



# VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

## ÚSTAV SOUDNÍHO INŽENÝRSTVÍ

INSTITUTE OF FORENSIC ENGINEERING

### PROBLEMATIKA HODNOCENÍ A SNÍŽENÍ DOPADŮ TZV. ČERNÝCH LABUTÍ PŘI UVÁDĚNÍ NOVÝCH LÉČIV NA TRH

ASSESSING AND REDUCING THE IMPACT OF SO CALLED BLACK SWANS IN LAUNCHING NEW  
MEDICINES

#### DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

#### AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Mgr. Lucie Ženatá

#### VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

doc. Ing. Vladimír Adamec, CSc.

BRNO 2017

Vysoké učení technické v Brně, Ústav soudního inženýrství

Akademický rok: 2016/17

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

student(ka): Mgr. Lucie Ženatá

který/která studuje v **magisterském studijním programu**

obor: **Řízení rizik firem a institucí (3901T048)**

Ředitel ústavu Vám v souladu se zákonem č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a se Studijním a zkušebním řádem VUT v Brně určuje následující téma diplomové práce:

**Problematika hodnocení a snížení dopadů tzv. černých labutí při uvádění nových léčiv na trh**

v anglickém jazyce:

**Assessing and Reducing the Impact of so called Black Swans in Launching New Medicines**

Stručná charakteristika problematiky úkolu:

Jednou z rizikových oblastí je problematika uvádění léčiv a nových léčebných metod v případech výskytu epidemií, pandemií apod. Analyzován bude současný stav zajištění bezpečnosti a ošetření rizik při mimořádných událostech ve spojitosti s hrozbou hromadných nákaz. Navržen bude přístup pro hodnocení těchto rizik s návrhy možných opatření.

Cíle diplomové práce:

Cílem diplomové práce je provést analýzu problematiky neočekávaných jevů (tzv. černých labutí) v příp. nenadálých hromadných nákaz, vč. návrhu opatření pro snížení dopadů.

Seznam odborné literatury:

[1] AVEN, Terje. Risk, surprises and black swans : fundamental ideas and concepts in risk assessment and risk management. New York: Taylor & Francis Group, 2014. 262 s. ISBN 978-0-415-73506-3

[2] TALEB, Nassim. Černá labuť: následky vysoce nepravděpodobných událostí. Vyd. 1. Praha: Paseka, 2011, 478 s. ISBN 978-80-7432-128-3.

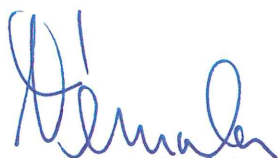
[3] TICHÝ, Milík. Ovládání rizika: analýza a management. Vyd. 1. Praha: C.H. Beck, 2006, xxvi, 396 s. : il., grafy, tab. ISBN 80-7179-415-5.

[4] OSTROOM, L. T., Wilhelmsen, CH.A. Risk Assessment – Tools, Techniques and Their Applications. John Wiley & Sons, 2012. 1th edition. Chichester. p. 416. ISBN 978 – 0-470-89203-9.

Vedoucí diplomové práce: doc. Ing. Vladimír Adamec, CSc.

Termín odevzdání diplomové práce je stanoven časovým plánem akademického roku 2016/17.

V Brně, dne 21. 10. 2016



---

doc. Ing. Aleš Vémola, Ph.D.  
ředitel vysokoškolského ústavu

### ***Abstrakt***

Diplomová práce je zaměřena na analýzu a hodnocení rizik při uvádění nového léčiva na trh v případě nenadálých hromadných nákaz z pohledu černých labutí. Práce seznamuje se současným stavem v řešené problematice, vysvětluje terminologii a význam černých labutí a uvádí příklady biologických černých labutí. Na základě analýzy a zjištěných dostupných informací je navržen přístup pro hodnocení rizik společně s návrhy opatření směřujících ke snížení nebo eliminaci příp. rizik.

### ***Abstract***

The diploma thesis is focused on the analysis and evaluation of risks in the introducing of new drug in the case of unexpected mass infections from the point of view of black swans. This thesis acquaints itself with the current state of the problematics, explains the terminology and meaning of black swans and gives examples of biological black swans. On the basis of the analysis and the available informations is proposed a risk assessment approach together with proposals how to reduce or eliminate possible risks.

### ***Klíčová slova***

Černá labuť, pandemie, riziko, vývoj léčiva, opatření

### ***Keywords***

Black swan, pandemic, risk, drug development, measures

***Bibliografická citace***

ŽENATÁ, L. *Problematika hodnocení a snížení dopadů tzv. černých labutí při uvádění nových léčiv na trh*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Ústav soudního inženýrství, 2017. 74 s. Vedoucí diplomové práce doc. Ing. Vladimír Adamec, CSc..

***Prohlášení***

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje.

V Brně dne .....

.....

Podpis diplomanta

## ***Poděkování***

Na tomto místě bych chtěla poděkovat vedoucímu mojí diplomové práce doc. Ing. Vladimíru Adamcovi, CSc. za ochotu a cenné rady a připomínky v průběhu vzniku této práce. Poděkování patří také Ing. Barboře Schüllerové, Ph.D. za její obětavost a veškerý věnovaný čas.

# OBSAH

|   |    |
|---|----|
| OBSAH.....  | 9  |
| ÚVOD.....   | 10 |
| 1 ANALÝZA SOUČASNÉHO STAVU.....   | 11 |
| 1.1 Úvod do problematiky.....   | 12 |
| 1.2 Pojem riziko.....   | 21 |
| 1.3 Teorie černých labutí.....  | 24 |
| 1.3.1 Typy černých labutí.....  | 28 |
| 1.3.2 Další podoby černých labutí.....                                    | 29 |
| 1.4 Epidemie/pandemie – biologické černé labutě.....                      | 30 |
| 1.4.1 Pandemické plány.....   | 30 |
| 1.4.2 Přehled biologických černých labutí.....                            | 31 |
| 1.4.3 Faktory zevního prostředí ovlivňující šíření epidemií/pandemií..... | 39 |
| 1.4.4 Očkování jako prevence, přínos nebo hrozba?.....                    | 40 |
| 1.4.5 Jiné způsoby prevence.....  | 42 |
| 1.5 Významné organizace z hlediska vývoje a registrace léčiva.....        | 43 |
| 2 FORMULACE PROBLÉMU A CÍLE PRÁCE.....                                    | 45 |
| 3 MATERIÁLY A METODY.....   | 46 |
| 3.1 Vybrané metody analýzy rizika.....                                    | 46 |
| 4 VÝSLEDKY.....   | 50 |
| 4.1 Analýza rizik.....  | 50 |
| 4.2 Návrhy možných opatření.....  | 60 |
| 5 DISKUSE.....  | 63 |
| ZÁVĚR.....  | 64 |
| POUŽITÁ LITERATURA.....   | 65 |
| SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....   | 72 |
| SEZNAM ZÁKLADNÍCH POJMŮ.....  | 73 |
| SEZNAM OBRÁZKŮ A GRAFŮ.....   | 74 |
| SEZNAM TABULEK.....   | 74 |



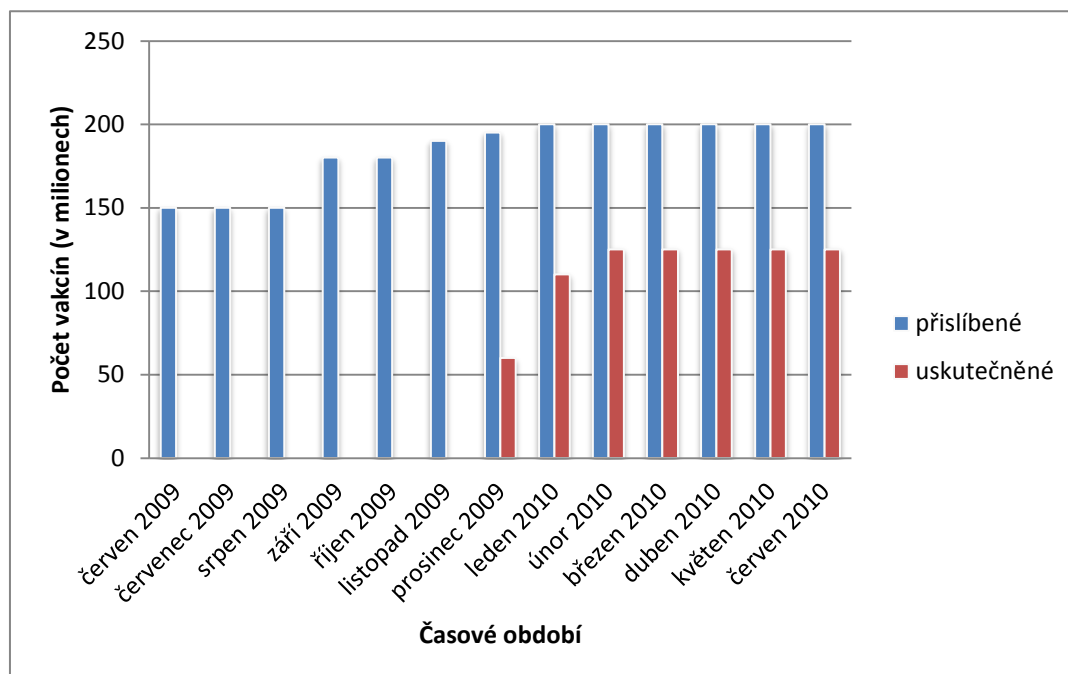
## ÚVOD

Dnes a denně se setkáváme s náhodnými a nepředvídatelnými jevy, kterými jsou černé labutě. Však i my sami jsme jakousi černou labutí a je pouze na nás, zda se bude jednat o skutečně černou nebo bílou labuť. Lidé příliš rychle zapomínají, že už jen to, že jsou naživu, je mimořádná porce následků bílé labutě a je pouze na nich, jestli budou pokračovat ve šlépějích labutí bílých, nebo smysl jejich existence půjde ve šlépějích labutí černých. Mimořádné situace vznikají z nejrůznějších příčin, mohou mít původ jak v přírodních jevech, tak i v lidské činnosti [1].

Již v historii jsme se setkali s mnoha epidemiemi, resp. biologickými černými labutěmi, které se vryly do paměti našich předků a poznatky o nich jsou předávány z generace na generaci. Je důležité, aby nikdy tyto černé labutě nebyly zapomenuty a lidé si připomínali, jakou sílu měly a mají. Biologické černé labutě z velké části přispěly k potřebě vývoje nových léků, a to ve zrychleném procesu, kdy je potřebné, co nejrychleji nový lék přivést na trh a zabránit tak, co nejdříve katastrofickým důsledkům. S tímto procesem se ale pojí zvýšená míra přítomnosti rizik, které se v této práci pokusíme odhalit a provést návrhy opatření.

# 1 ANALÝZA SOUČASNÉHO STAVU

I přestože se náš život odehrává v 21. století, dnes a denně umírají ve velkém počtu lidé v důsledku hromadných nákaz. Tato situace je spíše problémem rozvojových zemí, kde způsoby života lidí těmto jevům nahrávají. Bohužel doslova řečeno „je spíše problémem rozvojových zemí“ je výstižné. Vyspělé země si z velké části nepřipouští, že se nejedná o problém jen rozvojových zemí, ale celého světa. Nikdo nemá právo rozdělit lidstvo na to, kteří lidé mají a kteří nemají právo na kvalitní lékařskou péči a v tomto případě na ty, kteří mají a kteří nemají právo přežít a žít. Pokud se hromadná nákaza nebude šířit dál územím v rozvojové zemi k hranicím, často lidé vyčkají, co se stane. Situace se zcela mění, pokud se epidemie šíří dál a může ohrozit vyspělé země. Okamžitě začíná snaha o zabránění šíření a to ve většině případů plošnou vakcinací. Nabízí se ale otázka, kde sehnat vakcínu. V tuto chvíli nastupují na trh farmaceutické firmy se svými produkty. Avšak i přes zmíněné argumenty, různé organizace působící v různých zemích a ve spojení především s WHO (World Health Organization) poskytují pomoc rozvojovým zemím a to například tím způsobem, že jim zasílají určité množství potřebných vakcín. Příkladem je poskytnutí několika milionů vakcín potřebným zemím proti pandemické chřípce A (H1N1) v letech 2009–2010.



Zdroj: [2]

Obrázek 1. Kumulativní dávky vakcín slíbené a dodané dárce při propuknutí pandemické chřípky A (H1N1) v letech 2009–2010

Musíme si uvědomit, jak člověk, tak bohužel i původci nákaz se neustále zdokonalují. Ať se už bavíme o rase takové, nebo o jednotlivých členech. V tomto případě vznikají mutacemi noví jedinci, kteří dokáží způsobit nové a nové nákazy. Farmaceutické firmy jsou nuceny neustále analyzovat doposud známé původce a zdokonalovat vakcíny. Neuvedomujeme si ale, že nám mnohdy tato opatření mohou být hrozbou, tzv. černou labutí. Spoustě hromadných nákaz, zvaných biologické černé labutě, by se dokázalo zabránit preventivními opatřeními a to především kvalitní hygienou. Doposud byly zmíněny pouze nákazy infekčního původu. Pokud se ale na tuto problematiku podíváme z pohledu vyspělé země, např. České republiky, nákazy infekčního původu jsou na minimální úrovni. Hrozbou pro dnešní lidi jsou tzv. novodobé pandemie, taktéž novodobé biologické černé labutě. Z nejčastějších se jedná o kouření, užívání alkoholu, drog, ale i obezitu, stres, deprese atd. V této chvíli uvádím Taleba: „Logika „černé labutě“ činí to, co nevíme, daleko důležitějším než to, co víme. „Černou labuť“ můžeme mnohdy způsobit nebo prohloubit právě tím, že ji neočekáváme“ [1].

Známé události, které jsou černými labutěmi, jsou například teroristické útoky 11. září, havárie Černobyli, Bhopálská katastrofa. Černá labuť z 11. 9. 2001 a to teroristický útok v New Yorku na dvojici mrakodrapů Světového obchodního centra. Jde o jednu z největších černých labutí, kdy zemřelo kolem 2,5 tisíc lidí. Platí, že čím výraznější roli bude černá labuť hrát, tím obtížněji bude předvídatelná. Pokud bychom si byli dokázali podobný čin jen trochu představit, nemuselo k němu dojít. Avšak v tom tkví paradox černých labutí, pokud se totiž ohlédneme zpět, situace, která nastala, se nám jeví zcela jasná a předvídatelná [3, 4].

## **1.1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY**

Klíčovou organizací, která se zabývá problematikou uvádění nového léčiva na trh v období pandemií, je světová zdravotnická organizace WHO podporuje země při přípravě národních plánů připravenosti na pandemii, kde poskytuje pokyny pro informování a reakce v případě pandemie. Tyto pokyny publikovala již roku 1999 [5], od té doby došlo k velkému pokroku v mnoha oblastech připravenosti, např. zásoby antivirových léků jsou nyní skutečností, dále byla vypracována směrnice WHO, která se pokusila zastavit nebo zpomalit pandemickou chřipku při jejím počátku. Zvyšuje se znalost o minulých pandemiích, jejich ohniscích, šíření dané nemoci. Je důležité pochopit, že připravenost na pandemii vyžaduje zapojení nejen zdravotnického sektoru, ale celé společnosti. Některé zdroje suverénně hlásají,

že pokud se v tuto chvíli objeví vlna pandemie chřipky, poprvé v historii máme vakcínu dostupnou hned ze začátku pandemie. Realističtější postoj zastává právě zmíněná WHO. Nepředpokládá, že by následující původci pandemie reagovali na dosavadní vakcínu a odhaduje, že prvotní vakcína by měla být vyrobena v nejlepším případě za 5–6 měsíců. Samozřejmě tento časový údaj vychází z předpokladu doposud zjištěných informací o minulých pandemiích a jejich původcích. WHO zveřejnila následující časovou osu vývoje vakcíny a její výrobu [7, 8].

## WHO

1. **Identifikace nového viru** – laboratoře po celém světě rutinně sbírají vzorky cirkulujících virů a předkládají je WHO. První krok k výrobě pandemické vakcíny začíná, když laboratoře detekují nový chřipkový virus, který se významně liší od cirkulujících kmenů a hlásí toto zjištění WHO.
2. **Příprava vakcinačního kmene** (tzv. vakcínový virus) – virus musí být nejprve přizpůsoben pro použití při výrobě vakcíny. Aby virus vakcíny byl méně nebezpečný a byl lépe schopen růst ve slepičích vejcích (výrobní metoda používaná většinou výrobců), virus je smíchán se standardním laboratorním kmenem viru společně mohou růst. Po chvíli se vytvoří hybrid, který obsahuje vnitřní součásti laboratorního kmene a vnější součásti pandemického kmene. Příprava hybridního viru trvá zhruba tři týdny.
3. **Ověření kmene vakcíny** – po jeho přípravě musí být hybridní virus testován, abychom se ujistili, že skutečně produkuje vnější proteiny pandemického kmene, taktéž je bezpečný a ve vejcích roste. Po dokončení tohoto procesu, který trvá zhruba další tři týdny, je vakcinační kmen distribuován výrobcům vakcín.
4. **Příprava reagensů pro testování vakcíny** (s referenčními činidly) – souběžně spolupracující střediska s WHO produkují standardizované látky (tzv. reagensie), které jsou poskytovány všem výrobcům vakcín, aby mohla být měřena produkce viru, a zajištěna tak správná dávka vakcíny. To vyžaduje nejméně tři měsíce a často představuje překážku pro výrobce.

## Výrobci vakcín

1. **Optimalizace podmínek růstu viru** – výrobce vakcíny převezme virus hybridní vakcíny, který získal od laboratoří WHO, a testuje různé podmínky růstu ve vejcích, aby našel ty nejlepší podmínky. Tento proces vyžaduje zhruba tři týdny.
2. **Vakcinační objemová výroba** – většina vakcín se provádí v devíti až dvanáctidenních oplodněných slepičích vejcích. Vakcínový virus se injektuje do tisíců vajec a vejce se potom inkubují po dobu dvou až tří dnů, během které se virus rozmnožuje. Vaječný bílek, který nyní obsahuje mnoho milionů vakcínových virů, se pak sklízí a virus se od něj oddělí. Částečně čistý virus je zabit chemikáliemi. Vnější proteiny viru jsou pak purifikovány a výsledkem je několik stovek nebo tisíc litrů purifikovaného virového proteinu, který se označuje jako antigen, aktivní složka ve vakcíně. Produkce každé šarže nebo šarže antigenu trvá přibližně dva týdny a nová dávka může být zahájena každých několik dní. Velikost šarže závisí na tom, kolik vajec může výrobce získat, naočkovat a inkubovat. Dalším faktorem je výtěžek na vejce. Při výrobě jedné dávky se proces opakuje tak často, jak je zapotřebí, aby se dosáhlo požadovaného množství vakcíny.
3. **Kontrola kvality** – může začít až poté, jakmile laboratoře WHO dodají reagentie, jak je popsáno výše. Každá šarže je testována, je ověřena sterilita objemového antigenu. Tento proces trvá dva týdny.
4. **Naplnění a uvolňování vakcíny** – šarže vakcíny se zředí, aby se dosáhla požadovaná koncentrace antigenu a byla vložena do injekčních lahviček nebo injekčních stříkaček a řádně označena. Několik z nich se poté testuje pro sterilitu, k potvrzení koncentrace bílkovin a pro bezpečnost testováním na zvířatech. Tento proces trvá dva týdny.
5. **Klinické studie** – v některých zemích musí být každá nová dávka vakcíny testována u několika málo lidí, aby ukázala, že funguje podle očekávání. To vyžaduje nejméně čtyři týdny. V některých zemích se to nemusí vyžadovat, protože bylo provedeno mnoho klinických studií s obdobným přípravkem vakcíny a předpokládá se, že se nová pandemická vakcína bude chovat podobně (USA).

## Regulační agentury

Předtím, než se vakcína může prodávat nebo podávat lidem, jsou nutná regulační schválení. Každá země má vlastní regulační agenturu a pravidla. Obecně pro EU tuto funkci zastává EMA (European Medicines Agency) poté pro ČR následují regulační schválení organizací SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv). Regulační agentury v některých zemích mohou vyžadovat klinické testování před schválením vakcíny, čímž se prodlužuje doba, kdy vakcína není k dispozici [9].

Celý proces tak v nejlepším scénáři může být dokončen za pět až šest měsíců. Pak bude k distribuci a použití k dispozici první konečná dávka vakcíny proti pandemii. I když v důsledku pandemií umírají lidé, ve většině případů urychlit vývoj nové vakcíny nejde. Důležitý je konkrétní přístup. Problém by nastal, pokud by pandemie pohltila celou zemi, jelikož současná celková kapacita pro výrobu pandemické vakcíny např. proti chřipce je méně než 3 miliardy dávek za rok, což je daleko méně než 7,3 miliard dávek, které by byly potřebné pro univerzální pokrytí.

Důvodem proč farmaceutické firmy investují do výzkumu a vývoje nových preparátů je budoucí zisk. U originálních farmaceutických firem se investice pohybují v rozmezí 10-20 % svého obratu. Roku 2003 průměrné náklady na vývoj nového léku činily přibližně 897 milionů USD, roku 2011 již činily 1,7 miliard USD a roku 2015 dokonce 2,6 miliard USD. Proces vývoje a výzkumu je tedy značně finančně, ale i časově náročný. Od zahájení výzkumu až po objevení nového preparátu na trhu průměrně uplyne 12-15let za standardních okolností. Se stále se zvyšující časovou a finanční náročností se pojí snaha uvádět na trh stále bezpečnější a účinnější léčiva, čímž se zvyšují požadavky na bezpečnostní preklinické testy. Průlomovým bylo minulé století, kdy byla vyvinuta převratná skupina antibiotik či očkovacích látek, díky nimž se velmi zřetelně snížila mortalita obyvatelstva. V dnešní době se výzkum přesunul spíše k tzv. vzácným onemocněním (méně než 5 nemocných na 10 tisíc obyvatel), kde vhodná léčiva stále postrádáme. I tak ale stále chybí efektivní léčebné prostředky pro terapii zhruba u tří čtvrtin známých chorob [10, 11].

