

Letter to the Editor

Cross-Over Clinical Trials?

Latif Gachkar

*Infectious & Tropical
Diseases Research Center,
Shahid Beheshti University
of Medical Sciences, Tehran,
Iran.*

Abstract

Cross-Over Clinical Trials in comparison with parallel-group clinical trials have been the focus of attention of researchers due to advantages, such as removal of confounding variables, implementation of the study with small sample size and short duration, but have major limitations as well. This issue has been discussed in this article.

***Corresponding Author:**
Latif Gachkar, Infectious &
Tropical Diseases Research
Center, Shahid Beheshti
University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

Email:
gachkar@sbmu.ac.ir

Received: 13 Sep, 2015

Accepted: 11 Oct, 2015

کارآزمایی‌های بالینی متقاطع؟

لطیف گچکار

چکیده

کارآزمایی بالینی متقاطع در مقایسه با انواع دارای گروه‌های موازی، اگرچه به‌علت مزایایی از قبیل حذف اثر متغیرهای مخدوش‌کننده و اجرای مطالعه با تعداد کم بیماران در زمان کوتاه‌تر، مورد توجه محققین بوده است، ولی دارای محدودیت‌های اساسی نیز می‌باشد. در این مقاله به این موضوع پرداخته شده است.

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Gachkar L. Cross-Over Clinical Trials?
Qom Univ Med Sci J 2016;10(10):1-6. [Full Text in Persian]

مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و
گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید
بهشتی، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

لطیف گچکار، مرکز تحقیقات
بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه
علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

gachkar@sbmu.ac.ir

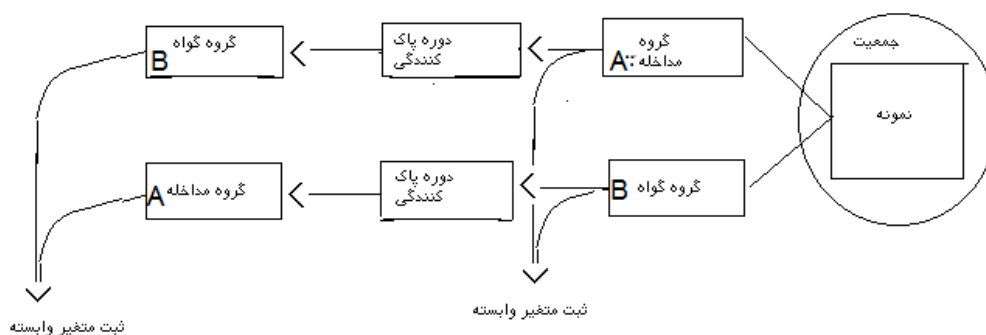
تاریخ دریافت: ۹۵/۶/۲۳

تاریخ پذیرش: ۹۵/۷/۲۰

مقدمه

کارآزمایی بالینی متقاطع (Cross-over Clinical Trial)، نوعی از تحقیقات مداخله‌ای است که در آن افراد مورد بررسی در زمانهای متفاوت، در دو گروه "مداخله انتخاب‌شده" و "گواه" مقایسه می‌شوند. گروه گواه می‌تواند دارونما یا هر ماده‌ای را که برای

مقایسه با "مداخله انتخاب‌شده" در نظر گرفته شده، دریافت کند. در نوع ساده این مطالعه که کارآزمایی متقاطع دو دوره‌ای (Two Period Cross Over Clinical Trial) نام دارد (شکل) بیماران در دو تناوب (Sequence) و دو دوره (Period) بررسی می‌شوند که می‌توان آن را با نماد AB و BA نشان داد (۱).



