

اخلاق در کارآزمایی بالینی

فریبا اصغری*^۱، اکبر فتوحی^۲

چکیده

مقدمه: کارآزمایی بالینی روش استاندارد برای بررسی اثرات مداخلات درمانی می باشد. با توجه به ماهیت مداخله‌ای آن، که طی آن آزمودنی‌ها تحت مواجهه خاصی قرار می‌گیرند و همچنین به دلایل تاریخی، همواره از لحاظ ملاحظات اخلاقی در کانون توجه بوده است. مسائل اخلاقی در حیطه کارآزمایی بالینی بسیار گسترده‌اند و از بسیاری جهات به اندازه جنبه‌های متدولوژیک آن اهمیت دارند.

بحث: در مقاله حاضر بعد از مرور اولیه جایگاه و نقش کارآزمایی‌های بالینی در پژوهش‌های پزشکی و همچنین ویژگی‌های متدولوژیک اصلی آن، مسائل اخلاقی در اجرای کارآزمایی بالینی شامل نقش و اهمیت پروتکل تحقیق، دارونما، رضایت‌نامه، و همچنین طرح‌های مختلف کارآزمایی بالینی مورد بحث قرار می‌گیرد. سپس مسائل اخلاقی کارآزمایی بالینی در گروه‌های خاص (مانند کودکان، افراد با اختیار محدود و افراد با اختلالات یادگیری و همچنین بیماران بسیار ناخوش) مرور می‌گردد. در پایان نقش و جایگاه کمیته‌های اخلاق در نظارت و هدایت کارآزمایی‌های بالینی، بحث پرداخت غرامت و بیمه و همچنین تضاد منافع در کارآزمایی‌های بالینی مطرح می‌گردد.

نتیجه‌گیری: انجام کارآزمایی بالینی برای ارزیابی مداخلات درمانی اخلاقاً اجتناب‌ناپذیر بلکه ضروری می‌باشد اما این نکته چیزی از اهمیت ضرورت توجه به حقوق شرکت‌کنندگان در مطالعه نمی‌کاهد. بیماران اعتماد قابل توجهی به محققین بالینی دارند و اغلب در کارآزمایی‌ها حتی اگر شانس نفع فردی ناشی از آن کم باشد شرکت می‌کنند لذا محققین بالینی موظفند با تعهد به استانداردهای اخلاقی جلب این اعتماد را تداوم بخشند.

واژگان کلیدی: اخلاق پزشکی، کارآزمایی بالینی، دارونما، کمیته اخلاق، رضایت آگاهانه

۱- متخصص طب کار، کارشناس مرکز تحقیقات اخلاق، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- استادیار اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

***نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، خیابان فرشی مقدم، کوی مدرسه، موزه تاریخ پزشکی، مرکز تحقیقات اخلاق و تاریخ پزشکی؛
تلفن: ۸۳۶۲۸۵۶؛ پست الکترونیک: fariba-asghari@yahoo.com

مقدمه

از نگاه اخلاقی، ضرورت انجام کارآزمایی بالینی بدین لحاظ که نوعی مداخله آزمایشی بر روی انسان می‌باشد، اولین پرسشی است که به ذهن متبادر می‌گردد. از آنجا که کارآزمایی بالینی با تخصیص تصادفی نمونه‌ها^۱ محکم‌ترین شواهد را در مورد اثرات مداخلات درمانی فراهم می‌کند؛ امروزه به عنوان استاندارد طلایی در ارزیابی اثر بخشی و بی خطر بودن مداخلات درمانی پذیرفته شده است. کارآزمایی بالینی با در نظر گرفتن متدولوژی خاصی، جلوی خطاهای تصادفی و سیستماتیک شامل تورشها و مخدوش کننده ها را گرفته و در رابطه با اثرات یک مداخله درمانی، شواهد قابل اعتماد و قطعی‌تری را فراهم می‌کند. پذیرفتن یک مداخله درمانی بدون اجرای کارآزمایی بالینی به مفهوم پذیرفتن آن به عنوان یک داروی مؤثر و بی خطر و تجویز گسترده آن در سطح جامعه است که در صورت مؤثر نبودن یا عارضه‌دار بودن، خیل عظیمی از بیماران را در معرض خطر قرار داده و یا به امید کاذب، از بهره‌وری سایر درمان‌های احتمالی مؤثر محروم می‌کند. طبیعی است به کار بردن یک مداخله درمانی در سطح جامعه بدون شواهد قطعی از کارآیی آن، دارای بار اخلاقی به مراتب بیشتری است و باید در نظر گرفت که اگر انجام مطالعه کارآزمایی بالینی در گروهی از بیماران با شرایط کنترل شده دارای بار اخلاقی است، کاربرد وسیع مداخله درمانی در سطح جامعه به مراتب دارای تبعات اخلاقی بیشتری است. بنابراین به لحاظ علمی و اخلاقی انجام کارآزمایی بالینی با تخصیص تصادفی نمونه‌ها اجتناب ناپذیر است. همچنین با توجه به مطالب پیش گفت، لازم به ذکر است همان‌گونه که کنار گذاشتن کارآزمایی بالینی به عنوان یک روش مطالعه، تنها پاک کردن صورت مسأله بدون ارائه راه حل منطقی است، به سادگی نمی‌توان از بسیاری از ویژگی‌های متدولوژیک کارآزمایی بالینی همانند وجود گروه کنترل، تخصیص تصادفی نمونه‌ها، دارونما و کورسازی چشم پوشی نمود. رعایت این خصوصیات جهت کاهش خطاهای مطالعه ضروری است و نمی‌توان

به سادگی استفاده از آن‌ها را به لحاظ رعایت مسائل اخلاقی کنار گذاشت. بنابراین رعایت مسائل اخلاقی و پرداختن به آن در کارآزمایی بالینی با توجه به این نگاه صورت می‌گیرد که به لحاظ علمی و اخلاقی تنها مداخلاتی را می‌توان برای استفاده در جامعه پذیرفت که شواهد کافی به نفع کارآیی آن و عدم وجود عوارض آن توسط کارآزمایی بالینی با رعایت اصول متدولوژیک آن فراهم آمده باشد [۱].

مراحل کارآزمایی بالینی

مداخلات درمانی عمدتاً طی دو بخش مطالعات پیش بالینی و مطالعات بالینی مورد بررسی و ارزیابی قرار می‌گیرند. مطالعات پیش بالینی از مطالعات مولکولی و شیمیایی تا مطالعه بر روی سلول‌ها، بافت‌ها و حیوانات را شامل می‌شود. در این بخش بی‌خطری و کارآیی مداخلات درمانی مطالعه شده و در صورت موفقیت آمیز بودن نتایج مطالعات این مرحله، مداخله درمانی وارد بخش مطالعات بالینی می‌گردد. این بخش به‌طور معمول، در چهار مرحله اجرا می‌گردد [۱]:

مرحله اول: بر روی تعداد محدودی از افراد سالم داوطلب اجرا شده و ضمن ارزیابی بی‌خطری دارو، فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک دارو بررسی می‌گردد. همچنین در این مرحله حداکثر دوز قابل تحمل در انسان به دست می‌آید.

