RCT

Randomized Controlled Trial

اصول علمی و اخلاقی در طراحی، اجرا، تحلیل و گزارش کارآزمایی‌های بالینی

راهنمای روش‌شناسی و ملاحظات اخلاقی

دکتر آوات فیضی، عضو هیات علمی گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی و عضو کارگروه اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

طراحی علمی

اجرا مسئولانه

تحلیل و گزارش شفاف

نقشه ارائه

۹ فصل — ۶۵ اسلاید

۰۱
مبانی کارآزمایی بالینی و اهمیت اخلاق
۴ اسلاید

۰۲
نقشه راه کارآزمایی بالینی
۴ اسلاید

۰۳
طرح‌نامه، پروتکل و الزامات اخلاقی
۷ اسلاید

۰۴
کمیته اخلاق: ساختار و نظارت
۴ اسلاید

۰۵
فازهای کارآزمایی بالینی
۴ اسلاید

۰۶
گروه کنترل و دارونما
۷ اسلاید

۰۷
تصادفی‌سازی
۸ اسلاید

۰۸
کورسازی
۶ اسلاید

۰۹
پیامدها، معیارها و اخلاق در تحلیل داده
۹ اسلاید

فصل ۰۱

مبانی کارآزمایی بالینی و اهمیت اخلاق

از تعریف و استاندارد طلایی شواهد تا الزامات اخلاقی بنیادین مطالعات انسانی

۱ تعریف کارآزمایی بالینی

۲ اهمیت و جایگاه علمی

۳ جایگاه مسائل اخلاقی

۴ اصول و الزامات اخلاقی

تعریف کارآزمایی بالینی (Clinical Trial)

تعریف کارآزمایی بالینی یک مطالعه پژوهشی آینده‌نگر است که با هدف ارزیابی اثرات مداخله‌های درمانی، پیشگیرانه یا تشخیصی بر انسان‌ها طراحی می‌شود. طراحی آن مبتنی بر اصول علمی مانند تصادفی‌سازی، کورسازی و مقایسه با گروه کنترل است.

تصادفی‌سازی
تخصیص شانسی شرکت‌کنندگان به گروه‌ها

کورسازی
بی‌اطلاعی هدفمند از نوع مداخله

مقایسه با گروه کنترل
مبنای مقایسه برای استنتاج علّی

رایج‌ترین نوع آن، کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده (Randomized Controlled Trial - RCT) است که به‌عنوان «استاندارد طلایی» در تولید شواهد شناخته می‌شود.

هدف اصلی: تعیین اثربخشی و ایمنی مداخله‌ها در شرایط کنترل‌شده.

اهمیت و جایگاه علمی کارآزمایی‌های بالینی

رأس هرم شواهد

کارآزمایی‌های بالینی بعد از مرورهای نظام‌مند و فراتحلیل در رأس هرم شواهد علمی قرار دارند و نقش کلیدی در تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد پزشکی (EBM) ایفا می‌کنند.

استنتاج علّی

تنها روش معتبر برای تعیین رابطه علت و معلولی بین مداخله و پیامد.

تأیید نظارتی

مبنای تأیید داروها و فناوری‌های پزشکی توسط نهادهای نظارتی مثل سازمان‌های غذا و دارو.

کاهش سوگیری

کاهش سوگیری‌های رایج در مطالعات مشاهده‌ای از طریق طراحی کنترل‌شده.

داده‌های قابل اعتماد

تولید داده‌های قابل اعتماد برای راهنماهای بالینی، سیاست‌گذاری سلامت و آموزش پزشکی.

جایگاه مسائل اخلاقی در کارآزمایی‌های بالینی

چرا اخلاق حیاتی است؟

کارآزمایی‌های بالینی مستقیماً با جان، سلامت و حقوق انسان‌ها سروکار دارند.

رعایت اصول اخلاقی تضمین می‌کند که شرکت‌کنندگان با احترام، عدالت و ایمنی کامل مورد مداخله قرار گیرند.

اصول اخلاقی، پایه‌ای برای پذیرش پروتکل مطالعه توسط کمیته‌های اخلاق و نهادهای نظارتی هستند.

پیامدهای بی‌توجهی به اخلاق

بی‌توجهی به اخلاق می‌تواند منجر به آسیب به نوع بشر، بی‌اعتمادی عمومی و بی‌اعتباری یافته‌های علمی شود.

- آسیب به نوع بشر
- بی‌اعتمادی عمومی
- بی‌اعتباری یافته‌های علمی

اصول و الزامات اخلاقی در طراحی و اجرای کارآزمایی بالینی

۱

رضایت آگاهانه (Informed Consent)

باید آزادانه، آگاهانه و مستند باشد؛ شامل هدف مطالعه، خطرات، مزایا و حق انصراف.

۲

ارزیابی نسبت سود به خطر

مداخله باید احتمال سود بیشتر از آسیب داشته باشد.

۳

حفظ محرمانگی

داده‌های شرکت‌کنندگان باید با امنیت کامل نگهداری شوند.

۴

برابری در دسترسی

انتخاب شرکت‌کنندگان نباید تبعیض‌آمیز باشد.

۵

نظارت مستمر

کمیته اخلاق باید در طول مطالعه فعالانه آن را پایش کند.

فصل

۰۲

نقشه راه کارآزمایی بالینی

چهار مرحله پیوسته از پرسش علمی تا انتشار نتایج و پیاده‌سازی

گام ۱
گام ۱: طراحی مفهومی

←

گام ۲
گام ۲: آماده‌سازی اجرایی و اخلاقی

←

گام ۳
گام ۳: اجرا و پایش

←

گام ۴
گام ۴: تحلیل و انتشار

گام ۱ از ۴

مرحله اول: طراحی موضوع و آماده‌سازی علمی

۱ تعریف سؤال پژوهشی بر اساس چارچوب PICO

۲ مرور ادبیات و تعیین شکاف علمی

۳ انتخاب نوع مطالعه: RCT موازی، متقاطع، خوشه‌ای و...