شکل: کارآزمایی بالینی تصادفی متقاطع دو دوره‌ای و دو تناوبی

جدول شماره ۲-۳: مثالی دیگر برای مطالعه سه دوره و سه تناوب

دوره	اول	دوم	سوم	تناوب
اول (ABC)	A	B	C	
دوم (BCA)	B	C	A	
سوم (CAB)	C	A	B	

جدول شماره ۴: مثالی برای مطالعه سه دوره‌ای با شش تناوب

دوره	اول	دوم	سوم	تناوب
اول (ABC)	A	B	C	
دوم (BCA)	B	C	A	
سوم (CAB)	C	A	B	
چهارم (ACB)	A	C	B	
پنجم (BAC)	B	A	C	
ششم (CBA)	C	B	A	

جدول شماره ۵: مثالی برای Balaam's Design

دوره	اول	دوم	تناوب
	A	B	AB
	B	A	BA
	A	A	AA
	B	B	BB

براساس تعداد تناوب و دوره انتخاب‌شده می‌توان انواع دیگری، به‌طور مثال: مطالعه سه دوره‌ای با دو تناوب (جدول شماره ۲)، سه دوره‌ای با سه تناوب (جدول شماره ۳-۱ و ۳-۲)، سه دوره‌ای با شش تناوب (جدول شماره ۴) را طراحی کرد که Balance Cross-Over Design یا Latin Squares Design نیز نامیده می‌شود. در تمام موارد بالا، توازن بین زیرگروه‌های مورد مطالعه از نظر تناوب و دوره قابل مشاهده است. در نوع غیرمعمولی از این تحقیقات که به Balaam's Design معروف است (جدول شماره ۵)، با ادغام ویژگی‌هایی از هر دو نوع کارآزمایی بالینی متقاطع و دارای گروه‌های موازی، شاخص توازن نادیده گرفته می‌شود (۲).

جدول شماره ۲: مثالی برای مطالعه سه دوره‌ای با دو تناوب

دوره	اول	دوم	سوم	تناوب
اول (ABB)	A	B	B	
دوم (BAA)	B	A	A	

جدول شماره ۳-۱: مثالی برای مطالعه سه دوره‌ای با سه تناوب

دوره	اول	دوم	سوم	تناوب
اول (AAB)	A	A	B	
دوم (ABA)	A	B	A	
سوم (BAA)	B	A	A	

بیشترین کاربرد طرح‌های متقاطع در قلمرو پزشکی، در رشته داروسازی می‌باشد. به‌طور مثال برای مقایسه اثر داروی استاندارد با یک داروی جدید، به‌ویژه اگر این دارو دارای اختلاف مختصری با داروی استاندارد در ساختمان شیمیایی باشد، استفاده از روش متقاطع بسیار مناسب خواهد بود (۳). زمانی که مقایسه سطح خونی دو فرمولاسیون شیمیایی مرجع و جدید

(تحقیقات هم‌ارزی زیستی = Bioequivalence Trials) هدف مطالعه باشد طراحی متقاطع، بهترین انتخاب است (۱).

در تحقیق روی انسان، کارآزمایی بالینی متقاطع برای تعیین اثر درمانی علامتی یک مداخله در بیماری‌های مزمن به کار گرفته می‌شود و هدف از آن، تعیین اثر یک مداخله "گذرا" و "متناوب" روی یک رخداد "حاد" است. بنابراین، چنین روشی باید تنها در بیماری‌های "مزمن" که دارای "ثبات" باشد و مداخله مورد نظر بدون بهبودی کامل فقط بتواند وضعیت بیماری را تغییر داده و اثر آن کوتاه‌مدت و برگشت‌پذیر نیز باشد به کار گرفته شود (۱، ۳، ۴).

در کارآزمایی بالینی تصادفی شده متقاطع از آنجا که افراد مورد بررسی در دوره‌های مختلف در دو بازوی "مداخله" و "گواه" قرار می‌گیرند، لذا مسئله "متغیرهای مخدوش‌کننده" (Confounding Variables) که همواره دل‌مشغولی عمده محققان در مطالعات مداخله‌ای است، تا اندازه بسیار زیادی حل می‌شود (۵). همچنین در این گونه تحقیقات، برای رسیدن به یک پاسخ قابل‌مقایسه با سایر کارآزمایی‌های بالینی، از نظر سطح اطمینان و توان آزمون، به تعداد کمتری از بیماران نیاز است (۲). این دو مزیت اساسی در طراحی متقاطع برای محققین، بسیار وسوسه‌کننده است. با این حال استفاده از این روش تحقیق به‌صورت معمول، با توجه به محدودیت‌های بسیار مهم و ذاتی آن که در زیر خواهد آمد توصیه نمی‌شود. اگر در کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده متقاطع، تداوم فیزیکی رخ دهد (در تحقیقات برون‌تنی) یا اثر یک مداخله از یک دوره به دوره بعدی ادامه یابد با پدیده‌ای به نام Carry-over (Residual) effect روبرو خواهیم شد. در اثر چنین پدیده‌ای در یک دوره‌ای از تحقیق، همزمان دو یا چند مداخله (دارو) روی آزمودنی‌ها اثر خواهند گذاشت (Treatment-period Interaction) که نادیده گرفتن آن باعث