مرحله دوم: بعد از موفقیت دارو در مرحله اول، در مرحله دوم مطالعه بر روی تعداد محدودی بیمار داوطلب انجام می‌شود تا شواهدی از اثر بخشی مداخله درمانی، عوارض کوتاه مدت و دوز دارو در بیماران فراهم آید.

مرحله سوم: این مرحله، یک کارآزمایی بالینی تصادفی است که در شرایط معمول و در بیماران متعارف، در حجم چند صد تا چند هزار نفر انجام می‌گیرد و درمان مورد مطالعه در مقایسه با درمان استاندارد و یا دارونما مورد مقایسه قرار می‌گیرد. انجام این مرحله برای بررسی اثر بخشی دارو انجام می‌شود. موفقیت دارو در این مرحله برای دریافت مجوز تجویز در سطح جامعه ضروری است [۲].

موجب اطمینان خاطر کمیته اخلاق در پژوهش از رعایت کدهای اخلاق در پژوهش در مرحله طراحی می‌گردد. یک پروتکل دقیق، به نحوه ورود بیماران، تخصیص تصادفی آنها به گروه‌های درمانی، پیگیری صحیح بیماران و دریافت درمان مناسب اشاره می‌کند و نیز حتماً به شرایطی که به دلایل تکنیکی یا اخلاقی لازم است مطالعه زودتر از موعد خاتمه پیدا کند، می‌پردازد. به علاوه بخش‌هایی از پروتکل مستقیماً مسائل اخلاقی مطالعه مورد نظر از جمله بحث-های مربوط به تعادل سود و زیان اجرای مطالعه، نحوه اخذ رضایت‌نامه آگاهانه و چگونگی رعایت مصالح بیمار را مرور می‌کند [۳].

دارونما

یکی از جنبه‌های حساسیت‌زای کارآزمایی بالینی، کاربرد دارونماست. این سؤال بسیاری از مواقع مطرح می‌شود که آیا به کاربرد دارونما اخلاقی است؟ آیا همیشه به گروه شاهد با تجویز دارونما نیاز است؟ چه مواقعی می‌توان از دارونما استفاده کرد؟ در این رابطه بیانیه هلسینکی سال ۱۹۸۹ اشاره مستقیم دارد که "... در تمامی مطالعات پزشکی، تمامی بیماران شامل آنهایی که وارد گروه کنترل می‌شوند باید از بهترین روش‌های تشخیص و درمانی اثبات شده استفاده نمایند [۴]. " همچنین در تجدید نظر سال ۲۰۰۰ آن اشاره می‌کند که "مزایا، خطرات، بارها و مؤثر بودن یک روش درمانی جدید باید در مقایسه با بهترین روش‌های پیشگیرانه، تشخیص یا درمان موجود مورد مقایسه قرار بگیرند." با این وجود تاکید می‌کند که "این امر کاربرد دارونما را در مواقعی که روش تشخیص یا درمان ثابت شده‌ای وجود نداشته باشد، زیر سؤال نمی‌برد [۵]. " در نسخه سال ۲۰۰۲ این بیانیه اضافه شده است که "... در یک کارآزمایی بالینی با گروه کنترل، دارونما می‌تواند در حضور درمان مؤثر ثابت شده نیز از لحاظ اخلاقی در هر یک از مورد زیر قابل قبول باشد: زمانی که به دلایل متدولوژیک علمی، کاربرد دارونما برای تعیین کارایی و بی‌خطری یک روش درمانی، پیشگیرانه یا تشخیصی لازم باشد و روش درمانی، تشخیصی یا پیشگیرانه تحت مطالعه برای یک وضعیت خفیف تحت

مرحله چهارم: شامل مطالعات بلند مدت و پایش دائمی دارو و بعد از اخذ مجوز، تجویز در جامعه می‌باشد که در آن عوارض بلند مدت یا نادر دارو (و کاربرد آن در گروه‌های خاص) بررسی می‌گردد. در این مرحله دارو تحت مراقبت و پایش دائم قرار دارد. این فاز بدون گروه کنترل می‌باشد و پزشکان تجویز کننده دارو، هرگونه عارضه مرتبط با آن را گزارش خواهند کرد. در این مقاله عمدتاً مباحث مورد بررسی، مربوط به کارآزمایی‌های بالینی با گروه کنترل و به صورت تصادفی است که در مرحله سوم اجرا می‌گردد.

مسائل اخلاقی در اجرای کارآزمایی بالینی

در اجرای کارآزمایی بالینی، رعایت استانداردهای طبابت بالینی صحیح GCP^۱ الزامی است. GCP استاندارد بین-المللی کارآزمایی بالینی بر نمونه‌های انسانی است که طراحی، اجرا، پایش، خاتمه دادن مطالعه، تجزیه و تحلیل و تهیه گزارش آن را در بر می‌گیرد و کیفیت علمی و اخلاقی مطالعه را تضمین می‌نماید [۳]. رعایت استانداردهای GCP، حفظ حقوق، سلامت و محرمانه ماندن اطلاعات شرکت‌کنندگان در مطالعات بالینی را تضمین می‌نماید و نیز با استانداردهای بالا برای رعایت اصول طراحی، اجرا، مکتوب‌سازی و گزارش؛ کیفیت علمی و اخلاقی مطالعه را در سطح مطلوب، ارتقا می‌بخشد. در GCP تأکید بسیاری بر مکتوب‌سازی مطالعه می‌گردد و قبل از اجرای مطالعه، تبلور این امر تهیه پروتکل اجرای مطالعه است. پروتکل مطالعه، مکتوبی است که در آن با جزئیات قابل توجهی، اهداف مطالعه، طراحی، نحوه آنالیز و نحوه اجرای مطالعه و سازمان‌دهی اجرای مطالعه مشخص گردیده است. مکتوب‌سازی پروتکل مطالعه منجر به توجه کامل محققین مطالعه به تمامی جنبه‌های متدولوژیک و اجرایی مطالعه می‌گردد و به این طریق به علمی بودن مطالعه و رعایت مسائل اخلاقی به صورت روشن‌تری دقت می‌گردد. وجود پروتکل مطالعه، امکان بررسی اخلاقی مطالعه را در طول اجرای آن برای کمیته اخلاق فراهم می‌آورد و به علاوه

طبق دستورالعمل سازمان جهانی بهداشت: "در تمام تحقیقات بیومدیكال که بر روی انسان انجام می‌شود، محقق موظف است از شرکت کنندگان مطالعه و در مواردی که فرد قادر به دادن رضایت نباشد، از قییم یا سرپرست قانونی وی رضایت آزادانه و آگاهانه اخذ نماید" [۹].

