

کتاب جامع

بهداشت عمومی

فصل ۸ / گفتار ۱۰ / دکتر محسن جانقربانی

طراحی یک تجربه: کار آزمایشی‌های بالینی ۱

فهرست مطالب

۱۲۴۹.....	اهداف درس
۱۲۵۰.....	انتخاب شرکت کنندگان
۱۲۵۰.....	تعریف معیارهای ورود به مطالعه
۱۲۵۲.....	طراحی یک نمونه به اندازه کافی بزرگ و برنامه ریزی برای عضوگیری مطابق آن
۱۲۵۳.....	اندازه‌گیری متغیرهای پایه
۱۲۵۳.....	گردآوری اطلاعات پیگیر
۱۲۵۴.....	توصیف شرکت کنندگان
۱۲۵۴.....	اندازه‌گیری متغیرهایی که عوامل خطر پیامد هستند یا برای تعریف زیرگروه‌ها استفاده می‌شوند
۱۲۵۴.....	اندازه‌گیری متغیر وابسته
۱۲۵۵.....	تقسیم تصادفی
۱۲۵۵.....	تقسیم تصادفی را خوب انجام دهید
۱۲۵۶.....	روش‌های تقسیم تصادفی ویژه را در نظر بگیرید
۱۲۵۷.....	اعمال مداخله‌ها
۱۲۵۸.....	اهمیت کورسازی
۱۲۵۹.....	انتخاب مداخله
۱۲۶۱.....	انتخاب شاهد
۱۲۶۲.....	خلاصه
۱۲۶۳.....	منابع

طراحی یک تجربه: کار آزمایشی‌های بالینی ۱

Designing an Experiment: Clinical Trials (1)

دکتر محسن جانقربانی
دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

اهداف درس

پس از یادگیری این مطالب، فراگیرنده قادر خواهد بود:

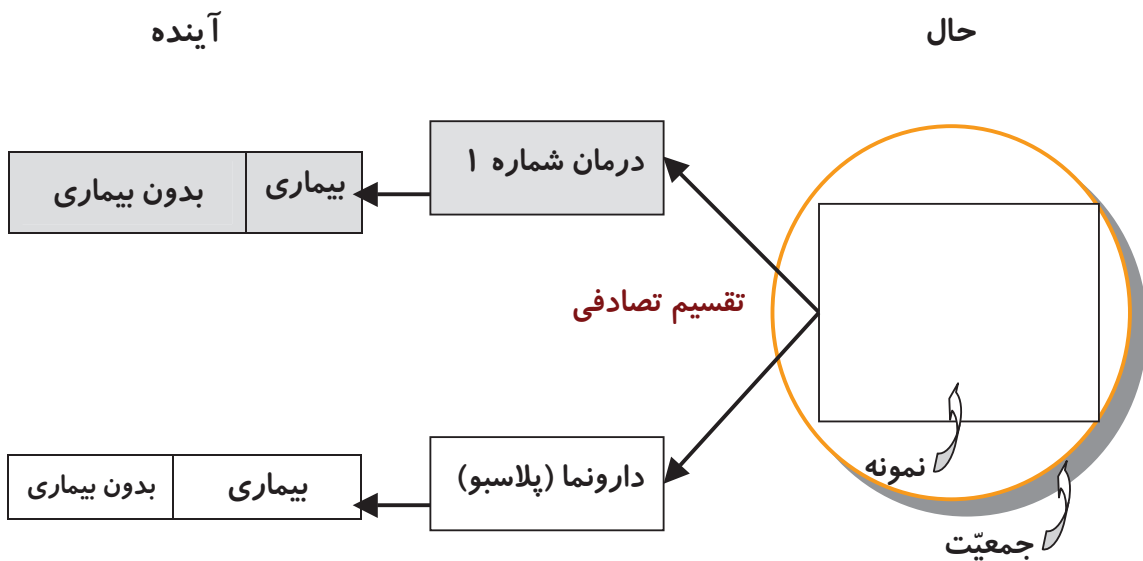
- کار آزمایشی بالینی را تشخیص داده و طراحی نماید
- نقاط قوت و ضعف یک کار آزمایشی بالینی را تشخیص و توضیح بدهد
- تقسیم تصادفی، کورسازی و اعمال مداخله در یک کار آزمایشی بالینی را توضیح دهد
- نحوه انتخاب شرکت کنندگان را بیان نماید
- متغیرهای پایه را اندازه‌گیری کند.

طراحی یک تجربه: کار آزمایشی‌های بالینی ۱

در کار آزمایشی‌های بالینی، پژوهشگر، درمانی را به عنوان مداخله اعمال می‌کند و اثر آن را بر روی پیامد، مشاهده می‌کند. مزیت عمده یک کار آزمایشی بالینی بر یک مطالعه مشاهده‌ای قدرت استنتاج علی است که عرضه می‌دارد. تخصیص تصادفی مداخله بویژه می‌تواند تاثیر متغیرهای مخدوش کننده را از بین ببرد و کورسازی تجویز دارو می‌تواند این احتمال را از بین ببرد که اثرات مشاهده شده مداخله ناشی از درمان‌های دیگر یا پژوهش سوگرا است.

معمولا کار آزمایشی‌های بالینی، گران و وقت‌گیر هستند و به پرسش بالینی دقیق پاسخ می‌دهند و گاهی شرکت کنندگان را در معرض زیان بالقوه قرار می‌دهند. به این دلایل، بهتر است کار آزمایشی‌ها برای پرسش‌های بالینی به نسبت جامع ذخیره شوند که مطالعه‌های مشاهده‌ای و شواهد دیگر پیشنهاد کرده‌اند یک مداخله ممکن

است مفید باشد، ولی به عنوان اساس رهنمودهای کاربردی به شواهد قوی‌تری نیاز است. با طرح کارآزمایی بالینی نمی‌توان به هر پرسش پژوهشی پاسخ داد. برای مثال، مطالعه این که آیا درمان دارویی لیوپروتئین کلسترول بر چگالی بالا در کودکی، چند دهه بعد از حمله قلبی پیشگیری می‌کند، امکان پذیر نیست. ولی در صورت امکان، شواهد کارآزمایی بالینی برای اصول پزشکی مبتنی بر شواهد، ضروری است. این بخش روی کارآزمایی کور تصادفی شده کلاسیک (شکل ۱) متمرکز است و به انتخاب شرکت کنندگان در کارآزمایی، اندازه‌گیری متغیرها در شروع مطالعه، تقسیم تصادفی و انتخاب مداخله و شاهد می‌پردازد.



شکل ۱ - در یک کارآزمایی تصادفی شده، پژوهشگر الف) نمونه‌ای از جمعیت انتخاب می‌کند، ب) متغیرها را در آغاز مطالعه اندازه می‌گیرد، ج) شرکت کنندگان را تقسیم می‌کند، د) مداخله را اعمال می‌کند [در صورت امکان یکی باید دارونمای کورسازی شده باشد]، ه) همگروه را پیگیری می‌نماید، و) متغیرهای وابسته را اندازه می‌گیرد [در صورت امکان به روش کورسازی شده] و یافته‌ها را تحلیل می‌کند.

انتخاب شرکت کنندگان

انتخاب شرکت کنندگان را با این تصمیم که چه افرادی مطالعه شوند و چگونه آن‌ها را جذب مطالعه کنیم آغاز می‌نماییم.