V současnosti se při výzkumu a vývoji uplatňuje řada následujících charakteristik:

- **Víceborovost** – podílí se široký mezioborový tým pracovníků
- **Systematičnost a racionální přístup**
- **Časová náročnost** – dlouhé období od zahájení výzkumu po uvedení nového preparátu na trh

- **Rizikovost** – efektivita preklinického testování zhruba 50%, klinického testování zhruba 20%, 1 z 5 na lidech testovaných látek je schválena pro vstup na trh
- **Vysoká finanční nákladovost** – zvyšující se nároky na bezpečnost a tím rozsáhlejší preklinické a klinické testování [11].

Samotný proces vývoje nového preparátu se skládá ze tří na sebe navazujících fází:

- A. Stadium základního výzkumu (In silico)
- B. Stadium preklinického výzkumu (In vitro a In vivo)
- C. Stadium klinického výzkumu (In homo – I–IV. fáze)

#### **A. Stadium základního výzkumu (In silico)**

Základem je vyhledávací výzkum, poté se provádí různé screeningové testy a testování vůdčích struktur, které by směřovaly ke strukturním prototypům s potenciálním farmakologickým efektem a zjištění možných nežádoucích účinků. Tým pracovníků zjišťuje, jestli se jedná skutečně o látku novou, nebo zda-li jde o variantu jiné, již existující látky. Pokud se potvrdí, že se jedná o látku novou, přechází se do stadia preklinického testování.

#### **B. Stadium preklinického výzkumu - In vitro**

Díky In vitro modelů (izolované orgány, tkáně, buňky) testujeme látku z hlediska toxicity a farmakologických vlastností.

#### **Stadium preklinického animálního výzkumu - In vivo**

Užívají se jak zdravá zvířata, tak zvířata s modelovým onemocněním, u nichž je patologický stav navozen uměle. Testy provádíme vždy na dvou zvířecích druzích. Prvním je hlodavec (myš domácí, křeček syrský, potkan obecný, morče domácí. Druhým zvířetem musí být nehlodavec (králík domácí, kočka domácí, pes domácí, prase domácí). Zjišťují se vhodné dávky, sleduje se vztah mezi dávkou a výskytem nežádoucích efektů, způsob podání. Dále se pozornost zaměřuje na bezpečnost léku, zda-li nemá účinky toxické, teratogenní či karcinogenní. Tato fáze trvá přibližně 6,5 roku.

#### **C. Stadium klinického výzkumu (In homo – I. fáze)**

Podání látky zdravým lidem, jejichž množství je maximálně v řádech jednotek až desítek (většinou 20-80 osob). Aplikace léčiva probíhá pod řádným dohledem a bývá jednorázové či krátkodobé. Této fáze se nemohou účastnit těhotné ženy, děti, osoby s omezenou způsobilostí k právním úkonům či osoby zbavené této způsobilostí. V této fázi

se nehodnotí účinnost daného léčiva, ale spíše bezpečnost, tolerance a snášenlivost přípravku. Z výsledků se předběžně určují dávky a intervaly podání.

### **Stadium klinického výzkumu (In homo – II. fáze)**

Podání látky v dané indikaci malému počtu nemocných osob v řádech desítek až stovek (většinou 100-300). Stále se hodnotí bezpečnost a tolerance látky. Zaznamenávají se nežádoucí účinky po jednotlivém a opakovaném podání v různých dávkách.

### **Stadium klinického výzkumu (In homo – III. fáze)**

Podání látky velkému počtu pacientů většinou na mezinárodní úrovni. Této fáze se účastní většinou 1-5 tisíc osob. Účinek látky se porovnává s placebem, případně s obdobnými látkami, které jsou již na trhu. Osoby jsou rozděleny do dvou skupin, kdy jedna užívá danou látku a druhá placebo. Osoby ani lékař neví jaká skupina, jakou látku užívá, tj. princip dvojitě zaslepeného pokusu. Rozdělení do skupin ví pouze zodpovědná osoba, která je oprávněna při zhoršení zdravotního stavu jedné ze skupin pokus ukončit. Musí se prokázat účinnost, bezpečnost a užitečnost daného nového léčiva. Poté může dané firma požádat o schválení výroby léčiva a jeho zavedení na trh. V ČR se registrací nových léčiv zabývá SÚKL, na úrovni Evropské Unie je to EMA, v USA FDA.

### **Stadium klinického výzkumu (In homo – IV. fáze) – postmarketingové monitorování**

Fáze zajišťuje kontrolu sledování vedlejších účinků léčiva po zavedení na trh. Mohou se objevit vedlejší účinky, které se neobjevily před zavedením léku na trh. Dále se sledují účinky při dlouhodobém používání.

Na nově vyvinuté léčivo se vztahuje patentová ochrana, která dává výrobcí výsadní právo na výrobu daného preparátu a žádný jiný výrobce před skončením této ochrany nesmí daný produkt napodobit.

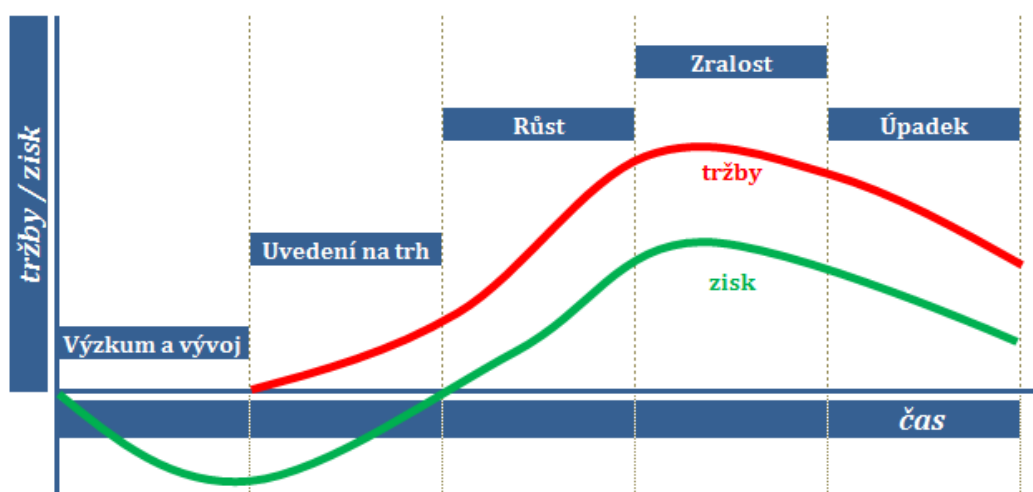
Vlastní životnost léčiva je přibližně 10-15let, poté je nahrazen novým a dokonalejším preparátem. Nové léčivo má být dokonalejší, účinnější, bezpečnější a levnější než předchozí. Nejúspěšnější léčiva jsou na trhu několik desítek let. Tyto informace se vztahují k léčivu, které je vyráběno za standardních podmínek, ne ve zrychleném módu při propuknutí pandemie. Tento postup je zmíněn na počátku této kapitoly [10, 11].



## Registrace léčiva

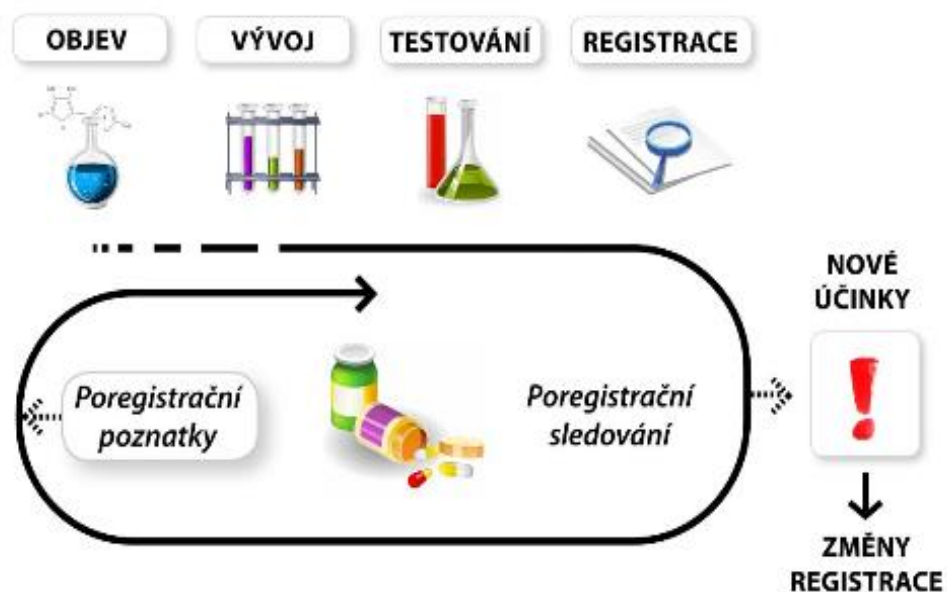
Jedná se o zdravotnický orientovanou regulaci, při níž stát prostřednictvím jím určeného orgánu povoluje používání každého jednotlivého léčivého přípravku na svém území, přičemž přijetí tohoto rozhodnutí předchází odborné posuzování daného přípravku, včetně vlastního zkoumání.

Kompetentní orgán pro registraci humánních léčivých přípravků na území ČR je SÚKL. V ČR upravuje proces registrace zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů ve znění pozdějších předpisů, a detailněji pak také vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků. Při registraci přípravku příslušný orgán rozhoduje, zda bude přípravek vydáván pouze na lékařský předpis nebo jej bude možno vydávat i bez tohoto předpisu. Předmětem činnosti SÚKL je také mimo jiné dozor nad reklamou na humánní léčivé přípravky, která není šířena prostřednictvím rozhlasu či televize [10, 11, 12].



Zdroj: [13]

Obrázek 2. Životní cyklus výrobku (léčiva) z pohledu farmaceutické firmy



Zdroj: [14]

Obrázek 3. Životní cyklus léčiva

Americká organizace FDA (Food and Drug Administration) se snažila prosadit alternativní cestu k dřívějšímu povolení užití vakcíny při propuknutí pandemie a již v současné době se tato alternativa stala reálnou. Jedná se o zavedení tzv. pravidla zkoušky účinnosti na zvířatech dovolující schválit registraci založenou na studiích na zvířecích modelech napodobujících nemoc u lidí, v kombinaci s imunitní odpovědí (protilátky v krevním oběhu) pacientů, kterým byla vakcína podána [7, 8, 15].

Pravidlo týkající se zvířat uvádí, že u léčiv vyvinutých k zmírnění nebo prevenci závažných nebo život ohrožujících stavů, které jsou způsobeny vystavením smrtelným nebo trvale znevýhodňujícím toxickým látkám, pokud nejsou standardní postupy testování etické, anebo nejsou proveditelné, může FDA udělit výjimku o schválení na základě přiměřené a dobře kontrolované studie účinnosti zvířat, pokud výsledky těchto studií prokazují, že léčivo pravděpodobně přinese pro člověka klinický přínos [8, 15, 16].

Každý výrobce vakcíny, resp. farmaceutická firma musí být, i ve svém zájmu, pojištěna. Pojištění je v ČR součástí žádosti na SÚKL (v jiných zemích odpovídající úřad), bez pojištění není testování léčiva povoleno. Dále farmaceutická firma potřebuje informovaný souhlas, který podepisuje každý pacient zařazený do klinické studie, popř. jeho zákonný zástupce. Zákonným zástupcem se rozumí osoba oprávněná jednat jménem dané osoby, z nejčastějších případů se jedná o případ, kdy má být zahrnuta do studie osoba nezletilá, nebo

osoba není schopna podpisu. Každou osobu, vstupující do klinického hodnocení, musí také vyšetřit stanovený lékař. Jednotlivé pojištění je nastaveno individuálně a to především s ohledem na počet pacientů ve studii a délku trvání studie. V případě úmrtí pacienta, popř. závažných zdravotních následků, může samozřejmě pacient, popř. pozůstalí, farmaceutickou společnost žalovat. Avšak v případě podpisu informovaného souhlasu je osoba srozuměna i s tímto případným rizikem a farmaceutická firma je do jisté míry chráněna. Tyto případy jsou většinou řešeny mimosoudně a je snahou farmaceutických společností se s protistranou dohodnout mimosoudně tak, aby tyto případy v maximální možné míře unikaly pozornosti veřejnosti. Pojištěním farmaceutických firem pro testování léčiva se ze zjištěných informací zabývá z českých pojišťoven pouze Allianz pojišťovna, ale nikoli na národní úrovni. Důvodem, proč je v ČR tak slabá nabídka pojištění tohoto charakteru, je ten, že ve většině případů farmaceutických českých firem se jedná o dceřinou společnost, kde se věnují pouze distribuci a marketingu. Výzkum a vývoj nových léčiv přenechávají zahraničním mateřským firmám, kde se uvedením na trh daného léčiva zabývá konkrétní stát a až poté je výrobek dopraven do ostatních států, jak v případech pandemie, tak za normálních podmínek [17, 18, 19].

WHO dělá vše proto, aby veřejnost ujistila o bezpečnosti vakcín. Veřejnost musí být ujistěna, že zavedené regulační postupy pro udělování licencí pro pandemické vakcíny, včetně postupů pro urychlení schvalování předpisů, jsou přísné a neohrožují bezpečnost a kontrolu kvality. Očkování patří k nejdůležitějším lékařským zákrokům na snížení nemoci a úmrtí během pandemie. Má-li však zastavit největší dopad pandemie, musí být vakcíny k dispozici rychle a ve velkém množství. Za účelem potvrzení bezpečnosti vakcín bylo provedeno nespočet studií. Jako příklad uvádím studii Trotta a spol. s názvem Posouzení bezpečnosti očkování proti pandemii A (H1N1) během těhotenství: kohortní studie, kdy byla testována riziková skupina – těhotné ženy, která měla potvrdit bezpečnost vakcíny proti pandemii A (H1N1) adjuvans MF59. Testováno bylo přes 6 tisíc žen v regionu Lombardie v Itálii v časovém intervalu od 1. 10. 2009 do 30. 9. 2010. V souvislosti s očkováním nebylo nalezeno zvýšené riziko výskytu fetálních nebo porodních následků, zatímco byl pozorován omezený nárůst výskytu gestačního diabetu a eklampsie. Naopak tedy výsledkem této studie je, že očkování mělo přínos pro těhotné ženy nejen z hlediska ochrany proti pandemii, ale také z hlediska lepšího zdravotního stavu souvisejícího s těhotenstvím. Možná ještě lepším příkladem o potvrzení bezpečnosti je fakt, kdy některé zdroje uvádějí, že při propuknutí prasečí chřipky v letech 2009–2010, která si vyžádala nespočet obětí, se klinických studií

účastnili pouze zaměstnanci výrobců vakcín a jejich nejbližší rodiny. Toto tvrzení však není podloženo žádnými fakty, které by se daly jakkoliv potvrdit [15, 20].

V období propuknutí pandemie je nezbytné, aby veškeré světové agentury spolupracovaly více než obvykle, semkly se, vyzkoušely dostupné vakcíny a v případě její účinnosti, apelovaly na farmaceutické firmy, aby co nejrychleji vyvinuly novou účinnou vakcínu. Otázkou je, zda by byly farmaceutické firmy v období pandemie ochotny spolupracovat s ostatními i za cenu toho, že právě oni nebudou průkopníky potřebné vakcíny a vytoužený zisk nepřipadne zrovna jim. Vždyť právě zisk je důvod, proč firmy ať už farmaceutické nebo jakékoliv jiné, existují. Výzkum a vývoj léčiv a posléze uvedení na trh je neustále spojováno s různými riziky, v období pandemie, kdy musí být vše urychleno, to platí dvojnásob. Zvláštním pohledem na tuto problematiku jsou rizika z pohledu tzv. černých labutí.

## **1.2 POJEM RIZIKO**

Původ slova riziko není přesně znám, lze ho pouze odhadovat z historických označení. První možností je původ z arabského slova risq, které označuje „všechno, co ti bylo dáno a z čeho můžeš mít zisk“. Další význam pochází z latinského slova riscum a značí náhodnou, ale i nepříznivou událost. Řecká odvozenina arabského slova risq, se už blíží současnému významu, a označuje určitou změnu výsledku a to jak v pozitivním, tak negativním smyslu. Až moderní francouzské risqué a běžné anglické risk značí převážně negativní charakter [21].

Jedná se o historický výraz, který pochází ze 17. století. Italský výraz risico představoval nepříznivé okolnosti, kterému se museli mořeplavci na moři vyhnout. Starší encyklopedie pojednávají o riziku jako o odvaze či nebezpečí. V dnešní době již víme, že nebezpečí představuje něco poněkud odlišného a v teorii rizika se pojí s hrozbou. Nebezpečí pouze hrozí, zato riziko existuje. Definice rizika, která by byly univerzální pro všechny obory, a plně vystihla podstatu problematiky, neexistuje, proto je pro každé odvětví formulována jinak [22].

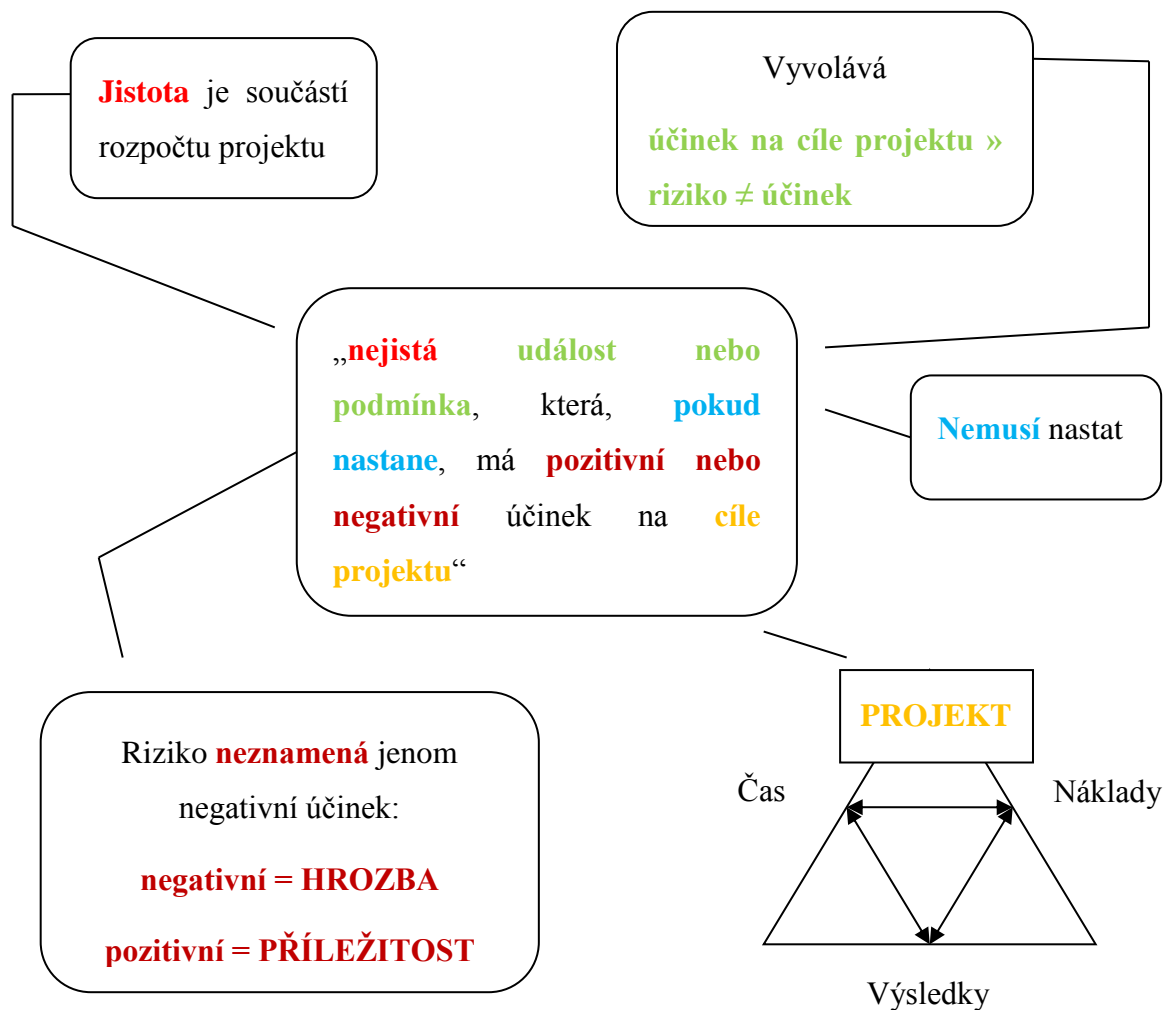
Zde jsou uvedeny některé z definic rizika:

- „Pravděpodobnost či možnost vzniku ztráty, obecně nezdaru.
- Variabilita možných výsledků nebo nejistota jejich dosažení.
- Odchýlení skutečných a očekávaných výsledků.
- Pravděpodobnost jakéhokoliv výsledku, odlišného od výsledku očekávaného.

- Situace, kdy kvantitativní rozsah určitého jevu podléhá jistému rozdělení pravděpodobnosti.
- Nebezpečí negativní odchylky od cíle (tzv. čisté riziko).
- Nebezpečí chybného rozhodnutí.
- Možnost vzniku ztráty nebo zisku (tzv. spekulativní riziko).
- Střední hodnota ztrátové funkce.
- Možnost, že specifická hrozba využije specifickou zranitelnost systému“ [22].

Definice rizika uváděných ve standardech projektového managementu vydávaných PMI Project Management Institute (Profesní sdružení projektových managerů) zní následovně:

„Riziko = nejistá událost nebo podmínka, která, pokud nastane, má pozitivní nebo negativní účinek na cíle projektu“ [23, 24]. Tato definice je vyobrazena na následujícím obrázku:



Zdroj: [23]

Obrázek 4. Definice rizika projektu dle PMI

Rozdílné pojetí kdy Korecký a Trkovský [25] oproti starším českým literaturám vidí v riziku i pozitivní účinek. Tato definice se poslední dobou dostává do popředí a získává převahu nad původní definicí rizika, kdy vidí riziko pouze v negativním smyslu. Chapman a Ward [26] ve své literatuře velmi zdůrazňují provázanost hrozeb a příležitostí. Pokud dojde k omezení rizik pouze na hrozby, považují tento proces za degradaci managementu rizik, což vede ke ztrátě možných příležitostí.

