dojít k rozpojení NOS se strukturální nestabilitou, což dále zvyšuje tvorbu ROS a vede ke zvětšení levé komory, její dysfunkci a remodelaci [54]. V srdečních buňkách může nadprodukce ROS vést k rozvoji a progresi maladadaptivní remodelace myokardu, což může být časně stádium klasifikováno jako srdeční selhání [53].

Oxidační stres a ROS přímo způsobují zánět a poškozují kontraktální aparát a srdeční komponenty prostřednictvím dysfunkce proteinů, které jsou rozhodující pro spojení excitace a kontrakce, včetně sodíkových kanálů, vápníkových kanálů typu L a draslíkových kanálů [56].

Oxidační stres může také způsobit změny v aktivitě sarkoplazmatického retikula Ca^{2+} -adenosintrifosfatázy (SERCA), jakož i snížit citlivost myofilamentů na vápník [56].

Kromě toho může vyvolat energetický deficit ovlivňováním funkce proteinu souvisejícího s energetickým metabolismem [55].

Oxidační dysfunkce může usnadnit pro-fibrotickou funkci jako adaptaci tím, že způsobí proliferaci fibroblastů v srdci s produkcí matrixových metaloproteináz, které se při patologických situacích podílejí na remodelaci srdce [57,75].

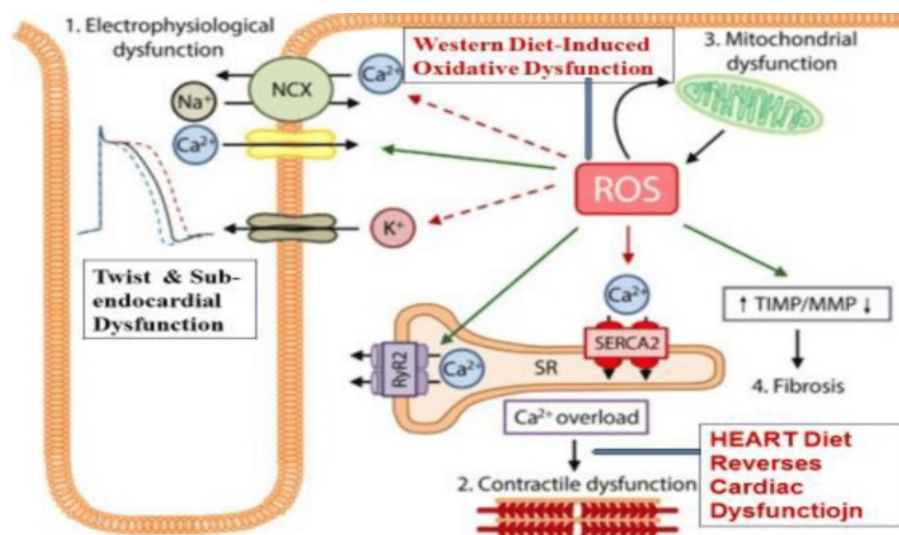
Zdá se, že produkci ROS v srdci primárně dokončují mitochondrie, xanthinoxidáza, NADPH-oxidázy a nevázaná NOS [54,76].

Expres xanthinoxidázy a její aktivita je také zvýšena v důsledku škodlivých účinků behaviorálních rizikových faktorů, jako je příjem tabáku a alkoholismu [59].

Elektronový transportní řetězec mitochondrií může způsobit nadprodukci superoxidového aniontu, což přispívá k poškození kardiomyocytů se zvýšeným poškozením myokardu po akutním infarktu myokardu [57].

Může dojít ke zvýšení oxidačního stresu se zvýšenou expresí a aktivitou NADPH oxidázy v důsledku několika environmentálních a biologických faktorů, jako je angiotensin II, endotelin-1, mechanické napínání a faktor nekrózy nádorů (TNF)- α [58,80].

Je zajímavé, že ochranné faktory, jako je dieta, mohou zabránit rozvoji srdečního selhání, pokud se podávají v jednom nebo druhém z časných šesti stadií srdečního selhávání. Tento mechanismus je zřetelnější na obrázku 32 [56].



Obrázek 32 Oxidativní dysfunkce [56]

5. ZÁVĚR

Farmaceutický a zdravotnický sektor je ve fázi rychlého růstu a inovací, což je přímo úměrné rostoucímu zájmu o JDS a stále více se věnuje pozornost legislativním a regulačním rámcům, které řídí zavedení a implementaci tohoto systému.

Zjištění popsaná v této disertační práci mají významné implikace pro lékově–logistickou praxi ve zdravotnickém sektoru, zejména v oblasti efektivní a bezpečné distribuce léčivých přípravků ve zdravotnických zařízeních.

Potenciální výhody přechodu na JDS by měly povzbudit zdravotnická zařízení k přehodnocení svého současného systému distribuce léčivých přípravků a zvážení možnosti implementace tohoto systému.

Dlouhodobým výsledkem je zavedení nového produktu/balíčku, vhodného pro zavádění postupů individualizované terapie v duchu farmakovigilance a rozvoje nástrojů klinické farmacie pro efektivní farmakoterapii.

Práce také zdůrazňuje potenciální výzvy spojené s implementací JDS, včetně vyšších počátečních nákladů a potřeby specifických podmínek uchovávání pro některé léčivé přípravky. To poukazuje na potřebu pečlivého plánování a přípravy před implementací tohoto systému.

Úspěšná implementace JDS vyžaduje i adekvátní školení a vzdělávání zdravotnického personálu. To znamená, že zdravotnická zařízení budou muset investovat do školení a vzdělávání svého personálu, aby se zajistilo bezpečné a efektivní používání tohoto systému.

Na druhé straně žádný systém dispensace léčiv, pro implementaci v podmínkách Slovenska, resp. České republiky se neukázal být lepší než JDS, kde můžeme tvrdit, že všechny jeho nástroje zlepšují bezpečnost léčiv a kvalitu péče, zejména snížením chyb při medikaci.

Prvním výsledkem naší práce je vytvoření konceptu pro testování a uvedení jednodávkového systému doručování léčiv do klinické praxe koncovému pacientovi na lůžku pro zdravotnická zařízení s počtem lůžek nad 1 250.

