

Zoran M. Todorović*, Anja Živanović, Dragana D. Protić

Bioetička pitanja u vezi sa sigurnošću lijekova kod vulnerabilnih skupina**

SAŽETAK

U cilju procjene stavova studenata medicine u odnosu na sudjelovanje vulnerabilnih subjekata u kliničkim ispitivanjima, proveli smo studiju presjeka (N = 174, studenti dodiplomskih studija Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu). Studija presjeka provedena je tijekom jednog dana, na slučajno odabranim uzorcima studenata 3. godine (95/493 studenata) i 6. godine (79/510 studenata). Ukupno je odgovoreno na 83 % postavljenih pitanja. Rezultati studije pokazali su da studenti našeg fakulteta uglavnom nisu voljni sudjelovati kao dobrovoljci u kliničkim ispitivanjima, niti raditi u nehigijenskim romskim naseljima. Studenti su naglasili važnost dobivanja pristanka i djeteta i roditelja za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju. Kada su u pitanju ispitivanja novih lijekova na populaciji starijih dementnih bolesnika, većina ispitanika smatra da informirani pristanak treba biti sličan pristanku za bilo koju drugu populaciju. U zaključku, tekući medicinski kurikulum treba biti više usmjeren na procjenu sigurnosti lijekova u vulnerabilnim skupinama. Posebno je potrebno unaprijediti rad s pripadnicima marginaliziranih skupina (npr. dodatna edukacija, posjeti nehigijenskim romskim naseljima i zajednički projekti).

Ključne riječi: vulnerabilne populacije, sigurnost lijekova, pristanak obaviještenog ispitanika

* Adresa za korespondenciju: Milica Š. Prostran, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Dr. Subotića 1, 11 129 Beograd, Poštanski pretinac 38, e-mail: zoran.todorovic@mhub.bg.ac.rs

** Rad je izložen na mini simpozijum održanom 3. prosinca 2012. godine u okviru 41. simpozija Stremljenja i novine u medicini: integrativna bioetika i vulnerabilne grupe, organizatori prof. dr. Zoran Todorović i prof. dr. Milica Prostran u ime

- Medicinskog fakulteta u Beogradu
- Bioetičkog društva Srbije
- Sekcije za Srbiju UNESCO-ove katedre za bioetiku
- Službe za kliničku farmakologiju Kliničkog centra Srbije.

Uvod

Procjena sigurnosti lijekova pripada najvažnijim etičkim pitanjima kojima se bavi farmakologija i medicina uopće (3 - 6). Korpusu problema koji su vezani uz primjenu lijekova (engl. *drug-related problems*) pripadaju neželjene reakcije na lijekove, predoziranje, ovisnost, neodgovarajuća primjena, nedjelotvornost, interakcije, rizične situacije, kancerogenost, odgođeni efekti i selektivno oštećenje organa (1, 2). Svi ovi problemi utječu na sigurnost lijekova (engl. *drug safety*).

Sigurnost lijekova značajan je ishod svih faza ispitivanja, pa i neintervencijskih ispitivanja. U ranim fazama kliničkog dijela razvoja leka (studije I. i II. faze)¹, sigurnost lijekova je primarni ciljni parametar. Kao dobrovoljci, u studijama I. faze mogu se uključiti i subjekti i skupine koje se mogu smatrati vulnerabilnim prema Smjernicama CIOMS-a (engl. *Council for International Organizations of Medical Sciences*) (7). Ovim subjektima i skupinama pripadaju, primjerice, i studenti medicine (ako se kliničko ispitivanje obavlja u instituciji u kojoj oni studiraju).

Prema *Palmeru* (8), procjeni sigurnosti lijekova u ranim fazama kliničkih ispitivanja odgovara tzv. *individualna etika* čiji je osnovni postulat procjena što je najbolje za određenog bolesnika kao individuu, uzimajući u obzir *Bayesovu* uvjetovanu vjerojatnost² pojedinačnog događaja. U medicinskoj praksi individualna etika dominira kada se radi o procjeni ozbiljnih neželjenih reakcija na lijekove tipa B³. S druge strane, procjeni sigurnosti lijekova u kasnijim fazama kliničkih ispitivanja (faze III i IV) odgovara tzv. *kolektivna etika*. Ona je posvećena onome što je najbolje za populaciju bolesnika ili društvo u cjelini. Umjesto *Bayesove* uvjetovane vjerojatnosti, kolektivna etika uključuje frekvencionistički pristup, gdje se vjerojatnost pojedinačnog događaja određuje na osnovi hipotetičkog dugoročnog prosjeka učestalosti. U medicinskoj praksi ovaj pristup dominira u procjeni blagih neželjenih reakcija na lijekove tipa A.