Riziko je vyjadřováno vzorcem:  $R = P \times D$

*R... hodnota rizika*

*P... pravděpodobnost výskytu*

*D... důsledky potenciálního dopadu*

Pravděpodobnost výskytu nežádoucí rizikové situace leží v intervalu  $<0,1>$ . Nula značí děj nemožný, jedna děj jistý. Tato hodnota lze určit pomocí statistických metod, ve většině případů se však vychází ze subjektivního odhadu expertů [23].

K důkladnému pochopení pojmu rizika napomáhá vhodně zvolený model zachycující základní strukturu pro systematickou práci s rizikem. V současnosti převažuje v knihách zaměřující se na management projektových rizik pohled na riziko, které znázorňuje následující obrázek.



Zdroj: [23]

Obrázek 5. Model rizika rozlišující příčinu, riziko a účinek

Příčinou se rozumí skutečnost, která nastala nebo nastane zcela určitě. Riziko představuje nejistotu, že riziko nastane s pravděpodobností  $<100\%$ . Účinek nastane podmíněně, tedy v případě, že nastane dané riziko [23].

### 1.3 TEORIE ČERNÝCH LABUTÍ

Pojem černé labutě (black swans) ve spojitosti s problematikou analýzy a hodnocení rizik nemá žádnou spojitost s ornitologií. Avšak původ tohoto výrazu opravdu pochází z této oblasti a je pouhou metaforou.



Zdroj: [27]

Obrázek 6. Černá a bílá labuť

V minulosti byla známá existence pouze bílých labutí. Vycházelo se z mnohaletých zkušeností, kdy empirickými důkazy byla potvrzena existence pouze těchto bílých labutí. S rokem 1697, kdy byla objevena Austrálie, přišel v této oblasti šok. Začaly se objevovat spekulace o existenci labutí s černým peřím a tyto spekulace byly zanedlouho potvrzeny. První zmínkou je však báseň latinského básníka Juvenala, který v překladu napsal: „vzácný to pták na zemi, mimořádně podobný černé labuti“. V 19. století John Stuart Mill napsal v překladu: „Žádné pozorování bílých labutí nemůže dovolit závěr, že všechny labutě jsou bílé, ale pozorování jediné z černých labutí stačí k vyvrácení tohoto závěru.“ Tuto domněnku o černých labutích proměnil v nový termín pro identifikaci padělání [28].

Tento princip platí i v problematice analýzy a hodnocení rizik. Lidé by si měli uvědomit, že svět, příroda a dokonce i ostatní lidé jsou jednotky nevypočitatelné. I když si myslí, že danou problematiku ovládají naplno, jejich jistota a bezpečí se během chvíle může změnit v katastrofický scénář s fatálními dopady.

Taleb ve své literatuře označuje černou labuť jako událost splňující **3 atributy**. Prvním znakem je, že leží mimo oblast doposud známých jevů, protože nic z minulosti nenasvědčuje jeho možnosti. Zadruhé, jde o událost s katastrofickým dopadem. Zatřetí, jakmile se událost

stane a lidé si zvyknou na její následky, jeví se zpětně jako předvídatelná a zcela jasná. Dále ve své knize zdůrazňuje, že svět v minulosti značil relativně rovnoměrný průměr (PRŮMĚROV), kde se nic zvláštního neděje. V důsledku průmyslové revoluce a globalizace se v současnosti dostáváme ke světu nerovností a extrémů (EXTRÉMOV), které zapříčiňují stále častější výskyt černých labutí [1].

Následující tabulka uvádí několik charakteristických protikladů PRŮMĚROVA A EXTRÉMOVA:

Tabulka 1. Srovnání PRŮMĚROVA A EXTRÉMOVA

Zdroj: [1]

| <b>PRŮMĚROV</b>   | <b>EXTRÉMOV</b>                                     |
|---|---|
| Neškálovatelné  | Škálovatelné  |
| Nejtypičtější prvek je průměrný                           | Nejtypičtější prvek je obr nebo trpaslík            |
| Vítěz získává pouze malý kousek z koláče                  | Vítěz bere skoro vše                                |
| Výskyt v minulosti  | Výskyt v současnosti                                |
| Černá labuť na něj nepůsobí                               | Na černé labutě velmi citlivý                       |
| Obecně odpovídá fyzickým charakteristikám (tělesná výška) | Obecně znamená nějaké číslo (jmění)                 |
| Jediný případ neovlivňuje významně součet                 | Součet je závislý na několika mimořádných případech |
| Po krátkém pozorování lze pochopit, oč jde                | Pochopit oč jde, trvá velice dlouho                 |
| Dějiny se plazí   | Dějiny se pohybují ve skocích                       |
| Neznámé lze předvídat ze známého                          | Neznámé je těžce předvídatelné ze známého           |

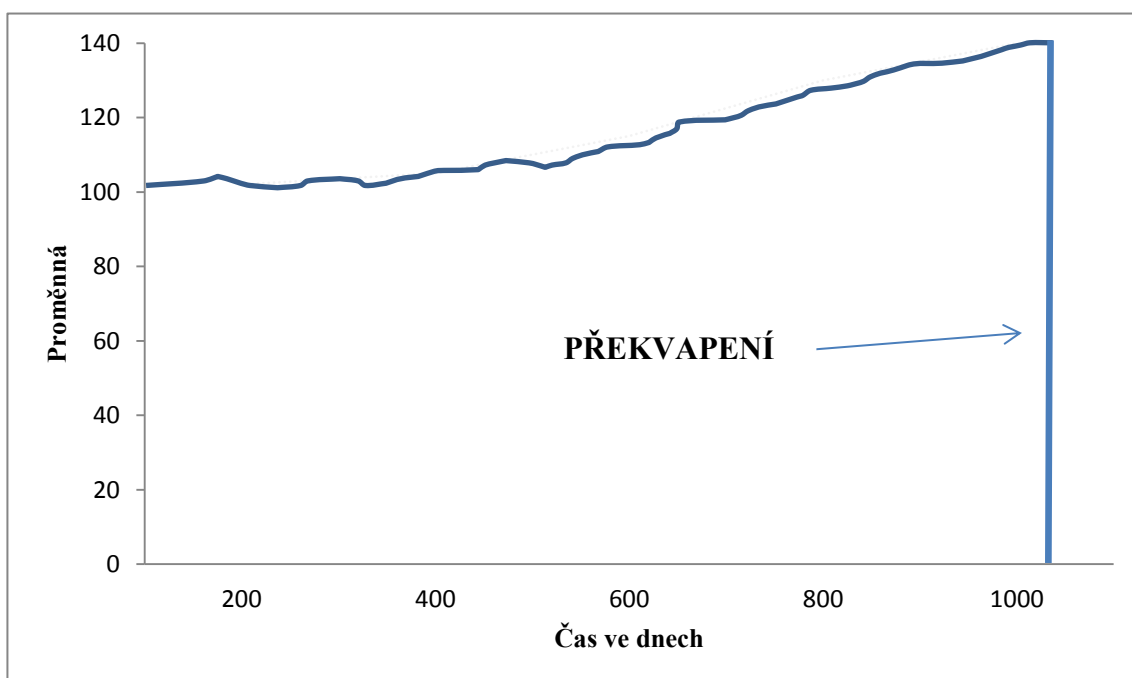
Původní myšlenka principu černých labutí je, že by si měli lidé uvědomit, že nic není tak, jak se na první pohled zdá. Svět není ideální, ale je plný nástrah a nebezpečí a katastrofa čeká pouze na impuls k odstartování. Ti, kteří to pochopili, se považují za experty, jež ostatní ujišťují, že světu rozumějí a dokáží předvídat jakékoliv nástrahy a čelit jim. Ti, kteří to nepochopili, slepě naslouchají těm „šťastnějším“. Problém je v tom, že většina lidí se chová, jakoby fenomén černých labutí neexistoval.

Zjednodušeným příkladem je vztah krocana a farmáře. Farmář den co den krmí krocana. S každým dnem se krocán utvrzuje, že základním životním pravidlem je pravidelná strava od přátelského farmáře. Přichází ale den díkůvzdání a farmář se mění v řezníka.



Krocana v tu chvíli potkává něco zcela nečekaného, co boří veškeré doposud známé události. Pro krocana se zcela jistě jednalo o černou labuť, pro farmáře to byla předem plánovaná vydatná večere. Slovy Taleba: „Co představuje „černou labuť“ pro krocana, není „černou labutí“ pro řezníka“ [1, 29].

Křivka na následujícím obrázku znázorňuje rostoucí krocانovu jistotu a pocit bezpečí. Krocانův pocit bezpečí dosahuje vrcholu ve chvíli, kdy je riziko nejvyšší. Tisíc dní krocان něčemu důvěřoval a v jeden jediný moment se vše změní. Žádný den nenasvědčoval o tom, co se stane v budoucnu. V životě se bohužel často vyskytujeme v podobné roli krocana. To co fungovalo v minulosti, jednoho dne nečekaně fungovat přestane a to, co jsme se dříve naučili, se ukáže jako v lepším případě irelevantní a chybné, v horším případě jako nebezpečně zavádějící [29].



Zdroj: [1]

Obrázek 7. Tisíc a jedna noc krocana

Typickou chybou, které se dopouštíme, při hledání budoucích černých labutí je, že se neustále vracíme k minulosti. Dojde-li k situaci typu 1. 9. 2001, očekáváme, že podobná situace se objeví znovu, byť je tato možnost zcela malá. Dokud zmíněná situace nenastala, byla zcela ignorována, nikdo si nepřipouštěl, že by se mohla stát. Poté co nastala, lidé reagují jejím přeceňováním, místo toho, aby hledali nové hrozby černých labutí.

Další Talebovou myšlenkou je rozdělení světa na **čtyři kvadranty**. **První kvadrant** obsahuje jednoduché binární výstupy v Průměrově, kde nás zajímá pouze to, zda je či není něco pravdivé. Předpovídání nepřináší žádná rizika, život je šťastný. Takové situace se bohužel v reálném životě nevyskytují, pouze v laboratořích či hrách. Příklad: žena je buď těhotná, nebo není. **Druhý kvadrant** obsahuje komplexní výstupy v Průměrově. Jedná se o události s neurčitou mírou následků, tudíž existují určitá rizika. Je však prakticky nemožné, aby došlo k opravdu velkým odchylkám. **Třetí kvadrant** obsahuje jednoduché výstupy z Extrémova, obdobně jako druhý kvadrant připouští určitá rizika, navíc připouští opravdu velké odchylky. Případná chyby avšak příliš neuškodí, jelikož i když je extrémní událost možná, nepřináší s sebou extrémní výstupy. Černé labutě zde nehrají velkou roli. **Čtvrtý kvadrant** neboli doména černých labutí obsahuje komplexní výstupy v Extrémově. Dále se dělí na dvě části: v jedné části jsme vystaveni pozitivním, ve druhé negativním černým labutím. **Positivní černé labutě** přinášejí příležitosti, jsou tudíž žádané. Problémem v tuto chvíli je, aby člověk poznal, že se jedná o pozitivní černou labuť neboli bílou labuť a vystavil se jí. V druhém případě, bohužel častějším, se bude jednat o **negativní černé labutě**, které s sebou přinášejí hrozbu. V takovém případě se snažíme černé labuti zabránit tím, že se co nejrychleji snažíme přesunout ze čtvrtého do třetího kvadrantu. Nejčastější úniková cesta vede přes „osekání ostrých hran“ – omezení části rizik prostřednictvím pojištění, pokud je dostupné, a uplatnění strategie činky. Strategie činky spočívá v rozložení dostupných prostředků například na dvě části. První část investuji do extrémně bezpečných finančních nástrojů, druhou část naopak. Místo středního rizika pak máme z jedné strany riziko nulové, z druhé strany riziko vysoké. Z celkového pohledu tedy riskujeme průměrně, avšak dáváme prostor černé labuti pozitivního typu (bílé labuti) [1].

|               | I Jednoduché výtěžky                        | II Komplexní výtěžky                              |
|---------------|---|---|
| A<br>PRŮMĚROV | <b>První kvadrant</b><br>mimořádně bezpečný | <b>Druhý kvadrant</b><br>(v podstatě bezpečný)    |
| B<br>EXTRÉMOV | <b>Třetí kvadrant</b><br>bezpečný           | <b>Čtvrtý kvadrant</b><br>doména „černých labutí“ |

Zdroj: [1]

Obrázek 8. Svět rozdělený na čtyři kvadranty dle Taleba

Dílo Taleba mnoho autorů inspirovalo k vytvoření obdobných děl, kde jdou v obdobných šlépějích. Na druhou stranu se najdou i autoři, kteří s dílem Taleba rozhodně nesouhlasí. Možná nejvýraznějším představitelem této skupiny je profesor Dennis Lindley, který rok po vydání díla Taleba vydává svoji knihu s názvem Taleb mluví nesmysly. Lindley vidí největší nesmysl v rozdělení světa na Průměrov a Extrémov. Lindley je typickým příkladem sekvence nezávislých studií s neustálou šancí na úspěch – tudíž uznává pouze Průměrov. Tvrdí, že je téměř jisté, že černá labuť nastane, když uvidíme spoustu labutí, ačkoli pravděpodobnost, že další labuť je bílá, je téměř jedna. Své dílo završuje ironickým komentářem v překladu: „Promiňte, Talebe, ale pravděpodobnost pravděpodobnosti je adekvátní pro všechny druhy nejistoty a náhodnosti“. Na Lindleyho názor reaguje mnoho autorů, zejména roku 2011 znovu Taleb společně s Avenem a kol.. Upozorňují na fakt, že Lindley mlčky předpokládá, že je nulová pravděpodobnost, že všechny labutě jsou bílé. V reálném životě samozřejmě nemůžeme vyloučit možnost, že všechny labutě jsou bílé, tudíž Lindleyho teorie v reálném životě nemá místo. Nejistota ohledně všech bílých labutí je zde klíčovou otázkou a Lindleyho názor proto zůstává v pozadí [28].

### 1.3.1 Typy černých labutí

Černá labuť se pojí se třemi typy událostmi:

- neznámé neznámo (unknow unknow),
- neznámé známo (unknow knows),
- známá událost s vysoce nízkou pravděpodobností výskytu, která je považována za nevýznamnou (known events that occur despite the fact that the probability of occurrence is judged to be negligible) [29].

Prvním typem **neznámé neznámo** je spojováno s událostí, která je celkově neznámou pro vědecké odvětví. Příkladem jsou účinky nových léčiv, která jsou primárně vyvinuta pro ochranu obyvatel. Příkladem může být zavedení léku thalidomidu. Lék byl zaveden v roce 1957 a nedlouho poté, co byly děti pozorovány s malformací malých končetin neobvyklé formy. Dalším příkladem je vyvinutí léčiva při propuknutí epidemií, o kterém se budeme zabývat v praktické části. Léčiva musí být vyvinuta co nejrychleji, i za cenu zrychleného procesu testování. Použití takových léčiv sebou nese značné nejistoty, které musí být brány v úvahu při hodnocení těchto rizik.

Druhý typ událostí jsou **neznámé známo**. Jedná se o události, které nejsou v rámci běžného hodnocení rizik daným hodnotitelem odhaleny, a to buď proto, že nejsou poznány anebo, že jim nebyla věnovaná dostatečná pozornost. Pro jiné hodnotitele je naopak událost známá. Typickým příkladem je teroristický útok na New York z 11. 9. 2001. Spojené státy americké s touto skutečností vůbec nepočítaly, zatímco pro teroristy se jednalo a předem plánovaný a promyšlený útok se zcela jasným cílem – zabít co nejvíce lidí.

Třetí typ **událostí** zahrnuje události, které se vyskytují i přes skutečnost, že pravděpodobnost výskytu je považována za **zanedbatelnou**, a proto jsou ignorovány. Příkladem jsou erupce podmořské sopky v Atlantickém moři, které vedou k tsunami. Typicky se vyskytuje v Norsku. Události jsou uvedeny na seznamu rizik a zdrojů rizika, ale pak jsou odstraněny, protože jejich pravděpodobnost je považována za zanedbatelnou. Jejich výskyt bude překvapením. Tsunami, která zničila jadernou elektrárnu Fukushima Daiichi, byla podobně odstraněna ze seznamů kvůli zanedbatelné pravděpodobnosti [30, 31].

### 1.3.2 Další podoby černých labutí

Už v kapitole 1.2 Pojem riziko bylo uvedeno, že literatura Koreckého a Trkovského vidí v riziku nejen negativní stránku (hrozbu), ale i pozitivní složku (příležitost). Obdobně je tomu i u černých labutí. Zvláštní formou je přeměna černé labutě na **tzv. bílou labuť (white swan)**. Působením této události došlo k pozitivnímu dopadu a pro hodnocený subjekt se stala přínosem. Příkladem této formy může být například investice veškerého majetku do výrobku, který se stal bestsellerem na trhu, přestože to při jeho výrobě nebylo předpokládáno. Další obdobou černé labutě je **tzv. téměř černá labuť (nearly black swan)**. Toto označení se užívá v situaci, kdy se jedná o situaci nečekanou, avšak bez fatálních následků. Přístup k hodnocení by měl být stejný, jako k hodnocení základní černé labutě. Poslední typem černé labutě je **tzv. šedá labuť (gray swan)**. Tato forma představuje událost, kterou lze do jisté míry předvídat, není však možné identifikovat všechny její vlastnosti a provádět přesné výpočty. Pojí se tedy s extrémními událostmi, které můžeme modelovat. Příkladem jsou pády akcií na burze či zemětřesení [4, 30].

Černé labutě se v některých literaturách označují jako **tzv. dokonalé bouře (perfect storms)**. Původ tohoto označení pochází z klasické bouře, zvané dokonalá. Vzniká spojením klasických bouří nad Spojenými státy, studenou frontou ze severu a částí tropické bouře. Pokud k této situaci dojde, neexistuje téměř žádná šance na přežití pro osoby, které se vyskytují na moři. Přesto riziko někteří rybáři podstupují s cílem velkého úlovku ryb.

Odborníci mohou u těchto událostí stanovit pravděpodobnost jejich vzniku a predikovat vývoj této události. Pojem dokonalá bouře je nejčastěji přirovnán k černé labuti třetího typu, kdy riziko není bráno jako významné a může být ignorováno [4, 32].

Znovu se vrátím k 3 atributům, které musí splňovat dle Taleba černé labutě, aby se labutěmi mohly nazývat. Leží mimo oblast doposud známých jevů, protože nic z minulosti nenasvědčuje jeho možnosti, dále se jedná o událost s katastrofickým dopadem a jakmile se událost stane a lidé si zvyknou na její následky, jeví se zpětně jako předvídatelná a zcela jasná. Právě takovou typickou černou labutí se mohou stát i pandemie a jejich řešení formou vakcíny bez dlouhodobějšího předchozího testování.

## **1.4 EPIDEMIE/PANDEMIE – BIOLOGICKÉ ČERNÉ LABUTĚ**

**Epidemií** rozumíme abnormálně vysoký výskyt infekčního onemocnění osob na omezeném území v rámci definovaného časového úseku. Pojem abnormálně vysoký výskyt se v různých státech světa definuje různě. Důvodem je sledování různých ukazatelů, například podle úmrtnosti, podle počtu nových onemocnění, podle počtu pracovních neschopností či podle množství prodaných léků.

**Pandemie** značí hromadný výskyt infekčního onemocnění bez prostorového omezení. Pokud se tedy onemocnění rozšíří na území více států, popřípadě světadílů, zároveň není respektováno místní i časové omezení, mluvíme právě o pandemii.

Rozdílem mezi epidemií a pandemií je tudíž omezenost území a času [33].

### **1.4.1 Pandemické plány**

Pandemické plány dělí průběh pandemie na jednotlivé části a navrhuje opatření, co během jednotlivých fází dělat. Tyto plány si jednotlivé státy vypracovávají samostatně, ale inspiroují se doporučeními Světové zdravotnické organizace WHO, které jsou následující:

1. Snížení počtu příležitostí k nakažení jednotlivců.
2. Posílení systému včasného varování.
3. Zvládnutí nebo alespoň zpomalení šíření v místě, kde již infekce propukla.
4. Snaha o snížení všemi dostupnými prostředky počet nakažených, procento obětí a celkový společenský dopad.
5. Vedení výzkumu za účelem objevení opatření vedoucích ke zvládnutí infekce.

**Surveillance** (dozor, dohled) je označením pro důsledné monitorování chřipkových virů, které obíhají v lidské populaci a mezi zvířaty. Pravidelně jsou testováni nakažení živočichové a vzorky od nakažených osob, tím jsou zjišťovány a zaznamenávány jednotlivé typy chřipkových virů. Zjištěný vir se porovná s již předem známými. Pokud dojde ke zjištění nového viru, nastává povinnost tuto skutečnost okamžitě nahlásit WHO, která vyhlásí míru rizika, a jednotlivé země pak přistupují k aktivaci svého pandemického plánu.

**Pandemický plán ČR** vznikl na Ministerstvu zdravotnictví ČR ve spolupráci s hlavním hygienikem ČR a hlavním pražským hygienikem od roku 2000. Aktuální pandemický plán pochází z roku 2006 a činí přibližně 60 stran [33].

#### 1.4.2 Přehled biologických černých labutí

Jsou zde zmíněny nejvýraznější epidemie a pandemie v minulosti, které postihly lidstvo. I v tomto odvětví se minulost může opakovat a může nastat nové vzplanutí starých chorob, které byly považovány za zvládnuté. Je také diskutabilní zařazení jednotlivých epidemií a pandemií do minulosti a současnosti. V současné době se označením pandemie nejčastěji rozumí pandemie chřipky.

**Španělská chřipka**, která proběhla v letech 1918–1919, usmrtila na celém světě asi 25–30 milionů lidí některé literatury mluví o čísle až 100 milionů osob. Chřipkou bylo postiženo přibližně 20 % obyvatel a zemřelo 2,5–5 % lidské populace. Zapříčinil ji ptačí virus H1N1. Některé zdroje uvádí, že pojmenování dostala dle domnělého epicentra nákazy a to španělského města San Sebastian. Další zdroje uvádějí, že chřipka prokazatelně začala v USA, ale tehdejší španělská vláda se jako první na světě nebála otevřeně mluvit o jejím katastrofálním průběhu. Cesta šíření byla následovná: USA–Evropa–Asie–Afriky–zbytek světa. Proběhla ve dvou vlnách. První lehká vlna sebou přinesla pouze pár dní horečky a s ní spojené symptomy. Druhá těžká vlna byla devastující – jakmile se objevily první příznaky, za pár dní došlo k úmrtí. Typická byla horečka 39–40 °C, postižené dýchací cesty různými těžkými plicními komplikacemi, a další příhody u jiných orgánů například zvětšení sleziny, katary průdušnic, nízký počet leukocytů, výhřezy střev.