Změnou způsobu manipulace s léčivy se vytvářejí (asemblují/kompletují) jednorázová balení pro konkrétního pacienta a konkrétní dobu použití v obalech zaručujících neporušenost obsahu. Balení se otevře a použije až v místě použití oprávněnou osobou – zdravotnickým personálem u lůžka pacienta.

Během deseti let by při současném stavu, bez investice, byly náklady na léčiva příslušných kategorií v částce 38,8 milionu €. Během téže doby by náklady na stejné typy léčiv při realizované investici byly v hodnotě 35,6 milionu €.

Porovnáním obou scénářů dostáváme pozitivní výsledek pro ekonomickou čistou současnou hodnotu investice projektu ve výši 3,2 milionu € v časovém horizontu referenční doby deset let, tzn. provoz při realizaci projektu vykazuje příznivější ekonomické ukazatele než při zachování současného stavu.

Výše zmíněné závěry ukazují, že zjištění této práce mají přímý vliv na to, jak jsou léčivé přípravky distribuovány ve zdravotnickém sektoru, a mohou povzbudit zdravotnická zařízení ke zlepšení svých procesů a přístupů v této oblasti.

V poslední části jsme navázali na původní téma disertační práce registrace a distribuce léčiv v Evropě, kde jsme se přiblížili novému přístupu pro diagnostiku a léčbu novotvarů trávicího traktu.

Poukázali jsme na některé lékové formy, kde nová koncová balení individuálně připravená pro konkrétního pacienta v čase umožňují rozšířit JDS i na zdravotnické prostředky nebo kontrastní látky používané při diagnostických výkonech.

Pro tyto lékové formy, jako jsou kontrastní látky, může být úspěšná implementace JDS závislá i na spolupráci se společnostmi vyrábějícími léčivé přípravky.

To by mohlo znamenat, že zdravotnická zařízení budou muset hledat způsoby, jak efektivně spolupracovat s těmito společnostmi, aby se zajistilo bezpečné a efektivní balení a distribuce těchto léčivých přípravků jednotlivě a na míru pro individuální potřeby pacienta.

Vzhledem k množství studií a údajů o JDS a efektivní distribuci léčivých přípravků je jasné, že tato metoda přináší významné zlepšení v oblasti léčby, ale i diagnostiky.

Na základě těchto praxí ověřených úvah je důležité nadále studovat tento přístup a seznamovat se s novými inovacemi, které mohou zlepšovat praxi a bezpečnost pacientů v rámci farmaceutické péče pro specifická prostředí Slovenska ale i České republiky.

V některých zemích se již zavedly přísnější předpisy pro bezpečnost a distribuci léčivých přípravků pomocí tohoto systému a tyto předpisy se budou nadále měnit, upřesňovat a vyvíjet v čase.

V budoucnu se očekává, že JDS bude ještě efektivnější a bezpečnější, s potenciálem napomoci radikálnímu zlepšení kvality a bezpečnosti léčby pacientů.

Existuje mnoho různých způsobů, jak implementovat JDS, a mohlo by být užitečné prozkoumat, které z nich jsou nejefektivnější a nejbezpečnější. Například, jaký je vliv automatizace na efektivitu a bezpečnost tohoto systému?

Rovněž může být JDS implementován v různých kontextech, včetně různých typů zdravotnických zařízení a různých geografických oblastí. Mohlo by být užitečné prozkoumat, jak tyto různé kontexty ovlivňují úspěšnost a výsledky implementace tohoto systému podle regionu.

Naše doporučení pro další úvahy a výzkum by mohla přispět k hlubšímu porozumění JDS a jeho vlivu na distribuci léčivých přípravků, což by mohlo pomoci zdravotnickým zařízením lépe využít tento systém a zlepšit kvalitu péče o pacienty.

Naším třetím a původně neočekávaným výsledkem je na základě zpětné vazby z výsledků chirurgické praxe návrh na přípravu kontrastní látky a/nebo metody pro *in vitro* experimenty pro nový koncept kontrastních zobrazovacích modalit, kde zlepšením požadované struktury pozadí a poměru S/N, se zacílíme na terapeutické aplikace pro použití v diagnostice a chirurgické léčbě novotvarů gastrointestinálního traktu (polypů) v rámci preventivní medicíny.

Ověřením pracovní hypotézy a vysvětlením makroskopického účinku ve viditelné oblasti u novotvarů trávicího traktu na modelovém systému buněk reprezentujících adenomatózní polyp [70], jsme ověřili efekt z makroskopického pozorování na buněčných liniích HCT116 a CACO-2, které simulovaly jednoduchý model střeva pacienta před samotným zákrokem.

Popsali jsme úvodní vysvětlení pro mechanismus účinku vedoucí ke zvýšené afinitě a selektivitě za dosažení lepší vizuální chirurgické kontroly při resekci novotvarů trávicího traktu oproti zdravé tkáni během preventivního chirurgického zákroku, prodloužení příslušného časového okna zákroku, jakož i zvýšení přesnosti a kvality EMR polypektomie.

Poskytujeme ukázkou jednoduchého modelu, který můžeme považovat za úvodní prototyp pro další studie mechanismů účinku podobných kontrastních látek i přesto, že za nejvhodnější modely považujeme čerstvě resekované polypy se spuštěním experimentů do dvou hodin od samotné chirurgické resekce. Takové vzorky se podle našeho názoru nejvíce přibližují reálnému složení mixu buněk získaných objektů v různé sekvenci *adenoma– carcinoma*.

Ukázalo se, že nebylo možné spouštět jakékoli komerční kroky bez ochrany duševního vlastnictví, což byl první komerční krok, který jsme učinili a podali na Slovensku průmyslový vzor, Slovenskou patentovou přihlášku a PCT přihlášku, s cílem postupně chránit řešení na

trzích Evropské unie, Spojených států amerických, Kanady a Japonska pro zajištění financování klinických zkoušek a s následným získáním povolení v podobě územní registrace nové kontrastní látky a standardizace GMP velkovýroby.

Během patentové rešerše jsme nezjistili ani v patentové, ani vědecké literatuře popis pozorovaného chování. Ačkoli kontrastní látka, již, v jiném kontextu a pro jiné použití, USPTO registruje v jiné patentové přihlášce pro oblast oftalmologie, mechanismy účinku na neoplazie gastrointestinálního traktu, popsány nebyly a jejich výsledkem je návrh kontrastní látky, který objemově i barevně zvýrazňuje a usnadňuje polypektomický zákrok.