Pojmovi individualne i kolektivne etike mogli bi se dovesti u vezu i sa sukobljenim interesima koji leže u osnovi sudjelovanja dobrovoljaca u kliničkim ispitivanjima. S

¹ Razvoj lijeka je kontinuirani proces koji traje od njegovog otkrića i identifikacije sve do kraja njegove primjene, pa i godinama poslije toga. Dijeli se na dvije faze: pretklinička i klinička ispitivanja. Klinička ispitivanja lijekova (ispitivanja na ljudima) obično se dijele na četiri faze, od kojih prve tri predstavljaju preregistracijske faze, a četvrta faza odnosi se na razdoblje poslije puštanja lijeka u promet.

² *Thomas Bayes* (1701. - 1761.), engleski matematičar i svećenik. *Bayesova* vjerojatnost podrazumijeva korigiranje vjerojatnosti ustanovljene na osnovi ranijih pretpostavki, iskustava i saznanja u skladu s informacijama iz realiziranih događaja.

³ Prema *Meyboomu* i sur. (1) neželjene reakcije na lijekove dijele se u tri skupine: A, B i C. Reakcije tipa B („reakcije bolesnika“) rijetke su, nepredvidive, obično su ozbiljne (u odnosu na posljedice koje izazivaju), ne ovise o dozi lijeka i javljaju se kod osjetljivih osoba.

jedne strane, interes pojedinca (dobrovoljnog sudionika u studiji)⁴ je da dobije najbolju moguću terapiju. S druge strane, interes istraživača koji provodi studiju je utvrditi koji je od ispitivanih lijekova učinkovitiji i/ili sigurniji, dajući pri tome jednoj skupini ispitanika jedan lijek, a drugoj skupini drugi lijek ili farmakološki inertnu supstanciju (placebo) kao kontrolu. O podređivanju interesa pojedinca interesima zajednice, odnosno sposobnosti činjenja kompromisa s drugima kao nužnog činitelja u evoluciji ljudskog roda pisao je Peter Singer (9). S druge strane, Helsinška deklaracija u članu 30 navodi da se svim sudionicima u kliničkom ispitivanju mora osigurati najbolja moguća terapija kada se studija završi (10, 11).

Prema američkim standardima i smjernicama (12, 13) posebna zaštita u kliničkim ispitivanjima potrebna je vulnerabilnim i specijalnim skupinama (populacijama):

vulnerabilne skupine - fetusi od samog začeca (uključujući i *in vitro* fertilizaciju), djeca i adolescenti, trudnice, osobe s kognitivnim oštećenjima i zatvorenici;

specijalne skupine - studenti, posebne kategorije zaposlenih (npr. medicinske ustanove i farmaceutska industrija), terminalno oboljele osobe i nacionalne manjine.

Zaštita ovih kategorija neopravdano je često značila njihovo isključivanje iz kliničkih ispitivanja. Time su vulnerabilne i specijalne skupine i pojedinci bili lišeni dragocjenih podataka o učinkovitosti i sigurnosti nužnih lijekova. Suvremeni etički standardi (npr. CIOMS) dozvoljavaju sudjelovanje ovih kategorija u kliničkim ispitivanjima ako su lijekovi koji se ispituju namijenjeni upravo takvim skupinama ispitanika.

Neprijmjeran utjecaj (engl. *undue influence*) na ispitanike koji pripadaju vulnerabilnim i specijalnim skupinama može se manifestirati kao prinuda, manipulacija ili nagovaranje. Tekst za dobivanje obaviještenog pristanka vulnerabilnih ispitanika nekad je vrlo složen i mora se vrlo pažljivo i izbalansirano sastaviti, izbjegavajući pritom nepouzdanu informaciju, ali i preveliku opsežnost (14).