V literatuře pana Ullricha se mluví o Germánské nové medicíně (GNM), která přisuzuje všem druhům onemocnění jako příčinu vysoce akutní, traumatizující zážitek, kterým v této době byla válka a vylučuje, že by původcem onemocnění byl vir. Jeho tvrzení, ale ostatní literatury vyvracejí [33].

**Asijská chřipka** způsobená virem H2N2 v letech 1957–1958 zemřelo více než 1,5 milionů lidí. Cesta šíření: Čína–jihovýchodní Asie–Amerika–Evropa–Afrika–zbytek světa.

**Honkonská chřipka** (H3N2) v letech 1968–1970 zemřelo přibližně 1 milion lidí, většinou starší osoby. Cesta šíření: Hong Kong–jihovýchodní Asie–Indie–Austrálie–Evropa–Amerika–Afrika–zbytek světa.

**Ruská chřipka** (H2N2a H3N8) v letech 1889–1890 zemřelo přibližně 1 milion osob. Cesta šíření: Rusko–Evropa–Severní Amerika–Jižní Amerika–Asie–zbytek světa.

**Mexická chřipka** (prasečí) (H1N1) způsobila na 40 tisíc zemřelých zejména děti, těhotné ženy, dlouhodobě nemocní a lidé s HIV/AIDS.

Dle historických dat z roku 1700–1889 byl interval mezi pandemiemi přibližně v rozmezí 50–60 let. V současnosti vlivem různých faktorů se interval zkracuje na přibližně 40 let. Tudíž v nejbližších letech očekáváme další těžkou pandemii chřipky. Doposud známé druhy virů byly řádně prozkoumány, jelikož struktura viru určuje jeho funkci, virulenci, tak i schopnost vyvolat dané onemocnění [33, 34].

**Mor** (černá smrt, černý mor, velký mor) ve středověku patří k nejobávanějším onemocněním a zemřely na něj miliony obětí. Od konce druhé světové války mor nebyl v Evropě zaznamenán, ale například v USA je ročně hlášeno 10–15 případů onemocnění, celosvětově pak dle WHO 1–3 tisíce případů. V historii se mluví o 3 velkých pandemiích. První pandemie v roce 541 nazývaná „Justiniánský mor“ zahubil přes 100 milionů obyvatel. Druhá morová rána nazývaná „černá smrt“ přišla roku 1346 a trvala následující tři staletí, zemřela třetina až polovina obyvatel Evropy. Pandemie měla také dalekosáhlé společenské a ekonomické následky. Z šíření nemoci začali být obviňováni Židé, kteří byli na mučidlech donucováni přiznat se. Padlo několik tisíc Židů. Dále nastalo postupné rozrušování feudálního systému v západní Evropě, začal upadat obchod a kvůli nedostatku pracovních sil klesala zemědělská i řemeslná výroba. Třetí morová rána probíhala v letech 1894–1930 a zemřelo kolem 100 milionů obyvatel [35, 36, 37, 38].

### **Pravé neštovice**

První a jediná infekce, kterou se podařilo roku 1977 zcela vymýtit ze světa díky vakcinaci. Jednalo se o první vakcinaci lidí proti infekční nemoci, kdy byl využit virus kravských neštovic, který člověka ochránil před pravými neštovicemi. Nově se s virem pravých neštovic setkáváme v souvislosti s hrozícím nebezpečím bioterorismu [36].

## **Anthrax**

Do roku 1930 rozšířené po celém světě. Primárně postihuje přežvýkavce a je přenosné na člověka. V Evropě se naposledy vyskytl v roce 2000, v České republice naposledy roku 1985. Doposud hrozba využití jako bojového biologického prostředku. Poslední případ z roku 2001, kdy prostřednictvím pošty nakaženo 22 lidí, z čehož 5 osob zemřelo [37].

## **Dětská obrna**

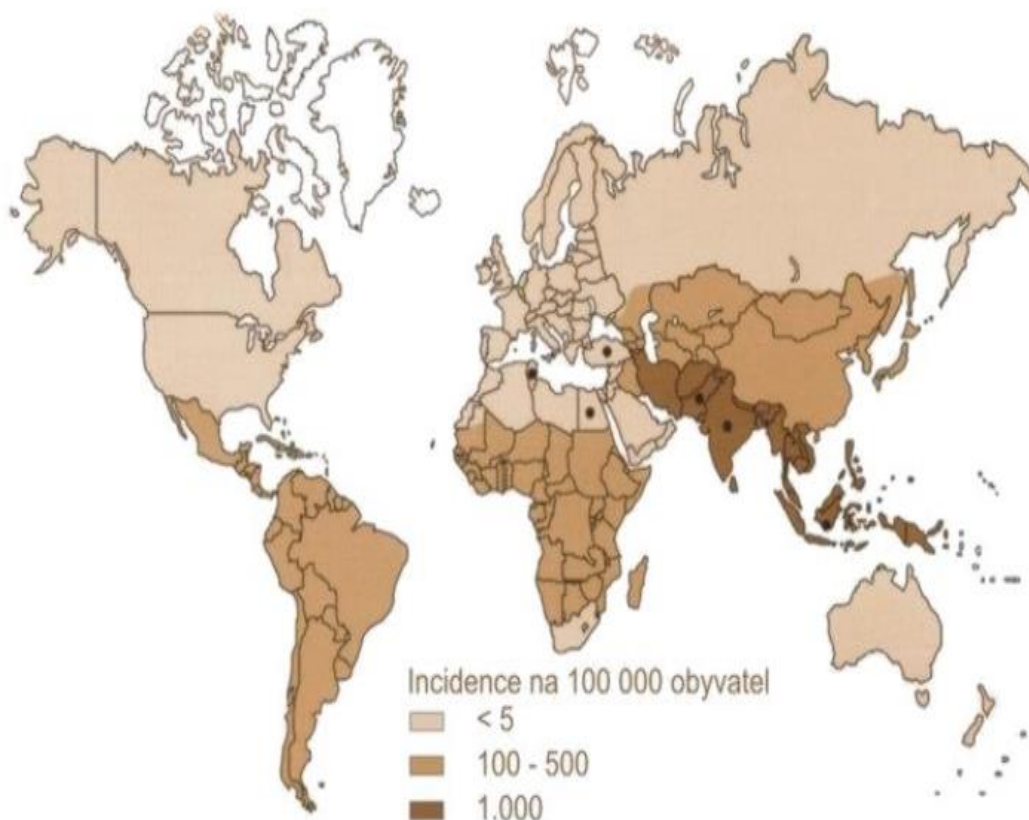
Epidemie, která postihla v letech 1916-1917 USA, jednalo se o 27 tisíc případů a zemřelo na 6 tisíc osob. Mylný je název, že se jedná pouze o dětské onemocnění. Důkazem bylo nakažení Delana Roosvelta ve 39 letech (čtyřnásobný prezident USA), který byl až do své smrti tělesně postižen v důsledku tohoto onemocnění. Další epidemii zažily USA v roce 1952, kdy onemocnělo 58 tisíc osob, z čehož 21 tisíc zůstalo ochrnutých a 3 tisíce zemřelo. Obdobné epidemie probíhaly ve většině států Evropy. Díky zavedení plošné vakcinace bylo onemocnění ochromeno. V ČR se od roku 1960 nevyskytl žádný případ onemocnění a v nejbližších letech se počítá s jeho úplným vymýcením ve všech státech světa, jako se tomu stalo u pravých neštovic. V rozvojových zemích se objevuje v důsledku nízké hygienické úrovně hlavně u dětí mladších 5ti let [35, 39].

## **Břišní tyfus**

Postihoval Evropu především v dobách neexistující kanalizace. V ČR poslední epidemie proběhla roku 1945, onemocnělo několik desítek tisíc lidí, úmrtnost byla velká.

V ČR má spíše výjimečný výskyt, v průměru 2–3 případy ročně. Nejčastěji postižení v Africe, Indii, jihovýchodní Asii, Indonésii, Peru. Každoročně onemocní až 22 milionů osob, 200–600 tisíc umírá [40].





Zdroj: [6]

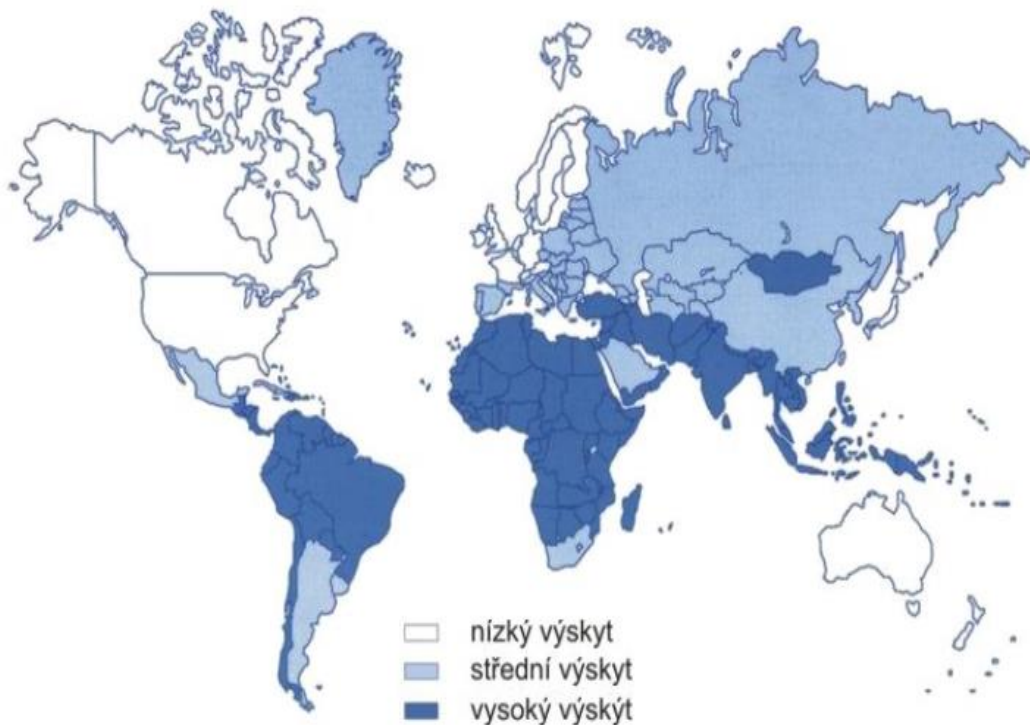
Obrázek 9. Výskyt břišního tyfu

### **Cholera**

Postižena především Indie, od roku 1816–1970 proběhlo 7 pandemií a zemřelo téměř 50 milionů obyvatel. Od roku 1970 postižena i Afrika a od roku 1991 Jižní Amerika. Mezi oběti cholery se řadí i hudební skladatel Petr Iljič Čajkovský. Ročně onemocní zhruba 3–5 milionů obyvatel, zemře 100–130 tisíc osob. V Československu poslední případ v roce 1970 na východním Slovensku v důsledku importu z Ukrajiny. Nakaženo bylo 18 osob, z toho 2 úmrtí. Každý rok hlášeno 150–300 tisíc nových případů nakažení na světě, ale skutečný výskyt se předpokládá desetkrát vyšší. Poslední rozsáhlá epidemie proběhla v Zimbabwe v letech 2008-2009, kde v důsledku socioekonomické situace bylo nakaženo více než 35 tisíc osob a zemřelo skoro 2 tisíce osob [35, 37, 41].

## Hepatitida A

Ročně je hlášeno více jak 1,4milionu nových případů na světě, ale skutečná incidence bude minimálně desetinásobně vyšší. Nejpostiženější kontinenty jsou Střední a Jižní Amerika, Afrika a jižní a jihovýchodní Asie. V ČR postupný a trvalý pokles, za posledních 10 let došlo od řádů tisíců případů ročně k poklesu na stovky případů ročně. V roce 1979 epidemie ze zmražených kontaminovaných jahod z Polska, nakaženo až 32 tisíc osob. Každoročně jsou hlášeny větší či menší epidemie. Častým zdrojem jsou bezdomovci a jejich nedostatečná hygiena [40].



Zdroj: [6]

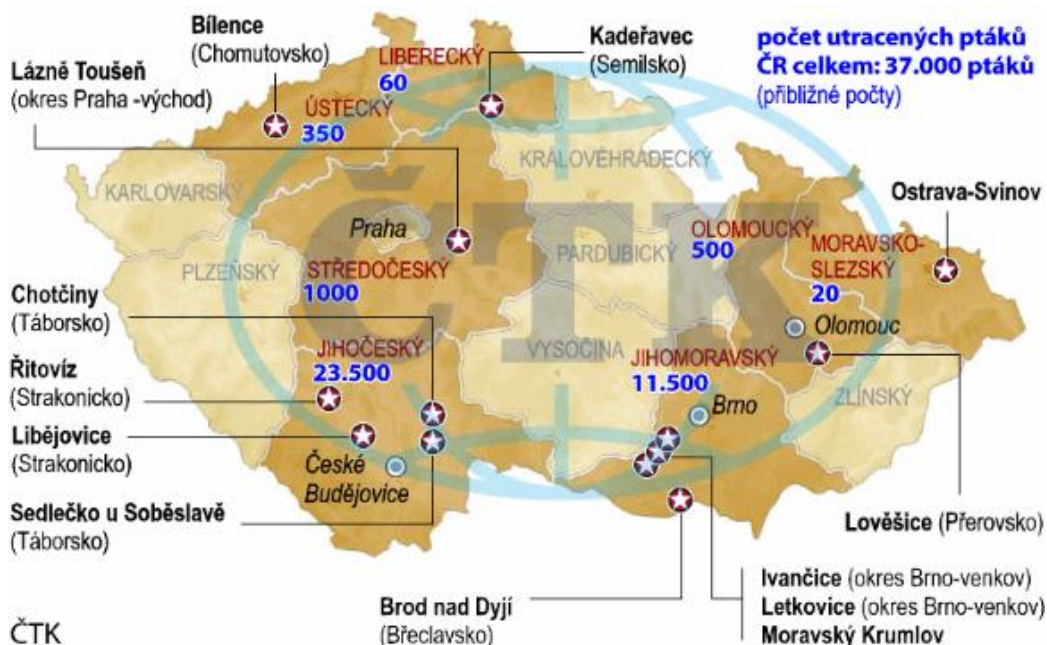
Obrázek 10. Výskyt hepatitidy A

## Chřipka

Na běžnou chřipku (H1N1 a H3N2) zemře ve světě přibližně 2-2,5 tisíc osob za rok, nejrizikovější skupinou jsou děti, senioři, těhotné ženy a pacienti se základním chronickým onemocněním. Epidemie chřipky je v ČR vyhlášena pokud se v jednom týdnu objeví více než 2 tisíce onemocnění dýchacích cest na 100 tisíc obyvatel. V ČR se jedná většinou o každoroční situaci, nejčastěji koncem ledna, trvá zhruba dva měsíce a má proměnlivý charakter [33].

## Ptačí chřipka

U lidských jedinců byl zjištěn antigenní typ H1–H3, H5, H7 a H9. Prvním případem nakažení člověka virem H5N1 je znám z roku 1997 z Hong Kongu. Došlo k nákaze od slepic 18 osob, z čehož 6 lidí zemřelo. V roce 2003 v Holandsku bylo virem H7N7 nakaženo 89 osob, z čehož zemřel pouze 1 člověk. Virus H5N1 je nejvíce nebezpečný pro člověka, úmrtnost infikovaných osob na tento vir se blíží 50 %. V současnosti se ptačí chřipka objevila i v České Republice s několika ohnisky, ale jedná se o typ H508, který není přenosný na člověka. Zatím nebylo prokázáno, že by šíření viru zapříčinil lidský kontakt. Dále můžeme očekávat mutaci již známých virů. Pokud by tyto situace nastaly, zanedlouho by svět pohltila další pandemie s katastrofálními důsledky [33, 42, 43].



Zdroj: [44]

Obrázek 11. Výskyt ptačí chřipky v ČR k 3. únoru. 2017 (bez případů volně žijících pták)

## Horečka Ebola

Poprvé zaznamenána epidemie v roce 1976 v oblasti Súdánu a Zaire (dnešní Kongo). Bylo zjištěno 602 případů, z čehož 431 nakažených zemřelo. Od té doby se objevily epidemie v Africe, a to v Kongu (2011), Ugandě (2009), Filipínách (2008). Dosud nejrozsáhlejší epidemie proběhla v letech 2014–2015 a doposud nebyl vyčíslen rozsah postižení a počet

úmrtí. Postiženo je velká část Afriky, nejvíce Guinea, Libérie, Sierra Leone. Úmrtnost eboly činí přibližně 80 % [36, 37].

### **Žlutá zimnice**

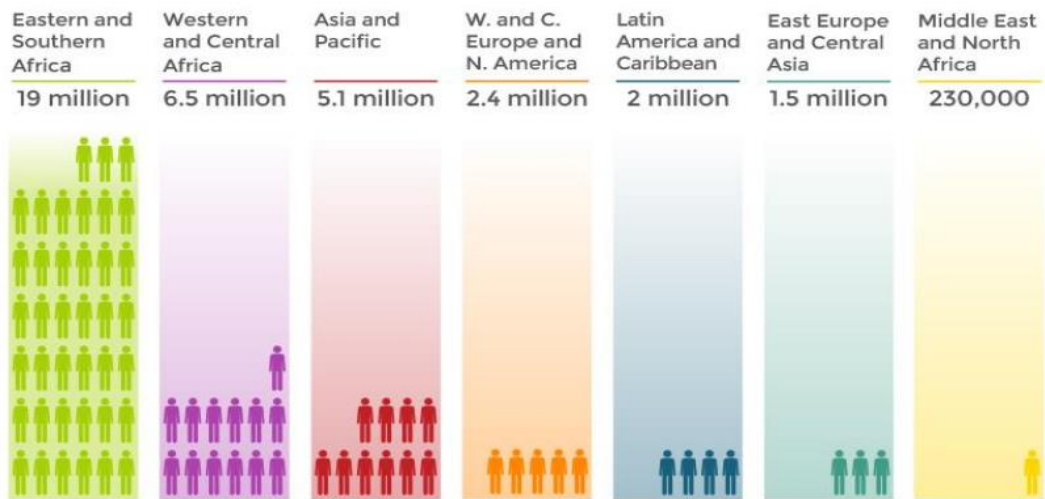
Jedná se o epidemii rozvojových zemí. I přestože existuje vakcína od roku 1937, představuje toto onemocnění velké ztráty na životech. Ročně se nakazí zhruba 200–250 tisíc a zemře na 30 tisíc osob. Rizikovými faktory je zde chudoba, s čímž se pojí nemožnost účinné prevence formou zmíněné vakcinace a nedostatečná osobní a komunální hygiena. Do oblastí postižených tímto onemocněním je povinné očkování, v případě jeho absence je osoba ze země vykázána nebo vakcinována místními pracovníky se všemi riziky [35].

### **Sars**

Poprvé objeven v Číně roku 2002. Čína zatajila informace o případné nákaze obyvatelstva, a tak se SARS šířil. V roce 2003 dosáhl Vietnamu a Honkongu a v důsledku letecké dopravy se rozšířilo dál. Až poté Čína přiznala svoji chybu a epidemie se začala řešit. Celkem bylo potvrzeno 8 437 případů nákazy, z čehož 813 osob zemřelo, smrtnost viru tudíž činí přibližně 10%. Roku 2004 byla vyvinuta vakcína, k jejímu použití však nedošlo, jelikož se podařilo epidemii a následně hrozící pandemii zabránit preventivními opatřeními. Jako nejdůležitější preventivní opatření bylo zavedení termokamer na letištích, které okamžitě s přesností až 90 % označily osobu se zvýšenou teplotou. Osoba tak byla vyloučena z přepravy a zabránilo se šíření epidemie na další území. Od druhé poloviny roku 2004 se SARS považuje za zvládnutý, jelikož nebyl hlášen na světě žádný případ nakažení [33, 35].

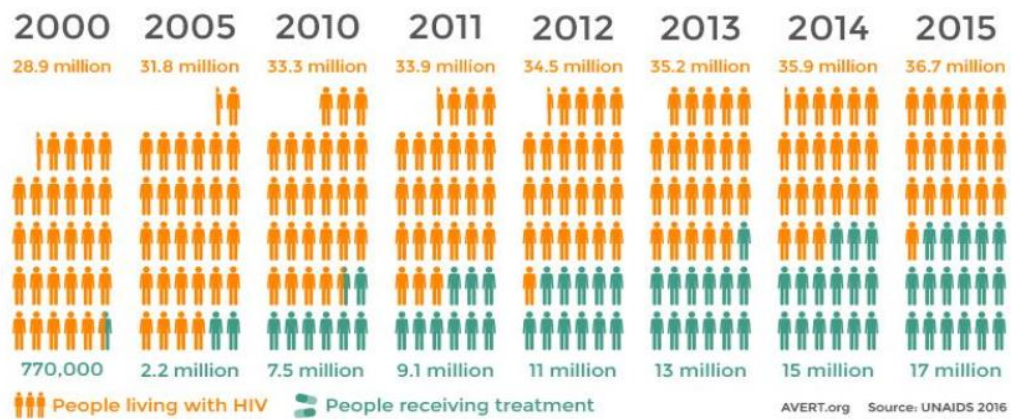
### **HIV/AIDS**

Poměrně nové onemocnění, první případ HIV infekce byl zaznamenán teprve před necelými 35 lety. Původcem onemocnění AIDS je virus HIV. Onemocnění se může projevit u postižené osoby klidně až po 10 letech od nakažení. Jedná se o celosvětový pandemický problém, nejintenzivnější v rozvojových zemích. Ve vyspělých zemích se v minulých letech výskyt onemocnění snížil díky osvětě o tomto onemocnění. Bohužel v posledních letech jakoby opadl strach z této nemoci, výskyt rapidně vzrostl. Lidé vědí, že jediná ochrana je praktikování chráněného pohlavního styku, ale přesto to nedělají v domnění, že právě oni se nakazit nemohou. Původce onemocnění lze ale přenést i při intenzivním polibku. Další rizikovou skupinou jsou narkomani, kdy se virus může přenést díky kontaktu s infikovanou jehlou. V rozvojových zemích je častý přenos z matky na dítě [35].



