

بررسی ابزارهای ارزیابی پی آمد درمان در کارآزمایی های بالینی سندرم روده تحریک پذیر

علی غلامرضایی^۱، کیانوش نعمتی^۲، محمد میناکاری^۳، حامد دقاق زاده^۴، حمید توکلی^۴، محمد حسن امامی^۴

^۱ پژوهشگر، کمیته پژوهش های دانشجویان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

^۲ پژوهشگر، موسسه تحقیقاتی - درمانی پورسینای حکیم، اصفهان، ایران

^۳ پژوهشگر، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

^۴ دانشیار، گروه بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

چکیده

زمینه و هدف

در حال حاضر، ارزیابی اثربخشی درمان در کارآزمایی های بالینی سندرم روده تحریک پذیر (IBS) صرفاً بر پایه تغییرات در شدت علائم و طبق نظر بیمار است. در مطالعه حاضر، سه ابزار ارزیابی پی آمد درمان طی یک کارآزمایی بالینی با هم مقایسه شده اند.

روش بررسی

شصت و سه بیمار مبتلا به IBS که در یک کارآزمایی بالینی درمان شناختی - رفتاری و کنترل شده با پلاسبو به مدت ۱۰ هفته شرکت کردند، وارد مطالعه شدند. در ابتدا و انتهای مطالعه بیماران ابزارهای سنجش کیفیت زندگی (IBS-QOL)، شدت علائم IBS (IBS-SSS)، شدت علائم خارج روده ای (EISSS)، و اضطراب و افسردگی (HADS) را تکمیل کردند. پس از درمان، بیماران به ابزارهای IBS-Adequate Relief (IBS-AR)، و IBS-Global Assessment of Improvement (IBS-GAI) پاسخ دادند و بر اساس هرکدام از ابزارهای IBS-AR، IBS-GAI و IBS-SSS به دو گروه پاسخ و عدم پاسخ به درمان تقسیم شدند. سپس، تغییرات نمره کیفیت زندگی، شدت علائم، علائم خارج روده ای، و اضطراب و افسردگی بین دو گروه مقایسه شد.

یافته ها

چهل و شش بیمار (میانگین سنی ۳۱/۵ ± ۶/۹، ۸۲/۶٪ مونث) مطالعه را به پایان رساندند. پس از مطالعه، نتایج هر ۳ ابزار مذکور با هم ارتباط معناداری داشت (ضریب همبستگی ۰/۶۸۹-۰/۳۸۵ و ۰/۰۵ < p). در مقایسه با IBS-AR و IBS-GAI، تعریف پاسخ به درمان بر اساس ابزار IBS-SSS با کاهش بیشتری در نمره شدت علائم، علائم خارج روده ای، اضطراب و افسردگی و هم چنین با افزایش بیشتری در نمره کیفیت زندگی همراه بود.

نتیجه گیری

در این مطالعه، تعریف پاسخ به درمان بر اساس ابزار IBS-SSS بهتر از سایر ابزارهای ارزیابی پیامد درمان بیانگر تغییرات در شدت علائم، کیفیت زندگی، و عوامل روانشناختی بود. گرچه در حال حاضر IBS-AR به عنوان ابزار استاندارد جهت بررسی اثربخشی درمان پذیرفته شده است، پیشنهاد می شود از ابزار IBS-SSS نیز به طور هم زمان استفاده شود.

کلیدواژه: سندرم روده تحریک پذیر، ارزیابی پی آمد درمان، پیامد اصلی، کارآزمایی بالینی، شدت علائم، کیفیت زندگی

گوارش / دوره ۱۴، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۸، ۲۱۹-۲۲۵

زمینه و هدف

سندرم روده تحریک پذیر* از شایع ترین اختلالات دستگاه گوارش است که با علائم درد یا ناراحتی شکمی همراه با اختلال در دفع و عادات روده و در غیاب بیماری ارگانیک توجیه کننده علائم، تظاهر پیدا می کند. (۱)، شیوع IBS در جوامع غربی بین ۹ تا ۲۲ درصد (۲) و در ایران حدود ۶ درصد گزارش شده

نویسنده مسئول: اصفهان، موسسه تحقیقاتی - درمانی پورسینای حکیم،

صندوق پستی: ۱۷۹۸-۸۱۴۶۵

تلفن: ۰۳۱۱-۲۶۸۲۸۹۷
نمبر: ۰۳۱۱-۲۶۶۷۵۴۲

پست الکترونیک: gholamrezaei@med.mui.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۹/۱/۲۶
تاریخ اصلاح نهایی: ۸۹/۴/۷

تاریخ پذیرش: ۸۹/۴/۷

* Irritable Bowel Syndrome (IBS)

از درمان مرتبط بوده است. (۱۱ و ۱۰)
 ۳- IBS-Symptom Severity Scale (IBS-SSS): این ابزار شامل ۵ سوال است که با استفاده از مقیاس ***** VAS شدت درد شکم، تواتر درد شکم، شدت احساس نفخ، رضایت نسبت به اجابت مزاج، و تاثیر IBS بر کیفیت زندگی را می سنجد. نمره کلی ابزار از ۰ الی ۵۰ است و نمره بیشتر نشان دهنده شدت بیشتر بیماری می باشد.

