

Др Весна Клајн Татић*
Научни саветник,
Институт друштвених наука у Београду

ПРЕГЛЕДНИ НАУЧНИ ЧЛАНАК

UDK: 303.5:177]:608.1

Рад примљен: 30.01.2014.

Рад прихваћен: 23.03.2014.

ПРАВИЧАН ИЗБОР УЗОРКА ЉУДИ КАО ИСПИТАНИКА БИОМЕДИЦИНСКИХ И КЛИНИЧКИХ ИСТРАЖИВАЊА**

***Апстракт:** Испуњење етичког захтева да избор узорка људи као испитаника истраживања буде правичан претпоставка је за правну допустивост биомедицинских и клиничких истраживања. Стога је циљ овог рада да најпре укаже на то шта подразумева правичан избор узорка људи као испитаника истраживања; друго, да објасни начин на који се испитаници бирају у узорак квантитативних и квалитативних истраживања; треће, да одговори на питање да ли истраживачки узорак треба да одрази разноврсност популације и, да у закључку истакне чињеницу да људи, уопште узев, нису вољни да се одазову позиву да се укључе и да одбијају да сарађују у истраживачким студијама и о препрекама које је медицинска заједница уочила да томе стоје на путу.*

***Кључне речи:** правичан избор, испитаници истраживања, квантитативна и квалитативна истраживања, узорак и узорковање, невољност људи да се укључе у истраживачке студије.*

1. Увод

Истраживачки протокол треба јасно да говори о томе како ће се активностима узорковања избећи принуда када се бирају испитаници који су у зависном односу према истраживачима и њиховим агентима. На пример, студенти, пацијенти, клијенти или запослени могу да буду угрожени, ако њихови степени у школовању, приступи лечењу и другим услугама и пословима зависе од особа које их интервјуишу или од истраживача који их одабирају. Технике узорковања морају да поштују права свих појединаца да одлуче сами да ли хоће добровољно да се укључе

* vkladn@idn.org.rs

** Рад је писан у оквиру пројекта бр. 179023: „Људска права и вредности у биомедицини – Демократизација одлучивања у здравству и имплементација“, који финансира Министарство за просвету, науку и технолошки развој Републике Србије.

у истраживање или не. Они не смеју да се осете принуђеним, нити да се боје да ће изгубити неке користи на које иначе имају право ако одлуче да се не укључе. Наставник који бира студента, мора да буде посебно предострожан да обезбеди да одлука студента да се укључи није зависана од суптилних притисака, на пример, оцена или страха од губитка користи од саветовања. Да би се осигурало да се извесне популације не одабирају у узорак само зато што су расположиве, на пример, затвореници или пацијенти у установама за ментално здравље, Национална комисија САД за заштиту људи у биомедицинским и бихевиористичким истраживањима (*U.S. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, 1976*) препоручила је приоритете у избору испитаника у узорак истраживања: одрасли пре деце, пословно способни појединци пре пословно неспособних појединаца и неинституционализоване особе пре институционализованих особа. Осим тога, Национални институти здравља САД (*U.S. National Institutes of Health*) објавили су водиче који обавезују истраживаче да бирају и жене и мањине у студије популације, тако да налази истраживања могу да буду од користи за ове групе људи под ризиком болести, обољења или стања које се студира. Најпосле, постоје посебни етички захтеви за избор деце у узорак истраживања. Деца су у зависном односу према одраслима и могу да буду лако манипулисана у школском или клиничком окружењу. Из овог разлога, деца имају право на посебну заштиту као „рањива популација испитаника“, како је одређују федерални прописи САД.¹ Истраживачи треба да предузму сваку меру којом се гарантује да је одлука детета да се укључи у истраживање и добровољна и слободна од принуде, а да одбијање детета да се укључи неће наићи на ма који облик казне. У образовном окружењу, школски службеник или наставник нема никакво овлашћење да даје пристанак на укључивање деце у истраживачке студије. Једино родитељ или законски старатељ може да допусти детету, са дететовим пристанком, да се укључи у истраживачку студију, осим ако укључивање људи у истраживање није искључено правним прописима.

На много начина, узорковање је *увод* у поступак информисаног пристанка и може да има облик летка, новинске рекламе или вербалног општења између чланова студијског тима и потенцијалног испитаника. При томе, сви леци, постери, рекламе, писма, постери на интернету или ма који други материјали узорковања треба да буду везани за протокол истраживања који преиспитује комитет за етику истраживања или, у

1 United States Department of Health and Human Services, *45 Code of Federal Regulations Part 46*, „Protection of Human Subjects/Subpart D: „Additional Protections for Children Involved as Subjects in Research“, (2005): §§ 46.401; 46.404-46.407, from <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm>.

САД, институционално тело за преиспитивање (*Institutional Review Board/IRB*) и морају да буду одобрени пре њихове употребе (Kazerooni, 2001: 993) Ако је неки скуп испитаника истраживања изабран у узорак, онда овај скуп, по теорији узорка, може да пристане на анкетирање или да одбије сарадњу. Веома је важно да се води евиденција сваког одбијања на сарадњу, јер се на основу тога рачуна стопа одговора на основу кога се закључује о успешности спроведене анкете.

Испуњење етичког захтева да избор узорка људи као испитаника истраживања буде правичан, претпоставка је за правну допустивост биомедицинских и клиничких истраживања.² Стога је циљ овог рада да најпре укаже на то шта подразумева правичан избор узорка испитаника истраживања уопште; друго, да објасни начин на који се испитаници бирају у узорак квантитативних и квалитативних истраживања; треће, да одговори на питање да ли истраживачки узорак треба да одрази разноврсност популације и, четврто, да у закључку истакне чињеницу да људи, уопште узев, нису вољни да се одазову позиву да се укључе и да одбијају да сарађују у истраживачким студијама и о препрекама које је медицинска заједница уочила да томе стоје на путу.

