

پژوهش در جراحی

کار آزمائیهای بالینی

ترجمه و تلخیص: دکتر سیدعباس میرمالک* و گروه مترجمین**

کار آزمائیه بالینی (Clinical Trail) را می توان بدون شک با ارزشترین تجربه بالینی تلقی کرد. نتایج حاصل از کار آزمائیه بالینی باعث تغییر در نگرش، عملکردهای تشخیصی و نحوه درمان می شود و به همین دلایل طراحی و انجام آن متضمن دقت، حوصله و هزینه قابل توجهی است. از طرف دیگر انجام کار آزمائیه بالینی کنترل شده (Randomized CT) در رشته های جراحی آنچنان دور از ذهن و غیر قابل اجراء به نظر می رسند که قلم منتقدین به این روش تحقیق در رشته های جراحی را به خود معطوف داشته است. در این فصل نگاهی اجمالی به جنبه های مختلف کار آزمائیه بالینی خواهیم داشت.

مقدمه

علم جراحی به طور مداوم در حال تحول می باشد. برخی تغییرات این علم، پیشرفت های وسیعی هستند که، با توجه به اثرات مثبت بر روی بیماران سریعاً شناخته می شوند. بکارگیری بی هوشی با استفاده از اتر توسط ویلیام تی. جی. مورتون William T.G.Morton برای بیماران بیمارستان جان کالینز وارن John Collins Warren، در ۱۴ اکتبر ۱۸۴۶، نیاز به هیچ گونه تأییدی نداشت. نتیجه گیری فوری و قطعی وارن مبنی بر این که " آقایان. این شیادی نیست!" به زودی در سراسر دنیا مورد قبول واقع شد. مثال مشابه، معرفی آنتی بیوتیک ها در طبابت بالینی، در دهه ۱۹۴۰ بود.

نوآوری های بسیار مؤثر تر مانند شستن دست به وسیله سمل وایس (Semmelweiss) و ضد عفونی کردن لیستر (Lister) با وجود مقاومت های بسیار معرفی شدند و تنها پس از گذشت دوره ای طولانی و مشاجره های کینه توزانه، جا افتادند. جراحان سنت نیرومندی در زمینه طبابت محافظه کارانه دارند. شک و تردید آنها نسبت به روش های جدید و تمایلشان به حفظ حرمت روش های مورد اعتماد، بخش هایی از سنت مهمی هستند که به ایمن نگهداشتن جراحی کمک می کند. تجربه ای ناب که ارائه کننده روشی جدید است، باید قبل از آن که بحث در مورد تغییر روش های اثبات شده و مورد اعتماد پذیرفته شود، به تکامل برسد. ۲۰ سال طول کشید تا کار لیستر در سطحی گسترده مورد پذیرش قرار گرفت. در مقابل برخی اوقات نوآوری های غیر مؤثر اما مورد نیاز مبرم (مانند منجمد کردن معده برای کم کردن سلول های مترشحه اسید، بای پس شریان کاروتید خارجی به کاروتید داخلی برای افزایش جریان خون مغزی در بالای یک انسداد خطرناک). به سبب نیاز به آنها در جامعه پزشکی و در بین مردم عادی با سرعت بیشتر و در سطحی گسترده به اجرا در آمده اند. این درمان های رایج پس از سرمایه گذاری قابل توجه در زمینه تجهیزات و آموزش های تخصصی از

نویسنده پاسخگو: دکتر سیدعباس میرمالک

تلفن: ۸۸۷۸۷۵۶۱

Email: SAM@Mirmalek.net

* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، واحد تهران

** دکتر لیلا پرورش، دکتر شقایق تهرانی، دکتر پوریا حسینی، دکتر پانته آرضانیان، دکتر مریم سعیدیان،

دکتر مروا طهماسبی راد، دکتر علی غلامرضائزاد، دکتر مهدی کلانتری، دکتر الهام کنی، دکتر امیر تیمور مرعی،

دکتر امید میرمطلبی، دکتر علی ناظمیان

تاریخ وصول: ۱۳۸۴/۱۲/۲۰

طریق کارآزمایی‌های معتبر و قطعی، غیرمؤثر شناخته شدند. در بسیاری موارد ما نمی‌دانیم که آیا درمان جدید واقعاً از آن چه اکنون انجام می‌دهیم بهتر است، یا تنها برای ایجاد دلگرمی است. ما می‌توانیم بیندیشیم، بررسی کنیم، نظریه ارائه دهیم، مشاهده کنیم یا حدس بزنیم، اما پاسخ به چنین سؤالاتی، حتی پاسخ‌های احتمالی و غیر مطمئن باید در نهایت با مطالعه درمان‌ها در یک آزمون علمی، کنترل شده و تحت شرایط موجود یافت شود. ما بازتاب چگونگی آگاهی نسبت به این مطلب را شرح می‌دهیم که اثبات خوبی پودینگ در خوردن آن است. این فصل در مورد تکامل عملی نوآوری با استفاده از کارآزمایی‌های کنترل شده، به منظور مقایسه درمان‌های جایگزین، بحث می‌کند.

کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده

در یک کارآزمایی کنترل شده، محقق دو (یا بیشتر) روش درمانی مختلف را بر روی گروه‌های برگزیده شده افراد آزمایش می‌کند، تا نحوه رسیدن به هدف مورد نظر از طریق هر روش درمانی را بررسی کند. معمولاً نتایج در مورد اثراتی هم که در برنامه اصلی منظور نشده‌اند، بازنگری می‌شوند.

منطق کارآزمایی‌ها

نسخه ساده شده منطق استنباط پایه‌ای در یک کارآزمایی مقایسه‌ای به شرح زیر در نظر گرفته می‌شود:

۱- افراد هر گروه که روش درمانی همسانی را دریافت می‌دارند با افراد گروه‌های دیگر که روش‌های درمانی دیگری را دریافت می‌دارند، مشابهند.

۲- تفاوت در روش‌های درمانی تنها عامل مؤثر بر نتایج گروه‌های مختلف است.

۳- واکنش افراد گروه‌های درمان شده نسبت به درمان، با واکنش بقیه افراد جامعه نسبت به آن، مشابه است.

سپس نتیجه می‌گیریم از آن جا که تنها تفاوت موجود در روش درمانی است، این روش درمان است که هرگونه تفاوت را در نتیجه مشاهده شده، موجب می‌شود و چون افرادی که مورد آزمون قرار گرفته‌اند، واکنشی مشابه سایر افراد جامعه دارند، تعمیم روش درمانی به سایر افراد اجتماع نیز اثراتی مشابه آن چه در مورد افراد تحت آزمون دیده شد، پدید می‌آورد.

توانایی یک کارآزمایی

راه‌حل‌های ساده‌تر بسیاری وجود دارد که اطلاعاتی در مورد آن چه که پس از بکارگیری یک روش درمانی رخ می‌دهد، به ما ارائه می‌کنند؛ هر یک از آنها برخی اوقات برای اظهار نظر در مورد میزان اثربخشی یک روش درمانی بکار می‌رود. همه این راه‌حل‌ها فاقد توانایی یک کارآزمایی کنترل شده هستند، زیرا طراحی آنها بالقوه ضعیف است. این راه‌حل‌ها معمولاً به صورت "تقریباً به خوبی" یا "خیلی نزدیک به" توصیف می‌شوند، ولی هیچ‌گاه گفته نمی‌شود که طرح بالقوه ضعیف آنها قدرتی را که می‌توان از کارآزمایی کنترل شده استنباط کرد، ارائه می‌کند. از این رو، کارآزمایی‌های کنترل شده که به دقت اجرا شوند، هنوز بهترین شواهد ما در مورد علت و معلول، و بهترین شواهد ما برای میزان اثربخشی روش‌های تشخیصی و درمانی هستند.

اعتماد نسبت به نتایج یک آزمون کنترل شده، در مقیاس وسیعی بر پایه توانایی کنترل قرار دارد. آیا گروه‌های افرادی که روش‌های مختلف درمانی را دریافت داشته‌اند، واقعاً مشابهند؟ خود ما در صورت انتخاب گروه‌ها از جمعیتی مشابه و تقسیم یا دسته‌بندی آنها بر پایه روشی قابل اعتماد و بدون تورش بیشتر متقاعد خواهیم شد. متقاعد کننده‌ترین روش‌ها انتخاب تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی، و ترتیب دادن شانس مساوی به هر فرد برای قرار گرفتن در هر گروه است، گرچه "انتخاب تصادفی" بر پایه انداختن تاس یا سکه یا کشیدن کارت، قابل اعتماد به نظر می‌رسد، اما ممکن است دارای نقاط ضعف جدی باشد. این روش‌ها به راحتی مورد مداخله قرار می‌گیرند و در صورتی که در آینده مورد سؤال قرار گیرند امکان بررسی آنها وجود ندارد.

