

آنتی بیوتیک برای درمان AOM

آیا اوتیت میانی حاد (AOM) در کودکان خردسال نیاز به درمان آنتی بیوتیکی دارد؟ اوتیت میانی حاد (AOM) در کودکان به علت هزینه‌های مستقیم مراقبت (مثل ویزیت پزشک)، هزینه‌های غیرمستقیم مراقبت (مثل ایجاد مقاومت آنتی بیوتیکی) و هزینه‌های اجتماعی (مثل از دست رفتن روزهای کاری)، بار زیادی بر اقتصاد و نظام‌های مراقبت سلامت وارد می‌آورد. داده‌های مربوط به سال ۱۹۹۵ هزینه مستقیم AOM را معادل ۱/۹۶ میلیارد دلار و هزینه‌های غیرمستقیم آن را معادل ۱/۰۲ میلیارد دلار برآورد کرده‌اند. منطقی به نظر می‌رسد که این هزینه‌ها ظرف ۱۶ سال گذشته افزایش پیدا کرده باشند.

در سال ۲۰۰۴ آکادمی طب کودکان آمریکا^(۱) (AAP) و آکادمی پزشکان خانواده آمریکا^(۲) (AAFP) در اقدامی مشترک سعی کردند مشخص کنند کدام گروه از بیماران نیازمند درمان AOM با آنتی بیوتیک هستند و در کدام گروه از بیماران می‌توان با اطمینان از رویکرد صبر و نظارت و کنترل درد بهره گرفت. در این مقاله سعی شده است استفاده مناسب از درمان آنتی بیوتیکی در کودکان خردسال مبتلا به AOM یعنی کودکان ۶ ماه تا ۲ سال که راهکارهای فعلی ضرورت درمان آنتی بیوتیکی در تمام موارد تشخیص قطعی را در آنها توصیه می‌کنند، مورد بررسی قرار گیرد.

مقالات در این باره چه می‌گویند؟

در مطالعات اخیر کودکان خردسال با تشخیص قطعی AOM به صورت تصادفی شده تحت درمان با آموکسی سیلین-کلاوولانات یا دارونما برای مدت ۱۰-۷ روز قرار گرفته‌اند. در مطالعه دوبرمن (Doberman) و همکاران ۲۹۱ کودک با سن ۲۳-۶ ماه به صورت تصادفی شده تحت درمان با دوز بالای آموکسی سیلین-کلاوولانات (۹۰ mg/kg آموکسی سیلین) یا دارونما و در مطالعه تانتین (Tontine) و همکاران ۳۱۹ بیمار ۳۵-۶ ماهه به صورت تصادفی شده تحت درمان با دوز استاندارد آموکسی سیلین-کلاوولانات (۴۰ mg/kg آموکسی سیلین) یا دارونما قرار گرفتند. هر دو مطالعه از قدرت کافی برای ارزیابی پیامدهای اصلی یعنی زمان لازم برای برطرف شدن علائم

و زمان لازم برای شکست درمان برخوردار بوده‌اند که به صورت پیامد ترکیبی عدم بهبود وضعیت بالینی براساس ارزیابی پزشک یا والدین، عدم بهبود نشانه‌های اتوسکوپیک، سوراخ شدن پرده صماخ، عفونت شدید نیازمند تغییر در درمان آنتی بیوتیکی یا هر علت دیگر برای توقف یا عدم پایبندی به مصرف دارو تعریف شده است.