2. О правичном избору узорка људи као испитаника истраживања

Избор испитаника истраживања мора да буде правичан. Постоји неколико аспеката овог захтева. С једне стране, правичан избор захтева да научни циљеви студије буду примарна основа за одређивање група и појединаца који ће бити одабрани и уписани, а не фактори који нису у вези са циљевима истраживања, на пример, повлашћеност или рањивост. (*The Belmont Report*, 1979). С друге стране, групе и појединци не треба да буду искључени из прилике да се укључе у истраживање без доброг научног разлога. Важно је да резултати истраживања могу да се уопште (генерализују) за популацију којој ће користити интервенција. Другим речима, поштен избор узорка испитаника изискује да, уколико је могуће, групе и појединци који носе ризике и терете истраживања буду у положају да уживају његове користи. При томе, делотворност не може да буде важнија од поштења у избору испитаника истраживања. На пример, избор испитаника за студију која испитује делотворност нове вакцине против маларије треба да узме у

² За правну допустивост биомедицинских и клиничких истраживања на људима претпоставка је и испуњење још шест етичких захтева. То су: друштвена прихватљивост и научна вредност; научна пуноважност; повољан однос ризика и користи; независно преиспитивање комитета за етику; информисани пристанак и поштовање за потенцијалне и уписане субјекте истраживања. (Клајн Татић, 2012: 53-90).

обзир не само ко ће најбоље да одговори на научно питање већ и да ли ће одабране групе имати користи од вакцине ако се покаже да је делотворна (Ezekiel et al., 2000: 2704-275).

Групе или заједнице које се позивају да буду укључене истраживање треба да се бирају тако да терети и користи од истраживања буду *правично расподељени*. Када се терети и користи расподељују неправедно међу појединцима и групама, критеријум за неједнаку расподелу треба да буде морално оправдан а не арбитран. Искључивање група или заједница, које могу да имају користи од укључивања у студију, мора да се оправда. Правичност изискује да ниједна група или класа не треба да сноси више од праведног удела у теретима укључивања у истраживање. Слично, ниједна група или заједница не треба да буде лишена правичног удела у користима истраживања, краткотрајним или дуготрајним; такве користи укључују директне користи од укључивања, као и користи од новог знања које ће моћи да пружи истраживачка студија. На пример, чланови рањивих група имају право на приступ користима истраживачких интервенција које се испитују, а које су показале да обећавају терапијске користи за особе које се не сматрају рањивим, нарочито када ниједна супериорна или једнаковредна терапија није на располагању (CIOMS: Guidelines 2002, Водич 12: 53-54/79).

У не тако давној прошлости групе и појединци понекад су одабирани нарочито за истраживања која намећу веће ризике или која не нуде никакву потенцијалну корист јер су ове групе и појединци били „погодни“, или је њихова способност да заштите себе саме била доведене у питање, чак и ако би људи из мање рањивих група могли да задовоље научне захтеве студије. Такође, групе и појединци били су искључивани из укључивања у истраживање из, наводно, добрих разлога. Као последица таквог искључивања информације о дијагнози, превенцији и лечењу болести у таквим групама биле су ограничене. То је резултирало озбиљним класним неправедностима. Ако се информација о лечењу болести сматра корисном, неправедно је да се нека група лиши те користи. Неки документи, као што је *Хелсиншка декларација*, послењи пут ревидирана 2008 (Seul, 2008) и водећи документ Уједињених нација за борбу против сиде (UNAIDS), признају потребу да се исправе ове неправедности уз охрабривање да се одређене групе укључе у основна и примењена биомедицинска истраживања из којих су пре биле искључене.

Као што је неправедно прекомерно искључивање, једнако је неправедно и прекомерно коришћење одређених група као испитаника истраживања. У неким случајевима, такве прекомерне употребе заснивају се на

административној расположивости популације. Истраживачи често налазе да су болнице у којима бораве људи из најнижих друштвено-економских класа погодна места за њихова истраживања. Друге групе могу да буду прекомерно коришћене зато што су згодно расположиве истраживачима, а то могу бити студенти у класи истраживача, корисници установа за дуготрајно лечење, односно збрињавање и потчињени чланови у хијерархији институција. И осиромашене групе се прекомерно користе због своје вољности да служе као испитаници истраживања у замену за релативно малу новчану накнаду. Затвореници се сматају идеалним испитаницима за *прву фазу* студија о лековима,³ јер живе веома дисциплиновано и, у многим случајевима, у условима економског сиромаштва. Не само да одређене групе не треба да буду научно неосновано прекомерно коришћене као испитаници истраживања, већ је неправедно да се прекомерно користе и целокупне заједнице или друштва. То се дешава, по правилу, у земљама или заједницама с недовољно развијеним системом

³ Испитивање нових лекова, медицинских средстава или медицинских третмана одвија се у корацима или фазама. Свака фаза испитивања представља засебно клиничко истраживање и дели се на четири фазе.

У *првој фази* експерименталан лек, медицинско средство или медицински третман примењује се по први пут на човеку. Испитивање се обавља уз учешће малог броја *здравих добровољаца* (од 10-15), а главни му је циљ да утврди *подношљивост, односно безбедност* лека, медицинског средства или медицинског третмана.

У *другој фази* истраживања, испитивање новог лека, медицинског средства или медицинског третмана даје се, по први пут, пацијентима. Лекови се испитују готово искључиво на клиникама и на још увек ограниченом броју пацијената, између 100 и 500 њих. Проверавају се дејства лека на одређене симптоме болести и на саму болест, утврђују се споредна дејства и интеракције са другим лековима.

Трећа фаза испитивања изискује велики број пацијената, обично хиљаду и више. Зато се испитивање спроводи у многим различитим болницама и од стране великог броја лекара практичара као национална или *мултицентрична* клиничка истраживања, тј. истовремено испитивање на више клиника али по јединственом плану (протоколу), да би се добили бржи и сигурнији резултати. Ова фаза траје просечно четири године. Лекари који учествују у огледу настоје, пре свега, да дођу до података о терапијским вредностима испитиваног лека, медицинског средства или медицинског третмана и о његовим споредним дејствима. Са тачке гледишта произвођача, главни циљ ове фазе је да добије довољно информација од довољног броја пацијената за довољно дуг период времена да би добио лиценцу (дозволу) за стављање ново-испитаног лека, медицинског средства или медицинског третмана у промет.

