

کارآزمایی بالینی

نویسندگان:

راضیه زاهدی^۱، کرامت اله رحمانیان^۲، وحید رحمانیان^{۳*}

۱- مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران
 ۲- مرکز تحقیقات مولفه‌های اجتماعی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.19, No.2, Summer 2021

چکیده:

مقدمه: کارآزمایی‌های بالینی (Clinical Trials) از انواع رایج پژوهش در پزشکی محسوب می‌شوند که شمار آنها در دهه گذشته رو به افزایش بوده است. مطالعات مداخله‌ای انسانی یا کارآزمایی‌ها معتبرترین نوع مطالعات اپیدمیولوژیک بوده و قویترین شواهد درخصوص روابط علت و معلولی بین پدیده‌ها را فراهم می‌کند. علی‌رغم سودمندی بسیاری از این مطالعات، سوگیری (Bias) احتمالی می‌تواند، نتایج حاصله از مطالعه را خدشه‌دار نماید. از این رو در این مطالعه به بیان خلاصه‌ای از انواع مطالعات کارآزمایی، روش اجرای آن‌ها و بیان سوگیری‌های احتمالی پرداخته شده است.

Pars J Med Sci 2021;19(2):1-7

واژگان کلیدی: مطالعات تجربی، کارآزمایی، تخصیص تصادفی

مقدمه:

مطالعات کارآزمایی یکی از انواع مطالعات مداخله‌ای می‌باشد. منظور از مطالعات مداخله‌ای مطالعاتی است که با هدف ارزیابی تاثیر یک دارو و یا واکسن جهت درمان یا کنترل بیماری و یا اجرای برنامه‌های غربالگری، مداخلات آموزشی در جهت پیشگیری از بیماری و یا کاهش موارد جدید بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مطالعات مداخله‌ای محقق با دستکاری متغیر مستقل تاثیر آنرا بر متغیر وابسته (پیامد) مورد ارزیابی قرار می‌دهد و در واقع تغییرات متغیر مستقل تحت کنترل محقق می‌باشد. به طور مثال در صورتیکه محقق جهت ارزیابی تاثیر مصرف آسپرین بر پیشگیری از حملات قلبی عروقی (پیامد) به صورت تصادفی افراد را در دو گروه مصرف کننده آسپرین (مداخله) و گروه گول دارو (Placebo) (کنترل یا مقایسه) قرار داده و طی مدت زمان خاصی هر دو گروه را پیگیری کرده و از نظر فراوانی ابتلا به بیماری قلبی عروقی مورد ارزیابی قرار دهد یک مطالعه مداخله‌ای

را طراحی نموده است. مطالعات مداخله‌ای ممکن است در سطح آزمایشگاه، حیوان و یا انسان انجام گیرد که اصطلاحاً به هر یک از آنها به ترتیب مطالعات آزمایشگاهی (laboratory studies)، تجربی (Experimental studies) و کارآزمایی (Trial) گفته می‌شود [۱]. مطالعات مداخله‌ای انسانی یا کارآزمایی‌ها معتبرترین نوع مطالعات اپیدمیولوژیک بوده و قویترین شواهد درخصوص روابط علت و معلولی بین پدیده‌ها را فراهم می‌کند. گروه هدف مورد پژوهش در مطالعات مداخله‌ای ممکن است فردی و یا گروهی و یا در سطح جامعه باشد. در صورتیکه مطالعات مداخله‌ای در سطح فردی باشد کارآزمایی بالینی و در صورتیکه مداخله به صورت گروهی و در سطح جامعه باشد به آن کارآزمایی جامعه (Community trials) می‌گویند [۱]. مطالعات مداخله‌ای با هدف مقایسه تاثیر یک مداخله و یا مصرف یک داروی خاص بین حداقل دو گروه مداخله و کنترل (مقایسه) و یا بیشتر انجام می‌

