

LÉKAŘSKÁ ETIKA V KONTEXTU KLINICKÉHO VÝZKUMU

Marta Munzarová

Emeritní profesorka LF MU, Brno

Je nastíněn vývoj lékařské etiky od počátku do současnosti se zaměřením ke klinickému výzkumu včetně klinického hodnocení léčiv. Jsou zdůrazněny zásady související s důstojností a s celostí člověka a je upozorněno na rizika, která v době morálního relativismu, utilitarismu a obdivu k vědeckému pokroku zranitelnému člověku hrozí. Je citován celý text Norimberského kodexu a jsou zmíněny i jiné významné novější dokumenty. Pozornost je věnována některým aspektům informovaného souhlasu a práce etických komisí a především osobnosti lékaře – výzkumníka a jeho vztahu k nemocnému – subjektu výzkumu.

Klíčová slova: lékařská etika, klinický výzkum, informovaný souhlas, Norimberský kodex.

MEDICAL ETHICS IN THE CONTEXT OF CLINICAL RESEARCH

The evolution of medical ethics from the very beginning to the present time with the special interest to clinical research and clinical trials is presented. The principles of medical ethics connected with dignity and wholeness of man are emphasized with respect to the special vulnerability of patients in times of moral relativism, utilitarianism and extreme admiration to scientific progress. The Nuremberg code is presented and some modern important international documents are mentioned. The attention is paid to some aspects of informed consent, to the work of ethical committee and first of all to the personality of physician – research worker and his relationship to patient – research subject.

Key words: medical ethics, clinical research, informed consent, Nuremberg code.

Klin Farmakol Farm 2007; 21(3–4): 125–127

Úvod

Úvahy na uvedené téma z úst lidí skutečně moudrých k nám zaznívaly po staletí. Podílely se na tom, co by se dalo nazvat lékařskou deontologií v oblasti experimentu. Tak již Avicenna (980–1037) zvažoval tíhu skutečnosti, že zkoušení léků je třeba provádět na člověku, jelikož testování na zvířatech nemusí prokázat vůbec nic o jejich účincích na lidské bytosti. Moses Maimonides (1135–1204) v celém svém učení prosazoval, že k nemocnému je třeba vždy přistupovat jako k cíli v sobě samém a ne jako k prostředku k získávání nových pravd. Z dějin následujících staletí vyplývá, že lékaři zpočátku zkoumali nové metody na lidech sobě blízkých (nebo i na sobě samém) a že nebyl narušován základní postoj lékaře k pacientovi v duchu hippokratovské tradice. Claude Bernard (1813–1878) zdůrazňoval jako princip lékařské morálky to, že lékař nikdy neprovede na člověku pokus, jenž by ho jakkoliv poškodil, a to ani tehdy, kdyby byl velice přínosným pro vědu a pro zdraví ostatních. Ve 20. století však dochází, v rámci vědeckého rozvoje, ke změnám. Často se cílem výzkumu stává lékařský pokrok obecně spíše než blaho nemocného. Jsou dokumentovány pokusy na lidech nekompetentních, na lidech v ústavách, na dětech v azylových domovech a jsou popsána i hrubá zneužívání lidí jen pro účely pozorování projevů choroby. Hrubých rozměrů tato zkoumání dosáhla v období druhé světové války. Neetické pokusy jsou však, bohužel, dokumentovány i v průběhu posledních desetiletí. Je svrchovaně žádoucí připomínat si skvrny na lékařské profesi,

kteří se staly a které se nedají odestát, a uvědomit si i možnost selhání každého z nás (1).

