

## سلوک‌کسیب: واکاوی اخلاقی یک کارآزمایی بالینی

پونه سالاری<sup>۱\*</sup>، علیرضا باقری<sup>۲</sup>

### مقاله‌ی مروری

#### چکیده

هدف از تأکید بر رعایت مسائل اخلاقی در پژوهش‌های پزشکی حفاظت از آزمودنی‌های انسانی شرکت‌کننده در این تحقیقات (چه بیمار و چه افراد سالم) و رعایت موازین دقیق علمی است به‌گونه‌ای که به هیچ وجه سلامت افراد و جامعه فدای گسترش دانش بشری یا منافع مالی حاصل از پژوهش‌های پزشکی نگردد. عدم رعایت اخلاق در پژوهش و انتشار آثار پژوهشی علاوه بر بروز صدمات جبران‌ناپذیر به جامعه‌ی بشری اعتماد به جامعه‌ی پزشکی را خدشه‌دار می‌سازد. یکی از عللی که در بعضی موارد داروهای جدید پس از مدتی از بازار مصرف خارج می‌شوند در حقیقت مشخص شدن عدم رعایت همین موازین در خلال تحقیق بر روی دارو می‌باشد. با توجه به این مطلب در این مقاله با واکاوی تحقیقات انجام شده در مورد داروی celecoxib که مصرف بسیار زیادی در بین بیماران دارد، نقش شرکت‌های داروسازی و محققان در چنین روندی مورد بررسی قرار گرفته است. به‌طوری که سعی شده تا روند ورود داروهای جدید ضد التهاب غیر استروئیدی به بازار مصرف، مطالعات تکمیلی انجام شده بر روی این داروها، سوء رفتارهای پژوهشی و در نهایت دلیل جمع شدن آن‌ها از بازار مورد بررسی قرار گیرد. با مطالعه‌ی روند پی‌گیری کارآزمایی‌های بالینی داروهای مهارگر COX-2 به‌خوبی اهمیت نقش حیاتی کمیته‌های اخلاق در پژوهش و رعایت کدها و راهنماهای اخلاقی بر سلامت بیماران روشن می‌شود. هم‌چنین، به‌عنوان آخرین حلقه از چرخه‌ی دارو-درمان تأکید می‌شود که هر یک از همکاران پزشک با در نظر گرفتن جمیع مطالعات و نظرات موجود در مورد داروهای جدید نسبت به تجویز آن‌ها اقدام نموده و سلامت جامعه را بیش از پیش در نظر بگیرند.

واژگان کلیدی: اخلاق داروسازی، اخلاق در پژوهش، celecoxib

<sup>۱</sup> استادیار، مرکز تحقیقات اخلاق و تاریخ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۲</sup> متخصص اخلاق پزشکی، استادیار دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\* نشانی: تهران، بلوار کشاورز، خیابان ۱۶ آذر، پلاک ۲۳، طبقه‌ی چهارم، تلفن: ۶۶۴۱۹۶۶۱ Email: salari@tums.ac.ir

## مقدمه

هدف از تأکید بر رعایت مسائل اخلاقی در پژوهش‌های پزشکی از یک طرف حفاظت از آزمودنی‌های انسانی شرکت کننده در این تحقیقات (چه بیمار و چه افراد سالم) و از طرف دیگر در یک دید کلان، رعایت موازین دقیق علمی است به گونه‌ای که به هیچ وجه سلامت افراد و جامعه فدای گسترش دانش بشری یا منافع مالی حاصل از پژوهش‌های پزشکی نگردد. اولویت دادن به سلامت افراد جامعه بر منافع مادی حاصل از تحقیق، در مرحله طراحی پژوهش، تولید دارو و بررسی عوارض جانبی داروها می‌تواند از بروز بسیاری از مشکلات در حیطه‌ی سلامت بیماران جلوگیری نموده و هم‌چنین سبب تقویت اعتماد بین جامعه‌ی پزشکی و مردم گردد.

