

Milica Š. Prostran*, Zoran M. Todorović

Primjena lijekova kod odabranih vulnerabilnih skupina: stare osobe u kliničkim ispitivanjima**

SAŽETAK

“Vulnerabilna osoba je osoba koja ima veći rizik od ispitivača u kliničkoj studiji nego od samog oboljenja. Primjeri vulnerabilnih osoba uključuju bolesnike s vrlo ozbiljnim oboljenjima koji imaju velika pozitivna očekivanja od primjene novog lijeka, osobe koje imaju profesionalni odnos s istraživačima (npr. studenti medicine, medicinske sestre, zaposleni u farmaceutskim kompanijama i sl.)”

Klinički istraživači u prošlosti su štitili vulnerabilne osobe isključujući ih iz istraživanja, ali taj pristup nije više moralno prihvatljiv. Istraživače se potiče da dizajniraju kliničke studije koje bi uključile vulnerabilne subjekte. Da bi postigli moralno valjane rezultate, klinički ispitivači moraju biti svjesni i prihvatiti smjernice i zahtjeve lokalnih etičkih odbora. Nije nerazumno zahtijevati od vulnerabilne osobe da prihvati razumni stupanj rizika u cilju dobrobiti budućih bolesnika.

Ključne riječi: etika, vulnerabilne skupine, stare osobe, klinička ispitivanja¹, informirani pristanak

¹ “Any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes.

Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events.” (1, 2).

* 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 pretnac 38, e-mail: mprostran@doctor.com

** Rad je izložen na mini simpoziju održanom 3. prosinca 2012. godine u okviru 41. simpozija Streljenja 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.

Vulnerabilni subjekti - uvod

Rječnik kliničkih ispitivanja/studija definira vulnerabilne subjekte na sljedeći način:

“*Vulnerable subject* - a subject who is at risk (from *trialist* rather than from disease). Examples include patients with very serious diseases and with high expectation of the benefits of a new product, subjects who have a working relationship with the investigators (medical students, nurses, employees of pharmaceutical companies, etc.)” (3).

Drugim riječima, vulnerabilni² subjekti su osobe koje nisu u stanju djelomično ili potpuno zaštititi svoje vlastite interese, kao što su:

- trudnice
- djeca
- osobe sa smanjenom sposobnošću da daju suglasnost za sudjelovanje u kliničkim ispitivanjima (npr. oligofrene osobe, mentalno oboljele osobe, veoma stare osobe)
- zaposleni u instituciji u kojoj se provodi ispitivanje ili koja provodi ispitivanje
- studenti
- zatvorenici.

U svijetu poznati američki ekspert Spilker (5) u skupine ili osobe koje ne mogu dati informirani pristanak uključuje:

- embrio: najvulnerabilniji subjekt biomedicinskih istraživanja (*Colombo: http://www.academiavita.org*, pristupljeno 13. svibnja 2012.)
- novorođenče
- malo dijete
- mentalno nekompetentne osobe
- bolesnike u komi
- potencijalne donatore organa.

U SAD-u vulnerabilne skupine su:

- trudnice
- humani fetusi i novorođenčad
- djeca
- osobe s kognitivnim oštećenjima
- manjine
- siromašne i neobrazovane osobe

² Riječ *vulnerability* potječe od latinske reči *vulnus*. Ona označava ranu koja ne može zacijeliti ili može biti smrtonosna. Suvremena upotreba ovog termina odnosi se na stanje izloženosti neke osobe koja se ne može oduprijeti oštećenju, bolesti, povredi, ali i iskušenju i sl. (4)

- osobe pozitivne na AIDS/HIV
- terminalno bolesne osobe.