Dnes se experimentální věda stala nedílnou součástí lékařství: z nemocného se stal subjekt výzkumu a přitom zůstal pacientem a z lékaře se stal vědec a přitom zůstal léčitelem, jemuž se nemocný svěřuje a jemuž věří. Možný konflikt by neměl být zamlžován. Individuální dobro je zde nutně v protikladu k obecnému dobru a osobní lidské hodnoty k hodnotám vědeckým. Uvedené změny propůjčují tomu, co je především lidským vztahem, rysy technologických transakcí a vnáší veřejné a sociální dohody do toho, co je osobní a individuální konfrontací. V dnešní době dochází i k jiným změnám. Výzkum a vývoj, věda a pokrok, úspěch a postup se u mnoha lidí dostávají v řádu hodnot na velmi vysoký stupeň a někteří se kloní k názoru, že vše, co je možné zkoumat, je i nutné zkoumat („jelikož je to jistě etické“). Na druhé straně se však pomalu ztrácí hledání společného ideálu a společné pravdy a dochází i k relativizaci určitých mravních zásad naší evropské tradice. V pluralitní společnosti, v níž žijeme, se pak i mnohá řešení etických dilemat velmi odlišují v souvislosti s mravními postoji jednotlivců. Je proto třeba s největší naléhavostí neustále připomínat nedotknutelnost jednotlivé lidské bytosti a její integrity a důstojnosti. Lékařský výzkum může splnit očekávání veřejnosti jen tehdy, budeme-li dávat do určitého řádu uvedené konfliktní hodnoty, a to takovým způsobem, aby výzkum skutečně přispíval k pokrokům vědy pro dobro člověka a současně nepoškozoval lidskost při tomto dění. Mnohde se

totiž rozmáhá i hrubý utilitarismus a někteří si pletou důstojnost člověka s jeho užitečností.

Vývoj lékařské etiky

Vzhledem k velice závažnému tématu tohoto zamyšlení je vhodné alespoň stručně shrnout vývoj lékařské etiky od počátku do současnosti a uvědomit si hrozby, které dnes lidem vulnerabilním hrozí (2). Obecně přijímaným základem lékařské etiky byla vždy etika hippokratovská, vycházející z přísahy Hippokratovy, v níž byla zakotvena řada závazných principů a návodů, určujících správné jednání ve vztahu k nemocnému (i ke zdravému), stejně tak jako zdůraznění důležitosti „čistoty a posvátnosti života“ lékaře. Jeho rozhodování tedy spočívalo na posouzení, zda určitá forma jednání vyústí v dodržení těchto zásad, a to nejen vůči nemocnému, ale i vůči sobě. V průběhu času byl text v naší kulturní oblasti uváděn do souladu s židovsko-křesťanskou tradicí. Zásady byly rozšiřovány i o jiné povinnosti, aniž by tyto byly v rozporu s oněmi původními, v přísazích uvedenými. Takovéto syntézy se staly východním bodem novějších lékařských přísah a etických kodexů. Nebylo žádných důvodů k tomu, cokoliv v tomto směru měnit nebo zpochybňovat.

Ke kritice některých z těchto zásad dochází až ve druhé polovině minulého století, především v USA. Důvodem byly velké změny v oblasti společenské (rozšíření vzdělanosti, větší uplatňování občanských práv, změna v cítění, pokud jde o společné sdílené hodnoty, nedůvěra v autority a instituce jakéhokoliv typu) a také v lékařství (specializace, institucionali-

zace, depersonalizace léčebné péče, přibývání těžkých a netušených etických problémů, souvisejících s novým poznáním a s novými možnostmi). Nutným výsledkem bylo zpochybnění tradičního mravního zakotvení s požadavkem alternativních modelů praktikování lékařské etiky. V souvislosti s těmito tendencemi viděli mnozí lékaři řešení těžkých dilemat v legislačně anebo zaujímali zcela nihilistický pohled na etiku jako takovou. Nicméně většina z nich poznala nebezpečí v zaměňování zákona nebo ekonomiky za etiku a v redukci profesní etiky na pouhý osobní názor. Filozofové začali propagovat různé vzorce a mísili svým způsobem chápání tradice s variantami konsekvencialistických a deontologických teorií. Avšak jeden postup, teorie W. D. Rosse o „*prima facie*“ principech (zásady evidentní na první pohled, jednoduché, jasné a samozřejmé), měl mimořádný ohlas. T. L. Beauchamp a J. F. Childress rozpracovali tyto principy pro oblast lékařské etiky (3). Byli si velice dobře vědomi těžkostí v dosažení shody, pokud jde o základy etických přístupů (podstata dobra, zdroje mravnosti, hranice možností mravního poznání). Domnívali se, že čtyři základní *prima facie* principy (respekt k autonomii, dobročinnost, neškození a spravedlnost) budou přijímány všemi, ať již pocházejí z jakýchkoliv kultur anebo ať již vyznávají jakékoliv náboženství. Principy je třeba vždy respektovat, pokud se snad neobjeví nějaký významný důvod, který by nad nimi převážil a který by ospravedlnil jejich nedodržení. (V posledních letech však valem přibývá kritiků, pro které jsou tyto principy jakási „mantra“, automaticky aplikovatelná, a to bez pevného mravního základu.) V současnosti je mnohde upřednostňován princip respektu k autonomii, a to hlavně jako protiváha autoritativního, paternalistického, tradičního modelu hippokratovského. Je třeba uvítat, podporovat a ochraňovat schopnost nemocného činit rozhodnutí. Pokud jde o výzkum, je projev jeho autonomie, vyjádřený tzv. informovaným souhlasem, absolutní nutností. Tento princip však musí vždy být vnímán i v provázanosti k principům ostatním (4).

