

Nataša DUBORIJA-KOVAČEVIĆ\*

## ETIČNOST U ISPITIVANJU LJEKOVA — IZAZOVI XXI VIJEKA

**Sažetak:** Farmakoterapija je danas terapija izbora za mnoge bolesti i stanja. Da bi novi lijek postao dostupan bolesnicima, on mora proći dug put razvoja koji počinje idejom, nastavlja se eksperimentom i ispitivanjem na ljudima, a završava se registracijom. Princip etičnosti je jedan od osnovnih principa ispitivanja lijekova, kako na životinjama, tako i na ljudima. U posljednjim decenijama došlo je do značajnih pozitivnih pomaka u oblasti lijekova: otkrivaju se novi mehanizmi nastanka bolesti i djelovanja lijekova, registruju se novi biotehnološki preparati, mijenjaju se postojeći standardi i regulative, broj pretkliničkih i kliničkih ispitivanja je u stalnom porastu, što neminovno vodi i promjeni načela etičkog ponašanja. Bioetički izazovi XXI vijeka u podjednakoj mjeri zanimaju, ali i zabrinjavaju, zdravstvene radnike različitih profila, pravnike i filozofe, kao i najširu javnost.

### 1. EKSPERIMENTI NA ŽIVOTINJAMA

Eksperiment na životinjama je, prema *Swiss Animal Protection Actu* [1], bilo koji postupak u kojem se koriste životinje u cilju potvrđivanja naučnih hipoteza, dobijanja informacija, izolovanja ili ispitivanja supstanci, kao i za praćenje efekata pojedinih ogleda, uključujući one koji se odnose na istraživačke ponašanja.

### ISTORIJSKI OSVRT

Postoje dokazi da su prvi eksperimenti na životinjama izvođeni još u V vijeku p. n. e. u Egiptu, Kini i Indiji. Do tada su se saznanja o čovjeku sticala uglavnom putem opservacije. U Rimu, do II vijeka n. e. crkva je imala sop-

---

\* Doc. dr med. sc. Nataša Duborija-Kovačević, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet, Podgorica

stveni protokol za nauku prema kome *Galenu iz Pergama* (129–199), ljekaru rimskih gladijatora, nije bilo dozvoljeno da sprovodi istraživanja na ljudima. Iz toga razloga on se opredijelio za eksperimente na životinjama, zbog čega se smatra „ocem vivisekcije”.

Njegove teorije su imale veliki uticaj na zapadnu medicinu duže od jednog milenijuma. Galenov opis rada srca, arterija i vena održao se sve do 1628. kada je *William Harvey* (1578–1657) opisao krvotok sa srcem kao pogonskom pumpom [2–3]. Kao profesoru anatomije i fiziologije u Kraljevskom koledžu ljekara, a uz to i ličnom ljekaru kralja Karla I, Harviju su za izvođenje eksperimenata bile na raspolaganju sve životinje iz kraljevih parkova [4]. Francuski fiziolog i ljekar *Klod Bernar* (1813–1878) je svoja brojna istraživanja sekrecije organa za varenje, uloge jetre u metabolizmu glikogena, djelovanja ugljenmonoksida i kurarea na žive organizme, zasnivao na primjeni metoda eksperimentalne medicinske fiziologije. *Charles Bell* (1774–1842), škotski hirurg, anatom, neurolog i filozof je funkcije senzitivnih i motornih nerava ispitivao u eksperimentima na neanesteziranim životinjama. Njegova otkrića u ovoj oblasti su prema mnogima bila kamen temeljac kliničke neurologije. Postoji još mnogo ovakvih primjera koji svjedoče o izuzetnom doprinosu eksperimenata na životinjama epohalnim otkrićima u biomedicinskim naukama.

## RAZLOZI ZA I PROTIV

Kontroverze u vezi sa upotrebom životinja u naučnim istraživanjima nije su ništa novo. Čuveni persijski ljekar i filozof *Avicenna* (980–1037) je smatrao da „eksperiment mora biti izveden na čovjeku, zato što testiranje lijeka na lavu ili konju ne mora da pruži nikakav dokaz o njegovom djelovanju na ljudima” [5–6], a *Leonardo da Vinci* (1452–1519) je predviđao da će se „jednog dana za eksperimentisanje na životinjama suditi kao za zločin”.

S druge strane, *Rene Descartes* (1596–1650) je tvrdio da „životinje ne govore, što znači ne misle, odnosno ne osjećaju”. Nasuprot njemu, vijek kasnije *Jeremy Bentham* (1748–1832) piše: „Pitanje nije mogu li životinje misliti, niti mogu li govoriti. Pitanje je mogu li one patiti?” [7]

Britanski Parlament je na inicijativu poslanika *Richarda Martina* 1822. usvojio Zakon o zaštiti goveda, konja i ovaca od okrutnosti. Dvije godine kasnije osnovano je prvo svjetsko udruženje za prevenciju surovosti prema životinjama koje 1840. dobija blagoslov kraljice Viktorije. Prvi zakon pod nazivom *Cruelty to Animals Act* lično je promovisao *Charles Darwin* [8]. U pismu

profesoru R. Lankasteru u martu 1871. Darwin je napisao: „Vi pitate o mom mišljenju o vivisekciji. Potpuno se slažem da je to opravdano za prava istraživanja u fiziologiji, ali ne i zbog puke gnusne i mrske radoznalosti. To je nešto što me čini uplašenim i bolesnim od užasa”. [9–10] A kao odgovor na lobiranje protivnika vivisekcije, u Velikoj Britaniji je krajem XIX i početkom XX vijeka osnovano nekoliko udruženja u cilju odbrane istraživanja na životinjama.

U SAD protivnici upotrebe životinja u medicinskim istraživanjima pojavili su se tokom šezdesetih godina XIX vijeka, kada je *Henri Berg* osnovao Američko društvo za prevenciju okrutnosti prema životinjama, sa prvim udruženjem protiv vivisekcije osnovanim 1883. Ovaj pokret je imao malo uspjeha sve do donošenja Zakona o dobrobiti laboratorijskih životinja (eng. *Laboratory Animal Welfare Act*) 1966. godine [8].

Postavlja se pitanje da li je danas, na pragu XXI vijeka, uopšte potrebno i opravdano sprovoditi ispitivanja na životinjama u kojima one neminovno doživljavaju bol i patnju, i najčešće po završetku eksperimenta bivaju žrtvovane? Većinsko mišljenje je ipak potvrdno. Ono se bazira na činjenici da su istraživanja na životinjama omogućila detaljnije sagledavanje i razumijevanje fiziologije čovjeka i razvoja bolesti. Takođe, istraživanja na životinjama su u ogromnoj mjeri doprinijela i još uvijek doprinose novim saznanjima u biomedicini koja su omogućila primjenu modernih lijekova i smanjenje humanog morbiditeta i mortaliteta. Nesporno je da je lijek primijenjen na živi organizam izložen čitavom nizu promjena i procesa (resorpcija, raspodjela, metabolizam, izlučivanje) koje ne bismo mogli razumjeti u potpunosti i reprodukovati u uslovima *in vitro*. Ispitivanje bezbjednosti lijekova na životinjama danas je jedini realan način da se utvrdi mogući rizik njihove primjene prije nego što se započne kliničko ispitivanje potencijalno korisnog lijeka za ljude. Ispitivanje toksičnosti (akutne, subakutne i hronične), kancerogenog, mutagenog ili teratogenog potencijala lijeka nije izvodljivo na ljudima, prevashodno iz etičkih razloga. Iz prethodnog se može zaključiti da eksperimenti na životinjama pružaju ključnu provjeru bezbjednosti novih lijekova, što je u skladu sa svim važećim međunarodnim preporukama. Potencijalno opasni ili neefikasni lijekovi mogu se eliminisati, a za one koji uđu u kliničko ispitivanje, mogu se identifikovati tzv. *target* organi na životinjama, koji će kasnije biti posebno praćeni u ispitivanju na ljudima.

Iz svega navedenog se može zaključiti da se podrška naučne i stručne javnosti kada je u pitanju izvođenje eksperimenata na životinjama ne dovodi u pitanje, ali i da postoji sve veća svijest o tome da su oni neophodnost koju bi trebalo ograničiti na ono što se smatra suštinskim dok se alternativna rješenja razvijaju.

## STATISTIKA

Teško je doći do preciznijih podataka o broju životinja koje se koriste u istraživanjima na globalnom nivou. Prema *Sixth Report on the Statistics on the Number of Animals used for Experimental and other Scientific Purposes in the Member States of the European Union* [11], ukupan broj životinja koje su korišćene u eksperimentalne i ostale naučne svrhe u zemljama Evropske unije u 2008. je iznosio oko 12 miliona, što je za 100.000 manje u poređenju sa 2005.

