

*Др Драгица Живојиновић, ванредни професор
Правног факултета у Крагујевцу*

ЗАХТЕВИ ЕТИЧКЕ ОПРАВДАНОСТИ КЛИНИЧКИХ ИСПИТИВАЊА*

Сажетак: *Сировођење клиничких испитивања на људима у циљу добијања података о ефикасности и безбедности нових лекова, медицинских направа и бихејвиоралних интервенција неизоставни је део унапређења медицине. Ипак, специфичан положај субјеката испитивања носи ризик од њихове поштенцијалне злоупотребе. Неопходности заштити њихових права, интереса и добробити намећула је потребу за утврђивањем етичке прихватљивих захтева етичке оправданости клиничких испитивања. Анализирајући садржину међународних и регионалних декларација, етичких уједињава и унутар државне регулативе, аутор налази да су основни захтеви етичке оправданости клиничких испитивања: научна и друштвена вредност и научна основаност, процена односа ризика и добробити у користи испитаника, праведна селекција субјеката испитивања, добровољни информисани пристанак, поштовање права испитаника и независна рецензија од стране етичких комисија. У раду се даље објашњава сврха њиховог постојања, а при утврђивању односа између побројаних етичких захтева аутор закључује да се они налазе у односу међузависности и повезаности. Једино њиховим кумулативним испуњењем осигурава се етички прихватљив приступ извођењу студија уз одсуство експлоатације, фер и коректан однос према субјектима испитивања и њихово поштовање њихових права и безбедности.*

Кључне речи: *клиничка испитивања, етички захтеви, злоупотреба испитаника, Хелсиншка декларација*

* Рад је написан у оквиру пројекта Правног факултета Универзитета у Крагујевцу XXI век – век услуга и Услугеног права, бр. 179012, који финансира Министарство просвете и науке Републике Србије.

Увод

Бројне етичке дилеме које последњих деценија потресају извођење клиничких испитивања на људима попут стандарда клиничких испитивања у неразвијеним земљама, употребе плацеба, укључивања деце и психијатријских болесника у испитивања, извођење студија на здравим добровољцима уз плаћање накнаде и слично, указују да информисани пристанак испитаника није једини захтев који их чини етички оправданим. Историјски развој клиничких испитивања поред бројних открића у правцу унапређења профилактских, дијагностичких и терапеутских поступака, разумевања етиологије и патогенезе болести, пратили су и бројни случајеви злоупотребе субјеката испитивања. Регистровани су не само за време Другог светског рата¹ када готово да нису постојали прописи којим је уређивана ова материја, него и данас у време њене разуђене регулативе. Да се цена будућег напредка медицине не би плаћала кршењем прва испитаника, угрожавањем њиховог живота и здравља, потребно је постојање једног кохерентног и заокруженог система евалуације клиничких испитивања који обухвата сва релевантна етичка разматрања.

Анализом садржине постојећих међународних декларација, регионалних аката, међународних и националних смерница и етичких упутстава, као и ставова испољених у стручној литератури, могу се издвојити неколико основних захтева етичке оправданости клиничких испитивања. Који су то захтеви, шта је циљ истицања неопходности њиховог испуњења и какав је њихов међусобни однос, предмет је овог рада.

Научна и друштвена вредност и научна основаност клиничких испитивања

Први, а може се рећи и претходни услов етичке оправданости клиничких испитивања односи се на постојање њихове научне и друштвене вредности као и научне основаности. Он је тесно повезан са сврхом биомедицинских испитивања.

Вредним се сматра оно испитивање које је постављено у циљу евалуације дијагностичке или терапијске интервенције која може водити унапређењу здравља људи или опште добробити. Ако студија има прелиминарни

¹ Затвореници концентрационих логора принудно су подвргавани бројним експериментима извођеним од стране једног броја лекара нацистичке Немачке (експерименти на близанцима, трансплатација костију, мишића и нерава без анестезије са затвореника на затвореника, експерименти смрзавања у циљу изучавања превентиве и третмана хипотермије, експерименти са повредама главе итд.) који се се одликовали нецивилизованим поступцима и беспримерним жртвовањем великог броја људских живота.

етиолошки, патопсихолошки или епидемиолошки карактер, друштвена вредност постоји ако се изводи у циљу развоја поменутих интервенција или тестирања хипотезе која може водити повећању сазнања о структури или функционисању људског тела, чак ако то сазнање нема непосредну практичну примену.² Испитивања којима се нуде нејасни, недовољно дефинисани исходи, која се заснивају на безначајним или сумњивим хипотезама или чији резултати се у потпуности или у битном делу подударају са оним познатим и доказаним, немају друштвену ни научну вредност, па тако и њихово извођење није етички оправдано.

Два важна разлога условљавају неопходност испуњења овог захтева и то: ограниченост истраживачких ресурса и заштита субјеката испитивања од могуће експлоатације. Ограничена количина финансијских средстава која је намењена истраживачким пројектима, ограничени број истраживача одговарајућих компетенција који квалитетно могу водити испитивање,³ ограничени капацитети клиничких центара у којима се студије изводе, број испитаника који по основу фер селекције може бити укључен у одређено испитивање итд, не смеју бити трошена узалуд. Рационалан и одговоран однос према расположивим ресурсима подразумева њихов утрошак за друштвено вредне подухвате. Такође, императив поштовања права и достојанства сваког људског бића намеће учесницима клиничких испитивања дужност спречавања настанка ризика повреде тела или оштећења здравља испитаника без постојања индивидуалне или друштвене користи.

