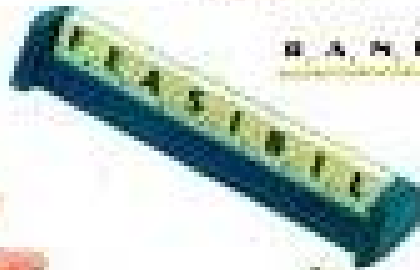


الجمهورية العربية السورية
المجلس الأعلى للعلوم



ترجمة د. محمد أديب العسالي

U
N
C
E
R
T
A
I
N
T
Y
F
A
I
R
L
I
S
S
E
S
B
I
A
S
C
H
A
N
C
E
R
A
N
D
O
M
I
S
E
D



Imogen Evans, Hazel Thornton & Iain Chalmers
with a Foreword by Nick Ross

الطب المسند

في تطوير الأبحاث والرعاية الصحية

د. محمد أديب العسالي

ترجمة كتاب:

TESTING TREATMENTS

BETTER RESEARCH FOR BETTER HEALTHCARE

تأليف:

Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers

صدر للمرة الأولى عام ٢٠٠٦ عن:

The British Library (ISBN 0 712 3 4909)

تمت الترجمة بموافقة المؤلفين أصحاب حقوق النشر

مقدمة الطبعة العربية

فكرت كثيراً قبل أن أبدأ بترجمة هذا الكتاب الذي يعتقد مؤلفوه أن أي مواطن يجب أن يقرأه. فهل تنطبق رؤيتهم تلك على المواطن العربي أيضاً، سواء أكان مريضاً أم طبيباً أم ممرضاً أم سياسياً؟

يقدم مؤلفوا هذا الكتاب عدة قناعات آمنوا بها – وشاركتم إيمانهم بها – منذ عدة عقود من الزمن.

القناعة الأولى هي أن ممارسة الطب يجب أن لا تبقى تكراراً روتينياً لمعلومات قرأها الطبيب أو سمعها وحفظها عن ظهر قلب. فالمعلومات تتجدد باستمرار، وعلى الطبيب أن يستمر بتطوير معارفه طيلة الحياة عن طريق التساؤل المستمر عن جدوى ما يقدمه لمرضاه من تداخلات. فالعلم تراكمي، والطبيب مطالب بأن يرى المعلومات الجديدة في ضوء ماسبقها من معارف متبعاً لتحقيق ذلك طريقة

المراجعة المنهجية. والمراجعة المنهجية هي مراجعة كل الأبحاث التي تناولت تداخلاً طبيياً ما عبر التاريخ وبأي لغة وفي أية دولة. وللمراجعة المنهجية أصول يوضحها هذا الكتاب، فمن بين أكوام المنشورات، يجب انتقاء ما هو موثوق وهام، ثم دمج نتائجه والتوصل إلى أفضل برهان علمي متوفر حول التداخل الطبي المدروس، سواءً أكان تداخلاً تشخيصياً أم علاجياً أم وقائياً.

القناعة الثانية هي أن أفضل أشكال البحث العلمي نوعية عند تقييم جدوى التداخلات الطبية هو النوع الذي يعرف بالتجربة المضبوطة المعشاة. التجربة خير برهان قول مأثور ما زال صالحاً، ولكن للتجربة أصول لا بد منها إذا كانت الغاية التوصل إلى نتائج موثوقة، لذلك فلا بد من أن تكون التجربة مضبوطة، ومن أن تكون معشاة (أو عشوائية). ويقصد بكلمة مضبوطة هنا وجود مقارنة بين مجموعتين من المرضى تعطى إحداهما العلاج المدروس وتعطى الثانية علاجاً آخر للمقارنة. أما كلمة معشاة فتعني توزيع المرضى المشاركين بالتجربة على مجموعتي المقارنة بشكل عشوائي، وفي هذا الكتاب توضيح لأهمية المقارنة ولأهمية التوزيع العشوائي وهما مفهومان هامان من المفاهيم المستخدمة في البحث العلمي الطبي، والتي يستعرض هذا الكتاب أهمها بسلاسة. وبدون أن يصرح بذلك علانية،

يقدم هذا الكتاب أيضاً شرحاً مبسطاً لمبادئ علم الاحصاء الحيوي وعلم الوبائيات المستخدمة في تصميم وتنفيذ الأبحاث العلمية الصحية.

القناعة الثالثة هي أنه لا يمكن صبح التداخلات الطبية إما باللون الأبيض أو باللون الأسود فقط، فمعظم التداخلات الطبية رمادية اللون: لها فوائدها ولها محاذيرها، ولرغبات المريض أهمية كبرى في ترجيح كفة الفوائد أو المحاذير. لذلك فإن الأطباء مطالبون باتخاذ موقف مسؤول لا يكتفي بالإقرار بوجود التداخلات الرمادية، بل يتعداه باتجاه الإقرار بأن فوائد ومحاذير الكثير من المداخلات مازال مجهولاً، وتوضيح ذلك للمرضى والتعاون معهم لسد مثل تلك الثغرات المعرفية.

القناعة الرابعة هي أن فهم مبادئ البحث العلمي الصحيح ضروري ليس للطبيب والباحث والمدير فحسب، بل أيضاً لأي مريض أو مواطن عادي، بسبب ما لهذه المبادئ من انعكاسات على صحتهم. فالمرضى يجب أن لا يبقوا متلقين سلبيين للرعاية الصحية، ومتفرجين بانتظار أبحاث جديدة قد تكون مفيدة لهم. بل يجب أن يعملوا على قلب مشاكلهم الصحية إلى مشاريع للبحث العلمي، وأن يساعدوا في تنفيذ التجارب وفي تطبيق نتائجها. ورغم أن كلمة تجريب توحى بأن الطبيب ليس

متأكداً من أفضل علاج لحالة مرضية ما، فإنه يجب الاعتراف بأن ذلك هو الواقع، وبأنه لا بد من التجريب في كثير من الأحوال للتعرف على العلاج المناسب. ولكن ليس التجريب عن طريق وصف علاج رمادي وإدعاء المعرفة بأصله وفصله زوراً وبهتاناً، بل التجريب العلمي العلني الشفاف الخاضع للمراقبة العلمية والأخلاقية.

هل هذا مهم للمواطن العربي، مريضاً كان أم عاملاً في مجال الرعاية الصحية؟ من المؤسف أن الوطن العربي لا يشهد في أيامنا هذه انتاج الكثير من الأبحاث العلمية، لذلك فلا يمكن توقع أن الكثير من المرضى ومن العاملين في الرعاية الصحية سيشاركون بتصميم وتنفيذ أبحاث علمية. ولكن ذلك لا يعني أن المواطن العربي يجب أن يبقى جاهلاً بكيفية إجراء البحوث العلمية ولو في أجزاء أخرى من العالم، فنتائج تلك الأبحاث توجه سياساتنا الصحية وتؤثر على صحتنا. فكثيراً ما يتم إدخال علاج جديد إلى الأسواق العربية فقط لأن إحدى الدول المتقدمة قد وافقت عليه. ولكن للسلطات الصحية أخطاؤها حتى في الدول المتقدمة، والموافقة لاتعني بالضرورة أن تلك السلطات لاتهتم إلا بصحة الشعب، فهناك الكثير من المصالح التجارية والأكاديمية وغيرها من المصالح التي قد تتطلب إخفاء الحقيقة وتضليل البشر – كما يوضح هذا الكتاب. لذلك، فحتى لو بقينا مجرد مستهلكين لنتائج ما

يقوم به غيرنا من أبحاث، يجب أن نصبح مستهلكين مستنيرين قادرين على تمييز البحث الجيد من السيء. فلكثير من الأبحاث دوافع لاعلاقة لها بمصالح المرضى، بل بجشع الممولين وبأنانية الباحثين. أما إذا أردنا المساهمة بالأدب الطبي العالمي، فعلى مؤسساتنا الأكاديمية وصناعاتنا الدوائية أن لا تتبع النموذج الذي يهدف إلى الشهرة والربح فقط، وأن تولي اهتماماً أكبر للتنمية الاجتماعية وللتعاون بين الباحثين والممولين والمرضى. وتشكل المراجعة المنهجية المصممة لحل مشاكل صحية تهم المرضى طريقة للاستفادة من الأدب الطبي العالمي، ولتطويره بشكل يزيد من مساهمة الأطباء والباحثين العرب بالبحث العلمي العالمي.

هل يمكننا تطبيق ذلك عملياً؟ هل يمكن لمواطن أو مريض أو باحث أو طبيب عربي المساهمة في الإجابة على أسئلة هامة للمرضى ولأهلهم وللأطباء ولبقية العاملين في الرعاية الصحية في مختلف أرجاء العالم؟

الفصام مرض نفسي مزمن ومدمر تتوفر له علاجات فعّالة تضبط أعراضه، ولكن الكثير من المرضى وأهلهم يكررون السؤال: متى أوقف الدواء؟. تهم الإجابة على هذا السؤال ملايين المرضى وأسرهم

لأن الفصام يصيب حوالي ١% من أي مجتمع بغض النظر عن درجة تطور المجتمع و غناه ومعتقداته الثقافية والدينية وغيرها. وقد نوقش هذا السؤال في أحد اجتماعات الرابطة العربية السورية للأطباء النفسيين، فكانت هناك إجابات متعددة، معظمها منطقي ولكن لم يكن أي منها مسنداً ببرهان بحثي. فالجواب الموثوق يجب أن يأتي من تجارب سريرية معشاة على مرضى عولجوا واستقرت حالتهم ثم تم توزيعهم بشكل عشوائي على مجموعتين تتابع إحداهما العلاج وتوقفه الثانية. تتطلب مثل هذه التجربة وقتاً وجهداً ومالاً لمتابعة مجموعتي المقارنة بهدف التأكد من معدلات تعرض المرضى في كل منهما لحواصل هامة للمرضى مثل نكس المرض. ولكن تصبح هذه التجربة غير لازمة إذا كان قد سبق إجراؤها، والطريقة المتبعة للتأكد من ذلك هي المراجعة المنهجية للأدب الطبي.

قامت مجموعة من الباحثين السوريين بإجراء تلك المراجعة فعثروا على أكوام من المنشورات العلمية فصلوا غثها عن ثمينها فانتهوا إلى تحديد عشر تجارب سريرية معشاة تقارن بين إيقاف العلاج وبين متابعة العلاج. وكان الجواب الذي حصلوا عليه شافياً ويمكن استخدامه لإغناء معارف الأطباء ولتوضيح عواقب استمرار أو قطع

^١ يمكن الإطلاع على الجواب الذي توصل إليه أولئك الباحثون في الموقع:
<http://www.cochrane.org/reviews/en/ab006329.html>

العلاج لأي مريض ولأي مواطن في أي ركن من أركان العالم. علماً بأن هذه المراجعة المنهجية هي واحدة من عدد متزايد من المراجعات المنهجية التي يضيفها إلى الأدب الطبي العالمي باحثون من سوريا والسعودية ومصر وغيرها من الدول العربية.

أما بالنسبة للممارسة الطبية اليومية فضرورة تغييرها في بلداننا العربية لا تختلف عن ضرورة تغييرها في باقي أرجاء العالم. فقد تبدلت طبيعة المشاكل الصحية الأهم التي يعاني منها مواطننا العربي من أمراض انتانية حادة وعابرة إلى أمراض مزمنة يجب التعايش معها. كما تبدل هدف العلاج فلم يعد الشفاء التام ممكناً في معظم الحالات، وأصبح تخفيف المعاناة وتحسين نوعية حياة المريض غايةً مرجوةً. وبينما كان الموقف الأبوي "الفارض للعلاج" للأطباء مقبولاً في رعاية المصابين بأمراض حادة قابلة للشفاء خلال فترة قصيرة من الوقت، فإن هذه الأبوية لم تعد مناسبة للتعامل مع أمراض لعلاجاتها تأثيرات نسبية ترافقها أعراض جانبية مزعجة. لذلك فعلى الأطباء تغيير مواقفهم، وعلى المرضى المطالبة بهذا التغيير. على الطبيب إغناء خبرته بأفضل براهين البحث العلمي المتوفرة والتوصل إلى القرار العلاجي الأنسب فقط بعد التشاور مع المريض وأخذ رغبته بعين الاعتبار. وتلك هي أسس ممارسة الطب المسند (الخبرة

السريية، والبراهين البحية، ورغات المريض) الذي بدأ بالانتشار في كثير من الدول العربية. لقد ضاق الخناق كثيراً في الدول المتقدمة على كل طبيب يوحى لمرضاه بأنه يعرف كل شيء فيخاطر بصحتهم بطرق غير مسؤولة لا يمكن تبريرها لاعلمياً ولا أخلاقياً. كما ضاق الخناق على كل طبيب يستمر بتصريف أمور مرضاه بنفس الطرق التي تعلمها في كلية الطب قبل سنوات عديدة، أو التي تعلمها من كتب مهترئة أو سمع عنها من مصدر ما. وقد آن الأوان لكي ينضم الأطباء العرب إلى ركب الأطباء الذين يقرون بوجود ثغرات في معارفهم وبأنهم غير معصومين، ولكنهم جاهزون للتعلم ولتطوير ممارستهم باستمرار طيلة فترة حياتهم المهنية.

أعتقد أنه من الضروري أن يستفيد كل مواطن عربي من القناعات التي يقدمها مؤلفوا هذا الكتاب بشكل واضح وسلس. وإذا كان بعض هذه القناعات جديداً على القارئ العربي^٢، فلدى المؤلفين قناعات

^٢ يمكن القراءة حول المواضيع المطروحة في هذا الكتاب باللغة العربية في: العسالي، محمد أديب (٢٠٠٦). الطب المسند، في: حسان المالح: حياتنا النفسية، إصدار دار الفكر، دمشق

العسالي، محمد أديب (٢٠٠٥). تطبيق التعليم الطبي المستمر في الجمهورية العربية السورية. المجلة الطبية العربية ١٥٥: ٢٩-٣٤

العسالي، محمد أديب (٢٠٠٤). الممارسة الطبية المسندة بالبيانات، مجلة المجلس العربي للاختصاصات الطبية ١٣: ٦-١٩

العسالي، محمد أديب (١٩٩٩). التطبيقات الحديثة للمعلوماتية في تعليم الطب البشري، مجلة أبحاث الحاسوب (اتحاد مجالس البحث العلمي العربية، بغداد) ٣: ٥٧-٦٦

أخرى لا ينبغي أن تكون غريبةً عنا. فقد عبر الأستاذ الدكتور إيان
تسالمرز مرةً، أثناء حديث شخصي، عن قناعته بأن تطوير الأبحاث
الطبية والرعاية الصحية في الوطن العربي يتطلب وحدةً عربيةً !!!

دمشق حزيران ٢٠٠٧

د. محمد أديب العسالي
رئيس لجنة التطوير المهني المستمر
إدارة الخدمات الطبية

adib-essali@net.sy

www.cpd-syria.com

وكذلك في موقع التطوير المهني المستمر www.cpd-syria.com

لمحة عن المؤلفين

إيموجين إيفانز: مارست وعلمت الطب في كندا وفي المملكة المتحدة قبل أن تلتفت للصحافة الطبية في مجلة لانسيت. وقد عملت في مجال أخلاقيات البحث العلمي بين عامي ١٩٩٦ و ٢٠٠٥ في مجلس البحث الطبي البريطاني، كما مثلت حكومة المملكة المتحدة في لجنة أخلاقيات الطب الحيوي التابعة لمجلس أوروبا.

هازل ثورنتون: دعيت للانضمام إلى تجربة سريرية بعد أن أجري لها تصوير ثدي شعاعي، لكن عدم تزويدها بمعلومات كافية عن تلك التجربة أدى بها إلى رفض المشاركة. وقد نبهتها تجربتها الشخصية هذه إلى أهمية مشاركة المرضى في الأبحاث العلمية للتوصل إلى أفضل النتائج التي تهم المرضى، فكتبت وحاضرت بشكل مكثف عن الدور الفعال الذي يجب أن يلعبه المرضى والمواطنون بشكل عام في الأبحاث الهادفة إلى تحسين الرعاية الصحية.

إيان تشالمرز: مارس الطب في المملكة المتحدة وفي فلسطين قبل أن يصبح باحثاً في الخدمات الصحية الوطنية ومديراً للوحدة الوطنية لوبائيات ماحول الولادة، ومن ثم مديراً لمركز كوكران في المملكة المتحدة. وهو يقوم منذ العام ٢٠٠٢ بتنسيق مبادرة جيمس ليند لتحسين التجارب المضبوطة بهدف تحسين الرعاية الصحية، لاسيما من خلال المشاركة المتزايدة للجماهير.

شكر^٣

نشكر طوني وورشو على تشجيعه لنا على تأليف هذا الكتاب. ونحن مديون لكل من ريتشارد اشكروفت وباتريشيا أتكسون وهيلدا باستيان ومايكل بوم وجون بوكس ونورين كين وهاري كايون وجان تشالمرز واليسون تشابل ومايك كلارك وجون كريتشلو وبين دجلبوغوفيتش وجورج ابرز وروبن فوكس وجو غارسيا وبول غلاتسيو وبك هانلي والينا همينيكي وأندرو هيركسهايمر وطوني هوب ولس إروينغ وديبي كينيت وريتشارد ليندلي ومار غريت مكارتنى وويلسون نغ وأن أوكللي و مايكل باركر و سوفي بتيت زمان وأوسيو كويرسي ديلا روفيري ونيك روس وايلين وديفيد روكستون وهارفي شيبير ولارا شيبير وبيليندا ويلكنسون بتعليقاتهم المفيدة على المسودات الأولية لمخطوطنا، ولثيو تشالمر بتصميم غلاف الكتاب. يعبر إيان تشالمر عن امتنانه للدعم المقدم من مجلس البحث الطبي وبرنامج البحث والتطوير في الخدمات الصحية الوطنية.

^٣ وكل الشكر للدكتورة امتثال رزق ولالأستاذ المهندس معن عبد السلام حيدر ولالأستاذ المهندس رأفت الكردي على تفضلهم بالتعليق على مسودة الترجمة

تقديم

هذا الكتاب مفيد لصحتنا. فهو يسلط الضوء على أسرار الطرق التي يتم عبرها اتخاذ قرارات الحياة والموت، ويوضح أنه كثيراً ما تكون محاكمة هذه القرارات شديدة الخلل بحيث تشكل تحدياً يوجب على الأطباء في مختلف أرجاء العالم أن يعيدوا النظر في طرق ممارستهم للطب. ويمتاز هذا الكتاب بالتوصل إلى ذلك دون إثارة أية مخاوف غير ضرورية، بل إنه يمدح بحرارة الكثير مما حققه الطب الحديث، فغاياته هي تحسين الممارسة الطبية و ليس التقليل من شأنها.

لقد تنبّهتُ للمرة الأولى للتدهور المتأصل في الطب عام ١٩٨٠ عندما دُعيت لكي أمثل المواطنين العاديين في هيئة سُكّلت للتوصل إلى إجماع حول أفضل الممارسات لمعالجة سرطان الثدي. فقدُ صدمتُ (و قد تُصدم أنت أيضاً عندما تطلع على تفاصيل الموضوع في الفصل ٢

من هذا الكتاب) عندما ظهر من إفادات أطباء وباحثين قياديين أن بعض الاستشاريين البارزين يعتمدون في عملهم على التخمين أو على مواقف مطلقة ومحددة بشكل مُسبق، وأن فرصة المرأة في البقيا وفي اكتساب تشوه جراحي تتعلق أساساً بشخص من يعالجها وبمعتقداته المحددة مسبقاً. فهذا جراح يُفضّل عمليةً بطوليةً مشوهة، وذلك يفضل استئصالاً بسيطاً للكتلة، وثالث يفضل علاجاً شعاعياً جائراً وهكذا دواليك. بدا الأمر وكأن عصر التقييم العلمي قد جانب هؤلاء الأطباء، بل أثبتت الوقائع صحة هذه الملاحظة في كثير من الحالات. ومن المؤسف أن هذه الملاحظة مازالت صحيحة بالنسبة لكثير من الأطباء حتى الآن، رغم بعض التحسن النسبي. فمن الغريب أن بعض الأطباء المهرة والموهوبين والمخلصين مازالوا يجهلون ماهية السند (أو البرهان) العلمي الجيد. فهم يمارسون ما يُمارسون لأنهم تعلموه في كلية الطب، أو لأن أطباء آخرين يمارسونه، أو لأن خبرتهم الشخصية توحى بأنه مفيد. ولكن الخبرة الشخصية، رغم جاذبيتها، كثيراً ماتكون شديدة التضليل، وهذا ما يُظهره الكتاب بوضوح.

يرى بعض الأطباء أنه من السذاجة أن يتم تطبيق القوالب العلمية الجامدة في علاج كل مريض، ويجزمون بأن الطب هو علم وفن بأن واحد. ولكن هذه المقولة النبيلة ظاهرياً تتضمن تناقضاً. فمن البديهي

أن المعرفة الطبية محدودة بينما يواجه الطبيب عدداً لانهائياً من تعقيدات الحالات الفردية إضافة إلى بعض الغموض الذي يلف دائماً تدبير تلك الحالات، مما يجعل الممارسة الطبية العملية الجيدة بحاجة روتينية للتخمين الجيد. ولكن يتخبط الكثير من الأطباء في ضبابية التمييز بين التخمين وبين السند الجيد بشكل قد يجعلهم يدعون اليقين في حالات يلفها غموض كبير. وهم في ذلك يتجنبون استعمال بيّنات موثوقة لأنهم لا يتقنون تقييمها .

يشرح هذا الكتاب الفرق بين الخبرة الشخصية وبين طرق أكثر تعقيداً، ولكن أفضل، في التمييز بين ما ينفع وما لا ينفع وبين ما هو آمن وما هو غير آمن. ويحاول هذا الكتاب قدر الإمكان تجنب المصطلحات التقنية مستخدماً تعابير بسيطة مثل "التجربة العادلة"، ومحذراً من أن العلم مثله مثل كافة شؤون البشر هو عرضة للخطأ والانحياز (من خلال المكابرة أو الأغلاط أو المتطلبات التجارية التي تلعب في الطب خاصة دوراً مهلكاً)، ولكن مع التذكير بأن المقاربة العلمية الحديثة هي التي صنعت تقريباً كل تقدم واضح في المعرفة الإنسانية. لذلك فعلى الأطباء (والإعلاميين من أمثالي) التوقف عن الحط من قدر البحث العلمي السريري ووصفه بأنه مجرد "تجريب على البشر". فعلى العكس من ذلك، هناك ضرورة أخلاقية توجب على الأطباء شرح

التجارب العادلة لمرضاهم وتوجب على المرضى المشاركة في تلك التجارب.

هذا كتاب هام لكل من يهتم بصحته وصحة عائلته، ولكل من يهتم بالسياسات الصحية. فمن الضروري تغيير النظرة إلى المرضى على أنهم مجرد متلقين للرعاية الصحية و ليسوا شركاء فيها. ولا يقع عبء هذا التغيير على عاتق الأطباء والباحثين فحسب، بل على عاتقنا كلنا، نحن المواطنون العاديون الذين يمارس الطب باسمهم وتدفع نفقاته من جيوبهم. فلن يتحسن مستوى الرعاية الصحية إذا بقينا مستهلكين سلبيين للخدمات الطبية، ولن نحصل إلا على علم زائفٍ إذا فضلنا الأجوبة المبسطة. فقد نستخدم علاجات غير مجدية أو ربما ضارة جنباً إلى جنب مع العلاجات الناجعة إذا لم نروِّج لتجريب العلاجات تجريباً صارماً.

يحتوي هذا الكتاب على خطة تطويرية يقطن المرضى في قلبها. ولكنه كتاب هام للأطباء ولطلاب الطب وللباحثين أيضاً، ففيه دروس مفيدة للجميع. ولو كنا نعيش في عالم مثالي لتوجب توفيره لكل مريض، ولفرضت قراءته على كل صحفي لأنه إذا كان الأطباء

يتعُثرون عند موازنة البراهين العلمية، فإننا بشكل عام أسوأ منهم في ذلك رغم أن حياتنا قد تعتمد على تلك الموازنة.

إذا كان موضوع تجريب العلاجات جديداً عليك، أعدك أن شعورك تجاه نصائح طبيبك سيتغير بعد قراءة هذا الكتاب .

نيك روس

صحفي ومقدم برامج إذاعية وتلفزيونية

١٦ تشرين الثاني ٢٠٠٥

تمهيد

لا توجد طريقة لمعرفة متى ستكتمل مشاهداتنا لحوادث الطبيعة، فمعارفنا محدودة بينما جهلنا لا نهائي، كما يؤكد كارل بوبر. لذلك فإنه لا يمكن في الطب إطلاقاً التيقن من مضاعفات مداخلتنا، ويمكن فقط تخفيف غموض تلك المضاعفات. ورغم أن هذا الاعتراف قد يبدو متشائماً فإنه ليس كذلك، فالإدعاءات التي تقاوم التحديات الفعّالة والمتكررة غالباً ما يثبت أنها ادعاءات موثوقة. ومن مثل تلك "الحقائق العملية" تبنى أسس لآبأس بتماسكها لممارستنا السريرية اليومية.

وليم سيلفرمان، أين البرهان (1)

مازلنا زملاء منذ سنوات طويلة تقاسمنا فيها ليس فقط الرفقة المهنية بل أيضاً القناعة الراسخة بأن المعالجات الطبية قديمة كانت أم حديثة يجب أن تكون مسندةً ببراهين صلبة. ولكن تبين لنا من خبرتنا مجتمعين في مجال الرعاية الصحية وأبحاثها أن الواقع لا يتطابق مع تلك القناعة، مما شجعنا على تأليف هذا الكتاب. فعمل ايموجين ايفانز

في البحث الطبي أثار فضولها لمعرفة البراهين الداعمة لما وصفته لمرضاها من علاجات، أما عملها كصحفية طبية في اللانست فقد عرضها لمحاولات فاضحة من قبل بعض الباحثين وبعض شركات الأدوية للانتفاف على الحقيقة عن طريق تشويه أو تزوير نتائج بحوثهم. كذلك فإن الدعوة غير المتوقعة التي تلقتها هازل ثورنتون للمشاركة في تجربة سريرية مشكوك بنوعيتها وضحت لها ضرورة أن تُشارك بشكل فاعل في سباق تطوير علاجها وأن لا تكون مجرد متلقٍ سلبي للرعاية الطبية. لذلك فقد دعت بقوة إلى التعاون بين الكوادر الطبية وبين المرضى من أجل دعم البحوث الصحية الجيدة بتقديم معلومات جيدة النوعية للمرضى. أما إيان تشالمرز فقد استحوذت عليه فكرة التقييم الدقيق لتأثيرات ما يفعله الأطباء بمرضاها أثناء عمله في مخيم للاجئين الفلسطينيين حيث بدا له أن بعض مرضاه كانوا يموتون لأنه كان يمارس الطب بالطرق التي تعلمها في كلية الطب. لذلك فقد دعت بقوة منذ ذلك الحين إلى وجهة النظر القائلة بأن اتخاذ قرارات الرعاية الصحية يجب أن يتم في ضوء البراهين غير المنحازة المشتقة من البحوث ذات الصلة، وخصوصاً منها نتائج المراجعات المنهجية للتجارب المضبوطة.

تنتج دراسات تأثيرات العلاجات سنوياً تلاماً من النتائج، ولكن من المحزن أن الكثير من هذه البحوث يفشل في تلبية احتياجات المرضى، وأن البحوث الموجهة لتلبية احتياجات المرضى يغلب أن تنتج براهين غير مؤكدة. ونأمل بأن كتابنا هذا سيسلط الضوء على مسائل أساسية للتيفن من سلامة تخطيط وتصميم أبحاث علمية تُجيب على أسئلة تهم المرضى والكوادر الطبية التي يستعينون بها. فهذا الكتاب ليس دليلاً للمفاضلة بين مختلف العلاجات، بل سبيل لتوضيح شروط إخضاع العلاجات لتجارب عادلة.

نصف في الفصل ١ كيف أدت بعض العلاجات الجديدة إلى تأثيرات مؤذية لم تكن متوقعة، وكيف فشلت علاجات أخرى في تحقيق تأثيراتها المرجوة، وكيف ثبت خطأ بعض التنبؤات بأن بعض العلاجات لن تنفع، وكيف أن بعض نتائج البحوث لم تطبق في الممارسة العملية. ونسلط الضوء في الفصل ٢ على حقيقة أن الكثير من العلاجات واختبارات المسح شائعة الاستخدام لم يخضع لتقييم مُنفع. ويقدم الفصل ٣ بعض "التفاصيل التقنية" - حيث نلخص أسس التجريب العادل للعلاجات، مؤكدين أهمية التنبيه للحد من احتمال الانحياز ولأخذ دور الصدفة بعين الاعتبار. ويقدم هذا الفصل أيضاً مفاهيم مثل التجربة السريرية العشوائية والغفل والحاجة للمراجعة

المنهجية لكل البراهين ذات الصلة. أما في الفصل ٤ فنصف غيضاً من فيض أشكال الغموض التي تتخلل كل مظهر تقريباً من مظاهر الرعاية الطبية، وكيفية التعامل مع هذا الغموض . يُرَكِّز الفصل ٥ على توضيح الفوارق الرئيسة بين ما هو جيّد، وما هو سيّء، وما هو غير لازم من أبحاث حول تأثيرات العلاجات. و نشير في الفصل ٦ إلى أن الكثير من البحوث تتعرض للتشويه لأسباب تجارية وأكاديمية فتفشل في معالجة مسائل يرجح أن يكون لها تأثير حقيقي على رفاه المرضى. أخيراً، يضع الفصل ٧ مخططاً لما يمكن للمريض أن يفعله لضمان تجريب أفضل للعلاجات، ونقدم في الفصل ٨ خطة لثورة في تجريب العلاجات بشكل اجراءات عملية يمكن البدء بها الآن.

إن كل فصل موثق بمجموعة مختارة من المصادر الرئيسة، مع ذكر بقية مصادر المعلومات في قسم "المصادر الإضافية" في آخر الكتاب . ويمكن لمن يرغب بمزيد من التعمق البدء من مكتبة جيمس ليند في الموقع www.jameslindlibrary.org حيث يتوفر عنوان للبريد الإلكتروني نتلقى من خلاله تعليقات القراء على كتابنا هذا (testingtreatments@jameslindlibrary.org).

بالرغم من أننا نصف الأضرار التي سببتها بعض المعالجات التي لم تخضع لتجريب كاف، فإنه من المؤكد أننا لا نرمي إلى تقويض ثقة المرضى بأطبائهم، فهدفنا هو تحسين التواصل وتعزيز الثقة. ولكن ذلك لن يحدث إلا إذا قام المرضى بمساعدة أطبائهم في التقييم الناقد لمختلف خيارات العلاج. نأمل أنك عزيزنا القارئ ستخرج من هذا الكتاب شريكاً لنا في حبنا للموضوع، وأن تباشر بتوجيه أسئلة محررة عن العلاجات، وأن تتعرف على ثغرات المعارف الطبية، وأن تشارك بأبحاث علمية موجهة لإيجاد أجوبة فيها فائدة للجميع .

جديد – لكن ليس أفضل وربما أسوأ

تتناقل الأخبار بشكل اسبوعي تقريباً قصصاً تسلط الضوء على تأثيرات جانبية غير متوقعة لدواء ما، أو على اختلاط جراحي مؤسف، أو على جائحة انتانية، أو على سوء العناية بحامل. فيندفع بعض النقاد إلى تصوير الطب الراهن المسند بالعلم على أنه غير إنساني – وكأن المسالخ التي سبقت الجراحة الحديثة أو السموم التي أجز استخدامها لأهداف علاجية كانت أكثر إنسانية (٢).

فما لاشك فيه أن الطب الحديث قد حقق نجاحات عظيمة (٣) عن طريق تطوير أدوية فعّالة حققت ثورة في علاج الأزمات القلبية وارتفاع ضغط الدم وفي تمكين العديد من البشر المصابين بالفصام من الخروج من مشافي الأمراض العقلية للعيش في منازلهم. كذلك، فقد أنهت الأدوية الفعّالة الحاجة إلى العمل الجراحي لمعالجة القرحة الهضمية، كما ختمت تاريخ علاجات عقيمة مثل حمية الحليب. وجعل التلقيح شلل الأطفال والدفترية ذكريات قديمة. ومن السهل الآن نسيان

أن اللوكيميا كان مرضاً قاتلاً دائماً تقريباً، بل أصبح من المعتاد أن يعيش المرضى مع أنواع أخرى من السرطانات التي كانت تقتل المصابين بها. وقد قضى العلاج الدوائي عملياً على مرض عمى النهر الناجم عن يرقة أحد أنواع الذباب والذي كان يُصيب الكثير من البشر بالعمى في أفريقيا الغربية والاستوائية.

وفاة الملك تشارلز الثاني

كتب السير رايوند كراوفورد الذي عاش بين ١٨٦٥ و١٩٣٨ وصفاً حياً لوفاة الملك تشارلز الثاني عام ١٦٨٥. فقد أصيب الملك بنشبة دماغية فاندفع أطباؤه لعلاجهم بمجموعة من العلاجات الهمجية:

"تم سحب ١٦ أونصة من الدم من وريد في ذراعه الأيمن مما أدى إلى تأثير آني جيد. وسمح للملك بالبقاء على الكرسي وهو يختلج حسب الممارسة المعتادة في ذلك الوقت، مع فتح فمه قسراً وبقوة لكي لا يعض لسانه. وقد كان القصد من العلاج، كما وصفه روجر نورث بينثلي، إيقاظ الملك أولاً، ثم منعه من النوم. كان قد تم استدعاء أطباء الملك الشخصيين الكثر على عجل بدون أي تمييز عقائدي أو سياسي، فلبوا الدعوة مستعجلين. أمروا بتطبيق أكواب الحجامة على كتفيه، مع إجراء سحجات عميقة، فنجحوا في سحب ثماني أونصات إضافية من الدم. ثم قدموا له مركب إثمدي محرض للقيء، ولكن لم يمكن دفع الملك إلى ابتلاع إلا كمية بسيطة منه فقرروا تأكيد مساعدتهم بجرعة كاملة من سلفات الزنك. أعطيت مسهلات قوية دعمت بسلسلة من الحقن الشرجية. ضم الشعر ودهن كامل الرأس بمواد مخرشة مولدة للبثور. وكما لو أن ذلك كله لم يكف، فطلبت أداة كي ملتهبة. اعتذر الملك عن سوء تجاوبه، عن احتضاره.

Crawford R. Last days of Charles II. Oxford :the Clarendon press•1909.

جُنِيَتْ أيضاً فوائد هامة من تَقْنِيَّاتِ التَّصْوِيرِ الحَدِيثَةِ، فقد ساعد التصوير بالأموّاج فوق الصّوتية، والتصوير الطبقي المحوري، والتصوير بالرنين المغناطيسي على تأكيد دقة التشخيص وصحة العلاج الذي يتلقاه المريض. فالمرنان المغناطيسي، على سبيل المثال، مفيد في تحديد نوع النّشْبَةِ الدماغية التي أصابت المريض وفي تقرير طرق علاجها، حيث يفيد الأسبرين مثلاً في علاج بعض أنواع النّشْبَةِ بينما يُصبح خطراً إذا كانت النّشْبَةُ ناجمةً عن نزيف دماغي (أي نشبة نزفية). كذلك فقد تطورت أيضاً طرق التخدير والجراحة، وساعدت المفاصل الصّناعية عدداً لا يحصى من البشر، وأصبح زرع الأعضاء أمراً شائعاً.

من البديهي أن الكثير من التّقدم الصّحي كان نتيجة التّطور الاجتماعي وتحسين الصّحة العامّة مثل تأمين مياه الشرب النظيفة والصرف الصّحي وتحسين التّغذية وظروف السكن. ولكن يصعب حتى على المشككين أن يستبعدوا تأثير الرعاية الطبية الحديثة في هذا المجال. فمن الممكن أن نعزو ارتفاع معدلات الأعمار خلال نصف القرن المنصرم، وتحسين نوعية حياة المصابين بأمراض مزمنة إلى تقدم الرعاية الطبية (٤). ولكن، وحتى في وقتنا الحاضر، مازال العديد من القرارات الطبية يستند إلى براهين ضعيفة، ومازال الكثير

من العلاجات الطبية الضارة بالمرضى مستخدماً، وما زال استخدام بعض العلاجات القِيّمة أقل مما يجب (كما سيرد في الفصل ٥). فنادرًا ما تكون تأثيرات أي علاج مُكْتَشَف حديثًا جليّة الوضوح، بل يَغلب أن يترافق استنباط العلاجات الجديدة بغموض يلفُّ تأثيراتها وجدواها، مما يَجْعَل من الضروري تحديد تأثيراتها بشكل موثوق عن طريق إخضاعها لتجارب عادلة مصمّمة بدقة (كما سيرد في الفصل ٣). فبدون تقييم عادل وغير منحاز نخاطر باستخدام علاجات غير مفيدة أو حتى ضارة، وباستبعاد علاجات مفيدة. وتبقى الفرضيات التي نتوقع أن علاجًا ما سيكون مفيداً غير كافية إذا لم تخضع للتجريب، وهناك أمثلة على فرضيات توقّعت أن بعض العلاجات ستكون مفيدة لكن البرهان العملي أثبت العكس، وعلى فرضيات أخرى تنبأت بثقة بعدم فائدة علاجات أثبت التجريب أنها مفيدة.

لاجديد في كل ذلك، ففي القرن الثامن عشر لجأ جيمس ليند إلى التجريب العادل لكي يقارن بين ستة علاجات كانت تطبق في ذلك الوقت لعلاج مرض الإسقربوط الذي كان يقتل أعداد غفيرة من البحارة أثناء الرحلات البحرية الطويلة. وقد برهنت تجربته على فعالية البرتقال والليمون الحاويين على الفيتامين سي في علاج ذلك المرض. باختصار، نفذ السيد ليند مايسمى الآن "تجربة مضبوطة"

عام ١٧٤٧ عندما كان طبيب السفينة سالزبري. فقد وضع ١٢ مريضاً يعانون من نفس مرحلة المرض في عنبر واحد وأكد على إطعامهم حمية أساسية موحّدة، وذلك أساسي لتأمين عدالة التجربة (الفصلين ٣ و ٤). وصف ليند بعد ذلك لكل بحارين واحداً من أشكال العلاج السنة التي كانت شائعة في ذلك الوقت، وهي عصير التفاح، أو حمض الكبريت، أو الخل، أو ماء البحر، أو جوزة الطيب، أو برتقالتين وليمونة، علماً بأنه من بين هذه العلاجات، كانت الكلية الملكية للأطباء قد فضلت حمض الكبريت، بينما فضلت قيادة البحرية الخل، غير أن تجربة ليند العادلة أثبت خطأ كلا السلطنتين. وأخطاء السلطات الصحية ليست قليلة الحدوث كما سنرى فيما يلي (وفي الفصول ٢ و ٥ و ٦). فقد فازت الفواكه في تجربة ليند بجدارة جعلت قيادة البحرية تأمر بتزويد جميع السفن بعصير الليمون فكانت النتيجة اختفاء ذلك المرض القاتل من البحرية الملكية بنهاية القرن الثامن عشر.

كثيراً ما يسلط الضوء هذه الأيام على غموض مماثل يلف تأثيرات العلاجات عندما يختلف الأطباء وغيرهم من السريريين حول أفضل مقاربة لحالة ما (الفصل ٤). وللمواطن العادي، كما للكوادر الطبية، دور هام في التعامل مع ذلك الغموض. فكما يتوجب على الأطباء التأكد من أن نصائحهم العلاجية مسندة ببراهين بحثية متينة، يتوجب

على المرضى المطالبة بذلك، فمن مصلحة كل من المرضى والكوادر الطبية أن تكون الأبحاث الصحية صارمة. ولا يمكن تعزيز ثقة المرضى بكل ما يقدمه الطب الحديث إلا عن طريق بناء هذه الشراكة الأساسية (الفصل ٧).

تأثيرات سيئة غير متوقعة

لَفَّ الغموض في وقت من الأوقات إمكانية مساعدة المرأة التي سبق لها أن أجهضت أو وضعت جنيناً ميتاً عن طريق إعطائها استروجين صناعي (غير طبيعي) يدعى دي إيثيل ستلستيرون، لذلك فقد وَصَفَه بعض الأطباء بينما امتنع غيرهم عن وصفه. تزايدت شعبية دي إيثيل ستلستيرون في خمسينيات القرن الماضي بسبب الاعتقاد بأنه يحسّن خلاً في وظيفة المشيمة ظُنَّ بأنه سبب تلك الحالات. وقد تشجع أولئك الذين وَصَفوه بتقارير نسوة نَجَوْنَ بأجنّتهن بعد استخدام دي إيثيل ستلستيرون رغم تعرضهن سابقاً للإجهاض أو لولادة جنين ميت. وللاستئناس، نذكر طبيب توليد بريطاني استشارته امرأة سبق لها ولادة جنين ميت مرتين فوصف لها دي إيثيل ستلستيرون مع بداية حملها الثالث الذي انتهى بولادة جنين حي. استنتج الطبيب أن قابلية

الحمل عند هذه المرأة قد تحسنت فلم يَصِفْ لها دي إيثيل ستلبستيرون في الحمل الرابع وتوفي الجنين في رحم أمه بسبب "قصور المشيمة". لذلك فإنه لم يكن عند كل من الطبيب والمرأة المذكورة أي شك بأنها يجب أن تتلقى دي إيثيل ستلبستيرون خلال حملها الخامس والسادس الذين انتهى كل منهما بولادة جنين حي. لسوء الحظ لم يُثبت هذا الاستنتاج في التجارب غير المنحازة التي كانت تنفذ خلال فترة علاج تلك المرأة (٥). وبعد حوالي ٢٠ سنة بدأت تظهر أخبار أسوأ من ذلك، حيث اعتقدت والدة أم شابة مصابة بنوع نادر من سرطان الفرج أن سبب مرض ابنتها ربما كان الذي إيثيل ستلبستيرون الذي وصف لها أثناء حملها بها (٦). وبالفعل، فقد أظهر العديد من الدراسات التي أجريت منذ ذلك الوقت تأثيرات جانبية خطيرة سببها دي إيثيل ستلبستيرون في ذكور و إناث تعرضوا له عندما كانوا أجنة في أرحام أمهاتهم، ولم تقتصر تأثيراته الضارة هذه على ارتفاع الإصابات بسرطانات نادرة بل تعدتها لتشمل شذوذات في الجهاز التناسلي. والأدهى من ذلك أنه لم يتم إطلاقاً إثبات فعالية دي إيثيل ستلبستيرون في علاج الحالة التي كان يوصف من أجلها (٧).

عندما تقرر رسمياً منع استخدام دي إيثيل ستلبستيرون أثناء الحمل كان عدة ملايين من النساء والرجال قد تعرضوا له وهم أجنة، وكان سبب

هذه المأساة أن الأطباء كانوا يصفونه متجاهلين حقيقة أنه لم يكن هنالك أي برهان يسند فعاليته العلاجية المزعومة. فلو عرف أطباء الخمسينيات كيفية تمييز الأبحاث العلمية الموثوقة على دي إيثيل ستلبيستيرول والتي كانت متوفرة آنذاك لترددوا في وصفه لمريضاتهم.

مأساة جائحة عمى الرضع

استعمل عقب الحرب العالمية الثانية مباشرةً الكثير من العلاجات الجديدة الهادفة إلى تحسين حالة الأطفال الرضع المولودين قبل أوانهم (الخدج). واتضح بشكل مؤلم أثناء السنوات القليلة التالية أن عدداً من التغييرات في طرق مزاولة الرعاية قد أنتجت تأثيرات مؤذية غير متوقعة. أهم تلك الآثار المأساوية كان "جائحة" من العمى (التليف خلف البللورة) بين الأعوام ١٩٤٢ و ١٩٥٤ تبين أنها رافقت الطريقة التي كان يتم بها تزويد الخدج بالأوكسجين. لقد أثبتت الإثني عشرة سنة التي انقضت قبل إيقاف تلك الجائحة ضرورة التقييم المخطط لكل اكتشاف طبي قبل الموافقة على تعميم استخدامه.

Silverman WA. Human experimentation. Oxford: Oxford university press, 1985:vii

مثال مرعب آخر لعلاج طبي كان ضرره أكثر من فائدته هو ثاليدوميد (٨). فقد قدم هذا الدواء المنوم في مطلع خمسينيات القرن العشرين كبديل آمن للباربتيوات التي كانت شائعة الاستخدام حينها، فهو، على عكس الباربتيوات، لايسبب السُّبات عند تناوله بجرعة مفرطة. وكان

ينصح باستخدام تاليدوميد بشكل خاص للنساء الحوامل كعلاج للإقياء الصباحي.