Zásady lékařské etiky

Je naprosto jasné, jak již bylo uvedeno, že v současné době se hromadí mnoho nečekaných a složitých etických dilemat a že v pluralitní společnosti, se hůře než kdykoliv dříve nachází společná pravda a to i pravda o člověku. V každém případě však lékařskou etiku nelze rozmělnovat neurčitým nezávazným mudrováním a filozofováním bez jasného normativního vyústění. Je to příliš závažná oblast, jejíž postupné rozleptávání by mohlo vést k nebezpečným následkům. Všichni se musíme shodnout na určité společné pravdě, na níž můžeme stavět dál. Lékařská etika musí vycházet z předem daných,

jednoznačných a nekymácejících se zásad, souvisejících s vnitřní mravností medicíny (2):

- Člověk má svou inherentní důstojnost proto, že je člověkem. Nemůže ji ztratit díky nemoci.
- Lidská bytost je vždy cílem a nikoliv prostředkem k cíli jinému.
- Zájmy a blaho lidské bytosti jsou nadřazeny zájmům společnosti a vědy.
- Člověka je nutno vždy respektovat v jeho celosti, ve všech vzájemně provázaných dimenzích (fyzické, psychické, sociální a spirituální).

Významné dokumenty

Uvedené zásady jsou ostatně zcela v souladu s významnými a pro nás závaznými dokumenty (např. Všeobecná deklarace lidských práv – OSN, 1948; Úmluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny – Rada Evropy, 1997 – viz Sbírka mezinárodních smluv ČR č. 96/2001; Helsinská deklarace – Světová lékařská asociace, 2000 – tato deklarace se týká přímo lékařského výzkumu s účastí lidských subjektů, první verze již v r. 1964). Dnes se i jiné mezinárodní organizace (WHO, CIOMS, UNESCO) předhánějí v sestavování, schvalování a/nebo v „modernizaci“ starších analogických dokumentů. Mimořádným způsobem zdůrazňují ochranu vulnerabilních jedinců. Jsou si velmi dobře vědomy toho, že ve společnosti postavené na výkonu hrozí riziko pro ty, kteří výkonní nejsou, a v souvislosti s panujícím hrubým utilitarizmem pro ty, kteří nejsou „užiteční“.

Velmi často je dnes i proto znovu připomínán Norimberský kodex. Právníci jej formulovali v průběhu „doktorského soudu“ v Norimberku v letech 1946–1947. Zde byly odhaleny nejružnější zločiny proti lidskosti, které prováděli lékaři a vysocí funkcionáři, včetně pokusů na věznicích koncentračních táborů. Soudní spis vyústuje v závazné doporučení, desetibodový výčet podmínek, za nichž je možno i v budoucnu experimenty s účastí lidských subjektů provádět. Toto důrazné doporučení je nazýváno *Norimberským kodexem* (5). Nikdy před ním a ani po něm nebyla vyjádřena tak jasná a nekompromisní výzva, zaručující absolutní integritu subjektu výzkumu (a ostatně i integritu výzkumníka) a tak dokonalá formulace, pokud jde o informovaný souhlas (čl. 1 a 9):