Prema istom izvoru, glodari i zečevi su činili preko 80% ukupnog broja. Najčešće korišćene eksperimentalne životinje su bili miševi (59%) i pacovi (17%). Na hladnokrvne životinje (reptile, amfibije i ribe) otpada 9,6% i ptice 6,3% eksperimentalnih životinja.

Prema *United States Department of Agriculture (USDA)*, ukupan broj eksperimentalnih životinja koje su korišćene u toj zemlji u 2005. je bio oko 1,2 miliona, s tim što ovaj broj ne uključuje miševe i pacove koji čine oko 90% svih oglednih životinja [12–14]. Prema *Mukerjee* (2004), svake godine se u SAD žrtvuje oko 100 miliona miševa [15], a broj životinja koje se ubijaju u cilju dobijanja hrane u toj državi je godišnje otprilike za dvije trećine viši u poređenju sa ukupnim brojem stanovnika naše planete [16].

Neminovno se nameće pitanje: ako je ispravno žrtvovati ovoliko životinja zbog dobijanja hrane, odnosno da ne bismo bili gladni, zašto ne bi bilo ispravno žrtvovati ih neuporedivo manje u cilju sticanja novih znanja, odnosno da bismo kvalitetnije i duže živjeli?!

## II. ISPITIVANJE LJEKOVA NA ŽIVOTINJAMA

### ČINJENICE

Ispitivanja na životinjama su dala značajan doprinos u svakoj oblasti biomedicinskih istraživanja, pa i u nauci o lijekovima. Prema *Benettu* i sar. [7], praktično svi važni lijekovi u prošlosti i sadašnjosti (beta-adrenergički blokatori, inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima, antineoplastici, analgetici, psihotropni lijekovi i sl.) otkriveni su zahvaljujući eksperimentima na životinjama. Antibakterijsko djelovanje penicilina je dokazano ispitivanjem na miševima, a *insulin* je prije primjene na ljudima dvadesetih godina prošlog vijeka ispitivan na zečevima i psima. Epidemijski poliomijelitis, koji je do pedesetih godina prošlog vijeka usmrtio ili uzrokovao paralizu miliona djece, poslat je u prošlost zahvaljujući otkriću vaccine koja je prethodno testirana na

velikom broju različitih životinja, uključujući majmune. I BCG vakcina je nastala zahvaljujući istraživanjima na miševima i pacovima. Meningitis uzrokovan bakterijom *Haemophilus influenzae tip b* od koga su najčešće obolijevala djeca je praktično iskorijenjen u razvijenim zemljama svijeta zahvaljujući otkriću efikasne vakcine koja je prethodno takođe ispitivana na eksperimentalnim životinjama (miševima i zečevima).

### *Sulfanilamid*

Tokom XIX vijeka zakoni koji se odnose na regulativu u oblasti lijekova na globalnom nivou bili su prilično liberalni. U SAD, na primjer, promet nekog preparata bio bi zabranjen jedino u slučaju kada se u kliničkoj praksi dokaže da on djeluje toksično. Toksikološko ispitivanje lijekova postalo je važno tek u XX vijeku. Naime, kao odgovor na tzv. *Elixir Sulfanilamid disaster* (1938) kada je umrlo više od stotinu korisnika ovoga preparata, američki kongres je donio *Federal Food, Drug and Cosmetic Act* kojim je zahtijevano obavezno ispitivanje lijekova na životinjama [17–8]. I ostale zemlje ubrzo su donijele sličnu legislativu.

### *Talidomid*

Talidomid je razvijen u farmaceutskoj kompaniji *Grünenthal GmbH*, nakon dobijanja patenta 1954. Pušten je u promet tri godine kasnije u Zapadnoj Njemačkoj pod zaštićenim nazivom *Contergan*<sup>R</sup> [19]. Prvobitno je propisivan kao „čudesni lijek” sa sedativnim, anksiolitičkim i antiemetičkim djelovanjem kod trudnica, a kasnije dobija status lijeka koji se mogao kupovati bez recepta (odnosno preporuke ljekara), što znači da se u njegovu bezbjednost nije sumnjalo. U to vrijeme upotreba lijekova u trudnoći nije bila tako strogo kontrolisana kao danas i nije ispitivano teratogeno djelovanje potencijalno novih lijekova [20]. Procjenjuje se da je krajem pedesetih i početkom šezdesetih godina prošlog vijeka rođeno oko 10.000 djece sa umjerenim, ali i veoma teškim kongenitalnim anomalijama nastalim kao posljedica upotrebe talidomida u trudnoći, od čega je samo polovina preživjela. Mogući defekti su uključivali fokomeliju, dismeliju, ameliju i hipoplaziju kostiju, ali i defekte očiju, srca i unutrašnjih organa. Najčešće kongenitalne anomalije su bile skraćeni ekstremiteti, sa češćom zahvaćenošću ruku [21].



Slika 1. Ruke djeteta sa fokomelijom  
(<http://en.wikipedia.org/wiki/File:NCP14053.jpg>)



Slika 2. Proteza za dijete sa fokomelijom  
([http://en.wikipedia.org/wiki/File:Artificial\\_limbs\\_for\\_a\\_thalidomide\\_child,\\_1961-1965.\\_\(9660575567\).jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Artificial_limbs_for_a_thalidomide_child,_1961-1965._(9660575567).jpg))

Mehanizam teratogenog djelovanja talidomida kasnije je istraživano u preko 2.000 naučnoistraživačkih radova, a pretpostavljalo se više mogućih uzroka [22]. Ipak, najvjerojatniji je inhibicija angiogeneze indukovana faktorima bFGF ili VEGF, koja je glavni proces tokom razvoja ekstremiteta fetusa [23].

Zanimljiv je podatak da je *dr Frances Oldham Kelsey*, farmakolog u američkoj Upravi za hranu i lijekove, odoljela pritisku farmaceutske kompanije *Richardson-Merrell* i spriječila registraciju talidomida u SAD, obrazlažući svoj stav time da su potrebna dodatna ispitivanja ovoga lijeka, što je značajno redukovalo učestalost fokomelije u Americi u poređenju sa evropskim zemljama [24].

Efekti tzv. talidomidske katastrofe uticali su na donošenje značajno strože zakonske regulative u kontroli razvoja i upotrebe lijekova, koja je podrazumijevala obavezno ispitivanje lijeka na gravidnim životinjama prije njegovog puštanja u promet [25].

Danas postoje nagovještaji da bi talidomid i njegovi analozi (lenalidomid i pomalidomid) zbog svog antiangiogenog i imunomodulatornog djelovanja mogli biti efikasni u liječenju lepree i nekih formi kancera, komplikacija HIV infekcije, nekih autoimunih bolesti kože, tretmanu vaskularnih malformacija (hereditarna hemoragijska teleangiektazija) i sl.

## ETIČKI ASPEKT

Značajniji progres kada je u pitanju zaštita prava životinja na globalnom nivou desio se u drugoj polovini XX vijeka. Vlada Velike Britanije je 1967. formirala tzv. *Farm Animal Welfare Advisory Committee*, koji je 1979. postao *Farm Animal Welfare Council*. Prvi vodiči komiteta su predlagali da životinje treba da imaju slobodu „da ustanu, legnu, kreću se, brinu o sebi i protežu svoje ekstremitete”. Ove preporuke su kasnije detaljnije elaborirane i postale su poznate kao tzv. *five freedoms*, koje obuhvataju slobodu od žeđi i gladi, slobodu od nelagodnosti, slobodu od bola, povrede i bolesti, slobodu da se iskažu uobičajeni oblici ponašanja i slobodu od straha i nevolje [26]. Prema *Animals (Scientific Procedures) Act* [27] iz 1986. prekršajem se smatralo sprovođenje bilo kakve naučne procedure na životinjama bez posjedovanja licence. Ovaj dokument predviđao je sljedeće:

- životinje se koriste samo kao posljednje sredstvo,
- svaki postupak se sprovodi tako da se izbjegnu bol i patnja životinja,
- treba koristiti namanji mogući broj životinja,
- mora se detaljno razmotriti potencijalna korist naspram rizika za životinje,
- treba koristiti najprostije ili najmanje osjetljive životinje,
- cilj istraživanja treba da bude realan i dostižan, a plan dizajniran na način koji će sa najvećom vjerovatnoćom pružiti zadovoljavajuće rezultate.

U Ujedinjenim nacijama je 2000. usvojena tzv. *Universal Declaration on Animal Welfare* koja je prepoznala životinje kao osjećajna bića, sposobna da dožive bol i patnju i u kojoj je istaknuto da je dobrobit životinja izazov od velikog značaja za čovječanstvo [28].

