

# Történeti áttekintés – etika és minőség a gyógyszerek klinikai kutatásában

Bán Erika Gyöngyi<sup>1</sup>, Máthé Lehel<sup>2</sup>, Bartha Éva Katalin<sup>3</sup>, Brezeanu Romeo<sup>1</sup>, Brassai Attila<sup>1</sup>

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, <sup>1</sup>Gyógyszertani Tanszék, <sup>2</sup>Klinikai Gyógyszerészeti Tanszék,

<sup>3</sup>Gedeon Richter Románia, Fejlesztési Igazgatóság, Marosvásárhely

## Scurt istoric – etică și calitate în cercetarea clinică a medicamentelor

În secolul XVIII încă nu exista o diferențiere concretă între cercetare, tratament și medicină. Însă de atunci cunoștințele referitoare la patologia, patofiziologia bolilor s-au lărgit, permițând utilizarea unei farmacoterapii bazate pe evidențe și cunoștințe. Ca un răspuns din partea industriei farmaceutice s-a observat înmulțirea substanțelor active. Toate acestea au adus medicii în fața unor decizii dificile: utilizarea noilor medicamente. Deoarece totdeauna va exista o persoană care va fi primul la care s-a administrat medicamentul cel nou. Problemele legate de etica medicinei reprezintă un subiect foarte vechi, și totuși legislația și regulamentul etic al cercetării clinice datează numai din ultimile decenii ale secolului XX. Această lucrare încearcă să prezinte un scurt istoric al cercetării clinice cu referiri la dezvoltarea codexului etic și al sistemului de asigurarea calității în acest domeniu.

*Cuvinte cheie: medicină, etică, cercetare*

## Historical review – ethics and quality in clinical drug research

In the 18th century Voltaire already has made an appreciation regarding medicine and medical treatment. Since then this problem became more complicated. In the last decades we have learn to know more appropriately the different diseases, which made possible the use of a specific pharmacological treatment. As a response from the pharmaceutical industry, the number of active substances increased. Thereupon the physicians are forced to make difficult decisions, when treating patients, because there will always be someone who is the first one treated with a new drug. The questions regarding the ethical issues of the medical act are very old, but the regulations of clinical research are relatively recent. The purpose of this paper is to present a short history of the clinical research, by pointing out the development of ethical and regulatory codex.

*Keywords: medicine, ethic, research*

Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 (4): 294-296

www.orvtudert.ro

„Az orvos egy anyagot, amelyről keveset tud, bead egy szervezetbe, amelyről még kevesebbet tud” – állította Voltaire [10] a XVIII. században. Ám az orvoslás nem ekkor kezdődött, sőt a gyógyításra alkalmas anyagok felfedezése sem, és az utóbbi pár évtized során a helyzet sokkal bonyolultabbá vált. Rövid történelmi kitekintőnk során azt kerestük, hogyan is fejlődött, alakult a klinikai kutatás a legrégebbi időktől napjainkig. A jelenkori helyzet bemutatása és az aspektusok tárgyalása reményeink szerint egy következő dolgozat témáját képezi majd.

A gyógyításra alkalmas anyagok felfedezése már akkor megkezdődött, amikor ásványi, növényi vagy éppen állati eredetű termékekben gyógyító hatású vegyületeket kerestek. Azonban, mint ismeretes az első igazán tudatosan használt „gyógyszer” tulajdonképpen a nyílméreg, azaz a kuráre volt [12]. Ám az, hogy embereken is zajlottak kísérletek a történelem folyamán, tagadhatatlan tény. Hiszen önmagán kísérletezett az ősember, aki elsőnek tűzbe tette a kezét, aki elsőnek megkóstolt egy bogyt vagy gyökeret, aki elsőnek adagolt/vett be „gyógyhatású szert” [10]. Ezekben az esetekben az ember a tengerimalac, kísérleti állat szerepében jelenik meg.

