

Pitanje pristanka osoba s neurokognitivnim poremećajima u području kliničkih istraživanja

/ *The Problem of Informed Consent of Persons with Neurocognitive Disorders in Clinical Investigations*

Suzana Uzun^{1,2}, Oliver Kozumplik^{1,2}, Dubravka Kalinić³, Nela Pivac⁴, Ninoslav Mimica^{1,3}

¹Klinika za psihijatriju Vrapče, Zagreb; ²Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Medicinski fakultet Osijek, Osijek; ³Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb; ⁴Institut Ruđer Bošković, Zagreb, Hrvatska

/ ¹ University Psychiatric Hospital Vrapče, Zagreb, ² Josip Juraj Strossmayer University in Osijek, School of Medicine, Osijek; ³ University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb; ⁴ Institute Ruđer Bošković, Zagreb, Croatia

Podatci s početka milenija ukazivali su na prevalenciju Alzheimerove bolesti od 24,3 milijuna oboljelih u svijetu, ali i na očekivani značajni godišnji porast broja novih slučajeva demencije, koji sada iznosi već 4,6 milijuna. Što se tiče najnovijih globalnih procjena možemo se osloniti na procjenu ADI-a (*Alzheimer Disease International*), krovne udruge koja okuplja 80 nacionalnih Alzheimer organizacija, iz koje je razvidno da danas u svijetu ima više od 47 milijuna osoba s demencijom. No, zabrinjava tvrdnja da će broj oboljelih i nadalje progresivno rasti. Biomedicinska istraživanja su neprocjenjiv (i jedini) izvor novih spoznaja i znanja zahvaljujući kojima je postignut značajan napredak u području medicine u prošlom stoljeću (a što traje i danas). U području kliničkih istraživanja osobe s demencijom su vulnerabilna skupina. Zakonska odredba prema kojoj se onemogućava davanje pristanka za sudjelovanje u istraživanjima od strane zakonskog zastupnika je potencijalno ograničavajući faktor u kontekstu istraživanja koja uključuju osobe s demencijom. U području psihijatrije nužna je procjena pacijentove sposobnosti za davanje informiranog pristanka. S obzirom na specifičnosti mentalnih poremećaja ova procjena je nužna u cilju zaštite bolesnika i njegova prava na izbor medicinskog postupka kao i u cilju izbjegavanja zlorabe u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

/ From the beginning of the millennium showed that the prevalence of Alzheimer's disease was at 24.3 million of patients globally, but also anticipated a significant increase of the number of new cases of dementia, which are currently at 4.6 million. Currently, based on estimates from the ADI (Alzheimer Disease International), a head association that aggregates data 80 national Alzheimer organizations, it is apparent that there are more than 47 million persons with dementia in the world today.

However, what is concerning is the statement that this number will continue to grow progressively. Biomedical investigations are an invaluable (and the only) source of new knowledge, thanks to which significant progress has been achieved in medicine during previous century and continues to be achieved today.

In the field of clinical investigations, persons with dementia represent a vulnerable group. The legal representative of the person with dementia cannot give consent for participation in clinical investigation, which represents a potentially limiting factor for clinical investigations that include persons with dementia. In psychiatry, the evaluation of patient competence for giving informed consent is necessary. Given the specificity of mental disorders, this evaluation is necessary in order to protect the patient and their choice of medical procedure as well as to avoid misuse in everyday clinical practice.

ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Doc. dr. sc. Suzana Uzun, prim., dr. med.

Klinika za psihijatriju Vrapče

Bolnička cesta 32

10 090 Zagreb, Hrvatska

Tel: +385 1 3780 682

E-pošta: suzana.uzun@bolnica-vrapce.hr

KLJUČNE RIJEČI / KEY WORDS:Alzheimerova bolest / *Alzheimer's disease*Demencija / *Dementia*Etika / *Ethics*Kliničko istraživanje / *Clinical investigation*Informirani pristanak / *Inform consent***NEUROKOGNITIVNI POREMEĆAJI**

Sindrom demencije može se javiti zbog brojnih različitih bolesti i poremećaja, pa se tako danas navodi preko 100 uzroka i stanja koja mogu dovesti do demencije. Iako postoje podijeljena mišljenja o učestalosti pojedinih stanja koja dovode do demencije, opće je mišljenje da na Alzheimerovu bolest (AB) otpada nekih 60-70 % od svih slučajeva, što je svakako najčešći uzrok demencije (1).