در رابطه با رضایت‌نامه آگاهانه^۱ بیانیه هلسینکی بیان می‌دارد که: "در هر تحقیقی بر روی انسان، تک تک شرکت کننده گان های احتمالی باید به طور مناسبی نسبت به اهداف، شیوه ها و پیامدهای سودمند و خطرهای احتمالی مطالعه و مشکلاتی که می‌تواند در پی داشته باشد، آگاه شوند، همچنین باید اطلاع یابند که در خودداری از شرکت در مطالعه مختارند و در هر زمان می‌توانند همکاری خود را متوقف کنند. پزشک باید رضایت‌نامه آگاهانه و آزادانه شرکت کننده گان را ترجیحاً به طور مکتوب اخذ نماید" [۶].

شرط اصلی کسب رضایت بیمار داشتن اطلاعات لازم جهت تصمیم گیری آزادانه و آگاهانه است. اطلاعات باید به زبانی در سطح فهم شرکت کنندگان ارائه شود. اطلاعات باید هم به صورت شفاهی توضیح داده شود و هم به صورت کتبی جهت ارائه به بیمار تنظیم گردد. اجزای زیر باید در برگه اطلاعات جهت اخذ رضایت آگاهانه قید شده باشد.

۱. این یک مطالعه تحقیقاتی است.
۲. اهداف مورد نظر این تحقیق.
۳. درمان‌هایی که در این کارآزمایی وجود دارد و این که افراد به طور تصادفی به هر یک از گروه‌های درمانی ممکن است وارد می‌شوند.
۴. تمام پروسه‌هایی که در طی مطالعه انجام می‌شود.
۵. مسئولیت‌های فرد شرکت کننده.
۶. جنبه‌هایی از کارآزمایی که مورد آزمایش قرار دارد.
۷. تشریح خطرات قابل پیش بینی مطالعه برای شرکت کنندگان.

مطالعه است و بیماری که دارونما دریافت می‌کند در معرض خطر اضافه جدی و صدمه غیر قابل بازگشت قرار نخواهد گرفت [۶]. "در حقیقت این اصلاحیه اضافه شده در جهت تأکید به کار گرفتن دارونما در شرایط خاصی است که به علت نقش و اهمیت متدولوژیک خاص دارونما در مطالعات کارآزمایی بالینی، بسیار راه‌گشا می‌باشد. در مجموع مواردی که کاربرد دارونما پذیرفته است عبارتند از: ۱- زمانی که درمان استاندارد وجود ندارد. ۲- مواردی که نشان داده شده است که درمان استاندارد خود بهتر از دارونما نیست. ۳- در بیمارانی که به درمان استاندارد پاسخ درمانی نداده اند و درمان استاندارد جایگزین برای آنها وجود ندارد. ۴- در بیمارانی که به دلیل بیماری دیگری آگاهانه از درمان استاندارد امتناع نموده‌اند و قطع درمان عوارض جدی برای آنها ندارد. ۵- مواقعی که درمان تحت مطالعه و دارونما به درمان استاندارد اضافه می‌شود و کلیه شرکت‌کنندگان در مطالعه از درمان استاندارد بهره‌مند خواهند بود. ۶- شواهد علمی بیانگر مشکوک بودن اثربخشی درمان استاندارد باشد [۷].

مواردی نیز وجود دارد که هنوز به کاربرد دارونما در آن مورد بحث است و موافقین و مخالفین دارند. از جمله این موارد مواقعی است که درمان مؤثر به دلیل هزینه بالا در دسترس نیست (البته منظور مواردی که به دلیل نابرابری اجتماعی درمان مؤثر در دسترس افراد فقیر یا بیمه نشده نمی‌باشد نیست) [۷]. از دیگر مواردی که کاربرد دارونما محل مناقشه و زیر سؤال است، مواقعی است که دارونما خود تهاجمی است و برای بیمار صدمات یا عوارضی در بر دارد؛ مانند مواقعی که بیمار تزریق های مکرری دریافت می‌کند و یا تحت برش‌های جراحی دارونما قرار می‌گیرد. کاربرد این دارونماهای تهاجمی در مواقعی پذیرفتنی است که از لحاظ علمی و متدولوژی سوال جدی در مورد اثر بخشی درمان‌های تحت مطالعه و یا درمان استاندارد مورد استفاده وجود دارد و پیامد، غیر عینی بوده و یا کور بودن شرکت کننده گان جهت از بین بردن عوامل مخدوش کننده ضروری است [۸].

۲۰. تعداد تخمینی افرادی که در مطالعه شرکت می‌کنند.

اطلاعات باید به زبانی غیر تکنیکال، ساده و قابل فهم برای شرکت کنندگان ارائه گردد [۳]. به شرکت کنندگان باید فرصت کافی برای تصمیم‌گیری داده شود و باید این امکان را فراهم کرد که پرسش‌های خود را در مورد، مطالعه مورد، نظر پرسند [۳، ۱۰]. اغلب افراد از پرسیدن پرسش‌های خود از پزشک بدین جهت که ممکن است با این کار وقت پزشک را بگیرند اجتناب می‌کنند. بدین لحاظ پزشک باید شرکت کننده احتمالی را ترغیب به پرسیدن پرسش‌هایی که برایش پیش آمده کند. به شرکت کنندگان باید فرصت کافی جهت فکر کردن، مشورت کردن و تصمیم‌گیری داده شود [۱۰]. هیچ یک از شرکت کنندگان نباید برای همکاری با مطالعه در تنگنا قرار گیرند. نباید شرایطی فراهم شود که بیمار به علت حس قدردانی نسبت به پزشک یا ترس از ایجاد رنجش وی و دریافت ناکافی درمان، علی‌رغم میل باطنی خود به شرکت در مطالعه رضایت دهد. بنابراین بهتر است به جای مراجعه مستقیم به آنها، از اعلامیه‌های دعوت عمومی استفاده شود. در اخذ رضایت‌نامه باید به آزادی بیمار توجه شود و لذا از بیان‌هایی که برای وی احساس نگرانی از محروم شدن از دریافت خدمات درمانی ایجاد می‌کند و یا در وی امیدهای غیر واقع‌گرایانه و نوید به توجه بیشتر ایجاد می‌کند، اجتناب شود. همچنین از ایجاد انگیزه مالی برای وی جهت ترغیب به شرکت در مطالعه باید پرهیز گردد. بازپرداخت مخارجی که شرکت کننده برای شرکت در مطالعه از جیب خود پرداخت می‌نماید یا ارائه خدمات پزشکی رایگان، مجاز می‌باشد و به عنوان محرک مالی به حساب نمی‌آیند [۱۰].