هر دو مطالعه حاکی از بهبود پیامدها به دنبال مصرف آنتی بیوتیک در مقایسه با دارونما بوده‌اند. در مطالعه دوبرمن احتمال وجود شواهد شکست درمان در زمان ویزیت پیگیری روز ۵-۴ یا قبل از آن و نیز ویزیت روز ۱۲-۱۰ یا قبل از آن در گروه آنتی بیوتیک کمتر از دارونما بوده است (به ترتیب معادل ۴٪ در برابر ۲۳٪ و ۱۶٪ در برابر ۵۱٪). براساس این داده‌ها تعداد بیماران مورد نیاز برای درمان^(۳) (NNT) برای پیشگیری از یک مورد شکست بالینی برای ویزیت روز ۵-۴ معادل ۶ و برای ویزیت روز ۱۲-۱۰ معادل ۳ بوده است. در مطالعه تانتین میزان NNT برای پیشگیری از یک مورد شکست در درمان (به عنوان یک پیامد ترکیبی) معادل ۴ گزارش شده است. با این حال بررسی جزئی هریک از پیامدها، میزان NNT را به مقدار معناداری افزایش داده است (به عنوان مثال NNT برای ممانعت از عدم بهبودی در روز ۳ معادل ۱۶ و NNT برای پیشگیری از بدتر شدن وضعیت عمومی براساس قضاوت والدین یا بیمار معادل ۱۰ شده است). به علاوه در مطالعه تانتین تعداد بیماران مورد نیاز برای بروز زیان^(۴) (NNH) برای هریک از عوارض جانبی معادل ۶ گزارش شده است. شایع‌ترین عوارض جانبی اسهال و اگرما بوده‌اند.

تا چه حد باید نتایج این مطالعات را قبول داشت؟

به نظر نمی‌رسد نتایج مطالعات فوق‌الذکر بر استفاده یا عدم استفاده از آنتی بیوتیک در بیماران گروه سنی مورد بررسی تأثیری قطعی داشته باشند. به نظر نمی‌رسد همه پزشکان از مهارت‌های دقیق پژوهشگران

1. American Academy of Pediatrics
2. American Academy of Family Physicians
3. Number Needed to Treat
4. number needed to hurt

این مطالعات در معاینه گوش به نحوی که تشخیص AOM را به طور قطعی در این گروه سنی کوچک جثه (و ناآرام) مقدر سازد، برخوردار باشند. به همین دلیل میزان «تورش انتخاب» در این مطالعات به نفع انتخاب بیماران مبتلا به بیماری «حقیقی» بوده است. اگرچه راهکارهای AAFP/AAP و این مطالعات از معیارهای سخت‌گیرانه‌ای برای تشخیص AOM بهره جسته‌اند، در طبابت واقعی مشاهده پرده صماخ به خوبی ممکن نیست. معیارهای تشخیص AOM شامل شروع سریع علائم و نشانه‌های افیوژن و التهاب پرده صماخ، تأثیر وجود مایع در فضای گوش میانی (شامل هریک از موارد ذیل: برجسته شدن پرده صماخ، کاهش تحریک پرده صماخ، وجود سطح مایع- هوا پشت پرده صماخ و اتوره) و تایید وجود التهاب در فضای گوش میانی (اریتم پرده صماخ یا گوش درد قابل توجه که باعث محدودیت در فعالیت‌های عادی روزمره یا اختلال در خواب شود) هستند.

معمولا قضاوت بالینی بر پایه یک نگاه سریع به گوش انجام می‌شود و بنابراین اثربخشی درمان آنتی بیوتیکی لزوماً در طبابت روزمره ما کمتر خواهد بود زیرا در طبابت روزمره، کودکان بسیاری که دارای معیارهای سخت‌گیرانه AOM نیستند نیز درمان می‌شوند. به علاوه، این مساله باعث افزایش نسبت عوارض جانبی به اثربخشی می‌شود زیرا به همین نسبت میزان بیمارانی که دچار عوارض جانبی می‌شوند در مقایسه با بیمارانی که از درمان سود می‌برند بیشتر می‌شود زیرا بسیاری از بیماران ما دچار AOM واقعی نیستند.

از دیگرسو تنها ۴۹۸ بیمار از بین ۱۳۸۵ بیماران بررسی شده در مطالعه دوبرمن در بررسی نهایی وارد شده‌اند. در طبابت واقعی ما باید تمام بیماران را به حساب بیاوریم. این مشکل در مطالعه تانتین نیز وجود دارد زیرا کمتر از ۵۰٪ از بیماران غربالگری شده در بررسی نهایی وارد شده‌اند. یکی از دلایل کنار گذاشته شدن، عدم ابتلای بیماران به AOM قطعی بوده است در حالی که بدون شک برخی از این بیماران در طبابت روزمره به عنوان AOM تشخیص داده می‌شوند. میزان صحت تشخیص AOM به صورت بالینی چندان بالا نیست. متخصصان اطفال تنها در ۵۰٪ موارد و متخصصان گوش و حلق و بینی در ۷۳٪ موارد (براساس تمپانوستتوز که به صورت روتین در طبابت روزمره جایی ندارد) AOM را به درستی تشخیص می‌دهند. به علاوه بسیاری از این بیماران دچار هر دو نوع درگیری ویروسی و باکتریایی هستند. به نظر می‌رسد درگیری ویروسی باعث اوتیت میانی طول کشیده شود که به وسیله آنتی بیوتیک قابل درمان نیست.