Cilj istraživanja bio je da se ispituju stavovi studenata treće i šeste godine integriranih studija medicine u odnosu na učešće vulnerabilnih subjekata i skupina u kliničkim ispitivanjima: dobivanje suglasnosti za sudjelovanje, motivi za sudjelovanje, sigurnost lijekova i dr.

⁴ Takav isti je i interes njegova liječnika (ne u ulozi istraživača koji provodi studiju, nego u ulozi onoga koji liječi bolesnika!).

Metode

Ispitivanje je provedeno na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu (Beograd, Srbija). Za ispitivanje su odabrani uzorci populacije studenata III. i VI. godine integriranih studija medicine. Studija presjeka provedena je tijekom jednog dana, na jednoj od ukupno pet skupina studenata treće godine (95 od 493 studenata, 19 %) i jednoj od ukupno pet skupina studenata šeste godine (79 od 510 studenata, 15 %). Svi studenti popunili su isti upitnik pod nazivom „Stavovi studenata medicine u odnosu na sudjelovanje vulnerabilnih skupina u kliničkim ispitivanjima” (u prilogu). Upitnik je obuhvatio opće podatke (rod, starost, prosječna ocjena i dr.), otvorena pitanja u kojima je trebalo navesti najvažnija pitanja kojima se bavi bioetika i najvažnija načela biomedicinske etike, kao i pitanja vezana uz ispitivanja i primjenu lijekova. Korišten je upitnik zatvorenog tipa (izuzev dvaju otvorenih pitanja), gdje je u najvećem dijelu pitanja bilo potrebno odrediti vrijednost u rasponu od 1 - 5 ili 1 - 10 (vizualna analogna ljestvica 1 - 10). Upitnik je prošao internu validaciju na sličnom uzorku i korigiran je u skladu s rezultatima te validacije.

Rezultati su prikazani u obliku deskriptivne statistike (nominalna ljestvica) i medijanom i interkvartilnim opsegom (rezultati vrijednosti). Podaci su poredani hi-kvadrat testom, *Fisherovim* testom točne vjerojatnosti ili *Man-Whitneyjevim* U testom, ovisno o ljestvici mjerenja. Za statističku obradu podataka korišten je program GraphPad Prism version 4.00 for Windows (GraphPad Software, San Diego California USA). Statistički značajnima smatrali smo sve rezultate čija je *p* vrijednost manja od 0,05.

Rezultati

Upitnik je popunilo 95 od 493 studenata III. godine (19 %) i 79 od 510 studenata VI. godine (15 %). Ukupno je odgovoreno na 83 % postavljenih pitanja. U tablici 1 prikazane su opće karakteristike studenata obuhvaćenih ovim ispitivanjem.

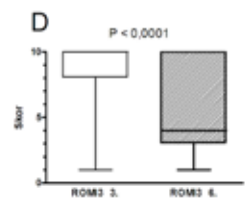
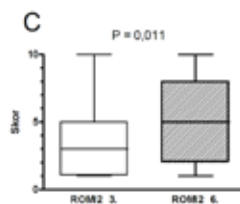
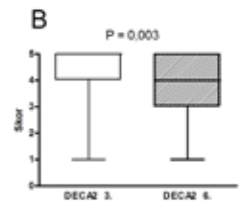
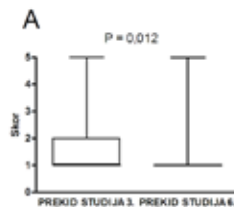
Nije bilo značajnih razlika u raspodjeli ispitanika III. i VI. godine kada su opće karakteristike u pitanju, osim mogućnosti prekida studija u nedostatku novčanih sredstava ($p = 0,012$) (slika 1A).

Nedostatak novca nije bio problem u studiranju za većinu ispitanika (82,3 % III.; 60 % VI.), bez razlike među skupinama. Raspodjela odgovora o motivu studiranja bila je također slična, a najčešći se odgovori vezuju uz zanimljiv posao (63 % studenata III. god.; 49 % studenata VI. god) i želja da se pomogne drugima (III. god. 58 %; VI. god. 57 %).

