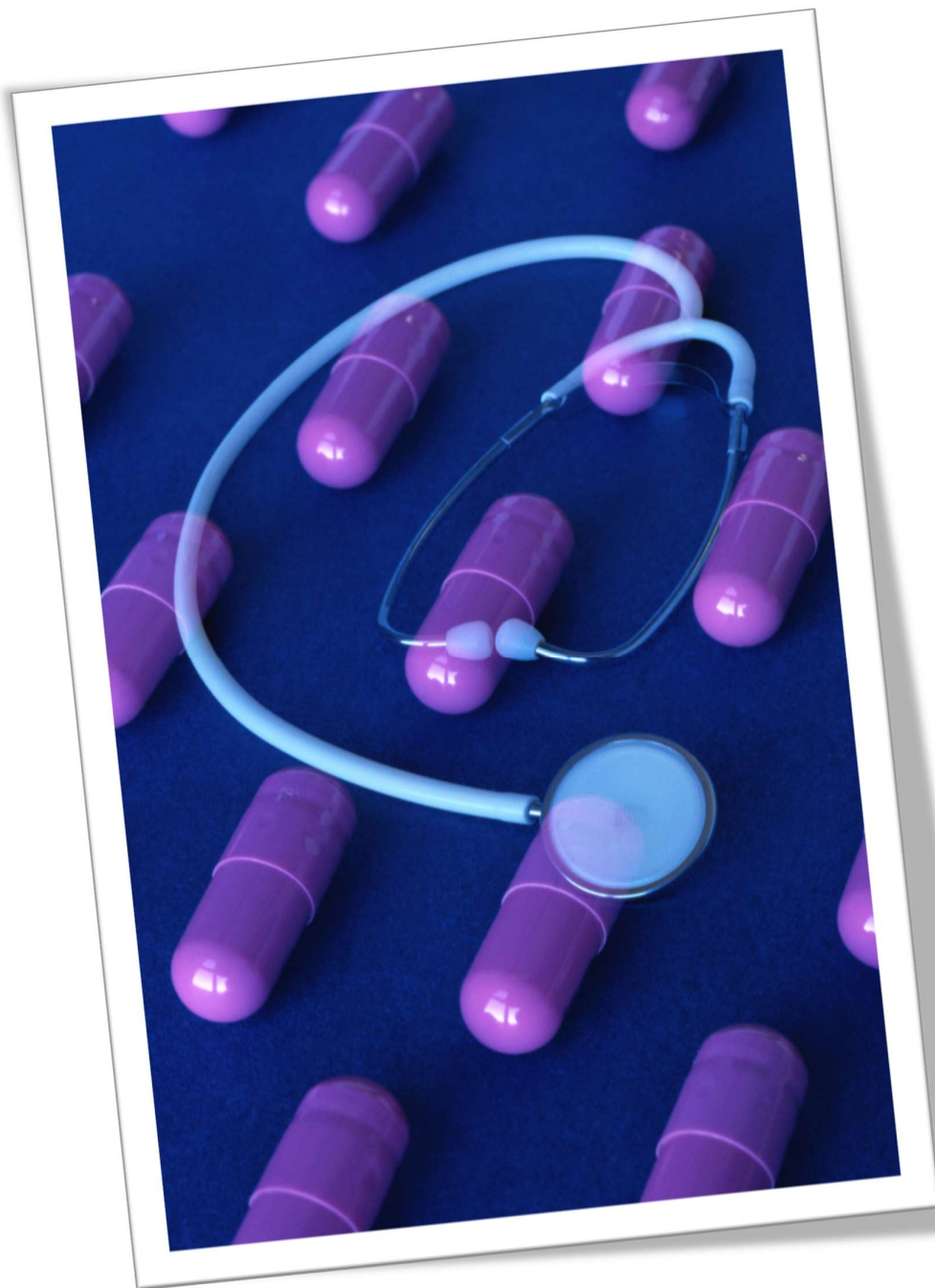


# پژوهش تجربی

جلسه : ششم

درس : پژوهش در آموزش



## فهرست مطالب

۳	اهداف کلی.....	۳
۳	۱ انواع مطالعات تجربی.....	۳
۴	۱,۱ تعریف و اهمیت موضوع.....	۴
۴	۱,۲ سابقه تاریخی این نوع مطالعات.....	۴
۵	۱,۳ انواع مطالعات تجربی.....	۵
۶	۲ ملاحظات کلی در مطالعات تجربی.....	۶
۶	۲,۱ قوانین کلی مطالعات تجربی.....	۶
۶	۲,۲ انتخاب جمعیت مورد مطالعه.....	۶
۷	۲,۳ تخصیص تصادفی درمان.....	۷
۷	۲,۴ طول دوره مطالعه.....	۷
۷	۲,۵ تاثیر مشاهده گر.....	۷
۷	۲,۶ سنجش پیامد.....	۷
۸	۲,۷ قدرت آماری.....	۸
۸	۲,۸ آنالیز داده ها.....	۸
۹	۳ مراحل تأیید یک دارو بر اساس مطالعات تجربی.....	۹
۹	۳,۱ مطالعات تجربی در یک نگاه.....	۹
۱۰	۳,۲ کاربرد کارآزمایی های بالینی در تأیید داروهای جدید.....	۱۰
۱۰	۳,۳ پروسه و روند تکامل داروها.....	۱۰
۱۱	۳,۴ فاز ۱ مطالعات روی انسان برای اولین بار.....	۱۱
۱۲	۳,۵ فاز ۲ بررسی تاثیر در بیماران انتخاب شده در تعداد کم.....	۱۲
۱۲	۳,۶ فاز ۳ بررسی در دامنه وسیع.....	۱۲
۱۳	۳,۷ فاز ۴ کارآزمایی های پس از وارد شدن به بازار.....	۱۳
۱۴	خلاصه.....	۱۴
۱۵	منابع.....	۱۵



