



کارآزمایی بالینی

تهیه و تنظیم:
دکتر نیلوفر معتمد
متخصص پزشکی اجتماعی
عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

مطالعات تجربی در برابر مطالعات مشاهده‌ای

Experimental ►

Clinical Trials ►

Community Trials ►

Field Trials ►

Observational ►

Cohort Studies ►

Case-Control Studies ►

Cross-sectional Studies ►

Ecologic Studies ►

طبقه بندی انواع کار آزمایی

▶ کار آزمایی بالینی (clinical trial):

بر روی بیماران انجام میشود.

▶ کار آزمایی میدانی (field trial) یا کار آزمایی پیشگیری:

به منظور جلوگیری از ایجاد یا گسترش یک بیماری یا پیامد سلامتی انجام میشود. (بر افراد سالم انجام می شود)

▶ کار آزمایی جامعه (community trial):

بر روی دو یا چند جامعه انجام می شود و واحد درمانی آن به جای فرد، "جامعه" است.

تعریف کار آزمایی بالینی

کار آزمایی بالینی مطالعه ای است آینده نگر که برای مقایسه اثرات و ارزش یک مداخله (یا مداخله ها) در برابر شاهد در نمونه های انسانی انجام می شود.

سابقہ تاریخی

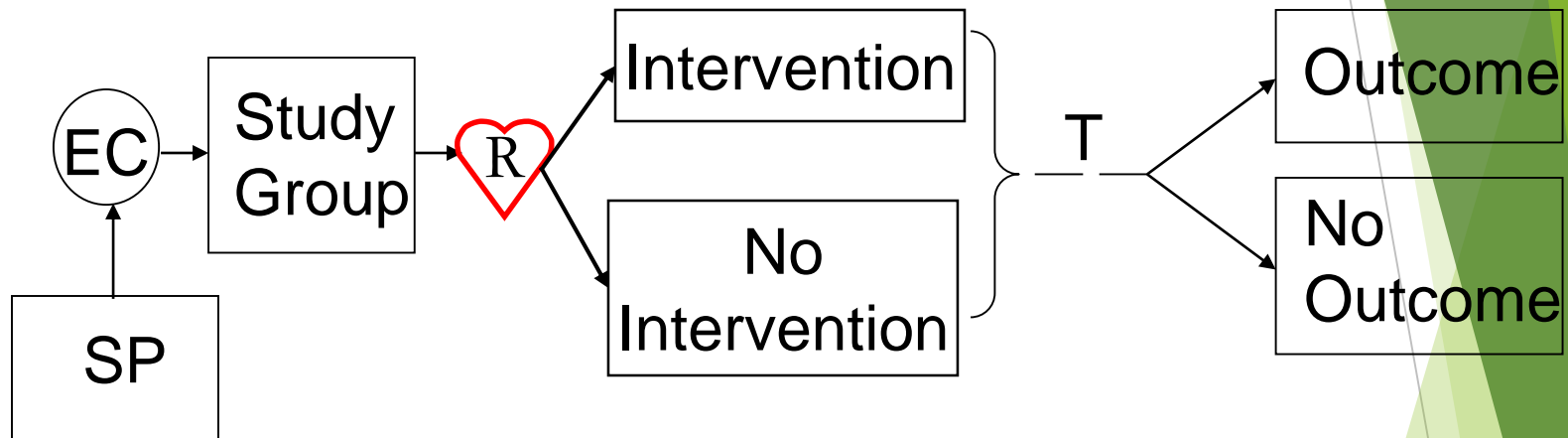
- ◆ **1747 – Lind and Treatment of Scurvy**
- ◆ 1865 – Sutton-first use of placebo? When 20 patients received only mint water for rheumatic fever
- ◆ 1898 – Fibiger-alternate assignment of patients to treated and untreated control in a trial of serum for diphtheria
- ◆ **1926 – Fisher introduced concept of randomization**
- ◆ 1931 – Amekerson-first randomized (coin flip) clinical trial: gold for tuberculosis
- ◆ 1950 – Medical Research Council-first use of a placebo control in a double-blind manner (in antihistamine Rx for the common cold)
- ◆ **1954 – Field trial of salk poliomyelitis vaccine-** first large field trial (1,800,000 children) including a randomized double-blind placebo controlled component