Tzv. *Three Rs* model (eng. *Replacement, Reduction, Refinement*) prvi put spominju *Russell* i *Burch* još 1959 [29]. Prema ovom modelu, moralne su obaveze svakoga ko planira i sprovodi eksperimente na životinjama, uključujući ispitivanja lijekova, da prije i tokom svakog ogleđa postavi sebi sljedeća pitanja:

1. Koja je svrha ogleđa i da li potencijalna naučna korist dobijenih rezultata nadvladava stvorenu nelagodu i patnju životinja?

2. Da li je moguće primijeniti odgovarajuću zamjenu modela (eng. *Replacement*), što bi podrazumijevalo umjesto na životinjama, eksperimente izvoditi u uslovima *in vitro* (kulture ćelija, tkiva i organa), *in silico* (kompjuterski modeli), primjenom matematičkih modela, na ljudima ili vrstama koje su niže pozicionirane na filogenetskoj ljestvici (mikroorganizmi) u cilju postizanja istog naučnog cilja?

3. Je li moguć racionalniji pristup i smanjenje broja životinja u ogledu? (eng. *Reduction*), što bi se moglo postići promjenom dizajna istraživanja, primjenom faktorske analize, korišćenjem jedne životinje za više eksperimenata i sl.?

4. Je li moguće usavršiti eksperimentalni model (eng. *Refinement*) promjenom uslova uzgoja životinja, smanjenjem doze lijeka, unapređenjem hirurških tehnika, boljom edukovanošću istraživača i sl. u cilju smanjenja mogućeg bola, patnje i nelagode životinja?

Nakon uvođenja 3 Rs modela najupečatljiviji pokazatelj promjene stava o upotrebi životinja u naučnim istraživanjima bilo je smanjenje broja korišćenih životinja, što je bilo posljedica ne samo etičkih dilema, već, između ostalog, i metodoloških promjena u izvođenju naučnih ogleda. Sve više bivaju zastupljeni postupci molekularne biologije koji omogućavaju veću iskoristljivost postojećih eksperimentalnih modela. Razvoj molekularne biologije i molekularne genetike otvorio je vrata i genetskom inženjeringu, u kojem se najčešće koriste miševi. Transgene životinje sa ciljanim, vještački izazvanim modifikacijama određenih gena postale su jedan od glavnih modela u savremenim biomedicinskim istraživanjima [30]. Izazivanjem mutacija u jajnim ćelijama ili spermatozoidima, omogućava se uvođenje novih gena (tzv. *knock in*) ili inaktiviranje ili mutacija već postojećih (tzv. *knock-out*) kod kolonija priplodnih životinja. Ovakvi modeli imaju nesumnjive prednosti: insercijom ili delecijom određenih gena mogu se izazvati fenotipske promjene slične humanim oboljenjima, na ovaj način se može dobiti veliki broj modela, izazvana mutacija djeluje tokom cijelog života i razvoja životinje (mada može biti i letalna) i sl. Međutim, ne treba zaboraviti da promjena gena može imati i značajne negativne posljedice po zdravlje i dobrobit životinja, poput produžene gestacije, povećane embryo-fetalne i perinatalne smrtnosti, nastanka kongenitalnih anomalija i sl. Ishod svega ovoga može biti neuspjeh, a time i veliki (često uzaludni) gubitak životinja [31–2]. U Velikoj Britaniji, u kojoj se broj oglednih životinja smanjuje, uzgoj transgenih životinja se povećao četiri puta u periodu 1990–1995 [33].

Neizbježno pitanje u vezi sa ovim glasi: da li će intenzivna istraživanja i veliki interes za razvoj novih transgenih sojeva zapravo dovesti do povećane upotrebe životinja u biomedicinskim istraživanjima?! Danas imamo situaciju da zemlje u kojima su istraživanja na transgenim životinjama sa tendencijom porasta, osnivaju nacionalna tijela zadužena posebno za etička pitanja u vezi sa transgenim životinjama [30].



## MOGUĆNOSTI I OGRANIČENJA

Životinje koje se najčešće koriste u ispitivanju lijekova su miš, pacov, hrčak, zamorac, kunić, mačka, pas i majmun. Svaki novi lijek prolazi detaljna i veoma stroga testiranja na životinjama prije nego što se pusti u promet za humanu upotrebu. Pretklinička ispitivanja lijeka se moraju sprovesti u skladu sa principima međunarodno prihvaćenih standarda poznatih kao GLP (eng. *Good Laboratory Practice*). U Evropi regulativa podrazumijeva da se sva ispitivanja na životinjama sprovode u skladu sa *Council Directive 86/609/EEC*.

Ispitivanja farmaceutskih proizvoda na životinjama obuhvataju:

- farmakodinamske studije (ispitivanje uticaja lijeka na organizam),
- farmakokinetičke studije (ispitivanje uticaja organizma na lijek) i
- toksikološke studije (tzv. *single-dose* studije, tzv. *repeat-dose* studije, ispitivanje genotoksičnosti, kancerogenosti, teratogenosti, lokalne podnošljivosti i sl.).

Studije efikasnosti se sprovode da bi se utvrdilo da li primjena lijeka ispoljava efekat u primijenjenom farmakodinamskom modelu. Životinjski model treba da ima sličan fenotip, uobičajeni uzrok i patofiziološku sličnost sa humanim oboljenjem, kao i odgovor na farmakoterapiju. Danas postoje eksperimentalni animalni modeli za najveći broj humanih oboljenja [34]: hipertenziju, šlog, parkinsonizam, anksioznost, bol, inflamaciju, autoimune bolesti, ulkus, diabetes melitus i sl. Postavlja se pitanje kako doći do animalnih modela za bolesti o kojima još uvijek malo znamo (Alchajmerova bolest, psihijatrijski poremećaji, maligne bolesti i sl.) i koliko bi oni bili pouzdani?!

Testovi toksičnosti pružaju, prema izvještaju Nacionalne akademija nauka SAD „ključne informacije za procjenu opasnosti i potencijal rizika” [35]. Iako se povezanost ne osporava, podijeljena su mišljenja o tome kako podatke dobijene na jednoj vrsti koristiti za precizno predviđanje nivoa rizika u drugoj. Časopis *Nature* je objavio da testovi na životinjama mogu precijeniti mogući rizik po čovjeka [36]. Pitanje na koje još uvijek nema preciznog odgovora glasi: da li je moguće na osnovu efekata visokih doza hemijskih supstanci na malom broju laboratorijskih životinja (što je uobičajeno kod toksikoloških ispitivanja) predvidjeti efekte malih doza na velikom broju ljudi, kakav je slučaj u svakodnevnoj kliničkoj praksi? [37]

## ALTERNATIVE — SADAŠNJOST I BUDUĆNOST

Kao što je u prethodnom tekstu rečeno, svijest o uvođenju alternativnih metoda *in vivo* eksperimentima na životinjama postoji odavno. U literaturi se



Slika 3. Čelijska kultura u Petrijevoj šolji  
([http://en.wikipedia.org/wiki/File:Cell\\_Culture\\_in\\_a\\_tiny\\_Petri\\_dish.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Cell_Culture_in_a_tiny_Petri_dish.jpg))

kao dvije glavne metode spominju *in vitro* kulture ćelija i *in silico* kompjuterska simulacija. Ali može li se reći da su ovo zaista prave alternative ako se ima u vidu da simulacija koristi podatke iz ranijih eksperimenata na životinjama, a za dobijanje ćelijskih kultura obično su potrebni animalni produkti kao što su serum ili ćelije? Iako nema preciznih podataka, procjenjuje se da se oko milion goveđih fetusa žrtvuje svake godine u cilju dobijanja fetalnog seruma za proizvodnju ćelijskih kultura na globalnom nivou! [38] Neki autori s pravom ističu da ove metode ne mogu u potpunosti zamijeniti životinjske modele zato što je malo vjerovatno da će pružiti dovoljno informacija o kompleksnim interakcijama u živom sistemu.

Međutim, na primjeru monoklonskih antitijela se pokazalo da su kulture ćelija u potpunosti opravdale očekivanja kao alternativa eksperimentima na životinjama. Prvobitno je proizvodnja monoklonskih antitijela podrazumijevala upotrebu životinja (miševa), kao i procedure u kojima su one doživljavale patnju i bol [39]. Danas se monoklonska antitijela dobijaju tehnologijom koja je napravila pravu revoluciju u imunologiji, zbog čega su njeni tvorc *Cohler* i *Milstein* dobili Nobelovu nagradu 1984. Veliki broj monoklonskih antitijela (infliksimab, rituximab, abciximab i sl.) se sa velikim uspjehom koristi za liječenje različitih oboljenja i stanja u humanoj medicini, kao što su: reumatoidni artritis, hronične inflamatorne bolesti crijeva, akutno odbacivanje transplantata bubrega, leukemije i limfomi, karcinomi, teže forme bronhijalne astme, prevencija nastanka tromba kod koronarne angioplastike i sl.

