

## مرور ملاحظات اخلاقی و نقد میزان خطر قابل قبول در کارآزمایی بالینی بر داوطلب سالم

علیرضا پارساپور<sup>۱</sup>، فریبا اصغری<sup>۲\*</sup>

### مقاله‌ی مروری

#### چکیده

عرصه‌ی پژوهش‌های پزشکی به موازات رشد دانش پزشکی وسعت خیره‌کننده‌ای داشته و به موازات این رشد با چالش‌های جدید و جدی متعددی روبه‌رو شده است. کارآزمایی‌های بالینی از جمله مهم‌ترین حوزه‌های پژوهش در عرصه‌ی علوم پزشکی و هم‌چنین پرچالش‌ترین این حوزه‌ها از نظر ملاحظات اخلاقی است.

استفاده از داوطلب سالم در کارآزمایی‌های دارویی امری اساسی و ضروری است، موضعی که با ملاحظات اخلاقی متعدد و جدی اخلاقی روبه‌روست. اگرچه مسائل اخلاقی بهره‌گیری از داوطلب سالم تنها به مطالعات مداخله‌ای به‌طور عام و کارآزمایی بالینی به‌طور خاص محدود نیست، در این نوشتار تلاش شده است با تمرکز بر این نوع از پژوهش‌های پزشکی ضمن مروری بر اهمیت موضوع و سیر تاریخی آن، مهم‌ترین چالش‌ها و ضرورت‌های اخلاقی در چهار محور رضایت آگاهانه، انتخاب منصفانه‌ی سوژه، جلب همکاری داوطلبان و ارزیابی سود و زیان مورد بررسی قرار گیرد.

به‌نظر می‌رسد معیار خطر زندگی روزمره به‌عنوان میزان قابل پذیرش خطر در پژوهش‌های مداخله‌ای معیاری مبهم و در بسیاری از موارد غیر عملی است. پیشنهاد نویسندگان مقاله، استاندارد معقول به‌عنوان معیار مد نظر کمیته‌ی اخلاق در پژوهش است. بر این اساس، این کمیته به‌عنوان هیأت منصفه به نمایندگی از جامعه قابلیت پذیرش عمومی و معقول بودن میزان خطر مطالعه را بررسی می‌کند.

**واژگان کلیدی:** داوطلب سالم، اخلاق در پژوهش، کارآزمایی بالینی، خطر قابل قبول

<sup>۱</sup> دانشجوی دکترای اخلاق پزشکی، مرکز تحقیقات اخلاق و تاریخ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۲</sup> استادیار مرکز تحقیقات اخلاق و تاریخ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* نشانی: تهران، خیابان ۱۶ آذر، نرسیده به خیابان پورسینا، پلاک ۲۳، طبقه چهارم، مرکز تحقیقات اخلاق و تاریخ پزشکی، تلفن ۶۶۴۱۹۶۶۱.

Email: [fasghari@tums.ac.ir](mailto:fasghari@tums.ac.ir)

## مقدمه

خطراتی را به وی تحمیل می‌کند.

طی دهه‌های اخیر در عرصه‌ی پژوهش‌های پزشکی راهنماهای اخلاقی تدوین و به موازات بروز معضلات جدید، بازنگری و سیر تکاملی خود را طی کرده است. کدهای نورمبرگ<sup>۲</sup> (۴)، هلسینکی<sup>۳</sup> (۵) و راهنمای اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی سازمان جهانی بهداشت<sup>۴</sup> (۶) از جمله مهم‌ترین این متون هستند.

در جمهوری اسلامی ایران نیز با توجه به رشد فزاینده‌ی علوم پزشکی خصوصاً در عرصه‌ی پژوهش طی دهه‌های اخیر، بایسته‌های (کدهای) ۲۶ گانه‌ی اخلاق در پژوهش‌های علوم پزشکی در سال ۱۳۷۹ و شش راهنمای اختصاصی اخلاق در پژوهش در سال ۱۳۸۴ تدوین شد (۷). هرچند بندهایی از کدهای عمومی اخلاق در پژوهش و کدهای اخلاق در کارآزمایی بالینی قابل استناد در طراحی اخلاقی کارآزمایی بالینی بر داوطلب سالم نیز است، کدهایی که به‌نحو اختصاصی به ملاحظات اخلاقی «شرکت‌کننده‌ی سالم» اشاره داشته باشد تدوین نشده است.

