

# ارزشیابی نقادانه کار آزمای‌های بالینی

دکتر محسن رضاییان

گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

## ■ مقدمه

عوارض ناشی از یک بیماری خاص با یک داروی موجود و یا یک دارونما (placebo) مورد بررسی قرار می‌گیرد. بنابراین، محدوده تمرکز این دسته از کار آزمای‌های بر روی تعداد نسبتاً محدودی از افراد بیمار می‌باشد.

۲ - کار آزمای‌های میدانی (field trials) که در جهت انجام یک مداخله به منظور پیشگیری از بروز یک بیماری در افراد سالم به کار می‌رود. مثال بارز این قبیل کار آزمای‌ها به آزمایش میزان کار آیی یک واکسن جدید بازمی‌گردد، که بر خلاف کار آزمای‌ها دسته قبلی بر روی تعداد نسبتاً زیادی از افراد سالم صورت می‌پذیرد.

مطالعات تجربی در دانش اپیدمیولوژی، معمولاً با عنوان کار آزمای (trial) معرفی می‌گردند، که مشتق از واژه انگلیسی - فرانسوی trier به معنای تلاش کردن می‌باشد. بنابراین، مراد از کاربرد واژه کار آزمای، آزمایش میزان کار آیی یک تجربه یا مداخله جدید می‌باشد، که معمولاً در سه دسته بزرگ زیرین جای می‌گیرد:

۱ - کار آزمای‌های بالینی (clinical trials) که در جهت درمان افراد بیمار به کار می‌روند. در این دسته از کار آزمای‌ها، میزان تاثیر یک داروی جدید در درمان یک بیماری خاص و یا تسکین

۳ - کارآزمایی‌های مداخلات اجتماعی (community intervention trials) که در این دسته از کارآزمایی‌ها، میزان کارایی و تاثیر یک مداخله در پیشگیری از یک بیماری در سطح یک اجتماع صورت می‌پذیرد. اضافه کردن فلوراید به آشامیدنی یک جامعه و بررسی میزان پوسیدگی دندان در سطح جامعه در قبل و بعد از انجام مداخله و مقایسه آن با میزان پوسیدگی در جامعه کنترل که به آب آشامیدنی آن فلوراید اضافه نشده است را می‌توان به عنوان نمونه ذکر کرد.

از آن جایی که در روند تایید هر دارو، انجام کارآزمایی‌های بالینی ضروری است، بنابراین برای کسانی که با کاربرد داروها سروکار دارند، آگاهی از چگونگی صحت کارآزمایی‌های به عمل آمده شایان توجه خاصی می‌باشد. بررسی صحت انواع مطالعات اپیدمیولوژیک و از جمله کارآزمایی‌های بالینی را می‌توان با بهره‌گیری از شیوه نوین ارزشیابی نقادانه (critical appraisal) جامعه عمل پوشاند.

ارزشیابی نقادانه فرآیندی در جهت مرور یک مطالعه به منظور یافتن اطلاعات با ارزش موجود در آن می‌باشد. این شیوه نوین که در سال‌های پایانی هزاره گذشته مطرح گردید، بلافاصله چنان جای خود را در علوم بهداشتی باز نمود که امروزه سرفصلی مجزا به آموزش این مهارت در میان دروس اغلب دانشکده‌های علوم بهداشتی و از جمله دانشکده‌های بهداشت، پزشکی، داروسازی، پرستاری، مامایی و ...، اختصاص داده شده است. رشد روز افزون در چاپ و انتشار مقالات و کتبی که به آموزش شیوه ارزشیابی نقادانه نیز پرداخته‌اند،

دلیل دیگری بر اهمیت آن می‌باشد. بنابراین، مقاله حاضر با هدف ایجاد آشنایی اولیه متخصصان علوم درمانی با چگونگی ارزشیابی نقادانه کارآزمایی‌های بالینی و بر اساس یکی از بهترین کتب نوشته شده در این زمینه (منبع شماره ۳) به رشته تحریر درآمده است.

