

临床研究中知情同意实施过程的要点及建议

柴倩云¹ 费宇彤¹ 王聪聪¹ 夏 芸² 韩 梅¹ 刘建平¹

(1 北京中医药大学循证医学中心,北京,100029; 2 北京中医药大学东方医院科研处,北京,100078)

摘要 随着中医临床研究的开展逐渐增多,伦理问题日渐引起人们的关注,尽管伦理审查中已对知情同意进行严格规定,然而临床实施过程中仍面临各种问题和挑战,文章根据相关法律法规,结合中医临床研究特点,以及专家组访谈结果,对中医临床研究中知情同意实施过程提出几点建议。

关键词 知情同意;临床研究;伦理;中医药

The key points and suggestions for implementing informed consent in clinical research

Chai Qianyun¹, Fei Yutong¹, Wang Congcong¹, Xia Yun², Han Mei¹, Liu Jianping¹

(1 Center for Evidence - Based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2 Scientific Research Office, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

Abstract With the widely development of Chinese medicine clinical research, the ethic issue has been gradually concerned. Although the ethical review has been implemented according to some rules, there are still many problems and challenges on proceeding informed consent. According to the relevant laws and regulations, this article incorporates the characteristics of Chinese medicine clinical research and the findings from an expert panel interview, to come up with some suggestions about how to proceed informed consent in Chinese clinical research.

Key Words Informed consent; Clinical study; TCM; Ethic

中图分类号:R-052 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.10.004

知情同意(Informed consent):指向临床研究的受试者告知一项试验的各方面情况后,受试者自愿确认其同意参加该项临床试验的过程,须以签名和注明日期的知情同意书作为文件证明^[1]。知情同意包括知情同意书的撰写,知情同意过程和知情同意书的签署3个主要部分。知情同意的内容主要包括以下几个方面:临床试验的总体情况介绍,研究项目预期的受益和风险,告知受试者参加试验的权利与义务,告知试验分组情况,对受试者造成损害时的保险、赔偿与治疗,告知受试者试验的保密原则等^[2]。目前知情同意书的撰写已在我国《药物临床试验与使用指南》(GCP)中有详细的说明,多年来各伦理委员会及业界学者也在对撰写知情同意书的方式和内容方面不断完善^[3]。本文的关注点在于临床研究中如何基于知情同意书的内容更好地实施知情同意过程,对知情同意书的撰写不做更多赘述。

1 知情同意实施过程的相关规定

自第二次世界大战之后,作为第一部规范人类受试者研究的国际伦理原则《纽伦堡法典》^[4]颁布了十点声明以来,临床试验在伦理方面的法规相继出台,如:世界医学会在1964年出版了《赫尔辛基宣言》,首次提出涉及人体的研究需提交独立的伦理审查^[5],规

定了受试者的权利和义务;随后,国际医学科学组织理事会(CIOMS)制定了更具体、更具操作性的规范《人体生物学研究国际伦理准则》^[6];我国在2003年国家食品药品监督管理局颁布了《药物临床试验质量管理规范》(GCP)。直到2010年9月,国家中医药管理局为了建立一套符合中医药临床研究特点的伦理审查规范,组织专家,深入研究、多方征求意见,最终出台了《中医药临床研究伦理审查规范》^[7]。该规范第十五条(五)指出“知情同意过程中知情同意应当符合完全告知、充分理解、自主选择的原则^[7]。知情同意书语言和表述符合受试者理解水平。对如何获得知情同意有详细的描述,包括明确规定由谁负责获取知情同意以及签署知情同意书”等。

2 临床研究知情同意的实施要点

知情同意实施时,需要遵照受试者知情同意的标准操作规程^[8],中医临床试验在知情同意时也不例外,并且需要更加详细耐心的解释。在对患者知情同意的过程中,有4个要素不容忽视:必要信息,充分理解,完全自愿,书面签署^[2]。

2.1 安排专业人员执行知情同意 知情同意最好由专人来进行,该专业人员大多以临床医生为主要组成,可以是研究秘书,也可是试验的主要研究人员,要求其

能作为接触到患者且最了解临床试验的人员,进行知情同意时,可以保证医患双方的利益,并可以解答患者提出的各种问题。

2.2 知情同意的对象应具有自主判断力及行为能力

知情同意的对象大多为患者本人,但由于患者病情及行为能力等原因无法做出判断时,需采取一定措施,如:无行为能力的受试对象,可由法定监护人代理;行为能力受限的受试对象,需法定监护人陪同在场;如患者和其合法代表(监护人)无识字能力,知情同意的过程应有见证人参加,经过详细解释知情同意书后,受试者或其法定代表人口头同意,见证人阅读知情同意书与口头知情过程一致,在知情同意书上签字,见证人的签字应与患者的签名在同一天^[2]。个别特殊的临床试验如不孕症的临床试验,有时候还需要患者的丈夫签字。