فرم رضایت آگاهانه باید توسط فرد یا در مورد کودکان توسط والدین او و در مورد افراد ناتوان از دادن رضایت-نامه، توسط قیم یا سرپرست وی امضا شود و در صورتی که شرکت کننده بی‌سواد است باید فرم رضایت‌نامه و اطلاعات لازم برای وی در حضور یک نفر شاهد از افراد غیر وابسته به مطالعه، به‌طور شفاهی داده شود و امضای وی در فرم رضایت‌نامه توسط فرد شاهد تأیید شود [۳]. در مورد کودکانی که به لحاظ قانونی لازم است ولی وی

۱. فواید احتمالی مطالعه برای شرکت کنندگان. اگر مطالعه فایده مستقیمی برای شرکت کنندگان ندارد، باید این از این موضوع آگاه گردند.
۹. سایر درمان‌های موجود و فواید و خطرات هر یک از آنها.
۱۰. غرامت و درمان صدماتی که در جریان کارآزمایی به فرد وارد می‌شود.
۱۱. بازپرداخت مخارجی که شرکت کننده برای شرکت در مطالعه از منابع خود می‌پردازد.
۱۲. در صورتی که وجهی در قبال شرکت وی در مطالعه پرداخته می‌شود میزان و نحوه آن ذکر شود.
۱۳. شرکت در مطالعه داوطلبانه است و فرد می‌تواند از شرکت امتناع ورزد و یا هر زمان مایل بود از مطالعه خارج شود بدون آنکه مشمول پرداخت جریمه گردد و یا از خدمات درمانی محروم شود.
۱۴. کمیته اخلاق و مسئولین مربوطه، دسترسی مستقیم به اطلاعات پزشکی شرکت کننده خواهند داشت تا بر اساس قوانین و ضوابط به جریان اجرای کارآزمایی نظارت کنند بدون آنکه خدشه‌ای به اصل نگهداری محرمانه اطلاعات وی وارد گردد.
۱۵. نگهداری محرمانه اطلاعات فرد شرکت کننده و این که در انتشار نتایج، هویت افراد شرکت کننده محرمانه خواهد ماند.
۱۶. فرد شرکت کننده در طول مطالعه از اطلاعاتی که ممکن است بر تصمیم وی در مشارکت در مطالعه تأثیر بگذارد مطلع خواهد شد.
۱۷. فرد یا افرادی که برای دانستن حقوق شرکت کنندگان، اطلاعات بیشتر و یا در موقع صدمه از مطالعه می‌تواند با وی تماس بگیرد.
۱۸. دلایل یا شرایطی که تحت آن همکاری شرکت کنندگان در مطالعه باید قطع شود.
۱۹. طول تخمینی دوره همکاری شرکت کننده در مطالعه.

رضایت‌نامه را امضا نماید، اخذ موافقت مثبت^۱ کودک نیز تاکید می‌گردد.

طرح‌های کارآزمایی بالینی

از نگاه اخلاق نیز طرح‌های^۲ کارآزمایی بالینی دارای اهمیت هستند. بعضی از این طرح‌ها مسائل اخلاقی خاص خود را دارند. به عنوان مثال کارآزمایی‌های بالینی خوشه-ای^۳ که افراد به صورت گروهی (در قالب کلاس یا در یک ناحیه و منطقه خاص) قرار می‌گیرند، اخذ رضایت‌نامه فردی امکان‌پذیر نبوده و مرجع اخذ رضایت دارای اهمیت خاص است. در این موارد رضایت‌نامه از نمایندگان قانونی افراد در قالب شوراها یا مجامع مربوطه اخذ می‌گردد.

دسته دیگری از طرح‌ها نیز به جهت رعایت بعضی از مسائل اخلاقی، مطرح گردیده‌اند که به دو نوع از آنها مختصراً اشاره می‌کنیم:

طرح زلن^۴: در این طراحی، بعد از تصادفی‌سازی بیماران، آنهایی که در گروه درمان استاندارد واقع می‌شوند به صورت عادی و بدون اخذ رضایت تحت درمان قرار می‌گیرند اما از بیمارانی که در گروه درمان جدید قرار می‌گیرند، رضایت‌نامه آگاهانه اخذ می‌گردد. باید بر آگاهانه بودن و آزادانه بودن اخذ رضایت‌نامه در این افراد تأکید گردد و روش درمانی استاندارد نیز به آنها معرفی گردد. به این ترتیب در این طراحی ضرورت اخذ رضایت‌نامه در یکی از شرکت‌کنندگان بر طرف می‌گردد. Homer C.S. و همکارانش در مقاله‌ای به مرور جامع این نوع طراحی پرداخته است [۱۱].

طرح با آنالیز متوالی^۵: در این طراحی با ورود بیماران به صورت متوالی، تجزیه و تحلیل نتایج صورت می‌گیرد و در صورتی که زودتر از رسیدن به حجم نمونه نهایی از نظر آماری برتری یک روش درمانی یا ضعیف بودن آن اثبات گردد، مطالعه متوقف شده و از تجویز درمان ضعیف به بقیه افراد اجتناب می‌گردد. همچنین در مواقع بروز عارضه

جدی یا بیش از حد انتظار نیز به مطالعه خاتمه داده می‌شود. در این طراحی به صورت انفرادی یا گروهی تجزیه و تحلیل صورت می‌گیرد؛ به این صورت که در روش انفرادی بعد از ورود هر فرد و مشاهده نتیجه درمان در وی، یک بار تجزیه و تحلیل صورت می‌گیرد و در روش گروهی بعد از ورود چند بیمار به مطالعه (به عنوان مثال بعد از هر ۵۰ بیمار) تجزیه و تحلیل تکرار می‌گردد. Matthews J.N.S. و همکارانش، در فصل هفتم کتاب خود، این طراحی را از لحاظ متدولوژیک و نحوه تجزیه و تحلیل مرور کرده است [۱۲].

کارآزمایی بالینی در گروه‌های خاص

مطالعات بالینی در بعضی گروه‌ها دارای حساسیت و اهمیت خاص از لحاظ جنبه‌های اخلاقی است. از جمله این گروه‌های خاص، داوطلبین سالم، افراد با دانش و آگاهی محدود، افراد با اختیار محدود، بیماران با ناخوشی جدی و کودکان را می‌توان نام برد که در این جا به جنبه‌های اخلاقی انجام کارآزمایی‌های بالینی در این گروه‌ها پرداخته می‌شود.

