

Iz recenzije:

„To je kvalitetna, temeljno argumentovana monografija. Autorka se kompetentno kreće u obe oblasti analize – medicinske etike i prava. Raspolaze i određenim fondom saznanja profesionalno-medicinskog tipa, neophodnog za rad na knjigama ove vrste. U svojim zaključcima gradi sintezu tih pristupa i saznanja. Vršiti uspešnu uporednu analizu pravnih normi međunarodnog i domaćeg porekla koje se odnose na predmet njene monografije. Pri tom ne ostaje na njihovom stručnom komentaru nego daje i kritičke primedbe na određene loše ili neprecizne formulacije i predlaže neophodna nova rešenja u pojedinim slučajevima.

Njeno temeljno polazište je autonomija i dostojanstvo pacijenta, što obezbeđuje humanistički oslonac u sagledavanju veoma složenih i dramatičnih ljudskih situacija u kojima se oni često nalaze u procesu lečenja.

Autorka ove monografije opravdano se zalaže da se termin „subjekt“, koji u filozofiji ima sasvim drukčije značenje od onog koje mu se pridaje u biomedicinskim istraživanjima, zameni sintagmom „čovjek-učesnik istraživanja“ i „partner u istraživanju“. Ta sugestija je na mestu. U svakom slučaju zamena te vrste mora se tražiti jer se time sprečava terminološka zbrka – upotreba jednog termina u bitno različitim značenjima.

U vezi s ovim pitanjem je još jedan kvalitet knjige dr Vesne Klajn Tatić. U njoj se uspešno identifikuju i oni postupci koji u suštini pretvaraju ljude-pacijente u objekte medicinskih istraživanja, ogleđa i eksperimenata. Autorka oštro kritikuje etički dualizam, koji ide i do nivoa etičke provalije, kada je reč o praksi biomedicinskih istraživanja u razvijenim i nerazvijenim zemljama. Naglašava da je fundamentalno pravilo etike tih istraživanja da se ne koriste pacijenti „kao sredstvo naučnog cilja“ već da se tretiraju kao „cilj za sebe“. .. Njen stav o etici tih istraživanja glasi: „Ako se istraživanje ne prilagodi potrebama zemlje u kojoj se studija sprovodi onda ta zemlja prosto služi kao ekperimentalni model za bogatije zemlje“...

Knjiga je pisana jasnim jezikom, što omogućava da bude dobro primljena ne samo u stručnoj nego i u široj obrazovanoj javnosti“...

Prof. dr Zoran Vidojević

Dr Vesna Klajn Tatić

ETIČKI I PRAVNI POLOŽAJ LJUDI KAO SUBJEKATA BIOMEDICINSKIH ISTRAŽIVANJA I KLINIČKIH OGLEDA

Dr Vesna Klajn Tatić

**ETIČKI I PRAVNI POLOŽAJ LJUDI KAO SUBJEKATA
BIOMEDICINSKIH ISTRAŽIVANJA I KLINIČKIH OGLEDA**

**Institut društvenih nauka
Centar za pravna istraživanja**

ETIČKI I PRAVNI POLOŽAJ LJUDI KAO SUBJEKATA
BIOMEDICINSKIH ISTRAŽIVANJA I KLINIČKIH OGLEDA

Dr VESNA KLAJN TATIĆ

**ETIČKI I PRAVNI POLOŽAJ LJUDI
KAO SUBJEKATA BIOMEDICINSKIH ISTRAŽIVANJA I
KLINIČKIH OGLEDA**

INSTITUT DRUŠTVENIH NAUKA
Centar za pravna istraživanja

Beograd 2012.

Recenzenti:

dr Zorica Mršević, vanredni profesor Univeziteta *Singidunum* i
naučni savetnik Instituta društvenih nauka u Beogradu
dr Zoran Vidojević, redovni profesor i naučni savetnik u penziji
dr Ljubivoj Gvoić, redovni profesor Stomatološkog fakulteta u Beogradu

Objavlivanje ove monografije finansijski je pomoglo
Ministarstvo za prosvetu, nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije

Monografija je rezultat istraživanja saradnika Centra za pravna istraživanja Instituta društvenih nauka u Beogradu u okviru projekta br. 179023: *Ljudska prava i vrednosti u biomedicini – Demokratizacija odlučivanja u zdravstvu i implementacija*, koji finasira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Zahvaljujem se recenzentima, prof dr Zorici Mršević, prof. dr Zoranu Vidojeviću i prof. dr Ljubivoju Gvoiću. Posebno se zahvaljujem prof. dr Zoranu Vidojeviću na moralnoj podršci koju mi je davao za sve vreme mog dugotrajnog i mukotrpnog rada na pisanju ove knjige, koju duboko cenim.

Autor

Beograd, oktobar 2012.

SADRŽAJ

Uvod.....	15
-----------	----

Deo prvi
**BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA I KLINIČKI OGLEDI
NA LJUDIMA**

Glava prva
BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA I KLINIČKI OGLEDI UOPŠTE

1. Opšti pogled	23
2. Pravno regulisanje	27
3. Pojam i vrste biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda	34
I. Pojam biomedicinskih istraživanja i/ili ogleda.....	34
II. Vrste biomedicinskih istraživanja i/ili ogleda	35
A. Terapijska i neterapijska istraživanja i/ili ogledi.....	36
B. Eksperimentalni medicinski tretmani.....	39
C. Istraživanja koja uključuju ljudsko tkivo i lične podatke	41
D. Istraživanja koja uključuju genetski materijal	44
E. Istraživanja u toku trudnoće i dojenja	46
F. Istraživanja na osobama u hitnim situacijama	47
4. Opšti etički principi koji važe za sva biomedicinska istraživanja i kliničke ogledе na ljudima.....	51
5. Ispunjenje etičkih zahteva kao uslov za pravnu dopustivost biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogledа na ljudima.....	53
I. Opšti pogled	53
II. Ispunjenje sedam etičkih zahteva.....	54
A. Naučna vrednost i društvena opravdanost	55
B. Naučna punovažnost	56
C. Pošten izbor grupa subjekata istraživanja	58
D. Povoljan odnos rizika i koristi	60
E. Nezavisno preispitivanje komiteta za etiku.....	62
a) Opšti pogled	62
b) Pojam i oblici komiteta za etiku	64

c) Nezavisno preispitivanje komiteta za etiku naučne vrednosti, etičke prihvatljivosti i pravne dopustivosti predloga planova istraživanja na ljudima.....	66
1) Postanak i razvoj	66
2) Organizacija nacionalnih komiteta za etiku.....	67
3) Sastav komiteta za etiku	68
4) Zadaci komiteta za etiku.....	69
5) Postupak pred komitetima za etiku i njegove odluke	72
6) Pravni lek protiv odluka komiteta za etiku i nedostatak sankcija protiv istraživača i sponzora koji krše uslove odobrenog plana istraživanja	75
d) Kontrola komiteta za etiku istraživanja koje je u toku	77
e) Odgovornost zdravstvene ustanove i drugih osnivača komiteta za etiku.....	80
f) Odgovornost članova komiteta za etiku	80
F. Informisani pristanak.....	82
G. Poštovanje za potencijalne i upisane subjekte istraživanja	85
6. Prihvatljivi istraživački postupci	90
I. Opšti pogled.....	90
II. Neinvazivni postupci	91
III. Invazivni postupci	93
A. Invazivni postupci prihvatljivi samo za ciljeve istraživanja	93
a) Prikupljanje krvi	93
b) Nazogastrična intubacija	93
c) Dodatne endoskopije i biopsije digestivnog trakta	94
d) Biopsija kože.....	94
B. Invazivni postupci koje ne opravdavaju jedino ciljevi istraživanja.....	94
C. Postupci niskog rizika koji postaju visokorizični kod ozbiljno bolesnih pacijenata	96
D. Invazivni istraživački postupci u rutinskoj kliničkoj upotrebi	96
E. Invazivan istraživački postupak za koji se pokaže da ima terapijsku korist	96
F. Procena rizika invazivnih postupaka iziskuje stručno znanje.....	97
G. Postupanje u hitnim situacijama koje nastanu tokom izvođenja invazivnih postupaka	97
H. Vremenski razmak između učešća istog subjekta istraživanja u studijama	97
7. Pravo povređenih subjekata istraživanja na lečenje i obeštećenje	98

Glava druga
KLINIČKI OGLEDI KAO STANDARDAN METOD ISTRAŽIVANJA

1. Opšti pogled	103
2. Faze kliničkih ogleda.....	109
I. Postupak razvoja novih lekova.....	109
II. Postupak razvoja novih vakcina.....	112
3. Opšte karakteristike kliničkih ogleda	113
I. Prospektivnost, kontrolisanost i poredbenost.....	113
II. Nasumičnost (tzv. <i>randomizacija</i>).....	116
III. Slepilo.....	118
4. Placebo kontrolisani klinički ogledi	121
I. Pojam standardnog delotvornog medicinskog tretmana, odnosno standardnog lečenja	121
II. Uzdržavanje od standardnog delotvornog medicinskog tretmana i upotreba placeba.....	125
III. Naučne, etičke i pravne pretpostavke pod kojima su placebo kontrolisani ogledi etički prihvatljivi.....	137
A. Opšti pogled.....	137
B. Nepostojanje standardnog delotvornog medicinskog tretmana.....	137
C. Neznatni rizici.....	140
D. Da bi se dobili naučno pouzdani rezultati, placebo kontrolisani ogled bolji je od standardnog delotvornog medicinskog tretmana.....	140
E. Izuzetna upotreba placebo kontrola kada standardan delotvoran medicinski tretman nije raspoloživ u zemlji koja je ekonomski u nepovoljnom položaju	142
F. Izuzetna upotreba placebo kontrola kod kancera i drugih medicinskih stanja pretećih po život.....	144
G. Najbolja opcija: placebo plus aktivan tretman.....	146
H. Mogući vodič za upotrebu placeba u kliničkim ogledima	148
5. Aktivno kontrolisani klinički ogledi jednakovrednih (neinferiornih) tretmana (<i>ACETs</i>).....	150
6. Informisani pristanak za učešće u nasumično kontrolisanim kliničkim ogledima.....	155
I. Opšti pogled.....	155
II. <i>Zelenov</i> plan o informisanom pristanku na nasumično kontrolisane kliničke ogleda.....	156

III. Izuzeci od potpunog informisanog pristanka na učešće u nasumično kontrolisanim kliničkim ogledima prema međunarodnim, regionalnim i nacionalnim pravnim propisima i tzv. staleškom pravu	160
7. Procena i izveštavanje o nepovoljnim događajima i neželjenim reakcijama	168
I. Opšti pogled	168
II. Procena nepovoljnih događaja i neželjenih reakcija tokom trajanja nasumično kontrolisanih kliničkih ogleda	170
A. Definisavanje nepovoljnih događaja i neželjenih reakcija	171
B. Klasifikacija nepovoljnih događaja i neželjenih reakcija	173
C. Doznavanje da je došlo do nepovoljnih događaja i neželjenih reakcija	179
D. Analiziranje nepovoljnih događaja i neželjenih reakcija	181
E. Izveštavanje o nepovoljnim događajima i neželjenim reakcijama	183
a) Naučno izveštavanje	183
b) Objavljeni izveštaji	184
c) Zahtevi kontrolnih agencija za izveštavanjem	184
F. Moguća rešenja sada nezadovoljavajuće situacije u pogledu procene, prepoznavanja i izveštavanja o nepovoljnim događajima i neželjenim reakcijama u nasumično kontrolisanim kliničkim ogledima	188

Deo drugi

**POJEDINE KLASJE LJUDI KAO SUBJEKTI
BIOMICINSKIH ISTRAŽIVANJA I KLINIČKIH OGLEDA**

Glava prva

PUNOLETNI ODRASLI LJUDI KAO SUBJEKTI ISTRAŽIVANJA

1. Opšti pogled	195
2. Rizici i koristi za mentalno sposobne subjekte istraživanja	198
3. Informisani pristanak mentalno sposobnih subjekata istraživanja	207
4. Informisani pristanak odraslih nesposobnih subjekata istraživanja	213
I. Opšti pogled	213
II. Uslovi i principi koji se primenjuju na onesposobljenog odraslog kao subjekta biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda	215
5. Položaj odraslih subjekata genetskih istraživanja u kontekstu ljudskih prava	220
I. Opšti pogled	220
II. Ljudski genom i ljudsko dostojanstvo	221
A. Ljudski genom i zabrana diskriminacije	221

B. Pojedinačno i grupno genetsko testiranje.....	222
C. Genetsko savetovanje	223
D. Genska terapija	224
III. Poverljivost i privatnost genetskih podataka o ličnosti, odnosno genetske informacije.....	227

Glava druga

ZATVORENICI KAO SUBJEKTI ISTRAŽIVANJA

1. Opšti pogled	233
2. Definicija zatvorenika i izvori prava	235
I. Definicija zatvorenika	235
II. Izvori prava.....	235
3. Primena opštih etičkih principa biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda na populaciju zatvorenika	240
4. Dopustiva istraživanja na zatvorenicima	243
I. Pretpostavke pravne dopustivosti biheviorističkih, genetskih i epidemioloških istraživanja na zatvorenicima	243
A. Informisani pristanak.....	243
B. Rizici istraživanja	243
C. Poverljivost.....	245
D. Pobude za učestvovanje	246
II. Posebno o biomedicinskim i kliničkim ogledima na zatvorenicima prema nacionalnim i regionalnim pravnim propisima	247
A. Pravo Velike Britanije	247
B. Pravo Srbije, Holandije i Nemačke.....	248
C. Pravo SAD.....	250
D. Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja	253

Glava treća

DECA KAO SUBJEKTI ISTRAŽIVANJA

1. Opšti pogled	257
2. Vrste biomedicinskih istraživanja ili kliničkih ogleda na deci prema međunarodnim, regionalnim i nacionalnim pravnim propisima i tzv. staleškom pravu	259
3. Dodatna pravna zaštita dece kao ranjivih subjekata istraživanja	264
I. Opšti pogled.....	264
II. Rizici i tereti za dete kao subjekta istraživanja	267
III. Informisani pristanak ili dopuštenje roditelja ili drugog zakonskog zastupnika i informisana saglasnost deteta	273

Glava četvrta

FETUSI I EMBRIONI KAO SUBJEKTI ISRAŽIVANJA

1. Istraživanja na fetusima	283
I. Opšti pogled	283
II. Moralni i pravni status fetusa	285
III. Etičnost istraživanja na fetusima	289
IV. Izvori fetalnog materijala, problemi pristanka i fetalnih istraživanja uopšte	293
V. Istraživanja na živim fetusima	299
VI. Istraživanja na mrtvim fetusima i fetalnom materijalu	300
A. Mrtvi fetusi i fetalni materijal	300
B. Fetus kao donor transplanta	301
2. Istraživanja na embrionima	302
I. Opšti pogled	302
II. Vantelesno oplođenje u pravu	305
III. Vantelesni embrioni u pravu	307
A. Biološki pojam embriona i njegov moralni status	307
a) Nastanak i razvoj preimplementacionog embriona	307
b) Gledišta o osnovama moralnog statusa preembriona	309
B. Pravno određivanje vantelesnih embriona i njihov pravni status	310
IV. Istraživanja na vantelesnim embrionima	317
V. Genska terapija na oplodnim ćelijama i embrionima	323
A. Argumenti protiv genske terapije na oplodnim ćelijama	323
B. Argumenti u prilog genskoj terapiji na oplodnim ćelijama	324
3. Embrionalna stem-ćelijska istraživanja	326
I. Opšti pogled	326
II. Terapijsko kloniranje	330
III. Izvori embrionalnih stem-ćelija	333
A. Abortirano embrionalno ili fetalno tkivo kao izvor embrionalnih stem-ćelija	334
B. Ljudski embrioni kao izvor stem-ćelija	336
C. „Istraživački“ embrioni kao izvor stem-ćelija	341
IV. Kritike koje se upućuju terapijskom kloniranju i postojećim zakon- skim rešenjima; nade neizlečivo bolesnih u stem-ćelijske terapije	346
ZAKLJUČAK	351
LITERATURA	365
I. Opšta dela, monografije i članci	365
II. Deklaracije, konvencije, smernice, direktive, vodiči, zakonski tekstovi i komentari	376
CONCLUSION	381
TABLE OF CONTENT	395

**ETIČKI I PRAVNI POLOŽAJ LJUDI KAO SUBJEKATA
BIOMEDICINSKIH ISTRAŽIVANJA I KLINIČKIH OGLEDA**

UVOD

Osnovni razlog zbog koga se bavimo ovom kompleksnom, obimnom i osjetljivom temom etičkog i pravnog položaja ljudi kao učesnika biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda, i koju želimo da razmotrimo, nije ni trivijalan, niti je izraz puke naučne radoznalosti. Pre, razlog leži u spoznaji da se praksa istraživanja na ljudima decenijama sprovodila na neetičan način, a to je, u nekim delovima sveta, slučaj i danas. Tačnije, pojedinci, a pre svih pacijenti, kao subjekti istraživanja, izlagani su zloupotrebama i eksploatisani su bez svog pristanka i bez obaveštavanja o rizicima kojima će biti izloženi, a koji će škoditi njihovom zdravlju i životu. Dugo je u istraživačkoj i medicinskoj zajednici preovladavalo uverenje da ukoliko bi pacijenti znali za ozbiljne posledice koje će pretrpeti kao direktan rezultat istraživanja, odnosno eksperimenata, to bi „blokiral“ postupak njihovog izvođenja. Prema papi Piju XII, „nauka nije najviša vrednost kojoj sve druge zapovesti o vrednostima treba da budu podređene“. Svesni smo da su ovo uznemiravajuće optužbe, ali primeri mogu da budu dokumentovani iz vodećih medicinskih škola, univerzitetskih bolnica, vladinih vojnih odeljenja, vladinih instituta (*U.S. National Institutes of Health*), upravnih bolnica veterana, kao iz studija u zemljama u razvoju. Osnova za optužbu je široka. Istraživanja na čoveku obavljaju se kao samoeksperimentisanje; kao istraživanja na pacijentima – volonterima i na zdravim subjektima; u terapiji; i u različitim oblastima istraživanja na pacijentima ne u svoje ime, već za pacijente uopšte. Gotovo svi se slažu da se događaju etičke povrede. Praktično pitanje je – koliko često. Na primer, od 100 studija objavljenim u uglednim časopisima 1964. godine, dvanaest je

bilo neetičnih. Ako je samo jedna od njih istinski neetična, situacija je veoma ozbiljna.¹

Još je Njrnberški kodeks postavio zahtev za informisanim pristankom kao apsolutno neophodnim. Međutim, ovo često nije slučaj. Pristanak u ma kom potpuno obaveštenom smislu možda nije moguće dobiti. Ipak, informisani pristanak je cilj kome istraživač mora da teži iz socioloških, etičkih i očigledno pavnih (zakonskih) razloga. Ako je pristupačan, pacijent će pristati, na osnovu poverenja, na ma koji zahtev lekara. U isto vreme, ma koji iskusni klinički istraživač zna da će se pacijent često izložiti neuobičajenostima ili nekoj neudobnosti ako ne traju suviše dugo, ali da se obično nikada neće složiti s ugrožavanjem svoga zdravlja ili života u ime „nauke”. Istinski *odgovoran* istraživač neće se zadovoljiti samo pristankom već će predočiti pacijentu i obaveštenje o svim mogućim rizicima. U rezoluciji koju je usvojila Svetska medicinska asocijacija izričito stoji: „Ni pod kakvim okolnostima lekaru nije dopušteno da čini ma šta što bi oslabilo fizičku ili mentalnu otpornost čoveka, izuzev iz strogo terapijskih ili profilaktičkih indikacija u interesu pacijenta. Ne postoji pravo da se rizikuje povreda jednoj osobi radi koristi drugih.”² Na primer, kancerozne ćelije jetre bile su ubrizgane dvadeset dvojici subjekata istraživanja kao deo studije o imunitetu, odnosno otpornosti na kancer. „Hospitalizovanim pacijentima – subjektima” bilo je samo rečeno da će primiti „neke ćelije”. Reč *kancer* bila je potpuno izostavljena.³

Kao i u medicinskoj praksi, i u biomedicinskim istraživanjima i kliničkim ogledima većina intervencija predstavlja direktan zahvat u telo i zdravlje čoveka kao subjekta istraživanja ili je bar povezana s opasnostima povrede tih pravnih dobara. Otuda se u biomedicinskim istraživanjima i kliničkim ogledima sukobljavaju dva različita interesa: interes društva za buduću bolju zaštitu života i zdravlja svih ljudi i interes subjekta istraživanja da se njegov lični život i zdravlje

¹ Henry Beecher: “Ethics and Clinical Research”, 274 *New England Journal of Medicine* 1354, 932, u: J. Areen / P. King / S. Godberg / A. M. Capron: *Law, Science and Medicine*, Mineola, Findation Press, New York, 1984: 932–950.

² *Ibid.*, 1984:935.

³ *Ibid.*

zaštite od opasnosti, odnosno rizika kojima biva izložen. Stoga nastaje potreba da se odmere sukobljeni interesi. U tom pogledu preovlađuje moralni i pravni stav da *interesi i blagostanje pojedinca kao subjekta istraživanja imaju prednost u odnosu na interese nauke i društva*.⁴ No, pacijent koji učestvuje u istraživanju ili u ogledu može da raspolože svojim pravom na telesni integritet koristeći jedno drugo pravo: *pravo samoodređenja u odnosu na vlastito telo*. On može da pristane na biomedicinsko istraživanje ili klinički ogled na sebi i da time reši sukob svojih interesa s interesima nauke i društva. Međutim, *informisani pristanak* pojedinca kao subjekta istraživanja ne može da opravda svako biomedicinsko istraživanje ili ogled na njemu. On ne može da se punovažno saglasi sa svakim rizikom s kojim je povezano biomedicinsko istraživanje ili ogled. Zbog toga se stalno u praksi postavlja pitanje šta je u domenu biomedicinskih istraživanja, odnosno kliničkih ogleda na čoveku dozvoljeno, a šta zabranjeno. To je pitanje i pravno i etičko u isti mah, pa su za njega merodavne i etičke i pravne norme. Istraživač mora da bude svestan pravnih i etičkih propisa koji se tiču biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda na čoveku, kako onih koji važe u njegovoj zemlji, tako i onih koji imaju međunarodni karakter.⁵

Sve danas važeće deklaracije, konvencije, smernice, direktive, vodiči i zakoni jednoobrazno zagovaraju stav da su potrebna

⁴ Upor. § 6 nove *Helsinške deklaracije*; član 2 Konvencije o ljudskim pravima i biomedicini Saveta Evrope, iz 1997, koja je stupila na snagu 1. decembra 2009. godine; član 3 Dodatnog protokola Konvencije o ljudskim pravima i biomedicini Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja, koji je stupio na snagu 1. decembra 2009; član 3 Uneskovke Univerzalne deklaracije o bioetici i ljudskim pravima (2005); član 60, stav 1 Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije, *Službeni glasnik RS*, br. 30/2010. U daljem tekstu: ZLMS; V. Jakov Radišić: „Biomedicinska istraživanja ili ogledi na čoveku“, *Medicinsko pravo*, Univerzitet „Union“ i „Nomos“, Beograd 2008²: 253–254. U daljem tekstu: J. Radišić, 2008².

U celom radu koristimo uobičajeni izraz „subjekt istraživanja“. Mislimo, međutim, da bi bilo primerenije i humanije zameniti ga sintagmom „čovek – učesnik u istraživanju“ ili „partner u istraživanju“. Termin *ispitanik*, koji se koristi u našem zakonodavstvu koje se bavi kliničkim ispitivanjem lakova, čini nam se, takođe, neadekvatnim, depersonalizovanim i, prema tome, lišenim istinskog poštovanja za čovekovu individualnost – personalnitet.

⁵ J. Radišić, 2008²: 254.

permanentna biomedicinska istraživanja i klinički ogledi na čoveku radi uvećavanja znanja o dijagnostikovanju, prevenciji i lečenju bolesti. Istovremeno, svi ovi pravni instrumenti priznaju notornu činjenicu da su istraživanja ili ogledi mogući jedino po cenu većeg ili manjeg odricanja čoveka od izvesnih subjektivnih prava na samoodređenje u odnosu na telo. Etička i pravna prihvatljivost istraživačkih studija zavisi od toga da li je stepen rizika u srazmeri s očekivanim koristima za ljude kao subjekte istraživanja po proceni komiteta za etiku.

S druge strane, preobilje pravnih instrumenata koji su se odnedavno pojavili da regulišu sferu biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda, malo je, nažalost, unapredilo najvažniji odnos u celom istraživačkom poduhvatu, tj. odnos između istraživača i učesnika istraživanja. Za istraživače nastavak diskusije o etički i pravno prihvatljivom istraživačkom postupanju izgleda kao birokratska noćna mora; njima jedino ostaje da se nadaju da će ova diskusija pokazati da nije od prevelikog uticaja na njihov dosadašnji rad. Što se tiče učesnika istraživanja, oni mogu da misle, sasvim opravdano, da će mreža dodatnih zaštita koju im pruža ovo obilje pravnih instrumenata značiti jedino da će postojati više dokumentacije koju će morati da čitaju i potpisuju. Međutim, činjenica je da je porasla složenost istraživanja. Naučna istraživanja povezana su s osetljivim etičkim i društvenim pitanjima, koja privlače pažnju širokih i različitih slojeva društva. Najkrucijalnija lekcija na ovom polju jeste da su biomedicinska istraživanja i klinički ogledi nemogući bez učešća i podrške društva.⁶

Sva biomedicinska istraživanja i klinički ogledi na čoveku trebalo bi da se vrše u skladu s četiri osnovna etička načela: poštovanja ličnosti, dobrotvornosti, pravde i poverljivosti (tajnosti). Postoji opšta saglasnost da ova načela koja imaju, u principu, jednaku moralnu snagu, vode ka savesnom pripremanju predloga za naučne studije. Ipak, u različitim okolnostima, pomenuta načela mogu da budu

⁶ Mason and McCall Smith: "Chapter 19: Biomedical Human Research and Experimentation", in: *Law and Medical Ethics*, Eighth Edition, Oxford University Press, 2011⁸: 640.

različito izražena; da steknu različitu moralnu težinu i da njihova primena dovede do različitih odluka i pravaca postupanja.

Cilj ovog rada je da razmotri etički i pravni položaj ljudi kao subjekata istraživanja, kroz analizu rešenja današnjih međunarodnih, regionalnih i nacionalnih pravnih propisa koji regulišu biomedicinska istraživanja i kliničke ogleda koji uključuju ljude, kao i kroz analizu stavova pravne teorije i savremene istraživačke prakse. Materija rada podeljena je u dva dela. U prvoj glavi prvog dela razmatraju se opšta pitanja biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda na ljudima. U drugoj glavi govori se o kliničkim ogledima kao standardnom metodu istraživanja na ljudima. Drugi deo rada odnosi se na pojedine klase subjekata istraživanja. U prvoj glavi drugog dela reč je o punoletnim poslovno sposobnim i poslovno nesposobnim subjektima istraživanja. Druga glava posvećena je zatvorenima kao subjektima istraživanja. Treća glava odnosi se na decu kao subjekte istraživanja, dok se u četvrtoj glavi razmatraju istraživanja na fetusima i embrionima.

Deo prvi

**BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA I KLINIČKI
OGLEDI NA LJUDIMA**

Glava prva

BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA I KLINIČKI OGLEDI UOPŠTE

1. OPŠTI POGLED

Izraz *istraživanje* odnosi se na vrstu aktivnosti oblikovanu tako da razvije generalizovano znanje ili da doprinese njegovom sticanju. To znanje sastoji se od teorija, principa i odnosa ili od mnoštva informacija na kojima ono počiva. Generalizovano znanje može da bude potvrđeno prihvaćenim fizičkim, hemijskim ili psihološkim intervencijama, kao i naučnim metodima posmatranja i zaključivanja.¹ Osim toga, cilj biomedicinskih istraživanja i kliničkih oglada na ljudima jeste i da se razumeju uzroci, razvoj i dejstvo bolesti, te da se unaprede preventivne, dijagnostičke i terapijske intervencije (metodi, postupci i tretmani). Čak i sada najbolje ostvareni dometi istraživanja moraju da budu neprestano procenjivani kroz nova istraživanja i oglede, i to u pogledu njihove sigurnosti, delotvornosti, efikasnosti, prihvatljivosti i kvaliteta.²

¹ Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): *International Guidances for Biomedical Research Involving Human Subjects: "Preamble"*, 2002: 15/79. U daljem tekstu: *CIOMS: Guidelines 2002*.

² V. § 7 i § 8. *Helsinške deklaracije* Svetske medicinske asocijacije (*World Medical Association / WMA*) prihvaćena je prvi put 1964. godine, u Helsinkiju; menjana je i dopunjavana 1975, 1983, 1989. i 1996. godine. Potpuno nova *Helsinška deklaracija Svetske medicinske asocijacije o etičkim načelima za medicinska istraživanja na ljudima*, usvojena u Edinburgu, 2000. godine, zamenila je sve njene ranije verzije. Beležka o razjašnjenju člana 29. usvojena je u Vašingtonu 2002. godine, a Beležka o razjašnjenju član 30. u Tokiju 2004. godine. Prečišćeni tekst Deklaracije iz 2000, 2002. i 2004. usvojen je u Seulu

U ovom radu izraz *istraživanje* odnosi se na biomedicinske, kliničke i genetske studije, a malim delom i na biheviorističke i epidemiološke studije koje uključuju ljude kao subjekte istraživanja. Po pravilu, istraživanje se modifikuje pridevom *biomedicinsko* (*biomedical*) da bi ukazalo na njegovu vezu sa životom i zdravljem. Biomedicinska istraživanja i ogledi na ljudima kao subjektima istraživanja uključuju:

- studije o fiziološkim, biohemijskim ili patološkim procesima ili o odgovoru pojedine intervencije (fizičkom, hemijskom ili fiziološkom) na zdrave dobrovoljce ili na pacijente kao subjekte istraživanja;
- kontrolne ogledе o preventivnim, dijagnostičkim ili terapijskim merama na većim grupama ljudi, oblikovanim da pokažu poseban generalizovan odgovor na ove mere u odnosu na biološke varijacije pojedinca;
- studije oblikovane da utvrde posledice određene preventivne ili terapijske mere na pojedince ili na zajednice;
- studije o novim vakcinama i lekovima koji se tesiraju na ljudima u kliničkim ogledima pre nego što se odobre za opštu upotrebu; takvi ogledi su suštinski deo svih istraživanja koja uključuju ljude kao subjekte istraživanja;
- studije koje se tiču ljudskog ponašanja vezanog za zdravlje u različitim okolnostima i sredinama;³
- studije o faktorima društvene sredine, odnosno o patogenim organizmima i toksičnim hemikalijama koji utiču na grupe pojedinaca koji su im slučajno izloženi, da bi se utvrdilo njihovo dejstvo na zdravlje ljudi,⁴ i
- proizvođenje dosijea ili korišćenje onih već postojećih koji sadrže biomedicinske ili druge informacije o pojedincima, koji (pojedinci) mogu ili ne mogu da budu prepoznatljivi iz tih dosijea ili informacija.⁵

2008. godine (*WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, 2000, 2002. i 2004, DoH 2008, <http://www.archive.org/web/200710272241-23/www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>, 1–5, 13. U daljem tekstu: nova *Helinska deklaracija*.

³ *Ibid.*, 15; 17/79.

⁴ *Ibid.*, 16/79.

⁵ *Ibid.*

Istraživanja i ogledе na ljudima treba da vrše samo posebno kvalifikovani i iskusni istraživači, u skladu s protokolom koji jasno ukazuje na: cilj istraživanja ili ogleda; metodi koji obezbeđuju naučnu validnost dobijenih rezultata; obrazloženje predloga da istraživanje ili ogled obuhvati ljude i sredine koji se predlažu za subjekte istraživanja; stepen ma kog poznatog i predvidljivog rizika za ljude kao subjekte istraživanja; sredstva koja se osiguravaju da će čovek kao subjekt istraživanja biti adekvatno informisan pre davanja svog slobodnog i dobrovoljnog pristanka; informacije koje se tiču finansiranja, sponzora, podsticaja za subjekte istraživanja i odredbe za lečenje i/ili obeštećenje subjekata istraživanja koji su oštećeni usled učešća u istraživačkoj studiji.⁶ Protokol naučno i etički procenjuje jedan komitet za etiku ili više takvih komiteta, nezavisnih od istraživača, odnosno od istraživačkog tima.⁷

Biomedicinska istraživanja i klinički ogledi na ljudima *razlikuju se* od medicinske prakse, javnog zdravlja ili drugih oblika zdravstvenog zbrinjavanja oblikovanih da direktno doprinesu zdravlju pojedinaca ili zajednice. No, moguće je istraživanje i medicinsku praksu vršiti *istovremeno*. Tako u delu C nove *Helsinške deklaracije*, koji se odnosi na „istraživanje kombinovano s lečenjem“, u odredbama § 35 stoji: „U lečenju pacijenta, gde dokazani profilaktički, dijagnostički i terapijski metodi ne postoje ili nisu delotvorni, lekar je, s informisanim pristankom pacijenta, slobodan da upotrebi nedokazane ili nove profilaktičke, dijagnostičke i terapijske mere ako oceni da to pruža nadu u spasavanje života, ponovno uspostavljanje zdravlja ili ublažavanje patnje. Tamo gde je moguće, ove mere treba da prerastu u istraživanje čiji je cilj da proceni sigurnost i delotvornost tih merâ. U svim slučajevima, nova informacija treba da se zabeleži i, tamo gde je prikladno, da se objavi...“ Lekar koji učestvuje u biomedicinskom istraživanju dužan je da štiti život, zdravlje, dostojanstvo, integritet, pravo na samoodređenje, privatnost i poverljivost ličnih informacija svojih pacijenata kao subjekata istraživanja.⁸ Istraživač koji pristane da postupa kao lekar-istraživač

⁶ CIOMS: Guidelines 2002: 17/79; V. § 14 nove *Helsinške deklaracije*.

⁷ V. § 15 nove *Helsinške deklaracije*.

⁸ Upor. § 11 nove *Helsinške deklaracije*.

preuzima neke ili sve pravne i etičke obaveze i odgovornosti glavnog lekara pacijenta kao subjekta istraživanja (*primary care physician*). U takvom slučaju, ako se pacijent kao subjekt istraživanja povuče iz istraživanja zbog zdravstvenih komplikacija koje su u vezi sa istraživanjem ili, ako se, koristeći svoje pravo, povuče iz istraživanja bez štete po sebe, lekar je obavezan da nastavi da pruža lečenje ili da se uveri da pacijent ostvaruje potrebno lečenje u zdravstvenom sistemu ili da mu pomogne da pronađe drugog lekara.⁹

S druge strane, u medicinskoj praksi, medicinskim istraživanjima i kliničkim ogledima većina intervencija predstavlja direktan zahvat u telo i zdravlje čoveka kao subjekta istraživanja ili je bar povezana s opasnostima od povrede tih pravnih dobara. Otuda se oko biomedicinskih istraživanja i kliničkih oglada sukobljavaju dva različita interesa: interes društva za buduću bolju zaštitu života i zdravlja svih ljudi i interes subjekta istraživanja da se njegov lični život i zdravlje zaštite od opasnosti, odnosno rizika kojima biva izložen. Stoga je potrebno odmeriti sukobljene interese. U tom pogledu preovlađuje moralni i pravni stav da *interesi i blagostanje pojedinca kao subjekta istraživanja imaju prednost u odnosu na interese nauke i društva*.¹⁰ No, pacijent koji učestvuje u istraživanju ili u ogledu može da raspolaze svojim pravom na telesni integritet koristeći jedno drugo pravo: *pravo samoodređenja u odnosu na vlastito telo*. On može da pristane na biomedicinsko istraživanje ili klinički ogled na sebi i da time reši sukob svojih interesa i interesa nauke i društva. Međutim, *informisani pristanak* pojedinca kao subjekta istraživanja ne opravdava svako biomedicinsko istraživanje ili ogled na njemu. On ne može da se punovažno saglasi sa svakim

⁹ Upor. *CIOMS*: "Preamble", Guidelines 2002: 16/79.

¹⁰ Upor. § 6 nove *Helsinške deklaracije*; član 2 Konvencije o ljudskim pravima i biomedicini Saveta Evrope, iz 1997, koja je stupila na snagu 1. decembra 2009. godine; član 3 Dodatnog protokola Konvencije o ljudskim pravima i biomedicini Saveta Evrope, koji se tiče biomedicinskih istraživanja, koji je stupio na snagu 1. decembra 2009; član 3 Uneskovke Univezalne deklaracije o bioetici i ljudskim pravima (2005); član 60, stav 1 Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije, *Službeni glasnik RS*, br. 30/2010. U daljem tekstu: ZLMS; V. Jakov Radišić: „Biomedicinska istraživanja ili ogledi na čoveku“, *Medicinsko pravo*, Univerzitet „Union“ i „Nomos“, Beograd 2008²: 253–254. U daljem tekstu : J. Radišić, 2008².

rizikom s kojim su povezani biomedicinsko istraživanje ili ogled. Zbog toga se u praksi neprestano postavlja pitanje šta je dozvoljeno u domenu biomedicinskih istraživanja, odnosno kliničkih ogleda na čoveku, a šta je zabranjeno. To je pitanje istovremeno i pravno i etičko, pa podleže i etičkim i pravnim normama. Istraživač mora da bude svestan pravnih i etičkih propisa vezanih za biomedicinska istraživanja i kliničke ogleda na čoveku, kako onih koji važe u njegovoj zemlji, tako i onih koji imaju međunarodni karakter.¹¹

U ovom poglavlju razmatraju se sledeće teme: pravno regulisanje biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda na ljudima; pojam i vrste biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda; opšti etički principi istraživanja i ogleda koji uključuju ljude kao subjekte istraživanja; ispunjenje etičkih zahteva kao pretpostavka pravne dopustivosti biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda na ljudima; prihvatljivi istraživački postupci; pravo povređenih subjekata istraživanja na lečenje i obeštećenje.

2. PRAVNO REGULISANJE

Nekada su se biomedicinska istraživanja na ljudima izvodila gotovo bez primedaba. To vreme je prošlo jer su se promenili i stavovi i uslovi, i to iz dva razloga. Prvo, reakcije protiv paternalističke medicine podstakle su povećanje interesovanja za prava pojedinca. Drugo, i još važnije, uvid u dubine užasa do kojih se došlo u genocidnoj eri Drugog svetskog rata presudno je uticao na težnju za regulisanjem istraživanja na ljudima. Zbog ovih razloga objavljeni su međunarodni kodeksi o etici istraživanja.¹²

Prvi međunarodni skup etičkih uputstava (vodiča), u ovom kontekstu, bio je Nirmberški kodeks, iz 1947. godine, kao direktan rezultat suđenja ratnim zločinima. To je bila, možda, nesrećna okolnost za biomedicinska istraživanja, koja je, neizbežno, izazvala odbrambeni stav istraživača. Da umanjí ovo dejstvo, sâm Nirmberški

¹¹ J. Radišić, 2008²: 254.

¹² V. J. Mason, McCall Smith, G. Laurie: "Biomedical Human Research and Experimentation", *Law and Medical Ethics*, Butterworth, London, Edinburgh, Dublin 1999⁵: 451. U daljem tekstu: J. Mason *et al.*, 1999⁵.

tribunal usvojio je preambulu u kojoj se kaže i da je „opšte mišljenje da medicinska istraživanja moraju da se pridržavaju određenih osnovnih principa da bi se zadovoljili moralni, etički i pravni zahtevi“. Nirnberški kodeks ustanovio je i sledeće principe: informisani pristanak subjekta istraživanja je od suštinskog značaja; istraživanje treba da se zasniva na prethodnom radu sa životinjama; rizici istraživanja treba da budu opravdani predviđenim koristima; istraživanje smeju da obavljaju jedino kvalifikovani naučnici; fizička i mentalna patnja moraju da se izbegnu i, istraživanje u kojem se očekuje smrt ili onesposobljavajuća povreda ne treba da se vrši.¹³

Uprkos Nirnberškom kodeksu, istraživačka praksa, koja se upražnjavala do kraja šezdesetih i do početka sedamdesetih godina XX veka, bila je do te mere etički i pravno manjkava da je postalo jasno da je neophodno da sama medicinska profesija prihvati i potvrdi principe izražene u Nirnberškom kodeksu.

Nažalost, sve do druge polovine devedesetih godina XX i prve decenije XXI veka pravna pravila o biomedicinskim istraživanjima i kliničkim ogledima nisu tako često donošena: sveobuhvatno regulisanje ove materije ostvareno je u Francuskoj Zakonom o zaštiti ispitanika, donetom 1988, koji je stupio na snagu 1990. godine i u SAD Federalnim propisima o zaštiti ljudi kao subjekata istraživanja, donetim 1974. godine, a koji su kasnije revidirani i kao takvi stupili na snagu 23. juna 2005. godine.¹⁴ Ostale evropske zemlje u ono vreme nisu biomedicinska istraživanja i ogleda na čoveku, uredile pravnim pravilima kojima je to jedina svrha, nego propisima čiji je glavni cilj regulisanja bilo nešto drugo. To su bili, na primer, zakoni o lekovima, medicinskim proizvodima, zaštiti od jonizujućeg zračenja i o transfuziji krvi. Obavezujuće pravne norme međunarodnog karaktera bile su sadržane u članu 7 Međunarodnog pakta o građanskim i političkim pravima iz 1966. godine. Po tom članu, niko

¹³ Upor. The Nuremberg Code (1947), *British Medical Journal*, No 7070, Volume 313: Page 1448, <http://www.cirp.org/library/ethics/nuremberg>, 1996: 1–2/2; J. Mason *et al.*, 1999⁵: 451–452.

¹⁴ U. S. Department of Health and Human Services (DHHS): *45 Code of Federal Regulations*, Part 46: *Protection of Human Subjects*, June 23, 2005, [http://www.hhs.gov \(ohrp\) humansubjects/ guidance/46 cfr46htm](http://www.hhs.gov (ohrp) humansubjects/ guidance/46 cfr46htm). U daljem tekstu: *45 CFR 46*.

ne sme da bude podvrgnut medicinskim naučnim ogledima bez svog slobodnog pristanka. Ista misao iskazana je i u članu 25, stav 2 Ustava Republike Srbije.¹⁵

Od druge polovine devedesetih godina XX i prve decenije XXI veka sve su bolje pravno regulisana biomedicinska istraživanja i klinički ogledi na ljudima. Posle raspada Sovjetskog Saveza mnoge istočnoevropske zemlje pristupile su Evropskoj uniji (maja 2004. godine). To ih je obavezalo da preuzmu pravne i etičke standarde koji preovlađuju ili su već usvojeni unutar Evropske unije. Uistinu, međunarodna dimenzija koja upravlja i reguliše biomedicinska istraživanja i kliničke ogledne značajno je porasla u skorije vreme. Sada postoji tako mnogo deklaracija, konvencija, direktiva / smernica, vodiča i zakonskih propisa da sistem, sam po sebi, predstavlja prepreku na putu dobrom etičkom istraživanju, što je svojevrsna ironija.¹⁶

U evropskom kontekstu, Savet Evrope doneo je Konvenciju o ljudskim pravima i biomedicini 1997. godine, koja je stupila na snagu decembra 2009. godine.¹⁷ U njenom poglavlju V regulišu se naučna istraživanja ili, bar, neki osnovni principi. Savet Evrope doneo je i Dodatni protokol Konvencije o ljudskim pravima i biomedicini koji se tiče biomedicinskih istraživanja 2005. godine, koji je stupio na snagu 1. decembra 2009. godine.¹⁸ Od veće neposredne važnosti za pravo Srbije, a naročito za države članice Evropske unije, predstavljaju Smernice (Direktiva 2001/20/EC) Evropskog parlamenta i Saveta o ujednačavanju pravnih i upravnih propisa država članica o primeni dobre kliničke prakse prilikom sprovođenja kliničkih

¹⁵ *Službeni glasnik RS*, br. 83 od 1. oktobra 2006. godine.

¹⁶ Upor. Mason and McCall Smith: "Chapter 19: Biomedical Human Research and Experimentation", in: *Law and Medical Ethics*, Eighth Edition, Oxford University Press, 2011⁸: 610–611. U daljem tekstu: Mason / Smith, 2011⁸.

¹⁷ European Council's *Convention for the Protection of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine*, Oviedo, 4. IV 1997, entered into force on 1 December 2009. U daljem tekstu: Konvencija Saveta Evrope (1997).

¹⁸ European Council's *Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research*, entered into force 1 December 2009. U daljem tekstu: Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope, koji se tiče biomedicinskih istraživanja.

ispitivanja humanih lekova, iz 2001. godine, koje su stupile na snagu 2004. godine.¹⁹ Direktiva se primenjuje u Velikoj Britaniji kao Propisi o lekovima za ljudsku upotrebu (kliničkim ogledima), od 2004. godine.²⁰ U odredbi člana 1(2) Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima definiše se dobra klinička praksa kao: „međunarodno priznati etički i naučni zahtevi kvaliteta koji moraju da se ispune prilikom planiranja, sprovođenja i izveštavanja o kliničkim ogledima koji uključuju učešće ljudi kao subjekata istraživanja. Saglasnost s ovom dobrom praksom pruža osiguranje da su prava, blagostanje i dobrobit subjekata ogleda zaštićeni i da su rezultati kliničkog ogleda verodostojni“.²¹ Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima ne primenjuje se na neintervencionističke ogledе, tj. na kliničko ispitivanje lekova koji su, u suštini, ogledi u kojima se primalac lekovitog proizvoda – pacijent tretira na način koji ulazi u tekuću medicinsku praksu ustanovljenog načina lečenja, tako da je lek propisan pacijentu jasno odvojen od odluke o učestvovanju tog pacijent u ogledu. Prema tome, obaveza je država članica Evropske unije da donesu zakone u skladu s ovom direktivom koji će se odnositi samo na kliničke ogledе intervencionističkih lekovitih proizvoda. Osim toga, ovu direktivu podržava i kasnija Direktiva 2005/28/EC, od 8. aprila 2005. godine, koja postavlja principe i detaljne vodiče za dobru kliničku praksu u vezi s istraživačkim lekovitim proizvodima za ljudsku upotrebu, kao i zahteve za odobravanje proizvodnje i izvoza takvih proizvoda.²²

Za zaštitu prava na privatnost i poverljivost genetskih informacija o subjektima istraživanja, kao i za zaštitu od diskriminacije po osnovu genetskog nasleđa, od posebnog su značaja Uneskovе bioetičke deklaracije: Univerzalna deklaracija o ljudskom genomu i ljudskim pravima, iz 1997. godine; Međunarodna deklaracija o

¹⁹ *Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States of clinical trials on medicinal products for human use.* U daljem tekstu: Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima.

²⁰ *Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004, SI 2004/1031, s izmenama SIs 2006/1928, 2006/2984 i 2008/941; Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 611.*

²¹ *Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 611–612.*

²² *Upor. Ibid., 612; V. Commission Directive 2005/28/EC.*

ljudskim genetskim podacima, iz 2003. godine i Univerzalna deklaracija o bioetici i ljudskim pravima, iz 2005. godine. Ove deklaracije usvojila je 191 zemlja članica ove organizacije.

Veliki značaj za biomedicinska istraživanja i kliničke ogledе imaju *staleška pravila*, koja su usvojile nacionalne i međunarodne organizacije lekara. Među njima valja pomenuti Međunarodne vodiče za biomedicinska istraživanja koja uključuju ljude Saveta međunarodnih organizacija medicinskih nauka donete 2002. godine.²³ Po svom značaju i vrednosti posebno se ističe Helsinška deklaracija Svetske medicinske asocijacije (*World Medical Association / WMA*), koja je prvi put usvojena 1964. godine, ali je potom više puta revidirana. Sve ranije njene verzije zamenjene su potpuno novom *Helsinškom deklaracijom Svetske medicinske asocijacije o etičkim načelima za medicinska istraživanja na ljudima*, usvojenom u Edinburgu oktobra 2000. godine, a dopunjenom u Vašingtonu 2002. i u Tokiju 2004. godine. Njen konačan, prečišćen tekst usvojen je u Seulu 2008. godine.²⁴

Kada je reč o zakonskim propisima na nacionalnom nivou, posebnu pažnju zaslužuje britanski Zakon o fertilizaciji i embriologiji iz 1990. godine, s amandmanima iz 2008. Zakon iz 1990. godine dopuštao je proizvodnju embriona *in vitro* radi istraživanja ograničenih uslovima odeljka 2, § 3 (2); ti uslovi bili su znatno restriktivniji od onih sadašnjih. Raniji dopušteni projekti nisu obuhvatali stvaranje „istraživačkih“ embriona radi dobijanja embrionalnih stem-ćelija; kloniranje ljudskog embriona transferom jezgra somatske ćelije u ljudsku jajnu ćeliju iz koje je odstranjen nukleus (*somatic cell nuclear transfer*) bilo je izričito zabranjeno u § 3 (3) d Zakona iz 1990. godine, što je ozakonjeno reformisanjem ovog zakona 2008. godine.²⁵ I britanski Nuffild savet o bioetici (*Nuffild Council on Bioethics*) podržava stav zakonodavca da su embrionalna stem-ćelijska istraživanja dopustiva.²⁶ Belgija je jedina

²³ CIOMS, Guidelines 2002.

²⁴ V. ovde fn.2; upor. J. Radišić, 2008²: 254–255.

²⁵ 1990 Act, Sch 2, § 3 (2) izmenjen je *Human Fertilisation and Embriology Actom* 2008, Sch 2, § 6; Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 660.

²⁶ Nuffild savet o bioetici: *Stem Cell Therapy: A Discussion Paper* (2000).

evropska zemlja pored Velike Britanije koja dopušta stvaranje „istraživačkih“ embriona radi istraživanja, tj. dobijanja embrionalnih stem-ćelija. Ostale zemlje Evropske unije dopuštaju sakupljanje ćelija i tkiva i sada su predmet odredaba Direktive EU o tkivima i ćelijama (*EU Tissue and Cells Directive*). Evropska Direktiva 2004/23/EU (*European Directive 2004/23/EC*) postavlja standarde kvaliteta i bezbednosti za doniranje, pribavljanje, testiranje, postupanje, čuvanje, uskladištenje i distribuciju ljudskih tkiva i ćelija, a stupila je na snagu 8. aprila 2004. godine. Komisija Evropskog parlamenta i Saveta primenjuje Direktivom 2006/17/EC (*Commission Directive 2006/17/EC*) Direktivu 2004/23/EC u pogledu tehničkih zahteva za doniranje, pribavljanje i testiranje ljudskog tkiva i ćelija, od 8. februara 2006. godine, koja je sada inkorporirana u pravo Velike Britanije.²⁷ Dok je izvan kompetencija Evropske unije da legalizuje embrionalna stem-ćelijska istraživanja, zbog kontroverzi koje okružuju ta istraživanja, dotle se uvidela ekonomska korist od naprednih terapijskih lekovitih proizvoda. Stoga je Evropska unija donela Propis br. 1394 Evropskog parlamenta i Saveta o naprednim terapijskim lekovitim proizvodima 13. novembra 2007. godine, koji zamenjuju Direktivu 2001/83/EC i Propise EU broj 726 godine 2004.²⁸

Srpsko pravo nije sveobuhvatno regulisalo biomedicinska istraživanja na ljudima, ali izvestan uvid daje Zakon o zdravstvenoj zaštiti, tačnije odredbe člana 38 koje se tiču prava pacijenta nad kojim se vrši medicinski ogled.²⁹ Od mnogo većeg značaja je regulisanje kliničkog ispitivanja lekova, u delu 4, čl. 59–93 Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije, iz 2010. godine. Očigledno je da je uzor našem zakonodavcu bila Direktiva 2001/20/EC Evropskog parlamenta i Saveta o kliničkim ogledima. Osim ova dva zakona važno je pomenuti i Zakon o lečenju neplodnosti postupcima

²⁷ Great Britain's The Human Tissue (Quality and Safety for Human Applications) Regulations, 2007, SI 2007/1523.

²⁸ Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004; Upor. Mason / Smith, 2011⁸, 663; V. četvrto poglavlje drugog dela: „Embrionalna stem ćelijska istraživanja“.

²⁹ *Službeni glasnik RS*, br.107/2005 i 72/2009. U daljem tekstu: ZZZ.

biomedicinski potpomognute oplodnje, iz 2009. godine³⁰ i Zakon o transplantaciji ćelija i tkiva, posebno deo VIII ovog zakona, koji se odnosi na naučnoistraživački rad s ljudskim ćelijama i tkivima (čl. 86–88), koji je stupio na snagu 1. januara 2010. godine. Ovaj zakon dopušta, kao i u zemljama članicama Evropske unije, uvođenje novih zdravstvenih tehnologija u postupak lečenja primenom ćelija, odnosno tkiva (član 87).³¹

...

Sve navedene konvencije, direktive (smernice), deklaracije, vodiči i zakoni jednoobrazno zagovaraju stav da su potrebna permanentna biomedicinska istraživanja i klinički ogledi na čoveku radi uvećavanja znanja o dijagnostikovanju, prevenciji i lečenju bolesti. Istovremeno, svi ovi pravni instrumenti priznaju notornu činjenicu da su istraživanja i/ili ogledi mogući jedino po cenu većeg ili manjeg odricanja čoveka od izvesnih subjektivnih prava na samoodređenje u odnosu na telo. Etička i pravna prihvatljivost istraživačkih studija zavisi od toga da li je stepen rizika u srazmeri s očekivanim koristima za ljude kao subjekte istraživanja, i to po proceni komiteta za etiku.

S druge strane, preobilje pravnih instrumenata, koji su se onedavno pojavili da regulišu sferu biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda, malo su, nažalost, unapredili najvažniji odnos u celom istraživačkom poduhvatu, tj. odnos između istraživača i učesnika istraživanja. Za istraživače nastavak diskusije o etički i pravno prihvatljivom istraživačkom postupanju izgleda kao birokratska noćna mora; njima jedino ostaje da se nadaju da će ova rasprava pokazati da ne utiče previše na njihov dosadašnji rad. Učesnici istraživanja mogu da misle, sasvim opravdano, da će mreža dodatnih zaštita koju im pruža ovo obilje pravnih instrumenata značiti jedino da će postojati više dokumenata koje će morati da čitaju i potpisuju. Međutim, činjenica je da je složenost istraživanja porasla. Naučna istraživanja povezana su s osetljivim etičkim i društvenim pitanjima, koja privlače pažnju širokih i različitih slojeva društva. Najkrucijalnija lekcija na

³⁰ *Službeni glasnik RS*, br.72/2009. U daljem tekstu: Zakon o lečenju neplodnosti postupkom BMPO.

³¹ *Službeni glasnik RS*, br.72/2009. U daljem tekstu: ZTČT.

ovom polju, koju su svi naučili, jeste da biomedicinska istraživanja i klinički ogledi nisu mogući bez učešća i podrške društva.³²

3. POJAM I VRSTE BIOMEDICINSKIH ISTRAŽIVANJA I KLINIČKIH OGLEDA

I. Pojam biomedicinskih istraživanja i/ili ogleda

Pojam biomedicinskih istraživanja i/ili ogleda različito se određuje u pravnoj literaturi.

Po pravilu, istraživanje, ogled ili eksperiment koriste se kao zamjenjujući termini. Međutim, britanski pravni pisci dokazuju da između njih postoje značajne razlike. Istraživanje i/ili ogled podrazumeva unapred određen protokol s jasno definisanim krajnjim ciljem. Suprotno tome, eksperiment uključuje misaoniji *ad hoc* pristup pojedinačnom pacijentu kao subjektu eksperimenta. Razlika je značajna jer eksperiment može da se modifikuje tako da uzima u obzir odgovor konkretnog pacijenta na eksperimentalni tretman. Istraživanje i/ili ogled, međutim, vezuje istraživača za određeni pravac postupanja sve do trenutka do koga se opšta delotvornost ili nedelotvornost određenog pravca postupanja ili leka ne pokaže zadovoljavajuće. Osim toga, dok je cilj eksperimenta vezan, po pravilu, za interes konkretnog pacijenta na kome se vrši eksperiment, na primer razvijanjem poslednje promenjene eksperimentalne tehnike za koju postoji nada da će unaprediti narušeno zdravlje pacijenta, sveobuhvatan cilj istraživanja i/ili ogleda jeste sticanje generalizovanog znanja koje, u celini, ništa direktno ne čini za zdravstveno stanje ili je u interesu učesnika istraživanja i/ili ogleda. Britansko Odeljenje za zdravlje, primera radi, definiše istraživanje, u istraživačkom upravljačkom okviru, kao: „pokušaj da se dođe do generalizovanog novog znanja s upućivanjem na jasno definisana pitanja i s rigoroznim (strogim) metodima“.³³ Drugim rečima, po ovom shvatanju, pojam istraživanja i/ili ogleda ograničen je samo na

³² Mason / Smith, 2011⁸: 640.

³³ Department of Health: *Research Governance Framework for Health and Social Care*, 2nd edn. 2005, Annex 2008: p.3; Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 613.

neterapijska istraživanja i/ili ogleda, koji su samo jedna od vrsta istraživanja i/ili ogleda, kako ćemo videti docnije.

S druge strane, u nemačkoj i našoj pravnoj teoriji kod pojmovnog određivanja istraživanja i/ili ogleda ukazuje se na drugu, presudno značajnu razliku koja se ogleda u činjenici da medicinsko istraživanje i/ili ogled i standardni medicinski postupak čine dve suprotnosti. Standardan je onaj postupak koji lekari iste struke ili klinike i iste specijalnosti uobičajeno primenjuju. Ako se umesto njega primeni neki novi postupak ili lek koji dotle nije uopšte priznavao ni primenjivao znatan broj lekara, tada je reč o ogledu ili ekperimentu. To se obično čini radi provere hipoteze o uzročnoj povezanosti određenih faktora i poremećaja zdravlja. Cilj te provere je da pokaže nadmoćnost nekog novog postupka ili leka ili da se diskredituje naučna vrednost dotle nepoznatog postupka, odnosno leka. Prva primena nekog novog leka ili hirurškog postupka uvek predstavlja eksperiment čiji je ishod neizvestan. No, medicina koristi mnoge priznate terapijske postupke čiji su rezultati neizvesni. Stoga razlika između istraživanja i/ili ogleda i standardnog lečenja nije u tome što je prvi nesiguran, a drugi siguran. Oni se razlikuju po tome što je jedan *priznat*, dok se drugi nalazi u stadijumu *razvoja ili isprobavanja*.³⁴ Zato se i kaže da je ogled mera koja ima za cilj da se zadobije novi medicinski standard.³⁵ Ovako definisan pojam medicinskog istraživanja i/ili ogleda dopušta i terapijska i neterapijska istraživanja i/ili ogleda.

II. Vrste biomedicinskih istraživanja i/ili ogleda

U ovom odeljku izlažu se samo neke vrste istraživanja koje sadrže svojevrsne probleme, na koje je značajno da se ukaže. Njima se, naravno, ne iscrpljuju *sve* moguće vrste istraživanja kojih, izvesno, ima znatno više.

³⁴ Adolf Laufs, u: Laufs / Uhlenbruck: *Handbuch des Arztrechts*, 3. Auflage, München 2002: 1118; Erwin Deutsch /Andreas Spiskhoff: *Medizinrecht*, 5 Auflage, Berlin 2003: 453; J. Radišić, 2008²: 255, fn.2.

³⁵ J. Radišić, 2008², 255, fn. 5.

A. Terapijska i neterapijska istraživanja i/ili ogledi

Teorija, zakonodavstvo i praksa razlikuju dva osnovna tipa (vrste) biomedicinskih istraživanja i/ili ogleda: *terapijska i neterapijska*, odnosno *čisto naučna istraživanja i/ili ogledi*. Oni podležu različitim pravnim pravilima koja se tiču, pretežno, njihove dopustivosti. Terapijsko ili lečeće istraživanje i/ili ogled podrazumeva radnju čiji je neposredni cilj da se bolest konkretnog pacijenta utvrdi, leči i predupredi novim sredstvima ili postupcima. Pretpostavka je da je istraživanje, odnosno ogled podesan i namenjen da koristi zdravlju upravo onog pacijenta koji učestvuje u istraživanju i/ili ogledu, pa otuda i naziv *lečeće istraživanje* ili *ogled*. Oni se obavljaju pretežno u interesu subjekta istraživanja, pored generalnog terapijskog cilja, tj. koristi koju od tog istraživanja i/ili ogleda mogu da imaju i ostali budući pacijenti.³⁶

Neterapijsko ili naučno istraživanje i/ili ogled obavlja se iz čisto naučnih razloga na zdravim ili na „neodgovarajućim“ bolesnim subjektima istraživanja. Ono ne služi neposredno zdravlju subjekta istraživanja, nema za njega neposrednu dijagnostičku ili terapijsku vrednost. U čisto naučnom istraživanju i/ili ogledu nedvosmisleno pretežu istraživački, naučni ciljevi, tj. spoznaja generalne terapijske vrednosti određenog postupka ili leka.³⁷

Međutim, u literaturi se ukazuje na teškoću da se povuče jasna granična linija između terapijskog i neterapijskog istraživanja i/ili ogleda, te da je sasvim neizvesno može li se tako širok spektar medicinskih istraživanja i/ili ogleda na čoveku svrstati adekvatno u te dve grupe. Shodno tome, pravo SAD, Švajcarske i Nemačke (od 2004. godine)³⁸ uopšte ne razlikuje terapijska i neterapijska istraživanja i/ili ogleda. To stanovište sledi i nova *Helsinška deklaracija*. iz 2000, odnosno 2008. godine.

³⁶ *Ibid.*, 255/256, fn. br. 6.

³⁷ *Ibid.*, 256, fn. 7.

³⁸ V. Bert Heinrichs (Authors): “Medical Research Involving Minors“, http://www.drze.de/themen/blickpunkt/kindre_en/index_html?zih=kinder-en&la=en&faa:in... (Last update: October 2008): 1/7.

S druge strane, većina evropskih zemalja prihvata razlikovanje terapijskih i neterapijskih istraživanja i/ili ogleda, i ona ima određen praktičan i etički značaj. Za terapijska istraživanja i/ili ogleda važe opšta pravila o standardnom lečenju, a za neterapijska istraživanja i/ili ogleda na čoveku važe posebna pravna pravila. Razlika između terapijskih i neterapijskih istraživanja i/ili ogleda čini malu konceptualnu razliku u odnosu na opšti zahtev za etičnim istraživanjem.³⁹ Činjenica, na primer, da je relativno ranjiva grupa ljudi uključena u istraživački projekat ili ogled naglašava potrebu za većom oprežnošću kojom treba kontrolisati (nadzirati) istraživački projekat i/ili ogled. Osim toga, veliki deo učesnika ulazi u istraživački projekat ili ogled nadajući se da će iz istraživanja i/ili ogleda dobiti nešto važno za njihovo zdravlje, što je povezano s pitanjem koliko učesnici, zapravo, razumeju ciljeve istraživanja i/ili ogleda kada pristaju da učestvuju u njemu. U stvari, *jedino stepen rizika dopušten u srazmeri s očekivanim ishodom utiče na terapijsku i neterapijsku prirodu istraživanja i/ili ogleda.*⁴⁰ Shodno tome, odredbe člana 5 Dodatnog protokola Konvencije Saveta Evrope, koji se tiče biomedicinskih istraživanja, postavljaju zahtev prema kome se istraživanje na ljudima može preduzeti *jedino* ako ne postoji nikakva alternativa uporedive delotvornosti. Uporediva delotvornost odnosi se na predvidljive rezultate istraživanja, ne na pojedinačne koristi za učesnike. Invazivni metodi neće biti dopušteni ako drugi, manje invazivni ili neinvazivni metodi mogu da se upotrebe s uporedivim dejstvom. Istraživanje na ljudima neće biti dopušteno i ako uporedivi rezultati mogu da se dobiju drugim sredstvima, osim ako ovo nije nerazumno. Takve alternative uključuju kompjutersko modeliranje ili istraživanje na životinjama. Ovo ne podrazumeva da Dodatni protokol dopušta upotrebu neetičnih alternativa, niti da procenjuje etičku prihvatljivost istraživanja na životinjama ili druge alternative. O ovim temama govore drugi zakonski instrumenti, kao što je Konvencija Saveta Evrope za zaštitu životinja-kičmenjaka koje se

³⁹ V. naše izlaganje ovde pod: 5. „Ispunjenje etičkih zahteva kao uslov za pravnu dopustivost biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda na ljudima“

⁴⁰ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 613.

koriste za eksperimente ili za druge naučne svrhe,⁴¹ nacionalni zakoni i profesionalni standardi.⁴² Osim toga, Dodatni protokol potvrđuje princip da istraživanje ne uključuje rizike i terete koji su neproporcionalni njegovim potencijalnim koristima za zdravlje osobe koja se podvrgla istraživanju. Viši stepen rizika i tereta može se prihvatiti ako je u srazmeri s mogućom koristi (član 6). Na primer, veći stepen rizika i tereta može da bude prihvatljiv u novom tretmanu za uznapređovali kancer, a isti rizici i tereti potpuno su neprihvatljivi tamo gde je cilj da se unapredi tretman blage infekcije. *Direktna korist* za zdravlje pojedinca znači ne samo tretman koji leči pacijenta već i tretman koji može da olakša njegovu patnju i otuda može da unapredi kvalitete njegovog života. Međutim, Dodatni protokol uključuje ne samo direktne koristi za subjekte istraživanja već i koristi istraživanja za nauku i društvo. Ovo je veoma važno u istraživanjima koja nemaju potencijal da proizvedu rezultate koji su od direktne koristi za zdravlje određene osobe. Takvo istraživanje može da iziskuje prihvatljive rizike i prihvatljive terete samo za osobu sposobnu da da pristanak. Ova kategorija uključuje sva neterapijska istraživanja koja obuhvataju „zdrave dobrovoljce“ (član 6). Najzad, Dodatni protokol zahteva i dodatni preduslov za vršenje ovih istraživanja: bilo da su rizici prihvatljivi ili ne, zahteva se razmatranje komiteta za etiku ili drugog kompetentnog tela koji moraju da odobre ovakve istraživačke projekte. Konačnu odluku o tome da li su rizici i tereti prihvatljivi ili nisu doneće osoba koje se to tiče, i to kada sama odluči da da ili povuče svoj pristanak na učešće u istraživanju i/ili ogledu. Ako je učesnik sposoban da da pristanak na učešće u istraživanju i/ili ogledu, nivo dopustivih i prihvatljivih rizika i tereta viši je od onih koji se dopuštaju za osobu koja nije sposobna da da pristanak (minimalni rizici i minimalni tereti).⁴³

⁴¹ European Council's Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No 123); upor. član 12 nove *Helsinške deklaracije*.

⁴² Upor. European Council's Additional Protocol to the Convention, concerning Biomedical Research: "Explanatory Report", 2009: 89/47.

⁴³ Član 6 European Council's Additional Protocol to the Convention, concerning Biomedical Research: "Explanatory Report", 2009: 910/47; V. Naše izlaganje u prvom poglavlju drugog dela: „Rizici i koristi za mentalno sposobne subjekte

B. Eksperimentalni medicinski tretmani

Prema pravnim piscima koji prave razliku između istraživanja, odnosno oglada i ekperimenta, ekperimentalni medicinski tretmani na čoveku moralno su opravdani *jedino* u ekstremnim situacijama. Procena medicinskog postupanja koje odstupa od norme uvek je neodređena, neizvesna i nesigurna. Kako je Lord *Clyde* izjavio, samo odstupanje od uobičajene profesionalne prakse nije nužno dokaz nehata (nemara, nesavesnosti); uistinu, „bilo bi porazno ako bi bilo tako, pošto bi onda svaki podsticaj (težnja) da se unapredi medicinska nauka bio uništen“.⁴⁴ Osim toga, Lord *Clyde* smatra da „čak i suštinsko odstupanje od normalne medicinske prakse može da bude opravdano pod određenim okolnostima“.⁴⁵ Tamo gde postoji odgovornost za odstupanje od uobičajene, opšteprihvaćene medicinske prakse treba da se dokaže: prvo, da postoji uobičajena i normalna praksa; drugo, da ova praksa nije ustanovljena, i treće, da se utvrdi, tj. da se dokaže da je usvojeni pravac postupanja lekara bio takav da ga nijedan medicinski profesionalac uobičajene veštine ne bi preduzeo da je postupao s uobičajenom pažnjom. Ovo je jedna alternativna formulacija testa razumnosti. Suštinu pravnog položaja eksperimentatora ispitaće sud prema okolnostima svakog ili bilo kog slučaja na osnovu medicinskog mišljenja o tome da li je odstupanje od ustanovljene prakse bio razumni pravac postupanja prema određenom pacijentu. To znači, drugim rečima, da pacijent koji nema nikakvu nadu sigurno ima pravo da oberučke prihvati ponuđenu šansu i zbog činjenice da veruje da mu je data istinska šansa, pa lekar ima pravo, i možda i treba, da mu tu šansu i pruži. Lekar mora, međutim, da veruje da postoji šansa; lekar ne može da pruži, niti pacijent može da pristane da primi, tretman koji će sigurno izazvati ozbiljnu telesnu povredu ili smrt. U praksi, nova *Helsinška deklaracija* podržava vrstu eksperimentalnog tretmana u odredbi § 35: „U lečenju pacijenta, tamo gde dokazane intervencije ne postoje ili su nedelotvorne, lekar, posle traženja stručnog saveta, s informisanim pristankom pacijenta

istraživanja“ i „Punoletni odrasli ljudi koji nisu sposobni da daju punovažni informisani pristanak kao subjekti istraživanja“.

⁴⁴ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 627.

⁴⁵ Upor. *Ibid.*

ili zakonski ovlašćenog predstavnika, može da upotrebi jednu nedokazanu intervenciju ako bi po lekarevoj proceni (sudu, mišljenju), ona nudila nadu u spasavanje života, ponovno uspostavljanje zdravlja, oslobađanje od patnje ili olakšavanje patnje.“

Informisani pristanak pacijenta je od vrhunske važnosti ne samo u kontekstu eksperimentalnog medicinskog tretmana već i u svim drugim vrstama istraživanja. No, čak i tamo gde pristanak nije moguć, visoko eksperimentalan tretman može da bude zakonit u pravim okolnostima. Bez pristanka pacijenta, britanski sudovi, na primer, pribegavaju „najboljim interesima“ pacijenta i oslanjaju se na *Bolam* test, kojim se utvrđuje šta ustanovljava standardnu medicinsku praksu većine lekara u datom momentu.⁴⁶

Slučajevi *Simms v Simms* i *A v A and another*⁴⁷ pokazali su koliko pojam o najboljim interesima može da se proširi iznad dokazanog tretmana, a u okviru nedokazanog ekperimentalnog tretmana. U pomenutim slučajevima radilo se o dvojici bolesnih tinejdžera u uznapredovalo fazi jednog degenerativnog, neizlečivog i smrtonosnog stanja mozga. Roditelji dvojice dečaka tražili su oslobađajuću izjavu koja bi potvrdila da bi bilo zakonito preduzeti visokoekperimetalni pravac „tretmana“, koji nije nikada bio testiran na ljudima, čiji rizici i tereti nisu bili poznati, ali koji je pokazao izvestan marginalni promenljiv uspeh kod miševa, pacova i pasa u Japanu (iako više doze kod pasa često uzrokuju ozbiljne reakcije i smrt). Sud je potvrdio procenu da se deca neće oporaviti i da postoji slučaj „poslednje šanse“. Predsednica Porodičnog odeljenja (*President of Family Devision*) tražila je da se primeni test o najboljim interesima i smatrala je da je ovo opravdan pokušaj u svetlu medicinskih dokaza iako nijedan svedok-veštak nije bio voljan da odluči o *moгуćnosti* da bi iz predloženog tretmana mogla da proistekne izvesna korist. Pošto je bolest bila progresivna i smrtonosna i pošto za nju nema nijednog alternativnog tretmana, a ne postoje značajni rizici da će se pacijentima ekperimentalnim tretmanom uvećati patnja, sud je odlučio da ne bi bilo nezakonito da se pokuša tretman, čak i ako su

⁴⁶ *Ibid.*, 627–628.

⁴⁷ (2003) 2 WLR 1465 (2003) 1 All ER 669, (2003) 1 FCR 355, u: Mason / Smith, 2011⁸: 628, fn. br. 91.

njegovi rizici i koristi uveliko nepoznati. Najzad, pošto se smatralo da postoje izvesni medicinski dokazi koji ne isključuju šansu koristi, predsednica Porodičnog odeljenja *Lady Bitter-Sloss* tvrdila je da se pretpostavlja da su uslovi *Bolam* testa ispunjeni; u datim uslovima postojalo je razumno telo, od dovoljnog broja medicinskih eksperata, koje zadovoljava test. Tako je dobro uspostavljena ravnoteža između medicinskog progressa i interesa pacijenata. Ekstremna priroda samih okolnosti stvorila je zajedničko mišljenje i roditelja i predsednice Porodičnog odeljenja da je „činiti nešto“ mnogo bolja opcija nego „ne činiti ništa“. Bez obzira na to da li je, u ovom slučaju, sve bilo legalno, treba priznati da je to bio sasvim prirodan i ljudski odgovor na tragične okolnosti.⁴⁸

C. Istraživanja koja uključuju ljudsko tkivo i lične podatke

Poznati istraživač Dol (*Doll*) ispravno ističe da postoji vrsta istraživanja koja ne uključuje aktuelne ljude kao subjekte istraživanja, na primer, studije dosijea.⁴⁹ Shodno tome, ako postoji pristup medicinskim podacima i ako se oni koriste u epidemiološkim studijama ili u studijama zasnovanim na populaciji, u medicinskom istraživanju može da se učestvuje čak i bez znanja učesnika-subjekata istraživanja. U takvim slučajevima, fizički integritet ljudi kao subjekata istraživanja nije doveden u pitanje, ali postoji ozbiljan rizik za njihovu ličnu privatnost. Stoga i ova vrsta (kategorija) istraživanja mora da bude predmet etičkog uvida i kontrole. Problemi s ovakvim istraživanjima su mnogostruki, na samo zato što „poziv na pristanak“ nije uvek ostvarljiv, niti je on nužno poželjan u nekim slučajevima. Na primer, ako istraživač želi da ispita zajedno tkivne uzorke od pre više decenija, razumno je očekivati da istraživač neće da pokušava da dobije pristanak od svih osoba od kojih su uzorci uzeti, tj. od osoba koje su se moguće odselile, udale / oženile, ili umrle godinama ranije. Drugi primer odnosi se na longitudinalne studije, tj. na studije koje predlažu da se prouče ljudi kao subjekti istraživanja tokom dugog niza godina i, po pravilu, s preispitivanjem njihovih medicinskih

⁴⁸ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 628–629.

⁴⁹ R. Doll: “Research will be impeded“, 323 *British Medical Journal* 1421, 2001,u: Mason / Smith, 2011⁸: 613, fn. br. 17.

dosijea. Budući da istraživanja, po samoj svojoj prirodi, proizvode novo znanje, razumno je da se traži od istraživača da posete ljude-potencijalne subjekte istraživanja da bi dobili ponovni pristanak u svetlu toka, odnosno razvoja istraživanja. Stvarni cilj pristanka je da se poštuju osobe i njihovi interesi.⁵⁰

Prema odredbi § 23 nove *Helsinške deklaracije*, „svaka mera predostrožnosti mora da se preduzme da bi se zaštitila privatnost subjekata istraživanja i poverljivost njihovih ličnih informacija i da se svede na najmanju meru uticaj studije na njihov fizički, mentalni i društveni integritet“. Osim toga, odredbom § 25 ove deklaracije određuje se da „za medicinska istraživanja koja koriste prepoznatljive humane materijale ili podatke istraživači-lekari moraju da traže, po pravilu, pristanak za prikupljanje, analizu, skladištenje i/ili za višestruku upotrebu. Ovo mogu da budu situacije u kojima bi traženje pristanka bilo nemoguće ili nepraktično ili bi predstavljalo pretnju za validnost istraživanja. U takvim situacijama, istraživanje može da se vrši (sprovodi) samo posle razmatranja i odobrenja komiteta za etiku o etičnosti takvog istraživanja“.

Prema mišljenju britanskog Medicinskog istraživačkog saveta (*Medical Research Council*), držanje postojećih tkivnih uzoraka može da bude upotrebljeno za istraživanja, čak i bez pristanka, pod sledećim uslovima: prvo, ako su uzorci anonimni; drugo, ako ne postoji nikakva potencijalna šteta za donora posredstvom istraživačkog korišćenja; treće, ako su istraživači uvereni da uzorci nisu bili uzeti neetično i, osobito, ako je postojao punovažan pristanak u trenutku uzimanja i, četvrto, kada se komitet za etiku saglasi da istraživanje može da započne.⁵¹

Pored svega ovoga, nesporno je da pristanak ostaje glavno političko sredstvo u legitimnom medicinskom istraživanju koje uključuje i uzorke i podatke. To je vidno iz britanskog Zakona o

⁵⁰ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 613; 637–638.

⁵¹ Great Britain's Medical Research Council: *Human Tissues and Biological Samples for Use in Research* (2001) § 10.2 i takođe sada Medical Research Council: *Operational and Ethical Guidelines: Human Tissues and Biological Samples for Use in Research – Clarification Following Passage of the Human Act 2004* (2005), <http://www.mrc.ac.uk>; W. Lawrence: *Access to Collection of Data and Materials for Health Research*, 2006.

zaštiti podataka (*Data Protection Act*), iz 1998. godine, kao i iz Zakona o ljudskim tkivima (*Human Tissue Act*), iz 2004. godine. Ni jedan ni drugi zakon ne zahtevaju pristanak u svim okolnostima, i oba se pozivaju na anonimnost kao na način koji dopušta da se istraživanje nastavi i bez pristanka. Zahteva se da su podaci „nepovratno anonimni“, tj. da veza između podataka i osobe ne može nikada ponovo da se uspostavi. Anonimnost je ovde suštinsko sredstvo kojim se štite privatni interesi subjekata istraživanja i opravdanje leži, još jednom, u loše određenom pojmu javnog, odnosno društvenog interesa. Problem istraživa i u Velikoj Britaniji i drugde jer postoje izvesni mehanizmi koji omogućavaju da se raspolože i identifikovanim podacima pacijenata, *inter alia*, u javnom interesu.⁵² Razume se, postoje situacije u kojima društveni interes jasno ima prednost nad pravom pojedinca na privatnost i poverljivost podataka o sebi samom, na primer, kad se iz istraživanja pokazalo da postoji opasnost od izbijanja neke ozbiljne zarazne bolesti, koja predstavlja pretnju za zdravlje drugih ljudi.⁵³

Prema odredbama stavova 1 i 2, člana 88 srpskog Zakona o transplantaciji ćelija i tkiva, naučnoistraživački rad na ljudskim ćelijama i tkivima dozvoljen je isključivo radi očuvanja i poboljšanja čovekovog zdravlja ako se istraživanjem na životinjama ili na neki drugi način ne bi postigli traženi rezultati. Dozvoljen je naučno-istraživački rad na krvotvornim ćelijama periferne krvi, krvi iz placente, matičnim ćelijama iz koštane srži, reproduktivnim ćelijama, tkivima i ćelijama fetusa i matičnim ćelijama odraslih organizama i embriona koji ne ispunjavaju uslove i kriterijume za upotrebu radi lečenja, odnosno koji nisu dovoljni za postupak lečenja, odnosno koji nisu potrebni za postupak lečenja određenog pacijenta (stav 4, člana 88). Za obavljanje naučnoistraživačkog rada na ćelijama i tkivima iz člana 4 ovog člana potreban je pismeni pristanak lica od koga se ćelije i tkiva uzimaju, odnosno dobijaju (stav 5, člana 88). Izjava o pristanku iz stava 5 ovog člana čuva se u zdravstvenoj ustanovi u

⁵² V. Mason / Smith, 2011⁸: 639–640.

⁵³ V. Jean McHale/Fox Marie/Gunn Michael/Wilkinson Stephen, *Health Care Law*, Second Edition, Thomson & Maxwell, London 2007: 715–716. U daljem tekstu: MCHale *et al.*, 2007²; V. čl. 122 i 122a Krivičnog zakonika Srbije, *Službeni glasnik RS*, br. 85/2005; 88/2005; 107/2005.

kojoj su uzete ćelije, odnosno tkiva 30 godina od dana davanja izjave (stav 7, člana 88). Prema tome, čini se da srpski zakonodavac smatra da je naučnoistraživačkirad na *identifikovanim* ćelijama i tkivima ljudi kao subjekata istraživanja legitiman *tek posle* 30 godina od kada je dat pristanak na uzimanje ili dobijanje ćelije, odnosno tkiva.

D. Istraživanja koja uključuju genetski materijal

Genetska istraživanja, ako su etički i naučno smisljena i strogo kontrolisana, ne razlikuju se od drugih vrsta biomedicinskih istraživanja. Ipak, društveni stavovi prema sakupljanju humanog biološkog materijala pokazuju razlike u razumevanju značaja i ciljeva genetskih istraživanja.⁵⁴ To nije bez osnova.

Naučna saznanja o ljudskom genomu medicina koristi u preventivne, dijagnostičke, terapijske i naučna svrhe, i to radi utvrđivanja porekla ljudi, borbe protiv kriminaliteta i sl. Međutim, ta saznanja moguće je da se koriste i u svrhe suprotne interesima pojedinaca, moguće je da škode njihovoj slobodi i dostojanstvu na način koji je protivan dobrim običajima. Da bi se to sprečilo, ispitivanju gena, genetskoj dijagnozi i genskoj terapiji valjalo je postaviti izvesne granice. Tačnije rečeno, značajno je garantovati izvesnu ravnotežu između slobode ispitivanja gena i njihove primene, s jedne strane, i prava na zaštitu ljudskog dostojanstva, s druge. Niko ne treba da bude zapostavljen ili diskriminisan zbog svojih genetskih karakteristika.⁵⁵

Genetske intervencije na ljudima sastoje se u umetanju genetskog materijala u telesne ili reproduktivne ćelije pojedinca, odnosno u već ferilizovanu jajnu ćeliju. Genske intervencije u telesne ćelije označavaju se kao somatska genska terapija (*somatic cell gene therapy*) koja ne proizvodi nasledne promene kod budućih generacija. Nasuprot tome, intervencije u reproduktivne ćelije ili u već oplođenu jajnu ćeliju (embrion) proizvode promene u narednim generacijama, menjajući genotip pojedinca ili embriona, ali i budućih potomaka (*germ line gene therapy*). Genska terapija uopšte ograničena je na

⁵⁴ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 238–240; 220–221.

⁵⁵ V. J. Radišić, 2008²: 261–262 i dalje.

oboljenja koja su uzrokovana *defektima jednog gena*, u kojima je mutantni gen izražen u krvnim ćelijama ili u kojima je oštećenje ograničeno na jedan organ, npr., jetru.⁵⁶

Somatska genska terapija povezana je s rizicima koji nisu neznatni, ali se verovatnoća njihove realizacije procenjuje kao veoma mala. Taj rizik ne prinudava zakonodavce da somatsku gensku terapiju generalno zabrane, nego samo da je ograniče na najteže bolesti, osobito na one koje ne mogu da se leče drugim sredstvima i koje se često završavaju smrću.⁵⁷ Genska terapija na oplodnim ćelijama i embrionima danas se ne praktikuje ni zbog naučnih ni zbog etičkih razloga. Ukoliko uneseni genetski materijal ne pogodi ciljano mesto, rizik za buduće generacije bio bi nesaglediv. Stoga je genetska intervencija u oplodne ćelije i embrione, po pravilu, zabranjena i kažnjiva.⁵⁸ Međutim, izvesni pravnici smatraju da svi zahvati u čovekove oplodne ćelije i embrione ne treba da imaju istu pravnu sudbinu. Po njima, negativne genetske intervencije, tj. intervencije u cilju sprečavanja naslednih bolesti, valjalo bi dopustiti; pravna zabrana trebalo bi da se odnosi jedino na pozitivne intervencije, kojima se povećavaju neke naročite sposobnosti ljudi.⁵⁹

Odredba člana 13 Konvencije Saveta Evrope o ljudskim pravima i biomedicini precizira svoj stav o zahvatu u čovečji genom, a u njoj stoji: „Zahvat kojim se teži promeni čovekovog genoma može da se preduzme samo radi preventivnih, dijagnostičkih ili terapijskih ciljeva, i samo u slučaju kad on nije usmeren da izazove ma kakvu promenu genoma potomaka.“ Drugim rečima, Konvencija dopušta somatsku gensku terapiju, dok gensku terapiju na oplodnim ćelijama i embrionima dopušta samo iz terapijskih ciljeva, odnosno ako se na taj način sprečava nastanak teške nasledne bolesti koja je u vezi a polom

⁵⁶ Upor. Vesna Klajn-Tatić: „Etička i pravna pitanja genske terapije“, Pravni život, tom I, br. 9/2006: 397–412.

⁵⁷ § 74 austrijskog Saveznog zakona o genskoj tehnologiji (skraćeno: GentG); V. J. Radišić, 20082: 267–268.

⁵⁸ § 5 nemačkog Zakona o zaštiti embriona (Embryonenschutzgesetz) od 1. januara 1991; § 9, stav 2 austrijskog Saveznog zakona o prokreativnoj medicini, br. 277/1992; v. naše izlaganje o genskoj terapiji na oplodnim ćelijama i embrionima u četvrtom poglavlju drugog dela ovog rada.

⁵⁹ Deutsch / Spickoff, 2003: 524.

deteta.⁶⁰ Uneskova Univerzalna deklaracija o ljudskom genomu i ljudskim pravima, iz 1997. godine, ne zabranjuje gensku terapiju na oplodnim ćelijama već, pre, zabranjuje „prakse koje su suprotne ljudskom dostojanstvu“ (član 10). „Sloboda istraživanja, potrebna za napredak znanja, deo je slobode mišljenja. Primena rezultata istraživanja koji se odnose na ljudski genom, uključujući primene rezultata u biologiji, genetici i medicini, nastojeće da ublaži patnju i poboljša zdravlje pojedinca i čovečanstva u celini“ (član 12 (b)).

E. Istraživanja u toku trudnoće i dojenja

Žena, fetus i embrion *in vivo* predmet su odredaba člana 18 Dodatnog protokola Konvencije Saveta Evrope, koji se tiče biomedicinskih istraživanja. Dodatni protokol ne prejudicira ovim članom rešenje prema kome bi države članice Evropske unije moguće dopustile i istraživanja bez ikakve potencijalne koristi za ženu, embrion, fetus i dete posle rođenja. Paragraf 1 ovog člana zahteva da, ako rezultati istraživanja *nemaju nikakvu direktnu korist* za zdravlje žene, embriona, fetusa, ili deteta posle rođenja, ova istraživanja ne smeju da nameću nikakve veće rizike i terete od minimalnih rizika i tereta. Tačka (i), § 1, člana 18 Dodatnog protokola zahteva da istraživanje cilja na to da koristi i drugim ženama u vezi s rađanjem ili, drugim embrionima, fetusima ili deci. Tačka (ii), § 1 ovog člana iziskuje da istraživanje uporedive delotvornosti ne može da se sprovede na ženama koje nisu trudne. Pribegavanje istraživanju na trudnim ženama, embrionima ili fetusima mora da bude naučno, *jedina mogućnost* da istraživanje ne proizvodi direktnu korist za ženu-učesnicu, ili njen embrion, fetus ili dete. Ova odredba treba da se razume kao zaštita zdravlja trudne žene, kao i njenog embriona, fetusa ili deteta, a nikako ne kao diskriminacija u odnosu na trudne žene. Prema tumačenju Evropskog suda za ljudska prava (*European Court of Human Rights*) u slučaju *Abdulariz, Cabales and Balkandali v United Kingdom*: „razlika u tretmanu je diskriminacija ako ona

⁶⁰ I prema članu 56, stav 1, tačka 21 našeg Zakona o lečenju neplodnosti postupkom BMPO nije dopušteno istraživanje s eugenskim ciljem kojim se menja „nepatološko genetsko nasleđe“ embriona, osim ako se na taj način ne sprečava nastanak teške nasledne bolesti koja je u vezi s polom deteta.

nema „nikakav cilj i razumno opravdanje”, tj. ako se ovom razlikom ne traži „legitimni cilj” ili ako ne postoji „razumni odnos srazmernosti između upotrebljenih sredstava i cilja koji se traži da bude ostvaren”⁶¹.

Paragraf 2, člana 18 Dodatnog protokola zahteva posebnu pažnju kada se istraživanje preduzima na ženi koja doji da bi se izbegao ma koji nepovoljan uticaj na dete.

Naš Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima propisuje da na zdravim trudnicama i dojiljama ne sme da se obavlja kliničko ispitivanje lekova, o čemu mora da vodi računa odbor za etiku koji vrši naučno i etičko preispitivanje plana oglada (član 63, stav 1). Međutim, za njih važi i jedno posebno zakonsko pravilo, kao dopuna opštem. Na njima može da se obavlja, ako je neophodno, pod posebnim merema predostrožnosti, kliničko ispitivanje leka namenjenog za dijagnostikovanje ili lečenje bolesti od koje boluju ili, ako se nalaze „u stanjima za koje je lek koji se klinički ispituje namenjen” (član 63, stav 2 ZLMS). Iako je ova formulacija nejasna, kako se primećuje u našoj pravnoj teoriji,⁶² ona treba da se tumači u smislu da je ispitivanje lekova na trudnicama i dojiljama dozvoljeno samo *subsidijarno*, tj. ako se od ispitivanja lekova na drugim kategorijama pojedinaca ne mogu da očekuju dovoljni rezultati.⁶³

F. Istraživanje na osobama u hitnim situacijama

Postojeća zakonodavstva povlače oštru razliku između istraživanja koja koriste lekovite proizvode (medikamente) i drugih vrsta biomedicinskih istraživanja. Dosadašnji rezultat ovog razlikovanja bio je

⁶¹ Presuda od 28. maja 1985, serija A, no. 94, § 72, u: European Council’s Additional Protocol to the Convention, concerning Biomedical Research: “Explanatory Report”, 2009: 32–33/47.

⁶² V. J. Radišić, 2008²: 286.

⁶³ Upor. J. Radičić, *Ibid.*; v. naše izlaganje u drugom poglavlju drugog dela: „Posebno o biomedicinskim istraživanjima i kliničkim ogledima na zatvorenima prema pojedinim regionalnim i nacionalnim pravnim propisima”; v. i naše izlaganje u trećem poglavlju drugog dela: „Vrste biomedicinskih istraživanja ili kliničkih ogleda na deci prema pojedinim međunarodnim, regionalnim i nacionalnim pravnim propisima”.

da delotvorno zabrani hitno istraživanje o lekovima (medikamentima) bez ranijeg pristanka subjekta istraživanja, dok dopušta druge vrste hitnog istraživanja bez ranijeg pristanka subjekta istraživanja. Teško je razumeti principijelni razlog za ovaj stav. Pokušaj da se ukloni ova nedoslenost preti da ostavi prava Evropske unije u prekršaju zbog zahteva Dodatnog protokola Konvencije Saveta Evrope, koji se tiče biomedicinskih istraživanja, čije odredbe dopuštaju ili lekove ili postupke u hitnoj situaciji *i bez pristanka* učesnika kao subjekta istraživanja. Takođe, ova nedoslednost preti da ostavi prava Evropske unije u prekršaju Direktive 2001/20/EC Evropskog parlamenta i Saveta, čije odredbe *zahtevaju, uvek, raniji pristanak* subjekta kliničkog oglada, *dok, istovremeno, Direktiva ne sadrži uopšte odredbe koje se tiču kliničkih oglada u hitnim situacijama.*⁶⁴

O istraživanjima koja jedino mogu da se preduzmu u hitnim situacijama i koja imaju za cilj da unaprede hitne intervencije ili lečenje posvećene su odredbe člana 19 Dodatnog protokola Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja. Hitna situacija je ona koja je nepredviđena i koja zahteva hitno postupanje. Sadašnji standardni medicinski tretmani za neka zdravstvena stanja koja imaju karakter hitnih kliničkih stanja, kao što je ozbiljna povreda glave, još su ograničene delotvornosti, a rizik smrti je visok. Stoga je važno da se preduzmu istraživanja i da se pokušaju novi tretmani za ova stanja i da se, u nekim slučajevima, ustanove ishodišni mehanizmi koji izazivaju ove povrede. Bez istraživanja, ishod za pacijente u klinički hitnim situacijama, posebno u situacijama u kojima je rizik smrti ili ozbiljne onesposobljenosti visok, nije verovatno da će se unaprediti sadašnji standardni tretmani. Ova istraživanja mogu da uključe nove tretmane lekom, ili mogu da se odnose na korišćenje sprava (uređaja), kao što je upotreba defibrilatora, koji se koristi da ponovo pokrene rad srca posle srčanog udara. Istraživanje čiji rezultati nemaju potencijal da direktno koriste određenoj osobi, uključuju bolji uvid u mehanizam povrede glave, na

⁶⁴ V. Deryck Deylaved and Shanan Pattinson: "Medical Research into Emergency Treatment: Regulatory Tension in England and Wales", *5 Web Journal of Current Legal Issues*, http://webjcli.ncl.ac.uk/2006/issue_5/beylaved_5.html, 2006: 1–15.

primer. Naravno, takva osoba primaće istovremeno i standardan medicinski tretmana. Ako, pak, istraživanje, samo po sebi, nije od direktne koristi za određenu osobu, istraživanje mora da bude minimalnog rizika i minimalnog tereta za tu osobu, kao što je, na primer, kompjutersko tomografsko osmatranje. Na državama članicama Evropske unije je da zakonom odrede da li je i pod kojim je uslovima dopustivo da se preduzme ovakvo istraživanje.⁶⁵

Istraživanje na osobama u hitnim situacijama moguće je i ako određena osoba „nije u stanju da dâ pristanak“, shodno odredbi člana 19, § 1, tačke (i) Dodatnog protokola. Neki evropski pravni sistemi razlikuju osobe koje su zakonski nesposobne da pristanu na učešće u biomedicinskom istraživanju i/ili ogledu i osobe koje su *de facto* nesposobne da daju takav pristanak, a za koje nije okončan relevantan zakonski postupak za proglašavanje ovih osoba za nesposobne. Odredbe člana 19 Dodatnog protokola, budući da se odnose na hitna medicinska stanja, imaju u vidu osobe koje su faktički nesposobne da daju pristanak. No, odredbe ovog člana odnose se i na maloletne i odrasle osobe koje su u hitnom medicinskom stanju i, prema tome, mogu da budu i faktički i pravno nesposobne. U ovom pogledu može biti značajan i § 3, člana 14 Dodatnog protokola koji govori o pristanku na istraživanja uopšte. Naime, pojedine osobe mogu da budu uključene u jednu hitnu situaciju, na primer, u saobraćajnoj nesreći, i koje nisu bez svesti. Međutim, zbog šoka koji su pretrpele u saobraćajnom udesu (hitnoj situaciji), ma koji pristanak dobijen od njih ne bi bio prihvatljiv. Drugim rečima, to znači da odredbe člana 19 Dodatnog protokola upućuju na posebne dopunske zaštitne uslove za osobe koje treba da imaju korist u hitnim situacijama, u „dodatku“ opšim uslovima koji se primenjuju na druge vrste istraživanja. Istraživački projekt mora da bude posebno odobren za hitne situacije i da uporediva delotvornost istraživačkih postupaka ili lekova ne može da se ispita na osobama koje nisu u hitnom kliničkom stanju. U hitnoj istraživačkoj studiji mora da se poštuje ma koji ranije izražen prigovor osobe koji je poznat istraživaču. Hitno istraživanje mora da počne vrlo brzo i istraživač nije u mogućnosti da preduzme traganje

⁶⁵ Upor. European Council's Additional Protocol to the Convention, concerning Biomedical Research: "Explanatory Report", 2009: 33–34/47.

za arhivama da bi ustanovio, na primer, da li je registrovan jedan prigovor. Otuda, „prigovor poznat istraživaču“, u ovom kontekstu, značio bi da je potencijalni učesnik upisan u registar i da je on dao prigovor ili druge prateće informacije koje se tiču njegovog učešća u hitnom istraživanju.⁶⁶

Paragraf 3, člana 19 Dodatnog protokola zahteva da pacijent bude obavешten o svom učešću u istraživanju čim to postane moguće. Osim toga, ako se i kada se učesnik istraživanja potpuno oporavi da ga razume, a još je podvrgnut istraživanju, istraživač mora da traži od njega pristanak za nastavak. Ako se učesnik istraživanja ne oporavi potpuno da razume istraživanje, ali ima dovoljno vremena da se dobije bitno dopuštenje odnosno odobrenje, takvo odobrenje mora biti dobijeno da bi se njegovo učešće u istraživanju nastavilo. Ako osoba umre pre dobijanja pristanka ili odobrenja, najbolja je praksa da se obaveste rođaci učesnika istraživanja.⁶⁷

Prema § 29 nove *Helsinške deklaracije*, „istraživanje koje uključuje subjekte koji su fizički ili mentalno nesposobni da daju pristanak, na primer, pacijente u nesvesnom stanju, može da se vrši *jedino* ako je fizičko ili mentalno stanje, koje sprečava davanje pristanka, *nužno potrebna karakteristika populacije koja se istražuje*. U takvim okolnostima istraživač lekar mora da traži informisani pristanak od pravno ovlašćenog predstavnika. Ako nijedan takav predstavnik nije na raspolaganju, *ako istraživanje ne može da se odloži*, studija može da se produži *bez informisanog pristanka* ako se pruže valjani razlozi za uključivanje subjekata sa stanjem koje ih ostavlja nesposobnim da daju informisani pristanak, a koji su navedeni i istraživačkom protokolu i ako je studiju odobrio komitet za etiku. Pristanak da se *ostane u istraživanju* treba da se dobije što je pre moguće od subjekta istraživanja ili njegovog zakonski ovlašćenog predstavnika“ (kurziv – V.K.T.).

⁶⁶ *Ibid.*, 34–35/47.

⁶⁷ *Ibid.*, 35/47

4. OPŠTI ETIČKI PRINCIPI KOJI VAŽE ZA SVA BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA I KLINIČKE OGLEDA NA LJUDIMA

Sva biomedicinska istraživanja i/ili ogledi na čoveku trebalo bi da se vrše u skladu s četiri osnovna etička načela: poštovanje ličnosti, dobrotvornost, pravda i poverljivost (tajnost). Postoji opšta saglasnost da ova načela koja imaju, u principu, jednaku moralnu snagu, vode ka savesnom pripremanju predloga za naučne studije. Ipak, u različitim okolnostima pomenuta načela mogu da budu različito izražena; da steknu različitu moralnu težinu i da njihova primena dovede do različitih odluka i pravaca postupanja.

Poštovanje ličnosti podrazumeva *poštovanje autonomije* punoletnih poslovno sposobnih ljudi kao subjekata istraživanja. To znači da se osobama koje su u stanju da razmišljaju o svojim ličnim izborima garantuje da će ostvariti svoje pravo na samoodređenje u odnosu na vlastito telo.⁶⁸

Dobrotvornost ili *milosrđe* podrazumeva etičku obavezu koja proističe iz normi koje propisuju da rizici biomedicinskog istraživanja i/ili ogleda budu razumni i u srazmeri s očekivanim koristima; da plan istraživanja bude smislen i da istraživači budu kompetentni za izvođenje istraživanja i za osiguranje blagostanja subjekata istraživanja. Načelo dobrotvornosti zabranjuje, takođe, namerno nanošenje povrede subjektima istraživanja; ovaj aspekt dobrotvornosti ponekad se izražava kao odvojen princip o nezločinstvu (*primum non nocere*).

Pravda se odnosi na obavezu etičnosti istraživanja na čoveku, u prvom redu, na *distributivnu pravdu*, koja zahteva pravičnu raspodelu tereta i koristi koja je opravdana jedino ako se zasniva na moralno bitnim razlikama između osoba, odnosno ličnosti. Jedna takva razlika je *ranjivost*. „Ranjivost“ se tiče suštinske nesposobnosti da osoba zaštiti svoje vlastite interese zbog takvih smetnji, odnosno poremećaja, kao što su nedostatak sposobnosti da pruži informisani pristanak, nedostatak alternativnih sredstava da dobije adekvatno

⁶⁸ V. Naše izlaganje u prvom poglavlju drugog dela ovog rada: „Punoletni odrasli ljudi kao subjekti istraživanja“.

lečenje ili druge skupe potrebe⁶⁹ ili, zato što je maloletna⁷⁰ ili je podređeni član hijerarhijske grupe. U principu, sponzori istraživanja ili istraživači nisu odgovorni za nepravedne uslove u kojima se istraživanje obavlja, ali su dužni da se uzdrže od praksa koje će verovatno pogoršati nepravedne uslove ili će doprineti novim nepravednostima. Osim toga, oni ne smeju da koriste prednosti relativne nesposobnosti zemalja siromašnih sredstvima ili siromašnih populacija da bi zaštitili svoje vlastite interese. Na primer, primenivanjem nižih standarda odgovornosti istraživača prema subjektima istraživanja od onih koji važe u razvijenim zemljama i, na taj način, smanjivanjem troškova istraživanja, a s ciljem da razviju nove lekove ili medicinske tretmane za sticanje dobiti industrijali-zovanih zemalja. Načelo pravde zahteva, takođe, da etički standardi koji se primenjuju u zemlji domaćinu ne treba da budu ništa manje strogi nego što bi bili za istraživanje koje se sprovodi u zemlji sponzoru; da istraživački projekat odgovara zdravstvenim uslovima i potrebama subjekata istraživanja bez obzira na to gde se istraživanje obavlja i da postoji razumna verovatnoća da će populacija koja se istražuje imati koristi od rezultata istraživanja.⁷¹ Osim toga, shodno § 33 nove *Helsinške deklaracije*: „Po završetku studije, svakom pacijentu koji je ušao u studiju treba da bude obezbeđen pristup najbolje dokazanim profilaktičkim, dijagnostičkim i terapijskim metodima koji su prepoznati u istraživačkoj studiji.“ To naročito važi za subjekte kliničkih ogleda koji se obavljaju u zemljama u razvoju, a sponzori i istraživači koji obavljaju te oglede su iz razvijenih zemalja.⁷²

⁶⁹ V. naše izlaganje u drugom poglavlju drugog dela ovog rada: „Zatvorenci kao subjekti istraživanja“.

⁷⁰ V. naše izlaganje u trećem poglavlju drugog dela ovog rada: „Deca kao subjekti istraživanja“.

⁷¹ Upor. § 14 i§ 17. nove *Helsinške deklaracije*; Vodič 3; Vodič 10; Vodič 20; i Vodič 21 *CIOMS: Guidelines 2002*: 24–25/79; 43–46/79 70–71/79; 71–72/79; V. Marcia Angell: “Investigators’ Responsibilities for Human Subjects in Developing Countries“, *The New England Journal of Medicine*, Volume 342: 967–969, No. 13, March 30, 2000, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/342/13/967>, 1–5. U daljem tekstu: A. Marcia, 2000.

⁷² V. Jeff Blackmer & Henry Haddad: “The Declaration of Helsinki: an update on paragraph 30“, Commentary, *Canadian Medical Association Journal/CMAJ*, Octobar 25, <http://www.cmj.ca/cgi/content/full/173/9/1052>, 2005: 1–5.

Konačno, načelo pravde iziskuje da odabrani subjekti istraživanja budu najmanje nužno ranjivi da bi se ostvarili ciljevi istraživanja. Rizik po čoveka kao subjekta istraživanja najlakše je da se opravda kada rizici nastaju iz intervencija i postupaka koji pružaju za njih izgled *direktne koristi* u vezi sa zdravljem. Rizik po čoveka kao subjekta istraživanja koji *ne* pruža izgled direktne koristi mora da bude opravdan anticipiranom korišću za populaciju koju predstavlja pojedinačni subjekt istraživanja.⁷³

Na kraju, načelo *poverljivosti* podrazumeva obavezu istraživača da osiguraju zaštitu ličnih podataka i uzetih ćelija i tkiva od ljudi kao subjekata istraživanja. Subjektima istraživanja treba da se kažu granice, pravne i druge, sposobnosti istraživača da zaštite poverljivost i moguće posledice kršenja poverljivosti.⁷⁴

5. ISPUNJENJE ETIČKIH ZAHTEVA KAO USLOV ZA PRAVNU DOPUSTIVOST BIOMEDICINSKIH ISTRAŽIVANJA I KLINIČKIH OGLEDA NA LJUDIMA

I. Opšti pogled

Za procenu pravne prihvatljivosti i dopustivosti biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda na ljudima potrebno je ispuniti sedam etičkih zahteva. To su: naučna vrednost i društvena opravdanost; naučna punovažnost; pošten odabir grupa subjekata istraživanja; povoljan odnos rizika i koristi; nezavisno preispitivanje komiteta za etiku; informisani pristanak i poštovanje za vrbovane i upisane subjekte istraživanja. Ovi etički zahtevi su *univerzalni* iako treba da budu prilagođeni zdravstvenim, ekonomskim, kulturnim i tehnološkim uslovima u kojima se sprovodi istraživanje. Dok je informisani pristanak nužan u većini, ali ne i u svim slučajevima, ni u jednom slučaju on nije dovoljan za etično istraživanje na ljudima. U stvari, neke od najspornijih sadašnjih etičkih kontroverzi u istraživanjima koja uključuju ljude ne tiču se informisanog pristanka, već etičnog odabira subjekata istraživanja, podesnog odnosa rizika i

⁷³ CIOMS: Guidelines 2002, 13–14/79.

⁷⁴ V. Vodič 18, CIOMS: Guidelines 2002, 65–68/79.

koristi, vrednosti istraživanja za društvo u zemljama u razvoju, upotrebe placeba, faze i kliničkih ogleda, zaštite izvesnih zajednica i uključivanja dece.

U ovom delu razmatra se sedam zahteva koji pružaju koherentan etički okvir koji sistematizuje zahteve već postavljene u deklaracijama, konvencijama, smernicama i vodičima, kao i u relevantnoj literaturi o etici istraživanja na ljudima. Ovaj etički okvir treba da bude pomoćni vodič sponzorima (finansijerima), glavnim istraživačima, proizvođačima lekova, komitetima za etiku, ljudima koji učestvuju u istraživanju kao subjekti istraživanja i drugima.⁷⁵

II. Ispunjenje sedam etičkih zahteva

Etički zahtevi za biomedicinska istraživanja i kliničke ogleda ciljaju na to da svedu na najmanju meru mogućnost eksploatacije ljudi kao subjekata istraživanja i da se ljudi uključeni u istraživanja tretiraju s poštovanjem dok doprinose društvenom dobru. Ovi zahtevi razmatraju se hronološkim redom od zamisli (ideje) istraživanja, do njenog formulisanja i primene. Oni objašnjavaju etičke standarde kojima treba da se povinuju biomedicinska istraživanja i klinički ogledi i pretpostavljaju, kao opštu etičku obavezu, poštovanje i odgovornost. Budući da već pomenute deklaracije, konvencije, smernice i vodiči za biomedicinska istraživanja i kliničke ogleda ne obuhvataju svih sedam etičkih zahteva o kojima se ovde govori, oni iziskuju sistematsko objašnjenje fundamentalnih zaštita ugrađenih u osnovnu filozofiju ovih dokumenata. Iako nabrojanih sedam etičkih zahteva može da se primeni dobro ili nedelotvorno i manjkavo, njihovo sistematsko objašnjavanje važno je i konceptualno ide pre operacionalizacije mehanizma primene istraživačkih studija. Potrebno je da se zna šta se primenjuje.⁷⁶

⁷⁵ Emanuel Ezekiel/David Wendler/Christine Grady: "What Makes Clinical Research Ethical?", *Journal of American Medical Association/JAMA*, May 24/31, Vol. 283, No.20, 2000: 2701. U daljem tekstu: E. Ezekiel *et al.*, 2000.

⁷⁶ Robert Levine: *Ethics and Regulation of Clinical Research*, 2nd ed. New Haven, in: Yale University Press, 1988; E. Ezekiel *et al.*, 2000: 2703.

A. Naučna vrednost i društvena opravdanost

Da bi bilo etično, istraživanje mora da bude vredno (korisno), što znači da procenjuje dijagnostičku ili terapijsku intervenciju koja bi mogla da unapredi zdravlje ili dobrobit ljudi, kao i da su se prethodno razvile etiološke, patofiziološke ili epidemiološke studije takve jedne intervencije ili da su ispitane hipoteze koje bi mogle da proizvedu važno znanje o strukturi ili funkciji ljudskih bioloških sistema, čak i ako ovo znanje ne bi moglo da se neposredno i rasprostranjeno praktično primeni. Primeri istraživanja koja ne bi bila društveno i naučno vredna (korisna) uključuju istraživanja koja nemaju generalizovane rezultate, koja su s beznačajnim hipotezama, koja su s već suštinski ili potpuno preklapajućim dokazanim rezultatima ili s rezultatima koji su falsifikovani (lažno predstavljeni). Osim toga, neetična su i istraživanja kod kojih intervencija ne bi nikada mogla da se praktično primeni, čak i ako je dejstvo te intervencije, samo po sebi, vredno (korisno). Jedino istraživanje koje putem sakupljanja rezultata, bilo pozitivnih, bilo negativnih, omogućava da društvo stekne novo ili uvećano znanje opravdava izlaganje riziku ljudi kao subjekata biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda.⁷⁷

Društvena, naučna i klinička vrednost istraživanja treba da bude jedan od etičkih zahteva iz dva fundamentalna razloga: prvi je *odgovorno korišćenje ograničenih materijalnih sredstava*, a drugi je *izbegavanje eksploatacije*. Istraživačka sredstva su ograničena. Čak i ako bi najveće finansijske agencije finansirale sve prijave predloga za biomedicinska ili klinička istraživanja, materijalna sredstva bila bi, u tom slučaju, nedovoljna za ostvarivanje drugih vrednih društvenih ciljeva. Pored toga što istraživačima ne treba da se dopusti da nekorisno troše materijalna sredstva, njima ne treba ni dopustiti da izlažu ljude potencijalnim povredama bez značajne društvene, naučne i kliničke koristi.⁷⁸

⁷⁷ E. Ezekiel *et al.*, 2000:2703; H.Y. Vanderpool, ed.: *The Ethics of Research Involving Human Subjects*, Frederick, Md: University Publishing Group, 1996: 45–58; 235–260. The Nuremberg Code, *JAMA*, 1996, 271: 1691.

⁷⁸ E. Ezekiel, 2000: 2703–2704.

B. Naučna punovažnost

Da bi bilo etično, vredno istraživanje mora da se sprovodi na metodološki strog način. Čak i istraživanje koje traži odgovor na društveno važna pitanja može da bude loše oblikovano i sprovedeno i da proizvede naučno nepouzdana i nepunovažne rezultate. U Vodiču 2 *CIOMS* jezgrovito se kaže: „Naučno besmisleno istraživanje na ljudima je *ipso facto* neetično u tome što ono izlaže subjekte istraživanja rizicima i neudobnostima bez ikakve svrhe.“⁷⁹ Da bi istraživački protokol bio etičan, metodi moraju da budu punovažni i praktično izvodljivi; mora da bude oblikovan prihvatljivim principima, metodima i pouzdanom praksom; mora da ima dovoljno moći da konačno proveri svoj cilj i ponudi verodostojne podatke kroz analizu plana. Osim toga, predložena studija mora da bude izvodljiva. Istraživanje je neetično ako koristi pristrasne uzorke, pitanja ili statističke procene, i ako nema mogućnosti da se dođe do glavnog krajnjeg cilja istraživanja ili da se u istraživanje upiše dovoljan broj subjekata istraživanja, pa zato ne može da proizvede punovažno naučno znanje. Na primer, istraživanje sa suviše malim brojem subjekata istraživanja nije validno zato što ne može da se kombinuje u smislenoj metaanalizi s drugim istraživanjima. Odabiranje validnog metoda od male je koristi ako se istraživanje vrši na pogrešno postavljenoj osnovi ili na neetičan način; nepouzdana istraživanje koje proizvodi rezultate koji se ne mogu protumačiti nije samo uludo trošenje vremena i sredstava već je i neetično. „Dobrom pitanju“ može da se pristupi s dobrom tehnikom ili s lošim istraživačkim tehnikama; loši istraživački metodi ne mogu da odgovore na pitanja koja su vredna, tj. korisna. Otuda značajne hipoteze mogu i treba da budu procenjene *pre* i *nezavisno od* pojedinih istraživačkih metoda. Preispitivači ne treba da odbace predlog studije koja koristi neadekvatne metode, a da pre toga ne razmotri da li bi se predložena studija mogla učiniti naučno vrednom podešavanjem metoda. Konačno, istraživanje koje upoređuje dve terapije ili više njih mora da ima „jednu poštenu nultu hipotezu“, ili da ima ono što američki pravni pisac *Freedman* naziva kliničkom ravnotežom. To znači da

⁷⁹ V. *CIOMS*: Guidelines 2002: 19/79.

mora da postoji neslaganje unutar naučne zajednice oko toga da li je nova intervencija bolja od standardne terapije, ili da većina kliničara i istraživača nije sigurna da li je nova terapija bolja, ili da neki veruju da je standardna terapija bolja, a drugi da je ona eksperimentalna / istraživačka vrednija, odnosno da je superiorna.⁸⁰ Ako postoji saglasnost koji je tretman bolji, nema nikakve nulte hipoteze i istraživanje je nepunovažno. Istraživanje koje upoređuje terapije, bez kliničke ravnoteže, verovatno nije vredno zato što neće doprineti uvećanju znanja o najboljoj terapiji i jer odnos rizika i koristi nije verovatno da je povoljan pošto će neki pacijenti kao subjekti istraživanja primiti manje vredan, tj. inferioran tretman.

Opravdanje validnosti kao jedan od etičkih zahteva oslanja se na dva ista principa koja važe i za vredno, odnosno korisno istraživanje, tj. *na ograničena sredstva* i *na izbegavanje eksploatacije*. Nepunovažno istraživanje je neetično zato što znači da istraživači, sponzori i ma ko drugi koji se stara o istraživanju uludo troše *ograničena* materijalna sredstva. Nevalidno istraživanje ne može da proizvede nameravano znanje; ne može da proizvede ma koju korist, i ne može da opravda izlaganje ljudi kao subjekata istraživanja teretima i rizicima. Odredbe § 30 nove *Helsinške deklaracije* zahtevaju i sledeće: „Autori, urednici i izdavači imaju etičku obavezu u odnosu na objavljivanje rezultata istraživanja. Autori imaju obavezu da učine jasno raspoloživim rezultate svog istraživanja na ljudima i odgovorni su za potpunost i preciznost svojih izveštaja. Oni treba da se drže vodiča za etičko izveštavanje. Negativni i neubedljivi, kao i pozitivni rezultati treba da se objave ili učine jasno raspoloživim na drugi način. Izvori finansiranja, institucionalne veze i konflikti interesa treba da se iznesu i objave. Izveštaji o istraživanju koji nisu u skladu s principima ove deklaracije ne treba da se prihvate za objavljivanje.“⁸¹

⁸⁰ Upor. Benjamin Freedman: “Equipose and the ethics of clinical research“, *New England Journal of Medicine*, 1987: 317: 141–145.

⁸¹ Upor. E. Ezekiel *et al.*, 2000: 2704; Mason / Smith: “The Unethical Research“, in: *Law and Medical Ethics*, 2011⁸: 633–637; J. McHale *et al* “Regulating Fraudulent Researchers“, in: *Health Care Law*, Second Edition, Thomas & Maxwell, London 2007²: 717–718. U daljem tekstu: J. McHale *et al.*

C. Pošten izbor grupa subjekata istraživanja

Izbor subjekata istraživanja mora da bude pošten. Postoji nekoliko aspekata ovog zahteva. S jedne strane, pošten izbor zahteva da naučni ciljevi studije budu primarna osnova za određivanje grupa i pojedinaca koji će biti vrbovani i upisani, a ne faktori koji nisu u vezi sa ciljevima istraživanja, kao što je, na primer, vulnerabilnost ili privilegovanost.⁸² S druge strane, grupe i pojedinci ne treba da budu isključeni iz prilike da učestvuju u istraživanju bez dobrog naučnog razloga. Važno je da rezultati istraživanja mogu da se uopšte (generalizuju) za populaciju kojoj će koristiti intervencija. Drugim rečima, pošten izbor subjekata iziskuje da, ukoliko je moguće, grupe i pojedinci koji nose rizike i terete istraživanja budu u položaju da uživaju njegove koristi. Pri tom, delotvornost ne može da bude važnija od poštenja u vrbovanju subjekata istraživanja. Na primer, izbor subjekata za studiju koja ispituje delotvornost nove vakcine protiv malarije treba da uzme u obzir ne samo ko će najbolje odgovoriti na naučno pitanje već i da li će odabrane grupe primiti korist od vakcine ako se pokaže da je delotvorna.⁸³

Grupe ili zajednice koje se pozivaju da budu subjekti istraživanja treba da se biraju tako da tereti i koristi od istraživanja budu *pravično raspodeljeni*. Kada se tereti i koristi raspodeljuju nepravedno među pojedincima i grupama, kriterijum za nejednaku raspodelu treba da bude moralno opravdan, a ne arbitraran. Isključivanje grupa ili zajednica koje mogu da imaju koristi od učešća u studiji mora da se opravda. Pravičnost iziskuje da nijedna grupa ili klasa ne treba da snosi više od pravednog udela u teretima učešća u istraživanju. Slično, nijedna grupa ili zajednica ne treba da bude lišena pravičnog udela u koristima istraživanja, kratkotrajnim ili dugotrajnim; takve koristi uključuju direktne koristi od učešća, kao i koristi od novog znanja koje će moći da pruži istraživačka studija. Na primer, članovi ranjivih grupa imaju pravo na pristup koristima istraživačkih

⁸² National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *The Belmont Report*, Washington, DC: US Government Printing Office, 1979.