Modifikované složení kontrastní látky spolu s aplikačním protokolem, které je hlavním aplikačním přínosem této práce, jednoznačně snižuje aplikační bariéru pro endoskopické resekce zlepšením *compliance* pacienta. Jasným vymezením hranice polypu a změnami objemu, které trvají déle, lze provést polypektomii s menším časovým stresem a menším rizikem nežádoucích komplikací.

Naše práce naznačuje, možná překvapivě, že adenomy již v raném stádiu exprimují alfa-amylázy a vykazují zvýšený transport glukózy zodpovědný za změny objemu. To poskytuje příležitost pro funkční diagnostiku analogickou jako v případě fluorodeoxyglukózy použité ke kontrastování v PET [71] zobrazování.

Vysvětlení, které předkládáme, dále naznačuje možnost vyladit aplikační protokol využitím odlišných farmakokinetik založených na kontrolovaném a laditelném průběhu nárůstu onkotického tlaku. Tato zajímavá možnost může být pravděpodobně použita pro vývoj selektivnějšího kontrastu do specifitěji charakterizovaných cílových tkání a přípravu vzorků pro absorpční měření fázového kontrastu. Reakce polypu a okolní tkáně na submukózní podání kontrastní látky je dynamický proces, během časového okna optimálního na chirurgický zákrok obvykle 15 minut, jehož výsledek je světle modré zbarvení zdravé okolní tkáně, přičemž polyp zůstává nezabarvený, takže kontrast je negativní.

Tenká hranice mezi zdravou a neoplastickou tkání tvoří odlišnou tkáň, která obsahuje prvky obou tkání, buněk a extracelulární matrice, což vede ke třetímu tmavě tyrkysovému – barevnému označení této hranice. Výrazně odlišná intenzita zbarvení rozhraní pomáhá při ohraničení místa řezu. Pro ověření hypotéz z klinické praxe jsme navrhli sadu *in vitro* vhodných experimentů pro objasnění mechanismu účinku a formulování hypotéz aplikovatelných již v preklinickém výzkumu, ale ani v tomto případě jsme nenašli dostatečně adekvátní etablovaný *in vitro* model, který reprodukuje realisticky komplexitu dolní části gastrointestinálního traktu.

K prozkoumání mechanismu účinku jsme navrhli model, založený na buněčných liniích HCT116, CACO-2 a nativních buňkách střevního epitelu, který umožňuje systematicky prozkoumat odezvu buněk na kontrastní látku na více hierarchických úrovních. Již na úrovni izolovaných buněk vidíme, že u hladovějících buněk, které odpovídají podmínkám klinického použití, máme efekt výrazných objemových změn v reakci na kontrastní látku.

Buněčná linie HCT116, tvořící v našem experimentu 2D buněčný plak, se často používá jako proximální model buněk rakoviny tlustého střeva. Adenomatózní polypy větší než 20 mm mají zvýšenou pravděpodobnost malignity, a proto HCT116 v modelu reprezentuje počtem i objemem nejdůležitější složení buněk v očekávaných rozvinutějších stádiích progresu adenomu.

V naší práci můžeme dokumentovat objemové změny jen té skupiny buněk, které po přidání kontrastní látky zůstaly přichyceny ke dnu plotýnky, takže bylo možno rozpoznat a vyhodnotit změnu plochy a odhadnout změnu objemu.

Pro většinu buněk byla ale reakce tak výrazná, že buňky zcela zmizely ze zorného pole mikroskopu, a proto nebyly následně identifikovány. Pro zbývající, stále adherentní buňky na obrázcích 26 a 28, tzn. pro ty, které mají méně výraznou odezvu, jsme mohli kvantifikovat analýzou obrazu odhadované změny objemu buněk na úrovni 4 % a také byl mezi buňkami shledán i rozdíl v jejich ploše, která významně vzrostla o 8.6 %, viz tabulka 7.

Pro většinu buněk je objemová expanze vedoucí k separaci buněk od podkladu výrazně vyšší, ale metodologie použitá v této práci ji neumožňovala kvantifikovat.

V současné době se v klinické praxi již používají komerční chráněné produkty Eleview[®], EVERLIFT[™] a MucoUp, které nápadně korelují ve složení, indikaci, výběru tržích a jiných aspektech s naší kontrastní látkou. Jediný rozdíl je v záměně složky HESu za syntetickou molekulu, která po popíchnutí a při teplotě 37 °C mění svou viskozitu z tekuté na gelovou formu.

V poslední části práce jsme se zaměřili na škodlivé biomarkery, jakými jsou následující: kryopyrin, s apoptózou spojené adaptorové proteiny, které spouštějí aktivaci kaspázy-1, a efektorové proteiny, které jsou prozánětlivé [104,105].

6. SEZNAMY TABULEK A OBRÁZKŮ

6.1. SEZNAM TABULEK

TAB. 1 ALTERNATIVY METODIKY PRO VEŘEJNÉ SOUTĚŽE A	49
TAB. 2 ALTERNATIVY METODIKY PRO VEŘEJNÉ SOUTĚŽE A	50
TAB. 3 PŘEDPOKLADY JDS – ČÁST A.....	53
TAB. 4 PŘEDPOKLADY JDS – ČÁST B.....	53
TAB. 5 INVESTICE JDS.....	54
TAB. 6 VÝSLEDEK CBA ANALÝZY JDS.....	54
TAB. 7 TABULKA DEKLARUJÍCÍ 4% ZMĚNY OBJEMU HLADOVĚJÍCÍCH HCT116	72
TAB. 8 ROZSAHY HODNOT ZÍSKANÉ Z RŮZNÝCH PŮVODCŮ ŠKROBU	74