کارآزمایی بالینی با داوطلبین سالم: اهداف مرحله اول کارآزمایی‌های بالینی دارویی، ایجاب می‌کند که این مطالعات بر روی داوطلبین سالم انجام شود مگر آن‌که داروی تحت مطالعه عوارض و مخاطرات جدی داشته باشد که در این صورت از ابتدا بر روی بیماران داوطلب مطالعه صورت می‌گیرد. موارد دیگری که از داوطلبان سالم در کارآزمایی‌های بالینی استفاده می‌شود، کارآزمایی‌های بالینی مربوط به واکسن‌ها و روش‌های غربالگری است. مسأله اصلی اخلاقی که در این موارد باید به آن توجه خاص نمود، داوطلبانه بودن مطالعه و اخذ رضایت‌نامه آگاهانه است. در این موارد به لحاظ شرط اختیاری بودن شرکت در مطالعه، مناسب است از اعطای انگیزه‌های مالی بسیار قوی اجتناب نمود. هر چند دادن انگیزه‌های مالی از طریق اعطای پول یا هدیه می‌تواند بخشی از وقت و دردمسری را که فرد شرکت‌کننده تحمل کرده جبران نماید؛ اما نباید انگیزه مالی به گونه‌ای اعمال گردد که فرد مصالح خود را نادیده گرفته و علی‌رغم این مسأله وارد مطالعه

- 1- Assent
- 2- Design
- 3- Clustered
- 4- Zelen
- 5- Sequential Design

کارآزمایی بالینی در افراد با اختیاری محدود: بارزترین مثال در این مورد زندانیان هستند که واجد شرایط لازم برای اعمال اختیار کامل خود نیستند. افراد دیگری که با شدت کمتری در این دسته قرار می‌گیرند، دانشجویان و کارمندان جز هستند که مجدداً به دلیل محدودیت‌هایی که دارند، ممکن است که قادر به اعمال اختیار خود نباشند. مشخصاً همان قاعده کلی که در مورد قبل ذکر شد در این گروه به‌ویژه در مورد زندانیان صادق است؛ بدین شرح که باید مطالعه در این گروه‌ها را حتی الامکان به مواردی محدود کرد که سود مستقیم نتایج مطالعه به خود آنها باز گردد. توصیه می‌شود حداقل یک نفر از اعضای کمیته اخلاق، از زندانیان یا نماینده آنها باشد [۱۵]. برای محدودیت انجام مطالعه بر روی زندانی‌ها دلایل مختلفی وجود دارد از جمله این‌که اساساً مطالعه بر روی این گروه می‌تواند موجب نگرانی اذهان عمومی شود و با توجه به تجربیات گذشته، افراد جامعه روی این گروه حساس می‌باشند. مشکل دیگر اجرایی بودن انجام مطالعه در زندانیان است که به دلیل محدودیت‌هایی که دارند دسترسی به آنها و یا خروج آنها از زندان برای انجام درمان یا روش‌های تشخیصی، با مشکلات بیشتری همراه است. در نهایت این‌که در این موارد اجتناب از اعمال فشار به زندانی‌ها و رعایت اصل اختیاری بودن شرکت در مطالعه مشکل‌تر بوده و همیشه احتمال این‌که زندانی به دلیل عدم اختیار کامل وارد مطالعه شده باشد، بیشتر است [۱۰].

کارآزمایی بالینی در بیماران شدیداً ناخوش: کارآزمایی بالینی در افراد شدیداً ناخوش نیز شرایط خاصی را پدید می‌آورد که تصمیم‌گیری در مورد آنها اهمیت پیدا می‌کند. در این موارد ممکن است به دلیل فوریت مشکل بیمار، باید هر چه سریعتر درمان برای بیمار آغاز گردد و اغلب در این موارد خود فرد قادر به رضایت دادن نیست و حتی ممکن است فردی به عنوان قیم وی برای دادن رضایت‌نامه وجود نداشته باشد. در این موارد آیا باید بیمار را از مطالعه خارج کرد و آیا می‌توان بدون اخذ رضایت‌نامه بیمار را وارد مطالعه کرد؟ هر چند دستورالعمل کنفرانس بین‌المللی هماهنگ سازی ICH بر گرفتن رضایت از نماینده قانونی بیمار صراحت دارد [۳]، باید به این امر توجه کرد که اخذ

گردد [۱۰]. همچنین در وارد کردن افراد سالم به مطالعه باید از دعوت مستقیم آنها اجتناب نمود زیرا این امر می‌تواند موجب ایجاد تنگنا برای آنها شده و علی‌رغم میل شخصی وارد مطالعه گردند. لذا مناسب است که از طریق آگهی‌های عام، افراد را به شرکت در مطالعه دعوت نمود. هنگام ورود افراد به مطالعه باید از سالم بودن آنها اطمینان حاصل کرد و از افراد در معرض خطر مانند افراد مسن، حتی الامکان پرهیز نمود. نکته دیگری که در این مطالعات اهمیت دارد، مرور دقیق شواهد و دلایل موجود در مورد سود و زیان مطالعه بر روی مداخله جدید است. همچنین در عین این‌که باید از آزمایش‌های طاقت فرسا بر روی شرکت‌کنندگان پرهیز نمود، با پایش دقیق بالینی و غیر بالینی شرکت‌کنندگان در مطالعه باید از لحاظ بروز احتمالی عوارض، مورد بررسی دقیق باشند. مناسب است که از ورود مکرر افراد در مطالعه پرهیز نمود و از ایجاد داوطلبان حرفه‌ای برای مطالعات جلوگیری کرد. در نهایت تمهیدات مربوط به بیمه بدون کم و کاست شرکت‌کنندگان در مطالعه و پرداخت غرامت در صورت بروز عوارض احتمالی، اندیشیده شود.

کارآزمایی بالینی در افراد با دانش و آگاهی محدود: این افراد شامل افراد با اختلالات یادگیری، مشکلات جدی روانی و زوال عقل می‌باشد که واجد صلاحیت^۱ برای دادن رضایت‌نامه نیستند و درک درستی از مطالعه نمی‌توانند داشته باشند. قاعده کلی در این موارد آن است که مطالعه در این افراد باید به مواردی محدود شود که نتیجه مطالعه مستقیماً به خود آنها نفع می‌رساند و از انجام مطالعاتی که بر روی سایر افراد می‌تواند انجام شود، در این افراد خاص پرهیز گردد [۱۳]. بدیهی است لازم است که مطالعات قبلی حداقل خطر را در این افراد ثابت کرده باشد و رضایت‌نامه از ولی یا قیم فرد که واجد شرایط است، اخذ گردد. در نهایت مناسب است که کمیته‌های اخلاق از لحاظ احتمال استثمار این افراد هوشیار باشند و این مطالعات را تحت نظارت دقیق داشته باشند [۱۴].

