



Guideline for Randomized Controlled Trial Appraisal

จัดทำและพัฒนาโดย

อ. ดร. ภาณุ.นริศา รื่นเรืองบุญ

รศ. ดร. ภาท.วิชัย สันติมาลีวรกุล

ผศ. ดร. ภาท.กวิณ ด้วงมี

สาขาวิชาบริบาลทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

ผู้ทรงคุณวุฒิ

รศ. ดร. นพ.อัคร งามประเสริฐชัย², พญ.รัฐกานต์ ขจีกุล³, ผศ. ดร. ภาท.วีรยุทธ์ แซ่ลิ้ม¹

¹ สาขาวิชาบริบาลทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

² สังกัดภาควิชาสุขวิทยาเขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

³ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จังหวัดนครราชสีมา

ชื่อการศึกษา:

.....

.....

.....

<p>PICO model</p> <p>P :</p> <p>I :</p> <p>C :</p> <p>O : primary secondary</p>
--

ตอนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของการศึกษา

ใส่เครื่องหมาย ลงในช่องคะแนนที่ตรงกับการศึกษาที่นำมาประเมิน

รายการพิจารณา	คะแนน				ข้อคิดเห็น
	0	1	2	3	
<p>1.1 ปีที่ตีพิมพ์ สำหรับการตรวจสอบความทันสมัยของข้อมูล</p> <p>ไม่เกิน 5 ปี 3 คะแนน ไม่เกิน 10 ปี 2 คะแนน</p> <p>ไม่เกิน 15 ปี 1 คะแนน เกิน 15 ปี 0 คะแนน</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<p>1.2 ค่าดัชนี H (H-index) ของผู้ประพันธ์บรรณกิจ (corresponding author)</p> <p>ค่าดัชนี H นี้ไว้แสดงว่าผู้พิมพ์เป็นผู้มีความชำนาญในการทำวิจัยในเรื่องนั้นๆ มากน้อยขนาดใด สามารถตรวจสอบได้จาก Scopus https://www.scopus.com/freelookup/form/author.uri</p> <p>H-index ≥10 3 คะแนน H-index 5 - 9 2 คะแนน</p> <p>H-index 3 - 4 1 คะแนน H-index <2 0 คะแนน</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<p>1.3 ค่า Impact Factor (IF) หรือ Quartile rank (QR)</p> <p>ถ้าวารสารมี IF ให้ใช้เกณฑ์ IF ก่อน</p> <p>IF >2 3 คะแนน IF >1 - 2 2 คะแนน</p> <p>IF 0.5 - 1 1 คะแนน IF <0.5 0 คะแนน</p> <p>ถ้าไม่มี IF ใช้เกณฑ์ของ QR จาก Scopus แทน โดยตรวจสอบจาก https://www.scimagojr.com/journalrank.php</p> <p>Q1 3 คะแนน Q2 2 คะแนน</p> <p>Q3 - Q4 1 คะแนน ไม่มีอันดับ Quartile 0 คะแนน</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