### ■ ارزشیابی کارآزمایی بالینی

برای انجام ارزشیابی نقادانه هر مطالعه، در مرحله نخست نیازمند به طرح سئوالات متعددی پیرامون چگونگی انجام مطالعه می‌باشد. در مرحله بعد، براساس آن که یک مطالعه چطور به سئوالات مطرح شده پاسخ دهد، صحت آن را مورد ارزشیابی قرار می‌دهد. همان‌طور که ذکر گردید، کارآزمایی‌های بالینی شیوه‌یی برای ارزشیابی میزان کارایی یک درمان مشخص است. در اصل، این قبیل مطالعات به مقایسه یک شیوه درمانی با شیوه دیگر پرداخته تا مشخص نمایند، کدامیک از آن دو بهتر می‌باشند. اساسی‌ترین شرط یک کارآزمایی بالینی مقایسه عادلانه بین دو گروه می‌باشد. از همین رو، اغلب سئوالات مربوط به ارزشیابی نقادانه این قبیل مطالعات بر روی دلایل مهمی متمرکز است که می‌تواند مقایسه عادلانه در بین دو گروه را تحت تاثیر خود قرار دهد. دوازده مورد از مهمترین این سئوالات عبارتند از:

۱ - آیا روش‌های درمانی به شیوه تصادفی تخصیص یافته است؟

جهت انجام یک مقایسه عادلانه، دو درمان مورد بررسی باید به گروه مشابهی از بیماران تجویز

قرارهای بعدی خود شرکت ننمایند. درمان دیگر که تاثیر کمتری داشته ممکن است باعث شود که بیماران به دلیل شدت بیماری خود قادر به شرکت در مطالعه نباشند. پی بردن به دلیل این امر که چرا پاره‌یی از بیماران در طول مطالعه حذف می‌شوند تقریباً غیرممکن است. با این وجود، زمانی شک و تردید در خصوص عادلانه بودن مقایسه ایجاد می‌گردد که تعداد قابل توجه از افرادی که مورد تخصیص تصادفی قرار گرفته بودند، قادر به شرکت در مطالعه نباشند. این شک زمانی قویتر می‌گردد که تعداد بیشتری از افراد یک گروه در مقایسه با گروه دیگر از مطالعه خارج شوند.

۳- آیا پی‌آمد مطالعه با روش کورسازی مورد ارزیابی قرار گرفته است؟

زمانی که قضاوت بالینی در خصوص ارزیابی پیامد درمان مورد نیاز است، این امکان وجود دارد که نظرات شخصی افراد اعمال گردد. محقق علاقمند به درمان جدید ممکن است به‌طور ناخودآگاه نتایج بهتری را برای بیمارانی که این درمان را دریافت می‌نمایند، ثبت کند. پژوهشگر دیگری که از این تورش (bias) آگاه شده است ممکن است برای جبران این خطا نسبت به ثبت نتایج بهتر برای گروه دیگر اقدام نماید. بهترین راه به منظور جلوگیری از ایجاد این گونه خطاها این است که کسانی که نتایج درمان را ارزیابی می‌کنند، اطلاعی در خصوص درمانی که هر بیمار دریافت می‌کند، نداشته باشند.

۴- آیا شیوه انتخاب بیماران می‌توانسته بر روی میزان تاثیر درمان موثر باشد؟

گردد. بهترین راه رسیدن به این مهم، تخصیص تصادفی بیماران به هر یک از این گروه‌ها می‌باشد. به منظور اجتناب از بروز هر گونه خطای انسانی، این فرآیند را می‌توان بر پایه تولید رایانه‌یی اعداد تصادفی انجام داد. اگر شیوه تقسیم تصادفی مورد استفاده قرار نگیرد، این احتمال وجود دارد که بیماران تخصیص یافته به هر یک از گروه‌ها به‌طور نظام‌یافته‌یی با یکدیگر متفاوت باشند. واژه نیمه‌تصادفی (quasi-randomized) یک هشدار است، چرا که کاربرد آن بدین معنی است که بیماران بر پایه روشی که برای پژوهشگر راحت‌تر بوده به دو گروه درمانی تخصیص یافته‌اند (مثلاً با بهره‌گیری از روزهای هفته). چنین تقسیمی می‌تواند باعث ایجاد اختلاف نامحسوس بین دو گروه گردد.

