



prof. dr hab. Stefan Raszeja

Emerytowany profesor zwyczajny Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (GUMed), dr *h. c.* Collegium Medicum UMK w Toruniu, dr *h. c.* GUMed, em. kierownik Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej GUMed, honorowy członek Polskiego Towarzystwa Medycyny Sądowej i Kryminologii i Polskiego Towarzystwa Naukowego Kultury Fizycznej, a także sześciu zagranicznych towarzystw naukowych z zakresu medycyny prawnej. Wieloletni wykładowca etyki i deontologii, inicjator i organizator struktur nadzoru nad medycznymi badaniami naukowymi w Polsce, przewodniczący Niezależnej Komisji Bioetycznej ds. Badań Naukowych przy GUMed. Autor podręcznika *Medycyna sądowa* (1993 r.), współautor książki *Etyka i deontologia lekarska* (1985 r.).

Zamieszczony artykuł jest rozszerzoną i zaktualizowaną wersją rozdziału *Zasady etyczne i prawne w badaniach naukowych*, który pierwotnie ukazał się w skrypcie *Wybrane zagadnienia etyki lekarskiej z elementami prawa w medycynie* prof. J. Suchorzewskiej (Gdańsk 2006) .

Bioetyka badań naukowych w medycynie

Wstęp. Historia naturalna systemów nadzoru bioetycznego nad medycznymi badaniami eksperymentalnymi

Już dawno wiadano, że eksperymenty medyczne, niosąc postęp w metodach leczenia, dają olbrzymią nadzieję: chorym obiecują zdrowie a zdrowym skuteczną ochronę przed jego utratą. Początkowo wykonywano je wyłącznie na zwierzętach, ale rychło zrozumiano, że między organizmem ludzkim a zwierzęcym – mimo daleko nieraz idącego podobieństwa i analogii – istnieją tak poważne różnice w strukturze ciała i przemianie materii, że wielokrotnie nie da się interpretacji wyników badań dokonanych na zwierzętach zastosować do badania ustroju ludzkiego. Stało się więc oczywiste, że w naukach medycznych nie można się wyrzec eksperymentów na ludziach polegających na wprowadzeniu do leczenia nowych lub niedostatecznie jeszcze wypróbowanych leków lub zabiegów, a także nie można zrezygnować z eksperymentu czysto badawczego na człowieku. W przeciwnym razie mogłoby dojść do zahamowania jakiegokolwiek postępu w leczeniu chorób, a także w profilaktyce.

Doświadczenia medyczne stwarzają jednak zagrożenie dla ludzi poddanych eksperymentom. Mieliśmy już wstrząsające przykłady nieludzkich doświadczeń dokonywanych przez lekarzy hitlerowskich na bezbronnych więźniach obozów koncentracyjnych. Lekarze ci wprawdzie powoływali się na luki w prawie ówczesnie obowiązującym w III Rzeszy, ale proces norymberski w sposób niepodważalny wykazał, że pogwałcili oni podstawowe zasady etyki i deontologii lekarskiej. Ogłoszony wówczas

tw. kodeks norymberski, który formułował 10 zasad dopuszczalności doświadczeń na ludziach, mimo swej celności okazał się dziełem niewystarczającym i dlatego Światowe Stowarzyszenie Lekarzy rozszerzyło te zasady w tzw. Deklaracji Helsińskiej z 1964 roku. Deklaracja, wielokrotnie później uzupełniana, stanowi najlepszą wykładnię etyczną zasad postępowania lekarzy w trakcie biomedycznych badań naukowych prowadzonych na ludziach. Na tej deklaracji wzorowało się z kolei Europejskie Forum ds. Dobrej Praktyki Klinicznej (*Good Clinical Practice – GCP*), kiedy opracowywało zasady prawidłowego prowadzenia badań klinicznych, a później w 1995 i w 2000 roku wytyczne dla europejskich komisji etycznych.

W Polsce normy dotyczące eksperymentu lekarskiego skodyfikowano po raz pierwszy precyzyjnie w art. 29-34 *Zbioru zasad etyczno-deontologicznych polskiego lekarza* w 1977 roku (z inicjatywy Polskiego Towarzystwa Lekarskiego). W 1985 r. do obowiązującego kodeksu karnego włączono nowy przepis oznaczony jako art. 23 a, który *expressis verbis* określił warunki dopuszczalności eksperymentu leczniczego i badawczego. Należy to wydarzenie uznać za ważne, gdyż brak takiej regulacji prawnej był bardzo niepokojący, stwarzał różne złudzenia i fałszywe przekonanie o autonomii lekarza w tym zakresie. W 1991 r. został uchwalony przez Krajowy Zjazd Lekarzy *Kodeks Etyki Lekarskiej* (KEL) zawierający szereg artykułów dotyczących eksperymentów biomedycznych. Wreszcie w 1996 r. weszła w życie ustawa o zawodzie lekarza, która zagadnieniu eksperymentu poświęciła cały rozdział (art. 21-29), a w związku z uzyskaniem przez Rzeczpospolitą Polską członkostwa w Unii Europejskiej, w 2004 r. dokonano uzupełnienia Ustawy – Prawo Farmaceutyczne, poprzez dodanie przepisów regulujących badania kliniczne produktów leczniczych (art. 37 a-z oraz aa-ai). Przestrzegania zasad etycznych przez badaczy dotyczą również Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej z 2002 i 2005 roku. Tak mniej więcej przebiegał proces kodyfikacji norm prawnych i etycznych dotyczących eksperymentu medycznego na świecie i w Polsce. W jakimś sensie można mówić o stałym poszukiwaniu najlepszych rozwiązań, które służyłyby z jednej strony pewnej standaryzacji sposobu prowadzenia badań naukowych, a z drugiej zapewnieniu dobra i przestrzegania praw ludzi poddawanych badaniom biomedycznym.