รายการพิจารณา	คะแนน				ข้อคิดเห็น
	0	1	2	3	
ระเบียบวิธีวิจัย					
<p>1.4 ผู้เข้าร่วมการศึกษาแต่ละกลุ่มมีพื้นฐาน (baseline characteristic) เหมือนหรือแตกต่างกันตั้งแต่เริ่มต้นการศึกษาหรือไม่?</p> <p><u>ประเด็นพิจารณา</u></p> <p>1.4.1 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เช่น อายุ เพศ เชื้อชาติ ระดับสถานพยาบาล ระดับการศึกษา อาชีพ รายได้ ที่อยู่อาศัย การสูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์ การออกกำลังกาย รูปแบบการทานอาหาร เป็นต้น</p> <p>1.4.2 ปัจจัยรบกวนผลลัพธ์ของผู้ป่วย เช่น ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ระดับความรุนแรงของโรค โรคร่วม ยาที่ได้รับก่อนหน้า ระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยจนได้รับยา เป็นต้น</p> <p>3 คะแนน พื้นฐานใกล้เคียงกันในทุกด้าน</p> <p>2 คะแนน พื้นฐานใกล้เคียงกัน แต่ตัวแปรกลุ่มเพศ เชื้อชาติ พฤติกรรม และข้อมูลทางสังคมศาสตร์ต่างกัน</p> <p>1 คะแนน พื้นฐานใกล้เคียงกัน แต่ตัวแปรกลุ่มความรุนแรงของโรค โรคร่วม ยาที่ใช้ หรือปัจจัยทางคลินิกต่างกัน</p> <p>0 คะแนน พื้นฐานไม่ใกล้เคียงกัน หรือมีหลายปัจจัยทั้งด้านสังคมศาสตร์และด้านคลินิกที่ต่างกัน (มากกว่า 5 ปัจจัย)</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<p>1.5 กระบวนการสุ่ม (randomization) เหมาะสมหรือไม่? มีกระบวนการปกปิดลำดับการสุ่ม (allocation concealment) หรือไม่?</p> <p><u>ประเด็นพิจารณา</u></p> <p>ประเมินโอกาสการเกิดอคติในการเลือก (selection bias) จากข้อปฏิบัติดังต่อไปนี้</p> <p>1.5.1 จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษากลับสองกลุ่มเท่ากันหรือใกล้เคียงกันเป็นอัตราส่วน 1:1</p> <p>1.5.2 ใช้วิธีการสุ่มที่ทำให้จำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มเท่ากัน เช่น block randomization หรือ stratified randomization เป็นต้น</p> <p>1.5.3 มีการใช้ระบบคอมพิวเตอร์ในสร้างลำดับการสุ่ม (computer-generated random number) และไม่ใช้ ตารางสุ่มอย่างง่าย หรือสุ่มโดยการสร้างจาก Microsoft Excel เนื่องจากอาจคาดการณ์ได้</p> <p>1.5.4 ระบุอย่างชัดเจนว่าใช้กระบวนการอย่างไรในการปกปิดลำดับการสุ่ม (allocation concealment) ไม่ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยทราบลำดับของตนเอง เช่น การใช้ซองจดหมายปิดผนึกแบบทึบ (opaque envelope) หรือระบบคอมพิวเตอร์ (central computerization assignment)</p> <p>1.5.5 บุคคลที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับงานวิจัยสร้างลำดับการสุ่ม (random code)</p> <p>3 คะแนน ตรงตามข้อปฏิบัติครบ 5 ข้อ</p> <p>2 คะแนน ตรงตามข้อปฏิบัติ 3 – 4 ข้อ</p> <p>1 คะแนน ตรงตามข้อปฏิบัติ 1 – 2 ข้อ</p> <p>0 คะแนน ไม่ตรงตามข้อปฏิบัติ</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