⁸³ E. Ezeikel *et al.*, 2000: 2704–2705.

intervencija koje se ispituju, a koje su pokazale da obećavaju terapijske koristi za osobe koje se ne smatraju ranjivim, naročito kada nijedan superioran ili jednako vredan pristup terapiji nije na raspolaganju.⁸⁴

U ne tako davnoj prošlosti grupe i pojedinci ponekad su vrbovani naročito za istraživanja koja nameću veće rizike ili koja ne nude nikakvu potencijalnu korist jer su bili „pogodni“, ili je njihova sposobnost da zaštite sebe same bila kompromitovana, čak i ako bi ljudi iz manje ranjivih grupa mogli da zadovolje naučne zahteve strudije. Takođe su grupe i pojedinci bili isključivani iz učešća u istraživanju iz, navodno, dobrih razloga. Kao posledica takvog isključivanja informacije o dijagnozi, prevenciji i tretmanu bolesti u takvim grupama bile su ograničene. To je rezultiralo ozbiljnim klasnim nepravednostima. Ako se informacija o tretiranju bolesti smatra korisnom, nepravedno je da se neka grupa liši te koristi. Neki dokumenti, kao što je nova *Helsinška deklaracija* i vodeći dokument Ujedinjenih nacija za borbu protiv side (*UNAIDS*), priznaju potrebu da se isprave ove nepravednosti uz ohrabrivanje da se određene grupe uključe u osnovna i primenjena biomedicinska istraživanja iz kojih su pre bile isključene. Kao što je nepravedno prekomerno isključivanje, jednako je nepravedno i prekomerno korišćenje određenih grupa kao subjekata istraživanja. U nekim slučajevima takve prekomerne upotrebe zasnivaju se na administrativnoj raspoloživosti populacije. Bolnička istraživanja često pronalaze mesta u kojima obitavaju članovi najnižih društveno ekonomskih klasa. Druge grupe mogu da budu prekomerno korišćene zato što su zgodno raspoložive istraživačima, a to mogu biti studenti u klasi istraživača, korisnici ustanova za dugotrajno lečenje, odnosno zbrinjavanje i potčinjeni članovi u hijerarhiji institucija. I osiromašene grupe se prekomerno koriste zbog svoje voljnosti da služe kao subjekti istraživanja u zamenu za relativno malu novčanu nadoknadu. Zatvorenici se smataju idealnim subjektima za *prvu fazu* studija o lekovima jer žive veoma disciplinovano i jer, u mnogim slučajevima, žive u uslovima

⁸⁴ V. Vodič 12 *CIOMS: Guidelines 2002*: 53–54/79.

ekonomskog siromaštva.⁸⁵ Ne samo da određene grupe ne treba da budu naučno neosnovano prekomerno korišćene kao subjekti istraživanja već je nepravedno da se prekomerno koriste i celokupne zajednice ili društva. To se verovatno dešava u zemljama ili zajednicama s nedovoljno razvijenim sistemom za zaštitu prava i dobrobiti ljudi kao subjekata istraživanja. Takva prekomerna upotreba naročito je sporna kada populacije ili zajednice koje nose terete učešća u istraživanju najverovatnije neće uživati u koristima novog znanja i razvijenih proizvoda kao rezultata istraživanja.⁸⁶ Međutim, iako tereti istraživanja ne treba da padaju neproporcionalno na grupe i populacije ili zajednice koje su društveno ekonomski u nepovoljnom položaju, takve grupe, populacije ili zajednice ne treba da budu ni kategorički isključene iz protokola istraživanja. Nepravedna raspodela ne mora da bude i nepravična. Na primer, ne bi bilo nepravedno selektivno vrbovanje siromašnih ljudi da služe kao subjekti u planu istraživanja koji upućuje na probleme koji prevladavaju u toj grupi, populaciji ili zajednici, kao što je, na primer, neuhranjenost. Slična razmatranja mogu da se primene i na institucionalne grupe, tj. ljude smeštene u ustanove zatvorenog ili otvorenog tipa ili na one čija je raspoloživost istraživačima važna, ali iz naučnih razloga, a ne iz razloga administrativne podobnosti.⁸⁷

D. Povoljan odnos rizika i koristi

Biomedicinskom istraživanju i/ili kliničkom ogledu inherentno je ograničeno znanje. Otuda sledi i nesigurnost u pogledu stepena rizika i koristi koje nosi istraživanje; ranije faze istraživanja imaju, u tom pogledu, veći stepen nesigurnosti. Biomedicinsko i/ili kliničko istraživanje može da bude opravdano samo ako su, saglasno s naučnim ciljem studije i relevantnim standardima dobre kliničke prakse, ispunjena tri uslova: prvo, da su potencijalni rizici za pojedine subjekte istraživanja svedeni na najmanju meru; drugo, da su

⁸⁵ V. naše izlaganje u drugom poglavlju drugog dela ovog rada: „Zatvorenici kao subjekti istraživanja“.

⁸⁶ V. Vodič 3 *CIOMS*, 24-25/79; Vodič 10 *CIOMS*, 43-46/79; Vodič 20 *CIOMS*, 70-71/79 i Vodič 21 *CIOMS*, 71-72/79; Guidelines 2002.

⁸⁷ Vodič 12 *CIOMS*: Guidelines 2002: 54-55/79.

potencijalne koristi za pojedine subjekte istraživanja povećane, i treće, da su potencijalne koristi za pojedine subjekte istraživanja društvo proporcionalne (srazmerne) ili da su važnije od rizika.⁸⁸

Procene potencijalnih rizika i koristi istraživanja uključuju, po pravilu, višestruke korake. Prvo, rizici su prepoznati i unutar konteksta dobre kliničke prakse svedeni na najmanju meru korišćenjem postupaka koji su u skladu sa smislenim istraživačkim planom i koji nepotrebno ne izlažu subjekte istraživanja riziku i, kad god je prikladno, s korišćenjem postupaka koji su se već izvodili na subjektima u dijagnostičke i terapijske svrhe.⁸⁹ Drugo, potencijalne koristi za pojedine subjekte istraživanja već su opisane kao povećane. Potencijalne koristi odnose se na koristi u unapređenju zdravlja za pojedine subjekte istraživanja. Osim toga, ako se stiče novo znanje, pretpostavlja se da je istraživanje vredno i punovažno jer je korisno i za društvo. Na kraju, rizici i potencijalne koristi kliničkih istraživanja za pojedine subjekte istraživanja su uporedivi. Načelno, ako su potencijalne koristi za subjekte istraživanja proporcionalne (srazmerne) rizicima s kojima su učesnici suočeni, kao što se, uopšte uzev, smatra kad se rizici procenjuju u *fazi tri* i *fazi četiri* kliničkih ogleda, onda su dodatne društvene koristi istraživanja osigurane izvršenjem vrednih i punovažnih etičkih zahteva istraživanja, i implicira se da su kumulativne koristi istraživanja važnije od rizika.⁹⁰

Očigledno, pojmove *proporcionalnosti* i potencijalnih koristi koje su važnije od rizika nije moguće kvantifikovati. Međutim, nedostatak formule kojom se utvrđuje kada je ravnoteža rizika i potencijalnih koristi proporcionalna ne znači da su takve procene inherentno nasumične ili subjektivne. Umesto toga, ljudi rutinski donose opravdana interpersonalna upoređivanja rizika i koristi za sebe same, pa čak i za druge, kao što su rizici za decu i prijatelje, bez pomoći matematičkih formula. Osim toga, procena je potrebna za ma koje kliničko istraživanje kao što je, na primer, *prva faza* o farmakološkoj

⁸⁸ V. § 18 i § 21 nove *Helsinkiške deklaracije*.

⁸⁹ Angell Marcia: "The Ethics of Clinical Research in the Third World", *New England Journal of Medicine / NEJM*, Vol. 337, No.12, September 12; pp. 847–849, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/337/12/847>, 1997: 1–9. U daljem tekstu: A. Marcia, 1997.

⁹⁰ Upor. E. Ezekiel *et al.*, 2000: 2705.

bezbednosti, odnosno sigurnosti leka, pa čak i za neka epidemiološka istraživanja, ili kad su rizici važniji od potencijalnih koristi za pojedine subjekte istraživanja. Ova procena, koju američki pravni pisac *Weijer* naziva procenom rizik – znanje, ide za tim da odredi da li društvene koristi u sticanju znanja opravdavaju izuzetne rizike kojima se izlažu pojedini subjekti istraživanja, što je upoređivanje konceptualno i praktično mnogo teže.⁹¹ Nije postavljen nijedan okvir za pitanje kada bi potencijalne društvene koristi trebalo izbalansirati naspram rizika za pojedinca. Međutim, pošto su, načelno, interesi i dobrobit pojedinca iznad interesa nauka i društva, rizici istraživanja koji prelaze potencijalne medicinske koristi za pojedinca u odnosu na korist od znanja za društvo nisu opravdani.⁹²

Etički zahtev za povoljnim odnosom rizika i koristi otelovljuje principe o nezločinstvu i o dobrotvornosti. Oba ova principa priznata su kao fundamentalne vrednosti u svim biomedicinskim i kliničkim istraživanjima koja obuhvataju ljude. Princip o nezločinstvu kaže da čovek ne treba da zadaje povredu drugom. Ovo opravdava potrebu za razumnim umanjenjem rizika udruženih s istraživanjem. Princip o dobročinstvu odnosi se na moralnu obavezu da se postupa za dobro drugih. U biomedicinskom i kliničkom istraživanju princip podrazumeva potrebu da se uvećavaju potencijalne koristi istraživanja i za pojedine subjekte istraživanja i za društvo. Osiguravanje da su koristi važnije od rizika iziskuje princip o izbegavanju eksploatacije ljudi kao subjekata istraživanja.

E. Nezavisno preispitivanje komiteta za etiku

a) Opšti pogled

Istraživači imaju višestruke, legitimne interese u vršenju istraživanja: interes da izvrše visokokvalitetno istraživanje, da ga sprovedu brzo, da zaštite subjekte istraživanja, da dobiju finansijska sredstva i da unaprede svoje karijere. Ovi raznovrsni interesi mogu da proizvedu konflikte i da i nesvesno izazovu loše procene čak i

⁹¹ V. naše izlaganje u prvom poglavlju drugog dela: „Rizici i koristi za mentalno sposobne subjekte istraživanja“.

⁹² Upor. E. Ezekiel *et al.*, 2000: 2705–2706.

dobronamernih istraživača koje se tiču plana, izvršenja i analize rezultata istraživanja. Želja da brzo dovrše istraživačku studiju može da vodi ka korišćenju sumnjivih naučnih metoda ili metoda koji su spremno na raspolaganju i bez učešća ljudi kao subjekata istraživanja. Nezavisno preispitivanje komiteta za etiku, tj. pojedinaca koji nisu ni u kakvoj vezi s biomedicinskim ili kliničkim istraživanjem, pomaže da se moguć uticaj pomenutih konfliktnih interesa svede na najmanju meru. Za neka istraživanja koja nose male ili nikakve rizike nezavisno preispitivanje predloga plana istraživanja može da bude kratkotrajno, ali većinu istraživanja mora da preispita komitet pojedinaca u punom sastavu, koji ima nivo iskustva i stručnosti koji mu daju pravo da odobri, izmeni ili prekine istraživačku studiju. Osim toga, nezavisno preispitivanje komiteta za etiku naučne vrednosti, etičke prihvatljivosti i pravne dopustivosti predloga planova istraživačkih studija važno je i za društvenu opravdanost. U principu, svako istraživanje nameće rizike ljudima kao subjektima istraživanja u korist društva. Komiteti za etiku treba da osiguraju da se istraživačke studije povinuju naučnim, etičkim i pravnim zahtevima; da je odnos rizika i koristi povoljan; da se ljudi upisani u studije etično tretiraju i da se koristi za neke segmente društva ne stiču zloupotrebom drugih ljudi.⁹³

U stručnoj literaturi, zakonodavstvu i praksi pojedinih zemalja ovi pojedinci, odnosno organi koji nezavisno preispituju označavaju se različitim nazivima: *komitet za etiku*, *komisija za etiku*, *odbor za etiku* ili *ustanovljeno telo za preispitivanje*. Kod nas se koriste drukčiji izrazi: *etički komitet*, *etički odbor* i *etička komisija*. Komiteti, odbori i komisije uopšte mogu da imaju različite zadatke, ali oni ne mogu da se iskažu pridevom, nego imenicom. Drugim rečima, treba reći *komisija za etiku*, *odbor za etiku*, ili *komitet za etiku*. Zakon o zdravstenoj zaštiti Srbije (ZZZ) i Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije (ZLMS) koriste naziv *etički odbor*. Pošto se ovo izlaganje pretežno odnosi na ove organe u zemljama Evropske unije i u SAD, koristiće se naziv *komitet za etiku*.

Delatnost komiteta za etiku veoma je važna i složena, te nije prepuštena slobodnoj oceni i nahođenju njegovih članova. Mnoga

⁹³ E. Ezekiel *at al.*, 2000: 2706.

pitanja njihove strukture, sastava, zadataka, statusa, ovlašćenja i nadzora njihovog rada detaljno su uređena odgovarajućim državnim propisima i tzv. staleškim pravom.

U ovom odeljku razmatraju se najvažnija i složena pitanja kojima se bave komiteti za etiku kako s gledišta pravne teorije, tako i sa stanovišta deklaracija, konvencija, smernica i vodiča koje su donele međunarodne i nacionalne organizacije, kao i odgovarajući nacionalni zakoni. Prvo se razjašnjavaju pojam i oblici komiteta za etiku; potom se razmatra problematika nezavisnog preispitivanja komiteta za etiku naučne vrednosti, etičke prihvatljivosti i pravne dopustivosti predloga planova istraživanja na ljudima; u nastavku izlaganja govori se o kontroli komiteta za etiku nad istraživanjem koje je u toku; zatim se ukazuje na odgovornost zdravstvene ustanove i drugih osnivača komiteta za etiku i, konačno, na odgovornost članova komiteta za etiku.

b) Pojam i oblici komiteta za etiku

Komiteti za etiku su kolektivni stručni organi čija je delatnost usmerena na rešavanje etičkih i pravnih pitanja koja nastaju prilikom pripreme i sprovođenja biomedicinskih istraživanja i oglada na ljudima. Doduše, komiteti za etiku odlučuju i o pitanjima koja nastaju u svakodnevnoj medicinskoj praksi, na primer, ko treba da ide na program dijalize, ko je potencijalni primalac transplanta, itd., ali je naše izlaganje ograničeno na komitete za etiku koji ocenjuju istraživanja koja uključuju ljude.⁹⁴ Shodno odredbi § 15 nove *Helsinške deklaracije*: „Istraživački protokol mora da se podnese na razmatranje, komentare, vodiče i odobrenje istraživačkom komitetu za etiku *pre* otpočinjanja studije. Ovaj komitet mora da bude *nezavisan* od istraživača, sponzora i ma kog drugog neprikladnog uticaja. On mora da uzme u obzir zakone i propise zemlje ili zemalja u kojima će se istraživanje izvoditi, kao i primenljive međunarodne norme i standarde, ali ne sme da dopusti, pri tome, da se umanje ili

⁹⁴ V. Trevor Smith: “Chapter 2: Medical research ethics committee: protecting patients, researchers and institutions“, in: *Ethics in Medical Research*, Handbook of Good Practice, Cambridge University Press, United Kingdom, Australia, 1999:12. U daljem tekstu: T.Smith, 1999.

uklone ma koje od zaštita za subjekte istraživanja postavljenih ovom deklaracijom. Komitetu mora da bude dato *pravo da nadzire studiju koja je u toku*. Istraživač mora da pruži komitetu informacije koje su predmet nadzora, tj. kontrole, naročito *informacije o bilo kojim nepovoljnim događajima*. Nijedna izmena protokola ne može da se učini bez razmatranja i odobrenja komiteta“ (kurziv – V.K.T.).

Komiteti za etiku razlikuju se po veličini oblasti na koju se njihova kompetencija odnosi. Jedni su *lokalni*, čija je aktivnost ograničena na ustanovu za istraživanje. Drugi su *regionalni*, a treći su *centralni* ili *multicentrični* komiteti za etiku. Osim toga, jedni komiteti za etiku ustoličeni su u mestu istraživanja, dok su drugi daleko od mesta u kome se istraživanje sprovodi.⁹⁵ Kod nas osim

⁹⁵ Upor. Vodič 2 *CIOMS: Guidelines*, 2002: 18–24/79, koji se odnosi na naučno i etičko preispitivanje komiteta za etiku; Vodič 3 *CIOMS: Guidelines* 2002: 24–25/79, koji se tiče etičkog preispitivanja inostrano sponzorisanog istraživanja; Vodič 10 *CIOMS: Guidelines* 2002: 43–46/79, koji ukazuje na istraživanja na populacijama ili zajednicama s ograničenim sredstvima; Vodič 20 *CIOMS: Guidelines* 2002: 70–71/79, koji zahteva da inostrani sponzor ojača sposobnosti za etičko i naučno preispitivanje biomedicinskih istraživanja u zemljama s ograničenim resursima i Vodič 21 *CIOMS: Guidelines* 2002: 71–72/79, koji nameće obavezu inostranom sponzoru da pruži zdravstvene usluge subjektima istraživanja koji su vrbovani iz populacija ili zajednica s ograničenim materijalnim sredstvima.

Prema § 46.114 Federalnih propisa SAD o zaštiti ljudi kao subjekata istraživanja „kooperativni istraživački projekti su oni projekti koji uključuju više od jedne institucije. U vršenju kooperativnih istraživačkih projekata svaka ustanova je odgovorna za osiguravanje prava i dobrobiti ljudi kao subjekata istraživanja i za počinjanje ovim propisima, s odobrenjem šefa odeljenja ili agencije; ustanova koja učestvuje u kooperativnom projektu može da uđe u zajednički aranžman preispitivanja, *oslanjajući se na preispitivanje drugog kvalifikovanog i nezavisnog komiteta za etiku (institutional review board/IRB)* ili, pravljjenjem sličnih aranžmana kojim se izbegava udvostručavanje napora“ (kurziv – V.K.T.) (United States Department of Health and Human Services (DHHS): *45 Code of Federal Regulations*, Part 46: *Protection of Human Subjects*, June 23, 2005. U daljem tekstu: *45 CFR* 46.

Britansko pravo podrazumeva pod „multicentričnim“ istraživanjem ono istraživanje koje se preduzima unutar geografskih granica pet ili više lokalnih komiteta za etiku istraživanja. (Upor. T. Smith, 1999: 12–13 i dalje; 53–57 i dalje). Shodno odredbi člana 2, tačke (25) u vezi s članom 93 našeg ZLMS „multicentrično kliničko ispitivanje je kliničko ispitivanje leka koje se izvodi prema jedinstvenom protokolu na više mesta ispitivanja i koje sprovodi više

odbora za etiku u zdravstvenim ustanovama postoji i Odbor za etiku Srbije. To je stručno telo koje se stara o pridržavanju načela profesionalne etike prilikom obavljanja zdravstvene delatnosti na nivou Republike. Odbor za etiku Srbije ima, između ostalih, i ove nadležnosti: da prati sprovođenje naučnih istraživanja i kliničkih ispitivanja lekova i medicinskih sredstava u zdravstvenim ustanovama na teritoriji Republike; da odlučuje i daje mišljenje o spornim pitanjima značajnim za sprovođenje naučnih istraživanja, medicinskih oglada, kao i kliničkih ispitivanja lekova i medicinskih sredstava u zdravstvenim ustanovama u Republici i da podnosi ministru zdravlja godišnji izveštaj o sprovođenju naučnih istraživanja i kliničkih ispitivanja lekova i medicinskih sredstava u zdravstvenim ustanovama na teritoriji Republike, kao i o uočenim problemima, nedostacima i primedbama na rad etičkih odbora u zdravstvenim ustanovama (član 156 i 157 ZZZ).⁹⁶

- c) Nezavisno preispitvanje komiteta za etiku naučne vrednosti, etičke prihvatljivosti i pravne dopustivosti predloga planova istraživanja na ljudima

1) Postanak i razvoj

Komiteti za naučno i etičko preispitvanje predloga planova biomedicinskih istraživanja i/ili oglada nazivaju se često „komiteti za etiku istraživanja“. U literaturi se ističe da su tvorci prvog komiteta za etiku učinili „fundamentalno otkriće“. Od ranih 1960-ih godina postalo je jasno da raspodela deficitarnih resursa, odnosno sredstava nije samo medicinski nego i moralni problem. Budući da se ljudi rukovode različitim sistemima moralnih normi, nije moguće konsultovati samo jednog eksperta koji bi posedovao posebnu i dovoljnu duhovnu i moralnu nadmoćnost. Stoga se nametnulo shvatanje o nedovoljnosti jednostranog medicinskog tumačenja telesne i psihičke dobrobiti čoveka kao cilja lečenja i istraživanja. Pokazalo se da je neophodno potreban interdisciplinarni dijalog

istraživača, bez obzira na to da li su mesta ispitivanja u istoj zemlji ili u različitim zemljama“; V. J. McHale, 2007²: 670–682; 702–703.

⁹⁶ Upor. J. Radišić, 2008²: 50–51.

istraživača-lekara s predstavnicima širokog kruga ljudi iz humanističkih nauka, kao i dijalog s pacijentima kao subjektima istraživanja i predstavnicima javnosti. Ta ideja je u osnovi i današnjih komiteta za etiku istraživanja.

Bolnički komiteti za etiku masovno su osnivani najpre u SAD. U toj zemlji obaveznom etičkom preispitivanju podležu ne samo biomedicinska istraživanja nego i psihološka, antropološka i slična istraživanja na čoveku. Taj trend zahvatio je odavno i Evropu, Kanadu u Australiju. Razmere istraživanja s učešćem čoveka postale su toliko velike da se govori o *industriji biomedicinskih istraživanja*. Ilustracije radi, prema nekim podacima, u Velikoj Britaniji danas u biomedicinskim istraživanjima učestvuje oko 500.000 ljudi.⁹⁷

2) Organizacija nacionalnih komiteta za etiku

Sadašnji komiteti koji obavljaju etičku i pravnu procenu predloga planova biomedicinskih istraživanja i/ili oglada na čoveku postoje u većini država sveta. Što se tiče organizacije i rada, oni se znatno razlikuju jedni od drugih. Te razlike uslovljene su osobenostima političkih institucija svake zemlje i specifičnostima tradicija i kultura. U nekim zemljama, kao što su SAD i Francuska, komiteti za etiku obrazuju se i pri *Predsedničkoj kancelariji*, što svedoči o značaju koji se pridaje bioetici u ovim zemljama. U drugim zemljama komiteti za etiku formiraju se *pri vladama*, kao u Srbiji, ili *pri vladama i parlamentima*, kao u Italiji, Nemačkoj i Velikoj Britaniji, ili *pri ministarstvima zdravlja ili nauke*. Najzad, postoje i *privatni komiteti za etiku*, kao i *međunarodni*, kao što su komiteti pri Unesku i Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (*World Health Organization / WHO*) i *Evropski komitet za etiku*, kao što je Rukovodeći komitet za bioetiku, koji postoji u okviru Saveta Evrope više od deset godina.

Već je rečeno da komiteti za etiku postoje u svim naučnim ustanovama u kojima se obavlja biomedicinsko istraživanje na ljudima. U njima su zaposleni najkvalifikovaniji specijalisti tih ustanova, koje imenuje direktor. S druge strane, da bi objektivno obavljao nezavisno preispitivanje (ekspertizu) predloga planova

⁹⁷ V. Mason / Smith, 2011⁸: 613; 640–641.

istraživanja, komitet mora da bude *nezavistan* od ustanove u kojoj radi, od istraživača i rukovodioca istraživanja, kao i od nalogodavca / sponzora. Taj zahtev postoji u svim propisima koji određuju način finansiranja i rada komiteta. Međutim, garantovati nezavisnost od ljudi koji imaju rukovodeći položaj u ustanovi i koji imenuju članove komiteta nije nimalo lako. Samim tim nije lako ni osigurati poverenje pojedinaca kao subjekata istraživanja u odluke komiteta kojima se predlaže da učestvuju u istraživanju, pa ni društva u celini. Nema nikakvih radikalnih sredstava kojima bi se obezbedila nezavisnost komiteta. Kao neka vrsta *preventivnog mehanizma* izgleda zasad samo norma prema kojoj su članovi komiteta za etiku dužni da saopšte postojeći „sukob interesa“. Tipičan slučaj takvog sukoba postoji kada je istraživač koji traži preispitivanje predloga svog projekta istraživanja član komiteta za etiku. U tom slučaju on je dužan da se uzdrži od učešća na sednici komiteta na kojoj se raspravlja o predlogu njegovog projekta.

3) Sastav komiteta za etiku

Osobenost komiteta za etiku čini način na koji se formira njegov sastav. Pored specijalista iz oblasti biomedicine kojom se bavi data ustanova, članovi komiteta su obavezno i osobe koje nisu specijalisti, kao što su medicinske sestre i druge osobe koje nemaju nikakve veze s biomedicinskom naukom.⁹⁸ Među članovima komiteta koji nisu biomedicinski stručnjaci nalaze se pravnici, aktivisti društvenih organizacija, specijalisti za etiku uopšte, filozofi i sveštenici. Broj članova kreće se između 5 i 15, najčešće između 5 i 7. Primera radi, Vodič međunarodne konferencije o harmonizaciji dobre kliničke prakse⁹⁹ i propisi Odeljenja za zdravlje i humane usluge SAD¹⁰⁰ kažu da je minimalan broj članova pet, dok britanski vodič Odeljenja za zdravlje kaže da komitet za etiku u Engleskoj i Velsu treba da ima osam do dvanaest članova.¹⁰¹ S druge strane, postoji univezalna

⁹⁸ Upor. J. McHale *et al.*, 2007²: 673–674; T. Smith, 1999: 15–18.

⁹⁹ IHC 1996.

¹⁰⁰ United States Department of Health and Human Services (*DHHS*): 45 *CFR* § 46.107(a).

¹⁰¹ Upor. T. Smith, 1999: 15–16.

saglasnost da u komitetu treba da budu zastupljeni predstavnici oba pola.¹⁰²

Predsednika i članove Odbora za etiku Srbije imenuje i razrešava vlada, i to na predlog ministra zdravlja. On ima deset članova, biranih iz reda istaknutih stručnjaka koji imaju značajne rezultate u radu i doprinos u oblasti zaštite zdravlja i profesionalne etike zdravstvenih radnika i humanističkih nauka. Mandat članova Odbora za etiku Srbije traje pet godina.¹⁰³

Ovako sastavljen komitet dozvoljava da se ocene, s jedne strane, naučna vrednost i etička osnovanost predloga istraživačke studije, a s druge, koliko je sa stanovišta običnog čoveka prihvatljiv i opravdan rizik kome će biti podvrgnuti subjekti istraživanja. Zato su istraživači dužni da svoje zamisli objasne na način koji je razumljiv svim članovima komiteta i svim budućim subjektima istraživanja. Poseban slučaj čine *mešoviti komiteti stručnjaka i laika*, koji postoje u Australiji, Novom Zelandu, Danskoj i Velikoj Britaniji. Po tom modelu, jednu polovinu članova čine stručnjaci, a drugu laici koji imaju mentalitet porotnika. Iza tog modela stoji nepoverenje prema istraživačima, što nije opravdano jer se u praksi pokazalo da su lekari stroži prema programima istraživanja od svojih kolega nego što su to laici.¹⁰⁴

4) Zadaci komiteta za etiku

O zadacima komiteta za etiku, kojima se pridaje veliki značaj, govore Smernice Evropskog parlamenta i Saveta o ujednačavanju pravnih i upravnih propisa država članica o primeni dobre kliničke prakse prilikom sprovođenja kliničkih ispitivanja humanih lekova,¹⁰⁵ Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope, koji se tiče biomedicinskih istraživanja, nova *Helinška deklaracija*, Vodiči *CIOMS*, nacionalni propisi država članica Evropske unije, kao i srpski Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima (skraćeno:

¹⁰² Upor. Vodič 1 *CIOMS*: Guidelines 2002: 20–21/79; Great Britain's *Royal College of Physicians*, 1996, s.4.6; *45CFR*§ 46.107(b); T. Smith, *Ibid.*

¹⁰³ V. član 156, stav 1, 2, 3 i 4 ZZZ; Upor. J. Radišić, 2008²: 50.

¹⁰⁴ Upor. T. Smith, 1999: 16–18.

¹⁰⁵ U daljem tekstu: Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima.

ZLMS), što se kod nas pogrešno prevodi kao *etički* odbor). U članu 2, tačke k) Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima stoji: „Zadatak komiteta za etiku je „da osigura zaštitu prava, bezbednost i dobrobit osoba koje učestvuju u kliničkom istraživanju i da u tom pogledu pridobije poverenje javnosti. To treba da čini, između ostalog, proverom planova istraživanja, proverom sposobnosti istraživača i podesnosti ustanova, kao i podesnosti planiranih metoda i dokumenata koji će se koristiti da se obaveste subjekti istraživanja o ogledu i o dobijanju njihovog informisanog pristanka, i da o svim prikupljenim informacijama zauzme svoj stav.“ Osim toga, u članu 3, stav 2, tačke a) Direktive sledi dodatak: „Kliničko ispitivanje sme da počne samo ako je komitet za etiku i/ili nadležna vlast odlučila da očekivane terapijske koristi i koristi za javno zdravlje imaju veću vrednost od predvidljivih rizika i tereta, i sme da se nastavi samo ako se održavanje tog zahteva stalno nadzire, odnosno kontroliše.“¹⁰⁶

Iz ovih odredaba vidljivo je da komitet za etiku deluje *preventivno* i da ima, u izvesnom smislu, ulogu zastupnika interesa određenih osoba. On je, u prvom redu, dužan da pacijente i subjekte istraživanja čuva od opasnosti i iznenađujućih ogleda ili istraživačkih postupaka, imajući u vidu opšteprihvaćen stav po kome dobrobit pojedinca kao subjekta istraživanja mora da ima prednost u odnosu na interese nauke i društva.¹⁰⁷ U tom cilju treba da proveri da li su pojedinci na kojima se sprovodi istraživanje obavešteni o određenim činjenicama, a naročito o rizicima. Zatim, komitet treba da vodi računa o tome da opterećenje za učenike u istraživanju ostane ograničeno na prihvatljivu najmanju meru, a da se opasni ogledi ili postupci ne obavljaju ili da se obavljaju uz izvanredne mere sigurnosti, dok ogleda ili istraživačke intervencije od kojih subjektu istraživanja pretila smrt ili opasnost teškog oštećenja zdravlja, mora da zabrani. Osim

¹⁰⁶ Upor. članove 7–11 Dodatnog protokola Konvencije Saveta Evrope, koji se tiču biomedicinskih istraživanja: “Explanatory Report“, 2009: 10–17/47; član 73, stav 1 i 2 ZMLS.

¹⁰⁷ Upor. § 6 nove *Helsinške deklaracije*; član 2 Konvencije o ljudskim pravima i biomedicini Saveta Evrope, iz 1997, koja je stupila na snagu 1. decembra 2009; Član 3 Dodatnog protokola Konvencije koji se tiče biomedicinskih istraživanja; član 3 Uneskovke Univerzalne deklaracije o bioetici i ljudskim pravima (2005); član 60, stav 1 Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije.

toga, komitet treba da se usprotivi ponovljenim i naučno neosnovanim ogledima ili medicinskim postupcima; da garantuje subjektu istraživanja da jednom dat pristanak na učešće u ogledu ili istraživanju može da opozove u svako vreme, ne škodeći time svom odnosu s lekarom. Komitet takođe treba da proveri da li je subjekt istraživanja, pre početka ogleda ili istraživanja, osiguran za slučaj nastanka štete po zdravlje izazvane kliničkim ispitivanjem, kao i da li je ugovorom određen iznos neophodnih troškova koji pripadaju učesnicima u istraživanju.¹⁰⁸ Naposljetku, komitet ima zadatak da istraživaču s jakim porivom za dalji razvoj medicine ne dopusti da prekorači granice dozvoljenog. *Obor za etiku kontroliše, dakle, moralnu i pravnu stranu ogleda ili drugih vrsta istraživanja.* Ako on negativno oceni plan ispitivanja leka ili istraživačkog postupka, ispitivanje leka ili drugog istraživačkog postupka ne sme da započne. Ako se, prema našem pravu, odbor za etiku ne saglasi sa sprovođenjem kliničkog ispitivanja leka, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije neće izdati dozvolu za sprovođenje kliničkog ispitivanja leka. Drugim rečima, odbor za etiku ne izdaje dozvolu za sprovođenje kliničkog ispitivanja lekova, nego obavlja samo ekspertizu, odnosno veštačenje planova sprovođenja kliničkog ispitivanja lekova.¹⁰⁹

Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope, koji se tiče biomedicinskih istraživanja zahteva, odredbom člana 12, i da komitet za etiku proceni etičku prihvatljivost predloga plana istraživanja u vezi s mogućim postojanjem *neprikladnog uticaja* na pojedince da učestvuju u istraživanju. Uobičajeni pravni pojam neprikladnog uticaja uključuje prinudu. Prinuda, u ovom kontekstu, ne iziskuje zatvaranje ili silu; dovoljan je vrlo mali pritisak na volju *ranjivih* ili *zavisnih* osoba, koji bi bio pretežak za njih i koji bi ih primorao da pristanu na učešće iako to nije njihova istinska želja. Može se reći da su svi ljudi upisani u istraživanja ranjivi na povredu, pošto istraživanje, po definiciji, uključuje nesigurnost u pogledu koristi koje će za ljude imati prikupljanje novog znanja kao krajnjeg cilja

¹⁰⁸ Upor. član 72, stav 1 ZLMS.

¹⁰⁹ Upor. J. Radišić, 2008²: 287–288; član 74, stav 1 u vezi s članom 80, stav 1 ZLMS.

istraživanja. Ipak, neki ljudi mogu da budu ranjiviji od drugih ako se tretiraju neetično u biomedicinskom istraživanju i/ili ogledu. Kao ranjivi kvalifikuju se ljudi s kognitivnim, situacionim, institucionalnim, medicinskim, ekonomskim i socijalnim faktorima. Ako istraživački projekat predlaže da se u istraživanje uključi bilo koja kategorija ranjivih ili zavisnih osoba, dužnost je komiteta za etiku da preispita osnovanost i etičku prihvatljivost svakog takvog predloga u odnosu na cilj istraživanja. Komitet za etiku koji je uveren da je neprikladno uticano na potencijalne učesnike istraživanja, negativno će oceniti predlog plana takvog istraživanja i neće dozvoliti da ono počne sve dok se ne učine izmene u pogledu problema o kome je reč. Ako se ma koja naknada daje učesnicima u istraživanju i, tamo gde je podesno, njihovim predstavnicima, što Dodatni protokol ne zabranjuje, to se ne bi smatralo neprikladnim uticajem ukoliko ta naknada odgovara teretu i neuobičajenostima kojima će učesnici biti izloženi tokom istraživanja i/ili ogleda. Međutim, naknada ne sme da bude toliko visoka da podstakne učesnike da preuzmu rizike koje oni, inače, ne bi smatrali prihvatljivim. Dužnost je komiteta za etiku da to proceni u svakom pojedinačnom slučaju.¹¹⁰

Zaštitna funkcija komiteta za etiku proteže se i na istraživače. S jedne strane, njih treba sačuvati od opasnosti da u težnji za istinom ne prekrše etičke i pravne granice a, s druge, treba da ih brane od eventualnih kritičkih napada koji dolaze spolja.

Najzad, komitet ima zadatak da istraživačku ustanovu sačuva od štetnih posledica istraživanja koja su sumnjiva sa stanovišta etike i prava. Pri tom nije reč samo o posledicama u vidu odgovornosti nego i o negativnim posledicama koje škode ugledu ustanove.

5) Postupak pred komitetima za etiku i njegove odluke

Komitet radi samo na pismeni predlog rukovodioca istraživanja, proizvođača leka ili sponzora.¹¹¹ Ako se predlog povuče, rad komiteta se okončava. Kad primi predlog rukovodioca istraživanja, proizvođača

¹¹⁰ V. član 12, § 62–§ 70 Dodatnog protokola Konvencije Saveta Evrope, koji se tiče biomedicinskih istraživanja: “Explanatory Report“, 2009: 20–22/47.

¹¹¹ V. član 71, stav 1, 2 i 3 ZMLS.

leka ili sponzora, komitet može da imenuje izvršioca, koji se detaljno upoznaje s predlogom i o tome izveštava komitet. Ako u svom sastavu nema stručnjaka za određeno pitanje, komitet može da angažuje specijalistu-veštaka spolja. Podnosilac predloga i njegovi saradnici ne mogu da prisustvuju sednicama komiteta, ali mogu da budu pozvani da daju izvesna obaveštenja. Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima kaže da za vreme razmatranja predloga za istraživanje komitet može samo jedanput da zahteva od predlagača dopunske informacije (član 9, § 4). Naš ZLMS propisuje da je etički odbor dužan da pismeno obavesti sponzora da svoj zahtev dopuni dodatnim podacima najkasnije 30 dana od dana prijema obaveštenja. Ako sponzor ne dostavi dodatne podatke u propisanom roku, zahtev za sprovođenje kliničkog ispitivanja leka etički odbor odbacuje kao nepotpun (član 74, stav 2.3 i 4).

Za odlučivanje o predlogu istraživanja dovoljno je prisustvo polovine članova komiteta. Odluke se donose prostom većinom glasova prisutnih članova, ali predlagaču treba da se saopšti i mišljenje manjine. Komitet može da odluči da li je s predlogom saglasan ili ne. Svoju odluku treba da donese bez odugovlačenja, a prema Direktivi 2001/20/EC o kliničkim ogledima i prema ZLMS, najdalje u roku od 60 dana od prijema urednog predloga.¹¹² Produženje roka od 60 dana ne sme da se dopusti, izuzev kada je posredi ispitivanje u vezi s lekovima za gensku terapiju, ili za terapiju somatskim ćelijama ili ispitivanje u vezi s lekovima za genski modifikovane organizme. Kada su posredi ovi proizvodi, produženje odluke komiteta za etiku dopušteno je najduže za još 30 dana.¹¹³ No, kad je reč o terapiji ksenogenskim ćelijama, tada ne postoji nikakvo vremensko ograničenje za odluku.¹¹⁴ Etički odbor je dužan da o svojoj odluci obavesti sponzora kliničkog ispitivanja leka i Agenciju u roku od 15 dana. Ako etički odbor ne donese pozitivnu odluku o sprovođenju kliničkog ispitivanja leka, Agencija za lekove i

¹¹² V. član 9, § 3 u vezi sa § 2 istog člana Direktive; član 74, stav 1 ZLMS.

¹¹³ V. član 9, § 4, stav 2 istog člana u vezi s članom 6, § 7 Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima; član 75, stav 1 i 2 ZLMS.

¹¹⁴ V. član 9, § 4, stav 2 istog člana u vezi s članom 6, § 7 Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima; član 77 ZLMS.

medicinska sredstva Srbije neće izdati dozvolu za sprovođenje kliničkog ispitivanja leka.¹¹⁵

U literaturi se ukazuje na jednu sasvim bizarnu činjenicu koja se odnosi na slabost postupka i sistema rada lokalnih komiteta za etiku u pojedinim zemljama Evropske unije, kao što je, na primer, Velika Britanija. S jedne strane, lekari su obavezni da podnesu na naučno i etičko preispitivanje formular o predlogu plana istraživanja i/ili ogleda. S druge strane, ma koji lekar slobodan je da obavi novu operaciju na pacijentu, ili da nastavi da primenjuje jedan staromodan tretman iako je na raspolaganju mnogo delotvorniji, *bez prethodnog upućivanja* komitetu za etiku. Ironično, dakle, lekari koji su spremni da priznaju da nisu sigurni koji je tretman najbolji za njihove pacijente i koji zbog toga planiraju istraživanje ili ogled da bi to doznali, *obavezni su da traže prethodno odobrenje* komiteta za etiku da bi mogli da započnu ili da nastave lečenje. Samo u dve nove oblasti medicine – genske terapije i ksenotransplantacije – razvio se razumniji pristup. *Svi eksperimenti* genske terapije smatraju se istraživanjem koje je predmet strogih kontrola, kao i druge vrste istraživanja. Shodno tome, svi predlozi pokušaja u genskoj terapiji na ljudima moraju da budu podneti, prema britanskom pravu, nacionalnom savetodavnom komitetu za gensku terapiju (*national gene therapy advisory committee*) i posle toga odgovarajućem lokalnom komitetu za etiku istraživanja.¹¹⁶ Sličan postupak zahteva se i za ksenotransplantaciju, gde će se svi eksperimenti smatrati istraživanjem i zahtevaće se da se podnesu nacionalnom savetodavnom komitetu¹¹⁷ iako u Velikoj Britaniji postoji saglasnost da ogledi ksenotransplantacije koji uključuju ljude nisu, sada, prihvatljivi.¹¹⁸ Odgovornost je lokalnih zdravstvenih vlasti i bolnica da obezbede da se sve glavne inovacije koje uvode lekari u svojim oblastima inkorporiraju u formalne planove istraživanja čim je moguće, tako da lokalni komiteti za etiku istraživanja mogu da ih preispitaju. Preduslov za to je da se

¹¹⁵ V. član 76, stav 1 i 2 ZLMS.

¹¹⁶ Great Britain's *Gene Therapy Advisory Committee*, 1994; upor. T. Smith, 1999: 37–38.

¹¹⁷ *Nuffield Council on Bioethics*, 1996.

¹¹⁸ Great Britain's *Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation*, 1997.

proširi definicija „istraživanja“, koja bi uključila i eksperimente koji nisu, stoga uzev, njom obuhvaćeni.¹¹⁹

Gotovo svi komiteti za etiku naplaćuju naknadu za svoj rad i za troškove postupka. To su najpre činili privatni komiteti za etiku, a potom su počeli da ih slede i javni. Što se tiče saopštenja pozitivne odluke komiteta subjektima istraživanja, u formularima za obaveštenje koje subjekti istraživanja potpisuju komiteti o tome imaju različite stavove. Neki se toj informaciji protive, smatrajući da se njom neovlašćeno utiče na subjekte istraživanja, dok drugi odobravaju takav postupak. Pravnici misle da ovakvo obaveštavanje subjekata istraživanja treba da postane obavezno, jer oni tako saznaju da postoji institucija kojoj će moći da se požale u slučaju potrebe.¹²⁰ Tu se otvara novo polje zaštite koju bi komiteti za etiku mogli da obezbede subjektima istraživanja.

6) Pravni lek protiv odluka komiteta za etiku i nedostatak sankcija protiv istraživača i sponzora koji krše uslove odobrenog plana istraživanja

U pravnoj teoriji i praksi zemalja Evropske unije postavilo se pitanje da li je protiv negativnih odluka komiteta za etiku mogući pravni lek, i ako jeste – koji je to put. Ovo pitanje je utoliko značajnije budući da se svi komiteti za etiku ne pridržavaju jednakih etičkih i pravnih merila, pa zato dolazi do njihovih nejednakih odluka u sličnim situacijama. To se dešava jer nedostaje etički standard koji bi osigurao jednaku praksu.¹²¹

Pošto odluka komiteta za etiku ima *savetodavni karakter*,¹²² među pravicima je sporno da li ona može da se tretira kao upravni akt. Preovlađuje stav da je reč o *upravnom aktu posebne vrste* jer je komitet za etiku institucija javnog prava. Odnos između njega i predlagača istraživanja (glavnog istraživača, proizvođača leka, sponzora) javnopravne je prirode. Ako je odluka komiteta za etiku

¹¹⁹ Upor. T. Smith, 1999: 38.

¹²⁰ *Ibid.*, 39.

¹²¹ *Ibid.*, 39–41.

¹²² V. Član 9, § 39 Dodatnog protokola Konvencije Saveta Evrope, koji se tiče biomedicinskih istraživanja: “Explanatory Report“, 13/47.

negativna, u njoj mora da stoji i pouka o pravnom leku. Prema nemačkom pravu, predlagač istraživanja ima pravo da protiv negativne odluke uloži prigovor u roku od 30 dana, a o prigovoru odlučuje opet komitet jer nadzorna vlast nema pravo da ukida njegove odluke. Komitet nije vezan za svoju raniju odluku, nego po prigovoru odlučuje iznova, tako da njegova nova odluka može da bude i pozitivna. Ukoliko je i posle uloženog prigovora komitet doneo negativnu odluku, protiv nje je moguća tužba, kojom se pokreće upravni spor pred upravnim sudom. Ovo stanovište moglo bi da odgovara i našem pravu pošto negativna odluka komiteta za etiku može da vređa ustavno pravo na naučno i umetničko stvaralaštvo.¹²³

Etički komiteti u Velikoj Britaniji, koji odgovaraju ustanovljenim telima za preispitivanje (*Institutional Review Boards/IBRs*) u SAD, imaju pravo da suspenduju odobrenje ili da prekinu istraživanje koje se ne sprovodi u skladu sa zahtevima koje je odredio komitet za etiku, *ali šta se dešava ako istraživači odbiju da se povinuju ovim zahtevima ili drugim uputstvima*. Nedostatak vlasti (autoriteta) da nametne sankcije istraživačima i sponzorima priznaje se kao problem za komitete za etiku širom sveta. Britanski lokalni komiteti za etiku nemaju, po pravilu, nikakvo pravo da preduzmu zakonski postupak protiv istraživača koji ponovljeno krše uslove jednog odobrenog istraživačkog projekta. Britanskom Odeljenju za zdravlje ostalo je, čini se, jedino da svetuje: „Ako se istraživanje sprovodi, a da se, prethodno, nije tražilo odobrenje komiteta za etiku ili, koje je komitet za etiku razmatrao, ali se njegove preporuke ignorišu, onda komitet za etiku treba da skrene pažnju na to imenovanim zdravstvenim vlastima, relevantnom telu Nacionalne zdravstvene službe i podesnom profesionalnom telu.“¹²⁴ Propisi SAD slično zahtevaju da se sve zainteresovane strane obaveste o ozbiljnom ili nastavljenom nepovinoivanju odlukama ustanovljenog tela za preispitivanje.¹²⁵ U praksi pak mali broj istraživača želi da rizikuje da im ugled bude oskrnavljen zato što propuštaju da se povinuju osnovnim naučnim, etičkim i pravnim zahtevima i postupcima. Nezavisno od toga, nema

¹²³ V. član 73 Ustava Srbije u vezi s članom 36, stav 2.

¹²⁴ Great Britain's *Department of Health*, 1991.

¹²⁵ 45 *CFR* § 46.103.b (5)

mesta za zadovoljstvo. Postoji potreba da komiteti za etiku imaju jasno postavljen mehanizam sankcija protiv istraživača zbog ozbiljnih prekršaja odobrenih planova istraživanja ako i kada oni nastanu i kada se ponavljaju. Moglo bi se dokazivati da postoji potreba za uvođenjem Zakona o zaštiti subjekata istraživanja (*Research Subjects Protection Act*) koji bi formulisao zaštitu subjekata istraživanja na način kojim se sada u Velikoj Britaniji, na primer, daje zaštita podacima subjekata istraživanja Zakonom o zaštiti podataka (*UK Data Protection Act*). Takođe, propust da se podnese predlog plana istraživanja komitetu za etiku odgovarao bi propustu da se registruje baza podataka koja sadrži lične informacije Zaštitom podataka u registru (*Data Protection Register*).¹²⁶

d) Kontrola komiteta za etiku istraživanja koje je u toku

U principu, društvo podržava kontrolu, odnosno nadzor nad biomedicinskim istraživanjima i ogledima na ljudima. Pri tom je vredno da se, još jednom, istakne i ukaže na činjenicu da komiteti za etiku u većini zemalja nemaju formalan mehanizam postavljen da osigura da se istraživači pridržavaju i zadovoljavaju uslove koje su postavili komiteti prilikom odobravanja predloga planova istraživanja. Ogledi koje sponzorišu farmaceutske kompanije izuzetak su u tom pogledu. Jer, kontrolu ogleda lekova, koju vrše posebno uvežbani kontrolori, zahteva dobra klinička praksa, budući da joj je cilj da proverí da su prava i dobrobit subjekata ogleda zaštićeni, da su izveštaji o podacima tačni, potpuni i moguće proverljivi iz izvornih dokumenata i da je ogled izvršen u saglasnosti s odobrenim protokolom (planom) ili amandmanima protokola i s primenljivim propisanim zahtevima.¹²⁷ Ovaj postupak proveravaju vladina regulatorna tela. U SAD postoji zahtev da ustanovljena tela za preispitivanje (*IRBs*) kontinuirano preispituju sve odobrene studije u intervalu ne češćem od jedne godine i dato im je pravo da kontrolu vrše sámi ili da obavežu treću stranu da kontroliše postupak pristanka

¹²⁶ Upor. T. Smith, 1999: 40–41.

¹²⁷ *The International Conference on Harmonisation /ICH/, "Guidance for Good Clinical Practice", 1996, s 5.18.*

i istraživanja.¹²⁸ Kad *IRB* vrši kontinuirano preispitivanje, treba da preispita, kao minimum, „protokol i ma koje izmene u njemu, kao i izveštaj o napredovanju istraživanja, koji uključuje: tačan broj subjekata istraživanja; opis ma kog nepovoljnog događaja ili anticipiranih problema koji uključuju rizike za subjekte istraživanja, kratak pregled ma koje skorašnje literature, nalaza ili drugih relevantnih informacija, posebno informacije o rizicima udruženim s istraživanjem i kopije dokumenata o informisanom pristanku“.¹²⁹ Federalni propisi SAD ne daju posebne instrukcije ustanovljenim telima za preispitivanje o tome kako da izvode kontinuirano preispitivanje, niti zahtevaju da se ono vrši na mestu gde i ogled / istraživanje. Kontinuirano preispitivanje ustanovljenih tela za preispitivanje ogleda lekova komplementarno je s kontrolom Uprave za hranu i lekove SAD (*U.S. Food and Drug Administration*) u naporu da ukaže na profesionalno nemarno ponašanje.¹³⁰

Gledište britanske medicinske profesije ambivalentno je kontinuiranim preispitivanjem studija koje su odobrili lokalni komiteti za etiku. Kraljevski koledž lekara smatra da lokalni komiteti za etiku ne treba da gube kontakt s istraživanjem koje su oni odobrili, ali smatra, istovremeno, da je „nepraktično, čak i ako bi bilo poželjno, da komitet za etiku detaljno nastavlja da kontroliše izvršenje istraživanja“.¹³¹ Ipak je poželjno dobiti informaciju o nepovoljnim događajima. Britanski vodič Odeljenja za zdravlje prosto preporučuje da od istraživača treba da se zahteva da unapred obaveste lokalne komitete za etiku o predlogu značajnog odstupanja od početnog protokola i o ma kojim događajima koji stvaraju brigu u pogledu bezbednosti istraživanja.¹³²

Naš ZLMS propisuje da ako tokom sprovođenja kliničkog ispitivanja nastanu suštinske promene koje mogu bitno da utiču na bezbednost, odnosno fizički i psihički integritet subjekta istraživanja, na naučnu vrednost kliničkog ispitivanja, na dalji tok sprovođenja

¹²⁸ 45 CFR § 46.109(e).

¹²⁹ U.S. *Office for Protection from Research Risks / OPRR*, 1995.

¹³⁰ Upor. T. Smith, 1999:292–293.

¹³¹ Great Britain's *Royal College of Physicians*, 1996, 2.12-2-13.

¹³² Great Britain's *Department of Health guidance*, 1991, s. 2.14; upor. T. Smith, 1999: 293–294.

kliničkog ispitivanja, kao i na kvalitet i bezbenost leka koji se ispituje, sponzor je dužan da podnese Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije zahtev za odobrenje suštinske izmene i dopune protokola, odnosno zahtev za dozvolu za sprovođenje kliničkog ispitivanja leka (član 85, stav 3). Agencija razmatra zahtev za odobrenje suštinske izmene i dopune protokola, odnosno dozvole i o tome donosi odluku u roku od 30 dana od dana podnošenja zahteva. Ako dođe do ozbiljne neočekivane reakcije ili ozbiljnog neželjenog događaja u toku sprovođenja kliničkog ispitivanja leka, sponzor je dužan da odmah obaveti Agenciju i etički odbor ustanove u kojoj se sprovodi kliničko ispitivanje (član 87, stav 1). Nadležno ministarstvo može da obustavi ili zabrani sprovođenje kliničkog ispitivanja leka ako nastanu ozbiljne i neočekivane neželjene reakcije ili ozbiljan neželjeni događaj ili ako je utvrđeno da nisu poštovane relevantne procedure u protokolu kliničkog ispitivanja ili Smernica Dobre kliničke prakse na osnovu izveštaja inspekcijuskog nadzora u skladu sa zakonom (član 87, stav 2 i 3). Sponzor može zahtevati da Agencija obavi kontrolu sprovođenja kliničkog ispitivanja leka na mestima gde se vrši kliničko ispitivanje (član 88, stav 2 ZLMS). Agencija može da traži i da se određene nepravilnosti u sprovođenju kliničkog ispitivanja otklone u roku od 60 dana (član 90, stav 1). Nadležno ministarstvo može da obustavi ili zabrani sprovođenje kliničkog ispitivanja leka u Republici Srbiji ako je to u interesu zaštite zdravlja subjekata istraživanja, odnosno u interesu nauke i društva u celini, na osnovu predloga Agencije ili po službenoj dužnosti (član 91, stav 1). Međutim, moguće je da ne dođe do hitne obustave kliničkog ispitivanja ako sponzor ili glavni istraživač dostave zatražene podatke u roku od 8 dana, na osnovu kojih Agencija obaveštava sponzora, glavnog istraživača i etički odbor o predloženim merama (član 91, stav 4). Sponzor je dužan da tromesečno izveštava Agenciju o sprovođenju kliničkog ispitivanja leka. U slučaju prevremenog završetka ili prekida kliničkog ispitivanja sponzor je dužan da o tome obavesti Agenciju i etički odbor u roku od 15 dana od dana prekida, odnosno prevremenog završetka sprovođenja kliničkog ispitivanja leka (član 92, stav 1). Osim toga, sponzor je dužan da obavesti Agenciju i etički odbor o završetku kliničkog ispitivanja leka u roku od 90 dana od završetka sprovođenja kliničkog ispitivanja leka.

Završni izveštaj o rezultatima kliničkog ispitivanja leka sponzor dostavlja Agenciji u roku od godinu dana od završetka kliničkog ispitivanja leka. Naposljetku, ovaj izveštaj mora da sadrži i pozitivne i negativne rezultate kliničkog ispitivanja, prikazane detaljno i na odgovarajući način, tako da je moguće objektivno proceniti odnos koristi i rizika, kao i bezbednost i delotvornost leka (član 92, stav 2, 3 i 4).

Iz prikazanih odredaba ZLMS vidljivo je da je naš zakonodavac vrlo detaljno i rigorozno propisao mere kojima se kontroliše sprovođenje kliničkog ispitivanja lekova posle dobijanja dozvole za sprovođenje oglada o lekovima. To je, kako nam se čini, i detaljnija i rigoroznija kontrola od one koju zahtevaju propisi u SAD i Velikoj Britaniji. Nismo sigurni šta je pravo objašnjenje za tu uočljivu razliku.

e) Odgovornost zdravstvene ustanove i drugih osnivača
komiteta za etiku

Komiteo za etiku je organ zdravstvene ustanove u kojoj se obavlja biomedicinsko ili kliničko istraživanje, pa se zato smatra da ustanova odgovara za štetu koju komiteo prouzrokuje trećim licima u vršenju ili u vezi s vršenjem svojih zadataka. I odredba člana 172 našeg Zakona o obligacionim odnosima¹³³ propisuje da je pravno lice odgovorno za štetu koju prouzrokuje njegov organ. Treba dodati da zdravstvena ustanova koja je isplatila štetu, na primer, subjektu istraživanja, ima pravo regresa od komiteta za etiku ako je komiteo štetu uzrokovao namerno ili grubom nepažnjom.

f) Odgovornost članova komiteta za etiku

Komiteo za etiku je, ponovimo, stručno telo koje vrši etičku i pravnu ocenu istraživanja na ljudima, tako da njegova odluka *ima karakter veštačenja*, a članovi komiteta ulogu *veštaka*. Stoga za njihovu odgovornost važe odgovarajuća pravila o veštacima. Veštaci

¹³³ *Službeni list SFRJ*, br. 29/1978; 39/1985; 45/1989; *Službeni glasnik RS*, br. 41/1993; 24/1994; 51/1997; 55/2004; 31/2005; 61/2005; 86/2007; 101/2007; 35/2009.

odgovaraju kad je njihovo veštačenje pogrešno i kad učesnici u istraživanju ili sponzori trpe štetu zbog toga. Pri tom je uslov da je pogrešno veštačenje dato *namerno* ili iz *grube nepažnje*.¹³⁴ Za greške koje su posledica obične nepažnje ne odgovaraju članovi komiteta nego onaj ko ih je imenovao i ko ima ulogu „gospodara posla“ (direktor zdravstvene ustanove). Članovi komiteta mogu da budu direktno tuženi jedino kad su grešku učinili namerno, ali poslodavac može da se regresira i zbog štete nanete grubom nepažnjom. Međutim, njihova odgovornost može da se pokrije odgovarajućim osiguranjem, tako da rizik od odgovornosti nikad ne uplaši i ne odvraća ljude od učešća u radu komiteta za etiku. Osim toga, komitet za etiku nema opšti zadatak da štiti imovinske interese sponzora.¹³⁵

Pravnici zemalja Evropske unije i SAD smatraju da nije isključena ni krivična odgovornost članova komiteta za etiku zbog kažnjive lakomislenosti u odnosu na ljude kao subjekte istraživanja, budući da oni utiču na oblik istraživanja koje su pozitivno ocenili. Činjenica da se ne spreči kažnjivo ugrožavanje subjekata istraživanja, već da se neospornom dozvolom dopusti da ono postane stvarno, izlaže članove komiteta opasnosti od krivične odgovornosti, između ostalog, zbog krivičnog dela telesne povrede. Iako oni nisu u fizičkom dodiru sa subjektima istraživanja, smatra se da ipak mogu da odgovaraju zbog *psihičke pomoći* ili *zbog nehatnog saizvršilaštva* (s glavnim istraživačem ili istraživačkim timom). Pri tom, krivična odgovornost članova komiteta *nije kolektivna već je individualna*, tj. može da se odnosi samo na određenog pojedinca. Zato se preporučuje da se iz zapisnika sa sednice komiteta vidi koji su njegovi članovi prisustvovali raspravi o predlogu plana istraživanja i glasanju. Kad su posređi veoma rizični ogledi, uputno je da se u zapisniku poimenično navede kako je ko glasao.¹³⁶

... .

Biomedicinska istraživanja i klinički ogledi povezani su s nepoznatim rizicima za pacijente i zdrave dobrovoljce kao subjekte istraživanja. Šta je u toj oblasti dopušteno, a šta zabranjeno ceni se sa

¹³⁴ V. § 839a nemačkog Građanskog zakonika.

¹³⁵ Upor. J. Radišić, 2008²: 322–323.

¹³⁶ J. Radišić – lična komunikacija.

biomedicinskog, etičkog i pravnog stanovišta. Ta ocena nije prepuštena samo istraživačima nego se od njih očekuje da se obrate za pomoć komitetu za etiku, kao stručnom telu koje vrši *javnu službu*. Komitet ocenjuje naučnu vrednost, etičku prihvatljivost i pravnu dopustivost predloga plana istraživanja koje uključuje ljude. Njegov je zadatak da oceni i podobnost istraživača, da ih savetuje i kontroliše njihov rad na istraživanju koje je u toku, a koji je prethodno odobrio. Komitet ne preuzima odgovornost na sebe za lekare i druge istraživače, nego oni sami ostaju odgovorni za svoje postupke. Komitet može da odgovara samo za svoj deo posla, tj. za pogrešne savete ili preporuke. To znači da mora da se pridržava etičkih i pravnih načela koja se odnose na biomedicinska istraživanja i kliničke ogleda na ljudima. I to ne samo načela koja važe u zemlji u kojoj se istraživanje sprovodi već i načela koja imaju međunarodni karakter.

F. Informisani pristanak

Od Nirberškog kodeksa do danas nijedan etički zahtev nije bio toliko objašnjavan koliko informisani pristanak, kako u kontekstu medicinskog tretmana uošte, tako, posebno, i u kontekstu biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda na ljudima.¹³⁷ Prema odredbi člana 2, tačke (j) Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima, „*informisani pristanak* definiše se kao odluka koja mora da bude pismena, datirana i potpisana, da se uzima učešće u kliničkom

¹³⁷ V. Gerald Dworkin: *The Theory and Practice of Autonomy*, New York, NY: Cambridge University Press, 1988; U.S. Office of Secretary. Protection of Human Subjects: informed consent and waiver of informed consent requirement in certain emergency research; final rules. 61 *Federal Register* 51498-51533 (1996); RD Trong /W Robinson/A. Rabdolph/A. Marris: “Is informed consent always necessary for randomized controlled trails?“, *New England Journal of Medicine*, 1999; 340: 804–807; J. Katz: *Experimentation With Human Beings*, New York, NY: Russell Sage Foundation, 1972: The Nurenberg Code, *JAMA*, 1996; 276:1961; § 24, § 25 i § 27 nove *Helsinška deklaracija*; Vodič 4 i Vodič 5 *CIOMS: Guidelines 2002*: 26–28/79; 29–33/79; član 13 i član 14 Dodatnog protokola Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja, “Explanatory Report”, 2009: 24–26/47; V. Vesna Klajn-Tatić: „Neka medicinska, etička i pravna pitanja koja pokreće doktrina o informisanome pristanku pacijenta na medicinsku intervenciju“, *Arhiv za pravne i društvene nauke*, br. 4/1994: 603–620.

ogledu, doneta slobodno, pošto su dobijena podesna obaveštenja o njegovoj prirodi, značaju, posledicama i rizicima i podesno dokumentovana, od osobe sposobne da da pristanak ili tamo gde osoba nije sposobna da da pristanak, od strane njenog zakonskog predstavnika; ako osoba koje se to tiče nije u stanju da piše, usmeni pristanak u prisustvu bar jednog svedoka može biti dat u izuzetnom slučajevima, kako je predviđeno nacionalnim zakonodavstvom“.

Svrha informisanog pristanka je dvostruka: da osigura da pojedinci kontrolišu da li su oni upisani u istraživačku studiju ili nisu i da učestvuju samo kada je istraživačka studija u skladu s njihovim vrednostima, interesima i preferencijama. Da bi dali informisani pristanak, pojedinci moraju da budu obavešteni o cilju, metodima, rizicima, koristima i alternativama istraživanju; da razumeju vezu dobijene informacije s njihovom vlastitom kliničkom situacijom i da donesu dobrovoljnu i slobodnu odluku da li da učestvuju u istraživanju ili ne. Informisani pristanak otelovljuje potrebu za poštovanjem ličnosti i za autonomne odluke pojedinaca. Upisivanje pojedinaca u istraživanje ili u ogled bez njihovog odobrenja značilo bi da im se pretilo samo kao sredstvu za svrhe i ciljeve koje oni ne odobravaju i da im se odriče prilika da izaberu projekte kojima oni teže.¹³⁸ Osim toga, važno je dodati da se u § 16 nove *Helsinške deklaracije* zahteva da istraživanje na pacijentima ili zdravim dobrovoljcima iziskuje superviziju kompetentnog i prikladno kvalifikovanog lekara ili drugog zdravstvenog profesionalca i da *odgovornost za zaštitu subjekata istraživanja mora uvek da ostane na njemu, a nikada na subjektima istraživanja, čak i ako su oni dali pristanak* (kurziv – V.K.T.).

Deca i odrasli s umanjenom sposobnošću koji nisu u stanju da donesu vlastite odluke o učešću u istraživanju imaju, ipak, interese i vrednosti. Na primer, pojedinci koji postanu besvesni usled srčanog udara ili šloga obično zadržavaju interese i vrednosti koje su imali

¹³⁸ Upor. E. Ezekiel *et al.*, 2000: 2706; V. član 14 Dodatnog protokola Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja: “Explanatory Report”, 2009: 24–26/47; odredbom člana 13 Dodatnog protokola zahteva se da se informacija pruži na način koji je čini razumljivom uzimajući u obzir nivo znanja, obrazovanja i psihološkog stanja učesnika, bio on pacijent ili zdrav dobrovoljac.

upravo pre nesreće. Čak i pojedinci s Alchajmerovom bolešću zadržavaju izvesne interese iako samo one koji se odnose na lično dostojanstvo i udobnost.¹³⁹ Poštovanje za ove nesamostalne osobe znači osiguranje da je učešće u istraživanju u skladu s njihovim vrednostima i interesima. Ovo daje pravo opunomoćenom zastupniku za donošenje odluke da odredi da li da upiše takvu osobu u istraživanje ili u ogled. U donošenju ove odluke zamenik koristi standard o zamenjujućem sudu (proceni, mišljenju) o tome koju bi odluku u pogledu učešća u istraživanju doneo pojedinac da on to može. Ponekad su preferencije i vrednosti jednog odraslog ili deteta bez mentalne sposobnosti, odnosno razvijene zrelosti u vezi s učešćem u istraživanju nepoznate ili nesaznatljive. U takvim slučajevima zamenik za donošenje odluke o učešću u istraživanju treba da izabere opciju koja je u najboljem medicinskom interesu nesposobnog odraslog ili deteta. Postoje kontroverze u pogledu toga koliko treba da ide daleko diskreciono pravo zamenika za donošenje odluke u takvim okolnostima, posebno u pogledu inherentnih nesigurnosti koje se tiču rizika i potencijalnih koristi od učešća u istraživanju.¹⁴⁰

U hitnim okolnostima koje isključuju vreme za prepoznavanje interesa i vrednosti pojedinca i za dobijanje pristanka zamenika za donošenje odluke istraživanje mora da se nastavi bilo bez informisanog pristanka subjekta istraživanja ili dopuštenja zamenika za donošenje odluke kad se obavlja prema strogim vodičima. Najvažnije je u tim okolnostima da postoji klinička ravnoteža, odnosno saglasnost da postoje uporedive vrednosti intervencija koje se ispituju. U takvom slučaju subjektu istraživanja nije gore ako se upiše u istraživanje ili ogled.¹⁴¹

¹³⁹ V. Vesna Klajn-Tatić: „Medicinski tretman ozbiljno dementnog pacijenta – medicinsko-etički i pravni aspekti“, *Arhiv za pravne i društvene nauke*, br. 1/2003: 25–41.

¹⁴⁰ Upor. E. Ezekiel *et al.*, 2000: 2706–2707; V. naše izlaganje u prvom poglavlju drugog dela ovog rada: „Punoletni odrasli ljudi koji nisu sposobni da daju punovažan informisani pristanak kao subjekti istraživanja“; v. naše izlaganje u trećem poglavlju drugog dela ovog rada: III. „Informisani pristanak ili dopuštenje roditelja ili drugog zakonskog zastupnika i informisana saglasnost deteta“.

¹⁴¹ Upor. E. Ezekiel *et al.*, 2000: 2707; V. naše izlaganje ovde pod: II/F: „Istraživanje na osobama u hitnim situacijama“.

G. Poštovanje za potencijalne i upisane subjekte istraživanja

Zahtevi za etičnim biomedicinskim istraživanjem ili kliničkim ogledom ne okončavaju se kada pojedinci potpišu formular o pristanku ili odbiju da se upišu. Pojedinci moraju da nastave da se tretiraju s poštovanjem od vremena kad su vrbovani – čak i ako su odbili da se upišu – tokom celog perioda njihovog učešća, pa i posle završetka učešća u istraživačkoj studiji. Poštovanje za potencijalne i upisane subjekte istraživanja proizlazi iz bar pet različitih aktivnosti. Prvo, pošto će se suštinske informacije sakupiti i o potencijalnim i o upisanim subjektima, njihova privatnost mora da se poštuje s rukovanjem informacijama u skladu s pravilima o poverljivosti. Drugo, poštovanje se ogleda u dopuštanju subjektima da promene svoje mišljenje o prvobitnoj odluci koju su doneli jer se pokazalo da se istraživanje, zapravo, ne poklapa s njihovim interesima, i u pravu da se povuku iz istraživanja bez sankcija, na primer, uskraćivanjem daljeg lečenja i sl. Treće, u toku kliničkog istraživanja dobijaju se nove informacije o dejstvu intervencije ili kliničkom stanju subjekata istraživanja. Poštovanje iziskuje da se upisanim subjektima pruži ova nova informacija. Na primer, kada se dokumenti o informisanom pristanku modifikuju da bi se uključili dodatni rizici ili koristi otkriveni u toku istraživanja, subjekti koji su već upisani treba da budu obavješteni o tome. Četvrto, dobrobit subjekata istraživanja mora da se pažljivo kontroliše tokom celog toka trajanja njihovog učešća u istraživanju. Ako subjekt doživi nepovoljne reakcije, nepovoljne događaje ili promene u kliničkom statusu, treba da mu bude pružen podesan tretman i kada je dalje učešće opasno za njega, mora da bude isključen iz studije. I peto, treba da postoji izvestan mehanizam za obaveštavanje subjekata istraživanja o tome šta se saznalo iz istraživačke studije i da se tako prizna njihov doprinos istraživačkoj studiji. Komentatori, uobičajeno, misle na poštovanje subjekata istraživanja samo u pogledu privatnosti i poverljivosti, dok na druge različite aktivnosti gledaju kao na nasumično nagomilavanje raznovrsnih obavještenja i drugih zaštita koje se uključuju u formular o informisanom pristanku. U stvari, zahtev za poštovanjem subjekata istraživanja integriše se u koherentan niz postupaka, kojima se naglašava da se etičnost istraživanja ne završava potpisivanjem

dokumenta o pristanku, već da obuhvata aktuelnu primenu, analizu i širenje istraživanja. Osim toga, izraz *subjekt* ne odražava prikladno poštovanje; mnogo prikladnija terminologija bila bi *čovjek kao učesnik istraživanja* ili kao *partner*. Konačno, zaštitu poverljivosti potencijalnih i kontrolu dobrobiti upisanih subjekata istraživanja opravdavaju višestruki principi, koji uključuju dobročinstvo, nenanošenje povrede (štete) i poštovanje ličnosti. Dopuštanje subjektima istraživanja da se povuku iz istraživačke studije i pružanje dodatnih informacija upisanim subjektima istraživanja koje su se saznale iz istraživanja ključni su aspekti poštovanja autonomije ljudi kao učesnika istraživanja.¹⁴²

U kontekstu svega rečenog, značajno je ukazati na jedan primer duboko neetičnog istraživanja suprotnog kodeksima etike koji regulišu istraživanja na ljudima kao učesnicima istraživanja. Kodeks etike iziskuje, načelno, da istraživači postave dobrobit i blagostanje svojih subjekata istraživanja iznad interesa nauke i društva, ali kako se taj zahtev ispunjava u praksi? Projekat o kome će se ovde raspravljati izvodio se u deset grupa zemljoradničkih sela u Ugandi. Cilj je bio da se odstrane faktori rizika udruženi heteroseksualnim prenosom humanog imunodeficientnog virusa tipa 1 (HIV-a 1). Seljani, uključujući trudne žene, bili su pregledani u pet puta tokom deset meseci. Prvi cilj projekta bio je da utvrdi da li seksualno prenosive bolesti, kao što su sifilis i gonoreja, uvećavaju rizik od HIV infekcije. Istraživači su dali ljudima iz pet od deset grupa zemljoradnika antibiotike da umanje prevalenciju seksualno prenosivih bolesti ako su imali pozitivan serološki test na sifilis, ali drugih pet grupa ljudi prosto je upućeno na slobodne vladine klinike. Učesnicima je ova studija značila da je za više od 30 meseci nekoliko stotina ljudi sa HIV infekcijom bilo posmatrano, ali ne i lečeno. Što se tiče obaveštavanja seropozitivnih partnera o riziku koji nosi njihov HIV status za njihove partnere, istraživači su objašnjavali da su ih oni savetovali da obaveste svoje seronegativne partnere i da su im obezbeđivali besplatne kondome, ali da nisu proveravali da li su seropozitivni partneri preneli informaciju seronegativnim partnerima. Istraživači su se pozivali na odgovornost ugandske vlade za kršenje

¹⁴² Upor. E. Ezekiel *et al.*, *Ibid.*

svoje dužnosti da sama obavesti seronegativne partnere i da objasni razloge zbog kojih to nije učinila.¹⁴³

Ovakva studija ne bi mogla da se obavi u SAD, gde bi se očekivalo da se leče pacijenti sa sidom i drugim seksualno prenosivim bolestima. Osim toga, u mnogim razvijenim državama očekivalo bi se da davaoci medicinskih usluga zahtevaju od seropozitivnih partnera da obaveste svoje seronegativne partnere da su izloženi riziku od HIV infekcije. Pitanje je, stoga, da li za istraživanja u zemljama u razvoju važe drukčiji standardi od onih koji se primenjuju u razvijenim zemljama. To pitanje je predmet intenzivne rasprave.¹⁴⁴ Mnogi veruju da istraživači ne treba da pruže bolje lečenje ljudima od onog koje je uopšte uzev na raspolaganju u društvu iz koga su subjekti istraživanja vrbovani. Otuda se tvdi da pošto Ugandani u zemljoradničkim selima generalno ne mogu da dobiju antiretroviralan tretman, oni ne treba da se leče protiv HIV-a unutar istraživačke studije, čak i ako bi istraživači mogli lako da pribave ove lekove.¹⁴⁵

Etički standardi koji regulišu istraživanja u zemljama u razvoju razlikuju se, dakle, od etičkih standarda koji važe u razvijenim zemljama. U ovom pogledu, opisana studija daleko je od toga da je jedina. Mnoge studije u zemljama u razvoju sada koriste slično objašnjenje za posmatranje subjekata istraživanja u pogledu ishoda bolesti koji bi mogli da se spreče. Internacionalni etički vodiči i deklaracije, kao što su Vodiči *CIOMS*, iz 2002. godine, i nova *Helsinška deklaracija* iz 2008. godine, revidirali su etičke kodekse da dovedu u sklad istraživačku praksu u razvijenim zemljama i da je prošire na istraživačku praksu u zemljama u razvoju. Elementarna pravednost zahteva da se istraživanje sprovodi u skladu s potrebama

¹⁴³ V. T. C. Quinn / M. J. Warwer / N. Sewankambo, *et al.*: "Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1", *New England Journal of Medicine* 342, 2000: 921–929.

¹⁴⁴ V. P. Lurie / S. Wolfe: "Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries", *New England Journal of Medicine*, 337, 1997:853–856. U daljem tekstu: Lurie / Wolfe, 1997; A. Marcia, 1997: 1–9.

¹⁴⁵ Upor. T. C. Quinn, 2000: 921–929.

populacije iz koje se subjekti istraživanja vrbuju.¹⁴⁶ Međutim, to je retko slučaj s istraživanjima u zemljama u razvoju, pa i za konkretno istraživanje o kome je ovde reč. Na prvom mestu, samo stanje ne opravdava izvođenje studije u Ugandi zbog nesposobnosti zdravstva te zemlje da obezbedi retroviralni tretman side, i to će, uveliko, ograničiti relevantnost rezultata studije koji su tamo dobijeni. Kao što je često slučaj, rezultati će verovatno naći svoju najveću primenu u razvijenom svetu. Prvo je pitanje, stoga, zašto je ugandska neetična studija prihvaćena za publikovanje u časopisu *NEJM*. Drugo, studiju su odobrili Istraživački potkomitet za sidu (*AIDS Research Subcommittee*) Nacionalnog saveta za nauku i tehnologiju Ugande (*Nacional Council for Science and Technology*) i komiteti za etiku iz SAD, tačnije, komiteti za etiku Kolumbija Univerziteta (*Institutional review Boards Columbia University*), Džons Hopkins Univerziteta (*Johns Hopkins University*), Kancelarije za zaštitu od rizika istraživanja (*Office for Protection from Research Risks*) i Nacionalnih instituta zdravlja (*National Institutes of Health*). I treće, subjektima je rečeno da moraju da daju usmeni informisani pristanak iako su intervjui u sličnim studijama pokazivali da je subjektima istraživanja vrlo teško da razumeju da oni možda neće primiti delotvoran medicinski tretman unutar studije.¹⁴⁷

Objavlivanje ovog članka u časopisu *NEJM* ukazuje, još jednom, na uznemiravajuća etička pitanja koja se postavljaju u vezi s ovom vrstom studija. Pitanje je ne samo da li se od istraživača traži da postave dobrobit svojih subjekata istraživanja iznad interesa nauke i društva, već da li to *jedino* znači da istraživači *neće da povrede (oštete) činjenjem svoje subjekte u toku istraživanja?* Ili bi to trebalo da znači da istraživači preuzimaju širu odgovornost za dobrobit svih

¹⁴⁶ Upor. § 14 i § 17. nove *Helsinške deklaracije*; Vodič 3; Vodič 10; Vodič 20; i Vodič 21 *CIOMS: Guidelines 2002*: 24–25/79; 43–46/79 70–71/79; 71–72/79; V. Angell Marcia: “Investigators’ Responsibilities for Human Subjects in Developing Countries“, *The New England Journal of Medicine*, Volume 342: 967–969, Number 13, March 30, 2000, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/342/13/967>, 1–5. U daljem tekstu: A. Marcia, 2000.

¹⁴⁷ Upor. A. Marcia, 2000: 1; H. W. French: “AIDS research in Africa: juggling risks and hopes“, *New York Times*, October 9, 1997:1.

subjekata istraživanja, uključujući pokušaj da leče bolesne od bolesti kojom su zahvaćeni *svi* oni uključeni u studiju? Ako je zahtev prosto da se ne čini povreda kroz istraživanje, postavlja se pitanje kako istraživači mogu, onda, da jasno stave do znanja svoju ograničenu odgovornost prema subjektima istraživanja i da još traže njihovu saradnju! Da li je važno da li je bolest koja se proučava teška ili skupa za lečenje? Lečenje HIV infekcije u ruralnoj Ugandi je zaista i teško i skupo i, u najmanju ruku, medicinski tretman bi samo produžio proučavanje side, ne bi li je sprečio ili iskorenio. S druge strane, lečenje sifilisa relativno je jeftino i jednostavno. Treba li, dakle, da se etički standardi koji regulišu istraživanja menjaju s ekonomskim i političkim uslovima regiona? Odgovor će zavistiti od toga, do određene širine, *kako se razumeju granice odgovornosti istraživača*. Ako su istraživači odgovorni za *sve* odabrane subjekte istraživanja u studiji, i samo za njih, onda su društvenoekonomski uslovi nebitni. Oni moraju da učine *sve* za svoje *upisane* subjekte istraživanja, bez obzira na društvenoekonomske okolnosti i uprkos njima. Verujemo da etički standardi ne treba da zavise od toga gde se istraživanje sprovodi. Takođe verujemo da se pretpostavlja šira *odgovornost istraživača* za dobrobit i potencijalnih i upisanih subjekata istraživanja koji su pozvani ili uključeni u studiju – odgovornost koja je *analogna onoj kliničara*.¹⁴⁸ To znači da *postoji dužnost da se leče bolesti*, čak i ako one nisu *direktno* uzrokovane istraživanjem. Osim toga, mislimo da na prirodu odgovornosti istraživača za dobrobit upisanih subjekata istraživanja ne treba da utiču politički i ekonomski uslovi regiona. Dosledno tome, ovi uslovi ne treba da se koriste kao opravdanje za niže standarde lečenja izvesnih subjekata istraživanja. U praktičnom smislu, ma koji drukčiji stav mogao bi da vodi ka eksploataciji ljudi u zemljama u razvoju da bi se sprovodilo istraživanje koje ne bi moglo da se sprovodi u zemljama sponzorima. Odgovori na ova pitanja moraju da odraze moralno promišljanje, a ne da se prosto rukovode celishodnošću.¹⁴⁹

¹⁴⁸ Upor. § 16 nove *Helsinkiške deklaracije*.

¹⁴⁹ Upor. A. Marcia, 2000: 2–3.

. . .

Ispunjenje sedam etičkih zahteva na koje je prethodno razmatranje bilo usresređeno pruža sistematski okvir koji je vodič istraživačima i komitetima za etiku u njihovim pravnim procenama pojedinih protokola biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda na ljudima. Upravo kao što oko ustavnih pravila retko postoji jednoglasnost, ovaj okvir neće, takođe, nužno izazvati jednoglasnost koja se tiče etičnosti svake pojedine istraživačke studije. Moguće razumno neslaganje može da proistekne iz tri izvora: iz razlika u tumačenjima zahteva; iz gledišta o potrebi dodatnih zahteva, i iz primene na posebne studije. Ipak, ovaj okvir pruža potrebnu sadržinu i smisao komitetima za etiku koji preispituju planove istraživačkih studija, što im pomaže da izvedu iz njega primerena tumačenjâ, da razumeju neslaganja i da se oslone u svom razmatranju na njega da bi razrešili konfliktne situacije. Kao i ustav, ovi zahtevi mogu da se ponovo tumače, redefinišu i revidiraju s promenama u nauci i iskustvu. No, svi ovi zahtevi moraju da se razmatraju i ispune zajedno i moraju da osiguraju da su biomedicinska istraživanja i klinički ogledi – kad god se praktikuju – etični. Bez etičke prihvatljivosti nije moguća ni pravna dopustivost bilo kog istraživačkog projekta koji uključuje ljude.

6. PRIHVATLJIVI ISTRAŽIVAČKI POSTUPCI

I. Opšti pogled

Prihvatljivi istraživački postupci mogu biti i neinvazivni i invazivni. Što se tiče invazivnih postupaka, važno je istaći da su neki invazivni postupci prihvatljivi samo za ciljeve istraživanja, dok većina njih nije prihvatljiva *jedino* za ciljeve istraživanja. U ovom odeljku ukazuje se i na neinvazivne i na invazivne istraživačke postupke, a u okviru potonjih govori se o invazivnim postupcima koji su prihvatljivi samo za istraživačke ciljeve; invazivnim postupcima koje ne opravdavaju jedino ciljevi istraživanja; postupcima niskog rizika koji postaju visokorizični kod ozbiljno bolesnih pacijenata; invazivnim istraživačkim postupcima u rutinskoj kliničkoj upotrebi; invazivnom istraživačkom postupku koji se pokaže da ima terapijsku korist; potrebom stručnog znanja za procenu rizika invazivnih postupaka;

postupanju u hitnim situacijama koje se pojave tokom invazivnih postupaka i, naposljetku, potrebnom vremenskom razmaku između učešća u studijama istog subjekta istraživanja.

II. Neinvazivni postupci

Mnoge istraživačke studije ne uključuju nikakve poznate rizike za pacijente kao subjekte istraživanja, kao što je uzimanje malog viška krvi iznad količine potrebne za kliničko ispitivanje ili, probe koje podrazumevaju nežan prolazak kroz površini kože. Takve probe, odnosno vrste postupaka ne nose nikakve poznate rizike. Na primer, *spektrometrija* je tehnika mikrosvetlosnog vođenja koja se koristi da izmeri količinu kiseonika u krvi koja prolazi kroz kožu iznad njene površine, a traje manje od minuta za svako posmatranje. Zatim *laser-dopler (Laser Doppler)* predstavlja tehniku koja je neškodljivo svetlosno posmatranje površine kože i omogućava da se utvrdie proticanje krvi i eventualne promene u reflektujućoj svetlosti. *Termografija* je takođe neškodljiva kamera koja se postavlja iznad kreveta u kome leži pacijent i koja omogućava dobijanje predstave o protoku krvi u dubljim slojevima kože. Svi pomenuti oblici posmatranja bezbedni su i ne zahtevaju da se bilo šta stavlja na kožu. Ovi postupci imaju širok niz mogućih upotreba: od merenja promena u proticanju krvi u odgovoru na davanje terapijskih lekova koji dopuštaju uvećani uvid u promene koje nastaju u dojci posle radioterapije, do određivanja najboljeg trenutka za amputaciju ruke ili noge. U neinvazivne postupke spada i *ultrazvučno skeniranje*. Njime se utvrđuju promene u razvoju fetusa u materici i meri koštana gustina članka da bi se procenio rizik od osteoporoze. Ipak, postoje obaveštenja o potrebi predostrožnosti, odnosno o izbegavanju prekomernog izlaganja ranog fetusa ultrazvuku. Neinvazivni postupci su i elektrokardiogram i merenje krvnog pritiska.¹⁵⁰

Istraživanja koja su izlagala pacijente i volontere *jonizujućem zračenju* preduzimana su mnogo godina bez adekvatne svesti ili brige za potencijalne rizike koje nose sa sobom. Savetodavni komitet o humanim radijacijskim eksperimentima SAD (*U.S. Advisory Committee*

¹⁵⁰ Upor. T. Smith, 1999:104–105.

on *Human Radiation Experiments*) tvrdio je 1994. godine da su postojale ozbiljne zloupotrebe ljudskih prava u eksperimentima radijacijom vršenim 1950-ih i 1960-ih godina, kao i zloupotrebe u Velikoj Britaniji. Tu je 1988. godine donet kratak vodič o korišćenju radijacije u istraživanju *bez direktne koristi za učesnike* istraživanja.¹⁵¹ U tom vodiču se kaže da radijaciju treba da primenjuju jedino prikladno kvalifikovane osobe i uz odobrenje lokalnog komiteta za etiku; da postoji potvrda da je dobijeno odobrenje; da doze treba da budu niske u skladu s ciljem i normalno ne više od onih u kategoriji III (određenih u primedbama Vodiča); da učesnici moraju da daju slobodan informisani pristanak i da budu, po pravilu, stariji od 50 godina. Mlađe osobe mogu da se pozovu samo ako je istraživanje određeno za njihovu starosnu grupu. Ako se istraživanje vrši s decom mlađom od 16 godina, doza treba da bude unutar kategorije I (određene u primedbama Vodiča). Trudnice ne treba da budu uključene u istraživanja, osim ako se istraživačka studija posebno ne tiče trudnica. Broj subjekata istraživanja treba da se svede na minimum da bi se izbeglo nepotrebno izlaganje radijaciji; ukupna efektivna doza ne sme da pređe 50 m Sv godišnje; volonteri treba da budu pitani da li učestvuju u ma kojoj drugoj studiji unutar jedne godine; moraju da se drže dosije o datim dozama i da budu na raspolaganju dobrovoljcima; osobe koje su primile dozu veću od 15 m Sv u godini ne smeju da budu učesnici; komitet za etiku ne treba da odobri studiju koja uključuje jonizujuće zračenje bez prethodnog odobrenja jednog komiteta za bezbednost radijacije tamo gde takav komitet postoji.¹⁵²

Ova lista može da se proširi dodatnim postupcima iz liste „istraživačkih aktivnosti koje podležu brzom postupku preispitivanja“, koju je oformila, na primer, američka Kancelarija za zaštitu od rizika istraživanja (*U.S. Office for Protection from Research Risks*).¹⁵³

¹⁵¹ Great Britain's *National Radiological Protection Board*, 1988.

¹⁵² Upor. T. Smith, 1999: 105–106.

¹⁵³ Upor. *Ibid.*, 105.

III. Invazivni postupci

U istraživanju se koriste i invazivni postupci jer sami po sebi nose elemente rizika.

A. Invazivni postupci prihvatljivi samo za ciljeve istraživanja

a) Prikupljanje krvi

Niskorizični invazivni postupci kao što je uzimanje uzorka krvi iz vene na ruci prihvatljivi su za kompetentne odrasle, i to uz njihovo dopuštenje, sve dok su količina krvi koja se uzima i učestalost uzimanja razumne. Krv ne treba da se uzima više od jedanput u tri meseca, a to je period dopušten za davanje transfuzije. Da bi se izbeglo višestruko ubadanje iglom, potrebno je dogovoriti s kolegama kliničarima, kad god je moguće, da se uzme višak krvi za istraživanje u isto vreme u koje se uzima krv za kliničke testove. Kada se zahteva veći broj uzoraka, treba koristiti jedan kateter koji se zadržava u mestu prvog uboda. Uzimanje krvi iz brahijalne arterije potencijalno nosi veći rizik i treba da se primenjuje jedino kada je stvarno potrebno i kad ga obavlja posebno obučeno osoblje. Ovaj postupak ne treba da se preduzima kod dece.¹⁵⁴ Istraživači treba da izbegavaju izlaganje male dece, ozbiljno bolesnih pacijenata i osoba s nesposobnošću učenja češćim ubodima iglom ili ma kom drugom prikupljanju krvi, izuzev kad je to apsolutno nužno.¹⁵⁵

b) Nazogastrična intubacija

Uvođenje cevi kroz nos u stomak rutinski se izvodi pacijentima posle hirurškog zahvata. I, dok uzrokuje izvesnu nelagodnost, može da se smatra prihvatljivim postupkom ako se primeni *na zdravim dobrovoljcima za čisto istraživačke ciljeve*, na primer, za sakupljanje stomačnih tečnosti da bi se procenila delotvornost novog leka za smanjenje lučenja kiseline.¹⁵⁶

¹⁵⁴ *British Paediatric Association*, 1992: 9.

¹⁵⁵ Upor. T, Smith, 1999: 106–107.

¹⁵⁶ *Ibid.*, 107.

c) Dodatne endoskopije i biopsije digestivnog trakta

Studije o digestivnom traktu, kao što su one koje upoređuju stopu izlečenja čira u odgovoru na različite antibiotike i anticidne, obično iziskuju endoskopiju i biopsiju stomačnog zida, što omogućuje da se potvrdi dijagnoza i da se prati odgovor pacijenta na medicinski tretman. Sve dok se izvode najnovijim tehnikama i veštini rukama, komitet za etiku može da prihvati dodatne endoskopije i biopsije u takvim studijama. Slično tome, *fleksibilna sigmoidoskopija* može biti dopustiva za ispitivanje strukture zida debelog creva pacijenata na različitim vrstama nazogastričke ishrane, na primer.¹⁵⁷

d) Biopsija kože

Uzimanje malo kože ili mišića s neupadljivih delova tela za biopsiju može takođe biti dopušteno u osnovnim biohemijskim studijama kože. U svim slučajevima dužnost je istraživača da potpuno i tačno informiše potencijalne subjekte istraživanja o tome šta postupak uključuje: o potencijalnim rizicima i neudobnostima, o sporednim dejstvima, kao i o veličini i mestu posledičnog ožiljka, kao i o riziku od infekcije. Prirodno, subjekt istraživanja ne sme da se izlaže pritisku da učestvuje u istraživanju / kliničkom ogledu.

B. Invazivni postupci koje ne opravdavaju jedino ciljevi istraživanja

Postupci koji nameću veće od minimalnih rizika jedino su opravdani ako mogu da budu od značajne *direktne koristi* za učesnike istraživanja. Nije verovatno da bi postupci kao što su biopsija pluća ili jetre, uzimanje koštane srži iz grudne kosti ili srčana kateterizacija mogli ikada da se opravdaju isključivo za ciljeve istraživanja, bilo na deci, bilo na odraslima. Ovo pravilo važi čak i ako je pacijent izrazio želju da učestvuje u istraživanju. Ipak, može se smatrati da su ovakvi invazivni postupci prihvatljivi ako se iz istraživačke studije dobije informacija da su oni *već bili izvršeni* za dijagnozu ili lečenje pacijentovog stanja. Na primer, dok nije verovatno da bi komitet za

¹⁵⁷ *Ibid.*

etiku odobrio umetanje igle u kičmu da bi se dobila spinalna tečnost za ciljeve istraživanja, komitet za etiku može da se složi s uzimanjem male količine spinalne tečnosti ako je igla već na mestu za punovažne kliničke svrhe, kao što je davanje jednog epiduralnog anestetika, i s pismenim pristankom pacijenta. Na izbor invazivnog postupka za dijagnozu ili tretman ne smeju da utiču zahtevi istraživanja osim ako se ne proučava postupak sam po sebi. Pre odobravanja istraživanja komitet za etiku moraće da se uveri da na izbor postupka ne utiču zahtevi istraživanja, odnosno da su oni u drugom planu. *Dodatni invazivni postupci mogu da se vrše, u prvom redu, zato što to iziskuju klinički razlozi, dok, istovremeno, daju priliku da se sprovede i istraživanje.* U slučaju epiduralne anestezije, na primer, na izbor pacijenta ovog metoda anestezije ne treba da utiče činjenica da će istraživač moći da dobije traženu spinalnu tečnost. Odluka o tome koji će se postupci tretmana koristiti ne zavisi od zahteva istraživanja; učesnici treba da budu prvenstveno pacijenti lekara-kliničara koji nije uključen u istraživanje, a ne lekara-istraživača. U praksi, nažalost, ovo odvajanje nije uvek izvodljivo.¹⁵⁸

S druge strane, rizik postupka ne zavisi samo od inherentnih opasnosti sâmog postupka već uveliko i od toga kako, gde i ko ga izvšava. Uzimanje krvi iz vene na ruci praktično nije rizično u bolnicama i kliničkim centrima razvijenih zemalja, gde se igle i špricevi jednokratno koriste. Međutim, ovaj postupak mogao bi biti potencijalno smrtonosan u situaciji u kojoj se iste sprave (igle, špricevi) koriste više puta bez adekvatne sterilizacije između jednog i drugog uzimanja krvi. Slično tome, endoskopija i biopsija stomaka nose minimalni rizik kada ih izvodi iskusan lekar koji ima pristup savremenim sredstvima, ali u neveštih rukama mogli bi da imaju nesrećne posledice. Komitet za etiku je obavezan da ustanovi da li istraživači imaju iskustvo i raspoloživa sredstva da izvedu svoje istraživanje bezbedno, pre nego što ga odobre.¹⁵⁹

¹⁵⁸ *Ibid.*, 108–109.

¹⁵⁹ *Ibid.*, 109.

C. Postupci niskog rizika koji postaju visokorizični kod ozbiljno bolesnih pacijenata

Svakodnevni niskorizični postupci mogu da nose značajne rizike kod onesposobljenih pacijenata. Na primer, stomatolozi često nisu voljni da preduzimaju tretman na pacijentima s ozbiljnom srčanom bolešću. Kod nekih postupaka, kao što su endoskopija i fleksibilna sigmoidoskopija, u veštini rukama gotovo ne može biti rizika, osim ako nisu posredi vrlo stari pacijenti ili oni s ozbiljnom bolešću srca ili sistema za cirkulaciju.¹⁶⁰

D. Invazivni istraživački postupci u rutinskoj kliničkoj upotrebi

Kada se jedan invazivni istraživački postupak prihvati kao standardna klinička praksa, to još ne znači da je on prihvatljiv za čisto istraživačke ciljeve. Viši nivoi rizika mogu biti prihvatljivi ako bi pacijentu doneli *direktnu korist* pre nego da se postupak preduzima samo za ciljeve istraživanja, gde je korist, ako je ikakva, verovatna za pacijente u budućnosti. Osim toga, lokalni istraživači mogu biti manje iskusni za određeni postupak od lekara u bolničkim centrima u kojima se taj postupak izvodi rutinski.¹⁶¹

E. Invazivan istraživački postupak za koji se pokaže da ima terapijsku korist

Situacija postaje složenija kada se jedan invazivan postupak, čije se sprovođenje predlaže u toku istraživačke studije, pokaže da je od *direktno koristi* za pacijente koji učestvuju u istraživanju. Primer takvog postupka je artroskopija, koji podrazumeva umetanje široke igle u koleno pod lokalnom anestezijom. Postupak nije prihvatljiv samo za ciljeve istraživanja, ali može da postane prihvatljiviji ako hirurrg, tom prilikom, ukloni ostatke iz zglobova, čime bi se pacijent oslobodio bola za nekoliko nedelja. Kardiolozi su često skloni upotrebi invazivnih postupaka da bi bolje razumeli funkcionisanje srca i stekli uvid u njega. Kako invazivni postupci nisu prihvatljivi

¹⁶⁰ *Ibid.*, 109–110.

¹⁶¹ *Ibid.*, 110.

samo za ciljeve istraživanja, hirurg-istraživač može da dokazuje da bi dobijena informacija, kao deo istraživačke studije, bila značajna za dijagnostikovanje i lečenje pacijenta iako se takav postupak, obično, ne izvodi na kardiološkom odeljenju.¹⁶²

F. Procena rizika invazivnih postupaka iziskuje stručno znanje

Pacijenti i članovi komiteta za etiku relativno lako mogu da razumeju rizike nekih invazivnih postupaka. Međutim, kad je reč o složenijim postupcima, oni se objašnjavaju stručnom terminologijom, koju nije jednostavno prevesti na laički jezik, te je, tada, potrebno tražiti savet spoljašnjeg specijaliste o proceni značajnih rizika koje postupak nosi.¹⁶³

G. Postupanje u hitnim situacijama koje nastanu tokom izvođenja invazivnih postupaka

U procenjivanju prihvatljivosti predloženih postupaka komitetu za etiku biće potrebno da zna koji se planovi predlažu za slučaj hitnosti, čak i ako je ona malo verovatna. U nekim studijama biće potrebno da se osigura, na primer, da osposobljeni član istraživačkog tima prisustvuje postupku hitnog pulmonarnog oživljavanja.¹⁶⁴

H. Vremenski razmak između učešća istog subjekta istraživanja u studijama

Ne postoji nijedan jednostavan odgovor na ovo pitanje pošto se opseg uključivanja pacijenata značajno razlikuje u raznim studijama. U studijama razvijanja leka prihvatljivo je, uopšte uzev, da prazan vremenski interval između okončavanja pacijentovog učešća u jednoj studiji i ulaska u drugu bude bar tri meseca. Isto toliko koliko je bitan za bezbednost pacijenta, vremenski razmak je značajan i da bi se izbegla nepunovažnost rezultata drugog oglada. Osim studija koje uključuju davanje lekova, vremenski interval između učešća u

¹⁶² *Ibid.*, 110–111.

¹⁶³ *Ibid.*, 111.

¹⁶⁴ *Ibid.*, 112.

studijama potreban je i u drugim istraživanjima. Britanski pravni pisac Trevor Smit (*Trevor Smith*) predlaže da prođe bar tri meseca praznog vremenskog intervala između studija u kojima je uzeta značajna količina krvi. U studijama koje uključuju mnogo vremena i napora pacijenata, pored onih koje zahteva standardni medicinski tretman, s višestrukim ranijim kliničkim posetama, tromesečan prazan vremenski razmak između studija takođe je prikladan. Pacijenti koji učestvuju u studijama gde se izlažu X-zračenju moraju biti isključeni iz studija koje koriste neki postupak za koji stručnjaci preporučuju bezbednost. Manja predostrožnost i manji vremenski interval praznog hoda između studija opravdani su kad studije uključuju krvni test, upotpunjavanje upitnika ili pristup dosijeima.¹⁶⁵

7. PRAVO POVREĐENIH SUBJEKATA ISTRAŽIVANJA NA LEČENJE I OBEŠTEĆENJE

Ako se zdravlje subjekta istraživanja pogorša usled neke istraživačke intervencije, postupka ili davanja leka, ili nastanu onesposobljenost ili hendikep, to predstavlja pravno nedopušten postupak ili delikt i pacijent ima pravo da pokrene parnicu za naknadu štete protiv sponzora i/ili istraživača. Međutim, ovaj pravni put može biti težak za njega: istraživači mogu da dokazuju da su postupali u svemu prema pravilima struke i da, stoga, nedostaje dokaz o njihovoj nesavesnosti. Budući da postupak za naknadu štete stavlja teret dokaza na povređenog subjekta istraživanja, svi savremeni vodiči, konvencije i deklaracije naglašavaju važnost obaveznog osiguranja i/ili obeštećenja učesnika – subjekata istraživanja od mogućeg nesrećnog slučaja.¹⁶⁶

Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima nedvosmisleno kaže da klinički ogled može da se preduzme samo ako je sačinjena, između ostalog, i odredba o osiguranju ili o odšteti koja pokriva odgovornost istraživača i sponzora od moguće štete koju pretrpe učesnici ogleda (član 3, stav 2, tačka f). I odredba člana 14 nove *Helsinške deklaracije* i odredba člana 31 Dodatnog protokola Konvencije Saveta Evrope

¹⁶⁵ *Ibid.*, 112–114.

¹⁶⁶ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 637.

koji se tiče biomedicinskih istraživanja zahtevaju da protokol uključi odredbu koja se odnosi na lečenje i/ili obeštećenje subjekata istraživanja koji su oštećeni u istraživačkoj studiji. Prema odredbi člana 31 Dodatnog protokola, reč *šteta* uzima u obzir različite kontekste u kojima se preduzima istraživanje, od studija na zdravim dobrovoljcima, do istraživanja na ljudima koji pate od vrlo ozbiljne terminalne bolesti. Bilo da je naknada štete poštena ili ne, potrebno je da se uzmu u obzir ovi različiti konteksti u kojima je šteta nastala, tj. da se proceni širina do koje se data povreda, onesposobljenost ili smrt mogu da pripišu sâmom istraživanju, a do koje širine ta dejstva odražavaju progresivno pogoršanje pacijentovog zdravstvenog stanja. „Objašnjavajući izveštaj“ uz Dodatni protokol upućuje na odredbu člana 41 Evropske konvencije o ljudskim pravima koja dopušta Sudu da dodeli povređenom subjektu istraživanja odštetu u vidu satisfakcije.¹⁶⁷

Prema Vodiču 19 *CIOMS*, oštećeni subjekti istraživanja imaju pravo na lečenje i obeštećenje. Istraživači treba da garantuju da će subjekti istraživanja imati pravo, ako pretrpe povredu kao posledicu svoga učešća u istraživanju, na besplatan medicinski tretman za takvu povredu i uz takvu finansijsku ili drugu pomoć koja bi ih *pravično* obeštetila za ma koje sledstveno pogoršanje zdravstvenog stanja, onesposobljenost ili hendikep (kurziv – V.K.T.). U slučaju smrti kao posledice njihovog učestvovanja u istraživanju, njihovi izdržavani članovi porodice imaju pravo na obeštećenje. Od subjekata istraživanja ne sme da se traži da se odreknu prava na obeštećenje.¹⁶⁸ Vodič 19 *CIOMS* tiče se dva različita (posebna) ali blisko vezana prava. Prvo je nekontroverzno, naime, pravo na besplatan medicinski tretman i obeštećenje za slučajnu povredu nanetu postupcima ili intervencijama izvršenim *isključivo* radi ciljeva istraživanja (*neterapijskim postupcima*). Drugo je pravo članova porodice na materijalnu nadoknadu za smrt ili onesposobljenost što je *direktna* posledica učestvovanja u studiji (kurziv – V.K.T.). Ipak, složena je primena sistema obeštećenja za povredu ili smrt vezanih za

¹⁶⁷ Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja: „Explanatory Report“, 2009: 45/47.

¹⁶⁸ *CIOMS*: Guidelines 2002: 68/79.

istraživanje ili ogled. Pravično obeštećenje i besplatan medicinski tretmana duguju se subjektima istraživanja onespoboljenim *jedino* ako su ostvareni ciljevi istraživanja (kurziv – V.K.T.). U principu, obeštećenje i besplatan medicinski tretman *ne duguju se* subjektima istraživanja za pretrpljene očekivane i predvidljive *nepovoljne reakcije na istraživačke terapijske, dijagnostičke ili preventivne intervencije kada takve reakcije nisu različite vrste, od onih poznatih reakcija udruženih s ustanovljenim intervencijama u standardnoj medicinskoj praksi* (kurziv – V.K.T.). *U ranoj fazi testiranja leka (prvoj fazi i ranoj drugoj fazi)*, o čemu će biti više reči u nastavku, uopšte uzev *nije razumno da se pretpostavi da će jedan istraživački lek dati izgled direktne koristi za pojedinog subjekta istraživanja* (kurziv – V.K.T.). Shodno tome, obeštećenje se obično duguje pojedincima koji su onespoboljeni usled toga što su služili kao subjekti istraživanja u takvim *neterapijskim studijama* (kurziv – V.K.T.). Komitet za etiku koji vrši preispitivanje trebalo bi da unapred odredi: povrede za koje će subjekti istraživanja primiti besplatan medicinski tretman i za koje će, u slučaju pogoršanja zdravlja, onespoboljenosti ili hendikepa koji su posledica takvih povreda, biti obeštećeni, i povrede za koje neće biti obeštećeni. Prospektivne subjekte istraživanja treba obavestiti o odlukama komiteta za etiku, kao dela postupka dobijanja informisanog pristanka. Ako komitet za etiku koji vrši preispitivanje ne može da *unapred* propiše takva određivanja u vezi s neočekivanim ili nepredvidljivim nepovoljnim reakcijama, mora se pretpostaviti da takve reakcije mogu da se obeštete. Ako se neočekivane ili nepredvidljive nepovoljne reakcije dogode, trebalo bi da se izvesti komitet za etiku radi *hitnog preispitivanja* (kurziv – V.K.T.). Osim toga, postupak informisanog pristanka ili formulara ne treba da sadži nikakve reči, odnosno formulacije koje bi oslobodile istraživače odgovornosti u slučaju povrede, ili koje bi podrazumevale da će se subjekti istraživanja odreći svog prava da traže obeštećenje zbog pogoršanja zdravlja, onespoboljenosti ili hendikepa. Prospektivni subjekti istraživanja treba da budu obavješteni da oni neće imati potrebu da pokreću pravni postupak da bi osigurali besplatan medicinski tretman ili dobili obeštećenje za povredu na koje će možda imati pravo. Takođe, njima trebalo bi im reći koji će

medicinski servis ili organizacija ili pojedinac pružiti medicinski tretman ili koja će organizacija biti odgovorna za davanje obeštećenja. Konačno, pre nego što istraživanje počne, sponzor, bilo farmaceutska kompanija, bilo neka druga organizacija ili institucija ili vlada (tamo gde vladino osiguranje nije isključeno zakonom), treba da se složi da će dati obeštećenje za ma koju fizičku povredu na koju subjekti istraživanja imaju pravo ili da će se sporazumeti s istraživačem o tome pod kojim okolnostima će ovaj morati da se osloni na svoje vlastito pokriće osiguranja (na primer, za nehat ili propust istraživača da sledi protokol ili tamo gde se vladino osiguranje ograničava na pokriće za nehat). U određenim okolnostima može se preporučiti sleđenje oba pravca. Sponzor treba da traži adekvatno osiguranje protiv rizika kojim će se pokriti obeštećenje, nezavisno od dokaza o krivici.¹⁶⁹

U principu, uslove i postupak obeštećenja propisuju nacionalni zakoni. U mnogim slučajevima oni ustanovljavaju sistem individualne odgovornosti koja se zasniva ili na grešci ili na riziku. U potonjem slučaju zakon može da predvidi kolektivni sistem obeštećenja koji ne zavisi od individualne odgovornosti.

U Velikoj Britaniji, na primer, ranije je obeštećenje, odnosno naknade štete povređenim subjektima kliničkih ogleda skicirao Vodič Odeljenja za zdravlje (*Department of Health guidance*). Ako su subjekti istraživanja bili povređeni usled manljivih (defektnih) lekova ili hirurških sredstava (uređaja, sprava), strogi postupak odgovornosti mogao je da se pokrene prema Zakonu o zaštiti potrošača (*Consumer Protection ACT*), iz 1987. godine. Zbog teškoća da se tačno utvrdi kauzalna veza između povrede i leka koji je uzeo pacijent ili volonter, biritanski Medicinski istraživački savet (*Medical Research Council*) predlagao je da se pacijentu ili zdravom dobrovoljcu, kao subjektu istraživanja, obeštećenje plaća *ex gratia*. Britanski komentatori Mekhol (*McHale*) i drugi zagovaraju stav da ma koji subjekt istraživanja ili kliničkog ogleda koji pretrpi ozbiljnu štetu kao posledicu svog učešća treba da pokrene parnicu na osnovu stroge odgovornosti protiv nadležne instance kojoj je pristao da se stavi na

¹⁶⁹ *Ibid.*, 68–69/79.

raspolaganje.¹⁷⁰ Danas se u britanskom pravu traži da se pre odobravanja predloga studije pruži uveravanje komitetu za etiku o postojanju aranžmana u pogledu osiguranja ili odštete za lečenje i obeštećenje u slučaju povrede, onesposobljenosti ili smrti učesnika istraživanja ili ogleda koji se pripisuju učešću u istraživanju ili ogledu. Shodno važećim standardnim operativnim postupcima (*Standard Operating Procedures/SOPs*), u slučaju istraživanja koje sponzorise Nacionalni zdravstveni servis (*NIH*) odšteta će biti dodeljena subjektima istraživanja pošto komitet za etiku da etički povoljno mišljenje i kada se da konačna dozvola za upravljanje istraživanjem. Sponzori koji ne pripadaju Nacionalnom zdravstvenom servisu (*NIH*) moraju da pruže dokaze o adekvatnom osiguranju koji pokriva detalje o širini pokrića i o izvoru finansiranja. Kada se istraživanje odnosi na komercijalno sponzorisanu kliničku ogledu ili nova medicinska sredstva, obeštećenje mora biti raspoloživo prema šemi kojom upravlja Asocijacija britanske farmaceutske industrije (*Association of British Pharmaceutical Industry/ABPI*). U tom slučaju, komitet za etiku treba da zna dovoljno detalja o obliku odštete koja će biti raspoređena. Ništa od ovoga ne garantuje, međutim, da će subjekt istraživanja biti adekvatno obeštećen ako bilo šta bude krenulo loše. Britanski pravni pisci daju prednost obliku obeštećenja bez obzira na grešku, ali smatraju da je odgovor na to pitanje u rukama vlade.¹⁷¹

Prema srpskom pravu, subjekt istraživanja koji je zbog medicinskog ogleda pretrpeo štetu na svom telu ili zdravlju ima pravo na obeštećenje bez obzira na krivicu, tj. po pravilima o objektivnoj odgovornosti zdravstvene ustanove u kojoj se obavlja ogled. Ona je dužna da pre početka ogleda osigura subjekta istraživanja za slučaj štete u vezi s ogledom. Osim toga, ona treba da sa subjektom istraživanja zaključi ugovor kojim se utvrđuje iznos troškova koje subjekt istraživanja ima zato što učestvuje u ogledu.¹⁷²

¹⁷⁰ J. McHale *et al.*, 2007²: 719–720.

¹⁷¹ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 637

¹⁷² V. član 71, stav 1 Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima (ZLMS) Srbije i član 38, st. 6 i 7 Zakona o zdravstvenoj zaštiti (ZZZ) Srbije; upor. J. Radišić, 2008²: 260.

Glava druga

KLINIČKI OGLEDI KAO STANDARDAN METOD ISTRAŽIVANJA

1. OPŠTI POGLED

Istraživanja novih lekova, medicinskih sredstava, bioloških i psiholoških terapija, postupaka, drugih potencijalnih inovacija i intervencija koje uključuju ljude nazivaju se *klinički ogledi*. Sinonimi za kliničke ogledе su *kliničke studije*, *istraživački protokoli* i *biomedicinska istraživanja*. Posle istraživanja koja se obavljaju u laboratorijama i na životinjama, novi i bolji lekovi ili medicinski tretmani moraju da se isprobaju i na čoveku. Klinički ogled je test upoređivanja medikamenta ili drugog medicinskog tretmana naspram placebo lekova (neaktivnih dvojnika)¹ ili standardnog delotvornog medicinskog tretmana za bolest pacijenta. Istraživač prvo prepoznaje lek koji će ispitati, odlučuje o profilu pacijenata koji mogu da imaju korist od leka ili medicinskog tretmana koji se isprobava i, najzad, procenjuje bezbednost i delotvornost istraživačkog (testiranog) leka ili medicinskog tretmana.² Klinički ogled predstavlja *ispitivanje leka ili medicinskog tretmana koji se obavlja na čoveku*. Klinički ogled je

¹ „Placebo je preparat koji sadrži farmakološki neutralnu supstancu, a po obliku i izgledu ne razlikuje se ni po čemu od novog leka koji se ispituje“: *Medicinski leksikon*, Beograd 1999: 755.

² Liz Highleyman: “A Guide to Clinical Trials. Part I: Understanding Clinical Studies“, San Francisco AIDS Foundation, *The Body*, <http://www.thebody.com/content/art2584.html>, Summer 2005: 1; 3–4/13; L. Highleyman: “A Guide to Clinical Trials. Part II: Interpreting Medical Research“, San Francisco AIDS Foundation, *The Body*, http://www.shaf.org/beta/2006_win/interpreting.html, 2006:1–6.

najsigurniji put da se dođe do potrebnih saznanja o svojstvima određenog leka ili medicinskog tretmana, tj. da se utvrdi da li taj lek ili medicinski tretman deluje na bolest protiv koje je namenjen i koje neželjene reakcije može da izazove kod čoveka. U tom cilju razvijeni su *specijalni naučni metodi ispitivanja* kako bi se izbegle greške i zablude. Da bi se dobili rezultati koji bi mogli da se bolje naučno provere, savremeni klinički ogledi vrše se u obliku „kontrolisanih i poredbenih ogleda“. Ogled mora da bude statistički potkrepljen, tj. sproveden na većem broju ljudi kako bi dobijeni rezultati mogli da se uopšte. Pored učešća većeg broja pacijenata, ispitivanje traje, po pravilu, duže vreme, godinu dana ili čak i više godina. Vrsta postupka treba da omogući utvrđivanje rezultata koji, prema načelima statističke verovatnoće, počivaju isključivo na preduzetim merama, a ne zavise od činilaca izvan tih mera.³

Kod kliničkih ogleda u prvom planu je očekivanje da se dobiju naučni podaci za sadašnje i buduće lečenje ciljane populacije. *Ciljana populacija* predstavlja skup pacijenata na koje mogu da se primene rezultati ogleda; koji su upisani u ogled pošto su određeni kriterijumi uključivanja i isključivanja. Kriterijumi uključivanja tipično se postavljaju u pozitivnoj terminologiji, na primer, pacijenti s dijabetesom, pacijenti na hemodijalizi i sl. Današnji ogledi imaju tendenciju da kriterijume isključivanja svedu na najmanju meru. Legitimni kriterijumi isključivanja su oni koji se odnose na bezbednost (sigurnost) leka ili tretmana i na mogućnost sakupljanja globalnih promenljivih vrednosti (varijabli) rezultata.⁴

Izvan medicine, leku se pridaje prenosno ili simboličko značenje. U nemedicinskom smislu, on znači bilo koju pomoć, odnosno bilo koje sredstvo za otklanjanje nezgode ili izlaz iz teške situacije.⁵ Medicinski pojam leka (*medicamentum*) ima osobeno značenje mada

³ Upor. Dieter Giesen: *Arzthaftungsrecht (Medical Malpractice Law)*, Bielefeld 1981: 79; Jakov Radišić: „Pravo o lekovima“, u: *Medicinsko pravo*, Univerzitet „Union“ i „Nomos“, Beograd 2008²: 282–283. U daljem tekstu: J. Radišić, 2008².

⁴ Upor. Lawrence Appel: „A Primer on the Design, Conduct, and Interpretation of Clinical Trials“, *Clinical Journal of Nephrology*, <http://cjasn.asnjournals.org/cgi/content/full/1/6/1360>, October 11, 1; 1360–1367, 2006:1–12.

⁵ Upor. *Rečnik srpskohrvatskog jezika*, knjiga treća, Novi Sad - Zagreb 1969: 182.

se i on različito definiše. Prema zvaničnom tumačenju Svetske zdravstvene organizacije „lek je bilo koja supstanca ili proizvod koji se koristi ili može da se koristi da bi se modifikovala ili ispitala funkcija fizioloških sistema ili patoloških stanja, a na dobro osobe koja ga prima“. Naš Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima (skraćeno: ZLMS) definiše lek još šire: „Lek je proizvod koji se stavlja u promet u određenoj jačini, farmaceutskom obliku i pakovanju, a koji sadrži supstancu ili kombinaciju supstanci za koju se pokazalo da ima svojstvo da leči ili sprečava bolest kod ljudi..., kao i supstancu ili kombinaciju supstanci koja može da se koristi ili primenjuje na ljudima,... bilo sa namerom da se ponovo uspostavi, poboljša ili izmeni fiziološka funkcija putem farmakološkog, imunološkog ili metaboličkog dejstva ili da se postavi medicinska dijagnoza“ (član 14, stav 1). Pojednostavljena definicija leka bila bi znatno kraća. „Lek je supstanca koja služi za lečenje, sprečavanje ili dijagnozu bolesti.“⁶ *Karakter leka ima samo onaj proizvod koji je registrovan kao lek.* Sa stanovišta ZLMS, ni krv, ni njeni sastojci namenjeni za transfuziju ne smatraju se lekom (član 14, stav 3). Time se htelo reći, u stvari, da za njih ne važe odredbe ovog zakona, a ne da oni nemaju uopšte svojstvo leka.⁷ Prvi uslov za stavljanje leka u promet jeste da se on *klinički ispita*. Pod kliničkim ispitivanjem leka podrazumeva se *svako oprobavanje ili testiranje leka na čoveku*. Ono se obavlja tako što se određena količina leka unosi ili nanosi na ljudski organizam, radi utvrđivanja sigurnosti odnosno (ne)škodljivosti i delotvornosti leka. Klinički se ispituju ne samo nove supstance nego i poznati medikamenti za neku novu indicaciju ili način doziranja. Cilj ovog ispitivanja je prikupljanje dokaza o terapijskom dejstvu i sigurnosti leka, što je potrebno da bi se dobila dozvola za njegovo stavljanje u promet, koju kod nas izdaje Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (član 25 ZLMS). Pošto je reč o prvoj primeni leka, što važi i za prvu primenu nekog medicinskog sredstva, odnosno medicinskog tretmana, ona se naziva *ogled* ili *eksperiment*, odnosno *testiranje*. S obzirom na način na koji britanska

⁶ Tomislav Kažić: *Lekovi (Zašto, koliko, kako, dokle)*, Beograd – Zagreb 1982: 4; Erwin Deutsch / Andreas Spickhoff, *Medizinrecht*, 5 Auflage, Berlin 2003: 542–543. U daljem tekstu: Deutsch / Spickhoff, 2003.

⁷ Upor. J. Radišić, 2008²: 179.

pravna teorija poima eksperiment, ovaj naziv treba izbegavati, što je bilo objašnjeno u prvom poglavlju.

Klinički ogled organizuje se tako da se uključe, prvo, zdravi dobrovoljci a potom, pacijenti da bi se ispitala bezbednost i korisnost novog leka ili medicinskog tretmana. Dok je planirano da se u mnogim ogledima ispituju novi lekovi, na primer, nov antibiotik ili nova kombinacija lekova koji ciljaju, recimo, da unište kancerozne ćelije, u drugim ogledima mogu da se upoređuju tretmani zračenja (radijacijski tretmani), ili hirurški postupci, na primer, upoređivanjem radikalnog hirurškog zahvata s lokalnim izrezivanjem kancera dojke.⁸

Klinički ogledi razlikuju se i *po veličini*: od istraživača u jednoj bolnici ili klinici, do internacionalnih studija više centara s različitim kontinenta. Može se testirati malo pacijenata, na primer tridesetoro, ili čak i do nekoliko hiljada. Multicentrične ogledne leka organizuju, najčešće, farmaceutske kompanije. No, ogledne leka ili medicinskih tretmana mogu da organizuju i medicinski dobrotvori i profesionalne organizacije. U multicentričkim ogledima istraživači šalju podatke sponzoru istraživanja, koji onda analizira udružene podatke korišćenjem statističkih testova. S druge strane, u svim, a posebno u multicentričnim ogledima, *protokol* kliničkog ogleda je „radno uputstvo“ za klinički ogled, koji osigurava da svi istraživači u različitim mestima izvode ogled na isti način na pacijentima s istim karakteristikama. Ova jednoobraznost je oblikovana tako da dopušta da se podaci sakupe, uporede i statistički procene.⁹

Međunarodna konferencija o harmonizaciji tehničkih zahteva za registrovanje farmaceutika za humanu upotrebu izdala je 1996. godine Vodič dobre kliničke prakse.¹⁰ Dobra klinička praksa je standard za plan, izvođenje, nadziranje, proveravanje, beleženje, analizu i izveštavanje o kliničkim ogledima koje sponzorise farmaceutska industrija, tako da društvo osigurava tačnost i

⁸ Trevor Smith: Chapter 8: “Clinical trials“, in: *Ethics in Medical Research, Handbook of Good Practice*, Cambridge University Press, United Kingdom, Australia, 1999: 133. U daljem tekstu: T. Smith, 1999.

⁹ Upor. T. Smith, *Ibid.*; L. Appel, 2006:7/12.

¹⁰ *The International Conference on Harmonisation / ICH / “Guidance for Good Clinical Practice“*, 2000.

verodostojnost podataka i izveštaja o rezultatima oglada ištiti prava, integritet i poverljivost subjekata oglada. Za dobru kliničku praksu bio bi bolji naziv klinička *istraživačka* praksa pošto je istraživanje ono na šta se klinička praksa odnosi, ali izraz *dobra klinička praksa* ustalio se i stekao prednost.¹¹

Propisi o razvijanju lekova i medicinskih tretmana razlikuju se u detaljima u različitim zemljama, što stvara probleme farmaceutskim kompanijama koje žele da osiguraju obavljanje oglada tako da zadovoljava zahteve upravnih vlasti za izdavanje licence u različitim zemljama. Stoga su Evropski parlament i Savet 2001. godine doneli Smernice o ujednačavanju pravnih i upravnih propisa država članica o primeni dobre kliničke prakse prilikom sprovođenja kliničkog ispitivanja humanih lekova, a one su stupile na snagu 2004. godine, a to je Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima. Ovom direktivom naređuje se državama članicama Evropske unije da usaglase svoje zakonodavstvo s odredbama Direktive. Cilj Međunarodne konferencije o harmonizaciji (ICH), odnosno Vodiča dobre kliničke prakse i Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima jeste davanje jednoobraznog standarda za Evropsku uniju, Japan i SAD, što bi olakšalo nadzornim vlastima da međusobno prihvate kliničke podatke u ovim jurisdikcijama, koje predstavljaju najveća farmaceutska tržišta. Vodič je razvijen uzimajući u obzir vodič dobre kliničke prakse Evropske unije, Japana, SAD, Kanade, Australije, skandinavskih zemalja i Svetske zdravstvene organizacije (*WHO*). Vodič ICH ustanovio je sledeće principe za dobru kliničku praksu u obavljanju kliničkih oglada:

- klinički ogledi treba da se vrše u skladu s etičkim principima koji imaju svoj izvor u Helsinškoj deklaraciji, s dobrom kliničkom praksom i primenljivim nadzornim (kontrolnim) zahtevima;
- pre nego što ogled započne, predvidljivi rizici i neudobnosti (neuobičajenosti) treba da se odmere naspram anticipirane koristi za pojedinog subjekta oglada, kao i za društvo. Ogled treba da počne i da se nastavi samo ako anticipirane koristi opravdavaju rizik;

¹¹ Upor. T. Smith, 1999: 133–134.

