

فصل ۱۰

پژوهش خوب، بد و غیر ضروری

در فصل‌های پیش تأکید کردیم که چرا آزمون‌های درمانی باید به درستی 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؛ 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. به منظور مقایسه جراحی با بهترین درمان غیرجراحی موجود، دو کارآزمایی با طراحی خوب - یکی در اروپا و دیگری در آمریکای شمالی - روی بیماران 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 باریک شدن شریان کاروتید بستگی دارد. بیماران با تنگی به نسبت جزئی و در نهایت 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 در حال 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 می‌شود - مبتلا به فشارخون بالا هستند و در ادرار آن‌ها پروتئین وجود دارد.

در سال ۱۹۹۵ میلادی (۱۳۷۴ شمسی) مشخص شد، تزریق سولفات منیزیم که دارویی ساده و ارزان است، می‌تواند از عود تشنج در زنان مبتلا به اکلامپسی جلوگیری کند. مطالعه‌ی 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 می‌کند؛ بنابراین پژوهشگران می‌دانستند پی بردن به این نکته مهم است که آیا سولفات منیزیم می‌تواند 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 مراقبت‌های پزشکی معمول، سولفات منیزیم تزریقی و نیمی دیگر هم دارونما دریافت کردند. در کارآزمایی ماگی نتایج واضح و متقاعدکننده‌ای به دست آمد. این مطالعه نشان داد سولفات منیزیم احتمال وقوع تشنج‌ها را به بیش از نصف کاهش داده است. علاوه بر این، اگرچه این درمان به ظاهر خطر مرگ نوزاد را کاهش نمی‌دهد، اما می‌تواند سبب کاهش خطر مرگ مادر شود. به نظر نمی‌رسید 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 به‌طور 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)، شرکت‌کننده 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 به صورت 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 بستری شدن 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 به سرعت 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 عارضه جانبی استفاده طولانی مدت از داروهایی به نام نورولپتیک‌ها (ضد روان‌پریشی‌ها) است که برای اختلالات روان پزشکی، 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 پف کرده 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 دهه 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 تصادفی‌سازی شده 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 ارائه نتایج قابل اعتماد نبود. در سایر کارآزمایی‌ها، دوره درمانی آن قدر کوتاه بود که معنایی از آن برداشت نمی‌شد.^{۱۲}

اعضای همان گروه پژوهشی به بررسی جامع محتوا و کیفیت کارآزمایی‌های تصادفی‌شده 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 دهه ۱۹۹۰ میلادی (و در عصر حاضر نیز) بیشتر داروها برای بیماران در بیمارستان آزمایش می‌شود؛ از این رو 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 مقایسهٔ 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 نمونهٔ 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 حوزهٔ 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 اولیهٔ به‌کارگیری بی‌حسی اپیدورال حین زایمان طبیعی جهت کاهش درد مادر مشخص می‌شود. در دههٔ ۱۹۹۰ میلادی (۱۳۷۰ شمسی)، پژوهشگران تجربه‌های خود را با کارآزمایی‌های کنترل‌شده دربارهٔ 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 همهٔ کارآزمایی‌ها به‌استثنای دو کارآزمایی، هیچ مقایسه‌ای دربارهٔ 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 تهدیدکننده حیات، مانند سندرم دیسترس تنفسی قرار بگیرند. تا اوایل دهه 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.

سکته مغزی

مثال دیگری از پژوهش غیرضروری - به این دلیل که نتایج مطالعات قبلی با هم گردآوری و تحلیل نشده بودند - به درمان سکته 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 سکته مغزی وجود داشته باشد، احتمال ناتوانی این بیماران باید کاهش یابد. از دهه ۱۹۸۰ میلادی (۱۳۶۰ شمسی)، پس از آنکه این دارو در برخی آزمون‌های حیوانی نتایج امیدوارکننده‌ای داشت، در بیماران مبتلا به سکته 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 جمع‌آوری‌شده 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 گردآوری‌شده 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. نه تنها 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 پرسشی 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 قابل‌ملاحظه‌ای 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 می‌کند

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 - به‌اصطلاح 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 ارزان قیمت 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 پزشکانی ندارد که به ثبت نام 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 به جای 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 ارزان قیمت‌تر 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 به احتمال 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 داروهای 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 به ندرت 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.

آزمودن 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؟»

پژوهش خوب، بد و غیرضروری ♦ ۱۶۵

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 به روزرسانی‌شده 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.