تعریف معیارهای ورود به مطالعه

در یک کارآزمایی بالینی، هدف مشترک معیارهای ورود و خروج از مطالعه شناسایی یک جمعیت مهم است که بررسی تاثیر معنی دار آماری مداخله بر پیامد قابل اجرا و محتمل باشد. این بدین معنی است که معیارهای ورود به کارآزمایی باید میزان پیامد اولیه، تاثیر مورد انتظار درمان فعال، قابلیت تعمیم یافته‌ها از

کارآزمایی، راحتی عضوگیری و احتمال تمکین از درمان و پیگیری را به حدّ کمال برساند. اگر پیامد مورد نظر رویداد نادری، نظیر سرطان پستان است معمولاً باید شرکت کنندگانی انتخاب شوند که در خطر زیاد پیامد باشند تا اندازه نمونه و زمان پیگیری به سطوح قابل اجرا تقلیل یابد. از سوی دیگر محدود کردن معیارهای ورود به مطالعه به افراد در خطر زیادتر، قابلیت تعمیم یافته‌ها را محدود می‌کند و جذب شرکت کنندگان را در کارآزمایی مشکل تر می‌نماید.

پژوهشگر باید برآورد قابل اطمینانی از میزان پیامد اولیه در افرادی که ممکن است در نظر گرفته شوند، داشته باشد. این برآوردها می‌توانند براساس داده‌های آمار حیاتی، مطالعه‌های مشاهده‌ای طولی، یا میزان‌های مشاهده شده در گروه درمان نشده کارآزمایی‌های با پیامد مشابه با آن‌هایی که در کارآزمایی طراحی شده‌اند، باشند. برای مثال، میزان مورد انتظار سرطان پستان در زنان ۶۰ ساله را می‌توان از داده‌های مرکز ثبت آمار سرطان، از مطالعه‌های مشاهده‌ای بزرگ، نظیر مطالعه سلامت پرستاران (۱)، یا از میزان‌های سرطان پستان مشاهده شده در کارآزمایی‌های بزرگ غربالگری ماموگرافی برآورد کرد.

در نظر گرفتن شرکت کنندگان در خطر زیاد یک پیامد می‌تواند تعداد افراد لازم برای کارآزمایی را کم کند. اگر عوامل خطر پیامد، شناخته شده باشند، آنگاه معیارهای انتخاب را می‌توان طوری طراحی نمود که شامل شرکت کنندگانی باشد که حداقل خطر برآورد شده پیامد مورد نظر را دارند. برای مثال، کارآزمایی پیشگیری از سرطان پستان تاموکسی فن (Breast Cancer Prevention Trial of Tamoxifen)، برای پیشگیری از سرطان پستان ترکیبی از عوامل خطر سرطان پستان را در الگوریتمی اعمال کرد که برای منظور کردن زنانی طراحی شده بود که خطر ۵ ساله سرطان پستان آن‌ها حداقل ۱/۷٪ بود (۲). راه دیگر افزایش میزان رویدادها محدود کردن عضوگیری به افرادی است که اکنون مبتلا به بیماری هستند. مطالعه قلب و جایگزینی استروژن / پروژستین (The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) زنانی را در نظر گرفت که به بیماری عروق تاجی قلب مبتلا بودند تا بررسی کند آیا استروژن به اضافه پروژستین خطر رویداد موارد جدید بیماری عروق تاجی قلب را کاهش می‌دهد. این روش از مطالعه زنان بدون بیماری عروق تاجی قلب که به تقریب به ۲۵۰۰۰ شرکت کننده نیاز دارد، خیلی قابل اجراتر و کم خرج تر می‌باشد (۴).

به علاوه، اگر کارآزمایی شامل افرادی باشد که درمان در آن‌ها بیشترین تاثیر را خواهد داشت، کارآزمایی می‌تواند کوچک تر و کوتاه تر باشد. برای مثال، به نظر می‌رسد تاموکسی فن خطر سرطان پستان گیرنده استروژن مثبت را کاهش می‌دهد. ولی تاثیری بر سرطان پستان گیرنده استروژن منفی ندارد. بنابراین، اگر شرکت کنندگان در خطر زیاد سرطان پستان گیرنده استروژن مثبت باشند کارآزمایی که تاثیر درمان را بر خطر سرطان پستان بررسی می‌کند کوچکتر و کوتاه تر خواهد بود (۵، ۶).

محدود نمودن معیارهای ورود به شرکت کنندگان در خطر زیاد بیماری دو عیب دارد. یافته‌های مطالعه ممکن است به جمعیت‌های در خطر کمتر قابل تعمیم نباشند. برای مثال، چون که مطالعه قلب و جایگزین استروژن / پروژستین تنها زنان مبتلا به بیماری عروق تاجی قلب را در نظر گرفت، این موضوع که آیا یافته‌ها را می‌توان به زنان بدون بیماری عروق تاجی قلب تعمیم داد، نامعلوم باقی ماند. به علاوه، شواهدی که افزایش خطر

براساس آن است، نظیر سابقه بیماری عروق تاجی قلب، ممکن است به گردآوری اطلاعات یا انجام سنجش‌هایی نیاز داشته باشد که عضوگیری شرکت کنندگان را پیچیده تر، مشکل تر و گرانتر می‌کند.

اگرچه در مطالعه‌های مشاهده‌ای نمونه‌های احتمالی از جمعیت عمومی مزایایی دارد، معمولاً در بیشتر کارآزمایی‌های شاهد دار این نوع نمونه‌گیری قابل اجرا نیست و ارزش محدود دارد. در نظر گرفتن شرکت کنندگان با ویژگی‌های متفاوت این اطمینان را بیشتر می‌کند که یافته کارآزمایی بطور وسیعی قابل اعمال است. ولی، علاوه بر موضوع‌های پیروی از درمان تصادفی شده، معمولاً یافته‌های یک کارآزمایی که روی یک نمونه آسان انجام می‌شود (مثلاً، زنان مبتلا به بیماری عروق تاجی قلب که به تبلیغ‌ها پاسخ می‌دهند) مشابه یافته‌های یک نمونه از افراد واجد شرایط (تمام زنان مبتلا به بیماری عروق تاجی قلب) است.

معیارهای خروج از مطالعه باید با خست باشد، زیرا حذف غیرضروری ممکن است قابلیت تعمیم یافته‌ها را کاهش دهد، جذب تعداد کافی از شرکت کنندگان را مشکل تر کند و پیچیدگی و هزینه عضوگیری را افزایش دهد. برای حذف افراد از یک کارآزمایی پنج دلیل وجود دارد (جدول ۱).

در افرادی که مستعد اثرات جانبی معلوم یا مشکوک یک درمان فعال هستند ممکن است درمان خطرناک باشد. برای مثال، تاموکسی فن خطر ترومبوز وریدی را زیاد می‌کند. بنابراین، زنانی که سابقه بیماری ترومبوآمبولی دارند نباید این دارو را مصرف کنند و باید حذف شوند. در مقابل ممکن است معلوم شده باشد که درمان در برخی افراد نظیر زنانی که اخیراً برای آن‌ها سرطان پستان گیرنده استروژن مثبت تشخیص داده شده، بقدری مفید است که تخصیص آن‌ها به گروه دارونما غیرقابل قبول باشد. افرادی که به نظر می‌رسد درمان فعال در آنها موثر نیست به اضافه کسانی که بعید است مداخله را رعایت کنند یا پیگیری را کامل نمایند باید حذف شوند. حذف افرادی که به نظر می‌رسد در پیامد اصلی مطالعه سهیم نخواهند بود فکر عاقلانه‌ای است (مثلاً بخاطر اینکه در طی دوره پیگیری نقل مکان خواهند کرد). گاهی، مسایل اجرایی، نظیر عدم تمرکز حواس که پیروی از دستورات را مشکل می‌کند، حذف افراد را مجاز می‌کند. پژوهشگران باید معیارهای بالقوه خروج از مطالعه را که روی بسیاری از افراد اعمال می‌شود (مثل دیابتی‌ها یا افراد مسن) به دقت ارزیابی کنند، زیرا اینها اثر مهمی بر قابلیت اجرا و هزینه‌های عضوگیری و قابلیت تعمیم یافته‌ها دارند.