Tablica 1. Karakteristike studenata III. i VI. godine integriranih studija medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, koji su popunili upitnik o sudjelovanju vulnerabilnih subjekata u kliničkim ispitivanjima

	III. godina	VI. godina
Rod (muški/ženski) broj (%)	42/53 (44/56)	20/59 (25/75)
Godina upisa studija (medijana)	2010.	2007.
Dosadašnja prosječna ocjena tijekom studija medicine (medijana)	8 - 9	8 - 9
Mjesto stanovanja tijekom studija		
- U svom stanu/kod roditelja ili skrbnika	56	38
- U iznajmljenom stanu/		
- U studentskom domu/ostalo	39	41
Ocjena mjesečnih prihoda (na ljestvici od 1 do 10) medijana (interkvartilni opseg)	4 (3 - 5)	4 (3 - 4)

Slika 1. Prosječne vrijednosti odabranih skorova (medijana, interkvartilni opseg 25 - 75 %) studenata III. i VI. godine Medicinskog fakulteta u Beogradu koje se odnose na njihove stavove o sudjelovanju vulnerabilnih skupina u kliničkim ispitivanjima. Pano A: potreba prekida studiranja zbog nedostatka novca



(ljestvica 1 - 5). Pano B: stav o važnosti pristanka samog djeteta na ispitivanje novog lijeka (ljestvica 1 - 10). Pano C: spremnost studenata da rade kao liječnici u nehidijenskim naseljima (ljestvica 1 - 10). Pano D: stav o tome da osoblje koje radi u nehidijenskim naseljima treba posebno cijepiti u profilaktičke svrhe (ljestvica 1 - 10). Rezultati su prikazani grafikonom kutije („Box plot”) s medijanom i interkvartilnim opsegom (25 % - 75 %). Ordinata: arbitrarna vrijednost. Značajnost razlike između skupina studenata III. i VI. godine utvrđena je U testom (p - statistički značajno).

U daljem tekstu bit će prikazan samo dio rezultata ovog istraživanja, vezan uz temu ovog rada.

Stavovi studenata medicine o osobnom i sudjelovanju drugih vulnerabilnih skupina u kliničkim ispitivanjima

Među ispitanim studentima medicine samo 8,6 % pristalo bi sudjelovati kao dobrovoljac u ispitivanju lijekova, 60,9 % ne bi pristalo, a 30,5 % ne može ili ne želi odgovoriti na pitanje. Među ispitanicima III. i VI. godine studija nije bilo razlike u raspodjeli odgovora na navedeno pitanje (za studente III. god: prihvatili bi - 21,7 %, ne bi prihvatili - 30,4 %, ne zna ili se ne želi izjasniti - 47,8 %; dok je za studente VI. god. redosljed: 7,7 %, 46,2 %, 46,2 %), kao ni u procjeni motiva koji bi eventualno utjecali na odluku da sudjeluju u jednom takvom ispitivanju. Ispitanike koji bi eventualno razmotrili odluku da sudjeluju u ispitivanju lijekova zamolili smo da procijene na ljestvici od 1 do 10 koliko su im pojedini činitelji važni kao motivacija za sudjelovanje. U tablici 2 navedeni su potencijalni motivi i srednje ocjene onih ispitanika koji su odgovorili na ovu skupinu pitanja.

Najvažnija je bila vrsta lijeka (42,4 % od ukupnog broja ispitanika procjenjuje važnost vrste lijeka koji se ispituje maksimalnom ocjenom na ljestvici), zatim profil i stav

Tablica 2. Motivi studenata III. i VI. godine integriranih studija medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu za sudjelovanje kao dobrovoljci u kliničkim studijama (broj ispitanika koji je dao odgovor, medijana, interkvartilni opseg)

MOTIV	Prosjeak	
	III. godina	VI. godina
Stav istraživača koji vodi studiju	46, 7, 3 - 9	39, 7, 5 - 9
Profil istraživača	46, 7, 4 - 9	39, 7, 5 - 9
Vrsta lijeka	46, 9, 6 - 10	39, 10, 8 - 10
Materijalna nadoknada	45, 5, 1 - 7,5	39, 6, 1 - 9
Stav obitelji, prijatelja	45, 5, 2, 5 - 8	39, 5, 2 - 9
Nešto drugo	5, 1, 1 - 5	7, 5, 1 - 7

istraživača, materijalna nadoknada i stav obitelji, za obe skupine studenata. Premda velikom broju ispitanika novac nije bitan (25,9 %), približno velik broj ispitanika ovaj motiv procjenjuje maksimalnom ocjenom na ljestvici od 1 do 10 (18,8 %).