هدف کار آزمایی بالینی

ارزیابی کارایی (efficacy) و اثربخشی (effectiveness) یک مداخله یا داروی جدید

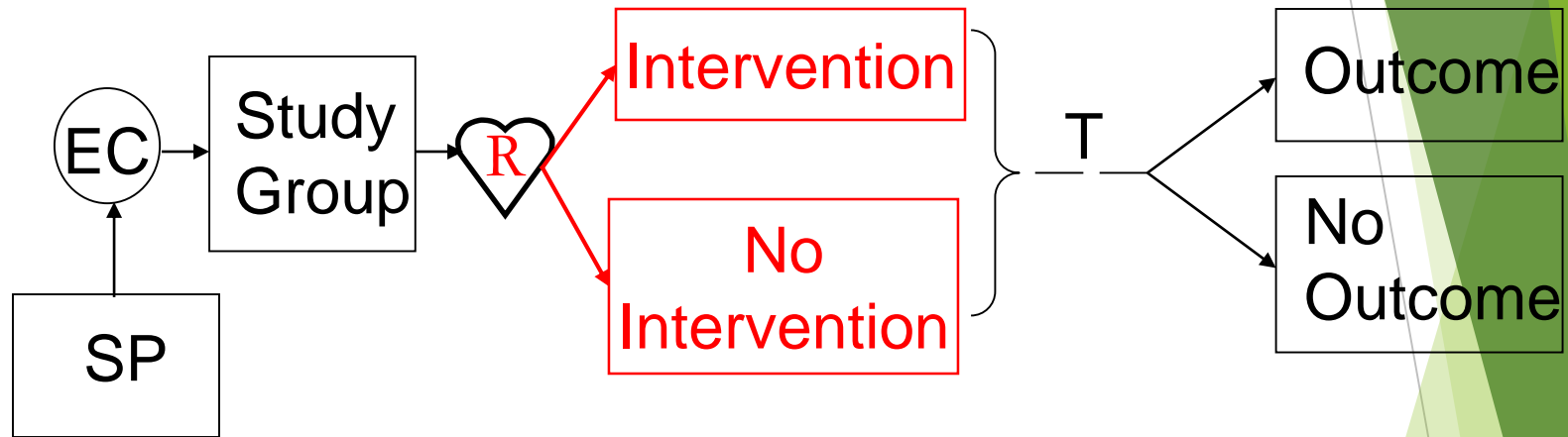
کمک به روشن شدن نقش داروها یا مداخله های جدید در عملکرد بالینی

طرح کلی کار آزمایی بالینی



SP = Study Population
IE = Eligibility Criteria
R = Randomize intervention
T = Elapsed time

طرح کلی کار آزمایی بالینی



SP = Study Population
IE = Eligibility Criteria
R = Randomize intervention
T = Elapsed time

اجزاء کلیدی یک کار آزمایی بالینی

- ▶ انتخاب واحدهای مورد مطالعه
- ▶ تخصیص مداخله (allocation)
- ▶ ماسکه کردن (blinding)
- ▶ پیگیری و جمع آوری داده ها
- ▶ تجزیه و تحلیل آماری
- ▶ ملاحظات اخلاقی

انتخاب افراد مورد مطالعه

تعیین جامعه در معرض خطر، یا جامعه هدف (target population)

جامعه ای که انتظار می رود مداخله مورد نظر برای آنها منافی در پی داشته باشد.

مثال: بیماران مبتلا به پرفشاری خون خفیف

تعیین جامعه مورد مطالعه (study population)

جامعه ای که نمونه های مطالعه از بین آنها انتخاب می شوند.

مثال: بیماران مبتلا به پرفشاری خون خفیف مراجعه کننده به درمانگاه های داخلی بیمارستان شریعتی تهران

تعیین معیارهای انتخاب افراد (eligibility criteria)

معیارهای ورود (inclusion criteria)

معیارهای خروج (exclusion criteria)

انتخاب افراد مورد مطالعه (ادامه)

معیارهای ورود

مثال: بیماران مراجعه کننده به درمانگاه های داخلی بیمارستان شریعتی که:

- ۱- بیمار مبتلا به پرفشاری خون خفیف (براساس تعریف WHO) باشد.
- ۲- سن فرد ۲۵ تا ۴۹ سال باشد.
- ۳- بیمار ساکن تهران باشد.

