



مؤسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی
جمهوری اسلامی ایران



Cochrane
ایران

آزمودن درمان‌ها

پژوهش بهتر برای بهره‌مندی
از مراقبت‌های بهتر سلامت



با مقدمه
بن گلداکر

ایموجن اونس
هیزل تورنتن
ایبِن چالمرز
پل گلازیو

به نام خدا



فرهامه

انتشارات فرهامه

مؤسسه عصر انسان شناسی ایرانیان

عنوان و نام پدیدآور: آزمون درمان‌ها: پژوهش بهتر برای بهره‌مندی از مراقبت‌های بهتر سلامت / ایموجن اونس
و ... [دیگران] ترجمه مرکز کاکرین ایران، زیر نظر احمد صوفی محمودی و بیتا مسگریور

مشخصات نشر: تهران: فرهامه، ۱۳۹۹.

مشخصات ظاهری: ۲۲۹ ص

شابک: 978-600-828442-0

وضعیت فهرست‌نویسی: فیپا

یادداشت: عنوان اصلی: Testing Treatments: Better Research for Better Healthcare

یادداشت: کتاب‌نامه.

موضوع: پزشکی بالینی -- تحقیق

موضوع: Clinical medicine – Research

شناسه افزوده: اونز، ایموجن

شناسه افزوده: Evans, Imogen

شناسه افزوده: صوفی محمودی، احمد ۱۳۷۲

شناسه افزوده: مسگریور، بیتا ۱۳۵۴

شناسه افزوده: مرکز کاکرین ایران

رده‌بندی کنگره: R۸۵۰

رده‌بندی دیویی: ۶۱۰/۷۲۴

شماره کتابشناسی ملی: ۶۱۱۱۰۵۰

آزمودن درمان‌ها

پژوهش بهتر برای بهره‌مندی از مراقبت‌های بهتر سلامت

این کتاب ترجمه‌ای است از:

Imogen Evans, Hazel Thornton, Iain Chalmers, and Paul
Glasziou (2011) *Testing Treatments: Better Research for
Better Healthcare*, 2nd edition, London: Pinter & Martin Ltd



www.farhameh.ir
farhameh@gmail.com

۰۹۱۰۴۵۱۷۲۶۱-۸۸۸۴۳۶۲۹-۰۶۶۷۵-۰۶۶۴

آزمودن درمان‌ها

پژوهش بهتر برای بهره‌مندی از مراقبت‌های بهتر سلامت

© حق چاپ: اول، ۱۳۹۹، فرهامه

نویسنده: ایموجن اونس، هیزل تورنتن، این چالمرز، پل گلازیو

ترجمه: گروه مترجمان مرکز کاکرین ایران زیر نظر: دکتر احمد صوفی محمودی و دکتر بیتا مسگریور

© همه حقوق چاپ و نشر این کتاب متعلق است به:

«مرکز کاکرین ایران، مؤسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی ایران»

آزمودن درمان‌ها

پژوهش بهتر برای بهره‌مندی از مراقبت‌های بهتر سلامت

ایموجن اونس، هیزل تورنتن، ایبن چالمرز، پل گلازیو

ترجمه

مرکز کاکرین ایران

زیر نظر

احمد صوفی محمودی و بیتا مسگرپور

<http://iran.cochrane.org>

<http://fa.testingtreatments.org>

فهرست مطالب

پیش‌گفتار مرکز کاکرین ایران	۹
پیش‌گفتار نویسندگان	۱۱
مقدمه	۱۳
فصل اول: آیا هر چیز جدیدی بهتر است؟	۱۹
فصل دوم: تأثیراتی دلخواهی که محقق نمی‌شوند	۳۳
فصل سوم: درمان بیشتر همیشه بهترین نیست	۴۳
فصل چهارم: آیا تشخیص سریع‌تر بهتر است؟	۵۵
فصل پنجم: برخورد با عدم قطعیت‌ها در زمینه تأثیرات درمان‌ها	۷۵
فصل ششم: آزمون‌های بی‌طرفانه درمان‌ها	۹۱
فصل هفتم: توجه به بازی شانس	۱۱۵
فصل هشتم: ارزیابی تمام شواهد مرتبط و مطمئن	۱۲۳
فصل نهم: مقررات آزمون‌های درمانی: کمک یا مانع؟	۱۳۷
فصل دهم: پژوهش خوب، بد و غیرضروری	۱۴۹
فصل یازدهم: پژوهش‌های درست به همه افراد مربوط است	۱۶۷
فصل دوازدهم: چه عواملی منجر به مراقبت‌های سلامت بهتر می‌شود؟	۱۸۱
فصل سیزدهم: پژوهش بر مبنای دلایل منطقی؛ طرحی برای دستیابی به آینده‌ای بهتر	۲۰۱
منابع	۲۱۱
منابعی برای مطالعه بیشتر	۲۲۷

پیش‌گفتار مرکز کارین ایران

هر روزه ما با اطلاعات پزشکی زیادی در رسانه‌ها مواجه می‌شویم. درمان‌های جدید با تبلیغات اغواکننده ارائه می‌شوند و مدعی اثرات شگرفی هستند. برای اثبات راستگویی نیز اغلب به نتایج پژوهش‌های علمی اشاره می‌کنند. با این حال این تمام ماجرا نیست. وجود پژوهش به تنهایی نمی‌تواند تأییدکننده اثرات ادعا شده باشد.

داشتن دید انتقادی در علوم پزشکی یکی از ضرورت‌های زندگی در عصر حاضر است. اما در این مورد، حتی در دانشگاه‌های علوم پزشکی نیز آموزش جدی و ساختارمندی ارائه نمی‌شود. می‌توان درمان‌ها و توصیه‌های سلامتی بسیاری را فهرست کرد که پایه علمی قوی ندارند و در مورد مؤثر بودن آن‌ها تردید جدی وجود دارد، با این حال توسط پزشکان و سایر صاحبان حرفه‌های سلامت استفاده می‌شود. این درمان‌ها و توصیه‌ها گاهی بسیار خطرناک هستند و می‌توانند مرگبار باشند. برای مثال، همان‌طور که در کتاب به آن اشاره شده، خواباندن کودک به شکم که توسط یک متخصص کودکان مشهور توصیه شده بود، موجب مرگ هزاران کودک شد. هر گونه توصیه سلامت باید با احتیاط انجام گیرد.

برای مقابله با چنین مواردی، می‌بایست هر گونه توصیه یا درمان توسط شواهد علمی تأیید شوند. برای داشتن شواهد علمی قوی نیاز به مطالعات بی‌طرفانه و باکیفیت داریم. در این راه موانع بسیاری وجود دارد. از جمله این موانع می‌توان به موانع قانونی و تجاری پژوهش اشاره کرد. وجود مراحل قانونی متعدد و سختگیرانه برای پژوهش، در حالی که برای درمان چنین سختگیری‌ای وجود ندارد، و همچنین تعیین اولویت‌های پژوهشی توسط شرکت‌های تولیدکننده محصولات سلامت‌محور به پژوهش‌ها جهت می‌دهد.

از این‌رو، ما نیاز به تفکر دوباره در مورد درمان‌ها داریم؛ نه تنها درمان‌های جدید، بلکه درمان‌های قدیمی نیز باید به چالش کشیده شوند. شواهد قوی اندک‌اند؛ با این حال، به‌عنوان

افرادی که علم پزشکی روی همه ما مؤثر است، باید خواهان شواهد قوی بیشتری از جانب جامعه علمی باشیم. قدم اول رسیدن به درک منتقدانه درمان‌ها و توصیه‌های پزشکی است. در مرحله بعد باید خواستار تسهیل انجام پژوهش‌های باکیفیت باشیم. همه این موارد زمانی اتفاق می‌افتد که منبع قابل اعتمادی برای راهنمایی وجود داشته باشد.

کتاب حاضر که ترجمه‌ای از کتاب *Testing Treatments: Better Research for Better Healthcare* است، اهداف مذکور را دنبال می‌کند. نویسندگان و مشاوران این کتاب از اعضای صاحب‌نظر جامعه پزشکی‌اند که با مؤسسه کاکرین نیز در ارتباطند. برای مثال ایپین چالمرز یکی از مؤسسان کاکرین است. این مؤسسه به دنبال تولید و انتشار معتبرترین شواهد موجود در علوم پزشکی است که در این راه توجه بسیاری را جلب کرده است. کاکرین به صورت رسمی از کتاب *آزمون درمان‌ها: پژوهش بهتر برای بهره‌مندی از مراقبت‌های بهتر سلامت پشتیبانی می‌کند*.

کاکرین برای گسترش فعالیت‌های خود در بسیاری از کشورهای دنیا دفاتری دارد. مرکز کاکرین ایران یکی از این مراکز است که از اواخر سال ۱۳۹۵ راه‌اندازی شده است. یکی از کارهایی که از ابتدا در نظر داشتیم، ترجمه این کتاب و در دسترس قرار دادن آن بود. حالا خوشبختانه این کتاب منتشر شده است. متن انگلیسی این کتاب سنگین بود و مترجمان با نهایت دقت و امانت‌داری، در عین پایبند بودن به سادگی، مطالب را به فارسی برگرداندند. با صحبت‌هایی که با نویسندگان کتاب داشته‌ایم، برای نسخه فارسی فضای اینترنتی به آدرس fa.testingtreatments.org در نظر گرفته شده است و علاقه‌مندان بین خواندن نسخه اینترنتی و چاپی مختار هستند. همچنین تدبیری حاصل شده که هزینه چاپی این کتاب به حداقل کاهش یافته و محدود به هزینه چاپ آن باشد. امیدواریم این کتاب بتواند باب جدیدی در راستای تفکر انتقاده در علوم پزشکی در کشور، چه در جامعه دانشگاهی و چه در سطح جامعه، باز کند.

علی‌اکبر حقدوست

رئیس مرکز کاکرین ایران

بهمن ۱۳۹۸

پیش‌گفتار نویسندگان

اولین نسخه از کتاب *آزمودن درمان‌ها: پژوهش بهتر برای بهره‌مندی از مراقبت‌های بهتر سلامت*، که در سال ۱۳۸۵ منتشر شد، الهام گرفته شده از این سؤال است: «چطور اطمینان می‌یابید که پژوهش‌های علوم پزشکی به بهترین وجه پاسخگوی نیاز بیماران است؟». تجربیات تجمعی ما از جانب ایموجن اونس، پزشک و پژوهشگر و روزنامه نگار سابق، هیزل تورنتن، یک فرد غیرمتخصص و مستقل مدافع کیفیت در پژوهش و مراقبت‌های سلامت، و ایپین چالمرز، پژوهشگر خدمات سلامت، این بود که پژوهش‌ها اغلب در حل این مسئله کلیدی موفق نبوده‌اند. علاوه بر این، ما کاملاً آگاه بودیم که بسیاری از درمان‌های پزشکی جدید و قدیمی، مبتنی بر شواهد محکم نیستند. بنابراین ما تصمیم گرفتیم کتابی بنویسیم تا هر چه بیش‌تر ارزیابی منتقدانه اثرات درمان‌ها از جانب مردم را با تشویق گفت‌وگوهای بین افراد متخصص و بیماران ترغیب کنیم.

ما از میزان علاقه افراد به کتاب *آزمودن درمان‌ها* – به هر دو صورت چاپ اصلی در کتابخانه بریتانیا و هنگامی که متن را به صورت آنلاین و رایگان در وبگاه www.jameslindlibrary.org قرار دادیم – و این که برای خوانندگان متخصص و غیرمتخصص جذاب بود، قوت قلب گرفتیم. نسخه اول *آزمودن درمان‌ها* در بسیاری از کشورها به عنوان کتاب کمک آموزشی تدریس شده است و چندین ترجمه کامل نیز از طریق سایت www.testingtreatments.org برای بارگیری مجانی در دسترس است.

از همان ابتدا ما به *آزمودن درمان‌ها* به عنوان پروژه در حال پیشرفت فکر می‌کردیم؛ تقریباً همیشه در مورد تأثیرات درمان‌های جدید و قدیمی عدم اطمینان وجود خواهد داشت، بنابراین به این که تمام درمان‌ها به صورت صحیح آموخته شوند، نیاز مداوم داریم. برای این کار، مراجعه

مکرر به شواهد ضروری است؛ برای مرور منتقدانه و منظم شواهد موجود قبل از شروع پژوهش‌های جدید و به همین ترتیب برای تفسیر نتایج جدید با توجه به مرورهای نظام‌مند به‌روز.

با شروع کار نسخه دوم کتاب، ما چهار نفر شدیم و پل گلازیو، پزشک عمومی و پژوهشگر که به در نظر گرفتن شواهد پژوهشی با کیفیت بالا در طبابت روزانه تعهد داشت، به جمع ما افزوده شد. ما یک ناشر جدید داریم؛ پینتر و مارتین، که چاپ اول را در سال ۱۳۸۹ چاپ مجدد کرد، و متن جدید، مانند گذشته، از طریق سایت www.testingtreatments.org به‌صورت رایگان در دسترس است.

متن اصلی به‌طور گسترده مورد تجدید نظر و به‌روزرسانی قرار گرفته است، در حالی‌که بنیاد اصلی کار یکسان است. به‌عنوان مثال، ما در مورد فواید و مضرات غربالگری در یک فصل جداگانه (فصل ۴) با عنوان «آیا تشخیص سریع‌تر بهتر است؟»، بیش‌تر صحبت کرده‌ایم. در فصل ۹ با عنوان «مقررات آزمون‌های درمانی: کمک یا مانع؟» ما توصیف می‌کنیم که چگونه پژوهش‌ها می‌توانند آن‌قدر تحت فشار موارد قانونی قرار گیرند که به‌ضرر بیماران باشد. در فصل یکی مانده به آخر (فصل ۱۲) می‌پرسیم: «چه عواملی منجر به مراقبت‌های بهتر از سلامت می‌شوند؟» و نشان می‌دهیم که چگونه می‌توان مسیرهای شواهد را به‌روش‌هایی جمع کرد که بتواند برای همه ما تفاوتی واقعی ایجاد کند. ما با برنامه خود برای آینده‌ای بهتر و یک برنامه عملی کتاب را پایان می‌دهیم (فصل ۱۳).

ما امیدواریم که کتاب ما راهی برای درک گسترده‌تر چگونگی امکان و لزوم آزمودن بی‌طرفانه درمان‌ها و امکان نقش‌داشتن همه در این کار فراهم کند. این یک «راهنمای بهترین درمان‌ها» در مورد تأثیر روش‌های درمانی به‌صورت تکی نیست. در عوض، ما مواردی را برای اطمینان از اینکه پژوهش‌ها پایه صحیحی داشته باشد، به‌درستی انجام شود، قادر به تشخیص درمان‌های مضر از درمان‌های مفید باشد، و برای پاسخ به سؤالاتی که برای بیماران، عموم مردم و متخصصان سلامت طراحی شده باشد، برجسته می‌کنیم.

ایموجن اونس، هیزل تورنتن، اینین چالمرز، پل گلازیو
مردادماه ۱۳۹۰

مقدمه

«هیچ راهی وجود ندارد تا مطمئن شویم آیا مشاهدات ما از رویدادهای پیچیده در طبیعت کامل هستند یا خیر». کارل پوپر (Karl Popper) تأکید دارد که دانش ما محدود، اما جهل ما نامحدود است. ما هیچ‌گاه نمی‌توانیم در پزشکی از نتایج و پیامدهای مداخلاتمان مطمئن باشیم و تنها می‌توانیم فضای عدم قطعیت پیرامون خود را محدود کنیم. این نکته آن قدرها که به نظر می‌آید بدبینانه نیست. ادعاهایی که در برابر چالش‌های مکرر و جدی مقاومت می‌کنند، در بیشتر موارد به ادعاهایی مطمئن تبدیل می‌شوند. این «حقایق کارا» (working truths) مانند زیرساخت‌هایی برای ساختارهای نسبتاً محکم هستند که از اقدامات روزمره ما در کنار تخت بیماران حمایت می‌کنند*.

* ویلیام سیلورمن، *شواهد کجاست؟*

آکسفورد: انتشارات دانشگاه آکسفورد، ۱۹۹۸، ص ۱۶۵

William A. Silverman. *Where's The Evidence?*

Oxford: Oxford University Press, 1998, P. 165

باید توجه داشت که طب مدرن بسیار موفق بوده است. در این میان تصور زندگی بدون وجود آنتی‌بیوتیک بسیار دشوار است. توسعه دیگر داروهای مؤثر نیز انقلابی در درمان حمله‌های قلبی و فشارخون بالا به وجود آورده و سبب تحول زندگی بسیاری از افراد مبتلا به اسکیزوفرنی شده است. همچنین ایمن‌سازی کودکان سبب شده تا در بیشتر کشورها فلج اطفال و دیفتری در گوشه‌ای از ذهن مردم جای داشته باشد. مفاصل

مصنوعی نیز به افراد بسیاری کمک کرده تا با درد و ناتوانی کمتری دست و پنجه نرم کنند. فناوری‌های تصویربرداری مدرن مانند سونوگرافی، سی‌تی‌اسکن و MRI به تشخیص صحیح و درمان درست بیماری‌ها کمک کرده‌اند. پیش از این، تشخیص بسیاری از سرطان‌ها مانند حکم مرگ بود؛ در حالی که امروزه بسیاری از مردم به‌جای اینکه بر اثر سرطان بمیرند، با آن زندگی می‌کنند. حتی ایدز نیز به بیماری مزمن طولانی مدت تبدیل شده است.

پیشرفت‌های سلامت عمومی و اجتماعی مانند برخورداری از آب لوله‌کشی تمیز، سیستم تخلیه فاضلاب و رعایت اصول بهداشت و خانه‌سازی بهتر، سطح عمومی سلامت را افزایش داده است؛ از این‌رو حتی کسانی که به دستاوردهای پزشکی مدرن مشکوک هستند به‌سختی می‌توانند تأثیر پزشکی مدرن را نادیده بگیرند. در طول نیم‌قرن گذشته یا پیش‌تر از آن، بهبود سطح مراقبت‌های سلامت و بهداشتی سهم زیادی در افزایش طول عمر و کیفیت زندگی افراد، به‌ویژه افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن داشته است.^{۲،۱}

می‌توان گفت برتری‌های پزشکی مدرن سبب می‌شود که ما به‌راحتی در برابر بسیاری از مشکلات مقاومت کنیم. حتی امروزه، بسیاری از تصمیم‌گیری‌های پزشکی براساس شواهد ضعیف و با کیفیت پایین صورت می‌گیرد. هنوز هم بسیاری از درمان‌های پزشکی به بیماران آسیب می‌رسانند، برخی از آن‌ها سود و منفعت کم یا اثبات‌نشده‌ای دارند و برخی از آن‌ها نیز که ارزشمند و اثربخش هستند، کاربرد زیادی ندارند. اکنون باید دانست که چگونه مطالعات سالانه در زمینه تأثیر درمان‌های گوناگون، به نتایج بسیاری منجر می‌شود. متأسفانه در بیشتر موارد نمی‌توان به شواهد اعتماد کرد و افزون بر این بسیاری از پژوهش‌ها نیز به پرسش‌های بیماران پاسخ نمی‌دهند.

بخشی از مشکلات به این واقعیت مربوط است که بیشتر آثار درمانی به‌ندرت آشکار یا چشمگیر هستند، اما در مقابل تردیدهایی دربارهٔ چگونگی کارکرد درمان‌های جدید یا دربارهٔ سودمندبودن آن‌ها به‌جای زیان‌آور بودنشان وجود دارد؛ بنابراین انجام آزمون‌های بی‌طرفانه (آزمون‌هایی که سوگیری (bias) و شانس را کاهش می‌دهند (ن. ک: فصل ۶)) برای اطمینان از آثار درمان ضروری هستند.

زمانی که فرد بیمار می‌شود یا تحت درمان قرار می‌گیرد، به غیرممکن بودن پیش‌بینی دقیق آنچه رخ می‌دهد «قانون فرانکلین» گفته می‌شود که به یاد رئیس‌جمهور مشهور آمریکا در قرن ۱۸ «بنجامین فرانکلین» (Benjamin Franklin)، به این نام خوانده شد. وی سخن مشهوری دارد که «در این جهان هیچ چیزی را با قطعیت نمی‌توان عنوان کرد، مگر مرگ و مالیات‌ها را.»^۳ با این حال، قانون فرانکلین در جامعه چندان متداول نیست. امروزه در مدارس به اندازه کافی بر اجتناب‌ناپذیر بودن عدم قطعیت تأکید نمی‌شود. همچنین برنامه‌ای برای فهم بهتر مفاهیم اساسی دیگری مانند نحوه به‌دست‌آوردن و تفسیر شواهد یا اطلاعات مربوط به احتمالات و خطرهای (risks) ارائه نمی‌شود. همان‌طور که مفسری گفته است: «شما در مدرسه درباره مواد شیمیایی درون لوله‌های آزمایشگاهی، معادلاتی که حرکت را توصیف می‌کنند یا شاید درباره فتوسنتز آموزش می‌بینید، اما به احتمال زیاد آموزشی درباره مرگ، خطر، آمار و علمی که می‌تواند موجب مرگ یا درمان شما شود، دریافت نمی‌کنید.»^۴ در حالی که پزشکی بالینی با استفاده از شواهد علمی صحیح زندگی افراد بسیاری را نجات داده است، شما به‌سختی می‌توانید نمایشگاهی را در یک موزه علمی ببینید که اصول کلیدی پژوهش‌های علمی را توضیح دهد.

خیلی مطمئن نباشید

«زمانی که جست‌وجو می‌کنیم، شاید بهتر بشناسیم و یاد بگیریم، اما هیچ بشری حقیقت را نشناخته است. حقیقت برای همه بافته‌ای تنیده‌شده از حدس‌هاست.»

Xenophanes, 6th Century BCE

«من همواره به چیزهایی که مبتنی بر سلیقه فردی هستند اطمینان دارم.»

Charlie ('Peanuts') Brown, 20th Century CE

«اشتباهات بسیار ما نشان می‌دهد تمرین استنتاج علیتی ... یک هنر است. اگرچه این اشتباهات به ما کمک کرده‌اند تکنیک‌های تحلیلی، روش‌ها و قراردادهای آماری و معیارهای منطقی را به دست بیاوریم، نتایجی که حاصل شده، قضاوتی بوده است.»

Susser M. *Causal Thinking in the Health Sciences*. Oxford: Oxford University Press, 1983.

درک مفهوم عدم قطعیت و خطر اهمیت زیادی دارد؛ برای مثال غیرممکن بودن منطقی «اثبات شیء معدوم» (proving a negative) - که بیان می‌کند چیزی وجود ندارد یا درمانی بی‌تأثیر است - را در نظر بگیرید. این تنها یک استدلال فلسفی نیست، بلکه نتایج عملی مهمی را نیز به همراه دارد. نمونهٔ تجربه‌شدهٔ آن استفاده از قرص بندکتین (Bendectin) است که ترکیبی از عناصر فعال دوکسیلامین (Doxylamine) و پیریدوکسین (Pyridoxine) یا ویتامین ب ۶ است. بندکتین یا Debendox و Diclectin، به صورت گسترده برای از بین بردن حالت تهوع در اوایل دورهٔ بارداری زنان تجویز می‌شد. پس از آن ادعا شد که بندکتین سبب نقص مادرزادی می‌شود؛ موضوعی که خیلی زود با خیل عظیمی از دادخواست‌های قانونی مواجه شد. در سال ۱۹۸۳ میلادی (۱۳۶۲ شمسی)، شرکت‌های تولیدکنندهٔ بندکتین، تحت فشاری که پرونده‌های موجود در دادگاه‌ها بر آن‌ها وارد کرد، از تولید این دارو دست کشیدند. پس از آن، برخی مطالعات مروری شواهد ارتباط بین بندکتین و نقص مادرزادی را تأیید نکردند. اگرچه نمی‌توان به صورت قطعی نشان داد هیچ آسیبی وجود نداشته است، شواهدی نیز مبنی بر آسیب‌رساندن دارو وجود ندارد. نکتهٔ جالب این است که در نتیجهٔ کنارگذاشتن بندکتین، تنها داروهای موجود برای درمان تهوع زنان باردار داروهایی هستند که امکان ایجاد نقایص مادرزادی آن‌ها کمتر شناخته شده است.^۵

به‌طور کلی، مهم‌ترین کاری که پژوهش می‌تواند انجام دهد، این است که عدم قطعیت را از بین ببرد. درمان‌ها به همان اندازه که مفید هستند، می‌توانند آسیب‌زننده هم باشند. در پژوهشی که به‌خوبی انجام شده باشد، ممکن است احتمال (probability) (راستی‌نمایی) (likelihood)) مفید یا مضر بودن یک درمان را نشان دهد. این نکته با مقایسهٔ درمان مورد نظر با درمان‌های دیگر یا با قیاس آن با نبود درمان به‌دست می‌آید. از آنجا که عدم قطعیت همواره وجود دارد، این نکته به ما کمک می‌کند تا از وسوسهٔ سیاه و سفید دیدن موارد دست بکشیم. توجه داشته باشیم فکر کردن به احتمالات ما را توانمند می‌کند. افراد نیاز دارند از احتمال رخداد پیامد خاص یک بیماری آگاه باشند؛ برای مثال احتمال وقوع سکتهٔ مغزی (stroke) در افراد مبتلا به فشارخون بالا. همچنین می‌خواهند بدانند چه عواملی احتمال وقوع سکتهٔ مغزی را تغییر می‌دهد و برای مثال احتمال درمان تا چه اندازه در این تغییر تأثیرگذار

است. با در دست داشتن اطلاعات کافی و مطمئن، بیماران و متخصصان سلامت می‌توانند با هم همکاری داشته باشند تا تعادل میان مزایا و مضرات درمان‌ها را ارزیابی کنند. در نهایت نیز می‌توانند مناسب‌ترین گزینه را با توجه به اولویت‌های بیمار و شرایط منحصر به فرد او انتخاب کنند.^۷

هدف ما در کتاب پیش‌رو بهبود ارتباطات و تقویت اعتماد به نفس است، نه کاهش اعتماد بیماران به متخصصان سلامت، اما این امر تنها زمانی رخ می‌دهد که بیماران بتوانند به خود و متخصصان سلامت خود کمک کنند تا گزینه‌های درمانی را نقدانه ارزیابی کنند. در فصل ۱ به توصیف مختصر ضروری بودن آزمون‌های بی‌طرفانه (بدون سوگیری) درمان‌ها پرداخته و بیان می‌شود برخی روش‌های درمانی جدید ممکن است اثرات مضر داشته باشند که پیش از این پیش‌بینی نشده بودند. در فصل ۲ بیان می‌شود چگونه امید به مؤثر بودن سایر درمان‌ها تحقق نیافته است و این واقعیت برجسته می‌شود که بسیاری از درمان‌های استفاده‌شده به اندازه کافی ارزیابی نشده‌اند. در فصل ۳ به این مقوله پرداخته می‌شود که چرا درمان‌های تهاجمی‌تر لزوماً بهتر نیستند. در فصل ۴ این نکته بیان می‌شود که چرا غربالگری افراد سالم برای تشخیص زودهنگام بیماری می‌تواند هم مفید باشد و هم مضر. در فصل ۵، بر تعدادی از عدم قطعیت‌هایی که در همه جنبه‌های مراقبت سلامت نفوذ کرده‌اند تأکید شده و راه مقابله با آن‌ها ذکر شده است.

در فصل‌های ۶، ۷ و ۸ برخی «جزئیات فنی» به روشی غیر فنی ارائه می‌شود. در فصل ۶ با شرح مبانی آزمون بی‌طرفانه درمان‌ها، بر اهمیت این که یک درمان باید با مشابه آن مقایسه شود تأکید می‌شود. در فصل ۷، بررسی ضرورت توجه به نقش شانس صورت می‌گیرد. در فصل ۸ این نکته بیان می‌شود که چرا ارزیابی نظام‌مند تمام شواهد قابل اعتماد مربوط مهم است. در فصل ۹ به خلاصه این مطلب پرداخته شده است که چرا سیستم‌های نظارتی پژوهش‌های مربوط به آثار درمان‌ها، از طریق کمیته‌های اخلاق در پژوهش و دیگر مراکز می‌توانند مانع رسیدن به پژوهش خوب باشند. همچنین بیان می‌شود که چرا این مقررات ممکن است در راستای منافع بیماران نباشند. در فصل ۱۰، به تقابل‌ها و تفاوت‌های کلیدی یک پژوهش خوب، بد و غیرضروری درباره آثار درمان‌ها پرداخته و به این موضوع اشاره می‌شود که چگونه پژوهش‌ها در

بیشتر موارد با اولویت‌های تجاری و دانشگاهی تحریف شده‌اند و نمی‌توان مسائلی را که موجب تغییر واقعی در بهبود بیماران می‌شوند، شناسایی کرد.

در فصل ۱۱ مواردی بیان می‌شود که بیماران و جامعه می‌توانند برای تضمین بهتر آزمودن درمان‌ها انجام دهند. در فصل ۱۲ روش‌هایی مدنظر قرار می‌گیرد که در آن‌ها به‌کارگیری شواهد قوی و محکم برآمده از پژوهش‌ها در درمان می‌توانند مراقبت‌های سلامت بهتری را برای تک تک بیماران فراهم کنند. فصل ۱۳ با برنامه‌کاری برای آینده‌ای بهتر آغاز می‌شود و با برنامه‌عملی به پایان می‌رسد.

در هر فصل به مجموعه‌ای از منابع کلیدی ارجاع شده و در پایان کتاب نیز یک بخش منابع اضافی قرار گرفته است (ن. ک: ص ۲۲۷). برای علاقه‌مندان به بررسی جزئیات بیشتر، شروع خوب «کتابخانه جیمز لیند» در سایت www.jameslindlibrary.org می‌توانید نسخه رایگان الکترونیکی دومین ویرایش کتاب حاضر را در وبسایت جدید - تعامل آزمودن درمان‌ها به آدرس www.testingtreatments.org - مشاهده کنید؛ جایی که ترجمه‌ها و دیگر مباحث در سال‌های پیش‌رو به آن افزوده خواهد شد.

نویسندگان کتاب حاضر به اصل دسترسی عادلانه به مراقبت‌های اثربخش سلامت متعهد هستند؛ اصلی که پاسخگوی نیازهای مردم است. این مسئولیت‌پذیری اجتماعی به اطلاعات مطمئن و قابل‌دسترس درباره‌ی پیامد آزمون‌ها و درمان‌ها وابسته است و این اطلاعات از پژوهش‌های مستند به دست می‌آید. از آنجا که منابع مراقبت‌های سلامت در همه‌جا محدود است، به‌منظور اینکه همه جمعیت‌ها بتوانند از مزایای پیشرفت‌های پزشکی بهره‌مند شوند، درمان‌ها باید بر اساس شواهدی قوی باشند و مؤثر و بی‌طرفانه استفاده شوند. هدر دادن منابع ارزشمند برای درمان‌هایی با منفعت کم یا از دست دادن بدون دلیل فرصت‌ها برای ارزیابی درمان‌هایی که اطلاعات کمی درباره‌ی آن‌ها وجود دارد، امری غیر مسئولانه است؛ بنابراین آزمودن بی‌طرفانه درمان‌ها بسیار اهمیت دارد؛ زیرا انتخاب‌های درمانی منصفانه را برای همه امکان‌پذیر می‌کند.

امیدواریم شما خوانندگان گرامی، اشتیاق ما درباره‌ی موضوع مورد نظر را از کتاب «آزمودن درمان‌ها» درک کنید و به پرسش‌های خود درباره‌ی درمان‌ها ادامه دهید. همچنین شکاف‌ها را در دانش پزشکی شناسایی کنید و با شرکت در پژوهش‌ها پاسخ‌ها را برای منفعت و سود خود و دیگران بیابید.

فصل اول

آیا هر چیز جدیدی بهتر است؟

چرا انجام آزمون‌های بدون سوگیری و بی‌طرفانه درمان‌ها الزامی است؟

درمان‌های بی‌فایده یا حتی آسیب‌رسان، با فرض اینکه مفید هستند - بدون ارزیابی بی‌طرفانه و سوگیری درباره آن‌ها - ممکن است تجویز شوند یا شاید درمان مفید به‌عنوان درمانی بی‌فایده رد و حذف شود. آزمون‌های بی‌طرفانه (**tests fair**) باید برای همه درمان‌ها - بدون توجه به منشأ آن‌ها یا اینکه آن درمان، مرسوم و رایج یا مکمل یا جایگزین است - انجام شوند. هر چند نظریه‌های آزموده‌نشده درباره اثرات درمان‌ها به نظر محکم و متقاعدکننده است، با کفایت لازم همراه نیست. بر اساس برخی نظریه‌ها، درمان‌ها کارآمد هستند؛ در حالی که آزمون‌های بی‌طرفانه خلاف آن را نشان می‌دهند. در برخی دیگر از نظریه‌ها نیز درمان‌ها کارایی و اثربخشی لازم را ندارند؛ در حالی که در واقعیت آزمون‌های بی‌طرفانه نشان‌دهنده تأثیرگذاری آن‌ها هستند.

هرچند ممکن است تصور شود که «جدید» به معنای «ارتقایافته» است - درست شبیه تبلیغات مواد شوینده ماشین‌های لباس‌شویی - زمانی که درمان‌های جدید در آزمون‌های بی‌طرفانه ارزیابی می‌شوند، همان اندازه که ممکن است از درمان‌های موجود بهتر باشند، امکان دارد از درمان‌های دردسترس بدتر باشند. همچنین به‌طور طبیعی فکر می‌کنیم وقتی چیزی برای مدت‌زمانی طولانی اطراف ما بوده، ایمن و مؤثر

باشد، اما در مراقبت‌های سلامت درمان‌های بسیاری وجود دارند که به‌جای شواهد، بر پایهٔ عادت یا باورهای محکم استوار شده‌اند؛ درمان‌هایی که تأثیر خوبی ندارند و گاهی اوقات به آسیب‌های اساسی منجر می‌شوند.

امروزه اختلافی دربارهٔ نیاز به آزمایش‌های بی‌طرفانه وجود ندارد. در قرن ۱۸ میلادی (قرن ۱۱ شمسی) «جیمز لیند» (James Lind) از آزمون بی‌طرفانه برای مقایسهٔ شش درمان استفاده کرد و سپس آن را برای درمان بیماری اسکوروی (کمبود ویتامین سی) به کار برد. اسکوروی نوعی بیماری است که جان تعداد زیادی از ملوانان را در حین سفرهای دریایی طولانی می‌گرفت. براساس دیدگاه لیند، مصرف پرتقال و لیمو درمانی بسیار مؤثر است و امروزه می‌دانیم که این مواد سرشار از ویتامین سی هستند.

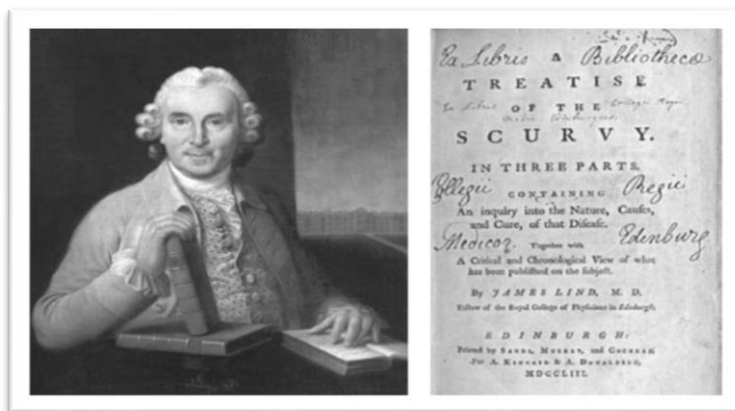
در سال ۱۷۴۷ میلادی (۱۱۳۶ شمسی) در حالی که «جیمز لیند» به‌عنوان جراح در کشتی «اچ‌ام‌اس سالزبری» (HMS Salisbury) خدمت می‌کرد، ۱۲ نفر از بیمارانش را که در مرحلهٔ مشابهی از بیماری قرار داشتند، در بخش خاصی از کشتی جای داد و مطمئن شد همهٔ آن‌ها از همان رژیم غذایی پایه استفاده می‌کنند. این موضوع مهم است؛ او موقعیتی را ایجاد کرده بود که هر فرد شانس یکسانی برای درمان و بهبودی داشت (level playing field) (ن. ک: فصل ۶ و صفحه ۴۹ جعبهٔ فصل ۳). سپس دو ملوان را انتخاب کرد تا یکی از شش درمانی را که برای اسکوروی در نظر گرفته بود - آب سیب، اسید سولفوریک، سرکه، آب دریا، جوز هندی یا دو پرتقال و یک لیمو - استفاده کنند. در این آزمون، میوه‌ها تأثیرگذار بودند. پس از آن وزارت نیروی دریایی دستور داد تا همهٔ کارکنان کشتی از آب‌لیمو استفاده کنند. با این روش درمانی، در پایان قرن هجدهم سایهٔ این بیماری مهلک از سر نیروی دریایی سلطنتی کنار رفت.

داستان‌ها و روایت‌های شخصی تنها یک روایت هستند

«به نظر می‌رسد مغز ما از نظر ژنتیکی برای داستان‌ها و روایت‌ها ساخته شده است و ما در بیشتر موارد از طریق داستان‌ها سریع‌تر یاد می‌گیریم، اما من متعجبم که بسیاری از مردم، از جمله تعداد زیادی از دوستانم نمی‌توانند مشکلات این رویکرد را ببینند. این مقوله در علم

مشخص است که داستان‌ها و تجربه‌های شخصی ممکن است به‌طور مرگباری گمراه‌کننده باشند. این موضوع به نتایجی نیاز دارد که قابل آزمایش و تکرارپذیر باشند. از سوی دیگر، پزشکی می‌تواند علم را به دوردست‌ها ببرد. هنگامی که با بیماری خاص مواجه می‌شویم، تنوع انسانی بسیاری را مشاهده می‌کنیم که باید از آن‌ها مطمئن شویم؛ بنابراین در بیشتر موارد، امکان زیادی برای حدس‌زدن وجود دارد، اما باید دربارهٔ مرزها روشن باشیم؛ اگر ما از مرزها تخطی کنیم، ذات علم به‌سرعت خدشه‌دار خواهد شد؛ در نتیجه جزئیات حذف می‌شوند و عقاید و واقعیت‌ها با هم درمی‌آمیزند، تا جایی که تشخیص یکی از دیگری برای ما دشوار می‌شود».

Ross N. Foreword. In: Ernst E, Ed. *Healing, Hype, or Harm? A Critical Analysis of Complementary or Alternative Medicine*. Exeter: Societas, 2008: vi - vii.



جیمز لیند (۱۷۱۶-۱۷۹۴) جراح نیروی دریایی اسکاتلند به‌همراه کتاب‌های او و صفحهٔ عنوان معروف‌ترین کتابش که در آن کارآزمایی کنترل‌شدهٔ او در سال ۱۷۴۷ ثبت شده است. در این کارآزمایی او نشان داد که پرتقال و لیمو از بین پنج درمان دیگری که برای درمان اسکوروی استفاده می‌شد، مؤثرتر است (www.jameslindlibrary.org).

از میان درمان‌هایی که لیند مقایسه کرد، اسید سولفوریک مورد علاقه کالج سلطنتی پزشکان بود؛ در حالی که وزارت نیروی دریایی طرفدار سرکه بود. آزمون بی‌طرفانه لیند نشان داد هر دو مقام مسئول اشتباه کرده بودند. مسئولان بانفوذ بارها اشتباه می‌کنند. تکیهٔ بیش‌ازحد به نظرها، عادات یا پیشینه به جای اعتماد به نتایج آزمون‌های بی‌طرفانه، موجب مشکلات جدی در مراقبت سلامت می‌شود (ن. ک: ادامهٔ مطالب و فصل ۲).

امروزه عدم قطعیت دربارهٔ تأثیرات درمان‌ها زمانی برجسته می‌شود که پزشکان دربارهٔ بهترین رویکرد برای یک بیماری خاص اختلاف نظر دارند (ن. ک: فصل ۵). در توجه و رسیدگی به این عدم قطعیت‌ها، بیماران، عموم مردم و پزشکان نقش مهمی دارند. بیماران و متخصصان با جدیت در پی آن هستند که پژوهش‌های مرتبط با درمان‌ها باید دقیق باشند. همان‌طور که متخصصان سلامت باید مطمئن شوند که توصیه‌های درمانی آن‌ها بر مبنای شواهدی قابل اتکا بنا شده است، بیماران نیز باید برای این امر درخواست کنند. تنها با ایجاد این مشارکت حیاتی، جامعه می‌تواند به آنچه پزشکی مدرن ارائه می‌دهد، اعتماد کند (ن. ک: فصل‌های ۱۱، ۱۲ و ۱۳).

تأثیرات مضر پیش‌بینی نشده

تالیدومید (Thalidomide)

تالیدومید نمونه‌ای بسیار دلسردکننده از یک درمان جدید پزشکی است که آثار مخرب آن بیشتر از فوایدش است.^۱ این داروی خواب‌آور در اواخر دههٔ ۱۹۵۰ جایگزینی به‌ظاهر ایمن‌تر برای باربیتورات‌ها بود که در آن زمان پیوسته تجویز می‌شد. برخلاف باربیتورات‌ها، مصرف بیش‌ازحد تالیدومید به کما منجر نمی‌شد. تالیدومید به‌ویژه برای بهبود تهوع صبحگاهی زنان باردار توصیه می‌شد. پس از آن، در ابتدای دههٔ ۱۹۶۰ متخصصان زنان و زایمان بدشکلی‌های شدید دست‌ها و پاهای نوزادان تازه متولدشده را مشاهده کردند. این عارضه که پیش از این نادر بود، سبب می‌شد اندام‌ها بسیار کوتاه باشند؛ به‌نحوی که به نظر می‌رسید دست‌ها و پاها مستقیم از بدن بیرون آمده‌اند. پزشکان در آلمان و استرالیا این ناهنجاری‌های نوزادی را به این واقعیت ربط دادند که مادران این نوزادان در اوایل بارداری تالیدومید مصرف کرده‌اند.^۲

اپیدمی فاجعه‌آمیز نابینایی در کودکان

«در دوره‌ای بلافاصله پس از جنگ جهانی دوم، درمان‌های جدید بسیاری برای بهبود چشم‌انداز آینده نوزادان نارس معرفی شد. در سال‌های بعد، مشخص شد برخی تغییرات در اقدامات مراقبتی تأثیرات ناخواسته مضر ایجاد کرده‌اند. بارزترین این تجربه‌های بالینی غم‌انگیز، بروز «اپیدمی» نابینایی به نام Retroental Fibroplasia در سال‌های ۱۹۴۲ تا ۱۹۵۴ بود. در آن زمان، مشخص شد این اختلال با روشی ارتباط دارد که در آن از اکسیژن مکمل برای مراقبت نوزادان تازه متولدشده دارای نقص تکاملی استفاده می‌شد. مبارزه‌ای دوازده‌ساله برای متوقف کردن این شیوه، هشدار برای نیاز به ارزیابی برنامه‌ریزی‌شده تمام نوآوری‌های پزشکی، پیش از تأیید برای استفاده عموم شد.»

Silverman WA. *Human Experimentation: A Guided Step Into the Unknown*.
Oxford: Oxford University Press, 1985: vii – viii.

در پایان سال ۱۹۶۱، کارخانه‌ها تولید تالیدومید را متوقف کردند. سال‌ها بعد با فعالیت‌های قانونی و کارزارهای عمومی، قربانیان شروع به دریافت غرامت کردند. خسارات این اختلالات ویرانگر – در ۴۶ کشور دنیا یا بیشتر که تالیدومید تجویز شده بود (در برخی کشورها حتی بدون نسخه فروخته می‌شد) – بسیار عظیم بود و هزاران نوزاد را مبتلا کرده بود. تراژدی تالیدومید پزشکان، صنعت داروسازی و بیماران را مبهوت کرده و منجر به تغییرات اساسی در فرآیند توسعه و صدور مجوز دارو در سطح جهانی شد.^۳

وایاکس (Vioxx)

گرچه قوانین آزمودن داروها به‌طور چشمگیری سخت‌گیرانه‌تر شده، حتی با بهترین روش‌ها برای آزمودن داروها هم ممکن است هیچ تضمین قطعی برای ایمنی آن‌ها وجود نداشته باشد. داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) تصویر خوبی ارائه داده‌اند از اینکه چرا احتیاط در مصرف داروها ضرورت دارد. NSAID ها اغلب برای تسکین درد و کاهش التهاب در بیماری‌های مختلف (برای مثال آرتрит) و همچنین کاهش دمای بدن در بیماران مبتلا به تب استفاده می‌شوند. NSAID های «سنتی»

شامل داروهای بسیاری از جمله اسپرین و ایبوپروفن هستند که بدون نسخه هم در دسترس همگان قرار دارند. در بین عوارض جانبی این داروها، التهاب معده و دستگاه گوارش و دیس‌پپسی (سوء هاضمه) و گاهی اوقات خونریزی و حتی زخم‌های گوارشی (معده) عوارض کاملاً شناخته‌شده‌ای هستند. در نتیجه، دلیل خوبی برای شرکت‌های دارویی بود که ببینند آیا می‌توانند NSAID هایی تولید کنند که منجر به ایجاد این عوارض نشوند.

در سال ۱۹۹۹، داروی روفکوکسیب (Rofecoxib) (که با نام تجاری Vioxx شناخته شده‌تر، اما با عناوین Ceoxx و Ceeoxx نیز به بازار عرضه شده است) به‌عنوان یک جایگزین به‌ظاهر ایمن‌تر نسبت به ترکیبات قدیمی معرفی شد. این دارو به‌سرعت و به‌طور گسترده‌ای تجویز شد. کمی بیش از پنج سال بعد، وایاکس به‌دلیل افزایش خطر ابتلا به عوارض قلبی و عروقی، مانند حمله قلبی و سکتة مغزی، از سوی شرکت سازنده از بازار جمع‌آوری شد. چه اتفاقی افتاده بود؟

داروی وایاکس در سال ۱۹۹۹ از سوی سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) برای «تسکین علائم و نشانه‌های آرتروز، کنترل درد حاد در بزرگ‌سالان و درمان علائم قاعدگی (همان دردهای پرئود)» تأیید شد. پس از آن نیز برای تسکین علائم و نشانه‌های آرتريت روماتوئید در کودکان و بزرگ‌سالان مورد تأیید قرار گرفت. در طول ساخت این دارو، پژوهشگران شرکت دارویی از تأثیرات بالقوه مضر آن بر مکانیسم‌های لخته‌شدن خون در بدن که می‌تواند منجر به افزایش خطر تشکیل لخته‌های خونی شود، آگاه شدند. با این حال، مطالعاتی نه‌چندان بزرگ با هدف دریافت تأییدیه از FDA به این سازمان عرضه شد که تمرکز آن بر شواهد اثر ضدالتهابی وایاکس بود و طراحی آن‌ها به‌گونه‌ای نبود که عوارض احتمالی دارو بررسی شوند.^۴

پیش از تأیید FDA، شرکت دارویی مذکور، مطالعه گسترده‌ای را به‌منظور بررسی عوارض جانبی گوارشی این دارو در بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید، در مقایسه با کسانی که از یک NSAID دیگر مثل ناپروکسن استفاده می‌کردند، آغاز کرده بود. این بار هم، مطالعه به‌صورت خاص برای شناسایی عوارض قلبی و عروقی دارو طراحی نشده بود. علاوه بر این، بعدها پرسش‌ها درباره تضاد منافع میان پژوهشگران مطالعه و هیئت نظارت بر ایمنی افزایش یافت (اعضای این هیئت با این اتهام روبه‌رو شدند که

تنها نتایج تجمعی مطالعات را پایش کردند که ببینند دلیلی برای توقف پژوهش‌ها وجود دارد یا خیر). با وجود این، این نتایج - که بیانگر آن بود وایاکس کمتر از ناپروکسن سبب ایجاد زخم‌های معده و خونریزی از دستگاه گوارش می‌شود - نشان داد بیماران دریافت‌کننده وایاکس بیشتر دچار حمله‌های قلبی شدند. با این اوصاف، از گزارش این پژوهش که در یک نشریه علمی - پزشکی معتبر منتشر شد، به شدت انتقاد شد. از جمله معایب پژوهش مذکور این بود که نتایج به‌گونه‌ای تحلیل و نمایش داده شدند که شدت خطرات قلبی و عروقی دست‌کم گرفته شود. بعدها سردبیران نشریه علمی به این موضوع اعتراض کردند که پژوهشگران از ارائه داده‌های حیاتی درباره اطلاعات بیشتر از این تأثیرات جانبی سر باز زده بودند. با این حال، نتایج به‌دست‌آمده در سال ۲۰۰۰ به FDA ارائه شد و در سال ۲۰۰۱ در کمیته مشورتی آرتريت آن سازمان به بحث گذاشته شد. در نهایت FDA در سال ۲۰۰۲، اطلاعات ایمنی روی بسته‌بندی وایاکس را اصلاح کرد تا نشان دهد این دارو خطر ابتلا به حمله‌های قلبی و سکتته مغزی را افزایش می‌دهد.

شرکت دارویی مذکور، به بررسی دیگر موارد استفاده از وایاکس ادامه داد و در سال ۲۰۰۰ مطالعه‌ای را آغاز کرد تا دریابد آیا این دارو از ایجاد پولیپ‌های روده بزرگ (تومورهای کوچک خوش‌خیمی که ممکن است به سرطان روده بزرگ تبدیل شوند) پیشگیری می‌کنند یا خیر. هنگامی که نتایج اولیه نشان داد این دارو با افزایش خطر عوارض قلبی و عروقی همراه است، مطالعه مذکور به صورت زودهنگام متوقف شد. به دنبال این امر، شرکت سازنده در سال ۲۰۰۴ وایاکس را جمع‌آوری کرد. نویسندگان این پژوهش که یا از سوی شرکت تولیدکننده استخدام شده بودند یا هزینه‌های مشاوره را از آن دریافت می‌کردند، گزارشی منتشر کردند و مدعی شدند که عوارض قلبی و عروقی وایاکس تنها بعد از ۱۸ ماه استفاده از آن بروز می‌کند.^۴ این ادعا براساس تجزیه و تحلیل ناقصی مطرح شده بود که بعدها در نشریه علمی‌ای که این گزارش را منتشر کرده بود، تصحیح شد. در مواجهه با چالش‌های قانونی که بیماران پیگیری کردند، شرکت سازنده همچنان ادعا می‌کرد که در همه حال، از مطالعات قبل از تأیید دارو تا پایش ایمنی پس از عرضه به بازار مسئولانه عمل کرده است. همچنین دوباره ادعای خود را تکرار کرد که براساس شواهد عوامل خطر قلبی و عروقی که از قبل وجود دارند،

مسئول این افزایش خطر هستند، نه داروی واپاکس.^۵

رسوایی واپاکس نشان داد که بیش از نیم‌قرن پس از تالیومید، هنوز مطالعات بسیاری لازم است تا این اطمینان حاصل شود که آیا درمان‌ها بی‌طرفانه آزموده شده‌اند، آیا این روند شفاف و شواهد نیز مستحکم هستند یا خیر. همان‌طور که گروهی از مفسران بیان کردند «سیستم ما وابسته به اولویت قراردادن منافع بیماران است». همکاری بین پژوهشگران، پزشکان، صنعت و نشریات علمی برای پیشرفت دانش و ارتقای مراقبت از بیماران ضروری است. اعتماد نیز عاملی اساسی در این همکاری است، اما رویدادهای اخیر ایجاد سیستم‌های مناسبی را برای حفاظت از منافع بیماران الزامی می‌کند. تعهد دوباره میان همه اشخاص درگیر در این کار و بناکردن چنین سیستم‌هایی، تنها راه برای استخراج نکته‌ای مثبت از این امر تأسف‌برانگیز است.^۴

آواندیا (Avandia)

در سال ۲۰۱۰ داروی دیگری به نام رزیگلیتازون (**rosiglitazone**) که با نام تجاری Avandia شناخته شده‌تر است، به دلیل عوارض جانبی قلبی و عروقی ناخواسته تیتراول رسانه‌ها را به خود اختصاص داد. ده سال پیش‌تر از آن، سازمان‌های نظارت بر دارو در اروپا و ایالات متحده آمریکا به آواندیا به‌عنوان رویکردی جدید در درمان دیابت نوع ۲ مجوز داده بودند. این نوع دیابت زمانی رخ می‌دهد که بدن بیمار به اندازه کافی انسولین تولید نمی‌کند، یا سلول‌های بدن به انسولین پاسخ نمی‌دهند. این بیماری از دیابت نوع ۱ که در آن بدن اصلاً انسولین تولید نمی‌کند، بسیار شایع‌تر است. دیابت نوع ۲ که بیشتر با چاقی ارتباط دارد، معمولاً با تغییر رژیم غذایی، ورزش و مصرف دارو به‌صورت خوراکی به جای تزریق انسولین، درمان رضایت‌بخشی دارد. عوارض طولانی‌مدت دیابت نوع ۲ شامل افزایش خطر حمله‌های قلبی و سکته مغزی است. هدف اصلی درمان‌ها نیز کاهش خطر ابتلا به این عوارض است. آواندیا روشی جدید برای کمک به کاربرد مؤثرتر انسولین خود بدن است که گفته می‌شود بهتر از داروهای قدیمی سطح قند خون را کنترل می‌کند. تمرکز بر قند خون بود، نه بر عوارض جدی که سبب درد و رنج شده و در نهایت بیماران را از بین می‌برد.

هنگامی که آواندیا مجوز خود را دریافت کرد، شواهد محدودی از فواید آن وجود

داشت و هیچ اطلاعاتی از تأثیر آن بر خطر ابتلا به حمله‌های قلبی و سکته مغزی در دسترس نبود. سازمان‌های نظارت بر دارو از تولیدکنندگان خواستند مطالعات بیشتری انجام دهند، اما در عین حال آواندیا به‌شکلی گسترده و با اشتیاق فراوان در سراسر جهان تجویز می‌شد. گزارش‌ها از وقوع عوارض جانبی قلبی و عروقی به‌طور پیوسته منتشر می‌شد و افزایش می‌یافت. روند روبه‌افزایش این گزارش‌ها در سال ۲۰۰۴ (۱۳۸۳) سازمان جهانی بهداشت را مجاب کرد تا از شرکت سازنده بخواهد بار دیگر به شواهد این عوارض نگاهی بیندازد. آن‌ها این کار را انجام دادند و افزایش خطر تأیید شد.^۶

بیش از شش سال طول کشید تا سازمان‌های نظارت بر دارو سخت‌گیرانه به شواهد نگاه کنند و اقدامی انجام دهند. در سپتامبر سال ۲۰۱۰ (شهریور ۱۳۸۹)، سازمان غذا و داروی آمریکا اعلام کرد استفاده از آواندیا را تنها به بیمارانی که قادر به کنترل دیابت نوع ۲ خود با داروهای دیگر نیستند، محدود خواهد کرد. همان ماه آژانس دارویی اروپا توصیه کرد آواندیا طی دو ماه آینده از بازار خارج شود. هر دو سازمان نظارت دارو افزایش خطر ابتلا به حمله‌های قلبی و سکته مغزی را دلیل اصلی تصمیم خود اعلام کردند. در همین زمان، پژوهشگران مستقل پرده از فهرست بلند فرصت‌های از دست رفته برای عمل برداشتند. یک گروه از متخصصان سلامت، این امر را نیاز اساسی برای سازمان‌های نظارت دارو و پزشکان خواندند که «بیش از آنکه تجویز داروها برای گروه عظیمی از بیمارانی که چشم امید به مشاوره و درمان دارند، آغاز شود، تأییدیه بهتری را درخواست کنند».^۷

دریچه‌های مکانیکی قلب

داروها تنها درمان‌هایی نیستند که می‌توانند تأثیرات مضر ناخواسته‌ای داشته باشند، درمان‌های غیر دارویی نیز ممکن است موجب وقوع خطرات جدی شود. در حال حاضر، دریچه‌های مکانیکی قلب درمان استاندارد برای افراد مبتلا به بیماری شدید دریچه قلب به شمار می‌آید که طراحی آن در طول سال‌ها پیشرفت‌های بسیاری کرده است؛ با این حال، تجربه نوع خاصی از دریچه مکانیکی قلب نشان داد که چگونه تلاش برای ارتقای یک طراحی می‌تواند عواقب فاجعه‌باری داشته باشد. در ابتدای دهه ۱۹۷۰ میلادی (دهه ۱۳۵۰ شمسی)، دستگاهی با عنوان دریچه قلب Shiley-Björk معرفی

شد، اما مدل‌های اولیه آن مستعد ایجاد ترومبوز (تشکیل لخته) بود که عملکرد آن‌ها را دچار اختلال می‌کرد. در اواخر دهه ۱۹۷۰ میلادی (دهه ۱۳۵۰ شمسی)، برای غلبه بر این مشکل، طراحی آن به منظور کاهش احتمال لخته‌شدن خون اصلاح شد. دستگاه جدید شامل دیسکی بود که دو ستون فلزی در مکان مورد نظر (تکیه‌گاه) آن را نگه می‌داشتند. هزاران نوع جدید از این دستگاه در سراسر جهان استفاده شد. متأسفانه، ساختار دریچه‌ها با نقصی جدی همراه بود؛ یکی از ستون‌ها به‌طور ناگهانی رها می‌شد و این نقصی بود که به‌عنوان شکستگی ستون شناخته می‌شد. این نقص به اختلال فاجعه‌بار و اغلب کشنده عملکرد ناقص دریچه منجر می‌شد. در واقع، شکستگی ستون به‌عنوان یک مشکل در حین انجام آزمایش‌های قبل از عرضه دستگاه به بازار شناخته شده بود، اما این موضوع به جوشکاری معیوب نسبت داده شد و علت آن به‌طور کامل بررسی نشد؛ با این حال سازمان غذا و داروی آمریکا این توضیح را نپذیرفت؛ حتی وقتی که شرکت تولیدکننده تضمین کرد کاهش خطر ترومبوز دریچه هرگونه خطر شکستگی ستون را جبران می‌کند. وقتی شواهد ناقص بودن دریچه و فاجعه‌ای که به دنبال دارد، کاملاً آشکار شد، درنهایت از FDA استفاده شد و از سال ۱۹۸۶ میلادی (۱۳۶۵ شمسی) دریچه را به‌صورت اجباری از بازار خارج کرد، اما این کار قبل از فوت قابل اجتناب صدها بیمار، انجام نشد. اگرچه در حال حاضر سیستم‌های نظارت بر فرآورده‌ها ارتقا یافته‌اند و شامل پایش بیمار پس از ورود دارو به بازار و ثبت جامع بیمار نیز هستند، هنوز هم باید زمانی که دستگاه‌های جدید معرفی می‌شوند، شفافیت بیشتری وجود داشته باشد.^۸

آن قدر خوب است که باورکردنی نیست

هرسپتین (Herceptin)

شرکت‌های تجاری در اعلام مزایای درمان‌های جدید، همراه با کم‌اهمیت جلوه‌دادن مشکلات تنها نیستند. پوشش‌های رسانه‌ای حرفه‌ای نیز می‌توانند اغراق‌آمیز و مشتاقانه مزایای یک دارو را برجسته کنند و جنبه‌های منفی بالقوه آن را نادیده بگیرند. ممکن است این جنبه‌های منفی تنها شامل آثار جانبی مضر نباشند، بلکه مشکلات تشخیصی را نیز دربرگیرند؛ همان‌گونه که اتفاقات پیرامون داروی سرطان پستان، تراستوزومب

(Trastuzumab)، که با نام تجاری Herceptin شناخته شده‌تر است، این امر را نشان می‌دهد (ن. ک: فصل ۳).

در اوایل سال ۲۰۰۶ میلادی (اواخر سال ۱۳۸۴ شمسی)، خواسته‌ها و انتظارات ائتلاف‌های متعدد بیماران و شاغلان حرفه‌های سلامت که با صنعت داروسازی و رسانه‌های جمعی تغذیه می‌شد، سازمان خدمات ملی سلامت بریتانیا (UK NHS) را وادار کرد تا هرسپتین را برای بیماران مبتلا به سرطان پستان اولیه فراهم کند؛ در نتیجه «غلبه بیماران بر قدرت» محقق و هرسپتین دارویی شگفت‌انگیز معرفی شد (ن. ک: فصل ۱۱).

در آن زمان، هرسپتین تنها برای درمان سرطان پستان مناساتیک (گسترش یافته) مجوز داشت و برای سرطان اولیه پستان به اندازه کافی آزمایش نشده بود. در واقع، تولیدکنندگان مجوز استفاده از آن را تنها در درمان مراحل اولیه بیماری در زیرگروه بسیار کوچکی از زنان درخواست کرده بودند؛ کسانی که نتیجه آزمایش آن‌ها برای یک پروتئین با نام HER2 مثبت بود. از هر پنج زن تنها یک مورد این مشخصات ژنتیکی را دارد. مشکلات و هزینه‌های ارزیابی دقیق اینکه آیا یک بیمار HER2 مثبت است یا خیر و احتمال تشخیص – و بنابراین درمان – نادرست به‌عنوان یک مورد «مثبت کاذب»، به ندرت در مطبوعات مشتاق اما غیر انتقادی گزارش شده بود. همچنین بر این موضوع تأکید نشد که حداقل چهار نفر از هر پنج بیمار مبتلا به سرطان پستان HER2 مثبت نیستند.^{۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲}

این وضعیت ادامه داشت تا آن زمان که مؤسسه ملی سلامت و تعالی بالینی بریتانیا (NICE) – سازمانی که مسئول بررسی بی‌طرفانه شواهد و انتشار دستورالعمل‌هاست – توانست هرسپتین را به‌عنوان یک گزینه درمانی برای زنان مبتلا به سرطان اولیه پستان با HER2 مثبت توصیه کند. حتی پس از آن یک هشدار جدی وجود داشت. از آنجا که شواهد زیادی مبنی بر عوارض جانبی هرسپتین بر عملکرد قلب وجود داشت، NICE توصیه کرد پزشکان باید عملکرد قلب بیماران را قبل از تجویز دارو ارزیابی کنند و آن را به زنان مبتلا به مشکلات قلبی مختلف، اعم از آنژین تا ضربان غیر طبیعی قلب

پیشنهاد ندهند. NICE اعتقاد داشت به دلیل داده‌های کوتاه‌مدت عوارض جانبی که برخی از آن‌ها جدی هستند، احتیاط‌کردن ضروری است. پیامدهای بلندمدت، هم مثبت و هم منفی، به زمان زیادی نیاز دارند.^{۱۳}

فشارهای مشابهی برای استفاده از هرسپتین در کشورهای دیگر هم وجود داشت؛ برای مثال در نیوزیلند، گروه‌های حمایت از بیماران، مطبوعات و رسانه‌ها، شرکت‌های دارویی و سیاستمداران همه خواستار آن شدند که باید برای افراد مبتلا به سرطان پستان هرسپتین تجویز شود. به همین ترتیب، آژانس مدیریت دارویی نیوزیلند (PHARMAC) که عملکرد مشابهی با NICE در انگلستان دارد، شواهد استفاده از هرسپتین را در سرطان اولیه پستان بررسی کرد. در ژوئن سال ۲۰۰۷ میلادی (خرداد سال ۱۳۸۶ شمسی)، براساس بررسی‌های این آژانس، PHARMAC اعلام کرد رژیم ۹ هفته‌ای هرسپتین برای بیماران مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه مناسب است و به جای آنکه داروها یکی پس از دیگری استفاده شوند، بیماران می‌توانند هم‌زمان با سایر داروهای ضد سرطان، هرسپتین را هم دریافت کنند. البته این رژیم یکی از سه رژیمی بود که بعدها در سراسر جهان آزموده شد. همچنین PHARMAC تصمیم گرفت بودجه‌ای را به یک مطالعه بین‌المللی اختصاص دهد تا مدت‌زمان ایده‌آل استفاده از درمان هرسپتین تعیین شود؛ با این حال، در نوامبر ۲۰۰۸ میلادی (آبان ۱۳۸۷ شمسی)، دولت تازه روی کار آمده، تصمیم مبتنی بر شواهد PHARMAC را رد و بودجه‌ای برای دوره دوازده‌ماهه دارو تعیین کرد.^{۱۴}

همچنان عدم قطعیت‌های زیادی درباره هرسپتین باقی مانده است؛ برای مثال در مورد اینکه این دارو چه زمانی و برای چه مدتی تجویز شود؛ آیا ممکن است مضرات طولانی آن برای برخی زنان بر فوایدش برتری داشته باشد و آیا این دارو بازگشت سرطان را به تأخیر می‌اندازد یا از آن پیشگیری می‌کند؟ نگرانی دیگر این بود که وقتی هرسپتین در ترکیب با دیگر داروهای سرطان پستان مانند آنتراسایکلین‌ها و سیکلوفسفامید تجویز می‌شود، ممکن است خطر ابتلای بیماران را به عوارض جانبی قلبی از حدود چهار بیمار در هر صد نفر به حدود ۲۷ مورد در هر صد نفر افزایش دهد.^{۱۵}

گرفتار شدن در گردباد

در سال ۲۰۰۶ میلادی (سال ۱۳۸۵ شمسی) یک بیمار در بریتانیا که آموزش پزشکی دیده بود، با موجی از هرسپتین مواجه شد. سرطان پستان HER2 مثبت او در سال قبل تشخیص داده شده بود؛ «قبل از تشخیص بیماری، من اطلاعات اندکی از کنترل مدرن سرطان پستان داشتم و مانند بسیاری از بیماران، از منابع آنلاین استفاده کرده بودم. وبسایت مراقبت سرطان پستان یک کمپین برای دسترسی همه زنان HER2 مثبت به هرسپتین تشکیل داده بود و من آن را امضا کردم؛ در حالی که از داده‌های ارائه‌شده در آن وبسایت و دیگر رسانه‌ها نمی‌توانستم به‌سادگی درک کنم که چرا باید چنین داروی مؤثری به زنان داده نشود؛ در حالی که اگر بیماری‌شان عود کند، به هر حال آن را دریافت خواهند کرد. من احساس می‌کردم اگر این دارو را دریافت نکنم، شانس بسیار کمی برای نجات‌یافتن از سرطان دارم! همچنین من با روزنامه «سان» (Sun) که کمپین هرسپتین را راه انداخته و علاقه‌مند به داستانم بود، به‌عنوان یک پزشک و یک «قربانی سرطان» تماس گرفتم.

در پایان دوره شیمی‌درمانی، با پزشک انکولوژیست خود درمورد درمان هرسپتین گفت‌وگو کردم. او درباره نگرانی‌هایی صحبت کرد که درمورد تأثیرات قلبی طولانی‌مدت آن در مطالعات پدید آمده بود، اما در وبسایت‌ها و رسانه‌ها توجه اندکی به آن‌ها می‌شد؛ به‌ویژه هنگامی که یکی از آن‌ها دارو را به زنان غیر سالم تجویز کرده بود. همچنین تجزیه و تحلیل دقیق‌تر سبب شد «سود ۵۰ درصدی» که به‌طور گسترده‌ای نقل‌قول شده بود، در ذهن من به سود ۴-۵ درصدی تبدیل شود؛ چیزی که در واقع با خطر قلبی سر به سر می‌شد! بنابراین من انتخاب کردم که دارو را دریافت نکنم و از تصمیم خودم خوشحالم، حتی اگر تومورم عود کند.

این داستان نشان می‌دهد چگونه (حتی) یک زن پزشک آموزش‌دیده و قاعدتاً منطقی، زمانی که مبتلا به بیماری بالقوه تهدیدکننده حیات شود، آسیب‌پذیر می‌شود.... بسیاری از اطلاعات پیرامون استفاده از هرسپتین در سرطان اولیه پستان به‌صورت مصنوعی و مبالغه‌آمیزی در رسانه‌ها و صنعت گزافه‌پردازی شده و از سوی افرادی مانند من اوج گرفته بود.»

نکات کلیدی

آزمون درمان‌های جدید ضروری است؛ زیرا ممکن است به همان اندازه که بهتر از درمان‌های موجود است، بدتر هم باشد. آزمون‌های درمانی با سوگیری (غیر بی‌طرفانه) ممکن است به رنج یا مرگ بیماران منجر شوند.