Научна утемељеност биомедицинског испитивања на људима постоји ако се оно надовезује на позитивне резултате добијене из обављених предклиничких истраживања, ако је засновано на опште прихваћеним научним принципима, ако су предложени истраживачки методи адекватни циљу испитивања и одговарајућем студијском пољу и уколико постоји могућност тестирања постављене хипотезе.⁴ Студије са неодговарајућом величином узорка или оне код којих је лоше постављен стандард компарације, не могу водити ни потврђивању ни оповргавању постављене хипотезе, безвредна су а њихово спровођење је етички неоправдано.

На научну и друштвену вредност и научну основаност биомедицинских испитивања осврћу се сви међународни, регионални и национални

² Emanuel J. E., et al, What makes clinical research ethical, *The Journal of the American Medical Association*, <http://d6645887.x114.xsolv.com/material1.pdf>, од 22.02.2012.

³ Број клиничких испитивања у које истовремено може бити укључен један истраживач одређен је интерним актима клиничког центра у коме се студије изводе. У Клиничком центру Крагујевац то су четири студије.

⁴ Freedman B., Scientific value and validity as ethical requirements for research: A proposed explication, *Ethics and Human Research*, <http://www.jstor.org/discover/10.2307/3563623?uid=3738928&uid=2129&uid=2134&uid=2&uid=70&uid=4&sid=47698761690247>, од 12.03.2012.

документи којима се прописују етички стандарди за извођење клиничких испитивања на људима или утврђују смернице за њихово спровођење. Ба- већи се потребом за друштвеном вредношћу испитивања, Нирнбершки ко- декс⁵ подвлачи да резултати експеримента морају служити добробити чо- вечанства, да је њихову проверу немогуће обавити другим методама и да у својој поставци нису насумични и непотребни. Њиме се даље истиче да „експеримент мора бити планиран и заснован на резултатима истражива- ња на животињама, на сазнањима историје болести или другог проблема, тако да очекивани резултати оправдавају његово извођење“.

Хелсиншка декларација⁶ ревизијом из 1996. године у делу који носи назив „Основни принципи“ не само да истиче захтев за научном и дру- штвеном вредношћу и научном утемељеношћу испитивања, него указује и на међусобну испреплетаност и повезаност етичких принципа клинич- ких испитивања. Њом се прописује да „биомедицинска истраживања на људима морају бити усклађена са општеприхваћеним научним принци- пима...“ (I.1.); да „план и извођење сваке експериментален процедуре морају бити јасно формулисани у експерименталном протоколу...“ (I.2.); да „биомедицинска истраживања на људима нису легитимна уколико ва- жност циља није пропорционална очекиваном ризику којим се излажу субјекти.“ (I.4.) итд.

О научном и друштвеном значају биомедицинских истраживања го- вори и Смерница 1 Међународног етичког водича за биомедицинска испи- тивања на људима (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects)⁷ према којој „етичку оправданост имају она ис- траживања која се предузимају на начин којим се обезбеђује поштовање, заштита и фер однос према субјектима истраживања и која су морално прихватљива у заједницама у којима се изводе“. Дајући и негативно одре- ђење у њој се наводи да се неетичким сматра истраживање које нема науч- ну вредност јер се њиме субјекти истраживања излажу ризику без могуће добити. И Смернице добре клиничке праксе у клиничком испитивању у је- дан од принципа добре клиничке праксе убрајају научну утемељеност.⁸

⁵ Текст Нирнбершког кодекса доступан је на адреси, <http://www.ohsr.od.nih.gov/guidelines/nuremberg.html>, од 10.01.2012.

⁶ Хелсиншка декларације која је усвојена 1964. године, допуњавана је више пута: 1975, 1983, 1989, 1996, 2000. и 2006. године. Текст Декларације доступан је на адреси, <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>, од 15.01.2012.

⁷ Текст доступан на адреси, http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf, од 18.02.2012.

⁸ Видети тачку 2.5. Смерница добре клиничке праксе у клиничком испитивању, доступне на http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf, од 08.02.2012. Ове смернице су у оригиналном тексту прихваћене од стране Републике Србије и

Иако овај етички захтев има карактер етичког предуслова, он није елеменат за себе, не може се поједностављено посматрати нити потпуно раздвојити од осталих критеријума етичке оправданости клиничких испитивања. Сви етички услови се налазе у односу повезаности и међузависности и управо у тако комплексном односу подлежу процени од стране етичких комитета. Такође, и сам унутрашњи однос научне и друштвене вредности и научне основаности одликује се бројним варијабилитетима који су последица различитог позиционирања на скали значаја. Наиме, иако ваљано научно образложена, не носе сва испитивања исти степен друштвене и научне важности. Највећи број њих предствља дупликат познатих резултата уз извесан допринос унапређењу здравља, који се рецимо у клиничком испитивању лекова може испољавати у бољој ресорпцији или излучивању лека, у слабијим нежељеним ефектима и сл, док ће њихов мањи број имати карактер значајних открића. Етичка оправданост испитивања у овом случају зависи од начина повезаности овог захтева са другим етичким условима, посебно са проценом односа ризика и добробити. Ако је на пример вредност испитивања незнатна али собом носи минималан или удаљен ризик, њему може бити дата предност у односу на испитивање које потенцијално има велики значај али укључује огroman ризик за испитанике. На оцену етичких комитета која студија ће бити одобрена утицај могу имати и неки социјални, политички или други разлози који ће на пример претегнути ка клиничком испитивању које има потенцијал позитивног решења приоритетног здравственог проблема.