۲- آیا تمامی بیماران مورد نظر قرار گرفته‌اند؟

ممکن است در کارآزمایی‌های بالینی ارتباط با بیمار به دلایل مختلفی قطع گردد. یکی از مسایل مورد توجه در این قبیل مطالعات این خواهد بود که آیا آن دسته از بیمارانی که از مطالعه خارج شده‌اند، دارای ویژگی‌های خاصی می‌باشند. برای مثال، ممکن است که بیماران به دلیل بیماری شدید خود قادر به مراجعه به موقع به درمانگاه مورد نظر نبوده‌اند. همچنین ممکن است که آن‌ها کاملاً از بیماری مورد نظر بهبودی حاصل نموده و دیگر نیازی به مراجعه نداشته‌اند. اگر یکی از درمان‌های مورد بررسی واقعاً در درمان بیماران موثر بوده باشد ممکن است کسانی که از درمان بهره برده‌اند، در

برای اینکه قادر به ارزیابی تاثیر نتایج یک درمان باشیم، باید از مشخصات بیماران تحت درمان اطلاع کامل حاصل نماییم. ممکن است که یک درمان برای گروهی از بیماران بدحالی که تحت نظر یک پزشک متخصص قرار دارند کاملاً موثر باشد، اما همین درمان تاثیر کمی بر روی بیمارانی داشته باشد که مبتلا به نوع خفیف‌تر بیماری بوده و تحت نظر یک پزشک عمومی قرار دارند. از همین رو اطلاعات زیر در خصوص بیماران تحت مطالعه باید ارایه گردد:

■ محلی که بیماران از آنجا انتخاب شده‌اند (جامعه، بیمارستان، درمانگاه‌های تخصصی)

■ معیارهای تشخیصی جهت ورود بیماران به مطالعه  
 ■ شرح عواملی که منجر به خروج بیماران از مطالعه گردیده‌اند (برای مثال، بیمارانی که نمی‌توانند از داروی مورد نظر استفاده کنند).

■ شرحی از شدت بیماری و طول مدت ابتلا به بیماری در ابتدای ورود به مطالعه

با در اختیار داشتن این اطلاعات، خواننده مقاله می‌تواند در خصوص میزان تعمیم نتایج به موقعیت‌های دیگر اظهار نظر کند. به ویژه براساس این اطلاعات است که خواننده می‌تواند در خصوص کاربرد روش درمانی مورد نظر بر روی بیماران خود تصمیم مقتضی اتخاذ نماید.

۵ - تقسیم تصادفی چگونه به مرحله اجرا درآمده است؟

شیوه تقسیم تصادفی بیماران به دو گروه باید به گونه‌ای سازمان‌دهی گردد که احتمالاً در خصوص فاش شدن رمز تقسیم وجود داشته باشد. بنابراین،

شیوه تقسیم تصادفی در مقاله بایستی به خوبی شرح داده شده باشد. در گذشته، اغلب اوقات رمز تقسیم در پاکت‌های لاک و مهر شده نگهداری می‌شد ولی امروزه رمز را در یک اداره مرکزی نگهداری می‌نمایند. زمانی که یک بیمار وارد مطالعه می‌شود محقق می‌تواند با برقراری تماس تلفنی با مرکز کارآزمایی، نسبت به تخصیص کد مناسب اقدام نماید. برای مثال، در یک کارآزمایی دارویی ممکن است دو درمان مورد استفاده از بسته بندی یکسانی برخوردار بوده تنها با حروف الف و ب شناخته شوند. حال اگر محقق به دفتر مرکز کارآزمایی تلفن نماید آن‌ها مشخص خواهند نمود که بیمار مورد نظر از کدام بسته دارویی باید استفاده نماید و این روش سبب خواهد شد که هویت داروی بیمار مکتوم باقی بماند.