Neki autori (6) razlikuju vulnerabilnu i specijalnu populaciju koje sudjeluju u kliničkim ispitivanjima. Po njima, *vulnerabilna populacija* obuhvaća djecu i adolescente³, trudnice, fetuse, sudionike u procesima *in vitro* fertilizacije, osobe s kognitivnim oštećenjem, uključujući i stare osobe, kao i zatvorenike (6, 7). S druge strane, *specijalnu populaciju* čine studenti medicine, farmacije i stomatologije, osobe u staračkim domovima, pojedine kategorije zaposlenih (npr. medicinske ustanove, farmaceutska industrija), terminalno oboljele osobe, manjine (npr. siromašni, nedovoljno obrazovani, uključujući i nepismene) (8, 9, 10). Prema tome, vulnerabilnost nastupa onda kada osobe nisu u stanju zaštititi sebe i svoje interese, djelomično ili potpuno. One često pripadaju skupini koja ima hijerarhijsku strukturu (npr. studenti biomedicinskih znanosti, zaposleni u zdravstvenim ustanovama, farmaceutskim kompanijama i sl.). Takve osobe nisu u stanju dati suglasnost (engl. *informed consent*) kao legalni, regulatorni i etički koncept, široko prihvaćen kao integralni dio kliničkih ispitivanja na ljudima. Postojanje potpisanog formulara ne mora značiti da je suglasnost suštinski dana: prema tome, to je procedura, a ne završen proces (11, 12). To je proces komunikacije između bolesnika i liječnika, pri čemu bolesnik daje suglasnost uz punu obaviještenost.

Brojna su stanja/situacije kada je nemoguće dobiti suglasnost bolesnika (npr. mentalna i neurološka oboljenja, kao što su demencija i moždani udar, metaboličke bolesti, upotreba psihoaktivnih lijekova, bolesti ovisnosti, traume glave i sl.) (5, 7, 11, 13, 14, 15).

Stare osobe kao vulnerabilni subjekti kliničkih ispitivanja

Prema izvještaju UN-a iz 2002. godine 10 % svjetske populacije starije je od 60 godina (12 % tih osoba starije je od 80 godina). U najvećem broju razvijenih područja svijeta 20 % populacije starije je od 60 godina. Predviđalo se tada da će jedna trećina stanovnika Europe biti starija od 60 godina poslije razdoblja od oko 50 godina. Također se predviđalo da će sljedećih 20 godina najveći porast broja stanovnika biti u skupini osoba starijih od 80 godina.

Napominjemo da su definicije starosti arbitrarne:

- mlađe starije osobe (engl. *young-old*): od 65 do 84 godine;
- starije stare osobe (engl. *old-old*): 85 godina i starije.

³ U EU-u djeca (do 18 godina) čine oko 20 % opće populacije: ima ih oko 75 milijuna.

Da bismo definirali gerijatrijske bolesnike za sudjelovanje u kliničkim studijama, uzimamo u obzir sljedeće (*UEMS-geriatric section, 2008: www.uesmgeriatricmedicine.org*)⁴:

- Starost⁵ - 65 godina i starije osobe:
 - Protokoli studija ne trebaju uključiti gornju granicu starosti bolesnika. Ako je lijek namijenjen staroj populaciji, vrlo je važno da se u studiju uključe što stariji bolesnici (npr. 85 godina ili čak stariji) (*ICH Studies in Support of Special Populations: Geriatrics, Questions and answers (july 6, 2010), http://www.ich.org*, pristupljeno u srpnju 2013.)
- Broj bolesnika
 - *EFGCP (European Forum for Good Clinical Practice: EFGCP Geriatric Medicines Working Party - GMWP: www.efgcp.eu*, pristupljeno u lipnju 2013. godine) smatra da odgovarajući broj gerijatrijskih bolesnika u studijama II. i III. faze treba biti veći od 100. Da bi se postigao taj broj, treba koristiti tzv. *pooled* ili skupne podatke
- Spol
 - U gerijatrijskoj skupini bolesnika prevladavaju žene, što se i očekuje s obzirom na duži životni vijek žena. U odsustvu kriterija za isključivanje bolesnika (tzv. *exclusion criteria*), među promatranima bit će više žena, osim kada se radi o studijama I. faze i nekim posebnim studijama lijekova namijenjenih muškarcima (npr. lijekovi za terapiju karcinoma prostate i erektilne disfunkcije).
- Funkcioniranje
 - Identifikacija i definiranje funkcionalnog statusa ispitanika - sudionika u kliničkoj studiji vrlo je kompleksno jer ne postoji univerzalno prihvaćena definicija.
- Politerapija i polipragmazija
 - Budući da je politerapija posljedica komorbiditeta, uvid u broj paralelno primijenjenih lijekova dobar je indikator broja postojećih komorbiditeta kod pojedinačnog bolesnika. Polipragmazija, tj. neracionalna primjena većeg broja lijekova istovremeno može otežati sudjelovanje bolesnika u studiji,