- prava, bezbednost, odnosno sigurnost i dobrobit subjekata ogleda najvažniji su za razmatranja i treba da imaju prednost u odnosu na interese nauke i društva;
- raspoložive pretkliničke i kliničke informacije o jednom istraživačkom proizvodu koji se ispituje treba adekvatno da podržavaju predloženi klinički ogled;
- klinički ogled treba da bude naučno smislen i opisan u jasnom, detaljnom protokolu;
- ogled treba da se vrši u skladu s protokolom koji je ranije preispitao i odobrio komitet za etiku;
- za lečenje i donošenje odluka treba da bude uvek odgovoran kvalifikovani lekar ili kvalifikovani stomatolog, čak i kad je subjekt ogleda dao pristanak;
- svaki lekar uključen u ogled treba da po obrazovanju, veštini i iskustvu bude kvalifikovan za obavljanje svog odgovornog zadatka;
- svaki subjekt kliničkog ogleda treba da dâ slobodan i informisan pristanak pre nego što počne da učestvuje u njemu;
- sve informacije o kliničkom ogledu treba da se ubeleže, protumače i verifikuju;
- ako se rukuje dosijeima pacijenata, s njima mora da se postupa prema pravilima i zahtevima koji se tiču poštovanja privatnosti i poverljivosti učesnika ogleda, tj. pacijenata, u skladu s primenljivim kontrolnim zahtevima;
- lek ili drugo medicinsko sredstvo koje se istražuje treba da se proizvodi, pakuje i skladišti u skladu s dobrom proizvođačkom praskom¹² i
- sistem procedura treba da se primeni tako da osigura kvalitet svakog aspekta ogleda.¹³

U ovom poglavlju razmatraju se sledeće teme: faze kliničkih ogleda; opšte karakteristike kliničkih ogleda; placebo kontrolisani klinički ogledi; aktivno kontrolisani klinički ogledi; informisani pristanak na učešće u nasumično kontrolisanim kliničkim ogledima; procena i izveštavanje o nepovoljnim događajima i neželjenim reakcijama.

¹² Upr. član 95–118 o proizvodnji lekova Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima, *Službeni glasnik RS*, br. 30/2010. U daljem tekstu: ZLMS.

¹³ Upor. T. Smith, 1999: 135–136.

2. FAZE KLINIČKIH OGLEDA

I. Postupak razvoja novih lekova

Ispitivanje novih lekova, medicinskih sredstava ili medicinskih tretmana odvija se u koracima ili fazama. Svaka faza ispitivanja predstavlja zaseban klinički ogled i deli se na četiri faze.

U *prvoj fazi* istraživački lek, medicinsko sredstvo ili medicinski tretman primenjuju se prvi put na čoveku. Ispitivanje se obavlja na malom broju *zdravih dobrovoljaca* (10–15), a glavni mu je cilj da utvrdi *podnošljivost* date supstanca. U prvoj fazi postoji samo *testirana* grupa. Ako *kontrolna* grupa i postoji, ona u ovoj fazi prima *placebo* i tu se ne rađaju etička pitanja kao u kasnijim fazama, o čemu će kasnije biti više reči. Doze se daju različitim dobrovoljcima postepeno uvećavajući količine, odnosno jačine. Već je iz prekliničkih istraživanja poznato koje doze proizvode štetna dejstva kod životinja, tako da se čoveku daju prve doze novog leka koje su ispod poznatih i opasnih doza. U ovoj fazi ogleda volonteri se pažljivo posmatraju dok se lek daje i izvesno vreme po prestanku davanja. Glavni cilj ove faze je da se utvrdi da li je i koliko novi lek toksičan, odnosno da li je bezbedan (siguran) i da li postoje ili ne nepredvidljiva sporedna dejstva. Drugi cilj je istraživanje brzine kojom se lek apsorbuje u telu, obično iz intestinalnog trakta i krvi, i onda izlučuje iz tela. Ova vrsta istraživanja se obično obavlja u specijalističkim istraživačkim odeljenjima unutar bolnice, i to radi olakšavanja kontrole (nadzora) brzine srčanog rada, krvnog pritiska i opšeg zdravlja volontera. Ova faza ispitivanja leka obično traje dve godine. Najzad, određeni medikamenti, zbog svog snažnog delovanja, ne dopuštaju ispitivanja na zdravim dobrovoljcima. Takvi lekovi su, na primer, namenjeni za lečenje aritmije i hemoterapeutici. U tim slučajevima istraživački, tj. ekperimentalni lekovi daće se odmah malom broju pacijenata, posebno onima u kasnoj fazi bolesti i kada za tu bolest ne postoje nikakvi poznati standardni delotvorni medicinski tretmani.¹⁴

¹⁴ Upor. T. Smith, 1999: 142; J. Radišić, 2008²: 283–284; Deutsch /Spickhoff, 2003: 594; L. Higleyman, Part I, 2006: 3/13.

U *drugoj fazi* ogleda novi testirani lek, medicinsko sredstvo ili medicinski tretman daje se prvi put pacijentima. Lekovi se ispituju gotovo isključivo na klinikama i na još uvek ograničenom broju pacijenata, između 100 i 500. Proveravaju se dejstva leka na određene simptome bolesti i na samu bolest, utvrđuju se sporedna dejstva i interakcije s drugim lekovima. Ovde ima mesta za *kontrolisane kliničke ogleda*, kod kojih postoji i *testirana* i *kontrolna grupa*.¹⁵ Ako je u prvoj fazi ogleda, u kojoj su se koristili dobrovoljci, bilo ustanovljeno da nema nikakvih očigledno udruženih rizika s novim lekom, sada je cilj da se ustanovi da li je on aktivan u odnosu na bolest; da li je testirani lek za pacijente kratkotrajno bezbedan, odnosno siguran i koja je najbolja doza koju im treba dati. Na primer, ako je cilj da se snizi krvni pritisak pacijenata unutar određenih granica, doza bi se povećavala do određene jačine sve dok ne dovede do podesnog sniženja, tj. pada krvnog pritiska. Ako se početni mali niz studija pokaže obećavajućim, ogledi će se vršiti na većem broju pacijenata. Ako ne, nije verovatno da će se dalje preduzimati ma kakvi ogledi.¹⁶

Treća faza ispitivanja iziskuje veliki broj pacijenata, obično hiljadu i više. Zato se ispitivanje sprovodi u velikom broju različitih bolnica i to čine brojni lekari praktičari, a to su nacionalni ili *multicentrični* klinički ogledi. Ispitivanje se istovremeno vrši na više klinika, ali po jedinstvenom planu (protokolu) da bi se dobili brži i sigurniji rezultati. Ova faza traje prosečno četiri godine. Lekari koji učestvuju u ogledu nastoje, pre svega, da dođu do podataka o terapijskim vrednostima testiranog leka, medicinskog sredstva ili medicinskog tretmana, kao i o njihovim sporednim dejstvima. S tačke gledišta proizvođača, glavni cilj ove faze je dobijanje dovoljno informacija od dovoljnog broja pacijenata, a kroz dovoljno dug vremenski period da bi se dobila licenca (dozvola) za stavljanje novog, testiranog leka, medicinskog sredstva ili medicinskog tretmana u promet. Rezultati ogleda šalju se nacionalnom telu, odnosno agenciji za lekove radi izdavanja dozvole zemlje koje se to tiče (*national drug licensing body*). Ova faza će biti preduzeta jedino

¹⁵ V. J. Radišić, *Ibid.*, 284.

¹⁶ V. T. Smith, *Ibid.*, 142–143.

ako postoji dovoljno dokaza iz druge faze ogleđa koji sugerišu da je nov lek, medicinsko sredstvo ili medicinski tretman koristan za pacijente i da je rizik sporednih dejstava prihvatljiv. U ovoj fazi proizvođač se nada da će pokazati da njegov lek, medicinsko sredstvo ili medicinski tretman ima izvesne prednosti nad onim lekovima, medicinskim sredstvima ili tretmanima koji su trenutno na tržištu, kao što su veća delotvornost u lečenju medicinskog stanja; manja sporedna dejstva, ili niža cena leka. U trećoj fazi ogleđa skoro uvek se nov lek, medicinsko sredstvo ili medicinski tretman poredi s jednim postojećim lekom, medicinskim sredstvom ili medicinskim tretmanom u naporu da se pokaže njegova suporiornost (veća vrednost). Ova faza uključuje i kontrolisane i nekontrolisane studije.¹⁷ Ako se komitet za etiku složi da je novi tretman delotvorniji i bezbedniji od priznatog standardnog delotvornog medicinskog tretmana, odnosno leka dobiće dopuštenje za ulazak na tržište. Kompanije u Velikoj Britaniji, na primer, mogu da primene standarde Evropske agencije za procenu lekova (*European Medicines Evaluation Agency/EMA*) umesto nacionalne Uprave za kontrolu lekova (*Medicines Control Agency*). Jedna EMA dozvola za lek važi u svim državama članicama Evropske unije.¹⁸

Četvrta faza podrazumeva kontrolu i osmatranje novog leka, medicinskog sredstva ili medicinskog tretmana posle dobijanja dozvole za njegovo puštanje u promet. Ovde su glavni cilj utvrđivanje eventualnih neželjenih dejstava novog leka i odgovaranje na pitanje o doziranju i načinu upotrebe medikamentozne terapije. Blagodareći dugovremenom iskustvu, u ovoj fazi ispitivanja mogu da se dobiju dalja saznanja o terapijskim efektima i zdravstvenom riziku leka, medicinskog sredstva ili medicinskog tretmana. Četvrta faza ima i sledeće ciljeve: prvo, da pokaže da proizvod funkcioniše i u produženoj upotrebi; drugo, da prepozna ma koja produžena dejstva koja rezultiraju iz produžene upotrebe; treće, da utvrdi da li novi lek i dalje ima preimućstvo nad drugim lekovima kada se koristi u dužem

¹⁷ Council for International Organizations of Medical Sciences (*CIOMS*): *International Guidances for Biomedical Research Involving Human Subjects*, Appenix 3, 2002: 79/79. U daljem tekstu: *CIOMS*: Guidelines 2002.

¹⁸ T. Smith, 1999:143–144.

periodu; četvrto, da prepozna moguće predoziranje i moguću zloupotrebu; peto, da prepozna alternativna doziranja, na primer, jednom umesto dvaput dnevno ili načine davanja leka, na primer, oralno pre nego ubrizgavanjem i, šesto, da ustanovi zašto neki pacijenti ne odgovaraju na lek. Komitetima za etiku važno je da se u ovoj fazi uvere da je istraživanje bilo punovažno i sposobno da pruži korisne informacije, a ne da mu je jedini cilj bio da lek stekne tržišnu dozvolu i da navede da se proizvod prodaje u toliko mnogo centara koliko je moguće. Ako je namera da se na tržištu lek koristi za lečenje stanja za koja on nije bio prvobitno namenjen, biće potrebno podvrgnuti ga novoj trećoj fazi ogleda da bi dobio novu dozvolu, tj. licencu.¹⁹

II. Postupak razvoja novih vakcina

Postupak razvoja novih vakcina odvija se u tri faze.

Prva faza odnosi se na prvo uvođenje kandidata za vakcinisanje na ljudskoj populaciji za početno pokazivanje bezbednosti i bioloških dejstava vakcine, uključujući imunogenicitet. Ova faza može da uključi studije doza i načine davanja i obično obuhvata manje od 100 dobrovoljaca.

Druga faza odnosi se na početne ogledе koji ispituju delotvornost na ograničenom broju dobrovoljaca (po pravilu, između 200 i 500) i usresređena je na ispitivanje imunogeniciteta.

Treća faza namenjena je mnogo potpunijoj proceni bezbednosti, odnosno sigurnosti i delotvornosti u prevenciji bolesti, koja uključuje brojnije dobrovoljce u multicentričnoj adekvatno kontrolisanoj studiji.²⁰

¹⁹ Upor. J. Radišić, 2008²: 284; T. Smith, *Ibid.*, 144–145; L. Higlyman, *Ibid.*, 3–4/13; “Clinical trial“, *Wikipedia*, the free encyclopedia,

http://en.wikipedia.org/wiki/clinical_trial, 10. april 2008: 3–9/11.

²⁰ *CIOMS: Guidelines*, Appendix 3, 2002: 78/79.

3. OPŠTE KARAKTERISTIKE KLINIČKIH OGLEDA

I. Prospektivnost, kontrolisanost i poredbenost

Nekoliko karakteristika utiče na korisnost oglada i verodostojnost njegovih rezultata. „Zlatni standard“ za kliničke ogledе je prospektivan, nasumičan, dvostruko slepi kontrolisani ogled s klinički značajnim krajnjim ciljevima. Vrste tretmana koji mogu da se testiraju ogromne su i uključuju lekove, hirurške postupke, preventivne mere, nivoe modifikacija, faktore rizika, intervencije usmerene na stil života, izmene režima dijeta, tehnike samokontrole kroz zdravstveno obrazovanje i sl. Adekvatno objavljivanje (publikovanje) kliničkog oglada od kritične je važnosti za podesno tumačenje i procenu njegovih rezultata.²¹

Prospektivna studija uzima u obzir faktor vreme. Obično je odabrana proučavana grupa i sledi ranije određeno vreme, što je često nekoliko godina.

Da bi se odredilo da li je nova terapija istinski delotvorna, važno je da se uporedi s još nečim. Najuobičajenija vrsta plana je *kontrolisani i poredbeni klinički ogled*. U njemu jedna grupa učesnika prima lek ili medicinski tretman koji se testira (ispituje), a druga dobija placebo ili standardan delotvoran lek ili medicinski tretman, odnosno standardno lečenje. Tradicionalno, nove terapije se testiraju u odnosu na *placebo*, jedan neaktivan lažan tretman koji liči ili se oseća kao istraživački lek ili medicinski tretman (na primer, šćerna pilula, slana injekcija). Ovo se čini da bi se sveo na najmanju meru uticaj fenomena poznatog kao *placebo efekat*, pri kome postupak tretmana sam po sebi – primljena pilula, slana injekcija ili druga intervencija – čini da se osoba oseća bolje ili da doživi sporedna dejstva, uključujući promene u biološkim markerima, iako je subjekt oglada primio jedan agens (supstancu, sredstvo) koji nema nikakvu terapijsku vrednost ili toksičnost. Cilj davanja placeba je, pre svega,

²¹ D. Moher / Schulz KF / Altman D.: CONSORT Group: *Consolidated Standards of Reporting Trials*. The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials, *JAMA*: 1987–1991, 2001, u: L. Appel, 2006:2/12.

da utiče na subjektivno osećanje, a ne na organsku bolest. U kontekstu pitanja etičnosti upotrebe placebo u kliničkim ogledima u literaturi se vodi debata između onih koji zagovaraju aktivno kontrolisane ogledе i onih koji podržavaju prave placebo kontrolisane ogledе. Iznećemo jedan primer koji pokazuje ovo neslaganje između pristalica i protivnika placebo kontrolisanih ogledа.

Da procene novu klasu sredstava protiv mućnine (*antiemetika*), antagonistа serotoninа, kao što je ondansetron hidrohlorid i granistron hidrohlorid, lekova koji su se razvili pre desetak godina, istraživaći su vršili nasumićne placebo kontrolisane ogledе iako placebo nije bilo standardno lećenje u vreme istraživanja, koje je uključivalo kancerozne pacijente. U proceni etičnosti ovih kliničkih ogledа zahtevalo se ispunjenje svih etičkih zahteva za biomedicinska istraživanja i kliničke ogledе,²² ali tri zahteva su izgledala osobito bitna: vrednost, naućna punovažnost i odnos rizika i koristi. Nije bilo sumnje da su u to vreme bile delotvorne dominantne terapije, poput prochlorperazina, metokloramid hidrohlorida i visoke doze kortikosteroida. Međutim, ovi lekovi nisu bili potpuno delotvorni, naroćito za jednu ematogensku hemoterapiju, kao što je platina, i oni su imali znaćajna nepovoljna sporedna dejstva, posebno distonićne reakcije. Alternativne antiemetićeke terapije, koje bi bile mnogo delotvornije i imale povoljna sporedna dejstva, ocenjene su kao poželjne i vredne. Ipak, nije postojalo nikakvo dokazano, naućno znanje da li su antagonisti serotoninа bili bolji od placebo, kao kontrolnog sredstva, protiv mućnine i povraćanja koje izaziva hemoterapija. Otuda, *placebo kontrolisan ogled* za hemoterapiju koja izaziva mućninu *nije ispunjavao zahtev naućne vrednosti* (kurziv – V.K.T.). Upoređujuće studije koje procenjuju razliku između *dva aktivna tretmana* u kanceroznoj terapiji bile su uobićajen i punovažan plan studije. Ma koji etićki i naućno punovažan nasumićno kontrolisan klinićeki ogled zahteva jednu *poštenu nultu hipotezu*, odnosno *klinićeku ravnotežu*. Nulta hipoteza da su antagonisti serotoninа jednakovredni placebo nije bila razumna u vreme

²² V. naće izlaganje u prvom poglavlju ovog dela: „Ispunjenje etićkih zahteva kao pretpostavka pravne dopustivosti biomedicinskih istraživanja i klinićekih ogledа na ljudima“.

kliničkog istraživanja. U stvari, istovremeno s placebo kontrolisanim ogledima vršeni su nasumično aktivno kontrolisani ogledi koji su upoređivali antagoniste serotonina s aktivno antiemetičnom terapijom. Shodno tome, *placebo kontrolisani ogled nije bio jedini nužno validan, tj. punovažan metod* (kurziv – V.K.T.). Oni koji podržavaju pojam nasumičnih placebo kontrolisanih ogleda, i koji su upoređivali placebo sa antagonistima serotonina, tvrdili su da nije postojao nikakav ozbiljan rizik od upotrebe placeba zato što je mučnina prolazna neudobnost koja ne izaziva nikakvu trajnu onesposobljenost. No, mučnina je, u najmanju ruku, neprijatna. Uisitinu, potpuno objašnjenje za razvijanje lekova protiv mučnine izazvane hemoterapijom jeste u tome što je mučnina predstavljala ozbiljan zdravstveni problem i zbog čega se smatralo da su razvijanje i upotreba delotvornih lekova u medicinskoj praksi opravdani i poželjni. Postojao je, dakle, jedan alternativan standardan tretman protiv mučnine koju izaziva hemoterapija, a mučnina je dovoljno neprijatna da iziskuje intervenciju. Dopuštanje pacijentima da povraćaju dok primaju placebo uzrokuje im povredu. Drugim rečima, *placebo kontrolisani ogledi protiv mučnine izazvane hemoterapijom ne smanjuju povredu na najmanju meru u kontekstu dobre medicinske prakse i tako propuštaju povoljan odnos rizika i koristi, kada jedna raspoloživa medicinska intervencija može, bar delimično, da poboljša inače ozbiljno zdravstveno stanje* (kurziv – V.K.T.). Prema tome, *u prisustvu ondansetrona kao standardnog delotvornog medicinskog tretmana, randomizujući placebo kontrolisani ogled je neetičan*, čak i s informisanim pristankom pacijenta da učestvuje u takvom ogledu (kurziv – V.K.T.).²³

Takođe, u savremenim ogledima o sidi, na primer, smatra se da je neetično da se subjektima ogleda daje placebo kada postoji standardna delotvorna terapija. Otuda se testiran lek ili medicinski tretman upoređuje sa standardnim lečenjem, odnosno, a najpoznatijim (priznatim) delotvornim medicinskim tretmanom. Ponekad

²³ Upor. Emanuel Ezekiel / Wandler David / Grady Christine: "What Makes Clinical Research Ethical?", *JAMA*, May 24/31, Vol. 283, No. 20, 2000: 2708–2709. U daljem tekstu: E. Ezekiel *et al.*, 2000.

istraživački / ekperimentalan lek ili medicinski tretman uopšte nema poredbenu grupu.²⁴

U većini ogleda ispituje se da li je nov medicinski tretman superioran (više vredan) u odnosu na kontrolnu placebo grupu ili u odnosu na grupu koja prima standardno lečenje. Takav plan ogleda, nazvan *superioran ogled*, prikladan je kad nema nijedne delotvorne terapije ili kada nov ili testiran lek ili medicinski tretman verodostojno može biti delotvorniji od standardne terapije. Suprotno tome, neki ogledi planirani su da pokažu da nov tretman *nije inferioran*, tj. *manje vredan* od standardne terapije s predodređenim prihvatljivim rezultatima. Ako je ustanovljena neinferiornost, odnosno ne manja vrednost, onda nova terapija može da bude bolja iz drugih razloga, na primer, veće bezbednosti, nižih troškova, veće uobičajenosti. Mnogo metodoloških pitanja okružuje planiranje i tumačenje ekvivalentnih, tzv. neinferiornih ogleda. Ključno pitanje koje može da ograniči tumačenje ovakvih ogleda je procena da li je izvestan broj subjekata ogleda dovoljno velik da isključi malu razliku koja može da bude, i pored toga, klinički bitna. Jedna alternativa je *crossover plan ogleda* u kome su pacijenti, kao učesnici ogleda, slučajno određeni u nizu: upoređivanje tretmana koji sledi posle novog tretmana ili *vice versa*. Jedan primer rekombinantne studije je ogled dijetetskih pristupa koji nastoje da zaustave hipertenzijni natrijum. U ogledu se ispituje dejstvo tri različita nivoa udisanja natrijuma na ljude s hipertenzijom ili prehipertenzijom. Ključno pitanje za *crossover ogled* je diferencijalni prenos, tj. dejstvo doze prvog perioda terapije koja utiče na ishod merenja u drugom periodu.²⁵

II. Nasumičnost (tzv. *randomizacija*)

Nasumičnost (tzv. *randomizacija*) druga je alatka ili oznaka za današnje kontrolisane kliničke ogleda za procenjivanje da li je nova terapija istinski delotvornija od priznate standardne terapije. Cilj nasumičnosti je da osigura da su testirana i kontrolna grupa slične na

²⁴ Upor. L. Higleyman, Part I, 2006: 6–7/13.

²⁵ L. Appel, 2006: 3–4/12.

svaki način izuzev za činjenicu da je jedan učesnik primio lek ili medicinski tretman koji se testira, a da drugi nije. Istraživači obezbeđuju da ogledne grupe budu slične s postupkom nasumičnosti. To znači da svaki prospektivni učesnik ima jednaku šansu da završi u jednoj ili drugoj grupi. U ogledima s dve grupe to bi bilo slično bacanju novčića za svakog subjekta ogleda i s označavanjem jedne grupe s „glava“, a druge grupe s „pismo“. Ovo se čini da bi se na najmanju meru svele predrasude u izboru (*selection bias*). Ako bi zavisilo od istraživača da oni izaberu koji će učesnici biti smešteni u testiranu grupu, oni mogu, na primer, da nastoje da upišu bolesnije subjekte ogleda da primaju novu terapiju misleći da čine najbolje za njih; obrnuto, oni mogu da favorizuju zdravije učesnike koji će verovatno odgovoriti bolje i učiniti da se istraživački lek ili medicinski tretman pokaže bezbednijim i delotvornijim nego što stvarno jeste. Ako je studirana populacija dovoljno velika, nasumičnost treba da grubo postigne jednaku raspodelu (distribuciju) potencijalno zbunjujućih karakteristika u svim grupama, na primer, karakteristika kao što su pol, doba starosti, rasa, odnosno etničko poreklo, bolesni status, put prenosa infekcije i sl.²⁶ S principom nasumičnosti udruženi su etički problemi u njegovom sprovođenju. Na prvom mestu, gotovo nije moguće da lekari nemaju neke preferencije kada postoji izbor između više lekova ili medicinskih tretmana. Iz ovog razloga, ako ni iz jednog drugog, mnogi lekari nemaju poverenje u nasumično kontrolisane kliničke ogledne. Osim toga, većina njih strahuje da će odnos lekara i pacijenta biti izložen opasnosti; znatan broj lekara zabrinut je zbog informisanog pristanka, a o kome će kasnije biti posebno reči docnije. Takođe, postoji dubok otpor pacijenata da prihvate ogledni položaj. Nijedan nasumičan terapijski ogled ne može da bude etičan sve dok lekari-profesionalci ne mogu da se slože o tome koji tretman daje bolje rezultate. Budući da ni lekari nisu sigurni, pacijentima je još teže da reše ono što je nerešiv problem. Rezultat ovih kumulativno nepovoljnih faktora jeste da se smanjuje stopa vrbovanih i, onda, upisanih pacijenata. Na primer, fundamentalno važan istraživački projekat nameran da prepozna najbolji tretman za rani kancer dojke morao je da se

²⁶ *Ibid.*, 5–7/12.

obustavi zbog slabog odziva, zato što je insistiranje na punom informisanom pristanku oteralo strahom i hirurge i pacijentkinje. Stoga su istraživači tražili način da zaobiđu konfrontaciju između kliničara i pacijenta i većina ovih napora rezultirala je predlogom o izvesnom obliku prethodnog odabira ili „prerandomizacije“, tj. o prethodnom razgovoru o medicinskom tretmanu. Međutim, jedna škola mišljenja odbija ovaj predlog smatrajući da je ovo „kazna“ koju mi prihvatamo: „osim ako ne želimo da se vratimo u mračne godine kada se medicinski tretman određivao prema konceptualnom racionalizmu pre nego naučnim metodom“.²⁷

III. Slepilo

Maskiranje ili *slepilo* je treća uobičajena alatka i važno svojstvo kontrolisanih kliničkih ogleda. Ogledi naslepo odnose se na neznanje istraživača i učesnika kojoj grupi subjekati ogleda pripadaju. U *jednostruko slepim studijama* subjekti ogleda ne znaju da li su primili istraživački lek ili medicinski tretman, postojeću standardnu terapiju ili placebo. U *dvostruko slepoj studiji* ni istraživači ne znaju ni jedno ni drugo. Slepilo, kao i nasumičnost, čini da se svedu na najmanju meru predrasude koje bi mogle da nastanu – svesno ili nesvesno – usled očekivanja učesnika ili istraživača. Na primer, u jednoj neslepoj studiji ako istraživač veruje da je lek ili medicinski tretman koji se testira više vredan (superioran) u odnosu na postojeći lek ili medicinski tretman, on može da teži da naglašava pozitivne ishode udružene s novom terapijom dok umanjuje one negativne. Isto tako, ako subjekt ogleda misli da je istraživački lek ili medicinski tretman mnogo rizičniji od standardne terapije, on može previše da izveštava o sporednim dejstvima udruženim s novim lekom ili medicinskim tretmanom ili pak da umanjuje izveštavanje o onim dejstvima vezanim za onaj stari, priznati standardan lek ili medicinski tretman. Doduše retko, ali se dešava, razlike u bezbednosti i efikasnosti između

²⁷ B. Baum / K. Zolkla / J. Honghton: “Ethics of clinical research: Lessons for the future“ (1989) 292 *BMJ* 251, in: Mason and McCall Smith: “Chapter 19: Biomedical Human Research and Experimentation“, in: *Law and Medical Ethics*, Eighth Edition, Oxford University Press, 2011⁸: 622–623. U daljem tekstu: Mason / Smith, 2011⁸.

studiranih grupa tako mogu da budu dramatične da je šifra (kod) ogleda provaljena, odnosno otkrivena ranije i studija više nije slepa, što dopušta istraživačima da odrede, čim je moguće, koji su učesnici ogleda primili koji lek ili medicinski tretman.²⁸ Naposljetku, postoje i mišljenja da je teško opravdati mnoge aspekte etičnosti „dvostruko slepih ogleda“. Na primer, kontrolna tela zauzimaju oprezan pristup, dok Evropska komisija (*European Commission*) preporučuje da uredni izveštaji o neočekivanim nepovoljnim reakcijama (*Suspected Unexpected Adverse Reactions / SUSARs*) treba da znače da su ogledi postali neslepi. Stav Velike Britanije je još stroži u zahtevu da svi izveštaju o nepovoljnim reakcijama u dvostruko slepim ogledima moraju da budu neslepi.²⁹

Suštinska etička i pravna pretpostavka za prospektivan, nasumičan, duplo slepi kontrolisan klinički ogled koji upoređuje dva leka ili medicinska tretmana za određenu bolest jeste da ne postoji nijedan dobar razlog za mišljenje da je jedan lek ili medicinski tretman bolji od drugog. Obično se istraživači nadaju i čak i očekuju da će nov lek ili medicinski tretman biti bolji, ali ne bi trebalo da postoje sigurni dokazi o jednom ili drugom načinu lečenja, odnosno terapije. Ako postoji siguran dokaz da je dati, postojeći lek ili medicinski tretman bolji, ne samo da bi ogled bio suvišan i, kao takav, naučno nepunovažan i neetičan, već bi istraživači bili krivi što znajući daju manje vredan (inferioran) lek ili medicinski tretman nekim subjektima istraživanja – pacijentima u ogledu. Potreba da istraživači budu u ovom stanju ravnoteže usresređuje ih ili na *placebo kontrolisane oglede* ili na aktivno kontrolisane oglede jednakovrednih (ekvivalentnih) tretmana (*active-control equivalence trials – ACETs*). *Kada ne postoji nijedan poznati standardan delotvoran lek ili medicinski tretman, etički i pravno ima osnova za upoređivanje potencijalno novog leka ili medicinskog tretmana sa placebo* (kuziv – V.K.T.).³⁰ Osim toga, za ma koji klinički ogled bitno je da mora da

²⁸ Upor. L. Higleyman, Part I, 2006: 8/13.

²⁹ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 623.

³⁰ Upor. Angell Marcia: “The Ethics of Clinical Research in the Third World“, *New England Journal of Medicine / NEJM*, Vol. 337:847–849, No.12, 1997, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/337/12/847>, str. 1. U daljem tekstu: A.

dâ odgovor i na pitanje koji je lek ili medicinski tretman bolji, toliko brzo koliko je moguće, a mora da bude moguće da se prekine što pre, pošto postane očigledno jedno nepovoljno dejstvo leka ili medicinskog tretmana. Konflikt može da nastane između statističara i lekara, pošto prvi mogu da insistiraju na dobijanju činjenica iz što većeg broja slučajeva i moguće dužeg perioda pomatranja, dok drugi mogu da smatraju da to nije potrebno. Kada se zaključi da nov lek ili medicinski tretman nudi, stvarno, kliničku korist, onda je neodređenost (nesigurnost) razrešena do opsega uverenja, na primer, ravnoteže verovatnoća, i onda je pitanje treba li još da se lek ili medicinski tretman odriče nekim subjektima ogleda u traganju za statističkim značajem. U odgovoru na ovo pitanje važno je da istraživači imaju na umu fundamentalno pravilo koje reguliše etično biomedicinsko istraživanje. To pravilo nalaže da čovek ne koristi pacijente kao sredstvo naučnog cilja već da ih tretira kao jedan cilj po sebi.³¹ Dosledno tome, *kada standardan delotvoran lek ili medicinski tretman postoji, placebo ne može biti korišćen* (kurziv – V.K.T.). Umesto toga, pacijenti kao subjekti ogleda u kontrolnoj grupi studije moraju da prime najbolji priznat (poznat) standardni lek ili standardan delotvoran medicinski tretman (standardno lečenje). Naposljetku, valja ukazati da standardni radni postupci (*SOPs*) Velike Britanije, na primer, posebno nalažu, u § 9.87, da etički povoljno mišljenje o izvođenju kliničkog ogleda glavni komitet za etiku može da suspenduje ili povuče iz sledećih razloga: prvo, naučne nepunovažnosti studije; drugo, bojazni za zdravlje i bezbednost učesnika; treće, nepodesnosti mesta ili ustanova u kojima se ogled obavlja i, četvrto, zbog povlačenja ranije etički povoljnog mišljenja komiteta za etiku o studiji. Komitet za etiku treba da pažljivo odmeri posledice za ma kog učesnika istraživanja koji je već vrbovan i upisan u klinički ogled (§§ 9.53–9.56).³²

Marcia, 1997; Benjamin Freedman: "Equipose and the ethics of clinical research", *New England Journal of Medicine / NEJM*, 1987; no. 317: 141–145.

³¹ Mason/Smith, 2011⁸: 620–621.

³² *Ibid.*, 622.

4. PLACEBO KONTROLISANI KLINIČKI OGLEDI

I. Pojam standardnog delotvornog medicinskog tretmana, odnosno standardnog lečenja

Standard ima karakter apstraktnog, univerzalnog pravila, koje bi, načelno, trebalo da važi za sve pacijente u istom ili sličnom stanju zdravlja. Standard u medicini predstavlja savremeno stanje saznanja prirodnih nauka i lekarevo iskustvo, potrebno za postizanje cilja medicinskog tretmana i potvrde u praksi. Prema tome, naučno saznanje, lekarevo iskustvo i prihvatanje u okviru lekarske profesije čine bitne elemente pojma medicinskog standarda. Taj pojam lekari opisuju i na mnogo jednostavnije načine: „ono što je u medicinskoj profesiji uobičajeno, poželjno ili potrebno“, „dobra lekarska praksa“, „kvalitetno lečenje“ ili „savremena dostignuća medicinske nauke i tehnike“.³³ Pravila o medicinskom standardu nisu pravna tvorevina, nego ih sami određuju pripadnici lekarske profesije svojim profesionalnim radom. S druge strane, postojeća medicinska znanja nisu uvek sigurna, nego se svode na *verovatnoću*. Ipak, postupanje lekara i u oblasti nesigurnih znanja vezano je za standard. Medicinski standard ispoljava se, u prvom redu, u jednoobraznim pravilima kojih treba da se pridržavaju svi lekari. Osnovni standard obuhvata, pored pravila o higijeni, i pravila o dijagnostičkim i terapijskim postupcima, koji važe kao „opštepriznati“, tj. čiju je primenu u sličnim situacijama prihvatio bar pretežan broj lekara. Medicinski standard nije statična veličina koja u svako vreme, na svakom mestu i pod svim okolnostima ima istu vrednost. On je istorijski uslovljen i podložan stalnim promenama. Zato se obično kaže da je standard *dinamička kategorija*. Promenljivost je bitna odlika standarda. Izvesni pravni pisci zaključuju da je pojam standarda u medicini *relativno*

³³ Upor. Jakov Radišić: „Medicinski standard i odgovornost lekara“, *Pravni život*, br. 9/2008: 288 i fn. br. 2 i 3; Zakon o zdravstvenoj zaštiti Srbije (skraćeno: *ZZZ*), *Službeni glasnik RS*, br. 107/2005) ne koristi uopšte reč „standard“, nego se u odredbi člana 67, stav 1 kaže da su: „zdravstvene ustanove i pravna praksa dužne da primenjuju naučno dokazane, proverene i bezbedne zdravstvene tehnologije u prevenciji, dijagnostici i rehabilitaciji“.

neodređen, pa da zato ni u pravnoj nauci on ne može da ima sasvim precizno značenje.³⁴

Na postojanje određenog osnovnog standarda ukazuju odgovarajuća uputstva i direktive stručnih medicinskih udruženja, na primer, Svetska medicinska asocijacija (*WMA*), Savet međunarodnih organizacija medicinskih nauka (*CIOMS*), Direktiva 2001/20/EC i sl. Smernice dobre kliničke prakse olakšavaju utvrđivanje *opšteg medicinskog standarda lečenja*. Te smernice nemaju obavezujuću snagu, ali su putokazi za medicinski standard i odstupanje od njih iziskuje posebno opravdanje. Ukoliko su saznanja medicinske nauke sigurnija, utoliko standardni dijagnostički, terapijski i preventivni postupci pouzdanije obećavaju uspeh i utoliko je lekar-istraživač jače vezan za njih i ima veću obavezu da navede razloge zbog kojih želi da odstupi od njih. Srž odgovornog izbora terapije čini savesno odmeravanje rizika i koristi.³⁵ Osim toga, standard se ne određuje isključivo prema zahtevima medicine nego i prema finansijskim mogućnostima društva. S druge strane, postoji jedan normalan standard koji se ni iz razloga racionalnosti ne sme da umanjí.³⁶

U svetlu svega rečenog postavlja se pitanje šta znači „standardno lečenje“ za subjekte kliničkih ogleda u razvijenim zemljama i u zemljama u razvoju. Da li je blanko primena formule o primeni univerzalnog standardnog lečenja dostižna? Standard lečenja može ne biti dostižan u praksi, čak ni u razvijenim zemljama. Dostići standard lečenja u zemljama u razvoju još je teže. Standard lečenja koji bi mogao da se dostigne u zemljama u razvoju globalno uprkos ekonomskim nejednakostima i koji bi mogao da pomogne u smanjivanju takvih nejednakosti, navodi neke pravne pisce na zaključak da se iziskuje *redefinisanje pojma standardnog lečenja* za kliničke ogleda koji se vrše u zemljama u razvoju. Elementi redefinisanoj pojma „standardnog lečenja“ uključivali bi: prvo, poštovanje dostojanstva svih subjekata – učesnika ogleda; drugo, činjenje onoga što je u najboljim interesima učesnika ogleda, tj. istraživanje onih bolesti od kojih obično boluje stanovništvo zemalja

³⁴ J. Radišić, *Ibid.*, 289, fn. br. 9

³⁵ Upor. *Ibid.*, 290–294.

³⁶ Tako: E. Deutsch / Spickhoff A., 2003: 115.

u razvoju; treće, ciljanje na raspodelu rizika i koristi koja uzima u obzir i potencijalnu važnost rezultata oglada za sponzora da bi se osiguralo da „istraživana populacija“ ne postane norma u globalizovanom svetu; četvrto, dobijanje smislenog informisanog pristanka na domaćem jeziku subjekta kao učesnika oglada i s razumevanjem njegovih pogleda na svet ili njegovog vrednosnog sistema; peto, preduzimanje istraživanja koje će biti korisno samo za zajednicu koja se istražuje; šesto, predviđanje rezultata istraživanja koji uzimaju u obzir komponente dostupnog lečenja u zajednici koja se istražuje i, sedmo, izbegavanje konflikta interesa i eksploatacije. Prema mišljenju jednog broja pravnih pisaca, najviše dostižan standard lečenja treba da bude cilj, ali ne i utopijska ideja koja se ne može zadovoljiti. Razumna ograničenja mogu da se ugovore u posebnim kontekstima.³⁷

U medicinskoj literaturi nedostaje kritička analiza etičkog značaja, odnosno važnosti pojma standardnog lečenja u planiranju kliničkih oglada. Pojam standardnog lečenja veoma je važan za međunarodne nasumično kontrolisane kliničke ogledе koje finansiraju sponzori iz razvijenih zemalja, a koji se obavljaju u zemljama u razvoju. Ti ogledi nameću složena pitanja pravde (pravednosti). Nasumično kontrolisani ogledi nisu oblik lične terapije i zabrane za određene pacijente. Za razliku od lečenja u medicinskoj praksi, u nasumično kontrolisanim kliničkim ogledima rizici istraživačkih i standardnih delotvornih medicinskih tretmana procenjuju se i opravdavaju se, pre svega, s proizvedenim validnim podacima i s anticipiranom vrednošću znanja koje se dobija od istraživanja. Suprotno tome, u medicinskoj praksi rizici medicinskih intervencija koje se daju pacijentima mogu da se opravdaju samo potencijalnim medicinskim koristima za njih lično. Sledi, dakle, da se etički principi koji regulišu kliničko istraživanje, odnosno ogledе razlikuju od onih koji se primarno primenjuju na lečenje u medicinskoj praksi. Ako se klinički ogled etički razlikuje od lečenja koje se pruža u medicinskoj praksi, zašto ogled koristi, onda, kontrolne grupe na koje se primenju je

³⁷ Upor. S. Benatar / Singer P.: “Education and debate: A new look at international research ethics“, *BMJ* 321; 824–826 (30 September), <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/321/7264/823>, 2000: 2–4/8.

standardno lečenje i zašto se prigovara planu oglada koji kontrolnoj grupi daje placebo, odnosno koji ne leči pacijente iz kontrolne grupe? Neki komentatori dokazuju da placebo kontrola može da bude opravdana uprkos postojanju dokazanog delotvornog medicinskog tretmana.³⁸ Drugim rečima, odstupanje od standardnog lečenja u planiranju nasumično kontrolisanih kliničkih oglada nije neetično samo po sebi. Ipak, ovo ne znači da je pojam standardnog lečenja nebitan za etično planiranje kliničkih oglada. *Određivanje važnosti standardnog lečenja u etici kliničkog istraživanja iziskuje svoje objašnjenje unutar konteksta lečenja u medicinskoj praksi* (kurziv – V.K.T.). Dva osnovna moralna razmatranja uređuju etično planiranje nasumično kontrolisanih kliničkih oglada: prvo, težnja za validnim znanjem s razvijanjem validnih podataka o pitanju koje se tiče delotvornosti medicinskog tretmana za datu bolest (medicinsko stanje) i, drugo, zaštita subjekata oglada-učesnika od povrede ili eksploatacije (iskorišćavanja). Standardno lečenje bitno je za oba načela.³⁹

Važnost pojma standardnog lečenja ilustruju etičke kontroverze koje su okruživale kritično lečenje, u nedavnom vršenom nasumično kontrolisanom kliničkom ogledu, koji je procenjivao dva suprotna istraživačka metoda mehaničke ventilacije pacijenta s akutnom plućnom povredom (*acute lung injury/ALI*) i s akutnim respiratornim sindromom bola (*acute respiratory distress syndrome/ARDS*). Dvema grupama pacijenata s ovim različitim medicinskim stanjima u studiji je na dva suprotna načina davana podrška ventilatora. Po završetku oglada, 2000. godine, neki eksperti kritikovali su plan oglada za lečenje bolesti kritičnih po život zato što su se dva različita istraživačka metoda procenjivala, a da nije bila uključena kontrolna grupa koja bi reprezentovala standardno lečenje ventilacijom za upravljanje medicinskim stanjima kakva su *ALI* i *ARDS*. Tvrdilo se da zbog izostanka takve kontrolne grupe ogled nije bio optimalno planiran da unapredi standardno lečenje i da nije uspeo da pruži

³⁸ Upor. F. Miller / Silverman H.: "The Ethical Relevans ofthe Standard of Care in the Design of Control Trials", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, December 30, Vol 169,

<http://ajrcm.tatsjournals.org/cgi/Content/full/169/5/562>, 2003: 1/8.

³⁹ *Ibid.*, 2–3/8.

adekvatnu zaštitu učesnicima oglada.⁴⁰ Mada sadašnje standardno lečenje nije bilo potvrđeno dokazima iz nasumično kontrolisanog kliničkog oglada, bilo je važno utvrditi da li je određen način davanja ventilacije bolji od sadašnje prakse intenzivista. Bez standardnog lečenja u kontrolnoj grupi iz samih rezultata ovog oglada teško je zaključiti da li je viši ili niži plinski volumen bolje koristio pacijenata sa *ALI* i *ARDS* od plinskog volumena koji se sada koristi u standardnom lečenju pacijenata sa *ALI* i *ARDS*.⁴¹ Kako je *Beecher* primetio još 1966. godine: „Jedan ekperiment je etičan ili ne po svom početku. On ne postaje etičan *post hoc*.“⁴²

II. Uzdržavanje od standardnog delotvornog medicinskog tretmana i upotreba placeba

Svi relevantni etički kodeksi, koliko god jednoglasni bili u pogledu primarne obaveze istraživača da brinu, pre svega, o subjektima svog istraživanja, mogu da budu dovedeni u jako iskušenje da podrede dobrobit subjekata istraživanja ciljevima studije. Ovom iskušenju istraživači osobito često podležu u situaciji kad je istraživačko pitanje krajnje važno i kad očekuje da bi odgovor suštinski unapredio lečenje budućih pacijenata. U ovim okolnostima, ponekad se otvoreno dokazuje da je dobijanje brzog, nedvosmislenog odgovora na istraživačko pitanje glavna etička obaveza. Istraživači mogu, onda, s najaltruističijim motivima da pređu liniju koja zabranjuje da se ljudi – pacijenti tretiraju kao sredstvo jednog cilja. Kada se ova linija pređe, ostaje vrlo malo prostora da se pacijenti zaštite od neosetljivog nepoštovanja navodno vezanog za njihovu dobrobit u ime istraživačkih ciljeva. Čak ni informisani pristanak, važan kakav jeste, nije dovoljna zaštita zbog asimetrije u znanju i autoritetu između istraživača i subjekata istraživanja-pacijenata.

⁴⁰ Y. Oba / Salzman G.: “Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury“, *New England Journal of Medicine*, 2000; 348:813, in: Miller / Silverman, 2003: 2–4/8.

⁴¹ S. Miller / Silverman G, 2003: 3–4/8.

⁴² H. Beecher: “Ethics and clinical research“, *New England Journal of Medicine*, 1966; 274:1354–1360, in: *Ibid.*, 4/8.

S druge strane, istraživači su odgovorni prema svim upisanim pacijentima u ogledu, ne baš samo prema nekima od njih, tačnije, odgovorni su i prema pacijentima koji se nađu u kontrolnoj grupi. Ciljevi istraživanja su uvek sekundarni u odnosu na dobrobit subjekata istraživanja-pacijenata. Ovi zahtevi učinjeni su jasnim u novoj *Helsinškoj deklaraciji* Svetske medicinske asocijacije (*World Medical Association / WMA*) godine 2000, odnosno 2008, za koju se smatra da daje fundamentalne etičke principe za biomedicinska istraživanja koja uključuju ljude. U § 6 nove *Helsinške deklaracije* zahteva se da: „U medicinskom istraživanju na ljudima razmatranja koja se odnose na dobrobit (blagostanje) ljudi-subjekata istraživanja treba da imaju prednost u odnosu na interese nauke i društva“, a u njenom § 32 zahteva se da: „Koristi, rizici, tereti i delotvornost novog metoda treba da budu ispitani naspram onih sada najboljih profilaktičkih, dijagnostičkih i terapijskih metoda. Ovo ne isključuje upotrebu placeba, ili nelečenje u studijama gde nema dokaza da postoji profilaktički, dijagnostički ili terapijski metod.“⁴³ Verzija Helsinške deklaracije iz 1996. godine prva je verzija koja posebno pominje upotrebu placeba u kliničkim ogledima. Prema § II. 2: „Potencijalne koristi, opasnosti i neudobnosti novog metoda treba da se odmere naspram sada najboljih dijagnostičkih i terapijskih metoda.“ Rečenica koja onda sledi u § II. 3 ove verzije Deklaraciji iz 1996. godine glasi: „U ma kojoj medicinskoj studiji, svakom pacijentu – uključujući one u kontrolnoj grupi, ako je uopšte ima – mora biti osiguran (obezbeđen) najbolji dokazan dijagnostički i terapijski metod.“⁴⁴ Pažljivim čitanjem dve verzije pokazuje se da je vrlo malo izmenjeno u celokupnom etičkom vodiču u odnosu na upotrebu placeba. Iznenaduje, stoga, što protest (negodovanje) koje prati reviziju iz 2000, odnosno 2008. godine, daleko prevazilazi odgovor na verziju iz 1996. godine. Jer, opšte dejstvo odredaba § 32 nove *Helsinške deklaracije* isto je kao i ono iz odredbi § II. 3, iz 1996. godine, tj. zabranjuje (isključuje) upotrebu placeba kad god

⁴³ Upor: Robert Carlson / Boyd Kenneth / Webb David.: “The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future“, *British Journal of Clinical Pharmacology*, Blackwell Publishing Ltd., 57:6, 2004: 699. U daljem tekstu: Carlson *et al*, *Ibid*.

⁴⁴ R. Carlson et al., *Ibid*.

postoji najbolje dokazana medicinska intervencija. Nova *Helsinška deklaracija* promovira korišćenje oglada s aktivnim kontrolama na osnovu toga da pacijenti u testiranoj (istraživačkoj / oglednoj) grupi primaju bar izvestan oblik medicinskog tretmana, tako da se ne uzdržava od tretmana samog po sebi (*per se*). Autori *Temple* i *Ellenbergova* tvrde da bi zahtev nove *Helsinške deklaracije*, ako bi se uzeo doslovno, da svi pacijenti treba da prime „najbolje dokazan dijagnostički i terapijski metod“, zabranio sve ne samo placebo kontrolisane ogledne već i aktivno i istorijski kontrolisane ogledne. Osim toga, oni ističu da kad standardan delotvoran medicinski tretman postoji, pacijenti koji primaju istraživački (ogledni) tretman ne dobijaj i najbolje dokazan medicinski tretman.⁴⁵ Pomenuti autori smatraju da placebo kontrolisani ogledi mogu da budu etički obavljani i prihvatljivi čak i kad postoji standardan delotvoran medicinski tretman, sve dok propuštanje takvog tretmana ne bi uvećalo rizik od smrti ili ireverzibilnog morbiditeta i dok su subjekti istraživanja-pacijenti potpuno informisani o njihovim alternativama. Ipak, *Temple* i *Ellenbergova* priznaju i opisuju situacije u kojima postoji nedoumica u pogledu mogućnosti povećanja rizika ili nepovratne bolesti kada se daje placebo.⁴⁶ Zbog ovakvih i sličnih primedaba i protesta koje su navedene odredbe izazvale Svetska medicinska asocijacija (*WMA*) preduzela je korak bez presedana objavljujući 2001. godine „Belešku o razjašnjenju tada § 29“ (*Note of Clarification to Paragraf 29, 2001*).⁴⁷ „Beleška o razjašnjenju“ bila je

⁴⁵ Upor. Robert Temple / Susan Ellenberg: „Placebo-Controlled Trials and Active-Control Trials in the Evaluation of New Treatments. Part 1: Ethical and Scientific Issues“, *Annals of Internal Medicine*, Vol. 133, Issue 6, 19 September, 2000, <http://www.annals.org/cgi/content/full/133/6/455>, 2000: 2. U daljem tekstu: R. Temple / S. Ellenberg, Part 1, 2000.

⁴⁶ V. S. Ellenberg / R. Temple: Placebo-Controlled Trials and Active-Control Trials in the Evaluation of New Treatments. Part 2: Practical Issues and Specific Cases“, *Annals of Internal Medicine*, Vol. 133, Issue 6, 19 September, Part 2, <http://www.annals.org/cgi/content/full/133/6/464>, 2000: 1 i dalje. U daljem tekstu: S. Ellenberg / R. Temple, Part 2, 2000; Richard Simon: „Are placebo-controlled trials ethical or needed when alternative treatment exists?“, *Annals of Internal Medicine*, Vol. 133, Issue 6, 19 September, Pages 474–475, <http://www.annals.org/cgi/content/full/133/6/474>, 2000: 2.

⁴⁷ Potpuno nova *Helsinška deklaracija Svetske medicinske asocijacije o etičkim načelima za medicinska istraživanja na ljudima*, usvojena u Edinburgu 2000.

formalno usvojena kao deo nove *Deklaracije* 2002. godine iako WMA nije opisala „Belešku“ kao „reviziju“, pošto stvarni tekst nije modifikovan – samo razjašnjen! Ipak, WMA objavila je u „Belešci“ objašnjenje teksta, i tako pokazala nameru koja stoji iza tadašnjeg § 29, odnosno sadašnjeg § 32: „Placebo kontrolisani ogledi dopušteni su *samo ako subjekti istraživanja-pacijenti neće biti predmet ozbiljne i nepovratne povrede* (kurziv –V.K.T.).⁴⁸ I odredbe člana 23, § 1 Dodatnog protokola Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja ustanovljavaju princip prema kome istraživanje na ljudima neće kasniti niti ih lišiti medicinski potrebnih preventivnih, dijagnostičkih i terapijskih postupaka. „Kašnjenje“ u ovom članu treba da se shvati kao ma koje zadocnjenje koje bi škodilo lečenju pacijenta. Tretman pacijenta ne bi trebalo da se menja na škodljiv način da bi se olakšalo istraživanje.⁴⁹ Paragraf 2 ovog člana zahteva da se u istraživanju udruženom s prevencijom, dijagnozom ili tretmanom *učesnicima dodeljenim kontrolnim grupama obezbedi dokazan metod tretmana*. Očekuje se da je dokazan metod tretmana koristan i raspoloživ u određenoj zemlji ili regionu (kurziv – V.K.T.). Treći paragraf ovog člana *dopušta upotrebu placeba samo tamo gde ne postoji nikakav metod o dokazanoj delotvornosti ili tamo gde uzdržavanje od takvih metoda ili njihovo povlačenje ne predstavljaju neprikladan rizik iteret za učesnike*. Da li su rizik i teret prihvatljivi ili ne procenjuje komitet za etiku ili kompetentno telo koje treba da obrati posebnu pažnju na takve projekte i da proceni svaki pojedinačno. Ako se placebo koristi

godine, zamenila je sve njene ranije verzije. Beleška o razjašnjenju člana 29 usvojena je u Vašingtonu 2002. godine, a Beleška o razjašnjenju člana 30 usvojena je u Tokiju 2004. Prečišćeni tekst Deklaracije iz 2000, 2002. i 2004. usvojen je u Seulu 2008. godine (*WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, 2000, 2002. i 2004, DoH 2008, <http://www.archive.org/web/200710272241-23/>, www.wma.net/e/policy/pdf/17cpdf, 1–5. U daljem tekstu: nova *Helsinska deklaracija*.

⁴⁸ Upor. R. Carlson *et al.*, *Ibid.*, 700 i dalje.

⁴⁹ European Council's Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research, entered into force 2 December 2009. U daljem tekstu Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope, koji se tiče biomedicinskih istraživanja: "Explanatory Report", 2009: 38/47.

u istraživanju na osobama koje nisu u stanju da pristanu na istraživanje, primenljive su odredbe člana 15 Dodatnog protokola o posebnoj zaštiti osoba bez mentalne sposobnosti da pristanu na istraživanje (kurziv – V.K.T.).⁵⁰

Jedan od najboljih rezimea u vezi s upotrebom placeba u ogledima je onaj *Emanuela* i *Millera*, koji ističu tri etička stava. Prvo, „kad god postoji jedna delotvorna intervencija, *placebo kontrole nisu primerene (podesne) zato što je klinički relevantno pitanje da li je nov lek bolji od standardnog tretmana*“. Drugo, „kad standardan delotvoran medicinski tretman postoji, *moraju da postoje prisiljavajući metodološki razlozi da se vrši placebo kontrolisan ogled*“. Treće, „srednji osnov“ znači da „*bez placebo grupe koja obezbeđuje punovažnost (validnost) nalaza – u kojima ne postoji nikakva razlika između istraživačkih (oglednih) i standardnih medicinskih tretmana – oni mogu biti obmanjivi ili neprotumačljivi*“ (kurziv – V.K.T.).⁵¹

Prema tome, alternativa za placebo je upoređivanje novog tretmana sa standardnim delotvornim medicinskim tretmanom. Ako postoji ortodoksan medicinski tretman dokazane ili prihvaćene vrednosti, onda lekari-istraživači žele da znaju da li je nov tretman i koliko delotvorniji od starog, a ne da li je delotvorniji ni od kakvog.⁵² Ne može se objasniti zašto se danas placebo kontrole još uobičajeno upotrebljavaju u biomedicinskim istraživanjima u okolnostima u kojima je njihova upotreba neetična. Zašto se ovaj etički prekršaj održava, odnosno zašto se istrajava na njemu?

Deo razloga za upotrebu placeba, i kada postoji standardan delotvoran medicinski tretman, leži u tome što farmaceutske kompanije pokušavaju da saznaju, što je pre moguće, da li je nov lek, koji one hoće da prodaju lekarima, bolji od placeba, drugim rečima, bolji ni od čega. One hoće da znaju da li je nov lek na neki način

⁵⁰ *Ibid.*, 39/47.

⁵¹ E. Emanuel / Miller F.: „Placebo-controlled trials – a middle ground“, 345 *New England Journal of Medicine*, 2001: 915–9.

⁵² Upor. Kenneth Rothman / Michels Karen: „The Continuing Use of Placebo Controls“, *New England Journal of Medicine/NEJM*, Volume 331: 394–398; Number 6, August 11, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/331/6/394>, 1994:1–14.

vredniji (superiorniji) od onog koji lekari sada prepisuju; da li je lek delotvorniji u lečenju bolesti; da li ima povoljnija sporedna dejstva od starog leka ili da li pacijenti lakše uzimaju lek. Međutim, tu se postavlja i pitanje da li je standardan medicinski tretman bio ikada testiran naspram placeba. U prošlosti su mnogi lekovi ulazili u uobičajenu upotrebu bez strogog testiranja. Otuda neki lekovi nedokazane delotvornosti i bezbednosti opstaju na tržištu, uključujući neke „herojske“ tretmane za kancer sa značajnim sporednim nepovoljnim dejstvima. Danas se zahteva veliki niz kliničkih ogleda pre nego što nov lek može da dobije dozvolu (licencu) za ulazak na tržište i za upotrebu. Većina agencija koje izdaju dozvolu za lek zahteva da se nov lek uporedi s placebom pre nego što će izdati dozvolu da on uđe na tržište.⁵³ To se naročito odnosi na lekove za lečenje depresije, gde se očekuje da se veliki broj slučajeva razrešiti spontano bez tretmana tokom trajanja ogleda. To je takođe primenljivo na „stanja s placebo efektom“, kao što je blaga depresija kod koje jedna neaktivna supstanca može sama po sebi da dovede do poboljšanja, možda kao rezultat očekivanja poboljšanja i osećanja da je pomoć pri ruci. U jednom naporu da se zadovolje zahtevi i za placebom i za standardnim tretmanom u isto vreme proizvođači planiraju kliničke ogleda tako što upoređuju nov lek s oba.⁵⁴ Sve rečeno više-manje objašnjava upotrebu placeba u razvijenim zemljama i ovo objašnjenje može, ali i ne mora, da se uvaži kao legitimno. Pitanje je, međutim, kako da se objasni i, eventualno, prihvati opravdanje za upotrebu placeba ili, tačnije, za uzdržavanje od standardnog lečenja populacija koje se primenjuje u drugim delovima sveta i za neetičnu istraživačku praksu koja se tamo upražnjava?!

Udžbenički primer neetičnog istraživanja je Tuskegee studija nelečenog sifilisa, koja je trajala u SAD od 1932. do 1972. godine.⁵⁵ Iznenadujuće je, međutim, što su se slične studije izvodile u zemljama u razvoju, a čiji je cilj bio da se spreči vertikalni prenatalni prenos infekcije humanog imunodeficientnog virusa (HIV-a) s trudnih žena na njihovu decu. Svi, osim jednog ogleda, koristili su

⁵³ Upor. T. Smith, 1999: 160–161.

⁵⁴ *Ibid.*, 161.

⁵⁵ Opširnije o Tuskegee studiji: A. Marcia, *Ibid.*, 2.

placebo kontrolnu grupu, uprkos činjenici da je već jasno pokazivano da lek zidovudin smanjuje stopu vertikalnog prenatalnog prenosa HIV infekcije i da je sada preporučen kao standardan delotvoran medicinski tretman u SAD za trudne žene inficirane HIV-om. U zemljama u razvoju, za prenatalni prenos HIV infekcije umesto da se upoređivao zidovudin – preventivan retroviralan lek koji se pokazao delotvornim i bezbednim – s drugim retroviralnim lekovima, kontrolnim grupama se davao placebo u studijama vršenim 1990-ih godina u Ugandi, Tanzaniji, Južnoj Africi, Malaviju, Tajlandu, Etiopiji, Burkini Faso, Zimbabveu, Keniji i Dominikanskoj Republici.⁵⁶ Direktor Harvardskog univerziteta za istraživanja na ljudima rekao je: „Vršenje placebo kontrolisanog oglada umesto (zidovudinom) na trudnim ženama na Tajlandu bilo je neetično i neprihvatljivo pošto je jedan aktivno kontrolisan ogled bio izvodljiv.“⁵⁷ Ekvivalentne studije o alternativnim antiretroviralnim režimima dokazuju čak i korisnije rezultate nego placebo kontrolisani ogledi, bez smrti stotina novorođenčadi, što je bilo neizbežno pošto su se koristile placebo grupe. To je suprotno i *CIOMS* vodičima u kojima se kaže: „Istraživači koji rade u zemljama u razvoju imaju etičku obavezu da pruže tretman koji se povinuje standardu lečenja u zemlji-sponzoru, kad god je moguće.“ Pošto je proizvođač učinio zidovudin besplatnim za korišćenje u kliničkim ogledima, izuzetni troškovi nisu značajni u ovom slučaju. Umesto da se upotrebi standardno lečenje iz zemlje-sponzora, upotreba placeba u zemljama u razvoju imala je za rezultat dvostruke standarde u istraživanju.⁵⁸ Prihvatanje placeba kao standardnog lečenja u zemljama u razvoju karakteriše se u literaturi ovim rečima: „Ništa’ je opis onoga što se dešava; ‘standardno lečenje’ je normativan standard delotvornog medicinskog tretmana, bilo da se daje ili ne pojedinom društvu

⁵⁶ Peter Lurie / Wolfe Sidney: “Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmissions of the human immunodeficiency virus in developing countries“, *N Engl J Med* 1997; 337: 853–856.

⁵⁷ TA. Brennan Letter to Gilbert Meier, NIH Division of Research Ethics, December 28, 1994.

⁵⁸ Upr.P. Laurie / Wolf S., 1994: 3–4/8.

(zajednici).⁵⁹ *Ako se istraživanje ne prilagodi potrebama zemlje u kojoj se studija sprovodi, onda ta zemlja prosto služi kao ekperimentalni model za bogatije zemlje* (kurziv – V.K.T.).⁶⁰ Upravo se to i dogodilo. Delotvorna intervencija – poznata kao režim *AIDS Clinical Trials Group* (skraćeno: ACTG) protokol 076 – imala je veliku podršku u traganju za načinom da se prekine prenos HIV-a s majki na novorođenčad. Mada se režim pokazao delotvornim, on je iziskivao da se trudne žene, kao učesnice ovih ogleda u zemljama u razvoju, podvrgnu HIV testiranju i da prime savet u pogledu svog HIV statusa rano u trudnoći. Međutim, u mestima gde su se ovi ogledi sprovodili trudnice se, obično, javljaju u poodmakloj trudnoći. Osim toga, od njih se očekivalo i da se pokore produženom oralnom režimu i intravenoznom davanju antiretroviralnog leka zidovudina i da se uzdrže od dojenja, što se protivilo dugotrajnoj kampanji SZO u prilog dojenju! Osim toga, novorođene bebe trebalo je da oralno primaju zidovudin šest nedelja, a majke i bebe morale su da budu pažljivo nadgledane u pogledu nepovoljnih dejstava leka. Zidovudin je moćan lek, a njegova bezbednost nije poznata u populaciji zemalja u razvoju, gde se pojavljuju i druge bolesti, anemija i neuhranjenost, koje su češće nego u razvijenim zemljama. Ukratko, kao rezultat ovih ogleda preporučeno je korišćenje režima 076 širom industrijalizovanog sveta, gde je on izvodljiv, ali se on nije mogao primeniti u zemljama u razvoju; logistička pitanja i troškovi isključivali su njegovu rasprostranjenu primenu u ovim zemljama.⁶¹ Ako, dakle, trudnice u zemljama u razviju *nisu bile podesno odabrani subjekti ogleda*, kako tvrde oni koji opravdavaju ove ogleda, nameće se pitanje zašto su se, uopšte, vršili klinički ogledi na trudnicama u zemljama u razvoju kad su koristi od rezultata ovih ogleda imale *jedino* razvijene zemlje, a u kojima su mogle da se nađu HIV

⁵⁹ G. Annas / Grodin A.: "An apology is not enough". Boston Globe. May 18, 1997: C1-C2, in: Osagie E. / Laurie, P. / Wolf S.: "Ethics and international research", *British Medical Journal*, 316: 625-21 February, <http://www.bmj.com/cgi/content/full/316/7131/625/a>, 1998: 3/6. U daljem tekstu: Osagie *et al.* 1998: 1-6.

⁶⁰ Osagie *et al.*, 1998: 3/6.

⁶¹ Upor. Harold Varmus / Satcher David: "Ethical Complexities of Conducting Research in Developing Countries", *NEJM*, Volume 337: 1003-1005, October 2, Number 14, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/337/14/1003>, 1997: 1-3/8.

pozitivne trudnice kao prikladniji subjekti oglada za izbor i upisivanje u ogled (kurziv – V.K.T.)?!

Opravdanje za ovu istraživačku praksu podseća na ono dato za Tuskeege studiju: žene u Trećem svetu ionako ne bi primale antiretroviralan tretman, tako da su istraživači prosto posmatrali šta će se desiti deci ovih žena, što ne bi bilo moguće da studije nisu sprovedene. Osim toga, istraživači i sponzori tvrdili su da su placebo kontrolisani ogledi bili najbrži i najdelotvorniji način da se dobiju nedvosmislene informacije koje će biti od najveće vrednosti za zemlje u razvoju. U odgovoru na proteste nekih komentatora sekretaru Zdravstvenih i humanih službi SAD (*Health and Human Services U.S.*), direktorima Nacionalnih instituta zdravlja SAD i Centrima za kontrolu i prevenciju bolesti SAD (*National Institutes of Health U.S. and Centers for Disease Control and Prevention U.S.*) – organizacijama koje su bile sponzori ovih studija – objašnjeno je: „To je jedna nesrećna činjenica da sadašnje standardno lečenje trudnica inficiranih HIV-om pre porođaja u mestima u kojima se sprovodi studija ne uključuje ma koju HIV profilaktičku intervenciju uopšte“, i korišćenje placebo kontrola „rezultiralo je mnogo bržim, tačnijim i pouzdanijim odgovorom na pitanje o vrednosti intervencije koja se isprobava (ispituje) u poređenju s lokalnim standardom lečenja“. ⁶² Pojedini lekari-stručnjaci iz zemalja u razvoju tvrde da „buduće studije ne bi trebalo da uključe placebo kontrolnu grupu pošto preventivni tretman zidovudinom predstavlja standardno lečenje“. Ne samo *Helsinška deklaracija* već i Svetska zdravstvena organizacija i Savet međunarodnih organizacija medicinskih nauka (*CIOMS*) zahtevaju da subjekti istraživanja primaju zaštitu bar jednaku onoj u zemlji-sponzoru. ⁶³ S druge strane, britanski *Nuffield Council on Bioethics* zahteva da istraživači upotrebe najpodesniji istraživački plan, a da su razmatranja o praktičnoj izvodljivosti bitna za ocenu kada je prihvatljivo da se subjektima istraživanja, tj. pacijentima pruži *nije* od najboljeg standardnog lečenja. „Minimalan standard lečenja

⁶² The conduct of clinical trials of maternal-infant transmission of HIV supported by the United States Department of Health and Human Services in developing countries. Washington, D.C.: Department of Health and Human Services, July 1997, in: A. Marcia, 1997: 2–3.

⁶³ V. Vodič 3 *CIOMS*: Guidelines 2002: 24–25/79.

koji treba da se ponudi kontrolnoj grupi jeste najbolja raspoloživa medicinska intervencija koja je deo nacionalnog zdravstvenog sistema.“ Takođe, Nuffield savet o bioetici (*Nuffield Council on Bioethics*) zastupa stav prema kome deo ogleda treba da budu oni medicinski tretmani koje zajednica nastoji da pruži nacionalno – čak i ako zajednica stvarno propušta da ispuni svoje vlastite standarde.⁶⁴ I vodeći dokument iz programa Ujedinjenih nacija o sidi (*UNAIDS*) zahteva da minimalno medicinsko lečenje treba da bude najviši nivo lečenja dostižan u domaćoj zajednici.⁶⁵ Evropska grupa o etici (*European Group on Ethics*) dopušta mogućnost izuzetka od zahteva za upotrebom najboljeg standarda rasprostranjenog širom sveta, samo kada je... „glavni cilj kliničkog ogleda da pokuša da pojednostavi ili umanjí troškove tretmana za zemlju u kojima standardan medicinski tretman nije na raspolaganju iz logističkih razloga ili nije pristupačan zbog troškova“.⁶⁶

Iz rečenog sledi da je ključno pitanje, u stvari, da li subjekti istraživanja-pacijenti u kontrolnoj grupi treba da prime „sada najbolji“ standardni delotvorni medicinski tretman rasprostranjen širom sveta, ili „lokalni standard lečenja“ koji se u zemljama u razvoju svodi na primanje placebo ili na nelečenje. Očigledno je da, u ovom pogledu, postoji neslaganje između zahteva koje postavljaju *Helsinška deklaracija* i drugi staleški kodeksi. Kako se nama čini, nije umesno tvrditi da je placebo kontrola etična zato što nijedna profilaksa nije „lokalni standard lečenja“ u zemljama u razvoju. Ovo rezonovanje je obmanjivo. *Helsinška deklaracija* zahteva da kontrolne grupe primaju sada najbolji tretman, ne jedan lokalni; promena u rečima između „najbolji“ i „lokalni“ može biti neznatna, ali su posledice duboke i dalekosežne. Prihvatanje ovog etičkog i pravnog relativizma rezultirao je, i rezultiraće, rasprostranjenom eksploatacijom ranjive populacije zemalja u razvoju u izvođenju istraživačkih programa, koji se nisu mogli, i neće se ni moći izvoditi u zemljama-sponzorima.

⁶⁴ Nuffield Council on Bioethics. *The Ethics of Research Related to Research in Developing Countries*. London 2002: 87.

⁶⁵ *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*. Ethical considerations in HIV preventive vaccine research. UNAIDS guidance document. Geneva: UNAIDS 2000.

⁶⁶ *European Group on Ethics and New Technologies*. Ethical aspects of clinical research in developing countries. European Commission 2003.

Međutim, organizacije lekara jednoglasno zagovaraju da je etički i pravno dopustivo da se subjektima istraživanja pruži manje od najboljeg lečenja koje je na raspolaganju u svetu, tj. da su istraživači-lekari dužni da pruže lokalni standard lečenja u mestu gde se obavljaju studije, i da bi to trebalo da se usvoji kao etički standard rasprostranjen širom sveta. Neki autori, čak, tvrde da su *Helsinška deklaracija* iz 2000. godine i „Beleška o razjašnjenju“ iz 2002. izgubile svoj moralni autoritet koji se tiče ove kontroverze u pogledu etike istraživanja. S druge strane, zagovornici zahteva koje postavlja nova, kao i ranija *Helsinška deklaracija* smatraju da se nepružanjem najboljeg raspoloživog lečenja u zemljama u razvoju u kontrolisanim kliničkim ogledima krši obaveza istraživača prema njihovim pacijentima i da se stvara potajan (podmukao) dvostruki standard prihvatljiv za siromašne, a koji se odbija kao neetičan i nelegitiman za bogate.⁶⁷

Opšte odstupanje od jasnih principa usvojenih u Nirnberškom kodeksu i novoj *Helsinškoj deklaraciji*, kada se oni primenjuju na istraživanja koja se izvode u zemljama u razvoju, nameće pitanje: Zašto? Da li zato što se razlikuje „lokalni standard lečenja“? Prema nekim mišljenjima, to je samo sebično naknadno opravdavanje činjenica. Da li je to, onda, zato što su bolesti i njihovo lečenje sasvim drukčiji u Trećem svetu, tako da informacije dobijene iz industrijalizovanog sveta nisu bitne i istraživači moraju da počnu od nule? Ovo izgleda kao neverovatno objašnjenje, mada se nudi kao opravdanje. Ponekad, doduše, mogu da postoje bitne razlike između populacija, ali one ne mogu da se pretpostave. Sve dok ne postoje posebni i sigurni pokazatelji (indikacije) o suprotnom, najbezbednija i najrazumnija pretpostavka jeste da ljudi svuda u svetu verovatno odgovaraju slično na isti medicinski tretman.⁶⁸ Jedan od mogućih

⁶⁷ Upor. R. Lie / Emanuel E. / Grady C. / Wandler D.: “The standard of care debate: the Declaration of Helsinki versus the international consensus opinion”, 21 Oct. 2003, <http://jme.bmjournals.com/cgi/content/full/30/2/190>, 1–2; A. Marcia, 1997: 2–3; P. Laurie / Wolfe S. 1998; H. Varnas / Satcher D.: “Ethical complexities of conducting research in developing countries, *N Engl J Med*, 337, 1997: 1003–5; V. Klajn-Tatić: „Etičke i pravne kontroverze oko upotrebe placeba u kliničkim ogledima na ljudima“, *Pravni život*, br. 9/2008: 323–324.

⁶⁸ Upor. A. Marcia, 1997: 3–4.

razloga za ovaj stav prema subjektima istraživanja – pacijentima u zemljama u razvoju može da bude „ropska“ privrženost principima kliničkih ogleda. Shodno njima, svi ogledi treba da budu nasumični, dvostruko slepi i placebo kontrolisani, ako je uopšte moguće, dakle, zahteva se strogo počinovanje standardnim metodima u izvođenju kliničkih ogleda. Uistinu, placebo kontrolisane studije dugo su bile zlatan standard činjenica (dokaza). S druge strane, Helsinška deklaracija postala je, u međuvremenu, zlatni standard za etiku istraživanja. Praksa prvog standarda (placebo kontrolisanih ogleda) sudarila se s principima drugog (etikom istraživanja) i istraživači, etičari i pravnici pokušavaju da razreše ovaj problem još od Drugog svetskog rata.

...

Kako nama izgleda, debata o placebo kontrolisnim ogledima povezana je s pitanjem koje se prećutkuje, naime, *zašto se uzdržava od medicinskog tretmana, posebno, zašto se uzdržava od standardnog delotvornog medicinskog tretmana u toku istraživanja (isprobavanja) novih terapija?! U literaturi se ističe da će sudovi uskoro morati da razmatraju pitanje da li uzdržavanje od standardnog delotvornog medicinskog tretmana u toku neuspele faze ogleda ustanovljava kršenje obaveze lečenja. Pitanje je iskrslalo povodom kliničkog ogleda u kome su dva pacijenta sa shizofrenijom postala krajnje psihotična tokom neuspele faze ogleda, i jedan od pacijenata izvršio je samoubistvo.⁶⁹ U svakom slučaju, debata o etici upotrebe placeba neće biti razrešena sve dok se šire ne bude govorilo o uzdržavanju od standardnog delotvornog medicinskog tretmana i dok se ne budu detaljno preispitali razlozi zbog kojih istraživači u određenim protokolima kliničkih ogleda predviđaju upotrebu placebo kontrolnih grupa. Neki autori veruju, a mi im se pridružujemo, da je uzdržavanje od standardnog delotvornog medicinskog tretmana nepodesno fokusirano na upotrebu placeba, i oni se, kao i mi, oštro protive tom pristupu. Podržavamo stanovište prema kome ne treba da se teži urednim studijama ako su one etički defektne (manjkave). S malo*

⁶⁹ Family says UCLA experiment harmed their son, ethicists say psychiatrists violated Nuremberg Code of Principles. ABC20/20 January 3, 1997 (transcript, accessed August 31), <http://www.ect.org/fattler/ethics.html>, 2001.

dovitljivosti, moguće je, u mnogim slučajevima, postići i naučnu i etičko-pravnu strogost.⁷⁰ U stvari, razlozi za upotrebu placebo kontrola do krajnosti su neetični ako postoji dokazano delotvoran medicinski tretman. S jedne strane, istraživačima je lakše da upoređuju istraživačke tretmane s placebom nego da ih upoređuju sa standardnim delotvorim medicinskim tretmanima jer to iziskuje više napora u tumačenju rezultata aktivno kontrolisanih ogleda, o kojima će biti kasnije više reči. S druge strane, istraživanje u zemljama u razvoju izgleda privlačno pošto se bolje plaća, dok su propisi o istraživanjima u zemljama-sponzorima, kojih istraživači moraju da se doslovno pridržavaju tokom sprovođenja studija, dakle kod kuće, sve stroži i restriktivniji. Činjenica je da mnogi klinički ogledi izvršeni u zemljama u razvoju ne bi mogli da budu izvršeni u zemljama-sponzorima istraživanja. Kad ova razmatranja preovladaju, čini se, posle svega, kao da se nije otišlo vrlo daleko od vremena Tuskege studije. Od istraživačke zajednice zahteva se, a to upravo nalažu odredbe § 32 nove *Helsinške deklaracije*, da udvostruči svoju privrženost najvišim etičkim standardima, bez obzira na to gde se istraživanje obavlja, a od sponzorskih agencija iziskuje se da ojačaju ove standarde, ne da ih podrivaju (potkopavaju).⁷¹

III. Naučne, etičke i pravne pretpostavke pod kojima su placebo kontrolisani ogledi etički prihvatljivi

A. Opšti pogled

Pitanje placebo kontrolisanih ogleda više nego ma koje drugo ističe potrebu za delikatnim razmatranjem balansa, tj. ravnoteže etičkih tenzija koje često postoje između istraživača koji teže da dobiju odgovore toliko brzo i efikasno koliko je moguće i dobrobiti subjekata istraživanja, tj. pacijenata. Nova kretanja na nacionalnom i

⁷⁰ Upor.: A. Marcia, 1997: 4; P. Huston / Peterson R. (Health Canada, Ottawa): "Withholding Proven Treatment in Clinical Research", *The New England Journal of Medicine*, Vol. 345: 912–914, No. 12, September 20, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/345/12/912>, 2001: 1; V. Klajn-Tatić, 9/2008: 325–326.

⁷¹ Upor.: A. Marcia, 1997, 4.

medunarodnom nivou verovatno će rezultirati manjim brojem placebo kontrolisanih ogleda, iako su kriterijumi za određivanje šta je metodološki bitno i etički podesno, odnosno prikladno još predmet intenzivne debate. Ograničenija upotreba placebo kontrolisanih ogleda opravdana je i s etičkog i s pravnog stanovišta. Sada je, kako smo videli u prethodnom odeljku, neprihvatljiva praksa upoređivanja istraživačkog tretmana i placeba kad postoji standardan delotvoran medicinski tretman.

Svetska medicinska asocijacija u stavu 2 i 3, § 32 nove *Helsinške deklaracije* navodi dve situacije u kojima je upotreba placeba prihvatljiva: prva je „tamo gde ne postoji nijedna delotvorna medicinska intervencija“, a druga je „tamo gde je iz prisiljavajućih i naučno razumnih metodoloških razloga upotreba placeba neophodna da bi se utvrdili efikasnost i bezbednost određene medicinske intervencije, a pacijenti koji primaju placebo, tj. ostavljeni su bez ikakvog tretmana, neće biti predmet ma kog rizika ozbiljne ili nepovratne (ireverzibilne) povrede. Mora da se obrati izuzetna pažnja kako bi se izbegle zloupotrebe ove opcije. “Slično predviđaju i Evropska agencija za procenu medicinskih proizvoda iz 2001. godine i Zdravstvo Kanade i kanadski Instituti za zdravstvena istraživanja.⁷² Vodič 11 *CIOMS*, najpre, potvrđuje opšte pravilo prema kome subjekti istraživanja u kontrolnoj grupi ogleda treba da primaju standardan delotvoran dijagnostički, terapijski ili preventivan medicinski tretman. U nekim okolnostima Vodič 11 *CIOMS* dopušta mogućnost, ipak, da je upotreba alternativnog upoređivača, kao što je placebo ili „nikakav tretman“ etički prihvatljiva. Placebo može da bude upotrebljen u četiri slučaja: prvo, kada ne postoji nijedan standardan delotvoran medicinski tretman; drugo, kada bi uzdržavanje od standardnog delotvornog medicinskog tretmana izlagalo subjekte istraživanja, najviše, privremenoj neudobnosti ili zakašnjenju u oslobađanju (olakšavanju) simptoma; treće, kada upotreba standardnog delotvornog medicinskog tretmana, kao upoređivača, ne bi proizvela naučno pouzdane rezultate i, četvrto,

⁷² V. R. Carlson *et al.*, 2004: 700-702; *European Agency for the Evaluation of Medical Product*: EMEA says placebo trials may be needed. *Scrip World Pharmaceutical News*, July 6, 2001.

upotreba placeba ne bi dodala ma koji rizik ozbiljne i nepovratne povrede subjektima istraživanja.⁷³ I u Vodiču Međunarodne konferencije o harmonizaciji kaže se: „Kada se ispituje nov medicinski tretman za stanja za koja nijedan delotvoran medicinski tretman nije poznat, obično ne postoji nikakav etički problem sa studijom koja poredi nov tretman s placebom. Međutim, upotreba placebo kontrola može da izazove probleme o etičkoj prihvatljivosti i izvodljivosti kada je aktivan tretman na raspolaganju za stanje koje se ispituje u ogledu. U slučajevima u kojima je poznato da medicinski tretman sprečava ozbiljnu povredu, kao što je smrt ili ireverzibilan morbiditet, uopšte uzev je neprikladno da se koriste placebo kontrole.“⁷⁴

U ovom odeljku razmatraju se naučne, etičke i pravne pretpostavke pod kojima je prihvatljiva upotreba placeba: prva pretpostavka je nedostatak standardnog delotvornog medicinskog tretmana; druga je da su rizici od upotrebe placeba, kao upoređivača, neznatni; treća uključuje situaciju u kojoj je placebo kontrola bolja od kontrole standardnim delotvornim medicinskim tretmanom za dobijanje naučno pouzdanih rezultata; četvrti slučaj uključuje izuzetnu upotrebu placebo kontrola kada standardan delotvoran medicinski tretman nije raspoloživ u zemlji koja je ekonomski u nepovoljnom položaju; peta situacija uključuje, takođe, izuzetnu upotrebu placebo kontrola kod kancera i drugih medicinskih stanja pretećih po život; naposljetku, izlaže se mogući vodič za upotrebu placeba u kliničkim ogledima.

B. Nepostojanje standardnog delotvornog medicinskog tretmana

Upotreba placeba u kontrolnoj grupi kliničkog ogleda etički je prihvatljiva kada, kako stoji i u stavu 2, § 32 nove *Helsinške deklaracije*, „ne postoji nijedan dokazan profilaktički, dijagnostički ili terapijski metod“. Obično je u ovom slučaju placebo – kao reper – naučno bolji od nikakvog medicinskog tretmana. U određenim

⁷³ V. *CIOMS: Guidelines 2002: 46/79*.

⁷⁴ *International Conference on Harmonization: "Guidance for industry: Choice of Control and Related Issues in Clinical Trials"*. Geneva, Switzerland, 2000, document E10.

okolnostima, međutim, postoji i jedan alternativan plan: primer su izvesni ogledi vakcina u kojima istraživač može da izabere da dâ onima u kontrolnoj grupi vakcinu koja nije u vezi s vakcinom koja se ispituje, tj. s eksperimentalnom vakcinom.⁷⁵ U literaturi se ukazuje i na činjenicu da se u poslednjoj deceniji XX veka proširila upotreba placebo kontrola u *hirurgiji* za ona stanja u kojima su simptomi i znaci pomešani; paradigmatičan primer je upotreba fetalnih moždanih implanata u tretmanu parkinsonizma. Suštinski, ovde postoji nasumičan kontrolisan ogled u kojem su nekim pacijentima ugrađeni implanti, dok su u kontrolnoj grupi mozgovi pacijenata ostali netaknuti. Korišćenje placebo, u ovoj situaciji, moguće je opravdati na utilitarističkim osnovama mada to nije lako.⁷⁶

C. Neznatni rizici

Placebo kontrolisani ogled može da bude etički prihvatljiv i naučno osnovan kada medicinsko stanje za koje su pacijenti, subjekti istraživanja nasumično dodeljeni placebo kontrolnoj grupi samo malo odstupa u fiziološkim merenjima u odnosu na fiziološka merenja kod pacijenta, subjekata istraživanja koji su nasumično dodeljeni aktivnom tretman, kao što je blago povišenje krvnog pritiska ili umereno uvećanje holesterola u serumu ili, ako bi kašnjenje ili propuštanje standardnog delotvornog medicinskog tretmana moglo da uzrokuje samo privremenu neudobnost, na primer, običnu glavobolju, i nikakve ozbiljne nepovoljne posledice. Komitet za etičko preispitivanje mora da bude u potpunosti uveren da su rizici od uzdržavanja od standardnog delotvornog medicinskog tretmana istinski neznatni i kratkotrajni.⁷⁷

D. Da bi se dobili naučno pouzdani rezultati, placebo kontrolisani ogled bolji je od standardnog delotvornog medicinskog tretmana

Vidljivo objašnjenje za upotrebu placebo kontrola pre nego standardnog delotvornog medicinskog tretmana jeste da postoji

⁷⁵ Upor. Vodić 11 *CIOMS*: Guidelines 2002: 47/79.

⁷⁶ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 626–627.

⁷⁷ Vodić 11 *CIOMS*: Guidances 2002: 47–48/79.

dokazano i dokumentovano iskustvo da standardan delotvoran medicinski tretman nije dovoljan da pokaže naučno pouzdane rezultate kada se upoređuje s istraživačkim / testiranim tretmanom. Teško je ili čak nemoguće bez upotrebe placeba iz studije dobiti naučno pouzdane rezultate. S druge strane, ovo nije uvek etički prihvatljiv osnov za lišavanje subjekata istraživanja standardnog delotvornog medicinskog tretmana koji se nađu u kontrolnoj grupi kliničkog oglada. Jedino ukoliko se time ne dodaje ma kakav rizik od ozbiljne povrede, posebno od nepovratnih povreda na subjektima oglada, etički bi bilo prihvatljivo da se tako učini. *Okolnosti u kojima je etično da se pacijent liši medicinski delotvornog tretmana moraju da budu strogo oblikovane u odnosu na medicinsko stanje koje se leči.* Na primer, kancer ili sida suviše su ozbiljna oboljenja da bi se kontrolna grupa lišila jednog standardnog delotvornog medicinskog tretmana. U takvim slučajevima moguća etička prihvatljivost placebo kontrola uvećava se skraćivanjem perioda upotrebe placeba, a plan studije dopušta prelazak na aktivni tretman („izbegnut tretman“) ako se pojave za pacijenta neizdržljivi i neprihvatljivi simptomi. Objašnjenje da aktivna kontrola ne bi dala naučno pouzdane rezultate razlikuje se od onog objašnjenja datog za ogleda koji nameću samo neznatne rizike. Jer, u ogledima koji nameću samo neznatne rizike istraživački tretman koji se procenjuje usmeren je ka relativno trivijalnim medicinskim stanjima, kao što je obična prehlada ili gubitak kose. Tu se, dakle, kontrolna grupa učesnika oglada lišava samo neznatnih koristi kao posledice uzdržavanja od standardnog delotvornog medicinskog tretmana dok ogled traje. Zato tu nije neetičan plan o upotrebi placebo kontrola. Međutim, i u ovom i u prethodnom slučaju istraživači moraju da ubede komitet za etičko preispitivanje da će bezbednost i ljudska prava subjekata oglada biti zaštićeni, da će subjekti istraživanja biti potpuno obavešteni o alternativnim tretmanima i da su cilj i plan studije naučno smisleni (značajni).⁷⁸

⁷⁸ Upor. Vodič 11 *CIOMS: Guidelines 2002*: 48/79: Mason / Smith, 20118: 626; Jean McHale / Fox M. / Gunn M. / Wilkinson S.: Chapter 10: “Clinical Research”, in: *Health Care Law*, Second Edition; Thomson, Sweet & Maxwell; London 2007: 687–688. U daljem tekstu: J. McHale *et al.*, 2007.

E. Izuzetna upotreba placebo kontrola kada standardan delotvoran medicinski tretman ne može da se primenjuje u zemlji koja je ekonomski u nepovoljnom položaju

Izuzetak od opšteg pravila koje se tiče upotrebe placebo kontrola u kliničkim ogledima primenljiv je u nekim studijama planiranim da razviju preventivan, dijagnostički ili terapijski medicinski tretman u zemlji ili zajednici koja je ekonomski u nepovoljnom položaju. Standardan delotvoran medicinski tretman koji se koristi u razvijenijim zemljama nije na raspolaganju zemljama ili zajednicama koje su obično iz ekonomskih ili logističkih razloga u nepovoljnom položaju i u kojima nije verovatno da će takav medicinski tretman postati raspoloživ u predvidljivoj budućnosti. Vodič 11 *CIOMS* ne samo da zahteva da je cilj ogleda prepoznavanje dostupnijeg ili logistički jednostavnijeg medicinskog tretmana za domaću zajednicu već i da je „svrha studije da stanovništvu te zemlje ili zajednice učini raspoloživom delotvornu alternativu jednom standardnom delotvornom medicinskom tretmanu koji lokalno nije raspoloživ“. Shodno tome, u istraživačkom tretmanu koji se ispituje moraju da učestvuju, kao subjekti istraživanja, ljudi iz lokalne zajednice, a istraživački medicinski tretman mora da odgovara zdravstvenim potrebama domaće populacije i da omogući da će se delotvoran alternativan medicinski tretman primeniti ako se pokaže da je bezbedan i delotvoran i razumno raspoloživ u toj populaciji. Takođe, komitet za naučno i etičko preispitivanje mora da se uveri da standardan delotvoran medicinski tretman koji se koristi drugde u svetu ne može da bude upotrebljen kao upoređivač, zato što njegova upotreba ne bi dala naučno pouzdane rezultate. U ovim okolnostima komitet za etičko preispitivanje može da odobri klinički ogled u kome se istraživački medicinski tretman razlikuje od standardnog delotvornog medicinskog tretmana i koji se upređuje s placebo, nikakvim tretmanom ili lokalnim lekom (ako uopšte postoji!). Izuzetnu upotrebu placebo kontrola mogu da zahtevuju zdravstvene vlasti zemlje koja je ekonomski u nepovoljnom položaju, da se razvije dostupan medicinski tretman *posebno* za zdravstvene probleme od kojih pati stanovništvo te zemlje. U tom slučaju može da bude manje razloga za brigu da je placebo plan eksploatatorski i,

stoga, neetičan, pošto zdravstvena vlast ima odgovornost za zdravlje svog stanovništva i punovažan osnov za testiranje jednog očigledno korisnog, alternativnog medicinskog tretmana. U stvari, postojeći podaci o delotvornosti i bezbednosti standardnog delotvornog medicinskog tretmana, sakupljeni drugde u svetu, i pod okolnostima različitih od onih u populaciji u kojoj se predlaže da se ogled sprovede, učinili bi nepouzdanim podatke u mestu ogleda. Osim toga, razlog bi mogao biti i u tome što se bolest ili medicinsko stanje domaćeg stanovništva, za koje se traži nov medicinski tretman, manifestuju, sami po sebi, različito nego u drugim populacijama ili što postoje drugi nekontrolisani faktori koji čine upotrebu postojećih podataka o standardnom delotvornom medicinskom tretmanu nevažnim za ciljeve upoređivanja u zemlji koja je ekonomski u nepovoljnom položaju. Komitet za etičko preispitivanje u zemlji ili zajednici u kojoj se vrši ogled ima mogućnost da traži stručno mišljenje o sledećem: da li bi upotreba standardnog delotvornog medicinskog tretmana u kontrolnoj grupi učinila rezultate ogleda naučno nepunovažnim, kada se predlog za placebo kontrolisani ogled objašnjava tvrdnjom da standardan delotvoran medicinski tretman, kao kontrola, ne bi dao naučno pouzdane rezultate.⁷⁹

Međutim, pojedini pravni pisci snažno se protive, kao i mi, izuzetnoj upotrebi upoređivača različitog od standardnog delotvornog medicinskog tretmana rasprostranjenog širom sveta zato što je ta praksa već rezultirala, a rezultiraće i u budućnosti, eksploatacijom siromašnih populacija koje su i zdravstveno u nepovoljnom položaju. Prigovori se zasnivaju na sledećim razlozima: prvo, placebo kontrole izlažu ili bi mogle da izlože subjekte ogleda, koji su vrbovani iz zemlje u nepovoljnom položaju, ozbiljnoj i nepovratnoj povredi, kada bi se upotrebom standardnog delotvornog medicinskog tretmana, kao upoređivača, rizik mogao da izbegne; drugo, svi naučnici nisu saglasni s tim da standardan delotvoran medicinski tretman nije primeren kao upoređivač da bi se dobili naučno pouzdani rezultati i, treće, ekonomski razlog da se standardan delotvoran medicinski tretman ne učini raspoloživim ne mogu da opravdaju placebo kontrolisane studije u zemlji ili zajednici s ograničenim sredstvima

⁷⁹ Vodič 11 *CIOMS: Guidelines 2002*: 48–51/79.

(bogatstvom) kada bi bilo neetično da se takve studije, s istim planom, vrše u populacijama koje imaju opšti pristup standardnom delotvornom medicinskom tretmanu izvan studije. Time se ne želi reći da i u *tim* zemljama sponzorima istraživanja nema ljudi u nepovoljnom položaju, potlačenih po raznim osnovama, koji, takođe, nemaju „opšti pristup standardnom lečenju“. Problem je, međutim, u činjenici što će se, po pravilu, nov medicinski tretman, u čijem su razvijanju učestvovali kao subjekti istraživanja stanovnici zemlje ili zajednici koja je ekonomski u nepovoljnom položaju, uneti na tržište razvijenih zemalja, dok nije verovatno da će se naći na tržištu siromašne zemlje ili zajednice. Osim toga, domaći subjekti ogleda su obično ozbiljno bolesni pacijenti, moguće od bolesti pretećih po život, bez obzira na to da li su se našli u istraživačkoj / testiranoj grupi i u kontrolnoj / placebo grupi. U tim okolnostima, od istraživača-lekara, kao prisutnih i pratećih lekara *svih* učesnika ogleda, očekuje se da ne krše svoju obavezu *nepodeljene lojalnosti* prema pacijentima, naročito kada lekari-istraživači znaju dejstvo standardnog delotvornog medicinskog tretmana koji bi mogao da se učini raspoloživim pacijentima, a od koga se lekari-istraživači *svesno uzdržavaju*.⁸⁰

*F. Izuzetna upotreba placebo kontrola kod kancera
i drugih medicinskih stanja pretećih po život*

Gotovo pola veka nasumično kontrolisani klinički ogledi o antikanceroznim tretmanima široko su i uspešno obavljani da odgovore na važna klinička pitanja koja su rezultirala suštinskim unapređenjem lečenja pacijenata obolelih od kancera. Donedavno ovi ogledi gotovo bez izuzetka, nisu koristili placebo kontrole, pošto se upotreba placeba smatrala ili klinički neizvodljivom ili etički neprihvatljivom. Međutim, nedavni razvoj nekoliko neobičnih antikanceroznih agensa s jasnim molekularnim markerima naveo je istraživače da počnu da upućuju izazov dugo prihvatanoj tradiciji onkološke zajednice o nekorišćenju placebo kontrolisanih ogleda. Mnogi ciljani agensi stabilizuju bolest pre nego što dovode do

⁸⁰ Upor. *Ibid.*, 49–50/79.

regresije (povlačenja) tumora. Procena njihove antikancerozne aktivnosti iziskivala je planove kliničkih ogleda koji kontrolišu i prirodnu istoriju rasta tumora i umanjuju predrasude istraživača u procenjivanju ishoda tretmana. Osim toga, mnogi novi agensi davani su oralno i generalno su umanjivali akutne toksikacije u poređenju s tradicionalnim citostatičkim lekovima. Otuda je postalo potrebno i izvodljivo da se vrše nasumično placebo kontrolisani ogledi da bi adekvatno procenili bezbednost i aktivnost molekularno usmerenih tretmana koji se koriste ili sâmi, ili u kombinaciji s citostatičkim tretmanom. U stvari, nedavno su isprobavani takvi brojni ogledi da bi se procenila delotvornost nekoliko novih agensa. Placebo kontrole sve se više koriste u ogledima za lečenje kancera pod posebnim okolnostima. To je slučaj *kada ne postoji nijedan standardan delotvoran tretman* ili kada je standardno lečenje malo delotvorno ili je izuzetno toksično.⁸¹

U principu, placebo kontrole su prihvatljive kada su ispunjeni izvesni *i metodološki i etički kriterijumi*. Drugim rečima, mora da postoji metodološko opravdanje za placebo kontrolu, i onda ogled mora da zadovolji etička razmatranja koja se tiču rizika. *Metodološki*, placebo kontrola može biti opravdana kada je potrebna da dokaže jedno od sledećeg: ili da je nov medicinski tretman delotvoran za bolesti s visokim stepenom placebo odgovora ili za stanje koje postaje manje i više ozbiljno ili ima spontane remisije ili nesigiran i nepredvidljiv tok ili kada su postojeći medicinski tretmani samo minimalno delotvorni ili imaju ozbiljna nepovoljna dejstva ili kada nema nikakvog delotvornog medicinskog tretmana. Upotreba placeba može biti opravdana, takođe, kada omogućava da su i lekari (istraživači) i pacijenti „slepi“ u pogledu dodeljenog medicinskog tretmana, pošto duplo slepi ogled umanjuje predrasude u proceni krajnjih ciljeva studije. Ako nijedan od ovih metodoloških kriterijuma nije zadovoljen, ne postoji nikakvo opravdanje za obavljanje nasumično placebo kontrolisanog ogleda. Obratno, ako je ma koji od

⁸¹ Dangherty Christopher / Rotain Mark / Ezekiel, Emanuel / Farrell Ann / Schilsky Richard: "Ethical, Scientific and Regulatory Perspective Regarding The Use of Placebos in Cancer Clinical Trials", *Journal of Clinical Ontology*, Vol. 26, No. 8 (March 10), Pages 1371–1378, <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/full/26/8/1371>, 2008: 2–3/15.

ovih metodoloških kriterijuma zadovoljen, onda placebo kontrolisani ogled mora da ispuni nekoliko *dodatnih kriterijuma koji ga čine etičnim*. Ti kriterijumi znače da za pacijenta nasumično dodeljenog placebo grupi ne treba da bude suštinski mnogo verovatnije da će umreti od onog pacijenta u aktivnoj tretmanskoj grupi; da će pretrpeti ireverzibilnu bolest, onesposobljenost ili druge suštinske povrede ili da će pretrpeti reverzibilnu, ali ozbiljnu povredu ili da će doživeti ozbiljnu neudobnost.⁸²

U onkološkoj zajednici tvrdi se da se drugi etički vodiči koji se tiču kliničkih istraživanja, kao i Savet međunarodnih organizacija medicinskih nauka (*CIOMS*), Nuffield savet o bioetici (*Nuffield Council on Bioethics*), Nacionalna bioetička savetodavna komisija SAD (*National Bioethical Advisory Commission U.S.*), kao i drugi komentatori, ne slažu s odredbama stavova 2 i 3, § 32 nove *Helsinške deklaracije*, koje bi, po njihovom tumačenju, bile prepreka placebo kontrolama u slučaju kancera i drugih bolesnih stanja pretećih po život, a pod navedenim i ispunjenim i metodološkim i etičkim pretpostavkama.⁸³ Nama izgleda, međutim, da ovo tumačenje nije osnovano; odredbe stavova 2 i 3, § 32 nove *Helsinške deklaracije* ne bi zabranjivale, takođe, placebo kontrolisane ogleda pod uslovom da su ispunjeni opisani i metodološki i etički kriterijumi!

G. Najbolja opcija: placebo plus aktivan tretman

Čak i kada su placebo kontrole opravdane iz jednog od pomenutih razloga, postoje sredstva kojima na najmanju meru mogu da se svedu povrede onih učesnika ogleda koji se nađu u placebo kontrolnoj grupi. Drugim rečima, placebo kontrole ne iziskuju da se pacijenti u toj grupi ne leče, odnosno da se liše standardnog delotvornog medicinskog tretmana (aktivnog tretmana). Jedan dodatak na plan može da se oblikuje tamo gde se nov lek bori s bolešću različitim mehanizmom od standardnog delotvornog medicinskog tretmana. U traganju za unapređenjima u tretmanu bolesti pretećih po život, kao što je kancer, sida ili, srčani prekid, dodaci na planove su osobito

⁸² *Ibid.*, 4/15.

⁸³ *Ibid.*, 5/15.

korisna sredstva za nalaženje poboljšanja u lečenju koje nije potpuno delotvorno ili koje uzrokuje nepodnošljiva sporedna dejstva. S druge strane, takvi dodaci na plan korisni su, kako tvrdi Reynolds (*Reynolds*), čak i ako se medicinsko stanje ne smatra pretećim po život jer nijedan pacijent ne treba da pretrpi nepotreban bol: „vi biste mogli da mučite nekoga 10 minuta, i on bi se oporavio, ali ne znači da je to velika ideja...za lekara se pretpostavlja da postupa u najboljem interesu pacijenta...“⁸⁴

Jednom rečju, dodatak na plan placebo kontrolisanog oglada sastojao bi se u tome što bi se i istraživačkom tretmanu koji se ispituje (testira) i standardnom delotvornom medicinskom tretmanu dodavao placebo (aktivna kontrola + placebo = standardan tretman + placebo). Takve studije imaju posebno mesto kada se zna da standardan tretman umanjuje mortalitet ili nepovratan morbiditet, ali ogled sa standardnim tretmanom, kao aktivnom kontrolom, ne bi mogao da bude urađen ili bi bilo teško da se naučno protumače rezultati.⁸⁵ Na primer, kod određenih vrsta šloga (kapi), standardan tretman može da bude davanje aspirina ili heparina da se umani opasnost od zgrušavanja krvi. U ogledu se planira klasa lekova čiji je cilj ograničavanje širenja oštećenja mozga od početne kapi. Pošto funkcionišu s potpuno drukčijim mehanizmima, svi pacijenti koji su preživeli kap mogu i dalje da primaju aspirin ili heparin bilo da su na novom, istraživačkom leku ili na placebo. Slično, kod stanja kao što je epilepsija, gde neuzimanje ma kog leka može da bude opasno, nov lek se obično dodaje standardnom delotvornom medicinskom tretmanu, a ne umesto njega. Ako nov lek dalje umanjuje broj epileptičkih napada, onda je moguće postepeno povući prvobitan lek. Isto važi i za lečenje reumatizma i osteoporoze, zato što bi uzdržavanje od standardne delotvorne terapije rezultiralo progresivnom onesposobljenošću, neprihvatljivom neudobnošću ili i jednim i drugim. U studijama koje porede dva aktivna tretmana placebo može da bude upotrebljen da zamagli sliku u pogledu toga

⁸⁴ T. Reynolds: “The ethics of placebo-controlled trials“, *Ann Intern Med.*, 2000; 133:491–2, in: R. Smith, 2000:1/5.

⁸⁵ Upor. *ICH Guideline*: “Choice of Control Group nad Related Issues in Clinical Trials“, 2000.

koji je tretman primenjen. U upoređivanju dva aktivna tretmana za astmu, na primer, jedan koji se inhalira (udiše), i drugi koji se uzima oralno, svim zainteresovanim bilo bi očigledno kakav je koji tretman. Da bi se to izbeglo, jednoj grupi pacijenata dao bi se jedan aktivan inhalator zajedno s lažnom tabletom, dok bi se drugoj grupi dali lažan inhalator i aktivna tableta. Pošto nikom nije uskraćen standardan delotvoran medicinski tretman, upotreba placeba u takvim slučajevima ne rađa uobičajena etička pitanja.⁸⁶

Kada se lek ispituje u nasumično placebo kontrolisanom ogledu koji planira da spreči ili odloži smrtonosan ili onesposobljavajući ishod, drugi način da istraživač svede na najmanju meru štetna dejstva placebo kontrola jeste da u protokolu istraživanja predvidi da će istraživačke podatke nadzirati jedno nezavisno telo za nadzor podataka i bezbednost (*Data and Safety Monitoring Board / DSMB*). Funkcije takvog tela su dvostruke: prvo, da zaštiti subjekte istraživanja od ranije nepoznatih nepovoljnih reakcija, i, drugo, da spreči da se učesnici ogleda produženo izlažu jednoj manje vrednoj (inferiornoj) terapiji. Ovo telo ispunjava ove funkcije putem međuvremenih analiza podataka koji se odnose na delotvornost da bi se osiguralo da se ogled ne nastavlja posle momenta u kome je jedna istraživačka / eksperimentalna terapija, koja se ispituje, pokazala da je delotvorna. Obično, na početku ogleda ustanovljavaju se kriterijumi za prevremen prekid (zaustavljanje) ogleda. Da bi se obezbedilo pažljivo nadziranje istraživanja, sponzor ili glavni istraživač imenuju jednog pojedinca kao odgovorno lice za savetovanje o potrebi da se razmotre izmene u sistemu nadzora u pogledu nepovoljnih događaja ili postupaka informisanog pristanka ili ranijeg prekida studije.⁸⁷

H. Mogući vodič za upotrebu placeba u kliničkim ogledima

U nedostatku detaljnih međunarodnih i nacionalnih vodiča o upotrebi placeba u kliničkim ogledima, u literaturi se nudi jedna moguća lista preporuka:

⁸⁶ Upor. T. Smith, 1999:165–166.

⁸⁷ Upor. Vodič 11 *CIOMS: Guidelines* 2002: 52–53/79.

- upotreba placeba nije prihvatljiva ako bi pacijenti bili izloženi riziku od ozbiljnog pogoršanja njihovog medicinskog stanja usled uzimanja placeba;
- nije prihvatljivo uzdržavanje od standardnog delotvornog medicinskog tretmana pacijenata kojima standardan medicinski tretman zadovoljavajuće stabilizuje stanje, a da bi se uključili u studiju u kojoj mogu da prime placebo;
- istraživači moraju da budu u stanju da opravdaju propust da primene standardan delotvoran medicinski tretman ili da se uzdrže od njega, da bi stavili pacijente na placebo (ako ne postoji potrebna ekspertiza među članovima istraživačkog tima, komitet za etiku mora da dobije stručno mišljenje o tome da li je uzdržavanje od standardnog delotvornog medicinskog tretmana prihvatljivo);
- pomoćni lekovi moraju da budu uvek na raspolaganju ako se traže, čak i ako pacijent oseća potrebu da ih uzme posle povlačenja iz ogleda;
- ako nikakvi zadovoljavajući pomoćni lekovi ne postoje, pacijenti moraju da budu povučeni iz ogleda ako bi bol ili drugi simptomi postali neprihvatljivi;
- pacijentima mora da bude dat broj telefona, na raspolaganju 24 sata, koji mogu da pozovu ako bi se zabrinuli zbog svog medicinskog stanja;
- pacijenti na placebo moraju često da se kontrolišu kako bi se u jednoj ranoj fazi otkrilo ma kakvo pogoršanje njihovog medicinskog stanja;
- ukoliko se medicinsko stanje pacijenta pogoršava, mora da postoji mogućnost da se brzo otkrije šifra (kod) tako da može dapočne aktivan medicinski tretman ako se nađe da je pacijent na placebo;
- potencijalni učesnici u netretmanskome ili placebo kontrolisanom ogledu moraju da budu potpuno obavešteni: da mogu da budu dodeljeni grupi koja neće primiti nikakav lek za svoje medicinsko stanje; da će morati da postupaju kao vlastita kontrola u periodu placeba, isto kao u periodu provedenom u primanju medicinskog tretmana; i / ili da će biti podvrgnuti neuspehom periodu na placebo pre nego što počnu da primaju aktivan medicinski tretman;
- mogućnost da će pacijenti primiti placebo mora da bude obelodanjena;
- ako pacijenti koji primaju standardan delotvoran medicinski tretman iziskuje da se, za studije, primanje prekine (ili iziskuje da se kasni s početkom standardnog delotvornog medicinskog tretmana), i

ako će ovo rezultirati kakvom dodatnom bolešću ili neudobnošću, pacijent mora da bude prvi obavešten, i to jasnim iskazom o vremenu za koje će standardan delotvoran medicinski tretman biti povučen (ili zakasneo), kao i o mogućim sporednim dejstvima;

– upotreba placeba može da bude neprihvatljiva za neke krajnje ranjive grupe, kao što su terminalno bolesni pacijenti;

– osigurati da plan upotrebe placeba bude punovažan, a placebo mora da bude dovoljno blizak po obliku, veličini, težini, površini, unutrašnjoj boji, teksturi, ukusu i mirisu aktivnom preparatu, tako da razliku ne mogu da otkriju ni pacijenti ni istraživači;

– *invazivni placebo lekovi*, kao kao što su ubrizgavanje neaktivnih supstanci, ne smeju da uključe veći od minimalnog rizika, i njihova priroda mora da bude jasno objašnjena učesnicima ogleda. Primeri invazivnog placeba obuhvataju višestruka ubrizgavanja neaktivne tečnosti ili pravljenje malog reza u stomaku koji se krije od pacijenata, bilo da se na njima izvede jedna eksperimentalna mala operacija, kao što je amputacija nerva ciljana da umanjí bol ili da se dodele kontrolnoj grupi. Takve studije treba da dođu pod najpažljiviju kontrolu komiteta za etiku da bi se odredilo da li su one etički prihvatljive. Hirurški rez donosi rizike, neudobnost i ožiljak, koji može da bude miniman zahvaljujući savremenim hirurškim tehnikama, ali sve to mora da se uravnoteži s potencijalnim koristima.⁸⁸

5. AKTIVNO KONTROLISANI OGLEDI JEDNAKOVREDNIH (NEINFERIORNIH) TRETMANA (*ACETs*)

Alternativa placebo kontrolisanim ogledima su aktivno kontrolisani ogledi jednakovrednih (neinferiornih) tretmana (*ACETs*), koji upoređuju israživački / ekperimentalan medicinski tretman s jednim standardnim delotvornim medicinskim tretmanom⁸⁹ da bi pokazao naučno pouzdane rezultate. Cilj ovih ogleda je da utvrde da li je istraživački / ekperimentalan tretman ili lek, u bezbednosti i delotvornosti, superioran, jednakovredan ili, gotovo jednakovredan

⁸⁸ Upor. T. Smith, 1999: 167–168; 166.

⁸⁹ Ovde se standardan delotvoran medicinski tretman upotrebljava kao sinonim za aktivan tretman; drugim rečima, standardan delotvoran medicinski tretman = aktivan tretman.

standardnom delotvornom medicinskom tretmanu. Naučno je prihvatljivije i etički bolje da se vrše takvi „jedakovredni“ ogledi u zemljama koje već raspolažu jednim standardnim delotvornim medicinskim tretmanom. Plan „neinferiornog“ ogleda podrazumeva da se novom, istraživačkom / ekperimentalnom medicinskom tretmanu daje placebo i standardan delotvoran medicinski tretman. Onda se upoređuju nov lek i standardni delotvorni medicinski tretman i standardni delotvorni medicinski tretman i placebo (nov lek vs aktivan tretman i aktivan tretman vs placebo).⁹⁰

Aktivno kontrolisani ogledi jednakovrednih (neinferiornih) tretmana (*ACETs* – *active-control equivalence trials*) mogu da budu prihvatljivi za pacijente i lekare kada se subjektima istraživanja daje jedan standardan aktivan tretman u kontrolnoj grupi. Treba ispitati zašto aktivno kontrolisani ogledi (ili, mnogo uopštenije, ogledi koji treba da pokažu prednost jednog medicinskog tretmana nad drugim) često mogu da pokažu delotvornost novih medicinskih tretmana, ali, takođe, često ne mogu da zamene placebo kontrolisane ogleda, kada aktivno kontrolisani ogledi pokazuju da je nov lek i / ili medicinski tretman jednako vredan ili da nije manje vredan (inferioran) u odnosu na poznat standardan delotvoran medicinski tretman. Ograničenja aktivno kontrolisanih ogleda jednakovrednih tretmana (*ACETs*) koji treba da pokažu delotvornost novog leka, odnosno medicinskog tretmana dugo su priznavani i opisivani, ali nisu isto toliko rasprostranjeno shvaćeni.⁹¹

Postoje dva posebna načina koji pokazuju da je nov lek, odnosno medicinski tretman delotvoran. Jedan način može da pokaže da je nov medicinski tretman vredniji (superiorniji) u odnosu na kontrolni tretman (novi lek vs. aktivna kontrola), a drugi način može da pokaže da je nov medicinski tretman jednakovredan ili da nije gori do određenog opsega od poznatog standardnog delotvornog medicinskog tretmana (nov lek vs placebo i aktivna kontrola vs placebo). Oba

⁹⁰ Upor. Vodič 11 *CIOMS: Guidelines* 2002: 51–52/79; C. Daugherty *et al.*, 2008: 8/15.

⁹¹ Upor. Adequate and well-controlled studies. *Code of Federal Regulations*, 21 Part 314.126. Revised as of 1 April 2000; Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2000; *ICH Guideline: “Choice of control group in clinical trials”*, 2000; R. Temple / S. Ellenberg, Part 1, 2000: 2–3/24.

metoda mogu da budu punovažni, ali svaki iziskuje potpuno različite pristupe zaključivanju. Dobro planirana studija koja pokazuje superiornost testiranog (oglednog) tretmana u odnosu na kontrolnu grupu (nov lek vs aktivan tretman) pruža jak dokaz o delotvornosti novog leka, odnosno medicinskog tretmana, ograničenog samo statističkom nesigurnošću u pogledu rezultata. Nijedna informacija izvan ogleda nije potrebna da podrži zaključak o delotvornosti novog leka, odnosno medicinskog tretmana.⁹² Suprotno tome, studija koja uspešno pokazuje „jednakovrednost“, tj. Malu razliku između novog leka, odnosno medicinskog tretmana i poznatog aktivnog tretmana (novi lek vs placebo i nov lek vs aktivna kontrola) ne pokazuje sama po sebi da je nov lek, odnosno medicinski tretman delotvoran. „Jednakovrednost“ bi mogla da znači da su oba tretmana u studiji delotvorni, ali bi to moglo da znači, takođe, da su i bili nedelotvorni u studiji. Istraživač može da pretpostavi da ako je bila uključena placebo grupa, placebo bi bio manje vredan (inferioran) u odnosu na aktivnu kontrolu. Iako bi se moglo očekivati da je poznat aktivan lek, odnosno medicinski tretman vredniji od placeba u ma kom dobro planiranom ogledu, iskustvo je pokazalo da ovo nije slučaj za mnoge vrste lekova, odnosno medicinskih tretmana. Mnoge vrste lekova za koje se rasprostranjeno mislilo da su „delotvorni“ ne pokazuju da su vredniji (superiorniji) od placebo lekova u 30–50% kliničkih ogleda. Potvrda, dakle, mora da dođe iz izvora izvan ogleda. Kada je standardan lek, odnosno medicinski tretman dosledno i sasvim delotvoran, izvodljiv je naučno uverljiv terapijski ekvivalent ogled (jednako vredan) i placebo kontrolisan ogled nije potreban da ustanovi delotvornost novog leka, odnosno medicinskog tretmana. Ako je raspoloživ standardan lek, odnosno medicinski tretman umereno i nedosledno delotvoran, ali se od novog leka, odnosno medicinskog tretmana očekuje da je čak i delotvorniji, placebo kontrolisani ogled takođe nije potreban. Međutim, ozbiljni problemi nastaju kada se tumače aktivno kontrolisani klinički ogledi čija je delotvornost standardnog medicinskog tretmana, odnosno aktivne

⁹² R. Temple / S. Ellenberg, Part 1, 2000: 3/24.

kontrole ograničena i nedosledna. U tom slučaju potvrda da je aktivna kontrola delotvornija od placeba mora da dođe izvan ogleda.⁹³

Sposobnost studije da razlikuje aktivan i neaktivan medicinski tretman naziva se *procena osetljivosti*. Čak i ako se nov i standardan medicinski tretman pokazuju praktično jednakim i ako je odstupanje u njihovom upoređivanju sasvim malo, studija ne može da pokaže delotvornost novog leka, odnosno medicinskog tretmana. *ACETs* nisu planirani da pokažu nedostatak u statističkom značaju između medicinskih tretmana. Pre bi se reklo da su takvi ogledi planirani da pokažu ne manju vrednost (neinferiornost), odnosno da nov medicinski tretman nije inferioran u odnosu na standardan medicinski tretman (aktivnu kontrolu) više nego samo do neznatne granice. Najbolji dokaz da jedan aktivan medicinski tretman ima superiorno dejstvo u odnosu na placebo u datoj studiji bila bi serija slično planiranih ogleda koji pokazuju da aktivan lek, odnosno medicinski tretman pouzdano nadilazi placebo. *ACET*, onda, iziskuje informaciju izvan ogleda o prošlim placebo kontrolisanim studijama, koje su upoređivale jedan istraživački aktivan medicinski tretman ili lek s placebo, koje tumače rezultate sadašnjeg aktivno kontrolisanog ogleda. U ovom pogledu, aktivno kontrolisan ogled sličan je istorijski kontrolisanim ogledima. Po pravilu, studije koje su očigledno adekvatnog obima i planiranja *ne razlikuju lekove i placebo*. Pravni pisac *Lasagua* veoma je dobro opisao ovu teškoću: „upoređivanje novog leka i standardnog medicinskog tretmana uverljivo je samo kada je nov lek superioran (vredniji) u odnosu na standardan medicinski tretman. Ako je nov lek inferioran (manje vredan) ili se čak ne može razlikovati od standardnog delotvornog medicinskog tretmana, rezultati će se teško protumačiti“.⁹⁴ U praksi, mnoge takve studije uključuju tri grupe: grupu koja prima nov lek, odnosno medicinski tretman, grupu koja prima aktivan tretman i grupu koja prima placebo – da pruži jasne dokaze o delotvornosti (nov lek vs placebo i aktivna kontrola vs placebo). Ovaj plan ogleda uvek jasno razlikuje (što je naročito važno za proizvođača leka) lek koji ne funkcioniše

⁹³ Upor. R. Smith, 2000:2/5; R. Temple / S. Ellenberg, Part 1, 2000: 3–4/24.

⁹⁴ L. Lasagua: “Placebos and controlled under attack“ (Editorial), *Eur J Clin Pharmacol.*, 1979; 15: 373–4, in: R. Temple / S. Ellenberg, *Ibid.*, 3–4/24.

(standardan medicinski tretman superioran je u odnosu na placebo, ali novi lek nije) i ogled koji ne funkcioniše jer ni standardan lek ni nov lek nisu superiorni u odnosu na placebo.⁹⁵ U nekim slučajevima proučavanje može da bude usmereno na procenu komparativne delotvornosti dva poznata aktivna tretmana. U tom slučaju je, takođe, procena osetljivosti suštinska za tumačenje rezultata ogleda. Studija s tri kontrolne grupe (nov lek, placebo i aktivan tretman) optimalna je zato što može: da proceni probu osetljivosti i ako je proba osetljivosti potvrđena; da odmeri dejstvo novog leka, odnosno medicinskog tretmana i da uporedi dejstvo dva aktivna medicinska tretmana.⁹⁶ Kod kvantifikovanja i procene rezultata ma kog aktivno kontrolisanog ogleda jednakovrednih tretmana „problem može da bude, uopšte uzev, u malom odgovoru koji varira među populacijom subjekata istraživanja-pacijenata; u nedovoljnom pridržavanju terapije ili u upotrebi pratećih medikamenata; proučavanih uzoraka, tj. subjekata istraživanja koji spontano doživljavaju poboljšanje ili ne odgovaraju na lek; ili iz nekog drugog razloga koji još nije poznat“.⁹⁷

Aktivno kontrolisani ogledi jednakovrednih tretmana mogu da budu informativni i uspešno upotrebljeni u mnogim terapeutskim oblastima u kojima procena osetljivosti na lek, odnosno medicinski tretman nije pod sumnjom: kod lečenja kancera, infektivnih bolesti i kardiovaskularnih stanja. Čak i kad novi lekovi ne pokazuju jasne napretke, važno je da se raspolaze višestruko delotvornim lekovima. Lekovi ne deluju na isti način na sve osobe. Osim toga, lekovi će se razlikovati unutar iste klase u toksičnosti i farmakokinetičkim osobinama, kao što su način izlučivanja, potencijalne interakcije leka s drugim lekovima i vreme poluraspada, što može da ih čine i više ili manje prikladnim za različite osobe, odnosno pacijente. Postupak nalaženja optimalnog tretmana za pojedinog pacijenta mnogo će verovatnije biti uspešan kada postoje višestruke terapijske opcije.⁹⁸

⁹⁵ Upor. *Ibid.*, 4/24.

⁹⁶ *Ibid.*, 6/24.

⁹⁷ *Ibid.*, 5/24.