طراحی یک نمونه به اندازه کافی بزرگ و برنامه ریزی برای عضوگیری مطابق آن

کارآزمایی‌های با شرکت کنندگان خیلی کم برای کشف اثرات واقعی، بیهوده و غیراخلاقی هستند و ممکن است نتیجه‌گیری‌های غلط ایجاد کنند (۷). درحالی‌که برآورد اندازه نمونه لازم یکی از مهم ترین قسمت‌های برنامه ریزی یک کارآزمایی است. معمولاً عضوگیری برای یک کارآزمایی مشکل تر از عضوگیری برای یک مطالعه مشاهده‌ای است، زیرا شرکت کنندگان باید بخواهند بطور تصادفی تخصیص یابند و درمان را بطور کور دریافت کنند. به این دلیل، هنگامی که موانع انجام این کار از آنچه انتظار می‌رود بدتر می‌باشد (همین طور که معمولاً اتفاق می‌افتد) پژوهشگر باید یک جمعیت در دسترس بزرگ و زمان و پول کافی برای بدست آوردن نمونه به اندازه مورد نظر طراحی نماید.

جدول ۱ - دلایل حذف افراد از یک کارآزمایی بالینی

مثال (یک کارآزمایی تاموکسی فن در مقابل دارونما برای پیشگیری از سرطان)	دلیل
رویدادهای ترمبوآمبولی قبلی (تاموکسی فن خطر رویدادهای ترمبوآمبولی را افزایش می‌دهد) سرطان پستان گیرنده استروژن مثبت اخیر (درمان با تاموکسی فن مراقبت استاندارد موثر است)	۱ - درمان تحت بررسی مضر خواهد بود خطر غیرقابل قبول اثر جانبی درمان فعال خطر غیرقابل قبول تخصیص به دارونما
ماستکتومی دو طرفه از نظر ژنتیک مستعد سرطان پستانی است که باعث سرطان گیرنده استروژن منفی می‌شود استروژن می‌گیرد (که با تاموکسی فن رقابت کند)	۲ - درمان فعال نمی‌تواند یا بعید است موثر باشد در خطر پیامد نیست نوعی بیماری دارد که بعید است به درمان پاسخ دهد درمانی می‌گیرد که ممکن است با مداخله تعامل کند
عدم تمکین	۳ - بعید است مداخله را رعایت کند
قبل از پایان کارآزمایی قصد جابجایی دارد بخاطر یک بیماری جدی امید زندگی کوتاهی دارد شرکت کننده غیرقابل اطمینان در مراجعه‌های قبل از تقسیم تصادفی است	۴ - بعید است پیگیری را کامل کند
اختلال روانی که مانع از پاسخ صحیح به پرسش‌ها می‌شود	۵ - مسایل عملی با شرکت در پروژه

اندازه‌گیری متغیرهای پایه

گردآوری اطلاعات پیگیر

علاوه بر نام و نشانی شرکت کنندگان، ثبت اطلاعاتی نظیر نام، شماره تلفن، نشانی، نشانی پست الکترونیکی دو یا سه نفر از دوستان یا بستگانی که همیشه می‌دانند چگونه به شرکت کننده دسترسی پیدا می‌شود حائز اهمیت است. از این اطلاعات می‌توان برای تعیین وضع حیاتی شرکت کننده استفاده کرد یا به تعیین رویداد پیامدهای اصلی کمک می‌کند.

توصیف شرکت کنندگان

پژوهشگر باید اطلاعات کافی (نظیر سن، جنس و سنجش‌های شدت بیماری) گردآوری کند تا به دیگران کمک کند تا در باره قابلیت تعمیم یافته‌ها قضاوت نمایند. این سنجش‌ها ابزارهایی برای واری‌سازی قابلیت مقایسه گروه‌های تحت بررسی در آغاز مطالعه فراهم می‌کنند. معمولاً نخستین جدول گزارش نهایی یک کارآزمایی بالینی سطوح ویژگی‌های دو گروه را در آغاز مطالعه مقایسه می‌کند. هدف این است که اطمینان یابیم اختلاف‌های این سطوح از آنچه بطور شانسی انتظار می‌رود و حاکی از یک خطای فنی یا سوگرایی در اجرای تقسیم تصادفی است، تجاوز نکند.

اندازه‌گیری متغیرهایی که عوامل خطر پیامد هستند یا برای تعریف زیر گروه‌ها از آن‌ها می‌توان استفاده کرد

در آغاز مطالعه اندازه‌گیری متغیرهایی که به نظر می‌رسد پیشگویی کننده قوی پیامد هستند، بویژه در کارآزمایی‌های به نسبت کوچک، فکر خوبی است (برای مثال، در بررسی یک برنامه مداخله در استعمال دخانیات، عادت‌های استعمال دخانیات همسر). این امر به پژوهشگر امکان می‌دهد تا این پیشگویی کنندگان را به عنوان پرسش‌های پژوهشی ثانویه بررسی کند و برای کاستن اثرات توزیع‌های نامناسب شانسی عوامل بین دو گروه در آغاز مطالعه، تطبیق آماری مقایسه گروه‌ها را ممکن می‌سازد و کارایی مطالعه را افزایش می‌دهد. همچنین، به پژوهشگر امکان می‌دهد تا بررسی کند آیا مداخله اثرات مختلفی در زیر گروه‌هایی که بر اساس متغیرهای پایه طبقه‌بندی شده‌اند دارد یا خیر، یک پدیده به نسبت غیرشایع ولی گاهی مهم که به تعامل یا تعدیل اثر موسوم است.

اندازه‌گیری متغیر وابسته

در صورت امکان، اغلب اندازه‌گیری متغیر وابسته در شروع مطالعه، همچون پایان مطالعه سودمند است. در مطالعه‌هایی که پیامد دو حالتی دارند (برای مثال، بروز بیماری عروق تاجی قلب) اگر با گرفتن شرح حال و نوار قلبی نشان دهیم که در آغاز مطالعه بیماری وجود نداشته است، مهم می‌باشد. در مطالعه‌هایی که متغیر وابسته پیوسته دارند (برای مثال، مطالعه اثرات داروهای ضد پرفشاری خون بر فشار خون) معمولاً مهمترین سنجش پیامد میزان تغییر در طول دوره مطالعه است. این روش اختلاف‌های بین سطوح فشارخون اولیه افراد تحت مطالعه را کنترل می‌کند و از مقایسه ساده مقادیر فشارخون در آخر مطالعه قدرت بیشتری دارد. همین طور، ممکن است برای اندازه‌گیری پیامدهای ثانویه و پیامدهای مطالعه‌های فرعی که در آغاز مطالعه طراحی شده‌اند، مفید باشد.

صرفه جو باشید

به تمام کاربردهای سنجش‌های پایه اشاره شد، باید تاکید کنیم که در طرح اصلی یک کارآزمایی بالینی لازم نیست چیزی اندازه‌گیری شود، زیرا تقسیم تصادفی مسئله مخدوش شدن بوسیله عوامل موجود در آغاز مطالعه را از بین می‌برد. عیب انجام سنجش‌های بسیار، افزایش هزینه و پیچیدگی است. در یک کارآزمایی

تصادفی شده که بودجه محدود دارد، معمولاً بهتر است زمان و پول صرف چیزهایی شود که برای انسجام مطالعه حیاتی هستند، نظیر کفایت اندازه نمونه، موفقیت تلاش‌های تقسیم تصادفی و کورسازی، و پیگیری کامل. یوسف و همکاران، استفاده از کارآزمایی‌های بزرگ با سنجش‌های خیلی کم را تشویق کرده‌اند (۸).

تقسیم تصادفی

سومین مرحله در شکل ۱ تقسیم تصادفی افراد به دو گروه مداخله یا بیشتر است. در ساده‌ترین طرح، یک گروه درمان فعال و گروه دیگر دارونما دریافت می‌کند.