از نظر پیامدها، در مطالعه دوبرمن تنها پیامد مهم بالینی، احتمال شکست درمان بوده است که به صورت وجود هریک از علائم AOM و تداوم نشانه‌های اتوسکوپیک AOM در روزهای ۱۲-۱۰ تعریف شده است. در این مطالعه شکست درمان در هیچ یک از موارد به علت تداوم علائم نبوده است و صرفاً بر پایه ادامه التهاب در معاینه مطرح شده است. حتی در صورت بهبود علامتی، امکان قرار گرفتن در گروه شکست درمان وجود داشته است، بیشتر این کودکان بدون علامت احتمالاً هیچ وقت در طبابت روزمره برای پیگیری مراجعه نمی‌کنند.

به علاوه، تعداد بیمار داروگرفته به ازای هر مورد عارضه اسهال، راش یا درماتیت ناحیه پوشک ۶-۴ نفر بوده است. در حقیقت در مطالعه دوبرمن در گروه آموکسی سیلین-کلاوولانات ۶ کودک دچار کولیت کلسترییدیوم دیفیسیل شده‌اند در حالی که در گروه دارونما ۱ کودک دچار کولیت شده است. اگر چه این تفاوت از نظر آماری معنادار نبوده است، این احتمال در موارد استفاده از درمان آنتی بیوتیکی تهاجمی در طبابت روزمره چندین برابر می‌شود.

می‌توان نگاه دیگری نیز به نتایج این بیماری معمولاً خودمحدودشونده داشت. می‌توان به جای نگاه به NNT به تعداد بیماران خردسالی که بدون استفاده از آنتی بیوتیک بهبود پیدا می‌کنند توجه کرد و بررسی کرد که آیا این تعداد بر نگرش ما بر استفاده از آنتی بیوتیک‌ها در این کودکان تأثیر دارد. از این دیدگاه، در مطالعه دوبرمن از هر ۳ کودک ۲ کودک منفعتی از درمان نمی‌برده‌اند و این میزان در مطالعه تانتین ۳ کودک از هر ۴ کودک بوده است. به علاوه برای این که ۱ کودک در روز سوم مطالعه حال عمومی بهتری داشته باشد باید ۱۵ کودک بدون وجود ضرورت درمان شوند. نمی‌توان گفت از آنتی بیوتیک نباید استفاده شود اما بازنگری در نسبت خطر به فایده و نیز یافتن راه‌هایی برای درمان بر پایه علائم ضروری است.