۶ - آیا ابهاماتی در توصیف درمان و روش درمان وجود دارد؟

برای این که بتوان روش درمانی آزمایش شده در یک کارآزمایی بالینی را در یک عمل به‌کاربرد، باید شیوه کاربرد این روش در مقاله به دقت توصیف شده باشد. اگر چنانچه اطلاعات ضروری در این خصوص ارایه نشده باشند، کاربرد موفقیت آمیز درمان برای دیگران مشکل خواهد بود. به علاوه، اگر چنانچه محقق جزئیات را به دقت محاسبه نکرده باشد، این امکان وجود دارد که درمان به شیوه‌ی مناسب برای همه بیماران تجویز نگردیده باشد. در صورت اتفاق چنین رویدادی اندازه واقعی تاثیر درمان مورد نظر، می‌تواند کمتر از مقدار به دست آمده باشد.

۷ - آیا عدم کاربرد روش کورسازی می‌تواند سبب ایجاد تورش گردد؟

اگر رژیم درمانی بیماران قابل تشخیص باشد، تورش‌های متعددی می‌تواند در مطالعه ایجاد گردد. بنابراین، بهتر است که هم بیماران، هم پزشکان و هم آمارشناسان از تقسیم بیماران به گروه‌های درمانی اطلاعی نداشته باشند. بیمارانی که اعتقاد دارند تحت درمان با داروی گران قیمتی قرار گرفته‌اند، ممکن است وضعیت خود را بهتر از آنچه که هست گزارش نمایند. هر چند که مکانیسم اثر این واقعه کاملاً شناخته شده نیست، اما شواهدی وجود دارد که این قبیل بیماران ممکن است واقعاً سودمندی بالینی را تجربه نمایند.

مدیریت بیماران توسط پزشکان نیز ممکن است تحت تاثیر شناخت آن‌ها از تقسیم بیماران به رژیم‌های درمانی قرار بگیرد. اگر پزشکان معتقد باشند که یکی از درمانها کارآیی کمتری دارد، ممکن است بیمارانی را که با این روش درمان می‌شوند از مراقبت و توجه بیشتری برخوردار نمایند تا جبران کارآیی کمتر آن دارو را نموده باشند. اگر شناخت گروه درمانی بتواند بر روی شیوه مدیریت بیماران موثر باشد، ممکن است منجر به بروز تورش گردد.

همچنین، اگر آمار شناسان بدانند که هر گروه از بیماران از چه رژیم درمانی استفاده می‌نمایند، ممکن است در تجزیه و تحلیل‌های خود وسوسه شده تا به دنبال شواهدی بگردند که منجر به حمایت از درمان مورد نظرشان گردد. در این صورت، آن‌ها ممکن است تفاوت‌های پنهانی را که می‌تواند به

زیان درمان مورد نظرشان تمام گردد، مورد اعتنا قرار نداده و تنها شواهدی را گزارش نمایند که در جهت تایید درمان مورد نظرشان می‌باشد.

۸ - آیا پی آمد مورد مطالعه از نظر بالینی قابل قبول بوده است؟

تصمیم‌گیری درباره میزان تاثیر یک درمان همیشه به راحتی صورت نمی‌پذیرد. برای پاره‌یی از بیماری‌ها ممکن است ملاک سنجش مشخصی وجود داشته باشد. برای مثال، در خصوص سرطان‌ها می‌توان از مدت بقای فرد استفاده نمود. برای سایر بیماری‌ها، مانند روماتیسم نمی‌توان از ملاک سنجش مشخصی نظیر زمان بقا استفاده نمود. در مقابل معیارهای دیگری نظیر سطوح فعالیت بیماری، دامنه حرکت فیزیکی مرتبط با بیماری، یا کیفیت زندگی را می‌توان مورد استفاده قرار داد. بنابراین، همواره پرسش این نکته که آیا معیار مورد نظر گرفته شده می‌تواند بهترین معیار موجود در ارزیابی مدیریت بیماری باشد، از اهمیت شایان توجهی برخوردار است. در بالاترین حد خود، یک درمان می‌تواند باعث بهبود یک جنبه از بیماری (نظیر سطح نشانه‌ها و یا رضایت‌مندی بیمار) گردیده و در عین حال، باعث بدتر شدن جنبه‌های دیگر بیماری (مثلاً ایجاد وخامت بیشتر و یا حتی مرگ) گردد. به ویژه به معیارهای کوتاه مدت (نظیر وضعیت بیمار در دو هفتگی) باید با دیده شک و تردید نگریست.