شناسه جستار

عنوان جستار: پژوهش تجربی

نویسنده: دکتر میترا امینی

دانشیار مرکز مطالعات و توسعه آموزش پزشکی

آخرین تاریخ به روز رسانی: ۱۳۸۹/۹/۶

طراح آموزشی: دکتر ناهید ظریف صنایعی

ویرایش: زهرا صفاری

کارشناس مرکز مطالعات و توسعه آموزش پزشکی

با همکاری:

مرکز مطالعات و توسعه آموزش پزشکی

قطب علمی آموزش الکترونیکی

دانشگاه علوم پزشکی شیراز

## اهداف کلی

در تدوین این درس اهداف کلی زیر مد نظر است:

۱. آشنایی دانشجویان با انواع تحقیقات تجربی
۲. آشنایی دانشجویان با تخصیص تصادفی در تحقیقات تجربی
۳. آشنایی دانشجویان با کورسازی در تحقیقات تجربی

## ۱ انواع مطالعات تجربی

### ➤ مفاهیم کلیدی

۱. مطالعات تجربی بهترین راه آزمون رابطه علت و معلولی است.
۲. یکی از مهمترین ویژگی های این مطالعات این است که باید تخصیص به دو گروه مداخله و شاهد بطور تصادفی صورت گرفته باشد.
۳. مطالعات تجربی به دو دسته مطالعات در سطح افراد و مطالعات در سطح جامعه تقسیم می شوند.

### ➤ اهداف یادگیری

شما پس از مطالعه این نوشتار قادر خواهید بود:

۱. مطالعات تجربی را تعریف کنید.
۲. ویژگی تخصیص تصادفی را شرح دهید.
۳. انواع مطالعات تجربی را توضیح دهید.

## ۱,۱ تعریف و اهمیت موضوع

در جلسات قبل در خصوص مطالعات توصیفی و تحلیلی از نوع مورد شاهدهی و همگروهی توضیحاتی ارائه نمودیم در این جلسه به مطالعات تجربی<sup>۱</sup> می پردازیم. مطالعات تجربی از این بابت که نیازمند پیگیری افراد برای تعیین پیامد هستند مشابه مطالعات همگروهی اند ولی دخالت از جانب محقق بر روی افراد مورد مطالعه، ویژگی است که در دیگر مطالعات اپیدمیولوژیک وجود ندارد و خاص تحقیقات تجربی است. عقیده بر این است که مطالعات تجربی بهترین راه آزمون رابطه علت و معلولی است. روشهای مختلفی جهت انجام مطالعات تجربی وجود دارد که طیف وسیعی از مطالعات دقیقاً کنترل شده در آزمایشگاهها تا مطالعات تجربی مبتنی بر جامعه را تشکیل می دهند.

- خصوصیت کلی کلیه تحقیقات تجربی این است که تغییرات را در سطح افراد یا گروهها اندازه گیری می کنند.
- یکی از مشخص ترین ویژگی های تحقیقات تجربی این است که بایستی تخصیص<sup>۲</sup> به گروه مداخله و گروه شاهد به صورت تصادفی انجام شده باشد.
- طرح اصلی این تحقیق به این صورت طراحی می شود که تاثیر یک مواجهه روی یک پیامد در نظر گرفته شود.

## ۱,۲ سابقه تاریخی این نوع مطالعات

لیند<sup>۳</sup> و لوویس<sup>۴</sup> شاید به عنوان اولین محققین تحقیقات تجربی در دنیا در نظر گرفته شوند. در سال ۱۷۵۲ لیند تجربه ای را روی ۱۲ ملوان که بیماری اسکوروی داشتند انجام داد به این صورت که کسانی که آب پرتقال و آب لیمو دریافت کرده بودند علائمشان بعد از ۶ روز بهبود یافت. این مطالعه به عنوان اولین کارآزمایی بالینی<sup>۵</sup> در تاریخ ثبت شده است. در سال ۱۸۳۴ لوئیس اطلاعات بیشتری را در خصوص مطالعات تجربی به شرح زیر بیان کرد.

- بحث در خصوص تعداد نمونه در تحقیقات تجربی (چند نفر بایستی در گروه مداخله قرار گیرند و چند نفر شاهد باشند).
- نیاز به توجه دقیق به پیشرفت بیماری در گروه مواجهه و شاهد (نقطه آخر پیامد نهایی)
- نیاز به مشخص شدن مرحله بیماری قبل از شروع یک تجربه (معیارهای ورود<sup>۶</sup>)

اولین کارآزمایی تصادفی شاهد دار در سال ۱۹۴۰ صورت گرفت و در سال ۱۹۴۸ کارآزمایی استفاد از استرپتومایسین در درمان سل ریوی و در سال ۱۹۵۰ کارآزمایی شاهد دار تصادفی شده با داورنما در خصوص درمان سرماخوردگی با داروهای آنتی هیستامین انجام گرفت. در سال ۱۹۵۰ کوکران<sup>۷</sup> یک کتاب در خصوص طرحهای تجربی چاپ نمود که بطور ساده مباحث آماری مرتبط با طرح های تجربی را مورد بحث قرار داده بود.