Biztosan gyakran és sokunkban felmerült már a kérdés, hogy vajon nevezhető-e az ókori orvoslás klinikai kutatásnak? Nos, tágabb értelemben véve, bizony nevezhető, hiszen az egyes népek papjai, orvoslással foglalkozó személyek misztikus tevékenységeik közben természetes anyagokat alkalmaztak megelőzésre, gyógyításra és ezek hatását figyelték, később le is jegyezték [10].

Az ókori Babilonban például Hérodotosz szerint egy

egészen különleges „gyógyítási” folyamat zajlott: a beteget közterekre állították, minden arra járó tanácsokat adott, így egy beteg támaszkodott sokak tanácsára, nem pedig egy ember szűrte le sok esetre támaszkodó következtetéseit. Kínában ugyanakkor már i.e. 2000 évvel egyfajta tudományos orvoslás zajlott. Az akkor használt anyagok közül jó néhánynak sikerült azóta tudományosan is igazolni a gyógyító hatását, és a mai napig alkalmazza is ezeket a szereket – például a ginsenget vagy a stramoniumot – az orvostudomány. A kínai uralkodó, Shen Nung (2696 i.e.) több száz növényvel végzett kísérleteket, legtöbbet saját magán próbálta ki, majd észrevételei alapján megírta a Pen T-Sao-t [15, 16], amely több mint 365 növényt említ, és ezek javallataira is vonatkozásokat tartalmaz.

Egyiptomban is külön személyek foglalkoztak a gyógyítással, az orvosok maguk gyűjtötték a gyógyításra használt növényeket, de már elkülönült két fontos funkció: a gyűjtők és a készítők más-más feladatokat láttak el, és tevékenységüket egy ún. fő-gyógyszerész irányította. Az Ebers papiruszok (i.e. 1500) 800 recept – javallat leírását és mintegy 700 hatóanyag megnevezését tartalmazzák [3]. Ezek közül néhány ma is használatban van, így például a mézet és a tejet felső légúti megbetegedésekre, míg a ricinus olajat gyomor-bélrendszeri panaszok enyhítésére ajánlották, míg a letörött fogakat arannyal pótolták.

Nem meglepő, hogy az ókor nagyjai [1], mint például Hippokratész (i. e. 460- 377), Dioszkoridész Pedaniusz (kb. i. sz. 40- 90) görög származású római katonaoorvos; műve a „Perihülész iatrikés” az ókor alapvető kézikönyve volt, amelyben rendszerezte a gyógynövényeket, olajokat és az ásványi gyógyszereket, nem csupán az egyes szerek hatékonyságát, hanem már ezek toxicitását is vizsgálták. Az időszámításunk előtti Görögországban például összetett méregtani tanulmányokat végeztek, amelyek kettős célt szolgáltak: egyrészt vizsgálták a biztos, gyors hatású mérgek

Dr. Bán Erika

540320 Marosvásárhely - Târgu Mureș

Călărașilor 99

e-mail cím: banerik@yahoo.com

hatékonyságát, másrészt antidótumokat kerestek, így fedezték fel például a Mithridátész féle elvet, amelynek története a VI. pontuszi Mithridátész nevéhez fűződik, aki mérgezésről való paranoid félelmében kis adag mérgeket vett be, ezzel szoktatva szervezetét [5, 14]. Ugyanakkor más vizsgálatokban az anyagokat elítélteken, bűnözőkön, rabszolgákon próbálták ki.