* نویسنده مسئول، نشانی: مرکز تحقیقات مولفه‌های اجتماعی سلامت، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
 شماره تماس: ۰۹۱۷۵۹۸۵۲۰۴
 پست الکترونیک: vahid.rahmani1392@gmail.com

از ابتدا قرارداد می‌شود بیماران روزهای فرد در گروه کنترل و بیماران روزهای زوج در گروه مداخله قرار گیرند. مشکل این روش قابل پیش بینی بودن قرار گرفتن افراد در هر یک از گروه‌ها توسط محقق و افراد مورد پژوهش است. مثلاً در یک مطالعه جهت بررسی تاثیر واکسیناسیون ب‌ت‌ژ در درمان بیماری سل انتخاب افراد به روش غیرتصادفی انجام گرفت. بدین ترتیب که افرادی که همکاری بهتری داشته تحت واکسیناسیون ب‌ت‌ژ و افرادی که همکاری کمتری داشته در گروه کنترل قرار دادند. در پایان مطالعه درصد فراوانی نسبی مرگ در گروه کنترل حدود ۵ برابر افراد گروه مداخله بوده است، در حالی که افراد گروه مداخله افرادی با سطح سواد سلامت بالاتری نسبت به گروه کنترل بوده‌اند یعنی کمتر بودن درصد مرگ در این گروه ممکن است به دلیل سطح آگاهی بالاتر آنها نسبت به گروه کنترل و بالاتر بودن سطح سلامت در این گروه باشد [۳].

مطالعات کارآزمایی تصادفی (Randomized) (controlled trial):

یکی از بهترین روش‌ها در مطالعات کارآزمایی تخصیص تصادفی افراد در هر یک از گروه‌های تحت مطالعه می‌باشد. مطالعات کارآزمایی تصادفی شده مطالعاتی هستند که تقسیم بندی افراد در هر یک از گروه‌های مداخله و کنترل به صورت تصادفی بوده و نظر محقق (پزشک یا دستیار پزشک) یا افراد مورد پژوهش در قرارگیری آنها در هر یک از گروه‌های مداخله و کنترل تاثیری ندارد [۴]. هدف از تخصیص تصادفی، غیرقابل پیش‌بینی بودن نوع مداخله دریافتی در بیمار بعدی توسط محقق و بیمار است، زیرا قابل پیش‌بینی بودن نوع دارو می‌تواند احتمال توروش قرار گیری افراد مورد پژوهش در هر یک از گروه‌ها را افزایش دهد. تخصیص تصادفی (Random allocation) یعنی احتمال قرارگیری افراد در هر یک از بازوهای (Arms) مطالعه کاملاً برابر باشد که معمولاً تصمیم‌گیری جهت اختصاص افراد در هر یک از گروه‌ها بر اساس نتیجه قرعه‌کشی، پرتاب تاس یا سکه، با استفاده از کامپیوتر و یا با استفاده از جدول اعداد تصادفی صورت می‌گیرد. جهت اجرای کارآزمایی تصادفی شده، در ابتدا جمعیت مورد مطالعه را مشخص و شرایط ورود افراد به مطالعه (معیارهای ورود و خروج) را تعیین کرده و سپس یک نفر به عنوان مسئول نام نویسی افراد جهت شرکت در مطالعه مشخص شده و افرادی که شرایط ورود به مطالعه را داشته باشند شناسایی شده و پس از گرفتن رضایت کتبی از آنها جهت شرکت در مطالعه ثبت نام خواهد شد. قرارگیری افراد در هر یک از گروه‌های درمان جدید (مداخله) و درمان رایج یا گول دارو (کنترل) به روش تصادفی انجام خواهد شد. بیماران در هر دو گروه مداخله و کنترل در مدت