تخصیص تصادفی افراد به هر یک از گروه‌های مطالعه مبنایی فراهم می‌کند تا معنی داری آماری تفاوت‌های بین این گروه‌ها در پیامد اندازه‌گیری شده آزموده شود. تقسیم تصادفی این امکان را فراهم می‌کند که سن، جنس و سایر ویژگی‌های آغاز مطالعه که می‌توانند یک رابطه مشاهده شده را مخدوش کنند بین گروه‌های تصادفی شده بطور مساوی توزیع شوند (بجز برای تغییرات شانس). آزمون‌های آماری تفاوت در پیامد بین گروه‌هایی که بطور تصادفی تخصیص یافته‌اند، تاثیرات هر توزیع نامناسب را نشان می‌دهند که ناشی از شانس است.

تقسیم تصادفی را خوب انجام دهید

از آنجا که تقسیم تصادفی اساس یک کارآزمایی بالینی است، انجام صحیح آن حائز اهمیت است. دو مورد از مهم‌ترین خصوصیت‌ها عبارتند از: (الف) طراحی فرایند یک تخصیص تصادفی واقعی، و (ب) ضد تحریف بودن (Tamperproof) فرایند تقسیم تصادفی بطوری که عوامل عمدی و غیرعمدی نتوانند روی روند تقسیم تصادفی تاثیر کنند.

معمولاً، شرکت کننده‌ای که بررسی‌های اولیه را کامل کند، برای ورود به مطالعه واجد شرایط است و قبل از شروع فرایند تقسیم تصادفی رضایت نامه ورود به مطالعه را می‌دهد. سپس با استفاده از الگوریتمی که قبلاً برای مجموعه‌ای از اعداد تصادفی برقرار شده بطور غیرقابل برگشت تقسیم تصادفی می‌شود، برای مثال، اگر طرح خواهان یک احتمال مساوی تخصیص به هر یک از سه گروه مطالعه باشد، الگوریتم می‌تواند با استفاده از اعداد تصادفی ۱، ۲، ۳ به سه گروه مطالعه تخصیص یابد (و از اعداد دیگر چشم‌پوشی می‌شود).

وقتی فهرستی از تقسیم تصادفی به گروه‌های مطالعه ایجاد شد باید همین‌طور که شرکت کنندگان وارد مطالعه می‌شوند به آنها اعمال شود. لازم است فرایند تقسیم تصادفی طوری طراحی شود که اعضای تیم پژوهشی که با افراد تحت مطالعه تماس دارند، نتوانند روی تخصیص تاثیر بگذارند. تخصیص‌های تصادفی درمان را می‌توان از قبل در مجموعه‌ای از پاکت‌های مهر و موم شده توسط شخصی انجام داد که در باز کردن پاکت‌ها دخالت ندارد. هر پاکت باید شماره گذاری شود (بطوری که در پایان مطالعه تمام آن‌ها را بتوان شمرد)، حاجب باشد (برای جلوگیری از عبور نور قوی از آن) و در غیر این صورت غیرقابل تحریف باشد. وقتی یک نفر تقسیم تصادفی شد، اول نام و شماره پاکت بعدی ثبت می‌شود، بعد پاکت باز می‌شود. برای مطالعه‌های کوچک می‌توان برای مرتب

کردن پاکت‌ها از جدول اعداد تصادفی استفاده کرد.

یک فرایند موثر ولی گران برای اطمینان از ضد تحریف بودن تقسیم تصادفی این است که یک مرکز تقسیم تصادفی مجزا برقرار شود که کارمند کارآزمایی برای تقسیم تصادفی یک شرکت کننده واجد شرایط بوسیله تلفن، نمابر یا پست الکترونیکی با آن تماس گیرد. کارمند عضو کارآزمایی نام و شماره مطالعه شرکت کننده جدید را می‌خواند و این اطلاعات ثبت می‌شود و آنگاه گروه درمانی بطور تصادفی تخصیص می‌یابد. درمان را می‌توان بطور تصادفی با برنامه‌های رایانه‌ای در محل پژوهش نیز تخصیص داد مشروط بر اینکه برنامه‌ها ضد تحریف باشند.

رعایت این گونه احتیاطها ضروری است. زیرا گاهی پژوهشگران خود را تحت فشار شدید می‌بینند تا روی فرایند تقسیم تصادفی اعمال نفوذ کنند (مثلا فردی که در گروه شاهد دارونما است به نظر می‌رسد بویژه برای گروه درمان فعال مناسب باشد).

روش‌های تقسیم تصادفی ویژه را در نظر بگیرید

بطور کلی، روش ارجح این است که تعداد برابری شرکت کننده در هر گروه تقسیم تصادفی شوند، ولی در مطالعه‌های دارای سه گروه یا بیشتر از تخصیص بی تناسب استفاده می‌شود که در آن یکی از گروه‌ها به عنوان شاهد برای هر یک از گروه‌های دیگر عمل می‌کند (۹). اگر مقایسه‌های رسمی بین گروه‌های تحت درمان فعال برنامه ریزی نشده باشد، تعداد مقایسه‌های زیادتری که مستلزم گروه شاهد هستند دقت اندازه‌گیری پیامد آن را بویژه با اهمیت می‌کند و پژوهشگر می‌تواند تخصیص نسبت بزرگتری از شرکت کنندگان را به گروه شاهد مد نظر قرار دهد. ولی روش مشخصی برای انتخاب بهترین نسبت وجود ندارد و تقسیم تصادفی بی تناسب در این حالت و در سایر شرایط می‌تواند فرایند بدست آوردن موافقت آگاهانه را پیچیده نماید. از آنجا که مزایا ناچیز هستند (حتی اثر بی تناسبی ۲:۱ بر روی قدرت بطور شگفت‌انگیزی کم است) (۱۰)، معمولا بهترین تصمیم این است که به هر گروه تعداد برابری اختصاص داده شود.

در کارآزمایی‌های با اندازه کوچک تا متوسط اگر از روش‌های تقسیم تصادفی ویژه برای تعادل تعداد شرکت کنندگان گروه‌های مطالعه (تقسیم تصادفی بلوکه) و توزیع متغیرهای اولیه که می‌دانیم پیامد را پیشگویی می‌کنند (تقسیم تصادفی بلوکه طبقه بندی شده) استفاده شود، افزایش قدرت مطالعه جزیی خواهد بود.

تقسیم تصادفی بلوکه (Blocked Randomization)

روش رایجی برای اطمینان از این امر است که طی فرایند تقسیم تصادفی تعداد افراد بطور مساوی بین گروه‌های مطالعه توزیع شده‌اند. تقسیم تصادفی در قالب "بلوک‌هایی" با اندازه از پیش تعیین شده انجام می‌گیرد. مثلا، اگر اندازه بلوک ۶ باشد عمل تقسیم تصادفی تا هنگامی که سومین شخص بطور تصادفی در یک گروه قرار گیرد پیش می‌رود و پس از آن افراد بطور خودکار به گروه دیگر تخصیص می‌یابند تا وقتی بلوک ۶ تایی تکمیل شود. این بدان معنی است که در مطالعه‌ای با ۳۰ نفر عضو تحت مطالعه دقیقا ۱۵ نفر به هر گروه تخصیص می‌یابند و در یک مطالعه ۳۳ نفری، عدم تناسب نمی‌تواند بیش از ۱۸ به ۱۵ باشد. روش تقسیم تصادفی بلوکه

برای مطالعه‌های کورسازی نشده کمتر مناسب است، زیرا تخصیص درمان شرکت کنندگان را می‌توان در پایان هر بلوک پیشگویی و دستکاری کرد. با اندازه بلوک‌های بطور تصادفی متفاوت (مثلاً، از چهار تا هشت) طبق برنامه‌ای که پژوهشگر از آن آگاه نیست می‌توان این مسئله را به حداقل رساند.