⁴ Da bi bila operativna u kliničkim studijama, definicija mora biti što jednostavnija, pouzdana i pragmatična.

⁵ Prema podacima Republičkog zavoda za statistiku (<http://webrzs.stat.gove.rs/axd/godišnjak/god2010pog04.pdf>) broj stanovnika Srbije u 2009. godini (centralna Srbija i Vojvodina, bez podataka za Kosovo i Metohiju) je 7.320.807. U periodu od 2002. do 2009. godine postotak starih (65 i više godina) narastao je sa 16,6 % na 17,1 %. Predviđa se da će do 2050. godine broj osoba starijih od 65 godina biti povećan za trećinu, tj. oko 8.000 osoba godišnje. Srbija je na 6. mjestu demografski najstarijih zemalja svijeta, poslije Japana, Njemačke, Italije, Finske i Bugarske, s prosječnom starosti od 40,7 godina.

stoga se preporučuje smanjivanje broja istovremeno primijenjenih lijekova da bi se ograničila mogućnost interakcija s ispitivanim lijekom u studiji (*ICH Studies in Support of Special Populations: Geriatrics, Questions and answers* (july 6, 2010), <http://www.ich.org>, pristupljeno u srpnju 2013.).

- Kriteriji isključivanja ispitanika iz studije ponekad su nerealno dugački i ne odražavaju stvarnu medicinsku praksu. Preporučuje se stroga selekcija tih kriterija.
- Vulnerabilnost
 - Ona se odnosi na manji broj gerijatrijskih bolesnika, uključujući tzv. slabe (engl. *frail*) bolesnike: vulnerabilnost je stanje u kojem osobe nisu u mogućnosti relativno ili apsolutno zaštititi svoje vlastite interese (*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*).

Veći postotak starijih osoba u odnosu na mlađe ima:

- Patološke promjene jetre i bubrega, ključnih organa za biotransformaciju - metabolizam (npr. jetra) i izlučivanje lijekova (npr. bubreg):
 - Smanjenje metabolizma lijekova u I. fazi biotransformacije (npr. hidroksilacija, dealkilacija), vjerojatno izazvano smanjenjem volumena jetre, a ne smanjenjem aktivnosti njenih enzima, može dovesti do smanjenja klirensa i produženja terminalnog poluvremena eliminacije - $t_{1/2}$ kod starih bolesnika (npr. diazepam, hinidin, piroksikam, teofilin) (16). S druge strane, metabolizam lijekova u II. fazi (npr. acetilacija, glukuronidacija) bitno se ne mijenja sa starošću (npr. lorazepam, oksazepam). Starost također ne utječe na indukciju (npr. fenitoin) i inhibiciju mikrozomnih enzima jetre (npr. makrolidni antibiotici, fluorohinoloni, cimetidin) (17).
 - Izlučivanje lijekova bubrezima primarni je put izlučivanja za brojne lijekove. Glomerulska filtracija smanjena je kod starih osoba, ali čak 1/3 starih osoba nema promijenjenu glomerulsku filtraciju, određenu klirensom kreatinina (18). No za neke lijekove koji se primarno izlučuju bubrezima postoje dokazi da je njihov renalni i ukupni klirens snižen zavisno od starosti: amantadin, aminoglikozidni antibiotici, atenolol, digoksin, litijum, vankomicin. Osim toga, metaboliti nekih lijekova koji se primarno metaboliraju u jetri, a koji se (metaboliti) primarno izlučuju bubrezima, akumuliraju se u starosti zbog smanjenja funkcije bubrega (npr. N-acetilprokainamid, morfin-6-glukuronid).