زمانی که اندازه گیری چندین پی آمد مورد استفاده قرار می‌گیرد، بهتر است که از همان ابتدا یکی از آن‌ها را به‌عنوان مهم‌ترین پی آمد مورد

استفاده جهت قضاوت کارآیی درمان مشخص نمود. انجام چنین کاری باعث محافظت مطالعه از تجزیه و تحلیل‌های متعدد و انتخاب یکی از پی‌آمدها که از نظر آماری بهترین نتیجه (حتی به صورت کاذب) را به همراه داشته، خواهد شد. در چنین حالتی ممکن است نتایج مربوط به سایر پی‌آمدها از قلم بیفتند.

۹- آیا گروه‌های مورد مطالعه در ابتدای بررسی قابل مقایسه با یکدیگر بوده‌اند؟

تخصیص تصادفی به منظور حفاظت مطالعه علیه تورش در تقسیم بیماران به گروه‌های درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. با این وجود، باید توجه داشت که حتی کاربرد این روش به معنای تضمین یکسان بودن دو گروه در شروع مطالعه نمی‌باشد. این احتمال وجود دارد که تنها بر پایه شانس، افرادی که بیماری در آن‌ها وخیم‌تر می‌باشد، در یک گروه قرار بگیرد. از همین رو، بهتر است که دو گروه در ابتدای مطالعه از جهت میزان شباهت‌هایشان با یکدیگر مورد ارزیابی قرار بگیرد. این ارزیابی باید بر روی موضوعاتی متمرکز گردد که بیشترین ارتباط با پیش‌آگهی و پی‌آمد بیماری را دارند. برای مثال، فرض نمایید که یک داروی ضد فشار خون در حال آزمایش است و میزان کارآیی این دارو بر اساس تعداد بیمارانی که دچار سکتة یا حمله قلبی می‌گردند، اندازه‌گیری می‌شوند. سن، جنس، کلسترول سرم و استعمال دخانیات عوامل خطر عمده این قبیل بیماری‌ها بوده و بنابراین، بسیار مهم است که دو گروه مورد نظر از ابتدای کارآزمایی و در خصوص این عوامل خطر، مشابه باشند.

اگر تفاوت‌هایی در خصوص عوامل مهم در ابتدای مطالعه وجود داشته باشد، بدین معنی نیست که کل نتایج مطالعه را باید زیر سؤال برد. روش‌های تجزیه و تحلیل آماری که به دقت به مرحله اجرا درآیند می‌توانند تاثیر این اختلاف‌ها را مورد سنجش قرار دهند. بنابراین، زمانی که بین دو گروه در ابتدای مطالعه اختلافاتی وجود دارد، سؤال مهم این است که آیا این اختلافات در تجزیه و تحلیل‌ها مورد نظر قرار گرفته‌اند یا خیر؟

۱۰- آیا هرگونه انحرافی از درمان برنامه‌ریزی شده گزارش شده است؟

عوامل متعددی وجود دارند که می‌توانند اجرای بدون دغدغه یک کارآزمایی را تحت تاثیر خود قرار دهند. بیماران ممکن است از پیروی رژیم درمانی سر باز زنند. آن‌ها ممکن است رژیم درمانی خود را به علت تاثیرات جانبی آن، یا نگرانی پیرامون بدتر شدن وضعیتشان قطع نمایند. آن‌ها ممکن است از یک روش درمانی به روش درمانی دیگر روی آورده و یا علاوه بر درمان‌های مورد بررسی از روش‌های درمانی دیگری نیز استفاده نمایند. اگر هر یکی از این اتفاقات در یک گروه بیشتر از گروه دیگر رخ داده باشد، نمی‌توان مقایسه عادلانه‌یی بین این دو گروه انجام داد. مدیریت متفاوت یک گروه در مقایسه با گروه دیگر می‌تواند نتایج متفاوتی در پی‌آمد ایجاد کند که ربطی به درمان مورد استفاده نداشته باشد. کارآزمایی‌های خوب تمامی این جزئیات را به‌طور جداگانه برای هر دو گروه گزارش می‌نمایند تا خواننده بتواند ارزیابی دقیقی از تورش‌های بالقوه داشته باشد. مطالعاتی

و در نتیجه، مقایسه به عمل آمده دیگر عادلانه نخواهد بود.