امروزه، علی‌رغم تمهیدات و نظارت‌های متعددی که برای رعایت موازین اخلاقی در این گونه پژوهش‌ها در نظر گرفته شده است، متأسفانه همچنان شاهد بروز مشکلاتی در این زمینه هستیم. موارد متعددی از گزارش ناکافی عوارض شدید و تداوم کارآزمایی بالینی بر سوژه‌هایی که به لحاظ طبی باید از مطالعه خارج می‌شدند گزارش شده است (۸). در بحران جان‌هاپکینز که در سال ۲۰۰۱ (۹) در پژوهشی که بر روند پاتوفیزیولوژی آسم اجرا شد تکنسین آزمایشگاه که به‌عنوان داوطلب سالم داروی هگزامتانیوم<sup>۵</sup> را مصرف کرده بود جان خود را در این راه گذاشت. این فاجعه مدتی باعث توقف کلیه‌ی پژوهش‌ها بر داوطلب سالم در آن مرکز شد. در

چالش‌های اخلاقی در عرصه‌ی پژوهش‌های سلامت از جنبه‌ای مهم‌تر از عرصه‌ی درمان برخوردار است؛ چرا که در عرصه‌ی درمان، اشتباه درمانگر در تشخیص منافع بیمار به هزینه‌ی سلامت وی است اما در عرصه‌ی پژوهش‌های سلامت، این اشتباه در تشخیص منافع جامعه یا گروه بیماران با هزینه‌ی سلامت بیماران یا سلامت افراد سالم داوطلب است. از سوی دیگر، منافی که درمانگر در انتخاب روش درمانی با آن روبه‌روست عمدتاً متمرکز بر منافع بیمار است. این در حالی است که به‌نظر می‌رسد تولید علم به‌واسطه‌ی انجام مناسب پژوهش بر سوژه‌ی مورد نظر، از مهم‌ترین اولویت‌های پژوهشگر است (۱).

در میان پژوهش‌های صورت‌گرفته در عرصه‌ی سلامت بخش مهمی از پژوهش‌های مداخله‌ای بر افراد سالم انجام می‌شود. تاریخ کج‌رفتاری‌های پژوهشی گواه بر این است که این گروه از سوژه‌های پژوهش در معرض بیش‌ترین سوء استفاده و آسیب در عرصه‌ی پژوهش‌های سلامت هستند. منظور از داوطلب سالم در پژوهش‌های پزشکی، سوژه‌ی پژوهشی است که سالم بوده یا مشکل سلامتی وی ارتباطی با پرتکل پژوهشی ندارد. بر اساس این تعریف، بیمارانی که در گروه کنترل قرار می‌گیرند، چنان‌چه بیماری‌شان مرتبط با پرتکل پژوهشی باشد نمی‌توانند داوطلب سالم محسوب شوند (۲).

آمار دقیقی از تعداد داوطلبان سالم شرکت‌کننده در پژوهش در دست نیست. تنها در پژوهش‌های NIH<sup>۱</sup> سالانه ۳۵۰۰ نفر داوطلب سالم مشارکت داده می‌شوند (۳). از میان انواع پژوهش‌ها کارآزمایی‌های بالینی به لحاظ اخلاقی از حساسیت ویژه‌ای برخوردار است، چرا که این نوع مطالعه فایده‌ی مستقیمی به آزمودنی سالم نمی‌رساند و در مقابل

<sup>۲</sup> Nuremberg Code

<sup>۳</sup> The Declaration of Helsinki

<sup>۴</sup> CIOMS/WHO(Internation Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects

<sup>۵</sup> Hexamethonium

<sup>۱</sup> National Institute of Health (NIH)

[http://www.cc.nih.gov/participate/studies/healthy\\_vol\\_prg.shtml](http://www.cc.nih.gov/participate/studies/healthy_vol_prg.shtml)

نمی‌کند.

در مطالعه‌ای که بر داوطلبان سالمی که فرم رضایت شرکت در کارآزمایی بالینی را امضا کرده بودند، انجام شد نشان داده شد اغلب آن‌ها توجه کافی به میزان خطری که شرکت در مطالعه متوجه آن‌ها خواهد کرد ندارند (۱۲). لذا وظیفه‌ی اخلاقی پژوهشگر است که علاوه بر ارائه‌ی اطلاعات لازم، از صحت درک شرکت‌کننده از اطلاعاتی که به او در مورد پژوهش مورد نظر داده شده است اطمینان یابد.