Процена односа ризика и добробити

Постојање одређеног ризика по испитаника неизбежан је елеменат сваког клиничког испитивања. Ризик представља њихову константу, нешто на шта се увек рачуна, али далеко од тога да степен очекиваног ризика треба да остане отворена, недефинисана, насумична категорија, што би значило ништа друго до стављање субјеката испитивања у позицију огледног објекта за рачун нечије туђе или општедруштвене добробити. Овако поступање би било противно правичној дистрибуцији ризика и добробити и забрани експлоатације испитаника.

Оцена етичке оправданост клиничких испитивања анализирана према процени односа ризика и добробити укључује неколико компоненти и све оне морају бити разматране из угла конкретног испитаника.

објављивањем у „Службеном гласнику РС“ бр. 28/2008 од 18.03.2008, постале су део домаће регулативе.

Најпре, ризик по испитанике мора бити познат и у контексту актуелних медицинских знања и добре клиничке праксе сведен на минимум. Минимализација ризика се остварује ако се у студији примењују медицинске процедуре које су адекватне научном циљу, али које су по могућству већ познате у дијагностици или терапији и којима се испитаници не излажу непотребном ризику. Сваки појединац који учествује у испитивању мора од тога имати личну корист. Она се превасходно огледа у побољшању здравља испитаника, док је постојање друштвене добробити путем нагомилавања медицинског сазнања осигурано ако је истраживање испунило захтев за научном и друштвеном вредношћу. Користи које су из визуре циља испитивања ирелевантне, попут евентуалне надокнаде за испитаника, примање уобичајене медицинске неге каква може бити редовна вакцинација, не могу бити предмет вредновања при компарацији односа ризика и добробити. И најзад, овај захтев етичке оправданости испитивања испуњен је ако њихово поређење показује да је корист за испитаника већа од очекиваног ризика. У регулативи материје клиничких испитивања за исход ове компарације употребљавају се изрази који га више описују него што га квантификују, попут „пропорционалан“ или корист „надмашује“ ризик. Недостатак обрасца којим би се егзактно утврдио њихов однос не значи да је таква процена случајна, насумична или субјективна. Она се мора заснивати на експлицитним резултатима предклиничких истраживања, на подацима о потенцијалној врсти ризика, вероватноћи да ће се остварити као и његовим дугорочним последицама по здравље испитаника.

Посебан случај испуњења овог захтева етичке оправданости постоји у студијама које не садрже потенцијалну бенефит за испитанике, какве су оне које се изводе на здравим добровољцима, тзв. студије прве фазе, попут фармакокинетских или неких епидемиолошких истраживања. У стручној литератури се истиче да се у овим случајевима не ради о процени односа ризика и добробити за појединца, већ о односу ризика и сазнања.⁹ Њихова етичка оправданост образлаже се идејом интерперсоналне дистрибуције концептуално и практично веома дискутабилном, која не значи ништа друго до, један сноси ризик а други од тога имају бенефит. Важно је напоменути да у постојећој регулативи нема утврђених оквира како друштвена бенефит треба да буде избалансирана са индивидуалним ризиком, а проблем додатно повећава околност да ризик и корист у клиничким испитивањима нису до краја квантитативно мерљиве категорије. Постојећи утилитарички приступ решењу овог проблема усмерен на остваривање практичне користи, доводи у питање постојање етичке оправданости овог типа клиничких испитивања.

⁹ Emanuel J.E., at al, наведено дело.

Наглашавање потребе за правичним одмеравањем односа ризика и добробити, предмет је свих етичких кодекса. У једном од основних принципа Нирнбершког кодекса истиче се да ризик по појединца не сме надмашити важност хуманитарног проблема који се решава експериментом. Хелсиншка декларација на више места расправља о овом односу. Слично Нирнбершком кодексу у верзији из 1996. године ова Декларација у „Основним принципима“ у чл. I.5. подвлачи да „сваком биомедицинском испитивању мора претходити пажљива процена предвидљивог ризика са очекиваном користи за испитанике или друге субјекте. Интерес субјекта увек мора имати превагу над интересима науке и друштва“. У чл. I.7. наглашава дужност лекара да прекине испитивање ако се покаже да ризик надмашује потенцијалну бенефит итд. Белмонт извештај¹⁰ процену односа ризика и користи доводи у уску корелацију са принципом добробити кога поставља за један од основних етичких принципа клиничких истраживања. Међународни етички водич за биомедицинска испитивања на људима садржи препоруку да у сваком истраживању мора бити обезбеђена „разумна избалансираност“ потенцијалне користи и ризика, као и да могући ризици буду сведени на минимум. У њему се даље истиче да испитивања која немају директну дијагностичку, терапијску или превентивну корист за испитаника, морају бити оправдана постојањем научне и друштвене вредности. Ризик такве интервенције мора се налазити у „разумној релацији“ према важности очекиваног сазнања.¹¹

Правилна селекција субјеката испитивања

Селекција субјеката клиничких испитивања мора бити правилно спроведена. Она подразумева доношење ваљане одлуке не само о томе на којој потенцијалној категорији субјеката ће бити обављена студија (здрави добровољци, пацијенти у одређеном стадијуму болести), већ и то ко ће од регрутованих субјеката бити укључен или искључен и на ком подручју односно, месту ће бити спроведена (сајт).