این واقعیت که یک درمان مجوز دارد، ایمنی آن را تضمین نمی‌کند.

عوارض جانبی درمان‌ها در طول زمان ظاهر می‌شود.

تأثیرات مفید درمان‌ها معمولاً بزرگ جلوه داده شده و تأثیرات مضر آن‌ها دست‌کم گرفته می‌شود.

فصل ۲

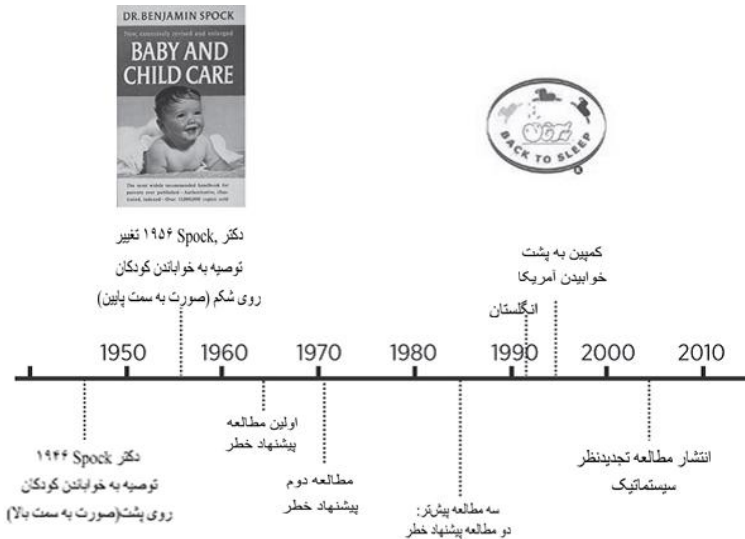
تأثیراتی دلخواهی که محقق نمی‌شوند

برخی درمان‌ها پیش از آن که مشخص شود ضرر آن‌ها بیشتر از سودشان است، برای مدتی طولانی کاربرد دارند. گاهی ممکن است تأثیرات درمانی مدنظر محقق نشود. در این فصل بیان می‌کنیم که این امر چگونه امکان‌پذیر است.

توصیه‌هایی درباره شرایط خواب نوزادان

تصور نکنید که تنها داروها می‌توانند آسیب‌رسان باشند، بلکه گاهی توصیه‌ها نیز ممکن است مرگبار باشند. بسیاری از مردم دکتر بنجامین اسپاک (Benjamin Spock)، متخصص کودکان آمریکایی، را می‌شناسند فردی که کتاب پرفروش او به نام «مراقبت از نوزادان و کودکان» دهه‌ها به کتابی مقدس در میان متخصصان و والدین، به‌ویژه در ایالات متحده و بریتانیا تبدیل شده بود؛ با این حال، دکتر اسپاک در یکی از توصیه‌هایش مرتکب اشتباه بزرگی شد. با یک پیشنهاد به‌ظاهر منطقی و قطعاً با اعتبار و قدرت بالا در نسخه سال ۱۹۵۶ تا اواخر دهه ۱۹۷۰ میلادی (سال ۱۳۳۵ تا اواخر دهه ۱۳۵۰ شمسی) در کتاب خود استدلال می‌کرد: «به پشت خواباندن نوزاد دو مشکل ایجاد می‌کند. اگر کودک استفراغ کند، احتمال دارد بر اثر استفراغ خفه شود. همچنین نوزاد تمایل دارد سر خود را به همان طرف همیشگی بچرخاند و نگه دارد. این وضعیت ممکن است به صاف‌شدن همان قسمت سرش منجر شود... من فکر می‌کنم بهتر است

از ابتدا کودک را به خوابیدن روی شکم عادت دهیم». خواباندن نوزادان روی شکم (دمر) به روشی استاندارد در بیمارستان‌ها بدل شد و میلیون‌ها پدر و مادر هم این روش را در خانه اجرا کردند، اما اکنون می‌دانیم این عمل - که هرگز با دقت ارزیابی نشد- منجر به مرگ ده‌ها هزار قابل اجتناب در نوزادان در رختخواب شده است.^۱ اگر چه این توصیه دلیل همه مرگ‌های نوزادان در رختخواب نیست، هنگامی که این توصیه کنار گذاشته شد و خواباندن نوزادان روی پشت ترویج یافت، کاهش چشمگیری در این مرگ‌ومیرها به وجود آمد. زمانی که در دهه ۱۹۸۰ میلادی (دهه ۱۳۶۰ شمسی) شواهد روشنی از تأثیرات مضر خوابیدن نوزادان روی شکم پیدا شد، پزشکان و رسانه‌های جمعی هشدار درباره خطرات این نوع خواباندن را آغاز کردند که در نتیجه آن مرگ‌های ناگهانی نوزادان کاهش چشمگیری یافت. این پیغام بعدها از طریق کمپین‌های هماهنگ «به پشت خوابیدن» تقویت شد تا یک‌بار و برای همیشه همه آثار منفی توصیه تأسف‌بار دکتر اسپاک از میان برداشته شود.



چگونگی تغییر توصیه‌ها درباره نوع خواباندن کودکان

داروهای برای اصلاح اختلالات ضربان قلب در بیماران که سکتۀ قلبی کرده‌اند

اگر چه توصیه‌ی دکتر اسپاک منطقی به نظر می‌رسید، اما این توصیه بر پایه‌ی یک فرضیه آزمایش‌نشده ارائه شده بود. یافتن نمونه‌های دیگری از خطرات انجام این کار دشوار نیست. پس از پشت سر گذاشتن یک سکتۀ قلبی، برخی افراد دچار اختلالات ریتم قلب -آریتمی- می‌شوند. کسانی که به این عارضه دچار می‌شوند، در مقایسه با کسانی که آریتمی ندارند، بیشتر در معرض خطر مرگ قرار دارند. با توجه به اینکه برخی داروها این آریتمی‌ها را مهار می‌کنند، منطقی به نظر می‌رسید که خطر مرگ پس از سکتۀ قلبی را نیز کاهش می‌دانند، اما در واقع، این داروها دقیقاً اثر معکوس داشتند و در کارآزمایی‌های بالینی آزمایش شده بودند، اما تنها برای بررسی این موضوع که آیا اختلالات ریتم قلب را کاهش می‌دهند یا خیر. وقتی در سال ۱۹۸۳ میلادی (۱۳۶۲ شمسی) شواهد کارآزمایی‌ها برای نخستین بار به صورت نظام‌مند بررسی شد، هیچ مدرکی دال بر اینکه این داروها نرخ مرگ‌ومیر را کاهش می‌دهند یافت نشد.^۲

با این حال، مصرف این داروها نزدیک به یک دهه ادامه یافت و موجب مرگ مصرف‌کنندگان می‌شد. در اوج دوره مصرف این داروها در اواخر دهه ۱۹۸۰ میلادی (اواخر دهه ۱۳۶۰ شمسی) تخمین زده شد که این داروها سالانه سبب مرگ زودرس ده‌ها هزار نفر در آمریکا شده است. میزان مرگ‌ومیر سالانۀ آمریکایی‌ها به دلیل این داروها بیشتر از کل تلفات آمریکایی‌ها در جنگ ویتنام بود.^۳ بعدها مشخص شد که به دلایل تجاری، نتایج برخی کارآزمایی‌ها که نشان می‌داد این داروها مرگبار هستند، هرگز گزارش نشد (ن. ک: فصل ۸، ص ۱۳۰).^۴

دی اتیل استیل بسترول (Diethylstilbestrol)

زمانی پزشکان مطمئن نبودند که آیا می‌توان به‌واسطه‌ی یک استروژن سنتتیک (صناعی) به نام دی اتیل استیل بسترول (یا به اختصار DES)، به زنان بارداری که پیش از این سابقه سقط جنین و مرده‌زایی داشته‌اند، کمک کرد یا خیر. برخی پزشکان این دارو را تجویز می‌کردند و برخی اعتقادی به آن نداشتند. DES در اوایل دهه ۱۹۵۰ میلادی (اوایل دهه ۱۳۳۰ شمسی) محبوب شد و تصور بر این بود که نقص عملکرد جفت را، که معتقد بودند منجر به وقوع این مشکلات می‌شود، بهبود می‌بخشد. افرادی که از آن

استفاده می‌کردند، با اطلاع از زنانی با سابقهٔ مرده‌زایی قبلی که پس از درمان با DES کودک زنده به دنیا آورده بودند، تشویق به ادامهٔ مصرف می‌شدند؛ برای مثال، یک متخصص زنان و زایمان، این دارو را برای خانمی که دو نوزاد مرده به دنیا آورده بود، از اوایل حاملگی تجویز کرد. این بارداری منجر به تولد نوزاد زنده شد. در بارداری چهارم بیمار، متخصص زنان از تجویز DES برای وی امتناع کرد؛ با این استدلال که توانایی «طبیعی» زن برای تولد نوزاد زنده ممکن است در طول این دوره بهبود یافته باشد، اما کودک به دلیل «نارسایی جفتی» در رحم مادر درگذشت؛ بنابراین در طول بارداری‌های پنجم و ششم، متخصص زنان و خود بیمار هیچ تردیدی نداشتند که DES باید دوباره مصرف شود و هر دو بارداری منجر به تولد نوزادان زنده شد. هم متخصص زنان و هم بیمار به این نتیجه رسیدند که DES دارویی مفید است. متأسفانه، صحت این نتیجه‌گیری که تنها بر مبنای روایت‌های موردی بود، هیچ‌گاه در آزمون‌های بی‌طرفانه ثابت نشد. در طول مدتی که این زن تحت مراقبت قرار داشت، مطالعات بدون سوگیری و بی‌طرفانه‌ای در حال انجام بود، اما هیچ شواهدی مبنی بر مفید بودن DES یافت نشد.^۵

اگرچه هیچ شواهدی برخاسته از آزمایش‌های بی‌طرفانه وجود نداشت که DES در پیشگیری از تولد نوزادان مرده مفید بوده است، داستان این دارو به همین‌جا ختم نشد. بیست سال بعد، پس از مشاهدات مادر یک زن جوان مبتلا به سرطان نادری از واژن، شواهدی از عوارض جانبی مضر DES پدیدار شدند. برای این مادر در دوران بارداری DES تجویز شده بود و او اشاره کرد که ممکن است سرطان دخترش ناشی از این دارو بوده باشد.^۶ این بار، این مشاهده درست بود، اما مهم‌تر از آن، این بار «نشان داده شد» که مشاهده درست است. از آن زمان به بعد، در مطالعات متعدد، طیف وسیعی از عوارض جانبی جدی DES را، هم در میان مردان و هم در میان زنانی که پیش از تولد در معرض DES قرار گرفته بودند، نشان داده شد. این عوارض نه‌تنها افزایش موارد سرطان‌های نادر، بلکه دیگر ناهنجاری‌های سیستم تولید مثل را شامل می‌شد.

زمانی که اعلام شد DES نباید در دوران بارداری استفاده شود، چندین میلیون نفر در معرض این دارو قرار گرفته بودند. با دانستن آن چه ما اکنون می‌دانیم، اگر پزشکان در دههٔ ۱۹۵۰ میلادی (دهه ۱۳۳۰ شمسی) از مطمئن‌ترین شواهد پژوهشی موجود برای DES استفاده کرده بودند، کمتر آن را تجویز می‌کردند؛ زیرا این مسئله هیچ‌وقت

اثبات نشد که DES برای مواردی که تجویز می‌شد، مؤثر بوده است. متأسفانه، فقدان شواهدی از مزیت دارو به‌میزان گسترده‌ای نادیده گرفته شده بود.^۷

درمان جایگزینی هورمون (HRT)

در خانمهایی که در دوران یائسگی به سر می‌برند، درمان جایگزینی هورمون (Hormone Replacement Therapy یا به‌اختصار HRT) در کاهش گرگرفتگی‌های ناراحت‌کننده‌ای که معمولاً دچار آن می‌شوند، بسیار مؤثر است. همچنین شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد این درمان می‌تواند به پیشگیری از یوکی استخوان (نازک‌شدن استخوان) کمک کند. در این میان، به‌تدریج تأثیرات مفید بیشتری برای HRT مانند پیشگیری از حمله‌های قلبی و سکنه مغزی مطرح شد. به‌دلیل وجود این ادعاها و مزایای دیگر، میلیون‌ها زن به توصیه پزشک معالجه‌شان زمان بیشتری از HRT استفاده کردند؛ هرچند پایه و اساس این ادعاها بسیار ضعیف بود.

شما فقط سکنه قلبی را در نظر بگیرید. در طول بیش از ۲۰ سال به زنان گفته شد که HRT خطر ابتلای آن‌ها به سکنه قلبی را کاهش خواهد داد؛ درواقع این توصیه بر مبنای نتایج مطالعات دارای سوگیری (غیر بی‌طرفانه) به‌دست آمده بود (ن. ک: فصل ۱ و ۶). سپس در سال ۱۹۹۷ میلادی (۱۳۷۶ شمسی)، پژوهشگرانی از فنلاند و انگلستان نتایج مطالعاتی را که روش اجرای مناسبی داشتند، به‌صورت نظام‌مند مرور کردند و هشدار دادند که شاید این توصیه اشتباه باشد.^۸ آن‌ها دریافتند HRT بیماری‌های قلبی را کاهش نمی‌دهد و حتی ممکن است سبب افزایش آن شود، اما برخی مفسران برجسته این نتیجه‌گیری را رد کردند. در حال حاضر، دو کارآزمایی بزرگ که روشی صحیح داشتند، این نتایج تجربی را تأیید کرده‌اند. اگر هنگام معرفی اولیه HRT تأثیرات آن به‌خوبی ارزیابی می‌شد و زنان اطلاعات غلطی نمی‌گرفتند، بسیاری از آن‌ها دچار مرگ زودرس نمی‌شدند، اما این مسئله به اینجا ختم نشد؛ در حال حاضر نیز HRT خطر سکنه مغزی و ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد.^۹ به‌طور کلی HRT همچنان درمانی ارزشمند برای زنان مبتلا به علائم یائسگی است.^{۱۰} با این حال متأسفانه تبلیغ وسیع این روش درمانی تنها به کاهش خطر سکنه قلبی و مغزی اختصاص داشت. هرچند احتمال افزایش این بیماری‌ها در حد متوسط است، به‌دلیل تجویز گسترده HRT تعداد کل زنان مبتلا بسیار زیاد خواهد بود.

سردرگمی بیماران عجیب نیست

در ژانویه سال ۲۰۰۴ میلادی (دی‌ماه ۱۳۸۲ شمسی) بیماری که تحت عمل هیسترکتومی قرار گرفته بود، این نامه را به نشریه علمی *لنست* (The Lancet) نوشت:

«من در سال ۱۹۸۶ میلادی (۱۳۶۵ شمسی) به دلیل ابتلا به فیبروئید، تحت هیسترکتومی قرار گرفتم. جراح تخمدان‌های من را خارج کرد و متوجه شد من اندومترئوز نیز دارم. از آنجا که آن زمان ۴۵ ساله بودم و به‌زودی دچار یائسگی می‌شدم، تحت درمان جایگزینی هورمون (HRT) قرار گرفتم. در سال اول، استروژن‌های کونژوگه (Premarin) مصرف کردم، اما از سال ۱۹۸۸ تا ۲۰۰۱ میلادی (۱۳۶۷ تا ۱۳۸۰ شمسی) هر ۶ ماه به کمک عمل جراحی، ایمپلنت استروژن دریافت می‌کردم. همیشه دربارهٔ این درمان کمی مردد بودم؛ زیرا احساس می‌کردم بعد از عمل جراحی، کنترل هیچ‌چیز را ندارم. همچنین بعد از سال‌ها، دچار سردردهای زیادی می‌شدم، اما غیر از این موارد، احساس بسیار خوبی داشتم؛ با این حال جراحم به من اطمینان می‌داد که HRT مزایای بسیاری دارد و برای من مناسب است. با گذشت زمان، مزایای بیشتری از HRT گزارش شد و برخلاف سال‌های اولیه مصرف آن دیگر تنها یک داروی زینتی نبود و برای قلب، پوکی استخوان و تا حدودی مقابله با سکنه مغزی کارایی داشت. به نظر می‌رسید جراحم روزبه‌روز شواهد بیشتری دربارهٔ مزایای استفاده از HRT به دست می‌آورد.

جراح من در سال ۲۰۰۱ بازنشسته شد و من به پزشک خدمات ملی سلامت (NHS) مراجعه کردم. عجب شوکی! نظر او دقیقاً بر خلاف جراح خصوصی‌ام بود - که بهتر است HRT را کنار بگذارم؛ این درمان ممکن بود خطر ابتلا به بیماری قلبی، سکنه مغزی و سرطان پستان را افزایش دهد و علت سردردهای من هم همین دارو بود. من یک ایمپلنت دیگر انجام دادم و برای مدت کوتاهی تحت درمان با پرمارین بودم، اما پس از آن حدود ۸ ماه از HRT استفاده نکردم. پزشک تصمیم‌گیری درمورد ادامهٔ درمان را به عهدهٔ خودم گذاشت. من خیلی گیج شده بودم...

درک نمی‌کردم که چطور ممکن است HRT و تمام مزایای فوق‌العادهٔ آن، در چنین زمان کوتاهی تغییر کند. چطور فرد غیرمتخصصی مانند من می‌تواند به‌درستی تصمیم‌گیری کند؟ من ساعات زیادی به این موضوع کردم که آیا با وجود اینکه تا به حال دچار عوارض زیادی نشده‌ام، باید درمان HRT را ادامه دهم یا خیر. من درمورد کل مسئله بسیار گیج شده‌ام و مطمئن هستم که زنان دیگر هم همین احساس را دارند».

Huntingford CA. Confusion Over Benefits of Hormone Replacement Therapy (*Lancet*, 2004: 363- 332).

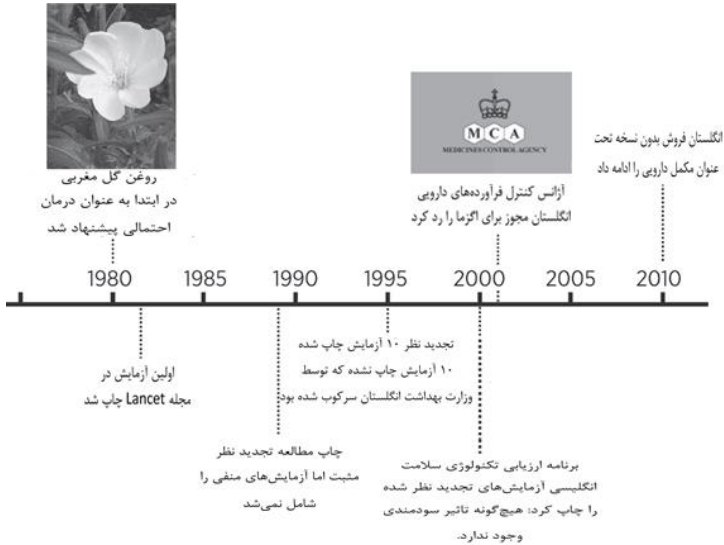
کاربرد روغن گل مغربی (evening primrose oil) برای اگزما

حتی اگر درمان‌هایی که به‌اندازه کافی ارزیابی نشده‌اند مضر یا کشنده نباشند، پول و سرمایه را هدر می‌دهند. اگزما نوعی بیماری پوستی آزاردهنده و تأثیرگذار بر کودکان و بزرگسالان است. این ضایعات پوستی ناخوشایندند و خارش زیادی ایجاد می‌کنند. اگرچه استفاده از کرم‌های استروئیدی در این بیماری تأثیرگذار بود، نگرانی‌هایی درباره عوارض جانبی این کرم‌ها، مثل نازک شدن پوست وجود داشت. در اوایل دهه ۱۹۸۰ میلادی، (اوایل دهه ۱۳۶۰ شمسی)، یک عصاره روغن گیاهی طبیعی - روغن گل مغربی - به‌عنوان جایگزینی با عوارض جانبی کمتر مطرح شد.^{۱۱} این روغن حاوی اسید چرب ضروری به نام گاما-لینولئیک اسید (GLA) بود و دلایلی ظاهراً منطقی نیز برای استفاده از آن وجود داشت؛ برای مثال مسیری که در آن GLA درون بدن تغییر شکل می‌یابد (متابولیزه) در بیماران مبتلا به اگزما اختلال ایجاد می‌کند؛ بنابراین مصرف مکمل‌های GLA تأثیرگذار است. در این میان، روغن گل‌گاوزبان (borage oil) که به روغن گل ستاره‌ای هم مشهور است، مقادیر بالاتری از GLA دارد و استفاده از آن برای اگزما توصیه شده است.

به نظر می‌رسید که GLA خطری نداشت، اما تأثیرگذاری آن مشخص نبود. مطالعات متعددی که در این باره صورت گرفت، نتایج متناقضی داشت و شواهد منتشرشده به‌شدت متأثر از مطالعاتی بود که با حمایت مالی شرکت‌های تولیدکننده مکمل‌ها انجام شده بود. در سال ۱۹۹۵ میلادی (۱۳۷۴ شمسی) وزارت بهداشت انگلستان از پژوهشگرانی که با تولیدکنندگان روغن گل مغربی ارتباط نداشتند، درخواست کرد تا مروری از ۲۰ مطالعه منتشرشده و منتشرنشده را بررسی کنند. آن‌ها شواهدی از مزایای این گیاه به دست نیاوردند. این وزارتخانه به‌دلیل مخالفت تولیدکنندگان دارو هیچ‌گاه گزارش مذکور را عمومی نکرد، اما پنج سال بعد نتایج مروری نظام‌مند درباره روغن گل مغربی و روغن گل‌گاوزبان نشان داد در بزرگ‌ترین و کامل‌ترین مطالعات، هیچ شواهد قانع‌کننده‌ای مبنی بر اثربخشی این درمان‌ها وجود ندارد.^{۱۲}

مسئله دیگر این بود که شاید GLA تنها در دوزهای بسیار بالا اثر داشت. در سال ۲۰۰۳ میلادی (۱۳۸۲ شمسی) این ادعا از طریق کارآزمایی بی‌طرفانه‌ای که با دقت انجام شده بود، رد شد.^{۱۳} زمانی که این نتایج انتشار یافت، آژانس کنترل فرآورده‌های

دارویی بریتانیا (MCA) که بعدها به آژانس تنظیم مقررات فرآورده‌های دارویی و مراقبت‌های سلامت (MHRA) تبدیل شد، در اکتبر سال ۲۰۰۲ میلادی (مهر سال ۱۳۸۱ شمسی) مجوزهای تولید دو محصول عمده روغن گل مغربی را پس گرفت؛ زیرا شواهدی مبنی بر اثربخشی آن‌ها وجود نداشت.



بازه زمانی شواهد استفاده از روغن گل مغربی برای درمان اگرما

از آنجا که نگرانی خاصی دربارهٔ ایمن بودن روغن گل مغربی وجود ندارد، این محصول هنوز به‌عنوان یک «مکمل غذایی» برای شرایط مختلف بدون نیاز به نسخه و به‌طور گسترده در دسترس است. با توجه به استفاده از این گیاه برای درمان اگرما، ادعاهایی اثربخش با عباراتی مبهم بیان می‌شود؛ مانند اینکه «افراد دچار اگرما ممکن است تسکین یابند»، «این گیاه ممکن است مفید باشد» و «این گیاه خواص دارویی خاصی دارد که ممکن است به عنوان یک ضد التهاب برای بیماری‌هایی مانند اگرما عمل کند» در لفافه بیان می‌شوند.

نکات کلیدی

- ۱) باید توجه داشت که هیچ دیدگاه و نظر تخصصی وجود ندارد که راهنمای مطمئنی برای یافتن درمان‌های ایمن و مؤثر باشد.
- ۲) تنها به‌دلیل اینکه یک درمان «تثبیت‌شده» است، به این معنا نیست که فایده آن بیشتر از زیانش است.

حتی اگر بیماران به‌دلیل درمان‌هایی که به مقدار کافی آزمایش نشده‌اند، دچار مشکل نشوند، ممکن است منابع فردی و اجتماعی از بین برود.

فصل ۳

درمان بیشتر همیشه بهترین نیست

این تصور که اگر درمانی مفید باشد، پس استفاده بیشتر از آن بهتر است، صحت ندارد؛ زیرا ممکن است استفاده بیشتر نتیجه بدتری داشته باشد. در این میان، یافتن «دوز مناسب» که مزایای آن حداکثر و تأثیرات نامطلوبش (عوارض جانبی) حداقل باشد — چالشی مشترک برای همه درمان‌هاست. هرچه دوز افزایش یابد، آثار مفید آن به میزان حداکثر ثابت می‌رسند، اما عوارض جانبی معمولاً افزایش می‌یابند؛ بنابراین استفاده بیشتر ممکن است فایده واقعی را کاهش دهد، یا حتی سبب آسیب کلی شود؛ برای مثال می‌توان به داروهای مدر (دیورتیک‌ها) اشاره کرد که در دوزهای پایین سبب کاهش فشارخون می‌شوند و عوارض جانبی اندکی دارند. دوز بالاتر آن‌ها فشارخون را کمتر نمی‌کند، اما عوارض ناخواسته‌ای مانند دفع بیش‌ازحد ادرار، ناتوانی جنسی و افزایش قند خون را به دنبال دارد. آسپرین نیز در دوزهای پایین — یک‌چهارم تا نصف یک قرص استاندارد در هر روز — به پیشگیری از بروز سکته مغزی کمک می‌کند و عوارض جانبی بسیار کمی دارد. چند قرص آسپرین در روز ممکن است سردرد را تسکین دهد، اما از سکته‌های مغزی بیشتر جلوگیری نخواهد کرد و خطر ابتلا به زخم معده را افزایش خواهد داد. باید توجه داشت که اصل دوز مناسب فراتر از درمان دارویی است و در بسیاری از درمان‌های دیگر، از جمله جراحی گسترش یافته است.

ما این کارها را انجام می‌دهیم؛ زیرا...

«ما [پزشکان] برخی کارها را به این دلیل انجام می‌دهیم که نمی‌خواهیم از پزشکان دیگر متفاوت باشیم، یا شاید همان‌طور آموزش دیده‌ایم [معلمان، همکاران و دستیاران (پزشکان جوان‌تر)] به ما آموزش داده‌اند یا مجبور به انجام آن شده‌ایم [استادان، مدیران، قانون‌گذاران و تنظیم‌کنندگان دستورالعمل‌ها ما را مجبور کرده‌اند] و فکر می‌کنیم باید آن‌ها را انجام دهیم؛ یا شاید به این دلیل که بیمار این‌طور می‌خواهد، یا به دلیل انگیزه‌های بیشتر [ویزیت‌ها و آزمون‌های غیرضروری به‌ویژه از سوی پزشکان روش‌گرا (procedure oriented physicians)] فکر می‌کنیم باید این کار را انجام دهیم. شاید هم دلیل ما ترس از نظام حقوقی و میزان باشد و به اصطلاح باید هم‌رنگ جماعت شویم، یا چون به زمان بیشتری نیاز داریم [تا بگذاریم طبیعت کارش را انجام دهد] باید این کار را انجام دهیم. درنهایت و از همه شایع‌تر اینکه ما باید کاری را انجام دهیم [توجیه] و نمی‌توانیم قضاوت صحیحی داشته باشیم، پس این کار را می‌کنیم».

Parmar MS. We Do Things Because (Rapid Response). *BMJ*. Posted 1 March 2004 at www.bmj.com.

درمان‌های تهاجمی برای سرطان پستان

درمان‌هایی که برای سرطان پستان - بیشتر در اخبار - حمایت می‌شوند، درس‌های بسیار ارزشمندی را درباره‌ی خطرات این فرضیه که درمان‌های شدیدتر لزوماً سودمند هستند، ارائه می‌دهند. در طول قرن ۲۰ و تا قرن ۲۱ میلادی (قرن ۱۳ و ۱۴ شمسی)، زنان مبتلا به سرطان پستان، به‌دنبال برخی درمان‌های بسیار تهاجمی و آزاردهنده بودند و متحمل این درمان‌ها می‌شدند. شدت بعضی از این درمان‌ها - جراحی و دارویی - به‌مراتب بیشتر از میزان مورد نیاز برای مقابله با این بیماری بود، اما بی‌شک این درمان‌ها برای برخی بیماران و پزشکان آن‌ها محبوب بود. بیماران متقاعد شده بودند که هر قدر درمان رادیکال‌تر یا سمی‌تر باشد، ممکن است غلبه بر بیماری بیشتر شود. در این میان، پزشکان و بیمارانی که آمادگی به چالش کشیدن دیدگاه‌های مرسوم درباره‌ی این بیماری را داشتند، زمان زیادی برای تغییر باورهای اشتباه خود صرف کردند. آن‌ها مجبور بودند شواهد مطمئنی برای رهایی از این باور غلط که «بیشتر، بهتر است» ایجاد کنند و در این میان، از تمسخر هم‌تایان خود و مقاومت

پزشکان برجسته نیز در امان نبودند.

امروزه، ترس همراه با اعتقاد به اینکه «بیشتر باید بهتر باشد» هنوز هم بر انتخاب‌های درمانی تأثیرگذار است؛ حتی زمانی که هیچ شواهدی از مزایای آن‌ها دربارهٔ رویکردهای ساده‌تر وجود ندارد و جایی که آسیب‌های شناخته‌شده، از جمله امکان مرگ ناشی از خود درمان، قابل توجه است؛ برای مثال، این طرز فکر همچنان برخی بیماران و پزشکان آن‌ها را برای انتخاب جراحی «سنتی» قطع عضو تشویق می‌کند. برخی بیماران، حتی زمانی که درمان‌های ساده‌تر کافی است، شیمی‌درمانی با دوز بالا و همراه با عوارض جانبی ناخوشایند و دردناک آن مانند هرسپتین را انتخاب می‌کنند که ممکن است سبب مشکلات جدی قلبی شود (فصل ۱)، اما این امر چطور امکان‌پذیر است؟

درمان بیشتر همیشه بهترین نیست

«برای بیماران سرطانی در حال درمان، باور این موضوع بسیار آسان است که درمان بیشتر نتایج بهتری دارد. به‌منظور محافظت بیماران از خطر غیر ضروری و عوارض جانبی زودرس یا دیر هنگام درمان‌های تهاجمی قابل اجتناب، کارآزمایی‌های تصادفی‌شده که درمان‌های شدید را با درمان‌هایی با شدت کمتر مقایسه می‌کنند، ضروری است. این مقایسه اخلاقی است؛ زیرا افرادی که از مزیت احتمالی بهره‌مند نشدند، از آسیب غیر ضروری احتمالی محافظت شدند - و هیچ‌کس نمی‌داند که در پایان چه رخ می‌دهد.»

Brewin T in Rees G, Ed. *The Friendly Professional: Selected Writings of Thurstan Brewin*. Bognor Regis: Eurocommunica, 1996.

عمل جراحی قطع عضو

تا اواسط قرن بیستم، جراحی، درمان اصلی سرطان پستان به شمار می‌آمد؛ زیرا اعتقاد بر این بود که این بیماری آرام و منظم پیشرفت می‌کند و برای مثال از توموری در پستان به غدد لنفاوی موضعی در زیر بغل انتشار می‌یابد. در نتیجه، این استدلال وجود داشت که هر چقدر عمل جراحی برای تومور رادیکال‌تر و سریع‌تر باشد، شانس توقف گسترش سرطان بیشتر می‌شود. درمان به کمک جراحی یا درمان «موضعی» وسیع

جراحی روی پستان یا نزدیکی آن انجام می‌شد. در واقع، ماستکتومی رادیکال شامل برداشتن بخش زیادی از عضلات قفسه سینه و بافت غدد لنفاوی از زیر بغل و همچنین خود پستان بود.

با وجود این، به اعتقاد برخی متخصصان سرطان پستان، عمل‌های گسترده جراحی قطع عضو، تأثیری بر میزان مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پستان نداشت؛ بنابراین آن‌ها نظریه متفاوتی ارائه دادند و بیان کردند سرطان پستان به جای پخش شدن از پستان در سراسر غدد لنفاوی مجاور، از ابتدا یک بیماری سیستمیک (گسترده) بوده است؛ به عبارت دیگر، از دیدگاه آن‌ها زمانی که توده در پستان شناسایی شده است، سلول‌های سرطانی باید در جایی دیگر از بدن نیز از قبل وجود داشته باشند؛ از این رو آن‌ها پیشنهاد دادند که برداشتن تومور با حاشیه کافی از بافت طبیعی، همراه با یک دوره پرتودرمانی موضعی، هم برای زنان مناسب‌تر خواهد بود و هم ممکن است به اندازه جراحی رادیکال مؤثر باشد. معرفی «درمان‌های سیستمیک» در این زمان (درمان‌هایی که بر تولید یا پیشرفت سلول‌های سرطانی به دیگر نقاط بدن اثرگذارند) مبتنی بر این نظریه جدید در مورد گسترش سرطان پستان بود. در این میان، پزشکان از عمل جراحی محدودتری حمایت کردند که لامپکتومی (lumpectomy) نام دارد. این عمل شامل برداشتن تومور و حاشیه‌ای از بافت طبیعی اطراف آن است. این عمل با پرتودرمانی و در برخی زنان با شیمی‌درمانی همراه است. طرفداران لامپکتومی در مقایسه این رویکرد جدید با جراحی رادیکال با مقاومت مواجه شدند. برخی پزشکان به یکی از روش‌ها اعتقاد داشتند، اما بیماران مصرانه خواهان یکی از درمان‌ها بودند؛ در نتیجه تأخیر طولانی مدتی در تولید شواهد قاطع و حیاتی درباره مزایا و معایب درمان پیشنهادی جدید در مقایسه با درمان قدیمی به وجود آمد. در نهایت و با وجود مشکلات موجود، جراحی رادیکال از سوی دو گروه به چالش کشیده شد؛ جراحانی که تمایل نداشتند کاری را ادامه دهند که مزایای مطمئنی برای بیماران‌شان دارد و هم زنانی که نمی‌خواستند تحت جراحی‌های قطع عضو قرار بگیرند.

در اواسط دهه ۱۹۵۰ میلادی (دهه ۱۳۳۰ شمسی)، جورج کرایل (George Crile)، جراح آمریکایی، نگرانی‌های خود را درباره روش «بیشتر بهتر است» با جامعه مطرح کرد. به باور او، هیچ شیوه دیگری وجود نداشت تا پزشکان دیدگاهی انتقادی به

این مسائل داشته باشند؛ در نتیجه وی نگرانی‌های خود را در مقاله‌ای در مجله غیر تخصصی *Life* مطرح کرد.^۱ او به نکته‌ی درستی اشاره کرد: این بحث در حرفه‌ی پزشکی، به‌جای محدود شدن به محافل علمی، در حال حاضر در دسترس عموم قرار گرفته است. در این میان، جراح دیگری به ناک برنارد فیشر (Bernard Fisher) با همکاری متخصصان سایر رشته‌ها مجموعه‌ای از آزمایش‌های دقیق برای مطالعه‌ی زیست‌شناسی سرطان را طراحی کرد. براساس نتایج آن‌ها، سلول‌های سرطانی حتی قبل از اینکه سرطان اولیه کشف شود، ممکن است حرکت گسترده‌ای از طریق جریان خون داشته باشند؛ بنابراین اگر پیش از این سرطان در نقاط دیگر بدن وجود داشته باشد، عمل جراحی تهاجمی بی‌معناست.

ماستکتومی رادیکال کلاسیک (هالستد)

ماستکتومی رادیکال که ویلیام هالستد (William Halsted) در اواخر قرن ۱۹ میلادی (قرن ۱۲ شمسی) آن را ابداع کرد، رایج‌ترین عمل برای درمان سرطان پستان تا ربع سوم قرن بیستم میلادی (اواسط قرن ۱۴ شمسی) بود. در این روش، جراح افزون بر برداشتن همه‌ی پستان، عضله‌ی پکتورالیس ماژور را که پوشاننده‌ی دیواره‌ی قفسه‌ی سینه است، قطع می‌کرد. همچنین عضله‌ی پکتورالیس مینور نیز که کوچک‌تر است برداشته می‌شد تا جراح دسترسی آسان‌تری به زیر بغل (آگزین) و خارج کردن غدد لنفاوی و چربی اطراف آن داشته باشد.

ماستکتومی‌های رادیکال وسیع

این باور که «بیشتر، بهتر است» جراحان طرفدار روش رادیکال را به جراحی‌های شدیدتر و گسترده‌تر هدایت می‌کند. در این نوع جراحی‌ها، زنجیره‌ای از گره‌های لنفاوی زیر ترقوه و غدد پستانی داخلی زیر استخوان جناغ نیز برداشته می‌شوند. برای رسیدن به این غدد پستانی، چند دنده برداشته شده و استخوان جناغ با اسکنه (Chisel) شکافته می‌شود. برخی جراحان حتی بازوی سمت آسیب‌دیده را برداشته و برای سرکوب تولید هورمون‌هایی که به باور آن‌ها « محرک » گسترش تومور است، انواع غدد سراسر بدن (آدرنال، هیپوفیز، تخمدان) را خارج کردند. در این میان، اگر زنی از این عمل نجات می‌یافت، قفسه‌ی سینه‌ی او به‌شدت دچار نقصی

می‌شد که پنهان کردن آن زیر هر لباس دشوار بود. اگر عمل جراحی در سمت چپ انجام می‌شد، تنها لایه نازک پوست برای پوشاندن قلب باقی می‌ماند.

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.

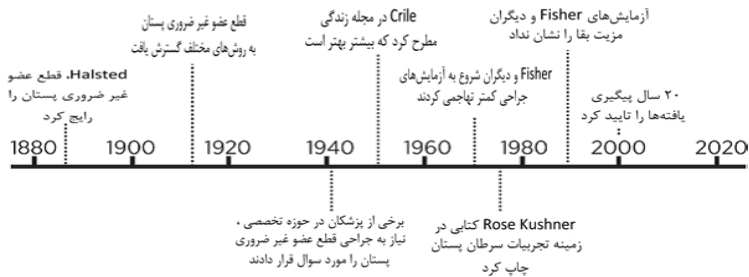
در حالی که کرایل از قضاوت بالینی خود برای حمایت و به‌کارگیری درمان‌های موضعی کم‌تر رادیکال استفاده می‌کرد، فیشر و گروه دیگری از محققان که هر روز به تعداد آن‌ها اضافه می‌شد، در رویکردی رسمی‌تر و جدی‌تر، به این موضوع می‌پرداختند. آن‌ها به دنبال اثبات یا رد ارزش عمل جراحی رادیکال از طریق کارآزمایی‌های تصادفی با بهترین روش و بدون سوگیری (بی‌طرفانه) بودند (ن. ک: فصل ۶). به استدلال آن‌ها، با چنین مطالعاتی جامعه پزشکی و عموم مردم ممکن است به برتری یک روش بر روشی دیگر متقاعد شوند. در سال ۱۹۷۱ میلادی (۱۳۵۰ شمسی)، فیشر به‌صراحت اعلام کرد که جراحان برای بررسی تئوری‌های خود از طریق انجام این کارآزمایی‌ها مسئولیت اخلاقی دارند. بی‌شک پیگیری بیست‌ساله کارآزمایی‌های فیشر - با سنجش خطر مرگ زودرس - نشان داد که ماستکتومی رادیکال در مقایسه با لامپکتومی و به‌دنبال آن پرتودرمانی هیچ مزیت قابل‌اثباتی ندارد.^۲

پژوهشگران کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی‌شده (ن. ک: فصل ۶) را در سایر کشورها برای مقایسه درمان حفظ پستان با ماستکتومی رادیکال انجام دادند؛ برای مثال هدلی اتکینز (Hedley Atkins) و همکاران او در انگلستان در اوایل دهه ۱۹۶۰ میلادی (اوایل دهه ۱۳۴۰ شمسی) و پس از آن‌ها ورونسی (Veronesi) و همکاران در ایتالیا به مقایسه این درمان پرداختند. نتایج این مطالعات تأییدکننده نتایج فیشر بود که تأیید می‌کرد هیچ شواهدی مبنی بر اینکه ماستکتومی رادیکال منجر به طول عمر بیشتر می‌شود، وجود ندارد، حتی پس از ۲۰ سال پیگیری.^۳ کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی‌شده دیگری در سوئد، ایتالیا، انگلستان و آمریکا برای مقایسه اشکال مختلف دیگری از درمان (مانند پرتودرمانی پس از عمل جراحی در مقایسه با عمل جراحی به‌تنهایی و شیمی‌درمانی‌های کوتاه‌مدت در مقایسه با بلندمدت) انجام شد.

تخصیص تصادفی؛ یک توضیح ساده

«تصادفی سازی کردن، به حداقل رساندن سوگیری و اطمینان یافتن از این امر است که بیماران در هر گروه درمانی در همه عوامل شناخته شده و ناشناخته تا حد ممکن مشابه هستند. این موضوع به پژوهشگر اطمینان خواهد داد که هرگونه تفاوت در پیامدهای مورد نظر میان دو گروه، ناشی از تفاوت اثر درمان است و هیچ تفاوتی میان بیماران دریافت کننده هریک از درمان ها وجود ندارد. آنچه بیان شد این احتمال را از بین می برد که یک پزشک، آگاهانه یا ناآگاهانه، درمانی را به عده خاصی از بیماران و درمان دیگر را به گروه دیگری از بیماران اختصاص می دهد، یا اینکه عده خاصی از بیماران یک درمان و گروه دیگر درمان دیگری را انتخاب می کنند».

Harrison J. *Presentation to Consumers' Advisory Group For Clinical Trials*, 1995.



چالش رویکرد «بیشتر بهتر است» در جراحی سرطان پستان

به طور کلی، نتایج کارآزمایی های اولیه و مطالعات آزمایشگاهی دقیق از این نظریه حمایت کردند که سرطان پستان در واقع یک بیماری سیستمیک است و سلول های سرطانی نیز پیش از آنکه توده های در پستان شناسایی شود، از راه جریان خون گسترش می یابند.^۴ در این میان، پزشکان بیشتری در سراسر جهان، به دلیل وجود شواهد

روزافزون متقاعد شدند که ضرر جراحی رادیکال از منفعت آن بیشتر است. در آخرین دهه‌های قرن بیستم میلادی (تا پایان دهه ۱۳۷۰ شمسی)، نگرش بیماران و عموم مردم نیز تغییر کرد. با تلاش‌های فعالان حقوق بیماران از جمله «رز کوشنر» (Rose Kushner) رهبر این مسئله (ن. ک: فصل ۱۱) در آمریکا و در کشورهای دیگر، گروه‌های بیماران با آگاهی بهتر از این مسئله، برای به چالش کشیدن رویکرد «بیشتر، بهتر است» در جراحی و پدرسالاری پزشکی که با آن هم‌سویی دارد، از اقصی نقاط جهان گرد هم آمدند. فعالیت گسترده بیماران و متخصصان سلامت، افراط در جراحی در قدیم را - تقریباً در همه‌جا - به‌شکلی مؤثر به چالش کشید؛ با این حال، هنوز هم برخی گزارش‌ها از جراحی قطع غیرضروری پستان حکایت دارند؛ برای مثال در سال ۲۰۰۳، بیش از ۱۵۰ جراحی رادیکال پستان در ژاپن انجام شد.^۵

تا سال ۱۹۸۵ میلادی، (۱۳۶۴ شمسی)، حجم گسترده‌ای از کارآزمایی‌های سرطان پستان در تمام جنبه‌های درمانی سبب شده بود که افراد درباره نتایج آن‌ها به‌روز نباشند. برای حل این مشکل، «ریچارد پتو» (Richard Peto) و همکارانش در آکسفورد، همه یافته‌های کارآزمایی‌ها را در اولین مجموعه از مرورهای نظام‌مند جمع‌آوری کردند (ن. ک: فصل ۸).^۶ در حال حاضر این مرورها درباره درمان‌های سرطان پستان به‌روزرسانی شده است و به‌طور منظم منتشر می‌شود.^{۷، ۸}

پیوند مغز استخوان

باید توجه داشت که کنار گذاشتن جراحی قطع عضو به معنای پایان ذهنیت «بیشتر، بهتر است» نبود و ما از تحقق این امر بسیار دور هستیم. در دو دهه پایانی قرن بیستم، رویکرد درمانی جدید، شامل شیمی‌درمانی با دوز بالا و متعاقب آن پیوند مغز استخوان یا «نجات سلول بنیادی» (stem cell rescue) معرفی شد. در سال ۱۹۹۹ میلادی، گزارشی در روزنامه نیویورک تایمز استدلال پنهان این رویکرد را به شرح زیر خلاصه کرد:

«پزشکان بخشی از مغز استخوان یا گلبول‌های قرمز خون را از بیمار می‌گیرند و مقدار زیادی داروهای به او سمی می‌دهند؛ تا حدی که مغز استخوان را از بین می‌برد. امید است که دوزهای بالا، سرطان را از بین ببرد و مغز استخوانی که قبلاً از بیمار

گرفته شده، با بازگرداندن به بدن با سرعت کافی رشد کند و بیمار به دلیل عفونت جان خود را از دست ندهد. اهدای مغز استخوان یکی از انواع این روش‌هاست که از مدت‌ها پیش تا کنون، درمان مؤثر سرطان خون بوده است، اما تنها به این دلیل که سرطان در مغز استخوانی قرار دارد که قابلیت جایگزین شدن دارد. استفاده از این درمان برای سرطان پستان استدلالی کاملاً متفاوت و بررسی نشده را شامل می‌شد.^۹

بر این اساس، هزاران زن ناامید، به‌ویژه در آمریکا، تحت این درمان بسیار ناخوشایند قرار گرفتند و از هر ۱۰۰ بیمار پنج نفر آن‌ها بر اثر این رویکرد درمانی، جان خود را از دست دادند. همچنین هزاران دلار صرف این درمان شد و بخشی از این هزینه‌ها را خود بیماران متقبل شدند، اما به دلیل اینکه شواهدی دال بر مفیدبودن این درمان وجود نداشت، برخی بیماران هزینه‌های خود را از شرکت‌های بیمه درمانی دریافت کردند؛ هرچند این شرکت‌ها برای تقبل هزینه تحت فشار قرار گرفته بودند. بسیاری از بیمارستان‌ها و کلینیک‌ها با این اقدام پولدار شدند؛ برای مثال در سال ۱۹۹۸ میلادی (۱۳۷۷ شمسی)، یک شرکت بیمارستانی از طریق مراکز درمانی سرطان وابسته به آن، که خدمات پیوند مغز استخوان ارائه می‌کردند، ۱۲۸ میلیون دلار درآمد کسب کرد. این امر منبعی سودآور برای درآمد و اعتبار پزشکان آمریکایی و بستری غنی برای تهیه مقالات فراهم کرده بود. تقاضای مصرانه بیماران بازار این درمان را پررونق نگاه داشت. رقابت بیمارستان‌های خصوصی آمریکا در این نوع درمان به‌حدی بود که در تبلیغات آن‌ها پیشنهادهای تخفیف قیمت داده می‌شد. در دهه ۱۹۹۰ میلادی، حتی مراکز پزشکی دانشگاهی در آمریکا به جذب بیماران برای کارآزمایی‌های بالینی پرداختند و این درمان را به آن‌ها پیشنهاد دادند. درنهایت اینکه این برنامه‌ها به «منبع سود سرشار» برای خدمات سرطان تبدیل شده بود.

دسترسی نامحدود به چنین درمان‌های اثبات‌نشده‌ای، ضعف دیگری نیز داشت؛ تعداد بیماران در دسترس برای شرکت در کارآزمایی‌های مربوط به مقایسه این نوع درمان‌ها با درمان‌های استاندارد کافی نبود؛ در نتیجه برای رسیدن به پاسخ‌های مطمئن، زمان لازم برای کارآزمایی‌ها نسبت به حد پیش‌بینی شده، بسیار طولانی‌تر بود.

تلاش برای به دست آوردن شواهد بدون سوگیری

پژوهشگران انتظار داشتند ثبت‌نام حدود هزار زن در دو مطالعه در سه سال انجام شود، اما این کار هفت سال زمان برد. ... که خیلی تعجب‌آور نیست ... بیماران در کارآزمایی‌های بالینی، باید رضایت‌نامه را امضا کنند که پیش‌آگهی بد آن‌ها را ابراز می‌کند و بیانگر این است که هیچ شواهدی مبنی بر بهتر بودن پیوندهای مغز استخوان از درمان‌های استاندارد وجود ندارد. برای ورود به کارآزمایی، شما باید با این واقعیت‌ها روبرو شوید که اصلاً آسان نیست. اما اگر بیماری خارج از مطالعه کارآزمایی دارای یک گروه کنترل از بیماران (که به‌عنوان کارآزمایی تصافی شده شناخته می‌شود) پیوند انجام بدهد، پزشکان مشتاق به این درمان ممکن است به او بگویند که پیوند می‌تواند زندگی او را نجات دهد. اگر چه بیماران حق دانستن واقعیت را دارند، طبیعتاً پیش پزشکی که امید آن‌ها را سلب می‌کند، نمی‌روند.

Adapted From Kolata G, Eichenwald K. Health Business Thrives on Unproven Treatment, Leaving Science Behind. *New York Times Special Report*, 2 October 1999.

با وجود مشکلات موجود برای به دست آوردن شواهد بدون سوگیری در مواجهه با چنین فشارهایی، برخی مطالعات کارآزمایی بالینی انجام شد و بررسی نقادانه و دقیق سایر شواهد صورت گرفت. در سال ۲۰۰۴ میلادی، (۱۳۸۳ شمسی)، مرور نظام‌مند نتایج شیمی‌درمانی با دوز بالا که به دنبال آن پیوند مغز استخوان هم انجام شد (درمان عمومی برای سرطان پستان) در مقایسه با شیمی‌درمانی مرسوم، شواهد قانع‌کننده‌ای مبنی بر مفید بودن این درمان نداشت.^{۱۱، ۱۰}

شهامت فکر کردن به مداخله کمتر

باید توجه داشت که بیشتر همیشه بهتر نیست و این پیام همچنان مهم است. امروزه زنان مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک (گسترش یافته)، اشتیاق فراوانی برای دریافت درمان‌هایی مانند هرسپتین دارند (ن. ک: فصل ۱). با این حال در بهترین حالت، این بیماران به کمک هرسپتین فرصت اندکی برای زندگی بیشتر - گاهی چند روز یا چند

درمان بیشتر همیشه بهترین نیست ♦ ۵۳

هفته- در ازای عوارض جانبی یا گاهی حتی مرگ ناشی از خود درمان به دست می‌آورند.^{۱۳،۱۲} این تمایل به درمان بیش‌ازحد در انتهای دیگر طیف سرطان پستان نیز مشهود است؛ برای مثال درمان‌های رادیکال و غیر ضروری در زنان مبتلا به شرایط پیش‌سرطانی، مانند «سرطان درجای مجاری پستان» (DCIS) که به کمک غربالگری پستان تشخیص داده شده است انجام می‌شود (ن. ک: فصل ۴)؛ در حالی که عدم درمان DCIS ممکن است هرگز موجب بروز مشکلی در طول عمر بیمار نشود. در همین حال، نیاز به عمل جراحی معمول برای برداشتن غدد لنفاوی زیر بغل، که با عوارض ناخوشایند و تأثیرگذار بر بازو مانند لنفودما (lymphoedema) همراه است (ن. ک: فصل ۵) چالش‌برانگیز است؛ زیرا به نظر نمی‌رسد که افزودن آن به سایر درمان‌ها سبب بهبود بقای بیمار شود.^{۱۴}

نکته کلیدی

درمان بیش‌تر لزوماً مفید نیست و گاهی ممکن است آسیب‌زننده باشد.

فصل ۴

آیا تشخیص سریع‌تر بهتر است؟

در سه فصل اول، چگونگی آسیب بیماران از درمان‌هایی که به‌اندازهٔ کافی آزموده نمی‌شوند، بیان شد. در این بخش، غربالگری اشخاص به‌ظاهر سالم از نظر علائم اولیه بیماری مد نظر قرار دارد. غربالگری امری بسیار حساسی است؛ از این‌رو باید دانست که چگونه می‌توان از وقوع پیامدهای جدی بیماری بهتر جلوگیری کرد و سالم ماند. در عین حال که غربالگری برای بسیاری از بیماری‌ها مفید است، ممکن است به همان نسبت آسیب‌رسان باشد. در این فصل، با بررسی بیماری‌های گوناگون به این مسئله می‌پردازیم که چرا تشخیص سریع‌تر می‌تواند بهتر باشد؛ البته همیشه این‌گونه نیست؛ باید بدانیم چرا بسیاری از غربالگری‌ها هیچ سودی ندارند و ما از مزایای آن‌ها مطمئن نیستیم. همچنین باید توجه داشت که چگونه بیشتر مزیت‌های غربالگری بیش از حد برجسته شده و مضرات آن‌ها نادیده یا دست‌کم گرفته شده است.

غربالگری؛ تبدیل فرد به بیمار

غربالگری به‌طور اجتناب‌ناپذیری افرادی را که نتیجهٔ آزمایش آن‌ها «مثبت» است، به بیمار تبدیل می‌کند؛ تغییری که به‌صورت ملایم صورت نمی‌گیرد. «اگر بیماری از پزشک درخواست کمک کند، پزشک تا حد توان به او کمک می‌کند. پزشک مسئول نواقص دانش پزشکی نیست، اما چنانچه روش‌های غربالگری را آغاز کند، در شرایط بسیار متفاوتی قرار می‌گیرد. به عقیدهٔ ما،

پزشک باید شواهد قاطعی مبنی بر این داشته باشد که به کمک غربالگری می‌توان تاریخچه طبیعی بیماری را در بیشتر افرادی که تحت غربالگری قرار گرفته‌اند تغییر داد».

Cochrane AL, Holland WW. Validation of Screening Procedures, *British Medical Bulletin* (1971; 27:3-8).

باید توجه داشت که غربالگری افراد سالم هرگز نباید به‌سادگی انجام شود. در این میان، ضعف‌هایی وجود دارد که ما را محتاط‌تر می‌کند. غربالگری یک مداخله پزشکی است و پیشنهاد آن نیز یک مداخله محسوب می‌شود. حتی کسی که تصمیم می‌گیرد غربالگری را رد کند، با این شک و تردید آزردهنده باقی می‌ماند که آیا تصمیم «درستی» گرفته یا خیر - این طبیعت بشر است. عدم ارائه پیشنهاد غربالگری در قدم اول بسیار متفاوت است. در بهترین حالت، غربالگری باید تنها به افراد سالم پیشنهاد شود تا سالم‌بودن آن‌ها اثبات شود، یا در صورت بیماربودن تحت درمان قرار بگیرند؛ البته این مرحله تنها در صورتی انجام می‌شود که شواهد محکمی مبنی بر این وجود داشته باشد که سود غربالگری با هزینه مقرون‌به‌صرفه از ضررش بیشتر است و این فرایند به‌منزله بخشی از یک برنامه باکیفیت و اجرای مناسب ارائه می‌شود.^۱

غربالگری چیزی بیش از یک آزمون «یک‌بار مصرف» است. افرادی که به غربالگری تشویق می‌شوند، نیازمند اطلاعات کافی مرتبط و بدون سوگیری هستند تا بتوانند تصمیم‌گیری کنند و بدانند با چه مشکلی روبه‌رو می‌شوند.^۲ یکی از تفکرات درباره غربالگری این است که این فرایند، آزمونی محسوب می‌شود که با راهبرد مؤثر مدیریتی همراه است.

غربالگری نوروبلاستوما (neuroblastoma)

غربالگری نوروبلاستوما (نوعی سرطان نادر که در کودکان خردسال بروز می‌کند) از بسیاری جهات آموزنده است. این تومور بر سلول‌های عصبی بخش‌های گوناگون بدن تأثیرگذار است. بقای کودکان مبتلا به این بیماری، به عوامل متنوعی بستگی دارد؛ مانند سن کودک و اینکه کدام بخش از بدن تأثیرپذیر است و گسترش تومور هنگام

آیا تشخیص سریع‌تر بهتر است؟ ♦ ۵۷

تشخیص چه مقدار است. در کودکانی که هنگام تشخیص بیماری یک تا چهار سال دارند، احتمال زنده ماندن تا پنج سال بعد ۵۵ درصد است (بقای کلی پنج‌ساله).^۳ نوروبلاستوما از محدود سرطان‌هایی است که گاهی بدون درمان به‌طور کامل از بین می‌رود و این پدیده پسرفت خودبه‌خودی نامیده می‌شود.^۴

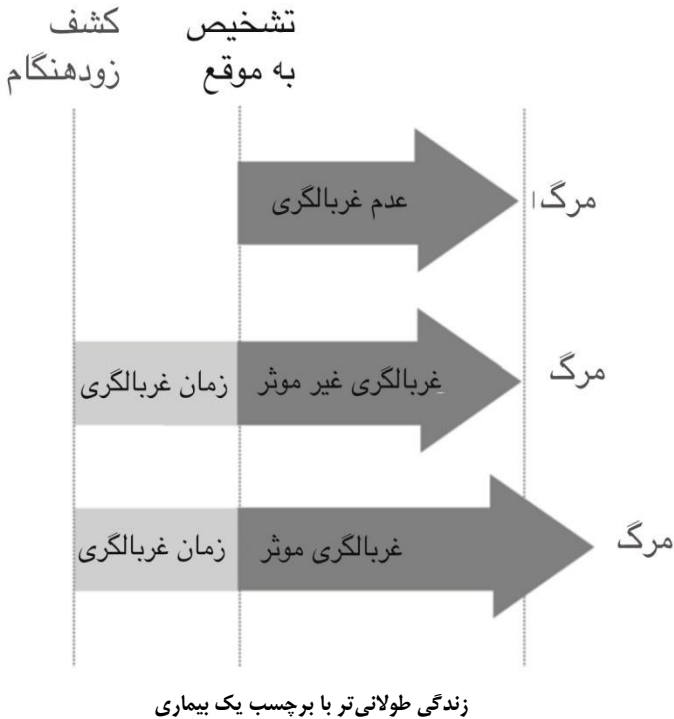
چهار دلیل برای غربالگری نوروبلاستوما وجود دارد: ۱) کودکانی که کمتر از یک سال دارند و به این بیماری مبتلا شده‌اند، آیندهٔ بهتری داشتند؛ ۲) شرایط کودکان مبتلا به بیماری پیشرفته، بدتر از کودکانی است که در مرحلهٔ آغازی بیماری بودند؛ ۳) آزمون غربالگری ساده و ارزان برای تشخیص این بیماری، خشک کردن پوشک‌های مرطوب و اندازه‌گیری مواد ادرار است و ۴) این آزمون می‌تواند ۹ مورد از هر ۱۰ کودک مبتلا به نوروبلاستوما را تشخیص دهد.^۵

غربالگری گستردهٔ نوزادان برای تشخیص نوروبلاستوما در شش‌ماهگی، نخستین بار در سال ۱۹۸۵ میلادی (۱۳۶۴ شمسی) در ژاپن معرفی شد؛ بدون اینکه فواید شواهد کارآزمایی‌های بالینی بدون سوگیری (بی‌طرفانه) در نظر گرفته شود. در سه سال نخست غربالگری ملی، بیش از ۳۳۷ نوزاد به نوروبلاستوما مبتلا بودند که ۹۷ درصد آن‌ها در سال ۱۹۹۰ میلادی پس از درمان زنده ماندند، اما بیست سال بعد شواهدی مبنی بر اینکه غربالگری نوروبلاستوما سبب کاهش مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در این کودکان شده باشد، یافت نشد. براساس شواهد مربوط به معرفی و ترویج غربالگری در ژاپن، در آن زمان نقص‌هایی جدی در مطالعات وجود داشت که آن را توجیه کرده بودند. آمار شگفت‌انگیز ۹۷ درصدی بقا تأثیر پدیده‌ای را نشان می‌دهد که از نظر تکنیکی «سوگیری طول زمان» (length-time bias) نامیده می‌شود؛ یعنی بهترین عملکرد غربالگری در شرایط پیشرفت آهستهٔ بیماری‌ها نشان داده می‌شود (در این مورد، تومورهایی با رشد آهسته).

باید توجه داشت که احتمال تشخیص تومورهایی با رشد سریع از طریق غربالگری کمتر است؛ در حالی که این تومورها منجر به علائم بالینی در نوزاد خواهند شد؛ برای مثال، یک تورم درون شکم که به‌سرعت مورد توجه پزشکان قرار می‌گیرد. این تومورها رشد سریعی دارند و بسیار جدی‌تر از تومورهایی هستند که به‌کندی رشد می‌کنند. نوروبلاستوماهایی که به‌آرامی رشد می‌کنند، معمولاً پیامد خوبی، از جمله پسرفت

خودبه‌خودی دارند.^۶

بررسی ۳۳۷ مورد تشخیص داده‌شده به‌کمک غربالگری، در بیشتر موارد با پیامد خوبی همراه بود و نوزادانی با بدترین پیامدهای بالقوه را شامل نمی‌شد. غربالگری برخی نوروبلاستوماها را که به‌طور طبیعی ناپدید می‌شدند تشخیص شده بود. بدون غربالگری هیچ‌کس نمی‌دانست که این تومورها وجود داشته‌اند. این تشخیص افراطی (overdiagnosis) که به‌دلیل غربالگری بود.



نوزادان مبتلا را به بیماری‌رانی تبدیل کرد که پس از آن در معرض آسیب‌های غیر ضروری ناشی از درمان قرار گرفتند. افزون بر این، نتایج مطالعات کمی که منجر

به انجام غربالگری سراسری در ژاپن شد، طول بقا را از تاریخ تشخیص نوروبلاستوما و نه تاریخ تولد، تجزیه و تحلیل کرده بود. این موضوع مهمی است؛ زیرا تشخیص زودتر یک بیماری سبب نمی‌شود که بیماران بیشتر عمر کنند، بلکه آن‌ها تنها مدت‌زمان بیشتر با «برچسب» آن بیماری زندگی می‌کنند. از سوی دیگر، بقای بیمار به این دلیل طولانی‌تر به نظر می‌رسد که «ساعت بیماری» زودتر به کار افتاده است. این مسئله نمونه دیگری از سوگیری است که «سوگیری زمان بین شروع و اتمام» (lead-time bias) شناخته می‌شود. همچنین می‌توان با تجزیه و تحلیل نتایج فاصله زمانی بین مرگ و میر تا تاریخ تولد، به جای سن بیمار در زمان تشخیص از آن پیشگیری کرد.

از سوی دیگر، هنگامی که شواهد بدون سوگیری از کارآزمایی‌های بالینی حدود سه میلیون کودک در کانادا و آلمان به دست آمد، محققان هیچ مزیتی برای غربالگری ارزیابی نکردند، اما آسیب‌های مشهودی^۷ مانند جراحی و شیمی‌درمانی غیرضروری مشاهده شد که پیامدهایی ناخواسته به دنبال داشتند. با در نظر گرفتن این شواهد، در سال ۲۰۰۴ میلادی (۱۳۸۳ شمسی) غربالگری نوزادان برای تشخیص نوروبلاستوما در ژاپن متوقف شد.

در همین حال، غربالگری نوروبلاستوما برای نوزادان نیو ساوت ولز (New South Wales) در استرالیا، که پس از انتشار مطالعات اولیه ژاپن در دهه ۱۹۸۰ میلادی (دهه ۱۳۶۰ شمسی) برنامه‌ریزی شده بود، تا حد زیادی کنار گذاشته شد. همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، نتایج مطالعات ژاپن نشان‌دهنده بقای بیشتر نوزادانی بود که از تاریخ تشخیص بیماری تحت غربالگری قرار گرفتند، اما میزان بقای بیماران از زمان تاریخ تولد آن‌ها تجزیه و تحلیل نشده بود؛ بنابراین یک متخصص استرالیایی به جای آنکه از تاریخ تشخیص بیماری استفاده کند، بار دیگر نتایج پژوهش‌های ژاپنی را از زمان تولد نوزادان بررسی و تجزیه و تحلیل کرد. این امر هیچ تفاوتی را در میزان بقای نوزادان غربالگری‌شده و غربالگری‌نشده نشان نداد؛ از این رو مقامات نیو ساوت ولز متقاعد شدند تا برنامه غربالگری خود را متوقف کنند و بدین‌وسیله نوزادان را از آسیب‌های غیرضروری و خدمات سلامت را از هزینه‌های غیرضروری نجات دهند.

تصور نکنید تشخیص زودهنگام ارزشمند است

«غربالگری برای نوروبلاستوما این فرضیه را به وجود آورد که چون یک بیماری زودتر تشخیص داده می‌شود، غربالگری باید ارزشمند باشد ... این دو مطالعه نشان داد که غربالگری نوروبلاستوما بی‌ارزش است و سبب «تشخیص افراطی» می‌شود. همچنین تومورهایی را شناسایی می‌کند که خودبه‌خود از بین می‌روند. در هر دو مطالعه، کودکان واردشده به گروه غربالگری از عوارض شدید ناشی از درمان رنج می‌بردند. امید است این درس‌ها هنگام تصمیم‌گیری برای اجرای سایر برنامه‌های غربالگری - مانند غربالگری سرطان پروستات - استفاده شود».

Morris JK. Screening for Neuroblastoma in Children. *Journal of Medical Screening* 2002; 9: 56.

سنجش مزایا و مضرات

نمونه‌های بسیاری از غربالگری سودمند وجود دارد که شاید پرکاربردترین آن‌ها در بزرگ‌سالان، ارزیابی عوامل خطر بیماری قلبی و سکتۀ مغزی است که گاهی در سطح مراقبت‌های اولیه انجام می‌شود. همچنین شواهدی وجود دارد که فشارخون بالا، کلسترول زیاد خون و مصرف دخانیات، خطر ابتلا به این بیماری‌ها را افزایش می‌دهد؛ از این‌رو شناسایی، مشاوره و درمان افرادی که این عوامل خطرناک را دارند، مانع وقوع سکتۀ‌های قلبی و مغزی می‌شود.

فایده غربالگری فنیل‌کتونوری: به‌وضوح مفید است

به‌طور معمول نوزادان تازه متولدشده برای تشخیص یک بیماری ارثی به نام فنیل‌کتونوری (PKU) غربالگری می‌شوند. کودکان مبتلا به PKU، قادر به فراوری فنیل‌آلانین (ماده‌ای که در غذاهای روزمره مانند شیر، گوشت، ماهی و تخم‌مرغ وجود دارد) نیستند. اگر این بیماری درمان نشود، فنیل‌آلانین در خون تجمع می‌یابد و منجر به آسیب جدی و غیر قابل‌بازگشت مغز می‌شود. آزمایش PKU با دریافت چند قطره خون از پاشنه نوزاد انجام می‌شود. اگر «آزمون پاشنه پا» (heel prick test) مثبت باشد و تشخیص بیماری از طریق آزمایش‌های بیشتر تأیید شود، کودکان مبتلا تحت درمان

رژیم غذایی مخصوص قرار می‌گیرند که به آن‌ها کمک می‌کند رشد طبیعی داشته باشند.

غربالگری آنوریسم آئورت شکمی: با احتیاط انجام شود

در انتهای دیگر طیف سنی، غربالگری آنوریسم آئورت شکمی نیز می‌تواند مفید باشد. آئورت اصلی‌ترین رگ خونی در بدن است که از قلب به قفسه سینه و شکم حرکت می‌کند. در برخی افراد به دلیل افزایش سن، دیواره آئورت در شکم ضعیف‌تر و به تدریج گشاد می‌شود که به این فرایند آنوریسم می‌گویند؛ شرایطی که به ندرت سبب بروز علائم می‌شود و در مردان ۶۵ سال به بالا شایع‌تر است. آنوریسم‌های بزرگ ممکن است بدون هیچ‌گونه هشدار، به پارگی، نشت خون و در بیشتر موارد مرگ منجر شوند.^۸

این شواهد درباره فراوانی آنوریسم در مردان مسن‌تر ممکن است مبنای معرفی یک برنامه غربالگری باشد؛ برای مثال در انگلستان، به مردانی که در ابتدای ۶۵ سالگی قرار دارند، غربالگری با اسکن اولتراسوند پیشنهاد می‌شود. این اسکن می‌تواند آنوریسم‌های بزرگ را نشان دهد؛ به طوری که این افراد می‌توانند مشاوره و درمان تخصصی را که معمولاً عمل جراحی است، دریافت کنند. مردان مبتلا به آنوریسم‌های کوچکتر با اسکن‌های دیگری نیز پایش می‌شوند و کسانی که آئورتشان بزرگ نشده است، نیازی به غربالگری مجدد ندارند. کیفیت غربالگری و عمل جراحی بسیار مهم است. جراحی آنوریسم یک جراحی ماژور محسوب می‌شود که در صورت عوارض زیاد آسیب‌زننده است.

