

## چالش اخلاقی استفاده از دارونما در بیماری‌های مختلف از قبیل پوکی استخوان

مژگان اسدی\*<sup>۱</sup>، باقر لاریجانی<sup>۲</sup>

### دیدگاه

### مقدمه

تعداد کارآزمایی‌های بالینی در پوکی استخوان پیوسته در حال افزایش است و تعداد زیادی از افراد هر ساله در این مطالعات شرکت می‌کنند، به این امید که از درمان‌های نوین بهره‌مند شوند. با توجه به اهمیت این نوع مطالعات در حیطه‌های مختلف پژوهش‌های پزشکی دستورالعمل‌های متعددی در جهان و ایران تدوین شده است. بیانیه‌ی هلسینکی (Declaration of Helsinki) (۱) و راهنمای اخلاقی بین‌المللی پژوهش‌های زیست پزشکی (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (CIOMS)) (۲) از معتبرترین دستورالعمل‌های بین‌المللی هستند. همچنین، عملکرد بالینی مؤثر (Guideline for Good Clinical Practice) نیز در این حوزه توصیه‌هایی دارد (۳). بنا به اهمیت موضوع، در کشور ما نیز راهنمای اخلاقی کارآزمایی بالینی تدوین گردیده است (۴).

دستورالعمل مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی همیشه باید شامل بخش ملاحظات اخلاقی باشد و هرگونه مطالعه‌ای که بر روی انسان انجام می‌گیرد باید تنها بعد از ارزیابی دقیق خطرات و عوارض قابل پیش‌بینی در برابر فواید انجام گیرد. یکی از چالش‌های مهم در این حیطه، استفاده از دارونما در

کارآزمایی‌های بالینی است، به‌خصوص وقتی که درمان یا مداخلات استاندارد وجود داشته باشد. مواردی که استفاده از دارونما در حضور درمان استاندارد مجاز است عبارتند از (۴)، (۱):

۱ - شواهدی از اثربخشی بیش‌تر درمان استاندارد نسبت به دارونما وجود نداشته باشد.

۲ - درمان استاندارد به‌خاطر محدودیت‌های هزینه یا عدم تأمین پایدار آن در دسترس نباشد.

البته منظور از محدودیت‌های پرداخت هزینه از دیدگاه نظام سلامت است. بنابراین، شامل حالتی که درمان استاندارد برای افراد غنی جامعه ممکن و برای افراد کم‌درآمد غیرممکن باشد، نمی‌گردد.

۳ - چنانچه جامعه‌ی بیماران مورد مطالعه نسبت به درمان استاندارد دارای مقاومت بوده و درمان استاندارد جایگزین برای آنان وجود نداشته باشد.

۴ - در شرایطی که هدف کارآزمایی بالینی بررسی تأثیر توأم یک درمان همراه با درمان استاندارد باشد و به هر دلیلی کلیه‌ی افراد مورد مطالعه، درمان استاندارد را دریافت کرده باشند.

۵ - در صورتی که بیماران درمان استاندارد را تحمل نکنند و اگر بیماران روی درمان استاندارد نگره داشته شوند، عوارض مرتبط با درمان و زیان‌های غیرقابل برگشت با هر

<sup>۱</sup> استادیار، پژوهشکده غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران

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

\*نشانی: خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، طبقه پنجم، پژوهشکده علوم غدد و متابولیسم، کدپستی: ۱۴۱۱۴۱۳۳۷.

تلفن: ۸-۰۲۷-۸۸۲۲۰۰ Email: assadimojgan@yahoo.com

شدنی برای آنها ایجاد شود.

۶ - زمانی که یک روش پیش‌گیری، تشخیص یا درمان برای یک وضعیت خفیف مورد بررسی قرار می‌گیرد و بیماران که دارونما دریافت می‌کنند تحت خطر اضافی شدید یا غیرقابل برگشت قرار نمی‌گیرند.