1. Dobrovolný souhlas lidského subjektu je naprosto nezbytný.
To znamená, že osoba, již se to týká, musí být právně způsobilá k souhlasu; musí být v takovém postavení, aby byla schopna vyjádřit svou volbu, bez uplatnění jakéhokoliv prvku násilí, podvodu, klamu, hrozby, lsti nebo jiného záškodného způsobu přinucení a nátlaku; a musí mít dostatečné znalosti a porozumění týkající se

podkladů celé záležitosti, aby mohla učinit pochopené a zasvěcené rozhodnutí. Tato poslední podmínka vyžaduje, aby před přijetím kladného rozhodnutí byl experimentální subjekt seznámen s podstatou, trváním a účelem experimentu; s metodami a způsoby, kterými bude prováděn; se všemi nepříjemnostmi a riziky, které se důvodně dají očekávat, a s účinky na jeho zdraví a jeho podstatu, k nimž by mohlo dojít v důsledku účasti na daném experimentu.

Povinnost a zodpovědnost zjistit kvalitu souhlasu zůstává na každém jedinci, který iniciuje, řídí nebo se podílí na experimentování. Je to osobní povinnost a zodpovědnost, která nemůže být beztestně předána jinému.

2. Experiment by měl být zaměřen k získání výsledků, jejichž plody povedou k dobru pro společnost, výsledků, které nelze získat jinými metodami nebo způsoby a které nejsou ve své podstatě náhodné a zbytečné.
3. Experiment by měl být stanoven takovým způsobem a podložen výsledky pokusů na zvířatech a znalostmi přirozeného průběhu choroby nebo jiného studovaného problému, aby očekávané výsledky ospravedlnily provedení experimentu.
4. Experiment by měl být prováděn s vyvarováním se veškerého zbytečného fyzického nebo mentálního utrpení a poškození.
5. Experiment by neměl být prováděn tehdy, bylo-li by a priori důvodné podezření, že by mohlo dojít ke smrti nebo k poškození s invaliditou, možná s výjimkou pokusů, v nichž experimentující lékaři rovněž slouží jako subjekty výzkumu.
6. Stupeň podstupovaného rizika by nikdy neměl převážet nad humanitárním významem experimentem řešeného problému.
7. Náležité přípravy by měly být provedeny a patřičné vybavení zajištěno za účelem ochrany experimentálního subjektu i proti vzdálené možnosti poškození, invalidity anebo smrti.
8. Experiment by měli provádět pouze vědecky kvalifikovaní lidé. Nejvyšší stupeň odbornosti a péče by měl být vyžadován ve všech stádiích pokusu od těch, kteří jej provádějí nebo se na něm nějakým způsobem podílejí.
9. V průběhu experimentu by měl mít lidský subjekt možnost svobodně ukončit experiment, pokud dosáhne takového fyzického nebo duševního stavu, v němž se mu zdá nemožným v experimentu pokračovat.
10. V průběhu experimentu vědec, který za něj odpovídá, musí být připraven ukončit pokus v jakémkoliv stadiu, pokud by se mu jevílo pravděpodobným – při použití dobré víry, nejvyšší odbornosti a pečlivého posouzení, které se na něm vyžaduje – že pokračování v pokusu bude

mít pravděpodobně za následek poškození, invaliditu nebo smrt experimentálního subjektu.

Klinickému hodnocení léčivých přípravků je dnes i v České republice věnována patřičná pozornost. Jedná se jistě o nejčastější výzkumnou činnost s účastí lidských subjektů. Vše musí být prováděno v souladu se „správnou klinickou praxí“ a přísné zásady jsou postupně včleňovány i do našich zákonů (metodické aspekty všech postupů i v širším kontextu jsou podrobně rozpracovány v přehledné publikaci – (6)).