پیشرفت علوم و تکنولوژی جز با تحقیقات امکان‌پذیر نیست و این مهم جز با رعایت دستورالعمل‌ها و راهنماهای اخلاقی جواز اعتبار دریافت نمی‌کند. یکی از مسائل مهم در حوزه‌ی اخلاق پژوهش، رعایت اصول اخلاقی در چاپ و انتشار مقالات علمی است. عدم رعایت این اصول تحت عنوان سرقت ادبی (plagiarism) مطرح می‌شود که به دو صورت سرقت متن ادبی و سرقت اطلاعات تقسیم‌بندی می‌شود. علل مهمی در بروز این کار غیر اخلاقی برشمرده شده‌اند که می‌توان تعارض منافع را یکی از مهم‌ترین عللی دانست که شرکت‌های داروسازی اقدام به تقلب در پژوهش یا انتشار اطلاعات نادرست حاصل از پژوهش می‌نمایند. بروز چنین مسائلی جامعه‌ی بشری را روز به روز از واقعیات دور ساخته و کاهش اعتماد جامعه نسبت به پژوهشگران را به دنبال دارد.

پژوهش کلید اصلی پیشرفت علم و تکنولوژی به‌ویژه علم داروسازی است که منجر به ورود داروهای جدید به بازار مصرف می‌شود و همواره در کشورهای مختلف پزشکان و بیماران تصور می‌کنند که داروی جدید بهتر از داروهای

قدیمی است و علیرغم بالاتر بودن قیمت از نظر ایمنی و اثر بخشی به داروی قدیمی ارجح است. داستان کشف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) و به دنبال آن گروه جدیدی از این داروها تحولی بزرگ در امر درمان محسوب می‌شود، لیکن در بعضی موارد با گذشت زمان اهمیت این قبیل کشفیات رنگ می‌بازد. در این مقاله با مرور سیر ورود داروهای جدید ضد التهاب غیر استروئیدی اهمیت رعایت ملاحظات اخلاقی در تحقیقات دارویی مورد تأکید قرار می‌گیرد.

## سیر تاریخی معرفی دارو به بازار و اقبال اولیه

حدود ۴۰ سال است که NSAIDs با محوریت آسپرین به‌عنوان داروهای مسکن و ضد التهاب به‌کار می‌روند. مصرف این داروها در درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها از یک سو و ریسک بروز عوارض جانبی حاصل از آنها از سوی دیگر مصرف آنها را محدود می‌سازد. این داروها با مهار دو ایزوفرم آنزیم سیکلو اکسیژناز اثرات ضد درد و ضد التهاب خود را اعمال می‌کنند. این دو ایزوفرم آنزیم سیکلو اکسیژناز به نام‌های COX-1 و COX-2 در اوایل دهه‌ی ۱۹۹۰ شناخته شدند. از عوارض شایع NSAIDs می‌توان به عوارض گوارشی و کلیوی آنها اشاره کرد که گاهی بروز این عوارض موجب قطع مصرف دارو می‌شود. شناخت این دو ایزوفرم آنزیم سیکلو اکسیژناز منجر به شروع مطالعاتی برای ساخت مهار کننده‌های COX-2 شد که از این دسته می‌توان به دو داروی celecoxib و rofecoxib به ترتیب با نام‌های تجاری Celebrix و Vioxx اشاره کرد. بر اساس تبلیغات صورت گرفته برتری این دو دارو به داروهای موجود، اثرات تسکین دهنده‌ی، ضد التهابی و فقدان عوارض گوارشی است. تمرکز بیش از حد بر عارضه‌ی گوارشی NSAIDs موجب شد تا این عارضه بیش از سایر مسائل مربوط به آنها مهم تلقی شود. در حالی که مهار ایزوفرم COX-2 مسؤول ایجاد اثرات ضد درد و ضد التهابی است، مهار ایزوفرم COX-1 مسؤول

بروز عوارض گوارشی است (۱). به صورت تئوریک به نظر می‌رسد که مصرف مهارکنندگان COX-2 عارضه‌ی گوارشی به دنبال نداشته باشد، اما باید توجه داشت که عوارض گوارشی NSAIDs ناشی از اثرات مستقیم و غیر مستقیم این داروها بر دستگاه گوارش است. آن‌ها به صورت مستقیم اثر محرک بر مخاط دستگاه گوارش داشته و به صورت غیرمستقیم نیز با مهار آنزیم COX-1 عارضه‌ی گوارشی ایجاد می‌کنند.