معیارهای خروج

مثال: بیماران فوق در صورت داشتن هر یک از خصوصیات زیر از مطالعه خارج می شوند:

- ۱- بیمار مبتلا به پرفشاری خون ثانویه باشد.
- ۲- بیمار سیگاری یا دیابتی یا چاق ($BMI \geq 30$) باشد.
- ۳- بیمار دچار بیماری ایسکمیک قلب، نارسایی کلیه یا هر نوع بیماری باشد که در اثر عدم کنترل پرفشاری خون تشدید شود.

تخصیص مداخله

▶ مطالعات بدون کنترل - کارآزمایی بالینی نیستند

▶ گروه های مقایسه

▶ شاهد های تاریخی

▶ مقایسه تجربه جدید با سوابق قبلی

▶ معایب

▶ روش های متفاوت جمع آوری داده ها ایجاد تورش می کند

▶ تفاوت اثرات در زمان های مختلف ممکن است مربوط به مداخله نباشد

▶ شاهد های هم زمان غیر تصادفی

▶ یک گروه انتخاب می شوند تا به طور هم زمان با گروه مداخله مقایسه شوند ولی آنها شانس

دریافت مداخله یا درمان مورد نظر را ندارند

▶ معایب

▶ ممکن است دو گروه مورد مقایسه اساساً با هم متفاوت باشند

By: Dr. N. Motamed, Clinical Research Development Center

▶ تخصیص تصادفی - شاهد های واقعی

تخصیص تصادفی

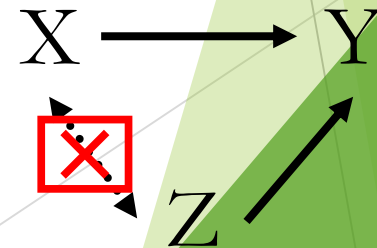
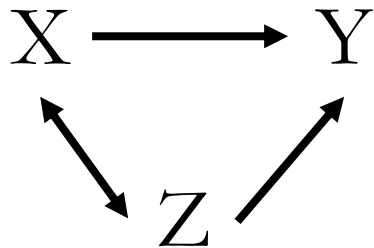
Randomization

- ▶ چرا تخصیص تصادفی؟
- ▶ برای حذف سوگیری
- ▶ اساس تجزیه و تحلیل آماری

تخصیص تصادفی و مخدوش

کنندگی

- ▶ مخدوش کنندگی: ارتباط غیر علیتی مشاهده شده بین مواجهه و پاسخ به علت وجود یک متغیر سوم (مخدوش کننده) است.
- ▶ در کارآزمایی بالینی، مواجهه همان مداخله است.
- ▶ تخصیص تصادفی (براساس اصول احتمالات) ارتباط بین مداخله و مخدوش کننده بالقوه را حذف می کند.



مثال

مطالعه Lankarshire در ۱۹۳۰: ▶

مداخله: ▶

گروه ۱: روزی ۴/۳ پیمانه شیر خام (n=5000) ▶

گروه ۲: روزی ۴/۳ پیمانه شیر پاستوریزه (n=5000) ▶

گروه ۳: بدون شیر (n=10000) ▶

پاسخ: ▶

رشد (افزایش قد و وزن)

