

## فصل ۶

### آزمون‌های بی‌طرفانهٔ درمان‌ها

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

### دلایل انجام آزمون‌های بی‌طرفانهٔ درمان‌ها

#### طبیعت شفادهنده است

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

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

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

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

### درمان اشتباه

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

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

### اثرات سودمند خوش‌بینی و تفکرات آرمانی

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

## دیدن همان و باور کردن همان

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

Asher R. Talking Sense (Lettsomian Lecture, 16 Feb, 1959). *Transactions of the Medical Society of London*, Vol LXXV, 1958-59. Reproduced In: Jones, FA, Ed. Richard Asher Talking Sense. London: Pitman Medical, 1972.

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

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

### ضرورت فراتر رفتن از تأثیرات

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

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

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

### پس آزمون‌های بی‌طرفانه چیستند؟

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

## مقایسه موارد مشابه با مشابه

### مقایسه‌ها نکات کلیدی هستند

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

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

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

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

### درمان‌هایی با اثرات چشمگیر

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

### درمان‌هایی با اثرات متوسط، اما مهم

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

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



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

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

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

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

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

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

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

### تخصیص آینده‌نگر و بی‌طرفانه به درمان‌های مختلف

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

محرمانه بودن برنامه تخصیص معمولاً با ایجاد برنامه‌های تخصیصی که کمتر از

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



محرمانه‌سازی تخصیص درمان در کارآزمایی با استفاده از تصادفی‌سازی تلفنی

راه‌های استفاده از تخصیص درمان بی‌طرفانه (تصادفی) در مقایسه‌های درمانی  
تخصیص تصادفی برای مقایسه‌های درمانی را می‌توان به شیوه‌های مختلفی استفاده

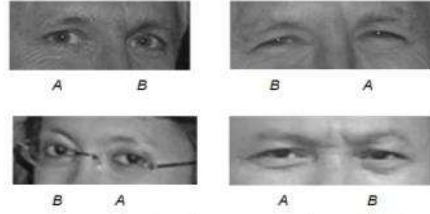
کرد؛ برای مثال می‌توان آن را برای مقایسه درمان‌های متفاوت در زمان‌های گوناگون به صورت تصادفی برای یک بیمار به کار برد؛ به اصطلاح «کارآزمایی متقاطع تصادفی» (randomised cross-over trial)؛ بنابراین برای ارزیابی اینکه آیا یک داروی استنشاقی می‌تواند برای یک بیمار مبتلا به سرفه خشک و مداوم مفید باشد یا خیر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

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

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

چهارشنبه	سه‌شنبه	دوشنبه	یکشنبه	شنبه	
B	B	A	B	A	هفته اول آزمایشات
A	B	B	A	A	هفته دوم آزمایشات
A	A	B	A	B	هفته سوم آزمایشات
A	B	B	A	B	هفته چهارم آزمایشات
B	B	A	B	A	هفته پنجم آزمایشات