Celecoxib در سال ۱۹۹۸ و rofecoxib در سال ۱۹۹۹ وارد بازار شدند. نکته‌ی مهم این است که در بدو ورود این داروها به بازار بر فقدان عوارض گوارشی آن‌ها و اثر بخشی ضد التهابی یکسان در مقایسه با سایر NSAIDs تأکید بسیاری می‌شد. در نتیجه، بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید تمایل زیادی به مصرف داروهای جدید از خود نشان دادند؛ چرا که بر اساس تبلیغات صورت گرفته این داروها علاوه بر رفع درد مفصلی فاقد عوارض گوارشی، خونریزی گوارشی و سایر عوارض شایع NSAIDs بودند. حدود یک‌سال پس از ورود این داروها به بازار پزشکان بیش از ۱۰۰ میلیون نسخه برای تجویز celecoxib و rofecoxib نوشتند که منجر به فروش بسیار قابل توجه این داروها در آن زمان شد. علیرغم این برخی پزشکان به علت قیمت بالای داروها (۲/۷۵ دلار آمریکا به ازای هر قرص در مقایسه با ناپروکسن ۰/۱۸ دلار) و عدم اطمینان از اثر بخشی و ایمنی آن‌ها از تجویز داروهای جدید سرباز زدند (۲).

#### مطالعات بالینی داروهای جدید و پیدایش تردیدها

در واقع، مطالعه‌ی به نام Celecoxib Longterm Arthritis Safety Study (CLASS) با تکیه بر ایمنی دارو موجبات ورود دارو را به بازار فراهم نمود، بدون توجه به این مهم که این دارو یک مهارکننده‌ی ضعیف آنزیم COX-2 است (۳، ۴). در مطالعه‌ی CLASS که در آن celecoxib طی دو مطالعه با diclofenac و ibuprofen به ترتیب در مدت ۱۲ و ۱۵ ماه مقایسه گردید، گزارش شد که celecoxib نسبت به دو داروی دیگر در پیشگیری از بروز زخم‌های

گوارشی و نیز زخم علامتدار گوارشی ارجح است (۴). زمانی که نتایج مطالعه توسط FDA علنی شد مشخص شد که تنها نتایج ۶ ماه از مطالعه گزارش شده است و در بررسی به عمل آمده از کل مدت مطالعه مشاهده شد که celecoxib با سایر داروهای مورد مطالعه تفاوتی ندارد که این نتایج فقط توسط FDA منتشر شد (۵). در سال ۱۹۹۹ آکادمی ملی علوم (National Academy of Sciences) در مورد عوارض قلبی-عروقی مهارکنندگان COX-2 ابراز نگرانی کرد. یکی از تئوری‌های مطرح در بروز این عوارض مهار تولید پروستاگلین در دیواره‌ی عروق خونی است که منجر به بروز حوادث قلبی-عروقی می‌شود (۲).

در مطالعه‌ی Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR) قدرت بیش‌تر rofecoxib در مهار COX-2 و پروفایل عالی گوارشی آن گزارش شد (۶). با استفاده از این اطلاعات و قبل از این که نتایج مطالعه VIGOR در مجله‌ی New England Journal of Medicine چاپ شود، اداره‌ی غذا و داروی آمریکا مصرف این دارو را مورد تأیید قرار داد. در نتایج گزارش شده از مطالعه‌ی VIGOR در قسمت general safety فقط این مطلب ذکر شده بود که حملات قلبی در گروه naproxen کم‌تر از گروه rofecoxib است و در جایی دیگر نیز قید شده بود که نتایج به دست آمده اثرات محافظتی naproxen را بر عروق کرونر تأیید می‌کند (۷) و شبیه به مطالعه‌ی قبلی گزارش کامل آن فقط توسط FDA منتشر شد. در واقع در گزارش مطالعه‌ی VIGOR نکته‌ای که مورد کم توجهی قرار گرفت، ریسک ۵ برابری بروز سکته‌ی قلبی (myocardial infarction) ناشی از مصرف داروی rofecoxib با دوز روزانه ۵۰ میلی گرم بود (۷) و نویسندگان مقاله این‌گونه توضیح داده بودند که این نتایج ناشی از اثرات محافظتی قابل توجه داروی مورد مقایسه (naproxen) بر قلب است (۸) در حالی که خلاف این امر توسط بسیاری از محققان به اثبات رسید (۹-۱۲). چنین توجیهی بدون این که توسط شاهد بالینی