Podkreślenia wymaga, że wszystkie części projektu badawczego obejmującego eksperymenty na ludziach muszą być poddane ścisłej i fachowej kontroli, m.in. od strony legalnej i etycznej. Postulat utworzenia systemu

Tab. 1. Normy prawne i etyczne dotyczące eksperymentów medycznych

Kodeks norymberski (Amerykański Trybunał Wojskowy) 1947 r.	Zasady 29-34 Zbioru zasad etyczno-deontologicznych polskiego lekarza (Polskie Towarzystwo Lekarskie) 1977 r.
Deklaracja Helsińska (Światowe Stowarzyszenie Lekarzy) 1964 r. uzupełnienia z 1975, 1983, 1989 i 2000 r.	Art. 23 a znowelizowanego Kodeksu karnego 1985 r.
<i>Good Clinical Practice</i> Wytyczne i zalecenia dla europejskich ko- misji etycznych 1995 r. uzupełnione w 2000 r.	Art. 42-47 Kodeksu Etyki Lekarskiej 1991-1993 r.
	Art. 21-29 Ustawy o zawodzie lekarza 1996 r.
	Rozporządzenia Ministra Zdrowia <i>w sprawie szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej</i> 2002 i 2005 r.
	Art. 37 A-Z oraz AA-AI Ustawy – Prawo farmaceutyczne 2004 r.

kontroli eksperymentów na ludziach, na wzór niektórych innych krajów, w Polsce pierwszy wysunął prof. Kornel Gibiński w 1977 r. Intencje te zostały po raz pierwszy sformułowane w tymże roku w wymienionym już *Zbiorze zasad etyczno-deontologicznych polskiego lekarza*, gdzie w treści zasady 34 zakłada się, iż *nadzór nad założeniami, programem i zgodnością z zasadami etyczno-deontologicznymi stosowania nowych metod i leków w celu zdobycia wiadomości naukowych, sprawują powołane do tego organy*. Z przyjemnością i satysfakcją stwierdzamy, że jednym z pierwszych – jeżeli nie pierwszym – takim organem w Polsce był powołany przez Senat Akademii Medycznej w Gdańsku Zespół ds. deontologicznej oceny badań naukowych działający w ramach senackiej Komisji Nauki od października 1978 r., któremu przewodniczył od początku jego

istnienia. Było to ciało w dużym stopniu społeczne (bez żadnych umocowań prawnych), a zasięg jego działania znacznie wykraczał poza Uczelnię.

Cztery lata później (w 1982 r.) minister zdrowia powołał Komisję Nadzoru Nad Dokonywaniem Badań na Ludziach przy Radzie Naukowej MZiOS, w której reprezentowałem gdański ośrodek. Na podstawie ustalonego regulaminu ta komisja centralna powołała w 1985 r. komisje terenowe o tej samej nazwie, działające przy poszczególnych akademiach medycznych. Od 1991 r. w całej Polsce przemianowana została nazwa tej komisji na Komisję Etyki Badań Naukowych. Z kolei nowa ustawa o zawodzie lekarza z 1996 r. wprowadziła nie tylko nową nazwę (komisja bioetyczna), ale również inny tryb jej powoływania. W terenie powstały obok siebie trzy rodzaje komisji bioetycznych: jedna powoływana przez rektora wyższej uczelni medycznej, druga przez dyrektora działającej na danym terenie medycznej jednostki badawczo-rozwojowej (instytutu), trzecia przez okręgową izbę lekarską. Tak więc kompetencje dotychczasowej terenowej komisji zostały rozdzielone na podmioty działające na własnych obszarach. W świetle tej ustawy opinia komisji nie jest ostateczna i może być zaskarżona. Organem właściwym do rozpatrywania skarg jest Odwoławcza Komisja Bioetyczna, którą powołuje minister zdrowia po zasięgnięciu opinii Naczelnej Rady Lekarskiej.

Rola bioetycznych komisji terenowych, ich zakres i tryb działania

Konieczność powołania niezależnej komisji, która powinna dokonywać oceny etycznej projektów wszelkich badań naukowych przeprowadzanych na ludziach, wynika z wszystkich znanych nam unormowań etycznych i prawnych w Europie. Jest to organ składający się z osób związanych zawodowo z medycyną oraz innych osób, a odpowiedzialny jest za ochronę bezpieczeństwa i praw osób uczestniczących w badaniu; stanowi tym samym rękojmię kontroli społecznej. Komisja etyczna powinna działać tak, by obiektywnie i bezstronnie ocenić czy dobór badaczy, sprzętu, protokołu badania, osób uczestniczących w badaniu oraz sposób ich informowania i uzyskiwania zgody na udział w badaniu jest prawidłowy. Status prawny, skład, rola i zadania oraz obowiązujące przepisy dotyczące Komisji mogą być różne w poszczególnych krajach, ale powinny one działać zgodnie z zasadami przedstawionymi w uprzednio przez nas wymienionych etycznych, a także prawnych aktach normatywnych. Np. wytyczne i zalecenia dla europejskich komisji etycznych, opracowane przez europejskie forum *Good Clinical Practice* z 1995 roku (uzupełnione

Tab. 2. Krótka historia komisji bioetycznej ds. badań naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym

1. Zespół ds. deontologicznej oceny badań naukowych Senackiej Komisji Nauki	od października 1978 do września 1985 r.
2. Terenowa Komisja Nadzoru nad Dokonywaniem Badań na Ludziach	od października 1985 do września 1991 r.
3. Terenowa Komisja Etyki Badań Naukowych	od października 1991 do listopada 1999 r.
4. Niezależna Komisja Bioetyczna ds. Badań Naukowych przy AMG (teraz GUMed)	od grudnia 1999 r. i nadal

w 2000 roku), prezentują tylko podstawowy zakres wymogów powoływania i działania tych komisji w Europie. Szczegóły muszą być dopracowane w kraju, na którego terenie działają komisje, przy uwzględnieniu obowiązujących tam przepisów prawnych. Tak np. Ustawa o zawodzie lekarza w art. 29 stwierdza, że *do składu komisji powołuje się osoby posiadające wysoki autorytet moralny i wysokie kwalifikacje społeczne, a komisja bioetyczna wyraża opinię o projekcie eksperymentu medycznego w drodze uchwały, przy uwzględnieniu kryteriów etycznych oraz celowości i wykonalności projektu.*

Z kolei wspomniane uprzednio Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej z 10.12.2002 roku podaje, jakie informacje powinny być zawarte w materiałach przedstawianych przez badaczy we wniosku kierowanym do Komisji. Trzeba jednak z naciskiem podkreślić, że wszystkie ustawy i inne akty prawne w naszym kraju, które dotyczą etyki badań naukowych w istocie opierają się na zasadach zawartych w wielokrotnie uzupełnianej Deklaracji Helsińskiej Światowego Stowarzyszenia Lekarzy. Wskazano w niej w sposób jednoznaczny na konieczność przedłożenia projektu badań klinicznych specjalnie powołanej komisji do spraw etyki celem rozpatrzenia i ewentualnego zatwierdzenia lub zgłoszenia uwag. Komisja ta musi być niezależna od prowadzącego badania i sponsora, jak i wolna od jakichkolwiek nacisków. Z treści Deklaracji wynika też, że Komisja winna przestrzegać prawo kraju, w którym prowadzone są badania, ale jednocześnie wskazuje, że *żadne normy etyczne i prawne obowiąz-*

zujące w danym kraju nie mogą ograniczać ustanowionych w Deklaracji praw osób badanych.

Od początku działalności naszej Komisji obserwowaliśmy zainteresowanie społeczeństwa jej funkcjonowaniem. Wobec licznych enuncjacji prasowych na temat nadużyć popełnianych przez ośrodki badawcze a wykrywanych przede wszystkim w krajach tzw. trzeciego świata, społeczeństwo nasze miało prawo być zaniepokojone. Aktualnie na podstawie uzyskanych informacji możemy stwierdzić, że dotychczasowa działalność omawianych komisji przyniosła znaczne uspokojenie zarówno w świecie lekarskim, jak i w społeczeństwie, zabezpieczając prawa i interesy chorego, a jednocześnie nie hamując postępu nauk medycznych.

Projekt badania naukowego a wymagania bioetyczne

Projekt próby klinicznej (tak jak każdego eksperymentu medycznego na ludziach) powinien w sposób jasny prezentować celowość badań, kryteria kwalifikacji probantów, zasady badania, ocenę stopnia ryzyka, spodziewane korzyści dla pacjenta lub ogólnego postępu wiedzy i praktyki, zagrożenia związane z badaniem (działania uboczne i powikłania), doświadczenie i kwalifikację zespołu badawczego, treść wyczerpującej informacji przekazanej osobom badanym i treść formularza ich świadomej zgody na eksperyment, na koniec źródło finansowania badań i dane dotyczące odpowiedzialności cywilnej za szkody będące bezpośrednim następstwem przeprowadzonego eksperymentu.

Wymienione wyżej zagadnienia wymagają szczegółowego omówienia.

Na wstępie trzeba przypomnieć, że zgodnie z Deklaracją Helsińską i Kodeksem Etyki Lekarskiej rozróżnia się dwa rodzaje eksperymentów medycznych: leczniczy i badawczy. Pierwszy charakteryzuje się tym, że służy poprawie zdrowia pacjentów biorących udział w doświadczeniu. Jest on przeprowadzony w interesie konkretnego pacjenta w sytuacji, gdy zastosowane dotąd dostępne metody terapeutyczne okazały się bezskuteczne lub mało skuteczne, a proponowana metoda pozwala spodziewać się korzyści dla chorego, które w istotny sposób przeważają nad ryzykiem dla zdrowia, związanym z zastosowaną procedurą doświadczenia. Uzyskana korzyść może polegać na uratowaniu życia, przywróceniu zdrowia lub ulżeniu w cierpieniu. Drugi rodzaj eksperymentu ma na celu przede wszystkim rozszerzenie wiedzy medycznej, ma więc charakter czysto poznawczy, eksploracyjny, rzadziej jednocześnie leczniczy (w tym przypad-

ku element poznawczy ma znaczenie przeważające). Eksperyment ten może być przeprowadzony zarówno na osobach chorych, jak i zdrowych, ale dopuszczalny jest jedynie wówczas, gdy uczestnictwo w nim nie jest związane z ryzykiem lub jest ono niewielkie i nie pozostaje w dysproporcji do możliwych pozytywnych rezultatów. Przykładem może być projekt badań polegających na oznaczaniu poziomu określonego parametru biochemicznego w organizmie chorego leczonego rutynowo, co łączy się np. wyłącznie z koniecznością nieco częstszego pobrania prób krwi do badań niż wynikałoby to z normalnego postępowania leczniczego lub diagnostycznego. Ryzyko dla probanta jest wówczas niewielkie, wręcz minimalne, ale i w tych przypadkach uprawniona do tego Komisja zobowiązana jest do oceny celowości proponowanych badań i do rozstrzygnięcia czy spodziewane korzyści dla postępu wiedzy i praktyki w sposób zdecydowany przeważają nad ewentualnym ryzykiem dla probanta.