پزشکان عمومی چه باید بکنند؟

این مطالعات از دیدگاه تبادل نظر با والدین درباره گزینه «صبر و نظارت» در درمان AOM در کودکان خردسال حمایت می‌کنند. داده‌های این مطالعات اطمینان بخشی مجددی ایجاد می‌کنند زیرا کودکان حتی در صورت عدم درمان آنتی بیوتیکی بهتر می‌شوند و احتمال بروز پیامدهای نامطلوب در صورت عدم درمان آنتی بیوتیکی کاملاً پایین است. نگران‌کننده‌ترین عارضه یعنی ماستوییدیت ناشایع است (۱/۲ به ازای هر ۱۰,۰۰۰ کودک - سال). در یک مطالعه گذشته‌نگر جدید ماستوییدیت همزمان با تشخیص AOM نبوده است (یعنی ممکن است ماستوییدیت یک عارضه قابل پیشگیری AOM نباشد زیرا تقریباً دوسوم از موارد ماستوییدیت بدون سابقه AOM اخیر روی می‌دهند). این مطالعات ما را در مورد استفاده از رویکرد صبر و نظارت مطمئن‌تر می‌کنند خصوصاً از آن جهت که تشخیص AOM در کودکان خردسال‌تر با احتمال کمتری با قطعیت صورت می‌پذیرد. در صورتی که پزشک تصمیم ندارد از آنتی بیوتیک‌ها برای درمان AOM استفاده کند می‌توان از توصیه‌های اخیر آژانس پژوهش‌ها و کیفیت مراقبت سلامت^(۱) (AHRQ) درباره AOM بهره جست که عنوان کرده است که پاتوژن مسبب AOM از استرپتوکوک پنومونیه به هموفیلوس آنفلوانزا تغییر یافته است. با توجه به این تغییر پاتوژن، آموکسی سیلین و آموکسی سیلین-کلاوولانات (با دوز ۴۰ mg/kg آموکسی سیلین) با توجه به الگوهای مقاومت آزمایشگاهی و بالینی گزینه‌های مناسب‌تری نسبت به آزیترومایسین هستند. همچنین احتمال بروز

1. Agency for Healthcare Research and Quality

اسهال با آموکسی سیلین-کلاوولانات و سفالوسپورین‌ها در مقایسه با آموکسی سیلین (یا رویکرد صبر و نظارت) بیشتر است.

براساس یافته‌های AHRQ، درمان فوری AOM بدون عارضه در مقایسه با دارونما یا درمان تاخیری با آنتی‌بیوتیک منفعت اندکی دارد. همچنین افزایش احتمال بروز اسهال و راش ناحیه پوشک با درمان آنتی‌بیوتیکی به اثبات رسیده است و پزشکان باید خطرات و منافع درمان آنتی‌بیوتیکی را با والدین در میان بگذارند. براساس بررسی AHRQ بر روی ۱۰۰ کودک دارای خطر متوسط مبتلا به AOM، تقریباً در ۸۰ کودک می‌توان بدون درمان با آنتی‌بیوتیک انتظار بهبود ظرف مدت تقریباً ۱۰ روز را داشت. در صورتی که تمام کودکان بلافاصله به وسیله آمپی‌سیلین یا آموکسی سیلین تحت درمان قرار گیرند احتمال بهبود ۱۲ کودک دیگر وجود خواهد داشت با این حال ۳–۱۰ کودک دچار راش و ۱۰–۵ کودک دچار اسهال خواهند شد.

گزینه‌های دیگری نیز برای کنترل درد همراه با اوتیت میانی در کودکان خردسال وجود دارد. باید از استفاده از دوز مناسب آنتی‌بیوتیک به وسیله والدین اطمینان حاصل کرد و توانمندسازی والدین برای درمان کودکان را مورد توجه قرار داد. مسکن‌های موضعی مثل بنزوکایین نیز می‌توانند باعث بهبود درد گردند. می‌توان انواع ژنریک قطره گوش‌ی آنتی‌پیرین – بنزوکایین را تجویز کرد که قیمت کمتری دارند. باید به خاطر داشت که مصرف داروهای بدون نسخه مخصوص سرماخوردگی به علت عدم اثربخشی و نگرانی درباره بی‌خطری آنها در کودکان مجاز نیست.

نکته‌های اصلی

باید در تشخیص AOM دقت به خرج داد. در صورتی که داده‌های شما حاکی از سودمندی درمان آنتی‌بیوتیکی است باید تشخیص شما صحت داشته باشد. هرچه میزان صحت تشخیصی پایین‌تر باشد، بیماران کمتری از درمان سود خواهند برد.

آموکسی سیلین و آموکسی سیلین-کلاوولانات همچنان گزینه‌های خط اول برای درمان آنتی‌بیوتیکی AOM بدون عارضه هستند. با توجه به انجام واکسیناسیون ضد پنوموکوک، در حال حاضر هموفیلوس آنفلوانزا شایع‌ترین پاتوژن باکتریایی به شمار می‌رود. میزان مقاومت هموفیلوس آنفلوانزا به آموکسی سیلین در برخی نواحی بیشتر است و این موضوع باید مدنظر پزشک باشد. با توجه به الگوهای مقاومت، آموکسی سیلین-کلاوولانات برآزیترومایسین برتری دارد.