روزهای تولد فرد یا زوج، شماره شناسایی بیماران، مراجعه متغیر به درمانگاه، پایه‌های مناسبی برای دسته‌بندی تصادفی نیستند. این‌ها دسته‌بندی‌های نظام‌مندی هستند. این روش‌ها بدون تورش به نظر می‌رسند، ولی چنین روش‌هایی به علت احتمال توزیع حساب شده بیماران دارای ضعف می‌باشند. بدین صورت که کسی که در مورد روش انتخاب اطلاع دارد، شاید پزشک ارجاع‌دهنده یا منشی درمانگاه، بتواند با جلو و عقب بردن اسامی بیماران واجد شرایط، احتمال بروز نوعی تورش در دسته‌بندی به علت پیشداوری‌های شخصی را به وجود آورند.

استفاده از گروه‌های شاهد هم‌زمان که از جمعیت مشابهی انتخاب شده‌اند، به نظریه ما در مورد تشابه گروه‌های درمان و شاهد قوت می‌بخشد، ولی چنین اعتمادی در صورتی که فکر کنیم انتخابمان به شیوه‌ای تورش‌آمیز صورت گرفته و در نتیجه افراد بیمارتر، جوان‌تر، یا سالم‌تر با تعداد بیشتری در هر یک از گروه‌ها قرار گرفته‌اند، از بین می‌رود.

کنترل ضعیف‌تر

گاهی اوقات کارآزمایی کنترل شده برای استفاده از گروه‌های درمانی غیر هم‌زمان طراحی شده است. برای مثال، درمان ۱ در مورد همه افراد در ژانویه و فوریه انجام می‌شود، سپس درمان ۲ در مورد همه افراد در مارس و آوریل صورت می‌گیرد. این روش، حداقل افرادی را از جمعیتی مشابه به عنوان عضو گروه انتخاب می‌کند که در موقعیت یکسانی هستند، اما فکر می‌کنیم که چه تغییرات دیگری ممکن است روی داده باشند. آیا جراحی که مسئول بوده‌اند، در زمان تغییر روش درمانی عوض شده‌اند؟ آیا تعداد پرستاران در مارس از ژانویه بیشتر یا کمتر بوده است؟ احتمال چنین اختلافاتی در صورتی که گروه‌ها طی زمان جدا شده باشند، افزایش می‌یابد. طرحی که یک روش درمانی انجام شده در دهه ۱۹۸۰ را با روش درمانی انجام شده در دهه ۱۹۹۰ مقایسه می‌کند، سؤال‌های واقعی را برمی‌انگیزد. آیا معیارهای تشخیصی ما در طول زمان ثابت مانده‌اند؟ آیا روش‌های درمانی دیگری معرفی شده‌اند، یا تغییرات دیگری در بیماران یا محیط زیست آنها صورت گرفته است؟

برخی اوقات آزمون کنترل شده‌ای که در آن گروه مورد درمان از یک مؤسسه و گروه شاهد از مؤسسه دیگری انتخاب می‌شود، انجام می‌گیرد. بدون در نظر گرفتن کسانی که در آینده گزارش‌های به چاپ رسیده از چنین کارآزمایی‌هایی را مطالعه می‌کنند، این که به خود بقبولانیم گروه‌های درمانی واقعاً مشابهند و تنها تفاوت در نوع درمان‌هایی است که مورد مقایسه قرار می‌گیرند، بسیار مشکل است.

گاهی اوقات کارآزمایی تلاش می‌کند گروهی مقایسه‌ای از بین بیمارانی که قبلاً گزارش شده بودند، پدید آورد. اعتماد به چنین گروه‌های شاهد معمولاً بسیار مشکل است، جز احتمالاً در مواردی خاص با سلسله وقایع شناخته شده که پشتوانه مطالعاتی کاملاً روشن داشته باشد. برای مثال، اگر نوع خاصی از سرطان به شکلی گریزناپذیر کشنده بوده و تشخیص آن روشن باشد، احتمالاً می‌توانیم در صورتی که روش درمان جدیدی نتیجه بخش باشد، برای مثال میزان بقای ۲۵ درصد داشته باشد، به کنترل تاریخی منابع پزشکی قدیمی اعتماد کنیم.

کارآزمایی‌های دارای کنترل ضعیف

هنگامی که کارآزمایی‌های با کنترل ضعیف به انجام می‌رسند، چه اتفاقی می‌افتد؟ پزشکان، به ویژه پزشکانی که انتقادپذیر نیستند، ممکن است نتایج کارآزمایی‌های سرهم‌بندی شده را قبول کنند، به ویژه هنگامی که تعداد زیادی از چنین کارآزمایی‌هایی با کنترل ضعیف، به نتایج مشترکی مبنی بر این که درمان نو برنده می‌شود برسند. همان‌گونه که هوگومینوچ (Hugo Muench) به ما آموخته است که هیچ چیز به اندازه فقدان نظارت، انجام نوآوری را بهبود نمی‌بخشد، انجام یک کارآزمایی ضعیف عاقبت زیان‌باری خواهد داشت. زیرا اول آنکه ممکن است نتایج یک کارآزمایی - برای مدت زیادی - امکان یک ارزیابی خوب توسط یک کارآزمایی پر قدرت را سلب کند. دوم آنکه، امکان دارد یک کارآزمایی ضعیف موجب بر جا ماندن آثار درمانی غیرمؤثر برای سال‌های متمادی شود. زیان‌های بر جا مانده از به کارگیری روش‌های درمانی غیر مؤثر یا دارای اثر کمتر در درون جمعیتی بزرگ، به بیش از هزار برابر هزینه‌های کارآزمایی‌های دقیق می‌رسد.

تاریخچه کارآزمایی‌ها

زمینه، تاریخچه و تکامل کارآزمایی‌های بالینی تصادفی توسط آلن پولاک (Alan Pollock) در فصل مربوطه به او " تکامل تاریخی تحقیق بالینی " (فصل ۶) به صورتی روشن و خواندنی ارائه شده است. این تاریخچه ما را به دوره کارآزمایی تصادفی استرپتومایسین برای درمان سل در دهه ۱۹۴۰ می‌برد. پرفسور جان کولایگر (John Goligher) جراح عالیقدر و استاد دانشگاه شهر لیدز، ۴۰ سال قبل با توزیع تصادفی بیماران در روند درمان جراحی زخم دوازدهه، دنیای جراحی را شگفت‌زده کرد. رهبری او، موجب شد تا سایر جراحان بدانند که می‌توانند قانوناً به بیمارانشان بگویند که موقعیتی غیر قطعی در "توازن بالینی" وجود دارد که نوعی تفاوت قانونی نظریات در بین اعضای معتبر جامعه بالینی در مورد مزایای نسبی یک روش جراحی خاص تلقی می‌شود. چنین بیان غیر مشخص و غیر مستقیمی از عدم قطعیت در مورد ارزش تطبیقی روش‌های جراحی (یا هر چیز دیگری!) چهره مستبد و پدرسالارانه جراح را نزد مردم و جامعه جراحی درهم می‌شکند. به علت اهمیت مداخله‌های درمانی جراحان، از آنان انتظار می‌رود تا در مورد تصمیم‌گیری‌هایشان کاملاً مطلع و مطمئن باشند (گاهی در اشتباه، اما هرگز مردد نباشند). کولایگر (Goligher) چنین تصویر مضحکی از امتیاز ماندگار علم جراحی را در هم شکست. با این وجود، بسیاری از پزشکان و مراکز، به خصوص آنها که خود را به طبابت ارجاعی وابسته می‌بینند، ترجیح می‌دهند بر این گمان باشند که همواره کاملاً مطمئن هستند و در انتخاب بهترین شیوه درمان قابل دسترس درست عمل می‌کنند. این موقعیت اجتماعی سبب امتناع بسیاری از واحدهای بالینی برجسته از ارجاع بیماران به کارآزمایی‌های تصادفی شده است. رهبری شجاعانه کولایگر به جراحان آموخت که کارآزمایی‌های تصادفی ابزار ارزشمندی به شمار می‌آیند و جراحان خوب، به آن عمل می‌کنند. مطالعات نقش واگوتومی و درناژ، عوارض دوباره‌سازی معده بعد از جراحی (Postgastroctomy) را روشن ساخت. مهم‌ترین نقش کولایگر از نظر ما، ایجاد باوری ماندگار در مورد مفهوم کارآزمایی‌های بالینی، به عنوان عنصری با اهمیت در حرفه جراحی بود.