۴ تعیین جمعیت هدف، معیارهای ورود و خروج

۵ انتخاب مداخله، گروه کنترل و پیامدهای اولیه/ثانویه

۶ نگارش طرح‌نامه و پروتکل علمی، اخذ تأییدیه علمی و اولیه اخلاقی

مرحله دوم: آماده‌سازی اجرایی و اخلاقی

- اخذ تأیید از کمیته اخلاق و نهادهای نظارتی و ثبت در پایگاه‌های ملی و بین‌المللی مثل ClinicalTrials.gov و IRCT
- تهیه فرم رضایت آگاهانه و مواد آموزشی شرکت‌کنندگان
- طراحی فرم‌های جمع‌آوری داده (CRF) و پایگاه داده
- آموزش تیم پژوهشی و تدوین SOPها
- برنامه‌ریزی برای اجرای تصادفی‌سازی و کورسازی
- آماده‌سازی مرکز/مراکز اجرا و تأمین دارو/مداخله

مرحله سوم: اجرای مطالعه و پایش

- دعوت و جذب شرکت‌کنندگان برای حضور در مطالعه طبق معیارهای ورود
- پایش ایمنی و کیفیت داده‌ها توسط DMC
- اجرای تصادفی‌سازی و تخصیص مداخله، کورسازی
- مدیریت انصراف‌ها، داده‌های گمشده و انطباق با پروتکل
- ثبت داده‌ها در فرم‌های استاندارد
- پیگیری شرکت‌کنندگان تا پایان مطالعه

گام ۴ از ۴

مرحله چهارم: تحلیل، گزارش‌دهی و انتشار

- تحلیل داده‌ها بر اساس قصد درمان (ITT) و یا تحلیل تکمیل‌کنندگان پروتکل
- انتشار نتایج در مجلات معتبر و پایگاه‌های عمومی
- آزمون فرضیه‌ها و تحلیل حساسیت
- بازخورد به شرکت‌کنندگان و نهادهای ذی‌ربط
- نگارش گزارش نهایی بر اساس چک‌لیست CONSORT
- برنامه‌ریزی برای مطالعات بعدی یا پیاده‌سازی بالینی

فصل ۰۳

طرح‌نامه، پروتکل و الزامات اخلاقی

دو سند بنیادین پژوهش و شرط مکتوب بودن اخلاق در هر مرحله

۱ طرح‌نامه پژوهشی

۲ پروتکل مطالعه

۳ مقایسه دو سند

۴ الزامات اخلاقی چهار حوزه

تعریف و هدف طرح‌نامه پژوهشی (Research Proposal)

تعریف

سندی مقدماتی برای ارائه منطق علمی، اهداف، روش‌ها و الزامات اجرایی مطالعه به نهادهای علمی، نظارتی و تأمین مالی.

کاربرد

- ✓ دریافت تأیید علمی و مالی (اخلاقی؟!)
- ✦ ارائه خلاصه‌ای از طراحی، اهداف، اجرا و ملاحظات اخلاقی
- ✎ پایه‌ای برای نگارش پروتکل نهایی

محتویات کلیدی

۱ عنوان و خلاصه اجرایی

۲ بیان مسئله و مرور ادبیات

۳ اهداف و فرضیات

۴ طراحی مطالعه و روش‌های آماری

۵ ملاحظات اخلاقی اولیه: نحوه اخذ رضایت، ارزیابی خطر/فایده، محرمانگی

۶ برنامه انتشار نتایج: مجلات هدف، پایگاه‌های عمومی

۷ بودجه، زمان‌بندی و تیم اجرایی

تعریف و ساختار پروتکل کارآزمایی بالینی

محتویات کلیدی

۱ طراحی مطالعه: RCT، کورسازی، تصادفی‌سازی

۲ معیارهای ورود و خروج

۳ مداخله و کنترل

۴ پیامدها و روش‌های اندازه‌گیری

۵ تحلیل آماری، مدیریت داده‌ها

۶ بخش اخلاقی کامل: رضایت آگاهانه، محرمانگی، پایش ایمنی، تعارض منافع

۷ برنامه انتشار و ثبت نتایج: پایگاه‌های عمومی، مجلات، زمان‌بندی انتشار

۸ ضمائم: فرم رضایت، CRF، SOPها

تعریف

سند رسمی و دقیق برای اجرای مطالعه، شامل جزئیات علمی، اخلاقی و عملیاتی؛ جهت ارائه به نهادهای علمی، نظارتی و تأمین مالی.

کاربرد

- راهنمای اجرایی برای تیم پژوهشی
- مبنای ارزیابی توسط کمیته اخلاق و نهادهای نظارتی
- تضمین شفافیت، قابلیت بازتولید و انتشار مسئولانه

مقایسه طرح‌نامه و پروتکل: شباهت‌ها و تفاوت‌ها

محور مقایسه	طرح‌نامه پژوهشی	پروتکل مطالعه
جایگاه	سند مقدماتی و آغازین مطالعه	سند رسمی، دقیق و نهایی اجرا
هدف	ارائه منطق علمی و اخذ تأیید علمی/مالی	راهنمای اجرایی تیم و مبنای ارزیابی اخلاقی/نظارتی
سطح جزئیات	خلاصه‌ای از طراحی، اهداف و روش‌ها	جزئیات کامل علمی، عملیاتی و اخلاقی
محتوا	بیان مسئله، اهداف، روش‌ها، پیامدها، تحلیل آماری ، بودجه و زمان‌بندی	بیان مسئله، اهداف، روش‌ها، بودجه و زمان‌بندی ،پیامدها، تحلیل آماری، پایش ایمنی و ضمائم
نقش اخلاقی	ملاحظات اخلاقی اولیه	بخش اخلاقی کامل: رضایت، محرمانگی، پایش، تعارض منافع

شباهت‌ها: هر دو مکتوب و رسمی‌اند؛ هر دو منطق علمی، اهداف و روش‌ها را پوشش می‌دهند؛ هر دو شامل ملاحظات اخلاقی‌اند و به نهادهای علمی، نظارتی و تأمین مالی ارائه می‌شوند.

اصول کلی اخلاق در کارآزمایی بالینی

طرح‌نامه و دستورالعمل (پروتکل) باید شامل ملاحظات اخلاقی باشد

دسترسی مراجع ذی‌صلاح به مستندات باید فراهم گردد

۰۱
انجام مطالعات انسانی فقط توسط افراد دارای صلاحیت علمی

۰۲
پزشکان دارای مجوز بالینی مجاز به اجرای پژوهش‌های درمانی

۰۳
ارزیابی دقیق خطرات و فواید قبل از شروع مطالعه

۰۴
توجیه‌پذیری پژوهش تنها در صورت سود جامعه هدف

۰۵
احترام به شأن انسانی، حفظ حریم خصوصی و سلامت جسمی و روانی نمونه‌ها

الزامات اخلاقی در حوزه طراحی و اجرای مطالعه

۱

طراحی مطالعات مداخله‌ای باید در چارچوب دستورالعمل (پروتکل) مکتوب باشد

۲

ارائه پروتکل/طرح‌نامه به کمیته اخلاق برای بررسی و دریافت تأیید

۳

حق پایش مطالعات در حال اجرا توسط کمیته اخلاق

۴

ارائه اطلاعات مربوط به بودجه، حامیان، تعارض منافع و روش‌های جذب و دعوت شرکت‌کنندگان