Podatci iz 2001. godine ukazuju na prevalenciju AB od 24,3 milijuna oboljelih u svijetu. Svake godine bilježi se 4,6 milijuna novih slučajeva demencije (2). Što se tiče najnovijih globalnih procjena možemo se osloniti na procjenu ADI-a (*Alzheimer Disease International*), krovne udruge koja okuplja 71 nacionalnu Alzheimer organizaciju, iz koje je razvidno da danas u svijetu ima 35 milijuna osoba s demencijom. No, zabrinjava tvrdnja da će broj oboljelih i nadalje progresivno rasti, pa se tako u 2030. godini očekuje 65 milijuna, a u 2050. godini čak više od 115 milijuna osoba s demencijom u svijetu. Taj predviđeni veliki rast broja oboljelih temelji se na pretpostavci da će se u mnogoljudnim zemljama svijeta (Kina, Indija) životni vijek značajno produljiti, te da će tamo i dijagnostika napredovati (3). U Republici Hrvatskoj svake godine od AB-a oboli 3.000 osoba, a procjenjuje se da je ukupan broj osoba koje boluju od demencije i žive u Hrvatskoj oko 87.000 (1). S obzirom na de-

mografski trend starenja stanovništva, valja očekivati znatan porast broja oboljelih, budući da incidencija bolesti raste s dobi te je iz današnje perspektive izgledno da će jedna od tri osobe koje su starije od 65 godina umrijeti od demencije (4).

Nakon (ranog) postavljanja dijagnoze indicirano je promptno liječenje jednim ili pak kombinacijom antidementiva, što predstavlja standardnu farmakološku terapiju AB, a uz to se po potrebi daju i drugi psihofarmaci (antidepresivi, anksiolitici, hipnotici, antipsihotici i drugi) (1).

Glavno uporište za liječenje bolesnika s blagim i umjerenim oblikom Alzheimerove demencije (AD) je upotreba centralno djelujućih inhibitora acetilkolinesteraze kojima se pokušava nadoknaditi manjak acetilkolina (ACh) u moždanoj kori i hipokampusu. Parcijalni N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonist je odobren za liječenje umjerene i teške Alzheimerove bolesti (5). Danas kada demenciju nastojimo dijagnosticirati što ranije, bitno je oboljelima i njihovim obiteljima ponuditi kontinuirani i što kvalitetniji program liječenja i skrbi. Alzheimerova bolest odnosno demencija je stanje koje ne možemo izliječiti, ali upotrebom standardnog (simptomatskog) farmakološkog liječenja antidementivima i drugim psihofarmcima moguće je usporiti prirodni tijek bolesti, poboljšati kvalitetu života oboljelih i njihovih njegovatelja (6).

KLINIČKA ISTRAŽIVANJA U PODRUČJU PSIHIJATRIJE: DOBRA KLINIČKA PRAKSA

Klinička ispitivanja u području psihijatrije značajno doprinose skrbi za osobe s duševnim smetnjama. Potreba za znanstvenim i kliničkim istraživanjima na području Alzheimerove demencije i drugih demencija nužna je i stavlja pred kliničare brojna pitanja. Razmišljanja o etici u znanstvenim istraživanjima naročito su usmjerena na područja onih biomedicinskih istraživanja koja se provode na čovjeku, a posebno na vulnerabilnim skupinama što uključuje bolesnike s Alzheimerovom bolesti i drugim neurokognitivnim poremećajima. Kako bi se izbjegli ili smanjili mogući sukobi interesa u bilo kojoj kliničkoj fazi ispitivanja novog lijeka, i kako bi se što potpunije zaštitila krucijalna osoba u kliničkom ispitivanju, a to je uvijek ispitanik (što je i najvažnije pravilo etičkog ponašanja u kliničkom pokusu), stvorene su određene međunarodne preporuke i standardi kliničkog ispitivanja (7). Poznato je da je cilj svakog biomedicinskog istraživanja sustavno sakupljanje i analiziranje podataka, koji će omogućiti stvaranje određenih zaključaka značajnih za budućnost, a glavna uloga čovjeka koji izravno sudjeluje u biomedicinskom istraživanju je služiti kao izvor takvih podataka (8).