گزارشاتی دال بر اثرات محافظتی NSAIDs بر کانسر کولون، مطالعه‌ی دیگری نیز تحت عنوان [Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) trial] به‌دنبال آن شرکت Merck در سپتامبر ۲۰۰۴ دستور خروج rofecoxib را از بازار صادر کرد. در سال ۲۰۰۵ نیز شرکت‌های سازنده‌ی celecoxib در ایالات متحده موظف شدند که در مورد عوارض قلبی-عروقی و ریسک بروز عوارض گوارشی دارو در بروشور اطلاع‌رسانی کنند.

در سال ۲۰۰۴ Juni و همکاران پس از انجام یک متا آنالیز اعلام کردند که rofecoxib می‌بایست سال‌ها قبل از بازار جمع‌آوری می‌شد (۱۵) که علت عدم تحقق این امر باید مشخص شود. نتایج مطالعه‌ی آن‌ها شبیه به مطالعه‌ی Graham و همکاران است که به‌نظر می‌آید در این زمینه میلیاردها دلار سرمایه، رشوه، و ارعاب نقشی مهم‌تر از دلایل علمی داشته‌اند. حتی در فوریه‌ی سال ۲۰۰۵ سازندگان این دو دارو تلاش کردند تا واقعیت را پنهان نمایند و آن را تکذیب کردند (۱۲).

#### تداوم انتشار مقالات حاصل از تقلب در این زمینه

در سال گذشته بر اساس گزارشی که در BMJ چاپ شد، محقق‌هایی که تلاش زیادی در جهت افزایش مصرف celecoxib کرده بود پذیرفت که ۲۱ مقاله از مجموع ۷۲ مقاله‌ی او که در PubMed نمایه شده است، با دستکاری اطلاعات نوشته شده و اصلاً تحقیقی در آن موارد انجام نشده است (۱۸). بر اساس نظر Harvey Marcovitch رئیس کمیته‌ی اخلاق در انتشارات، این کار در زمره‌ی یکی از بزرگ‌ترین تقلبات صورت گرفته محسوب می‌شد. محقق متهم که دکتر Reuben نام دارد کمک‌های مالی از شرکت Pfizer (سازنده‌ی celecoxib) دریافت کرد که بر این اساس در زمینه‌ی طراحی مسکن multimodal (مصرف توأم celecoxib و داروی دیگر این کمپانی pregabalin) پیشرو بوده است. بر اساس نظر Reuben این ترکیب بر اپیوئیدها

یا تئوریک اثبات شود مورد قبول FDA قرار گرفت اما بسیاری از نویسندگان پس از انتشار نتایج مطالعه‌ی VIGOR آن را تکذیب کردند. از آن زمان تا سپتامبر ۲۰۰۴ مطالعات متعددی به انجام رسید که نتایج ضد و نقیضی به همراه داشت. در سال ۲۰۰۱ مطالعه‌ای توسط شرکت Merck صورت گرفت که ۵ نفر از ۷ مجری مطالعه از کارمندان شرکت بودند و مقاله‌ی آن فقط یک‌روز پس از ارسال برای نشریه مورد پذیرش قرار گرفت که در آن به عدم عوارض قلبی-عروقی rofecoxib تأکید شده بود (۱۳). در همان سال FDA در مورد بروز حمله‌ی قلبی ناشی از rofecoxib به شرکت Merck هشدار داد هر چند با پاسخی نه چندان مناسب روبرو شد که به‌صورتی وارونه دارو را نسبتاً ایمن جلوه داد (۲). علیرغم آن در سال ۲۰۰۲، FDA سازندگان دارو را مجبور به ذکر موارد احتیاط در مورد عوارض قلبی-عروقی rofecoxib در بروشور دارو نمود (۱۴). پس از آن سازندگان دارو تلاش کردند تا با برگزاری سمپوزیوم‌های آموزشی و بهره‌گیری از تجارب افراد مطرح در این حوزه مهر تأییدی بر بی‌خطر بودن دارو از نظر سیستم قلبی-عروقی بزنند؛ به‌هر حال، مطالعات آماری نشان داد که مصرف داروی rofecoxib با ریسک بالای بروز حمله‌ی قلبی، وقایع ترومبو آمبولیک، افزایش فشار خون و نارسایی قلبی همراه است. مطالعات بسیاری بروز عوارض کلیوی ناشی از مهارکنندگان COX-2 را مشابه NSAIDs گزارش کرده‌اند (۲) که ناشی از کاهش خون‌رسانی به کلیه‌ها و ایجاد نارسایی در کلیه‌هاست (۲).