Podstawowe zasady legalności medycznego doświadczenia na ludziach dotyczą więc spełnienia wyżej podanych określonych warunków, nieco odmiennych w obu rodzajach eksperymentu. W obu przypadkach podkreśla się jednak, że doświadczenia te muszą być przeprowadzone zgodnie z zasadami badań naukowych, a stosowane metody odpowiadać aktualnemu stanowi wiedzy. Winny one być poprzedzone studiami nad wynikami doświadczeń wykonanych *in vitro* i *in vivo* na zwierzętach. Projekt każdego biomedycznego badania naukowego z udziałem ludzi powinien być wsparty staranną oceną dającego się przewidzieć ryzyka w porównaniu z możliwymi do przewidzenia korzyściami dla osób badanych lub innych. Troska o dobro badanej osoby musi zawsze przeważać nad dobrem nauki i społeczności. Obowiązkiem badacza jest podjęcie wszelkich środków ostrożności, aby zminimalizować ujemny wpływ badania na zdrowie i osobowość badanego. Należy też przerwać badanie, jeżeli w jakimś momencie stwierdza się, że jego ryzyko przeważa nad potencjalnymi korzyściami.

Już na wstępie, rozpatrując treść projektu badania, Komisja jest zobowiązana do analizy celowości podejmowanych badań. Proponowane badania nie zostaną zaaprobowane przez Komisję, jeżeli można wykazać, że są tylko powtórzeniami innych badań, a uzasadnienie ich innowacyjności jest niewystarczające. Skoro celem poznawczych biomedycznych badań naukowych prowadzonych na ludziach jest poprawa metod profilaktycznych, diagnostycznych i leczniczych oraz zrozumienie etiologii i patogenezy choroby, to podjęcie omawianych badań klinicznych jest

tylko wtedy uzasadnione, gdy istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że wyniki badań przyniosą korzyści badanym populacjom. Projekt każdego eksperymentu, a więc również badania klinicznego, winien być zawsze poprzedzony staranną oceną stopnia ryzyka związanego z danym badaniem. W uzasadnieniu wniosku o zgodę Komisji badacz powinien dokładnie omówić dające się przewidzieć ryzyko na podstawie poprzedzających to badanie faz wstępnych. Nie może pomijać ewentualnych działań ubocznych i możliwych powikłań. Dopiero po zestawieniu spodziewanych korzyści dla badanych pacjentów lub/i ogólnego postępu wiedzy i praktyki medycznej z oceną stopnia ryzyka, pozwoli Komisji na rozstrzygnięcie zasadności podejmowanych badań i ich dopuszczalności z punktu widzenia zasad etyki.

Z kolei kwalifikacja probantów musi być oparta na bardzo szczegółowym uzasadnieniu przyjętych przez badaczy kryteriów włączenia i wyłączenia, a dotyczących m.in. wieku pacjentów i ich aktualnego stanu zdrowia. W większości przypadków kryteria te uwzględniają wyniki licznych badań wstępnych, w tym laboratoryjnych i obrazowych.

Następnym warunkiem uzyskania zgody Komisji na wszczęcie badań naukowych, w szczególności tzw. prób klinicznych, jest przedstawienie szczegółowego planu badań, obejmującego poszczególne ich etapy i ewentualnie zmieniające się w trakcie realizacji programu warunki oraz zasady badania. Te ostatnie muszą być dostosowane do ogólnie przyjętych zasad naukowych wynikających z aktualnie obowiązującej wiedzy lekarskiej.

Niemniej ważne jest, by przedłożony Komisji wniosek zawierał dane dotyczące kwalifikacji badaczy. Naukowe badania biomedyczne na ludziach mogą być prowadzone tylko przez odpowiednio przygotowany personel medyczny, pod nadzorem lekarza z dużym doświadczeniem klinicznym w dziedzinie, której dotyczy badanie. Jest to bardzo istotny warunek, którego należy przestrzegać, zwłaszcza wówczas, kiedy producenci leków (zleceniodawcy badań) zwracają się np. o sprawdzenie skuteczności i właściwości nowych środków leczniczych nie do placówek klinicznych, lecz do osób zatrudnionych w ośrodkach niegwarantujących spełnienia większości wymienionych warunków. Ważnym elementem oceny projektu badania klinicznego jest nie tylko kompetencja badaczy, ale również właściwość doboru ośrodka, a także dysponowanie przez ten ośrodek niezbędnymi urządzeniami medycznymi i procedurą postępowania w

nagłych przypadkach lub nagłego zagrożenia związanego z przewidywanym ryzykiem badań.

Szczególną uwagę zwraca się na treść informacji przekazywanej osobom badanym (probandom) oraz na sposób uzyskiwania ich zgody na eksperyment. Konieczność taka wynika z wszystkich dostępnych dokumentów, a w szczególności z Deklaracji Helsińskiej. Kodeks Etyki Lekarskiej wręcz wskazuje, że *osoba mająca być poddana eksperymentowi biomedycznemu musi wyrazić zgodę na udział w planowanych badaniach oraz musi być uprzednio wyczerpująco poinformowana o wszystkich aspektach doświadczenia, które mają jej dotyczyć, a także o prawie do odstąpienia w każdym czasie od udziału w eksperymencie* (art. 43 KEL). Mówiąc o *wyczerpujących informacjach* mamy na myśli wszystkie dane o celach, metodach, przewidywanych korzyściach leczniczych lub poznawczych i możliwych niebezpieczeństwach badania oraz dolegliwościach, które są z nim związane.