این ابزار نیز در کارآزمایی های بالینی بسیاری استفاده شده است و تغییرات آن ارتباط معناداری با تغییرات در نمره کیفیت زندگی و هم چنین اضطراب و افسردگی داشته است. (۵)، این ابزار در ابتدا و انتهای دوره درمانی توسط بیمار تکمیل شده و کاهش بیشتر یا مساوی ۵۰ نمره از نمره کلی پس از درمان، پاسخ به درمان محسوب می شود. (۱۲)

هر ۳ ابزار مذکور به طور جداگانه در کارآزمایی های بالینی استفاده شده و نسبتاً مورد تایید قرار گرفته اند. گرچه هنوز توافق و توصیه قطعی به استفاده از یک ابزار خاص جهت استفاده در کارآزمایی های بالینی وجود ندارد، استفاده از IBS-AR به دلیل آسانی در استفاده و قابل فهم بودن برای بیمار، سادگی در تفسیر نتایج، و تاثیر پذیری کم از مشخصات پایه (مانند شدت علائم قبل از درمان) بیشتر توصیه شده است. (۸)، تاکنون مطالعه ای که به طور دقیق و مستقیم به مقایسه این ابزارها با هم پرداخته باشد گزارش نشده است. با توجه به این که وجود ابزار مناسب جهت ارزیابی اهداف اولیه ***** پیش نیاز هر کارآزمایی بالینی است، هدف از مطالعه حاضر، مقایسه خصوصیات سه ابزار مذکور در نشان دادن "پاسخ به درمان" در بیماران مبتلا به IBS طی یک کارآزمایی بالینی بوده است.

روش بررسی

هم زمان با اجرای یک کارآزمایی بالینی کنترل شده با پلاسبو جهت تعیین اثربخشی درمان شناختی - رفتاری در درمان IBS (۱۳)، مطالعه حاضر به صورت مشاهده ای و آینده نگر بر روی بیماران مبتلا به IBS مراجعه کننده به کلینیک گوارش بیمارستان خورشید و کلینیک پورسینای حکیم در اصفهان طی سال ۱۳۸۸ انجام شد. معیارهای ورود شامل سن ۱۸ الی ۶۵ سال، تشخیص IBS بر اساس معیار ROME III (۱)، و وجود علائم حداقل دو روز در هر هفته طی دو هفته قبل از شروع مداخله بود. معیارهای خروج شامل تشخیص هرگونه بیماری ارگانیک در رابطه با علائم در طول مطالعه

* Functional Gastrointestinal Disorder
 ** Marker
 *** Treatment outcome assessment
 **** Subjective
 ***** Extra-intestinal symptoms
 ***** Responsiveness
 ***** Reproducible
 ***** Likert
 ***** Visual Analogue Scale
 ***** Primary Outcomes

است. (۴ و ۳)، برخلاف بیماری های التهابی روده مانند کولیت اولسراتیوو بیماری کرون، IBS یک اختلال عملکردی* است و تاکنون نشانگر** بیوشیمیایی یا هیستوپاتولوژیک خاص و قابل اعتمادی برای آن شناخته نشده است. از این رو، ارزیابی پی آمد درمان*** در کارآزمایی های بالینی IBS صرفاً بر اساس سنجش تغییرات در علائم اصلی و طبق نظر بیمار**** بوده است. (۵)، از طرف دیگر، یک علامت خاص مانند درد شکم نمی تواند به تنهایی بیانگر شدت بیماری و در نتیجه هدفی جهت ارزیابی پی آمد درمان باشد چرا که حتی علائم خارج روده ای***** نیز بر کیفیت زندگی بیماران مبتلا به IBS تاثیر بسزایی دارد. (۶)

تعیین این که آیا مداخله مورد نظر در درمان IBS موفق بوده است یا خیر از مهم ترین مشکلاتی است که کارآزمایی های بالینی IBS همواره با آن مواجه هستند. هم چنین، به دلیل اینکه مطالعات از ابزارهای مختلف جهت ارزیابی پی آمد درمان استفاده کرده اند و ارتباط نتایج ابزارهای مختلف با هم به طور دقیق مشخص نبوده است، جمع بندی نتایج کارآزمایی های بالینی در مطالعات مروری سیستماتیک و متاآنالیز دشوار بوده است. (۷)، تاکنون سه ابزار بیش از سایر ابزارها در کارآزمایی های بالینی جهت ارزیابی پی آمد درمان مورد استفاده و تایید قرار گرفته اند:

۱- IBS-Adequate Relief (IBS-AR): این ابزار شامل یک پرسش ساده با پاسخ بله/خیر است که در انتهای دوره درمانی از بیمار پرسیده می شود؛ "در طی هفت روز گذشته، آیا به اندازه کافی بهبودی در علائم خود داشته اید؟". کارآزمایی های بالینی داروهای آلوسترون، سیلانسترون، و تگاسرود نشان داده اند که IBS-AR هم از لحاظ بالینی و هم از لحاظ آماری به خوبی نشان دهنده پاسخ به درمان بوده است. طبق این مطالعات، IBS-AR ابزاری است با پاسخ دهی***** و تکرارپذیری***** قابل قبول که با سایر ابزارهای مورد استفاده همگون بوده است. به علاوه، کمیته Rome III در حال حاضر این ابزار را به عنوان یکی از ابزارهای استاندارد جهت استفاده در کارآزمایی های بالینی معرفی کرده است، گرچه تاکید داشته که اعتبار آن نیاز به بررسی بیشتر دارد. (۹ و ۸)