مع بداية ستينيات القرن العشرين بدأ أطباء التوليد بملاحظة حالات نادراً ماكانت تشاهد قبل ذلك. امتازت تلك الحالات بتشوه شديد في أطراف الأطفال المولودين حديثاً، حيث يكون الطرف شديد القصر فيبدو كف اليد وكأنه يخرج من الكتف مباشرةً. وكان لامرأة ألمانية رزقت بطفل مشوه الأطراف دور بارز في كشف سبب تزايد حدوث تلك التشوهات حين صرحت بأنها كانت تستشعر وخزاً وضعفاً في يديها وقدميها عندما كانت تتناول تاليدوميد، مما دعا الأطباء إلى التفكير فاكشفوا في كل من ألمانيا وأستراليا ترابطاً بين تشوهات الرضع تلك وبين تناول امهاتهم للتاليدوميد في مطلع الحمل. أدى ذلك إلى قيام الشركة المصنعة بسحب تاليدوميد في أواخر عام ١٩٦١، وإلى إرغامها على دفع تعويضات للضحايا بعد سنوات عديدة من الحملات الشعبية والدعاوى القضائية. ولكن تلك التشوهات المدمرة خلفت آثاراً فظيعة، فقد أصيب آلاف الأطفال في حوالي ٤٦ دولة كان تاليدوميد يباع في بعضها بدون وصفة طبية، وصدمت كارثة التاليدوميد كل من الأطباء والمرضى وشركات الأدوية فارضة إعادة النظر بطرق تطوير وترخيص الأدوية في كافة أرجاء العالم (٩).

ربما لم يبلغ الدواء براكتولول من سوء السمعة مابلغه تاليدوميد، ولكنه هو أيضاً سبب أضراراً فظيعة. ينتمي براكتولول إلى مجموعة أدوية تعرف باسم حاصرات بيتا وتستخدم في علاج أمراض القلب الناجمة عن نقص التروية القلبية، وفي ضبط عدم انتظام ضربات القلب، ويحذر من استخدام حاصرات بيتا لمرضى الربو لأنها تفاقم صعوبة التنفس عندهم، كما أنها قد تسبب الاكتئاب "أحزان حاصرات بيتا".

نظام البطاقة الصفراء

أطلق هذا المشروع في بريطانيا عام ١٩٦٤ بعدما بينت حوادث التثوه الولادي التي تسبب بها التاليدوميد ضرورة متابعة مشاكل الأدوية بعد ترخيصها وتسويقها، وتم منذ ذلك الوقت تقديم ٤٠٠٠٠٠٠ تقرير إلى لجنة سلامة الأدوية، وهي إدارة في وزارة الصحة مكلفة بتلقي تلك التقارير وتحليل نتائجها. وقد كان تقديم التقرير محصوراً بالأطباء في البداية، ولكن تم لاحقاً تشجيع إرسال البطاقات الصفراء من قبل الممرضات والصيدلة والقضاة الشرعيين وأطباء الأسنان وفنيي الأشعة وأخصائيي البصريات. وبعد مراجعة النظام عام ٢٠٠٥، دعي المرضى ومن يرعاهم للتبليغ عن أي اشتباه بأي ارتكاس دوائي غير مرغوب به وذلك من خلال مشروع رائد أطلق عام ٢٠٠٦ في الموقع www.yellowcard.gov.uk. يمكنك هذا الموقع ليس من رفع التقارير فحسب، بل أيضاً من استعراض التقارير المرفوعة من قبل آخرين، مما يعطي فكرة جيدة عن اتجاه التأثيرات المرافقة لاستخدام دواء ما حتى قبل ثبوت صحة الشكوك بآثاره.

McCartney M. Doctor's notes. The Guardian: Health'2005·Feb 8، p9

تم تسويق البراكتولول بعد أن حصل على الترخيص بموجب نتائج تجارب على الحيوانات وتجارب سريرية وجيزة على المرضى، وتم الترويج له على أنه يمتلك فعالية نوعية للقلب أكثر من الأدوية التي سبقته، وأن تأثيره المحصور بالقلب يجعله آمناً للاستخدام عند مرضى الربو، كما يجعله أقل تسببياً للإكتئاب، فبدأ الأمر بمجمله واعداً ومرغوباً. لكن ظهرت بعد أربع سنوات على مرضى عولجوا بذلك الدواء مجموعة من التأثيرات الجانبية سميت "متلازمة البراكتولول" (١٠) وتضمنت شكاوى مثل جفاف العين بسبب نقص إفراز الدمع والتهاب الملتحمة وتأذي القرنية المسبب لإضطراب الرؤيا. كما وردت تقارير عن ارتكاسات جلدية، وصمم، وعن حالة خطيرة تعرف بالتهاب البريتوان المصلب الذي تتحول فيه بطانة البطن الشفافة إلى كتلة من نسيج ليفي متندب يخنق الأمعاء وأحشاء البطن الأخرى. وبنظرة راجعة على بدايات استخدام براكتولول سريرياً يتبين أن المرضى كانوا يبلغون أطباءهم عن أعراض عينية، ولكن لم يتم ربط تلك الأعراض بالدواء، وقد كان لهذا التأخير في تمييز سبب الشكاوى ثمنه، فقد كانت لهذا الدواء ٧٠٠٠ ضحية في المملكة المتحدة فقط قبل أن تقوم الشركة المصنعة له بسحبه من الاستخدام من قبل الأطباء العاميين عام ١٩٧٥.

هل يمكن لمأساة البراكتولول أن تتكرر الآن بعد إن أصبحت شروط تجريب الأدوية أشد مما كانت عليه قبل ثلاثين سنة؟. مما لاشك به أن احتمال التكرار قد انخفض بشكل كبير، ولكن لا توجد أية ضمانات مطلقة للسلامة رغم اللجوء إلى أفضل الممارسات في تجريب الأدوية. لذلك فإن عبرة البراكتولول تبقى صالحةً لأيامنا هذه: لملاحظات المرضى ولليقظة السريرية دور حيوي في التعرف على التأثيرات غير المتوقعة للأدوية(١١).

تأثيرات مرجوة لم تتحقق

لا تظن أن الأذى لا يأتي إلا من الأدوية، فالنصيحة أيضا يمكن أن تكون قاتلة. فقد سمع معظم البشر بخبير رعاية الأطفال الأمريكي الدكتور بنيامين سبوك الذي حقق كتابه "العناية بالأطفال والرضع" أعلى المبيعات وأصبح إنجيلاً للوالدين وللمختصين رغم النتائج بالغة السوء التي نتجت عن اتباع إحدى نصائحه المقدمة بنية طيبة.

فقد نصح الدكتور سبوك بمنطق لا يقبل الجدل، وبقدر من السلطوية، في نسخة عام ١٩٥٤ وما تلاها من كتبه المشهور بأن "النوم الطفل على ظهره ضررين، الأول هو زيادة احتمال اختناقه بالقيء إذا نقياً،

والثاني أن الطفل يميل إلى النوم على نفس الجانب من الرأس ... مما يؤدي إلى تسطح جانب رأسه ... لذلك أعتقد أنه من الأفضل تعويد الطفل النوم على بطنه منذ البداية". أصبح تنويم الطفل على بطنه ممارسة دارجة في المشافي اتبعت بطاعة من قبل الأهل في ملايين البيوت. ولكننا نعرف الآن أن هذه الممارسة - التي لم تخضع إطلاقاً لتقييم صارم - قد أدت إلى عشرات الآلاف من وفيات المهد التي كان يمكن تجنبها (١٢). فعندما ظهر برهان واضح على التأثيرات الضارة لوضعية النوم على البطن في الثمانينيات، بدأ الأطباء ووسائل الإعلام بقرع أجراس الإنذار كما بدأت حالات وفاة المهد بالتناقص بشكل درامي. وقد تم تعزيز هذا الإنذار لاحقاً بحملة هدفت إلى التخلص نهائياً من الأثر السيئ لنصيحة الدكتور سبوك المؤسفة. ورغم أنه لايمكن إغراء كل وفيات المهد إلى تلك النصيحة المنحوسة، فإن عدد وفيات المهد تناقص بشكل درامي بعد إلغائها والترويج لعكسها.

النصيحة المبنيّة على فرضية غير مجربة قد تقتل

اكتسبت نصيحة الدكتور سبوك بتعويد الأطفال النوم على بطونهم زخماً في الولايات المتحدة مع صدور طبعة ١٩٥٦ من كتابه "العام الأول للطفل". وتم تبني نصائح مماثلة بعد حوالي عقد من الزمن في أوروبا وأستراليا، وتبع ذلك في سبعينيات وثمانينيات القرن العشرين ارتفاع شديد في نسب الرضع الذين يوضعون على بطونهم وفي وقوع "متلازمة موت الرضيع المفاجيء".

لو تمت عام ١٩٧٠ مراجعة البراهين التي كانت متوفرة مراجعة منهجية لتبين بأن خطر متلازمة موت الرضيع المفاجيء يتضاعف ثلاث مرات عند وضع الرضيع على بطنه مقارنة بأية وضعية أخرى للرضيع، ولكن ربما لم يُعرف بتلك البراهين إلا القليل من الباحثين.

فرغم أن أول التحذيرات صدر عام ١٩٨٨، لم تتخفف وفيات متلازمة الموت المفاجيء بحوالي ٧٠% إلا في أوائل التسعينيات حين عكس الباحثون النصيحة وأطلقت حملة back to sleep. حدث ذلك في المملكة المتحدة بعد ٢١ عاماً من كشف أول برهان على ضرر تلك النصيحة وبكلفة ١١٠٠٠ من وفيات الأطفال الرضع التي كان تجنبها ممكناً. أما في الولايات المتحدة حيث كان تنويم الرضع على البطن أكثر شيوعاً واستمر لفترة أطول من الوقت، فقد كانت ضريبة الموت أعلى بكثير.

Adapted from Gilbert R, Salanti G, Harden M, See S, Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of clinicians' recommendations from 1940-2000. International Journal of Epidemiology 2005;34;74-87

ربما بدت نصيحة الدكتور سبوك منطقية إلا أنها استندت إلى فرضية غير مجربة، وليس عسيراً العثور على أمثلة عن خطر اتباع نصائح غير مدروسة. فبعد احتشاء العضلة القلبية، مثلاً، يصاب بعض المرضى باضطراب نظم القلب مما يجعل احتمال الوفاة أعلى منه عند الذين يصابون بالاحتشاء دون اضطراب نظم القلب. وبما أنه تتوفر أدوية تكبح اضطراب نظم القلب، فإنه من المنطقي أن استعمالها سيقلل من خطر الموت المبكر بعد الأزمة القلبية. ولكن أدى استخدام هذه الأدوية فعلياً إلى التأثير المعاكس تماماً. فقد تم تجريب هذه الأدوية سريرياً فقط لمعرفة ما إذا كانت تخفف اضطراب نظم القلب ودون الانتباه لتأثيرها على احتمال الوفاة، أما عندما أجريت مراجعة منهجية للبراهين المتراكمة من تلك التجارب للمرة الأولى عام ١٩٨٣ فإنها كشفت عدم وجود أي برهان على أن تلك الأدوية تقلل الوفيات (١٣). ورغم ذلك، استمر استخدام تلك الأدوية – واستمرت بقتل البشر - لعقد آخر من الزمن تقريباً، حيث بينت إحدى التخمينات أنه في ذروة استخدامها في أواخر الثمانينيات، تسببت هذه الأدوية بعشرات آلاف الوفيات المبكرة سنوياً في الولايات المتحدة فقط. فقد كانت تقتل من الأمريكيين في كل سنة أكثر من مجموع ما قتل منهم في حرب فيتنام (١٤). وقد تسرب لاحقاً أن نتائج بعض التجارب الموحية بأن هذه الأدوية قاتلة لم تنشر لأسباب تجارية (١٥).

من النصائح المنطقية أيضاً أنه لو كان ممكناً الحد من الأذية الدماغية عند المرضى المصابين بنشبة دماغية لأمكن تخفيف احتمال إصابتهم بالعجز. وقد شكلت هذه الفكرة في أواخر الثمانينيات دافعاً لتجريب دواء يدعى نيمودييين، وهو من مجموعة أدوية تدعى ضادات الكالسيوم، على مرضى النشبة الدماغية بعد أن أعطى نتائج مشجعة في التجارب على الحيوانات. وبدأ عام ١٩٨٨ أن لنيمودييين مستقبل مشرق بعد نشر نتائج تجربة سريرية أوحت بأنه يتمتع بتأثير نافع. لذلك فقد أتبعَت تلك التجربة بالعديد من التجارب السريرية على نيمودييين وعلى غيره من ضادات الكالسيوم، ولكن جاءت نتائج تلك التجارب متناقضة، وبدأ أن هذه الأدوية ربما تفيد فقط إذا أعطيت باكراً عقب بدء النشبة، ووجد هذا الاحتمال دعماً من مراجعة لتجارب نيمودييين. ولكن مراجعة منهجية للبراهين المتراكمة من تجارب سريرية على ٨٠٠٠ مريض أجريت عام ١٩٩٩ أظهرت عدم وجود تأثير نافع لهذه الأدوية حتى لو استخدمت باكراً (١٦). أثارت هذه النتيجة التساؤل لأن استخدام نيمودييين كان ظاهرياً مسنداً ببراهين سليمة، مما دعى للمرة الأولى إلى العودة لإجراء مراجعة منهجية للتجارب على الحيوانات فاتضح أن نتائج تجريب نيمودييين على الحيوانات كانت في أحسن الأحوال ملتبسة (١٧). أي أنه لم يكن

هنالك منذ البدء تبرير مقنع لإي من التجارب التي أجريت على مرضى النشبة (الفصل ٥).

لا عجب أنها كانت مرتبكة

كتبت مريضة استؤصل رحمها إلى مجلة لانست في كانون الثاني ٢٠٠٤ الرسالة التالية:

"أجريت لي عام ١٩٨٦ عملية استئصال رحم بسبب ورم ليفي، وقام الجراح باستئصال المبيضين أيضاً، كما وجد لدي سرطان بطانة الرحم. ولأن عمري حينها كان ٤٥ سنة، وكنت عرضة لأعراض ضهي أنية، فقد وضعت على علاج هرموني تعويضي. تناولت في السنة الأولى الاوستروجين المنضم (بريمارين)، ثم زرعت لي غرسات الاوستروجين كل ستة أشهر من العام ١٩٨٨ وحتى العام ٢٠٠١ على يد نفس الجراح الذي أجرى لي العملية والذي كان يعمل في القطاع الخاص. لقد كانت لدي بعض الشكوك حول هذا العلاج لأنني كنت أفقد سيطرتي عليه بمجرد إنهاء زرعه، كما أنني عانيت بعد سنوات طويلة من صداع متكرر. باستثناء ذلك، كنت بصحة جيدة.

أكد لي جراحي بأن العلاج الهرموني التعويضي كثير الفوائد وأنه مناسب لي، فوافقته على ذلك. ومع مرور الوقت ظهرت تقارير تزعم بأن للعلاج الهرموني التعويضي فوائد أكثر وأكثر، بحيث لم يعد مجرد دواء تجميلي كما ظهر في سنواته الأولى بل أصبح مفيداً للقلب ولترقق العظام وللوقاية الجزئية من النشبة

الدماعية. وبدا أن براهين جراحي على فوائد استعمال العلاج الهرموني التعويضي كانت تتزايد كلما تكررت زياراتي له.

تقاعد جراحي عام ٢٠٠١ فلجأت الى طببي في الخدمات الصحية الوطنية وبالها من صدمة. فقد زودني بمعلومات معاكسة تماماً لما كان يقوله لي جراحي الخاص، قائلاً بأنه من الأفضل إيقاف العلاج الهرموني التعويضي لأنه قد يزيد خطر أمراض القلب والنسبة الدماغية وسرطان الثدي، عدا عن أنه ربما كان سبب الصداع. أجريت عملية زرع واحدة ثم عدت الى استخدام بريمارين لفترة قصيرة قبل أن أوقف العلاج الهرموني التعويضي قبل ثمانية أشهر.

قال طببي أن قرار الاستمرار بالعلاج أو إيقافه يعود لي، مما جعلني شديدة الارتباك.

أعجز عن فهم كيفية انقلاب حال العلاج الهرموني التعويضي وكل مزاياه الرائعة في مثل هذه الفترة الوجيزة من الزمن. كيف يمكن لشخص عادي مثلي أن يتخذ قراراً واضحاً؟ لقد أمضيت ساعات طويلة أفكر وأناقش ما إذا كان علي الإستمرار بالعلاج أم لا، رغم أنني لم أعاني من كثير من الآثار المرضية بعد. أنا مرتبكة جداً بخصوص كل هذه المسألة، وأنا متأكدة من أن نفس الشعور يراود نساء أخريات."

Huntingford CA. Confusion over benefits of hormone replacement therapy. Lancet 2004;363:332.

مثال آخر هو العلاج الهرموني التعويضي الذي يعتبر فعالاً جداً في تخفيف إزعاج الهبات الساخنة التي تصيب الكثير من النساء في سن الضهي (أو سن اليأس)، وتتوفر بعض البراهين على أنه قد يساعد في الوقاية من ترقق العظام. فقد ظهرت تدريجياً ادعاءات بفوائد متزايدة للعلاج الهرموني التعويضي، بما في ذلك الوقاية من الأزمات القلبية ومن النسبة الدماغية، فبدأ ملايين النساء باستخدامه لفترات أطول بناءً على نصائح أطبائهن واعتماداً على مزاعم بهذه الفوائد وبغيرها. ولكن كانت أسس هذه المزاعم شديدة الاختلال. فبالنسبة للأزمات القلبية مثلاً، استمر نصح النساء بأن العلاج الهرموني التعويضي ينقص خطر إصابتهن بتلك الأزمات الخطرة لمدة تنوف عن العشرين عاماً، ولكن هذه النصيحة كانت مبنيةً على تجارب منحازة (أي غير عادلة، كما ورد أعلاه، وكما سيرد في الفصل ٣). فقد صدر تحذير من أن هذه النصيحة ربما كانت خاطئة من باحثين في فنلندا وفي المملكة المتحدة بناءً على مراجعة منهجية للتجارب جيدة التنفيذ تبين منها أن العلاج الهرموني التعويضي ليس عديم الفائدة في الوقاية من أمراض القلب فحسب، بل إنه قد يزيد خطر الإصابة بها (١٨). ورغم استبعاد بعض المعلقين البارزين لهذا الاستنتاج فإن نتائجه التمهيدية قد تعززت بتجربتين ضخمتين عادلتين وغير منحازتين. لو تم تجريب العلاج الهرموني التعويضي بشكل صحيح قبل طرحه في الأسواق لما

تم تضليل الكثير من النساء اللواتي ربما مات بعضهن بشكل مبكر. وقد أصبح الأمر أكثر سوءاً بعد ظهور براهين غير منحازة على أن العلاج الهرموني التعويضي يزيد خطر الإصابة بالنشبة الدماغية وبسرطان الثدي (١٩).

إجمالاً، مازال العلاج الهرموني التعويضي مفيداً للنساء اللواتي يعانين من أعراض سن اليأس، إلا أن ترويجه بقوة كطريقة لتقليل الإصابة بالنشبة وبالأزمات القلبية كان مأساوياً. فرغم تواضع الارتفاع الذي يسببه في حدوث هذه الإصابات الخطرة، كان العدد الإجمالي للنساء المتضررات فعلياً كبيراً جداً بسبب الانتشار الواسع لوصف العلاج الهرموني التعويضي.

حتى إذا لم يسبب العلاج غير المجرب بشكل ملائم الموت أو الأذى فإنه يهدر المال، ويمكن ضرب مثال على ذلك بالأكزيما، وهي شكوى جلدية مزعجة تصيب الأطفال و البالغين بأفات قبيحة وشديدة الحكمة. ورغم أن المراهم الستيروئيدية فعالة في علاج هذه الحالة، إلا أن استخدام هذه المراهم أثار مخاوف حول تأثيراتها الجانبية، وظهر في مطلع الثمانينيات بديل ممكن لها بتأثيرات جانبية أقل هو زيت مستخلص من نبات طبيعي (زيت زهرة الربيع المسائية) (٢٠).

توفرت أسباب معقولة لاستخدام زيت زهرة الربيع المسائية بسبب احتوائه على حمض دسم يدعى حمض غاما لينولينيك. فقد رأى البعض أن الأكرزيمما هي نتيجة خلل في طريقة استقلاب حمض غاما لينولينيك في الجسم. وبذلك فإن تزويد الجسم بهذا الحمض أمر مفيد نظرياً. لذلك فقد نصح أيضاً باستخدام زيت البوريج - الذي يعرف أيضاً بزيت زهرة النجم - في علاج الأكرزيمما بسبب احتوائه على كمية أكبر من حمض غاما لينولينيك.

تبين أن حمض غاما لينولينيك كان آمناً، ولكن هل كان فعالاً؟. لمعرفة ذلك أجريت دراسات عديدة لكنها أفضت إلى نتائج متناقضة، ومانشر منها كان شديد التأثير بمن مولى الدراسة وبالشركات المصنعة للعقار. لذلك فقد طلبت وزارة الصحة عام ١٩٩٥ من باحثين لا علاقة لهم بشركات تصنيع زيت زهرة الربيع المسائية مراجعة عشرين دراسة منشورة وغير منشورة، فلم يجدوا برهاناً على فائدته. ومع ذلك فلم تنشر وزارة الصحة التقرير بسبب اعتراض الشركات المصنعة للعقار. ولكن قام نفس الباحثين بعد خمس سنوات بمراجعة جديدة لكل من زيت البورج وزيت زهرة الربيع المسائية، فتبين أن أكبر الدراسات وأكملها لاتقدم برهاناً على فائدة أي منهما، وتمّ نشر التقرير هذه المرة (٢١). بقي حجر واحد لم يقلب بعد، فربما كان حمض غاما

لينولينك فعّالاً عندما يعطى بجرعات مرتفعة جداً. ولكن حتى هذا الادعاء دُحضَ نهائياً بنتائج تجربة عادلة نُفّذت عام ٢٠٠٣ (٢٢). وللمفارقة فإنه بينما كان يتم نشر نتائج تلك التجربة، قامت وكالة مراقبة الأدوية أخيراً بسحب ترخيص إنتاج زيت زهرة الربيع المسائية – ذلك العقار باهظ الثمن - في تشرين الأول ٢٠٠٢ بسبب عدم توفر براهين على فائدته.

على نفس الدرجة من الأهمية أن لا ننبر بالاختراعات عالية التقنية لتدبير مرض مهدد للحياة مثل الصدمة الانتانية. والصدمة الانتانية هي اختلاط خطير لبعض الإنتانات الجرثومية الشديدة يحدث عادةً عند المصابين بأمراض أخرى، أو عند الذين يعانون من خلل في جهازهم المناعي. تؤدي الصدمة الانتانية إلى هبوط خطر في ضغط الدم وإلى قصور أجهزة الجسم الرئيسية، ويتوفى أربعة من كل خمسة مصابين بها رغم العلاج المكثف بمضادات الإنتان (٢٣).

مازالت آلية تسبب الجراثيم للصدمة الانتانية غير واضحة، إلا أن بحوثاً علمية معمّقة بدأت في الثمانينيات أفضت إلى نظرية تربط الحالة بقصور الجهاز المناعي. فالإنتانات الأشد خطورةً هي تلك الناجمة عن الجراثيم سلبية الغرام المشهورة بتسببها للصدمة الانتانية

رغم أن الجراثيم إيجابية الغرام قد تسببها أيضاً. وتسبب الجراثيم السلبية الغرام الصدمة الانتانية عن طريق إفرازها لمواد سامة تدعى "الذيفانات الداخلية" في مجرى الدم مما يؤدي لتأذي جدران الشعريات الدموية المنتشرة في الجسم، وبالتالي إلى تسرب الدم منها بشكل يسبب هبوط ضغط الدم و الصدمة. لذلك فقد تولد اعتقاد بأنه يمكن تلطيف الصدمة عن طريق تخليص الدم من الذيفانات الجرثومية الداخلية، واستخدم العلماء أحدث التقنيات الحيوية لتصنيع أضداد لتلك الذيفانات. جرّبت هذه الأضداد في الحيوانات أولاً فأعطت نتائج مشجعة حيث أمكن منع حدوث الصدمة عن طريق إعطاء الأضداد في مرحلة مبكرة جداً من الانتان.

ولكن الصعوبة التي تواجه الأطباء عند إصابة أي مريض بالصدمة الانتانية هي استحالة تحديد ما إذا كانت الجرثومة سلبية أم ايجابية الغرام بشكل فوري، فقد يتطلب الحصول على النتائج المخبرية وقتاً يصل الى ٧٢ ساعة. ومع ذلك فقد ظهرت نتائج إيجابية لأول تجربة عادلة وغير منحازة على المرضى (٢٤)، لكن مالبث الغموض أن بدأ بالتسلل حين أوضح التفحص العميق أن تفسير نتائج تلك التجربة لم يكن صحيحاً. ثم فشلت تجارب سريرية لاحقة لأضداد مفصلة حسب الطلب في إثبات الفائدة، بل أظهرت ضرراً طفيفاً في بعض الأحيان.

شكل تناغم النتائج السلبية لهذه الدراسات غير المنحازة تحدياً للفرضية العلمية التي ربطت الصدمة الانتانية بالجهاز المناعي، مما وضح أن العلاقة بين الالتهاب الداخلي والصدمة الإنتانية أكثر تعقيداً مما كان متخيلاً. لذلك، فلم يكن مفاجئاً تلاشي الحماس لاستخدام أضداد الالتهابات الجرثومية الداخلية.

نقوم بذلك لأن.....

" نحن (الأطباء) نقوم بذلك لأن أطباء آخرين يقومون به ولا نريد أن نكون مختلفين عنهم، أو لأننا تعلمنا ذلك على يد أستاذ أوزميل أو متدرب، أو لأننا مكرهين على فعل ذلك من قبل أستاذ أو رئيس أو مدير أو مؤلف لمرشد علاجي، أو لأن مريض يريد ذلك، أو بسبب المزيد من الحوافز كالمراجعات والفحوص غير الضرورية (خاصة الأطباء المتكلمين على الاستقصاءات)، أو بسبب الخوف من القضاء أو من التدقيق (ما يعرف بتغطية نفسك)، أو لأننا نحتاج لبعض الوقت ريثما تأخذ الطبيعة مجراها. أما الأكثر شيوعاً فهو أننا نقوم بذلك لأنه يجب أن نفعل شيئاً كنوع من التبرير، مما يجعل ممارستنا بعيدة عن المنطق."

Parmar MS. We do things because. British Medical Journal Rapid Response, 2004, March 1.

نقاط رئيسة

- قد تسبب الدراسات المتحيزة (غير العادلة) أمراضاً يمكن تجنبها، ووفيات مبكرة
- لا يمكن اعتبار أي علاج آمناً أو فعالاً بالإعتماد فقط على فرضية نظرية أو على رأي خبير
- تعتبر المراجعة المنهجية أساس تصميم وفهم التجارب على الإنسان وعلى الحيوان
- يمكن للمرضى التنبيه إلى تأثيرات غير متوقعة للعلاجات

مستخدم و لكن غير مجرب جيداً

رأينا في الفصل ١ كيف ظهرت لبعض العلاجات الجديدة تأثيرات مؤذية غير متوقعة، وكيف أن علاجات أخرى لم تحقق النتائج التي كانت مرجوةً منها، وكيف ثبت خطأ توقعات بأن بعض العلاجات لن يكون نافعاً. أما في هذا الفصل فسندرس كيف يشيع استخدام بعض العلاجات حتى دون أن تكون قد خضعت للتجريب المناسب. ولتوضيح ذلك سنستعرض الدروس القيمة التي يمكن تعلمها من العلاجات التي توصف لسرطان الثدي والتي كثيراً ماتشكل مادةً دسمةً لنشرات الأخبار.

عندما لا يكون المزيد بالضرورة أفضل

تعرضت النساء المصابات بسرطان الثدي خلال القرن العشرين وحتى في أوائل القرن الحادي والعشرين إلى علاجات دوائية وجراحية بلغت من القسوة والإزعاج حداً فاق بكثير ما هو ضروري فعلاً للتعامل مع المرض. ومع ذلك فقد كانت بلاشك منتشرة في

أوساط المريضات انتشارها في أوساط أطبائهن بسبب القناعة بأنه كلما كان العلاج أعنف وأكثر سمية، كلما ازدادت السيطرة على المرض. ولم يمكن إيقاف هذا المد من المعتقدات الخاطئة إلا بعد سنوات طويلة من الجهود التي بذلها أطباء شجعان ومدافعين جريئين عن المريضات توجب عليهم مواجهة سخريه زملائهم ومقاومة أساطين الأطباء إضافة إلى إبراز براهين موثوقة لنفي مقولة "المزيد أفضل".

العلاج الجذري ليس دائما الأفضل

"يسهل على بعضنا ممن يعالجون السرطان تصور أنه كلما ازداد العلاج تطرفاً كلما كانت نتائجه أفضل، ولكن هذا التصور لا يغني عن إجراء تجارب عشوائية تقارن بين علاجات جذرية وعلاجات أقل جذرية بهدف حماية المرضى من مخاطر اللزوم لها ومن تأثيرات جانبية مبكرة أو متأخرة لعلاج مفرط الجور. وهذه التجارب أخلاقية لأن حرمان البعض من فائدة محتملة هو أيضاً وقاية لهم من ضرر محتمل، ولا أحد يعلم ما إذا كانت تلك التجارب ستثبت أن الفائدة المحتملة أهم من الضرر المحتمل أم العكس"

Rees G. ed. The friendly professional: selected writings of Thurstan Brewin. Bognor Regis: Eurocommunica. 1996.

وحتى في أيامنا هذه، مازالت خيارات العلاج قائمة على عامل الخوف مقروناً بالاعتقاد أن المزيد لا بد أن يكون أفضل، مما يدفع المريضات وأطبائهن للميل إلى علاجات "تقليدية" مشوهة ومؤلمة وغير مسندة بأية براهين على أنها أفضل من مقاربات أبسط منها. ولإستمرار هذا النوع من الممارسة الطبية أسباب، فقد كانت الجراحة هي العلاج الرئيس لسرطان الثدي حتى منتصف القرن العشرين استناداً إلى الاعتقاد بأن السرطان يتطور ببطء وبشكل منتظم، فينتقل في المرحلة الأولى من مكان الورم في الثدي إلى العقد اللمفاوية المحلية في الإبط مثلاً، مما قاد إلى الاستنتاج بأن الجراحة الفورية والجذرية هي أفضل الطرق لإيقاف انتشار السرطان. لذلك فقد كانت الجراحة "الموضعية" الشاملة هي العلاج المفضل، ورغم وصف تلك الجراحة بأنها "موضعية" فإنها كانت أي شيء عدا ذلك، حيث اشتملت على استئصال جذري للثدي ولما حوله، بما في ذلك إزالة أجزاء كبيرة من عضل الصدر ومن العقد اللمفاوية الإبطية.

ولكن لاحظ بعض جراحي سرطان الثدي النبيهين والمفكرين أن معدل الوفيات بسرطان الثدي لم يُبدِ انخفاضاً رغم تزايد التشويه الناتج عن تلك العمليات، واقترحوا فرضيةً مختلفة تقول بأن سرطان الثدي لاينتشر من الثدي بشكل منتظم عبر العقد اللمفية المجاورة، بل إنه

مرض جهازى منذ البدء. بعبارة أخرى، استنتجوا أن خلايا السرطان لا بد من أن تكون موجودة أصلاً فى أماكن أخرى من الجسم لحظة كشف الورم فى الثدي. قادت طريقة التفكير الجديدة هذه إلى تطوير طريقتين جديدتين لعلاج سرطان الثدي. عرفت الأولى باسم "جراحة الكتلة" أى استئصال كتلة الورم مع هامش من النسج السليمة المحيطة بها، إضافة إلى معالجة شعاعية، وأحياناً معالجة كيميائية، على أمل أن ذلك سيكون ألطف على المرأة وربما كانت له نفس فعالية الجراحة الجذرية. أما الطريقة الثانية فاعتمدت مفهوم "المعالجة الجهازية" أى معالجة تشكل أو تطور الخلايا السرطانية فى أرجاء أخرى من الجسم.

طالبت المريضات باعتماد إحدى الطريقتين الجراحتين، لكن محاولات المقارنة بين جراحة الكتلة وبين الجراحة الجذرية لقيت مقاومة ضخمة لأن بعض الأطباء كانوا شديدي التعصب لإحدى الطريقتين أو للأخرى، مما أدى إلى تأخير كبير فى التوصل إلى براهين حاسمة على إيجابيات وسلبيات طريقة المعالجة الجديدة مقارنةً بالقديمة.

عملية هالستد الكلاسيكية لاستئصال الثدي الجذري

طور السير وليام هالستد في أواخر القرن التاسع عشر عملية استئصال الثدي الجذري التي بقيت أكثر عمليات جراحة سرطان الثدي شيوعاً حتى الربع الثالث من القرن العشرين. ويقوم الجراح في هذه العملية بإزالة كامل الثدي إضافة إلى العضلة الصدرية الكبرى التي تغطي القفص الصدري، كما يستأصل أيضاً العضلة الصدرية الصغرى لإتاحة مدخل أسهل يمكنه من الوصول إلى الإبط لإزالة العقد اللمفاوية والنسج الشحمية المحيطة بها.

جراحة الثدي الجذرية الواسعة

خلال نفس الفترة الزمنية، قاد الاعتقاد القائل بأن "المزيد أفضل" بعض الجراحين الجذريين إلى إجراء جراحات أوسع من عملية هالستد استؤصلت فيها أيضاً سلسلة العقد اللمفاوية تحت الترقوة، والعقد الثديية الباطنة تحت عظم القص. وكان الوصول إلى العقد الثديية الباطنة يستوجب استئصال عدد من الأضلاع وشق عظم القص بواسطة أزميل. ولم يكتفي بعض الجراحين بذلك بل ذهب بعضهم إلى حد بتر الذراع في الجانب المصاب وإزالة غدد متنوعة من مختلف أرجاء الجسم (الكظر، النخامى، المبيض) لإيقاف إنتاج الهرمونات التي كانوا يظنون بأنها "تغذي" انتشار الورم.

إذا كتب للمرأة أن تنجو من مثل هذه العمليات فإنها ستتابع حياتها بقفص صدري شديد التشوه يصعب ستره بالملابس. وإذا كانت الإصابة في الجانب الأيسر فلا يبقى لتغطية القلب إلا طبقة رقيقة من الجلد.

Adapted from Lerner BH, The breast cancer wars: hope, fear and the pursuit of a cure in twentieth-century America. New York: Oxford University Press, 2003.

ولكن، ورغم كل هذه الصعوبات، ظهرت تحديات لتلك المبالغات الجراحية من قبل جراحين لم يرغبوا بمتابعة إجراء عمليات مشكوك بفوائدها، وأيضاً من قبل مريضات جريئات رفضن التعرض لعمليات جراحية مشوهة. ففي منتصف خمسينيات القرن العشرين قاد الجراح الأمريكي جورج كرايل المسيرة عن طريق إخراج القضية إلى الرأي العام معبراً عن قلقه من مفهوم "المزيد أفضل" عن طريق التوجه إلى الأطباء بمقالة في مجلة لايف يناشدهم فيها أن يفكروا بطرق العلاج التي يستخدمونها بطريقة ناقدة (٢٥). وقد أصاب الهدف برميته تلك، حيث انتقل الجدل من الأوساط الطبية إلى العلن ليصبح على مسمع الجميع. ومالبت جراح أمريكي آخر هو برنارد فيشر أن قام مع زملائه من اختصاصات أخرى بسلسلة من التجارب الدقيقة لدراسة بيولوجية السرطان، فاوحت نتائج دراساته بأنه يمكن فعلاً لخلايا السرطان أن تسرح في مجرى الدم حتى قبل اكتشاف السرطان البدئي، مما يعني أنه لم يعد للجراحات الجائرة مغزى بسبب انتشار السرطان مسبقاً في مواضع أخرى من الجسم.

بينما كان كرايل يستخدم حكمته السريرية للنصح بتطبيق معالجات موضعية أقل تطرفاً، لجأ فيشر بالتعاون مع مجموعة متنامية من الباحثين إلى مقارنة أكثر منهجية وأكثر دقة. فقد سعوا إلى إثبات أو نقض قيمة الجراحة المتطرفة باستخدام أفضل الطرق المعروفة للتجريب غير المنحاز (العادل)، ألا وهي التجربة المضبوطة العشوائية (الفصل ٣). فقد اعتقدوا أن مثل تلك التجربة ستكون الفيصل الذي سيقدم جواباً مقنعاً للوسط الطبي وللجماهير، وصرح فيشر بجرأة عام ١٩٧١ أن الجراحين ملزمين أخلاقياً ومعنوياً بفحص فرضياتهم عن طريق إخضاعها لتجارب مضبوطة عشوائية. وبالتأكيد، فقد تبين خلال عشرين سنة من متابعة تجارب فيشر أن نتائج معالجة سرطان الثدي بجراحة الكتلة متبوعة بمعالجة شعاعية تعادل في تأثيرها على خطر الوفاة المبكر تأثير استئصال الثدي الجذري (٢٦).

أجريت في نفس الوقت، أي في مطلع الستينيات، في المملكة المتحدة أولى التجارب المضبوطة العشوائية (الفصل ٣ و ٤) لمقارنة استئصال الثدي الجذري التقليدي بعلاج يحافظ على الثدي. قام بهذه التجربة هدلي أتكينز وزملاءه في مشفى غاي وتوصلوا إلى نتائج مماثلة مفادها أنه لافرق بين نتائج الطريقتين التي تمت المقارنة بينهما بعد

٢٠ سنة من تشخيص السرطان. كما أجريت تجارب عشوائية أخرى في السويد وإيطاليا إضافة إلى الولايات المتحدة والمملكة المتحدة للمقارنة بين أشكال أخرى للعلاج، مثل مقارنة الجراحة فقط بالجراحة متبوعة بعلاج شعاعي، ومقارنة العلاج الكيماوي طويل الأمد بالعلاج الكيماوي قصير الأمد. أنتجت هذه التجارب بحلول العام ١٩٨٥ حجماً هائلاً من النتائج بات من العسير على الأطباء متابعتها لتحديث معارفهم بشكل مقبول، ولمواجهة هذه المشكلة قام ريتشارد بيتو وزملاءه في اوكسفورد بدمج نتائج كل تلك التجارب في أول مراجعة منهجية (الفصل ٣) لكل المعلومات المجموعة من كل النساء المشاركات في تجارب عديدة (٢٧). وبذلك فقد توفر للأطباء المختصين بمعالجة السرطان، ولعموم المواطنين، أحدث البراهين المدمجة من نتائج أبحاث نفذت في مختلف أنحاء العالم، ومازالت المرجعات المنهجية لعلاجات سرطان الثدي تحدّث وتنتشر بشكل منتظم.

لكن إلغاء الجراحة المشوهة لم يترافق بإنهاء عقلية "المزيد أفضل"، فقد شهد العقدان الأخيران من القرن العشرين تأثيراً هاماً لمقاربة علاجية تعتمد على إعطاء جرعات مرتفعة من معالجة كيماوية تتبع بزرع نقي العظام أو "إنقاذ الخلايا الجذعية". ويلخص تقرير نقدي

خاص نشرته النيويورك تايمز عام ١٩٩٩ الحجج التي يستند إليها هذا المفهوم العلاجي :

"يأخذ الأطباء بعضاً من نقي العظام أو من كريات الدم الحمراء ثم يغرقون المريضة بكميات هائلة من الأدوية السامة تكفي لتدمير نقي العظام، على أمل أن تلك الجرعات المرتفعة ستنتهي السرطان، وأن إعادة نقي العظام المأخوذ سلفاً ستمكنه من النمو بسرعة كافية لحماية المريضة من الموت بإنتان ما. لقد ثبتت فائدة هذه الطريقة عند استخدام نقي العظام من متبرع لمعالجة سرطان الدم، وذلك ببساطة لأن موطن سرطان الدم هو ذات النقي الذي يتم استبداله. أما استخدام زرع نقي العظام في علاج سرطان الثدي فقد كان بسبب حجج مختلفة كلياً وغير مجربة" (٢٨).

طالبت ألوف النساء اليائسات، لاسيما في الولايات المتحدة الأمريكية، بهذا العلاج الكريه وكان الأطباء والمشافي جاهزين لتقديمه لهن، وتوفيت خمس نساء من كل مئة امرأة تلقت ذلك العلاج. أنفقت أيضاً آلاف الدولارات التي جاء بعضها من جيوب المريضات، لكن تم تعويض بعضهن لاحقاً من قبل شركات الضمان الصحي التي اذعنت للضغوط رغم عدم توفر برهان على جدوى ذلك العلاج، وأثرى

العديد من المشافي والعيادات، ففي عام ١٩٩٨ كان دخل إحدى شركات المشافي ١٢٨ مليون دولار أتى معظمها من مراكز السرطان التي كانت تقوم بزراعة نقي العظام. كما وفر هذا العلاج للأطباء الأمريكيين مصدراً لدخل وفير وفرصة لتأليف ونشر الأبحاث. وحتى المراكز الطبية الأكاديمية الأمريكية التي كانت تحاول تجنيد مريضات للمشاركة في تجارب سريرية بدأت في التسعينات بعرض هذا العلاج. لقد ازدهر السوق بطلبات المريضات، وبات هذا العلاج المشكوك بفائدته بقرّة حلوباً تدر المال على مراكز علاج السرطان، وأدت المنافسة الشديدة بين المشافي الأمريكية إلى الإعلان عن حسومات.

أدى التوفير غير المشروط لهذا العلاج غير المسند إلى أثر سلبي آخر، فهو لم يترك عدداً كافياً من المريضات للمشاركة في تجارب تقارن بينه وبين علاجات أخرى، لذلك فقد استغرق الحصول على أجوبة موثوقة وقتاً أطول بكثير مما كان متوقعاً.

الكفاح من أجل دليل غير منحاز

توقع الباحثون أن يتمكنوا من تجنيد ألف امرأة خلال ثلاثة أعوام للمشاركة في الدراساتين، لكن ذلك استغرق سبع سنوات ... ولاعجب ... فمشاركة المريضة بتجربة سريرية تتطلب توقيعها على إقرار يسهب بإبراز مآل متشائم للمريضة، ويوضح أنه لا يوجد برهان على أن العلاج بزرع نقي العظام أفضل من العلاجات الدارجة. ليس سهلاً على المريضة مواجهة هذه الحقائق إذا أرادت المشاركة بالتجربة، أما إذا أجرت المريضة الزرع خارج تجربة تشتمل أيضاً على مجموعة مقارنة، أي ما يعرف بالتجربة العشوائية، فقد يخبرها الأطباء المتحمسون بأن الزرع قد ينقذ حياتها. رغم أنه من حق المريضات معرفة الحقيقة، فإنه من المفهوم أنهن لن يذهبن إلى أطباء لا يتركون بصيصاً للأمل.

Adapted from Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. New York Times Special Report. 1999. 2 October.

ولكن، ورغم صعوبة الحصول على برهان غير منحاز في وجه كل تلك العوائق، فقد تم إجراء بعض التجارب السريرية، كما تمت مراجعة براهين أخرى. وفي العام ٢٠٠٤ بينت مراجعة منهجية للنتائج المتراكمة للمعالجة الكيماوية بجرعات عالية يتبعها زرع نقي العظام عدم وجود برهان مقنع على فائدتها كعلاج عام لسرطان الثدي (٢٩، ٣٠).

مسح الأصحاء بحثاً عن علامات مرضية باكرة

يبدو مسح الأصحاء بحثاً عن علامات باكرة للأمراض طريقة منطقية للحفاظ على الصحة ولتجنب المرض. لذلك فقد أدخلت برامج مسح وطنية تستهدف علماً عديدة منها السرطانات. كما يقوم الكثير من العيادات الخاصة بتشجيع الفحوص الصحية الدورية – وهي أساساً مجموعة من الفحوص المسحية- بدعوى أن ذلك يساعد على إدامة صحة زبائنهم. ولكن، رغم أن بعض المسوحات مثل قياس ضغط الدم قد تكون مفيدة، فإن بعضها الآخر قد يكون ضاراً. لذلك فمن المفيد قبل الاندفاع بتهور لإجراء فحوص مسحية شاملة أن نتوقف قليلاً لتدقيق الغايات المرجوة من المسح.