Одабир субјеката испитивања мора бити детерминисан научним циљевима студије, а не неким другим разлозима какви могу бити избегавање

¹⁰ Белмонт извештај је у САД-у усвојен од стране Националне Комисије за заштиту субјеката биомедицинских и бихејворалних истраживања 1979. године као одговор на скандале који су изазвани извођењем Tuskegee и Willowbrook студија. У њему су утврђена три основна принципа етичке оправданости клиничких испитивања која укључују хуману популацију – принцип поштовања права испитаника, принцип добробити и принцип праведности. Текст извештаја доступан на адреси, <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>, од 23.02.2012.

¹¹ Видети Смерницу 8. Међународног етичког водича за биомедицинска испитивања на људима.

испитаника из рањиве¹² популације јер то изазива повећану пажњу етичких комитета, лака доступност одређених субјеката, привилегије и слично. Нажалост, сведоци смо да је у прошлости било студија, нарочито оних које су укључивале повећани ризик или које нису носиле потенцијалну бенефит за испитанике, којим су обухватане одређене групе субјеката само из разлога што су биле „погодне“ за испитивање.¹³ Научни разлози су такође критеријум од кога се полази при процени која група субјеката не сме бити искључена из испитивања. Ниво безбедности испитаника не сме бити доведен у питање неодговарајућом селекцијом субјеката.

Свако одступање од селекције субјеката одређене научним циљем испитивања не само да умањује ефикасност изведене студије, него доводи у питање валидност добијених резултата, што повлачи даље нежељене консеквенце. Најозбиљније су оне које се огледају у околности што резултати обављених испитивања генеришу на којој популацији ће терапија бити примењена, а ако су они погрешни, таква ће бити и терапија. Такође, неправилном селекцијом субјеката показује се неодговоран и нерационалан однос према расположивим истраживачким ресурсима, чиме не само да није постигнуто остварење индивидуалне или друштвене користи, него се таквим понашањем наноси појединачна и колективна штета.

Најзад, фер одабир субјеката је остварен уколико постоји могућност да оне групе субјеката и појединци који сносе ризик испитивања буду у позицији да у будућности уживају у његовим резултатима. Уколико овај критеријум није испоштован, ствара се подлога за експлоатацију испитаника. Ова страна правилне селекције субјеката испитивања нарочито је добила на значају процесом глобализације клиничких испитивања, односно

¹² Рањивој (вулнерабилној) категорији испитаника припадају не само они који немају потребну способност за пуноважно прихватање или одбијање учешћа у студији (малолетни, ментално болесни) него и лица чија способност давања слободне изјаве може бити компромитована због својерсног притиска коме су изложени у току поступка регрутовања (старији људи који су лако подложни утицајима, лица која се налазе у подређеном положају попут запослених у болницама и војним установама, затвореници, као и друга лица која због недовољно образовања, интелигенције, материјалне угрожености и слично, нису у стању да заштите своје интересе). Више о овоме, Levin C., et al, *The limitations of „vulnerability“ as a protection for human research participants*, *The American Journal of Bioethics* <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15265160490497083>, од 15.03.2012.

¹³ Као најдрастичнији случај злоупотребе испитаника, мимо експеримената извођених на затвореницима од стране лекара нацистичке Немачке, је Таскеги студија изучавања историје болести нелеченог сифилиса у којој су испитаници регрутовани из групе необразованих, сиромашних Афро-Американаца који су имали сазнање да болују од сифилиса, чијем укључивању у студију није претходило њихов информисање пристанак, нити им је пружено разумљиво објашњење о предмету и условима испитивања. Више о овоме видети, Brandt M. A., *Racism and Research: The Case of the Tuskegee Syphilis Study*, *The Hastings Center Report*, <http://www.jstor.org/stable/10.2307/3561468>, од 25.01.2012.

експанзијом испитивања која су спонзорисна од стране развијених а изводе се у неразвијеним земљама. Извођење студија у мултикултуралном свету, са различитим системима здравствене заштите и неједнаком економском моћи, довело је до појаве „двоструких стандарда“, односно до одобравања оних студија у неразвијеним земљама које не би биле одобрене у развијеним земљама, што је наметнуло питање да ли је епитет универзалности усвојених етичких принципа одржив или се „универзалност“ мора поимати као нешто што је културолошки релативно?¹⁴ Иако се у сарадњи између различитих држава и народа крије велики потенцијал изналажења користи за обе стране, скорашња историја клиничких испитивања у неразвијеним земљама¹⁵ изазвала је велики опрез по питању природе те сарадње и постојања правичне а самим тим и етички прихватљиве дистрибуције бенефита. Неједнака расподела моћи и средстава између неразвијених и развијених земаља условила је ширење категорије „рањивих“ на оне који су сиромашни, којима је неопходна медицинска нега а ње су лишени, који су необразовани и не схватају научне циљеве клиничких испитивања, па тако и предиспонирани за наношење повреде и експлоатацију. Овим категорија „рањивих“ може обухватати читаве државе и народе.¹⁶