بردفورد<sup>۸</sup> نیز قوانین دقیقی در خصوص نحوه انجام کار آزمایی بالینی ارائه نمود.

1 - Experimental studies

2 - allocation

3 - Lind

4 - Louis

5 - Clinical trial

6 - inclusion criteria

7 - Cochran

8 - Broad ford

- در سال ۱۹۵۹ ترولا<sup>۹</sup> نحوه تفکر در خصوص طرح های تجربی را بصورت زیر مشخص کرد:
- یک کارآزمایی بالینی باید به گونه ای طراحی شود که بتواند به سوالات مهم پاسخ دهد.
  - حتماً انتخاب گروه مواجهه و شاهد باید تصادفی باشد.
  - بهتر است بصورت دو سوکور انجام شود یعنی نه پزشک و نه بیمار ندانند جزء کدام گروه هستند.

### ۱,۳ انواع مطالعات تجربی

دریک تقسیم بندی وسیع این مطالعات به دو نوع مطالعات در سطح اشخاص و مطالعات در سطح جامعه تقسیم بندی می شوند. مطالعات در سطح افراد خود به دو قسمت تقسیم می شوند :

#### ۱. کارآزمایی های بالینی

کارآزمایی های بالینی که معمولاً جهت تعیین کارآیی درمان های اولیه، ثانویه بیماریها انجام می شوند.

#### ۲. کارآزمایی در عرصه<sup>۱۰</sup>

که بیشتر به مطالعات پیشگیری در سطح اول محدود می شود. مطالعات در سطح جامعه تمام جامعه را در برمی گیرد که در بعضی مواقع بیشتر در خصوص تغذیه بوده و برنامه های تغذیه ای جامعه، را شامل می شود. بعضی مواقع بیشتر مربوط به واکسیناسیون و پیشگیری است و گاهی اوقات شامل مخلوطی از مداخلات تغذیه ای و پیشگیری می شود.

### ➤ آزمون

۱- کدامیک از موارد زیر درخصوص کارآزمایی های در عرصه صحیح است؟

الف : بیشتر به مطالعات پیشگیری در سطح اول محدود می شود

ب : بیشتر مواقع تاثیر دارو را می سنجد

ج : هر دو

د : هیچکدام

گزینه (الف) صحیح است

۲- همه جملات زیر صحیح است بجز :

الف : مطالعه تجربی باید دو سوکور باشد

ب : تخصیص باید تصادفی باشد

ج : باید به مطالعات پیشگیری محدود شود

د : اخلاق پزشکی حتماً مد نظر قرار گیرد

گزینه (ج) صحیح است

<sup>9</sup> - Truelove

<sup>10</sup> - Field trial

## ۲ ملاحظات کلی در مطالعات تجربی

### ➤ نکات کلیدی

۱. تعدادی قوانین کلی در خصوص مطالعات تجربی وجود دارد.
۲. انتخاب جمعیت، تخصیص تصادفی درمان، دوره مطالعه، تاثیر مشاهده گر، ادامه کار توسط بیماران و سنجش پیامد و قدرت آماری باید در مطالعات تجربی مد نظر قرار گیرد.

### ➤ اهداف یادگیری

شما پس از مطالعه این نوشتار قادر خواهید بود:

۱. قوانین کلی مطالعات تجربی را شرح دهید.
۲. درخصوص هر یک از قوانین مثال مرتبط بزنید.

## ۲,۱ قوانین کلی مطالعات تجربی

تعدادی قوانین کلی در خصوص مطالعات تجربی به شرح زیر وجود دارد.

- انتخاب جمعیت مورد مطالعه
- تخصیص تصادفی درمان
- دوره مطالعه
- تاثیر مشاهده گر
- ادامه کار توسط بیماران
- سنجش پیامد
- قدرت آماری
- آنالیز داده ها

در قسمتهای بعدی تعدادی از این قوانین توضیح داده می شود.

## ۲,۲ انتخاب جمعیت مورد مطالعه

مباحث مربوط به روایی داخلی<sup>۱۱</sup> و روایی خارجی<sup>۱۲</sup> در این زمینه خیلی مهم است یعنی گروهی که قرار است مورد مطالعه قرار گیرد نباید سوگیری<sup>۱۳</sup> انتخاب داشته باشند.

در مطالعاتی که کوتاه مدت هستند قطع درمان توسط افراد شرکت کننده نادر است ولی در مطالعات طولانی باید به این نکته درانتخاب افراد توجه داشت که در صورت قطع درمان و عدم ادامه کار توسط افراد، مطالعه مشکل می شود.

<sup>11</sup> - Internal validity

<sup>12</sup>- External validity

<sup>13</sup> - Bias

همیشه باید به این موضوع توجه کرد که ممکن است افراد داوطلب نمایندگان خوبی از جامعه هدف نباشند و به دلایلی داوطلب شرکت در مطالعه باشند. در مطالعات در سطح جامعه همیشه باید به این موضوع توجه کرد که نمونه باید نماینده خوب جامعه باشد چون بعداً می خواهیم نتایج را به جامعه تعمیم دهیم در بعضی مواقع در مطالعات در سطح جامعه بایستی یک شهر جهت مداخله انتخاب شود این انتخاب می تواند تحت تاثیر عوامل بسیاری مثلاً دسترسی به آن شهر هم صورت بگیرد.