من شخص إلى مريض

مما لا شك فيه أن المسح سيقرب بعض البشر الذين يكون عندهم الفحص "إيجابياً" إلى مرضى، وهذا تحول يصعب هضمه. "عندما يأتي المريض طالباً المساعدة، يقدم الطبيب أفضل ما عنده دون أن يكون مسؤولاً عن ثغرات المعارف الطبية، ولكن يختلف الوضع تماماً إذا كان الطبيب هو من بدأ المسح. لذلك نرى أنه يتوجب على الطبيب أن يمتلك برهاناً جازماً على أن المسح يغير التاريخ الطبيعي للمرض عند قسم كبير ممن يجري عليهم المسح".

Cochrane AL, Holland WW. Validation of screening procedures. British Medical Bulletin 1971;27:3-8.

إن الهدف الرئيس من محاولة كشف أمراض غير مشخصة عند فرد أو جمهور بطريقة المسح هو تخفيف خطر الوفاة أو الإعاقة الناتجة عن تلك الأمراض، لذلك فإن المسح يتم عادةً باستخدام فحوص تشخيصية للكشف المبكر عن أمراض قد تستفيد من علاج ما (٣١)، وهناك معايير أساسية لتقدير قيمة المسح الجماعي حددها تقرير لمنظمة الصحة العالمية عام ١٩٦٨ على الشكل التالي:

- يجب أن تشكل الحالة المقصودة بالمسح مشكلة صحية هامة.
- يجب توفر علاج فعال ومقبول للحالة المقصودة بالمسح.
- يجب توفر التجهيزات المناسبة لتشخيص ومعالجة ما يتم اكتشافه من أمراض.
- يجب أن تتميز الحالة بمرحلة مبكرة يمكن التعرف عليها.
- يجب أن يكون للحالة فحص تشخيصي موثوق.
- يجب أن يكون الفحص مقبولاً من الجمهور.
- يجب أن يكون المسار الطبيعي للحالة مفهوماً.
- يجب أن يكون احتمال الأذى الجسدي أو النفسي الناجم عن المسح أقل من احتمال الفائدة المتوقعة من المسح.
- يجب أن يكون المسح عملية مستمرة و ليس مجرد مشروع لمرة واحدة فقط.

- يجب أن يكون المسح مقبولاً اقتصادياً من حيث جدوى الإنفاق. (٣٢)

في هذه المعايير ثلاث نقاط ضعف يمكن تحديدها في ضوء الخبرات المكتسبة منذ تاريخ نشرها. نقطة الضعف الأولى هي أنه لم يتم التشديد بشكل كاف على التأثيرات الضارة للمسح، فمن النادر وجود مسح خال من المخاطر، بمعنى أنه لا يوجد فحص تبلغ مقدرته على كشف المرض المعني درجة الكمال. فبعض الفحوص قد لا تكشف جميع أو معظم المصابين بالمرض المعني – أي أنها ليست حساسة بدرجة كافية. وبعض الفحوص قد تفرط في التشخيص فتشخص المرض عند أصحاء غير مصابين به – أي أنها ليست نوعية بدرجة كافية. والمشكلة هنا هي أن وصم شخص بالمرض يسوقه باتجاه إجراء فحوصات إضافية تقترن بالقلق وبالمخاوف، وقد يعرضه لمواقف سلبية غير مبررة من قبل شركات التأمين مثلاً. تكمن نقطة الضعف الثانية في التأكيد على توفر علاج فعال ومقبول للحالة رغم أن الكثير من العلاجات المتوفرة والمقبولة غير مؤكدة الفائدة. بل توجد محاذير ومخاطر لعلاجات قد يوصى بها اعتماداً على نتائج فحوص مسح غير معصومة عن الخطأ. أما نقطة الضعف الثالثة لهذه

المعايير فهي عدم تأكيدها على أن قرار تطبيق برامج المسح يجب أن يكون مسنداً ببراهين جيدة النوعية (٣٣).

حكم Which? على المسح

"يعتبر المسح الصحي في القطاع الخاص عملاً مربحاً، حيث ينفق سنوياً ما يقارب الـ ٦٥ مليون جنيه إسترليني على فحوصات تُعدُّ بالكشف عن أمراض خفية. ورغم أن معظمنا لا يفهم بدقة آثار الفحوص المسحية، فإننا مازلنا نؤمن بها. ويشبهها الدكتور موير غراي مدير برنامج لجنة المسح في الخدمات الصحية الوطنية بفحص ميكانيك السيارة الدوري السنوي حيث قد لا يفهم صاحب السيارة كل الفحوص المجرة ولكنه يأمل أنها ستجنبه حوادث السير. لكن بينما تحاول العيادات الخاصة إقناعنا بأن الإنفاق على وابل من الفحوص المسحية هو السبيل إلى الحفاظ على الصحة، فإن ادعاءاتها لاتستند إلى براهين قوية."

Consumers' Association. Health screens fail our tests. Which? 2004 August pp10-12

هناك العديد من الدروس التي يمكن تعلمها من برامج المسح الحالية، مثل برنامج مسح ورم الأرومة العصبية وهو ورم خبيث نادر يصيب الأطفال عادةً. فقد بدا هذا المرض هدفاً مغرياً للمسح لأربعة أسباب:

١. يحافظ الأطفال على شكل ظاهري أفضل إذا تم التشخيص خلال

السنة الأولى من العمر.

٢. لعلاج الحالات متأخرة التشخيص نتائج أسوأ بكثير من علاج الحالات المشخصة باكراً.
٣. يمكن كشف ورم الأرومة العصبية بفحص بول بسيط وغير مكلف.
٤. يكشف هذا الفحص تسعة من كل عشرة أطفال مصابين بورم الأرومة العصبية (٣٤).

كانت اليابان أول من بدأ إجراء المسح الجماهيري للكشف عن ورم الأرومة العصبية في الثمانينيات، ولكن وبعد مرور عشرين سنة لم يثبت أن هذا المسح قد قلل من عدد الوفيات الناجمة عن هذا السرطان. علماً بأن اليابان كانت قد بدأت بذلك المسح الواسع دون إخضاعه لتجارب سريرية عادلة للحصول على براهين غير منحازة حول جدواه. أما في كندا و ألمانيا فقد أجريت تجارب سريرية على حوالي ثلاثة ملايين طفل لم تبين عدم وجود فائدة واضحة لهذا المسح فحسب، بل أظهرت أيضاً أن ضرره واضح (٣٥). فقد أدى ذلك المسح إلى تعريض الأطفال لعمليات جراحية ومعالجات كيميائية غير مبررة ولكل منها مضاعفات خطيرة وغير مرغوبة. وقد علق أحد الخبراء على نتائج التجارب الألمانية و الكندية، دونما تنميق، بقوله:

" يوضح المسح لكشف سرطان الأرومة العصبية سهولة الإنزلاق في شرك الافتراض بأن إمكانية الكشف المبكر تجعل المسح مجدياً ... فقد أظهرت كلتا التجربتين أن المسح لكشف سرطان الأرومة العصبية لم يكن عديم الفائدة فقط وإنما أدى أيضاً إلى إفراط بالتشخيص وبالتأكيد إلى كشف أورام كانت ستراجع عفويًا. وورد في كلاهما أن أطفالاً في مجموعات المسح عانوا من مضاعفات شديدة للعلاجات... نأمل أننا سنتعلم ونستخلص العبر من هذه الدروس عندما نناقش تطبيق برامج مسح أخرى ... مثل المسح لكشف سرطان البروستات (٣٦)".

يختلف سرطان البروستات عن سرطان الأرومة العصبية بكونه مرضاً شائعاً عند البالغين من الرجال، فهو ثاني أكثر سرطانات الرجال شيوعاً في انكلترا وويلز (٣٧)، ولكن هذا الاختلاف لا يبطل شيئاً من ضرورة تطبيق نفس معايير تقدير قيمة المسح، فما هي نتائج تطبيق تلك المعايير على مسح سرطان البروستات؟

كيف يقيّم الناس منافع و أضرار المسح

"يختلف الناس في تقييمهم لمنافع وأضرار المسح. فقد يتأثر قرار المرأة الحامل بإجراء مسح لمتلازمة داون (المنغولية) باختلاف الأهمية التي تسبغها المرأة على كشف جنين منغولي مقارنةً بخطر الإجهاض بسبب بزل السائل الأمينوسي.

يرى البعض أنهم (من وجهة نظرهم) يستفيدون من المشاركة في برامج المسح، ويرى البعض الآخر (من وجهة نظرهم) أنهم يستفيدون من عدم المشاركة في تلك البرامج. ولا يمكن لأي كان اتخاذ الموقف الصحيح بالنسبة له شخصياً إلا إذا تسنت له معلومات جيدة النوعية حول فوائد ومضار برامج المسح تمكنه من الموازنة بين المشاركة وعدمها"

Barrat A, Jrwig L, Glazio P, et al. Users' guides to the Medical literature. XVII. How to use guidelines and recommendations about screening. Journal of the American Medical Association 1999;281:2029-33.

يزداد خطر الوفاة عند المصابين بسرطان البروستات إذا كان دمهم يحتوي على تراكيز مرتفعة من مادة تسمى "مستضد البروستات النوعي" وتعرف رمزاً بـ PSA. وبينما لا تتوفر أية مقالات عن تجارب عادلة تقول بأن الكشف المبكر عن سرطان البروستات يؤدي إلى تحسين الحاصل الصحي للرجال المصابين (٣٨)، فإنه من المؤكد أن فحص PSA قد يكون مؤذياً. فقد تؤدي إيجابية هذا الفحص إلى معالجة رجال مصابين بمراحل متقدمة من السرطان لاينفع فيها

علاج، أو إلى معالجة رجال لاضرورة لعلاجهم لأن نمط إصابتهم بسرطان البروستات لن يشكل مطلقاً أي خطر على صحتهم أو على حياتهم. ويمكن للمعالجة المقدمة بسبب ارتفاع تركيز PSA في كل من هاتين المجموعتين من الرجال أن تسبب تأثيرات جانبية مزعجة مثل السلس البولي والعنانة الجنسية. ومع ذلك فقد تعرض ثلث الرجال الأصحاء ممن هم فوق سن الخمسين، في إيطاليا والولايات المتحدة مثلاً، إلى قياس الـ PSA.

يمتاز اللوبي الداعم للـ PSA والمؤلف من أطباء ومرضى ومواطنين عاديين بقوته في الولايات المتحدة. ففي العام ٢٠٠١، مثلاً، نشرت جريدة سان فرانسيسكو كرونكل مقالاً عن مدرب فريق المدينة للبيسبول الذي أجرى مؤخرًا جراحة سرطان البروستات بعد فحص روتيني أظهر ارتفاع PSA في دمه. قدّم ذلك المقال صورةً إيجابيةً عن مسح الـ PSA تجاهلت كل مساوئه. و خوفًا من أن ينظر قراء الجريدة إلى المسح نظرةً مفرطةً التفاؤل، ويقصد إعادة موازنة النظرة العامة، اتصل طبيبان بالجريدة معترضين على عدم ذكر المقالة لما يحيط بـ PSA من غموض شديد، فدعي الطبيبان إلى الكتابة حول الأسباب التي قد تمنع الرجال من تعريض أنفسهم لمسح الـ PSA.

كان للمقالة التي كتبها وقع الصاعقة، فقد أثارت خلال ساعات من نشرها استجابات عنيفة من جمعيات سرطان البروستات الخيرية، ومن مجموعات مواساة المرضى، ومن أطباء البولية، وتلقى الكاتبان سياً من رسائل البريد الإلكتروني المهينة التي قارنتهما بالطبيب النازي منغيل واتهمتهما بالمسؤولية عن وفاة مئات الألوف من الرجال. وتساءل الطبيبان عن سبب إثارتها لتلك الردود العنيفة فكتبا يقولان "أحد الأسباب هو قناعة المجموعة المؤيدة للـ PSA بأن الفحص الروتيني مفيد لصحة الرجال. فهذه المجموعة ترغب بتصديق أن للمسح آثاراً جمّة، وقد أغضبنا تلك المجموعة عندما تحدّينا تفكيرهم الحالم، كما أزعجنا لوبي قوي من الأغنياء الذين يؤيدون المسح والذين تزداد أرباحهم كلما شجعوا الرجال على إجراء الفحص. أما جمعيات مواساة المرضى فيعاني بعضها من تضارب المصالح بسبب اعتماده على تلقي الدعم المالي من شركات الأدوية" (٣٩).

هجوم على الطب المسند

فحص طبيب مقيم يختص بطب الأسرة في الولايات المتحدة عام ١٩٩٩ رجلاً في الثالثة والخمسين من العمر، ووثق في سجل المريض أنه ناقش معه أهمية المسح لكشف سرطان الكولون، وأهمية حزام الأمان في السيارة، وأهمية العناية بالأسنان، وفوائد الرياضة وتحسين النظام الغذائي والوقاية من أشعة الشمس. كما شرح له فوائد ومضار المسح لكشف سرطان البروستات، ولم يره بعد ذلك مطلقاً.

راجع الرجل طبيباً آخر فأجرى له فحص الـ PSA دون مناقشة فوائده ومحاذيره، وكانت نتيجة الفحص إيجابية بشدة وتم تشخيص سرطان بروتستات مترقي وغير قابل للعلاج. رفع المريض دعوى قضائية على الطبيب الأول وعلى مشفاه رغم عدم وجود أي برهان على أن الكشف المبكر كان ليغير الحاصل بالنسبة لذلك الرجل. وسنكمل القصة بكلمات الطبيب نفسه:

"رغم أن توصيات كل الجهات المعترف بها وطنياً كانت مساندةً لمقاربتني، ورغم أن الأدب الطبي يبين بوضوح أن مسح سرطان البروستات أمر غير متفق عليه، فإن مرافعة محامي الإدعاء خالفت كل ذلك ... وكانت نقطة الإدعاء الرئيسية هي أنني لم أطبق في ممارستي معايير الرعاية الصحية الدارجة في فرجينيا. فقد شهد أربعة أطباء بأنهم عند معاينة مريض فوق سن الخمسين يطلبون فحص مسح سرطان البروستات دون مناقشة الأمر معه، وكانت شهادتهم مقنعة لأن معظم الأطباء يمارسون الطب بذات الطريقة. قد يحتاج البعض بأنني كنت أمارس بمعايير أفضل من المعايير الدارجة، ولكن لا توجد سابقة قضائية لمثل هذا الحجّة ... وبعد سبعة أيام من بدء المحاكمة، تمت تبرئتي وتغريم المشفى الذي كنت أتدرب مبلغ مليون دولار ... مما يجعلني أرى أن الطريقة الوحيدة لممارسة الطب هي الاستمرار بالإطلاع على أفضل البراهين المتوفرة وبإطلاع المرضى عليها، وأن أفضل طريقة لمعاينة المرضى هي طريقة المشاركة باتخاذ القرار، وأن الطريقة الوحيدة لدخول غرفة المعاينة هي بالنظر إلى المريض كشخص كامل وليس كمدع محتمل أمام القضاء، وأنني لست واثقاً من أنني سأرغب بممارسة الطب ثانية."

Merenstein D. Winners and losers. Journal of the American Medical Association 2004;291:15-16.

مثال آخر هو المسح لكشف الداء الليفي الكيسي عند الأطفال المولودين حديثاً، وهو مرض مهدد للحياة تبدأ أعراضه في الطفولة المبكرة، وله اختلاطات متعددة منها سوء امتصاص الغذاء، وتأخر النمو، وقصور الكبد، وإنتانات صدرية مزمنة ومنهكة تنتهي بأذية رئوية دائمة. والتليف الكيسي هو حالة وراثية تظهر بوجود طفرتين مسببتين للمرض عند الطفل، أما وجود طفرة مورثية واحدة فيجعل الطفل حاملاً للمرض دون أن يعاني من أعراضه. ولكن الأمر ليس بتلك البساطة، فكلما توسعت المعارف بالأسس المورثية للتكيس الليفي كلما كشفت تعقيدات إضافية، ومن المعروف حالياً أن للتليف الكيسي العديد من الأنماط غير النموذجية (٤٠).

مما لا شك فيه أن العمر المتوقع للبشر المصابين بالتليف الكيسي قد تطاول على مر السنين بشكل ملحوظ نتيجة تزايد استخدام المعالجة الفيزيائية والصادات والإضافات الغذائية. ويفترض نظرياً أن التشخيص الباكر باستخدام المسح يجب أن يقدم فوائد إضافية، لاسيما قبل أن تصبح الإصابة الرئوية شديدة. لذلك فقد بدأ الكثير من البلدان بتطبيق المسح لكشف التليف الكيسي عند المولودين حديثاً رغم عدم وجود إجماع عالمي على أفضل حزمة فحوص مسحية.

مسح التليف الكيسي عند حديثي الولادة

المنافع

- توفير رعاية تخصصية لكل أسرة لديها رضيع مصاب بالتليف الكيسي
- تقليص الإزعاج المرتبط بتأخر تشخيص المرض
- إمكانية تسجيل كل حالات التليف الكيسي في قاعدة بيانات وطنية
- إيجاد فرصة للقيام بتجارب مضبوطة عشوائية ضخمة الحجم لتجريب العلاجات

المخاطر

- لا يوجد فحص مسحي معصوم للتليف الكيسي عند حديثي الولادة – مما يعني أنه لن يتم كشف بعض الحالات ويوجب على الأطباء اليقظة لإمكانية التشخيص عند البالغين
- قد يؤدي كشف حاملي المرض إلى إصابتهم بالكرب
- قد تضطرب العائلة إذا لم يتم إعلامها بنتيجة المسح بأسلوب محسوب ومتعاطف
- سيجد والدي الطفل المعافى رغم إصابته بالتليف الكيسي أنفسهم تحت ضغط ظرف قاهر، فمن الصعب العيش بانتظار بدء تدهور حالة الطفل

Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis: the practical implications. Journal of the Royal Society of Medicine 2004;97(suppl 44):57-9.

من الثابت أن التشخيص المبكر بطريقة المسح يؤهل الأطفال لبلوغ طول ووزن طبيعيين بشكل أكثر مما يحدث عند التشخيص بعد ظهور الأعراض (٤١)، ولكن لم يثبت أن التشخيص المبكر يقي من الأذية الرئوية، ويجب عدم الاستخفاف بالآثار السلبية لتحديد الأطفال حملة مورثة التليف الكيسي. فلذلك عواقب حياتية عندما يقرر حملة المورثة

الإيجاب، إضافة إلى عواقب تنعكس على أقربائهم الذين ربما كانوا هم أيضاً من حملة المورثة. وقد لخص باحثان هذا الوضع بقولهما: "يوفر المسح الفرصة لتحقيق نتائج جيدة لكنه لا يقدم ضمانات تلقائية لجودة الحاصل بالنسبة للمريض" (٤٢).

مساوئ تحديد حملة مورث التليف الكيسي

"رغم أن نفي تشخيص التليف الكيسي عند طفل هو خبر سار لكل الأسرة، فإن تشخيص حالة حمل المرض تنير في الأسرة القلق والحزن، وتجعلها عرضة لإضطراب تعلق الطفل بوالديه أو لإضطراب الشخصية أو لاضطراب العلاقات الأسرية أو لمتلازمة الطفل الضعيف. ومن المساوئ الأخرى لتحديد طفل حامل للمرض: تمييز أن الطفل هو نتيجة لعلاقة غير شرعية (وبالتالي تحطم الأسرة)، صعوبات في تأمين عمل أو في الحصول على تأمين صحي أو تأمين على الحياة (بسبب سوء فهم مخاطر حالة حمل المرض)، وتضائل فرص الزواج. أما إذا لم تشمل حزمة الفحوص المسحية المستخدمة لكشف التليف الكيسي على فحص لطفرة التليف الكيسي المورثية فهناك خطر الحصول على نتيجة سلبية توهي بطمأنينة كاذبة".

David Tj. Newborn screening for cystic fibrosis. Journal of the Royal Society of Medicine 2004;97:209-10.

هل من الحكمة مسح أضرار العقل المنظرة؟

يعتبر فحص الأسنان الدوري أحد أشيع برامج المسح المنتظمة، ولكن البراهين المتوفرة منذ سنوات عديدة تبين أن ضرر فحص الأسنان

الدوري ربما كان أكبر من فائدته. ومن أشكال الضرر المحتملة أن الفحص الدوري قد يدفع إلى قلع أضرار العقل المنظرة. وأضرار العقل هي آخر ما ينبت من أسنان دائمة، وتظهر عادةً بعمر ١٨ إلى ٢٤ عاماً، ولكن قد تبقى منظرةً أحياناً، أي تفشل في البزوع عبر اللثة لأسباب متعددة. يغلب أن لا تسبب أضرار العقل المنظرة أية مشاكل صحية، ولكنها قد تؤدي عند بعض الناس إلى مضاعفات مثل التهاب اللثة حولها، أو تنخر الأسنان و العظم المحيط بها. ورغم أن ضرورة قلع الأضرار التي تسبب مشاكل صحية هو أمر لاجدال فيه، فإن قلع أضرار العقل المنظرة السليمة هو أمر آخر. فهو مؤلم ومكلف ويتطلب جراحة فكية تنفق عليها الخدمات الصحية الوطنية في انكلترا وويلز فقط ملايين الجنيهات. لذلك فقد طلب من المركز الوطني للتميز السريري دراسة هذه المسألة وتقديم النصح كونه الجهة التي تقيم البراهين بشكل حيادي وتصيغ المرشحات العلاجية. وبعد مراجعة البراهين المتوفرة، تم التوصل إلى استنتاج واضح نشر عام ٢٠٠٠ مفاده أنه يجب عدم التداخل جراحياً على أضرار العقل المنظرة السليمة. وقد قدم المركز سببين لاستنتاجه هذا: (أ) لا توجد أية أبحاث موثوقة توحى بفائدة تلك الممارسة للمريض؛ (ب) يعرض قلع أضرار العقل المنظرة السليمة المريض لمخاطر الجراحة، بما فيها إيذاء الأعصاب، وإيذاء باقي الأسنان، والانتان،

والنزف، ونادراً الموت؛ كما قد يصاب المريض بتورم وألم يجعلانه عاجزاً عن فتح فمه بشكل كامل (٤٣).

إذاً، فلنلزم السرير

لقد رأينا كيف أن الإفراط بالعلاج قد يضر أكثر مما ينفع، مثله في ذلك مثل المبالغة بالمسح. ويمكن إضافة أن نصائح بريئة ظاهرياً مثل الراحة بالسرير قد تكون مضللة. حيث يفترض عادةً أن الراحة بالسرير تفيد في معظم الأمراض، ولكن وصفها لتسريع الشفاء في عديد من الحالات وبعد العمليات الجراحية يوجب التقييم الناقد لفوائدها ولمضارها، مثلها في ذلك مثل أي معالجة أخرى. وقد بدأت الشكوك بقيمة الراحة بالسرير في الأربعينات بعدما تبيّن من دراسات أجريت على المرضى بعد العمليات الجراحية أن الراحة التامة بالسرير غير مفيدة، بل ربما عرضت المرضى لمخاطر مثل تخثر الدم في الساقين وقرحة الفراش. فما الذي تقوله البراهين غير المنحازة، إن وجدت، حول فوائد أو أضرار العلاج بملازمة الفراش؟

قرر باحثون استراليون عام ١٩٩٩ إجراء مراجعة منهجية لتقييم التجارب غير المنحازة (العادلة) الهادفة لتقييم وصف الراحة بالسرير

كعلاج بهدف معرفة ما إذا كان لها أية فوائد أو مضار (٤٤)، فوجدوا ٣٩ تجربة سريرية للراحة بالسرير كعلاج في ١٥ حالة مرضية مختلفة عند حوالي ستة آلاف مريض، وبحثوا فيها عن العديد من التأثيرات المحتملة لهذا العلاج – نافعة كانت أم ضارة.

كان هناك استخدامان رئيسان للراحة بالسرير كعلاج: الأول كإجراء وقائي بعد تداخل جراحي أو طبي، والثاني كعلاج أساسي (أولي). لم يكتشف نفع واضح لعلاج الراحة بالسرير عقب تداخل ما في ٢٤ تجربة مضبوطة. وظهر من تسعة تجارب أن الراحة بالسرير جعلت الأمور أسوأ بعد بعض التداخلات مثل البزل القطني والتخدير القطني. أما الراحة بالسرير كعلاج أولي فقد ظهر من ١٥ تجربة لحالات مرضية مختلفة أنها عديمة الفائدة أيضاً. بل قدمت تسع تجارب برهاناً على ضرر الراحة بالسرير في بعض الحالات مثل الولادة وآلام أسفل الظهر والأزمات القلبية. إجمالاً، تبين البراهين المتوفرة أن الراحة بالسرير قد تؤخر عملياً الشفاء في الحالات المدروسة، وقد تكون لها آثار ضارة أحياناً.

أخطار السرير

" علمنا الحياة

لإننا نكره السرير إن لم يكن لازماً

أيقظ الغفاة

فقد نقي مرضانا من اللحد باكراً"

Asher R. The dangers of going to bed. British Medical Journal 1947 ; 14 Dec.
Reproduced in: FA, ed. Richard Asher talking sense. London. Pitman Medical, 1972.

نقاط رئيسة

- تكثيف العلاج لا يعني بالضرورة الحصول على نتائج أفضل
- البحث عن الأمراض في أشخاص سليمين ظاهرياً قد يضر أكثر مما يفيد

مبادئ التجريب العادل للعلاجات

ركزنا في الفصلين السابقين على أن العلاجات غير المجربة بشكل كاف قد تسبب أضراراً خطيرة، مما يجعل من البديهي أن العلاجات يجب أن تخضع لاختبارات دقيقة قبل السماح بوصفها للمرضى. أضف إلى ذلك أنه كثيراً ما تصادفنا ادعاءات مضللة حول العلاجات فيصبح من واجب كل منا اكتساب المقدرة على تمييز ما إذا كانت تلك الادعاءات صالحة أم لا، وإلا فإننا نخاطر بتقبل علاج لا جدوى منه على أنه مفيد، وباستبعاد علاج مفيد على أنه لا جدوى منه.

تنظيف طريق المعرفة من النفايات

عندما بدأ جيمس ليند قراءة ما كتب عن الإسقربوط (راجع الفصل ١) وجد أن المعلومات المتوفرة عن المرض جاءت إما من بحارة عاديين، أو من أطباء لم يسبق لهم ركوب البحر قط. "لم يسبق لطبيب بحار مطلع على المرض أن تكلف عناء تسليط الأضواء على الموضوع". مما دفع ليند إلى الاعتقاد بأن ذلك كان أحد أسباب غموض تشخيص وعلاج المرض والوقاية منه، فكتب متهماً: "قبل وضع الموضوع تحت أضواء واضحة ومناسبة، يجب تخليصه من كمية كبير من النفايات".

Lind J. A treatise on the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature· causes and cure· of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. Edinburgh: Printed by Sand· Murray and Cochran for A Kincaid A Donaldson· 1753· pviii.

لذلك، فإنه من الضروري فهم كيفية اختبار العلاجات بشكل عادل، والخطوات المتبعة لجمع معلومات موثوقة عن تأثيراتها، وطرق تخفيف تشويه نتائجها بفعل الانحياز والصدفة.

لن تكون المبادئ المعروضة هنا مألوفة بالنسبة لكثير من القراء، وسيجد البعض هذا الفصل أصعب فصول الكتاب، وللحصول على المزيد من الشرح والتوضيح للنقاط الرئيسية يمكن زيارة موقع مكتبة جيمس ليند (www.jameslindlibrary.org) حيث تتوفر مواد إضافية نأمل أن تجدوها مفيدة.

فهم الانحياز

الانحياز في التجارب العلاجية هو تلك التأثيرات والعوامل التي قد تقود إلى استنتاجات عن تأثيرات العلاج تخالف الحقيقة بشكل منهجي وليس لمجرد الصدفة فقط. ورغم أن نتائج البحث العلمي الصحي معرضة للتشويه بأشكال عديدة من الإنحياز، فإن أشكال الانحياز التي يجب تقليصها في التجارب العلاجية العادلة هي:

- الانحياز الناجم عن المقارنة بين بشر مختلفين عن بعضهم البعض
- الانحياز الناجم عن اختلاف طرق تقييم تأثيرات العلاج
- الانحياز في توثيق البراهين المتوفرة
- الانحياز في الانتقاء من البراهين المتوفرة

التجريب العادل للعلاجات الطبية

يلجأ إلى تجريب العلاجات عندما تكون تأثيراتها غامضة فعلاً، وعندما لا تقدم الأبحاث العلمية المتوفرة براهين مقنعة لتوضيح تلك التأثيرات (قدمنا مفهوم الغموض في الفصل ١، وسنعرض كيفية التعامل معه في الفصل ٤). والمقارنة هي مفتاح أي تجريب علاجي عادل، وهي أساس الحكم على ما إذا كان العلاج يسبب تأثيراً ما أم لا. وقد تتم المقارنة بين علاجين أو أكثر، أو تتم بين المعالجة وبين عدم تقديم معالجة فعالة. ولكي تكون المقارنات عادلة يجب أن تتجنب الانحياز ما أمكن.

ما أهمية المقارنة؟

يسهل فهم الحاجة لمقارنة العلاجات إذا تمعنا بالأمر لدقيقة. فالقول المأثور "بأن الطبيعة هي خير مطبب" هو قول صحيح، إذ كثيراً ما يتعافى البشر من الأمراض دون أن يتلقوا أي علاج نوعي. لذلك يجب أخذ مسار وحاصل المرض "الطبيعيين" بعين الاعتبار عند اختبار العلاجات. فقد يحسن العلاج مسار المرض، أو يسيء إليه، أو لا يغير فيه شيئاً على الإطلاق.

لا فضل لي

"بالطبع لم يكن للعلاج الذي تلقوه ولا لمهاراتي الطبية أي دور في تلك النتيجة الممتازة. بل إن ذلك يوضح قلة أهمية المعالجة مقارنة بقدرات الجسم البشري على التعافي ذاتياً".

Cochrane A. Sickness in Salonica: my first, worst, and most successful clinical trials. British Medical Journal 1984;289:1726-7.

يقوم البشر، سواءً أكانوا مرضى أم أطباء، أحياناً بإجراء مقارنات عقلية بين تأثيرات العلاجات فيشكلون انطباعاتاً ما بأن الاستجابة لعلاج جديد تختلف للاستجابة لعلاج سابق، ويمكن لمثل هذه الانطباعات أن تقود إلى تصميم بحث علمي يؤكد لها أو ينفيها، ولكن من الخطر بمكان الاكتفاء بها وتعميمها واستخدامها لتوجيه التوصيات العلاجية، فقد تكون لذلك عواقب وخيمة كنا قد تعرضنا لبعضها في الفصل ١.

هناك بعض الاستثناءات التي يمكن فيها الوثوق بمقارنات علاجية مبنية على الانطباعات والتحليلات الأولية لعلاجات ذات تأثيرات درامية، مثل استخدام الأفيون في تسكين الألم، والأنسولين في الداء السكري، واستبدال الورك في التهاب المفاصل والعظم (الفصل ٤)، ولكن القاعدة هي أن التأثيرات العلاجية أكثر تواضعاً وتستوجب الحذر والحيلة لتجنب مقارنات منحازة واستنتاجات خاطئة. لذلك فمن الضروري متابعة الانطباعات الأولية باستقصاءات رسمية قد تبدأ

مثلاً بتحليل السجلات السريرية لتقود لاحقاً إلى إجراء مقارنة دقيقة بين العلاج القديم والعلاج الجديد، وللمقارنة أصول لا بد من مراعاتها. فلا يمكن الوثوق، مثلاً، بنتائج مقارنة علاج يعطى اليوم بعلاج أعطي في الماضي، لأن مرور الزمن يغير بعض العوامل التي تؤثر على نتائج المقارنة، ويمكن توضيح هذه النقطة بمثال كنا قد تعرضنا له في الفصل ١ عند الحديث عن استخدام الهرمون دي إيثيل ستلبيستيرون للوقاية من تكرار وفاة الجنين في الرحم. فوفاة الجنين في الرحم أكثر شيوعاً في الحمل الأول منه في الحمل التالية. لذلك فإن مقارنة معدلات حدوثه في الحمل الثاني وما يليه من حمل يوصف أثناءها دي إيثيل ستلبيستيرون بمعدلات حدوثه في الحمل الأول الذي لم يوصف أثناءه دي إيثيل ستلبيستيرون سيقود إلى نتائج شديدة التضليل توحى بأن دي إيثيل ستلبيستيرون يقلل خطر وفاة الجنين في الرحم. يضاف إلى ذلك ما كنا قد تعرضنا له من تعريض لأطفال الأمهات المعالجات بدي إيثيل ستلبيستيرون إلى عواقب وخيمة. لذلك، فإنه من الأسلم أن تتم المقارنة بين العلاج وعدم العلاج، أو بين علاجين مختلفين، خلال نفس الفترة الزمنية، فيتم مثلاً تحديد نساء تعرضن لولادة جنين ميت ويعطى بعضهن العلاج أثناء الحمل الثاني بينما يترك بعضهن بدون علاج.

يجب على المقارنة أن تتعامل مع غموض حقيقي

من الجوهرى قبل البدء بتجريب علاج جديد تثبيت ما هو معروف عنه. ورغم أن ذلك يبدو بديهياً، فإن سبب غموض الكثير من التأثيرات العلاجية هو عدم الانتباه إلى براهين موثوقة ومتوفرة. لذلك فمن الضروري قبل البدء بإجراء تجربة جديدة إجراء مراجعة مراجعة منهجية لنتائج الأبحاث السابقة للتأكد من أن الغموض الذي ستتعامل معه التجربة الجديدة المقترحة هو غموض حقيقي لم توضحه الأبحاث العلمية بعد. فقد تكشف المراجعة المنهجية عدم توفر برهان مؤكد يوضح الغموض المحيط بتأثير علاج ما، مما يجعل القيام بأبحاث جديدة أمراً ضرورياً، كما قد تبين المراجعة المنهجية أن أبحاثاً سابقة قد وضحت الغموض المعني، مما يلغي الحاجة للقيام بتجربة جديدة.

وقد يؤدي تجاهل هذه الخطوة التمهيدية الجوهرية إلى عواقب وخيمة مثل تعريض المرضى لمعاناة غير ضرورية وتبديد موارد البحث العلمي والرعاية الصحية بلا مبرر. فقد أدى هذا التجاهل في بعض الحالات إلى حرمان المرضى لفترات تزيد عن عقد من السنين أحياناً من نصائح موثوقة بمعالجات منقذة للحياة (مثل علاج الأزمة القلبية

بالأدوية الحالة للخطر الدموية)، بينما استمر الأطباء في حالات أخرى بالتوصية بعلاجات كانت التجارب العادلة قد أثبتت منذ وقت طويل أنها ضارة (مثل مضادات لانظمية القلب أثناء الأزمة القلبية- راجع الفصل ١). ولم تتضح هذه العواقب الوخيمة إلا بعد أن قام فريق من الباحثين في الولايات المتحدة الأمريكية في التسعينيات بالبحث في الكتب والمجلات الطبية للتعرف على مانشر خلال فترة ٣٠ عاماً من توصيات لعلاج الأزمات القلبية (٤٥). ثم قارنوا تلك التوصيات مع البراهين التي كان بالإمكان التوصل إليها لو تمت مراجعة نتائج التجارب العادلة مراجعة منهجية، فوجدوا أن مؤلفي الكتب لم يكلفوا أنفسهم عناء تقليل التأثيرات المضللة للإنحياز ولعامل الصدفة عند مراجعتهم للبراهين، وأن ذلك انعكس بشكل سلبي وخطر على المرضى.

قد يقود تجاهل مراجعة الأبحاث السابقة إلى القيام بتجربة جديدة لعلاج ما دون الانتباه إلى أن الغموض المحيط بتأثيرات ذلك العلاج قد تم توضيحه بشكل مقنع، مما يعني إشراك غير ضروري لبعض المرضى في البحث العلمي، وحرمانهم من علاج قد يكون مفيداً لهم. فبعد زمن طويل من توفر براهين قاطعة على أن إعطاء الصادات عقب الجراحات المعوية يقلل من خطر وفاة المرضى بمضاعفات

جراحية، استمر بعض الباحثين بإجراء دراسات مقارنة تضمنت حجب الصادات عن نصف المرضى المشاركين في تلك الدراسات (الفصل ٥). وكما أشرنا في الفصل ١ (ص ٩) فإن المرضى قد يعانون أيضاً نتيجة عدم مراجعة الباحثين للبراهين المشتقة من البحوث الحيوانية ذات العلاقة مراجعة منهجية قبل البدء باختبار العلاجات عند البشر. فلو كانت نتائج التجارب الحيوانية في ذلك المثال قد أخضعت لمراجعة منهجية لما تم إطلاقاً إجراء تجارب سريرية لعقار نيمودييين على مرضى النشبة الدماغية.

ليست فكرة المراجعة المنهجية للبراهين جديدة إطلاقاً، ويثبت ذلك العنوان الفرعي لمقال "علاجات الإسقربوط" الذي وثق فيه جيمس ليند عام ١٧٥٣ نتائج تجاربه العادلة على العلاجات المستخدمة حينها، والذي يقول بأن المقال يتضمن "نظرة ناقدة ومسلسلة زمنياً على كل ما نشر عن الموضوع".

تجنب المقارنات المنحازة

يتطلب التأكد من عدالة المقارنة تحديد وتحديد عدة مصادر للانحياز، وإلا فقد يبدو علاج جديد أفضل من العلاج المتوفر في حين أنه ليس كذلك في واقع الأمر.

وقد ينجم ذلك في أي بحث علمي منفرد عن:

- إعطاء العلاج الجديد لمرضى متعافين نسبياً ومقارنة تطور مرضهم بمرضى مصابين بدرجة متقدمة من نفس المرض ويعالجون بالعلاج الدارج.
 - تقييم نتائج العلاج بشكل منحاز، مثل مقارنة آراء أطباء أو مرضى يعرفون بأنهم قد استخدموا علاجاً جديداً مكلفاً، ويعتقدون بأنه أفضل، بآراء أطباء أو مرضى يعرفون أنهم قد استخدموا العلاج الدارج.
- وينجم عند مراجعة عدد من الأبحاث العلمية المتشابهة عن:
- الاهتمام فقط بالأبحاث التي تبين أن العلاج الجديد مفيد، وإهمال أبحاث أخرى "سلبية" لا تؤكد فائدته أو توحى بأنه ربما كان ضاراً (الأبحاث "السلبية" لا تنشر عادةً)
 - الانتقاء من البراهين المتوفرة وتفسيرها بشكل منحاز.

ببساطة، يجهل البشر الذين يحاولون اختيار العلاج المناسب أن أنماط الانحياز هذه تجعل التجارب العلاجية غير عادلة. والمحزن أن بعض أصحاب المصلحة يستغلون الانحيازات لجعل العلاجات تبدو أفضل مما هي عليه حقيقةً. يحدث ذلك عندما يعتمد بعض الباحثين – لأسباب تجارية عادةً ولكن ليس دائماً - تجاهل البراهين المتوفرة، فيقومون بتصميم وتحليل ونشر دراسات تضيفي على علاج ما حلةً بهية.

استغلال الانحياز

" في البحوث الممولة من قبل شركات الأدوية، كان احتمال الحصول على نتائج في صالح المنتج المصنع من قبل الشركة الممولة للبحث أعلى منه في الدراسات الممولة من قبل جهات أخرى. وتنطبق هذه النتائج على مجموعة واسعة من الحالات المرضية، والأدوية، والمجموعات الدوائية على مدى عقدين من الزمن بغض النظر عن نوع البحث الذي تم تقييمه.

Lexchin J, Bero LA, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. British Medical Journal 2003;326:1167-70.

انحياز اختلاف المرضى الذين تتم المقارنة بينهم

لن تكون المقارنة بين علاجين عادلة إذا أعطي العلاج الأول لمرضى مصابين بدرجة خفيفة من المرض وأعطي العلاج الثاني لمرضى مصابين بدرجة شديدة من نفس المرض. ورغم أن هذه المشكلة قد

تحل عن طريق مقارنة تأثير العلاجين على نفس المريض في وقتين مختلفين (دراسة متصالية)، فإنه يصعب حتى التفكير باللجوء إلى هذا الحل في حالات عديدة مثل المقارنة بين عمليات جراحية مختلفة. لذلك فإن العلاجات تختبر عادةً عن طريق مقارنة مجموعتين من المرضى تتلقى الأولى منهما أحد العلاجين وتتلقى الثانية العلاج الآخر. ولتكون هذه المقارنة عادلة، يجب أن يكون المرضى في المجموعتين متماثلين بحيث يقارن الند بالند. أما إذا كانت احتمالات التحسن أو التدهور عند الذين يتلقون علاجاً ما مختلفة عن الذين يتلقون العلاج البديل، فإن هذا الانحياز سيجعل من المستحيل التأكد من أن الفوارق الملاحظة في حاصل المجموعتين هي نتيجة تأثير العلاج وليست نتيجة تأثير كان سيحدث في كل الأحوال بغض النظر عن العلاج. وقد انتبه جراح القرن الثامن عشر وليم تشيزالدين لهذه المشكلة عندما كان جراحو عصره يقارنون نسب الوفيات التالية لعمليات استخراج حصيات المثانة، فنّبّه إلى أن المرضى المتقدمين بالعمر كانوا أكثر عرضة للوفاة، وأنه لا بد من أخذ عمر المتوفين بعين الاعتبار عند مقارنة تواتر الوفيات بين مجموعات المرضى الذين خضعوا لأشكال مختلفة من العمليات الجراحية على أيدي جراحين مختلفين.

قد تقارن خبرات ونتائج مرضى تلقوا علاجاً ما في الماضي بخبرات ونتائج مجموعة ثانية من المرضى الذين تلقوا علاجاً آخر في الماضي أيضاً، ولكن يصعب التأكد من أن مجموعتي المقارنة كانتا متماثلتين بشكل معقول قبل تلقي العلاج، مما قد يجعل طريقة المقارنة هذه مضللة بشكل خطير. فقد استخدمت هذه الطريقة، مثلاً، لتقييم تأثيرات العلاج الهرموني التعويضي عن طريق مقارنة تواتر بعض الأمراض عند نساء استعملن العلاج الهرموني التعويضي بتواتر نفس الأمراض عند نساء لم يستعملن ذلك العلاج، فأوحت تلك المقارنة بأن العلاج الهرموني التعويضي ينقص خطر الأزمات القلبية والنسبة الدماغية. أما التجارب العادلة التي أجريت لاحقاً فأثبتت أن للعلاج الهرموني التعويضي التأثير المعاكس تماماً (راجع الفصل ١). وبذلك فإن الأبحاث التي لم تأخذ الانحياز بعين الاعتبار لم تكن عديمة الفائدة فحسب، بل كانت مؤذية للنساء أيضاً.

المقاربة الأفضل هي أن يتم التخطيط للمقارنة قبل بدء العلاج. فقبل أن يبدأ جيمس ليند مقارنته بين علاجات الإسقربوط الستة على السفينة ساليزبري عام ١٧٤٧ انتقى مرضى يعانون من نفس شدة ذلك المرض المميت عادةً، وتأكد من أنهم يتلقون نفس النظام الغذائي

الأساسي ويتشاركون نفس ظروف الإقامة. مما يعني أنه كان متنبهاً إلى أن احتمالات تحسن المرضى قد تتأثر بعوامل أخرى غير العلاج.

يجب اتخاذ نفس الإجراءات اليوم للتأكد من أن مجموعات المقارنة العلاجية تتضمن بشراً متماثلين، ولا يمكن تحقيق ذلك إلا بطريقة وحيدة هي تعيين المرضى في مجموعتي المقارنة باستخدام طريقة مبنية على الصدفة، أو عشوائية، عن طريق القرعة - برمي النرد مثلاً. وهذا "التعيين العشوائي" هو الصفة الوحيدة، ولكن الهامة والحاسمة، لفئة التجارب العادلة التي توصف بأنها "عشوائية" (انظر الفصل ٤). يضمن التعيين العشوائي تشكيل مجموعات مقارنة مؤلفة من مرضى متماثلين ليس بعوامل معروفة ومحسوبة مثل العمر فحسب، بل أيضاً بعوامل مجهولة وغير محسوبة قد تؤثر على التعافي من المرض، مثل الحمية، والمهنة وغيرها من العوامل الاجتماعية، ودرجة الخوف من المرض أو من العلاج المقترح. وأفضل طريقة لتجنب الانحياز عند تعيين المرضى في مجموعات المقارنة هو التأكد من عدم معرفة المرضى وأطبائهم بالمجموعات التي سيعينون فيها.