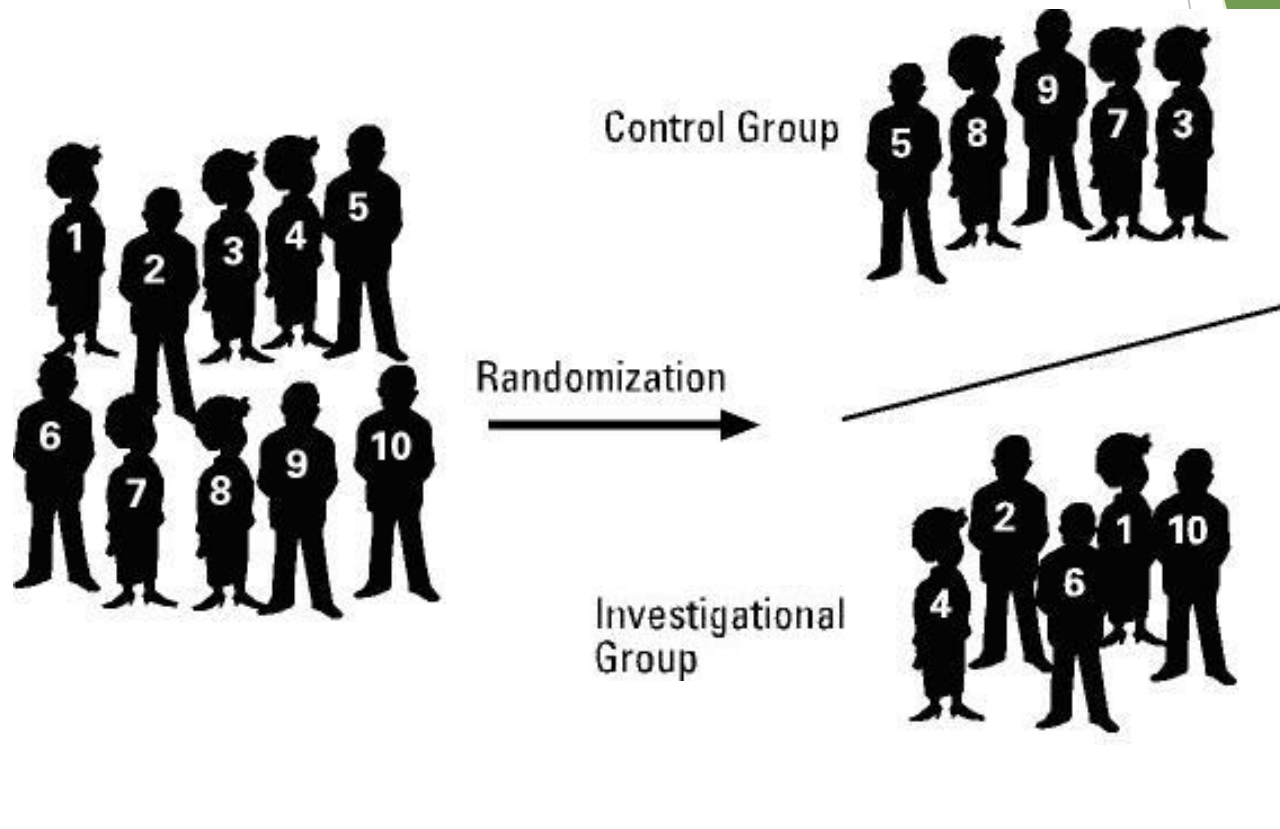
مثال (ادامه)

تخصیص افراد به گروه ها در ابتدا تصادفی بود اما بعداً معلمان می توانستند در تخصیص "بهتر" کمک کنند.

نتیجه: کودکان گروه "بدون شیر" رشد بهتری از دو گروه دیگر داشتند.

علت: معلمان کودکان فقیرتر را بیشتر به گروه های مداخله (۲و۱) می فرستادند.

Randomization



ویژگی های مطلوب روش تخصیص تصادفی

۱- آسان بودن اجرا

۲- اختلاف کمتر در تعداد حجم نمونه گروه ها

۳- غیر قابل پیش بینی بودن تخصیص بعدی

انواع روش های تخصیص تصادفی

۱- تخصیص تصادفی ساده

Simple randomization

۲- تخصیص تصادفی به روش بلوک های متغیر

Balanced (permuted) block randomization

۳- تخصیص تصادفی با احتمال نامساوی

Biased coin

تخصیص تصادفی ساده

- ▶ کامپیوتر اعداد تصادفی بین ۰ و ۱ ایجاد می کند.
- ▶ اگر عدد تصادفی کوچکتر از ۵۰۰/۱۰۰ باشد فرد به گروه T وارد می شود.
- ▶ اگر عدد تصادفی بزرگتر از ۵۰۰/۱۰۰ باشد فرد به گروه C وارد می شود.