Obrázek 12. Výskyt HIV ve světě v roce 2015

Zdroj: [45]



Zdroj: [45]

Obrázek 13. Celkový výskyt HIV v letech 2000-2015

WHO (Světová zdravotnická organizace) se domnívá, že je infikováno více než 35 milionů osob. Ke konci roku 2014 bylo v ČR evidováno více než 2,5 tisíce osob nakažených virem HIV, z toho pouze ¼ českých občanů, zbytek tvoří cizinci. U více než 400 bylo diagnostikováno onemocnění AIDS. Přestože se vědci z celého světa snaží, dodnes neexistuje vakcína ani léky, které by HIV infekci dokázali zcela vyléčit. Pro zabránění šíření infekce je důležitá osvěta jak se HIV infekce přenáší a jaké má příznaky. AIDS se pojí s 5H (homosexuálové, Hait'ané, heterosexuálové, heroinisté, hemofilici). Nejdříve byli považováni za rizikovou skupinu homosexuálové, poté se onemocnění projevilo jak u mužů tak žen (heterosexuálů) na Haity, kam se jezdilo za sexuální turistikou, čtvrté H jsou heroinisté a jejich děti, kdy byl prokázán přenos z matky na dítě a hemofilici u kterých byl prokázán přenos viru HIV krevní cestou [37, 46].



## **Permafrost**

Hrozbou do budoucnosti z hlediska biologických černých je problematika týkající se permafrostů a zejména pak jejich obleva. Permafrost je trvale zmrzlá půda, skládá se z půdy, skal a zmrzlé vody. Vyskytuje se převážně ve vysokých zeměpisných šířkách. Je nejsilnější v arktické Aljašce severně od Brooks Range, ale nachází se do určité míry pod téměř 85 % Aljašky. Vytváří jakousi krustu, přes kterou nemohou proniknout ani odtéct dešťové srážky a sněhové pokrývky. Místo toho se voda sbírá na povrchu, poskytuje vlhkost, aby živila rostliny a tvořila nespočetné mělkých jezera a rybníků. V důsledku změny klimatu je permafrost vystavován riziku tání, což může představovat problémy pro lidi a jejich aktivity. Pokud je odstraněna nebo narušena přílehlá vegetace, ztratí se izolační vlastnosti a začne se rozpouštět permafrost. Neustále vlhká půda se stává měkkou a zhroutí, čímž se bortí stavby a silnice. Lidé na Aljašce vyvinuli inovativní techniky pro budování a udržování permafrostu. Domy jsou často postaveny na pilířích, takže přenášejí teplo na zem. Podlahy mohou být izolovány. Vodní a kanalizační potrubí je instalováno nad zemí. Permanentní vlhkost vytváří ideální podmínky pro růst nejrůznějších mikroorganismů, ty jsou díky zmrzlé vodě izolovány. V důsledku změny klimatu je permafrost vystaven riziku roztavení a hrozí uvolnění různých mikroorganismů do ovzduší. V tuto chvíli je velká pravděpodobnost, že by se objevily již vymýcené nemoci (pravé neštovice, antrax) a také se objevili zcela nové [47, 48].

### **1.4.3 Faktory zevního prostředí ovlivňující šíření epidemií/pandemií**

#### **1. Fyzikální**

a) Geologické (kyselost půdy, prašnost, charakter krajiny)

b) Klimatické

b1) Vlhkost

b2) Sluneční záření (přímé UV poškozuje kůži a spojivku, ale ničí většinu původců onemocnění)

b3) Déšť (transport původců onemocnění, jejich naředění, dočasné vodní plochy jsou ideální pro množení původců onemocnění)

c) Radiační záření

## 2. Biologické

a) Flóra (potravin y a krmivo rostlinného původu)

b) Fauna (domáci i divoká zvířata, potraviny a produkty živočišného původu)

**3. Pobytové** (ekonomicky rozvinuté nebo rozvojové země, prostředí v místech bydlení, v zaměstnání, v místě volnočasových aktivit) [49].

### 1.4.4 Očkování jako prevence, přínos nebo hrozba?

Existují tři typy prevence:

1. **Primární prevence** – systém úkonů, které se provádí v okamžiku, kdy nic nehrozí.
2. **Sekundární prevence** – jde o snahu zabránění hrozícímu nebezpečí.
3. **Terciální prevence** – systém opatření, které se snaží snížit dopad již probíhajícího stavu ohrožení.

### **Očkování**

Způsob jak vpravit oslabené bakterie nebo viry či jejich části do organismu s cílem poskytnout tělu možnost naučit se příští hrozbu rychle rozpoznat a umět proti němu bojovat. I když ochrana před danou nemocí není stoprocentní, jedná se o nejlepší variantu prevence, kterou je schopna medicína poskytnout. Proto, aby mohla být vakcína na určitý druh bakterie či viru vyrobena, musí být známá jeho struktura. Zde nastává problém například u epidemie chřipky, kterou způsobí zmutovaný vir a dostupná vakcinace nezabírá. V průběhu doby, než je vyvinuta účinná vakcína, se mohou noví lidé nakazit a již nakažení umírat.

V ČR dělíme očkování na:

1. Pravidelné (základní očkování nebo přeočkování)
2. Zvláštní
3. Mimořádné
4. Při úrazech, poraněních, nehojících se ranách a před některými léčebnými výkony, a to proti tetanu a vzteklině
5. Na žádost fyzické osoby [33, 49].

Očkování v lidské populaci zajišťuje dvě funkce: **individuální a kolektivní**. V rámci individuální úrovně musí díky stimulaci imunitního systému vytvářet ochranu očkované osoby před infekcí. Úkolem pravidelného a plošného očkování je zajistit kolektivní funkci. V případě, že je proočkovanosť v populaci vysoká, lze hovořit o kolektivní imunitě, která

brání přenosu infekčního původu i na neočkovaného jedince. Například u spalniček je žádoucí minimální proočkovanost 95 % populace, pro přerušení šíření chřipky stačí 80 % populace. Každá vakcína kromě pozitivního vlivu může vést k nežádoucím účinkům. Nežádoucí účinky rozdělujeme na očekávané, neočekávané a závažné. Očekávané účinky jsou popsány v Souhrnu údajů o přípravku (SPC), neočekávané nejsou v SPC doposud popsány. Závažný účinek je takový účinek, který jedinci způsobí smrt, nebo vážně ohrozí na životě, vážně poškodí jeho zdraví, způsobí trvalé následky, hospitalizaci nebo její prodloužení, způsobí vrozenou anomálii potomků či jiné závažné důsledky. V případě závažných fyziologických nežádoucích účinků, je nutné vyhledat lékařskou pomoc. Může se jednat o horečku vyšší než 40°C, neutišitelný pláč dítěte, zarudnutí a otok v místě vpichu, přechodné obrny, křeče, rozsáhlý exantém či krátkodobé stavy bezvědomí [39].

### **Očkování ano nebo ne?**

Právě z důvodů nežádoucích účinků někteří usuzují, že očkování není přínosem. Očkování popisují jako byznys, který profituje na lidském zdraví i za cenu jeho poškození. V rámci ČR existuje kalendář pravidelného očkování, kde se vykytují jak povinná tak nepovinná očkování. Jako nejrizikovější očkování z důvodu nežádoucích účinků se považuje hexavakcína (záškrt, tetanus, černý kašel, žloutenka typu B, dětská obrna, haemophilus influenzae) a očkování proti spalničkám, příušnicím, a zarděnkám. Pokud rodič odmítá dítě nechat očkovat, hrozí mu pokuta a další legislativní problémy. Existují dohady, že snížení výskytu infekčních onemocnění není způsobeno očkováním, ale zlepšením našich životních podmínek jako je čistá voda, zavedení kanalizací, osobní hygiena, správná výživa, lepší bydlení, zkrácení pracovní doby či zvýšení všeobecné vzdělanosti a gramotnosti [50, 51, 52].

Oponentním názorem je, že v dnešní době pominul strach z některých nemocí, jelikož se už na našem území nevyskytují (dětská obrna, tuberkulóza). Příčinou vymizení choroby, ale považují právě očkování. Vždyť před nástupem očkování, umírali miliony lidí na tyto choroby. Proto vyvstávají otázky, proč zrušit povinné očkování? Chceme snad, aby se tyto nemoci vrátily zpět?

Do budoucna se počítá s vývojem vakcín proti neinfekčním onemocněním (diabetes, Alzheimerova choroba, nádorová onemocnění) a vakcíny proti vzniku závislostí na nikotin, kokain, atd. Pojednává se také o novém způsobu aplikace vakcín a to ne invazivním způsobem, ale neinvazivním (orální, inhalační cesta). Stále se zvyšují požadavky na účinnost adjuvancií, což by umožnilo snížit množství podaného imunogenu. Dále se neustále zvyšují nároky na bezpečnost vakcín s cílem vyloučit jejich vedlejší účinky. Požadavkem je



také vytvoření tzv. postexpozicičních či terapeutických vakcín v případě bioterorismu, kdy by vakcíny měly zvrátit již vzniklý infekční proces [53].

#### 1.4.5 Jiné způsoby prevence

Mezi základní postupy prevence patří:

1. **Omezení pohybu osob a případně infekčního zboží** – stát může zcela uzavřít své hranice nebo uzavřít hranice pro osoby, které přicházejí ze země, kde se daná nákaza vyskytuje. Omezení pohybu osob přes hranice je ale pouze prodloužením doby, po níž se nákaza na daném území objeví. Odhaduje se doba prodloužení o několik týdnů. Země má alespoň čas vyvinout účinnou vakcínu, ideálně stihnout proočkovat většinu populace.
2. **Důsledné znemožnění dalšího šíření infekce od nakažených osob** – důsledná izolace nakažených lidí, zvířat či všech kontaminovaných předmětů od zdravých osob v podobě specializovaných pracovišť nebo v narychlo zřízených centrech. Klasickým opatřením je karanténa. Jedná se o období, během něhož je osoba či skupina osob uměle držena od ostatních osob, aby se zabránilo zavlečení a rozšíření nemoci. Karanténa je i označením pro samotné místo, kde jsou takovéto osoby izolovány. Slovo karanténa pochází z italského quaranta (čtyřicet). V období středověku muselo lodě, které připluly ze vzdálených zemí, před přístavem čekat 40 dní než jim bylo povoleno zakotvit, aby bylo jasné, že nikdo nejeví známky moru či jiné vážné nemoci.
3. **Ochrana před vstupem infekce do organismu** – nošení roušek, gumových rukavic
4. **Posílení schopnosti organismu bránit se proti dané infekci** – otužování, správná životospráva, dostatek pohybu a vitamínů.
5. **Řádná hygiena** – dezinfekce předmětů a ploch, jichž se nemocný mohl dotknout [33].

## **1.5 VÝZNAMNÉ ORGANIZACE Z HLEDISKA VÝVOJE A REGISTRACE LÉČIVA**

### **WHO**

World Health Organization (Světová zdravotnická organizace; SZO). Založena 7. 4. 1948 se sídlem v Ženevě. Má 194 členských států, rozdělené do 6 regionů (Evropa, Afrika, Amerika, východní Středomoří, jihovýchodní Asie, západní Pacifik). Nejvyšší řídicí orgán je World Health Assembly (WHA; Světové zdravotnické shromáždění), které je složeno ze všech členských států, jež nejčastěji reprezentují ministři zdravotnictví. V činnosti WHA napomáhá Výkonná rada WHO (Executive Board; EB), která je složená s odborníků členských států. Skládá se z 34 členů, kteří jsou voleni na tříleté období. WHO získává své finanční zdroje prostřednictvím OSN, která je financována prostřednictvím příspěvků členských států. Hlavními směry jsou především vypracování zdravotní politiky v regionech, konzultační činnost dle potřeb regionů, sledování indikátorů zdravotního stavu populace a ukazatelů hodnotících zdravotnické systémy jednotlivých států a rozvoj a testování nových technologií a postupů pro kontrolu nemocí a řízení zdravotní péče [54, 55].

### **CDC**

Centers for Disease Control and Prevention (Centra pro kontrolu nemocí). Sídlo má v Georgii (Atlanta). Zřízena byla s cílem centrálního sjednocení boje s chorobami a podpory zdraví obyvatel díky programů pro veřejné zdraví [54].

### **ECDC**

European Center for Disease Prevention and Control (Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí). Založeno 21. 4. 2004 se sídlem ve Stockholmu (Švédsko). Analogickým orgánem je v USA CDC. Důvodem založení této organizace byla nedostatečná účinnost sítě dozoru a kontroly vůči přenosným chorobám, která například zcela selhala v období epidemie SARS. I v současnosti se epidemie infekčních onemocnění mohou šířit napříč státy velmi rychle, proto je důležitá funkční a koordinovaná spolupráce mezi národními úřady ochrany veřejného zdraví. Podporuje systémy sledování bezpečnosti očkování organizované organizací EMA a členskými státy v rámci svého mandátu posuzování rizik, sledování a technického vedení [54, 56].

## **FDA**

Food and Drug Administration (Ústav pro kontrolu potravin a léčiv). Prvopočátky této instituce spadají již do roku 1862, oficiální název FDA se začal používat roku 1930. Organizace USA zodpovědná za kontrolu a regulaci potravin, léčiv, doplňků stravy, dále kosmetických produktů, lékařských přístrojů a biofarmaceutických a krevních produktů v USA [10, 57, 58].

## **EMA (dříve EMEA)**

European Medicines Agency (Evropská agentura pro léčiva). Agentura Evropské Unie se sídlem v Londýně, založena roku 1995. Je odpovědná za vědecké hodnocení, dohled a bezpečnostní sledování léčivých přípravků vyvinutých farmaceutickými společnostmi pro použití v EU. Analogickým orgánem je pro USA FDA, pro ČR SÚKL [10, 59].

## **SÚKL**

Státní ústav pro kontrolu léčiv. Úřad ČR zřízený Ministerstvem zdravotnictví. Jeho úkolem je dohlížet na kvalitu léčiv, aby se v praxi používali pouze léčiva jakostní, bezpečná a účinná, stejně tak suroviny pro jejich výrobu, dále bezpečné a funkční zdravotnické prostředky (prostředky zdravotnické techniky PZT). SÚKL má řadu kompetencí, do nichž například spadá regulace cen, registrace léčiv, klinické hodnocení léčiv, dozor nad výrobou léčiv a mnoho dalších [60, 61].

## **2 FORMULACE PROBLÉMU A CÍLE PRÁCE**

V dnešním světě nenajdeme člověka, který by alespoň jedenkrát za život nepotřeboval léčivo. Ať už se jedná o jednorázovou situaci, dlouhodobější užívání nebo doživotní užívání léků, v každém případě jsou nesmírně důležité a nenahraditelné. Někteří lidé pochopili, že léky, resp. jejich výzkum, vývoj a následná výroba je velkým byznysem, a tudíž si založili své podniky orientované na tuto činnost. V období pandemie je potřeba tohoto sektoru mnohonásobně větší. Cílem farmaceutických společností je, co nejdřív vyrobít účinnou, kvalitní, bezpečnou a stabilní vakcínu, která zachrání miliony životů. Dle původce pandemie se nemoc šíří zeměmi různou rychlostí a je nezbytné, aby vakcína byla co nejrychleji na trhu. Celý proces vývoje vakcíny ve zrychleném módu trvá v nejlepším případě cca 5–6 měsíců, oproti klasickému způsobu vývoje 12–15 let. Se zkrácenou dobou testování vakcíny se také pojí zvýšená míra rizik, resp. neočekávaných jevů s tím spojených, které se pokusíme analyzovat v této diplomové práci a navrhnout případná budoucí opatření.

Cílem práce je zmapovat danou problematiku a provést analýzu rizik při uvádění nového léčiva na trh v době pandemie, v případě kdy došlo ke zkrácení jeho testovací doby. Dále vypracovat návrh možných opatření na snížení eventuálních dopadů z pohledu vysoce nepravděpodobných událostí.

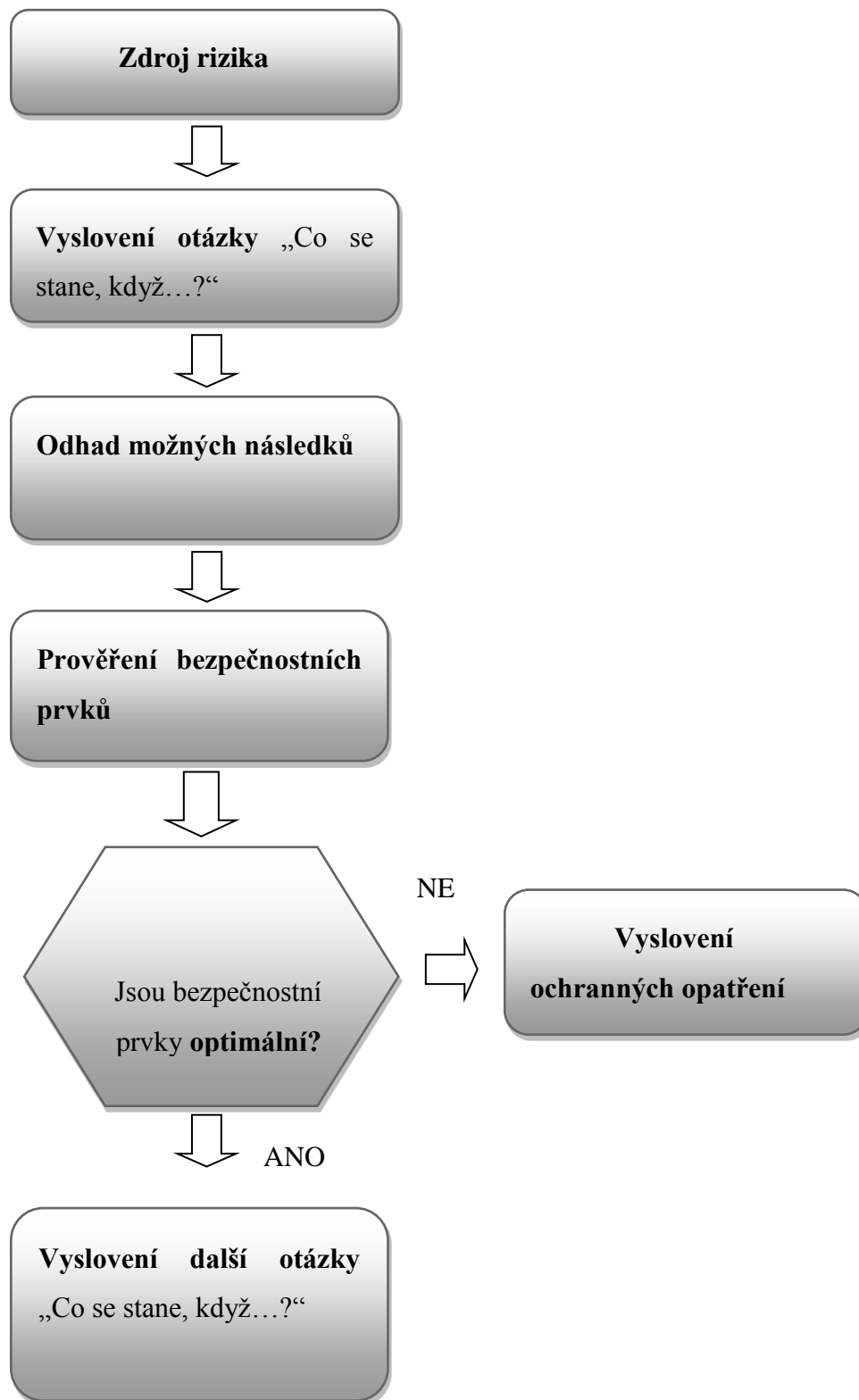
### **3 MATERIÁLY A METODY**

Pro dosažení cílů bude využit popis, který je popsán v kapitole 1.1 Seznámení s problematikou.