Ostale alternative uključuju ispitivanje *lokalne kožne podnošljivosti* lijekova na ljudima i ispitivanje *pirogenosti* korišćenjem krvi dobrovoljnih davalaca. Testovi korozije i iritacije kože se izvode upotrebom tzv. *human skin equivalent* testova, koji potiču od ćelija humane kože koje su kultivisane u cilju dobijanja odgovarajućeg modela. Ostale sintetske zamjene koriste proteinske membrane u cilju simulacije kožne barijere. Takođe, razvijene su i kulture tkiva koje mjere transdermalnu resorpciju lijekova, a tzv. *3T3 Neutral Red*

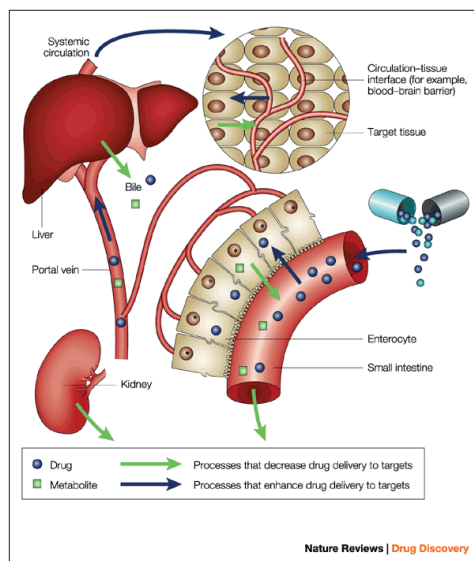
*Uptake* test fototoksičnosti detektuje vijabilnost tzv. 3T3 ćelija nakon izlaganja lijeku, u prisustvu i odsustvu svjetlosti.

Često razni farmaceutski proizvodi ili lijekovi za intravensku primjenu u sebi sadrže pirogene supstance koje mogu uzrokovati inflamaciju i groznicu u reakciji sa humanim ćelijama imunog sistema. Ova vrsta interakcije se brzo i kvalitetno može ispitati *in vitro* testovima. Tzv. *Modular Immune In vitro Construct (MIMIC)* sistem koristi humane ćelije u cilju kreiranja humanog imunog sistema za testiranje efikasnosti i bezbjednosti HIV/AIDS vakcina.

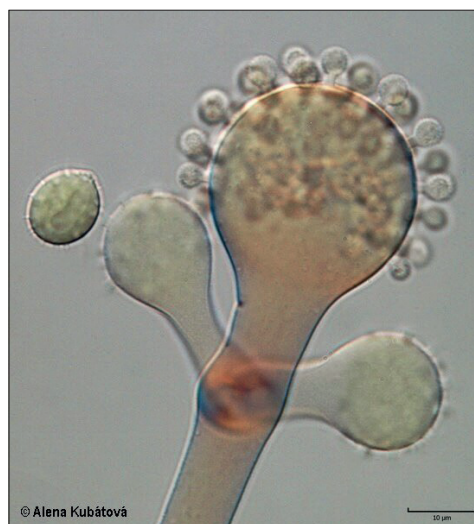
Metoda *mikrodoziranja* podrazumijeva ispitivanje efekata lijeka na dobrovoljcima koji primaju dozu koja je ispod one za koju se očekuje da će izazvati efekat na nivou cijelog organizma. I ovdje se nameće pitanje pouzdanosti dobijenih rezultata.

Prema nekim autorima [40–42], gljivice kao što je *Cunninghamella elegans* mogu biti korišćene kao mikrobn model za ispitivanje metabolizma lijekova kod sisara. Za one koji su detaljnije upućeni u ovu problematiku najvjerovatnije ostaje dilema: da li se kompleksne reakcije biotransformacije u ljudskom organizmu mogu simplifikovati baš u tolikoj mjeri?

Na *Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering* (USA) kreirani su *in vitro* organi u cilju skrininga lijekova. Tzv. *lung-on-a-chip* model [43] kombinuje tehnike mikrofabrikacije sa modernim tkivnim inženjeringom i na



Slika 4. Metabolizam lijeka  
([www.nature.com](http://www.nature.com))



Slika 5. *Cunninghamella elegans*  
(<https://www.botany.natur.cuni.cz>)

taj način oponaša komplikovane mehaničke i biohemijske procese u plućima čovjeka.

*National Research Council (NRC)* je 2007. objavio izvještaj pod naslovom *Toxicity Testing in the 21<sup>st</sup> Century: A Vision and a Strategy* [44] u kome je zacrtan strateški plan za transformaciju toksikološkog testiranja lijekova. Glavne komponente plana su upotreba prediktivnih testova humanog porijekla u cilju evaluacije promjena u ključnim putevima toksičnosti. Iako je veliki broj ovih puteva već identifikovan, većina je samo djelimično poznata. Njihovo mapiranje u cjelini će nesumnjivo biti veoma naporan, ali i izazovan poduhvat.

### 3. ISPITIVANJE LJEKOVA NA LJUDIMA

Prema *Bennett & Brown* [7], razlika između medicinskog istraživanja na ljudima i inovativne medicinske prakse potiče od namjere. U svakodnevnoj medicinskoj praksi jedina namjera je dobrobit samo jednog pacijenta koju on dobija od ljekara-kliničara, a ne sticanje znanja koje će koristiti opštoj populaciji. S druge strane, u medicinskom istraživanju primarna namjera je unaprijediti znanje za dobrobit svih pacijenata, pri čemu pacijent-pojedinac može (ali ne mora) imati direktnu korist. Naučnoistraživačka medicina modernog doba učinila je tokom posljednjih nekoliko decenija ogroman iskorak u liječenju mnogih bolesti. Zahvaljujući razvoju novih tehnologija, otkrivaju se novi mehanizmi nastanka bolesti, te nove mogućnosti liječenja i novi lijekovi. Dostupnost i upotreba novog lijeka predstavlja krunu takvih, vrlo složenih, dugotrajnih i skupih istraživanja. Da bi novi lijek postao dostupan bolesnicima, on mora proći dug put razvoja koji počinje idejom, nastavlja se eksperimentom i ispitivanjem na ljudima, a završava se registracijom [45].

Kliničko ispitivanje (u daljem tekstu: KI) je naučno ispitivanje lijeka, medicinskog proizvoda ili drugih oblika liječenja kod zdravih ili bolesnih dobrovoljaca, ispitanika. Time se postupkom u manjim grupama ljudi ispituju efekti novih lijekova prije nego što se odobre za široku upotrebu i liječenje bolesnika. Najveći broj KI danas se sprovodi u najrazvijenijim zemljama svijeta (SAD, Francuska, Njemačka, Velika Britanija i dr.).

#### OTKRIĆE I RAZVOJ NOVOG LIJEKA — OD NOVOG MOLEKULA DO ODOBRENOG LIJEKA

*I. Otkrivanje molekula potencijalnog lijeka i karakterizacija svojstava* traje od 2 do 5 godina, a broj molekula koji ulaze u ovu fazu je oko 10.000. Započinje

odabirom mete, što je najčešće ciljni protein preko koga će lijek ispoljiti svoj farmakološki efekat (receptor, enzim, jonski kanal i sl.), nastavlja se kloniranjem ciljnog proteina i razvijanjem eseja u kojem će se mjeriti aktivnost ciljnog proteina, a završava optimizacijom potencijalnih kandidata za lijek. Cilj ove faze je da se poveća afinitet prema ciljnom molekulu i unaprijede druga svojstva, poput selektivnosti, metaboličke stabilnosti i sl. U širokom spektru *in vitro* i *in vivo* testova među potencijalnim kandidatima prepoznaju se oni prikladni za dalji razvoj.

*II. Pretklinički razvoj lijeka* u prosjeku traje 2–3 godine, broj molekula je oko 250 i ispitivanja se sprovode na laboratorijskim modelima i životinjama uz poštovanje principa tzv. dobre laboratorijske prakse. Ciljevi ove faze su da se ispituju potencijalna efikasnost i mehanizam djelovanja lijeka, provjere neželjena i potencijalno opasna dejstva, da se lijek preliminarno toksikološki testira i farmakokinetički ispita. Hemijski i farmaceutski razvoj u ovoj fazi podrazumijevaju ocjenu isplativosti sinteze i pročišćavanja u velikom opsegu, stabilnosti pod različitim uslovima i razvoj formulacije pogodne za KI.

*III. Klinički razvoj lijeka* se sprovodi na ljudima u 4 faze. Broj molekula koji se ispituju je obično 5, a prosječno trajanje 5–8 godina. Osnovni principi KI lijekova su: etičnost, reprezentativnost, kontrolisanost i nepristrasnost. KI su potrebna da bi se objektivno procijenili korist i rizici primjene novog lijeka, tj. da bi se dokazalo kako moguća korist primjene nadvladava potencijalne rizike.

