

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 كبيرة 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 ويعطي بعضهن العلاج أثناء الحمل الثاني بينما يترك بعضهن بدون علاج.

يجب على المقارنة أن تتعامل مع غموض حقيقي

من الجوهري 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 الجوهريّة 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 وتحييد 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 يتعمد 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 مؤهماً (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

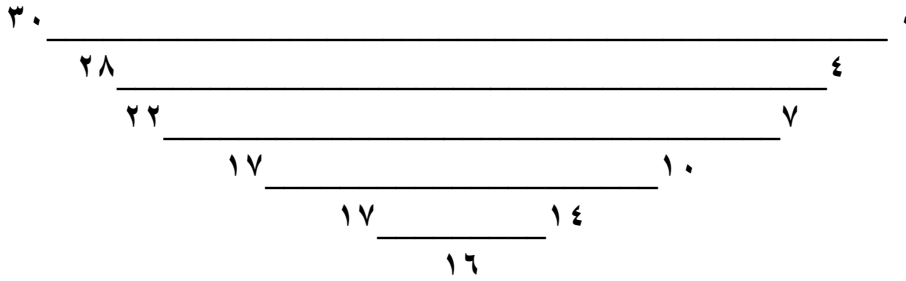
مجالات الثقة

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 المثالين 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 وتقرن 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 جوهرى فسوفر 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 لتم 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 ستتعامل معها المراجعة، وتحديد شروط اشتغال الدراسات في المراجعة وكيفية التفتيش 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
منا، سواء أكانا 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.