2.3 口头交流内容应与知情同意书中的内容保持一致 试验开始前,知情同意书须获得伦理委员会的审查批准。伦理委员会将对其内容进行逐一审核,并且在知情同意实施过程中不可以用其他版本代替。虽然不要求向患者口头告知时完全一字一句地照搬知情同意书的文字,但是对于关键问题的交代一定要严格遵照知情同意书的原文,比如盲法试验时对于安慰剂或盲法实施的解释等。口头介绍的包括:研究目的、应遵循的研究步骤(包括所有侵入性操作)、研究持续时间以及可供受试者选择的其他方法等预期的受试者风险与受益,当受试者没有直接受益时,应告知受试者;参加研究是否获得报酬和承担费用情况;试验过程若造成损害时的保险、赔偿与治疗,以及相关保密规定等。经知情对象初步了解试验信息及基本认同后,向受试者提供知情同意书,并逐一指出口头交流的信息在知情同意书中相应的文字,根据知情同意书补充口头交流内容。

2.4 给予受试者足够的时间阅读知情同意书,并确保其能充分知情 研究者向受试者提供书面知情同意书副本,请受试者阅读知情同意书,还要给予他们足够的时间和机会阅读和询问研究的细节,以及询问其他任何问题,以便自主决定是否愿意参加研究。此外,还要确定受试者是否真正知情,可通过问答形式检测以确认其是否真正理解所提供的信息,以避免有些患者盲目服从或过度抗拒而不能正确判断。

2.5 研究者获取受试者的知情同意签名 得到受试者同意后,应由受试者或其法定监护人在知情同意书上签字并注明日期,知情同意的实施者也需在知情同意书上签名并注明日期。一式两份签署后,向每一受试者提供一份双方都签过字的知情同意书^[2]。

3 临床研究中知情同意的实施建议

在知情同意的实施过程中,无论从患者角度或医生角度都有自己的顾虑和需求,在保证患者利益的基础上,技术上如何更好的实施这个过程,一直是临床研究者探索的目标。我们通过对临床医生、研究者及伦理委员会成员的专家访谈总结出在临床研究中知情同意实施的难点和建议,中医药临床研究在此具有共通性和特殊性。

3.1 高资历医师参与的知情过程会相对更加顺利 知情同意需尽量由了解试验和患者的专人执行(如科研护士),如果实际情况不能够达到要求,也要尽量做到对临床医生进行培训和管理,要求其达到熟悉试验方案,具备较强的专业知识,与患者沟通的能力,态度和蔼可亲等。通常,高年资的主管医生为最佳人选,如果能够得到主治及以上资历的医生参与进行要点的知情,由主管医生进行细节知情,那么可在患者充分知情的情况下,更易得到患者的信任,提高患者同意的可能性。

3.2 适当的引入方式,可向受试者提供更多的信息,使其做出更好的决定 首先,作为谈话过程的开始,要循序渐进引入话题,可向知情同意对象交代受试者的目前病情,说明其病情及研究目的的一致性和意义。然后,详述研究方案的细节,以及在关键环节进行必要的解释,说明试验所需占用的时间,以及需要受试者如何配合。接着,基于实际情况说明患者在试验中的获益之处,同时也要说明试验存在的风险及不良事件的解决办法。最后,根据试验情况提及患者可以退出条件,以减少患者顾虑。

3.3 注意知情同意的执行细节可增加受试者受尊重感 与患者交流往往“细节决定成败”,注重细节可以增加“同意”的成功率。作为医者,面对的患者无论是否接受临床研究,都要与其保持友好的医患关系,因为患者的信任一定程度上决定了其面对临床试验的利弊时能否持有公正认真的态度。在整个谈话过程中,研究者最好避免直接念读知情同意书,应与知情对象更多的直面交流,同时须注意使用患者能理解的语言,既要保持严肃认真的态度,还要树立医护人员应有的权威和自信,对于态度不同的对象要有应变能力,以更好的处理他们对试验的质疑或要求。但不能不适当的诱导或影响患者参加或继续参加研究,也不可以包括推脱责任性语言。更重要的一点,研究者应表现出对受试者充分的尊重,时刻记得他们对这个领域毫无所知,诚实而充分的告知方式才可使双方权利义务最大化。

3.4 知情同意过程中需根据受试者的态度做到“随机

应变” 由于文化水平、知识结构、心理素质^[9]、以及对医生的信任程度等不同,受试者对于临床试验的态度会有很大差别。一是长期的家长式医患关系,片面的认为医生所做的一切都是必要的;对于这样的患者,知情同意的过程中要努力做到让受试者充分了解试验的利与弊,主动表达自己对试验的态度,若患者有顾虑而勉强说出愿意参加试验,那么这样的知情同意过程是不成功的。二是由于种种原因,对试验严重不信任,不愿成为试验的“小白鼠”;对于此类患者,医务工作者务必保持和蔼的态度,斟酌对于患者的利弊,可在适当的时机进行多次沟通,绝对不能强迫患者或不经同意而纳入试验。三是患者犹豫不决,无法明确表态;医者可主动引导其说出其迟疑之处,并加以解释,甚至需要给予更多时间去充分思考,或可让家属参与交流,最后关键要看患者自己的态度,不可加以诱导。