اشتباه برداشت اساسی از نتیجه تحقیق خواهد شد. برای مقابله با این موضوع، در نظر گرفتن یک دوره پاک‌کنندگی (Washout Period) بین هر دوره‌ای از مطالعه الزامی است. مدت زمان این دوره، طبق توصیه FDA آمریکا باید حداقل سه برابر نیمه عمر تا حذف ۸۸٪ آن (۶) و به عقیده عده‌ای دیگر، حداقل پنج برابر نیمه عمر تا حذف ۹۷٪ آن (۱) باشد. با این حال در برخی موارد، طول اثر دارو با نیمه عمر کینتیکی آن ارتباطی نداشته و ممکن است اثر بیولوژیک آن به‌رغم حذف دارو از خون ادامه یابد. به همین جهت در نظر گرفتن مطلق هر کدام از دو توصیه بالا برای از بین بردن Carry-over Residual effect ساده‌انگارانه به نظر می‌رسد. در این مورد مثال‌های زیر قابل ذکر است:

۱. در بعضی از داروها، مانند

ACE Inhibitors (Angiotensin-converting Enzyme)، منحنی زمان - سطح سرمی دارو با منحنی زمان - اثر دارو در سلول‌های هدف، همبستگی خطی (linear correlation) ندارد و زمانی که سطح سرمی دارو در حد غیرقابل اندازه‌گیری است می‌توان تأثیر آن را در سلول‌های هدف پیگیری کرد (۷).

۲ - نیمه عمر داروهای دسته Monoamine Oxidase Inhibitors بین ۸-۱۱ ساعت است، ولی اگر قرار باشد یکی از داروهای این گروه همراه با داروهای سروتونرژیک تجویز گردد، به علت تداوم مهار آنزیم MAO به‌رغم قابل ردیابی نبودن دارو در خون، باید فاصله حداقل ۲ هفته‌ای در دو تجویز (در مورد فلوکستین ۴-۵ هفته‌ای) رعایت شود (۸).

۳ - کبد و کلیه، دو عضو مهم در متابولیسم داروها هستند و بعضی از داروها نیز توانایی ایجاد سمیت گذرا یا دائمی در این ارگان‌ها را دارند. بنابراین، صرف نبود دارو در سطح خونی نمی‌تواند باعث اطمینان از نداشتن اثر داروی مورد نظر (در این مورد اثر سوء) روی داروی دوم، که از یکی از دو ارگان بالا متابولیزه خواهد شد، شود (۱).

۴ - زمانی که مداخله از گونه "رفتاری و آموزشی" باشد، چون آموزش علی‌الاصول باعث ایجاد حافظه جدیدی که پاک‌شدنی نیست می‌شود، موضوع دوره پاک‌کنندگی پیچیده‌تر خواهد شد (۱).

۵ - یکی از مزیت‌های تحقیقات متقاطع در مقایسه با

Per Protocol Analysis، خدشه اساسی وارد می‌کند (۶،۲). در انتخاب نوع آزمون آماری برای مقایسه گروه‌های مورد مطالعه در کارآزمایی بالینی متقاطع نیز اختلاف عقیده وجود دارد. برای این منظور، در منابع مختلف استفاده از آزمون تی مستقل (یا معادل غیرپارامتریک آن) (۱) یا آزمون تی جفتی (یا معادل غیرپارامتریک آن) (۲) یا GLM (Generalized Linear Model) (۶) توصیه شده است.