کارآزمایی در زنان باردار و زنان شیرده: به عنوان قانون کلی زنان باردار یا شیرده نباید سوژه‌های کارآزمایی بالینی قرار گیرند مگر این‌که کارآزمایی مورد نظر جهت حفاظت یا ارتقای سلامتی زنان باردار یا شیرده یا جنین یا نوزاد شیرخوار طراحی شده باشد.

در حقیقت زنان باردار نباید از سودمندی که از ارزیابی‌ها، داروها، واکسن‌ها و یا سایر موارد که می‌تواند برای درمان یا پیشگیری مشکلات خود و جنینشان مفید باشد، محروم گردند. از کارآزمایی‌های بالینی مفید برای این گروه می‌توان به اثر بخشی داروها در کاهش انتقال پیش از زایمان HIV از مادر به جنین، تشخیص ناهنجاری‌های جنینی و کارآزمایی‌های درمانی برای بیماری‌های مرتبط با بارداری یا بیماری‌هایی که در بارداری تشدید می‌شود، اشاره کرد [۱۸].

تعارض منافع

تعارض منافع^۱ عبارت است از مجموعه شرایطی که در آن تصمیم‌گیری حرفه‌ای در مورد یک هدف اولیه، بدون دلیل تحت تأثیر یک منفعت ثانویه قرار می‌گیرد. منفعت ثانویه می‌تواند مادی یا معنوی باشد و ممکن است که فرد به دلیل کسب اعتبار فردی، شهرت یا ارتقای دانشگاهی در حالت تعارض منافع قرار گیرد و تصمیم‌گیری حرفه‌ای وی از صحت کافی برخوردار نباشد. تعارض منافع در فعالیت بالینی و پژوهش‌های بالینی می‌تواند رخ دهد و صحت نتایج مطالعه را زیر سؤال برد. لازم به ذکر است که صرف قرار داشتن در موقعیت تعارض منافع به خودی خود غیر اخلاقی نیست، آنچه آن را دچار مشکل می‌کند احتمال قوی خدشه دار شدن هدف اولیه است. با توجه به هزینه‌های صرف شده و بازار قابل توجهی که تجارت دارو و تجهیزات درمانی در اختیار دارد، نگرانی از تعارض منافع و توجه به آن اهمیت ویژه پیدا می‌کند. وجود تعارض منافع در مطالعات کارآزمایی بالینی می‌تواند موجب خدشه دار شدن بعضی از اصول اخلاقی در طراحی و اجرای کارآزمایی‌های بالینی گردد و یا ایجاد خطای سیستماتیک به‌ویژه به سمت پیدا کردن اثر بخشی در

رضایت‌نامه از اطرافیان آنها همیشه خالی از مشکلات اخلاقی نیست زیرا در صورت رضایت‌بخش نبودن پیامد بیمار تحت مطالعه، چه درمان رایج و استاندارد به وی تجویز شده باشد و چه درمان جدید تحت مطالعه، می‌تواند موجب عذاب وجدان فرد رضایت دهنده شود زیرا که خود را مسؤول تصمیم گرفته شده و سرانجام بیمار خواهد دانست. در واقع در این مواقع حتی اطرافیان نیز در شرایط مناسبی برای اخذ این تصمیم نمی‌باشند. در مواردی کارآزمایی‌های بالینی بر روی بیماران شدیداً ناخوش انجام می‌شود که بیمار در معرض خطر جدی است و اثر بخشی درمان‌های در دسترس ثابت نشده‌اند یا عملکرد آنها رضایت‌بخش نیست و از طرفی لازم است مداخله سریعاً صورت پذیرد و روشی نیز وجود ندارد که بروز چنین موقعیتی را در بیمار از قبل پیش‌بینی نماید. در این موارد به‌ویژه موقعی که سود مستقیم قابل توجهی برای بیمار شرکت‌کننده در مطالعه متصور است و احتمال صدمه ناشی از درمان مورد نظر کم باشد [۱۶]، می‌توان طی پروتکل کاملاً روشنی بدون اخذ رضایت‌نامه بیمار را وارد مطالعه کرد. طی این پروتکل از قبل تعیین شده، روشن است که بیمار با چه معیارهایی، در چه زمانی و بعد از چه اقداماتی وارد مطالعه خواهد گردید. این نوع پروژه و پروتکل آن لازم است که به تصویب کمیته اخلاق رسیده و این مطالعه‌ها باید در طی اجرا توسط کمیته اخلاق به طور مستمر پایش شوند [۱۰].

کارآزمایی بالینی در کودکان: کودکان از گروه‌های خاصی هستند که انجام کارآزمایی بالینی در آنها با توجه ویژه صورت می‌گیرد. مجدداً مناسب است این قاعده کلی را مد نظر قرار دهیم که مطالعه در کودکان باید محدود به مشکلات بیماری‌های خاص آنها شود و در سایر موارد همچون اندازه‌گیری دوز موثر دارو بر اطفال باید قبلاً اثر بخشی و بی‌خطر بودن مداخله مورد نظر در مطالعات بر روی بالغین ثابت شده باشد. بدیهی است اخذ رضایت‌نامه از والدین یا ولی کودک لازم است و هر گونه عدم همکاری کودک باید به‌عنوان عدم رضایت وی، محترم شناخته شود [۱۷].

¹ Conflict of Interest

شرکت در مطالعه انجام شده باشد. در مطالعه در این موارد لازم نیست بیمار ثابت کند که شرکت مربوطه یا پژوهشگر سهل انگاری کرده اند و صرف نظر از این که به شرکت کننده در مطالعه قبلاً هشدار داده شده یا از وی رضایت‌نامه اخذ گردیده است، باید غرامت به وی پرداخت گردد. مواردی نیز هست که مشمول پرداخت غرامت نمی باشد همانند: ۱- درد یا ناراحتی های مختصر یا شکایات جزئی و قابل درمان، ۲- بی اثر بودن مداخله درمانی، ۳- وخیم شدن بیماری در حین دریافت دارونما، ۴- آسیبی که به دلیل سهل انگاری تعمدی بیمار رخ داده باشد، ۵- کار آزمایشی های بالینی مرحله یک بر روی داوطلب سالم که قوانین خاص خود را دارد [۱۰].