3.5 实施者在知情同意过程中应避免不合规行为 临床工作繁重复杂,如临床医生作为知情同意的实施者,那么以下行为需要避免:如为了节约时间,减少工作量等原因,指派低年资的医生、研究生或甚至由不太了解情况的实习生去实施知情同意,以便尽快地收集和纳入受试者,使科研课题能够顺利进行并完成^[10-11];或者实施过程忽视知情的互动,仅要求受试者自己阅读知情同意后签字,要么根据自己对知情同意书的理解而简单解答受试者的问题^[11];再者因担心受试者了解药物可能有如此多的不良反应而拒绝参加临床试验,在知情同意过程中,对药物的不良反应不提或简单带过^[12]。这些情况下进行的知情同意都是不充分、不成功的,导致患者在被告知后仍会认为“不知情”甚至“知情不同意”,造成受试者对研究者的不信任,认为研究者“蒙骗”别人,误解药物临床试验。为医患双方带来严重的医疗风险^[13]。

3.6 中医药临床试验知情同意时可能遇到的特殊问题 中药临床试验可以大致分为新药试验和科研项目两种。新药研究在开始临床试验之前,都经过实验室研究阶段,对于药物药理、毒理、疗效和不良反应等有一定的前期研究基础。其研究方案和知情同意书中,对于上述内容的交代往往相对较为清楚。相比之下,部分科研项目中所使用的中药,特别是个体化辨证论治汤药,往往是以医生临床经验或者专家共识为基础的,在实验室研究基础方面可能缺乏支持。因此,其研究方案和知情同意书中,对于药物作用机理的现代医学解释及联合用药的交互作用等方面可能存在不足。由此,可能会给知情同意的实施过程带来困难。此外,中医临床试验中还包括有中药以外的其他干预类型,

比如针灸、推拿、气功等等,由于这些干预措施属于非药物疗法,强调施术医生的临床操作技能,其临床研究和知情同意书中可能会包括关于技术操作和相关风险的解释。知情同意实施过程中应该注意这些研究方案的特殊之处。此外,若研究方案设计不合理或可行性不好,如在中医医院或是西医医院的中医科室进行的研究,患者可能不太会接受被分到安慰剂组或是无中医药治疗的分组的结果,此时的知情同意过程就会有更大的难度。

在目前较为紧张的医患关系情况下,患者对于临床试验的认知程度还有待提高,这需要寄托于医院和社会联合开展广泛的医学知识科普宣传活动^[9]。同时,研究者也要考虑到一个临床研究不仅要在方法学上具备合理性,同时也要在临床实际运行中具备可行性,只有好的方案才能从根本上保证顺利的知情同意过程。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 药物临床试验伦理审查工作指导原则. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0058/55613.html>. 2010-11-2.
- [2] 田少雷,邵庆祥. 药物临床试验与实用指南[S]. 2版. 北京:北京大学医学出版社,2012:149-151.
- [3] 刘芳,熊宁宁,汪秀琴,等. 临床试验知情同意书的设计规程及范例[J]. 中国临床药理学与治疗学,2004,9(12):1436-1440.
- [4] The Nuremberg Code(1947) In: Mitscherlich A, Mielke F. Doctors of infamy: the story of the Nazi medical crimes[M]. New York: Schuman, 1949: xxiii-xxv.
- [5] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects[J]. JAMA, 2013, 310(20): 2191-2194. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
- [6] International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). 2002. <http://www.cioms.ch/index.php/publications/printable-publications?task=view&id=48&catid=57>.
- [7] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局关于印发《中医临床研究伦理审查管理规范》的通知. 国中医药科技发[2010]40号. <http://www.satcm.gov.cn/web2010/zhengwugongkai/kejiguanli/gongzuodongtai/2010-10-11/10279.html>.
- [8] 李斌,张坚,李家兰,等. 医院药物临床试验工作指南[S]. 北京:人民军医出版社,2011:96-98.
- [9] 陈发俊,樊嘉禄. 知情同意的临床实践存在的问题及对策[J]. 医学与哲学,2003,24(260):11-13.
- [10] 谢春燕. 基于新医改背景下医疗知情同意现状及改进策略研究——以广州A医院为例[D]. 广州:南方医科大学,2012.
- [11] 张迅,兰礼吉,邹琴,等. 解析临床医学科学研究中的知情同意问题与应对[J]. 中国医学伦理学,2007,20(3):73-74,80.
- [12] 欧阳樱君. 药物临床试验受试者知情同意的现状及改进措施[J]. 现代医院,2008,8(6):116-117.
- [13] 姜贤飞,郑尚维. 临床医疗中知情同意现状及对策[J]. 医学与哲学:人文社会医学版,2011,32(9):21-22.