A későbbiekben az orvostudomány előrehaladásával már bizonyos alapelvek is megfogalmazásra kerültek. Galenus a „Galenica” című írásában elsőként valósította meg a gyógyszerek hatástani csoportosítását, míg Paracelsus a vegyi gyógyszerek kémiai előállítását tekintette elsőrendű problémának. A klinikai kutatás első valódi irányelvei azonban a perzsi tudóstól, Avicenna-tól származnak, hiszen ő utal először arra, hogy a tanulmányok során kontrollcsoportok alkalmazása is szükséges: „a gyógyszerek természetes állapotukban szövődménymentes esetekben vizsgálandók, két eset szembeállítandó egymással, és tanulmányozni kell a hatás idejét és megismételhetőségét”. Ugyanakkor tőle ered az a megfigyelés is, hogy bizonyos esetekben az embereken végzett tanulmányok nem helyettesíthetők állatkísérletekkel: „a kísérlet emberi testen végzendő, mert egy oroszán vagy egy ló keveset mond a szernek emberre gyakorolt hatásáról”. Avicenna (980-1037) arab nevének: Abu Ali Husain ibn Abdul/ah ibn Sina az arab orvostudomány kiemelkedő alakja, Canon Medicinæ című ötkötetes munkája a skolasztika mesterműve. Ez a munka a korabeli orvostudomány enciklopédiája, amely még a XVII. században is kézikönyvként szolgált. A Semmelweis Orvostörténeti Múzeumnak állandó kiállításán bemutatott példány 1658-ban jelent meg Lovaniumban (Leuven, Löwen) [7].

A tudomány fejlődésével azonban az erkölcsi tudat is egyre inkább kialakult. És ma már az avicennai megfogalmazás, amely egyet jelent az emberen végzett kísérlet fogalmával viszolygást, ítélezést, félelmet vált ki.

Az embereken végzett tanulmányok mondhatni egyidősek az emberiség történetével. A kutatás etikai kérdései is azóta foglalkoztatják az orvosokat, amióta orvoslásról beszélhetünk. Az összes szakmák közül az orvosi az egyetlen, amely kialakította, és önmagára érvényesnek tekintette saját szakmai-etikai kódexét. Mégis az embereken végzett vizsgálatokról szóló jogszabályok megalkotása csak az elmúlt évtizedekre tehető, és szoros összefüggés figyelhető meg ugyanakkor a közelmúlt tudományos robbanása és az ipari válasz között: több ismeret – pontosabb kezelés – nagyobb hatóanyag-igény. Ez a kiváltója annak, amit a szakirodalom „morális kísérletezés” néven emleget [10], és egyúttal elismeri, hogy a tudomány előrehaladásához kísérletek szükségesek, és hogy az orvostudományban ezeket a kísérleteket – legalábbis részben – embereken kell elvégezni. Nagyon későre, de a '90-s években végül megtörtént végre ezeknek a tevékenységeknek a törvényes elismerése is.

Az orvos morális és etikai felelősségének kérdéseire vonatkozó szabályokat már az ókorban igyekeztek felállítani, erre talán a legjellegzetesebb példa a Hippokratész-i tan, miszerint „primum nil nocere” [2]. Mégis talán Claude Bernard [6] volt az első, aki szavakba öntötte és leírta az első

valóban etikainak tekinthető problémákat, és ezáltal 1856-ban lefektette az emberen végezhető tanulmányok általános elveit: „Orvosok naponta végeznek terápiás kísérleteket ... így tehát kísérletek végezhetőek emberen, de hol vannak ennek határai. Kötelességünk és jogunk is, hogy emberen kísérletet végezzünk, ha ebből számára bármilyen előny származhat. Az emberen végezhető kísérletek közül tilosak azok, amelyek csak bajt okozhatnak, megengedhetők azok, amelyek ártalmatlanok, és el kell végezni azokat, amelyek jó eredményt hozhatnak.” Ezek a kijelentések a mai etikai és jogi direktíváknak is az alapját képezik. Mégis az embereken végzett vizsgálatokra vonatkozó jogszabályok megalkotására csak az elmúlt évtizedekben került sor, és paradox módon a törvény előtt előbb biztosították az állatok, mint az emberek védelmét Angliában: 1876 – Cruelty to Animals Act. Az emberen kísérletezés kódexének létrehozását tömeggyilkosságok kényszerítették ki: tragikus körülmények kellettek ahhoz, hogy tudatossá váljon az emberek – mint kísérleti alanyok – védelme.

