

درس: دکتر متولیان	درس اصول اپیدمیولوژی و روش تحقیق
موضوع جلسه: مطالعات مداخله ای	
جنبه های مهم در طراحی، اجرا و تحلیل مطالعات مداخله ای	

هدف اصلی:

آشنا نمودن شرکت کنندگان با اصول کارآزمایی های بالینی

انتظار می رود که در پایان این جلسه، شرکت کننده بتواند:

- ۱- اهمیت و جایگاه مطالعات مداخله ای را در بین انواع مطالعات تحلیلی ذکر کند.
- ۲- انواع مطالعات مداخله ای را نام ببرد.
- ۳- مراحل طراحی و اجرای یک کارآزمایی بالینی تصادفی را بیان کند.
- ۴- روش های تخصیص تصادفی و مزایا و معایب آنها را توضیح دهد.
- ۵- تورش های مهم مطالعات مداخله ای و نحوه مقابله با آنها را بشناسد.
- ۶- اصول تجزیه و تحلیل مطالعات مداخله ای را ذکر کند.

Slide ۱

کار آزمایی بالینی

Slide ۲

مطالعات تجربی در برابر مطالعات مشاهده ای

- Experimental
 - Clinical Trials
 - Community Trials
 - Field Trials
- Observational
 - Cohort Studies
 - Case-Control Studies
 - Cross-sectional Studies
 - Ecologic Studies

Slide ۳

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.
- کار آزمایی جامعه (community trial):
بر روی دو یا چند جامعه انجام می شود و واحد درمانی آن به جای فرد، "جامعه" است.

Slide ۴

تعریف کارآزمایی بالینی

کارآزمایی 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.

Slide ۵

سابقه تاریخی

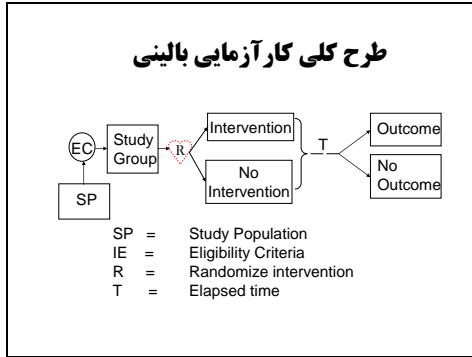
- 1747 – Lind and Treatment of Scurvy
- 1865 – Sutton-first use of placebo? When 20 patients received only mint water for rheumatic fever
- 1898 – Fibiger-alternate assignment of patients to treated and untreated control in a trial of serum for diphtheria
- 1926 – Fisher introduced concept of randomization
- 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

Slide ۶

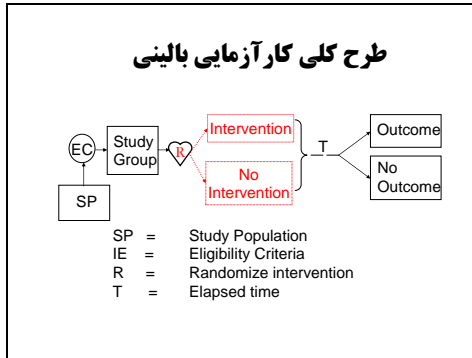
هدف کارآزمایی بالینی

- ارزیابی کارایی (efficacy) و اثربخشی (effectiveness) یک مداخله یا داروی جدید
- کمک به روشن شدن نقش داروها یا مداخله های جدید در عملکرد بالینی

Slide ۷



Slide ۸



Slide ۹



Slide ۱۰

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)

Slide ۱۱

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 قلبی، نارسایی کلیه یا هر نوع بیماری باشد که در اثر عدم کنترل پرفشاری خون تشدید شود.

Slide ۱۲

تخصیص مداخله

- مطالعات بدون کنترل – کارآزمایی بالینی نیستند
- گروه های مقایسه
 - شاهدهای تاریخی
 - مقایسه تجربه جدید با سابق 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
 - شاهدهای 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
 - ممکن است از این روش غیر تصادفی تخصیص مداخله سوء استفاده شود
- تخصیص تصادفی – شاهدهای واقعی

Slide ۱۳

تخصیص تصادفی Randomization

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

Slide ۱۴

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.



Slide ۱۵

مثال

- مطالعه Lankarshire در ۱۹۳۰:

- مداخله:

- گروه ۱: روزی ۳/۴ پیمانه شیر خام (n=5000)
- گروه ۲: روزی ۳/۴ پیمانه شیر پاستوریزه (n=5000)
- گروه ۳: بدون شیر (n=10000)

- پاسخ:

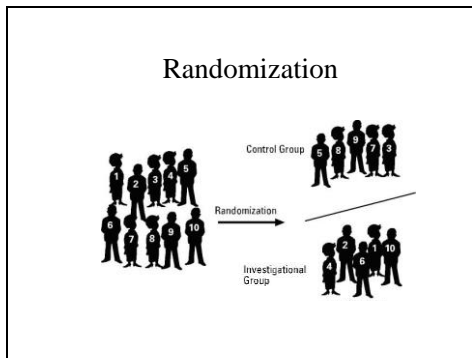
رشد (افزایش قد و وزن)

Slide ۱۶

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.

Slide ۱۷



Slide ۱۸

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

Slide ۱۹

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

Slide ۲۰

تخصیص تصادفی ساده

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

Slide ۲۱

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.