۲- IBS-Global Assessment of Improvement (IBS-GAI): این ابزار علائم IBS را به طور جامع در نظر می گیرد و از پاسخ درجه بندی شده***** استفاده می کند. طبق این ابزار، در انتهای دوره درمانی از بیمار پرسیده می شود؛ "در مقایسه با آنچه که به طور معمول قبل از درمان احساس می کردید، بهبود علائم خود را در طول هفته گذشته چگونه ارزیابی می کنید؟" و بیمار در یک درجه بندی ۷ گزینیه ای از "بسیار زیاد بهتر شده است" تا "بسیار زیاد بدتر شده است" به این سوال پاسخ می دهد. گزینیه های "بسیار زیاد بهتر شده است" و "به میزان متوسطی بهتر شده است" پاسخ به درمان محسوب می شوند. طبق مطالعات، پاسخ به درمان بر اساس این ابزار نیز به طور معناداری با بهبود در علائم IBS، بهبود در کیفیت زندگی، و رضایت

ابزار IBS-AR، IBS-GAI، و IBS-SSS و تغییرات نمره کلی کیفیت زندگی، تغییرات نمره کلی شدت علائم، تغییرات نمره اضطراب، و تغییرات نمره افسردگی تعیین شد. ابزاری که نتیجه آن با تغییرات نمره کلی کیفیت زندگی، نمره کلی شدت علائم، نمره کلی شدت علائم، نمره کلی شدت علائم خارج روده‌ای، و نمره اضطراب و نمره افسردگی رابطه بیشتری داشت ابزار مناسب‌تری در نظر گرفته شد. آنالیز داده‌ها از طریق نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و آزمون‌های Chi-square، Independent Sample t-Test، و ضرایب همبستگی پیرسن (Pearson) و اسپیرمن (Spearman) صورت گرفت.

یافته‌ها

طی انجام مطالعه ۶۳ بیمار مبتلا به IBS در گروه مداخله یا پلاسبو قرار گرفتند. هفده نفر به دلیل عدم شرکت منظم در جلسات درمانی از مطالعه خارج شدند. در نهایت اطلاعات ۴۶ نفر (۲۴ نفر در گروه مداخله و ۲۲ نفر در گروه پلاسبو) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. با توجه به این که تعیین اثربخشی درمان شناختی- رفتاری هدف مطالعه حاضر نبوده است، نتیجه اثربخشی کارآزمایی بالینی در مطالعه مربوطه شرح داده شده است (۱۳) و در این گزارش فقط به مقایسه ابزارهای مورد نظر در نشان دادن پاسخ به درمان پرداخته ایم. مشخصات دموگرافیک و خصوصیات بیماری در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. از تعداد ۴۶ بیمار، ۱۹ نفر (۴۱/۳٪) بر اساس IBS-AR، ۲۰ نفر (۴۳/۵٪) بر اساس IBS-GAI، و ۱۵ نفر (۳۲/۶٪) بر اساس IBS-SSS به درمان (یا پلاسبو) پاسخ دادند. رابطه بین نتایج این سه ابزار در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. طبق آزمون همبستگی اسپیرمن، هر ۳ ابزار مذکور با هم ارتباط معنادار و قابل توجهی داشتند.

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک و خصوصیات بیماری در ابتدای مطالعه

متغیر	داده‌ها
سن (سال)	۳۱/۵ ± ۶/۸ (۱۹ تا ۴۶ سال)
مذکر / مؤنث	۳۸/۸
مدت زمان ابتلا به IBS (ماه)	۶۱/۵ ± ۲۹/۶ (۶ ماه تا ۲۰ سال)
نوع IBS	IBS-C (۳۷٪) ۱۷
	IBS-D (۱۰/۹٪) ۵
	IBS-M (۴۷/۸٪) ۲۲
	IBS-U (۴/۳٪) ۲
شدت علائم بر اساس IBS-SSS	خفیف (۲۱/۷٪) ۱۰
	متوسط (۳۹/۱٪) ۱۸
	شدید (۳۹/۱٪) ۱۸

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار یا عدد (درصد) بیان شده است.

IBS: Irritable bowel syndrome
 IBS-C: IBS-Constipation predominant
 IBS-D: IBS-Diarrhea predominant
 IBS-M: IBS-Mixed type
 IBS-U: IBS: IBS-Undefined type
 IBS-SSS: IBS-Symptom Severity Scale