*Faza I:* Ispitivanje se sprovodi na malim grupama zdravih dobrovoljaca (20–100), a provjeravaju se: sigurnost, podnošljivost, farmakokinetička svojstva i farmakodinamski efekti.

*Faza II:* Studije se sprovode na grupama bolesnika (100–500), kao nastavak ispitivanja iz *Faze I*. Provjerava se djelotvornost potencijalno novog lijeka i preciznije se određuju terapijske indikacije i režim doziranja.

*Faza III:* Studije ove faze su tzv. dvostruko slijepe, obično multicentrične, sa 1.000–5.000 bolesnika. Namijenjene su poređenju novog lijeka sa uobičajenim, standardnim tretmanom ili placebo. Veoma su skupe, teške za organizaciju i najčešće dugotrajne. Često su dizajnirane kao tzv. multicentrične studije.

Po završetku *Faze III*, odgovarajućem regulatornom tijelu podnosi se zahtjev za odobrenje puštanja novog lijeka u promet. Taj dosje je opsežna kompilacija svih pretkliničkih i kliničkih podataka skupljenih tokom razvoja lijeka.

*Faza IV:* Studije ove faze obuhvataju obavezan nadzor nad lijekom puštenim u promet, tzv. postmarketinško praćenje. Otkrivanje mogućih rijetkih neželjenih djelovanja ili onih koja se pojave nakon dugotrajne primjene lijeka u kliničkim uslovima i kod velikog broja bolesnika, kao i farmakoekonomske analize, uglavnom se sprovode u ovoj fazi.

## ETIČNOST KAO PRINCIP KLINIČKIH ISPITIVANJA

Prve međunarodne smjernice o zaštiti integriteta i ljudskih prava u istraživanjima na čovjeku donesene su 1947. u Nirnbergu. Slijedi Helsinška deklaracija (u daljem tekstu: HD) (1964), koja i danas predstavlja fundamentalni dokument koji se odnosi na načela etike u biomedicinskim ispitivanjima [46].

### *Doktorsko suđenje*

Početak decembra 1946. Američki vojni tribunal je pokrenuo krivični postupak protiv dvadeset njemačkih ljekara i tri nacistička funkcionera zbog njihovog učešća u ratnim zločinima i zločinima protiv čovječnosti, poznat kao *Doktorsko suđenje*. Naime, u nacističkoj Njemačkoj ljekari su planirali i sprovodili program poznat kao *Eutanazija*, koji je podrazumijevao sistematsko ubijanje onih koji su smatrani nedostojnim života. Žrtve su bili retardirane osobe, psihijatrijski bolesnici i osobe sa fizičkim nedostacima. Takođe, sprovodili su i pseudonaučne medicinske eksperimente na hiljadama zatvorenika u koncentracionim logorima bez prethodnog dobijanja njihove saglasnosti. Krajnji ishod ovih eksperimenata je bila smrt ili trajna osakaćenost, a većina žrtava Jevreji, Poljaci, Rusi i Romi. Jedno od tih zvjerstava je podrazumijevalo izlaganje jednog od blizanaca nekom patogenu, a onda bi se na obdukciji utvrđivao prirodan tok bolesti. Drugi blizanac bi potom bio žrtvovan u cilju upoređivanja dobijenih rezultata [47]. U avgustu 1947. šesnaest ljekara je proglašeno krivima, a sedam ih je osuđeno na smrt. Egzekucija je izvršena početkom juna naredne godine.

Njemački ljekari su u odbrani iznijeli mišljenje da se njihovi eksperimenti vrlo malo razlikuju od dotadašnjih eksperimenata u Americi ili Njemačkoj. Dalje, oni su kazali da ne postoje međunarodni zakoni koji definišu legalno i ilegalno eksperimentisanje na ljudima. Ove tvrdnje su podstakle *dr Lea Aleksandera* da aprila 1947. podnese američkom Sudu za ratne zločine memorandum sa šest stavova koji definišu legitimnost KI. Sud je usvojio praktično sva-



Slika 6. Doktorsko suđenje (<http://www.ushmm.org/information/exhibitions/online-features/special-focus/doctors-trial>)

ki od ovih stavova (tzv. *Permissible Medical Experiments*) i napravio reviziju originalnih šest stavova u deset. Kasnije, ovih deset stavova su nazvani *Nuremberg Code* [48].

Nirnberški kodeks je podrazumijevao sljedeće:

1. Dobrovoljni pristanak ljudskog subjekta je neophodan.
2. Ispitivanje treba da bude takvo da daje korisne rezultate za dobrobit društva, koje je nemoguće dobiti drugim metodama i sredstvima rada, a koje po prirodi nije slučajno i nepotrebno.
3. Ispitivanje treba da bude dizajnirano i bazirano na rezultatima studija na životinjama i poznavanju prirodnog toka bolesti ili drugog problema iz studije, tako da očekivani rezultati opravdavaju sprovođenje eksperimenta.
4. Ispitivanje treba da bude sprovedeno tako da se izbjegne svaka nepotrebna fizička ili mentalna patnja ili povreda.
5. Ispitivanje ne bi trebalo sprovoditi ukoliko *a priori* postoji razlog za vjerovanje da će doći do smrti ili teškog oštećenja.

6. Stepen rizika koji se preuzima nikad ne treba da nadvlada humani značaj problema koji se rješava istraživanjem.

7. Potrebno je sprovesti adekvatne pripreme i predvidjeti posebne olakšice kako bi se učesnici u ispitivanju zaštitili od mogućih povreda, oštećenja ili smrti.

8. Ispitivanje treba da bude vođeno od strane naučno kvalifikovanih osoba. Najviši nivo sposobnosti i pažnje se zahtijeva u svim fazama ispitivanja od onih koji vode ili učestvuju u ispitivanju.

9. Tokom ispitivanja, ispitanik bi trebalo da ima pravo da prekine svoje učešće ukoliko dođe u fizičko ili mentalno stanje u kome će mu nastanak ispitivanja biti neizvodljiv.

10. Tokom ispitivanja, rukovodilac ispitivanja treba da bude spreman da u bilo kojem stadijumu prekine ispitivanje, ukoliko ima osnova da vjeruje, u službi dobre namjere, vrhunskih vještina i pažljive procjene koje se od njega zahtijevaju, da nastavak ispitivanja može dovesti do povrede, onesposobljenosti ili smrti učesnika u ispitivanju.

#### *Helsinška deklaracija*

Na zasjedanju Svjetskog udruženja ljekara 1964. u Helsinkiju usvojen je dokument poznat kao Helsinška deklaracija (HD). U Poslanici ljekarima date su preporuke kako sprovesti KI. HD je kasnije nekoliko puta revidirana (Tokio 1975, Venecija 1983, Hong Kong 1989, Edinburg 2000), a objašnjenja paragrafa 29 i 30 datiraju iz 2002. i 2004.

Načela HD ugrađena su u prve smjernice tzv. Dobre kliničke prakse (1978), koje se odnose na planiranje, sprovođenje, nadzor, analizu i izvještavanje o ispitivanjima na ljudima. Usklađenost KI sa ovim smjericama znači da će sva prava, sigurnost i dobrobit ispitanika biti zaštićeni, a dobijeni podaci vjerodostojni.

#### *Belmontski izvještaj*

Nacionalno povjereništvo za zaštitu ljudi u biomedicinskim istraživanjima SAD izdalo je Belmontski izvještaj (1979), inovativni dokument koji podvlači etičke principe i vodiče za zaštitu ljudi [49]. Belmontski izvještaj sadrži tri osnovna načela koja osiguravaju etičko i odgovorno ispitivanje:

1. poštovanje ispitanika,



2. dobrobit/neškodljivost i

3. pravednost.

Prvi princip podrazumijeva poštovanje osoba uključenih u KI, poštovanje njihove autonomije i zaštitu zavisnih i vulnerabilnih osoba. Praktično značenje ovog etičkog principa je zahtjev da se od ispitanika dobije informisani pristanak. Drugi princip je etička obaveza da se maksimizira dobrobit, a da se izbjegnu ili minimiziraju mogući štetni efekti po učesnike u KI. Treći princip podrazumijeva „poštenu” prezentaciju dobrih i loših strana ispitivanja.

### *ICH smjernice*

Prva pravila o ispitivanju potencijalnih lijekova i njihovoj primjeni na ljudima postavila je 1982. američka *Food and Drug Administration (FDA)*. Značajnije promjene u ovoj oblasti unijele su tzv. ICH smjernice (eng. *International Conference on Harmonization*) [50]. U EU, SAD i Japanu one predstavljaju s jedne strane jedinstveni standard za sprovođenje pretkliničkih ispitivanja, a sa druge strane standard za prihvatanje i prenošenje rezultata tih ispitivanja na ljude. Postepeno su usvajane u razdoblju 1991–1997, a osim što usklađuju ispitivanja, one promovišu siguran i etički razvoj novog lijeka. Prema ICH smjernicama, sprovođenje određene faze KI jedino je moguće ako su završeni i priloženi odgovarajući dokumenti pretkliničkih ispitivanja.