### ۲,۳ تخصیص تصادفی درمان

حتماً، بایستی تخصیص به گروه مداخله و شاهد تصادفی باشد هدف از این تخصیص تصادفی این است که در نتیجه گیری تفاوت بین گروهها فقط ناشی از تخصیص مداخله باشد و هیچگونه سوگرایی دیگری وجود نداشته باشد. بهتر است محقق و بیماران هیچکدام از اینکه در کدام گروه هستند اطلاعی نداشته باشند و به اصطلاح مطالعه به صورت دو سوکور انجام شود.

### ۲,۴ طول دوره مطالعه

یک مطالعه تجربی باید به اندازه کافی طولانی باشد تا بتوانیم تاثیر مواجهه را در پیامد مشاهده کنیم. جهت تعیین طول مطالعه پژوهشگر باید تخمین دقیقی از مکانیسم درمان داشته باشد بطور مثال اگر قرار باشد مطالعه ای در خصوص متابولیسم کانتکول آمین یا گلوکز صورت گیرد ممکن است طول مطالعه فقط چند ساعت باشد و یا اگر قرار باشد مطالعه ای در خصوص سطح کلسترول یا تغییرات فشار خون صورت گیرد ممکن است چند هفته طول بکشد و یا مثلاً اگر قرار باشد مرگ به عنوان پیامد در نظر گرفته شود ممکن است مطالعه سالها طول بکشد. همیشه باید در مطالعات کوتاه مدت تجربی این نکته در نظر باشد که اگر تغییرات در مدت کوتاه مقایسه شود آیا در مدت طولانی هم همین جواب را خواهیم گرفت. مثلاً در خصوص یک رژیم غذایی آیا اگر اثرات آن در کوتاه مدت در نظر گرفته شود نتایج در طولانی مدت هم همین هست یا نه؟

### ۲,۵ تاثیر مشاهده گر

در خصوص دو سوکور بودن مطالعه صحبت شد مشاهده گر علاوه بر اینکه نباید از تخصیص افراد به گروه مداخله و شاهد مطلع باشد بایستی عملکرد یکسانی در همه مشاهده هایش داشته باشد و یا اگر قرار است از وسیله ای برای اندازه گیری وزن، قد، فشارخون استفاده کند وسیله برای هم نمونه ها تنظیم شده باشد. در مطالعات چند مرکزی امکان استفاده از یک نفر مشاهده گر وجود ندارد و بایستی حتماً افراد مشاهده گر آموزش یکسان ببینند تا از خطای بین مشاهده گرها جلوگیری شود. در بعضی مواقع وقتی قرار است یک نمونه مثلاً خون، ادرار در چند مرکز مورد بررسی قرار گیرد بهتر است جهت تخمین یکسان بودن جوابها نمونه برای امتحان در تمام مراکز بررسی شوند و هماهنگی جوابها چک شود.

همچنین نوشتن یک پروتکل مشخص و تعیین شده و استاندارد کردن پروسه مشاهده خطای بین مشاهده گر ها را کم می کند.

### ۲,۶ سنجش پیامد

هدف اصلی یک مطالعه تجربی سنجش پیامد در افراد مواجهه یافته در مقایسه با گروه کنترل است. سنجش پیامد باید برای همه افراد یکسان باشد بطور مثال اگر قرار است رژیمی به افراد داده شود و تاثیر آن سنجیده شود بایستی حتماً از استفاده از رژیم مطمئن شد و روش

سنجش پیامد هم بایستی یکسان باشد. اگر قرار است مرگ و میر پیامد باشد بطور دقیق مثلاً از روی پرونده و گواهی مرگ پیامد مشخص شود.

## ۲,۷ قدرت آماری

حتماً بایستی اختلاف آماری معنی دار باشد تا بتوان تاثیر مداخله را در مطالعه تجربی مشخص کرد. در مطالعات مبتنی بر جامعه قدرت آماری بر تعداد جوامع موجود در مداخله بستگی دارد.

## ۲,۸ آنالیز داده ها

بوسیله تعیین ۹۵٪ حدود اطمینان میانگین معمولاً محاسبه می گردد. در مطالعات جمعیت شناختی ممکن است تفاوت در شیوع و مرگ و میر محاسبه شود.

در این قسمت نقش مطالعات تجربی دارای کنترل مشخص می شود چرا که اگر مطالعاتی باشند که گروه کنترل نداشته باشند آنالیز داده هایشان بسیار مشکل است.

## ➤ آزمون

۱- همه گزینه های زیر جهت سنجش پیامد در مطالعات تجربی صحیح است بجز:

الف : روش سنجش پیامد بایستی در گروه مورد و شاهد مشابه باشد

ب : اگر قرار است مرگ و میر پیامد باشد باید بطور دقیق از روی گواهی مرگ در نظر گرفته شده باشد.