نتیجه‌گیری

کارآزمایی بالینی متقاطع به‌رغم داشتن مزایایی از قبیل حذف اثر متغیرهای مخدوش‌کننده، اجرای مطالعه با تعداد کم بیماران دارای محدودیت‌های جدی در شیوه مواجهه با "دوره پاک‌کنندگی" و به‌کارگیری آزمون‌های آماری برای تجزیه و تحلیل داده‌ها است که با توجه به آنها به‌نظر می‌رسد بهتر است استفاده از این طراحی در کارآزمایی‌های بالینی در شرایط بسیار ویژه و با نهایت دقت انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

از جناب آقای دکتر علی ضیایی (دانشیار گروه فارماکولوژی و معاون پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی) که نسخه نهایی این نوشتار را با دقت بررسی و ویرایش کرده‌اند سپاسگزارم.

کارآزمایی‌های بالینی موازی این است که چنین تحقیقاتی در زمان کوتاه‌تری به نتیجه می‌رسند، اما با در نظر گرفتن دوره پاک‌کنندگی مناسب، شاید این مزیت از دست برود.

اگرچه با روش‌های آماری خاصی می‌توان به‌وجود اثر

Carry-over (Residual)

پی برد (۹،۱)، ولی استفاده از آنها به‌علت نداشتن توان کافی در یافتن چنین اثری، مقبولیت زیادی ندارد و به‌نظر نگارنده در این مورد بهتر است دو توصیه زیر که از Senn نقل شده، قویاً در نظر گرفته شود:

الف) در کارآزمایی بالینی متقاطع تحت هیچ شرایطی از آزمون‌های آماری دو مرحله‌ای (مرحله اول برای یافتن اثر Carry-over (Residual) و مرحله دوم برای آزمون کلی یافته‌ها) استفاده نشود (۶)؛

ب) به جای استفاده از آزمون‌های آماری برای مقابله با اثر Carry-over (Residual) از "دوره پاک‌کنندگی" کافی استفاده گردد (۲). البته عمل به توصیه اخیر با توجه به مطالب بالا نمی‌تواند ساده باشد.

در کارآزمایی بالینی متقاطع، همانند هر تحقیقی که به پیگیری افراد مورد بررسی نیاز است، احتمال ریزش در نمونه‌ها نیز وجود دارد. این احتمال، معمولاً بعد از تمام شدن اولین دوره رخ می‌دهد که اگر به‌علت بروز عوارض جانبی مداخله باشد، اهمیت بسیار بالایی پیدا می‌کند. به‌علاوه با ریزش نمونه‌ها که در ابتدای مطالعه به‌صورت تصادفی در زیرگروه‌های "مداخله" و "گواه" قرار داده شده‌اند، امکان انتساب تصادفی در دوره دوم مطالعه از دست می‌رود که این پدیده به اصول Intent-to-Treat Analysis یا

References:

1. The Pennsylvania State University Privacy and Legal Statements. Lesson 15: Crossover Designs. Available From: <https://onlinecourses.science.psu.edu/stat509>. Accessed July 5, 2016.
2. Chin-Shang Li. Design and analysis of crossover trials. Available From: https://www.ucdmc.ucdavis.edu/mindinstitute/centers/iddrc/pdf/bbrd_oct_2014.pdf. Accessed July 5, 2016.
3. Mills EJ, Chan AW, Wu P, Vail A, Guyatt GH, Altman DG. Design, analysis, and presentation of crossover trials. *Trials* 2009;10:27.
4. Lombardi DA. The case-crossover study: A novel design in evaluating transient fatigue as a risk factor for road traffic accidents. *Sleep* 2010;33(3):283-4.
5. Wellek S, Blettner M. On the proper use of the crossover design in clinical trials. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(15):276-81.

6. Donna PT. Crossover trials: Design and analysis. Available From: <https://www.slideplayer.com/slide/6038074>. Accessed Aug 5, 2016.
7. Nicholas HG, Holford MB. Pharmacokinetics & pharmacodynamics: Rational dosing & the time course of drug action. In: Katzung B, Trever A. Basic and clinical pharmacology. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 2015. Chapter 3.
8. DeBattista Ch. Antidepressant agents. In: Katzung B, Trever A. Basic and clinical pharmacology. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 2015. Chapter 30.
9. Haeckel R. Recommendations for definition and determination of carry-over effects. J Automat Chem 1988;10(4):181-3.