Четврта фаза подразумева контролу и осматрање новог лека, медицинског средства или медицинског третмана после добијања дозволе за његово уношење у промет. Овде је главни циљ да се утврде евентуална нежељена дејства новог лека, медицинског средства или медицинског третмана. Благодарећи дуговременом искуству, у овој фази испитивања могу да се добију даља сазнања о терапијским ефектима и здравственом ризику лека, медицинског средства или медицинског третмана. (Клајн Татић, 2012: 109-112).

за заштиту права и добробити људи као испитаника истраживања. Таква прекомерна употреба нарочито је спорна када популације или заједнице које носе терете укључивања у истраживање, највероватније неће уживати у користима новог знања и развијених производа као резултата истраживања (*CIOMS: Guidelines, 2002: Водич 3: 24-25/79; Водич 10: 43-46/79; Водич 20: 70-71/79 и Водич 21: 71-72/79*). Међутим, иако терети истраживања не треба да падају непропорционално на групе и популације или заједнице које су друштено-економски у неповољном положају, такве групе, популације или заједнице не треба да буду ни категорички искључене из протокола истраживања. На пример, не би био неправедан избор сиромашних људи да служе као испитаници у плану истраживања који упућује на проблеме који преовладавају у тој групи, популацији или заједници, као што је, на пример, неухрањеност. Слична разматрања могу да се примене и на групе људи смештене у установе затвореног или отвореног типа или на оне чија је расположивост истраживачима важна, али из научних разлога а не из разлога административне погодности (*CIOMS: Guidelines, 2002: Водич 12: 54-55/79*).

3. Начин на који се испитаници бирају у узорак квантитативних и квалитативних истраживања

3.1. Општи поглед

Под *узорком* се подразумева скуп испитаника, третмана и услова под којима се истраживање реализује. С друге стране, под *узорковањем* се подразумева начин селекције испитаника за формирање једног или више узорака испитаника за одређено истраживање. Сви узорци одређују се на основу неке одговарајуће популације (већег скупа људи/ентитета из којег је узорак извучен). Начин узорковања зависи од проблема истраживања и захтева *генерализацију резултата истраживања* на одговарајућу популацију. Другим речима, узорковањем као процесом одабирања јединица људи-испитаника из популације која је истраживачу од интереса и анализом узорка могу да се генерализовани резултати истраживања врате назад и примене на популацију из које је узорак извучен. Без обзира на шта се узорковање односи, увек се намећу следећи проблеми: величина узорка, репрезентативност узорка и реална могућност формирања узорка (Бале, 2003:1).

Могућност извођења генерализације може да се схвати као *екстерна ваљаност спроведеног истраживања*. Екстерна ваљаност је степен истинитости и применљивости резултата и закључака истраживања на друге особе, али на другом месту и у другим временима. Популације су увек

скуп свих испитаника, рецимо, пацијената оболелих од канцера плућа, у некој дефинисаној територији и времену а који имају карактеристике које су од интереса истраживачу. Због проблема око дефинисања популације из које се одабира један или више узорака, потребно је да се уочи разлика између практично недоступне *теоретске популације* и доступне *приступачне популације*. *Теоретска популација* били би, на пример, сви пацијенти оболели од канцера плућа на територији Србије, а *приступачну популацију* чинили би сви пацијенти оболели од канцера плућа на територији Београда. Приступачна популација се још назива *истраживачка* или *студијска популација*. Када се дефинише теоретска и истраживачка популација, потребно је обезбедити попис чланова истраживачке популације. Тај конкретан попис зове се *оквир узорковања* и на основу њега може да се на више начина сачини један или више узорака испитаника за планирано истраживање (Бале, 2003:1-2). Могућност уопштавања у потпуности зависи од адекватног поступка избора узорка (Thomson, 1999:1/4).

3.2. Основне карактеристике и разлике између квантитативних и квалитативних истраживања

Начин на који се испитаници бирају у узорак разликује се зависно од тога да ли су у питању *квантитативна* или *квалитативна истраживања*, као две широке категорије научних истраживања које се методолошки разликују. Пример квантитативних истраживања су насумично контролисана клиничка истраживања, а основна теорија је пример квалитативног истраживања. Иако су ова два плана истраживања узета као примери, општи принципи могу да се примене на све квантитативне и квалитативне истраживачке планове. Квантитативни и квалитативни истраживачки методи планирани су да добију различите врсте података и различите врсте резултата. Обе врсте истраживања имају своје место у научној заједници и, упркос њихових различитих приступа, могу да се користе да допуне једни друге. На пример, истраживачи могу, најпре, у квалитативној студији да испитују болничке пацијенте да утврде који је лек против бола најпогоднији да се осећају удобније, а онда ће се у квантитативној студији дође до одговора на питање о делотворности лека (Qualitative Vs . Quantitative Research Differences“: 4/6; Sanchez, 2012: 1-2).

Квантитативне студије, каква су клиничка истраживања, обично су заинтересоване, у првом реду, за дејство различитих третмана, као што су лекови и медицинска средства (справе, уређаји). Оне постављају питање да ли је медицински третман А бољи од медицинског третмана Б у односу на крајњи циљ, не пример, односа између стопе умрлих и стопе оболелих од одређене болести, рецимо, канцера плућа. Ови крајњи циљеви

могу да се измере у цифрама; статистичком анализом је онда могуће да се одговори на уопштено истраживачко питање (Allmark, 2004: 2/6). У принципу, закључци до којих се долази кроз квантитативно истраживање специфичнији су и детаљнији од оних до којих се долази кроз квалитативно истраживање. Разлог је у томе што квалитативно истраживање често почиње без посебног циља на уму, док квантитативно истраживање полази од тога да докаже хипотезе. Главна снага квантитативног истраживања је да је оно објективно, систематично и формалистичко, чинећи га лакшим за поређење са сличним студијама и за покушај да се понови. Главна слабост квантитативног истраживања јесте што оно мора да игнорише друге потенцијално важне аспекте питања/проблема да би се усредредило на дејство једне интервенције коју испитује/студира („The Differences in Quantitative & Qualitative Research“: 4/6).

