

Zvonko RUMBOLDT

## ETIČKA PITANJA U KLINIČKIM ISTRAŽIVANJIMA

Sažetak

*Premda se začeci kliničkih istraživanja, navlastito onih intervencijskih, javljaju već u davnini, moderni su klinički pokusi široko pokrenuti tek sredinom prošlog stoljeća i smatraju se jednim od najvažnijih znanstvenih dostignuća i temeljem suvremene "evidence based" medicine. Etički problemi kliničkih istraživanja nisu u cijelosti riješeni jer svako znanstveno otkriće ukazuje i na nove moralne zamke, što je posebno vidljivo na polju prenatalne medicine te u provjeravanju odnosa djelotvornosti i podnošljivosti (pa i cijene) novih, posebno farmakoterapijskih intervencija. Kako osoba nikad ne smije postati sredstvo, već je isključivo cilj znanstvenih istraživanja, kao i liječničkih pothvata, pri eventualnoj dilemi između otkrivanja znanstvene istine i humanističkog pristupa osobi, izbor uvijek mora pasti na ovo potonje. Temeljna etička pitanja koja razmatra ovaj prikaz odnose se na znanstvenu vjerodostojnost predmnijevanog istraživanja te na zaštitu autonomije i dostojanstva ispitanika. U tom se smislu posebno ukazuje na važnost i ulogu etičkog povjerenstva te na bit informiranog pristanka. Zalaganje za izraz "istraživanje s ispitanicima" umjesto "istraživanje na ispitanicima" stoga nema samo semantičku i jezikoslovnu, već i moralnu odrednicu.*

Pitanja kliničkog terapijskog pokušaja razmatrana su u našoj literaturi u više navrata, od članaka (npr.<sup>1-4</sup>) do čitavih priručnika (npr.<sup>5</sup>), tako da ovaj prikaz ne donosi bitno nove podatke, već pokušava rezimirati već objavljeno.

Trezveno prosuđivanje odnosa djelotvornosti, podnošljivosti i štetnosti raspoloživih lijekova jedan je od imperativa suvremene medicine. Farmakološko ispitivanje na životinjama daje tek djelomičan uvid u terapijsku vrijednost stanovitog spoja (npr. svega do 30 % odgovora opaženih u pasa i do 10 % odgovora opaženih u štakora pokazuje i čovjek) pa tek istraživanja na ljudima daju klinički relevantne odgovore<sup>1</sup>. Ipak, skoro do sredine prošlog stoljeća, rezultati kliničkog ispitivanja lijekova bili su od razmjerno male teorijske i praktične koristi zbog metodoloških manjkavosti. Zamislimo, primjerice, izvještaj u kojem se tvrdi da je određeni lijek doveo do izlječenja u 60 % slučajeva. Odmah se nameće i suprotno

pitanje: nije li taj lijek zapravo onemogućio izlječenje u 40 % bolesnika? Tvrdnja da određena intervencija dovodi do značajnog boljitka u stanovitom postotku bolesnika malo vrijedi ako ne znamo kakav je prirodni tijek te bolesti, odnosno koliki se dio takvih bolesnika osjeća bolje već nakon razgovora s liječnikom, nakon pregleda, nakon prijema u bolnicu ili nakon dobivanja inertne tvari. Takve i slične nedoumice, koje u sebi nose ne samo stručne, već i etičke implikacije, pogodovale se razvoju i usavršavanju kliničkih istraživanja, posebno baš kliničkih terapijskih pokusa.

Danas se u procesu donošenja terapijskih odluka sve manje vodimo dojmovima, a sve više znanstveno utvrđenim dokazima, što se naziva *medicina utemeljena na dokazima* ili "evidence based medicine"<sup>6</sup>. Najpouzdanijim se smatraju rezultati obrade više kontroliranih, randomiziranih kliničkih pokusa (tzv. metaanalize), a potom redom dolaze u obzir podaci bar jednog kontroliranog istraživanja, pa podaci nerandomiziranih, kohortnih ili poredbenih ispitivanja, zatim dokazi opservacijskih podataka iz više sredina, dok su na dnu te ljestvice mišljenja istaknutih stručnjaka ili izvješća ekspertnih odbora, koja se ne temelje na valjanim, provjerljivim dokazima.