تصادفی به معنای اتفاقی نیست

منظور ما از یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده، یک آزمایش برنامه‌ریزی شده جهت ارزیابی اثر بخشی روش عمومی درمانی با استفاده از مقایسه نتایج به دست آمده از بیماران برگرفته از جمعیت مشابه و دسته‌بندی آنها به دو یا چند گروه درمانی توسط روشی تصادفی می‌باشد. انتخاب تصادفی گروه بزرگی از بیماران، پایه نظری را برای تخمین این که گروه‌های درمانی از نظر عوامل مداخله‌گر شناخته شده و ناشناخته، در آغاز قابل مقایسه بودند یا خیر، فراهم می‌کند. منظور ما در به کارگیری واژه تصادفی، به معنای اتفاقی یا بدون برنامه نیست، بلکه انتخابی سنجیده براساس احتمالات است. ما می‌خواهیم که هر یک از بیماران، روش‌های درمانی و نمونه‌های موجود، احتمال مشابهی از نظر انتخاب برای یک روش درمانی خاص یا برای گروه شاهد داشته باشند. تنظیم احتمالات، به تجزیه و تحلیل‌های مبتنی بر روش‌های آماری که با تورش‌های آگاهانه و ناآگاهانه مقابله می‌کند، قوت می‌بخشد و از تأثیر عوامل مداخله‌گر بالقوه می‌کاهد. متقاعد کننده‌ترین روش انتخاب تصادفی، از جدول اعداد تصادفی استفاده می‌کند تا به هر فرد شانس مساوی برای ورود به هر یک از گروه‌های درمانی داده شود.

خطاها

آمارگران معمولاً در زمینه آزمایش این که آیا روش درمانی جدید با روش استاندارد تفاوت دارد، یا به صورت کلی‌تر، این که آیا می‌توان تفاوت‌ها را به طور منطقی قابل چشم‌پوشی فرض کرد، از خطاهای نوع I و نوع II صحبت می‌کنند. در تجزیه و تحلیل آماری تأییدی که با انجام آزمایش‌های ویژه و با اهمیت شناخته می‌شود، می‌توانیم به خوبی دریابیم در حالی که دو روش درمانی دارای اثر برابر هستند، به ازای هر آزمون، به چه میزانی ممکن است به طور کاذب به یک تفاوت دست یابیم. چنین برداشت کاذبی، خطای نوع I نامیده می‌شود. این میزان که با درجه ویژه و ویژگی و اهمیت آزمون همراهی دارد، معمولاً ۰/۰۵ در نظر گرفته می‌شود. هنگامی که تفاوت مشاهده شده به زیر ۰/۰۵ برسد، می‌گوییم که نتیجه ویژه و دارای اهمیت است، در حالی که می‌پذیریم که با فرکانس ۵٪ از خطای نوع I ریسک می‌کنیم.

عدم توانایی در شناسایی تفاوت‌ها را در حالی که تفاوتی وجود داشته باشد خطای نوع II می‌نامیم. با دانستن روش آزمون برای تفاوت‌ها و انتخاب درجه اهمیت و ویژگی، مثلاً ۰/۰۵، آن‌گاه احتمال عدم توانایی در شناسایی یک تفاوت واقعی که در واقع یک خطای نوع II می‌باشد، چقدر است؟ مسلماً این احتمال بستگی به اندازه تفاوت واقعی دارد. تفاوت‌های بزرگ‌تر به اندازه تفاوت‌های کوچک‌تر امکان نادیده گرفته شدن در نمونه ما را ندارند.

با درجه‌ای مشخص از اهمیت و ویژگی، می‌توانیم با تعدیل ابعاد نمونه‌های میزان خطاهای نوع II را برای یک تفاوت مشخص در انجام آزمون‌ها کنترل کنیم. میزان خطاهای نوع I و نوع II مورد قبول ما، ملاحظات مهمی در طراحی تحقیقات هستند. به طور مطلوب، هیچ‌گونه خطایی از هر نوع نداریم، اما برای دستیابی به این هدف نیاز به ابعاد نامحدود نمونه داریم.

برای نزدیکی به واقعیت مثالی می‌آوریم: هیچ کس باور نمی‌کند که دو روش درمانی متفاوت، میزان عملکرد کاملاً مشابهی داشته باشند، اما می‌توانیم این طور تصور کنیم که آن قدر به هم نزدیکند که قادر نیستیم تفاوت بین آن را اندازه‌گیری نماییم، یا تفاوت‌ها به قدری ناچیزند که از دید بالینی قابل اغماضند. بنابراین، اظهار فقدان تفاوت مهم مستلزم عدم وجود تفاوت نمی‌باشد.

کارآزمایی‌هایی که متقاعد می‌کنند

در نسل گذشته پزشکی و جراحی، ما به این نتیجه رسیدیم که با اجرای صحیح، یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده قوی‌ترین شواهد موجود برای ارزیابی اثربخشی نسبی مداخلات درمانی آزمایش شده پدید می‌آید. ما، نحوه هدایت کارآزمایی‌های بالینی، که اطلاعات موثقی در مورد اثر بخشی نسبی دو یا چند روش درمانی را در اختیارمان قرار می‌دهند، را می‌دانیم.

کارآزمایی‌های بالینی از تمایل محققان در مورد اجتناب از برخی ملزومات مربوط به طراحی کارآزمایی تصادفی کنترل شده کلاسیک، یا تعدیل آنها نشأت می‌گیرند. از آن‌جا که آنان نگرانند که یافتن بیمار به دشواری صورت گیرد، از این رو فکر می‌کنند انتخاب تصادفی منصفانه نیست، یا ممکن است تمایل داشته باشند تجربیات تاریخی را جایگزین گروه شاهد کنند یا از به کارگیری ملزومات دیگر یا عوامل تقویت‌کننده اجتناب ورزند. در برخی موارد می‌توان بدون این که صدمه‌ای به کارآزمایی برسد از ملزومات صرف نظر کرد، اما غالباً آن چه در نظر عده‌ای از محققان قابل قبول است، خوانندگان آینده گزارش کارآزمایی را خرسند نمی‌کند.

کارآزمایی تصادفی کنترل شده و تجزیه و تحلیل آن برای محافظت از محققان در برابر تأثیرات ناگوار، از جمله تورش شخصی آنان، که موجب بی‌ارزش شدن داده‌ها و نتایج بدست آمده می‌شود، توسعه یافته است. اگر می‌توانستیم مطمئن باشیم که تأثیری تورش‌آمیز، مطالعه در دست اقدام را تهدید نمی‌کند، آن‌گاه نیازی به اقدام در مورد جنبه‌ای از کارآزمایی که در مقابل آن تأثیر محافظت‌کننده باشد، نداشتیم. برای مثال، اگر مطمئن بودیم که همه واحدهای تحقیقاتی مشابهند و هیچ‌گونه تفاوتی از یک واحد به واحد دیگر وجود ندارد، نیازی به انتخاب تصادفی نبود.

اگر فرضیات محقق درباره کارآزمایی به خوانندگان ارائه نشود، چه اتفاقی می‌افتد؟ کارآزمایی قابلیت متقاعد کردنش را از دست می‌دهد؛ خوانندگان نسبت به طراحی و هدایت کارآزمایی انتقاد می‌کنند. کارآزمایی رد می‌شود، حتی اگر پاسخی ارائه دهد که صحت آن پذیرفته شود، زیرا ناتوانی آن در متقاعد کردن سایر پزشکان بالینی به معنای عدم توانایی‌اش در تأثیر بر طبابت بالینی است.