## ETIČKE DILEME KLINIČKIH ISPITIVANJA

### *Informisani pristanak*

Suštinski značaj informisanog pristanka (u daljem tekstu: IP) je zaštita ispitanika. Podrazumijeva postupak kojim edukovano medicinsko osoblje potencijalnim ispitanicima na njima razumljivom jeziku objašnjava svrhu i cilj KI, metodologiju, izvore finansiranja, moguće sukobe interesa, lijekove koji se ispituju, potencijalnu korist i rizike, kao i prava i obaveze ispitanika. Ako ispitanik odluči da učestvuje u KI, on to potvrđuje svojim potpisom. Kada su u pitanju maloljetne osobe ili osobe koje iz nekog razloga nijesu sposobne za davanje IP, saglasnost u njihovo ime potpisuje zakonski zastupnik. Prema HD, potencijalni učesnici u KI treba da budu informisani i o svom pravu da se uzdrže ili prekinu učešće u ispitivanju u svakom momentu, bez ikakvih sankcija.

Osnovna etička pitanja koja se nameću u vezi sa IP bi bila: Da li je ispitanik u potpunosti razumio tekst IP? Da li je ispitivač siguran da je ispitanik ra-

zumio tekst IP? Da li je ispitivač naglasio svaki aspekt u tekstu IP na odgovarajući način? Koliko je informacija dovoljno (potrebno) pružiti potencijalnom ispitaniku?

### *Novčane nadoknade*

Novčana nadoknada je uobičajena praksa u KI. Postoji više različitih načina novčane nadoknade: refundiranje troškova putovanja, ishrane, prenoćišta, telefonskih poziva i sl. Iznos novca koji dobijaju ispitanici se može razlikovati od mjesta do mjesta, čak i u okviru iste multicentrične studije [51]. Takođe, postoje razlike i u okviru iste ustanove, u zavisnosti od vrste ispitivanja. Druga vrsta novčane nadoknade se odnosi na slučajno nastale troškove, koji podrazumijevaju oštećenje, invaliditet i sl. IP može sadržati informaciju da će volonterima biti novčano nadoknađeno za njihovo učešće. Novčana nadoknada ne bi trebalo da postane podsticaj za učešće u KI, ali ni prinuda.

Etička pitanja u vezi sa novčanom nadoknadom bi mogla biti sljedeća: Da li je novac glavni motiv za učešće ispitanika u KI? Zašto svi ispitanici u jednom KI ne dobijaju isti novčani iznos, bez obzira na to gdje žive? Da li ispitanik treba da zna koliko novca drugi dobijaju za njegovo angažovanje? Da li su i u kojoj mjeri finansijski razlozi uticali na dizajn ispitivanja, izbor zdravstvenih ustanova, selekciju ispitivača i ispitanika i sl.? Da li je ljekarima-ispitivačima dobrobit pacijenta zaista na prvom mjestu, kako se navodi u HD? Da li je za ustanovu u kojoj se sprovodi KI dobrobit ispitanika prioritet u odnosu na finansijsku dobit, profesionalni i akademski uspjeh zaposlenih? Da li je za farmaceutsku kompaniju (proizvođača lijeka) dobrobit ispitanika prioritet u odnosu na finansijsku dobit i poslovni uspjeh na tržištu lijekova?

### *Mogući sukob interesa*

*The Office of Research Integrity (ORI)* definiše konflikt interesa kao „situaciju u kojoj finansijski ili ostali lični razlozi mogu kompromitovati ili uticati na pristrasnost profesionalnog rasuđivanja i objektivnost”. Jasno je da svako od učesnika KI na određen način ulazi u lični sukob interesa. Ispitanik-pacijent postaje svjestan veće brige, pažnje, boljeg liječenja i kontrole njegovog zdravstvenog stanja tokom KI. Ispitanik-zdravi dobrovoljac za učešće u ispitivanju očekuje finansijsku dobit. I ljekar-ispitivač ima svoje lične razloge, moti-

ve i interese zbog kojih učestvuje u KI: nesumnjivu želju da pomogne pacijentima, ali i da ostvari svoje profesionalne, akademske i finansijske uspjehe [52].

Suštinsko etičko pitanje u vezi sa ovim glasi: Da li je uopšte moguće u potpunosti isključiti konflikt interesa na različitim nivoima prije započinjanja istraživanja?

#### *Posebne (tzv. vulnerabilne) grupe*

Prema SZO, u vulnerabilne osobe se ubrajaju: djeca, žene (samo u nekim zajednicama), odrasle osobe sa težim mentalnim oboljenjima ili poremećajima ponašanja, pacijenti sa neizlječivim bolestima, osobe iz staračkih domova, nezaposleni, siromašni, beskućnici, izbjeglice, zatvorenici i sl. Vulnerabilne osobe su one koje nemaju dovoljno moći, inteligencije, obrazovanja, sredstava, snage i ostalih potrebnih kapaciteta da zaštite sopstvene interese [53].

Brojne su etičke dileme u ovom slučaju: Da li je opravdano sprovesti KI na ovim ljudima? Ko će imati korist od učešća vulnerabilne osobe u KI? Ko će imati korist od dobijenih rezultata KI? Da li smo sigurni da je vulnerabilna osoba razumjela tekst IP? Da li su predviđene posebne mjere zaštite ovih osoba u KI? Da li bi vulnerabilna osoba na uobičajen način mogla doći do lijeka koji se ispituje?

#### *Individualni naspram društvenog interesa*

Prema HD [46], značaj dobrobiti za ljude (ispitanike) treba da bude veći od naučnih i društvenih interesa. Osnovno etičko pitanje u vezi sa ovim glasi: Da li se zaista i uvijek ovo poštuje?

#### *Privatnost i povjerljivost*

Zbog velike osjetljivosti podataka (medicinski, demografski, socio-ekonomski i sl.) koji se prikupljaju o ispitanicima u KI, postoji niz propisa i mehanizama kojima se osigurava najviši stepen zaštite njihove privatnosti. U većini KI se koristi šifra za svakog ispitanika, tako da se prikupljeni podaci nakon slanja i obrade ne mogu povezati sa njegovim imenom i prezimenom [54].

Suštinsko etičko pitanje ovdje glasi: Da li je moguće u potpunosti zaštititi i sačuvati privatnost ispitanika u KI?

### *Placebo*

Placebo preparat je farmakološki neaktivna supstanca ili lažni lijek koji se koristi kao sredstvo za eliminisanje subjektivnosti u procjeni efikasnosti lijeka. U KI placebo se koristi u cilju identifikacije tzv. placebo efekta, odnosno pozitivnog psihološkog odgovora na primijenjenu terapiju. Stanja (bolesti) u kojima placebo-efekat doprinosi ukupnom terapijskom efektu su najčešće bolesti u kojima dominira bol (glavobolja, reumatizam), psihosomatske bolesti (ulkus, astma, kašalj, strah) i sl. Prema međunarodnim preporukama [51], primjena placeba ne smije dovesti ispitanika u stanje povećanog rizika. Placebo se može koristiti ukoliko za liječenje postojeće bolesti ili stanja još uvijek ne postoji adekvatan lijek ili je njegov odnos koristi i rizika nepovoljan. Takođe, placebo preparat se koristi i u stanjima kada se želi procijeniti učestalost i težina neželjenih dejstava koja nastaju prilikom dodavanja novog lijeka postojećem terapijskom režimu. Prema istim preporukama, primjena placeba je opravdana i kada je tok bolesti takav da se karakteriše čestim, spontanim pogoršanjima i poboljšanjima, a efikasnost postojeće terapije još uvijek nije procijenjena.

Etička pitanja u vezi sa primjenom placeba bi mogla biti sljedeća: Da li je etički davati placebo kontrolnoj grupi ispitanika (oni očekuju lijek, a ne placebo!)? Koji je razlog što se kontrolnoj grupi ispitanika ne daje tzv. aktivni komparator (novac!)?

### *Ispitivač*

Prema HD [46], prilikom medicinskih ispitivanja ljekar je dužan da štiti život, zdravlje, pravo na lični život i dostojanstvo ljudi. KI treba da su zasnovane na opšteprihvaćenim naučnim principima i odličnom poznavanju naučne literature, kao i drugim relevantnim izvorima informacija. KI treba da sprovode i odgovornost za njih da snose samo kvalifikovana naučna lica. Ljekari treba da se uzdrže od angažovanja u projektima sa učešćem ljudi, osim ako nijesu ubijedjeni da su rizici adekvatno procijenjeni i da njima može da se upravlja na zadovoljavajući način. Takođe, treba da prekinu svako proučavanje ako se utvrdi da rizici nadmašuju potencijalnu korist ili ako postoji dovoljan broj dokaza o pozitivnim i korisnim rezultatima do kojih se došlo.