**۱۲ -** آیا تاثیرات جانبی گزارش شده است؟  
درمان‌های زیادی هستند که اثرات جانبی ناخواسته‌یی از خود به جای می‌گذارند. مثلاً آموکسی سیلین می‌تواند باعث ایجاد تهوع و اسهال گردد و یا آمی تریپتیلین می‌تواند اثرات آرام‌بخشی همراه با خشکی دهان ایجاد کند. مسلماً، اعمال جراحی توام با مخاطرات مربوط به خود خواهند بود. بنابراین، اثرات سودمند هر روش درمانی باید در موازنه با اثرات جانبی ناخواسته آن در نظر گرفته شود. اغلب اوقات، یعنی زمانی که تاثیرات درمانی بر عوارض ناخواسته می‌چربند، این موازنه کاملاً هویدا است اما زمانی که دو درمان مشابه مورد مقایسه قرار می‌گیرند، تفاوت در عوارض جانبی آن‌ها ممکن است مهم‌تر از تفاوت در اثر درمانیشان باشد.

که از ذکر جزئیات خودداری می‌نمایند، باعث ایجاد بدگمانی خواهند شد.

**۱۱ -** آیا یافته‌ها با روش نیت درمان (intention to treat) تجزیه و تحلیل شده‌اند؟  
در طول یک کارآزمایی ممکن است که بیماران درمان خود را عوض نموده و یا حتی از یک گروه درمانی به گروه دیگر جابه‌جا شوند. هر اتفاقی که افتاده باشد، بهترین راه حل این است که نتایج مطالعه را براساس تخصیص اولیه بیماران به گروه‌های درمانی انجام داد. توجه به این نکته حایز اهمیت است که آن دسته از بیمارانی که درمان خود را تغییر داده و یا حتی از ادامه شرکت در مطالعه صرف نظر نموده‌اند ممکن است به گونه‌یی نظام یافته از کسانی که در مطالعه باقی مانده و درمان خود را نیز تغییر نداده‌اند، متفاوت باشند. خارج کردن این قبیل افراد از تجزیه و تحلیل‌ها ممکن است باعث ایجاد تفاوت اولیه در بین دو گروه شده

#### منابع

۱. رضاییان م. ارزشیابی نقادانه و بهداشت عمومی مبتنی بر شواهد. در: حاتمی ح. کتاب جامع بهداشت عمومی. جلد سوم. تهران: انتشارات ارجمند؛ ۱۳۸۵: ۲۰۶۱ - ۲۰۵۲.
۲. رضاییان م. مقدمه‌ای بر شیوه ارزشیابی نقادانه در پژوهش‌های مرتبط با سلامت دارو و درمان ۱۳۸۴؛ ۴: ۳۶ - ۳۴.
3. Crombie IK. The Pocket Guide to Critical Appraisal: A Handbook for Health Care Professionals. London. BMJ Publishing Group 1998.
4. Gerstman BB. Epidemiology kept simple. An introduction to classic and modern epidemiology. USA: Willey - Liss, 2003.
5. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. For the Evidence Based Medicine Working Group. Users guides to the medical literature: I. How to get started. J AM Med Assoc 1993; 270 : 2093-5.
6. Greenhalgh T. How to read a paper. Getting your bearings (deciding what paper is about). Br Med J 1998; 315(7102) : 243-6.
7. Elwood M. Critical Appraisal Of Epidemiological Studies and Clitical Trials. New York: Oxford University Press 1998.
8. Greenhalgh T. How to read a paper. London. BMJ Publishing Group 1997.
9. Gordis L. Epidemiology. USA : W.B. Saunders Company, 2004.
10. Timmreck TC. An introduction to Epidemiology. USA : Jones & Bartlett Publishers, 2002 .