▶ مثال:

n=12

.28 .23 .61 .65 .52 .17 .34 .40 .75 .04 .31 .75

T T C C C T T T C T T C

ویژگی های تخصیص تصادفی ساده

۱- به آسانی قابل اجرا است.

۲- اگر n کوچک باشد، ممکن است تعداد دو گروه نامتعادل شود.

۳- تخصیص بعدی به سادگی قابل پیش بینی نیست.

تخصیص تصادفی به روش بلوک های

متغیر

اگر دو روش درمانی داشته باشیم، برای بلوک های ۴ تایی شش حالت مختلف وجود خواهد داشت:

- | | | |
|---------|---------|---------|
| 3. TCCT | 2. TCTC | TTCC 1. |
| 6. CTTC | 5. CTCT | 4. CCTT |

اعداد تصادفی را با کمک کامپیوتر ایجاد می کنیم. برای اعداد بین ۰ تا ۶/۱ ترکیب ۱ (TTCC)، اعداد بین ۶/۱ تا ۶/۲ ترکیب ۲ (TCTC) و ...

مثال:

Example: .06 .77 .41

1 5 3

TTCC CTCT TCCT

ویژگی های تخصیص تصادفی به روش بلوک های متغیر

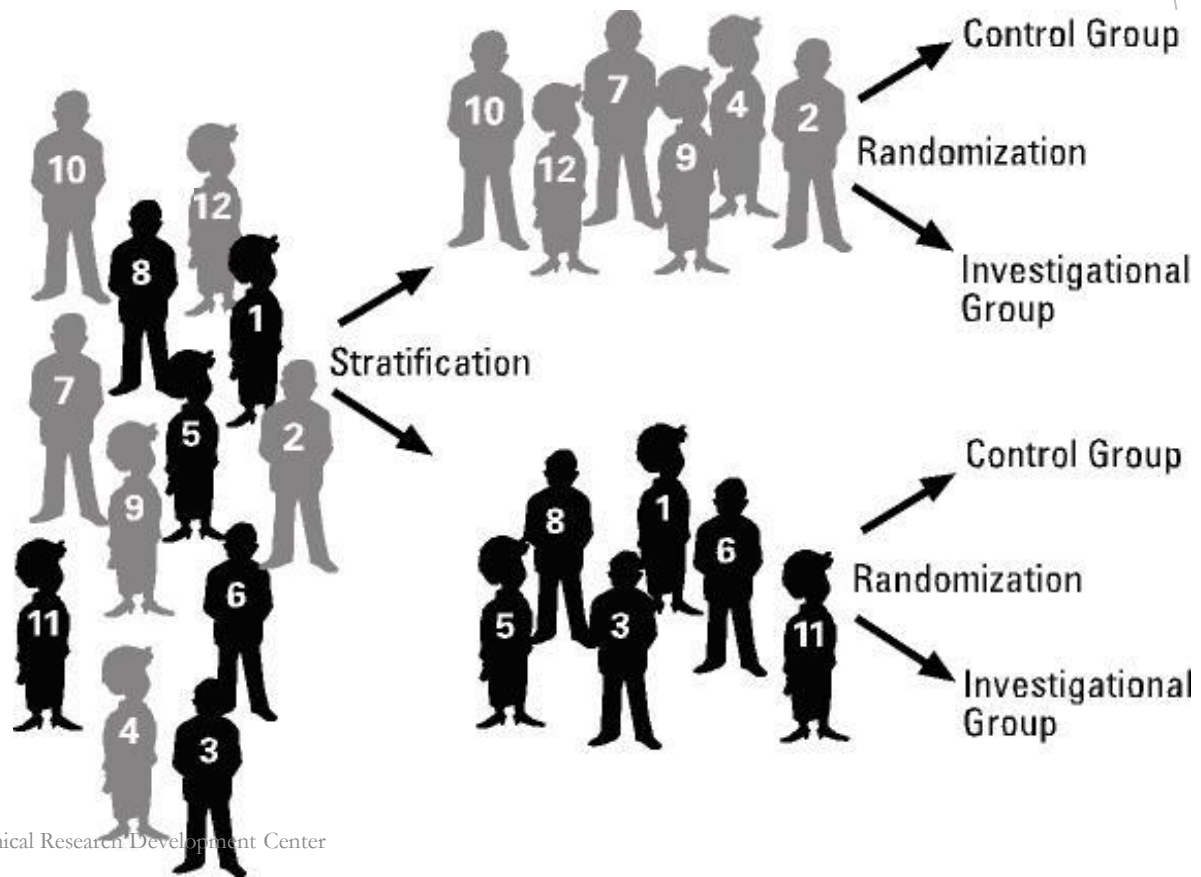
۱- به آسانی قابل اجرا است.