غربالگری سرطان پستان

اگرچه این فرایند به خوبی شناخته شده است، همچنان با چالش‌های زیادی همراه است. از آنجا که غربالگری معمول پستان با ماموگرافی در بسیاری از کشورها به خوبی رواج یافته است، می‌توان گفت غربالگری با ماموگرافی باید مبتنی بر شواهد مستدلی از بیشتر بودن مزایای آن باشد. به گفته یکی از متخصصان بهداشت عمومی ایالات متحده در سال ۲۰۱۰ میلادی (۱۳۸۹ شمسی): «تا به حال هیچ آزمون غربالگری این‌طور به دقت

بررسی نشده است. در طول ۵۰ سال گذشته، بیش از ۶۰۰ هزار زن در ۱۰ کارآزمایی تصادفی‌سازی شده شرکت کرده‌اند و هریک حدود ۱۰ سال تحت پیگیری بودند». همچنین می‌گوید: «با وجود تلاش‌های بسیار، عجیب است که غربالگری ماموگرافی همچنان یکی از بزرگ‌ترین مشکلات در جامعه پزشکی است».^۹

اکنون این پرسش مطرح می‌شود که چرا غربالگری ماموگرافی بسیار مناقشه‌انگیز است؟ یکی از دلایل اساسی این است که این کار توسط کسانی که غربالگری را ارائه می‌دهند و به‌وسیله گروه‌های بیماران، به زنان «فروخته» می‌شود. به زنانی که برای غربالگری پستان دعوت می‌شوند، اطلاعاتی ارائه می‌شود که مزایای این روش را برجسته می‌کند؛ در حالی که آسیب‌ها، محدودیت‌ها و پیامدهای آن نادیده گرفته می‌شود.^{۱۰} با این حال، ماموگرافی هم منجر به تشخیص زود هنگام می‌شود و هم سرطان‌هایی را تشخیص می‌دهد که هیچ‌گاه در طول عمر بیمار آشکار نمی‌شوند (مانند سرطان پروستات)، اما ناگزیر نتایج مثبت کاذبی نیز به‌همراه خواهد داشت.

مطمئن‌ترین شواهد نتایج مرور نظام‌مند کارآزمایی‌های بالینی بر روی زنانی به دست آمد که به‌صورت تصادفی به گروه‌های غربالگری یا عدم غربالگری اختصاص یافته‌اند؛ بر این اساس اگر ۲ هزار زن به‌طور منظم و برای مدت ده سال تحت غربالگری قرار بگیرند، یک نفر از غربالگری سود خواهد برد و از مرگ او در اثر سرطان پستان پیشگیری خواهد شد، اما در همین زمان، ده زن سالم در نتیجه غربالگری، به «بیماران سرطانی» تبدیل شده و به‌طور غیرضروری تحت درمان قرار خواهند گرفت. در واقع ماموگرافی در این زنان ضایعاتی را تشخیص می‌دهد که به آرامی رشد می‌کنند (یا حتی اصلاً رشد نمی‌کنند) و ممکن است هرگز به سرطان واقعی تبدیل نشوند. در زنان مبتلا به سرطان پستان، بخشی از پستان یا همه آن برداشته می‌شود و این بیماران تحت پرتودرمانی و گاهی شیمی‌درمانی قرار می‌گیرند.^{۱۱}

افزون بر این، ۲۰۰ زن از هر ۲ هزار زن غربالگری شده با هشدار کاذب روبه‌رو خواهند شد و تا زمانی که مطمئن شوند مبتلا به سرطان هستند یا خیر و حتی پس از آن، فشار روانی شدیدی را متحمل خواهند شد. در بیشتر موارد، ماموگرافی در کنار توصیه به معاینه پستان توسط خود فرد یا خودآگاهی در زمینه سرطان پستان ترویج می‌شود، در حالی که آسیب این روش‌ها در عمل، بیشتر از فایده آن‌هاست.^{۱۲} به گفته

یکی از متخصصان بریتانیایی بهداشت عمومی، توان بالقوهٔ افراد برای سود بردن از ماموگرافی بسیار کم است. از دیدگاه او: «مردم این موضوع را کامل درک نکرده‌اند. بخشی از این امر، به دلیل ابهام سازمان‌دهندگان خدمات ماموگرافی است که فرض می‌کنند برای پذیرش بهتر بیمار به منظور غربالگری تأکید مثبت ضرورت دارد». وی با ارزیابی شواهد موجود در سال ۲۰۱۰ میلادی (۱۳۸۹ شمسی) بیان کرد: «ماموگرافی در حفظ جان زنان مسن تأثیرگذار است، اما موجب بروز برخی آسیب‌ها نیز می‌شود». از جمله این آسیب‌ها می‌توان به تشخیص بیش‌ازحد و مثبت‌های کاذب اشاره کرد.^{۱۳} از دیدگاه وی، ارزیابی کامل نتایج همهٔ افراد در مطالعات غربالگری اخیر باید بدون جهت‌گیری صورت بگیرد؛ در حالی که این ارزیابی بی‌طرفانه هنوز انجام نشده، زنان همچنان برای غربالگری ماموگرافی دعوت می‌شوند. دست‌کم باید اطلاعات متعادلی در اختیار زنان قرار بگیرد تا آن‌ها (در صورت تمایل، همراه با خانواده و پزشک خود) بتوانند برای شرکت در غربالگری تصمیم‌گیری کنند.

غربالگری سرطان پروستات

آسیب‌های مشخص با مزیت‌های نامطمئن

سرطان پروستات دومین سرطان شایع در مردان است^{۱۴} و به دو نوع تقسیم می‌شود. بعضی مردان به نوع تهاجمی آن مبتلا می‌شوند که به سرعت گسترش می‌یابد و میزان مرگ‌ومیر آن بالاست، اما بسیاری از مردان به نوع دیگری مبتلا می‌شوند که به آهستگی رشد می‌کند و هرگز به سلامتی آن‌ها آسیبی نمی‌زند. در حالت ایده‌آل، یک آزمایش غربالگری برای تشخیص سرطان‌های خطرناک وجود دارد؛ با این امید که بتوان آن‌ها را درمان کرد؛ زیرا درمان هر نوع از سرطان پروستات عوارض جانبی ناخوشایندی مانند بی‌اختیاری ادرار و ناتوانی جنسی به همراه دارد؛ حتی اگر خود سرطان موجب بروز مشکلات نشود، عوارض ناخواستهٔ آن هزینهٔ زیادی را به بیمار تحمیل می‌کند.^{۱۵}

در بیشتر مردان مبتلا به سرطان پروستات، سطوح خونی ماده‌ای به نام آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) افزایش می‌یابد؛ با این حال، هیچ نقطهٔ تمایز (cut-off) واضحی وجود ندارد که بتوان بین افراد مبتلا به سرطان و افراد سالم تفاوتی قائل شد^{۱۶}

و از هر پنج مرد مبتلا به سرطان که از نظر بالینی ظاهر واضحی دارند، یکی از آن‌ها دارای سطوح طبیعی PSA است. همچنین، PSA برخلاف نامش «اختصاصی» نیست؛ برای مثال، تومورهای غیر سرطانی پروستات، عفونت‌ها و حتی برخی مسکن‌های بدون نیاز به نسخه (OTC) ممکن است سطح PSA را افزایش دهند؛ بنابراین در این مورد هم، PSA به‌وضوح با محدودیت‌های جدی برای استفاده به‌عنوان آزمون غربالگری مواجه است.

تشخیص بیش‌ازحد سرطان پروستات

«سرطان پروستات نمونه عالی از تشخیص بیش‌ازحد است؛ البته نه به این معنا که جان مردان بسیاری از طریق تشخیص زودهنگام این سرطان نجات یافته است. ولی... ما برای این که از ابتدا بفهمیم چه افرادی از غربالگری سود می‌برند و چه افرادی درمان غیر ضروری دریافت می‌کنند و با پیامدهای جانبی جدی ناشی از آن در زندگی خود مواجه می‌شوند، اطلاعات کمی داریم. مشکل اساسی این است که با غربالگری و آزمایش برای سرطان پروستات، ما نسبت به گذشته تعداد بیش‌تری از موارد سرطان پروستات را می‌یابیم و برخلاف انتظار، بسیاری از این سرطان‌ها هرگز موجب تهدید حیات نمی‌شوند. در گذشته مردانی که مبتلا به این بیماری بودند، هرگز نمی‌دانستند که سرطان پروستات دارند و به دلایل دیگری به غیر از آن فوت می‌کردند. با یافتن این مسئله که سرطان پروستات به آهستگی رشد می‌کند، مردان بیشتری مبتلا به آن هستند؛ از این‌رو اصطلاح «تشخیص بیش‌ازحد» به کار می‌رود. این امر دغدغه اصلی مردانی است که تحت آزمایش قرار می‌گیرند.»

Chapman S, Barratt A, Stockler M. *Let Sleeping Dogs Lie? What Men Should Know Before Getting Tested for Prostate Cancer?* Sydney: Sydney University Press, 2010: p.25.

در حال حاضر، آزمایش‌های روتین PSA از مردان سالم برای غربالگری سرطان پروستات از سوی متخصصان، گروه‌های بیماران و شرکت‌هایی که این آزمون‌ها را می‌فروشند، با اشتیاق ترویج می‌شود و استفاده از آن‌ها در بسیاری از کشورها پذیرفته شده است. لابی غربالگری Pro-PSA، به‌ویژه در ایالات متحده آمریکا بسیار سروردا

۶۵ ♦ آیا تشخیص سریع‌تر بهتر است؟

به پا کرده است. تخمین زده می‌شود در آمریکا سالانه ۳۰ میلیون مرد آزمایش می‌شوند و این اعتقاد وجود دارد که این کاری منطقی است؛ بنابراین چه شواهدی وجود دارد که تشخیص زودهنگام سرطان پروستات با غربالگری PSA منجر به بهبود بیماری در مردان می‌شود و چه مواردی درباره آسیب‌های مرتبط با این آزمایش شناخته شده است؟

کاشف PSA روشنگری می‌کند

«محبوبیت این آزمون به فاجعه سلامت عمومی تبدیل شده است. متأسفانه من با PSA آشنا هستم و در سال ۱۹۷۰ میلادی آن (۱۳۴۹ شمسی)، PSA را کشف کردم...
آمریکایی‌ها هزینه‌های گزافی برای آزمون سرطان پروستات می‌پردازند. هزینه سالانه برای غربالگری PSA حداقل ۳ میلیارد دلار است که بیشتر آن را مدیکیر (Medicare) و اداره بازنشستگان (Veterans Administration) پرداخت می‌کنند.
ممکن است بسیاری از افراد به سرطان پروستات مبتلا باشند؛ با این حال، ۱۶ درصد مردان آمریکایی ممکن است در طول زندگی خود به سرطان پروستات مبتلا شوند، اما شاید تنها ۳ درصد آن‌ها به دلیل این بیماری جان خود را از دست بدهند؛ زیرا انواع سرطان پروستات به آرامی رشد می‌کند؛ به عبارت دیگر، مردانی مبتلا به این بیماری که به سنین پیری برسند، به احتمال زیاد به دلایل دیگری جز سرطان پروستات می‌میرند.
با وجود این، انجام آزمون مؤثرتر از شیر یا خط انداختن نیست. در این سال‌ها تلاش کرده‌ام که نشان دهم آزمون PSA نمی‌تواند سرطان پروستات را شناسایی کند و مهم‌تر از آن، نمی‌تواند بین دو نوع سرطان پروستات - نوعی که کشنده و مرگبار است و نوع دیگر که خطر جدی ندارد - تمایز قائل شود.»

Ablin RJ. The Great Prostate Mistake. *New York Times*, 10 March 2010.

در حال حاضر، شواهد مهمی درباره مزایا و مضرات غربالگری PSA در دسترس است. در سال ۲۰۱۰ میلادی، (۱۳۸۹ شمسی)، نتایج همه کارآزمایی‌های مربوط به شکلی نظام‌مند مرور شد. این ارزیابی نشان داد (همان‌گونه که انتظار می‌رفت) هرچند غربالگری PSA احتمال تشخیص سرطان پروستات را افزایش می‌دهد، شواهدی مبنی بر تأثیر آن روی میزان مرگ‌ومیر ناشی از سرطان یا میزان مرگ‌ومیر کلی وجود

ندارد.^{۱۷}

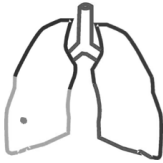
باید دانست که آیا این موج علیه غربالگری PSA است؟ از دیدگاه Richard Ablin کاشف PSA، این اتفاق باید رخ دهد. وی در سال ۲۰۱۰ میلادی (۱۳۸۹ شمسی) نوشت: «چهار دهه قبل، هرگز تصور نمی‌کردم که این کشف به چنین فاجعه‌ای برای سلامت عمومی منجر شود. جامعه پزشکی باید با این واقعیت مواجه شود و از به‌کارگیری نادرست غربالگری PSA جلوگیری کند. این کار موجب صرفه‌جویی میلیاردها دلار و نجات میلیون‌ها مرد از درمان‌های غیرضروری و ناتوان‌کننده خواهد شد». حداقل هر فرد باید قبل از انجام آزمون PSA از محدودیت‌های آن و پیامدهای جانبی احتمالی ناشی از آن مطلع شود. همان‌طور که گروهی از کارشناسان خاطرنشان کردند: «مردان] باید به این نکته توجه داشته باشند که این آزمایش نمی‌تواند [به آن‌ها] بگوید آیا با سرطانی تهدیدکننده مواجه هستند یا خیر، اما می‌تواند آن‌ها را به‌سوی انبوهی از آزمون‌ها و درمان‌هایی هدایت کند که شاید بهتر باشد از آن‌ها اجتناب کنند».^{۱۸}

غربالگری سرطان ریه: زود، اما نه به‌اندازه کافی زود؟

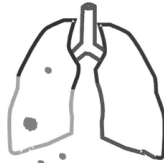
غربالگری ممکن است منجر به تشخیص سریع‌تر بیماری شود، اما این زمان همیشه به‌اندازه‌ای نیست که تفاوتی ایجاد کند (تصویر زیر). در برخی سرطان‌ها، مانند سرطان ریه قیل از اینکه بیمار علائمی داشته باشد و پیش از آنکه آزمون بتواند وجود بیماری را تشخیص دهد، در بدن گسترش می‌یابد. تلاش برای تشخیص سرطان ریه با استفاده از عکس رادیوگرافی از قفسه سینه این مشکل را نشان می‌دهد (ن. ک: مرحله ب در شکل). در دهه ۱۹۷۰ میلادی (دهه ۱۳۵۰ شمسی)، مطالعات متعددی دربارهٔ افرادی که به‌شدت سیگاری بودند انجام شد و نشان داد علی‌رغم اینکه سرطان آن‌ها زودتر تشخیص داده شده بود، این امر منجر به کاهش مرگ‌ومیر ناشی از بیماری سرطان در بیماران نشد. سرطان‌های ریه‌ای که با استفاده از رادیوگرافی شناسایی شده، خیلی پیش‌تر فراتر از ریه‌ها گسترش یافته بود؛ بنابراین این بیماران مدت طولانی‌تری با تشخیص سرطان زندگی کردند و زودتر درمان شدند، اما شواهدی وجود نداشت که نشان دهد این امر تفاوتی در امید به زندگی آن‌ها ایجاد کرده است.

آیا تشخیص سریع‌تر بهتر است؟ ♦ ۶۷

غربالگری (تشخیص زودهنگام)

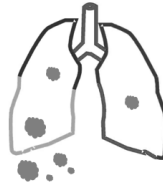


الف
بدون علامت
عدم گسترش



ب
بدون علامت
در حال گسترش

تشخیص داده شده (تشخیص دیرهنگام)



ج
دارای علامت
در حال گسترش

رشد و گسترش سرطان ریه در افراد سیگاری شدید

فروش غربالگری

«ممکن است فروش غربالگری آسان باشد. می‌توان با بزرگ جلوه‌دادن خطر ترس ایجاد کرد و با بزرگ‌نمایی مزایای غربالگری امیدواری را افزایش داد و مضرات آن را ذکر نکرد. این امر به‌ویژه درباره سرطان آسان است. تشخیص‌ندادن دلهره‌آورتر است و همه ما این را می‌دانیم که تشخیص زودهنگام بهترین محافظ است. اگر به آن شک کنید، ممکن است از دیدگاه دیگران فردی عاقل نباشید. اگر شما زنی هستید که بیش از ۳۵ سال دارید، مطمئن شوید برای انجام ماموگرافی برنامه‌ریزی کرده‌اید. مگر اینکه هنوز در مورد اهمیت آن متقاعد نشده باشید. در این صورت، ممکن است به چیزی بیش از ارزیابی پستان‌هایتان نیاز داشته باشید (پوستر قدیمی انجمن سرطان آمریکا).

پیام‌های فروش غربالگری در همه‌جا وجود دارد. در این خبرها، همواره داستان زندگی مشاهیری بازگو می‌شود که ادعا دارند زندگی آن‌ها به‌دلیل تشخیص زودهنگام سرطان نجات یافته است. شنیدن داستان‌هایی از زندگی اشخاصی که در اثر تشخیص و درمان بیش‌ازحد

آسیب دیده‌اند، بسیار غیر معمول است. مجله‌های محبوب گزارش‌هایی احساسی اما کاملاً غیر قابل‌تعمیم از داستان زندگی زنان جوان مبتلا به سرطان پستان و ترس آن‌ها از مرگ و تنها گذاشتن فرزندان خردسالشان ارائه می‌دهند. در مراکز پزشکی، غربالگری یک راهبرد کسب‌وکار است و آزمون‌های رایگانی برای جذب بیماران ارائه می‌دهد. اعلامیه‌های خدمات عمومی، مانند شعار انجمن سرطان آمریکا که آن اشاره شد، نیازی به توضیح ندارند».

Woloshin S, Schwartz LM. Numbers Needed to Decide. *Journal of the National Cancer Institute* 2009; 101: 1163-65.

در یک کارآزمایی بزرگ تصادفی‌سازی‌شده، ۵۳ هزار فرد به‌شدت سیگاری که در حال حاضر یا پیش از این سیگار می‌کشیدند، با استفاده از دو روش غربالگری رادیوگرافی قفسه‌سینه و نوع ویژه‌ای از اسکن توموگرافی کامپیوتری (CT) به نام CT اسپیرال (Spiral) با هم مقایسه شدند. بیماران هر دو گروه به سه روش غربالگری سالانه تقسیم شدند. CT اسپیرال در مقایسه با رادیوگرافی سینه، سرطان ریه را حتی یک مرحله زودتر تشخیص داد و برای تعداد کمی از بیماران این موضوع برای درمان مؤثر بسیار زود بود (مرحله الف در شکل) (۳۴۶ مورد مرگ ناشی از سرطان ریه در گروه CT در مقایسه با ۴۲۵ مورد در گروه رادیوگرافی سینه)، اما این نتیجه مطلوب با صرف هزینه برای بسیاری از افرادی که به اشتباه مبتلا به سرطان ریه تشخیص داده شدند، به دست آمد. به‌طور کلی به ازای هر هزار فرد به‌شدت سیگاری که سه رادیوگرافی یا اسکن سالانه را انجام می‌دادند، پس از هشت سال پیگیری، تنها سه نفر کمتر از مرگ‌ومیر ناشی از سرطان ریه نجات یافتند، اما با وجود تشخیص زودهنگام، همچنان ۱۳ نفر بر اثر سرطان ریه جان باختند و ۲۳۳ نفر نتیجه مثبت کاذب دریافت کردند که نیازمند بررسی بیشتری بودند.^{۱۹}

آزمون‌های ژنتیکی

این آزمون‌ها گاهی مفید هستند، اما در بیشتر موارد نمی‌توان به آن‌ها تکیه کرد. در زمان‌های نه‌چندان دور، «آزمایش ژنتیک» تنها به بررسی اختلالات تک‌ژنی نادر محدود می‌شد؛ برای مثال دیستروفی عضلانی دوشن (Duchenne muscular

(dystrophy)، بیماری ضعف عضلانی با شروع در دوران کودکی، یا بیماری هانتینگتون (Huntington) که یک اختلال پیش‌روندهٔ سیستم عصبی است که معمولاً در میان‌سالی آغاز می‌شود. آزمایش‌های ژنتیکی برای تشخیص چنین بیماری‌هایی انجام می‌شود، اما می‌توان از آن‌ها برای غربالگری افراد سالم و راهنمایی در برنامه‌های تنظیم خانوادهٔ آن‌ها استفاده کرد که تاریخچهٔ خانوادگی آن‌ها نشان می‌دهد شانس ابتلا به این نوع اختلالات در آن‌ها بیشتر از حد متوسط است؛ با این حال نمی‌توان بیشتر این بیماری‌ها را به یک تک‌ژن معیوب اختصاص داد. معمولاً این بیماری‌ها به شیوه‌ای بستگی دارند که طی آن، واریانت‌های خطر در ژن‌های گوناگون با هم تعامل دارند و به این نکته توجه می‌کنند که آیا واریانت‌های خطر ژنتیکی با عوامل محیطی تأثیر متقابل دارند یا خیر. تنها زمانی که ترکیبی «بحرانی» از واریانت‌های خطر ژنتیکی و عوامل محیطی وجود داشته باشد، بیماری ظاهر خواهد شد.^۱

با وجود پیچیدگی نسبت‌دادن بیشتر بیماری‌ها به ژن‌های غیرعادی، رسانه‌ها و ترویج‌کنندگان آزمایش ژنتیک که هدف مستقیم آن‌ها مصرف‌کننده است، از محاسن و سادگی تعیین خطر ژنتیکی تمجید می‌کنند. تمام کاری که نیاز دارید انجام دهید، این است که نمونه‌ای از بزاق خود را برای تجزیه و تحلیل DNA به شرکتی ارسال کنید. آن‌ها با خالی کردن جیب‌تان، مشخصات ژنتیکی‌تان را برای شما ارسال می‌کنند، اما به نظر می‌رسد اطلاعاتی که دریافت می‌کنید، برای هرگونه پیش‌بینی منطقی دربارهٔ خطر ابتلا به بیماری - اگر وجود داشته باشد - به شما یا پزشک معالجتان کمکی نمی‌کند. این رویکرد «خودت آن را انجام بده» به‌وضوح واجد معیارهای یک آزمون غربالگری مفید نیست (توضیح بیشتر در ادامه). با وجود این، نتیجه آن ممکن است شما را با اضطراب و مشکلاتی در تصمیم‌گیری مواجه کند و حتی برای مثال تأثیرات گسترده‌تری بر اعضای خانواده‌تان داشته باشد. همان‌طور که یک روزنامه‌نگار سلامت استرالیایی بیان کرده: «برای همهٔ کسانی که نگران نفوذ پزشکی‌زدگی (medicalisation) در زندگی خود هستند، بی‌شک بازار آزمون‌های ژنتیکی یکی از آخرین مرزهاست؛ جایی که در آن فناوری به‌ظاهر بی‌ضرر می‌تواند افراد سالمی را که ژن جهش‌یافته دارند به بیماران ترسویی تبدیل کند که فردیشان تحت تأثیر استعدادهای ژنتیکی چندگانهٔ ابتلا به بیماری و مرگ زود هنگام بازتعریف شده است».^{۲۰}

با ژن‌های خود قمار نکنید

«عمل کردن بر مبنای دانشی که دربارهٔ یک (یا حتی چندین) واریانت ژنی در دست داریم، شبیه شرط‌بندی کردن همهٔ دارایی خود در یک قمار، آن هم تنها با دیدن یک کارت است. شما نمی‌دانید با چه عوامل ژنتیکی سروکار دارید و چه چیزهایی از محیط شما تأثیر می‌پذیرند. در اینجا، به‌جای پنج کارت، بیش از ۲۰ هزار ژن و هزاران عامل محیطی وجود دارد. اثر یک ژن ممکن است تحت تأثیر سبک زندگی، سابقهٔ خانوادگی یا حضور سایر ژن‌های محافظتی از بین برود. بسیاری از ما ژن‌های معیوب را بدون ابتلا به هیچ‌گونه بیماری ژنتیکی حمل می‌کنیم.»

Sense About Science. *Making Sense of Testing: A Guide to Why Scans and Other Health Tests for Well People Aren't Always a Good Idea*. London: Sense About Science 2008: p.7. Available from www.senseaboutscience.org

هدف غربالگری و بررسی اهمیت شواهد

براساس مثال‌هایی که پیش از این بیان شد، قبل از آنکه عجلولانه به غربالگری وسیع هجوم ببریم، باید لحظه‌ای درنگ کنیم تا ویژگی‌های کلیدی برنامه‌های غربالگری را در نظر بگیریم و هدف آن‌ها را یادآوری کنیم. در افرادی که غربالگری به آن‌ها پیشنهاد می‌شود، هیچ‌یک از علائم یا نشانه‌های بیماری مورد آزمون را ندارند یا متوجه آن نشده‌اند. آن‌ها به دنبال کمک پزشکی برای اختلال مطرح‌شده نبوده‌اند. در این میان، هدف از غربالگری افراد یا جمعیت‌ها، پیشنهاد آزمونی با هدف شناسایی افرادی است که می‌توانند از درمان سود ببرند تا خطر مرگ یا مشکلات سلامت ناشی از بیماری خاص در آینده برای آن‌ها کاهش یابد.^{۲۱،۱} هدف غربالگری تنها تشخیص سریع‌تر بیماری نیست؛ این امر نه تنها به هیچ‌کس کمک نمی‌کند، بلکه می‌تواند آسیب‌رسان نیز باشد.

معیارهای اساسی برای ارزیابی ارزش آزمون‌های غربالگری در گزارش سازمان جهانی بهداشت در سال ۱۹۶۸ میلادی (۱۳۴۷ شمسی) ترسیم شده است.^{۲۲} این معیارها بازنگری شدند تا منعکس‌کنندهٔ نحوهٔ ارائهٔ مراقبت‌های سلامت در زمان کنونی باشند. افرادی که برای غربالگری دعوت می‌شوند، به اطلاعات کافی و متوازن دربارهٔ آزمون پیشنهادشده نیاز دارند؛ از جمله آسیب‌های احتمالی، عواقب و

محدودیت‌ها و همچنین مزایای بالقوه؛ به طوری که بتوانند انتخاب آگاهانه‌ای داشته باشند. اساساً نکات کلیدی را می‌توان به این صورت خلاصه کرد که غربالگری را انجام ندهید؛ مگر اینکه:

- بیماری‌ای غربالگری شود که از نظر سلامت جامعه مهم است؛ برای مثال آیا جدی است، یا بر افراد زیادی تأثیر می‌گذارد.
 - مرحله اولیه قابل تشخیص از بیماری وجود داشته باشد.
 - درمان مؤثر و قابل قبولی برای بیماری وجود دارد؛ بنابراین احتمال دارد غربالگری تفاوتی در پیامد آن ایجاد کند.
 - آزمایش معتبر و مطمئنی برای این بیماری وجود دارد و افرادی که غربالگری به آن‌ها پیشنهاد می‌شود، آن را می‌پذیرند.
 - برنامه غربالگری در شرایطی که ارائه می‌شود، از کیفیت و هزینه-اثربخشی خوبی برخوردار باشد.
 - اطلاعاتی که به مردم ارائه می‌شود، بدون سوگیری و بر مبنای شواهد خوب و شفاف باشد و درباره آسیب‌های احتمالی (مانند تشخیص بیش‌ازحد که منجر به درمان بیش‌ازحد می‌شود) و همچنین مزایای بالقوه‌اش شفاف است.
 - دعوت برای غربالگری اجباری نباشد؛ به این معنی که نپذیرفتن آن منطقی باشد.
 - در افرادی که غربالگری به آن‌ها پیشنهاد می‌شود، صدمات جسمانی یا روانی کمتر از مزایای آن باشد.
 - امکانات کافی برای تشخیص و درمان اختلالات تشخیص داده‌شده از طریق غربالگری وجود داشته باشد.
- این معیارها پیام آغازین این فصل را تقویت می‌کند: «هر تصمیمی برای معرفی یک برنامه غربالگری، نه تنها در مورد اثربخشی آن، بلکه درباره پتانسیل آن برای ایجاد آسیب نیز باید بر اساس شواهد با کیفیت مناسب باشد».

سیرک غربالگری

در سال ۲۰۰۹ میلادی (۱۳۸۸ شمسی) یکی از استادان داخلی اعصاب که تازه بازنشسته شده بود و به پیشگیری از سکنه مغزی علاقه داشت، مشاهده کرد همسایگانش دعوت‌نامه‌ای برای غربالگری سکنه مغزی و سایر عوارض بیماری‌های قلبی-عروقی دریافت کرده‌اند. این بروشور از یک شرکت غربالگری عروقی ارسال شده و آن‌ها را به کلیسایی محلی (و پرداخت ۱۵۲ پوند، معادل ۲۳۰ دلار) برای انجام مجموعه‌ای از آزمایش‌ها دعوت کرده بود. او کنجکاو شد- به‌ویژه به‌دلیل اینکه برخی اطلاعات موجود در این بروشور گمراه‌کننده بودند- و تصمیم گرفت خودش آن را امتحان کند.

«ابتدا غربالگری آنوریسم آئورت (بزرگ‌شدن شریان اصلی که خون را از قلب حمل می‌کند) با اولتراسونوگرافی انجام شد و پس از آن، اندازه‌گیری فشار خون قوزک پا و بازو «برای بررسی مشکلات مربوط به گردش خون» صورت گرفت. در مرحله بعد، بررسی غیرعروقی کوچکی به‌عنوان جایزه انجام شد: غربالگری پوکی استخوان از مچ پا. سپس الکتروکاردیوگرافی برای «مشکلات دو حفره بالایی قلب» صورت گرفت و دزنهایت، اولتراسونوگرافی کاروتید [سرخرگ گردن] برای تشخیص «تشکیل پلاک» انجام شد. هنگامی که درباره پیامدهای آن‌ها پرسیدم، دریافتیم که ممکن است لخته‌های خون منجر به سکنه مغزی شود. من درباره نوع درمانی که ممکن بود دریافت کنیم، آن‌ها را تحت فشار قرار دادم. به‌صورت مبهم، آن‌ها داروهای رقیق‌کننده خون را پیشنهاد دادند، اما هیچ اشاره‌ای به عمل جراحی نکردند تا زمانی که خودم پرسیدم، آیا جراحی می‌تواند یک گزینه باشد و مسلماً این‌گونه بود. بار دیگر پرسیدم: «آیا ممکن است خطرناک باشد؟» و پاسخ این بود که هرگونه خطری کاملاً به بررسی کامل پزشک خانوادگی‌ام بستگی دارد و باید درباره غیر طبیعی بودن نتایج هریک از آزمون‌ها با وی گفت‌وگو کنیم.

همه این‌ها در حالی انجام شد که هیچ‌گونه حریم خصوصی وجود نداشت (به‌جز برای غربالگری آنوریسم آئورت). به نظر می‌رسید هیچ پزشکی نبود و این گروه قصد نداشت درباره پیامدهای نتایج مثبت کاذب یا منفی کاذب و پیامدهای پیش‌آگهی دهنده درمورد ناهنجاری‌های واقعی یا خطرات و مزایای هر نوع درمان صحبت کند. این تنها یک غربالگری بود، نه چیزی بیشتر و نه کمتر و برای به دست آوردن سود انجام می‌شد؛ با نتایجی که ظرف ۲۱ روز کاری به من داده خواهد شد و برای پزشکم آگاهی از عواقب عاطفی و جسمی ناشی از هرگونه اختلال (درست یا غلط)، هرچند او این آزمون‌ها را درخواست نکرده بود. بی‌گمان این سیرک کامل غربالگری سبب اضطراب افراد آسیب‌پذیر می‌شود؛ بدون اینکه توضیحی پیرامون عواقب ناشی از غیر طبیعی بودن نتایج ارائه دهد یا کوچکترین مسئولیتی را بپذیرد.»

آیا کسی سالم است؟

سی‌تی‌اسکن تمام بدن

یکی از آزمایش‌های انجام‌شده در درمانگاه‌های خصوصی، اسکن توموگرافی کامپیوتری (CT) تمام بدن برای بررسی سر، گردن، قفسه سینه، شکم و لگن است. این آزمایش‌ها مستقیم و بدون ارجاع به پزشک عمومی / مراقبت‌های اولیه فرد به عموم مردم ارائه می‌شود. اسکن‌های تمام بدن در بیشتر موارد راهی برای تشخیص زودتر بیماری احتمالی است؛ با این فرض که یک نتیجه «عادی» اطمینان بخش خواهد داشت. این اسکن‌ها هزینه زیادی دارند. همچنین هیچ شاهدهی وجود ندارد که نشان دهد این آزمایش‌ها برای افرادی بدون علائم یا نشانه‌های بیماری تأثیرگذار است. علاوه بر این، عوارض ناشی از قرارگرفتن در معرض اشعه قابل‌توجه است (تا ۴۰۰ بار بیش از رادیوگرافی قفسه سینه)؛ به طوری که در سال ۲۰۰۷ میلادی (۱۳۸۶ شمسی)، کمیته جنبه‌های پزشکی اشعه در محیط‌زیست بریتانیا (COMARE) توصیه کرد: «خدماتی» که غربالگری سی‌تی را از تمام بدن در افراد بدون علامت ارائه می‌کنند، باید متوقف شوند.

در سال ۲۰۱۰ میلادی (۱۳۸۹ شمسی)، دولت بریتانیا اعلام کرد که قصد دارد قوانین سخت‌گیرانه‌تری را برای استفاده از اسکن‌های کامل بدن معرفی کند. اداره غذا و داروی آمریکا نیز به عموم مردم هشدار داد که این اسکن‌ها هیچ مزیت اثبات‌شده‌ای برای افراد سالم ندارند و اعلام کرد: «بسیاری از مردم متوجه نیستند که انجام آزمون غربالگری سی‌تی از تمام بدن نمی‌تواند منجر به «آرامش ذهنی» شود یا اطلاعاتی را ارائه دهد که از مشکلات سلامتی افراد پیشگیری کند؛ برای مثال ممکن است یک یافته غیرطبیعی مشکلی جدی نباشد، اما یک یافته طبیعی با خطا همراه باشد».^{۲۳، ۲۴، ۲۵}

رسیدن به تعادل

تعادل برقرارکردن بین جست‌وجوی مشتاقانه بیماری و شناسایی نکردن افرادی که ممکن است تشخیص زودهنگام برایشان سودمند باشد، هرگز کار آسانی نیست و ناگزیر به تصمیم‌گیری‌های ناخوشایند منجر خواهد شد. همه نظام‌های سلامت، در صورتی که نفع کل جامعه را در نظر بگیرند، باید از منابع خود صرفه‌جویانه استفاده کنند. این قاعده

اساسی به این معناست که نه تنها برنامه‌های غربالگری باید هنگام معرفی بر مبنای شواهد مطمئن باشند، بلکه ضروری است با اضافه شدن شواهد بیشتر و تغییر شرایط، بررسی شوند که آیا همچنان برای افراد مفید هستند یا خیر. در این میان، باید توجه داشت که آیا برنامه‌های غربالگری باید به بخش عظیمی از جمعیت ارائه شود یا اشخاصی را هدف قرار دهد که در معرض خطر بالای ابتلا به یک بیماری قرار دارند.

نکات کلیدی

- تشخیص زودتر منجر به پیامدهای بهتر نمی‌شود؛ گاهی اوقات اوضاع را بدتر می‌کند.
- برنامه‌های غربالگری تنها باید براساس شواهد مطمئن درمورد آثارشان پیشنهاد شوند.
- معرفی نکردن برنامه غربالگری می‌تواند بهترین گزینه باشد.
- افرادی که برای غربالگری دعوت شده‌اند، نیازمند اطلاعات متعادل و متوازن هستند.
- مزایای غربالگری در بیشتر موارد بیش از حد نشان داده می‌شود.
- مضرات غربالگری دست‌کم گرفته شده یا نادیده انگاشته می‌شوند.
- مباحثه خوب درباره مزایا، آسیب‌ها و خطرات غربالگری ضروری است.

فصل ۵

برخورد با عدم قطعیت‌ها در زمینه تأثیرات درمان‌ها

در این فصل، به بررسی عدم قطعیت‌هایی می‌پردازیم که همیشه تأثیرات ادعا شده درمان‌ها را، چه جدید و چه قدیمی، شامل می‌شوند؛ برای مثال ممکن است افراد کمی تأثیر مصرف منظم اکسیژن را در افرادی که سکتۀ قلبی کرده‌اند، انکار کنند؛ هرچند شواهد خوبی مبنی بر مفید بودن آن وجود ندارد و برخی شواهد نشان می‌دهد که ممکن است سبب آسیب شود. هیچ‌وقت به‌اندازۀ کافی به این عدم قطعیت توجه نشده است^۱ و بسیاری از تأثیرات درمان‌ها نیز مدنظر هستند.

تأثیرات شگرف درمان؛ نادر و به‌راحتی قابل تشخیص

به‌ندرت می‌توان شواهدی یافت که هرگونه شکی را دربارهٔ اثربخشی یک درمان از بین ببرد.^۲ در چنین مواردی، اثر درمان شگرف و فوری است؛ برای مثال در اختلال ریتم قلب یا فیبریلاسیون بطنی، انقباض عضلانی در بطن‌های قلب (حفره‌های پایینی) به‌شدت ناموزون می‌شود. این وضعیت اورژانسی است که ممکن است در عرض چند دقیقه سبب مرگ شود. در این میان، از روش «zapping» (حرکت ناگهانی) قلب با جریان الکتریکی مستقیم به قفسۀ سینه به‌کمک دستگاه شوک (defibrillator) برای بازگرداندن ریتم طبیعی قلب استفاده می‌شود. اگر این روش موفق باشد، این اثر تقریباً آنی است.

از دیگر تأثیرات قابل توجه (ن. ک: فصل ۶، ص ۹۸) تخلیه چرک برای تسکین درد آبه‌ها، انتقال خون برای مقابله با شوک ناشی از خونریزی شدید و مصرف انسولین (هورمون تولیدشده در پانکراس) برای دیابت است. تا دهه ۱۹۲۰ میلادی (۱۳۱۰ شمسی)، بیماران مبتلا به دیابت زندگی کوتاهی داشتند، رنج زیادی را متحمل می‌شدند و با سطوح بالا و کنترل‌نشده قند خون از دنیا می‌رفتند. نتایج اولیه آزمایش‌های حیوانی خیلی سریع به استفاده از انسولین در بیماران منجر شد که موفقیت زیادی داشت. در آن زمان، پاسخ آن‌ها نزدیک به معجزه بود. نمونه دیگر در آن دوران، استفاده از کبد برای بیماران مبتلا به کم‌خونی پرنیشوز (pernicious) بود که بعدها به عنوان منبع ویتامین ب ۱۲ معرفی شد. در این نوع از کم‌خونی که آن زمان مرگبار بود، تعداد گلبول‌های قرمز به تدریج کاهش می‌یابد و بیماران دچار رنگ‌پریدگی و ضعف بسیار شدید می‌شوند. هنگامی که این بیماران عصاره کبد را دریافت کردند، به سرعت بهبود یافتند. در حال حاضر، ویتامین ب ۱۲ برای درمان این کم‌خونی تجویز می‌شود. همچنین برخی موارد مشابه از اوایل قرن بیستم وجود دارد که نتایج شگرفی را نشان می‌دهند.

درمان خال لکه‌شرابی (portwine stain) با لیزر

لکه‌های مادرزادی شناخته‌شده با عنوان خال لکه‌شرابی، به دلیل عروق خونی متسع بدشکل و دائمی در پوست ایجاد می‌شوند. آن‌ها به‌طور معمول در صورت ظاهر می‌شوند، باقی می‌مانند و در بیشتر موارد با بالغ شدن کودک تیره‌تر می‌شوند و ممکن است بسیار بدشکل باشند. در طول سال‌ها، درمان‌های متعددی از جمله انجماد، جراحی و تابش اشعه انجام شده‌اند که البته تأثیر کم و عوارض جانبی زیادی داشتند. در این میان، معرفی درمان لیزر، نتایج شگفت‌انگیزی داشت؛ در بسیاری از انواع ضایعات، بهبود معمولاً پس از یک جلسه لیزر دیده می‌شود. همچنین آسیب ناشی از پراکنش گرما از لیزر به بافت‌های پوست اطراف موقتی است.^{۳،۲}

ایماتینیب (Imatinib) برای لوسمی میلوئیدی مزمن

در بیمارانی که برای درمان لوسمی میلوئیدی مزمن ایماتینیب دریافت کردند نتایج

برخورد با عدم قطعیت‌ها در زمینه تأثیرات درمان‌ها ♦ ۷۷

شگفت‌انگیزی مشاهده شده است.^{۴۰} پیش از آنکه ایماتینیب در اواخر دهه ۱۹۹۰ میلادی (۱۳۷۰ شمسی) معرفی شود، این نوع سرطان خون پاسخ بسیار ضعیفی به درمان‌های استاندارد می‌داد. هنگامی که این داروی جدید برای اولین بار در بیمارانی که به درمان استاندارد پاسخ نمی‌دادند آزمایش شد، دیدگاه آن‌ها درباره این درمان مثبت شد. به کمک ایماتینیب بیماری فرد متعادل می‌شود و به نظر می‌رسد عمر او در مقایسه با دوران قبل از دریافت این دارو افزایش چشمگیری می‌یابد. همچنین عوارض جانبی خفیفی دارد. در حال حاضر این دارو نخستین گزینه درمانی است.

بوسه مادر

رویکردهایی وجود دارند که با فناوری ساده هم می‌توانند تأثیرات شگرفی داشته باشند. فرزندان کم‌سن و سال، گاهی اوقات اجسام کوچک مثل اسباب‌بازی‌های پلاستیکی یا مهره‌ها را در بینی خود قرار می‌دهند و با دمیدن در بینی خود برای خارج کردن این اجسام خارجی دچار مشکل می‌شوند؛ بدین منظور «بوسه مادر» که شامل مسدود کردن سوراخ مسدودنشده بینی از سوی مادر هم‌زمان با دمیدن در دهان کودک است، روشی بسیار مؤثر برای بیرون‌راندن جسم از بینی است.^{۶،۲}

درمان جدید برای لکه‌های مادرزادی قرمز رنگ (strawberry birthmark)

گاهی اوقات درمان‌هایی که تأثیرات چشمگیری دارند، به صورت تصادفی کشف می‌شوند؛ برای نمونه می‌توان به بیماری همانژیوم (haemangioma) اشاره کرد که در نوزادان رخ می‌دهد و مانند لکه‌های شرابی در اثر بدشکلی رگ‌های خونی نابالغ ایجاد می‌شود. در همانژیوم، عروق خونی کوچک به شکل توده گرد هم می‌آیند. همانژیوم‌ها معمولاً پوست و ناحیه سر و گردن را تحت تأثیر قرار می‌دهند، اما ممکن است در اندام‌های داخلی بدن مانند کبد نیز تشکیل شوند. ضایعات پوستی که در بیشتر موارد به دلیل ظاهر قرمز روشن و برآمده «لکه توت‌فرنگی» نامیده می‌شوند، معمولاً هنگام تولد مشاهده نمی‌شود و طی هفته اول به بعد زندگی ظاهر می‌شوند. این لکه‌ها در سه ماهه اول رشد سریعی دارند و پس از آن رشد آن‌ها کاهش می‌یابد. در بیشتر موارد، این علائم در کودکانی که بیش از پنج سال دارد، به مرور زمان ناپدید می‌شود و یک لکه

صورتی کمرنگ یا مقداری پوست شل باقی می‌گذارند؛ با این حال برخی همانژیوم‌ها به دلیل موقعیت قرارگیری شان - برای مثال ممکن است یک چشم را بپوشانند یا بینی را مسدود کنند - نیازمند درمان هستند. همچنین ممکن است به دلیل عوارض دیگر، به درمان نیاز داشته باشد. همانژیوم‌های زخمی شده ممکن است عفونی شوند، یا در بیمارانی با ضایعات عمیق، نارسایی قلبی ایجاد کنند؛ زیرا قلب باید خون فراوانی را از طریق رگ‌های خونی به این توده پمپاژ کند.

در سال‌های اخیر، استروئیدها انتخاب نخست درمان دارویی برای همانژیوم‌های مشکل‌ساز بودند. پس از آن در سال ۲۰۰۸ میلادی (۱۳۸۷ شمسی)، برخی پزشکان نتایج شگرفی را از درمان دیگری به دست آوردند که کاملاً تصادفی به آن رسیده بودند. آن‌ها از استروئیدها برای درمان یک کودک مبتلا به همانژیومی بزرگ که تقریباً صورت و چشم راست او را بلعیده بود، استفاده کردند. با وجود این درمان، نوزاد دچار نارسایی قلبی شد؛ بنابراین پزشکان برای درمان این بیماری، از دارویی استاندارد به نام پروپرانولول (Propranolol) استفاده کردند و با کمال تعجب دریافتند که طی ۲۴ ساعت، ظاهر همانژیوم بهبود یافت. تومور نیز در مدت یک هفته آن قدر کوچک شد که کودک توانست پلک بزند. پس از شش ماه درمان، همانژیوم به تدریج ناپدید شد. پزشکان در سال بعد، برای درمان ۱۲ کودک از پروپرانولول استفاده کردند و به موفقیت مشابهی دست یافتند. این نتایج قابل توجه در تعداد کمی از کودکان تکرار شد و در حال حاضر پروپرانولول در تعداد بیشتری از نوزادان استفاده می‌شود.^{۸۷}

پیشرفت‌های گام‌به‌گام به سرخط اخبار نمی‌رسند

«علم به‌عنوان داستانی خبری بسیار بد عمل می‌کند و به‌واسطه ماهیت خود، موضوعی برای بخش «ویژه» محسوب می‌شود؛ زیرا در بیشتر موارد از طریق پیشرفت‌های غیرمنتظره ناگهانی و تاریخ‌ساز پیش نمی‌رود. علم به تدریج و با استفاده از موضوعات و تئوری‌های نوظهور حرکت می‌کند و به کمک شواهد زیادی از رشته‌های گوناگون در سطوح تفسیری متفاوت پشتیبانی می‌شود؛ با این حال رسانه‌ها همچنان وسواس انتشار پیشرفت‌های غیرمنتظره جدید را دارند.»

Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate, 2008: p.219.

تأثیرات درمانی متوسط؛ معمولی و نه‌چندان آشکار

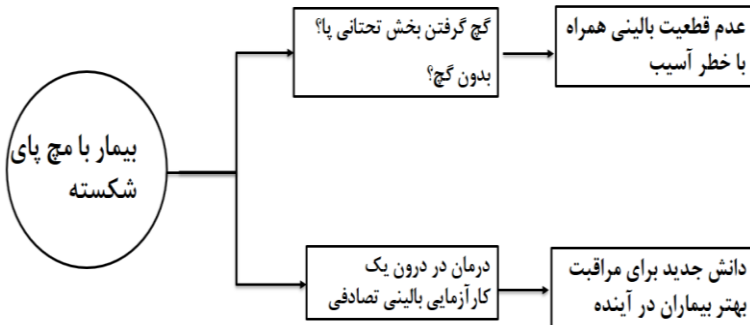
بیشتر درمان‌ها تأثیرات شگرفی ندارند و لازم است برای ارزیابی آن‌ها آزمایش‌هایی بی‌طرفانه انجام شود. گاهی اوقات ممکن است یک درمان در برخی شرایط اثر شگرفی داشته و در شرایط دیگر آن اثر را نداشته باشد؛ برای نمونه می‌توان به ویتامین B₁₂ اشاره کرد که بی‌شک برای کم‌خونی پرنیشوز مؤثر است. در این میان، اختلاف‌نظرهایی درباره این موضوع وجود دارد که آیا بیماران به درمان سه ماه یک‌بار دارو یا مصرف مداوم‌تر آن نیاز دارند. پاسخ به این پرسش تنها به کمک آزمون‌های کنترل‌شده دقیق امکان‌پذیر است که این دو روش مصرف را مقایسه می‌کنند. در موردی دیگر، تعویض مفصل لگن درد را به شکل چشمگیری تسکین می‌دهد؛ از این‌رو برتری نسبی انواع مفاصل لگن مصنوعی بسیار مبهم است؛ برای مثال برخی از آن‌ها سریع‌تر از بقیه فرسوده می‌شوند.

مورد دیگر لیزردرمانی لکه‌های مادرزادی شرابی است. در حالی که این درمان به‌عنوان «استاندارد طلایی» باقی مانده، پژوهش در این باره که چرا برخی ضایعات پس از چند سال دوباره تیره می‌شوند و همچنین مطالعه تأثیر انواع لیزر همراه با خنک‌سازی پوست ادامه دارد.^{۱۰،۹}

مصرف آسپرین نیز از جمله درمان‌هایی است که بعد از تشخیص سکته قلبی به‌سرعت تجویز می‌شود و خطر مرگ را در بیماران مبتلا به شکل چشمگیری کاهش می‌دهد. کاربرد این دارو در پیشگیری از سکته‌های قلبی و مغزی، با توجه به اینکه بیماران مبتلا به بیماری قلبی-عروقی زمینه ابتلا داشته باشند یا خیر، بیشتر از اینکه مفید باشد، آسیب‌رسان است. این مزایا (کاهش خطر ابتلا به سکته‌های قلبی و مغزی و مرگ‌ومیر ناشی از علل قلبی-عروقی) باید در برابر خطرات (مانند خونریزی، به‌ویژه نوعی از سکته مغزی که ناشی از خونریزی در داخل مغز و خونریزی روده است) به توازن برسد. در بیماران مبتلا به بیماری قلبی-عروقی، مزایای این دارو چشمگیرتر از خطرات آن است، اما در افرادی که سالم هستند، مزایای آن بیشتر از خطر خونریزی آن نیست (ن. ک: فصل ۷).^{۱۱}

زمانی که پزشکان مخالف هستند

باید توجه داشت که برای هر بیمار یا میزان کارایی درمان‌ها، اطمینان زیادی از انتخاب بهترین نوع درمان وجود ندارد. این امر، اعتقاد سرسختانه برخی پزشکان را به بعضی روش‌های درمانی کاهش نمی‌دهد؛ حتی اگر متفاوت با نظر سایر پزشکان باشد. این مقوله ممکن است به تفاوت چشمگیر در درمان‌های تجویز شده برای یک بیماری معین منجر شود. در دهه ۱۹۹۰ میلادی (۱۳۷۰ شمسی) نویسنده‌ای به نام **Iain Chalmers** در حالی که تعطیلات خود را در ایالات متحده آمریکا می‌گذراند، مسج پایش شکست و تحت درمان یک جراح ارتوپد قرار گرفت. جراح پای وی را در یک آتل موقتی گذاشت. مرحله بعدی درمان پس از کاهش تورم، گچ گرفتن ساق پا به مدت شش هفته بود. **Iain** چند روز پس از بازگشت به خانه، به کلینیک شکستگی محلی رفت؛ جایی که یک جراح ارتوپد بریتانیایی، بدون لحظه‌ای تردید این توصیه را رد کرد. به گفته این جراح، قراردادن پا در گچ کاملاً بی‌مورد خواهد بود. با توجه به این عدم قطعیت حرفه‌ای آشکار، **Iain** می‌خواست در مطالعه مقایسه‌ای کنترل شده به منظور یافتن بهترین درمان برای وضعیت خود شرکت کند یا، اما جراح بریتانیایی پاسخ داد، چنین کارآزمایی‌های کنترل شده‌ای تنها برای افرادی است که از صحت آنچه درباره درمان می‌گویند، اطمینان ندارند و او مطمئن است که درست می‌گوید.



اقدامات پزشک

باید توجه داشت که چطور چنین تفاوت عمیقی در دیدگاه‌های حرفه‌ای ایجاد می‌شود و بیمار در این شرایط باید چه عملکردی داشته باشد. هریک از جراحان درباره روش صحیح عملکرد اطمینان داشتند؛ با این حال دیدگاه‌های بسیار متفاوت آن‌ها، نشان‌دهنده عدم قطعیت در حرفه آن‌ها پیرامون بهترین شیوه برای درمان شکستگی راجع است. آیا شواهد خوبی وجود دارد که کدام درمان بهتر است؟ در این صورت، آیا یکی از جراحان از این شواهد آگاهی دارد یا اینکه هیچ‌کس نمی‌داند کدام درمان بهتر است (تصویر بالا).

شاید این دو جراح نظر متفاوتی درباره ارزشی دارند که برای پیامدهای خاص درمان‌ها قائل هستند. ممکن است تمرکز جراح آمریکایی بیشتر روی تسکین درد باشد که در نتیجه گچ‌گرفتن را توصیه کرده است؛ در حالی که ممکن است همتای بریتانیایی وی بیشتر درباره احتمال تحلیل عضلانی که ناشی از بی‌حرکت‌بودن اندام در اثر گچ‌گرفتن است نگران باشد. اگر این فرضیه درست باشد، چرا هیچ‌یک از جراحان از **Iain** نپرسید کدام پیامد برای او، یعنی بیمار، بیشتر اهمیت دارد؟ با گذشت دو دهه، همچنان عدم قطعیت درباره نحوه مدیریت این عارضه بسیار شایع وجود دارد.^{۱۲}

باید دانست آیا شواهد معتبری وجود دارند که این دو رویکرد توصیه‌شده متفاوت را مقایسه کرده باشند؟ در این صورت، آیا می‌توان تأثیرات نسبی این شواهد را بر پیامدهایی مانند کاهش درد یا کاهش تحلیل عضلانی مشاهده کرد که ممکن است برای **Iain** یا سایر بیماران با ترجیحات متفاوت مهم باشد؟ اگر چنین شواهدی نباشد، باید چه اقدامی کرد؟

روبه‌روشدن با عدم قطعیت‌ها؛ مسئله مرگ و زندگی

«خودداری از روبه‌روشدن با عدم قطعیت درباره تأثیرات درمان‌ها در بیمار ممکن است به تحمل رنج‌های قابل‌اجتناب و مرگ در مقیاس وسیع منجر شود؛ برای مثال اگر زمانی که دیازپام و فنی‌توئین به‌عنوان داروهای ضد تشنج برای اکلامپسی (Eclampsia) معرفی‌شده بودند، با سولفات منیزیم که برای دهه‌های مداوم استفاده شده بود، مقایسه می‌شدند، صدها هزار زن جان خود را از دست نمی‌دادند. به همین ترتیب، اگر تأثیرات استروئیدهای سیستمیک برای آسیب ضربه‌ای مغز، پیش از اینکه استفاده گسترده‌ای برای درمان داشته باشد، ارزیابی شده

بودند، امکان پیشگیری از مرگ بی‌مورد ده‌ها هزار نفر وجود داشت. آنچه بیان شد تنها دو نمونه از موارد بسیاری است که نشان می‌دهد چرا پزشکان برای کمک به شناسایی عدم قطعیت‌ها درباره تأثیرات درمان‌ها مسئولیت حرفه‌ای دارند».

Chalmers I. Addressing Uncertainties About the Effects of Treatments Offered to NHS Patients: Whose Responsibility? *Journal of the Royal Society of Medicine* 2007; 100: 440.

هنگامی که شواهد مطمئنی درباره تأثیرات درمان‌های جایگزین وجود ندارد، برخی پزشکان می‌دانند باید چه اقدامی کنند و آماده هستند درباره این عدم قطعیت‌ها با بیماران صحبت کنند؛ برای مثال یکی از پزشکان متخصص درباره مراقبت از افراد مبتلا به سکتۀ مغزی اظهار داشت، هرچند شواهد نشان می‌دهد مراقبت از این بیماران در بخش سکتۀ مغزی بهتر خواهد بود، برای بسیاری از بیماران این موضوع مشخص نیست که آیا باید داروی ضد انعقاد دریافت کنند یا خیر (ن. ک: به فصل ۱۱، ص ۱۷۳). پزشکان می‌گویند این داروها ممکن است بیش‌تر از آنچه آسیب می‌رسانند، مفید باشند، اما درواقع برای بعضی از بیماران ممکن است این داروها آسیب بیشتری داشته باشند. همچنین بیان می‌کنند که چرا باید با بیمارانی که تعادل مزایا و مضرات دارو در آن‌ها نامشخص است، صحبت کرد، بلکه باید درمانی را به آن‌ها توصیه کرد که به‌صورت کاملاً کنترل‌شده با سایر درمان‌ها مقایسه شده‌اند تا به کاهش عدم قطعیت و بلا تکلیفی آن‌ها منجر شوند.^{۱۳} باید توجه داشت که عدم قطعیت درباره جنبه‌های گوناگون داروهای ضد انعقاد وجود دارد.^{۱۴}

توجه به عدم قطعیت حرفه‌ای است

«یکی از ویژگی‌های کلیدی حرفه‌ای بودن توانایی شناسایی و توجه به عدم قطعیت در حوزه علم پزشکی است. متخصصان هر روز با عدم قطعیت درباره بیماری‌زایی، تشخیص و درمان بیماری مواجه می‌شوند و با آن مقابله می‌کنند؛ با وجود این عدم قطعیت ذاتی در همه حوزه‌های فعالیت‌های پزشکی به‌ندرت با صراحت تأیید می‌شود. برخی متخصصان نیز در پذیرش این عدم قطعیت‌ها، به‌ویژه درباره بیمارانشان دلخور هستند. همچنین عدم قطعیت محرک اصلی

پژوهش‌های پزشکی برای بهبود سلامت انسان است که مهم‌ترین مأموریت شورای تحقیقات پزشکی بریتانیا (MRC) به شمار می‌آید. در آینده این موضوع که متخصصان پزشکی، جمع‌بندی نتایج یافته‌های پژوهشی و مرتبط با حوزه فعالیت خود را در اختیار داشته باشند اهمیت بسیاری دارد؛ به طوری که می‌توانند آگاه باشند این عدم قطعیت‌ها در کجا وجود دارند، چه پژوهش‌هایی در جریان هستند یا به چه پژوهش‌هایی برای پاسخ به عدم قطعیت نیاز است. به طور کلی، نشانه حرفه‌ای‌گری در آینده، میزان آگاهی از پژوهش‌ها و استفاده از آن‌ها به نفع بیماران خواهد بود. برخی متخصصان پزشکی در پژوهش‌ها شرکت خواهند کرد، اما ضروری است همه آن‌ها به دنبال ترویج این پژوهش‌ها باشند و در صورت امکان، بیماران خود را در برنامه‌های پژوهش‌های پزشکی شرکت دهند و نتایج آن‌ها را در طبابت حرفه‌ای خود اجرا کنند».

From: Medical Research Council Response to Royal College of Physicians Consultation on Medical Professionalism. 2005

استفاده از کافئین برای مشکلات تنفسی در نوزادان نارس

تنوع زیاد در درمان‌هایی که برای بیماری خاصی کاربرد دارند، گواه روشنی بر شک و تردید حرفه‌ای در مورد مزیت‌های نسبی درمان‌های گوناگون است. این شیوه طبابت‌های جاافتاده می‌تواند به آن معنا باشد که ارزیابی این عدم قطعیت‌ها از طریق آزمون‌های بدون سوگیری، بسیار زمان‌بر است. یک نمونه از آن، استفاده از کافئین در نوزادان نارس است. این دسته از نوزادان در بیشتر موارد مشکلات تنفسی دارند و گاهی اوقات تنفسشان برای مدت بسیار کوتاهی متوقف می‌شود. این عارضه آینه ناشی از تولد زودرس نام دارد و بیشتر در نوزادانی که کمتر از هفته ۳۴ بارداری متولد شده‌اند، تأثیرگذار است. در اواخر دهه ۱۹۷۰، درمان با کافئین این عارضه را کاهش داد و پس از آن برخی متخصصان اطفال از این درمان استفاده کردند؛ با این حال همچنان بحث‌هایی درباره تأثیرات کافئین وجود دارد. اگرچه آزمون‌های بی‌طرفانه نشان می‌دهد کافئین سبب کاهش رخدادهای آینه می‌شود، بسیاری از متخصصان اطفال این رخدادهای را در حدی نمی‌دانند که استفاده از این دارو را توجیه کند. برخی نیز نگران‌اند که شاید مصرف آن برای نوزادان مذکور ایمن نباشد. در نتیجه تنها برخی نوزادان این نوع درمان

را دریافت کردند. در نهایت، هنگامی که این عدم قطعیت‌های گسترده در مطالعه بین‌المللی بزرگ، بیش از ۳۰ سال پس از معرفی این درمان ارزیابی شدند، مشخص شد این درمان ساده نه تنها سبب کاهش مشکلات تنفسی می‌شود، بلکه احتمال بقای طولانی‌مدت، بدون فلج مغزی و تأخیر در رشد نوزاد را بهبود می‌بخشد. اگر آن زمان که درمان معرفی شده بود، این عدم قطعیت مدنظر قرار می‌گرفت، کودکان کمتری دچار معلولیت می‌شدند.^{۱۶،۱۵}

استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در زایمان زودرس

باید توجه داشت که آزمون‌های بی‌طرفانه برای بررسی درمان‌هایی که امید به تأثیرات مثبت آن‌ها وجود دارد و درمان‌هایی که به نظر می‌رسد بی‌ضرر باشند، نتایج قطعی ندارند. پزشکان با بهترین نیت‌ها درمان‌ها را تجویز می‌کنند، به‌ویژه زمانی که ممکن است بیمار کمی امیدوار باشد؛ برای مثال براساس یک نظریه، عفونت «خاموش» (تحت بالینی) ممکن است سبب زایمان زودهنگام شود. با توجه به این نظریه، پزشکان به امید طولانی‌تر شدن دوره بارداری برخی زنان باردار برای آن‌ها آنتی‌بیوتیک تجویز کردند. در آن زمان، هیچ‌کس فکر نمی‌کرد استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در این شرایط سبب بروز مشکلات جدی شود. در این میان، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد زنان با این ذهنیت که «بگذار این را نیز امتحان بکنیم؛ این نمی‌تواند ضرری داشته باشد» به مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها علاقه داشتند. در نهایت، هنگامی که این درمان در آزمایشی بی‌طرفانه بررسی شد، نتایج آن با تأثیرات بالینی مشخصی همراه بود. در ابتدا هیچ شواهدی مبنی بر مفید بودن یافت نشد و از آن مهم‌تر، پیگیری‌های طولانی‌مدت کودکان در این مطالعه نشان داد افرادی که در دوران جنینی در معرض آنتی‌بیوتیک قرار گرفته بودند، بیشتر از کودکانی که در گروه‌های مقایسه بودند، دچار فلج مغزی و مشکلات گفتاری، بینایی و حرکتی شده بودند. خطرات ناشی از تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها در زنان، بدون شواهد کافی منتج از آزمون‌های بی‌طرفانه درباره تأثیرات آن‌ها، ده‌ها سال ناشناخته باقی مانده بود. همان‌طور که اغلب اتفاق می‌افتد، احتمال آسیب دیدن افرادی که درمان‌های کافی ارزیابی‌نشده طبابت «معمول» را دریافت کرده بودند، بیش تر از کسانی بود که تحت درمان مشابه، اما طی یک کار پژوهشی قرار گرفته بودند. از

برخورد با عدم قطعیت‌ها در زمینه تأثیرات درمان‌ها ♦ ۸۵

سوی دیگر، افرادی که داروها را به عنوان بخشی از یک آزمون بی‌طرفانه مصرف نکردند، بیشتر در معرض خطر قرار گرفتند.^{۱۹،۱۸،۱۷}

نظر پزشکان دربارهٔ حدس‌زدن در تجویز

از دیدگاه یکی از پزشکان عمومی: «قسمت اعظم آنچه ما انجام می‌دهیم، حدس‌زدن است و من فکر نمی‌کنم این چیزی باشد که من و شما در مورد آن کاملاً آسوده‌خاطر باشیم. تنها راه برای یافتن آنچه کارآمد است، کارآزمایی مناسب است، اما در این میان مشکلات بزرگی وجود دارد. پس باید آنچه را که تصور می‌کنیم، انجام دهیم و من مطمئنم گاهی این تجربه‌های بالینی خوب هستند. ممکن است بقیهٔ مواقع، ما به همان اندازه که اشتباه می‌کنیم، عملکرد درستی داشته باشیم، اما از آنجایی که هرچه انجام می‌دهیم، کارآزمایی خوانده نمی‌شود، هیچ‌کس آن را بررسی و نظارت نمی‌کند و هیچ‌یک از ما چیزی از آن یاد نمی‌گیریم.»

Adapted From Petit-Zeman S. Doctor, What's Wrong? *Making the NHS Human Again*. London: Routledge, 2005: pp.79-80.

سرطان پستان

درمان سرطان پستان (ن. ک: فصل ۳) نمونهٔ دیگری از شک و تردید حرفه‌ای را نشان می‌دهد. باید توجه داشت که در استفاده از جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی تنوع چشمگیری وجود دارد. تعیین بهترین نوع درمان برای مراحل بسیار زود هنگام سرطان‌های پستان و «شبه‌سرطان‌ها» حل نشده باقی مانده است؛ همان‌طور که تعداد ایده‌آل گره‌های لنفاوی زیر بغل که باید برداشته شوند یا اینکه هیچ‌کدام از آن‌ها برداشته شوند یا خیر مشخص نیست.^{۲۰} به همین ترتیب موضوعاتی که برای بیماران اهمیت خاصی دارد، مانند بهبود خستگی ناشی از درمان، یا بهترین روش درمان لنفودامای (lymphoedema) بازو (پیامد آزاردهنده و ناتوان‌کنندهٔ ناشی از جراحی و پرتودرمانی در زیر بغل) هنوز به اندازهٔ کافی آزموده نشده‌اند.

توجه به عدم قطعیت‌ها دربارهٔ تأثیرات درمان‌ها

گام بعدی این است که پزشکان باید بهترین شواهد را دربارهٔ یک درمان، برگرفته از

تجربه‌های جمعی و مرورهای نظام‌مند همه مطالعات مطمئن تهیه کنند. اگر پس از این کار، شک و تردید دربارهٔ یک درمان از بین نرود، پزشکان باید در این مورد با بیماران صحبت کنند و چرایی آن را توضیح دهند. سپس بیماران و پزشکان می‌توانند گزینه‌های درمانی را با در نظر گرفتن ترجیحات بیمار بررسی کنند. این بحث‌ها ممکن است شک و تردیدهای بیشتری به وجود بیاورد که باید شناخته و بررسی شوند. پیشرفت مداوم برای مناسب‌تر و ایمن‌تر کردن درمان‌ها تنها زمانی رخ می‌دهد که پزشک و بیمار همراه با یکدیگر عدم قطعیت‌ها را شناسایی کنند؛ بنابراین شک و تردید پیش‌شرطی برای پیشرفت است، نه پذیرش «شکست». این نگرش مثبت به عدم قطعیت‌ها، در حال حاضر در برخی راهنماهای حرفه‌ای بازتاب یافته است. آخرین نسخهٔ راهنمای نظام پزشکی بریتانیا با عنوان *طبابت خوب* (Good Medical Practice) به پزشکان آموزش می‌دهد تا به منظور حفظ و بهبود عملکرد خود «باید به حل‌وفصل عدم قطعیت‌ها دربارهٔ تأثیرات درمان‌ها کمک کنند».^{۲۱} برای این کار، بیماران و پزشکان باید با هم همکاری داشته باشند تا پژوهش‌های بهتری طراحی کنند (ن. ک: فصل ۱۱).