Da bi odista bilo vjerodostojno, suvremeno kliničko ispitivanje počiva na nekoliko kamena temeljaca (tablica 1). Prvi je dobra i jasna *hipoteza*, tj. traženje odgovora na relevantno pitanje, koje se može odnositi kako na osvjetljavanje jednog fundamentalnog problema, tako i na unapređenje našeg razumijevanja ili na poboljšanje medicinske prakse, npr. propisivanje djelotvornijeg ili bolje podnošljiva lijeka. U planu potencijalnog kliničkog istraživanja traže se zatim potvrde kredibiliteta istraživača (dokazi motiviranosti i kompetencije, prethodni radovi s tog područja), njihovih tehničkih mogućnosti (primjereni prostor, uređaji, osoblje), kao i predvidivo trajanje pokusa (obično više mjeseci do nekoliko godina, ovisno o prirodi ispitivanja).

Drugi temeljac predstavlja *usporedba* terapijskih učinaka. Neophodno je sučeliti učinke dvaju ili više postupaka na skupinama što sličnijih bolesnika, u što sličnijim uvjetima, kako bi efekti ispitivanih lijekova predstavljali ako ne jedine, a ono presudne inačice. Naime, kako svako živo biće teži spontanom izlječenju, odsustvo kontrolne skupine (koja, ovisno o naravi pokusa, obično dobiva ili uobičajenu terapiju ili placebo) skoro u pravilu omogućava dokazivanje „djelotvornosti“ svake inertne tvari ili beskorisne intervencije. Usporedba terapijskih učinaka provodi se kako između (tzv. kolektivna terapijska usporedba, češća u akutnim bolestima), tako i unutar ispitivanih skupina (tzv. individualna terapijska usporedba, češća u kroničnim bolestima).

Treći temeljac predstavlja primjeren *izbor ispitanika i svrsishodnih mjerenja*. Treba, naime, jasno unaprijed odrediti demografske i patografske osobine ispitivane populacije (npr. nedvojbeni kriteriji uključivanja, neuključivanja i isključivanja), da bi kasnije bilo razvidno kako i koliko se postignuti rezultati smiju ekstrapolirati, dok adekvatna mjerenja (izbor uređaja, provedbe, učestalosti) jamče da će dobiveni podaci omogućiti pouzdano prihvaćanje ili odbijanje hipoteze.

Četvrti kamen temeljac dobrog kliničkog pokusa jest *nepristranost*. Budući da čovjek nije potpuno indiferentan ni pri jednom izboru, malo je vjerojatno da klinički istraživači ne bi imali nikakvih predrasuda ili pristranosti u odnosu na ispitivane lijekove. Zamislimo, naime, da se od nekog novog lijeka očekuje veća djelotvornost nego od standardnog. Taj, predvidivo efikasniji lijek, većina bi liječnika propisala težim bolesnicima, onima koji trebaju brže izlječenje ili onima za koje postoji neki drugi, prihvatljiviji razlog. Rezultati takvog ispitivanja očito ne bi bili uvjerljiviji od anegdotalnog prikaza ili od kliničkog dojma. Jednu od mjera za osiguranje nepristranosti osigurava *randomiziranje*, tj. uvrštavanje pojedinih ispitanika u određene skupine nasumce, npr. pomoću tablica slučajnih brojeva. Tako svaki sudionik kliničkog pokusa dobiva jednaku prigodu da bude uključen u bilo koju od uspoređivanih skupina. Subjektivnost se nadalje može bitno smanjiti različitim oblicima *slijepih pokusa* (u jednostruko slijepom ispitanik ne zna koje sredstvo prima, a u dvostruko slijepom to ne zna ni istraživač).

Peti je temeljac *statistika*. Pod time se obično smatra dobra obrada dobivenih podataka uz korištenje primjerenih statističkih metoda radi procjene njihove podudarnosti ili značajnosti opaženih razlika. Utvrđivanje statističke, a potom i kliničke značajnosti opaženih promjena zacijelo je neobično važno. Ipak, još je važnije konzultiranje statističara prigodom planiranja pokusa radi određivanja neophodnog broja ispitanika, trajanja pokusa te broja i načina mjerenja.