- Smanjenje broja određenih receptora:
 - smanjenje miokardne osjetljivosti⁶ poslije stimulacije beta adrenergičkih receptora (19, 20).
- Promijenjene mehanizme homeostaze (npr. nagomilavanje kalcija u zidovima krvnih žila mijenja kardiovaskularne refleksne odgovore na stimulaciju).
- Atipičnu kliničku prezentaciju oboljenja i neželjenih djelovanja:
 - kada je u pitanju zastojna srčana insuficijencija, umjesto dispneje, stariji bolesnici mogu imati simptome hipoksije, kao što su letargija, nemir, konfuzija;
 - samo oko 50 % starih bolesnika s akutnim infarktom miokarda (AIM) ima bolove. Oni imaju slabost, konfuziju, sinkopu, abdominalne bolove, ali je njihov EKG nalaz sličan tim nalazima kod mlađih osoba s AIM-om;
 - neželjena djelovanja opisana su kod velikog broja starih osoba: čak do 50,6 %, zavisno od ispitivane populacije i primijenjene metodologije (21, 22).
- Brojne fiziološke promjene (21):
 - smanjenje glomerulske filtracije za 50 %
 - srčani indeks može biti smanjen za 40 %
 - smanjenje izvanstanične tekućine za 40 % (u periodu od 20 do 65 godina)
 - ukupna količina vode u organizmu smanjena je za 17 % i dr.

Veoma značajna je i činjenica da starija generacija bolesnika ima tendenciju pokloniti više povjerenja u svoje liječnike: zato se misli da na njih i njihovo eventualno sudjelovanje u kliničkim studijama mogu više utjecati liječnici. Brojne su metode utjecaja (npr. manipulacija, uvjeravanje, prinuda) (23), stoga u tome leži i potencijalna opasnost, budući da je više od 250 lijekova namijenjeno liječenju oboljenja koja pogađaju starije bolesnike⁷ (npr. dijabetesa, kao šestog uzročnika smrtnosti kod osoba starijih od 65 godina; depresije, kod 6 % osoba starijih od 65 godina; Alzheimerove⁸ bolesti, koju će do kraja 2040. godine imati oko 14 milijuna stanovnika SAD-a ako se ne otkrije učinkovit lijek ili pravi oblik prevencije itd.) (7, 23, 24).

⁶ Promijenjena senzitivnost na djelovanje lijekova može biti posljedica: a) promjene broja receptora, b) promjene afiniteta receptora, c) postreceptorskih događanja i d) utjecaja starenja na procese homeostaze (18).

⁷ U većem broju studija starije osobe uzimaju lijekove u kućnim uvjetima (npr. ispitivanje depresije, demencije, *diabetes mellitus*).

⁸ Ova demencija najčešći je tip demencije (50 – 80 %). U 2011. godini u SAD-u je bilo 5,4 milijuna oboljelih. Oko 200.000 oboljelih bilo je mlađe od 65 godina. Dvije trećine oboljelih osoba bile su žene. Godišnji troškovi procijenjeni su na oko 300 milijardi dolara u cijelom svijetu (24).

Problemi s primjenom lijekova koji se javljaju u svakodnevnom životu starijih osoba također su vrlo brojni, a s njima se suočavaju liječnici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, farmaceuti i članovi porodice⁹:

- stari bolesnici ponekad loše razumiju svrhu liječenja i/ili uzimanja lijekova
- ne razumiju redoslijed uzimanja lijekova
- mogu uzimati lijekove na pogrešan način (npr. žvaču supozitorije)
- imaju tendenciju koristiti lijekove kojima je prošao rok upotrebe
- zbog zaboravnosti uzimaju veće ili manje doze lijekova od propisanih
- ponekad potpuno zaborave uzeti lijekove
- mijenjaju režim doziranja lijekova
- uzimaju dva ili više lijekova koji se ne smiju uzimati zajedno
- potencijal za interakcije lijekova velik je.