W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2002 r. dotyczących wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej w pkt 6 paragrafu 8 podano wszystkie dane, które powinny znaleźć się w pisemnej informacji przekazywanej przez badacza uczestnikowi badania przed podpisaniem świadomej zgody. Wśród innych danych winna tam być przekazana wiadomość o odszkodowaniu, jeżeli pacjent dozna szkody powstałej w związku z uczestnictwem w badaniu klinicznym. Nieodzowne jest, by w pisemnej informacji dla poddanych badaniu, znalazł się adres i telefon kontaktowy badacza. Wieloletnie doświadczenie naszej Komisji dowodzi, że pojawia się szereg wątpliwości czy uczestniczący w badaniach zostali wyczerpująco i zrozumiale poinformowani ustnie i na piśmie o istocie badań i przewidywanym ryzyku, a także o swoich uprawnieniach.

Komisja oczywiście nie jest w stanie skontrolować, co badacz powiedział osobom badanym przed uzyskaniem ich zgody na badania; dysponuje jednak treścią zapisu stanowiącego informację, z którą zapoznaje się probant. Na ogół są to bardzo obszerne wielostronicowe elaboraty i wydawałoby się, że są w pełni zgodne z wytycznymi zawartymi w zapisach Dobrej Praktyki Klinicznej. Tymczasem użyte w tym dokumencie wyrażenia są często dla przeciętnego człowieka, nieznającego nomenklatury medyczno-naukowej, niezrozumiałe. Trudno wówczas mówić o świadomej zgodzie. Z drugiej strony może dojść do manipulacji, polegającej na ukryciu zagrożeń wynikających z realizacji programu, a które mogłyby zniechęcić uczestników badania do wyrażenia zgody na nie. Dotyczy to

w szczególności eksperymentów badawczo-poznawczych, eksploratywnych, ale także eksperymentów leczniczych, jeżeli dotyczą one osób małoletnich, nieprzytomnych lub ubezwłasnowolnionych i wymagają zgody opiekuna. Treść zapisu informacji przedkładanej uczestnikom badania powinna być przejrzysta i zrozumiała (bez stosowania m.in. wyrażen obcojęzycznych). W przypadkach, gdy chodzi o eksperyment badawczy, a nie leczniczy, trzeba to wyraźnie wyeksponować, aby badany mógł wyważyć spodziewane korzyści (dla społeczeństwa, nie dla badanego) i nieuniknione ryzyko związane z eksperymentem. I jeszcze jedna sprawa: sponsorzy chętnie używają w informacji określenia proponowanych badań jako badania kliniczne zamiast po prostu eksperyment leczniczy lub badawczy. W rzeczywistości pojęcie badania klinicznego jest użyte w większości dokumentów tłumaczonych z języka angielskiego, a dotyczących programu badań biomedycznych na ludziach. To sformułowanie (badanie kliniczne) u ludzi niezorientowanych budzi zupełnie inne skojarzenie (raczej pozytywne) niż słowo próby kliniczne albo eksperyment. Można nie przywiązywać wagi do nomenklatury użytej w informacji dla uczestników badania tylko wtedy, kiedy nie wywołuje ona braku uświadomienia pacjentów lub ich opiekunów co do istoty rzeczy. W art. 37 a ustawy o prawie farmaceutycznym znajduje się stwierdzenie, że *badanie kliniczne produktu leczniczego jest eksperymentem medycznym z użyciem produktu leczniczego przeprowadzanym na ludziach*. Proces informowania uczestnika badania lub jego opiekuna w żadnym przypadku nie może być fikcją. Forma i treść informacji musi być dostosowana do inteligencji, wykształcenia i innych atrybutów umożliwiających danej osobie obronę własnych interesów. Ważnym elementem zgody jest umożliwienie wycofania jej na każdym etapie badania. Wyrażana zgoda ma bowiem charakter ciągły, a nie jest jednorazowym trwałym aktem jej wyrażenia.

Zarówno z Deklaracji Helsińskiej, jak z i Kodeksu Etyki Lekarskiej wynika, że osoby wyrażające zgodę na udział w eksperymencie nie mogą czynić tego pod wpływem zależności od lekarza, jak i pozostawania pod jakąkolwiek presją, a odmowa pacjenta na uczestnictwo w badaniu nie może nigdy wpływać na stosunek lekarza do pacjenta. W tym miejscu chciałbym powołać się na Ustawę o zawodzie lekarza z 1996 r., która w art. 26 wyraźnie wyklucza możliwość uczestniczenia w eksperymencie badawczym osób ubezwłasnowolnionych, żołnierzy zasadniczej służby wojskowej oraz osób pozbawionych wolności. Niewątpliwym celem tego przepisu jest chęć uniknięcia wykorzystywania tych osób ze względu na ich położenie.