Šesti, za ovo razmatranje najvažniji temeljac jest *etičnost*<sup>2-5</sup>. Kliničkim se istraživanjima predbacuje mnogo toga, a najviše da su ezoterična, daleko od prakse, gotovo njezin antipod, i obratno, da je riječ o manje vrijednim znanstvenim aktivnostima, da često nisu egzaktna, već “impresionistička”, te da su u etičkom smislu često upitna. Premda sam na te prigovore odgovorio još u prošlom stoljeću<sup>7</sup>, onaj posljednji valja razmotriti još jednom. U pitanju je specifični odnos liječnika i bolesnika, koji nije samo znanstven i stručan, već u prvom redu human. Naime, dok se znanstveni pristup bolesniku temelji na determinizmu prirodnih pojava i polazi od Galileovih postulata (priroda je objektivna, njezine se pojave mogu mjeri-

ti i oponašati u pokusu<sup>7</sup>), humanistički se pristup zasniva na sustavu vrijednosti, koji na prvo mjesto stavlja osobu i njezine potrebe. Bit znanstvenog pristupa leži u objektivnoj spoznaji, dok humanistički pristup počiva na moralnim sudovima koji proizlaze iz svjetonazora. Dok je znanost objektivna i traži u prvom redu uzroke i mehanizme pojava, humanizam je subjektivniji i bavi se razlozima i svrhovitošću ponašanja. Ako se moral pokuša definirati nizom stavova, vjerovanja i pravila ponašanja osebujnima za pojedino društvo, a etiku kao filozofiju morala, tj. izučavanje moralnih sudova radi razumijevanja njihove naravi, onda je razvidno da se humanistički pristup bolesniku zasniva upravo na moralnim sudovima. Cilj znanstvenog istraživanja može, dakle, biti i predmet, dok je cilj moralne prosudbe samo osoba. Znanstveni i humanistički pristup, na osnovi različitih postavki istražuju prema tome i drugačija pitanja, pa se i dobiveni odgovori ponekad razlikuju. Znanstvene dileme biomedicine posljedice su našeg neznanja i rješavaju se istraživanjima, navlastito eksperimentom, dok se moralne dileme javljaju pri mogućim izborima, od kojih ni jedan ne zadovoljava u potpunosti, a rješavaju se rasuđivanjem. Mogao bi se steći dojam da su u pitanju dva alternativna, međusobno isključiva pristupa. Kako da se postavi liječnik istraživač u dilemi između znanstvenog i humanističkog pristupa? Valja istaknuti Kantovu postavku da čovjek ni pod kakvim okolnostima ne smije postati sredstvom, već da uvijek ostaje svrhom po sebi<sup>8</sup>: pri eventualnom sukobu istraživačke znatiželje i medicinske etike, prevaga je na strani potonje. Nema, dakle, spomena o nekom antagonizmu među ovim pristupima, već bi se prije moglo govoriti o polarnom sinergizmu: kao što dva oponentna prsta samo zajedno mogu držati neki predmet, tako i dobra medicinska istraživanja moraju počivati na ova dva nositelja (slika 1). Pjesnički rečeno, uskraćivanjem znanstvenog temelja medicina gubi glavu, a uskraćivanjem humanističkog gubi srce; jedno je gore od drugoga! Ako čovjekoljublje stavlja osobu u žarište interesa, onda je osnovni zadatak liječnika da bolesniku omogući što puniji, slobodniji i produktivniji život. Život treba sačuvati, ali i poštovati; valja olakšati patnje i unaprijediti zdravlje. Naglasak nije na dužini života, premda je iza kvalitete upravo kvantiteta življenja drugi, osnovni cilj humanističke medicine.