بعد الانتهاء من عناية تشكيل مجموعتي المقارنة بطريقة تجعل الند يقارن بالند، من الضروري تجنب إدخال الانحياز عن طريق إهمال

متابعة بعض مرضى أي من المجموعتين. لذلك فمن الضروري بذل كل الجهود الممكنة لمتابعة كافة المرضى المعينين في كلا المجموعتين، ولاشتمالهم في التحليل الرئيسي لنتائج المجموعة التي تم تعيينهم فيها بغض النظر عما إذا كانوا قد تلقوا العلاج فعلاً أم لا – أي مايسمى "تحليل نية العلاج".

قد تبدو هذه المقاربة غير منطقية، غير أن تجاهلها قد يجعل التجربة العلاجية غير عادلة. ففي المرضى المعرضين لخطر النسبة الدماغية بسبب انسداد وعاء دموي مغذ للدماغ مثلاً، لو أراد باحثون إجراء تجربة لمعرفة ما إذا كان فتح الوعاء الدموي المسدود جراحياً يخفف خطر النسبة أم لا عن طريق تعيين المرضى عشوائياً في مجموعتين تخضع الأولى منهما للجراحة ولا تخضع الثانية منهما للجراحة، فسجلوا تواتر النشبات الدماغية عند من نجوا من التأثيرات المباشرة للعملية فقط، تكون تجربتهم قد جانبت حقيقة أن الجراحة بحد ذاتها قد تسبب النسبة والموت، مما يجعلها تجربة غير عادلة.

سبب للتوزيع العشوائي

" لا يجب اعتبار الطبيب الذي يساهم بتجربة عشوائية باحثاً، بل هو ببساطة ممارس ملتزم أخلاقياً تجاه مرضاه بأن لا يستمر بإعطائهم علاجات لا يقوم ببذل كل ما بوسعه لتقييم فائدتها"

Rees G, ed. The friendly Professional. Selected writings of Thurstan Brewin. Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.

الانحياز في تقييم حاصل العلاج

يأمل معظم المرضى والأطباء أن تكون العلاجات الطبية مفيدة، وقد يكون لهذه النظرة المتفائلة تأثير ايجابي شديد على مدى رضا الجميع عن الرعاية الصحية، كما لاحظ الطبيب البريطاني ريتشارد آشرفي واحدة من مقالاته الموجهة للأطباء: "إذا كنت شديد الإيمان بعلاجك، حتى لو أظهرت التجارب المضبوطة أنه عديم الجدوى، فإن نتائجك ستتحسن، ومرضاك سيتحسنون، ودخلك أيضاً سيتحسن. وذلك باعتقادي هو سبب النجاحات الباهرة لبعض زملائنا الأقل موهبة والأكثر سذاجة، وسبب ما يبديه تكراراً أطباء عصريون ناجحون من كراهية شديدة للإحصاء وللتجارب المضبوطة" (٤٦).

حتى عندما يصف الأطباء علاجاً يعرفون أنه ليس ذو تأثير "مادي"، فإنهم يفعلون ذلك على أمل إفادة مرضاهم عبر التأثير عليهم نفسياً. فالمريض المقتنع بأن العلاج سيخفف أعراض مرضه قد يشعر بتحسن حالته حتى لو كان الدواء الموصوف دواءً مؤهلاً (غفل أو بلاسيبو). لذلك فمن الجوهري عند القيام بتجربة عادلة تجنب الانحياز الذي قد يحدث عندما يقيم الأطباء والمرضى نتائج العلاج إذا كانوا يعرفون أي علاج يتناولون، ويمكن تحقيق ذلك باستخدام طريقة

تعرف باسم "التعمية" وتمتاز بتاريخ ممتع. ففي القرن الثامن عشر طلب ملك فرنسا لويس الرابع عشر التحقق من ادعاءات أنطوان مسمر حول التأثيرات المفيدة للتنويم المغناطيسي، وتوضيح ما إذا كانت تلك التأثيرات ناجمة عن "قوة" حقيقية أم عن "انخداع العقل". لذلك فقد تم تعصيب عيون بعض الناس، وإخبارهم بأنهم كانوا يتلقون أو لا يتلقون تنويماً مغناطيسياً، مع القيام فعلياً بالعكس أحياناً، فلم يشعر البشر المجرب عليهم بالتأثير إلا إذا كان يتم إخبارهم بأنهم يتلقون العلاج.

يستبعد حدوث الانحياز في تقييم بعض النتائج - مثل الموت - لأنه لا مجال للشك في وفاة أحد ما. ولكن تقييم معظم نتائج التجارب، مثل تقدير شدة الأعراض، هو أمر شخصي كلياً أو جزئياً. فقد يفضل بعض المرضى أحد علاجات التجربة على غيره لأسباب خاصة بهم، وقد يكونوا أكثر تنبهاً لعلامات التحسن إذا اعتقدوا بأن العلاج مفيد لهم، وقد يصبحوا أكثر استعداداً لإلصاق تأثيرات ضارة بعلاج يثير مخاوفهم. لذلك تستخدم التعمية من أجل الحفاظ على عدالة التجربة السريرية، فيعطى علاجاً التجريبية نفس المظهر ويقدم كل منهما لإحدى مجموعتي التجربة دون إخبار المرضى عن طبيعة العلاج المقدم إليهم والذي قد يكون علاجاً موهماً (أي غفل) في بعض التجارب. تمكن

هذه الطريقة من إخفاء طبيعة العلاج ليس عن المرضى فحسب، بل عن الأطباء أيضاً، لذلك فإنها تعرف باسم "التعمية المضاعفة" وتطبق مثلاً عن طريق تصنيع حبوب غفل مماثلة تماماً لحبوب العلاج الفعال وإعطائها للأطباء في علب مشابهة تماماً لعب الدواء الفعال بحيث لا يعرف الطبيب ما إذا كان يعطي مريضه غفلاً أم علاجاً فعالاً. وبالطبع فإن المريض أيضاً لن يعرف ماذا يتناول. استخدمت هذه الطريقة، مثلاً، عندما قام مجلس البحث الصحي بمقارنة علاجات الزكام بالغفل للمرة الأولى في الأربعينيات والخمسينيات، ولولا استخدام طريقة "التعمية المضاعفة" هذه لكان من الصعب تفسير نتائج تلك التجربة السريرية.

يمكن توضيح أهمية التعمية المضاعفة بمثال آخر درس فيه باحثون أثر تعمية الأطباء (أي عدم إطلاعهم على ما إذا كان المريض يتناول غفلاً أم علاجاً فعالاً) على نتائج تجربة سريرية لمعالجة التصلب اللويحي. فقد تم فحص جميع المرضى أثناء التجربة السريرية من قبل مجموعتين من الأطباء أحدهما معمة والثانية غير معمة، فجاءت نتائج فحص مجموعة الأطباء غير المعمة – ولكن ليس مجموعة الأطباء المعمة- مرجحةً لأحد علاجات التجربة على غيره، ولكن تم تجنب التوصل إلى استنتاجات خاطئة عن طريق اعتماد نتائج الفحص

المجرى من قبل مجموعة الأطباء المعماة (٤٧). وبشكل عام فإن أهمية التعمية في الحفاظ على عدالة التجربة تزداد كلما كبر دور العامل الشخصي في تقييم نتائج التجربة. لكن يستحيل أحياناً تعمية المرضى والأطباء عن طبيعة العلاجات التي تتم المقارنة بينها، كما هو الحال عند مقارنة علاج جراحي مع علاج دوائي. كما أن التعمية قد لا تكون ضرورية بالنسبة لبعض النتائج البينة - كالموت - التي لا تترك أي مجال لانحياز التقييم، فحتى لو وجد مجال للانحياز في هذه الحالة، عند توثيق سبب الوفاة مثلاً، فإن ذلك يتم من قبل أشخاص لا يعرفون العلاج الذي كان يتلقاه المريض المتوفى.

تفسير المقارنات غير المنحازة

التمييز بين العلاج الموصوف والعلاج المأخوذ

يتضح من كل ما تطرأنا إليه في هذا الفصل أن التجريب العادل يتطلب تخطيطاً دقيقاً، وتوثق خطة التجربة عادةً بوثيقة تسمى "بروتوكول". يتضمن البروتوكول معلومات منها تفاصيل العلاجات التي ستستخدم في التجربة. ولكن حتى أفضل الخطط قد لا تنفذ كما هو مكتوب، فهناك حالات يختلف فيها العلاج الذي يتلقاه المريض فعلاً

عن العلاج المنوي إعطاؤه حسب البروتوكول، فقد لايتوفر أحد العلاجات، وقد لاياخذ المريض العلاج الموصوف. ولايد بالطبع من التفكير بتأثير مثل هذه المخالفات على التجربة ومن معالجتها بعناية لدى تحليل وتفسير النتائج.

دور الصدفة

قد تلعب الصدفة دوراً في إظهار فوارق بين تأثيرات علاجين تتم المقارنة بينهما. فلو تعافى خمسة أشخاص بالعلاج الجديد وتعافى سبعة بعلاج المقارنة، فإنه من الصعب الجزم بأن العلاج الجديد أسوأ من القديم، حيث قد يأتي تكرار المقارنة بنتيجة معكوسة (سبعة إلى خمسة) أو بالتعادل (ستة إلى ستة) أو بأي نسبة أخرى بالصدفة. ولكن يضعف دور الصدفة في تفسير فرق النتائج بين تحسن خمسين مريضاً بالعلاج الجديد وسبعين مريضاً بالعلاج القديم. أما إذا تعافى خمسمائة شخص بالعلاج الجديد مقابل سبعمائة بالعلاج القديم، فإنه يصبح من الواضح أن العلاج الجديد أسوأ من القديم (وذلك هو حال حوالي نصف العلاجات الجديدة). لذا، يتطلب تخفيف دور عامل الصدفة في تضليل البشر بنتائج التجارب السريرية أن تبنى الاستنتاجات على أعداد كبيرة من المرضى الذين تعافوا أو تدهوروا أو لم يتأثروا بالعلاج.

يقدر الباحثون دور الصدفة في حاصل التجارب العادلة باستخدام "فحوص الأهمية الإحصائية" التي تساعد على تجنب الخروج باستنتاجات خاطئة كالقول بوجود فرق بين العلاجين عندما لا يوجد فرق بينهما، أو القول بعدم وجود فرق بين العلاجين عندما يوجد بينهما فرق حقيقي، والحالة الثانية أكثر شيوعاً. والأهمية الإحصائية هي المقصودة عادةً بحديث الباحثين عن فوارق هامة بين تأثيرات العلاجات، مما يوجب التذكير بأن للأهمية الإحصائية معنى مختلف عن المعنى الدارج لكلمة أهمية، فما هو هام إحصائياً قد لا يكون هاماً عملياً، والفوارق الهامة إحصائياً هي فوارق لا يحتمل أن يكون نتيجة الصدفة، ولكن قد لا تكون لها أية أهمية عملية. فقد تبين مثلاً من مراجعة منهجية لتجارب عشوائية قارنت بين عشرات آلاف الرجال الأصحاء الذين تناولوا حبة أسبرين يومياً وبين عشرات آلاف الرجال الأصحاء الذين لم يتناولوا الأسبرين انخفاض نسبة التعرض للأزمات القلبية عند الذين تناولوا الأسبرين، وكان الفرق بين المجموعتين هاماً إحصائياً، أي يستبعد أن يكون قد حصل بالصدفة. ولكن هذه النتيجة ليست بالضرورة هاماً عملياً. فإذا كان خطر الأزمات القلبية عند الرجال الأصحاء شديد الانخفاض أصلاً، فإنه يصعب تبرير تناول

الأسبرين لزيادة خفض ذلك الخطر، خصوصاً وأن للأسبرين آثاراً جانبية (٤٨).

تعتمد إحدى طرق تخفيف احتمال التضليل بفعل الصدفة على حساب "مجال الثقة". ومجال الثقة هو المدى الذي يقع ضمنه الحجم الحقيقي لتأثير العلاج (الذي لا يمكن تحديده بدقة مطلقة) بدرجة ثقة تحدد سلفاً (عادةً ٩٥% أو ٩٩%). وذلك شبيه بالسؤال "كم تستغرق للوصول إلى العمل؟" والإجابة "بين ٢٠ دقيقة وساعة، حسب زحمة السير".

تساعد الفحوص الإحصائية إذاً في أخذ دور الصدفة بعين الاعتبار، وفي تجنب استنتاج وجود فرق بين علاجين لافرق بينهما، أو استنتاج عدم وجود فرق عندما يكون الفرق موجوداً.

كشف واستقصاء التأثيرات غير المتوقعة للعلاجات

يتوجب على كل دواء جديد اجتياز تجارب أولية مثل تلك المطلوبة لترخيص الدواء قبل تسويقه، وتجرى هذه التجارب الأولية عادةً على مئات أو آلاف المرضى الذين يخضعون للعلاج لعدة أشهر. لا يمكن في هذه المرحلة اكتشاف تأثيرات الدواء غير المتوقعة إلا إذا كانت

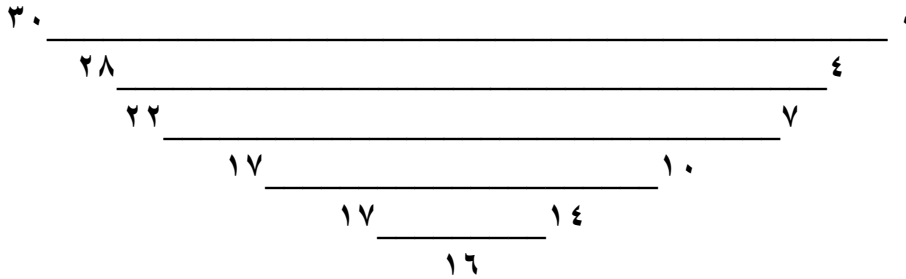
مجالات الثقة

لو احتوى كيس غير شفاف على ٣٠ كرة قد تكون أي منها إما برتقالية أو بيضاء، فإن عدد الكرات البرتقالية ضمن الكيس يتراوح بين صفر و ٣٠. وبقول آخر فإن مجال الثقة لعدد الكرات البرتقالية هو ٣٠-٠.

لو سحبت من الكيس بقبضة يدك ٦ كرات كانت ٤ منها برتقالية، فستعرف بأن أقل عدد ممكن للكرات البرتقالية التي كانت في الكيس أصلاً هو ٤، وأعظم عدد ممكن لها هو ٢٨، فقد بدأنا بثلاثين قطعة وأصبحنا نعرف أن الأبيض هو لون اثنتين منها على الأقل مما يجعل مجال الثقة لعدد القطع البرتقالية التي كانت موجودة منذ البداية ٢٨-٤.

إذا سحبت من الكيس ثلاث كرات برتقالية وست كرات بيضاء (دون إعادة الكرات المسحوبة سابقاً)، يصبح مجال الثقة لعدد الكرات البرتقالية التي كانت ضمن الكيس في البداية ٢٢-٧. وإذا تبع ذلك إخراج ثلاث كرات برتقالية وخمس كرات بيضاء يصبح مجال الثقة لعدد الكرات البرتقالية التي كانت في الحقيبة في البداية ١٧-١٠. وإذا سحبنا أربع كرات برتقالية فقط، يتغير مجال الثقة ليصبح ١٧-١٤. وبسحب قبضة يد أخرى تشتمل على كرتين برتقاليتين وكرة بيضاء نستنتج أن الكيس في البداية كان يحتوي على ١٦ كرة برتقالية.

تم في هذا المثال حساب مجالات الثقة المطلقة، ففي كل مرحلة من مراحل المثال تتشكل قناعة مطلقة بأن عدد الكرات البرتقالية محصور بين نهايتي مجال الثقة الموافق. ويلاحظ مما سبق أن مجال الثقة يضيق كلما سحب من الكيس عدد أكبر من الكرات، وفيما يلي ترسيم لهذا المثال يبين كيف تضيق مجالات الثقة مع كل خطوة.



Adapted from Critical Appraisal Skills Programme, Cochrane Consumer (UK). Post-Workshop pack. 2003-4,p23

كثيرة الوقوع خلال فترة قصيرة نسبياً، أما التأثيرات غير المتوقعة نادرة الوقوع أو التي تتطلب وقتاً طويلاً لتحدث فلاتكتشف عادةً إلا بعد استخدام الدواء على نطاق واسع. يضاف إلى ذلك أن بعض التأثيرات غير المتوقعة قد تحدث لأن الدواء قد يوصف بعد التسويق لمرضى مختلفين عن المرضى الذين شاركوا في التجارب الأولية من حيث العمر أو الجنس أو درجة المرض أو المعاناة من مشاكل صحية إضافية. لذلك فإنه يغلب أن ترد التنبيهات الأولية إلى التأثيرات غير المتوقعة للدواء، سواءً أكانت جيدة أم سيئة، من المرضى أو من الكوادر الصحية التي تقدم لهم الرعاية. فقد ينتبه كل من المرضى والأطباء إلى وجود خلل ما إذا تكرر حدوث تأثير غريب جداً عقب بدء استخدام العلاج، كما حصل مع ثاليدوميد (الفصل ١)، وقد تكشف التأثيرات المفيدة غير المتوقعة بنفس الطريقة، مثل اكتشاف أن أحد أدوية الفصام يفيد أيضاً في خفض مستوى الكولسترول.

تستوجب التنبيهات الأولية المتابعة لتحديد ما إذا كانت تعكس فعلاً أحد تأثيرات الدواء، ويغلب أن تؤدي ملاحظة ترافقات بوضوح المثاليين المذكورين أعلاه إلى تأكيد تأثير حقيقي غير متوقع للعلاج. ولكن تستند معظم إدعاءات التأثيرات غير المتوقعة إلى ملاحظات أقل إقناعاً يتطلب إثباتها أو نفيها تطبيق نفس الشروط التي تطبق عند

تصميم بحث لتحديد تأثير علاجي مأمول، فيتم تصميم تجربة تتجنب المقارنات المنحازة وتقارن الند بالند. يمكن في حالات قليلة تثبيت أو نفي التأثير غير المتوقع عن طريق إجراء تحليلات إضافية "أو متابعة" للمرضى الذين سبق لهم أن شاركوا في تجارب مضبوطة عشوائية للدواء المعني، ولكن ذلك ليس ممكناً عادةً، مما يصعب المهمة ويخلق الحاجة لتجربة عادلة جديدة يستفاد عند تشكيل مجموعتي المقارنة فيها من حقيقة أن التأثيرات المنوي دراستها لم تكن متوقعة. فالتأثير غير المتوقع هو حالة أو مرض مختلف عن المرض الأصلي لإستخدام العلاج. فمثلاً، عندما استخدم العلاج الهرموني التعويضي أولاً لتخفيف أعراض متلازمة الضهي، لم يكن وارداً التفكير بخطر إصابة المرأة بسرطان الثدي. بقول آخر، لم يكن هنالك سبب واضح يستدعي توقع أن خطر سرطان الثدي يختلف عند النساء المعالجات بالعلاج الهرموني التعويضي عن خطره عند غير المعالجات به. ولكن الشك لاحقاً بصلة للعلاج الهرموني التعويضي مع زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي استدعى تصميم التجارب العادلة التي أكدت ارتفاع خطر سرطان الثدي (٤٩).

عندما يشتبه بتأثير غير متوقع لكنه قليل الحدوث لعلاج له علاقة بحالة شائعة، فإنه لا يمكن تأكيد التأثير غير المتوقع إلا بمسح عدد ضخم من

البشر الذين يتلقون العلاج. فقد اعتقد بعض الباحثين، مثلاً، أن الاسبرين يقي من الأزمات القلبية وبدأوا بإجراء تجارب عادلة لفرضيتهم تلك في الستينات. ولكن معظم الأطباء استبعدوا ذلك بشدة، ولم يبدأوا بتغيير وجهة نظرهم إلا بعد أن أظهرت دراسة ضخمة لتقصي التأثيرات الجانبية غير المتوقعة للأدوية أن احتمال تناول الأسبرين مؤخراً كان أقل عند مرضى دخلوا المشفى بأزمة قلبية منه عند مجموعة مماثلة من المرضى.

لقد وضعت القواعد الأساسية لكشف واستقصاء التأثيرات غير المتوقعة للعلاجات الطبية بشكل واضح للمرة الأولى في أواخر السبعينات عقب كارثة الثاليدوميد. ونظراً لكثرة الأدوية الجديدة القوية التي أكتشفت منذ ذلك الوقت، يبقى هذا الجانب من التجارب العادلة على نفس القدر من الأهمية والتحدي اليوم.

أخذ كل البراهين ذات الصلة بعين الاعتبار

قال عالم الإحصاء اوستن برادفورد هيل، أحد رواد التجارب العلاجية العادلة، أن قراء تقارير البحث العلمي يريدون أجوبة لأربعة أسئلة:

- لماذا بدأت؟

- ماذا فعلت ؟
- ماذا وجدت ؟
- ما معنى ذلك ؟

وللإجابة على السؤال الرابع أهمية خاصة لأنها تتضمن الخلاصة التي ستؤثر فعلياً في خيارات وقرارات المعالجة والبحوث المستقبلية، ولكن نادراً ما تتم الإجابة على هذا السؤال اعتماداً على نتائج تجربة علاجية مفردة، بل يغلب أن تتطلب الإجابة عليه دمج نتائج عدد من التجارب العادلة المتشابهة، وتفسير نتائج التجربة الجديدة في ضوء كل ماسبقها من تجارب. وقد علق اللورد رالي رئيس الرابطة البريطانية لتطوير العلوم قبل أكثر من قرن من الزمن على الحاجة لمراعاة تطبيق هذا المبدأ قائلاً:

"لو كان العلم، كما يفترض أحياناً، يتشكل فقط من تراكم مرهق للحقائق فإنه سيتوقف خلال وقت قصير منهاراً تحت وطأة ثقله الذاتي ... فهناك عمليتان تعملان جنباً إلى جنب في نفس الوقت، ادراك المعلومات الجديدة وهضم واستيعاب القديمة، وحيث أن كلاهما جوهري فسوف نرى على أنفسنا عناء مناقشة أيهما أهم. ولكن لا بد هنا من توضيح، فالعمل الذي

يستحق التقدير، ولكنه لا يلقاه عادةً، هو الذي يسير فيه الاكتشاف جنباً إلى جنب مع التفسير فلا يقتصر على تقديم حقائق جديدة فحسب بل يشير أيضاً إلى علاقتها بالحقائق القديمة" (٥٠).

ولكن من المعتاد حتى في أيامنا هذه تجاهل نصيحة اللورد رالي الحكيمة هذه والاستمرار بنشر نتائج تجارب جديدة دون تفسيرها في ضوء براهين أخرى ذات صلة بها تتم مراجعتها منهجياً، لذلك يستحيل عادةً على قراء الأبحاث العلمية الجديدة التوصل إلى إجابة موثوقة للسؤال "ما معنى ذلك؟". وعدم الإجابة على هذا السؤال قد يعني تأخير التعرف على تأثيرات مفيدة وعلى تأثيرات ضارة للعلاجات. فقد أجري بين الستينات والتسعينات أكثر من خمسين تجربة عادلة على الأدوية التي تخفف من اضطراب نظم القلب عند من يعانون من الأزمات القلبية قبل التنبه إلى أن تلك الأدوية كانت تقتل الناس (الفصل ١)، ولو تم عرض نتائج كل من تلك التجارب المتتابعة في ضوء ماسبقه من نتائج ذات صلة لثم التعرف على التأثيرات القاتلة لهذه الأدوية قبل عقد من الزمن.

التعامل مع النشر المنحاز للبراهين المتوفرة

يسهل القول بوجود قراءة البحوث الجديدة في ضوء مراجعات منهجية لبراهين أخرى موثوقة وذات صلة، ولكن يشكل ذلك تحدياً كبيراً على صعد عديدة – ليس أقلها أن بعض البراهين ذات الصلة لاتجد طريقها إلى النشر. إذ يقل احتمال نشر التجارب التي تعطي نتائج "مخيبة للأمل" أو نتائج "سلبية" مقارنةً بغيرها، وينشأ "انحياز النشر" هذا بشكل رئيس عن عدم كتابة الباحثين لتقرير يلخص بحثهم، أو عن عدم تقديمه للنشر، أو عن رفض بعض المجالات العلمية نشره. تضاف إلى ذلك مشكلة تنجم عن قيام بعض الباحثين بطي بعض النتائج انتقائياً إذا ما عاكست تفسيرهم لتأثيرات العلاج.

للتقليل من انحياز النشر، يجب تسجيل كل تجربة علاجية عادلة منذ البدء بها (انظر www.controlled-trials.com). والأهم من ذلك، يجب نشر نتائج كل التجارب السريرية بغض النظر عما إذا كانت "مخيبة لآمال" الباحثين أنفسهم أو لآمال من يمول بحثهم. فالإنحياز الناجم عن تجنب النشر هو أمر غير علمي وغير أخلاقي. وقد أدى الكشف حديثاً عن تكتم على نتائج البحوث في مجال تأثير الأدوية إلى فضائح عامة كبيرة وإلى مقاضاة شركات أدوية. وقد

أزكت تلك الحوادث نار مطالبات قديمة بأن يتم تسجيل كل التجارب السريرية أن البدء بها، وبأن تنشر كافة النتائج. لقد كان صعباً فرض الانصياع الكامل لهذه المبادئ قبل عصر النشر الإلكتروني، ولكن أمكن التغلب على ذلك العائق بتطوير مجلات الكترونية متاحة للجميع تنشر من قبل بيومد سنترال (www.biomedcentral.com) والمكتبة العمومية للعلوم (www.plos.org).

تجنب انحياز الانتقاء من البراهين المتوفرة

تتبع أهمية مراجعة البراهين من اعتماد أكثر الناس عليها في اتخاذ قراراتهم العلاجية، ولكن الانحياز قد يشوه المراجعة مثل تشويبهه لأية تجربة علاجية، فقد يقتصر المؤلف على مراجعة الدراسات التي هو على دراية بها، مما يسبب انحيازاً في استنتاجاته وتضليلاً لقراءه. لذلك، يجب أن تكون المراجعة منهجية، ويجب على المراجعين أن يضعوا لمراجعاتهم المنهجية خطاً بشكل بروتوكولات توضح ما سيتم القيام به من إجراءات لتخفيف الانحياز. يتم في البروتوكول توضيح المسائل العلاجية التي ستعامل معها المراجعة، وتحديد شروط اشتغال الدراسات في المراجعة وكيفية التفنيس عن الدراسات

التي ربما كانت مؤهلة للإشتمال والخطوات التي ستتبع لتقليل انحياز
انتقاء الدراسات المشتملة.

قد تتوصل مراجعتان منهجيتان يبدو ظاهرياً أنهما تتعاملان مع نفس
المسألة العلاجية إلى استنتاجات متناقضة. ولذلك عدة أسباب محتملة
منها وجود اختلاف غير ملموس في المسألة التي يتعامل معها كل
منهما، أو اختلاف الطرق المستخدمة من قبل المراجعين، أو أن تكون
للمراجعين مصالح أخرى تؤثر على طريقة إجراء أو تفسير
المراجعة. من الضروري في مثل هذه الظروف الحكم على كل
مراجعة حسب درجة نجاحها في تخفيف دور كل من الانحياز
والصدفة. كما يجب التأكد من علاقة المراجعين بالشركة الصانعة
للعلاج المدروس، فعندما تم تقييم براهين تأثير زيت زهرة الربيع على
الأكزيما كانت استنتاجات المراجعين المرتبطين بالشركة المصنعة
أكثر حماسة من استنتاجات مراجعين ليست لهم مصالح تجارية
(الفصل ١). علماً بأن المصالح التجارية ليست السبب الوحيد لانحياز
الانتقاء من بين البراهين المتوفرة للإشتمال بالمراجعة، بل إن لكل
مننا، سواء أكان أطباء أم باحثين أم مرضى، ميول وأحكام مسبقة تؤدي
لنفس النتيجة.

استخدام التحليل البعدي لتخفيف دور الصدفة

يمكن تخفيف دور الصدفة عن طريق جمع نتائج كافة الدراسات ذات الصلة جمعاً إحصائياً يعرف بالتحليل الجمعي (أو التحليل البعدي لأنه يتم بعد نشر نتائج الأبحاث الأصلية). تم تطوير طرق التحليل البعدي من قبل علماء الاحصاء على مدى سنوات طويلة ولم ينتشر استخدامها إلا في السبعينيات عندما استخدمت أولاً من قبل علماء الاجتماع ثم من قبل الباحثين في الطب. وبنهاية القرن العشرين أصبح مقبولاً بشكل عام أن التحليل البعدي هو عنصر هام من عناصر التجارب العلاجية العادلة.

يشكل التحليل البعدي طريقة أخرى لتجنب التوصل إلى استنتاج خاطئ بعدم جدوى علاج هو في الحقيقة مفيد، أو ضار، كما في حالة المعالجة الوجيهة وغير المكلفة بالستروئيدات للحامل عند توقع ولادة قبل الأوان. فقد نشرت نتائج أول تجربة مضبوطة عشوائية تبين أن تلك المعالجة تقلل من احتمال وفاة الوليد عام ١٩٧٢، وأجري خلال العقد التالي من الزمن المزيد من التجارب، لكنها كانت صغيرة الحجم ومتناقضة النتائج ولم يتم في حينها دمج نتائجها بمراجعة منهجية تطبق التحليل البعدي، ولو تم ذلك لأعطى برهاناً أقوى من التجربة

الأولى على نفع الستيروئيدات. أجريت المراجعة المنهجية فعلياً عام ١٩٨٩، مما يعني تأخيراً مديداً في تأكيد أكثر أطباء التوليد من فائدة الستيروئيدات، وبالتالي معاناة ووفاة الكثير من المواليد دون داع (٥١).

نقاط رئيسة

- قد يؤدي إغفال الاهتمام بالانحياز وبدور الصدفة إلى اعتبار علاج ما مفيداً دون أن يكون كذلك، أو إلى القول بعدم فائدة علاج مفيد.
- المقارنة هي مفتاح أي تجربة علاجية عادلة.
- الانحياز الناجم عن عدم نشر نتائج التجارب يؤدي المرضى.
- المراجعة المنهجية لكافة البراهين ذات الصلة هي أساس تقييم تأثيرات العلاجات.

التعامل مع غموض تأثيرات المعالجات

لخص الفصل ٣ ضرورة إخضاع المعالجات لإختبارات عادلة، وسنلقي في هذا الفصل نظرة متمعنة على الغموض الذي يلف تأثيرات المعالجة دائماً تقريباً.

تعرض إيان تشالمرز، أحد مؤلفي هذا الكتاب، في السبعينات أثناء إجازة في الولايات المتحدة لكسر في الكاحل عولج من قبل جراح عظمية بجبيرة مؤقتة مع التوصية بضرورة وضع جبيرة جبسية حول أسفل الساق لمدة ست أسابيع بعد زوال الورم. بعد يومين عاد إيان إلى بلده وراجع عيادة للكسور فاستبعد جراح العظمية البريطاني بدون أي تردد نصيحة مثيله الأمريكي قائلاً أنه من غير المناسب إطلاقاً وضع الساق بالجبس. وفي ضوء هذا الغموض الواضح حول أفضل علاج لحالته اقترح إيان على الجراح أن يشركه بتجربة مقارنة بين طريقتي العلاج فكان جواب الجراح البريطاني بأن التجارب المضبوطة تفيد فقط الناس غير المتأكدين مما إذا كانوا على حق أم لا، أما هو فقد كان متيقناً.

كيف لهذا الاختلاف الصريح في الرأي الاختصاصي أن يحدث، وكيف يفهمه المريض؟ كلا الجراحين على حدة كان متأكداً من خطة العلاج الصحيحة. لكن الاختلاف الكبير في وجهتي النظر أظهر غموضاً ضمن اختصاصهما حول أفضل الطرق لعلاج كسر شائع الحدوث. هل كانت هناك براهين تبين أي العلاجين أفضل؟ وإذا وجدت تلك البراهين، هل كان أحد الجراحين على علم بها أم لا علم للآخرين بوجودها؟ أم أن أحداً لم يكن يعرف أي العلاجين أفضل؟

ربما اختلف الجراحان في تثمين الحاصل المرجو من المعالجة، فربما كان الجراح الأمريكي أكثر اهتماماً بتخفيف الألم – مما جعله ينصح بالجبيرة الجبسية، في حين ربما كان نظيره البريطاني أكثر خوفاً من إمكانية ضمور العضلات التي تحدث في عند تثبيت الطرف بتلك الجبيرة. إذا كان الأمر كذلك لما لم يسأل أي من الجراحين المصاب عن حاصل العلاج الأهم بالنسبة له؟

يثير هذا المثال عدة قضايا أولها التساؤل عما إذا كانت هنالك أية براهين موثوقة تقارن بين طريقتي العلاج الموصوفتين والمختلفتين عن بعضهما إختلافاً كبيراً، وإذا وجدت تلك البراهين، فهل توضح

مدى تأثير كل من العلاجين الموصوفين على ما يهيم المريض فعلاً من حاصل سريري (مثل تخفيف الألم أو تقليل ضمور العضلات)؟.

تطور مفهوم الغموض الطبي

" كان أستاذي تالكوت بارسون أول من نبهني إلى أهمية الغموض في الممارسة الطبية الحديثة، كمفهوم نظري، وكظاهرة فعلية، وكتجربة بشرية. فقد شرح لي التناقض والأسى المتولد عند كل من الطبيب والمريض بسبب حقيقة أن التطور العظيم للعلوم والتقنيات الطبية في القرن العشرين قد ساعد على كشف مدى جهلنا وحيثتنا وخطأنا المستمر بطرق مختلفة حول الصحة والمرض، الحياة والموت"

Fox R. The evolution of medical uncertainty. Milbank Fund Quarterly 1980P58:1-49.

أما عدم توفر تلك البراهين فيثير قضية ثانية بخصوص كيفية حل هذه المعضلة، وللأطباء هنا مواقف متنوعة، فبعضهم متأكد مما سيفعله في الحالات التي لاتسندها براهين موثوقة. فقد قال أحد الأطباء المختصين بالعناية بالمصابين بالنشبة "يمكنني طمأنة مريضني بأنني خبير في تقييم وتشخيص النشبة، وبأنني قادر على قراءة صور الدماغ بدقة وعلى طلب الفحوص التشخيصية الصحيحة، وبأنني أعلم من خلال البحوث المتوفرة بأن فرص مريضني بالتحسن ستكون أفضل لو تمت معالجته في وحدة العناية بمرضى النشبة. ولكنني مثل غيري من الأطباء غير متأكد من أحد أوجه تدبير المريض ألا وهو وصف

حالات الخثرة الدموية: فقد تفيد هذه الأدوية أكثر مما تضر، كما قد تضر أكثر مما تنفع. وأشعر أنه من واجبي في مثل هذه الظروف أن أساعد في تخفيف الغموض الطبي المحيط باستخدام حالات الخثرة عن طريق إفهام مريضني أنني مستعد لوصف هذه الأدوية فقط في سياق مقارنة مضبوطة بعناية". (٥٢)

سنتطرق في هذا الفصل إلى حالات تترافق بمثل هذا النوع من الغموض، أي لا تتوفر فيها معلومات كافية عن تأثيرات العلاجات الممكنة ولا يعبر فيها المريض عن تفضيل واضح لطريقة علاجه.

التأثيرات الدرامية: واضحة ولكن نادرة

من المحتم في معظم الحالات أن يلف الغموض تأثيرات العلاجات المختلفة، ولكن هناك حالات نادرة يكون فيها تأثير العلاج واضحاً بشكل لا يترك مجالاً للشك. ومن الأمثلة على التأثيرات العلاجية الدرامية تأثير الأفيون في تسكين الألم، وتأثير ستربتومايسين في علاج التهاب السحايا التدرني، وتأثير البنسلين في مختلف الانتانات الجرثومية. وسنستعرض فيما يلي أمثلة أخرى هي استخدام السلفوناميدات في علاج حمى النفاس والتهاب السحايا بالمكورات

معجزة اسمها البنسلين

" كنا عام ١٩٤٣ في المشفى البريطاني العام في بانغالور جنوب الهند، وكانت لدينا أوامر بأن ننشيء صداقات مع السكان المحليين فذهبت مع مدير معهد العلوم والتقانة في المدينة بجولة كانت فعلاً أخاذة. لكن الصدمة جاءت من مقابلة شابين مختصين في الكيمياء الحيوية عرضا علينا بفخر دورقاً فيه ما يشبه العصيدة وادعيا بأن ذلك كان بنسلين قائلين: " لقد قرأنا كل المقالات". كان هناك طبق نمت فيه المكورات العقدية بكثافة، وطبق آخر نظيف تماماً أكد لنا الشبان أن سبب نفاثته هو أن البنسلين قد قتل ما كان يحتويه من مكورات عقدية. كانت معلوماتنا عن البنسلين قليلة عام ١٩٤٣، وكنا نستقيها من المجلات التي كانت تصلنا بانتظام من الوطن ومن الولايات المتحدة والتي كانت توظف في البنسلين آمالاً عظيمة.

بعد ذلك بفترة وجيزة، قبلنا في المشفى طالب ضابط مصاب بتخثر الجيب الكهفي وبناسمام الدم (انتان جرثومي واسع يشمل الأوعية الدموية الدماغية). رفض جراحونا من مختلف الاختصاصات الجراحية الاقتراب منه، وجربنا كل شيء آخر بدون أدنى فائدة. ناقشنا حالته، وتكرر النقاش الذي اشترك فيه الأطباء والمرضات، بينما كان المريض يغرق بالسبات تدريجياً، ثم لاحت لنا فكرة بدا أنها جنونية ولكن لم يكن لها بديل، فقررنا أن نمنحه الفرصة.

امتطيت دراجتي إلى المعهد حيث شرحت ملابسات الحالة، فلم يتوانوا عن إعطائي دورق المادة التي بدت أرق قليلاً. ملأنا محقناً كبيراً بتلك المادة، واخترنا أنخن رأس إبرة في المشفى، وبطريقة ما حقنت تلك المادة عضلياً. طلب المريض الشاي في الصباح التالي وبدا أن تلك الجرعة الوحيدة كانت كافية.

Morris JN. Recalling the miracle that was penicillin: two memorable patients. Journal of the Royal Society of medicine 2004;97:189-90.

السحائية، واستخدام الأنسولين لعلاج الداء السكري، واستخدام الفيتامين B12 لعلاج مرضى فقر الدم الخبيث، إضافة إلى أمثلة أكثر حداثة.

تتجم حمى النفاس عن إنتان جرثومي في المجاري التناسلية بالمكورات العقدية المقيحة عادةً، وقد كانت في وقت من الأوقات سبباً شائعاً لموت النساء. ورغم التشديد على الممارسة بجو معقم في أواخر سبعينيات القرن التاسع عشر، فإن حمى النفاس استمرت قتل آلاف النساء في مختلف أرجاء الأرض، ولم يتحسن الوضع إلا في ثلاثينيات القرن العشرين عندما استخدمت مجموعة السلفانوميد من الصادات لعلاج حمى النفاس فكان لها تأثير درامي أدى إلى انهيار معدل الوفيات. ولوحظت استجابة درامية مماثلة عندما استخدمت السلفوناميدات لعلاج نوع خطير من أنواع التهاب السحايا الجرثومي هو التهاب السحايا بالمكورات السحائية، حيث لم يترك الانخفاض الحاد في معدل الوفيات في هذه الحالة أيضاً مجالاً للشك بفائدة العلاج. وبالطبع فإنه لم تكن هنالك حاجة لتجارب مضبوطة تؤكد تأثير السلفوناميدات في كل من هاتين الحالتين، فقد كانت النتائج باهرة الواضوح مقارنةً بمصير المرضى قبل أيام السلفوناميدات.

وفي العشرينيات، عندما اكتشف الطبيب الكنديان بانتبغ وبست الأنسولين، كانت معاناة مرضى السكري شديدة وحياتهم قصيرة وكانوا يتلاشون بسبب ارتفاع سكر الدم بشكل لم يمكن ضبطه. ولكن سريعاً ما قادت نتائج التجارب على الحيوانات إلى استخدام الأنسولين في مرضى السكري بنجاح منقطع النظير، فقد كانت استجابة المرضى للعلاج أشبه بالمعجزة في ذلك الوقت. مثال آخر من نفس الحقبة هو مرض فقر الدم الخبيث الذي كان مرضاً مميتاً تتناقص فيه كريات الدم الحمراء تدريجياً إلى مستوى شديد الانخفاض فيبدو المريض شاحباً كالشبح ويصبح شديد الضعف. استخدام الكبد - الذي اكتشف لاحقاً أنه مصدر للفيتامين B12 - لعلاج مرض فقر الدم الخبيث فكانت النتائج سريعة وواضحة، أما الآن فإن الفيتامين B12 يوصف بشكل روتيني.

وظهرت في أوقات لاحقة علاجات أخرى ذات نتائج مذهشة جعلتها بغنى عن التجارب المضبوطة لتوضيح فائدتها، مثل زرع الأعضاء لمرضى قصور الكلية أو الكبد أو القلب، وتبديل مفصل الورك للمصابين بآلام التهاب المفصل، وتلا ذلك في مطلع القرن الحالي ظهور نتائج درامية مماثلة لاستخدام ايماتينيب لعلاج ابيضاض الدم النقوي المزمن (٥٣). فقد كانت استجابة هذا النوع من ابيضاض الدم

للعلاجات المتوفرة ضعيفة جدا قبل اكتشاف ايماتينيب الذي أعطى نتائج درامية عندما استخدم لعلاج مرضى لم يستجيبوا للعلاجات الدارجة.

التأثيرات المتواضعة: شائعة ولكن غير واضحة

ليس لمعظم العلاجات تأثيرات درامية، مما يجعلها بحاجة للتقييم في تجارب مضبوطة بدقة، كما أن علاجاً ذو تأثير درامي في مرض ما قد لا يكون تأثيره بنفس الوضوح في مرض آخر. فمثلاً، بينما كان تأثير السلفانوميدات درامياً في أمراض قاتلة هي حمى النفاس والتهاب السحايا بالمكورات السحائية، لم يكن لها إلا تأثير متواضع في أمراض ينجو منها الكثير من المرضى بدون علاج. لذلك فقد احتاج تقييم تأثير السلفوناميدات على هذه الأمراض إلى تجارب مضبوطة بدقة، فتبين بنتائج العديد من التجارب السريرية في الثلاثينيات والأربعينيات أن للسلفانوميدات تأثيراً مقبولاً في علاج كل من الحمرة (التهاب جلدي جرثومي شديد) وذات الرئة. ولكن تلك التجارب بينت أيضاً أنه لا يحتمل أن تكون السلفوناميدات مفيدة في الحمى القرمزية (٥٤). كذلك فإنه رغم ثبات فائدة فيتامين B12 في فقر الدم الخبيث، ما زال الجدل قائماً حول ما إذا كان يتوجب إعطاؤه للمرضى بحقن عضلية

شهرية أم ربعيه، ولن يتم إنهاء هذا الجدل إلا بتجارب مضبوطة بدقة تقارن بين الخيارين مدار الجدل. وبينما كان لاستبدال مفصل الورك تأثيراً درامياً على تخفيف الألم، فإن المزايا النسبية لمختلف أنواع مفاصل الورك الصناعية هي أقل وضوحاً، ولكن تبقى هامة، فقد يهترئ بعضها قبل غيره مثلاً.

عندما يختلف الأطباء

إن تنوع طرق العلاج المستخدمة في علاج مرض ما لبرهان على الغموض المهني الذي يلف تحدد العلاج الأفضل لذاك المرض، كما هي الحال بالنسبة لعلاج تضخم البروستات الحميد، مثلاً. تعرف هذه الحالة بفرط تنسج البروستات الحميد وهي حالة شائعة عند الرجال المسنين عرضها الأكثر حدوثاً والأكثر إزعاجاً هو صعوبة التبول. هناك طرق كثيرة لعلاج فرط تنسج البروستات الحميد، منها ترك الطبيعة تأخذ مجراها - و تدعى أحياناً "الانتظار والمراقبة" أو "المناظرة الفعالة" - لأن الأعراض قد تتحسن عفويًا، ومنها علاجات دوائية تقليدية يتوفر العديد منها حالياً ومنتج نباتي طبيعي يستخلص من النخلة الأميركية القزمية اسمه *serenao repens*. ثم يأتي العلاج الجراحي الذي تتفاوت نسب اللجوء إليه بشدة من مكان إلى آخر، فقد

تفاوت معدل التعرض لجراحة البروستات بين ٦ و ٢٣ من كل ألف رجل في مناطق مختلفة من الولايات المتحدة في دراسة أجريت عام ١٩٩٦ على الرجال المسجلين في Medicare أضخم نظام تأمين صحي في أميركا (٥٥).