پوکی استخوان از موضوعات مهم در حوزه سلامت است که پژوهش‌های علمی متعددی حول آن در حال انجام است. مطالعات نشان داده‌اند که داروهای در دسترس درمان پوکی استخوان شامل بی‌فسفونات‌ها خطر شکستگی را ۵۰ - ۴۰ درصد نسبت به دارونما کاهش می‌دهند (۶، ۵). لذا تعدادی از صاحب‌نظران معتقدند که کلیه مطالعاتی که در آنها شکستگی به‌عنوان نقطه‌ی پایانی مطالعه در نظر گرفته می‌شود دادن دارونما غیراخلاقی محسوب می‌شوند (۷). این موضوع توسط Stein و Ray در مقاله‌ای مورد کنکاش قرار گرفته و راهکارهای متعددی برای رفع آن بحث گردیده است (۷). برای حل این معضل راهکارهایی توسط برخی صاحب‌نظران پیشنهاد شده است؛ از جمله: انجام مطالعات در بیماران که به درمان‌های معمول جواب نداده‌اند یا دچار عوارض داروهای معمول شده‌اند یا به هر علتی از استفاده از داروهای معمول امتناع می‌کنند یا آنها را تحمل نمی‌کنند. با این شرایط به‌نظر می‌رسد مطالعات معدودی را می‌توان این‌گونه طراحی کرد. یکی از راهکارهای دیگر این است که افراد با ریسک بالا مانند زنان با خطر بالای شکستگی از مطالعه خارج شوند یا استفاده از کلسیم یا ویتامین D به‌عنوان درمان پایه که داروی جدید یا دارونما به آن اضافه می‌شود در نظر گرفته شود. افراد با خطر بالای شکستگی بر اساس برخی از راهنماهای بالینی شامل بیماران با سابقه‌ی شکستگی لگن یا مهره و  $T\ Score < -2/5$  می‌باشند.

راه دیگر ما در برنامه‌ریزی برای مطالعات این گونه آن است که به‌جای مطالعات طولانی با نقطه‌ی پایانی شکستگی، تغییر در شاخص‌ها مانند مارکر استخوانی یا کاهش میزان تراکم استخوان نقطه‌ی پایانی در نظر گرفته شود (۸).

گر چه گروهی بر این باورند که خطر شکستگی در زنان با پوکی استخوان درمان نشده قابل توجه است، حتی وقتی که افرادی که در خطر بالاتری هستند از مطالعات حذف شوند، نگرانی درباره‌ی بروز عوارض در افرادی که دارونما دریافت می‌کنند برطرف نمی‌شود و حتی به‌طور ضمنی اذعان دارد که افرادی که پوکی استخوان درمان نشده دارند در معرض خطر عوارض بالینی مهم هستند که درمان استاندارد آنها را کاهش می‌دهد و توجه مصرف کلسیم و ویتامین D به‌عنوان درمان پایه این نگرانی را برطرف نمی‌کند.

استفاده از طراحی‌های جایگزین مثل اضافه کردن داروی جدید یا پلاسبو به درمان‌های استاندارد نیز مشکلات خاص خود را دارد، زیرا شرکت‌کنندگان و زمان بیشتری برای تشخیص اختلاف معنی‌دار بین دو گروه را لازم دارد که خود می‌تواند تعداد شکستگی‌ها را افزایش دهد و در نتیجه از منظر دیگری غیر اخلاقی است. گر چه برای حل این مشکل می‌توان از نشانگرهای جایگزین برای شکستگی مانند سنجش تراکم استخوان یا مارکرهای استخوانی استفاده کرد و تعداد شرکت‌کنندگان و زمان مطالعه را کاهش داد اما این نشانگرها طبعاً به‌طور مستقیم شکستگی را نشان نمی‌دهند (۷).

ابزار ارزیابی خطر شکستگی<sup>۱</sup> (FRAX) امکان جدیدی به محققان داده است که می‌توان خطر شکستگی‌های ماژور و هیپ را در طی ۱۰ سال آینده به‌صورت درصد محاسبه نمود و به ما این امکان را می‌دهد که تصمیم‌گیری بالینی را براساس تعیین شکستگی بدون درمان مؤثر انجام دهیم (۹). لذا در افرادی که حاضر به شرکت در مطالعه با درمان‌های جدید پوکی استخوان هستند براساس FRAX می‌توان با دید روشن‌تری تصمیم‌گیری بالینی انجام داد. به‌طور مثال، در یک خانم ۶۵ ساله بدون سابقه‌ی شکستگی و بدون عوامل خطر که در دانستیتومتری  $Tscore = -2/5$  را نشان می‌دهد، احتمال شکستگی ماژور ۱۳ درصد و احتمال شکستگی هیپ ۲/۸ درصد در طی ۱۰ سال است. این بیمار اگر بخواهد در یک

<sup>1</sup> Fracture Risk Assessment Tool

کارآزمایی بالینی ۳ ساله با دارویی که حدس زده می‌شود خطر شکستگی را ۴۰ درصد کاهش دهد شرکت کند، اگر در گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما قرار گیرد، ۴ درصد و اگر در گروه دریافت‌کننده‌ی داروی جدید قرار گیرد ۲/۴ درصد این خطر وجود دارد. لذا در صورت تمایل خود بیمار مبنی بر وارد شدن در مطالعه، چون فرد تحت خطر اضافی شدید قرار نمی‌گیرد می‌تواند در مطالعه شرکت کند (۸).