ج : هر دو

د : هیچکدام

پاسخ (ج) صحیح است

۲- برای کنترل تاثیر مشاهده گر کدامیک از موارد زیر مهم است؟

الف : نمونه ها در چند مرکز بررسی می شوند

ب : پروتکل مشخص و استاندارد تهیه شود

ج : پژوهشگر بایستی عملکرد یکسانی در مشاهده هایش داشته باشد

د : همه موارد

گزینه (د) صحیح است



### ۳ مراحل تأیید یک دارو بر اساس مطالعات تجربی

#### ➤ نکات کلیدی

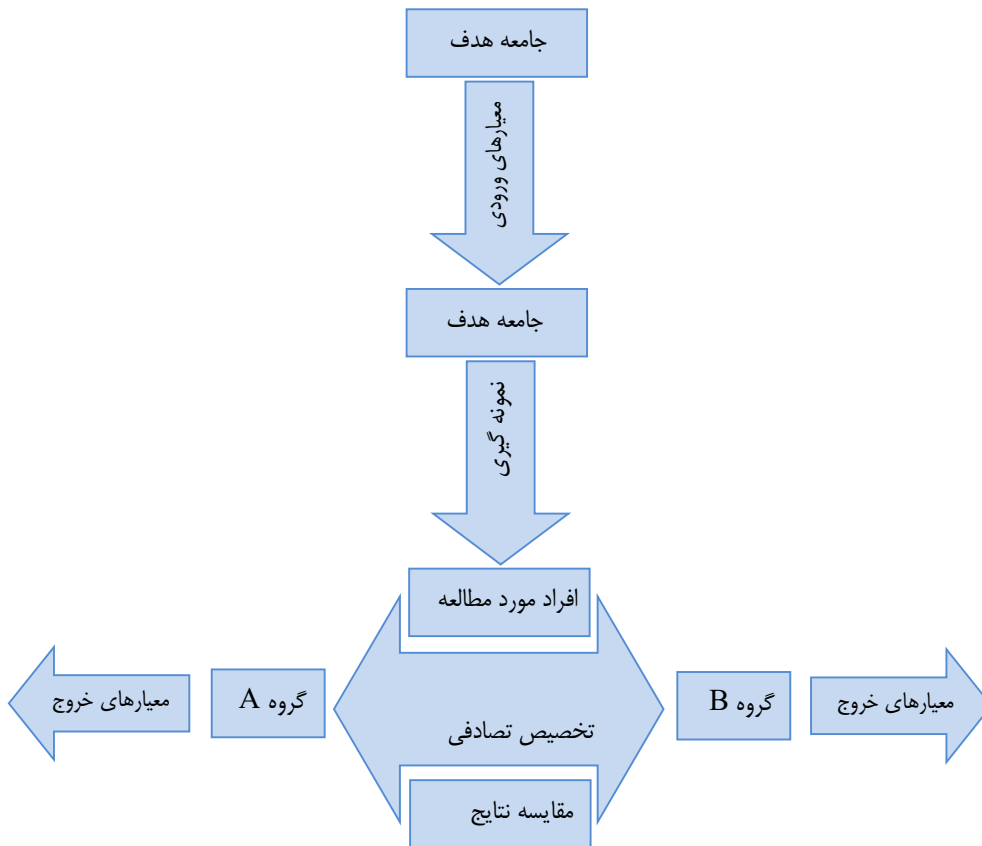
۱. کارآزمایی های بالینی یکی از مهمترین انواع مطالعات تجربی به شمار می روند.
۲. تأیید یک دارو پس از انجام ۴ فاز کارآزمایی بالینی صورت می گیرد.

#### ➤ اهداف یادگیری

- شما پس از مطالعه این نوشتار قادر خواهید بود :
۱. مراحل تأیید دارو و فازهای کارآزمایی بالینی برای تأیید آن را توضیح دهید .

### ۳,۱ مطالعات تجربی در یک نگاه

در شکل زیر نمایی از مطالعات تجربی در سطح فرد نشان داده شده است:



شکل ۱: نمایی از مطالعات تجربی در سطح فرد

### ۳,۲ کاربرد کارآزمایی های بالینی در تأیید داروهای جدید

همانطور که گفته شد تحقیقات بالینی در ارائه خدمات درمانی و تشخیص بسیار مهم است. مثال مهمی از آن مبارزه با سرطان است. در ۱۹۶۰ اطفال با لوسمی حاد لنفوسیتیک شانس بسیار کمی برای بقا و زندگی داشتند اما امروزه با شیمی درمانی بسیاری از این کودکان زنده مانده و به سنین بالا رسیده اند. خیلی از درمانها کشف گردیده، ولی هنوز تحقیقات بالینی زیادی وجود دارد که باید در اس کارهای پزشکان باشد. علاوه بر داروهای جدید طراحی موفق ژنوم انسانی و مفاهیم شگفت انگیز در درمان و پیشگیری از بیماریها از جمله این موارد است. هدف کلی تحقیقات بالینی شناسایی مکانیسم روند بیماری و تعیین تاثیر مداخله<sup>۱۴</sup> در روند بیماریها است. این ملاحظات شامل داروها، جراحی، وسایل<sup>۱۵</sup>، تغذیه و تغییرات رفتار است.

در تحقیقات دارویی، هدف اصلی شامل موارد زیر است:

- ۱- تعیین تاثیر<sup>۱۶</sup> و بی خطری<sup>۱۷</sup> یک داروی جدید
- ۲- بررسی فرمول دارو
- ۳- کشف درمان ترکیبی و اضافه شده

این مواد با وسایل و برنامه های دقیق در کارآزمایی های بالینی بدست می آید. سایر موارد مورد بررسی نیز شامل کیفیت زندگی و هزینه داروها و ... می باشد.

کارآزمایی های بالینی تحت یک سری قوانین و اقدامات دقیق انجام می شود که به آن پروتکل گفته می شود. روش های متعدد دیگر نیز وجود دارد که پروتکل ها را تکمیل می کند مثل بروشور، فرمهای گزارش موردی و موارد کشف شده جدید سازمان غذا و دارو<sup>۱۸</sup> مرتباً و به دقت تحقیقات وی داروها، وسیله و ... را بررسی می نماید و نظرات را در این زمینه ارائه مینماید که ارزش بسیار بالایی دارد برجسته ترین تحقیقات، تحقیقاتی است که توسط این سازمان در مورد بی خطری و تاثیر فرآورده ها قبل از استفاده عمومی مورد بررسی و تحقیق قرار می گیرد.