#### ب) انتخاب منصفانه‌ی سوژه‌ی پژوهش

دسترسی راحت‌تر، همکاری و تعهد بیش‌تر، رسیدگی بهتر و سریع‌تر از جمله انگیزه‌هایی است که مدیر یا استاد را به سمت جذب کارمندان یا دانشجویان خود به‌عنوان سوژه‌ی ترجیحی پژوهش سوق می‌دهد. مقاومت در برابر چنین درخواستی خصوصاً زمانی که به‌طور مستقیم مطرح می‌شود یا این‌که مرتبط با آینده‌ی شغلی، نمره‌ی تحصیلی، گرفتن توصیه‌نامه و... باشد از سوی کارمند یا دانشجو مشکل خواهد بود. براین اساس، نحوه‌ی جذب داوطلبان این‌گونه مطالعات باید مورد مذاقه‌ی جدی کمیته‌های اخلاق در پژوهش قرار گیرد.

زندانیان و کودکان به‌عنوان سوژه‌ی پژوهش و قابلیت پیگیری راحت‌تری دارد و این عاملی است که این گروه‌ها را در موقعیت آسیب‌پذیری قرار می‌دهد؛ در حالی که امکان پیگیری مناسب حقوق خود را ندارند. لذا اجرای کارآزمایی‌های بالینی بر این گروه‌ها به‌عنوان داوطلب سالم جز موارد خاصی مردود است. این حساسیت‌ها محدود به گروه‌های آسیب‌پذیر فوق نبوده و خصوصاً به پژوهش‌هایی که در آن از طبقات پایین جامعه به‌عنوان سوژه‌ی پژوهش استفاده می‌شود نیز اشاره دارد. چرا که این طبقات در معرض توزیع ناعادلانه‌ی بار ریسک پژوهش هستند. به‌عبارت دیگر، این خطر وجود دارد که بار ریسک پژوهش متوجه افرادی شود که به دلایلی از جمله عدم تمکن اقتصادی، دسترسی لازم را به دستاوردهای پژوهش نداشته باشند.

سال ۲۰۰۶ در بحران Tayside<sup>۱</sup> که TGN1412 به‌عنوان داروی ضد التهابی - منوکلونال آنتی بادی - برای درمان آرتریت روماتوئید و ام‌اس پیشنهاد شده بود، شش نفر از شرکت‌کنندگان دچار نارسایی متعدد ارگان‌ها شدند. ضمن این‌که عوارضی چون سردرد و افت حافظه و تمرکز در تمامی افراد پس از شش ماه دیده شد و میلیون‌ها پوند خسارت متوجه مجری گردید (۱۰).

در مطالعه‌ای که توسط انجمن فارماکولوژیست‌های انگلستان انجام شد، طی یک‌سال، هفت درصد شرکت‌کنندگان در کارآزمایی‌های بالینی، دچار رنجش‌هایی شدند که گرچه غالب آن‌ها جزئی بود، نیم درصد دچار مشکلات متوسط و دو در هزار آن‌ها به عوارض شدیدی از قبیل شوک آنفیلاکتیک و خون‌ریزی معده نیازمند جراحی، مبتلا شدند (۱۱).

سؤال جدی اخلاقی مطرح در این نوع پژوهش‌ها، میزان قابل قبول خطر برای آزمودنی است. در این مقاله ضمن مروری بر ملاحظات اخلاقی کارآزمایی بر داوطلبان سالم، پیشنهادی کاربردی در خصوص خطر قابل قبول برای آزمودنی ارائه و در نهایت ضوابط منسجمی برای اجرای اخلاقی کارآزمایی‌های بالینی بر افراد سالم پیشنهاد شده است.

#### ملاحظات اخلاقی در پژوهش بر داوطلب سالم

##### الف) رضایت آگاهانه

اصل اساسی در انجام پژوهش بر انسان‌ها شرکت آگاهانه و داوطلبانه‌ی آن‌ها در پژوهش است. به این منظور ارائه‌ی اطلاعات کافی در خصوص ماهیت مداخله‌ی پژوهش، نحوه‌ی همکاری و خطرات بالقوه‌ای که ممکن است به‌دنبال داشته باشد به تصمیم‌گیری صحیح شرکت‌کنندگان بالقوه کمک خواهد کرد. باید توجه داشت که سوژه‌ی پژوهش هر لحظه که بخواهد، با دلیل و حتی بدون دلیل موجه، می‌تواند پژوهش را ترک نماید و امضای فرم رضایت آگاهانه تعهدی را برای سوژه جهت همراهی با پژوهش تا پایان ایجاد

<sup>۱</sup> Tayside Disaster

این در حالی است که این گروه به دلیل انگیزه‌های برجسته‌ی مالی و تحت تأثیر پیشنهادهایی از سوی حامیان پژوهش که برای ایشان مقاومت‌ناپذیر است، به شرکت در پژوهش تن در می‌دهند (۱). به‌همین دلیل، نحوه‌ی جلب شرکت‌کنندگان از حساسیت خاصی در این نوع از پژوهش برخوردار است.