به نظر می‌رسد برای طراحی مدل‌های مداخله‌ای جدید در بیماری‌هایی مثل پوکی استخوان باید شرایط بیمار را مورد بررسی قرار داد. در بیماران با ریسک بالا گرچه پاسخ می‌تواند سریع‌تر اثرات خویش را نشان دهد؛ از طرف دیگر در مدت طولانی می‌تواند برای بیمار، خصوصاً در موارد استفاده از دارو نما، زیان‌بار باشد. لذا مطالعات با طول عمر کوتاه‌تر از ۲ سال و همین‌طور در نظر گرفتن مارکرها مد نظر قرار می‌گیرد.

خلاصه این‌که اعتقاد کلی بر این است که طراحی و اجرای مطالعات کارآزمایی بالینی نباید جایگزین نفع فعلی بیمار از داروهای در دسترس و تحمیل ضررهای بالقوه‌ی درمان با داروهایی که هنوز تأثیر آن‌ها قطعی نشده است گردد. راهنماهای اخلاقی در حیطه‌ی تحقیقات، بر کاستن خطرات و حمایت فردی از بیمار بیش‌تر از تأمین منافع جامعه، با قرار دادن بیمار در معرض خطرات قابل پیش‌گیری، تأکید دارند. لذا چنان‌چه داروی مؤثری که سبب کاهش خطر عوارض جدی یا مرگ در بیمار می‌شود موجود باشد، مطالعاتی که در آن‌ها از دارونما و داروهای جدید استفاده می‌شود باید بیش‌تر مورد ارزیابی اخلاقی قرار گیرند. در پوکی استخوان نیز شکستگی هیپ و مهره از عوارض جدی هستند که بیمار را در معرض مرگ و اقدامات جراحی و ناتوانی جسمی قرار می‌دهند، لذا کارآزمایی بالینی در این حیطه باید با توجه کافی به راهنماهای اخلاقی صورت گیرد. برای ادامه‌ی تحقیقات و دسترسی به داروهای جدید و احتمالاً مؤثرتر از داروهای قبلی می‌توان با کاربرد نکات ذکر شده از قبیل کوتاهی مدت مطالعه و استفاده از مارکرها استخوانی دربرآورد تأثیر داروها در طراحی و اجرای مطالعات کارآزمایی بالینی جنبه‌های اخلاقی را نیز در نظر گرفت.

- 5- Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005; 9(22): 1-160.
- 6- Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta – analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23(4): 570-8.
- 7- Stein CM, Ray WA. The ethics of placebo in studies with fracture end points in osteoporosis. *N Engl J Med* 2010; 363(14): 1367–70.
- 8- Rosen C, Khosla S. Placebo – controlled trials in osteoporosis--proceeding with caution. *N Engl J Med* 2010; 363(14): 1365-7.
- 9- Anonymous. World Health Organization. WHO Fracture Risk Assessment Tool. [www.sheffield.ac.uk/FRAX/](http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/) (accessed in 2011).

## منابع

- 1- Anonymous. World Medical Association. Declaration of Helsinki, 2008. <http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki/> (accessed in 2011).
- 2- Anonymous. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in Collaboration with the World Health Organization (WHO). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. [http://www.cioms.ch/publications/layout\\_guide2002.pdf](http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf) (accessed in 2011)
- 3- Anonymous. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human USE. Guidelines for Good Clinical Practice. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6\\_R1/Step4/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf) (accessed in 2011).
- ۴- فیض زاده ع، اصغری ف، کشتکار ع و همکاران. راهنمای اخلاق در کارآزمایی‌های بالینی. مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل ۱۳۸۴؛ دوره ۸ (شماره ۳ (ویژه نامه اخلاق پزشکی): ۳۲-۲۳.