⁹⁸ *Ibid.*, 5–6/24.

6. INFORMISANI PRISTANAK ZA UČEŠĆE U NASUMIČNO KONTROLISANIM KLINIČKIM OGLEDIMA

I. Opšti pogled

Nirnberški kodeks ustanovio je osnovna pravila o etičnom vršenju biomedicinskih istraživanja na čoveku i ta pravila važe i danas.⁹⁹ Jedno od tih pravila nalaže istraživaču da dobije informisani pristanak od svakog učesnika istraživačke studije. Ovaj zahtev, koji je sada uključen u praktično sve propise i etičke vodiče o istraživanjima na čoveku, fundamentalan je jer osigurava da se subjekti istraživanja poštuju kao „osobe“, tj. kao samostalni ljudi sposobni da se potčine sopstvenim pravilima i vrednostima i da donose vlastite odluke koje se tiču učešća u jednoj istraživačkoj studiji ili ogledu. Ovo znači da učesnici u ogledu / pacijenti moraju da daju pristanak u pismenom obliku, pošto su prethodno dovoljno obavješteni o smislu, cilju, *postupcima*, očekivanim rezultatima, mogućim rizicima, kao i o neprijatnim pratećim okolnostima ogleda ili mogu da odbiju da daju svoj pristanak na učešće u ogledu (kurziv – V.K.T.).¹⁰⁰

Naravno, informisani pristanak nije dovoljan da ozakoni ma koju vrstu istraživanja na ljudima.¹⁰¹ Informisani pristanak je samo „subjektivan“ uslov za istraživanje (poštovanje autonomije) koji treba da bude dopunjen „objektivnim“ zahtevom (poštovanjem dobrobiti subjekata istraživanja). Potonji element odnosi se na sigurnost, odnosno bezbednost učesnika istraživanja i zasniva se na opšteprihvaćenom stavu da „razmatranja koja su u vezi s dobrobiti ljudi treba da imaju prednost nad interesima nauke i društva“.¹⁰²

⁹⁹ V. The Nuremberg Code (1947), *British Medical Journal*, No 7070, Volume 313, page 1448.

¹⁰⁰ V. član 38, stav 2 ZZZ Srbije; V. V. Klajn-Tatić: „Informisani pristanak na učešće u nasumično kontrolisanim kliničkim ogledima“; *Strani pravni život*, br. 2/2012: 94–110.

¹⁰¹ V. naše izlaganje u prvom poglavlju prvog dela rada: „Ispunjenje etičkih zahteva kao pretpostavka pravne dopustivosti biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda na ljudima“.

¹⁰² § 6 nove *Helsinške deklaracije*.

U ovom odeljku razmatranje je usredsređeno na prvi uslov, na zahtev za informisanim pristankom, i mnogo preciznije, na mogućnost nekih izuzetaka od potpunog informisanog pristanka za nasumično kontrolisane kliničke ogleda.¹⁰³ Treća faza ogleda,¹⁰³ bitna za svrhe ovog izlaganja, cilja na ispitivanje novog medicinskog tretmana u poređenju sa sadašnjim standardnim medicinskim tretmanom ili, kada ne postoji nikakav medicinski tretman, s placebom; učesnici se dodeljuju nasumično testiranoj ili kontrolnoj grupi po šansi pre nego po izboru. Nasumično dodeljivanje grupama učesnika u studiji obično se čini na osnovu kompjuterskog programa ili tabele o slučajnim brojevima.¹⁰⁴

II. Zelenov plan o informisanom pristanku na nasumično kontrolisane kliničke ogleda

Nasumično kontrolisani klinički ogledi (*RCTs*) povlače za sobom izvesne etičke dileme. S tačke gledišta „objektivnog“ uslova za istraživanje, tj. dobrobiti učesnika, rasprostranjeno se priznaje da su *RCTs* (*Randomized controlled trials*) etički prihvatljivi samo dok je neizvesno, odnosno nesigurno da li je nov medicinski tretman koji se ispituje bolji od jednog standardnog medicinskog tretmana. Ovo je „princip o neizvesnosti“, odnosno o „kliničkoj ravnoteži“ ili o „nultoj hipotezi“. Budući da se lekari ne slažu o tome koji je medicinski tretmana bolji, zahtev o nesigurnosti je punovažan sve dok naučna zajednica kao celina ne odluči koji je medicinski tretman bolji.¹⁰⁵

Iz perspektive informisanog pristanka, *RCTs* takođe donose važna etička pitanja, osobito kada istraživači, u interesu istraživačke studije, izbegavaju da obelodane učesnicima neke bitne informacije. Problem nastaje zato što u konvencionalnom planiranju nasumično

¹⁰³ V. naše izlaganje u: „Faze kliničkih ogleda“.

¹⁰⁴ Upor. Roberto Andorno / Fäster Margit / Bittler-Andorno Nikola: “Can there be exceptions to fully informed consent in randomized clinical trials? – The case of the randomized consent (Zelen) design“, *Annual Review of Law and Ethics*, Ducher and Humblot – Berlin, No. 15, 2007: 340. U daljem tekstu: R. Andorno *et al.*, 2007.

¹⁰⁵ V. B. Freedman: “Equipose and the Ethics of Clinical Research“, *New England Journal of Medicine/ NEJM*, vol.317, 3, 1987: 141–145.

kontrolisanih kliničkih ogleda nasumičnost zauzima mesto *pošto* je dobijen informisani pristanak učesnika. Samo oni učesnici koji se slože s nasumičnim dodeljivanjem jednom od predloženih medicinskih tretmana mogu da uđu u ogled. Ovaj postupak je ponekad tegoban za učesnike, naročito za pacijente s ozbiljnom bolešću, kao što je kancer, kojima može da bude teško da prihvate da se o njihovom medicinskom tretmanu odlučuje po mehanizmu šanse ili da se odreknu učešća u ogledu. Takođe, postupak informisanog pristanka stavlja i lekare u tešku situaciju jer su obavezni da kažu pacijentu da će se „obećavajuća“ nova terapija procenjivati zato što postoji jedna „nezadovoljavajuća“ stopa propusta udružena sa standardnom terapijom. Posle toga lekari moraju da obaveste pacijente da oni možda neće primati obećavajuću terapiju jer će se nova terapija dati samo nekim pacijentima, i to nasumice, bacanjem novčića „glava–pismo“. Ovu dvosmislenu situaciju neki lekari smatraju neprihvatljivom zato što dovodi u pitanje odnos poverenja između lekara i pacijenata. To objašnjava izvesnu nevoljnost pacijenata i njihovih lekara da učestvuju u nasumično kontrolisanim kliničkim ogledima.¹⁰⁶

Traganje za rešenjem oba problema (dvosmislenosti postupka informisanog pristanka i malog broja učesnika u kliničkim ogledima) navelo je američkog statističara *Marvin Zelena* da 1979. godine predloži jedan alternativan pristup, nazvan „nasumičan plan pristanka (*randomized consent design*) ili plan o tzv. prethodnoj randomizaciji (*pre-randomization*). Prema ovom pristupu, potencijalni subjekti istraživanja nasumice su dodeljeni testiranoj ili kontrolnoj grupi *pre nego* što su dali svoj pristanak. Jedino se od pacijenata dodeljenih testiranoj grupi traži da daju informisani pristanak, *ali im se nužno ne kaže o prethodnoj nasumičnosti*. Ako je pristanak dobijen, oni će primati istraživački / ekperimentalan tretman. Pacijenti nasumično dodeljeni kontrolnoj grupi ne ulaze u ogled s pristankom, uz obrazloženje da će i onako primati standardan medicinski tretman.¹⁰⁷

¹⁰⁶ Upor. R. Andorno *et al.*, 2007: 341.

¹⁰⁷ Marvin Zelen: “A New Design for Randomized Clinical Trial“, *New England Journal of Medicine*, Vol. 300, No. 22, 1979: 1242–49; V. Chapter 6: “Experimentation with Human Subjects: C: Assessment of Current Regulations:

Valja istaći da se posle prelaska na Zelenov plan šestostruko uvećalo vrbovanje ljudi za neke ogledе.¹⁰⁸ Glavna praktična prednost Zelenovog plana je da su gotovo svi pacijenti uključeni u ogled. Osim toga, kako je Zelen tvrdio, „predloženi plan ima poželjna svojstva pošto se od lekara traži da pristupi pacijentu s kojim razgovara samo o jednoj terapiji. Lekar u je potrebno da ga pacijent ne vidi kao nekoga ko ne zna šta radi i kao nekoga ko odlučuje o medicinskom tretmanu bacanjem novčića „glava –pismo“. Otuda, odnos lekara i pacijenta nije doveden u pitanje. Na strani pacijenta postoji, takođe, važna prednost: pre davanja pristanka pacijent zna koji će mu se tretman dati.¹⁰⁹

Ovom pristupu upućeni su ozbiljni etički prigovori, ne samo zbog neobelandjivanja činjenice o nasumičnom dodeljivanju u testiranu grupu već i zato što pacijenti u kontrolnoj grupi nikada ne bi znali da li su i oni u ogledu ili nisu. U literaturi se tvrdilo da je predlog išao predaleko u pokušaju da olakša obavljanje nasumično kontrolisanih studija. Osim toga, dokazivalo se da se informisani pristanak zahteva čak i kada kontrolna grupa prima najbolji mogući standardan medicinski tretman.¹¹⁰

Deset godina kasnije, u pokušaju da savlada ove prigovore, Marvin Zelen nudi jednu alternativnu metodologiju koju naziva „nasumičan plan o dvostranom pristanku“. Prema ovom modifikovanom pristupu, učesnici se prvo nasumice dodeljuju jednoj ili drugoj grupi, što im se može reći, iako Zelen podrazumeva da može da se izostavi pominjanje nasumičnosti. Od učesnika se jedino traži da pristanu da primaju medicinski tretman koji odgovara grupi kojoj su dodeljeni. Ako se oni ne slože, imaju mogućnost da se

Marvin Zelen: A New Design for Randomized Clinical Trials, 300 *New Eng. J. Med.*, 1242–1249⁶, in: Judith Areen / Patricia King / Steven Goldberg / Alexander Morgan Capron: *Law, Science and Medicine*, Foundation Press, New York 1984: 1005–1009. U daljem tekstu: M. Zelen, 1979, u: J. Areen *et al.*, 1984.

¹⁰⁸ Susan Ellenberg: “Randomization designs in comparative clinical trial“, *New England Journals of Medicine*, Vol. 340, 1984: 1404–1408.

¹⁰⁹ M. Zelen, 1979, u: J. Areen *et al.*, 1984: 1243.

¹¹⁰ Susan Ellenberg: “Informed Consent: Protection or Obstacle?“, *Controlled Clinical Trials*, vol. 18, 1997:628–636, u: R. Andorno *et al.*, 2007: 342, fn. br.12.

prebace u drugu grupu, pod pretpostavkom da su učesnici blagovremeno i voljno obavješteni da postoji i druga grupa.¹¹¹

U literaturi se primećuje da ovaj alternativan plan ima jednu značajnu nepovoljnost koja može da utiče na statističku moć studije ako bi pretežan broj učesnika izabrao da prima standardan medicinski tretman. Ovaj drugi pristup izbegava, doduše, etičke probleme prvog Zelenovog plana, zato što je jasno da se, po ovom pristupu, svi učesnici obavještavaju, što čini ovaj plan prihvatljivijim od plana prema kome su se obavještavali samo oni dodeljeni istraživačkom / eksperimentalnom tretmanu. Ipak, „dvostrano nasumičan plan pristanka“ rađa druga etička pitanja: pošto lekari-istraživači znaju koji je tretman dodeljen učesnicima pre pristupanja, oni će, svesno ili nesvesno, s predrasudama da izlažu obavještenja u korist medicinskog tretmana grupe kojoj je subjekt istraživanja već dodeljen, čineći, pri tom, pristanak „manje od potpuno informisanog“. Drugim rečima, istraživači će imati „svaki podsticaj da govore u prilog pojedinom medicinskom tretmanu koji je već dodeljen, dok neće imati nikakvu motivaciju da razmatraju potencijalno loše strane drugog (drugih) tretmana“.¹¹² Ovo može da uslovi obmanjivanje pacijenata: pošto lekari mogu, čak, da izostave ili da, bar, ne naglase činjenicu o nasumičnosti, pacijenti mogu da steknu utisak da je dodeljeni medicinski tretman namerno odabran za njih na osnovu stručnog medicinskog mišljenja (suda, procene) iako je u stvari dodeljen po mehanizmu šanse.¹¹³ Kritičari ovog plana dokazuju da rešenje teškoće koju lekari imaju zbog nesigurnosti koji je medicinski tretman najbolji, a koju treba da podele s pacijentima leži u otvorenijem i iskrenijem saopštavanju pacijentima realnosti medicinskih nesigurnosti, a ne u pronalaženju načina koji olakšava obmanjivanje pacijenata.¹¹⁴ Pravni pisac *L. Doyal* smatra da čak i ako bi potpuno

¹¹¹ Marvin Zelen: “Randomized consent designs for clinical trials: an update“, *Statistics in Medicine*, vol. 9, 1990: 645–56; R. Andorno *et al.*, 2007: 342.

¹¹² Susan Ellenberg: “Randomized Consent Designs for Clinical Trials: An Update” (Letter to Editor), *Statistics in Medicine*, Vol. 11, 1992: 131–132, u: R. Andorno *et al.*, 2007:343, fn. br. 15.

¹¹³ R. Andorno *et al.*, 2007: 343 i fn. br.16.

¹¹⁴ B. Brody: *The Ethics of Biomedical Research. An International Perspective*, New York, Oxford University Press, 1998: 153, in: R. Andorno *et al.*, 2007: 343, fn. br.16.

informisani pristanak mogao da učini neka potencijalno plodonosna istraživanja nemoguće izvršivim, zbog nedovoljnog broja vrbovanih i upisanih subjekata istraživanja, „to je cena koju mi plaćamo da bismo živeli u društvu u kome se moralna vrednost čuva, u kome jedni druge tretiramo s poštovanjem i u kome uzimamo ljudska prava ozbiljno“.¹¹⁵ U stvari, kako neki autori navode, problem vrbovanja može da ukaže da je nameravano istraživanje, posle svega, nedovoljno uverljivo s jedne etičke tačke gledišta.¹¹⁶

Obe varijante Zelenovog plana (jednostrano i dvostrano nasumičan pristanak) koristile su se i još se koriste u nekim kliničkim ogledima, iako ne prečesto. Vredno je zapažanja da su stručnjaci nedavno pružili teoretske argumente u korist Zelenovog plana ili drugih sličnih pristupa koji dopuštaju, pod određenim okolnostima, odricanje od informisanog pristanka na učešće u nasumično kontrolisanim kliničkim ogledima.¹¹⁷

III. Izuzeci od potpunog informisanog pristanka na nasumično kontrolisane kliničke ogleda prema međunarodnim, regionalnim i nacionalnim pravnim propisima i tzv. staleškom pravu

Opšti zahtev za informisanim pristankom za istraživanje koje uključuje ljude kao subjekte istraživanja bio je uključen, prvi put, u jedan međunarodno obavezujući pravni instrument iz 1966. godine, a to je bio Međunarodni pakt o građanskim i političkim pravima Ujedinjenih nacija, u kome se u odredbi člana 7 kaže: „Niko neće biti subjekt istraživanja bez svog slobodno datog pristanka na medicinski ili naučni eksperiment“.¹¹⁸ Ista misao iskazana je i u članu 25, stav 2 Ustava Republike Srbije.¹¹⁹

¹¹⁵ Len Doyal: “Journal should not publish research which patients have not given fully informed consent, with three exceptions“, *British Medical Journal*, vol. 314, 1997:1107–1111.

¹¹⁶ Upor. R. Andorno *et al.*, 2007: 343, fn. br. 19.

¹¹⁷ Upor. *Ibid.*, 345, fn.br.30.

¹¹⁸ Međunarodni pakt o građanskim i političkim pravima Ujedinjenih nacija (*International Covenant on Civil and Political Rights of the United Nations*), iz 1966. godine.

¹¹⁹ *Službeni glasnik RS*, br. 1/2006.

Prema Nirnberškom kodekstu, „zahtev za dobrovoljnim pristankom čoveka kao subjekta istraživanja „iziskuje da se *pre* prihvatanja jedne potvrdne odluke, eksperimentalnom subjektu učine poznatim priroda, trajanje i cilj eksperimenta; *metodi* i sredstva kojima on treba da se izvrši...“ (kurziv – V.K.T.).¹²⁰

Prema § 24 nove *Helsinške deklaracije*, „u ma kom istraživanju na ljudima, svaki potencijalni subjekt istraživanja mora da bude adekvatno obavješten o cilju i *metodima* (kurziv – V.K.T.) i anticipiranim koristima i potencijalnim rizicima studije i njenim neudobnostima koje može da iziskuje“... (kurziv – V.K.T.). Deklaracija dopušta istraživanje *bez* informisanog pristanka kad „nije moguće da se dobije formalni pristanak pojedinca, sve dok je njegovo ‚fizičko / mentalno stanje koje sprečava dobijanje informisanog pristanka, nužna karakteristika populacije koja se istražuje‘ i dok su zadovoljeni i drugi uslovi“ 29).¹²¹

Vodiči *CIOMS* iz 2002. godine fleksibilniji su od nove *Helsinške deklaracije* u pogledu zahteva za informisanim pristankom pošto daju diskreciono pravo komitetima za etiku da odluče o dopuštanju izuzetaka od ovog fundamentalnog principa. Prema Vodiču 4: „Za sva biomedicinska istraživanja koja uključuju ljude istraživač mora da dobije dobrovoljan informisani pristanak prospektivnog subjekta istraživanja. *Odricanje od informisanog pristanka* smatra se neuobičajenim i izuzetnim i mora da ga u svim slučajevima odobri, po preispitivanju, jedan komitet za etiku“ (kurziv – V.K.T.).¹²² Komentar na Vodič 4 *CIOMS* razjašnjava uslove za odricanje od informisanog pristanka: „...kada plan istraživanja ne uključuje nikakav veći od minimalnog rizika, a zahtev za informisanim pristankom učinio bi izvršenje istraživanja nepraktičnim, na primer, tamo gde istraživanje uključuje samo vađenje podataka iz dosijea subjekata istraživanja, komitet za etiku koji obavlja preispitivanje može da odluči da se odrekne nekih ili svih elemenata informisanog pristanka“ (kurziv – V.K.T.).¹²³ Čak i ako Vodič 5 *CIOMS* zahteva da učesnicima treba da

¹²⁰ Upor. R. Andorno *et al.*, 2007: 245.

¹²¹ Upor. *Ibid.*, 346.

¹²² Vodič 4 *CIOMS*: Guidelines 2002:26/79.

¹²³ *Ibid.*, 27–28/79.

se pruži „jedno objašnjenje o svojstvima (osobinama) plana, na primer, o nasumičnosti, o dvostrukom slepilu (tačka 4), ova informacija mogla bi da se izostavi ako bi to odobrio komitet za etiku (kurziv – V.K.T.). U ovom pogledu, Komentar na Vodič 5 CIOMS priznaje da se „ponekad, da bi se osigurala punovažnost istraživanja, istraživač uzdržava od izvesnih informacija u postupku pristanka... U biomedicinskim istraživanjima ovo dobija, obično, oblik uzdržavanja od informacija u cilju posebnih (istraživačkih – dodala V.K.T.) postupaka. U mnogim takvim situacijama od prospektivnih subjekata istraživanja traži se da pristanu da ostanu neobavešteni o cilju nekih postupaka sve do okončanja istraživanja; *posle okončanja studije, njima se daju propuštene obaveštenja*. Ma koji takav postupak mora da dobije izričito odobrenje komiteta za etiku koji vrši preispitivanje“ (kurziv – V.K.T.).¹²⁴

Svetska zdravstvena organizacija (*World Health Organisation / WHO*) odobrila je 1995. godine Vodič za dobru kliničku praksu za ogleda o farmaceutskim proizvodima sa ciljem da postavi opšte standarde za vršenje takvih biomedicinskih istraživanja na ljudima. Paragraf 3.3 o informisanom pristanku, koji priznaje principe sadržane u Helsinškoj deklaraciji i Vodičima CIOMS, *ne sadrži nikakvo izričito pominjanje potrebe da se učesnici obaveste o nasumičnosti ili o prethodnoj nasumičnosti* (kurziv – V.K.T.).¹²⁵

Međunarodna konferencija o harmonizaciji tehničkih zahteva za registrovanje farmaceutika za humanu upotrebu usvojila je 1996. godine Vodič dobre kliničke prakse (*Guidance of Good Clinical Practice*) da osigura da su sakupljene podatke iz kliničkih ogleda prihvatile regulatorne vlasti u Evropskoj uniji, Japanu i SAD. Zahtev za slobodno datim informisanim pristankom pominje se u tački 2.9. Tačka 4.8.10, C nalaže da i razgovor o informisanom pristanku i njegov pismeni oblik uključe u *objašnjenje o „tretmanu koji se ispituje i o verovatnoći za nasumično dodeljivanje i ekperimentalnom i standarnom tretmanu“*. Vodič dopušta da „u *urgentnim situacijama*, kada prethodni pristanak nije moguće dobiti od samog subjekta, treba

¹²⁴ *Ibid.*, 30–33/79; Upor. R. Andorno *et al.*, 2007: 346–347.

¹²⁵ Upor. *Guidelines for Good Clinical Practice / GCP / for Trials on Pharmaceutical Product*; u: R. Andorno *et al.*, 2007: 347.

da se traži pristanak subjektovog zakonski prihvatljivog predstavnika, ako je prisutan... U ovim slučajevima subjekt treba da bude što je pre moguće obavešten da je u ogledu i treba da se traži poseban pristanak za nastavak njegovog učešća u ogledu (tačka 4.8. 15) (kurziv – V.K.T.).¹²⁶

Izuzetak od zahteva za informisanim pristankom u *hitnim situacijama* predviđa i Konvencija Saveta Evrope o ljudskim pravima i biomedicini (član 8). Takođe, informisani pristanak nije uključen u „bezuslovna“ prava jer to pravo Konvencija ograničava: interesima javne sigurnosti; radi sprečavanja krivičnih dela; radi zaštite javnog zdravlja ili zbog zaštite prava i sloboda drugih (član 23, § 1).

Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope, koji se tiče biomedicinskih istraživanja, kada regiliše pravo na pristanak i na informisanje (čl. 13 i 14), *nepominjanje, uopšte, nasumičnost ili prethodnu nasumičnost, niti postoji bilo koje razjašnjenje ovog pitanja u „Objašnjavajućem izveštaju“ („Explanatory Report“).*

Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima ne uključuje, takođe, nikakvo izričito upućivanje na randomizaciju ili na prethodnu randomizaciju kada u članu 3(b) govori o pravu učesnika ogleda na informisani pristanak.

Federalni propisi SAD o zaštiti ljudi kao subjekata istraživanja određuju, u § 46.116(a), opšte zahteve za informisanim pristankom koji nalažu da se učesnicima istraživanja dâ: iskaz da studija uključuje istraživanje; jedno objašnjenje cilja istraživanja i očekivano trajanje subjektovog učešća; *opis postupka* koji će slediti i ukazivanje na ma koje postupke koji su eksperimentalni.¹²⁷ *Odricanje od informisanog pristanka može da bude izuzetno dopušteno.* Prema § 45.116 (d) *C.F.R.*, „jedno ustanovljeno telo za preispitivanje (*IRB*)

¹²⁶ V. *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use / ICH*, 1996; R. Andorno *et al.*, 2007: 348.

¹²⁷ United States Department of Health and Human Services: Title 45 *Code of Federal Regulations*, Part 46: *Protection of Human Subjects*, Subpart A: Informed Consent of Research Subjects, June 23, 2005, <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm>, 13–14/29. U daljem tekstu: 45 *C.F.R.* 46.

može da odobri postupak pristanka koji ne uključuje ili, koji menja, neke ili sve elemente informisanog pristanka ili može da odobri odricanje od zahteva da se dobije informisani pristanak, i to u sledećim slučajevima: ako istraživanje ne uključuje nikakav veći od minimalnog rizika subjektima istraživanja; ako promena ili odricanje neće nepovoljno da utiču na prava i dobrobit subjekata istraživanja; ako istraživanje ne bi moglo da se praktično izvrši bez odricanja od informisanog pristanka ili izmene u zahtevu za njim i, kad god je praktično, subjektima će biti data dodatna važna obaveštenja pošto je okončano njihovo učestvovanje“ (kurziv – V.K.T.).¹²⁸ Sâm Marvin Zelen priznao je da je stupanjem na snagu federalnih propisa 1981. godine, „plan o jednostrano nasumičnom pristanku“ postao nezakonit pošto je ulazak pacijenata u kliničke ogleda bez njihovog pristanka, bez obzira na dodeljeni medicinski tretman, jasno zabranjen.¹²⁹ S druge strane, „plan o dvostrano nasumičnom pristanku“ koji zabranjuje nasumičnost pre pristupanja pacijenata, ali predviđa informisani pristanak svih subjekata, još je dopušten prema sadašnjim (američkim – dodala V.K.T.) propisima“.¹³⁰

Nacionalna savetodavna bioetička komisija SAD objavila je 2001. godine izveštaj o „Etičkim i političkim pitanjima u istraživanju koje uključuje ljude“ u kome se zagovara stav da „dobijanje dobrovoljnog informisanog pristanka ne treba da se zahteva za svaku istraživačku studiju“. Komisija smatra da bi se *odricanje od informisanog pristanka* moglo opravdati „u istraživačkim studijama koje ne uključuju nikakvu interakciju između istraživača i učesnika, kao što je slučaj sa studijama koje koriste moguće prepoznatljive podatke, na primer, studije o dosijeima, i u studijama posmatranja (bihevorističkim studijama), u kojima rizici nisu uopšte uzev fizički, i to pod sledećim uslovima: sve komponente studije uključuju minimalan rizik ili ma koju komponentu koja uključuje *veći od minimalnog rizika*, ali koja nudi izgled direktne koristi učesnicima; odricanje nije, inače, zabranjeno državnim, federalnim ili

¹²⁸ Upor. 45 *C.F.R.* part 46/A: § 45116(d): 15–16/29.

¹²⁹ M. Zelen: «Randomized consent design for clinical trials: an update», *Statistics in Medicine*, vol. 9, 1990: 645–56.

¹³⁰ S. Ellenberg: “Informed Consent: Protection or Obstacle?”, *Controlled Clinical Trials*, Vol. 18, 1997: 629, u: R. Andorno *et al.* 2007, 343, fn. br. 15.

međunarodnim zakonom i, u analiziranju rizika i potencijalnih koristi ustanovljeno telo za preipitivanje (*IRB*) posebno odredi da koristi od znanja koje će se dobiti iz istraživačke studije preteže nad ma kojom povredom dostojanstva udruženom s netraženjem informisanog pristanka“ (kurziv – V.K.T.).¹³¹

U Kanadi *Tri-Council Policy Statement* zagovara stav prema kome se ne smatra da se u studijama koje uključuju nasumičnost i slepilo u kliničkim ogledima radi o odricanju ili izmeni zahteva za pristankom *ako su subjekti istraživanja obavješteni o verovatnoći da će u studiji biti nasumično dodeljeni testiranoj ili kontrolnoj grupi*. S druge strane, ponekad se istraživanja koja se odnose na društveno merljive institucije ne mogu da obave bez pribegavanja ograničenom obelodanjivanju. Takva istraživanja mogu da budu izvršena jedino ako subjekti (učesnici) ne znaju unapred istinsku svrhu istraživanja.¹³²

Evropski propisi još uopšte nije pristupaju izuzecima od zahteva za potpunim informisanim pristankom učesnika na nasumično kontrolisane kliničke ogleda od vanevropskih nacionalnih propisa o kojima je do sada bilo reči. U Francuskoj je Zakon o zaštiti subjekata biomedicinskih istraživanja (*Loi Huriet*) usvojen 20. decembra 1988. godine, a posle je menjan 1990. i 1994. godine. Zahtev za informisanim pristankom, uključen u član 209-9 Zakona o javnom zdravlju, bio je zamišljen pod sasvim širokim uslovima i nije pružao precizan odgovor na pitanje o kome se raspravlja, naime, da li učesnici treba da budu obavješteni pre nego što daju svoj pristanak o činjenici nasumičnosti i dvostrukom slepilu ogleda. Ova odredba ostala je suštinski nepromenjena posle zamene „Loi Huriet“ Zakonom 2004-806, od 9. avgusta 2004. godine, o politici društvenog (javnog) zdravlja, koji je ciljao na primenu Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima. Prema novom članu 1122-1 francuskog Zakona o društvenom zdravlju, „preduzimanja biomedicinskog istraživanja na osobi, njen / njegov slododan, informisan i izričit pristanak mora da

¹³¹ *US National Bioethics Advisory Commission*: “Ethical and Policy Issues in Research Involving Human Participant“, Bethesda 2001: 14–15.

¹³² *Medical Research Council of Canada, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and Social Sciences and Humanities Research Council of Canada = Tri-Council Policy Statement*: “Ethical Conduct for Research Involving Humans“, 1998; Upor. R. Andorno *et al.*, 2007: 352.

se dobije pošto je istraživač...učinio osobu svesnom *ciljeva metodologije* i trajanja istraživanja. Međutim, u slučaju biomedicinskih istraživanja ili ogleda koji se vrše u *hitnim situacijama* koje ne dopuštaju čoveku da traži potreban pristanak osobe koja će učestvovati u istraživanju, odnosno u ogledu, protokolom može da se unapred predvidi da se pristanak osobe neće tražiti. Osoba će biti obavještena čim to postane moguće o njenom učešću u ogledu i tražiće se od nje da pristane na nastavak učešća u ogledu“ (kurziv – V.K.T.). Prema tome, francuski Zakon ne govori posebno o uskraćivanju informacija iz metodoloških razloga u *RCTs*, ali predviđa izuzetke u psihološkim studijama i u hitnim slučajevima.¹³³

U Nemačkoj ne postoji opšte zakonodavstvo o biomedicinskim istraživanjima. Međutim, posebni zakoni pokrivaju neke aspekte istraživanja na ljudima unutar domena tih zakona: kliničke studije o lekovima uključene su u članove 40 do 42 Zakona koji reguliše proizvodnju i prepisivanje lekova (*Arzneimittelgesetz*, ili AMG),¹³⁴ a probe medicinskih proizvoda (sprava, uređaja) pokrivaju članovi 17 do 19 Zakona o medicinskim sredstvima (*Medizinproduktegesetz*, ili MPG). Oba propisa sadrže odredbe o informisanom pristanku.¹³⁵ Iako ovi zakoni ne svrstavaju nasumičnost u informacije koje treba da se daju pacijentu, nemački stučnjaci za medicinsko pravo smatraju da pacijenti moraju da budu obavješteni o ovom aspektu kliničkih ogleda.¹³⁶ Ovaj zahtev je takođe punovažan za učesnike dodeljene kontrolnoj grupi jer ako oni nisu obavješteni o grupi kojoj pripadaju i na šta im to daje pravo, oni ne mogu da usvoje potrebne mere opreza i da eventualno učine zahteve u budućnosti. U nemačkoj literaturi raspravljalo se i o tome da li bi izvesni izuzeci mogli da se dopuste u interesu samih pacijenata, na primer, kada ta informacija može da znači ozbiljan psihološki teret za njih.¹³⁷

Srpski Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima formuliše pristanak i obavještenje subjekta istraživanja (ispitanika) sasvim

¹³³ Upor. R. Andorno *et al.*, 2007: 353.

¹³⁴ Iz 1976, revidirana verzija iz agusta 2006 (BGBl, I S.1574, 1585).

¹³⁵ Art. 40, 1, n° 3; 2; 2a; Art.41, 1 i 3, n° 2 i 3 AMG; Art. 17, I, n° 1. MPG, u: *Ibid.*

¹³⁶ V. E. Deutsch / Spickoff A., 2003:462 i 699.

¹³⁷ *Ibid.*, 646, § 671.

uopšteno i ne pominje posebno ni činjenicu nasumičnosti, ni dvostrukog slepila prilikom kliničkog ispitivanja lekova. U odredbama člana 50, stav 1-4 ZLMS kaže se da dopustivo kliničko ispitivanje leka može da se obavlja samo na ljudima koji su se s tim pismeno saglasili, u prisustvu svedoka. Kad su posredi poslovno nesposobne osobe, potreban je pristanak njihovih roditelja ili staratelja. Pristanak na ispitivanje ne sme da se podstiče obećanjem ili davanjem bilo kakve materijalne ili druge koristi, a dati pristanak može da se povuče u svako vreme. Osoba koja daje pristanak za svoje ili tuđe učešće u kliničkom ispitivanju leka treba prethodno da bude potpuno obaveštena o svrsi, prirodi, *postupku* i mogućim rizicima ispitivanja. Obaveštenje treba da se da na razumljiv način i u pismenoj formi (član 56) (kurziv – V.K.T.).¹³⁸

∴∴∴

„Jednostrano nasumičan plan pristanka“ – po kome su subjekti oglada nasumično dodeljeni testiranoj ili kontrolnoj grupi pre dobijanja pristanka – pokazuje se da je isključen s uobičajenim zahtevom za informisanim pristankom, pošto subjekti iz kontrolne grupe nisu obavešteni da učestvuju u ogledu. Međutim, u većini propisa o istraživanju na ljudima ne postoji nijedan jasan odgovor – na koja smo napred ukazali – na pitanje da li je „dvostrano nasumičan plan pristanka“ prihvatljiv ili nije, po kome su subjekti oglada prvo nasumice dodeljeni jednoj ili drugoj grupi, ali se jedino traži od njih da pristanu da prime tretman koji odgovara grupi kojoj su dodeljeni.

Iako je zahtev za informisanim pristankom snažno naglašenu svim pomenutim propisima, i čak i ako neki od njih izričito zahtevaju da se učesnici oglada obaveste o činjenici nasumičnosti, većina njih priznaje da informisani pristanak *nije jedan bezuslovan princip* i dopuštaju neke izuzetke, na primer, u situaciji hitnosti ili kada priroda studije sama po sebi čini da nije moguće dobiti potpun informisani pristanak ili kada istraživanje ne uključuje fizičku intervenciju ili fizički rizik, na primer, u biheviorističkim studijama, uvek s odobrenjem odgovarajućeg komiteta za etiku. U ma kom slučaju i uprkos dvosmislenosti postojećih propisa, moglo bi da se dokazuje, s

¹³⁸ Upor. J. Radišić, 2008²: 286.

jedne etičke tačke gledišta, da izuzeci od potpunog informisanog pristanka ne bi trebalo da se koriste kao pitanje pogodnosti, odnosno olakšavanja u vrbovanju ljudi kao subjekata ogleda. Osim toga, odstupanje od potpunog informisanog pristanka ozbiljan je prekršaj prava učesnika ogleda i, stoga, zahteva da se uvek opravda i ograniči određenim preduslovima. Privremeno zadržavanje informacija (s pristankom osobe koje se to tiče) može da se odbrani pod određenim okolnostima. Ipak, takvi ogledi / istraživanja ne treba da dovode u pitanje prava i bezbednost učesnika. Istraživanja, odnosno ogledi zasnivaju se na poverenju u istraživača-lekara. Tim poverenjem ne sme da se poigrava neadekvatnim obaveštavanjem studiranih učesnika. Istraživanje koje zahteva modifikacije informisanog pristanka iz važnih metodoloških razloga ne mora da bude kategorički isključeno sve dok je kompatibilno sa zahtevom o neeksploataisanju (neiskorišćavanju) i dok dosledno poštuje autonomiju i dostojanstvo učesnika.¹³⁹

7. PROCENA I IZVEŠTAVANJE O NEPOVOLJNIM DOGAĐAJIMA I NEŽELJENIM REAKCIJAMA

I. Opšti pogled

Ne postoji nijedan potpuno bezbedan medicinski tretman. Svi medicinski tretmani rezultiraj nekim nepovoljnim događajima ili neželjenim reakcijama. Njihova ozbiljnost ide od blagih simptoma, do događaja koji su preteći po život. Sakupljanje podataka o nepovoljnim događajima ili neželjenim reakcijama kontrolni je zahtev koji ima i kliničku i naučnu važnost. Pri tom se pred istraživače postavlja pitanje koji podaci treba da se sakupljaju, kako da se sakupljaju, koliko često i kako treba da postupaju s malim brojem ozbiljnih nepovoljnih događaja. U tom pogledu se, s jedne strane, prikuplja prekomerno mnogo podataka o bezbednosti, a s druge, malo se izveštava o bezbednosti u objavljenoj literaturi. Primera radi, pregled 192 velika klinička ogleda iz sedam oblasti medicine

¹³⁹ Upor. R. Andorno *et al.*, 2007: 355.

obelodanjuje da se izveštavanje o bezbednosti smatralo adekvatnim u samo 39% objavljenih članaka.¹⁴⁰

Procena nepovoljnih događaja obuhvata celokupan spektar istraživanja, od rada u laboratoriji u toku razvijanja leka i / ili medicinskog sredstva (sprave, uređaja), studija na životinjama i ranih ispitivanja na malom broju ljudi, do studija slučaja, kliničkih ogleda i posmarketinškog osmatranja. Posledice uzimanih lekova koji izazivaju rak ili nakazno rođenje, kao što je primećeno s dietilsilbestromom i talidomidom, događaji sa COX-2 inhibitorima i suicidantidepresantima, nezgode s medicinskim spravama (uređajima), kao što su srčani pesmejkeri ili silikonski grudni implantati, privukli su veliku pažnju i izazvali publicitet, ali postoje i druge vrste nepovoljnih događaja ili neželjenih reakcija koje su, bez sumnje, mnogo uobičajenije.

Literatura koja se odnosi na procenu i izveštavanje o nepovoljnim događajima ili neželjenim reakcijama u vezi s medicinskim sredstvima vrlo je ograničena. Međutim, nema razloga za verovanje da su naučni izazovi u pogledu medicinskih sredstava malobrojniji ili manje česti od onih na koje se nailazi u razvoju lekova ili medicinskih tretmana.

Iako je ovo izlaganje usresređeno na nepovoljne događaje ili neželjene reakcije u kliničkim ogledima lekova, posle početnih faza razvoja i testiranja važnost procene i brzog izveštavanja o ovim događajima ili reakcijama odnosi se jednako na sve vrste istraživanja.¹⁴¹ Za ciljeve ovog rada, nepovoljni događaji / neželjene reakcije definišu se kao ma koji klinički događaj, znak, simptom, laboratorijski i drugi nalazi koji idu u neželjenom pravcu, bez obzira na to da li se smatra da su oni u vezi s tretmanom koji se ispituje ili ne. Uvek su važni pažljiva procena, analiza i izveštavanje o

¹⁴⁰ Upor. Joanniadis J. P. A./ Lan J.: "Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas", *JAMA*, 2001, 285: 437–443, u: Lawrence M. Friedman / Cart D., Furberg / David L. DeMets: Chapter 12: "Assessing and Reporting Adverse Events", in: *Fundamentals of Clinical Trials*, Fourth Edition; Springer, New York, Dordrecht Heidelberg, London, Springer Science + Business Media, LLC, 2010: 215. U daljen tekstu: L. Friedman *et al.*, 2010⁴.

¹⁴¹ Upor. T. Smith, 1999:147.

nepovoljnim događajima ili neželjenim reakcijama koji dopuštaju da se punovažno ustanove potencijalni rizici leka ili medicinskog tretmana.

U ovom delu razmatraju se sledeće teme: prvo se izlažu definicije nepovoljnih događaja i neželjenih reakcija; zatim se govori o problemu klasifikovanja nepovoljnih događaja i neželjenih reakcija; potom se ukazuje na načine na koje se doznaje da je došlo do nepovoljnih događaja i neželjenih reakcija; zatim se analiziraju nepovoljni događaji i neželjne reakcije, a potom govori o izveštavanju o nepovoljnim događajima i neželjenim reakcijama. Na kraju se ukazuje na moguća rešenja sada nezadovoljavajuće situacije u pogledu prepoznavanja, procene i izveštavanja o nepovoljnim događajima i neželjenim reakcijama tokom nasumično kontrolisanih kliničkih ogleda.

II. Procena nepovoljnih događaja i neželjenih reakcija tokom nasumično kontrolisanih kliničkih ogleda

Iako su ciljevi nasumično kontrolisanih kliničkih ogleda da odrede delotvornost i bezbednost jednog medicinskog tretmana dvostruki, procena je, u principu, asimetrična. U prvom je planu nastojanje da se sazna da li je i do kog opsega tretman delotvoran. Retko se slična razmatranja usredsređuju na potvrdu ili odbacivanje potencijalno ozbiljnog nepovoljnog događaja (*serious adverse event / SAE*) ako on već nije primarni cilj ogleda, kao što je mortalitet. Bezbednosni ishodi u protokolu kliničkog ogleda često nisu određeni ili predodređeni, odnosno anticipirani. Uprkos tome, klinički ogledi su važan izvor bezbednosnih informacija i iz kontrolnog i iz kliničkog ugla.¹⁴²

Procena nepovoljnih događaja ili neželjenih reakcija ima trojake prednosti. Prvo, sigurnost može da se odredi prospektivno, što dopušta podesno hipotetičko testiranje, koje uvećava suštinski verodostojnost rezultata ogleda. *Post hoc* posmatranja, uobičajena u oblasti bezbednosti, često su teška za tumačenje kauzaliteta, odnosno prouzrokovanja. Drugo, klinički ogledi imaju, po definiciji, podesnu i

¹⁴² Upor. L. Friedman *et al.*, 2010⁴: 216.

uravnoteženu kontrolnu grupu, koja dopušta pošteno upoređivanje studiranih grupa. Drugi studijski planovi kao što su, na primer, posmatračke studije, u dilemi su kada treba da uporede korisnike jednog tretmana s nekorisnicima. Tu ne postoji nikakva garancija da su grupe korisnika i nekorisnika uporedive. Jer, razlike između grupa ne moraju da budu izazvane tretmanom, već mogu da nastanu usled razlika u sastavu i karakteristikama grupa ili kombinacije ovih faktora. Statistička podešavanja mogu pomoći, ali nikada neće biti u stanju da potpuno kontrolišu razlike između korisnika i nekorisnika, što je u kliničkim ogledima moguće. I treće, većina ogleda o leku dopušta slepilo koje umanjuje potencijalne predrasude u sakupljanju i izveštavanju podataka o bezbednosti.¹⁴³

A. Definisane nepovoljnih događaja i neželjenih reakcija

Razlog za definisanje nepovoljnih događaja i neželjenih reakcija sličan je onom za definisanje bilo koje odgovorne varijable (promenljive veličine); definisanje omogućava istraživačima da zabeleže nešto na konzistentan, odnosno dosledan način. Osim toga, ono omogućava i da se uporede rezultati ogleda s rezultatima iz drugih ogleda o sličnim intervencijama, odnosno tretmanima. Pošto se na nepovoljne događaje ili neželjene reakcije obično ne gleda kao na primarno važnu promenljivu veličinu, o njima se ne misli ozbiljno dok se oni, u sebi, ne dogode, zahtevajući, onda, odgovarajuću pažnju i postupanje. U principu, istraživač će u studijskoj brošuri pripremiti listu potencijalno nepovoljnih događaja ili neželjenih reakcija. Protokoli studija retko pismeno određuju nepovoljne događaje ili neželjene reakcije, izuzev onih prepoznatih kao medicinska stanja i na koja istraživači nailaze u svakodnevnoj praksi. U multicentričnim ogledima nepovoljan događaj ili neželjena reakcija može da bude svaki onaj događaj ili reakcija koje istraživač proglasi za to. Otuda, unutar studijska doslednost može da bude isto toliko nedosledna koliko i međustudijska.¹⁴⁴ Budući da postoji veliki broj nepovoljnih događaja ili neželjenih reakcija, nije izvodljivo da se svi oni unapred

¹⁴³ Upor. L. Friedman *et al.*: Chapter 7: "Blindness", 20104: 119–131; 217.

¹⁴⁴ Upor. *Ibid.*, 218.

definišu i mnogi nisu, sami po sebi, definisani. Neki nepovoljni događaji ili reakcije ne mogu da se unapred definišu zato što nisu najbrojniji, ali ih spontano pominju učesnici ogleda. Iako nije uvek lako, važni nepovoljni događaji ili reakcije, za koje je poznato da su udruženi s medicinskom intervencijom i koji su klinički važni, a koje prate pojedini znaci ili laboratorijski nalazi, mogu i treba da budu sasvim dobro definisani. Drugi nepovoljni događaji, potpuno zasnovani na izveštavanju učesnika o simptomima, mogu da budu važni, ali mnogo teži za definisanje. Promena u stepenu ozbiljnosti simptoma takođe bi zahtevala definisanje nepovoljnog događaja ili reakcije. Treba uvek ukazati na činjenicu da jedan nepovoljan događaj ili reakcija nisu sasvim definisani ili da nisu predodređeni, odnosno anticipirani u ma kom objavljenom ogledu.¹⁴⁵

Shodno § 46.103 (b)(5) Federalnih propisa SAD o zaštiti ljudi kao subjekata istraživanja, nepovoljan događaj je „ma koji nepredviđen problem koji uključuje rizike učesnicima ili drugima ili ma koje ozbiljno ili produženo nepovino vanje ovoj politici ili zahtevima ili određenjima koja su formulisala ustanovljena tela za preispitivanje (IRB), kao i ma koja suspenzija ili prekidanje odobrenja koje je zahtevalo ustanovljeno telo za preispitivanje (IRB)“.¹⁴⁶ *Ma koji* podrazumeva sve *neočekivane* probleme koji uključuju rizik za učesnike istraživanja ili druge. *Neočekivani* su svi oni problemi koji nisu navedeni u formularu pristanka.

Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima definiše *nepovoljan događaj* kao ma koji neželjeni medicinski slučaj kod pacijenta ili subjekta kliničkog ogleda kome je dat humani lek i koji nije nužno u uzročnoj vezi s ovim tretmanom (član 2, stav 1, tačka (m)), dok *nepovoljnu reakciju* definiše kao sve nepovoljne i nenamerne odgovore na jedan istraživački lek u vezi s ma kojom datom dozom (član 2, stav 1, tačka (n)).

ZLMS određuje *nepovoljan događaj* kao neželjeno iskustvo nastalo u periodu primene leka i za koji uzročno-posledična veza s primenom eksperimentalnog leka ne mora da bude dokazana. Neželjeno iskustvo predstavlja bilo koji nenameran ili neželjen znak

¹⁴⁵ Upor. *Ibid.*, 218–219.

¹⁴⁶ V. 45 C.F.R. 46.

(na primer, abnormalni laboratorijski nalazi, simptomi ili bolest) vremenski povezan s primenom novog leka (član 2, stav 1, tačka 58). *Neželjenu reakciju* na lek koji se ispituje ZLMS određuje kao svaku štetu ili nenamerno izazvanu reakciju na novi lek koja je nastala posle primene uobičajene doze leka kod ljudi u svrhu lečenja, sprečavanja bolesti, postavljanja dijagnoze, obnove ili promene fiziološke funkcije ili prilikom primene bilo koje doze leka u toku kliničkog ispitivanja (član 2, stav 1, tačka 57).

U pravnoj teoriji *nepovoljan događaj* definiše se kao ma koji nenameran, nepovoljan klinički znak ili simptom ili kao ma koje klinički relevantno pogoršanje u ma kojoj laboratorijskoj proceni (na primer, hemoglobinskoj, biohemijskoj, hormonalnoj) ili drugom kliničkom testu (na primer, EEG-u, X-zracima), čak i kad simptomi ne postoje ili kao ma koja nova bolest ili oboljenje ili pogoršanje postojećeg oboljenja ili bolesti.¹⁴⁷

B. Klasifikacija nepovoljnih događaja i neželjenih reakcija

U literaturi se navode tri opšte kategorije nepovoljnih događaja: ozbiljni nepovoljni događaji (*SAEs*); opšti nepovoljni događaji (*AEs*) i nepovoljni događaji od posebnog interesa.

Ozbiljan nepovoljan događaj ili *ozbiljna neželjena reakcija na lek* uključuje ma koji doživljaj ili događaj koji rezultira smrću ili koji je opasan po život, odnosno koji je preteći po život. Takav slučaj podrazumeva da je pacijent bio, kako smatraju istraživači, pod neposrednim rizikom od smrti usled događaja koji se desio. Ova definicija ne uključuje događaj koji bi hipotetički mogao da uzrokuje smrt da je bio još ozbiljniji. Osim toga, ozbiljan nepovoljan događaj ili reakcija iziskuju da subjekt istraživanja bude primljen u bolnicu, a ako je već u bolnici, iziskuje produžavanje boravka u bolnici. Planirano primanje u bolnicu radi lečenja pre postojećeg stanja ne smatra se nepovoljnim događajem nastalim tokom studije. Međutim, komplikacije koje su se desile u toku hospitalizacije smatraju se nepovoljnim događajima i ako komplikacije produžavaju hospitalizaciju, događaj treba da se zabeleži kao *ozbiljan nepovoljan događaj*.

¹⁴⁷ Upor. T. Smith, 1999: 145

Takođe se smatra da je posredi ozbiljan nepovoljan događaj ili reakcija ako je ishod trajna i značajna onesposobljenost ili nesposobnost. Naposljetku, kongenitalna anomalija (defektno rođenje) kod potomaka pacijenta koji je primao studirani lek ustanovljava, isto tako, ozbiljan nepovoljan događaj. Sve izneto predstavlja dobru kliničku praksu po definiciji Međunarodne konferencije o harmonizaciji tehničkih zahteva za registrovanje farmaceutika za humanu upotrebu (ICH).¹⁴⁸ Odredbe člana 2, stava 1, tačka (o) Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima klasifikuju kao „ozbiljan nepovoljan događaj“ ili kao „ozbiljno nepovoljno dejstvo“ ma koji nepovoljan medicinski slučaj ili dejstvo koje u ma kojoj dozi rezultira smrću, preteći je po život, iziskuje hospitalizaciju ili produžavanje postojeće hospitalizacije, uzrok je trajne ili značajne onesposobljenosti ili nesposobnosti ili kongenitalne anomalije, odnosno defektnog rođenja. „Neočekivanu neželjenu reakciju“ Direktiva kvalifikuje kao neželjenu reakciju prirode ili ozbiljnosti koja nije u saglasnosti s primljenim informacijama o leku, na primer, u brošuri istraživača, za jedan istraživački lek ili koja nije u saglasnosti s kratkim opisom karakteristika za jedan dozvoljeni lek (član 2, stav 1, tačka (p)). Mnoge farmaceutske kompanije uključuju i pacijente s određenim oboljenjima ili stanjima, kao što je kancer i trudnoća, kod kojih nastanu ozbiljni nepovoljni događaji ili reakcije prilikom sprovođenja kliničkih ogleda. Kod kancera je to događaj koji nastaje usled prekomerno uzete doze leka, bilo slučajno, bilo namerno, koja je najviša od doze određene u protokolu koja ima za posledicu znake ili simptome. Ako se ne pojave nikakvi ozbiljni znaci ili simptomi, slučaj se neće tretirati kao ozbiljan nepovoljan događaj. Kod trudnoće, neočekivan nepovoljan događaj predstavlja jedno neočekivano nepovoljno dejstvo koje nije prepoznato u brošuri istraživača.¹⁴⁹

Opšti nepovoljni događaji (AEs) su oni na koje se pacijenti ili učesnici ogleda žale lekarima koji ih posmatraju. Oni mogu da budu od vrlo blagih, s malo posledica, do veoma ozbiljnih. U principu, postoje velike razlike u izveštavanju o nepovoljnim događajima. Iz ovog razloga, u nekim ogledima se određuju izvesni *nepovoljni*

¹⁴⁸ ICH 1996: § 1.56; Upor. T. Smith, 1999: 146–147.

¹⁴⁹ Upor. *Ibid.*, 147.

događaji od posebnog interesa, zato što mogu ozbiljno da utiču na tumačenje i primenljivost ma kog novog medicinskog tretmana. Na primer, oni uključuju test koji ukazuje na abnormalnost u funkciji jetre ili na promene u QT intervalu u jednom elektrokardiogramu.¹⁵⁰

Važan korak ka razvoju zajedničke internacionalne medicinske terminologije za nepovoljne događaje preduzela je Internacinalna konferencija o harmonizaciji (*ICH*). Ona je proistekla iz potrebe biofarmaceutskog establišmenta da standardizuje kontrolno saopštavanje među zemljama i njihovim kontrolnim agencijama. Verzija 2 Medicinskog direktorata za kontrolne aktivnosti (*Medical Directory for Regulatory Activities / MedDRA*) uvela je 1997. godine Terminologiju kao drugi takav sistem.¹⁵¹ Navedene su kategorije naziva za znakove, simptome, bolesti, dijagnoze, postupke i drugo. Termini su postavljeni hijerarhijski. Najniži nivo termina, odnosno naziva (*Lowest Level Terms / LLTs*) odnosi se na simptome i pruža maksimalnu određenost. Preferirajući termini, odnosno nazivi (*Preferred Terms / PTs*) ustanovljavaju jedinstvene medicinske pojmove. Poslednje izdanje obuhvata više od 66.000 *LLTs* i više od 18.000 *PTs*. Najviši nivo u hijerarhiji su sistemi klasâ organa (*System Organ Class / SOC*), kojih ima 26. Pošto su nazivi najnižih nivoa za znakove, simptome itd. (*LLTs*) tako usitnjeni, teško je prepoznati pravi znak ili simptom. Kao rezultat toga, pojedinačne stavke nisu često dovoljne da otkriju statističke stope različitih događaja jer su pomešane s manje važnim i poznatim događajima. *MedDRA* je jedan međunarodno usvojen sistem za klasifikaciju nepovoljnih događaja koji se jedino može nabaviti u pretplati. Istovremeno, on je i jedini komercijalni sistem na koji se može pretplatiti, pa stoga nije dostupan svim potencijalnim korisnicima. Nova izdanja izlaze polugodišnje. Ovo ažuriranje stvara svojevrsne probleme za kliničke ogleda koji traju duže od šest meseci. Izveštavanje i beleženje ranih podataka iz ogleda može da se zahteva jedino u ogledima koji duže traju. Dobra

¹⁵⁰ Upor. L. Friedman *et al.*, 2010⁴: 216; V. Gabriela Moradin / Jože Roberto Godim: "Confusions and ambiguities in the classification of adverse events in the clinical research", *Theoretical Study*, www.ee.usp.br/recusp, 2008: 683–689, u: *Ibid*.

¹⁵¹ V. Internet adresa: <http://www.meddrasso.com/MSSOWeb/Index.htm>.

strana *MedDRA* je što olakšava unošenje, analizu i prikazivanje podataka.¹⁵²

Treći unapređeni sistem za izveštavanje o nepovoljnim događajima, odnosno o zajedničkim terminološkim kriterijumima za nepovoljne događaje je onaj Nacionalnog instituta za kancer, tzv. V 3.0 (*The National Cancer Institute /NCI/ Common Terminology Criteria for Adverse Events*).¹⁵³ On je strukturisan sa širokom kvalifikacijom nepovoljnih događaja koja se zasniva na anatomiji i patologiji. Ima 28 kategorija nepovoljnih događaja i unutar svake je veliki broj posebnih događaja. Prednost ovog sistema je petostepena skala ozbiljnosti za svaki nepovoljan događaj, a oni su nabrojani od blagog (stepen 1), do ma kog fatalnog nepovoljnog događaja (stepen 5). Ovaj sistem je besplatan.¹⁵⁴

Uprkos postojanju navedenih međunarodno ustanovljenih terminoloških sistema, *oslanjanje na kliničke ogleda* radi procene bezbednosti I prepoznavanja ozbiljnih nepovoljnih događaja (*SAEs*) ima četiri potencijalna ograničenja. Prvo, učesnici ogleda su odabran, odnosno selektivan uzorak ljudi s datim medicinskim stanjem. Izbor učesnika određen je opsegom kriterijuma uključivanja u ogled i isključivanja iz njega, kao i uticajem dobrovoljnosti na učešće. U principu, učesnici ogleda zdraviji su od neučesnika s istom bolešću. Osim toga, određene populacione grupe mogu da budu isključene iz ogleda, na primer, trudnice i doilje. Ogledi koji se vrše pre dobijanja odobrenja za lek od kontrolnih agencija, kao što je Agencija za hranu i lekove Srbije, na primer, obično su planirani tako da daju odgovor o koristi i otuda, često, isključuju stare ljude, one koji imaju i druga medicinska stanja i / ili koji uzimaju i druge lekove. Odsustvo ozbiljnih nepovoljnih događaja kod niskorizičnih učesnika u ogledima pre odobrenja za ulazak leka na tržište nije nikakvo osiguranje da je lek bezbedan kada dospe na tržište. Na primer, jedan manji pregled otkrio je da je većina lekova koji su dobili odobrenje od Uprave za hranu i lekove (*FDA*) SAD, proizvela ozbiljne nepovoljne događaje kada su tretmanu duže vreme bili

¹⁵² Upor. L.Friedman *et al.*, 2010⁴: 219.

¹⁵³ Internet adresa: <http://ctep.cancer.gov>.

¹⁵⁴ Upor. L. Friedman *et al.*, 2010⁴: 219.

izloženi više rizični pacijenti.¹⁵⁵ Još skorije, visokorizični slučajevi bili su povezani s upotrebom COX-2 inhibitora i rosiglitazonom.¹⁵⁶ Drugo ograničenje odnosi se na statističku moć oglada da bi se našao problem bezbednosti ako postoji. Niska stopa ozbiljnih nepovoljnih događaja posledica je malog broja uzoraka i kratkog trajanja oglada, kao i usresređenja na populaciju koja je pod niskim rizikom. Proizvođači leka mogu da izvedu dosta malih, kratkotrajnih oglada, pre nego manji broj većih oglada koji traju duže. Usled ograničene statističke snage, odnosno moći, na kliničke ogledne ne može da se osloni da bi se otkrili *samo retki* ozbiljni nepovoljni događaji. *Vandenbroucke* i *Psaty* zaključuju, stoga, da „korisna strana ostaje na podacima iz nasumično kontrolisanih oglada, a da štetne strane ostaju na mešavini nasumičnih oglada i opažajnih dokaza, često uglavnom potonjih“.¹⁵⁷ Treće, otkrivanje *kasnih* ozbiljnih nepovoljnih događaja još je jedno potencijalno ograničenje kliničkih oglada. Kada se uvodi novo jedinjenje ili medicinska sprava, ponekad se leči samo stotinak učesnika tokom jedne godine ili duže. Ovo očigledno nije adekvatno za procenu lekova namernih da se koriste hronično, odnosno dugotrajno. Podesne postmarketinške studije ne izvode se uvek u težnji da se zabeleže bezbednosni znaci u prethodno odobrenim studijama. Šteta može da se pokaže znatno kasnije da bi se pripisala lekovima koji mogu da izazovu rak ili metabolički nepovoljna dejstva. Prihvatljivo je gledište prema kome treba da se nastavi ranija procena bezbednosti za potpuno vreme za koje lek treba da se hronično upotrebljava na tržištu.¹⁵⁸ I četvrto, ogledi su ograničene

¹⁵⁵ US General Accounting Office. *FDA Drug Review: Post approval Risks 1975–85*. Washington, DC: US General Accounting Office. April 26, 1990, GAO/PEMD-90-15, u: L. Friedman *et al.*, 2010⁴: 219, fn. br. 10.

¹⁵⁶ Psaty B.M. / Furberg C.D.: “COX-2 inhibitors – lessons in drug safety“, *New England Journal of Medicine*, 2005, 352: 133–1135; Singh S. / Loke Y. K. / Furberg C. D.: “Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis“, *JAMA* 2007, 298: 1189–1195, u: L. Friedman *et al.*, 2010⁴: 217, fn. br. 9 i fn. br. 13.

¹⁵⁷ Vandenbroucke J. P. / Psaty B. P.: “Benefits and risks of drug treatments. How to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects“, *JAMA*, 2008, 300: 2417–2419, in: L. Friedman *et al.*, 2010⁴: 217, fn. br.19.

¹⁵⁸ Committee on Assessment of the US Drug Safety System. Baciou A. / Strotton K. / Bruke S. P. (eds): *The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the*

vrednosti za otkrivanje *neočekivanih* ozbiljnih nepovoljnih događaja. Ono što je neočekivano, po definiciji je nepredodređeno, odnosno nepredvidivo i nije uključeno u formular za prikupljanje podataka. Jedini način da se sakupe podaci o neočekivanim ozbiljnim nepovoljnim događajima jeste da se bezbednost kontroliše za neodređeno vreme i da istraživači ostanu budni, odnosno oprezni.¹⁵⁹

Sledi, dakle, da nasumično kontrolisani klinički ogledi nisu optimalni za otkrivanje retkih, kasnih i neočekivanih ozbiljnih nepovoljnih događaja. Iskustvo je pokazalo da važna informacija o ozbiljnim događajima dolazi iz više izvora. Uloga kliničkih ogleda u prepoznavanju ozbiljnih nepovoljnih događaja bila je istražena u jednoj ranijoj studiji koja je preipitivanjem prepoznala 18 nepovoljnih događaja od različitih lekova i izvestila o njima. Klinički ogledi pokazali su se kao ključni u prepoznavanju samo tri od ovih 18 nepovoljnih događaja.¹⁶⁰ Klinički ogled može, međutim, da pokaže da bi dalja istraživanja nepovoljnih događaja bila vredna. Na primer, ogled intervencije s višetrstrukim faktorom rizika pokazao je da visoke doze *thiazide* diuretika mogu da uvećaju incidenciju iznenadne srčane smrti, za razliku od niskih doza. *Sisovick* i kolege zaključili su to na osnovu kontrolne studije slučaja zasnovane na populaciji.¹⁶¹ Procena nepovoljnih događaja nije bila, istorijski, glavni doprinos kliničkih ogleda. U ovom pogledu, postmarketinške studije, o kojima će biti još reči docnije, doprinose većem prepoznavanju štetnih dejstava lekova nego nasumično kontrolisani ogledi. Drugi primer su lekovi iste klase. U principu, od lekova iste klase očekuju se slični događaji u pogledu primarnog ishoda koji se ispituje. Međutim, faktori koji čine

Health of the Public. Washington, DC: The National Academies Press 2006, u: L. Friedman *et al.*, 2010⁴: 217–218, fn. br. 20.

¹⁵⁹ Upor. L. Friedman *et al.*, 2010⁴: 218.

¹⁶⁰ Vening G.R.: "Identification of adverse reactions to new drugs. II: How were 18 important adverse reactions discovered and with what delays?", *British Medical Journal* 1983, 286: 289–292 i 365–368.

¹⁶¹ Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Baseline rest electrocardiographic abnormalities, antihypertensive treatment, and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trials, *Am J Cardiol* 1985, 55:1–15; Siscovick D.S. / Raghunathan T.E. / Psaty B.M. *et al.*: "Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest", *N Eng J Med* 1994, 330: 1852–1857, u: L. Friedman *et al.*, 2010⁴: 229, fn. br. 37 i fn. br. 38.

da se lekovi u istoj klasi razlikuju mogu da znače da se nepovoljni događaji razlikuju u stepenu ako ne u vrsti. Jedna ilustracija je *cerivastatin* koji je bio verovatnije uzrok rhabdomiolize (*rhabdomyolysis*) nego drugi statini.¹⁶² Dugotrajnije preparacije ili preparacije koje se apsorbuju ili se drukčije metabolišu mogu da se daju u različitim dozama i mogu da proizvedu veće ili manje nepovoljne događaje. Kada nema pogodnih upoređivača, ne može se pretpostaviti da li su nepovoljni događaji nastali od sličnih lekova ili ne. Međutim, klinički ogledi nisu najbolje sredstvo za otkrivanje ovih razlika, sve dok ogled nije dovoljno velik i dugotrajan.

*C. Doznavanje da je došlo do nepovoljnih događaja
i neželjenih reakcija*

Istraživači mogu da doznaju da je bilo nepovoljnih događaja ili neželjenih reakcija na dva načina. Oni mogu da se aktivno raspituju i da saznaju o nepovoljnim događajima ili reakcijama proverom upitnika (ček-liste) ili mogu da budu pasivni i da se oslone na dobrovoljne žalbe učesnika. Aktivno traženje odgovora o nepovoljnim događajima ima tu prednost što dopušta standardan način dobijanja informacija na predodređenoj listi simptoma. Otuda, i unutar i između ogleada, isti niz događaja može da se dozna na isti način za svaki „da“ ili „ne“ odgovor. Ove unapred date pretpostavke zahtevaju uvežbanost u postavljanju pitanja. Dobrovoljni odgovori na pitanje kao što je: „Da li ste imali ma koji zdravstveni problem od poslednje posete?“, imaju tu prednost što omogućavaju da se doznaju samo ozbiljnije epizode, dok se druge verovatno ignorišu ili zaboravljaju. Osim toga, samo će dobrovoljni odgovori dati informaciju o istinski neočekivanim nepovoljnim događajima. S druge strane, zahtev da se jedan nepovoljan događaj dozna od učesnika dobrovoljno, vodi ka nadmoći onih ozbiljnih. Zbog ove i drugih nedoslednosti u nalazima mnogi istraživači nastavljaju da koriste oba metoda. Najjednostavniji način izveštavanja o jednom

¹⁶² Psaty B. M. / Furberg C. D. / Ray W. A. / Weiss N. S.: “Potential for conflict of interest in the evaluation of suspected adverse drug reactions: use of cerivastatin and risk of rhabdomyolysis“, *JAMA* 2004, 292: 2622–2631, in: L. Friedman *et al.*, 2010⁴: 228, fn. br. 39.

nepovoljnom događaju je odgovor „da“ ili „ne“. Ova informacija je verovatno adekvatna ako je nepovoljan događaj ili reakcija ozbiljan klinički događaj kao što su kap, hospitalizacija ili značajne laboratorijske abnormalnosti.¹⁶³

Međutim, simptomi imaju druge važne *dimenzije*, kao što su ozbiljnost i učestalost događaja. *Ozbiljnost subjektivnog simptoma* obično se procenjuje kao *blaga, srednja* i *ozbiljna*. No, klinička relevantnost ovih simptoma nije jasna. Učesnici imaju različite pragove tolerancije za uočavanje i izveštavanje o svojim reakcijama. Osim toga, i osoblje koje beleži simptome može da ih različito procenjuje. Klasifikacija ozbiljnosti ima kliničkog smisla i uopšte uzev je prihvaćena kada se uzme u obzir broj učesnika koji su prekinuli da uzimaju studirani medikament usled nepovoljnih događaja ili broj onih koji su smanjili dozu studiranog medikamenta usled nepovoljnih događaja, kao i broj onih koji su nastavili ekperimentalni tretman u skladu s protokolom, uprkos izveštavanju o nepovoljnim simptomima. *Učestalost* pojedinog nepovoljnog događaja ili reakcije može da se uzme kao drugo merilo ozbiljnosti. Na primer, epizoda mučnine koja se dešava pre svakodneвно nego mesečno, očigledno je tegobnija za učesnike. Predstavljanje podataka na takav način je složeno. Postojanje naspram nepostojanja nepovoljnog događaja, njegova ozbiljnost i učestalost dimenzije su ili opseg bezbednosti leka koji je potrebno uzeti u obzir u planiranju ogleda.¹⁶⁴

Trajanje ogleda, takođe, suštinski utiče na procenu nepovoljnog događaja ili reakcije. Dugoročniji ogled daje više prilike da se otkrije nepovoljan događaj, posebno onaj manje učestao. Takođe, ukupan broj učesnika u testiranoj grupi koji se žali uvećaće se, dajući bolju procenu o incidenciji nepovoljnog događaja. Naravno, moguće je da će većina učesnika izveštavati o nekim opštim simptomima, kao što je glavobolja ili umor. Međutim, ovo će se dešavati i u kontrolnoj grupi. Stoga, ako ogled traje nekoliko godina i ako se jedan nepovoljan događaj analizira prosto na osnovu ukupnog broja učesnika koji pate od njege, rezultati možda neće biti sasvim informativni.¹⁶⁵ Pored

¹⁶³ Upor. L. Friedman *et al.*, 2010⁴: 220.

¹⁶⁴ *Ibid.*, 221.

¹⁶⁵ *Ibid.*, 221–222.

dužine ogleda, za procenu bezbednosti je važno i koliko se *dugo vremena prati izloženost* učesnika nekom leku. Neki lekovi ne uzrokuju nepovoljne događaje ili reakcije ako ih osoba uzima kratko vreme, ali mogu da pokažu nepovoljna dejstva ili reakcije tek posle dužeg vremena. S druge strane, mnogi nepovoljni događaji dešavaju se čak i kad se lek uzima u niskim dozama kratko posle početka tretmana. U takvim okolnostima korisno je i, uistinu, obazrivo, da se učesnici pažljivo nadziru nekoliko sati ili dana po uzimanju leka. Ako se kod učesnika ne pojave nikakve reakcije, može da se pretpostavi da će oni biti pod niskim rizikom od ovih reakcija ili događaja. Najzad, jedna intervencija, odnosno tretman može da uzrokuje produženu neudobnost sve vreme trajanja ogleda i njegova *istrajnost* može da bude važno svojstvo. Ipak, sve dok neudobnost nije znatna, takva da zahteva obustavu tretmana, učesnik može, moguće, da prestane da se žali na nju. Ako istraživači ne budu i dalje oprezni, odnosno budni i u pripravnosti u pogledu ove neudobnosti, broj učesnika sa simptomima u završnoj proceni dugotrajnog ogleda može da bude obmanjivo mali.¹⁶⁶

D. Analiziranje nepovoljnih događaja i neželjenih reakcija

Primereno je analiziranje postojanja u odnosu na nepostojanje jednog nepovoljnog događaja ili reakcije, kao i analiziranje broja učesnika koji se povlače iz studija zbog nepovoljnih događaja koje je izazvao ekperimentalni lek ili broja onih koji su morali da smanje svoju dozu u odnosu na broj učesnika koji nastavljaju da uzimaju studirani lek, odnosno tretman prema protokolu ogleda. Jedan pristup je da se ovi podaci zabeleže prilikom lekarske vizite. Broj vrsta nepovoljnih događaja može da bude od suštinskog značaja. Zbog ovog problema istraživači teže da umanje svoje statističke zahteve i da proglase da su nepovoljni događaji stvarni nalazi. Kao i druge odgovorne varijable, odnosno promenljive veličine, istraživači mogu da koriste metod koji analizira opstanak (preživljavanje) kao nepovoljan događaj. Prednost ove vrste analize je da se ispita vreme pojedine epizode u odnosu na vreme kada je počeo studirani tretman.

¹⁶⁶ *Ibid.*, 222–223.

Osim toga, učestalost pojedinog nepovoljnog događaja biće u direktnoj vezi s brojem učesnika koji su pod rizikom. Ovaj metod može da da višu stopu nepovoljnih događaja od drugih merenja, ali visoka stopa učestalosti može da bude realistična procena. Metod analize preživljavanja uključuje i probleme jer ne uzima u obzir ili ponovljene epizode kod ma kog učesnika, odnosno računa samo prvu epizodu, ili ne uzima u obzir ozbiljnost pojedinog nepovoljnog događaja ili ne uzima u obzir promenu u uzorku doziranja ili u pridržavanju doze ili ne uzima u obzir promenu u osetljivosti ili toleranciji na nepovoljan događaj.¹⁶⁷ S druge strane, kad se procenjuju nepovoljni događaji, pitanje je manje jasno kada se analiziraju podaci učesnika koji ne ostaju privrženi režimu studiranog tretmana. U tipično superiornom ogledu pristup „namere-da-leči“ uključuje sve učesnike u njihovim prvobitnim nasumičnim grupama. Ovaj sistem je konzervativniji i manje otvoren za predrasude od „objašnjavajućeg“ pristupa, koji izostavlja učesnike koji su prekinuli svoj dodeljeni tretman. Učesnici koji su odustali od medikamenta (aktivnog ili placebo) verovatno neće izveštavati o nepovoljnim događajima, za razliku od onih koji nisu odustali. Stoga, analiza događaja s nivoom privrženosti može da potceni njihovo istinsko dešavanje. Ekscesi koje je uzrokovao tretman mogu da predstavljaju značajne događaje koji se vide tek kasnije, na primer, tek godinu dana po prestanku tretmana. Sigurnije je i razumnije da se nastavi procena nepovoljnih događaja tokom trajanja ogleda, čak i ako je učesnik prestao da uzima svoj studirani lek. Analiza i izveštavanje mogu onda da uključe i one učesnike koji su odustali od svog dodeljenog tretmana, što dopušta pristup „namere-da leči“, a što ne dopušta „objašnjavajući“ pristup.¹⁶⁸

¹⁶⁷ V. Chapter 15: “Survival Analysis“, in: *Ibid.*, 269–290; 223.

¹⁶⁸ *Ibid.*, 224.

E. Izveštavanje o nepovoljnim događajima i neželjenim reakcijama

a) Naučno izveštavanje

Uobičajeno merenje nepovoljnih događaja ili reakcija uključuje sledeće:

- razloge zbog kojih su učesnici odustali od studiranog medikamenta ili zbog kojih su uklonili medicinsko sredstvo (spravu, uređaj);
- razloge zbog kojih su učesnici na umanjenoj dozi studiranog medikamenta ili na nižem intenzitetu tretmana;
- vrstu i učestalost žalbi učesnika;
- laboratorijska merenja, koja uključuje i X-zračenja i druge snimke;
- u dugotrajnim studijama moguće razloge u vezi s tretmanom zbog koga su pacijenti hospitalizovani;
- kombinacije i varijante ma čega od navedenog.

Sve ovo može lako da ukaže na broj učesnika kod kojih je došlo do pojedinih nepovoljnih događaja u toku oglada. Predstavljanje učestalosti nepovoljnih događaja na jasan način vrlo je složeno. Primer: od deset učesnika koji su imali mučninu izazvanu hemoterapijom, troje je imalo mučninu bar dvaput nedeljno, troje bar jednom nedeljno, ali manje nego dvaput i četvoro manje od jednom nedeljno. Samo onih šestoro koji su imali mučninu bar jednom nedeljno moglo bi da se uključi u upitnik. Ovakvim načinom izveštavanja pretpostavlja se da mogu da se sakupe adekvatni i kompletni podaci i mnogi od njih zahtevaju korišćenje dnevnika. Očigledno, ako bi prateći upitnik samo pitao da li se mučnina dogodila od ranije vizite, merenje učestalosti ne bi moglo da se predstavi. S druge strane, izveštavanjem o ozbiljnosti treba da se ustanovi hijerarhija posledica nepovoljnih događaja, kao što je trajno odustajanje od studiranog leka, što je mnogo ozbiljnije od trajnog umanjenja doze, što je mnogo ozbiljnije od ikada umanjene doze, što je mnogo ozbiljnije od ikada iznete žalbe na događaj. Nažalost, mali broj kliničkih oglada izveštava o postojanju tako ozbiljnih podataka.¹⁶⁹

¹⁶⁹ *Ibid.*, 224–225.

b) Objavljeni izveštaji

Objavljeni izveštaji o kliničkim ogledima obično naglašavaju povoljne rezultate. O štetnim (povređujućim) dejstvima koja se pripisuju novom tretmanu često se nepotpuno izveštava. U naporu da umanje ovu neadekvatnost i teškoću u izveštavanju o nepovoljnim događajima, Grupa za konsolidovane standarde za izveštavanje o ogledima pružila je 2004. godine podesne vodiče za izveštavanje o rezultatima vezanim za povrede u kliničkim ogledima.¹⁷⁰ U izveštavanje treba da se uključe opis nepovoljnog događaja s numeričkim podacima o tretmanskoj grupi, informacije u vezi s ozbiljnošću nepovoljnih događaja i brojem učesnika koji su se povukli iz studije o leku usled nepovoljnih događaja. *Pitrou* i kolege analizirali su 133 izveštaja o nasumično kontrolisanim kliničkim ogledima objavljenim u šest glavnih medicinskih časopisa 2006. godine. Ni o kakvim nepovoljnim događajima nije bilo izvešteno u 11% izveštaja. Osamnaest posto izveštaja nije pružilo brojčane podatke o tretmanskoj grupi, a 32% ograničilo je izveštavanje na najuobičajenije događaje. Podaci o ozbiljnosti nepovoljnih događaja propušteni su u 27% publikacija i gotovo polovina je propustila da izvesti o razmeri učesnika koji su se povukli iz ogleda o medikamentu usled nepovoljnih događaja. Važno je naglasiti da su u objavljenim člancima istraživači nastojali da izveštavaju o klinički bezbednosnim podacima iz njihovih kliničkih ogleda, kao glavnih rezultata ogleda.¹⁷¹

c) Zahtevi kontronih agencija za izveštavanjem

Glavne kontrolne agencije u svetu imaju brojne zahteve koji se tiču brzog izveštavanja o nepovoljnim događajima ili neželjenim reakcijama.¹⁷² Prepoznavanje nepovoljnih događaja od leka,

¹⁷⁰ Consolidated Standards for Reporting of Trials / CONSORT Group.

¹⁷¹ V. Pitrou I. / Bourton I. / Ahmad N. / Ravaud P.: "Reporting of safety results in published reports of randomized controlled trials", *Arch Intern Med* 2009, 169: 1756–1761, u: L. Friedman *et al.*, 20104: 225–226, fn. br. 30.

¹⁷² V. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration: Guidance for Industry. Premarketing risk assessment, March

medicinskog sredstva ili medicinskog tretmana ima za cilj da odredi svaki mogući rizik pre nego što se dobije kontrolnog odobrenja za ulazak na tržište leka, medicinskog sredstva ili medicinskog tretmana. Ovo određivanje obično je neophodno iz nekoliko razloga. Sasvim mali broj ogleda u *trećoj fazi* planiran je da ispita određene hipoteze o bezbednosti. Oni su obično premali da otkriju manje uobičajene ozbiljne nepovoljne događaje (*SAEs*) ili nepovoljne događaje od posebnog interesa i da, dodatno, procene nivoa rizika. Osim toga, pretržišni ogledi, kako smo ranije istakli, usredsređuju se, po pravilu, na niskorizične pacijente isključujući starije pacijente, one s drugim medicinskim stanjima i one s drugim pratećim lekovima što, takođe, smanjuje statističku snagu (moć) rezultata ogleda. Ovo usredsređivanje na niskorizične pacijente vodi ka procenjivanju bezbednosnih pitanja kod budućih korisnika medikamenta, medicinskog sredstva ili medicinskog tretmana koji se studiraju u ogledu. Ozbiljnost se definiše kao smrt, doživljaj preteći po život, hospitalizacija do sada nehospitalizovanog učesnika ili prolongirana hospitalizacija, trajna ili značajna onesposobljenost, odnosno nesposobnost ili kongenitalna anomalija, tj. defektno rođenje.

Prema Federalnim propisima SAD o zaštiti ljudi kao subjekata istraživanja, o nepovoljnom događaju mora da se izvesti pismeno unutar 15 kalendarskih dana od kada je informacija dobijena. O smrti ili događaju pretećem po život treba izvestiti faksom ili telefonom unutar 7 dana od obaveštavanja. Propisi SAD ne određuju krajnji rok za izveštavanje sponzora studije o ovim događajima iako sponzori, obično, određuju sopstvene krajnje rokove.¹⁷³ Pravila o izveštavanju o nepovoljnim događajima lokalnih ustanovljenih tela za preispitivanje (*IRBs*) međusobno se razlikuju. Mnogi zahtevaju da istraživači izveste o svim događajima koji zadovoljavaju definicije kontrolnih agencija. Ustanovljeno telo za preispitivanje (*IRB*) ima nekoliko opcija kada oblikuje izveštaj o bezbednosti. Ove opcije

2005; International Conference on Harmonisation /ICH/, 2000; Guidance on clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting; Draft guidance on E2D postapproval safety data management: Definitions and standards for expedited reporting,

www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126834.pdf.

¹⁷³ V. 45 C.F.R. § 46.103 (b)(5); L. Friedman *et al.*, 2010⁴: 226.

podrazumevaju ili da se ne odobri zahtev da se izmeni dokument o informisanom pristanku i protokol ogleda ili da se ogled odgodi ili da se povuče odobrenje za ogled. Međutim, tela ustanovljena za preispitivanje retko imaju eksperte ili infrastrukturu koji bi se bavili ozbiljnim nepovoljnim događajima o kojima se izveštava da su se dogodili u multicentričnim ogledima ili čak i u lokalnim ogledima. Kada je ogled multicentričan, različita pravila i postupci mogu da uzrokuju znatne komplikacije. Ove komplikacije mogle bi da se umanje kada bi se ustanovljena tela za preispitivanje složila da se oslone na preispitivanje sigurnosti (bezbednosti) koje bi obavio široki studijski nadzorni komitet.¹⁷⁴

U evropskoj pravnoj teoriji ističe se da su u ogledima lekova, medicinskih sredstava ili medicinskih tretmana istraživači odgovorni za pružanje informacija farmaceutskoj kompaniji, sponzoru i odgovarajućem komitetu za etiku koje se tiču ma kojih nalaza koji sugerišu postojanje značajne opasnosti, kontraindikacija, sporednih dejstava ili nedovoljne predostrožnosti, a što je sve bitno za bezbednost novog leka, medicinskog sredstva ili medicinskog tretmana koji se ispituju. Ovi podaci moraju da se zabeleže u podesne formulare izveštaja koji se šalje kompaniji, sponzoru i komitetu za etiku, bez obzira na to da li je bilo razumno moguće da je događaj prouzokovan studiranim lekom, medicinskim sredstvom ili medicinskim tretmanom ili ne. Studija mora da bude odmah suspendovana ako postoji ma koja mogućnost da subjekti istraživanja mogu da budu povređeni, osim ako nije razrešeno pitanje da li je ozbiljan nepovoljan događaj u vezi sa studijom.¹⁷⁵

Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima posvećuje posebnu pažnju obaveštavanju o nepovoljnim događajima i neželjenim reakcijama. Odredbom člana 16 Direktive nalaže se istraživaču da odmah izvesti sponzora o svim ozbiljnim nepovoljnim događajima, izuzev onih koje protokol ili brošura istraživača prepoznaju kao one koji ne zahtevaju neposredno izveštavanje. Iza neposrednog izveštavanja slede detaljni pismeni izveštaji. Neposredni i prateći izveštaji identifikuju subjekte s jedinstvenim kodnim brojem koji se

¹⁷⁴ L. Friedman *et al.*, 2010⁴: 227.

¹⁷⁵ Upor. T. Smith, 1999: 145–147.

određuje kasnije (član 16, stav 1). O nepovoljnim događajima i / ili laboratorijskim abnormalnostima prepoznatim u protokolu kao kritičnim za procenu bezbednosti (sigurnosti) sponzor se izveštava u skladu sa zahtevima izveštavanja i unutar vremenskih perioda određenih u protokolu (član 16, stav 2). Istraživač snabdeva izveštajem o smrti subjekta oglada sponzora i komitet za etiku, sa ma kojim dodatnim zahtevanim informacijama (član 16, stav 3). Sponzor je dužan da drži detaljne izveštaje o svim nepovoljnim događajima o kojima ga je izvestio istraživač ili više njih. Ovi izveštaji podnose se državama članicama Evropske unije na čijoj teritoriji se klinički ogled sprovodi ako one tako zahtevaju (član 16, stav 4). Odredbe člana 17, stav 1 (a) obavezuju sponzora da osigura da se zabeleže sve relevantne informacije o sumnjivim ozbiljnim neočekivanim nepovoljnim reakcijama koje su fatalne (smrtonosne) ili preteče po život; da se o njima izvesti toliko brzo koliko to može kompetentna nadležna instanca u svim zainteresovanim državama članicama Evropske unije i komitet za etiku, ali ne duže od 7 dana po saznanju sponzora; u takvom slučaju treba da uslede bitne prateće informacije unutar dodatnih 8 dana posle obaveštavanja. O svim drugim sumnjivim neočekivanim nepovoljnim reakcijama izveštavaju se kompetentne nadležne instance kojih se to tiče i zainteresovani komiteti za etiku što je pre moguće, ali unutar najviše 15 dana od prvog saznanja sponzora (član 17, stav 1 (b)). Svaka država članica Evropske unije dužna je da osigura da se zabeleže sve sumnjive neočekivane ozbiljne nepovoljne reakcije o jednom istraživačkom humanom leku koji je privukao pažnju, a sponzor je dužan da obavesti o tome sve istraživače (član 17, stav 1 (c) i (d)). Jednom godišnje u toku kliničkog oglada, sponzor je dužan da pruži informacije državama članicama Evropske unije na čijoj se teritoriji klinički ogled spovodi koje se tiču svih sumnjivih nepovoljnih reakcija koje su se desile u toku ovog perioda, kao i komitete za etiku i da ih izvesti o bezbednosti subjekata oglada (član 17, stav 2). Svaka država članica Evropske unije može da se uveri da su odmah unete u Evropsku bazu podataka sve sumnjive neočekivane ozbiljne nepovoljne reakcije na jedan istraživački humani lek koji je privukao pažnju, a kojima imaju pristup jedino kompetentna nadležna instanca države članice, Agencija i Komisija (član 17, stav 3 (a)). Agencija će

o zabeleženoj informaciji, koju sponzor učini raspoloživom, obavestiti kompetentnu nadležnu instancu države članice Evropske unije (član 15, stav 3 (b)). Odredba člana 18 Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima propisuje da će Komisija, u konsultaciji s Agencijom, državama članicama Evropske unije i zainteresovanim stranama, sastaviti i objaviti detaljan vodič koji se tiče izveštavanja o prikupljanju, proveravanju i predstavljanju nepovoljnih događaja / reakcija, zajedno s dekodirajućim postupcima za neočekivane ozbiljne nepovoljne reakcije.

Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije (skraćeno: ZLMS) nalaže u odredbi stava 1, člana 87 obavezu da se prijave ozbiljne i neočekivane neželjne reakcije i ozbiljni neželjeni događaji u sprovođenju kliničkog ispitivanja leka. Sponzor je dužan da odmah obavesti o tome Agenciju i etički odbor pravnog lica u kome se sprovodi kliničko ispitivanje. Agencija može da predloži nadležnom ministarstvu da obustavi ili zabrani sprovođenje kliničkog ispitivanja u slučajevima iz stava 1 ovog člana, posebno ukoliko je utvrđeno da nisu poštovane relevantne procedure u protokolu kliničkog ispitivanja ili Smernica dobre kliničke prakse (stav 2, člana 87). Nadležno ministarstvo obustavlja ili zabranjuje sprovođenje kliničkog ispitivanja leka iz stava 1 i 2, člana 87 ZLMS, na osnovu izvršenog inspeksijskog nalaza u skladu sa zakonom (stav 3, člana 87).¹⁷⁶

F. Moguća rešenja sada nezadovoljavajuće situacije u pogledu procene, prepoznavanja i izveštavanja o nepovoljnim događajima i neželjenim reakcijama u nasumično kontrolisanim kliničkim ogledima

Prvo, očigledno rešenje za danas nezadovoljavajuću situaciju u pogledu prepoznavanja, procene i izveštavanja o nepovoljnim događajima i neželjenim reakcijama u nasumično kontrolisanim ogledima jeste da se vrše veći i duži klinički ogledi na učesnicima koji bolje predstavljaju buduće korisnike medikamenta, medicinskog sredstva ili medicinskog tretmana. Nije verovatno da će se ovo desiti sve dok se kontrolni zahtevi za odobrenje (licenciranje) leka ne

¹⁷⁶ V. naše izlaganje ovde u prvom poglavlju: „Kontrola komiteta za etiku istraživanja koje je u toku“.

izmene i dok se od proizvođača ne bude zahtevalo da podnesu bolje podatke o bezbednosti njihovih novih proizvoda. Drugo je pitanje šta će etička i medicinska praksa hteti da dopusti u vezi s lekovima koji su već na tržištu.¹⁷⁷

Drugo, kad su pojedini ogledi neubedljivi, pribežišni stav je kombinacija podataka o bezbednosti iz višestrukih ogleda u metaanalizi ili sistematskom pregledu. Glavni doprinos ovoj oblasti je *Cohrane* saradnička grupa, koja je ustanovila istoimenu grupu metoda o nepovoljnim dejstvima (*Cohrane Adverse Effects Methods Group*), koja govori o mnogim izazovima u sistematskim pregledima nepovoljnih događaja.¹⁷⁸ Njen je zadatak da ojača svest o nepovoljnim dejstvima tretmana, da razvije istraživačke metodologije i savetuje kako da se unaprede validnost i preciznost u sistematskom pregledu nepovoljnih dejstava. U jednom od sistematskih pregleda *Golder* i *Loke* zaključuju da industrijski fondovi možda nisu glavna pretnja predrasudnom izveštavanju koje se odnosi na podatke o nepovoljnim događajima, ali da postoje brige vezi s tumačenjem ovih podataka i zaključivanjem.¹⁷⁹ Metaanalize koje vrše proizvođači obično su uključene u Prijave o novom leku (*New Drug Applications*) koje se podnose kontrolnim agencijama. Postoji takođe jedan veliki broj metaanaliza o bezbednosti tretmana objavljenih u vodećim medicinskim časopisima. Na primer, *Singh* i kolege objavili su tri metaanalize koje su pokazale da *rotiglitazone* i *poliglitazone* udvostručuju rizik od srčanog infarkta i fraktura kod žena s tipom 2 dijabetesa, i da *rotiglitazone*, za razliku od *poliglitazone*, takođe uvećava rizik od srčanog infarkta.¹⁸⁰ Međutim, nijedan od ovih nepovoljnih dejstava nije prepoznat u vreme odobrenja koje su dale kontrolne agencije za ove lekove. *Ross* i kolege preporučuju da se vrše kumulativne metaanalize da bi se odredilo da li i kada ukupni podaci o bezbednosti otkrivaju uvećani rizik. Autori zaključuju da su

¹⁷⁷ L. Friedman *et al.*, 2010⁴: 228.

¹⁷⁸ Internet adresa: <http://aemgh.cohrane.org/en/index.html>.

¹⁷⁹ Golder S. / Loke Y. K.: "Is there evidence for based reporting of published adverse effects data in pharmaceutical industry-founded studies?", *Br J Clin Pharmacol* 2008, 66: 767–773, u: L. Friedman *et al.*, 2010⁴: 229, fn. br. 40.

¹⁸⁰ Singh S. / Loke Y. K. / Furberg C. D.: "Long-term risk of cardiovascular events with risiglitazone: a meta-analysis", *JAMA* 2007, 298: 1187–1195, u: *Ibid.*, fn. br. 40.

kumulativni podaci o kliničkim ogledima obelodanili uvećani kardiovaskularni rizik udružen s lekom *refekoksibom* nekoliko godina pre nego što je lek povučen s tržišta SAD.¹⁸¹ Ipak, važno je da se ima na umu da metaanalize mogu da budu obmanjive. Možda se nikada neće izvestiti ili nikada neće biti objavljeni nepovoljni rezultati otkriveni u pojedinim ogledima. Otuda, predrasude o objavljivanju mogu da vode do jednog pocenjivanja istinske stope nepovoljnih događaja ili reakcija. Iskustvo je pokazalo da zaključci iz metaanaliza velikog broja malih ogleda povremeno nisu potvrđeni većim ogledima. Zbog toga se uvek zahteva opreznost kada su brojevi mali.¹⁸²

Treće, polje farmakogenetike održava obećanje, za sada, da će čekati sve dok ne prepozna bolje buduće grupe pacijenata kod kojih mogu da se razviju mnogo verovatnije ozbiljni nepovoljni događaji.¹⁸³

Četvrto, posmatračke (opservacijske) studije uvek će imati značaj u prepoznavanju ozbiljnih nepovoljnih događaja. Ova vrsta studija prelazi opseg ovog rada. Međutim, korišćenje vrlo velikih posmatračkih studija uspešno je bilo korišćeno u prošlosti.¹⁸⁴ Pošto se posmatračke studije oslanjaju na upoređivanje korisnika s nekorisnicima pojedinog tretmana, njihova mogućnost poređenja je veoma važna. S druge strane, mogućnost upoređivanja korisnika i nekorisnika u posmatračkim studijama ne garantuje rezultate na način na koji to može nasumičnost u kliničkim ogledima.¹⁸⁵

Peto, moguće rešenje su i studije kontrole slučaja i baze podataka. Studije kontrole slučaja imaju slična ograničenja kao druge posmatračke studije. Oslanjanje na studiranje baze podataka zavisi od toga koliko su ove baze precizno i potpuno zabeležile informacije o bezbednosti. Na primer, podaci o samoubistvima i suicidalnim idejama mogu da ne budu uključeni u tipičnu bazu podataka. Jedan privlačan

¹⁸¹ V. Ross J. S. / Madigan D. / Hill K. P., *et al.*: "Pooled analysis of rofecoxib placebo – Controlled trial data. Lessons for postmarket pharmaceutical safety surveillance", *Arch Intern Med* 2009, 169: 1976–1984, u: *Ibid.*, fn. br. 41.

¹⁸² Upor. L. Friedman *et al.*, 2010⁴: 228–229.

¹⁸³ Upor. Chapter 9: "Baseline Assessments", u: *Ibid.*, 169–181.

¹⁸⁴ Upor. Papanikolau P. N. / Christide G. D. / Ioannidis J. P. A.: "Comparison of evidence on harms of medical interventions in randomized and nonrandomized studies", *CMAJ* 2006, 174: 635–641.

¹⁸⁵ Friedman *et al.*, 2010⁴: 229.

način, koji skraćuje vreme od unošenja na tržište proizvoda do prepoznavanja novih nepovoljnih događaja, bio je iskorišćen na Novom Zelandu. Upisano je prvih 5–10.000 korisnika novo-odobrenog leka. Posle datog vremena, na primer, posle šest meseci, s ovim korisnicima se stupa u vezu i oni se pitaju o svojim iskustvima s lekom. Ovaj pristup mogao bi ranije da otkrije nove bezbednosne znake. Njegovo ograničenje je nedostatak uporedive grupe.¹⁸⁶

Na kraju, ograničenja svakog od pomenutih pristupa i njihova kombinacija ostaće najvažniji načini da se prepozaju i procene nepovoljni događaji.

∴∴

Praćenje delotvornosti i neželjnih efekata posle puštanja leka u promet obeležava *fazu četiri* oglada. Ova faza služi za upotpunjavanje slike o efikasnosti i toksičnosti, odnosno bezbednosti leka. U ovoj fazi mogu da učestvuju *svi* lekari saglasni da sudeluju u određenom programu ispitivanja. Kada se završi kliničko ispitivanje u *trećoj fazi*, i pokaže se da nov lek ima izvesne prednosti (u pogledu efikasnosti, odnosno delotvornosti ili nekih drugih prednosti), proizvođač leka pristupa procesu registracije kod Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije, koja izdaje dozvolu za stavljanje leka u promet. U toku *četvrte faze* kliničkog oglada prate se terapijska delotvornost i neželjena dejstva (posebno ona retka). Stečena iskustva ukazuju da li treba da se proširi indikacija, poveća doza (jer su početne bile male iz opreznosti) ili da li da se ograniči upotreba. Lekovi koji se pokazuju štetnima povlače se s tržišta na osnovu zapažanja stečenih u *četvrtoj fazi* oglada.¹⁸⁷ Skup aktivnosti koje se odnose na prikupljanje, otkrivanje, razumevanje i praćenje neželjenih reakcija na lek, kao i drugih problema u vezi s lekom naziva se *farmakovigilanca* (član 2 stav 1, tačka 54 ZLMS).¹⁸⁸

¹⁸⁶ Balkrishnan R. / Furberg C. D.: "Developing an optimal approach to global drug safety", *J Intern Med* 2001, 250: 271–279, u: Friedman *et al.*, 2010⁴: 229, fn. br. 43.

¹⁸⁷ Upor. Tomislav Kažić: *Klinička farmakologija*, izd. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 1990: 17–18; 21.

¹⁸⁸ V. član 158, stav 1–6; član 159, stav 1–4; član 161, stav 1–7; član 162, stav 1 i 2 i član 163, stav 1–6 ZLMS.

Postmarketinška kontrola lekova definiše se kao standardno medicinsko lečenje pre nego kao *istraživanje* i može da se vrši bez informisanog pristanka pacijenta, čak i ako ono uključuje izvlačenje informacija iz njegovog dosijea o slučaju. Stoga će se pravila o poverljivosti još primenjivati, ali ona spadaju, takođe, u standardnu medicinsku praksu.¹⁸⁹ Pošto *četvrta faza* ogleda *nije više istraživanje*, dakle, *posle završetka* nasumično kontrolisanih kliničkih ogleda, postmarketinška kontrola kvaliteta lekova, nepovoljni događaji i neželjene reakcije koje lekovi proizvode kad uđu na tržište izvan su opsega ovog rada.

¹⁸⁹ Upor. T. Smith, 1999:148.

Deo drugi

**POJEDINE KLASE LJUDI KAO SUBJEKTI
BIOMEDICINSKIH ISTRAŽIVANJA I KLINIČKIH
OGLEDA**

Glava prva

PUNOLETNI ODRASLI LJUDI KAO SUBJEKTI ISTRAŽIVANJA

1. OPŠTI POGLED

Punoletni poslovno sposobni ljudi kao subjekti istraživanja su osobe od 16, odnosno 18 godina ili starije, koje su fizički i mentalno u stanju da donose samostalne odluke i da daju informisani pristanak na učešće u terapijskim ili u neterapijskim postupcima biomedicinskih istraživanja i kliničkih oglada, s punim razumevanjem i svešću o posledicama takvog pristanka. O odraslim ljudima koji nisu sposobni da daju informisani pristanak na učešće u biomedicinskim istraživanjima i kliničkim ogledima biće posebno reči docnije.

Iz klasifikacije biomedicinskih istraživanja i kliničkih oglada kao terapijskih i neterapijskih¹ subjekti istraživanja mogu da se podele na četiri vrste (tipa): pojedini pacijenti; grupe pacijenata koji pate od jednog posebnog stanja; pacijenti koji nisu bolesni ili nisu u procesu koji se ispituje, ali koji su „spremno“ na raspolaganju i, zdravi dobrovoljci – heterogena grupa koja je važna, i zato što može da uključi same istraživače. I istraživače treba kategorizovati; to je logična posledica deobe subjekata istraživanja. Ova kategorizacija istraživača je važna zbog vrste obaveza koje oni duguju subjektima istraživanja kao drugoj strani i za granice njihove odgovornosti prema njima. Iz ove kategorizacije sledi, na primer, da se o pojedinim pacijentima staraju lekari, a istovremeno su i subjekti istraživanja. Stoga je ovde održan bitan odnos između pacijenta kao subjekta

¹ V. naše izlaganje u prvom poglavlju prvog dela: „Terapijska i neterapijska istraživanja”.

istraživanja i lekara kao istraživača. U takvim situacijama, pravilo kojeg se valja pridržavati, u ma kom kliničkom ili kvazikliničkom aspektu tog odnosa, jeste da se sprovodi u skladu s etičkim principom *primum non nocere* (prvo je ne naškoditi). Međutim, reči iz Hipokratove zakletve da je „zdravlje mog pacijenta moje prvo razmatranje“ ne mogu se primeniti na bilo koju od ostalih grupa pacijenata. U principu, istraživači ne bi mogli da angažuju pacijentove lekare. Ipak, kada je čovek uključen u biomedicinsko istraživanje ili ogled, i lekari moraju da budu uključeni, bez obzira na to kakve istraživačke ciljeve teže da postignu sâmi istraživači. Jedino kada istraživači uzimaju sâmi sebe kao subjekte istraživanja, bilo bi prihvatljivo da se lekari ne angažuju u istraživanju. U ostalim slučajevima, pojedine reakcije subjekata istraživanja, koje nisu razumljive istraživačima, iziskuju uključivanje lekara. „Čist“ odnos istraživača i učesnika – subjekta istraživanja drugačije je prirode od odnosa lekara i pacijenta i standard lečenja koji se traži u svakom od njih razlikovaće se i zavisice od okolnosti.² Ova tema je aktuelni predmet rasprave. Verujemo da *istraživači treba da imaju obaveze prema svim subjektima istraživanja uključenim u istraživačku studiju*, a te obaveze su *jednake obavezama kliničara*.³ Jer, kako kaže Marsija Ejndžel (*Marcia Angell*): „...većina ljudi, posle svega, prirodno gleda na lekare u prvom redu kao na iscelitelje, a ne kao na istraživačke naučnike“.⁴ S druge strane, angažovanje zdravih dobrovoljaca kao subjekata istraživanja, kad god je to moguće, ima jasne prednosti ali, po definiciji, njihov angažman ograničen je na neterapijska istraživanja. Nova *Helsinška deklaracija* ne isključuje njihovo angažovanje (§ 16). Donekle je neobično, međutim, što odredba § 18

² Upor. Mason and McCall Smith: “19. Biomedical Human Research and Experimentation”, u: *Law and Medical Ethics*, Eighth Edition, Oxford University Press, 2011: 613–614. U daljem tekstu: Mason / Smith, 2011⁸.

³ V. Vesna Klajn-Tatić: „Etički i pravni položaj punoletnih poslovno sposobnih ljudi kao subjekata biomedicinskih istraživanja ili ogleda“, *Strani pravni život*, br. 2/2010, str. 209–236.

⁴ Angell Marcia: “Investigators’ Responsibilities for Human Subjects in Developing Countries“, *The New England Journal of Medicine*, Volume 342; 967–969, Number 13, March 30, 2000, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/342/13/967> 3/5; V. naše izlaganje u prvom poglavlju prvog dela: „Poštovanje za potencijalne i upisane subjekte istraživanja“.

nove *Helsinške deklaracije* dopušta da sadašnji (aktuelni) pacijenti učestvuju i u neterapijskim istraživanjima. U ovom kontekstu, britanski pravni teoretičari smatraju da se istraživanje koje koristi grupe pacijenata prosto zbog njihove pristupačnosti mora okarakterisati kao neetična praksa; ovi pacijenti se već nalaze pod stresom i verovatno imaju osećaj obaveze prema svojim lekarima. Neterapijska istraživanja na pacijentima trebalo bi da se ograniče na vrstu rizika koja ne uslovljava nikakav dodatni teret, na primer, da se koriste već postojeći krvni uzroci.⁵ Međutim, čak i kada su posredi zdravi dobrovoljci, potreban je znatan oprez, naročito kad se dobrovoljci ponovo javljaju i koji su skloni iskorišćavanju, čak i ako istraživači nisu svesni toga. Na primer, oni mogu da budu sasvim nesvesni bračne disharmonije koja „tera“ dobrovoljca da često odsustvuje od kuće. Nova *Helsinška deklaracija* i Smernice Evropskog parlamenta i Saveta o ujednačavanju pravnih i upravnih propisa država članica o primeni dobre kliničke prakse prilikom sprovođenja kliničkih ispitivanja humanih lekova (kliničkih ogleda)⁶ ne govore o ovom aspektu. No, razumno je pretpostaviti da bi se, u uslovima današnjeg društva, vrlo mali broj dobrovoljaca unapred javio i ako nema neke pobude. Krupna plaćanja, primera radi, bila bi jasno neetična i razumna ravnoteža morala bi biti uspostavljena.⁷ Kraljevski koledž lekara Velike Britanije smatra da su plaćanja pacijentima „generalno nepoželjna“, ali su, povremeno, prihvatljiva ako su studije duge i dosadne. Čak i u takvim slučajevima, „plaćanja ne treba da budu u nesrazmeri s rizikom kome će pacijenti biti izloženi i ne treba da budu toliko visoka da navedu pacijente na dobrovoljnost protiv njihovog vlastitog boljeg suda (procene, mišljenja)“.⁸ Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope o ljudskim

⁵ Mason / Smith, 2011⁸:623.

⁶ Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 (entered into force 2004) on approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use, <http://www.eortc.be/Services/Doc/clinical-EU-directive-04-April-01.pdf>. U daljem tekstu: Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima.

⁷ V. Mason / Smith, 2011⁸: 623–624

⁸ Report of Royal College of Physicians: *Research Involving Patients*, 1990.

pravima i biomedicini, koji se tiče biomedicinskih istraživanja⁹, zauzima realistički pristup: „Komitet za etiku mora da se uveri da se osobe koje učestvuju u istraživanju neće ni na kakav neprimereni način podsticati na učešće, uključujući i uticaje finansijske prirode. U ovom pogledu posebna pažnja mora da se obrati na ranjive ili zavisne osobe“ (član 12).

2. RIZICI I KORISTI ZA MENTALNO SPOSOBNE SUBJEKTE ISTRAŽIVANJA

Rizik je proizvod dve komponente: verovatnoće i ozbiljnosti povrede. Postoje različite vrste rizika koje odgovaraju tipovima (vrstama) povreda koje mogu da pretrpe subjekti istraživanja. Tako postoje fizički rizici, kao što su povreda, onesposobljenost ili smrt; psihološki rizici, kao što su depresija i stres; socijalni (društveni) rizici, kao što je stigmatizacija i zakonski (pravni) rizici, kao što su građanska i krivična odgovornost. Ukupan rizik istraživačkog postupka skup je različitih, pojedinačnih rizika.¹⁰

Svako istraživanje podrazumeva izvestan nivo rizika, tako da se od dobrog istraživača iziskuje veština da umanjuje taj rizik po ljude koji kao subjekti istraživanja učestvuju u istraživačkoj studiji. Postoje određena uputstva koja treba da se slede, a koja su sadržana u pojedinim međunarodnim i nacionalnim deklaracijama i vodičima. U odredbi § 18 nove *Helsinške deklaracije* kaže se: „Svakoj medicinskoj studiji koja uključuje humane subjekte mora da prethodi pažljiva procena moguće predvidljivih rizika i koristi pojedincima i zajednicama uključenim u istraživanje u poređenju s moguće predvidljivim koristima za njih i za druge pojedince ili zajednice

⁹ European Council's Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research, koji je donet 2005, a stupio na snagu 1. decembra 2009, u: "Explanatory Report", 2009, <http://coventions.coe.int/Treaty/EN/Reports/Html/195.htm>. U daljem tekstu: Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope, koji se tiče biomedicinskih istraživanja.

¹⁰ Upor. D. Resnik: Research Ethics: "Eliminating the daily life risks standard from the definition of Minimal risk", *Journal of Medical Ethics*, 2005; 31: 35–38, <http://jme.bmj.com/cgi/content/full/31/1/35...>, 2008: 2/8.

zahvaćene stanjem koje se istražuje.“ Odredba člana 21 precizira, dalje, da se: „medicinsko istraživanje koje uključuje humane subjekte može jedino vršiti ako važnost cilja preteže nad inherentnim rizicima i teretima za subjekte istraživanja“. Odredba člana 16 Konvencije Saveta Evrope o ljudskim pravima i biomedicini određuje da istraživanje koje uključuje ljude može jedino da bude preduzeto ako „rizici koje može da prihvati učesnik – subjekt istraživanja nisu neproporcionalni u odnosu na potencijalne koristi istraživanja“.¹¹ Vodič 8 *CIOMS* sadrži odredbu prema kojoj u svim biomedicinskim istraživanjima na čoveku istraživač mora da garantuje da su potencijalne koristi i rizici razumno uravnoteženi i da su rizici svedeni na najmanju meru.¹² Odredba člana 61, stav 1 Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije predviđa: „Kliničko ispitivanje leka može da se sprovede: prvo, ako je korist leka koji se ispituje veća od njegovog mogućeg rizika po život i zdravlje ispitanika, i drugo, ako je odbor za etiku pravnog lica u kome se sprovodi kliničko ispitivanje odlučio da terapijska korist leka koji se klinički ispituje i njegov značaj za zaštitu života i zdravlja ispitanika opravdavaju njegov mogući rizik“.¹³

Američki pravni pisac *Weijer* zalaže se za etičku analizu rizika i koristi s uzimanjem u obzir različitih komponenta u istraživačkoj

¹¹ Upor. članove 6, 13, 15, 16, 17 i 21 Dodatnog protokola Konvencije Saveta Evrope, koji se tiče biomedicinskih istraživanja, “Explanatory Report” 2009: 9; 22; 26–32; 37/47; članove 3(2), 4 i 5 Direktive 2001/20/EC o kliničkim oledima: 37–38.

¹² Upor. Council for International Organizations of Medical Sciences (*CIOMS*): *International Guidances for Biomedical Research Involving Human Subjects*: Preamble, 2002: 39–41/79. U daljem tekstu: *CIOMS: Guidelines 2002*; Čl. 6, 8 i 21 Dodatnog protokola Konvencije Saveta Evrope, koji se tiče biomedicinskih istraživanja, “Explanatory Report” 2009: 9;11/47; United States Department of Health and Human Services: *45 Code of Federal Regulations, Part 46*: “Subpart A: Basic HHS Policy for Protection of Human Research Subjects”, 2005, & 46.116, http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45_cfr_46.htm. U daljem tekstu: *45 C.F.R 46; Institutional Review Board Guidebook*, Chapter 3: “Basic IRB Review: A: Risk / Benefit Analysis”, http://www.hhs.gov/irb/irb_chapter_3.htm#e1, 2001: 1–9/43. U daljem tekstu: *IRB Guidebook*.

¹³ *Službeni glasnik RS*, br. 30/2010. U daljem tekstu: ZLMS:

studiji, koje mogu da budu i terapijske i neterapijske.¹⁴ Kod *terapijskih postupaka* komitet za etiku treba da osigura da takvi postupci ispunjavaju zahteve *kliničke ravnoteže*, tj. da na početku studije, u zajednici lekara – praktičara postoji istinska nesigurnost u pogledu toga koji je medicinski tretman bolji. Postojanje kliničke ravnoteže opravdava istraživačku studiju i daje joj naučnu težinu i vrednost. Raznovrsni faktori vezani za medicinski tretman utiču na doprinos ovom određivanju: delotvornost tretmana, nepovoljna – nepovratna i povratna – dejstva, lako davanje, žalbe pacijenata i, možda, čak, i trošak. Po pravilu, klinička ravnoteža zahteva *približnu jednakost* u terapijskom indeksu tretmana, tj. sažetu meru potencijalnih koristi i nesigurnosti. Otuda, nov i neobičan medicinski tretman može da nameće znatno veće rizike subjektima istraživanja od standardnog medicinskog tretmana koji se sada koristi u praksi, ali nudi, takođe, izgled znatno veće koristi.¹⁵ *Neterapijski postupci* preduzimaju se u cilju dobijanja odgovara na istraživačko pitanje. Oni nemaju, dakle, terapijsko opravdanje. Pošto su sva istraživanja sistematska, planirana istraživanja da bi se razvilo generalizovano znanje ili mu se doprinelo, teško je zamisliti studiju koja ne uključuje neterapijske postupke. Neterapijski postupak može da bude jednostavan i bezopasan kao što su pregled upitnika, intervju ili podaci o kojima se raspituje na neki drugi način; međutim, on može da bude invazivan ili praćen rizikom, kao što je biopsija organa.¹⁶ Kako, po definiciji, rizici udruženi s neterapijskim postupcima ne mogu da se opravdaju izgledom koristi za pojedine subjekte istraživanja, izračunavanje odnosa rizika i koristi nije podesno za određivanje njihove prihvatljivosti. Komitet za etiku mora prvo da utvrdi da su rizici udruženi s neterapijskim postupcima svedeni na najmanju meru, korišćenjem postupaka koji odgovaraju smislenom istraživačkom planu i koji neće nepotrebno izlagati subjekte istraživanja riziku. Kad god je moguće, koristiće se postupci koji su

¹⁴ Author(s): Charles Weijer: "The Ethical Analysis of Risks and Potencial Benefits in Human Subjects Research (Research Involving Human Participants V₂)", <http://www.online-ethics.org/cms/17223.aspx>, 2007:1–2/31.

¹⁵ C. Weijer, 2007: 19/31.

¹⁶ V. naše izlaganje u prvom poglavlju prvog dela: „Prihvatljivi istraživački postupci“.

već obavljani na subjektima istraživanja za dijagnostičke ili terapijske svrhe. Osim toga, komitet za etiku mora da odredi da su rizici takvih postupaka razumni u odnosu na znanje koje se dobija. Prema tome, etička analiza rizika udružena s neterapijskim postupcima uključuje izračunavanje rizika u odnosu na znanje (rizik – znanje). Znanje koje može da sledi iz studije je suštinsko za njenu naučnu vrednost i etičku prihvatljivost.¹⁷

Etička analiza različitih komponenata istraživačke studije ima brojna preimućstva: ona priznaje da kliničko istraživanje često sadrži mešavinu postupaka; neki se daju s terapijskom namerom a drugi odgovaraju na istraživačko pitanje; pošto se terapijski i neterapijski postupci daju, po definiciji, s različitom namerom, ova razlika je moralno bitna; kako imaju različite ciljeve, terapijski i neterapijski postupci su, u pogledu koristi, uveliko nesamerljivi i, naposljetku, rigorozno (strogo) odvajanje moralnog računanja terapijskih i neterapijskih postupaka štiti subjekte istraživanja bolje od drugih pristupa analiziranju rizika. Kombinovani pristup etičkoj analizi rizika istraživanja prvi put je formulisao 1992. godine američki pravni pisac *Freedman* sa svojim kolegama.¹⁸

Da istraživačka studija nosi *minimalan rizik* znači da rizici povrede anticipirani u predloženom istraživanju nisu veći, uzimajući u obzir verovatnoću i ozbiljnost povrede, od onih na koje se nailazi tokom izvođenja rutinskih fizičkih i psiholoških ispitivanja ili testova. Može se smatrati da je istraživanje minimalnog rizika samo ako su ukupni rizici udruženi s istraživanjem minimalni. Pošto je obično teško dobiti kvantitativne dimenzije, odnosno razmere rizika, minimalan rizik treba da se vidi kao kategorijalna procena, odnosno kategorijalno određivanje rizika. Koncept minimalnog rizika primenjuje se i na terapijske i na neterapijske postupke, odnosno istraživanja.¹⁹ Tako, na primer, britanski Kraljevski koledž lekara razlikuje terapijsko istraživanje koje uključuje „manji od minimalnog rizika“ i terapijsko istraživanje koje uključuje „minimalan rizik“, a u

¹⁷ C. Wijer, 20–21/31, fn. br. 38.

¹⁸ *Ibid.*, 17/31, fn. br. 28.

¹⁹ V. Vodiče 4, 5 i 6 *CIOMS*. Guidelines 2002: 26–39/79; & 46.102 (i) 45 *CFR* § 46.401 (a)(b) i (c); D. Resnik, 2005: 2–3 i dalje.

kome učestvuju punoletni poslovno sposobni pacijenti kao subjekti istraživanja. Prvi rizik je one vrste uključene u davanje uzoraka urina ili u jedan venski uzorak krvi; potonji se javlja tamo gde postoji razumna šansa za blagu reakciju, kao što je glavobolja ili osećaj pospanosti, neosetljivosti ili tamo gde postoji udaljena šansa ozbiljne povrede ili smrti. Ako se nivo rizika povećava iznad ovog minimalnog rizika, onda, prema mišljenju britanskih lekara, pacijenti treba da budu uključeni u istraživanje samo pod sledećim uslovima: ako je rizik još mali u poređenju s onim koji već postoji kod pacijenta kao posledica bolesti same po sebi; ako je bolest pacijenta ozbiljna; ako je znanje koje će se dobiti od istraživanja verovatno od velike koristi; ako ne postoji nijedno drugo sredstvo kojim bi se pribavilo to znanje i, najzad, ako je pacijent dao potpun informisani pristanak.²⁰ Međutim, nova *Helsinška deklaracija* govori o „minimalnim rizicima i minimalnim teretima“ samo u slučaju neterapijskog medicinskog istraživanja u kome učestvuju nekompetentni (poslovno nesposobni) subjekti istraživanja (§ 27). Isto rešenje usvaja i Konvencija o ljudskim pravima i biomedicini Saveta Evrope (član 17, § 2, ii) i Dodatni protokol ove Konvencije koji se tiče biomedicinskih istraživanja (član 17, § 2, ii).²¹ Jednom rečju, uprkos tome što se minimalan rizik kao pojam rasprostranjeno koristi u navedenim, kao i u drugim nacionalnim vodičima i propisima o istraživanju, minimalan rizik predmet je značajnih kontroverzi i rasprava u literaturi. Nije sasvim jasno i nedvosmisleno da li se minimalan rizik odnosi i na rizike terapijskih ili samo na rizike neterapijskih postupaka; da li se odnosi i na poslovno sposobne odrasle subjekte istraživanja ili jedino na poslovno nesposobne i ranjive subjekte istraživanja. U američkoj pravnoj teoriji ističe se da minimalan rizik služi dvema osnovnim funkcijama: prva je što on može da se upotrebi kao mehanizam koji usmerava pažnju komiteta za etiku na studije koje nameću veće rizike i, druga je što on služi kao *moralni prag* koji ograničava iznos

²⁰ Upor. J. Mason / McCall Smith / Laurie G.: “Biomedical Human Research and Experimentation“, *Law and Medical Ethics*, Butterworth, London, Edinburgh, Dublin 1999⁵: 453–454. U daljem tekstu: J. Mason *et al.*, 1999⁵.

²¹ Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope, koji se tiče biomedicinskih istraživanja, “ Explanatory Report“, 2009: 27–30/47.

neterapijskih rizika na poslovno nesposobne i ranjive subjekte istraživanja.²²

Problematično je i pitanje da li *zdravi dobrovoljci* mogu ikada da budu izloženi ozbiljnim rizicima u postupku biomedicinskih istraživanja ili oglada. Na prvi pogled, ne vidi se koje koristi imaju zdravi dobrovoljci uključeni u biomedicinsko istraživanje ili ogled, osim možda zadovoljstva što pomažu drugima. Sigurno je da bi projekat morao da bude od izuzetne važnosti da bi bio prihvatljiv suštinski visok rizik za zdrave dobrovoljce. Dodatni Protokol Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja pokazuje više opreznosti u iskazu da istraživanje koje nema potencijal da proizvede rezultate „od direktne koristi zdravlju učesnika istraživanja može jedino biti odobreno ako ono ne nameće nikakav veći od prihvatljivog rizika i prihvatljivog tereta za učesnike istraživanja” (član 6) (kurziv – V.K.T.). U vezi s ovom odredbom Dodatnog protokola, u britanskoj pravnoj literaturi ističe se da je u njoj akcenat više stavljen na rizik nego na procenu rizika. I rizik i procena rizika vrše se subjektivno.²³ Postojeće sigurno različita gledišta o tome koji su rizici na zdravim dobrovoljcima opravdani. Kad je pretnja povredom samo na pojedinačnom nivou, izbor da se volontira može biti krajnji izraz lične autonomije, odnosno čistog altruizma i nastojanje da se odbiju takvi potpuno nesebični postupci nije lako da se opravda.²⁴ Međutim, ponekad takav izraz ličnog altruizma može da ima tragične posledice. To je postalo jasno marta 2006. godine kada je šestoro zdravih dobrovoljaca u *Northwick Park* bolnici pretrpelo krajnje ozbiljne nepovoljne reakcije, uključujući višestruko otkazivanje rada organa, pošto su učestvovali u prvom kliničkom ogledu na čoveku novog leka protiv upale TGN412. Reakcije su bile brze i potpuno nepredvidljive i izazvale su šok u

²² Upor. B. Freedman /Fuks A. / Weijer C.: “In loco parentis: minimal risk as an ethical threshold for research upon children“, *Hasting Cent Rep* 1993; 23: 13–19; L. Kopelman: “Moral problem in assessing research risks“, *IRB* 2000: 3–7; 22; D. Resnik, 2005: 2–8.

²³ V. naše izlaganje u drugom poglavlju prvog dela ovog rada: „Izveštavanje o nepovoljnim događajima i neželjenim reakcijama“.