عوامل تقویت‌کننده

برخی از عوامل تقویت‌کننده کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده عبارتند از:

- استفاده از یک سؤال از پیش طراحی شده و صریح

- تعریف روشن شرایط جهت ورود به کارآزمایی

- تعریف روش‌های درمانی

- ورود بیماران به کارآزمایی قبل از دسته‌بندی آنها به گروه‌های درمانی

- دید کور نسبت به درمان (توسط بیمار، آزمونگر و شخص ارزیابی کننده، در صورت امکان)
- ارزیابی و پیگیری نظام مند هر دو گروه درمانی و شاهد
- ابعاد مناسب نمونه (برای قدرت بخشیدن به جداسازی در زمانی که روش های درمانی در عمل با یکدیگر متفاوتند)
- تجزیه و تحلیل مناسب آماری جهت نتایج و عوارض
- گزارش کامل و دقیق

برای فراهم نمودن عوامل تقویت کننده طراحی کنترل شده تصادفی، به برنامه ریزی دقیق، قبل از شروع کارآزمایی نیاز است. پروتکل مطالعه می بایست نیازهای علمی، اخلاقی و سازمانی را پوشش دهد. بدین ترتیب کارآزمایی می تواند به طور مؤثر هدایت شود. پروتکل باید از ابتدا و قبل از ثبت موضوع تکمیل شود و باید حتماً در طول مطالعه بدون تغییر باقی بماند. عناصر کلیدی پروتکل مطالعه در جدول ۱ - ۲۶ مشخص شده اند.

چه زمانی می بایست کارآزمایی بالینی به انجام برسد؟

با این که کارآزمایی تصادفی کنترل شده به عنوان ابزار قطعی در تحقیق بالینی به شمار می رود، با این وجود، در واقع از نظر بیلار (Baillar) « آخرین حربه ارزیابی مداخله های درمانی محسوب می شود» زیرا « کند، پر زحمت و پرهزینه است و اغلب از نظر تصور علمی و ایجاد تغییرات خلاق در پروتکل های موجود، طاقت فرسا است. در مقاله ای طنزآمیز و هوشمندانه تحت عنوان « مرگ کارآزمایی تصادفی کنترل شده»، هرمان (Herman) بحثی را پیش کشیده مبنی بر اینکه کارآزمایی های تصادفی به علت دشواری در هدایت، عدم قطعیت و هزینه سنگین، دیگر امکان پذیر نیستند.

علیرغم بحث هوشمندانه هرمان، کارآزمایی های بالینی هم چنان به عنوان یکی از پر قدرت ترین و قابل اعتمادترین ابزارهای پزشکی و جراحی علمی باقی مانده اند، زیرا پرهزینه و کند هستند، کارآزمایی تصادفی تنها زمانی باید به انجام برسد که معیارهای شش گانه ساکت (Sacket) تحقق یافته باشند (به جدول ۲ - ۲۶ مراجعه کنید). اگر قرار است اصلاحات رایج، به هزینه مراقبت های پزشکی بیافزایند، نیاز به کارآزمایی های تصادفی قبل از معرفی اصلاحات جانبی معقول به نظر می رسند. هنگامی که اصلاحات، منجر به کاهش هزینه شوند، معرفی روش نیازی به کارآزمایی ندارد، مگر این که احتمال خطر یا کاهش منافع تثبیت شده در بین باشد، مانند، زمانی که قرار است آزمایش غربالگری مصوب برای سرطان با توالی کم تری انجام شود. روش های درمانی تثبیت شده که عوارض مسئله سازی دارند، آزمایش های نظام مند و به ویژه روش های درمانی را که از روی عرف و نه از روی یافته ها به تأیید رسیده اند، را ایجاب می کنند. کاهش روزافزون استفاده از ماستکتومی رادیکال در مراحل اولیه سرطان پستان مثال روشنی است. روش های درمانی مورد قبول جایگزین برای مشکلی مشابه (مانند: اشعه در مقابل لارنژکتومی در مراحل اولیه سرطان حنجره) نیازمند مقایسه تصادفی هستند.

جدول ۱ - ۲۶، عناصر کلیدی برای پروتکل مطالعه کارآزمایی تصادفی کنترل شده آینده نگر

- ۱- زمینه و توصیف مشکلات بالینی
- ۲- سؤال هایی که به روشنی تعریف شده اند یا فرضیه ها
- ۳- دلایل نیاز به انجام مطالعه طراحی شده
- ۴- توصیف نوع مطالعه
- ۵- تعریف جمعیت مورد مطالعه معیارهای پذیرش / معیارهای حذف (حذف اختیاری، حذف اجباری)
- ۶- تعریف و توصیف گروه مداخله گر و شاهد
- ۷- نوع و اجرای انتخاب تصادفی
- ۸- دلیل اجرای روش کور
- ۹- تخمین ابعاد نمونه
- ۱۰- داده های مطالعه:

• تعریف داده های پایه ای بیماران

- تعریف نتایج مطالعه
- جمع‌آوری داده‌ها، ایمنی کیفیت و کنترل کیفیت
- تجزیه و تحلیل داده‌ها (آزمون‌های فرضیه، آمار توصیفی)
- حفاظت از داده‌ها

۱۱- ملاحظات اخلاقی (موافقت قبلی)

۱۲- توصیف و برنامه‌ریزی برای یک بیمار واحد (تدارکات)

۱۳- ساختار سازماندهی شده مطالعه

۱۴- منابع

۱۵- هدایت داده‌ها و فرم‌های مربوط به یک بیمار واحد

کارآزمایی‌ها مشکل و وقت‌گیر هستند و نیازمند تعهدی واقعی از جانب محققان و همراهانشان می‌باشند - تعهدی از شور و شوق، کارمایه و انضباط هم‌چنین منابع مالی و زمان - کارآزمایی‌ها نیازمند تعداد زیادی از موارد مطالعاتی هستند و محققان می‌بایست تعداد کافی بیمار را در زمانی نسبتاً کوتاه بیابند. کارآزمایی‌هایی که سال‌های متمادی به طول می‌انجامد، در خطر مواجهه با پیشرفت‌های جدید در تشخیص یا درمانی هستند که می‌توانند منجر به دشواری یا از دست‌دادن مناسبت آنها در پایان طرح گردند. بسیاری از گروه‌های تحقیقاتی، انضباط کارآزمایی را ملال‌آور و حفظ شور و شوق و کارمایه لازم را برای یک دوره طولانی، مشکل می‌پندارند.

گاهی اوقات همکاری چند مرکز در سراسر دنیا مورد نیاز است. برخی مشکلات، به ویژه مشکلاتی که در موقعیت‌های نادری رخ می‌دهند، توسط کارآزمایی‌های بالینی حتی با کمک چندین مرکز بزرگ قابل مطالعه نیستند. بسیاری از مشکلات دیگر نیز آن‌قدر با اهمیت نیستند که تلاش بسیار را توجیه کنند.

جدول ۲-۲۶ ملزومات شش‌گانه Sacket برای یک کارآزمایی موفق بالینی

- ۱- کارآزمایی نیاز به انجام دارد
- ۲- سئوالات ارائه شده باید مناسب و با مفهوم باشند
- ۳- ساختار آزمون ارزشمند باشد
- ۴- معیارهای پذیرش و حذف، توازنی بین اثربخشی و قابلیت تعمیم ایجاد کنند
- ۵- پروتکل کارآزمایی عملی باشد
- ۶- بکارگیری آزمون مؤثر باشد

تصمیم به شروع یک کارآزمایی

اولین لازمه یک کارآزمایی این است که پزشکان و جراحانی که در آن شرکت دارند به‌طور صادقانه‌ای نسبت به محاسن مقایسه‌ای روش‌های درمانی که خود پیشنهاد مقایسه آن را داده‌اند، مطمئن نباشند. به‌طور هم‌زمان می‌بایست تردیدی معقول نسبت به موقعیت دانش واقعی خود داشته باشند، نه پیشداوری محض. حتی افراد اندیشمند و دقیق نیز می‌دانند برخی اوقات نسبت به آن‌چه فکر می‌کنند بیش از حد اطمینان دارند.

محققین بالقوه می‌بایست بدانند که ممکن است روش‌های درمانی در نتایج با هم متفاوت باشند و این تفاوت‌ها از نظر بالینی اهمیت دارند. مشکلات با اهمیت بسیاری در پزشکی و جراحی وجود دارند که در زمینه‌هایی که به آنها اهمیت نمی‌دهیم، منابع را صرف می‌کنند. در نهایت طراح یک کارآزمایی باید معتقد باشد که کارآزمایی با استفاده از منبعی از بیماران، شور و شوق، کارکنان و پولی که می‌تواند در اختیار باشد، عملی است.