6.2 SEZNAM OBRÁZKŮ

OBR. 1 MORFOLOGICKÁ KLASIFIKACE.....	36
OBR. 2 EM RESEKCE „EN BLOC“	36
OBR. 3 EM RESEKCE „LIFT AND CUT“	37
OBR. 4 POČET VYŘAZENÝCH ŠÚKL KÓDŮ ZA JEDNOTLIVÉ ROKY 2018-2022.....	41
OBR. 5 MĚSÍČNÍ VÝVOJ POČTU VYŘAZENÝCH ŠÚKL KÓDŮ ZA JEDNOTLIVÉ ROKY 2018-2022.....	42
OBR. 6 CELKOVÝ MĚSÍČNÍ VÝVOJ POČTU VYŘAZENÝCH ŠÚKL KÓDŮ ZA ROKY 2018-2022.....	42
OBR. 7 OLYMPUS IX70.....	59
OBR. 8 CYTATION 3.....	60
OBR. 9 ENDOSKOPICKÝ NÁLEZ PŘED SUBMUKÓZNÍ INJEKcí KONTRASTNÍ LÁTKY	61
OBR. 10 SUBMUKÓZNÍ INJEKtÁŽ KONTRASTNÍ LÁTKY POD ADENOM	62
OBR. 11 MEZI ADENOMEM A OKOLNÍ ZDRAVOU TKÁNÍ SE VYTVÁŘÍ TENKÁ HRANICE	62
OBR. 12 RESEKCE A ÚPLNÉ ODSTRANĚNÍ ADENOMU SLIZNICE.....	63
OBR. 13 SKUPINA NEHLADOVĚJÍCÍCH BUNĚK HCT116 V DOBĚ T0 HNED PO PODÁNÍ ROZTOKU. 63	
OBR. 14 SKUPINA NEHLADOVĚJÍCÍCH BUNĚK HCT116 V DOBĚ T+10 MIN. PO PODÁNÍ ROZTOKU 64	
OBR. 15 SKUPINA NEHLADOVĚJÍCÍCH BUNĚK HCT116 V DOBĚ T+20 MIN. PO PODÁNÍ ROZTOKU 64	
OBR. 16 SKUPINA NEHLADOVĚJÍCÍCH BUNĚK CACO-2 V DOBĚ T0 HNED PO PODÁNÍ ROZTOKU. 65	
OBR. 17 SKUPINA NEHLADOVĚJÍCÍCH BUNĚK CACO-2 V DOBĚ T+10 MIN. PO PODÁNÍ ROZTOKU 65	
OBR. 18 SKUPINA NEHLADOVĚJÍCÍCH BUNĚK CACO-2 V DOBĚ T+20 MIN. PO PODÁNÍ ROZTOKU 66	
OBR. 19 SKUPINA HLADOVĚJÍCÍCH BUNĚK CACO-2 A MALÉ ZMĚNY TVARU BUNĚK.....	66
OBR. 20 SKUPINA HLADOVĚJÍCÍCH BUNĚK CACO-2 A MALÉ ZMĚNY TVARU BUNĚK.....	67
OBR. 21 SKUPINA HLADOVĚJÍCÍCH HCT116 PŘED VÝMĚNOU FYZIOLOGICKÉHO ROZTOKU	67
OBR. 22 SKUPINA HLADOVĚJÍCÍCH HCT116 PO DOPLNĚNÍ FYZIOLOGICKÉHO ROZTOKU.....	68
OBR. 23 SKUPINA HLADOVĚJÍCÍCH HCT116 SE ZABARVENÝMI JÁDRY V DOBĚ T+10 MIN.....	68

<i>OBR. 24 SKUPINA HLADOVĚJÍCÍCH HCT116 SE ZABARVENÝMI JÁDRA P V DOBĚ T+20 MIN.</i>	<i>69</i>
<i>OBR. 25 SKUPINA HLADOVĚJÍCÍCH BUNĚK HCT116 PŘED PODÁNÍM ROZTOKU</i>	<i>69</i>
<i>OBR. 26 STEJNÉ ZORNÉ POLE JAKO NA OBRÁZKU 22 POTÉ, CO BYLY HLADOVĚJÍCÍ BUŇKY HCT116 VYSTAVENY PŮSOBENÍ KOMBINOVANÉHO FYZIOLOGICKÉHO ROZTOKU A HES.....</i>	<i>70</i>
<i>OBR. 27 SKUPINA HLADOVĚJÍCÍCH BUNĚK HCT116 PŘED PODÁNÍM ROZTOKU</i>	<i>70</i>
<i>OBR. 28 STEJNÉ ZORNÉ POLE JAKO NA OBRÁZKU 24 POTÉ, CO BYLY HLADOVĚJÍCÍ BUŇKY HCT116 VYSTAVENY PŮSOBENÍ KOMBINOVANÉHO SOLNÉHO ROZTOKU A HES.....</i>	<i>71</i>
<i>OBR. 29 NEUSTÁLÉ SNIŽOVÁNÍ MOLEKUL HESU V PRŮBĚHU ČASU V DŮSLEDKU ENZYMATICKÉHO ŠTĚPENÍ AMYLÁZOU.....</i>	<i>76</i>
<i>OBR. 30 KUMULACE POPÍCHNUTÉHO ROZTOKU V SUBMUKÓZE BEZ OBJEMOVÝCH ZMĚN NOVOTVARU</i>	<i>76</i>
<i>OBR. 31 IPLP UKÁZKA KONTRASTNÍ LÁTKY PRO KLINICKÉ PODÁNÍ.....</i>	<i>78</i>
<i>OBR. 32 OXIDAČNÍ DYSFUNKCE.....</i>	<i>82</i>

7. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI S UVEDENÍM PODÍLU AUTORA NA TĚCHTO VÝSTUPECH

7.1 PUBLIKACE V ČASOPISE S IMPAKTNÍM FAKTOREM

1. Jakabcin, P; Kello, M; Zan, J; Kolar, J; Ulicny, J: *Hetastarch induced volume changes of starving adenoma and suggested mechanism of action*. Sci Rep, 2022, 12 (1), art. 17988. IF21: 4.996 Q2 AIS21: 1.207 Q2 W2,

Autorský příspěvek: Rozvinul myšlenku, připravil kompozici EMR, navrhl *in vitro* experimenty, vyjasnil legislativní podmínky, provedl *in vitro* experimenty, vyhodnotil výsledky a rozpracoval mechanismus účinku, podstatnou měrou se podílel na psaní článku.

2. Singh, RB; Fedacko, J; Pella, D; Fatima, G; Elkilany, G; Moshiri, M; Hristova, K; Jakabcin, P; Vanova, N: *High Exogenous Antioxidant, Restorative Treatment (Heart) for Prevention of the Six Stages of Heart Failure: The Heart Diet*. Antioxidants, 2022, 11 (8), art. 1464. IF21: 7.675 Q1Q1Q1 AIS21: 0.920 Q2Q1Q1 W2,

Autorský příspěvek: Psaní, revize a úpravy článku.