۵

همراهی کارآزمایی با مراقبت‌های پزشکی در صورت توجیه‌پذیری بالینی

۶

تعیین وضعیت مشارکت‌کنندگان پس از پایان مطالعه و تمهیدات لازم

الزامات اخلاقی در حوزه فنی، ایمنی و محرمانگی

۰۱ استفاده از روش‌های جدید درمانی با رضایت آگاهانه و در قالب کارآزمایی

۰۲ رعایت اصول تولید، حمل و نگهداری مواد مورد مطالعه

۰۳ تضمین دسترسی به مراقبت‌های پزشکی در صورت بروز عوارض

۰۴ اطلاع‌رسانی به بیمار در صورت کشف بیماری‌های همراه

۰۵ توصیه به اطلاع‌رسانی به پزشک افراد تحت پژوهش

۰۶ ثبت و ذخیره اطلاعات به‌گونه‌ای که قابل شناسایی و تفسیر باشد

۰۷ **حفظ محرمانگی داده‌ها و جلوگیری از دسترسی افراد غیرمجاز**

الزامات اخلاقی دارویی، مالی و شرایط اضطراری

دارویی

- اخذ مجوز واردات یا تولید داروهای ثبت‌نشده از معاونت دارو و غذا
- اخذ مجوز برای نام اختصاصی دارو در کارآزمایی خاص

مالی

- سیاست‌گذاری مالی برای جبران هزینه‌های درمانی ناشی از عوارض
- تأیید میزان و روش پرداخت نقدی توسط کمیته اخلاق
- جلوگیری از تأثیر پرداخت بر تصمیم‌گیری مشارکت‌کنندگان

شرایط اضطراری

- تعیین شرایط شکستن کد درمان در مطالعات کورسازی‌شده (Blinded)
- طراحی سیستم دسترسی سریع به درمان در شرایط اضطراری
- گزارش موارد عوارض جانبی و مرگ به کمیته اخلاق و حامی مالی

فصل

۰۴

کمیته اخلاق: ساختار و نظارت

نهاد مستقل و چندرشته‌ای، حافظ کرامت، حقوق، ایمنی و بهزیستی شرکت‌کنندگان

۱ تعریف و ساختار

۲ کارکردهای نظارتی

۳ مستندات الزامی

۴ پرداخت‌ها و رضایت‌نامه‌ها

کمیته اخلاق: تعریف، ساختار و نقش اعضا

کمیته اخلاق یک نهاد مستقل، چندرشته‌ای و درون/میان‌سازمانی است که با هدف حفظ کرامت، حقوق، ایمنی و بهزیستی شرکت‌کنندگان در پژوهش‌های علمی تشکیل می‌شود.

رئیس کمیته
هدایت جلسات، تأیید نهایی تصمیمات بر اساس اجماع اعضا

دبیر کمیته
تنظیم صورت‌جلسات، پیگیری مکاتبات و مستندات

حقوقدان
بررسی انطباق با قوانین و مقررات

روحانی
بررسی انطباق با موازین دینی

متخصص اخلاق پزشکی
تحلیل مسائل اخلاقی و ارزش‌محور

پزشک یا متخصص بالینی
ارزیابی خطرات و منافع بالینی

نماینده جامعه یا فرد غیرپزشک
نمایندگی دیدگاه عمومی و شرکت‌کنندگان

متخصص آمار/اپیدمیولوژی (روش‌شناس پژوهش)
بررسی علمی و روش‌شناسی مطالعات

نقش اعضا: هر عضو با تخصص خود در ارزیابی جامع مطالعات، شناسایی خطرات احتمالی، بررسی رضایت آگاهانه و نظارت بر اجرای اصول اخلاقی مشارکت دارد.

فصل ۴ – کمیته اخلاق

نقش و کارکردهای اجرایی و حمایتی کمیته اخلاق

۰۱

کمیته اخلاق مسئولیت دائمی نظارت بر اجرای اخلاقی پژوهش‌ها را بر عهده دارد.

۰۲

باید از تمام تغییرات طرح‌نامه/پروتکل مطالعه و حوادث نامناسب (عوارض و مرگ) آگاه باشد.

۰۳

اطلاعات جدید مؤثر بر امنیت نمونه‌ها یا اجرای مطالعه باید به کمیته اطلاع داده شود.

۰۴

حمایت از حقوق و سلامت شرکت‌کنندگان، به‌ویژه افراد آسیب‌پذیر

۰۵

بررسی صلاحیت محقق بر اساس رزومه پژوهشی و مستندات مرتبط

۰۶

نظارت دوره‌ای بر مطالعات در حال اجرا، بر اساس طول دوره اجرای پژوهش

فصل ۴ – کمیته اخلاق

دسترسی‌های کمیته اخلاق: بررسی مستندات و دستورالعمل‌ها

۸
سند الزامی

دسترسی به مستندات زیر الزامی است

مجموعه کامل مدارک باید پیش از شروع پژوهش و در جریان پایش در دسترس کمیته اخلاق قرار گیرد.

۰۱ پروتکل/طرح‌نامه و اصلاحیه‌ها

۰۲ فرم رضایت‌نامه

۰۳ ابزار فراخوانی (آگهی و...)

۰۴ اطلاعات ارائه‌شده به شرکت‌کنندگان

۰۵ کتابچه راهنمای پژوهشگران

۰۶ اطلاعات ایمنی فرآورده

۰۷ اطلاعات پرداخت و جبران هزینه‌ها

۰۸ رزومه پژوهشی محقق

کمیته اخلاق و نظارت بر پرداخت‌ها و رضایت‌نامه‌ها

۱ $ بررسی مقدار و شیوه پرداخت به شرکت‌کنندگان

۲ ☞ اطمینان از عدم وجود اجبار یا پرداخت غیرضروری

۳ ▦ **پرداخت‌ها نباید منوط به اتمام مطالعه باشند**

۴ ▤ اطلاعات پرداخت باید در فرم رضایت‌نامه و مستندات درج شده باشد

۵ ? بررسی مواردی که اخذ رضایت ممکن نیست، از نظر اخلاقی و انطباق با دستورالعمل

فصل

۰۵

فازهای کارآزمایی بالینی

از آزمایشگاه تا استفاده عمومی: چهار گام اثبات اثربخشی و ایمنی



فاز پیش‌بالینی و فاز I – آغاز مسیر انسانی

فاز پیش‌بالینی (Preclinical)

- ✓ شامل مطالعات in vitro (در محیط آزمایشگاهی مانند کشت سلولی) و in vivo (در حیوانات آزمایشگاهی)
- ✓ بررسی سمیت، فارماکودینامیک (تأثیر دارو بر عملکرد زیستی بدن) و فارماکوکینتیک (جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو)
- ✓ هدف: اثبات ایمنی اولیه و منطق علمی برای ورود به مطالعه انسانی

فاز I (First-in-Human)