รายการพิจารณา	คะแนน				ข้อคิดเห็น
	0	1	2	3	
<p>1.6 การคำนวณกลุ่มตัวอย่าง (sample size) เหมาะสมหรือไม่?</p> <p><u>ประเด็นพิจารณา</u> ประเมินจากข้อปฏิบัติดังนี้</p> <p>1.6.1 การเพื่อการสูญหาย (drop out) ด้วยการเพิ่มขนาดตัวอย่าง 10 - 20%</p> <p>1.6.2 ความชัดเจนของการคำนวณ (variability) ระบุแหล่งอ้างอิงของพารามิเตอร์ที่ใช้คำนวณอย่างเหมาะสม เช่น อ้างอิงความแปรปรวน (เช่น ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือ standard deviation) จากการศึกษาท่อนหน้า ข้อมูลทางสถิติประชากรที่ชัดเจน และมีความหมายทางคลินิก (clinically meaningful difference)</p> <p>1.6.3 ความสอดคล้องของรูปแบบการศึกษาและกลุ่มประชากรของแหล่งอ้างอิง (consistency) ในการเลือกพารามิเตอร์</p> <p>1.6.4 การศึกษาแบบพิเศษที่มีระเบียบวิธีวิจัยซับซ้อน เช่น การศึกษาแบบไขว้ (crossover trial) การศึกษาแบบกลุ่ม (cluster randomized trial) ต้องใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่างที่จำเพาะเจาะจงกว่าการศึกษาพื้นฐาน</p> <p>1.6.5 เลือกใช้เงื่อนไขสมมติฐาน (hypothesis) เพื่อกำหนด power อย่างถูกต้อง เช่น การคำนวณขั้นต่ำที่ 80% power สำหรับการศึกษารูปแบบ equivalent หรือ superior และ 90% power สำหรับการศึกษารูปแบบ noninferior เป็นต้น ทั้งนี้ อาจพิจารณาตามความเหมาะสมของแต่ละการศึกษาร่วมด้วย</p> <p>3 คะแนน ตรงตามข้อปฏิบัติครบ 4 - 5 ข้อ</p> <p>2 คะแนน ตรงตามข้อปฏิบัติ 2 - 3 ข้อ</p> <p>1 คะแนน ตรงตามข้อปฏิบัติ 1 ข้อ</p> <p>0 คะแนน ไม่ตรงตามข้อปฏิบัติ</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<p>1.7 มีกระบวนการปกปิดข้อมูลที่เหมาะสมหรือไม่?</p> <p><u>ประเด็นพิจารณา</u> ประเมินจากข้อปฏิบัติดังต่อไปนี้</p> <p>1.7.1 ใช้วิธีปกปิดสองทาง (double blinded)</p> <p>1.7.2 กรณีเลือกใช้ยาหลอก (placebo) ใช้เทคนิค double dummy placebo</p> <p>1.7.3 พิจารณาใช้ active placebo อย่างเหมาะสมในบางกรณี เช่น ยาที่ศึกษาไม่ผลข้างเคียงทำให้วังงนอน ยาหลอกควรให้ผลเช่นกัน เพื่อลดอคติในการทราบว่าตนเองได้ยาใด (performance bias)</p> <p>1.7.4 กรณีการศึกษาแบบเปิด (open labeled หรือ unblinded) ควรระบุชัดเจนว่าผู้ประเมินผลลัพธ์เป็นอิสระจากผู้วิจัย และผลลัพธ์หลักต้องเป็นรูปรธรรม (objective)</p> <p>3 คะแนน ตรงตามข้อปฏิบัติข้อที่ 1.7.1 และ 1.7.2 หรือ 1.7.3</p> <p>2 คะแนน ตรงตามข้อปฏิบัติข้อที่ 1.7.1</p> <p>1 คะแนน ตรงตามข้อปฏิบัติข้อที่ 1.7.4</p> <p>0 คะแนน ไม่ตรงตามข้อปฏิบัติ</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<p>1.8 ผู้เข้าร่วมวิจัยสูญหายออก (drop out) ระหว่างการศึกษาหรือไม่?</p> <p><u>ประเด็นพิจารณา</u> flow diagram หรือจำนวนผู้เข้าร่วมที่เหลือสุดท้ายในการศึกษา ประเมินจากปัจจัยดังต่อไปนี้</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