زمانی که منافع و وسعت اجرای یک کار آزمایی تصادفی را برآورد کردید، با دقت مشکلات توصیف شده بیلار را بررسی نمودید و قبول کردید که سؤال شما ارزش این همه تلاش را دارد و با روش کم‌هزینه‌تری قابل حل نیست، به مشاور آماری خود مراجعه نمائید.

عمل مشاوره آماری می‌بایست در مرحله طراحی شروع شود و طی انجام کار آزمایی ادامه یابد. آمارگران حیاتی ترجیح می‌دهند در کار آزمایی بالینی مشارکتی عملی و ویژه داشته باشند تا این که پس از اتمام کار آزمایی به ارزیابی داده‌های بدست آمده بپردازند. خیابان دو طرفه مشاوره آماری در تحقیق بالینی، به خوبی توسط لینکلن موزس (Lincoln Moses) در کتاب مفید بیلارو ماستلر (Baillar و Mosteller)، «استفاده‌های پزشکی از آمار» توصیف شده‌است.

ساختار یک کار آزمایی تصادفی کنترل‌شده و آینده‌نگر

پروتکل مطالعه

هنگامی که تصمیم بر انجام یک کار آزمایی شکل گرفت، طراحان کار آزمایی از جمله آمارگران، با تدوین پروتکل مطالعه مواجهند. پروتکل مطالعه ویژگی‌های جزئی روند کار آزمایی را ارائه می‌دهد. تدوین پروتکل، حیاتی‌ترین قدم در تبدیل طرح تحقیقاتی به یک راهنمای عمل کارآمد و مولد است که می‌تواند داده‌های مفید و مراقبت عالی از بیمار را برای ما فراهم کند. در حین تدوین پروتکل، مرحله به مرحله و در جریان آن، با پرستاران، پزشکان، مدیران داده‌ها، بیماران و کارکنان آزمایشگاه که به نحوی از آن تأثیر می‌پذیرند، گام بردارید. اقدام گروهی می‌تواند راه‌حل‌ها و اصلاحات مشترکی ارائه دهد که در صورت کار محققان به تنهایی بدست نمی‌آیند. اگر شما در مراحل اول در مورد مسائل اخلاقی طرح مشورت کنید، می‌توانید بازنگری را ساده‌تر نموده و از تأخیر در تصویب طرح بکاهید. مراکز بازنگری، ۸۰٪ پروتکل‌ها را برای بازنگری باز می‌گردانند، که بسیاری از آنها ممکن بود در مرحله تدوین پیش‌بینی شوند.

پروتکل مطالعه سندی کاری است، که توسط مدیران داده‌ها و سایر کارکنان برای هدایت مؤثر کار آزمایی به کار می‌رود. عناصر کلیدی پروتکل مطالعه توسط نیوگ‌باور (Neugebauer) و همکارانش نشان داده شده‌است (جدول ۱-۲۶). این فهرست جهت تهیه معرفی‌نامه برای مرکز پذیرش یا هیئت بررسی مسائل اخلاقی بسیار مفید است. کار مرحله به مرحله همراه با گروه مطالعه در جریان آن، از مشکلات پیش‌بینی شده می‌کاهد. کارکنان، بیماران، و خانواده‌ها که نوشته‌هایی که به علت جزئیات بیش از اندازه و زبان قضایی که به‌طور روزافزون در اسناد تحقیقاتی وارد می‌شود و موجب سرگردانی و گیج شدنشان می‌گردد را می‌شناسد، به خوبی ارزش شکل ساده شده پروتکل و اجازه‌نامه را می‌دانند. اگر متن‌های ساده شده توسط اعضای گروه که مسئول هدایت روز به روز پروتکل هستند نوشته شوند، درک روشن‌تری از مأموریت تحقیقاتی ارائه می‌دهند و انتقال آن را ساده‌تر می‌سازند.

مشکل بالینی چیست؟

توصیفی از زمینه و مشکلات بالینی، نیاز به انجام کار آزمایی را بیان می‌کند و نشان می‌دهد که این کار آزمایی چگونه براساس تجارب به دست آمده از مطالعات قبلی بنا می‌شود؟ چه نوع اصلاحاتی حائز اهمیت است؟ آمارگران می‌توانند در اثبات انجام یک عمل اصلاحی بسیار با اهمیت، به شما کمک کنند و پزشک بالینی باید تفاوت مهم را تعریف کند، تفاوتی که در زندگی بیماران معنا دارد و ارزش پیدا می‌کند.

سؤال چیست؟

با این که یک کار آزمایی می‌تواند اهداف متعددی داشته‌باشد، سؤال اساسی را به روشنی پیشاپیش، تعریف می‌کنیم. این سؤال به عنوان راهنمای طرح‌ریزی کل مطالعه، عمل می‌کند. سؤال اساسی می‌بایست سؤالی باشد که محققان برای پاسخ به آن، بیشترین تمایل را دارند و سؤالی است که ابعاد نمونه مورد مطالعه بر پایه آن قرار دارد. ما سئوال اساسی را در چارچوب فرضیه‌ای قابل آزمایش قرار می‌دهیم.

مشکلات چندگانگی

چنانچه تعدادی سؤال مورد تحقیق باشند، مشکل آماری پدید می‌آید. اگر در پی تعداد زیادی سؤال در یک تحقیق باشیم، مسلماً برخی از آنها نتایج غیر معمول را نشان خواهند داد.

در صورتی که تعداد زیادی روش درمانی را با هم مقایسه نماییم، حتی اگر روش‌ها واقعاً هم ارز باشند، تنوع در نمونه‌گیری به تنهایی ممکن است برخی از آنها را بهتر از بقیه جلوه دهد. به‌طور مشابه، هنگامی که مؤسسات واحد با کارآزمایی درمانی چند مؤسسه‌ای، مقایسه می‌شوند، حتی اگر از نظر کیفیت هم ارز باشند، باز هم تنوع در نمونه‌گیری موجب می‌شود که برخی نسبت به بقیه بسیار بهتر به نظر بیایند.

یک راه پرسش سؤال‌های بسیار و مرتبط و بالطبع ایجاد مشکل چندگانگی، استفاده از اهداف چندگانه است. برای مثال، در یک کارآزمایی کنترل شده جراحی بای‌پس (Bypass) عروق کرونر، آیا درصد پیشگیری از مرگ و میر، اولین انفارکتوس میوکارد، دومین انفارکتوس میوکارد، یا درد هستیم؟ همه اینها می‌توانند اهداف موجهی باشند. اما معمولاً یکی از آنها بنیادی بوده و بقیه اهداف جانبی محسوب می‌گردند. اگر چنین چیزی درست باشد، ذکر هدف اولیه به روشنی و در ابتدا، ارزیابی آماری را قوت می‌بخشد و طرح تجربی مناسب را روشن می‌کند. با حضور دو هدف یا بیشتر، ارزیابی مشکل‌تر می‌شود، زیرا نمونه‌های بزرگ‌تری برای دستیابی به توان مورد نیاز جهت پیش‌بینی تفاوت‌ها ضرورت می‌یابند.

همچنین ممکن است در پس سئوالات و ارزیابی‌های دیگری باشیم که پس از شروع تجزیه و تحلیل داده‌های خود را به شکل‌های مختلف نشان داده‌اند. اینها اطلاعاتی هستند که نگران دور ریختن آنها نیستیم، اما در ضمن درک این نکته که برای پاسخ به دست آمده چقدر ارزش قائلیم، مشکل است. با آزمون‌های آماری که براساس نگاهی گذرا به داده‌ها انتخاب شده باشد، بسیار مشکل است که مشخصات آزمون را تعیین کنیم، زیرا هر دسته از داده‌ها، دارای ویژگی غیرمعمول هستند. بنابراین، این که در صورت انتخاب یک آزمون برجسته از بین تعداد زیادی از آزمون‌های وابسته احتمالی بگوییم که آیا اتفاق نادری رخ داده است یا خیر، دشوار به نظر می‌رسد. این مشکلات برای کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده منحصر به فرد نیستند؛ آنها می‌توانند با تأثیر مساوی یا بیشتر در هر مطالعه آماری رخ دهند.

چرا مطالعه بعدی

پس از این که سؤال اولیه شکل گرفت، متون مربوط به موضوع را تجزیه و تحلیل و بازنگری می‌کنیم. رویکردهای بسیاری نسبت به بازنگری نظام‌مند کارهای قبلی در فصل‌های قبل این کتاب ارائه شده‌اند. به عنوان نتیجه ارزیابی متون، اظهار نظر متقاعدکننده‌ای جهت نیاز به کارآزمایی پیشنهادی برای سؤال اولیه تدوین می‌کنیم. این اظهار نظر می‌تواند دربرگیرنده فهرستی از منابع مربوطه باشد.