الجغرافيا قدرنا

"كثيراً ماتكون "الجغرافيا هي القدر" في الرعاية الصحية. إذ يبلغ معدل استئصال اللوزات، مثلاً، ٨% من أطفال إحدى مناطق فيرمونت ويرتفع إلى ٧٠% في منطقة أخرى. وتتفاوت نسب النساء اللواتي استؤصلت أرحامهن حتى عمر السبعين بين أقل من ٢٠% وأكثر من ٧٠% من منطقة إلى أخرى في ماين. وفي أيوا تتراوح نسبة الرجال فوق ٨٥ عاماً ممن خضعوا لجراحة البروستات بين ١٥% و ٦٠%.

Gigerenzer G. Reckoning with risk: Learning to live with uncertainty. London: Penguin books, 2002, p101.

نعلم أن اختيار العلاج في حالة فرط تنسج البروستات الحميد يعتمد على ما يفضله الرجال المصابين به وعلى التنازلات التي يمكن تقديمها، فالرجال آراء شخصية مختلفة في تقييم المخاطر والفوائد. فقد يحصل الذين يختارون الجراحة على أفضل الفرص للتخلص من الأعراض المرضية لكنهم يواجهون خطر مضاعفات مثل سلس البول والقذف الراجع و العنانة. أما العلاج الدوائي فهو أقل فعالية في التخلص من الأعراض لكنه يجنب الاختلاطات الجراحية. في حين

يتجنب خيار الانتظار والمراقبة كلا المضاعفات الجراحية والدوائية ولكنه يترك الأعراض على حالها. لا بد من تجارب مضبوطة لمقارنة هذه الخيارات مما يساعد المرضى على اتخاذ قرارات علاجية مستنيرة. فعندما يستشير رجل طبيبه بخصوص أعراض يعاني منها، يتوجب على الطبيب شرح فوائد ومضار كافة الخيارات الممكنة بشكل يمكنهما من الاتفاق على أفضل علاج ملائم لحالته. وحيث أنه من المنطقي الافتراض بأن مختلف مناطق الولايات المتحدة تشتمل على نفس نسب الرجال الذين يناسبهم أي من الخيارات العلاجية، فإن التفاوت الكبير في معدلات التعرض لجراحة البروستات يوضح أن قرارات الأطباء باللجوء للجراحة وتوقيت العملية مازال ملفوفاً بالغموض. ويرتبط هذا الغموض المحيط بخيارات المعالجة بغموض إضافي لا يستهان به فيما يخص فحوص مسح البروستات كما ذكرنا في الفصل ٢.

معضلة البروستات

سيدي،

إن الغموض هو الأمر الوحيد الواضح في مسألة مسح وتشخيص وعلاج سرطان البروستات. فهو يهدد حياة بعض الرجال ولكنه لا يشكل خطراً على كثيرين غيرهم، لذلك فإن علاجه قد لا يكون لازماً بالرغم من أنه ممكن.

توضح المراسلات الأخيرة التي نشرتها جريدتكم الصعوبات التي تواجه الرجال عند محاولة التوصل إلى قرار في ضوء براهين وآراء الخبراء من الأطباء والعلماء. إذ يكتب لكم اسبوعياً مئات من الرجال حول هذا الموضوع، منهم جيريمي لورنس الذي قال أنه سيحافظ على بروستاته في الوقت الراهن، متجاهلاً على ما يبدو الأعراض التي يعاني منها بسبب خشيته من تشخيص إصابته بالسرطان، في حين أنه لو راجع طبيبه لكان احتمال تشخيص مشكلة بروستات حميدة وقابلة للعلاج أكبر من احتمال تشخيص السرطان. أما البروفيسور روبرت ايسنتال فيشعر بالامتنان لاستأصل بروستاته. وبغض النظر عن عدم اهتمام جيريمي بطلب مساعدة طبيبه، فإنه يصعب حتى على أطباء الأورام وأطباء البولية القول بأن أي من الرجلين مصيب تماماً أو مخطيء تماماً. فهذا أفضل ما يفعله هؤلاء الرجال وأمثالهم ممن يواجهون هذه المعضلة أسبوعياً، بانتظار ظهور برهان علمي طبي جلي.

الحل هو أن يصبح الرجل مستنيراً، أو أقرب ما يمكن إلى الاستنارة، والسبيل الوحيد لتخفيف الغموض هو التمويل المديد للأبحاث العلمية. وحتى يتحقق ذلك، نلزمنا سياسة صحية تدعم صحة الرجال وتساعدهم على تثقيف أنفسهم صحياً وعلى المشاركة في الحفاظ على رفاههم الصحي – رغم أن ذلك ليس أحد أهداف الحكومة في الوقت الحالي.

د. كريس هيلي، مدير التخطيط والأبحاث، جمعية سرطان البروستات الخيرية
Hiley C. Prostate dilemma [letter]. The Independent, 2004Jun7, p26

يطفو الغموض المهني أيضاً على سطح الطرق التي يطبق فيها الجراحون استئصال اللوزات لعلاج التهاب اللوزات المزمن أو التهاب اللوزات الحاد المتكرر. فقد كان استئصال اللوزات عند الأطفال في وقت من الأوقات أمراً شبه روتيني بغض النظر عما إذا كانت الأعراض، إن وجدت، تستدعي الجراحة أم لا. أما اليوم فقد أصبح استئصال اللوزات أكثر انتقائية، ولكنه ما زال شديد الشيوع عند الأطفال وامتزاج التطبيق للكبار، رغم أن استطبابات الجراحة مازالت غير متفق عليها. يستطب استئصال اللوزتين عند الأطفال إذا سببت ضخامتهما إعاقة تنفسية شديدة. ولكن يتم في بلدان كثيرة استئصال اللوزتين للعديد من المرضى بسبب تكرار التهاب اللوزات الحاد، أو التهاب اللوزات المزمن، أو التهابات البلعوم اللانوعية المتكررة. وحتى عندما يتم تبرير الجراحة بوجود "الانتانات"، فإن تحديد شدة وتواتر الانتانات التي تتطلب الجراحة يتفاوت بشدة. وللجراحة بلاشك محاذيرها مثل النزف الشديد، إضافة للمحاذير التي ترافق عادة التخدير العام، مما يزيد من التناقضات الواضحة المتعلقة بعملية استئصال اللوزتين. وقد حاولت مجموعة من الباحثين مواجهة هذه التناقضات عن طريق تنفيذ مراجعة منهجية للتجارب المضبوطة التي أجريت بهدف توضيح هذا الغموض فاكتشفوا أنه لم يسبق إطلاقاً إجراء أية تجارب سريرية على استئصال اللوزتين عند البالغين. ولم

تكن الحال أفضل بالنسبة للأطفال حيث وجدت تجربتان كان لكل منهما مساوئها، ففي إحداهما مثلاً كانت لم يكن الأطفال الذين خضعوا للجراحة (استئصال اللوزتين فقط، أو استئصال اللوزتين مع الناميات) مشابهين لأطفال مجموعة المقارنة الذين لم يخضعوا للجراحة، حيث امتاز الأطفال في مجموعة الجراحة بنموذج مختلف من انتانات البلعوم قبل الجراحة، وبأنهم من طبقة أفقر من أطفال مجموعة المقارنة، أي أنه لم تتم مقارنة الند بالند. لذلك فقد استنتج الباحثون أن الأبحاث المتوفرة لاتقدم تقييماً كافياً لجدوى استئصال اللوزتين، وأنه من الضروري إجراء المزيد من التجارب المضبوطة (٥٦).

حديث أطباء عن تخمين الوصفة

وضح أحد الأطباء مايلي بشكل محادثة متخيلة بين طبيبين: "للتخمين وزن ثقيل في كل مانقوم به، وأظن أن كلانا غير مرتاح لذلك. فالطريقة الوحيدة لمعرفة ما إذا كانت أعمالنا مفيدة هي التجريب الصحيح، ولكن العوائق كبيرة. فما عسانا نفعل؟ نفعل ما نحب، وأنا واثق من أنه مفيد بعض الأحيان - الخبرة السريرية و ما إلى ذلك - أما في بقية الأحيان فنتساوى احتمالات الإصابة مع احتمالات الخطأ، وطالما أن ما نفعله لا يسمى تجريباً فإن أحداً لن ينظمه، ولن يتعلم منه أحد."

Adapted from Petit-Zeman S. Doctor, what's wrong? Making the NHS human again. London: Routledge, 2005, pp79-80.

مرة أخرى يقدم علاج سرطان الثدي مثلاً بارزاً عن الغموض المهني (انظر الفصل ٢). فرغم الكم الكبير من الأبحاث التشخيصية والعلاجية المتراكمة على مر السنين مازال الغموض واضحاً من الاختلافات في قراءة الماموغرام وفي اللجوء إلى العلاجات الجراحية والشعاعية والكيميائية. فهناك الكثير من الأسئلة التي لم تجد لها أجوبة بعد كالمعالم البيولوجية للمرض مثل دور المورثات والأنزيمات أو الفوارق الاستقلابية بين الأشخاص. ولم تحل بعد مسألة أفضل علاج للمرحلة المبكرة من سرطان الثدي أو "مرحلة ما قبل السرطان" ، كما لم يحدد العدد المثالي الواجب إزالته من العقد للمفاوية الإبطينية، وما زال التنظيم الأمثل لخدمات المسح والعلاج أمراً معقداً يتطلب المزيد من البراهين لتوجيه الممارسة. وإن كانت هذه القائمة الطويلة لا تكفي فإنه من الممكن إضافة مسائل أخرى مثل تخفيف الإعياء المرافق للمعالجة وتحديد أفضل الطرق لعلاج ما تخلفه معالجة منطقة الإبطن جراحياً وشعاعياً من وذمة لمفاوية مزعجة ومعيقة.

يقود كل ذلك باتجاه واضح. يجب على الأطباء أولاً جمع أفضل البراهين العلاجية المتوفرة من خبراتهم المتراكمة ومن المراجعة المنهجية لكل الأبحاث العلمية الموثوقة. ثم يجب عليهم مناقشة الخيارات مع مرضاهم وتشكيل أوضح فكرة ممكنة عن رغبات

المريض وما يفضله من علاجات. وإذا استمر الغموض بعد ذلك، يجب عليهم الإقرار بوجوده والاستعداد لشرحه لمرضاهم. ولكن الإقرار بوجود الغموض لا يجب أن يصبح إعلاناً للهزيمة بل دافعاً للتقدم باتجاه تحسين العلاجات وجعلها أكثر أماناً عن طريق مساهمة كل من الأطباء والمرضى سوية في تصميم أبحاث علمية أفضل (انظر الفصل ٧). يوجب ذلك على المرضى تفهم أنه إذا قال الطبيب "لا أعرف" بعد البحث عن البراهين فإن ذلك لايعني البحث عن طبيب آخر يقول "أنا أعرف" متجاهلاً بسماجة الغموض المحيط بالمشكلة.

إذاً كيف نواجه الغموض المحيط بتأثيرات دواء أو تقنية طبية جديدة؟ الجواب البديهي هو أن نحاول تخفيف الغموض عن طريق استخدام الدواء أو التقنية الجديدة فقط في سياق بحث علمي مصمم لمعرفة المزيد عن تأثيراته. وقد صاغ أحد المختصين بأخلاقيات الطب هذا الجواب على الشكل التالي:

"إذا كانت الميزات الجوهرية لعلاجات مختلفة غامضة فإن استخدام أي منها لعلاج مريض ما لن يفيد في توضيح تلك الميزات. لذلك فإن الإصرار على استخدام أي من تلك العلاجات قبل اختباره في تجربة مناسبة هو أمر غير منطقي

ارتكاس مريضة للغموض

كتبت السيدة دايان بالاسيوس، وهي مواطنة أمريكية عمرها ٥٨ سنة من سكان نيوجرسي، عام ٢٠٠٢ رسالة إلى الدكتور بيرري من مركز أندرسون للسرطان في جامعة تكساس تقول فيها: " اكتشفت، مع الأسف، أنه من المستحيل إجراء نقاش منطقي مع الطبيب. تلك على الأقل هي تجربتي الشخصية عندما حاولت التعبير عن مخاوفي بخصوص الماموغرام التي نصح مقال في النيويورك تايمز كل مريضة بأن تجرّيه. فمجرد تحفظي على إجراء الماموغرام سنويا يستفز الطبيب ويجعله شبه عدواني، مما يجعلني أشعر بأن علاقتي بالطبيب ليست طيبة، وهذه النتيجة ليست بالجيّدة. فالعالم الجيد لا يخاف من التعبير عن الغموض المحيط بموضوع ما، ولا يهاب مناقشته علناً. وأخشى أن الأطباء الذين التقيت بهم لا يملكون هذه العقلية العلمية."

كما كتبت السيدة دايان بالاسيوس إلى النيويورك تايمز رسالة ختمتها بالقول:

" أستطيع التعايش مع الغموض و لكنني لا أرغب بالعيش مع الخداع"

Palacios D. Re: Senators hear from experts, then support mammography (news article March 1). New York Times, 2002 Mar 4, pA 20.

وكتبت طبيبة بريطانية شابة عام ٢٠٠٥ بعد أن أصيبت بالمرض:
"جعلتني خبرتي التي اكتسبتها أثناء عملي في الخدمات الطبية الوطنية واقعية بخصوص الانتظار وغموض التشخيص وضيق وقت الأطباء. إن أكثر ما اقدره هو أن حالتي قد شخصت وعولجت من قبل أشخاص أثق بهم – من قبل أطباء شرحوا الحقائق والغموض كما يعرفونها، وأخبروني بخطتهم للمرحلة التالية دون أن يلبسوها ثوباً من الخيال والوهم، ولم يشتتوا انتباهي بالكلام عن أشياء ممكنة قد تكون خاطئة أو بتكرار السؤال عن مشاعري ... أخبرت والدي وهو طبيب أطفال بأنني محظوظة ولكنه أشار إلى نقطة هامة: لم أكن محظوظة بل إن تجربتي يجب أن تكون نموذجاً اعتيادياً للممارسة الطبية اليومية."

Chambers C. Book review. Hippocratic oaths-medicine and its discontents.

Journal of the royal Society of Medicine 2005; 98:39-40.

وغير أخلاقي. أما الإجابة على السؤال: "ما هو أفضل علاج للمريض؟" فيجب أن تكون "التجربة"، فالتجربة هي العلاج. هل هذا تجريب؟ نعم، ولكنه تجريب يهدف إلى جمع البيانات إضافة إلى الاختيار في ظل الغموض. هل هناك ضرر من كون الاختيار "عشوائياً"؟ منطقياً، لا، فهل هناك آلية أفضل للاختيار في ظل الغموض؟". (٥٧)

أما إذا لم يكن ممكناً القيام ببحث علمي، فيجب على الأقل توثيق نتائج استخدام العلاجات الجديدة غير المجربة توثيقاً منهجياً يساهم برفد المعرفة المتوفرة لصالح المرضى الذين يتلقون علاجاً غير مجرب ولصالح غيرهم من المرضى حيثما كانوا. تستثمر البلابين من أموال دافعي الضرائب في أنظمة المعلوماتية التابعة للخدمات الصحية الوطنية، لذلك فإن المطالبة باستخدام تلك الأنظمة لصالح المواطنين ليست مطالبة مجحفة. وهناك الكثير من الأمثلة على استخدام الكوادر الصحية لهذه المقاربة المسؤولة. ففي الثمانينيات اتفق أطباء التوليد الكنديون والبريطانيون على عدم إجراء خزع الزغابات المشيمية (وهي تقنية راضة لتشخيص التشوهات الجنينية قبل الولادة) إلا ضمن تجارب مضبوطة ريثما يعرف المزيد عن سلامتها مقارنةً ببدائل مثل بزل السائل الأمينوسي (انظر الفصل ٧). كما اتفق أطباء الأطفال

البريطانيون في التسعينيات على معالجة الأطفال المولودين ولديهم نقص أكسجة بجهاز الرئة والقلب الآلي الجديد فقط ضمن تجربة عشوائية مضبوطة، بهدف تمكين الأطباء والآباء من التعرف بسرعة على ما إذا كان الجهاز الجديد أفضل أو أسوأ في تقليل احتمال وفاة الوليد أو إصابته بإعاقة شديدة من أفضل رعاية دارجة. وقد طبق أطباء الأطفال نفس المقاربة في وقت لاحق لتقييم فرضية توحى بأن تبريد الوليد المريض قد يحميه من الأذية الدماغية. تعكس هذه المقاربات المنضبطة من قبل الأطباء مدى معرفتهم بأنه عندما يحيط الغموض بتأثيرات العلاجات فمن السهل التسبب بضرر غير مقصود رغم العمل بأحسن النوايا.

تحيتان للغموض

يمكننا الحفاظ على آمالنا وخياراتنا فقط لأننا لانعلم الغيب، مما يعني في سياق تنوير المريض حول آثار العلاجات أن للمريض حق أساسي في الإقرار بوجود الغموض (أي عملياً اختلاف آراء الأطباء) وفي قبول الطريقة المقترحة لحل الغموض الموجود (والتي قد تتضمن التطوع في تجربة سريرية كطريقة لتوضيح الغموض). لذلك فإنه يجب عدم اعتبار الغموض عدواً، بل صديق (أو فرصة). فبمجرد تمييز الغموض والإقرار بوجوده يمكن التفكير بحلول فعالة لتوضيحه. لذا "تحيتان للغموض"

Djulbegovic B. Paradox exists in dealing with uncertainty. British Medical Journal 2004;328:1018.

على الرغم من وجود اهتمام متزايد بالترويج لهذا الموقف و خصوصاً من أجل العلاجات الجديدة التي غالباً ما تكون مرتفعة الكلفة، مازلنا مع الأسف نفوت الكثير من الفرص. فليس هنالك، مثلاً، علاج فعال معروف للإصابة العصبية المدمرة والقاتلة المعروفة باسم مرض كرتزفيلد-جاكوب، والتي يحتمل أن أحد أشكالها ينجم عن أكل لحوم قطعان مصابة بمرض جنون البقر. يسهل تفهم أن أقارب المريض المصعوقين من الحالة قد يطالبون بتجريب أي علاج يحافظ على الأمل، حتى لو كنا لانعرف شيئاً عن فوائده ومضاره المحتملة، ولكن كان يمكننا أن نتعلم لمصلحة المرضى لو أن مثل هذه العلاجات قد قيمت تقييماً صحيحاً بتجارب عادلة. (الفصل ٧)

تخفيف غموض تأثيرات العلاجات

لا بد من التغيير إذا كنا نريد تخفيف الغموض المحيط بتأثيرات العلاجات تخفيفاً فعالاً ومجدياً. سنناقش بعض التغييرات المطلوبة – لاسيما زيادة إشراك المرضى – في الفصلين الأخيرين من هذا الكتاب، مكتفين هنا بالتأكيد على نقطة هامة ألمحنا إليها أعلاه. فعندما لا تتوفر معلومات كافية عن تأثيرات علاج ما يمكن إغناء المعرفة عن طريق اشتراط أن يستخدم الأطباء ذلك العلاج فقط في سياق تقييم

رسمي ريثما تتوفر معلومات أكثر عن قيمته ومساوئه المحتملة. تحد هذه المقاربة من المخاطرة بالمرضى، ولكنها تلقى معارضة من بعض أصحاب المواقف المؤثرة بسبب ازدواجية في المعايير. وقد أغاظت هذه المشكلة طبيب أطفال بريطاني قبل أكثر من ٣٠ سنة عندما لاحظ بحسرة أنه يحتاج إلى إذن كي يصف علاجاً ما لنصف مرضاه (أي أن يحاول كشف فاعلية الدواء الجديد بتقديمه إلى نصف المرضى بينما يعالج النصف الباقي بالعلاجات الدارجة ضمن مقارنة مضبوطة)، ولكن ليس لكي يصف نفس العلاج لكل مرضاه وكأنه وصفة اعتيادية (٥٨).

ما زالت ازدواجية المعايير اللامنطقية هذه تعرقل وتحبط الأطباء الذين يريدون توضيح التأثيرات الغامضة للعلاجات. فبينما يقدم المجلس الطبي العام، مثلاً، نصيحة شديدة المرونة للأطباء بخصوص ما يقدمونه لمرضاهم من معلومات أثناء الممارسة الطبية اليومية مفادها أن كمية تلك المعلومات "ستختلف ... من مريض لآخر باختلاف عوامل مثل طبيعة الحالة وتعقيد المعالجة والمخاطر المرافقة للعلاج أو للإجراء ورغبات المريض" (٥٩)، تنعدم هذه المرونة في تعليمات نفس المجلس بخصوص الحصول على موافقة المريض على

المشاركة ببحث علمي، والتي تطالب بتقديم "كل المعلومات الممكنة" للمرضى الذين يطلب منهم المشاركة بالتجارب السريرية.

من قال أن البحث الطبي مضر بصحتك؟

" تنحصر أكثر مناقشات أخلاقيات البحث الطبي بكيفية تنظيم وضبط الأبحاث، رغم أن الوقائع تبين أن البحث الطبي أشد انضباطاً وصرامةً من الممارسة الطبية اليومية. ولكنك معذور إذا قادتك التعمق بقراءة التعليمات التنظيمية اللانهائية للبحث الطبي إلى الاقتناع بأن البحث الطبي لابد أن يشابه التدخين من حيث الإضرار بصحتك."

Hope T. Medical ethics: a very short introduction. Oxford: Oxford university press

يجب – حتى أخلاقياً – أخذ مصالح كل المرضى الذين يتلقون العلاج بعين الاعتبار، وليس فقط القلة التي تشارك بالتجارب المضبوطة (٦٠)، لذلك فإن مايقدم من معلومات حول التجارب يجب أن يكون مفصلاً على مقياس متطلبات المريض وتفضيلاته الشخصية، والتي قد يتغير بعضها مع مرور الوقت. ورغم أنه يجب توفير كل المعلومات عند الطلب، فإن الإصرار العقائدي على تقديم كافة المعلومات والحصول موافقة المريض في كل الظروف قد يخالف المنطق ويعيق الممارسة الطبية الجيدة (٦١). فلافرق بين المرضى الذين سيتم علاجهم ضمن التجارب السريرية وبين المرضى الذين سيتم علاجهم خارج التجارب السريرية من حيث كمية المعلومات التي يرغبون بها،

ولا من حيث مقدرتهم على فهمها ضمن الوقت المتاح، ولا من حيث درجة خوفهم وقلقهم. لذلك فإن إجبار الأطباء الساعين إلى تقليص الغموض المحيط بالعلاجات وتأثيراتها على تقديم كل المعلومات الممكنة قد يزعج ذلك النوع من المرضى الذين يفضلون أن "يتركوا الأمر للأطباء" (٦٢).

أخلاقيات منحازة

إذا جرب طبيب معالجة جديدة بقصد دراستها بعناية وتقييم حاصلها ونشر النتائج فإنه بذلك يقوم ببحث طبي، فنعتقد أن المشاركين بالبحث يحتاجون لحماية خاصة، مما يوجب مراجعة بروتوكول البحث من قبل لجنة لأخلاقيات البحث العلمي، وتمحيص نموذج موافقة المريض على المساهمة بالبحث، وربما اتخاذ قرار بمنع إجراء البحث. ولكن قد يقوم نفس الطبيب بتجريب نفس المعالجة الجديدة لمجرد اعتقاده بأنها نافعة لمرضاه ودون أن تكون لديه نية دراستها، فلا يصبح تجريبه في هذه الحالة بحثاً علمياً، مما يغنيه عن موافقة لجنة أخلاقيات البحث العلمي، ويمكنه من الحصول على موافقة المريض حسب شروط لا تحكمها إلا مخاطر المقاضاة بتهمة سوء الممارسة.

يبدو جلياً أن الحالة الثانية (غير البحثية) تعرض المرضى لمخاطر أشد من تلك التي تعرضهم لها الحالة الأولى (حالة البحث السريري الرسمي)، كما يبدو الطبيب في الحالة الأولى أكثر تحلياً بأخلاقيات المهنة لأنه يقوم بتقييم المعالجة بينما يكتفي الطبيب في الحالة الثانية باستخدام المعالجة مستنداً إلى تخرصات منقوصة. ولكن لأن القواعد الأخلاقية التي تسعى لحماية المريض تركز على تحصيل معارف يمكن تعميمها فإنها تضبط الباحث المسئول متناسية المغامر المتهور.

Lantos J. Ethical issues-how can we distinguish clinical research from innovative therapy? American Journal of Pediatric Hematology/Oncology 1994;16:72-5.

فبدلاً من الإصرار على تقديم كل المعلومات الممكنة، من الأفضل للمجلس الطبي العام الذي يراجع حالياً توجيهاته الخاصة بموافقة المريض أن يطالب بإتاحة كل الفرص لكل الذين تتم دعوتهم للمشاركة في التجارب السريرية للوصول بسهولة إلى كل المعلومات الممكنة. كما يفضل تنمية مقاربة مرنة تعتبر أن الثقة المتبادلة بين الطبيب والمريض هي حجر الأساس في كل استشارة طبية ناجحة، وتشجع الاستثمار في استراتيجية لتحسين مهارات التواصل لدى الكوادر الصحية. فالقدرة على شرح الغموض تتطلب بعض المهارات ودرجة معينة من التواصل من قبل الطبيب لأن سبب الغموض عادةً هو أنه لا أحد يعرف أي علاج أفضل. ورغم أنه لا يمكن تحديد العلاج الأفضل إلا بمشاركة المرضى بتجارب مضبوطة، فإنه كثيراً ما يشعر الأطباء بالحرج عندما يحاولون شرح ذلك لمرضى يدعونهم للمشاركة في تجربة سريرية (٦٣، ٦٤). إلا أن الرأي العام يتغير مضيئاً مهلة الاعتراف أمام أطباء متعجرفين يدعون العصمة عن الخطأ، ومطالباً بالتركيز على تدريب أطباء لا يشعرون بالحرج من الإقرار بإنسانيتهم وبحاجتهم لمشاركة المرضى في البحث العلمي الهادف إلى تخفيف الغموض عن طريق التأكد من تأثيرات مختلف الخيارات العلاجية.

مقاربة تفاعلية شخصية لموافقة المستنير

" صباح الخير سيدة جونز أنا الدكتور سميث. تفضلي بالجلوس. لا بد أن يكون طبيبك العام قد شرح لك أنه أحالك إلي بسبب عدم تحسن صعوبة التنفس التي أصابتك، وطلب مني بعض الاقتراحات لمساعدتك. أنا جاهز للمساعدة، ولكن ذلك يتطلب أن أراك عدة مرات خلال الأشهر القادمة لنعمل سوياً على تحديد أفضل علاج لحالتك.

سأكون أكثر قدرة على المساعدة إذا أخبرتيني عن أولوياتك و تفضيلاتك العلاجية، ولأن هذا هو لقاؤنا الأول أعتقد أنه من المفيد أن أقدم لك فكرة موجزة عن الطريقة التي سأحاول مساعدتك بها. يختلف المرضى بكمية المعلومات التي يرغبون بتقديمها إلى الطبيب أو بتلقيها منه. ويبدو أن معظم المرضى يتلقون من أطبائهم معلومات أقل مما يرغبون، بينما يفضل بعض المرضى عدم معرفة أمور يرى الأطباء أنها ضرورية للمريض. وحيث أننا لا نعرف بعضنا جيداً، فأنا أطلب مساعدتك لتحديد كمية المعلومات التي تريد الحصول عليها عن حالتك وعن الخيارات العلاجية الممكنة. سأعتمد عليك في دفعي إلى الكلام أكثر عندما تشعرين بأنني لا أقدم ما يكفي وفي أن توقفيني عندما ترين بأنني أسرف في الكلام. يجب أن تعلمي أنني لن أكذب في الرد على أي سؤال مباشر منك، وأنني عندما لا أعرف جواباً لسؤالك سأفعل ما بوسعي كي أجده لك. هل ترين في ذلك سبيلاً مقبولاً للمتابعة؟"

Oxman AD, Chalmers, Sackett DL. A practical guide to informed consent to treatment. British Medical Journal 2001;323:1464-6.

لعل أكبر عثرة تعيق مشاركة كل من المرضى والأطباء في التجارب السريرية هي عدم فهمهم لمبدأ التعشية (أو العشوائية) ولسبب ضرورته ولقيمته العملية (انظر الفصل ٣)، مما يسلب الضوء مجدداً على الضرورة الملحة لفتح مجال الوصول إلى معلومات مكتوبة وواضحة عن التجارب السريرية وعن الأسباب التي توجب إجراءها. ولهذه الضرورة وجهان هامين، أولهما نشر ثقافة عامة تحسن فهم التجارب المضبوطة العشوائية وموجبات إجراءها، وثانيهما تقديم معلومات كافية عن سبب دعوة المريض لتقبل العلاج ضمن تجربة سريرية ما. لذلك يجب توفير نشرات عن الحاجة إلى التجارب السريرية في ردهات الانتظار في العيادات بهدف نشر بذور المعرفة بين المرضى وتخفيف صدمة دعوتهم للانضمام إلى تجربة سريرية. ويجب الترويج للتجارب المضبوطة على أنها شراكة بين الأطباء وبين المرضى هدفها تحسين خيارات العلاج ونوعية الحياة. كما يجب بعد ذلك إعلام المرضى المدعويين للمشاركة في تجربة ما عن الأسباب التي تجعلهم مؤهلين للمشاركة وعن متطلبات المشاركة.

نود أن نرى ذلك اليوم الذي لا تسبب دعوة المريض فيه إلى المشاركة مفاجأة له، بل يبادر فيه المريض تلقائياً بالسؤال عن التجارب التي هو

مؤهل للمشاركة فيها (٦٦)، وبالحكم عما إذا كانت أسئلة البحث المطروحة هامة بالنسبة له أم لا.

شرح مبسط للعشوائية

"العشوائية هي تقليل الانحياز وتأكيد تشابه مرضى مجموعتي المقارنة بكل العوامل المعروفة والمجهولة، والغاية منها التأكد من أن الفوارق الملاحظة في حاصل المجموعتين هي نتيجة لتأثير العلاج وليس لأن مرضى إحدى المجموعتين مختلفين عن مرضى المجموعة الثانية.

تلغي العشوائية أيضاً إمكانية قيام الطبيب - بقصد أم بدون قصد - بتعيين علاج ما لصنف معين من المرضى وتعيين العلاج الثاني لصنف آخر من المرضى، كما تلغي إمكانية أن ينتقي صنف من المرضى علاجاً ما بينما ينتقي صنف آخر من المرضى العلاج الآخر."

Harrison J. Presentation to consumers 'Advisory group for clinical trials' 1995.

الأخلاق ولجان الأخلاقيات ومصالح المرضى

من الغريب أن علماء الأخلاقيات ولجان أخلاقيات البحث العلمي قد ساهموا باستمرار ازدواجية المعايير في مسألة موافقة المريض على استخدام علاج مازالت تأثيراته غامضة (٦٧). فغالبا ما يبدو علماء الأخلاقيات مهتمون بحماية "الضعفاء" أكثر من اهتمامهم بتشجيع

المرضى بشكل صحيح على المساهمة بشراكة عادلة. ولكن، وكما لاحظ أحد علماء الأخلاقيات الطبية، "إذا أراد علماء الأخلاقيات وغيرهم أن ينتقدوا شيئاً في التجارب السريرية فعليهم البحث عن الأعمال الناقصة علمياً وعن إعادة اختراع الدولاب، وأهم من ذلك عن الاستثناءات غير المبررة وعن الهدر غير المنطقي للموارد. أما الجدل الدائر حالياً فيعاني من فشل تذكر سبب إجراء التجارب، ألا وهو التأكد من سلامة العلاجات المستعملة ومن أنها أحسن فعلاً من بدائلها. فالأخلاقيات لا تتجزأ، كما لا تتجزأ التجارب". (٦٨)

ولدت لجان أخلاقيات البحث العلمي - وهي لجان مستقلة تقيّم الأوجه الأخلاقية لمقترحات الأبحاث الجديدة - من رحم العديد من فضائح تجارب لا أخلاقية فعلاً بدأ تطبيقها على البشر في الثلاثينيات. وما زال لهذه اللجان دور هام في حماية البشر من الإساءات المرتكبة باسم البحث العلمي، وفي تمحيص أنماط البحوث المصممة لزيادة المعرفة العلمية. لكن يصبح ماتقدمه هذه اللجان للمرضى من خدمات ضئيلة عندما يتعلق الأمر بتقييم العلاجات في سياق تجارب مضبوطة لأنها لم تشكل أصلاً بهدف تقييم جدوى العلاجات، ولم يرسم لها دور أولي في ذلك التقييم (٦٩)، فهي:

مرشد جيد للتجارب المضبوطة يقوده المرضى

بعد تأسيس السجل العالمي للتجارب (www.controlled-trials.com) يمكن التفكير بإنشاء "مرشد التجارب المضبوطة الجيدة" وهو مرشد الكتروني يقوده المرضى بهدف مساعدة البشر الذين يفكرون بالمشاركة في التجارب على اتخاذ قرارات مستنيرة. فقد تتناول تعليقات المرضى في ذلك المرشد، مثلاً، أهمية الأسئلة التي تحاول التجربة الإجابة عليها، وما إذا كانت أبحاث سابقة قد أجابت عليها بشكل وافٍ، وما إذا كان تصميم التجربة متيناً علمياً وأخلاقياً، وما إذا كانت الحواصل الأولية المنتقاة مهمة للمرضى، وما إذا كان قد تم الترتيب لتوصيل نتائج البحث إلى الذين شاركوا فيه. قد يساعد تجنيد نفوذ المستهلك بهذه الطريقة على إعادة توجيه جدول أعمال البحث السريري كي يخدم مصالح المرضى بصورة أفضل، بنفس الطريقة التي ساعد عبرها كتاب شيلا كيتزينغر " دليل الولادة السليمة" على جعل مشافي التوليد البريطانية أكثر اطلاعاً على نظرة المواطنين إلى الرعاية التي كانت تقدم في كل من تلك المشافي.

Chalmers I. A patient-led Good Controlled Trials Guide• Lancet 2000;356:774.

- لم تميز بشكل كاف بين أبحاث تقييم تأثيرات علاجات قلما استخدمت (وربما لم ترخص أبداً) وأبحاث على علاجات مستعملة بشكل واسع.
- فعلت القليل، أو لم تفعل شيئاً، للفت الانتباه إلى ازدواجية معايير موافقة المرضى على العلاج التي ناقشناها أعلاه.
- لم تتأكد من أن مقترحات الأبحاث الجديدة مبنية على مراجعات منهجية لما هو متوفر من أبحاث.
- لم تطالب الباحثين بالتصريح عن تضارب المصالح.
- لم تفعل أي شيء لتخفيف الانحياز الناجم عن عدم نشر نتائج بعض الأبحاث.

هناك تساؤلات جدية عن مدى خدمة لجان أخلاقيات البحث لمصالح المواطنين، مما دفع الخدمات الصحية الوطنية لمطالبة تلك اللجان بإتاحة نتائج كل البحوث والدراسات الموافق عليها للجميع. فمثلاً، يجب على كل لجنة لأخلاقيات البحث العلمي حفظ سجل بكل مقترحات الأبحاث المعروضة عليها، وأن تطلب من الباحثين تقريراً ختامياً خلال مدة أقصاها ثلاثة أشهر. غير أنه لا يزال هناك الكثير من التقصير الذي يجب تلافيه لضمان كفاية وشفافية عمل لجان أخلاقيات البحث العلمي. عندها فقط سيثق المرضى المدعوون للمشاركة

بأبحاث علمية حول تأثيرات العلاج بجدارة تلك الأبحاث وبأن مساهمتهم فيها ستكون مفيدة.

يجب أن لا يكون البحث العلمي منفصلاً عن الممارسة السريرية "يجب من وجهة نظر أخلاقية اعتبار الأبحاث السريرية مكتملة للممارسة السريرية. وينطبق ذلك على أنماط الرعاية الجديدة التي يؤمل أن تكون مفيدة (ولكن مازالت احتمال فائدتها أو ضررها مجهولاً)، وعلى أنماط الرعاية المستخدمة لفترة أطول من الزمن ولكن دون إثبات قيمتها. ومن الأولويات الأخلاقية في الخدمات الصحية الوطنية توظيف الموارد المحدودة لخير كل الذين ترعاهم"

Advisory Group on Health Technology Assessment, Assessing the Effects of Health Technologies: Department of Health, 1992, p25.

نقاط رئيسية

- غموض تأثيرات العلاجات مسألة شائعة.
- عندما لا يتمكن أحد من توضيح غموض هام في تأثير العلاج، يجب اتخاذ خطوات تخفف ذلك الغموض.
- لا بد في هذا المجال من التقييم والتوثيق الدقيق، ومن التجارب السريرية جيدة التنفيذ.
- لا تخدم ازدواجية معايير الموافقة على علاج جديد ضمن أو خارج التجارب السريرية مصالح المرضى.
- يمكن عمل الكثير لمساعدة المرضى على المشاركة في تخفيف غموض تأثيرات العلاجات.
- لا تخدم لجان أخلاقيات البحث العلمي حالياً مصالح المرضى بشكل فعال.

البحث العلمي السريري: الجيد و السيئ و غير اللازم

ركزنا في الفصول السابقة على الأسباب التي تستدعي تصميم الأبحاث العلمية بشكل سليم وموجه للإجابة على أسئلة تهم المرضى والجمهور. فنتائج الأبحاث العلمية التي تجيب على أسئلة هامة هي مصدر فخر ورضى للجميع، حتى لو لم تتحقق الفوائد التي كانت مرجوة، إذ يكفي تخفيف الغموض واكتساب معارف جديدة. هناك الكثير من الأبحاث السريرية الجيدة، والتي تتحسن باطراد مع الالتزام بمعايير التصميم والنشر. ولكن مازالت بعض الأبحاث السيئة وغير اللازمة تجرى وتنتشر لأسباب مختلفة.

أبحاث جيدة

تعتبر النشبة الدماغية من الأسباب الرئيسية للموت وللإعاقة المديدة، إذ يتوفى واحد أو اثنين من كل ستة مرضى يصابون بالنشبة للمرة

الأولى، ويرتفع هذا المعدل إلى أربعة من ستة في النشبات التالية التي يحدث معظمها خلال عام من النشبة الأولى ويصيب نفس المنطقة الدماغية. ومن الأسباب المؤهبة للنشبة الدماغية تضيق الشريان السباتي بعصائد من مواد دسمة تغطي باطن الشريان وتفصل أحياناً لتسري مع الدم فتسد شرايين أصغر مسببة النشبة. لذلك فقد بدأ الجراحون في خمسينيات القرن العشرين بإجراء عملية جراحية تعرف باسم خزع باطن الشريان لإزالة تلك العصائد على أمل تخفيف خطر النشبة. وبالطبع فإن لتلك العملية مضاعفاتها، مثلها في ذلك مثل غيرها من العمليات الجراحية، مما يجعل الموازنة بين مخاطرها ومنافعها أمراً هاماً وحيوياً بالنسبة للمرضى وللأطباء. ولكن، ورغم انتشار عملية خزع باطن الشريان بشكل متزايد، لم يتم القيام بتجارب مضبوطة عشوائية لتقييم مخاطرها ومنافعها إلا في الثمانينيات، حين تم إجراء تجربتين جيدتي التصميم للمقارنة بين الجراحة وبين أفضل العلاجات غير الجراحية المتوفرة - واحدة في أوربة والأخرى في شمال أمريكا - على مرضى عانوا مسبقاً من أعراض تضيق الشريان السباتي (نشبة صغرى أو أعراض عابرة شبيهة بالنشبة). شارك آلاف المرضى في هاتين التجربتين المدينتين، ونشرت النتائج في التسعينيات فأظهرت أن الجراحة تقلل خطر كل من النشبة والوفاة، وأن الفائدة تتعلق بدرجة تضيق الشريان السباتي. فقد كان الميزان في

غير صالح المرضى المصابين بتضييق طفيف لأن الجراحة قد تسبب النسبة عندهم. وقد كان لهذه النتائج المهمة تأثير مباشر على الممارسة السريرية (٧٠، ٧١).

من الأمثلة الأخرى على الأبحاث الجيدة تجربة عادلة أجريت بهدف توضيح غموض كان يلف تدبير أحد اختلاطات الحمل. إذ تؤدي اختلاطات الحمل إلى وفاة حوالي ستمائة ألف امرأة سنوياً في مختلف أنحاء العالم، ويحدث معظم هذه الوفيات في البلدان النامية بسبب نوب اختلاجية ترافق الحمل وتعرف باسم الإرجاج الحلمي. والإرجاج الحلمي مرض مدمر يمكن أن يفتك بكل من الأم ووليدها. أما في الحالة التي تؤهب للإرجاج والتي تعرف بماقبل الإرجاج (أو الانسمام الحلمي) فتصاب النساء بارتفاع ضغط الدم وبظهور البروتين في البول.

أظهرت تجربة سريرية عام ١٩٩٥ أنه يمكن إيقاف الاختلاجات المتكررة عند النساء المصابات بالإرجاج الحلمي عن طريق حقن سلفات المغنيزيوم، وهو دواء بسيط وزهيد الثمن (انظر الفصل ٦). كما أظهرت نفس التجربة أن سلفات المغنيزيوم أفضل من بقية الأدوية المضادة للإختلاج في إيقاف اختلاجات الإرجاج الحلمي. لذا فقد اقتنع

الباحثون بأنه من الأهمية بمكان معرفة ما إذا كانت سلفات المغنيزيوم قادرة على الوقاية من الاختلاجات عند النساء في حالة ما قبل الإرجاج. وكانت تجربة Magpie التي صممت للإجابة على هذا السؤال انجازاً ضخماً حيث اشتملت على أكثر من ١٠٠٠٠ امرأة حامل بحالة ما قبل الإرجاج في ٣٣ بلداً في مختلف أصقاع الأرض. قدمت لكل الحوامل المشاركات في تلك التجربة الرعاية الصحية المعتادة وأضيفت إليها حقن سلفات المغنيزيوم عند نصف الحوامل بينما أعطي النصف الآخر حقن الغفل (علاج وهم). كانت نتائج التجربة واضحة ومقنعة، فقد خفض إعطاء سلفات المغنيزيوم خطر الإصابة بالاختلاجات الإرجاجية إلى أقل من النصف، إضافة إلى أنه قد يخفض خطر وفاة الأم، ولكن دون أن يخفض خطر وفاة الوليد. وباستثناء بعض التأثيرات الجانبية الطفيفة، لم يظهر ما يدل على أن سلفات المغنيزيوم ضارة لا للأم ولا للوليد (٧٢، ٧٣).

خبرتي في تجربة Magpie

" لقد كنت سعيدة حقاً لمشاركتي بمثل هذه التجربة الهامة، فقد أصبت في الأسبوع الـ ٣٢ من الحمل بتورم تطور بسرعة إلى أن تم تشخيص إصابتي بالانسمام الحلمي وقبولي في المشفى في الأسبوع ٣٨. ولدت ولادة قيصرية وبحمد الله تعافيت وتعافى مولودي بشكل كامل. الانسمام الحلمي حالة مخيفة، وأمل أن تفيد نتائج التجربة جميع الأمهات كما أفادتني شخصياً."

كلير جيليس ، مشاركة في تجربة Magpie

MRC News Release. London: MRC, May 31, 2002

تنتج الأبحاث الجيدة نتائج تغير بشكل هام حياة الأطفال المصابين بفيروس نقص المناعة البشري (HIV)، الذين يموت منهم أكثر من ١٠٠٠ طفل يومياً حول العالم بسبب HIV والأمراض المتعلقة بالايديز. ومن أكثر أسباب موت الأطفال شيوعاً الانتانات الجرثومية، مثل ذات الرئة، المرافقة لضعف مناعة الطفل. ومن الأدوية سهلة التوفير وقليلة التكلفة التي تستخدم منذ سنوات طويلة في علاج الانتانات الصدرية غير المتعلقة بالايديز عند الأطفال وعند البالغين دواء كوتريموكسازول، وهو صادٌ أظهرت بعض الدراسات أنه قد يقلل الإصابة بالانتانات الجرثومية عند بالغين مصابين بالايديز (٧٤).

أدى ظهور براهين أولية على أنه يمكن أيضاً تخفيف الإصابة بالانتانات عند الأطفال المصابين بـ HIV بمجموعة من الباحثين البريطانيين إلى التعاون مع زملاء في زامبيا لإجراء اختبار لجدوى كوتريموكسازول كدواء وقائي من الانتانات عند الأطفال المصابين بـ HIV. تضمنت تلك الدراسة الضخمة مقارنةً بين كوتريموكسازول والغفل عند ٥٠٠ طفل في زامبيا لمدة عامين اعتباراً من العام ٢٠٠١، واتضح نتائجها بأسرع مما كان متوقعاً. فقد خفض كوتريموكسازول وفيات الأطفال المتعلقة بالايديز بنسبة ٤٣% و قلص الحاجة لدخول المشفى بنسبة ٢٣%. لذلك فقد أوصت اللجنة المستقلة

المكلفة بتدقيق النتائج بإيقاف التجربة عند تلك النقطة، مما أدى مباشرةً إلى إعطاء كوتريموكسازول لجميع الأطفال المشاركين بالتجربة بمبادرة من الحكومة الزامبية. أما النتيجة الأهم فكانت تغيير منظمة الصحة العالمية واليونسيف لنصيحتها المتعلقة بالأدوية المجدية عند الأطفال المصابين بـ HIV (٧٥،٧٦).