در این موارد که غرامت تعلق نمی گیرد و در کلیه موارد، لازم است که پژوهشگر، شرکت یا مؤسسه مربوطه تمهیدات لازم برای بیمه بیماران را اندیشیده باشند تا بیمه ای بی کم و کاست با پوشش کامل چه به دلیل سهل انگاری محقق باشد و یا خیر، بیمار را تحت پوشش داشته باشد و بدون نیاز به شکایت، بیمار از آن بهره مند باشد. مواردی نیز وجود دارد که شرکت های سازنده دارو مسئول پرداخت غرامت نیستند و پژوهشگر مربوطه و بیمه انجام شده خسارات و صدمات وارد شده به بیمار را جبران خواهد کرد. بعضی از این موارد عبارتند از: ۱- زمانی که داروی مورد نظر دارای مجوز تجویز است، ۲- شرکت سازنده دارو بانی مطالعه نیست، ۳- مواردی که آسیب به وسیله پزشکی ایجاد شده است که پروتکل درمان را رعایت نکرده است و یا پزشک به طور مناسبی از عهده کنترل واکنش های ناخواسته دارو برنیامده است [۱۰، ۲۳].

وظایف متقابل کمیته اخلاق و پژوهشگر در

کارآزمایی های بالینی

در دستورالعمل کنفرانس بین المللی هماهنگ سازی ICH [۳] به وضوح وظایف متقابل کمیته اخلاق و محقق در کارآزمایی های بالینی مشخص شده است. اهم وظایف کمیته اخلاق عبارتند از:

- ۱) حفاظت از حقوق، سلامت و ایمنی تمامی شرکت کننده های مطالعه به ویژه گروه های خاص.

کارآزمایی های بالینی نماید. تعارض منافع در اجرای کارآزمایی های بالینی در جهت تمایل بیشتر برای یافتن داروها و مداخلات درمانی مؤثر می تواند منجر به تورش در سنجش پیامدها، مخفی کاری در موارد عدم رعایت پروتکل مطالعه و یا دستکاری داده ها گردد. از طرف دیگر می تواند موجب تلاش برای وارد کردن بیماران بیشتر از طریق فشار به بیمار برای ورود به مطالعه یا عدم خروج از آن و همچنین عدم رعایت معیارهای ورود و خروج گردد که همگی هم صحت مطالعه را دچار اشکال می کند و هم رعایت مسائل اخلاقی را مخدوش می نماید. برای پرهیز از رخداد تعارض منافع سه روش اصلی مطرح است که عبارتند از:

- ۱) آشکار سازی تضاد منافع برای کمیته های اخلاق، بیماران و مخاطبان علمی نتایج مطالعات (مجامع و مجلات) [۱۹، ۲۰].
- ۲) پایش مطالعات توسط نهادهای مستقل (نظیر کمیته های اخلاق) [۱۹، ۲۰، ۲۱].
- ۳) پرهیز از منافع مالی غیر متعارف از لحاظ مقدار و نوع که می تواند تصمیم گیری محقق یا پزشک را به شدت تحت تاثیر قرار دهد [۲۲، ۲۰].

غرامت و بیمه در کارآزمایی بالینی

طی کارآزمایی بالینی همواره ممکن است که شرکت کنندگان آسیب هایی را متحمل شوند که به دلیل مداخلات صورت گرفته در کارآزمایی بالینی رخ داده است که بدین لحاظ در پروتکل مطالعه باید تمهیدات لازم برای بیمه شرکت کنندگان در مطالعه و پرداخت غرامت به آنها دیده شده باشد.

در کارآزمایی بالینی باید مشخص شود که مسئول پرداخت غرامت کیست، آیا شرکت سازنده دارو مسئول است یا پژوهشگر و مؤسسه وی باید غرامت را بپردازد. همچنین باید مشخص شود که غرامت در کارآزمایی بالینی به چه مواردی تعلق می گیرد. قاعده بر این است که غرامت در کارآزمایی های بالینی به آسیب هایی تعلق می گیرد که بتوان آن را به هر یک از مداخلات تشخیصی یا درمانی در کارآزمایی بالینی نسبت دارد و این مداخلات تنها به منظور

همچنین پژوهشگر در قبال کمیته وظیفه دارد که خلاصه مکتوبی از وضعیت مطالعه را به طور سالیانه یا به درخواست کمیته به دفعات بیشتر به کمیته ارائه نماید و نباید هیچ گونه انحراف یا تغییر از پروتکل پژوهشی بدون اخذ موافقتنامه کتبی از کمیته اخلاق را اعمال نماید، مگر زمانی که برای حذف فوری مخاطرات برای شرکت کننده، ضروری باشد.

پژوهشگر باید موارد ذیل را به طور کامل به کمیته اخلاق گزارش کند:

- (۱) موارد انحراف یا تغییر پروتکل که باعث افزایش خطر برای شرکت کنندگان یا تغییر قابل توجه اجرای کارآزمایی شود و یا به منظور حذف فوری مخاطرات برای شرکت کنندگان اعمال شده باشد.
- (۲) واکنش‌های ناخواسته دارویی جدی و دور از انتظار.
- (۳) اطلاعات جدیدی که ممکن است به طور ناخواسته ایمنی شرکت کنندگان یا اجرای کارآزمایی را تحت تاثیر قرار دهد.

بحث و نتیجه‌گیری

انجام کارآزمایی بالینی برای ارزیابی مداخلات درمانی اخلاقاً اجتناب‌ناپذیر بلکه ضروری می‌باشد اما این نکته چیزی از اهمیت و ضرورت توجه ویژه به منافع شرکت کنندگان در مطالعه نمی‌کاهد. در پاسخ به این ضرورت، تاکنون بیانیه‌ها و دستورالعمل‌های بین‌المللی متعددی در مورد حفاظت از آزمودنی‌های انسانی تدوین و به مورد اجرا گذاشته شده است.

در ایران نیز با توجه به اقبال وسیعی که در دانشگاه‌ها به اجرای پژوهش‌های پزشکی گردیده است؛ نیاز به توجه به مسائل اخلاقی پژوهش احساس می‌شود که این‌که در مطالعاتی که بر روی کارآزمایی‌های بالینی انجام شده صورت گرفته است؛ نتایج حاکی از عدم رعایت ملاحظات اخلاقی در این گونه مطالعات بوده است [۲۴، ۲۵]. بدین لحاظ در سال ۱۳۷۷ کدهای اخلاق در تحقیقات پزشکی تدوین و جهت اجرا به دانشگاه‌های کشور ابلاغ گردید. با این وجود نظر به ماهیت مداخله‌ای کارآزمایی‌های بالینی و حساسیت بیشتر مباحث اخلاقی مطرح در آن، لازم به نظر

(۲) اخذ مدارک لازم شامل: پروتکل کارآزمایی بالینی و اصلاحیه‌های آن، فرم رضایت‌نامه آگاهانه کتبی، اطلاعات مکتوبی که برای شرکت کننده گان فراهم شده است، اطلاعیه‌هایی که برای دعوت به همکاری کردن افراد تهیه شده است، کتابچه راهنمای پژوهشی و هرگونه موارد جدید در آن، اطلاعاتی که از بی خطر بودن مطالعه در دست باشد، اطلاعات مربوط به پرداخت دستمزد به شرکت کنندگان، اطلاعات مربوط به جبران خسارت شرکت کنندگان، تاریخچه و سوابق پژوهشی آموزشی محقق دال بر واجد صلاحیت بودن وی و سایر مدارکی که کمیته برای انجام وظیفه خود ممکن است لازم بدانند.