نوع کارآزمایی

نوع کارآزمایی بر اساس نوع سؤال اصلی در نظر گرفته شده، تعیین می‌شود. للوچ و شوارتز (Lellouch, Schwartz) دو نوع متفاوت از سئوالاتی را که معمولاً کارآزمایی‌ها مطرح می‌کنند، بیان نموده‌اند. نوع اول در مورد دلیل علمی کارآیی یا مزیت آن سؤال می‌کند. آیا عمل A نتایج بهتری از عمل B بار می‌آورد؟ این آزمون گاهی اوقات یک کارآزمایی توصیفی یا کارآزمایی کارآئی (Efficacy) نامیده می‌شود؛ و در جستجوی مقایسه عوارض، روش‌های درمانی با کنترل نزدیک، تحت شرایط مطلوب یا محدود، می‌باشد.

کارآزمایی توصیفی یا کارآیی در جستجوی تعیین این مطلب است که آیا روش درمانی تحت بهترین شرایط مطالعه می‌کند یا خیر؟ چنین کارآزمایی پذیرش بیمارانی که احتمالاً بهترین پاسخ را می‌دهند، محدود می‌کند و مستلزم مراقبت دقیق، تنظیم درمان و پیگیری با تداوم بیشتر می‌باشد. دومین نوع سؤال مربوط به مدیریت عملی و اثربخشی بالینی تحت شرایط وسیع‌تر شبیه طبابت بالینی معمولی می‌باشد. کارآزمایی عملی یا اثربخشی که گاهی اوقات کارآزمایی مدیریت نامیده می‌شود. این سؤال را مطرح می‌کند، آیا این عمل یا روش درمانی به آسانی قابل تعمیم که کار طبابت می‌باشد یا خیر؟ به نظر می‌رسد که آزمون عملی یا اثر بخشی طیف وسیع‌تری از بیماران را در برمی‌گیرد، که شاید توسط گروه دیگری از جراحان یا پزشکان تحت درمان قرار گرفته

باشند. روش‌های درمانی آنها سعی در تکرار طبابت بالینی جهت دستیابی به تخمین بهتری از مزایای یک روش درمانی در استفاده وسیع از آن دارد.

بیماران چه کسانی هستند؟

پروتکل کارآزمایی می‌بایست، شرایط پذیرش در کارآزمایی را مشخص نماید و در عمل، بیماران یا موارد واجد شرایط ورود را شامل می‌شود. معیارهای پذیرش و حذف باید به وضوح تعریف شوند.

کسانی که بعداً گزارش‌های چاپ شده را مطالعه می‌کنند تقریباً همواره مایلند بدانند که آیا یافته‌های کارآزمایی قابل تعمیم به گروهی دیگر از بیماران و یا قابل بکارگیری در مورد بیمارانی که به خودشان مراجعه می‌کنند، می‌باشند یا خیر؟ چنین تخمینی نیازمند اطلاعات خاصی در مورد این که موارد کارآزمایی چه کسانی بودند و چگونه انتخاب شده بودند، می‌باشد. گزارش‌های به چاپ رسیده که فاقد این اطلاعات باشند، قابلیت تعمیم نتایج کارآزمایی را به گروه‌هایی غیر از موارد خودشان را بسیار مشکل می‌سازند.

روش‌های درمانی کدام هستند

هر روش درمانی می‌بایست به روشنی تعریف شود. ما باید بدانیم که چه کاری قرار است انجام شود، چگونه و توسط چه کسی قرار است به انجام برسد.

دسته‌بندی به گروه‌های درمانی

بیماران می‌بایست قبل از انتخاب روش درمانی وارد کارآزمایی شوند. تصمیم به پذیرش در یک مطالعه پس از مشخص شدن نوع درمان می‌تواند منجر به تورش در انتخاب موارد گردد. کسانی که مشخص شده‌اند ممکن است در نتیجه پیشداوری آگاهانه یا ناآگاهانه درباره تخصیص نوع درمان، موجب ممانعت یا تشویق در انتخاب موارد بالقوه شوند. انتخاب براساس روزهای تولد، اعداد زوج یا فرد نمودار، یا ورود متناوب، غالباً تعادل در تخصیص بیماران را بر هم زده و موجب رخنه تورش در آن می‌گردد.

تخصیص روش‌های درمانی با استفاده از جداول به چاپ رسیده اعداد تصادفی از بروز تورش در کارآزمایی‌های بالینی می‌کاهد. اغلب، عوامل پیش‌آگهی دهنده شناخته شده در طبقه‌بندی بیماران، قبل از انتخاب تصادفی به کار می‌روند. این مسأله می‌تواند در دستیابی به تعادل در بین گروه‌های درمانی، دست کم با تکیه بر عوامل شناخته شده کمک کند. روش دقیق انجام کار باید مشخص گردد تا خوانندگان مطمئن باشند که انتخاب تصادفی قابل اعتماد است. زمان تصادفی و روش برگزیده شده باید با جزئیات کامل توصیف شوند.

اعمال روش کور

مطالعات تا حد ممکن باید کور باشند. به‌طور مطلوب، بیمار، پزشکی که درمان را ارائه می‌کند و شخصی که ارزیابی را به انجام می‌رساند، نباید بدانند که کدام روش درمانی به کار گرفته شده است. برخی درجات کوری به ویژه در کارآزمایی‌های جراحی عملی نیست (کارآزمایی قطع عضو را در مقابل درمان دارویی در نظر بگیرید). اما کوری عامل تقویت‌کننده مهمی است و هرگاه امکان انجام آن وجود داشته باشد، باید بکار گرفته شود. برای مثال، لام‌های بافت‌شناسی، پرتوهای اشعه ایکس یا تست‌های آزمایشگاهی می‌توانند به وسیله پزشکی که نسبت به دسته‌بندی روش درمانی برای بیماران، کور و بی‌اطلاع است، خواننده شوند. پروتکل باید قسمت‌های کور مطالعه را بیان کند و چگونگی اطمینان به موقعیت‌های کور را توصیف نماید.

توان و حجم نمونه

احتمال پیش‌بینی واقعه‌ای با ابعاد مشخص در مطالعه‌ای مقایسه‌ای «توان» (Power) نامیده می‌شود. هر قدر ابعاد نمونه و اثر روش درمانی وسیع‌تر باشد، توان بالاتر است. توان همچنین بستگی به طراحی مطالعه، روش‌های آماری، تجزیه و تحلیل و سطح

اهمیت و ویژگی که توسط محققان انتخاب می‌شود، دارد. سطح پائین‌تر اهمیت، توان پائین‌تری ایجاد می‌کند. تمرکز بر روی ابعاد نمونه مهم است، زیرا در این صورت ابعاد نمونه تحت نظر محقق می‌باشد. یکی از راه‌های اندیشیدن در مورد مفهوم توان این است که احتمال پیش‌بینی اصلاحات احتمالی و همچنین احتمال نادیده گرفتن آنها - احتمال بروز خطای نوع II - را با آمار و ارقام نشان می‌دهد.

سئوالی بنیادی که محققان طراح کارآزمایی بالینی با آن روبه‌رو می‌شوند، این است که چه تعداد بیمار مورد نیاز است؟ محققان تازه کار مایلند تا از راهنمایی آمارگر مجرب در طراحی کارآزمایی بالینی کمک بگیرند. فرمول‌ها و جدول‌های مختلفی برای تعیین تعداد بیماران لازم جهت دستیابی به اهداف اصلی کارآزمایی به چاپ رسیده‌اند، اما تغییرات به ظاهر کوچک می‌توانند قابلیت استفاده یک فرمول یا جدول خاص را از بین ببرند. برای مثال، ابعاد نمونه و محاسبات توان، در ارتباط با سئوالی که مطرح می‌شود و این که آیا معیار نتایج دو وجهی (برای مثال، موفقیت یا عدم موفقیت) یا کیفیتی است تغییر می‌کنند. کتاب‌های مرجع استاندارد، معمولاً یک یا چند فصل را به تعیین ابعاد نمونه و توان طرح اختصاص می‌دهند.