Освртањем на социјалну компоненту клиничких испитивања, свесни значаја и важности правичне дистрибуције остварене бенефита на глобалном, светском нивоу, ревизијски тим текста Хелсиншке декларације из 2000. године је чл 19. стао на становиште да „етичка оправданост клиничких истраживања постоји уколико постоји разумна претпоставка да ће популација у којој се истраживање изводи имати користи од резултата истраживања“. Нажалост ово становиште није наишло на опште одобравање, па неке од економски најразвијенијих земаља попут САД и земаља Европске Уније нису прихватиле ову верзију Декларације. Међународни етички водич за биомедицинска испитивања на људима у Смерници 10, са истим циљем као и Хелсиншка декларација, препоручује да спонзор и истраживачи

¹⁴ Више о овоме видети, Shapiro T. H., Meslin M. E., Ethical issues in the design and conduct of clinical trials in developing countries, *New England Journal of Medicine*, <http://textedu.com/f2/download/ethical-issues-in-the-design-and-conduct-of-clinical-trials-in-developing-countries.pdf>, од 02.03.2012; Angell M., *Investigators responsibilities for human subjects in developing countries*, *New England Journal of Medicine*, <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200003303421309>, од 10.02.2012.

¹⁵ Пажња шире и стручне јавности нарочито је била усмерена на контроверзна испитивања антибиотика Trovan (trovafloxacin) за лечење менингитиса спонзорисана од стране Pfiуег-а обављено над нигеријском децом 1996, Surfahin-а у латинској Америци, истраживање преносивости ХИВ-а у Уганди и слично. Наведено према, Fitchett R. J., Ethical considerations of clinical trials in the developing world, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine* <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035920309000765>, од 01.02.2012;

¹⁶ Levin C., at al, наведено дело.

пре предузимања испитивања међу народима или државама са ограниченим ресурсима утврде да ли такве студије одговарају њиховим здравственим потребама и приоритетима, да ли ће им интервенције или производи чија примена је прамет испитивања, као и остварена медицинска сазнања бити доступни. Уколико је одговор позитиван постојаће испуњење овог захтева етичке оправданости испитивања. Белмонт извештај правилну селекцију субјеката истраживања помиње као један од захтева испуњења принципа правичности како на индивидуалном тако и на друштвеном нивоу.

Добровољни информисани пристанак

Ниједан од услова етичке оправданости клиничких испитивања није имао толико појашњења у стручној литератури колико информисани пристанак. Он је предмет разматрања свих аката донетих у овој материји.¹⁷ Неславна историја злоупотребе субјеката испитивања под паролом унапређења медицине нагласила је његов значај, услед чега га Нирмбершки кодекс види као „апсолутно неопходан“ услов ма ког експеримента на људима. Иако се данас изводе студије из области ургентне медицине у којима информисани пристанак испитаника није могућ пре медицинске интервенције, он и даље представља један од темеља етичке оправданости клиничких испитивања.

Сврха информисаног пристанка налази се у обезбеђивању индивидуалне контроле над одлуком о приступању или неприступању клиничком испитивању. Неопходност његовог постојања почива на принципу поштовања аутономије воље појединца која намеће другима обавезу уважавања туђих избора и одлука.¹⁸ Подвргавање субјеката биомедицинским испитивањима без ауторизације значи свођење њихове улоге на ниво објекта истраживања и кршење мноштва признатих људских права попут права на живот, права на здравље, права на телесни интегритет, права на приватност, на самоопредељење, права на достојанство итд.

Да би се обезбедио информисани пристанак потенцијални испитаник мора бити јасно и потпуно обавештен о бројним чињеницама на основу којих ће донети слободну, ничим не ометану одлуку која у крајњој линији представља одраз његовог система вредности, интереса и приоритета. При-

¹⁷ Видети чл. I.9, чл. I.10, чл. I.11. Хелсиншке декларације из 1996, Белмонт извештај, чл. 3, чл. 4 и чл. 5 Директиву 2001/20 ЕУ, Смернице 4 и 5 Међународног етичког водича за биомедицинска испитивања на људима, тачку 4.8. Смерница добре клиничке праксе итд.

¹⁸ Више о принципу поштовања аутономије појединца као једног од моралних - принципа биомедицинске етике видети, Childress F. J., *The place of autonomy in bioethics, The Hastings Center Report*, <http://www.jstor.org/discover/10.2307/3562967?uid=3738928&uid=2129&uid=2&uid=70&uid=4&sid=47698772200647>, од 27.02.2012.