Z kolei według projektu Kodeksu karnego osobami wyłączonymi z eksperymentu badawczego (nielecniczego) byłyby osoby małoletnie, psychicznie chorzy, nieprzytomni, a także kobiety w ciąży. Takie rozwiązanie odpowiadałoby treści uzasadnienia uchwały Trybunału Konstytucyjnego z 17 marca 1993 roku, iż *osoby, które nie są zdolne do swobodnego podejmowania decyzji i wyrażenia woli, nie mogą być przedmiotem eksperymentów badawczych*. Podkreślam, że ta zasada dotyczy wyłącznie eksperymentów biomedycznych na człowieku, niemających charakteru leczniczego (a więc nieprowadzonych w interesie konkretnego pacjenta). Warto przytoczyć argumentację tego stanowiska zawartą w cytowanym uzasadnieniu uchwały Trybunału Konstytucyjnego: *dopuszczenie eksperymentu badawczego bez zgody osoby, na której jest dokonywany, narusza zasadę demokratycznego państwa prawnego przez pogwałcenie godności człowieka sprowadzanego w tym wypadku do roli obiektu doświadczalnego*. Inaczej sprawa wygląda, gdy w grę wchodzi legalność eksperymentu leczniczego. Zgodnie z art. 25 Ustawy o zawodzie lekarza dopuszcza się tu przeprowadzenie doświadczeń na: 1) małoletnich i ubezwłasnowolnionych całkowicie oraz 2) osobach niezdolnych do rozeznania znaczenia eksperymentu (psychicznie chorzy, nieprzytomni), ale po uzyskaniu zgody na zabieg przez przedstawiciela ustawowego (ad. 1) lub sądu opiekuńczego (ad. 2). Do sądu opiekuńczego badacz może zwrócić się także wówczas, gdy spotka się z odmową przedstawiciela ustawowego (ad. 1). Jeżeli małoletni ukończył 16 lat lub mimo nieukończenia 16 lat *jest w stanie z rozeznaniem wypowiedzieć opinię w sprawie swego uczestnictwa w eksperymencie*, konieczna jest także jego pisemna zgoda obok zgody przedstawiciela ustawowego. To samo dotyczy osoby ubezwłasnowolnionej, jeżeli jest w stanie z rozeznaniem wypowiedzieć się na ten temat.

Tak więc specjalna ochrona dotyczy osób, które nie są zdolne lub są nie w pełni zdolne do obrony własnego interesu. Ta grupa osób określana jest jako *vulnerable persons*. Dotyczy ona przede wszystkim płodów, osób nieletnich i psychicznie chorych, ale również osób z przejściowymi lub trwałymi zaburzeniami funkcji umysłowych lub zaburzeniami świadomości (osoby nieprzytomne). Przy braku możliwości uzyskania zgody od tych osób lub od ich przedstawiciela ustawowego z powodu braku takiego, w sytuacji nagłej, bezpośredniego zagrożenia życia, dopuszcza się działanie bez zgody.

Ustawa o zawodzie lekarza podobne ograniczenia zasady uświadomionej zgody probantów na eksperyment medyczny leczniczy rozszerza na

eksperymenty badawcze na osobach małoletnich, chociaż tylko wówczas, gdy ryzyko jest niewielkie i nie pozostaje w dysproporcji do możliwych pozytywnych rezultatów (art. 25). Ta część ustawy już jest krytykowana za nadmierny liberalizm i być może ulegnie nowelizacji. Dodać trzeba, że poddanie eksperymentowi leczniczemu ciężarnych – zgodnie z cytowaną Ustawą – uzależnione jest od dodatkowej wnikliwej oceny ryzyka dla matki i płodu, a kobiety ciężarne i karmiące mogą uczestniczyć wyłącznie w badaniach klinicznych pozbawionych ryzyka lub związanych z niewielkim ryzykiem (art. 26).

Zarówno przy rekrutacji probantów, jak i w czasie prób klinicznych nie można stosować gratyfikacji finansowych, z wyjątkiem rekompensaty poniesionych kosztów.

W końcu Komisja Bioetyczna oceni również czy przestrzegane jest prawo uczestnika badania do zapewnienia nie tylko jego integralności fizycznej i psychicznej, ale również prywatności i ochrony danych osobowych.

Ocena ekspercka wniosków kierowanych do Komisji i problemy organizacyjne

Wspomniane na wstępie podstawy prawne działania komisji etycznych ds. badań naukowych zostały w pełni uwzględnione przy ich aktualnym powoływaniu przy uczelniach medycznych, medycznych instytutach naukowych oraz okręgowych izbach lekarskich, jak i przy wprowadzaniu w życie odpowiedniego regulaminu stanowiącego o procedurze działania. Na przykładzie Komisji, w której funkcjonujemy, informujemy, że zebrania Komisji odbywają się nie rzadziej niż raz na dwa miesiące, a wniosek jednostki badawczej powinien do niej wpłynąć najpóźniej 10 dni przed planowanym posiedzeniem w celu zapoznania się z nim przez eksperta wyznaczonego przez przewodniczącego Komisji z grona specjalistów z danej dziedziny i przygotowania opinii, którą ekspert przedstawia na posiedzeniu Komisji. Wnioskodawca ma prawo wziąć udział w rozpoznawaniu wniosku. Przy rozpatrywaniu wniosków Komisja kieruje się ogólnymi zasadami etycznymi i zgodnością z odpowiednimi przepisami prawa; uwzględnia przy tym treści zawarte w Kodeksie Etyki Lekarskiej i w wytycznych zaprezentowanych w akcie *Good Clinical Practice*. Zgodnie z przedstawionymi tam тезami, jeśli członek Komisji ma powiązania materialne, instytucjonalne lub społeczne z podejmowanym badaniem, wówczas może pojawić się konflikt interesów, który stanowi zagrożenie dla wydania wolnej i niezależnej oceny konkretnego badania. W związku z

powyższym, w czasie omawiania wniosku badaczy ze składu Komisji zostaje wyłączony jej członek, który takiemu konfliktowi interesów może podlegać.