باید گزینه‌های استفاده از مسکن‌های خوراکی و موضعی را با والدین بیمار در میان گذاشت. در این بیماری خودمحدودشونده، کنترل علایم از بیشترین اهمیت برخوردار است.

نکته‌های مبتنی بر شواهد

زمانی که به پیامدهای NNT مطالعات نگاه می‌کنید، مطمئن شوید که به جای پیامدهای ترکیبی به هریک از پیامدهای بالینی خاص مورد نظر خود (مثل عدم بهبود در حال عمومی) دقت کنید زیرا توجه به

پیامدهای ترکیبی باعث می‌شود تاثیرات بالینی بیش از آنچه در حقیقت هستند قابل توجه به نظر برسند. در این مطالعات، پیامدهای ترکیبی از جمله پیامدهای بیماری – محور مثل تداوم نشانه‌های اتوسکوپیک التهاب باعث می‌شوند منافع کلی درمان بیش از آنچه هستند به نظر برسند.

نحوه تفکر خود درباره NNT را در بیماری‌های کم‌خطر تغییر دهید. در عوض فکر کنید چه تعداد بیمار بدون هیچ منفعتی تحت درمان قرار می‌گیرند، در این مطالعات حدود ۷۵٪–۶۶٪ از کودکان از درمان سودی نمی‌برند.

تورش انتخاب باعث می‌شود یک درمان بهتر از آنچه در طبابت واقعی است به نظر برسد. در این مطالعات تنها کودکان مبتلا به AOM حقیقی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. روند تشخیص در طبابت روزمره تا این حد دقیق نیست.

تغییر و پیامدها

آیا استفاده از آنتی‌بیوتیک برای درمان اوتیت میانی حاد در کودکان خردسال ضروری است؟ مقاله‌ای که پیش‌تر در مجله American Family Physician به چاپ رسیده بود، نتایج مطالعات مهمی که درمان آنتی‌بیوتیکی اوتیت میانی حاد (AOM) را در کودکان خردسال سودمند دانسته بودند زیر سوال برده بود. به تازگی اطلاعات بیشتری در این زمینه به دست آمده است. به نظر می‌رسد آگاهی از این اطلاعات جدید در ارزیابی کارآزمایی‌های بالینی سودمند باشند. در ابتدا خلاصه‌ای از مطالعات قبلی ذکر می‌گردد.

مقاله اخیر چه می‌گوید؟

در این مطالعه‌ی دوسوکور تصادفی‌شده، کودکان ۲۳–۶ ماهه مبتلا به AOM تحت درمان با دوز بالای آموکسی‌سیلین-کلاوولانات یا دارونما قرار گرفته‌اند. نتیجه‌گیری‌های ذیل به وسیله پژوهشگران این مطالعه ارایه شده است: (۱) تفاوتی بین دوگروه از نظر زمان آغاز بهبود علایم وجود نداشته است؛ (۲) علایم پس از ۷ روز بهبودی پایدار، افزایش خفیفی داشته است؛ (۳) متوسط نمره علایم در گروه مصرف آنتی‌بیوتیک کمتر بوده است؛ و (۴) میزان شکست درمان (که به صورت تداوم یافته‌های اتوسکوپیک تعریف شده است) در گروه دارونما بیشتر بوده است. این مقاله نتیجه گرفته است که استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها گزینه مناسب‌تری است.

آیا باید حرف‌های این مطالعه را پذیرفت؟

به نظر می‌رسد که باید بر ۴ پیامد اصلی این مطالعه متمرکز شد. از نظر زمان آغاز بهبود علایم تفاوتی بین کودکان دریافت‌کننده آنتی‌بیوتیک با سایر کودکان مشاهده نشده است. این پیامد در حقیقت موضوعی است که بیش از همه برای ما اهمیت دارد، یعنی نهایتاً چه زمانی گریه و بی‌قراری کودک برطرف و تب او قطع می‌گردد؟ پیامد دوم (بهبود پایدار علایم) حاکی از افزایش جزئی در احتمال برطرف شدن علایم