۲۰ تا ۱۰۰ داوطلب سالم یا بیماران خاص

- ✓ هدف: ارزیابی ایمنی، تحمل‌پذیری، فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک انسانی
- ✓ طراحی: اغلب غیرتصادفی، بدون گروه کنترل، گاهی با افزایش دوز تدریجی (dose-escalation)

فاز II – ارزیابی اثربخشی و ایمنی نسبی

فاز II

۱۰۰ تا ۳۰۰

بیمار مبتلا به بیماری هدف

هدف

- ✓ بررسی اثربخشی اولیه
- ✓ ادامه پایش ایمنی
- ✓ تعیین دوز درمانی بهینه

طراحی

- ✓ ممکن است تصادفی یا غیرتصادفی باشد
- ✓ وجود گروه کنترل الزامی نیست؛ عمدتاً ماهیت مطالعات تک‌گروهی (single-arm) هستند
- ✓ گاهی کورسازی یک‌سو یا بدون کورسازی

تقسیم‌بندی

فاز IIa – تمرکز بر فارماکودینامیک و دوز (بررسی نحوه اثر دارو بر بدن و تعیین محدوده دوز مؤثر)

فاز IIb – تمرکز بر اثربخشی درمانی (ارزیابی میزان پاسخ بالینی به مداخله)

فاز III – تأیید نهایی و مقایسه با درمان‌های موجود یا دارونما

هدف

- ✓ تأیید اثربخشی در جمعیت بزرگ‌تر
- ✓ مقایسه با درمان‌های موجود یا دارونما
- ✓ پایش جامع ایمنی و شناسایی عوارض نادر

طراحی

- ✓ تصادفی‌سازی
- ✓ انواع کورسازی: یک‌سو، دوسو یا سه‌سو کور
- ✓ گاهی طراحی تطبیقی (Adaptive)، چندگروهی (multi-arm)، چند عاملی، متقاطع یا چندمرکزی

فاز III

۳۰۰ تا ۳۰۰۰

بیمار در یک یا عمدتاً مراکز متعدد

✦ **فاز III مقایسه‌ای‌ترین فاز است: هم‌زمان تأیید اثربخشی، پایش ایمنی و مقایسه با بهترین درمان موجود یا دارونما را پوشش می‌دهد.**

فاز IV – پایش پس از ورود به بازار

فاز IV

هزاران بیمار

در شرایط واقعی بالینی

هدف

- پایش بلندمدت ایمنی و اثربخشی
- شناسایی عوارض نادر، تداخلات دارویی و رفتار مصرف‌کننده
- بررسی اثربخشی در زیرگروه‌های خاص جمعیتی

طراحی

- اغلب مشاهده‌ای (real-world evidence)
- گاهی تصادفی‌سازی مجدد یا مطالعات مداخله‌ای تکمیلی
- داده‌ها برای به‌روزرسانی بروشور دارو، هشدارهای ایمنی و تصمیمات سیاست‌گذاری سلامت

نکته تکمیلی: فاز IV می‌تواند شامل بررسی‌های فارماکودینامیک در جمعیت‌های خاص باشد (مانند سالمندان یا بیماران با بیماری‌های زمینه‌ای)؛ مثل بررسی داروی ضد انعقاد در بیماران سالمند یا داروی کنترل دیابت در بیماران کلیوی.

فصل

۰۶

گروه کنترل و دارونما

مبنای مقایسه، شرط استنتاج علّی و مرزهای اخلاقی استفاده از دارونما

۱ نقش گروه کنترل

۲ انواع گروه کنترل

۳ انتخاب مناسب

۴ اصول دارونما و جراحی دروغین

نقش گروه کنترل در کارآزمایی‌های بالینی

> گروه کنترل نقش کلیدی در استنتاج علی دارد؛ با فراهم‌سازی مبنای مقایسه، به پژوهشگر اجازه می‌دهد اثر خالص مداخله را از سایر عوامل متمایز کند.

وجود گروه کنترل



کاهش سوگیری، افزایش اعتبار داخلی و امکان استنتاج علی

نبود گروه کنترل



نبود گروه کنترل ممکن است منجر به تفسیر نادرست اثرات مداخله شود (مثلاً اثر دارونما یا تغییرات طبیعی بیماری)

انتخاب درست



انتخاب نوع گروه کنترل باید با هدف مطالعه، ملاحظات اخلاقی و زمینه بالینی هم‌راستا باشد

انواع گروه کنترل: چه گزینه‌هایی داریم؟

دارونما
Placebo

ماده‌ای بی‌اثر که از نظر ظاهری مشابه مداخله است

درمان استاندارد
Active Control

درمان پذیرفته‌شده فعلی برای بیماری هدف

عدم مداخله
No Treatment

بدون دریافت هیچ مداخله‌ای

مراقبت معمول
Usual Care

درمان رایج در محیط بالینی بدون تغییر

تاریخی
Historical Control

داده‌های گذشته به‌عنوان مقایسه

خودکنترلی
Self-Controlled

مقایسه قبل و بعد در همان فرد

چگونه گروه کنترل را به‌درستی انتخاب کنیم؟

بر اساس هدف مطالعه

آیا هدف اثبات اثربخشی، مقایسه با درمان موجود یا بررسی ایمنی است؟

ملاحظات اخلاقی

آیا استفاده از دارونما قابل توجیه است؟ آیا درمان مؤثر موجود وجود دارد؟

زمینه بالینی

آیا مراقبت معمول قابل تعریف و استانداردسازی است؟

طراحی آماری

آیا حجم نمونه و توان آزمون برای مقایسه کافی است؟

تذکر عملی: در پروتکل، دلایل انتخاب نوع گروه کنترل باید مستند و قابل دفاع ارائه شده باشد.

فصل ۶ – گروه کنترل

تحلیل تطبیقی انواع گروه کنترل

نوع گروه کنترل	مزایا	معایب
دارونما	سنجش اثر خالص مداخله؛ کنترل اثر دارونما و انتظار بیمار	در حضور درمان استاندارد معمولاً غیراخلاقی؛ تردید بیماران در مشارکت
درمان استاندارد	مقایسه با بهترین روش موجود؛ پذیرش اخلاقی بالاتر	نیاز به حجم نمونه بزرگ‌تر برای اثبات برتری
عدم مداخله	ساده و بدون نیاز به شبیه‌سازی مداخله	عدم امکان کورسازی؛ خطر محرومیت از درمان مؤثر
مراقبت معمول	بازتاب شرایط واقعی بالینی	تغییرپذیر و دشوار برای استانداردسازی
تاریخی	همه بیماران درمان جدید را می‌گیرند؛ سریع و کم‌هزینه	سوگیری زمانی و تغییر روش‌های ارزیابی؛ اعتبار داخلی کمتر
خودکنترلی	هر فرد مبنای مقایسه خودش؛ حجم نمونه کمتر	اثر گذر زمان و بازگشت به میانگین؛ مناسب پیامدهای پایدار نیست

اصول کلی استفاده از دارونما

فایده، خطر، عارضه و کارایی مداخله جدید باید با بهترین روش‌های موجود مقایسه شود.