Prije nego što propišu novi lijek staroj osobi, postoje pitanja na koja liječnici trebaju odgovoriti (25):

- Postoji li (racionalna) indikacija za uvođenje novog lijeka?
- Je li novopropisani lijek učinkovit za bolest/stanje?
- Je li lijek propisan u pravoj dozi?
- Jesu li upute za njegovu primjenu točne?
- Je li primjena lijeka laka kod starih bolesnika: npr. postoji li problem otvaranja pakiranja lijeka?
- Je li propisani lijek iz iste farmakoterapijske skupine kao i već ranije propisani lijek/lijekovi?
- Postoje li klinički relevantne interakcije lijeka/oboljenja/stanja? (npr. opioidi i opstipacija, kortikosteroidi i *diabetes mellitus* i dr.)?
- Stupa li lijek u interakcije s drugim, ranije propisanim lijekovima i hranom?
- Je li trajanje terapije prihvatljivo za staru osobu?
- Farmakoekonomski aspekt također je bitan: je li cijena lijeka prihvatljiva u usporedbi s drugim, alternativnim lijekovima i/ili načinima liječenja?

Informirani pristanak kod starijih osoba

Razlozi za posebne kliničke studije kod gerijatrijske populacije brojni su, od demografskih i komercijalnih, do regulatornih i medicinskih. Najvažnije kliničke studije na ovoj populaciji obično su farmakokinetičke studije (7). Kada bolesnik ima, primjerice demenciju i ne može dati suglasnost, onda se suglasnost traži od zakonskog zastupnika. Kada je to neophodno, u procesu dobivanja suglasnosti treba

⁹ Ovi problemi javljaju se i kod starih osoba koje sudjeluju u kliničkim studijama, jer one uzimaju lijekove i u kućnim uvjetima.

biti prisutan tzv. medijator, osoba upoznata s medicinskom terminologijom, nezavisna od sponzora studije i istraživača, s velikim iskustvom (npr. lingvističko, socijalno, kulturološko, tradicionalno, religijsko i sl.).

Informirani pristanak tj. pristanak informirane osobe je procedura, a ne završeni čin, posao, odnosno potpisani formular. To je proces komunikacije između liječnika i bolesnika, koji daje suglasnost uz punu obaviještenost. Cilj ove procedure višestruk je (7):

- procedura je osnova za odlučivanje autonomne osobe;
- sigurnost autonomne osobe od vitalne je važnosti;
- jasno je da osoba uključena u kliničku studiju može povući svoj pristanak u bilo kojoj fazi kliničke studije bez ikakvih posljedica: i starija osoba i njen zakonski zastupnik, definiran zakonima određene države članice EU-a, moraju biti upoznati sa svim pravima kada se povuče pristanak;
- treba naglasiti da se u rijetkim slučajevima kada se promijeni stanje starog bolesnika (npr. pogoršanje kognitivnih sposobnosti), pristanak može ponovo tražiti.

Informirani pristanak treba biti: informativan, razumljiv, slobodno dat i kompetentan (26, 27, 28). Njegov tekst mora se predočiti etičkom odboru koji će ga procijeniti u sklopu procjene protokola kliničke studije. Tekst pristanka treba sadržavati odgovore na 24 pitanja:

- Što je cilj studije?
- Zašto sam odabran/odabrana za sudjelovanje u ovoj studiji?
- Moram li sudjelovati u studiji?
- Što će mi se dogoditi ako sudjelujem u studiji?
- Hoću li biti plaćen za sudjelovanje u studiji?
- Što trebam raditi?
- Koji je lijek u pitanju?
- Postoje li alternativni lijekovi/terapije ispitivanom lijeku?
- Koji su mogući nedostaci i rizici?
- Koja su neželjena djelovanja?
- ...
- Koja je moguća korist od sudjelovanja u studiji?
- ...
- ...
- ...
- Što će se dogoditi ako ne želim više sudjelovati u studiji?
- ...
- ...

- ...
- ...
- ...
- Tko organizira i financira studiju?
- Kontakt za primjedbe (EFGCP, 2013.).