Etika u istraživanjima (engl. *research ethics*) bavi se etičkim pitanjima koja nastaju provođenjem istraživanja (9). Načela suvremene etike u istraživanjima su kodificirana u Nürnberškom kodeksu iz 1947. godine, a proširena u Helsinškoj deklaraciji Svjetskog liječničkog udruženja 1964. godine (10). Danas postoji veći broj propisa i smjernica koje se odnose na klinička istraživanja, kao što su CIOMS Međunarodne etičke smjernice za biomedicinska istraživanja na ljudima i Helsinška deklaracija Svjetskog liječničkog udruženja (11-13). Načela Helsinške deklaracije ugrađena su i u prve smjernice dobre kliničke prakse odnosno GCP (engl. *Guidelines for Good Clinical Pra-*

ctice / GCP), koje su objavljene 1978. godine (14). Smjernice GCP odnose se na planiranje, provođenje, obavljanje, nadzor, analizu i izvještavanje o pokusima na ljudima. Usklađenost kliničkog pokusa sa smjernicama GCP-a znači da će sva prava, sigurnost i dobrobit ispitanika biti zaštićeni, te da će podatci dobiveni u pokusu biti vjerodostojni (14). Legislativnu ulogu imaju nacionalni i europski zakoni, poput Direktive za klinička ispitivanja Europske unije (11-13). U Hrvatskoj su istraživanja koja uključuju osobe s duševnim smetnjama dodatno regulirana Zakonom o zaštiti osoba s duševnim smetnjama, u dijelu koji se odnosi na posebne medicinske postupke i biomedicinska istraživanja (15). U svim međunarodnim smjernicama spominju se tri najvažnija etička načela, koja trebaju biti uvijek uključena u sva istraživanja koja se obavljaju na ljudima. To su načelo poštivanja čovjeka kao osobe u smislu njegove autonomije i zaštite, načelo dobronamjernosti i načelo pravednosti (16,17).

KONCEPT INFORMIRANOG PRISTANKA U KLINIČKIM ISTRAŽIVANJIMA

Informirani pristanak (engl. *informed consent*) je „medicinsko-etičko područje koje povezuje temeljnu etičku spoznaju s kliničkom praksom i odnosom prema bolesniku u kojem dolazi do izražaja analiza i vrednovanje spoznajnog medicinskog i etičkog potencijala u pitanjima: poštovanja bolesnikove osobnosti, slobode mišljenja i odlučivanja, zaštite prava bolesnika u medicinskom postupku i biomedicinskom istraživanju, sudjelovanja rodbine, skrbnika ili bolesnikova zastupnika u etičkoj analizi i odlučivanju o bolesnikovu stanju, odnosa prema djeci, bolesnicima i osobama sa smanjenom sposobnošću rasuđivanja, usuglašavanja bolesnika i ispitanika za postupak i istraživanje, te komunikacije između zdravstvenih djelatnika i bolesnika“ (8,18).

Osnovne postavke informiranog pristanka predstavlja Nurnberski kodeks (10). U njegovoj prvoj točki govori se o „dobrovoljnom pristanku kao apsolutno bitnom“ (11). Medicinsko-etička doktrina informiranog pristanka postala je, međutim, temom ozbiljnih znanstvenih rasprava tek početkom 70-ih godina prošlog stoljeća. Sama sintagma prvi put se spominje u literaturi 1957., dok su konkretne rasprave o dužnostima liječnika/istraživača prema bolesnicima/ispitanicima započele 1972., kada je prvi put proglašeno pravo bolesnika na razumljivo informiranje i na temelju njega prihvaćanje ili odbijanje neke medicinske intervencije (11-13). Ovdje je, međutim, potrebno istaknuti kako je informirani pristanak za neku medicinsku intervenciju valjan, ako i samo ako je tom pristanku prethodila informiranost osobe o postupku, ako je osoba dobivenu informaciju pravilno shvatila i na osnovi toga dobrovoljno dala pristanak (12). Upravo ovaj moment ukazuje na važnost pravilnog shvaćanja samog formalnog značenja informiranog pristanka, što je moguće jedino ako se pravilno shvaća upravo njegov sadržaj.