Pro účel našeho zamyšlení je však třeba důrazně připomenout alespoň následující. Etické komise jsou zde především proto, aby hájily zájem a dobro člověka, subjektu výzkumu. Nejsou zde proto, aby hájily komerční zájmy výrobců léků, zájmy vědců o co největší přísun subjektů – vzhledem k rychlému naplňování plánovaného nebo vyžadovaného počtu případů, nebo i snahu badatelů o získání grantů vzhledem k nutnosti podpory pro jejich další výzkum. Komise mají představovat mnohaoborové přezkoumání etické přijatelnosti projektu a mají být naprosto nezávislé na instituci, na politických tlacích, na zájmech trhu, na veřejném mínění a podobně.

Pokud jde o informovaný souhlas, pak dnes již firmy často přikládají formuláře připravené k podpisu tak, jakoby se jednalo o něco zcela snadného a samozřejmého. Troufám si tvrdit, že správné získání souhlasu je naopak nejtěžší oblastí celé výzkumné práce a že málokdy se dospěje k dokonalosti v tomto ohledu. Svobodu souhlasu lze zpochybňovat u lidí, kteří bezmezně důvěřují svému lékaři, nebo u těch, kteří mu nechťejí projevit nedůvěru, u nemocných zdeptaných chorobou a bojících se smrti, jimž se nabídne možnost „záchrany“. Četné studie navrhuji, že by informace a případný souhlas neměl s nemocným diskutovat jejich ošetřující lékař, je-li zároveň badatelem zainteresovaným na výzkumu. Často panuje i naprosto mylná představa, že získá-li se souhlas nemocného, pak je vše v pořádku. Souhlas neudělá z „neetického“ pokusu pokus „etický“. Opak je pravdou a veškerá odpovědnost v tomto ohledu leží na badateli a nikoliv na nemocném – nelze ji na něj přesunovat.

V tomto kontextu je jistě velmi obtížné nalézt správná a jednoznačná řešení etických dilemat při

zkoumání nových léků u nemocných s omezenou možností informovaného souhlasu a (nebo) v případě studií kontrolovaných placebem. Příkladem je oblast psychiatrie, v níž jsou tyto otázky snad nejpálčivější ((7) – na desítkách stran řada studií, týkajících se rozhodovacích schopností nemocného, jeho informovaného souhlasu, použití placeba a i jiných etických otázek v rámci výzkumu u nemocných s psychotickými poruchami; (8)) Helsinská deklarace (2000, paragraf 29) dovoluje používání placeba ve výzkumných projektech pouze tehdy, kdy žádné ověřené preventivní, diagnostické či léčebné metody neexistují. V r. 2002 však Světová lékařská asociace, na základě četných kritických připomínek, schvaluje dodatek k tomuto bodu, v němž poněkud zmírňuje uvedené jednoznačné stanovisko. Souhlasí s použitím placeba i tehdy, kdy existuje dostupná vyzkoušená léčba, avšak za přísně stanovených podmínek (tehdy, kdy ze závažných a vědecky opodstatněných metodologických důvodů je její použití nutné za účelem zhodnocení účinnosti nebo bezpečnosti preventivní, diagnostické nebo terapeutické metody; nebo tehdy, kdy je metoda zkoumána vzhledem k málo závažnému stavu a nemocní nebudou vystaveni žádnému dalšímu riziku těžkého nebo nevratného poškození) a s tím, že veškerá ostatní doporučení Helsinské deklarace budou dodržena ((9) – rozpracována aplikace pro oblast psychiatrie; (1) – uveden celý text deklarace a četné diskuse, týkající se i jiných navrhovaných změn). Jedna z nejdůležitějších výzev deklarace (úvodní článek 5), která se jistě měnit nebude, však zní: „Při provádění medicínského výzkumu na lidech je nezbytné nutné upřednostňovat zájem a blaho pacienta, který se výzkumu účastní, před zájmy vědy a společnosti“.