گیرد. یکی از گروه‌ها به عنوان گروه مداخله و یا گروه مصرف کننده داروی اصلی تحقیق بوده و گروه دوم به عنوان گروه مقایسه یا کنترل می‌باشد. گروه مقایسه ممکن است درمان و یا مراقبت استاندارد و یا گول دارو را دریافت کند. منظور از گول دارو، دارویی است که از نظر ظاهر شبیه داروی اصلی می‌باشد ولی فاقد ماده موثره است. معمولاً داخل آنرا با شکر و یا یک نوع ماده خنثی پر می‌کنند و افراد با دیدن دارو نمی‌توانند گول دارو را از داروی اصلی تشخیص دهند. در برخی موارد ممکن است محقق بیش از یک گروه کنترل وارد تحقیق کند یکی درمان و یا مراقبت استاندارد را دریافت کند و گروه دوم گول دارو را دریافت کند. در برخی شرایط دیگر ممکن است محقق بیش از یک گروه مداخله وارد تحقیق کند یعنی محقق تصمیم دارد تاثیر بیش از یک دارو را با یک و یا دو گروه کنترل (درمان استاندارد و گول دارو) در یک مطالعه مورد مقایسه قرار دهد.

جهت اجرای مطالعات کارآزمایی قبل از شروع مطالعه بایستی پروتکل اجرای مطالعه توسط مجری و همکاران پژوهش تهیه و تنظیم شود. در پروتکل اجرای مطالعات کارآزمایی بایستی حجم نمونه، جمعیت مورد مطالعه، نحوه انتخاب افراد، نحوه تخصیص افراد در هر یک از گروه‌های مداخله و کنترل، نوع مداخله، طول دوره درمان بیماران، دوز دارو، نحوه تجویز دارو، طول دوره مطالعه، دوره‌های زمانی معاینات بالینی و ارزیابی‌های دوره‌ای و نحوه اندازه‌گیری پیامد و نوع پیامد مورد ارزیابی، به صورت دقیق توضیح داده شود. علاوه بر آن معیارهای ورود و خروج افراد به مطالعه باید دقیقاً مشخص باشد. معیارهای ورود و خروج افراد از مطالعه بر اساس احتمال بروز کمترین عوارض در صورت دریافت مداخله خواهد بود. ورود و خروج افراد به مطالعه بایستی بر اساس معیارهای عینی و قابل مشاهده انجام گیرد. علاوه بر آن نحوه تحلیل داده‌ها و نحوه برخورد با افراد خارج شده از مطالعه بایستی در پروتکل اجرای مطالعه توضیح داده شود. کلیه مراحل اجرای مطالعه بایستی قابل تکرار توسط سایر افراد خارج از مطالعه باشد [۲].

بطور کلی مطالعات کارآزمایی به دو گروه تقسیم بندی می‌شوند: مطالعات غیرتصادفی و تصادفی

مطالعات کارآزمایی غیرتصادفی (Non-) (randomized trials):

در این روش تخصیص افراد در هر یک از گروه‌ها بر اساس نظر پژوهشگر و یا افراد مورد مطالعه می‌باشد مثلاً انتخاب افراد بر اساس روزهای خاصی در ماه یا هفته انجام می‌گیرد. به طور مثال

نحوه اجرای تخصیص تصادفی ساده بدین صورت است که اگر مطالعه بر روی دو گروه انجام می‌گیرد از ابتدا قرارداد می‌شود به گروه مداخله (درمان جدید) شماره‌های فرد و به گروه کنترل (درمان رایج یا گول دارو) شماره‌های زوج داده شود. سپس به تعداد حجم نمونه مورد مطالعه از جدول اعداد تصافی و یا با استفاده از کامپیوتر اعداد مربوطه را استخراج کرده هر عدد بر روی یک کارت نوشته شده و در یک پاکت گذاشته و پاکت‌ها مهر و موم شده و بر روی هر پاکت شماره بیمار نوشته می‌شود و به اولین بیماری که در مطالعه ثبت نام شده و وارد مطالعه شود پاکت مربوط به بیمار شماره ۱، بیمار شماره ۲ پاکت شماره ۲ و الی آخر داده خواهد شود به همین ترتیب این کار تا پایان حجم نمونه مطالعه ادامه خواهد داشت، بهتر است جهت حفظ تصادفی سازی، فردی که پاکت‌ها را تهیه می‌کند با فردی که بیماران را ثبت نام و پاکت‌ها را در اختیار بیماران قرار می‌دهد متفاوت باشد. با توجه به آنکه در صورتی که تخصیص درمان بیماران توسط پزشک انجام گیرد ممکن است نظر پزشک تاثیر گذار باشد لذا بهتر است ثبت نام بیماران و تخصیص آنها در هر یک از گروه‌ها توسط دستیار پزشک و شخص دیگری غیر از پزشک انجام گیرد. یکی از محدودیت‌های روش تصادفی سازی ساده این است که احتمال برابر نبودن تعداد افراد در هر دو گروه وجود دارد.