درمان؛ بخشی از یک آزمون بی‌طرفانه

باید دانست که هنگام رویارویی با عدم قطعیت مهم دربارهٔ تأثیرات درمان‌های جدید یا قدیمی که به‌درستی ارزیابی نشده‌اند، چه باید کرد؟ پاسخ واضح برای اشاره به عدم قطعیت، مثال پزشک و بیمار مبتلا سکنهٔ مغزی است که در بالا اشاره شد. درمان‌هایی که به‌اندازهٔ کافی ارزیابی نشده‌اند، تنها در بستر مطالعاتی استفاده می‌شوند که تأثیرات خواسته یا ناخواستهٔ آن‌ها را بیشتر بررسی کنند. از دیدگاه یکی از متخصصان اخلاق پزشکی: «اگر ما دربارهٔ مزیت‌های ذاتی نسبی هرگونه درمان (متفاوتی) شک و تردید داریم، پس نمی‌توانیم دربارهٔ آن مزیت‌ها به هنگام استفاده از آن‌ها (مثلاً در درمان یک بیمار) اطمینان داشته باشیم؛ بنابراین اصرار به تجویز یک درمان، قبل از اتمام کارآزمایی مناسب درمورد آن، غیرمنطقی و غیراخلاقی به نظر می‌رسد؛ پس پاسخ این پرسش که «بهترین درمان برای بیمار چیست؟» در «کارآزمایی» نهفته است. آیا این کارآزمایی نوعی آزمایش است؟ بله، اما همهٔ آنچه منظور ماست، انتخاب در سایهٔ عدم قطعیت، همراه با جمع‌آوری داده‌هاست. آیا اهمیت دارد که این انتخاب «تصادفی»

برخورد با عدم قطعیت‌ها در زمینه تأثیرات درمان‌ها ♦ ۸۷

باشد؟ به صورت منطقی، خیر. در نهایت باید دانست که چه روش بهتری برای انتخاب در سایه عدم قطعیت وجود دارد؟»^{۲۲}

ارائه درمان‌ها به عنوان بخشی از آزمون‌های بی‌طرفانه، تغییری معنادار و عمیق در پیامدهای بیماران ایجاد می‌کند؛ برای مثال می‌توان به داستان لوسمی (سرطان خون) در دوران کودکی اشاره کرد. تا دهه ۱۹۶۰ میلادی (دهه ۱۳۴۰ شمسی) هر کودک مبتلا به لوسمی پس از تشخیص بیماری به زودی از دنیا می‌رفت. در حال حاضر، حدود ۸۵ مورد از هر ۱۰۰ کودک مبتلا نجات می‌یابند. این موفقیت به این دلیل حاصل شده که بیشتر کودکان مبتلا به لوسمی، در کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده که درمان‌های استاندارد فعلی را با درمان جدید دیگر مقایسه می‌کنند، شرکت کرده‌اند.^{۲۳} در نتیجه بهترین گزینه‌های درمانی برای بیشتر کودکان سرطانی با شرکت در چنین کارآزمایی‌هایی انتخاب شده است.

عملکرد بیماران در مواجهه با عدم قطعیت‌ها

«باید جایگاه خود را در مورد اشاره به عدم قطعیت در تأثیرات درمان‌ها بشناسیم. با وجود تصدیق کلی این موضوع که بیماران در پژوهش‌های پزشکی و تصمیم‌گیری‌های مربوط به مراقبت‌های سلامت شریک هستند، پیچیدگی بحث درباره عدم قطعیت‌های درمانی، برخی از پزشکان را نگران می‌کند. برخی پزشکان از اضطراب بیماران بیم‌ناک می‌شوند که بی‌شک این نگرانی درست، پدرسالارانه است. برخی دیگر سعی می‌کنند اقدامات خود را با برقرار کردن تعادل بین یکی از این دو استدلال اخلاقی توجیه کنند. آیا آن‌ها از نظر اخلاقی وظیفه دارند حقایق را به بیمار بگویند و درباره عدم قطعیت‌ها صریح باشند یا اینکه التزام معنوی دارند تا بیماران را در برابر این بار عاطفی منفی محافظت کنند. آیا بیماران آماده‌اند تا با عدم قطعیت زندگی کنند؟ ما باید این موضوع را دریابیم. شاید افراد، بیش از آنچه پزشکان فکر می‌کنند، منعطف باشند.»

Evans I. More Nearly Certain. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2005; 98: 195-6.

اگر چنین کارآزمایی‌ای در دسترس نباشد، دست کم باید نتایج استفاده از درمان‌های جدید و آزمایش نشده به روشی استاندارد ثبت شوند؛ برای مثال با به کارگیری چک لیستی

از مواردی مانند تست‌های آزمایشگاهی یا سایر آزمایش‌های تشخیصی و آزمایش‌هایی که تأثیر درمان را ارزیابی می‌کنند. این طرح پژوهشی می‌تواند در یک پایگاه اطلاعاتی ثبت شود، همان‌طور که این کار باید برای کارآزمایی‌های بالینی انجام شود (ن. ک: فصل ۸). با انجام این کارها، نتایج به‌دست‌آمده می‌تواند به گسترش بدنهٔ تنومند دانش به نفع بیمارانی که درمان‌های آزموده‌نشده را دریافت می‌کنند و سایر بیماران کمک کند. تاکنون مبالغ هنگفتی در سیستم‌های فناوری اطلاعات مراقبت‌های سلامت سرمایه‌گذاری شده است که اطلاعات آن‌ها می‌تواند به آسانی به سود بیماران و عموم مردم استفاده شود (ن. ک: فصل ۱۱).^{۲۴}

اگر قرار است عدم قطعیت پیرامون تأثیرات درمان‌ها، مؤثرتر و کارآمدتر باشد، باید تغییراتی اعمال شود. در این کتاب، به برخی از این مسائل، به‌ویژه مشارکت بیشتر بیماران می‌پردازیم (ن. ک: فصل‌های ۱۱ و ۱۲)؛ با این حال هنگامی که اطلاعات کافی دربارهٔ تأثیرات یک درمان وجود ندارد، می‌توان دانش موجود را ارتقا داد؛ با اطمینان از اینکه پزشکان تا زمانی که ارزش و ضررهای احتمالی آن درمان بیشتر شناخته نشده است، آن را تنها در بستر ارزیابی رسمی توصیه می‌کنند. با وجود این، برخی نگرش‌های غالب، از جمله سیستم‌های تنظیم مقررات پژوهش (ن. ک: فصل ۹) در واقع این رویکرد محدودکنندهٔ خطر را توصیه نمی‌کنند.

بیش از ۳۰ سال پیش، این مشکل یکی از متخصصان کودکان را خشمگین کرد؛ زیرا از نظر او برای ارائهٔ درمان، اجازهٔ نیمی از بیماران نیاز است (تا برای یافتن تأثیرات یک درمان خاص، نیمی از بیماران، درمان جدید و نیمی دیگر، درمان موجود را در قالب مقایسه‌ای کنترل‌شده دریافت کنند)، اما برای ارائهٔ آن به‌عنوان نسخه‌ای استاندارد برای همهٔ بیماران، دیگر احتیاجی به اجازه نیست.^{۲۵} این استاندارد دوگانهٔ غیرمنطقی هنوز هم پابرجاست و پزشکانی را که می‌خواهند عدم قطعیت‌ها را دربارهٔ تأثیرات درمان‌های خود کاهش دهند، دلسرد می‌کند. تأثیر کلی این مقوله آن است که می‌تواند متخصصان سلامت را از تولید دانش برگرفته از تجربه‌هایشان در درمان بیماران باز دارد. همان‌طور که چارلز باسک (Charles Bosk)، جامعه‌شناس آمریکایی، اظهار داشت: «تا زمانی که از تجربه‌های خود درس نگیریم، هر اتفاقی رخ می‌دهد».

توانایی توضیح دربارهٔ عدم قطعیت‌های موجود پیرامون درمان‌ها، به‌وضوح به

مهارت‌ها و درجه خاصی از تواضع پزشکان نیاز دارد. بسیاری از افراد هنگامی که در یک کارآزمایی بالینی توضیح می‌دهند که هیچ‌کس نمی‌داند کدام درمان بهتر است، احساس ناراحتی می‌کنند، اما نگرش عمومی تغییر کرده است؛ پزشکان خودرأی که «نقش خدا» را بازی می‌کنند، روزبه‌روز مقبولیت خود را از دست می‌دهند. ما باید بر آموزش پزشکانی تمرکز کنیم که از اقرار به انسان‌بودن و نیازشان به کمک و مشارکت بیماران در پژوهش‌ها برای حصول اطمینان بیشتر نسبت به گزینه‌های درمانی شرمسار نیستند (ن. ک: فصل‌های ۱۱ و ۱۲).

مانع اصلی برای بسیاری از پزشکان و بیماران، آشنا نبودن با ویژگی‌های آزمون‌های بی‌طرفانه درمان‌هاست که در فصل ۶ بیان می‌شود.

نکات کلیدی

- تأثیرات شگرف درمان‌ها بسیار نادر هستند.
- عدم قطعیت درباره تأثیرات درمان‌ها بسیار رایج است.
- تفاوت‌های کوچک در تأثیرات درمان‌های مختلف عادی است و اهمیت دارد که آن‌ها را با اطمینان از هم تشخیص دهید.
- هنگامی که هیچ‌کس پاسخ عدم قطعیت مهمی را درباره تأثیرات درمان‌ها نمی‌داند، باید گام‌های لازم برای کاهش این عدم اطمینان برداشته شود.
- در راستای کمک به بیماران در کاهش عدم قطعیت‌ها درباره تأثیرات درمان‌ها می‌توان اقدامات بیشتری انجام داد.

فصل ۶

آزمون‌های بی‌طرفانه درمان‌ها

اصول اساسی آزمون‌های بی‌طرفانه درمان‌ها ممکن است برای بسیاری از خوانندگان آشنا نباشد، اما این اصول پیچیده نیستند. در واقع، بسیاری از برداشتها و فهم‌های شهودی و روزمره ما از جهان به آن‌ها بستگی دارد؛ با این حال این اصول به‌خوبی در مدارس تدریس نمی‌شود و در بیشتر موارد بدون آنکه ضرورتی داشته باشد، به زبان پیچیده‌ای بیان می‌شوند؛ در نتیجه بسیاری از مردم از موضوع دوری می‌کنند و اعتقاد دارند این مسئله فراتر از توانایی درک آن‌هاست. امیدواریم که این فصل و دو فصل بعدی شما را متقاعد کند که این اصول کلیدی را از قبل می‌دانستید؛ بنابراین به‌آسانی درک خواهید کرد که چرا آن‌ها اهمیت زیادی دارند. خوانندگانی که می‌خواهند با جزئیات بیشتر به بررسی این مسائل بپردازند، می‌توانند اطلاعات بیشتر را در وب‌سایت www.fa.testingtreatments.org و کتابخانه جیمز لیند (www.jameslindlibrary.org) بیابند.

دلایل انجام آزمون‌های بی‌طرفانه درمان‌ها

طبیعت شفا دهنده است

بسیاری از مشکلات مربوط به سلامت بدون درمان و برخی با وجود درمان، بدتر خواهند شد؛ با این حال برخی از آن‌ها خودبه‌خود بهتر می‌شوند؛ یعنی «خود محدود شوند» هستند. یکی از پژوهشگران در زمینه درمان سرماخوردگی می‌گوید: «هرگاه

سرماخوردگی را با دارو درمان کنیم، طی هفت روز بهبودی حاصل می‌شود و اگر آن را به حال خود رها کنیم، طی یک هفته خوب می‌شود.^۱ در واقع «طبیعت بیماری را درمان می‌کند، اما پزشک هزینه آن را دریافت می‌کند» و البته درمان ممکن است اوضاع را بدتر کند.

هنگام بررسی درمان‌ها، باید پیشرفت طبیعی و پیامد بیماری بدون درمان در نظر گرفته شود؛ زیرا بیشتر مردم بدون درمانی خاص بهبود می‌یابند؛ برای مثال گلودرد، دردهای مبهم معده (کرامپ‌های شکمی) یا بثورات غیرعادی پوست در بیشتر موارد خودبه‌خود و بدون تجویز درمان متعارف برطرف می‌شوند؛ با این حال، اگر شما درمانی دریافت کرده‌اید (حتی درمانی بی‌اثر)، ممکن است آن را دلیل ناپدیدشدن علائم بیماری بدانید. به‌طور خلاصه، شناخت تاریخچه طبیعی یک بیماری، از جمله احتمال اینکه خودبه‌خود بهبود می‌یابد یا خیر می‌تواند از تجویز درمان‌های غیرضروری و باورهای غلط به درمان‌های اثبات‌نشده، پیشگیری کند.

هنگامی که علائم یک بیماری ظاهر و ناپدید می‌شوند، تلاش برای مشخص کردن اثرات درمان دشوار است؛ برای مثال بیماران مبتلا به آرتریت، به احتمال زیاد زمانی به دنبال درمان می‌روند که بیماری‌شان به‌شدت عود کرده است، که البته با توجه به ماهیت بیماری بعید است این حالت پایدار باشد. صرف‌نظر از اینکه درمانی که دریافت می‌کنند، اصلی یا مکمل و مؤثر یا بی‌اثر است، شاید درد آن‌ها پس از دریافت درمان بهبود یابد؛ تنها به این دلیل که دوره عود بیماری پایان می‌یابد؛ با این حال، پزشکان و بیماران تمایل دارند این بهبودی را به درمان نسبت دهند؛ هرچند ممکن است درمان موجب بهبودی نباشد.

درمان اشتباه

... «موضوعی که ادعا می‌شود صحیح است، تأثیر مصرف تنباکو و توتون بر بهبود غواصان و دیگران است و اینکه هیچ‌کس آسیبی از آن ندیده است. نخست اینکه این استدلال خطایی فاحش دارد و بعد به نتیجه‌ای مهمل می‌رسد: هنگامی که بیمار در اوج بیماری است، دخانیات مصرف می‌کند و پس از آن سیر طبیعی بهبودی خودبه‌خود طی می‌شود؛ در نتیجه بیمار پس از دوره نقاهت سلامت خود را دوباره به دست می‌آورد، اما از نظر ما در اصل تنباکو معجزه کرده است».

James Stuart, King of Great Britaine, France and Ireland. A Counterblaste to Tobacco. In: The Workes of the Most High and Mightie Prince, James. Published by James, Bishop of Winton, and Deane of His Majesties Chappel Royall. London: Printed by Robert Barker and John Bill, Printers to the Kings Most Excellent Majestie, 1616: pp. 214-222.

اثرات سودمند خوش‌بینی و تفکرات آرمانی

با توجه به آنچه بیان شد، دلایل روانی اینکه چرا افراد هرگونه بهبودی خود را به درمان نسبت می‌دهند، بهتر درک می‌شود. همه ما فرض می‌کنیم اگر یک رویداد پس از دیگری رخ داده، اولین رویداد سبب رخ دادن دوم شده است. همچنین ما به دیدن الگوهای تمایل داریم که وجود ندارند؛ پدیده‌ای که بارها در مواقع گوناگون مثل انداختن شیر یا خط، قیمت بازار سهام و پرتاب‌های توپ در بازی بسکتبال مشاهده شده است. همه ما با مشکلی مواجه هستیم که به سوگیری تأیید (confirmation bias) معروف است؛ یعنی آنچه را می‌بینیم که انتظار داریم ببینیم؛ «دیدن همان و باور کردن همان». هرگونه شواهدی که به نفع باورهایمان پیدا کنیم، اعتمادبه‌نفس ما از اینکه درست می‌گوییم، افزایش می‌دهد. بالعکس، ممکن است به‌آسانی اطلاعاتی را که با دیدگاه‌های ما متضاد هستند، قبول نکنیم و در بیشتر موارد، به‌صورت ناخودآگاه از آن‌ها چشم‌پوشی کنیم.

دیدن همان و باور کردن همان

Richard Asher، پزشک بریتانیایی، در یکی از مقالات خود نوشت: «چنانچه نحوهٔ درمان خود را مشتاقانه باور داشته باشید، حتی اگر آزمون‌های کنترل‌شده نشان دهند که کاملاً بی‌فایده است، نتایج شما و بیماران شما بسیار بهتر خواهند بود. درآمد شما نیز بیشتر از قبل خواهد شد. من معتقدم این موضوع دربارهٔ موفقیت‌های چشمگیر برخی افراد در حرفهٔ ما که تجربهٔ کمتر، اما اعتمادبه‌نفس زیادی دارند و خوش‌باور هستند، صدق می‌کند. همچنین این نکته نشان‌دهندهٔ نفرت از آمار و آزمون‌های کنترل‌شده‌ای است که پزشکان مدرن و موفق عادت به ارائهٔ آن دارند».

Asher R. Talking Sense (Lettsomian 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.

بسیاری از بیماران و پزشکان امیدوارند که درمان‌ها مؤثر باشد. از دیدگاه آن‌ها ممکن است درمانی تنها به دلیل هم‌خوانی با باور آن‌ها که باید مؤثر باشد، تأثیرگذار است. آن‌ها اطلاعاتی را که برخلاف باورهایشان است جست‌وجو نمی‌کنند یا نادیده می‌گیرند. این تأثیرات روانی بیان می‌کند چرا بیمارانی که بر این باورند درمان به آن‌ها کمک خواهد کرد، با بهبودی هم مواجه خواهند شد؛ حتی اگر درمان، هیچ جزء فعالی هم نداشته باشد (یک «درمان ساختگی» (Sham) که بیشتر به‌عنوان «دارونما» (placebo) شناخته می‌شود). به گفتهٔ بیماران، پس از استفاده از قرص‌های ساخته‌شده از قند، همچنین تزریق آب، درمان با ابزار الکتریکی غیر فعال شده و عمل جراحی که در آن به‌جز یک برش کوچک و بخیهٔ سطحی هیچ اتفاق دیگری نیفتاده است، بهبودی حاصل شده است؛ برای مثال آزمونی را در نظر بگیرید که به مقایسهٔ رژیم‌های غذایی متفاوت برای کاهش وزن می‌پردازد. پژوهشگران، بینندگان یک برنامهٔ تلویزیونی محبوب را که می‌خواستند وزن کم کنند، گرد هم آوردند و به آن‌ها یکی از شش رژیم غذایی مورد نظر را دادند. یکی از رژیم‌های غذایی چای bai lin بود که رژیم موفق برای کاهش وزن محسوب می‌شد. بر این اساس، میانگین وزن شرکت‌کنندگان در هر

شش گروه کاهش یافت که البته در برخی گروه‌ها بیشتر بود؛ با این حال پس از پخش نتایج در تلویزیون مشخص شد یکی از رژیم‌های غذایی که رژیم هویج بود برای لاغری نبوده است و تنها محک و معیار کاهش وزن در آزمون محسوب می‌شده است که به هیچ‌یک از شش رژیم غذایی تعلق نداشته، بلکه به تغییرات در عادات غذایی ناشی از سایر عواملی مربوط بوده است که سبب شده بود شرکت‌کنندگان به‌طور متفاوتی غذا بخورند.^۲

ضرورت فراتر رفتن از تأثیرات

آیا اعتقاد بیماران به اینکه عاملی می‌تواند به آن‌ها کمک کند کافی نیست؟ چرا باید وقت خود را صرف پژوهش کنیم تا تأثیرات درمان را رسمی‌تر بررسی کنیم و بفهمیم آیا درمان‌ها به افراد کمک می‌کنند و این کار چگونه صورت می‌گیرد. برای توضیح این امر، حداقل دو دلیل وجود دارد. یکی اینکه ممکن است درمان‌های غیر مؤثر توجه ما را از درمان‌های مؤثر منحرف کنند. دلیل دیگر این است که بسیاری از درمان‌ها عوارض جانبی دارند، برخی کوتاه‌مدت، برخی درازمدت و برخی هم هنوز ناشناخته مانده‌اند. اگر بیماران از این درمان‌ها استفاده نکنند، می‌توانند از تأثیرات ناخواستهٔ آن‌ها در امان بمانند؛ پس شناسایی درمان‌هایی که احتمال اثربخشی‌شان کم است یا ممکن است آسیب آن‌ها از سودشان بیشتر باشد، با ارزش است. همچنین ممکن است پژوهش اطلاعات مهمی دربارهٔ چگونگی تأثیر درمان به دست دهد و به این ترتیب نشان‌دهندهٔ فرصت‌های توسعهٔ درمان‌های بهتر و ایمن‌تر باشد.

پژوهش دربارهٔ بررسی تأثیرات درمان همه‌جا مدنظر است؛ به‌ویژه در جوامعی که تلاش می‌کنند منابع مراقبت‌های سلامت را عادلانه میان همهٔ بیماران عرضه کنند (برای مثال، در خدمات سلامت ملی بریتانیا (NHS) یا ادارهٔ سلامت جانبازان آمریکا (US Veterans Health Administration)). در این شرایط، تصمیم‌گیری همیشه در این باره است که کدام درمان در مراقبت‌های سلامت برای منابع موجود که به‌ناچار محدود هستند، ارزش مطلوبی دارد. اگر بعضی بیماران درمانی را دریافت می‌کنند که غیر مفید بودن آن نشان داده شده، این امر ممکن است به معنی محروم کردن سایر بیماران از درمان‌های سودمند باشد.

هیچ‌کدام از این موارد نشان نمی‌دهند که استنباط‌ها و ایده‌های بیماران و پزشکان درباره تأثیرات درمان بی‌اهمیت هستند. درواقع، آن‌ها در بیشتر موارد نقطه شروع پژوهش رسمی برای درمان‌های جدید و به‌ظاهر امیدوارکننده به حساب می‌آیند. پیگیری چنین استنباط‌هایی با پژوهش رسمی گاهی اوقات منجر به شناسایی تأثیرات توأم مضر و مفید درمان مورد نظر می‌شود؛ برای مثال، زنی که دو دهه قبل در دوران بارداری با داروی دی اتیل استیل بسترول (DES) درمان شده بود، برای اولین بار پیشنهاد کرد عامل بیماری نادر سرطان واژن دخترش ممکن است این دارو باشد (ن. ک: فصل ۲، صص ۳۵-۳۶). همچنین هنگامی که یک بیمار عوارض جانبی غیرمنتظره درمان جدیدی را که برای فشار خون بالای او تجویز شده بود، گزارش کرد، نه او و نه پزشکش تصور نمی‌کردند این شکایت به شناسایی دارویی پرفروش منجر شود: سیلدنافیل (ویاگرا)؛ بنابراین استنباط افراد درباره تأثیرات درمان نباید نادیده گرفته شود، اما باید توجه داشت که این گزارش‌ها به‌ندرت می‌توانند مبنایی قابل‌اعتماد برای نتیجه‌گیری صحیح در مورد تأثیرات درمان باشند، چه برسد به اینکه به دیگران هم توصیه شوند.

پس آزمون‌های بی‌طرفانه چیستند؟

بیشتر ما می‌دانیم که باور کردن گزارش‌های رسانه‌ای از برخی پیشرفت‌های جدید پزشکی، کار اشتباهی است، اما حقیقت تلخ این است که باید درباره گزارش‌های درمان، حتی در مجلات معتبر نیز محتاط باشیم. ادعاهای گمراه‌کننده و اغراق‌آمیز درباره درمان‌ها شایع هستند؛ بنابراین توانایی ارزیابی اعتبار آن‌ها مهم است. هنگام باور کردن گزارش‌ها درباره تأثیرات درمان‌ها دچار دو خطا می‌شویم. ممکن است به اشتباه نتیجه بگیریم درمان مفید، درواقع بی‌فایده یا حتی خطرناک است، یا به اشتباه تصور کنیم که درمانی بی‌فایده یا حتی خطرناک، اما مفید است. آزمون‌های درمانی بی‌طرفانه برای به دست آوردن اطلاعات مطمئن درباره تأثیرات درمان طراحی شده‌اند و این کار را از سه طریق انجام می‌دهند: مقایسه موارد مشابه با مشابه برای کاهش تأثیرات عوامل گمراه‌کننده (سوگیری‌ها)، در نظر گرفتن شانس و ارزیابی همه شواهد مرتبط و قابل اعتماد. در این فصل و دو فصل بعدی به این سه ویژگی اصلی آزمون‌های بی‌طرفانه پرداخته می‌شود.

مقایسهٔ موارد مشابه با مشابه

مقایسه‌ها نکات کلیدی هستند

مقایسه‌ها در همهٔ آزمون‌های بی‌طرفانهٔ درمان‌ها کلیدی هستند. گاهی اوقات پزشکان و بیماران در ذهن خود مزیت‌های نسبی دو درمان را با هم مقایسه می‌کنند؛ برای مثال آن‌ها ممکن است تصور کنند خودشان یا دیگران، به درمان‌های فعلی نسبت به درمان‌های قبلی واکنش‌های متفاوتی نشان می‌دهند. گاهی اوقات مقایسه‌ها رسمی‌تر انجام می‌شود. همان‌طور که در اوایل قرن نهم، رازی، پزشک ایرانی، پیامد حجامت کردن یا نکردن را در بیماران مبتلا به مننژیت مقایسه کرد تا دریابد حجامت بر این بیماری مؤثر است یا خیر.

درمان‌ها معمولاً با مقایسهٔ گروه‌هایی از بیماران آزموده می‌شوند که درمان‌های مختلفی را دریافت کرده‌اند. اگر مقایسهٔ درمان‌ها بی‌طرفانه باشد، این مقایسه‌ها باید تضمین کنند که موارد مشابه با هم مقایسه خواهند شد؛ بدین معنا که تنها تفاوت ساختارمند بین گروه‌های بیماران، درمانی است که آن‌ها دریافت کرده‌اند. این بینش جدید نیست، در سال ۱۷۴۷ میلادی (۱۱۲۶ شمسی)، پیش از آنکه جیمز لیند (James Lind) مقایسهٔ شش گروه درمانی خود را برای درمان اسکوروی در هیئت‌مدیرهٔ کشتی HMS *Salisbury* آغاز کند، سعی کرد بیمارانی را انتخاب کند که در مرحلهٔ مشابهی از این بیماری (غالباً کهنه) قرار داشتند. همچنین مطمئن شد که بیماران رژیم غذایی مشابهی را دریافت می‌کردند و شرایط بیماران را به نحوی مرتب کرد که در شرایط مشابهی قرار داشته باشند (ن. ک: فصل ۱، صص ۱۹-۲۱). لیند دریافت، عوامل دیگری به‌جز خود درمان‌ها، ممکن است بر بهبود بیماران تأثیرگذار باشد.

یکی از راه‌هایی که آزمون را *جانبدارانه* می‌کند، ارائهٔ یکی از روش‌های درمانی اسکوروی - مانند اسید سولفوریک است که کالج سلطنتی پزشکان لندن آن را توصیه کرده بود - به بیمارانی بود که در مراحل اولیهٔ این بیماری قرار داشتند. همچنین ارائهٔ روش دیگری از درمان - مثلاً استفاده از مرکبات که برخی ملوانان توصیه می‌کردند - به بیمارانی بود که با مرگ دست‌وپنجه نرم می‌کردند. به این ترتیب به نظر می‌رسد اسید سولفوریک مؤثرتر باشد، حتی اگر واقعاً بدتر باشد. سوگیری‌هایی مانند این

می‌توانند رخ دهند؛ مگر اینکه مطمئن شویم موارد مشابه در همه جهات مرتبط با هم مقایسه می‌شوند.

درمان‌هایی با اثرات چشمگیر

گاهی بیماران واکنش‌هایی به درمان‌ها نشان می‌دهند که تفاوت چشمگیری با تجارب گذشته و سیر طبیعی بیماری آن‌ها دارد؛ به‌نحوی که می‌توان بدون آزمون‌های دقیق، نتیجه‌گیری‌های مطمئن و دلگرم‌کننده‌ای درباره تأثیرات درمان به دست آورد (ن. ک: فصل ۵، صص ۷۵-۷۸).^۳ برای یک بیمار مبتلا به ریه کلاپس شده (پنوموتوراکس)، واردکردن یک سوزن به قفسه سینه و خارج‌شدن هوا، سبب بهبود فوری بیمار می‌شود؛ به‌طوری که سودمندی و منفعت آن آشکار است. نمونه‌های دیگر از تأثیرات درمانی چشمگیر، شامل استفاده از مورفین در کاهش درد، به‌کارگیری انسولین در کمای ناشی از دیابت و جایگزینی مفاصل مصنوعی ران در درد آرتریتی است؛ البته عوارض جانبی این درمان‌ها نیز می‌تواند چشمگیر باشد. گاهی اوقات داروها موجب تحریک واکنش‌های آلرژیک شدید و حتی کشنده می‌شوند. یکی دیگر از تأثیرات چشمگیر، تغییر شکل اندام (دفورمیتی) ناشی از داروی تالیدومید است (ن. ک: فصل ۱، صص ۲۲-۲۳)؛ با این حال، چنین اثرات چشمگیر درمانی، چه سودمند و چه مضر، بسیار نادر هستند. تأثیر بیشتر درمان‌ها متوسط است، اما ارزش شناخته‌شدن دارند؛ برای مثال آزمایش‌های دقیق برای موارد زیر ضروری است: شناسایی دوز مؤثر و بی‌خطر مورفین، مزیت انسولین حاصل از مهندسی ژنتیک نسبت به انسولین حیوانی، ارزش هزینه‌افزایی برای مفصل جدید مصنوعی ران که به بازار عرضه شده و ۲۰ برابر گران‌تر از ارزان‌ترین نوع آن است. در این شرایط مشترک باید از مقایسه‌ی جانبدارانه (دارای سوگیری) و از نتیجه‌گیری‌های اشتباهی که می‌تواند از آن‌ها منتج شود، اجتناب کنیم.

درمان‌هایی با اثرات متوسط، اما مهم

مقایسه‌ی بیمارانی که در حال حاضر تحت درمان قرار دارند، با بیمارانی ظاهراً مشابه که درمان‌های دیگری را در گذشته برای همان بیماری دریافت کرده‌اند.

محققان گاهی اوقات بیمارانی را که تحت درمان‌های امروزی قرار دارند با بیماران

ظاهراً مشابه‌ای مقایسه می‌کنند که در گذشته تحت درمان‌های متفاوتی برای همان بیماری بوده‌اند. این چنین مقایسه‌هایی می‌توانند شواهد قابل اعتمادی را فراهم کنند که آیا اثرات درمانی چشمگیر هستند یا خیر - مثلاً، زمانی که یک درمان جدید باعث می‌شود برخی از بیماران از یک بیماری سابقاً کشنده نجات یابند. با این وجود، زمانی که تفاوت بین درمان‌ها چشمگیر نیستند، اما ارزش شناخته‌شدن دارد، مقایسه آن‌ها با استفاده از «شاهد‌های تاریخی» (historical control) به‌طور بالقوه مشکل‌ساز هستند. اگرچه محققان از تعدیل‌های آماری و تجزیه و تحلیل استفاده می‌کنند تا مطمئن شوند موارد مشابه با هم مقایسه می‌شوند، این تحلیل‌ها نمی‌توانند ویژگی‌های مرتبط ولی ثابت‌نشده بیماران را در گروه‌های مقایسه در نظر بگیرند. در نتیجه، ما نمی‌توانیم هرگز به‌طور کامل مطمئن شویم که موارد مشابه با هم مقایسه می‌شوند.

این مشکلات را می‌توان با مقایسه نتایج حاصل از تجویز یک درمان به بیماران مشابه ولی در زمان‌های متفاوت نشان داد. تجزیه و تحلیل ۱۹ نمونه از چنین مواردی را در بیماران مبتلا به سرطان ریه پیشرفته در نظر بگیرید که میزان مرگ‌ومیر سالانه آن‌ها متعاقب درمان مشابه ولی در زمان‌های متفاوت مقایسه شده بود. اگرچه تفاوت‌های اندکی در میزان مرگ‌ومیر انتظار می‌رفت، در واقع تفاوت‌ها قابل توجه بود: میزان مرگ‌ومیر از ۲۴٪ کمتر تا ۴۶٪ بیش‌تر متغیر بود.^۴ بدیهی است که این تفاوت‌ها به دلیل تغییر درمان رخ نداده بود - چون درمان‌ها یکسان بودند - یا به دلیل تفاوت بیماران نبود - چون بیماران وضعیت مشابهی داشتند. میزان متفاوت مرگ احتمالاً یا به دلیل تفاوت‌های تشخیص داده‌نشده بین بیماران بود، یا تغییرات ثبت‌نشده در طول زمان (مثلاً پرستاری بهتر یا کنترل مؤثرتر عفونت) که نمی‌توانستند در مقایسه‌ها در نظر گرفته شوند.

مقایسهٔ گروه‌های ظاهراً مشابه از بیمارانی که درمان‌های متفاوتی را در یک دوره زمانی دریافت کرده‌اند.

مقایسه تجربه‌ها و پیامدهای گروه‌های به‌ظاهر مشابه از بیمارانی که درمان‌های متفاوتی را در یک دورهٔ زمانی دریافت کرده‌اند، هنوز هم روشی برای بررسی تأثیرات درمان است؛ با این حال این رویکرد نیز می‌تواند گمراه‌کننده باشد؛ برای مثال چالش استفاده از «شاهد‌های تاریخی» این است که بدانیم آیا گروه‌هایی که درمان‌های

گونگونی را دریافت کرده‌اند، قبل از درمان هم به اندازه کافی شبیه هم بوده‌اند. بر این اساس می‌توان مقایسه معتبری انجام داد؛ به عبارت دیگر، آیا موارد مشابه با هم مقایسه شده‌اند یا خیر. مانند «شاهد‌های تاریخی» پژوهشگران ممکن است از تعدیل‌های آماری (statistical adjustments) و تجزیه و تحلیل برای اطمینان از مقایسه موارد مشابه استفاده کنند، اما در صورتی این تعدیل‌ها و تحلیل‌ها کارآمد هستند که ویژگی‌های بیماران را در گروه‌های مقایسه ثبت و مدنظر قرار داده باشند؛ زیرا این شرایط به ندرت به وجود می‌آید و چنین تجزیه و تحلیل‌هایی همیشه باید با احتیاط فراوان مدنظر قرار بگیرد و باور به آن‌ها می‌تواند منجر به تراژدی‌های بزرگی شود؛ برای مثال می‌توان به درمان جایگزینی هورمون (HRT) اشاره کرد. زنانی که در دوره یائسگی و بعد از آن از HRT استفاده کرده بودند، با زنان به‌ظاهر مشابهی مقایسه شدند که قبلاً از این درمان استفاده نکرده بودند. این مقایسه نشان می‌داد، HRT خطر ابتلا به حمله‌های قلبی و سکته مغزی را کاهش می‌دهد که در صورت صحت، خبر بسیار خوشحال‌کننده‌ای بود، اما متأسفانه چنین نبود. مقایسه‌های بعدی به‌نحوی طراحی شده بودند که پیش از شروع درمان، هم‌سانی گروه‌های درمانی را تضمین کنند. با توجه به این مقایسه‌ها HRT دقیقاً اثری معکوس داشت و منجر به افزایش حمله‌های قلبی و سکته مغزی شد (ن. ک: فصل ۲، صص ۳۷-۳۸). در این مورد، تفاوت آشکار در میزان حمله‌های قلبی و سکته مغزی، ناشی از این واقعیت بود که زنانی که از HRT استفاده کرده بودند، سالم‌تر از کسانی بودند که از HRT استفاده نکرده بودند؛ بنابراین کاهش میزان حمله قلبی و مغزی به دلیل تجویز HRT نبود. پژوهش‌هایی که مقایسه موارد مشابه در آن‌ها تضمین نشده است، موجب آسیب‌رساندن به ده‌ها هزار نفر می‌شود.

همان‌طور که تجربه HRT نشان می‌دهد، بهترین راه برای اطمینان از اینکه موارد مشابه با هم مقایسه می‌شوند، شکل‌دهی گروه‌های مقایسه پیش از شروع درمان است. گروه‌ها باید از بیمارانی تشکیل شوند که از نظر عوامل شناخته‌شده و اندازه‌گیری شده مانند سن و شدت بیماری مشابه باشند. همچنین باید از نظر عوامل اندازه‌گیری نشده نیز که ممکن است بر بهبودی بیماری تأثیر بگذارند شباهت داشته باشند؛ از جمله رژیم غذایی، شغل و عوامل اجتماعی دیگر، اضطراب درمورد بیماری یا درمان ارائه‌شده. درواقع اطمینان از یکسان‌بودن گروه‌های درمانی پس از شروع درمان، همیشه دشوار و

اغلب غیرممکن است پرسش مهم این است که آیا تفاوت در پیامدها، نشان‌دهنده تفاوت در تأثیرات درمان‌های مقایسه‌شده است یا تفاوت در بیماران گروه‌های مقایسه؟

تخصیص آینده‌نگر و بی‌طرفانه به درمان‌های مختلف

در سال ۱۸۵۴ میلادی (۱۲۳۳ شمسی)، Thomas Graham Balfour، پزشک ارتش و مسئول یک یتیم‌خانه نظامی نشان داد که می‌توان گروه‌های درمانی را به‌گونه‌ای ایجاد کرد تا این اطمینان وجود داشته باشد که موارد مشابه با هم مقایسه می‌شوند. وی می‌خواست بداند که آیا شایبک (belladonna) براساس ادعای برخی افراد، کودکان را در برابر تب مخملک محافظت می‌کند یا خیر؛ بنابراین به قول خودش «برای پیشگیری از انتساب انتخاب» (imputation of selection)، او کودکان را به‌صورت متناوب وارد گروه‌های دریافت یا عدم دریافت دارو کرد.^۵ استفاده از تخصیص متناوب (allocation alternate) یا سایر راه‌های بدون سوگیری برای ایجاد گروه‌های مقایسه‌ای، ویژگی کلیدی آزمون‌های بی‌طرفانه درمان‌هاست. این روش احتمال هم‌سانی گروه‌های مقایسه را از نظر عوامل مهم شناخته‌شده و اندازه‌گیری‌شده، عوامل اندازه‌گیری‌نشده‌ای که ممکن است بر بهبودی بیمار تأثیر بگذارند و عواملی که از نظر آماری قابل تطبیق نیستند، افزایش می‌دهد. ضروری است برای تخصیص بی‌طرفانه (بدون سوگیری) درمان‌های مختلف، کسانی که آزمون‌های بی‌طرفانه را طراحی می‌کنند، مطمئن شوند که پزشکان و بیماران نمی‌توانند تخصیص بعدی را بفهمند یا پیش‌بینی کنند؛ زیرا ممکن است وسوسه شوند که خودآگاه یا ناخودآگاه درمان خاصی را انتخاب کنند؛ برای مثال اگر پزشکی بداند بیمار بعدی که به کارآزمایی بالینی می‌پیوندد یک دارونما (درمان ساختگی) دریافت خواهد کرد، ممکن است از پیوستن بیماری با شرایط وخیم‌تر به این کارآزمایی جلوگیری کند و منتظر پیوستن بیماری با شرایط بهتر باشد؛ بنابراین حتی اگر یک برنامه تخصیص بی‌طرفانه ایجاد شده باشد، تنها زمانی انجام می‌شود که تصمیم‌گیران درباره شرکت بیماران در یک کارآزمایی از تخصیص‌ها آگاه نباشند. در نتیجه هیچ‌کس قادر به پیش‌بینی تخصیص بعدی درمان نخواهد بود و برای ترک برنامه تخصیص بی‌طرفانه وسوسه نخواهد شد.

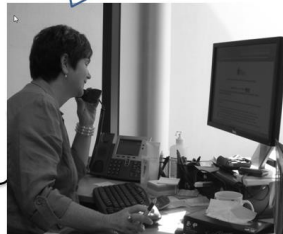
محرمانه‌بودن برنامه تخصیص معمولاً با ایجاد برنامه‌های تخصیصی که کمتر از

برنامه‌های متناوب ساده (simple alternation) قابل پیش‌بینی هستند (مانند تخصیص بر مبنای اعداد تصادفی) و با پنهان کردن این برنامه صورت می‌گیرد. چند روش برای پنهان کردن برنامه تخصیص وجود دارد؛ برای مثال می‌توان تخصیص تصادفی را از راه دور- با تلفن یا کامپیوتر- برای بیمار واجد شرایط شرکت در مطالعه انجام داد. راه دیگر استفاده از مجموعه پاکت‌های شماره‌گذاری شده است که هر کدام شامل یک تخصیص هستند؛ بدین صورت که وقتی یک بیمار واجد شرایط مطالعه باشد، پاکت بعدی مجموعه باز می‌شود تا نوع تخصیص مشخص شود. برای اینکه این سیستم مؤثر باشد، پاکت‌نامه باید مات باشد تا داخل پاکت و نوع تخصیص مشخص نباشد. امروزه این رویکرد یکی از ویژگی‌های کلیدی آزمون بی‌طرفانه درمان‌هاست. مطالعاتی که در آن‌ها از اعداد تصادفی برای اختصاص درمان استفاده می‌شود، به‌عنوان «کارآزمایی‌های تصادفی» (randomised trial) شناخته می‌شوند (ن. ک: کادر فصل ۳، ص ۴۹).

وضعیت بیمار با کارآزمایی متناسب است و رضایت نیز داده است. کدام درمان را به او بدهم؟



بله دکتر، بیمار شما واجد شرایط است. به او بسته درمانی X32 را می‌دهیم. پس از مطالعه به شما می‌گوییم که درمان X32 شامل چه ترکیباتی بوده است.



محرمانه‌سازی تخصیص درمان در کارآزمایی با استفاده از تصادفی‌سازی تلفنی

راه‌های استفاده از تخصیص درمان بی‌طرفانه (تصادفی) در مقایسه‌های درمانی

تخصیص تصادفی برای مقایسه‌های درمانی را می‌توان به شیوه‌های مختلفی استفاده

کرد؛ برای مثال می‌توان آن را برای مقایسه درمان‌های متفاوت در زمان‌های گوناگون به صورت تصادفی برای یک بیمار به کار برد؛ به اصطلاح «کارآزمایی متقاطع تصادفی» (randomised cross-over trial)؛ بنابراین برای ارزیابی اینکه آیا یک داروی استنشاقی می‌تواند برای یک بیمار مبتلا به سرفه خشک و مداوم مفید باشد یا خیر می‌توان مطالعه‌ای طراحی کرد و آن را چندین ماه ادامه داد. در طول بعضی از هفته‌ها که به صورت تصادفی انتخاب شده‌اند، بیمار می‌تواند از یک اسپری تنفسی (inhaler) حاوی دارو استفاده کند. در طول هفته‌های دیگر همان اسپری تنفسی که از نظر ظاهری مشابه، اما بدون داروست، مصرف می‌شود. تعمیم نتایج چنین پژوهشی به تک‌تک بیماران در صورت قابل اجرا بودن آن به وضوح مطلوب خواهد بود، اما شرایط بسیاری وجود دارد که اجرای این‌گونه مطالعات متقاطع را به‌سادگی امکان‌پذیر نمی‌کند؛ برای مثال نمی‌توان عمل‌های گوناگون جراحی یا درمان‌های مشکلات حاد و نادر سلامت مانند خونریزی شدید پس از یک تصادف جاده‌ای را به این روش کرد.

همچنین تخصیص تصادفی (random allocation) می‌تواند برای مقایسه درمان‌های متفاوتی استفاده شود که برای بخش‌های متفاوت بدن همان بیمار ارائه می‌شود؛ بنابراین در یک اختلال پوستی مانند اگزما یا پسوریازیس، قسمت‌های آسیب دیده از پوست را می‌توان به‌طور تصادفی انتخاب کرد و تصمیم گرفت کدام قسمت از پوست را با پماد حاوی دارو درمان کرد و کدام قسمت را با پماد بدون دارو. یا در درمان بیماری هر دو چشم، یکی از چشم‌ها را می‌توان به‌طور تصادفی برای درمان و چشم دیگر را به‌عنوان مقایسه برای عدم درمان انتخاب کرد.

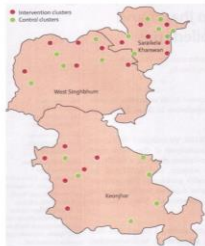
استفاده دیگر از تخصیص تصادفی مقایسه درمان‌های متفاوت برای جمعیت‌ها یا گروه‌های گوناگون است؛ مثلاً همه افرادی که به تعدادی از کلینیک‌های مراقبت‌های اولیه یا بیمارستان‌ها مراجعه می‌کنند. این مقایسه‌ها به‌عنوان «کارآزمایی‌های تصادفی شده خوشه‌ای (یا گروهی)» (cluster (or group) randomised trials) شناخته می‌شوند؛ برای مثال به‌منظور بررسی تأثیرات برنامه بیمه درمانی همگانی در مکزیک، پژوهشگران ۷۴ جفت از مناطق پوشش مراقبت‌های سلامت را با هم مقایسه کردند؛ خوشه‌هایی که در مجموع نماینده ۱۱۸۰۰۰ خانوار در هفت ایالت بودند. در هر جفت مورد مقایسه، یک مورد به‌صورت تصادفی به برنامه بیمه اختصاص داده شد.^۶

شبه	یکشنبه	دوشنبه	سه‌شنبه	چهارشنبه
حلقه اول ازبهداشت	A	B	B	B
حلقه دوم ازبهداشت	A	A	B	B
حلقه سوم ازبهداشت	B	B	A	A
حلقه چهارم ازبهداشت	B	A	B	B
حلقه پنجم ازبهداشت	A	A	B	B

انتخاب تصادفی روزها برای یک فرد



انتخاب تصادفی چشم‌ها در یک فرد



انتخاب تصادفی اجتماعات در یک منطقه



انتخاب تصادفی افراد یک گروه

واحدهای ممکن برای تخصیص تصادفی

با توجه به آنچه بیان شد، تاکنون رایج‌ترین استفاده از روش تخصیص تصادفی، تصمیم‌گیری در این مورد بوده که کدام بیمار چه درمانی را دریافت کند.

پیگیری همه افراد در مقایسه‌های درمانی

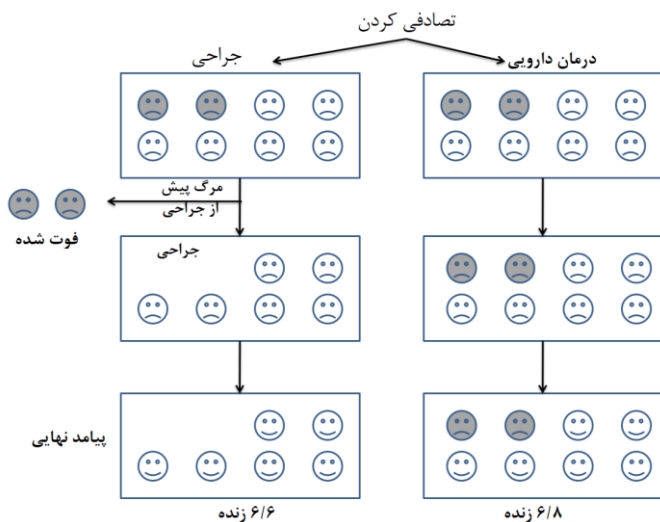
پس از تلاش برای تشکیل گروه‌های مقایسه به‌منظور اطمینان از مقایسه موارد مشابه مهم است که از سوگیری ناشی از نادیده گرفتن پیشرفت برخی بیماران جلوگیری کنیم. تا آنجا که ممکن است، تمام بیماران اختصاص داده شده به گروه‌های مقایسه باید پیگیری شوند. همچنین ضروری است در تجزیه و تحلیل اصلی نتایج حاصل از گروه‌هایی که به آن‌ها اختصاص داده شده‌اند، صرف‌نظر از نوع درمان (در صورت وجود) گنجانده شوند. این تحلیل موارد «قصد درمان» (intention-to-treat) نامیده می‌شود. اگر این کار انجام نشود، موارد مشابه با یکدیگر مقایسه نخواهند شد.

در نگاه اول ممکن است مقایسه گروه‌هایی که در آن‌ها برخی بیماران درمانی را که به آن اختصاص داده شده دریافت نکرده‌اند، غیرمنطقی به نظر برسد، اما نادیده گرفتن این اصل می‌تواند آزمون را با سوگیری همراه کرده و نتایج را گمراه‌کننده کند؛ برای مثال خطر سکتۀ

آزمون‌های بی‌طرفانهٔ درمان‌ها ♦ ۱۰۵

مغزی بیمارانی که انسداد نسبی عروق خونی مغز دارند و دچار سرگیجه می‌شوند، بیشتر از میانگین افراد سالم است. پژوهشگران آزمایشی انجام دادند تا بفهمند آیا عمل جراحی بازکردن رگ‌های خونی در این بیماران می‌تواند خطر وقوع سکته مغزی در آینده را کاهش دهد یا نه. آن‌ها به‌درستی تمام بیمارانی را که می‌بایست جراحی می‌شدند، صرف‌نظر از اینکه آیا بعد از عمل جراحی زنده می‌ماندند، با تمام کسانی که عمل جراحی نکردند مقایسه کردند. اگر آن‌ها تکرار سکتهٔ مغزی را تنها در میان بیمارانی که از تأثیرات فوری عمل رها شده بودند، ثبت می‌کردند، این واقعیت مهم را نادیده می‌گرفتند که عمل جراحی می‌تواند به سکتهٔ مغزی و مرگ منجر شود و در صورت یکسان‌بودن سایر عوامل، بیماران کمتر دچار سکتهٔ مغزی خواهند شد. در نتیجه این کارآزمایی غیر بی‌طرفانه دربارهٔ تأثیرات جراحی بود که خطرات آن باید ارزیابی می‌شد.

پیامدهای عمل جراحی و درمان دارویی نشان داده شده در شکل با هم برابر هستند؛ با این حال اگر دو نفر اختصاص داده‌شده به عمل جراحی قبل از عمل فوت کنند و پس از آن از بررسی حذف شوند، مقایسهٔ دو گروه با سوگیری همراه خواهد شد. این نشان می‌دهد که عمل جراحی خوب است؛ در حالی که واقعاً این‌طور نیست.



دلایل قرار گرفتن بیمارانی که به‌صورت تصادفی انتخاب می‌شوند در نتیجهٔ نهایی (قصد درمان)

پذیرش خروج از درمان‌های اختصاص داده‌شده

با توجه به تمام دلایلی که تاکنون در این فصل به آن‌ها اشاره شد، آزمون بی‌طرفانه درمان‌ها باید به‌دقت برنامه‌ریزی شوند. مستندات می‌شوند که به تنظیم این برنامه‌ها می‌پردازند، با عنوان پروتکل‌های پژوهشی شناخته می‌شوند؛ با این حال بهترین برنامه‌های ارائه‌شده ممکن است تأثیری رضایت‌بخش نداشته باشند؛ در واقع درمان‌هایی که بیماران دریافت می‌کنند، گاهی اوقات با درمان‌هایی که به آن‌ها اختصاص داده شده بود، متفاوت است؛ برای مثال ممکن است بیماران با جدیت درمان خود را دنبال نکنند، یا ممکن است به‌دلیل در دسترس نبودن منابع یا کارکنان یکی از درمان‌ها ارائه نشود. در صورت مواجهه با چنین تناقضی، پیامدهای آن باید در نظر گرفته و با دقت بررسی شود. در طول دهه‌های ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰ میلادی (۱۳۵۰ و ۱۳۶۰ شمسی)، پیشرفت‌های چشمگیری در درمان کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد، که شایع‌ترین نوع سرطان خون در این گروه سنی است، حاصل شد؛ با این حال کودکان آمریکایی در مقایسه با کودکان بریتانیایی بهبودی فراوانی داشتند؛ در حالی که هر دو گروه رژیم‌های دارویی کاملاً مشابهی را دریافت می‌کردند.^۷ در طول ویزیت از یک مرکز سرطان کودکان در کالیفرنیا، یک آمارگر دقیق بریتانیایی متوجه شد کودکان آمریکایی مبتلا به سرطان خون، شیمی‌درمانی قوی‌تر و تهاجمی‌تری را در مقایسه با کودکان بریتانیایی دریافت می‌کنند. این روش درمانی عوارض جانبی وحشتناکی داشت (تهوع، عفونت، کم‌خونی، ریزش مو و...). هنگامی که این عوارض جانبی شدت می‌گرفت، پزشکان و پرستاران بریتانیایی، برخلاف هم‌تایان آمریکایی خود، تجویز درمان را کاهش دادند یا متوقف کردند. این «رویکرد ملایم‌تر» اثربخشی درمان را کاهش داده بود و احتمالاً دلیل تفاوت در موفقیت درمان بریتانیایی و آمریکایی، همین موضوع بود.

کمک به افراد برای پابندی به درمان اختصاص داده‌شده

تفاوت درمان‌های مورد نظر و فعلی برای بیماران در طول مقایسه‌های درمانی می‌تواند از راه‌های دیگری نیز رخ دهد که ممکن است تفسیر آزمون‌های درمان را پیچیده کند. شرکت‌کنندگان در پژوهش نباید از درمان‌های پزشکی ضروری محروم شوند. هنگامی که یک درمان جدید با تأثیرات مفید مورد انتظار اما اثبات‌نشده، در یک کارآزمایی

بی‌طرفانه مطالعه می‌شود، باید به بیماران شرکت‌کننده اطمینان داده شود که همه آن‌ها درمان‌های مؤثری دریافت خواهند کرد. اگر افراد بدانند که چه کسی در یک مطالعه چه درمانی را دریافت می‌کند، سوگیری‌های احتمالی زیادی به وجود می‌آید. یکی از این سوگیری‌ها این است که ممکن است بیماران و پزشکان احساس کنند افراد اختصاص داده‌شده به گروه درمان‌های «جدید» خوش‌شانس‌تر هستند و این موضوع ممکن است سبب شود ناخودآگاه مزایای این درمان‌های جدید را برجسته کنند. از سوی دیگر، بیماران و پزشکان ممکن است احساس کنند که افراد اختصاص داده‌شده به درمان‌های «قدیمی‌تر» شرایط سختی دارند و این ناامیدی ممکن است موجب شود هرگونه تأثیرات مثبت درمان را کوچک بشمارند. اطلاع از اینکه کدام درمان به چه کسی اختصاص داده شده نیز ممکن است سبب شود پزشکان برای جبران این موضوع که درمان‌های جدیدتر، اما اثبات‌نشده به بیمارانی که درمان‌های قدیمی‌تر را دریافت کرده‌اند، اختصاص داده نشده است، برخی درمان‌ها یا مراقبت‌های اضافی را به آن‌ها ارائه دهند. تجویز چنین درمان‌های اضافی در بیماران واردشده به یکی از گروه‌های مقایسه و استفاده‌نکردن از آن در گروه درمانی دیگر، ارزیابی درمان جدید را پیچیده می‌کند؛ در نتیجه مقایسه بی‌طرفانه نیست و نتایج گمراه‌کننده خواهد شد. یک راه برای کاهش تفاوت مقایسه درمان مورد نظر و درمان فعلی این است که سعی کنید درمان‌های جدیدتر و قدیمی‌تر، ظاهر، طعم و بوی یکسانی داشته باشند.

این همان چیزی است که هنگام مقایسه درمان‌هایی که امید است تأثیرات مفیدی داشته باشند، با درمان‌های بدون اجزای فعال (دارونما یا درمان ساختگی) که بو، طعم و احساسی مانند درمان «واقعی» ایجاد می‌کنند، انجام می‌شود. به این عمل «کورسازی» (blinding) یا «پنهان‌سازی» (masking) می‌گویند. اگر این پنهان‌سازی انجام شود (که در بسیاری از شرایط امکان‌پذیر نیست)، بیماران هر دو گروه تنها در یک مورد - اختصاص به درمان‌های جدید یا بدون اجزای فعال - متفاوت خواهد بود. متخصصان سلامت نیز که از بیماران مراقبت می‌کنند، کمتر می‌توانند تشخیص دهند که بیماران آن‌ها درمان جدید دریافت کرده‌اند یا خیر. اگر پزشکان و بیماران ندانند که کدام درمان به بیمار داده شده است، به این کارآزمایی «دوسو کور» (Double Blind) می‌گوییم. در نتیجه بیماران در دو گروه مقایسه با انگیزه‌ای مشابه، به رعایت درمانی که

اختصاص داده شده، ادامه می‌دهند و پزشکان آن‌ها با احتمال بیشتری همه بیماران را به صورتی مشابه درمان خواهند کرد.

سنجش بی‌طرفانه پیامدهای درمان

یکی از دلایل استفاده از درمان‌های ساختگی در مقایسه‌های درمانی، کمک به بیماران و پزشکان برای پایبندی و ادامه درمان اختصاص داده شده به آن‌هاست، اما دلیل شناخته شده تر برای این «کورسازی» کاهش سوگیری در زمان ارزیابی نتایج است. در قرن ۱۸ میلادی (قرن ۱۱ شمسی)، لویی شانزدهم (Louis XVI)، پادشاه فرانسه درخواست کرد به ادعاهای Anton Mesmer درباره مفید بودن تأثیرات «مغناطیس حیوانی» (گاهی اوقات به عنوان «Mesmerism» به آن اشاره می‌شود) رسیدگی شود. پادشاه می‌خواست بداند که آیا تأثیرات مثبت این روش به دلیل یک «نیروی واقعی» است یا «توهمات ذهنی». در یک آزمون درمانی، به افراد بی‌خبر گفته شد که آیا مغناطیس حیوانی دریافت می‌کردند یا خیر؛ در حالی که گاهی اوقات معکوس چیزی را که گفته بودند، عمل می‌کردند. افراد تنها زمانی تأثیرات «درمان» را گزارش می‌کردند که به آن‌ها گفته شده بود آن درمان را دریافت کرده‌اند.

درباره برخی پیامدهای درمانی، مانند مثلاً بقا ارزیابی سوگرایانه پیامد بسیار غیرمحمول است؛ زیرا جایی برای تردید در مورد اینکه کسی مرده است یا نه وجود ندارد؛ با این حال ارزیابی بیشتر پیامدها دربرگیرنده ذهنیت فرد است؛ زیرا پیامدها باید دربرگیرنده تجارب بیماران از علائمی مانند درد و اضطراب باشند. افراد ممکن است به دلایل شخصی یکی از درمان‌های در حال مقایسه را ترجیح دهند؛ برای مثال ممکن است زمانی به نشانه‌هایی مفید احتمالی یک درمان واکنش نشان دهند که باور داشته باشند آن درمان برای آن‌ها خوب است، یا تأثیرات مضر یک درمان را زمانی نشان دهند که در مورد آن درمان نگران هستند.

در این شرایط متداول، پنهان‌سازی یک ویژگی مطلوب آزمون‌های بی‌طرفانه است؛ یعنی درمان‌های تحت مقایسه باید یکسان به نظر برسند. در یک آزمون درمانی برای بیماری (multiple sclerosis) MS دو پزشک همه بیماران را بررسی کردند. یکی از

پزشکان نمی‌دانست برای بیماران از داروهای جدید استفاده شده است یا اینکه درمانی را با مادهٔ غیرفعال دریافت کرده‌اند (دربارهٔ این پزشک «کورسازی» شده بود)، اما پزشک دیگر می‌دانست که چه درمانی به کدام گروه از بیماران اختصاص داده شده است («کورسازی» دربارهٔ این پزشک انجام نشده بود). براساس ارزیابی پزشک «کورسازی شده»، درمان جدید مفید نیست؛ در حالی که با توجه به ارزیابی پزشک «کورسازی نشده» درمان جدید سودمند بوده است.^۸ این تفاوت حاکی از آن است که درمان جدید در اصل مؤثر نیست. همچنین آگاهی از نوع درمان تخصیص داده شده، سبب شده بود پزشک «کورسازی نشده»، «آنچه را که به آن معتقد بودند» یا امید داشتند، ببیند. به‌طور کلی، هرچه عنصر ذهنیت در ارزیابی نتایج درمان بیشتر باشد، پنهان کردن، آزمودن درمان را بی‌طرفانه‌تر می‌کند.

گاهی اوقات حتی می‌توان بیماران را از اینکه آیا عمل جراحی واقعی داشته‌اند یا خیر بی‌خبر گذاشت. یکی از این مطالعات در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو انجام شد. گروهی از بیماران جراحی واقعی را دریافت کردند و گروه دیگر بیهوشی شدند و پس از به هوش آمدن متوجه برشی در زیر زانوی خود شدند (برای اینکه به آن‌ها تلقین شود جراحی واقعی را دریافت کرده‌اند) و به آن‌ها القا شد که فضای مفصلی‌شان فشرده شده است. درنهایت، هیچ مزیت آشکاری در زمینهٔ از بین بردن ورم مفاصل با جراحی دیده نشد.^۹

در بیشتر موارد نمی‌توان هویت درمان مقایسه‌شده را به‌سادگی از بیماران و پزشکان پنهان کرد (کورسازی)؛ مثلاً هنگام مقایسهٔ جراحی با درمان دارویی یا زمانی که یک دارو عوارض جانبی مشخصی داشته باشد؛ با این حال حتی برای برخی پیامدها که ممکن است سوگیری شوند - مثلاً علت‌یابی مرگ یا تفسیر اشعهٔ X - می‌توان بستری فراهم کرد تا کسانی که نمی‌دانند هر بیمار چه درمانی را دریافت کرده است، به ارزیابی پیامدها بپردازند.

حدس و گمان و بررسی این دو عامل در عوارض جانبی پیش‌بینی‌نشدهٔ

درمان‌ها

در تأثیرات پیش‌بینی‌نشدهٔ درمان‌ها، چه بد و چه خوب، حدس و گمان ابتدا دربارهٔ

متخصصان سلامت یا بیماران صورت می‌گیرد.^{۱۰} آزمون‌های درمانی که به اخذ مجوز بازاریابی (marketing license) نیاز دارند، تنها شامل چند صد یا چند هزار فرد می‌شوند که طی چند ماه بررسی شده‌اند، در نتیجه شاید تنها عوارض جانبی معمول در این مرحله نمایان شود. تأثیرات نادر و تأثیراتی که بعد از مدتی ظاهر می‌شوند، تا زمانی که درمان گسترده‌تر و دوره‌ی زمانی طولانی‌تر در طیف وسیع‌تری از بیماران، در مقایسه با شرکت‌کنندگان در آزمون‌های پیش از صدور مجوز (pre-licensing test) استفاده نشوند، کشف نخواهند شد.

در کشورهای زیادی، از جمله بریتانیا، هلند، سوئد، دانمارک و ایالات متحده آمریکا، امکاناتی برای پزشکان و بیماران وجود دارد تا واکنش‌های مشکوک به دارو را گزارش کنند که این گزارش‌ها بعدها به‌طور رسمی بررسی شدند.^{۱۱} اگرچه هیچ‌یک از این مدل‌های گزارش‌دهی، به‌ویژه در شناسایی واکنش‌های جانبی مهم داروها موفق نبوده‌اند، مواردی نیز وجود دارد که حاکی از موفقیت آن‌ها بوده است؛ برای مثال زمانی که روزوواستاتین (Rosuvastatin) داروی کاهش‌دهنده‌ی کلسترول سطح خون در بریتانیا در سال ۲۰۰۳ میلادی (۱۳۸۲ شمسی) ارائه شد، به‌سرعت گزارش‌هایی درباره‌ی شناسایی اثر جانبی پیش‌بینی‌نشده‌ی نادر و جدی در عضلات به نام رابدومیولیز منتشر شد. در این وضعیت، عضلات به‌سرعت تجزیه می‌شوند و محصولات این تجزیه می‌تواند به کلیه‌ها آسیب‌های جدی وارد کند. پژوهش‌های بعدی نشان داد بیماران در معرض خطر این عارضه هستند که دوزهای بالای دارو را مصرف می‌کنند.

حدس و گمان‌ها درباره‌ی تأثیرات جانبی، در بیشتر موارد هشدارهایی کاذب هستند.^{۱۲} پس چگونه باید حدس و گمان‌ها درباره‌ی تأثیرات پیش‌بینی‌نشده‌ی درمان‌ها را بررسی کرد تا معلوم شود تأثیرات مشکوک واقعی هستند یا نه. اصول آزمون‌های تأیید یا رد تأثیرات پیش‌بینی‌نشده‌ی مشکوک مانند مطالعات اثربخشی قابل پیش‌بینی درمان‌هاست؛ یعنی باید از مقایسه‌های سوگیرانه اجتناب کرد و مطمئن شد موارد مشابه با هم مقایسه می‌شوند و مطالعه به تعداد کافی نمونه دارد.

طرح کارت زرد

طرح کارت زرد در بریتانیا در سال ۱۹۶۴ میلادی (۱۳۴۳ شمسی) راه‌اندازی شد؛ یعنی زمانی تراژدی تالیدومید سبب شد مشکلاتی که پس از مجوزدادن به یک دارو رخ می‌دهد پیگیری شوند. باید توجه داشت که گزارش‌ها به آژانس تنظیم مقررات محصولات دارویی محصولات مراقبت سلامت (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency = MHRA) ارسال می‌شود و این آژانس نتایج را تجزیه و تحلیل می‌کند. هر ساله، MHRA بیش از ۲۰ هزار گزارش دربارهٔ تأثیرات جانبی احتمالی دریافت می‌کند. در ابتدا، تنها پزشکان می‌توانستند این گزارش‌ها را ثبت کنند، اما بعدها پرستاران، داروسازان، کارکنان پزشکی قانونی، دندان‌پزشکان، رادیولوژیست‌ها و بینایی‌سنج‌ها نیز به انجام این کار تشویق شدند. از سال ۲۰۰۵ میلادی (۱۳۸۴ شمسی)، از بیماران و مراقبان نیز دعوت شد گزارش واکنش‌های جانبی مشکوک را ارسال کنند. گزارش‌ها را می‌توان به‌صورت آنلاین در سایت www.yellowcard.mhra.gov.uk یا از طریق پست و تلفن ثبت کرد.

یکی از بیماران تجربهٔ خود را این‌گونه شرح داد: «توانایی گزارش عوارض جانبی از طریق طرح کارت زرد توانایی کنترل را به شما می‌دهد؛ به این معنی که شما می‌توانید به‌طور مستقیم و بدون نیاز به شخصی پرمشغله در نظام سلامت، گزارش‌ها را ارسال کنید. این یعنی قرارداد بیماران در مرکز مراقبت. این یک جهش پله‌ای برای مشارکت بیمار و نشانه‌ای از آغاز راه پیش‌رو و تغییری بزرگ در نگرش است».

Bowser A. A Patient's View of the Yellow Card Scheme. In: *Medicines and Medical Devices Regulation: What You Need to Know*. London: MHRA, 2008. Available At www.mhra.gov.uk

تأثیرات پیش‌بینی‌نشده، مانند تأثیرات چشمگیر مدنظر درمان‌ها به‌راحتی شناسایی و تأیید می‌شوند. اگر پیامد درمانی مشکوک پیش‌بینی‌نشده در حالت عادی بسیار غیرمعمول باشد، اما معمولاً پس از استفاده از درمان رخ دهد، پزشکان و بیماران می‌فهمند که اشتباهی رخ داده است. در اواخر قرن ۱۹ میلادی (قرن ۱۲ شمسی)، یک جراح سوئیسی به نام تئودور کوچر (Theodor Kocher)، به کمک یک پزشک عمومی

متوجه شد یکی از دخترانی که او سال‌ها پیش گواتر تیروئیدش را خارج کرده بود، دچار خواب‌آلودگی و بی‌حالی شده است. وقتی کوچر به بررسی این مورد و دیگر بیمارانی که گواتر آن‌ها را عمل کرده بود پرداخت، متوجه شد حذف کامل غده تیروئید بزرگ‌شده، منجر به کرتینیسم و میگزودم شده است (مشکلی بسیار نادر و جدی ناشی از نبود هورمون تولیدشده توسط غده).^{۱۳} در این میان، شک و تردیدهایی درباره تأثیرات پیش‌بینی‌نشده تالیدومید (ن. ک: فصل ۱، صص ۲۲-۲۳) وجود داشت؛ زیرا ارتباط میان استفاده از این دارو در دوران بارداری و تولد نوزادان بدون دست و پا چشمگیر بود. چنین اختلالاتی تقریباً پیش از این دیده نشده بود.