бављање информисаног пристанка је процес који не значи просто упражњавање ритуала декламовања текста из унапред припремљеног обрасца, већ поступак понављања, објашњења, одговарања на питања и слично, све у циљу спознаје да је субјекат разумео пружене информације и да има потребну способност за давање правно релевантне изјаве воље о пристанку.¹⁹

Ради пружања потпуних информација потенцијални испитаник најпре треба да буде упознат са разлозима његове индивидуалне подобности за учешће у клиничком испитивању и слободом да одбије приступ или се повуче из испитивања у било којој фази његовог извођења без каквих негативних консеквенци. Он даље мора бити обавештен о сврси и циљу клиничког испитивања односно, о околности да се ради о истраживању које је у основи различито од рутинске медицинске неге, о истраживачким методама, о начину одабира контролне групе испитаника (рандомизација, двоструко слепо испитивање, употреба плацеба и сл.), о дужини трајања студије, о дужности испитаника, о реално предвидивим ризицима, очекиваним непријатностима или болу које испитаник може трпети током истраживања, о реално очекиваној користи за испитаника (ако се корист не очекује о томе треба да буде пружено упозирење) и општедруштвеној користи, о алтернативним терапијским поступцима доступним испитанику и њиховим главним користима и ризицима, о евентуалној накнади трошкова, о расположивим медицинским третманима у случају повреде или погоршања здравља изазваних испитивањем, о поштовању права на приватност испитаника и поверљивости медицинских и личних података које се односе на њега, као и другим аспектима испитивања који су од значаја за доношење одлуке о учешћу. Растом броја међународних и регионлних домумената којима се утврђују етички принципи клиничких испитивања или дају смернице за њихову примену, расли су број и природа информација које треба саопштити испитанику пре добијања информисаног пристанка, што има за последицу непостојање опште сагласности о свакој од њих.²⁰

¹⁹ „Терапеутска заблуда“ је честа међу учесницима клиничких испитивања, што указује да овај стандард није лако достижан. Добру илустрацију ове тврдње поткрепљују резултати истраживања квалитета информисаног пристанка у студијама канцера, који су показали да 48% испитаника сматра да сви третмани и процедуре у студији представљају стандардну терапију за одређени тип канцера; 38% њих верује да испитивање не носи никакав додатни ризик или тежбе у односу на стандардни третман, док 29% њих мисли да је третман којим се подвргавају у студији најбољи одобрен третман за ту врсту канцера. Наведено према, Joffe S., et al, Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey, *The Lancet*, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673601068052>, од 12.02.2012.

²⁰ Ревизијом Хелсиншке декларације из 2000. године се у циљу повећања транспарентности клиничких испитивања и спречавања потенцијалног економског сукоба интереса предвиђа обавеза адекватног информисања потенцијалних испитаника о циљевима,

Осим пружања потребних обавештења која пристанку испитаника дају карактер информисаног, њега мора красити и квалитет слободног. Он постоји ако одлука о приступу студији није донета под недопуштеним утицајима каки су претња, принуда, превара или заблуда, као и да није формирана под притиском. Указивање на неопходност појачаног опреза, специјалне пажње и заштите оних група испитаника за које се претпоставља да због неповољног економског положаја, здравственог стања и слично могу дати пристанак под притиском, предмет је свих аката који се баве регулативом материје клиничких испитивања. У случајевима када испитаници немају довољан капацитет за давање правно релевантне изјаве воље, информисани пристанак уместо њих даје овлашћени законски заступник. Овом приликом, најбољи медицински интерес испитаника мора бити полазиште за пристанак односно одбијање учећа у студији.

Информисани пристанак испитаника укључених у студију прибавља се пре почетка њеног извођења, а писани образци који садрже својеручно потписане изјаве о учешћу саставни су део документације која се подноси етичким комитетима који, ценећи испуњеност свих услова етичке оправданости клиничког испитивања о томе доносе позитивну или негативну одлуку.

Поштовање права испитаника

Отклањање могућности злоупотребе испитаника и заштита њихових права, интереса и безбедности обавеза су свих учесника клиничких испитивања. Посебан опрез у извршењу ове дужности наглашен је код студија које се изводе на рањивој популације испитаника којима стандардне процедуре прибављања информисаног пристанка не пружају довољну заштиту.²¹ Такође, накнада која се исплаћује испитаницима за учешће у студијама прве фазе ни правно ни етички не оправдава њихову експлоатацију нити их лишава дужности заштите. Безбедност и добробит испитаника морају имати приоритет у извођењу ма које фазе клиничких испитивања.

методама и изворима финансирања истраживања, потенцијалном сукобу интереса, институционалним везама истраживача, као и обавеза публиковања извора финансирања клиничких испитивања (видети чл. 13, 22, и 27. Декларације). Како је већ поменуто, ова верзија није прихваћена од стране САД и ЕУ, а у њиховој регулативи пружање података о изворима финансирања је саставни део документације која се подноси етичким комитетима, уз образложење да се на овај начин остварује захтев за транспарентношћу испитивања и спречавањем потенцијалног сукоба интереса, односно да то нису подаци од којих зависи информисани пристанак испитаника.

²¹ О етичким проблемима присутним у биомедицинским испитивањима која укључују рањиву популацију видети, Wandler D., Grady C., Ethical issues in research with special populations, <http://www.bioethics.nih.gov/research/special.pdf>, од 15.02.2012.

Заштита права субјеката биомедицинских испитивања мора бити континуирана и покривати не само време пре извођења студије, када у поступку регрутовања испитаника и прибављања информисаног пристанка нарочито долази до изражаја поштовање права на аутономију појединца, њиховог права на самоопредељење.²² Она се мора протезати и на време спровођења студије, па чак и на оно након њеног окончања, испољена кроз доступност терапије или медицинског средства у оквиру права сваког појединца на највиши достижан стандард здравља.