* Clinical Significant

** Coping Strategies Training

*** Attention Placebo Control

**** Irritable Bowel Syndrome-Quality of Life (IBS-QOL)

***** Extra-intestinal Symptoms Severity Scale (EISSS)

***** Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

و عدم همکاری لازم بیمار بود. جهت محاسبه حجم نمونه از فرمول مقایسه دو میانگین با قدرت آزمون ۸۰٪ و خطای نوع اول $\alpha=0/05$ استفاده شد. با توجه به این که در بیشتر مطالعات مشابه از ابزار IBS-SSS برای سنجش شدت علائم استفاده شده است، این ابزار محور محاسبه حجم نمونه قرار گرفت. مقدار تفاوت یا d برابر ۵۰ نمره در نظر گرفته شد. همان طور که اشاره شد، این مقدار کاهش، بیانگر حداقل مقدار کاهش در نمره کلی پرسشنامه IBS-SSS می‌باشد که برای تعریف پاسخ به درمان از نظر بالینی قابل ارزش* است. (۱۲)، تعداد نمونه برای هر گروه ۲۵ نفر محاسبه گردید و با فرض حدود ۱۰ درصد احتمال ریزش، حجم نمونه نهایی برای هر گروه ۳۰ نفر به دست آمد. بیماران به صورت پی در پی وارد مطالعه شدند و به صورت تصادفی (با استفاده از جدول اعداد تصادفی ساخته شده توسط نرم افزار) (۱۴) در یکی از دو گروه مداخله یا پلاسبو قرار گرفتند. کلیه بیماران درمان معمول IBS را دریافت کردند. گروه مداخله در یک برنامه آموزشی گروه درمانی شامل ۸ جلسه هفتگی ۲ ساعته تحت آموزش راهبردهای مقابله‌ای** قرار گرفتند. برای بیماران در گروه پلاسبو، ۴ جلسه ۹۰ دقیقه‌ای هر دو هفته یکبار برگزار شد که جهت پلاسبوز روش توجه*** استفاده شد. شرح کامل تر مداخله در گزارش کارآزمایی بالینی ذکر شده است. (۱۳)، جهت بررسی پاسخ یا عدم پاسخ به درمان در این مطالعه از ابزار IBS-AR، IBS-GAI، و IBS-SSS استفاده شد که در مقدمه اشاره شد. سایر متغیرهای مورد مطالعه شامل شدت علائم IBS، شدت علائم خارج روده‌ای، کیفیت زندگی، و شدت اضطراب و افسردگی بود. جهت سنجش کیفیت زندگی از پرسشنامه کیفیت زندگی**** IBS استفاده شد. این پرسشنامه دارای ۳۴ سوال پنج گزینه‌ای بوده که جنبه‌های مختلف کیفیت زندگی مبتلایان به IBS را بررسی می‌کند. نمره نهایی پرسشنامه به ۱۰۰ تبدیل شده که نمره بیشتر نشان دهنده کیفیت زندگی بهتر است. (۱۵)، این پرسشنامه در ایران استاندارد شده و دارای اعتبار ساختار و پایایی مناسبی بوده است (آلفای کرونباخ = ۰/۹۳ و ضریب همبستگی درونی = ۰/۹۳). (۱۶) پرسشنامه اضطراب و افسردگی بیمارستان جهت تعیین شدت اضطراب و افسردگی استفاده شد. این پرسشنامه شامل ۱۴ سوال می‌باشد که شدت اضطراب و افسردگی را به صورت عددی (بیشترین نمره ۲۱ برای هر کدام) نشان می‌دهد. این پرسشنامه توسط منتظری و همکاران استاندارد و در مطالعات مشابه استفاده شده است (آلفای کرونباخ = ۰/۷۸ تا ۰/۸۶). (۱۷)، هم چنین، جهت تعیین شدت علائم خارج روده‌ای از ابزار سنجش شدت علائم خارج روده‌ای IBS***** استفاده شد. این ابزار شامل ۱۵ سوال شش گزینه‌ای است که علائم خارج روده‌ای IBS را بررسی می‌کند. نمره نهایی پرسشنامه به ۱۰۰ تبدیل شده که نمره بیشتر نشان دهنده شدت علائم بیشتر است. پرسشنامه دارای اعتبار و پایایی قابل قبولی بوده و در کارآزمایی‌های بالینی IBS مورد استفاده قرار گرفته است (آلفای کرونباخ = ۰/۸۴). (۱۶)، در ابتدای کارآزمایی بالینی، بیماران پرسشنامه‌های IBS-SSS، IBS-QOL، EISSS، و HADS***** و در انتهای کارآزمایی بالینی (پس از سه ماه)، پرسشنامه‌های مذکور را به همراه ابزارهای IBS-AR و IBS-GAI تکمیل کردند. ارتباط بین پاسخ به درمان بر اساس هر کدام از ۳

مقایسه شد که در جدول شماره ۴ نشان داده شده است. طبق نتایج، بر اساس ابزار IBS-SSS بیماران دچار علائم شدید در ابتدای مطالعه به طور معناداری بیشتر از سایر بیماران به درمان پاسخ دادند ($p=0/023$). در مورد ابزار IBS-GAI رابطه ای بین شدت علائم و پاسخ به درمان یافت نشد ($p<0/05$). در مورد ابزار IBS-AR گرچه بیماران با علائم خفیف بیشتر از سایر بیماران به درمان پاسخ دادند اما این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ($p=0/238$).