Postępowanie jest poufne, objęte tajemnicą służbową. Przedmiotem głosowania jest przyjęcie albo odrzucenie projektu badania. Komisja może jednak, zanim podejmie ostateczną decyzję, wyrazić stanowisko co do konieczności uzupełnienia projektu, stawiając dodatkowe warunki jego przeprowadzenia. Ostatecznie opinia Komisji zostaje wydana nie później niż 2 miesiące od dnia otrzymania kompletnej dokumentacji, wyjątkowo – z uwagi na okres wakacyjny – w okresie 3 miesięcy. Odwołanie od uchwały wyrażającej opinię wnosi się do Odwoławczej Komisji Bioetycznej w terminie 14 dni od jej doręczenia wnioskodawcy. Przeprowadzający eksperyment jest – z mocy obowiązujących go przepisów prawnych – zobowiązany do bezzwłocznego zgłoszenia Komisji wszelkich zmian i odchyłeń pojawiających się w stosunku do zatwierdzonego już przez Komisję protokołu badań oraz informacji o poważnych działaniach niepożądanych, występujących w trakcie badania. W jednym i drugim przypadku Komisja ustosunkowuje się do otrzymanych informacji, przy czym analizując zgłaszane przypadki wystąpienia działań ubocznych, związanych z prowadzonym badaniem – może polecić wstrzymanie badania do czasu wprowadzenia zmian, które zapewnią bezpieczeństwo osobom biorącym udział w badaniu.

Gromadzona jest cała dokumentacja, którą przechowuje się przez okres 3 lat od czasu zakończenia badania. Koszty działania Komisji pokrywane są z opłat wnoszonych przez podmioty zamierzające przeprowadzić eksperyment medyczny (badanie kliniczne).

Wybrane zagadnienia z praktyki Komisji. Kontrowersje

Problem 1. W przypadku badań klinicznych wielośrodkowych sponsor dokonuje wyboru zarówno poszczególnych ośrodków badawczych, jak i koordynatora programu badań opierających się na jednym wspólnym protokole. Do niedawna obowiązująca w Polsce procedura przewidywała w takich przypadkach konieczność uzyskania zezwolenia na rozpoczęcie badań od wszystkich regionalnych komisji etycznych, właściwych ze względu na teren działalności poszczególnych zespołów badawczych. Od kilku lat obowiązuje zasada, że zgłoszenie kierowane jest wyłącznie do tej komisji, w której pracuje koordynator badań, a pozostałe komisje terenowe są tylko informowane o fakcie wyrażenia zgody na badania

prowadzone we wszystkich, wyznaczonych przez sponsora do realizacji programu, komisjach terenowych. Jest to rzeczywiście poważne uproszczenie procedury zgłaszania wniosków i uzyskiwania zezwolenia na badania biomedyczne na ludziach i może zadowalać sponsorów badań, a także wyznaczonych przez nich koordynatorów badań.

Czy jest to jednak zgodne z ideą, która od początku przyświecała powołaniu regionalnych komisji etycznych? Czy jedna opinia jednej komisji etycznej powinna być wiążąca dla wszystkich ośrodków biorących udział w badaniu na terenie całego kraju? Pamiętajmy, że wśród licznych zadań komisji są m.in.: ocena kompetencji, a także doświadczenia posiadanego przez wybrany zespół badawczy oraz ocena warunków, w jakich badania będą się odbywały. Wprawdzie wersja prawa farmaceutycznego z 2004 roku przewiduje obowiązek koordynatora informowania poszczególnych komisji o planowanym udziale danego ośrodka, ale przyjęcie, że brak zgłoszenia zastrzeżeń w ciągu 14 dni, oznacza akceptację jego udziału, czyni aktywny udział komisji terenowej w podejmowaniu tej decyzji całkowicie iluzoryczny (komisja zbiera się w odstępach jedno- lub dwumiesięcznych). Są to zagadnienia wcale nie mniej ważne z punktu widzenia dobra pacjentów poddanych badaniu niż pozostałe zasady, którymi kieruje się Komisja. Tymczasem przy założeniu nawet ogromnej dobrej woli, Komisja odległa terenowo od miejsca realizacji programu, nie ma możliwości dokonania oceny właściwości doboru ośrodka badawczego, w tym oceny, czy kwalifikacje i doświadczenie zespołu badawczego są wystarczające dla przeprowadzenia projektowanych badań, czy w ośrodku tym można pozytywnie ocenić dostępne wyposażenie w urządzenia medyczne, a także czy wdrażane są tam procedury postępowania w nagłych wypadkach lub nagłego zagrożenia związanego z przewidywanym ryzykiem badań.

Zgadzam się, że procedury administracyjno-dokumentacyjne w przypadku badań wieloośrodkowych wymagają pewnej racjonalizacji, ale nie może ona odbywać się kosztem bezpieczeństwa uczestników badania. Trzeba znaleźć wyjście kompromisowe, np. poprzez rozsyłanie przez koordynatorów treści podjętej tam decyzji Komisji do wszystkich współpracujących komisji i danie dłuższego czasu na odpowiedź. Sądzę, że sprawa ta znajdzie wkrótce właściwe rozwiązanie.