۲- تعادل در تعداد گروه ها تضمین می شود.

۳- تخصیص بعدی ممکن است قابل پیش بینی باشد.

راه حل: استفاده تصادفی از بلوک های با اندازه های مختلف

Stratification



جمع آوری داده ها

مداخله

- ▶ نمونه ها واقعاً چه نوع مداخله ای را دریافت کرده اند؟
- ▶ درمان اختصاص یافته در برابر درمان دریافت شده
- ▶ این موضوع با **intention to treat analysis** ارتباط مستقیم دارد

پیامد

- ▶ روش ارزیابی پیامد بایستی بین گروه ها قابل مقایسه باشد
- ▶ از سوگیری تشخیص اجتناب شود

وضعیت عوامل پروگنوستیک در زمان ورود به مطالعه

- ▶ گروه ها بایستی در ابتدای مطالعه خطر یکسانی برای ابتلا به پیامد داشته باشند

blinding ماسکه (کور) کردن

عدم اطلاع افراد از اینکه هر یک نمونه ها در کدام گروه از نظر نوع مداخله (مداخله جدید یا شاهد) قرار دارند. (در مورد روشهای جراحی امکان پذیر نیست)

سطوح ماسکه (کور) کردن

بیماران

پژوهشگران (جمع آوری کننده داده ها)

تحلیلگر آماری

دارونما placebo

دارونما ماده ای خنثی (بدون عارضه و بدون خاصیت درمانی) است که از لحاظ ظاهر از درمان اصلی قابل افتراق نیست و به صورت تصادفی به گروه شاهد شرکت کننده در مطالعه اختصاص می یابد.

اگر بیماری (پیامد) مورد نظر روش درمانی موثر شناخته شده ای داشته باشد، استفاده از دارونما اخلاقی نیست.

تجزیه و تحلیل آماری

حجم نمونه

حداقل تعداد نمونه لازم برای ارزیابی پیامد اصلی (وسایر پیامدهایی که مقایسه آنها از اهداف مطالعه است) مورد مطالعه تعیین می گردد.

بایستی برای گروه های متعدد محاسبه شود.

معمولاً به مشاوره با متخصص آمار یا اپیدمیولوژی احتیاج دارد.

تجزیه و تحلیل

اندازه اصلی نشان دهنده رابطه مداخله و پیامد

Relative Risk خطر نسبی

efficacy کارایی

efficacy محاسبه کارایی

$$\text{Efficacy} = \frac{\text{Incidence}_{\text{placebo}} - \text{Incidence}_{\text{treatment}}}{\text{Incidence}_{\text{placebo}}}$$

$$\text{Efficacy} = 1 - \frac{\text{Incidence}_{\text{treatment}}}{\text{Incidence}_{\text{placebo}}} = 1 - \text{Relative Risk}$$

ملاحظات اخلاقی

شرایط استفاده از دارونما

کارآزمایی برای بررسی کارایی یا برای تعیین برابری

Efficacy trial versus equivalency trial

قوانین توقف کارآزمایی

استانداردهای مراقبت

رضایتنامه آگاهانه

Good Clinical Practice (GCP)

GCP یک استاندارد بین المللی کیفیت علمی و اخلاقی
برای طراحی، اجرا، ثبت و گزارش دهی کارآزمایی هایی
است که روی نمونه های انسانی انجام می شوند.