طی دو روز متوالی درمان با آنتی‌بیوتیک است. پیامد سوم متوسط نمره شدت علایم AOM (در یک مقیاس ۱۴ نمره‌ای) در روز هفتم است. در گروه درمان آنتی‌بیوتیکی این نمره معادل ۷۹/۲ و در گروه دارونما این نمره ۴۲/۳ بوده است. این دو پیامد اگر چه از لحاظ آماری معنادار هستند، از لحاظ بالینی غیر معنادار تلقی می‌شوند زیرا یک تفاوت ۰/۶۳ نمره‌ای در یک مقیاس ۱۴ نمره‌ای از دیدگاه کودک یا والدینش چندان قابل توجه به نظر نمی‌رسد. در نهایت تداوم یافته‌های اتوسکوپی در گروه دارونما در دوره پیگیری تاثیر بالینی مهمی به دنبال نداشته است. در حقیقت این همان چیزی است که به عنوان شواهد بیماری- محور تلقی می‌شود و جزو شواهد بیمار- محور که مطلوب ماست قرار نمی‌گیرد.

داشتن ۴ پیامد اصلی عجیب به نظر می‌رسد. کارآزمایی‌های بالینی باید به گونه‌ای طراحی شوند که یک پیامد اصلی از پیش طراحی شده داشته باشند و تمام پیامدهای دیگر به عنوان پیامدهای فرعی در نظر گرفته شوند. دلیل این موضوع نیز روشن است: زمانی که هدف، ارزیابی یک مداخله بالینی از نظر تفاوت معنادار آماری است، تنها باید بر یک پیامد متمرکز بود. در صورتی که به ۳، ۴ یا ۱۰ پیامد توجه شود امکان این که نتایج براساس شانس مثبت شوند افزایش پیدا خواهد کرد. مثال قدیمی در این زمینه احتمال شیر آمدن سکه در ۱۰ پرتاب متوالی است. در اولین تلاش نیز این اتفاق ممکن است اما با افزایش دفعات، احتمال وقوع آن افزایش خواهد یافت. بنابراین وجود ۴ پیامد اولیه چیزی نیست که انتظار مشاهده آن در مطالعاتی از این دست وجود داشته باشد.

مشخص کردن تفاوت‌های بین پیامدهای اصلی و فرعی نیز حایز اهمیت است. در کارآزمایی‌های بزرگ داده‌های فراوانی به دست می‌آیند و امکان تحلیل‌های زیرگروهی فراوانی وجود دارد. با این حال معمولاً پیش از شروع یک کارآزمایی یک پرسش اولیه وجود دارد و تمام داده‌های جانبی تحلیل شده (پیامدهای ثانویه) برای شکل‌گیری افکار، ایده‌ها و فرضیات برای مطالعات بعدی مورد استفاده دارند.

همین جاست که پایگاه‌هایی مثل Clinical Trials.gov نقش خود را نشان می‌دهند. این پایگاه که در فوریه سال ۲۰۰۰ شروع به کار کرد به وسیله موسسه ملی سلامت ایالات متحده (NIH)^(۱) گردانده می‌شود و یک پایگاه ثبت داده‌های بزرگ درباره مطالعات در دست انجام و کامل شده در ایالات متحده و همه جهان به شمار می‌شود. این پایگاه در پاسخ به نیاز محققان، بیماران ؟؟؟ برای در دست داشتن اطلاعاتی جامع از مطالعات منتشر شده و منتشر نشده شکل گرفته است. در حال حاضر این پایگاه اطلاعاتی مشتمل بر ۹۷۰,۱۱۲ کارآزمایی است و اطلاعات جزئی جامعی را در مورد هر یک از این مطالعات از جمله پیامدهای اصلی و فرعی آنها در خود جای داده است.

بررسی اطلاعات مطالعه فوق‌الذکر در پایگاه Clinical Trials.gov نشان می‌دهد که تنها ۳ پیامد اصلی برای این مطالعه در نظر گرفته شده بوده است و پیامد چهارم یعنی برطرف شدن علایم اتوسکوپیک یکی از پیامدهای ثانویه پرشمار از پیش طراحی شده بوده است. در حقیقت

تبدیل یک پیامد فرعی به پیامد اصلی برای جلوه دادن نتایج به گونه‌ای دیگر کار اشتباهی بوده است.