گاهی اوقات تأثیرات پیش‌بینی‌نشده کمتر درمان‌ها در کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده مشخص می‌شوند که برای ارزیابی مزیت‌های نسبی درمان‌های جایگزین صورت می‌گیرد. مقایسه تصادفی‌سازی شده دو آنتی‌بیوتیک برای نوزادان تازه متولدشده بمنظور پیشگیری از عفونت نشان داد یکی از داروها سبب افزایش بیلی روبین بدن (محصول زائد کبد) می‌شود. ایجاد این ماده زائد در خون نوزادانی که یکی از این آنتی‌بیوتیک‌ها را دریافت کرده بودند، به صدمه مغزی آن‌ها منجر شد.^{۱۴}

در برخی موارد، تجزیه و تحلیل بیشتر کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده که در گذشته انجام شده‌اند، به شناسایی عوارض جانبی کمتر کمک می‌کند. پس از اینکه نشان داده شد دی اتیل استیل بسترول (DES) که در دوران بارداری زنان تجویز می‌شد، سبب بروز سرطان در دختران برخی از آن‌ها شده است، گمانه‌زنی درباره تأثیرات جانبی احتمالی دیگر این دارو به وجود آمد. این امر از طریق تماس با پسران و دختران زانی انجام شد که در کارآزمایی‌های کنترل‌شده شرکت کرده بودند. این مطالعات پیگیری‌کننده، اختلالات تناسلی و ناباروری در مردان و زنان را آشکار کرد. زمانی که مشخص شد شاید روفکوکسیب (Vioxx) (دارویی جدید برای درمان آرتروز) سبب سکته قلبی می‌شود، بررسی دقیق‌تر نتایج کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده مربوط نشان داد که این دارو در واقع این اثر جانبی را دارد (ن. ک: فصل ۱، صص ۲۳-۲۶).^{۱۴}

زمانی که حدس و گمان‌ها درباره تأثیرات پیش‌بینی‌نشده درمان بررسی می‌شود، پیگیری بیمارانی که در کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده شرکت کرده‌اند، راهی بسیار مطلوب برای تضمین مقایسه موارد مشابه است. متأسفانه، اگر تدابیر پیشین به‌درستی

صورت نگرفته باشد، این امر به‌ندرت به‌عنوان یک گزینه تلقی می‌شود. اگر اطلاعات تماس افرادی که در کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده شرکت کرده‌اند، جمع‌آوری شده باشد، بررسی حدس و گمان‌ها دربارهٔ تأثیرات جانبی احتمالی درمان کمتر به چالش تبدیل می‌شود. به این ترتیب می‌توان بار دیگر از وضعیت سلامت بیماران اطلاعات بیشتری به دست آورد.

اگر تأثیرات جانبی مشکوک دربارهٔ مشکل سلامت کاملاً متفاوت با موردی باشد که درمان برای آن تجویز شده است، بررسی تأثیرات جانبی مشکوک درمان‌ها آسان‌تر می‌شود.^{۱۵} برای مثال، وقتی دکتر اسپاک توصیه کرد نوزادان باید روی شکمشان بخوابند، منظور او همهٔ نوزادان بود، نه آن‌هایی که در معرض خطر بیشتر مرگ ناگهانی قرار داشتند (ن. ک: فصل ۲، صص ۳۳-۳۴). نبود هیچ ارتباطی بین توصیه (قراردادن بچه‌ها روی شکمشان) و نتیجهٔ مشکوک آن (مرگ ناگهانی نوزاد) به تقویت این نتیجه کمک کرد که این ارتباط منعکس‌کنندهٔ رابطهٔ علت و معلولی است.

از سوی دیگر، بررسی حدس و گمان‌ها در این مورد که داروهای تجویز شده برای افسردگی به افزایش افکار خودکشی منجر می‌شوند، چالشی دشوارتر است. تنها در صورتی که مقایسه‌های تصادفی‌سازی شده داروهای مشکوک با سایر درمان‌های افسردگی وجود داشته باشد، می‌توان گفت افرادی که این داروها را مصرف می‌کنند یا نمی‌کنند، برای مقایسهٔ قابل‌اعتماد، به‌اندازهٔ کافی مشابه هستند.^{۱۶}

نکات کلیدی

۱. به آزمون‌های بی‌طرفانهٔ درمان‌ها نیاز است؛ در غیر این صورت، گاهی نتیجه خواهیم گرفت که درمان مفید است در صورتی که نیست و بالعکس.
۲. مقایسه‌ها برای همهٔ آزمون‌های بی‌طرفانهٔ درمان مسئله‌ای اساسی است.
۳. هنگامی که درمان‌ها مقایسه می‌شوند (یا یک درمان با عدم درمان مقایسه شود) اصل مقایسهٔ «موارد مشابه» ضروری است.
۴. باید برای محدودکردن سوگیری در ارزیابی پیامدهای درمانی تلاش کرد.

فصل ۷

توجه به بازی شانس

بازی شانس و قانون اعداد بزرگ

شواهد مطمئنی درباره تأثیرات درمان‌ها بر پیشگیری از وقوع سوگیری متکی است (و مدیریت سوگیری‌هایی که از آن‌ها جلوگیری نشده است). تا زمانی که این ویژگی‌های آزمون‌ها بی‌طرفانه به دست نیاید، هیچ‌گونه دست‌کاری در نتایج پژوهش‌ها نمی‌تواند مشکلات باقی‌مانده و عواقب خطرناک و گاهی اوقات کشنده آن‌ها را حل کند (ن. ک: فصل‌های ۱ و ۲). حتی زمانی که اقدامات برای کاهش سوگیری موفقیت‌آمیز باشد، باز هم فرد می‌تواند به‌واسطه نقش شانس گمراه شود.

اگر سکه‌ای را بارها و بارها پرتاب کنند، بعید نیست به‌دفعات روی شیر یا خط سکه مشاهده شود. اگر سکه را باز هم بیشتر پرتاب کنند، در پایان تعداد تقریباً برابری شیر یا خط خواهند داشت. به همین ترتیب، هنگام مقایسه دو درمان، هر تفاوتی در نتایج ممکن است به‌سادگی منعکس‌کننده نقش شانس باشد. فرض کنیم ۴۰ درصد بیماران پس از دریافت درمان A و ۶۰ درصد از بیماران مشابه پس از دریافت درمان B فوت کنند. براساس جدول ۱، اگر ۱۰ بیمار هر دو درمان را دریافت کنند، چه نتیجه‌ای حاصل می‌شود. تفاوت در تعداد مرگ‌ومیر دو نوع درمان با عنوان «نسبت خطر» (risk ratio) بیان شده است. نسبت خطر در این مثال ۰٫۶۷ است.

بر پایه این ارقام کوچک، آیا منطقی است که درمان A را بهتر از درمان B بدانیم؟

احتمالاً خیر. شاید برخی افراد به دلیل اثر شانس در یک گروه بهتر شده‌اند. اگر مقایسه در دیگر گروه‌های کوچکی از بیماران تکرار شوند، تعداد مرگ‌ومیر در هر گروه ممکن است معکوس شود (۶ در برابر ۴) یا برابر شود (۵ در برابر ۵) یا نسبت‌های دیگری که آن هم تنها به دلیل شانس به دست می‌آید.

جدول ۱. بررسی برآورد مطمئن از تفاوت درمان‌های A و B

نسبت خطر (A:B =)	درمان B	درمان A	
۰,۰۶۷ (= ۴:۶)	۶	۴	تعداد فوت‌شدگان
	۱۰	۱۰	مجموع

اگر پس از اینکه صد بیمار هریک از درمان‌های مذکور را دریافت کردند، همان نسبت از بیماران در هر گروه درمانی (۴۰ درصد و ۶۰ درصد) فوت کنند، چه انتظاری خواهید داشت (جدول ۲)؟ تفاوت (نسبت خطر) همان است که در جدول ۱ آمده است (۰,۰۶۷)، با این حال ۴۰ مورد مرگ در مقایسه با ۶۰ مورد مرگ نسبت به ۴ مورد مرگ در مقایسه با ۶ مورد مرگ، تفاوت چشمگیرتری دارد و نقش شانس در این حالت کم‌رنگ‌تر می‌شود؛ بنابراین برای اینکه مقایسه‌های درمانی شانس ما را گمراه نکند، باید مبتنی بر بررسی و ارزیابی تعداد زیادی از بیماران فوت‌شده، بدترشده یا بهبودیافته یا بدون تغییر نتیجه‌گیری کرد. این امر گاهی اوقات به «قانون اعداد بزرگ» شناخته می‌شود.

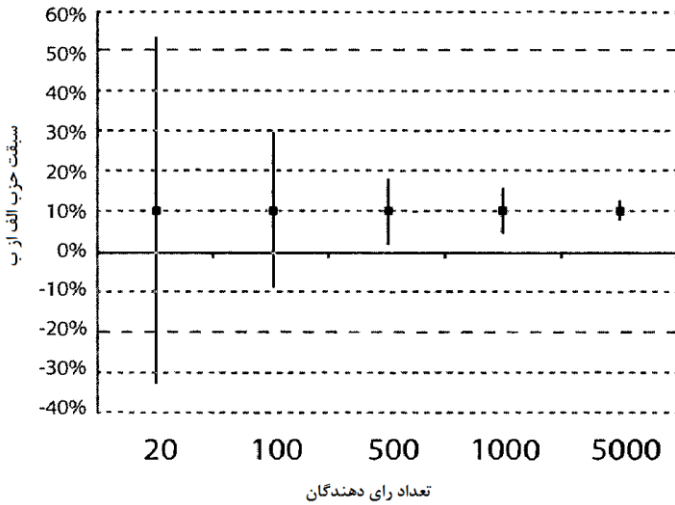
جدول ۲. بررسی برآورد مطمئن از تفاوت درمان‌های A و B براساس تعداد نمونه‌های متوسط

نسبت خطر (A:B =)	درمان B	درمان A	
۰,۰۶۷ (= ۴:۶)	۶۰	۴۰	تعداد فوت‌شدگان
	۱۰۰	۱۰۰	مجموع

ارزیابی نقش شانس در آزمون‌های بی‌طرفانه

هنگام تفسیر نتایج مقایسه‌های بی‌طرفانه درمان‌ها، نقش شانس می‌تواند ما را گمراه کند. ممکن است به اشتباه نتیجه بگیریم که تفاوت‌های واقعی در پیامدهای درمانی وجود دارد؛ در حالی که این‌گونه نیست. یا اینکه تفاوتی وجود ندارد، در صورتی که تفاوت مشاهده می‌شود. هرچه تعداد پیامدهای درمان مورد نظر بیشتر باشد، احتمال اشتباه ما کمتر می‌شود. از آنجا که مقایسه‌های درمانی نمی‌توانند همهٔ افرادی که آن شرایط درمان را داشته‌اند یا خواهند داشت دربرگیرند، یافتن قطعی «تفاوت‌های حقیقی» درمان‌ها امکان‌پذیر نیست. در عوض، مطالعات باید بهترین حدس‌ها را دربارهٔ تفاوت‌های واقعی ارائه کنند.

اعتبار تفاوت‌های برآوردشده به کمک «فاصلهٔ اطمینان» (confidence interval = CI) نشان داده می‌شود. این فاصلهٔ محدوده‌ای را ارائه می‌دهد که در آن احتمالاً محدودهٔ تفاوت‌های واقعی قرار دارد. بیشتر افراد پیش از این با مفهوم فاصلهٔ اطمینان آشنا بوده‌اند، حتی اگر با این نام آشنا نباشند؛ برای مثال پیش از انتخابات، یک نظرسنجی ممکن است گزارش دهد که گروه الف، ۱۰ درصد جلوتر از گروه ب قرار دارد، اما این گزارش عنوان می‌کند که تفاوت دو گروه می‌تواند به کوچکی ۵ درصد یا بزرگی ۱۵ درصد باشد. این فاصلهٔ اطمینان نشان می‌دهد تفاوت واقعی بین دو گروه ممکن است جایی بین ۵ تا ۱۵ درصد قرار گرفته باشد. هرچه تعداد رأی‌دهندگان بیشتر باشد، عدم قطعیت نتایج کمتر خواهد شد؛ بنابراین فاصلهٔ اطمینان مربوط به تخمین تفاوت‌ها کمتر خواهد بود.



کاهش فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای تفاوت حزب الف و حزب ب با افزایش رأی‌دهندگان همان‌طور که می‌توان درجهٔ عدم قطعیت را پیرامون تفاوت برآوردشده در نسبت رأی‌دهندگان حمایت‌کننده از دو حزب سیاسی ارزیابی کرد، می‌توان آن را در نسبت بیمارانی که پس از دورهٔ درمانی بهبود یافته‌اند یا بدتر شده‌اند، ارزیابی کرد. در اینجا نیز هرچه تعداد پیامدهای درمان مشاهده‌شده - مثلاً بهبود پس از حملهٔ قلبی - در مقایسهٔ دو درمان بیشتر باشد، فاصلهٔ اطمینان پیرامون تخمین تفاوت درمان کمتر خواهد بود؛ از این‌رو هرچه فاصلهٔ اطمینان کمتر باشد، بهتر است.

فاصلهٔ اطمینان معمولاً نشان‌دهندهٔ این است که چقدر می‌توان مطمئن بود که مقدار واقعی، درون طیفی از تخمین‌های ارائه‌شده قرار دارد؛ برای مثال فاصلهٔ اطمینان ۹۵ درصد به این معنی است که می‌توان ۹۵ درصد مطمئن بود که مقدار واقعی در محدودهٔ فاصلهٔ اطمینان قرار دارد؛ بدین‌معنا که احتمال ۵ در ۱۰۰ (۵ درصد) وجود دارد که مقدار «درست» خارج از آن طیف قرار داشته باشد.

«تفاوت معنی‌دار بین درمان‌ها» چه معنایی دارد؟

این پرسش گمراه‌کننده است؛ زیرا «تفاوت معنادار»، می‌تواند معانی مختلفی داشته

باشد. ممکن است به معنای تفاوت مهم برای بیمار باشد؛ با این حال زمانی که نویسندگان گزارش بیان می‌کنند «تفاوت معناداری» وجود دارد، بیشتر «معناداری آماری» مدنظر آن‌هاست. «تفاوت‌های آماری معنادار» در معنای رایج و مصطلح کلمه «معنادار» نیستند. تفاوت درمان‌ها که بسیار بعید است به دلیل شانس باشد - «تفاوت آماری معنادار» - ممکن است اهمیت بالینی کمی داشته یا هیچ اهمیتی نداشته باشد؛ برای مثال مروری نظام‌مند از کارآزمایی‌های تصادفی را در نظر بگیرید که تجارب ده‌ها هزار نفر از مردان سالم را که هر روز آسپرین مصرف می‌کنند، با تجارب ده‌ها هزار نفر از دیگر مردان سالمی که آسپیرین مصرف نمی‌کنند، مقایسه کرده است. این مطالعه، میزان سکتۀ قلبی پایین‌تری میان مصرف‌کنندگان آسپیرین نشان داد و این تفاوت «از نظر آماری معنادار» بود؛ یعنی ممکن نیست که این تفاوت به‌واسطه شانس ایجاد شده باشد، اما این امر نشان نمی‌دهد این نتایج اهمیت بالینی دارند. اگر در حال حاضر بروز سکتۀ قلبی در فرد سالم بسیار پایین باشد، مصرف دارو برای پایین‌تر آوردن آن ممکن است توجیهی نداشته باشد؛ به‌ویژه که آسپیرین تأثیرات جانبی دارد که برخی از آن‌ها مانند خونریزی، گاهی اوقات کشنده است.^۱ براساس شواهد مرور نظام‌مند می‌توان گفت اگر هزار مرد به مدت ده سال هر روز آسپیرین مصرف کنند، پنج نفر از آن‌ها طی آن دوره زمانی از سکتۀ قلبی در امان می‌مانند، اما سه نفر از آن‌ها دچار خونریزی جدی می‌شوند.

«معنی داری آماری» یعنی چه؟

«صادقانه بگویم این ایده‌ای گمراه‌کننده است. براساس این مفهوم می‌توان گفت مثلاً تفاوت یک دارو و دارونما یا امید به زندگی در دو گروه از افراد می‌تواند تنها ناشی از شانس باشد... بعید است دلیل چنین تفاوت بزرگی شانس باشد. متخصصان آمار از سطوح استاندارد «غیرمحتمل» استفاده می‌کنند. معمولاً آن‌ها از کلمه «معنادار» در سطح ۵ درصد استفاده می‌کنند (گاهی به صورت $P=0/05$ نوشته می‌شود). در این حالت، تفاوتی معنادار تلقی می‌شود که اگر همه چیز بر مبنای شانس اتفاق بیفتد، احتمال وقوع کمتر از ۱ در ۲۰ خواهد بود».

Spiegelhalter D, Quoted In: *Making Sense of Statistics*. 2010.

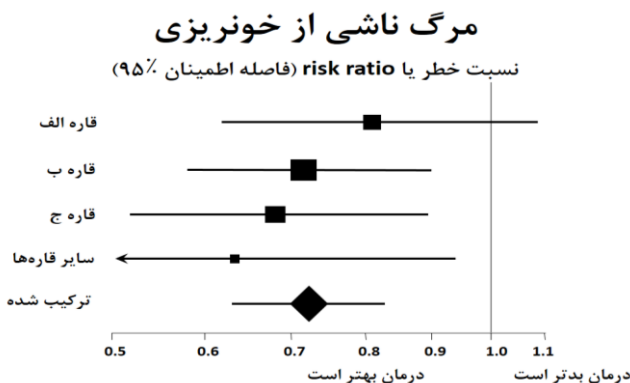
www.senseaboutscience.org

دستیابی به اعداد بزرگ در آزمون‌های درمانی بی‌طرفانه

گاهی اوقات ممکن است در آزمون‌های درمانی اعداد بزرگ را از پژوهش‌هایی به دست بیاوریم که در یک یا دو مرکز انجام شده‌اند؛ با این حال به‌منظور بررسی تأثیر درمان بر پیامدهای نادر مانند مرگ، باید در بسیاری از مراکز و در بسیاری از کشورها از بیماران دعوت کنیم در پژوهش‌ها شرکت کنند تا شواهد قابل‌اعتمادی به دست بیاید؛ برای مثال مشارکت ۱۰ هزار نفر در سیزده کشور نشان داد داروهای استروئیدی تجویز شده برای افراد مبتلا به آسیب‌های مغزی جدی - درمانی که بیش از سه دهه استفاده می‌شد - کشنده بوده است.^۲ در یکی دیگر از آزمون‌های بی‌طرفانه که همان تیم پژوهشی انجام داده بود، مشارکت ۲۰ هزار نفر در چهل کشور نشان داد دارویی ارزان به نام ترانکسامیک اسید (Tranexamic Acid) مرگ ناشی از خونریزی پس از آسیب را کاهش می‌دهد.^۳ از آنجا که این مطالعات به‌منظور کاهش سوگیری و عدم قطعیت ناشی از نقش شانس طراحی شده‌اند، نمونه‌ای بارز از آزمون‌های بی‌طرفانه هستند و شواهدی با کیفیت خوب از ارتباط بسیار مهم با مراقبت‌های سلامت در سراسر جهان ارائه می‌دهند. در واقع، در یک نظرسنجی چاپ‌شده در نشریه پزشکی بریتانیا (BMJ)،

دومین کارآزمایی از این کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده به‌عنوان مهم‌ترین مطالعه سال ۲۰۱۰ انتخاب شد.

نمودار زیر براساس داده‌هایی تنظیم شده که تیم برندهٔ جایزه BMJ ارائه داده است تا نشان دهد برای کاهش خطرات ناشی از گمراهی به‌دلیل نقش شانس مهم این است که تخمین‌های درمان بر مبنای اطلاعات بیشتر باشند. شکل لوزی پایین این نمودار نشان‌دهندهٔ نتیجهٔ کلی آزمایش ترانکسامیک اسید است. این شکل نشان می‌دهد داروی مذکور، مرگ ناشی از خونریزی را تا ۳۰ درصد کاهش می‌دهد (نسبت خطر دقیقاً بیش از ۰.۷). این نتیجهٔ کلی مطمئن‌ترین تخمین اثر این دارو را ارائه می‌دهد؛ با این حال برآوردهای به‌دست‌آمده از مراکز قارهٔ الف نشان‌دهندهٔ اثر کمتر تأثیرگذار این داروست (که از نظر آماری معنادار نیست و به‌احتمال زیاد تخمینی کمتر از اثر واقعی است) و برآوردهای به‌دست‌آمده از مراکز در «قاره‌های دیگر»، نشان‌دهندهٔ اثری مهم است (که به‌احتمال زیاد تخمینی بیشتر از اثر واقعی است).



تأثیر ترانکسامیک اسید بر مرگ‌ومیر در بیماران ترومایی با خونریزی قابل توجه بر اساس قاره (اطلاعات منتشر نشده از *Lancet*: CRASH-2 2010; 376:23-32)

همان‌گونه که می‌توان در یک آزمایش چندملیتی با ترکیب داده‌های به‌دست‌آمده از مراکز متعدد، نقش شانس را کاهش داد، گاهی اوقات نیز می‌توان نتایج مطالعات مشابه،

اما مجزا را از نظر آماری ترکیب کرد - فرایند شناخته‌شده به‌عنوان «مت‌آنالیز» (ن. ک: فصل ۸). اگرچه متخصصان آمار طی سال‌ها روش‌هایی برای مت‌آنالیز توسعه دادند، تا دهه ۱۹۷۰ میلادی (دهه ۱۳۵۰ شمسی) این روش مورد توجه نبود تا زمانی که دانشمندان علوم اجتماعی در ایالات متحده آمریکا، سپس پژوهشگران پزشکی از آن استفاده کردند. در پایان قرن ۲۰، مت‌آنالیز به‌عنوان جزئی مهم از آزمون‌های درمانی بی‌طرفانه پذیرفته شد؛ برای مثال پنج مطالعه در پنج کشور مختلف به‌طور جداگانه برای رسیدگی به درخواستی ۶۰ ساله و پاسخ داده نشده، سازمان دهی شدند و مورد حمایت مالی قرار گرفتند؛ چه سطحی از اکسیژن خون بیشترین احتمال زنده‌ماندن نوزادان نارس را بدون معلولیت‌های جدی تضمین می‌کند؟ اگر سطوح اکسیژن خون بیش‌ازحد بالا باشد، نوزادان ممکن است کور شوند، اگر هم بیش‌ازحد کم باشد، ممکن است بمیرند یا دچار فلج مغزی شوند؛ از آنجا که حتی در این نوزادان ضعیف، تفاوت ناشی از سطوح مختلف اکسیژن نسبتاً کم است، باید تعداد زیادی نمونه فراهم شود تا این تفاوت مشخص شود؛ بنابراین تیم‌های پژوهشی مسئول هریک از این پنج مطالعه توافق کردند تا شواهد مطالعات خود را برای ارائه برآورد قابل‌اعتمادتر نسبت به هریک از مطالعات مجزای خود با هم ترکیب کنند.^۴

نکته کلیدی

«نقش بازی شانس» را باید با ارزیابی «اطمینان» کیفیت و کمیت شواهد قابل‌دسترس مدنظر قرار داد.

فصل ۸

ارزیابی تمام شواهد مرتبط و مطمئن

در ابتدای فصل این پرسش مطرح می‌شود که آیا تنها یک مطالعه کافی است؟ پاسخ واضح به این پرسش «تقریباً هیچ‌وقت» است. در یک مقایسهٔ درمانی بی‌طرفانه، به سختی می‌توان شواهد مطمئن و کافی برای تصمیم‌گیری دربارهٔ بهترین انتخاب‌های درمانی را فراهم کرد؛ با این حال این موضوع گاهی اوقات رخ می‌دهد. براساس یکی از این مطالعات منفرد و نادر، مصرف آسپیرین در زمان حملهٔ قلبی خطر ابتلا به مرگ زودرس را کاهش می‌دهد.^۱ مورد دیگر تصریح می‌کند که مصرف استروئیدها در افرادی که دچار آسیب حاد مغزی شده‌اند، کشنده است (زیر و همچنین ن. ک: فصل ۷، صص ۱۲۰-۱۲۱). و سومین مورد هم مطالعه‌ای است که کافئین را تنها داروی شناخته‌شده برای پیشگیری از فلج مغزی در کودکان نارس معرفی می‌کند (ن. ک: فصل ۵، صص ۸۳-۸۴). با این حال، معمولاً یک مطالعهٔ منفرد یکی از چندین موارد مقایسه است که به پرسش‌های یکسان یا مشابه پاسخ می‌دهد؛ بنابراین شواهد حاصل از مطالعات منفرد باید در کنار شواهد دیگر مطالعات مشابه بررسی شود.

یکی از پیشگامان آزمون‌های درمانی بی‌طرفانه و متخصص آمار بریتانیایی، آستین برادفورد هیل (Austin Bradford Hill)، در دههٔ ۱۹۶۰ میلادی (۱۳۴۰ شمسی) اظهار داشت که گزارش‌های پژوهشی باید پاسخگوی چهار پرسش زیر باشند:

- دلیل شما برای آغاز پژوهش چیست؟
- چه عملکردی داشتید؟
- به چه نتیجه‌ای رسیدید؟
- منظور از این پژوهش چیست؟

دلیل شما برای آغاز پژوهش چیست؟

«یکی از مهم‌ترین و اساسی‌ترین اصول اخلاقی پژوهش‌های بالینی و علمی، مشخص‌بودن اهداف ما از انجام پژوهش‌هاست. همچنین باید بدانیم که به دنبال پاسخگویی به چه پرسش‌هایی هستیم. یکی از اصلی‌ترین راه‌های دستیابی به این امر جست‌وجو و مشخص‌کردن سایر پژوهش‌هایی است که پیش از این در این زمینه انجام شده است. ارائه نکردن کامل شواهد پژوهش‌های پیشین، نقض قرارداد اخلاقی ضمنی با شرکت‌کنندگان در پژوهش است که بر مبنای آن اطلاعاتی که ارائه می‌دهند ضروری و برای دیگران مفید است.»

Robinson KA, Goodman SN. A Systematic Examination of the Citation of Prior Research in Reports of Randomized, Controlled Trials. *Annals of Internal Medicine* 2011; 154:50-55.

امروزه این پرسش‌های کلیدی به همان اندازه مرتبط هستند؛ با این حال در بیشتر موارد پاسخ کافی به آن‌ها داده نمی‌شود یا اینکه مدنظر قرار نمی‌گیرند. از میان پرسش‌های مطرح‌شده، پاسخ به آخرین پرسش - منظور از این پژوهش چیست؟ - به‌ویژه مهم است؛ زیرا ممکن است بر تصمیم‌گیری دربارهٔ درمان و پژوهش‌های آینده تأثیرگذار باشد؛ برای نمونه، تجویز کوتاه‌مدت داروهای استروئیدی ارزان‌قیمت را برای زنان بارداری که احتمال زایمان زودرس دارند، در نظر بگیرید. اولین آزمون بی‌طرفانه از این درمان که در سال ۱۹۷۲ میلادی (۱۳۵۱ شمسی) گزارش شد، نشان‌دهندهٔ کاهش احتمال مرگ نوزادان پس از دریافت استروئید از سوی مادرانشان بود. یک دهه بعد، کارآزمایی‌های بیشتری صورت گرفت، اما این کارآزمایی‌ها کوچک و نتایج هر یک از آن‌ها گیج‌کننده بود؛ زیرا هیچ‌کدام از آن‌ها توجهی روشمند به مطالعات مشابه قبلی

نداشتند. اگر این کار صورت می‌گرفت، معلوم می‌شد شواهدی قوی وجود دارد که بر تأثیرات مفید این داروها دلالت دارد. در واقع، به این دلیل که این کارآزمایی‌ها تا سال ۱۹۸۹ میلادی (۱۳۶۸ شمسی) انجام نشده بود، بیشتر متخصصان زنان، ماماها، متخصصان اطفال و پرستاران نوزادان از تأثیر بسیار و کارآمد بودن این درمان مطلع نشدند؛ در نتیجه، ده‌ها هزار نوزاد نارس بی‌دلیل آسیب دیدند و جان خود را از دست دادند.^۲

برای پاسخ به پرسش دوم، «منظور از پژوهش چیست؟»، باید شواهدی از مقایسهٔ درمانی بی‌طرفانهٔ خاص در کنار شواهدی از مقایسه‌های مشابه و بی‌طرف دیگر ارائه شود. گزارش نتایج آزمون جدید بدون تفسیر آن‌ها در پرتو سایر شواهد مرتبط، که به صورت نظام‌مند بررسی شده‌اند، شناسایی درمان‌های مفید و مضر را با تأخیر مواجه می‌کند و به انجام پژوهش‌های غیر ضروری منجر می‌شود.

ترکیب اطلاعات به دست آمده از پژوهش‌ها

بیش از یک قرن پیش، لرد ریلی (Lord Rayleigh) رئیس انجمن پیشرفت علم بریتانیا، دیدگاه خود را دربارهٔ لزوم تنظیم و مرتب کردن نتایج پژوهش‌های جدید در زمینهٔ دیگر شواهد مرتبط این‌گونه بیان کرد:

«اگر همان‌طور که گاهی اوقات تصور می‌شود، علم تنها شامل انباشت با مشقت واقعیت‌ها بود، خیلی زود متوقف می‌شد و زیر بار سنگین خود خرد می‌شد... بنابراین دو فرایند در کنار هم کار می‌کنند؛ دریافت مواد جدید و هضم و جذب مواد قدیمی. از آنجا که هر دو ضروری هستند، ممکن است اهمیت نسبی آن‌ها را فراموش کنیم... کاری که ارزش انجام دادن دارد، اما من همیشه می‌ترسم بیشترین اعتبار به آن داده نشود؛ از این رو کشف و تفسیر دست‌به‌دست هم می‌دهند تا نه تنها واقعیت‌های جدیدی ارائه شود، بلکه ارتباط آن‌ها با موارد قدیمی نیز مشخص شود.»

Rayleigh, Lord. 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, 1884: pp. 3-23.

مرورهای نظام‌مند از همه شواهد مطمئن و مرتبط

بررسی و مرور نتایج مطالعه‌ای خاص در کنار سایر شواهد مطمئن و مرتبط آسان است، اما در بسیاری از موارد این نکته به چالش تبدیل می‌شود. مقالات مروری مهم هستند؛ زیرا افراد باید بتوانند به آن‌ها تکیه کنند؛ یعنی ضروری است مرورها نظام‌مند انجام شود؛ زیرا در غیر این صورت گمراه‌کننده خواهند بود.

اهمیت مقالات مروری نظام‌مند

«اهمیت مرورهای نظام‌مند و متآنالیزها در مراقبت‌های سلامت رو به افزایش است. پزشکان با مطالعه این مقالات در حوزه تخصصی خود به‌روز می‌مانند. این مقالات نیز معمولاً نقطه آغازین توسعه دستورالعمل‌های درمان بالینی محسوب می‌شوند. مؤسسات حمایت‌کننده از پژوهش ممکن است برای اطمینان از اینکه دلیلی برای پژوهش‌های بیشتر وجود دارد، انجام مطالعه مروری نظام‌مند را الزامی کنند؛ رویه‌ای که بسیاری از نشریات علمی-پزشکی نیز به دنبال آن هستند. ارزش مطالعه مروری نظام‌مند مانند همه پژوهش‌ها به روش پژوهش، یافته‌های حاصل از آن و شفافیت در ارائه گزارش بستگی دارد. کیفیت و چگونگی نحوه ارائه اطلاعات در مقالات مروری، مانند سایر مقالات، متنوع است و توانایی خواننده را در ارزیابی نقاط قوت و ضعف آن محدود می‌کند».

Moher D, Liberati A, Tetzlaff, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement (www.equator-network.org), 2009.

مرورهای نظام‌مند نشان می‌دهند که یک سؤال یکسان در مورد درمان‌ها می‌تواند به نتایج مختلفی برسد. گاهی اوقات این موضوع به این دلیل است که پرسش‌های مربوط تفاوت ظریفی دارند، یا به این دلیل است که روش‌های مدنظر پژوهشگران متفاوت است. گاهی اوقات نیز دلیل این امر ابهام‌داشتن پژوهشگران در نتیجه‌گیری خود است؛ بنابراین شناسایی مرورهایی که به پرسش‌های درمانی ما پاسخ می‌دهند مهم است. به احتمال زیاد این مرورها به روش‌هایی تهیه شده‌اند که تأثیر سوگیری‌ها و نقش شانس را کاهش می‌دهند. همچنین باید مرورهایی را شناسایی کنیم که به نتایج صادقانه می‌رسند؛ به شیوه‌ای که انعکاس‌دهنده شواهد ارائه شده هستند.

کاهش سوگیری در مرورهای نظام‌مند

از آنجا که سوگیری‌ها آزمون‌های درمانی را منحرف می‌کنند و به نتیجه‌گیری غلط منجر می‌شوند، مرور شواهد را نیز می‌توانند دچار انحراف کنند؛ برای مثال پژوهشگران به‌سادگی می‌توانند مطالعاتی را «گلچین کنند» که مطمئن هستند ادعاهای درمانی آن‌ها تأیید خواهد شد. برای پیشگیری از بروز این‌گونه مشکلات، باید طرح‌نامه‌های مرورهای نظام‌مند، مانند مطالعات پژوهشی منفرد به شکل پروتکل‌های پژوهشی تنظیم شوند. ضروری است در پروتکل‌ها مشخص شود که پژوهشگران برای کاهش سوگیری‌ها و تأثیرات نقش‌شان طی فرایند آماده‌سازی این مرورها چه اقداماتی داشته باشند. این اقدامات شامل مشخص کردن پرسش‌هایی درباره‌ی نوع درمانی است که باید در این مرورها بررسی شود، معیارهایی که صلاحیت مطالعات را برای ورود به مرور نظام‌مند مشخص می‌کنند، روش‌هایی که براساس آن‌ها مطالعات بالقوه واجد شرایط برای ورود به مرور نظام‌مند شناسایی می‌شوند و مراحلی که سوگیری‌ها را در انتخاب مطالعات برای گنجاندن در مرور نظام‌مند و در تجزیه و تحلیل داده‌ها به حداقل می‌رسانند.

شناسایی شواهد مرتبط برای مرورهای نظام‌مند

شناسایی شواهد مرتبط برای مرورهای نظام‌مند - صرف‌نظر از زبان یا قالب گزارش‌های مرتبط - همیشه چالشی چشمگیر به وجود می‌آورد؛ به‌ویژه اینکه برخی شواهد مرتبط به‌صورت عمومی گزارش نمی‌شوند. در این میان، گزارش‌دهی اندک ناشی از رفتار پژوهشگرانی است که نتایج خود را منتشر نمی‌کنند؛ زیرا از نتایج پژوهش‌های خود ناامید هستند. شرکت‌های دارویی نیز مطالعاتی را که همراه و موافق محصولاتشان نیستند، سرکوب می‌کنند. نشریات نیز با رد گزارش‌های ارائه‌شده سوگیری نشان می‌دهند؛ زیرا معتقدند نتایج آن‌ها به‌اندازه‌ی کافی «هیجان‌انگیز» نیست.^۳

گزارش‌دهی اندک و سوگرایانه پژوهش‌ها مقوله‌ای غیرعلمی و غیراخلاقی است. در حال حاضر همه پذیرفته‌اند که این امر معضلی جدی است؛ به‌ویژه افرادی که روش‌های درمانی را انتخاب می‌کنند، می‌توانند گمراه شوند؛ زیرا ممکن است مطالعاتی که نتایج «نامیدکننده» یا «منفی» داشته‌اند، کمتر از مطالعات دیگر گزارش شوند؛ درحالی‌که انتشار مطالعاتی با نتایج هیجان‌انگیز بیشتر از دیگر مطالعات است.

پزشکی مبتنی بر بازاریابی

«بررسی اسناد داخلی صنایع داروسازی نشان می‌دهد، بخشی که در دسترس عموم است، شامل همه شواهد و اطلاعات به‌دست‌آمده از فرایندهای پژوهشی نیست. از دیدگاه صنعت دارویی و رسانه‌های وابسته، مقالات پزشکی در راستای منافع مالی هستند. در نشریات پزشکی، سرکوب و تحریف داده‌های منفی و استفاده از نویسندگان در سایه (ن. ک: فصل ۱۰ صص ۱۶۱-۱۶۲) ابزاری برای فروش محصولات است. هم‌زمان دلالتی بیماری و تقسیم بازار پزشکان نیز برای افزایش سود کاربرد دارد. امروزه سودای پزشکی مبتنی بر شواهد در جامعه مشاهده می‌شود؛ درحالی‌که واقعیت کنونی پزشکی مبتنی بر بازاریابی است.»

Spielmanns GI, Parry PI. *From Evidence-Based Medicine to Marketing-Based Medicine: Evidence From Internal Industry Documents*. Journal of Bioethical Inquiry 2010; 7(1):13-29. Available Online: [Http://Tinyurl.Com/Spielmanns](http://Tinyurl.Com/Spielmanns).

تعداد موارد گزارش‌های ناقص پژوهش‌ها شگفت‌آور است حداقل نیمی از تمامی کارآزمایی‌های بالینی، به‌طور کامل گزارش نشده‌اند. این گزارش‌های ناقص از پژوهش‌ها نوعی سوگیری است که در همه مطالعات وجود دارد. یکی از راه‌های مقابله با این مشکل، ایجاد راهکارهایی برای ثبت کارآزمایی در آغاز فعالیت و تشویق پژوهشگران برای انتشار پروتکل‌های مربوط به مطالعاتشان است.^۳

گزارش‌دهی اندک و سوگرایانه پژوهش‌ها ممکن است مرگ‌آور باشد. در سال ۱۹۹۳ میلادی (۱۳۷۲ شمسی)، برخی پژوهشگران بریتانیایی تصمیم گرفتند نتایج یک کارآزمایی بالینی را که ۱۳ سال قبل انجام شده بود، به‌دلیل اعتبار بالای آن گزارش کنند. این گزارش درباره داروی جدیدی بود که برای کاهش اختلالات ریتم قلب در بیماران دارای سابقه سکته قلبی تجویز می‌شد. ۹ بیمار در اثر مصرف دارو مرده بودند؛ درحالی‌که تنها یک نفر در گروه مقایسه مرده بود. آن‌ها گزارش کردند: «وقتی ما در سال ۱۹۸۰ میلادی (۱۳۵۹ شمسی) مطالعات خود را انجام دادیم، تصور می‌کردیم افزایش میزان مرگ‌ومیر در گروه دارویی، اتفاقی بوده است...» در نتیجه توسعه دارو [Lorcainide] به دلایل تجاری کنار گذاشته شد و نتایج این مطالعه هرگز انتشار نیافت. در حال حاضر این نمونه، مثال خوبی از «سوگیری انتشار» (Publication

(Bias) است. نتایجی که بیان شد، هشدار اولیه‌ای از مشکل پیش‌رو ارائه می‌دهد.^۴ «مشکل پیش‌رو» که آن‌ها اشاره می‌کردند این بود که در اوج مصرف این داروها، داروهایی شبیه به دارویی که آزمایش کرده بودند، سالانه سبب وقوع ده‌ها هزار مرگ‌ومیر زودرس تنها در ایالات متحده آمریکا شد (ن. ک: فصل ۲، ص ۳۵).^۵

کاهش نقش شانس در مرورهای نظام‌مند

در فصل ۷ (صص ۱۱۷-۱۱۸) بیان شد که چگونه نقش شانس می‌تواند با ترکیب داده‌ها از مطالعات مشابه، اما جداگانه کاهش یابد؛ فرایندی که به «متاآنالیز» معروف است. برای این منظور نمونه‌ای از پنج مطالعه در پنج کشور گوناگون که جداگانه سازمان‌دهی و تأمین بودجه شده بودند، برای بررسی مسئله‌ای که ۶۰ سال از طرح آن می‌گذشت، استفاده شد. این مسئله به این موضوع پرداخت که چه میزان اکسیژن در خون نوزادان نارس برای افزایش زنده‌ماندن آن‌ها، بدون ایجاد ناتوانی و معلولیت لازم است. با توجه به این نمونه مشخص می‌شود که این فرایند چگونه می‌تواند پیش از انتشار نتایج مطالعات برنامه‌ریزی شود؛ در عین حال که پس از تکمیل گروهی از مطالعات مشابه نیز همان فرایند کاربرد دارد؛ برای مثال، در سال ۱۹۷۴ میلادی (۱۳۵۳ شمسی)، یک پزشک سوئدی به مرور نظام‌مندی از مطالعات انجام‌شده دربارهٔ مقایسهٔ نتایج انجام جراحی سرطان پستان با رادیوتراپی یا بدون آن پرداخت. نتیجهٔ پژوهش وی این بود که در همهٔ مطالعات، احتمال فوت زنان در گروه رادیوتراپی بیشتر بود.^۶ پس از ترکیب همهٔ این شواهد از نظر آماری و با استفاده از متاآنالیز مشخص شد که این مرگ‌ومیر اضافی به‌هیچ‌وجه بازتابی از نقش شانس نیست. تجزیه و تحلیل‌های دقیق‌تر بعدی براساس شواهد به‌دست‌آمده از تک‌تک بیماران تأیید کرد که نوعی از پرتودرمانی که در آن دوره استفاده می‌شد، مرگ‌ومیر را افزایش می‌داد.^۷ در نتیجه شناختن این امر به توسعهٔ شیوه‌های ایمن‌تر منجر شد.

شناخت منافع پنهان و تحریف در مرورهای نظام‌مند

در این بخش این پرسش مطرح می‌شود که مرورکنندگان مطالعات به کمک چه منافع دیگری می‌توانند بر روش انجام‌دادن یا تفسیر مرور آن‌ها تأثیرگذار باشند. شاید آن‌ها از کمپانی تولیدکنندهٔ داروی جدیدی که در حال آزمایش بود پولی

دریافت کرده‌اند. هنگام ارزیابی شواهد تأثیر روغن گل پامچال (Evening Primrose Oil) بر اگزما، مرورگرانی که با تولیدکننده روغن ارتباط داشتند، در مقایسه با کسانی که منافع تجاری خاصی نداشتند، به نتایج بسیار هیجان‌انگیزتری دربارهٔ درمان دست یافتند (ن. ک: فصل ۲، صص ۳۹-۴۰)؛ با این حال، منافع تجاری به‌تنهایی سبب سوگیری در مرورها نمی‌شوند. همهٔ ما پیش‌داوری‌هایی داریم که به این سوگیری بینجامد. باید توجه داشت که پژوهشگران، صاحبان حرفه‌های سلامت و بیماران در این زمینه یکسان هستند.

متأسفانه افرادی که منافع پنهان دارند، گاهی اوقات از سوگیری‌ها سوءاستفاده می‌کنند تا درمان‌ها را بهتر از شکل واقعی آن‌ها نشان دهند (ن. ک: فصل ۱۰).^۸ این موضوع هنگامی رخ می‌دهد که برخی پژوهشگران - معمولاً، اما نه همیشه و به دلایل تجاری - عمداً شواهد موجود را نادیده می‌گیرند. آن‌ها پژوهش‌ها را به‌گونه‌ای طراحی، تجزیه و تحلیل و گزارش می‌کنند که نتایج خود را برای درمان خاص در شرایطی مناسب نشان دهند؛ مسئله‌ای که در دههٔ ۱۹۹۰ میلادی (۱۳۷۰ شمسی) نیز رخ داد. در آن زمان، یک تولیدکنندهٔ داروی ضدافسردگی (Seroxat) Paroxetine) شواهد مهمی را که به دست آورده بود، کنار گذاشت. براساس این شواهد، مصرف داروی Seroxat در نوجوانان، سبب افزایش علائم و نشانه‌هایی می‌شد که بعضی از آن‌ها خودکشی را راهی برای مقابله با افسردگی خود در نظر می‌گرفتند.^۹

افزون بر آنچه بیان شد، گزارش بیش‌ازحد نیز یک معضل به‌شمار می‌آید. پژوهشگران در پدیده‌ای معروف به «برش سلامی» (Salami Slicing)، از یک کارآزمایی واحد (سلامی) نتایجی را به‌دست آورده و نتایج را به چندین گزارش تقسیم می‌کنند، بدون آن که مشخص کنند تک‌تک این گزارش‌ها مطالعات مستقل نیستند. بر این اساس، یک کارآزمایی منفرد «مثبت» می‌تواند در مقالات و نشریات گوناگون منتشر شود که این مسئله نشان‌دهندهٔ سوگیری است.^{۱۰} بار دیگر باید یادآور شد که ثبت مشخصات کارآزمایی‌ها در آغاز مطالعه، با شناسه‌های منحصربه‌فرد، سبب کاهش سردرگمی حاصل از این عملکرد خواهد شد.

پیامدهای ارزیابی نکردن همه شواهد مربوط و مطمئن

آزمون‌های درمانی بی‌طرفانه شامل مرور نظام‌مند همه شواهد مرتبط و مطمئن برای مشاهده چیزی است که پیش از این بررسی و شناخته شده است؛ خواه از حیوانات یا سایر پژوهش‌های آزمایشگاهی و خواه از داوطلبان سالم باشد که گاهی روی آن‌ها درمان‌های جدید آزمایش می‌شود. یا ممکن است از پژوهش‌های قبلی مربوط به بیماران باشد. اگر این مرحله نادیده گرفته یا به‌شکلی نادرست انجام شود، ممکن است عواقب ناخوشایندی داشته باشد. در این صورت شاید بیماران و شرکت‌کنندگان در پژوهش‌ها، متحمل رنج شوند و گاهی اوقات نیز بدون دلیل فوت کنند؛ در نتیجه منابع ارزشمند مراقبت‌های سلامت و پژوهش از بین می‌رود.

آسیب اجتناب‌پذیر برای بیماران

درمان‌های توصیه‌شده برای حملات قلبی که در دوره‌های ۳۰ ساله در کتاب‌های مرجع منتشر شده بودند، با شواهدی مقایسه شدند که نتایج آزمون‌های درمانی بی‌طرفانه در آن زمان را به‌شکلی نظام‌مند مرور کرده بود.^{۱۱} این مقایسه نشان داد توصیه‌های کتاب مرجع در بیشتر موارد اشتباه است؛ زیرا نویسندگان شواهد مربوط را به‌طور نظام‌مند بررسی نکرده بودند. تأثیر این امر ویرانگر بود. در برخی موارد، بیماران مبتلا به حملات قلبی از درمان‌های نجات‌بخش (مانند تجویز داروهای از بین برنده لخته خون) محروم شدند. در سایر موارد، پس از اینکه آزمون‌های بی‌طرفانه نشان دادند برخی درمان‌ها کشنده هستند، پزشکان همچنان به آن توصیه‌های درمانی ادامه دادند (برای مثال، استفاده از داروهایی که اختلالات ریتم قلب را در بیماران مبتلا به حمله قلبی کاهش می‌داد) ن. ک: فصل ۲، ص ۳۵.

علم تجمعی است، اما دانشمندان شواهد را به‌طور علمی جمع‌آوری نمی‌کنند

«پژوهشگران دانشگاهی به مدت ۲۵ سال درباره موضوعی به نام «متاآنالیز تجمعی» صحبت کردند. شما یک متاآنالیز چرخشی را روی مداخله‌ای خاص انجام می‌دهید و هر بار که یک کارآزمایی تکمیل می‌شود، تصاویر را به یکدیگر وصل می‌کنید تا نتایج ترکیب‌شده و به‌روز شده را به دست آورید؛ بدین ترتیب درمی‌یابید که نتایج به کدام سمت هدایت می‌شوند و مفیدتر از

همه اینکه احتمال ردیابی یک پاسخ آماری قابل توجه سریع فراهم می‌شود؛ بدون اینکه جان انسان‌ها در پژوهش‌های غیرضروری بعدی با خطر مواجه شود».

Goldacre B. Bad Science: How pools of blood trials could save lives. *The Guardian*, 10 May 2008: p. 16.

موفق نشدن در ترکیب نتایج مطالعات در مرورهای نظام‌مند، هم‌زمان با به‌دست آمدن شواهد جدید، سبب آسیب‌رساندن به بیماران می‌شود. فرآورده‌های جایگزین خون که به یخچال یا سازگاری متقابل نیازی ندارند، راهکاری جذاب برای درمان خونریزی هستند. متأسفانه این محصولات خطر ابتلا به حمله قلبی و مرگ را افزایش می‌دهند. علاوه بر این، مرور نظام‌مند کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی شده که از اواخر دهه ۱۹۹۰ میلادی (۱۳۷۰ شمسی) گزارش شده‌اند، نشان می‌دهند احتمال خطر آن‌ها وجود داشت و بایستی چندین سال قبل از آن شناسایی می‌شدند.^{۱۲}

آسیب‌های اجتناب‌پذیر برای شرکت‌کنندگان در پژوهش

شکست در ارزیابی شواهد مرتبط و مطمئن می‌تواند سبب آسیب اجتناب‌پذیر به افرادی شود که در روند پژوهش‌ها شرکت می‌کنند. پژوهشگران همچنان به کار خود ادامه می‌دهند و اجازه دارند مطالعاتی را انجام دهند که شامل توقف درمان‌های مؤثر هستند؛ برای مثال، مدت‌ها پس از اینکه شواهدی مطمئن به دست آمد که نشان می‌داد آنتی‌بیوتیک‌ها مرگ ناشی از عوارض جراحی روده را در بیماران کاهش می‌دهند، پژوهشگران همچنان به مطالعات مقایسه‌ای می‌پرداختند که شامل منع تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها برای نیمی از بیماران شرکت‌کننده در کارآزمایی‌های کنترل شده بود. شکست پژوهشگران در مرور نظام‌مند آنچه از قبل شناخته شده بود، سبب محرومیت نیمی از شرکت‌کنندگان در مطالعات درمان سودمند شد. در این میان، تأمین‌کنندگان بودجه که پژوهش‌ها آن‌ها را تأمین کردند و کمیته‌های اخلاق در پژوهش که پروتکل‌ها را بررسی کردند، به این گرفتاری توجهی نکردند؛ در نتیجه پژوهشگران با هیچ چالشی روبه‌رو نشدند.

اگر پژوهشگران تأثیر درمان‌های را که به بیماران داده می‌شود، به‌طور نظام‌مند

ارزیابی نکنند، نه تنها بیماران نیازمند درمان در معرض خطر قرار می‌گیرند، بلکه داوطلبان سالم نیز آسیب می‌بینند. مرحله اول آزمون برخی درمان‌ها شامل تعداد بسیار کمی از داوطلبان سالم است. در سال ۲۰۰۶ میلادی (۱۳۸۵ شمسی)، شش داوطلب جوان، در یک مرکز پژوهش‌های خصوصی در غرب لندن، تحت تزریق وریدی دارویی که قبلاً در انسان‌ها استفاده نشده بود، قرار گرفتند. در نتیجه این فرایند، همه آن‌ها دچار عوارض مرگ‌آوری شدند (یکی از آن‌ها انگشتان دست و پای خود را از دست داد) و سلامت آن‌ها با خطر مواجه شد. اگر گزارشی از واکنش شدید به دارویی مشابه منتشر شده بود^{۱۳} و پژوهشگران درباره تأثیرات شناخته‌شده این داروها^{۱۴} مرور نظام‌مندی داشتند، احتمالاً از بروز این فاجعه جلوگیری می‌شد.^{۱۵} اگر آن‌ها این کار را انجام داده بودند، هرگز مطالعات خود را ادامه نمی‌دادند یا اگر تصمیم به ادامه کار داشتند، ممکن بود به جای تزریق هم‌زمان به شش نفر، تنها از یک داوطلب استفاده می‌کردند. آن‌ها می‌توانستند و می‌بایست درباره خطرات احتمالی به داوطلبان جوان سالم هشدار می‌دادند.^{۱۶}

منابع هدررفته در مراقبت‌های سلامت و پژوهش

نبودن مرورهای نظام‌مند شواهد پژوهشی مرتبط و مطمئن، حتی زمانی که به بیماران و شرکت‌کنندگان در پژوهش‌ها آسیب نمی‌رساند مضر است؛ زیرا می‌تواند به هدررفتن منابع در خدمات و پژوهش‌های سلامت منجر شود؛ برای مثال در سال‌های دهه ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰ میلادی (۱۳۶۰ و ۱۳۷۰ شمسی)، بیش از ۸ هزار بیمار در چندین آزمون داروی جدید پیشنهادشده برای درمان سکته مغزی شرکت کردند. پژوهشگران هلندی نتایج این مطالعات را به‌طور نظام‌مند بررسی کردند، اما هیچ اثر سودمندی برای داروها نیافتند (ن. ک: فصل ۱۰، صص ۱۵۵-۱۵۶).^{۱۷} سپس آن‌ها تصمیم گرفتند نتایج آزمایش‌های مربوط به دارو را که پیش از این در حیوانات انجام شده بود ارزیابی و بررسی کنند، اما باز هم اثرات مفیدی پیدا نکردند.^{۱۸} اگر پژوهشگرانی که آزمایش‌ها را در حیوانات انجام داده بودند و پژوهشگران بالینی، نتایج مطالعات حیوانی را به‌صورت نظام‌مند بررسی می‌کردند، به احتمال زیاد هزاران نفر از بیماران برای شرکت در کارآزمایی‌های بالینی دعوت نمی‌شدند. درواقع، این مسئله می‌توانست به استفاده بهتر از

منابع برای درمان بیماران مبتلا به سکتۀ مغزی و به‌کارگیری بهتر مطالعاتی منجر شود که با احتمال بیشتری به شناسایی پیشرفت‌هایی در درمان این بیماری مربوط بود. و این تنها مثال نیست.^{۲۰}

آیا بررسی اولیهٔ شواهد سبب جلوگیری از مرگ می‌شد؟

«در حادثۀ ای دردناک - که می‌شد از آن جلوگیری کرد - آلن روشه، داوطلب سالم ۲۴ ساله در مطالعه‌ای دربارهٔ آسم در دانشگاه جانز هاپکینز در ماه ژوئن [۲۰۰۱ میلادی (۱۳۸۰ شمسی)] درگذشت؛ زیرا از او خواسته شد ماده‌ای شیمیایی را استنشاق کند که در نتیجۀ آن ریه‌ها و کلیه‌های او از کار افتاد. پس از این فاجعه، به‌ظاهر پژوهشگری که آزمایش را انجام داده بود و کمیتهٔ اخلاقی که آن را تصویب کرده بود، سرخ‌های متعدد دربارهٔ خطرات شیمیایی هگزامتونیوم را که به روشه برای استنشاق داده شده بود، نادیده گرفته بودند. تلخی مضاعف خاص این مورد آن است که شواهد مربوط به خطرات شیمیایی این دارو به‌راحتی در مقالات و نشریات منتشر شده یافت می‌شد. به گزارش روزنامۀ *بالتیمور سان*، درحالی‌که پزشک ناظر، الکیس توگیاس، «تلاش خوبی» دربارهٔ تأثیرات نامطلوب دارو انجام داد. پژوهش‌های او به‌ظاهر بر تعداد محدودی از منابع، از جمله PubMed متمرکز بود که جست‌وجو در آن تنها تا سال ۱۹۶۶ میلادی (۱۳۴۵ شمسی) امکان‌پذیر بود؛ درحالی‌که مقالات منتشرشده در دههٔ ۱۹۵۰ میلادی (۱۳۳۰ شمسی)، که در مقالات سال‌های بعد به آن استناد شده بود، آسیب ریه‌ای مرتبط با هگزامتونیوم را هشدار داده بودند».

Perkins E. Johns Hopkins Tragedy. *Information Today* 2001; 18:51-4.

گزارش‌های پژوهش‌های جدید باید با مرورهای نظام‌مند آغاز شود و پایان یابد

گزارش یکی از مطالعات^{۲۰} برای ارزیابی تأثیرات استروئید تجویز شده به افراد مبتلا به آسیب مغزی تروماتیک حاد نشان داد که چگونه به هر چهار پرسش برادفورد هیل پاسخ داده می‌شود. پژوهشگران مطالعه را آغاز کردند؛ زیرا مرور نظام‌مند همهٔ شواهد موجود و همچنین شواهدی از تغییرات در استفادهٔ بالینی از این درمان نشان می‌دهد که عدم قطعیت مهمی دربارهٔ تأثیرات این درمان که مصرف زیادی دارد مشاهده می‌شود. آن‌ها

گزارش دادند که هنگام شروع، پروتکلی را برای مطالعه خود ثبت و منتشر کردند. آن‌ها با مطالعه بسیاری از بیماران، ابزارهایی را برای کاهش سوگیری‌ها و کنترل کافی نقش شانس استفاده کردند. آن‌ها در مطالعات خود دریافتند استروئیدهایی که به بیمارانی با آسیب جدی مغزی داده شده، احتمال مرگ این بیماران را افزایش داده است. در نهایت و مهم‌تر از همه اینکه آن‌ها همه شواهد لازم را برای جلوگیری از هزاران مرگ ناشی از این درمان برای خوانندگان گزارش خود فراهم کردند؛ زیرا شواهد جدید حاصل از مطالعه خود را با مرور نظام‌مند اصلی که از مطالعات قبلی انجام شده بود، به‌روز کردند.

دستورالعمل‌های سردبیران مجله پزشکی Lancet برای نویسندگان به‌منظور ارائه اطلاعات بیشتر درباره نتایج پژوهش

مرور نظام‌مند

این بخش شامل توضیحی درباره این مسئله است که نویسندگان چگونه تمام شواهد را جست‌وجو کرده‌اند. همچنین بیان شده است که چگونه کیفیت این شواهد ارزیابی شده است؛ یعنی شواهد چگونه انتخاب و ترکیب شده‌اند.

تفسیر

نویسندگان در این بخش بیان می‌کنند که وقتی مطالعه آن‌ها به کارهای قبلی اضافه می‌شود، چه چیزی را به مجموع شواهد می‌افزاید. «درخواست ما این است که همه گزارش‌های پژوهشی-تصادفی یا غیرتصادفی- از اول آگوست... توضیحات بیشتری درباره نتایج همراه با مجموعه شواهد در قسمت بحث ارائه شوند».

Clark S, Horton R. Putting Research in Context – Revisited.
Lancet 2010; 376:10-11.

نکات کلیدی

- در یک مطالعه منفرد به‌ندرت شواهد کافی برای هدایت گزینه‌های درمانی در مراقبت‌های سلامت فراهم می‌شود.
- ارزیابی شایستگی نسبی درمان‌های جایگزین باید براساس مرورهای نظام‌مند همه شواهد مربوط و مطمئن باشد.
- مانند مطالعات منفرد از آزمون‌های درمانی، باید گام‌ها و اقداماتی برای کاهش تأثیرات همراه‌کننده سوگیری‌ها و نقش شانس انجام شود.
- بی‌توجهی به یافته‌های مرورهای نظام‌مند به آسیب بیماران و هدررفتن منابع در مراقبت‌های سلامت و پژوهش‌ها منجر می‌شود.

فصل ۹

مقررات آزمون‌های درمانی: کمک یا مانع؟

شاید شما نیز تاکنون متوجه شده‌اید که بیشتر اوقات، ارزیابی دقیقی از درمان‌ها صورت نمی‌گیرد و هیچ اطمینانی به تأثیرات درمان وجود ندارد. همان‌طور که در فصل ۵ بیان شد، برخی نگرش‌های غالب و عمومی درباره آثار درمان، سبب می‌شود متخصصان حوزه سلامت از بررسی بیماران برای یادگیری بیشتر تأثیرات درمانی بازمانند. در این میان، سیستم‌های تنظیم‌کننده مقررات پژوهش‌های پزشکی در بیشتر کشورها، با تقسیم‌بندی مصنوعی میان پژوهش و درمان، به این مشکل دامن می‌زنند. فرض بر این است که پژوهش، فعالیتی بسیار مخاطره‌آمیز است که به نظارت دقیق نیاز دارد؛ درحالی‌که تصور می‌شود درمان معمولی کمتر سبب مشکل می‌شود. هرچند همان‌گونه که گفته شد، بیماران ممکن است با درمان‌های غیرارزیابی‌شده یا درمان‌هایی که به‌طور ضعیف خارج از فضای پژوهش ارزیابی‌شده‌اند، با خطر مواجه شوند.

چه کسی می‌گوید پژوهش‌های پزشکی برای سلامت شما بد است

«بیشترین بحث‌ها پیرامون اخلاق پزشکی متوجه تنظیم مقررات پژوهش است. درواقع مقررات حاکم بر پژوهش‌های پزشکی بسیار سختگیرانه‌تر از مقررات درمان بالینی است. با توجه به تعداد بی‌شمار مطالب و دستورالعمل‌هایی که در این باره منتشر شده است، ایجاد ترس در جامعه از پژوهش پزشکی و معادل دانستن خطر آن با مصرف دخانیات دور از انتظار نیست.»

Hope T. *Medical Ethics: A Very Short Introduction*. Oxford: Oxford University Press, 2004: p.99.

اکنون باید دانست که چرا پژوهش بسیار خطرناک به نظر می‌رسد و نیازمند مقرراتی خاص است، اما درمان‌های معمول (که بر بسیاری از بیماران تأثیر می‌گذارد) این‌گونه نیست؟ سوابقی از سوءاستفاده پژوهشگران وجود دارد که نمی‌توان آن‌ها را نادیده گرفت؛ برای مثال آزمون‌هایی که در آن از بیماران سوءاستفاده شده و آن‌ها ابزاری برای بررسی هدفی خاص در نظر گرفته شده‌اند. همچنین در برخی موارد، امور انجام‌شده در پژوهش‌ها اشتباه بوده است و رویدادهای ناگواری به وجود آورده است. همیشه نیز این نگرانی وجود دارد که اگر افراد به‌عنوان شرکت‌کننده در پژوهش حضور دارند، ممکن است منافع فردی‌شان کمتر از منافع کلی پژوهش برای متخصصان سلامت اهمیت داشته باشد.

این وضعیت با انگیزه‌های کاملاً متغیر پژوهشگران پیچیده‌تر هم می‌شود. در حالی که برخی پژوهشگران برای منافع عمومی به مطالعات می‌پردازند، دیگران انگیزه‌های مالی دارند یا پیشرفت‌های حرفه‌ای را مدنظر قرار می‌دهند؛ البته در برخی موارد قضاوت درباره انگیزه پژوهشگران دشوار است؛ بنابراین پژوهش می‌تواند برای بیماران و افراد جامعه چشم‌اندازی ترسناک داشته باشد؛ تا به همین دلیل در حوزه مراقبت‌های سلامت، قوانین و آیین‌نامه‌های زیادی بر پژوهش‌های حاکم است.

کمیته‌های مستقل که به‌طور کلی با نام کمیته‌های اخلاق در پژوهش (RECs)، مثلاً در اروپا) یا هیئت‌های بررسی مؤسسه (IRBs، برای مثال در ایالات متحده آمریکا) شناخته می‌شوند، از افراد در برابر سوءاستفاده‌هایی که به نام پژوهش انجام می‌شود، حفاظت می‌کنند. آن‌ها هر پروژه پژوهشی را بررسی می‌کنند و مشاوره می‌دهند که آیا می‌تواند ادامه یابد یا نه و آیا نقش مهمی در نظارت بر پژوهش‌ها و جلب اطمینان عمومی ایفا می‌کند؛ به‌نحوی که مطالعات تصویب‌شده در راستای منافع جامعه باشد.

این کمیته‌ها از داوطلبانی تشکیل شده است که پولی دریافت نمی‌کنند و افراد غیرمتخصص را نیز شامل می‌شود. آن‌ها بسیاری از انواع پروتکل‌های مطالعه (برنامه‌های محققان برای آنچه قصد دارند انجام دهند) و همچنین تمام اطلاعاتی را که به آن‌ها داده خواهد شد و ممکن است در مطالعه استفاده شود، بررسی و ارزیابی می‌کنند. این کمیته‌ها می‌توانند پژوهشگران را وادار به تغییر در پروتکل‌های خود یا

تغییر در اطلاعات شرکت‌کنندگان کنند. بدون تأیید کمیته‌ها، مطالعات پیش نخواهد رفت؛ بنابراین کمیته‌ها اطمینان می‌دهند که شرکت‌کنندگان در پژوهش در معرض خطر غیرضروری قرار نمی‌گیرند و به شرکت‌کنندگان و افکار عمومی تضمین می‌دهند که پژوهشگران نمی‌توانند به‌سادگی هر آنچه دوست دارند، انجام دهند.

پژوهش مشمول بسیاری دیگر از مقررات است. در بیشتر کشورها قوانین خاصی برای پژوهش مشاهده می‌شود؛ به‌عنوان مثال همه کشورهای عضو اتحادیه اروپا باید با دستورالعمل‌های کارآزمایی‌های بالینی (Clinical Trials Directive) هماهنگ باشند. این دستورالعمل‌ها، الزاماتی را بر «کارآزمایی‌های بالینی محصولات پزشکی» وضع می‌کنند که به معنی کارآزمایی‌های دارویی است. در کشورهای گوناگون نیز سیستم‌های نظارتی بر همه یا بیشتر پژوهش‌ها در حوزه مراقبت‌های سلامت تأثیرگذار هستند. بسیاری از قوانین دیگر نیز ممکن است تأثیری بالقوه بر پژوهش‌ها داشته باشند؛ هرچند که برای اهداف پژوهشی (یعنی هدف‌های مربوط به پژوهش) طراحی نشده باشند؛ برای مثال در بسیاری از کشورها، قوانین حفاظت از داده‌ها برای محافظت از اطلاعات شخصی محرمانه افراد، در پژوهش‌های پزشکی اعمال می‌شود. معمولاً در بیشتر کشورها طیفی از سازمان‌های گوناگون نیز در نظارت بر پژوهش‌ها دخالت می‌کنند.

همچنین روند پژوهش به کمک دستورالعمل‌های حرفه‌ای کار بالینی و با بیانیه‌های بین‌المللی کنترل می‌شود؛ برای مثال پزشکان و پرستاران، طبق دستورالعمل‌های جامعه حرفه‌ای خود عمل می‌کنند و در صورت نقض آن‌ها، از آن جامعه اخراج می‌شوند یا در معرض محرومیت‌های دیگری قرار می‌گیرند. بیانیه‌های بین‌المللی، مانند اعلامیه انجمن جهانی پزشکی هلسنیکی (World Medical Association Declaration of Helsinki)، در تعیین استانداردها بیشتر تأثیرگذارند، حتی زمانی که هیچ قدرت قانونی ندارند.

آیا نظام‌های قانونی و نظارتی برای آزمون درمان‌ها سبب اصلاح این آزمون‌ها می‌شود؟

هرچند ممکن است سطح مقررات و نظارت اطمینان‌بخش باشد، اگر کسی بخواهد درمانی را که ضعیف ارزیابی شده است، به جای به استفاده در طبابت بالینی مطالعه کند، سیستم‌های

نظارتی کنونی بار بسیار سنگینی را بر او تحمیل خواهند کرد. در بسیاری از کشورها پیچیدگی سیستم - شامل قوانین، سازمان‌ها، دستورالعمل‌های بالینی و... سخت‌گیرانه و زمان‌گیر هستند. ممکن است نیاز باشد پژوهشگران از محل‌های گوناگون تأییدیه‌های متعدد بگیرند و گاهی اوقات با الزامات و شروط متناقضی مواجه شوند.

به‌طور کلی این سیستم‌های نظارتی ممکن است سبب دلسردی و تأخیر در ارائه مجموعه‌ای از اطلاعات شوند که موجب ایجاد امنیت بیشتر در حوزه مراقبت‌های سلامت می‌شوند؛ برای مثال، قوانین حفاظت از داده‌ها و دستورالعمل‌های بالینی برای حفظ محرمانه‌بودن اطلاعات، هرچند با بهترین قصد و نیت معرفی شده‌اند، پژوهشگران را برای جمع‌آوری اطلاعات روزمره از پرونده‌های پزشکی که می‌تواند به شناسایی و تعیین دقیق عوارض جانبی درمان کمک کند، دچار مشکل می‌کنند. همچنین چندین سال طول می‌کشد تا پژوهشگرانی که در حال برنامه‌ریزی برای مطالعات بالینی هستند، شرایط ورود اولین بیمار را به دست آورند. حتی ممکن است ورود افراد به کارآزمایی‌ها به‌واسطه الزامات و شرایط قانونی کند شود؛ بدین ترتیب درحالی که محققان سعی می‌کنند به کمک این سیستم‌های نظارتی مطالعات را انجام دهند و پیش ببرند، بیماران بدون آنکه ضرورتی داشته باشد، رنج می‌برند و حتی برخی از آن‌ها زندگی خود را از دست می‌دهند.