3. Singh, RB.; Nabavizadeh, F.; Fedacko, J.; Pella, D.; Vanova, N.; Jakabcin, P.; Fatima, G.; Horuichi, R.; Takahashi, T.; Mojto, V.; Juneja, L.; Watanabe, S.; Jakabcinova, A: *Dietary Approaches to Stop Hypertension via Indo-Mediterranean Foods, May Be Superior to DASH Diet Intervention*. Nutrients, 2023, 15, 46. IF21: 6.706 Q1 AIS21: 1.125 Q2 W.

Autorský příspěvek: Revize, komentáře a úpravy článku.

7.2 OSTATNÍ PUBLIKACE

1. P. Jakabčín, J. Uličný et al. „CONTRAST MIXTURE AND USE THEREOF “, US Patent Application Publication, US 2020/0046855 A1, February 13, 2020,
2. P. Jakabčín, J. Uličný et al. „CONTRAST MIXTURE AND USE THEREOF “, PATENT COOPERATION TREATY, PCT/IB2017/056150, 5 October 2017 (CAN, EPO, JAP, USA),
3. P. Jakabčín, J. Uličný et al. „Kontrastní směs se zvýšenou afinitou a selektivitou pro diagnostiku a chirurgickou léčbu novotvarů trávicího traktu“, VĚSTNÍK ÚŘADU PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ ČR 10–2017 – CS, 6.10.2016 5. P. Jakabčín, J. Uličný „Early diagnostics and therapy of gastrointestinal neoplasia (8 diagnostics to therapy within 15 minutes), 8th Czech Biophysical Symposium, Košice, May 30 – June 1 2018.

8. PŘEHLED DALŠÍ ODBORNÉ ČINNOSTI

1. P. Jakabčín „BREAKING THE WALL OF NEOPLASSÍ TREATMENT“, Finalista soutěže FALLING WALLS LAB SLOVAKIA, Moyzesova hala, Bratislava, 29. Září 2017,
2. P. Jakabčín, J. Uliční et. al. „Kontrastovací směs a její použití“, udělená Cena za transfer technologii na Slovensku v kategorii inovace, CVTI Slovensko, Bratislava, 10.–11. říjen 2017.

9. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Cousein, E. *et al.* *Effect of automated drug distribution systems on medication error rates in a short-stay geriatric unit. Journal of Evaluation in Clinical Practice* 20, 2014, 678–684.
2. Hänninen, K., Ahtiainen, H. K., Suvikas-Peltonen, E. M. & Tötterman, A. M. *Automated unit dose dispensing systems producing individually packaged and labelled drugs for inpatients: a systematic review. European Journal of Hospital Pharmacy.* 2021, 2021-003002, doi:10.1136/ejpharm-2021-003002.
3. Kopp BJ, Erstad BL, Allen ME, Theodorou AA, Priestley G. *Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: direct observation approach for detection. Critical Care Medicine* 2006, 34(2):415-425.
4. Velez-Diaz-Pallares, M., Delgado-Silveira, E., Carretero-Accame, M. E., & Bermejo-Vicedo, T. *Using the unit dose system to improve the quality of medicine use in a hospital. European Journal of Clinical Pharmacology.* 2014, 70(4), 449-455.
5. McLeod, M., Barber, N., & Franklin, B. D. *Facilitators and Barriers to Safe Medication Administration to Hospital Inpatients: A Mixed Methods Study of Nurses.* PLoS ONE, 2015, 10(6), e0128958.doi:10.1371/journal.pone.0128958.
6. Teh, R., Ng, C., Chua, S. S., & Pau, A. *The impact of a Unit Dose Drug Distribution System on medication errors and drug distribution costs in a tertiary hospital. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2018, 43(4), 496-504.
7. Tannenbaum, C. *et al.* *An Ecological Approach to Reducing Potentially Inappropriate Medication Use: Canadian Deprescribing Network.* 2017, 36, 97–107.
8. Zheng, W. Y., Lichtner, V., Van Dort, B. A. & Baysari, M. T. *The impact of introducing automated dispensing cabinets, barcode medication administration, and closed-loop electronic medication management systems on work processes and safety of controlled medications in hospitals: A systematic review.* 2021, *RSAP* 17, 832–841.
9. Wisniewski JR, Friedrich A, Keller T, Mann M, Koepsell H. *The impact of high-fat diet on metabolism and immune defense in small intestine mucosa. Proteome*, 2014, 14:353–365. <https://doi.org/10.1021/pr500833v>.
10. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 2008; 149: 627–37.
11. D. N. Granger P. R. Kvietyš|. *Gastrointestinal Tract and Digestion. Physiology and pathophysiology of digestion.* <https://www.scribd.com/document/470856100/>.

12. ASGE Technology Committee *Endoscopic mucosal resection. Gastrointestinal Endoscopy*. 2015, 82, 215–226.
13. *Endoscopic Therapy for Gastric Neoplasms. Clinical Gate*. <https://clinicalgate.com/endoscopic-therapy-for-gastric-neoplasms/>.
14. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, *et al.*: *Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840 149 screening colonoscopies*. *Gut* 2007; 56: 1585–9.
15. Teda M, Murata M, Murakami K. *Development of the strip – off biopsy. Gastroenterological Endoscopy*. 1984; 26:833-9.
16. Hwang, J. H. *et al. Endoscopic mucosal resection. Gastrointestinal Endoscopy*. 2015, 82, 215–226.
17. Winawer, S. J. *et al. Prevention of Colorectal Cancer by Colonoscopic Polypectomy. The New England Journal of Medicine*. 1993, 329.
18. Carmeliet, P. *VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. Oncology* 69, 2005, 4–10.
19. Coghlin, C., and Murray, G.I. *Current and emerging concepts in tumour metastasis. Journal of Pathology* 2010, 222, 1–15.
20. Gigone, Daniel and Reid Hastie. *The Impact of Information on Group Judgment: A Model and Computer Simulation*. 1996, Pp. 211-251.
21. Uno, Y. & Munakata, A. *The non-lifting sign of invasive colon cancer. Gastrointestinal Endoscopy* 1994, 40, 485–489.
22. Higaki S, Hashimoto S, Harada K, *et al. Long-term follow-up of large flat colorectal tumors resected endoscopically. Endoscopy*. 2003; 35: 845–9.
23. Friedkin, Noah E. *Social Networks in Structural Equation Models. Social Psychology Quarterly* 1990, 53:316-328.
24. Binmoeller, K. F. *et al. Endoscopic snare excision of ‘giant’ colorectal polyps. Gastrointestinal Endoscopy*. 1996, 43, 183–188.
25. Pohl, H., Draganov, P., Soetikno, R. & Kaltenbach, T. *Colonoscopic Polypectomy, Mucosal Resection, and Submucosal Dissection. Clinical Gastrointestinal Endoscopy* 402-424, 2019. doi:10.1016/B978-0-323-41509-5.00037-2.
26. Conio M. *Endoscopic mucosal resection. Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 Apr;7(4):248-50.
27. Twelves C, *et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. The New England Journal of Medicine*. 2005; 352: 2696–704.