Je třeba rovněž důrazně připomenout, že mravnost výzkumu nelze hodnotit zpětně podle výsledků, ke kterým dospěl. Cíl zde nemůže světit prostředky, zkoumání je nebo není „etické“ od samého počátku. I hodnotné výsledky neudělají z nemravného pokusu pokus mravný. Některá zkoumání v rámci klinického hodnocení léčiv se pohybují na hranici etické přijatelnosti. Jedná se např. o fázi 1 zkoušení nových chemoterapeutik v onkologii, která z pochopitelných důvodů nelze zkoumat na zdravých dobrovolnících. Tyto léky jsou často podávány nemocným, pro které již neexistuje žádná nadějná léčba a kteří se nachá-

zejí v terminálním stavu. I tito pacienti mají právo na informaci a měli by tedy vědět a souhlasit s tím, že lék není podáván pro jejich vlastní dobro, nýbrž pouze pro zjištění tolerance nového léku, který snad přispěje k dobru jiných. I zde platí doktrína informovaného souhlasu, která by neměla být obcházena. Připomeneme-li si zranitelnost nemocného, konflikt ve vztahu, který se třísí (pacient a zároveň subjekt výzkumu verus lékař a zároveň výzkumník), „svobodu“ souhlasu člověka již odsouzeného na smrt, těžkosti, které by mohly z podaného zkoušeného léku vzejít, a rovněž těžkosti, které mohou vzejít z informace, nemá-li tato být klamáním – pak jsou rozpaky o mravnosti takového počínání jistě na místě. Jedinou možnou, ale jen částečnou, omluvou by mohla být choroba, která je spojnicí mezi nemocným, na němž je lék zkoumán, a budoucím nemocným, jemuž by lék proti této chorobě mohl pomoci. Ojedinelé pokusy o jakési řešení uvedeného mravního dilematu však vyznívají nejistě a jsou plné tápání (10).

Je také vhodné uvědomit si, že tvorba veškerých deklarací, úmluv a doporučení je jistě mimořádně nutná a záslužná aktivita. Tyto dokumenty, byť sebedokonalejší, však nezaručí bezpečnost účastníka výzkumu. Ta totiž zcela závisí na tom, kdo jsou ti lékaři – výzkumníci. Nejdůležitější ze všeho je tedy každodenní práce na sobě samém ve smyslu podpory citlivosti k etickým dilematům se snahou o hledání rozdílů mezi správným (dobrým) a nesprávným (zlým, špatným) a práce na sobě samém ve smyslu podpory respektu k důstojnosti každého ve vší jeho jedinečnosti, křehkosti a slabosti a k jeho právům. Největším ubezpečením a zárukou pro nemocného, ať již jde o zkoumání nebo o běžnou léčbu a péči, je přítomnost vyškoleného, informovaného, inteligentního, čestného, odpovědného a soucitného lékaře. A lze pevně doufat, že takových je a bude většina.

prof. MUDr. Marta Munzarová, CSc.
Lékařská fakulta MU
Heinrichova 25, 602 00 Brno
e-mail: mmunzar@med.muni.cz

Literatura

1. Munzarová M. Lékařský výzkum a etika. Praha: Grada, 2005: 120.
2. Munzarová M. Zdravotnická etika od A do Z. Praha: Grada, 2005: 153.
3. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. 5th ed. Oxford: University Press, 2001: 454. (zde citováno Ross WD. The foundations of ethics. Oxford: Clarendon Press, 1939).
4. Munzarová M. Princip autonomie a lékařská etika. Prakt. Lék. 1996; 76: 615–616.
5. Annas GJ, Grodin MA, eds. The Nazi doctors and the Nuremberg Code. Human rights in human experimentation. 1st ed. New York, Oxford: Oxford University Press, 1992: 371.
6. Strnadová V, Svobodník A, Křepelka F. Úvod do metodiky klinického hodnocení léčivých přípravků. Praha: Grada, 2007: 150.

7. Psychopharmacology 2003; 171: 1–119.
8. Libiger J. Placebo: Klamání nemocného nebo nástroj poznání? Psychiatrie 2003; 7: 290–300.
9. Carpenter WT Jr., Appelbaum PS, Levine RJ. The Declaration of Helsinki and clinical trials: a focus on placebo-controlled trials in schizophrenia. Am J Psychiatry 2003; 160: 356–362.
10. French National Consultative Ethics Committee. Phase 1 studies in oncology. Bull Med Eth (London) 2003; April: 20–21.