تقسیم تصادفی بلوک‌های طبقه‌ای

روشی برای حصول اطمینان از این امر است که یک پیشگویی کننده مهم پیامد بیش از آنچه که شانس حکم می‌کند بین گروه‌های مطالعه بطور مساوی توزیع شده است. در کارآزمایی تاثیر یک داروی پیشگیری از شکستگی مهره چنان پیشگویی کننده قوی پیامد و پاسخ به درمان است که بهتر است اطمینان حاصل شود تعداد برابری از افرادی که شکستگی‌های مهره دارند به هر گروه تخصیص یافته‌اند. در آغاز با تقسیم همگروه تحت مطالعه به شرکت کنندگان با و بدون شکستگی‌های مهره و سپس با انجام روش تقسیم تصادفی بلوک‌ها در هر یک از این دو "طبقه" می‌توان به مقصود رسید. تقسیم تصادفی بلوک‌های طبقه‌ای می‌تواند با کاهش تغییرات در پیامد که ناشی از عدم تناسب شانس در توزیع متغیر پایه مهم در گروه‌های مطالعه است، قدرت یک کارآزمایی کوچک را اندکی افزایش دهد. تقسیم تصادفی بلوک‌های طبقه‌ای در کارآزمایی‌های بزرگ (بیش از ۱۰۰۰ شرکت کننده) سود چندانی ندارد، زیرا تخصیص شانس تضمین می‌کند که متغیرهای پایه به تقریب بطور برابر توزیع شده‌اند. یک محدودیت مهم تقسیم تصادفی طبقه‌ای تعداد کم متغیرهای پایه است (کمتر از دو یا سه متغیر) که با استفاده از این روش می‌تواند تعدیل گردد.

جدول ۲ - تقسیم تصادفی، مخدوش شدن بوسیله متغیرهای اولیه، و کورسازی، مخدوش شدن توسط هم مداخله‌ها (مداخله‌های غیرعمدی) را از بین می‌برد

توجیه رابطه	راهکار رد کردن توجیه رقیب
۱ - شانس	همانند مطالعه‌های مشاهده‌ای
۲ - سوگرایی	همانند مطالعه‌های مشاهده‌ای
۳ - معلول - علت	(در یک تجربه توجیه ممکن نیست)
۴ - مخدوش شدگی	<p>متغیرهای مخدوش کننده قبل از تقسیم تصادفی</p> <p>تقسیم تصادفی</p> <p>متغیرهای مخدوش کننده پس از تقسیم تصادفی (مداخله‌های غیرعمدی)</p> <p>کور سازی</p>
۵ - علت - معلول	

اعمال مداخله‌ها

در یک کارآزمایی بالینی پژوهشگر پیامد را در گروه‌های افرادی مقایسه می‌کند که مداخله‌های مختلفی

دریافت می‌دارند. طرح‌های بین گروهی همیشه یک گروه تجربی دارند که درمان تحت آزمون را می‌گیرند و یک گروه شاهد که درمان فعال نمی‌گیرند (دارونما) یا برای مقایسه یک درمان استاندارد دریافت می‌کند. گاهی گروه‌های تجربی اضافی نیز وجود دارند که درمان‌های دیگری دریافت می‌نمایند. در انتخاب و اعمال این مداخله‌ها مبادله‌هایی وجود دارد که باید در نظر گرفت.

اهمیت کورسازی

در صورت امکان، پژوهشگر باید مداخله‌ها را طوری طراحی کند که افراد تحت مطالعه و تمام کسانی که با آن‌ها تماس دارند از تخصیص گروه مطالعه بی‌اطلاع باشند. در یک کارآزمایی تصادفی شده، کورسازی به‌اندازه تقسیم تصادفی اهمیت دارد: کورسازی کارآزمایی را از تفاوت درمان بین گروه‌ها غیر از درمان‌های تقسیم تصادفی شده و از ارزیابی پیامدهای سوگرا حفظ می‌کند.

تقسیم تصادفی تنها تاثیر متغیرهای مخدوش کننده را که در موقع تقسیم تصادفی وجود دارند از بین می‌برد، ولی مطالعه را از مخدوش شدن توسط متغیرهایی که در حین پیگیری ایجاد می‌شوند حفظ نمی‌کند (جدول ۲). برای مثال، در یک مطالعه کورسازی نشده، پژوهشگر ممکن است به بیمارانی که می‌داند درمان فعال می‌گیرند توجه بیشتری بکند، و این **مداخله غیرعمدی (Unintended intervention)** (به عنوان هم - مداخله [Co-intervention] نیز شناخته شده است) ممکن است علت واقعی هر اختلاف مشاهده شده در پیامد بین گروه‌ها باشد. برای مثال، در یک کارآزمایی کورسازی نشده تاثیر ورزش بر پیشگیری از سکته قلبی، پژوهشگری که مشتاق است سود آن را دریابد ممکن است به خود اجازه دهد به شرکت کنندگان در گروه ورزش پیشنهاد کند سیگار کشیدن را ترک کنند و یک رژیم غذایی کم چربی اختیار نمایند. هم مداخله‌ها می‌توانند روی گروه شاهد هم اثر کنند، مثلا اگر افرادی که می‌فهمند دارونما می‌گیرند بدنبال درمان دیگری بروند، این امر می‌تواند روی اختلاف پیامد بین گروه‌ها اثر گذارد.

گاهی نمی‌توان مداخله‌ها را کورسازی کرد. در این مورد، پژوهشگر باید تا حد ممکن درمان‌های بالقوه دیگر را محدود و استاندارد نماید. برای مثال، پژوهشگری که می‌خواهد اثر ورزش را بر کاهش گر گرفتگی بررسی کند، می‌تواند رژیم دقیق جلسه‌های ورزش را در گروه درمان مشخص نماید. برای به حداقل رساندن تفاوت‌های دیگر در ورزش، می‌تواند هم به شرکت کنندگان در ورزش و هم به گروه شاهد آموزش دهد که تا پایان کارآزمایی از شروع فعالیت‌های تفریحی جدید یا هورمون درمانی خودداری نمایند.

ارزش مهم دیگر کورسازی، پیشگیری از **ارزیابی سوگرای پیامد** است. در یک کارآزمایی کورسازی نشده، پژوهشگر ممکن است با دقت بیشتری بدنبال پیامدها در گروه درمان نشده بگردد یا پیامد را در آن‌ها بیشتر تشخیص دهد. برای مثال، در یک کارآزمایی کورسازی نشده درمان استروژن، پژوهشگر ممکن است بیشتر تمایل داشته باشد از زنان گروه درمان فعال راجع به درد یا تورم در ساق یا سوال کند و سونوگرافی یا سایر آزمون‌ها را برای تشخیص ترمبوز ورید عمقی دستور دهد. اگر پیامد کارآزمایی مرگ است که راجع به آن ابهام یا فرصت سوگرایی ارزیابی وجود ندارد، کورسازی ارزیابی پیامد ممکن است اهمیت نداشته باشد. بیشتر پیامدهای دیگر، نظیر مرگ اختصاصی - علتی، تشخیص بیماری، سنجش‌های فیزیکی، مقیاس‌های پرسشنامه، و حالت‌هایی که خود

فرد گزارش می‌کند، مستعد سوگرایی ارزیابی (اثبات) هستند. در کارآزمایی‌هایی که پیامد "ضعیف" (Soft) است، نظیر آن‌هایی که بر پایه گزارش شخصی شرکت کننده یا نظر پژوهشگر می‌باشند، ارزیابی کور پیامدها مهمترین است. در یک کارآزمایی تاثیر ورزش بر افسردگی، شرکت کنندگانی که برنامه ورزش می‌گیرند ممکن است به علت اثر دارونمایی کمتر افسردگی را گزارش کنند و پژوهشگر (که می‌خواهد مداخله موثر باشد) بیشتر احتمال دارد قضاوت کند شرکت کنندگانی که به گروه ورزش تخصص یافته‌اند کمتر افسرده هستند. هرگاه مداخله را بتوان کور کرد، پیامدها باید بویژه قوی (Hard) باشند (یعنی بر پایه سنجش‌هایی باشند که نسبت به سوگرایی مقاوم هستند). برای مثال، اگر برای اندازه‌گیری افسردگی از تغییر در یک مقیاس افسردگی استاندارد، بجای قضاوت پژوهشگر، استفاده شود، اندازه‌گیری افسردگی کمتر مستعد سوگرایی است.