Očigledno je da informirani pristanak treba biti posebni formular za stare bolesnike i njihove legalne zastupnike uvijek kada protokol kliničke studije predviđa sudjelovanje starih osoba. U tom slučaju pristanak treba biti kratak¹⁰, jezično veoma precizan i prikladno sastavljen i razumljiv starim osobama. Tijekom same studije preporučuje se sastavljanje odgovarajućeg vodiča za bolesnika u kome treba objasniti sve što može biti problem (npr. gladovati ili ne, testovi i procedure koji se moraju izvesti itd.).

Etički odbor i studije na gerijatrijskim bolesnicima

Odgovornost etičkih odbora velika je i kada su u pitanju studije na gerijatrijskim bolesnicima. Naravno da, u najvećem broju ustanova iz praktičnih razloga¹¹, ne postoje posebni etički odbori za kliničke studije na starim bolesnicima¹². Da bi se taj problem riješio, u etičke odbore se *ad hoc* mogu uključiti liječnici s gerijatrijskim obrazovanjem, bioetičari koji se specifično bave gerijatrijom, klinički farmakolozi s iskustvom u gerijatrijskoj farmakologiji, medicinske sestre, psiholozi itd. Sasvim je jasno naglašeno da gerijatrijska ekspertiza ne predstavlja samo rad s tom populacijom, već obuhvaća i edukaciju, trening i iskustvo u raznim aspektima (npr. starenje, etika, psihosocijalni aspekti i dr.). Poželjno je da uključeni eksperti imaju bar nekoliko godina iskustva u radu s gerijatrijskom populacijom i po mogućnosti izravno sudjelovanje u kliničkim studijama s tom populacijom. Ako nije moguće naći takvog eksperta, onda je racionalno uključiti više njih.

Svi članovi odbora, uključujući i one uključene *ad hoc*, moraju biti višestruko neovisni, tj. neovisni o sponzorima, istraživačima, kao i o samom predloženom istraživanju.

¹⁰ U posljednje vrijeme informirani pristanak sve je duži i duži: neki su duži i od 30 stranica. Njegova dužina ovisi, između ostalog, i o ispitivanom lijeku (29).

¹¹ Nedostatak stručnjaka odgovarajućeg profila, materijalni aspekt nadoknade članovima etičkog odbora i sl. Čak i kada postoji stručnjak odgovarajućeg profila, on/ona mogu biti glavni istraživači i sudionici u određenoj studiji, pa se tu radi o jasnom sukobu interesa (7, 11).

¹² Etički odbori za pedijatrijske bolesnike postoje u odgovarajućim, pedijatrijskim, ustanovama.

Gerijatrijska ekspertiza treba biti dostupna svo vrijeme trajanja studije, pri procjeni inicijalnog protokola studije na starim osobama, pa sve do podnošenja završnog izvještaja.

I posebni etički odbori specijalizirani za gerijatrijsku populaciju mogu biti ustanovljeni u nekoliko slučajeva: a) kada su u pitanju kompleksni protokoli kliničke studije i b) kada su u pitanju teška gerijatrijska oboljenja. Takvi odbori u svoj sastav uključuju i nestručnjake, od kojih neki moraju biti i predstavnici civilnog sektora.

Čini mi se da je među najvažnijim parametrima, kada su u pitanju protokoli studija na gerijatrijskoj populaciji, utvrđivanje značaja specifičnih *end-pointa* (npr. kvaliteta života - *QL*, funkcionalni kapacitet i sl.), kao i primjena komparatora: primjena placeba kod starijih bolesnika restriktivnija je nego kod mlađih, jer neke stare osobe ne mogu dati informirani pristanak, a često ne razumiju niti njegovu primjenu niti njegovu svrhu (30). Posebno naglašavamo da primjena placeba ne znači uskraćivanje dostupnog liječenja!

Iako su dosad istraživači štitili vulnerabilne subjekte tako što su ih često isključivali iz studija, danas se misli da i takve osobe trebaju prihvatiti određeni stupanj rizika za dobrobit budućih bolesnika (31, 32).