جدول ۴: رابطه شدت علائم IBS قبل از درمان با نتایج ۳ ابزار IBS-SSS، IBS-AR، و IBS-GAI

شدت علائم در ابتدای مطالعه	IBS-SSS-Responder	IBS-GAI-Responder	IBS-AR-Responder
خفیف	۱/۱۰ (٪۱۰)	۵/۱۰ (٪۲۰)	۶/۱۰ (٪۶۰)
متوسط	۴/۱۸ (٪۲۲/۲)	۸/۱۸ (٪۴۴/۴)	۵/۱۸ (٪۲۷/۷)
شدید	۱۰/۱۸ (٪۵۵/۵)	۷/۱۸ (٪۳۸/۸)	۸/۱۸ (٪۴۴/۴)
p-value	۰/۰۲۳	۰/۸۴۶	۰/۲۳۸

داده ها بصورت عدد (درصد) بیان شده است

IBS: Irritable bowel syndrome
 IBS-AR: IBS-Adequate relief
 IBS-GAI: IBS-global assessment of improvement
 IBS-SSS: IBS-symptom severity scale
 * Chi-Square Test

بحث

ابزارهای بیمار - محوری* که پاسخ به درمان را بر اساس بهبودی جامع** اندازه گیری می کنند طیفی از علائم را بررسی می کنند (۱۸) در حالی که سایر ابزارها مانند IBS-SSS به بررسی علائم به صورت سنجش تک تک علائم می پردازند. (۵)، سازمان غذا و دارو آمریکا ابزارهای بیمار - محور جامع را به عنوان نقطه نهایی اصلی*** در کارآزمایی های بالینی IBS پذیرفته است. (۱۹)، از بین این ابزارها می توان به IBS-GAI (۱۰ و ۱۱) و IBS-AR اشاره کرد. (۸)، گرچه مطالعات به طور جداگانه به بررسی ارزش تشخیصی این ابزارها پرداخته اند، تا زمان انجام این مطالعه گزارش مستقیم و دقیقی در مورد مقایسه توانایی این نوع ابزارها با سایر ابزارها مانند IBS-SSS در تشخیص پاسخ به درمان گزارش نشده بود. طبق مطالعه حاضر، نتایج سه ابزار مورد بررسی در تعریف پاسخ به درمان با هم همبستگی داشت. بدین ترتیب، نتایج مطالعات مختلف که جهت بررسی اثربخشی یک مداخله مشابه هر کدام از یکی از ابزارهای مذکور استفاده کرده اند نسبتاً بهم قابل مقایسه است.

در عین حال، طبق مطالعه حاضر ابزار IBS-SSS، در مقایسه با سایر ابزارها، با کاهش بیشتری در شدت علائم IBS، شدت علائم خارج روده ای، شدت افسردگی و افزایش بیشتری در نمره کیفیت زندگی در ارتباط بود. اگرچه کیفیت زندگی و عوامل روانشناختی به عنوان پیامدهای اولیه در کارآزمایی های بالینی IBS استفاده نمی شوند، این متغیرها از مهم ترین پیامدهای ثانویه هستند. (۱۹)، با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه به نظر می رسد که تعریف پاسخ به درمان بر اساس IBS-SSS، بهتر از سایر ابزارها می تواند تغییرات پیامدهای اولیه (شدت علائم) و هم چنین پیامدهای ثانویه

* Patient-Oriented Outcome Measures
 ** Global Improvement
 *** Primary End Point

جدول ۲: رابطه بین نتایج سه ابزار IBS-SSS، IBS-AR، و IBS-GAI

ابزار	IBS-SSS	IBS-GAI
IBS-AR	$r=0/385, p=0/014$	$r=0/689, p<0/001$
IBS-GAI	$r=0/419, p<0/004$	

IBS: Irritable bowel syndrome
 IBS-AR: IBS-Adequate relief
 IBS-GAI: IBS-global assessment of improvement
 IBS-SSS: IBS-symptom severity scale
 * Spearman Correlation Coefficient

در جدول شماره ۳ میانگین مقدار تغییرات نمره شدت علائم IBS، نمره شدت علائم خارج روده ای، نمره شدت اضطراب و افسردگی، و نمره کیفیت زندگی پس از ۳ ماه درمان و مقایسه مقدار تغییرات بین پاسخ و عدم پاسخ به درمان بر اساس ۳ ابزار مذکور نشان داده شده است.

جدول ۳: مقایسه تغییرات در نمره شدت علائم، کیفیت زندگی،

و عوامل روانشناختی بین دو گروه پاسخ و عدم پاسخ به درمان به تفکیک ۳ ابزار

ابزار	IBS-AR	IBS-SSS	IBS-GAI
پاسخ به درمان	پاسخ = ۱۹	پاسخ = ۱۵	پاسخ = ۲۰
عدم پاسخ	عدم پاسخ = ۲۷	عدم پاسخ = ۳۱	عدم پاسخ = ۲۶
تغییرات نمره کیفیت زندگی	۱۰/۴ ± ۱۵/۷	۱۴/۲ ± ۱۵/۷	۴/۵ ± ۶/۵
p-value	۰/۰۷۵	۰/۰۰۱	۰/۰۸۴
تغییرات نمره شدت علائم IBS	۷۲/۱ ± ۸۰/۸	۱۱۷/۳ ± ۵۸/۸	۷۲/۷ ± ۷۸/۷
p-value	۰/۰۰۶	۰/۰۰۱	۰/۰۰۴
تغییرات نمره افسردگی	۱/۳ ± ۲/۳	۲/۰ ± ۲/۷	۱/۷ ± ۰/۳
p-value	۰/۲۸۱	۰/۰۴۶	۰/۰۷۴
تغییرات نمره اضطراب	۱/۷ ± ۲/۶	۲/۵ ± ۲/۴	۲/۳ ± ۲/۱
p-value	۰/۴۶۷	۰/۰۸۲	۰/۰۶۲
تغییرات نمره شدت علائم خارج روده ای	۱۰/۲ ± ۸/۴	۱۲/۵ ± ۶/۴	۱۱/۵ ± ۷/۹
p-value	۰/۱۶۷	۰/۰۰۶	۰/۰۰۹

داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

IBS: Irritable bowel syndrome
 IBS-AR: IBS-Adequate relief
 IBS-GAI: IBS-global assessment of improvement
 IBS-SSS: IBS-symptom severity scale
 * Independent Sample t-Test

بر اساس IBS-AR، بین افرادی که پاسخ به درمان دادند و افرادی که پاسخ به درمان ندادند تفاوت معناداری در مقدار تغییرات نمره شدت علائم IBS دیده شد ($p=0/006$) اما در مقدار تغییرات نمره کیفیت زندگی، شدت علائم خارج روده ای، افسردگی و اضطراب تفاوت معنادار نبود ($p<0/05$). بر اساس IBS-GAI، بین افرادی که پاسخ به درمان دادند و افرادی که پاسخ به درمان ندادند تفاوت معناداری در مقدار تغییرات نمره شدت علائم IBS ($p=0/004$) و هم چنین مقدار تغییرات نمره شدت علائم خارج روده ای دیده شد ($p=0/009$) اما در مقدار تغییرات نمره سایر متغیرها تفاوت معنادار نبود ($p<0/05$). میانگین مقدار تغییرات نمره شدت علائم IBS، نمره افسردگی، نمره علائم خارج روده ای، و نمره کیفیت زندگی در افرادی که بر اساس ابزار IBS-SSS به درمان پاسخ دادند با افرادی که پاسخ به درمان ندادند به طور معناداری متفاوت بود و فقط مقدار تغییرات نمره اضطراب تفاوت معنادار نداشت ($p<0/05$).

با در نظر گرفتن احتمال تاثیر شدت علائم ابتدای مطالعه بر نتایج ابزارهای مذکور، نتایج ابزارها بین سه گروه با شدت علائم خفیف، متوسط، و شدید

شده در کنفرانس بنیاد Rome (۲۰۰۹)، در بررسی اختلالات عملکردی دستگاه گوارش مانند IBS، تعیین شدت علائم و در نتیجه تعیین پاسخ به درمان باید بر اساس نظر بیمار باشد. (۲۱)، تفاوت غیر معنادار آماری در پیامدهای اولیه یا ثانویه بین دو گروه پاسخ و عدم پاسخ به درمان در بسیاری از موارد ناشی از حجم نمونه ناکافی بود گرچه با توجه به نتایج این مطالعه، در صورت انجام مطالعات با حجم نمونه بیشتر برتری ابزار IBS-SSS نسبت به سایر ابزارها در نشان دادن پاسخ به درمان هم‌چنان قابل پیش‌بینی است. هم‌چنین، مطالعه حاضر طی یک کارآزمایی بالینی درمان روانشناختی صورت گرفت و نتایج آن به طور کامل قابل تعمیم به کارآزمایی‌های بالینی دارویی نیست. باید به این نکته توجه نمود که بیماران مبتلا به اختلالات عملکردی دستگاه گوارش ممکن است انتظاری متفاوت از مفهوم بهبودی داشته باشند. بنابراین هنگامی که در درمان روانشناختی انتظار بیمار از بهبودی اصلاح می‌شود ممکن است مقدار کمتری کاهش در شدت علائم تفسیر به بهبودی شود در حالی که در کارآزمایی‌های بالینی دارویی چون مداخله روانشناختی صورت نمی‌گیرد و انتظار بیمار اصلاح نمی‌شود. ممکن است مقدار کاهش بیشتری در شدت علائم بهبودی تلقی شود. بنابراین ابزار IBS-AR که به صورت دو گزینه‌ای (بله / خیر) پاسخ به درمان را می‌سنجد احتمالاً نسبت به ابزار IBS-SSS که تک تک علائم را به طور جداگانه بررسی می‌کند بیشتر تحت تاثیر عوامل شناختی قرار می‌گیرد. طبق نتایج این مطالعه، ۴۱/۳٪ بیماران بر اساس IBS-AR، در مقابل ۳۲/۶٪ بیماران بر اساس IBS-SSS به درمان (یا پلاسبو) پاسخ دادند. با این وجود، مطالعات بیشتری در این زمینه مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، در کارآزمایی‌های بالینی روانشناختی، از بین ابزارهای IBS-SSS، IBS-GAI، و IBS-AR تعریف پاسخ به درمان بر اساس ابزار IBS-SSS ارتباط قوی‌تری با پیامدهای اولیه و ثانویه شامل تغییرات شدت علائم IBS، شدت علائم خارج روده‌ای، کیفیت زندگی، افسردگی و اضطراب دارد و در نتیجه در نشان دادن پاسخ به درمان جامع‌تر می‌باشد. با توجه به حساسیت قابل توجه IBS-AR، استفاده هم‌زمان از دو ابزار IBS-SSS و IBS-AR در کارآزمایی‌های بالینی IBS توصیه می‌شود. هم‌چنین با توجه به محدودیت‌های مطالعه حاضر، انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه کافی و طی کارآزمایی‌های بالینی دارویی در این زمینه توصیه می‌شود.