أبحاث سيئة

من المؤسف أن الأبحاث العلمية ليست كلها جيدة أو لازمة. خذ مثلاً الحالة المزعجة المعروفة بعُسر التأتُر الآجل، وهي تأثير جانبي للعلاج طويل الأمد بالأدوية المضادة للذهان التي توصف للاضطرابات النفسية، وخصوصاً مرض الفصام. يمتاز عُسر التأتُر الآجل بحركات لاإرادية متكررة في الفم والوجه مثل التكشير ومص الشفاه وإخراج اللسان بشكل متكرر ومص أو نفخ الخدين. وقد يترافق ذلك بنفض اليدين والقدمين. وتحدث هذه التأثيرات الجانبية عند واحد من كل خمسة مرضى يتناولون مضادات الذهان لأكثر من ثلاثة أشهر.

بدأ بعض الباحثين في التسعينيات مراجعة منهجية للتعرف على العلاجات التي تم استخدامها لعلاج عُسر التَّأثر الآجل خلال السنوات الثلاثين الماضية، وعندما نشروا نتائجهم عام ١٩٩٦ بدت عليهم الدهشة لأنهم وجدوا ٥٠٠ تجربة مضبوطة عشوائية على ٩٠ دواءً مختلفاً، ولكن دون أن ينتج عن أي من هذه التجارب أية بيانات مفيدة. فقد اشتمل بعض تلك التجارب على عدد ضئيل من المرضى لا يكفي لإعطاء نتائج موثوقة، وأعطى العلاج في تجارب أخرى لمدة وجيزة أفقدت التجربة مغزاها (٧٧).

أجرى أولئك الباحثون مراجعة منهجية لمحتوى ونوعية التجارب المضبوطة المتعلقة بعلاج الفصام بشكل عام، فخاب أملهم من التجارب التي راجعوها والتي بلغ عددها الألفين. مما لاشك فيه أن الأدوية قد حسنت على مر السنين بعض جوانب حياة البشر المصابين بالفصام، إذ يمكنهم الآن العيش في بيوتهم ووسط مجتمعاتهم. ولكن معظم التجارب الدوائية التي أجريت في التسعينيات (وحتى الآن) كانت على مرضى المشافي العقلية، مما يجعل أهميتها بالنسبة للمرضى خارج المشافي غامضة. يضاف إلى ذلك تباين شديد في طرق تقييم النتائج، فقد وجد الباحثون أنه تم اختبار ٦٠٠ علاج – معظمها أدوية ولكن بعضها غير دوائي مثل العلاج النفسي – في

تجارب استخدم فيها ٦٤٠ مقياساً مختلفاً لقياس النتائج، واستخدم ٣٦٩ منها لمرة واحدة فقط. لذلك فقد استعصت مقارنة حواصل التجارب المختلفة، وتعذر على الأطباء وعلى المرضى تفسير النتائج. كما وجد الباحثون سلسلة طويلة من المشكلات، مثل كون العديد من الدراسات أصغر حجماً وأقصر مدةً من أن يكفي لإعطاء نتائج مفيدة، أو مقارنة علاج دوائي جديد بدواء مشهور بتأثيراته الجانبية، مما يجعل التجربة غير عادلة بشكل فاضح، مما جعلهم يستنتجون أن نصف قرن من الدراسات السيئة من حيث النوعية والمدة والفائدة السريرية قد ترك المجال مفتوحاً أمام تجارب جيدة التخطيط والتنفيذ والنشر (٧٨).

فضل المعرفة

"من الضروري تجنب التشاؤم حتى لو كان البرهان على فعالية التداخلات معدوماً أو سيء النوعية. فالمراجعات المنهجية توضح وجود أو غياب البرهان عالي الجودة، فتضيف في الحالتين إلى معارف الأطباء والباحثين ومقرري السياسة الصحية والمرضى."

Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and Tardive Dyskinesia. Lancet 1996;347:1696-7.

من المهم في الأبحاث العلمية تقييم الحاصل الذي يعتبره المرضى هاماً بالنسبة لهم. ويمكن توضيح هذه الأهمية بشكل سلبي جداً بمثال

من التجارب المبكرة لإستخدام التخدير فوق الجافية لتخفيف آلام المخاض عند النساء. فقد قام باحثون في التسعينيات بمراجعة منهجية للتجارب المضبوطة للتخدير فوق الجافية مقارنةً بطرق أخرى لتخفيف ألم المخاض، فقدروا أنه رغم أن التخدير فوق الجافية قد استخدم لملايين النساء خلال السنوات العشرين الماضية فإن عدد اللواتي اشتركن في مقارنات غير منحازة كان أقل من ستمائة امرأة. ولم يعثروا على أكثر من تسع تجارب مقارنةً أمكن تحليل نتائجها بثقة وكان من الشائع فيها مقارنة مستويات هرمونات ومواد أخرى يعتقد عموماً أنها تعكس شدة الكرب أثناء المخاض، إضافةً إلى تركيز بعض الاهتمام على حاصل الوليد. ولكن، وباستثناء دراستين فقط، غاب عن تلك المقارنات سؤال النسوة المعنيات عن شدة ما شعرن به ألم، وبعبارة أخرى فقد أغفل القائمون على تلك التجارب حاصلاً ذو أهمية كبرى للنساء المعنيات ألا وهو هل تم تخفيف آلام المخاض أم لا (٧٩).

شرحنا في الفصل ٣ كيف أن النشر الانتقائي لنتائج الأبحاث يتسبب في انحيازات خطيرة، فقد تطوى بعض الدراسات "السلبية" ويخفى أثرها تماماً إذا لم تتوافق نتائجها مع توقعات الباحثين أو الممولين. أما عندما تكون بعض نتائج البحث "إيجابية" وبعضها "سلبية" فقد يلجأ

القائمون عليها إلى نشرها بشكل انتقائي يستبعد النتائج التي لا تدعم تفسير الباحث أو الممول لتأثيرات العلاج الخاضع للتجريب، وهذا عمل لا يمكن الدفاع عنه بسبب ماينجم عنه من انحياز. فقد نشرت مجموعة من الباحثين أول تقييم معمق لهذا النوع من انحياز النشر عام ٢٠٠٤ (٨٠) بعد مراجعة مئة تجربة عشوائية أمكن الحصول على نسخ من بروتوكولاتها - أي خطط تنفيذها - ومن أية تعديلات لتلك البروتوكولات، مما مكن من تحديد الحواصل التي خطط القائمون على التجربة للحصول عليها. وكان لمقارنة تلك الحواصل المحددة سلفاً قبل بدء التجارب بالحواصل المصرح عنها في المقالات التي نشرت فعلاً عن نفس التجارب المئة وقع المفاجأة. فقد أغفلت المقالات المنشورة ذكر نصف الحواصل المتعلقة بالتأثيرات النافعة للعلاجات المختبرة وتلثي الحواصل المتعلقة بتأثيراتها الضارة. أتبع الباحثون بحثهم بإرسال استبيان إلى القائمين على تلك التجارب للاستفسار عن الحواصل التي لم تنشر، وتلقوا ردوداً من أقل من نصف المعنيين تضمن أغلبها إنكاراً تاماً لوجود الحواصل المفقودة رغم الدليل القاطع على وجودها عند بدء التجربة، فقد كانت مذكورة في البروتوكولات وأحياناً في قسم "طرائق البحث" من المقالات المنشورة. وللقضاء على هذه الممارسة السيئة طالب الباحثون بإدراج كافة التجارب

المخطط لها مع بروتوكولاتها في سجل متاح للتدقيق من قبل أي مواطن.

عواقب الأبحاث السيئة

"يعمل انحياز النشر الإنتقائي للنتائج جنباً إلى جنب مع انحياز عدم نشر دراسات كاملة، ولذلك عواقب عديدة. فهو يزيد انتشار (تواتر) نتائج زائفة تقود مراجعي الأدب الطبي إلى المغالاة في تقدير تأثير المداخلات. وأسوأ تلك العواقب بالنسبة للمرضى وللأطباء ولمقرري السياسة الصحية هو أن يتم الترويج لمداخلات غير فعالة أو ضارة، أو الترويج لعلاج باهظ التكاليف على أنه أفضل من بدائله الأقل كلفةً في حين أنه ليس أفضل منها فعلياً."

Chan A-W, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gotzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: Comparison of protocols to published articles. Journal of the American Medical Association 2005;291:2457-65.

أبحاث لا لزوم لها

هنالك أبحاث قد تكون جيدة أو سيئة، ولكنها لا لزوم لإجرائها أصلاً، منها مثلاً بحث أجري على الخدج (الأطفال المولودين قبل أوانهم). فقد تكون رئة الطفل المولود قبل أوانه ناقصة النمو، مما يعرضه لمخاطر مهددة لحياته مثل متلازمة الكرب التنفسي. وقد توفرت في

مطلع الثمانينيات براهين دامغة على أن إعطاء دواء ستروئيدي للحامل المعرضة للولادة المبكرة يقلل من تواتر حدوث متلازمة الكرب التنفسي ومن وفيات الأطفال المولودين حديثاً. ومع ذلك فقد نتالت خلال العقد التالي تجارب قارنت بين الدواء الستروئيدي وبين الغفل أوعدم العلاج. ولو أن نتائج التجارب السابقة كانت قد تمت مراجعتها منهجياً ودمجها بطريقة التحليل البعدي (انظر الفصل ٣) لبينت البراهين المتراكمة أنه لم تكن هنالك حاجة لمزيد التجريب، ولألغت الحاجة إلى البدء بكثير من التجارب التي أجريت لاحقاً.

ذكرنا في الفصل ١ مثلاً آخر عن تجارب على الدواء نيموديبين لم يكن لها لزوم لكنها أجريت أيضاً بسبب عدم جمع وتحليل نتائج ماسبقها من دراسات. فقد تم تجريب نيموديبين على مرضى النسبة بهدف تخفيف شدة الأذية الدماغية قبل إجراء مراجعة منهجية للأبحاث ذات الصلة، وقبل تمحيص نتائج التجارب الحيوانية بدقة. فقد وصفت نتائج الدراسات الحيوانية بأنها "مشجعة" مما قاد إلى التجريب على مرضى النسبة، في حين أظهرت المراجعة المنهجية أن نتائج تلك التجارب الحيوانية كانت هزيلة جداً بسبب ما عانته من مشاكل واضحة مثل انعدام العشوائية والتعمية (٨١).

هناك مثال آخر على أبحاث لم تكن لازمة ولكنها أجريت على مرضى خضعوا لتداخل جراحي على أمعائهم. فقد نفذت عام ١٩٦٩ تجربة لدراسة ما إذا كانت الصادات مقارنةً بالغفل تقلل من خطر الوفاة بعد التداخل الجراحي، ولكنها كانت تجربة صغيرة فأعطت نتائج غير حاسمة، مما استدعى بشكل منطقي إجراء تجارب أخرى في السبعينات لتخفيف هذا الغموض. أكدت البراهين المتراكمة من نتائج تلك التجارب في أواسط السبعينيات أن الصادات تقلل من خطر الوفاة بعد التداخل جراحياً على الأمعاء، ولكن استمرت لجان أخلاقيات البحث العلمي بمنح الموافقات على إجراء تجارب إضافية خلال الثمانينيات، واستمر الباحثون بتنفيذ تجارب تحاول الإجابة على نفس السؤال الذي أصبح جوابه واضحاً. وكننتيجة لذلك حرم نصف المرضى المشاركين في التجارب من علاج ثبت أنه يخفف خطر الموت بعد العملية. كيف حدث ذلك؟ التفسير الأرجح هو أن القائمين على التجارب اللاحقة لم يراجعوا البراهين المتراكمة مراجعةً منهجيةً، ولم يقدموا نتائج أبحاثهم الجديدة في سياق مراجعة تحديتية لكل البراهين ذات الصلة. ومن الواضح أن لجان أخلاقيات البحث العلمي لم تطالب الباحثين بإجراء تلك المراجعة قبل السماح بإجراء التجارب اللاحقة. بعبارة أخرى لم يضع الباحثون ولا لجان أخلاقيات البحث مصلحة المرضى أولاً.

نقاط رئيسية

- تهدر الأبحاث غير اللازمة الوقت والجهد والمال وبقيّة الموارد
- لا يجب البدء ببحث جديد إلا إذا تبين لزومه من مراجعة منهجية لما سبقه من أبحاث
- يجب استخدام براهين الأبحاث الجديدة لتحديث المراجعة المنهجية لكل الأبحاث ذات الصلة

أبحاث أقل

أبحاث أفضل

إبحاث سليمة الموجبات

تحت عنوان مثير هو " فضيحة البحث الطبي الهزيل " (٨٣)، دعى كاتب افتتاحية المجلة الطبية البريطانية قبل عدة سنوات إلى تقليل عدد الأبحاث العلمية وإلى تحسين نوعيتها وإلى التأكد من سلامة الأسباب الموجبة للقيام بها، وقد كانت دعوته هذه نتيجة لإنزعاجه من نفس الأمور التي ناقشناها في الفصول السابقة.

أبحاث أقل

لمعظم الباحثين ومؤسسات دعم البحث الطبي هدف معلن واضح هو تقديم معلومات تحسن صحة البشر. ولكن كم من ملايين المقالات

الطبية التي تنشر سنوياً يسهم فعلاً إسهاماً مفيداً في الوصول إلى هذا الهدف النبيل؟.

جبل من المعلومات

" ينشر سنوياً أكثر من مليوني مقال في الأدب الطبي- الحيوي في أكثر من ٢٠٠٠٠ مجلة، أي فعلياً جبل صغير من المعلومات ... فلو كومت (المقالات) لبلّغ ارتفاعها ٥٠٠ متر."

Mulrow CD. Rationale for Systematic reviews. In: Chalmers I, Altman CD, eds. Systematic reviews. London: BMJ Books, 1995.

حاول باحثون في بريستول إيجاد جواب لهذا السؤال عن طريق طرح سؤال أكثر تحديداً: "ما هي درجة تناول الأبحاث العلمية في مجال التهاب المفصل والعظم لمسائل تهم المرضى المصابين بهذا المرض والكوادر الصحية التي ترعاهم؟". طرح هذا السؤال على أربع مجموعات تشاورية اشتملت الأولى على مرضى والثانية على أطباء مفاصل والثالثة على معالجي فيزيائيين والرابعة على أطباء أسرة، فأجمع أعضاء هذه المجموعات على توضيح أنهم لا يريدون المزيد من تجارب ترعاها شركات الأدوية لمقارنة المزيد من الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب بالغفل، وأنهم بدلاً من التجارب الدوائية يرغبون بتقييم صارم للعلاج الفيزيائي وللجراحة وللإستراتيجيات التعليمية والتأقلمية التي قد تزيد مقدرة المرضى على

التعايش مع هذه الحالة المزمنة والمعيقة والتي كثيراً ماتكون مؤلمة. وبالطبع فإن أنماط العلاج والتدبير هذه لاتفسح نفس المجال الذي تفسحه الأدوية للإستغلال التجاري، مما يؤدي إلى تجاهلها عادةً. هناك أمثلة كثيرة في مجالات أخرى للأبحاث العلاجية على عدم تناغم المسائل التي يعالجها الباحثون مع مايمهم المرضى والأطباء فعلاً من تأثيرات علاجية (٨٥، ٨٦، ٨٧)، مما يدفع للاعتقاد بأن عدم التناغم هو القاعدة و ليس الاستثناء. فنادرأ ما تؤدي تغييرات طفيفة في صيغة الدواء الكيماوية إلى دواء جديد له تأثيرات أفضل جذرياً، ولكن يسيطر هذا النوع من الدراسات على أبحاث علاج التهاب المفاصل وغيره من الأمراض، ويا له من هدر للموارد.

كيف وصلت الأمور إلى هذا الحال المزري؟ أحد الأسباب هو تأثر ما يدرسه الباحثون بعوامل خارجية (٨٨)، فالصناعات الدوائية، مثلاً، تدعم الأبحاث التي تلبى غايتها المبدئية وهي تلبية التزاماتها الطاغية تجاه مالكيها وليس تجاه المرضى والأطباء، ومايجذب التجارة هو الأسواق الكبيرة مثل النساء الحائرات بخصوص العلاج الهرموني التعويضي، والبشر الذين يعانون من الاكتئاب أو القلق أو التعاسة أو الألم. ولكن نادراً ما أدت هذه المقاربة التجارية في العقود الأخيرة إلى الإتيان بعلاجات جديدة هامة حتى لأمراض "الأسواق الجماهيرية".

وكل ما أنتجته الصناعة هو اكتشاف المزيد من المركبات المتشابهة التي تنتمي إلى نفس الفئة الدوائية، والتي أصبحت تسمى أدوية "أنا أيضاً". مما يذكر برغيف الخبز الذي قد يتوفر بأشكال متعددة. فلا عجب أن انفاق الصناعة الدوائية على التسويق يفوق انفاقها على الأبحاث.

ولكن كيف تستطيع الصناعات الدوائية دفع الأطباء لوصف هذه المركبات الجديدة بدلاً مما هو متوفر من بدائل أقل تكلفة؟. الإستراتيجية المعتادة هي تمويل العديد من مشاريع الأبحاث الصغيرة التي تبين أن إعطاء الأدوية الجديدة أفضل من عدم إعطاء أي دواء، مع تجنب إجراء أية أبحاث للتعرف على ما إذا كان الدواء الجديد أفضل من الأدوية المتوفرة أم لا. ومن المؤسف أن الشركات لا تجد صعوبة في إيجاد أطباء مستعدين لتوريط مرضاهم في هذه المغامرة العقيمة، بل غالباً ما يقوم نفس الأطباء بالترويج للمنتج الذي تم تجريبه بهذه الطريقة (٨٩). وقد تنبه المعلقون في مجلات طبية محترمة مثل اللانست (٩٠) إلى الحوافز المنحرفة التي تقود بعض القائمين على الأبحاث السريرية، وإلى تزايد العلاقات المشبوهة بين الجامعات وبين الصناعات الدوائية، فتسائل أحد كتاب افتتاحيات مجلة نيو انكلاند الطبية بحدة: " هل الطب الأكاديمي معروض للبيع؟" (٩١). ومما

يزيد الطين بلة أن السلطات المسؤولة عن منح تراخيص الأدوية تصر على مقارنة الدواء الجديد بالغفل وليس بالأدوية الفعالة المتوفرة.

تأثير أدوية "أنا أيضاً" في كندا

"نجم معظم (٨٠%) زيادة الإنفاق على الأدوية في كولومبيا البريطانية بين عامي ١٩٩٦ و ٢٠٠٣ عن استخدام مركبات دوائية جديدة محمية تجارياً لم تختلف فوائدها اختلافاً هاماً عن فوائد بدائل أقل كلفة كانت متوفرة قبل ١٩٩٠. إن تزايد ارتفاع كلفة أدوية "أنا أيضاً" هذه إلى أسعار تتجاوز بكثير أسعار بدائلها التي اختبرها الزمن يتطلب تمحيصاً دقيقاً. ويمكن توفير أموال قد توجه للإنفاق على احتياجات أخرى للرعاية الصحية عن طريق مقارنة تسعير الأدوية بطريقة مماثلة لتلك المطبقة في نيوزيلندا. فلو كان نصف أدوية "أنا أيضاً" التي استهلكت في كولومبيا عام ٢٠٠٣ مسعراً بصورة تنافسية مع بدائله الأقدم لتم توفير مبلغ ٣٥٠ مليون دولار (أي ٢٦% من مجمل الإنفاق على الأدوية) وهو مبلغ يكفي لدفع رواتب أكثر من ألف طبيب جديد.

بما أن لائحة الأدوية العشرين الأكثر مبيعاً في العالم تتضمن مركبات جديدة محمية تجارياً من أدوية تنتمي إلى فئات دوائية عريقة ... فمن المرجح أن أدوية "أنا أيضاً" تسيطر على ميول الإنفاق في معظم الدول المتقدمة"

Morgan SG, Bassett LL et al. 'Breakthrough' drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. British Medical Journal 2005;331:815-6.

ربما لا تكون الأولويات التجارية هي العامل الوحيد المسبب لإنحراف أنماط البحث الطبي الحيوي بعيداً عن مصالح المرضى. أذ يعتقد الكثير من العاملين في الجامعات وفي منظمات تمويل الأبحاث أن

كشفت آليات حدوث الأمراض هو أفضل الطرق لتحسين الصحة، لذلك فإنهم يفضلون الأبحاث المخبرية والحيوانية. ورغم أنه لا شك بأن هنالك حاجة لمثل هذه الأبحاث الأساسية، فإنه لا يوجد برهان يدعم منحها صفة تفضيلية (٩٢، ٩٣).

ومع ذلك، يستمر تدفق سيل جارف من الأبحاث المخبرية التي لم تخضع لتقييم جدي لمدى أهميتها للمرضى. ويعود هذا الخلط في جزء كبير منه إلى الدعاية المحيطة بتقدم سريري مأمول قد تحققه البحوث الأساسية. فبعد خمسين سنة من اكتشاف بنية الـ DNA، مثلاً، ما زالت الادعاءات المتعارضة عن فوائد ممكنة موعودة لهذا الاكتشاف تصم الأذان. فقد لاحظ أحد علماء الوراثة أن "علماء الوراثة قد أعطوا خلال عشرين سنة سيلاً من الوعود بما سوف يحققونه، دون أن يتحقق إلا القليل منها، وبعضها لن يتحقق أبداً" (٩٤). وحتى عندما تنتج الأبحاث الأساسية فرضيات علاجية، فإنه لا بد من اختبار تلك الفرضيات بأبحاث على المرضى، ولكن كثيراً ما يُغضُّ النظر عن متابعة مثل تلك الفرضيات لتحديد مدى أهميتها للمرضى. فبعد مرور أكثر من عقد من الزمن على اكتشاف العيب المورثي الذي يؤدي إلى التليف الكيسي ما زال البشر المصابون بالمرض بانتظار أن ينعكس ذلك الاكتشاف على أحوالهم الصحية (انظر الفصل ٢).

غش ونصب واحتيال

تضمن عدد عيد الميلاد من المجلة الطبية البريطانية مقالاً مرحباً لباحثين ادعيا فيه تأسيس شركة وهمية تقدم مجموعة من الخدمات لممولي التجارب السريرية، منها مثلاً:

"نضمن نتائج إيجابية لمن يرغب في توسيع أسواقه من مصنعي الأدوية والأدوات المغشوشة، وللمراكز الصحية التي ترغب في زيادة الطلب على خدماتها التشخيصية والعلاجية غير اللازمة، ولمديريات الصحة المحلية والوطنية التي ترغب في تطبيق سياسات صحية غير منطقية من طراز اخدم نفسك بنفسك ... أما لأدوية النصب من فصيلة "أنا أيضاً" ... وطالما أن دواءكم ليس أسوأ بكثير من رشفة ماء مثلث التقطير فلدينا فريق يضمن لكم تجربة إيجابية باستخدام بروتوكول "أنا أيضاً بسهولة E-Zee-Me-Too".

ولدهشة المؤلفين، فقد تلقيا استفسارات بدت جدية بخصوص ماعرضاه من خدمات.

Sacket DL، Oxman AD. HARLOT plc: an amalgamation of the two oldest professions. British Medical Journal 2003;327:1442-5.

أبحاث أفضل

كثيراً ما يتعافل الباحثون عن مخاوف المرضى عند تصميم دراساتهم، حتى عندما يبدو البحث هاماً للمرضى. ولهذه الملاحظة أهمية بدت واضحة عندما طلب من أطباء سرطان الرئة أن يضعوا أنفسهم مكان

مرضاهم وأن يقرروا ما إذا كانوا سيوافقون على المشاركة بست تجارب لعلاج سرطان الرئة تؤهلهم حالتهم المرضية للمشاركة بها، فقال ٣٦% إلى ٨٩% منهم أنهم لن يشاركوا لأنهم لم يعتقدوا بأن الأسئلة المطروحة كانت على قدر كاف من الأهمية (٩٥).

أبحاث الصدف لاتخدم المصابين به

" قليلة هي التجارب التي تضمنت مقارنة بين خيارات مختلفة أو بحثت في التدبير طويل الأمد. فقصر فترة الدراسات يجعلها غير مقنعة في سياق مرض قد يستمر طيلة الحياة تقريباً. من الواضح أن الباحثين قد تجاهلوا تماماً المرضى وتجاربهم وأرائهم وما يفضلونه وما يرضيهم، ويبدو أن القناعة الوحيدة التي يمكن التوصل إليها هي أن علاجاتنا أفضل من لا شيء. "

Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patient's perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, eds. Delivering Quality in the NHS 2005. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp53-56.

كذلك لم تلق مصالح المرضى اهتماماً كافياً في التجارب السريرية على الصدف، وهو حالة جلدية مزمنة ومعيقة تصيب اثنين تقريباً من كل مئة شخص في المملكة المتحدة. فقد وجدت جمعية الصدف أن الباحثين أصروا على استخدام نظام قياس باطل في أبحاثهم الهادفة إلى تقدير تأثيرات علاجات مختلفة، حيث استخدموا نظاماً يعاني من عيوب كثيرة مثل التركيز على قياس إجمالي مساحة الجلد المصاب وسماكة الآفات الجلدية، في حين كان المرضى، ولأسباب واضحة،

أكثر انشغالاً بآفات الوجه وراحة اليد وأخمص القدم والمنطقة التناسلية
(٩٦).

فهل تغير شيئاً بعد مرور عقد من الزمن على افتتاحية المجلة الطبية
البريطانية التي لفتت الانتباه إلى فضيحة البحث الطبي الهزيل؟ لحسن
الحظ نعم، فقد دفع الكشف عن تدني جودة تقارير التجارب السريرية
إلى تطوير معايير كتابة تلك التقارير (انظر الفصل ٣) للمطالعة،
مثلاً، بتوثيق العدد الدقيق للمرضى الذين طلب منهم المشاركة، وعدد
الذين رفضوا الدعوة، والنتائج حسب مختلف المجموعات العلاجية
التي عينت في بداية التجربة. لكن مازلت الطريق طويلة لتحسين: (أ
) اختيار الأسئلة التي يجب التعامل معها في البحث؛ (ب) طريقة
صياغة تلك الأسئلة لضمان أن حاصل العلاجات المنتقى للتقييم هو
ذاته الذي يعتبره المرضى هاماً؛ (ج) جعل كافة المعلومات متاحة
للمرضى.

لقد بدأ بعض الباحثين، ولو متأخرين، بتمييز أهمية العمل مع
المرضى ومع من يرعاهم ومع باقي المواطنين من أجل التعرف على
تجاربهم مع المرض ومع الرعاية الصحية. لذلك يتزايد ضم علماء
الاجتماع كأعضاء أساسيين في مجموعات البحث التي تجرب

العلاجات، مما أدى إلى تطوير طرق رسمية لاستقصاء مظاهر المرض هذه، وإلى إدخال طرائق جديدة لدمج هذه البراهين بالمقاربات التقليدية. كما أن للمرضى دور هام هنا، إذ يزداد تفهمهم لضرورة تخفيف الغموض عندما يتلقون دعوة للمشاركة في تجارب سريرية تم تخطيط أسئلتها بالشراكة بينهم وبين الباحثين (٩٧، ٩٨، ٩٩، ١٠٠، ١٠١، ١٠٢). ويمكن الاستفادة عند استقصاء جدوى وتقبل أي تجربة مقترحة من دراسات أولية على مجموعات من المرضى، فقد تسلط هذه الدراسات الضوء على عيوب في تصميم التجربة، أو تساعد في التعرف على حواصل أقرب إلى المرضى، أو توحى بعدم صلاحية المبدأ الذي بنيت التجربة عليه، وفي ذلك توفير لكثير من الوقت والمال والإحباط. ويقدم العمل التحضيري لتجربة سريرية على رجال مصابين بسرطان البروستات الموضوع دروساً ممتعة في هذا المجال (انظر الفصل ٧)، حيث أظهرت الدراسات الأولية وجوب تحسين تصميم البحث بالانتباه الشديد إلى المصطلحات المستخدمة من قبل الأطباء لوصف أهداف التجربة وخياراتها العلاجية. فقد كان على الأطباء شرح الغموض المحيط بتدبير الحالات التي لم ينتشر فيها السرطان خارج البروستات بعد، وأنه يمكن الاختيار بين الاكتفاء بالمراقبة الدورية أو النصح بالجراحة أو بالعلاج الشعاعي اعتماداً على دراسات أظهرت بطريق الصدفة أن العديد من

الرجال المسنين الذين توفوا بأزمة قلبية أو بنشبة أو بأسباب أخرى كان لديهم سرطان بروتات موضع لم يؤثر على صحتهم إطلاقاً. واجه الأطباء أثناء الأعمال التحضيرية للتجربة صعوبة واضحة في مناقشة الغموض المحيط بقيمة معالجة هذه الحالة اللاعرضية، وكانوا مترددين في تقديم وصف متكافئ للخيارات العلاجية الممكنة، فقد أخرجوا الحديث عن خيار المراقبة الدورية لتخوفهم من عدم شعبيته، واستخدموا (دون قصد) مصطلحات أساء المرضى فهمها. فقد استخدموا مثلاً مصطلح "الانتظار والمراقبة" لوصف إحدى مجموعات التجربة، ففهم منه المرضى أنه يعني "لا علاج" وأن الطبيب "سيقف متفرجاً ريثما أموت"، مما استدعى استبدال ذلك المصطلح بمصطلح "المناظرة الفعالة" وتزويد المرضى بوصف مفصل لما تتضمنه تلك المناظرة من فحوص دورية. كما كان للعبارات التي استخدمها الأطباء للإيحاء بإمكانية البقاء لمدة أطول من عشر سنوات أثر مثير للقلق عند المرضى. فقد كانوا يشرحون للمرضى أن "معظم الرجال المصابين بسرطان البروستات سيكونون أحياء بعد عشر سنوات"، فيفسر المرضى ذلك بشكل سلبي ليعني أن "بعض الرجال سيموتون خلال عشر سنوات" وليس أن "معظم الرجال المصابين بسرطان البروستات يعيشون طويلاً حتى بوجود المرض". لقد أدى استطلاع آراء المرضى في الدراسات الأولية لهذه

التجربة، بدلاً من فرض التصميم الموضوع من قبل الباحثين، إلى تحديد طريقة مجدية ومقبولة لمقارنة الخيارات العلاجية الممكنة. ومن الواضح أن تقبل المرضى للتجربة يسرع مشاركتهم بها، مما يختصر الوقت اللازم لتعريف المرضى ومن يعالجهم على التأثيرات الجيدة والسيئة للعلاجات.

أبحاث سليمة الموجبات

تعاني الدراسات البحثية التي يحتمل أن تنتج براهيناً أقرب إلى اهتمامات المرضى من أزمة تمويلية خانقة لأسباب عديدة (١٠٣)، (١٠٤). إذ تحصل البحوث المخبرية والحيوانية على معظم ميزانيات تمويل البحوث الطبية الحيوية، ويلعب النفوذ المالي للصناعة الدوائية الدور الأهم في تحديد ما ستتم دراسته من أسئلة حول تأثيرات العلاجات، ويشارك الأكاديميون والمؤسسات التي يعملون فيها بتجارب تعالج مسائل مدرجة على لائحة المصالح التجارية لأن الصناعة الدوائية قادرة على منحهم آلاف الجنيهات لقاء كل مريض يجندونه، وقد تستخدم هذه "المنح السخية" في دعم ميزانية المؤسسة لكن بعضها يجد طريقه إلى جيوب الأطباء الشخصية.

يضاف إلى ذلك أن بعض الأنظمة الجامعية تحرض على إجراء الأبحاث لأسباب خاطئة لخصها رئيس تحرير سابق لمجلة نيو انكلاند الطبية بقوله "تتيح التجارب السريرية واسعة النطاق ومتعددة المؤسسات فرصاً أقل للتأليف من تلك التي يوفرها بحث فردي أو بحث تنفذه مجموعة صغيرة" (١٠٥). وحيث أن للنشر قيمة كبرى في الجامعات كشرط للتقدم الأكاديمي الشخصي وكمقياس للنجاح المؤسسي والاستمرار التمويل، فإن الباحثين ومؤسساتهم يرون في المشاريع البحثية التعاونية متعددة المراكز - والتي يغلب أن تنشر باسم مجموعة - تهديداً للتميز والشهرة. لذلك يستمر الباحثون بالعمل فرادى أو ضمن فرق بحثية صغيرة على تنفيذ دراسات يغلب أن لا تبلغ حجماً يمكنها من حصد نتائج موثوقة وهامة للمرضى.

يشجع نظام التمويل الحكومي للجامعات في المملكة المتحدة عملياً هذه التوجهات، معزراً نظاماً يخدم المصالح الأكاديمية وليس مصالح المرضى، ومسبباً للباحثين معاناة لخصها بمرارة طبيب استشاري بالأمراض العصبية قداماً لمرضى النشبة أكثر مما قدمه معظم الأطباء: "يضيع الرصيد الحقيقي لتخطيط وتصميم وتنفيذ التجارب السريرية المعشاة في خضم التأليف التعاوني الجماعي الذي لا بد منه من أجل التعريف بمساهمة كل من عمل في التجربة. وقد وبخني أحد

المسؤولين الكبار في الجامعة ذات مرة بسبب قلة الاستشهاد بمؤلفاتي لأنه، كباحث في العلوم الأساسية مؤمن بالمنافسة وبمبادئ رجال الأعمال، لم يميز دوري في التجربة فقد كنت ضائعاً في خضم التأليف الجماعي". (١٠٦)

تسوق أجندة البحث العلمي المشوهة هذه أسئلة مثيرة للقلق ليس عن الأبحاث التي تنفذ وتنتشر فحسب بل أيضاً عن الأبحاث التي لم يتم تنفيذها، إذ تهمل أسئلة عن تأثيرات العلاجات يقصد بها تحسين الصحة لأنها لا تثير اهتمام القطاع التجاري ولا اهتمام الجامعات، ولهذه التوجهات "تكلفة فرصة" عالية جداً. فالجدل الذي دار لفترة قرن من الزمن تقريباً حول كيفية ضبط الاختلافات عند الحوامل المصابات بالإرجاج (انظر الفصل ٥)، مثلاً، لم يثر اهتماماً تجارياً لسببين: (أ) تحدث معظم وفيات النساء في البلدان النامية، (ب) ليس لأحد العلاجات، وهو سلفات المغنيزيوم، أي هامش ربح تجارياً. كذلك كان الاهتمام الأكاديمي بهذا الجدل ضئيلاً لأنه لا يمكن التعامل معه بشكل مجد إلا من خلال دراسة تعاونية دولية ضخمة – مما يعني ذوبان الهويات الفردية والمؤسسية ضمن الشهرة التشاركية التي تستحقها مثل هذه الدراسة.

المغنيزيوم في منع وعلاج الارجاج

"قبل سبع سنوات، بينت دراسة وصفها أحد المعلقين بأنها أهم تجربة عشوائية في اختصاص التوليد في القرن العشرين أن سلفات المغنيزيوم كانت الأكثر فعالية بين ثلاث علاجات في ضبط الاختلاجات الارجاجية. لقد كانت تجربة الارجاج التعاونية نقطة علام لعدة أسباب: فقد تحقق من مشاركة ١٦٨٧ امرأة ومن يرعاهن في ٢٧ مشفى في تسع دول نامية أكثر مما حققته كل الاستقصاءات صغيرة الحجم وسيئة الضبط التي أجريت خلال ٥٠ عاماً أساساً في بلدان يحدث فيها ١% من كل حالات الإرجاج التي تحدث حول العالم. لقد كان لتقرير التجربة تأثيراً درامياً على الممارسة الطبية في المملكة المتحدة حيث لم يكن استخدام المغنيزيوم شائعاً لدى أطباء التوليد. تقدم هذه التجربة مثلاً جيداً على فوائد التعاون بين العالم المتطور والعالم النامي في تطوير الممارسة الطبية."

Sheth S, Chalmers I. Magnesium for preventing and treating eclampsia: Time for international action. Lancet 2002;359:1872-3

تم في النهاية تمويل دراسة لمقارنة مختلف الأدوية المستخدمة في علاج الاختلاجات الإرجاجية من قبل إدارة تطوير ما وراء البحار في المملكة المتحدة ومنظمة الصحة العالمية في التسعينات، فأظهرت المقارنة أن أفضل الأدوية فعالية كان أرخصها ثمناً (١٠٧)، وتضمن تقرير الدراسة تعليقاً يلخص المأساة: "بين الاقتراح الأول لاستخدام سلفات المغنيزيوم في علاج الارجاج الحلمي (عام ١٩٠٦) وبين اكتشاف الديازيبام (عام ١٩٦٨) يحتمل أن الإرجاج قد أصاب حوالي ٣٣ مليون امرأة مات منهن حوالي ثلاثة ملايين. ويحتمل أن الإرجاج قد أصاب ٩ ملايين امرأة إضافية حتى عام ١٩٨٧ عندما اكتشف

الفينيتوئين، مات منهن حوالي المليون. " من الواضح أن ثمن أولويات البحث المشوهة قد يكون باهظاً جداً.

قد تفيد المراجعات المنهجية للأدب الطبي المتوفر في فضح الجهل بتأثيرات علاجات واسعة الاستخدام ولا تثير اهتماماً تجارياً ولا أكاديمياً. فقد حاولت إحدى هذه المراجعات الإجابة على تساؤل حول ما إذا كانت الستروئيدات المعطاة للمصابين بأذيات دماغية رضية تزيد أو تنقص فرص النجاة، واتضح منها أنه لا يمكن الإجابة على هذا التساؤل لا سلباً ولا إيجاباً (١٠٨). وقد كان لتجاهل حل هذا الغموض ضريبة انسانية باهظة على مدى عقود من الزمن استخدمت فيها الستيروئيدات في علاج مئات آلاف البشر. فعندما أجريت الدراسة التعاونية الدولية اللازمة كشفت أن العلاج ربما كان يقتل آلاف البشر المصابين بأذية دماغية (١٠٩). ومع ذلك فقد واجهت هذه الدراسة بعض المعارضة من الصناعات الدوائية ومن بعض الباحثين الجامعيين. لماذا؟ لأنهم كانوا منهمكين بإجراء تجارب تجارية لتقدير تأثيرات أدوية جديدة غالية الثمن – تعرف بالعناصر الواقية العصبية – على قياسات حواصل مشكوك بأهميتها بالنسبة للمرضى، ولم يرغبوا بمن ينافسهم على تجنيد المرضى للمشاركة في التجربة.

يوضح هذا المثال الأهمية القصوى للتعامل مع أسئلة لاتهم الصناعة ولا الجامعات، فقد يؤدي فشل القيام بذلك إلى إيذاء المرضى. ولكن لايتوفر حالياً في المملكة المتحدة تمويل كافٍ للتجارب المستقلة عن الصناعة الدوائية، وقد تم الإقرار بذلك من قبل اللجنة الصحية في مجلس العموم (١١٠)، مما أدى إلى تأسيس تحالف المملكة المتحدة للبحث السريري (www.ukcrc.org) وإلى تبني استراتيجيات جديدة في مجلس البحث الطبي (١١١) وفي برنامج البحث والتطوير في الخدمات الطبية الوطنية (١١٢) وفي بعض جمعيات البحوث الطبية الخيرية. يبقى أن نرى كيف ستتعامل هذه الترتيبات الجديدة مع مايطرحه المرضى والأطباء من أسئلة عن تأثيرات علاجية مازالت بانتظار إيجاد أجوبة لها.

هناك سبب آخر يدفع إلى معالجة الأسئلة التي لم يُجَبْ عليها بعد هو ضمان عدم هدر موارد ثمينة مخصصة للرعاية الصحية. فقد استخدم محلول الألبومين البشري، مثلاً، منذ الأربعينيات تسريباً وريدياً لإنعاش المحروقين وغيرهم من المرضى الحرجين، اعتماداً على فرضية توحى بأن الألبومين يجب أن يقلل خطر الموت. والمدهش أن هذا العلاج لم يخضع لتجارب عادلة حتى التسعينيات عندما لم تتمكن مراجعة منهجية للتجارب المضبوطة ذات الصلة من اكتشاف أية

براهين على أن محلول الألبومين البشري يخفف خطر الوفاة. بل إن تلك المراجعة بينت حقيقة أنه إن كان لهذا العلاج أي تأثير على خطر الوفاة فهو أنه يزيد (١١٣). دفعت هذه النتائج أطباء استراليين ونيوزيلنديين إلى الاجتماع لإقامة أول مقارنة عادلة كافية الحجم بين محلول الألبومين البشري والمصل الفيزيولوجي، وهو سائل بديل يستخدم أيضاً للإنعاش (١١٤)، فتبين من هذه الدراسة - التي كان يجب القيام بها قبل نصف قرن من الزمن - أنه لا يوجد أي برهان على أن محلول الألبومين البشري أفضل من المصل الفيزيولوجي. وبما أن محلول الألبومين البشري أعلى بعشرين مرة من المصل الفيزيولوجي، فإنه لا بد أن يكون قد تم هدر بلايين الجنيهات من موارد الرعاية الصحية في مختلف أرجاء العالم على مدى ما يقارب الخمسين عاماً.

نقاط رئيسة

- هناك الكثير من الأبحاث الهزيلة والأبحاث التي تجرى لموجبات خاطئة.
- لكل من الصناعة والجامعات تأثير مشوش لأفضليات البحث العلمي.
- كثيراً ما يتم تجاهل أسئلة عظيمة الأهمية للمرضى.

تحسين التجارب العلاجية هو مسؤولية الجميع

وضحت الفصول السابقة أنه يمكن هدر الوقت والمال والجهد بإجراء أبحاث سيئة أو غير لازمة لدراسة تأثيرات العلاجات، وهي أبحاث لا تجيب على أسئلة هامة للمرضى ولن تجيب عليها أبداً، كما وضحت بعض المشاكل التي تعترض التقدم الثابت في الكفاح من أجل تخفيف الغموض الحتمي المرافق للأبحاث العلاجية.

وصفنا في الفصل ١ كيف أدت علاجات جديدة إلى تأثيرات ضارة غير متوقعة بينما لم تحقق علاجات أخرى ماكان مرجواً منها من تأثيرات مفيدة، و سلطنا الضوء في الفصل ٢ على حقيقة أن الكثير من العلاجات والفحوص المسحية الشائعة لم تخضع لتقييم كاف. وشرحنا في الفصل ٣ أسس التجارب العلاجية العادلة مشددين على أهمية الانتباه للانحياز ولدور الصدفة. ووصفنا في الفصل ٤ بعض حالات الغموض الكثيرة التي تسيطر على كافة أوجه الرعاية الصحية تقريباً. وتعرضنا في الفصل ٥ للفوارق الرئيسية بين الأبحاث الجيدة والأبحاث السيئة والأبحاث غير اللازمة في مجال دراسة التأثيرات العلاجية. أما في الفصل ٦ فإشرنا إلى حجم الأبحاث التي تشوهها الأولويات

التجارية والأكاديمية والتي تعجز عن معالجة مواضيع يغلب أن تسبب تحسيناً حقيقياً لرفاه المرضى. نأمل أننا قد أقتنعناك بأن تحسين التجارب العلاجية المستقبلية يجب أن يكون ثمرة شراكة منتجة بين الباحثين والمرضى.

انقشاع ضباب الغموض

" لن ينخرط المواطن العادي بشكل فعال في عملية تحديد أولويات البحث العلمي إلا بعد أن يطلع على مدى ضآلة ما هو متوفر من معارف موثوقة. فتحسين الرعاية الصحية وحاصل المرضى سينجم في النهاية عن إجراء الأنماط الصحيحة من الأبحاث العلمية، أي الأبحاث ذات الأهمية الواقعية التي ينصح بها تحالف جيمس ليند الذي أنشئ مؤخراً. فالإقرار بوجود الغموض وإعلام المرضى عنه هو الإستراتيجية الرئيسية لتحسين الرعاية الصحية ولانقشاع الضباب الذي يلف ممارسة الطب".

Djulbegovic B. Lifting the fog of uncertainty from the practice of medicine. British Medical Journal 2004;329:1419-20.