#### جمع‌آوری دارو از بازار

احتمالاً مطالعه‌ای که در نهایت توانست شرکت Merck را وادار به فراخواندن دارو از بازار نماید نتایج مطالعه‌ی Adenomatous Polyp Prevention On Vioxx (APPROVe) بود (۱۵). در این مطالعه که چاپ هم نشد و جهت بررسی تاثیر مهارکنندگان انتخابی COX-2 بر تغییر شکل پلیپ‌ها طراحی شده بود بار دیگر بر ریسک بالای بروز حمله‌ی قلبی با مصرف rofecoxib تأکید شد (۱۶). بر اساس

Versus Celecoxib Outcome Trial (SCOT) با حمایت مالی شرکت داروسازی Pfizer آغاز شد. با آن که این شرکت داروسازی مبلغ ۴۳ میلیون دلار برای مطالعه بر روی celecoxib هزینه کرده است، این مطالعه تحت عنوان «یک مطالعه آکادمیک که توسط یکی از اساتید دانشگاهی آغاز گردیده است معرفی می‌گردد (۲۲)؛ به گونه‌ای که بیان می‌شود تحقیقات بر روی این دارو توسط دانشگاه Dundee به سفارش آژانس پزشکی اروپا (European Medicine Agency) انجام شده است.

به هر حال، در طرح SCOT که به کمیته‌ی اخلاق NHS انگلستان ارائه گردیده بود شرکت داروسازی Pfizer به‌عنوان تنها تأمین‌کننده‌ی مالی این طرح معرفی شد، اما زمانی که این پروژه‌ی تحقیقاتی در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی انگلستان ثبت گردید نام مجری طرح به‌صورت دانشگاه Dundee قید شد ولی نام تأمین‌کننده‌ی مالی آن (شرکت داروسازی Pfizer) ذکر نشد (۲۲).

کسانی که در طراحی مطالعات دارویی کار کرده‌اند، به‌خوبی واقفند که این امکان وجود دارد که یک محقق، طرح پژوهشی را به‌گونه‌ای تهیه نماید که بتواند به احتمال بیش‌تری نتایج مطلوب و مورد نظر خود را به‌دست آورد.

دکتر Yoko که متخصص متدولوژی تحقیقات دارویی به‌خصوص در مرحله‌ی بررسی عوارض جانبی داروهای جدید است، در این باره می‌گوید که بیمارانی که در مطالعه‌ی SCOT وارد شده‌اند به مدت ۲ هفته قبل از آن که به مرحله‌ی randomization برسند از این دارو استفاده کرده و بعد در این تحقیق وارد می‌شدند. بنابراین، بدیهی است که بیمارانی که در مدت این ۲ هفته دچار عوارض دارویی می‌شوند دیگر از این دارو استفاده نخواهند کرد؛ و در مطالعه نیز شرکت نمی‌کنند. بنابراین، تنها بیمارانی که دچار عارضه نمی‌شوند وارد مطالعه شده و می‌توان از ابتدا این نتیجه را حدس زد که مصرف این دارو عارضه‌ی جدی در بر نخواهد داشت (۲۲).

پروفسور Howard Brody پزشک و متخصص اخلاق

ارجح است و می‌تواند به‌عنوان نقطه‌ی اتکا درمان درد مورد توجه قرار گیرد. سردبیر ژورنال Anesthesiology معتقد است که در واقع Reuben با این کار خود خلایی در تحقیقات درد ایجاد کرده است و شک و تردید را در مورد celecoxib افزایش داده است. علیرغم این و نیز حذف مقالات Reuben از پایگاه اطلاعاتی ناشر، شرکت Pfizer معتقد است که حذف مطالعات او تغییری در پروفایل ایمنی celecoxib ایجاد نمی‌کند. لیست مقالات حذف شده‌ی Reuben که تماماً در مورد مصرف celecoxib و rofecoxib قبل و بعد از عمل جراحی بوده است (۱۸) موجود است (۱۹).