Koncept informiranog pristanka oslanja se na dvije temeljne premise: da bolesnik ima pravo na količinu informacija potrebnu kako bi mogao donijeti informiranu odluku o preporučenom medicinskom tretmanu te da ima pravo prihvatiti ili odbiti prijedlog, odnosno preporuku liječnika. Pravo na odbijanje predloženog medicinskog zahvata samo je druga strana prava na davanje pristanka i s njim čini cjelinu (19).

Koncept informiranog pristanka u svakodnevnoj kliničkoj praksi posjeduje tri dimenzije: pravnu, etičku i kliničku (20). Informirani pristanak praktički se ostvaruje upravo svojom konkretnom primjenom, odnosno funkcijama koje čini u svakodnevnoj kliničkoj praksi, pri čemu se kontinuirano isprepliću sve tri dimenzije: promiče se individualna autonomija bolesnika i ispitanika; potiče se racionalno do-

nošenje odluka; osujećuje uplitanje javnosti; liječnike i istraživače upućuje se na etičku samokontrolu; smanjuje se opasnost od građanske i krivične odgovornosti liječnika, istraživača i njihovih ustanova (21,22). Normativni problemi informiranog pristanka mogu se raspravljati sa šireg stajališta prava ili se pak kao ishodišnu točku može uzeti (bio)etičke principe ili čak normativne vrijednosti (21,22).

S pravne strane pristanak se smješta u kategoriju ugovora, tj. obostranih dogovora koji nastaju susretanjem dviju volja i koji u pristanku imaju svoj tvorni element. Da bi pristanak bio pravno valjan, bolesnik treba poznavati sve na što daje taj pristanak. Dakle, pristanak poprima vlastitost informacije i postaje informirani pristanak. Dužnost dobivanja pristanka bolesnika za bilo koji terapijski program je općeprihvaćena stvarnost koja je ušla u liječničko zakonodavstvo. Razlog tolike važnosti pristanka je u činjenici da pristanak izražava temelj slobode osobe i njezinog prava/dužnosti da bude liječena (23).

Beauchamp i Childress pri definiranju (bio)etičkih principa razlikuju: široko shvaćene principe kao onaj dio bioetike pomoću kojeg se procjenjuje etička realnost i traže odgovori na pitanja i probleme koje u području medicine i zdravstva stvara znanstveno tehnološki napredak te otvaraju prostori za etičko djelovanje; u užem smislu (bio)etički principi su temeljne koordinate odnosa zdravstvenih djelatnika i bolesnika u okviru kojih se taj odnos uspostavlja, razvija i uređuje, te određuje položaj sudionika u tom odnosu (23-25).

Informirani pristanak proistječe iz dvaju (bio)etičkih principa: tradicionalnog, hipokratskog principa dobročinstva i suvremenog principa autonomije. Takvim poimanjem otvara se prostor za praktičnu primjenu informiranog pristanka u zdravstvenim institucijama, odnosno „ukorjenjuje pristanak, odnosno daje pravo na zaštitu autonomnog izbora“, kod pojedinačnih bolesnika, pa sve do sudionika znanstvenih projekata (26).

Važno je napomenuti da je informirani pristanak uvršten u hrvatsko zakonodavstvo i to kroz: Zakon o zaštiti prava pacijenata (Narodne novine, 169/04, 37/08, čl. 6-19), Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama (Narodne novine 11/97, 27/98, 128/99, 79/02, čl. 8-9), Obiteljski zakon (Narodne novine, 116/03, 17/04, 136/04, 107/07, 57/11, 61/11, čl. 89/5), Kazneni zakon (Narodne novine, 125/11, 144/12, čl. 91/10, čl. 182), Konvenciju o pravima djeteta (Opća skupština Ujedinjenih naroda, 1989, Rezolucija 44/25, čl. 12), Konvenciju o zaštiti ljudskih prava i dostojanstva ljudskog bića u pogledu primjene biologije i medicine: konvenciju o ljudskim pravima i biomedicini (Vijeće Europe, 1997, čl. 5-6), te Opću deklaraciju o bioetici i ljudskim pravima (22).