Квалитативне студије истражују статове, понашања и искуства људи и настоје да добију једно продубљено мишљење од испитаника. Пошто су ти ставови, понашања и искуства важни, мали се број људи укључује у истраживање, али контакт са њима траје, по правилу, много дуже. Квалитативна истраживања усредсређена су на социјалне феномене које истраживач покушава да разуме и укључују бројне различите методологије (Sanchez :1/2). Квалитативно истраживање је знатно шире и мање одређено од квантитативног истраживања и ослања се на податке у облику интервјуа, фотографија или, чак, и филмова; сакупља податке који су углавном вербални, пре него нумерички (Allmark, 2004: 2/6). Квалитативно истраживање је скоро увек нетерапијско или, да употребимо језик најскорије ревидиране *Хелсиншке декларације*, нетерапијско истраживање не потврђује ни могућу већу корист ни могућу већу повреду/штету. Отуда, они искључени из таквог истраживања нису лишени користи и, као такви, нису претрпели неправичност („Qualitative Vs. Quantitative Research Differences“, 2/6). Главна предност квалитативног истраживања је његова структурна отвореност која допушта експериментатору да крене од предмета до предмета, усредсређујући се на ма која неуобичајена дешавања која се појаве. Главна слабост квалитативног истраживања јесте што субјективна природа података чини генерализацију тешко изводљивом и што није могуће да се експеримент понови („The Differences in Quantitative & Qualitative Research“: 4/6).

3.3. Начин на који се испитаници бирају у узорак квантитативних истраживања

Случајни узорк, који је карактеристичан за квантитативна истраживања, заснива се на *вероватносним методама* и изводи се по правилима теорије

вероватноће и случајних бројева. Случајни узорак представља основу за највећи део примене статистичких процедура, статистичких анализа и закључака о генерализацији добијених налаза у овој категорији истраживања. Он је и кључни појам у узорковању испитаника клиничких истраживања, на пример. Када се ради о некој коначној популацији, онда сваки члан популације има исту вероватноћу да буде изабран у узорак. Међутим, ако је популација веома велика, бесконачна, узорак ће бити случајан: а) ако је сваки испитаник члан те популације и б) ако је сваки извучени члан те популације извучен независно од свих осталих чланова. (Бале, 2003: 2). Случајно одабирање испитаника може да се изведе на више начина. За клиничко истраживање, као квантитативно истраживање, интересантни су начини који дају: случајни једноставни узорак; случајни систематски узорак; случајни стратификовани узорак и случајни (кластер) узорак (Бале, 2003:3).

Грешка у случајном узорку дешава се у свим узорцима који се заснивају на вероватносним методама и тешко ју је избећи зато што ниједан узорак не може никада потпуно да представи популацију од интереса. Увек ће постојати раскорак између репрезентативности узорка и познате популације или непознатих карактеристика популације. Величина грешке у случајном узорку се, уопште узев, смањује пошто се величина узорка повећава. Успешан случајно изабран узорак изискује довољно велик узорак. Ако је узорак довољно велики, онда разлике у исходу које постоје између група биће откривене статистички; ако је узорак сувише мали, важне разлике могу да се изгубе. Већа величина узорка, више сужава интервал поверења и стога је много прецизнији студирани налаз (Thomson, 1990: 2/4).

3.4. Начин на који се испитаници бирају у узорак квалитативних истраживања

Избор узорка, који је карактеристичан за квалитативна истраживања, заснива се на *невероватносним методама узорковања*. У овим истраживањима често се користе узорци испитаника који немају подједнаку вероватноћу да буду извучени из популације, односно не формирају се случајним избором. Такав избор испитаника изводи се из различитих разлога и у разне сврхе. Основно је знати да узорци испитаника који нису случајно изведени из основне (теоретске) популације, нису погодни за генерализацију налаза истраживања на већу групу, односно популацију. Међутим, такви узорци могу да се користе за генерализацију или креирање неких специфичних теорија, а могу да се развијају и неки специфични модели. Невероватносне методе узорковања које могу да се користе у

квалитативним истраживањима су следеће: квотни узорак; пригодни узорак; намерни узорак и узорак „снежних грудви“ (Бале, 2003: 5). Питање величине узорка није овде тако важно, али је важно питање укључивања и искључивања из узорка. (Allmark, 2004: 3/4).

4. Да ли истраживачки узорци треба да одразе разноврсност популације?

4.1. Општи поглед

У одредби § 2.2.7. Оквира за управљање истраживањем у здравству и социјалној заштити (*Research Governance Framework/RGF*), који је донело британско Одељење за здравље 2001. године, каже се: „Истраживање и они који га врше треба да поштују различитост људских култура и услова и да узму у пуној мери у обзир у плану истраживања, његовом предузимању и извештавању, етницитет, пол, онеспособљеност, године старости и сексуалну оријентацију. Другим речима, истраживачи треба да узму у обзир мултикултурну природу друштва. Ово је особито важно када количином истраживачких доказа који одражавају разноврсност популације располажу политичари“ (Allmark, 2004: 1/6). Пратећи документ о Правилима управљања за комитете за етику истраживања (*Governance Arrangements for Research Ethics Committees/GAFRECs*), који је донело, такође, британско Одељење за здравље 2001. године, садржи одредбу у § 8.8, према којој „локални комитети за етику истраживања“ (*Local Research Ethics Committees/LRCs*) информису испитанике истраживања на језику који није енглески, као о „месном (локалном) питању“. Такође се обавезују сви комитети за етику истраживања, и локални (*LRCs*) и мултицентрични (*MRECs*), да се реосигурају у погледу „карактеристика популације из које ће испитаници истраживања бити бирани (које укључују пол, године старости, писменост, културу, економски статус и етничко порекло) и да оправдају ма које одлуке које доносе у овом погледу“ (§ 9.14. *GAFRECs*) (Allmark, 2004: 1/6, fn. br.2). Ове препоруке настале су као резултат спознаје да се етничко порекло у узорцима испитаника истраживања разликује од етничког порекла у општој популацији. Цифре из САД сугеришу да су тамо недовољно представљене групе Афроамериканци и Мексиканци. Слична ситуација је и у Великој Британији: људи по пореклу из Азије и западне Индије недовољно су представљени у узорцима испитаника истраживања; постоје нека истраживања која потврђују ово гледиште (Allmark, 2004: 1/6, fn. br.3-6). Сходно томе, комитети за етику истраживања морали би да тумаче Оквир за управљање истраживањем (*RGF*) о разноврсности популације тако што би се овај документ превео за употребу у местима у