### آسیب‌شناسی معضل

در واقع، نکته‌ی مهم میزان آسیب وارده به سلامت جامعه است. از سال ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۴ در ایالات متحده ۱۰۶/۷ میلیون بار rofecoxib تجویز شده است که در ۱۷/۶ درصد آن‌ها دوز تجویزی بالا بوده است (۲۰). در دو مطالعه که با حمایت شرکت Merck انجام شد ریسک بروز حمله‌ی قلبی حاد با مصرف دوز بالای دارو ۵ برابر و دوز استاندارد دارو ۲ برابر بوده است (۲۱). با در نظر گرفتن ریسک نسبی بروز بیماری‌های عروق کرونر ناشی از این داروها، در طول مدت در دسترس بودن آن‌ها در بازار احتمالاً حدود ۱۴۰۰۰۰-۸۸۰۰۰ مورد بیمار با سابقه‌ی بیماری عروق کرونر مطرح شده است (۱). اگرچه بعضی مطالعات کاهش ریسک بیماری عروق کرونر را با مصرف celecoxib گزارش کرده‌اند، مطالعات بعدی حاکی از ریسک ۲/۵ برابری حمله‌ی قلبی حاد پس از مصرف روزانه ۴۰۰ میلی‌گرم و ۳/۴ برابری پس از مصرف روزانه ۸۰۰ میلی‌گرم celecoxib است (۲۱، ۲۰، ۱۳).

ارجحیت منافع مالی بر رعایت اخلاق در کار حرفه‌ای و انتشار نتایج پژوهش‌های علمی بدون در نظر گرفتن موازین اخلاقی در موارد بسیار دیگری نیز دیده شده است. از جمله این‌که در سال ۲۰۰۸ مطالعه‌ای تحت عنوان Standard Care

در سالیان اخیر در کشور ما نیز راهنماها و دستورالعمل‌هایی در خصوص اخلاق در پژوهش و اخلاق در انتشار آثار پژوهشی تدوین و از سوی وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی به کلیه دانشگاه‌ها و سازمان‌های ذیربط ابلاغ شده است. علاوه بر این، لازم است کلیه طرح‌های تحقیقاتی قبل از تصویب، تأییدیه کمیته اخلاق را کسب نمایند. تمهیداتی این چنین ضروری است، هر چند، کاملاً راه را برسوء رفتار پژوهشی سد نمی‌نماید. بنابراین، تدابیر و اقداماتی هم چون برگزاری کارگاه‌های اخلاق در پژوهش، و اخلاق در انتشار آثار پژوهشی، ثبت طرح‌های تحقیقاتی آزمون‌های بالینی می‌تواند حساسیت اخلاقی را تقویت نموده و از بروز این‌گونه مسائل بکاهد. به‌علاوه، افزایش ممیزی علمی- اخلاقی مقالات و برخورد مناسب با چاپ مقالات ناشی از سوء رفتار پژوهشی می‌تواند تا حد زیادی اثر پیشگیرانه داشته باشد. هم‌چنین به‌عنوان آخرین حلقه از چرخه دارو- درمان شایسته است تا هر یک از همکاران پزشک با در نظر گرفتن جمیع مطالعات و نظرات موجود در مورد داروهای جدید نسبت به تجویز آن‌ها اقدام نموده و سلامت جامعه را بیش از پیش در نظر بگیرند.

در پژوهش در مورد طرح تحقیقاتی این دارو بیان می‌دارد که در پروپوزال این طرح در قسمت هدف از اجرای مطالعه، مطالب ذکر شده بیش‌تر شبیه یک مطلب خبری به منظور ترویج مصرف این دارو است تا بیان هدف از یک پژوهش علمی. بیان این مطلب که مصرف سایر NSAIDs موجب بروز عوارض قلبی در مقایسه با مصرف مهارکنندگان Cox-2 می‌گردد این نگرانی را به‌وجود می‌آورد که در بیان نتایج این مطالعه به‌جای ارائه مطالب علمی ثابت شده بیش‌تر به‌صورت یک بازاریابی دارویی اطلاعات ارائه گردد. هم‌چنین، در فرم رضایت آگاهانه بیماران این گونه آمده است: celecoxib یکی از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی است که می‌تواند به خوبی اغلب داروهای NSAIDs بوده و حتی از بعضی از آن‌ها بهتر است.