Slide ۲۲

تخصیص تصادفی به روش بلوک های متغیر

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

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

- اعداد تصادفی را با کمک کامپیوتر ایجاد می کنیم. برای اعداد بین ۰ تا ۱/۶ ترکیب ۱ (TTCC)، اعداد بین ۱/۶ تا ۲/۶ ترکیب ۲ (TCTC) و ...
- مثال:
Example: .06 .77 .41
1 5 3
TTCC CTCT TCCT

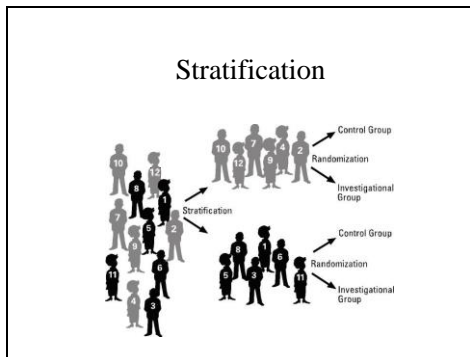
Slide ۲۳

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

Slide ۲۴



Slide ۲۵

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

Slide ۲۶

ماسکه (کور) کردن blinding

- عدم اطلاع افراد از اینکه هر یک نمونه ها در کدام گروه از نظر نوع مداخله (مداخله جدید یا شاهد) قرار دارند.
- سطوح ماسکه (کور) کردن
 - بیماران
 - پژوهشگران (جمع آوری کننده داده ها)
 - تحلیلگر آماری

Slide ۲۷

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.

Slide ۲۸

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
 - خطر نسبی Relative Risk
 - کارایی efficacy

Slide ۲۹

تجزیه و تحلیل کارآزمایی های بالینی

- Analyzed like cohort study with RR
- Intention to treat analysis
 - Most conservative interpretation
 - Include all persons assigned to intervention group (including those who did not get treatment or dropped out)
- Subgroup analysis
 - Groups identified pre-randomization

Slide ۳۰

Measures of Treatment Effect

	Bad Outcome	No Bad Outcome	Totals
Treatment	a	b	a + b
Control	c	d	c + d
Totals	a + c	b + d	N = a + b + c + d

RR= Relative Risk or Risk Ratio = $\frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$

RR < 1 tx is associated with *decreased* risk, as is the usually the case for a primary endpoint. RR>1 means tx is associated with *increased* risk, as is usually the case for a side effect.

RRR = Relative Risk Reduction = 1-RR

Slide ۲۸

Measures of Treatment Effect

	Bad Outcome	No Bad Outcome	Totals
Treatment	a	b	a + b
Control	c	d	c + d
Totals	a + c	b + d	$N = a + b + c + d$

ARR = Absolute Risk Reduction = $c/(c+d) - a/(a+b)$

NNT = Number Needed to Treat (to prevent 1 bad outcome) = $1/ARR$

Slide ۲۹

Reduced Re-operation

	Re-operation	No Re-operation		Risk
Hemiarthroplasty	12	217	229	$12/229 = 5.2\%$
Internal Fixation	90	136	226	$90/226 = 39.8\%$

Relative Risk (RR): $5.2\%/39.8\% = 0.13$

Relative Risk Reduction (RRR): $1 - RR = 0.87$

Absolute Risk Reduction (ARR): $39.8\% - 5.2\% = 34.6\%$

Number Needed to Treat (NNT): $1/ARR = 3$
 (Need to treat 3 patients with hemiarthroplasty instead of internal fixation to prevent one patient requiring re-operation.)

Slide ۳۰

www.consort-statement.org

The screenshot shows the CONSORT checklist for reporting a randomized trial. The table includes the following items:

Item	Section	Description	Reported
1	TITLE & ABSTRACT	Identify the study as a randomized trial in the title or abstract, and specify the location of the full text.	
2	INTRODUCTION	Provide a brief rationale for the trial and its objectives.	
3	REGISTRATION	State the registration number and date of registration.	
4	PARTICIPANTS	Describe the eligibility criteria and the flow of participants through the trial.	
5	INTERVENTIONS	Describe the interventions and the methods used to deliver them.	
6	OUTCOMES	Identify the primary and secondary outcomes, and describe the methods used to measure them.	
7	SAMPLE SIZE	Describe the sample size calculation and when applicable, the assumptions used.	
8	RANDOMIZATION	Describe the randomization process and the methods used to generate the random sequence.	
9	BLINDING	Describe the blinding process and the methods used to maintain it.	
10	RESULTS	Report the results of the trial, including the primary and secondary outcomes.	
11	CONCLUSIONS	Summarize the main results and conclusions of the trial.	

Slide ۲۸

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

Slide ۲۹

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.

منابع برای مطالعه بیشتر:

- (۱) ملک افضلی حسین، مجدزاده سید رضا، فتوحی اکبر، توکلی سامان و سایر همکاران (۱۳۸۳). روش شناسی پژوهش های کاربردی در علوم پزشکی، انتشارات علوم پزشکی تهران، تهران.
- (۲) گوردیس، ل. اپیدمیولوژی (ویرایش دوم). انتشارات گپ. تهران. ۱۳۸۲. (ترجمه صباغیان ح، هلاکوئی ک).
- (۳) Pocock S.J. (۱۹۸۳) Clinical trials, a practical approach. John Wiley and Sons, London.
- (۴) Fleiss J.L. (۱۹۸۶) The design and analysis of clinical experiments. John Wiley and Sons, New York.