يمكن للمرضى تحسين الأبحاث العلمية عن طريق تحديد كل من مواضيعها وكيفية تنفيذها. وصفنا في الفصل ٦ كيف أن باحثين من بريستول عملوا مع مجموعات من المرضى وأطباء المفاصل والمعالجين الفيزيائيين وأطباء الأسرة فاستطاعوا تحديد التناقضات بين الأبحاث التي كانت تجرى على التهاب العظم والمفصل في الركبة، وبين الأبحاث التي يطالب بها المرضى المصابين بذلك

المرض ومن يعالجهم. فقد كان ملل الأطباء و المرضى من التجارب الدوائية واضحاً، فطالبوا بدلاً منها بتقييم مداخلات طبية أخرى مثل العلاج الفيزيائي والجراحة واستراتيجيات التعليم والتأقلم (١١٥). كما أظهر بحث بريستول أن تشجيع المناقشات بين مجموعات المرضى والعاملين في الحقل الطبي يساعد في كشف أولويات المرضى وفي التعامل مع ما يهمهم من أشكال الغموض المحيط بتأثيرات العلاجات. لكن هل يحسب لأصوات المرضى والمواطنين حساب عند إجراء أبحاث الرعاية الصحية؟ من دواعي السرور أن أبواب عالم الطب الموصدة بدأت تنفتح لأفكار جديدة ولمن اعتبروا سابقاً "دخلاء".

يتزايد تدريجياً تقبل المرضى كشركاء في عملية البحث العلمي، وتتضاءل باستمرار مواقف الأطباء الأبوية. فللمرضى خبرات تعزز التشاور وتعمق البصيرة إلى جانب أن معرفتهم المباشرة تلقي ضوءاً ثميناً على كيفية ارتكاس البشر للمرض وتأثير ذلك على اختبار العلاجات. وتؤكد البراهين المتراكمة من المسوح الإستبائية (١١٦) ومن المراجعات المنهجية للأبحاث المنشورة (١١٧)، ومن تقارير التجارب المنفردة (١١٨) أن إشراك المرضى والمواطنين يساهم في تحسين التجارب العلاجية. لذلك فقد تطورت الأدوار (١١٩) لكي تستوعب طرقاً متنوعة تمكن المرضى والمواطنين من العمل مع

الكوادر الصحية لتحسين اختبار المداخلات الطبية، ويلاحظ ذلك في كامل طيف النشاطات البحثية الذي يشمل:

- صياغة الأسئلة التي يجب التعامل معها
- تصميم مشاريع البحث بما في ذلك اختيار الحاصل
- إدارة المشروع
- وضع نشرات معلومات المرضى
- تحليل وتفسير النتائج
- نشر وتطبيق مكتشفات البحث.

خيار المريض : بين داوود و جالوت

"من يملك القدرة على تقييم ما إذا كانت أسئلة الأبحاث تتعامل فعلاً مع أهم احتياجات المرضى على كل بؤسهم وتنوعهم؟ لماذا لا يتم توجيه أهم الأسئلة ذات العلاقة؟ من يضع الأسئلة حالياً؟ من الذي يجب أن يضع الأسئلة؟ من سيرتب هذه الأولويات؟ إن المرضى هم خير من يستطيع تحديد المواضيع الصحية المتعلقة بهم، وتحديد كمية ونوعية مايلزمهم من راحة ورعاية ونوعية حياة. إن المرضى هم داود الذي يجب أن يشحن مقلاعه في وجه جالوت شركات الأدوية التي لاتهمها البراهين إلا بقدر ماتساعدتها على تسويق منتجاتها وزيادة أرباحها، وكذلك في وجه المجربين المندفعين بقوة الفضول والمنافسة المهنية والترفع الوظيفي والحاجة لتأمين أموال لأبحاثهم. لا يمكن قبول الأرباح والاستقصاءات العلمية والمنح المالية وأوراق البحث العلمي إلا إذا كان دافعها الأساسي هو خير المرضى. إذاً على المرضى وعلى منظماتهم التي تطالب بأبحاث عالية الجودة أن يجهزوا مقاليعهم وأن ينتقوا كل أحجارهم بعناية، ثم أن يسددوا ويضربوا".

Refractor. Patients' choice: David and Goliath. Lancet 2001;358:768.

من يختار؟

" من ناحية المشاركة في اتخاذ القرار (من يختار؟) يفضل معظم المرضى استشارة يساهمون فيها ولكن دون أن يتحملوا كامل مسؤولية اتخاذ القرار (نموذج تشاركي)، أما الأقل تفضيلاً فهو الاستشارة التي يحتكر فيها الطبيب القرار (الأبوية)".

Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of 'patients' in health-care research: Reflections after involvement in a trial of shared decision making. Health expectations 2003;6:p189-97.

كيف حدث ذلك؟ لقد عرضنا في الفصل ٢ مثلاً عن المبالغات العلاجية التي فرضت سابقاً على النساء المصابات بسرطان الثدي وما نتج عنها من تحديات وتغييرات أتت بها جيل جديد من الأطباء الباحثين وطالبت بها المريضات. فقد تعاون الأطباء والمريضات لتأمين برهان بحثي يحقق المعايير العلمية الصارمة إضافة إلى تحقيقه لاحتياجات النساء. وكان تحدي النساء لممارسة استئصال الثدي الجذري إشارة إلى أن اهتماماتهن تتجاوز القضاء على السرطان، فقد طالبن بأن يكون لهن رأي في تحديد الطرق الموظفة في التعامل مع المرض.

تشهد أيامنا هذه ابتعاداً عن الأبحاث والعلاجات التي يفرضها الأطباء على المرضى. فلم يعد مقبولاً قياس "النجاح" بمدى إذعان المريض

للعلاج الموصوف دون نقاش. والطريقة الأفضل لتقديم علاجات
يعتبرها المرضى هامة ومناسبة لرعايتهم هي تشجيع مشاركة
المسؤولية عن اتخاذ القرارات وتناول الأدوية واختبار كل أنواع
المدخلات الطبية.

التعثر بالغموض

خضع باحث طبي لبعض التحاليل الدموية عقب إصابته بهجمة من ألم الظهر
وتم إعلامه بأن النتائج مقلقة نوعاً ما ولكنها ليست قاطعة. ولكن تأكدت خلال
السنوات القليلة التالية إصابته بأحد أشكال سرطان الدم (ورم نقي متعدد)،
فلخص ماتعرض له، بما في ذلك شح البراهين، قائلاً:
"ما هي الدروس التي تعلمتها؟ أولاً، زادت إصابتي بالمرض من اصبراري
على المبادئ التي كافحت من أجلها طيلة حياتي المهنية. يجب توفير نتائج
الأبحاث العلمية لكل البشر الذين يحتاجونها في اتخاذ قرارات تخص صحتهم
الشخصية. وتوضح أهمية هذه النقطة من صدمتي بتأخير تحليل نتائج أربع
تجارب مضبوطة عشوائية. لماذا أجبرت على اتخاذ قراراتي بدون الاستفادة
من معلومات موجودة في مكان ما ولكنها غير متاحة؟ هل كان سبب التأخير
أن النتائج أقل إثارة مما كان متوقعاً؟ أم التريث للإطلاع على فرضيات (أو
أدوية) جديدة ومثيرة ظهرت في مجال الأبحاث السرطانية المتطور باستمرار؟
وإلى متى نتحمل سلوك الفراشة من قبل الباحثين، الانتقال إلى الزهرة الثانية
قبل اتمام استثمار الأولى؟ للأسف، كل ذلك ممكن في عالم تسيطر المصالح
التجارية فيه على الأبحاث السريرية. عندما تمرض تتعجب من أننا نحن
الباحثين ننسى باستمرار مبدأ أن الأولوية يجب أن تكون للتعاون من أجل
وضع فرضيات أفضل، وليس للتنافس."

Liberati A. An unfinished trip through uncertainties. British Medical Journal
2004;328:531.

حاجة المرضى للمعلومات

تستوجب مشاركة المرضى في الرعاية الصحية أن تتاح لهم معلومات مفهومة وجيدة النوعية سواءً أثناء استشارة طبية عادية أو عند التفكير بالانضمام إلى تجربة، أو كأعضاء في فريق البحث العلمي. فبدون ذلك سيبقى المجال ضيقاً أمام المرضى للدخول في أي حوار بناء أو شراكة جدية.

يشكو المرضى دائماً من نقص المعلومات. ورغم أن بعضهم يفضل عدم الخوض في تفاصيل مرضه وخياراته العلاجية تاركاً الأمر لمن يعالجه، فإن الكثيرين يرغبون بمعرفة المزيد. فقد يريدون معرفة وفهم تأثير نتائج التجارب العلاجية عليهم شخصياً، مما يوجب التعامل معهم بكل شفافية وانفتاح وتقديم مايلزمهم من ضمانات بأن التجارب التي يتم تنفيذها معلنة على الملأ، وأن نتائجها سوف تنشر سواءً أكانت "سلبية" أم "إيجابية"، وأنه يتم تنفيذ وتحديث مراجعة منهجية لكافة البراهين ذات الصلة، وأنه لا يتم التستر على التأثيرات غير المرغوبة للعلاج. فمن الواضح أن المرضى يريدون التأكد من أن الباحثين قد اطلعوا على ما تم القيام به سابقاً قبل أن يعكفوا على إجراء أبحاث

جديدة، ويكفي ما عاناه المرضى سابقاً، كما بينا في الفصول السابقة، لأن الباحثين لم يكلفوا أنفسهم عناء الإطلاع على أعمال من سبقهم.

من الأمثلة المبكرة على دعم المرضى لتجربة سريرية صحيحة التقييم الذي أجري لتقنية خزع الزغابات المشيمية في الثمانينيات. وخزع الزغابات المشيمية هي طريقة لتشخيص التشوهات الجنينية في مرحلة من الحمل أبكر من تلك التي يصبح فيها التشخيص ببزل السائل الأمنيوسي ممكناً. فرغم أن خطر تحريض الإجهاض أعلى عند استخدام هذه التقنية الجديدة منه عند اللجوء إلى بزل السائل الأمنيوسي، فإن التقنية الجديدة كانت مقبولة من نساء لديهن خطورة مرتفعة جداً (١ من ٤) للحمل بجنين مصاب باضطراب دموي وراثي شديد. فقد تغلبت رغبة هؤلاء النساء وعائلاتهن بعدم إنجاب طفل سيعاني الآلام والموت المبكر على خطر أن تحرض التقنية الجديدة إجهاض جنين طبيعي. ولكن مال الميزان بالاتجاه المعاكس عند نساء أخريات كان احتمال حملهن بجنين مصاب منخفضاً (بين ١ من ٥٠ و ١ من ٢٠٠ مثلاً). فقد كان مهماً بالنسبة لهن معرفة أيهما أكثر تسبباً للإجهاض ولغيره من الاختلاطات، خزع الزغابات المشيمية أم بزل السائل الأمنيوسي. وبناءً على ذلك، دعم مجلس البحث الطبي تحالفاً عالمياً للتعامل مع هذه المسألة، ولقيت المبادرة تشجيعاً واسعاً من

الصحافة. ففي المملكة المتحدة مثلاً هتف أكثر الصحفيين للبحث المقترح وشددوا على أهمية التقييم الدقيق قبل اتخاذ قرار بتبني تعميم التقنية الطبية الجديدة. ودافعت منسقة منظمة "أنصار الأمومة" بقوة عن ضرورة إجراء الدراسة في رد حائق على رسالة تلقتها صحيفة الغارديان من طبيب أعطى فيها مثلاً على النصائح غير المسئولة عندما حاول تحريض النساء على المطالبة فوراً بالتقنية الجديدة التي لم تخضع للتجريب الكافي بعد.

دعم الحاجة للتجريب

"لقد طالبت النساء طويلاً بضرورة تقييم جدوى وسلامة التقنيات الطبية الجديدة (مثل المسح بالأموح فوق الصوتية) قبل استخدامها بشكل روتيني للنساء الحوامل. لذلك فقد وجبت تهنئة مجلس البحث الطبي على تأسيسه لتجربة مضبوطة عشوائية تهدف إلى الموازنة بين فوائد ومضار التقنيات من حيث فقد الجنين، والتأثيرات الجانبية على الأم، والتأثيرات الجانبية قصيرة وطويلة الأمد على الجنين."

Maternity Alliance Co-ordinator ، cited in Chalmers I. Minimizing harms and maximizing benefit during innovation in healthcare: Controlled or uncontrolled experimentation? Birth 1986; 13;155-64.

وفي خطوة غير مسبوقة للترويج لتجربة عشوائية، أقامت جمعية خيرية اسمها "رابطة تحسين خدمات الأمومة" اجتماعاً للمرضى وللمنظمات التطوعية لتشجيعهم على دعم مبادرة مجلس البحث

الطبي. وساهم ممثلوا تلك المنظمات في صياغة نشرة المعلومات التي ستقدم للمرضى الذين قد يشاركون في التجربة، وقد وضحت تلك النشرة أن سبع منظمات شعبية قد دعمت التجربة رسمياً وعلنياً. ومن النتائج الهامة أن مجموعات المواطنين العاديين هذه اتفقت على أن منفذي التجربة يجب أن يسعوا جاهدين لعدم تطبيق التقنية الجديدة لأي امرأة خارج التجربة إلا إذا كانت قد حملت سابقاً بجنين متضرر مورثياً (١٢٠).

لما تلزم دراسة ضخمة لمقارنة الفحصين؟

"من المهم أن نقدم لأناس مثلكم معلومات دقيقة عن مخاطر و فوائد أي فحص تشخيصي، وللتعرف على تلك المخاطر والفوائد علينا أن نقارن بين الفحصين بطريقة لا تتأثر بعوامل أخرى. والطريقة الوحيدة لضمان ذلك هي أن نطلب من نصف المشاركين إجراء أحد الفحصين، ومن نصف المشاركين الآخر إجراء الفحص الثاني، تاركين قرار من يجري هذا الاختبار أم ذلك للصدفة.

"قد يجد الكثيرون للوهلة الأولى أن ترك مثل هذا القرار الهام للصدفة امرأ غريباً نوعاً ما، ولكن هذه هي حقاً أفضل الطرق العلمية لأنها تلغي إمكانية الانحياز الذي قد ينجم عن الحكم على الفحصين بطرق أخرى. وفي الحقيقة فإن أحداً منا لا يعرف في هذه المرحلة أي الفحصين أفضل فكل منهما محاسنه ومساوئه، وهناك تعادل وتوازن في الآراء التي تذهب مع أو ضد أي منهما. ستمكننا موافقتكم وموافقة أمثالكم على مساعدتنا من تعميق ما نعرفه عن هذين الفحصين بشكل سريع، إذ يساهم في هذه الدراسة الكثير من المشافي بغية معرفة أي الفحصين أفضل بأسرع وقت ممكن."

From the patient leaflet developed by patients' organizations for the MRC amniocentesis versus chorion villus sampling trial.

لقد تنبه الناشطون الأوائل في حقل سرطان الثدي إلى ضرورة تحدي الواقع الراهن ورفع الصوت عالياً، وإلى أن القيام بذلك يتطلب الحصول على معلومات دقيقة. لذلك فقد بدأوا أولاً بتثقيف أنفسهم قبل أن ينتقلوا إلى تعليم غيرهم. ففي مطلع السبعينات، مثلاً، تحدث الكاتبة الأميركية روز كوشنر، التي أصيبت بسرطان الثدي، العلاقة السلطوية التقليدية بين الطبيب والمريض، كما تحدث الحاجة للجراحة الجذرية (١٢١)، وكتبت كتاباً مبنياً على مراجعتها المعمقة للبراهين على تأثيرات استئصال الثدي الجذري، فاكتسبت خلال عقد من الزمن نفوذاً وقبولاً أهلاًها للعمل مع المعهد الوطني الأمريكي لسرطان على مراجعة مقترحات الأبحاث الجديدة (١٢٢). وفي السبعينيات أيضاً عاشت لبتي ويستغيت في المملكة المتحدة تجربةً تعيسةً بعد تشخيص إصابتها بسرطان الثدي، مما دفعها إلى تشكيل "جمعية استئصال الثدي" التي تطورت لاحقاً لتصبح جمعية "رعاية سرطان الثدي" وهي حالياً منظمة مزدهرة لها فروع في انكلترا واسكوتلندا وويلز (١٢٣، ١٢٤). تقدم جمعية "رعاية سرطان الثدي" المساعدة لآلاف النساء الراغبات بالمعلومات وبالدعم. أما فيكي كليمنت جونز التي عانت أيضاً من السرطان فقد أسست جمعية خيرية وطنية لاتكتفي

بتقديم نصائح عملية ودعم نفسي، بل تقدم أيضاً معلومات عالية النوعية عن العلاجات وعن الأبحاث لحوالي ٥٠.٠٠٠ شخص سنوياً.

توجيه الأبحاث المستقبلية

"من الضروري أن تأخذ أبحاث السرطان بعين الاعتبار احتياجات ومصالح البشر الذين تحاول مساعدتهم، ولكن وبينما يعي أخصائيو السرطان عادةً الثغرات التي تعترى فهمهم لتشخيص وعلاج السرطان، فإن المرضى وأهلهم وأصدقائهم قد يرون حاجة لإجراء المزيد من الأبحاث على جوانب أخرى من الرعاية المقدمة لهم."

CancerBACUP. Understanding cancer research trials (clinical trials). London: CancerBACUP, 2003.

هناك مجموعات مرضى أخرى جيدة التنظيم وحسنة الاطلاع، مثل المصابين بالإيدز الذين تميزوا في الثمانينيات باندفاع سياسي للدفاع عن مصالحهم تجاه الأنظمة القائمة في الولايات المتحدة، مما مهد الطريق أمامهم للمشاركة في تصميم التجارب، فأثمرت جهودهم عن جعل تصميم التجارب أكثر مرونة وذات خيارات علاجية متعددة، مما شجع المرضى على المشاركة فيها.

اقتدى مرضى الإيدز في المملكة المتحدة في مطلع التسعينيات بالمثل الأمريكي فساهمت مجموعة منهم بأبحاث أجريت في مشفى تشلسي

دور المواطن في إعادة النظر بالايديز

"اتصف الكفاح من أجل المصادقية في مجال الايدز بتعددية الأطراف، فقد أشركوا مجموعة مفرطة التنوع من اللاعبين. وساعد تدخل المواطنين العاديين في صياغة إعلان وتقييم الادعاءات العلمية في تشذيب ما يعتقد أنه معروف عن الايدز - تماماً كما صعّبوا علينا التمييز بين من هو "مواطن عادي" ومن هو "خبير". كان الشغل الشاغل في كل لحظة تحديد مصداقية المحاضرين والادعاءات بمعارف نوعية. ولكن على مستوى أعمق كان الانشغال يتناول آليات تقدير المصادقية ذاتها: كيف تحكم على الادعاءات العلمية، ومن هو صاحب القرار؟ [و كما تظهر هذه الدراسة] فإن النقاش ضمن العلم هو في نفس الوقت نقاش حول العلم وكيفية القيام به ومن يجب أن يقوم به."

Epstein S. Impure science: activism and the politics of knowledge. London: University of California Press, 1996.

وويستمينستر في لندن، وتضمنت مساهمتهم المساعدة في تصميم بروتوكولات الأبحاث (١٢٥)، ولكن تلك المساهمة صدمت بعض الباحثين الذين اعتبروا ما قامت به مجموعات منظمة من المرضى عملاً تخريبياً، في حين كانت تلك المساهمة في الحقيقة تحد مشروع لتفسير الباحثين للغموض، فقد تبني الباحثون مقاربة تجاهلت حواصل تهمّ المرضى. هذا من جهة، أما من الجهة الأخرى فقد تفهم المرضى مدى خطورة إطلاق أحكام متسرعة على تأثيرات الأدوية الجديدة، وأحجموا عن المطالبة بإطلاق أدوية الايدز الجديدة و"الواعدة" قبل إخضاعها لتقييم صارم. ربما يكون الباحثين قد وضحو أن الإطلاق المتسرع للأدوية الجديدة بدافع "العطف" سيؤدي فقط إلى إطالة معاناة

المرضى من الغموض حاضراً و مستقبلاً، فاستجاب المرضى بتفهم ودعم حاجة كل من الأطباء والمرضى إلى تقييم مضبوط وغير متسرع للعلاجات ضمن تجارب تصمم بشكل مشترك مع أخذ حاجات كلا الفريقين بعين الاعتبار(١٢٦).

باحثون مؤيدون لمشاركة المرضى

" نشجع المرضى و منظماتهم على المشاركة في تخطيط التجارب السريرية. فمن المحتمل أن تضمن مثل هذه المشاركة توافقاً أكبر على أهداف وتصميم التجربة وأن تزيد وعي المصابين بالايذز بإمكانية المساهمة في التجارب."

Byar DP, Schoenfeld DA, Green SB et al. Design consideration for AIDS trials. New England Journal Of Medicine 1990; 323:1343-8.

امتازت إحدى تجارب الايدز في التسعينيات بتقديم توضيح خاص جداً لأهمية مشاركة المرضى، وذلك عقب استعمال دواء زيدوفدين لعلاج الايدز والتأكد من توفر براهين جيدة تدعم فائدته للمرضى المصابين بحالات متقدمة من الايدز. فقد دعت فائدته تلك بشكل بديهي إلى التساؤل عما إذا استخدام زيدوفدين في مراحل مبكرة من الإنتان يؤخر ترقى المرض ويزيد البقاء. لذلك بدأت تجارب لاختبار تلك الإمكانية في كل من الولايات المتحدة وأوروبا. أوقفت التجربة الأمريكية باكراً بمجرد اكتشاف تأثير نافع محتمل ولكن غير مؤكد، أما التجربة الأوروبية فاستمرت حتى وصلت إلى نقطة نهاية واضحة بالتعاون

والتفاهم مع ممثلي المرضى وبغض النظر عن النتائج الأمريكية، وكانت النتيجة شديدة الاختلاف: إذ لم تظهر لاستخدام زيدوفين في المراحل المبكرة من الانتان أية فوائد، بل إن التأثيرات الجلية الوحيدة للدواء في تلك الظروف هي تأثيراته الجانبية غير المرغوبة (١٢٧).

من المؤسف أن دروس تجربة الايدز لم توظف في مجالات أخرى واجهتها متاهات مشابهة، منها مثلاً النسخة البشرية من مرض جنون البقر وأمثاله من الأمراض النادرة التي تسببها البريونات والتي تميل لإصابة الشباب وغالباً ماتتنتهي بموت عاجل. فلربما تأخر التعرف على علاجات تفيد أكثر مما تضرر في علاج هذه الحالات المرعبة بسبب محاولات أهل المصابين اليائسة للتوصل إلى أدوية قد تنفع مرضاهم. فقد تعرف والد أحد الشباب المصابين من خلال الانترنت على دواء اسمه بنتوسان بولي فوسفات يحقن مباشرة في الدماغ، حيث قد يسبب نزيفاً، وتتوفر بعض البراهين على أنه مفيد في تجارب أجريت على القوارض في اليابان. ولكن ذلك الدواء لم يستخدم لعلاج هذه الحالة عند البشر إطلاقاً ولم يكن مرخصاً للإستخدام في مرض البريون البشري. لذلك فقد لجأ الأب اليائس إلى المحكمة العليا مطالباً بتوفيره لابنه، فخلصت القاضية إلى أنه رغم أن العلاج "لا يمكن اعتباره مشروع بحث علمي، فقد كانت هنالك فرصة للتعرف وللمرة

الأولى على تأثيراته على المرضى المصابين بأحد أشكال مرض كرتزفلد-جاكوب". وقد كشفت كلمات القاضية تلك سوء فهم مُقلق، حيث بدت غير واعية لحقيقة أن التجريب سيء الضبط يزيد من احتمال تأخير اكتشاف علاجات قد تفيد في مرض البريون (١٢٨). فقد كان المجال مفتوحاً أمامها لجعل حكمها مشروطاً بتقديم سجلات دقيقة لعلاج وتطور حالة هذا المريض وغيره من المرضى الذين تبعوه إلى المحكمة العليا مطالبين بأحكام مماثلة. لو أنها فعلت ذلك لما بقينا على جهلنا الذي نحن فيه الآن حول التأثيرات الممكنة لهذا العلاج غير المقيّم.

وحتى في وقت أقرب، تحدثت مصابة بسرطان الثدي في مرحله الأولى قرار الخدمات الطبية الوطنية بعدم إعطائها الدواء الجديد (Herceptin [trastuzumab])، وتدخل وزير الصحة فأذعنت الخدمات الطبية الوطنية رغم أن إعطاؤه لمريضات أمثالها ربما كان عملاً متهوراً. فهذا الدواء الذي يبدو مفيداً لبعض الحالات المتقدمة من سرطان الثدي قد يسبب أيضاً قصور القلب، وهو لم يخضع لتجريب كاف في المراحل المبكرة من سرطان الثدي، حيث قد يثبت في النهاية أن ضرره أكثر من نفعه (١٢٩).

المخاطرة بتجارب علاجية عادلة

من الواضح أن مجرد مشاركة المرضى في الأبحاث ليست حلاً سحرياً لكل مشاكل البحث العلمي الطبي. فقد بينت بعض الأبحاث أنه يمكن اكتساب بعض الخبرات الإيجابية من مشاركة المرضى في التجارب السريرية، لكنها أظهرت أيضاً بعض المشاكل الحقيقية جداً (١٣٠) التي بدا أن سبب معظمها نقص فهم المرضى لكيفية إجراء الأبحاث ولطرق تمويلها.

من الغايات الأساسية لتأليف هذا الكتاب زيادة الثقافة العامة بمبادئ تجريب العلاجات وبكيفية الحصول على براهين موثوقة على تأثيراتها، على أمل أن يؤدي ذلك إلى تقوية دور المرضى الذين يرغبون في المساعدة بتحسين نوعية مثل تلك البراهين. وكما أكدنا في الفصل ٣، فهناك أهمية مطلقة لتوعية المرضى بالتضليل الذي قد ينجم عن الانحياز وعن فعل الصدفة. وقد يعرض المرضى التجارب العلاجية العادلة لخطر فعلي إذا لم يستوعبوا المبادئ العامة لإجراء الأبحاث العلمية ولم يأخذوا دور الانحياز والصدفة بعين الاعتبار. وكما في المثال الوارد أعلاه عن والد ذلك الشاب المصاب بمرض

كرتزفيلد-جاكوب، قد تولد الظروف البائسة جهوداً يائسة للوصول إلى علاجات لم تقيم بشكل كافٍ وقد تؤدي أكثر مما تنفع، حتى عند مرضى محتضرين. وقد أشرنا سابقاً إلى الجانب السلبي لضغط المرضى ومناصريهم من أجل إطلاق "رحيم" مدفوع بالعاطفة لعلاجات دوائية جديدة "واعدة" للايدز، فقد أصر ذلك التعرف على علاجات موجهة لتحصيل حواصل تهم المرضى.

وليس هذا المثال بالوحيد. ففي منتصف التسعينيات استخدمت الانترفيرونات لعلاج المرضى المصابين بالنمط الناكس- الهاجع لمرض التصلب اللويحي اعتماداً على براهين شحيحة جداً على فائدته. وأجرى باحثون مستقلون عام ٢٠٠١ مراجعة منهجية لبراهين التجارب المضبوطة لهذه الأدوية (١٣١)، وكانت كلها من تنظيم وتحليل الشركات المصنعة، فتبين أنه رغم أن الانترفيرونات قد تخفف قليلاً تواتر النكس، فإنه لا يوجد برهان على أنها تؤثر على الترقى المضطرد للإعاقة مثل الحاجة إلى المساعدة بالمشي أو إلى الكرسي المتحرك.

يكلف علاج كل مريض بالانترفيرونات لمدة سنة أكثر من مئة ألف جنيه إسترليني، مما جعل المركز الوطني للتميز السريري - وهو المنظمة التي تقدر جدوى الانفاق على العلاجات في الخدمات الصحية الوطنية - يستنتج أن استخدام تلك الأدوية، ودواء آخر هو غلاتيرامر، لا يعد استخداماً مسؤولاً للموارد المحدودة. أغضبت هذه التوصية الكثير من المرضى المصابين بذاك المرض المنهك، كما أغضبت بشكل أشد المنظمات الضاغطة لصالحهم، وكان سبب غضبهم أن الخدمات الصحية الوطنية قد تحجب عن المرضى أدوية يبدو أنها تحمل بعض الأمل. ولكن هل كانوا مدركين تماماً لمدى بعد البراهين المتوفرة عن الإقناع؟ فقد كانت فعالية الانترفيرونات مسندةً بنشر مقتضب لنتائج الأبحاث ذات الصلة، عن حواصل مشكوك بأهميتها، ولفترة متابعة تراوحت بين السنتين والثلاث سنوات لمرض يستمر لعقدين من الزمن على الأقل.

أذعنت الحكومة للضغوط فوضعت وزارة الصحة مع المصنعين إستراتيجية لتوفير الانترفيرونات لمرضى التصلب اللويحي لمدة ١٠ سنوات، ولكن ذلك قضى على إمكانية تعلم ما إذا كانت تلك الأدوية مفيدة للمرضى أم لا. والأسوأ من ذلك أن الانترفيرونات قد أصبحت العلاج المعياري لهذا المرض، وأصبحت الدراسات المستقلة للطرق

البديلة لمساعدة المرضى فجأةً باهظة التكاليف بشكل يمنع تنفيذها. لماذا؟ لأن الأطباء والمرضى صاروا يدعون أنه من غير الأخلاقي مقارنة أي علاج جديد بالغفل، وأن العلاجات الجديدة يجب أن تقارن بالانترفيرونات عالية الثمن.

ربما تمت المغامرة فعلياً بإمكانية تطوير علاج للتصلب اللويحي بسبب التجارب الممولة من شركات الأدوية التي قضت تقريباً على المبادرات الأكاديمية المستقلة، وهذه نتيجة غير مرضية بكل المقاييس.

تقييم أدوية التصلب اللويحي

١. أعلن المركز الوطني للتميز السريري أنه لا يمكن التوصية باستخدام لا الانترفيرونات ولا Glatiramer لعلاج التصلب اللويحي في الخدمات الصحية الوطنية.
٢. تخطط وزارة الصحة لجعل هذه الأدوية متوفرةً من خلال خطة تشاركية غير سليمة علمياً وغير عملية.
٣. تشير التجارب العشوائية إلى أن آزاثيوبرين (وهو أرخص بعشرين مرة) قد يمتلك نفس الفعالية.
٤. ما زالت الجدوى طويلة الأمد لهذه الأدوية مجهولة.
٥. يفضل إنفاق أموال الحكومة على تجربة عشوائية طويلة الأمد تقارن بين انترفيرون بيتا أو غلاتيرامر وبين آزاثيوبرين وعدم العلاج.

Sudlow CLM, Counsell CE. Problems with UK governments' risk sharing scheme for assessing drugs for multiple sclerosis. British Medical Journal 2003;326:388-92.

هناك وجه هام آخر لهذه القصة المؤسفة، قصة قضاء توظيف المصالح المادية الضخمة على التجريب السليم للانترفيرونات في التصلب اللويحي. إذ تبيع شركات الأدوية الانترفيرونات وتدفع لبعض الأطباء لترويجها، ثم يأتي دور أطباء العصبية فيطلبوا صوراً مكافئة لأدمغة المرضى اعتماداً على مزاعم غير مثبتة بأن ما يرونه في تلك الصور هو طريقة صالحة لمناظرة تطور مظاهر للمرض تهم المرضى. تم الترويج لهذه المقاربة بكثافة من قبل الصناعة ويصر الكثير من أطباء العصبية على وجوب استخدامها في التجارب السريرية رغم انعدام البرهان على أن تصوير الدماغ مفيد في مناظرة ترقى التصلب اللويحي. وبينما يمكن للصناعة مجتمعة أن تعوض زبائنها التكاليف الباهظة لتلك الاستقصاءات غير المقيّمة، فإن تلك التكاليف تشكل عائقاً إضافياً في وجه الذين يرغبون برؤية دراسات تنفذ بشكل مستقل عن الصناعة.

تشتمل العلاقة بين الصناعة وبين منظمات المرضى على تضارب آخر في المصالح ربما كان أقل وضوحاً. فمعظم منظمات المرضى فقيرة تعتمد على المتطوعين وعلى القليل من التمويل المستقل. لذلك فقد تساعدها منح شركات الأدوية والمشاريع المشتركة معها على النمو واكتساب النفوذ، ولكن ذلك قد يشوه أولويات المرضى، بما في

ذلك أولوياتهم للبحث العلمي. فقد أنشأت شركات الأدوية في حالات معينة منظمات مرضى للضغط نيابة عن منتجاتها، كما في حالة إحدى الشركات المصنعة للانترفيرونات التي شكلت مجموعة مرضى جديدة تطالب الخدمات الصحية الوطنية بتوفير الانترفيرونات لمرضى التصلب اللويحي، وقد أدى ذلك بالشركة المعنية إلى المثول لاحقاً أمام هيئة مراقبة الأدوية (١٣٢، ١٣٣). زودت دعاية تلك الشركة مجموعات المرضى برسالة خاطئة مفادها أن الانترفيرونات فعّالة ولكن مكلفة، بينما كان التساؤل الحقيقي حول ما إذا كان للانترفيرونات أية تأثيرات مفيدة في مرض امراض بإشراقات كاذبة طيلة قرن من الزمن. فحتى الآن لا تتوفر أية معلومات ذات مغزى عن التأثيرات طويلة الأمد لتلك الأدوية رغم مرور ١٦ سنة على بدء أول تجربة للانترفيرونات.

لا يقتصر الأمر على وجود شكوك جدية حول ما إذا كان لأدوية التصلب اللويحي الحديثة أية تأثيرات هامة حقاً للمرضى، بل يبدو أن لبعضها تأثيرات جانبية خطيرة جداً. فقد أجازت إدارة الدواء والغذاء في الولايات المتحدة الدواء البيولوجي تيسابري (ناتاليزمبا) بناءً على بيانات جمعت خلال فترة ١٢ شهراً فقط. ولكن لم يكن لهذا القرار غير الطبيعي إلا تأثير وجيز، فقد سحبت الشركة منتجها من الأسواق بعد

التبليغ عن مرض دماغي نادر جداً أصاب اثنين من المرضى القليلين الذين ساهموا بتجربة للدواء. ورغم أن الدواء كان السبب المؤكد غالباً لهذه الكارثة، ورغم أن الكارثة ربما كانت أسوأ لو استمر العلاج به لفترات أطول، مازال المرضى والأطباء يهللون له.

خطوات باتجاه تجريب أفضل

لفتنا النظر في المقطع السابق إلى المشاكل التي قد تنجم عن مشاركة المرضى بتجريب العلاجات، وكيف أنهم قد يعرضون التجارب للخطر عن غير قصد، فالقاعدة هي أن النوايا الطيبة لا تكفي لضمان تحصيل فائدة تزيد عن الضرر المرافق. والضمان الحقيقي هو تعاون الباحثين والمرضى معاً لتحسين تصميم الأبحاث وجعلها أقرب إلى تلبية متطلبات المرضى، وهناك أمثلة جلية على فوائد هذا التعاون تدفع بالعديد من الباحثين إلى التفطيش عن مرضى يمكنهم التعاون معهم. ولهذا التعاون تطبيقات متنوعة منها مثلاً الأبحاث المصممة لكشف كيفية تحسين إشراك المرضى في اتخاذ القرارات وفي التبليغ عن المخاطر في الممارسة العامة. ففي إحدى التجارب التي لها هذا الهدف، مثلاً، استطاع الباحثون تحديد قواسم مشتركة بين أولويات الباحثين وبين أولويات المرضى باستخدام طرق بحث صارمة

يجب على الجمعيات الخيرية وجماعات المرضى التصريح عن مصالحها

"لا تتبرع الصناعات الدوائية بالأموال للجمعيات الخيرية لأسباب إثارية. لذلك تمنع (في أوروبا) الدعاية للأدوية التي تتطلب وصفة طبية في أوساط المرضى (مباشرة)، ولكن من المعروف أن جماعات المرضى كثيراً ما تكون جماعات ضغط قوية لديها قوة تؤثر في الحكومة وفي الخدمات الصحية الوطنية.

"يثق المرضى بالجمعيات الخيرية الطبية ويتوقعون أن تكون معلوماتها غير منحازة وغير متأثرة بمصادر تمويلها. لذلك، يجب على الجمعيات الخيرية التي تقبل تبرعات من شركات الأدوية أن تصرح عنها كتضارب في المصالح، بهدف تمكين المرضى من التساؤل عن استقلالية الجمعية والمعلومات التي تقدمها وتوجيههم للبحث عن معلومات إضافية من مصادر مستقلة.

"أطلقت جمعية "رعاية التهاب المفاصل" حملة من أجل زيادة وصف مثبت جديد لكوكس ٢ اعتماداً على نتائج ايجابية مضللة لنتائج أول ستة أشهر من تجربة تستمر سنة. ولم تصرح بأن حملتها تلك كانت ممولة من قبل مصنعي الدواء فارماسيا وبفايزر.

"تطالب "رابطة العناية" بزيادة وصف الفياغرا وتتلقى تمويلاً من بفايزر التي يظهر شعارها في موقع الرابطة على الانترنت. أما جمعية الداء السكري في المملكة المتحدة فقد تلقت حوالي مليون جنيه استرليني من ١١ شركة أدوية تصنع أدوية للداء السكري ولكن دون ذكر ذلك في تقريرها السنوي.

"يثير عدم التصريح بمبالغ بهذه الضخامة الشك عند الناس. لماذا لا يتم التصريح ببساطة عن الأرقام الحقيقية للمواطنين؟ أم أن المخفي أعظم؟"

Hirst J, Charities and patient groups should declare interests. British Medical Journal 2003;326:1211

تضمنت القيام بمراجعة منهجية للأبحاث المنشورة للتعرف على عناصر الاستشارة الطبية التي اعتبرت هامة للمرضى من قبل باحثين سبقوهم، ثم استطلاع آراء مرضى ومواطنين بما تضمنته تلك العناصر من مقاربات لاتخاذ القرار، ولتوفير المعلومات، ولمدى إدراك المريض لمساهمته باتخاذ القرارات. وقد أكد المرضى الذين شاركوا في مجموعات تكثيف الرأي أهمية العديد من الحواصل المستخدمة في الأبحاث المنشورة، مثل إدراك المساهمة باتخاذ القرار والتوافق بين الطبيب والمريض، ولكنهم حددوا مجالاً أوسع من الحواصل التي اعتبروها مهمة، مثل الشعور بتقدير مساهمتهم باتخاذ القرارات، والحاجة لتوفير مصادر معلومات إضافية تساعدهم على تقييم ما يقدم إليهم من معلومات، والسماح لهم بإشراك آخرين مثل أفراد أسرهم والمرضى والمرشدين النفسيين وأعضاء جمعيات دعم خيرية. كما عبر المرضى عن تفضيلهم الشديد لرعاية مستمرة تتضمن خطة تدبير محددة وترتيبات واضحة لمراجعة القرارات العلاجية، مع ملخص كتابي أو شفهي مسجل (١٣٤).

وفي مثال آخر على العمل التعاوني التحضيري، استقصى باحثون مع مرضى ومرضى محتملين بعض الأمور الصعبة المتعلقة بتجريب العلاجات المستخدمة في حالات اسعافية مثل النشبة الحادة.

التعاون بين الباحثين والمرضى من أجل فائدة متبادلة

أجريت في المملكة المتحدة بتمويل حكومي تجربة مضبوطة عشوائية عديدة المراكز للمقارنة بين الاستراتيجيات المتبعة لعلاج داء باجت العظمي. وقد تعاون فريق التجربة منذ البدء مع "الرابطة الوطنية لتخفيف داء باجت" وهي جماعة الدعم الوحيدة للمصابين بداء باجت في المملكة المتحدة. كانت مشاركة هذه الرابطة أساسية لتنفيذ التجربة، فقد تضمنت أدوارها النوعية: مراجعة الأقران، عضوية لجنة إدارة التجربة، تقديم النصح للمشاركين بالتجربة، والترويج للتجربة بين المصابين بداء باجت.

Adapted from Langston A, McCallum M, Campbell M, Robertson C, Ralston S. An integrated approach to consumer representation and involvement in a multicenter randomized controlled trial. *Clinical Trials* 2005;2:80-7

يتطلب نجاح علاج النشبة الحادة أن تبدأ المعالجة بأسرع وقت ممكن بعد حدوث النشبة، مما يثير جدلاً أخلاقياً حول الحصول على موافقة مستنيرة من مصاب بمرض حاد ربما جعله مصاباً بالتخليط إن لم يوصله إلى حالة السبات. ولأن الباحثين لم يكونوا متأكدين من أفضل طريقة لحل هذا الغموض، فقد طلبوا مساعدة المرضى ومن يعتني بهم، فأقاموا اجتماعاً تشاورياً مع مجموعة من المرضى ومن الكوادر الصحية، كما أقاموا مجموعات تكثيف رأي للمسنين. أدى ذلك بالنتيجة إلى تصميم تجربة ساعد المرضى في وضع مايلزمها من نشرات معلومات تقدم للمرضى، ونتج عن هذا البحث المبدئي المتين مخطط لتجربة مضبوطة وافقت عليها لجنة أخلاقيات البحث العلمي بدون تردد، فقد أمكن اقتراح حلول قادت إلى تصميم للتجربة مقبول

للجميع، وإلى تحسينات هامة في نشر المعلومات المخصصة
للمرضى (١٣٥).

أهمية مشاركة المرضى في تخطيط الأبحاث

من الواضح أنه لا يمكن للمرضى في لحظة حدوث النشبة التعبير عن رأيهم
بالعلاج، لذلك فقد جمع الباحثون مجموعات من المسنين للتفكير بتصميم دراسة
جديدة لكيفية علاج المصابين بنشبة حادة، وتوصلوا إلى الاستنتاجات التالية:

- لمشاركة المرضى في تصميم التجربة قيمة كبيرة
- يمكن إغناء نشر المعلومات التوضيحية للتجربة بملاحظات المرضى
الذين لم يصابوا بالنشبة بعد وبملاحظات الذين يعتنون بمن أصيب بها
- يدعم البشر مقاربات مختلفة للموافقة على العلاج حسب الحالة
السريية للمريض
- يمكن لمشاركة المرضى أن تلعب دوراً هاماً جداً في تطوير تجارب
مضبوطة معشاة جديدة

Adapted from Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke:
consumer involvement in design of new randomized controlled trial. British Medical
Journal 2002;325:415-7

يشبه هذا المثال ما كنا قد وصفناه في الفصل ٦ من عمل تحضيرى
لتجربة أجريت في المملكة المتحدة لعلاجات سرطان البروستات
الموضع. فقد كانت هنالك موجبات سليمة للمقارنة بين تأثيرات
المناظرة الفعالة وبين الجراحة أو المعالجة الشعاعية بهدف تخفيف
الغموض المحيط بهذه العلاجات. ولكن من الواضح أن أشكال العلاج
هذه تختلف عن بعضها اختلافاً كبيراً يفسر ارتكاس كل من المرضى

والأطباء لتوزيع المرضى عشوائياً على العلاجات الثلاثة الممكنة، ويوضح للباحثين العوائق المحتملة التي قد يواجهها الأطباء عند شرح التجربة للمرضى، كما يوضح لهم أنه سيصعب على المرضى تقرير ما إذا كانوا سيشاركون في التجربة، لاسيما وأن موافقتهم تتضمن القبول بأن يتم توزيعهم عشوائياً على واحد من ثلاث معالجات مختلفة لكل منها مضاعفات ممكنة مختلفة. لذلك فقد طور الباحثون دراسة ثنائية الطور، يتم في طورها الأول استقصاء إمكانية التنفيذ، وتستخدم نتائج الطور الأول للقيام بالطور الثاني الذي يشكل التجربة الرئيسية. أظهرت نتائج الطور الأول إمكانية تنفيذ التجربة وأن معظم الرجال سيوافقون على التطوع في التجربة ثلاثية المجموعات (مناظرة أو جراحة أو معالجة شعاعية) (١٣٦).