### ۳,۳ پروسه و روند تکامل داروها

داروهای جدید توسط یک سری مراحل پرزحمت که در جدول شماره ۱ آمده است تکامل پیدا می کند. فرآورده های مولکولی جدید<sup>۱۹</sup> و فرآورده های شیمیایی جدید<sup>۲۰</sup> ترکیبات جدید را در آزمایشگاهها ایجاد می نمایند سپس ترکیبات از نظر فعالیتشان در پانل های کشت های بافتی امتحان می شود. اگر فعالیت دارو اثبات شود دارو در مدل حیوانی از نظر اثرات دارویی، سمی و میزان تاثیر آزمایش می شود. اگر ثابت شد که ترکیبات فعالیت قابل توجه دارند و نسبتاً بی خطر هستند، برای کارآزمایی بالینی فرموله می شوند. البته این مراحل همیشه متعاقب مراحل دیگر نیست و گاهی همزمان انجام می شود. آزمایش بالینی تا وقتی توسط سازمان غذا و دارو تأیید نشده، شروع نمی گردد.

<sup>14</sup> - Intervention

<sup>15</sup> - Devices

<sup>16</sup> - Effectiveness

<sup>17</sup> - Safety

<sup>18</sup> - Food Drug Administration (FDA)

<sup>19</sup> - New Molecular Entities (NME)

<sup>20</sup> - New Chemical Entities (NCE)

## جدول شماره ۱: خلاصه ای از شکل گیری یک دارو

کشف دارو	موسسات دارویی کشف دارو را انجام می دهد و با طراحی یا بصورت اتفاقی ممکن است این کشف در هر جایی اتفاق افتاده یا مجوز گرفته باشد و برای تکامل به مراحل بعدی معرفی می شود.
غربالگری آزمایشگاهی	غربالگری برای فعالیت در طرح خاصی از کشت بافتی
آزمایش در حیوانات	غربالگری فعالیت در مدل حیوانی خاص
آزمایش پیش بالینی	آزمایش سم شناسی، تراژن بودن، کارسینوژن بودن و فارماکولوژی ( اثرات دارویی)
بررسی فرمول	بررسی فرمول ثابت و ساخت در تعداد کم و یا در شرایط زیاد کارخانه ای
تایید شدن کاربرد دارو	قبل از بررسی یک دارو در انسان کاربرد آن باید توسط سازمان غذا و دارو تایید شود
کارآزمایی بالینی	فاز ۱: اولین مطالعه در انسان در داوطلبان سالم فاز ۲: بررسی تاثیر در بیماران انتخاب شده در تعداد کم فاز ۳: بررسی در دامنه وسیعتری از بیماران و در تعداد زیاد
تایید شدن FDA	اطلاعات از کارآزمایی های بالینی و تایید ایمنی آنها، جمع آوری شده و به سازمان غذا و دارو عرضه گردد و اجازه از سازمان غذا و دارو برای روانه بازار شدن به عنوان درمان بیماری خاص گرفته می شود.
وارد بازار شدن	دارو برای موارد تایید شده وارد بازار می شود.
فاز ۴	کارآزمایی های اضافه برای تعیین نمودن بهترین دوز موثر، فرمولهای جدید، جامعه هدف جدید و ادعاهای خریداران
نظارت پس از وارد بازار شدن	پس از تایید سازمان غذا و دارو اطلاعات در مورد دارو همچنان جمع آوری می گردد.

کارآزمایی های بالینی شامل تحقیقات سیستماتیک اثرات درمانی یک عامل مورد تحقیق، انتخاب درمان (مثلاً جراحی یا رادیوتراپی) روش های پیشگیری و یا تایید یا تشخیص بیماری است.

فازهای کارآزمایی بالینی برای رسیدن به مقاصد فوق بوجود آمده است. همیشه براحتی نمی توان کارآزمایی های بالینی را به فازهای خاص تقسیم نمود. این تعاریف برای درک مراحل تکوین یک دارو دسته بندی شده است ولی بعضی تفاوت ها و یا تداخل ها ممکن است در آن دیده شود. بین فاز ۱ تا ۴ ممکن است تداخل یا هم پوشانی ایجاد شود. برای مثال فاز ۲ کارآزمایی که تاثیر یک دارو را می سنجد ممکن است نیاز به ارزیابی طولانی مدت داشته باشد و در همین حین، فاز ۳ که بی خطری آن را بررسی می کند انجام شود. یا مثلاً یک دارو برای تجویز در اندیکاسیون خاص در فاز ۳ باشد و برای اندیکاسیون دیگر در فاز ۲ حال در ذیل به ذکر مشخصات هر یک از فازها می پردازیم.

### ۳،۴ فاز ۱ مطالعات روی انسان برای اولین بار<sup>۲۱</sup>

فاز ۱ کارآزمایی برای تعیین بی خطری<sup>۲۲</sup> یک عامل مورد تحقیق است. همچنین ممکن است اطلاعات فارماکولوژیک و دارویی برای تعیین جذب، انتشار، متابولیسم و ترشح یک دارو جمع آوری گردد. بصورت کلی، دوز اولیه دارو در کارآزمایی (پیش بالینی) حیوانی تعیین می شود. در بیشتر کارآزمایی ها دوز دارو در حد دوز کمتر از دوز درمانی شروع می شود تا از اثرات معکوس غیر قابل انتظار و فاجعه انگیز جلوگیری گردد. سپس دوز تا حداکثر دوز قابل تحمل افزایش می یابد و دوزهای واحد یا متعدد بررسی می شود. این مطالعه اغلب توسط یک محقق و در یک

21 - First- time- in man studies

22 - Safety

منطقه انجام می گردد. فاز ۱ کارآزمایی ها، مطالعات کوتاه مدتی هستند. مطالعات از یک روز تا چند هفته صورت می گیرد. و در تمامی مطالعات جمع آوری در طی چند ماه شکل می گیرد.