وسعت گروه درمانی معمول در یک کارآزمایی بالینی چه اندازه است؟ زیلن (Zelen) یک نمونه نظام‌مند از کارآزمایی بالینی را که در مجله سرطان (Cancer) گزارش شده، ارائه داد و اضافه کرد که این ابعاد معمولاً حدود ۵۰ می‌باشد. موستلر (Mosteller) و همکارانش ۲۸۵ نمونه از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی را در سه گروه از سرطان‌ها بررسی کردند. ابعاد متوسط نمونه برای بررسی مولتیپل میلوما و لوکمی میلوسیتیک مزمن (CML)، ۹ و برای مطالعات سرطان معده‌ای - روده‌ای (Gastrointestinal) و برای هر گروه درمانی کارآزمایی‌های تصادفی سرطان پستان، ۲۵ بود. در تمام این موارد توزیع ابعاد نمونه بزرگ‌تر از ۲۰۰ نادر و تنها ۷٪ نمونه‌ها بیشتر از ۲۰۰ بودند. کارآزمایی‌های کوچک توان بسیار پائینی دارند. چرا توان مطالعه اهمیت دارد؟ کارآزمایی‌های ضعیف، کارآزمایی‌های دارای توان خیلی پائین، ممکن است حتی قادر به پیش‌بینی اصلاحات بزرگ در اجرا نباشند.

فریمان (Freiman) و همکارانش خطر نادیده گرفتن اصلاحات عمده در حضور توان پائین کارآزمایی را نشان داده‌اند. آنها ۷۱ کارآزمایی بالینی را بررسی کردند، که هیچ‌گونه تفاوت آماری چشمگیری را بین روش‌های درمانی نشان ندادند. آنان به فواصل اطمینان ۹۰٪ توجه نمودند تا دریابند، آیا اصلاحات واقعی به علت وسعت فواصل نادیده گرفته شده‌دند یا خیر؟ این فواصل شامل ۲۵٪ اصلاحات بالقوه در ۵۷ مورد مقایسه‌ای و ۵۰٪ اصلاحات بالقوه در ۳۴ مورد مقایسه‌ای بود. طراحی‌ها به قدری ضعیف بودند که احتمال نادیده گرفتن چنین اصلاحات بزرگی را قوت بخشیدند. امرسون (Emerson) و همکارانش نشان دادند که تنها ۵٪ گزارش‌های منتشر شده کارآزمایی‌های جراحی توان طرح را برای پیش‌بینی تفاوت‌های درمانی آشکار می‌کنند. این امر نشان می‌دهد که محققان نیز همانند سردبیران، بازنگری‌کنندگان و خوانندگان، اهمیت این مطلب را که بحث در مورد توان، باید برای خواننده حفظ شود، نادیده می‌گیرند.

داده‌های مطالعه

ارزیابی پایه‌ای

برای توصیف دقیق موضوع‌های مورد مطالعه، ارزیابی پایه‌ای می‌بایست موقعیت موضوع‌ها را قبل از شروع مداخله درمانی منعکس کند. پروتکل طرح تحقیقاتی معیارهای پایه‌ای مناسب و ارزیابی آنها را تعریف می‌کند. این معیارها به‌طور کلی شامل اختصاصات اقتصادی - اجتماعی و جمعیت‌شناختی و داده‌های پزشکی با توجه به خطر شناخته شده یا عوامل پیش‌آگهی دهنده می‌باشند. داده‌های پایه‌ای منتشر شده به خواننده امکان ارزیابی این که گروه‌های مطالعه قبل از شروع مداخله درمانی، واقعاً قابل مقایسه بوده‌اند یا خیر را می‌دهد. انتخاب تصادفی، جز در مورد کارآزمایی‌های واقعاً بزرگ با صدها بیمار در هر گروه، تعادل بین گروه‌های مورد مقایسه را تضمین نمی‌کند. عدم تعادل در مشخصات مهم می‌تواند منجر به اخذ نتایج گمراه‌کننده شود. در کنار قابلیت مقایسه ارزیابی پایه‌ای به ما امکان طبقه‌بندی و ایجاد زیر گروه‌ها را می‌دهد. طبقه‌بندی را می‌توان در زمان دسته‌بندی بیماران برای درمان یا در زمان تجزیه و تحلیل انجام داد. تعریف زیر گروه معمولاً بر پایه داده‌های پایه می‌باشد، نه داده‌هایی که بعد از مداخله درمانی سنجیده شده‌اند. تجزیه و تحلیل زیر گروه‌ها در بیشتر موارد تنها در جهت ایجاد فرضیه‌های جدید جهت آزمایش‌های بعدی عمل می‌کند.

معیارهای پذیرش / حذف و اهداف نهایی مطالعه

عنصر کلیدی در استناد مطالعه، ارزیابی معیارهای پذیرش / حذف و اهداف نهایی مطالعه می‌باشد. اهداف نهایی مطالعه، بازتاب‌های متغیری هستند که در جریان انجام کار آزمائی اندازه‌گیری می‌شوند و به سئوالات مطالعه پاسخ می‌دهند. روش‌های اندازه‌گیری می‌بایست همراه با جزئیات توصیف شوند. اگر روش‌های زیادی در دسترس باشند، پروتکل می‌بایست علل انتخاب یک روش خاص را توضیح دهد (برای مثال، عملی بودن، قابلیت اعتماد و اعتبار).

جمع‌آوری داده‌ها، اطمینان از کیفیت و کنترل

برای جمع‌آوری داده‌ها به شکلی کامل، در حد امکان، یک فرم جمع‌آوری داده‌ها برای هر بیمار تهیه کنید. کلیه داده‌ها می‌بایست از نظر چگونگی، زمان و شخص گردآوری کاملاً تعریف شوند. برای کاهش تنوع در مشاهده‌کنندگان و افزایش کیفیت داده‌ها، یک دوره آموزشی برای استاندارد کردن بررسی تغییر در پاسخ، ضروری به نظر می‌رسد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

تنوع در بین تک‌تک بیماران، پزشکان و مؤسسات و سایر تفاوت‌هایی خارج از حیطه کنترل محقق، نیازمند استنباط آماری جهت ارزیابی بازده کار آزمائی بالینی می‌باشند. به زبان تست‌های آماری مهم، به وسیله تجزیه و تحلیل‌های از پیش تعیین شده در مورد سطح اهمیت و ویژگی تحقیق، کنترل به مراتب راحت‌تری خواهیم داشت تا به وسیله تجزیه و تحلیل‌هایی که بعداً تعیین می‌شوند. اگر بدانیم چه سئوال‌هایی را می‌خواهیم مطرح کنیم، می‌توانیم روش آماری را که باید بکار برده شود، مشخص نماییم. سطح اهمیت و ویژگی که به نظرمان مناسب می‌آید و سایرین را متقاعد می‌کند، پیشاپیش انتخاب کنیم و درباره سایر خصوصیات تست آماری وارد بحث شویم. پروتکل تحقیقاتی می‌بایست روش‌های آماری که لازم است بکار گرفته شوند و نحوه بکارگیری آنها را مشخص نماید.

حفاظت از داده‌ها

استفاده روزافزون از پردازش الکترونیکی داده‌ها، سبب افزایش مشکلاتی مربوط به امنیت داده‌ها شده است. محققان می‌بایست تدابیری (از قبیل: رمز عبور، پرونده‌های جدا برای داده‌های پایه‌ای، تنوع پاسخ و حفظ نسخه‌های اصلی در مکان‌های امن) ببینند تا از محفوظ ماندن اطلاعات اطمینان یابند.

ملاحظات اخلاقی

موضوعات اخلاقی مربوط به کار آزمائی‌های تصادفی، مهم و گاه رعب‌آور هستند. محقق باید به تعادل بالینی، و همچنین به موقعیت تثبیت شده قضاوتی مسکوت مانده در ارتباط با امتیاز به اثبات رسیده هر یک از روش‌های درمانی مورد مقایسه، دست یابد. این موقعیت، خاص جراحان نمی‌باشد و هنگامی که موضوعات مورد تردید هستند، کرامت بقراطی را ایجاب می‌کند. ملاحظات اخلاقی از جمله موارد مربوط به موافقت قبلی و انتخاب بیماران برای کار آزمائی تصادفی، توسط لیباکز (Lebacqz) و روی (Roy) در فصل ۶۰ مورد بحث قرار گرفته‌اند. محققان موظفند از بیماران در برابر خطر یا عدم دریافت درمان مفید که می‌تواند منجر به برتری ناهمگون یک جنبه از کار آزمائی گردد، محافظت نمایند. این مسأله، توسط کمیته مراقبت، متشکل از کارشناسان آماری و پزشکی و به دور از مراقبت‌های بالینی به بهترین نحو انجام می‌شود. مثالی خوب برای خاتمه یک کار آزمائی براساس مزایای اثبات شده، یکی از شاخه‌های کار آزمائی در گزارشی از آزمون کاشت دفیبریلاتور چند مرکزی خودکار (Multicenter, Automatic Defibrillator, Implantation) همراه با تصاویر گرافیکی به خوبی توصیف شده است.