Od ukupnog broja ispitanika, 36,2 % ispitanika smatra da ispitivanje novih lijekova na djeci mlađoj od 12 godina nije opravdano, 46 % smatra da je opravdano ako se radi o lijekovima predviđenima za djecu, 1,7 % ispitanika smatra da je opravdano u svakom slučaju i 16,1 % ispitanika izjavljuje da nema ili ne želi izraziti svoje mišljenje. Studenti III. i VI. godine ne razlikuju se s obzirom na raspodjelu po navedenim kategorijama odgovora, ali se razlikuju u stavu o tome koliko je važan pristanak samog djeteta na kliničko ispitivanje novog lijeka uz pristanak njegovih roditelja ($p = 0,003$). Prosječan odgovor studenata III. godine na ljestvici od 1 do 5 je 5 (4 - 5), a studenata VI. godine 4 (3 - 5) (slika 1B). Istraživanje je pokazalo da obje skupine smatraju pristanak djeteta bitnim, ali izraženiji stav pokazuju mlađi studenti.

Kada su u pitanju ispitivanja novih lijekova na populaciji starijih dementnih bolesnika većina ispitanika (74,7 %) smatra da obaviješteni pristanak (dokument kojim se potvrđuje dobrovoljno sudjelovanje u ispitivanju) treba sadržavati sve potrebne detalje kao i za populaciju osoba koje ne pate od demencije. U prosjeku, stupanj slaganja s navedenom tvrdnjom iznosi 5 (4 - 5) za III. godinu, odnosno 5 (3 - 5) za VI. godinu.

Spremnost studenata medicine da rade u okruženju nacionalne manjine, drugačijeg kulturološkog i socioekonomskog statusa

Kada su zdravstveni problemi Roma u nehipigijenskim naseljima u pitanju, 54,6 % ispitanika u potpunosti se slaže s tvrdnjom da njihove zdravstvene probleme treba rješavati kao i probleme bilo koje druge populacije. Prosječna ocjena stupnja slaganja s navedenom tvrdnjom na ljestvici od 1 do 10 je 10 (5 - 10) za III. godinu, odnosno 10 (7-10) za VI. godinu, bez razlika između skupina.

Razlike između navedenih skupina studenata pokazale su se značajnima kada je u pitanju stupanj slaganja s tvrdnjom da bi radili kao liječnici u nehipigijenskom romskom naselju (III. god.: $M = 3$, interkvartilni opseg 1 - 5; VI. god.: 5, 2 - 8; $p = 0,01$). Spremnost studenata VI. godine za rad u nehipigijenskim naseljima nešto je veća u odnosu na studente III. godine, ali i dalje osrednja s obzirom na opseg ljestvice (slika 1C).

Studenti III. i VI. godine studija razlikuju se i u stavu o tome treba li osoblje koje radi u nehipigijenskim naseljima posebno cijepiti u profilaktičke svrhe (III. god.: $M = 10$ interkvartilni opseg 8 - 10; VI. god.: 4, 3 - 10; $p < 0,0001$). Studenti III. godine

imaju jasan stav da osoblje treba posebno cijepiti, dok je stav studenata VI. godine daleko blaži i varijabilniji (slika 1D).

Studenti III. i VI. godine ne razlikuju se u stavu o važnosti poznavanja romskog jezika i kulture za liječnike koji ih liječe. Slaganje s navedenom tvrdnjom je osrednje (III. god.: $M = 5$, interkvartilni opseg 2 - 7; VI. god.: 6, 3 - 8; $p > 0,05$) i zaista, najveći broj ispitanika daje odgovore okupljene oko vrijednosti od 5 na ljestvici od 1 do 10. Značajan broj ispitanika ipak misli da nije potrebno da liječnik koji liječi Rome u nehipigijenskom naselju poznaje njihov jezik i kulturu (18,4 %), dok 15,5 % daje odgovor koji predstavlja ekstremno slaganje sa zadanom tvrdnjom.

Diskusija

Naše istraživanje pokazuje stavove i motive studenata medicine u odnosu na vlastito sudjelovanje u kliničkim ispitivanjima (vulnerabilni subjekti), kao i njihove stavove u odnosu na sudjelovanje drugih vulnerabilnih ispitanika i skupina (djeca, stariji, nacionalne manjine).