A gyógyító és kutató orvos akárcsak az ókorban, ma is egy nagy kihívással találja szemben magát: minden gyógyszerrel kapcsolatban mindig volt és mindig lesz egy ember, aki az új anyagot először veszi be, és lennie kell egy orvosnak, aki ennek a bevételét elrendeli. Ez nem ennyire egyszerű, még a legtisztább szándékú és kizárólag gyógyításra irányuló kísérletezések kapcsán sem: egyrészt a betegnek van szüksége törvényes védelemre, másrészt az orvos tevékenységét a törvény adta lehetőségek között biztosítani kell. Napjaink orvosa számára a kockázat nagyobb, hiszen egyrészt a XXI. században évente mintegy 2000 új gyógyszer van fejlesztés alatt, míg azelőtt mérföldkövenként lehet végigkövetni az egyes felfedezéseket [4], másrészt pedig a jogi nyomás, amely az orvosokra nehezedik is egyre fokozottabb: így például a kanadai orvosoknak 1990 előtt nem is kellett ellenük indított jogi eljárástól tartaniuk, mára pedig 1000 orvosból mintegy 26 szembesül ezzel a nehézséggel [8].

Az elmúlt két évtizedben jelenős áttörések következtek be a betegségek kóreltani megismerésében, és ez utat nyitott a célzottabb gyógyszeres kezelések bevezetésére. A gyógyszeripar válasza minderre a hatóanyag-fejlesztés megsokszorozódása: az 1970-es években évente esetleg 1, 1997-ben 17, míg 2005-ben 94 készítmény lett „sikertermék” [4, 11]. Mindez csak fokozza a tudomány és a gazdaság részéről az orvosra rótt terhet. Míg Marx szerint „a jog csak a tény hivatalos elismerése”, reményeink szerint több ennél: jogunk van a megismerésre is [10].

A klinikai kutatás etikai kódexének és minőségi rendszerének a kifejlődését valamint az embereken végzett tanulmányok megalapozottságának kérdéseit végigkövetve megállapítható, hogy az első valóban elfogadott etikai szabályozás a régi magyar nevével Nürlenberg-nek nevezett városban kiadott „Kódex”, amelynek a megalkotásához második világháború koncentrációs táborában végzett kísérletek vezettek [17]. Ez a kódex az ENSZ 10 pontos törvénytervezete, amelyet a következő években az egyes országok továbbfejlesztettek, kiegészítették a 10 pontot, ezen alapul például az orvosok által elmondott eskü, a „Genfi nyilatkozat” is.

Az összes, embert is érintő tudományos tevékenység ma is érvényben levő alapját a „Helsinki nyilatkozat” képezi. Ez magában foglalja az EVSZ 1964-ben nyilvánosságra hozott irányelveit. Három csoportban tárgyalja a határozatokat: általános alapelvek, a gyógyító jellegű és a nem terápiás jellegű klinikai kutatás. Ez volt az a dokumentum, amely utat nyitott az egyes országokban életbe lépő törvények megalkotásának. Legutóbb 2008 októberében újjátették Szöul-ban [19].

Egy jól végzett és elfogadható tudományos munka esetén azonban nem elég a szakmai megalapozottság és az etikus kivitelezés: minőségre is szükség van. Ennek az alapfeltételei a XX. század közepe táján fogalmazódtak meg a klinikai farmakológia kialakulása időszakában [13, 20]. Ma már nemzetközileg elfogadott tudományos és etikai standard, minőségi alapkövetelmény szabályozza a kutatók tevékenységét [9]. Közösségi érdekeket biztosít: ilyen a részvevők jogai és biztonságának védelme, a Helsinki nyilatkozat alapelveinek a betartása, az eredmények korrektségének a kritériuma, és az elsődleges cél a tanulmány alanyainak a védelme és a csalás meggátolása. A jelenkori törvényes szabályozás és a genfi nyilatkozat: védi az orvosokat, védi a betegeket, védi az önkéntes alanyokat, törvényes keretek közé szorítva korlátozza a kutatást, és biztosítja a tudományos tanulmányok etikus és minőségi kivitelezését.