(۳) ارزیابی پروتکل و مدارک اخذ شده در مدت زمان منطقی و تایید، عدم تأیید و یا پیشنهاد اصلاحات لازم در پروتکل به صورت مکتوب.

(۴) انجام بازنگری مداوم در فواصل زمانی متناسب با میزان خطری که ممکن است کارآزمایی برای شرکت کنندگان ایجاد کند (حداقل سالیانه یک بار).

(۵) درخواست اطلاعات بیشتر در صورت لزوم برای افزایش اطمینان از رعایت حقوق، ایمنی و سلامت شرکت کنندگان.

(۶) زمانی که امکان اخذ رضایت‌نامه آگاهانه وجود ندارد، کمیته اخلاق باید مشخص کند که پروتکل مورد نظر به قدر کافی نکات اخلاقی مربوطه را مورد نظر قرار داده است.

(۷) در کارآزمایی‌های غیر درمانی که با رضایت آگاهانه شرکت کنندگان انجام می‌شود کمیته اخلاق باید اطمینان یابد که پروتکل پیشنهادی تمام جوانب اخلاقی این نوع مطالعات را رعایت کرده است.

(۸) بازنگری میزان و شیوه پرداخت دستمزد به شرکت کنندگان به منظور حصول اطمینان از اینکه هیچ مشکل یا اعمال زور بر روی شرکت کنندگان کارآزمایی در بر ندارد و در فرم رضایت‌نامه آگاهانه مکتوب میزان و شیوه پرداخت آن شرح داده شده است.

می‌رسد دستورالعمل CGP با توجه به شرایط فرهنگی و اخلاقی این دسته از مطالعات تدوین و به مورد اجرا اجتماعی و مذهبی کشورمان، جهت تضمین کیفیت علمی گذاشته شود.

مآخذ

- Piantadosi S. Clinical Trial a Methodologic Perspective. New York: John Wiley & Sons; 1997.
- Chow SC, Lio JD. Design and Analysis of Clinical Trials Concept and Methodologies. Second edition. New York: John Wiley & Sons; 2004.
- Guideline for Good Clinical Practice. International Conference on Harmonisation (ICH). <http://www.ich.org/MediaServer.jserv> (Updated Jan 2005)
- The World Medical Association Declaration of Helsinki. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/oc/health/helsinki89.html> (Updated Jan 2005)
- WMA Clarifies Its Ethical Guidance On The Use Of Placebo-Controlled Trials. The World Medical Association. http://www.wma.net/e/press/2001_5.htm (Updated Jan 2005)
- The World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. The World Medical Association. <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm> (Updated Jan 2005)
- Ethical Conduct for Research Involving Humans. Section 7 clinical trials. The National Council on Ethics in Human Research (NCEHR). http://www.ncehr-cnerh.org/english/code_2/sec07.html (Updated Jan 2005)
- Brody B. Criteria for legitimate placebo controlled surgery trials. Baylor College of Medicine. <http://www.bcm.edu/pa/knee-drbrody.htm> (Updated Jan 2005)
- International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Council for International Organizations of Medical Sciences CIOMS/WHO Geneva. http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm (Updated Jan 2005)
- اسمیت، ترور. اخلاق در پژوهش‌های پزشکی. ترجمه: ضرغام، محمد. مقدمه: لاریجانی، باقر. تهران: نشر برای فردا؛ ۱۳۸۱.
- Homer CS. Using the Zelen design in randomized controlled trials: Debates and Controversies. J Adv Nurs. 2002 Apr;38(2):200-7.
- Matthews JNS. An Introduction to Randomized Controlled Clinical Trials. London: Arnold; 2000.
- Guidelines on ethics in medical research: Randomized controlled Therapeutic Trials. Medical Research Council of South Africa. <http://www.mrc.ac.za/ethics/controlled.htm> (Updated Jan 2005)
- The ethical conduct of research on mentally incapacitated. Medical research council. <http://www.mrc.ac.uk/pdf-ethics-mental.pdf> (Updated Jan 2005)
- Guidelines for Good Practice in the Conduct of Clinical Trials in South Africa. Department of Health. http://196.36.153.56/doh/docs/policy/trials/trials_02.html (Updated Jan 2005)
- The IAHPIC Manual of Palliative Care. International Association for Hospice and Palliative Care. http://www.hospicecare.com/manual/ethical-main.html#ethical_research (Updated Jan 2005)
- Medical research involving children. Medical research council. 2004. http://www.mrc.ac.uk/pdf-ethics_guide_children.pdf (Updated Jan 2005)
- Ethical Guidelines for Biomedical Research. Indian Council of Medical Research. <http://www.icmr.nic.in/ethical.pdf> (Updated Jan 2005)
- Gordis L. Epidemiology. Second edition. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2000.
- سینگر، پیترو. پزشکی و ملاحظات اخلاقی جلد دوم: موارد کاربردی. مقدمه: لاریجانی، باقر. ترجمه: جعفریان، علی؛ کاظمیان، علی؛ صدر حسینی، سید موسی. تهران: نشر برای فردا؛ ۱۳۸۳.
- On Being a Scientist: Responsible Conduct in Research. The National Academies Press. <http://www.nap.edu/readingroom/books/obas/contents/conflicts.html> (access: Dec 2004)
- Ethical Conduct for Research Involving Humans: Section 4 Conflict of Interest. The National Council on Ethics in Human Research (NCEHR). http://www.ncehr-cnerh.org/english/code_2/sec04.html (access: Jan 2005)
- Medical Research Council of South Africa. Guidelines on ethics for Medical Researches Appendix IV: Clinical trial compensation guidelines. South Africa Health Info. <http://www.sahealthinfo.org/ethics/ethicsbook1.pdf> (access: Jan 2005)
- زاهد پاشا، یداله؛ حسن جان روشن، محمدرضا؛ ریاحی، حمیدرضا. میزان رعایت اخلاق پزشکی در پایان نامه‌ها و کارآزمایی‌های بالینی در دانشگاه علوم پزشکی بابل. مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل؛ شماره ۱۹؛ ۵۱-۵.
- لاریجانی، باقر؛ رشیدیان، آرش. اخلاق پزشکی در کارآزمایی بالینی به پژوهشی در پایان نامه‌های تحقیقاتی کارآزمایی بالینی انجام شده در بیمارستان‌های دانشگاه علوم پزشکی تهران. مجله علمی نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران ۱۳۷۸؛ دوره ۱۷ (شماره ۱): ۷۳-۶۵.