كيف يجب أن يساهم المرضى والمواطنون

هناك طرق عديدة يمكن للمرضى والمواطنين من خلالها المشاركة في تجريب العلاجات. فقد يقوموا بالخطوة الأولى عن طريق أن يكونوا هم من يحدد الثغرات المعرفية والحاجة لطرق علاجية جديدة. ويمكن للباحثين تسهيل مشاركة المرضى عن طريق توجيههم للمساهمة في بعض مراحل التجربة وليس في غيرها، ولكن لا توجد

قواعد ثابتة لذلك بل يعتمد الاختيار على ما يلائم كل تجربة من مقاربات واستراتيجيات. يضاف إلى ذلك أن طرق المشاركة معرضة للتطور طيلة الوقت حتى ضمن نفس المشروع البحثي، كما بينت المشاركة في تجربة سرطان البروستات الموضوع. فقد يساهم المرضى بأي من مراحل المشروع بدءاً من لحظة تحديد غموض ما يحتاج لتوضيح وانتهاءً بتوزيع نتائج البحث واشتمالها في مراجعة منهجية. وقد يساهموا بطرق مختلفة في نفس المشروع، كما قد يبادروا بالعمل بأنفسهم أحياناً. إجمالاً، تزداد مشاركة المرضى والمواطنين بالأبحاث العلمية ولم يعد ممكناً تجاهلهم أو اشتغالهم شكلياً فقط، بل إن مشاركتهم بالأبحاث تحسن اختيار مواضيع البحث وتحسن تنفيذ البحث ذاته. ورغم أن المرضى قد يعرضون التجارب العلاجية العادلة للخطر عن غير قصد، فإن عمل المرضى والباحثين يبدأ بيد يمكن من تجنب ذلك الخطر، ومن التوصل إلى نتائج تخفف غموض التأثيرات العلاجية، لما فيه مصلحة الجميع. فقد نشرت عام ٢٠٠٤ مراجعة منهجية لمساهمة المرضى في تحديد أولويات لمواضيع بحثية محتملة، فبينت أن لدى المسؤولين عن برامج البحث العلمي الآن خبرة جمعية كافية لإشراك المرضى في تخطيط الأبحاث عن طريق العمل المباشر وغير المباشر مع المواطنين العاديين. وكثيراً ما تطالب الجهات الممولة للأبحاث الباحثين بتوضيح الطرق التي يخططون

عبرها لإشراك المرضى والمواطنين العاديين في أبحاثهم، إضافة إلى توجيهها للباحثين لتعلم كيفية القيام بذلك.

دليل الممارسة الجيدة لإشراك المرضى بالأبحاث

١. تحديد أدوار المرضى بالاتفاق بين الباحثين والمرضى المعنيين بالبحث
٢. تأمين الباحثين لميزانية مناسبة تغطي نفقات مساهمة المرضى بالبحث
٣. احترام الباحثين لتنوع مهارات ومعارف وتجارب المرضى
٤. تزويد المرضى بالتدريب والدعم الشخصي اللازم لتمكينهم من المشاركة بالبحث
٥. تأكد الباحثين من امتلاكهم للمهارات اللازمة لإشراك المرضى بآلية البحث
٦. مشاركة المرضى باتخاذ القرارات حول كيفية تجنيد المساهمين في البحث وكيفية إطلاعهم على تطوراته
٧. ذكر مساهمات المرضى في تقرير البحث
٨. توفير نتائج البحث للمرضى بشكل ولغة يسهل فهمهما

Adapted from Telford R, Boote JD, Cooper CL. What does it mean to involve consumers successfully in NHS research?. Health Expectations 2004;7:209-20

نقاط رئيسية

- يشكل عمل المرضى والباحثين معاً تركيباً قوياً لتخفيف غموض المعالجات فيه فائدة للجميع
- يمكن للمرضى التأثير على أبحاث تأثير العلاجات
- قد تحسن مساهمات المرضى الأبحاث العلمية
- يُعرض المرضى تجريب العلاجات العادل للخطر أحياناً عن غير قصد
- تتطلب مساهمة المرضى الفعالة تحسين معرفتهم بالبحث العلمي وتمكينهم من الوصول إلى المعلومات

التخطيط لثورة

لايرادنا أي شك بأن الأبحاث الطبية قد ساهمت في تحسين فترة ونوعية الحياة، ولكننا وضحنا في هذا الكتاب أن دوافع البحث - التجارية والأكاديمية - لم تفعل ما يكفي للتعرف على أولويات المرضى، وأن الرعاية الطبية ستبقى دائماً محاطة بأشكال مختلفة من الغموض تتفاوت أهميتها زيادةً أو نقصاناً. ونرى أنه لا يوجد مكان أفضل للتعامل مع الغموض من الخدمات الصحية الوطنية التي لكل منا حصته فيها. فكيف إذاً يمكننا القيام بثورة تعتبر الغموض في الممارسة السريرية اليومية تحدياً فلا تلتف حوله بل تخضعه لتجارب علاجية تصبح جزءاً حيوياً من الرعاية الصحية الجيدة؟.

قبل تقديم الخطوط العريضة لمخططنا لهذه الثورة، دعونا نشعركم بما نأمل أن يحمله المستقبل إلى الممارسة الروتينية الطبية العامة.

حالة السيد جونز

ايفور جونز مزارع متقاعد من ريف شمال ويلز، عانى كثيراً من الشعور بالتعب فقرّر أخيراً أن يستشير طبيبته العامة. سأل ايفور أولاً ابنته عن وقت يناسبها لتقود به السيارة مسافة الأميال العشرة التي تفصله عن عيادة الطبيبة، ثم حجز موعداً لمقابلة الطبيبة. ناقشت الطبيبة مع ايفور الأعراض التي يعاني منها وفحصته ثم أخذت عينة دم أرسلتها إلى المشفى المحلي للتحليل. جاءت نتائج التحليل بعد بضعة أيام مبيّنة إصابة ايفور بنوع من فقر الدم ينجم عن عوز الفيتامين ب١٢ (فقر الدم الخبيث، انظر الفصل ٤). اتصلت الطبيبة بايفور طالبةً منه أن يأتي لمقابلتها مجدداً.

شرحت الطبيبة في زيارة المتابعة لايفور أن حالة فقر الدم التي أثبتتها التحاليل المخبرية تستجيب جيداً لحقن فيتامين ب١٢ لكنها أخبرته بأن الخبراء غير متفقين على ما إذا كان إعطاء الحقن مرة كل ثلاثة أشهر كافياً أم أن الفواصل بين الحقن يجب أن تكون أقصر من ذلك. فتحت الطبيبة صفحة المكتبة الوطنية على شاشة الحاسوب وعرضت على ايفور مراجعة منهجية لتجارب مضبوطة تقارن بين فواصل زمنية مختلفة لإعطاء الحقن، وتؤكد أن لا أحد يعرف إن كان إعطاء الحقن

بشكل أكثر تواتراً من مرة كل ثلاثة أشهر سيكون أكثر فعالية في تخفيف التعب أم لا.

لفت الحاسوب نظرهما أيضاً إلى معلومات عن تجربة مضبوطة تقارن بين تواترات مختلفة لحقن فيتامين ب ١٢ في فقر الدم الخبيث، وأن تنفيذ التجربة يتم من قبل برنامج البحث والتطوير في الخدمات الصحية الوطنية الذي بدأ هذه التجربة بعد تلقيه عبر خدمة الإجابة على الأسئلة السريرية إستفسارات توضح رغبة كثير من الأطباء وبعض المرضى بمعرفة أفضل تواتر لإعطاء حقن الفيتامين ب ١٢ للمصابين بفقر الدم الخبيث. وبما أن ترتيب زيارات شهرية للعيادة من أجل الحقن ربما كان أكثر فعالية في إزالة الأعراض لكنه أكثر إزعاجاً من الزيارة كل ثلاثة أشهر، فقد سألت الطبيبة أيفور عما إذا كان يرغب بالمشاركة بالتجربة.

رأى أيفور وطبيبته أن المشاركة في التجربة المقارنة بين الحقن الشهرية والحقن الربعية سهلة ولا تتطلب جمع معلومات أكثر من تلك التي ستجمع بشكل طبيعي لمناظرة تأثير العلاج. فقد شارك المرضى في تصميم التجربة فعملوا على ضمان أنه سيتم تقييم أكثر الأعراض إزعاجاً لهم – كالتعب مثلاً – جنباً إلى جنب مع فحوص الدم المعيارية

لفقر الدم الخبيث. إضافة إلى أنه يتوقع الحصول على نتائج أولية للتجربة خلال سنة، مما يعني أن ايفور قد يستفيد من البرهان الجديد.

سألت الطبيبة ايفور عما إذا كان يود أخذ نشرة المعلومات الخاصة بالمريض إلى البيت كي يفكر في الأمر، ولكنه قرر المساهمة بالتجربة حالاً. أدخلت الطبيبة المعلومات المطلوبة عنه في منطقة من موقع الانترنت خاصة بالتجربة ومحمية بكلمة مرور، وتلقت خلال ثوان رداً من مركز تنسيق التجربة بأنه قد تم تعيين ايفور عشوائياً في المجموعة التي ستتلقى الحقن كل ثلاثة أشهر.

أرسل مركز تنسيق التجربة كل ثلاثة أشهر رسائل نصية إلى الطبيبة وعلى هاتف ايفور المحمول طالباً منهما الإجابة عن بعض الأسئلة حول أعراض وعلامات ايفور، وارسال عينات دم إضافية إلى المخبر الذي سيرسل نسخاً من النتائج إلى كل من مركز تنسيق التجربة والطبيبة وايفور. وبعد ما يزيد بقليل عن السنة تلقى ايفور و طبيبته النتائج الأولية للدراسة، واستفادا من تلك النتائج في تقرير ما إذا كانا سيتابعان الحقن كل ثلاثة أشهر أم سيلجآن إلى جرعات أكثر تقارباً زمنياً. وبهذا يكون ايفور و طبيبته قد شاركا في توضيح غموض يحيط بمسألة هامة لكل منهما.

على الرغم من مضي أكثر من قرن على اكتشاف علاج فقر الدم الخبيث (١٣٨)، مازال التساؤل عن أفضل تواتر لجرعات الفيتامين ب١٢ دون جواب لأنه لم يحظ باهتمام الصناعة ولا باهتمام الباحثين الأكاديميين. فلا يمكن إبراز أهمية هذا النوع من الأسئلة إلا إذا تم تمييزها ومعالجتها في منبتها، ويوضح الترسيم الوارد أعلاه طريقة تصون مصالح المريض ومصالح طبية عامة غير متأكدة من المزايا النسبية لخيارات العلاج الممكنة. كما يوضح هذا المثال أن الحصول على الجواب يتطلب فقط إضافة جهد ضئيل لما تتطلبه الرعاية الصحية الروتينية.

رغم أن مثالنا هذا هو عن تأثير العلاج على حالة مزمنة، فإنه يمكن اتباع نفس المقاربة للتعامل مع الغموض في مختلف الحالات بدءاً بالحالات الإسعافية المهددة للحياة مثل النشبة الحادة وانتهاءً بحالات تشفى عفويًا ولكنها عادةً مزعجة مثل الرشح. فما الذي يمكن لكل منا فعله لجعل هذه المقاربة اعتيادية ضمن الخدمات الصحية الوطنية؟

خطتنا

فيما يلي سبع نقاط عمل لا يعد أي منها بمفرده ثورياً أو جديداً، ولكن اجتماع هذه النقاط وتعاون الأطباء والمرضى على الترويج لها يجعل منها مخططاً لثورة في مجال اختبار العلاجات.

١- تشجيع النزاهة عندما يحيط الغموض بتأثيرات العلاجات

يصعب على الكوادر الطبية الإقرار بوجود الغموض، ولا يرحب المرضى بمثل هذا الإقرار أحياناً، مما قد يمنح البشر إحساساً كاذباً بالأمان. إذا أراد المرضى والأطباء العمل معاً بنجاح من أجل تقييم تأثيرات العلاجات بشكل أكثر فعالية، يجب أن يكون كل منهم مستعداً للإقرار بأن العلاجات غير المقيّمة بشكل كاف قد تسبب ضرراً جسيماً، وأن يكون مطلعاً على طرق الحصول على براهين موثوقة. وعلينا إيجاد أفضل الطرق لتحقيق ذلك.

٢- مواجهة ازدواجة معايير الموافقة على العلاج المقدم ضمن

وخارج التجارب السريرية

تطبق على الأطباء المستعدين للإقرار بوجود غموض في تأثيرات العلاجات وللتعامل معه من خلال مقارنات علاجية رسمية قواعد

للتفاعل مع المرضى أكثر صرامة من تلك التي تطبق على غيرهم من الأطباء، بينما يجب أن تكون القاعدة هي تشجيع المشاركة في تجارب مضبوطة أو في طرائق أخرى للتقييم غير المنحاز عندما يحيط الغموض بالتأثيرات العلاجية. وعلينا ضمان أن لا تعرض المشاركة في الأبحاث على أنها مغامرة خطيرة، بما يوحي بأن الممارسة الدارجة هي دائماً مجدية وآمنة.

٣- زيادة المعرفة بكيفية الحكم على مصداقية ادعاءات التأثيرات العلاجية

يتطلب التغيير مساهمة المواطن العادي بشكل أكبر في تخفيف ما تتعرض له براهين التأثيرات العلاجية من تشويه خطير بفعل الانحياز والصدفة. ولكن لا يمكن اعتبار تمييز وتخفيف الانحياز "ثقافة عامة" فهو واحد من أهم مظاهر الاستقصاء العلمي، مما يوجب بذل جهود أكثر إصراراً لملئ هذه الثغرات المعرفية الهامة، ولجعل هذه المفاهيم جزءاً روتينياً من التعليم، بدءاً من المدرسة.

٤- زيادة المقدرة على تحضير وصيانة ونشر المراجعات المنهجية للبراهين البحثية على التأثيرات العلاجية

يمكن التعامل مع الكثير من الأسئلة الملحة عن تأثيرات العلاجات عن طريق المراجعة المنهجية للبراهين المتوفرة حالياً وتحديث هذه المراجعة باستمرار وتوزيع نتائجها بشكل فاعل على الأطباء وعلى المرضى. ولكن تقديم البراهين المتوفرة على شكل مراجعة منهجية يمكن الوصول إليها في كافة مناطق الخدمة الصحية يتطلب جهوداً مضنية لإستخلاص المعلومات الموثوقة عن التأثيرات العلاجية. وعلينا حث الخدمات الصحية الوطنية كي تجعل هذا الأمر واحداً من أهدافها الرئيسية.

٥-مواجهة سوء التصرف العلمي وتضارب المصالح داخل مجتمع البحث الطبي

من المدهش أنه ليس مطلوباً من الباحثين إجراء تقييم منهجي لما هو معروف حالياً عند طلب الموافقة الأخلاقية والتمويل لأبحاث جديدة. ولذلك عواقب حتمية تتمثل باستمرار تنفيذ أبحاث سيئة التصميم وأبحاث غير لازمة بمعدلات غير مقبولة لا أخلاقياً ولا علمياً. علينا أن نمارس الضغط على ممولي الأبحاث وعلى لجان أخلاقيات البحث لجعلهم يرفضون الموافقة على إجراء بحوث جديدة لاتشير إلى مراجعات منهجية للبراهين ذات العلاقة. يضاف إلى ذلك أن عدم نشر كامل أو بعض النتائج هو أمر غير أخلاقي، لذلك يجب مطالبة

الباحثين بنشر كامل نتائج أي بحث يشارك فيه مرضى، وبتوضيح مدى مساهمة البراهين الجديدة بمجمل البراهين ذات الصلة.

٦-مطالبة الصناعة بتقديم براهين أفضل وأكمل وأكثر دلالة عن تأثيرات العلاجات

نشرت لجنة الصحة التابعة لمجلس العموم عام ٢٠٠٥ تقريراً ساخناً عن نفوذ الصناعات الدوائية (١٣٩). ففي كل مرة تعرضت فيها قوة ونفوذ الصناعة الدوائية للتحدي في الماضي، كان عمالقة الصناعة يردون بقوة تقارب التهديد بسحب نشاطاتهم البحثية والتطويرية من المملكة المتحدة ويصدرون تحذيرات بخصوص عواقب ذلك على اقتصاد المملكة. وقد أنصتت الحكومات المتتالية واستسلمت فلم تحرك ساكناً للحد من تطاول الصناعة. ويجب عدم السماح برمي توصيات تلك اللجنة في سلة المهملات، مع التأكيد بشكل خاص على المطالبة بتسجيل كل التجارب السريرية علناً منذ البدء بها وعلى نشر نتائجها كاملةً.

٧- تحديد وترتيب أبحاث تتعامل مع أسئلة عن تأثيرات العلاجات يعتبرها الأطباء والمرضى هامة

توجه معظم إمكانيات ممولي الأبحاث والمؤسسات الأكاديمية إلى أبحاث غايتها تضخيم أرباح الصناعة، وإلى أبحاث أساسية لا يحتمل أن تفيد المرضى في المستقبل المنظور. أما الأبحاث التطبيقية على مسائل غير مربحة مادياً ولكنها هامة للمرضى فعليها أن تجاهد من أجل موطن قدم حتى لو كانت مدعومة شعبياً. مما يوجب علينا التأكد من قيام الخدمات الصحية الوطنية بالمزيد من أجل تحديد الأسئلة التي يطرحها المرضى والأطباء حول تأثيرات العلاجات، ومن أجل إضافة هذه الأسئلة إلى أولويات ممولي الأبحاث، تخفيفاً للغموض.

الخلاصة

لقد تأخرت ثورة اختبار العلاجات كثيراً، والخطوات التي ننصح بها هي خطوات قابلة للتطبيق العملي إذا عمل الأطباء والمرضى معاً.

وأنت أيها القارئ يجب أن تتنادي بالتغيير - الآن.

خطة عمل: أشياء يمكنك فعلها

حدد الأسئلة التي تهتمك بخصوص تأثير العلاجات.

- استخدم المكتبة الوطنية للصحة (www.library.nhs.uk) للبحث عن معلومات موثوقة في مراجعات منهجية محدّثة.

- إذا لم تجد المعلومات المطلوبة إسأل الخدمات الصحية الوطنية مباشرةً www.nhsdirect.nhs.uk فقد يتمكن خبراءها من تزويدك بالمعلومات المطلوبة. وإذا لم تجد إجابة شافية لسؤالك، إسأل عما إذا كان أحد يُعدُّ مراجعة منهجية للبراهين المتوفرة، أو إذا كان يتم حالياً تنفيذ تجارب مضبوطة يحتمل أن تكون لها علاقة بسؤالك.

- إذا وجدت تجربة في طور التنفيذ اتصل بموقعها الإلكتروني أو بالموقع www.controlled-trials.com لترى إن كان بإمكانك المشاركة بها، وللتعرف على من يمكنك مناقشة خياراتك معه. وافق على المشاركة فقط بشرط:

١. أن يكون بروتوكول التجربة مسجلاً علناً في الموقع

www.controlled-trials.com

٢. أن يتضمن بروتوكول التجربة مراجعة منهجية للبراهين المتوفرة تبين أن إجراء التجربة مبرر

٣. أن تتلقى تعهداً خطياً بأن كامل النتائج ستُنشر وسترسل إلى كل الراغبين بالحصول عليها.

- إذا لم تجد من يهتم بأسئلتك التي لا تتوفر إجابات شافية لها، قدمها إلى برنامج تقييم التقنيات الصحية التابع للخدمات الصحية الوطنية (www.nchta.org) وإلى المركز الوطني للتميز

السريري(www.nice.org.uk)، وإلى الجمعيات الخيرية للأبحاث
الطبية ذات الصلة (www.amrc.org.uk).

تعلم تمييز الغموض، ارفع صوتك، وجه الأسئلة، طالب بأجوبة
نزيفة.

- أعلم طبيبك عن رغبتك بمناقشة البراهين على تأثيرات العلاجات
وما يحيط بها من غموض. وقد تجد معلومات مفيدة في الموقع:

www.ohri.ca/DecisionAid

- شجع نشر ثقافة تأثير الانحياز ودور الصدفة، وطالب مُمّنك في
البرلمان وغيره بتضمين هذه المسألة في المناهج المدرسية بدءاً من
التعليم الأساسي.

- مارس الشك البناء بالإدعاءات التي لا أساس لها من الصحة،
وبالتقارير الإعلامية عن "اكتشافات" علاجية، إترح أسئلة مناسبة
وناقشها مع أصدقائك.

- تحدى العلاجات المطروحة عليك وعلى عائلتك اعتماداً على
معتقدات وتعميمات غير مسندة ببرهان علمي راسخ.

- شجع وساعد الأطباء والباحثين وممولي الأبحاث وغيرهم ممن
يحاولون الترويج لأبحاث علمية تعالج أسئلة ليس لها إجابات شافية
حول تأثيرات علاجية تعتبرها هامة.

المراجع

- 1 Silverman WA. *Where's the evidence?* Oxford: Oxford University Press, 1998, p165.
- 2 Tallis R. *Enemies of hope: a critique of contemporary pessimism*. London: Macmillan, 1997.
- 3 Lock S. Medicine in the second half of the twentieth century. In: Loudon I, ed. *Western medicine: an illustrated history*. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- 4 Chalmers I. Unbiased, relevant, and reliable assessments in healthcare. *British Medical Journal* 1988;317:1 167-8. Citing Bunker JP, Frazier US, Mosteller F. Improving health: measuring effects of medical care. *Milbank Quarterly*, 1994;72:2225-58.
- 5 Chalmers I. Evaluating the effects of care during pregnancy and childbirth. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC, eds. *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford: Oxford University Press, 1989:3-38.
- 6 Ulfelder H. The stilbestrol disorders in historical perspective. *Cancer* 1980;45:3008-11.

7 Office of Technology Assessment. Identifying health technologies that work: searching for evidence. Washington, DC: US Government Printing Office, 1994.

8 Vandembroucke JP. Thalidomide: an unanticipated adverse event. Available from: www.jameslindlibrary.org [accessed 5 December 2005].

9 Thomson D, Capstick T. How a risk management programme can ensure safety in thalidomide use. *Pharmaceutical Journal* 2004 Feb 14:194-5.

10 Melville A, Johnson C. *Cured to death: the effects of prescription drugs*. London: New English Library, 1983.

11 Anonymous. After practolol [Editorial]. *British Medical Journal* 1977; 17 Dec: 1561-2.

12 Chalmers I. Trying to do more good than harm in policy and practice: the role of rigorous, transparent, up-to-date evaluations. *Annals of the American Academy of Political and Social Science* 2003;589:22-40.

13 Furberg CD. Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1983;52:32C-36C.

14 Chalmers I. In the dark. Drug companies should be forced to publish all the results of clinical trials. How else can we know the truth about their products. *New Scientist*

2004, 6 Mar, p19. Citing Moore T, *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.

15 Cowley AJ, Skene A, Stainer K, Hampton JR. The effect of lorainide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of-publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161-6.

16 Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001928. Available from: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].

17 Horn J, de Haan R.J, Vermeulen PD, Luiten PGM, Limburg M. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.

18 Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *British Medical Journal* 1997;315:149-53.

19 Anonymous. HRT: update on the risk of breast cancer and long-term safety. *Current Problems in Pharmacovigilance* 2003;29:1-3. Citing results of Women's Health Initiative randomised controlled trial (*Journal of the American Medical Association* 2003;289:3243-53) and Million Women Study (*Lancet* 2003;362:419-27).

20 Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis: time to say goodnight [Editorial]. *British Medical Journal* 2003; 327:1358-59.

21 Hoare C, Li Wan PO A, Williams H. Systematic review of treatment for atopic eczema. Health Technology Assessment Report 2000, volume 4, no. 37.

22 Takwale A, Tan E, Agarwal S, *et al.* Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *British Medical Journal* 2003;327: 1385-87.

23 Wilks D, Sissons JGP. Infection. In: Tomlinson S, Heagerty AM, Weetman AP, eds. *Mechanisms of disease: an introduction to clinical science*. Cambridge: Cambridge University Press 1997, pp189-200.

24 Vandenbroucke JP, de Craen AJM: Alternative medicine: a 'mirror image' for scientific reasoning in conventional medicine. *Annals of Internal Medicine* 2001;135:507-13. Citing Ziegler EJ, Fisher CJ Jr, Sprung CL, *et al.* Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *New England Journal of Medicine* 1991;324:429-36 and citing Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and

the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Annals of Internal Medicine* 1996;125:680-7.

25 Crile G. A plea against blind fear of cancer. *Life*, 1955, Oct 31, pp128-32.

26 Baum M, Houghton J. Contribution of randomised controlled trials to understanding and management of early breast cancer. *British Medical Journal* 1999;319:568-71.

27 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomised trials among 28,896 women. *New England Journal of Medicine* 1988;319:1681-92.

28 Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times Special Report*, 1999, Oct 2.

29 Farquhar C, Marjoribanks J, Bassler R, *et al*. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CDOO3 139. Available from: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].

30 Farquhar C, Maijoribanks J, Bassler R. *et al*. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell

transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.; CDOO3 142. Available from; www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].

31 Thornton H. The screening debates: time for a broader approach? *European Journal of Cancer* 2003;39:1807-9.

32 Adapted from Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public health paper no 34. Geneva: World Health Organisation, 1968.

33 Gray JAM. *Evidence-based healthcare*. Edinburgh; Churchill Livingstone, 1997.

34 Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9;56.

35 Welch HG. *Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why*. Berkeley and Los Angeles; University of California Press, 2004. p77.

36 Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9;56.

37 Hummel S, Paisley S, Morgan A, *et al*. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer; a systematic review. Health Technology Assessment Report 2003; volume 7, no. 33.

- 38 Law M. Screening without evidence of efficacy. *British Medical Journal* 2004;328;301-2.
- 39 Yamey G, Wilkes M. The PSA storm. *British Medical Journal* 2002;324;431.
- 40 Wallis C. Atypical cystic fibrosis - diagnostic and management dilemmas. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2003;96(suppl 43);2-10.
- 41 David TJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2004;97: 209-10.
- 42 Farrell MH, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis: ensuring more good than harm. *Journal of Pediatrics* 2003;143;707-12.
- 43 NICE. Guidance on the removal of wisdom teeth, 2000. Available from: www.nice.org.uk/page.aspx?o=526 [accessed 4 December 2005].
- 44 Allen C, Glasziou P, Del Mar C. Bed rest; a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet* 1999; 354; 1229-33.
- 45 Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *Journal of the American Medical Association* 1992;268:240-8.

46 Asher R Talking sense (Lettsonian lecture, 16 Feb, 1959). *Transactions of the Medical Society of London*, vol LXXV, 1958-59. Reproduced in; Jones, FA, ed. *Richard Asher talking sense*. London; Pitman Medical, 1972.

47 Noseworthy JH, Ebers GC, Vandervoort MK. *et al.* The impact of blinding on the results of a randomized, placebo-controlled multiple sclerosis clinical trial. *Neurology* 1994; 44:16-20.

48 Antiplatelet Trialists' Collaborative Group. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. *British Medical Journal* 1994;308:81-106.

49 Beral V. for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone- replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.

50 Address by the Rt. Hon. Lord Rayleigh. In: Report of the fifty-fourth meeting of the British Association for the Advancement of Science; held at Montreal in August and September 1884, London: John Murray, pp3-23.

51 Reynolds LA, Tansey EM, eds. Prenatal corticosteroids for reducing morbidity and mortality after preterm birth. London: Wellcome Trust Centre for the History of Medicine, 2005.

52 Lindley RI. Personal communication, 2005.

53 Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, *et al.* Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2001;344: 1031-7.

54 Loudon I. The use of historical controls and concurrent controls to assess the effects of sulphonamides, 1936-1945. Available from: www.jameslindlibrary.org [accessed 3 January 2006].

55 Transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. In: Wennburg JE, McAndrew Cooper M, eds. *The Dartmouth Atlas of Healthcare in the United States*. Hanover, New Hampshire: Center for Evaluative Clinical Sciences, Dartmouth Medical School, 1996, p'42. The 1996 edition and the updated 1999 edition are available from: www.dartmouthatlas.org/atlases/atlas_series.shtm [accessed 29 December 2005].

56 Burton MJ, Towler B, Glasziou P. Tonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001802. Available from: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].

57 Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *British Medical Journal* 2000;320:1686.

58 Smithells RW. Iatrogenic hazards and their effects. *Postgraduate Medical Journal* 1975; 15: 39-52.

59- General Medical Council. Seeking patients' consent: the ethical considerations. November 1998. Available from: www.gmc-uk.org/guidance/library/consent.asp [accessed 6 December 2005].

60 Chajmers I, Lindley R. Double standards on informed consent to treatment. In: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. London: BMJ Books 2001, pp266-75.

61 Goodare H. Studies that do not have informed consent from participants should not be published. In: Doyal L, Tobias JS, eds. *Informed consent in medical research*. BMJ Books 2001, pp131-3.

62 Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, et al. Efficacy of a Cancer Research UK communicating skills training model for oncologists: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:650-6.

63 Tobias J, Souhami R. Fully informed consent can be needlessly cruel. *British Medical Journal* 1993;307:119-20.

64 Baum M. The ethics of randomised controlled trials. *European Journal of Surgical Oncology* 1995;21:136-7.

65 Thornton H. Why do we need clinical trials? *BACUP News*; issue 30, autumn 1997 p7.

66 de Takats P, Harrison J Clinical trials and stroke. *Lancet* 1999;353:150.

67 Chalmers I, Lindley R. Double standards on informed consent to treatment. In: Doyal L, Tobias S, eds. *Informed consent in medical research*. London: BM.J Books 2001, pp266-75.

68 Ashcroft, R. Giving medicine a fair trial. *British Medical Journal* 2000;320: 1686.

69 Savulescu J, Chalmers I, Blunt J. Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *British Medical Journal* 1996;313:1390-3.

70 European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87.

71 Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CDOO1081. Available from: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].

72 The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1877-90.

73 Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD000025. Available from: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].

74 Grimwde K, Swingler G, Grimley Evans J. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in adults with HIV. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003. Issue 3. Art. No.: CDOO3 108. Available from: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].

75 Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, *et al.* Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364: 1865-71.

76 MRC News Release. Antibiotic drug almost halves AIDS-related death in children. London: MRC, November 19, 2004.

77 Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia. *Lancet* 1996;347:1696-7.

78 Thomley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *British Medical Journal* 1998;317:1181-4.

79 Howell CJ, Chalmers I. A review of prospectively controlled comparisons of epidural with non-epidural forms of pain relief during labour. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 1992; 1:93-110.

80 Chan A-W, Hrobjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *Journal of the American Medical Association* 2004;291:2457-65.

81 Horn J, de Haan RJ, Vermeulen RD, Luiten PGM, Limburg M. Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.

82 Lau J, Schmid CH, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence of exemplary clinical practice. *Journal of Clinical Epidemiology* 1995;48:45-57.

83 Altman DG. The scandal of poor medical research. *British Medical Journal* 1994;308:283-4.

84 Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355:2037-40.

85 Cream J, Cayton H. New drugs for Alzheimer's disease - a consumer perspective. *CPD Bulletin Old Age Psychiatry* 2001;2:80-2.

86 Cohen CI, D'Onofrio A, Larkin L, Berkholder P, Fishman H. A comparison of consumer and provider preferences for research on homeless veterans. *Community Mental Health Journal* 1999;35:273-9.

87 Griffiths KM, Jorm AF, Christensen H, *et al*!. Research priorities in mental health, Part 2: an evaluation of the current research effort against stakeholders' priorities. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2002;36:327-39.

88 Chalmers I. Current controlled trials: an opportunity to help improve the quality of clinical research. *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2000;1:3-8. Available from : <http://cvm.controlled-trials.com/content/1/1/3> [accessed 12 December 2005].

89 Safeguarding participants in controlled trials [Editorial]. *Lancet* 2000;355:1455-63.

90 Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. *Lancet* 2000;355:1574.

91 Angell M. Is academic medicine for sale? *New England Journal of Medicine* 2000;342:1516-8.

92 Grant J, Green L, Mason B. From bench to bedside: Comroe and Dripps revisited. HERG Research Report No. 30. Uxbridge, Middlesex: Brunel University Health Economics Research Group, 2003.

93 Pound P, Ebrahim S, Sandercock P. *et al.*. Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *British Medical Journal* 2004;328:514-7.

94 Jones S. Genetics in medicine: real promises, unreal expectations [Milbank report]. New York: Milbank Memorial Fund, 2000. Available from: www.milbank.org [accessed 12 December 2005].

95 Mackillop WJ, Palmer MJ, O'Sullivan B. *et al.*. Clinical trials in cancer: the role of surrogate patients in defining what constitutes an ethically acceptable clinical experiment. *British Journal of Cancer* 1989; 59:388-95.

96 Jobling R. Therapeutic research into psoriasis: patients' perspectives, priorities and interests. In: Rawlins M, Littlejohns P. ed. *Delivering quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp53-6.

97 Dixon-Woods M, Agarwak S, Jones J. *et al.*. Synthesising qualitative and quantitative evidence: a review of possible

methods. *Journal of Health Services Research and Policy* 2005; 10:45-53.

98 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2002;325:415-7.

99 Donovan J, Mills N, Smith M, *eta?*. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProteCT (prostate testing for cancer and treatment) study. *British Medical Journal* 2002;325:766-9.

100 Edwards A, ElWyn G, Atwell C, *eta?*. Shared decision making and risk communication in general practice - a study incorporating systematic literature reviews, psychometric evaluation of outcome measures, and quantitative, qualitative and health economic analyses of a cluster randomised trial of professional skill development. Report to 'Health in Partnership' programme, UK Department of Health. Cardiff: Department of General Practice, University of Wales College of Medicine, 2002.

101 Longo M, Cohen D, Hood K, *eta?*. Involving patients in primary care consultations: assessing preferences using Discrete Choice Experiments. *British Journal of General Practice* 2006;66:35-42.

102 Marsden J, Bradburn J. Patient and clinician collaboration in the design of a national randomised breast cancer trial. *Health Expectations* 2004;7:6-17.

103 Warlow C, Sandercock F, Dennis M, Wardlaw J. Research funding. *Lancet* 1999;353:1626.

104 Chalmers I, Rounding C, Lock K. Descriptive survey of non-commercial randomised trials in the United Kingdom, 1980-2002. *British Medical Journal* 2003;327: 1017-9.

105 Relman AS. Publications and promotions for the clinical investigator. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1979;25:673-6.

106 Warlow C. Building trial capacity (in a hostile environment). Paper presented at Clinical Excellence 2004, Birmingham, 30 November 2004.

107 Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995;345: 1455-63.

108 Alderson P, Roberts I. Corticosteroids for acute traumatic brain injury. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue I. Art. No.: CD000196. Available from: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].

109 Roberts I, Yates D, Sandercock P. *et al*; CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10 008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364: 1321-8.

110 House of Commons Health Committee. The influence of the pharmaceutical industry. Fourth Report of Session 2004-2005. London: Stationery Office, 2005. Available from: www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf [accessed 1 January 2006].

111 MRC announces plans for strengthening UK clinical research. MRC Network, Summer 2005.

112 Department of Health. Best research for best health: a new national health research strategy. London: Stationery Office, 2006. Available from www.dh.gov.uk/research

113 Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *British Medical Journal* 1998;317:235-40.

114 Fmfer S, Bellomo R, Bryce N, *et al* (SAFE Study Investigators). A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine* 2004;350:2247-56.

115 Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355:2037-40.

116 Hanley B, Truesdale A, King A, *et al.* Involving consumers in designing, conducting, and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *British Medical Journal* 2001;322:519-23.

117 Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R, *et al.* Involving consumers in research and development agenda setting for the NHS: developing an evidence-based approach. *Health Technology Assessment* 2004;8:no. 15.

118 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2002;325:415-7.

119 Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of 'patients' in health-care research: reflections after involvement in a trial of shared decision-making. *Health Expectations* 2003;6: 189-97.

120 Chalmers I. Minimising harm and maximising benefit during innovation in healthcare: controlled or uncontrolled experimentation? *Birth* 1986; 13:1 55-64.

121 Kushner R. *Breast cancer: a personal history and an investigative report.* New York: Harcourt Brace Jovanovitch, 1975.

122 Lerner BH. The breast cancer wars: hope, fear, and the pursuit of a cure in twentieth-century America. New York: Oxford University Press, 2003.

123 Faulder C. Always a woman: a practical guide to living with breast surgery. (Published in association with the Breast Care and Mastectomy Association). London: Thorsons, 1992, pp28-973;164-6.

124 Breast Cancer Care. Some of the mostmemorable events and milestones in our history. Available from: http://80.175.42.169/content.php?page_id=1338 [accessed 8 December 2005].

125 Institute of Medical Ethics Working Party on the ethical implications of AIDS: AIDS, ethics, and clinical trials. *British Medical Journal* 1992;305:699-701.

126 Thornton H. The patient's role in research. [Paper given at The Lancet 'Challenge of Breast Cancer' Conference, Brugge, April 1994.] In: Health Committee Third Report. *Breast cancer services. Volume II. Minutes of evidence and appendices*. London: HMSO, July 1995, 112-4.

127 Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994;343:871-81.

128 Royal Courts of Justice. In the High Court of Justice, Family Division. Neutral citation [2002] EWHC 2734 (Fam). Cases nos: FD02p01866 & FDO2pO 1867. 11 December 2002.

129 Herceptin and early breast cancer: a moment for caution [Editorial]. *Lancet* 2005;366: 1673.

130 Hanley B, Truesdale A, King A, *et al*. Involving consumers in designing, conducting and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *British Medical Journal* 2001, 322:519-23.

131 Rice GPA, Incorvaia B, Munari L, *et al*. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001. Issue 4. Art. No.: CD002002. Available from: www.thecochranelibrary.com [accessed 3 January 2006].

132 Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations. *British Medical Journal* 2003;326: 1208-10.

133 Consumers' Association. Who's injecting the cash? *Which?* 2003, April, pp24-5.

134 Thornton H, Edwards A, Elwyn G. Evolving the multiple roles of 'patients' in health-care research: reflections after involvement in a trial of shared decision-making. *Health Expectations* 2003;6:189-97.

135 Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2002;325:41 5-7.

136 Hamdy FC. The ProtecT Study (Prostate testing for cancer and Treatment), 2001. Available from: www.shef.ac.uk/dcsc/medical/urology/research/topic2.html [accessed 8 December 2005]

137 Oliver S, Clarke-Jones L, Rees R, *et al.* Involving consumers in research and development agenda setting for the NTIS: developing an evidence-based approach. *Health Technology Assessment* 2004;8:no.15.

138 Minot GR, Murphy WP. Treatment of pernicious anemia by a special diet. *Journal of the American Medical Association* 1926;87:470-6.

139 House of Commons Health Committee. The influence of the pharmaceutical industry. Fourth Report of Session 2004-05. London: Stationery Office, 2005. Available from: www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf [accessed 1 January 2006].

مصادر معلومات إضافية

فهم التجارب السريرية العادلة

James Lind Library: www.jameslindlibrary.org

MRC Clinical Trials Unit:

www.ctu.mrc.ac.uk/trialinfo.asp

NHS National Library for Health:

www.library.nhs.uk/trials

US National Cancer Institute:

<http://cancertrials.nci.nih.gov/clinicaltrials/learning>

www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Information/clinical-trials

UK Clinical Research Collaboration: A guide -

Understanding Clinical Trials - is available at

www.ukcrc.org

Critical Appraisal Skills Programme: Organises workshops and provides online and other resources to help individuals to develop the skills to find and make sense of research evidence.

www.phru.nhs.uk/casp/casp.htm

معلومات عن تأثيرات العلاجات

Clinical Evidence: An online publication from the BMJ Publishing Group which can be accessed free of charge in England, Wales and Scotland through the National Library of Health at: www.library.nhs.uk

The Cochrane Library:An online resource which includes *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. It can be accessed free of charge throughout the British Isles at: www.thecochranelibrary.com

Informed Health Online: An evidence-based website for consumers, produced in English and German by the German Institute for Quality and Efficiency in Health Care.
www.informedhealthonline.org

المساهمة بالأبحاث العلمية

Cochrane consumer Network: Promotes patient input to systematic reviews of treatments prepared by The Cochrane Collaboration.
www.cochrane.org/consumers/homepage.htm

NHS Health Technology Assessment Programme: Actively involves service-users in all stages of its work. www.nchta.org/consumers/index.htm

UK Clinical Research Network: Keen to involve patients in prioritising and helping to design clinical trials. www.ukcm.org.uk

James Lind Alliance: Promotes working partnerships between patients and clinicians to identify and prioritise important uncertainties about the effects of treatments. www.lindalliance.org

Current Controlled Trials: An open-access meta-register containing information about ongoing controlled trials: www.controlled-trials.com

INVOLVE (formerly Consumers in NHS Research): Promotes public involvement in research in health and social care. www.invo.org.uk

ثبت المصطلحات

ethics	أخلاقيات
Overseas Development Administration	إدارة تنمية ما وراء البحار
me-too drugs	أدوية أنا أيضاً
neuroleptics (antipsychotics)	أدوية مضادة للذهان
eclampsia	إرجاج (حملي)
azathioprine	أزاثيوبرين
mastectomy	استئصال الثدي
Tonsillectomy	استئصال اللوزتين
scurvy	اسقربوط
wisdom teeth	أضراس العقل
blinding	إعماء (تعمية)
albumin	ألبومين
interferons	انترفيرونات
bias	انحياز
toxaemia	انسام الدم

imatinib	ايماتينيب
barbiturates	باربيتورات
practolol	براكتولول
evidence	برهان (بينة)
prions	بريونات
amniocentesis	بزل السائل الأمنيوسي
lumbar puncture	بزل قطني
survival	بقيا
pentosan polysulphate (PPP)	بنتوزان بولي فوسفات
side-effects	تأثيرات جانبية
thalidomide	تاليدوميد
trial	تجربة
clinical trial	تجربة سريرية
randomised trial	تجربة عشوائية (معشاة)
meta-analysis	تحليل بعدي (جمعي)
osteoporosis	ترقق العظام
multiple sclerosis	تصلب لويحي

computed tomography	تصوير طبقي محوري
retrolental fibroplasia	تليف خلف البلورة
cystic fibrosis	تليف كيسي
sclerosing peritonitis	التهاب بريتيوان مصلب
meningitis	التهاب سحايا
arthritis	التهاب مفاصل
Tysabri (natalizumab)	تيسابري (ناتاليزوماب)
bacteria	جراثيم
lumpectomies	جراحة الكتلة
charities	جمعية خيرية
beta-blockers	حاصرات بيتا
erysipelas	حمرة
gamma linolenic acid	حمض غاما لينولينيك
puerperal fever	حمى النفاس
scarlet fever	حمى قرمزية
premature birth	خداج (ولادة مبكرة)
National Health Service	خدمات صحية وطنية

chorionic villus sampling	خزاع الزغابات المشيمية
carotid endarterectomy	خزاع بطانة السباتي
Creutzfeld-Jakob disease	داء كرتزفلد - جاكوب
diphtheria	دفتريا
diethylstilboestrol	دي إثيل ستلبيستيرون
pneumonia	ذات رئة
endotoxins	ذيفان داخلي
Asthma	ربو
magnetic resonance	رنين مغناطيسي
bone marrow transplants	زرع نقي العظام
evening primrose	زهرة الربيع المسائية
starflower	زهرة النجم
borage oil	زيت البوريغ
zidovudine	زيدوفودين
steroids	ستيروئيدات
magnesium sulphate	سلفات المغنيزيوم
sulphonamides	سلفوناميدات

polio	شلل الأطفال
antibiotics	صادات
psoriasis	صدف
chance	صدفة
septic shock	صدمة انتانية
menopause	ضهي (سن اليأس)
tardive dyskinesia	عسر تأثر آجل
hormone replacement therapy	علاج هرموني تعويضي
river blindness	عمى النهر
placebos	غفل (علاج موهم)
glatiramer	غلاتيرامر
uncertainty	غموض
theory	فرضية
benign prostatic hyperplasia	فرط تنسج بروتات حميد
schizophrenia	فصام
pernicious anaemia	فقر الدم الخبيث
epidurals	فوق الجافية

HIV (human immunodeficiency virus)	فيروس نقص المناعة البشري
bedsores	قرحة الفراش
co-trimoxazole	كوتريموكسازول
arrhythmia	لانظمية (اضطراب نظم)
research ethics committee	لجنة أخلاقيات البحث العلمي
pre-eclampsia	ما قبل الإرجاج (الحملي)
respiratory distress syndrome	متلازمة الكرب التنفسي
Down syndrome	متلازمة داون
sudden infant death syndrome	متلازمة موت الرضيع المفاجئ
confidence interval	مجال الثقة
Medical Research Council	مجلس البحث الطبي
General Medical Council	المجلس الطبي العام
human albumin solution	محلول ألبومين بشري
mad cow disease	مرض جنون البقر
screening	مسح (نخل)
radiotherapy	معالجة شعاعية

chemotherapy	معالجة كيمائية
National Institute for Health and Clinical Excellence	المعهد الوطني للصحة والتميز السريري
comparison	مقارنة
National Library for Health	المكتبة الوطنية للصحة
cot death	موت المهد
stroke	نشبة
Yellow Card scheme	نظام البطاقة الصفراء
quality of life	نوعية الحياة
nimodipine	نيموديبيين
Herceptin (trastuzumab)	هرسبتين (تراستوزوماب)
Medicines Control Agency	هيئة مراقبة الأدوية
lymphoedema	وذمة لمفاوية
neuroblastoma	ورم الأرومة العصبية
myeloma	ورم نقوي