### ج) نحوه‌ی جلب همکاری داوطلبان

نحوه‌ی تبلیغات برای جلب همکاری داوطلبان می‌تواند بر برداشت آن‌ها از سود و ضرر مطالعه تأثیر بگذارد. تخصیص هدایای غیرمتناسب برای سوژه می‌تواند اغواگر باشد و در تصمیم داوطلبان برای شرکت در مطالعه به‌عنوان منفعتی محسوب شود که در ارزیابی زیان حاصل از شرکت در مطالعه موثر باشد. برخی بر این باورند که پرداخت به ازای خطر کارآزمایی بالینی قابل پذیرش است و مخالفت با آن نوعی رفتار قیم‌مابانه است، چرا که مردم در انتخاب کارها و ریسک‌هایی که در طول عمر خود انجام می‌دهند آزادند و کسی اجازه‌ی مداخله و محدود کردن آن‌ها را ندارد (۱۳)؛ به علاوه، پرداخت هزینه‌ی بیش‌تر آن‌ها را متوجه خطرات احتمالی بیش‌تر مطالعه خواهد کرد. اما برخی دیگر بر این باورند که پرداخت پول در قبال خطر قابل قبول نیست و نباید پولی بیش از جبران هزینه‌ها و وقت شرکت‌کنندگان به آن‌ها پرداخت شود (۱۴). دسته‌ی اول این ایراد را می‌گیرند که با این نحوه‌ی پرداخت هیچ تفاوتی بین پرداخت مطالعات کارآزمایی و مطالعات ساده‌ی مصاحبه‌ای نخواهد بود که این منصفانه نیست و دیگر کسی مایل به همکاری در کارآزمایی بالینی نخواهد بود. بر این اساس، پرداخت دستمزد در حد کارگر بی‌مهارت نیز پیشنهاد شده که میزان پرداخت در ازای صرف وقت و تحمل ناراحتی‌هایی است که در قبال شرکت در مطالعه متحمل می‌شوند. ذکر این نکته در مورد پرداخت دستمزد ضروری است که این شیوه نیز موجب عدم جلب افراد از اقشار توانمند و جلب اکثر داوطلبان از اقشار با درآمد پایین خواهد شد و بی‌عدالتی در تحمیل هزینه‌ی پژوهش را

به‌وجود خواهد آورد.

دلیل دیگری که مدافعان پرداخت مالی قابل توجه می‌آورند این است که اگر خطر را به حداقل قابل قبول کاهش داده باشیم و کمیته‌ی اخلاق میزان خطر را قابل قبول بداند دیگر پرداخت مالی تأثیری بر قابل قبول بودن خطر پژوهش نخواهد داشت. این نکته صحیح است اما باز میزان پرداخت نباید به حدی باشد که باعث سوق دادن داوطلب به مخفی‌کاری اطلاعاتی شود که ممکن است عامل خروج وی از پژوهش شود. این امر می‌تواند موجب تورش در انتخاب نمونه‌ها شود. بر این اساس، تأکید شده است که نباید دستمزد در نظر گرفته شده برای سوژه در آگهی جذب آورده شود و میزان جبران باید در حول و حوش جبران هزینه‌های تحمیلی به فرد باشد (۲).

در بسیاری از مطالعات انگیزه‌های مالی از مهم‌ترین عوامل مشارکت سوژه‌ها در پژوهش بوده است (۱۶، ۱۵، ۴). مطالعه‌ی Almeida و همکاران بر روی افراد سالم شرکت‌کننده در کارآزمایی‌های بالینی نشان داد که مشوق مالی در افراد با درآمد پایین‌تر و تحصیلات کم‌تر، بیش‌تر بها داده می‌شود (۱۶). با این وجود، مطالعه‌ی Bentley و همکاران تأملاتی را در تأثیر میزان پرداخت در تخمین میزان ریسک وارد کرده است. در این مطالعه، سه سطح از ریسک در سه سطح از پرداخت به سوژه‌ها در مورد تمایل به شرکت در پژوهش دانشجویان داروسازی چهار دانشکده در آمریکا بررسی شد. میزان پرداخت مالی اگرچه در هر سطح از ریسک، در داوطلب شدن سوژه‌ها مؤثر بود، تأثیر قابل توجهی در دقت در برآورد میزان ریسک توسط آن‌ها نداشت (۱۷).