Zaključak

Liječnici koji rade u primarnoj zdravstvenoj zaštiti često nedovoljno znaju o problemima farmakoterapije gerijatrijske populacije. Ako znamo da se, primjerice 80 % svih antibiotika propisuje u tim uvjetima, možemo sagledati veličinu problema. No poštovanjem bar nekih principa navedenih u ovom kratkom tekstu, moguće je izbjeći (doduše ne sve) poteškoće u primjeni lijekova kod starih osoba (21, 25). Smatramo da je važnije od toga i neophodno sudjelovanje liječnika iz primarne zdravstvene zaštite u procesima kontinuirane medicinske edukacije.

S druge strane, populacija starijih nedovoljno je zastupljena u kliničkim studijama, a taj segment kliničkih studija prate metodološke teškoće i etičke nedoumice. Poznato je da starija generacija bolesnika ima tendenciju da poklanja više povjerenja svojim liječnicima: zato se misli da na njih i njihovo eventualno sudjelovanje u kliničkim studijama mogu više utjecati liječnici. Metode utjecaja brojne su (npr. manipulacija, uvjeravanje, prinuda) i mogu dovesti do zloupotreba na štetu bolesnika (23). To je potencijalno još opasnije, budući da je više od 250 lijekova namijenjeno liječenju oboljenja koja pogađaju starije bolesnike: veći broj gerijatrijskih bolesnika koji sudjeluju u kliničkim studijama uzima ispitivane lijekove u kućnim uvjetima.

Posebni problem predstavlja informirani pristanak za stare bolesnike. Predlaže se da bude što kraći, jezično precizan i prikladne forme za stare bolesnike i njihove legalne zastupnike. Protokol studije na gerijatrijskoj populaciji i informirani pristanak moraju se uz ostale neophodne dokumente priložiti etičkom odboru na procjenu. Članovi etičkih odbora, čiji je broj uvijek neparan, nisu uvijek educirani iz područja gerijatrije. Naravno da, u najvećem broju ustanova i/ili centara iz praktičnih razloga ne postoje posebni etički odbori za kliničke studije na starim bolesnicima. Da bi se taj problem riješio, u već postojeće etičke odbore mogu se *ad hoc* uključiti liječnici s gerijatrijskim obrazovanjem, bioetičari koji se specifično bave gerijatrijom, klinički farmakolozi s iskustvom u gerijatrijskoj farmakologiji, medicinske sestre, psiholozi itd. Poželjno je da uključeni eksperti imaju bar nekoliko godina iskustva u radu s gerijatrijskom populacijom i po mogućnosti direktno sudjelovanje u kliničkim studijama s tom populacijom. Ako nije moguće naći takvog eksperta, onda je racionalno uključiti više njih.

Svi članovi odbora, uključujući i one uključene *ad hoc*, moraju biti višestruko neovisni, tj. neovisni o sponzorima, istraživačima, kao i o samom predloženom istraživanju.

Članovi etičkog odbora, kao i istraživači u studijama također moraju poznavati principe dobre kliničke prakse - DKP. Drugim riječima, moraju biti upoznati s legalnim kontekstom kliničkih ispitivanja na gerijatrijskoj populaciji (npr. 6 direktiva i 14 relevantnih smjernica, kao što su *Clinical Trial Directive - Directive 2001/20/EC* i *ICH E7 Guidelines* iz 1993. godine). I oni trebaju pohađati odgovarajuće edukativne tečajeve ili seminare DKP-a.

Zahvala

Rad financira projekt broj 175023 (Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije).