سپاسگزاری

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به خاطر حمایت مالی مطالعه حاضر سپاسگزاریم. از پرسنل محترم درمانگاه گوارش بیمارستان خورشید و موسسه تحقیقاتی - درمانی پورسینای حکیم اصفهان جهت همکاری ایشان در اجرای این مطالعه تشکر می‌کنیم.

(کیفیت زندگی، علائم خارج روده‌ای و عوامل روانشناختی) را بازگو کند. از طرف دیگر، IBS-AR در کارآزمایی‌های بالینی آلوسترون، سیلانسترون، و تگاسرود به صورت بالینی و آماری با بهبودی مرتبط بوده است. (۸)، طبق این مطالعات IBS-AR ابزاری با پاسخدهی و تکرارپذیری مناسب است که با سایر ابزارهای اندازه‌گیری نیز ارتباط قوی داشته است. (۸)، به علاوه کمیته Rome III در حال حاضر این ابزار را به عنوان ابزار استاندارد بررسی پاسخ به درمان در کارآزمایی‌های بالینی IBS معرفی کرده است در عین این که توصیه به انجام مطالعات بیشتر جهت سنجش اعتبار آن نموده است. (۱۹)، با این وجود، طبق برخی مطالعات اعتبار این ابزار مورد انتقاد قرار گرفته است. در مطالعه وایت هد (Whitehead) و همکاران، طی یک دوره ۶ ماهه درمان استاندارد IBS، نتایج نشان داد که IBS-AR متاثر از شدت علائم در ابتدای درمان است به طوری که بیمارانی که در ابتدای درمان علائم خفیف‌تری داشته‌اند بیشتر احتمال پاسخ به درمان بر اساس IBS-AR دارند. (۲۰)، طبق مطالعه دیگر توسط پاسوس (Passos) و همکاران، ۲۸۹ بیمار مبتلا به IBS در یک کارآزمایی بالینی بررسی اثربخشی طب سوزنی وارد شدند. در این مطالعه نیز تعریف پاسخ به درمان بر اساس IBS-AR پس از ۳ هفته متاثر از شدت علائم در ابتدای مطالعه بود اما پس از حذف افرادی که در ابتدای مطالعه بر اساس IBS-AR "بهبودی" داشتند دیگر IBS-AR متاثر از شدت علائم اولیه نبود. (۹)، در مطالعه حاضر نیز، بیماران با علائم ابتدایی خفیف بیشتر از سایر بیماران به درمان پاسخ دادند اما این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود. طبق راهنمای کارآزمایی‌های بالینی در اختلالات عملکردی دستگاه گوارش، بیمارانی باید وارد کارآزمایی بالینی شوند که در ابتدای مداخله علائم آن‌ها در حال بهبودی نباشد در غیر این صورت قدرت مطالعه در نشان دادن اثرات درمان کاهش پیدا می‌کند. (۱۹)، در نتیجه، پاسوس و همکاران توصیه می‌کنند که IBS-AR می‌تواند ابزار استاندارد برای سنجش پاسخ به درمان باشد به شرط آنکه بیمارانی که علائم آن‌ها در ابتدای مداخله در حال بهبودی است وارد مطالعه نشوند، (۹) که این مورد توصیه کمیته Rome III نیز می‌باشد. (۱۹)، طبق مطالعه پاسوس و همکاران و مشابه با نتایج مطالعه ما، نتایج سه ابزار سنجش IBS-SSS، IBS-AR و IBS-GAI با هم ارتباط معنادار و قوی داشتند. اما پاسوس و همکاران تغییرات کیفیت زندگی و عوامل روانشناختی را تنها با IBS-AR مقایسه کرده‌اند و نتایج سایر ابزارها را گزارش نکرده‌اند. در نتیجه در مطالعه ایشان مشخص نبود که کدام یک از ابزارهای مورد بررسی بهتر از سایرین می‌تواند بازگوکننده پیامدهای اولیه و نیز پیامدهای ثانویه باشد. (۹)

مطالعه حاضر دارای محدودیت‌های مهمی بود. اگرچه جهت تعیین پاسخ به درمان در کارآزمایی‌های بالینی IBS استاندارد طلایی وجود ندارد، بهتر بود تا نتایج سه ابزار مورد مطالعه با یک معیار دیگر مانند نظر پزشک نیز مقایسه می‌شد. هر چند باید به این نکته توجه نمود که طبق راهنمای ارائه