Brojna su etička pitanja za ispitivača: Da li ste adekvatno edukovani za ispitivača? Da li Vam je zaista dobrobit pacijenta na prvom mjestu? Da li ste na bilo koji način uticali na odluku pacijenta (ispitanika) da učestvuje u KI? Da

li ste detaljno upoznali ispitanika sa tekstom IP? Da li ste sigurni da je ispitanik u potpunosti razumio tekst IP? Da li ste Etički komitet upoznali sa svim detaljima ispitivanja? Da li ste svjesni mogućih rizika po ispitanika (fizički, psihološki, socijani i sl.)? Da li je selekcija ispitanika bila pravedna i nepristrasna? Da li ste promijenili svoj profesionalni odnos prema pacijentu zato što učestvuje u KI kojim rukovodite? Da li ćete isti nivo posvećenosti i brige za zdravlje Vašeg pacijenta zadržati i po isteku KI? Da li ste učinili sve da sačuvate privatnost ispitanika? Da li ćete u svakom trenutku obavijestiti ispitanika o novim saznanjima koja bi mogla uticati na njegovo učesce u KI?

### *Sponzor*

Poznato je da je otkriće i razvoj novog lijeka vrlo rizičan, dugotrajan i skup poduhvat. Procjenjuje se da na svakih 10.000 molekula koji uđu u laboratorijski skrining, samo jedan „ispliva” kao lijek, jedan od pedeset projekata postigne cilj (otkriće novog lijeka), a prosječno trajanje takvog projekta je oko 12 godina. Stavljanje jednog lijeka u promet iznosi oko 500 miliona funti [7], a izvjesno je da će troškovi otkrića i razvoja novih lijekova i dalje ubrzano rasti. Uz to, novi lijek mora biti patentiran obično na kraju faze otkrivanja, a period patentne zaštite traje oko 20 godina. Nakon toga drugi proizvođači koji nijesu ulagali u njegov razvoj mogu slobodno proizvoditi i prodavati lijek. Procjenjuje se da samo jedan od osam novih lijekova donosi kompaniji dovoljno veliki prihod da bi pokrio troškove vlastitog razvoja (ali i razvoja manje uspješnih lijekova).

Neka od etičkih pitanja koja se nalaze pred sponzorima KI, prevashodno farmaceutskim kompanijama, bila bi sljedeća: Da li uopšte postoji potreba za novim lijekom? Da li je lijek prethodno detaljno ispitan na životinjama? Da li su informacije o pretkliničkom ispitivanju lijeka potpune i tačne? Da li ste ispitivačima, Etičkom komitetu i regulatornim tijelima predočili i loše osobine lijeka koji se ispituje? Da li su učesnici u KI adekvatno zaštićeni? Da li ste obezbijedili dovoljno finansijskih sredstava za troškove osiguranja i obeštećenja u slučaju iznenadnih i neočekivanih povreda, oštećenja ili invaliditeta? Da li su isključeni mogući konflikti interesa? Da li ćete objektivno informisati i stručnu i laičku javnost o dobijenim rezultatima KI, kako pozitivnim tako i negativnim? Do kada će se odlagati objavljivanje obećavajućih (ali i nepovoljnih) rezultata u iščekivanju više dokaza o ispitivanom lijeku? Da li ste

podjednako motivisani za otkriće i razvoj lijekova za sve bolesti? Šta je sa antibioticima? Šta je sa lijekovima za rijetke bolesti?

*Regulatorna tijela, etički komiteti, ministarstva...*

I njima se mogu postaviti brojna etička pitanja, a jedno od važnijih bi sigurno bilo: Da li će i kada ispitivani lijek, ukoliko se u KI ustanovi njegov povoljan odnos koristi i rizika, biti dostupan ispitanicima koji su učestvovali u KI i široj društvenoj zajednici?

#### 4. ZAKLJUČAK

Činjenica je da su istraživanja na životinjama u ogromnoj mjeri doprinijela i još uvijek doprinose novim saznanjima u biomedicini. Izuzetak nije ni nauka o lijekovima. Brojni su primjeri lijekova u prošlosti i sadašnjosti koji su otkriveni zahvaljujući eksperimentima na životinjama. Ne može se ni zamisliti kako bi izgledalo liječenje bakterijskih infekcija bez penicilina, šećerne bolesti bez insulina, a da ne govorimo o mogućim razmjerama poliomijelitisa i tuberkuloze. U tom smislu se upotreba životinja i u narednom periodu može smatrati u potpunosti potrebnom i opravdanom. Uostalom, nimalo priyatna iskustva iz ne tako daleke prošlosti, poput talidomidske katastrofe, konstantno upozoravaju i opominju.

S druge strane, nepotrebna i neopravdana upotreba životinja, njihova patnja i bol u cilju zadovoljenja „gnusne i mrske radoznalosti” i Darvina su još krajem XIX vijeka činila „uplašenim i bolesnim od užasa”. Danas, na sreću, postoji sve veća svijest o tome da su eksperimenti na životinjama neophodnost koju bi trebalo ograničiti na ono što se smatra suštinskim dok se alternativna rješenja intenzivno razvijaju.

Moderno doba nosi nove izazove i kada su klinička ispitivanja lijekova u pitanju. Princip etičnosti je odavno prepoznat kao osnovni princip u istraživanju i razvoju lijekova, i regulisan je na odgovarajući način na globalnom nivou. Međutim, ne treba zaboraviti da je glavni akter ovih (kao i svih ostalih) istraživanja upravo čovjek, još uvijek nesavršeno biće sa ograničenim znanjem i veoma različitim mogućnostima, željama, potrebama, navikama i očekivanjima. U onoj mjeri u kojoj čovječanstvo bude napredovalo u svim ovim segmentima, etičnost kao bazični princip kliničkih ispitivanja lijekova će se više podrazumijevati i poštovati.

## LITERATURA

- [1] Federal Assembly of the Swiss Confederation. *Federal Act on Animal Protection (Swiss APA 1978), Article 12*. Dostupno na: <http://www.animallaw.info/nonus/statutes/stchapa1978.htm#s 1> (decembar 2013).
- [2] Furley DJ, Wilkie JS. *Galen On Respiration and the Arteries*, Princeton University Press, Princeton NJ USA 1984.
- [3] Bylebyl J (ur.). *William Harvey and His Age*, Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1979.
- [4] French R. *William Harvey's Natural Philosophy*. Ward's Book of Days, 2006.
- [5] Tschanz DW. *The Arab Roots of European Medicine*. Saudi Aramco World 1997; 48 (3): 20–31.
- [6] Craig Brater D, Daly WJ. *Clinical pharmacology in the Middle Ages: Principles that pre-  
sage the 21st century*. In: *Clinical Pharmacology & Therapeutics 2000*; 67 (5): 447–50 [448].
- [7] Bennett PN, Brown MJ. *Discovery and development of drugs*. In: *Clinical pharmacology*. 10th ed. Churchill Livingstone Elsevier, Edinburgh-London-Newyork, 2008. p. 32–40.
- [8] Wikipedia. *Animal testing*. Dostupno na: [http://en.wikipedia.org/wiki/Animal\\_testing](http://en.wikipedia.org/wiki/Animal_testing) (decembar 2013).
- [9] Bowlby J. *Charles Darwin: A New Life*. W. W. Norton & Company, 1991. p. 420 ISBN 0393309304
- [10] Full-Text Online Library. *The Life and Letters of Charles Darwin, Volume II, part 7/11. The vivisection question*. Dostupno na: <http://www.fullbooks.com/The-Life-and-Letters-of-Charles-Darwinx29407.html> (decembar 2013).
- [11] Evropska komisija. *Sixth Report on the Statistics on the Number of Animals used for Experimental and other Scientific Purposes in the Member States of the European Union*. Dostupno na: [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab\\_animals/reports\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/reports_en.htm) (decembar 2013).
- [12] US Department of Agriculture. „2005 Report on Enforcement of the Animal Welfare Act”(PDF). Dostupno na: [http://www.aphis.usda.gov/animal\\_welfare/downloads/awreports/awreport2005.pdf](http://www.aphis.usda.gov/animal_welfare/downloads/awreports/awreport2005.pdf) (decembar 2013).
- [13] National Association of Biomedical Research. *The humane care and treatment of laboratory animals*. Dostupno na: <http://web.archive.org/web/20080308163109/http://www.nabr.org/pdf/orange.pdf> (decembar 2013).
- [14] Trull FL. „More Regulation of Rodents”. *Science*, 1999; 284 (5419): p. 1463.
- [15] Mukerjee M. *Speaking for the Animals: A Veterinarian Analyzes the Turf Battles That Have Transformed the Animal Laboratory*. *Scientific American* 2004; 291(2): 96–7.
- [16] Vegan Outreach. *Activism and Veganism*. Retrieved May 11, 2007, from Vegan Outreach Web site: <http://www.veganoutreach.org/advocacy/path.html>
- [17] Federal Food, Drug and Cosmetic act. Preuzeto sa: [http://en.wikipedia.org/wiki/Federal\\_Food,\\_Drug,\\_and\\_Cosmetic\\_Act](http://en.wikipedia.org/wiki/Federal_Food,_Drug,_and_Cosmetic_Act) (septembar 2013)
- [18] Ballentine C. *Sulfanilamide disaster*. *FDA Consumer magazine*, 1981. (U. S. Food and Drug Administration). Preuzeto sa: <http://www.fda.gov/AboutFDA/Wha->