بصورت کلی، داوطلبین سالم، بدون داشتن بیماری مخدوش کننده و یا مصرف داروی دیگر برای شرکت در فاز ۱ کارآزمایی استفاده می شوند. اما، وقتی آزمایش قرار است روی عوامل ضد سرطان یا در گروه خاص از بیماریهای غیر قابل علاج صورت گیرد ممکن است ترجیحاً کارآزمایی روی گروه بیمار انجام شود. مطالعات بر روی داروهای ضد سرطان، بیمارانی را مورد استفاده قرار می دهد که تمام درمانهای دیگر در آنها شکست خورده است، اگر چه تاثیر داروها نامشخص است ممکن است امری تازه ایجاد نماید، از آنجایی که هدف بررسی، اثرات نامطلوب دارو است. فاز ۱ کارآزمایی معمولاً روی ۲۰ تا ۶۰ نفر انجام می شود.

### ۳,۵ فاز ۲ بررسی تاثیر در بیماران انتخاب شده در تعداد کم

#### فاز ۲ الف: کارآزمایی های تاثیر دارو در بیماریهای خاص

فاز ۲ الف کارآزمایی ها به منظور نشان دادن تاثیر<sup>۲۳</sup> داروها در بیماری خاص انجام می شود. این کارآزمایی ها تصادفی بوده و مطالعات شدیداً کنترل شده می باشند و تعداد کمی از بیماران (۶۰ تا ۲۰۰ نفر) که بدقت انتخاب شده اند را در بر می گیرد. در صورتیکه امکان پذیر باشد در فاز ۲ کارآزمایی، مقایسه با یک داورنما و یا یک کنترل فعال با اثر شناخته شده بکار گرفته می شود.

فاز ۲ کارآزمایی ها در مراکز متعددی در نقاط مختلف دنیا قابل انجام می باشد. زمان انجام این مطالعات متفاوت است اما معمولاً طولانی تر از فاز ۱ است. فاز ۲ کارآزمایی ممکن است در چند ماه تکمیل گردد یا سالها طول بکشد.

**نکته:** داوطلبین در فاز ۲ الف کارآزمایی ترجیحاً باید از جهات دیگر سالم باشند بخصوص از نظر بیماریهای کلیوی و کبدی باید بررسی گردند.

#### فاز ۲ ب: کارآزمایی های اساسی<sup>۲۴</sup>

فاز ۲ ب کارآزمایی ( که گاهی با فاز ۳ الف تداخل دارد) بدست آوردن اطلاعاتی در مورد ایمنی یا تاثیری خاص برای ارائه یک دارو است که به آن کارآزمایی اساسی گفته می شود. معمولاً دو کارآزمایی اساسی کافی و خوب کنترل شده برای ارائه به سازمان غذا و دارو کافی است. کارآزمایی فاز ۲ همچنین دامنه دوز مصرفی را برای انجام فاز ۳ تعیین می کند. داوطلبین آن معمولاً بیمارانی هستند که عوارض جدی بیماری را نداشته و مبتلا به بیماری دیگری نیستند.

### ۳,۶ فاز ۳ بررسی در دامنه وسیع

#### فاز ۳ الف: کارآزمایی های بالینی گسترده

در فاز ۳ الف، کارآزمایی ها به منظور بدست آوردن اطلاعات در مورد ایمنی و تاثیر در تعداد زیادی از بیماران طراحی می گردد. متغیرهایی مثل دامنه دوزدارو، حداکثر دوز و جمعیت خاص از بیماران که بهتر پاسخ می دهند را نیز بررسی می کنند.

فاز ۳ با عوامل محیطی، داورنما و گروه کنترل فعال به شدت کنترل می گردد. طراحی های متفاوتی از مطالعات ممکن است در روند تکوین یک دارو بکار رود. این یافته ها برای ارائه به سازمان غذا و دارو آماده می گردد. طول مدت مطالعه برای شرکت کنندگان متفاوت است. این مطالعات معمولاً طولانی تر بوده و بین ۱ تا ۴ سال طول می کشند.

23 - Efficacy

24 - Pivotal

داوطلبین فاز ۳ الف بیمارانی هستند که از جوامع بزرگتر و گسترده می باشند و با معیارهای ورود به مطالعه هنوز دقت می شود. صدها داوطلب در این فاز برای اثبات کفایت ایمنی دارو لازم است.