Végül talán érdemes a jelen írást a EVSZ Etikai Bizottságának a felhívásával zárni [18]: „Tudatában lenni valaminek, ami káros más személyekre, és erről hallgatni, etikátlan!”, hiszen az orvos hivatása nemcsak a betegek gyógyítása vagy a betegségek megelőzése, hanem az orvos felelős a tudomány előrehaladásáért is, amely a gyógyítás és a megelőzés alapja. De nem elég tudni erről, hanem aktív részt is kell benne vállalni, hiszen például arról, hogy a gyógyszerek mellékhatásokat okoznak mindannyian tudunk, viszont ez messze nem elég, a valódi eredmény abból adódik, ha ezeket fel is ismerjük és tudatosan közöljük, továbbítjuk is.

## Irodalom

1. Antall J. – *Képek a gyógyítás múltjából*, Corvina Kiadó, Budapest, 1973.
2. Collier P.F. – *Oath and Law of Hippocrates*, Harvard Classics, New York, 1910, Volume 38.
3. Ebell B. – *The papyrus Ebers*. The greatest Egyptian Medical document, Levin & Munksgaard Ed, Copenhagen, 1937.
4. *European Medicines Agency*, Pharmacovigilance, <http://www.emea.europa.eu/>, 2009.12.08.
5. Ford C. M. – *Az utolsó király*, IPC Könyvek Kiadó, Budapest, 2008.
6. Greene H. C., Bernard C. – *An Introduction to the Study of Experimental Medicine*, 1865, Macmillan & Co., 1949.
7. Hakim G.M, Chishti N.D. – *The Traditional Healer's Handbook: Classic Guide to the Medicine of Avicenna*, Healing Arts Press, Rochester, 1988.
8. Jones D. – *Legal actions against doctors*, CMAJ, 2007, 7:177-181.
9. Jüni P, Altman D.G., Egger M. – *Assessing the quality of controlled clinical trials*. British Medical Journal 2001; 323: 42-46.
10. Káldor A. – *A klinikai farmakológiáról*, Medicina Kiadó, Budapest, 2007.
11. Lakner G., Renczes G., Antal J. – *Klinikai vizsgálatok kézikönyve*, SpringMed Kiadó, Budapest, 2009, 231-245.
12. Lüllmann H., Mohr K., Ziegler A. et al. – *Color Atlas of Pharmacology*, Thieme, New York, 2000, 184-189.
13. Martini P. – *Methodenlehre der therapeutischen-klinischen Forschung*, 5. verbesserte Auflage, Springer, Berlin-Göttingen, 1953.
14. Norton S. – *The Pharmacology of Mithridatum: A 2000-Year-Old Remedy*, Molecular Interventions, 2006 6(2), 60-66.
15. Shizhen L., Weigi Q. – *The Complete book on Chinese materia medica – The great herbal*, Stanford University Press, 1999.
16. Unshuld P.U. – *Medicine in China – A history of pharmaceuticals*, University of California Press, 1986, 11-126.
17. Weibel E.L. – *The Physiologist's Ethical Dilemmas*, News Physiol Sci, 2002, 17: 43-46.
18. *World Health Organization*, Data and Statistics, <http://www.who.int>, 2009.12.08.
19. *World Medical Association Declaration of Helsinki*. 59th WMA General Assembly Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, Seoul, October, 2008.
20. Zaimis E. – *Evaluation of New Drugs in Man*, Proceedings of the Second International Pharmacological Meeting, August 20-23, Volume 8, Pergamon Press, 1963.