Zastrašujući primjeri zlorabe "znanstvene" znatiželje iz Drugog svjetskog rata<sup>9</sup> (niz takvih postupaka zabilježen je i ranije<sup>10</sup>, a, na žalost, i u nedavnoj prošlosti) naveli su na donošenje tzv. Nürnberškog kodeksa 1947. god., a potom tzv. Helsinške deklaracije (1964., s nizom kasnijih dopuna, posljednja, peta, donesena je u Edinburghu 2000. god.: tablica 2), te više kodeksa liječničkih društava, zakonskih propisa i pravilnika o dob-

roj kliničkoj praksi<sup>2-4,8,10,11</sup>, kako bi se zaštitili interesi i dostojanstvo ispitanika, a ne bi izgubilo na znanstvenoj vjerodostojnosti pokusa s ljudima. Proces je znatno ubrzala poznata afera s teratogenim nuspojavama talidomida<sup>12</sup> (premda nije bila ni prva niti jedina<sup>10</sup>). Dvije su osnovne postavke ovih propisa:

- a) Relevantnost istraživanja i njegova znanstvena validnost (vidi gore);
- b) Zaštita autonomije, dostojanstva i zdravstvenih interesa, kako ispitanika, tako i potencijalnih korisnika istraživačkih rezultata, čime je posebno istaknuta uloga etičkih povjerenstava i informiranog pristanka.

*Etički odbori* (povjerenstva, komiteti) neovisna su društvena tijela, sastavljena od zdravstvenih radnika (npr. liječnici, farmaceuti, medicinske sestre) i od predstavnika javnosti, koji su po prirodi svog poziva vezani uz razrješavanje etičkih dilema (npr. filozofi, teolozi, pravnici, sociolozi). Primjerice, Povjerenstvo za lijekove KB Split, osnovano daleke 1972. god. kao prvo etičko povjerenstvo u našoj zemlji, među svojim članovima ima i pravnika i teologa. Značajne datume vezane uz rad ovih tijela u našoj zemlji donosi tablica 3. Evo pregleda najvažnijih pitanja o kojima etičko povjerenstvo treba dati mišljenje:

- Da li predviđeno istraživanje može dati jasan odgovor na postavljeno relevantno pitanje (testabilnost hipoteze)?
- Da li su broj ispitanika, njihove neugodnosti, apsentizam i predviđene nuspojave u prihvatljivoj ravnoteži s predmnijevanom koristi (engl. risk/benefit ratio)?
- Kako će se ispitanici odabirati? Jesu li kriteriji uključivanja, neuključivanja te isključivanja jasni i etički prihvatljivi?
- Kakva se kompenzacija predviđa za sudionike u pokusu: Koliko ih treba pratiti radi eventualnih nuspojava? Kakvu će odštetu primiti (od koga, pod kojim uvjetima, koliko) u slučaju pretrpljene štete?
- Kako se namjerava izbjeći sukob interesa i pristranost ispitivača (randomiziranje, usporedba s placebom ili sa standardnim liječenjem, sljepoća pokusa)? Jesu li predložene mjere opravdane i prihvatljive?
- Jesu li sve procedure dobro objašnjene i razumljive potencijalnim ispitanicima? Da li osiguravaju valjan informirani pristanak?
- Kako su utvrđena prava i obveze glede objavljivanja (npr. Hoće li se dobiveni podaci smatrati poslovnom tajnom sponzora? Namjeravaju li se publicirati i negativni rezultati)?

Postoji još mnogo pitanja na koja etička povjerenstva trebaju odgovoriti (tablica 4)<sup>13,14</sup>, no ostaje i dosta nedoumica. Primjerice, trebaju li se takva tijela osnivati samo na razini institucija (npr. bolnica, fakulteta) ili su potrebna i državna povjerenstva, možda i regionalna ili županijska? Nadalje, da li se od etičkih povjerenstava očekuje konzultativna (davanje mišljenja) ili upravna uloga (davanje odobrenja)? Dodatna pitanja izviru iz iskustva srodnih institucija, kao što je poznata FDA<sup>15,16</sup>.