در ادامه، این‌گونه بیان می‌شود که اگرچه تعدادی از مطالعات بروز عوارض قلبی را با مصرف NSAIDs مطرح کرده‌اند، در مورد داروی celecoxib این مطالعات به نتیجه نهایی نرسیده است و حتی در بعضی از مطالعات نشان داده شده است که مصرف celecoxib به هیچ وجه احتمال بروز حمله قلبی یا مغزی را افزایش نمی‌دهد.

و هم‌چنین بیان می‌کند که در مورد NSAIDs قدیمی که سال‌ها مصرف می‌شوند مدارکی وجود دارد که حاکی از بروز عوارض قلبی- عروقی ناشی از مصرف آن‌هاست (۲۲).

### نتیجه‌گیری

رعایت ملاحظات اخلاقی در پژوهش هم‌چون صداقت، اولویت سلامت شرکت کنندگان در تحقیق، ارائه اطلاعات لازم به منظور اتخاذ یک تصمیم آگاهانه، ارائه صحیح نتایج حاصل از تحقیق و رعایت ملاحظات اخلاقی در انتشار آثار پژوهشی در زمره مسائلی است که افراد جامعه به حق از پژوهشگران به‌خصوص در حوزه سلامت انتظار دارند. با مطالعه روندهای کارآزمایی‌های بالینی داروهای مهارگر COX-2 به‌خوبی اهمیت نقش حیاتی کمیته‌های اخلاق در پژوهش و رعایت کدها و راهنماهای اخلاقی روشن می‌شود.

- 11- Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational study. *Lancet* 2002; 359: 118-23.
- 12- Garham DJ, Campen D, Hui R, et al. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 2005; 365: 475- 81.
- 13- Konstam MA, Weir MR, Reicin A, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104: 2280-8
- 14- Topol EJ. Failing the public health—rofecoxib, Merck and the FDA. *N Eng J Med* 2004; 351: 1707-9.
- 15- Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-29.
- 16- Topol EJ, Falk GW. A coxib a day won't keep the doctor away. *Lancet* 2004; 364: 639-40.
- 17- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Eng J Med* 2005; 352: 1092-1102.
- 18- Lenzer J. Prominent celecoxib researcher admits fabricating data. *BMJ* 2009; 338: 618-9.
- 19- Shafer SL. Retraction notice. *Anesth Analg* 2009; 108(2): 1-3.
- 20- Hermann M, Camici G, Fratton A, et al. Differential effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on endothelial function in salt-induced hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2308-11.
- 21- Chenevard R, Hurlimann D, Bechir M, et al. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107: 405-9.
- 22- De Andrade M. Research ethics. In clear sight. *BMJ* 2009; 339: b3443.

## منابع

- 1- Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Eng J Med* 2005; 352: 1071-80.
- 2- Halpern GM. COX-2 inhibitors: a story of greed, deception and death. *Inflammopharmacol* 2005; 13(4): 419-25.
- 3- Cahana A, Mauron A. The story of Vioxx—no pain and a lot of gain: ethical concerns regarding conduct of pharmaceutical industry. *J Anesth* 2006; 20: 348-51.
- 4- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247-55.
- 5- James MJ, Cleland LG. Cyclooxygenase-2 inhibitors: what went wrong? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 9: 89-94.
- 6- Juni P, Rutjes AW, Dieppe PA. COX-2 inhibitors superior to traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs? *BMJ* 2002; 324: 1287-8.
- 7- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2000; 343: 1520-28.
- 8- Woolrlton E. Whats all the fuss? Safety concerns about COX-2 inhibitors rofecoxib (Vioxx) and celecoxib (Celebrex). *CMAJ* 2002; 166: 1692-3.
- 9- Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004; 109: 2068-73.
- 10- Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN, et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003; 163: 481-6.