از دو اصل پایه یک کارآزمایی کور تصادفی، یعنی تقسیم تصادفی و کورسازی، اجرای موفقیت آمیز کورسازی به مراتب مشکل تر است. حتی اگر یک مداخله، نظیر دارو را بتوان پنهان کرد، مسائل تدارکاتی عمده می‌تواند بروز کند. لازم است از داروخانه یا کارخانه سازنده دارو خواسته شود تا کپسول‌های مشابهی تهیه کند و نظامی بدون خطا و شکست برای بر چسب زدن و توزیع برقرار نماید.

قبل از شروع کارآزمایی، پژوهشگران باید مزه و وزن نمونه‌هایی از داروهای فعال و دارونما و ظروف آن‌ها را بازرسی کنند (گاهی پژوهشگران پس از شروع تقسیم تصادفی، تفاوت‌هایی در وزن بطری‌ها و مزه یا بوی قرص‌ها پیدا می‌کنند که برای تغییر مواد خیلی دیر است). به علاوه، ممکن است ایجاد یک مکانیسم ۲۴ ساعته آشکارسازی لازم باشد تا در صورتی که شرکت کننده بطور حاد بیمار شد پزشک شخصی او بتواند بدانند چه دارویی مصرف کرده است. گاهی داروخانه بیمارستان برای طراحی و تهیه این خدمات کمک خواهد کرد.

مشکل عمده دیگر در طراحی نظام کورسازی اطمینان از این است که شرکت کنندگان و تیم پژوهشی هیچ یک قادر به تشخیص، تخصیص درمان نباشند. اثرات افساء داروها بر روی علائم فیزیکی یا مقادیر آزمایشگاهی (نظیر اثر داروهای مدر بر روی پتاسیم سرم) ممکن است به نظامی نیاز داشته باشند که در آن این نتایج توسط شخصی که درگیر مراقبت از شرکت کنندگان نیست مرور گردد. در کارآزمایی مطالعه قلب و جایگزینی استروژن، اگر چه هورمون فعال و دارونما در کپسول‌های مشابه فراهم گردید، در نسبت بزرگی از زنان یائسه که به درمان فعال تخصیص یافته بودند، درمان با هورمون‌ها باعث خونریزی از واژن شد. برای نشان دادن این عدم کورسازی بالقوه، به شرکت کنندگان آموزش داده شده هر خونریزی را به متخصص زنانی گزارش کنند که با سایر کارکنان کارآزمایی کار نمی‌کند و در ارزیابی پیامد اصلی (بیماری عروق تاجی) نقش ندارد (۱).

فکر خوبی است که پس از اتمام مطالعه، بطور منظم ارزیابی شود، آیا شرکت کنندگان و پژوهشگران می‌توانند تخصیص درمان را حدس بزنند، اگر نسبت کسانی که حدسشان درست بوده بیش از حد انتظار باشد، در بحث نتایج منتشر شده می‌توان ارزیابی سوگرایی‌های بالقوه‌ای را که این افشای ناقص باعث آن شده گنجانید.

انتخاب مداخله

پژوهشگران هنگام طراحی مداخله‌ها باید چند موضوع را در نظر بگیرند که عبارتند از تعادل بین تاثیر و

بی‌خطری، امکان انجام کورسازی، آیا با ترکیبی از مداخله‌ها درمان شود و قابلیت تعمیم به روشی که درمان در طبابت بکار خواهد رفت (مثلاً، استفاده از یک مقدار ثابت درمان یا عیار آن). اگر تصمیم‌گیری‌های مهم مشخص نباشد، نظیر اینکه کدام دوز بهترین تعادل را بین تاثیر و ایمنی برقرار می‌کند، بهتر است کارآزمایی تا وقتی که مطالعه‌های راهنما برای حل این مساله کامل شوند به تعویق افتد. با وجود این حتی پس از گردآوری اطلاعات زیادی راجع به روش‌های درمانی دیگر اغلب بهترین روش، معلوم نیست. (اگر بهترین روش معلوم باشد، نیازی به مطالعه نخواهد بود). گاهی پژوهشگر با در نظر گرفتن دو درمان یا بیشتر به منظور آزمودن هریک از مداخله‌های امیدبخش بر موانع غلبه می‌کند. برای مثال، هنگامی که کارآزمایی چندپایامدی رالوکسیفن (Multiple Outcomes of Raloxifene Trial) طراحی می‌شد معلوم نبود چه مقدار رالوکسیفن، ۶۰ یا ۱۲۰ میلی‌گرم، بهترین است، در نتیجه کارآزمایی دو دوز رالوکسیفن را برای پیشگیری از شکستگی آزمود (۹). گاهی این یک راهکار معقولی است، ولی اینکار هزینه‌های خود را دارد، یعنی یک کارآزمایی بزرگتر و گرانتر و پیچیدگی برخورد با فرضیه‌های متعدد. در مطالعه‌هایی که مستلزم سال‌ها پیگیری هستند، انتخاب بهترین درمان می‌تواند بویژه مشکل باشد، زیرا درمانی که در آغاز مطالعه بازتاب طبابت جاری است، ممکن است در پایان مطالعه منسوخ شود و یک آزمون را به یک تمرین علمی تبدیل نماید.

بهترین تعادل بین تاثیر و ایمنی درمان به شرایط درمان بستگی دارد. از یک طرف، معمولاً در طراحی مداخله‌ها برای درمان یک بیماری که باعث علائم شدید و خطر زیاد مرگ می‌شود، تاثیر بیشترین اهمیت را دارد. در نتیجه ممکن است انتخاب "بیشترین مقدار قابل تحمل" بهترین انتخاب باشد. از طرف دیگر، در طراحی مداخله‌ها برای کاهش خطر شرایطی که شدت کمتری دارند و کشنده نیستند در بین افراد سالم، ایمنی باید معیار اصلی باشد: با رعایت نکردن این حالت تعداد معدودی از درمان سود می‌برند، ولی همه در خطر اثرات جانبی دارو قرار می‌گیرند. در این مورد، معمولاً انتخاب "کمترین مقدار موثر" بهترین است.

معمولاً ایجاد و آزمودن داروهای جدید مستلزم مجموعه‌ای از کارآزمایی‌های تصادفی شده به نسبت کوچک دامنه مقادیر یا ترکیب‌هایی از درمان‌ها است. در این مرحله، برای حصول اطمینان از اینکه مقدار موثر و غیرموثر در نظر گرفته شده است، آزمودن وسیع‌ترین دامنه ممکن مقادیر و رژیم‌ها عاقلانه است. اغلب پیامدها سنجش‌های فیزیولوژیک می‌باشند که براساس مقیاس‌های پیوسته هستند (نظیر تغییر سطوح کلسترول) چون که مطالعه تاثیر چندین دوز بر پیامد واقعی مورد نظر (سکته قلبی) ممکن نیست. پژوهشگران باید با دقت شواهدی را در نظر بگیرند که احتمال دارد نشانگرهای جایگزین بطور صحیح اثر درمان را بر پیامد مورد نظر پیشگویی کنند. وقتی پیامد، نظیر سکته قلبی، به چندین فرایند (سطوح لیوپروتئین پر چگالی و کم چگالی، قابلیت انعقاد خون، چسبندگی پلاکت‌ها، عملکرد یاخته اندوتلیال)، بستگی دارد، پژوهشگر باید چندین نشانگر جایگزین را اندازه بگیرد.