۲- تخصیص تصادفی بلوکی (block allocation):

در روش بلوکی در ابتدا براساس حجم نمونه تمام حالت‌های ممکن تشکیل بلوک را ارزیابی می‌کنیم مثلاً اگر حجم نمونه ۱۲ باشد و دو گروه مداخله و کنترل داشته باشیم، می‌توان ۶ بلوک ۲ تایی، ۴ بلوک ۳ تایی و یا ۳ بلوک ۴ تایی داشته باشیم. در روش بلوکی احتمال دارد یک بلوک بیش از یکبار انتخاب شود. از جمله معایب روش بلوکی این است که احتمال غیرقابل پیش‌بینی بودن تخصیص تصادفی کاهش پیدا کرده و کورسازی (blinding) در این روش مشکل می‌باشد که برای حل این مشکل بهتر است ساین بلوک‌ها افزایش پیدا کند یعنی به جای استفاده از بلوک‌های ۲ تایی بهتر است ساین بلوک‌ها ۴ تایی انتخاب شوند. مزیت این روش یکسان سازی تعداد افراد در هر گروه می‌باشد. در صورتیکه مطالعه شامل ۲ گروه مداخله و کنترل باشد و در صورتیکه ساین بلوک‌ها ۴ تایی باشد تعداد ۶ بلوک به ترتیب زیر خواهیم داشت که هر یک از بلوک‌ها شماره‌گذاری شده و جهت ۴ بیمار مورد استفاده قرار خواهد گرفت یعنی در صورتیکه بلوک شماره ۲ در قرعه‌کشی انتخاب شود بیمار اول درمان A بیمار دوم درمان B، بیمار سوم درمان A و بیمار چهارم درمان B را خواهد گرفت. بیمار پنجم مجدداً به روش قرعه‌کشی و تصادفی یکی از

زمانی که از قبل مشخص شده تحت پیگیری و در دوره‌های زمانی مشخص تحت معاینه و ارزیابی قرار خواهند گرفت. در پایان مطالعه تعداد بیماران بهبود یافته در هر یک از گروه مداخله و کنترل مورد مقایسه قرار خواهد گرفت. در صورتی که درمان جدید بهتر از درمان رایج باشد انتظار می‌رود درصد بیماران بهبود یافته در گروه درمان جدید بیشتر از درصد بیماران بهبود یافته از درمان رایج باشد [۴] (شکل ۱).

مزایای تخصیص تصادفی:

در صورتیکه تصادفی سازی به صورت کامل انجام گیرد تخصیص افراد در هر یک از گروه‌ها غیرقابل پیش‌بینی می‌باشد و احتمال تاثیر تورش (Bias) ذهنی محقق بر تخصیص افراد در هر یک از گروه‌ها به صورت آگاهانه و یا غیرآگاهانه به حداقل می‌رسد. از طرف دیگر در صورتی که حجم نمونه در هر یک از گروه‌ها به اندازه کافی زیاد باشد احتمال قابل مقایسه بودن گروه‌ها از نظر متغیرهای مخدوش‌گر (Variables Confounding) افزایش پیدا می‌کند. متغیرهای مخدوش‌گر متغیرهایی هستند که ارتباط بین متغیر مداخله و متغیر پیامد را تحت تاثیر قرار می‌دهند که این تاثیر می‌تواند باعث افزایش قدرت ارتباط و یا برعکس باعث کاهش قدرت ارتباط متغیر مداخله بر متغیر پیامد شود. سن، جنس، نژاد، بیماری‌های زمینه‌ای متغیرهای مخدوش‌کننده مشترک شناسایی شده در اکثر مطالعات می‌باشند اما ممکن است متغیرهایی باشند که بر ارتباط متغیر مداخله و پیامد تاثیر گذار باشند ولی تاکنون شناسایی نشده و یا غیر قابل اندازه‌گیری و یا ارزیابی باشند، از جمله این متغیرها خصوصیات ژنتیکی افراد و سطح ایمنی افراد را می‌توان نام برد. تصادفی‌سازی می‌تواند احتمال قابل مقایسه بودن گروه‌ها از نظر متغیرهای مخدوش‌کننده شناسایی شده و یا متغیرهایی که تاکنون شناسایی نشده و یا غیر قابل اندازه‌گیری هستند را افزایش دهد. اما از آنجایی که شانس یکی از عوامل موثر بر تخصیص بیماران در گروه‌ها می‌باشد لذا تصادفی سازی تضمین‌کننده قابل مقایسه بودن گروه‌ها نمی‌باشد [۴].

انواع روش‌های تصادفی سازی

۱. ساده
۲. بلوکی
۳. طبقه بندی شده

۱- تخصیص تصادفی ساده (Simple random sampling)

اندازه‌گیری مشابه پیامد در دو گروه مداخله و کنترل است استفاده از روش کورسازی است. کورسازی انواع مختلف دارد. یک نوع آن کورسازی یکطرفه (Blind-Single) می باشد یعنی افراد شرکت کننده در مطالعه از نوع داروی دریافتی بی اطلاع باشند این روش کورسازی در مواردی که پیامد مورد اندازه‌گیری ذهنی (Subjective) و بر اساس خود گزارش‌دهی (Self-report) بیماران می باشد روش مناسبی می باشد مانند اندازه‌گیری شدت درد سر و یا کمر. کورسازی نوع درمان مصرفی با استفاده از گول دارو انجام می‌گیرد که نوع داروی مصرفی در دو گروه مداخله و کنترل از نظر ظاهری شبیه به هم است و افراد با دیدن دارو نمی‌توانند نوع آن را تشخیص دهند. یکی دیگر از مزایای مصرف گول دارو امکان بررسی عوارض دارو می‌باشد.

یکی دیگر از روش‌های کورسازی در خصوص فرد مشاهده گر و یا جمع‌کننده داده‌ها می‌باشد که می‌بایست از نوع درمان دریافتی در هر یک از افراد مورد پژوهش بی اطلاع باشد، به این روش اصطلاحاً کورسازی دو طرفه (Double blind) می‌گویند. نوع سوم کورسازی سه طرفه (Triple blind) می‌باشد که علاوه بر افراد مورد پژوهش و پژوهشگر، فردی که تجزیه و تحلیل داده‌ها را انجام می‌دهد نیز از نحوه قرارگیری افراد و نوع درمان تخصیص داده شده بی اطلاع هستند [۴].

انواع مطالعات کارآزمایی

مطالعه کارآزمایی متقاطع (crossover):

در این نوع مطالعه افراد مورد مطالعه افراد پس از تخصیص تصادفی به یکی از دو گروه درمان جدید و یا درمان رایج طی یک مدت زمان مشخص، گروه درمانی خود را جابجا می‌کنند. قبل از جابجایی افراد در گروه مداخله و درمان بایستی دوره زمانی شستشو (washout period) یا دفع کامل دارو از بدن بیماران وجود داشته باشد سپس داروی گروه مقابل را دریافت کنند. پیامد مورد نظر در پایان دوره اول و دوره دوم مصرف دارو در هر دو گروه اندازه‌گیری و مورد مقایسه قرار خواهد گرفت [۴].