Za sigurnost lijekova kod vulnerabilnih ispitanika značajni mogu biti motivi i spremnost studenata da sudjeluju kao dobrovoljci u kliničkim studijama. Financijski motiv pokazao se vrlo značajnim, kada je riječ o sudjelovanju zdravih dobrovoljaca s iskustvom u odnosu na sudjelovanje u kliničkim ispitivanjima, nasuprot studentima medicine koji to iskustvo nemaju (15). Naši rezultati bili su slični, što se može djelomično dovesti u vezu s činjenicom da većina studenata ne smatra da bi prekinula studij iz financijskih razloga, kao i da financijski motiv nije bio dominantan za izbor studija medicine. Naši ispitanici vrstu ispitivanog lijeka smatraju važnijom od materijalne nadoknade za sudjelovanje u studiji. Na ove stavove vjerojatno utječe nedostatak iskustva iz kliničkih studija, ali ukazuje da bi potencijalna sigurnost ispitivanog lijeka bila značajna pri donošenju odluke o sudjelovanju u ulozi dobrovoljca. Osim razine obrazovanja i osobnih primanja, motiviranost za dobrovoljno sudjelovanje u ovom tipu studija je i individualno obojena (16).

Činitelj sigurnosti novoispitivanih supstancija vrlo je važan, s obzirom na to da u studijama I. faze o tome ima malo podataka, koji uglavnom potječu iz dijela pretkliničkih studija koje su završene dotad⁵. Ima primjera pogrešaka u procjeni prve sigurne doze lijeka za čovjeka na osnovi rezultata pretkliničkih studija, kao i nedovoljno jasnog prikazivanja mogućih sigurnosnih rizika. Među brojnim

⁵ Pretkliničke studije u kojima se lijek ispituje na eksperimentalnim životinjama, izoliranim tkivima i stanicama ne moraju biti u potpunosti završene do početka primjene te supstancije na ljudima. Na primjer, neka ispitivanja toksičnosti lijeka na eksperimentalnim životinjama traju sve do započinjanja kliničkih studija III. faze.

primjerima može se navesti monoklonsko antitijelo TGN1412 koje je ugrozilo živote svih šest zdravih dobrovoljaca koji su ga primili, kao i povećan rizik od kardiovaskularnih oboljenja pri primjeni antiinflamatornih lijekova koksiba, o čemu farmaceutske kuće nisu dovoljno vodile računa unatoč jasnim upozorenjima (17, 18).

Kada su u pitanju ispitivanja lijekova na djeci, javljaju se brojni etički problemi. Prije svega, njihova autonomija i mogućnost donošenja odluka ograničena je. Obaviješteni pristanak u njihovo ime daju roditelji (skrbnici). Ipak sve više se insistira na mogućnosti djeteta da prihvati ili odbije sudjelovanje. Naši ispitanici, bez obzira na godinu studija, u značajnom postotku podržavaju ovakav stav. Dobna granica od koje bi ovakvu suglasnost trebalo tražiti nije univerzalno određena. Tako, primjerice, Spilker smatra da je treba tražiti među djecom starijom od 7 godina (19), dok Tait i sur. djecu stariju od 11 godina smatraju značajno sposobnijom za razumijevanje od mlađe djece (20). Također je teško odrediti pod kojim uvjetima se njihovo uključivanje u kliničke studije može smatrati opravdanim (koja je to razina rizika koja se može prihvatiti kad su u pitanju djeca). Danas je kao opće pravilo široko prihvaćeno da je sponzor za svaki novi terapijski, dijagnostički ili preventivni proizvod za koji je vjerojatno da će biti korišten kod djece dužan procijeniti njegovu sigurnost i učinkovitost za djecu prije puštanja u promet, premda je primjena neodobrenih lijekova ili primjena odobrenih lijekova za neodobrene indikacije još uvijek široko zastupljena u pedijatriji (21, 22). Naši ispitanici u značajnom broju ispitivanje lijeka na djeci smatraju opravdanim ako se radi o lijeku namijenjenom ovom dobnoj skupini.