รายการพิจารณา	คะแนน				ข้อคิดเห็น
	0	1	2	3	
1.8.1 อัตราการสูญหายทั้ง 2 กลุ่มต่างกัน (attrition bias) 1.8.2 อัตราการสูญหายมากกว่า 20% (non-response bias) อาจส่งผลต่อความเที่ยงตรงภายในของการวิจัย (internal validity) 1.8.3 คำนวน worst-case scenario แล้ว ผลลัพธ์เปลี่ยนแปลงไปในทิศทางตรงข้าม 3 คะแนน ไม่มีปัจจัยทั้ง 3 ข้อ 2 คะแนน มีปัจจัย 1 ข้อ 1 คะแนน มีปัจจัย 2 ข้อ 0 คะแนน มีปัจจัยครบ 3 ข้อ					
1.9 ระยะเวลาในการติดตามผลลัพธ์ของการศึกษาเหมาะสมหรือไม่? และมีการหยุดการติดตามก่อนกำหนด (early termination) หรือไม่? ประเด็นพิจารณา ประเมินจากปัจจัยดังต่อไปนี้ 1.9.1 ระยะเวลาไม่สอดคล้องกับความเป็นไปได้ในทางธรรมชาติของโรคหรือภาวะที่ศึกษา (survival bias) เช่น อัตราการเสียชีวิตโรคเรื้อรังควรติดตามผลอย่างน้อย 5 ปี วัดการหายจากภาวะติดเชืควรติดตามผลที่ 7, 14 หรือ 28 วัน เป็นต้น 1.9.2 หยุดการติดตามก่อนกำหนด 1.9.3 หยุดการติดตามก่อนกำหนด เนื่องจากพบผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพเร็วเกินคาด (unprecedented) โดยไม่ได้วางแผนการวิเคราะห์ interim ไว้ล่วงหน้าใน protocol 3 คะแนน ไม่มีปัจจัยทั้ง 3 ข้อ 2 คะแนน มีปัจจัย 1 ข้อ 1 คะแนน มีปัจจัย 2 ข้อ 0 คะแนน มีปัจจัยครบ 3 ข้อ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1.10 เครื่องมือ วิธีการ และระยะเวลาที่ใช้วัดผลลัพธ์เหมาะสมหรือไม่? ประเด็นพิจารณา ประเมินจากข้อปฏิบัติดังต่อไปนี้ 1.10.1 มีกระบวนการป้องกันอคติในการวัด (detection bias) ใช้เครื่องมือวัดผลมาตรฐาน กรณีเป็นเครื่องมือที่พัฒนาขึ้น ควรเทียบสอบความแม่นยำก่อนนำมาใช้ 1.10.2 หน่วยวัดผลเป็นหน่วยสากล 1.10.3 ระยะเวลาการวัดผลเหมาะสมกับธรรมชาติและความรุนแรงของภาวะโรคที่ศึกษา 1.10.4 ผู้ประเมินหรือวัดผลถูกปกปิด 1.10.5 ผลลัพธ์หลักเป็นรูปธรรม 1.10.6 รายงานผลลัพธ์ทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยอย่างครบถ้วน เพื่อป้องกันอคติในการรายงานผล (reporting bias) 1.10.7 ผลลัพธ์เหมาะสมกับภาวะที่ศึกษา 3 คะแนน ตรงตามข้อปฏิบัติครบ 7 ข้อ 2 คะแนน ตรงตามข้อปฏิบัติ 4 - 6 ข้อ 1 คะแนน ตรงตามข้อปฏิบัติ 1 - 3 ข้อ 0 คะแนน ไม่ตรงตามข้อปฏิบัติ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

รายการพิจารณา	คะแนน				ข้อคิดเห็น
	0	1	2	3	
รวมคะแนน					จาก 30 คะแนน
	คิดเป็น				%
หากประเมินข้อมูลเบื้องต้นแล้ว น้อยกว่า 60% (18 คะแนน) ไม่ควรนำการศึกษานี้ไปประเมินผลลัพธ์ต่อ เนื่องจากคุณภาพต่ำกว่ามาตรฐาน					

ตอนที่ 2 กระบวนการวิเคราะห์ข้อมูล (analysis plan)

ใส่เครื่องหมาย ลงในช่องที่ตรงกับการศึกษาที่นำมาประเมิน

ผู้วิจัยต้องระบุการวางแผนการวิเคราะห์ข้อมูลในระเบียบวิธีวิจัย (research protocol) อย่างชัดเจนก่อนเริ่มกระบวนการวิจัย

- การวางแผนการวิเคราะห์แบบ intention to treat
- วางแผนการวิเคราะห์แบบ per-protocol กรณีผู้เข้าร่วมการศึกษาออกจากการศึกษาไม่เท่ากันในแต่ละกลุ่ม หรือสูญหายออกมากกว่า 10%
- วางแผนการวิเคราะห์แบบ per-protocol สำหรับการศึกษารูปแบบ noninferior
- วางแผนการวิเคราะห์ย่อยในกลุ่ม (subgroup analysis) หรือการวิเคราะห์ถดถอย (regression analysis) หรือการจับคู่ความโน้มเอียงระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม (propensity score matching) กรณีพบว่าปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วยแตกต่างกัน
- วางแผนการวิเคราะห์ระหว่างทำการศึกษา (interim analysis) กรณีผู้เข้าร่วมการศึกษายกจากการศึกษามากกว่า 20% หรือถอนตัวจำนวนมากในการศึกษาที่พบอัตราการตายสูง
- สำหรับการศึกษารูปแบบ noninferior กำหนดค่ายอมรับได้ (margin) จากความกว้างหรือแคบของค่าต่ำสุดถึงสูงสุด จากการศึกษาก่อนหน้า (M1 หรือ M2) หรือจากองค์การอนามัยโลก