استفاده از دارونما در حضور درمان استاندارد معمولاً غیراخلاقی است، مگر در شرایط خاص.

شرایط مجاز استفاده از دارونما در حضور درمان استاندارد

۱

شواهدی از اثربخشی بیشتر درمان استاندارد نسبت به دارونما وجود نداشته باشد

۲

درمان استاندارد به‌دلیل محدودیت‌های نظام سلامت در دسترس نباشد

۳

بیماران نسبت به درمان استاندارد مقاوم باشند و جایگزینی وجود نداشته باشد

شرایط خاص استفاده از دارونما

۱

در مواردی که همه شرکت‌کنندگان درمان استاندارد را دریافت کرده‌اند و هدف بررسی درمان مکمل است

۲

زمانی که بیماران درمان استاندارد را تحمل نمی‌کنند و ادامه آن موجب آسیب جدی می‌شود

۳

در بررسی اثرات مداخله‌ای مربوط به روش‌های پیشگیری، تشخیص یا درمان برای بیماری‌های خفیف، به‌شرط عدم ایجاد خطر جدی برای دریافت‌کنندگان دارونما

استفاده از جراحی دروغین به‌عنوان دارونما

جراحی دروغین به‌عنوان دارونما عموماً غیرقابل قبول است، مگر در صورت تحقق تمام شرایط زیر:

۱. پیامد مورد سنجش ذهنی باشد (مثل درد یا کیفیت زندگی)

و

۲. جراحی استاندارد قابل مقایسه وجود نداشته باشد

و

۳. خطر جراحی دروغین پایین و قابل قبول باشد

و

۴. رضایت کتبی آگاهانه از بیمار با اطلاع کامل از بی‌فایده بودن مداخله

و

۵. تأیید کمیته اخلاق بر اساس دستورالعمل‌های مشخص

فصل

۰۷

تصادفی‌سازی

ستون اعتبار علمی: از انتخاب شانسی تا تعادل گروه‌های مقایسه

۱ مفهوم و هدف

۲ چهار روش اجرا

۳ مقایسه روش‌ها

۴ اخلاق و چالش‌ها

فصل ۷ – تصادفی‌سازی

تصادفی‌سازی: ستون اعتبار علمی در کارآزمایی‌ها

تعریف تخصیص شرکت‌کنندگان به گروه‌های مطالعه به‌صورت شانسی و بدون دخالت پژوهشگر

اهداف اصلی

- حذف سوگیری انتخاب
- ایجاد گروه‌های قابل مقایسه از نظر عوامل مخدوشگر شناخته‌شده و ناشناخته
- افزایش اعتبار داخلی و قابلیت استنتاج علّی
- فراهم‌سازی مبنای آماری معتبر برای آزمون فرضیه‌ها

تصادفی‌سازی باید با روش تخصیص مخفی (Random Concealment) همراه باشد تا از افشای ترتیب جلوگیری شود.

روش ۱ از ۴

تصادفی‌سازی ساده: پایه‌ای‌ترین روش تخصیص

استفاده از جدول اعداد تصادفی، نرم‌افزار یا قرعه‌کشی برای تخصیص مستقل هر شرکت‌کننده

- احتمال تخصیص مساوی به هر گروه
- عدم تأثیرپذیری از تخصیص‌های قبلی

مزایا

- ✓ سادگی اجرا
- ✓ حذف کامل سوگیری انتخاب

محدودیت‌ها

- ⊗ در حجم نمونه کوچک ممکن است عدم تعادل در تعداد نمونه‌های گروه‌ها یا ویژگی‌های زمینه‌ای رخ دهد
- ⊗ برای مطالعات با جذب تدریجی یا تحلیل میانی مناسب نیست

روش ۲ از ۴

تصادفی‌سازی بلوکی: حفظ تعادل عددی گروه‌ها در طول مطالعه

شرکت‌کنندگان در بلوک‌های با اندازه مشخص (مثلاً ۴ یا ۶ نفر) تخصیص می‌یابند تا تعادل گروهی از نظر تعداد شرکت‌کنندگان حفظ شود.

- تعادل نسبت گروه‌ها در هر بلوک
- قابل ترکیب با کورسازی و تخصیص طبقه‌ای

مزایا

- ✓ حفظ تعادل عددی در گروه‌ها در طول جذب تدریجی
- ✓ مناسب برای مطالعات با احتمال توقف زودهنگام یا تحلیل میانی

محدودیت‌ها

- ⊗ در صورت افشای اندازه بلوک، احتمال پیش‌بینی تخصیص‌ها افزایش می‌یابد
- ⊗ در مطالعات چندمرکزی نیاز به بلوک‌های تصادفی‌سازی جداگانه وجود دارد

روش ۳ از ۴

تصادفی‌سازی طبقه‌بندی‌شده: کنترل عوامل مخدوشگر مهم

شرکت‌کنندگان ابتدا بر اساس متغیرهای مخدوشگر کلیدی (مثلاً سن، جنس، شدت بیماری) طبقه‌بندی شده و سپس درون هر طبقه تصادفی‌سازی می‌شوند.

- کنترل تعادل در متغیرهای مخدوشگر
- قابل ترکیب با تصادفی‌سازی بلوکی درون طبقات و کورسازی

مزایا

- ✓ افزایش دقت تحلیل و کاهش سوگیری ناشی از عوامل مخدوشگر
- ✓ مناسب برای مطالعات با تعداد محدود مخدوشگرهای مهم

محدودیت‌ها

- ⊗ در صورت وجود تعداد زیاد طبقات یا متغیرهای مخدوشگر، اجرا پیچیده و ناکارآمد می‌شود
- ⊗ نیاز به برنامه‌ریزی دقیق و نرم‌افزار تخصصی برای اجرا

روش ۴ از ۴

تصادفی‌سازی تطبیقی: تخصیص پویا بر اساس داده‌های جاری

احتمال تخصیص به گروه‌ها بر اساس ویژگی‌های قبلی (عوامل مخدوشگر) و یا وضعیت پاسخ‌دهی به مداخلات از سوی شرکت‌کنندگان تنظیم می‌شود.