#### **3.1 VYBRANÉ METODY ANALÝZY RIZIKA**

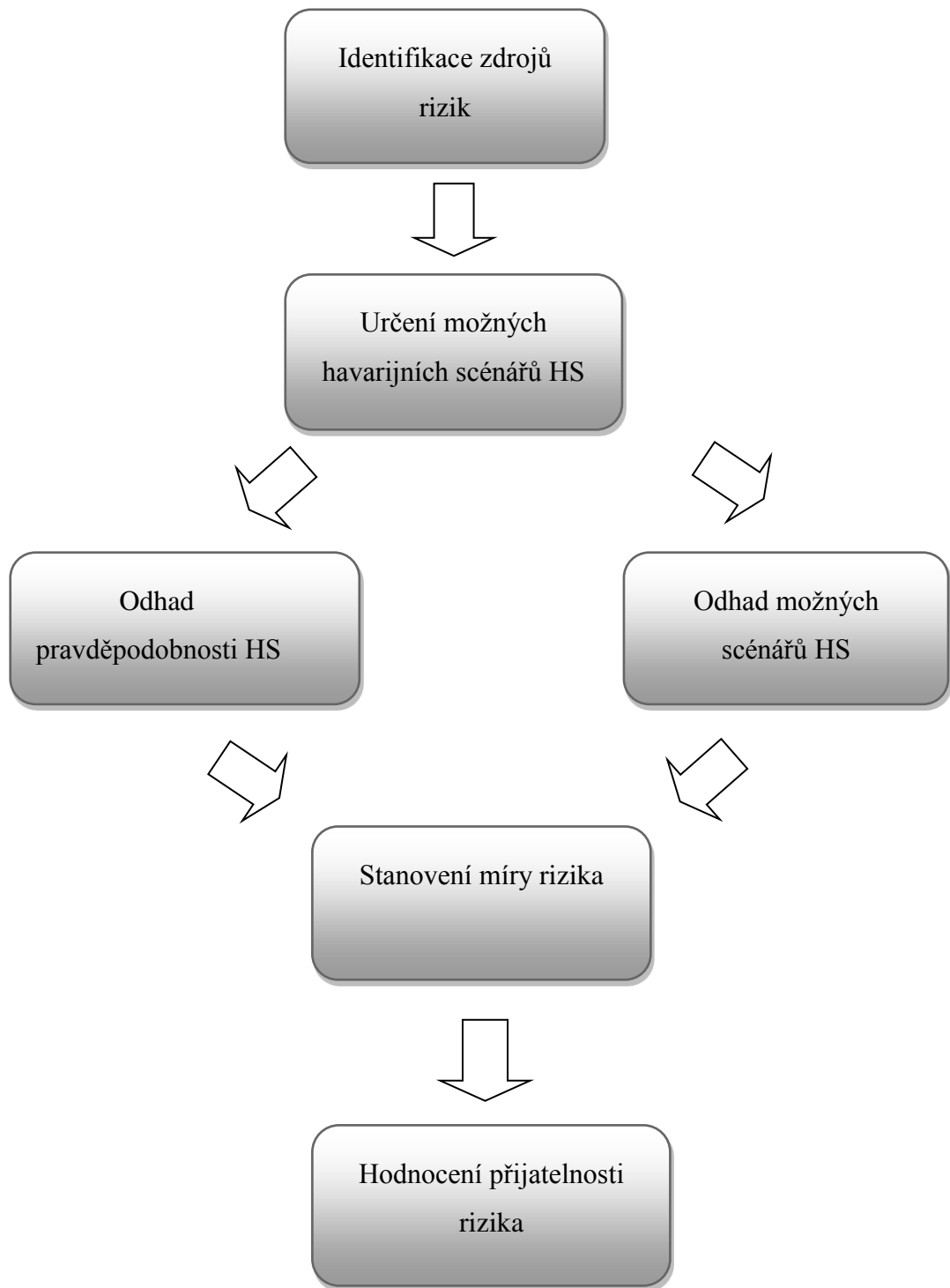
##### **Metoda WHAT IF (Metoda Co se stane, když...?)**

Jedná se o nesystematickou analytickou metodu. Využívá se pro detailní analýzu identifikovaných zdrojů rizik, je zaměřená na prověření neočekávaných a nebezpečných událostí, které se mohou vyskytnout. Výstupem této metody pro každý posuzovaný zdroj rizika je tzv. seznam možných havarijních scénářů, tj. seznam nebezpečných situací, které by mohly vést k nežádoucím následkům. Další částí je vytvoření návrhu ochranných opatření pro zabránění vzniku identifikovaných nebezpečných situací nebo pro zmírnění možných následků. Formou otázek a odpovědí jsou analyzovány jednotlivé nebezpečné události, které se mohou v daném případě vyskytnout. Otázky začínají typickým: „Co se stane, když...?“. Podle možných následků, jsou poté doporučena ochranná opatření. Výsledky jsou zaznamenávány do tabulky nebo uvedeny ve formě strukturovaného popisu [62].



Zdroj: [62]

Obrázek 14. Schéma postupu rozvoje jednoho scénáře metodou WHAT IF



Zdroj: [62]

Obrázek 15. Využitelnost metody WHAT IF v analýze a hodnocení rizik

## **Metoda ETA**

Metoda Event Tree Analysis (Analýza stromu událostí). Jedná se o systematickou induktivní metodu, používanou pro detailní rozvoj scénářů, které vycházejí z jedné příčiny, s uvážením bezpečnostních prvků posuzovaného systému a pro odhad pravděpodobnosti vzniku těchto scénářů. Výstupem metody ETA je strom událostí, což je logický graf, vycházející z tzv. iniciační události – (příčiny scénáře) a rozvíjející se směrem k možným (havarijním) následkům, tzv. konečným stavům. Následky mohou být přímé, nebo nepřímé (domino efekt). Výsledky události mají nejčastěji binární podobu (ANO/NE), ovšem může se jednat i o více výsledků (100%, 50 %, 0 %). Na základě tohoto stromu je možné následně navrhnout modifikaci/doplnění bezpečnostních prvků posuzovaného systému [62].



## 4 VÝSLEDKY

### 4.1 ANALÝZA RIZIK

V prvním kroku analyzujeme rizika spojená s uvedením vakcíny na trh v době pandemie, u které došlo ke zkrácení její testovací doby. Tuto analýzu provedeme metodou WHAT IF. V tuto chvíli máme zjištěna pouze rizika, která se s touto situací pojí. Následně vytvoříme scénář rizik, a to metodou ETA. Metoda ETA bude využita ve zjednodušené formě, tj. bez pravděpodobností. Zabýváme se pouze riziky z hlediska dopadu na lidské zdraví. Na základě doposud zjištěných informací můžeme odhalit případné černé labutě.

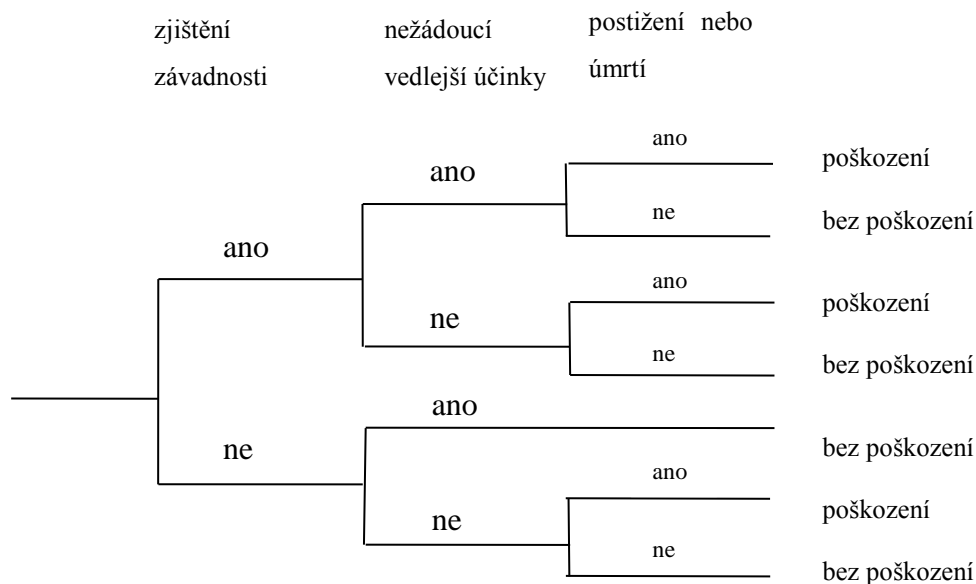
**Co se stane, když se pokusíme uvést na trh vakcínu v době pandemie, u které došlo ke zkrácení její testovací doby?**

- vakcína bude závadná,
- nebude zjištěno optimální složení vakcíny,
- nebude zjištěna optimální dávka,
- nebude zjištěna interakce s dalšími léky,
- nebudou zjištěny všechny nežádoucí účinky, zejména dlouhodobé.

#### **Závadnost vakcíny**

I přestože vakcína musí projít řadou kontrol jak ve výrobním tak schvalovacím procesu, může se stát, že se na trh dostane vakcína nějakým způsobem závadná. Již v minulosti se tento případ stal, kdy se na trh dostala vakcína proti chřipce infikovaná virem ptačí chřipky a případ to nebyl první ani poslední. Dokonce se jednalo o standardní období nikoliv období pandemie, takže testování nebylo žádným způsobem urychleno. V případě propuknutí pandemie nastane určitá míra paniky a nervozity a i když jsme na tento okamžik teoreticky připraveni, nikdy nevíme, jaká situace přesně nastane, a jak se populace bude chovat. Dalším otazníkem je fakt, že první dávky vakcíny jsou řádně testovány, ale dalším dávkám se tolik pozornosti nevěnuje, v tuto chvíli mohla být tedy první dávka zcela nezávadná, ale o dalších už tento fakt neplatí. Záleželo by, ve které zemi by se vakcína vyráběla, jelikož každá země má své konkrétní požadavky na testování následných dávek vakcín. Opozitním argumentem ale je, že časové období, kdy by se začala vyrábět další várka je mnohem delší než období první várky, proto byl dostatek času vakcínu zdokonalit. Otázkou poté je, zda člověk, kterého zasáhla pandemie, by chtěl vakcínu z první nebo některé

následující várky. I když vakcína bude účinná z hlediska pandemie, ale bude jakýmkoliv způsobem závadná, nikdo nezaručí, že se u člověka neobjeví vedlejší nežádoucí účinky, které mohou vyvolat smrt nebo jakékoliv postižení.



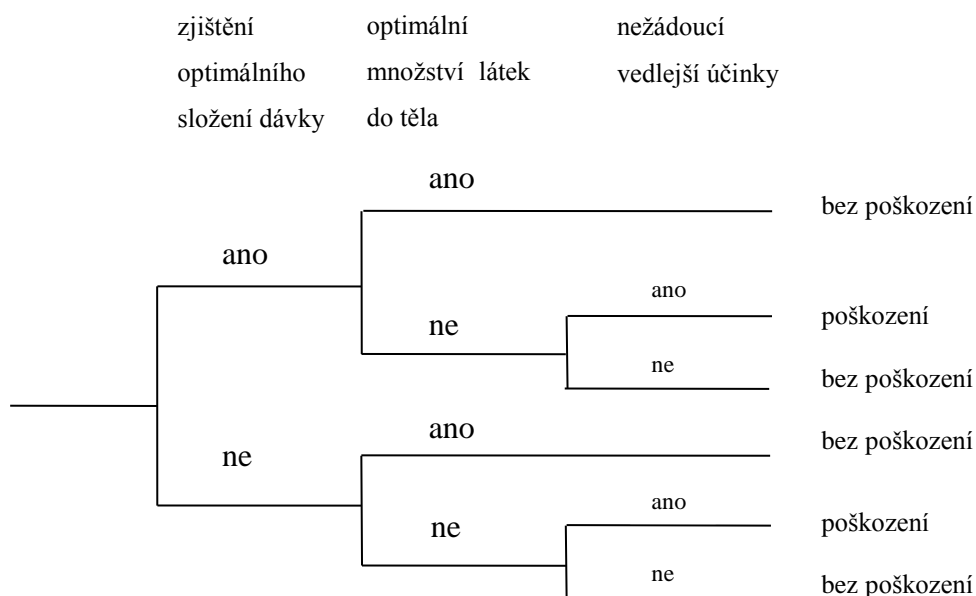
Zdroj: vlastní zpracování

Obrázek 16. Analýza ETA závadnost vakcíny

### Zjištění optimálního složení dávky

Jelikož vakcína obsahuje i pomocné látky, jako je ve většině případů stopové množství rtuti a hliníku v různých podobách, pufrů, antibiotika, vaječné a kvasinkové proteiny, a mnoho dalších je důležité, aby takovýchto látek bylo co nejméně, ale na druhou stranu dostatečné množství, aby daná látka byla **účinná, kvalitní, bezpečná a stabilní**. Každá z těchto látek je ve vakcíně obsažena za jiným účelem, ale všechny jsou nezbytně potřebné. Pufrů slouží k vyrovnání PH, čímž se snižuje riziko odbourávání biologické účinné látky, hliník slouží jako stabilizátor účinných látek, rtuť jako konzervant k zajištění antimikrobiálního prostředí, antibiotika a vaječné a kvasinkové proteiny se ve vakcíně objevují jako zbytkové látky pocházející ze samotné výroby účinné látky. Zjištěním optimálního složení dávky zajistíme, aby do organismu bylo vpraveno optimální množství daných látek, které zajistí potřebnou ochranu, ale organismus nevystaví nebezpečným vlivům. V případě že je zjištěno optimální složení dávky, ale do těla se nedopatřením dostane velké množství určitých látek, mohou vyvolat taktéž smrt nebo jakékoliv postižení. Případ, kdy není

zjištěno optimální složení látky, a do těla je vpraveno náhodně optimální množství všech látek, je zcela hypotetický a velmi nepravděpodobný [63].

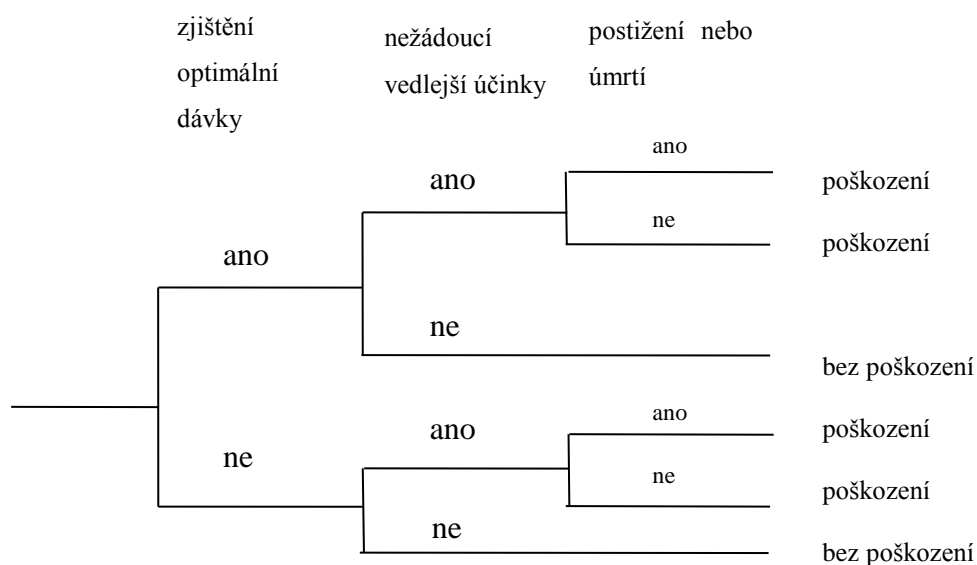


Zdroj: vlastní zpracování

Obrázek 17. Analýza ETA zjištění optimálního složení dávky

### Zjištění optimální dávky

Velkým problémem v této situaci může být zjištění optimální dávky. Pokud by došlo k aplikaci malé dávky, vakcína by nebyla účinná vůbec nebo pouze v omezené míře. V případě aplikace velké dávky by mohlo dojít k okamžitým komplikacím, které mohou vyvolat smrt nebo jakékoliv postižení, v lepším případě (až téměř nemožném) by tělo přebytečné látky vstřebalo bez obtíží.

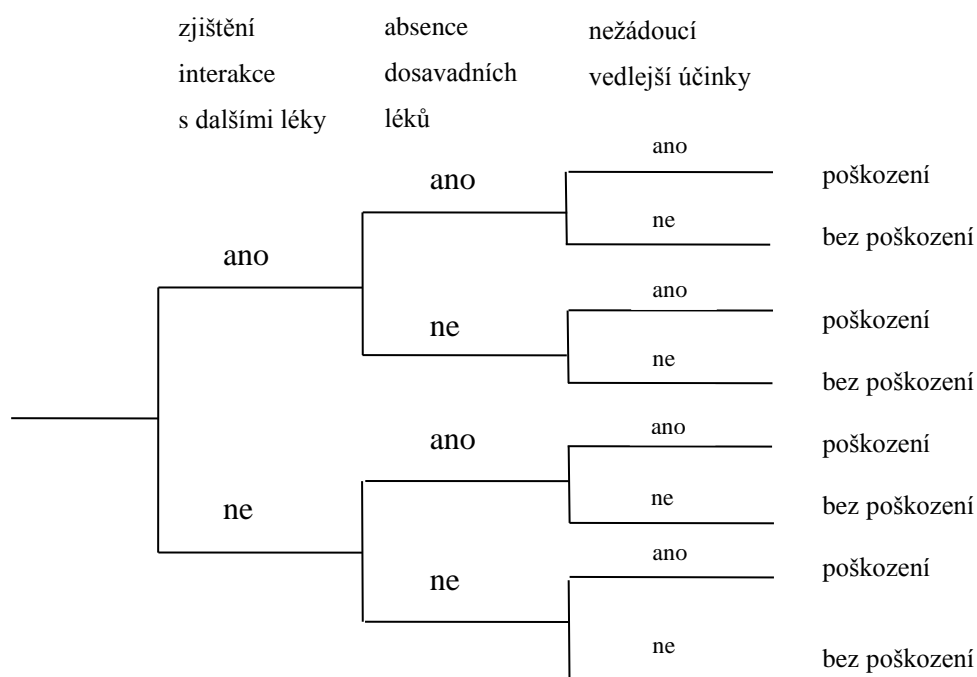


Zdroj: vlastní zpracování

Obrázek 18. Analýza ETA zjištění optimální dávky

### Zjištění interakce s dalšími léky

V důsledku časového presu, je velmi obtížné zjistit případné interakce s dalšími léky, jelikož seznam léků, které se vyskytují v populaci, je nesmírně dlouhý. Aby se vakcína objevila na trhu co nejdříve, je zcela nemožné analyzovat veškeré interakce. Problém také nastává v okamžiku, kdy by byla zjištěna kontraindikace jediné vakcíny proti epidemii a léku, potřebného nebo zcela nutného k životu. Žádná alternativa vakcíny ani druhého léku by nebyla. V tomto případě by nebyla možnost, jak daného člověka zachránit. V případě léků, kde by se našla jiná alternativa, nebo léky nejsou nezbytné nutné, není problém vysadit daný lék. Další možností je, že není vůbec zjištěna interakce s daným lékem, člověk sám od sebe jeho užívání vysadí, tudíž se vracíme ke stejné možnosti jako v předchozím případě, kdy musíme posoudit, zda se jedná o nutně potřebný lék. Poslední případ nastává, kdy není zjištěna interakce a člověk daný lék nevysadí. Na jedné straně může dojít k situaci, že dané látky se snesou, nebo naopak se může vyskytnout kontraindikace, které mohou vyvolat taktéž smrt nebo jakékoliv postižení.



Zdroj: vlastní zpracování

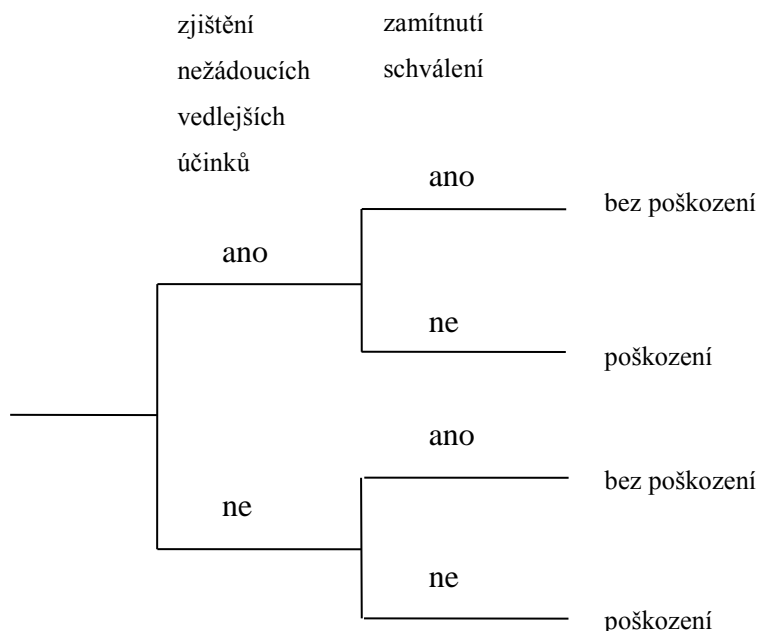
Obrázek 19. Analýza ETA zjištění interakce s dalšími léky

### Zjištění všech nežádoucích účinků, zejména dlouhodobých

Z praktického hlediska je zcela nemožné zjistit všechny nežádoucí účinky ve zkrácené době testování ještě před vstupem vakcíny na trh. I ve standardním režimu se část vedlejších účinků může zjistit až při běžném užívání. Zejména pokud se bavíme o dlouhodobých nežádoucích účincích, tato situace je zcela nereálná. Skrytým nebezpečím může být vliv na reprodukční schopnost jak muže, tak ženy, popř. vliv na již vyvíjející se plod. Klíčovým je alespoň zjištění těch nejzávažnějších účinků. Pokud by nebyla předložena kompletní analýza rizik s danou vakcínou, příslušný orgán by neměl vůbec schválit registraci tohoto výrobku, natož, aby se dostal na trh. V případě pandemií, by se s největší pravděpodobností jednalo o konkrétní přístup a záleželo by na konkrétních nežádoucích účincích, aby WHO schválila danou vakcínu i za těchto předpokladů.

V této situaci si dovoluji konstatovat, že pokud by WHO neschválila registraci této vakcíny v období pandemie z hlediska například nežádoucích účinků, netrvalo by dlouho a vakcína by se na trhu objevila i tak, a to na nelegální úrovni. V situaci, která by v tomto případě nastala, si nedokážu a ani nechci představit, jak by se populace zachovala. Na druhou stranu věřím, že WHO by v případě pandemií, nenechala zbytečně zahynout miliony lidí, jen

kvůli nepatrným nežádoucím účinkům, ale měla by k tomu pádné důvody. Však i WHO zastupují pouze lidé a i oni nejsou nesmrtelní.



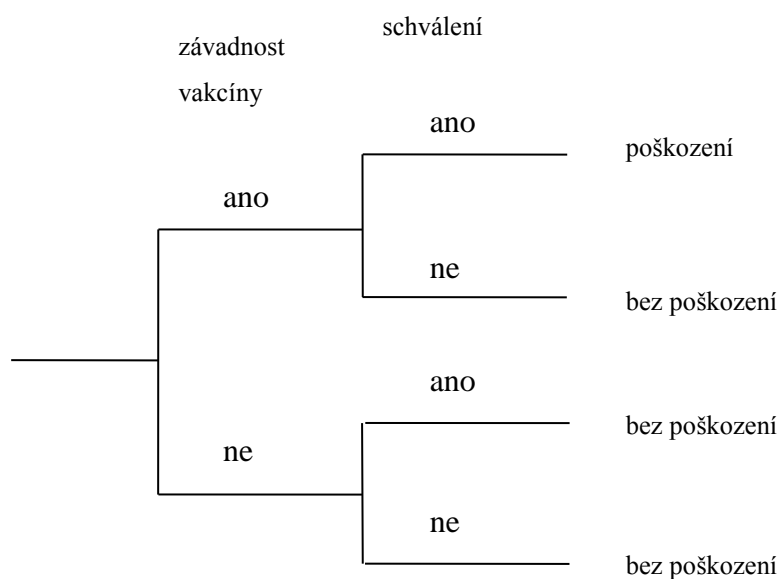
Zdroj: vlastní zpracování

Obrázek 20. Analýza ETA zjištění nežádoucích účinků, zejména dlouhodobých

Potenciální výskyt černých labutí:

**Závadná vakcína, která projde testováním**

Situace, která by se přes všechna důsledná dodržování schvalovacích předpisů, neměla stát, ale i přesto by se stát mohla. V období pandemie je možné, že díky zrychlenému procesu výroby a schvalování může člověk (lidský faktor) přehlédnout závažné nedostatky ve vakcíně a ta bude následně uvedena na trh v závadném stavu. V tomto případě bude velmi záležet o jaký typ a charakter závadnosti se bude jednat. V případě zanedbatelných nedostatků si dovoluji konstatovat, že toto zjištění nebude vypuštěno mezi populaci, aby nenastala zbytečná další panika. V případech, kdy se bude jednat o mírné až závažné nedostatky, věřím, že vakcína bude muset být co nejdříve stažena, i za předpokladu, že v tuto chvíli nebude vyrobena žádná jiná alternativa.