از آنجا که اندازه کارآزمایی‌های مرحله دوم محدود است، ممکن است ارزیابی ایمنی داروی جدید به اندازه کافی مقدور نباشد. تاثیر داروها بر آزمون‌های آزمایشگاهی، نظیر آزمون‌های عملکرد کبدی، آزموده می‌شوند، زیرا این آزمون‌ها آسان و ارزان هستند. ارزیابی ایمنی یک درمان تا زمانی که در کارآزمایی‌های بزرگتر که قدرت کافی برای کشف اثرات جانبی غیرشایع، ولی مهم دارند، ممکن نیست، مگر اینکه درمان سمیت شدید و شایع

داشته باشد. این موضوع عاقلانه بودن انتخاب کمترین مقدار که بنظر می‌رسد تاثیر کافی دارد را تقویت می‌کند. پژوهشگر در صورت داشتن انتخاب باید بوضوح مداخله‌هایی را ترجیح دهد که بتوان آن‌ها را کورسازی کرد. روش‌های خلاق می‌توانند به کورسازی، یا کورسازی ناقص بسیاری از پیامدها کمک نمایند. برای مثال، در کارآزمایی تاثیر طب سوزنی بر درد ناشی از دیسمنوره، در گروه تحت درمان سوزن‌ها در نقاطی گذاشته می‌شد که فکر می‌کردند درد را برطرف می‌کند و در گروه شاهد سوزن‌ها در جاهای دیگر گذاشته می‌شد.

معمولا طراحی و اجرای کارآزمایی‌هایی که یک مداخله را می‌آزمایند خیلی ساده تر از آن‌هایی است که ترکیبی از مداخله‌ها را می‌آزمایند. ولی، بسیاری از شرایط پزشکی، نظیر عفونت با HIV، با ترکیب‌هایی از داروها درمان می‌شوند. مهمترین عیب آزمودن ترکیب‌های درمان این است که از یافته‌ها نمی‌توان نتیجه‌گیری واضحی راجع به هر یک از مداخله‌ها کرد. برای مثال، در کارآزمایی مطالعه قلب و جایگزینی استروژن/پروژستین، زنان یائسه با استروژن به اضافه پروژستین یا دارونما درمان شدند. مداخله باعث کاهش خطر رویدادهای عروق تاجی نشد، ولی معلوم نشد آیا استروژن به تنهایی ممکن است تاثیر مفید بیشتری داشته باشد یا خیر. بطور کلی، طراحی کارآزمایی‌هایی ترجیح داده می‌شود که تنها تفاوت اصلی بین دو گروه مطالعه شود.

پژوهشگر باید این موضوع را در نظر بگیرد که مداخله به چه خوبی می‌تواند در طبابت جای گیرد. بنابراین، معمولا مداخله‌های ساده بهتر از مداخله‌های پیچیده هستند (احتمال اینکه بیماران روزی یک قرص مصرف کنند بیشتر از احتمال مصرف دو یا سه قرص در روز است). ممکن است جای دادن مداخله‌های پیچیده، نظیر مشاوره چند جنبه‌ای بیماران راجع به تغییر رفتارهایشان در طبابت عمومی مقدور نباشد، زیرا به افراد خبره کمیاب نیاز است یا پر هزینه و بسیار وقت گیر هستند. بعید است چنین مداخله‌هایی تاثیر بالینی داشته باشند، حتی اگر کارآزمایی ثابت کند که موثرند.

بطور کلی، برخی درمان‌ها به مقادیری تجویز می‌شوند که از یک بیمار به بیمار دیگر فرق می‌کند. در این موارد، ممکن است بهترین طراحی یک مداخله این باشد که داروی فعال طوری عیارگیری شده باشد که یک پیامد بالینی نظیر ابتلاء به عفونت هپاتیت C را کاهش دهد. برای حفظ کورسازی، باید تغییرات مشابه در "مقدار" دارونما نیز انجام شود (توسط فردی که نسبت به گروه درمان ناآگاه است).

انتخاب شاهد

بهترین گروه شاهد گروهی است که به گونه‌ای درمان فعال را دریافت نمی‌کند تا بتوان کورسازی را بکار بست و این برای داروها به معنی دریافت دارونمایی است که مشابه داروی فعال است. این راهکار هر گونه اثر دارونمایی (Placebo Effect) مداخله فعال را جبران می‌کند (یعنی، از طریق تلقین و سایر مکانیسم‌های غیردارویی) بطوری که هر اختلاف بین گروه‌های مطالعه را بتوان به اثر بیولوژیک منتسب کرد.

با وجود این، اغلب مضایقه تمام درمان امکان پذیر یا مطلوب نیست. برای مثال، در کارآزمایی‌های داروهای استاتین برای کاهش خطر سکته قلبی در مبتلایان به بیماری عروق تاجی قلب معلوم، پژوهشگران از نظر اخلاقی نمی‌توانستند شرکت کنندگان در مطالعه را از مصرف درمان‌هایی که برای مبتلایان به بیماری عروق

تاجی قلب معلوم مصرف می‌شود، از قبیل آسپیرین و بتابلوکرها، منع یا دلسرد کنند. در نظر گرفتن چنین "هم مداخله‌هایی" به دو دلیل اهمیت دارد. نخست، اگر شرکت کنندگان داروها یا درمان‌هایی مصرف کنند (غیر از داروی مورد مطالعه) که خطر ایجاد پیامد مورد نظر را کم کند، کاهش در قدرت بدین معنی است که اندازه نمونه باید بزرگتر یا کارآزمایی طولانی تر گردد. دوم، منشور کارآزمایی باید شامل طرح‌هایی برای بدست آوردن اطلاعاتی باشد که تطبیق آماری برای تفاوت‌های بین گروه‌ها در میزان مصرف چنین "هم - مداخله‌ها" را در طی کارآزمایی امکان پذیر نماید. ولی تطبیق برای چنین تفاوت‌هایی پس از تقسیم تصادفی، اصل درمان با قصد قبلی را مورد تجاوز قرار می‌دهد و باید به صورت تحلیل ثانویه یا اکتشافی در نظر گرفته شود. از طرف دیگر، پژوهشگران ممکن است یک درمان استاندارد، نظیر آسپیرین، را به تمام شرکت کنندگان در کارآزمایی بدهند. هرچند این روش قدرت را کم می‌کند، احتمال تفاوت‌ها در "هم - مداخله" را بین گروه‌ها به حداقل می‌رساند و این موضوع را می‌آزماید که آیا وقتی درمان جدید به اضافه مراقبت استاندارد داده شود پیامد اصلاح می‌شود یا خیر. برای برخی حالت‌های پزشکی، اکنون درمان استاندارد وجود دارد. در این مورد، درمان‌های جدید باید با مقایسه با درمان‌هایی که موثر بودن آن‌ها ثابت شده ارزیابی شود. این کارآزمایی‌ها به کارآزمایی‌های هم ارزی موسومند. بطور مطلوب، درمان جدید باید مزایایی داشته باشد. هزینه کمتر، دفعات تجویز کمتر یا ایمنی بیشتر، بطوری که یافته بدون تفاوت در پیامد به این نتیجه‌گیری منجر شود که آن دارو ارجح است. اگر درمان جدید مزایایی نداشته باشد، آنگاه نشان دادن اینکه تاثیر آن مشابه با داروی قدیمی‌تر است ممکن است برای کارخانه سازنده داروی جدید با ارزش باشد، ولی مزیتی در مراقبت بالینی یا بهداشت عمومی نخواهد داشت.

در کارآزمایی‌های با درمان فعال به عنوان گروه شاهد، چالش این است که بطور متقاعد کننده نشان دهیم، اگر تفاوت معنی داری دیده نشد، دو درمان مشابه هستند. روش‌های آماری مستلزم آزمودن این است که آیا تفاوت مشاهده شده در پیامدهای بین دو گروه در دامنه خاصی قرار دارد یا خیر (۱۲). این موضوع ممکن است به اندازه نمونه بزرگتر از کارآزمایی‌هایی که شاهد‌های دارونما دارند نیاز داشته باشد، زیرا تفاوت کشف شده ممکن است کوچکتر باشد.