Istaknuto mjesto u ovom kontekstu pripada *informiranom pristanku*. Riječ je o dogovornoj, svjesnoj suglasnosti potencijalnog ispitanika da pod određenim uvjetima osim koristi (npr. moguće skraćanje bolesti) prihvati i stanovite rizike (npr. moguće nuspojave). Razumljivo je da ni jedan kandidat ne može dobiti sve potencijalno relevantne informacije: naše je neznanje glavni razlog poduzimanja kliničkog pokusa! Stoga se čini pretjeranim bujanje podataka koji se podastiru mogućim ispitanicima: obrasci od svega jedne stranice narasli su u pojedinim slučajevima u cijele knjižice, koje prosječni građanin u razumnom roku ne može ni pročitati, a kamoli proučiti. Kako se u znanosti ne barata kategorijama apsolutne sigurnosti, već relativne vjerojatnosti, ni za informirani pristanak ne traži se potpuno, već optimalno objašnjenje, razumljivo ispitaniku, kako bi se zaštitila njegova slobodna volja. Sudionici u pokusu, dakle, ne smiju biti ni prevareni niti manipulirani<sup>17</sup>. Zato se istraživanja na osobama ograničene moći odlučivanja (npr. zatvorenici) u pravilu smatraju neprihvatljivima.

Etičke temelje naših nedoumica tek sam ovlaš dotaknuo pa upućujem na literaturne izvore, a posebno na dvije kvalitetne monografije<sup>18,19</sup>. Ovim sam natuknicama tek pokušao skrenuti pozornost čitatelja na znanstvenu i etičku dimenziju kliničkih istraživanja, navlastito onih interventnih, poput kliničkih pokusa. Otvorena pitanja s ovog područja su očito vrlo važna za liječnike praktičare, što pokazuju opsežna istraživanja njihovih stavova<sup>18</sup>. Nedavno smo u tom smislu ispitali stavove naših studenata medicine i liječnika o etičkim stranama suradnje s farmaceutskom industrijom, no dobiveni odgovori su bili daleko od teorijski očekivanih<sup>19</sup> pa nalažu veće edukativne napore, ne samo u dodiplomskoj nastavi, već na svim razinama odgoja i obrazovanja.

## Literatura

1. Rumboldt Z., Osobitosti kliničkog ispitivanja antiaritmičkih lijekova, *Med Jad* 1983;15:39-45.
2. Bradamante V., *Etika u kliničkim pokusima*, u: Švajger A. (ur.), *Medicinska etika*, Zagreb: Medicinski fakultet, 1995:31-2.

3. Bradamante V., Etički komiteti, u: *Ibidem*: 33-4.
4. Pozaić V., Etika etičkih komiteta, u: *Ibidem*: 67-82.
5. Vrhovac B. (ur.), *Kliničko ispitivanje lijekova* (1006 str.), Zagreb: Školska knjiga, 1984.
6. Sackett D. L., Rishardson W. S., Rosenberg W., Haynes R. B., *Evidence-based medicine* (250 str.), New York: Churchill Livingstone, 1997.
7. Rumboldt Z., Mjesto znanosti u medicinskoj praksi, u: *Liječ Vjesn* 1989;111:1-5.
8. Beauchamp T. L., Childress J. F., *Principles of biomedical ethics*, 5. izd. (454 str.), Oxford University Press: New York, 2001.
9. Spitz V., *Doctors from hell: the horrific account of Nazi experiments on humans* (316 str.), Sentinel: Boulder, 2005.
10. Jonsen A. R., *A short history of medical ethics* (153 str.), New York-Oxford: Oxford University Press, 2000.
11. Kurjak A., Silobrčić V. (ur.), *Bioetika u teoriji i praksi* (235 str.), Zagreb: Globus, 2001.
12. Mellin G. W., Katzenstein M., The saga of thalidomide, *N Engl J Med* 1962;267:1184-93, 1238-44.
13. Craig R. P., Middleton C. L., O'Connell L. J., *Etički komiteti: praktični pristup* (199 str.; prev. Turudić M), Zagreb: Pergamena, 1998.
14. Pozaić V., Uloga etičkog povjerenstva, u: *Glasnik HKLD* 2003; 13:49-54.
15. Hawthorne F., *Inside the FDA: the business and politics behind the drugs we take and the food we eat* (338 str.), Wiley: Hoboken, 2005.
16. Hopkins J., FDA chief resigns without warning, *BMJ* 2005; 331:713.
17. Doyal L., Good clinical practice and informed consent are inseparable, *Heart* 2002; 87:103-6.
18. Bezić Ž., *Etika i život* (315 str.). Đakovo: UPT, 1995.
19. Matulić T., *Bioetika* (539 str.), Zagreb: Glas koncila, 2001.
20. DuVal G., Clarridge B., Gensler G., Danis M., A national survey of US internists' experiences with ethical dilemmas and ethics consultation, *J Gen Int Med* 2004;19: 251-8.
21. Rumboldt Z., Carević V., Current attitudes are unacceptable, *BMJŽ* 2003;326:6/11.