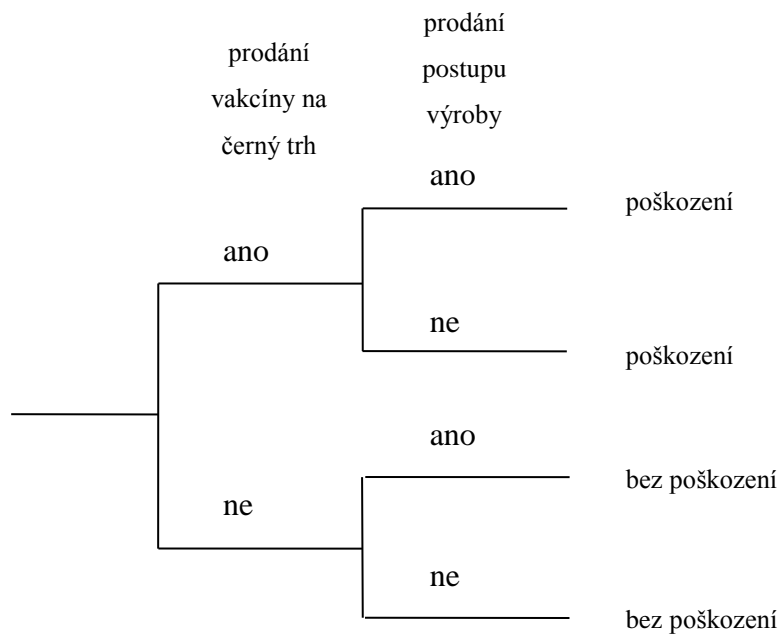


Zdroj: vlastní zpracování

Obrázek 21. Analýza ETA závadnosti vakcíny

**Farmaceutická firma vyvine vakcínu, neoznámí to schvalovacím orgánům a tajně ji prodá na černém trhu**

Tato situace se nejeví jako příliš pravděpodobná, ale i tak se právě jako černá labuť objevit může. Farmaceutické firmy a jejich pracovníci by měli ctít a dodržovat etický kodex, popř. smlouvy nevyjímaje v období pandemie. Těžké by bylo toto smýšlení některých pracovníků firmy utajit před ostatními, kteří by s takovou variantou vstupu nové vakcíny na trh nesouhlasili, ale i to je teoreticky možné. Předpokládám, že s úmyslem prodat novou vakcínu, už by firma počítala od začátku. V průběhu vývoje poskytovala schvalovacím orgánům mylné informace a doufala, že právě oni jako první vyvinou novou vakcínu. Kupce na černém trhu dle mého hlediska by nebylo obtížné najít, záleželo by na cenových nabídkách jednotlivých kupců. Otázkou by také bylo, co by chtěl kupec s doposud neschválenou vakcínou dělat. Jestli znovu přeprodat například některé zemi, nebo dalšímu kupci. Problém by se mnohonásobně zvýšil, kdyby s vakcínou byl odprodán i postup pro výrobu dané vakcíny.



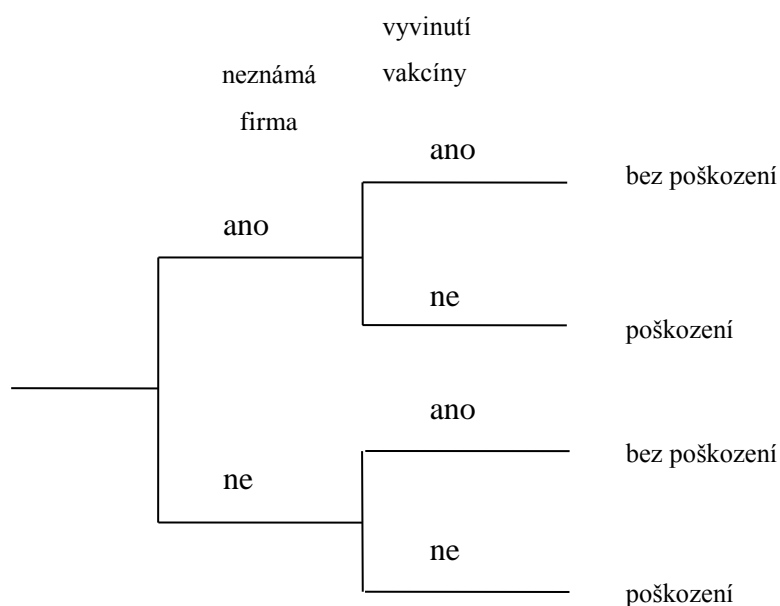
Zdroj: vlastní zpracování

Obrázek 22. Analýza ETA prodání vakuíny či postupu na černém trhu

### **Zcela neznámá farmaceutická firma vyvine novou vakuínu**

Každá firma, jak známá tak méně známá, má šance na vyvinutí nové vakuíny. Klíčovou roli sehrávají zaměstnanci firem a jejich znalosti, vybavení jednotlivých laboratoří a taktéž předchozí zkušenosti s vývojem nových vakuín. Bílou labutí se tak může stát doposud méně známá začínající farmaceutická firma, které se podaří danou vakuínu vyrobit.





Zdroj: vlastní zpracování

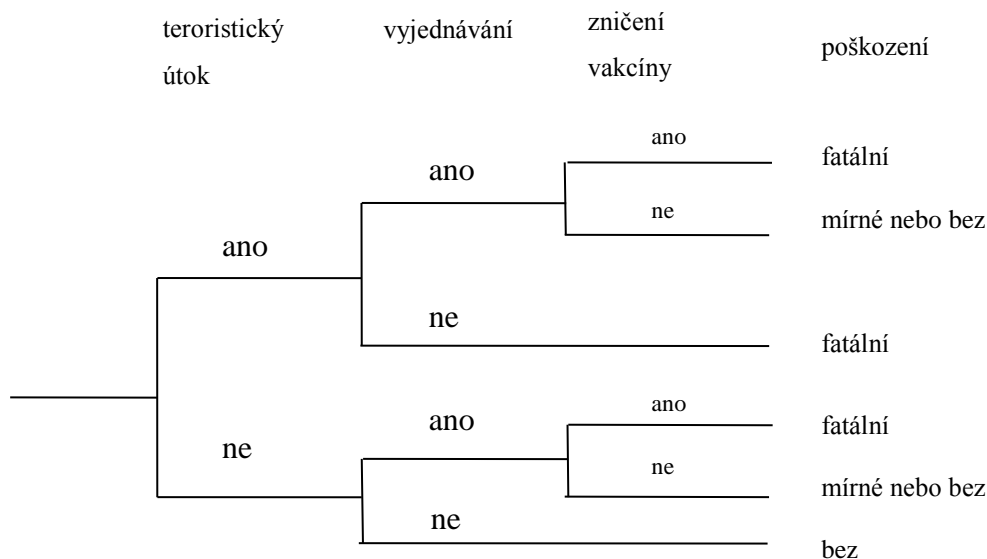
Obrázek 23. Analýza ETA vyvinutí vakcíny zcela neznámou firmou

### **Teroristický útok**

Terorismus, v dnešní době velmi často používaný pojem. Každou chvíli slyšíme z různých médií, že byl spáchán teroristický útok. V tuto chvíli si ani neuvědomuje, kolik pokusů o takovéto útoky, bylo překaženo nebo neuskutečněno. V současnosti dochází k jeho rychlé globalizaci a nabývá fanatických forem. Terorismus je nejčastěji využívám jako nástroj násilného prosazování politických či jiných cílů (náboženských, ekonomických, apod.). V minulosti se většina útoků pojila s USA, v dnešní době si nemůžeme být jisti žádnou zemí, že právě ona nebude dalším cílem útoku teroristů. I když útoky většinou směřují k velkým státům, hrozba není nevyhnutelná i pro ČR. Silným důvodem může být skutečnost, že ČR se aktivně zapojuje do současné fáze celosvětového protiteroristického úsilí, naše členství v organizaci NATO i spojení s USA. Velkým rizikem pro útok na ČR je také fakt, že ČR je hojně využívána jako tranzitní místo, ale i místo pro krátkodobý pobyt osob důvodně podezřelých z napojení na radikální skupiny, jejich podpůrné organizace, resp. pro jejich jednotlivce. Útoky nebo pokusy o ně, ke kterým dochází ve světě, zejména v Evropě, by měly být pro ČR varováním. Bezpečnostní informační služba pro ČR již vydala prohlášení, že je velká pravděpodobnost, že ČR hrozí velké riziko útoku teroristů. Podle odborníků jsou nejohroženější místa pražské židovské město, židovské památky či letiště, metro, hotely a akce s větším množstvím lidí. Bezpečnostní složky obyvatelstvo ČR ujistí, že nemají žádnou informaci o konkrétní hrozbě teroristického útoku na našem území. V ČR stále platí

bezpečnostní stupeň jedna, tedy stupeň zvýšené bdělosti i zvýšená bezpečnostní opatření Policie ČR na vybraných místech [64, 65].

V nestandardní situaci, jako je období pandemie, je těžko odhadnutelné jak se změní chování populace. Dá se ale předpokládat, že mohou proběhnout útoky na farmaceutické společnosti, za účelem získání vyrobené vakcíny. Pokud by se teroristé zmocnili veškeré vyrobené vakcíny, měli by v rukách obrovskou moc a životy ostatních lidí by závisely na nich. Právě o to teroristům jde. Poté by záleželo na teroristech, co s vakcínou zamýšlejí. Mohli by vyjednávat s veškerými státy, nebo jednoduše vakcínu zničit na úkor milionů lidí. Otázkou by bylo, zda by se jednalo pouze o vakcínu nebo přesný postup, jak vakcínu vyrobit. Předpokládám, že postup výroby je pečlivě zaznamenávám a ukládán také mimo farmaceutickou společnost. I tak by ale došlo zbytečně ke stovkám, možná tisícům obětí navíc, než by byla vakcína znovu vyrobena.



Zdroj: vlastní zpracování

Obrázek 24. Analýza ETA teroristický útok

## 4.2 NÁVRHY MOŽNÝCH OPATŘENÍ

V případě vypuknutí epidemie a neexistence účinné vakcíny je nejdůležitější čas pro vyvinutí nové účinné vakcíny. Se zkrácením doby vývoje vakcíny připadá v úvahu delší časový prostor na její testování a tím i odhalení více rizik s tím spojených. Je pochopitelné, že nejde urychlit například fáze růstu kmene viru. Návrhem by bylo pozměnění přípravy vakcinačního kmene v činnosti výrobců. Drtivá většina výrobců využívá slepičí vejce, resp. slepičí embrya pro tuto výrobu. Použití slepičích vajec ale z hlediska času není ideální. Existují mnohé jiné způsoby technologie výroby a to například z mrtvých lidských zárodků, nebo z rakovinných buněk pocházejících z mimořádně rychle rostoucího nádoru Heleny Langeové (HeLa buňky), nebo z buněk ledvin. Převážně druhá metoda a to výroba z HeLa buněk, kdy množení těchto buněk probíhá závratnou rychlostí, by bylo mnohem rychlejší cestou výroby nové vakcíny. V těchto případech spíše vyvstává otázka z hlediska etiky. Dalším argumentem pro tyto alternativní způsoby je skutečnost, že v dnešní době se celosvětově potýkáme s ptačí chřipkou. Pokud šířící se chřipka postihne většinu chovů drůbeže, můžeme se potýkat s nedostatkem vajec. Jelikož většina výrobců se orientuje právě na tento způsob výroby, dovoluji si tvrdit, že nemají příliš velké zkušenosti s alternativními metodami, velmi se tak prodlouží doba vývoje nové vakcíny. U metody pomocí slepičích vajec je taktéž důležitý výtěžek z každého vejce, proto návrhem na zajištění dostatečného množství potřebných bílků, která jsou stejně nebo ještě lépe reagující než slepičí by bylo alternativou využití vajec větších rozměrů, např. pštrosích. Pokud by nebyla vhodná pštrosí embrya, šlo by je geneticky modifikovat. Stejně by se ale nevyřešil problém s možností infekce ptačí chřipkou. Pokud by se tedy urychlila příprava nové vakcíny, mohla by se prodloužit doba testování dané vakcíny. V případě, že by doba testování byla ponechána stejná, vakcína by se dostala na trh mnohem dříve, za předpokladu stejných rizik.

Informovanost lidí v oblasti prevence proti pandemii a zabránění jejího dalšího šíření je z mého hlediska nedostatečná. Nejedná se o situaci, se kterou se setkáváme každý den, ale z mého hlediska se informace o postupu hledají dosti těžko. Neříkám, že by informace měly být vyvěšovány na každém rohu, v každém veřejném dopravním prostředku jako je tomu např. v případě potřeby první pomoci, ale zařadit jednu vyučovací hodinu žákům nebo zajistit kurz občanům v této oblasti by nebylo na škodu. Však právě prevence a zabránění dalšího šíření epidemie by mělo být učiněným prvním krokem. Důležité je také včasné hlášení výskytu některých zvláštních onemocnění a jejich symptomů. Tato zákonná povinnost spadá na lékaře. Pokud nastane situace, že se onemocnění neúprosně šíří danou zemí, je

povinností země, tuto skutečnost hlásit včas příslušnému orgánu, aby učinila následná opatření. Zmíněná situace by se zdála samozřejmostí, ale již z minulosti je znám případ kdy Čína úmyslně zatajila přítomnost onemocnění SARS, které se samovolně rozšířilo dál, aniž by tato situace byla jakkoliv řešena, a zbytečně tak umřely stovky lidí [33].

V případě závadnosti vakcíny, která projde testováním a dostane se na trh, by bylo vhodným opatřením monitoring procesu uvádění vakcíny na trh, důslednější sledování účinků vakcíny na očkováných osobách či poučení lékařem o sledování nežádoucích vedlejších účinků a hlášení v případě jejich projevu. Výhodnost monitoringu procesu spočívá ve zpětné kontrole postupu. Taktéž při opakování situace pandemie a uvádění vakcíny na trh za takových podmínek, můžeme vycházet z minulých poznatků a vyvarovat se tak případným nedostatkům. Důslednější sledování účinků vakcíny na očkováných osobách a poučení lékařem o sledování nežádoucích vedlejších účinků může předejít závažným zdravotním komplikacím. Zavedením povinným kontrol po očkování v různých časových intervalech by získání těchto poznatků mnohonásobně usnadnilo. Taktéž je důležité, aby lékař tyto nashromážděné poznatky oznámil příslušným orgánům, což je jeho zákonná povinnost. Z nashromážděných poznatků o výskytu těchto účinků, jejich vzájemné spojitosti a jejich míře může být později vakcína zdokonalena a snížit se tak míra rizika.

Pokud farmaceutická firma vyvine vakcínu za účelem prodeje na černém trhu jako opatření by mohlo být zavedeno zvýšení bezpečnosti vývoje s monitoringem aktuálně hrozících rizik. Vakcína by také mohla obsahovat rozpuštěné látky, které by zajišťovaly monitoring výskytu dané látky. Dalším opatřením by bylo zavedení specifického označení balení (například aplikace fluorescenční látky na štítky), které je nezaměnitelné, například jako na bankovkách.

Snížení míry rizika v případě hrozby teroristického útoku za přínos považují zpřísnění kontrol na státních hranicích, taktéž zpřísnění letištních kontrol. Důsledná analýza rizik v době vývoje vakcíny mapující možné hrozby a zvýšená bezpečnostní opatření, mohou tomuto útoku zabránit.

Na zlepšení situace je zapotřebí monitorovat a analyzovat historické události. Po každém projevu černé labutě zahájit vyšetřování průběhu a důsledků. Ze získaných poznatků vycházet do budoucnosti a predikovat další průběh. Retrospektivní zkoumání událostí, může vést k včasnému odvrácení černých labutí, nebo alespoň ke zmírnění jejich dopadu. Taktéž mapování rizik v okolí a sledování obdobných událostí, je důležitým krokem k včasné detekci černých labutí. Identifikace rizik musí být komplexní, měla by kombinovat více analýz a být prováděna

z pohledu různých odborníků, za účelem hledání objektivního názoru. Důležité je taktéž šíření povědomí o černých labutích a zařadit je do průběžného vzdělávání osob. Pro zlepšení situace by bylo dobré zavádět postupy a systémy vyšetřování všech nežádoucích událostí a odchylek. Získané poznatky by měly být začleněny do obecných zásad a norem. Taktéž je důležité získané zkušenosti a vědomosti uchránit před ztrátou například v důsledku personálních změn. Důležitá je přeměna černých labutí v labutě šedé, ideálně v bílé labutě, ty se mohou pro celý systém stát následně dokonce i prospěšné. Opačný postup není žádoucí [29].

## 5 DISKUSE

Na začátku této práce byl stanoven cíl provedení analýzy rizik při uvádění nového léčiva na trh v době pandemie, v případě kdy došlo ke zkrácení jeho testovací doby, dále vypracovat návrh možných opatření na snížení eventuálních dopadů z pohledu vysoce nepravděpodobných událostí, tj. černých labutí. Dílčími kroky bylo analyzovat rizika spojená s uvedením vakcíny na trh v době pandemie, u které došlo ke zkrácení její testovací doby, poté vypracovat scénář rizik a na základě doposud zjištěných informací odhalit potenciální rizika spojená s uvedením vakcíny na trh v době pandemie z hlediska černých labutí. Práce se zabývala pouze riziky z hlediska dopadu na lidské zdraví.

Z analyzovaných zdrojů, se žádný podrobně této problematice nevěnoval. I právě toto zjištění považují za alarmující. Pandemie provází lidské životy už od nepaměti a doposud nebyla potřeba tuto problematiku zpracovat z pohledu rizik při uvádění nového léčiva za obdobných podmínek. Analyzované zdroje téma řeší pouze z hlediska informovanosti, jak vývoj nového léčiva probíhá, registraci věnují pár řádků. Ucelená práce o potenciálních rizicích s tím spojených v období pandemie a návrhy opatření však neřeší. Tato práce je navíc ozvláštněna pohledem z hlediska černých labutí. Talem se věnuje například rizikům z pohledu černých labutí v oblasti ekonomie [1].

Dílčím cílem práce je osvětlit lidem pojem černých labutí. Pojem černé labutě se začíná čím dál tím více ve světě objevovat, ale většina lidí v České republice nemá tušení, o co se jedná. Tyto závěry potvrzuje i dotazníkové šetření z roku 2016 v práci Kristýny Hrabové, kdy zhruba 90 % zúčastněných lidí z 282 osob, neví, co pojem černá labuť znamená [4].

Dle mého názoru je otázkou krátkého časového intervalu, kdy se objeví další pandemie. Vědí, lidé jak se chovat? Vědí, co učinit, aby prospěli sobě, svým blízkým, své zemi a celému světu? Otázky, na které můžeme odpovědět pouze teoreticky, ale nikdo nemůže předvídat, jaká situace na zemi opravdu nastane. Proto si myslím, že lidé by se této problematice měli věnovat ve větší míře a připustit si, že černé labutě jsou všude kolem nás, a mohou udeřit v tu nejnevhodnější chvíli. A ony udeří

## ZÁVĚR

Teoretická část této práce pojednává o přehledu současného stavu zaměřeného na problematiku uvádění nového léčiva na trh, je objasněn pojem rizika, dále práce čtenáře seznamuje s pojmem černé labutě a taktéž jsou uvedeny známé případy biologických černých labutí. Práce je doplněna o kapitolu významných organizací, které se tohoto tématu týkají.

V praktické části jsou aplikovány a propojeny nashromážděné poznatky pro splnění předem vytyčeného cíle – zpracovat analýzu a hodnocení rizik při uvádění nového léčiva na trh v případě nenadálých hromadných nákaz z hlediska černých labutí, v případě, že doba testování zmíněného léčiva bude zkrácena. Na základě analýzy a zjištěných informací byl navržen přístup pro hodnocení rizik společně s návrhy možných budoucích opatření. Cíle bylo dosaženo prostřednictvím zvolených rizikových metod, jednalo se o metody WHAT IF a ETA.

Na základě metody WHAT IF byla stanovena rizika spojená s uvedením vakcíny na trh v době pandemie, u které došlo ke zkrácení její testovací doby. Práce se zabývala pouze riziky z hlediska dopadu na lidské zdraví. Jednalo se o následující rizika: vakcína bude závadná, nebude zjištěno optimální složení vakcíny, nebude zjištěna optimální dávka, nebude zjištěna interakce s dalšími léky a nebudou zjištěny všechny nežádoucí účinky, zejména dlouhodobé. V tuto chvíli byla zjištěna pouze rizika, která se s touto situací pojí, nikoliv z hlediska černých labutí. Následně byl vytvořen scénář rizik, a to metodou ETA. Na základě doposud zjištěných informací byly odhaleny potenciální rizika spojená s uvedením vakcíny na trh v době pandemie z hlediska černých labutí. Jednalo se o následující černé labutě: teroristický útok, závadná vakcína, která projde testováním, farmaceutická firma vyvine vakcínu, neoznámí to schvalovacím orgánům a tajně ji prodá na černém trhu, a zvláštní typ černé labutě, bílá labuť – zcela neznámá farmaceutická firma vyvine novou vakcínu. Jelikož práce byla orientována pouze na rizika, která mají dopad na lidské zdraví, dalším pokračováním by mohla být analýza rizik z hlediska finančního dopadu na farmaceutické firmy nebo danou zemi. Dílčím cílem této práce bylo upozornit na blížící se hrozbu dalších pandemií. Lidé příliš spoléhají, že minulost se nebude opakovat a pokud ano, bude zvládnuta s grácií.