در یک دنیای ایده‌آل

«در دنیایی ایده‌آل هر کجا که ممکن باشد، می‌توان داده‌های بی‌نام‌شده پیامدها را جمع‌آوری و آن را با سابقه دارویی مقایسه کرد. تنها کسانی از این مقوله مستثنا هستند که حساسیت خود را نسبت به حفظ حریم خصوصی بالاتر از جان دیگران قرار می‌دهند. در یک دنیای ایده‌آل، هر جا که بیمار درمانی را دریافت می‌کند و اطمینان موثقی درباره بهترین درمان وجود ندارد، بیماران به‌سادگی و به‌صورتی کارآمد برای درمان تصادفی‌سازی می‌شوند و بر پیشرفت آن‌ها نظارت می‌شود. در یک دنیای ایده‌آل، این مفاهیم درباره نحوه ارائه مراقبت‌های سلامت، به‌گونه‌ای که هیچ بیماری در آن آزار نبیند، به‌صورتی معمول در تصور ما نهادینه می‌شود».

در عمل این بدان معناست که اگر درمان‌ها در چارچوب اقدامات بالینی «معمول» باشند، پزشکان می‌توانند تا زمانی که بیماران رضایت دارند، درمان‌های اثبات‌نشده را

برای آن‌ها تجویز کنند. در مقابل انجام هرگونه مطالعه روی همان درمان به‌منظور ارزیابی درست آن‌ها، شامل گذراندن فرایند نظارتی طولانی‌مدت است؛ بنابراین پزشکان از ارزیابی بی‌طرفانهٔ درمان‌ها دلسرد می‌شوند و به‌جای آن می‌توانند به تجویز درمان‌ها ادامه دهند، بدون اینکه نسبت به هر عدم قطعیتی دربارهٔ آن‌ها تعهدی داشته باشند (ن. ک: فصل ۵).

اخلاق‌مداری جانب‌دارانه

«اگر یک پزشک درمان جدیدی را با ایدهٔ مطالعهٔ دقیق، ارزیابی پیامدها و انتشار نتایج امتحان کند، درواقع پژوهش انجام داده است. تصور می‌شود شرکت‌کننده‌های این تحقیقات نیازمند حفاظت ویژه هستند؛ بنابراین باید پروتکل در هیئت بررسی مؤسسه (IRB) [معادل کمیتهٔ اخلاق پژوهش در اروپا] بررسی شود. فرم رضایت آگاهانه نیز با دقت بررسی خواهد شد و ممکن است از انجام پژوهش ممانعت شود. از سوی دیگر، یک پزشک می‌تواند این درمان جدید را بدون هیچ‌گونه قصدی برای مطالعهٔ آن و تنها به این دلیل که معتقد است به بیماران خود کمک خواهد کرد، امتحان کند. در این وضعیت، تلاش برای درمان جدید پژوهش نیست و این کارآزمایی به تأیید IRB نیاز ندارد و تنها می‌توان در شرایط خطر دعوی قصور پزشکی رضایت گرفت. به نظر می‌رسد بیماران در موقعیت دوم (غیرپژوهشی) بیشتر از بیماران وضعیت اول (بخشی از پژوهش بالینی رسمی) در معرض خطر قرار دارند. علاوه بر این، پزشک در وضعیت نخست از نظر اخلاقی بیشتر قابل‌تحسین به نظر می‌رسد. او در این وضعیت، به بررسی و ارزیابی درمان می‌پردازد؛ درحالی‌که در وضعیت دوم، بر مبنای حدس ناقص خود از درمان استفاده می‌کند. با این حال، از آنجا که قوانین اخلاقی که به‌دنبال محافظت از بیماران هستند، تمرکز خود را بر هدف ایجاد دانش قابل‌تعمیم قرار داده‌اند، بر محقق مسئول و نه ماجراجوی بی‌مسئولیت نظارت دارند».

Lantos J. Ethical Issues – How Can We Distinguish Clinical Research From Innovative Therapy? *American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1994; 16: 72-75.

نقش سیستم‌های نظارتی در حفاظت از منافع شرکت‌کنندگان در پژوهش، سبب شده است که این سیستم‌ها بیش‌ازحد محافظه‌کارانه باشند و این واقعیت که بیماران و مردم در روند پژوهش دخیل هستند، نادیده گرفته شود (ن. ک: فصل ۱۱)؛ با این حال، نکته‌ای دلگرم‌کننده وجود دارد: متولیان ناظر بر پژوهش‌ها پی برده‌اند که دستیابی به رویکرد «مناسب برای همه و در همه‌جا» در حیطه اخلاق پژوهش^۱ در بیشتر موارد غیرضروری و با هزینه زیادی همراه است؛ برای نمونه در حال حاضر در بریتانیا به ارزیابی رویکردهای معمول برای «مرور متناسب» پرداخته شده است. هدف این ارزیابی‌ها پاسخ به این پرسش است که آیا می‌توان فرایند مرور ساده‌شده و سریع‌تری را پیشنهاد کرد که بتواند بدون ایجاد مشکلات اخلاقی مهم در پژوهش کاربرد داشته باشد.

اطلاعات و رضایت

الزامات مربوط به ارائه اطلاعات و رضایت افراد برای شرکت در پژوهش یکی از روش‌های سیستم نظارتی است که به‌جای تشویق برای بررسی موارد عدم قطعیت درمان‌ها، موجب دلسردی پژوهشگران می‌شود. این مسئله مهم و اخلاقی است که منافع هرکسی که در حال حاضر درمان می‌شود، مدنظر قرار بگیرد، نه فقط افراد اندکی که در کارآزمایی‌های کنترل‌شده شرکت می‌کنند.^۲ بنابراین استانداردهای رضایت آگاهانه برای درمان باید برای همه یکسان باشد - چه افرادی که در بستر رسمی ارزیابی درمان (افراد) که در کارآزمایی‌های بالینی شرکت کرده‌اند) درمان مورد نظر را می‌گیرند و چه افرادی که خارج از این فضا قرار دارند. بیماران برای اینکه به تصمیمی نهایی برسند که با ارزش‌ها و منافع آن‌ها هماهنگ باشد، باید هر اندازه و هر زمان که می‌خواهند اطلاعات مورد نظر خود را دریافت کنند.

زمانی که درمانی پیشنهاد یا به صورت معمول تجویز می‌شود، این نکته پذیرفته شده که افراد ممکن است اقتضائات و اولویت‌های فردی متفاوتی داشته باشند که در طول زمان تغییر کند. همچنین مشخص شده است که آن‌ها نه تنها در میزان یا نوع اطلاعاتی که می‌خواهند ممکن است با یکدیگر متفاوت باشند، بلکه توانایی آن‌ها در درک تمام اطلاعات موجود در زمان دسترسی و میزان اضطراب و ترس آن‌ها نیز متفاوت است. در این میان، متخصصان حوزه سلامت تشویق می‌شوند تا در زمینه انتخاب نوع درمان به بیماران کمک کنند؛

به طوری که به خواسته‌های هر فرد در یک زمان خاص، حساس و پاسخگو باشد.

بازنگری رضایت آگاهانه

«عده‌ای بر این باور هستند که رضایت آگاهانه از مبانی بنیادین و ضروری در اجرای یک پژوهش مثبت زیست-پزشکی نیست و... تلاش برای دریافت آن نه لازم و نه قابل‌دستیابی است، اما ما امیدواریم که الزامات مربوط به رضایت آگاهانه که طی پنجاه سال گذشته ایجاد شده‌اند، طی دوره بسیار کوتاه‌تری اصلاح شوند و کاهش یابند».

Manson NC, O'Neill O. *Rethinking Informed Consent in Bioethics*.
Cambridge: Cambridge University Press, 2007: p. 200.

در هر پژوهشی ارائه اطلاعات به شرکت‌کنندگان، تحت نظارت و کنترل سازمان‌های نظارتی است که در بیشتر موارد بر افشای همه اطلاعات بالقوه مرتبط، در زمان دعوت مردم برای شرکت در پژوهش تأکید دارند. این وضعیت ممکن است برای کسانی که ترجیح می‌دهند «همه‌چیز را به پزشک بسپارند» سبب ناراحتی، دلسردی یا ترس، یا موجب نگرانی‌های بی‌مورد شود.^۳

رویکرد مدیرانه به رضایت آگاهانه در طبابت پزشکی مطلوب

«آنچه در بحث مربوط به رضایت آگاهانه نادیده گرفته شده است، ماهیت واقعی درک بیمار، اطلاعاتی که بیماران مایل هستند بدانند و چگونگی برخورد با بیمارانی است که به دانستن حداقل اطلاعات علاقه‌مندند. در زمینه ارزیابی درک و شناخت اطلاعاتی که به بیماران داده می‌شود، مطالعات زیادی صورت نگرفته است. پزشکان در بیشتر موارد اعتقاد دارند، اطمینان‌یافتن از اینکه بیماران و بستگان آن‌ها اطلاعاتی را که به آن‌ها ارائه شده، به‌درستی درک کرده‌اند، کار دشواری است. درک اطلاعات متأثر از افرادی است که اطلاعات را به آن‌ها می‌دهند، همچنین تحت تأثیر چگونگی ارائه اطلاعات به آن‌ها و زمان و محیط مورد نیاز برای فهم اطلاعات است. رویکرد پدرسالاری در اقدامات پزشکی پذیرفته نیست. در این میان رویکردی مدیرانه- که همه‌چیز را به‌طور واضح توضیح دهد، تناسب توضیحات با خواسته بیماران و بررسی درک آن- برای اقدام پزشکی مطلوب ضروری است».

Gill R. How to Seek Consent and Gain Understanding. *BMJ* 2010; 341:c4000

کارآزمایی بالینی کافئین در نوزادان نارس که در فصل ۵ (صص ۸۳-۸۴) بیان شد، تصویر واضحی از این مقوله است که اصرار برای ارائه همه اطلاعات ممکن به افرادی که کاندیدای مطالعات پژوهشی هستند، چگونه می‌تواند زیان‌بار باشد. مطالعه کافئین بر ۲ هزار نوزاد نارس در سراسر جهان انجام شد، اما یک سال بیشتر از حد انتظار طول کشید؛ زیرا ورود نوزادان نارس به کارآزمایی، به‌ویژه در بریتانیا، کند پیش می‌رفت. در آنجا چندین مرکز به‌دلیل تعلق‌های قانونی در فرایند تصویب کارآزمایی، از پژوهش خارج شدند. مهم‌تر از آن، کمیته اخلاق در پژوهش تأکید داشت که به والدین گفته شود کافئین می‌تواند سبب بروز حمله در نوزادان شود (این عارضه در صورت مصرف ده برابر بیش‌ازحد معمول دیده می‌شود)؛ بنابراین والدین با اطلاعات به‌ظاهر رعب‌آوری مواجه شدند که احتمالاً به آن نیازی نداشتند و مایل نبودند نوزادان آن‌ها به‌عنوان بخشی از درمان معمول کافئین بررسی شوند.

شواهد کمی وجود دارد مبنی بر اینکه سود و منفعت قوانین ناظر بر پژوهش از ضرر آن‌ها بیشتر است.^۴ در واقع این شواهد بسیار مشوش‌کننده هستند؛ برای مثال، در مطالعاتی که به ارزیابی تأثیرات درمان‌هایی می‌پردازند که باید بدون تأخیر تجویز شوند، «تشریفات» دریافت رضایت آگاهانه مکتوب ممکن است به مرگ بینجامد و همچنین سبب بی‌توجهی به تأثیرات درمان‌ها شود.^۵

دریافت رضایت یک مداخله سلامت عمومی است که ضرر آن بیشتر است. مانند دیگر مداخلاتی که با قصد خیر انجام می‌شود، تأثیرات آن باید به‌دقت ارزیابی شود. اگر انجمن اخلاق در پژوهش این مسئولیت را می‌پذیرفت تا شواهدی قوی فراهم کند که نشان دهد نسخه‌ای که برای پژوهش پیچیده‌اند (یعنی قانون اخذ رضایت آگاهانه) بیشتر از آنکه ضرر داشته باشد، فایده دارد، پیامدهای مرگباری را که توصیف کردیم، چندین دهه قبل شناسایی می‌شد.

یک رویکرد منطقی برای ارائه اطلاعات به شرکت‌کنندگان احتمالی در پژوهش‌ها توجه به این نکته است که اعتماد میان پزشک و بیمار سنگ‌بنای هر مشاوره رضایت‌بخش است. چنین رویکردی از یک رویکرد سخت و استاندارد بهتر است، اما به دلیل شیوه مداخله‌گرانه سیستم‌های نظارتی در پژوهش‌ها، در حال حاضر پزشکان نمی‌توانند انتخاب کنند چگونه مطالعات پژوهشی را برای بیماران توضیح دهند. علاوه

بر این، برای آن‌ها دشوار است تا دربارهٔ عدم قطعیت‌های ذاتی پژوهش توضیح دهند؛ برای مثال، همان‌طور که در فصل ۵ متذکر شدیم، پزشکانی که بیماران را برای کارآزمایی‌های بالینی استخدام می‌کنند از اینکه بگویند: «من نمی‌دانم بهترین درمان چیست.» احساس ناراحتی می‌کنند و بیماران هم نمی‌خواهند این جمله را بشنوند؛ بنابراین هم پزشکان و هم بیماران به ارزیابی بهتری از عدم قطعیت‌ها و درک بهتری از ضرورت پژوهش نیاز دارند (ن. ک: فصل ۱۱).

دقت آکادمیک یا گزینهٔ معقول

«دوازده سال پیش، در سن ۳۳ سالگی، از مرز میان پزشک و بیمار عبور کردم و در سویی قرار گرفتم که بیمار می‌ایستد: متوجه شدم که سرطان پستان دارم. در آن زمان، مشغول گذراندن دورهٔ دکتری دربارهٔ مشکلات استفاده از کارآزمایی‌های کنترل‌شده تصادفی‌سازی‌شده (RCTs) برای ارزیابی اثربخشی درمان‌ها در رشتهٔ خودم (ارتودنسی) بودم. در طول تحقیقاتم، از مزایای شرکت در کارآزمایی‌های بالینی و از قضا از عدم قطعیت‌ها دربارهٔ درمان زنان جوان مبتلا به سرطان اولیهٔ پستان آگاه شدم؛ بنابراین در زمان تشخیص بیماری، از مشاور خود پرسیدم آیا RCTی وجود دارد که بتوانم در آن شرکت کنم. پاسخ او من را شگفت‌زده کرد. او گفت: «اجازه نمی‌دهم به کارگیری نکته‌سنجی‌های علمی مانع انتخاب بهترین روش درمان شود». بهترین درمان چه بود؟ بی‌شک من نمی‌دانستم و متوجه شدم که هنوز بهترین روش درمان برای بانوان بالای ۵۰ سال مورد بحث است. پس باید چه می‌کردم؟»

آنچه در سیستم‌های نظارتی انجام نمی‌شود

اگرچه سیستم‌های نظارت بر پژوهش، پیش از آغاز مطالعات الزامات دشواری را برای پژوهشگران تعیین می‌کنند، در بیشتر موارد در انجام آن‌ها موفق نبوده‌اند یا آن‌ها را به‌خوبی انجام ندادند. بسیاری از سیستم‌ها به‌اندازهٔ کافی اقدامات لازم را برای اطمینان از ضروری بودن مطالعات پیشنهادی انجام نمی‌دهند؛ برای مثال، این سیستم‌ها قبل از اینکه پژوهشگران مطالعات جدید را انجام دهند، آن‌ها را مجبور

نمی‌کنند که ثابت کنند مرور و بررسی کاملی از شواهد موجود انجام داده‌اند (ن. ک: فصل ۸، «چرا مرورهای نظام‌مند بسیار مهم هستند»).

به‌علاوه، بیشتر اقدامات برای نظارت بر پژوهش در مرحله شروع مطالعه و با تأکید بر کنترل ورود شرکت‌کنندگان به مطالعات انجام می‌شود، اما جالب این است که وقتی مطالعات در حال انجام هستند، برای نظارت بر آن‌ها و به‌منظور اطمینان از اینکه پژوهش‌ها بلافاصله گزارش‌ها را در پایان کار خود (یا در تمام مراحل) منتشر می‌کنند تا نشان دهند چگونه یافته‌های آنان عدم قطعیت را کاهش داده است، تلاش اندکی انجام می‌دهند.

وظایف مقررات پژوهشی

«اگر اخلاق‌گرایان و دیگران می‌خواهند از چیزی در کارآزمایی‌های بالینی انتقاد کنند، باید به کار علمی ناکافی، اختراع دوباره چرخ (هدردادن مقدار زیادی زمان یا تلاش برای چیزی که قبلاً وجود داشته است) و از همه مهم‌تر، استثناهای توجیه‌ناپذیر و استفاده ناعادلانه و غیرمنطقی از منابع توجه کنند. مباحثات کنونی در ملاحظه دقیق چرایی کارآزمایی‌ها (برای اطمینان از اینکه درمان‌هایی که ما استفاده می‌کنیم، ایمن هستند و بهتر از موارد جایگزین عمل می‌کنند) دچار ناکامی شده است. هیچ میان‌بری در اخلاق و در کارآزمایی‌ها وجود ندارد».

Ashcroft R. Giving Medicine A Fair Trial. *BMJ* 2000; 320:1686.

افرادی که برای شرکت در پژوهش‌ها درباره تأثیرات درمان‌ها دعوت شده‌اند، باید مطمئن شوند که مطالعات ارزشمند هستند و مشارکت در آن‌ها مفید خواهد بود. سیستم‌های نظارتی باید بیشتر کار کنند تا به شرکت‌کنندگان اطمینان دهند به‌منظور ارزیابی و برداشتن موانع غیرضروری برای پژوهش‌های خوب به‌منظور پرسش‌ها پژوهشی که برای بیماران مهم است، گام‌های ارزنده‌ای برداشته شده است. در حال حاضر، عموم جامعه بیشتر درک می‌کنند که آزمودن درمان‌ها به همه افراد مربوط می‌شود. همان‌طور که بیماران و عموم جامعه، فرصت شرکت در روند برنامه‌ریزی و انجام پژوهش‌ها را پیدا می‌کنند (ن. ک: فصل ۱۱) احتمالاً برای اطمینان از شناسایی موانع نظارتی بیشتر معترض می‌شوند.

نکات کلیدی

- نظارت بر پژوهش به‌شکلی غیر ضروری پیچیده است.
- سیستم‌های فعلی نظارت بر پژوهش مانع آزمون بی‌طرفانهٔ درمان‌هایی است که برای مراقبت‌های سلامت بهتر انجام می‌شود.
- با وجود الزامات قانونی سخت‌گیرانه دربارهٔ پژوهشگران، سیستم‌های نظارتی برای اطمینان از اینکه مطالعات پیشنهادی ضروری هستند، کار اندکی انجام می‌دهند.
- کمیته‌های نظارت بر پژوهش برای تنظیم و پیگیری پژوهش‌های تأییدشده کار ناچیزی انجام می‌دهند.

فصل ۱۰

پژوهش خوب، بد و غیر ضروری

در فصل‌های پیش تأکید کردیم که چرا آزمون‌های درمانی باید به‌درستی طراحی شوند و به پرسش‌هایی توجه کنند که برای بیماران و عموم مردم اهمیت دارد. اگر این موارد رعایت شود، هر کس می‌تواند از نتایج آن‌ها رضایت داشته باشد، حتی زمانی که مزایای مدنظر تأیید نمی‌شود؛ زیرا شناخت مهمی به دست آمده و عدم قطعیت کاهش یافته است.

باید توجه داشت که بیشتر پژوهش‌های سلامت خوب هستند و همگام با ارتقای سطح استانداردهای طراحی و گزارش‌دهی بهبود می‌یابند؛^۱ البته در کنار آن‌ها پژوهش‌های بد و غیر ضروری صورت می‌گیرد و نتایج آن به دلایل متفاوت منتشر می‌شود. راهبرد بهتر در مقابل این تقاضای دائمی که «پژوهش بیشتر مورد نیاز است»، انجام‌دادن پژوهش‌های کمتر و آن‌هایی است که براساس نیازهای بیماران طراحی شده است. همچنین رسیدن به این اطمینان که پژوهش‌ها به دلایل درست انجام شده است، یکی دیگر از این راهبردهاست. در این فصل به بررسی این مسائل می‌پردازیم.

پژوهش خوب

سکته مغزی

سکته مغزی یکی از علل اصلی مرگ و ناتوانی بلندمدت است. میزان مرگ‌ومیر که طی وقوع سکته مغزی اول بین یک تا دو مورد در هر شش بیمار مبتلا وجود دارد، برای

سکته مغزی دوم به چهار مورد در هر شش مورد مبتلا افزایش می‌یابد. یکی از دلایل اصلی سکته مغزی، تنگ شدن (Stenosis) شریان کاروتید است که خون‌رسانی را به مغز انجام می‌دهد. مواد چربی که داخل شریان کاروتید را می‌پوشانند، گاهی جدا می‌شوند و شاخه‌های کوچک‌تر شریانی را مسدود می‌کنند؛ در نتیجه سکته مغزی رخ می‌دهد. در دهه ۱۹۵۰ میلادی (۱۳۳۰ شمسی)، جراحان برای برداشتن این رسوب‌های چربی از عمل جراحی «اندارترکتومی کاروتید» (Carotid Endarterectomy) استفاده کردند تا به کمک این جراحی خطر سکته مغزی را کاهش دهند؛ با این حال مانند هر عملی، خطر ابتلا به عوارض ناشی از جراحی وجود دارد.

اگرچه عمل اندارترکتومی کاروتید محبوبیت بیشتری یافت، تا دهه ۱۹۸۰ میلادی (۱۳۶۰ شمسی) هیچ موردی از کارآزمایی‌های تصادفی برای ارزیابی خطرات و مزایای این نوع جراحی صورت نگرفت. واضح است این دانش برای بیماران و پزشکانشان اهمیتی حیاتی و مهم دارد. به‌منظور مقایسه جراحی با بهترین درمان غیرجراحی موجود، دو کارآزمایی با طراحی خوب - یکی در اروپا و دیگری در آمریکای شمالی - روی بیمارانی انجام شد که پیش از این به علائم تنگی شریان کاروتید مبتلا بودند (سکته مغزی خفیف یا علائم زودگذر شبیه سکته مغزی). در این مطالعات طولانی‌مدت، چندین هزار بیمار شرکت کردند. نتایجی که در دهه ۱۹۹۰ میلادی (۱۳۷۰ شمسی) منتشر شد، نشان داد جراحی می‌تواند خطر سکته مغزی یا مرگ را کاهش دهد، اما این مزایا به میزان باریک‌شدن شریان کاروتید بستگی دارد. بیماران با تنگی به‌نسبت جزئی و درنهایت با جراحی دچار آسیبی شدند که می‌توانست سبب سکته مغزی شود. این نتایج مهم، تأثیرات مستقیمی بر کار بالینی داشت.^{۳،۲}

پره‌اکلامپسی در زنان باردار

یکی دیگر از نمونه‌های برجسته پژوهش خوب مربوط به زنان باردار است. سالانه در سراسر جهان، حدود ۶۰۰ هزار زن به دلیل عوارض مربوط به بارداری فوت می‌کنند. بیشتر این مرگ‌ومیرها در کشورهای درحال توسعه رخ می‌دهد و بسیاری از آن‌ها با تشنج‌های ناشی از بارداری ارتباط دارند که با نام اکلامپسی (Eclampsia) شناخته می‌شود. اکلامپسی وضعیتی ویرانگر است که می‌تواند هم مادر و هم کودک را از بین

ببرد. زنان دارای شرایط مستعد- پره اکلامپسی که توکسمی هم خوانده می شود - مبتلا به فشارخون بالا هستند و در ادرار آن ها پروتئین وجود دارد.

در سال ۱۹۹۵ میلادی (۱۳۷۴ شمسی) مشخص شد، تزریق سولفات منیزیم که دارویی ساده و ارزان است، می تواند از عود تشنج در زنان مبتلا به اکلامپسی جلوگیری کند. مطالعه مشابهی هم نشان داد که سولفات منیزیم برای متوقف کردن تشنج بهتر از دیگر داروهای ضد تشنج، حتی بهتر از داروهای بسیار گران قیمت عمل می کند؛ بنابراین پژوهشگران می دانستند پی بردن به این نکته مهم است که آیا سولفات منیزیم می تواند مانع وقوع تشنج در زنان مبتلا به پره اکلامپسی شود؟

کارآزمایی «ماگی» (Magpie) که برای پاسخ به این پرسش طراحی شده بود، شامل بیش از ۱۰ هزار زن باردار مبتلا به پره اکلامپسی در ۳۳ کشور از سراسر جهان بود. این کارآزمایی دستاوردی بزرگ داشت؛ نیمی از زنان، علاوه بر مراقبت های پزشکی معمول، سولفات منیزیم تزریقی و نیمی دیگر هم دارونما دریافت کردند. در کارآزمایی ماگی نتایج واضح و متقاعدکننده ای به دست آمد. این مطالعه نشان داد سولفات منیزیم احتمال وقوع تشنج ها را به بیش از نصف کاهش داده است. علاوه بر این، اگرچه این درمان به ظاهر خطر مرگ نوزاد را کاهش نمی دهد، اما می تواند سبب کاهش خطر مرگ مادر شود. به نظر نمی رسد سولفات منیزیم، به جز موارد جانبی خفیف، به مادر یا نوزاد آسیب برساند.^{۵،۴}

تجربه من از کارآزمایی ماگی

«واقعاً خوشحال بودم که بخشی روند یک کارآزمایی مهم باشم. در هفته سی و دوم دچار تورمی شدم که به شدت افزایش یافت، تا اینکه به طور ناگهانی پره اکلامپسی تشخیص داده شد. بعد از هفته ۳۸ بارداری، در بیمارستان بستری شدم. نوزاد من در بخش سزارین به دنیا آمد و خوشبختانه ما هر دو بهبودی کامل داشتیم. پره اکلامپسی بیماری خطرناکی است و من امیدوارم نتایج کارآزمایی به نفع زنانی مانند من باشد» (کلر جیلز (Clair Giles)، شرکت کننده کارآزمایی ماگی).

MRC News Release. Magnesium Sulphate Halves Risk of Eclampsia and Can Save Lives of Pregnant Women. London: MRC, 31 May 2002.

عفونت HIV در کودکان

نتایج پژوهش خوب موجب تفاوتی واقعی برای کودکان مبتلا به HIV (ویروس نقص ایمنی انسانی) می‌شود که عامل ایدز است. در پایان سال ۲۰۰۹ میلادی (۱۳۸۸ شمسی)، آمار UNAIDS (برنامه مشترک سازمان ملل متحد درباره HIV/AIDS) نشان داد، در سراسر جهان حدود ۲۰۵ میلیون کودک مبتلا به HIV زندگی می‌کنند که از این تعداد، ۲۰۳ میلیون در کشورهای جنوب صحرای آفریقا ساکن هستند. هر ساعت نیز حدود ۳۰ کودک جان خود را بر اثر این بیماری از دست می‌دهند.^۶ یکی از علل شایع مرگ‌ومیر، عفونت‌های باکتریایی مانند پنومونی هستند که در اثر ضعف سیستم ایمنی کودکان آشکار می‌شوند. کوتریموکسازول آنتی‌بیوتیکی ارزان‌قیمت است که به‌صورت گسترده‌ای استفاده می‌شود. سال‌های زیادی این دارو برای درمان کودکان و بزرگسالان مبتلا به عفونت‌های قفسه‌سینه که ارتباطی با ایدز نداشت استفاده می‌شد. علاوه بر این مطالعات در بزرگسالان مبتلا به HIV نشان داد که این دارو، سایر عوارض ناشی از عفونت‌های باکتریایی را کاهش می‌دهد.^۷

گروهی از محققان انگلیسی با مشاهده شواهدی که نشان می‌داد ممکن است عفونت‌ها در کودکان مبتلا به HIV کاهش یابد، به همراه همکاران خود در زامبیا، تأثیرات کوتریموکسازول در پیشگیری احتمالی را در مطالعات وسیعی ارزیابی کردند. این کارآزمایی که در سال ۲۰۰۱ میلادی (۱۳۸۰ شمسی) آغاز شد و حدود دو سال طول کشید، آنتی‌بیوتیک مذکور را با یک دارونما در بیش از ۵۰۰ کودک مبتلا مقایسه کرد. این مطالعه زودتر از آنچه پیش‌بینی می‌کردند، به نتیجه رسید و معلوم شد این دارو مرگ‌ومیر ناشی از ایدز را ۴۳ درصد (۷۴ مورد مرگ در گروه کوتریموکسازول در مقایسه با ۱۱۲ مورد مرگ در گروه دارونما) و نیاز بیمار را به بستری‌شدن در بیمارستان کاهش داده است. در این مرحله، کمیته مستقل بررسی نتایج توصیه کرد این کارآزمایی متوقف شود. یکی از پیامدهای فوری مطالعه به‌عنوان بخشی از ابتکار دولت زامبیا، این بود که همه کودکان در این کارآزمایی کوتریموکسازول دریافت کردند. پیامد گسترده‌تر این بود که سازمان جهانی بهداشت و یونیسف به‌سرعت توصیه‌های خود را درباره روش درمانی کودکان مبتلا به HIV تغییر دادند.^{۸،۹} همچنین این سازمان‌ها کوتریموکسازول را درمانی ارزان، نجات‌بخش و بی‌خطر برای این کودکان توصیه کردند.^{۱۰}

پژوهش بد

اختلالات روان پزشکی

متأسفانه پژوهش‌ها همیشه به خوبی انجام نمی‌شوند یا با موضوع مدنظر ارتباطی ندارند؛ برای مثال، بیماری دردناکی به نام تاردیو دیسکینزی (Tardive Dyskinesia) را در نظر بگیرید. این بیماری عارضه‌ی جانبی استفاده‌ی طولانی‌مدت از داروهایی به نام نورولپتیک‌ها (ضد روان‌پریشی‌ها) است که برای اختلالات روان‌پزشکی، به‌ویژه اسکیزوفرنی تجویز می‌شوند. برجسته‌ترین ویژگی‌های تاردیو دیسکینزی، حرکات تکراری و غیرارادی دهان و چهره، درهم‌کشیدن صورت، گازگرفتن زبان و بیرون آوردن مکرر آن و گونه‌های چروکیده یا پف‌کرده است. گاهی اوقات این ویژگی‌ها با تکان دادن دست‌ها و پاها نیز همراه است. از هر پنج بیماری که بیش از سه ماه نورولپتیک مصرف می‌کنند، یکی از آن‌ها به این عارضه جانبی دچار می‌شود.

در دهه‌ی ۱۹۹۰ میلادی (۱۳۷۰ شمسی)، گروهی از محققان به بررسی نظام‌مند این موضوع پرداختند که در طول ۳۰ سال گذشته، چه درمان‌هایی برای تاردیو دیسکینزی استفاده شده است. در سال ۱۹۹۶، تعداد ۵۰۰ کارآزمایی تصادفی‌سازی‌شده را که شامل ۹۰ رژیم‌درمانی متفاوت دارویی بود شناسایی کردند؛ با این حال هیچ‌یک از این کارآزمایی‌ها، اطلاعات مفیدی نداشت. برخی از کارآزمایی‌ها شامل تعداد بسیار کم و محدودی از بیماران بود و در نتیجه برای ارائه‌ی نتایج قابل‌اعتماد نبود. در سایر کارآزمایی‌ها، دوره‌ی درمانی آن‌قدر کوتاه بود که معنایی از آن برداشت نمی‌شد.^{۱۲}

اعضای همان گروه پژوهشی به بررسی جامع محتوا و کیفیت کارآزمایی‌های تصادفی‌شده‌ی مربوط به درمان معمول اسکیزوفرنی پرداختند. آن‌ها ۲ هزار کارآزمایی را بررسی کردند و از آنچه یافتند، ناامید شدند. در طول سال‌ها، بی‌شک داروها در برخی جنبه‌ها برای افراد مبتلا به اسکیزوفرنی بهبودی‌هایی داشته است؛ برای مثال در حال حاضر، بیشتر بیماران می‌توانند در خانه یا جامعه سکونت کنند؛ با این حال حتی در دهه‌ی ۱۹۹۰ میلادی (و در عصر حاضر نیز) بیشتر داروها برای بیماران در بیمارستان آزمایش می‌شود؛ از این‌رو ارتباط آن‌ها با درمان سرپایی مطمئن نیست. مهم‌تر از همه اینکه روش‌های ناسازگار و غیریکسانی که براساس آن‌ها پیامدهای درمان ارزیابی شده بود،

شگفت‌آور بود. محققان دریافتند بیش از ۶۰۰ درمان - در بیشتر موارد دارو و همچنین روان‌درمانی - در کارآزمایی‌ها آزمایش شده است، اما ۶۴۰ مقیاس گوناگون برای ارزیابی و رتبه‌بندی نتایج کاربرد داشته و ۳۶۹ مورد از آنها تنها یک‌بار استفاده شده است؛ در نتیجه به هیچ‌وجه امکان مقایسه پیامدهای کارآزمایی‌های متفاوت وجود نداشت. نتایج نیز از سوی پزشکان و بیماران تقریباً تفسیرنشده بود. در میان فهرستی از مشکلات دیگر، محققان، مطالعات بسیاری را شناسایی کردند که برای رسیدن به نتایج مفید، حجم نمونه اندکی یا طول مدت کوتاهی داشت. درمان‌های دارویی جدید بیشتر با دوزهای بالای نامناسب از داروی دیگری مقایسه می‌شد که عوارض جانبی مشخص و شناخته‌شده‌ای داشت؛ حتی زمانی که درمان‌های قابل‌تحمل‌تر و امکان استفاده از آنها وجود داشت؛ یعنی آزمونی غیرمنصفانه. نویسندگان این مرور نتیجه گرفتند که نیم‌قرن با مطالعاتی با کیفیت کم و مدت‌زمان و ابزار بالینی محدود سپری شده است و اکنون حوزه وسیع‌تری برای کارآزمایی‌هایی با برنامه‌ریزی خوب، اجرای درست و گزارش‌های قابل‌اعتماد وجود دارد.^{۱۲}

بی‌حسی اپیدورال برای زایمان

اهمیت ارزیابی نتایجی که برای بیماران مهم است با کارآزمایی‌های اولیه به‌کارگیری بی‌حسی اپیدورال حین زایمان طبیعی جهت کاهش درد مادر مشخص می‌شود. در دهه ۱۹۹۰ میلادی (۱۳۷۰ شمسی)، پژوهشگران تجربه‌های خود را با کارآزمایی‌های کنترل‌شده درباره بی‌حسی اپیدورال و غیر اپیدورال بررسی کردند. آن‌ها تخمین زدند با وجود اینکه طی ۲۰ سال گذشته میلیون‌ها زن، بی‌حسی اپیدورال را دریافت کرده‌اند، به‌ظاهر کمتر از ۶۰۰ نفر در مقایسه‌های بدون سوگیری برای ارزیابی این روش با سایر شیوه‌های تسکین درد مشارکت داشته‌اند. آن‌ها ۹ کارآزمایی مقایسه‌ای را شناسایی کردند که می‌توان آن‌ها را با اطمینان تجزیه و تحلیل کرد. این مقایسه‌ها معمولاً از نظر میزان هورمون‌ها و سایر مواردی که معتقدند بر استرس در طول زایمان تأثیرگذار هستند، سنجیده شده بودند. پیامدها برای نوزادان هم قابل‌توجه بود؛ با این حال در همه کارآزمایی‌ها به‌استثنای دو کارآزمایی، هیچ مقایسه‌ای درباره درد از سوی زنان گزارش نشده بود. به عبارت دیگر، کسانی که این کارآزمایی‌ها را انجام

می‌دادند، پیامدی را که به‌وضوح اهمیت بسیار زیادی داشت، نادیده می‌گرفتند؛ پیامدی که نشان می‌داد درد زایمان در زنان چگونه به‌شکلی مؤثر بهبود یافته است.^{۱۳}

پژوهش غیرضروری

دیسترس تنفسی در نوزادان نارس

برخی پژوهش‌ها میان دو طیف خوب و بد قرار دارند و غیرضروری هستند. نمونه‌ای از این پژوهش‌ها به نوزادان نارس مربوط می‌شود. هنگامی که این نوزادان متولد می‌شوند، ممکن است ریه‌هایشان به‌طور کامل رشد نکرده باشد و در نتیجه در معرض خطر ابتلا به عوارض تهدیدکنندهٔ حیات، مانند سندرم دیسترس تنفسی قرار بگیرند. تا اوایل دههٔ ۱۹۸۰ میلادی (۱۳۶۰ شمسی)، شواهد زیادی نشان می‌داد که استفاده از یک داروی استروئیدی برای زنان باردار در معرض خطر زایمان زودرس، تعداد موارد سندرم دیسترس تنفسی و مرگ را در نوزادان کاهش می‌دهد؛ با این حال طی یک دهه پس از آن، کارآزمایی‌هایی ادامه یافت که در آن‌ها استروئیدها با یک دارونما یا عدم درمان مقایسه شدند. اگر نتایج حاصل کارآزمایی‌های قبلی به‌شکلی نظام‌مند مرور و با استفاده از متآنالیز ترکیب می‌شدند (ن. ک: فصل‌های ۷ و ۸) بسیاری از کارآزمایی‌های بعدی آغاز نمی‌شد؛ زیرا شواهد جمع‌آوری شده نشان می‌داد که هیچ نیازی به این کارآزمایی‌ها وجود ندارد؛ بنابراین در این مطالعات غیرضروری به نیمی از شرکت‌کنندگان در این کارآزمایی‌ها درمان مؤثر داده نمی‌شد.

سکتهٔ مغزی

مثال دیگری از پژوهش غیرضروری- به این دلیل که نتایج مطالعات قبلی با هم گردآوری و تحلیل نشده بودند- به درمان سکتهٔ مغزی با دارویی به نام نیمودیپین (Nimodipine) (یکی از داروهای گروه آنتاگونیست‌های کلسیم) مربوط می‌شود. اگر امکان محدود کردن میزان آسیب مغزی در بیماران مبتلا به سکتهٔ مغزی وجود داشته باشد، احتمال ناتوانی این بیماران باید کاهش یابد. از دههٔ ۱۹۸۰ میلادی (۱۳۶۰ شمسی)، پس از آنکه این دارو در برخی آزمون‌های حیوانی نتایج امیدوارکننده‌ای داشت، در بیماران مبتلا به سکتهٔ مغزی هم آزموده شد. اگرچه کارآزمایی بالینی در بیماران

مبتلا به سکتۀ مغزی که در سال ۱۹۸۸ میلادی (۱۳۶۷ شمسی) منتشر شد، نشان‌دهندۀ تأثیر مثبت این دارو بود، نتایج چندین کارآزمایی بالینی بیشتر دربارهٔ نیمودیپین و دیگر داروهای آنتاگونیست کلسیم، با آن مغایرت داشتند. هنگامی که شواهد جمع‌آوری شده از کارآزمایی‌های بالینی و با حضور حدود ۸ هزار بیمار در سال ۱۹۹۹ میلادی (۱۳۷۸ شمسی) به‌طور نظام‌مند بررسی و تحلیل شدند، هیچ اثر مثبتی از داروها یافت نشد (ن. ک: فصل ۸، صص ۱۳۳-۱۳۴).^{۱۴} اکنون باید دانست از آنجا که استفاده از نیمودیپین به‌ظاهر براساس شواهد علمی صحیح بود، پس این نتیجه چطور حاصل شد؟

با توجه به نتایج پژوهش در بیماران، یافته‌های حاصل از آزمایش‌های حیوانی برای اولین بار به‌دقت بررسی شدند. تنها زمانی که مطالعات حیوانی به‌صورت نظام‌مند مرور شدند، متخصصان دریافتند طراحی آزمون‌های حیوانی به‌طور کلی ضعیف و نتایج نیز با سوگیری است؛ در نتیجه نمی‌توان به آن‌ها اطمینان داشت. به عبارت دیگر، در وهلهٔ اول هیچ توجیه قانع‌کننده‌ای برای کارآزمایی‌ها در بیماران مبتلا به سکتۀ مغزی وجود نداشت.^{۱۵}

آپروتینین (Aprotinin): تأثیر بر خونریزی هنگام جراحی و پس از آن

تأمین‌کنندگان بودجه پروژه‌های تحقیقاتی، مؤسسه‌های دانشگاهی، پژوهشگران، کمیته‌های اخلاق در پژوهش و مجله‌های علمی در پژوهش‌های غیرضروری شریک هستند (ن. ک: فصل ۹). همان‌طور که در فصل ۸ بیان شد و مانند دو نمونهٔ نخستین از پژوهش‌های غیرضروری که به آن‌ها اشاره شد، پژوهش‌های جدید نباید بدون ارزیابی نظام‌مند اولیه از تحقیقات موجود طراحی یا اجرا شوند.

تحلیل تکان‌دهنده‌ای که در سال ۲۰۰۵ میلادی (۱۳۸۴ شمسی) منتشر شد، دربارهٔ کارآزمایی‌های کنترل‌شده از داروی آپروتینین بود که به‌منظور کاهش خونریزی هنگام جراحی و پس از آن استفاده می‌شد. آپروتینین مؤثر است، اما موضوع تکان‌دهنده این است که مدت‌ها پس از این که شواهد قوی گردآوری شده نشان دادند این دارو استفاده از انتقال خون را به‌شکل چشمگیری کاهش می‌دهد؛ با وجود این کارآزمایی‌های کنترل‌شده همچنان ادامه یافتند.^{۱۶} در زمان تحلیل نتایج، گزارش‌های ۶۴ کارآزمایی

منتشر شده بود. بین سال‌های ۱۹۸۷ و ۲۰۰۲ میلادی (۱۳۶۶ و ۱۳۸۱ شمسی)، نسبت گزارش‌های مرتبط قبلی که در گزارش‌های متوالی از کارآزمایی‌های آپروتینین به آن‌ها ارجاع شده بود، از ۳۳ درصد به ۱۰ درصد در میان گزارش‌های اخیر کاهش یافت. تنها ۷ مورد از ۴۴ گزارش بعدی، به مطالعه‌ای از بزرگ‌ترین کارآزمایی (که ۲۸ برابر بیشتر از میانه اندازه کارآزمایی‌ها بود) ارجاع داده بودند و هیچ‌یک از این گزارش‌ها به مرورهای نظام‌مند منتشرشده این کارآزمایی‌ها بین سال‌های ۱۹۹۴ تا ۱۹۹۷ میلادی (۱۳۷۳ تا ۱۳۷۶ شمسی) اشاره‌ای نداشتند.

همان‌طور که نویسندگان این تحلیل تأکید کردند، علم باید تجمعی باشد، اما بسیاری از دانشمندان شواهد را به‌طور علمی جمع‌آوری نمی‌کنند. نه‌تنها بیشتر مطالعات جدید در پرتو مرورهای نظام‌مند شواهد موجود طراحی نشده‌اند، بلکه در به‌روزرسانی این مرورها نیز به‌ندرت به شواهد جدید استناد شده است (ن. ک: فصل ۸).

اولویت‌های پژوهشی تحریف‌شده

برای بیشتر سازمان‌هایی که از پژوهش‌های زیست‌پزشکی حمایت می‌کنند و بسیاری از محققانی که در این حوزه فعالیت دارند، هدف تعیین‌شده آن‌ها واضح است: کمک به تهیه اطلاعات به‌منظور بهبود سلامت افراد، اما باید دانست که چه تعداد از میلیون‌ها گزارش پژوهش‌های زیست‌پزشکی منتشرشده در هر سال کمک مفیدی به این هدف ارزشمند کرده‌اند؟

پرسش‌های مهم برای بیماران

پژوهشگران پریشی بنیادی را در بریستول (یکی از شهرهای انگلستان) مطرح کردند: «پرسش‌های مهم برای بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو و پزشکان آن‌ها در پژوهش‌های این حوزه تا چه میزان منعکس شده است؟»^{۱۷} آن‌ها با تشکیل چهار گروه اصلی (بیماران، روماتولوژیست‌ها، فیزیوتراپیست‌ها و پزشکان عمومی) پژوهش خود را آغاز کردند. این گروه‌ها به اتفاق آراء، به‌صراحت اعلام کردند که به انجام کارآزمایی‌های مورد حمایت شرکت‌های دارویی که به مقایسه یکی از داروهای غیراستروئیدی ضدالتهابی (گروهی از داروها شامل ایبوپروفن) در برابر یک دارونما بپردازند نیازی

نیست. بیماران به‌جای کارآزمایی داروها، خواستار ارزیابی دقیق فیزیوتراپی و جراحی و بررسی راهبردهای آموزشی و مقابله‌ای بودند؛ زیرا ممکن است این موارد در مدیریت این بیماری مزمن، ناتوان‌کننده و اغلب دردناک به آنان کمک کند؛ البته این‌گونه درمان و مدیریت‌ها در مقایسه با داروها، امکان کمتری برای بهره‌برداری تجاری دارند و از این‌رو در بیشتر موارد نادیده گرفته می‌شوند.

باید توجه داشت که چه تعداد از پژوهش‌ها در سایر زمینه‌های درمانی - اگر به همین ترتیب ارزیابی شوند - ناسازگاری‌های مشابهی را میان پرسش‌های پیرامون تأثیرات درمانی - که برای بیماران و پزشکان مهم است - و پرسش‌هایی که محققان در حال بررسی هستند نشان می‌دهند؟ متأسفانه به نظر می‌رسد در این حالت، ناسازگاری و تطابق‌نداشتن به یک قاعده تبدیل شده است.^{۲۱،۲۰،۱۹،۱۸}

باید توجه داشت که تغییرات جزئی در فرمولاسیون دارو به‌ندرت به تولید داروهایی با تأثیرات جدید و مفیدتر قابل ملاحظه‌ای منجر می‌شود. این پژوهش‌ها برای درمان آرتروز و دیگر اختلالات مزمن نیز در صدر قرار دارند. چه منابعی که هدر می‌رود!

تصمیم‌گیری که موضوع مطالعه را مشخص می‌کنند

این وضعیت رضایت‌بخش نیست، اما چگونه این اتفاق رخ داده است؟ یکی از دلایل این است که آنچه محققان مطالعه می‌کنند، متأثر از عوامل خارجی است و تغییر داده می‌شود.^{۲۲} برای مثال، صنعت داروسازی برای نیاز اولیه خود تحقیق می‌کند تا مسئولیت اصلی خود را در برابر سهامداران، برای رسیدن به سود بیشتر انجام دهد. مسئولیت این صنعت نسبت به بیماران و پزشکان، در جایگاه دوم قرار دارد. در این میان، کسب‌وکارها به‌واسطه بازارهای بزرگ هدایت می‌شوند؛ از جمله این بازارها زنانی هستند که از درمان جایگزینی هورمون نگران‌اند، یا افرادی که افسرده یا دچار درد هستند، یا اضطراب و ناراحتی دارند؛ با این حال در دهه‌های اخیر، این رویکرد تجاری هدفمند، به‌ندرت به تولید درمان‌های جدید مهم، حتی برای درمان اختلالات «بازارهای بزرگ» منجر شده است. در عوض، در گروه‌های دارویی، صنعت داروسازی معمولاً ترکیبات بسیار مشابهی - به اصطلاح داروهای «me-too» - دارد. این امر یادآور روزهایی است که تنها نان موجود در سوپ‌مارکت‌ها، انواع نامحدودی از برش‌های نان سفید بود؛ پس عجیب

نیست که صنعت داروسازی بیش از هزینه پژوهش، برای بازاریابی هزینه می‌کند. صنعت چگونه تجویزکنندگان دارو و تجهیزات پزشکی را متقاعد می‌کند تا از این محصولات جدید به جای جایگزین‌های ارزان‌قیمت استفاده کنند؟ یکی از راهبردهای رایج این است که با انجام پروژه‌های پژوهشی متعدد کوچک مشخص شود، داروهای جدید بهتر از درمان نکردن هستند؛ درحالی که هیچ پژوهشی انجام نمی‌شود تا نشان دهد آیا داروهای جدید بهتر از داروهای موجود هستند یا نه. متأسفانه، صنعت داروسازی توجه چندانی به یافتن پزشکی ندارد که به ثبت‌نام بیماران خود در این مشارکت بی‌ثمر تمایل داشته باشند؛ به این ترتیب همان پزشک‌ها محصولات مورد مطالعه را تجویز می‌کنند.^{۳۳} علاوه بر این، ارائه‌دهندگان مجوز به داروها، با تأکید بر اینکه داروهای جدید باید به‌جای مقایسه با درمان‌های مؤثر موجود با دارونماها مقایسه شوند، مشکل را بدتر می‌کنند.

تأثیر داروهای «Me-Too» در کانادا

«در بریتیش کلمبیا، بیشترین (۸۰ درصد) افزایش مخارج دارو بین سال‌های ۱۹۹۶ و ۲۰۰۳ میلادی (۱۳۷۵ و ۱۳۸۲ شمسی) بود؛ زیرا استفاده از محصولات دارویی جدید و ثبت‌شده‌ای در مقایسه با جایگزین‌های ارزان‌قیمت‌تر خود که قبل از سال ۱۹۹۰ میلادی (۱۳۶۹ شمسی) موجود بودند، بهبود و تأثیر چشمگیری نداشت. هزینه‌های روبه‌افزایش استفاده از این داروهای مشابه در قیمت‌های بسیار بالاتر از رقبای آزمون‌شده خود در آن زمان، نیازمند بررسی دقیق است. رویکردها به قیمت دارو، مانند داروهایی که در نیوزیلند استفاده می‌شوند، ممکن است سبب صرفه‌جویی شود و به‌سوی دیگر نیازهای بخش بهداشت و درمان سوق یابد؛ برای مثال، اگر نیمی از داروهای Me-Too (مشابه) که در سال ۲۰۰۳ میلادی (۱۳۸۲ شمسی) مصرف شده است، برای رقابت با گزینه‌های قدیمی‌تر قیمت‌گذاری شده بود، ۳۵۰ میلیون دلار (۲۶ درصد کل هزینه در بخش داروهای تجویزی) در بریتیش کلمبیا ذخیره می‌شد؛ رقمی که ممکن بود هزینه‌های بیش از هزار نفر از پزشکان جدید را پرداخت کند. با توجه به اینکه فهرست ۲۰ داروی پرفروش جهان، شامل داروهایی با حق ثبت اختراع جدید در دسته‌بندی‌های دارویی قدیمی است، داروهای Me-Too احتمالاً داروهای غالب تجویزی در بیشتر کشورهای توسعه

راهبرد دیگر «به نام شخص دیگری نوشتن» (Ghostwriting) است. این اتفاق زمانی رخ می‌دهد که نویسنده حرفه‌ای متنی را می‌نویسد، اما شخص دیگری به‌عنوان نویسنده معرفی می‌شود. بیشتر مردم با «زندگی‌نامه افراد مشهور» مواجه می‌شوند که به این طریق نوشته شده‌اند. این روند در مقالات منتشرشده در نشریات علمی نیز وجود داشته و البته پیامدهای بالقوه نگران‌کننده‌ای داشته است. گاهی اوقات صنعت داروسازی از شرکت‌هایی برای تهیه مقالات استفاده می‌کند که به‌وضوح محصول آن صنعت را برجسته‌تر کند. پس از آماده‌شدن مقاله، یک فرد دانشگاهی به‌عنوان «نویسنده» آن به‌صورت افتخاری انتخاب و مقاله برای انتشار ارسال می‌شود. بخش گزارش رویداد نشریات (Commentary) برای این هدف بسیار محبوب است. همچنین صنعت پیوست‌های نشریات را هدف قرار می‌دهد؛ نشریات جداگانه‌ای که ضمن داشتن نام مجله اصلی، بیشتر از سوی صنعت حمایت می‌شوند، اما مقالات آن‌ها مانند مقالات مجله اصلی، به‌طور دقیق دآوری تخصصی نمی‌شود.^{۳۴} پیام‌های بازاریابی ساخته‌شده و ارتقا داده‌شده به شیوه‌هایی مانند این، به فروش فراوان محصولات و کم‌اهمیت جلوه‌دادن ضررهای آن‌ها منجر می‌شود (ن. ک: فصل ۸، ص ۱۲۷).

پزشکان و شرکت‌های دارویی

«هیچ‌کس درباره کل مبلغ ارائه‌شده از سوی شرکت‌های داروسازی به پزشکان آگاهی ندارد، اما من از گزارش‌های سالیانه ۹ شرکت دارویی برتر ایالات‌متحده تخمین می‌زنم که این مقدار به ده‌ها میلیارد دلار در سال می‌رسد؛ به همین ترتیب، صنعت داروسازی بر نحوه ارزیابی و استفاده از محصولات خود از سوی پزشکان کنترل زیادی دارد. روابط گسترده این صنعت با پزشکان، به‌ویژه استادان ارشد در دانشکده‌های معتبر پزشکی، بر نتایج پژوهش‌ها، روش طبابت و حتی تعریف بیماری تأثیر می‌گذارد.»

Angell M. *Drug Companies and Doctors: A Story of Corruption*. New York Review of Books, January 15, 2009.

همچنین شرکت‌های دارویی، برای تبلیغ محصولات خود، آگهی‌هایی را در نشریات پزشکی ارائه می‌دهند. این آگهی‌ها شامل ارجاع‌هایی به منابع شواهد برای پشتیبانی از

ادعاهای مطرح شده هستند. این امر ممکن است در نگاه اول قانع کننده باشد، اما وقتی شواهد به طور مستقل بررسی شوند، تصویر متفاوتی ظاهر می شود. حتی زمانی که شواهد حاصل کارآزمایی های تصادفی باشند - به نحوی که کسانی که آگهی ها را می خوانند، ممکن است تصور کنند این ارزیابی مطمئن است - همه چیز آن طور نیست که به نظر می رسد. هنگامی که پژوهشگران به بررسی آگهی های تبلیغاتی در نشریات پزشکی پیش رو پرداختند تا از چگونگی جمع آوری شواهد کارآزمایی تصادفی سازی شده مطلع شوند، دریافتند که تنها ۱۷ درصد کارآزمایی های استناد شده کیفیت خوبی دارند و ادعای مربوط به داروی مورد نظر را تأیید کرده اند، اما در خود شرکت دارویی حمایت نشده اند. مشخص است پژوهش های حمایت شده از این طریق، به احتمال زیاد به دنبال یافتن نتیجه ای مطلوب برای محصول شرکت هستند.^{۲۶،۲۵}

بخش گزارش رویداد در نشریات پزشکی معتبر مانند *The Lancet*^{۲۷} انگیزه های نادرست برخی از افراد درگیر در پژوهش های بالینی و روابط فزاینده بین دانشگاه ها و صنعت را مدنظر قرار می دهد. یکی از ویراستاران سابق نشریه پزشکی نیوانگلند (*New England Journal of Medicine*) پرسید که «آیا پزشکی آکادمیک، فروخته می شود؟»^{۲۸}

جعلی، منحرف و فریب‌خورده

دو نفر از محققان قصد داشتند تا برای شمارهٔ مخصوص کریسمس مجلهٔ پزشکی بریتانیا مطلب طنزی بنویسند. در این مطلب، آن‌ها با معرفی شرکتی جعلی (و البته غیرواقعی) به نام «شرکت سهامی عام هارلوت» (HARLOT Plc) خود را برای ارائهٔ خدمات به سرمایه‌گذاران بخش تحقیقات به شرح زیر آماده کردند:

«ما می‌توانیم نتایج مثبتی را برای شرکت‌های داروهای قلبی و دستگاه‌های بی‌استفاده‌ای که به‌دنبال سهم بازار هستند، متخصصان سلامت که به‌دنبال افزایش تقاضا برای خدمات تشخیصی و درمانی غیرضروری هستند و برای گروه‌های محلی و ملی سلامت که به‌دنبال اجرای سیاست‌های خدمات سلامت غیرمنطقی و به نفع خود هستند، تضمین کنیم. [تیم E-Zee-Me-Too Protocol ما] می‌تواند نتایج مثبت کارآزمایی شما را برای داروهای Me Too قلبی تضمین کند».

با کمال تعجب، نویسندگان این مطلب طنز با تقاضاهای مکرر برای همکاری با مجموعه هارلوت مواجه شدند.

Sackett DL, Oxman AD. HARLOT Plc: An Amalgamation of the World's Two Oldest Professions. *BMJ* 2003; 327:1442-5.

اولویت‌های تجاری تنها مواردی نیستند که بر الگوهای پژوهش‌های زیست‌پزشکی که منافع بیماران را نادیده می‌گیرند، اثر گمراه‌کننده‌ای دارند. بسیاری از افراد در دانشگاه‌ها و سازمان‌های تأمین مالی پژوهش معتقدند بهبود سلامت به‌احتمال زیاد از تلاش برای از بین بردن مکانیسم‌های اساسی بیماری جلوگیری می‌کند؛ بنابراین آن‌ها در آزمایشگاه‌ها و روی حیوانات تحقیق می‌کنند. اگرچه انجام‌دادن چنین پژوهش‌های پایه‌ای ضروری است، شواهد ارزشمندی نشان می‌دهد سهم فراوان این پژوهش‌ها از بودجه‌ای تأمین می‌شود که برای پژوهش دربارهٔ بیماران تأیید شده‌اند؛^{۳۰،۳۹} با این حال، نتیجهٔ کار، پژوهش‌های آزمایشگاهی گسترده‌ای است که به‌درستی ارزیابی نشده‌اند تا ارتباط آن‌ها با بیماران مشخص شود.

همه چیز به یافتن ژن بستگی دارد

«این امیدواری وجود داشت که انقلاب ژنتیکی، هرگونه مشکل شناخته شده را برای انسان از بین ببرد. ما می‌توانیم ژن‌هایی را شناسایی و تکثیر کنیم که زمینه را برای ایجاد ساخت مسکن بهتر، حذف آلودگی، تحمل بهتر سرطان، تأمین بودجه برای مراکز مراقبت از کودکان به صورت جهانی و توافق روی محل و طراحی یک ورزشگاه ملی فراهم می‌کنند. به زودی، هر نوزاد با شانس برابر از نظر ژنتیکی به دنیا خواهد آمد؛ برای مثال ژنی که سبب برتری دختران بر پسران در GCSEs (امتحانات دبیرستان) می‌شود، شناسایی و حذف خواهد شد. احتمالات ژنتیکی بی‌پایان است و ما وارد جهانی نامشخص می‌شویم که امید خاصی را به وجود می‌آورد. روزی خواهد آمد که ژن‌های برطرف‌کننده هرچه را که گناه اخلاقی کبیره محسوب می‌شود، ایزوله و جدا می‌کنند.»

Iannucci A. *The Audacity of Hype*. London: Little, Brown, 2009: pp. 270-1.

یکی از دلایل این تحریف، مطالب گمراه‌کننده‌ای است که پژوهش‌های بنیادی، به‌ویژه ژنتیک ممکن است درباره پیشرفت‌های بالینی امیدوارکننده ارائه دهند (برای آزمایش‌های ژنتیکی ن. ک: فصل ۴، صص ۶۸-۶۹)؛ با این حال همان‌طور که دیوید ودرال (David Weatherall) پزشک و پژوهشگر سرشناس ژنتیک در سال ۲۰۱۱ میلادی (۱۳۹۰ شمسی) اعلام کرد: «بسیاری از قاتلان اصلی ما، بازتاب‌های عملکرد تعداد زیادی از ژن‌ها با تأثیرات کم، همراه با تأثیرات زیاد از محیط فیزیکی و اجتماعی هستند. این کار اطلاعات ارزشمندی را درباره برخی فرایندهای بیماری‌ها ایجاد می‌کند، اما بر فردیت و تنوع مکانیسم‌های زمینه‌ای ایجادکننده بیماری‌ها نیز تأکید دارد. واضح است دوران پزشکی شخصی‌سازی شده براساس آرایش ژنتیکی ما، راهی طولانی را در آینده پیش‌رو دارد.»^{۳۱}

در حال حاضر که بیش از پنجاه سال از کشف ساختار DNA می‌گذرد، به نظر می‌رسد هیاهوی ادعاهای مربوط به فواید اولیه «انقلاب ژنتیکی» در مراقبت‌های درمانی در حال کاهش است. از دیدگاه دانشمندی که درباره پتانسیل ژنتیک برای

داروهای جدید صحبت می‌کرد: «ما به دورانی از واقع‌گرایی رسیده‌ایم ... جنبه‌های ژنتیکی باید در ارتباط با سایر عوامل، مانند محیط و استفاده بالینی از داروها مدنظر قرار بگیرند. تنها به این دلیل که دارویی برای یک بیمار سودمند نیست، نمی‌توان گفت تنوع ژنتیکی در پاسخ به دارو علت این موضوع است».^{۳۳} در سرمقاله‌ای که در نشریه علمی *Nature* در شماره‌ای به مناسبت جشن دهمین سالگرد تعیین توالی ژنوم انسان چاپ شده بود، آمده است: «... پیشرفت‌هایی در تولید داروهایی علیه نقایص ژنتیکی خاص، مثلاً برای چند نوع سرطان یا برای بعضی اختلالات ارثی نادر شناسایی شده‌اند، اما پیچیدگی علم زیست‌شناسی پس از کشف ژنوم، امیدهای اولیه را مبنی بر اینکه این قطره‌قطره درمان‌ها به سیلی تبدیل خواهد شد، به سرعت از بین برده است».^{۳۳}

بیماران مبتلا به پسوریازیس به‌ندرت در پژوهش‌ها مورد توجه قرار گرفته‌اند

«کارآزمایی‌های اندکی به مقایسه درمان‌های گوناگون یا بررسی کنترل بلندمدت بیماری پسوریازیس پرداخته‌اند. برخلاف شرایط بیماری مزمنی که به اندازه عمر فرد طول می‌کشد، مدت مطالعات به‌طور باورنکردنی کوتاه بود. به نظر می‌رسد ما به‌وضوح می‌دانیم درمان‌های ما بهتر از هیچ هستند. محققان نیز کاملاً تجربه، دیدگاه‌ها، ترجیحات یا رضایت بیمار را نادیده گرفته‌اند» (R Jobling، رئیس انجمن پسوریازیس)

Jobling R. Therapeutic Research Into Psoriasis: Patients' Perspectives, Priorities and Interests. In: Rawlins M, Littlejohns P, Eds. *Delivering Quality in the NHS 2005*. Abingdon: Radcliffe Publishing Ltd, pp. 53-56.

آزمون نظریه‌های درمانی به‌دست‌آمده از پژوهش‌های علوم پایه نیازمند پژوهشی دقیق با طراحی مناسب روی بیماران است و هیچ راهی برای فرار از این مسئولیت وجود ندارد. این نظریه‌ها هرگز به‌طور کامل پیگیری نمی‌شوند تا ارتباط آن‌ها با بیماران مشخص شود. پس از آنکه محققان، نقص ژنتیکی منجر به بیماری سیستمیک فیبروزیس را شناسایی کردند، افراد مبتلا به این بیماری هنوز یک پرسش اساسی داشتند: «چه زمانی شاهد سود ناشی از این کشف برای سلامت خود هستیم؟»

حتی زمانی که پژوهش به ظاهر به بیماران مربوط باشد، به نظر می‌رسد پژوهشگران نگرانی‌های بیماران را هنگام طراحی مطالعات خود نادیده می‌گیرند. در نمونه‌ای عینی، از پزشکان متخصص سرطان ریه خواسته شد خود را در موقعیت بیماران قرار دهند و تصور کنند که آیا رضایت می‌دهند در هریک از شش کارآزمایی سرطان ریه که ممکن است به عنوان بیمار واجد شرایط باشند، شرکت کنند. نتیجه اینکه ۳۶ و ۸۹ درصد آنان گفتند که شرکت نخواهند کرد.^{۳۵}

در کارآزمایی‌های بالینی مربوط به پسونیزیس (بیماری پوستی مزمن و ناتوان‌کننده‌ای که حدود ۱۲۵ میلیون نفر را در سراسر جهان مبتلا کرده است) توجه زیادی به منافع بیماران نشده است؛^{۳۶،۳۵} برای مثال، انجمن پسونیزیس در انگلستان دریافت که پژوهشگران در بسیاری از مطالعات به منظور ارزیابی تأثیرات درمان‌های مختلف، از سیستم امتیازدهی بسیار بی‌اعتباری استفاده می‌کنند و بر آن اصرار دارند. این سیستم امتیازدهی بر اندازه‌گیری‌هایی مانند سطح کلی پوست آسیب‌دیده و ضخامت ضایعات تمرکز دارد؛ درحالی‌که بیماران با ضایعات روی صورت، کف دست‌ها و کف پاها و نواحی تناسلی بیشتر مشکل دارند.^{۳۷}

نکات کلیدی

- پژوهش غیرضروری سبب اتلاف وقت، انرژی، پول و سایر منابع می‌شود، همچنین امری غیراخلاقی و برای بیماران مضر است.
- پژوهش‌های جدید تنها زمانی باید ادامه یابد که مروری به‌روزرسانی شده از پژوهش‌های قبلی را بیان کنند؛ در نتیجه انجام آن‌ها ضروری است و پس از آن باید ثبت شوند.
- شواهد حاصل از پژوهش‌های جدید باید برای به‌روزرسانی مرورهای قبلی، از تمام شواهد مربوط استفاده کنند.
- بسیاری از پژوهش‌ها از نظر کیفی ضعیف هستند، اما به دلایلی نامعلوم انجام می‌شوند.
- صنعت و دانشگاه تأثیرات گمراه‌کننده‌ای بر برنامه‌های پژوهشی دارند.
- در بیشتر موارد، پرسش‌هایی که برای بیماران مهم هستند، مدنظر قرار نمی‌گیرند.

فصل ۱۱

پژوهش‌های درست به همهٔ افراد مربوط است

در فصل‌های پیش بیان شد که برای انجام پژوهش‌های بد یا غیرضروری و بررسی تأثیرات درمانی، زمان، پول و هزینهٔ زیادی صرف می‌شود؛ پژوهش‌هایی که هرگز به پرسش‌های مهم بیماران مهم است پاسخ نمی‌دهند. امیدواریم متقاعد شده باشید که آزمون‌های درمانی بهتر در آینده باید با مشارکت سازندهٔ بیماران، پزشکان، جامعه و پژوهشگران صورت بگیرد.

تأثیر جامعه و بیماران بر بهبود پژوهش‌ها

دنیاى پزشکی که پیش از این محدود بود، امروزه از ایده‌های تازه و افرادی که گویا خارج از حیطهٔ پزشکی بودند، استقبال کرده است. در این میان، روش‌های پدرسالارانه پیوسته در حال کم‌رنگ شدن است؛ در نتیجه بیماران و جامعه همکاری بیشتری در پژوهش‌های پیرامون مراقبت‌های سلامت دارند؛ هم در زمینهٔ آنچه تحقیق می‌شود و هم دربارهٔ چگونگی انجام مطالعات.^۱ در سراسر جهان، حمایت فزاینده‌ای برای کمک و همکاری با بیماران، به‌عنوان مشارکت‌کنندگان در روند پژوهش وجود دارد. در حال حاضر نیز راهنماهای مفیدی برای متخصصانی که می‌خواهند با بیماران و جامعه در ارتباط باشند، در دسترس است.^{۲،۳،۴}

تجربه‌های شخصی بیمار می‌تواند سبب بهبود سنجش شود و دیدگاهی نو به ما ارائه کند. دانسته‌های دست‌اول آن‌ها می‌تواند مسیری را مشخص کند که در آن مردم به

بیماری خود واکنش نشان می‌دهند. همچنین چگونگی تأثیرگذاری این مسئله بر انتخاب درمان‌ها را بیان می‌کند. با توجه به شواهد گردآوری شده از نظرسنجی‌ها،^۵ مرورهای نظام‌مند گزارش‌های پژوهشی،^۱ گزارش‌های کارآزمایی‌ها،^۶ و ارزیابی‌های تأثیر^۷ مشارکت بیماران و مردم بر بهبود آزمون‌های درمانی تأثیرگذار است.