REFERENCES

1. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
2. Cremonini F, Talley NJ. Irritable bowel syndrome: epidemiology, natural history, health care seeking and emerging risk factors. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:189-204.
3. Solhpour A, Pourhoseingholi MA, Soltani F, Zarghi A, Solhpour A, Habibi M, et al. Gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: a significant association in an Iranian population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:719-25.
4. Hoseini-Asl MK, Amra B. Prevalence of irritable bowel syndrome in Shahrekord, Iran. *Indian J Gastroenterol* 2003;22:215-6.
5. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, Jones RH, Knottnerus JA, Hoes AW. Outcome measures in irritable bowel syndrome: comparison of psychometric and methodological characteristics. *Am J Gastroenterol* 2003;98:122-7.
6. Spiegel BM, Gralnek IM, Bolus R, Chang L, Dulai GS, Mayer EA, et al. Clinical determinants of health-related quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164:1773-80.
7. American College of Gastroenterology IBS Task Force. An Evidence-Based Position Statement on the Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104:S1-S35.
8. Camilleri M. Editorial: is adequate relief fatally flawed or adequate as an end point in irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol* 2009;104:920-2.
9. Passos MC, Lembo AJ, Conboy LA, Kaptchuk TJ, Kelly JM, Quilty MT, et al. Adequate relief in a treatment trial with IBS patients: a prospective assessment. *Am J Gastroenterol* 2009;104:912-9.
10. Gordon S, Ameen V, Bagby B, Shahan B, Jhingran P, Carter E. Validation of irritable bowel syndrome Global Improvement Scale: an integrated symptom end point for assessing treatment efficacy. *Dig Dis Sci* 2003;48:1317-23.
11. Muller-Lissner S, Koch G, Talley NJ, Drossman D, Rueegg P, Dunger-Baldauf C, et al. Subject's Global Assessment of Relief: an appropriate method to assess the impact of treatment on irritable bowel syndrome-related symptoms in clinical trials. *J Clin Epidemiol* 2003;56:310-6.
12. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:395-402.
13. Nemati K, Bagherian R, Kheir-Abadi Gh, Daghighzadeh H, Davazdah-Emami MH, Gholamrezaei A. Coping Strategies Training In the Management of Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Isfahan Medical School* 2010; In Press
14. Saghaei M. Random allocation software for parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methodol* 2004;4:26.
15. Drossman DA, Patrick DL, Whitehead WE, Toner BB, Diamant NE, Hu Y, et al. Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol* 2000;95:999-1007.
16. Gholamrezaei A, Zolfaghari B, Farajzadegan Z, Nemati K, Daghighzadeh H, Tavakoli H, et al. Translation and Cultural Adaptation of Irritable Bowel Syndrome-Quality of Life Questionnaire for Iranian Population. Poster session presented at: The 9th Congress of Gastroenterology and Hepatology; 2009 Nov 11-13; Tehran, Iran.
17. Montazeri A, Vahdaninia M, Ebrahimi M, Jarvandi S. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): translation and validation study of the Iranian version. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:14-9.
18. Mangel AW, Fehnel SE. Global endpoints in functional gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1162-3.
19. Irvine EJ, Whitehead WE, Chey WD, Matsueda K, Shaw M, Talley NJ, et al. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1538-51.
20. Whitehead WE, Palsson OS, Levy RL, Feld AD, VonKorff M, Turner M. Reports of "satisfactory relief" by IBS patients receiving usual medical care are confounded by baseline symptom severity and do not accurately reflect symptom improvement. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1057-65.
21. Chang L, Drossman DA. Rome Foundation Endpoints and Outcomes Conference 2009: Optimizing Clinical Trials in FGID. *Am J Gastroenterol* 2010;105:722-30.

Evaluation of Treatment Outcome Measures in Irritable Bowel Syndrome Clinical Trials

Gholamrezaei A^{1,2}, Nemati K³, Minakari M⁴, Daghighzadeh H⁴, Tavakkoli H⁴, Emami MH⁴

¹ Researcher, Medical Students Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Researcher, Poursina Hakim Research Institute, Isfahan, Iran

³ Researcher, Department of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Gastroenterology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

ABSTRACT

Background: In clinical trials of Irritable Bowel Syndrome (IBS), evaluation of treatment efficacy is still mainly subjective. We compared three outcome measures in reflecting response to treatment in a clinical trial of IBS.

Materials and Methods: Sixty three adult IBS patients participated in a placebo-controlled trial of 10-wk cognitive-behavioral therapy. Patients completed the IBS-quality of Life questionnaire (IBS-QOL), IBS-symptom severity scale (IBS-SSS), extra-intestinal symptom severity scale (EISSS), and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) before and after the intervention. After the intervention, patients responded to the IBS-Adequate Relied (IBS-AR) and IBS-Global Assessment of Improvement (IBS-GAI) instruments. Patients were categorized into responders and non-responders based on each of the IBS-AR, IBS-GAI, and IBS-SSS instruments. Quality of life, IBS and extra-intestinal symptoms severity, anxiety, and depression scores were compared between the responders and non-responders.

Results: Forty six patients (mean age 31.5 ± 6.9 years, 82.6% female) completed the study. After the intervention, significant correlations were found between responder definitions results ($r=0.385$ to 0.689 , $P<0.001$). Compared with IBS-AR and IBS-GAI, defining responders based on the IBS-SSS instrument was related to more reduction in severities of IBS and extra-intestinal symptoms, anxiety, and depression scores and to more increase in quality of life scores.

Conclusion: The IBS-SSS instrument is more comprehensive in reflecting changes in symptoms severity, quality of life, and psychological status compared with other outcome measures. IBS-AR is accepted as the current standard for evaluating the efficacy of IBS treatments, however, we recommend IBS-SSS to be applied as well.

Keywords: Irritable bowel syndrome, Treatment outcome measure, End point, Clinical trial, Symptom severity, Quality of life

Govaresh/ Vol. 14, No.4, Winter 2010; 219-225

Corresponding author:

Ali Gholamrezaei, MD

Poursina Hakim Research Center, P.O.Box: 81465-1798, Isfahan, Iran

Tel: +98 311 2682897 Fax: +98 311 2667542

Email: gholamrezaei@med.mui.ac.ir

Received: 15 Apr. 2010 Edited: 28 Jul. 2010

Accepted: 30 Jul. 2010