У току извођења студије поштовање права на приватност безбеђује се поступањем у складу са правилима о поверљивости података из медицинске документације пацијента. Поштовање права на самоопредељење остварује се признавањем права субјекта да напусти студију ако сматра да она више не одговара његовим интересима без негативних консеквенци у виду било какве одговорности или потоње опструкције у пружању редовне медицинске неге. Поштовање права на живот, права на здравље и неповредивост телесног и психичког интегритета сваког испитаника покрива се дужношћу истраживача да у случају појаве нежељеног догађаја или неочекиване реакције на лек испитанику обезбеди адекватну терапију, а уколико је потребно такав испитаник се искључује из студије. Њихово уважавање се такође испољава корз право испитаника да буде обавештен о приспећу информација у току студије које указују на откривање нових, до тада непознатих ефеката испитиване интервенције које могу укључивати додатни ризик за испитаника, и о томе се изјасни.

У актуелној регулативи биомедицинских испитивања која се изводе на људима поштовању права испитаника и њиховој заштити придаје се велики значај. Нирнбершки кодекс то чини поменутиим принципом о „апсолутној неопходности“ добровољног пристанка, принципом о постојању научне и друштвене вредности и научне основаности сваког експеримента на људима као предуслова његовог извођења, о неопходности избегавања излагања испитаника непотребним физичким и психичким боловима и патњи, о дужности истраживача да прекине експеримент уколико би његово даље извођење изазвало повреду, трајно оштећење здравља или смрт испитаника, о слободи сваког субјекта испитивања да напусти експеримент у било које време итд. Хелсиншка декларација из 1996. године заштиту испитаника покрива низом одредби: прописивањем да право на заштиту интегритета субјеката истраживања „увек мора бити поштовано“ истичући

²² Више о овоме, Katz J., Human experimentation and human rights, *Saint Louis University Law Journal*, http://digitalcommons.law.yale.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=3917&context=fss_papers&sei-redir=1&referer=http%3A%2F%2Fscholar.google.com%2Fscholar%3Fhl%3Den%26q%3DHuman%2Bexperimentation%2B&od=12.03.2012.

посебно њихово право на приватност и поверљивост медицинских података (I.6. Декларације), кроз обавезу истраживача да прекине испитивање ако утврди да ризик по испитаника надмашује потенцијалну добробит (I.7. Декларације), кроз садржину информација које истраживачи дају потенцијалним испитаницама у поступку прибављања информисаног пристанка (I.9.), утврђивањем потребе посебне заштите вулнерабилних испитаника (I.10.) итд. Постављањем за један од основних принципа клиничких испитивања на људима принцип поштовања права испитаника, Белмонт извештај такође наглашава значај заштите испитаника. То чини и Директива 2001/20 ЕУ²³ која чл. 3. посвећује заштити субјеката клиничких испитивања, док се чл. 4. и 5. додатно осврће на заштиту деце и одраслих који немају потребну способност за пуноважан информисани пристанак.

Захтев за заштитом права испитаника тесно је повезан са другим условима етичке оправданости клиничких испитивања. Природа њихове повезаности је таква да се пуним остварењем осталих захтева постиже потпуна заштита субјеката испитивања. Заправо, ако пођемо од околности да је успостављање етичких принципа имало за сврху подстицање научно-истраживачких пројеката у области медицине, па тако и оних које укључују испитивања на људима,²⁴ али уз максималну заштиту права испитаника, очигледна је њихова заштитна улога. Целокупна регулатива клиничких испитивања прожета је начелом да интереси појединца увек морају имати превагу над интересима науке и друштва.

Независна процена од стране етичких комитета

У планирање и извођење клиничких испитивања умешано је мноштво различитих интереса. Интереси истраживача су да учествују у квалитетним, иновативним испитивањима, да у складу са високо моралном улогом лекара у друштву заштите и унапреде здравље испитаника, да студију ефикасно окончају, добију адекватну накнаду за уложени рад и унапреде своје каријере. Спонзор клиничког испитивања са својом одговорношћу око започињања, спровођења и финансирања испитивања, има интерес да ови задаци буду обављени без већих застоја и проблема, да буду ангажовани компетентни истраживачи, да се кроз позитиван исход испитивања оправдају уложена финансијска средства и по могућству касније кроз широку примену испитиваног лека или медицинског средства мултипликују. У тежњи за њиховим остварењем, чак и код студија које су постављене у нај-

²³ Текст Директиве доступан на адреси, <http://www.eortc.be/services/doc/clinical-eu-directive-04-april-01.pdf>, од 18.02.2012.

²⁴ Ова сврха је нарочито видљива у уводном делу Хелсиншке декларације из 2000. године. Видети чл. 2, 4, 6. ове верзије Декларације.