28. Shichijo, S., Takeuchi, Y., Uedo, N., & Ishihara, R. *Management of local recurrence after endoscopic resection of neoplastic colonic polyps. World journal of gastrointestinal endoscopy*, 2018, 10(12), 378–382.
29. Conio, M. *Endoscopic Mucosal Resection. Gastroenterology. Hepatology*. 7, 2011, 248–250.
30. Pisani, P., Bray, F., Parkin, D. M. *Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. Cancer*. 2002 Jan 1;97(1): 72-81.
31. Weinberg, R. A. and Weinberg, R. A. . *Garland Science* 2014.: ISBN-13: 978-0815342205.
32. Quasar Collaborative Group Gray, R., Barnwell, J. *et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet* 2007, 370: 2020–9.
33. Ahsani-Estahbanati, E., Sergeevich Gordeev, V. & Doshmangir, L. *Interventions to reduce the incidence of medical error and its financial burden in health care systems: A systematic review of systematic reviews. Front*. 2022, Med. 9, 875426.
34. Jass, J. R. *Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical. Morphological and molecular features. Histopathology*. 2007; 50: 113–30.
35. Sargent, D. J., Goldberg, R. M., Jacobson, S. O., et al. *A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. N Engl J Med* 2001; 345: 1091–7.
36. Lieberman, D. A., Weiss, D. G., Harford, W. V., et al.: *Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. Gastroenterology* 2007; 133: 1077–85.
37. Fernandez-Fernandez, A. L., Manchanda, R., McGoron, A. J.: *Theranostic application of nanomaterials in cancer: drug delivery, image-guided therapy, and multifunctional platforms. Applied Biochemistry and Biotechnology, Springer*. 2011 Dec; 165(7-8): 1628-51.
38. Choi, KY1, Liu G, Lee S, Chen X. *Theranostic nanoplatfoms for simultaneous cancer imaging and therapy: current approaches and future perspectives. Nanoscale*. 2012 Jan 21; 4(2):330-42.
39. Vrc̆a VB, Bozikov V, Crncec MC, Sutlić Z, Simić D, Becirević M. *The effect of implementation of a unit dose drug distribution system on drug consumption. Liječnički vjesnik*. 2000 May-Jun;122(5-6):110-8. Croatian. PMID: 11040532.
40. Westphal, M. *et al. Hydroxyethyl Starches: Different Products – Different Effects. Anesthesiology* 2009, 111, 187–202.
41. Hidalgo, I. J., Raub, T. J. & Borchardt, R. T. *Characterization of the human colon carcinoma cell line (Caco-2) as a model system for intestinal epithelial permeability. Gastroenterology* 96, 1989, 736–749.
42. Cukierman, E., Pankov, R., Stevens, D. R. & Yamada, K. M. *Taking cell-matrix adhesions to the third dimension. Science* 294, 2001, 1708–1712.

43. Bissell, M. J., Rizki, A. & Mian, I. S. *Tissue architecture: the ultimate regulator of breast epithelial function. Current Opinion in Cell Biology.* 15, 2003, 753–762.
44. Pampaloni, F., Reynaud, E. G. & Stelzer, E. H. K. *The third dimension bridges the gap between cell culture and live tissue. Nature Reviews Molecular Cell Biology* 8, 2007, 839–845.
45. Basson, M. D., Turowski, G. & Emenaker, N. J. *Regulation of human (Caco-2) intestinal epithelial cell differentiation by extracellular matrix proteins. Exp. Cell Res.* 225, 1996, 301–305.
46. Cerchiari, A. et al. *Formation of spatially and geometrically controlled three-dimensional tissues in soft gels by sacrificial micromolding. Tissue Engineering Part C Methods* 21, 2015, 541–547.
47. Fang, Y. & Eglen, R. M. *Three-Dimensional Cell Cultures in Drug Discovery and Development. SLAS Discovery : Advancing Life Sciences R D* 22, 2017, 456–472.
48. Samy, K. E. et al. *Human intestinal spheroids cultured using Sacrificial Micromolding as a model system for studying drug transport. Scientific Reports* 9, 2019, 9936.
49. Bindokas, V. *Olympus IX70 Multi-parameter Fluorescence Microscope Operations Manual* (version 1.0 February 2009). 31.
50. Allison, D. C. & Ridolpho, P. *Use of a trypan blue assay to measure the deoxyribonucleic acid content and radioactive labeling of viable cells. Journal of Histochemistry & Cytochemistry.* 1980, 28, 700–703.
51. SelectScience. *Cytation 3 Cell Imaging Multi-Mode Reader from BioTek Instruments, Inc.* | SelectScience.<https://www.selectscience.net/products/cytation-3-cell-imaging-multi-mode-reader/?prodID=172460>.
52. Rutter MD, Nickerson C, Rees CJ, Patnick J, Blanks RG. *Risk factors for adverse events related to polypectomy in the English bowel Cancer screening Programme. Endoscopy.* 2014;46:90–7.
53. Nakatani, S. *Left ventricular rotation and twist: Why should we learn? Journal Cardiovascular Ultrasound* 2011, 19, 1–6.
54. Mann, D.L.; Bristow, M.R. *Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. Circulation.* 2005, 111, 2837–2849.
55. Saha, S.K.; Kiotsekoglou, A.; Nanda, N.C. *Echocardiography 2020: Toward deciphering the “Rosetta stone” of left ventricular diastolic function. Echocardiography.* 2020, 37, 1886–1889.
56. Singh, Ram B., Jan Fedacko, Dominik Pella, Ghizal Fatima, Galal Elkilany, Mahmood Moshiri, Krasimira Hristova, Patrik Jakabcin, and Natalia Vaňova. 2022. "High Exogenous Antioxidant, Restorative Treatment (Heart) for Prevention of the Six Stages of Heart Failure: The Heart Diet" *Antioxidants* 11, no. 8: 1464. <https://doi.org/10.3390/antiox11081464>.

