

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 مرجوةً، 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 صاّدٌ 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 بعُسْر التَأْتُر الآجَل، وهي تأثير جانبي للعلاج طويل الأمد بالأدوية المضادة للذهان التي توصف للاضطرابات النفسية، وخصوصاً مرض الفصام. يمتاز عُسْر التَأْتُر الآجَل 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 وبقية 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