Zakon o zaštiti prava pacijenata stupio je na snagu 11. prosinca 2004. godine. Ovaj Zakon svakom pojedincu kao bolesniku jamči opće i jednako pravo na kvalitetnu i kontinuiranu zdravstvenu zaštitu primjerenu njegovu zdravstvenom stanju, a sukladno općeprihvaćenim stručnim standardima i etičkim načelima, u najboljem interesu za bolesnika, uz poštovanje njegovih osobnih stavova. Osnovna prava koja regulira ovaj Zakon su pravo na: suodlučivanje i pravo na obaviještenost, na prihvaćanje, odnosno odbijanje medicinskoga postupka ili zahvata, na povjerljivost, na privatnost, na održavanje osobnih kontakata, na samovoljno napuštanje zdravstvene ustanove, na pristup medicinskoj dokumentaciji, na zaštitu pri sudjelovanju u kliničkim ispitivanjima, na naknadu štete (16). Informirani pristanak reguliran je u čl. 6. – 21. ovog Zakona (27).

U članku 17 govori se o zaštiti bolesnika koji nije sposoban dati pristanak - za bolesnika koji nije pri svijesti, za bolesnika s težom duševnom smetnjom te za poslovno nesposobnog ili maloljetnog bolesnika, osim u slučaju neodgodive medicinske intervencije, suglasnost iz članka 16. stavka 2. ovoga Zakona potpisuje zakonski zastupnik, odnosno skrbnik bolesnika. U interesu bolesnika osoba iz stavka 1. ovo-

ga članka može suglasnost u bilo koje vrijeme povući potpisivanjem izjave o odbijanju pojedinoga dijagnostičkog, odnosno terapijskog postupka. Ako su interesi bolesnika iz stavka 1. ovoga članka i njihovih zakonskih zastupnika, odnosno skrbnika suprotstavljeni, zdravstveni radnik dužan je odmah o tome obavijestiti nadležni centar za socijalnu skrb (27).

U području kliničkih istraživanja, osobe s demencijom su vulnerabilna skupina. Prethodno spomenute etičke smjernice prepoznaju potrebu dodatne zaštite vulnerabilnih skupina ispitanika (uključujući osobe s demencijom), npr. provođenje istraživanja s vulnerabilnom skupinom dopušteno je samo ako ne postoji alternativa njihovom uključivanju. Zakonska odredba prema kojoj se onemogućava davanje pristanka za sudjelovanje u istraživanjima od strane zakonskog zastupnika je potencijalno ograničavajući faktor u kontekstu istraživanja koja uključuju osobe s demencijom. Uzmimo kao primjer osobe koje su trajno izgubile kapacitet za donošenje odluka, te se za zaštitu i promicanje svojih najboljih interesa u potpunosti oslanjaju na zakonskog zastupnika (npr. osobe u uznapređovalom stadiju demencije) – to znači kako te osobe uopće neće biti u mogućnosti biti uključene u neko istraživanje, čak i ako sudjelovanje u istraživanju za njih ne bi bilo rizik veći od minimalnog (tj. svakodnevnog rizika, ili rizika pri rutinskim medicinskim postupcima, kao što je vađenje krvi), i kad bi istraživanje potencijalno bilo od koristi za te osobe (7).

Prema Havajskoj deklaraciji Svjetskog psihijatrijskog udruženja navodi se sljedeće: „Za djecu i ostale ispitanike koji ne mogu samostalno dati informirani pristanak, pristanak se mora dobiti od pravnog zastupnika.“ Prema Helsinškoj deklaraciji, „medicinska istraživanja sa svim vulnerabilnim skupinama opravdana su ako je istraživanje povezano s potrebama ili prioritetima te skupine, i ako se istraživanje ne može provesti na ne-vulnerabilnoj skupini. Uz to, vulnerabilna bi skupina trebala profitirati od znanja,

praksi ili intervencija koje nastanu kao rezultat istraživanja.“ U istom dokumentu se dopušta mogućnost zamjenskog davanja pristanka od strane ovlaštenog skrbnika. CIOMS smjernice također prepoznaju mogućnost zamjenskog donošenja odluka od strane člana obitelji ili zakonskog zastupnika u slučaju ograničene sposobnosti za donošenje odluka (12,13,28).