تخصیص متوازن پویا (Minimization)
کاهش عدم تعادل در متغیرهای مخدوشگر

تخصیص بر اساس پاسخ (Response-Adaptive)
افزایش احتمال تخصیص به گروه مؤثرتر در طول مطالعه

مزایا

- ✓ تعادل بهتر در متغیرهای مخدوشگر
- ✓ افزایش کارایی آماری و اخلاقی

محدودیت‌ها

- ⊗ پیچیدگی محاسباتی
- ⊗ نیاز به الگوریتم‌های دقیق و پایش مستمر
- ⊗ ممکن است کورسازی را دشوار کند

کدام روش تصادفی‌سازی مناسب‌تر است؟

روش	بهترین کاربرد	قوت و ضعف کلیدی
ساده	مطالعات بزرگ با جذب انبوه شرکت‌کنندگان	**قوت:** سادگی و حذف کامل سوگیری انتخاب **ضعف:** عدم تعادل در حجم نمونه کوچک
بلوکی	مطالعات با جذب تدریجی یا احتمال تحلیل میانی	**قوت:** حفظ تعادل عددی گروه‌ها **ضعف:** ریسک پیش‌بینی در صورت افشای اندازه بلوک
طبقه‌بندی‌شده	وجود تعداد محدود مخدوشگر کلیدی	**قوت:** تعادل در متغیرهای مهم و افزایش دقت **ضعف:** پیچیدگی با زیاد شدن تعداد محدوشگر و طبقات
تطبیقی	مطالعات پیچیده با مخدوشگرهای متعدد یا داده پاسخ	**قوت:** تعادل پویا و کارایی اخلاقی **ضعف:** پیچیدگی محاسباتی و دشواری کورسازی

انتخاب روش تابع حجم نمونه، تعداد مخدوشگرها و طرح تحلیل است؛ دلیل انتخاب باید در پروتکل مستند شود.

ضرورت و پیامدهای اخلاقی تصادفی‌سازی در مطالعات مداخله‌ای

اصل انصاف

تصادفی‌سازی باید تضمین کند که شرکت‌کنندگان به‌طور منصفانه در گروه‌ها تخصیص می‌یابند، بدون تبعیض یا ترجیح.

رضایت آگاهانه (Informed Consent)

شرکت‌کنندگان باید از احتمال تخصیص به هر گروه (مداخله یا کنترل) آگاه باشند و آن را بپذیرند.

توازن منافع و مضرات

تصادفی‌سازی نباید شرکت‌کنندگان را در معرض خطرات غیرضروری قرار دهد؛ به‌ویژه در مواردی که درمان مؤثر شناخته‌شده‌ای وجود دارد.

پرهیز از سوءاستفاده علمی

استفاده از تصادفی‌سازی نباید صرفاً برای اهداف انتشار یا اعتبار علمی باشد؛ باید مبتنی بر سؤال پژوهشی معتبر و نیاز بالینی باشد.

موانع عملی و اخلاقی در پیاده‌سازی تصادفی‌سازی

تعارض با ترجیحات بیمار یا پزشک

ممکن است شرکت‌کنندگان یا درمانگران با تخصیص تصادفی مخالفت کنند، به‌ویژه در شرایط بحرانی یا بیماری‌های شدید.

پیچیدگی در مطالعات چندمرکزی

تفاوت‌های فرهنگی، قانونی و بالینی ممکن است اجرای تصادفی‌سازی را دشوار یا غیراخلاقی سازد.

تصادفی‌سازی ناعادلانه در عمل

در برخی موارد، الگوریتم‌های تصادفی‌سازی ممکن است به‌طور ناخواسته به تخصیص نامتوازن بینجامند (مثلاً در جمعیت‌های آسیب‌پذیر).

رد صلاحیت اخلاقی توسط کمیته‌ها

برخی کمیته‌های اخلاق ممکن است تصادفی‌سازی را در شرایط خاص رد کنند، به‌ویژه اگر درمان استاندارد موجود باشد.

فصل

۰۸

کورسازی

بی‌اطلاعی هدفمند برای حذف سوگیری رفتاری، ارزیابی و تحلیل

نقشه فصل

۱ مفهوم و هدف

۲ انواع کورسازی

۳ مقایسه انواع

۴ تفاوت با مخفی سازی، تخصیص و اخلاق

کورسازی در کارآزمایی‌های بالینی: چرا و چگونه؟

تعریف

کورسازی فرآیندی است که طی آن شرکت‌کنندگان، پژوهشگران یا تحلیل‌گران/ارزیابان از نوع مداخله دریافتی آگاه نیستند.

هدف

- کاهش سوگیری‌های آگاهانه یا ناخودآگاه در رفتار، ارزیابی یا تحلیل
- افزایش اعتبار داخلی مطالعه

کارکرد

- جلوگیری از اثرات روانی (مثلاً اثر دارونما)
- جلوگیری از سوگیری ارزیاب (مثلاً در پیامدهای ذهنی مانند درد یا کیفیت زندگی)
- حفظ بی‌طرفی در تحلیل داده‌ها

انواع کورسازی: از یک‌سو تا سه‌سو

۱

یک‌سو

Single-Blind

فقط شرکت‌کننده از نوع مداخله بی‌اطلاع است



۲

دوسو

Double-Blind

شرکت‌کننده و مجری مداخله (پزشک/پژوهشگر) بی‌اطلاع هستند



۳

سه‌سو

Triple-Blind

شرکت‌کننده، مجری و تحلیل‌گر داده‌ها/ارزیاب همگی بی‌اطلاع‌اند



؟

کورسازی ناقص یا عملیاتی

در مواردی که کورسازی کامل یا انواع رسمی آن ممکن نیست، از روش‌های جایگزین استفاده می‌شود (مثلاً ارزیابی پیامد توسط فرد مستقل)



شرکت‌کننده مجری مداخله تحلیل‌گر/ارزیاب بی‌اطلاع

تحلیل تطبیقی انواع کورسازی

نوع	چه کسی بی‌اطلاع است؟	مزیت	محدودیت
یک‌سو	فقط شرکت‌کننده	کاهش اثر انتظار و اثر دارونما در بیمار	سوگیری مجری و ارزیاب باقی می‌ماند
دوسو	شرکت‌کننده + مجری/پزشک	کنترل سوگیری رفتاری درمانگر و اثر دارونما	ارزیاب بیرونی همچنان ممکن است مطلع باشد
سه‌سو	شرکت‌کننده + مجری + تحلیل‌گر/ارزیاب	قوی‌ترین کنترل سوگیری ارزیابی و تحلیل	اجرا پیچیده، پرهزینه و نیازمند سازمان‌دهی دقیق
ناقص/عملیاتی	متغیر – مثلاً فقط ارزیاب مستقل	امکان‌پذیر در مداخلاتی مانند جراحی و فیزیوتراپی	سطح کنترل سوگیری کمتر از کور کامل

کورسازی ≠ تخصیص مخفی: تفاوت حیاتی

مخفی‌سازی تخصیص (Allocation Concealment)

- ✓ فرآیندی است که طی آن ترتیب تصادفی‌سازی تا لحظه تخصیص از مجری مطالعه مخفی نگه داشته می‌شود
- ✓ هدف: جلوگیری از سوگیری انتخاب (مثلاً تخصیص آگاهانه بیماران خاص به گروه درمانی)
- ✓ اجرا: استفاده از پاکت‌های مهر و موم‌شده، سیستم‌های الکترونیکی یا مراکز تصادفی‌سازی مستقل

≠

تفاوت با کورسازی

- ✓ تخصیص مخفی قبل از ورود شرکت‌کننده به مطالعه انجام می‌شود؛ کورسازی پس از تخصیص و در طول اجرا
- ✓ تخصیص مخفی برای حفظ تصادفی‌سازی است؛ کورسازی برای کاهش سوگیری رفتاری و تحلیلی

✦ هر دو فرآیند مکمل هم هستند و حذف یکی می‌تواند اعتبار مطالعه را کاهش دهد.