Kada analiziramo spremnost naših ispitanika da rade u nehygijskom romskom naselju, kao i druga srodna pitanja vezana uz komunikaciju s ovom manjinskom skupinom, rezultati naše ankete zabrinjavajući su s gledišta procjene sigurnosti lijekova. Kod naših ispitanika postoje stavovi koji bi mogli značajno utjecati na dobivanje pristanka obaviještenog ispitanika kod manjinskih skupina zbog nedovoljnog poznavanja njihove kulture i običaja, kao i opće spremnosti i motiviranosti da rade s takvim ispitanicima. Proces ispitivanja novih lijekova na pripadnicima manjinskih skupina ima mnogo specifičnosti koje zahtijevaju poseban pristup, npr. kontinuirani proces dobivanja pristanka obaviještenih ispitanika. Drugim riječima, ne radi se samo o poštovanju međunarodnih standarda dobre kliničke prakse (vidi *Surfaxin Case*), već o vrlo složenoj obostranoj komunikaciji (23, 24). Poznavanje kulturoloških osobitosti ovih skupina smatra se važnim uvjetom za stjecanje povjerenja i uspostavljanje dobrog odnosa liječnik - bolesnik. Naši ispitanici, bez razlika u skupinama, pridaju umjeren značaj poznavanju jezika i kulture romske populacije u radu s njima, dok 18 % studenata smatra da ova znanja liječniku nisu potrebna. Iako najveći broj ispitanika smatra da probleme Roma treba

rješavati kao i probleme bilo koje druge populacije, njihova spremnost za rad u romskim naseljima je zabrinjavajuća. Najveći broj ispitanika III. godine ne pokazuje dovoljnu spremnost da radi s njima. Ipak ohrabruje podatak da je spremnost među ispitanicima VI. godine značajno veća, ali ne i potpuno zadovoljavajuća (na desetostupanjskoj ljestvici prosječna ocjena 5). Ova razlika mogla bi se djelomično pripisati utjecaju studija medicine na njihove stavove i predrasude.

Problemom etičke senzitivnosti studenata medicine bavili su se mnogi autori. Hébert i sur. (25) razvili su poseban instrument u vidu vinjeta koje su bile u vezi s temeljnim principima američke škole bioetike. Etička senzitivnost bila je veća kod mlađih studenata (1. i 2. godina) nego kod studenata završnih godina. Rezultati ove studije nisu suprotni našima kada je u pitanju odnos dužine studiranja i etičke senzitivnosti, mada je o sličnosti teško preciznije govoriti. Slično se može reći i za njihovu prosječnu ocjenu tijekom studija. Za pouzdaniju usporedbu neophodno je primijeniti sličan instrument mjerenja i testirati studente medicine u kontinuumu, od početne do završne godine. Posebno bi bilo zanimljivo provjeriti tvrdnju autora spomenute studije da opredjeljenje studenata medicine za porodičnog liječnika ima značajan utjecaj na etičku senzitivnost. S druge strane, ne može se isključiti ni utjecaj pritisaka okoline na neetičko postupanje zdravstvenih radnika (26). Hicks i sur. su identificirali tri skupine etičkih dilema s kojima se susreću studenti na kliničkim predmetima, što nije direktno značajno za našu studiju, ali jest zaključak da se takve dileme rijetko rješavaju tijekom studija medicine, kao i da zahtijevaju posebnu pažnju i aktivnost edukatora.

U zaključku naglasimo da procjena sigurnosti lijekova kod vulnerabilnih skupina predstavlja složeno pitanje kome treba posvetiti posebnu pažnju u dodiplomskoj edukaciji studenta medicine. Slični stavovi studenata 3. i 6. godine upućuju na to da dosadašnje aktivnosti nisu bile sasvim zadovoljavajuće. Očekivano, sami studenti, kao vulnerabilna skupina, većinom ne žele sudjelovati kao dobrovoljci u kliničkim studijama i pri tome financijski motiv ne smatraju najvažnijim. Kada se radi o stavu studenata medicine prema drugim vulnerabilnim ispitanicima, potrebno je znatno unaprijediti rad s Romima i drugim marginaliziranim skupinama kroz dodatnu edukaciju, posjete nehipigijenskim romskim naseljima, kao i posebne projekte koji bi omogućili bolju komunikaciju između korisnika i davatelja medicinskih usluga.

Zahvalnost

Rad je financiran iz sredstava projekta broj br. 01-1370 Ministarstva nauke Crne Gore ("Analiza faktora rizika za nastanak neželjenih djelovanja lijekova kod kardioloških pacijenata").