Novi Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama izglasan je 2014. godine, a promjene su stupile na snagu 1. siječnja 2015. Prema tekstu usvojenog Zakona, u području psihijatrijskih istraživanja, „pristanak na posebni medicinski postupak i biomedicinsko istraživanje umjesto osobe s duševnim smetnjama ne može dati zakonski zastupnik“ (29).

Prema istom Zakonu važno je utvrditi je li osoba u stanju shvatiti svrhu, prirodu, posljedice i korist liječničkog postupka te na temelju toga donijeti odluku. Ako s duševnim smetnjama nije u stanju donijeti odluku, može se poduzeti samo onaj postupak koji je u njenom najboljem interesu. Ako je riječ o djetetu i maloljetnoj osobi s duševnim smetnjama, odluku donosi zakonski zastupnik pri čemu se u obzir na temelju Zakona može uzeti mišljenje djeteta u skladu s dobi i mentalnom zrelošću. Slična je situacija i s odraslom osobom s duševnim smetnjama. Dani pristanak se može povući pri čemu liječnik mora informirati davatelja pristanka o posljedicama prestanka provođenja medicinske intervencije (29).

Važeći Kodeks liječničke etike i deontologije donijela je Skupština Hrvatske liječničke komore 10. lipnja 2006. U čl. 1. st. 6. Kodeks navodi da će liječnici svoje znanje primjenjivati u skladu s odredbama Kodeksa. Nadalje, u čl. 2. st. 4. navodi se da će poštovati pravo pacijenta da obaviješten prihvati ili odbije pojedinog liječnika ili liječničku pomoć. Ako pacijent nije sposoban o tome odlučivati, odluku donosi zastupnik. Ako pacijent nema zastupnika i s odlukom se ne može pričekati, liječnik će odrediti najbolji način liječenja.

ZAKLJUČAK

Zaključno možemo reći da su biomedicinska istraživanja neprocjenjiv (i jedini) izvor novih spoznaja i znanja zahvaljujući kojima je postignut značajan napredak u području medicine u prošlom stoljeću (a što traje i danas). Etička pitanja u kliničkoj medicini postaju sve aktualnija u kontekstu odnosa bolesnik-liječnik. Osnovne etičke postavke podrazumijevaju respekt autonomije bolesnika i djelovanje u najboljem interesu bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima primjenjuju se ista etička i pravna načela koja vrijede za uobičajenu medicinsku praksu. Usto, klinička ispitivanja strogo su kontrolirana međunarodnim i nacionalnim zakonima i propisima. Svrha tih propisa je najviši stupanj zaštite prava i sigurnosti ispitanika.

Stoga je u kontekstu etike i etičkih načela, u provedbi kliničkih pokusa u kojima sudjeluje čovjek kao ispitanik, potrebna složena međusobna suradnja znanstvenika, vladinih povjerenstava, te različitih javnih, nacionalnih i internacionalnih društava. Samo će takva suradnja omogućiti napredak u liječenju određene bolesti. Odredba u Zakonu prema kojoj zakonski zastupnik ne može dati pristanak za sudjelovanje osobe s duševnim smetnjama u istraživanju, potencijalno je restriktivna za buduća psihijatrijska istraživanja. Osobe s demencijom sudionici su u istraživanjima, te se njihova prava mogu jednako učinkovito zaštititi i primjenom sadašnjih prethodno opisanih propisa. U području psihijatrije nužna je procjena pacijentove sposobnosti za davanje informiranog pristanka. S obzirom na specifičnosti mentalnih poremećaja ova procjena je nužna u cilju zaštite bolesnika i njegova prava na izbor medicinskog postupka kao i u cilju izbjegavanja zloporaba u svakodnevnoj kliničkoj praksi (30). Procjena sposobnosti za davanje informiranog pristanka u osoba s AD od nezavisnog stručnjaka osigurava bolesniku autonomiju, zaštitu njegovih prava kao i zaštitu kliničara-znanstvenika (31).