²⁴ Mason / Smith, 2011⁸: 615.

istraživačkoj zajednici.²⁵ Grupa naučnika (*Expert Scientific Group*) formirana je da utvrdi šta je, u ovom slučaju, krenulo loše i šta bi moglo da se nauči iz pomenutog incidenta. Izveštaj ove grupe imao je 22 preporuke. Većina preporuka bila je usmerena na ustanovljavanje jasnijeg, na činjenicama zasnovanog rizika, pre nego što se njemu izlože ljudi. Takođe, ukazuje se na vitalnu važnost veza između istraživača i regulatornih tela, kao i između sâmih regulatornih tela na rasprostranjenim osnovama. U pogledu izlaganja riziku, greška istraživača proistekla je iz neopreznosti. Ako različiti metodi i izvori ukazuju na nejednake procene bezbednosti, odnosno sigurnosti, onda treba da se uzme najniža doza leka za ljude, kao polazna tačka. Krajnji rezultat je da: „odluka o tome da li da se vrši prvi ogled na čoveku, bilo da je čovek zdrav dobrovoljac ili dobrovoljac – pacijent, treba da bude pažljivo razmotrena i potpuno opravdana; da se pri odlučivanju uzmu u obzir svi relevantni faktori za bezbednost subjekata istraživanja, kao i vrednost naučne informacije koja će se verovatno dobiti“.²⁶ S druge strane, postoje zakonske (pravne) granice o širini do koje informisani pristanak dekriminalizuje nanošenje štete.²⁷ U tom kontekstu, interesantno je da se razmišlja o tome da li bi pristanak dobrovoljca na opasan medicinski ogled (*volenti non fit iniuria*) služio kao odbrana protiv optužbe za pokušaj nanošenja telesne povrede ili ubistva (u našem slučaju, istraživača ili istraživačkog tima – dodala V.K.T.).²⁸ Prema Vodiču koji štiti volontere od povreda države Njujork (SAD), rizici istraživanja koji uključuju zdrave dobrovoljce moraju da budu, načelno, svedeni na najmanju meru i razumni anticipiranoj koristi koja će se verovatno postići istraživanjem. Ovu procenu moraju da izvrše, po utvrđenom postupku, komiteti za etiku.²⁹ Vodič države Njujork ne postavlja

²⁵ P. Ferguson: “Clinical Trials and healthy volunteers“, 2008, *Medical Law Review* 23, u: Mason / Smith, 2011⁸: 616. fn. br. 28.

²⁶ Great Britain's Department of Health: *Expert Scientific Group on Phase One Clinical Trials: Final Report* (2006), u: Mason / Smith, 2011⁸: 615–616.

²⁷ V. Great Britain's The Law Commission: *Consent in the Criminal Law*, Law Com No 113, 1995, u: Mason / Smith, 2011⁸: 615

²⁸ V. J. Mason *et al.*, 1999⁵: 454.

²⁹ V. Department of Health, New York State: “Safeguarding Health Subjects: Protecting Volunteers from Harm”, Revised August 2002: 2–3.
<http://www.health.state.ny.nysdoh/provider/volunteer/intro/riskbenefit.htm>.

maksimalni nivo rizika, i to iz dva razloga. Prvo, lična autonomija treba da omogući pojedincu da izabere da učestvuje u naučno validnoj studiji koja sadrži veći od minimalnog rizika, sve dotle dok su mu rizici predočeni; dok pojedinac razume opseg ovih rizika; dok su podsticaji koji se nude primereni i kad pojedinac dâ informisani pristanak. Drugo, jedna apsolutna zabrana većeg od minimalnog rizika za normalne, zdrave dobrovoljce mogla bi ohrabriti istraživače da sve rizike okarakterišu kao minimalne. Postupak kojim se procenjuje rizik, koji smanjuje rizike na najmanju meru i koji objašnjava prirodu i verovatnoću rizika, znatno je korisniji za subjekte istraživanja od jedne sveobuhvatne zabrane istraživanja koja uključuju veći od minimalnog rizika. *Gornja granica rizika* koja se primenjuje na sve protokole istraživanja, bez obzira na stepen koristi koji će se verovatno postići, jeste da istraživači ne smeju da namerno nanose smrtnu ili onesposobljavajuću povredu zdravim subjektima istraživanja. Ovaj princip postavljen je još u Njemberškom kodeksu. On zahteva od komiteta za etiku da odbije ma koji protokol istraživanja koji uključuje izvesnost ili visoku verovatnoću ozbiljne fizičke povrede, bez obzira na mogućnost da se dobiju naučno vredni podaci.³⁰ Ranija verzija Helsinške deklaracije, iz 1996. godine, izgleda da je isključivala ozbiljne rizike u iskazu da, u neterapijskom istraživanju, „istraživač ili istraživački tim treba da prekine istraživanje ako po njegovom / njihovom sudu (proceni, mišljenju) ono može da bude, ako se nastavi, štetno za pojedinca“ (Odeljak III/§ 3). Ovom odredbom se, dakle, isključuje učešće ma kog drugog osim samih istraživača, u opasnom istraživanju. Angažovanje dobrovoljaca okarakterisano je kao neetično i potencijalno štetno istraživanje.³¹ U novoj *Helsinškoj deklaraciji*, međutim, o ovom pitanju se ne govori; jedino se u odredbi § 20, u odeljku koji se odnosi na principe koji važe za sva medicinska istraživanja, kaže sledeće: „...lekari moraju odmah da prekinu studiju kada se smatra da rizici pretežu nad potencijalnim koristima ili kada postoje ubedljivi dokazi da rezultati nisu pozitivni i korisni“. Iz ove odredbe teško je izvesti bilo kakav siguran zaključak u pogledu rizika koji bi, eventualno, mogli da

³⁰ *Ibid.*, 3–4.

³¹ Upor. J. Mason *et al.*, 1999⁵:454.

preuzmu na sebe zdravi dobrovoljci. S druge strane, šta da se kaže o upotrebi dobrovoljaca u istraživanju štetnom po zdravlje, na primer, u razvijanju vakcine protiv bolesti koja može da bude od opšte koristi za društvo ili za određenu zajednicu? Etika zavisi od neodređene mešavine potrebnosti, altruizma i hrabrosti, od kojih je doprinos svake od ovih kategorija teško kvantifikovati.³² Na primer, nepoznati rizici retro virusa koji se šire na ljudsku populaciju ksenotransplantacijom bio bi dovoljan razlog da se odbiju svi dobrovoljci voljni da se lično žrtvuju.³³ S druge strane, opšta epidemija side, krajem XX veka, i rasprostranjeni javni, društveni interes koji ju je pratio, dovela je u centar pažnje učešće subjekata istraživanja – dobrovoljaca u rizičnim istraživanjima. Prema jednom mišljenju, pretnja koju donosi sida opravdava suspenziju, odnosno obustavu ili ukidanje normalnih kontrola nad istraživanjima. Ovo znači da bi se normalni postupci za istraživanje sigurnosti, odnosno bezbednosti mogli da zaobiđu i da se dobrovoljcima dopusti da preuzmu rizike koji bi se, u normalnim okolnostima, smatrali prekomernim. Ovo mišljenje zastupali su, na primer, *Carol Tacket* i *Robert Edelman*.³⁴ Potreba, odnosno hitnost situacije nesumnjivo opravdava takve mere kao što je „brza pruga odobravanja“ eksperimentalnih terapijskih lekova. Takođe bi bilo teško osuditi učešće potpuno informisanih dobrovoljaca u vakcinaciji ili drugim ogledima koji uključuju visok nivo ličnog rizika. Takvi dobrovoljci, ako su oni, ujedno, istraživači, verovatno bi se smatrali naučnim herojima. Ipak, ne bi bilo pametno i naučno prikladno ukinuti, odnosno obustaviti primenu svih propisa o istraživanju koji se odnose na sidu. Mišljenje da u visokorizičnom istraživanju učestvuju sami istraživači podržava *Alber Jonsen*, ali se, međutim, protivi ideji da drugi zdravi dobrovoljci učestvuju u takvom istraživanju.³⁵ U slučaju

³² Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 615.

³³ *Ibid.*

³⁴ V. Carol Tacket / Edelman Robert: “Ethical Issues Involving Volunteers in AIDS Vaccine Trials“, *Journal of Infectious Diseases*, 161 (February) 1990: 356.

³⁵ V. Albert Jonsen: “Perspective: The Ethics of Using Human Volunteers for High-Risk Research“, *Journal of Infectious Diseases*, Vol. 160, No. 2, <http://www.cs.amedd.army.mil/ciro/Research%20Risk/Jonsen.The%20ethics%20of%20using%20human%20for%20high-risk%20research.J%20Infect%20Dis%201989;160;205.pdf>, August 1989: 205–208.

pacijenata, voljnost da se izlože ma kom prilazu medicinskom tretmanu – čak i onom koji je visokorizičan – smatra se da leži unutar granica prihvatljivog ličnog (personalnog) rizika. Izgledalo bi grubo da se odbiju mali izgledi koje pruža jedan eksperimentalan tretman ako je stanje, inače, jasno smrtonosno.³⁶ U vezi s tim, u novoj *Helsinškoj deklaraciji*, u odredbama § 35, u odeljku koji se odnosi na medicinsko istraživanje kombinovano s lečenjem, na šta je već ukazano u prvom poglavlju, ali i drugom kontekstu, stoji: „U lečenju pacijenta, gde dokazana intervencija ne postoji ili bi bila nedelotvorna, lekar, posle traženja stručnog saveta, s informisanim pristankom pacijenta..., može da upotrebi jednu nedokazanu intervenciju ako proceni da ona pruža nadu u spasavanje života, ponovno uspostavljanje zdravlja ili oslobađanje od patnje. Tamo gde je moguće, ova intervencija treba da postane predmet istraživanja, planiranog da proceni njenu bezbednost i delotvornost. U svim slučajevima, nova intervencija treba da bude zabeležena i, tamo gde je prikladno, da se učini javno raspoloživom.“ Osim toga, kada se upoređuju tretmani u kliničkom ogledu, korišćenje pacijenata je osnovno načelo. To je ono što se u novoj *Helsinškoj deklaraciji* podrazumeva pod medicinskim istraživanjem kombinovanim s lečenjem. U tom slučaju, medicinsko istraživanje je prihvatljivo „samo do opsega do koga je istraživanje opravdano njegovom profilaktičkom, dijagnostičkom ili terapeutskom vrednošću“ za određenog pacijenta ili grupu pacijenata koji pate od iste bolesti ili istog medicinskog stanja (C/§ 31).³⁷

3. INFORMISANI PRISTANAK MENTALNO SPOSOBNIH SUBJEKATA ISTRAŽIVANJA

Neosporno je da etički „idealni“ istraživački projekat, kako terapijski, tako i neterapijski, počiva na slobodnom, autonomnom učešću punoletnih poslovno sposobnih subjekata istraživanja, a učešće zavisi, zauzvrat, od njihovog „informisanog pristanka“.

³⁶ Upor. J. Mason *et al.*, 1999⁵:454–455.

³⁷ Mason / Smith, 2011⁸: 625.

I u međunarodnim i u nacionalnim vodičima, deklaracijama i propisima informisani pristanak subjekata istraživanja na učešće u biomedicinskom istraživanju ili ogledu zauzima istaknuto mesto. Svaki potencijalni subjekt istraživanja mora da bude adekvatno obavešten o ciljevima i metodima istraživačkog projekta; o izvorima finansiranja; o mogućim konfliktima interesa; o institucionalnim ustanovama s kojima su istraživači u vezi; o anticipiranim koristima i potencijalnim rizicima studije; o neudobnostima kojima bi mogao biti izložen potencijalni subjekt istraživanja, kao i o ma kojim drugim relevantnim aspektima studije. Osim toga, subjekt istraživanja mora da bude obavešten o pravu da odbije da učestvuje u istraživačkoj studiji, odnosno ogledu i o pravu da povuče pristanak da učestvuje u ma koje vreme i iz bilo kog razloga bez ma koje štete po sebe. Pošto se lekar ili drugi kvalifikovani pojedinac, zadužen za obaveštenje, uveri da je potencijalni subjekt istraživanja razumeo date informacije, tražiće da subjekt istraživanja dâ informisani pristanak, najbolje u pismenoj formi. Ako pristanak ne može da bude izražen pismeno, usmeni pristanak mora da bude formalno dokumentovan i posvedočen (§ 24 nove *Helsinške deklaracije*). Kada lekar traži informisani pristanak za učestvovanje u istraživačkoj studiji, on mora da bude veoma oprezan ako je potencijalni subjekt istraživanja u zavisnom odnosu s njim ili je dao pristanak pod pritiskom. U takvim situacijama informisani pristanak treba da traži jedna posebno kvalifikovana osoba koja nije ni u kakvom odnosu lekar – pacijent (§ 26 nove *Helsinške deklaracije*). Odredbe koje se tiču informisanog pristanka sadrže i Vodiči *CIOMS*,³⁸ Konvencija Saveta Evrope o ljudskim pravima i biomedicini,³⁹ Dodatni protokol ove konvencije, koji se tiče biomedicinskih istraživanja,⁴⁰ Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima,⁴¹ federalnim propisima SAD o zaštiti ljudi kao subjekata istraživanja,⁴² Propisi Velike Britanije o kliničkim

³⁸ V. Vodiče 4, 5, 6. *CIOMS: Guidelines* 2002: 26–38/79.

³⁹ V. član 5 Konvencije o ljudskim pravima i biomedicini Saveta Evrope (1997).

⁴⁰ V. član 13 i 14 Dodatnog protokola Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja, “Explanatory Report”, 2009: 22–26/47.

⁴¹ V. član 3 Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima: 37.

⁴² V. 45 *CFR* & 46.116 (1), (4), (6); (b) (2), (b)(4); (d) (4): 13–16/29.

ogledima,⁴³ Zakon o zdravstvenoj zaštiti Srbije⁴⁴ i odredbe člana 61, stav 1, tačke 3–6 Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije pretežno preuzimaju rešenja usvojena Direktivom. Direktivom se propisuju gotovo ista pravila postavljena i u novoj *Helsinškoj deklaraciji*. Propisima Direktive zahteva se da: subjekt istraživanja mora da razgovara s istraživačem ili članom njegovog tima, i mora da mu se pruži prilika da razume prirodu, ciljeve, rizike i neuobičajenosti oglada; subjekt istraživanja mora da bude obavešten o pravu da se povuče iz oglada u ma koje vreme bez štete po sebe; mora da mu se obezbedi mesto kontakta u kome može da dobije više informacija o ogladu, i najvažnije, mora da dâ svoj informisani pristanak. O ovoj poslednjoj tački britanski Propisi kažu, na primer: „osoba daje informisani pristanak da uzme učešće... u kliničkom ogladu samo ako je odluku dala slobodno pošto je obaveštena o prirodi, značaju, posledicama i rizicima oglada ili, ako je njen pristanak evidentiran pismeno, datiran i potpisan ili je na drugi način označen, tako da to ukazuje na njen pristanak ili, ako nije u stanju da potpiše ili označi dokument koji ukazuje na njen pristanak, pristanak dat usmeno smatra se punovažnim ako je dat u prisustvu bar jednog svedoka i ako je pismeno zabeležen“.⁴⁵ Jedno inherentno ograničenje u ovoj odredbi jeste da je subjektu istraživanja data, doduše, „prilika da razume“ ono s čime se saglašava, ali ne postoje nikakve dalje obaveze istraživača da se raspita da li je pacijent dostigao ma koji stepen stvarnog razumevanja.⁴⁶ Ovo poslednje rešenje razlikuje se od onog sadržanog u novoj *Helsinškoj deklaraciji* gde se izričito zahteva da se lekar ili druga kvalifikovana osoba uveri da je potencijalni subjekt istraživanja razumeo data obaveštenja pre nego što odluči da učestvuje u istraživačkoj studiji. Osim toga, nova *Helsinška deklaracija* sadrži i odredbu u § 16 u kojoj se kaže da „odgovornost za zaštitu subjekata istraživanja mora uvek da ostane na prikladno kvalifikovanom lekaru ili drugom zdravstvenom profesionalcu, a

⁴³ Great Britain's 2004 Clinical Trials Regulations / Medicines for Human Use (Clinical Trials Regulations), SIs 2004/1031.

⁴⁴ V. član 38, st. 1, 2. i 3 Zakona o zdravstvenoj zaštiti Republike Srbije, *Službeni glasnik RS*, broj 107/2005.

⁴⁵ Upor. Mason / Smith, 2011⁸, 630–631.

⁴⁶ *Ibid.*, 631.

nikada na subjektima istraživanja, čak i ako su oni dali pristanak“ (kurziv – V.K.T.). Nijedna druga međunarodna konvencija, deklaracija i vodič, ili nacionalni zakonski propis ne sadrži ovu, vrlo značajnu, zaštitnu odredbu za subjekte istraživanja. Naposljetku, valja ukazati na činjenicu da je informisani pristanak jedan *postupak*, odnosno *proces u toku* koji se nastavlja sve vreme istraživačke studije, ne parče papira ili izolovani momenat u vremenu.⁴⁷

Uprkos ovim detaljnim propisima koji regulišu informisani pristanak, u literaturi se ukazuje i na druga važna pitanja vezana za informisani pristanak subjekata istraživanja. Ističe se, na primer, da su principi u vezi s terapijskim istraživanjem ili ogledom slični onima koji važe za terapiju. Većina filozofa rekla bi da su pacijentova prava šira u prvoj situaciji nego što su ona u kontekstu čisto naučnog postupanja prema pacijentu kao subjektu istraživanja u istraživačkoj, tj. u neterapiskoj studiji. Postoje mnoge i raznovrsne teškoće koje onemogućavaju da se postave čvrsta pravila o opsegu informisanog pristanka. Razlog leži u tome što postoji suštinska mera neznanja u biomedicinskom istraživanju ili ogledu, neznanja u pogledu ozbiljnosti stanja koje se leči, odnosno ispituje, psihologije pojedinih pacijenata, i sličnog. Na primer, dok u Švedskoj zakon nalaže da doktrina o informisanom pristanku mora da bude zadovoljena, zakonodavac uopšte ne pokušava da definiše opseg datih informacija pošto složenost istraživanja ili ogleda to ne dopušta. „Centralna dogma profesionalnih medicinskih etičara izgleda da se svodi na priznanje da, šta god da se čini u ime medicinske nauke, strano je pacijentu kao subjektu istraživanja, i stoga je neophodno da se tretman označi kao ‚eksperiment‘ koji iziskuje i informisani pristanak pacijenta i ocenu pojedinog komiteta za etiku.“⁴⁸ Ovi opšti (generalni) problemi prošireni su u praktičnim okolnostima.

U pravnoj teoriji, ali i u praksi, sporno je da li je informisani pristanak dvosmisleno „oružje“ zato što može da bude, zapravo, sredstvo koje oslobađa istraživača odgovornosti. Možda je bolje da se istraživač optereti punom odgovornošću pre nego da mu se pruži

⁴⁷ V. *IRB Guidebook, Chapter III: “Basic IRB Review: B. Informed Consent”*, 2001: 9–19/43.

⁴⁸ Upor. J. Mason *et al.*, 1999⁵: 462–463.

takav „štit“? Mnoge države u SAD usvojile su zakone o informisanom pristanku, od kojih neki postavljaju posebne zahteve u pogledu obelodanjivanja za posebne procedure i intervencije. U istom duhu, sudovi SAD, koji sude po žalbama subjekata istraživanja za neadekvatno date informacije, ističu da se zahteva znatno podrobnije obelodanjivanje informacija u slučajevima koji uključuju neterapijsko nego terapijsko istraživanje. Isto gledište zagovara i sud Kanade.⁴⁹

Ove teškoće su posebno istaknute u istraživanju udruženom s lečenjem. Tada, u suštini, doktrina o informisanom pristanku podrazumeva da pacijent mora da bira za sebe da li da prihvati jedan eksperimentalni tretman ili da se nasumično nađe u komparativnom terapijskom ogledu.⁵⁰ Dok je filozofski osnov pacijentove autonomije potpuno jasan, dotle je otvoreno pitanje da li je idealan završetak ove autonomije dostižan u praksi. Treba li pacijentu reći o naporu „poslednje šanse“? Da li je medicinski neuk pacijent u stanju da dà pristanak kakav se zahteva? Može li se od pacijenta očekivati da razume rizike kada ih nije spoznala ni sâma medicinska profesija? Prikladan primer za to su prospektivni ogledi ksenotransplantacije i nepoznati rizici prenosa patogena sa životinje na čoveka. Šta istraživač treba da kaže učesniku u takvom slučaju? To je jedan komplikujući faktor koji ne može da bude rešen samim pristankom. Postavlja se pitanje da li istraživači mogu da procene rizike od takvih ogleda za šire društvo i mogu li da se ublaže rizici ovih ogleda.⁵¹ Takva pitanja iskristalisala su se i u tretmanu kancera. Američko zakonodavstvo je u pogledu obelodanjivanja alternativnih načina lečenja kancera osobito strogo. U Kaliforniji, na primer, lekari su snabdeveni rezimeom medicinski delotvornih alternativnih tretmana za kancer dojke, i ti rezimei mogu da se upotrebe i tako usklade s relevantnim zakonom. Pod znakom je pitanja da li takva sredstva

⁴⁹ Upor. američki slučaj *Whitlock v. Dake University* 637 F. Supp 1463 (NC, 1986); aff 829 F 2d 1340 (1987); kanadski slučaj *Halushka v. University of Saskatchewan* (1965, 53 DLR (2d) 463); V.Mason / Smith, 2011⁸: 629–630.

⁵⁰ V. V. Klajn-Tatić: „Etičke i pravne kontroverze oko upotrebe placeba u kliničkim ogledima na ljudima“, *Pravni život*, br. 9/2008: 315–331; V. naše izlaganje u drugom poglavlju prvog dela rada: „Nasumičnost (tzv. *randomizacija*)“ i „Placebo kontrolisani ogledi“.

⁵¹ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 630.

koriste pacijentima. Ona nesumnjivo štite lekare. Ipak, u teoriji se postavlja pitanje kako i zašto mora da se dosegne takva situacija u kojoj zaštita lekara treba da bude glavna briga, odnosno interes. Za razliku od američke, u britanskoj sudskoj i medicinskoj praksi smatra se da dati pacijentkinji punu informaciju u istraživačkoj studiji o kanceru dojke, može da doda bol (muku) već i onako teškoj situaciji i da, stoga, postoje okolnosti u kojima princip o nezločinstvu treba da nadjača princip o autonomiji. Britanska pravna teorija smatra, međutim, da su takva gledišta, iako motivisana brigom za blagostanje pacijenata, otvorena za optužbu da ona potcenjuju širinu do koje pacijenti stvarno žele da budu informisani o tome šta se dešava s njima. Sumnja u pogledu pacijentove sposobnosti da razume složenu medicinsku informaciju može vrlo lako da rezultira zauzimanjem neprihvatljivog paternalističkog stava, ponekad, sa drastičnim posledicama. Takav slučaj desio se na Novom Zelandu u toku *Auckland* kampanje protiv raka debelog creva. Tamo je jedan stariji lekar, verujući da se kancer *in situ* neće širiti, bio čvrsto uveren da je neke žene s abnormalnim cerebralnim testovima premda najbolje ne lečiti. Tim pacijentkinjama određen je tretman kroz period od 15–20 godina, a da im nije bilo rečeno da su one bile, u stvari, uključene u terapijski eksperiment. Taj lekar, optužen za eksperimentalno istraživanje, verovao je u svoju procenu i pokazalo se da su njegove hipoteze potvrdile kao tačne. Međutim, propust lekara da dobije pristanak pacijentkinja strogo su kritikovale i medicinske kolege i sudska istraga ustanovljena da ispita slučaj. Uticaj ovog slučaja i na Novom Zelandu i drugde bio je vrlo značajan.⁵² Puna komunikacija između pacijenta i istraživača verovatno je još uvek sigurnija politika.⁵³

⁵² Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 630.

⁵³ *Ibid.*

4. INFORMISANI PRISTANAK ODRASLIH NESPOSOBNIH SUBJEKATA ISTRAŽIVANJA

I. Opšti pogled

Pod odraslom nesposobnom osobom podrazumeva se osoba koja zbog svoje fizičke ili mentalne onesposobljenosti nije u stanju da dà punovažan informisani pristanak. Dok u kliničkom ogledu obično učestvuju kompetentni dobrovoljci i /ili kompetentni odrasli pacijenti, postoje slučajevi u kojima istraživanje nije moguće bez učešća odraslog subjekta istraživanja kome nedostaje sposobnost za donošenje odluka zato što se, na primer, ogled odnosi na određeno mentalno oboljenje ili na nesposobnost uopšte. Mnogo godina je zakonitost uključivanja takvih osoba u kliničke ogledne bilo pod znakom pitanja. Na primer, Gornji dom (*House of Lords*) britanskog Parlamenta odlučio je u slučaju *F. v West Berkshire Area Health Authority*⁵⁴ da niko ne može da dà pristanak u ime jednog odraslog kome nedostaje mentalna sposobnost; tretman može da bude jedino preduzet ako je u najboljem interesu pacijenta.⁵⁵ Britanski sudovi su, u novijim slučajevima, pokazali spremnost da pristupe istraživanju o najboljim interesima pacijenta, ali je ostalo nejasno da li je taj test primenljiv i na istraživanja.⁵⁶ U slučaju *Sims v Sims and NHS Trust*⁵⁷ sudovi su dopustili eksperimentalnu terapiju na odraslima bez sposobnosti za pristanak. Prema tome, sprovođenje terapijskih istraživanja na psihijatrijskim pacijentima, ljudima koji pate od nekog oblika demencije i sl. nije sporno i dopustivo je s etičkog i pravnog stanovišta.⁵⁸

S druge strane, mnogo veće dileme nastaju u slučaju neterapijskih istraživanja na osobama koje nisu sposobne da daju punovažan

⁵⁴ (1989) 3 All E.R. 454

⁵⁵ J. McHale / Fox M. / Gunn M. / Wilkinson S.: Chapter 10: "Clinical Research", in: *Health Care Law*, Second Edition; Thomson, Sweet & Maxwell; London 2007: 692. U daljem tekstu: J. McHale *et al.*, 2007.

⁵⁶ V. slučaj *Re SL* (2000), 3 W.L.R. 1288, in: J. McHale *et al.*, 2007: 692.

⁵⁷ (2002) EWHC 2343.

⁵⁸ Upor. J. McHale *et al.*, 2007: 692.

informisani pristanak. Činjenica je da istraživač nikada ne tvrdi da postupa u najboljim interesima pojedine osobe kao subjekta istraživanja. Otuda pitanje zakonitosti neterapijskih istraživanja na osobama koje nisu u stanju da daju informisani pristanak ne ulazi u opseg pravila zakona postavljenih u pomenutom britanskom slučaju *Re F.* Međutim, nesumnivo je da se neterapijski istraživački projekti redovno primenjuju u praksi. U literaturi se navodi, na primer, sprovođenje istraživačkih projekata o organskim manifestacijama Alchajmerove bolesti koji uključuju davanje radioaktivnih izotopa, koje je praćeno opsežnim testiranjima krvi i telesnih funkcija. Postoje i podaci da su se radili i drugi projekti koji su uključivali ispitivanje pisanih dosijea ove klase pacijenata iako pacijenti nisu bili u stanju da pristanu na ova ispitivanja. Nadležna finansijska tela i komiteti za etiku ugovaraju pristanak rođaka tamo gde učesnik istraživanja ne može da da pristanak. U stvari, nesumnjivo je da oni koji planiraju i odobravaju projekte na osobama nesposobnim da daju punovažan informisani pristanak pogrešno razumeju ili ignorišu zakonitost neterapijskih istraživačkih postupaka na ovoj klasi subjekata istraživanja.⁵⁹

I nova *Helsinška deklaracija* i Konvencija o ljudskim pravima i biomedicini Saveta Evrope, kao i Dodatni protokol ove konvencije koji se tiče biomedicinskih istraživanja, usvajaju rešenje prema kome se pod izuzetnim i strogo određenim uslovima može dopustiti istraživanje koje ne daje direktnu korist nesposobnoj osobi. Osim toga, države članice Evropske unije, kao članice Internacionalne konferencije za harmonizaciju tehničkih zahteva za izdavanje dozvole za lek (*International Conference on Harmonization / ICH*), obavezne su da usaglase svoje zakone sa Smernicama Evropskog parlamenta i Saveta o ujednačavanju pravnih i upravnih propisa država članica o primeni dobre kliničke prakse prilikom sprovođenja kliničkih ispitivanja humanih lekova (kliničkih ogleda).⁶⁰ U tački 2 Preambule Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima kaže se da se prihvatljiv osnov za vršenje kliničkih ogleda na ljudima zasniva na zaštiti ljudskih prava i dostojanstva ljudi u vezi s primenom biologije i

⁵⁹ *Ibid.*, 692–693.

⁶⁰ U daljem tekstu: Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima: 34–44.

medicine, kao što se to odražava, na primer, u verziji *Helsinške deklaracije* iz 1996. godine, kao i u verzijama ove deklaracije iz 2000, odnosno 2008. godine (dodala – V.K.T.). Zaštita subjekata kliničkih oglada garantuje se kroz procenu rizika koja se zasniva na rezultatima toksikoloških eksperimenata pre ma kog kliničkog oglada, nadzora, tj. kontrole komiteta za etiku i kompetentnih nadležnih zdravstvenih instanci država članica i pravila o zaštiti ličnih podataka. U tački 3 Preambule Direktive zahteva se posebna zaštita za osobe koje nisu sposobne da daju zakonski pristanak na klinički ogled. Obaveza je država članica da postave pravila s ovim dejstvom.⁶¹

Naš Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima propisuje da ne sme da se obavlja kliničko ispitivanje lekova na pojedincima smeštenim u ustanove socijalne zaštite; na pojednancima smeštenim u zdravstvene ustanove, i na pojedincima na koje se prinudom ili drugim merama može da utiče da pristanu da učestvuju u kliničkim ogledima, o čemu mora da vodi računa odbor za etiku koji vrši naučno i etičko preispitivanje plana oglada (član 63, stav 1, tačke 3, 4 i 5). Ovi pojedinci mogu da budu punoletni odrasli bez poslovne sposobnosti *de iure* ili *de facto*.

II. Uslovi i principi koji se primenjuju na onesposobljenog odraslog kao subjekta biomedicinskih istraživanja i kliničkih oglada

Prema odredbi § 27 nove *Helsinške deklaracije*, lekar, odnosno istraživač (dodala –V.K.T.) mora da traži informisani pristanak od pravno ovlašćenog predstavnika. Ovaj pojedinac (pacijent) ne sme da bude uključen u istraživačku studiju iz koje ne proističe verovatna korist za njega, osim ako joj cilj nije unapređenje zdravlja populacije koju predstavlja potencijalni subjekt istraživanja; istraživanje ne može da bude izvršeno, umesto toga, na kompetentnim osobama i nameće samo minimalne rizike i minimalne terete.

⁶¹ Za britansko pravo: V. Mason / Smith, 2011⁸: 631–633.

Isto predviđaju i odredbe člana 6 i člana 17, § 1 (ii), (iii) i (iv) i § 2 (i) i(ii) Konvencije o ljudskim pravima i biomedicini Saveta Evrope, kao i odredbe člana 15, § 2 Dodatnog protokola ove konvencije, koji se tiče biomedicinskih istraživanja. Kako se to kaže u „Objašnjavajućem izveštaju“, uz odredbu člana 15, § 2 Dodatnog protokola, zahtevaju se sledeće uslovi: da bi se dobili potrebni rezultati za grupu pacijenata kojih se to tiče, ne postoji nijedan alternativni metod uporedive delotvornosti u istraživanju na ljudima, niti postoji mogućnost istraživanja uporedive delotvornosti na pojedincima sposobnim da daju pristanak; cilj istraživanja je doprinos konačnom postizanju rezultata koji će biti od koristi osobi koje se to tiče, ili *drugim osobama u istoj starosnoj kategoriji* ili da utiče na istu bolest ili oboljenje ili isto stanje, kroz značajna unapređenja u naučnom razumevanju stanja, bolesti ili oboljenja pojedinca; istraživanje nameće samo minimalni rizik i minimalni teret za nesposobnu osobu kao subjekta istraživanja; istraživački projekat ne samo da ima naučnu vrednost već je i etički i pravno prihvatljiv; predstavnik nesposobne osobe, ili nadležna instanca ili osoba ili telo, koji su predviđeni zakonom, mora da dâ odobrenje, adekvatno predstavljajući interese pacijenta; nesposobna osoba se ne protivi (želja osobe koje se to tiče smatra se nadjačavajućom i uvek je presudna) i odobrenje za ovo istraživanje može da se povuče u ma kojoj fazi istraživanja.⁶² Valja još dodati da je za zaštitu osoba nesposobnih za pristanak važna odredba člana 8 Konvencije Saveta Evrope koja određuje da „ako zbog slučaja nužde odgovarajući pristanak nije moguće da se pribavi, tada može da se preduzme svaki medicinski zahvat koji je nužan i neodložan ako je u interesu ove osobe“. Odredba člana 15, § 1, tačka (iii) Dodatnog protokola ove konvencije zahteva, osim toga, da zakonski proglašena nesposobna osoba treba da bude obaveštena o svojim pravima i osiguranjima koje propisuje zakon za njenu zaštitu, „osim ako osoba nije u stanju da primi informaciju“, budući da mogu da postoje slučajevi u kojima

⁶² Upor. Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja, „Explanatory Report“, 2009:27–28/47.

ona ne može da opazi ili da razume informaciju zbog stanja u kome se nalazi. Jedan primer bio bi slučaj osobe u komi.⁶³

Prema Direktivi/2001/20/EC o kliničkim ogledima, nesposobne odrasle osobe koje ne mogu da daju informisani pristanak ne mogu da budu uključene u kliničke ogledе ako se isti rezultati mogu da dobiju angažovanjem osoba sposobnih da daju pristanak. Obično, ove osobe treba da se uključe u klinički ogled *samo kada* postoje osnove za verovanje da *bi davanje humanog leka direktno koristilo pacijentu*, što je važnije od rizika (kurziv – V.K.T.). Osobe koje nisu sposobne da daju svoj pristanak, kao što su dementne osobe, psihijatrijski pacijenti i sl., treba da budu uključene u kliničke ogledе na *ograničenijoj osnovi* nego deca. Osim toga, u takvim slučajevima pismeni pristanak pacijentovog zakonskog predstavnika, dat u saradnji s lekarom koji leči pacijenta, potreban je pre učešća nesposobnog pacijenta u ma kom takvom ogledu. Pojam zakonskog predstavnika ostavljen je nacionalnom zakonodavstvu i posledično može da uključi rođake ili zakonske osobe, nadležni organ i / ili telo predviđeno nacionalnim zakonom. Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima postavlja sledeće *uslove* za osobe koje nisu sposobne da daju zakonski pristanak na učešće u kliničkom ogledu i obavezuje države članice da postave pravila s ovim dejstvom:

- da je zakonski predstavnik subjekta istraživanja obavio razgovor s istraživačem ili drugim članom istraživačkog tima koji zakonskom predstavniku omogućava da razume ciljeve, rizike, i neuobičajenosti ogleda i uslove pod kojima bi se ogled sprovodio;
- da je zakonskom predstavniku saopšteno gde može da dobije dalje informacije o ogledu;
- da je zakonski predstavnik obavešten o pravu da povuče subjekta istraživanja iz ogleda u ma koje vreme;
- da zakonski predstavnik dâ svoj informisani pristanak na učešće subjekta istraživanja u ogledu;
- da zakonski predstavnik može da, bez štete po zdravlje subjekta istraživanja, povuče ovog iz ogleda u ma koje vreme s opozivanjem svog informisanog pristanka;

⁶³ *Ibid.*, 26/47; V. § 28 i § 29 nove *Helsinške deklaracija*; član 5 Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima; V. naše izlaganje u prvom poglavlju prvog dela rada: „Istraživanje na osobama u hitnim situacijama“.

- da je subjekt istraživanja primio informacije u skladu sa svojom sposobnošću razumevanja koje se tiču ogleda, njegovih rizika i koristi;
- da subjekt istraživanja koji je u stanju da oblikuje svoje mišljenje i oceni informacije na koje se odnosi prethodna tačka iskaže izričitu želju da odbija učešće, ili da se povuče iz kliničkog ogleda u ma koje vreme, što će istraživač ili glavni istraživač uzeti u obzir, odnosno razmotriti;
- da se nikakvi finansijski ili drugi podsticaji neće davati subjektima istraživanja ili njihovim zakonskim predstavnicima, izuzev obeštećenja u slučaju povrede ili gubitka;
- da postoje osnovi za očekivanje da će davanje eksperimentalnog leka koji se ispituje u ogledu *proizvesti korist za subjekta istraživanja* (kurziv – V.K.T.), koja preteže nad rizikom ili ne proizvodi nikakav rizik;
- da je klinički ogled bitan za potvrdu dobijenih podataka ili podataka iz drugih kliničkih ogleda koji su uključivali osobe sposobne da daju informisani pristanak ili drugih istraživačkih metoda i
- da se klinički ogled odnosi *direktno na stanje preteće po život ili onesposobljavajuće stanje subjekta istraživanja* (kurziv – V.K.T.).⁶⁴

Dok Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja kaže da je *želja nesposobne osobe koja se tiče učešća u kliničkom ogledu nadjačavajuća i uvek presudna*, dotle Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima postavlja jedino uslov da istraživač ili glavni istraživač *uzmu u obzir, odnosno razmotre izričitu želju subjekta istraživanja da odbije učešće, ili izričitu želju da se povuče iz kliničkog ogleda u ma koje vreme*, a koji je u stanju da oblikuje svoje mišljenje i oceni informacije koje se tiču ogleda, njegovih rizika i koristi. Ova dva uslova, postavljena u dva različita pravna dokumenta o istom pitanju, čitana zajedno, čine se protivrečna! S druge strane, dok odredba člana 17, stav 1 (v) Konvencije o ljudskim pravima i medicini Saveta Evrope zahteva da se lice nesposobno za pristanak na učešće u istraživačkom poduhvata tome *izričito ne protivi*, dotle se u odrebi člana 15, § 2 Dodatnog protokola

⁶⁴ V. član 5 Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima; J. McHale *et al.*, 2007: 710.

ove konvencije kaže da je želja nesposobne osobe nadjačavajuća i da je uvek presudna (kurziv – V.K.T.), kako je već rečeno.

Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima ustanovljava sledeća četiri *principa*: da informisani pristanak koji je dao predstavnik onesposobljenog odraslog predstavlja pretpostavljenu volju ovog odraslog; da je klinički ogled oblikovan tako da svede na najmanju meru bol, neudobnost, strah i ma koji predvidljivi rizik u vezi s bolešću i stepenom razvoja bolesti; da prag rizika i stepen muke moraju da budu posebno određeni i da budu stalno kontrolisani i da interesi pacijenta uvek imaju prednost nad interesima nauke i društva.⁶⁵

Za razliku od Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima koja predviđa samo *terapijska istraživanja* na odraslim nesposobnim subjektima istraživanja, i nova *Helsinška deklaracija*, Konvencija o ljudskim pravima i biomedicini Saveta Evrope i Dodatni protokol ove konvencije koji se tiče biomedicinskih istraživanja dopuštaju i *neterapijska istraživanja* na njima, s tim što zahtevaju da je rizik neterapijskih istraživanja ili oglada povezan s *minimalnim rizikom* i *minimalnim opterećenjem* za određenu nesposobnu osobu.

Prema odredbi stava 1, člana 66 Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije (skraćeno: ZLMS), kliničko ispitivanje leka na punoletnom subjektu istraživanja koji nije u stanju da da pismeni pristanak (nesvesno stanje, ograničena fizička ili psihička sposobnost i sl.), odnosno na punoletnom subjektu istraživanja koji nije odbio saglasnost da učestvuje u kliničkom ispitivanju leka *pre početka* svoje nesposobnosti, (kurziv – V.K.T.) sprovodi se pod sledećim uslovima: ako je pismeni pristanak dao zakonski zastupnik punoletnog subjekta istraživanja koji nije u stanju da da pisani pristanak (pismeni pristanak mora da predstavlja pretpostavljenu želju subjekta istraživanja i može da bude povučen u bilo kom trenutku, bez štete po njega); ako je punoletni nesposobni subjekt istraživanja primio informacije u skladu sa svojim mogućnostima da sve to razume, i to od lica koje ima iskustva u radu s takvim licima, a koje se odnose na tok kliničkog ispitivanja, rizik i korist po zdravlje

⁶⁵ V. član 5 Direktive: 38; J. McHale *et al.*, *Ibid*

subjekta istraživanja; ako je procenjeno da se kliničkim ispitivanjem leka na tom licu dobija *direktna korist za grupu pacijenata čija bolest, odnosno stanje odgovara njegovoj bolesti, odnosno stanju* (kuziv – V.K.T.) i ako je odbor za etiku, na osnovu mišljenja lekara specijaliste za određenu bolest ili stanje subjekta istraživanja, odnosno za populaciju na koju se kliničko ispitivanje leka odnosi, doneo pozitivnu odluku o sprovođenju kliničkog ispitivanja leka, s posebnim osvrtom na kliničke, etičke i psihosocijalne probleme u sprovođenju kliničkog ispitivanja leka.⁶⁶ Navedeno rešenje ovog zakona ne odgovara, čini se, rešenju koje je predvideo srpski Zakon o zdravstvenoj zaštiti koji *jedino* dopušta terapijsko istraživanje na punoletnom nesposobnom subjektu kliničkog oglada koji nije u stanju da dâ punovažan informisani pristanak (član 38, stav 4).⁶⁷ Iako formulacija ZLMS nije sasvim jasna, ona može da se protumači tako da dopušta obavljanje *i neterapijskog istraživanja* jer se kaže da kliničko ispitivanje leka na nesposobnom odraslom treba da bude od *direktna korist za grupu pacijenata čija bolest, odnosno stanje odgovara njegovoj bolesti, odnosno stanju*.

5. POLOŽAJ ODRASLIH SUBJEKATA GENETSKIH ISTRAŽIVANJA U KONTEKSTU LJUDSKIH PRAVA

I. Opšti pogled

Progres u medicini i biologiji iziskuje pravnu zaštitu osnovnih ljudskih vrednosti kao što su život, telesni integritet, ljudsko dostojanstvo, nediskriminacija, privatnost i poverljivost. Pravno uređenje ljudskog genoma i ljudskih prava; pojedinačnog i grupnog genetskog testiranja; genetskog savetovanja; genske terapije i genetske informacije, kao važnih bioetičkih domena, prioritetan je zahtev iz nekoliko razloga: da bi se identifikovale vrednosti i interesi koje pravni poredak želi da zaštiti; da bi se prevenirale zloupotrebe i propisale sankcije za kršenje pravila i da bi se jasno regulisao odnos

⁶⁷ Odredba člana 38, stav 4 ZZZ glasi: „Izuzetno, medicinski ogled može da se preduzme i nad maloletnim i drugim poslovno nesposobnim pacijentom, ali samo radi njegove neposredne koristi i uz pismeni pristanak njegovog zakonskog zastupnika koji je prethodno obavešten u smislu stava 2 ovog člana.“

lekara i pacijenta, odnosno istraživača i subjekata istraživanja. Pomenuti bioetički domeni razmatraju se kako sa gledišta pravne teorije, tako i sa stanovišta, pre svega, Konvencije Saveta Evrope o ljudskim pravima i biomedicini, Uneskove Univerzalne deklaracije o ljudskom genomu i ljudskim pravima i Uneskove Međunarodne deklaracije o ljudskim genetskim podacima.

II. Ljudski genom i ljudsko dostojanstvo

A. Ljudski genom i zabrana diskriminacije

Osnovna jedinica koja nosi nasledne ljudske osobine je *gen*, čiju hemijsku građu čine delovi molekularne *dezoksiribonukleinske kiseline (DNK)*. Ukupan potencijal naslednih osobina (*genetskih informacija*) jednog organizma koji se prenosi na potomstvo naziva se *genom*.⁶⁸ Zabranjen je svaki oblik diskriminacije nekog lica na osnovu njegovog genetskog nasleđa.⁶⁹ Niko ne sme zbog svojih genetskih svojstava biti podvrgnut diskriminaciji koja je usmerena na povredu ili kojom se povređuju ljudska prava, osnovne slobode i ljudsko dostojanstvo.⁷⁰ Svako ima pravo na poštovanje svog dostojanstva i svojih prava, te se zahteva da se pojedinci ne svode na svoja genetska svojstva i da se poštuje njihova jedinstvenost i različitost.⁷¹ Takođe se zahteva da se ljudski genetski podaci ne koriste u svrhe koje vode stigmatizaciji nekog pojedinca, porodice ili zajednice.⁷²

⁶⁸ V. Vesna Klajn-Tatić: „Medicinska, etička i pravna pitanja pojedinačnog i grupnog genetskog testiranja“, *Anali Pravnog fakulteta u Beogradu*, 1/2006: 26, fn. 5.; V. V. Klajn-Tatić: “Medical, Ethical and Legal Issues of Individual and Group Genetic Testing“, *Annals of the Faculty of Law in Belgrade*, 2007: 93–109. U daljem tekstu: V. Klajn-Tatić, *Anali PFB*, 1/2006.

⁶⁹ Član 11 Konvencije o ljudskim pravima i biomedicini Saveta Evrope, iz 1997, koja je stupila na snagu 1. decembra 2008. godine. U daljem tekstu: Konvencija Saveta Evrope.

⁷⁰ Član 6 Uneskove Univerzalne deklaracije o ljudskom genomu i ljudskim pravima iz 1997. god. U daljem tekstu: Uneskova Univerzalna deklaracija, 1997.

⁷¹ Član 2 (a) i (b) Uneskove Univerzalne deklaracije, 1997.

⁷² Član 7 (a) Uneskove Međunarodne deklaracije o ljudskim genetskim podacima, 2003. U daljem tekstu: Uneskova Međunarodna deklaracija, 2003.

B. Pojedinačno i grupno genetsko testiranje

Pojedinačno i grupno genetsko testiranje predstavlja skup postupaka kojima se otkrivaju realni ili mogući genetski problemi bilo pojedinca, odnosno pacijenta, bilo njegove porodice, i uz odgovarajući *genetski savet*.⁷³ Razlika između pojedinačnog i grupnog genetskog testiranja je u *opsegu*: dijagnoza, tj. pojedinačno genetsko testiranje upravljeno je na pojedinca – subjekta istraživanja; genetski skrining je rutinsko proveravanje populacije ili moguće identifikovanih podgrupa (podskupina) stanovništva, na primer, samo muškaraca ili samo žena, ili etničkih grupa pod uvećanim rizikom za pojedine genetske bolesti.⁷⁴ Istraživanje, lečenje ili dijagnoza koji utiču na genom određenog subjekta istraživanja preduzeće se samo posle stroge procene potencijalnih rizika i koristi, kao i u skladu s bilo kojim uslovima određenim nacionalnim zakonom. Može da se sprovede *terapijsko istraživanje* koje *jeste* od neposredne koristi za zdravlje određenog subjekta istraživanja. *Neterapijsko istraživanje* koje *nije* od neposredne koristi za zdravlje subjekta istraživanja može da se sprovede izuzetno, uz maksimalna ograničenja, izlažući subjekta istraživanja samo *minimalnom riziku* i *minimalnom opterećenju*, i to ako se od istraživanja očekuje da koristi zdravlju drugih osoba iste starosne kategorije ili istih genetskih svojstava, pod uslovima predviđenim zakonom, kao i pod uslovom da je takvo istraživanje u skladu sa zaštitom ljudskih prava.⁷⁵ Što se tiče *informisanog pristanka*, i ovde važe *mutatis mutandis* odgovarajući nacionalni i međunarodni standardi i smernice o istraživanju.⁷⁶ Odredba člana 10 Uneskovе Univerzalne deklaracije o ljudskom genomu i ljudskim pravima određuje da: „nijedno istraživanje ili primena istraživačkih rezultata koji se odnose na ljudski genom, posebno u oblasti biologije, genetike i medicine, ne smeju da prevagnu nad poštovanjem ljudskih prava, osnovnih sloboda i

⁷³ V. Klajn-Tatić, *Anali PFB*, 1/2006: 25, fn. br. 2.; upor. član 12. Konvencije Saveta Evrope.

⁷⁴ V. V. Klajn-Tatić, *Anali PFB*, 1/2006: 25.

⁷⁵ Član 5 (a) i (d) Uneskovе Univerzalne deklaracije, 1997.

⁷⁶ Član 5 (b) Uneskovе Univerzalne deklaracije, 1997; upor. član 8 i 9 (b) Uneskovе Međunarodne deklaracije, 2003.

ljudskog dostojanstva pojedinca ili, u odgovarajućim slučajevima, grupe ljudi.“ Ljudski genetski podaci mogu da se prikupljaju, obrađuju i pohranjuju samo u svrhe dijagnoze i zdravstvene zaštite, uključujući skrining i prediktivno genetsko testiranje, i u svrhe medicinskog i drugog naučnog istraživanja, uključujući raznovrsne genetske studije bazirane na populaciji, a u skladu s Univerzalnom deklaracijom o ljudskom genomu i ljudskim pravima i međunarodnim pravom o ljudskim pravima.⁷⁷ Pri tom, valja imati u vidu činjenicu da se danas može dijagnostikovati oko 95% najuobičajenijih genetskih oboljenja, ali da je broj raspoloživih lekova vrlo mali. Ne postoji nijedan kurativni (izlečivi) tretman za većinu najozbiljnijih genetskih bolesti. Najrasprostranjenija upotreba medicinske genetike biće, kao sada, u dijagnozi i skriningu. Kratko rečeno, društveno zdravlje je cilj i centralna funkcija genetskog testiranja i genetskog savetovanja; kontrola genetskih bolesti zavisi od prevencije.⁷⁸

C. Genetsko savetovanje

Genetsko savetovanje koje se pruža pre i posle genetskog testiranja i skrininga (analize gena) smatra se, uopšte uzev, prikladnim u savremenom medicinskom zbrinjavanju i istraživanju. Glavni izbor koji nude usluge genetskog testiranja i skrininga jeste izbor da se izbegne rađanje deteta s genetskim stanjem i to je opcija koju primenjuje većina ljudi. Ako porodica nije svesna prirode i posledica genetskog stanja koje može da zahvati buduće dete, i ako je stvarni cilj informisani izbor, onda je dužnost zdravstvenih profesionalaca i istraživača da upoznaju porodicu s činjenicama i da je informišu, odnosno obaveste o istinitosti stanja.⁷⁹ U odredbi člana 11. Uneskovke Međunarodne deklaracije o ljudskim genetskim podacima podvlači se da je etička obaveza *lekara i / ili istraživača* (kurziv – V.K.T.) da se na odgovarajući način obezbedi genetsko savetovanje; da genetsko savetovanje ne sme da se nameće, a treba da

⁷⁷ Član 5 (b) Uneskovke Univerzalne deklaracije, 1997; upor. član 8 i 9 (b) Uneskovke Međunarodne deklaracije, 2003.

⁷⁸ V. Klajn-Tatić, 25 fn. br. 3

⁷⁹ Upor. Vesna Klajn-Tatić: „Genetsko testiranje, genetski skrining i eugenika“, *Arhiv za pravne i društvene nauke*, tom I, 1–2/2006: 439–444.

bude prilagođeno kulturnoj tradiciji i u skladu s najboljim interesima određenog pojedinca – subjekta istraživanja (ili grupe ljudi kao subjekata istraživanja – dodala V.K.T.).

D. Genska terapija

Zahvat u čovečji genom kojim se teži promeni čovekovog genoma može da se preduzme samo radi preventivnih, dijagnostičkih i terapijskih ciljeva. *Somatska genska terapija* podrazumeva unošenje zdravih gena u ljudske telesne ćelije s defektnim genom radi njihovog lečenja. Promenjeni ili korigovani gen u ovom slučaju ne koristi potomcima određenog pacijenta jer dejstvo ove genske intervencije ostaje ograničeno na ovog pacijenta.⁸⁰ *Genska terapija na oplodnim ćelijama i embrionima* podrazumeva unošenje genetskog materijala u oplodne ćelije ili u čovekove embrione. Ona se odražava ne samo na organizam na koji se deluje nego i na njegove potomke, izaziva promene i na njegovom genotipu. S obzirom na mogućnost da uneti genetski materijal ne pogodi ciljano mesto, rizik za buduće generacije bio bi nesaglediv.⁸¹ Pomenimo, u ovom kontekstu, da je u Velikoj Britaniji 2001. godine donet dokument *Upravljanje okvirom istraživanja i razvrstavanjem (grupisanjem) komiteta za etiku istraživanja (Research Governance Framework and the Governance Arrangements for Research Ethics Committee/ GAFREC)*. Taj dokument odnosi se i na Savetodavni komitet za gensku terapiju (*Gene Therapy Advisory Committee*). Etiku istraživanja genske terapije razmatrao je, ranije, vladin komitet, tačnije, *Clother* komitet (*Clother Committee*), koji je dao svoj izveštaj 1992. godine.⁸² U izveštaju se preporučuje ustanovljavanje jednog stručnog savetodavnog tela za nadgledanje funkcionisanja somatske genske terapije. On se protivi razvoju genske terapije na oplodnim ćelijama i embrionima, ali podržava dalja istraživanja somatske genske terapije. Odbijanje *Clother* komiteta genske terapije na oplodnim ćelijama

⁸⁰ Upor. Vesna Klajn-Tatić: „Etička i pravna pitanja genske terapije“, *Pravni život*, Tom I, 9/2006: 399, fn. br. 4

⁵⁴ *Ibid.*, 401, fn. br.12.

⁸² *Clother Committee: Report of the Committee on the Ethics of Gene Therapy*, Cmnd.1788, 1992, u: J. McHale *et al.*, 2007:672.

odraz je šire brige koja se izražava zbog posledica takve tehnike, kao i zbog „straha“ od želje nekih istraživača da odstrane genetske faktore koji se vide kao „nepoželjni“.⁸³ Vlada je prihvatila preporuke ovog komiteta i 1993. godine ustanovila novo nezakonsko telo, Savetodavni komitet za gensku terapiju (*Gene Therapy Advisory Committee*). Ovo telo postalo je sada zakonsko telo prema Propisima o lekovima za ljudsku upotrebu – kliničkim ogledima (*The Medicines for Human Use – Clinical Trials – Regulations*), iz 2004. godine. Savetodavni komitet za gensku terapiju obavezan je da pruži jedno etičko mišljenje o proizvodima somatske genske terapije. Komitet, međutim, neće razmatrati prijave za istraživanja genske terapije na oplodnim ćelijama pošto smatra da se ona nije još razvila do stepena u kome bi mogla da se koristi za medicinski tretman, odnosno lečenje.⁸⁴ Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima određuje u tački 7 Preambule da je Evropska agencija za procenu lekovitih proizvoda (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*), uz pomoć Komiteta za podesnost lekovitih proizvoda (*Committee for Proprietary Medicinal Products*), obavezna da dostavi naučnu procenu humanih lekova za gensku terapiju ili ćelijsku terapiju pre nego što im Komisija dodeli tržišnu dozvolu. U toku postupka ove procene pomenuti komitet može da zahteva potpune detalje o rezultatima kliničkih ogleda na osnovu kojih se zasniva zahtev za dobijanje tržišne dozvole i, posledično, o načinu na koji bi se ovi ogledi sprovedili. Osim toga, Komitet može da zahteva, pre izdavanja tržišne dozvole, da se sprovedu dalji klinički ogledi. Ovo podrazumeva da države članice Evropske unije moraju da donesu odredbe koje će dopustiti evropskoj Agenciji da ima potpune informacije o sprovođenju ma kog kliničkog ogleda za takve lekove. Naposljetku, odredba § 7, člana 6 Direktive i odredbe člana 75, stav 1 i 2 i člana 77 našeg Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima (ZLMS) dopuštaju da se odstupi od propisanog roka od 60 dana koji se daje, po pravilu, komitetu za etiku da dâ svoje mišljenje i odobrenje za početak predloženog ogleda koji je podneo sponzor,

⁸³ Upor. J. Mason and G. Laurie: *Law and Medical Ethics* (7th edn) London, Butterworth, 2006: 248. U daljem tekstu: Mason / Laurie, 2006⁷.

⁸⁴ J. McHale *et al.*, 2007: 672–673.

istraživač ili proizvođač leka. U slučaju ogleda koji uključuje lekove za gensku terapiju ili lekove za somatsku ćelijsku terapiju ili za lekove koji sadrže genetski modifikovane organizme, dopušteno je produženje roka od najviše 30 dana. Za pomenute lekove ovaj period od 90 dana može da se produži za još 90 dana u slučaju savetovanja s grupom ili komitetom u skladu s postupcima i propisima država članica kojih se to tiče. U slučaju ksenogenetske ćelijske terapije, Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima ne predviđa, u istom § 7, člana 6, kao i ZLMS u članu 76, stav 2, nikakvo vremensko ograničenje za period odobrenja za početak kliničkog ogleda od strane komiteta za etiku.⁸⁵ Prema odredbi člana 17, stava 2 ZLMS, lekovi za naprednu terapiju uključuju: lekove za gensku terapiju; lekove za somatsku ćelijsku terapiju i lekove dobijene iz tkiva bioinženjeringom. U stavu 2 ovog člana objašnjava se da se pod lekovima za naprednu terapiju podrazumevaju biomolekuli koji se dobijaju tehnologijom transfera gena ili biološki modifikovanih ćelija koje imaju ulogu aktivne supstance ili delova aktivne supstance. Pod aktivnom supstancom, u smislu našeg zakona, podrazumeva se bilo koja supstanca ili kombinacija supstanci koja se koristi u proizvodnji leka i koja tako postaje aktivni sastojak proizvedenog leka, a namena joj je da utiče na farmakološku aktivnost ili da na drugi način direktno utiče na dijagnostikovanje, lečenje, ublažavanje, negu i prevenciju bolesti ili da utiče na strukturu ili funkciju organizma.⁸⁶ Pri tom, i srpski zakonodavac, kao i britanski, zabranjuje sprovođenje kliničkih ispitivanja koja se odnose na gensku terapiju koja izaziva izmene genetske strukture germitativnih (polnih) linija subjekta istraživanja, odnosno, po slovu našeg zakona, „ispitanika“.⁸⁷ Naposljetku, zabranjena je primena tehnika reproduktivne medicine, osim kad se radi o izbegavanju vrlo teške genetske bolesti vezane za

⁸⁵ V. naše izlaganje u prvom poglavlju prvog dela: „Postupak pred komitetima za etiku i njegove odluke“.

⁸⁶ Upor. član 2, stav 1, tačka 27. ZLMS Srbije.

⁸⁷ V. član 61, stav 2 ZLMS.

pol deteta.⁸⁸ Reproaktivno kloniranje ljudi, kao postupak suprotan ljudskom dostojanstvu, nije dozvoljeno.⁸⁹

III. Privatnost i poverljivost genetskih podataka o ličnosti, odnosno genetske informacije

Napredak u medicinskoj genetici poslednjih godina XX veka omogućio je da se do *genetskih podataka o ličnosti*, odnosno do *genetske informacije*, dobijene putem genetskog testiranja, dođe relativno jeftino i lako ali, kao rezultat, ova mogućnost daje povod za ozbiljnu zabrinutost u pogledu pristupa i upotrebe rezultata testa.⁹⁰ Genetski podaci sadržani u nečijoj DNK predstavljaju neku vrstu ličnog „budućeg dnevnika“. Genetsko testiranje može da otkrije čoveku njegove genetske predispozicije za određene bolesti. Ti podaci i ta saznanja toliko su delikatni da i sama testirana osoba može želiti da ih ne sazna. Ta dimenzija genetskih podataka opravdava pravnu zaštitu posebne vrednosti označene kao *genetska privatnost*.⁹¹

Pravo na neznanje svojih genetskih predispozicija štiti se zakonom, a podupiru ga i gledišta koje zastupa pravna teorija. U pravnoj teoriji, „pravo na neznanje“ označava se i kao „pravo na samoodređenje u odnosu na informaciju“. Osnov „prava na neznanje“ ne leži ni u autonomiji, ni u poverljivosti, već pre u privatnosti. Odredba člana 10 Uneskovke Međunarodne deklaracije o ljudskim genetskim podacima daje pravo pojedincu – subjektu istraživanja da odluči da li hoće ili neće da bude obavešten o rezultatima istraživanja. Pravo na neobaveštenost treba da imaju i poznati rođaci na koje rezultati mogu da utiču. Međutim, ponekad može da se desi da se etički i pravni princip poštovanja pacijentove privatnosti i poverljivosti (čuvanja profesionalne tajne) nađu u sukobu sa željom rođaka da im se obelodani genetska informacija. Ako lekar –

⁸⁸ Upor. čl. 13 i 14 Konvencije Saveta Evrope; v. naše izlaganje u četvrtom poglavlju ovog dela: „Genska terapija na oplodnim ćelijama i embrionima“.

⁸⁹ Član 11. Uneskovke Univerzalne deklaracije, 1997; V. naše izlaganje u četvrtom poglavlju ovog dela: „Terapijsko kloniranje“.

⁹⁰ V. naše izlaganje u prvom poglavlju prvog dela ovog rada: „Istraživanja koja uključuju ljudsko tkivo i lične podatke“.

⁹¹ Upor. V. Klajn-Tatić, *Anali PFB*, 1/2006: 27, fn. br.11.

istraživač prekrši obavezu poverljivosti (čuvanja profesionalne tajne) koju je dugovao svom pacijentu – subjektu istraživanja, može da bude suočen s parnicom zbog kršenja poverljivosti. Takođe, roditelji koji otkriju da se relevantnom informacijom raspolagalo, ali da im ona nije obelodanjena, mogu da pokrenu parnicu protiv lekara – istraživača zbog rođenja abnormalnog deteta, koje se blagovremenim obelodanjivanjem informacije moglo sprečiti (parnica za *wrongful birth*).⁹² Ipak, lekar – istraživač može *jednako* opravdano da obelodani ovu informaciju rodbini s upućivanjem na *princip o nezločinstvu* (neškodjenju). Ako lekar – istraživač iskreno veruje da će se povreda, odnosno šteta naneti srođnicima ili, čak, i njihovom potomstvu, neobaveštavanjem, *on nema ni etičku, ni pravnu obavezu da smatra da je princip privatnosti i poverljivosti apsolutan*.⁹³ Iz rečenog sledi da, s jedne strane, može biti opravdano da lekar – istraživač ne ispoštuje želje svog pacijenta – subjekta istraživanja, koji odbija da saopšti rezultate genetskog testa rodbini kad je na raspolaganju lečenje ili delotvoran medicinski tretman koji štiti rodbinu od povrede, odnosno štete. S druge strane, lekar – istraživač može biti opravdano, manje naklonjen obelodanjivanju informacije o genetskom stanju za koje ništa ne može da se učini ili o genetskom stanju koje pokazuje relativno blage simptome. Pri svemu tome, ostaje činjenica da je vrlo teško zadržati protok informacija unutar familijarnog miljea jer uvek postoji problem opštenja između članova porodice.⁹⁴

Iz svega izrečenog sledi da je priroda genetskih podataka različita u odnosu na druge lične podatke. Oni nisu tako striktno lični kao ostali podaci koji se tiču ličnosti. Postoji niz pojedinaca ili tela koja mogu da imaju interes za rezultate genetskog testa. Nisu to samo rođaci testiranog pojedinca – subjekta istraživanja. Osiguravajuća društva uvek uzimaju porodičnu istoriju kao indeks rizika u proceni pokrića osiguranja ali, sada, genetsko testiranje nudi, kako se čini, mnogo preciznija sredstva, zasnovana na naučnom predviđanju verovatnoće. Slično, poslodavci mogu da imaju interesa u pogledu

⁹² *Ibid.*, 32, fn. br. 27.

⁹³ *Ibid.*, 32, fn. br. 28.

⁹⁴ *Ibid.*, 33., fn. br. 30.

buduće mogućnosti zapošljavanja pojedinaca koji su verovatno pogođeni naslednom bolešću. I sama država ima neosporan interes u unapređenju zdravlja stanovništva, sa smanjivanjem slučajeva genetskih bolesti. U kontekstu ovog niza interesa, mogućnost za sukob oko pristupa i kontrole genetskih podataka o ličnosti, odnosno genetske informacije, nepobitna je i važno je priznati da se uticaj rezultata genetskog testa na život pojedinca može osetiti mnogo pre nego što bolest počne.⁹⁵ Saznanja genetike o ljudskom genomu mogu da se koriste i u svrhe suprotne interesima pojedinaca, kojima se škodi njihovoj slobodi i dostojanstvu.⁹⁶ Stoga, država treba da nastoji da zaštiti privatnost pojedinca i poverljivost ljudskih genetskih podataka povezanih sa subjektom istraživanja koji se može identifikovati, ili tamo gde je to primenljivo, s grupom, u skladu s međunarodnim pravom o ljudskim pravima.⁹⁷ Takođe, ljudski genetski podaci povezani sa subjektom istraživanja koji se može identifikovati ne smeju da se otkriju ili učine dostupnim trećim stranama, naročito ne poslodavcima, osiguravajućim kompanijama i obrazovnim institucijama, u skladu s domaćim pravom ili informisanim pristankom, koji su saobrazni međunarodnim pravom o ljudskim pravima. Privatnost subjekta istraživanja koji učestvuje u studiji koja koristi ljudske genetske podatke treba da bude zaštićena, a ti podaci tretirani kao poverljivi. Ljudski genetski podaci prikupljeni u svrhe naučnog istraživanja obično ne treba da budu povezani sa subjektom istraživanja koji može da se identifikuje. Čak i kad takvi podaci nisu povezani sa subjektom istraživanja koji može da se identifikuje, treba da se preduzmu potrebne mere opreza kako bi se obezbedila sigurnost tih podataka.⁹⁸

∴∴∴

Načelo koje proklamuje odredba član 6 nove *Helsinške deklaracije* ili odredba član 2 Konvencije Saveta Evrope o ljudskim pravima i biomedicini ili odredba člana 3 Dodatnog protokola

⁹⁵ *Ibid.*, 28, fn. br.15.

⁹⁶ *Ibid.*, 28–29.

⁹⁷ Upor. član 6 Uneskove Univerzalne deklaracije, 1997. i član 4 Uneskove Međunarodne deklaracije, 2003.

⁹⁸ Član 14 (a), (b) i (v) Uneskove Međunarodne deklaracije, 2003.

Konvencije Saveta Evrope koji se tiču biomedicinskih istraživanja ili odredba stava 2, člana 3 Uneskovne Univerzalne deklaracije o bioetici i ljudskim pravima ili odredbe člana 60, stav 1 Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije kaže da interesi i dobrobit pojedinca imaju prednost u odnosu na interese nauke i društva. Ove su odredbe od ključne važnosti; sve druge odredbe koje se tiču etike istraživanja koja uključuju ljude kao subjekte istraživanja treba da se tumače u odnosu na njih. Filozofska odbrana navedenih odredaba nalazi se u „praktičnom imperativu“ nemačkog filozofa Emanuela Kanta. Prema ovoj zapovesti, čovek mora da postupa čovečno, bilo u odnosu na samog sebe, bilo u odnosu na ma koju drugu osobu, nikad prosto kao prema sredstvu, već uvek, u isto vreme, kao prema cilju. Kantov imperativ pomaže da se objasni i shvati da bi bilo pogrešno i kršenje navedenih odredaba ili načela, s moralne tačke gledišta, ako se na osobi istražuje bez njenog pristanka i uz rizike, odnosno opasnosti prosto da bi se unapredili interesi nauke i društva. Ova osoba bila bi upotrebljena kao sredstvo, jedan instrument spoljnih činilaca, odnosno posrednika i njihovih ciljeva, i takvo postupanje značilo bi kršenje zapovesti. U svim neterapijskim istraživanjima odrasli ljudi kao subjekti istraživanja sredstvo su za ostvarenje ciljeva trećih lica, ne sebe samih. Stoga je razlika između terapijskih i neterapijskih istraživanja i moralno i pravno važna, bez obzira na to da li pojedini međunarodni vodiči, deklaracije, ili konvencije, i propisi nacionalnih zakonodavstava priznaju ovu razliku ili ne.

Prema tome, nama je prihvatljivo mišljenje onih pravnih teoretičara prema kome se u etičkoj analizi rizika i koristi za subjekte istraživanja uzimaju u obzir različite komponente u istraživačkoj studiji, koje mogu da budu i terapijske i neterapijske. Ovaj pristup ima svojevrсна preimućstva u pogledu ostvarivanja ciljeva biomedicinskih istraživanja i / ili kliničkih ogleda. S druge strane, što se tiče ljudi kao subjekata istraživanja, terapijski i neterapijski postupci preduzimaju se, po definiciji, s različitom namerom. Kako imaju različite ciljeve, terapijski i neterapijski postupci su u pogledu koristi za subjekte istraživanja uveliko nesamerljivi. Kod terapijskih istraživanja nov i neobičan medicinski tretman i / ili lek čija se bezbednost i delotvornost ispituju, može da nameće znatno veće rizike subjektima istraživanja od standarnog medicinskog tretmana

koji se sada koristi u praksi, ali nudi, takode, izgled znatno veće koristi. Rizici udruženi s neterapijskim postupcima ne mogu da se opravdaju izgledom koristi za pojedine subjekte istraživanja; oni nemaju terapijsko opravdanje. Da bi se odredila njihova etička privatljivost, komitet za etiku mora prvo da utvrdi da su rizici udruženi s neterapijskim postupcima svedeni na najmanju meru, korišćenjem postupaka koji odgovaraju smislenom istraživačkom planu i koji neće nepotrebno izlagati subjekte istraživanja riziku. Etička analiza rizika udružena s neterapijskim postupcima uključuje izračunavanje rizika u odnosu na znanje. Znanje koje može da proistekne iz studije suštinsko je za naučnu vrednost i etičku opravdanost studije.

Što se tiče odraslih nesposobnih subjekata istraživanja, čini se da je rešenje Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima prihvatljivije od rešenja koje usvajaju nova *Helsinška deklaracija*, Konvencija Saveta Evrope o ljudskim pravima i biomedicini i Dodatni protokol ove konvencije koji se tiče biomedicinskih istraživanja jer Direktiva dopušta na ovim osobama jedino terapijska istraživanja.

Glava druga

ZATVORENICI KAO SUBJEKTI ISTRAŽIVANJA

*Stepen civilizovanosti jednog društva
može da se proceni s ulaskom u njegove zatvore.*

F. M. Dostojevski¹

1. OPŠTI POGLED

Do sredine 1970-ih godina zatvorenici su bili tražena istraživačka populacija, naročito u SAD; nijedan zatvorenik kao subjekt istraživanja ne bi se „izgubio“ za nastavak, odnosno za produžetak istraživačke studije. S druge strane, sâmi zatvorenici bili su visoko motivisani subjekti istraživanja bilo zbog izgleda da će zaraditi višak novca ili da će biti nagrađeni u nekom drugom obliku, na primer, iskupljujući se za svoje ranije ponašanje ili, zbog mogućnosti da dobiju bolji pristup lečenju / medicinskom zbrinjavanju. Međutim, s vremenom je iskrslo pitanje kako zatvorenici kao subjekti istraživanja mogu da daju slobodan i dobrovoljan pristanak u sredini u kojoj je sloboda tako ozbiljno ograničena. Ako je pristanak, čak, i moguće dobiti, koliko je etički prihvatljivo učešće koje je motivisano pristupom koristima koje nisu u vezi s biomedicinskim istraživanjem, kao što je vreme provedeno izvan zatvorske ćelije ili zbog pristupa lečenju koje nije moguće ostvariti u zatvoru? Zahtevi da zatvorenici imaju potencijalnu *direktnu medicinsku korist* od učešća u istraživanju *i da se zabrani upotreba placeba² u kliničkim ogledima*

¹ Dostoevsky F.: *The House of the Death*, London, Penguin Books, 1985.

² *Placebo* je preparat koji sadrži farmakološki neutralnu supstancu, a po obliku i izgledu ne razlikuje se ni po čemu od novog leka koji se ispituje, *Medicinski*

na zatvorenicima išli su za tim da umanje interes istraživača za istraživanja nad zatvorskom populacijom. Predlagano je da se istraživačka politika vodi na način koji će sprečiti zloupotrebu zatvorenika kao subjekata istraživanja i koja će, istovremeno, zaštititi ovu ranjivu populaciju do opsega koji joj neće uskratiti koristi medicinskih istraživanja koje se nude drugima. Ova politika nije jednoglasno podržana.³ Deo istraživačkog establišmenta i pravnih teoretičara zagovara stav da zatvorenicima treba da se dopusti da sami odluče da li će učestvovati u biomedicinskim istraživanjima i kliničkim ogledima ili ne. Na primer, Komitet američkog Medicinskog instituta (*Committee of Institute of Medicine / IOM*) smatra da: „poštovanje zatvorenika zahteva... da im se prizna autonomija ličnosti“.⁴

U ovom poglavlju ukazuje se, najpre, na opšta pitanja koja se odnose na zatvorenike kao ranjive subjekte biomedicinskih istraživanja i kliničkih oglada: prvo se tiče izvora prava relevantnih za zatvorenike kao učesnike istraživanja, a drugo se odnosi na primenu opštih principa biomedicinskih istraživanja i kliničkih oglada na populaciju zatvorenika; potom se razmatra pitanje dopustivih istraživanja na zatvorenicima kao subjektima istraživanja kako s gledišta pravne teorije, tako i sa stanovišta međunarodnih, regionalnih i nacionalnih pravnih propisa i, u tom okviru, posebno se analiziraju dva pitanja: prvo se odnosi na pretpostavke pravne dopustivosti bihevorističkih, genetskih i epidemioloških istraživanja na zatvorenicima, dok se drugo tiče biomedicinskih istraživanja i kliničkih oglada na zatvorenicima prema pojedinim nacionalnim i regionalnim pravnim propisima.

leksikon, Beograd 1969, 755; više o tome: V. Klajn-Tatić: „Etičke i pravne kontroverze oko upotrebe placeba u kliničkim ogledima na ljudima“, *Pravni život*, tom I, br. 9, 2008: str. 315–331; V. naše izlaganje u drugom poglavlju prvog dela ovog rada: „Placebo kontrolisani klinički ogledi“.

³ Jeffrey Kohn: “Prison Research: Does Locked Up Mean Locked Out?“, <http://www.cnn.com/HEALTH/bioethics/9909/prison.research>, September 6, 1999: 2–4, 2001 Cable News Network.

⁴ Upor. Barron Lerner: “Subjects or Objects? Prisoners and Human Experimentation“, *New England Journal of Medicine*, May 3, 2007, 1807.

2. DEFINICIJA ZATVORENIKA I IZVORI PRAVA

I. Definicija zatvorenika

Naziv *zatvorenik* odnosi se na ma kog pojedinca koji je nedobrovoljno zatvoren ili zadržan u kaznenoj ustanovi prema krivičnom ili građanskom zakonu; na pojedince zadržane u drugim ustanovama na osnovu zakona ili vođenja postupka koji su alternative za krivično gonjenje ili utamničenje u kaznenoj ustanovi, i pojedince uhapšene po neodlučenoj, odnosno nerešenoj optužnici, sudskom pretresu ili izricanju kazne (45.C.F.R. § 46.303(c)).⁵ Američki Komitet Medicinskog instituta predložio je 2007. godine definiciju kojom bi se terminom *zatvorenik* obuhvatio širi doseg odredaba o dodatnim zaštitama za ovu kategoriju potencijalnih subjekata istraživanja predviđenim u Poddelu C Federalnih propisa SAD. Po toj definiciji, *zatvorenik* uključuje sve sredine, bilo zatvorske ustanove, bilo društvene sredine, u kojima je sloboda ličnosti ograničena po krivičnom pravosudnom sistemu.⁶

II. Izvori prava

Sjedinjene Američke Države bile su, od Drugog svetskog rata do prve decenije XXI veka, jedina zemlja na svetu koja je posebnim pravnim propisima regulisala biomedicinska i bihevioristička istraživanja i kliničke oglede na zatvorenicima. Poddeo C Federalnih propisa SAD odnosi se na dodatne zaštite zatvorenika kao subjekata

⁵ United States Department of Health and Human Services (DHHS): Title 45 Code of Federal Regulations, Part 46: "Protection of Human Subjects, Subpart C: Additional Protections Pertaining to Biomedical and Behavioral Research Involving Prisoners as Subjects", http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45_cfr_46.htm, June 23, 2005: 22–25. U daljem tekstu: 45 C.F.R. 46 Part C §§ 46.301-45.306.

⁶ The National Academies of Sciences: Committee on Ethical Considerations for Revisions to DHHS Regulations for Protection of Prisoners Involved in Research, Board on Health Sciences Policy, Independent Report Reviewers, Donald PDF version, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/elf/Grfegi?book=nap.116920&part=a2001171cddh00016>, 2007: 8/13. U daljem tekstu: Committee of Insitute of Medicine i/ili Committee / IOM, 2007.

biomedicinskih i biheviorističkih istraživanja, a usvojen je 1978. godine, modifikovan 1981, a revidiran 1991. i 2003, odnosno 2005. godine. Ove propise je donelo Odeljenje za zdravlje i humane usluge SAD. Federalnim propisima koji se odnose na zatvorenike prethodili su Izveštaj i preporuke Nacionalne komisije o zaštiti zatvorenika kao subjekata biomedicinskih i biheviorističkih istraživanja iz 1976. godine, koji su imali jak uticaj na sadržinu federalnih propisa iz 1978. godine.⁷

Za razliku od SAD, zakonodavstvo evropskih zemalja, izuzev Velike Britanije, kao i latinoameričkih zemalja, Kanade, Australije i Japana, nije dopuštalo da zatvorenici budu subjekti kliničkih ogleda. S druge strane, u brojnim zemljama, uključujući Australiju, Kanadu, Dansku, Englesku, Nemačku, Grčku, Irsku, Meksiko, Poljsku i Japan, uobičajena su bila istraživanja koja utvrđuju opseg incidencija *XXY* hromozomske abnormalnosti među zatvorenicima kao subjektima genetskih istraživanja.⁸ To se izmenilo 2005. godine donošenjem Dodatnog protokola Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja, a koji je stupio na snagu 2009. godine. Pod izuzetnim uslovima, on dopušta ne samo terapijska već i neterapijska istraživanja i ogleda na zatvorenicima.

Prema obavezujućoj pravnoj normi međunarodnog karaktera sadržanoj u odredbama člana 7 Međunarodne konvencije o građanskim i političkim pravima (*ICCPR*), iz 1966. godine, niko ne sme da bude predmet torture ili okrutnog, nehumanog ili degradirajućeg tretmana ili kazne. Opšti komentar (*General Comment*) Komiteta za ljudska prava, objavljen 1992. godine, a koji je zamena za prvobitni član 7 Međunarodne konvencije o građanskim i politički pravima, precizira: „Cilj odredaba člana 7 *ICCPR* je „zaštita i dostojanstva i fizičkog i mentalnog integriteta pojedinca”, i ima interes da nadzire i primenjuje ovu odredbu koja izričito zabranjuje *medicinski i naučni eksperiment bez slobodnog pristanka osobe koje*

⁷ Report and Recommendations: Research Involving Prisoners by the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, DHEW Publication No. (OS) 76-131, vii-xi, 1976: 1-78. U daljem tekstu: NCPHSBRR: National Commission SAD, 1976.

⁸ Upor. National Commission SAD, 1976: 72-74.

se to tiče.⁹ Pored ove konvencije, za zatvorenike kao subjekte istraživanja od posebnog je značaja Tokijska deklaracija Svetske medicinske asocijacije koja zabranjuje tortura, iz 1975. godine. Po definiciji ove deklaracije, tortura je „namerno, sistematsko ili okrutno nanošenje fizičke ili psihičke patnje od strane jedne ili više osoba, koje deluju samostalno ili po nalogu bilo koje vlasti, u cilju prisiljavanja druge osobe da pruži informacije ili iz bilo kog drugog razloga“.¹⁰ Tokijsku deklaraciju usvojile su države članice Ujedinjenih nacija aklamacijom.¹¹ Ujedinjene nacije donele su 1982. godine i Kodeks i Izjavu o Principima medicinske etike. Iste godine usvojena je i Rezolucija 37/194 Ujedinjenih nacija o Principima medicinske etike. Prvi princip ove rezolucije obavezuje zdravstvene radnike, naročito lekare, zadužene za brigu o *zatvorenicima* i zarobljenicima, da obezbede zaštitu njihovog telesnog i mentalnog zdravlja i lečenje bolesti istog kvaliteta i standarda koji važe za osobe koje nisu lišene slobode ili zarobljene (kurziv – V.K.T.).¹² Konačno, Savet Svetske medicinske asocijacije doneo je maja 1992. godine Rezoluciju kojom se zabranjuje lekarima da učestvuju u torturi ili drugim oblicima grubog, nehumanog ili degradirajućeg tretmana, kao i da Tokijska deklaracija zabranjuje, takođe, upotrebu medicinskog znanja u svrhe torture. Svetska medicinska asocijacija traži ovom rezolucijom pomoć svih odgovarajućih internacionalnih organizacija koje se bave ljudskim pravima, medicinom i psihijatrijom u ukidanju torture nad zatvorenicima i/ili zarobljenicima, kao i grub i degradirajući tretman prema njima u vidu elektokonvulzivnih terapija i psihofarmakoterapija koje nisu medicinski indikovane.¹³

Za pravni položaj zatvorenika kao subjekata istraživanja od značaja je i odredba člana 12 Međunarodne konvencije o

⁹ Upor. Ruth Macklin: Chapter 7: “Respecting, protecting, and fulfilling human rights”, in: *Double Standards in Medical Research in Developing Countries*, Cambridge University Press, 2007: 216–217, fn. br. 50.

¹⁰ Predrag Kaličanin: *Medicinska etika i medicinsko pravo*, Beograd 1999: 167–170.

¹¹ P. Kaličanin, 1999: 170–173.

¹² *Ibid.*, 174; 175; 177–178.

¹³ Upor. Kaličanin, 180; Tom Eley: “CIA doctors, psychologist participated in torture of Prisons”, Physicians for Human Rights report, http://www.wsws.org/articles/2009/sep_2009/phys-504.shtml, Sept. 2009: 1–4.

ekonomskim, socijalnim i kulturnim pravima u kojoj se kaže: „Ugovorne strane (države – dodala V.K.T.)... priznaju pravo svakome da uživa najviši postojeći standard fizičkog i mentalnog zdravlja.“¹⁴ Kako Komitet za ekonomska, socijalna i kulturna prava objašnjava, sistem zdravstvene zaštite mora da pruži „jednakost prilika za ljude (pa i za zatvorenike – dodala V.K.T.) da uživaju najviši dostižan standard zdravlja“.¹⁵ Osim toga, u svom izveštaju o etici medicinskih (međunarodnih) istraživanja Nacionalni bioetički savetodavni komitet SAD (*National Bioethics Advisory Commission / NBAC*) prepoznaje eksploataciju kao kršenje ljudskih prava, i kaže: „Eksploatacija u ma kom obliku može da bude protumačena kao kršenje ljudskih prava na osnovu propusta država da priznaju inherentno ljudsko dostojanstvo svakog čoveka, pravilo otelovljeno u Univerzalnoj deklaraciji o ljudskim pravima (*UDHR*), iz 1948. godine.“¹⁶ Odredba člana 25 Univerzalne deklaracije o ljudskim pravima izričito priznaje pravo na zdravlje: „Svako ima pravo na standard življenja podesnog za zdravlje i dobrobit sebe samog i svoje porodice, uključujući hranu, odeću, stanovanje, medicinsko lečenje i pristup socijalnim službama i pravo na sigurnost u slučaju nezaposlenosti, bolesti, onesposobljenosti, udovištva, starosti ili *drugih nedostataka života u okolnostima izvan kontrole čoveka*“ (kurziv – V.K.T.).¹⁷

Naposletku, važno je naglasiti da vodeći međunarodni etički vodiči za biomedicinska istraživanja koja uključuju ljude kao subjekte istraživanja pa, dakle, i zatvorenike, ne formulišu svoje vodiče i preporuke na način koji bi se neposredno oslanjao na ljudska prava. Izuzetak su Konvencija o ljudskim pravima i biomedicini Saveta Evrope, iz 1997. godine, i Dodatni protokol ove konvencije koji se tiče biomedicinskih istraživanja, iz 2005. godine, koji su stupili na snagu 2009. godine.¹⁸ Vodiči *CIOMS* izjavljuju, s

¹⁴ V. R. Macklin, 2007: 194–195.

¹⁵ *Ibid.*, 196, fn. br.9.

¹⁶ *Ibid.*, 198–199, fn. br. 16.

¹⁷ *Ibid.*, 202.

¹⁸ V. član 2 European Council's Covention on Human Rights and Biomedicine (1997) i čl. 3 i 30 European Council's Additional Protocol to the Convention on Human Rightsand Biomedicine, concerning Biomedical Research, "Explanatory Report", <http://coventions.coe.int/Treaty/EN/Reports/Html/195.htm>, 2009: 8/47;

upućivanjem na Univerzalnu deklaraciju o ljudskim pravima, Međunarodnu konvenciju o ekonomskim socijalnim i kulturnim pravima, Konvenciju o eliminisanju svih oblika diskriminacije protiv žena i Konvenciju UN o pravima deteta: „Svi međunarodni vodiči o etici istraživanja na ljudima potvrđuju se pod uslovima opštih etičkih principa o ljudskim pravima sadržanim u navedenim instrumentima o ljudskim pravima.“¹⁹ Najznačajniji međunarodni dokumenti, kao što su *Helsinška deklaracija* i *CIOMS Vodiči*, predstavljaju iskaze o etičkim principima koji regulišu sva medicinska istraživanja i pružaju proceduralne detalje koji se tiču toga kako da se oni primene. Međutim, ne postoji nijedno odgovorno telo za kontrolu i nikakvi mehanizmi za izveštavanje o kršenjima ili o izricanju sankcija za kršenja ovih međunarodnih dokumenata. Međutim, mehanizmi za kontrolu, odnosno nadzor i primenu odredaba o ljudskim pravima postoje u drugim međunarodnim konvencijama, odnosno ugovorima,²⁰ kao što su međunarodni vodiči o sidi i ljudskim pravima, koje su zajedno 1998. godine objavili Kancelarija UN Visokog komesara za ljudska prava i UNAIDS. Ovi vodiči imaju status koji se nalazi između različitih međunarodnih konvencija o ljudskim pravima, s jedne strane, i *Helsinške deklaracije* i *Vodiča CIOMS*, s druge strane.²¹ Kako ističe Svetska zdravstvena organizacija: „Nijedna druga bolest nije tako dramatično osvetlila istinske nepravednosti i nejednakosti u pristupu zdravstvenom zbrinjavanju, u ekonomskim prilikama i u zaštiti osnovnih ljudskih prava kao sida.“²²

44–45/47. U daljem tekstu: Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja.

¹⁹ Council for International Organizations of Medical Sciences (*CIOMS*): *International Guidances for Biomedical Research Involving Human Subjects*. U daljem tekstu: *CIOMS: Guidelines 2002*. Upor. R. Macklin, 2007: 214.

²⁰ Upor. *Ibid.*, 217.

²¹ *Ibid.*

²² Upor. *Ibid.*, 206.

3. PRIMENA OPŠTIH ETIČIH PRINCIPA BIOMEDICINSKIH ISTRAŽIVANJA I KLINIČKIH OGLEDA NA POPULACIJU ZATVORENIKA

Sva biomedicinska istraživanja na čoveku trebalo bi da se vrše u skladu s četiri osnovna etička načela: poštovanja ličnosti, dobrotvornosti, pravde i poverljivosti. Prema Nacionalnoj komisiji SAD o zaštiti zatvorenika kao subjekata biomedicinskih i bihevi-risitičkih istraživanja, postoje dve etičke dileme koje se odnose na zatvorenike kao subjekte istraživanja: prvo, da li zatvorenici nose pravičan deo tereta i primaju pravičan deo koristi od istraživanja i, drugo, da li su zatvorenici, po rečima Nirnberškog kodeksa, „tako situirani, odnosno u takvom položaju da su u stanju da izvrše slobodno pravo izbora“, tj. da li zatvorenici mogu da daju istinski dobrovoljan pristanak na učešće u istraživanju ili ne. Obe ove dileme odnose se na dva osnovna etička principa: na *princip pravde*, koji zahteva da se osobe ili grupe tretiraju pravedno, odnosno pošteno, i na *princip poštovanja ličnosti*, koji zahteva da se autonomija ličnosti promoviše i štiti. Neproporcionalna upotreba zatvorenika u izvesnim vrstama istraživanja, na primer, u *prvoj fazi* testiranja eksperimentalnih lekova, u kojoj se utvrđuju bezbenost, toksičnost i delotvornost leka, ustanovljava kršenje prvog principa; prinudna zatvorska sredina dovodi u pitanje drugi princip. Na prvi pogled izgleda da princip poštovanja ličnosti iziskuje da zatvorenici ne treba da budu lišeni prilike da dobrovoljno učestvuju u istraživanju. U stvari, sistematskim lišavanjem ove slobode krši se, takođe, princip pravde, pošto se jedna grupa pojedinaca arbitrarno lišava koristi koje su na raspolaganju drugima, naime, koristi od učestvovanja u istraživanju. Princip pravde zahteva da zatvorenici ne budu nepravedno isključeni iz učešća u istraživanju, ali iziskuje, takođe, da oni kao grupa ne budu neproporcionalno uključeni u istraživanja i da snose nesrazmerni deo tereta istraživanja bez dobijanja srazmernog dela koristi koje konačno proizlaze iz istraživanja. Prevažodni interes Nacionalne komisije SAD bio je da osigura *jednaku distribuciju* (raspodelu) tereta istraživanja bez obzira na to koliko veliki ili mali ovi tereti bili. Na primer, raspoloživost zatvorske

populacije koja živi u uslovima društvenog i ekonomskog siromaštva u zatvorima omogućuje istraživačima da odaberu ovu populaciju za vrste istraživanja koje bi bolje situirane osobe obično odbile. Komisija veruje da su zatvorenici više predmet prinudnog izbora i više na raspolaganju za nametanje tereta koji drugi nisu spremni da nose, što je posledica toga da su zatvorenici. To dopušta nejednaku raspodelu tereta i koristi od istraživanja koja pada na populaciju zatvorenika kao učesnika istraživanja.²³

Princip pravde odnosi se na obavezu u etici istraživanja na čoveku, u prvom redu, na *distributivnu pravdu*, koja zahteva pravičnu raspodelu tereta i koristi koja je opravdana jedino ako se zasniva na moralno bitnim razlikama između osoba, odnosno ličnosti. Jedna takva razlika je *ranjivost*. Robert Goodin kaže, na primer, da je ranjivost drugih ljudi izvor za naše posebne odgovornosti prema njima, u kontekstu četiri američka principa biomedicinske etike: autonomije, nezločinstva, dobrotvornosti i pravde, i četiri principa evropske bioetike i bioprava: autonomije, dostojanstva, integriteta i ranjivosti (vulnerabilnosti).²⁴ Princip ranjivosti je, prema *Jacobi Rahlu Rendtorffu* i *Peteru Kampu*, ontološki princip, pre drugih evropskih principa; on izražava bolje od drugih etičkih principa „krhkost čovekovog stanja“.²⁵

Vodič 13 *CIOMS* zahteva *posebno opravdanje* za pozivanje ranjivih pojedinaca da posluže kao subjekti istraživanja i, ako se oni odaberu, način zaštite njihovih prava i njihovog blagostanja zahteva strogu primenu. Takođe, prema odredbi člana 9 nove *Helsinške deklaracije*, „medicinsko istraživanje je predmet etičkih standarda

²³ Upor. National Commission SAD, 1976, 5–8; Robert Levin: “Research on Prisoners: Why Not?“, Publisher by *The Hasting Center*, <http://www.jsor.org/stable/3564227>, Source: *IRB: Ethics and Human Research*, Vol. 4, No. 5 (May 1982, 164; Author(s): Nancy Dubler: “The Burdens of Research in Prisons“, *IRB: Ethics and Human Research*, Vol. 4, No. 9, *The Hasting Center*, Nov. 1982: 9–11; V. naše izlaganje u prvom poglavlju prvog dela: „Pravičan izbor grupa subjekata istraživanja“.

²⁴ Upor. Mary Ruof: “Vulnerability, Vulnerable Populations, and Policy“, National Reference Center for Bioethics Literature, The Joseph and Rose Kennedy Institute of Ethics, <http://bioethics.georgetown.edu/publications/scopenote/Su44pdf>, 2004: 2. U daljem tekstu: M. Ruof, 2004.

²⁵ Upor. *Ibid.*

koji unapređuju poštovanje svih ljudi i koji štite njihovo zdravlje i prava. Neke populacije koje se istražuju naročito su ranjive i iziskuju posebnu zaštitu. Ranjive populacije obuhvataju one koji ne mogu da zaštite svoje vlastite interese zato što ne mogu da daju ili odbiju pristanak; one koji mogu da budu *ranjivi na prinudu ili na nedoličan uticaj*; one kojima *nedostaju alternativna sredstva da dobiju medicinsko lečenje ili druge skupe potrebe* ili zato što su maloletni ili su *podređeni članovi hijerarhijske grupe*“ (kurziv – V.K.T.). Prema mišljenju koje zastupa M. Ruof, iako je namera Nirnberškog kodeksa bila da zaštiti ljudska prava, strogi zahtev za dobrovoljnim pristankom lišio je neke pojedince i grupe ljudi prava da učestvuju u kliničkim ogledima.²⁶ Što se zatvorenika kao subjekata biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda tiče, nama ovo mišljenje ne izgleda odbranljivo. Zatvorenici su ranjivi iz više od jednog razloga: zbog prinudne sredine, zbog bolesti, zbog siromaštva i, u većini, zbog niskog nivoa obrazovanja. Među zatvorskom populacijom rasprostranjene su mnoge bolesti, na primer, sida, tuberkuloza, hepatitis C, alkoholizam, zavisnost od droga, hipertenzija, dijabetes i psihička i psihopatološka oboljenja. Pošto nijedna od ovih bolesti nije specifična za zatvorenike jer se one javljaju podjednako i u opštoj populaciji, pitanje je da li postoji *posebno opravdanje* da se baš zatvorenici biraju za subjekte kliničkih ogleda.²⁷ Princip pravde u slučaju zatvorenika podrazumeva da oni imaju pravo na jednaku zdravstvenu zaštitu i lečenje kao i drugi ljudi koji nisu lišeni slobode. Osim toga, načelo pravde iziskuje da odabrani zatvorenici kao subjekti istraživanja budu najmanje nužno ranjivi da bi se ostvarili ciljevi istraživanja. Rizik po zatvorenika kao subjekta istraživanja najlakše je opravdati kada rizici nastaju iz intervencija i postupaka koji pružaju za njega izgled *direktne koristi* u vezi sa zdravljem. Rizik po zatvorenika kao subjekta istraživanja koji *ne* pruža izgled direktne koristi mora da bude opravdan anticipiranom korišću za populaciju koju predstavlja pojedinačni subjekt istraživanja.²⁸ Naposljetku, mnogi slučajevi ranjivosti

²⁶ M. Ruof, 2004: 1.

²⁷ V. Vesna Klajn-Tatić: „Pravno-etički aspekti medicinskih istraživanja koja uključuju zatvorenike“, *Pravni život*, Tom I, br. 9/2010, str. 227–246.

²⁸ *CIOMS: Guidelines 2002: 13–14/79.*

(vulnerabilnosti) ne bi postojali da se lečenje i zdravstvena zaštita uopšte pružaju na osnovu potrebe pre nego na osnovu boje kože, klase, troška ili mogućnosti plaćanja.

4. DOPUSTIVA ISTRAŽIVANJA NA ZATVORENICIMA

I. Pretpostavke pravne dopustivosti biheviorističkih, genetskih i epidemioloških istraživanja na zatvorenicima

Da bi bihevioristička, genetska i epidemiološka istraživanja bila etički i pravno dopustiva, potrebno je da se ispune izvesni uslovi. O svakom od tih uslova biće reči posebno.

A. Informisani pristanak

Informisani pristanak na istraživanje ima svoj osnov u etičkim kodeksima, deklaracijama, vodičima, zakonima i administrativnim propisima i obavezan je za sva istraživanja koja uključuju zatvorenike kao subjekte istraživanja. Pojmovi dobrovoljnosti, sposobnosti, obelodanjivanja i razumevanja strukturiraju informisani pristanak u istraživanju isto kao i u medicinskom tretmanu. Dobrovoljnost i sposobnost čine osnov za dodatne zaštite posebne populacije kakva je zatvorenička. Zatvorenici su, pre svega, ranjivi usled okolnosti, ali i bolesti. Istraživanja sa zatvorenicima zahtevaju dobrovoljnost. Prinuda je ono zbog čega zatvoreni pojedinci mogu da budu umanjeno sposobni za izbor koji bi pravili da su slobodni.

B. Rizici istraživanja

U principu, bihevioristička, genetska i epidemiološka istraživanja *ne nameću veći od minimalnog rizika*. Prema Vodiču 9 *CIOMS*, rizik za ranjivu populaciju zatvorenika od istraživanja koje *ne* pruža mogućnost *direktne koristi* za pojedinačnog zatvorenika – subjekta istraživanja ne treba da bude verovatniji i ne veći od rizika povezanog s rutinskim medicinskim i psihološkim ispitivanjima takvih osoba. Odredba člana 5(a) i (d) Uneskove Univerzalne deklaracije o ljudskom genomu i ljudskim pravima, iz 1997. godine, predviđa da

terapijska genetska istraživanja koja *jesu* od neposredne koristi za zdravlje određenog zatvorenika kao subjekta istraživanja mogu da se sprovedu. *Neterapijsko genetsko istraživanje* koje *nije* od neposredne koristi za zdravlje zatvorenika – subjekta istraživanja može da se sprovede izuzetno, uz maksimalna ograničenja, izlažući zatvorenika kao subjekta istraživanja samo *minimalnom riziku* i *minimalnom opterećenju*, i to ako se od istraživanja očekuje da koristi zdravlju drugih zatvorenika iste starosne kategorije ili istih genetskih svojstava, pod uslovima predviđenim zakonom, kao i pod uslovom da je takvo istraživanje u skladu sa zaštitom ljudskih prava. Takođe, prema odredbi člana 2, stava 1, tačke (vi) Uneskove Međunarodne deklaracije o ljudskim genetskim podacima, iz 2003. godine, cilj biheviorističkih genetskih studija na zatvorenicima – subjektima istraživanja jeste da ustanove moguće veze između genetskih osobina zatvorenika i asocijalnog ponašanja. Što se tiče *informisanog pristanka*, i ovde važe *mutatis mutandis* odgovarajući nacionalni i međunarodni standardi i smernice o istraživanju.²⁹ Odredba člana 10 Uneskove Univerzalne deklaracije (1997) određuje da: „Nijedno istraživanje ili primena istraživačkih rezultata koji se odnose na ljudski genom, posebno u oblasti biologije, genetike i medicine, ne smeju da prevagnu nad poštovanjem ljudskih prava, osnovnih sloboda i ljudskog dostojanstva pojedinca ili, u odgovarajućim slučajevima, grupe ljudi (zatvorenika – dodala V.K.T.).“

Bihevioristička i epidemiološka istraživanja ne donose *nikakvu ličnu korist* zatvorenicima kao subjektima istraživanja. Ipak, ova istraživanja su etički prihvatljiva jer dolaze do važnih saznanja koja imaju potencijalne koristi za zatvorenike kao klasu, ne namećući im veće od minimalnih rizika. Na primer, korisne su studije koje prepoznaju faktore koji predviđaju povratništvo ili koje nastoje da razumeju dejstva ranijih trauma koje su izazvale asocijalno ponašanje ili koje ukazuju na mogući izvor zaraze HIV-om, na primer, zbog uživanja droga. Prema § 46.303 (d) Poddela C Federalnih propisa SAD, minimalni rizik određuje se na sledeći način: „Minimalni rizik je verovatnoća i ozbiljnost fizičke ili psihološke povrede koja se

²⁹ Upor. član 5 (b) Uneskove Univerzalne deklaracije, 1997; član 8 i 9(b) Uneskove Međunarodne deklaracije, 2003.

obično događa u svakodnevnom životu ili u rutinskim medicinskim, deontološkim ili psihološkim ispitivanjima zdravih osoba.“ Komitet Medicinskog instituta SAD predlaže da se sadašnja definicija zameni modifikovanom verzijom, kako sledi: „Verovatnoća i ozbiljnost fizičke ili psihološke povede koja se obično događa u svakodnevnom životu ili u rutinskim medicinskim, deontološkim ili psihološkim ispitivanjima zdravih osoba koje žive izvan zatvorske sredine“. Ova definicija odražava činjenicu da se zatvorenici suočavaju sa suštinski većim nivoom svakodnevnog rizika bilo da istraživački projekt predskazuje veći od minimalnog rizika ili ne.³⁰

C. Poverljivost

Načelo poverljivosti od posebnog je značaja za medicinska istraživanja koja uključuju zatvorenike kao subjekte istraživanja. Poverljivost podrazumeva obavezu istraživača da osiguraju zaštitu podataka zatvorenika kao subjekata istraživanja. Zatvorenicima – subjektima istraživanja treba ba se kažu granice, pravne i druge, sposobnosti istraživača da zaštite poverljivost i moguće posledice njenog kršenja. U zatvorskoj sredini su i poverljivost i privatnost teško održive.

Poverljivost između lekara i pacijenta-zatvorenika iziskuje od lekara koji ga leči da ne obelodani nikakvu prepoznatljivu informaciju o pacijentu – zatvoreniku nekom istraživaču sve dok pacijent – zatvorenik ne pristane na takvo obelodanjivanje i sve dok ga ne odobri komitet za etiku.

Poverljivost u *genetskim istraživanjima* podrazumeva da istraživač koji predlaže genetsko testiranje mora da dobije informisani pristanak zatvorenika kada su biloški uzorci poznate kliničke ili predskazujuće vrednosti i kada mogu da se povežu s određenim zatvorenikom. Ako je pre obavljanja genetskog testa poznata predskazujuća vrednost ili postoji pouzdana informacija o mogućem naslednom stanju, a zatvorenikov pristanak nije dobijen, istraživači su obavezni da se uvere da su biološki uzorci potpuno anonimni i nepovezani. Ovo

³⁰ Upor. *Committee IOM*, Chapter 5: “The Ethnical Framework for Research Involving Prisoners“, 2007: 11/22.

garantuje da nijedna takva informacija o zatvorenicima ne može da bude izvedena iz takvog istraživanja. Kada biološki uzorci nisu potpuno anonimni i kada je moguće povezivanje rezultata genetskog testa sa zatvorenikom kao subjektom istraživanja, istraživači moraju da mu garantuju da će njegov identitet biti zaštićen bezbednim kodiranjem njegovih uzoraka i restriktivnim pristupom bazi podataka. U tom slučaju istraživači su obavezni da ovaj postupak objasne zatvoreniku – subjektu istraživanja.³¹

Epidemiološke studije često koriste medicinske dosjee. U principu, za takve studije nije praktično da se dobije informisani pristanak svakog moguće identifikovanog pacijenta – zatvorenika. U zatvorima ili drugim ustanovama u kojima mogu da se koriste medicinski dosjei za istraživačke ciljeve bez informisanog pristanka pacijenta – zatvorenika preporučuje se da se pacijentu – zatvoreniku objasni takva praksa. Obaveštavanja se, obično, daju u brošurama o informisanom pristanku.³²

D. Pobude za učestvovanje

Pobude za učestvovanje zatvorenika kao subjekta istraživanja u medicinskom istraživanju podrazumevaju plaćanja ili obeštećenja za neuobičajenosti kojima su bili izloženi, kao i za utrošeno vreme, posebno u istraživanju od kojeg zatvorenik ne prima *ličnu korist*. Međutim, plaćanja ne smeju da budu tako velika ili usluge tako skupe, tzv. neprikladne ponude, koje bi motivisale prospektivne subjekte – zatvorenike da pristanu da učestvuju u istraživanju protivno svojoj boljoj proceni (sudu, mišljenju). Sva plaćanja, naknade i medicinske usluge date subjektima istraživanja – zatvorenicima, mora prethodno da odobri komitet za etiku.

³¹ V. naše izlaganje u prvom poglavlju prvog dela: „Istraživanja koja uključuju ljudsko tkivo i lične podatke“.

³² V. Vodič 18. *CIOMS: Guidelines 2002: 65–68/79*; Upor. Nancy Dubler and Victor Sidel: “On Research on HIV Infection and AIDS in Correctional Institutions“, *The Milbank Quarterly*, Vol. 67, No. 2, 1989: 171–207.

II. Posebno o biomedicinskim istraživanjima i kliničkim ogledima na zatvorenicima prema nacionalnim i regionalnim pravnim propisima

A. Pravo Velike Britanije

U britanskoj pravnoj teoriji ističe se da se upotreba zatvorenika zasniva na argumentu da se izvesne prednosti, čak i da su samo zamišljene, nagomilaju zatvoreniku koji učestvuje u kliničkom ogledu. Te prednosti mogu da budu tako velike da podstiču zatvorenika da se javi kao dobrovoljac za istraživanje koje nosi veće neudobnosti ili rizike od onih koje bi prihvatio slobodan čovek. S druge strane, njegovo uključivanje može da dovede u pitanje neotuđivo pravo da se povuče iz kliničkog ogleda.³³ S druge strane, priznaje se da ovi argumenti nisu sasvim jednosmerni, tj. da je uvek moguće zauzeti paternalistički stav u pokušaju da se sačuva autonomija zatvorenika. Smatra se, naime, da bi zatvorenike mogli da vredaju takvi zaštitnički stavovi pošto oni imaju pravo da raspolažu svojim telima i da su slobodni da preuzmu i takve rizike pošto im je važno da se njihova prava ne dovode u pitanje. Ova tema mogla bi da bude predmet duge debate, ali britanski pravni pisci zagovaraju stav prema kome su, prvo, uslovi u današnjim zatvorima takvi da ma koji postupak koji pruža zatvorenicima izvesno oslobođenje i olakšanje zaslužuje, bar, saosećajnu procenu i, drugo, da mnogi zatvorenici mogu da budu od koristi pomažući društvu. Pri tom se, ipak, smatra da istraživanja na zatvorenicima treba da budu predmet stoge kontrole komiteta za etiku, koji uvek moraju da imaju u svom sastavu stručne članove s iskustvom u kriminologiji. Nigde nije važnije da se obezbedi primena maksime da „cilj ne opravdava sredstvo“, tj. o metodu mora da se sudi po njegovoj vlastitoj ispravnosti. U Velikoj Britaniji su sada postavljeni aranžmani za etičko preispitivanje istraživanja na zatvorenicima,³⁴ a u standardnim radnim postupcima (*Standard Operation Procedures / SOPs*) sadržana je posebna

³³ Upor. Mason and McCall Smith: “19. Biomedical Human Research and Experimentation“, u: *Law and Medical Ethics*, Eight Edition, Oxford University Press, 2011⁸: 624. U daljem tekstu: Mason / Smith, 2011⁸

³⁴ *Governance Arrangements for NHS Research Ethics Committee* (2001), Section B.

odredba koja nalaže da se uključeni postupci pošalju nadležnom komitetu za etiku koji će osigurati adekvatno preispitivanje istraživanja sa zatvorenicima.³⁵

Zatvorenici se i po britanskom pravu smatraju ranjivom grupom subjekata istraživanja. Zbog svog položaja, oni su pod rizikom da budu prinuđeni da učestvuju u kliničkim ogledima. Za ciljeve medicinskog tretmana oni se izjednačavaju s ma kojim drugim kompetentnim odraslim ljudima.³⁶ Takođe se pretpostavlja da oni mogu da daju pristanak na terapijsko medicinsko istraživanje. Što se tiče neterapijskih istraživanja, u literaturi se navodi da kada zatvorenik pokrene parnicu zbog telesne povrede, tvrdeći da nije dao punovažni pristanak, odluka suda zavisice, uveliko, od utvrđivanja da li je slobodno dao pristanak.³⁷

B. Pravo Srbije, Holandije i Nemačke

Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije propisuje da na pojedincima koji su po odluci suda smešteni u ustanovu za izvršenje krivičnih sankcija ne sme da se obavlja kliničko ispitivanje lekova, o čemu mora da vodi računa odbor za etiku koji naučno i etički preispituje plan ogleda (član 63, stav 1, tačka 4). Drugim rečima, zatvorenik – pacijent ima pravo, kao i drugi slobodan građanin, da od nadležnog zdravstvenog radnika blagovremeno dobije obaveštenje koje mu je potrebno kako bi doneo odluku da pristane ili ne na predloženu medicinsku meru. Obaveštenje treba da obuhvati: dijagnozu i prognozu bolesti; kratak opis, cilj i korist od predložene medicinske mere; vreme trajanja i moguće posledice preduzimanja, odnosno nepreduzimanja predložene medicinske mere; vrstu i verovatnoću mogućih rizika; bolne i druge sporedne i trajne posledice; alternativne metode lečenja; moguće promene stanja zdravlja zatvorenika – pacijenta posle preduzimanja predložene

³⁵ Mason / Smith, 2011⁸: 624–625.

³⁶ Slučaj *Freedman v Home Office* (1984) 1 All E. R. 1036, u: Jean McHale / Fox: Marie / Gunn Mihaiel / Wilkinson Stephen: Chapter 10: “Clinical Research“, in: *Health Care Law*, Second Edition, Thomson, Sweet & Maxwell, London, 2007: 673. U daljem tekstu: McHale *et al.*, 2007².

³⁷ J. McHale *et al.*, *Ibid.*

medicinske mere, kao i moguće nužne promene u njegovom načinu života, kao i dejstvo lekova i moguće sporedne posledice tog dejstva. Obaveštenje iz stavova 1 i 2 člana 28 Zakona o zdravstvenoj zaštiti (skraćeno: ZZZ) nadležni zdravstveni radnik dužan je da da i bez traženja zatvorenika – pacijenta.³⁸

U Holandiji je, još davne 1955. godine, Savet za javno zdravlje (*Public Health Council*) izjavio: „Eksperimenti na deci u institucijama za decu, na starim ljudima, na duševno bolesnima ili na zatvorenima koji uključuju opasne rizike, neugodnosti ili bol nisu opravdani.“³⁹

Prema nemačkom Zakonu o lekovima (§ 40, stav 1, tačka 3), kliničko ispitivanje lekova na osuđenim zatvorenima nije dopušteno. Kao izuzetak od pravila, § 40, stav 1, tačka 3. dopušta ispitivanje lekova kao ogledno lečenje zatvorenika iz humanih razloga. S druge strane, zakonodavac smatra da zatvorenike ne bi trebalo lečiti gore nego ostale građane ukoliko njihova saglasnost može da bude približno sigurno dobijena. Zabrana ispitivanja u zatvorima temelji se na negativnom istorijskom iskustvu jer je takvo ispitivanje, naročito u koncentracionim logorima, obavljano, nažalost, veoma masovno.⁴⁰ Slično nemačkom rešenju, za ozbiljnu, potencijalno onespособljavajuću ili po život opasnu bolest zatvorenika nova *Helsinška deklaracija* u odredbi člana 35. predviđa: „U lečenju pacijenta (zatvorenika – dodala V.K.T.), gde dokazani terapijski metodi ne postoje ili nisu delotvorni, lekar, s informisanim pristankom pacijenta, mora da bude slobodan da upotrebi nedokazane ili nove terapijske mere ako, po njegovoj proceni, one pružaju nadu u spasavanje života ili ponovno uspostavljanje zdravlja ili olakšavanje patnje.“ Iako takav tretman nije, u suštini, istraživanje, on može da doprinese da primenjena intervencija / tretman u toku istraživanja postane bezbedna i delotvorna za upotrebu. Takav tretman može da

³⁸ V. i članove 31 i 33, stav 1 ZZZ, *Službeni glasnik RS*, br. 107/2005.

³⁹ Judith Areen / King Patricia / Goldberg Steven / Capron Alexander Morgan: *Law, Science and Medicine*, Mineola, New York, The Foundation Press, Inc., 1984: 1049.

⁴⁰ Erwin Deutsch / Spickhoff Andreas: *Medizinrecht*, 5. Auflage, Berlin 2003: 475.

bude primeren, na primer, u slučaju zatvorenika koji se nalazi u kasnoj fazi side.

Valja napomenuti, ipak, da se u nemačkoj pravnoj teoriji zagovara i suprotan stav, prema kome su zatvorenici članovi društva i, otuda, njima ne treba da bude uskraćeno pravo na učešće u kliničkim ogledima.⁴¹

C. Pravo SAD

Zakonodavstvo SAD dopušta sva biomedicinska, klinička, bihevioristička, genetska i epidemiološka istraživanja koja uključuju zatvorenike kao subjekte istraživanja koje vrši ili finansijski podržava Odeljenje za zdravlje i humane usluge SAD (45 C.F.R. § 40.301). Prema odredbama Poddela C Federalnih propisa SAD, dopustive su sledeće kategorije istraživanja na zatvorenicima kao subjektima istraživanja:

- studije o mogućim uzrocima, dejstvima i postupcima utamničenja i kriminalnog ponašanja koje ne nameću veći od minimalnog rizika;
- studije o zatvorima kao institucionalnim strukturama ili o zatvorenicima kao utamničenim osobama koje ne nameću veći od minimalnog rizika;
- studije koje utiču na zatvorenike kao klasu, kao što su istraživanja o hepatitisu C koji je prevalentan među zatvorenicima, istraživanja o društvenim i psihološkim problemima, kao što su alkoholizam, uživanje droga i seksualno nasilje (silovanje);
- istraživanja o inovativnim i prihvaćenim praksama koje imaju razumnu verovatnoću da unaprede zdravlje i dobrobit zatvorenika – pojedinca kao subjekta istraživanja (45 C.F.R. § 46.306).

Odredbama Poddela C Federalnih propisa SAD zahteva se, takođe, da istraživačka studija zadovolji i nekoliko dodatnih uslova da bi je odobrio komitet za etiku: da studija zadovoljava kriterijume za dopustiva istraživanja; da ma koje prednosti koje zatvorenik stiče kroz svoje učešće u istraživanju moraju da se uporede s opštim životnim uslovima, medicinskim lečenjem, kvalitetom hrane, načinom ponašanja i mogućnošću za zaradu u zatvoru i, na osnovu toga, mora da se proceni da li su ove prednosti od takve važnosti da

⁴¹ G. Fisher: *Medizinische Versuche am Menschen*, Göttingen 1979: 33.

čine zatvorenika nesposobnim da odmeri rizike istraživanja u odnosu na važnost ovih prednosti u ograničenoj zatvorskoj sredini, tj., na sposobnost zatvorenika da odluči da li da učestvuje u istraživanju ili ne; da rizici uključeni u istraživanje moraju da budu srazmerni rizicima koji bi bili prihvatljivi i za slobodne dobrovoljce; da izbor zatvorenika kao subjekata istraživanja unutar zatvora mora da bude pošten u odnosu na sve zatvorenike i otporan na arbitrarnost (samovolju) zatvorskih vlasti, odnosno zatvorske uprave ili samih zatvorenika; da informacija o cilju, rizicima i koristima i drugim aspektima studije mora da bude data na jeziku razumljivom zatvorenicima kao subjektima istraživanja; da su potrebna adekvatna osiguranja da odluka o uslovnom otpustu neće uzeti u obzir učešće zatvorenika u istraživanju i da svaki zatvorenik mora da bude unapred obavešten o tome; da tamo gde komitet za etiku smatra da postoji potreba za nastavkom ispitivanja ili lečenja učesnika – zatvorenika posle završetka učešća u studiji, doneće se posebne odredbe za takvo ispitivanje ili lečenje, uzimajući u obzir dužinu zatvorske kazne pojedinih zatvorenika, i učesnik – zatvorenik biće obavešten o ovoj činjenici (45 C.F.R. § 46.305).

Poddeo C Federalnih propisa SAD koji se odnosi na dodatne zaštite zatvorenika kao subjekata biomedicinskih istraživanja i kliničkih oglada, usvojio je preporuke Nacionalne komisije SAD o uslovima koji se moraju ispuniti da bi se dopustili klinički ogledi na zatvorenicima kao subjektima istraživanja. Istraživanja o praksama, i inovativnim i prihvaćenim, koje su namerne i imaju razumnu verovatnoću da će unaprediti zdravlje i dobrobit pojedinog zatvorenika kao subjekta istraživanja profilaktičkim, dijagnostičkim ili terapijskim merama može da vrši i podržava Odeljenje za zdravlje i humane usluge SAD (*DHHS*) (45 C.F.R § 40.306 (a)(2)(iv)). Da bi se ovakvi biomedicinski ogledi vršili i podržali, moraju se ispuniti sledeći uslovi: da vrsta istraživanja ispunjava jednu važnu društvenu i naučnu potrebu i da su razlozi za uključivanje zatvorenika prisiljavajući; da uključivanje u istraživanje zadovoljava uslove jednakosti, i da postoji visok stepen dobrovoljnosti na strani prospektivnih učesnika – zatvorenika i otvorenost ustanove – zatvora da oni budu uključeni u istraživanje. Minimalni zahtevi za takvu dobrovoljnost i otvorenost podrazumevaju adekvatne životne uslove

u zatvoru. Život u zatvoru mora da ispuni sledeće standarde da bi se u njemu obavilo biomedicinsko istraživanje ili ogled: da zatvorska populacija ne prelazi planirane kapacitete i da svaki zatvorenik ima adekvatan životni prostor; da postoje pojedinačne ćelije koje su na raspolaganju onima koji ih žele; da postoji adekvatna služba za mentalno zdravlje i profesionalno osoblje; da postoji dobar kvalitet medicinskih sredstava u zatvoru i adekvatno osoblje, kao i odobrenje spoljašnje medicinski akreditovane organizacije ili državnog medicinskog društva i, da postoji dovoljno dobro uvežbano osoblje koje osigurava bezbednost zatvorenika. Osim toga, sekretar Odeljenja za zdravlje i humane usluge mora da se savetuje sa stručnjacima iz penologije, medicine i etike i da objavi u Federalnom registru svoju nameru da odobri studiju. Na kraju, sekretar DHHS treba da odredi da su istraživači ili istraživačke ustanove dovoljno kompetentni za vršenje biomedicinskog istraživanja ili ogleda.⁴²

Sve kliničke ogleda koji uključuju zatvorenike treba da preispita komitet za etiku. Njega treba da čine muškarci i žene različitog društvenog ranga i kulturnog porekla, kao i zatvorenici ili predstavnici zatvorenika, kao i sveštenstva, biheviroističkih naučnika i medicinskog personala koji nisu udruženi s istraživačima ili s kaznenom ustanovom (45 C:F.R. § 40.304).

Biomedicinska istraživanja uopšte, kao i klinički ogledi na zatvorenima, mogu da budu neterapijski i terapijski. Pošto neterapijski ogledi koriste zatvorenike u *prvoj fazi* testiranja novih lekova i za testiranje vakcina u pogledu bezbenosti i delotvornosti, ova istraživanja izazivaju najviše kontroverzi. Centar za pravo i zdravstvene nauke (*Center for Law and Health Sciences*) preporučuje da se *ne* dopusti neterapijsko biomedicinsko i kliničko istraživanje ili ogled ako se: istraživanje vrši u okolnostima pod kojima je učešće jedini način da zatvorenik dobije minimalno pristojne životne uslove; ako je učešće jedini način da zatvorenik održi svoje zdravlje i ličnu higijenu; ako se podstiče da prihvati veliki lični rizik; ako se uslovni otpust nudi kao protivusuga za učestvovanje u istraživanju; ako ne postoji nezavisni savetnik koji štiti interese zatvorenika; ako prospektivnom učesniku – zatvoreniku nije data informacija o

⁴² *National Commission SAD*, 1976: 15; 17–20.

biomedicinskom istraživanju ili ogledu, i ako se od zatvorenika traži da odmerava svoja prava naspram povrede od koje on ima pravo da se uzdrži. Obrnuto, ako je svaki od nabrojanih uslova ispunjen, odnosno zadovoljen, zakon će, u principu, priznati informisani pristanak zatvorenika da učestvuje u neterapijskom biomedicinskom istraživanju ili ogledu.⁴³

D. Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja

Dobijanje pristanka od zatvorenika, kao subjekta istraživanja, što važi i za sve druge ljude kao subjekte istraživanja, razlikuje se na važne načine od dobijanja pristanka na uobičajeno kliničko lečenje. Pošto su zatvorenici kao subjekti istraživanja u biomedicinskom istraživanju ili u kliničkom ogledu, generalno, takođe pacijenti, obaveze istraživača mogu da budu u sukobu s njegovim obavezama kao kliničkog lekara. Struktura ogleda i zahtevi naučnog metoda mogu da ograniče sposobnost lekara – istraživača da pruži individualno lečenje. S duge strane, učesnici u istraživanju – zatvorenici mogu da imaju teškoću kada prave razliku između odnosa lekar – pacijent i istraživač – subjekt istraživanja. Mnogi subjekti istraživanja, pa i zatvorenici u toj ulozi, veruju da je njihov klinički ogled planiran, odnosno oblikovan tako da je korist za pojedinačne učesnike – zatvorenike njegov glavni cilj. Ovo može da se desi uprkos pažljivom objašnjenju istraživača da je cilj ogleda da pribavi novo naučno znanje i unapredi tretman budućih pacijenata. Pošto pogrešno razumevanje čini nejasnom razliku između rizik-znanje i rizik-korist, od kojih je rizik-znanje inherentno biomedicinskom istraživanju ili ogledu, ono predstavlja potencijalnu pretnju za punovažnost, odnosno validnost informisanog pristanaka na istraživanje ili klinički ogled.⁴⁴ Valja reći, ipak, da zatvorenici, kao i većina ljudi, posle svega, prirodno gledaju na lekare u prvom redu

⁴³ *Ibid.*, 23; 63–64.