حق انتخاب برای بیمار: نبرد داوود و جالوت

«آیا پرسش‌های پژوهشی به بزرگ‌ترین نیازهای بیماران در همه مشکلات و تفاوت‌هایشان توجه می‌کند؟ چرا پرسش‌های مرتبط مطرح نمی‌شوند؟ در حال حاضر چه کسی طراح این سؤالات است؟ چه کسی باید این کار را انجام دهد؟ چه کسی باید این اولویت‌بندی را هدایت کند و... بیماران می‌توانند موضوعات سلامت را که بیشتر به آن‌ها مربوط است، بهتر از هرکس دیگری شناسایی کنند و راحتی، مراقبت، کیفیت زندگی خود و کمیت‌ها را اطلاع دهند. بیماران، داوودهایی هستند که باید فلاخن‌های خود را به جالوت‌های شرکت‌های داروسازی پرتاب کنند که به شواهدی برای عرضه کالاها و سودآوری نیاز دارند. همچنین باید فلاخن‌های خود را به سوی محققانی پرتاب کنند که به امنیت، پول (برای تحقیق)، تحسین حرفه‌ای و موفقیت شغلی نیاز دارند. سود، بررسی علمی، حمایت مالی و مقالات پژوهشی تنها در صورتی پذیرفته است که انگیزه اصلی آن‌ها، سودمندی بیماران باشد. بیماران و سازمان‌های مستقلی که از تحقیقات با کیفیت خوب حمایت می‌کنند، باید فلاخن خود را آماده و سنگ‌ها را به‌دقت انتخاب کنند، سپس هدف بگیرند و فتح کنند.»

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

در میان بسیاری از ابتکارات، مؤسسه کاکرین (www.cochrane.org) از زمان آغاز پروژه در سال ۱۹۹۳ میلادی (۱۳۷۲ شمسی) از بیماران اطلاعات جمع‌آوری می‌کند. این مؤسسه شبکه‌ای بین‌المللی از افرادی است که بهترین شواهد موجود را درباره درمان‌ها به‌صورت نظام‌مند مرور می‌کنند. اتحادیه جیمز لیند (*Aliance James Lind A*) (www.lindalliance.org) که در سال ۲۰۰۴ میلادی (۱۳۸۳ شمسی) تأسیس شد، بیماران، مراقبان و پزشکان را به‌منظور شناسایی و اولویت‌بندی پرسش‌های بدون پاسخ درباره تأثیرات درمان‌ها گرد هم آورده است. پرسش‌هایی که همه افراد بر اهمیتشان توافق دارند. براساس این اطلاعات درباره عدم قطعیت درمان‌ها، مطمئن می‌شویم

کسانی که بودجهٔ پژوهش‌های مراقبت سلامت را تأمین می‌کنند از مهم‌ترین پرسش‌ها برای بیماران و پزشکان باخبر هستند.^۸ کمیسیون اروپا از سال ۲۰۰۸ میلادی (۱۳۸۷ شمسی)، پروژه‌ای را برای ارتقای نقش سازمان‌های بیمارمحور در کارآزمایی‌های بالینی، با هدف جمع‌آوری تجربه‌ها در میان کشورهای اروپایی از طریق کارگاه‌های آموزشی، گزارش‌ها و برنامه‌های دیگر تأسیس کرد.^۹ افزون بر این، در سایر کشورها، نمایندگی‌های عمومی فعالی در فعالیت‌های پژوهشی به‌طور کلی وجود دارد.

نقش‌ها به‌طور مداوم و به روش‌های متعدد در حال تکامل هستند^{۱۰} تا بیماران و جامعه بتوانند با متخصصان سلامت همکاری کنند. در این میان، شیوه‌های جدیدی برای انجام این کار در حال توسعه است (ن. ک: به قسمت پایین «پرکردن شکاف بین بیماران و پژوهشگران» و فصل ۱۳، نقطهٔ ۲، «طراحی و اجرای مناسب تحقیق»^{۱۱}). این امر در میان طیف کلی فعالیت‌های پژوهشی رخ می‌دهد:

- صورت‌بندی پرسش‌هایی که باید مدنظر قرار بگیرند؛
- طراحی پروژه‌هایی که نشان می‌دهد کدام پیامدها مهم هستند؛
- مدیریت پروژه؛
- تهیهٔ بروشور اطلاعاتی برای بیماران؛
- تجزیه و تحلیل و تفسیر نتایج؛
- انتشار و اجرای یافته‌ها برای اطلاع‌رسانی دربارهٔ گزینه‌های درمانی موجود.

مشارکت کلیدی

«پژوهش مبتنی بر افراد (People - Focused) در نظام سلامت ملی بریتانیا (NHS) به‌سادگی و بدون دخالت بیمار و عموم مردم انجام نمی‌شود. این موضوع که پژوهش چقدر پیچیده است، یا پژوهشگر تا چه اندازه باهوش است، مهم نیست. بیمار و افراد عادی همیشه بینش‌های منحصربه‌فرد و ارزشمندی ارائه می‌کنند. توصیهٔ آن‌ها در طراحی، اجرا و ارزیابی پژوهش‌ها همواره سبب می‌شود که مطالعات مؤثرتر، معتبرتر و مقرون‌به‌صرفه‌تر صورت بگیرد».

Professor Dame Sally Davies. Foreword to Staley K. *Exploring Impact: Public Involvement in NHS, Public Health and Social Care Research*.

Eastleigh: INVOLVE, 2009. available from: www.invo.org.uk.

مشارکت‌دادن بیماران در پژوهش‌ها

باید توجه داشت که منشأ مشارکت‌دادن بیماران در پژوهش کجاست؟ برای مثال در فصل ۳ بیان کردیم که چگونه فرایندهای درمانی، که پیش از این بر زنان مبتلا به سرطان پستان تحمیل شده بود، سبب چالش و تغییر از سوی نسل جدید پزشکان پژوهشگران و بیماران شد. پزشکان و بیماران برای حفظ شواهد پژوهشی که استانداردهای دقیق علمی و نیازهای زنان را تأمین می‌کنند، همکاری کردند. هنگامی که زنان عمل ماستکتومی رادیکال را به چالش کشیدند، بیان کردند که علاوه بر ریشه‌کنی سرطان نگرانی‌های دیگری هم دارند؛ آن‌ها می‌خواستند دربارهٔ راهکارهای استفاده‌شده برای شناسایی روش‌های مؤثر مقابله با این بیماری گفت‌وگو کنند.

برای بیماران و عموم افرادی که می‌خواهند نقشی مهم در روند تحقیق ایفا کنند، چندین راه وجود دارد؛ برای مثال آن‌ها می‌توانند جداگانه یا به‌عنوان عضو یک گروه حمایت از سلامت/ بیماری مشارکت داشته باشند یا ممکن است در فعالیت گروهی تسهیل‌شده، مانند یک گروه هدف شرکت کنند. بدون توجه به نوع مشارکت آن‌ها، اگر این همکاری سبب آشنایی آن‌ها با جزئیات روش‌های تحقیق شود، همکاری آن‌ها با متخصصان سلامت مؤثر و مطمئن است؛ بدین منظور، آن‌ها نیازمند اطلاعات مناسب و آموزش‌هایی هستند که با نقش آن‌ها مرتبط باشد. در فصل ۱۲ بیان می‌شود که چرا نحوهٔ ارائهٔ این اطلاعات، به‌ویژه از نظر آماری، برای درک صحیح این امر بسیار مهم است. همچنین شیوه‌هایی وجود دارد که اهمیت چندانی ندارند و طی آن‌ها، بیماران و مردم می‌توانند برای فعالیت‌های پژوهشی همکاری کنند، به‌ویژه اگر بتوانیم نوعی از فرهنگ همکاری را گسترش دهیم که براساس آن بینش و مشاهدات بیماران پذیرفته باشد.

در حال حاضر، بیماران و پژوهشگران فعال باید از فعالیت‌های بیماران پیش‌رو که دریافتند باید صدایشان را بلند کنند و وضعیت فعلی را به چالش بکشند، تشکر کنند. برای انجام این کار به اطلاعات دقیقی نیاز بود؛ برای مثال در اوایل دههٔ ۱۹۷۰ میلادی (۱۳۵۰ شمسی) در آمریکا، گروه کوچکی از بیماران مبتلا به سرطان پستان به رهبری رز کوشنر (Rose Kushner) به آموزش خود پرداختند تا مؤثر واقع شوند. پس از این

آموزش دادن به دیگران را آغاز کردند. کوشش بیماری مبتلا به سرطان پستان و نویسندهٔ مستقلی بود که در ابتدای دههٔ ۱۹۷۰ میلادی، رابطهٔ سنتی و اقتدارگرایانهٔ پزشک با بیمار و نیاز به جراحی رادیکال را به چالش کشید.^{۱۲} او براساس مرور کامل خود از شواهد تأثیرات ماستکتومی رادیکال، کتابی تألیف کرد. وی تا پایان این دهه، به قدری نفوذ و مقبولیت یافت که با مؤسسهٔ ملی سرطان آمریکا همکاری کرد و به بررسی پیش‌نویس طرح‌های پژوهشی برای تأیید پژوهش‌های جدید پرداخت.^{۱۳}

کمیون اطلاعات در بریتانیا موجب شد تا زنان به فعالیت‌های گوناگونی بپردازند؛ برای مثال بتی وست‌گیت (Betty Westgate)، انجمن ماستکتومی را در دههٔ ۱۹۷۰ میلادی تأسیس کرد. ویکی کلمنت جونز (Vicky Clement Jones) نیز در دههٔ ۱۹۸۰ میلادی (۱۳۶۰ شمسی)، مؤسسهٔ خیریهٔ CancerBACUP را (که اکنون بخشی از مؤسسهٔ حمایت از سرطان مک‌میلان (Macmillan) است) بنا نهاد.

افراد مبتلا به ایدز در آمریکا در اواخر دههٔ ۱۹۸۰ آگاهی کاملی از بیماری و حقوق خود داشتند. آن‌ها از نظر سیاسی آماده بودند تا از منافع خود در برابر وضع موجود حمایت کنند و با این کار راه را برای مشارکت بیماران در طراحی مطالعات هموار کردند. این مشارکت در نهایت به حق انتخاب از میان گزینه‌های درمانی ارائه شده به بیماران در مطالعات و طراحی‌های انعطاف‌پذیر پژوهش‌ها برای تشویق به مشارکت بیماران منجر شد. این مثال در اوایل دههٔ ۱۹۹۰ میلادی (۱۳۷۰ شمسی) در بریتانیا و زمانی که گروهی از بیماران مبتلا به ایدز در بیمارستان Chelsea and Westminster در لندن تحت مطالعه بودند، دنبال شد. این بیماران به طراحی مطالعات کمک کردند.^{۱۴}

در این میان، فعالان ایدز نیز پژوهشگران را مجذوب کردند. آنچه برخی پژوهشگران به‌مثابهٔ ویرانی ناشی از گروه‌های سازمان‌یافته بیماران مشاهده می‌کردند، در واقع چالشی مشروع برای تفسیر پژوهشگران از عدم قطعیت بود. تا آن زمان، رویکرد پژوهشگران پیامدهایی را که بیماران ترجیح داده بودند، نادیده گرفته بود. از سوی دیگر، بیماران از خطرات ناشی از قضاوت‌های شتاب‌زده دربارهٔ تأثیرات داروهای جدید و تقاضای عرضهٔ داروهای «نویدبخش» جدید برای ایدز پیش از ارزیابی دقیق آن‌ها آگاه بودند. پژوهشگران به این نکته اشاره کردند که «عرضهٔ دلسوزانه» داروهای جدید به این شکل، تنها رنج را برای بیماران حال و آینده طولانی می‌کند. با این حال بیماران

پاسخ دادند. درنهایت درک آن‌ها و پژوهشگران از نیاز به ارزیابی‌های بی‌شتاب و کنترل‌شدهٔ درمان‌ها به هم نزدیک شد؛ به نحوی که کارآزمایی‌هایی مشترک طراحی شد و نیازهای هر دو طرف مدنظر قرار گرفت.^{۱۵}

در دههٔ ۱۹۹۰ میلادی، کارآزمایی ایدز به شکلی ویژه اهمیت مشارکت فعال بیماران را در پژوهش‌ها نشان داد؛ زمانی که به‌تازگی زیدوودین (Zidovudine) به‌عنوان دارویی برای درمان ایدز معرفی شده بود. در بیماران مبتلا به انواع پیشرفتهٔ این بیماری، شواهد خوبی از تأثیرات مثبت دارو وجود داشت. پرسش بعدی این بود که آیا استفاده از این دارو در ابتدای بیماری، به پیشگیری از پیشرفت آن کمک می‌کند و امکان بقای بیشتری را به وجود می‌آورد؛ بنابراین کارآزمایی‌هایی در آمریکا و اروپا برای بررسی این مقوله آغاز شد. کارآزمایی آمریکا در همان ابتدا، یعنی زمانی که یک اثر محتمل با عدم قطعیت شناسایی شد، توقف کرد. با مشارکت فعال و توافق نمایندگان بیماران و با وجود نتایج مطالعات آمریکایی، آزمایش‌ها در اروپا برای دست‌یافتن به نقطهٔ پایانی روشنی ادامه داشت. نتیجه‌گیری‌ها بسیار متفاوت بود. به نظر می‌رسید استفادهٔ زود هنگام از زیدوودین، هیچ مزیتی ندارد و تنها تأثیرات واضح دارو در این شرایط، عوارض جانبی ناخواستهٔ آن بود.^{۱۶}

همکاری افراد غیرمتخصص در تجدیدنظر دربارهٔ ایدز

«مشاجرات احراز اعتبار در حوزهٔ ایدز چند وجه دارد: این مشاجرات، بازیگرانی از طیف‌های بسیار گسترده‌ای را شامل می‌شود. شرکت‌دادن مردم عادی در روند ارزیابی و اعتبارسنجی نتایج و اطلاعات علمی به شکل‌گیری دانش کنونی ما در زمینهٔ ایدز کمک شایانی کرده است؛ در نتیجه، معیار تشخیص پیشین که «افراد متخصص» را از «غیرمتخصص» متمایز می‌کرد، با چالش مواجه شد. اعتبار ادعاهای دانشی مشخص یا سخنگویان در هر لحظه مدنظر قرار می‌گیرد، اما در سطوح عمیق‌تر، این پرسش‌ها شامل مکانیسم‌های متنوعی برای اعتبارسنجی است: چگونه ادعاهای علمی متحول می‌شوند و چه کسانی باید تصمیم بگیرند؟ [همان‌طور که این مطالعه نشان می‌دهد] بحث‌های درونی علم شامل بحث‌های هم‌زمان دربارهٔ علم و چگونگی انجام آن هستند— یا چه کسی باید آن را انجام دهد.»

Epstein S. *Impure Science: AIDS, Activism and the Politics of Knowledge*.
London: University Of California Press, 1996.

تأثیر منفی بیماران بر آزمون‌های درمانی بی‌طرفانه

مشارکت بیماران در پژوهش همیشه در گسترش آزمون‌های درمانی بی‌طرفانه مفید نیست. نظرسنجی پژوهشگران در سال ۲۰۰۱ میلادی (۱۳۸۰ شمسی) تجربه‌های بسیار مثبتی را نشان داد که ناشی از مشارکت بیماران در کارآزمایی‌های بالینی بود، اما مشکلات بسیار مهمی را نیز بیان می‌کرد. این مشکلات ناشی از بی‌تجربگی این اشخاص از این نوع همکاری بود. نخست اینکه تأخیرهای اساسی در آغاز پژوهش وجود داشت. همچنین نگرانی‌هایی دربارهٔ تضاد منافع و «تعمینده‌بودن» از سوی برخی بیماران مشاهده می‌شد که هنوز نمی‌توانستند از بیان تنها منافع خودشان در جلسات مدیریت کارآزمایی اجتناب کنند.^۵

به نظر می‌رسید بسیاری از این مشکلات ناشی از آگاه‌نبودن بیماران از نحوهٔ انجام پژوهش و تأمین بودجه بود که البته مسئله‌ای قابل‌درک است. گاهی شرایط بسیار سخت سبب می‌شود تلاش‌هایی از سر ناچاری برای دسترسی به درمان‌هایی صورت بگیرد که هنوز به اندازه کافی ارزیابی نشده بودند و ممکن بود مضرات آن برای بیمارانی که حتی در حال مرگ هستند، بیش از منافعش باشد. پیش از این اشاره شد که لابی‌گری بیماران و مدافعان آن‌ها برای عرضهٔ دلسوزانهٔ درمان‌های دارویی امیدوارکنندهٔ جدید برای بیماری ایدز، جنبه‌های منفی خودش را دارد. این عمل، شناسایی درمان‌هایی را که معطوف به پیامدهای مهم برای بیماران است، با تأخیر مواجه می‌کند. به‌تازگی حمایت‌های زیان‌بخش و نادرست افراد و گروه‌های بیماران بر تجویز داروها برای بیماری MS و سرطان پستان تأثیر گذاشته است.

اینترفرون‌ها در اواسط دههٔ ۱۹۹۰ میلادی (۱۳۷۰ شمسی)، برای درمان بیماران مبتلا به MS عودکننده - فروکش‌کننده و براساس شواهد مثبت ناکافی معرفی شدند. بیماران مبتلا به انواع MS به‌سرعت برای استفاده از این داروهای گران‌قیمت هجوم آوردند و خدمات درمانی نیز به توافق رسید تا بودجهٔ مصرف آن‌ها را تأمین کند. اینترفرون‌ها به‌عنوان درمان استاندارد برای این بیماری ناتوان‌کننده پذیرفته شد، ولی هرگز نمی‌دانیم که چگونه از اینترفرون‌ها به روشی مناسب در MS استفاده کنیم؛ زیرا هیچ پژوهشی در این زمینه انجام نشده است و اکنون نیز برای بازگشت به گذشته دیر است؛ با این حال با گذشت زمان، این مقوله مطرح شد که اینترفرون‌ها عوارض جانبی بدی مانند علائم «شبه‌آنفلوآنزا» دارند.

هرسپتین (Trastuzumab) (ن. ک: فصل ۱ ص ۲۸) دارویی شگفت‌انگیز برای زنان مبتلا به سرطان پستان نیست. اثربخشی این دارو به ساختار ژنتیکی خاص در تومور بستگی دارد که تنها در یک زن از هر پنج زن مبتلا به سرطان پستان مشاهده می‌شود. مهم‌تر از آن، این دارو، عوارض جانبی جدی برای قلب دارد؛ با این حال، حمایت از بیمار سبب هیجان‌انگیز رسانه‌ای شد و سیاست‌مداران را وادار کرد تا با افکار عمومی همراه شوند. نتیجه اینکه استفاده از هرسپتین به‌طور رسمی و با کم‌توجهی به شواهد موجود یا پذیرش اینکه منتظر شواهد بعدی درباره‌ی تعادل منافع و مضرات آن هستیم، تأیید شد.

قدرت به ستوه آوردن و داروهای جدید

«داروهای جدید فراورده‌هایی ناقص هستند؛ زیرا از ایمنی، اثربخشی و تأثیر آن‌ها بر هزینه‌ها [هنوز] اطلاعات کاملی در دسترس نیست. حمایت مشتاقانه از آنچه «جدید» است، به روزنامه‌ها محدود نیست و به راحتی می‌توان آن را در رسانه‌های دیگر و در میان جوامع پزشکی و علمی نیز مشاهده کرد. این حمایت ارزش و اعتباری واقعی را برای محصول جدید ایجاد نمی‌کند.

«قدرت به ستوه آوردن» (Pester Power) مفهومی است که درباره‌ی بمباران تبلیغاتی محصولات به کار می‌رود که مصرف‌کنندگان آن کودکان هستند. کودک با غرزدن و مداومت، والدین را به ستوه می‌آورد و آن‌ها را مجبور به خرید می‌کند. پرسشی که در این چارچوب مطرح می‌شود، این است که آیا ما شاهد به ستوه آمدن بیماران در نتیجه‌ی تبلیغات مستمر و شبه‌مستقیم هستیم که در آن ابتدا آگاهی از محصولات جدید افزایش می‌یابد و سپس تقاضا از جانب بیماران، سازمان‌های خیریه و پزشکان برای در دسترس قرار گرفتن این محصولات ایجاد می‌شود؟ اگر چنین است، باید درباره‌ی محرک این نوع بازاریابی، اثر واقعی آن بر رفتار پزشکان و مصرف‌کنندگان و اینکه آیا در دایره‌ی مجوزهای قانونی طبابت قرار می‌گیرد یا نه، اطلاعات بیشتری کسب کنیم».

Wilson PM, Booth AM, Eastwood a et al., Deconstructing Media Coverage of Trastuzumab (Herceptin): An Analysis of National Newspaper Coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008; 101:125-32.

سازمان‌های بیماران: صداهایی مستقل یا وابسته

در رابطهٔ سازمان‌های بیماران و صنعت داروسازی تعارض منافع دیگری نیز وجود دارد که کمتر شناخته شده است. بیشتر سازمان‌های بیماران منابع مالی بسیار کمی در اختیار دارند، به کمک‌های داوطلبانه تکیه می‌کنند و بودجهٔ مستقل اندکی می‌گیرند. کمک‌های مالی از شرکت‌های داروسازی و پروژه‌های مشترک با آنان می‌تواند به آن‌ها کمک کند تا رشد کنند و بیشتر تأثیرگذار باشند، اما از سوی دیگر، ممکن است برنامه‌های بیماران، از جمله برنامه‌های پژوهشی را نیز تحریف کند و غلط جلوه دهد. سنجیدن میزان این مشکل دشوار است، اما دیدگاه جالبی از یک نظرسنجی ارزیابی میزان حمایت مالی مشترک از سازمان‌های بیماران و مصرف‌کننده، که با آژانس دارویی اروپا (European Medicine Agency) همکاری می‌کنند، به دست آمده است. این آژانس، در سراسر اروپا ارزیابی و نظارت بر داروهای جدید را هماهنگ می‌کند و به‌منظور ارتقای اعتبار خود، گروه‌های بیمار و مصرف‌کننده را در فعالیت‌های نظارتی‌اش فعالانه مشارکت می‌دهد. با وجود این، هنگامی که ۲۳ مورد از این گروه‌ها در سال‌های ۲۰۰۶ و ۲۰۰۸ میلادی (۱۳۸۵ و ۱۳۸۷ شمسی) بررسی شدند، مشخص شد که آن‌ها ۱۵ مورد بودجهٔ جزئی یا قابل توجه از تولیدکنندگان دارو یا انجمن صنایع دارویی دریافت کرده بودند. علاوه بر این، کمتر از نیمی از این گروه‌ها منبع یا میزان دقیق بودجه‌ای را که دریافت کردند، به اطلاع آژانس رسانده بودند.^{۱۷}

در برخی موارد، سازمان‌های بیماران را شرکت‌های داروسازی تأسیس کرده بودند تا بتوانند به نمایندگی از محصولات خود لابی‌گری کنند؛ برای مثال، یکی از شرکت‌های تولیدکنندهٔ اینترفرون، گروه جدیدی از بیماران را با عنوان «اقدام جهت دسترسی» (Action for Access) به‌منظور تلاش برای دریافت خدمات ملی سلامت بریتانیا (UK National Health Service) در تهیهٔ اینترفرون برای بیماران MS تشکیل داد.^{۱۹،۱۸} پیامی که از همهٔ این تبلیغات به گوش گروه‌های بیمار می‌رسید، این بود که اینترفرون‌ها مؤثر اما بسیار گران هستند؛ درحالی‌که مسئلهٔ حقیقی این بود که آیا این داروها واقعاً اثرات مفیدی دارند.

مشارکت مردم برای بهبود مراقبت‌های سلامت

«اشتراک منافع بین گروه‌های هوادار، کسانی که درمان را به فروش می‌رسانند و کسانی که آن را تجویز می‌کنند، بسیار تأثیرگذار است و تقریباً سیاست‌گذاران را در یک جهت سوق می‌دهد؛ آزمایش‌های بیشتر، روش‌های بیشتر، تخت‌های بیشتر، قرص‌های بیشتر و... در جایگاه کسی که بیش از یک دهه در این حیطه به گزارش پرداخته است، احساس می‌کنم آنچه جای آن در بحث خالی است، صدای نماینده واقعی منافع عمومی است. گروه‌های هوادار و تحت حمایت، در دنبال کردن درمان یا فناوری جدید به سرعت عمل می‌کنند، اما وقتی مقوله انتقاد عمومی از اثربخشی محدود، هزینه گزاف یا خطر مطلق آن روش درمانی یا فناوری مطرح می‌شود، به‌آرامی حرکت می‌کنند. سیاستمداران نیز، مانند بسیاری از روزنامه‌نگاران بی‌جهت از متخصصان ارشد سلامت و هواداران پرشور تأثیراتی منفی می‌گیرند و اعتبار خود را به پوشش‌های بازاریابی اختصاص می‌دهند که جز گسترش بیماری‌ها و ترویج گران‌ترین راه‌حل‌ها، تأثیری ندارند.

ظهور لابی‌های جدید شهروندان در زمینه مراقبت‌های بهداشتی که در شواهد علمی به‌خوبی شناخته شده‌اند، می‌تواند مورد استفاده یا سوءاستفاده قرار بگیرد. این امر ممکن است به بحثی مفصل‌تر درباره اولویت‌های هزینه منجر شود. این دسته از گروه‌های شهروندی می‌توانند به‌طور مرتب به افشای بازاریابی همراه‌کننده در رسانه‌ها بپردازند و ارزیابی‌های واقعی و پیچیده مربوط به خطرات، سود و هزینه‌های بسیار وسیع‌تر در عرصه استراتژی‌های سلامت را، نزد مردم و سیاست‌گذاران افشا کنند.»

Moynihan R. Power to the People. *BMJ* 2011; 342: d2002.

رفع شکاف بیماران و محققان

پیش از این، مسائلی مطرح شد که شاید ناشی از شرکت بیماران در بررسی درمان‌ها و راه‌هایی باشد که ممکن است ناخواسته آزمون‌های بی‌طرفانه را با خطر مواجه کنند. در بیشتر موارد، نیت خوب متضمن بیشتر بودن مزایا از مضرات نیست؛ با این حال نمونه‌های واضحی از مزایای همکاری پژوهشگران و بیماران برای بهبود ارتباط و طراحی پژوهش‌ها وجود دارد؛ در نتیجه بسیاری از پژوهشگران به‌طور فعال به دنبال بیمارانی هستند که بتوانند با آن‌ها همکاری کنند.

در مثالی از ارزش زیاد فعالیت‌های آماده‌سازی مشترک، پژوهشگران تعدادی از مشکلاتی را که در آزمون‌های درمان در شرایط اورژانسی پدید می‌آید، با بیماران و بیماران بالقوه بررسی کردند. این مقوله برای موفقیت درمان سکنهٔ مغزی حاد باید در اسرع وقت و پس از وقوع سکنه آغاز شود، اما از آنجا که پژوهشگران از بهترین روش انجام این کار اطمینان نداشتند، از بیماران و مراقبان خواستند تا به آن‌ها کمک کنند. آن‌ها جلسه‌ای مقدماتی با گروهی از بیماران و متخصصان سلامت برگزار کردند و گروه‌های هدف را افراد مسن قرار دادند؛ بنابراین برنامه‌های این کارآزمایی مشخص شد و بیماران به پژوهشگران کمک کردند تا بروشورهای اطلاعات کارآزمایی را تهیه و اصلاح کنند.^{۲۰}

این پژوهش اولیهٔ جامع به ایجاد طرح‌هایی برای یک کارآزمایی تصادفی منجر شد که به سرعت به تأیید کمیتهٔ اخلاق در پژوهش رسید. شرکت‌کنندگان در گروه هدف، یک دوراهی اخلاقی را برای به دست آوردن رضایت آگاهانه از افراد مسن مبتلا به بیماری حاد تشخیص دادند؛ زیرا این موضوع ممکن بود سبب سردرگمی آن‌ها شود یا حتی قادر به برقراری ارتباط نباشند، حتی اگر هوشیار نباشند. آن‌ها توانستند راه‌حلی را برای این مشکلات پیشنهاد کنند که به طراحی کارآزمایی پذیرفته و همه‌جانبه و پیشرفت‌های چشمگیر در بروشورهای اطلاعاتی منجر شد.

دانشمندان علوم اجتماعی به‌عنوان اعضای گروه پژوهشی، به‌منظور بررسی رسمی جنبه‌های حساس بیماری، با بیماران درگیر هستند؛ بنابراین روش‌های انجام کارآزمایی‌ها را بهبود می‌بخشند. پژوهشگران در کارآزمایی بالینی برای مردان مبتلا به سرطان موضعی پروستات، سه درمان بسیار متفاوت - جراحی، پرتودرمانی یا «انتظار صبورانه» (Waiting Watchfull) - را مقایسه کردند؛ در نتیجه بیماران برای تصمیم‌گیری در مورد انتخاب درمان و پزشکان برای پیشنهاد مطالعه با مشکل مواجه شدند. پزشکان تمایل چندانی به گزینهٔ «انتظار صبورانه» نداشتند و آن را پایین‌تر از حد اطمینان توصیف کردند؛ زیرا به اشتباه تصور کردند پذیرش این امر برای کسانی که خواسته شده تا به کارآزمایی ملحق شوند، ممکن است پذیرفته نباشد؛ به همین دلیل از دانشمندان علوم اجتماعی خواسته شد تا موضوع پذیرش بیماران را مطالعه و امکان‌پذیر بودن آزمون را تعیین کنند.

نتایج دانشمندان علوم اجتماعی یک افشاگری بود.^{۲۱} آن‌ها نشان دادند کارآزمایی‌ای که «انتظار صبورانه» را پیشنهاد می‌داد، گزینه‌ای قابل قبول خواهد بود؛ به شرط آنکه به‌عنوان «نظارت فعال» توصیف شود و پزشک توضیح آن را تا پایان کار که بیمار را دعوت می‌کند به تأخیر نیندازد. همچنین پزشکان باید مراقب باشند که نظارت فعال را به‌گونه‌ای توضیح دهند که افراد آن را درک کنند.

این پژوهش شکاف میان پزشکان و بیماران را از بین برد و مشکلات خاصی را که برای هر دو طرف وجود داشت و با ارائه بهتر گزینه‌های درمانی به‌راحتی قابل‌بهبود بود، شناسایی کرد. یکی از نتایج این بود که میزان پذیرش افرادی که برای پیوستن به کارآزمایی دعوت شده بودند، در طول زمان، از چهار پذیرش در ده مورد به هفت پذیرش در ده مورد افزایش یافت. این بیمارگیری سریع‌تر به این معناست که تأثیر همه این درمان‌ها برای افراد مبتلا به سرطان موضعی پروستات، زودتر از زمانی ظاهر خواهد شد که این کارهای مقدماتی برای آن انجام نشده باشد. از آنجا که سرطان پروستات یک بیماری شایع است، بسیاری از افراد در آینده، زودتر از قبل سود می‌برند.

همکاری برای کارهای آینده

راه‌های متعددی برای مشارکت بیماران و عموم مردم در آزمون‌های درمانی وجود دارد. همان‌گونه که پیش از این ذکر شد، ممکن است آن‌ها اولین کسانی باشند که در این راه گام برمی‌دارند؛ کسانی که شکاف‌های فهمیدن و نیاز به یافتن روش‌های جدید را درمی‌یابند. ارائه نظرات این افراد ممکن است از سوی پژوهشگران تسهیل شود. شاید آن‌ها در برخی مراحل کار و نه تمام آن دخالت داشته باشند. همچنین ممکن است از زمان شناسایی یک وضعیت غیرقطعی خاص که نیازمند بررسی است تا انتشار و اجرای شواهد و همچنین در ترکیب یافته‌های پروژه در مرور ساختارمند به‌روزرسانی شده درگیر باشند. افزون بر این، شاید به اشکال گوناگون در یک پروژه مشارکت کنند. گاهی اوقات آن‌ها خودشان آغازگر هستند. هیچ قانون سخت و سریعی وجود ندارد؛ مناسب‌بودن راهبردها و رویکردهای گوناگون در مطالعه‌ای خاص، راهبردهای انتخاب‌شده را تعیین خواهد کرد. همان‌طور که مطالعات سرطان موضعی که در بالا شرح داده شد، نشان می‌دهد روش‌ها در طول زمان - حتی طی یک پروژه - تکامل می‌یابند.

هنگامی که بیماران و پژوهشگران با هم کار می‌کنند، ترکیبی قدرتمند برای کاهش بی‌اطمینانی از درمان برای همه به همراه دارند. شیوه‌های متعددی برای تحقق این همکاری مشترک، که برای مطالعات منفرد مناسب است، در کنار تأیید و حمایت سازمان‌های ملی پژوهشی برای ایجاد آینده‌ای خوب وجود دارد.

نکات کلیدی

- بیماران و پژوهشگران با همکاری یکدیگر می‌توانند به شناسایی و کاهش عدم قطعیت‌های درمانی کمک کنند.
- اطلاعات ورودی از بیماران می‌تواند به پژوهش‌های بهتر منجر شود.
- بیماران گاهی اوقات سهواً آزمون‌های بی‌طرفانهٔ درمان‌ها را به خطر می‌اندازند.
- روابط سازمان‌های بیماران و صنعت داروسازی می‌تواند به تحریف اطلاعات دربارهٔ تأثیرات درمان‌ها منجر شود.
- بیماران برای مشارکت مؤثر به اطلاعات عمومی بهتر دربارهٔ پژوهش‌ها و دسترسی مناسب‌تر به اطلاعات بی‌طرفانه نیاز دارند.
- هیچ «راه مستقیمی» برای دستیابی به مشارکت در پژوهش‌ها وجود ندارد.
- مشارکت بیمار باید برای هدف ویژهٔ پژوهش مناسب باشد.
- روش‌های مشارکت بیماران به‌طور مداوم در حال تکامل است.

فصل ۱۲

چه عواملی منجر به مراقبت‌های سلامت بهتر می‌شود؟

در فصل‌های پیشین بیان شد که چرا می‌توان روش‌های درمانی را براساس پژوهش‌های مناسب طراحی کرد تا به پرسش‌هایی که برای بیماران مهم هستند، رسیدگی شود. ما چه از عموم مردم و بیماران باشیم و چه از متخصصان مراقبت‌های سلامت، روش‌های درمانی بر زندگی همه ما تأثیرگذار است. شواهد محکم از آزمون‌های درمانی بی‌طرفانه اهمیت بسیاری دارند.

در این فصل به بررسی این موضوع می‌پردازیم که چگونه چنین شواهدی می‌توانند شیوه مراقبت‌های سلامت را به گونه‌ای شکل دهند که پزشکان و بیماران در تصمیم‌گیری‌های مربوط به درمان بیماری‌ها دخالت داشته باشند. تصمیم‌های خوب باید با توجه به شواهد خوبی باشند که ما را از عواقب احتمالی گزینه‌های متفاوت درمانی مطلع می‌کنند؛ با این حال، معنا و ارزش این عواقب برای افراد گوناگون متفاوت خواهد بود؛ بنابراین با استفاده از شواهد مشابه، ممکن است یک فرد به تصمیمی متفاوت با دیگری دست یابد؛ مثلاً برای یک موسیقی‌دان حرفه‌ای، یک انگشت کاملاً کارآمد، برای یک سرآشپز، حس بویایی و برای یک عکاس، بینایی خوب بیش از دیگران اهمیت دارد؛ پس ممکن است آن‌ها به‌منظور دستیابی به نتایجی که برایشان مهم است، بیشتر تلاش کنند یا خطرات بیشتری را به جان بخرند. گستره مرزی شواهد و تصمیم‌ها پیچیده است؛ بنابراین این فصل بیشتر به برخی پرسش‌های رایج درباره این موضوع می‌پردازد.

پیش از این، ما «تصمیم‌گیری مشترک» را دقیق‌تر بررسی می‌کنیم و نشان می‌دهیم که این مقوله در عمل ممکن است به چه چیزی شباهت داشته باشد. به اشتراک‌گذاری تصمیم‌ها به این روش، مسیری بینابین را میان پدرسالاری حرفه‌ای و رهاکردن بیماران برای تصمیم‌گیری مستقل هدایت می‌کند. بیماران به‌طور طبیعی از نبود اطلاعات کافی در این راه شکایت می‌کنند؛ چون معمولاً از مسئولیتی که قرار است بپذیرند، انتظارات دیگری دارند.^{۲،۱}

برخی بیماران ترجیح می‌دهند از کسب اطلاعات جزئی دربارهٔ بیماری و گزینه‌های درمانی خود صرف‌نظر کنند و تمام امور را کاملاً به مشاوران حرفه‌ای خود بسپارند، اما بسیاری دیگر علاقه دارند که بیشتر بدانند. افرادی که اطلاعات بیشتری می‌خواهند، باید دسترسی آسان به محتوای متنی مناسب و متخصصان ماهر سلامت داشته باشند. این متخصصان می‌توانند به بیماران مشاوره دهند که چگونه و کجا به بهترین شکل به اطلاعات دسترسی داشته باشند.

تصمیم‌گیری مشترک

«تصمیم‌گیری مشترک را «فرایند مشارکت بیماران در تصمیم‌گیری‌های بالینی» تعریف کرده‌اند. صفات و منش انسانی از مواردی است که متخصصان باید به مطالعهٔ آن بپردازند و مشکلات را به‌روشنی و بی‌پرده بازگو کنند تا بیماران بتوانند عدم قطعیتی که بیشتر تصمیم‌گیری‌های پزشکی را در بر گرفته است، دریابند و در نتیجه ارزش انتخاب بین چند گزینه را درک کنند. تخصص پزشکی در تشخیص و شناسایی گزینه‌های درمان براساس اولویت‌های بالینی است. بیمار نیز باید ارزش‌های آگاهانه و اولویت‌های شخصی خود را که براساس شرایط اجتماعی او شکل گرفته است، بشناسد و دربارهٔ آن‌ها گفت‌وگو کند.»

Adapted From Thornton H. Evidence-Based Healthcare. What Roles For Patients? In: Edwards A, Elwyn G, Eds. *Shared Decision-Making in Health Care. Achieving Evidence-Based Patient Choice. Second Edition.* Oxford: Oxford University Press, 2009: p.39.

چه عواملی منجر به مراقبت‌های سلامت بهتر می‌شود؟ ♦ ۱۸۳

«مشاوره ایده‌آل» ممکن است از فردی به فرد دیگر تفاوت داشته باشد. برخی افراد محتاط هستند و می‌خواهند نقشی وابسته داشته باشند؛ در حالی که دیگران نقش هدایت‌گری را ترجیح می‌دهند. نقش مشارکت بیشتر در تصمیم‌گیری (همراه با تشویق پزشک) پرطرفدارترین رویکرد است و هنگامی که بیمار نحوه عمل آن را فرامی‌گیرد، به گزینه ارجح تبدیل می‌شود. پرسشی ساده از سوی بیمار می‌تواند آغازگر این گفت‌وگو باشد. نکته مهم این است که بیماران هنگام درمان احساس کنند در مراقبت از خودشان به‌مثابه همکارانی با قابلیت دخالت برابر در هر سطحی مشارکت می‌کنند.

ایده‌های این کتاب از دیدگاه مخاطب

باید توجه داشت که هیچ‌کس دو مشاوره‌ای یکسان نیستند. اصول راهنمایی برای چگونگی دست‌یافتن به بهترین تصمیم ممکن، همان‌طور که در این کتاب آمده، یکسان به شمار می‌آید. هدف این است که بیمار و پزشک احساس کنند در مشاوره با توجه به بهترین شواهد مربوط با یکدیگر همکاری کرده‌اند. بیماران درباره طیف وسیعی از مشکلات سلامت با پزشک خود مشورت می‌کنند؛ برخی کوتاه‌مدت، برخی بلندمدت، بعضی تهدیدکننده حیات و بقیه «مشکل‌آفرین». شرایط شخصی بیماران کاملاً متغیر خواهد بود، اما همه آنان پرسش‌هایی دارند که باید به آن‌ها توجه شود تا بتوانند تصمیم بگیرند چه کاری انجام دهند.

برای نشان دادن این امر، از مشاوره بین بیمار و پزشک درباره مشکل رایجی مانند استئوآرتریت زانو (آرتروز) آغاز می‌کنیم. سپس به برخی پرسش‌های اساسی درباره استفاده از شواهد پژوهش برای آگاهی‌بخشی از این روش می‌پردازیم؛ پرسش‌هایی که بیمار در شرایط متفاوت درمانی مایل به شنیدن پاسخ آن‌ها هنگام مشورت کردن با متخصص سلامت است. همچنین پرسش‌هایی که ممکن است برای خوانندگان این کتاب پس از مطالعه فصل‌های ابتدایی پیش آید.



مکالمهٔ پزشک و بیمار

تصمیم‌گیری مشترک

مشاوره دربارهٔ یکی از بیماری‌های شایع

پزشک: شما مبتلا به استئوآرتریت زانو با درجهٔ متوسط هستید که البته به‌دلیل افزایش سن طبیعی است. این بیماری بیشتر با عنوان «آرتروز» شناخته می‌شود که دورهٔ معمول آن متغیر است و بهتر و بدتر می‌شود، اما پیشرفت آن در طول سال‌ها یا دهه‌ها به‌کندی صورت می‌گیرد. این بیماری در حال حاضر چگونه سبب ناراحتی شما شده است؟

بیمار: خوب، اگر بیش‌ازحد کار کنم، زانوهای من درد می‌گیرد و نمی‌توانم مدت طولانی کار کنم. همچنین خوابیدن هم برایم دشوار می‌شود. به‌تازگی، دردم بیشتر شده و نگرانم که به تعویض مفصل زانو نیاز داشته باشم.

پزشک: تعویض زانو یک گزینه است، اما معمولاً زمانی که اقدامات ساده‌تر بی‌نتیجه می‌ماند، از آن استفاده می‌کنیم.

بیمار: چه روش دیگری را پیشنهاد می‌کنید؟

پزشک: مسکن‌های ساده یا داروهای ضدالتهاب می‌توانند به کنترل درد کمک کنند. به غیر از داروها، برخی تمرین‌های ویژه برای تقویت عضلات اطراف مفصل زانو به حفظ عملکرد و کاهش درد کمک می‌کنند. آیا می‌خواهید در مورد آن‌ها بیشتر بدانید؟
بیمار: این داروها معده‌ام را تحریک می‌کند؛ پس می‌خواهم درباره تمرین‌ها بیشتر بدانم.

پزشک: خوب است. من به شما یک متن راهنما می‌دهم که در آن، برخی تمرین‌ها توضیح داده شده است، اما باید فیزیوتراپیست ما شما را ببیند. اکنون می‌توانید استامینوفن را به‌طور منظم برای تسکین درد و ادامه فعالیت مصرف کنید.

بیمار: بسیار عالی، آیا گزینه‌های درمانی دیگری هم وجود دارد؟
پزشک: گزینه‌های بیشتری برای درمان استئوآرتریت شدید وجود دارد، اما در این مرحله می‌توانید با تمرین‌های عضلات بهبودی‌یافته به دست بیاورید. همچنین با کاهش درد می‌توانید بهتر بخوابید و فعالیت بیشتری انجام دهید. شنا یا پیاده‌روی نیز با تقویت عضلات شما، کمک می‌کند «احساس خوبی» داشته باشید و وزن خود را متعادل نگه دارید! فکر می‌کنم می‌توانید بدون در نظر گرفتن گزینه‌های سخت‌تر، با تمرین‌ها و تسکین درد، بهبود پیدا کنید. اگر پیشرفت خوبی ندیدید، حتماً به من مراجعه کنید.

پرسش‌هایی درباره تبدیل شواهد پژوهشی به عمل

پرسش ۱. آیا هنگامی که بیمار به شرایط تهدیدکننده زندگی دچار می‌شود، می‌تواند هر چیزی را امتحان کند؟

شاید وسوسه شوید تا از آخرین «داروی معجزه‌کننده» استفاده کنید یا از فرد بسیار مشهوری پیروی کنید که در رسانه‌های عامه‌پسند درباره رژیم درمانی که استفاده کرده مدعی است؛ احتمالاً این رژیم شامل طب «جایگزین» است که بسیار تبلیغ شده، اما آزموده نشده است. درمان‌های اصلی شاید فریبندگی کمی دارند و کمتر امیدوارکننده به

نظر می‌رسند، اما بیشتر داروهایی که برای بیماری‌های تهدیدکننده زندگی کاربرد دارند، بسیار آزموده می‌شوند تا میزان تأثیرگذاری و بی‌خطر بودن آن‌ها معلوم شود؛ بنابراین جست‌وجوی بهترین شواهد در ابتدا می‌تواند سبب صرفه‌جویی در زمان، درد و هزینه شود.

به‌طور کلی، در جریان اصلی علم پزشکی، دربارهٔ اثربخشی و ایمنی داروهای موجود درجاتی از عدم قطعیت وجود دارد. هدف این جریان آن است که این عدم قطعیت را با آزمودن و بررسی مداوم و نظام‌مند شواهد برای بهبود درمان ارائه‌شده، به سطحی قابل قبول کاهش دهد. چنین پیشرفت‌هایی کاملاً به همکاری بیمارانی بستگی دارد که نتیجه گرفته‌اند تنها راه پیشرفت واقعی همین است.

بدیهی است بیماران مبتلا به بیماری‌های تهدیدکننده می‌توانند از روی ناچاری همه‌چیز، از جمله درمان‌های آزموده‌نشده را امتحان کنند، اما برای آن‌ها حضور در یک کارآزمایی بالینی مناسب که در آن درمان جدید با بهترین درمان فعلی مقایسه شود، بسیار بهتر است. چنین مقایسه‌ای نشان می‌دهد درمان جدید چه مزایای بیشتری دارد و میزان مضرات آن‌ها را نیز نشان می‌دهد. ممکن است بیماری‌های تهدیدکننده با روش‌های درمانی قدرتمند درمان شوند؛ البته هیچ درمانی بدون عوارض جانبی وجود ندارد. مهم‌تر از همه اینکه یک درمان جدید به‌طور کامل و بی‌طرفانه آزمایش می‌شود تا یافته‌ها بتوانند به‌طور نظام‌مند ثبت شوند و معلوم شود که آیا واقعاً برای بیماران مفید هستند یا خیر.

پرسش ۲. ممکن است بیماران بخواهند از کارآمدی یک درمان مطلع شوند؛ آیا در این

صورت فرض می‌کنید آن‌ها تمام جزئیات را نمی‌خواهند؟

برقراری تعادل بین ارائهٔ حجم زیادی از اطلاعات به مردم و محروم کردن آنان از اطلاعات کافی اهمیت دارد؛ زیرا در انتخاب آگاهانه به آن‌ها کمک می‌کند. باید به یاد داشته باشیم که یک فرد همچنان که جوانب مثبت و منفی را برای رسیدن به تصمیم‌گیری در نظر می‌گیرد، ممکن است در ابتدا و در آینده نیازمند اطلاعات باشد. در طول یک مشاوره، هم پزشک و هم بیمار باید احساس کنند بیمار مقدار اطلاعات لازم برای تصمیم‌گیری به‌منظور ادامه و انتخاب بهترین کار کنونی همراه با پزشک را در اختیار دارد، اما موضوع

چه عواملی منجر به مراقبت‌های سلامت بهتر می‌شود؟ ♦ ۱۸۷

به همین جا ختم نمی‌شود. اگر پس از گذراندن وقت کافی برای اندیشیدن دربارهٔ مسائل، بیمار پرسش‌های دیگری داشته باشد و جزئیات بیشتری را طلب کند، پزشک باید یاری‌کنندهٔ او باشد و هر چیزی را که نامشخص است، روشن کند.

بعضی گزینه‌ها شامل وضعیت‌های متضادی هستند که ممکن است به انتخاب گزینهٔ کمتر مضر منجر شوند؛ برای مثال، در فصل ۴ دربارهٔ آنوریسم آئورت (بزرگ شدن شریان اصلی قلب) صحبت کردیم که ممکن است نشت خون ایجاد کند و کشنده باشد. بدین منظور جراحی وسیع می‌تواند مشکل را حل کند، اما یک یا دو بیمار در هر ۱۰۰ بیمار بر اثر عمل جان خود را از دست می‌دهند؛ بنابراین بین خطر مرگ‌ومیر زود هنگام بر اثر جراحی در برابر پارگی کشنده در آینده وضعیت متضادی وجود دارد. عمل جراحی در بلندمدت بهتر است، اما برخی بیماران ممکن است برای انتخاب‌نکردن عمل دلیل منطقی داشته باشند یا حداقل آن را به بعد از رویدادی مهم مانند عروسی دخترشان موکول کنند؛ بنابراین به‌جای انتخاب کورکورانهٔ راه‌حل «تنها امید» بهتر است خطرات و زمان‌بندی احتمالی آن‌ها را در نظر بگیرید.

پرسش ۳. با توجه به آمار گیج‌کننده، آیا بیماران واقعاً باید به اعداد و ارقام توجه کنند؟ نحوهٔ ارائهٔ اعداد می‌تواند بسیار دلهره‌آور یا حتی گمراه‌کننده باشد، اما چنانچه می‌خواهید یک درمان را با درمان دیگر مقایسه کنید یا بدانید بیماری شما چگونه بر سایر افراد مشابه شما نیز تأثیرگذار است، می‌توانید از اعداد و ارقام استفاده کنید، اما برخی روش‌های ارائهٔ اعداد از دیگر روش‌ها مفیدتر است.

بهترین روش برای آنکه اعداد و ارقام برای افراد غیرمتخصص (همچنین پزشکان) معنای خاصی داشته باشد، استفاده از دفعات تکرار، یعنی به‌کارگیری اعداد صحیح، است؛ بنابراین گفتن ۱۵ نفر از هر ۱۰۰ نفر، بر گفتن ۱۵ درصد ارجحیت دارد. بیشتر اعداد نه‌تنها در قالب کلمات و جملات، بلکه به‌صورت گرافیکی (مثلاً نمودارهای ستونی رنگی، نمودارهای دایره‌ای، چهره‌های غمگین در کادرها و...) و همچنین در جداول مفید ارائه می‌شوند. نمایش «اعداد» به‌وسیلهٔ این «کمک‌تصمیم‌گیرها» (Decision Aids) برای این است که افراد بسیاری بتوانند معنای داده‌ها را درک کنند. در ادامه، یکی از راه‌های توضیح تأثیر داروهای فشار خون بر خطر بیماری قلبی و سکتة مغزی،

در بیماران مبتلا به فشار خون بالا طی دورهٔ ده‌ساله، با استفاده از نمودار ستونی آمده است.³

در ده سال آینده برای ۱۰۰ نفر مانند شما چه اتفاقی خواهد افتاد؟



پیش‌بینی می‌شود از هر صد نفر مبتلا به فشار خون بالا که از هیچ درمانی در ده سال آینده استفاده نخواهند کرد، سیزده نفر دچار بیماری قلبی یا سکتهٔ مغزی شوند. اگر همهٔ ۱۰۰ نفر داروی فشارخون الف را مصرف کنند، تنها یازده نفر آن‌ها به بیماری قلبی یا سکتهٔ مغزی مبتلا خواهند شد و دو نفر از آن‌ها می‌توانند از مبتلا شدن به این بیماری‌ها جلوگیری کنند. اگر همهٔ ۱۰۰ نفر داروی فشارخون ب را مصرف کنند، ده نفر مبتلا به بیماری قلبی یا سکته مغزی می‌شوند و از ابتلای سه نفر از آن‌ها به بیماری قلبی یا سکتهٔ مغزی جلوگیری می‌شود. این مسئله مشخص است، اما این اعداد ساده به صورتی گزارش می‌شوند که تنها برای متخصصان آمار قابل فهم هستند. در ادامه می‌بینیم که چگونه این اعداد به‌جای نمودار با استفاده از جدول نشان داده می‌شوند. در این مثال ما بر درمان بهتر (داروی ب) تمرکز خواهیم کرد و پس از مرتب‌کردن اعداد از آن‌ها استفاده می‌کنیم.

چه عواملی منجر به مراقبت‌های سلامت بهتر می‌شود؟ ♦ ۱۸۹

تصویر بالا در قالب جدول

درمان با داروی ب	بدون درمان	
۱۰ از ۱۰۰ نفر	۱۳ از ۱۰۰ نفر	بیماری قلبی یا سکته مغزی (در طول ده سال)
۹۰ از ۱۰۰ نفر	۸۷ از ۱۰۰ نفر	بدون بیماری قلبی یا سکته مغزی
۱۰۰	۱۰۰	جمع

خطر ابتلا به بیماری قلبی یا سکته مغزی بدون درمان، ۱۳ درصد (یا ۱۳ از ۱۰۰) است؛ در حالی که با داروی ب خطر ۱۰ درصد (یا ۱۰ از ۱۰۰) است؛ تفاوت ۳ درصد (یا ۳ از ۱۰۰). از آنجا که داروی ب سبب جلوگیری سه مورد از هر سیزده مورد ابتلا به بیماری قلبی یا سکته مغزی می‌شود، این کاهش خطر نسبی ۱۳/۳ یا ۲۳ درصد است؛ بنابراین می‌توان گفت کاهش خطر مطلق با درمان ۳ درصد یا کاهش خطر نسبی ۲۳ درصد است. این‌ها دو روش متفاوت برای بیان یک موضوع هستند.

میزان کاهش خطر نسبی همیشه عددی بزرگ است و در نتیجه توجه بیشتری به خود جلب می‌کند؛ بنابراین اگر شما تیتري را می‌بینید که می‌گوید: «۲۳ درصد از سکنه‌ها جلوگیری شده است» مطلبی دریافت نمی‌کنید؛ زیرا به گروه خاصی از افراد که تحت تأثیر قرار گرفته‌اند اشاره‌ای ندارد. همچنین زمان و از همه مهم‌تر، خطر سکته مغزی بدون درمان مدنظر قرار نمی‌گیرد. به احتمال زیاد این کاهش خطر نسبی است (اما شما باید بررسی کنید).

اعداد گاهی اوقات بسیار متفاوت هستند. گزارش یک روزنامه را از مطالعه غربالگری سرطان پروستات در نظر بگیرید: «می‌تواند مرگ‌ومیرها را تا ۲۰ درصد کاهش دهد» که مهم به نظر می‌رسد. نتایج می‌تواند به این صورت نیز بیان شود که به ازای هر ۱۴۱۰ فرد غربال‌شده، از یک مورد مرگ جلوگیری شده است، یا میزان بسیار اندک ۰/۰۷ درصد؛ یعنی از هر ۱۰ هزار مرد غربال‌شده، از هفت مرگ زودرس جلوگیری شده است). ۲۰ درصد کاهش خطر نسبی است و ۰/۰۷ درصد هم کاهش

خطر مطلق. دومی به دلیل مرگ‌ومیر اندک ناشی از سرطان پروستات بسیار کوچکتر است و به نمی‌رسد سرخط اخبار قرار بگیرد. در مجموع، اگر ادعای تیترا بیش از حد خوش‌بینانه به نظر می‌رسد، احتمالاً همین‌گونه است!^۴

با توجه به آنچه بیان شد، اعداد مهم هستند و ارائه خوب آن‌ها می‌تواند در تصمیم‌گیری مؤثر باشد. بیماران باید از پزشک خود بخواهند تا نتایج را به‌گونه‌ای توضیح دهند که آن‌ها به‌راحتی موضوع را درک کنند (در صورت لزوم همراه با موارد بصری برای شفافیت بیشتر). اگر لازم است تصمیم‌گیری درباره روش‌های درمانی به اشتراک گذاشته شود و پزشکان و بیماران درباره معنای حقیقی اعداد شفاف‌سازی کنند.

فریب آمار و ارقام خیره‌کننده را نخورید

«اگر شما کلسترول بالایی دارید، خطر ابتلا به سکته قلبی در دهه پنجاه زندگی شما ۵۰ درصد بیشتر است. این خیلی بد به نظر می‌رسد. اگر بگوییم خطر بیشتر برای ابتلا به سکته قلبی در صورت داشتن کلسترول بالا تنها ۲ درصد است، شاید این نحوه بیان برای ما خوب باشد، اما در واقع هر دوی آن‌ها یکسان هستند (آمار فرضی). اکنون در نظر بگیرید که انتظار می‌رود چهار نفر از هر صد نفر که در دهه پنجاه زندگی دارای کلسترول طبیعی هستند، دچار سکته قلبی شوند؛ در حالی که از هر صد مرد با کلسترول بالا، ممکن است شش نفر به سکته قلبی دچار شوند. این به معنای دو مورد بیشتر سکته قلبی به ازای هر صد نفر است.»

Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate 2008: pp.239-40.

پرسش ۴. چگونه افراد از ارتباط شواهد پژوهشی با خود مطلع می‌شوند؟

همه تصمیم‌ها به نوعی بر تجارب قبلی شخصی یا جمعی مبتنی هستند. آزمون‌های بی‌طرفانه درمان‌ها مانند کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی‌شده، تنها نسخه‌های سامان‌یافته از این تجارب هستند که برای به حداقل رساندن سوگیری‌ها طراحی شده‌اند. همیشه این عدم اطمینان وجود دارد که چگونه تجربه قبلی می‌تواند توصیه‌های ما را برای فرد بعدی شکل دهد، خواه به خوبی سازمان‌دهی شده باشند یا نه؛ بنابراین منطقی‌ترین فرض درباره بیماری‌هایی که در آزمون‌های بی‌طرفانه بررسی شده بودند یا در شرایطی

چه عواملی منجر به مراقبت‌های سلامت بهتر می‌شود؟ ♦ ۱۹۱

مشابه یا در مرحله و شدت بیماری مشابه بودند این است که فرد پاسخ مشابهی می‌گیرد؛ حتی اگر دلیل خوبی وجود داشته باشد که خود آن‌ها یا شرایطشان کاملاً متفاوت بوده است.

حتی اگر شواهد مرتبط باشند، بیمار ممکن است بپرسد: «مردم همه با هم متفاوت هستند؛ بنابراین آیا ممکن است به شکل متفاوتی به درمان پاسخ دهند؟» «آزمون بی‌طرفانه» درمانی تنها به ما می‌گوید که چه چیزی به طور متوسط کارایی دارد، اما به ندرت تأثیر مساوی آن را در همه افراد تضمین می‌کند و معمولاً پیش‌بینی نمی‌کند چه کسی دچار عوارض جانبی ناخواسته خواهد شد. شواهد پژوهشی می‌توانند برای هدایت به سوی بهترین درمان احتمالی مفید باشند و سپس برای یک فرد امتحان شوند؛ برای مثال دربارهٔ درمان مبتنی بر شواهد راش‌های پوستی می‌تواند به ناحیه‌ای از بدن اعمال شود و ناحیهٔ دیگر به‌مثابه شاهد به کار رود (ن. ک: فصل ۶). با مقایسهٔ پاسخ‌ها در این دو ناحیه، پزشک و بیمار می‌توانند بگویند که آیا این درمان مؤثر است یا اینکه عارضهٔ جانبی وجود دارد. بی‌شک هنگامی که برای اولین بار از برخی درمان‌های پوستی مانند درمان‌های آکنه روی صورت استفاده می‌شود، انجام یک «تست حساسیت» رایج است.

با این حال، در بیشتر موارد، امکان چنین مقایسهٔ مستقیمی نداریم. برای بعضی از مشکلات مزمن و غیر تهدیدکنندهٔ حیات مانند درد یا خارش، ممکن است دوره‌های مکرر مصرف و عدم مصرف یک دارو در همان بیمار امتحان شود. این رویکرد که کارآزمایی n-Of-1 نیز نامیده می‌شود، به این معنی است که تعداد (n) شرکت‌کنندگان در این کارآزمایی، یک تک بیمار است. با چنین آزمون‌هایی در بیماران منفرد، اصول مقایسهٔ بی‌طرفانه که در فصل ۶ ارائه شد، مانند ارزیابی بدون سوگیری یا کورسازی شده از پیامدها و... همچنان کاربرد دارد؛ پس در حالت ایده‌آل، ما از شاهد‌های دارونما برای درمان‌ها یا قرص‌های پوستی استفاده می‌کنیم، اما در بیشتر موارد هماهنگی این ارزیابی‌ها دشوار است.

برای بسیاری از بیماری‌ها نمی‌توانیم «امتحان کنیم و نتیجه را ببینیم»؛ زیرا پیامد خیلی دور از دسترس یا بدون اطمینان است؛ برای مثال پیش از آنکه دیر شود، غیر ممکن است بدانیم آیا آسپرین از سکنهٔ مغزی بیمار جلوگیری می‌کند یا خیر. این معضل

در بسیاری از داروهای پیشگیرانه و همچنین درمان‌هایی برای بسیاری از بیماری‌های حاد مانند مننژیت، پنومونی یا مارگزیدگی وجود دارد که در آن‌ها فرصت آزمون هر بیمار و مشاهده آن وجود ندارد؛ بنابراین باید بر این نکته تأکید کرد که چگونه می‌توان از شواهد جمع‌آوری‌شده از تجربه مطالعات دیگران استفاده کرد.

اگر از ارتباط شواهد آگاه شویم، باید بررسییم چگونه شدت بیماری در بیمار (یا میزان پیش‌بینی‌شده خطر در کسانی که هنوز سالم هستند) با افراد حاضر در مطالعه مقایسه می‌شود. به‌طور کلی، بیمارانی که بیماری شدیدتری دارند، از درمان سود می‌برند؛ بنابراین اگر شدت درمان برابر یا بیشتر از افراد حاضر در مطالعاتی است که اثربخشی درمان را نشان می‌دهند، می‌توان از کاربرد شواهد مطمئن بود. اگر بیماری آن‌ها خفیف‌تر باشد، یا در معرض خطر پیش‌بینی‌شده کمتری باشند، مسئله کلیدی این است که آیا مزایای کمتر نسبت به آنچه در مطالعات دیده می‌شود می‌تواند ارزشمند قلمداد شود یا خیر.

پرسش ۵. آیا آزمایش ژنتیک و «پزشکی شخصی‌شده» (personalised medicine) به این معناست که پزشکان می‌توانند درمان لازم را برای هر فرد اعمال کنند و همه این موارد را غیرضروری کنند؟

اگرچه ایده توانایی انجام یک درمان خاص مورد نیاز در هر فرد جذاب است و می‌تواند برای چند بیماری امکان‌پذیر باشد، بعید این رویکرد شیوه اصلی درمان افراد نیست. همان‌طور که هنگام بحث درباره آزمایش‌های ژنتیکی در فصل ۴ (ص ۶۸) توضیح دادیم، بیشتر بیماری‌ها نه تنها در تعاملات پیچیده به چندین ژن بستگی دارند، بلکه تعاملات پیچیده‌تری بین ژن‌ها و عوامل محیطی نیز مشاهده می‌شود.

نتایج تحلیل ژنتیکی برای کمک به تصمیم‌گیری در خانواده‌ها و افراد مبتلا به اختلالات ارثی مانند بیماری هانتینگتون، تالاسمی (اختلالات خونی ارثی) و برخی بیماری‌های دیگر (اغلب نادر) اهمیت دارد. این اطلاعات ژنتیکی در مشاوره با خانواده‌های دچار این بیماری‌ها مزیتی عالی است؛ با این حال، تا آنجا که به بیماری‌های شایع‌تر مربوط است، تحلیل ژنتیکی اطلاعات اندکی را به آنچه در حال حاضر از سابقه خانوادگی و معاینه بالینی در دسترس است، می‌افزاید. اگرچه این

چه عواملی منجر به مراقبت‌های سلامت بهتر می‌شود؟ ♦ ۱۹۳

وضعیت ممکن است تغییر کند، دانش محدود کنونی ما به این معناست که باید مراقب باشیم خطرات بیماری‌های شایع را که براساس تحلیل ژنتیکی پیش‌بینی می‌شوند، بیش‌ازحد تفسیر نکنیم.

باید اعلام کنیم که هیچ‌کدام از نویسندگان پروفایل ژنتیکی خودشان را ثبت نکرده‌اند و این کار را هم انجام نمی‌دهیم؛ بنابراین تعجب نکنید که آزمایش ژنتیکی را تنها هنگامی توصیه می‌کنیم که شخص سابقه خانوادگی ابتلا به یک اختلال ژنتیکی شناخته‌شده خاصی دارد یا مبتلا به یکی از معدود بیماری‌هایی است که در حال حاضر در آن‌ها ژن یا ژن‌هایی وجود دارد که به‌روشنی پیش‌بینی می‌کند چه کسانی به درمان پاسخ خواهند داد.

پرسش ۶. اگر فرد مبتلا به نوعی بیماری باشد که در حال حاضر در کارآزمایی بالینی بررسی می‌شود، چگونه می‌تواند از آن مطلع شود؛ در صورتی که پزشکش نیز از این موضوع اطلاع نداشته باشد؟ (ن. ک: منابع پایانی کتاب)

کمتر از یک نفر از هر صد بیمار که به پزشک مراجعه می‌کنند، در کارآزمایی بالینی شرکت داده می‌شوند. این نسبت با توجه به بیماری و شرایط بسیار متفاوت است. در مراکز سرطان (که در آن کارآزمایی‌ها به‌طور گسترده‌ای پذیرفته و انجام می‌شوند) این میزان بسیار زیاد است. بیشتر کودکان مبتلا به سرطان در این کارآزمایی‌ها شرکت می‌کنند، اما در میان بزرگسالان، کمتر از یک مورد از هر ده نفر شرکت می‌کنند. بیشترین میزان نام‌نویسی کارآزمایی به مرکزی بستگی دارد که بیمار به آن مراجعه می‌کند. در صورتی که مرکز در کارآزمایی‌ها دخیل نباشد، آن‌ها قادر به نام‌نویسی بیمار نخواهند بود؛ بنابراین ممکن است بیماران به یک مرکز درگیر در کارآزمایی‌های بالینی نیاز داشته باشند. تعداد کمی کارآزمایی وجود دارد که در کل جامعه انجام می‌شود و بیماران می‌توانند مستقیماً در آن‌ها نام‌نویسی کنند؛ برای مثال این امر دربارهٔ پژوهش‌هایی صدق می‌کند که برای کمک به افراد دارای مشکلات سلامت روان مانند افسردگی یا اضطراب انجام شده‌اند. به‌تازگی در برخی کارآزمایی‌های افراد را مستقیماً از طریق اینترنت به کار می‌گیرند؛ برای مثال مطالعه‌ای جدید برای ارزیابی تأثیرات کشش قبل از ورزش، تمام شرکت‌کنندگان خود را از این طریق نام‌نویسی کرد؛ آن‌ها هرگز در یک کلینیک حضور نیافتند، اما تمام دستورالعمل‌ها و پیگیری‌های لازم را از راه اینترنت

دریافت کردند.

اگر پزشکان تمایلی به نام‌نویسی بیمارانشان در کارآزمایی‌ها نداشته باشند، بیماران باید علت آن را بدانند؛ برای مثال علت می‌تواند این باشد که شاید بیمار واقعاً واجد شرایط نیست؛ با این حال ممکن است فقط این باشد که پزشک کار اضافی ناشی از اعمال خواسته‌های نظارتی را از سر خود باز می‌کند (ن. ک: فصل ۹). بیمارانی که بر این باورند احتمال دارد واجد شرایط مشارکت در کارآزمایی‌های در حال انجام باشند، باید پافشاری کنند. اگر یک کارآزمایی مناسب وجود داشته باشد و بیمار به‌وضوح بیان کند که علاقه‌مند به نام‌نویسی است، پزشکان باید از این امر پشتیبانی کنند.

پرسش ۷. بهترین راه برای شناسایی شواهد (در اینترنت یا جاهای دیگر) چیست؟

متأسفانه هیچ نشانگر ساده و مطمئنی برای اطلاعات موثق وجود ندارد. اگر پژوهش اصلی را خودتان بررسی نمی‌کنید، اعتماد خود را به ارزیابی شخص دیگری واگذار خواهید کرد؛ بنابراین مهم است که صلاحیت احتمالی آن شخص (یا سازمان) ارزیابی شود و توجه داشته باشید که آیا تضاد منافی وجود دارد یا خیر. در غیر این صورت از خودتان بپرسید که آیا به آن‌ها اعتماد دارید تا بهترین پژوهش‌ها را پیدا و ارزیابی کنند. آیا این موضوع توصیف و ارجاع شده است؟

برای مثال، فرض کنید کسی می‌خواهد بداند بتاکاروتن (مرتبط با ویتامین A) خطر ابتلا به سرطان را افزایش می‌دهد یا نه. جست‌وجوی گوگل برای «سرطان بتاکاروتن» بیش از ۸۰۰ هزار نتیجه را نشان می‌دهد. با نگاه کردن به ۱۰ مورد اول، ۴ مطالعه پژوهشی پایه‌ای وجود دارد و ۶ مورد که مرور یا دیدگاه‌ها هستند. از این ۶ مورد، ۳ مورد برای ویتامین‌ها یا داروهای جایگزین در همان صفحه تبلیغات دارند؛ نشانه‌ای نگران‌کننده.