نکته‌ی دیگری که در جذب داوطلبان لازم به ذکر است محتوای آگهی‌ها و نحوه‌ی تبلیغات است. مطالعه‌ای نشان داد ۱۲ درصد تبلیغات، نوع دارو را به‌نحو شفاف مشخص نکرده بودند که آیا داروی مورد استفاده آزمایشی است یا دارای مجوزهای لازم از سازمان غذا و دارو است و در یک‌سوم موارد از واژه‌های مجانی و رایگان برای اغوای داوطلبان در

نمی‌تواند ایمنی آن را در انسان تضمین کند. بنابراین، به ناچار باید اعتراف کرد که تمام کارآزمایی‌های فاز ۱ خطری بیش از خطر زندگی روزمره به شرکت‌کنندگان تحمیل خواهند کرد. به عقیده‌ی ما ریسک قابل قبول برای پژوهش بر داوطلب سالم را نباید مطلق و ثابت انگاشت، بلکه باید مانند پژوهش‌های درمانی در مقایسه با منافع حاصل از پژوهش مورد ارزیابی قرار گیرد.

یکی از آنالوژی‌هایی که در ارزیابی خطر پژوهش به ذهن ممکن است متبادر شود مقایسه‌ی آن با مشاغلی است که به واسطه‌ی اهمیت خدماتی که ارائه می‌دهند، جامعه خطر بالای آن‌ها را پذیرفته است. بدون تردید آتش‌نشان یا نیروهای نظامی و امنیتی در بسیاری از جوامع با ریسک بالایی روبه‌رو هستند. از دیگر سو، جامعه اقدامات نوع‌دوستانه‌ای چون اهدای کلیه را با توجه به منافع بالایی که برای گیرنده دارد توجیه‌گر ریسک عمل جراحی برای اهداکننده‌ی کلیه دانسته است. در منابع اسلامی نیز اگر چه انسان از القای خود در تهلکه نهی شده است؛ به موازات آن، گذشت از موهبتی که در اختیار فرد است و به آن نیاز دارد، برای نجات یا کمک به دیگری، معادل ایثار بوده و برجسته‌ترین اعمال دانسته شده است (۱۹).

آیا می‌توان منافع امر پژوهش را هم برای جامعه معادل مشاغل مذکور دانست و خطرات بالاتری را برای سوژه‌ی آن پذیرفت؟ یا این‌که به سوژه‌ی پژوهش اجازه داد با اهدافی نوع‌دوستانه و ایثارگرانه برای منافع جامعه، خود را در معرض خطر قرار دهد؟

به نظر نویسندگان مقاله این استدلال که چون جامعه مشاغل با ریسک بالا را پذیرفته، نظام پژوهشی نیز به خود اجازه بدهد ریسک‌های بالایی را در ازای پرداخت دستمزد به آن‌ها وارد سازد پذیرفته نیست. ایجاد خطرات بالا در مطالعات، سلامت شرکت‌کنندگان و اعتماد مردم را به پژوهشگران خدشه‌دار خواهد کرد و آثار سوء به مراتب بیش‌تری برای نظام پژوهشی خواهد داشت. در چنین مواردی،

تبلیغات استفاده شده بود (۱۸). به نظر می‌رسد باید ضوابطی بر محتوای آگهی جلب داوطلبان حاکم باشد. کمیته‌ی اخلاق نیز در نظارت بر این امر می‌تواند نقش مهمی داشته باشد.

### د) ارزیابی سود و زیان

اصل اجتناب از اضرار به فرد شرکت‌کننده یک ارزش اخلاقی مهم است که باید حاکم بر قواعد اجرای پژوهش باشد، اما معیار کاربردی برای پژوهشگر فراهم نمی‌آورد چرا که هیچ مداخله‌ای بر روی شرکت‌کنندگان در پژوهش خالی از خطر نیست.

در بند چهاردهم کدهای ملی اخلاق در پژوهش، استاندارد آسیب قابل قبول مطالعات غیر درمانی برای شرکت‌کننده را معادل ریسک قابل قبول آسیب در زندگی روزمره دانسته است.

اگرچه استاندارد ارائه‌شده برای ریسک قابل قبول (ریسک قابل قبول برای زندگی روزمره) تا حدود زیادی مورد اتفاق نظر صاحب‌نظران است و برخی منابع در بیان مصادیق کاربردی آن سردرد جزئی و بی‌حالی مختصر را مثال زده‌اند (۲)، به نظر می‌رسد این سخت‌گیری دست‌انداز جدی در اجرای پژوهش فراهم می‌آورد چرا که مداخلات کارآزمایی‌ها عموماً اموری معمول و جاری در زندگی روزمره نیستند و نمی‌تواند تضمین اطمینان سخت‌گیرانه‌ی مورد نظر در این کدها را ارائه دهد.