مطالعات کارآزمایی فاکتوریال (factorial design):

مقایسه دو دارو با پیامدهای پیش‌بینی شده متفاوت و با اثر مستقل از یکدیگر است. در صورتیکه مصرف همزمان آنها تاثیری بر دیگری نداشته باشد می‌توان هر دو دارو را به صورت همزمان و بر روی یک جمعیت ثابت اجرا نمود. اجرای این نوع مطالعات باعث کاهش در زمان و هزینه انجام مطالعه خواهد شد. در این مطالعه در صورتی که دوره زمانی مطالعه یکی از داروها زودتر به

بلوک‌ها انتخاب و نوع درمان به ترتیب براساس بلوک به بیماران پنجم تا هشتم اختصاص داده خواهد شد (شکل ۲).

۳- تصادفی‌سازی طبقه بندی شده (Stratified Randomization):

با توجه به آنکه تصادفی‌سازی ساده و بلوکی تضمین‌کننده قابل مقایسه بودن گروه‌ها و کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده نیست لذا در صورتیکه متغیری شدیداً پیامد تحت مطالعه را تحت تاثیر قرار دهد می‌توان جهت اطمینان از قابل مقایسه بودن گروه‌ها از نظر متغیر مورد نظر از روش تصادفی‌سازی طبقه بندی شده استفاده کرد. مثلاً فرض کنید میزان مرگ و میر ناشی از پیامد مورد مطالعه در افراد مسن بیشتر از افراد جوان باشد در صورتیکه بیماران گروه درمان جدید درصد بالاتری از آنها افراد جوان باشند و در گروه درمان رایج درصد بالاتری افراد مسن باشند در صورتیکه درصد مرگ در گروه درمان جدید پایین‌تر از گروه درمان رایج باشد تفسیر تاثیرگذاری بیشتر درمان جدید نسبت به درمان رایج به دلیل تفاوت میانگین سنی در دو گروه دشوار می‌باشد. جهت استفاده از روش تصادفی‌سازی طبقه بندی شده در ابتدا بایستی بیماران وارد شده به مطالعه در ابتدا بر اساس گروه سنی لایه بندی شده سپس به صورت تصادفی شده در هر یک از گروه‌های درمانی اختصاص داده شوند (شکل ۳).

جمع‌آوری داده‌ها در مطالعات کارآزمایی:

نوع و کیفیت داده‌های جمع‌آوری شده در هر دو گروه مداخله و کنترل بایستی مشابه و یکسان باشد. یکی از داده‌هایی که می‌بایست در مطالعات کارآزمایی اطلاعات آن جمع‌آوری شود نحوه مصرف دارو در هر دو گروه مداخله و کنترل و اطمینان از مصرف صحیح دارو و تبعیت افراد مورد پژوهش از پروتکل مصرف دارو و تکمیل دوره درمان و عدم تغییر گروه مورد مطالعه در طول دوره پژوهش است. مثلاً بیماران ممکن است در ابتدا، تخصیص تصادفی در هر یک از گروه‌ها را بپذیرند ولی در ادامه افراد گروه مطالعه نوع درمان خود را تغییر دهند، و بیماران که در گروه درمان جدید قرار گرفته‌اند به جای درمان جدید از درمان رایج استفاده کنند.

از دیگر داده‌های مورد جمع‌آوری، اندازه‌گیری پیامد مورد مطالعه است که بایستی در هر دو گروه به صورت یکسان اندازه‌گیری و هر نوع پیامد که شامل بهبودی یا عوارض جانبی مصرف دارو است اندازه‌گیری و ثبت شود. نحوه اندازه‌گیری و معیارهای اندازه‌گیری پیامد بایستی به صورت کاملاً واضح و مشخص در پروتکل اجرای مطالعه توضیح داده شود. یکی از روش‌هایی که تضمین‌کننده

می‌توان گروه کنترل تاریخی را با گروه کوچک کنترل فعلی جهت تایید اعتبار گروه کنترل تاریخی مورد مقایسه قرار داد [۴].