در یکی از این وب‌سایت‌های ضعیف‌تر آمده است: «پرسش: آیا بتاکاروتن از سرطان جلوگیری می‌کند؟ پاسخ: مطالعات نشان داده‌اند که بتاکاروتن می‌تواند به کاهش خطر ابتلا به سرطان کمک کند. بتاکاروتن در سبزی‌های زرد، قرمز، سبز و همچنین در میوه‌ها یافت می‌شود. اعتقاد عمومی بر این است که استفاده از مکمل بتاکاروتن به اندازه خوردن میوه‌ها و سبزی‌های حاوی آن اثرگذار است، اما واقعاً این‌چنین نیست. مطالعات نشان می‌دهد خطر ابتلا به سرطان ریه در میان

چه عواملی منجر به مراقبت‌های سلامت بهتر می‌شود؟ ♦ ۱۹۵

شرکت‌کنندگان افزایش یافته است.»

علاوه بر آگهی‌ها به «مطالعاتی» اشاره شده است، اما شرحی از آن‌ها یا ارجاع به مطالعات منتشرشده وجود ندارد. این نشانه‌ای هشداردهنده است. نمی‌توانیم بگوییم نویسنده‌ای برای «مطالعات» جست‌وجو و ارزیابی انجام داده یا نه، یا تنها روی آن نتایجی مانور داده که دوست داشته است.

این موضوع با اطلاعات ویکی‌پدیا (جزو ده مورد اول) در تضاد است:

«مرور تمام کارآزمایی‌های کنترل‌شده تصادفی‌سازی‌شده در مقالات علمی توسط کارکن که در سال ۲۰۰۷ میلادی (۱۳۸۶ شمسی) در JAMA (مجله انجمن پزشکی آمریکا) منتشر شد، نشان داد که بتاکاروتن میزان مرگ‌ومیر را حدود ۱-۸ درصد افزایش می‌دهد (خطر نسبی: ۱/۰۵، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱/۰۱-۱/۰۸).^(۱۵) با این حال، این متاآنالیز شامل دو مطالعه گسترده درباره سیگاری‌ها بود؛ بنابراین مشخص نیست که بتوان نتایج آن را به عموم مردم تعمیم داد.^(۱۶)»

این اطلاعات بیانگر نوع شواهد (کارآزمایی‌های تصادفی) و منابع (عدد درون پرانتز) است؛ بنابراین این حقیقت که هیچ تبلیغاتی موجود نیست و جزئیات اختصاصی درباره شواهد وجود دارد، اطمینان‌بخش است.

پرسش ۸. آیا منابع مطمئن اطلاعاتی وجود دارد که قابل توصیه باشند؟ (ن. ک: منابع پایانی کتاب)

هیچ منبع اطلاعاتی جامعی برای همه بیماری‌ها و درمان‌ها وجود ندارد. برای استفاده از اصول مطرح‌شده در این کتاب، خوانندگان ممکن است بخواهند برخی مهارت‌های خود را ارتقا دهند؛ برای مثال علاوه بر فصل‌های ۶-۸، کتاب انتخاب‌های هوشمندانه سلامت (Smart Health Choices)^۵ نکاتی را درباره چگونگی یافتن اطلاعات خوب و نحوه بررسی آن‌ها ارائه می‌دهد.

از میان وبسایت‌های موجود، تعداد کمی از آن‌ها عمدتاً براساس مرورهای نظام‌مند بنا شده‌اند. برخی از آن‌ها عبارت‌اند از: پایگاه داده مرورهای نظام‌مند کارکن (www.cochranlibrary.com) که خلاصه‌های غیرتخصصی هم دارد و وب‌گاه iqwig (که به زبان آلمانی است، اما به زبان انگلیسی در www.informedhealthonline.org

ترجمه شده است). علاوه بر این، وب‌گاه‌های زیادی وجود دارند که به صورت کلی معمولاً اطلاعات خوبی را فراهم می‌کنند، اما همیشه براساس مرورهای نظام‌مند از بهترین شواهد موجود نیستند؛ مثلاً NHS Choices (www.nhs.uk) و PubMed Health (www.pubmed.gov/health) هر دو اطلاعاتی با کیفیت بالا ارائه می‌کنند. البته موارد زیادی وجود دارد که باید مراقب آن‌ها باشید؛ به ویژه تضاد منافع، مانند وب‌گاه‌هایی که از باور مردم به این اطلاعات منفعت مالی می‌برند یا کسانی که می‌خواهند چیزی بفروشند. تشخیص این امر کار دشواری است؛ مثلاً همان‌طور که در فصل ۱۱ ذکر شد، برخی گروه‌های بیماران، بودجه‌های اعلام‌نشده‌ای از شرکت‌های دارویی دارند و می‌توانند اطلاعات ارائه‌شده را دست‌کاری کنند.

پرسش ۹. مردم چگونه باید از «برچسب زده شدن» آن‌ها به یک «بیماری» و دریافت درمان‌های غیرضروری جلوگیری کنند؟

باید توجه داشت که پزشکی پیشرفت‌های چشمگیری داشته است. تولید واکسن‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها برای پیشگیری و درمان عفونت‌ها، تعویض مفاصل، عمل جراحی آب‌مرورید و درمان سرطان‌های دوران کودکی، تنها چند نمونه از این پیشرفت‌هاست، اما این موفقیت‌ها علم پزشکی را تشویق می‌کنند تا به حوزه‌های با مزایای کمتر دست یابد. کسی که چکش دارد، همه‌چیز به نظرش مثل میخ است؛ برای یک پزشک (یا شرکت دارویی) که درمانی جدید در دست دارد، همه‌چیز یک بیماری به نظر می‌رسد؛ برای مثال پزشکان وسوسه می‌شوند تا برای بیمارانی که نتایج آن‌ها کمی غیرطبیعی است، درمان‌های بهتر دیابت و فشار خون بالا را که در دسترس قرار گرفته‌اند، توصیه کنند؛ به این ترتیب، به طرز چشمگیری تعداد افرادی که دیابتی یا دارای فشار خون بالا لقب می‌گیرند، افزایش می‌یابد و «پزشکی‌زدگی» (medicalising) افراد بسیاری که می‌توانستند در یک طبقه‌بندی تحت عنوان طبیعی قرار بگیرند رخ می‌دهد.

علاوه بر هرگونه عوارض جانبی (گاهی اوقات غیرضروری) درمان، این «برچسب زدن» عواقب روانی و اجتماعی دارد که می‌تواند بر احساس رفاه فرد تأثیر بگذارد و همچنین مشکلاتی را برای اشتغال و بیمه او ایجاد کند؛ بنابراین مهم است که بیماران

چه عواملی منجر به مراقبت‌های سلامت بهتر می‌شود؟ ♦ ۱۹۷

و عموم مردم این زنجیرهٔ حوادث را تشخیص دهند، آن را متوقف کنند و تعادل میان مضرات و مزایا را پیش از موافقت شتاب‌زده با یک درمان در نظر بگیرند. همان‌طور که در فصل ۴ بحث کردیم، غربالگری معمولاً سبب بروز مشکلات ناشی از برچسب‌زدن از طریق تشخیص بیش‌ازحد و درمان بیش‌ازحد احتمالی می‌شود.

اولین دفاع این است که مراقب برچسب‌زدن‌ها و پیشنهادهای بررسی‌های بیشتر باشید. این گفتهٔ به‌ظاهر طنز که فرد نرمال کسی است که هنوز به‌اندازهٔ کافی بررسی نشده است، یک طرف جدی هم دارد؛ پس عاقلانه است که بپرسیم آیا بیماری خطر بیشتر یا کمتری دارد یا نه. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد، باید بدانیم که اگر رسیدگی به مشکل به‌سرعت انجام نشود، واقعاً چه اتفاقی می‌افتد، بیماری چگونه پایش می‌شود و چه چیزهایی نشانه‌هایی برای عمل کردن هستند؟ بعضی پزشکان اظهار می‌کنند بیماران درمان یا آزمایش‌های فوری نمی‌خواهند، اما پزشکان دیگری که در دام برچسب‌زدن (برچسب = بیماری = درمان اجباری) گرفتار می‌شوند، ممکن است اصلاً متوجه نشوند که برخی بیماران از اینکه منتظر بمانند تا ببینند مشکلاتشان به‌خودی‌خود بهتر می‌شود یا بدتر، کاملاً خوشحال خواهند شد.

چه کسی دیابت دارد؟

«چگونه می‌توان مشخص کرد که چه کسی دیابت دارد؟ زمانی که در مدرسهٔ پزشکی بودم، قانون عددی ما این بود: اگر قند خون ناشتای شما بالای ۱۴۰ باشد، به بیماری دیابت مبتلا هستید، اما در سال ۱۹۹۷ میلادی (۱۳۷۶ شمسی) کمیتهٔ تخصصی تشخیص و طبقه‌بندی دیابت ملیتوس این اختلال را بازتعریف کرد. با تعریف جدید، اگر قند خون ناشتای شما بالای ۱۲۶ باشد، دیابت دارید؛ بنابراین همهٔ افرادی که قند خون ناشتای آن‌ها بین ۱۲۶ تا ۱۴۰ است، قبلاً افراد طبیعی و سالم بوده‌اند، اما در حال حاضر مبتلا به دیابت هستند. با همین تغییر ۱/۶ میلیون نفر بیمار معرفی شدند. آیا این یک مشکل است؟ شاید بله و شاید نه؛ زیرا اکنون با تغییر قوانین، بیماران دیابتی بیشتری درمان می‌شوند. به این معنا که ما احتمال بروز عوارض بیماری دیابت را برای برخی از این بیماران جدید کاهش دادیم، اما از آنجا که این بیماران مبتلا به دیابت خفیف‌تری هستند (قند خون بین ۱۲۶ تا ۱۴۰)، خطر نسبی کمتری وجود دارد که آن‌ها با عوارض این بیماری مواجه شوند».

Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Overdiagnosed: Making People Sick in the Pursuit of Health. Boston: Beacon Press, 2011: p.17-18.

از اینجا به کجا می‌رسیم؟

مسائلی که در بالا اشاره شد (درباره نگرانی‌ها و ارزش‌های فردی، فهم آمار و نحوه استفاده از آن و نگرانی درباره نحوه تعمیم درمان‌های مؤثر به درجات خفیف‌تر بیماری) نشان‌دهنده نیاز به ارتباط بهتر بیمار و پزشک و همچنین بخش سلامت و شهروندانی است که به آن‌ها خدمت می‌کنند؛ بنابراین ما این فصل را با بیانیه سالزبورگ به پایان می‌رسانیم. این بیانیه درباره تصمیم‌گیری مشترکی است که دستور جلسه‌ای را برای گروه‌های گوناگون به منظور ارتقای کار در کنار یکدیگر فراهم می‌کند.^{۷۶}

بیانیه سالزبورگ درباره تصمیم‌گیری مشترک

ما از پزشکان می‌خواهیم:

- به‌عنوان یک ضرورت اخلاقی، به اشتراک گذاشتن تصمیم‌های مهم با بیماران را به رسمیت بشناسند.
 - جریان اطلاعات دوطرفه برقرار کنند و بیماران را تشویق کنند تا بپرسند، شرایطشان را توضیح دهند و موارد ترجیحی شخصی خودشان را ابراز کنند.
 - به ارائه اطلاعات دقیق درمورد گزینه‌ها و عدم قطعیت، منافع و آسیب‌های درمان، همراه با بهترین کار برای انتقال اطلاعات درباره خطرات (Risk Communication) بپردازند.
 - اطلاعات را متناسب با نیازهای فردی بیماران ارائه کنند و زمان کافی برای انتخاب گزینه‌ها به آن‌ها بدهند.
 - بپذیرند که بیشتر تصمیم‌گیری‌ها نباید بلافاصله صورت بگیرد و به بیماران و خانواده‌هایشان اطلاعات بدهند و در تصمیم‌گیری به آن‌ها کمک کنند.
- ما از پزشکان، پژوهشگران، سردبیران، روزنامه‌نگاران و دیگران دعوت می‌کنیم:
- اطمینان حاصل کنند اطلاعاتی که ارائه می‌دهند واضح، براساس شواهد و به‌روز است و تضاد منافع بیان شده است.

ما از بیماران می‌خواهیم:

- درباره نگرانی‌ها، پرسش‌ها و هر آنچه برایشان مهم است، صحبت کنند.
- قبول کنند بیماران حق دارند در مراقبت‌های خود مشارکت کنند.
- اطلاعات سلامت با کیفیت بالا را جست‌وجو و استفاده کنند.

ما از سیاست‌گذاران می‌خواهیم:

- سیاست‌هایی را در پیش بگیرند که تصمیم‌گیری مشترک را تشویق می‌کند، از جمله اندازه‌گیری آن را که محرکی برای بهبود آن است.
- قوانین رضایت آگاهانه را برای حمایت از توسعه مهارت‌ها و ابزارها برای تصمیم‌گیری مشترک اصلاح کنند.

دلایل این امر این است که:

- بسیاری از مراقبت‌هایی که بیماران دریافت می‌کنند، براساس توانایی و آمادگی فردی پزشکان برای ارائه آن است، به‌جای اینکه براساس استانداردهای بهترین شیوه طبابت که به‌صورت گسترده روی آن توافق شده یا ترجیحات بیماران برای درمان باشد.
- پزشکان در بیشتر موارد دیر نتیجه می‌گیرند که بیماران چقدر تمایل دارند، در فهم مشکلات سلامت خود در دانستن گزینه‌های در دسترس برای آن‌ها و در تصمیم‌گیری که ترجیحات شخصی‌شان را در نظر می‌گیرد، مشارکت داشته باشند.
- داشتن نقش فعال در تصمیم‌گیری برای مراقبت سلامت برای بسیاری از بیماران و خانواده‌هایشان دشوار است. برخی بیماران اعتمادبه‌نفس کافی ندارند تا از متخصصان سلامت چیزی بپرسند. بسیاری از افراد تنها درک محدودی از سلامت و مؤلفه‌های آن دارند و نمی‌دانند کجا می‌توانند اطلاعات شفاف، مورد اعتماد و آسان‌فهم را پیدا کنند.

فصل ۱۳

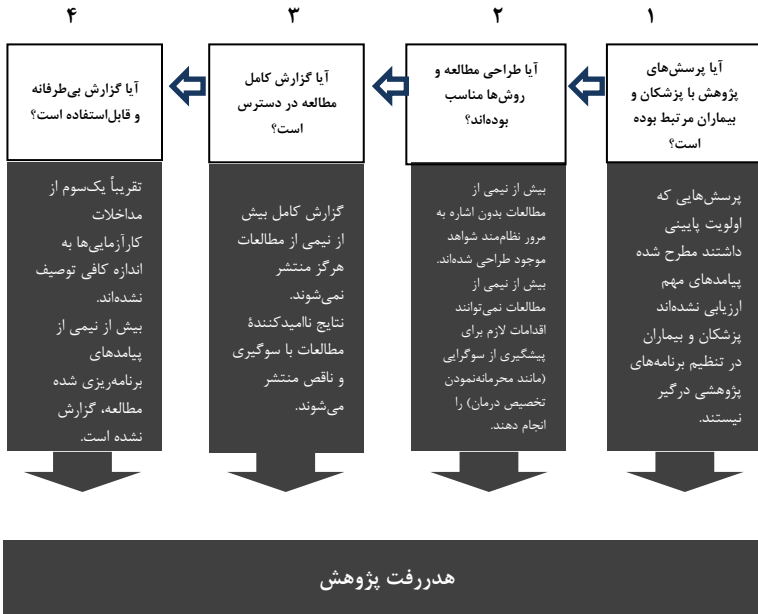
پژوهش بر مبنای دلایل منطقی؛ طرحی برای دستیابی به آینده‌ای بهتر

پژوهش‌های پزشکی بی‌شک منجر به کیفیت زندگی بهتر و افزایش طول عمر شده است. با وجود این، در این کتاب نشان داده‌ایم که چگونه محرک‌های موجود برای پژوهش (تجاری و دانشگاهی) برای شناسایی و پرداختن به اولویت‌های بیماران کافی نبوده‌اند.

هرساله در سراسر دنیا، بیش از ۱۰۰ میلیارد دلار برای کمک به پژوهش‌های پزشکی هزینه می‌شود.^۱ با این حال، بخش اعظم این بودجه، به‌جای مطالعاتی که با احتمال بیشتری منجر به ایجاد شواهد مرتبط با بیماران می‌شود، در پژوهش‌های آزمایشگاهی و روی حیوانات صرف می‌گردد؛ حتی هنگام تصمیم‌گیری درباره اینکه کدام پرسش‌ها درباره تأثیرات درمان‌ها بررسی می‌شوند، اولویت‌های بیماران نادیده گرفته می‌شود. در این میان، قدرت مالی صنعت داروسازی در تصمیم‌گیری درباره آنچه پژوهش می‌شود، بسیار تأثیرگذار است؛ زیرا این صنعت می‌تواند به راحتی هزاران پوند/دلار برای هر بیمار واردشده در کارآزمایی بالینی خود، دانشگاهیان و مؤسساتی که در آن کار می‌کنند، بپردازد. آن‌ها در کارآزمایی‌های بالینی خود بیشتر به طرح پرسش‌های مربوط به منافع این صنعت به‌جای پرسش‌های مربوط به بیماران می‌پردازند.

متأسفانه بخش عمده پولی که صرف پژوهش‌های پزشکی می‌شود، در مراحل متوالی با طرح پرسش‌های نادرست، مطالعات غیرضروری یا با طراحی ضعیف، ناتوانی در انتشار و در دسترس قرار دادن نتایج کامل پژوهش‌ها و ارائه گزارش‌های جانب‌دارانه و بی‌تأثیر هدر رفته است. این موضوع باید برای پژوهشگران، تأمین‌کنندگان مالی پژوهش، پزشکان، پرداخت‌کنندگان مالیات و مهم‌تر از همه برای بیماران مهم باشد.

هدررفت در چهار مرحله‌ی پژوهش



چگونگی هدررفت پول خرج‌شده در مراحل پایایی پژوهش‌های پزشکی

پیش از طرح‌ریزی برای پژوهش‌های آتی، به‌صورت خلاصه بیان می‌کنیم که چرا برای انجام پژوهشی ضروری باید موارد زیر رعایت شود:

۱. پرسش‌های مناسب پژوهشی مطرح کنید.

پژوهش بر مبنای دلایل منطقی؛ طرحی برای دستیابی به آینده‌ای بهتر ♦ ۲۰۳

۲. طراحی و اجرای پژوهش را به‌درستی انجام دهید.

۳. تمام نتایج را منتشر کنید و آن‌ها را در دسترس همگان قرار دهید.

۴. گزارش‌های پژوهشی مفید و بی‌طرفانه ارائه کنید.

۱. پرسش‌های مناسب پژوهشی مطرح کنید.

گاهی اوقات پزشکان نمی‌دانند کدام درمان برای بیمارانشان مناسب‌تر است؛ زیرا گزینه‌های موجود به‌درستی مطالعه نشده‌اند. چنین مطالعاتی که می‌توانند پیامدهای مهمی را برای درمان بیمار داشته باشند، ممکن است در مجامع دانشگاهی و صنعتی مرتبط نادیده یا کم‌اهمیت تلقی شوند؛ بنابراین پرسش‌های مهم بدون پاسخ باقی خواهند ماند. پاسخ‌دادن به این پرسش‌ها می‌تواند به آسیب زیادی منجر شود؛ برای مثال در نظر بگیرید که آیا تجویز داروهای استروئیدی برای افرادی که به‌دنبال صدمه جسمانی آسیب مغزی دیده‌اند، شانس زنده‌ماندن را کاهش می‌دهد یا نه؟ استروئیدها چندین دهه پیش استفاده می‌شدند؛ زمانی که مطالعه‌ای با طراحی خوب نشان داد این درمان رایج شاید هزاران فرد مبتلا به آسیب مغزی را کشته است.^۲ در ابتدا صنعت و برخی پژوهشگران دانشگاهی با پیشنهاد این مطالعه مخالف بودند. آن‌ها در کارآزمایی‌های تجاری ارزیابی تأثیرات داروهای جدید گران‌قیمت (به‌اصطلاح عوامل عصبی محافظت‌کننده) بر سنجش پیامدهای مهم برای بیمار مشارکت داشتند و نمی‌خواستند با رقابت شرکت‌کنندگان روبه‌رو شوند.

دلیل دیگر برای مقابله با این پرسش‌های بدون پاسخ، اطمینان از هدرنرفتن منابع ارزشمند برای مراقبت‌های درمانی است. هنگامی که در دهه ۱۹۴۰ میلادی (۱۳۲۰ شمسی) محلول آلبومین انسانی با تجویز به‌صورت تزریق وریدی برای احیای بیمارانی سوختگی و سایر بیماری‌های اساسی معرفی شد، تصور می‌شد که احتمال مرگ‌ومیر را کاهش می‌دهد. این نظریه تا دهه ۱۹۹۰ میلادی (۱۳۷۰ شمسی) مورد آزمون بی‌طرفانه قرار نگرفت. در آن زمان، مرور نظام‌مند کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی‌شده مرتبط نشان داد هیچ شواهدی حاکی از کاهش خطر مرگ با محلول آلبومین انسانی در مقایسه با محلول‌های ساده نمکی در دسترس نیست. در حقیقت، آنچه مرور نظام‌مند

نشان داد این بود که اگر محلول آلبومین تأثیری بر خطر مرگ داشت، افزایش خطر آن بود.^۳ یافته‌های این مرور، پزشکان استرالیایی و نیوزیلندی را وادار کرد تا برای نخستین بار به مقایسه بی‌طرفانه وسیعی بین محلول آلبومین انسانی با سالین (آب‌نمک) به‌مثابه مایع احیای جایگزین دست بپردازند.^۴ این مطالعه که باید نیم‌قرن زودتر انجام می‌شد، بیانگر شواهدی نبود که نشان‌دهنده بهتر بودن آلبومین از آب‌نمک باشد. از آنجا که آلبومین حدود ۲۰ برابر گران‌تر از سالین است، مبلغ هنگفتی از بودجه‌های مراقبت‌های سلامت در سراسر جهان باید طی بیش از پنجاه سال گذشته از بین رفته باشد.

۲. طراحی و اجرای پژوهش را به‌درستی انجام دهید

بررسی‌ها نشان داده‌اند بسیاری از گزارش‌های کارآزمایی‌های بالینی کیفیت پایینی دارند؛ از این‌رو استانداردهای گزارش‌ها توسعه می‌یابند و کاربردی می‌شوند. چنین استانداردهایی مشخص می‌کنند که از چه تعداد بیماران خواسته شده تا در یک مطالعه شرکت کنند و چند نفر دعوت‌نامه‌ها را رد کردند. نتایج براساس گروه‌های متعدد درمان که در ابتدا انتخاب شده‌اند، ارائه می‌شود، اما هنوز راه زیادی برای پیشرفت وجود دارد:

الف) انتخاب پرسش‌هایی که در پژوهش مدنظر قرار می‌گیرند؛

ب) شیوه‌ای که این پرسش‌ها فرمول‌بندی می‌شوند تا اطمینان حاصل شود که پیامدهای درمانی انتخاب‌شده برای ارزیابی‌ها آن‌هایی هستند که برای بیماران اهمیت دارند؛

پ) اطلاعاتی که در دسترس بیماران قرار گرفته است (ن. ک: فصل ۱۱ و ۱۲).

به‌منظور بررسی اینکه آیا کارآزمایی‌های پیشنهادشده، امکان‌پذیر و قابل‌قبول هستند یا خیر، کار مقدماتی شامل گروه‌هایی از بیماران می‌تواند مفید باشد. شاید این مسئله نقص‌های موجود را در طراحی برنامه‌ها برجسته کند یا در تعریف پیامدهای مرتبط‌تر تأثیرگذار باشد یا حتی نشان دهد که این مفهوم ناموفق است.^{۵،۶} این موضوع می‌تواند در زمان و هزینه صرفه‌جویی کند و مانع ناامیدی شود. کارآزمایی بالینی در مردان مبتلا به سرطان پروستات موضعی (ن. ک: فصل ۱۱ (صص ۱۷۷-۱۷۸) نشان داد که چگونه طراحی پژوهش با در نظر گرفتن محتاطانه شرایط از سوی پزشکان برای

پژوهش بر مبنای دلایل منطقی؛ طرحی برای دستیابی به آینده‌ای بهتر ♦ ۲۰۵

توصیف هدف کارآزمایی و گزینه‌های درمان بهبود یافته است. شناسایی دیدگاه‌های بیماران به طراحی مطالعه قابل قبولی منجر شد؛ زیرا نگرانی‌ها و اطلاعات مورد نیاز مردانی که به شرکت در این مطالعه دعوت شدند، شناسایی شده بود و اطلاعاتی که به شرکت‌کنندگان احتمالی ارائه می‌شد نیز این یافته‌ها را مدنظر داشت.^۷

۳. تمام نتایج را منتشر کنید و آن‌ها را در دسترس همگان قرار دهید

گزارش انتخابی نتایج پژوهشی می‌تواند به سوگیری‌های جدی منجر شود. برخی مطالعات «منفی، زمانی که نتایج با انتظارات پژوهشگران یا تأمین‌کنندگان مطابقت ندارد، هرگز منتشر نمی‌شوند. در صورت انتشار نیافتن گزارش، این کارآزمایی‌ها بدون هیچ ردپایی ناپدید می‌شوند.^۸ علاوه بر این، نتایج کارآزمایی‌های منتشر شده ممکن است به‌طور انتخابی گزارش شوند (برخی از نتایج حذف شوند؛ زیرا آن‌ها برای درمان‌های مورد آزمون چندان «مثبت» نیستند).^۹ بیماران به دلیل گزارش‌های همراه با سوگیری پژوهش‌ها درباره تأثیرات درمان‌ها آسیب دیده و جانشان را از دست داده‌اند. این عمل غیراخلاقی و غیرعلمی است.

۴. گزارش‌های پژوهشی مفید و بی‌طرفانه ارائه کنید

حتی زمانی که مطالعات منتشر می‌شوند، بیشتر عناصر مهمی که خوانندگان می‌توانند به کمک آن‌ها یافته‌ها را ارزیابی و استفاده کنند، از مطالعات حذف می‌شوند. بررسی ۵۱۹ کارآزمایی تصادفی‌سازی شده که در نشریات معتبر در دسامبر ۲۰۰۰ (آذر ۱۳۷۹ شمسی) منتشر شد، نشان داد ۸۲ درصد از آن‌ها فرایند پنهان‌سازی تخصیص را توصیف نکرده و ۵۲ درصد جزئیات اقدامات مربوط به کاهش سوگیری‌های ناظر را ارائه نکرده بودند. هر دو ویژگی که در فصل ۶ آمده است، برای انجام مطالعات خوب ضروری است.^{۱۰} این گزارش‌دهی ضعیف از جزئیات حتی به توصیف درمان‌های کاربردی تسری می‌یابد. در یکی از کارآزمایی‌ها که نشان می‌دهد دادن کتابچه مخصوص به بیماران دارای سندرم روده تحریک‌پذیر کمک می‌کند، توصیف محتویات کتابچه یا نحوه به دست آوردن آن را از قلم انداخته بود؛ بنابراین چنین درمانی برای

هیچ بیمار یا پزشکی قابل استفاده نیست. این تنها مثالی دربارهٔ تحلیل کارآزمایی‌ها در نشریات مهم بود که بیانگر حذف یک‌سوم جزئیات حیاتی در آن‌هاست.^{۱۱}

درنهایت، نتایج بسیاری از کارآزمایی‌های منتشرشده در زمینهٔ مطالعات مشابه قبلی ارائه نمی‌شود. بدون این گام کلیدی - همان‌طور که در فصل ۸ بیان شد - غیرممکن است از معنای واقعی نتایج آگاه شویم. بررسی چهارسالهٔ کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی‌شده در پنج نشریهٔ پزشکی مهم طی دورهٔ ۱۲ ساله (۱۹۹۷-۲۰۰۹) وسعت مشکلات را نشان می‌دهد. به‌طور کلی، تنها ۲۵ مورد از ۹۴ گزارش (۲۷ درصد) در مجموع به مرور نظام‌مند کارآزمایی‌های مشابه پرداخته بودند. همچنین تنها ۳ مورد از ۹۴ گزارش شامل مرورهای به‌روزرسانی شده و کامل‌شده با نتایج جدید و نشان‌دهندهٔ تفاوت در کلیت شواهد بود. متأسفانه هیچ شواهدی مبنی بر پیشرفت در گزارش‌دهی با گذشت زمان وجود ندارد.^{۱۲} این شکست می‌تواند به استفادهٔ درمان‌گران از درمان‌های متفاوت، با توجه به نشریاتی که مطالعه کرده‌اند، منجر شود.

طرح کلی برای آینده‌ای بهتر

پژوهش‌های پزشکی ممکن است به دلایل منطقی صورت بگیرند و به‌خوبی اجرا و گزارش شوند. پیشنهادهایی که در ادامه مطرح می‌شود، قدیمی است. هشت برنامهٔ کاری ما متشکل از طرحی برای آیندهٔ بهتر در آزمون و استفاده از درمان‌ها با همکاری بیماران و پزشکان به شرح زیر است:

۱. افزایش دانش عمومی دربارهٔ چگونگی ارزیابی اطمینان از ادعاهای مربوط به تأثیرات درمان

یکی از شروط تغییر، آگاهی عمومی بیشتر از راه‌هایی است که طی آن سوگیری و نقس شانس می‌تواند شواهد مربوط به تأثیرات درمان‌ها را منحرف کند. یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های پژوهش علمی، شناسایی و کاهش سوگیری است که در حال حاضر به‌سختی می‌توان آن را در زمرهٔ «دانش عمومی» در نظر گرفت. ما به تلاش‌های مؤثرتری نیاز داریم تا بتوانیم شکاف‌های مهم فهم این موارد را کم کنیم و این مفاهیم را از سنین مدرسه در مراحل عمومی آموزش قرار دهیم.

پژوهش بر مبنای دلایل منطقی؛ طرحی برای دستیابی به آینده‌ای بهتر ♦ ۲۰۷

۲. افزایش ظرفیت آماده‌سازی، نگهداری و انتشار مرورهای نظام‌مند از شواهد پژوهشی درباره تأثیرات درمان‌ها

بسیاری از پرسش‌ها درباره تأثیرات درمان‌ها با مرورهای نظام‌مند شواهد موجود، به‌روز نگاه‌داشتن این مرورها و انتشار نتایج آن‌ها پاسخ‌گوی متخصصان و بیماران هستند. برای دریافت آسان پیام‌هایی از شواهد موجود در مرورهای نظام‌مند، راهی طولانی در پیش است. توجه به این نقیصه باید یکی از اهداف اصلی نظام‌های سلامت باشد تا اطلاعات مطمئن درباره تأثیرات درمان‌ها حاصل شود و به‌راحتی قابل دسترس باشند.

۳. تشویق صداقت در شرایط عدم قطعیت در تأثیرات درمان‌ها

پذیرش عدم قطعیت برای متخصصان سلامت دشوار است و گاهی اوقات بیماران هم از آن استقبال نمی‌کنند؛ در نتیجه گاهی احساس امنیت کاذب می‌کنند و اطلاعاتی از عدم اطمینان شواهد ندارند. اگر پزشکان و بیماران برای ارزیابی بهتر تأثیرات درمان‌ها با یکدیگر همکاری موفقی داشته باشند، هر دو باید اذعان کنند که ارزیابی ناکافی از درمان‌ها می‌تواند سبب آسیب‌های جدی شود. آن‌ها باید با روش‌های مورد نیاز برای کسب شواهد معتبر آشنا شوند. ما نیز باید بهترین روش‌های شکل‌گیری آن را ایجاد کنیم.

۴. شناسایی و اولویت‌بندی پژوهش‌ها برای بیماران و پزشکان با توجه به پرسش‌های

مهم

دارایی‌های سرمایه‌گذاران پژوهشی و مؤسسات دانشگاهی تحت سلطه پژوهش‌های پایه‌ای قرار دارد که بعید است در آینده نزدیک برای بیماران سودی داشته باشد. همچنین متأثر از پژوهش‌هایی است که بر حداکثرکردن سود برای صنعت تمرکز دارد. در پژوهش‌های کاربردی مرتبط با پرسش‌هایی که برای بیماران مهم هستند، اما توان بالقوه پول‌سازی ندارند، باید به‌دنبال تأمین منابع مبارزه بود، حتی اگر به‌صورت عمومی از آن‌ها حمایت شود؛ از این‌رو باید کارهای بیشتری برای شناسایی پرسش‌هایی که بیماران و پزشکان درباره تأثیرات درمانی مطرح می‌کنند و در اولویت قراردادن آن‌ها از سوی سرمایه‌گذاران پژوهشی برای کاهش عدم قطعیت‌ها انجام داد.

۵. مقابله با استانداردهای دوگانه درباره رضایت از درمان

پزشکانی که آمادگی پذیرش عدم قطعیت‌ها درباره تأثیرات درمان‌ها را دارند و آن‌ها را در مقایسه‌های درمانی به صورت رسمی مدنظر قرار می‌دهند، در معرض قوانین سخت‌گیرانه‌تری برای ارتباط با بیماران نسبت به سایر همکاران خود هستند. این استاندارد دوگانه، معیوب، غیرمنطقی و دفاع‌نشدنی است. زمانی که اطمینانی به تأثیرات درمان‌ها وجود ندارد، مشارکت در کارآزمایی‌های تصادفی‌سازی‌شده یا سایر روش‌های ارزیابی بدون سوگیری باید به یک معیار تبدیل شود. ما باید اطمینان کنیم که برخلاف برداشت ضمنی مبتنی بر اینکه عمل «استاندارد» همیشه کارآمد و ایمن است، مشارکت در پژوهش‌ها درباره تأثیرات درمانی مخاطره‌آمیز نیست.

۶. رفع ناکارآمدی‌های جامعه پژوهشی

بسیاری از مردم شگفت‌زده می‌شوند اگر بدانند پژوهشگران هنگام تأمین مالی و تأیید اخلاقی برای پژوهش‌های جدید، الزامی ندارند برای آنچه اکنون می‌دانیم، ارزیابی نظام‌مندی انجام دهند. نتیجه این امر اجتناب‌ناپذیر است؛ پژوهش‌هایی با طراحی ضعیف و غیرضروری در مقیاسی ادامه می‌یابند که در زمینه‌های اخلاقی و علمی جایگاهی ندارند. ما باید سرمایه‌گذاران پژوهشی و کمیته‌های اخلاق در پژوهش را تحت فشار قرار دهیم تا اطمینان حاصل کنیم پژوهشگران هیچ پژوهش جدیدی را بدون اشاره به مرورهای نظام‌مند شواهد مربوط انجام نمی‌دهند. گزارش‌ها از پژوهش‌های جدید باید با ارجاع به مرورهای نظام‌مند صورت بگیرد و نشان دهد چرا پژوهش‌های بیشتر مورد نیاز است و نتایج جدید، چه تفاوتی در کلیت شواهد ایجاد می‌کنند.

۷. متوقف کردن شیوه‌های سوگیرانه انتشار

در زمان شروع هر کارآزمایی و پایان آن باید مراحل طی شود تا شیوه‌های انتشار سوگیرانه توقف یابد. هنگامی که کارآزمایی‌ها آغاز می‌شوند، باید به ثبت برسند و پروتکل‌ها برای بررسی دقیق در دسترس عموم قرار گیرند. پس از اتمام نیز باید نتایج همه کارآزمایی‌ها منتشر شود و داده‌های خام برای بررسی و تحلیل بیشتر در دسترس قرار گیرند.

پژوهش بر مبنای دلایل منطقی؛ طرحی برای دستیابی به آینده‌ای بهتر ♦ ۲۰۹

۸. تقاضای شفافیت برای اطلاعات مربوط به تضاد منافع تجاری و دیگر تضادها

در حال حاضر شواهد فراوانی وجود دارد که نشان می‌دهد گاهی اوقات منافع مالی و سایر منافع بر منافع بیماران در طراحی، انجام، تحلیل، تفسیر و استفاده از پژوهش ارجحیت دارند. این موضوع، اعتماد متقابل لازم برای اطمینان از سودمندی انجام پژوهش برای بیماران را از بین می‌برد. هر کس که مشارکت دارد- شرکت‌های تجاری تا گروه‌های بیماران- باید به شفافیت درباره هرگونه منافع متفاوت با سلامت بیماران ملزم باشد.

اکنون هنگام عمل است

برای وقوع انقلاب در آزمودن درمان‌ها بسیار دیر است. اگر متخصصان و بیماران با هم کار کنند، گام‌هایی که ما از آن دفاع می‌کنیم، بسیار عملی هستند. شما خوانندگان نیز باید خواهان تغییر باشید؛ همین الان.

برنامه عملی؛ کارهایی که می‌توانید انجام دهید

پرسش‌های مرتبط با تأثیرات درمانی که برای شما اهمیت دارند، شناسایی کنید. عدم قطعیت را به رسمیت بشناسید، صحبت کنید، بپرسید و دنبال پاسخ صادقانه باشید. نگران نباشید و از پزشک خود بپرسید چه درمان‌هایی در دسترس هستند، اگر درمانی خاص را انتخاب کنید یا نکنید چه اتفاقی می‌افتد. هنگام فکر کردن درباره درمان‌های موجود، ممکن است برخی اطلاعات را در وب‌گاه www.ohri.ca/decisionaid بیابید که به تصمیم‌گیری شما کمک کند. همچنین به منابع پایانی کتاب مراجعه کنید (آیا می‌خواهید در تصمیم‌گیری مشترک سهیم باشید؟) از وب‌گاه‌های قابل اعتماد مانند انتخاب‌های NHS (www.nhs.uk) استفاده کنید. فصل ۱۲ و بخش منابع بیشتر را در انتهای کتاب مشاهده کنید. در مورد ادعاهای بی‌اساس و گزارش‌های رسانه‌ای درباره «پیشرفت‌های» درمان، همچنین در مورد شبهه‌ای که آن «اعداد و ارقام» در رسانه‌ها و سرمقاله‌ها گزارش می‌شوند، به ویژه اعداد بزرگی که تیتروهای جراید ادعا می‌کنند، تردید داشته باشید.

درمان‌هایی را به چالش بکشید که براساس باورها و تعصبات به شما یا خانواده‌تان پیشنهاد می‌شوند، اما با شواهد معتبر اثبات نشده‌اند.

در برجسبزدن غیرضروری به بیماری و بررسی بیش‌ازحد محتاط باشید (ن. ک: فصل ۲ و ۴). اطمینان حاصل کنید که آیا بیماری مورد نظر برای شما خطر زیادی دارد یا نه. همچنین آگاه باشید که اگر اقدامی فوری صورت نگیرد، چه رخ می‌دهد.

برای شرکت در کارآزمایی بالینی تنها در صورتی موافقت کنید که پروتکل پژوهش به ثبت رسیده و در دسترس عموم قرار گرفته باشد، پروتکل به مرور نظام‌مند شواهد ارجاع دهد و نشان دهنده کارآزمایی موجه باشد، همچنین تضمین کتبی دریافت کنید مبنی بر اینکه نتایج مطالعات کاملاً انتشار می‌یابند و برای همه شرکت‌کنندگان که مایل به دریافت آن هستند ارسال می‌شوند.

متخصصان سلامت، پژوهشگران، مؤسسات پژوهشی و کسانی را تشویق کنید و با آنان همکاری داشته باشید که در ارتقای سطح پژوهش برای پرسش‌های مربوط به تأثیرات درمانی که برای شما اهمیت دارند و به‌قدر کافی پاسخ داده نشده‌اند، تلاش می‌کنند.

به تشویق برنامه‌های آموزشی درباره تأثیرات سوگیری و بازی شانس و نفوذی بپردازید که نماینده منتخب شما در مجلس و دیگران درباره تأکید بیشتر بر این برنامه آموزشی در مدارس ابتدایی دارند.

منابع

مقدمه

1. Nolte E, McKee CM. *Does health care save lives? Avoidable mortality revisited*. London: Nuffield Trust, 2004.
2. Nolte E, McKee CM. Measuring the health of nations: updating an earlier analysis. *Health Affairs* 2008;27(1): 58-77.
3. Gigerenzer G. *Reckoning with risk*. London: Penguin Books, 2003.
Citing. Franklin B. Letter to Jean Baptiste Le Roy, 13 November 1789. Writings, vol x.
4. Goldacre B. *Bad Science*. London: Fourth Estate, 2008, px.
5. Matthews A, Dowswell T, Haas DM, *et al*. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD007575.
6. Irwig L, Irwig J, Trevena L, *et al*. Smart health choices: making sense of health advice. London: Hammersmith Press, 2008. pdf freely available at: www.health.usyd.edu.au/shdg/resources/smart_health_choices.php and from www.jameslindlibrary.org.
7. Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. *Know your chances: understanding health statistics*. Berkeley: University of California Press, 2008. pdf freely available at www.jameslindlibrary.org.

فصل ۱

1. Vandenbroucke JP. Thalidomide: an unanticipated adverse event. 2003. Available from: www.jameslindlibrary.org. 170
2. Stephens T, Brynner R. *Dark medicine: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. Cambridge, Mass: Perseus Publishing, 2001.

3. Thomson D, Capstick T. How a risk management programme can ensure safety in thalidomide use. *Pharmaceutical Journal* 2004 Feb 14:194-5.
4. Krumholz HM, Ross JR, Presler AH, *et al.* What have we learnt from Vioxx? *BMJ* 2007;334:120-3.
5. Merck statements dated 7 December 2009, on Vioxx proceedings in Ontario, Canada, and 4 March 2010 on Vioxx judgment in Australia, available at www.merck.com.
6. Cohen D. Rosiglitazone what went wrong? *BMJ* 2010;341:c4848.
7. Lehman R, Yudkin JS, Krumholz HM. Licensing drugs for diabetes: surrogate end points are not enough, robust evidence of benefits and harms is needed. *BMJ* 2010;341:c4805.
8. Blackstone EH. Could it happen again? The Bjork-Shiley convexo-concave heart valve story. *Circulation* 2005;111:2717-19.
9. Wilson PM, Booth AM, Eastwood A, *et al.* Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2008;101:125-32.
10. Timmins N. Drugs watchdog gets harsh treatment. *Financial Times*, 8. October 2005, p6.
11. Hawkes N. Wonder drug is “cure” for cancer, say doctors. *The Times*, 20 October 2005.
12. Press MF, Sauter G, Bernstein L, *et al.* Diagnostic evaluation of HER-2 as a molecular target: an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials. *Clinical Cancer Research* 2005;11(18):6598-607.
13. NICE draft guidance on trastuzumab (Herceptin) for early breast cancer (press release), 9 June 2006. www.nice.org.uk/page.aspx?o=328789.
14. Cumming J, Mays N, Daube J. How New Zealand has contained expenditure on drugs. *BMJ* 2010;340:1224-6.
15. NHS NICE Technology Appraisal TA34. *Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer*. Issue date March 2002; review date April 2005. www.nice.org.uk/TA34.

فصل ۲

1. Gilbert R, Salanti G, Harden M, *et al.* 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.
2. Furberg CD. Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1983;52:32C-36C.
3. 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 March, p19. Citing Moore T, *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.

4. Cowley AJ, Skene A, Stainer K, *et al.* The effect of lorcaïnide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161-6.
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. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997;315:149-53.
9. 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 randomized controlled trial (*JAMA* 2003;289:3243-53) and Million Women Study (*Lancet* 2003;362:419-27).
10. Roberts H. Hormone replacement therapy comes full circle. *BMJ* 2007;335:219-20.
11. Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis: time to say goodnight (editorial). *BMJ* 2003;327:1358-9.
12. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatment for atopic eczema. *Health Technology Assessment* 2000;4(37):1-191.
13. 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. *BMJ* 2003;327:1385-7.

فصل ٣

1. Crile G. A plea against blind fear of cancer. *Life*, 31 October 1955, pp128-32.
2. Baum M, Houghton J. Contribution of randomised controlled trials to understanding and management of early breast cancer. *BMJ* 1999;319:568-71.
3. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, *et al.* Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2002;347:1227-32.
4. Baum M. *Breast beating: a personal odyssey in the quest for an understanding of breast cancer, the meaning of life and other easy questions*. London: Anshan, 2010.

5. Japanese Breast Cancer Society. Results of questionnaires concerning breast cancer surgery in Japan 1980-2003. *Breast Cancer* 2005;12(1).
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *New England Journal of Medicine* 1988;319:1681-92.
7. Clinical Trial Service Unit website: www.ctsu.ox.ac.uk.
8. The Cochrane Collaboration website: www.cochrane.org.
9. Kolata G, Eichenwald K. Health business thrives on unproven treatment, leaving science behind. *New York Times* Special Report, 2 October 1999.
10. 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. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003139.
11. 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 metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003142.
12. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, *et al*. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1659-72.
13. Romond EH, Perez EA, Bryant J, *et al*. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1673-84.
14. Carlson GW, Woods WC. Management of axillary lymph node metastasis in breast cancer: making progress. *JAMA* 2011;305:606-7.

فصل ۴

1. Raffle A, Gray M. *Screening: evidence and practice*. Oxford: Oxford University Press, rev. repr., 2009.
2. Sense About Science. *Making sense of screening*. London: Sense About Science, 2009. Available from www.senseaboutscience.org.
3. Goodman MT, Gurney JG, Smith MA, *et al*. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, *et al* (eds). *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No.99- 4649. Bethesda, MD, 1999. SEER Pediatric Monograph available at [http:// seer.cancer.gov/publications/childhood](http://seer.cancer.gov/publications/childhood).
4. Mullasery D, Dominici C, Jesudason EC, *et al*. Neuroblastoma: contemporary management. *Archives of Disease in Childhood – Education and Practice* 2009;94:177-85.

5. Morris JK. Screening for neuroblastoma in children. *Journal of Medical Screening* 2002;9:56.
6. Raffle A, Gray M. *op. cit.*, pp89-92.
7. Welch HG. *Should I be tested for cancer? Maybe not and here's why.* Berkeley and Los Angeles: University of California Press, 2004, p77.
8. Cosford PA, Leng GC, Thomas J. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 2, Art. No.: CD002945.
9. Welch HG. Screening mammography – a long run for a short slide? *New England Journal of Medicine* 2010; 363:1276-8.
10. Heath I. It is not wrong to say no. Why are women told only the benefits of breast screening and none of the possible harms? *BMJ* 2009; 338:1534.
11. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD001877.
12. Kusters JP, Gotzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003373. (No change, Update, Issue 3, July 2008.)
13. McPherson K. Should we screen for breast cancer? *BMJ* 2010;340:c3106.
14. Cancer Research UK. Prostate cancer – UK incidence statistics. Updated 23 December 2010. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/prostate/incidence>.
15. Chapman S, Barratt A, Stockler M. *Let sleeping dogs lie? What men should know before getting tested for prostate cancer.* Sydney: Sydney University Press, 2010. pdf available from: <http://ses.library.usyd.edu.au/bitstream/2123/6835/3/Let-sleeping-dogs-lie.pdf>.
16. Holmstrom B, Johansson M, Bergh A, *et al.* Prostate specific antigen for early detection of prostate cancer: longitudinal study. *BMJ* 2009;339:b3537.
17. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, *et al.* Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c4543.
18. Stark JR, Mucci L, Rothman KJ, *et al.* Prostate cancer screening: the controversy continues. *BMJ* 2009;339:b3601.
19. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *New England Journal of Medicine* 2011;365:395-409.
20. Moynihan R. Beware the fortune tellers peddling genetic tests. *BMJ* 2010;341:c7233.
21. Thornton H. The screening debates: time for a broader approach? *European Journal of Cancer* 2003;39:1807-9.

22. Adapted from Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. Public health paper no 34. Geneva: World Health Organization, 1968.
23. COMARE 12th Report: The impact of personally initiated X-ray computed tomography scanning for the health assessment of asymptomatic individuals. Press release, 19 December 2007. www.comare.org.uk/12thReportPressRelease.htm.
24. Department of Health. Better protection for patients having 'MOT' scans: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+www.dh.gov.uk/en/MediaCentre/Pressreleasesarchive/DH_115243.
25. Food and Drug Administration. Radiation-emitting products: Computed tomography and full-body CT scans – what you need to know: www.fda.gov/radiation-emittingProducts.

فصل ۵

1. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, *et al*. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art No.: CD007160.
2. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, *et al*. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334:349-51.
3. Goh CL. Flashlamp-pumped pulsed dye laser (585nm) for the treatment of portwine stains: a study of treatment outcome in 94 Asian patients in Singapore. *Singapore Medical Journal* 2000;41:24-28.
4. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, *et al*. Efficacy and safety of a specificinhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine* 2001;344:1031-7.
5. Goldman J for the British Committee for Standards in Haematology. *Recommendations for the management of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukaemia*. London: BSH, 2007.
6. Purohit N, Ray S, Wilson T, *et al*. The parent's kiss: an effective way to remove paediatric nasal foreign bodies. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2008;90:420-2.
7. Sanghavi DM. How should we tell the stories of our medical miracles? *Lancet* 2010;375:2068-9.
8. Leaute-Labreze C, Dumas la Roque E, Hubische T, *et al*. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine* 2008;358:2649-51.
9. Huikeshoven M, Koster PHL, de Borgie CAJM, *et al*. Re-darkening of portwine stains 10 years after pulsed-dye-laser treatment. *New England Journal of Medicine* 2007;356:1235-40.
10. Waner M. Recent developments in lasers and the treatment of birthmarks. *Archives of Disease in Childhood* 2003;88:372-4.

11. Anti-Thrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Clinical Trial Service Unit website: www.ctsu.ox.ac.uk/projects/att.
12. Lin CWC, Moseley AM, Refshauge KM. Rehabilitation for ankle fractures in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD005595.
13. Lindley RI. Personal communication, 2005.
14. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, *et al*. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD000213.
15. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, *et al*; for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine* 2007;357:1893-902.
16. Caffeine citrate (Comment) in *Neonatal Formulary* 5. Available from: www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/comment/caffeine1.
17. Kenyon S, Pike, K, Jones DR, *et al*. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008;372:1310-18.
18. Kenyon S, Pike K, Jones DR, *et al*. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008;372:1319-27.
19. Erythromycin (Comment) in: *Neonatal Formulary* 5. Available from: www.blackwellpublishing.com/medicine/bmj/nnf5/pdfs/commentary/erythromycin.pdf.
20. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, *et al*. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-75.
21. General Medical Council. *Good Medical Practice*. London: GMC, 2006, p13.
22. Ashcroft R. Giving medicine a fair trial. *BMJ* 2000;320:1686.
23. Pritchard-Jones K, Dixon-Woods M, Naafs-Wilstra M, *et al*. Improving recruitment to clinical trials for cancer in childhood. *Lancet Oncology* 2008;9:392-9.
24. Equator network resource centre for good reporting of health research studies: www.equator-network.org.
25. Smithells RW. Iatrogenic hazards and their effects. *Postgraduate Medical Journal* 1975;15:39-52.

فصل ٦

1. Hopkins WA. Patulin in the common cold. IV. Biological properties: extended trial in the common cold. *Lancet* 1943;ii:631-5.

2. Sanders TAB, Woolfe R, Rantzen E. Controlled evaluation of slimming diets: use of television for recruitment. *Lancet* 1990;336:918-20.
3. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, *et al.* When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007;334: 349-51.
4. Pocock SJ. Randomised clinical trials. *BMJ* 1977;1:1661.
5. Balfour TG. Quoted in West C (1854). *Lectures on the Diseases of Infancy and Childhood*. London: Longman, Brown, Green and Longmans, p600.
6. King G, Gakidou E, Imai K, *et al.* Public policy for the poor? A randomized assessment of the Mexican universal health insurance programme. *Lancet* 2009;373:1447-54.
7. Peto J, Eden OB, Lilleyman J, *et al.* Improvement in treatments for children with acute lymphoblastic leukaemia: The Medical Research Council UKALL Trials, 1972-84. *Lancet* 1986;i:408-11.
8. 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.
9. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, *et al.* A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine* 2002;347:81-8.
10. Venning GR. Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions: the problem of false alarms. *BMJ* 1982;284:249-54.
11. McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, *et al* on behalf of the Yellow Card Collaborative. Adverse drug reaction reporting in the UK: a retrospective observational comparison of Yellow Card reports submitted by patients and healthcare professionals. *Drug Safety* 2010;33:775-88.
12. Kocher T. Ueber Kropfexstirpation und ihre Folgen. *Archiv fur Klinische Chirurgie* 1883;29:254-337.
13. Silverman WA, Andersen DH, Blanc WA, *et al.* A difference in mortality rate and incidence of kernicterus among premature infants allotted to two prophylactic regimens. *Pediatrics* 1956;18:614-25.
14. Zhang J, Ding E, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2006;296:1619-21.
15. Vandembroucke JP, Psaty BM. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects. *JAMA* 2008;300:2417-9.
16. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.

فصل ۷

1. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of

- individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
2. CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomized placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957-9.
 3. CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
 4. Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, *et al* and the NeOProm Collaborative Group. NeOProm: Neonatal Oxygenation Prospective Metaanalysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatrics* 2011; 11:6.

فصل ٨

1. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS- 2. *Lancet* 1988;332:349-60.
2. 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.
3. Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organisation. James Lind Library 2010 (www.jameslindlibrary.org).
4. Cowley AJ, Skene A, Stainer K, *et al*. The effect of lorcaïnide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *International Journal of Cardiology* 1993;40:161-6.
5. Moore T. *Deadly Medicine*. New York: Simon and Schuster, 1995.
6. Stjernsward J. Decreased survival related to irradiation postoperatively in early operable breast cancer. *Lancet* 1974;ii:1285-6.
7. Stjernsward J. Meta-analysis as a manifestation of ‘bondfornuft’ (‘peasant sense’). JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation 2009 (www.jameslindlibrary.org).
8. Fugh-Berman AJ. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold “HRT”. *PLoS Medicine* 2010;7(9):e1000335.
9. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, *et al*. Selective serotonin-reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
10. Spielmans GI, Biehn TL, Sawrey DL. A case study of salami slicing: pooled analysis of duloxetine for depression. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2010;79:97-106.

11. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, *et al.* A comparison of results of metaanalysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *JAMA* 1992;268:240-8.
12. Natanson C, Kern SJ, Lurie P, *et al.* Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis. *JAMA* 2008;299(19):2304-12.
13. Chalmers I. TGN1412 and *The Lancet's* solicitation of reports of phase 1 trials. *Lancet* 2006;368:2206-7.
14. Jack A. Call to release human drug trial data. *Financial Times*, 8 August 2006.
15. Kenter MJH, Cohen AF. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *Lancet* 2006;368:1387-91.
16. McLellan F. 1966 and all that – when is a literature search done? *Lancet* 2001;358:646.
17. Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art. No.: CD001928.
18. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, *et al.* Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.
19. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, *et al.* 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Annals of Neurology* 2006;59:467-77.
20. CRASH trial collaborators. Final results of MRC CRASH, a randomized placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury – outcomes at 6 months. *Lancet* 2005;365:1957-9.

فصل ۹

1. Emanuel EJ, Menikoff J. Reforming the regulations governing research with human subjects. *New England Journal of Medicine* 2011;10.1056/NEJMs1106942.NEJM.org.
2. Chalmers 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.
3. Fallowfield L, Jenkins V, Farewell V, *et al.* Efficacy of a Cancer Research UK communicating skills training model for oncologists: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:650-6.
4. Chalmers I. Regulation of therapeutic research is compromising the interests of patients. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 2007;21:395-404.
5. Roberts I, Prieto-Marino D, Shakur H, *et al.* Effect of consent rituals on mortality in emergency care research. *Lancet* 2011;377:1071-2.

فصل ١٠

1. Equator network resource centre for good reporting of health research studies: www.equator-network.org.
2. 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.
3. Cina CS, Clase CM, Haynes RB. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD001081.
4. 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.
5. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD000025.
6. Global Report. UNAIDS report on the Global AIDS epidemic 2010: www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm.
7. Grimwade K, Swingle G. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in adults with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD003108.
8. 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.
9. MRC News Release. Antibiotic drug almost halves AIDS-related death in children. London: MRC, 19 November 2004.
10. World Health Organization and UNICEF. *Co-trimoxazole prophylaxis for HIV-exposed and HIV-infected infants and children: practical approaches to implementation and scale up*. WHO and UNICEF, 2009.
11. Soares K, McGrath J, Adams C. Evidence and tardive dyskinesia. *Lancet* 1996;347:1696-7.
12. Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317:1181-4.
13. 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.
14. Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 1. Art No.: CD001928.
15. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen RD, Luiten PGM, *et al.* Nimodipine in animal model experiments of focal cerebral ischemia: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2433-8.

16. Fergusson D, Glass KC, Hutton B, *et al.* Randomized controlled trials of aprotinin in cardiac surgery: using clinical equipoise to stop the bleeding. *Clinical Trials* 2005;2:218-32.
17. Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet* 2000;355:2037-40.
18. Cream J, Cayton H. New drugs for Alzheimer's disease – a consumer perspective. *CPD Bulletin Old Age Psychiatry* 2001;2:80-2.
19. Cohen CI, D'Onofrio A, Larkin L, *et al.* A comparison of consumer and provider preferences for research on homeless veterans. *Community Mental Health Journal* 1999;35:273-9.
20. 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.
21. Oliver S, Gray J. *A bibliography of research reports about patients', clinicians' and researchers' priorities for new research.* London: James Lind Alliance, December, 2006.
22. 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>.
23. Editorial. Safeguarding participants in controlled trials. *Lancet* 2000;355:1455-63.
24. Fugh-Berman A. The haunting of medical journals: how ghostwriting sold "HRT". *PLoS Medicine* 2010;7(9):e10000335.
25. Heimans L, van Hylckama V, Dekker FW. Are claims of advertisements in medical journals supported by RCTs? *Netherlands Journal of Medicine* 2010;68:46-9.
26. Lexchin J, Bero LA, Djulbeovic B, *et al.* Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-76.
27. Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. *Lancet* 2000;355:1574.
28. Angell M. Is academic medicine for sale? *New England Journal of Medicine* 2000;342:1516-8.
29. 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.
30. Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, *et al.* Reviewing Animal Trials Systematically (RATS) Group. Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ* 2004;328:514-7.
31. Weatherall D. The quiet art revisited. *Lancet* 2011;377:1912-13.

32. Pirmohamed M. Cited in Mayor S. Fitting the drug to the patient. *BMJ* 2007;334:452-3.
33. Editorial. The human genome at ten. *Nature* 2010;464:649-50.
34. 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.
35. The Psoriasis Association: www.psoriasis-association.org.uk.
36. National Psoriasis Association. Statistics about psoriasis: www.psoriasis.org/netcommunity/learn_statistics.
37. 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.

فصل ١١

1. 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 Report* 2004;8(15).
2. NIHR Guy's and St. Thomas' and King's College London's Biomedical Research Centre. *Involving users in the research process: a 'how to' guide for researchers*. Version 1, April 2010. Available from: www.biomedicalresearchcentre.org.
3. Cartwright J, Crowe S. *Patient and public involvement toolkit*. London: Wiley-Blackwell and BMJI Books, 2011.
4. European Science Foundation/EMRC. *Implementation of medical research in clinical practice – a growing challenge*. Strasbourg: ESF, 2011.
5. Hanley B, Truesdale A, King A, *et al.* Involving consumers in designing, conducting, and interpreting randomised controlled trials: questionnaire survey. *BMJ* 2001;322:519-23.
6. Koops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415-7.
7. Staley K. *Exploring impact: public involvement in NHS, public health and social care research*. Eastleigh: INVOLVE, 2009. Available from: www.invo.org.uk.
8. Petit-Zeman S, Firkins L, Scadding JW. The James Lind Alliance: tackling research mismatches. *Lancet* 2010;376:667-9.
9. Patient Partner Project. An EU programme 'Identifying the needs for patients partnering in clinical research': www.patientpartner-europe.eu.
10. 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.

11. Dixon-Woods M, Agarwal S, Young B *et al*. Integrative approaches to qualitative and quantitative evidence. NHS Health Development Agency, 2004.
12. Kushner R. *Breast cancer: a personal history and an investigative report*. New York: Harcourt Brace Jovanovitch, 1975.
13. Lerner BH. *The breast cancer wars: hope, fear, and the pursuit of a cure in twentieth-century America*. New York: Oxford University Press, 2003.
14. Institute of Medical Ethics Working Party on the ethical implications of AIDS: AIDS, ethics, and clinical trials. *BMJ* 1992;305:699-701.
15. 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.
16. Concorde Coordinating Committee. Concorde: MRC/ANRS randomized double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet* 1994;343:871-81.
17. Perhudoff K, Alves TL. *Patient and consumer organisations at the European Medicines Agency: financial disclosure and transparency*. Amsterdam: Health Action International, 2010. Available from www.haieurope.org.
18. Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations. *BMJ* 2003;326:1208-10.
19. Consumers' Association. Who's injecting the cash? *Which?* 2003, April, pp24-25.
20. Kooops L, Lindley RI. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: consumer involvement in design of new randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:415-7.
21. Donovan J, Mills N, Smith M, *et al* for the ProtecT Study Group. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766-70.

فصل ۱۲

1. Edwards A, Elwyn G, Atwell C, *et al*. 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.
2. Farrell C, ed. *Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme*. London: Department of Health

- Publications, April 2004. Available from: www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332.
3. Adapted from Marshall T. Prevention of cardiovascular disease. Risk and benefit calculator. Available from: www.haps.bham.ac.uk/publichealth/cardiovascular/index.shtml.
 4. Evans I, Thornton H. Transparency in numbers: the dangers of statistical illiteracy. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2009;102:354-6.
 5. Irwig L, Irwig J, Trevena L, et al. *Smart health choices: making sense of health advice*. London: Hammersmith Press, 2008.
 6. Salzburg Global Seminar website: www.salzburgglobal.org.
 7. Salzburg statement on shared decision making: Salzburg Global Seminar. *BMJ* 2011;342:d1745. Available from: www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full.

فصل ١٣

1. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;374:86-89.
2. Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al; CRASH trial collaborators. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2004;364:1321-8.
3. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998;317:235-40.
4. Finfer 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.
5. Edwards A, Elwyn G, Atwell C, et al. 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.
6. Farrell C, ed. *Patient and public involvement in health: The evidence for policy implementation. A summary of the results of the Health in Partnership research programme*. London: Department of Health Publications, April 2004. Available from: www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4082332.
7. Donovan J, Mills N, Smith M, et al for the ProtecT Study Group. Quality improvement report: improving design and conduct of randomised trials

- by embedding them in qualitative research: ProtecT (prostate testing for cancer and treatment) study. *BMJ* 2002;325:766-70.
8. Dickersin K, Chalmers I. Recognising, investigating and dealing with incomplete and biased reporting of clinical research: from Francis Bacon to the World Health Organization. James Lind Library, 2010 (www.jameslindlibrary.org).
 9. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, *et al.* Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA* 2004;291:2457-65.
 10. Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet* 2005;365:1159-62.
 11. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008;336:1472-4.
 12. Clarke M, Hopewell S, Chalmers I. Clinical trials should begin and end with systematic reviews of relevant evidence: 12 years and waiting. *Lancet* 2010;376:20-21.

منابعی برای مطالعه بیشتر

Websites

Testing Treatments Interactive

www.testingtreatments.org is where you will find a free electronic version of the second edition of *Testing Treatments*, and where translations and other material will be added over the coming years. Translations of the first edition of *Testing Treatments* are available at the site in Arabic, Chinese, German, Italian, Polish and Spanish.

James Lind Library

www.jameslindlibrary.org

Cochrane Collaboration

www.cochrane.org

NHS Choices

www.nhs.uk (enter 'research' in search window)

UK Clinical Research Collaboration

www.ukcrc.org

Healthtalkonline

www.healthtalkonline.org

US National Cancer Institute

Educational material about clinical trials

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

Books

Ben Goldacre. *Bad science*. London: Harper Perennial, 2009.

Bengt D Furberg, Curt D Furberg. *Evaluating clinical research: all that glitters is not gold*. 2nd edition. New York: Springer, 2007.

Steven Woloshin, Lisa Schwartz, Gilbert Welch. *Know your chances: understanding health statistics*. Berkeley: University of California Press, 2008. Available free at www.jameslindlibrary.org.

Les Irwig, Judy Irwig, Lyndal Trevena, Melissa Sweet. *Smart health choices: making sense of health advice*. London: Hammersmith Press,

2008. Available free at www.jameslindlibrary.org.

183

ADDITIONAL RESOURCES

Trish Greenhalgh. *How to read a paper: the basics of evidence-based medicine*. 4th edition. Oxford and London: Wiley-Blackwell and BMJ Books, 2010.

H Gilbert Welch, Lisa M. Schwartz, Steven Woloshin. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston: Beacon Press, 2011.

DO YOU WANT INFORMATION ABOUT WHAT IS KNOWN ABOUT THE EFFECTS OF TREATMENTS?

Cochrane Library

www.thecochranelibrary.com

NHS Evidence

www.evidence.nhs.uk

Informed Health Online

www.informedhealthonline.org

PubMed Health

www.pubmed.gov/health

DO YOU WANT INFORMATION ABOUT WHAT ISN'T KNOWN ABOUT THE EFFECTS OF TREATMENTS?

UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments (UK DUETs) www.evidence.nhs.uk

DO YOU WANT INFORMATION ABOUT CURRENT RESEARCH ADDRESSING UNCERTAINTIES ABOUT THE EFFECTS OF TREATMENTS?

WHO International Clinical Trials Registry Platform

www.who.int/trialsearch

US National Institutes of Health Clinical Trials Registry

www.clinicaltrials.gov

EU Clinical Trials Register

<https://www.clinicaltrialsregister.eu>

Australian Cancer Trials

www.australiancancertrials.gov.au

DO YOU WANT TO BECOME INVOLVED IN IMPROVING THE RELEVANCE AND QUALITY OF RESEARCH ON THE EFFECTS OF TREATMENTS?

James Lind Alliance

www.lindalliance.org

Promotes working partnerships between patients and clinicians to identify and prioritize important uncertainties about the effects of treatments.

184

TESTING TREATMENTS

National Institute for Health Research

NIHR Health Technology Assessment

www.nchta.org

Actively involves service-users in all stages of its work.

NIHR Clinical Research Network Coordinating Centre

www.crncc.nihr.ac.uk/ppi

Keen to involve patients, carers, and the public in volunteering for clinical studies and getting actively involved as researchers.

Cochrane Consumer Network

www.consumers.cochrane.org

Promotes patient input to systematic reviews of treatments prepared by the Cochrane Collaboration.

UK Clinical Research Network

www.ukcrn.org.uk

DO YOU WANT TRAINING IN ASSESSING RESEARCH?

Critical Appraisal Skills Programme

www.casp-uk.net

Organizes workshops and other resources to help individuals to develop the skills to find and make sense of research evidence.

US Cochrane Center

Understanding Evidence-based Healthcare: A Foundation for Action

<http://us.cochrane.org/understanding-evidence-based-healthcarefoundation-action>

A web course designed to help individuals understand the fundamentals of evidence-based healthcare concepts and skills.

DO YOU WANT TO KNOW MORE ABOUT SHARED DECISION-MAKING?

The Foundation for Informed Medical Decision Making

www.informedmedicaldecisions.org

Dartmouth-Hitchcock Medical Center:

Center for Shared Decision Making

http://patients.dartmouth-hitchcock.org/shared_decision_making.html

Salzburg Statement

www.bmj.com/content/342/bmj.d1745.full

www.salzburgglobal.org

DO YOU WANT TO LEARN ABOUT SYSTEMATIC REVIEWS OF ANIMAL RESEARCH?

www.sabre.org.uk

www.camarades.info