којима висока пропорција популације не говори енглески језик, као први језик. Комитети за етику могли би да поставе и ригорозније захтеве, на пример, да преводиоци буду расположиви за интервјуе са људима из етничких мањина. Комитети би могли да захтевају, такође, посебно циљану популацију, као што су хомосексуалци, да би осигурали да узорак одражава културне разлике.

Међутим, британски правни писац *Allmark* у чланку „Should research samples reflect the diversity of the population?“, доказује да одговор комитета за етику истраживања на захтев из одредбе § 2.2.7. *RGF* треба да буде софистициранији, јер пропорционално представљање различитих група у истраживачким узорцима не доказује правичност. Само искључивање из укључивања у истраживачки узорак није неправедно само по себи. Стваран интерес је да резултати истраживања, из којих су искључене мањине, жене, деца, стари, итд., неће нужно бити неприменљиви на ове групе. То је оно што би било неправично. Према томе, *истински важно питање јесте да ли искључивање из укључивања у узорак истраживања значи уједно и искључивање из користи резултата истраживања* (*Allmark*, 2004: 1-2/6).

Исходишна мисао одредбе § 2.2.7. *RGF* је да је неправично према мањинама, женама, старима или деци да не буду представљени у узорцима истраживања. У овом контексту, „правичност“ се тиче дистрибутивне правде. Идеја дистрибутивне правде је да чланови друштва треба да добију свој правичан удео у теретима и користима истраживања. Да ли је забрињавајуће искључивање из истраживачких узорака? Ово питање може да се подели у два даља питања. Прво, да ли је *просто укључивање* у истраживачки пројекат из којег су искључене мањине, жене, стари, деца, итд., непоштено лишавање користи? Друго, да ли ово искључивање може да води до тога да мањине, жене, стари, деца, итд., буду лишени користи резултата истраживања? У одговору на ова питања корисно је да се испита правичност и користи резултата квантитативних истраживања и правичност и користи резултата квалитативних истраживања.

4.2. Правичност и користи резултата квантитативних истраживања

Прво ћемо испитати дејство третмана лековима код квантитативних истраживања. Лекови се разликују у свом дејству на појединце. Да се они не разликују, не би био потребан широк низ испитивања лекова. Разлике у дејству истог лека на различите људе назива се *полиморфизам*. У принципу, постоје три разлога за полиморфизам.

Први разлог тиче се средине, на пример, разлика у исхрани (као што је присуство много масноћа или премало соли) чине неке лекове ефикаснијима. Други разлог је културни и уско је повезан са првим разлогом. На пример, у неким културама постоје жалбе на третман леком као питања по себи, или у другима постоји вероватно присуство алтернативних медицина, као што је акупунктура, које могу да промене фармакокинезу, итд. Трећи разлог је генетски. Људи наслеђују гене који контролишу метаболизам јетре и то може да резултира или у спором или у брзом метаболисању лекова. Спор метаболизам ће учинити да лек буде мање делотворан и вероватније је да ће лек испољити токсична дејства.

Разлози околине и културе вероватно су само знаци за основни (примарни) узрок. Отуда, када се разлике у дејству третмана заснивају на култури, онда ваља тражити посебно понашање које је узрокове разлике - на пример, много соли у исхрани негативно утиче на ефикасност антихипертензивних лекова. Када се разлике заснивају на генима, верује се да су сâми гени узрок томе. Из овог разлога, истраживања полиморфизма усредсређују се на генетику као узрок. С друге стране, висок удео разлика у дејствима лекова шире је заснован на расним или етничким поделама. Ово даје основ за мишљење да би било неправично да се етничке и расне групе искључе из узорка популације при истраживању лекова (Allmark, 2004: 2-3/6).

Међутим, овде је потребан опрез. Иако су неки амерички аутори до недавно заговарали став да су расне и етничке разлике засноване на генетици вероватно тачне јер се заснивају на великим разликама у дејствима третмана, већ је сасвим установљено да су генетске разлике између расних група сићушне и да постоје веће разлике унутар расних група него између њих. У случају етничких група, много је вероватније да ће постојати генетска линија од детета до родитеља, од бабе до деде, итд. Као такве, генетске разлике између етничких група много су приметније него генетске разлике између раса. Из тога се закључује да између различитих етничких група постоје извесне генетске разлике. Ипак, етницитет је у већој мери самоперципирање, него што је објективна чињеница. Осим тога, даљи проблем који настаје из закључка да постоје генетске разлике између етничких група јесте како да се људи, на крају, сместе у одређене категорије, на пример, човек окарактерисан као Афро-Карибљанин може да има различито етничко порекло по мајчиној и по очевој линији; може да има једног родитеља који је белац. *H. MeBeth* покушао је да открије разлике између етничких група, али је закључио да су прецизне дефиниције немогуће „због одсуства значајних граница“ (Allmark, 2004: 3/6. fn. br. 20 i fn. br. 21).

С друге стране, на полу заснован полиморфизам сасвим је установљен за неке лекове, на пример алкохол. Не само да неки лекови различито утичу на мушкарце и жене, већ жене могу да испоље полиморфизам током различитих фаза менструалног циклуса, исто као и пре и после менопаузе. Најзад, постоје докази да су године старости фактор у полиморфизму. Различито дејство лекова на децу и старије приметније је него између других група (Allmark, 3/6, fn. br.7; fn. br.8 i fn.br.22).