کورسازی: ابزار کاهش سوگیری یا مانعی برای شفافیت؟

اصل بی‌طرفی

کورسازی به حفظ بی‌طرفی در ارزیابی پیامدها کمک می‌کند و از سوگیری آگاهانه یا ناآگاهانه جلوگیری می‌کند.

رضایت آگاهانه و محدودیت اطلاعات

شرکت‌کنندگان باید بدانند که ممکن است از نوع درمان خود آگاه نباشند، بدون آنکه اطلاعات حیاتی از آنان پنهان شود.

پرهیز از آسیب روانی

در برخی موارد، ناآگاهی از درمان دریافتی ممکن است موجب اضطراب یا احساس بی‌اعتمادی شود.

حفظ انسجام علمی

کورسازی باید به‌گونه‌ای طراحی شود که هم اخلاقی باشد و هم اعتبار علمی مطالعه را تقویت کند.

محدودیت‌ها و تعارض‌های اخلاقی در کورسازی

تعارض با خودمختاری بیمار

برخی بیماران ممکن است نپذیرند که از نوع درمان خود بی‌اطلاع باشند، به‌ویژه در بیماری‌های جدی یا نادر.

امکان کورسازی‌ناپذیری

در برخی مداخلات (مثلاً جراحی یا فیزیوتراپی)، کورسازی عملی نیست و تلاش برای آن ممکن است گمراه‌کننده یا غیرضروری باشد.

تأثیر بر کیفیت مراقبت

اگر درمانگران کور باشند، ممکن است نتوانند مراقبت بهینه را ارائه دهند یا عوارض را به‌درستی مدیریت کنند.

پنهان‌سازی اطلاعات مهم

در برخی موارد، کورسازی ممکن است منجر به عدم افشای اطلاعاتی شود که برای تصمیم‌گیری آگاهانه ضروری‌اند.

فصل

۰۹

پیامدها، معیارها و اخلاق در تحلیل داده

از انتخاب پیامد و معیارهای ورود/خروج تا گزارش صادقانه و تکرارپذیر

نقشه فصل

۱ انواع پیامدها

۲ ملاک‌های ورود/خروج

۳ عینیت داده و آمار

۴ مصداق‌های غیراخلاقی

پیامدها (Outcomes) در کارآزمایی‌های بالینی – انواع و ملاحظات

پیامد (Endpoint) متغیری است که برای ارزیابی اثر مداخله درمانی در مطالعه بالینی استفاده می‌شود. انتخاب پیامد باید مستقیماً از هدف اصلی مطالعه نشأت گیرد.

پیامد اولیه
Primary Outcome

مهم‌ترین متغیر برای پاسخ به سؤال اصلی پژوهش؛ پایه محاسبه حجم نمونه و تحلیل آماری.

پیامد ثانویه
Secondary Outcome

برای بررسی سؤالات فرعی یا تولید فرضیه‌های جدید؛ تحلیل آن‌ها معمولاً اکتشافی است.

پیامد ترکیبی
Composite Outcome

ترکیبی از چند پیامد مرتبط؛ برای افزایش توان آماری یا پوشش چند جنبه درمانی.

پیامد جایگزین
Surrogate Outcome

متغیر غیرمستقیم که به‌جای پیامد بالینی نهایی استفاده می‌شود (مثل فشار خون به‌جای سکته).

پیامد بیمارمحور
Patient-reported Outcome

توسط خود بیمار گزارش می‌شود؛ شامل کیفیت زندگی، درد، عملکرد.

ملاحظات کلیدی در انتخاب پیامد

ارتباط بالینی

آیا پیامد برای بیماران و پزشکان مهم است؟

قابلیت اندازه‌گیری

آیا ابزار معتبر و قابل اعتماد برای سنجش وجود دارد؟

حساسیت و اختصاصی بودن

آیا پیامد به تغییرات درمانی پاسخ می‌دهد؟

پرهیز از سوگیری

به‌ویژه در پیامدهای خودگزارشی یا ذهنی

مطابقت با دستورالعمل سازمان‌های ناظر

مانند **FDA** یا **EMA**

قابلیت جمع‌آوری در همه شرکت‌کنندگان

در بازه زمانی مطالعه

ملاحظات علمی در تعیین ملاک‌های ورود و خروج

تناسب با اهداف مطالعه

معیارهای ورود و خروج باید با اهداف اصلی و فرعی مطالعه هم‌راستا باشند تا جمعیت مورد بررسی دقیقاً نماینده مسئله پژوهشی باشد.

کاهش ناهمگونی نمونه

انتخاب افراد با ویژگی‌های مشابه (از نظر سن، شدت بیماری، وضعیت درمانی) باعث افزایش توان آماری و کاهش واریانس نتایج می‌شود.

کنترل عوامل مداخله‌گر

حذف افراد دارای بیماری‌های هم‌زمان یا مصرف داروهای تداخل‌گر برای جلوگیری از اثرات مخدوش‌کننده.

ایمنی شرکت‌کنندگان

خروج افراد با ریسک بالا برای عوارض جانبی یا عدم تحمل مداخله، جهت حفظ سلامت و ایمنی.

امکان پیگیری و همکاری

ورود افرادی که توانایی حضور در جلسات پیگیری، رعایت پروتکل و همکاری در طول مطالعه را دارند.

ملاحظات اخلاقی در تعیین ملاک‌های ورود و خروج

عدالت در انتخاب شرکت‌کنندگان

اجتناب از تبعیض بر اساس جنسیت، نژاد/قومیت، وضعیت اجتماعی یا اقتصادی؛ رعایت انصاف در دسترسی به مطالعه.

احترام به خودمختاری

ورود تنها با رضایت آگاهانه و امکان خروج در هر زمان بنا به خواست شرکت‌کننده.

حفاظت از گروه‌های آسیب‌پذیر

حذف یا مراقبت ویژه از کودکان، سالمندان، افراد ناتوان یا دارای اختلال شناختی، در صورت نبود حمایت کافی.