Tablica 1. Osnovne postavke kliničkog terapijskog pokusa

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipoteza i cilj istraživanja</li> <li>2. Narav usporedbe</li> <li>3. Izbor ispitanika</li> <li>4. Osiguranje nepristranosti</li> <li>5. Primjerena statistička obrada</li> <li>6. Etička pitanja</li> </ol> |
|---|

Tablica 2. Povijest Helsinške deklaracije

Godina	Mjesto donošenja, vrsta dokumenta
1947.	Nürnberg, kodeks
1964.	Helsinki, deklaracija
<i>World Medical Association (WMA) – dopune helsinške deklaracije</i>	
1975.	Tokio
1983.	Venezia
1989.	Hong Kong
1996.	Somerset-Wes
2000.	Edinburgh

Tablica 3. Razvoj etičke prosudbe kliničkih ispitivanja u Hrvatskoj

Godina	Događaj
1972.	Osnivanje Komisije za lijekove i etičkog povjerenstva KB Split
1984.	Izdavanje knjige "Kliničko ispitivanje lijekova"
1993/2001.	Etički kodeks Hrvatskog liječničkog zbora
1995.	SZO potiče osnivanje etičkih povjerenstava u zdravstvu i u ustanovama
1996/2002.	Kodeks medicinske etike Hrvatske liječničke komore
2001.	Osnivanje Nacionalnog bioetičkog povjerenstva za medicinu

Tablica 4. Sastojci informiranog pristanka (prema<sup>8</sup>)

1.	<b>Preduvjeti ispitanika (elementi praga)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kompetencija (sposobnost razumijevanja i odlučivanja)</li> <li>• slobodna volja prigodom odlučivanja</li> </ul>
2.	<b>Informacije</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• objašnjenje plana i postupaka</li> <li>• preporuke unutar plana</li> <li>• razumijevanje gornjega</li> </ul>
3.	<b>Pristanak</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odluka (za ili protiv sudjelovanja)</li> <li>• autoriziranje (npr. potpisivanje)</li> </ul>
<b>Sadržaj obrasca informiranog pristanka</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• jasan, pisani i usmeni prikaz ciljeva, prednosti i nedostataka kliničkog pokusa</li> <li>• pravo ispitanika na dopunska pojašnjenja te na istupanje iz pokusa bez posljedica</li> <li>• datum i potpisi ispitanika ili zakonskog zastupnika, istraživača i svjedoka</li> </ul>		





*Slika 1. Prikaz polarnog sinergizma humanističkog i znanstvenog pristupa istraživanjima u medicini.*

## ETHICAL QUESTIONS IN CLINICAL RESEARCH

### *Summary*

Although the earliest beginnings of clinical research, especially of surgery, go back to ancient times, modern clinical experiments have been systematically introduced by the middle of last century and they are being evaluated as most important scientific achievements of modern evidence based medicine. Ethical problems of clinical research have not yet been resolved in proper way because every new scientific result points also at new moral traps. This is especially visible in the field of prenatal medicine and in verification of efficiency, tolerability and even of price for new medical interventions, especially for pharmaceuticals. Since human persons should never be turned into instruments but they should be treated exclusively as purpose of scientific research and of medical interventions, in a possible dilemma between a search for scientific truth and humane treatment of living persons the researcher should always take side of the humans. In his approach to basic ethical questions this author measures the authenticity of assumed scientific research on protection of autonomy and dignity of testees. In this context he ascribes special importance and role to Ethics Committee as well as to honest information of concerned persons who are about to give their consent. By advocating the principle of "research *with* the testees, not *on* the testees" he means moral criterion, not merely semantic or linguistic.

(Translated by Mato Zovkić)