Са овим чињеницама на уму, враћамо се на одредбу § 2.2.7. *RGF* и на питање како комитети за етику истраживања (*RECs*) и истраживачи треба да одговоре на околност да су разлике у дејству третмана присутне између група, шта год да је разлог. У том контексту, размотрићемо неколико ситуација.

4.2.1. Препознавање истраживања у којима је представљање од значаја

Одредба § 2.2.7. британског Оквира за управљање истраживањем у здравству и социјалној заштити (*RGF*) одабира групе, као што су оне засноване на полу, роду и годинама старости. Од тога, род и године старости вероватно су основе за полиморфизам. Тамо где је вероватно да је разлика у дејству третмана присутна, било би корисно да се у ма ком предлогу истраживања та разлика препозна. Ако би истраживач предузео истраживање о новом анти-епилептичном леку, на пример, о врсти као што је *clonazepam*, онда изгледа вероватно да ће дејство третмана бити различито за оне кинеског или јапанског порекла. У вези с тим, *J. Johnson* каже: „Могуће је да се препознају они лекови који ће највероватније показати разлике у својој фармакокинетици. На пример, лек који се потпуно отклања из бубрега путем филтрације и респирације и није јако везан за плазматичне протеине ... није вероватно да ће испољити расне разлике у својој кинетици“ (Allmark, 2004, 3/6, fn. br.16). Другим речима, обликовање узорка је од интереса, *једино* ако није вероватно да ће постојати разлике у дејству третмана међу појединим групама када се истраживање односи на лек. У супротном, резултати истраживања биће примењени широм свих група без обзира ко су били испитаници у узорку истраживања.

4.2.2. Ако је представљање од значаја, онда је неопходно подесно анализирање подгрупе

Ако постоји основ да се очекују различита дејства третмана између група, онда просто представљање у узорку неће бити довољно. На пример, ако четири узорка укључују 3% етничких група за које се дејство третмана разликује од осталих узорака, онда ће овај резултат бити „прогутан“

обухватним резултатом. У том случају, истраживачу ће бити потребно да анализира посебно подгрупу да би препознао различита дејства третмана. Ово има две значајне последице за комитете за етику истраживања (*RECs*) и за истраживаче. Прва је да ако је комитет за етику истраживања одредио која група мора да буде представљена у клиничком истраживању, онда комитет мора да одреди, такође, да анализа подгрупе мора да се учини или, бар, да подаци морају да буду сакупљени на такав начин да налази подгрупе могу да се испитају у будућности. Ако се инсистира на учествовању подгрупе, то није довољно све док се нешто не учини са резултатима истраживања. Друга значајна последица јесте да удео (пропорција) таквих подгрупа у узорку није важна. Оно што је важно јесте да постоји довољан број извршенх анализа подгрупе. Осим тога, ако је комитет за етику истраживања одредио да се изабере узорак поједине подгрупе, онда би задатак комитета за етику био да осигура да се спроведе нужан/потребан избор узорка. Ово би могло да изискује циљани избор узорка у неким случајевима (Allmark, 2004: 3/6).

4.2.3. Представљање је само делимично локално питање

Одредба § 2.2.7. *RGF* одређује да је представљање мањина локално питање. Стога, истраживач мора да тражи да се прибави превод информације ради добијања информисаног пристанка на учешће у истраживању на језику једне популације која има висок удео у целокупној популацији, на пример, Јужних Азијата. На тај начин, исказује се, у ствари, само површно поштовање према овој мањини. Ако се мањине представљају, то је због могућности да постоје разлике у дејству третмана; ово је, међутим, једно питање науке. *Научна питања нису, и не би требало да се сматрају, као месно/локално питање* (крзив – ВК).

Но, постоји други смисао у коме је разумно да се представљање мањина третира као локално питање. У једној обалсти са високом пропорцијом одређене подгрупе, локални комитет за етику истраживања (*LRC*) не би требало да инсистира на њеном представљању у сваком истраживању, већ само у оним клиничким истраживањима у којима веродостојно може да се очекује да ће подгрупа реаговати различито на лек који се испитује/студира.

С друге стране, представљање није локално питање за, бар, још две групе људи поменуте у одредби § 2.2.7. *RGF*; једна подразумева да су разлике у годинама старости и у роду једнако распоређене широм популације. Исто се не би могло рећи у погледу економског статуса и пола; представљање ових група вероватно је важније за квалитативна истраживања.

4.3. Правичност и користи резултата квалитативних истраживања

Фактори као што су етничко порекло, пол, род и економски положај вероватно су знаци за значајне културне разлике. Ове разлике могу бити од велике важности за квалитативна истраживања/студије о социјалним феноменима. Као такве, ове групе, ако су искључене из квалитативног истраживања, могу бити лишене његових користи.

Искључивање група из квалитативног истраживања које има политичке последице је *prima facie* неправично. Квалитативна истраживања, како је већ било споменуто, нису великог опсега и немају политичке последице по себи. Сваки мали низ студија доприноси једној свеукупној слици. Ова свеобухватна слика биће обмањива, ако су неке од горе наведених група искључене, и водиће ка неправичним политичким одлукама. Мешавина култура у узорку ових истраживања тешко да би био један подесан одговор на овај проблем. Величине узорака у квалитативним истраживањима често су врло мале. Ако се овом дода чињенице да је број култура врло велики, онда је јасно да је такво уговарање тешко изводљиво. Одредба § 2.2.7. *RGF* и не тражи да се тумачи тако као да захтева овакво уговарање. У последњој реченици се само каже: „Особито је важно да је садржина истраживачких доказа који одражавају разноврсност популације на располагању политичарима“. Најбољи начин да се то осигура јесте да се охрабре квалитативна истраживања. У принципу, ако се остави истраживачима квалитативних истраживања да студирају културна, социјална и друштвена питања која буде њихову радозналост, онда ће се садржина истраживачких доказа који одражавају разноврсност популације у већој мери развити.