รวมทั้งหมด	ข้อ
ต้องพบอย่างน้อย 1 ข้อ จึงประเมินในตอนที่ 3	

ตอนที่ 3 ขนาดของผลลัพธ์ในทางคลินิก (clinical magnitude) และความแม่นยำ

3.1 ผลลัพธ์ที่เป็นค่าไม่ต่อเนื่อง (dichotomous outcomes)

เติมข้อมูลจากการศึกษาลงในตาราง

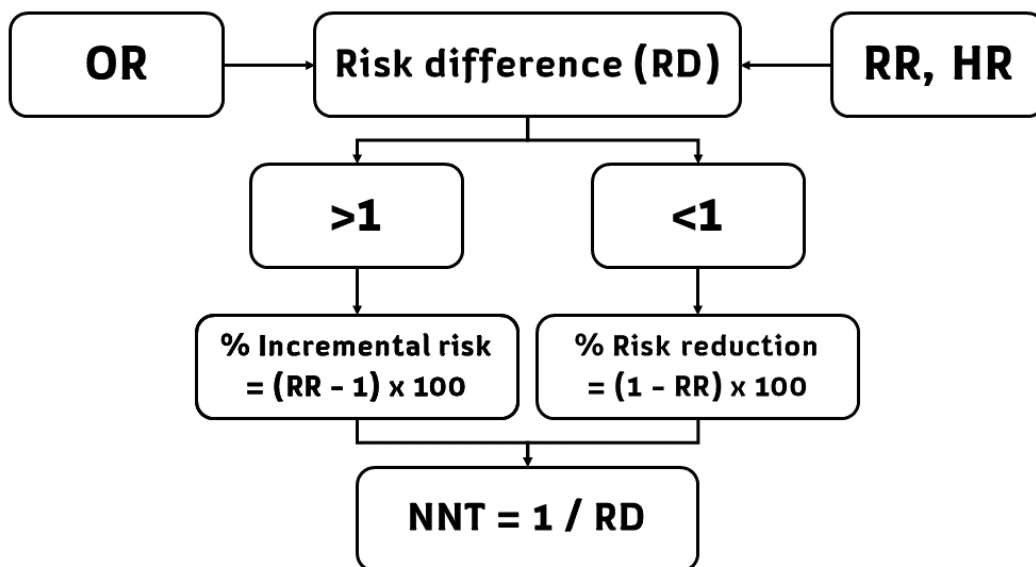
ปัจจัยที่ศึกษา	ผลลัพธ์ที่สนใจ	
	เกิด	ไม่เกิด
กลุ่มที่สนใจ	a	b
กลุ่มควบคุม	c	d

คำนวณ risk ratio (RR) = $\frac{a}{a+b} / \frac{c}{c+d} =$

คำนวณ odd ratio (OR) = $\frac{a}{b} / \frac{c}{d} = \frac{a \times d}{b \times c} =$

คำนวณ risk difference (RD) = $\frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d} =$