- tWeDo/History/ProductRegulation/SulfanilamideDisaster/default.htm. (decembar 2013).
- [19] Grunenthal. *Die Facten. Contergan-Chronologie*. Dostupno na: [http://www.contergan.grunenthal.info/grt-ctg/GRT-CTG/Die\\_Fakten/Chronologie/149400239.jsp](http://www.contergan.grunenthal.info/grt-ctg/GRT-CTG/Die_Fakten/Chronologie/149400239.jsp) (septembar 2013).
- [20] Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. *Thalidomide*. *Lancet* 2004; 363 (9423): 1802–11.
- [21] Kelsey FO. *Events after thalidomide*. *J Dent Res* 1967; 46 (6): 1201–5.
- [22] Stephens TD, Bunde CJ, Fillmore BJ. *Mechanism of action in thalidomide teratogenesis*. *Biochem Pharmacol* 2000; 59 (12): 1489–99.
- [23] d'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. *Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1994; 91(9): 4082–5.
- [24] Bren L. „*Frances Oldham Kelsey: FDA Medical Reviewer Leaves Her Mark on History*”. FDA Consumer 2001 (U. S. Food and Drug Administration). (Retrieved 2009–12)
- [25] Heaton CA. *50 Years: The Kefauver-Harris Amendments*. The Chemical Industry 1994, Food and Drug Administration (United States). Springer. p. 40. ISBN 0-7514-0018-1. (Retrieved 6 June 2013)
- [26] Department for Environment, Food and Rural Affairs. Farm Animal Welfare Committee. *Five freedoms*. Preuzeto sa: <http://www.defra.gov.uk/fawc/about/five-freedoms> (decembar 2013).
- [27] Parliament of the United Kingdom. *Animals (Scientific Procedures) Act, 1986*. Preuzeto sa: <http://www.legislation.gov.uk/ukpga/1986/14/enacted> (decembar 2013).
- [28] Universal Declaration on Animal Welfare (UDAW). Preuzeto sa: [http://en.wikipedia.org/wiki/Universal\\_Declaration\\_on\\_Animal\\_Welfare](http://en.wikipedia.org/wiki/Universal_Declaration_on_Animal_Welfare) (decembar 2013).
- [29] Russell WMS, Burch RL. *The Principles of Humane Experimental Technique*, Methuen, London 1959. ISBN 0900767782 [1])
- [30] Salković-Petrišić M. *Etika istraživanja koja se provode na životinjama*. Preuzeto sa: [bib.irb.hr/datoteka/341968.dodipl\\_etika-Salkovic.doc](http://bib.irb.hr/datoteka/341968.dodipl_etika-Salkovic.doc) (septembar 2013).
- [31] Mani P. *Animal welfare problems concerning the use of transgenic animals*. *ALTEX* 1998; 15: 32–3.
- [32] Masood E. *Pressure grows for inquiry into welfare of transgenic animals*. *Nature* 1997; 388: 311–2.
- [33] Home Office. *Statistics of scientific procedures on living animals Great Britain 1997*. Command 4025, TSO: London, 1998.
- [34] Vogel H. *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, 3. ed., Springer 2008.
- [35] National Academy of Sciences. *Toxicity Testing for Assessment of Environmental Agents*. National Academies Press, 2006. p. 21.
- [36] Abbott A. *Animal testing: More than a cosmetic change*. *Nature* 2005; 438 (7065): 144–6.
- [37] Smith LL. *Key challenges for toxicologists in the 21st century*. *Trends Pharmacol. Sci.* 2001; 22 (6): 281–5.
- [38] Beck A, Wurch T, Bailly C, Corvaia N. *Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies*. *Nat Rev Immunol* 10 (5): 345–52.



- [39] Vlasek J, Ionescu R. *Heterogeneity of Monoclonal Antibodies Revealed by Charge-Sensitive Methods*. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2008; 9 (6): 468–81.
- [40] Kristian Björnstad, Anders Helander, Peter Hultén & Olof Beck. *Bioanalytical investigation of asarone in connection with Acorus calamus oil intoxications*. *Journal of Analytical Toxicology* 2009; 33 (9): 604–9.
- [41] Joanna D. Moody, Donglu Zhang, Thomas M. Heinze and Carl E. Cerniglia. *Transformation of amoxapine by Cunninghamella elegans*. *Applied and Environmental Microbiology* 2000; 66 (8): 3646–9.
- [42] Hezari, M.; Davis, P. J. „Microbial models of mammalian metabolism. *Furosemide glucoside formation using the fungus Cunninghamella elegans*”. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 1993; 21 (2): 259–67.
- [43] Hansjorg Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering at Harvard University. *Lung-on-a-chip*. Preuzeto sa: <http://wyss.harvard.edu/viewpage/240/> (oktobar 2013).
- [44] Committee on Toxicity Testing and Assessment of Environmental Agents, National Research Council (2007). „Toxicity testing in the 21st century: A vision and a strategy”. Retrieved August 12, 2013.
- [45] Vitezić D. *Kliničko ispitivanje — priručnik za bolesnike i njihove obitelji*. Koalicija udruga u zdravstvu, Zagreb. Preuzeto sa: <http://www.almp.hr/?ln=hr&w=publikacije&id=4>, oktobar 2013.
- [46] World Medical Association (1964). *Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects*. Retrieved May 04, 2012. from <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>.
- [47] Perlman D. *Ethics in clinical research. A history of human subject protections and practical implementation of ethical standards*. *SoCRA SOURCE-May, 2004–41*.
- [48] United States Holocaust Memorial Museum. Documents: Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10. Nuremberg, October 1946 — April 1949. Washington D. C.: U. S. G. P. O, 1949–1953. Testimony excerpts come from National Archives Record Group 238, M 887. Preuzeto sa: <http://www.ushmm.org/information/exhibitions/online-features/special-focus/doctors-trial> (oktobar 2013).
- [49] National Institutes of Health (1979). *Belmont Report: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research*. Bethesda: MD: National Institutes of Health, National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Retrieved May 04, 2012. from [http://videocast.nih.gov/pdf/ohrp\\_appendix\\_belmont\\_report\\_vol\\_2.pdf](http://videocast.nih.gov/pdf/ohrp_appendix_belmont_report_vol_2.pdf).
- [50] ICH Expert Working Group. International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. *ICH harmonised tripartite guideline Safety Pharmacology Studies For Human Pharmaceuticals S 7 A*, Current Step 4 version, November 2000. Preuzeto sa: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S7A/Step4/S7A\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7A/Step4/S7A_Guideline.pdf), decembar 2013.
- [51] American Academy of Pediatrics. *Clinical Report-Guidelines for the Ethical Conduct of Studies to Evaluate Drugs in Pediatric Populations*, 2010. ISSN: 0031–4005. Preuzeto sa: <http://pediatrics.aappublications.org/>, oktobar 2013.

- [52] Bradamante V. Etika u istraživanju lijekova, objavljeno 2008. Preuzeto sa: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/1967/Etika-u-istrazivanju-lijekova.html>, oktobar 2013.
- [53] Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*. Geneva 2002. ISBN 92 9036 075 5

Nataša DUBORIJA-KOVAČEVIĆ

ETHICS IN DRUG INVESTIGATION — CHALLENGES  
OF THE XXI CENTURY

*Summary*

Pharmacotherapy is the treatment of choice for many diseases and conditions. To become available to patients, new drug has to go a long way of development which starts with an idea, continues to experiment and test in people, and ends up with registering. The principle of ethics is one of the basic principles of drug investigation, both on animals and in humans. In recent decades there have been significant positive development in the field of drugs: reveal of new mechanisms of disease and drug action, registration of new biotechnological preparations, change in existing standards and regulations, number of preclinical and clinical trials is increasing, which inevitably leads in changing of principles of ethical behavior. Bioethical challenges of XXI century equally interested in, and concerned about, the health workers of different profiles, lawyers and philosophers, as well as the general public.