Но, једна ограда је неопходна. Квалитативно истраживање може да буде и великог обима, на пример, ако влада наручи истраживање о ставовима према донацији органа са намером да измени политику од оне која захтева пристанак рођака до оне о претпостављеном пристанку. Ако су ове препоруке потпуно неприхватљиве за групу која је искључена из узорка овог истраживања, онда би било јачих основа за комитете за етику истраживања да кажу да истраживачи морају да обезбеде да ова група буде културно представљена у узорку у овој врсти квалитативног истраживања.

5. Закључак

Упркос преовлађујућем моралном и правном ставу да *интереси и благостање појединца као испитаника истраживања имају предност у односу на интересе науке и друштва*,⁴ људи нису, уопште узев, вољни да се укључе у истраживања, посебно не у клиничка истраживања. Чак и када је осигуран правичан избор људи као испитаника у узорак истраживања, чему је био посвећен овај рад, још увек постоји отпор код људи да се укључе у клиничка истраживања. Медицинска заједница уочила је неколико препрека које томе стоје на путу:

Прва је препрека недостатак свести о прикладности клиничких истраживања. Неки лекари мисле да ниједно клиничко истраживање не би било прикладно за њихове пацијенте. Други, опет, нису свесни расположивости клиничких истраживања.

Друго, лекари нису вољни да „изгубе контролу“ над лечењем својих пацијената и ако би они морали да упуте пацијенте негде другде да се укључе у истраживање, лекари би пореметили односе са својим пацијентима.

Треће, постоји уверење да је стандардна медицинска терапија најбоља. Неки лекари верују да експериментални медицински третман у клиничком истраживању није толико добар колико је стандардан третман. С друге стране, истраживачима је непријатно да признају да постоји несигурност у погледу тога који је медицински третман бољи у *трећој фази* клиничког испитивања лека или медицинског третмана или медицинског средства.

Четврто, дужина и детаљи истраживачких протокола одвраћају пацијенте од учешћа у клиничким истраживањима. Могућност да ће бити изложени додатним трошковима, иако се они надокнађују, за многе је застрашујућа. Пример за то су људи из нижих друштвено-економских класа друштва и у САД и другде у Европи. С друге стране, у нашој земљи недостају ови подаци. Међутим, нама је познато, као члану етичког одбора у једној београдској здравственој установи, да се клиничка испитивања лекова и медицинских средстава, по правили, међународна и мултицентрична, непрекидно одвијају у тој установи, а да пацијенти-испитаници сâми плаћају за лек

4 Упор. § 6 нове *Хелсиншке декларације*; члан 2 Конвенције о људским правима и биомедицини Савета Европе, из 1997, која је ступила на снагу 1. децембра 2009. године; члан 3 Додатног протокола Конвенције о људским правима и биомедицини Савета Европе, који се тиче биомедицинских истраживања, који је ступио на снагу 1. децембра 2009; члан 3 Унескове Унивезалне декларације о биоетици и људским правима (2005); члан 60, став 1 Закона о лековима и медицинским средствима Србије, *Службени гласник РС*, бр. 30/2010; Јаков Радишић „Биомедицинска истраживања или огледи на човеку“, *Медицинско право*, Универзитет „Унион“ и „Номос“, Београд 2008²: 253–254.

који лекари-истраживачи те установе клинички испитује на њима. Стога, није чудно што лекари-истраживачи нису у стању да укључе у узорак више од шест-седам пацијената као испитаника у испитивање нових лекова.

Пето, према студијском прегледу који је извршило Америчко друштво за клиничку онкологију (*American Society of Clinical Oncology*) 2000. године, најзначајнији разлог због кога се пацијенти не одазивају на позив да се укључе и због кога се не уписују у клиничка истраживања је интензивност папиролошког рада на прикупљању података уопште и у поступку информисаног пристанка, посебно. Узорковање и придржавање протокола истраживања сасвим су блиско повезани пошто они изабрани у узорак и уписани морају да се прате до завршетка студије.

Шесто, препреке из угла пацијената укључују: недостатак средстава на страни ограниченог здравственог осигурања пацијента; пацијенти имају страх да буду „заморчићи“; страх да ће добити плацебо⁵ уместо медицинског третмана и страх од непознатог; конфузија у погледу разлике између истраживања и лечења; уверење да су истраживачу важнији циљеви истраживања него добробит пацијента; недовољно поштовање истраживача, што се посебно односи на расне и етничке мањине, жене и старе и, најзад, неповерење у истраживаче у светлу сазнања о ранијим злоупотребама (на пример, Tuskegee студија нелеченог сифилиса, Frank, 2004: 33, fn. br.18).

С друге стране, ако друштво жели да убрза испитивање нових лекова и медицинских третмана и да омогући широку доступност одобрених лекова и медицинских третмана, повећање броја испитаника-пацијената изабраних у узорке и уписаних у клиничка истраживања од врхунске је важности. На питање како да се то постигне, није лако дати одређен одговор, посебно у светлу податка да само 28% људи сматра да су клиничка истраживања у САД етична (Frank, 2004: 35, fn. br.27).

⁵ Плацебо је препарат који садржи фармаколошки неутралну супстанцу, а по облику и изгледу не разликује се ни по чему од новог лека који се испитује, (*Радишић, 2008*: 256, фн. бр. 11).

Литература

Allmark, B.P. (2004). „Should research samples reflect the diversity of the population?“, *Journal of Medical Ethics*, 30: 185-189, doi:10.1136/jme.2003.004374, str.1-6, Retrieved 12, July 2012, from <http://jme.bmj.com/content/30/2/185.full>

ASSERT, „Fair Subject Selection“, str.1-2, Retrieved 23, November 2012, from <http://www.assert-statement.org/fairss.html>

Бале, Г. (2003). „Методологија кинезиолошких истраживања“, Факултет физичке културе, Нови Сад, str.1-10, Retrieved 12, December 2012, from www.kinesis.co.yu

Beyea, S, Laslie, N. (1997): “Selecting samples for research studies requires knowledge of the populations of interest“, *AORN Journal*, Oct, str.1-4, Retrieved 17, July 2012, from http://findarticles.com/p/articles/mi_m0FSL/is_n4_v66/ai_19996778