به اعتقاد نویسندگان باید سطح معقولی از خطر مورد پذیرش در پژوهش بر آزمودنی‌های داوطلب سالم باشد و خطر زندگی روزمره معیار کاربردی و قابل اجرایی در پژوهش نیست. خطر زندگی روزمره معیاری غیر شفاف و غیرعملی است، چرا که عملاً اغلب پژوهش‌های مداخله‌ای خطراتی فراتر از زندگی روزمره به شرکت‌کننده وارد می‌سازند؛ به‌خصوص در مورد پژوهش‌های کارآزمایی بالینی فاز یک که در آن فرآورده‌ای برای اولین بار بر روی انسان مورد آزمایش قرار می‌گیرد نوع و شدت خطر اغلب قابل اندازه‌گیری و پیش‌بینی نیست و حتی مطالعات حیوانی قبلی

رشدی آهسته‌تر در مسیر اهداف پژوهش، منطقی‌تر و مستدام خواهد بود.

به عقیده‌ی نویسندگان، میزان قابل قبول خطر در هر پژوهش بسته به میزان اهمیت هدف پژوهش و منافع بالقوه‌ی آن که در خدمت سلامتی نوع انسان می‌تواند فراهم آورد باید سنجیده شود. به باور ما ارزیابی خطر و فواید حاصل از اقدام پژوهشی و سبک سنگین کردن آن‌ها باید توسط یک گروه از افکار عمومی و مستقل از پژوهش انجام شود. بدیهی است که پژوهشگر در اقتناع افکار عمومی لازم است نشان دهد احتمال خطر پژوهش را به حداقل ممکن کاهش داده و برای کنترل موارد رویداد صدمه، مراقبت‌های لازم از شرکت‌کنندگان را به عمل می‌آورد. نقش این گروه مستقل از افکار عمومی را کمیته‌ی اخلاق می‌تواند به عهده داشته باشد و به همین منظر استقلال کامل کمیته‌ی اخلاق از تیم پژوهش و حضور افرادی از نمایندگان مردم عادی در کمیته اهمیت پیدا می‌کند. ارزیابی توسط چنین کمیته‌ای نگرانی از افتادن در شیب لغزنده‌ی تسامح و قبول احتمال آسیب‌های غیر قابل توجیه برای سوژه‌های پژوهش را برطرف خواهد کرد.

همان‌گونه که در بند ۲۱ بیانیه‌ی هلسینکی (۵) بیان شده است: «پژوهش پزشکی بر روی آزمودنی انسانی تنها در صورتی که اهمیت اهداف آن از خطرات و هزینه‌های ذاتی پژوهش برای آزمودنی پیشی بگیرد، می‌تواند انجام شود.» لازم است استانداردهای خطر روزمره (که بیش‌تر جنبه‌ی شعاری داشته و در عمل کمیته‌های اخلاق در تصمیم‌گیری‌های خود مجبور به تأیید میزان خطرات فراتر می‌شوند) از کدهای اخلاق در پژوهش ایران حذف شده و میزان قابل قبول خطر در مقایسه با منافع بالقوه‌ی پژوهش مورد ارزیابی و قضاوت قرار گیرد.

به بیان عملی، در صورتی که پژوهش قدمی در تولید داروی موثر در درمان بیماری برمی‌دارد و مطالعات پره کلینیکال موفق را پشت سر گذاشته است و راه دیگری جز انجام فاز یک کارآزمایی بالینی، برای بررسی نحوه‌ی عملکرد

و ایمن بودن آن در انسان که عوارض کم‌تری ایجاد کند وجود ندارد، می‌توان سطح بالاتری از خطر را پذیرفت و با تدبیر نظامی دقیق و جدی برای پایش وضعیت سلامت شرکت‌کنندگان، سرعت و دقت در تشخیص عوارض احتمالی را بالا برد و ضوابطی برای توقف پژوهش در صورت مشاهده‌ی عوارض جدی تدوین کرد تا بتوانیم این اطمینان را در شرکت‌کنندگان ایجاد کنیم که شرکت در پژوهش آن‌ها را دچار لطمه‌ای نخواهد ساخت. بر همین اساس، باید حداقل تمهیدات برای کاهش خطر بر آزمودنی دیده شود و حداقل افراد با حداقل دوز و فاصله‌ی زمانی قابل قبول از یکدیگر وارد مطالعه شوند و برنامه‌ریزی مناسب برای تشخیص سریع و به موقع عوارض انجام شود.