1. Mimica N. Demencija i palijativna skrb. *Neurol Croat* 2011; 60: 119-24.
2. Ferri CP, Prince M, Brayne C i sur. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-7.
3. www.alz.co.uk/adi/
4. Kušan Jukić M, Mimica N. Palijativna skrb o oboljelima od Alzheimerove bolesti i drugih demencija. *Medix* 2016; 119/120: 179-83.
5. Vuksan-Čusa B, Jakovljević M, Mimica N, Šagud M, Sartorius N. Algorithms for pharmacotherapy of dementia. *Psychiatr Danub* 2007; 19: 382-3.
6. Mimica N, Presečki P. Current treatment options for people with Alzheimer's disease in Croatia. *Chem Biol Interact* 2010; 187: 409-10.
7. Mijaljica G, Mimica N. Pitanje pristanka osoba s demencijom u području psihijatrijskih istraživanja. *Neurol Croat* 2014; 63(Suppl.2): 96.
8. Šegota I. Bioetički svesci br. 21: Informed Consent u Europi. Rijeka: Katedra za društvene znanosti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, 2001.
9. Švajger A, ur. Medicinska etika. Priručno štivo, II izdanje. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu - Medicinski fakultet, 1996.
10. Nuremberg Code. In: Post SG, ed. *Encyclopedia of Bioethics*. 3rd ed. New York: Macmillan Reference USA, 2004; 2817-8.
11. European Textbook on Ethics in Research. Brussels: Directorate-General for Research and Innovation, European Commission, European Commission, 2010.
12. World Psychiatric Association. The Declaration of Hawaii. WPA, 1977.
13. World Medical Association. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. WMA, 2013.
14. Kapp MB. Ethical and legal issues in research involving human subjects: Do you want a piece of me. *J Clin Pathol* 2006; 59: 335-9.
15. Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama. *Narodne novine* 76/14.
16. Sorta-Bilajac I. Bioetika i medicinsko pravo: Zbornik radova - 9. bioetički okrugli stol (BOSR9) Rijeka, 2008. Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Katedra za društvene znanosti, 2009.
17. Nikšić S. Načelo autonomije bolesnika u hrvatskom pravu. U: Sorta-Bilajac I, ur. Bioetika i medicinsko pravo: Zbornik radova 9. bioetičkog okruglog stola (BOSR9) Rijeka, 2008. Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Katedra za društvene znanosti, 2009, 163-72.
18. Gosić N. Informed Consent. U: Gosić N. Bioetika in vivo. Zagreb: Pergamena, 2005; 135-49.
19. Turković K. Pravo na odbijanje medicinskog tretmana u Republici Hrvatskoj. *Medicina* 2008; 44: 158-70.
20. ICH Harmonized Tripartite Guideline (S6): General Consideration for Clinical Trials. *Federal Register* 1997; 62 FR, 66113.
21. Deutsch E. The Declaration of Helsinki Revised by the World Medical Organisation, Edinburgh 2000. www.upf.pf/recherche/IRIDIP/RJP/RJP7/03Deutsch.doc.
22. Sorta-Bilajac I. Informirani pristanak – konceptualni, empirijski i normativni problemi. *Medicina fluminensis* 2011; 47: 37-47.
23. Opća deklaracija o bioetici i ljudskim pravima. U: Sándor J, Demény E, ur. UNESCO i bioetika, zbirka osnovnih dokumenata. Budimpešta: Center for Ethics and Law in Biomedicine, 2008, 20-8.
24. Beauchamp TL, Faden RR. History of informed consent. In: Post SG, ed. *Encyclopedia of Bioethics*. 3rd ed. New York: Macmillan Reference USA, 2004, 1271-7.
25. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2001, 57-112.
26. Sleight P. Where are clinical trials going? Society and clinical trials. *J Intern Med* 2004; 255: 151-8.
27. Zakon o zaštiti prava pacijenata. <http://narodnenovine.nn.hr/clanci/sluzbeni/313593.html> Accessed January 19th 2011.
28. Mann H. Research ethics committees and public dissemination of clinical trial results. *Lancet* 2002; 360: 406-8.
29. Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama. *Narodne novine* 76/14.
30. Folnegović-Šmalc V, Bajs Bjegović M, Ivezić S i sur. Informed consent in clinical psychiatric research in Croatia. *Proceedings - International Symposium on Biomedical Ethics*, Zagreb: Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, 1999, 71-2.
31. Kalinić D, Mimica N. Informed consent competency of persons with Alzheimer dementia. *Neurol Croat* 2010; 59(Suppl.2): 111.