⁴⁴ Upor. Marcela Carmen / Joffe Steven: “Informed Consent for Medical Treatment and Research: A Review“, *The Oncologist*, Vol.10, No.8, 636–641; doi: 10.1643/theoncologist.10-8-836, September 2005: 1–2; 8–9; V. 45 C.F.R. § 46.302.

kao na iscelitelje, a ne kao na istraživačke naučnike.⁴⁵ Naposljetku, u većini jurisdikcija zahteva se da se informisani pristanak zatvorenika kao subjekta istraživanja dokumentuje pismeno u praktično svim istraživanjima ili ogledima koji uključuju veći od minimalnog rizika, kao i da se primarna odgovornost za procenu naučne vrednosti, etičke prihvatljivosti i pravne dopustivosti plana istraživačke studije ili ogleda, koji uključuju zatvorenike kao subjekte istraživanja, poveri komitetima za etiku.⁴⁶

U odredbi člana 20 Dodatnog protokola Konvencije Saveta Evrope koja se odnosi na kliničke ogleda, kaže se: „Tamo gde zakon dopušta istraživanje na licima lišenim slobode, takva lica – zatvorenici mogu da učestvuju u istraživačkom projektu *u kome rezultati ne mogu da proizvedu direktnu korist za njihovo zdravlje* (kurziv – V.K.T.) samo ako se ispune sledeći dodatni uslovi: da istraživanje uporedive delotvornosti ne može da se obavi bez učestvovanja zatvorenika; da je cilj istraživanja doprinos konačnom postizanju rezultata koji mogu pružiti korist zatvorenima i da istraživanje na zatvorenima nameće samo minimalan rizik i minimalan teret.“ Ma koje razmatranje dodatnih potencijalnih koristi neće biti upotrebljeno za opravdavanje uvećanog nivoa rizika i tereta iznad nivoa minimalnog rizika i minimalnog tereta.⁴⁷ Kada zatvorenici učestvuju u ogledima leka ili vakcine protiv side, mogu da im se nametnu, kao subjektima istraživanja, značajni prateći rizici od diskriminacije od strane zatvorskih čuvara ili drugih zatvorenika. Takvi rizici iziskuju jednako razmatranje kao što je razmatranje nepovoljnih medicinskih posledica leka ili vakcina. Istraživači su dužni da učine sve kako bi umanjili verovatnoću i ozbiljnost ovih rizika. Na primer, oni moraju da omoguće zatvorenima kao subjektima istraživanja u ogledima vakcina da pokažu da je njihov seropozitivan HIV status posledica vakcinisanja pre nego prirodne infekcije. Jedan način da se to

⁴⁵ V. Marcia Angell: “Investigators’ Responsibilities for Human Subjects in Developing Countries“, *The New England Journal of Medicine*, Volume 342, 967–969, Number 13, March 30, 2000, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/342/13/957>, 2000: 1–5.

⁴⁶ M. Carmen / Joffe S., 2005: 8.

⁴⁷ Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja: “Explanatory Report”, 2009: 35–37/47.

postigne je mogućnost da zatvorenici dobiju dokumentovani atest o svom učešću u ogledima vakcina protiv side. Drugi je način da se čuva poverljivost registra o zatvorenicima kao subjektima koji su učestvovali u takvom ogledu.⁴⁸

Naposletku, svi subjekti istraživanja mogu da prime medicinske usluge koje nisu u vezi s istraživanjem, i to besplatno. Kad su posredi zatvorenici, ovaj podsticaj je, često, i jedini pravi razlog, odnosno motiv zbog koga oni pristaju da postanu subjekti istraživanja. Po pravilu, zatvorenici ne mogu da dobiju u zatvoru lečenje i drugu medicinsku pomoć. Prema tome, kada je reč o podsticajima za učestvovanje zatvorenika u biomedicinskom istraživanju ili kliničkom ogledu, potrebna je posebna obazrivost. Plaćanje ili naknade koje podrivaju sposobnost zatvorenika na slobodan izbor, čine pristanak nevažecim. Pošto su zatvorenici, obično, iz siromašnih klasa i pošto su njihove mogućnosti za zaradu u zatvorima minimalne, to obećanje rekompensacije nema za njih isti značaj kao za neku zaposlenu osobu. Za zatvorenike ne bi moglo da se kaže da su pod neprikladnim uticajem kad hoće da učestvuju u istraživanju da bi bili lečeni. Prospektivni subjekt istraživanja – zatvorenik može želeti da se uključi u istraživačku studiju da bi dobio bolju dijagnozu ili pristup leku koji mu inače nije na raspolaganju. Lokalni komiteti za etiku koji vrše preispitivanje mogu takve pobude smatrati prihvatljivim. Novčana i naturalna rekompensacija mora se proceniti u svetlu populacije iz koje potiče subjekt istraživanja. S druge strane, subjekt istraživanja – zatvorenik koji se povlači iz istraživanja zbog razloga vezanih za studiju, kao što su neprihvatljiva sporedna dejstva studije o leku, ili koji se povlači iz zdravstvenih razloga, treba da bude plaćen ili rekompenzovan kao da je učestvovao u studiji do kraja. Onaj subjekt istraživanja – zatvorenik koji se povlači iz ma kog drugog razloga treba da bude plaćen proporcionalno svom učešću.⁴⁹

⁴⁸ Upor. Vodič 7. *CIOMS: Guidelines 2002*, 38–39/79; Amy Smoyer / Blankenship Kim / Bett Brandis: “Compensation for Incarcerated Research Participants: Diverse State Policies Suggest a New Research Agenda”, *American Journal of Public Health*, October 2009, Vol. 99, No.10, 1746–1752. U daljem tekstu: Smoyer / Blankenship / Bett, 2009.

⁴⁹ Upor. Vodič 7. *CIOMS: Guidelines 2002*: 38–39/79; Smoyer / Blankenship / Bett, 2009: 1746–1752.

. . .

Deo zakonodavstva i pravnih teoretičara, pozivajući se na princip pravde i princip poštovanja za ličnost, zagovara stav da ovi principi zahtevaju da se zatvorenicima pruži prilika da učestvuju u biomedicinskim istraživanjima i kliničkim ogledima, i to ne samo u onim terapijskim već i u neterapijskim, pre nego da im se ova mogućnost uskrati. Suprotan stav izlaže se riziku da bude okarakterisan kao paternalistički. Uprkos tome, nama se čini, posle svega, da zatvorenici ne treba da budu subjekti biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda. Oni treba da dobiju, ako im je potrebno, standardno lečenje kao i opšta populacija. Ne vidimo nijedno *posebno opravdanje, ni prisiljavajući naučni razlog* zbog kojih bi istraživači morali da vrbuju zatvorenike da učestvuju u kliničkim ogledima. Informisani pristanak zatvorenika je, u principu, pod sumnjom u pogledu slobode i dobrovoljnosti, a poverljivost i privatnost gotovo je nemoguće da se osigura i zaštititi u zatvorskoj sredini. Prema tome, svaki klinički ogled u zatvoru etički je manjkav i pravno teško odbranljiv. S druge strane, bihevioristička, genetska i epidemiološka istraživanja mogu da se dopuste kao etički i pravno prihvatljiva jer ne nameću veći od minimalnog rizika, a znanje koje se kroz njih stiče od važnosti je za zatvorenike kao klasu, čak i ako zatvorenici ne izvlače iz ovih istraživanja nikakvu ličnu korist. Pri tom je pitanje zaštite privatnosti i poverljivosti ličnih podataka zatvorenika do kojih se došlo tokom biheviorističke, genetske ili epidemiološke studije od ključne važnosti i predstavlja svojevrsan problem o kome su istraživači i komiteti za etiku dužni da vode računa i da ga odmeravaju stalno naspram tzv. javnog interesa.

Glava treća

DECA KAO SUBJEKTI ISTRAŽIVANJA

1. OPŠTI POGLED

Posle druge polovine XX veka biomedicinska istraživanja omogućila su razvoj brojnih terapijskih, dijagnostičkih i preventivnih tehnika. Ova unapređenja odražavaju se i na pedijatriju. Ipak, progres na polju pedijatrije, u poređenju s drugim oblastima medicine, znatno je skromniji. U članku iz 1968. godine pedijatar *Harry Shirkey* skovao je izraz *terapijsko siročće* da bi osvetlio opseg do koga su deca zapostavljena u odnosu na odrasle kada se razvijaju novi i bolji medicinski proizvodi i postupci za odrasle.¹ I dalje se deca leče lekovima koji se koriste bez „skinute oznake“ ili „dozvole“ proizvoda, tj. supstancama koje nisu dozvoljene za pedijatrijsko korišćenje usled nedostatka kliničkih oglada ili nemaju posebnu dozvolu za pedijatrijsku oblast primene. Zbog toga su pedijatri prinuđeni da odlučuju o davanju lekova zasnivajući svoje odluke na empirijskim procenama. Pri tom je veoma značajno što oni moraju da određuju doze koje nisu zasnovane na naučnim podacima, koji bi potvrdivali da su takve doze bezbedne i sigurne za decu. Čak i ako je upotreba lekova „bez oznake“ ili „bez dozvole“ rasprostranjena u pedijatriji, to je, u stvari, jedno surogatno rešenje s medicinske tačke gledišta. Deca nisu „mali odrasli“, posebno iz perspektive razvojne fiziologije, koju je obelodanila i razjasnila, između ostalih, Nemačka akademija za pedijatriju i maloletničku medicinu (*German Academy*

¹ B. Heinrichs (Authors): “Medical Research Involving Minors”, http://www.drze.de/themen/blickpunkt/kinder_en/index_html?zih=kinder-en&la=en&faa:in..., 2008: 1–7 (Last update: October 2008).

for *Pediatrics and Adolescent / DAKJ*) u izjavi o medicinskim istraživanjima na deci.² Nedavno je procenjeno da je manje od 50% lekova datih deci stvarno bilo proučeno u dečjoj populaciji. Ovo nezadovoljavajuće stanje dovelo je do uvođenja evropskih Smernica planiranih da podstaknu podesnije načine planiranja kliničkih ogleda, tj. kliničkog ispitivanja lekova namenjenih za lečenje dece.³

U ovom kontekstu nije primereno koristiti ni paušalni izraz „deca“. Bitno je napraviti razliku između razvojnih faza dece do zrelog doba, tj. do punoletstva, od kojih svaka ima svoje vlastite fiziološke karakteristike. Jedino će ciljanim kliničkim ogledima na maloletnicima biti moguće lečenje prilagoditi problemima dece.⁴ U određenim oblastima pedijatrije već je izveden veliki broj kliničkih ogleda. Uistinu, procene sugerišu da je u SAD, na primer, oko 70% svih kanceroznih pacijenata – dece lečeno kao deo kliničkih ogleda.⁵

Dete nije ni u jednom pogledu minijatura verzija odraslog, odnosno zrelog čoveka. Stoga je nemoguće reći da li će određena terapija na odraslom imati adekvatno dejstvo na decu. Prema tome, klinička istraživanja ili ogledi na deci nužno su potrebni pre nego što bi se lek ili drugi medicinski tretman mogao odobriti za pedijatrijsku upotrebu. Kao i kod odraslih, takva istraživanja ili ogledi mogu da iziskuju ne samo terapijska istraživanja već i suštinski neterapijska istraživanja. Međutim, neterapijska priroda istraživanja izaziva etičke i pravne probleme i različita etička i pravnoteorijska gledišta. Takva istraživanja uključuju raznovrsne postupke, od potpuno benignih (neškodljivih) – kao što je studija težine i visine – do onih koji su otvoreno invazivni. Kao primer potonjeg u literaturi se navodi francuski projekat lumbalne punkcije na novorođenim bebama iz neterapijskih razloga. Takvo ispitivanje ne bi odobrili današnji komiteti za etiku. No, i postupci koji su znatno manje rizični i

² *Ibid.*, 1/7.

³ Regulations (EC) No 1901/2006 and 1902/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medical products for paediatric use; upor. Mason and McCall Smith: “Chapter 20: Research on Children, Fetuses, and Embryos“, in: *Law and Medical Ethics*, Oxford University Press, 2011⁸: 642 i dalje. U daljem tekstu: Mason / Smith, 2011⁸.

⁴ B. Heinrischs, 2008: 1–2/7.

⁵ *Ibid.*, 2/7.

neudobni još donose dileme u pogledu opšte prihvatljivosti neterapijskih istraživanja ili oglada na ovoj grupi ranjivih subjekata istraživanja, tj. dece.⁶ Kako je to doneo Apelacioni sud Merilenda (SAD): „Nije najbolji interes pojedinog deteta, u neterapijskom istraživačkom projektu, (kurziv – V.K.T.) da bude stavljeno u istraživačke okolnosti koje bi moguće bile, ili koje se pokazuje da jesu, opasne po zdravlje deteta. Mi već dugo naglašavamo da su „najbolji interesi deteta“ najvažnija briga ovog suda kada su posredi deca. Koji god da su interesi roditelja, i koji god da su interesi opšte javnosti, odnosno društva u podsticanju na istraživanja koja mogu da budu, u skladu s hipotezama istraživača za dobro sve dece (kurziv – V.K.T.), briga ovog suda je usmerena na određeno dete i na pojedinačan slučaj koji nadilazi sve druge interese“.⁷

2. VRSTE BIOMEDICINSKIH ISTRAŽIVANJA ILI KLINIČKIH OGLEDA NA DECI PREMA MEĐUNARODNIM, REGIONALNIM I NACIONALNIM PRAVNIM PROPISIMA I TZV. STALEŠKOM PRAVU

Kako je već bilo rečeno u prvom poglavlju, prava Švajcarske, SAD i Nemačke (od 2004. godine, § 41II, stav 2. *Zakona o lekovima*)⁸ ne prave uopšte razliku između terapijskih i neterapijskih istraživanja, odnosno čisto naučnih oglada. To stanovište sledi i nova *Helsinška deklaracija Svetske medicinske asocijacije o etičkim načelima za medicinska istraživanja na čoveku*. U odredbi § 27 kaže se: „Za potencijalnog subjekta istraživanja koji nije kompetentan lekar mora da traži informisani pristanak od pravno ovlašćenog

⁶ Upor. J. Mason / McCall / Laurie G.: “Research on children and fetal experimentation“, u: *Law and Medical Ethics*⁵, Butterworth, London, Edinburgh, Dublin, 1999⁵: 471; Vesna Klajn-Tatić: „Deca kao subjekti biomedicinskog istraživanja ili oglada u svetlu medicinskih, etičkih i pravnih razmatranja“, *Pravni život*, br. 9/2009, str. 837–853.

⁷ Iz slučaja *Grimes v Kennedy-Krieger Institute; Higgins v Kennedy-Krieger Institute* 782 A 2d 807 (2001); V. Glantz Leonard: “Health Policy and Ethical Forum: Nontherapeutic Research with Children: *Grimes v Kennedy Krieger Institute* 2, *American Journal of Public Health*, July, Vol. 92, No.7: Pages 1070–1073, <http://www.ajph.org/cgi/content/full/9217/1070>, 2002: 1–9; upor. Mason / Smith, 2011⁸: 643.

⁸ V. B. Heinrichs, 2008: 4/7 i dalje.

predstavnik. Ovi pojedinci ne smeju da budu uključeni u istraživačku studiju koja im neće doneti verovatnu korist, *osim ako nije namerna da unapredi zdravlje populacije koju predstavlja potencijalni subjekt istraživanja koje ne može da bude izvršeno na kompetentnim osobama, a istraživanje nameće samo minimalne rizike i minimalne terete*“ (kurziv – V.K.T.). I Vodič 13 Saveta međunarodnih organizacija medicinskih nauka ne pravi, takođe, razliku između terapijskih i neterapijskih biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda ni na odraslima, ni na deci.⁹

Smernice Evropskog parlamenta i Saveta o ujednačavanju pravnih i upravnih propisa država članica o primeni dobre kliničke prakse prilikom sprovođenja kliničkih ispitivanja humanih lekova (kliničkih ogleda)¹⁰ prave, doduše, razliku između terapijskih i neterapijskih kliničkih ogleda, ali *dopuštaju i terapijske i neterapijske kliničke ogleda na deci*. U tački 3 Preambule ove direktive kaže se da postoji potreba za kliničkim ogledima koja uključuju decu da se unapredi tretman koji je njima na raspolaganju. Deca su ranjiva populacija zbog razvojnih, fizioloških i psiholoških odlika u odnosu na odrasle, koja čini istraživanja važnim, s obzirom na godine i razvoj, za njihovu korist. Humani lekovi za decu, uključujući vakcine, iziskuju naučno ispitivanje pre nego što široko počnu da se upotrebljavaju. Ovo jedino može da se postigne osiguravanjem da će se potpuno proučiti humani lekovi za koje je verovatno da će biti od značajne kliničke vrednosti za decu. Za ove svrhe kliničke ogleda treba sprovoditi pod uslovima koji pružaju najbolju moguću zaštitu za decu kao subjekte istraživanja. Stoga je potrebno postaviti kriterijume za zaštitu dece u kliničkim ogledima. Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima određuje uslove i principe koji se primenjuju na decu kao subjekte istraživanja. Direktiva ustanovljava sledeće *uslove*:

⁹ Vodič 13 Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): *International Guidances for Biomedical Research Involving Human Subjects*, 2002, 55–57/79. U daljem tekstu: *CIOMS: Guidelines 2002*.

¹⁰ Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (entered into force 2004). U daljem tekstu: Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima.

- da osoba s roditeljskom odgovornošću ili zakonski predstavnik deteta pre uključivanja deteta u ogled obavi razgovor s istraživačem ili drugim članom istraživačkog tima, koji mu omogućava da razume ciljeve, rizike i neuobičajenosti ogleda i uslove pod kojima ogled treba da se sprovede, osim kada se zbog hitnosti tretmana ne može da stupi u kontakt s jednom od pomenutih osoba;
- da se roditelju ili zakonskom predstavniku deteta ukaže na mesto na kome može da dobije više informacija u vezi s ogledom;
- da je roditelj ili zakonski zastupnik dao svoj informisani pristanak da dete učestvuje u ogledu;
- da roditelj ili zakonski predstavnik može da povuče dete iz ogleda u ma koje vreme opozivanjem svog informisanog pristanka, a da iz toga ne proizađe šteta po zdravlje deteta;
- da je dete primilo informaciju o ogledu, njegovim rizicima i koristi u skladu s njegovom sposobnošću da ih razume, i to od osobe koja ima iskustvo u radu s decom;
- da istraživač ili glavni istraživač uzme u obzir ili detetovu izričitu želju da odbija učešće ili da se povuče iz kliničkog ogleda;
- da se nikakvi finansijski ili drugi podsticaji neće davati detetu, ni roditelju, ni zakonskom predstavniku deteta;
- da se klinički ogled odnosi *direktno na kliničko stanje deteta* ili da je takve prirode da ogled može da se obavi jedino na deci (kurziv – V.K.T.);
- da se *izvesna direktna korist dobija za grupu pacijenata* uključenih u ovaj ogled ili *da se dobija iz njega* (kurziv – V.K.T.);
- da je klinički ogled potreban da potvrdi podatke dobijene u drugim kliničkim ogledima koji su uključivali osobe sposobne da daju informisani pristanak ili u drugim istraživačkim metodima i,
- da se slede odgovarajući naučni vodiči Evropske agencije za lekove (*European Medicines Agency*).¹¹

Što se tiče *principa*, Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima usvaja u odredbi člana 4 sledeće: da informisani pristanak da učestvuje u kliničkom ogledu, koji je dala osoba s roditeljskom odgovornošću ili zakonski predstavnik deteta, predstavlja detetovu pretpostavljenu volju; da je klinički ogled oblikovan tako da svede na

¹¹ V. član 4 Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima; Upor. J. Mc Hale / Fox M. / Gunn M. / Wilkinson S.: *Health Care Law*, 2007, Second Edition, Sweet & Maxwell, London, 2007: 709–710. U daljem tekstu: J. McHale *et al.*, 2007.

najmanju meru bol, neudobnost, strah i ma koji drugi predvidljivi rizik u vezi s bolešću deteta i fazom njegovog razvoja; da prag rizika i stepen bola moraju da se svedu na najmanju meru i da se stalno kontrolišu i, konačno, ali ne i manje važno, da su interesi pacijenta–deteta uvek važniji od interesa nauke i društva.¹²

Konvencija Saveta Evrope o ljudskim pravima i biomedicini i Dodatni protokol ove konvencije koji se tiče biomedicinskih istraživanja,¹³ kao i većina evropskih zemalja, uključujući Srbiju, prihvataju razlikovanje terapijskih i neterapijskih, odnosno čisto naučnih oglada, što ima određeni moralni i praktičan značaj. U „Objašnjavajućem izveštaju“ uz odredbu člana 15, § 2 Dodatnog protokola Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja kaže se da, izuzetno, može da se odstupa od pravila o direktnoj koristi za decu, pod izvesnim vrlo stogim i zaštitnim uslovima koje propisuje domaće pravo. Ako bi takva neterapijska istraživanja bila potpuno zabranjena, napredak u borbi za održavanje i unapređivanje zdravlje dece ne bi bio moguća. Cilj takvih istraživanja je da koriste deci ili kroz bolje razumevanje faktora koji će pomoći da održe i unaprede zdravlje i dobrobit dece ili kroz bolje razumevanje toka bolesti. Ovo znači da dete može da učestvuje u istraživanju o stanju od koga dete pati čak i ako njemu, kao subjektu istraživanja, ne bi koristili rezultati istraživanja, ali mogu da koriste drugoj deci s istim stanjem. Ako su deca koja se podvrgavaju istraživanju zdrava, očigledno je da rezultati istraživanja mogu da koriste samo drugoj deci. Prema autorima „Objašnjavajućeg izveštaja“, takvo istraživanje može da bude od koristi zdravoj deci koja učestvuju u istraživanju. Dok član 15, § 2 Dodatnog protokola dopušta istraživanje na deci u korist druge dece, etički bi bilo neprikladno da se preduzme

¹² J. McHale *et al.*, 2007: 710–711.

¹³ European Council's Convention on Human Rights and Biomedicine, 1997, entered into force 1 December 2009; European Council's Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research (entered into force on 1 December 2009), <http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Reports/Html/195/htm>, “Explanatory Report“, 2009:27–30/47. U daljem tekstu: Konvencija o ljudskim pravima i biomedicini Saveta Evrope; Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja: “Explanatory Report“, 2009: 1–47.

istraživanje na deci koja mogu, takode, da budu ranjiva iz drugih razloga, ako bi se isto istraživanje moglo da sprovede na drugoj deci koja nemaju takve dodatne ranjivosti. Istraživanje na deci može da uključi ne samo bolesti ili abnormalnosti jedinsvene za detinjstvo, gde je potrebno znanje da bi se one razumele već i istraživanja u vezi s normalnim razvojem dece. Istraživanje na deci tiče se dijagnoze i tretmana ozbiljnih patoloških stanja, ali može da se tiče i unapređuje stanje zdravlja dece koja nisu bolesna ili koja su samo blago bolesna. U ovom kontekstu, „Objašnjavajući izveštaj“ ukazuje na važnost profilakse putem vakcinisanja i imunizacije, dijetetskih mera ili preventivnih tretmana, čija delotvornost iziskuje hitnu procenu u naučnim kontrolnim studijama. Ma koje ograničavanje koje bi se zasnivalo na zahtevu o „potencijalnoj direktnoj koristi“ za dete koje se podvrgne testu učinilo bi takve studije nemogućim u budućnosti. Pomenuti primeri biomedicinskih istraživanja ne mogu da budu opisani kao rutinski ili, tačnije, standardni tretmani. Oni, u principu, nisu od direktne terapijske koristi za dete – pacijenta. Međutim, ovakva istraživanja mogu da budu etički prihvatljiva ako se ispune visoki zaštitni uslovi,¹⁴ o kojima će biti reči u sledećem odeljku ovog poglavlja.

Odredba člana 38, stav 4 Zakona o zdravstvenoj zaštiti Srbije¹⁵ predviđa da se, izuzetno, medicinski ogled može da preduzme i s maloletnim poslovno nesposobnim pacijentom, ali samo *radi njegove neposredne koristi* i uz pismeni pristanak njegovog zakonskog zastupnika koji je prethodno obavешten u smislu stava 2 ovog člana. Dakle, po srpskom pravu, maloletnici ne mogu, u načelu, da učestvuju u neterapijskim ogledima, te njihovi roditelji ili staratelji nisu ovlašćeni da u njihovo ime, odnosno u ime maloletnih štićenika, pristanu da oni učestvuju u neterapijskom, odnosno naučnom ogledu.¹⁶ Međutim, prema Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije, izuzev u slučaju zdravih maloletnika koji nisu navršili 18 godina, kada se kliničko ispitivanje lekova na njima

¹⁴ Upor. Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja: „Explanatory Report“, 2009: 27–30/47.

¹⁵ ZZZ, *Službeni glasnik RS*, br.107/2005.

¹⁶ V. članove 68, 69, stav 1. i 135. Porodičnog zakona Srbije, *Službeni glasnik RS*, br.18/2005; V. Jakov Radišić, *Medicinsko pravo*, izd. Pravni fakultet Univerziteta „Union“ i „Nomos“, 2008²: 259.

zabranjuje, shodno članu 63, stav 1, tačka 1, srpski zakonodavac odstupa od ranije usvojenog načelnog stava Zakona o zdravstenoj zaštiti Srbije i prihvata stav Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima. Tačnije, odredba stava 2, člana 63 ZLMS dopušta, ako je neophodno, pod posebnim merama predostrožnosti, kliničko ispitivanje lekova i na licima koja nisu navršila 18 godina, koja su obolela ili su u stanjima kojima je namenjen lek koji se klinički ispituje. Izuzetno, naš zakonodavac dopušta da se kliničko ispitivanje lekova vrši i na *zdravim licima koja nisu navršila 18 godina* ako je to u njihovom interesu, uz pismenu saglasnost roditelja, odnosno staratelja (stav 3, člana 63 ZLMS) (kurziv – V.K.T.). U odredbi tačke 4, stava 2, člana 64 ZLMS precizira se dalje da se kliničko ispitivanje leka na maloletnom ispitaniku (subjektu istraživanja – dodala – V.K.T.) može da sprovede, između ostalog, i ako je „etički odbor procenio da se kliničkim ispitivanjem leka na maloletnom ispitaniku *dobija direktna korist za određenu grupu pacijenata* (kuziv – V.K.T.), kao i da je takvo ispitivanje bitno za procenu podataka koji su dobijeni kliničkim ispitivanjem na licima koja su sposobna da samostalno daju pismeni pristanak“.¹⁷ Drugim rečima, ovo znači da je *i neterapijsko ispitivanje lekova koje ne koristi direktno maloletnom subjektu istraživanja zakonito*.

Britansko pravo, kao i pravo Savezne Republike Nemačke i SAD, dopušta istraživačke procedure koje nisu namerne da direktno koristi detetu kao subjektu istraživanja, što je, u SAD, suprotno stavu suda države Merilend (SAD), a koji je naveden ranije.

3. DODATNA PRAVNA ZAŠTITA DECE KAO RANJIVIH SUBJEKATA ISTRAŽIVANJA

I. Opšti pogled

Pitanje etičke prihvatljivosti biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda na deci predstavlja jedan izuzetno težak problem unutar etike istraživanja i dugo je predmet intenzivne debate. Posebno težak problem leži u konfliktu između dva zahteva: s jedne strane,

¹⁷ *Službeni glasnik RS*, br. 30/2010.

deca iziskuju posebnu zaštitu, koja čini verodostojnom opštu zabranu ili dalekosežno ograničenje biomedicinskih istraživanja ili oglada na polju pedijatrije. Za razliku od poslovno sposobnih odraslih, deca često nisu u stanju da daju informisani pristanak zato što nemaju dovoljno razvijene spoznajne sposobnosti. S druge strane, opsežna, odnosno ekstenzivna restrikcija na pedijatrijska istraživanja ima za posledicu znatno sporiji medicinski napredak u ovoj oblasti, iako ne i potpuni zastoj i, istovremeno, onemogućava realizaciju etičkog imperativa da se koristi i rizici primenjenih terapijskih metoda preispitaju u kliničkim ogledima.¹⁸

Nova *Helsinška deklaracija* daje prioritet blagostanju subjekta istraživanja nad interesima istraživačkih ustanova i društva u celini. Shodno odredbi § 6: „U medicinskom istraživanju na čoveku dobit (blagostanje) subjekta istraživanja mora da ima prednost u odnosu na sve druge interese“. Stav izražen u ovoj klauzuli potvrđen je, takođe, u odredbi člana 2 Konvencije o ljudskim pravima i biomedicini Saveta Evrope, u članu 3 Dodatnog protokola ove konvencije koji se tiče biomedicinskih istraživanja, u vodičima Saveta međunarodnih organizacija medicinskih nauka (*CIOMS*),¹⁹ u odredbi člana 4 Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima, u odredbi člana 60 našeg ZLMS, a potvrđuje ga i Kraljevski koledž pedijatrije i dečjeg zdravlja Velike Britanije (*Royal College of Pediatrics and Child Health*).²⁰ Iako u čitanju svakog teksta postoji prostor za različita tumačenja, čini se da je verodostojno, pošteno i prirodno tumačenje ovih klauzula sledeće: dobit (blagostanje) učesnika-subjekta istraživanja važnija je, moralno govoreći, od napretka, odnosno progressa nauke, na primer, u obliku sticanja novog znanja; i dobit i blagostanje učesnika-subjekta istraživanja važniji su, moralno govoreći, od interesa društva. Otuda, čak i ako izvođenje vrste medicinskog istraživanja obećava ogromne društvene koristi, te

¹⁸ V. § 14, §15. i §16. nove *Helsinške deklaracije*; Upor. J. Radišić, 2008²:258–260.

¹⁹ *CIOMS*: Guidelines 2002.

²⁰ *RCPCH* 2000: 82: 177–78; V. ovde fn. 7; S. Edwards / McNamee M.: Research Ethics: “Ethical concerns regarding guidelines for the conduct of clinical research on children“, *Journal of Medical Ethics*, 31: 351–354, <http://jme.bmj.com/cgi/content/full/31/6/351>, 2005: 3/9. U daljem tekstu: S. Edwards *et al.*, 2005.

koristi ne bi bile dovoljno opravdanje da bi se takvo istraživanje sprovelo.²¹ Filozofska odbrana odredbe člana 6 nove *Helsinške deklaracije*, kao i sličnih odredaba sadržanih u drugim međunarodnim i nacionalnim vodičima i propisima, nalazi se u „praktičnom imperativu“ nemačkog filozofa Emanuela Kanta. Prema njemu, čovek mora da: „dela na takav način da uvek postupa humano (čovečno), bilo u odnosu na sebe samog, bilo u odnosu na ma koju drugu osobu, nikad prosto kao prema sredstvu, već uvek, u isto vreme, kao prema cilju“.²²

S puno osnova smatra se da su svi učesnici-subjekti istraživanja u položaju ranjivosti; oni su u situaciji u kojoj bi mogli da pretrpe povredu, tj. štetu. Odnos između istraživača i učesnika nije odnos „jednakih“: prvi imaju kvalifikacije i visok društveni status; pacijenti misle, po pravilu, i to s pravom, da oni nemaju ove attribute. U grupama takvim kao što su deca ovo stanje ranjivosti izgleda čak i više stvarno, odnosno realno. Ako su bolesna, deca su u bolnici i u stranom okruženju. Budući da su svesna da su bolesna, ona mogu da misle i da su obavezna da pomognu onima koji ih leče. Posledično, deca osećaju, i nesvesno, da su pod posebnim pritiskom da se saglase s ma kojim zahtevom za pomoć od ma kog lekara – istraživača koji je uključen u njihovo lečenje. Ona smatraju i da bi njihovo lečenje moglo da bude ugroženo ako odbiju da učestvuju u medicinskom istraživanju. Sve to isto važi i za njihove roditelje: oni mogu smatrati da bi trebalo da njihovo dete učestvuje u istraživanju dajući time na znanje da je njihovo dete kooperativno i dobar pacijent.²³ S druge strane, opšteprihvaćen je stav da je biomedicinsko istraživanje na deci neophodno da bi se razvile nove i delotvorne tehnike u pedijatriji. S moralne tačke gledišta, ovo ni na jedan način ne uključuje vrednosno neutralan cilj: veoma je poželjno da postoje delotvorne opcije medicinskih tretmana ili lekova za decu. U ovom kontekstu, nesporno je da su pristanak zakonskog predstavnika i nedostatak alternativa standardnom medicinskom tretmanu *nužni uslovi*.²⁴ No, ako pomenuti

²¹ Upor. S. Edwards *et al.*, 2005: 4/9.

²² I. Kant: *Grundwork of the metaphisic of morals* (First publish 1785); Upor. B. Heinrichs, 2008, 3–4/9.

²³ S. Edwards *et al.*, 2005: 4–5/9 i dalje.

²⁴ Upor. B. Heinrichs, 2008: 5–6/7.

uslovi *jesu* nužni, oni *nisu i dovoljni* uslovi. Dalje je pitanje kolika je veličina rizika, tj. opasnosti i tereta prihvatljiva i opravdana da ih snosi dete, moralno i pravno govoreći, kao učesnik-subjekt istraživanja.

II. Rizici i tereti za dete kao subjekta istraživanja

Može se smatrati da je istraživanje na deci kao subjektima istraživanja nosi minimalni rizik samo ako su minimalni ukupni rizici udruženi s istraživanjem. U proceni rizika potrebno je odrediti vrednost dve komponente rizika, tj. verovatnoću i ozbiljnost povrede. Pošto je obično teško dobiti kvantitativne, odnosno numeričke dimenzije rizika, minimalan rizik treba da se vidi kao kategorijalna procena, odnosno određivanje rizika. Pojam minimalnog rizika ima jednu važnu ulogu u zaštiti ljudi, a posebno dece, od istraživačkih rizika i služi kao vrsta moralnog praga; ako istraživanje pređe taj prag, onda stupaju u dejstvo dodatne zaštite. Većina rasprava o minimalnom riziku usmerena je na njegovu ulogu u pedijatrijskom istraživanju, gde minimalan rizik štiti decu od izlaganja istraživačkim rizicima i teretima. *Roditelji ne mogu da upišu svoju decu u neterapeutsko istraživanje ili ogled ako su rizici iznad praga minimalnih rizika i minimalnih tereta*, na primer, prema odredbi § 27 nove *Helsinške deklaracije* (kurziv – V.K.T.) i člana 17, stav 2 (ii) Konvencije o ljudskim pravima i biomedicini Saveta Evrope. Osim toga, u neterapijskom istraživanju na deci potrebno je, prema odredbi člana 15, § 2 Dodatnog protokola ove konvencije koji se tiče biomedicinskih istraživanja ispuniti i sledeće *uslove*:

- da bi se dobili potrebni rezultati za grupu dece – pacijenata kojih se to tiče, ne postoji nijedan alternativni metod uporedive delotvornosti u istraživanju na deci, niti postoji mogućnost istraživanja uporedive delotvornosti na pojedincima sposobnim da daju pristanak;
- cilj istraživanja je doprinos konačnom postizanju rezultata koji mogu doneti koristi detetu koga se to tiče ili *drugoj deci u istoj starosnoj kategoriji* ili uticati na istu bolest, oboljenje ili stanje, kroz značajna unapređenja u naučnom razumevanju stanja, bolesti ili oboljenja dece;

- istraživanje nameće samo minimalan rizik i teret za dete kao subjekta istraživanja;
- istraživački projekat ne samo da ima naučnu vrednost već je i etički i pravno prihvatljiv;
- roditelj ili drugi predstavnik deteta ili nadležna instanca ili osoba ili telo koji su predviđeni zakonom, moraju da daju odobrenje adekvatno predstavljajući interese deteta –pacijenta;
- dete se ne protivi (želja deteta koga se to tiče smatra se nadjačavajućom i uvek je presudna) i
- odobrenje za ovo istraživanje može da se povuče u ma kojoj fazi istraživanja.²⁵

Navedeni uslovi predstavljaju veoma zaštitne standarde za odluke koje se odnose na decu gde, kada je potrebno, država postupa umesto roditelja (*in loco parentis*).²⁶

Vodič 9 Saveta međunarodnih organizacija medicinskih nauka (*CIOMS*) govori o „posebnim ograničenjima rizika kada se istraživanje vrši na pojedincima koji nisu sposobni da daju informisani pristanak“. Ove odredbe odnose se i na decu, i one glase: „Kada postoji etičko i naučno opravdanje da se obavlja istraživanje na pojedincima koji nisu sposobni da daju informisani pristanak, rizik od istraživačkih intervencija koje daju izgled direktne koristi za pojedinog subjekta istraživanja (dete) (dodala – V.K.T.) ne treba da bude ništa verovatniji i ne veći od rizika koji povlači rutinsko fizičko ili psihološko ispitivanje takve osobe. Neznatno ili minorno povećanje iznad takvog rizika može se dopustiti kada postoji jedan važniji naučni ili medicinski razlog za takvo povećanje i kada ga odobri komitet za etiku po prethodnom preispitivanju.“²⁷ Vodič 9, dakle, eksplicitno odobrava istraživanje koje uključuje izvestan nivo rizika iznad minimalnog, čak i kad učesnik – dete neće imati direktnu korist od istraživanja. *CIOMS* određuje dva nivoa rizika: „standard niskog rizika“ i „standard neznatno iznad ovog niskog rizika“.

²⁵ Upor. Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja: “Explanatory Report“, 2009: 27–28/47.

²⁶ D. Resnik: Research Ethics: “Eliminating the daily life risks standard from the definition of minimal risk“, *Journal of Medical Ethics*, 2005; 31: 35-38, <http://jme.bmj.com/cgi/content/full/31/1/35...>, 2005: 2–4/8.

²⁷ *CIOMS*: Guidelines 2002: 42/79.

Standard niskog rizika ukazuje da istraživanje na nekompetentnom detetu može da bude opravdano ako rizik povrede učesnika – deteta nije veći od rizika povrede lečenjem tokom, na primer, „rutinskog fizičkog medicinskog ispitivanja“. „Venska punkcija“, na primer, može da bude deo takvog ispitivanja. Otuda, ovaj vodič izgleda da uvodi istraživanje na nekompetentnom detetu koje: prvo, ne koristi direktno detetu i, drugo, može da nosi rizik od povrede („nizak rizik“). Međutim, sve dok dete nije u stanju koje je opasno po život, nije sasvim jasno kako to može da bude u detetovom interesu da roditelj dopusti da njegovo dete bude upotrebjeno samo kao sredstvo u korist budućih pacijenata – dece. Primetimo, takođe, da *CIOMS* dopušta takvo istraživanje čak i ako su rizici od povrede po učesnika – dete koje se nije saglasilo u stvari veći od niskog rizika, na primer ako rizici uključuju „nezatna ili minorna uvećanja iznad niskog rizika“.²⁸

Određba člana 4 Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima predviđa da se klinički ogled oblikuje tako da svodi na najmanju meru bol, neudobnost, strah i ma koji drugi predvidljivi rizik u vezi s bolešću i detetovom fazom razvoja, kao i da prag rizika i stepen bola moraju da se odrede posebno i da se stalno kontrolišu. Direktiva, dakle, ne predviđa minimalan rizik u neterapijskim kliničkim ogledima, već samo da se rizik svede na najmanju meru. Izraz „svođenje rizika na najmanju meru“ nije, međutim, sasvim jasan i, sigurno, ne znači minimalan rizik (primedba – V.K.T.)!

U svojim etičkim vodičima za izvođenje biomedicinskog istraživanja na deci Kraljevski koledž pedijatrije i dečjeg zdravlja (*RCPCH*) Velike Britanije i Britanska pedijatrijska asocijacija (*BPA*) kažu: „Postupak istraživanja koji nije nameran da koristi direktno detetu kao subjektu istraživanja nije nužno neetičan ili nezakont.“ Dati su primeri „posmatranja i odmeravanja normalnog razvoja, procene dijagnostičkih metoda, korišćenja „zdravih dobrovoljaca“ i placebo u kontrolnim grupama“.²⁹ Vodiči *RCPCH/BPA* razlikuju tri

²⁸ *CIOMS, Ibid.*, 42–43/79; Upor. S. Edwards *et.al.*, 2005: 6–7/9.

²⁹ S. Edwards *et.al.*, 2005: 5/9; Upor. V. Klajn-Tatić: „Etičke i pravne kontroverze oko upotrebe placebo u kliničkim ogledima na ljudima“, *Pravni život*, 9/2008: 315–332.

kategorije rizika: minimalni, nizak i visok. *Minimalni rizik* uključuje „...korišćenje krvi iz uzoraka koji su uzeti kao deo tretmana“. *Nizak rizik* podrazumeva „postupke koji uzrokuju kratak bol ili drhtanje i male modrice ili ožiljke, na primer... ubrizgavanjem i venskom punkcijom“. *Visok rizik* koji se odnosi na postupke biopsije (pluća i jetre), arterijske punkcije i srčane kataterizacije „nije opravdan na deci samo za istraživačke ciljeve“. ³⁰ Prema mišljenju koje se zastupa u delu britanske pravne teoriji, visokorizični postupci treba da se izvode samo kada je istraživanje kombinovano s dijagnostikom ili tretmanom koji treba *direktno* da koriste određenom detetu. ³¹ Ova grupa britanskih pravnih pisca veruju da istraživanja koja podvrgavaju decu većem od minimalnog rizika sa samo malom, nesigurnom ili nikakvom koristi za njih zaslužuju ozbiljno etičko razmatranje. Najuoobičajeniji primer takvog istraživanja uključuje krvne uzorke. Tamo gde deca nisu u stanju da daju pristanak jer nisu dovoljno zreli ili razumni, njihovi roditelji ili staratelji mogu da pristanu na uzimanje krvi za *neterapijske ciljeve* ako im je potpuno i jasno objašnjeno zašto se uzimaju krvni uzorci. Mnoga deca se boje igle, ali ako im se pažljivo objasni zašto se radi venska punkcija ili ako shvate kolika je delotvornost lokalne anestetičke kreme, ona često pokazuju altruizam i dopuste da im se uzme krvni uzorak. Međutim, britanski teoretičari zastupaju stav da ova odluka mora da bude odluka deteta. Osim toga, oni smatraju da je potpuno neprimereno insistirati na uzimanju krvi *iz neterapijskih razloga* ako dete pokazuje priličnu nevoljnost ili stres u toku postupka. ³² S druge strane, dok se pre revidiranja u vodičima RCPCH/BPA tvrdilo da je venska punkcija neetična, u sadašnjoj verziji ovih vodiča o istraživanjima na deci kaže se da je intervencija koja uključuje vensku punkciju dopustiva.

Moglo bi se reći da sada važeći vodiči Velike Britanije prekomerno favorizuju interese istraživača na račun dece kao ranjivih subjekata istraživanja. Oni, naime, ne zabranjuju istraživanje u kome

³⁰ V. naše izlaganje u prvom poglavlju prvog dela: „Prihvatljivi istraživački postupci“.

³¹ J. Mc Hale *et al.*, 2007:691.

³² *Ibid.*

se dete-učesnik koristi samo kao sredstvo u korist buduće dece. Izgleda, prema tome, da oni krše Kantov imperativ. Takođe se čini da oni krše i odredbe § 6 i § 27 nove *Helsinške deklaracije*. Odredba § 27 Deklaracije zabranjuje istraživanje koje stavlja interese trećih lica iznad blagostanja učesnika istraživanja – deteta. S druge strane, odredba § 27 Deklaracije zahteva da u neterapijskim istraživanjima rizici i tereti po nekompetentne subjekte istraživanja, dakle i po decu, budu minimalni. Isto predviđaju i odredbe člana 17, §1 (ii), (iii) i (iv) i § 2, (i) i (ii) Konvencije o ljudskim pravima i biomedicini Saveta Evrope, kao i odredbe člana 15, § 2 u vezi s članom 17 Dodatnog protokola ove konvencije koji se tiče biomedicinskih istraživanja. Drugim rečima, Direktiva 2001/20/EC i revidirani vodiči RCPCH/BPA u sukobu su s pomenutim odredbama nove *Helsinške deklaracije*, Konvencije o ljudskim pravima i biomedicini Saveta Evrope i Dodatnog protokola ove konvencije koji se tiče biomedicinskih istraživanja. Osim toga, Britanska medicinska asocijacija (*BMA*) nalaže da roditelji ne mogu da pristanu u ime dece na istraživanje suprotno najboljim interesima deteta. Otuda je teško razumeti kako može da bude u najboljim interesima deteta da se podvrgne venskoj punkciji u korist buduće dece; zapravo, verodostojnija je tvrdnja da je *suprotno* najboljim interesima deteta da se ono podvrgne takvom neterapijskom postupku. Uz to, dok britanski vodiči RCPCH / BPA dopuštaju da dete odluči da li je za njega neka intervencija niskog ili minimalnog rizika, to bi, ipak, bilo primenljivo jedino kad je posredi starije dete. Dete od godinu dana, na primer, neće biti sposobno da to odredi; čak se ni za starije dete ne bi moglo reći sa sigurnošću da je sposobno da proceni jednu takvu intervenciju, bar ne pre nego što je prvi put ne doživi.³³

Prema § 41II, stav 2d nemačkog Zakona o lekovima (*AMG*), da bi bilo zakonito, neterapijsko istraživanje na deci može jedino da iziskuje minimalne rizike i minimalne terete. U ovom kontekstu, minimalan rizik postoji samo ako se s obzirom na prirodu i opseg intervencije očekuje da će rizik najviše da vodi do lakog i privremenog pogoršanja zdravlja deteta. Slično tome, minimalan teret

³³ S. Edwards *et.al.*, 2005: 6/9.

može da se pretpostavi ako će nelagodnosti za dete biti najviše privremene i vrlo lake.³⁴

Federalni propisi SAD koji se odnose na decu kao posebnu klasu zaštićenih subjekata istraživanja (*45 CFR 46 Subpart D*) dopuštaju komitetima za etiku (*IRBs*) da odobre istraživanje koje je od minimalnog rizika ili koje će direktno koristiti subjektima istraživanja – deci. Istraživanja na deci koja nose značajno veći od minimalnog rizika bez direktne koristi za njih mora da preispita i odobri sekretar zdravstvenih i humanih usluga SAD (*Secretary of Health and Human Services / HHS*) u konsultaciji s odgovarajućim stručnjacima. Pri tom, Federalni propisi SAD definišu samo „minimalan rizik“. *Minimalan rizik* postoji tamo gde verovatnoća i ozbiljnost povrede ili neudobnosti anticipiranih u predloženom istraživanju nisu veći, sami po sebi, od onih na koje se obično nailazi u svakodnevnom životu ili tokom izvođenja rutinskih fizičkih ili psiholoških ispitivanja ili testova. Na primer, rizik od vađenja male količine krvi od zdravog deteta za istraživačke svrhe nije ni na koji način veći od rizika kome se izlaže dete u rutinskom fizičkom ispitivanju.³⁵ U američkoj pravnoj teoriji konstatuje se, najpre, da fraza „minimalan rizik“ ima ključno mesto u Federalnim propisima Sjedinjenih Američkih Država o istraživanju na deci, pored drugih klasa ranjivih subjekata istraživanja. Potom se tvrdi da je fraza „minimalan rizik“ proizvela znatne kontroverze, budući da je pojam dvosmislen i loše definisan. Najveća dvosmislenost u izrazu „minimalan rizik“ proističe iz standarda o rizicima svakodnevnog života u određivanju pojma minimalnog rizika. Tvrdi se da bi standard o rizicima svakodnevnog života trebalo da se napusti, odnosno da se izostavi, a da bi „minimalan rizik“ trebalo da bude jednostavno definisan kao „verovatnoća i važnost, odnosno ozbiljnost povrede ili neudobnosti

³⁴ B. Heinrichs, 2008: 3–4/7.

³⁵ Institutional Review Board Guidebook: Chapter 6: Special Classes of Subjects: “Children and Minors“, 2005, http://www.hhs.gov/irb/irb_chapter_6.htm#g4, str.1; 16/27, 19.III.2009); Upor. United States Department of Health and Human Services: *45 Code of Federal Regulations Part 46: “Protection of Human Subjects / Subpart D: “Additional Protections for Children Involved as Subjects in Research“*, 2005, §§ 46.401; 46.404–46.407, http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45_cfr_46.htm.

anticipiranih u istraživanju, a koje nisu veće od onih na koje se nailazi tokom izvođenja rutinskih fizičkih ili psiholoških ispitivanja ili testova“.³⁶

III. Informisani pristanak ili dopuštenje roditelja ili drugog zakonskog zastupnika i informisana saglasnost deteta

Informisani pristanak ustanovljava jedan od centralnih principa u etici istraživanja na čoveku, pa i na detetu, u svim međunarodnim i regionalnim deklaracijama, konvencijama i smernicama, vodičima, i u svim odgovarajućim nacionalnim zakonskim propisima.

Prema odredbi § 28 nove *Helsinške deklaracije*, „kada se potencijalni subjekt istraživanja smatra nesposobnim da dâ saglasnost /pristanak, lekar mora da traži da na saglasnost / pristanak dodatno pristane pravno ovlašćeni predstavnik. Neslaganje potencijalnog subjekta istraživanja treba da se poštuje.“ Jasno je da se ova odredba odnosi i na decu kao grupu nekompetentnih i, stoga, ranjivih subjekata istraživanja. Vodič 14 Saveta međunarodnih organizacija medicinskih nauka (*CIOMS*) određuje da „roditelji ili zakonski, tj. pravni predstavnici svakog deteta moraju da daju dopuštenje“, a da „saglasnost svakog deteta mora onda da bude dobijena do opsega detetovih sposobnosti“ i, konačno, da će se poštovati „odbijanje deteta da nastavi svoje učešće“.³⁷ U pogledu saglasnosti / pristanka deteta, u komentaru uz Vodič 14 *CIOMS* kaže se da voljna saradnja deteta treba da se traži pošto se prethodno obavesti onoliko koliko može da shvati. Godine deteta od kojih ono postaje zakonski, tj. pravno sposobno da dâ saglasnost suštinski se razlikuju od jedne jurisdikcije do druge. Često je dete koje još nije dostiglo zakonske, odnosno pravno ustanovljene godine starosti za informisani pristanak u stanju da razume posledice informisanog pristanka i da ispuni zadatke koji se od njega traže; ono se može, dakle, saglasiti da posluži kao subjekt istraživanja. Takva znalačka saglasnost nije, ipak,

³⁶ B. Freedman / Fuks A. / Wejer C.: “In loco parentis: minimal risk as an ethical threshold for research upon children“, *Hasting Centar Report* 23; 1993: 13–19; L. Kopelman: “Moral problem in assessing research risk.“ *IRB* 22; 2000: 3–7; D. Resnik, 2005: 2/8.

³⁷ *CIOMS*: Guidelines 2002: 58/79.

dovoljna da dopusti učestvovanje u istraživanju ili ogledu sve dok nije potvrđena dopuštanjem roditelja, zakonskog staratelja ili drugog prikladno ovlašćenog predstavnika. Nekada je dete koje je suštinski nezrelo da bi bilo u stanju da dà znalačku saglasnost / pristanak, ipak sposobno da „namerno prigovori“, da negoduje ili da odbije da učestvuje u predloženom postupku ili intervenciji. Međutim, razmotreni prigovor jednog starijeg deteta treba da se razlikuje od „nevoljnog“ ponašanja malog deteta, koje će, verovatno, plakati ili će se uzdržati od odgovora ili od ma koje reakcije. Otuda stariju decu koja su mnogo sposobnija da daju informisanu saglasnost / pristanak treba uključiti u istraživačku studiju pre nego mlađu decu, osim ako ne postoje punovažni naučni razlozi da se u istraživanje prvo uključe mlađa deca. Razmotreni prigovor starijeg deteta na učestvovanje u istraživanju treba uvek da se poštuje, čak i ako su roditelji dali dopuštenje, osim ako dete ne iziskuje medicinski tretman koji nije na raspolaganju izvan konteksta istraživanja ili istraživačka intervencija pokazuje da obećava terapijsku korist ili ako ne postoji nijedan prihvatljivi alternativni medicinski tretman. U takvim slučajevima, i kad je posređi starije dete, a posebno, ako je dete vrlo mlado ili nezrelo, roditelj ili staratelj mogu da nadglasaju detetov prigovor, odnosno protivljenje. Ako je dete starije i bliže godinama starosti u kojima je sposobno za nezavisan informisani pristanak, istraživač treba da traži posebno odobrenje ili dozvolu naučnog komiteta ili preispitivanje komiteta za etiku radi počinjanja ili nastavljanja istraživačkog tretmana. Ako dete kao subjekt istraživanja postane sposobno za nezavisan informisani pristanak u toku istraživanja, treba tražiti njegov informisani pristanak i poštovati njegovu odluku, kakva god ona bila. S druge strane, ako dete verovatno pati od fatalne bolesti, a protivi se ili odbija da se saglasi da nastavi tegobnu ili bolnu intervenciju, roditelji mogu da insistiraju da istraživač istraje u takvoj intervenciji, suprotno željama deteta. U takvim okolnostima istraživač može da pristane da to učini ako intervencija obećava da će sačuvati ili produžiti život deteta i ako ne postoji nijedan prihvatljiv alternativni delotvorni medicinski tretman. Međutim, i ovde istraživač mora da traži posebno odobrenje ili dozvolu komiteta za etiku pre

nego što odluči da nadglasa želju deteta.³⁸ U nekim jurisdikcijama pojedinci stariji od doba propisanog za informisani pristanak smatraju se „emancipovanim“, tj. „oslobođenim roditeljskog nadzora“ ili „zrelim“ maloletnicima. Oni mogu da budu oženjeni ili da očekuju dete ili da budu već roditelji ili da žive nezavisno. Prema tome, oni imaju pravo da pristanu da učestvuju u istraživanju ili ogledu bez dopuštenja ili, čak, i bez znanja svojih roditelja ili staratelja. S druge strane, detetu smeštenom u ustanovu valja samo izuzetno dopustiti da bude subjekt istraživanja. U tom slučaju, komitet za etiku može da zahteva od sponzora istraživanja ili istraživača da pribave mišljenje nezavisnog, zainteresovanog zastupnika institucionalizovane dece u pogledu prikladnosti da se preduzme istraživanje s jednim detetom ili s više dece koja žive u takvom okruženju. Naposljetku, roditelju ili drugom zakonskom zastupniku treba da se dopusti da, do razumnog opsega, prati učestvovanje svog deteta u istraživanju, tako da bude u mogućnosti da „povuče“ dete iz istraživačke studije ili ogleda ako odluči da tako učini smatrajući da je to u najboljim interesima deteta.³⁹

U principu, i međunarodne i regionalne deklaracije, konvencije, smernice, vodiči i nacionalni zakonski propisi prihvataju da su *neterapijska istraživanja na deci* opravdana kada treba da koriste drugoj deci iako neterapijska istraživanja ne bi trebalo da se vrše na deci, ako bi jednako mogla da se obave i na odraslima. Međutim, deo britanske pravne teorije smatra da je suštinska teškoća neterapijskih istraživanja na deci vezana za pristanak. Ako dete može da pristane za sebe, tj. ako je njegova autonomija dovoljno razvijena, onda može da se prihvati, bar etički, da se dopusti detetu da pristane u svoje ime na neterapijsko istraživanje. Pri tom, dete treba savetovati u ma kojim okolnostima koje uključuju njegov lični integritet i ako se smatra da dete *može* da dâ pristanak, onda njegova želja treba uvek da se poštuje. No, pitanje je *da li bi pristanak deteta bio dovoljan za dozvolu istraživaču da ga uključi u istraživanje*. Zakon u ovom

³⁸ Upr. D. Macrae: “The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) Guidelines on Ethics of Clinical Trials“, *The Proceedings of the American Thoracic Society* 4: 176–179 (2007), <http://pats.atsjournals.org/cgi/content/full/4/2/176>, 2007: 5/9.

³⁹ *Ibid.*, 58–61/79.

pogledu nije sasvim jasan. U principu, zakon bi trebalo da poštuje detetovu razvijenu autonomiju u odnosu na *bilo koju* odluku ili bi trebalo da ostane zaštitnički i restriktivan u pogledu autonomije deteta sve dok ne stekne zakonsku zrelost.⁴⁰ Institut za medicinsku etiku (*The Institute of Medical Ethics*) SAD zastupa stav da bi detetov pristanak trebalo da se traži, odnosno da se dobije posle sedme godine. S druge strane, Vodiči britanskog Medicinskog istraživačkog saveta (*Medical Research Council / MRC*) ističu da „odbijanje deteta da učestvuje ili da nastavi da učestvuje u istraživanju treba uvek da se poštuje... Ako dete postane uznemireno postupkom, istraživači moraju da prihvate to kao validno odbijanje.“ Nikakva ograničenja se, posebno, ne pominju u pogledu godina starosti.⁴¹ Jasno je da tamo gde dete nije sposobno da pristane ili da se saglasi, onda je važno da se dobije pristanak roditelja. No, *činjenica da je roditeljski pristanak dat, nije sama po sebi opravdanje za istraživanja na deci*. Pošto je prva briga dobrobit deteta, jedva da je potrebno reći da je neprihvatljiv roditeljski pristanak na nešto što je očigledno uznemirava dete. Roditelji nemaju apsolutno, slobodno pravo da uređuju živote svoje dece; u savremenom konceptu roditeljstva implicitno se pretpostavlja da je cilj roditeljskih odgovornosti da štite i poboljšaju položaj deteta. Iz toga sledi da istraživač ne može prosto da kaže: „Roditelji su pristali, i to znači da ja mogu da nastavim.“⁴² Pristanak roditelja može da opravda uključivanje deteta u neterapijsko istraživanje, ali roditelji mogu da pristanu *jedino* kada istraživanje ukazuje da je prihvatljiv *pod uslovima nekog interesa deteta*.⁴³

Kritičari teorije o zastupničkom pristanku ističu da je on puka fikcija. Oni tvrde da bi bilo mnogo poštenije prihvatiti da je takvo istraživanje ustanovljeno bez pristanka i da se prizna da je potrebno da se ono opravda na drugim osnovama. Ne postoji nikakva sigurnost

⁴⁰ Mason / Smith, 2011⁸: 643.

⁴¹ MRC: *Medical Research Involving Children*, 2004, revised 2007; Mason / Smith, 2011⁸: 644–645.

⁴² Mason / Smith, 2011⁸: 645.

⁴³ *Ibid.*

da će dete kasnije odobriti ono što su odlučili njegovi roditelji.⁴⁴ U pravu Velike Britanije test o zamenjujućem sudu (proceni, mišljenju) nema nikakvu ulogu u tretmanu i lečenju; ne postoji nijedan razlog zašto bi ovaj test trebalo da ima ulogu u kontekstu istraživanja.⁴⁵

Pitanju može da se priđe i iz potpuno drukčijeg ugla, naime, ne s usredsređivanjem na ma koji zamišljeni pristanak deteta, već na to *šta je u njegovom najboljem interesu*. Vodiči Britanske medicinske asocijacije (*British Medical Association / BMA*) zahtevaju pristanak roditelja ili staratelja da dete učestvuje u neterapijskom istraživanju u njegovom najboljem interesu. Pri tom, BMA stavlja granice na roditeljski informisani pristanak. Prvim ograničenjem nalaže se da „ljudi s roditeljskom odgovornošću... ne mogu da pristanu na ma koju intervenciju *suprotnu* najboljim interesima deteta“, dok se drugim ograničenjem zahteva „i saglasnost ili pristanak (*assent*) deteta na uključivanje u intervenciju“. Ako dete aktivno pokazuje da nije voljno da učestvuje u istraživanju, to bi trebalo poštovati. Ako se roditelji ne slažu, BMA savetuje veliku opreznost.⁴⁶

U pravnoj teoriji smatra se da su upravo opisana ograničenja nedovoljno restriktivna, odnosno danedovoljno štite dete kao subjekta istraživanja, što je istaknuto u najnovijoj knjizi Britanske medicinske asocijacije (*BMA Medical ethics today*), odnosno u njenom udžbeniku o etici i pravu. U tom kontekstu se primećuje da bi ma koje moralno odbranljivo uključivanje deteta u neterapijsko istraživanje zahtevalo da je u njegovim najboljim interesima, a ne smo da *nije suprotno* najboljim interesima. Ako se istraživanje obavlja iako *nema direktnu korist* za dete, *ono jeste upotrebljeno kao sredstvo*, sledeći Kantov „praktični imperativ“. Može biti tačno da upotreba deteta služi moralno dobrom cilju, ali budući da je upotreba deteta korisna za treća lica, a ne za sâmo njega, ta činjenica može da bude nužan uslov

⁴⁴ R. Redmond: “How children can be respected as ends yet still be used as subjects in non-therapeutic research“ (1986) 12 *MedicalEthics* 77; 1986, u: Mason / Smith, 2011⁸: 645, fn. br. 27.

⁴⁵ Mason / Smith, 2011⁸: 645.

⁴⁶ *British Medical Association / BMA*: “Medical ethics today“; the BMA’s handbook of ethics and law, 2nd ed. London: BMA 2004; Upor. S. Edwards *et al.*, 2005:4-5/9.

odbranjivog neterapijskog istraživanja, ali ne može da bude i dovoljan uslov.⁴⁷

U delu britanske pravne teorije *postoji i alternativno tumačenje testa o najboljim interesima, koji dopušta merenje onoga što nije stvarno štetno za dete* koje učestvuje u neterapijskom istraživanju pošto su uključeni rizici zanemarljivi. *Ova procena daje široku slobodu odlučivanja roditeljima, koji mogu da izaberu da tumače svoju dužnost prema društvu: dužnost da angažuju svoju decu u prodruštenim aktivnostima.* U tom slučaju, roditelji postupaju unutar svojih prava; za njih se ne može reći da oni, na taj način, zloupotrebljavaju svoj položaj, sve do momenta dok dete ne pretrpi stvarnu povredu ili dok se ne uvidi da dete ide ka jednom procenjivom riziku povrede ili dok dete ne pokaže nespremnost, odnosno nevoljnost da nastavi istraživanje.⁴⁸ *Ovo alternativno tumačenje najboljih interesa deteta odaje, kako se nama čini, neverovatan stepen konformizma koji se traži od roditelja (i deteta) u interesu naučnog progressa!* Ovo je, prema našem mišljenju, teško odbranjiv, pa i opasan stav. Nezavino od toga, u britanskoj pravnoj literaturi tvrdi se da je sada ustanovljeno, izvan sumnje, da je test o najboljim interesima zakonski određujući za prihvatanje medicinskog tretmana u vezi s decom. Proširenje ovog testa u kontekstu istraživanja bilo bi predmet sudijske slobode odlučivanja. Međutim, mišljenje je *Masona* i kolega da ne bi bilo preterano ako bi se usvojio sličan pristup i za neterapijska istraživanja na deci, pod uslovom da su rizici minimalni, zanemarljivi ili nepostojeći za određeno dete.⁴⁹ Doduše, priznaje se da deca mlađa od 7 ili 8 godina nisu, obično, u stanju da dođu do takvog stepena moralno sofisticiranog razmišljanja koje se zahteva da bi se donela jedna konzistentna altruistička odluka. No, dete iznad ovog doba starosti može sasvim dobro razumeti da ono pomaže lekarima da leče drugu decu tako što ono učestvuje u istraživačkom poduhvatu. Smatra se da je danas izuzetak i da je malo verovatno da dete od 14 godina nije u stanju da shvati opštu ideju medicinskog istraživanja. Nažalost, sâm zakon po sebi nije određen u

⁴⁷ S. Edwards *et al.*, 2005: 5/9.

⁴⁸ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 645–646.

⁴⁹ Upor. *Ibid.*, 646–647.

ovoj oblasti i to otežava položaj onih uključenih u pedijatrijska istraživanja. Još od 1962. godine britanski Medicinski istraživački savet (*MRC*) izjavljuje da: „po strogom gledištu zakona, roditelji i staratelji ne mogu da daju pristanak u ime maloletnika na ma koje postupke koji nemaju nikakvu posebnu korist za njih i koji mogu da nose izvestan rizik povrede“.⁵⁰ Britanski Reformisani porodični zakon (*Family Law Reform Act*), iz 1969. godine, odnosi se samo na dijagnozu i tretman: zakonska starost od 16 godina nije, stoga, relevantna u pogledu pristanka na istraživanje ili eksperiment. Britanski pravni teoretičari smatraju da ako bi se iz ovog zakonskog rešenja zaključilo da je pristanak na neterapijsko istraživanje nemoguć ispod punoletstva, to bi značilo, ponovo, prihvatanje potpunog embarga na pedijatrijska istraživanja.⁵¹ S druge strane, oni smatraju da bi bilo neprikladno produžiti istraživanje koje uključuje dete protiv želje detetovih roditelja, odnosno staralaca. Jedini izuzetak može postojati kada je ovo odbijanje jasno nerazumno i dovodi jedan, inače, bitan ogled u pitanje, a na ogled je dete sposobno da razume, znači: „zreo maloletnik“, već pristalo.⁵²

Problemi postoje i kad su posredi *terapijska istraživanja* na deci. Test o zamenjujućem sudu ma koje vrste ne može da se primeni. S druge strane, razumno je pretpostaviti da bi dete želelo da se izleči od bolesti ili onesposobljenosti da je to moguće. Međutim, *ono što se ne zna jeste kako bi dete želelo da se leči, i ne zna se, sigurno, da li bi dete želelo da preuzme šansu da izabere medicinski tretman koji je nesiguran*. Kao i u slučaju neterapijskog istraživanja, i ovde može da se poziva na princip poštovanja autonomije kada je dete dovoljno staro da je sposobno da donese odluku iako bi procena njegove sposobnosti bila izuzetno stroga u ovim okolnostima. Međutim, takvo pribežište nije moguće u slučaju novorođenčeta ili malog deteta. Teret pristanka nedvosmisleno pada na roditelje, ali je pitanje da li je ikada moguće ili, čak, pošteno, da se očekuje informisani pristanak na terapijsko istraživanje od roditelja suočenih s bolesnim ili, moguće,

⁵⁰ Report of the Medical Research Council for 1962–3 (Cmnd 2382): 21–5.

⁵¹ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 648.

⁵² *Ibid.*, 648–649.

umirućim detetom.⁵³ Primena testa o najboljim interesima deteta ne rešava dilemu. Po definiciji, lekar ne zna koji je od ponuđenih tretmana „najbolji“ za dete; istraživački projekat bio bi fundamentalno neetičan ako bi lekar to znao. Shodno tome, postoji 50% šansi da odluka nije u detetovim najboljim interesima ma koji izbor lekar napravio; u stvari, postoji 50% šansi da tretman pada na testu o „neškodjenju“. Iz toga sledi zaključak britanskih pravnih teoretičara da terapijska istraživanja na deci ne mogu da budu *nikada* opravdana ili, bar, da mogu da budu opravdana samo u izuzetnim slučajevima. Ipak, zna se da i ova istraživanja moraju da se vrše jer bi, u protivnom, pedijatrija postala statična naučna oblast. Almark (*Allmark*) i kolege tvrde da svako dete ima „opšti“ interes u medicinskom progresu i to je ono što preteže na vagi u korist etičkog opravdanja za učešće dece u terapijskom istraživanju.⁵⁴ Ovi problemi, uzeti zajedno, objašnjavaju zašto pedijatri nisu voljni da traže roditeljski pristanak da njihova deca učestvuju u projektima posvećenim terapijskim istraživanjima. S druge strane, pristanak se danas smatra i ključem i bravom za medicinske intervencije ma koje vrste. Kako smo već na početku ovog poglavlja istakli, važnost istraživanja svih vrsta sada je široko prihvaćena i inkorporirana u zakonske instrumente i na nacionalnom i na međunarodnom nivou. Ostaje da se vidi da li će ovi instrumenti unaprediti uslove za istraživanja na deci i, zaista, uslove za istraživanja na subjektima istraživanja ma kojih godina starosti. Kako se to kaže u Konvenciji o ljudskim pravima i biomedicini Saveta Evrope: „Izuzetno i pod zaštitnim uslovima propisanim zakonom, *tamo gde istraživanje nema potencijal da proizvede rezultat koji je od direktne koristi za zdravlje određene osobe*, takvo istraživanje može biti predmet odobrenja prema uslovima postavljenim u članu 17, § 2 i *pod sledećim dodatnim uslovima* (kurziv – V.K.T.):

– istraživanje ima za cilj da doprinese, kroz značajno unapređenje u naučnom razumevanju stanja, bolesti ili oboljenja pojedinca, do konačnog postizanja rezultata koji su u stanju da potvrde korist za

⁵³ *Ibid.*, 650.

⁵⁴ P. Allmark / Mason S. / Gill A. / Megone C.: “Is it a neonate’s best interest to enter a randomised controlled trial?”, 27 *Journal of Medical Ethics* 110; 2001, u: Mason / Smith, 2011⁸: 650, fn. br. 53.

osobu koje se to tiče ili za druge osobe u istoj starosnoj kategoriji ili koje pate od iste bolesti ili oboljenja ili koje imaju isto stanje i – istraživanje nameće samo minimalan rizik i minimalan teret za pojedinca koga se to tiče, i ma koje dodatne potencijalne koristi istraživanja neće da se primene kao opravdanje jednog uvećanog nivoa rizika i tereta“ (kurziv –V.K.T.).

Dodajmo, na kraju, da iako smo se u ovom poglavlju fokusirali na biomedicinska i klinička istraživanja na deci, ona mogu da budu uključena u mnoge druge vrste istraživanja i, često, etička i pravna pitanja će biti ista ili sasvim slična onima koja smo razmatrali.

∴∴∴

Kako nama izgleda, zaštitni standardi u pogledu rizika za decu, kao posebnu klasu ranjivih subjekata istraživanja, kod neterapijskih istraživanja koje su usvojili vodiči CIOMS, BMA, RCPCH/BPA, Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima i Federalni propisi SAD znatno su niži, odnosno nepovoljniji za decu, u poređenju s postavljenim standardima u odredbama § 6 i § 27 nove *Helsinške deklaracije*, u odredbama članova 2 i 17 Konvencije o ljudskim pravima i biomedicine Saveta Evrope, kao i u odredbama članova 3 i 15, § 2 Dodatnog protokola Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja. Iz ustanovljenih standarda rizika u navedenim vodičima, Direktivi 2001/20/EC o kliničkim ogledima, kao i iz standarda u Federalnim propisima SAD teško je, zapravo, uočiti u čemu se to ogleda posebna, dodatna pravna zaštita dece! Treba li dopustiti deci, koja ne mogu da daju nezavisan i slobodan informisani pristanak i koja se izlažu rizicima i teretima koji, očigledno, *nisu samo minimalni*, da učestvuju u neterapijskom istraživanju? Kantov „praktični imperativ“ ranije ispitan teško da bi potvrdio snižavanje standarda za moralno odbranjiva neterapijska istraživanja na deci. Dati konflikt između usvojenih standarda u vodičima CIOMS, BMA i RCPCH/BPA, Direktivi 2001/20/EC o kliničkim ogledima, kao i onih sadržanih u Federalnim propisima SAD, s jedne strane, i ustanovljenih standarda u novoj *Helsinškoj deklaraciji*, Konvenciji Saveta Evrope i u Dodatnom protokolu Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja, s druge, iziskuje, prema našem mišljenju, jasnu izjavu, odnosno izjašnjenje o ovom pitanju iz pomenutih organizacija i od američkog

zakonodavca, u ime blagostanja dece kao ranjivih subjekata istraživanja. Osim toga, stav britanskih pravnih pisaca da terapijska istraživanja na deci ne mogu *nikada* da se opravdaju izmiče, kako nama se čini, svakom dobrom razlogu. U stvari, izgleda takoreći kukavički da se istraživači povlače pred stvarnim izazovom: pokušajem da se suoče s teško bolesnom decom i da nađu za njih lek ili, da im, bar, ublaže patnju. Ko je pozvaniji od istraživača-lekara da se bave takvim problemima i čija bi to trebalo da bude dužnost, na kraju krajeva, ako ne njihova?

Glava četvrta

FETUSI I EMBRIONI KAO SUBJEKTI ISTRAŽIVANJA

1. ISTRAŽIVANJA NA FETUSIMA

I. Opšti pogled

Iako su za mnoge odbojna, istraživanja na fetusima od znatne su važnosti: upravo kao što su deca, medicinski, više od malih odraslih, fetusi nisu nezrela deca. Sredina u kojoj se oni nalaze potpuno se razlikuje od one u kojoj su i deca i odrasli. Osim toga, velike oblasti bolesti neće se nikada prikladno razumeti bez istraživanja na fetusima i bez istraživanja materice u kojoj oni obitavaju. Takođe, neće biti moguće razrešiti dileme u vezi s terapijom lekom tokom trudnoće. Nedavno obnovljeno interesovanje za fetalne ćelije izvesno je obećanje za šire terapijske primene.¹

Istraživanja na fetusima su jedno od najkontroverznijih i najstroženijih oblasti na celokupnom polju istraživanja i eksperimenata na ljudima. Tako je, na primer, Nacionalna komisija SAD za zaštitu ljudi u biomedicinskom istraživanju i ponašanju posvetila prvu godinu svog postojanja (1974–1975), prema mandatu koji joj je dao Kongres, izradi preporuka koje se tiču istraživanja na fetusima pre rada na bilo kom drugom predmetu.² Rad Nacionalne komisije, sam po sebi, bio je uveliko pod uticajem odluke Vrhovnog suda SAD u

¹ V. C. Holden: "Fetal Cells again?" 326 (5951), *Science* 2009: 358; Mason and McCall Smith: *Law and Medical Ethics*, Oxford University Press, Eight Edition, 2011: 652. U daljem tekstu: Mason / Smith, 2011⁸.

² *U. S. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research.*

slučaju *Roe v. Wade*, iz 1973. godine, prema kojoj država ne može da se meša u odluku žene i njenog lekara koja se tiče abortusa „pre sposobnosti fetusa za život“. U stvari, tek od druge polovine XX veka dopušta se prekid trudnoće u ranoj fazi razvoja fetusa, a posle te faze samo u posebno određenim slučajevima. Do takvog stava došlo se na dva načina. Izvesne zemlje donele su o tome posebne zakone, dok su druge slično rešenje našle tumačenjem svojih ustava. U prvu grupu spadaju, primera radi, Srbija, Hrvatska, Francuska i Velika Britanija. U drugu grupu dolaze, na primer, Savezna Republika Nemačka i Sjedinjene Američke Države.³ Legalizovanje abortusa uvećava broj abortiranih fetusa i, stoga, broj fetusa potencijalno na rasplaganju za istraživanja.⁴

Protokole istraživanja na fetusima moraju da preispitaju istraživački komiteti za etiku ili, u SAD, institucionalna tela za preispitivanje (*Institutional Review Boards / IRBs*) koji, u dodatku svojih normalnih dužnosti, moraju da posvete posebnu pažnju preispitivanju izbora (selekcije) subjekata istraživanja – fetusa i metoda po kome će se dobiti informisani pristanak.⁵

Dok američko i britansko pravo definišu fetus kao proizvod začeca od implementacije do porođaja, dotle naš Zakon o lečenju neplodnosti postupcima biomedicinski potpomognute oplodnje određuje da je „fetus ljudski organizam tokom njegovog razvoja od 57. dana od dana oplodjenja ili stvaranja, izuzev vremena kada je razvoj bio zaustavljen, do njegovog rođenja“ (član 3, stav 1, tačka 12).⁶ Zakonska formulacija da je „fetus ljudski organizam tokom njegovog razvoja od 57. dana od oplodjenja“ znači da se pod fetusom podrazumeva, u naučnom smislu, ljudski organizam posle osam

³ V. Erwin Deutsch / Spickoff Andreas: *Medizinrecht*, 4 Auflage, Berlin 2003: 362; Vesna Klajn-Tatić: „Aktuelni problemi abortusa, prenatalnog genetskog testiranja i upravljanja trudnoćom“, originalni naučni rad, *Stanovništvo*, br. 1/2011, str. 33–52.

⁴ Upor. Sherman Elias / George Annas: *Reproductive Genetics and the Law*, Year Book Medicine Publishers, Inc; Chicago–London–Boca Raton, Copyright 1987: 250. U daljen tekstu: Elias / Annas, 1987.

⁵ V. naše izlaganje u prvom poglavlju prvog dela ovog rada: „Nezavisno preispitivanje komiteta za etiku“ i „Pravičan izbor grupa subjekata istraživanja“.

⁶ *Službeni glasnik RS*, br.72/2009, koji se primenjuje od 1. I 2010. godine.

nedelja gestacije, kada je morfogeneza završena i otpočinje organogeneza.⁷ Važno je odrediti značenje i nekih drugih termina koji su bitni u kontekstu istraživanja na fetusima. „Porodaj“ znači potpuno odvajanje fetusa od žene eskulpacijom ili vađenjem ili ma kojim drugim načinom. „Trudnoća“ je period vremena od implementacije (začeća) do porođaja. „Neonatalan“ znači novorođen. „Neživo (mrtvo) novorođenče“ jeste novorođenče posle porođaja koje mada živo, nije sposobno za život. „Sposoban za život“ znači da je fetus u stanju da, posle rođenja, preživi (opstane) prirodno ili s davanjem korisne medicinske terapije do trenutka nezavisnog održavanja srčanih otkucaja i disanja. „Mrtav fetus“ je fetus koji nema otkucaje srca, nema spontanu disajnu aktivnost, dobrovoljnu pokretljivost mišića, niti pulsiranje (otkucavanje) pupčane vrpce.

U ovom delu poglavlja razmatraju se sledeća pitanja: moralni i pravni status fetusa; etičnost istraživanja na fetusima; izvori fetalnog materijala, problemi pristanka i fetalnih istraživanja uopšte; istraživanja na živim fetusima i istraživanja na mrtvim fetusima i fetalnom materijalu.

II. Moralni i pravni status fetusa

Vrednost koju pripisujemo ljudskom životu blisko je povezana s poštovanjem personaliteta, ali šta ustanovljava personalitet nije, samo po sebi, naučna činjenica. Personalitet je pre zbirni pojam pravne (zakonske) celishodnosti, kulturne različitosti i moralnih uverenja; kao takav, personalitet je predmet širokog i promenljivog tumačenja.

Primarno gledište, osobito Rimokatoličke crkve, zasniva se na jednom ekstremu; prema njemu, personalitet i njegovo posledično pravo na zaštitu, tj. pravni subjektivitet postoje od momenta začeća. Drugim rečima, zigot oformljen spajanjem muškog i ženskog gameta je „ličnost“, odnosno osoba. Mali je broj onih koji bi podržali ovo ekstremno gledište kao pitanje zakonske, pravne politike. Personalitet

⁷ Upor. Naomi Pfeffer / Julie Kent: “Framing Women, Framing Fetuses: How Britain Regulates Arrangement for the Collection and Use of Aborted Fetuses in Stem Cell Research and Therapies“, *Biosocieties* 2, 2007: 441, doi: 10.1017/51745858207005868. U daljem tekstu: Pfeffer / Kent, 2007.

je jedna stvar, a ljudski život druga. Otuda, moguće je da se dokazuje da dok zigot ne može da bude osoba, ne postoji nikakva logička prepreka da se zigot smatra prvom fazom ljudskog odnosno čovekovog života.⁸

Pravni pisac Robertson (*Robertson*) usvaja stav prema kome prenatalni život zaslužuje posebno poštovanje na osnovu toga što je prenatalni život „genetički jedinstveno živo ljudsko tkivo koje, kako trudnoća napreduje, uvećava sposobnost da postane novorođena beba“. Usvajanje ovog gledišta o embrionu / fetusu simbolički je značajno za naše članstvo u ljudskom društvu.⁹ Mnogi britanski komentatori dele ovo „stepenasto“ gledište o moralnoj vrednosti fetusa koja raste sa napredovanjem trudnoće. Ovo stanovište bilo je preneto u pravo u već pomenutom repernom slučaju Vrhovnog suda SAD *Roe v. Wade*,¹⁰ u kome je američki sud odlučio da je ustavno pravo na privatnost sveto u ustavu SAD i dovoljno široko da obuhvati pravo žene na prekid trudnoće. Sud je smatrao da pravo trudne žene na privatnost mora da preovlada u prvom tromesečju, ali da od trećeg meseca trudnoće interes države u zaštiti života fetusa preovlađuje, osim ako ne postoji rizik za život i zdravlje trudne žene. Pojam da fetus ima izvesnu vrstu posrednog moralnog statusa, koji je manji od onog osobe, ali veći od dela tela, i njegov složen odnos s trudnom ženom, priznaju i mnoge žene pravni pisci.¹¹

Nesigurnostima u pogledu određivanja moralnog i pravnog statusa fetusa doprinosi i član 2 Evropske konvencije o ljudskim pravima (*ECHR*) u kome se kaže da je „pravo na život svakoga zaštićeno zakonom“. Termin „bilo ko“, „svako“ (*toute persone*) ima pravo na život u članu 2 Konvencije *ne uključuje nerođene*. Evropska komisija primećuje „divergentna mišljenja o pitanju kad život počinje“ i dodaje: „Dok neki veruju da on počinje već sa začecem, drugi naginju da se usredsrede na momenat nidacije, na momenat u kome fetus

⁸ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 297–298.

⁹ J. Robertson: *Children of Choice: Freedom and the New Reproductive Technologies*, Princeton, New Jersey; Princeton University Press, 1994: 50–57.

¹⁰ 410 U. S. 113 (1973).

¹¹ V. B. Steinbock: *Life before Birth*, New York, Oxford University Press, 1992, Chapter 1.

postaje „sposoban za život” ili na momenat „živorođenja”.¹² Evropska komisija ispitala je da li član 2 Konvencije treba da se tumači kao da ne pokriva fetus uopšte; kao priznanje „prava na život” fetusa s izvesnim precutnim ograničenjima ili kao priznanje jednog apsolutnog „prava fetusa na život”. Komisija je kategorički odbacila treće tumačenje. „Ako bi se smatralo da član 2 pokriva fetus i njegovu zaštitu, u odsustvu ma kog ograničenja, zaštita fetusa bila bi apsolutna, a abortus bi se smatrao zabranjenim činom, čak i tamo gde bi nastavak trudnoće značio ozbiljan rizik za život trudne žene. Ovo bi značilo da bi „nerođen život” imao veću vrednost od života trudne žene.” Komisija je u usvajanju ovog stanovišta uzela u obzir činjenicu da od 1950-ih godina praktično sve države Evrope „dopuštaju abortus kad je potrebno da se spase život žene i da nacionalni zakoni pokazuju tendenciju ka daljoj liberalizaciji”. Komisija je ostavila svakoj pojedinoj državi da odredi širinu zaštite nerođenog života. Nerođeno dete ne smatra se kao „osoba” direktno zaštićena članom 2 Konvencije i ako bi nerođeno dete imalo „pravo na život”, ono je implicitno ograničeno pravima i interesima majke. Ne postoji evropski konsenzus o naučnoj i zakonskoj definiciji početka života.¹³ Otuda, ni Konvencija Saveta Evrope o ljudskim pravima i biomedicini ne definiše izraz „svako” („bilo ko”), i u njenom objašnjavajućem izveštaju ukazuje se da je u nedostatku jednoglasnosti u pogledu definisanja početka života i zaštite nerođenog života domaćim pravima ostavljeno da razjasne ove pojmove za svrhe primene Konvencije.¹⁴ Ni Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope o zabrani kloniranja ljudi, ni Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope o ljudskim pravima i biomedicini koji se tiče biomedicinskih istraživanja ne definišu pojam „čovjek” („ljudsko biće”).¹⁵

¹² Slučaj *X v. the United Kingdom*, u: J. McHale *et al.*, 2007²:907.

¹³ Upor. J. McHale *et al.*, 2007²:907; 909.

¹⁴ European Council’s *Convention for the Protection of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine*, Oviedo, 4. IV 1997, stupila na snagu 1. decembra 2009. U daljem tekstu: Konvencija Saveta Evrope (1997).

¹⁵ European Council’s *Additional Protocol on the Prohibition of Cloning Human Beings*; European Council’s *Additional Protocol to the Convention on Human*

Drugi ekstreman stav u odnosu na onaj Rimokatoličke crkve je stav onih koji izjednačavaju personalitet s intelektom i s pravom da se donose odluke. Ovaj stav valjalo bi odbaciti ako ni iz kog drugog razloga, a ono zbog prirodne i zakonske posledice koja bi lišila i novorođenče prava da se vrednuje kao čovek, odnosno kao ličnost.¹⁶

Dakle, kako da se reši ova dilema? Mnogi su pokušavali da odrede momenat od koga embrion ili fetus ima moralno pravo da se, bar, uzme u obzir. U novije vreme rasprostranjena je tendencija da se puna zaštita fetusa izjednači s njegovom sposobnošću da se rodi živ. Zakon, u svom traganju za sigurnošću, povlači jasnu liniju na momenat živorođenja. Otuda, do momenta živorođenja ne postoji nikakav pravni subjektivitet fetusa, već od momenta živorođenja novorođenče ima sve zakonske atribute i pravo na zaštitu „razumnog stvorenja u postojanju“. U kontekstu živorođenja, vredan je pomena jedan alternativan pristup koji se formuliše u smislu potencijala ljudskog „organizma“. U važnom slučaju *Attorney – General’s Reference (No 3 of 1994)*,¹⁷ lord *Mustill* nije bio u stanju da definiše status fetusa i uputio je na fetus kao na „jedinstveni organizam“, koji dobija humanitet kada stekne potencijal da postane čovek.¹⁸ Dosledno tome, jedan embrion u postupku implementacije je onaj isti embrion koji je jednom ugrađen u matericu i fetus *in utero* je onaj isti fetus bilo da on može ili da ne može da opstane posle rođenja. Prema tome, jedino apsolutno na sceni je da *ljudski život počinje formiranjem zigota i da, kao takav, predstavlja kontinuitet*. Prema tome, konzervativno rimokatoličko gledište je jedina postojana opcija. Teškoće počinju s traženjem praktičnih rešenja, tj. s težnjom za većim stepenom intervencije zakona. Jer, momenti u fetalnom razvoju imaju posebne pravne posledice.¹⁹

U kontekstu života fetusa, zakonski glavni interes vezan je za starost trudnoće u kojoj leži pojam *održivosti*. Održivost se

Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research, stupila na snagu 1. decembra 2009, skraćeno: Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja.

¹⁶ Upor. Mason/ Smith, 2011⁸: 298.

¹⁷ [1998] AC 245 [1997] 3 All ER 936.

¹⁸ [at AC 255, All ER 943].

¹⁹ Upor. Mason / Smith, 2011⁸:298.

univerzalno smatra prekretnicom, tj. ugaonim kamenom. Održivost je donekle pravna fikcija, potekla iz SAD, čiji je cilj da odredi, odnosno da definiše izvestan momenat od koga država prihvata da ima prisiljavajuće interese da zaštiti život svojih nerođenih građana. Pojmovno, održivost je, u stvari, naziv ustavnog prava SAD. U britanskom pravu održivost se generalno odnosi na „sposobnost da se rodi živ“. „Živorodenje“, samo po sebi, ostaje nedefinisano sve do slučaja *C. v. S.*²⁰ Već rođeno dete je dete koje diše ili koje pokazuje ma koji drugi znak života, pošto je kompletno izašlo iz tela majke.²¹ Ono mora da bude staro 24 nedelje trudnoće ili starije, što može da znači, *s gledišta registracije*, da je novorođenče uspelo da udahne samo jednom, što može da bude sasvim neproduktivno, da bi se smatralo kao „živo rođeno“. Ma koji drugi znak života može da uključi, takođe, nemoćno otkucavanje srca.²² Ovo gledište Svetske zdravstvene organizacije (*World Health Organization*) navedeno je u slučaju *C. v. S.* Zakonska definicija „živorodenja“ bitna je za istragu o infanticidu ili o ubistvu deteta, i stoga je važno pitanje za sudove. Kako je ser Džon Donaldson (*John Donaldson*) rekao u slučaju *C. v. S.*, „sposoban da bude rođen živ“ znači da je *fetus sposoban da se rodi živ ako je u stanju da diše bilo prirodno, bilo pomoću respiratora.*²³

III. Etičnost istraživanja na fetusima

Britanska vlada je zahtevala od Komiteta koji je formirala da preispita dotadašnji vodič o upotrebi fetusa i fetalnog materijala u istraživanju i Komitet je podneo izveštaj poznat kao *Polkinghorne Report* 1989. godine. Ovaj izveštaj postao je standardni vodič o upotrebi fetusa i fetalnog tkiva u istraživanju u Velikoj Britaniji, ali je njegov uticaj i širi.²⁴ Po njegovom objavljivanju, Vlada je objavila da ona usvaja glavne preporuke Komiteta.

²⁰ [1988] Q B 135, [1987] 1 All ER 1230.

²¹ British Death Registration Act 1953, 541; Registration of Births, Deaths and Marriages (Scotland) Act 1965, 556.

²² Still Birth (Definition) Act 1992, 51.

²³ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 328.

²⁴ *Committee to Review the Guidance on the Research Use of Foetuses and Foetal Material*, (Cmnd.762), Polkinghorne *et al.*, 1989.

U tako osetljivoj oblasti istraživanja bilo bi nerealno očekivati da se svako u potpunosti složi s preporukama ovog komiteta. U stvari, ljudi koji veruju da je abortus neetičan mogu osnovano da zastupaju gledište da je istraživanje na abortiranim fetusima neetično. Upotreba izraza „fetus“ može da se smatra, isto tako, dehumanizujućim izrazom. Većina žena koje očekuju rođenje deteta misli da one nose jednu nerođenu bebu, a ne fetus.²⁵

U Polkinghorne vodičima (*Polkinghorne Guidelines*) ističe se da sva istraživanja ili terapije koji uključuju fetuse ili fetalno tkivo moraju da budu opisani u protokolu i da njih moraju da preispitaju komiteti za etiku. Pre odobravanja istraživanja komitet za etiku mora da bude uveren u validnost (punovažnost) istraživanja; cilj predložene upotrebe fetusa ili fetalnog tkiva, cilj koji ne može da se postigne drugim sredstvima i da istraživači ili kliničari imaju podesne sposobnosti, tj. kvalifikacije i veštine.²⁶

Komitet proglašava izvesne vrste istraživanja na fetusima *uvek neetičnim* i nedopustivim:

- neetično je davati ma kakve lekove ili obavljati ma kakve postupke tokom trudnoće s namerom da se proceni da li oni mogu da oštete fetus ili ne, fetus koji će kasnije biti abortiran (član 5.3.3 Polkinghorne izveštaja). Ovo rešenje odgovara odredbama stavova 1 i 3 člana 252 Krivičnog zakonika Srbije koji se tiču protivpravnog vršenja medicinskih eksperimenata i ispitivanja lekova;²⁷
- kad je posredi nervno tkivo, samo izolovane ćelije ili fragmenti tkiva mogu da se upotrebe za transplantaciju. Pojedini autori se apsolutno protive prenosu ma koje vrste nervnog tkiva fetusa na odrasle ili na životinje;²⁸
- u ma kojoj studiji o humanim fetusima odluka da se prekine trudnoća, metod i vreme abortusa *ne smeju nikada* da budu pod uticajem razmatranja o mogućoj upotrebi fetusa ili fetalnog tkiva u istraživanju. Ovo se naglašava, takođe, u § 46.206 (a) (3) Federalnih

²⁵ V. Trevor Smith: Chapter 18: “Research on fetuses“, in: *Ethics in Medical Research*, A Handbook of Good Practice, Cambridge University Press, United Kingdom – Australia, 1999: 267.

²⁶ *Ibid.*, 267–268.

²⁷ *Službeni glasnik RS*, br. 85/2005; br. 88/2005; br. 107/2005; br. 72/2009 i br. 11/2009

²⁸ T. Smith, 1999: 268.

propisa SAD o dodatnoj zaštiti posebno ranjivih klasa ljudi kao subjekata istraživanja.²⁹ Korišćeni metod koji dovodi do abortusa sasvim sigurno utiče na korisnost ma kog tkiva koje će se koristiti u istraživačke svrhe. Metod abortusa kojim se prazni materica usisavanjem, na primer, otežao bi mogućnost da se moždano tkivo izoluje iz fetusa ili, *prostaglandinom* idukovan abortus oštetio bi pankreatinsko ostrvce ćelija, što bi ih činilo manje pogodnim za transplanataciju ili eksperimentalan tretman dijabetesa. Prema tome, *nameran izbor abortivne tehnike*, koja rezultira u fetalnom tkivu koje će i/ili koje bi moglo bolje da zadovolji posebne istraživačke ciljeve, neetičan je sam po sebi;³⁰

– proizvodjenje trudnoće ili njeno prekidanje radi pribavljanja podesnog fetalnog tkiva, takođe, nije etično (član 5.4.1 Polkinghorne izveštaja).

Da bi se umanjio rizik u ma kojoj fazi postupka abortusa koji bi mogao da utiče na zahteve istraživanja, Polkinghorne vodiči zahtevaju da medicinsko osoblje uključeno u postupak abortusa i odgovorno za kliničko lečenje majke *ne sme da bude uključeno* u kasnije korišćenje fetusa ili fetalnog tkiva za istraživanje, i to prema članu 5.7 (tzv. princip odvojenosti izvora fetusa ili fetalnog materijala od korisnika). Propisi SAD takođe naglašavaju važnost ovog zahteva (45 *C.F.R.* § 46.206 (a) (3)). U Velikoj Britaniji bio je formiran Medicinski istraživački savet banke fetalnog tkiva (*Medical Research Council's Fetal Tissue Bank*) u *Hamersmith* bolnici, koja je omogućavala istraživačima koji obavljaju istraživanja na smrznutom fetalnom tkivu da ga dobiju iz ovog izvora. Ova banka je zatvorena 2005. godine. Kada se zahteva „sveže“ tkivo, tj. tkivo nedavno abortiranih fetusa, potrebno je ustanoviti lokalne mehanizme koji adekvatno razdvajaju izvor tkiva od njegovih korisnika.³¹

²⁹ V. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS): *45 Code of Federal Regulations*, Part 46: *Protection of Human Subjects*, Subpart B: *Additional Protection for Pregnant Women, Human Fetuses and Neonates Involving in Research*, § 46.201 – § 46.207, June 23, 2005, [http://www.hhs.gov\(ohrp\)humansubjects/guidance/46cfr46.htm](http://www.hhs.gov(ohrp)humansubjects/guidance/46cfr46.htm). U daljem tekstu: *45 C.F.R 46*.

³⁰ Upor. T. Smith, 1999: 268–269; Pfeffer / Kent, 2007: 438–439.

³¹ T. Smith, 1999: 269.

Smrt fetusa treba da potvrdi lekar odgovoran za kliničko lečenje majke i fetusa, a koji ni na koji način nije uključen u tim istraživača. Kodeks Federalnih propisa SAD u § 46.210 kaže da „aktivnosti koje uključuju mrtav fetus, smekšan fetalni materijal ili ćelije, tkiva ili organe koji postoje od mrtvog fetusa preduzeće se samo u skladu s ma kojim primenljivim državnim ili lokalnim zakonima koji se tiču takvih aktivnosti“.

Prema tome, da bi bila etična, istraživanja na fetusu ne smeju da se zasnivaju na pitanju o tome da li abortirano tkivo treba da se koristi za istraživanje ili ne, niti o tome kako ono treba da se dobije. S druge strane, vlastita etička pitanja rađaju široki niz istraživačkih upotreba kojima fetalno tkivo može da posluži. Na primer, u mnogim studijama fetalno tkivo se homogenizuje i enzimi i druge komponente ekstrahuju se i istražuju. Još složenija etička pitanja i problemi nastaju kada se fetalno tkivo ili moždane ćelije uzgajaju (kultivišu). Uzgajanje znači da će se ćelije fetusa držati u životu i da će im se dopustiti da se multiplikuju u bocama koje sadrže faktore koji pospešuju hranjenje i narastanje ćelija. Rezultat može da bude ćelijska linija koja će postojati mnogo godina pošto je fetus bio abortiran. Ozbiljni etički problemi nastaju, takođe, kada se predloži da se nakalemi živo tkivo od jednog inače mrtvog fetusa u telo žive životinje. Može li da postoji validan razlog da se to čini? Uzmimo primer fetalno-animalne transplantacije, u kojoj se istraživačkim projektom predlaže da se kancerogenom hemikalijom hrani miš. Istraživači, tom prilikom, ustanove da postoji jedan enzim u crevima miša koji može da detoksikuje hemikaliju i da se aktivnost enzima povećava samom hemikalijom i dodavanjem vitamina. Da bi se istražilo da li hemikalija koja proizvodi rak i vitamini, takođe, uvećavaju aktivnost ekvivalentnog enzima u ljudskim crevima, istraživači predlažu da se uzmu delovi ljudskih creva iz jednog abortiranog fetusa i da se prenesu u miša. Pitanje je da li cilj, pod pretpostavkom da su očekivani rezultati smisleni i vredni, opravdava sredstva. Komitet za etiku bio bi dužan da ispita da li postoje alternativni metodi za postizanje istog cilja.

Polkinghorne vodiči sadrže i preporuku prema kojoj nijedan član medicinskog ili bolničkog osoblja ne treba da bude pod bilo kojom obavezom da učestvuje u istraživanju ili terapiji koja uključuje fetus

ili fetalno tkivo ako ima prigovor savesti. Može se pretpostaviti da se autori ovih vodiča ne bi protivili da se ova mogućnost proširi tako da uključi i naučno osoblje.³²

IV. Izvori fetalnog materijala, problemi pristanka i fetalnih istraživanja uopšte

Fetusi postaju raspoloživi za istraživanja bilo posle spontanog pobačaja, bilo kao posledica terapijskog abortusa. Aksiom je da pristanak na njihovu upotrebu može da dâ majka, s tim što se njen stav i stav njenih lekara mogu da razlikuju u pomenute dve situacije.

U slučaju pobačaja, majka je nesrećna i, po pravilu, želi da učini sve moguće za svog potomka. U datim okolnostima, malo je verovatno da će ona imati na umu istraživački projekat, ali tamo gde joj se predoči, od nje će se tražiti informisani pristanak. U slučaju terapijskog abortusa, situacija je sasvim drukčija u očima lekara. U većini slučajeva, pošto je majka tražila prekid trudnoće, ona se time, delotvorno, odrekla svog fetusa. Pijl komitet (*Peel Committee*), kao prvo britansko telo koje je 1972. godine duboko proučavalo ovo pitanje, izneo je sledeću preporuku: „Ne postoji nikakav zakonski zahtev da se dobije pristanak pacijentkinje na istraživanje ali, jednako, ne postoji ni zakonsko pravo da se ignorišu želje roditelja; roditelju mora da se pruži prilika da se izjasni o ma kojim namerama koje se imaju u pogledu fetusa (član 42)“.³³

Izveštaj Pijl komiteta, koji je preuzeo Polkinghorne komitet, nije našao nikakvu materijalnu razliku između rezultata terapijskog abortusa i spontanog pobačaja. On je čvrsto preporučio da se pozitivni pristanak dobije od majke pre nego što se fetus ili fetalno tkivo upotrebi u istraživanju i u jednoj i u drugoj situaciji. Komitet je odbacio pojam o ma kojoj kontroli oca nad raspolaganjem fetusom ili fetalnim materijalom. Ovo se zasnivalo na okolnosti da se očev pristanak na prekid trudnoće ne traži i da je odnos oca s fetusom manje intiman nego onaj majke. To mišljenje dele i naši i nemački

³² *Ibid.*, 275–276.

³³ Peel Committee: *Report of the Committee on the Use of Fetuses and Fetal Material for Research* (1972); Mason / Smith, 2011⁸: 652–653.

pravni pisci.³⁴ U kontekstu istraživanja, međutim, današnji britanski pravni teoretičari smatraju ovu preporuku nerazumno. Jer, ovde je intimna veza između fetusa i žene prekinuta. Raspolaganje fetusom u istraživanju, otuda, postaje tema o kojoj i otac treba da ima pravo da odlučuje. Podrška za ovo gledište nalazi se i u britanskom Kodeksu prakse Saveta o ljudskom tkivu (*Authority's Human Tissue Code of Practice*) u kome se izričito kaže da „potrebe žene ili para treba da su vrhunske u ma kom razvoju politike, pošto raspolaganje fetalnim tkivom sledi po gubitku trudnoće“. Par treba uvek da bude uključen, a žena je ovde određena kao majka-samica.³⁵ Međutim, dok Polkinghorne preporučuje *opšti* ili *generalni pristanak*, prema kome ženama ne treba da se kaže za šta će se fetus ili fetalno tkivo upotrebiti ili, zaista, da li će se uopšte upotrebiti, ovo nije više zakonito prema Zakonu o ljudskom tkivu. Od žene i/ili para mora da se traži da daju *poseban pristanak*, što znači da mora da im se pruži dovoljno informacija da bi doneli jednu informisanu odluku o skladištenju, korišćenju i raspolaganju „ženinim“ tkivom.³⁶ Ovo rešenje je u skladu i sa § 24 nove *Helsinške deklaracije*³⁷ koja zahteva da „svaki potencijalni subjekt istraživanja mora da bude adekvatno informisan o cilju, metodima, anticipiranim koristima i potencijalnim opasnostima studije.“

³⁴ V. Deutsch / Spickhoff, 2003: 345; Jakov Radišić: *Medicinsko pravo*, II prerađeno i dopunjeno izdanje, izd. Pravno fakultet Univerziteta „Union“ i „Nomos“, Beograd 2008: 115. U daljem tekstu J. Radišić, 2008².

³⁵ British Code of Practice, 2009; Mason / Smith, 2011⁸: 653.

³⁶ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 654.

³⁷ *Helsinška deklaracija* Svetske medicinske asocijacije (*World Medical Association / WMA*). Prihvaćena je prvi put 1964. godine, u Helsinkiju; menjana je i dopunjavana 1975, 1983, 1989. i 1996. godine. Potpuno nova *Helsinška deklaracija Svetske medicinske asocijacije o etičkim načelima za medicinska istraživanja na ljudima*, usvojena u Edinburgu 2000 godine, zamenila je sve njene ranije verzije. Beleška o razjašnjenju člana 29 usvojena je u Vašingtonu 2002. godine, a Beleška o razjašnjenju član 30 u Tokiju 2004. godine. Prečišćeni tekst Deklaracije iz 2000, 2002. i 2004. usvojen je u Seulu 2008. godine (*WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI*). *Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, 2000, 2002. i 2004, DoH 2008, <http://www.archive.org/web200710272241-23/>, www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf, 1–5, 13. mart 2009. U daljem tekstu: nova *Helsinška deklaracija*.

Osim promena u pogledu pristanka, stavovi preuzeti iz Polkinghorne vodiča ostali su manje-više isti. Komitet je bio vrlo oprezan jer je imao u vidu činjenicu da uslovi za fetalna istraživanja nisu jednoobrazni i, posebno, da fetus kao subjekt istraživanja može da bude živ ili mrtav ili ubijen u postupku abortusa, kao i da može da bude istraživani *ex utero* i *in utero*. Živ humani fetusu treba da se duboko poštuje, što se zasniva na njegovom potencijalu za razvoj u potpuno oformljenog čoveka. Iako jasno razlikuje živ i mrtav fetus, Komitet nalaže poštovanje i mrtvog fetusa, i to iz uverenja da istraživanja u ovoj oblasti treba da razmatraju komiteti za etiku i to je sada, takođe, predmet britanskog Kodeksa prakse Saveta o ljudskom tkivu. Ipak, postoji razlog za nesigurnost u pogledu pitanja o tome da li su abortirani fetusi pokriveni Zakonom o ljudskom tkivu (*HT Act*) ili nisu. „Relevantni materijal“ se definiše kao „materijal, drukčiji od gameta, koji se sastoji od humanih ćelija ili ih uključuje“ (odjeljak 53). Kosa i nokti živih osoba i humani embrioni izvan ljudskog tela izričito su isključeni, kao i većina abortiranih fetusa *ex utero*.³⁸

Neka korisna istraživanja nisu invazivna i mogu biti udružena s lečenjem fetusa kao pacijenta, ali čak i onda ne postoji jednostavan odgovor. Na primer, eksperimentalna upotreba X-zraka, bar u prvom tromesečju, bila bi neetična. S druge strane, ultrazvučna ispitivanja izgledaju potpuno bezbedna, ali se još ne zna da li će i na koji način fetalno ultrazvučno ispitivanje uticati na subjekta istraživanja – fetusa u dečjem dobu. Veće neposredne brige vezane su za invazivna ispitivanja fetusa i ovo, još jednom, ukazuje na nesigurnosti koje okružuju zakonski status nerođenog deteta.³⁹

Prema britanskom pravu, ako je dete rođeno onesposobljeno, roditelji imaju pravo na postupak protiv istraživača – kliničkog lekara čija bi se, eventualna, odbrana zasnivala na standardu o razumnoj brizi, s tim što bi roditelji morali da dokažu pretpostavljenu uzročnost. U Velikoj Britaniji je još 1976. godine donet *Congenital (Civil Liability) Act*. Po tom zakonu, onaj ko nanese povrede nerođenom detetu odgovara detetu isto kao što bi odgovarao njegovim roditeljima da je njih povredio. Dete rođeno s određenim

³⁸ Upor. Pfeffer / Kent, 2007: 441.

³⁹ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 654–655.

tegotama zbog delovanja na njega u prenatalnom dobu ima pravo na obeštećenje.⁴⁰ Prema našem pravu, prenatalna šteta daje pravo roditeljima na obeštećenje, a istraživač – lekar odgovara na osnovu ugovora ili delikta, ali uvek *po osnovu krivice*, u smislu člana 158 Zakona o obligacionim odnosima (skraćeno: ZOO).⁴¹ Od lekara se očekuje da u svom profesionalnom radu pokaže veliku pažnju koja osigurava kvalitet njegove usluge. Reč je o „pažnji dobrog stručnjaka“, u smislu člana 18, stav 2 ZOO.⁴² Načelno, lekar odgovara samo ako je njegova intervencija bila pogrešna i ako je on za to kriv. Pretpostavka je, dakle, da je postupao bar nehotice, tj. da je načinio grešku koja se mogla izbeći. Ali šta ako fetus umre pre ili u toku pobačaja? Fetus nije pravna osoba, ne postoji krivično delo za feticid kao takvo. U takvim slučajevima prekršaj može da se zasniva ili prema članu 58 britanskog Zakona o prekršaju protiv osobe (*Offence Against the Person Act*) iz 1861. godine, ili prema članu 1 Zakona o (čuvanju) života deteta (*Infant Life (Preservation) Act*) iz 1929. godine, ili prema članu 251 Krivičnog zakonika Srbije⁴³ ako je fetus, kao subjekt, bio sposoban da se rodi živ. Prema našem pravu, „nesavesno pružanje lekarske pomoći“ pripisuje se samo istraživaču – lekaru koji primeni „očigledno nepodobno sredstvo“ ili „očigledno nepodoban način lečenja“. Do krivične odgovornosti ne dovodi svaka greška lekara nego samo krajnje nesavestan postupak. Ako se ustanovi da je određeni lekar načinio stručnu grešku, pitanje je da li je samim tim utvrđena i njegova krivica zbog greške. Jednoglasnog odgovora na ovo pitanje nema u pravnoj literaturi. Prvobitna *Virhovljeva* definicija lekarske stručne greške sadržala je u sebi i krivicu. Virhov je pod greškom podrazumevao zapostavljanje pravila medicine „usled nedostatka potrebne pažnje ili opreznosti“. Izvesni švajcarski pravnici slede i danas to shvatanje, definišući stručnu grešku kao „skriviljeno kršenje lekarske dužnosti pažnje, koje se

⁴⁰ Upor. Jakov Radišić: *Odgovornost zbog štete izazvane lekarskom greškom u lečenju i u obaveštavanju pacijenta*, izd. „Nomos“, Beograd 2007: 99–100. U daljem tekstu.: J. Radišić, 2007.

⁴¹ *Ibid.*, 100; 90.

⁴² *Službeni list SFRJ*, br. 29/78, 39/85, 45/89 i 57/89; *Službeni list SRJ*, br. 31/93; *Službeni glasnik SR*, br. 124/2004.

⁴³ *Službeni glasnik RS*, br. 85/2005; 88/2005; 107/2005.

temelji na nepridržavanju opštepriznatih načela medicinske nauke i prakse“. Oni pri tom odlučno odbacuju gledište po kome stručna greška predstavlja samo „objektivnu stranu“ kršenja opštepriznatih pravila medicinske nauke i prakse, čiji sastavni deo ne čini i krivica. Prema shvatanju nekih nemačkih pravnikâ i lekara, stručna greška jeste, po pravilu, pretpostavka lekareve krivice, ali krivica ne proizlazi neminovno iz stručne greške. I naše je mišljenje da stepen nepažnje, težina greške i prekor zbog krivice nisu od značaja za pitanje *da li* lekar treba da odgovara, nego se o njima vodi računa samo prilikom odmeravanja visine kazne.⁴⁴ Prema britanskim pravnim piscima, članovi navedenih britanskih zakona zahtevaju nameru, u prvom slučaju zbog izazivanja spontanog pobačaja, a u drugom zbog uništenja života. Da se dokaže krivično delo, bilo bi potrebno pokazati da se postupak svodi na konstruktivnu nameru, tj. da se nešto učinilo kada se znalo da je smrt fetusa sasvim visoke verovatnoće, što ne izgleda da je realna.⁴⁵ S druge strane, sasvim je jasno da namerna ili nesmotrena povreda *in utero*, koja je rezultirala neonatalnom smrću može da izazve optužbu za ubistvo iz nehata ili za hotimično ubistvo.⁴⁶ Parnice za pogrešnu smrt fetusa *in utero* uspešne su u SAD, gde velika većina država priznaje sudski spor zbog smrti fetusa sposobnog za život.⁴⁷

Evropska direktiva o tkivima i ćelijama (*European Directive on Tissues and Cells / EUTCD*) postavila je nove standarde za nabavku i korišćenje fetalnog tkiva i ćelija za kliničke primene. Dok se ne primenjuje na abortirane fetuse radi istraživanja, ona se primenjuje na kliničke oglede i eksperimentalne transplantacije. Žena koja se složi da „donira“ fetus za istraživanja takođe će se saglasiti da i ona i njen muž i /ili partner budu testirani na HIV antitela i druge markere i za medicinsku i bihevorističku istoriju bračnog i/ili vanbračnog para,

⁴⁴ Upor. J. Radišić, 2007: 92; J. Radišić: „Lekarska greška i potrebna (dužna) pažnja“, „Lekarska greška i krivica“ u: *Medicinsko pravo*, 2008²: 185–187, fn. br. 36; fn.37 i fn. br. 38. U daljem tekstu: J. Radišić, 2008².

⁴⁵ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 655

⁴⁶ V. slučaj *Kwok Chak Ming v. R* (1963) HKLR 349; slučaj *McCluskey v. HM Advocate* 1989 SLT 175; slučaj *A - G's Reference (No 3 of 1994)* [1996] 2 AllER 10, u: Mason / Smith, 2011⁸: 655, fn. br. 90.

⁴⁷ V. slučaj *Santana v. Zilog Inc* 95 F. 3d 780 (1966), u: *Ibid.*, fn. br. 88.

kako se sada zahteva za donore krvi.⁴⁸ Drugim rečima, pristanak na donaciju abortiranog fetusa uključuje saglasnost da se roditelji podvrgnu kontroverznim i nametljivim pitanjima. U Evropskom parlamentu preovladao je stav da je donacija dobrovoljna i besplatna. Osim toga, novoprodukcija evropska legislativa koja će se odnositi na ćelijske terapije i proizvode tkivnog inženjeringa koji se stavljaju na tržište pripremljena je i o njoj se raspravlja u evropskom parlamentu (*European Commission, 2005*). Ova legislativa dodaje još jednu dimenziju kontrolnim zahtevima za terapije i proizvode koji koriste fetalni materijal. Povinovanje dobroj proizvođačkoj praksi (*Good Manufacturer Practice / GMP*) značilo bi dodatne garancije za postupak i testiranje proizvoda potrebnih za komercijalnu eksploataciju terapija koje koriste materijal izvučen iz abortiranih fetusa. Drugim rečima, sâm abortirani fetus steći će tržišnu vrednost u sistemu koji insistira na dobrovoljnom darivanju tkiva. Ovaj razvoj pokreće pitanje da li će žene, odnosno parovi, biti voljni da podrže razvoj komercijalno raspoloživih terapija iz abortiranih fetusa, i koja se vrsta informacija mora dati ženama, odnosno roditeljima u vreme sakupljanja fetusa ili fetalnog materijala. Takođe će biti potrebno rešiti pitanje patentabilnosti u vezi s pronalascima koji koriste fetalno tkivo.⁴⁹

Naš Zakon o transplantaciji ćelija i tkiva primenjuje se na postupak dobijanja, doniranja, testiranja, obrade, skladištenja i distribucije, između ostalog, i krvi placente i tkiva i ćelija fetusa (član 2, stav 3).⁵⁰ Prema odredbama člana 3, stav 1, tačke 4: „Industrijski proizvod jeste ćelijski produkt koji ćelija stvara i izlučuje, a koji se posle upotrebe u medicini i naučnom istraživanju može da koristi i u industrijskoj proizvodnji, odnosno u komercijalne svrhe.“ Prema našem Zakonu, dakle, i ćelije fetusa mogle bi da sekoriste kao industrijski proizvodi, tj. u komercijalne svrhe, što rađa ista pitanja na koja je već ukazano.

⁴⁸ P. Braude / Manger L. / Warwick M: “Stem cell therapy: Hope or Hype?“, *British Medical Journal*, 330, 2005:1159–1160, u: Pfeffer / Kent, 2007: 444.

⁴⁹ Pfeffer / Kent, *Ibid.*

⁵⁰ *Službeni glasnik RS*, br. 72/2009, koji je stupio na snagu 1. I 2010.

V. Istraživanja na živim fetusima

Možda fetus pre nego što postane sposoban za život privlači najviše emocija u opštem pitanju o istraživanjima na fetusu. Fetus nesposoban za život znači da je on kao celina nesposoban za odvojenu egzistenciju od majke ali da, i pored toga, postoje znaci života u nekim organima. Nema nikakve sumnje da ovo stanje fetusa nudi najveći istraživački potencijal, ali i moguće zloupotrebe. Ali se, ponovo, nameće pitanje da li je ovakav fetus, moralno govoreći, ljudski organizam s bar nekim pravima čoveka. Osim toga, može li čovek da zna da fetus, koji još nije sposoban za život, nema nikakva osećanja i da nije sposoban da doživi bol i patnju? Problem fetalnog doživljavanja bola izgleda nerešiv i pitanje je da li je čovek u stanju da ga reši. Prema većini mišljenja, fetus mlađi od 24 nedelje gestacije ne oseća nikakav bol. Za razliku od Pijl komiteta, Polkinghorne komitet nije bio u stanju da spozna ma koju etičku razliku između fetusa koji još nije sposoban za život i fetusa sposobnog za život. Britanski pravni teoretičari smatraju da krivično pravo nije adekvatno u ovoj oblasti. Moralna dilema ponovo se okreće oko definisanja „života“. Prema nekim autorima, moralni problem mogao bi da se razreši uzimanjem u obzir, prvo, da li postoji placenta i, drugo, da li postoji ili ne potpuna fetalno-materinska veza. Ako postoji, fetus je živ i destruktivno istraživanje ili eksperimentisanje bilo bi moralno neprihvatljivo; ono ne bi trebalo da se dopusti na samim tim osnovama. Ako bi, međutim, fetus još nesposoban za život bio odvojen od majke, ne postoji više sposobnost za samostalnu egzistenciju. Stoga je moguće dokazivati da je njegovo stanje – stanje somatske smrti. Stoga je moguće dokazati da su istraživanja ili eksperimenti izvršeni na telu fetusa u toku intervala između somatske i konačne ćelijske smrti legitimni. Shodno tome, postupak nije ni moralno ni pravno prekorljiv iako su prilike za istraživanja unutar ovih parametara ograničene. Pravno govoreći, misao je sporna na mnogo načina; za mnoge će ostati moralna griža savesti.⁵¹

⁵¹ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 656.

VI. Istraživanja na mrtvim fetusima i fetalnom materijalu

A. Mrtvi fetus i fetalni materijal

Mnoga korisna istraživanja mogla bi da se obave ne fetusima koji su jasno mrtvi ili su nekompletni. Glavna rasprava o moralnosti takvih istraživanja zavisi od toga kako je fetus umro. Ma koji principijelni prigovor na upotrebu tkiva mrtvih fetusa gotovo se sigurno zasniva na opštem prigovoru na abortus. Raspolaganje mrtvim fetusima – kao suprotnosti onim već rođenim – suštinski je pitanje društvene pre nego zakonske prakse. Fetalno tkivo, bilo živo, bilo mrtvo, sada se smatra majčinim tkivom. Iz toga sledi da je mrtav fetus mlađi od 24 nedelje trudnoće sam po sebi, „materinsko tkivo”. Ostaje pitanje koliko daleko ide kontrola žene nad „njениm” tkivom. Osobito, da li je žena njegov vlasnik? Polkinghorne komitet osuđuje prodaju fetalnog tkiva i materijala za komercijalne svrhe. Ovaj sentiment istrajava i u članu 21 Konvencije Saveta Evrope o ljudskim pravima i biomedicini koji zabranjuje trgovinu „ljudskim telom i njegovim delovima kao takvim”. Ovde se posebno ne pominje placenta, za koju se priznaje da *jestе* komercijalne vrednosti. Britanski *Human Tissue Act*, iz 2004. godine, kao i srpski Zakon o transplantaciji ćelija i tkiva, iz 2009. godine, zabranjuju komercijalno bavljenje humanim materijalom za svrhe transplantacije (član 28). Ovo se naročito odnosi na davanje vrednosti fetalnom materijalu za rastući niz terapijskih mogućnosti. Primetimo, ipak, da fetalni materijal koji postane svojina zbog stavljanja na ljudsku kožu, na primer, putem podesnih prezervativnih tehnika, izuzetak je od ovoga pravila prema članu 32 (9) britanskog Zakona o ljudskom tkivu iz 2004. godine. Osim toga, istraživači imaju mogućnost, pre nego majka, da zahtevaju konačna svojinska prava na fetalnom materijalu, čak i ako propuste da dobiju pristanak majke za „rad” koji su izvršili, koji bi služio kao potpuni veto.⁵²

⁵² Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 656–657.