انتخاب تصادفی روزها برای یک فرد



انتخاب تصادفی چشم‌ها در یک فرد



انتخاب تصادفی اجتماعات در یک منطقه



انتخاب تصادفی افراد یک گروه

### واحدهای ممکن برای تخصیص تصادفی

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

### پیگیری همه افراد در مقایسه‌های درمانی

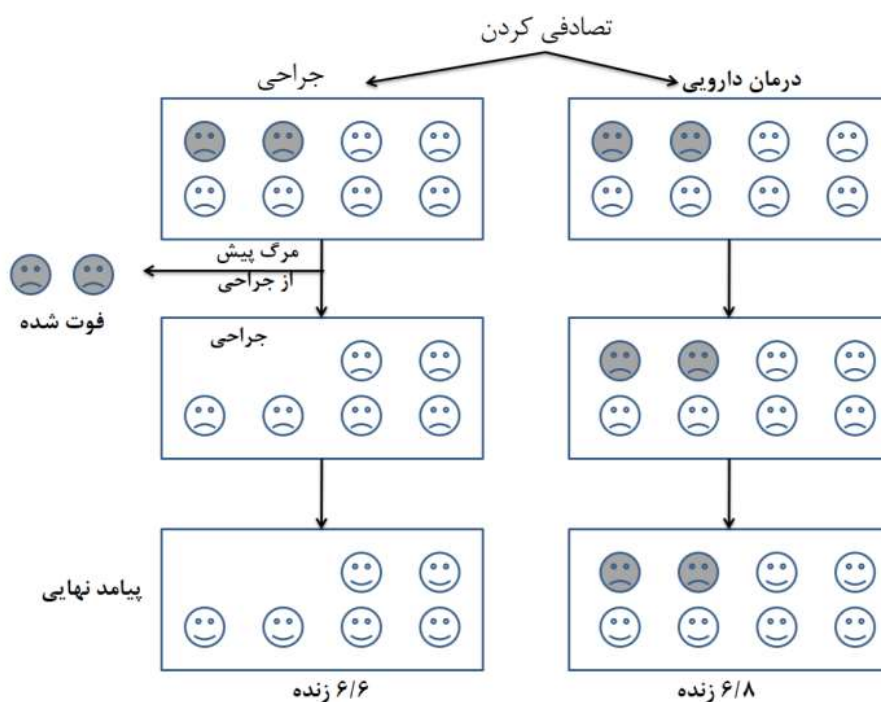
پس از تلاش برای تشکیل گروه‌های مقایسه به منظور اطمینان از مقایسه موارد مشابه مهم است که از سوگیری ناشی از نادیده گرفتن پیشرفت برخی بیماران جلوگیری کنیم. تا آنجا که ممکن است، تمام بیماران اختصاص داده شده به گروه‌های مقایسه باید پیگیری شوند. همچنین ضروری است در تجزیه و تحلیل اصلی نتایج حاصل از گروه‌هایی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

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

## آزمون‌های بی‌طرفانه درمان‌ها ♦ ۱۰۵

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

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



دلایل قرار گرفتن بیمارانی که به صورت تصادفی انتخاب می‌شوند در نتیجه نهایی (قصد درمان)

**پذیرش خروج از درمان‌های اختصاص داده‌شده**

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

**کمک به افراد برای پابندی به درمان اختصاص داده‌شده**

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



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

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

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

### سنجش بی طرفانه پیامدهای درمان

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

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

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

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

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

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

### حدس و گمان و بررسی این دو عامل در عوارض جانبی پیش‌بینی نشده درمان‌ها

در تأثیرات پیش‌بینی نشده درمان‌ها، چه بد و چه خوب، حدس و گمان ابتدا درباره

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

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

حدس و گمان‌ها درباره‌ی تأثیرات جانبی، در بیشتر موارد هشدارهایی کاذب هستند.<sup>۱۰</sup> پس چگونه باید حدس و گمان‌ها درباره‌ی تأثیرات پیش‌بینی‌نشده‌ی درمان‌ها را بررسی کرد تا معلوم شود تأثیرات مشکوک واقعی هستند یا نه. اصول آزمون‌های تأیید یا رد تأثیرات پیش‌بینی‌نشده‌ی مشکوک مانند مطالعات اثربخشی قابل پیش‌بینی درمان‌هاست؛ یعنی باید از مقایسه‌های سوگیرانه اجتناب کرد و مطمئن شد موارد مشابه با هم مقایسه می‌شوند و مطالعه به تعداد کافی نمونه دارد.

### طرح کارت زرد

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

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

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

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

متوجه شد یکی از دخترانی که او سال‌ها پیش گواتر تیروئیدش را خارج کرده بود، دچار خواب‌آلودگی و بی‌حالی شده است. وقتی کوچر به بررسی این مورد و دیگر بیمارانی که گواتر آن‌ها را عمل کرده بود پرداخت، متوجه شد حذف کامل غده تیروئید بزرگ‌شده، منجر به کرتینیسم و میگزودم شده است (مشکلی بسیار نادر و جدی ناشی از نبود هورمون تولیدشده توسط غده).<sup>۱۲</sup> در این میان، شک و تردیدهایی درباره تأثیرات پیش‌بینی‌نشده تالیدومید (ن. ک: فصل ۱، صص ۲۲-۲۳) وجود داشت؛ زیرا ارتباط میان استفاده از این دارو در دوران بارداری و تولد نوزادان بدون دست و پا چشمگیر بود. چنین اختلالاتی تقریباً پیش از این دیده نشده بود.

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

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

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

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

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

از سوی دیگر، بررسی حدس و گمان‌ها در این مورد که داروهای تجویز شده برای افسردگی به افزایش افکار خودکشی منجر می‌شوند، چالشی دشوارتر است. تنها در صورتی که مقایسه‌های تصادفی‌سازی شده داروهای مشکوک با سایر درمان‌های افسردگی وجود داشته باشد، می‌توان گفت افرادی که این داروها را مصرف می‌کنند یا نمی‌کنند، برای مقایسه قابل اعتماد، به اندازه کافی مشابه هستند.<sup>۱۶</sup>

### نکات کلیدی

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