مسئله اصلی با مطالعه‌های هم ارز این است که چون هدف بجای رد فرضیه صفر پذیرفتن آن است، راهکارهای طبیعی که احتمال خطای نوع اول را کم می‌کنند، اثر معمول خود را در محافظت نتیجه‌گیری‌ها ندارند. پیدا نکردن یک تفاوت از نظر آماری معنی دار بین درمان‌های فعال در کارآزمایی‌های هم ارز می‌تواند ناشی از طراحی یک کارآزمایی تصادفی شده باشد که تعداد بسیار کمی شرکت کننده، تعداد بسیار کمی پیامد، یا سنجش‌های غیر دقیق پیامد، داشته باشد.

خلاصه

۱ - معیارهای انتخاب شرکت کنندگان در مطالعه باید افراد در خطر زیاد پیامد (اگر دو حالتی است)، احتمال سودمند بودن و زیان آور نبودن درمان، عضوگیری راحت، و احتمال رعایت منشورهای درمان و پیگیری را فراهم نماید.

۲ - متغیرهای پایه باید به طرز صرفه‌جویانه‌ای اندازه‌گیری شوند (بانک‌های سرم، مواد ژنتیکی و غیره)

برای تحلیل‌های بعدی کنار گذاشته شوند) بطوری که شرکت کنندگان را توصیف کنند، عوامل خطر و مقادیر پایه پیامد را اندازه‌گیری کنند و بررسی تعامل‌هایی را که در آن‌ها مداخله اثر متفاوتی در زیر - گروه‌های مختلف دارد ممکن سازند.

۳ - تقسیم تصادفی که سوگرایی ناشی از متغیرهای مخدوش کننده پایه را از بین می‌برد، باید تحریف ناپذیر باشد، در کارآزمایی‌های کوچک تقسیم تصادفی بلوکه طبقه‌ای می‌تواند اثر شانس توزیع ناجور متغیرهای مستقل اصلی را کاهش دهد.

۴ - کورسازی مداخله به اندازه تقسیم تصادفی، مهم است و سوگرایی‌های اثبات و هم - مداخله را کنترل می‌کند.

۵ - انتخاب مداخله تصمیم‌گیری مشکلی است که بین تاثیر و ایمنی تعادل برقرار می‌کند، سایر ملاحظه‌ها شامل نیاز به تناسب با طب بالینی و سودمندی علمی مداخله‌های منفرد است که بر مداخله‌های ترکیبی ارجح می‌باشند.

۶ - در صورت امکان، کارآزمایی‌ها باید با یک شاهد دارونما مقایسه شوند، خطر مقایسه درمان‌های فعال در یک کارآزمایی هم ارز معکوس شدن حفاظت‌های طبیعی آزمودن فرضیه صفر است.

منابع

1. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332:1589-93.
2. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cncr Inst* 1998; 90:1371-88.
3. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280:605-13.
4. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. The Women's Health Initiative Study Group. *Control Clin Trials* 1998; 19:61-109.
5. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1993-2000.
6. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *JAMA* 1999; 281:2189-97.
7. Freiman JA, Chalmers TC, Smith H, Jr, Kuebler RR. The importance of beta, the Type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial: survey of 71 "negative" trials. *N Engl Med* 1978; 299:690-4.

8. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat Med* 1984, 3: 409-420
9. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) investigators. *JAMA* 1999; 282:637-45.
10. Friedman LM, DeMets DL, Furberg C. *Fundamental of Clinical Trials* 3rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1996.
11. Grady D, Applegate W, Bush T, et al. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics. *Control Clin Trials* 1998; 19:314-35.
12. Hauck WW, Anderson S. A proposal for interpreting and reporting negative studies. *Stat Med* 1986; 5:203-9.

مثال‌هایی از کارآزمایی بالینی

بررسی اثرات درمانی دگزامتازون بر روی بیماران مبتلا به سکته مغزی

سکته مغزی یکی از بیماری‌های شایع نرولوژیک است که هم سبب مرگ و میر و هم باعث عوارض گوناگون میشود. جهت درمان ادم مغزی ایجاد شده در سکته‌های مغزی از داروهای مختلفی استفاده میشود که یکی از آنها دگزامتازون است. در سال‌های اخیر در مورد سودمندی این دارو در سکته‌های مغزی اختلاف نظر وجود داشته است از همین رو بر آن شدیم تا اثرات دگزامتازون را در بیمارانی که برای اولین بار دچار سکته مغزی میشوند مورد بررسی قرار دهیم. در این طرح که به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور طی مدت ۳ سال از ۱۳۷۶ تا ۱۳۷۹ انجام شد ۲۱۰ بیمار در محدوده سنی ۸۰-۵۰ سال که برای اولین بار دچار سکته شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران به دو گروه مساوی ۱۰۵ نفر به طور تصادفی تقسیم شدند. به گروه اول دگزامتازون و به گروه دوم پلاسبو تجویز شد. از نظر سایر درمان‌های دارویی و غیردارویی هر دو گروه از هر نظر مشابه بودند. میزان مرگ و میر، طول مدت بستری، سطح هوشیاری، اختلالات حرکتی و حسی در هر دو گروه مقایسه شد که اختلاف معنی دار آماری بین دو گروه مشاهده نشد و فقط از نظر اختلال حرکتی در گروهی که دگزامتازون دریافت کرده بودند عوارض بیشتری دیده می‌شد که از نظر آماری هم معنی‌دار بود. با توجه به این نتایج و عوارض جانبی متعدد داروی دگزامتازون توصیه می‌گردد در بیماران دچار سکته مغزی از این دارو استفاده نشود و جهت کاهش ادم مغزی از سایر روشها بهره گیری شود.

(دکتر چلبی، دکتر اسلامی، دکتر حکیمی، فصل‌نامه علمی پژوهشی علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، سال دهم شماره ۲ (سریال ۳۸) صفحه ۲۹، سال ۱۳۸۱)

بررسی تاثیر کلونیدین خوراکی در مدت زمان و عوارض ناشی از بی حسی نخاعی با لیدوکائین

روش‌های مختلفی برای افزایش مدت زمان بی حسی نخاعی ابداع شده است که یکی از آنها مصرف دارو بصورت خوراکی پیش از عمل می باشد. این مطالعه با هدف تعیین تأثیر کلونیدین خوراکی در مدت زمان بی حسی نخاعی با لیدوکائین و تعیین عوارض ناشی از آن انجام گرفت. این پژوهش بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده کنترل دار و دو سو کور در بیماران مرد با سن ۶۰-۴۰ سال در بیمارستان مباشر و اکباتان همدان انجام شد. بیماران به دو گروه برابر مداخله و شاهد تقسیم شدند. به ۲۰ نفر از آنها ۰/۲ mg کلونیدین خوراکی تجویز گردید و به ۲۰ نفر گروه شاهد نیز قرص پلاسبو داده شد. نتایج نشان داد که بصورت معنی داری طول زمان بی حسی نخاعی در گروه مداخله نسبت به شاهد حدود ۱۱ دقیقه افزایش دارد ($P<0/05$) و عوارض بی حسی نخاعی در بیماران دریافت کننده کلونیدین نیز کاهش معنی داری داشته است ($P<0/05$). مصرف کلونیدین خوراکی پیش از بی حسی نخاعی مدت زمان بی حسی را افزایش می دهد و باعث کاهش عوارض معمول ناشی از بی حسی نخاعی از قبیل هیپوتانسیون، تهوع و استفراغ می گردد.

(دکتر بعلبکی، دکتر بخشائی، دکتر حاکم زاده، مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان ...)