مطالعات مداخله‌ای قبل و بعد (Before and After):

در این نوع مطالعات تاثیر یک مداخله قبل و بعد از اجرای آن بر پیامد مورد نظر بر روی افراد ثابت و یا یک گروه خاص مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. مثلاً مقایسه میزان مرگ و میر ناشی از تصادفات رانندگی قبل و بعد از اجباری شدن استفاده از کمربند ایمنی در سوانح و حوادث جاده‌ای یک نوع مطالعه مداخله قبل و بعد در سطح جامعه می‌باشد [۴].

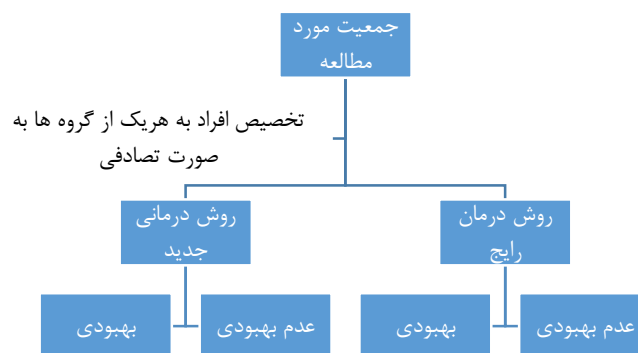
مشکلات مطالعات کارآزمایی:

یکی از مشکلات مطالعات کارآزمایی با وجود تخصیص تصادفی افراد در گروه‌ها عدم تبعیت (noncompliance) آنها از درمان اختصاص داده شده به آنها و یا تغییر نوع داروی مصرفی بعد از مدتی بدون اطلاع محقق است. مشکل دوم مطالعات کارآزمایی خروج افراد از مطالعه است. این موارد در صورتی که درصد عدم تبعیت افراد از پروتکل درمانی و یا خروج از مطالعه در دو گروه متفاوت باشد و بر مداخله مورد نظر تاثیرگذار باشد می‌تواند باعث کاهش تاثیر مداخله و یا بی اثر نشان دادن مداخله بر پیامد مورد نظر شود [۴].

اتمام برسد می‌توان به آن خاتمه ولی مطالعه بر روی داروی دوم همچنان ادامه داشته باشد. بعنوان مثال مصرف همزمان آسپرین و ویتامین آ می‌باشد که مصرف داروی آسپرین جهت پیشگیری از بیماری های قلبی و ویتامین آ جهت پیشگیری از بروز سرطان مورد استفاده قرار گرفته است. جهت اجرای این مطالعه افراد در چهار گروه تقسیم بندی شدند. گروه اول و دوم که آسپرین یا بتا کاروتن مصرف کرده، گروه سوم مصرف همزمان آسپرین و بتا کاروتن داشته و گروه چهارم نه آسپرین و نه بتا کاروتن مصرف کردند (گول داروی آسپرین و بتا کاروتن استفاده کردند) [۵] (شکل ۴).

مطالعات کارآزمایی تاریخی (historical):