موضوع دیگری که بیشتر نگران‌کننده است این است که یافته‌های اتوسکوپیک تنها یکی از ۲۲ پیامد ثانویه ارزیابی شده در این مطالعه بوده است. جالب توجه این که بسیاری از این یافته‌ها که می‌توانسته‌اند در حمایت از دارونما باشند اصلاً گزارش نشده‌اند. پیامدهای ثانویه‌ای که حاکی از عدم تفاوت بین دارونما و آموکسی‌سیلین-کلاوولانات بوده‌اند عبارتند از: نیاز به استفاده از داروهای مسکن، تعداد مراجعات پیگیری لازم به پزشک عمومی، دفعات مراجعه به بخش اورژانس، ساعات از دسته رفته کار والدین و میزان رضایتمندی والدین.

زمانی که پیامد اصلی یک مطالعه یعنی زمان بهبود علایم تفاوتی بین آموکسی‌سیلین- کلاودلانات با دارونما نداشته است، مثبت جلوه دادن نتایج تا این حد، تاسف برانگیز است.

بنابراین نه تنها آنتی‌بیوتیک‌ها هیچ سودی ندارد بلکه مضر نیز هستند. در این مطالعه ۲۴٪ از کودکان گروه آنتی‌بیوتیک دچار اسهال شدند (تعداد مورد نیاز برای بروز زیان [NNH]: ۶ نفر).

بررسی دستورالعمل اولیه این مطالعه، مقوله متغییر در پیامدهای اصلی را بیش از پیش بتدریج می‌کند. براساس این دستورالعمل تنها یک پیامد اصلی (نه ۳ یا ۴ پیامد) باید مورد بررسی قرار می‌گرفته است و این پیامد نیز بهبود علایم بوده است، بنابراین همانگونه که قبلاً ذکر شد تفاوتی بین گروه دارونما و آموکسی‌سیلین-کلاوولانات از نظر این پیامد وجود نداشته است.

با توجه به این ناهماهنگی واضح بین دستورالعمل اصلی مطالعه و اطلاعات موجود در پایگاه Clinical Trials.gov و آنچه نهایتاً منتشر شده است، باید پرسید این موضوع چگونه از چشم شورای سردبیری و مرورگران مقاله پنهان مانده است. آیا این موردی از تورش پیامد مثبت^(۲) بوده است که باعث شده است سردبیران و مرورگران متوجه تقلب در این مطالعه نشوند؟ پدیده نادیده گرفته شدن اشتباهات مقالات در مطالعاتی که پیامدهای مثبت دارند در یک مطالعه اخیر نشان داده شده است. در این مطالعه، به مرورگران دو پیش‌نویس ساختگی داده شده است که یکی پیامدهای مثبت و دیگری عدم تفاوت را نشان داده است در حالی که این پیش‌نویس‌ها حاوی اشکالات متعددی بوده‌اند. مرورگران اشکالات بیشتری را در پیش‌نویس‌های فاقد تفاوت پیدا کرده‌اند در حالی که همین اشکالات در پیش‌نویس‌های مربوط به پیامدهای مثبت نادیده مانده‌اند.

یافتن نقاط ضعف بالقوه‌ای که می‌توانند یافته‌های محقق یک پژوهش را مخدوش نماید اقدامی هوشمندانه است. یکی دیگر از منابع بالقوه تورش، به تضاد منافع مربوط می‌شود که نشان داده شده باعث تورش یافته‌ها و گزارش‌دهی پژوهش‌ها می‌شود که با عقیده رایجی که متعقد است، یافته‌ها خود گویای همه چیز هستند در تناقض است. معمولاً تشخیص این‌که پژوهشگران یک مطالعه دچار چنین

- National Institute of Heath
- positive-outcome bias

«صبر و نظارت» و استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان پشتیبان گزینه‌های مناسبی به شمار می‌روند. درمان آنتی‌بیوتیکی AOM می‌تواند بدون بهبود درد گوش باعث بروز اسهال شود.