бољој намери, могу се начинити извесни пропусти у виду примене сумњивих научних метода, одабира лако доступних испитаника уместо оних који су одређени научним циљем испитивања, неповољном односу ризика и користи и слично. Да би се спречили ови и слични пропусти и тако заштитили права, безбедност и добробит испитаника, оцена испуњености етичких принципа клиничких испитивања поверена је етичким комитетима који се као независна тела образују на нивоу здравствене установе у којој се испитивања изводе.²⁵

Потребу постојања независне рецензије испуњености етичких захтева клиничких испитивања која укључују хуману популацију је још 1975. године уочио ревизијски тим Хелсиншке декларације. У делу који носи назив „Основни принципи“ у члану 1.2. овог текста Декларације предвиђа се неопходност оцене истраживачких протокола²⁶ од стране независних етичких одбора. Међународни етички водич за биомедицинска истраживања на људима у Смерници 2 истиче потребу процене научне вредности и етичке прихватљивости сваког предлога за извођење испитивања на људима од стране етичких комитета. Он подвлачи потребу за њиховом независношћу, било институционалном или финансијском, која може компромитовати њихову објективност. То чини и Директива 2001/20 Европског Парламента и Савета Европе која у чл. 6 говори о потреби установљења и операционализације Етичких комитета у државама чланицама, о њиховој дужности расправљања о било ком питању поводом испуњености етичких захтева, уз посебно наглашавање које чињенице увек треба да буду предмет разматрања.²⁷ Слична одредба садржана је у чл. 73. Закона о лековима и медицинским средствима РС²⁸ итд.

Поштовање етичких принципа задатак је свих учесника клиничких испитивања. Заштита права и безбедности испитаника која је поверена етичким комитетима не ослобађа остале ове дужности, већ представља врсту додатне, „дупле“ заштите, која се испољава кроз поступак финалне провере, верификације испуњености усвојених етичких принципа. У том циљу, у поступку доношења одлуке о спровођењу клиничког испитивања предмет њиховог разматрања може бити испуњеност било ког од етичких захтева. То може бити оцена научне и друштвене вредности испитивања јер она која немају тај квалитет *ipso facto* су неетичка јер могу изложити испитанике ризи-

²⁵ Етички комитети се могу формирати на институционалном, локалном, регионалном и националном нивоу; у извесном случајевима предвиђена је могућност и међународно оформљених етичких комитета.

²⁶ Протокол клиничког испитивања је документ који описује циљеве, план, методологију испитивања, начин статистичке обраде података и организације клиничког испитивања.

²⁷ Видети чл. 5 тачка 3. Директиве 2001/20

²⁸ „Службени гласник РС“ бр. 30/2010.

ку који је неадекватан сврси; они могу разматрати да ли је познати или претпостављени ризик за испитаника оправдан имајући у виду очекивану корист, било директну или индиректну; да ли је процедура прибављања информисаног пристанка прописно спроведена и испитанику пружене адекватне и комплетне информација за доношење одлуке о учешћу; да ли је одабир субјеката испитивања правилно изведен посебно имајући у виду аспект социјалне прихватљивости испитивања, односно спречавања да неки друштвени слојеви имају користи од злоупотребе других субјеката; да ли постоји оправданост извођења студије на рањивој популацији испитаника, да ли је стручност истраживача задовољавајућа итд. Предмет посебног разматрања сваког етичког комитета је и истраживачки протокол.

Заштитна улога етичких комитета не завршава се одобравањем извођења студије. Она траје све до њеног окончања и спроводи се кроз поступак контроле и надзора студија у току.

Закључак

Да клиничка испитивања која се изводе на људима не би попримала облик злоупотребе испитаника за рачун развоја медицине и друштва, неопходно је да се њихово извођење уподоби извесним захтевима етичке оправданости. Сваки од побројаних захтева има своје место и специфичну функцију, па спровођење биомедицинских испитивања којим се заобилази или крши примена ма ког од њих није етички оправдано. Било да су успостављени у циљу остварења суштинских етичких вредности какав је случај са захтевима за друштвеном вредношћу и научном оправданошћу, фер селекцијом, односом ризика и добробити и поштовањем права испитаника, или се ради о онима претежно процедуралне природе, какви су независна процена етичких комитета и информисани пристанак, остварење једног не може надоместити недостатак другог.

Такође, вредна пажње је и потреба за остварењем универзалности примене усвојених етичких захтева клиничких испитивања. Пораст броја студија која се изводе у неразвијеним земљама света, актуелизовао је неопходност њиховог достизања. Економски фактори не би требало да доведу до прављења компромиса око етичких разматрања. Иако се данас на мултикултуралној сцени биомедицинских испитивања суочавамо са појавом адаптирања ових захтева у зависности од здравствених, економских, културних и техничких услова извођења, њихова универзалност је стандард коме треба тежити.

*Dragica Živojinović, Ph.D., Associate Professor
Faculty of Law Kragujevac*

Requirements for Ethical Justification of Clinical Trials

Abstract

Conduction of the clinical trials on human subjects in order to gain data about efficiency and safety of the new drugs, medical devices and behavioral interventions is the essential part of the process of improvement in medical science. Yet, there are many potential risks of mistreat or abuse of the subject's legal rights and safety once they are involved in these trials. Determinations of generally accepted demands of ethical justification for clinical trials provide decrease of risks for subjects that undergo the clinical trials. After analyzing the content of the international and regional declarations, ethical guidelines and local legal regulations, author finds that basic ethical requirements for conduction of the clinical trials are: scientific and social values and scientific validity, risk benefit ratio, fair subject selection, voluntary informed consent, respect of the subject's personal rights and independent ethical comity review. In this work, author explains the purpose of these demands, determines their correlation and conclude that all of them stand in mutual connection and interrelation. Only cumulative fulfillment of all of the named requirements allows ethically acceptable approach to conduction of clinical trials with avoiding the exploitation and providing the fair and dissent environment for subjects with full respect to their legal rights and safety.

Key words: clinical research, ethical requirements, Declaration of Helsinki, exploitation of clinical research subject