Problem 2. Badania kliniczne z udziałem małoletnich lub osób niezdolnych do samodzielnego wyrażenia świadomej zgody w praktyce Komisji wywołują szereg kontrowersji. Ustawa Prawo farmaceutyczne z 2004 ro-

ku zobowiązała Komisję do zasięgania w tych przypadkach opinii stosownego specjalisty z dziedziny medycyny, której dotyczy prowadzone badanie kliniczne. Wprowadzono również zaostrzone rygory ustalania zasadności udziału małoletnich w badaniu klinicznym i odnośnie do sposobu zminimalizowania ryzyka i do procedury postępowania wobec małoletnich pacjentów, kierując się przepisami Unii Europejskiej w tym zakresie. Wspomniana wyżej Ustawa z 2004 roku potwierdziła w zasadzie warunki, jakie muszą być spełnione, aby można było badaniom klinicznym poddać osoby całkowicie ubezwłasnowolnione lub osoby mające wprawdzie pełną zdolność do czynności prawnych, ale niebędące w stanie wyrazić opinii w sprawie swojego uczestnictwa w badaniu (np. osoby nieprzytomne). W tym ostatnim przypadku warunkiem koniecznym jest uzyskanie zgody wydanej przez sąd opiekuńczy. Również tu wprowadzono szereg zaostrzeń rygorów proceduralnych, m. in. warunkiem jest stwierdzenie, że *istnieją podstawy, aby przypuszczać, że zastosowanie badanego produktu leczniczego będzie wiązało się z odniesieniem przez pacjenta korzyści i nie będzie wiązało się z żadnym ryzykiem* (art. 37 i, pkt 3 Ustawy z 2004 roku).

Problem 3. Do komisji wpływa wiele wniosków o zgodę na badania, w których planuje się analizę efektu stosowania aktywnego leku w stosunku do placebo. W badaniu nowych leków placebo jest narzędziem farmakologicznym stosowanym przy użyciu podstawowych metod badawczych, a więc podwójnie ślepej próby i randomizacji, czyli losowego doboru chorych do prób. Celem stosowania tych metod jest chęć obiektywizacji badań, tak aby otrzymane wyniki niezależni od czynników niezwiązanych ze swoistym działaniem badanego leku. Komisja rozważa w każdym przypadku czy podawanie placebo może zagrozić wystąpieniem niebezpiecznych powikłań. Firmy farmaceutyczne oferując możliwość badań wielośrodkowych nad lekami jeszcze niedopuszczonymi do obrotu, stawiają wymagania ścisłego przestrzegania określonych zasad metodycznych, które nie zawsze są do zaakceptowania. Do nich należą: poprzedzenie rozpoczęcia leczenia wielodniowym okresem powstrzymania się od stosowania jakichkolwiek leków i stosowanie podwójnie ślepej próby z użyciem placebo.

Z punktu widzenia etycznego jest rzeczą niedopuszczalną, aby pacjent wymagający stałego leczenia, przez krótszy lub dłuższy czas, pozostawał bez leczenia. Nie przekonują nas w tym przypadku racje metodyczne, że ewentualny wpływ leku musi być oceniany w stosunku do wyjściowych parametrów biochemicznych i klinicznych. Pacjent trafiający do szpitala

ma niezbywalne prawo do natychmiastowego leczenia, a wymuszanie na nim zgody na to, by przez określony czas pozostawał bez leczenia, jest naruszeniem zasad art. 42 Kodeksu Etyki Lekarskiej, ponieważ pacjent pozostaje w stosunku zależności od lekarza. Szczególny sprzeciw budzi jednak stosowanie u pewnych grup chorych metody podwójnie ślepej z użyciem placebo. Nie mogąc zaaprobować w tych przypadkach placebo, trzeba nieraz zrezygnować z badań proponowanych przez firmy farmaceutyczne lub uciec się do innych metod obiektywizacji wyników leczenia, np. poprzez porównanie z efektem użycia leków standardowych, dobrze już poznanych. Porównujemy wówczas uzyskane wyniki badań klinicznych z grupą leczonych najlepszą aktualnie terapią.

Komisja w działalności swojej zwraca szczególną uwagę czy przewidywane w procedurze badań placebo zostało w pełni wyjaśnione w informacjach przekazywanych pacjentom lub ich przedstawicielom ustawowym, zanim udzielą świadomej zgody na uczestnictwo w proponowanym badaniu. Zapoznając się z niektórymi dokumentami, czasem dochodzimy do wniosku, że stosowanie placebo u niektórych chorych można by nazwać wręcz oszustwem, dokonywanym w majestacie prawa i wymogów metodologii nauki. Przykładowo podamy, że stosowanie placebo winno być niedozwolone np. u chorych z rozpoznaniem depresji endogennej, psychoz schizofrenicznych, w psychiatrii dziecięcej i psychogeriatric. Podobnie należałoby uniemożliwić stosowanie placebo np. przy badaniu własności leczniczych nowego inhibitora konwertazy angiotensyny uznając, że pozbawienie pacjentów dobrodziejstwa leczenia inhibitorami o już uznanym korzystnym działaniu, stwarza poważne niebezpieczeństwo zwiększenia śmiertelności z powodu niewydolności krążenia. Poza aspektami etycznymi tego typu programu badań, należy w coraz większym stopniu liczyć się z ryzykiem konsekwencji prawnych: karnych i cywilno-sądowych. Mogą bowiem pojawić się zarzuty, że zgon pacjenta był następstwem stosowania u niego placebo, zamiast leku czynnego.

Polecana literatura

1. Raszeja S.: *Prawna i moralna odpowiedzialność lekarza eksperymentatora w przypadku stosowania placebo*. *Gazeta Lekarska*, 10, 39-41, 1996.
2. Raszeja S.: *O etyce badań naukowych*. *Gazeta AMG*, 5, 6-7, 1997.

3. Raszeja S.: *Regulacje systemu oceny etycznej badań naukowo-klinicznych w związku z przystąpieniem Polski do Unii Europejskiej*. *Gazeta AMG*, 6, 8-9, 2004.
4. Raszeja S.: Wprowadzenie do dzieła: *Prawo badań klinicznych w zarysie* (pod redakcją M. Śliwki). Wyd. „Dom Organizatora”, Toruń. 2013.