LITERATURA

1. Laine, C. et al., 2007, *Ann. Intern. Med.*, 147, 275.
2. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform. Available from: <http://www.who.int/ictp/about/details/en/index.html>
3. Day, S., 2007, *Dictionary for Clinical Trials*, 2nd edition, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester.
4. Fox, K., 2002, *Theor. Med. Bioethics*, 23, 421.
5. Spilker, B., 1996, *Guide to Clinical Trials*, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York.
6. Schwenger, K. J., 2008, *Respir. Care*, 53, 1342.
7. Prostran, M., 2009, *Dobra praksa u radu etičkih odbora* (in Serbian), Janković, S. (ed.), Medicinski fakultet u Kragujevcu, Kragujevac, 103.
8. Agrawal, M., Danis, M., 2002, *J. Palliative Med.*, 5, 729.
9. Silverman, H., 2011, *Ann. Intensive Care*, 1, 8.
10. McMurdo, M. E. T. et al., 2011, *Age and Ageing*, 40, 659.
11. Prostran, M. Š. et al., 2012, *Bioethics and Pharmacology: Ethics in Preclinical and Clinical Drug Development*, Todorović, Z., Prostran, M., Turza, K. (eds.), Transworld Research Network, Triwandum-695 023, Kerala, India, 87.
12. White, G., 2000, *Am. J. Nursing*, 100, 83.
13. Wichman, A., Sandler, A. L., 1995, *Neurology*, 45, 1777.
14. Wichman, A. et al., 1998, *Neurology*, 50, 592.
15. Chen, D. T. et al., 2002, *Med. Care*, 40 (Suppl.), V20.
16. Sotaniemi, E. A. et al., 1997, *Clin Pharmacol Ther*, 61, 331.
17. Dilger, K. et al., 2000, *Clin Pharmacol Ther*, 67, 512.
18. Cusack, B. J., 2004, *Am J Geriatr Pharm*, 2, 274.
19. Thompson, C. M. et al., 2009, *J Toxicol Environ Health B*, 12, 1.
20. Masoro, E. J., 2003, *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine*, 6th edition, Tallis, R., Fillit, H. (eds.), Churchill-Livingstone, London, 291.
21. Hajjar, E. R. et al., 2011, Chapter 11, *Geriatrics, Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 8th edition, DiPiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., Posey, L. M. (eds.), McGraw-Hill, New York, Retrieved June 2013 from <http://www.accesspharmacy.com/content.aspx?aID=7967419>
22. Gurwitz, J. H. et al., 2003, *JAMA*, 289, 1107.
23. Damjanović, A. et al., 2012, *Bioethics and Pharmacology: Ethics in Preclinical and Clinical Drug Development*, Todorović, Z., Prostran, M., Turza, K. (eds.), Transworld Research Network, Triwandum-695 023, Kerala, India, 113.
24. Dalvi, A., 2013, *Conn's Current Therapy 2013*, Bope, E.T , Kellerman, R.D. (eds.), Elsevier Saunders, Philadelphia, 597.
25. Hanlon, J. T. et al., 1992, *J Clin Epidemiol*, 45, 1045.
26. Derse, A. R., 2005, *Mt Sinai J Med*, 72, 221.
27. White, G., 2000, *Am J Nursing*, 100, 83.
28. Whitney, S. N. et al., 2003, *Ann Intern Med*, 140, 54.
29. Menikoff, J., 2010, *JAMA*, 304, 1713.
30. Bushardt, R. L. et al., 2008, *Clin Interv Aging*, 3, 383.
31. Litton, P., Miller, F. G., 2005, *J. Law Med. Ethics*, 33, 566.
32. Litton, P., Miller, F. G., 2010, *JAMA*, 304, 1491.

Milica Š. Prostran, Zoran M. Todorović

Drug use in selected vulnerable groups: old people in clinical trials

ABSTRACT

“*Vulnerable subject* - a subject who is at risk (from *trialist* rather than from disease). Examples include patients with very serious diseases and with high expectation of the benefits of a new product, subjects who have a working relationship with the investigators (medical students, nurses, employees of pharmaceutical companies, etc.)”

Clinical investigators in the past protected vulnerable research subjects by excluding them from research, but it is no longer medically or morally acceptable. Investigators are encouraged to design clinical studies that broaden access to vulnerable subjects, but to produce morally valid results, clinical investigators need to be aware of and use guidelines and the requirements of their local Research ethics committee. It is not unreasonable to ask vulnerable subjects to accept some reasonable amount of risk for the good of future patients.

Key words: ethics, vulnerable populations, old people, clinical trials, informed consent