## POUŽITÁ LITERATURA

- [1] TALEB, Nassim. *Černá labuť: následky vysoce nepravděpodobných událostí*. Praha: Paseka, 2011. ISBN 978-80-7432-128-3.
- [2] WHO. *Report of the WHO Pandemic Influenza A(H1N1) Vaccine Deployment Initiative*. 2012. 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. ISBN 978 92 4 156442 7.
- [3] GIGERENZER, Gerd. *Dread Risk, September 11, and Fatal Traffic Accidents*. Berlin, Germany, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2004.00668.x>. Dostupné také z: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1111/j.0956-7976.2004.00668.x>
- [4] HRABOVÁ, K. *Riziko vodohospodářských staveb z pohledu tzv. černých labutí*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Ústav soudního inženýrství, 2016. 105 s. Vedoucí diplomové práce doc. Ing. Vladimír Adamec, CSc..
- [5] WHO. *Instructions for Form 706, (Revised July 1999): United States Estate (and Generation-Skipping Transfer) Tax Return*. WHO, 1999, 26. Dostupné z: <http://www.mass.gov/dor/docs/dor/forms/est-tax/pdfs/f706instr.pdf>
- [6] Centrum cestovní mediciny: *Mapky výskytu vybraných infekčních onemocnění. Centrum cestovní mediciny: Mapky výskytu vybraných infekčních onemocnění* [online]. Havelská 517/14, Praha 1, 2015 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z: <http://centrumcestovnimediciny.cz/mapky-vyskytu-vybranych-infekcnich-onemocneni/>
- [7] WHO. *Report of the WHO Pandemic Influenza A(H1N1) Vaccine Deployment Initiative*. 2012. 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. ISBN 978 92 4 156442 7.
- [8] WHO - World Health Organization: *Influenza - Pandemic preparedness*. WHO: *Influenza - Pandemic preparedness* [online]. 2009 [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: <http://www.who.int/influenza/preparedness/pandemic/en/>
- [9] WHO - World Health Organization: *Pandemic influenza vaccine manufacturing process and timeline*. WHO: *Pandemic influenza vaccine manufacturing process and timeline* [online]. 2009 [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_vaccine\\_20090806/en/](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_vaccine_20090806/en/)
- [10] METYŠ, Karel a Peter BALOG. *Marketing ve farmacii*. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-0830-2.



- [11] DEMLOVÁ, Regina, Hana KOSTKOVÁ a Lenka SOUČKOVÁ. Jak se vyvíjí nový lék. *Praktické lékařství: Sociální farmacie*. 2015, , 4.
- [12] ZYCH, J. Sociální farmacie. 1.vyd. Praha: Univerzita Karlova, 1993, s. 84. ISBN 80-7066-819-9.
- [13] Febmat. *Životní cyklus výrobku* [online]. 2016 [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: <https://www.febmat.com/clanek-zivotni-cyklus-vyrobku/>
- [14] O lécích: Encyklopedie SÚKL, Jaký je životní cyklus léku? *O lécích: Encyklopedie SÚKL, Jaký je životní cyklus léku?* [online]. 2016 [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: <http://www.olecich.cz/encyklopedie/jaky-je-zivotni-cyklus-leciva>
- [15] *Product Development Under the Animal Rule Guidance for Industry*. Food and Drug Administration USA, 2015. Dostupné z: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM399217.pdf>
- [16] WHO - World Health Organization: Safety of pandemic vaccines. *WHO: Safety of pandemic vaccines* [online]. 2009 [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_safety\\_vaccines\\_20090805/en/](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_safety_vaccines_20090805/en/)
- [17] ISKANDER, John, Penina HABER a Guillermo HERRERA. *Monitoring Vaccine Safety During*. Yale journal of biology and medicine, 2005, , 11. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2259166/pdf/17132333.pdf>
- [18] *HHS Pandemic Influenza Plan*. U.S. Department, of Health and Human Services, 2005. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/flu/pdf/professionals/hhspandemicinfluenzaplan.pdf>
- [19] The history of vaccines: Vaccines for Pandemic Threats. *The history of vaccines: Vaccines for Pandemic Threats* [online]. The College of Physicians of Philadelphia, [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccines-pandemic-threats>
- [20] TROTTA, Francesco a Roberto DA CAS. *Evaluation of safety of A/H1N1 pandemic vaccination during pregnancy: cohort study*. *BMJ*. 2014, 11. DOI: 10.1136/bmj.g3361. Dostupné z: <http://www.bmj.com/content/bmj/348/bmj.g3361.full.pdf>
- [21] MERNA, Tony a Faisal F. AL-THANI. *Risk management: řízení rizika ve firmě*. Brno: Computer Press, c2007. ISBN 978-80-251-1547-3. Dostupné také z: <http://www.digitalniknihovna.cz/mzk/uuid/uuid:f3a694f0-e42d-11e5-bdc9-005056827e52>

- [22] SMEJKAL, Vladimír a Karel RAIS. *Řízení rizik ve firmách a jiných organizacích*. 4., aktualiz. a rozš. vyd. Praha: Grada, 2013. Expert. ISBN 978-80-247-4644-9.
- [23] KORECKÝ, Michal a Václav TRKOVSKÝ. *Management rizik projektů: se zaměřením na projekty v průmyslových podnicích*. Praha: Grada, 2011. Expert. ISBN 978-80-247-3221-3.
- [24] *A guide to the project management body of knowledge*. Project management institute. Newton squar CHAPMAN, Chris a Stephen WARD. *Project risk management: Processes, Techniques and Insights*. 2. England: John Wiley, 2003. ISBN 0-470-85355-7.
- [25] HILLSON, David. *Effective Opportunity Management for Projects: Exploiting Positive Risk*. New York, Basel: Marcel Dekker, 2005. ISBN 0-203-91324-8.
- [26] CHAPMAN, Chris a Stephen WARD. *Project risk management: Processes, Techniques and Insights*. 2. England: John Wiley, 2003. ISBN 0-470-85355-7.
- [27] Perth now: A rare white swan has been spotted on the Perth foreshore. *Perth now: A rare white swan has been spotted on the Perth foreshore* [online]. 2015 [cit. 2017-05-17]. Dostupné z: <http://www.perthnow.com.au/news/western-australia/a-rare-white-swan-has-been-spotted-on-the-perth-foreshore/news-story/8a0f52a46d4b72ddec0c0fa4d4b3bf80>
- [28] AVEN, T.; KROHN, BS. *A new perspective on how to understand, assess and manage risk and unforeseen*. Reliability Engineering and System Safety, 2011 (121). Dostupné také z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0951832014002440>
- [29] ADAMEC, V., SCHÜLLEROVÁ, B., KONEČNÝ, J. *Můžeme zkrotit černé labutě?*. In Sborník příspěvků z konference Krizové řízení a řešení krizových situací 2015. 2015. S. 6-12. ISBN: 978-80-7454-576-3.
- [30] AVEN, T.; *On the meaning of a black swan in a risk context*. Safety Science, 2013 (57), DOI: 10.1016/j.ssci.2013.01.016.
- [31] AVEN, T. *Implications of black swans to the foundations and practice of risk assessment and management*. Reliability Engineering and System Safety, 134 (2005), s. 83 – 91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ress.2014.10.004>.
- [32] PATTÉ-CORNELL, E., *On black swans and perfect storms: risk analysis and management when statistics are not enough*. Risk analysis, 32 (11), 2012, s. 1823 – 1833. DOI: 10.1111/j. 1539– 6924. 2011. 01787.x.

- [33] *Chřipka a pandemie: ptačí hrozba?*. Praha: Mladá fronta, 2006. ISBN 80-204-1358-8. Dostupné také z: <http://kramerius.mzk.cz/search/handle/uuid:484d6e50-81b3-11e3-a606-005056827e51>
- [34] GREENE, Jeffrey. *Pandemie ptačí chřipky: všechno, co o ní potřebujete vědět a jak se chránit*. Praha: Práh, 2006. ISBN 80-7252-133-0. Dostupné také z: <http://kramerius.mzk.cz/search/handle/uuid:24165f80-63c5-11e3-ac69-005056827e51>
- [35] PAVLÍK, Ivo. *Rozvoj zdravého regionu: význam infekčních onemocnění lidí a zvířat a zoonóz při rozvoji regionů*. Brno: Mendelova univerzita v Brně, 2014. ISBN 978-80-7509-033-1.
- [36] SEDLÁK, Kamil a Markéta TOMŠÍČKOVÁ. *Nebezpečné infekce zvířat a člověka*. Praha: Scientia, 2006. Biologie pro všední den. ISBN 80-86960-07-2. Dostupné z: <http://kramerius.mzk.cz/search/handle/uuid:2a058140-7724-11e5-99af005056827e52>
- [37] POLANECKÝ, Vladimír a Dana GÖPFERTOVIÁ. *Manuál praktické epidemiologie 2.díl*. Praha: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, 2015. ISBN 978-80-87023-37-2.
- [38] NENIČKA, Lubomír. *Dějiny evropské civilizace: studijní opora*. Karviná: Slezská univerzita v Opavě, Obchodně podnikatelská fakulta v Karviné, 2009. ISBN 978-80-7248-525-3. Dostupné také z: <http://kramerius.mzk.cz/search/handle/uuid:d14c2c20-3e30-11e4-8fc5-005056827e52>
- [39] BERAN, Jiří a Jiří HAVLÍK. *Lexikon očkování*. Praha: Maxdorf, c2008. Jessenius. ISBN 978-80-7345-164-6. Dostupné také z: <http://kramerius.mzk.cz/search/handle/uuid:e2c981f0-c1ac-11e4-9541-005056827e51>
- [40] CHLÍBEK, Roman, Jan SMETANA a Pavel KOSINA. *Lexikon očkovacích látek dostupných v ČR*. Olomouc: Solen, 2010. ISBN 978-80-87327-28-9. Dostupné také z: <http://kramerius.mzk.cz/search/handle/uuid:77cf1590-3e30-11e4-bc3a-005056827e51>
- [41] PETRÁŠ, Marek a Ivana K. LESNÁ. *Manuál očkování 2010*. 3. vyd. [Praha: Marek Petráš], 2010. ISBN 978-80-254-5419-0. Dostupné také z: <http://kramerius.mzk.cz/search/handle/uuid:9bb87e90-3266-11e4-8e0d-005056827e51>
- [42] GREENE, Jeffrey. *Pandemie ptačí chřipky: všechno, co o ní potřebujete vědět a jak se chránit*. Praha: Práh, 2006. ISBN 80-7252-133-0. Dostupné také z: <http://kramerius.mzk.cz/search/handle/uuid:24165f80-63c5-11e3-ac69-005056827e51>

- [43] TŮMOVÁ, Běla. *Ptačí chřipka: trvalá hrozba pandemie*. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-80-247-1986-3.
- [44] České noviny: Ptačí chřipka se v Česku rozšířila do 7 krajů. *České noviny: Ptačí chřipka se v Česku rozšířila do 7 krajů* [online]. 2017 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z: <http://www.ceskenoviny.cz/zpravy/ptaci-chripka-se-v-cesku-objevila-pred-mesicem/1445859>
- [45] AVERTing HIV a AIDS: Global HIV and AIDS statistics. *AVERTing HIV a AIDS: Global HIV and AIDS statistics* [online]. 2017 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z: <https://www.avert.org/global-hiv-and-aids-statistics>
- [46] STRNISKOVÁ, Dana. *Úvod do problematiky HIV/AIDS*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014. Studijní opora. ISBN 978-80-244-3933-4.
- [47] Permafrost. *Alaska public lands information centers* [online]. [cit. 2017-05-24]. Dostupné z: <https://www.alaskacenters.gov/permafrost.cfm>
- [48] Permafrost. *Weather Underground* [online]. 2017 [cit. 2017-05-24]. Dostupné z: <https://www.wunderground.com/climate/permafrost.asp?MR=1>
- [49] JANOUT, Vladimír, Jana POVOVÁ a Kateřina VAŘECHOVÁ. *Epidemiologie vybraných neinfekčních nemocí: studijní opora*. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, 2014. ISBN 978-80-7464-574-7.
- [50] ELEKOVÁ, Ludmila. *Očkování, jeho účinky, následky a jejich léčba*. Praha: Meduňka, 2013. Knihovnička Meduňky. ISBN 978-80-905383-3-7.
- [51] HIRTE, Martin. *Očkování - pro a proti*. Brno: Outdoor.cz, 2009. ISBN 978-80-904361-2-1. Dostupné také z: <http://kramerius.mzk.cz/search/handle/uuid:15faa660-39a6-11e4-8f64-005056827e52>
- [52] ULLRICH, Beatrix. *Jak se dělá pandemie*. Ústí nad Labem: Paprsky, 2009. ISBN 978-80-903553-8-5. Dostupné také z: [http://www.paprsky1.de/Jak\\_se\\_dila\\_pandemie.pdf](http://www.paprsky1.de/Jak_se_dila_pandemie.pdf)
- [53] STULÍK, Jiří. *Vybrané kapitoly z molekulární patologie: skripta pro studenty DSP Molekulární patologie*. Hradec Králové: Univerzita obrany, 2008. Učební texty Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany v Hradci Králové. ISBN 978-80-7231-329-7.
- [54] PAVLÍK, Ivo a Dana HŮBELOVÁ. *Rizika rozvoje regionu: význam onemocnění lidí a zvířat v rozvinutém regionu*. Brno: Mendelova univerzita v Brně, 2015. ISBN 978-80-7509-370-7.

- [55] Ministerstvo zdravotnictví. *Ministerstvo zdravotnictví: Mezinárodní vztahy - světová zdravotnická organizace* [online]. Palackého nám. 4, 128 01, Praha 2: Ministerstvo zdravotnictví, 2014 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z: [http://www.mzcr.cz/obsah/svetova-zdravotnicka-organizace\\_3115\\_8.html](http://www.mzcr.cz/obsah/svetova-zdravotnicka-organizace_3115_8.html)
- [56] Ministerstvo zemědělství - Informační centrum bezpečnosti potravin: Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC). *Informační centrum bezpečnosti potravin: Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC)* [online]. Ministerstvo zemědělství, 2012 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z: [http://www.bezpecnostpotravin.cz/evropske-centrum-pro-prevenci-a-kontrolu-nemoci-\(ecdc\).aspx](http://www.bezpecnostpotravin.cz/evropske-centrum-pro-prevenci-a-kontrolu-nemoci-(ecdc).aspx)
- [57] U.S. FDA Food Regulations: Registrar Corp. *U.S. FDA Food Regulations: Registrar Corp* [online]. 144 Research Drive, Hampton, VA 23666 USA, 2017 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z: [http://www.registrarcorp.com/fdafood/index.jsp?lang=en&s\\_kwcid=TC|9244|fdafood|S|b|19350635175&gclid=CO5a-5a2stICFYEV0wodEr0LDQ](http://www.registrarcorp.com/fdafood/index.jsp?lang=en&s_kwcid=TC|9244|fdafood|S|b|19350635175&gclid=CO5a-5a2stICFYEV0wodEr0LDQ)
- [58] *U.S. Food and Drug administration* [online]. 10903 New Hampshire Avenue, Silver Spring, MD 20993, 2017 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/default.htm>
- [59] Evropská unie: Evropská agentura pro léčiva (EMA). *Evropská unie: Evropská agentura pro léčiva (EMA)* [online]. 2017 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z: [https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema\\_cs](https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_cs)
- [60] SUKL: Státní ústav pro kontrolu léčiv. *SUKL: Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, 2017 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
- [61] SPÁLOVSKÝ, Luboš. *Česká farmacie 94*. Praha: Amalthea, 1994.
- [62] MARADA, V. *Porovnání metod analýzy rizik závažných havárií*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta strojního inženýrství, 2012. 54 s. Vedoucí bakalářské práce, Ing. Marek Tabas, Ph.D.
- [63] Vakciny.net: Složení vakcín. *Vakciny.net: Složení vakcín* [online]. 2013 [cit. 2017-05-18]. Dostupné z: [https://www.vakciny.net/principy\\_ockovani/pr\\_13.htm](https://www.vakciny.net/principy_ockovani/pr_13.htm)
- [64] *Strategie České republiky pro boj proti terorismu*. Ministerstvo vnitra České republiky, Praha, 2013, 32. Dostupné z: [http://www.google.cz/url?sa=t&rect=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiCwcjAt\\_vTAhVCMZoKHQyYA1MQFgghMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.](http://www.google.cz/url?sa=t&rect=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiCwcjAt_vTAhVCMZoKHQyYA1MQFgghMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.)

mvcr.cz%2Fsoubor%2Fstrategie-ceske-republiky-pro-boj-proti-terorismu-  
pdf.aspx&usg=AFQjCNGX-vlJypr0Jxmdfafb9T61TfINHw

- [65] Bezpečnostní politika: Bezpečnostní hrozby. *Bezpečnostní politika: Bezpečnostní hrozby* [online]. Ministertvo vnitra České republiky, Praha, 2017 [cit. 2017-05-19]. Dostupné z: <http://www.mvcr.cz/clanek/bezpecnostni-hrozby-337414.aspx>
- [66] HAMPL, František, Stanislav RÁDL a Jaroslav PALEČEK. *Farmakochemie*. 3., upravené a rozšířené vydání. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2015. ISBN 978-80-7080-875-7.

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

WHO – World Health Organization (Světová zdravotnická organizace; SZO)

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

EMA – European Medicines Agency (Evropská agentura pro léčiva)

FDA – Food and Drug Administration (Ústav pro kontrolu potravin a léčiv)

PMI – Project Management Institute (Profesní sdružení projektových managerů)

HxNx (HxOx) – Jednotlivé kmeny virů

HIV – Human immunodeficiency virus

AIDS – Acquired Immune Deficiency Syndrome (Syndrom získané poruchy imunity)

UV – Ultra Violet (ultrafialové záření)

WADA – Světová Antidopingová agentura

BMI – Body mass index (index tělesné hmotnosti)

CDC – Centers for Disease Control and Prevention (Centra pro kontrolu nemocí)

ECDC – European Center for Disease Prevention and Control (Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí)

ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR

OSN – Organizace Spojených Národů

ETA – Event Tree Analysis (Analýza stromu událostí)

PH – Power of hydrogen

NATO – North Atlantic Treaty Organisation (Severoatlantická aliance)

## SEZNAM ZÁKLADNÍCH POJMŮ

**Léčivo** – léčivé látky popřípadě jejich směsi anebo léčivé přípravky určené k podání lidem či zvířatům a nejde o doplňkové látky.

**Léčivé přípravky** – látky nebo kombinace látek, která jsou určena k léčbě nebo předejití nemoci u lidí či zvířat.

**Léčivá látka** – látka přírodního nebo syntetického původu, která má farmakologický a imunologický účinek.

**Lék** – léčivý přípravek, který po podání pacientovi vyvolá žádaný terapeutický účinek.

**Pomocná látka** – látka, která sama o sobě nemá terapeutický účinek, ale umožňuje výrobu, uchovávání a aplikaci léčivých přípravků.

**Originální léčivo** – léčivý přípravek, který je výsledkem výzkumu a vývoje v inovativních farmaceutických společnostech. Je pod patentovou ochranou. Např.: Bayer.

**Generikum** – léčivý přípravek, který je po vypršení patentové ochrany vyráběn jinou farmaceutickou firmou, než jej vyvinula, tzv. kopie originálního léčiva. Např. Zentiva [10, 66].



## SEZNAM OBRÁZKŮ A GRAFŮ

|  |    |
|--|----|
| Obrázek 1. Kumulativní dávky vakcín slíbené a dodané dárci při propuknutí pandemické chřipky A (H1N1) v letech 2009–2010 ..... | 11 |
| Obrázek 2. Životní cyklus výrobku (léčiva) z pohledu farmaceutické firmy .....   | 18 |
| Obrázek 3. Životní cyklus léčiva .....   | 19 |
| Obrázek 4. Definice rizika projektu dle PMI .....  | 22 |
| Obrázek 5. Model rizika rozlišující příčinu, riziko a účinek .....   | 23 |
| Obrázek 6. Černá a bílá labuť .....  | 24 |
| Obrázek 7. Tisíc a jedna noc krocana .....   | 26 |
| Obrázek 8. Svět rozdělený na čtyři kvadranty dle Taleba .....  | 27 |
| Obrázek 9. Výskyt břišního tyfu .....  | 34 |
| Obrázek 10. Výskyt hepatitidy A .....  | 35 |
| Obrázek 11. Výskyt ptačí chřipky v ČR k 3. únoru. 2017 (bez případů volně žijících pták) .....                                 | 36 |
| Obrázek 12. Výskyt HIV ve světě v roce 2015 .....  | 38 |
| Obrázek 13. Celkový výskyt HIV v letech 2000-2015 .....  | 38 |
| Obrázek 14. Schéma postupu rozvoje jednoho scénáře metodou WHAT IF .....   | 47 |
| Obrázek 15. Využitelnost metody WHAT IF v analýze a hodnocení rizik .....  | 48 |
| Obrázek 16. Analýza ETA závadnost vakcíny .....  | 51 |
| Obrázek 17. Analýza ETA zjištění optimálního složení dávky .....   | 52 |
| Obrázek 18. Analýza ETA zjištění optimální dávky .....   | 53 |
| Obrázek 19. Analýza ETA zjištění interakce s dalšími léky .....  | 54 |
| Obrázek 20. Analýza ETA zjištění nežádoucích účinků, zejména dlouhodobých .....  | 55 |
| Obrázek 21. Analýza ETA závadnosti vakcíny .....   | 56 |
| Obrázek 22. Analýza ETA prodání vakcíny či postupu na černém trhu .....  | 57 |
| Obrázek 23. Analýza ETA vyvinutí vakcíny zcela neznámou firmou .....   | 58 |
| Obrázek 24. Analýza ETA teroristický útok .....  | 59 |

## SEZNAM TABULEK

|   |    |
|---|----|
| Tabulka 1. Srovnání PRŮMĚROVA A EXTRÉMOVA ..... | 25 |
|---|----|