LITERATURA

1. Stephens, M. D. B., 2004, Stephens' Detection of New Adverse Drug Reaction, 5th edition, Talbot, J., Waller P. (eds.) John Wiley and Sons, Ltd., Chichester, U.K., 591.
2. CIOMS. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (A CIOMS Publication). World Health Organization, Geneva, 2002. Available from: http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf.
3. Palmer, C. R., 1993, *J. Med. Ethics*, 19, 219.
4. Todorović, Z., Protić, D., 2012, *Filozofija i društvo*, 23, 49.
5. Todorović, Z. et al., 2012, Bioethics and Pharmacology: Ethics in Preclinical and Clinical Drug Development, Todorović, Z., Prostran, M., Turza, K. (eds.), Transworld Research Network, Kerala, India, 7.
6. Todorović, Z., Prostran, M., 2012, Schweidler, W (ed.), Bioethics-Medicine-Politics. Academia Verlag, Sankt Augustin, 133.
7. Meyboom, R. H. B., Lindquist, M., Egberts A. C. G., 2000, *Drug. Saf.*, 22, 415.
8. Todorović, Z. et al., 2009, Farmaceutska medicina, Prostran, M., Stanulović, M., Marisavljević, D., Đurić, D. (eds.), Hemofarm, Vršac, Srbija, 467.
9. Singer, P., 1981, The Expanding Circle: Ethics, Evolution and Moral Progress, Princeton University Press, New Jersey, 2011.
10. Carlson, R. V. et al., 2004, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 57, 695.
11. Todorović, Z. et al., 2012, Proceedings from First International Interdisciplinary Conference "Bioethics - the Sign of a new Era; Bioethics, Media, Law and Medicine", Ohrid, R. Macedonia, October, 21-23, 2011, Skopje, Donev D (ed.), 191.
12. Penslar, R. L., Porter, J. P., 1991, Protecting human research subjects IRB guide-book, OPRR, US Government Printing Office, Washington DC.
13. Schwenzer, K. J., 2008, *Respir. Care*, 53, 1342.
14. Bhutta, Z. A., 2004, *Bull World Health Organ.*, 82, 771.
15. Bigorra, J., Baños, J. E., 1990. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 38, 443.
16. Almeida, L., 2007, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 63, 1085.
17. Eastwood, D., 2010, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 161, 512.
18. Fitzgerald, G. A., 2004, *N. Engl. J. Med.*, 351, 1709.
19. Spilker, B., 1996, Guide to Clinical Trials. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York.
20. Tait, A. R. et al., 2003, 16. *Anesthesiology*, 98, 609.
21. Radenović, S., 2012, Bioetika i medicina. Akademska knjiga, Novi Sad 2012.
22. Bajčetić, M. et al., 2005, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 61, 775.
23. Lurie, P., Wolfe, S. M., 2007, Ethical Issues in International Biomedical Research, Lavery, J. V., Grady, C., Wahl, E. R., Emanuel, E. J. (eds.), Oxford University Press, Oxford, 159.
24. Vallely, A. et al., 2010, *BMC Med. Ethics*, 11, 10.
25. Hébert, P. C., et al., 1992, *J. Med. Ethics*, 18, 142. Hicks, L. K. et al., 2001, *BMJ*, 322, 709.

Zoran M. Todorović, Anja Živanović, Dragana D. Protić

Bioethical issues regarding the safety of drugs in vulnerable groups

ABSTRACT

In order to assess medical students' attitudes towards involvement of vulnerable subjects in clinical trials, we have performed a cross-sectional study (N = 174, undergraduate students from the Faculty of Medicine, University of Belgrade). Cross-sectional study was performed on random samples of the 3rd and 6th year students, during one day (95/493 and 79/510 students, respectively). Total response rate was 83 %. Results of the survey show that medical students from our faculty are mainly not willing to participate as volunteers in clinical trials or to work in unhygienic Roma settlements. Students emphasized the importance of obtaining both child's and parents' consent before the trial. As regards testing of new medicines in elderly with dementia, majority of subjects thought that informed consent should be similar to the consent for any other population. In conclusion, current medical curriculum should be more focused on drug safety assessment in vulnerable groups. In particular, it is necessary to improve the work with members marginalizovanih groups (eg additional training, visit unhygienic Roma settlements and joint projects).

Key words: vulnerable populations, drug safety, informed consent