برای هر بیمار واحد برنامه زمان بندی را اجرا کنید (سازماندهی)

قبل از تهیه فرم جمع آوری اطلاعات برای هر بیمار، مسیر ورود فرد بیمار را به درون مطالعه ردیابی کنید. ترتیب ویژه و ارتباطات شخصی، همچنین ساختارهای تشکیلاتی خاص را در درون مؤسسه در نظر بگیرید. پس از تکمیل پروتکل، محقق به تهیه فرم های جمع آوری اطلاعات برای هر بیمار می پردازد.

سازماندهی برای کار آزمائی

سازماندهی باید تا حد امکان به طور مستقیم پیش رود و باید ایجاد همپوشانی اجتناب ورزید. یک گروه ساده شامل هدایت کننده مطالعه می باشد که ارتباط تنگاتنگی با منشی طرح دارد. منشی مطالعه مسئول جمع آوری داده ها از پزشکان و پرستارانی است که بر بالین هر بیمار حضور دارند. بسته به نوع مطالعه کمیته نظارت بر داده ها ممکن است مورد نیاز باشد. غالباً، گروه مشاور متخصص حرفه ای در بخش های خاص پروتکل می باشد. تمام اعضای گروه می بایست در جریان پیشرفت مطالعه قرار گیرند و در کنار یکدیگر کار کنند.

کار آزمائی های گروهی

بیشتر کار آزمائی های بالینی، مانند اغلب تحقیقات زیست پزشکی بر پایه ایده های فردی محقق بوده که از افراد دانشمند یا گروه های کوچک همکاران علاقمند، نشأت گرفته است. بسیاری از کار آزمائی های بالینی در قیاس با آنچه در نظر دارند انجام دهند، کوچک هستند؛ بدین معنا که تعداد نسبتاً کمی از بیماران را در هر شاخه درمانی کار آزمائی در اختیار دارند. کار آزمائی های کوچک، معمولاً توان پائینی دارند و یک کار آزمائی با توان پائین تنها تفاوت های بزرگ بین شاخه های درمان را به صورت قابل اعتماد نشان می دهد. یک راه حل، سازمان دهی کار آزمائی با مشارکت چند مؤسسه می باشد. تلفیق گروه های محققان با یکدیگر در جهت انجام یک کار آزمائی، می تواند با گسترش گروه های درمانی و بالا بردن میزان ورود اعضای جدید منجر به افزایش توان شود، اما این امر مشکلات خاص خود را در پی خواهد داشت.

کار آزمائی های گروهی چند مرکزی نیازمند مراقبت ویژه در طراحی و اجرا می باشند. مشکلاتی برای اطمینان از تشابه درمان و بیماران تورنتو با بوستون یا برلین وجود دارد و می بایست تمهیدات خاصی برای دستیابی به شور و شوق محقق، ثبت دقیق وقایع و تمامی موضوعات بی شماری را در نظر گرفت که حتی در کار آزمائی هایی که در یک مؤسسه به انجام می رسند، موجب ایجاد مشکلات می شوند. ما هم اکنون تجربه خوبی از چنین اقدام بزرگی در دست داریم. تعدادی از گروه ها به عنوان مراکز همکاری گروهی و مشاوره برای انجام چنین کار آزمائی هایی در نظر گرفته شده اند. اما کار آزمائی هایی چند مرکزی معمولاً از نظر سازماندهی و اداره، بسیار پرهزینه هستند. در چند دهه گذشته، چندین گروه از محققان برای انجام برنامه های دراز مدت ارزیابی روش های درمانی از طریق کار آزمائی های بالینی تصادفی به هم ملحق شده اند. این گروه های تحقیقاتی مشارکتی که توسط دولت بنیان گذاری شده اند، نمایانگر یکی از مهمترین منابع علمی آمریکای شمالی در زمینه پزشکی و جراحی می باشند. این گروه ها سازو کارهای دراز مدتی را برای جمع آوری، بازنگری و ارزیابی داده ها توسط یک گروه نسبتاً ثابت از همکاران ترتیب داده اند. آنها در آغاز هر برنامه، از همکاری مشاور آماری و طراحی، با استفاده از آمارگرانی که اطلاع دقیقی از تاریخچه و مشکلات گروه دارند و نقاط ضعف و قوت خاص آن را می دانند بهره می جویند. اعضاء با استفاده از گروه همکارشان، در حین نظارت بر متون علوم پایه، قادر به شناسایی روش های درمانی جدیدی هستند که برای ارزیابی مناسبند. بیشترین موفقیت آنها از این حقیقت ناشی می شود که سازماندهی آنها از تجارب مداوم سود می برد. آنان موجب رشد کار آزمائی های بالینی ای می شوند که براساس نتایج کار آزمائی هایی پایه ریزی شده اند که به تازگی تکمیل گردیده اند. سازماندهی آنها امکان رویکردی هدفمند و نظام مند را برای ارزیابی روش درمانی در حوزه های مورد علاقه شان پدید می آورد. به نظر می رسد که ادامه تکامل و رشد این سیستم در آینده، موجب تثبیت منافع برای علم جراحی شود.

موفقیت فعلی: ارزیابی در جراحی

هر چند جراحان به علت کیفیت ارزیابی‌های خود از هر دو درمان جراحی استاندارد و مداخله‌ای به شکلی غیرعادلانه مورد انتقاد قرار می‌گیرند؛ یافته‌ها نشان می‌دهند که کارآزمایی‌های بالینی در جراحی به فراوانی صورت می‌گیرند و در مجموع به خوبی انجام می‌شوند. پیشگامان جراحی در سراسر جهان با ارزیابی و تحقیق بالینی به خوبی در ارتباطند و هر دو را فعالانه دنبال می‌کنند، از سوی جراحان شاغل به نحو روزافزونی حمایت می‌شوند و به علت تلاش خود در خور تشویق و پشتیبانی هستند. پیشرفتی چشمگیر در قدردانی همگانی از کارآزمایی‌های تصادفی در جراحی، در کارآزمایی‌های جراحی محدود برای سرطان پستان به دست آمد. مطالعات همگانی بعدی و آموزش نظام‌مند جراحان در زمینه ارزش و هدایت صحیح کارآزمایی‌های تصادفی موجب تسهیل اجرای آن می‌گردد.

تفسیر

روش‌های درمانی جدید به عنوان نامزدهای مسلم کارآزمایی‌های بالینی به نظر می‌رسند، اما به ندرت از این راه وارد کار طباب می‌شوند. هیئت بررسی مسائل اخلاقی تا زمانی که یکی از اعضای آن تحت عمل جراحی کلسه‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک قرار نگیرد، چیزی در مورد این عمل نمی‌دانند.

سیگلر (Siegler)، سینگر (Singer)، لانتوس (Lantos) و همکارانشان روش عملی و مفیدی برای هدایت کارآزمایی با روش درمانی جدید تهیه کرده‌اند. آنها یک سلسله مراحل رسمی را پیشنهاد می‌کنند تا اطمینان دهند که روش جدید به صورتی وقت‌گیر و تحت شرایط تعریف شده مورد ارزیابی قرار گرفته است. ابتدا روش جدید در نشریات پزشکی به چاپ می‌رسد، این توضیح همگانی منجر به ارائه پیگیری کارکنان هنگامی که مشاهدات بالینی آنها در مورد تعداد تعریف شده‌ای از بیماران در دسترس باشد، می‌شود. سپس پروتکلی به بیمارستان یا درمانگاهی که عمل در آن هدایت می‌شود، ارائه می‌گردد، که طرح تحقیق را خلاصه می‌کند و توضیح می‌دهد. در مرحله سوم پس از این که تعداد مشخصی از بیماران در معرض روش درمانی جدید قرار گرفتند (برای مثال، زنده ماندن ۲۰ نفر پس از دریافت پیوند کبد)، بدون توجه به موفقیت یا عدم موفقیت برنامه، برای در میان گذاشتن تجربه با سایرین منتشر می‌شود.