B. Fetus kao donator transplanta

Fetus može da bude uključen kao donator organa po starosti ili kao donator ćelija u ranom stadijumu razvoja. Fetalni organi moraju da budu i zreli i živi ako treba da se upotrebe za dobru svrhu. Jedan potencijalni izvor zrelih organa je mrtvorodeni fetus koji, po definiciji, mora da bude star više od 24 nedelje trudnoće. Jednako po definiciji, međutim, mrtvorodeni fetus ne sme ni da diše niti da pokazuje ma koji drugi znak života jednom kada se odvoji od majke. Sledi da organi fetusa moraju da budu anoksični (prokrvljeni) za jedno neodređeno vreme, ali gotovo sigurno za značajno vreme; šanse da oni budu vijabilni u smislu transplantabilnosti su, stoga, vrlo male. Oni se čuvaju u izuzetnim okolnostima i mrtvorodeni fetusi nisu, uopšte uzev, izvor organa. „Fetusni” donatori moraju da budu živi kada se rode i, u stvari, reč je o novorođenčetu kao donatoru. Ipak, uobičajeno je da se zadrži izraz „fetalni donator” da bi se razlikovao od novorođenčeta koje mora da bude pod medicinskim tretmanom značajno vreme.⁵³

S druge strane, normalne nervne ćelije odraslog ne mogu da se kopiraju, odnosno da se replikuju, a fetalne ćelije aktivno rastu i umnožavaju se. Teoretski, stoga, jedna presađena fetalna nervna ćelija rašće i pružice izvor važnih celularnih metabolita koji su često deficitarni kod starih. Upotreba fetalnog nervnog tkiva za lečenje idiopatskog parkinsonizma starih i njihova proširena upotreba za lečenje drugih degenerativnih bolesti mozga starijih bilo je jedno vreme goruće pitanje. Hitnosti ovakvog načina lečenja odgođene su i postignuta je saglasnost da se stavi moratorijuma na dalje kliničke ogledе. Osim toga, stem-ćelijske terapije ublažile su entuzijazam za postupak sam po sebi. Postupak, zapravo, rađa brojne pravne i etičke probleme, od kojih su četiri problema od velike važnosti.⁵⁴ Suprotno organima fetusa, fetusne moždane ćelije moraju da budu nezrele i idealno je da se uzmu između 10. i 14. nedelje trudnoće. Otuda, prvi je problem, isključujući retku priliku koju pruža spontani pobačaj, da se napravi jasna moralna razlika između izvora fetalnih nervnih ćelija

⁵³ *Ibid.*, 560.

⁵⁴ *Ibid.*, 563.

i korisnika ovih ćelija jer je postupak nerazmrsivo vezan za abortus. Dosledno tome, ma ko se oštro protivi prekidu trudnoće može, takođe, da se protivi terapiji fetalnim moždanim ćelijama. Drugo, očigledno je da moždane ćelije, same po sebi, moraju da budu žive; može li se onda reći da je fetus mrtav kada se podvrgne operaciji? Doduše, mogli bismo ovde da se oslonimo na pragmatizam. Fetus star između 10. i 14. nedelje nije održiv; on nema nikakve organizovane otkucaje srca; njegova pluća ne mogu da funkcionišu kao oksigenatori. Sledi da je on rođen mrtav, ali je još sasvim teško da se utvrdi da li je on „moždano mrtav”. Treće, većina ljudi pokazuje odvratnost prema ma kom obliku zadiranja u mozak i, osobito, prema ideji „moždanih presađa”. Britanska medicinska asocijacija (*British Medical Association / BMA*) preporučila je, stoga, da nervna tkiva treba jedino da se upotrebe za transplantaciju u obliku izolovanih neurona ili fragmenata tkiva, što treba da se potpuno potvrdi.⁵⁵ Najzad postoji izvestan moralni otpor prema ideji da se koriste tkiva vrlo mladih da bi se održalioni stari. U sadašnjem kontekstu, ovo nije pošteno jer stari imaju pravo na raspoložive tretmane kao ma koja druga populaciona grupa. Ipak, pri tom mora da se osigura da je to istinski medicinski tretman oblikovan da olakša određene bolesne procese, a ne stare godine kao takve.⁵⁶

2. ISTRAŽIVANJA NA EMBRIONIMA

I. Opšti pogled

Veštačko oplodjenje predstavlja danas čest način zadovoljavanja želje za detetom. Pošto se neplodnost tretira kao bolest, veštačko oplodjenje ima karakter lečenja, koje je obuhvaćeno i zdravstvenim osiguranjem. S druge strane, opšte je prihvaćen zahtev da pristanak na oplodjenje moraju dati i muškarac i žena kao progenitori i da oboje

⁵⁵ Medical Ethics: “Transplantation of fetal material“ 296 *British Medical Journal* 1410, 1988; R. Gillon: “Brain transplantation (personal identity and medical ethics)“, 22 *Journal of Medical Ethics* 131, 1992, u: *Ibid.*, 564, fn. br. 186 i fn. br. 187.

⁵⁶ Mason / Smith, 2011⁸: 563–564.

imaju pravo da opozovu pristanak u svako vreme, sve do unošenja oplodnih ćelija ili ranih embriona u telo žene.⁵⁷

Pravna intervencija u postupku vantelesnog oplodjenja proizlazi delom iz prirode te tehnike, iz mogućnosti koje ona stvara. Spajanje oplodnih ćelija van tela žene omogućava stvaranje „slobodnog“ ljudskog embriona. Ta činjenica ne znači samo šansu da se putem transfera embriona (ET) ostvari trudnoća za sterilnu ženu već i šansu da, preko donora semene tečnosti, potomstvo dobiju parovi lezbijki ili, preko surogat majke, parovi homoseksualaca. Taj pristup stvara i šansu da se terapijskim intervencijama prevrniraju nasledne bolesti, ali i da se ljudski embrion „kroji“ prema željenim svojstvima, da se stvara više identičnih kopija unikatnog genetskog sklopa.

Pravo kao vid regulative ima za cilj da uspostavi kontrolu u primeni tehnike *in vitro* fertilizacije. Od posebnog interesa je da se uspostavi kontrola nad proizvodnjom i upotrebom IVF embriona, budući da sama tehnika IVF podrazumeva, po pravilu, stimulisanje ovulacije i nastanak većeg broja jajnih ćelija, dakle, i vantelesnih embriona, nego što je potrebno u konkretnom tretmanu. Kontrola u tom smislu može da znači eksplicitnu zabranu proizvodjenja embriona za istraživanja, zabranu svih neterapijskih intervencija i na „prekobrojnim“ embrionima koji nisu transferisani, sprečavanje nastanka prekobrojnih embriona ograničenjem broja jajnih ćelija koje se mogu uzeti u jednom tretmanu ili naučno verifikivanu upotrebu „prekobrojnih“ embriona u eksperimentalne svrhe. Uspostavljanje takve kontrole posredstvom pravnog mehanizma zahteva neku vrstu socijalnog konsenzusa, na čije uobličavanje utiču vanpravni parametri, etička, filozofska i religiozna gledišta.⁵⁸

Polje reproduktivne medicine reguliše većina evropskih i vanevropskih zemalja, posebno fertilizaciju *in vitro*, budući da su na tom polju doneti u mnogim državama posebni zakoni: engleski Zakon o fertilizaciji i embriologiji, iz 1990. godine, s amandmanima iz 2008.

⁵⁷ V. J. Raišić, 2008²: 117–119.

⁵⁸ Upor. Ninković Radoslav / Kandić-Popović Zorica: *Medicinsko-pravni aspekti vantelesne oplodnje*, Beograd 1995: 93-94. U daljem tekstu: Ninković / Kandić-Popović, 1995.

godine;⁵⁹ nemački Zakon o zaštiti embriona, od 1. januara 1991. godine;⁶⁰ španski Zakon o asistiranoj reprodukciji, iz 1988. godine;⁶¹ norveški Zakon o medicinskoj upotrebi biotehnologije, iz 1994. i 2003. godine;⁶² francuski Zakon o donaciji delova tela i produkata ljudskog tela, medicinski asistiranoj prokreaciji i prenatalnoj dijagnozi, tzv. Zakon o bioetici, iz 1994. i 2004. godine;⁶³ švedski Zakon o *in vitro* fertilizaciji;⁶⁴ Zakon o infertilitetu australijske provincije Viktorije, donet još 1984. godine i dopunjen 1987. godine;⁶⁵ grčki Zakon br. 3305/2005 o medicinski asistiranoj reprodukciji; belgijski Zakon o medicinski potpomognutoj prokreaciji i nameni prekobrojnih embriona i gameta, iz 2002. godine;⁶⁶ austrijski Savezni zakon o prokreativnoj medicini, br. 277/1992;⁶⁷ italijanski Zakon iz 2004: Norme o medicinski asistiranoj rađanju;⁶⁸ švajcarski Savezni zakon o medicinski potpomognutom oplodjenju / FMedG, iz 1998. godine; holandski Zakon o inseminaciji (Informaciji donora), iz 2002. godine;⁶⁹ slovenački Zakon o zdravstvenoj neplodnošći in postupih oploditve z biomedicinsko pomočju, iz 2000. godine⁷⁰ i srpski Zakon o lečenju neplodnosti postupcima biomedicinski potpomognutog oplodjenja, iz 2009. godine.⁷¹

Pošto je pravo u ovoj oblasti napustilo zabranu postupka i opredelilo se za kontrolu, neophodno je da se kod načelnih pravnih

⁵⁹ *Human Fertilization and Embryology Act.*

⁶⁰ *Embryonenschutzgesetz.*

⁶¹ *Law No. 35/1988.*

⁶² *Act on Medical Use of Biotechnology.*

⁶³ Law No. 94–654, of 30 July 1994, on the Donation and Use of Elements and Product of Human Body, Medical Assisted Procreation, and Prenatal Diagnosis; LoiN° 2004–800 du 6 aout 2004 relative a la bioethique, J.O N° 182/2004: 14040 (izmene zakona: LoiNo 94–654, J.O 30 juillet 1994: 11056–11067.

⁶⁴ *Law No. 711, of June 1988.*

⁶⁵ *The Infertility Medical Procedures Act.*

⁶⁶ *Loi relative à la procréation médicalement assistée at à la destination des emryons surnuméraires et des gamètes.*

⁶⁷ *Act on Procreative Medicine (FMedG) / Bundesgesetzblatt.*

⁶⁸ *Službeni list 45/04, 2004.*

⁶⁹ *Artificial Insemination (Donor Information) Act.*

⁷⁰ *Uredni list, 70/2000.*

⁷¹ U daljem tekstu: Zakon o lečenju neplodnosti u postupku BMPO ili samo naš Zakon, *Službeni glasnik RS*, br. 72/2009; primenjuje se od 1. januara 2010.

pitanja postupka vantelesne oplodnje definišu okviru dopuštenog. Na pravu je da definiše te granice, da odredi status tehnike vantelesnog oplodjenja i status vantelesnog embriona.

Prema našem Zakonu, *embrion* se definiše kao oplodena jajna ćelija (zigot) koja se deli u toku prvih 56 dana, izuzev vremena tokom koga je razvoj bio zaustavljen, sposoban za dalji razvoj, i to od trenutka spajanja jedra i dalje svaka totipotentna ćelija embriona koja se u za to neophodnim uslovima može dalje da deli i razvija u individuu (član 3, stav 1, tačka 9). Prvih 56 dana od oplodjenja podrazumeva, u naučnom smilu, da je morfogeneza u prva dva meseca gestacije okončana i da počinje organogeneza do razvoja u individuu. Zakon određuje *rani embrion* kao zigot i embrion koji se razvija van materice manje od 14 dana ili do pojave primitivne pruge. *In vitro* embrion je embrion van tela žene (ljudskog bića) (član 3, stav 1, tačke 10 i 11).

U ovom delu poglavlja razmatraju se sledeća pitanja koja se tiču istraživanja na ljudskim embrionima, koja proističu iz IVF tretmana: vantelesno oplodjenje u pravu; vantelesni embrioni u pravu; eksperimenti na vantelesnim embrionima i genska terapija na oplodnim ćelijama i embrionima.

II. Vantelesno oplodjenje u pravu

Odrediti status vantelesnog oplodjenja, odnosno *artificijelne fertilizacije* ili fertilizacije *in vitro* (IVF) znači razrešiti jedno od ključnih načelnih pitanja: da li je IVF tehnika terapijska, namenjena prevazilaženju steriliteta ili je tehnika šire primene. Ako se vantelesno oplodjenje tretira ka terapija steriliteta, onda je to metod relativno ograničenog opsega primene namenjen, pre svega, sterilnim parovima koji ne mogu da ostvare želju za potomstvom drugim medicinskim metodom. Transfer embriona u sterilnu majku predstavljao bi završan čin ili terapijski finalitet sterilnog para. Opcija da se IVF tehnika tretira kao strogo terapijski metod, koji se primenjuju primarno kada postoji medicinska indikacija ili pak kao metod koji isključuje određene kategorije lica kao *a priori* nepodobne za tretman zbog nedostatka medicinskih indikacija, ima za posledicu da se asistirana reprodukcija vidi ne kao isključivo pravo pojedinca,

već kao pitanje interesa deteta u ime koga mogu da se pravnim mehanizmom ustanove ograničenja prava na prokreaciju. Srpski Zakon o lečenju neplodnosti postupkom BMPO ulazi u ovu grupu pravnih sistema.⁷²

Druga opcija kod određivanja statusa vantelesnog oplodjenja, a time i nezaobilazno pitanje pristupa tretmanu, jeste da vantelesno oplodjenje bude metod šire primene: metod „stvaranja dece“, u kom slučaju bi medicinska indikacija u vidu steriliteta para bila samo jedna od mogućih. U pozadini tog opredeljenja je stav da asistirana reprodukcija predstavlja put da se ostvari pravo na prokreaciju, koje kao takvo ne može da bude suspendovano pravnom normom. Shodno tome, niz evropskih i vanevropskih pravnih sistema dopušta danas i lezbijskim i homoseksualnim parovima mogućnost da pristupe asistiranoj fertilizaciji. Iako u teoriji i u uporednom pravu postoje različita rešenja ovoga pitanja, neka prava dozvoljavaju surogat materinstvo, kao u Grčkoj, Izraelu, Rusiji, Ukrajini, Belgiji, Engleskoj, Holandiji, australijskim državama Viktorija i Kvislend, nekim državama u SAD, u Indiji i drugde, dok je u nekim zemljama to zabranjeno, kao u Francuskoj, Nemačkoj, Austriji, Švedskoj, Italiji, Srbiji i u drugima.⁷³

Posledice po koncepciju porodice i po interes deteta od izuzetne su važnosti da li se prihvata opcija IVF tehnike kao tretmana infertilnosti ili kao opcija tehnike šire primene. S druge strane, ako se dopusti korišćenje vantelesnih embriona i za istraživanja, inicijalni cilj postaje dopunjen istraživačkim, a time i sam IVF metod izlazi iz okvira tretmana konkretnog para, bilo heteroseksualnog, bilo istopolnog. On postaje i istraživačka terapijska procedura u različitim domenima reproduktivne medicine, kao što je usavršavanje kontraceptivnih metoda, usavršavanje same tehnike vantelesnog

⁷² V. član 26, stav 1–4 (ograničenje na bračne i vanbračne heteroseksualne parove, sa značajnim ograničenjima za ženu koja živi sama); član 56, stav 1, tačka 24 (zabrana postupka BMPO ljudima istog pola) i član 56, stav 1, tačka 25 (zabrana surogat materinstva, kao i rađanja deteta u nameri da se ono po rođenju preda trećem licu). Upor. Ninković / Kandić-Popović, 1995: 99.

⁷³ Upor. Olga Cvejić-Jančić: „Aktuelni izazovi biomedicinski potpomognute oplodnje“, *Pravni život*, Tom II; br. 10/2010: 12 i dalje. U daljem tekstu: O. Cvejić-Jančić, 9/2010.

oplođenja, ali i kao način proširenja naučnih saznanja u oblasti genetskih i kongenitalnih anomalija.⁷⁴

III. Vantelesni embrioni u pravu

A. Biološki pojam embriona i njegov moralni status

a) Nastanak i razvoj preimplantacionog embriona

Da bi se sagledala logika pravnih rešenja o moralnom statusu tzv. preimplantacionog embriona i o dopuštanju istraživanja na tom entitetu, potrebno je da se ukratko opiše razvoj preimplantacionog embriona kao biološkog supstrata. Početak pravne zaštite preimplantacionog embriona sledi od momenta fertilizacije, a osnov moralnog statusa je kasnija faza u razvoju preembriona. Moralni status, po pravilu, ne podudara se s priznavanjem pravnog statusa koji bi implicirao postojanje prava preembriona.

Prema jednom određenju, *preembrion* ili, prema našem Zakonu, *rani embrion*, jeste ljudski embrion koji postoji prvih 14 dana od momenta fertilizacije. Prva faza u nastajanju embriona, označena kao proces fertilizacije, traje oko 24 sata i počinje ulaskom semene tečnosti u jajnu ćeliju; posle 9–12 sati uočava se formiranje muškog i ženskog pronukleusa, a posle 30 sati ujedinjuju se hromozomi koji potiču od oplodnih ćelija u procesu poznatom kao singamija, kada nastaje ljudski zigot (spoj, veza muškog i ženskog gameta – oplođeno jaje); to se dešava u približno 80% slučajeva. Singamija označava, u stvari, momenat nastanka ljudskog zigota, ali ne i momenat kada je već prepoznatljiva genetska struktura, kao početak nastanka novog ljudskog entiteta i kao temelj moralnog statusa tzv. preembriona.⁷⁵

Posle završetka fertilizacije, u kratkom intervalu (1–3 sata) počinje prva deoba preimplantacionog embriona, koja rezultira dvoćelijskim stadijumom poznatom kao blastomer. Sledi sukcesivna deoba ćelija kojima se preembrion uvećava u ćelijskoj masi

⁷⁴ Upor. Ninković / Kandić-Popović, 1995: 100–101.

⁷⁵ Ninković / Kandić-Popović, 1995: 107–108; J. Radišić, 2008²: 121.

geometrijskom progresijom, ali ne i u volumenu jer svakom daljom deobom blastomer postaje progresivno manji. Za pitanje moralnog statusa preembriona momenat od kada počinje deoba zigota posebno je značajan, pošto je pokazatelj „potencijala“ tog entiteta da se razvije u individuu.⁷⁶

Za one koji smatraju da je ljudska genetska struktura osnov za priznavanje moralnog statusa preembriona, stadijum u razvoju od 4 do 6 ćelija naročito je bitan jer se tada prepoznaje genetska struktura preembriona iako se hromozomi ranije ujedinjavaju. Neki autori smatraju da se genetska struktura preembriona prepoznaje već u dvoćelijskom stadijumu. Za druge, važan momenat u razvoju preembriona nastaje u trećem ciklusu ćelijske podele, kada entitet dostiže osmoćelijski stadijum i taj proces je poznat kao zbijanje (*compaction*), koje postepeno dovodi do razvoja preembriona kao sfere ćelija. Istovremeno s ovim procesom odigrava se i proces razgradnje spoljašnje zone preembriona i zahvaljujući tečnosti koja počinje da ispunjava unutrašnju sferu ćelija embrion se postepeno uvećava u volumenu, pa nastaje rani blastocit. Ove razvojne promene događaju se do oko šestog dana od momenta fertilizacije i to je nabitniji period za istraživanja embriona. Transfer embriona (*ET*) u uterus žene najčešće se obavlja u periodu između prve deobe i osmoćelijskog stadijuma, gde spoljašnje ćelije blastocita osvajaju liniju uterusa i počinje implementacija embriona. Dvanaestog dana od momenta fertilizacije počinje da se nazire osnovna struktura koja će oformiti embrion, da bi oko 14. dana postala vidljiva grupa ćelija – tzv. embrionalna ili primitivna brazda. Taj momenat uzima se, po pravilu, kao granična linija u razvoju preembriona jer od tada počinje da se nazire formiranje nervnog sistema i taj ljudski entitet počinje da oseća bol.⁷⁷

Nejasan je i neobjašnjiv kontradiktoran stav o vremenu od koga embrion, odnosno fetus „počinje da oseća bol“; naime, u teoriji stoji

⁷⁶ *Senate Select Committee on Human Embryo Experimentation in Australia, AGSP, Canberra 1986:13, u: Ninković / Kandić-Popović, 1995: 108.*

⁷⁷ I. Walters: “Ethics and New Reproductive Technologies: An International Review of Committee Statements“, *Hasting Center Report*, 1987, Supp.1–9, 13(3), u: *Ibid.*

da preembrion „počinje da oseća bol“ 14. dana od fertilizacije pošto počinje da se formira nervni sistem, dok se, istovremeno, za fetus kategorički dokazuje da *ne može da oseća bol* pre 24. nedelje gestacije! Postavlja se pitanje da li je to, zapravo, način na koji sebe „teše“ zagovornici istraživanja na vantelesnim embrionima da bi istraživanja obavljali čistije savesti ili su razlozi čisto utilitaristički!

b) Gledišta o osnovama moralnog statusa preembriona

Dva su gledišta o tome šta čini osnovu moralnog statusa embriona: pripadnost ljudskoj vrsti, što je određeno momentom fertilizacije, ili posedovanje određenih svojstava koja embrion stiče kao pripadnik ljudske vrste, što se događa u određenom stadijumu razvitka. Prema jednima, to je stupanj u razvoju embriona koji ga čini nepromenljivim entitetom, dok je, prema drugima, to određeni mentalni kvalitet embriona manifestovan u sposobnosti da oseća bol.

Odgovor na pitanje šta je osnov moralnog statusa ranog ljudskog entiteta, poput embriona *in vitro*, predstavlja stvar izbora, opredeljenja za signifikantnu tačku od koje se smatra da taj entitet zaslužuje moralni status. S gledišta prava, značenje moralnog statusa i osnov na temelju koga će se takav status priznati embrionu *in vitro*, relevantan je jer, po pravilu, koincidira sa zabranom istraživanja od momenta od kada se uzima da embrion *in vitro* stiče moralni status. U pravu preovlađuje opcija da osnov za priznanje moralnog statusa embriona treba da bude određen „ljudski kvalitet“. Taj „kvalitet“ obeležava se momentom formiranja tzv. embrionalne brazde, tj. sposobnosti embriona da oseća bol (s obzirom na početak razvoja nervnog sistema), što je opcija pre zasnovana na postignutom konsenzusu, a manje na biološkim činjenicama o embrionalnom razvoju. Prema tome, preovlađuje gledište da embrion *in vitro* treba da stekne moralni status, ne s obzirom na svoje ljudsko poreklo, već s obzirom na kvalitet koji mu daje ljudskost: reč je o svojstvu humaniteta (*humaness*), naspram osnova koji bi se zasnivao na pripadnosti ljudskoj vrsti (*humanity*).⁷⁸

⁷⁸ Upor. Ninković / Kandić-Popović, 1995: 122.

B. Pravno određivanje vantelesnih embriona i njihov pravni status

Određivanje ljudskog embriona *in vitro* u pravu treba da označi momenat od kada takav entitet stiče status embriona i, s obzirom na to, od kada postaje zaštićen.

Prema određenju u nemačkom pravu, ljudski embrion *in vitro* je „oplođena jajna ćelija od trenutka spajanja sa semenom, kao i svaka ‚totipotentna‘ ćelija koja se pri postojanju za to neophodnih pretpostavki može da deli i razvija u individuu“. Embrioni začeti *in vitro*, koji nisu preneti u ženu, ne uživaju zaštitu niti preko krivičnog dela nedozvoljenog prekida trudnoće, niti preko krivičnog dela ubistva, niti preko dela telesne povrede. Ne dolaze u obzir ni krivična dela kojima se štite čovekova imovinska dobra jer s oplodnjem oplođena jajna ćelija gubi svojstvo stvari, tačnije rečeno, nastali čovečji život nema osobine stvari.⁷⁹ Stoga su sve do donošenja Zakona o zaštiti embriona, tj. do 1. januara 1991. godine, nemački istraživači mogli slobodno da raspolazu vantelesnim embrionom: da ga upotrebe u eksperimentalne svrhe ili da ga prepuste njegovoj sudbini. Zakon o zaštiti (vantelesnih) embriona polazi od stanovišta da je čovečji embrion dostojan pravne zaštite već u ranoj fazi svog postojanja. Onaj ko učini ili ko dopusti da nerođeni život u retorti umre, upropašćuje prirodnu šansu da se taj život razvije u rođenog čoveka. Embrion u staklenoj posudi lišen je prirodne zaštite majčinog organizma i ostavljen je na milost i nemilost trećima. Zato se smatra da on zaslužuje naročitu pravnu zaštitu. Nemački zakonodavac upotrebio je najjače oružje (*ultima ratio*), tj. krivičnopravne sankcije. Time je nerođenom čovekovom životu priznat viši rang u odnosu na slobodu naučnog istraživanja. Centralno mesto u Zakonu o zaštiti embriona zauzima odredba kojom se zabranjuje veštačko oplodjenje jajne ćelije u neke druge svrhe osim radi izazivanja trudnoće žene od koje ćelije potiču (§ 1, stav 1, tačka 1). Time je istraživanje na živim embrionima bezuslovno zabranjeno, osim istraživanja koja služe

⁷⁹ Jakov Radišić: „Pravna zaštita embriona u Saveznoj Republici Nemačkoj“, *Pravni život*, Tom I, br. 9/2000: 138, fn. br. 28. U daljem tekstu: J. Radišić, 9/2000.

održavanju života embriona i pod uslovom da se očekivana saznanja ne mogu pribaviti na drugi način.⁸⁰ Osim toga, Zakon zabranjuje veštačko oplodjenje više jajnih ćelija nego što unutar jednog ciklusa žene treba da se prenese na nju (najviše tri). I po našem Zakonu u jednom postupku BMPO nije dozvoljeno uneti u telo žene više od tri embriona (član 55, stav 3). Tako se sprečava stvaranje „prekobrojnih“ embriona, koji bi najčešće morali da se unište. Zakon ne dopušta ni oplodjenje jajnih ćelija radi docnijeg poklanjanja embriona ili radi njegove implementacije u tzv. surogat-majku, niti oplodjenje jajne ćelije žene koja je unapred izrazila spremnost da svoje dete (posle rođenja) prepusti nekom trećem. Isto rešenje sadrži i naš Zakon u postupku BMPO (član 56, stav 1, tačka 25). Konačno, zabranjena je i tzv. postmortalna inseminacija, tj. oplodjenje jajne ćelije spermom muškarca posle njegove smrti. Takvo opredeljenje nemačkog zakonodavca proizlazi iz težnje da se izbegne da se dete prinudi da odrasta bez oca.⁸¹ Istu odredbu sadrži i naš Zakon u postupku BMPO (člana 56, stav 1, tačka 17).

Prema tome, pravna zaštita vantelesnih embriona nije moguća na osnovu opštih pravnih propisa jer su oni namenjeni gotovo isključivo rođenim ljudima. Stoga su nužni posebni pravni propisi kojima se embrion štiti, a to su propisi o veštačkom oplodjenju ili neki drugi pravni propisi. Imajući to u vidu, neke zemlje donele su svoje posebne propise o zaštiti embriona, dok su druge takvu zaštitu osigurale propisima o veštačkom oplodjenju uopšte. U tim propisima došao je do izražaja stav da embrion *ima svoje ljudsko dostojanstvo iako nije nosilac subjektivnih prava*. On ima pravo na život kao i rođeni čovek. Zato ne smeju da se proizvode embrioni koji treba da posluže isključivo u istrživačke ili neke druge svrhe.⁸² Unapred postavljen cilj stvaranja embriona treba da bude samo veštačko izazivanje trudnoće. *Od medicinskih ogleđa s vantelesnim čovečjim začetkom treba da se dopuste samo lečeci, odnosno terapijski*, jer su oni ogleđi *za embrion, a ne na embrionu* (kurzv – V.K.T.). Budući da

⁸⁰ *Ibid.*, 138–139, fn. br. 32.

⁸¹ *Ibid.*, 139, fn. br. 33.

⁸² V. npr. § 1, stav 2, tačka 2 nemačkog zakona o zaštiti embriona; član 2 španskog Zakona o tehnikama asistiranog oplodjenja; član 56, stav 1, tačka 3 i 19 našeg Zakona u postupku BMPO.

ne poseduje pravo samoodređenja niti neko drugo subjektivno pravo, embrion nije u stanju da svoje učešće u ogledu opravda vlastitim pristankom. Njegov pristanak nije u stanju da zameni ni saglasnost njegovih genetskih roditelja jer niko nije ovlašćen da raspolaže tuđim životom. Roditelji imaju jedino pravo da raspolažu vlastitim oplodnim ćelijama, ali nemaju pravo da odlučuju o opstanku embriona koji je proistekao iz njih. Druga je stvar kad su posredi embrioni koji ne odgovaraju za prenošenje u telo žene ili koje bi inače valjalo pustiti da umru.⁸³

Međutim, ovo nije stav koji dele sve evropske i vanevropske zemlje. Velika Britanija i SAD imaju drukčiji odnos prema vantelesnim embrionima. U SAD je proizvodnja embriona radi istraživanja ne samo dozvoljena nego je još i finansijski podržana.⁸⁴ Ni britanski *Human Fertilisation and Embryology Act* ne polazi od shvatanja da embrion *in vitro* predstavlja biće koje već ima ljudsko dostojanstvo. Stoga dopušta izvođenje istraživanja na ranom embrionu do 14 dana starosti, tj. da se on „utroši“ radi tuđe koristi. Dozvoljeno je, dakle, stvaranje vantelesnih embriona radi istraživačkih ciljeva, kao i upotreba onih „prekobrojnih“. Štaviše, Zakon propisuje da se embrion namenjen za istraživanje ne sme da upotrebli u druge svrhe, pa ni za izazivanje trudnoće. Poimenično se dopušta istraživanje na embrionima radi razvoja kontraceptivnih i abortivnih sredstava, kao i zbog unapređenja industrije lekova.⁸⁵ U svavi, britanski Parlament naginje filozofiji prema kojoj biomedicinska istraživanja i, otuda, medicinski napredak, ne treba da bude zadržavan sve dotle dok se ne pokazuje da je pozitivno štetan. Mora se istaći da je ova „filozofija“ suprotna ne samo slovu i duhu nove *Helisinške deklaracije* već je suprotna i slovu i duhu svih usvojenih evropskih deklaracija i konvencija koje se tiču biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda na ljudima.⁸⁶ No, britanski pravni pisci smatraju da bez implementacije kod embriona

⁸³ J. Radišić: *Medicinsko pravo*, 2008²: 122–123; V. Član 60, stav 3 našeg Zakona u postupku BMPO.

⁸⁴ Deutsch / Spickoff, 2003: 377.

⁸⁵ J. Radišić, 2008²: 129, fn. br.67 i fn. br.68.

⁸⁶ V. npr. član 4 i član 7 (b) Uneskovke Univerzalne deklaracije o bioetici i ljudskim pravima (2005).

in vitro ne postoji nikakva ljudska interakcija. Osim toga, nikakva moralna vrednost ne može da se pripíše embrionu na osnovu njegovog potencijala za personalitet / subjektivitet – nikakav takav potencijal ne postoji u sredini *Petri* suda.⁸⁷ Usvajanje ove premise rešava čovekove moralne probleme i u pogledu istraživanja na vantelesnom embrionu koja, ako se izvrše dobro, moraju da budu vredna za društvo u celini. Ipak, ovaj zaključak ne može da se prihvati bez kvalifikacije, u najmanju ruku, da s embrionom *in vitro* mora da se postupa s dužnim poštovanjem koje se duguje ma kom živom ljudskom tkivu. Najvažnije, zagovaranje istraživanja na vantelesnom embrionu do 14. dana od fertilizacije bilo bi neadekvatno ako bi tehnološki nepredak došao do stepena koji bi omogućio „rast“ fetusa do potpunog termina *in vitro*; ako se to desi, bili bismo sučeni s proizvodnjom nehumanizovanih ljudskih bića, što bi bilo nepodnošljivo. Može da se tvrdi da, čak i ako se zaključi da neimplantiran „suvišan“ embrion nema nikakvu moralnu vrednost *po sebi*, treba da mu se dodeli *izvesna* vrednost na osnovu toga da on ima značajnu moralnu važnost za druge. Ali, kad god se razmatraju tehnička unapređenja, odnosno tehnička ograničenja, iskršava neizbežno pitanje: „Koliko ćemo dugo biti u stanju da to činimo?“ Kompetentni istraživači anticipiraju da će veštačke materice biti raspoložive kroz nekoliko godina.⁸⁸ Za sada, međutim, interesi embriona / fetusa zaštićeni su od povrede sekcijama 3 (3) (a) i 41 (1) (b) britanskog Zakona, iz 1990. godine, krivičnopravnim sankcijama sa više od 10 godina zatvora, zbog držanja ili upotrebe embriona i/ili fetusa *in vitro*, kako god da su stvoreni, koji su stari više od 14 dana, isključujući vreme u kome su držani zamrznuti. I naš Zakon zabranjuje u postupku BMPO *ektogenezu*, odnosno stvaranje ljudskog bića van materice (član 56, stav 1, tačka 23). U svakom slučaju, zaključuju britanski teoretičari, *izvesna* kontrola nad embrionalnim istraživanjima je esencijalna. Otuda i razlog što vlada treba da bude zainteresovana za zaštitu embriona – moguće najranjivijeg oblika

⁸⁷ Mason / Smith, 2011⁸: 277–278.

⁸⁸ V. Amel Alghrani / Margaret Brazier: “What is it? Whose it? Re-positioning the fetus in the Context of Research“?, *Cambridge Law Journal*, 70(1), March, doi: 10.1017/0008197311000171, 2011:51–82.

ljudskog života.⁸⁹ Sledeći iznete stavove, britansko zakonodavstvo, za razliku od nemačkog, umesto da dopusti da „prekobrojni“ embrioni *in vitro* budu osuđeni da umru, značajno proširuje istraživanja na vantelesnim embrionima, čak i iznad granica koje preporučuje Savet Evrope. Najvažniji razvoj, uveden Zakonom 2008. godine, ogleda se u usvajanju rešenja prema kome se proizvode embrioni koji sadrže mešavinu ljudske i životinjske DNK – *samo za svrhe istraživanja*. Pod posebnim uslovima, Zakon iz 2008. godine priznaje četiri kategorije „pomešanih ljudskih embriona“.⁹⁰ To su:

- citoplazmatični hibridi kod kojih se unosi humano jedro i zamenjuje jedro životinjskih oocita koji se posle toga stimulišu da se formira embrion. Naučna potreba za ovakvim postupkom javila se usled nedostatka ženskih polnih žlezda (*ovuma*, lat. *ab ovo*) iz kojih će se razviti ljudske stem-ćelije (matične ćelije), o kojima će biti reči u narednom odeljku. Tako stvoren embrion je bolja opcija, prema mišljenju britanskih pravnih teoretičara, nego da se uništi embrion *in vitro*. Nameće se, ipak, etičko pitanje „da li su oni pravi tip embriona“;
- humano-animalni hibridni embrioni stvoreni korišćenjem ljudskih jajnih ćelija i sperme jedne životinje ili obratno (*vica versa*);
- humano transgenetski embrioni stvoreni uvođenjem životinjske DNK u ćeliju embriona i
- humano-animalne himere koje uključuju ljudske embrione koji se menjaju s dodatkom jedne ćelije ili više životinjskih ćelija.

Koliko je poznato, ne postoje nikakvi naučni zahtevi za stvaranjem mešanih embriona poslednja tri tipa. S druge strane, važno je istaći da Zakon jasno razlikuje istraživanja i terapiju u definisanju pomešanih embriona. Shodno tome, sekcije 3, 4 i 4A Zakona određuju aktivnosti koje *ne mogu* i *neće biti dopuštene*. One uključuju: ubacivanje u ženu bilo kakvih gameta ili embriona drukčijih od onih koji su određeni kao dopušteni – gamet je onaj koji je proizveden ili dobijen iz muškarca ili žene i čiji nukleus (jedro) ili mitohondrijska DNK nisu promenjeni, a dopušteni embrion je onaj koji je proizveden fertilizacijom dopuštene jajne ćelije i dopuštene sperme; ne sme da postoji nikakva promena DNK ma koje ćelije

⁸⁹ Mason / Smith, 2011⁸: 278.

⁹⁰ Sekcija 4a (6) uneta je u Zakon iz 1990. godine.

embriona *in vitro* i ne sme da bude dodata nijedna ćelija drugoj, kojom sede vlastite ćelije embriona *in vitro*. *Terapijska upotreba pomešanih embriona ma koje vrste je, stoga, nedopuštena i dozvola da se to čini ne može da bude izdata* (kurziv – V.K.T.).⁹¹

Britanski zakonodavac zabranjuje da se drži ili upotrebi jedan embrion *in vitro* posle pojavljivanja primitivne brazde, tj. posle 14 dana i ne kasnije od 14. dana od dana u kome je postupak stvaranja embriona *in vitro* počeo, s tim što se isključuje vreme za koje je embrion *in vitro* bio uskladišten, odnosno zamrznut.⁹² Amandmani, tj. Zakon iz 2008. sadrži neke važne izmenjene definicije u odnosu na Zakon iz 1990. godine. Jedan embrion definiše se sada, izuzev tamo gde se drukčije kaže, kao živi ljudski embrion različit od jednog pomešanog ljudskog embriona, koji uključuje žensku jajnu ćeliju koja je u postupku fertilizacije sposobna da rezultira u jednom embrionu.⁹³ Sve dotle dok Zakon reguliše stvaranje embriona, *definicija se primenjuje samo na stvaranje embriona van ljudskog tela i na embrione gde je fertilizacija ili ma koji drugi postupak kojim je embrion stvoren počeo izvan ljudskog tela* (kurziv – V.K.T.). Komitet koji izdaje dozvolu (*Licence Committee*) ovlašćen je da menja, opoziva ili odbija obnavljanje dozvole klinici u svetlu ma kog odstupanja od odredaba Kodeksa prakse (*Code of Practice*). Kodeks nije zakonski obavezujući *per se* iako može da uključi odredbe koje *jesu* zakonski obavezujuće. Činjenica da se on ne sledi imala bi za posledicu ozbiljne krivičnopravne i građanskopravne postupke koji bi se pokrenuli protiv optužene klinike.⁹⁴

Prema ranijim preporukama Parlamentarne skupštine Saveta Evrope, ljudski embrion treba da se zaštiti od momenta od kada počinje život, budući da je on „kontinuum u biološkom i genetskom razvoju „koji prolazi kroz sukcesivne razvojne faze: zigot, morula, blastula, preimplementacioni embrion, embrion i fetus“. Činjenica da embrion predstavlja „biološki i genetski kontinuum“ ne znači da nije moguće upotrebiti taj entitet u istraživanju. U tom smislu, neophodno

⁹¹ Mason / Smith, 2011⁸:253.

⁹² Sekcija 3 (4) kao amandman na Zakon iz 1990. godine Zakonom iz 2008.

⁹³ Sekcija 1 (1) kao amandman na Zakon iz 1990. godine Zakonom iz 2008.

⁹⁴ Mason / Smith, 2011⁸: 253–254.

je naći ravnotežu između poštovanja inherentnog svakom ljudskom biću i slobode naučnog istraživanja.⁹⁵ U odredbama stava 1 i 2 člana 18 Konvencije Saveta Evrope o ljudskim pravima i biomedicini, iz 1997, odnosno 2009. godine: stoji: „Ukoliko pravo dopušta istraživanja na embrionu *in vitro*, mora da se garantuje prikladna zaštita embriona. Zabranjeno je stvaranje ljudskih embriona radi istraživačkih ciljeva.“

Neki autori ističu da embrion *in vitro* ne može da bude u pravnom statusu tretiran drukčije nego embrion *in utero*. Termin *pravo* u kontekstu nerođenog života uopšte znači da embrion ne uživa sopstvena prava. U zakonodavstvu i sudskoj praksi najčešća je opcija da se ne definiše pravni status embriona *in vitro*. Britansko pravo, na primer, ne uređuje status embriona *in vitro*. Embrioni *in vitro* uživaju manju pravnu zaštitu od embriona *in vivo* jer embrioni *in vitro* mogu da budu proizvedeni za istraživanja uz odobrenje, mogu da budu upotrebljeni u istraživanju do 14. dana od fertilizacije, a mogućnost njihovog zamrzavanja umanjuje šansu za njihovo implementiranje u *uterus*. Nasuprot tome, embrioni *in vivo* postaju u pravu zaštićeni već od momenta implementacije. Sve što je u prethodnom odeljku rečeno o pravnom statusu fetusa važi *mutatis mutandis* i za pravni status embriona *in vivo*. Jedini pravni akt koji eksplicitno određuje status embriona *in vitro*, i to u kontekstu određenih prava, jeste Zakon američke države Luizijane.⁹⁶ U njemu se kaže da je ljudski embrion *in vitro* oplođena ljudska jajna ćelija s određenim pravima garantovanim zakonom, sastavljen od jedne ćelije ili više ljudskih ćelija i ljudskog genetskog materijala tako ujedinjenih i organizovanih da će se razviti *in utero* kao rođeno dete.⁹⁷ *In vitro* oplođena jajna ćelija je „biološko ljudsko biće“ prepoznato kao poseban entitet, koje može da traži sudsku zaštitu u slučaju povrede prava. U članu 124 istog zakona istaknuto je da *in vitro* oplođena jajna ćelija ima status *judicial person* i da nije vlasnik ni lekara ni donatora sperme i oocita.⁹⁸ U članu 129 precizira se da *in vitro*

⁹⁵ Upor. Ninković / Kandić-Popović, 1995: 114.

⁹⁶ *États-Units (Louisiane, Loi du 14 juillet 1986*, u: *Service des affaires européennes, avril 1991, No. 21, Annexe No.20*, u: Ninković / Kandić-Popović, 1995: 116.

⁹⁷ Chap 3, Art 121 Loi du 14 juillet 1986 (Louisiana), u: *Ibid.*

⁹⁸ Art.124–126. Loi de 14 juillet 1986 (Louisiana), u: *Ibid.*

oplodena jajna ćelija, ako posle 36 sati pokazuje zaustavljanje u razvoju, nije živa (*non-viable*), i kao takva nema status posebnog entiteta sa sopstvenim pravima. S druge strane, pravni status *in vitro viable* embriona povlači zabranu njegovog namernog uništenja.⁹⁹

IV. Istraživanja na vantelesnim embrionima

Postoje dva potpuno različita oblika istraživanja koja uključuju humane embrione. Moralna rasprava koja je prethodila usvajanju britanskog *Human Fertilization and Embryology Act* 1990. godine bila je zainteresovana za istraživanja na embrionima, pre svega zbog boljeg razumevanja embrionalnog razvoja, reproduktivnih procesa i genetskih bolesti. Nedavno, međutim, ovaj oblik istraživanja ostao je u drugom planu, zbog entuzijazma za istraživanja terapijske upotrebe stem-ćelija uzetih iz embriona. U ovom obliku istraživanja embrion je potencijalni izvor materijala za korišćenje drugima; nije embrion, sam po sebi, predmet istraživanja, već on, pre, postaje izvor korisnog istraživačkog materijala za mnogo širu primenu. Dva oblika istraživanja razmatraće se odvojeno zbog njihove važne moralne i naučne razlike, uprkos činjenici da postoje, naravno, moralna i naučna pitanja zajednička za oba istraživanja.

Nijedna zemlja koja je prihvatila i dopustila aktivan IVF program ne može da izbegne dilemu o otvorenom uništenju embriona *in vitro* kao humanog organizma ili o njegovoj upotrebi za širu društvenu korist. Ako se uzme u obzir višak embriona, koji zaostaju posle IVF tretmana, nameće se pitanje šta je alternativa embriocidu. Politika mnogih zemalja jeste da se fenomen „preostalih embriona“ uzme kao prihvatljiv moralno polovičan način za opravdavanje embrionalnih istraživanja. Dok ranom embrionu nedostaju bitni kvaliteti koji odlikuju ljudsku jedinstvenu jedinku vrednu moralnog poštovanja, kao istraživačka alatka preembrion ima znatne kvalitete i potencijal. Najveći broj zemalja, uključujući Savet Evrope, smatra da je istraživanje na „preostalim“ embrionima prihvatljivo, ali da stvaranje embriona u tom cilju nije. Uprkos tome, nije lako ustanoviti moralni osnov za ovu tvdnju. Potrebno je napraviti razliku između povrede i

⁹⁹ Upor. Ninković / Kandić-Popović, 1995: 116.

pogreške. Sve dotle dok je konačni ishod uništenje „prekobrojnih“ embriona *in vitro*, povreda učinjena embrionu ista je u svakom slučaju. Ništa *loše* nije učinjeno embrionu u vreme kada je on formiran da bi bio implementiran u ženin *uterus*. Kasniji propust da se postigne taj cilj nastao je usled okolnosti koje su uveliko izvan kontrole osobe koja je dovela do postojanja embriona *in vitro*. Suprotno tome, razvoj embriona *in vitro* s izričitom namerom da se on uništi jasno je *pogrešan* u momentu njegovog formiranja. Otuda, dok je učinjena povreda u oba slučaja ista, učinjena pogreška je različitog kvaliteta. Ovo je problem i najteža prepreka za svetske zakonodavce. Velika Britanija je svetski „lider“, izuzev Belgije, koja je napravila izbor u korist sličnog moralnog statusa embriona *in vitro* bilo da je on „preostali višak“ ili da je stvoren za poseban cilj istraživanja na njemu i uz odgovarajuće odobrenje.¹⁰⁰ No, takav „istraživački entitet“ može biti predmet istraživanja samo do formiranja tzv. primitivne brazde, tj. do 14. dana od momenta fertilizacije, ne uzimajući u obzir vreme u kome je embrion bio zamrznut.

Pojam istraživanja u kontekstu vantelesnih embriona u pravu nije određen. Izuzetak je australijska provincija Viktorija koja sadrži posebnu odredbu u Zakonu o infertilitetu, prema kojoj istraživačka procedura podrazumeva proceduru koja se izvodi na embrionu a takvog je karaktera da može da nanese štetu embrionu, da ga učini nepodobnim za implementaciju ili da umanjí šanse za trudnoću posle njegove implementacije.¹⁰¹ Intervencija označena kao „eksperimentalna procedura“ nema terapijski karakter za konkretan vantelesni embrion, što ne znači nužno da bi upotreba takvog entiteta bila neetična s gledišta koji uslovno može da se označi kao terapijski za drugog pojedinca ili šire (na primer, upotreba embriona za unapređenje saznanja u oblasti kontraceptivnih metoda, u oblasti asistirane reprodukcije i sl). Istraživanja na embrionu *in vitro* uobičajeno su vezana za neterapijska istraživanja, što znači da nisu za konkretan entitet. Na ovom polju to nesporno uključuju i tzv.

¹⁰⁰ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 658–659; ekcije 3, 4 i 4A (6) unet u H.F.E.E. iz 1990.

¹⁰¹ *Infertility (Medical Procedures) Act 1984* (Victoria), sec. 6 (4), u: Ninković / Kandić-Popović, 1995: 117.

destruktivna istraživanja koja predstavljaju zloupotrebu i ljudske strukture embriona, ali mogu da vode i nekoj vrsti eugenskog cilja, kakvim se smatraju, na primer, genetske intervencije u polne ćelije radi „poboljšanja rase“, odnosno uvođenja posebnog svojstva koje se prenosi na buduće generacije (*genska terapija na oplodnim ćelijama*).¹⁰² Ovu vrstu istraživanja zabranjuje član 13 Konvencije Saveta Evrope o ljudskim pravima i biomedicini, kao i naš Zakon u postupku BMPO, u članu 56, stav 1, tačka 29, u kojoj se kaže da je „zabranjeno menjanje genoma ćelije ljudskog bića ili *in vitro* embriona tako da je moguće da se izmena prenese na potomke“. Relativiziranje kriterijuma „terapijsko“ i „neterapijsko“ u kontekstu istraživanja na vantelesnim embrionima uticalo je na formulaciju pojma *intervencija*. Taj termin mora da se uzme u najširem smislu i da pokriva sve postupke čiji je cilj dijagnostički, preventivan, terapijski, rehabilitacioni ili istraživački.¹⁰³

Postoje dve tendencije u pogledu dopustivosti istraživanja na vantelesnim embrionima: bezuslova zabrana i ograničena dozvola. Bezuslovna zabrana znači da nije samo nedopušteno stvaranje embriona *in vitro* u cilju istraživanja (što je slučaj, po pravilu, i u zakonodavstvima koja dopuštaju „ograničena“ istraživanja, s izuzetkom Velike Britanije i Belgije u kojima je to dozvoljeno uz odobrenje) već i korišćenje „prekobrojnih“ embriona, koji nisu bili, u početku, namenjeni istraživačkom cilju. Najizrazitiji predstavnik takve opcije je nemačko pravo, ali u tu grupu spadaju i pravo države Luizijane, Austrije, Irske itd. Ljudski zametak ne može da se koristi kao sredstvo, dakle radi cilja koji ne služi „dobrobiti zametka“. Ta pozicija znači da embrion *in vitro* uopšte ne može da služi istraživačkom cilju, tj. da je optimalnije da se izabere „umiranje“ prekobrojnih embriona nego da se oni upotrebe za istraživanje čiji cilj nije neetičan. To stoji i u nemačkom Zakonu o zaštiti embriona koji krivičnopravno sankcioniše ne samo proizvodnju embriona van cilja izazivanja trudnoće već ustanovljava i zabranu vantelesnog oplodjenja više od tri jajne ćelije za jedan tretman, čime se sprečava nastanak

¹⁰² Upor. Vesna Klajn-Tatić: „Etički i pravni aspekti genske terapije“, *Pravni život*, tom I, br.9/2006: 397–412.

¹⁰³ Upor. Ninković / Kandić-Popović, 1995: 117.

prekobrojnih embriona.¹⁰⁴ Nemački zakonodavac dopušta istraživanja na oocitima koji se neće upotrebiti u fertilizaciji, kao i istraživanja na naslednim i fetalnim ćelijama ako je izvesno da one neće biti transferisane embrionima, fetusima ili ljudima, odnosno da od njih neće biti stvorene (produkovane) druge nasledne ćelije.¹⁰⁵

U drugim pravnim sistemima moguće je u istraživačke svrhe koristiti jedino „prekobrojne“ embrione, tj. one proizvedene radi prokreacije, koji nisu transferisani u postupku. Ovi pravni sistemi zabranjuju, po pravilu, proizvodjenje embriona *samo radi* istraživanja. I prema našem Zakonu o lečenju neplodnosti u postupku BMPO, dozvoljen je naučnoistraživački rad na onim embrionima koji nisu odgovarajućeg kvaliteta za prenošenje u telo žene ili za čuvanje, kao i na onim embrionima koji bi morali da se puste da umru (član 60, stav 3). Zakon zabranjuje, takođe, da se omogući nastanak embriona oplodnjem *in vitro* isključivo radi naučnoistraživačkog rada (član 56, stav 1, tačka 3), kao i stvaranje *in vitro* embriona u neku drugu svrhu osim u srhu stvaranja ljudskih bića (član 56, stav 1, tačka 28). Osim toga, zabranjeno je i započinjanje postupka BMPO radi sprovođenja naučnih istraživanja na embrionu (član 24, stav 2), a nije dopušteno ni stvaranje *in vitro* embriona u bilo koje druge svrhe osim u svrhu sprovođenja postupka BMPO (član 56, stav 1, tačka 19). Najzad, zabranjeno je i sprovođenje terapije genima primitivne brazde (član 56, stav 1, tačka 31). Uprkos naučnim argumentima koji se iznose protiv granice od 14 dana, takva granična tačka je gotovo opšteprihvaćena. To je rešenje i našeg Zakona (član 56, stav 1, tačka 2). Izuzetak je Francuska gde je granična tačka za dopustivost istraživanja na *in vitro* embrionu 7 dana od momenta fertilizacije. U nekim pravnim sistemima, kao i u ranijim preporukama Parlamentarne skupštine Saveta Evrope, pravi se razlika između *viable* i *non-viable* embriona. Samo izuzetno je dopušteno istraživanje na živim prekobrojn timer *viable* embrionima, koji su takvih bioloških karakteristika da ne pokazuju zastoj u razvoju. *Non-viable*

¹⁰⁴ V. § 2 *Embryonenschutzgesetz*; Isto predviđa i član 55, stav 3 našeg Zakona.

¹⁰⁵ *Regional Developments in Bioethics 1989–1991*, ed by B. Lusting/B. Brody / H Engelhardt / L. McCullough, Dordrecht 1992: 14, u: Ninković / Kandić-Popović, 1995: 117.

embrioni su entiteti kod kojih se zapaža fenomen tzv. *clavage arrest*, što podrazumeva zastoj u ćelijskoj deobi preembriona. „Mrtvi preembrioni“ mogu da se koriste, uz prethodno odobrenje, u naučne, dijagnostičko-terapijske ili druge svrhe.¹⁰⁶

Iako je, po pravilu, dopušteno istraživanje na „prekobrajnim embrionima“, neophodna je pravna intervencija da bi se sprečila „industrija ljudskih embriona“. Rešenje bi trebalo da se traži u sprečavanju nastanka prekobrajnih embriona uopšte kako bi se izbeglo razlikovanje tzv. istraživačkih i prekobrajnih embriona prema nesigurnom kriterijumu kakav je namera lekara. U jednom tretmanu ne bi trebalo da se fertilizuje više od 1–2 jajne ćelije bez obzira na umanjene šanse za trudnoću i rizik da žena bude izložena više puta proceduri laparoskopije. Samo je nemačko pravo dozvolilo fertilizaciju tri jajne ćelije u okviru jednog tretmana, što predviđa i odredba člana 55, stav 3 našeg Zakona. Uzusi koji treba da budu poštovani kod istraživanja na vantelesnim embrionima mogli bi da se kvalifikuju na sledeći način:

- nedopuštenim se smatraju određene vrste istraživanja, kao što su kloniranje, stvaranje himera i hibrida; to predviđa i srpski Zakon u postupku BMPO (član 56, stav 1, tačka 8 i tačka 9). Izuzetak je novi britanski H.F.E.E. iz 2008. godine, koji dopušta stvaranje „pomešanih ljudskih embriona“, tačnije, citoplazmatičnih hibridnih embriona; humano-animalnih hibridnih embriona; humano transgenetskih embriona i humano-animalnih himera;
- nedopuštena je reimplementacija embriona *in vitro* na kome su vršena istraživanja;
- nedopuštena su istraživanja s eugenskim ciljem kojim se menja „nepatološko genetsko nasleđe“ embriona. Prema odredbi člana 56, stav 1, tačke 21 našeg Zakona, zabranjena je oplodnja jajne ćelije posebnim izborom semenih ćelija posebno izabranih da bi se rodilo dete određenog pola, odnosno da bi se izvršio postupak koji povećava, odnosno obezbeđuje mogućnost da embrion bude određenog pola ili kojim može da se odredi pol *in vitro* embriona, osim ako se na taj način ne sprečava nastanak teške nasledne bolesti koja je u vezi s polom deteta;

¹⁰⁶ Upor. Ninković / Kandić-Popović, 1995: 120.

– istraživanja moraju da budu podvrgnuta posebnim pravilima: prvo, može da se izvodi samo na *in vitro* embrionu do 14. dana od momenta fertilizacije, odnosno do 7. dana u Francuskoj i, po pravilu, na embrionu koji je *non-viable*; drugo, uz eksplicitan pristanak donora embriona oplodnih ćelija. To rešenje određuje se i u članu 56, stav 1, tačka 1 našeg Zakona, čije kršenje povlači krivične sankcije (član 72); treće, samo ako takvo istraživanje nije moguće na životinjskom modelu; četvrto, mora da ga odobri neki organ za etičku kontrolu (na primer, u britanskom pravu to je *Human Fertilization and Emryology Authority / H.F.E.A.*) i, peto, istraživanje treba da vodi značajnom cilju, koji ne može da se postigne na drugi način.

Ovome treba dodati i dve značajne preporuke Saveta Evrope:

– prvo, zabranjeno je stvaranje i/ili održavanje u životu embriona ili fetusa, bilo *in vitro*, bilo *in utero* za naučnoistraživački cilj da bi se na taj način dobili na primer, genetski materijal, ćelije, tkiva ili organi. Ovo zabranjuju i odredbe člana 56, stav 1, tačka 5 našeg Zakonu u postupku BMPO i,

– drugo, zabranjena je upotreba ljudskog embrionalnog materijala za izradu opasnog biološkog oružja.¹⁰⁷ To isto propisuje u član 56, stav 1, tačka 14 našeg Zakona.

Koristi od istraživanja na vantelesnim embrionima višestruke su. Njihova korist ogleda se u davanju analognih transplantata u kojima embrionalni materijal ima isti genetski profil kao budući primalac transplantata. Drugo, posredstvom ovih istraživanja na poseban način se oblikuju bolesti, pri čemu se embrionalnim materijalom manipuliše tako da se poveća na najveću meru njegova korisnost za ispitivanje bolesti; uvećava se znanje o ozbiljnim bolestima i drugim ozbiljnim medicinskim stanjima; unapređuje se tretman neplodnosti; uvećava znanje o uzrocima pobačaja; razvijaju se efikasne tehnike kontracepcije; razvijaju se metodi za otkrivanje genetskih, hromozomskih i mitohondrijskih abnormalnosti u embrionu pre implementacije ili se uvećava znanje o razvoju embriona.¹⁰⁸

¹⁰⁷ Upor. Ninković / Kandić-Popović, 1995:118–119; V. član 56 našeg Zakona: „Zabranjene aktivnosti u postupku BMPO“.

¹⁰⁸ Sch 2 para 3 A (2) kao amandman na Zakon iz 1990. godine Zakonom iz 2008. godine; upor. Mason / Smith, 2011⁸: 660.

V. Genska terapija na oplodnim ćelijama u embrionima

Najkontroverzniji su eksperimenti genske terapije koji mogu da utiču na oplodne ćelije i embrione. Genska terapija na oplodnim ćelijama ne utiče samo na pojedinca koji prima tretman i na njegovo direktno potomstvo već i na ljudsku vrstu u celini. Sveukupnost gena (*gene pool*) pripada svima u društvu, i stoga, kao društvo, moramo odlučiti kako ćemo da gledamo na potencijalno prekrajanje našeg genoma. Ovo rađa ozbiljna etička pitanja koja se tiču bezbednosti, ljudske prirode, društvene jednakosti, evolucije i ljudskih prava.

A. Argumenti protiv genske terapije na oplodnim ćelijama

Protivnici genske terapije na oplodnim ćelijama, kao i njeni zagovornici, slažu se da su promene na oplodnim ćelijama sada neizbežne i nepouzdanе (nesigurne). Za razliku od istraživanja somatske genske terapije, ako ma šta pođe pogrešno umetanjem genetskog materijala u oplodne ćelije, to izaziva grešku za naredne generacije. Pošto je ciklus humane reprodukcije dugačak, ma koji generacijski problemi mogli bi da traju dugo vremena dok ne izbiju na površinu. Osim toga, ma koja greška biće nepovratna. Humana reprodukcija interaktivan je sistem, tako da verovatno postoje složeni, neizvesni i nesigurni biološki efekti, odnosno dejstva koja se dešavaju tokom čovekovog razvoja. Čak i ako bi tehnike somatske genske terapije bile podesan i precizan model, naučnicima bi trebalo narednih šezdeset ili osamdeset godina pre nego što bi raspolagali višegeneracijskim podacima. Etički je nepodesno da se pokušavaju nepovratne i višegeneracijske procedure bez dugoročnog iskustva.¹⁰⁹

Protivnici genske terapije na oplodnim ćelijama ističu i da će ona, ako se bude razvila, biti neprikladno upotrebljena za povećanje naročitih sposobnosti ljudi (*genetska povećanja*). Veruje se da će roditelji težiti da prenesu „izuzetne“ osobine (crte) na svoju decu. Većina ljudi učinila bi sve da osigura uspeh svojoj deci. Ova tehnologija mogla bi da proizvede i da uveća društvene nejednakosti,

¹⁰⁹ V. Vesna Klajn-Tatić: „Etička i pravna pitanja genske terapije“, *Pravni život*, Tom I, br. 9/1006: 405, fn. br. 22. U daljem tekstu: V. Klajn-Tatić, 9/2006.

kjih i sada ima previše. Na primer, bogati imućni ljudi, koji će imati lakši pristup tehnologiji genetskog povećanja koja će, bar u početku, biti skupa, moći će da garantuju da će njihovo potomstvo ostati politički i socijalno dominantno jer će oni osigurati svom potomstvu najviše nivoe inteligencije i fizičkih sposobnosti. Kako je *Lester Thurow* rekao: „Pretpostavimo da bi roditelji mogli da dodaju 30 IQ poena svojoj deci. Da li biste vi želeli da to učinite? Ako ne biste, vaše dete biće najgluplje dete u komšiluku“.¹¹⁰

B. Argumenti u prilog genskoj terapiji na oplodnim ćelijama

Čak i najsnažniji zagovornici intervencija na oplodnim ćelijama sugerišu da ove intervencije ne bi trebalo da se preduzimaju dok postupci ne budu bili bezbedniji i mnogo efikasniji. S druge strane, svi naponi ka medicinskom progresu iziskuju izvestan rizik. Društvu je potrebno da uravnoteži odnosne rizike s potencijalnim koristima. Istraživanja genske terapije na oplodnim ćelijama treba produžiti dokle god rizici mogu da se umanje na normalne rizike koje nam procesi rađanja i rođenja sada nameću; na primer, smanjenje šansi za defektna rođenja i fetalne smrti.¹¹¹ Osim toga, protokoli genske terapije na oplodnim ćelijama moraju da budu predmet striktnijih (strožih) propisa (regulacija) od ma kojih drugih tehnoloških protokola. Na primer, *Le Roy Waters* identifikuje četiri nužna uslova koja moraju da se steknu da bi se primenila genska terapija na oplodnim ćelijama: a) ne postoje nikakvi alternativni tretmani (uključujući somatsku gensku terapiju); b) fenotipske povrede desile su se rano u fetalnom razvoju; c) ishod je jednoobrazno smrtonosni; d) stanje je uzrokovano defektom jednog gena.¹¹² Isto tako, genski transfer na oplodnim ćelijama zahtevaće od naučnika ekstenzivna

¹¹⁰ Edward Berger: “Ethics of Gene Therapy“, u: *Morality and the New Genetics: A Guidance for Student and Health Care Providers* 213, Bernard Gert et al., 1996: 221; Lester Thurow: *Building Wealth: The New Rules for Individuals, Companies and Nations in a Knowledge-Based Economy* 33 (1999), u: *Ibid.*

¹¹¹ V. Klajn-Tatić, 9/2006: 406, fn. br. 24.

¹¹² Geogy Stock / John Cambell: *Summary Report: Engineering the Human Germline Symposium*, March 20, 1998, u: *Harvard Law School*, April 2003: 2/29, <http://leda.law.harvard.edu/leda/data/613/Herdman.html>.

istraživanja na životinjama, posebno na neljudskim primatima. Naposljetku, potrebno je dugotrajnije iskustvo sa somatskom genskom terapijom; *French Anderson* predlaže, na primer, bar 10 do 15 godina istraživanja somatske genske terapije s hiljadama pacijenata koji će učestvovati u ovim istraživanjima.¹¹³

Zagovornici genske terapije na oplodnim ćelijama tvrde da je pogrešno gledište njenih oponenta da su ma koje greške koje proizađu iz genske terapije na oplodnim ćelijama nepovratne i da je suđeno da te greške pređu na buduće generacije. Ista tehnologija kojom je jednom izvršena manipulacija na oplodnim ćelijama mogla bi, takođe, da učini da se ova manipulacija preobrati, tj. preokrene. Intervencija na oplodnim ćelijama mogla bi da se učini nenaslednom blokiranjem hromozomske replikacije i umnožavanja i, stoga, da spreči da se gen prenese dalje na sledeću generaciju. Ovaj argument umanjuje snagu argumenata onih koji podržavaju somatsku gensku terapiju, ali se protive terapiji na oplodnim ćelijama.¹¹⁴

Kako mnogi ističu da je naša genetska varijacija važna za evoluciju, to se postavlja pitanje kako genska terapija na oplodnim ćelijama utiče na ovu varijaciju. Zagovornici genske terapije na oplodnim ćelijama dokazuju da, prvo, nije verovatno da će genska terapija na oplodnim ćelijama značajno umanjiti količinu korisne ljudske raznolikosti, u najmanju ruku, ne zadugo. Evolucija je, po definiciji, krajnje spor i dugačak proces. Do vremena kad se promena dogodi, dejstvo promene na ljudskom genomu biće neuočljivo i nebitno. Drugo, sve što činimo menja našu ukupnost gena (*gene pool*), i ma koje promene, odnosno prekrajanja ukupnosti gena neće biti rezultat inženjeringa oplodnih ćelija. Na primer, selektivni abortusi, fertilizacija *in vitro* i, čak, i transplantacija organa, omogućavaju ljudima da žive duže, rađaju se i prenose organe koji bi inače bili odstranjeni. Treće, i možda najvažnije, teško da je odbranjiva tvrdnja da se mešamo u evoluciju kada mešanje može biti, u stvari, sledeća „prirodna“ etapa, tj. faza u našoj evoluciji kao vrste.

¹¹³ French Anderson: “A New Front in the Battle against Disease in Engineering the Human Germline“, u: *Engineering the Human Germline Symposium* (G. Stock and John Campbell, eds. 2000: 45), u: *Harvard Law School*, April 2003: 8–9/29.

¹¹⁴ V. Klajn-Tatić, 9/2006: 406–407, fn. br. 27.

Drugim rečima, evolutivna sudbina je u našim rukama.¹¹⁵ Ovaj poslednji argument u prilog genskoj terapiji na oplodnim ćelijama izgleda tako arogantan da izaziva, u najmanju ruku, osećanje straha i zebnje. Istorija čovečanstva ne uliva poverenje u pozitivne strane čovekovih moći kada ih on poseduje!

S druge strane, tačno je da, ako dođe momenat u kome će genska terapija na oplodnim ćelijama biti 95% delotvorna i bezbedna, većina moralnih argumenata protiv modifikacije oplodnih ćelija izgubiće snagu. Takođe je tačno da intervencije na oplodnim ćelijama verovatno smanjuju teret na sistem zdravstvene zaštite. Takve intervencije imaju potencijal da menjaju genetski obrazac osobe pre rođenja i dopuštaju pojedincu da prenese genetsku korist na buduće generacije. Korist od podvrgavanja genskoj terapiji na oplodnim ćelijama neće imati samo jedan pacijent već će buduće generacije, takođe, biti izlečene od genetske bolesti nepodvrgavajući se ma kom daljem tretmanu.¹¹⁶

3. EMBRIONALNA STEM-ĆELIJSKA ISTRAŽIVANJA

I. Opšti pogled

Etička i pravna pitanja vezana za humana stem-ćelijska istraživanja razlikuju se od onih o kojima je bilo reči u prethodnom odeljku u sledećem. Dok drugi oblici embrionalnih istraživanja imaju za cilj da pomognu reproduktivnoj medicini i budućim embrionima, ova vrsta istraživanja uključuje korišćenje embriona za korist društva u celini. Ovo, naravno, ojačava otpor onih koji se principijelno protive ma kom obliku istraživanja na embrionima. U isto vreme, argumenti u prilog istraživanju na embrionalnim stem-ćelijama snažno prednjače, često na temelju toga da je korist za čovečanstvo od uspešnih terapija važnija od interesa embriona, koji nije subjekt istraživanja uopšte, već je pre istraživačko sredstvo za ostvarivanje

¹¹⁵ *Engineering the Human Germline Symposium*, u: *Harvard Law School*, April 2003: 11/29.

¹¹⁶ Upor. Leroy Walters / Julie Pelmer: *Ethics of Human Gene Therapy* 13 1997: 80; *Harvard Law School*, April 2003: 11–12/29.

cilja izvan samog embriona, naročito ako se stem-ćelije ili matične ćelije dobijaju iz embriona koji su „preostali višak“ unutar prihvaćenog IVF tretmana infertiliteta.¹¹⁷ S druge strane, jasno je da se takvim korišćenjem embriona krši opšteusvojeni stav o etičnom vršenju biomedicinskih istraživanja i kliničkih oglada na ljudima, iskazan u svim značajnijim međunarodnim deklaracijama, konvencijama i nacionalnim pravnim propisima, prema kome „interesi pojedinca imaju prednost nad interesima nauke i društva“, na primer, iskazan u § 6 nove *Helsinške deklaracije*.

Nezavisno od ove očigledne nedoslednosti, etičnost stem-ćelijskih istraživanja je odbranjiva. Fenomen izazivanja „pluripotentnih“ stem-ćelija (PSC) iz embriona neki istraživači smatraju etički boljim putem od stvaranja takvih ćelija iz somatskih (telesnih) ćelija, kao što su ćelije kože, bez potrebe za korišćenjem embriona. Etički govoreći, bilo bi nesumnjivo bolje da nije potrebno da se embrioni u istraživanju uništavaju. Nažalost, to nije jedina etička briga. Mogu da se pojave i druge, na primer, da viralni vektori, koji se često koriste u tehnici stvaranja PSC (*pluripotent stem cells / IPS cells*), izazovu prenos kancerogenih retrovirusa na sisare. Uprkos takvim rizicima, u naučnoj zajednici postoji snažan konsenzus da se sada slede svi putevi stem-ćelijskih istraživanja.¹¹⁸

Vrednost stem-ćelija, bez obzira na izvor iz koga potiču, trostruka je. Prvo, one mogu da se dele i multiplikuju gotovo neograničeno bez diferencijacije; drugo, njima može da se manipuliše tako da se diferenciraju u ćelije koje imaju određenu funkciju i, treće, reverzibilne su, tj. mogu da se vrate u prvobitnu embrionalnu formu. Ovi kvaliteti znače da naučnici mogu da se postojano snabdevaju sirovim istraživačkim materijalom i razviju iz stem-ćelija niz terapijskih postupaka, od genske terapije, do regenerativne medicine; da zamene obolele oštećene ćelije u stanjima kao što su Parkinsonova bolest, hronična srčana bolest, povrede, degenerativne promene kičmenog stuba i sl. Na primer, jedna od glavnih mana transplacione terapije je odbacivanje implantiranog stranog tkiva. Embrionalna stem-ćelijska biologija razvija svoje sopstvene načine rešavanja ovog

¹¹⁷ V. Mason / Smith, 2011⁸: 661–662.

¹¹⁸ *Ibid.*, 622.

problema. Naime, *nukleus embrionalne stem-ćelije zamenjuje se nukleusom telesne ćelije prospektivnog pacijenta*. Stem-ćelija uzeta iz rezultirajućeg embriona i tkiva koje narasta iz njega može da se transplantira nazad pacijentu bez rizika od odbacivanja. Tehnika stvaranja takvog jednog embriona poznata je kao *terapijsko kloniranje*. Ono se razlikuje od *reproduktivnog kloniranja* zato što se embrionu ne dopušta da se razvije iznad određenog momenta i da se implementira u matericu.¹¹⁹

Dok je Velika Britanija pokazala spremnost da olakša stem-ćelijska istraživanja, druge zemlje su ili mnogo obazrivije ili su, čak, iskreno neprijateljski raspoložene prema postupku kao takvom.¹²⁰ U nekim jurisdikcijama postoji sveobuhvatna zabrana svih oblika embrionalnih istraživanja, dok je u drugima došlo do kompromisa. U Nemačkoj je, na primer, postojala duga debata i unutar i izvan parlamenta i kompromis je nađen u dopuštanju da se za istraživačke svrhe uvoze stem-ćelijske linije. Sličan kompromis bio je predložen i u SAD, gde je postojao otpor da se federalni fondovi koriste u ovu svrhu. U vreme mandata predsednika Buša bilo je zabranjeno federalno finansiranje stem-ćelijskih istraživanja. S druge strane, u okviru američkih privatnih institucija finansirana su stem-ćelijskih istraživanja, koja su se vršila čak i u liberalnijim uslovima od onih ustanovljenih u Velikoj Britaniji i Belgiji. S dolaskom na vlast predsednika SAD Obame situacija se izmenila jer je on ukinuo zabranu finansiranja stem-ćelijskih istraživanja iz federalnih fondova.¹²¹

Bez obzira na etička pitanja i dileme koje postoje u vezi sa stem-ćelijskim istraživanjima, neosporna je činjenica da su sve veći pritisci i pacijenata i istraživača u korist razvoja embrionalnih stem-ćelijskih linija. U Evropi je izvan kompetencije Parlamenta i Saveta Evrope ozakonjenje moralnosti stem-ćelijskih istraživanja. Međutim, skorašnji propisi Evropske unije o naprednim terapijskim lekovitim

¹¹⁹ *Ibid.*

¹²⁰ V. L. Matthiesen-Guyadar (ed): *Survey on Opinion of National Ethics Committees or Similar Bodies, Public Debate and National Legislation in Relation to Human Embryonic Stem Cell Research in EU Member States* (2004).

¹²¹ Presidential Documents: Removing Barriers to Responsible Scientific Research Involving Human Stem Cell, Executive Order 13505 of March 9, 2009.

proizvodima šalju jasnu poruku o ekonomskim koristima koje se dobijaju iz težnji i uspeha na polju stem-ćelijskih istraživanja.¹²² Donošenje ovih propisa odražava, svakako, moralni stav usvojen na nadnacionalnom nivou, koji ima jasne praktične posledice na nacionalnom nivou koje se odnose na kontroverzne tehnologije, kao što su embrionalna stem-ćelijska istraživanja.¹²³ Osim toga, Direktiva Evropske unije o tkivu i ćelijama (*European Directive 2004/23/EC on Tissue and Cells/EUTCD*) postavila je standarde kvaliteta i bezbednosti, kao i tehničke zahteve za donaciju, pribavljanje, testiranje, postupanje, čuvanje, uskladištenje i distribuciju ljudskih tkiva i ćelija, koja je stupila na snagu 8. aprila 2004. godine. Ovu direktivu izvršava Komisija Direktivom 2006/17/EC. Ona je inkorporirana u Propise o humanom tkivu (kvalitetu i bezbednosti za primenu na ljude) britanskog i drugih evropskih prava.¹²⁴

U ovom odeljku prvo se razjašnjava terapijsko kloniranje *kao samo jedan od izvora* embrionalnih stem-ćelija metodom SCNT (*somatic cell nuclear transfer*). Zatim se govori o izvorima embrionalnih stem-ćelija kroz uporednopravna rešenja i o putevima koji se nalaze da se postigne ravnoteža između uvažavanja moralnog statusa ljudskog embriona i biomedicinskog progressa. I najzad, ukazuje se na kritike koje se upućuju terapijskom kloniranju i postojećim zakonskim rešenjima i na nade neizlečivo bolesnih u stem-ćelijske terapije.

¹²² Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medical products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) no 726/2004.

¹²³ Upor. Mason / Smith, 2011⁸: 663.

¹²⁴ Commission Directive 2006/17/EC implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regard certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells (8 February 2006). U britanskom pravu, na primer, usvojeni su Propisi o ljudskom tkivu (kvalitetu i bezbednosti za primenu na ljude) 2007. godine (The Human Tissue (Quality and Safety for Human Application / Regulations 2007 / SI 2007/1523); Upor. Mason/Smith, 2011⁸: 663.

II. Terapijsko kloniranje

Odraslo ljudsko telo sastavljeno je od 50 triliona ćelija i od oko 200 različitih vrsta, od kojih svaka ima posebnu funkciju, kao što je očna ćelija, mišićna ćelija, krvna ćelija itd. Pitanje je sata od početka stvaranja zigota, kada se ovaj entitet počinje da deli ponovo i ponovo, ali ćelije koje se stvore u toj fazi nemaju nikakvu određenu funkciju – za njih se kaže da su *neizdiferencirane*. Unutar ovog početnog perioda ćelijske deobe, koji traje ne više od 3–4 dana, ove neizdiferencirane stem-ćelije ili matične ćelije su *totipotentne*, tj. svaka ima sposobnost da postane kompletan i odvojen embrion. Ovaj kvalitet se uskoro gubi, i od petog do sedmog dana organizam postaje *blastocit*, lopta od oko 100 ćelija, od kojih je sada svaka *pluripotentna*, tj. svaka ima sposobnost da se razvije u ma koju od 200 tipova ćelija koje čine ljudsko telo, ali one više ne mogu da se razviju u odvojen embrion. S vremenom embrion će se i dalje razvijati, s prvim znacima nervnog sistema koji se pojavljuje 14–15. dana (s pojavom primitivne brazde ili pruge). Kako embrion raste, njegove ćelije postaju polako zadato orijentisanije, tj. *diferencirane* i počinje da se pretpostavlja njihova moguća uloga u telu. Dok ne postoji nikakvo čvrsto pravilo, na embrion se, uopšte uzev, upućuje kao na *fetus* od 8. nedelje njegovog razvoja, pa nadalje.¹²⁵

Stem-ćelije mogu da se izvedu, takođe, iz abortiranih fetalnih polnih (germitativnih) ćelija, tj. ćelija koje bi postale ćelije sperme ili jajašca. Ove abortirane fetalne polne ćelije mogu da se gaje (kultivišu) u stem-ćelije na isti način kao što se to događa prirodno u embrionu; one su prvi put razvijene 1998. godine. Na ovaj način dobijene stem-ćelije mogu da se diferenciraju u jedan uvećani i širi niz unapred namenski orijentisanih ćelija.¹²⁶ Konačni i dalji izvor stem-ćelija može se naći kod odraslih, ali su one uglavnom *multipotentne*, tj. mogu samo da se razviju u pojedine vrste ćelija, ili *progenitorne ćelije*, koje, iako su jasno predodređene za određeni cilj, još nisu izdiferencirane. Čak i tako, sada se pokazuje da stem-ćelije

¹²⁵ *Ibid.*, 660–661.

¹²⁶ D. Graham-Rowe: “Regenerating the retina“ 177 (2380), *New Scientist*, 1 February 2003:1 4, u: *Ibid.*, fn. br. 113.

odraslih mogu da se diferenciraju u mnogo širi niz ćelija nego što se prvobitno mislilo i mnoge prednosti mogu da se dobiju od proizvodnje kliničkih sorta ćelijskih linija.¹²⁷

Najviše obećavaju embrionalne stem-ćelije izvedene iz blastocita kada oni imaju pluripotentne kvalitete. Važno je naglasiti da nijedan embrion ne može da se izvede iz takvih ćelija. Jednako je važna i činjenica da se u ovom postupku uništava blastocit. Embrion stvoren metodom transfera jedra telesne ćelije u oplodnu ćeliju iz koje je odstranjeno jedro ili metodom SCNT predstavlja kopiju davaoca telesne, tj. somatske ćelije. U fazi blastocita embrion je zaustavljen u razvoju da bi se iz njega dobile pluripotentne stem-ćelije ili pluripotentne matične ćelije, a zatim razvile u stem-ćelijske linije ili kolonije, kao što su linije nervnih ćelija, ćelija koštane srži, krvnih ćelija, mišićnih ćelija itd. Cilj ovog „terapijskog“ kloniranja je stvaranje embriona čija je DNK identična sa DNK donorove somatske ćelije, što bi moglo da ima značajna terapijska dejstva, budući da se prevazilazi problem nekompatibilnosti DNK. Tako, na primer, kod Parkinsonove bolesti transplanirale bi se neurostem-ćelije razvijene od embriona čija je DNK podudarna sa DNK obolelog koji je davalac somatske, tj. telesne ćelije. Slično, kod dijabetesa zamenile bi se oštećene ćelije pankreasa davaoca telesne ćelije kako bi organizam ponovo proizveo normalnu dozu enzima.¹²⁸

Prvo terapijsko kloniranje ljudskog embriona 1998. godine otvorilo je mnoga etička, pravna i filozofska pitanja. Već iznete i poznate kontroverze u vezi s etičnošću istraživanja na embrionima *in vitro*, odnosno da li ti ljudski entiteti mogu da budu istraživačko sredstvo i masovno uništavani u cilju istraživanja, činom kloniranja samo su produbljene. Dilema je da li nov embrion, stvoren metodom SCNT, otvara vrata nekoj drukčijoj stvarnosti u kojoj se radikalno menja poimanje genetskog nasleđa, nastanka života i sl. Kakva je

¹²⁷ C. Unger: “Good manufacturing practice and clinical-grade human embryonic stem cell lines“, *Hum Mol Genet* 17 (R1), 2008, u: *Ibid.*, 661, fn. br. 114.

¹²⁸ V. D. O' Mathuna: “Cloning and Stem Cell Research – Wrong Motives on Both Sides of the Atlantic“, <http://www.cbhd.org/newsletter/002/002omathuna.htm>; Zorica Kandić-Popović: „Pravo i embrionalna stem ćelijska istraživanja“, *Pravni život*, br. 9/2003: 287–288. U daljem tekstu: Z. Kandić-Popović, 9/2003.

priroda „novog ljudskog embriona“ koji je nastao aseksualnim metodom, mimo prirodnog ili veštačkog postupka spajanja oplodnih ćelija, po genetskoj strukturi podudarnog sa DNK donorove telesne ćelije (osim mitohondrijske DNK iz jajne ćelije) i, najzad, samo sa zaustavljanjem u embrionalnom razvoju da bi se iz njega dobile stem-ćelije? U stvari, postupak tzv. terapijskog kloniranja identičan je postupku reproduktivnog kloniranja, ali je *namera* stvaranja embriona različita. U tom smislu Braun (*Brown*) ističe da je *jedina razlika* između terapijskog i reproduktivnog kloniranja u tome što se kod prvog svesno zaustavlja embrionalni razvoj i tako sprečava da terapijsko kloniranje preraste u reproduktivno, odnosno da bi se ostvarilo genetski identično potomstvo.¹²⁹ U prvom slučaju reč je o „istraživačkom“ embrionu, a u drugom o embrionu stvorenom radi repliciranja (podražavanja) nečije DNK da bi se stvorilo genetski identično potomstvo. Ipak, nesporno je da uprkos različitoj nameri, čin kloniranja znači narušavanje prirodnog procesa „genetske nasumičnosti“ koja nastaje ljudskom reprodukcijom. Kako kaže Madavar, fertilizacija *in vitro* otvorila je put narušavanju „genetske nasumičnosti“ koja vlada u prirodi. „Nasumičnost“ se ogleda u spajanju oplodnih ćelija, u dodeljivanju hromozoma oplodnim ćelijama, ali i u procesu mutacije koja ima važnu ulogu u evolutivnoj promeni. Tom odsustvu „plana u prirodi“ suprotstavlja se upravo mogućnost programiranog rada na stvaranju embriona, što predstavlja skretanje s prirodnog evolutivnog toka, na primer, stvaranjem klona.¹³⁰ Budući da se terapijskim kloniranjem otvara put reproduktivnom kloniranju, kao novoj reproduktivnoj tehnici, može se očekivati da se uprkos medicinskim mogućnostima stem-ćelijskih terapija iskazuju rezerve u pogledu stvaranja ljudskih embriona metodom SCNT, tj. u pogledu terapijskog kloniranja kao izvora stem-ćelija.

¹²⁹ V. B. Brown: “Human Cloning and Genetic Engineering: The Case for Proceeding Cautiously”, *Albany Law Review*, No.3, Vol. 65, 2002: 660, u: Zorica Kandić-Popović: „Pravo i embrionalna stem ćelijska istraživanja“, *Pravni život*, br. 9/2003: 287–288 i fn. br. 1. U daljem tekstu: Z. Kandić-Popović, 9/2003; Olga Cvejić-Jančić: „Kloniranje u savremenom svetu – Pravo čoveka ili to još nije?“, *Pravni život*, br. 9/2002: 645–646. U daljem tekstu: O. Cvejić-Jančić, 9/2002.

¹³⁰ Upor. P. Medavar: *Nauka o životu*, izd. „Kultura“, Beograd 1986:196.

Pored osobine stem-ćelija da su „pluripotentne“, tj. da mogu da se diferenciraju u svih 200 tipova ljudskih ćelija, one su i „besmrtni“ i „reverzibilne“. Stem-ćelije su sposobne da se bez vremenskog ograničenja replikuju, što je rezultat ispoljene visoke koncentracije enzima kod ovih ćelija, koja utiče na ćelijsku „besmrtnost“ (*immortality*). Toj karakteristici doprinosi i činjenica da su ove ćelije haploidne, što znači da imaju neparan broj hromozoma, za razliku od normalnih diploidnih ćelija koje mogu da se replikuju samo izvesno vreme, a zatim prestaju da se dele. Najzad, važna karakteristika embrionalnih stem-ćelija je i „reverzibilnost“, tj. mogućnost da se vrate u prvobitnu embrionalnu formu. Osobina „reverzibilnosti“ ukazuje da su etička i pravna pitanja vezana za embrionalna stem-ćelijska istraživanja neodvojivo vezana za oblast istraživanja na embrionima. Stem-ćelije spojene s onesposobljenim blastocitom mogu da se vrate u embrionalnu fazu i postanu ponovo embrion ili genetski modifikovan embrion ukoliko su stem-ćelije bile podvrgnute genetskim intervencijama.¹³¹ Kako se to ističe u literaturi, federalni fondovi SAD ne mogu da se koriste za istraživanja koja znače uništenje embriona, ali da mogu da se koriste za embrionalna stem-ćelijska istraživanja budući da embrionalne stem-ćelije nisu embrioni.¹³² Britanski pravni pisci tvrde, za razliku od nekih naših, da se iz embrionalnih stem-ćelija ne može izvesti nijedan embrion, kao i da se blastocit uništava metodom SCNT, što znači, drugim rečima, da kad se stem-ćelije izvode iz terapijskog kloniranja, one gube karakteristiku „reverzibilnosti“.¹³³

III. Izvori embrionalnih stem-ćelija

Uprkos otkriću da embrionalne stem-ćelije mogu da imaju neslućene terapijske mogućnosti, rasprava nastavlja da se vodi oko dva glavna pitanja: da li proizvodnja ili korišćenje ljudskih embriona

¹³¹ V. E. Parens: On the Ethics and Politics of Embryonic Stem Cell Research, u: *The Human Embryonic Stem Cell Debate - Science, Ethics and Public Policy*, (Eds) S. Holand, K. Lebacqz, L. Zoelth, MIT Press, Cambridge 2001: 39, u: Z. Kandić-Popović, 9/2003: 290, fn. br. 11.

¹³² Z. Kandić-Popović, 9/2003: 290–291, fn. br. 12.

¹³³ Upr. Mason / Smith, 20118: 661; Z. Kandić-Popović, 9/2003: 290–291.

tokom istraživanja ugrožava ljudsko dostojanstvo, i može li terapijsko kloniranje da vodi komercijalizaciji ljudskih embriona?¹³⁴ U stvari, u centru pažnje je opštije pitanje moralnog statusa ljudskog embriona i, u vezi s tim, pitanje etičnosti da se on koristi kao istraživačko sredstvo radi ostvarenja cilja koji nije sâm embrion. Očigledan je i dalje negativan pravni stav o masovnom stvaranju i uništenju embriona radi dobijanja stem-ćelija. Prema nekim mišljenjima, rešenje nije u uspostavljanju apsolutne zabrane kloniranja, već u uspostavljanju zabrana koje su u interesu pojedinaca, porodice i ljudske vrste.¹³⁵

Svaki pojedini izvor stem-ćelija nosi različite posledice na pravnom planu. Pravna politika i na međunarodnom i na nacionalnom nivou upravo se formira s obzirom na *poreklo* embrionalnih stem-ćelija. Glavni izvori stem-ćelija su:

- abortirano embrionalno ili fetalno tkivo (polne ili germitativne ćelije);
- ljudski embrioni stvoreni tehnikom fertilizacije *in vitro* (IVF) koji više nisu potrebni za reprodukciju („prekobrojni“ embrioni);
- ljudski embrioni proizvedeni s gametima donora isključivo u istraživačke svrhe;
- ljudski embrioni (ili hibridi) stvoreni aseksualnim metodom SCNT, pri kome se nukleus odrasle ljudske ćelije transplantira u ljudsku (ili životinjsku) jajnu ćeliju iz koje je odstranjen nukleus.

A. Abortirano embrionalno ili fetalno tkivo kao izvor embrionalnih stem-ćelija

Upotreba abortiranog embrionalnog ili fetalnog tkiva kao izvora stem-ćelija za sve protivnike istraživanja na embrionima ima svoje moralno opravdanje u nenamernom činjenju. Embrion, odnosno fetus nije namerno uništen da bi se na njemu istraživalo ili da bi se iz njegovih polnih (germinativnih) ćelija dobile stem-ćelije. Isto tako,

¹³⁴ Upor. Hajrija Mujović-Zornić: „Izazovi biomedicine: Kloniranje i šta to znači za pacijentova prava“, u: *Pomeramo granice*, izd. IDN, Beograd 2007: 43. U daljem tekstu: H. Mujović-Zornić, 2007.

¹³⁵ V. Z. Kandić-Popović, 9/2003, 291 i fn. br. 13.

embrion, odnosno fetus nije stvoren s namerom da se uništi, odnosno da se upotrebi za dobijanje stem-ćelija.

Na nivou Evropske unije mišljenje o tome iskazala je Evropska grupa za etiku u nauci i novim tehnologijama (*European Group on Ethics in Science and New Technologies – EGE*). Finansiranje stem-ćelijskih istraživanja iz budžeta Evropske unije, prema EGE, treba da se ograniči na izvore stem-ćelija koje potiču od abortiranog embrionalnog ili fetalnog tkiva, od embriona stvorenih tehnikom IVF za reproduktivne svrhe koji nisu transferisani („prekobrojni“ embrioni), kao i od tkiva odrasle osobe.¹³⁶

Pravo korišćenja abortiranog embrionalnog ili fetalnog tkiva regulisano je u okviru pravila koja važe za transplantaciju. Prema mišljenju Nacionalne bioetičke savetodavne komisije SAD (*National Bioethics Advisory Committee / NBAC*), isti pravni okvir treba da se zadrži i kada je posredi abortirano membrionalno ili fetalno tkivo kao izvoru stem-ćelija. To znači da je u kontekstu novog istraživačkog cilja ključno pitanje *informisanog pristanka* na strani donora embrionalnog ili fetalnog tkiva. Drugim rečima, i dalje je u fokusu veza između donorstva i abortusa. Pošto je kod donorstva embrionalnog ili fetalnog tkiva kao izvora stem-ćelija ključan istraživački cilj, od posebnog je značaja da donor bude upoznat s takvim ciljem, kao i s pravnim posledicama korišćenja DNK radi razvijanja stem-ćelijskih linija. S druge strane, kako pravni režim donorstva embrionalnog ili fetalnog tkiva delom zadire u domen kadaverične transplantacije, postavlja se i problem određivanja momenta embrionalne ili fetalne smrti neozleđenih embriona ili fetusa, čije je nastupanje smrti uslov za dalje korišćenje tog tkiva u istraživačke svrhe. Imajući u vidu obe dimenzije donorstva embrionalnog ili fetalnog tkiva, Evropsko udruženje za transplantaciju (NECTAR) formulisalo je preporuke, kao smernice za izgradnju zakonskih rešenja na ovom polju:

¹³⁶ “The Use of Embryonic Stem Cells in Therapeutic Research, Report of the International Bioethics Committee (IRB) on the Ethical Aspects of Human Embryonic Stem Cell Research“, Raporteur: Alexandar McCall Smith and Michel Revel, BIO-//oo/GT/ - 1/2 (Rev. 3), 6 April, Paris 2001:4, u: *Ibid.*, fn. br. 18.

- tkivo za transplantaciju ili za istraživanje može da se uzme od mrvih embriona ili fetusa, prilikom indukovanih, dopuštenih abortusa ili spontanih pobačaja. Smrt neozleđenog embriona ili fetusa određuje se s obzirom na prestanak disanja i srčanih otkucaja;
- veštačko održavanje u životu nepovređenih embriona ili fetusa radi uzimanja embrionalnog ili fetalnog tkiva nije dopušteno;
- odluka o prekidanju trudnoće ne sme biti rukovođena željom da se upotrebi embrionalno ili fetalno tkivo. Između donora i primaoca ne sme da postoji veza, a donor ne može da odredi primaoca;
- embrionalno ili fetalno tkivo ne može da se koristi bez pismenog pristanka žene, odnosno oba roditelja;¹³⁷
- donorstvo abortiranog embrionalnog ili fetalnog tkiva ne sme da uključi novčanu naknadu;¹³⁸
- svaku transplantaciju ili istraživački poduhvat koji pretpostavlja upotrebu embrionalnog ili fetalnog tkiva mora da odobri nacionalni komitet za etiku; kod nas odbor za etiku (članu 17 ZTČT).¹³⁹

Navedene preporuke u pogledu korišćenja embrionalnog ili fetalnog tkiva u medicinske i istraživačke svrhe ukazuju na pravila koja treba da se poštuju u ovoj oblasti. Etičko-medicinsko pravilo vezano za nasupanje embrionalne ili fetalne smrti ima iste korene kao i u slučaju određivanja graničnog perioda do koga se dopušta istraživanje na embrionu stvorenom metodom *in vitro*. Neozleđeni abortirani fetus, prilikom uzimanja polnih (germativnih) ćelija, kao izvora stem-ćelija, osećaju bol, kao i embrion *in vitro* na kome se obavlja istraživanje do određenog (14. dana) od momenta fertilizacije.¹⁴⁰

B. Ljudski embrioni kao izvor stem-ćelija

„Prekobrojni“ embrioni stvoreni tehnikom *in vitro* fertilizacije (IVF) proizvedeni su u reproduktivnom cilju, ali više nisu potrebni u tretmanu infertiliteta. Opcije su da se embrioni unište (posle isteka

¹³⁷ Isto predviđa i naš Zakon o transplantaciji ćelija i tkiva (ZTČT) u členu 51, stav 5.

¹³⁸ Isto predviđaju članovi 26 i 28 našeg ZTČT.

¹³⁹ Upor. European CNS Transplantation and Restoration (NECTAR): “Ethical Guidelines and Clinical Neurotransplantation and Research“, 242 *Journal of Neurology*, 1994: 1–3.

¹⁴⁰ Upor. Z. Kandić-Popović, 9/2003:293–294, fn. br. 20.

roka za krioprezervaciju), ustupe u vidu donorstva drugom infertilnom pravu (ako je to dopušteno) ili da se uz saglasnost davalaca oplodnih ćelija upotrebe u istraživačke svrhe. Poslednja mogućnost otvara prostor za upotrebu „prekobrojnih“ embriona kao izvora stem-ćelija.

Za zagovornike dopustivosti istraživanja na „prekobrojnim“ embrionima ključan argument je da su oni inicijalno proizvedeni da bi živeli, ali kako tu šansu nemaju, prihvatljivije je da se iskoriste u istraživačkom cilju nego da se nepovratno unište. Da li se polazeći od ovakvog argumenta može govoriti o neetičnom proizvođenju embriona za istraživanja? Ukoliko se jedanput, uopšte, nađe opravdanje za uništenje embriona u istraživanju, *namera stvaranja* embriona postaje irelevantna, odnosno da li su to „prekobrojni“ embrioni preostali posle tretmana infertiliteta ili su to „istraživački“ embrioni, stvoreni *isključivo* istraživanja radi. Neprihvatljivo je polazište da će embrioni sačuvati moralni status ako su upotrebljeni u istraživanju u ograničenom broju – onom koji je preostao od IVF tretmana. Svrha uništenja „prekobrojnih“ embriona u istraživanju znači da se embrion koristi kao istraživačko sredstvo, uz uslov da je istraživački cilj naučno i etički vredan i medicinski opravdan. Imajući to u vidu, prema našem mišljenju, bile bi prihvatljivije i doslednije samo dve opcije s gledišta pravne politike. Jedna koja potpuno zabranjuje korišćenje embriona za istraživanja, dakle i tzv. onih prekobrojnih, što se striktno sprovodi ako se ograniči broj jajnih ćelija koje mogu da budu fertilizovane u jednom tretmanu IVF tehnikom, kao što je učinjeno, na primer, u nemačkom i našem pravu jer se sve fertilizovane jajne ćelije transferišu u matericu.¹⁴¹ Druga opcija je da bude dopušteno istraživanje na „prekobrojnim“ embrionima, ali da se dopusti i stvaranje embriona u istraživačke svrhe, uz verifikaciju istraživačkog cilja.¹⁴²

Uporedno pravno posmatrano, postoje dve tendencije u pogledu dopustivosti istraživanja na „prekobrojnim“ embrionima stvorenim tehnikom IVF: *bezuslovna zabrana* i *dozvola uz ograničenja*, o čemu

¹⁴¹ Nemački Zakon o zaštiti embriona, iz 1991. odnosno 1992. godine i naš Zakon o lečenju neplodnosti postupkom BMPO (član 55, stav 3).

¹⁴² Upor. Z. Kandić-Popović, 9/2003:296.

je već bilo reči u prethodnom odeljku, s izuzetkom prava Velike Britanije, Belgije, Švetske, Holandije, Francuske i SAD. Bezuslovna zabrana postoji u nemačkom, italijanskom, norveškom, irskom i austrijskom pravu.¹⁴³ Ipak, i u zakonodavstvima gde istraživanje na prekobrojnim embrionima nije dopušteno, nađeni su putevi da se omoguće stem-ćelijska istraživanja.

Na primer, nemački Nacionalni etički komitet formulisao je Preporuke u vezi s istraživanjem na ljudskim embrionalnim stem-ćelijama. Prema Preporuci 7 Nacionalnog etičkog komiteta (DFG), postojeći Zakon o zaštiti embriona zabranjuje samo istraživanja na embrionima *in vitro*, što uključuje i proizvodnju stem-ćelija za istraživanja. Zakon ne zabranjuje uvoz embrionalnih stem-ćelija budući da su to „pluripotentne“ ćelije, a ne „totipotentne“ koje kao i fertilizovana jajna ćelija mogu da budu pojedinačno transferisane u uterus i da postanu rođena jedinka. I norveško pravo dopušta uvoz embrionalnih stem-ćelija. Prema mišljenju nemačkog DFG, treba da se dopusti samo uvoz pluripotentnih stem-ćelija koje potiču od *prekobrojnih embriona*, tj. onih koji su inicijalno bili stvoreni u reproduktivnom cilju, a više nisu potrebni u tretmanu. Zahtev za uvozom embrionalnih stem-ćelija, kako ističe dalje DFG, diktiran je potrebom da istraživači u Nemačkoj budu uključeni u međunarodnu saradnju u ovoj oblasti s ciljem da se standardizuju neophodne stem-ćelijske linije i da se definiše njihova upotreba u naučnoj praksi. Ukoliko se uvozom embrionalnih stem-ćelija ne bi mogli da obezbede uslovi za istraživanja na razvijanju stem-ćelijskih linija, trebalo bi, prema preporukama DFG, pristupiti zakonskoj reformi.¹⁴⁴ U takvoj reformi ne bi bilo realno očekivati da se embrionu *in vitro* dodeli apsolutno pravo na život, tim pre što i drugi, legalni postupci takvo pravo dovode u pitanje, na primer, sredstva za sprečavanje trudnoće ili abortus.¹⁴⁵ Trebalo bi dopustiti dobijanje embrionalnih stem-ćelija od embriona stvorenih na dopušteni način, tj. primenom artificijelne fertilizacije (IVF) u reproduktivnom cilju (od „prekobrojnih“

¹⁴³ Upor. H. Mujović-Zornić, 2007: 44; 53.

¹⁴⁴ V. DFG: Recommendations of the Deutsche Forschungsgemeinschaft Concerning Research with Human Stem Cell, May 3, 2001, <http://www.dfg.de/english/press/empfehlungenstammzellen-english.html>.

¹⁴⁵ Preporuka 8 DFG, 2001:3

embriona). DFG predlaže i vremensko ograničenje u pogledu korišćenja prekobrojnih embriona kao izvora stem-ćelija. Period iznosi pet godina, posle koga bi Savezna vlada i Parlament trebalo da preispitaju dalji stav. Uslovi za korišćenje prekobrojnih embriona za stem-ćelijska istraživanja su pristanak donora jajne ćelije za takvo istraživanje i nemogućnost dobijanja materijalne naknade za to. Najzad, prema mišljenju DFG, embrioni ne treba da budu proizvedeni u istraživačkom cilju, što uključuje terapijsko kloniranje embriona. Terapijsko kloniranje radi dobijanja kompatibilnih stem-ćelija ne treba dopustiti jer to ne može da se „opravda ni naučno ni etički“.¹⁴⁶ Ako se u eri biomedicinskog progresa neki predlozi za reformu nemačkog zakonodavstva mogu podržati, predlog DFG da se do tada *uvoze* embrionalne stem-ćelije nije etički prihvatljiv. Ideja o mogućnosti korišćenja embriona kao istraživačkog sredstva u suprotnosti je s duhom nemačkog Zakona o zaštiti embriona. To bi trebalo da važi za sve embrione *in vitro*, bez obzira na poreklo polnih (germinativnih) ćelija, pa tako i za „prekobrajne“ embrione „inostranog porekla“. Ako se ljudski embrion, po slovu Zakona, ne može da uništi u istraživačkom cilju, jedino etički prihvatljivo rešenje bilo bi da se ne dopusti *ni* uvoz embrionalnih stem-ćelija kako se ne bi uništili prekobrajni embrioni. Tako bi se izbegli dvostruki standardi. Nezavisno od ovog prigovora, činjenica je da Zakon o zaštiti embriona ostavlja prostor za embrionalna istraživanja ukoliko su embrioni proizvedeni mimo metoda IVF, koji može biti, kako se eksplicitno kaže, samo reproduktivan metod. U tom kontekstu pažnju privlači nepostojanje zabrane istraživanja na ljudskim oocitima, odnosno na polnim i fetalnim ćelijama pod uslovom da se oociti ne upotrebe za oplodjenje. Nadalje, ako se tehnikom SCNT zamenjuje nukleus jajne ćelije nukleusom odrasle telesne ćelije, tako nastao embrion bio bi takođe proizveden mimo IVF metoda. Relativno neprecizna definicija „kloniranja“ u Zakonu o zaštiti embriona ostavlja prostor da stvaranje embriona metodom SCNT ne bude zabranjeno. Prema § 6 (1) ovog zakona, kloniranje se definiše kao veštačko izazivanje razvoja ljudskog embriona koji je genetski

¹⁴⁶ DFG, Preporuka 4, 201:1–2.

identičan drugom embrionu, fetusu, nekoj osobi ili preminulom.¹⁴⁷ Zavisno od toga šta se podrazumeva pod terminom „veštački izazvati“, metod SNCT može, ali i ne mora, biti obuhvaćen zakonskom definicijom kloniranja.¹⁴⁸

Zakoni Švedske, Holandije i Francuske usvajaju rešenje prema kome je prihvatljivo korišćenje embriona kao izvora stem-ćelija. U Francuskoj, na primer, Nacionalni etički savetodavni komitet preporučuje „kontrolisanu mogućnost“ za upotrebu „prekobrojnih“ embriona za svrhe istraživanja, posebno za istraživanja stem-ćelija, i to kao izuzetak od pravila prema kome je zabranjeno stvaranje ljudskih embriona *isključivo* za svrhe istraživanja. Stvaranje novih embriona metodom SCNT smatra se mnogo „aktivnijim“ postupanjem nego što je prosto korišćenje već raspoloživih „prekobrojnih“ embriona. S druge strane, teško je dokazati razliku u ponašanju prema korišćenju postojećih „prekobrojnih“ embriona i prema stvaranju novih ljudskih embriona za istraživačke svrhe čiji je cilj spasavanje života neizlečivo bolesnih. Osim toga, činjenica da se prihvata stvaranje embriona terapijskim kloniranjem izaziva strah jer je ono samo mali korak ka korišćenju embriona za reproduktivno kloniranje.¹⁴⁹ I pored svega toga, usvojeno je mišljenje većine o prihvatanju terapijskog kloniranja kao izvora stem-ćelija u novom francuskom Zakonu o bioetici iz 2004. godine.¹⁵⁰

Naš Zakon o transplantaciji ćelija i tkiva (skraćeno: ZTČT) dozvoljava naučnoistraživački rad na krvotvornim ćelijama periferne krvi, krvi iz placente, matičnim ćelijama fetusa i matičnim ćelijama odraslih organizama i embriona koji ne ispunjavaju uslove i kriterijume za upotrebu radi lečenja, odnosno koji nisu dovoljni za postupak lečenja, odnosno koji nisu potrebni za postupak lečenja određenog pacijenta (član 88, stav 4). Za obavljanje naučno-

¹⁴⁷ Embryonenschutzgesetz, 13 december 1990 (BGBl I.S. 2746; BGBl, III 453–9).

¹⁴⁸ Upor. Z. Kandić-Popović, 9/2003: 299.

¹⁴⁹ J. Galloux: “La statut des gamètes humains en droit français contemporain”, *McGill Law Journal / Revue de Droit de McGill*, Vol. 40, 1995: 993–1023; H. Mujović-Zornić, 2007: 44–45.

¹⁵⁰ Loi N° 2004-800 du 6 aout 2004 relative a la bioethique, J.O N° 182/2004: 14040 (izmene zakona: Loi No 94–654, Loi No 94–653, J.O 30 juillet 1994: 11056–11067).

istraživačkog rada na ćelijama, odnosno tkivima iz stava 4 ovog člana potreban je pismeni pristanak lica od koga se ćelije i tkiva uzimaju, odnosno dobijaju (član 88, stav 5). Čini se da bi moglo da se zaključi da srpski zakonodavac dopušta istraživanje na „prekobrajnim“ embrionima *in vitro*, ali ne i stvaranje embriona metodom SCNT, odnosno terapijskim kloniranjem. Osim toga, Zakon o lečenju neplodnosti postupkom BMPO izričito zabranjuje reproduktivno kloniranje jer se u odredbi člana 56, stav 1, tačka 13 ovog zakona kaže da je zabranjeno „menjanje genoma u ćeliji ljudskog bića ili u *in vitro* embrionu tako da promena može da se prenese na potomke“.

C. „Istraživački“ embrioni kao izvor stem-ćelija

„Istraživački“ embrioni stvoreni su van tretmana infertiliteta, isključivo u istraživačke svrhe. Uz saglasnost donora oplodnih ćelija, takvi se embrioni upotrebljavaju u definisanom istraživačkom cilju. Prvo terapijsko kloniranje ljudskog embriona tehnikom „Dolly“, tj. transferom jezgra somatske ćelije u ljudsku jajnu ćeliju iz koje je odstranjen nukleus, značilo je stvaranje istraživačkog embriona novom tehnikom, poznatom kao SCNT. Izuzetak je Velika Britanija koja je jedina donošenjem Zakona o fertilizaciji i embriologiji 1990. godine dopustila mogućnost stvaranja embriona za istraživanje tehnikom IVF. Takav embrion, po slovu Zakona, može biti korišćen do pojave primitivne brazde, tj. do 14. dana od momenta fertilizacije; potrebno je i odobrenje (licenca) stručnog tela – Saveta za fertilizaciju i embriologiju (*Human Fertilization and Embriology Authority*), kao i saglasnost donora oplodne ćelije.¹⁵¹ Istovremeno, Velika Britanija je, kao i druge zemlje, uspostavila zabranu reproduktivnog kloniranja kao vid zloupotrebe ljudskih embriona. No, u definiciji kloniranja u Zakonu o fertilizaciji i embriologiji iz 1990. godine nije razgraničeno reproduktivno od terapijskog kloniranja. To znači da tehnika transfera nukleusa odrasle ćelije u ljudsku jajnu ćeliju (SCNT) nije bila pokrivena datom definicijom. Takvo tumačenje je moguće, uprkos odluci Gornjeg doma Parlamenta

¹⁵¹ Sec 3 (4) Human Fertilization and Embriology Act, 1990.

Velike Britanije u slučaju *Quintavalle*,¹⁵² kojom se zabranjuje reproduktivno kloniranje kao nezakonito. Iz ove odluke može da se zaključi da moralni status „embriona dobijenog kloniranjem, po prirodi stvari, nije jednak moralnom statusu embriona dobijenog prirodnim putem – oplodjenjem“.¹⁵³ Prednosti terapijskog kloniranja kao izvora stem-ćelija mogu da se opravdaju na deontološkoj, kao i na utilitarističkoj osnovi, dok zabrana reproduktivnog kloniranja može jednako da se osudi zbog verovatne povrede deteta i njegove majke. Pri tom iznenađuje izjava baronese Meri Varnok (*Mary Warnok*) u kojoj ona izražava žaljenje zbog apsolutne zabrane reproduktivnog kloniranja koju zahteva većina zakonodavaca. I izvesni britanski pravni pisci zastupaju mišljenje da su dani potpune zabrane reproduktivnog kloniranja odbrojani. Konačan odgovor zakona na buduće kloniranje ostaje da se vidi, ali sredstva kojima se doseže konačni cilj istraživanja isto su toliko važna koliko i dostizanje cilja samog po sebi.¹⁵⁴ Odluka britanskog Gornjeg doma (*House of Lords*) inicirala je reagovanje zakonodavca u pravcu razgraničavanja reproduktivnog i terapijskog kloniranja. Donošenjem Zakona o ljudskom reproduktivnom kloniranju 2001. godine sankcionisano je samo reproduktivno kloniranje, tj. transfer kloniranog ljudskog embriona u uterus žene. Na taj način je Velika Britanija postala prva zemlja u Evropi koja je 2008. godine Zakonom dopustila stvaranje „istraživačkih“ embriona, kako metodom IVF, tako i postupkom terapijskog kloniranja, tj. metodom SCNT. Time je omogućeno i stvaranje embrionalnih stem-ćelija iz obe vrste embriona.¹⁵⁵

Na nadnacionalnom nivou postoje vidni naponi da se doprinese boljem razumevanju, uređenju i kontrolisanju novih istraživačkih tehnika na polju biomedicine, pa tako i tehnike stvaranja

¹⁵² House of Lords u slučaju *R. (on the application of Quintavalle) v. Secretary of State for Health* [2003] 2 AC 687, [2003] 2 W.L.R. 692, u: Mason / Smith, 2011⁸: 248, fn. br. 210.

¹⁵³ V. J-E Hansen: “Embryonic stem cell production through therapeutic cloning has fewer ethical problems than stem cell harvest from surplus IVF embryos”, 28 *Journal of Medical Ethics* 86, 2002, u: Mason / Smith, 2011⁸: 249, fn. br. 212.

¹⁵⁴ V. Mason / Smith, 2011⁸: 249.

¹⁵⁵ V. Z. Kandić-Popović, 9/2003: 302.

embrionalnih stem-ćelija. U tom pravcu idu dva Uneskova dokumenta: Univerzalna deklaracija o humanom genomu i ljudskim pravima, iz 1997. i Univerzalna deklaracija o bioetici i ljudskim pravima, iz 2005. Obe deklaracije izričito zabranjuju istraživačke i medicinske prakse suprotne ljudskom dostojanstvu, kakva je i praksa reproduktivnog kloniranja. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) izražava jasan stav da je „kloniranje ljudi radi dupliranja ljudskih individua etički neprihvatljivo i suprotno ljudskom dostojanstvu i integritetu“ (1998). Generalna skupština Ujedinjenih nacija takođe je usvojila Deklaraciju o zabrani humanog kloniranja ljudi 2005. godine. Međutim, u pokušaju Ujedinjenih nacija 2004. godine da zabrani kloniranje stvorene su mnoge kontroverze u pogledu toga *šta tačno treba da se pravno zabrani*: treba li da se zabrane svi oblici kloniranja; treba li da se zabrani samo reproduktivno kloniranje koje se čini da bi se proizvela deca i, možda najvažnije, treba li da se zabrani i oblik istraživanja koji obećava u budućnosti, odnosno da se zabrani nastavak embrionalnih stem-ćelijskih istraživanja? Konačno, 2005. godine došlo se do dogovora da se donese neobavezujuća deklaracija kojom se države članice pozivaju da zabrane sve oblike humanog kloniranja u celini pošto su oni nespojivi s ljudskim dostojanstvom i zaštitom ljudskog života.¹⁵⁶ Ovaj rečnik neodređenog značenja dopušta niz tumačenja i, bez sumnje, ne olakšava objašnjenje mogućih oblika kloniranja. Velika Britanija je glasala protiv ove deklaracije. Vestminsterski Parlament odlučio je u decembru 2000. godine da se neće dodeljivati dozvole za tehnike kloniranja koje se izvode u cilju reprodukcije. Međutim, u pogledu terapijskog kloniranja, Velika Britanija je 2004. godine dodelila prvu licencu u Evropi za proizvodnju embrionalnih stem-ćelija radi istraživanja. Od tada je pravo britanskog Saveta (*Authority*) potvrđeno i prošireno zakonskom reformom 2008. godine, kojom je ozakonjeno stvaranje embriona, i ljudskih i mešovutih, za istraživačke ciljeve tehnikom SCNT.¹⁵⁷

¹⁵⁶ United Nation: “Legal Committee recommends UN Declaration on Human Cloning to General Assambly“ (Press release GA/L/3271), 2005.

¹⁵⁷ V. Mason / Smith, 2011⁸: 248–249.

U Evropi su inicijative da se vrše istraživanja na polju reproduktivnog kloniranja uklonjene usvajanjem Direktive o pravnoj zaštiti od biotehnoških pronalazaka, članom 6, koji izričito zabranjuje dodeljivanje patenata za postupke kloniranja ljudskih bića.¹⁵⁸ S druge strane, Evropska unija je u Povelju o ljudskim pravima, u okviru odredaba o „pravu na poštovanje integriteta“ ugradila nekoliko značajnih etičkih principa vezanih za polje medicine i biologije. Uspostavljaju se zabrane eugenske prakse, princip poštovanja pristanka pacijenta, komercijalizacija ljudskog tela i njegovih produkata, kao i ljudskog reproduktivnog kloniranja.¹⁵⁹ Sudeći po diskusiji koja je prethodila, najviše kontroverzi bilo je upravo oko odredbe o kloniranju. Članovi Evropske grupe za etiku u nauci i novim tehnologijama (EGE) imali su podeljena mišljenja. Prema jednom mišljenju, princip zabrane kloniranja ne bi trebalo da se unese u Povelju, pošto nisu unete ni odredbe o zabrani drugih postupaka koji se takođe protive pravu na poštovanje ljudskog dostojanstva, kao što je stvaranje hibrida i himera.¹⁶⁰ „Himere“ i „hibridi“ predstavljaju „mešavinu“ organizama različite genetske strukture. Kao što i ideja o stvaranju ljudi s poželjnim svojstvima, kao što su inteligencija i lepota, znači odstupanje od prirodnog genetskog toka, tako i „himere“ i „hibridi“ predstavljaju pokušaj intervencije čoveka u proizvodnje skrojjenih organizama. Prema tome, pominjanje specifične tehnike, u ovom slučaju kloniranja, značilo bi rizik da se u eri ubrzanog razvoja genetike i naučnih rasprava o kloniranju, unese odredba koja bi ubrzo bila prevaziđena. Primer je odredba o kloniranju u novom britanskom H.F.E.E, koja ne pokriva terapijsko kloniranje ili metod SCNT. Prema drugom mišljenju, u Povelju o ljudskim pravima treba da se unese odredba o zabrani ljudskog reproduktivnog kloniranja kao vida eugeničke prakse, što je suprotno ljudskom dostojanstvu. Ograničavajući zabranu na

¹⁵⁸ Directive of the Legal Protection of Biotechnological Inventions/Directive of the European Parliament and the Council on the Legal Protection of Biotechnological Inventions No 98744/EC of 6 July 1998, published at *OJL* 213, 30 July 1998:13.

¹⁵⁹ Član 3 (a, b, c, d) Charter of Fundamental Rights, *Official Journal of the European Communities*, 18.12.2000. C/364.

¹⁶⁰ “Citizens Rights and Technologies“, u: Charter of Fundamental Rights, 1950.

reproduktivno kloniranje, zagovornici ove solucije priklonili su se opštijem stavu da se može dopustiti terapijsko kloniranje radi dobijanja stem-ćelija.¹⁶¹

Bioetički komiteti i slična tela u nekim zemljama Evropske unije, ali i šire, sve više razmatraju mogućnost da terapijsko kloniranje kao izvor stem-ćelija bude uključeno u krug dopustivih poduhvata. Na primer, u Barseloni je Komitet za pravo i bioetiku zauzeo stav da je prihvatljivo stvaranje ljudskih embriona za istraživanje, kako tehnikom IVF, tako i tehnikom SCNT.¹⁶² Međunarodni bioetički komitet (*International Bioethics Committee – IBC*), formiran pri Uneskou, u svom izveštaju ističe, takođe, da istraživanja ljudskih embriona metodom transfera nuklesusa somatske ćelije može biti prihvatljivo s obzirom na terapijske mogućnosti embrionalnih stem-ćelija.¹⁶³ Pri tom, IBC podvlači da bi transfer tako nastalog embriona u uterus žene radi daljeg razvijanja, tj. reproduktivnog kloniranja, bio nedopušten postupak shodno Uneskovoju Univerzalnoj deklaraciji o ljudskom genomu i ljudskim pravima (član 11). U SAD, Kalifornija je takođe zakonskim izmenama predvidela da je dopustivo dobijanje embrionalnih stem-ćelija iz embrionalnih polnih ćelija, iz tkiva odraslih, kao i od embriona nastalih metodom SCNT, pod pretpostavkom da takvo istraživanje odobri stručno multidisciplinarno telo (*International Review Board*).¹⁶⁴ Zakonodavac ističe da ljudski embrioni nastali postupkom IVF, mogu biti izvor stem-ćelija ukoliko nisu upotrebljeni u tretmanu, a donori gameta su dali saglasnost.¹⁶⁵ Za ustupanje „prekobrojnih“ embriona radi dobijanja stem-ćelija donori ne mogu da traže materijalnu nadoknadu.¹⁶⁶ Kalifornija, dakle, dopušta embrionalna stem-ćelijska istraživanja koja će biti finansirana iz državnih fondova, uključujući stvaranje istraživačkih

¹⁶¹ Upor. Z. Kandić-Popović, 9/2003: 303.

¹⁶² The Use of Embryonic Stem Cell for Therapeutic Research, ovde fn. br.136, Paris, 6 April 2001: 5, u: *Ibid.*, fn. br. 57.

¹⁶³ U: *Ibid.*, 304, fn. br. 58.

¹⁶⁴ Senate Bill No. 253, Chapter 789, an act to add Article 5 (commencing Section 125115) to Carter 1 of Part 5 of Division 106 of the Health and Safety Code, relating to Medical Research, u: Z. Kandić-Popović, 9/2003, 304, fn. br. 60.

¹⁶⁵ U: *Ibid.*, 304, fn. br.61.

¹⁶⁶ U: *Ibid.*, 304, fn. br. 62.

embriona metodom terapijskog kloniranja. Takva pravna politika rukovodi se mogućnostima stem-ćelijske terapije u tretmanu neizlečivih bolesti (Parkinsonove bolesti, dijabetesa, kancera i dr.), kao i potrebom da „očuva vodeću ulogu ove države u biomedicinskoj industriji“.¹⁶⁷

Najzad, treba istaći da je i u Japanu kloniranje dozvoljeno, odnosno da država u potpunosti podržava istraživanja koja uključuju terapijsko kloniranje.¹⁶⁸

IV. Kritike koje se upućuju terapijskom kloniranju i postojećim zakonskim rešenjima; nade neizlečivo bolesnih u stem-ćelijske terapije

Na vladin predlog za reviziju francuskog Zakona o bioetici, iz 1994. godine, da se dopusti mogućnost terapijskog kloniranja kao izvora stem-ćelija reagovali su, između ostalih, i francuski biskupi (čiji je uticaj u Francuskoj još dosta izražen) prezentiranjem svoje deklaracije 25. juna 2001. godine na internetu.¹⁶⁹ Francuski biskupi naglašavaju nekoliko stvari, koje su, u suštini, etičke primedbe na terapijsko kloniranje. Prvo, realitet ljudskog embriona je isti bez obzira na način na koji je nastao. Drugo, svaki embrion pripada čovečanstvu. Nema ljudske egzistencije koja nije započela embrionalnim stadijumom. Treće, embrion nije predmet na raspolaganju čoveku. On s drugima pripada jedinstvenoj zajednici postojanja. Otuda nije moguće odrediti graničnu tačku od koje će embrion biti čovek, a ispod koje on to nije. Niko nema vlast da odredi granicu čovečnosti pojedinačnog postojanja. Četvrto, postojanje „stabla (kolonija) ćelija“ nije svojstveno samo embrionalnom stadijumu. Na detetu i odraslom takve ćelije mogu da se uzmu bez povrede njihovog integriteta. Peto, biskupi naglašavaju da korišćenje ljudskih embriona nastalih u okviru medicinski asistiranе reprodukcije radi istraživanja i upotrebe u terapiji znači da je embrion

¹⁶⁷ Upor. Z. Kandić-Popović, 9/2003: 303-304 i fn. br. 63.

¹⁶⁸ David Rovrik: Terapijsko kloniranje 1: *Na svoju sliku i priliku*, prvo izdanje 1978, „Prosveta“, Zagreb 1980:1.