ضرورت ارزیابی سلامت داوطلبان قبل از ورود به مطالعه و ارزیابی دقیق مناسب بودن آن‌ها برای شرکت در مطالعه نکته‌ی مهم دیگری است که باید مورد توجه قرار گیرد. شرکت‌کنندگان در مطالعه‌ی Tayside در مورد سلامت عمومی و داروهای مصرف می‌کردند مورد پرسش قرار نگرفتند. در دهه‌ی ۱۹۸۰ یک دانشجوی داوطلب در یک کارآزمایی به دلیل تداخل دارویی جان باخت. او دارویی را که روز قبل از مطالعه مصرف کرده بود، به مجریان اطلاع نداده بود (۲۰).

به نظر می‌رسد می‌توان انجام این پژوهش‌ها را با رعایت تمام جوانب احتیاط در پژوهش و جلب داوطلبانی که آزادانه و با آگاهی کامل از خطرات احتمالی مایل به مشارکت در پژوهش هستند و با نظارت دقیق نهادهای مربوطه از جمله کمیته‌های اخلاق در پژوهش و ثبت کارآزمایی‌های بالینی حتی در فاز اول پذیرفت. برای پرهیز از تأثیر تعارض منافع پژوهشگر، لازم است کمیته‌ی اخلاق در پژوهش در خصوص قابل قبول بودن میزان خطر و طراحی صحیح مطالعه و توجه به ملاحظات انسانی داوری کند.

#### ضوابط اخلاقی خاص کارآزمایی بر داوطلب سالم

به‌طور کلی، در پژوهش بر افراد داوطلب سالم اصل ضرر

## نتیجه‌گیری

استفاده از داوطلب سالم در کارآزمایی‌های بالینی با ملاحظات جدی و متعدد اخلاقی روبه‌روست و از مهم‌ترین موارد مورد بررسی در کمیته‌های اخلاق در پژوهش است. از جمله مهم‌ترین چالش‌های تصمیم‌گیری در خصوص جواز اخلاقی انجام کارآزمایی بالینی، تعیین خطر قابل قبول برای سوژه‌ی پژوهش است. به نظر می‌رسد استاندارد خطر قابل قبول در زندگی روزمره در حال حاضر بیش‌ترین طرفداران را به خود اختصاص داده است. این در حالی است که این استاندارد نه شفافیت لازم را واجد بوده و نه در عمل اجرا می‌شود. از سوی دیگر، نمی‌توان در ارزیابی خطر قابل قبول در پژوهش هیچ توجهی به منافع محتمل حاصل از آن پژوهش نداشت و استنادی ثابت و غیر قابل انعطاف برای آن در نظر گرفت.

نویسندگان مقاله پیشنهاد می‌کنند حد معقول خطر متناسب با منافع حاصل از پژوهش مبنای تصمیم‌گیری کمیته‌های اخلاق در پژوهش به‌عنوان هیأت منصفه‌ای به نمایندگی از جامعه قرار گیرد.

نرساندن در میان سایر اصول چهارگانه‌ی اخلاق پزشکی مهم‌ترین اصل است و بر این اساس، توجه به ایمنی آزمودنی‌ها مهم‌ترین رکن اخلاقی را در این حوزه از پژوهش دارد. در مجموع، می‌توان توجه به ضوابط ذیل را در پژوهش بر افراد سالم توصیه کرد:

۱. تمام کارآزمایی‌های بالینی فاز I باید ثبت شوند.
۲. مطالعه با رعایت ملاحظات ایمنی که حداقل خطر را برای آزمودنی فراهم آورد و خطرات و عوارض به‌سرعت قابل کشف و مراقبت باشد، طراحی شده باشد. به این منظور فاصله‌ی بین ورود افراد به مطالعه تا حد امکان افزایش و دوز دارو تا حد ممکن کم باشد و دوز دارو آهسته افزایش یابد.
۳. شرکت افراد سالم در مطالعه نباید موجب محرومیت آن‌ها از خدمات معمول سلامت و پیشگیری شود.
۴. نحوه‌ی جذب افراد سالم به شیوه‌ای باشد که افراد بتوانند داوطلبانه و بدون احساس اجبار، داوطلب شرکت در مطالعه شوند.
۵. فرم رضایت آگاهانه باید کوتاه، مرتبط با پژوهش، شفاف و قابل فهم برای افراد عامی تهیه شود. در فرم رضایت آگاهانه فقدان سود مستقیم شرکت در پژوهش برای شرکت‌کنندگان و خطر بروز عوارض باید تصریح شود.
۶. قبل از ورود به مطالعه باید از داوطلبان شرح حال و معاینات ارزیابی سلامت اولیه و مناسب بودن فرد برای ورود به مطالعه انجام و ثبت شود.
۷. مشوق نباید در حدی باشد که موجب ترغیب داوطلبان به فریب‌کاری و اجتناب از اظهار معیارهای خروج از مطالعه شود.
۸. پرتکل مطالعه، آگهی جذب داوطلبان و گزارش عوارض جانبی و مستندات حین اجرای پژوهش توسط کمیته‌ی مستقل اخلاق در پژوهش مورد ارزیابی قرار گیرد.

- 1989; 27(2): 125-33.
- 12- Fortun P, West J, Chalkley L, Shonde A, Hawkey C. Recall of informed consent information by healthy volunteers in clinical trials. *QJM* 2008; 101(8): 625-9.
- 13- Jones E, Liddell K. Should healthy volunteers in clinical trials be paid according to risk? Yes. *BMJ* 2009; 339: b4142.
- 14- Saunders J. Should healthy volunteers in clinical trials be paid according to risk? No. *BMJ* 2009; 339: b4145.
- 15- Bigorra J, Baños JE. Weight of financial reward in the decision by medical students and experienced healthy volunteers to participate in clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38(5): 443-6.
- 16- Almeida L, Azevedo B, Nunes T, Vaz-da-Silva M, Soares-da-Silva P. Why healthy subjects volunteer for phase 1 studies and how they perceive their participation? *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63(11): 1085-94.
- 17- Bentley JP, Thacker PG. The influence of risk and monetary payment on the research participation decision making process. *J Med Ethics* 2004; 30(3): 293-8.
- 18- Bramstedt KA. Recruiting healthy volunteers for research participation via internet advertising. *Clin Med Res* 2007; 5 (2): 91-7.
- ۱۹- استادی ر. حرمت خودکشی و وجوب حفظ جان خود و دیگری. نشریه فقه اهل بیت (ع) ۱۳۸۸؛ ۵۷: ۷۷-۱۱۷.
- 20- Ferguson PR. Clinical trials and healthy volunteers. *Med Law Rev* (2008); 16(1): 23-51.
- منابع
- 1- Parsapour A, Aramesh K. Cost - benefit assessment in medical researches. *DARU* 2006; 1(Suppl): 40-2.
- 2- Emanuel EJ. *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*. New York: Oxford University Press; 2008, p. 481-7.
- 3- Anonymous. NIH Clinical Center. National Institutes of Health. Program for Healthy Volunteers. [http://www.cc.nih.gov/participate/studies/healthy\\_vol\\_prg.shtml](http://www.cc.nih.gov/participate/studies/healthy_vol_prg.shtml) (accessed in 2012)
- 4- Anonymous. Directives for Human Experimentation, Nuremberg Code, 1949. <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/nuremberg.html> (accessed in 2011)
- 5- Anonymous. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3> (accessed in 2011)
- 6- Anonymous. The Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, Geneva: CIOMS, 2002. [http://www.cioms.ch/publications/layout\\_guide2002.pdf](http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf) (accessed in 2011)
- 7- Zahedi F, Emami Razavi SH, Larijani B. A two-decade review of medical ethics in Iran. *Iranian J Publ Health* 2009; 38(Suppl 1): 40-6.
- 8- Anonymous. Department of Health Explanatory Memorandum to the Medicine use (clinical trials) a Amendment Regulations, 2006. [http://www.opsi.gov.uk/si/em2006/uksiem\\_20061928\\_enpdf](http://www.opsi.gov.uk/si/em2006/uksiem_20061928_enpdf) (accessed in 2011)
- 9- Steinbrook R. Protecting research subjects -- the crisis at Johns Hopkins. *N Engl J Med* 2002; 346(9): 716-20
- 10- Diva U. Bioethics, Medical Experiments and the Case of TGN1412. Reason for Liberty. <http://www.reasonforliberty.com/education/bioethics-medical-experiments-and-the-case-of-tgn1412.html> (accessed in 2011)
- 11- Orme M, Harry J, Routledge P, Hobson S. Healthy volunteer studies in Great Britain: the results of a survey into 12 months activity in this field. *Br J Clin Pharmacol*