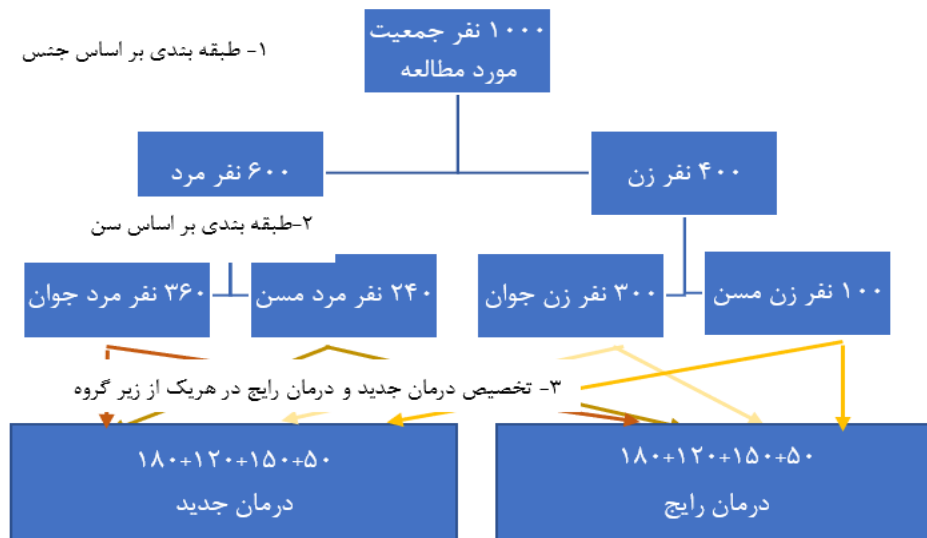
در این روش کل بیماران با روش درمانی جدید تحت درمان قرار گرفته و نتایج مطالعه با بیمارانی که درمان استاندارد را قبلاً دریافت کرده و اطلاعات آن در پرونده آنها موجود می‌باشد مورد مقایسه قرار می‌گیرند. مشکل اصلی این مطالعات این است که ممکن است دو گروه قابل مقایسه نباشند زیرا معیارهای ورود و خروج در گروه‌ها متفاوت است و یا گروه تاریخی معیار ورود و خروج رسمی ندارد. علاوه بر آن گروه تاریخی ممکن است از نظر شدت بیماری با گروه مداخله متفاوت و یا گذشت زمان ممکن است منجر به تغییر برخی متغیرها، بهبودی بیماران و یا برعکس بر افزایش شدت بیماری تاثیرگذار بوده باشد. برای رفع این مشکل



شکل ۱: طرح مطالعه کارآزمایی تصادفی شده

AABB (1), ABAB (2), ABBA (3), BBAA (4), BABA (5), BAAB (6)

شکل ۲: انواع حالت‌های بلوک ۴ تایی در صورتی که مطالعه شامل دو گروه مداخله کنترل باشد



شکل ۳: طرح کارآزمایی تصادفی طبقه بندی شده

آسپرین

	+	-
+	مصرف همزمان آسپرین و بتاکاروتن	مصرف بتاکاروتن به تنهایی
-	مصرف آسپرین به تنهایی	عدم مصرف آسپرین و بتاکاروتن

بتاکاروتن

شکل ۴: طرح کارآزمایی فاکتوریال

References:

1. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern epidemiology: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
2. Wang D, Bakhai A. Clinical trials: a practical guide to design, analysis, and reporting: Remedica; 2006.
3. Levine MI, Sackett M. Results of BCG immunization in New York city. American review of tuberculosis. 1946;53(6):517-32.
4. Szklo M, Nieto FJ. Epidemiology: beyond the basics: Jones & Bartlett Publishers; 2014.
5. Karlowski TR, Chalmers TC, Frenkel LD, Kapikian AZ, Lewis TL, Lynch JM. Ascorbic acid for the common cold: a prophylactic and therapeutic trial. Jama. 1975;231(10):1038-42.

Clinical Trial

Razieh Zahedi¹, Karamatollah Rahmanian², Vahid Rahmanian^{2*}

Received: 2021.05.02

Revised: 2021.05.08

Accepted: 2021.05.18

1. Research Center for Noncommunicable diseases, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, IR Iran
2. Research Center for Social Determinants of Health, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, IR Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.19, No.2, Summer 2021

Pars J Med Sci 2021;19(2):1-7

Abstract:

Introduction:

Clinical trials are a common type of medical research that has grown in number over the past decade. Intervention studies or trials are the most authoritative type of epidemiological studies and provide the strongest evidence of causation and effect relationships between phenomena. Despite the usefulness of many of these studies, potential bias can distort the results of the study. Therefore, in this study, we investigated a summary of the types of clinical trials studies, design and possible biases.

Keywords: Experimental studies, Trial, Random allocation

* Corresponding author Email: vahid.rahmani1392@gmail.com