คำนวณ number needed to treat (NNT) = $\frac{1}{RD}$

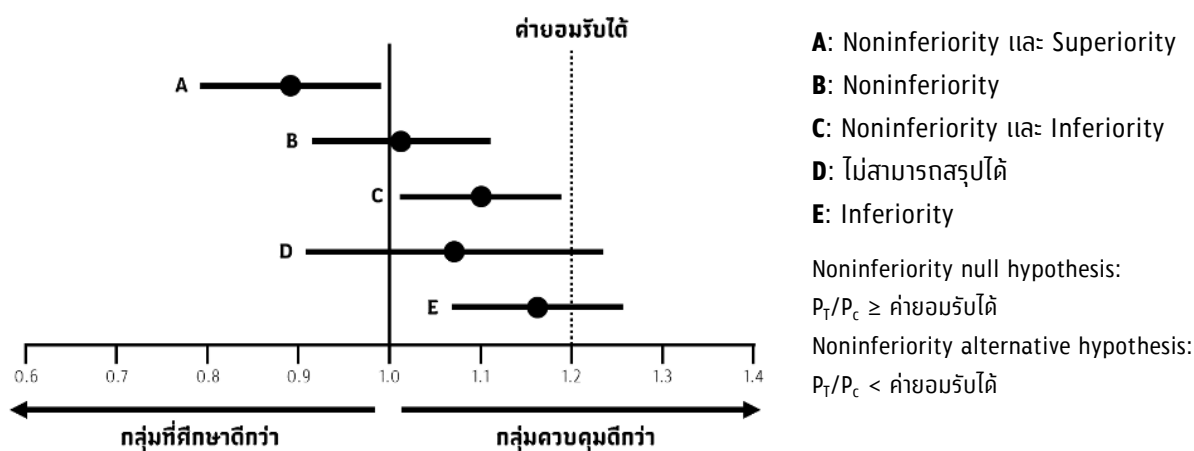


แผนภาพที่ 1 ลำดับการพิจารณาผลลัพธ์ที่เป็นค่าไม่ต่อเนื่อง

- กรณีการศึกษารายงานเป็น RR หรือ HR ให้พิจารณาค่า 95% confident interval (95%CI) สำหรับความแม่นยำ ต้องไม่คร่อม 1 และความต่างของค่าต่ำสุดไปจนถึงสูงสุดต้องไม่มากจนเกินไป อาจคำนวณเป็นร้อยละ ดังนี้
 - RR, HR น้อยกว่า 1 หมายถึง ลดความเสี่ยง จำนวน % risk reduction จาก $(1 - RR) \times 100$
 - RR, HR มากกว่า 1 หมายถึง เพิ่มความเสี่ยง จำนวน % incremental risk จาก $(RR - 1) \times 100$
- กรณีการศึกษารายงานเป็น OR ไม่สามารถตีความเป็นร้อยละได้ ให้ตีความดังนี้
 - OR น้อยกว่า 1 หมายถึง ปัจจัยที่ศึกษาเป็นปัจจัยป้องกันโรค
 - OR มากกว่า 1 หมายถึง ปัจจัยที่ศึกษาเป็นปัจจัยที่ทำให้เป็นโรค
- กรณีคำนวณ NNT ให้ปิดจุดทศนิยมขึ้นเสมอ

3.2) การศึกษารูปแบบ noninferior

พิจารณาทิศทางของค่ายอมรับได้และแปลผลร่วมกับความกว้างหรือแคบของค่าต่ำสุดถึงสูงสุด ดังภาพ



แผนภาพที่ 2 การแปลผลค่ายอมรับได้ในการศึกษารูปแบบ noninferior

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง *N Engl J Med.* 2017;377:1357-1367.)