تضادهایی هستند یا خیر آسان است زیرا بیشتر مجلات وجود تضاد منافع پژوهشگران را گزارش می‌کنند. در این مطالعه، پژوهشگر اصلی و یکی از همکاران وی از شرکت تولید کننده داروی مورد استفاده مبالغی دریافت داشته‌اند.

پزشکان عمومی چه باید بکنند؟

گروه کاکرین (Cochrane) با مرور ۱۰ مطالعه درباره مقایسه آنتی‌بیوتیک با دارونما در کودکان مبتلا به AOM نشان داده است که برای ممانعت از بروز یک مورد درد گوش لازم است ۱۶ کودک با آنتی‌بیوتیک درمان شوند. یک مطالعه جدیدتر این عدد را معادل ۹ گزارش کرده است. در هر صورت سودمندی مربوط به بهبود درد اندک است زیرا برطرف شدن درد تقریباً ۲۴-۱۲ ساعت زودتر اتفاق می‌افتد.

بررسی این مطالعه که اغلب یافته‌های آن منفی هستند در کنار تمام مطالعات قبلی درباره اثربخشی آنتی‌بیوتیک‌ها، حاکی از آن است که اغلب داده‌ها، AOM را یک بیماری خودمحدودشونده می‌دانند.

یافته‌های این مطالعه هم از سودمندی قابل توجه رویکرد «صبر و نظارت» و «نگهداشتن آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان پشتیبان» در درمان AOM حمایت می‌کند. پزشکان عمومی باید در تجویز آنتی‌بیوتیک در این گروه سنی از بیماران مراقب باشند.

مدیریت مصرف در موضوع تولید آنتی‌بیوتیک‌ها به عنوان یک اولویت در سیاست‌گذاری سلامت مطرح است. دلایل این موضوع روشن هستند: هزینه، عوارض جانبی از جمله افزایش میزان عفونت با کلوستریدیوم دیفیسیل در کودکان، افزایش مقاومت و معضلات مربوط به تولید آنتی‌بیوتیک‌ها (۴۴۴). مدیریت مصرف در تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها برای بیماری خودمحدودشونده‌ای مثل AOM می‌تواند نقطه شروع مناسبی باشد.

تکات اصلی

به نظر می‌رسد AOM یک بیماری خودمحدودشونده باشد. راهبردهای

تکات مرتبط با طبابت مبتنی بر شواهد

پیامدها می‌تواند از لحاظ آماری معنادار باشند بدون آنکه اهمیت بالینی داشته باشند.

شواهد بیمار-محور مناسب، به پیامدهای بالینی مرتبط با بیمار (مثل مرگ، شکستگی یا انفارکتوس میوکارد) ارتباط پیدا می‌کند. شواهد بیماری-محور سنج‌های غیرمستقیمی از یک فرآیند پاتولوژیک یا فیزیولوژیک هستند که ممکن است با پیامدهای بالینی همبستگی داشته یا نداشته باشند. پزشکان عمومی باید بر شواهد بیمار-محور مناسب تمرکز داشته باشند زیرا این شواهد تاثیر مستقیم بر سلامت بیمار دارند.

کارآزمایی‌های بالینی باید به گونه‌ای طراحی شوند که تنها یک پیامد اصلی از پیش طراحی شده داشته باشند. مطالعاتی که چندین پیامد دارند در معرض خطر وقوع پیامدهای معنادار آماری صرفاً براساس شانس هستند.

پیامدهای فرضی باید تنها به عنوان فکر، ایده یا فرضیه‌ای برای مطالعات بعدی نگریسته شوند.

هر وقت به تعداد بیماران مورد نیاز برای درمان (NNT) نگاه می‌کنید حتماً تعداد بیماران مورد نیاز برای بروز زیان (NNH) را نیز مدنظر داشته باشید. ■

منبع:

Darby-Stewart A, et al. Antibiotics for acute otitis media in young children. *American Family Physician* November 15, 2011; 84: 1095-7.
Dachas R, et al. Antibiotics for acute oddities Media in young children: the case of shiftily end points