57. Khouri, M.G.; Peshock, R.M.; Ayers, C.R.; de Lemos, J.A.; Drazner, M.H. *A 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy based on left ventricular geometry: The Dallas heart study*. 2010, 3, 164–171.
58. Lacalzada, J.; de la Rosa, A.; Izquierdo, M.M.; Jiménez, J.J.; Iribarren, J.L.; García-González, M.J.; López, B.M.; Duque, M.A.; Barragán, A.; Hernández, C.; et al. *Left ventricular global longitudinal systolic strain predicts adverse remodeling and subsequent cardiac events in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention*. *Int. J. Cardiovascular Imaging*. 2015, 31, 575–584.
59. Hristova, K.; Singh, R.B.; Fedacko, J.; Toda, E.; Kumar, A.; Saxena, M.; Baby, A.; Takahashi, T.; De Meester, F.; Wilson, D.W. *Causes and risk factors of congestive heart failure in India*. *World Heart Journal*. 2013, 5, 13–20.
60. Fedacko, J.; Singh, R.B.; Gupta, A.; Hristova, K.; Toda, E.; Kumar, A.; Saxena, M.; Baby, A.; Singh, R.; Takahashi, T.; et al. *Inflammatory mediators in chronic heart failure in North India*. *Acta Cardiologica*. 2014, 69, 391–984.
61. Simmonds, S.J.; Cuijpers, I.; Heymans, S.; Jones, E.A.V. Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: *A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding*. *Cells*. 2020, 9, 242.
62. Fedacko, J.; Singh, R.B.; Niaz, M.A.; Bharadwaj, K.; Verma, N.; Gupta, A.K.; Singh, R.B. *Association of coronary protective factors among patients with acute coronary syndromes*. *Journal of Cardiology and Therapy*. 2016, 4, 671–677.
63. Sommermeyer K, Cech F, Schossow R. *Differences in chemical structures between waxy maize- and potato-starch-based hydroxyethyl starch volume therapeutics*. *Transfusion Medicine*. 2007; 9:127–33.
64. Seyama K, Nukiwa T, Takahashi K, Takahashi H, Kira S. *Amylase mRNA transcripts in normal tissues and neoplasms: the implication of different expressions of amylase isogenes*. *Journal of Cancer Research biophysics and Clinical Oncology*. 1994;120(4):213-20. doi: 10.1007/BF01372559.
65. Bihler, I. and Crane, R. K. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1962, 1962, 59, 18.
66. Lehmann G, Asskali F, Forster H. *Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch (70/0.5) following repeated infusions*. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2003; 30:72–7.
67. Yamaguchi, D. et al. *Colorectal endoscopic mucosal resection with submucosal injection of epinephrine versus hypertonic saline in patients taking antithrombotic agents: propensity-score-matching analysis*. *BMC Gastroenterology*. 1992, 19, 192.

68. R.G. Jones and C.B. Thompson. *Tumor suppressors and cell metabolism: a recipe for cancer growth. Genes and Development.* 2009, 537–548.
69. R.J. DeBerardinis, J.J. Lum, G. Hatzivassiliou and C.B. Thompson. *The biology of cancer: Metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. Cell Metab* 7, 2008, 11–20.
70. Willson, J. K. V., Bittner, G. N., Oberley, T. D., Meisner, L. F. & Weese, J. L. *Cell Culture of Human Colon Adenomas and Carcinomas.* 2022, 11.
71. Wright, E. M., Smulders, A. P. & Tormey, J. D. *The role of the lateral intercellular spaces and solute polarization effects in the passive flow of water across the rabbit gallbladder. The Journal of Membrane Biology.* 1972, 7, 198–219.
72. Barry, P. H. & Diamond, J. M. *Effects of unstirred layers on membrane phenomena. Physiological Reviews.* 64, 1984, 763–872.
73. Brunner E. *Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen systemen. Zeitschrift für Physikalische Chemie.* 1904, 47:56-102.
74. Nernst W. *Theorie der reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen systemen. Zeitschrift für Physikalische Chemie.* 1904 47:52-55.
75. Dressman, J. B., Amidon, G. L., Reppas, C. & Shah, V. P. *Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. Pharmaceutical Research.* 15, 1988, 11–22.
76. Cussler, E. L. *Diffusion: Mass Transfer in Fluid Systems. Cambridge University Press.* 1997.
77. Lentle, R. G. & Janssen, P. W. M. *The Physical Processes of Digestion. Springer,* 2011.
78. PhD, M. H. S. & Caudill, M. A. *Biochemical, Physiological, and Molecular Aspects of Human Nutrition,* 2018, 4e.
79. Ma TY, Anderson JM. *Tight junctions and the intestinal barrier. In: Johnson LR (ed) Physiology of the gastrointestinal tract, vol 2. Elsevier Academic Press.* 2006, pp 1559–1594.
80. Pappenheimer, J. R. *Role of Pre-epithelial Unstirred Layers in Absorption of Nutrients from the Human Jejunum. Journal of Membrane Biology.* 179, 2001, 185–204.
81. Zeuthen, T. *Water-transporting proteins. Journal of Membrane Biology.* 2010, 234. 57–73.
82. Dyer, J., Salmon, K. S. H., Zibrik, L. & Shirazi-Beechey, S. P. *Expression of sweet taste receptors of the T1R family in the intestinal tract and enteroendocrine cells. Biochemical Society Transactions* 2005, 33, 302–305.
83. Kellett, G. L. *The facilitated component of intestinal glucose absorption. Journal of Physiology.* 2001, 531, 585–595.
84. Zeuthen, T., Zeuthen, E. & Macaulay, N. *Water transport by GLUT2 expressed in Xenopus laevis oocytes. Journal of Physiology.* 2007, 579, 345–361.