### فاز ۳ ب: کارآزمایی های در مقیاس وسیع<sup>۲۵</sup>

بدست آوردن تجارب در مورد عامل مورد آزمایش در تعداد بسیار زیاد در جامعه مد نظر است در نتیجه کارآزمایی با شدت کنتری کنترل شده است. تمام داوطلبین ممکن است دارو را دریافت کنند، معیارهای ورود به مطالعه آزاد است و شامل تعداد زیادی از بیماران می شود. کارآزمایی ممکن است برای گروههای خاصی از بیماران مثل افراد مسن یا کودکان نیز طراحی گردد. طول مدت فاز ۳ ب، ۱ تا ۴ سال طول می کشد و در این زمان اطلاعات اضافه تری در مورد ایمنی و تاثیر طولانی مدت بدست می آید. آزمایش شوندها از جمعیت های بزرگ، غیر مشابه و نامتجانس هستند. جمعیت مورد آزمایش ممکن است بیماریهای دیگر همزمان را داشته باشند و در نتیجه اطلاعات بیشتری در مورد ایمنی دارو بدست می آید. این مساله بخصوص در بیماران مسن و کودکان اهمیت دارد.

### ۳،۷ فاز ۴ کارآزمایی های پس از وارد شدن به بازار<sup>۲۶</sup>

فاز ۴ به دلایل متعددی صورت می گیرد که از جمله آن می توان به بدست آوردن ادعاهای مصرف کنندگان، تعیین موارد اقتصادی دارو یا مطالعاتی در ارتباط با کیفیت زندگی بعلاوه نظارت بر عوارض معکوس یا غیر قابل انتظار نادر دارو اشاره کرد. فاز ۴ کارآزمایی بستگی به هدف مطالعه، زمانهای متفاوتی دارد و ممکن است زمان نامحدودی را در بر بگیرد. آزمایش شوندها فاز ۴ کل افراد جامعه مبتلا به بیماری خاص می باشند.

لازم به ذکر است که اندیکاسیونهای جدید مصرف دارو باید مجدداً فازهای ۱ و ۲ را طی کنند. در پایان ذکر این نکته لازم است که شکل گیری مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده تحول شگرفی را در زمینه پیشرفت درمان بیماریهای گوناگون ایجاد کرده به گونه ای که رئیس کالج سلطنتی پزشکان انگلیس عنوان می کند که طراحی مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده به اندازه کشف پنی سیلین اهمیت دارد.

### ➤ آزمون

۱- کدامیک از موارد زیر در خصوص فاز ۴ کارآزمایی بالینی صحیح است؟

الف: گاهی به دلیل موارد اقتصادی دارد صورت می گیرد.

ب: بسه به هدف مطالعه زمانهای متفاوتی دارد

ج: اندیکاسیونهای جدید مصرف دارو باید مجدداً فازهای ۱ و ۲ را طی کنند.

د: همه موارد

گزینه (د) صحیح است

۲- کدامیک از گروههای زیر در فاز یک کارآزمایی بالینی مورد بررسی قرار می گیرند؟

الف: بیماران بدون علامت

ب: داوطلبان سالم

ج: بیماران دارای علامت

د: هیچکدام

جواب (الف) صحیح است

<sup>25</sup> - Tange – scale trials

<sup>26</sup> - Post- marketing trials

## خلاصه

عقیده بر این است که مطالعات تجربی بهترین راه آزمون رابطه علت و معلولی است. روشهای مختلفی برای انجام مطالعات تجربی وجود دارد که طیف وسیعی از مطالعات دقیقاً کنترل شده در آزمایشگاهها تا مطالعات تجربی مبتنی بر جامعه را تشکیل می دهد. در این مطالعات انتخاب جمعیت مورد مطالعه ، تخصیص تصادفی درمان، طول مطالعه ، کورکردن دو طرفه ، سنجش دقیق پیامد، قدرت آماری اهمیت دارند. یکی از انواع مهم مطالعات تجربی کارآزمایی های بالینی است که تحت یکسری قوانین و اقدامات دقیق انجام می گیرد و یکی از برجسته ترین تحقیقات در این خصوص تحقیقاتی است که توسط سازمان غذا و دارو در خصوص بی خطری و تاثیر فرآورده های قبل از استفاده عمومی مورد بررسی قرار می گیرد در این روند کارآزمایی های بالینی به منظور تائید دارو در ۴ فاز صورت می گیرد.

## منابع

1. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup D. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials - The CONSORT Statement. *JAMA* 1996;**276**:37-9.
2. Jadad AR, Rennie D. The randomized controlled trial gets a middle-aged checkup. Editorial. *JAMA* 1998;**279**:319-20.
3. Bero LA, Rennie D. Influences on the quality of published drug trials. *International J Technol Assess Health Care* 1996;**12**:209-37.
4. Jadad AR, Haynes RB. The Cochrane Collaboration - Advances and challenges in improving evidence-based decision making. *Med Decision Making* 1998;**18**:2-9.
5. Jadad AR, Whelan T, Rayno L, Pirocchi J, Farrell S, Neimanis H, Montesanto B, Sobeirajski T, Browman GP. 'A team approach to pain relief': a guide developed with patients and family members. *Supportive Care in Cancer* 1996;**3**:245.
6. Bero L, Jadad AR. How consumers and policy makers can use systematic reviews for decision making. *Ann Intern Med* 1997;**127**:37-42.
7. McNamee D. Public's perception of RCTs. *Lancet* 1998;**351**:772.
8. Sackett DL, Wennberg JE. Choosing the best research design for each question. *Br Med J* 1997;**315**:1636.
9. Haynes RB. Loose connections between peer-reviewed clinical journals and clinical practice. *Ann Intern Med* 1990;**113**:724-8.
10. Dickersin K. How important is publication bias? A synthesis of available data. *AIDS Education Prevention* 1997;**9**(suppl A):15-21.
11. Silverman WA, Chalmers I. Sir Austin Bradford Hill: an appreciation. *Control Clin Trials* 1992;**13**:100-5.