¹⁶⁹ V. O. Cvejić-Jančić, 9/2002: 655-667.

bio stvoren jedino i jedinstveno da bi bio iskorišćen i uništen. Biskupi dalje ističu da bi se radovali da se odbaci takva perspektiva. Šesto, oni ukazuju da treba biti svestan da terapijsko kloniranje može da otvori put onome što danas izaziva odvratnost, tj. reproduktivnom kloniranju. Predlog francuskog reformisanog Zakona o bioetici koji zabranjuje stvaranje ljudskih embriona u tom cilju, prema oceni biskupa je dokaz mudrosti. Sedmo, istorija pokazuje da čovečanstvu stalno pretila opasnost da izgubi dostojanstvo koje čoveka čini sasvim specifičnim bićem. Biskupi kažu u svojoj deklaraciji da su svesni patnji pojedinaca pogođenih neizlečivim bolestima. Međutim, pošto oni brinu o poštovanju svakog pojedinca, ne samo onog obeleženog bolešću ili raznim hendikepima, oni pozivaju i na poštovanje embriona, te nejake karike u ljudskom lancu.¹⁷⁰

Na osnovu uporednopravnih rešenja na polju embrionalnih stem-ćelijskih istraživanja uočljivo je da i dalje preovlađuju rigidna pravna rešenja i da pravo u celini nije dovoljno prilagođeno naučnom progresu u ovoj oblasti. Iako se uočava konsenzus da embrionalne stem-ćelije zbog izuzetnih terapijskih mogućnosti treba da budu u fokusu naučnih istraživanja, način na koji se regulišu dobijanje tih ćelija nameće značajna ograničenja. Preovlađuje opcija da osnovni izvor embrionalnih stem-ćelija budu „prekobrojni“ embrioni, neiskorišćeni u tretmanu infertiliteta. Ponekad se, shodno preporukama pojedinih bioetičkih komiteta, dopušta samo uvoz embrionalnih stem-ćelija nastalih od „prekobrojnih“ embriona, što ima za posledicu nedosledno etičko i pravno polazište (Nemačka, Norveška, Italija). Stem-ćelije se uvoze iz zemalja koje su ih standardizovale, kao što su Velika Britanija i Belgija, koje su formirale banku stem-ćelijskih linija. Da su sve embrionalne stem-ćelije nastale od „prekobrojnih“ embriona, u uslovima kada se dopušta i terapijsko kloniranje, teško je verovati. U tom smislu, sada usvojena pravna politika u Nemačkoj, Norveškoj i Italiji predstavlja, prema našem mišljenju, neadekvatan kompromis između naučnog progressa i uvažavanja moralnog statusa embriona.

U manjini su zemlje koje dopuštaju mogućnost stvaranja embriona za istraživanja radi dobijanja stem-ćelija. U tom pogledu prednjače

¹⁷⁰ “Embryous et recherche“, Declaration des Eveques de France: 3.

Velika Britanija, Belgija, Švedska i Francuska, delimično, što nije neočekivano, jer su to prve zemlje koje su dopustile stvaranje „istraživačkih“ embriona i metodom IVF i metodom SCNT, što znači da su to i prve zemlje koje ne zabranjuju terapijsko kloniranje. Ovakvo rešenje nije nekompatibilno s pravnom politikom Evropske unije. Ona je ostavila prostor da zemlje članice dopuste stvaranje embriona metodom SCNT radi dobijanja stem-ćelija. Time je ostavljena sloboda da se nacionalna politika kreira s obzirom na unutrašnje specifičnosti. U uslovima u kojima se očekuju izuzetne terapijske mogućnosti embrionalnih stem-ćelija treba da se predvide samo ograničenja koja mogu da se tretiraju kao zloupotrebe, u koje spada reproduktivno kloniranje i manipulisanje sa DNK s eugeničkim ciljem. Zabranjujući pravni pristup, kao što nas iskustvo uči, iziskuje, po sebi, preispitivanje jer takav pristup ne obećava da će nas odvesti daleko.¹⁷¹

Jedan deo javnosti, naročito pacijenata, traže spas u terapijskom kloniranju. Primer su italijanski pacijenti s lateralnom amiotrofičnom sklerozom. Reč je o neuromišićnoj bolesti, danas neizlečivoj, a osobe koje od nje boluju ostaju paralizovane i nesposobne da govore. Ovo oboljenje bi, možda, moglo da postane izlečivo zahvaljujući stem-ćelijama, budući da skorija istraživanja ukazuju na to da bi oko 10 miliona ljudi u Italiji moglo da bude izlečeno na osnovu rezultata stem-ćelijskih istraživanja. U grupu takvih oboljenja spadaju i Alchajmerova i Parkinsonova bolest, mišićna atrofija kičme, traumatska oštećenja leđne moždine, mišićna distrofija, tumori, leukemija, dijabetes i infarkt. I dok su SAD, Velika Britanija, Belgija i Švedska dopustile terapijsko kloniranje, danas se u Italiji još rapravlja da li je etično ili ne koristiti zamrznute embrione, koji su ionako blizu zastarevanja i, uskoro, osuđeni na propast. Kako se čini, oni mogu da budu uništeni bez velikih nedoumica, ali ne mogu da se korisno upotrebe u svrhu ispitivanja i lečenja. Time se obolelima uskraćuje nada u ozdravljenje i prisiljavaju se na „zdravstveni turizam“, tj. na odlazak u zemlje gde je terapijsko kloniranje dopustivo. Zbog toga su ovi pacijenti formulisali nacrt zakona koji se nalazi pred parlamentom i koji sadrži rešenja prema kojima bi

¹⁷¹ Upor. Z. Kandić-Popović, 9/2003: 304–305.

stvaranje ljudskih embriona metodom SCNT, tj. terapijskim kloniranjem bilo dopustivo. To je samo jedan primer koji jasno pokazuje realnost i osnovanost težnji pogođenih pacijenata da se samoodrede prema postojećim postupcima u medicini, čak i kad su oni u fazi ispitivanja, tj. istraživanja. Potrebno je naći ravnotežu između etičkih i pravnih načela, između dobrobiti za pacijente i neophodne pravne kontrole. Na sadašnjem stupnju nauke i prakse kloniranja, potrebno je mnogo razumevanja njegovih dobrih strana i terapijskih dejstava po zdravlje određenih, pre svega, danas neizlečivih bolesti i, istovremeno, procena njegovih moguće loših strana.¹⁷²

...

Kada su posredi granice dopustivosti terapijskog kloniranja, valja reći da se one, bez obzira na postojeće otpore, sve više pomeraju i olabavljaju jer terapijski i eugenski motivisano zahvatanje u ljudski genom, pre svega, kad su posredi genetske bolesti, zbog brojnih prednosti i novih šansi za prevenciju i lečenje bolesti koje ono pruža, dobija sve više zagovornika. S druge strane, uprkos diskusijama koje i dalje dovode u pitanje etičnost terapijskog kloniranja i uopšte etičnost proizvodjenja ljudskih embriona isključivo za istraživanja, sve se više uviđa da embrionalne stem-čelije i u ovoj fazi saznanja imaju izuzetne terapijske mogućnosti. Ipak, valja biti obazriv. Nekritično gledište o mogućnostima biomedicinskih istraživanja navodi pojedince da dokazuju kako uvek postoji šansa za izlečenje. Prema ovom gledištu, istraživanjima se kontinuirano ispituju nove mogućnosti lečenja bolesti. Stoga lekari-istraživači (kao i drugi) nikad ne znaju kada može da se otkrije *delotvoran lek* za ranije neizlečivu bolest. Ovaj argument će, međutim, malo privući one koji su upućeniji u realitete biomedicinskih istraživanja. Do napretka u lečenju bolesti dolazi se kroz dugotrajan i marljiv istraživački rad, a ne kroz iznenadno i neočekivano otkriće nekog leka i /ili medicinskog tretmana. Da li je razumno nadati se „izlečenju“, zavisi od okolnosti konkretnog slučaja. Istraživači imaju za neke bolesti izvesne obećavajuće rezultate. Može biti razumno istrajati u nekoj nadi za neizlečivo bolesnog pacijenta *ako* se smrt može dovoljno dugo

¹⁷² Upor. H. Mujović-Zornić, 2007: 60–61.

odložiti. Nekada može da se desi da su istraživanja poklonila malo pažnje nekim bolestima ili su istraživanja, posvećena drugim bolestima, očigledno vrlo daleko od ma kojih impresivnih rezultata. U takvim slučajevima može biti nečasno reći pacijentu kome je preostalo još malo života da postoji nada u izlečenje. Može, opet, biti slučaj da čak i ako je pronađen način lečenja, to neće doneti određenom pacijentu nikakvo dobro jer je njegova bolest toliko uznapredovala da *njemu* „lečenje“ ne bi pomoglo iako ima leka.¹⁷³ Prema tome, pošto u praksi još nisu potvrđene mogućnosti stem-ćelijskih terapija, ne treba preuranjeno polagati velike nade u njih. To nije dobro ni za istraživače-lekare, ni za pacijente; i jedni i drugi treba da se nadaju s razumnom rezervom.

¹⁷³ Upor. Vesna Klajn-Tatić: *Lekareva pomoć neizlečivo bolesnom pacijentu – etički i pravni problemi*, izd. IDN, Beograd 2002: 210–211, fn. br. 149.

ZAKLJUČAK

Za procenu pravne prihvatljivosti i dopustivosti biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda na ljudima potrebno je ispuniti sedam etičkih zahteva. To su: naučna vrednost i društvena opravdanost; naučna punovažnost; pravičan izbor grupa subjekata istraživanja; povoljan odnos rizika i koristi; nezavisno preispitivanje komiteta za etiku; informisani pristanak i poštovanje prema vrbovanim i upisanim subjektima istraživanja. Ovi etički zahtevi su *univerzalni* iako treba da budu prilagođeni zdravstvenim, ekonomskim, kulturnim i tehnološkim uslovima u kojima se istraživanje sprovodi. Dok je informisani pristanak nužan u većini, ali ne i u svim slučajevima, u nijednom slučaju on nije dovoljan za etično istraživanje na ljudima. U stvari, neke od najspornijih sadašnjih etičkih kontroverzi u istraživanjima koja uključuju ljude ne tiču se informisanog pristanka, već pitanja etičnog izbora subjekata istraživanja, podesnog odnosa rizika i koristi, vrednosti istraživanja za društvo u zemljama u razvoju, upotrebe placeba, prve faze kliničkih ogleda, zaštite izvesnih zajednica i uključivanja dece. Etički zahtevi za biomedicinska istraživanja i kliničke ogleda ciljaju na to da svedu na najmanju meru mogućnost eksploatacije ljudi kao subjekata istraživanja i da se ljudi uključeni u istraživanja tretiraju s poštovanjem dok doprinose društvenom dobru. Ovi zahtevi objašnjavaju etičke standarde kojima treba da se povinuju biomedicinska istraživanja i klinički ogledi i pretpostavljaju, kao opštu etičku obavezu, poštovanje i odgovornost. Budući da deklaracije, konvencije, smernice, vodiči i direktive za biomedicinska istraživanja i kliničke ogleda ne uključuju svih sedam etičkih zahteva, oni su iziskivali sistematsko objašnjenje fundamentalnih zaštita ugrađenih u osnovnu filozofiju ovih dokumenata. Iako nabrojanih sedam etičkih zahteva može da se primeni dobro ili nedelotvorno i manjkavo, njihovo sistematsko

objašnjavanje važno je i konceptualno ide pre operacionalizacije mehanizma primene istraživačkih studija. Potrebno je da se zna šta se primenjuje.

Etički zahtev koji se tiče pravednog izbora grupa subjekata istraživanja znači ne samo da određene grupe ne treba da budu naučno neosnovano prekomerno korišćene kao subjekti istraživanja, već je nepravedno da se prekomerno koriste i celokupne zajednice ili društva. Ovo je, osobito, verovatno u zemljama ili zajednicama s nedovoljno razvijenim sistemom za zaštitu prava i dobroti ljudi kao subjekata istraživanja. Takva prekomerna upotreba naročito je sporna kada populacije ili zajednice koje nose teret učešća u istraživanju najverovatnije neće uživati u koristima novog znanja i razvijenih proizvoda kao rezultata istraživanja. Međutim, iako teret istraživanja ne treba da pada neproporcionalno na grupe i populacije ili zajednice koje su društvenoekonomski u nepovoljnom položaju, takve grupe, populacije ili zajednice ne treba da budu ni kategorički isključene iz protokola istraživanja. Nepravedna raspodela ne mora da bude i nepravična. Na primer, ne bi bilo nepravedno selektivno vrbovanje siromašnih ljudi da služe kao subjekti u planu istraživanja koji upućuje na probleme koji su preovlađujući u toj grupi, populaciji ili zajednici, kao što je neuhranjenost. Slična razmatranja mogu da se primene i na institucionalne grupe, tj. na ljude smeštene u ustanove zatvorenog ili otvorenog tipa ili na one čija je raspoloživost važna istraživačima, ali iz naučnih razloga, a ne iz razloga administrativne podobnosti.

Etički zahtev za povoljnim odnosom rizika i koristi otelovljuje principe o nezločinstvu i o dobrotvornosti. Oba ova principa priznata su kao fundamentalne vrednosti u svim biomedicinskim i kliničkim istraživanjima koja uključuju ljude. Princip o nezločinstvu kaže da čovek ne treba da zadaje povredu drugom. Ovo opravdava potrebu za razumnim umanjnjem rizika udruženih s istraživanjem. Princip o dobročinstvu odnosi se na moralnu obavezu da se postupa za dobro drugih. U biomedicinskom i kliničkom istraživanju princip podrazumeva potrebu da se uvećavaju potencijalne koristi istraživanja i za pojedine subjekte istraživanja i za društvo. Osiguravanje da su koristi važnije od rizika iziskuje princip o izbegavanju eksploatacije ljudi kao subjekata istraživanja.

Istraživači imaju višestruke, legitimne interese u vršenju istraživanja: interes da izvrše viskokvalitetno istraživanje, da ga sprovedu brzo, da zaštite subjekte istraživanja, da dobiju finansijska sredstva i da unaprede svoje karijere. Ovi raznovrsni interesi mogu da proizvedu konflikte i da i nesvesno izazovu loše procene čak i dobronamernih istraživača koje se tiču plana, izvršenja i analize rezultata istraživanja. Želja da dovrše istraživačku studiju brzo može da vodi ka korišćenju sumnjivih naučnih metoda ili metoda koji su spremno na raspolaganju i bez učešća ljudi kao subjekata istraživanja. Nezavisno preispitivanje komiteta za etiku, tj. pojedinaca koji nisu ni u kakvoj vezi s biomedicinskim ili kliničkim istraživanjem, pomaže da se svede na najmanju meru moguć uticaj pomenutih konfliktnih interesa. Za neka istraživanja koja nose male ili nikakve rizike nezavisno preispitivanje predloga plana istraživanja može da bude kratkotrajno, ali za većinu njih, preispitivanje mora da izvrši komitet pojedinaca u punom sastavu s nivoom iskustva i stručnosti koji mu daju pravo da odobri, izmeni ili prekine istraživačku studiju. Osim toga, nezavisno preispitivanje komiteta za etiku naučne vrednosti, etičke prihvatljivosti i pravne dopustivosti predloga planova istraživačkih studija važno je i za društvenu opravdanost. U principu, svako istraživanje nameće rizike ljudima kao subjektima istraživanja u korist društva. Komiteti za etiku treba da osiguraju da se istraživačke studije povinuju naučnim, etičkim i pravnim zahtevima; da je odnos rizika i koristi povoljan; da se ljudi upisani u studije tretiraju etično i da se koristi za neke segmente društva ne stiču zloupotrebom drugih ljudi.

Etički zahtev za poštovanjem vrbovanih i upisanih subjekata istraživanja krši se kada se istraživanja obavljaju u zemljama u razvoju. Drugim rečima, etički standardi koji regulišu istraživanja u zemljama u razvoju razlikuju se od etičkih standarda koji važe u razvijenim zemljama. Internacionalni etički vodiči i deklaracije, kao što su Vodiči *CIOMS*, iz 2002. godine, i nova *Helsinška deklaracija*, iz 2008. godine, revidirali su etičke kodekse da dovedu u sklad istraživačku praksu u razvijenim zemljama i da je prošire na istraživačku praksu u zemljama u razvoju. Elementarna pravednost zahteva da se istraživanje sprovodi u skladu s potrebama populacije iz koje se subjekti istraživanja vrbuju. Međutim, to je retko slučaj s

istraživanjima u zemljama u razvoju. Kao što je često slučaj, rezultati će verovatno naći svoju najveću primenu u razvijenom svetu. Ova istraživačka praksa ukazuje, još jednom, na uznemiravajuća etička pitanja koja nastaju u vezi s ovom vrstom studija. Pitanje je ne samo da li se od istraživača iziskuje da postave dobrobit svojih subjekata istraživanja iznad interesa nauke i društva već da li to *jedino* znači da istraživači *neće povrediti (oštetiti) činjenjem ljude kao učesnike, u toku istraživanja*. Ili bi to trebalo da znači da istraživači preuzimaju širu odgovornost za dobrobit *svih* subjekata istraživanja, uključujući pokušaj da leče bolesne od bolesti kojom su zahvaćeni *svi* oni koji su uključeni u studiju? Ako je zahtev prosto da se ne čini povreda kroz istraživanje, postavlja se pitanje kako istraživači mogu da jasno stave do znanja svoju ograničenu odgovornost prema subjektima istraživanja i da još traže njihovu saradnju. Da li je važno da li je bolest koja se proučava teška ili skupa za lečenje? Lečenje HIV infekcije u ruralnoj Ugandi, na primer, jeste zaista i teško i skupo i, u najmanju ruku, medicinski tretman bi samo produžio proučavanje side, ne bi je sprečio ili iskorenio. S druge strane, lečenje sifilisa relativno je jeftino i jednostavno. Treba li, dakle, da se etički standardi koji regulišu istraživanja menjaju s ekonomskim i političkim uslovima regiona? Odgovor će zavistiti od toga, do određene širine, *kaka se razumeju granice odgovornosti istraživača*. Ako su istraživači odgovorni za *sve* odabrane subjekte istraživanja u studiji, i samo za njih, onda su društvenoekonomski uslovi nebitni. Oni moraju da učine *sve* za svoje *upisane* subjekte istraživanja, bez obzira na društvenoekonomske okolnosti i uprkos njima. Verujemo da etički standardi ne treba da zavise od toga gde se istraživanje sprovodi. Takođe verujemo da se pretpostavlja šira *odgovornost istraživača* za dobrobit i potencijalnih i upisanih subjekata istraživanja pozvanih ili uključenih u studiju – odgovornost koja *je analogna onoj kliničara*. To znači da *postoji dužnost da se leče bolesti*, čak i ako one nisu *direktno* uzrokovane istraživanjem. Osim toga, mislimo da na prirodu odgovornosti istraživača za dobrobit upisanih subjekata istraživanja ne treba da utiču politički i ekonomski uslovi regiona. Dosledno tome, ovi uslovi ne treba da se koriste kao opravdanje za niže standarde lečenja izvesnih subjekata istraživanja. U praktičnom smislu, ma koji drukčiji stav mogao bi da vodi ka

eksploataciji ljudi u zemljama u razvoju da bi se sprovodilo istraživanje koje ne bi moglo da se sprovodi u zemljama sponzorima. Odgovori na ova pitanja moraju da odraze moralno promišljanje, a ne da se prosto rukovode celishodnošću.

Suštinska etička i pravna pretpostavka za prospektivan, nasumičan, duplo slepi kontrolisan klinički ogled koji upoređuje dva leka ili medicinska tretmana za određenu bolest jeste da ne postoji nijedan dobar razlog za mišljenje da je jedan lek ili medicinski tretman bolji od drugog leka ili medicinskog tretmana. Obično se istraživači nadaju i čak očekuju da će nov lek ili medicinski tretman biti bolji, ali ne bi trebalo da postoje sigurni dokazi o jednom ili drugom načinu lečenja, odnosno terapije. To znači da istraživači moraju da pođu od jedne poštene *nulte hipoteze*, odnosno da su u stanju tzv. kliničke ravnoteže. Jer, ako postoji siguran dokaz da je dati, postojeći lek ili medicinski tretman bolji, ne samo da bi ogled bio suvišan i, kao takav, naučno nepunovažan i neetičan, već bi istraživači bili krivi što znajući daju manje vredan (inferioran) lek ili medicinski tretman nekim subjektima istraživanja – pacijentima koji su u ogledu. Potreba da istraživači budu u ovom stanju ravnoteže usresređuje ih ili na placebo kontrolisane oglede ili na aktivno kontrolisane oglede jednakovrednih (ekvivalentnih) tretmana (*active-control equivalence trials* – *ACETs*). Jedan od najboljih rezimea u vezi s upotrebom placeba u ogledima je onaj Emanuela (*Emanuel*) i Milera (*Miller*), koji ističu tri etička stava. Prvo, „kad god postoji jedna delotvorna intervencija, placebo kontrole nisu primerene (podesne) zato što je klinički relevantno pitanje da li je nov lek bolji od standardnog tretmana“. Drugo, „kad standardan delotvoran medicinski tretman postoji, moraju da postoje prisiljavajući metodološki razlozi da se vrši placebo kontrolisan ogled“. Treće, „srednji osnov“ znači da „bez placebo grupe koja obezbeđuje punovažnost (validnost) nalaza – u kojima ne postoji nikakva razlika između istraživačkih (oglednih) i standarnih medicinskih tretmana – mogu biti obmanjivi ili neprotumačljivi“. Prema tome, kada ne postoji nijedan poznat standardan delotvoran lek ili medicinski tretman, etički i pravno ima osnova za upoređivanje potencijalno novog leka ili medicinskog tretmana s placebom. Osim toga, za ma koji klinički ogled bitno je da mora da odgovori na pitanje koji je lek

ili medicinski tretman bolji, toliko brzo koliko je moguće, i mora da bude moguće da se ogled prekine što pre, pošto postane očigledno jedno nepovoljno dejstvo leka ili medicinskog tretmana. Konflikt može da nastane između statističara i lekara, pošto prvi mogu da insistiraju na dobijanju činjenica iz što većeg broja slučajeva i moguće dužeg perioda posmatranja, dok potonji mogu da smatraju da to nije potrebno. U trenutku kada se dođe do zaključka da nov lek ili medicinski tretman nudi, stvarno, kliničku korist, onda je neodređenost (nesigurnost) razrešena do opsega uverenja, na primer, ravnoteže verovatnoća, i onda je pitanje treba li još da se lek ili medicinski tretman odriče nekim subjektima ogleda u traganju za statističkim značajem. U odgovoru na ovo pitanje važno je da istraživači imaju na umu fundamentalno pravilo koje reguliše etičko biomedicinsko istraživanje. *To pravilo nalaže da čovek ne koristi pacijente kao sredstvo naučnog cilja već da ih tretira kao jedan cilj po sebi.* Dosledno tome, kada standardan delotvoran lek ili medicinski tretman postoji, placebo ne može biti korišćen. Umesto toga, pacijenti kao subjekti ogleda u kontrolnoj grupi studije moraju da prime najbolji priznat (poznat) standardni lek ili standardan delotvoran medicinski tretman (standardno lečenje).

U medicinskoj literaturi nedostaje kritička analiza etičkog značaja, odnosno važnosti pojma standardnog lečenja u planiranju kliničkih ogleda. Pojam standardnog lečenja naročito je važan za međunarodne nasumično kontrolisane kliničke ogledе, koje finansiraju sponzori iz razvijenih zemalja, a koji se obavljaju u zemljama u razvoju. Ovi ogledi nameću složena pitanja pravde (pravednosti). Nasumično kontrolisani ogledi nisu oblik lične terapije izabrane za određene pacijente. Za razliku od lečenja u medicinskoj praksi, u nasumično kontrolisanim kliničkim ogledima rizici istraživačkih i standardnih delotvornih medicinskih tretmana procenjuju se i opravdavaju, pre svega, proizvedenim validnim podacima i anticipiranom vrednošću znanja koje se dobija od istraživanja. Suprotno tome, u medicinskoj praksi rizici medicinskih intervencija koje se daju pacijentima mogu da se opravdaju samopotencijalnim medicinskim koristima za njih lično. Sledi, dakle, da etički principi koji regulišu kliničko istraživanje, odnosno ogledе nisu jednaki onima koji se primarno primenjuju na lečenje u medicinskoj praksi. Ako se klinički ogled

etički razlikuje od lečenja koje se pruža u medicinskoj praksi, zašto ogled koristi, onda, kontrolne grupe kojima se daje standardno lečenje i zašto se stavlja prigovor na plan ogleda koji kontrolnoj grupi daje placebo, odnosno koji pacijente iz kontrolne grupe ne leči? Neki komentatori dokazuju da placebo kontrola može da bude opravdana uprkos dokazanom delotvornom medicinskom tretmanu. Drugim rečima, odstupanje od standardnog lečenja u planiranju nasumično kontrolisanih kliničkih ogleda nije, samo po sebi, neetično. Ipak, ovo ne znači da je pojam standardnog lečenja nebitan za etično planiranje kliničkih ogleda. *Određivanje važnosti standardnog lečenja u etici kliničkog istraživanja iziskuje svoje objašnjenje unutar konteksta lečenja u medicinskoj praksi.* Dva osnovna moralna razmatranja uređuju etično planiranje nasumično kontrolisanih kliničkih ogleda: prvo, težnja za validnim znanjem razvijanjem validnih podataka o pitanju koje se tiče delotvornosti medicinskog tretmana za datu bolest (medicinsko stanje) i, drugo, zaštita subjekata ogleda – učesnika od povrede ili iskorišćavanja. Standardno lečenje bitno je za oba načela.

Problem davanja placebo kad postoji standardan delotvoran lek ili medicinski tretman ponovo iskrsava kad se klinički ogledi vrše u zemljama u razvoju. Udžbenički primer neetičnog istraživanja je Tuskegee studija nelečenog sifilisa, koja je trajala u SAD od 1932. do 1972. godine. Iznenaduje, međutim, što su se slične studije izvodile u zemljama u razvoju, a čiji je cilj bilo sprečavanje vertikalnog prenatalnog prenosa infekcije humanog imunodeficientnog virusa (HIV-a) sa trudnih žena na njihovu decu. Svi, osim jednog ogleda, koristili su placebo kontrolnu grupu, uprkos činjenici da je već jasno pokazivano da lek zidovudin smanjuje stopu vertikalnog prenatalnog prenosa HIV infekcije i da je sada preporučen kao standardan delotvoran medicinski tretman u razvijenim zemljama za trudne žene inficirane HIV-om. U zemljama u razvoju za prenatalni prenos HIV infekcije umesto da se upoređivao zidovudin – preventivan retroviralan lek koji se pokazao delotvornim i bezbednim – s drugim retroviralnim lekovima, kontrolnim grupama se davao placebo u studijama koje su vršene 1990-ih godina u Ugandi, Tanzaniji, Južnoj Africi, Malaviju, Tajlandu, Etiopiji, Burkini Faso, Zimbabveu, Keniji i Dominikanskoj Republici. Umesto da se upotrebi standardno lečenje zemlje sponzora, upotreba placebo u zemljama u razvoju imala je za

rezultat dvostruke standarde u istraživanju. Ako se istraživanje ne prilagodi potrebama zemlje u kojoj se sprovodi studija, onda ova zemlja prosto služi kao eksperimentalni model za bogatije zemlje. Opravdanje za ovu istraživačku praksu podseća na ono dato za Tuskeege studiju: žene u Trećem svetu ionako ne bi primale antiretroviralan tretman, tako da su istraživači prosto posmatrali šta će se desiti deci ovih žena, što ne bi bilo moguće da studije nisu bile sprovedene. Osim toga, istraživači i sponzori tvrdili su da su placebo kontrolisani ogledi bili najbrži, najdelotvorniji način da se dobiju nedvosmislene informacije koje će biti od najveće vrednosti za zemlje u razvoju. Ne samo *Helsinška deklaracija*, već i Svetska zdravstvena organizacija i Savet međunarodnih organizacija medicinskih nauka (*CIOMS*) zahtevaju da subjekti istraživanja primaju zaštitu bar jednaku onoj u zemlji sponzoru. S druge strane, britanski *Nuffield Council on Bioethics* zagovara stav da minimalan standard lečenja, koji treba da se ponudi kontrolnoj grupi, jeste najbolja raspoloživa medicinska intevencija koja je deo nacionalnog zdravstvenog sistema. Iz rečenog sledi da je ključno pitanje, u stvari, da li subjekti istraživanja – pacijenti u kontrolnoj grupi treba da prime „sada najbolji“ standard delotvoran medicinski tretman rasprostranjen širom sveta, ili „lokalni standard lečenja“ koji se u zemljama u razvoju svodi na primanje placeba ili na nelečenje. Očigledno je da, u ovom pogledu, postoji neslaganje između zahteva koje postavljaju *Helsinška deklaracija* i drugi staleški kodeksi. Kako nam se čini, nije umesno tvrditi da je placebo kontrola etična zato što nijedna profilaksa nije „lokalni standard lečenja“ u zemljama u razvoju. Ovo rezonovanje je obmanjivo. *Helsinška deklaracija* zahteva da kontrolne grupe primaju sada najbolji tretman, ne jedan lokalni; promena u rečima između „najbolji“ i „lokalni“ može biti neznatna, ali su posledice duboke i dalekosežne. Prihvatanje ovog etičkog i pravnog relativizma rezultirao je, i rezultiraće i u buduće, rasprostranjenom eksploatacijom ranjive populacije zemalja u razvoju u izvođenju istraživačkih programa, koji se nisu mogli, i neće se ni u buduće moći izvoditi u zemljama sponzorima. Međutim, organizacije lekara jednoglasno zagovaraju da je etički i pravno dopustivo da se subjektima istraživanja pruži manje od najboljeg lečenja koje je na raspolaganju u svetu, tj. da su istraživači-lekari dužni da pruže lokalni

standard lečenja u mestu gde se obavljaju studije i da bi ovo trebalo da se usvoji kao etički standard rasprostranjen širom sveta. Neki autori, čak, tvrde, da su *Helsinška deklaracija*, iz 2000. godine i „Beleška o razjašnjenju“, iz 2002. godine, izgubile svoj moralni autoritet koji se tiče ove kontroverze u pogledu etike istraživanja. S druge strane, zagovornici zahteva koje postavlja nova, kao i ranija, *Helsinška deklaracija* smatraju da se nepružanjem najboljeg raspoloživog lečenja u zemljama u razvoju, u kontrolisanim kliničkim ogledima, krši obaveza istraživača prema njihovim pacijentima i da se stvara potajan (podmukao) dvostruki standard koji je prihvatljiv za siromašne, a koji se odbija kao neetičan i nelegitiman za bogate. Opšte odstupanje od jasnih principa usvojenih u Nirnberškom kodeksu i novoj *Helsinškoj deklaraciji*, kada se primenjuju na istraživanja koja se izvode u zemljama u razvoju, nameće pitanje: Zašto? Da li zato što se „lokalni standard lečenja“ razlikuje? Prema nekim mišljenjima, to je samo sebično naknadno opravdavanje činjenica. Da li je to, onda, zato što su bolesti i njihovo lečenje sasvim drukčiji u Trećem svetu, tako da informacije dobijene iz industrijalizovanog sveta nisu bitne i istraživači moraju da počnu od nule? Ovo izgleda kao neverovatno objašnjenje mada se ovde, opet, nudi kao opravdanje. Ponekad, doduše, mogu da postoje bitne razlike između populacija, ali one ne mogu da se pretpostave. Sve dok ne postoje posebni i sigurni pokazatelji (indikacije) o suprotnom, najbezbednija i najrazumnija pretpostavka jeste da ljudi svuda u svetu verovatno odgovaraju slično na isti medicinski tretman. Jedan od mogućih razloga za ovaj stav prema subjektima istraživanja – pacijentima u zemljama u razvoju može da bude „ropska“ privrženost principima kliničkih ogleda. Shodno njima, svi oglеди treba da budu nasumični, dvostruko slepi i placebo kontrolisani, ako je uopšte moguće, dakle, zahteva se strogo počinovanje standardnim metodima u izvođenju kliničkih ogleda. Uistinu, placebo kontrolisane studije dugo su bile zlatni standard činjenica (dokaza). S druge strane, *Helsinška deklaracija* postala je, u međuvremenu, zlatan standard za etiku istraživanja. Praksa prvog standarda (placebo kontrolisnih ogleda) sudarila se s principima drugog (etikom istraživanja) i istraživači, etičari i pravnici pokušavaju da razreše ovaj problem još od Drugog svetskog rata.

Kako nam izgleda, debata o placebo kontrolisanim ogledima povezana je s pitanjem koje se prećutkuje, naime, *zašto se uzdržava od medicinskog tretmana, posebno, zašto se uzdržava od standardnog delotvornog medicinskog tretmana u toku istraživanja (isprobavanja) novih terapija?* U literaturi se ističe da će sudovi uskoro morati da razmatraju pitanje da li uzdržavanje od standardnog delotvornog medicinskog tretmana u toku neuspele faze ogleda ustanovljava kršenje obaveze lečenja. Pitanje je iskrslalo povodom kliničkog ogleda u kome su dva pacijenta sa shizofrenijom postala krajnje psihotična tokom neuspele faze ogleda, i jedan od pacijenata izvršio je samoubistvo. U svakom slučaju, debata o etici upotrebe placeba neće biti razrešena sve dok se šire ne bude govorilo o uzdržavanju od standardnog delotvornog medicinskog tretmana i dok se ne budu podrobno preispitali razlozi zbog kojih istraživači u određenim protokolima kliničkih ogleda predviđaju upotrebu placebo kontrolnih grupa. Neki autori veruju, a mi im se pridružujemo, da je pitanje uzdržavanja od standardnog delotvornog medicinskog tretmana nepodesno fokusirano na upotrebu placeba, i oni se, kao i mi, oštro protive ovom pristupu. Podržavamo stanovište prema kome ne treba težiti urednim studijama ako su one etički defektne (manljive). S malo dovitljivosti, moguće je, u mnogim slučajevima, postići i naučnu i etičko-pravnu strogost. U stvari, razlozi za upotrebu placebo kontrola do krajnosti su neetični ako postoji dokazano delotvoran medicinski tretman. S jedne strane, istraživačima je lakše da upoređuju istraživačke tretmane s placebom nego da ih upoređuju sa standardnim delotvorim medicinskim tretmanima jer to iziskuje više napora u tumačenju rezultata aktivno kontrolisanih ogleda. S druge strane, istraživanje u zemljama u razvoju izgleda privlačno pošto se bolje plaća, dok su propisi o istraživanjima u zemljama sponzorima, kojih istraživači moraju da se doslovno pridržavaju tokom sprovođenja studija, dakle kod kuće, sve stroži i restriktivniji. Činjenica je da mnogi klinički ogledi izvršeni u zemljama u razvoju ne bi mogli da budu izvršeni u zemljama sponzorima istraživanja. Kad ova razmatranja prevladaju, čini se, posle svega, kao da se nije otišlo vrlo daleko od vremena Tuskegee studije. Od istraživačke zajednice zahteva se da udvostruči svoju privrženost najvišim etičkim standardima, bez obzira na to gde se istraživanje obavlja, a od

sponzorskih agencija iziskuje se da ojačaju ove standarde, ne da ih podrivaju.

Kada su posredi punoletni mentalno sposobni subjekti istraživanja, nama je prihvatljivo mišljenje onih pravnih teoretičara prema kome se u etičkoj analizi rizika i koristi za subjekte istraživanja uzimaju u obzir različite komponente u istraživačkoj studiji, koje mogu da budu i terapijske i neterapijske. Ovaj pristup ima svojevrsna preimućstva u pogledu ostvarivanja ciljeva biomedicinskih istraživanja i/ili kliničkih ogleda. S druge strane, što se tiče ljudi kao subjekata istraživanja, terapijski i neterapijski postupci preduzimaju se, po definiciji, s različitom namerom. Kako imaju različite ciljeve, terapijski i neterapijski postupci su u pogledu koristi za subjekte istraživanja uveliko nesamerljivi. Kod terapijskih istraživanja, nov i neobičan medicinski tretman i/ili lek, čija se bezbednost i delotvornost ispituju, može da nameće znatno veće rizike subjektima istraživanja od standarnog medicinskog tretmana koji se sada koristi u praksi, ali nudi, takođe, izgled znatno veće koristi. Rizici udruženi s neterapijskim postupcima ne mogu da se opravdaju izgledom koristi za pojedine subjekte istraživanja; oni nemaju terapijsko opravdanje. Da bi se odredila njihova etička prihvatljivost, komitet za etiku mora prvo da utvrdi da su rizici udruženi s neterapijskim postupcima svedeni na najmanju meru, korišćenjem postupaka koji odgovaraju smislenom istraživačkom planu i koji neće nepotrebno izlagati subjekte istraživanja riziku. Etička analiza rizika udružena s neterapijskim postupcima uključuje izračunavanje rizika u odnosu na znanje. Znanje koje može da proistekne iz studije suštinsko je za njenu naučnu vrednost i etičku opravdanost.

Što se tiče odraslih nesposobnih subjekata istraživanja, čini se da je rešenje Direktive 2001/20/EC o kliničkim ogledima prihvatljivije od rešenja koje usvajaju nova *Helsinška deklaracija*, Konvencija Saveta Evrope o ljudskim pravima i biomedicini i Dodatni protokol ove konvencije koji se tiče biomedicinskih istraživanja jer Direktiva dopušta na ovim osobama jedino terapijska istraživanja.

Kada su posredi zatvorenici, kao ranjivi subjekti istraživanja, deo zakonodavstva i pravnih teoretičara, pozivajući se na princip pravde i

princip poštovanja za ličnost, zagovaraju stav da ovi principi zahtevaju da se i njima pruži prilika da učestvuju u biomedicinskim istraživanjima i kliničkim ogledima, i to ne samo u terapijskim već i u neterapijskim, pre nego da im se ova mogućnost uskrati. Suprotan stav izlaže se riziku da bude okarakterisan kao paternalistički. Uprkos tome, nama se čini, posle svega, da zatvorenici ne treba da budu subjekti biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda. Oni treba da dobiju, ako im je potrebno, standardno lečenje kao i opšta populacija. Ne vidimo nijedno *posebno opravdanje, ni prisiljavajući naučni razlog* zbog kojih bi istraživači morali da vrbuju zatvorenike da učestvuju u kliničkim ogledima. Informisani pristanak zatvorenika je, u principu, pod sumnjom u pogledu slobode i dobrovoljnosti, a poverljivost i privatnost gotovo je nemoguće osigurati i zaštititi u zatvorskoj sredini. Prema tome, svaki klinički ogled u zatvoru etički je manjkav i pravno teško odbranljiv. S druge strane, bihevioristička, genetska i epidemiološka istraživanja mogu da se dopuste kao etički i pravno prihvatljiva jer ne nameću veći od minimalnog rizika, a znanje koje se kroz njih stiče od važnosti je za zatvorenike kao klasu, čak i ako oni ne izvlače iz ovih istraživanja nikakvu ličnu korist. Pri tom je pitanje zaštite privatnosti i poverljivosti ličnih podataka zatvorenika do kojih se došlo u toku biheviorističke, genetske ili epidemioške studije od ključne važnosti i predstavlja svojevstan problem o kome su istraživači i komiteti za etiku dužni da vode računa i da ga odmeravaju stalno naspram tzv. javnog interesa.

Kako nama izgleda, zaštitni standardi u pogledu rizika za decu, kao posebne klase ranjivih subjekata istraživanja, kod neterapijskih istraživanja, koje su usvojili vodiči *CIOMS*, Britanska medicinska asocijacija, Kraljevski koledž pedijatrije i dečjeg zdravlja, Britanska pedijatrijska asocijacija, Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima i Federalni propisi SAD znatno su niži, odnosno nepovoljniji za decu, u poređenju s postavljenim standardima u odredbama § 6 i § 27 nove *Helsinške deklaracije*, u odredbama članova 2 i 17 Konvencije o ljudskim pravima i biomedicine Saveta Evrope, kao i u odredbama članova 3 i 15, § 2 Dodatnog protokola Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja. Iz ustanovljenih standarda rizika u navedenim vodičima, Direktivi 2001/20/EC o kliničkim ogledima, kao i iz standarda u Federalnim propisima SAD, teško je,

zapravo, uočiti u čemu se to ogleda posebna, dodatna pravna zaštita dece! Treba li dopustiti deci, koja ne mogu da daju nezavisan i slobodan informisani pristanak i koja se izlažu rizicima i teretima koji, očigledno, *nisu samo minimalni*, da učestvuju u neterapijskom istraživanju? Kantov „praktični imperativ“ koji nalaže da čovek mora da: „Dela na takav način da uvek postupa humano (čovečno), bilo u odnosu na sebe samog, bilo u odnosu na ma koju drugu osobu, nikad prosto kao prema sredstvu, već uvek, u isto vreme, kao prema cilju“, teško da bi potvrdio snižavanje standarda za moralno odbranjiva neterapijska istraživanja na deci. Dati konflikt između usvojenih standarda u vodičima *CIOMS*, Britanskoj medicinskoj asocijaciji, Kraljevskom koledžu pedijatrije i dečjeg zdravlja, Britanskoj pedijatrijskoj asocijaciji, Direktivi 2001/20/EC o kliničkim ogledima, kao i onih sadržanih u Federalnim propisima SAD, s jedne strane, i ustanovljenih standarda u novoj *Helsinškoj deklaraciji*, Konvenciji Saveta Evrope i u Dodatnom protokolu Konvencije Saveta Evrope koji se tiče biomedicinskih istraživanja, s druge, iziskuje, prema našem mišljenju, jasnu izjavu, odnosno izjašnjenje o ovom pitanju iz pomenutih organizacija i od američkog zakonodavca, u ime blagostanja dece kao ranjivih subjekata istraživanja. Osim toga, stav britanskih pravnih pisaca da terapijska istraživanja na deci ne mogu *nikada* da se opravdaju izmiče, kako nama se čini, svakom dobrom razlogu. U stvari, izgleda takoreći kukavički što se istraživači povlače pred stvarnim izazovom: pokušajem da se suoče s teško bolesnom decom i da nađu za njih lek ili da im, bar, ublaže patnju. Ko je pozvaniji od istraživača-lekara da se bave takvim problemima, i čija bi to trebalo da bude dužnost, na kraju krajeva, ako ne njihova?

Etička i pravna pitanja koja se postavljaju u pogledu *humanih stem-ćelijskih istraživanja*, koja uključuju korišćenje embriona za korist društva u celini, razlikuju se od drugih oblika embrionalnih istraživanja koja imaju za cilj da pomognu reproduktivnoj medicini i budućim embrionima. Jasno je da se takvim korišćenjem embriona krši opšteusvojeni stav o etičnom vršenju biomedicinskih istraživanja i kliničkih ogleda na ljudima, koji je iskazan u svim značajnijim međunarodnim deklaracijama, konvencijama i nacionalnim pravnim propisima, prema kome interesi pojedinca imaju prednost u odnosu na interese nauke i društva. Nezavisno od ove očigledne

nedoslednosti, odbranjiva je etičnost stem-ćelijskih istraživanja. Terapijsko kloniranje podrazumeva stvaranje kloniranog embriona metodom SCNT, tj. transferom jedra somatske ćelije u ljudsku jajnu ćeliju iz koje je odstranjen nukleus. Kada je reč o granicama dopustivosti terapijskog kloniranja, ove granice, bez obzira na postojeće otpore, sve više se pomeraju i olabavljaju jer terapijski i eugenski motivisano zahvatanje u ljudski genom, pre svega, kad su posredi genetske bolesti, zbog brojnih prednosti i novih šansi za prevenciju i lečenje bolesti koje ono pruža, dobija sve više zagovornika. S druge strane, uprkos diskusijama koje još uvek dovode u pitanje etičnost terapijskog kloniranja i uopšte etičnost proizvodjenja ljudskih embriona isključivo za istraživanja, sve se više uviđa da embrionalne stem-ćelije i u ovoj fazi saznanja imaju izuzetne terapijske mogućnosti. Ipak, kada se ovo kaže, treba biti obazriv. Nekritično gledište o mogućnostima biomedicinskih istraživanja navodi pojedince da dokazuju kako uvek postoji šansa za izlečenje. Prema ovom gledištu, istraživanjima se kontinuirano ispituju nove mogućnosti za lečenje bolesti. Stoga lekari-istraživači (kao i drugi) nikad ne znaju kada može da se otkrije *delotvoran lek* za ranije neizlečivu bolest. Ovaj argument će malo privući one koji su upućeniji u realitete biomedicinskih istraživanja. Do napretka u lečenju bolesti dolazi se kroz dugotrajan i marljiv istraživački rad, a ne kroz iznenadno i neočekivano otkriće nekog leka i/ili medicinskog tretmana. Prema tome, pošto u praksi još nisu potvrđene mogućnosti stem-ćelijskih terapija, ne treba preuranjeno polagati velike nade u njih. To nije dobro ni za istraživače-lekare, ni za pacijente; i jedni i drugi treba da se nadaju sa razumnom rezervom.

LITERATURA

I. Opšta dela, monografije i članci

- Adequate and well-controlled studies. *Code of Federal Regulations*, 21 Part 314.126. Revised as of 1 April 2000; Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
- ALGHRANI, Amel / BRAZIER, Margaret: "What is it? Whose is it? Re-positioning the fetus in the Context of Research?", *Cambridge Law Journal*, 70(1), March, doi: 10.10117/0008197311000171, 2011:51–82.
- ANDERSON French: "A New Front in the Battle against Disease in Engineering the Human Germline", u: *Engineering the Human Germline Symposium* (G. Stock and John Campbell, eds. 2000: 45), u: *Harvard Law School*, April 2003: 8–9/29.
- ANDORNO, Roberto / FÄSTER, Margit / BITTLER-ANDORNO, Nikola: "Can there be exceptions to fully informed consent in randomized clinical trials? – The case of the randomized consent (Zelen) design", *Annual Review of Law and Ethics*, Ducker and Humblot – Berlin, No.15, 2007: 339–355.
- AREEN, Judith / KING, Patricia / GOLDBERG, Steven / CAPRON, Alexander Morgan: *Law, Science and Medicine*, Foundation Press, New York 1984.
- BEECHER, H.: "Ethics and clinical research", *New England Journal of Medicine*, Vol. 274; 1966:1354–1360.
- BENATAR, S. / SINGER, P.: "Education and debate: A new look at international research ethics", *British Medical Journal* 321: 824–826 (30 September), <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/321/7264/823>, 2000: 2-8.
- BEYERSTEIN, Lindsay: "Medical Research on Prisoners", *New York Times*, <http://google.com/serch?hl=hp&q=medical+research+on+prisoners&aq=5&aq=gag=&q=&q>, August 13, 2006:1–6.
- BLACKMER, Jeff / HADDAD, Henry: "The Declaration of Helsinki: an Update on Paragraph 30", Commentary, *Canadian Medical Association Journal / CMAJ*, October 25, <http://www.cmj.co/cgi/content/full/173/9/1052>, 2000: 1–5.
- British Advisory Group on the Ethics of Xenotransplantation, 1997.
- British Clotter Committee: *Report of the Committee on the Ethics of Gene Therapy*, Cmnd. 1788, 1992.
- British Code of Practice, 2009.
- British Department of Health guidance, 1991.

- British Department of Health: *Expert Scientific Group on Phase One Clinical Trials: Final Report* (2006).
- British Department of Health: *Research Governance Framework for Health and Social Care*, 2nd edn. 2005, Annex 2008.
- British Gene Therapy Advisory Committee, 1994.
- British *Governance Arrangements for NHS Research Ethics Committee* (GAFREC), (2001), Section B.
- British Medical Association / BMA*: "Medical ethics today"; the BMA's handbook of ethics and law, 2nd ed. London: BMA 2004.
- British Medical Research Council: *Operation and Ethical Guidelines: Human Tissues and Biological Samples for Use in Research – Clarification Passage of the Human Act 2004* (2005).
- British Medical Research Council: *Human Tissues and Biological Samples for Use in Research* (2001).
- British Medical Research Council: *Medical Research Involving Children, 2004, revised 2007*.
- British National Radiological Protection Board, 1988.
- British Peel Committee: *Report of the Committee on the Use of Fetuses and Fetal Material for Research* (1972).
- British Report of the Medical Research Council for 1962–3 (Cmnd 2382): 21–5.
- BUKE, T. / ABRAMOVITCH, R. / ZLOTNIK, S.: "Children's understanding of the risks and benefits associated with research", *Journal of Medical Ethics*, 31: 715–720, <http://me.bmj.com/cgi/content/full/31/12/715>, 2005: 1–11.
- CARLSON, Robert / BODY, Kenneth / WEBB, David: "The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future", *British Journal of Clinical Pharmacology*, Blackwell Publishing Ltd., 2004: 695–713.
- CARMEN, Marcela / JOFFE, Steven: "Informed Consent for Medical Treatment and Research: A Review", *The Oncologist*, Vol.10, No. 8: 636–641, September 2005: 1–16.
- Committee on Assessment of the U.S. Drug Safety System. Baciu A. / Strotton K. / Bruke S. P. (eds). *The Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public*. Washington, DC: The National Academies Press, 2006.
- CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials, *Journal of American Medical Association / JAMA*, 2001: 1987–1991.
- CONSORT Group: Consolidated Standards for Reporting of Trials, 2004.
- CVEJIĆ-JANIĆ, Olga: „Kloniranje u savremenom svetu – Pravo čoveka ili to još nije?“, *Pravni život*, br. 9/2002: 645–670.
- CVEJIĆ-JANČIĆ, Olga: „Aktuelni izazovi biomedicinski potpomognute oplodnje“, *Pravni život*, Tom II; br.10/2010: 5–23.

- DANGHERTY, Christopher / ROTAIN, Mark / EZEIKEL, Emanuel / FARRELL, Ann / SCHILSKY, Richard: "Ethical, Scientific and Regulatory Perspective Regarding the Use of Placebos in Cancer Clinical Trials", *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 26, No. 8 (March 10), pp. 1371-1378, <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/full/26/8/1371>, 2008: 1-15.
- Department of Health, New York State: "Safeguarding Health Subjects: Protecting Volunteers from Harm", <http://www.health.state.ny.nysdoh/provider/volunteer/intro/riskbenefit.htm>, Revised August 2002: 1-3.
- DEUTSCH, Erwin / SPICKHOFF, Andreas: *Medizinrecht*, 5 Auflage, Berlin 2003.
- DEYLEVED, Deryck / PATTINSON, Shanan: "Medical Research into Emergency Treatment: Regulatory Tension in England and Wales", *5 Web Journal of Current Legal Issues*, <http://webjcli.ncl.ac.uk/2006/issue5/beylaved5.html>, 2006: 1-15.
- DFG: Recommendations of the Deutsche Forschungsgemeinschaft Concerning Research with Human Stem Cell, May 3, <http://www.dfg.de/english/press/empfehlungenstammzellen-english.html>, 2001.
- DIETER, Giesen: *Arzthaftungsrecht (Medical Malpractice Law)*, Bielefeld 1981.
- DONNA, Chein / FRANKLIN, Miller / ROSENTEIN, Donald: "Clinical Research and the Physician-Patient Relationship", *Annals of Internal Medicine*, 15 April, vol. 138 / Issue 8 / 2003: 669-672, <http://www.annals.org/cgi/content/full/138/8/669>, 1-6.
- DOSTOEVSKY, M. F.: *The House of the Death*, London, England, Penguin Books, 1985.
- DOYAL, Len: Education and debate: "Informed consent in medical research: Journals should not publish research to which patients have not given fully informed consent, with three exceptions", *British Medical Journal*, vol. 314: 1107 (12 April), <http://www.bmj.com/cgi/content/full/7087/1107/12> April, doi, 1997: 1-9.
- DUBLER, Nancy / SIDEL, Victor: "On Research on HIV Infection and AIDS in Correctional Institutions", *The Milbank Quarterly*, Vol.67, No.2, 1989: 171-207.
- DUBLER, Nancy: "The Burdens of Research in Prisons", *IRB: Ethics and Human Research*, Vol.4, No.9, *The Hasting Center*, Nov. 1982: 1-11.
- DWORKIN, Gerald: *The Theory and Practice of Autonomy*, New York, NY: Cambridge University Press, 1988.
- EDWARDS, S. / McNAMEE, M.: Research Ethics: "Ethical concerns regarding guidelines for the conduct of clinical research on children", *Journal of Medical Ethics*, 31: 351-354, <http://jme.bmj.com/cgi/content/full/31/6/351>, 2005: 3/9.
- ELEY, Tom: "CIA doctors, psychologist participated in torture of Prisons", Physicians for Human Rights report, http://www.wsws.org/articles/2009/sep_2009/phys-504s.html, September 2009: 1-4.
- ELIAS, Sherman /ANNAS, George: *Reproductive Genetics and the Law*, Jean Book Medical Publishers, Inc., Chichago-London-Boca Ration, Copyright 1987.

- ELLENBERG, Susan / TEMPLE, Robert: "Placebo-Controlled Trials and Active-Control Trials in the Evaluation of New Treatments. Part 2: Practical Issues and Specific Cases", *Annals of Internal Medicine*, Vol.133, Issue 6, 19 September, Pages 464–470, Part 2, <http://www.annals.org/cgi/content/full/133/6/464>, 2000: 1–16.
- EMANUEL, E. / MILLER, F: "Placebo-controlled trials – a middle ground", *345 New England Journal of Medicine*, 2001: 915-9.
- Embryonic and Fetal Research Laws: "Stem Cell Research", *National Conference of State Legislatures*, NCSL/USA, January 2008: 1–7.
- "Embryons et recherche", Delaration des Eveques de France, 25. juna 2001, <http://www.emmanuel-info.conVfr/dossiers/clo-emb/embryons-reshersh.html>
- ERB, Thomas / SCOTT, Schulman / SUGERMAN, Jeremy: *Pediatric Anesthesia: "Permission and Assent for Clinical Research in Pediatric Anesthesia"*, <http://www.content/full/94/5/1155>, 2002: 1–8.
- European Agency for the Evaluation of Medical Products*: EMEA says placebo trials may be needed. *Scrip World Pharmaceutical News*, July 6, 2001.
- European CNS Transplantation and Restoration (*NECTAR*): "Ethical Guidelines and Clinical Neurotransplantation and Research", *242 Journal of Neurology*, 1994: 1–3.
- European Group on Ethics and New Technologies*. Ethical aspects of clinical research in developing countries. European Commission 2003.
- EZEIKEL, Emanuel / WENDLER, David / GRADY, Christine: "What Makes Clinical Research Ethical?", *Journal of American Medical Association / JAMA*, May 24/31, Vol. 283, No. 20, 2000: 2701–2711.
- Family says UCLA experiment harmed their son, ethicists says psychiatrists violated Nuremberg Code of Principles. ABC20/20 January 3, 1997 (transcript). (Accessed August 31), <http://www.ect.org/fattler/ethics.html>, 2001.
- FISHER, G.: *Medizinische Versuche am Menschen*, Göttingen 1979.
- FLETCHER, John: Session I: Ethical and Legal Issues of Fetal Research: History and Background: "Ethics and Fetal Research: Past, Present, and Future", *National Academy of Sciences*, 2012: 10–14.
- FREEDMAN, Benjamin: "Equipose and the ethics of clinical research", *New England Journal of Medicine*, 1987, no. 317, 141–145.
- FREEDMAN, B. / FUKS, A. / WEIJER, C.: "In loco parentis: minimal risk as an ethical threshold for research upon children", *23 Hasting Ceneter Report*, 1993: 13–19.
- FRIDMAN, Lawrence / FURBERG, Cart / DeMETS, David: *Fundamentals of Clinical Trials*, Fourth Edition; Springer, New York, Dordrecht Heidelberg, London, Springer Science + Business Media, LLC, 2010.
- GALLAUX, J: "La statut des gamètes humains en droit français conteporain", *McGill Law Journal / Revue de Droit de McGill*, Vol. 40, 1995: 993–1023.
- GEORGY, Stock / CAMPBELL, John: *Summary Report: Engineering the Human Germline Symnposium*, March 20, 1998, in: *Harvard Law School*, April 2003: 2/29, <http://leda.law.harvard.edu/leda/data/613/Herdman.html>.

- GLANTZ, Leonard: "Health Policy and Ethical Forum: Nontherapeutic Research with Children: *Grimes v Kennedy Kriger Institute*", *American Journal of Public Health*, July, Vol. 92, No. 7: Pages 1070-1073, <http://www.ajph.org/cgi/content/full/9217/1070>, 2002: 1-9.
- GOSTIN, Lawrence: "Biomedical Research Involving Prisoners – Ethical Values and Legal Regulation", *Journal of American Medical Association / JAMA*, February 21, Vol. 297, No. 7, 2007: 737-740.
- H.Y. Vanderpool Y. H. ed.: "The Ethics of Research Involving Human Subjects", Frederick: Md University Publishing Group, 1996: 45-58.
- HALSEY *et al.* (Editorials): "Ethics and International Research", *British Medical Journal*, 315: 965-966 (18 October), <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/315/71114/965>, 1997: 1-3.
- HEINRICHS, Bert (Authors): "Medical Research Involving Minors", http://www.drze.de/themen/blickpunkt/kindre_en/index_html?zih=kinder-en&la=en&faa.in..., (Last update: October 2008): 1-7.
- HIGHLEYMAN, Liz: "A Guide to Clinical Trials. Part I: Understanding Clinical Studies", San Francisco AIDS Foundation, *The Body*, <http://www.thebody.com/content/art2584.html>, Summer 2005: 1-13.
- HIGHLEYMAN, Liz: "A Guide to Clinical Trials. Part II: Interpreting Medical Research", San Francisco AIDS Foundation, *The Body*, http://www.shaf.org/beta/2006_win/interpreting.html, 2006:1-6.
- HOHNBLUM, Alen: Education and debate: "They were cheap and available: prisoners as research subjects in twentieth century America", *British Medical Journal*, Nov.29; 315; 7120, ProQuest Nursing & Allied Health Source, Pages: 1437-1441, http://www.mja.com.au/public/issues/172_06_200300/stockhansen.html, 1997: 1-4.
- HUSTON, Patricia / PETERSON, Robert (Helth Canada, Ottawa): "Withholding Proven Treatment in Clinical Research", *The New England Journal of Medicine*, Vol. 345: pp 912-914, No.12, September 20, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/345/12/912>, 2001: 1-6.
- Joint United Nations Programm on HIV/AIDS*. Ethical considerations in HIV preventive vaccine research. UNAIDS guidance document. Geneve: UNAIDS 2000.
- JONSEN, Albert: „Perspective: The Ethics of Using Human Volunteers for High-Risk Research“, *Journal of Infectious Diseases*, Vol. 160, No. 2, <http://www.cs.amedd.army.mil/ciro/Research%20Risk/Jonsen.The%20ethics%20of%20using%20human%20for%20high-risk%research.J%20Infect%20Dis%201989;160;205.pdf>, August 1989: 206-208.
- KALIČANIN, Predrag: *Medicinska etika i medicinsko pravo*, Beograd 1999.
- KANDIĆ-POPOVIĆ, Zorica: „Eksperimenti na vantelesnim embrionima – Ka pravnom konsenzusu“, *Pravni život*, Tom I, br. 9/1995:581-603.
- KANDIĆ-POPOVIĆ, Zorica: „Krivično-pravna reakcija u domenu fertilizacije in vitro i genetskih intervencija“, *Pravni život*, Tom I, br. 9/1997:278-298.
- KANDIĆ-POPOVIĆ, Zorica: „Pravo i embrionalna stem ćelijska istraživanja“, *Pravni život*, Tom I, br. 9/2003:287-306.

- KANT, Emanuel: *Grundwork of the metaphysic of morals* (First publish 1785).
- KATE, Stockhansen: "The Declaration of Helsinki: revising ethical research guidelines for 21st century", *The 172 Medical Journal of Australia / MJA*, 2000: 252–253
- KATZ, J.: *Experimentation With Human Beings*, New York, NY: Russell Sage Foundation, 1972.
- KAŽIĆ, Tomislav: *Klinička farmakologija*, izd. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 1990.
- KAŽIĆ, Tomislav: *Lekovi (Zašto, koliko, kako, dokle)*, Beograd – Zagreb 1982: 4.
- KLAJN-TATIĆ, Vesna: „Neka medicinska, etička i pravna pitanja koja pokreće doktrina o informisanome pristanku pacijenta na medicinsku intervenciju”, *Arhiv za pravne i društvene nauke*, br. 4/1994: 603–620.
- KLAJN-TATIĆ, Vesna: *Lekareva pomoć neizlečivo bolesnom pacijentu – etički i pravni problemi*, izd. IDN, Beograd 2002.
- KLAJN-TATIĆ, Vesna: „Medicinski tretman ozbiljno dementnog pacijenta – medicinsko-etički i pravni aspekti”, *Arhiv za pravne i društvene nauke*, br. 1/2003: 25–41.
- KLAJN-TATIĆ, Vesna: „Etička i pravna pitanja genske terapije“, *Pravni život*, tom I, 9/2006: 397–412.
- KLAJN-TATIĆ, Vesna: „Genetsko testiranje, genetski skrining i eugenika“, *Arhiv za pravne i društvene nauke*, tom I, 1–2/2006: 431–451
- KLAJN-TATIĆ, Vesna: „Medicinska, etička i pravna pitanja pojedinačnog i grupnog genetskog testiranja”, *Anali Pravnog fakulteta u Beogradu*, 1/2006: 24–41.
- KLAJN-TATIĆ, Vesna: "Medical, Ethical and Legal Issues of Individual and Group Genetic Testing". *Annals of the Faculty of Law in Belgrade*, 2007: 93–109.
- KLAJN-TATIĆ, Vesna: „Etičke i pravne kontroverze oko upotrebe placeba u kliničkim ogledima na ljudima“, *Pravni život*, br.9/2008: 315-331.
- KLAJN-TATIĆ, Vesna: „Deca kao subjekti biomedicinskog istraživanja ili ogleda u svetlu medicinskih, etičkih i pravnih razmatranja“, *Pravni život*, br. 9/2009, str. 837–853.
- KLAJN-TATIĆ, Vesna: „Pravno-etički aspekti medicinskih istraživanja koja uključuju zatvorenike“, *Pravni život*, tom I, br. 9/2010: 227–246.
- KLAJN-TATIĆ, Vesna: „Etički i pravni položaj pu noletnih poslovno sposobnih ljudi kao subjekata biomedicinskih istraživanja ili ogleda“, *Strani pravni život*, br. 2, 2010, str. 209-236.
- KLAJN-TATIĆ, Vesna: „Aktuelni problemi abortusa, prenatalnog genetskog testiranja i upravljanja trudnoćom”, *Stanovništvo*, br.1/2011, str. 33–52.
- KLAJN-TATIĆ, Vesna: „Informisani pristanak na učešće u nasumično kontrolisanim kliničkim ogledima“, *Strani pravni život*, br. 2/2012: 94–110.
- KOHN, Jeffrey: "Prison Research: Does Locked Up Mean Locked Out?", <http://www.cnn.com/HEALTH/bioethics/9909/prison.research>, September 6, 1999: 1–4, 2001 Cable News Network.

- KOPELMAN, L.: "Moral problem in assessing research risk", *IRB* 2000: 3–7; 22.
- LAUFS, Adolf, u: Laufs / Uhlenbruck: *Handbuch des Arztrechts*, 3. Auflage, München 2002.
- LAWRENCE, Appel: "A Primer on the Design, Conduct, and Interpretation of Clinical Trials", *Clinical Journal of Nephrology*, <http://cjasn.asnjournals.org/cgi/content/full/1/6/1360>, October 11, 1: pp. 1360–1367; 2006:1–12.
- LAWRENCE, W.: *Acess to Collection of Data and Materials for Health Research*, 2006.
- LERNER, Barron: "Subjects or Objects? Prisoners and Human Experimentation", *New England Journal of Medicine*, May 3, 2007: 1806–1807.
- LEVINE, Robert.: *Ethics and Regulation of Clinical Research*, 2nd ed. New Haven, Conn: Yale University Press, 1988.
- LEVINE, Robert: "Research on Prisoners: Why Not?", Publisher by *The Hasting Center*, <http://www.jsor.org/stable/3564227>, Source: IRB: Ethics and Human Research, Vol.4, No. 5, May, 1982: 164.
- LOFF, Bebe / BLACK, Jim: "The Declaration of Helsinki and research in vulnerable populations", *The Medical Journal of Australia*, 172; 292–295, <http://www.mja.com.au/public/issues/172-06-200300/loff/loff/html>, 2000:1–6.
- LURIE, Petar / WOLF, Sidney: "Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmissions of the human immunodeficiency virus in developing countries", *New England Journal of Medicine*, Number 12, Volume 337: 853–856, 18 September, <http://content.nejm.org/cgi/853?ijkey=>, 1997:1–8.
- MACKLIN, Ruth: *Double Standards in Medical Research in Developing Countries*, Cambridge University Press, 2007.
- MACRAE, Duncan: "The Council for International Organization and Medical Sciences (CIOMS) Guidelines on Ethics of Clinical Trials", 4 *The Proceedings of the American Thoracic Society*, 2007: 176179@ 2007 The American Thoracic Society doi: 10.513/pats.200701-011.GC, <http://pats.atsjournals.org/cgi/content/full/4/2/176>, 1–9.
- MARCIA Angell: "Investigators' Responsibilities for Human Subjects in Developing Countries", *The New England Journal of Medicine*, Volume 342: 967–969, Number 13, March 30, 2000, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/342/13/967>, 1–5.
- MARCIA Angell: "The Ethics of Clinical Research in the Third World", *New England Journal of Medicine / NEJM*, Vol. 337, No.12, September 12, 1997: 847–849, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/337/12/847>, 1–9
- MASON, J. / SMITH, McCall / LAURIE, G: *Law and Medical Ethics*, Butterworth, London, Edinburgh, Dublin 1999⁵.
- MASON, J./ SMITH, McCall: *Law and Medical Ethics*, Eighth Edition, Oxford University Press, 2011⁸.
- MATTHIESEN-GUYADA, L. (ed): *Survey on Opinion of National Ethics Committees or Similar Bodies, Public Debate and National Legislation in Relation to Human Embryonic Stem Cell Research in EU Member States* (2004).

- McDERMOTT, Barbara / GEBASI, Joan / QVANBECK, Cameron/SCOTT, Charles: "Capacity of Forensic Patients to Consent to Research: The Use of the MacCat - CR", *American Academy of Psychiatry and the Law* 33, 3: 299–307, <http://www.aapl.org/cgi/conent/full/33/3/292>, 2005: 1–21.
- McHALE, Jean / FOX, Marie / GUNN, Michael / WILKINSON, Stephen, *Health Care Law*, Second Edition, Thomson & Maxwell, London 2007.
- MEDAVAR, P: *Nauka o životu*, „Kultura“, Beograd 1986.
- Medical Research Council of Canada, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and Social Sciences and Humanities Research Council of Canada = Tri-Council Policy Statement: "Ethical Conduct for Research Involving Humans"*, 1998.
- Medicinski leksikon*, Beograd 1999.
- MILLER, Frenklin / SILVERMAN, Henry: "The Ethical Relevance of the Standard of Care in the Design of Control Trials", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, December 30, Vol 169, pp. 562–564 <http://ajrecm.tatsjournals.org/cgi/Content/full/169/5/562>, 2003: 1–8.
- MOSER, David / ARUDT, Stephen / KANZ, Jason / BENJAMIN, Michele / BAYLESS, John / RESSE, Rebecca / PAULSON, Jane / FLAUM, Michael: "Coercion and Informed Consent in Research Involving Prisoners", *Office Journal of the American Psychopathological Association*, Vol. 45, No.1, January–February 2004: 1–9.
- MUJOVIĆ-ZORNIĆ, Hajrija: „Prenatlna dijagnostika i odgovornost za štetu“, *Pravni život*, tom I, br. 9/1995:223–235.
- MUJOVIĆ-ZORNIĆ, Hajrija: „Izazovi biomedicine: Kloniranje i šta to znači za pacijentova prava“, u: *Pomeramo granice*, izd. IDN, Beograd 2007: 43–65.
- NAPIER, Stephen: "A Regulatory Argument Against Human Embryonic Stem Cell Research", *Journal of Medicine and Philosophy*, 34: doi 10.1093/jmp/jhp.o36, 2009:496-508.
- National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. *The Belmont Report*, Washington, DC: US Government Printing Office, 1979.
- NINKOVIĆ, Radoslav / KANDIĆ-POPOVIĆ, Zorica: *Medicinsko-pravni aspekti vantelesne oplodnje*, Beograd 1995.
- "Nigerians angered by drugs trial delay", Monday, 30 July, UK, 2001, <http://news.bbc.co.uk/2/hi/africa/1465532.html>
- Nuffield Council on Bioethics. *The Ethics of Research Related to Research in Developing Countries*, London 2002: 87.
- Nuffield Council on Bioethics. *Stem Cell Therapy: The Ethical Issues: A Discussion Paper* (2000). URL (accessed February 2006): <http://www.nuffieldbioethics.org/go/ourwork/hummantissue/intoduction>.
- O' MATHUNA: "Cloning and Stem Cell Research – Wrong Motives on Both Sides of the Atlantic", <http://www.cbhd.org/newsletter/002/002omathuna.htm>.

- OSAGIA *et al.* (Edi): Letter: "Ethics and International Research", *British Medical Journal* 316: 625 (21 February), <http://www.bmj.com/cgi/content/full/316/7131/625/a>, 1998: 1–6.
- PAAR, David / THOMAS, David / THOMAS, Jacqueline / THOMAS, Danielle / COLTON, Country: *IDCR – Infections Diseases in Corrections Report*: "Research in Corrections", <http://www.ioleronline.org/articles/sept05/article.htm>, September 2005: 1–6.
- PFEFFER, Naomi / KENT, Julie: "Framing Women, Framing Fetuses: How Britain Regulates Arrangement for the Collection and Use of Aborted Fetuses in Stem Cell Research and Therapies", *Biosocieties* 2, 2007: 441, doi: 10.1017/S174585820700586.
- POLKINGHORNE *et al.*, *Review the Guidance on the Research Use of Foetuses and Foetal Material*, (Cmnd.762), 1989.
- Presidential Documents: Removing Barriers to Responsible Scientific Research Involving Human Stem Cell, Executive Order 13505 of March 9, 2009.
- QUINN, T. C. / WARWER, M. J. / SEWANKAMBO, N. *et al.*: "Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1", *New England Journal of Medicine*", 342; 2000: 921–929.
- RADIŠIĆ, Jakov: "Medicinski standard i odgovornost lekara", *Pravni život*, br. 9/2008: 287–297.
- RADIŠIĆ, Jakov: "Pravna zaštita embriona u Saveznoj Republici Nemačkoj", *Pravni život*, tom I, br. 9/2000: 133–143.
- RADIŠIĆ, Jakov: *Medicinsko pravo*, Univerzitet "Union" i "Nomos", Beograd 2008².
- RADIŠIĆ, Jakov: *Odgovornost zbog štete izazvane lekarskom greškom u lečenju i u obaveštavanju pacijenta*, "Nomos", Beograd 2007.
- RAM, N: "Britain's new preimplantation tissue typing policy: an ethical defence", *32 Journal of Medical Ethics*, 2006: 278–284.
- Rečnik srpskohrvatskog jezika*, knjiga treća, Novi Sad – Zagreb 1969.
- Report of the Royal College of Physician: *Research Involving Patients*, 1990.
- RESNIK, D.: Research Ethics: "Eliminating the daily life risks standard from the definition of Minimal risk", *Journal of Medical Ethics*, 2005; 31:35–38, <http://jme.bmj.com/cgi/content/full/31/1/35...>, 2008: 1–8.
- RICHARD, Simon: "Are placebo-controlled trials ethical or needed when alternative treatment exists?", *Annals of Internal Medicine*, Vol.133, Issue 6, 19 September, Pages 474–475, <http://www.annals.org/cgi/content/full/133/6/474>, 2000: 1–5.
- ROBERTSON, John: *Children of Choice: Freedom and the New Reproductive Technologies*, Princeton, New Jersey; Princeton University Press, 1994.
- ROBERTSON, John: "Genetic alteration of embryos – the ethical issues", u: *Genetic and the Law III*, Edited by Aubry Milunsky and George Annas, Plenum Press, New York and London 1985:115–126.

- ROTHMAN, Kenneth / Michels Karen: "The Continuing Use of Placebo Controls", *New England Journal of Medicine/NEJM*, Volume 331: 394–398; Number 6, August 11, <http://content.nejm.org/cgi/content/full/331/6/394>, 1994: 1–14.
- ROVRIK, David: Terapijsko kloniranje 1: *Na svoju sliku i priliku*, prvo izdanje 1978, „Prosveta“, Zagreb 1980:1.
- RUOF, Mary: "Vulnerability, Vulnerable Populations, and Policy", National Reference Center for Bioethics Literature, The Joseph and Rose Kennedy Institute of Ethics, <http://bioethics.georgetown.edu/publications/scopenote/Su44.pdf>, 2004: 1–14.
- SMITH, Trevor: *Medical Research*, Handbook of Good Practice, Cambridge University Press, United Kingdom, Australia, 1999.
- SMOYER, Amy / BLANKKENSHP, Kim / Bett: "Compensation for Incarcerated Research Participants: Diverse State Policies Suggest a New Research Agenda", *American Journal of Public Health*, October 2009, Vol. 99, No.10, 1746–1752.
- SPIGGS, M.: „Canaries in the mines: children, risk, non-therapeutic research. and justice", *Journal of Medical Ethics*, 30: 176–181, <http://jme.bmj.com/cgi/content/full/30/2/176>, 2004:1–12.
- STEINBOCK, B.: *Life before Birth*, New York, Oxford University Press, 1992, Chapter 1.
- TACKET, Carol / EDELMAN, Robert: "Ethical Issues Involving Volunteers in AIDS Vaccine Trials", *Journal of Infectious Diseases*, 161 (No, 2, February) 1990: 356.
- TALVI, Silvija: "End Medical Experimentation on Prisoners Now", *In These Times*, September 26, <http://www.inthesetimes.com/article/2832>, 2006:1–3.
- TEMPLE, Robert / ELLENBERG, Susan: "Placebo-Controlled Trials and Active-Control Trials in the Evaluation of New Treatments. Part 1: Ethical and Scientific Issues", *Annals of Internal Medicine*, Vol. 133, Issue 6, 19 September, Pages 455–63, <http://www.annals.org/cgi/content/full/133/6/455>, 2000: 1–24.
- The conduct of clinical trials of maternal-infant transmission of HIV supported by the United States Department of Health and Human Services in developing countries. Washington, D.C.: Department of Health and Humna Sevices, July 1997.
- The National Academies of Sciences U.S.: *Committee on Ethical Considerations for Revisions to DHHS Regulations for Protection of Prisoners Involved in Research*, Board on Health Sciences Policy, Independant Report Reviewers, Donald PDF version, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/br_fegi?book=nap.116928&part=a2001171cddd00016, 2007.
- "The United States has a long history of human medical experimentation", <http://greyfalcon.us/The%20United%20States%20has%20long%20history%20of%20human%20medica,%20experimentation.htm>, 1997:1–15.
- TRONG, R. D. / ROBINSON, W. / RABDOLPH, A. / MARRIS, A.: "Is informed consent always necessary for randomized conrolled trails?", *New England Journal of Medicine*, 1999; 340: 804–807.
- TURZA, Karel: *Medicina i društvo – Uvod u medicinsku etiku*, izd. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd 2007.

- U.S. General Accounting Office. *FDA Drug Review: Postapproval Risks 1975-85*. Washington, DC: US General Accounting Office. April 26, 1990, GAO/PEMD-90-15.
- U.S. *Institutional Review Board/IRB Guidebook*, 2001: 1–43.
- U.S. Office for Protection from Research Risks/OPRR, 1995.
- U.S. Office of Secretary. Protection of Human Subjects: informed consent and waiver of informed consent requirement in certain emergency research; final rules. 61 *Federal Register* 51498-51533 (1996).
- U.S. Report and Recommendations: *Research Involving Prisoners by the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research/ NCPHSBRR*, DHEW Publication No. (OS) 76-131, 1976: vii–xi; 1–78.
- University of California, San Francisco/UCSF/ UCSF Medical Center: The Human Research Protection Program: *The Committee on Human Research: UCSF Guidance on Research Topics and Issues, Vulnerable Subjects Populations – Prisoners* (Revised February 2005), [http://www.research.ucsf.edu/Guide/cfr-G-SpPrisoners, asp](http://www.research.ucsf.edu/Guide/cfr-G-SpPrisoners.asp), 2007: 1–6.
- VARMUS, Harold/SATCHER, David: “Ethical Complexities of Conducting Research in Developing Countries“, *NEJM*, Volume 337: 1003–1005, October 2, Number 14, [http://content/nejm.org/cgi/content/full/337/14/1003](http://content.nejm.org/cgi/content/full/337/14/1003), 1997: 1–8.
- WALTERS, Letoy/PELMER, Julie: *Ethics of Human Gene Therapy* 13 1997: 80; *Harvard Law School*, April 2003: 11–12/29.
- “What are the effects of the fifth revision of the Declaration of Helsinki?“, *British Medical Journal*, 323; 1417-1423 (15 December), <http://www.bmj.com/cgi/content/full/323/7326/1417>, 2001: 1–9.
- WEIJER, Charles: “The Ethical Analysis of Risks and Potential Benefits in Human Subjects Research (Research Involving Human Participants V₂)“, <http://www.online-ethics.org/cms/17223.aspx>, 2007:1–31.
- WENDLER, David / JENKINS, Tammara: “Children's and Their Parents' Views on Facing Research Risks for the Benefit of Others“, *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, Vol. 162, No. 1: 9–14, January <http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/full/162/1/9>, 2008: 1–16.
- ZELLEN, Marvin: “A New Design for Randomized Clinical Trial“, *New England Journal of Medicine*, Vol. 300, No. 22, 1979: 1242–49, u: Judith Areen/Patricia King/Steven Goldberg/Alexander Morgan Capron: *Law, Science and Medicine*, Foundation Press, New York 1984: 1005–1009.
- ZELLEN, Marvin: “Randomized consent designs for clinical trials: an update“, *Statistics in Medicine*, vol. 9, 1990: 645–56.

II. Deklaracije, konvencije, smernice, direktive, vodiči, zakonski tekstovi i komentari

- Britanski Propisi o lekovima za ljudsku upotrebu (kliničkim ogledima) („Propisi o kliničkim ogledima“), 2004. (*Medicines for Human Use (Clinical Trials) Regulations 2004, SI 2004/1031, sa izmenama SIs 2006/1928, 2006/2984 i 2008/941*).
- Britanski Propisi o ljudskom tkivu (kvalitetu i bezbednosti za primene na ljudima), 2007. (*The Human Tissue (Quality and Safety for Human Applications) Regulations, 2007, SI 2007/1523*).
- British Death Registration Act, 1953.
- British Human Reproductive Cloning Act, 2001.
- British Human Tissue Act, 2004.
- British Registration of Births, Deaths and Marriages (Scotland) Act, 1965.
- British Still Birth (Definition) Act, 1992.
- Direktiva 2004/23/EC/EUTCD evropskog Parlamenta i Saveta o tkivu i ćelijama koja se izvršava Direktivom 2006/17/EC Komisije (*European Parliament and Council Directive 2004/23/EC on Tissue and Cells/EUTCD, implementing by Commission Directive 2006/2/17/EC*).
- Direktiva o pravnoj zaštiti biotehnoških pronalazaka / Direktiva evropskog Parlamenta i Saveta o pravnoj zaštiti biotehnoških pronalazaka (*Directive of the Legal Protection of Biotechnological Inventions/Directive of the European Parliament and of the Council on the Legal Protection of Biotechnological Inventions No 98744/EC of 6 July 1998*), published at OJL 213, 30 July 1998:13).
- Dodatni protokol Konvencije Saveta Evrope o ljudskim pravima i biomedicini koji se tiču medicinskih istraživanja, 2005, stupila na snagu 2009: „Objašnjavajući izveštaj“: 1–47. (*Additional Protocol of the European Council to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research, entered into force on 1 December 2009: “Explanatory Report”: 1–47*).
- Evropska Konvencija o ljudskim pravima (*European Convention on Human Rights / ECHR*), 1950.
- Helsinška deklaracija Svetske medicinske asocijacije, Seul 2008. (World Medical Association of Helsinki. *Ethical Principles for Medical medicine Research Involving Human Subjects*, 2000, 2002. i 2004, DoH 2008, <http://www.archive.org/web/200710272241-23/www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>, 1–5).
- Konvencija Saveta Evrope o zaštiti ljudi u vezi sa primenom biologije i: Konvencija o ljudskim pravima i biomedicini (1997, stupila na snagu 2009) (*Convention of the European Council for the Protection of the Human Being with regard to the Applicant of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, Oviedo, 4.IV 1997, entered into force on 1 December 2009*).

- Konvencija Saveta Evrope o zaštiti životinja-kičmenjaka koji se koriste u eksperimentalne i druge naučne svrhe (*Convention of the European Council for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes*, ETS No. 123).
- Krivični zakonik Srbije (KZ), *Službeni glasnik RS*, br. 85/2005; 88/2005; 107/2005.
- Lisabonska deklaracija o pravima pacijenata, 1981; dopunila je Generalna skupština 47 svetskih medicinskih asocijacija na Baliju, Indonezija, septembra 1995. i uredički revidirana na 171. sesiji Saveta u Čileu, oktobra 2005.
- “Loi Huriet“ izmenjen sa Zakonom 2004 – 806 Francuske, 2004.
- Međunarodna konferencija o harmonizaciji tehničkih zahteva za registrovanje lekova za ljudsku upotrebu (*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use/ICH*), 1996.
- Međunarodna konferencija o harmonizaciji: „Vodič za industriju: Izbor kontrole i pitanja koja su u vezi sa kliničkim ogledima“ (*International Conference on Harmonization: “Guidance for industry: Choice of Control and Related Issues in Clinical Trials”*). Geneva, Switzerland, International Conference on Harmonization, 2000, document E10.
- Međunarodna konferencija o harmonizaciji: „Vodič dobre kliničke prakse“. (*The International Conference on Harmonisation / ICH / “Guidance for Good Clinical Practice”*), 2000.
- Međunarodni pakt o građanskim i političkim pravima Ujedinjenih nacija (*International Covenant on Civil and Political Rights of the United Nations*), iz 1966. godine.
- Međunarodni vodiči za biomedicinska istraživanja koja uključuju ljude Saveta međunarodnih organizacija medicinskih nauka (Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): *International Guidances for Biomedical Research Involving Human Subjects*), 2002.
- Porodični zakon Srbije, „Službeni glasnik RS“, br. 18/2005.
- Povelja o osnovnim pravima (Charter of Fundamental Rights), Official Journal of the European Communities, 18.12.2000. C/364.
- Propis evropskog Parlamenta i Saveta o naprednim lekovitim proizvodima, 2007. (*Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004*).
- Propisi evropskog Parlamenta i Saveta o lekovitim proizvodima za korišćenje u pedijatriji (*Regulations (EC) No 1901/2006 and 1902/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use*).
- Savezni zakon o medicinski potpomognutom oplodjenju / FMedG Švajcarske, 1998.
- Savezni zakon o prokreativnoj medicini Austrije, br. 277 / 1992. (*Act on Procreative Medicine (FMedG) /Bundesgesetzblatt*).

- Smernice Evropskog parlamenta i Saveta o ujednačavanju pravnih i upravnih propisa država članica o primeni dobre kliničke prakse prilikom sprovođenja kliničkih ispitivanja humanih lekova, iz 2001, stupilaže na snagu 2004. (Direktiva 2001/20/EC o kliničkim ogledima). (*Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States of clinical trials on medicinal products for human use, entered into force 2004*).
- The British Law Commission: *Consent in the Criminal Law*, Law Com No 113, 1995.
- The Nuremberg Code, *British Medical Journal*, No 7070, Volume 313, 1947: 1448.
- Univerzalna deklaracija o ljudskim pravima (*Universal Declaration of Human Right*) Ujedinjenih nacija, 1948.
- U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration: Guidance for Industry. Premarketing risk assessment, March 2005, www.fda.gov/downloads/Regulatoryinformation/Guidances/ucm126958.pdf.
- U.S. Department of Health and Human Services (DHHS): *45 Code of Federal Regulations*, Part 46: *Protection of Human Subjects*, June 23, 2005, <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46htm>.
- Uneskova Međunarodna deklaracija o ljudskim genetskim podacima, 2003.
- Uneskova Univerzalna deklaracija o ljudskom genomu i ljudskim pravima, 1997.
- Uneskova Univezalna deklaracija o bioetici i ljudskim pravima, 2005.
- United Nation: "Legal Committee recommends UN Declaration on Human Cloning to General Assambly" (Press release GA/L/3271), 2005.
- Ustav Republike Srbije, *Službeni glasnik RS*, br. 83/2006.
- Zakon br. 3305 / 2005 o medicinski asistiranoj reprodukciji Grčke.
- Zakon iz 2004: Norme o medicinski asistiranom radanju Italije, *Službeni list* 45/04, 2004.
- Zakon o asistiranoj reprodukciji Španije, 1988. (*Law No. 35/1988*).
- Zakon o donaciji delova tela i produkata ljudskog tela, medicinski asistiranoj prokreaciji i prenatalnoj dijagnozi, tzv. Zakon o bioetici, iz 1994. i 2004. Francuske (*Law No. 94-654, of 30 July 1994, on the Donation and Use of Elements and Product of Human Body, Medical Assisted Procreation, and Prenatal Diagnosis; Loi N° 2004-800 du 6 aout 2004 relative a la bioethique, J.O N° 182 / 2004: 14040* (izmene zakona: *Loi No 94-654, J.O 30 juillet 1994: 11056-11067*).
- Zakon o fertilizaciji i embriologiji (*Human Fertilisation and Embriology Act*) Velike Britanije, 1990, s izmenama 2008.
- Zakon o *in vitro* fertilizaciji Švedske, 1988. (*Law No. 711, of June 1988*).
- Zakon o infertilitetu australijske provincije Viktorije, 1984, dopunjen 1987.
- Zakon o inseminaciji (Informaciji donora) Holandije (*Artificial Insemination (Donor Information) Act*), 2002.
- Zakon o lečenju neplodnosti postupcima biomedicinski potpomognute oplodnje (Zakon o lečenju neplodnosti postupkom BMPO) Srbije, *Službeni glasnik RS*, br. 72/2009.

- Zakon o lekovima (*Arzneimittelgesetz*, Neufassung AMG, 1996, revidirana verzija u avgustu 2006, BGBl, I. S.) Savezne Republike Nemačke.
- Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije (ZLMS), *Službeni glasnik RS*, br.30 /2010.
- Zakon o medicinski potpomognutoj prokreaciji i nameni prekobrojnih embriona i gameta, 2002. (*Loi relative à la procréation médicalement assistée et à la destination des embryons surnuméraires et des gamètes*).
- Zakon o medicinskoj upotrebi biotehnologije Norveške, 1994. i 2003. (*Act on Medical Use of Biotechnology*).
- Zakon o obligacionim odnosima (ZOO), *Službeni list SFRJ*, br.29/1978; 39/1985; 45/1989; *Službeni glasnik RS*, br.41/1993; 24/1994; 51/1997; 55/2004; 31/2005; 61/2005; 86/2007; 101/2007; 35/2009.
- Zakon o transplantaciji ćelija i tkiva (ZTČT) Srbije, *Službeni glasnik RS*, br. 72/2009.
- Zakon o zaštiti embriona (*Embryonenschutzgesetz*) Savezne Republike Nemačke.
- Zakon o zaštiti subjekata biomedicinskih istraživanja (*Loi Huriet*) Francuske, 1988; izmenjen 1990. i 1994.
- Zakon o zdravstvenoj neplodnošči in postupih oploditve z biomedicinsko pomočju Slovenije iz 2000.
- Zakon o zdravstvenoj zaštiti Srbije (ZZZ), *Službeni glasnik RS*, br.107/2005 i 72/2009.

VESNA KLAJN TATIĆ, LLD
Institute of Social Sciences
11000 Belgrade, Kraljice Natalije 45
Serbia

**ETHICAL AND LEGAL POSITION OF HUMAN
SUBJECTS IN BIOMEDICAL RESEARCH
AND CLINICAL TRIALS**

CONCLUSION

There are seven ethical prerequisites that need to be fulfilled for the assessment of legal acceptability and admissibility of biomedical research and clinical trials on human subjects. They are scientific value and social justifiability; scientific validity; equitable selection of groups of research subjects; favorable risk to benefit ratio; independent review by an ethics committee; informed consent and respect for recruited and enrolled research subjects. These ethical requirements are universal even though they should be adjusted to health, economic, cultural and technological conditions in which research is taking place. While an informed consent is mandatory in most cases and not in all of them, it is never sufficient for ethical research on people. In fact, some of the most problematic ethical controversies in research on people do not involve informed consent, but issues of ethical selection, risk-benefit ratio, value of the research for the society in developing countries, use of placebo, initial phases of clinical trials, protection of certain groups and involvement of children. Ethical requirements for biomedical research and clinical trials aim at reducing potential exploitation of human subjects to the minimum and to ensure respectful treatment of human subjects while contributing to a social interest. These demands explain the ethical standards to which biomedical research and clinical trials should be subject to, and foresee respect and responsibility as general ethical obligations. Given that declarations, conventions,

guidelines, instructions and directives for biomedical research and clinical trials do not include all seven ethical demands, what they needed was a systematic explanation of the fundamental protections built in the philosophy of these documents. Although the seven given demands can be applied well or badly, their systematic clarification is important and conceptually comes before the realization of research studies mechanisms. It is significant to know what is to be applied.

The ethical requirement concerning equitable selection of research subject groups means not only that certain groups should not be excessively used as subjects without reason, but also that it is unjust to overly use entire communities or societies to this purpose. This is particularly likely to happen in countries and communities with insufficiently developed rights and wellbeing protection systems. Such an excessive use is particularly problematic when groups or communities employed in research will most likely not benefit from the newly obtained knowledge and products as research results. However, even though the burden of research should not be disproportionately placed upon groups in a less favorable social and economic position, they should not be categorically excluded from the research protocols. A disproportionate distribution does not have to be an inequitable one. For example, it would not be inequitable to selectively recruit poor individuals as research subjects in cases where the research is focused on the problems of their group, e.g. malnutrition. Similar considerations can be applied to institutional groups, i.e. people placed in institutions, or others whose availability is of significance to researchers, for scientific reasons and not solely for administrative convenience.

Ethical requirement for a favorable risk-benefit ratio embodies the principles of nonmaleficence and beneficence. Both of these principles are acknowledged as fundamental values in all biomedical and clinical research that involve human subjects. The nonmaleficence principle says that a man should not do harm to another man. This justifies the need for a reasonable decrease of risk embedded in research. The beneficence principle concerns the moral duty to act for the benefit of others. In biomedical and clinical research the principle reflects the need to increase potential benefits from the research for both – individual subjects and for the society. Ensuring that benefit is more

important than the risks requires the principle of avoiding exploitation of humans as research subjects.

Researchers have multiple legitimate interests in performing research: the interest to develop a high quality research, to do it in a fast manner, to protect the research subjects, to obtain financial resources and to achieve progress in their career. These diverse interests can cause conflicts and unconsciously lead to bad judgments even from the well-intentioned researchers and that includes the planning, realization and research results analysis. The desire to complete a research study can quickly lead to use of questionable scientific methods or methods that are readily at disposal without participation of people as research subjects. Review by the ethics committees, i.e. individuals that are in no way connected to biomedical or clinical research helps in reducing the influence of the mentioned conflicting interests to minimum. For some research that carry small or no risk at all an independent review of the research plan can be short-term, but for the most of them a review must be performed by a committee of individuals in plenary composition with the level of expertise and experience appropriate for approving, amending or terminating a research study. In addition, independent review over scientific value, ethical acceptability and legal admissibility of study proposals is important for social justifiability as well. In principle, every research brings certain risks upon human subjects in the interest of a society. Ethics committees should ensure that research studies are in compliance with scientific, ethical and legal requirements; that the ration between risks and benefits is favorable; that the people enrolled in studies are treated ethically and that benefits for certain social categories are not obtained through abuse of others.

The ethical demand for respect of recruited and enrolled subjects is breached when research is performed in developing countries. In other words, ethical standards that regulate research in developing countries differ from standards in force in developed countries. International ethics guidelines and declarations, such as CIOMS from the year 2002 and the new Helsinki Declaration from 2008, have revised ethics codes in order to harmonize the research practice in developed countries and to apply it to the practice in developing countries. The basic equity requires the research to be in compliance with the needs of the population that gives the recruited subjects. However, that is rarely the

case with research in developing countries. It is usually the case that the results will find their biggest use in the developed world. Such research practice once again indicates disturbing ethics issues which grow with this type of study. The question is not only whether researchers are required to put patients' wellbeing before the interest of science and society or not, but will researchers only refrain from doing harm to people as participants in research through wrong doings? Or should it mean that researchers take on a wider responsibility for the benefit of all research subjects, including curing the sick who suffer from the disease present in all those included in the study? If the demand is simply to not do harm through research, the question occurs how researchers can clearly disclose their limited responsibility to research subjects and still ask for their cooperation. Is it relevant whether the disease under a study is hard and expensive to cure? Treating HIV in rural Uganda, for instance is indeed hard and expensive and, to say the least medical treatment would only prolong AIDS research, it would not stop it from spreading or eradicate it. On the other hand, treating syphilis is relatively cheap and simple. Should the ethical standards therefore change with the economic and political conditions of a region? The answer shall depend on how the limits of researchers' responsibility are understood. If the researchers are responsible for all the chosen subjects in a study and for them only, then the socio-economic conditions are irrelevant. They must do everything for the enrolled research subjects, regardless of socio-economic circumstances and in spite of them. We believe that ethical standards should not depend on where research is performed. We also believe that a wider responsibility of a researcher is presumed for the benefit of both potential and enrolled research subjects – responsibility that is analogous to that of a clinician. That will mean that there is *a duty to cure diseases*, even if they are not directly caused by research. Moreover, we think that the nature of researcher's responsibility for the wellbeing of enrolled subjects should not be influenced by the political or economic conditions of a region. Compliantly, those conditions should not be used to justify lower standards in curing certain research subjects. In a more practical sense, any differing standing could lead to exploitation of persons in developing countries in order to undertake research that could not be performed in the sponsoring countries.

Solutions to these questions must be led primarily by moral considerations and not by a matter of convenience.

The core ethical and legal prerequisite for a prospective, randomized and double blind controlled clinical trial that compares two drugs or medical treatments for certain conditions is that there is no valid reason to consider one drug or treatment better than the other. Usually researchers are hoping and even expecting that a new drug or treatment would be better, but there should be no evidence about either of the chosen therapies or treatments. That means that researchers must start from a fair *null hypothesis*, i.e. from a state of a so called clinical equipoise. For if there is a solid proof that a certain treatment or medicine is better, not only that a trial would be superfluous, and as such scientifically invalid and unethical, but the researchers would be responsible for knowingly distributing the inferior drug or treatment to some of the subjects in research. The need for researchers in a state of such balance gives them focus on either placebo controlled trials or active-control trials of equal treatments (active-control equivalence trials – ACETs). One of the best summaries about placebo use in trials is that of Emanuel and Miller which points out three ethical arguments. First, whenever an intervention is effective, placebo controls are not appropriate since the clinically relevant question is whether the new drug is better than the standard treatment or not. Second, when a standard and effective treatment exists, urging methodological reasons must exist to perform placebo controlled trial. And third - middle grounds would mean that without a placebo group that ensures validity of results, in which there is no difference between trial and standard treatments – final outcomes may be deceiving and incomprehensible. Accordingly, when there is no known standard and effective drug or treatment, in ethical and legal sense there are grounds for comparing a potential medicine or treatment with placebo. Furthermore, for any clinical trial it is important to answer the question which drug or treatment is better as quickly as possible, and it has to be possible to terminate the trial as soon as possible after unfavorable effects of a drug or treatment become obvious. Conflict may occur between statistician and physician, since the former can insist on obtaining facts from as many cases as possible and from the longest possible observation period, while the latter may find that unneeded. When

there is a conclusion that the new medicine or treatment brings a true clinical benefit, then the uncertainty is resolved to a level of conviction, e.g. balance of probability, and then the question is whether certain subjects should be deprived of the drug and treatment for the benefit of statistical relevance. In answering the previous question, it is important that the researchers bear in mind the fundamental rule regulating biomedical research. *That rule requires that one does not use patients as instruments for scientific objectives, but as an objective of its own.* In compliance, when a standard effective drug or treatment does exist, placebo cannot be used. Instead, patients as subjects in control groups must receive the best known standard drug or standard medical treatment.

In medical literature, there is a lack of critical analysis about the ethical importance or significance of the notion *standard treatment* in the planning of clinical trials. The notion of standard treatment is particularly important for international randomized controlled clinical trials that are financed by sponsors from developed countries and performed in developing countries. These trials bring upon complex issues of justice (equity). Randomized controlled trials are not types of personal therapy selected for certain patients. Unlike treatments in medical practice, in randomized controlled clinical trials, the risks of standard effective medical treatments are assessed and justified, primarily through valid data and the anticipated value of the knowledge obtained from the research. Contrary to this, in medical practice, the risks of medical interventions given to patients can be justified only by the potential medical benefits for them personally. Therefore, ethical principles regulating clinical trials are not equal to those primarily used in treatment in medical practice. If a clinical trial is ethically different from a treatment in medical practice, why does a clinical trial use control groups that are being given standard treatment, and why are there objections to a trial plan that gives placebo to control groups and does not cure them? Some commentators prove that placebo control can be justified despite the standard treatment that is proven effective. In other words, a deviation from standard treatment in planning randomized controlled clinical trials is not, by itself unethical. However, this will not mean that the notion of standard treatment is irrelevant for ethical planning of clinical trials. *Determining the*

importance of standard treatment in clinical trials ethics requires its explanation within the context of treatment in medical practice. Two main ethical considerations regulate ethical planning of randomized controlled ethical trials: first, the aspiration for valid knowledge through development of valid information about issues concerning the effectiveness of medical treatment for the given disease (medical condition) and second, protection of trial subjects – participants from harm and exploitation. Standard treatment is important for both of these principles.

The problem of giving placebo when a standard drug or treatment exists occurs again when clinical trials are performed in developing countries. A textbook example of unethical research is the Tuskegee study of untreated syphilis that lasted in the USA from 1932 to 1972. What is surprising however is that similar studies were performed in developing countries as well, aiming at termination of vertical prenatal transmission of HIV infection from pregnant women to their children. All trials except one used placebo control groups, despite the fact that it had been clearly shown that the drug Zidovudin was successful at decreasing the rate of vertical prenatal transmission and is now recommended as standard treatment for pregnant women infected with HIV in developed countries. In developing countries, instead of comparing Zidovudin, a drug proven effective and safe, with other retroviral drugs, control groups were given placebo in studies performed in Uganda, Tanzania, South Africa, Malawi, Thailand, Ethiopia, Burkina Faso, Zimbabwe, Kenya and Dominican Republic during the 1990s. Instead of using standard treatment from the sponsoring countries, use of placebo in developing countries resulted in double standards of research. If the research is not adjusted to the needs of a country where a study is performed, then that country serves only as an experimental model for wealthier countries. Justifications for such research practice is similar to that given for the Tuskegee study: women in the Third World countries would not receive antiretroviral treatment anyway, so the researchers simply observed what would happen to the children of these women, which would not be possible if the studies had not been performed. Moreover, researchers and sponsors claimed that the placebo controlled trials were the fastest and the most effective way to obtain definite information that would be of

utmost value in developing countries. Not only the Helsinki Declaration, but also WHO and Council of International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) demand that research subjects receive protection that is at least equal to that in sponsoring countries. On the other hand, the British Nuffield Council on Bioethics advocates the standing that the minimum standard of treatment which should be offered to control groups is the best available medical intervention within the national health care system. Consequently, the most essential question is in fact whether the research subjects / patients in control groups should receive what is “currently the best standard medical treatment distributed around the world” or “locally standardized treatment” which in developing countries could mean receiving placebo or no treatment whatsoever. It is apparent that in this sense there is a dispute between demands from the Helsinki Declaration and other professional codes. In our opinion, it is not appropriate to claim that placebo control is ethical just because no prophylaxis is available as a “local standard of treatment” in developing countries. Such reasoning is deceitful. The Helsinki Declaration requires that control groups receive the best available treatment, not a local one; a nuance between the terms “best” and “local” can be a minor one, but the consequences are indeed deep and far-reaching. Accepting this ethical and legal relativism has resulted and will continue to result in a wide exploitation of vulnerable population through research programmes in developing countries that could not be performed in sponsoring countries. However, physicians’ organizations unanimously advocate that it is ethically and legally permissible to offer less than the best universally available treatment to research subjects, i.e. that the researchers-physicians are obliged to offer the local standard of treatment in locations where studies are being performed and that this should be accepted as a widely recognized ethical standard. Some authors even claim that the Helsinki Declaration from the year 2000 and the Note of Clarification from 2002 have lost their moral authority regarding this controversy in the research ethics domain. On the other hand, proponents of these demands brought by the Helsinki Declaration claim that by not offering the best available treatment, a researchers’ duty to their patients is breached and a secret double standard is created that is acceptable for the poor but not for the wealthy. A general

digression from the clear principles from the Nuremberg Code and the Helsinki Declaration, raises a question when applied to research in developing countries: Why? Is it because the “local standard of treatment” is different? According to numerous opinions, it is only a matter of a selfish excuse. Is it then because diseases and their treatment are totally different in the Third World, so the information obtained from the industrialized world are not relevant and the researchers have to start from scratch? This appears as an unlikely explanation, although here it is again only an excuse. Sometimes however, significant differences between populations may exist, but they cannot be assumed. As long as there are no special and reliable indicators in favor of the contrary, the safest and most reasonable assumption is that people all over the world will most likely react similarly to a medical treatment. One of the possible reasons for this attitude towards the research subjects – patients in developing countries can be the blind obedience to principles of clinical trials. According to them, all trials should be random, double blind and placebo controlled if possible, and they require strict respect for standard methods of clinical trials. True, placebo controlled studies used to be a factual golden standard for a long time. However, in the meantime, the Helsinki Declaration has become the golden standard for research ethics. The practice under the first standard collided with the principles of the second, and the researchers, ethics experts and lawyers have been trying to solve this problem since the World War II.

As it appears, the debate about placebo controlled trials is connected with the silent question – *why is a medical treatment, especially standard effective treatment being withheld during research and testing new therapies?* In literature, it has been underlined that courts will soon have to consider the question whether withholding standard effective treatment during an unsuccessful trial phase constitutes a breach of the duty to treat? The question occurred in connection to a trial in which two patients with schizophrenia became extremely psychotic during a failed trial stage, and one of them committed suicide. In any case, a debate over ethical needs for placebo use will not be resolved as long as a debate about withholding standard effective medical treatment does not expand and the reasons for which researchers in certain protocols foresee the use of placebo control

groups are thoroughly addressed. Some authors believe, and we join their opinions, that the matter of withholding is inadequately focused on the placebo use, and they strongly oppose to this approach, as do we. We support the standing that we should not strive to the meticulous studies if they are ethically defective. With some gumption, it is in many cases possible to achieve scientific, ethical and legal strictness. In fact, the reasons behind the use of placebo control are utterly unethical if there is an effective medical treatment available. On one hand, it is easier for researchers to compare research treatments to placebo than to compare them to standard effective medical treatments, since it requires more effort in interpreting the results of the active-control trials. On the other, research in developing countries is appealing because it brings more money, while the laws on research in the sponsoring countries are getting stricter and more restrictive. The fact is that many clinical trials performed in developing countries could not be performed in the sponsoring countries. When these considerations prevail, it seems that, after all, we have not come a long way from the Tuskegee study. The research community is required to double its obedience to the highest ethical standards, regardless of the research location, and the sponsoring agencies to strengthen these standards, not to undermine them.

When it comes to mentally capable research subjects, acceptable for us are the standings of those scholars who ask that various components of a research study, both therapeutic and non-therapeutic, are taken into consideration in ethical analysis and assessment of risks and benefits for research subjects. This approach has some precedents in regard to accomplishing the goals of biomedical research and/or clinical trials. On the other hand, when it comes to people as research subjects, therapeutic and non-therapeutic procedures are undertaken with different intentions by their definition. Having different goals, therapeutic and non-therapeutic procedures are indeed incomparable in terms of bringing benefits to research subjects. With therapeutic research, a new and unusual treatment / drug, whose safety and effectiveness are being tested, can bring significantly more risk to research subjects than the standard medical treatment used in practice, but also offers a higher potential for benefit. Risks imminent to non-therapeutic procedures cannot be justified by prospects for benefit for

certain research subjects, they do not have therapeutic justification. In order to determine their ethical acceptability, ethics committees have to first determine that the risks are brought to the minimum, through employing procedures suited for a well reasoned research plan and that research subjects are not unnecessarily being put to risk. Ethical analysis imminent to non-therapeutic procedures includes calculating risks in relation to potential knowledge. Knowledge that may come from a study is essential for its scientific value and ethical justifiability.

When it comes to adult incapable research subjects, it appears that the solution from the Directive 2001/20/EC on Clinical Trials is more acceptable than the one included in the new Helsinki Declaration, the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine and the Additional Protocol on Biomedical Research, because the Directive allows only for therapeutic research to be performed on these persons.

In cases of detainees, as vulnerable research subjects, parts of legislature and legal theory, referring to the principles of justice and respect for person, take the stand that these principles require an opportunity for them too to participate in biomedical research and clinical trials, not only in therapeutic but also in non-therapeutic, rather than depriving them of this opportunity. Despite that, it appears to us that, after all, detainees should not be subjects in biomedical research and clinical trials. They should receive, if needed, standard treatment like the general population. We do not see any particular reason or an urging scientific ground for which the researchers should be recruiting detained persons for participation in clinical trials. Informed consent of a detainee is in principle under suspicion with regard to freedom and voluntariness, and confidentiality and privacy are almost impossible to secure in a prison environment. Therefore, any clinical trial in prison is ethically defective and legally hard to defend. On the other hand, behavioral, genetic and epidemiologic research can be permissible as ethically and legally acceptable since they do not impose more than minimal risks, and the knowledge obtain in them is significant for detainees as a group, even if they do not have any individual benefit from the research. Simultaneously, the matter of privacy and confidentiality of data obtained during a behavioral, genetic or epidemiologic study is of key importance and is a problem which

researchers and ethics committees are obliged to bear in mind and to balance it constantly against the public interest.

It appears to us that the protective standards in regard to risks for children as a separate group of vulnerable research subjects in non-therapeutic research, adopted by CIOMS guidelines, British Medical Association, Royal College of Pediatrics and Child's Health, British Pediatric Association, Directive 2011/20/EC on Clinical Trials and Federal laws in the USA are set considerably lower and are less favorable for children in comparison to those in Paragraphs 6 and 27 of the new Helsinki Declaration, Articles 2 and 17 of the Convention on Human Rights and Biomedicine, as well as in Articles 3 and 15, paragraph 2 of the Additional Protocol on Biomedical Research. Based on the adopted standards in the first group, it is in fact difficult to understand how the protection of children is special or extensive. Should the children be allowed to participate in non-therapeutic research, bearing in mind that they cannot give independent and free informed consent, and that they are exposed to risks and burdens that are obviously not minimal? Kant's "practical imperative" that requires to "act to treat humanity, whether yourself or another, as an end-in-itself and never as a means", would hardly approve lowering of standards for morally defensible non-therapeutic research on children. The given conflict between the adopted standards demands a clear statement or stand regarding this issue from the abovementioned organizations and the American legislator, in the name of wellbeing of children as vulnerable research subjects. Moreover, claims from the British writers that no therapeutic research on children could *ever* be justified escapes good reason. In fact, it seems almost cowardly that the researchers are retreating before the real challenge: an attempt to face really sick children and to find the cure for them or to at least lessen their suffering. Who is more competent than the researchers-physicians to address these problems, and whose duty should it be after all, if not theirs?

The existing ethical and legal issues in regard to human stem cells research, including the use of embryos for the benefit of humanity, are different from other forms of embryo research that aim to help the reproductive medicine and future embryos. It is clear that by using embryos in such ways, a generally adopted standing on ethical

biomedical research and clinical trials is at breach, included in all the significant international declarations, conventions and national legal acts, according to which the interests of an individual have advantage over scientific and social interests. Regardless of this obvious inconsistency, ethicality of such stem cell research is defensible. Therapeutic cloning includes creating a cloned embryo through the SCNT method, i.e. by transferring nucleus of a somatic cell to a human egg that had the nucleus removed. When we talk about the limitations of permissibility of therapeutic cloning, these limits, in spite of the existing objections, are being moved and getting more flexible, because the therapeutically and eugenically motivated intrusion in the human genome is getting more supporters, in cases of genetic diseases, due to its numerous advantages and new opportunities for prevention and cure. On the other hand, despite the discussions which are still questioning the ethical side of therapeutic cloning and more generally of producing human embryos exclusively for research, it is more acknowledged that embryonic stem cells have tremendous therapeutic potential, even at this stage. However, when this is being said, one should be very careful. An uncritical observation over the possibilities of biomedical research makes individuals to keep proving that there is always a chance for cure. According to such standings, research is constantly searching for new possibilities to cure a disease. Therefore, physicians-researchers (as well as the others) never know when an effective cure might be discovered for a disease that was incurable up to that moment. This argument will not be so attractive to those who are more familiar with the reality of biomedical research. Progression in disease treatment is always achieved through a long-term and hard research activity, and not through a sudden and unexpected revelation. Therefore, since the practice has not yet confirmed the potential of the stem cell therapy, we should not get ahead of ourselves. It is not good for the researchers-physicians or for the patients. They should all be hoping with reasonable caution.

Translation: Milan M. Marković

LEGAL AND ETHICAL POSITION OF HUMAN SUBJECTS IN BIOMEDICAL RESEARCH AND CLINICAL TRIALS

TABLE OF CONTENT

Introduction	15
First Part	
BIOMEDICAL RESEARCH AND CLINICAL TRIALS ON PEOPLE	
Head One	
BIOMEDICAL RESEARCH AND CLINICAL TRIALS IN GENERAL	
1. General view.....	23
2. Legal regulation.....	27
3. Notion and types of biomedical research and clinical trials	34
I. Notion of biomedical research and/or trials	34
II. Types of biomedical research and/or trials	35
A. Therapeutic and non-therapeutic research and/or trials	36
B. Experimental medical treatments.....	39
C. Research that include human tissues and personal data	40
D. Research that include genetic materials.....	44
E. Research during pregnancy and nursing	46
F. Research on people in emergency situations	47
4. General ethical principles that apply to all biomedical research and clinical trials on people.....	51
5. Implementation of ethical requirements as a prerequisite for legal permissibility of biomedical research and clinical trials on people	53
I. General view	53
II. Implementation of seven ethical requirements.....	54
A. Scientific value and social justifiability.....	55
B. Scientific validity.....	56
C. Equitable selection of research subjects groups.....	56
D. Favorable risk-benefit ratio.....	60
E. Independent review by an ethics committee	62
a) General view	62
b) Notion and forms of ethics committees.....	64

c) Independent review by an ethics committee of scientific value, ethical acceptability and legal permissibility of research plans proposals for research on people	66
1) Origin and development	66
2) Organization of national ethics committees	67
3) Structure of ethics committees	68
4) Tasks of ethics committees	69
5) Procedure before ethics committees and decisions	72
6) Legal remedy against decisions from ethics committees and lack of sanctions against researchers and sponsors who breach conditions of approved research plans	75
d) Ethics committee's control over ongoing research	77
e) Responsibility of health institution and other founders of ethics committees	80
f) Responsibility of ethics committee's members	80
F. Informed consent	82
G. Respect for potential and enrolled research subjects	85
6. Acceptable research procedures	90
I. General view	90
II. Non-invasive procedures	91
III. Invasive procedures	93
A. Invasive procedures acceptable only for research objectives	93
a) Collecting blood	93
b) Nasogastric intubation	93
c) Additional endoscopy and biopsy of digestive tract	94
d) Skin biopsy	94
B. Invasive procedures not justified by research objectives	94
C. Low risk procedures that become high risk with seriously ill patients	96
D. Invasive research procedures in routine clinical use	96
E. Invasive research procedure that proves therapeutic benefit	96
F. Assessment of risk of invasive procedures that require expert knowledge	97
G. Conduct in emergency situation that occur during performing invasive procedures	97
H. Time gap between participation of same subjects in research studies	97
7. The right of harmed subjects to treatment and compensation	98

Head Two

CLINICAL TRIALS AS A STANDARD RESEARCH METHOD

1. General view.....	103
2. Stages of clinical trials.....	109
I. Development of new drugs	109
II. Development of new vaccines	112
3. General features of clinical trials.....	113
I. Prospectivity, controlledness and comparativeness.....	113
II. Randomness.....	116
III. Blindness	118
4. Placebo controlled clinical trials.....	120
I. Notion of standard effective medical treatment – standard treatment....	121
II. Withholding standard medical treatment and use of placebo.....	125
III. Scientific, ethical and legal prerequisites under which placebo controlled trials are acceptable	137
A. General view.....	137
B. Non-existence of standard effective medical treatment	139
C. Negligible risks	140
D. In order to achieve scientifically reliable results, placebo controlled trial is better than the standard effective medical treatment	140
E. Exceptional use of placebo control when standard medical effective treatment is not available in a less favorably positioned country	142
F. Exceptional use of placebo control in cancer and other life threatening conditions	144
G. The best option: placebo plus active treatment.....	146
H. Possible guide for use of placebo in clinical trials.....	148
5. Active-control clinical trials of equally valuable treatments (ACETs)...	150
6. Informed consent for participation in randomized controlled clinical trials	155
I. General view	155
II. <i>Zelen's</i> plan for informed consent in randomized controlled trials....	156
III. Exceptions from complete informed consent for participation in randomized controlled clinical trials according to international, regional and national documents and professional rules.....	160
7. Assessment and reporting on adverse events and unwanted reactions ...	168
I. General view	168
II. Assessment of adverse events and unwanted reactions during randomized controlled trials	170
A. Defining adverse events and unwanted reactions	171
B. Classification of adverse events and unwanted reactions	173
C. Revealing adverse events and unwanted reactions.....	179

D. Analyzing adverse events and unwanted reactions	181
E. Reporting about adverse events and unwanted reactions	183
a) Scientific reporting	183
b) Published reports	184
c) Request for reporting by supervising agencies	184
F. Possible solutions for currently unsatisfying situation in terms of assessment, recognizing and reporting on adverse events and unwanted reactions in randomized controlled clinical trials	188

Second Part

SOME CATEGORIES OF PEOPLE AS SUBJECTS OF BIOMEDICAL RESEARCH AND CLINICAL TRIALS

Head one

ADULT PEOPLE AS RESEARCH SUBJECTS

1. General view	195
2. Risks and benefits for mentally capable research subjects	198
3. Informed consent of mentally capable research subjects	207
4. Informed consent of mentally incapable adult research subjects	213
I. General view	213
II. Conditions and principles applying to incapable adult subjects in biomedical research and clinical trials	215
5. Position of adult subjects in genetic research in the context of human rights	220
I. General view	220
II. Human genome and human dignity	221
A. Human genome and prohibition of discrimination	221
B. Individual and group genetic testing	222
C. Genetic counseling	223
D. Gene therapy	224
III. Confidentiality and privacy of genetic data about a person – genetic information	227

Head two

DETAINEES AS RESEARCH SUBJECTS

1. General view	233
2. Definition of detainees and sources of law	235
I. Definition of detainees	235
II. Sources of law	235
3. Application of general ethical principles of biomedical research and clinical trials to detained population	240

4. Permissible research on detainees	243
I. Prerequisites of legal permissibility of behavioral, genetic and epidemiologic research on detainees	243
A. Informed consent	243
B. Research risks	243
C. Confidentiality	245
D. Motives for participation	246
II. Specifically about biomedical and clinical trials on detainees according to national and regional law	247
A. Law of Great Britain	247
B. Law of Serbia, the Netherlands and Germany	248
C. Law of the USA	250
D. Additional Protocol to the Covention, concerning Biomedical Research	253

Head three

CHILDREN AS RESEARCH SUBJECTS

1. General view	257
2. Types of biomedical research or clinical trials on children according to international, regional and national documents and the so called professional rules	259
3. Additional protection of children as research subjects	264
I. General view	264
II. Risks and burdens for a child as research subject	267
III. Informed consent or parental or other permission and informed consent of a child	273

Head four

FETUSES AND EMBRYOS AS RESEARCH SUBJECTS

1. Research on fetuses	283
I. General view	283
II. Moral and legal status of fetus	285
III. Ethicality of research on fetuses	289
IV. Sources of fetal material, problems of consent and fetal research in general	293
V. Research on live fetuses	299
VI. Research on dead fetuses and fetal material	300
A. Dead fetuses and fetal material	300
B. Fetus as transplant donor	301
2. Research on embryos	302
I. General view	302

II. Artificial insemination in law	305
III. Artificial embryo in law	307
A. Biological notion of embryo and its moral status	307
a) Creation and development of pre-implementation embryo	307
b) Views on basis for moral status of pre-embryo	309
B. Legal determination of artificial embryo and its legal status	310
IV. Research on artificial embryos	317
V. Gene therapy on reproductive cells and embryos	323
A. Arguments against gene therapy on reproductive cells	323
B. Arguments for gene therapy on reproductive cells	324
3. Embryonic stem cell research	326
I. General view	326
II. Therapeutic cloning	330
III. Sources of embryonic stem cells	333
A. Aborted embryonic or fetal tissue as source for embryonic stem cells	334
B. Human embryos as source for stem cells	336
C. "Research" embryos as source for stem cells	341
IV. Criticism about therapeutic cloning and existing legislation; hopes of terminally ill in stem cells therapies	346
CONCLUSION	351
SOURCES	365
I. General sources, monographs and articles	365
II. Declarations, conventions, guidelines, directives, statutes and commentaries	376
CONCLUSION (Eng.)	381
TABLE OF CONTENT	395

Dr VESNA KLAJN TATIĆ
ETIČKI I PRAVNI POLOŽAJ LJUDI KAO SUBJEKATA
BIOMEDICINSKIH ISTRAŽIVANJA I KLINIČKIH OGLEDA

Recenzenti

dr ZORICA MRŠEVIĆ, vanredni profesor Univeziteta *Singidunum* i
naučni savetnik Instituta društvenih nauka u Beogradu
dr ZORAN VIDOJEVIĆ, redovni profesor i naučni savetnik u penziji
dr LJUBIVOJ GVOIĆ, redovni profesor Stomatološkog fakulteta u Beogradu

Izdavač

INSTITUT DRUŠTVENIH NAUKA
Centar za pravna istraživanja
Beograd, Kraljice Natalije 45
Telefon:(381 11) 361-3692
e-mail: idn@eunet.rs
vklajn@idn.org.rs

Za izdavača

dr MIRJANA RAŠEVIĆ, direktor

Lektor

BRANISLAVA MARKOVIĆ

Prelom i korektura

MARINA ZELIĆ

Na korici

Claude Lorrain (1600-1682)
Landscape with the marriage of Isaac and Rebecca, 1648
The National Gallery, London, Trafalgar Square

Tiraž

300 primeraka

Štampa

DC Grafički centar
Beograd, Bulevar vojvode Bojovića 4

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

57+61]:17

57+61]:34

КЛАЈН Татић, Весна, 1949-

Етички и правни положај људи као
subjekata biomedicinskih istraživanja i
kliničkih ogleda / Vesna Klajn Tatić. -
Beograd : Institut društvenih nauka, 2012
(Beograd : DC Grafički centar). - 400 str. ;
20 cm

Na nasl. str.: Centar za pravna istraživanja.
- Tiraž 300. - Napomene i bibliografske
reference uz tekst. - Bibliografija: str.
365-379. - Conclusion: Ethical and legal
position of human subjects in biomedical
research and clinical trials.

ISBN 978-86-7093-142-8

а) Биомедицинска истраживања - Етички
аспект б) Биомедицинска истраживања -
Правни аспект
COBISS.SR-ID 194787852