تناسب خطر و فایده

حذف افرادی که احتمال آسیب برایشان بیشتر از فایده مداخله است؛ رعایت اصل «عدم ضرر».

شفافیت در اطلاع‌رسانی

توضیح کامل ملاک‌های ورود و خروج در فرم رضایت‌نامه و پروتکل مطالعه؛ تضمین درک کامل توسط شرکت‌کننده.

ملاحظات اخلاقی در درستی و عینیت داده‌ها و روش‌های آماری (۱)

✓ گزارش‌دهی صادقانه

فصل ۹ – پیامدها و تحلیل

۱ گزارش منابع داده‌ها و نحوه جمع‌آوری، چگونگی ارزیابی کفایت و منابع بالقوه سوگیری مرتبط با آن‌ها

۲ تصریح محدودیت‌های استنتاج آماری و منابع احتمالی خطا در تحلیل‌های انجام‌شده

۳ حجم نمونه واقعی مورد استفاده باید مورد اشاره قرار گیرد

۴ صداقت در مورد پیشینی یا پسینی بودن فرضیات پژوهش و تحلیل‌ها

۵ صداقت در مورد آزمون‌های چندگانه و اقدامات انجام‌شده برای تعدیل نتایج

ملاحظات اخلاقی در درستی و عینیت داده‌ها و روش‌های آماری (۲)

۱ گزارش‌ها و یافته‌ها به روش‌هایی صادقانه، مفهوم و قابل درک برای کاربر/خواننده ارائه شود (شامل جداول، مدل‌ها و نمایش گرافیکی یافته‌ها)

۲ برای کمک به داوری و تکرارپذیری نتایج، داده‌های مورد استفاده در تحلیل‌ها در صورت امکان/مجاز به اشتراک گذاشته شود؛ همراه با احتیاط در مورد داده‌های شخصی و محرمانه، از جمله داده‌هایی که ممکن است هویت پاسخ‌دهنده را برملا کند

۳ روش‌های نمونه‌گیری و تجزیه و تحلیل آماری به‌صورت علمی و بدون سوگیری‌های از قبل تعیین‌شده که موجب جهت‌گیری نتایج می‌شود، اعمال گردد

۴ گزارش تنها نتایجی که با انتظارات هم‌خوانی دارند، بدون اشاره به یافته‌های رقیب و متناقض و عدم استناد به مراجع معتبر، رویه نادرستی است

۵ جزئیات تجزیه و تحلیل و داده‌ها باید برای امکان بازتولید یافته‌ها به اندازه کافی فاش شود؛ اخیراً مجلات به اشتراک‌گذاری داده‌ها و کدهای آماری برای بهبود شفافیت تشویق می‌کنند

ملاحظات اخلاقی در حوزه مفروضات، حجم نمونه و کاربری مدل‌ها

نحوه ارزیابی و مورد تأیید بودن فرضیات لازم برای روش‌ها و مدل‌های آماری باید گزارش شود.

تخمین اندازه نمونه باید به‌گونه‌ای باشد که موجب در معرض خطر قرار گرفتن حداقل افراد و در عین حال حفظ ارزش علمی مطالعه شود؛ برنامه‌های نظارت بر داده‌ها باید برای حفاظت از شرکت‌کنندگان در طول دوره مطالعه قابل انجام باشد.

۲

کد ۲ نورنبرگ

کارآزمایی بالینی باید به‌گونه‌ای باشد که نتایج مثمر ثمر و قابل اطمینان برای ارتقای سلامت جامعه به دنبال داشته باشد (تبعات حجم نمونه کم/زیاد).

۱۰

کد ۱۰ نورنبرگ – نظارت بر داده‌ها

کارآزمایی در هر مرحله‌ای که شواهد قانع‌کننده‌ای مبنی بر تفوق، عدم حصول نتیجه یا ایجاد عارضه و مرگ بیشتر ظاهر شد باید خاتمه یابد؛ نقش حجم نمونه برای انجام تحلیل‌های میانی در راستای پیگیری این کد اساسی است.

انتخاب بین مدل ساده و پیچیده

انتخاب بین یک مدل پیچیده در مقابل مدل ساده (با اجزای کم) یا یک مدل پیشرفته نباید به قیمت تحت‌الشعاع قرار گرفتن تفسیر یا از بین رفتن ثبات تخمین باشد.

موقعیت توجیه‌پذیر

انتخاب مدل پیچیده زمانی قابل توجیه است که باعث کاهش سوگیری و افزایش دقت شود.

حجم نمونه کوچک

چنانچه حجم نمونه بیش از حد کم باشد، ممکن است یک مدل ساده‌تر ترجیح داده شود؛ محدود بودن حجم نمونه امکان برآورد قابل اعتماد از پارامترها را سلب می‌کند.

محدودیت مدل ساده

اگر یک مدل ساده موجب نتایج نامعتبر، سوگیرانه یا فاقد کارایی یا قدرت آماری کافی باشد، ارجح نیست.

حالت مرزی

مواردی وجود دارد که مدل‌های ساده فاقد اعتبارند و مدل‌های پیچیده باید استفاده شوند، اما محدودیت‌های داده‌ی امکان به‌کارگیری پایا را فراهم نمی‌کند؛ در چنین مواردی محدودیت‌های تحلیل‌ها و نتایج مبتنی بر آن‌ها اذعان شود.

مصداق‌های افعال غیراخلاقی مبتنی بر تحلیل داده‌ها

- تفسیر اغراق‌آمیز نتایج در کارآزمایی‌های کوچک
- گزارش انتخابی نتایج بر اساس **p-value**
- گزارش انتخابی نتایج مربوط به برخی پیامدها در چکیده
- انجام تحلیل‌های زیرگروهی بدون ارزیابی اثر متقابل
- گزارش نشدن یافته‌های منفی یا مضر
- تأکید بی‌پایه بر نتایج تحلیل‌های زیرگروهی
- انجام تحلیل‌های زیرگروهی نامناسب
- گزارش انتخابی در حوزه پیامدهای مورد بررسی، زیرگروه‌ها یا نقاط زمانی مورد تحلیل
- گزارش گزینشی نتایج مثبت یا عدم گزارش عوارض جانبی
- عدم گزارش نتایج یا تأخیر در ارائه نتایج
- تحلیل‌های پیشین غیرمجاز
- عدم ارائه کافی توضیحات در مورد تحلیل‌های مربوط به نتایج غیرمعنی‌دار
- تحلیل‌های انجام‌شده توسط حامی مالی

پایان

سپاس از توجه شما

کارآزمایی بالینی خوب، هم‌زمان معتبر علمی و اخلاقی است

طراحی علمی | اجرا مسئولانه | تحلیل بی‌طرف | گزارش شفاف

علمی اجرا کردن یعنی اخلاقی بودن پژوهش