Додатни протокол Конвенције о људским правима и биомедицини Савета Европе, који се тиче биомедицинских истраживања (Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Biomedical Research), Strasbourg, 25 January 2005, entered into force 1 december 2009, Retrieved 10, June 2010, from <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/195.htm>

Ezekiel E, Wendler, D, Grady, C:(2000). „What Makes Clinical Research Ethical?“ *Journal of American Medical Association/JAMA*, May 24/31, Vol. 283, No.20, str.2701-2711, Retrieved 15, September 2011, from www.jama.com

Frank, G (2004). „Current challenges in Clinical Trial Patient Recruitment and Enrollment“, *SOCRA SOURCE*, February, str-30-38, Retrieved 19, August 2012, from https://www.sorce.org/pdf/200402_Current_Challenges_Recruitment_Enrollment.pdf

Kazerooni, E. (2001). „Population and Sample“, *American Journal of Rengenology*, *AJR*, Vol.177, no. 5, November, str. 993-999, Retrieved 11, July 2012, from <http://www.ajronline.org/content/177/5/993.full>

Клајн Татић, В. (2012). Етички и правни положај људи као субјеката биомедицинских истраживања и клиничких огледа, изд.Институт друштвених наука, Центар за правна истраживања, Београд

Конвенција о људским правима и биомедицини Савета Европе (Convention for the Protection of Human Rights with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine), Oviedo, 4 April

1997, entered into force 1 December 2009, Retrieved 10, Juny 2010, from <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/164.htm>

Међународни водичи за биомедицинска истраживања која укључују људе Савета међународних организација медицинских наука (Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, Geneve 2002, Retrieved 26, March, 2009, from http://www.cioms.ch/frame_guideline_no_200.htm

The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, U.S. Department of Health, Education and Welfare, The Belmont Report – Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research (1979), Research DHEW Publication No.(OS) 1978-0014, Washington, DC: U.S. Government Printing Office

Пречишћен текст Хелсиншке декларације из 2000, 2002. и 2004. усвојен је у Сеулу 2008. године (WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2000, 2002. и 2004, ДоН 2008), стр.1-13, Retrieved 13 March 2009, from <http://www.archive.org/web/200710272241-23/www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>

„Qualitative Vs. Quantitative Research Differences“, str.2-6, Retrieved 10, October 2012, from http://www.ehow.com/info_8094966_qualitative-vs-quantitative-research-differences.html

Радишић, Ј. (2008). Медицинско право, изд. Универзитет „Унион“ и „Номос“, II преађено и допуњено издање, Београд

Sanchez, A.: „The difference between qualitative and quantitative research“, str.1-2, Retrieved 10, October 2012, from <http://e-articles.info/e/a/title/THE-DIFFERENCE-BETWEEN-QUALITATIVE-AND-Q..>

The Differences in Quantitative & Qualitative Research“, str.4-6, Retrieved 10, October 2012, from http://www.ehow.com/info_7925687_differences-quantitative-qualitative-research.html

Thomson, C. (1990). „If you could just provide me with a sample: examing sampling in qualitative and quantitative research papers“, Evidence Based Nursing, 1999; 2:66-70, doi: 10.1136/ebn.2.3.68, str.1-4, Retrieved 12, July 2012, from <http://bmj.com/content/2/3/68.full>

Trinity College, „Recruitment + Selection of Subjects“, str. 1-3, Retrieved 1, August 2013, from <http://www.trin.coll.edu/Academies/dean/research/review/Pages/Recruitment.aspx>

Унескова Унивезална декларација о биоетици и људским правима (2005), изд. „Celab“, Унеско и биоетика, Збирка основних докумената, Center for Ethics and Law in Biomedicine 2008, 20-28

United States Department of Health and Human Services, 45 Code of Federal Regulations Part 46, „Protection of Human Subjects/Subpart D: „Additional Protections for Children Involved as Subjects in Research“ (2005), Retrieved 19, March 2009, from <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm>

Закон о лековима и медицинским средствима Србије, Службени гласник РС, Бр. 30 (2010)

Vesna Klajn Tatić, LL.D
Senior Research Associate,
Institute of Social Science in Belgrade

Equitable Sampling of Participants in Biomedical Research and Clinical Experiments

Summary

There are several aspects of the requirement to provide for an equitable sampling of research participants. On the one hand, equitable sampling implies that the scientific research objectives shall be the cornerstone for determining the groups and individuals to be selected and included as research participants, rather than some other properties which are unrelated to research objectives (such as the subjects' vulnerability or privileges). On the other hand, groups and individuals should not be denied the opportunity to participate in scientific research without a solid scientific justification. The concept of equitable sampling also implies that groups and individuals that have borne the risks and burden of research should enjoy some benefit from the research. The unjustified and excessive inclusion of certain groups as research participants is equally unfair and inequitable as their unjustified and excessive exclusion from research. In many cases, the excessive inclusion of some groups is often based on the administrative availability of population rather than on the scientific rationale, which is considered unacceptable.

In the British and American law, the sampling of research participants has to be a reflection of the multi-cultural society, which implies taking into account the participants' ethnicity, gender, disability, age and sexual orientation in the process of planning, executing and implementing the research plan. However, literature shows that the exclusion of some groups from participation in the research is not the most important issue in sampling but whether it concurrently implies the exclusion from the benefits stemming from the research results, which would be unfair. In addressing these issues, the literature differentiates between equitable sampling in terms of benefits from a quantitative research and equitable sampling in terms of benefits from a qualitative research. Generally, sampling in the quantitative research is considered to be of interest only if the research is most likely to yield substantial difference in the effects of including a particular group (for example, in case of testing the effects of some medications). Otherwise, the research results will be applied across all groups regardless of who the research participants are. Factors such as ethnicity, sex, gender or economic status are most likely indicators of tangible cultural differences. In case the exclusion of some group from a quantitative research

has some political implications, it is *prima facie* inequitable. In principle, if the researchers in qualitative research are free to study the cultural, social and societal issues that kindle their curiosity, then the population diversity will be more significantly reflected in the the content of research findings.

Keywords: equitable sampling, research participants, samples and sampling, quantitative and qualitative research, refusal to participate and sign in for research studies.