85. Pappenheimer, J. R. *Scaling of dimensions of small intestines in non-ruminant eutherian mammals and its significance for absorptive mechanisms. Comparative Biochemistry and Physiology.* 1988, 121, 45–58.
86. Eichholz, A. *Structural and functional organization of the brush border of intestinal epithelial cells. 3. Enzymic activities and chemical composition of various fractions of tris-disrupted brush borders. Biochimica et Biophysica Acta.* 1967, 135, 475–482.
87. Eichholz, A. *Studies on the organization of the brush border in intestinal epithelial cells. V. Subfractionation of enzymatic activities of the microvillus membrane. Biochimica et Biophysica Acta.* 1968, 163, 101–107.
88. Eichholz, A. *Fractions of the brush border. Federation Proceedings.* 1969, 28, 30–34.
89. Crane, R. K., Miller, D., and Bihler, I. *Membrane Transport and Metabolism*, p. 439. Academic Press, New York-London, 1969.
90. Crane, R. K. *Hypothesis for mechanism of intestinal active transport of sugars. Federation Proceedings.* 1962, 21, 891–895.
91. Ussing, H. H., Erlj, D. & Lassen, U. *Transport Pathways in Biological Membranes. Annum. Review of Physiology.* 36, 1974, 17–49.
92. Ugolev, A. M., Jesuitova, N. N., and De Lacy, P. *Nature* 203, 879. 1964.
93. Csaky, T. Z. and Lassen, U. A. *Acta 1964. Biochimica et Biophysica Acta.* 1964, 82, 215.
94. Alvarado, F. *Acta 1964.* 1964, *Experientia* 20, 302.
95. Crane, R. K. *Acta 1966a. Gastroenterology*, 1964, 254.
96. Crane, R. K. *Intracellular Transport*, p. 7. Academic Press, New York-London.
97. Caspary, W. F. and Crane, R. K. *Acta 1968. Biochimica et Biophysica Acta.* 1966, 163, 395.
98. Neale, R. & Wiseman, G. *Active Intestinal Absorption of L-Glucose. Nature.* 1968, 218, 473–4.
99. Csaky, T. Z. and Thale, M. *Acta 1960. Journal of Physiology.* 1960, ISI, 59.
100. Goldner, A. M., Hajjar, J. J., and Curran, P. F. *Acta 1969. Biochimica et Biophysica Acta.* 1969, 173, 572.
101. Zákon č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov.
102. Zákon č. 343/2015 Z. z. o verejnom obstarávaní a o zmene a doplnení niektorých zákonov.
103. Jakabcin, P; Kello, M; Zan, J; Kolar, J; Ulicny, J: *Hetastarch induced volume changes of starving adenoma and suggested mechanism of action. Scientific Reports*, 2022, 12 (1), article 17988.

104. Hristova, K.; Singh, R.B.; Fedacko, J.; Toda, E.; Kumar, A.; Saxena, M.; Baby, A.; Takahashi, T.; De Meester, F.; Wilson, D.W. *Causes and risk factors of congestive heart failure in India. World Heart Journal* 2013, 5, 13–20.
105. Fedacko, J.; Singh, R.B.; Gupta, A.; Hristova, K.; Toda, E.; Kumar, A.; Saxena, M.; Baby, A.; Singh, R.; Takahashi, T.; et al. *Inflammatory mediators in chronic heart failure in North India. Acta Cardiology*. 2014, 69, 391–984.
106. Eleonora Mezzaroma, Stefano Toldo, Antonio Abbate, *Role of NLRP3 (cryopyrin) in acute myocardial infarction, Cardiovascular Research*, Volume 99, Issue 1, 1 July 2013, Pages 225–226, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt123>.
107. Toldo S, Mezzaroma E, Buckley LF, Potere N, Di Nisio M, Biondi-Zoccai G, Van Tassell BW, Abbate A. *Targeting the NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases. Pharmacology and Therapeutics*. 2022 Aug;236:108053. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108053. Epub 2021 Dec 11.
108. Zheng Y, Xu L, Dong N, Li F. NLRP3 inflammasome: *The rising star in cardiovascular diseases. Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022 Sep 20;9:927061. doi: 10.3389/fcvm.2022.927061.
109. Song, E.K.; Kang, S.M. *Micronutrient deficiency independently predicts adverse health outcomes in patients with heart failure. Journal of Cardiovascular Nursing*. 2017, 32, 47–53.
110. Arcand, J.; Floras, V.; Ahmed, M.; Al-Hesayen, A.; Ivanov, J.; Allard, J.P.; Newton, G.E. *Nutritional inadequacies in patients with stable heart failure. Journal of the American Dietetic Association*. 2009, 109, 1909–1913.

10. PŘÍLOH

1. Jakabčin, P; Kello, M; Zan, J; Kolar, J; Ulicny, J: *Hetastarch induced volume changes of starving adenoma and suggested mechanism of action*. Sci Rep, 2022, 12 (1), art. 17988. IF21: 4.996 Q2 AIS21: 1.207 Q2 W2
2. P. Jakabčin, J. Uličný et al. „*CONTRAST MIXTURE AND USE THEREOF*“, US Patent Application Publication, US 2020/0046855 A1, February 13, 2020,
3. Singh, RB; Fedacko, J; Pella, D; Fatima, G; Elkilany, G; Moshiri, M; Hristova, K; Jakabčin, P; Vanova, N: *High Exogenous Antioxidant, Restorative Treatment (Heart) for Prevention of the Six Stages of Heart Failure: The Heart Diet*. Antioxidants, 2022, 11 (8), art. 1464. IF21: 7.675 Q1Q1Q1 AIS21: 0.920 Q2Q1Q1 W2,
4. Singh, RB.; Nabavizadeh, F.; Fedacko, J.; Pella, D.; Vanova, N.; Jakabčin, P.; Fatima, G.; Horuichi, R.; Takahashi, T.; Mojto, V.; Juneja, L.; Watanabe, S.; Jakabčinova, A: *Dietary Approaches to Stop Hypertension via Indo-Mediterranean Foods, May Be Superior to DASH Diet Intervention*. Nutrients, 2023, 15, 46. IF21: 6.706 Q1 AIS21: 1.125 Q2 W,
5. P. Jakabčin, J. Uličný et. al. „Kontrastovací směs a její použití“, udělená *Cena za transfer technologii na Slovensku v kategorii inovace*, CVTI Slovensko, Bratislava, 10.–11. říjen 2017.