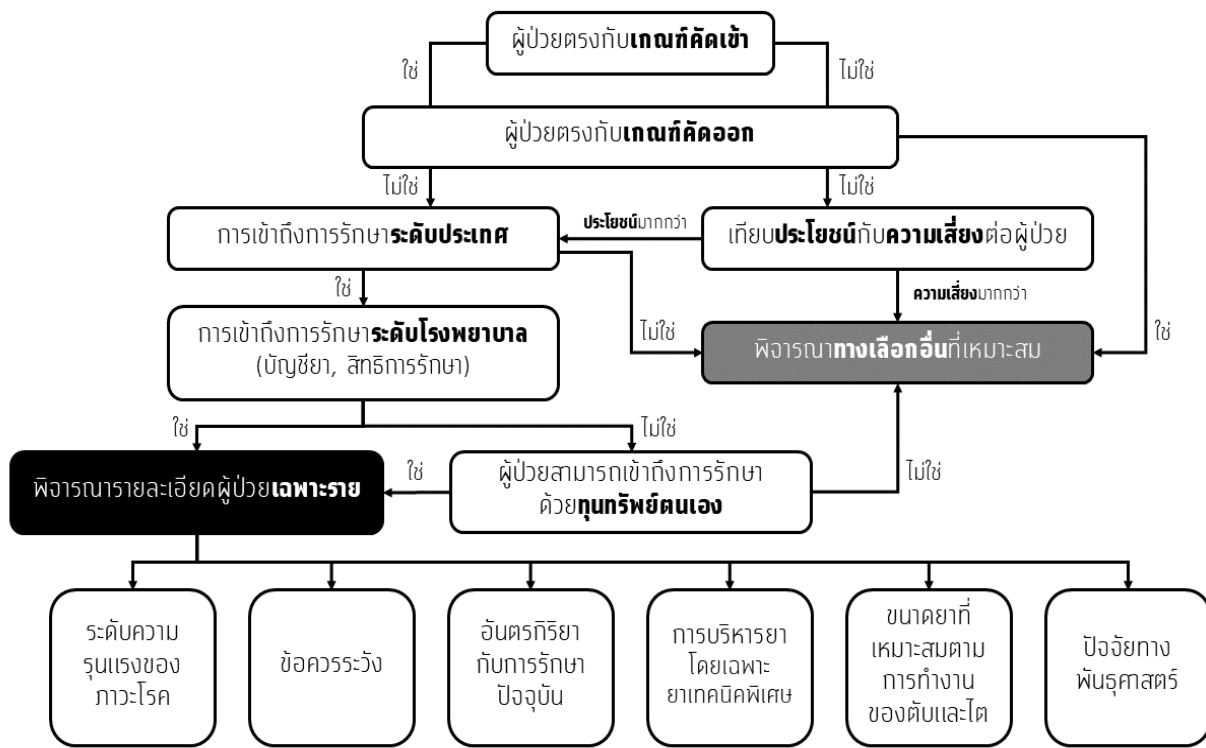
- พิจารณาว่า การกำหนดค่ายอมรับได้นั้น กว้างเกินไปจากความเป็นจริงหรือไม่
- ในการศึกษารูปแบบ noninferior ควรแสดงผลจากการวิเคราะห์ทั้งรูปแบบ ITT และ PP เนื่องจาก
 - ITT เป็นวิธีวิเคราะห์แบบอนุรักษ์นิยมมากเกินไป หากผู้ป่วย drop out จำนวนมากทั้งสองกลุ่ม ผลลัพธ์ของกลุ่มที่ด้อยกว่าอาจถูกเจือจาง ส่งผลให้ดูเหมือนทั้งสองการรักษาใกล้เคียงกัน อาจชี้้นำการสรุปผลว่า ไม่ด้อยกว่า แม้ไม่ใช่ความจริง
 - PP วิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่ทำตามแผนการรักษาอย่างครบถ้วน อาจคิดเฉพาะผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมดี ความร่วมมือในการรักษาครบถ้วน ส่งผลให้ผลลัพธ์อาจดูดีกว่าความเป็นจริง อาจชี้้นำการสรุปผลว่า ไม่ด้อยกว่า มากกว่าความจริง (overestimated benefit)
 - หากผลจาก ITT และ PP ไม่สอดคล้องกัน ต้องตีความด้วยความระมัดระวัง หรือไม่สามารถสรุปว่า ไม่ด้อยกว่า ได้

3.3) ผลลัพธ์ที่เป็นค่าต่อเนื่อง (continuous outcomes)

- พิจารณาความสม่ำเสมอของผลลัพธ์ (homogeneity) โดยการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย มักแสดงเป็น mean difference (MD) หรือ standardized mean difference (SMD)
- พิจารณานัยสำคัญทางคลินิกจาก 95%CI โดยต้องไม่คร่อม 0 และช่วงความกว้าง ดังนี้
 - 95%CI แคบ หมายถึง ผลลัพธ์แม่นยำ น่าเชื่อถือ
 - 95%CI กว้าง หมายถึง ผลลัพธ์ไม่แน่นอนค่อนข้างสูง ควรระมัดระวังการตีความ

ตอนที่ 4 การประยุกต์ผลลัพธ์การศึกษาไปใช้ในทางปฏิบัติ

พิจารณาตามแผนภาพ ดังนี้



แผนภาพที่ 3 การประยุกต์ผลลัพธ์การศึกษาไปใช้ในทางปฏิบัติ

เหมาะสม	ไม่เหมาะสม
ข้อเสนอแนะ	