

## การออกแบบการศึกษาทดลองแบบไขว้กัน

ศิริศักดิ์ นันตะ<sup>a,\*</sup> และ ชัยนตร์ธร ปทุมานนท์<sup>b</sup>

### Designs for Cross-over Trials

Sirisak Nanta<sup>a,\*</sup> and Jayanton Patumanond<sup>b</sup>

<sup>a</sup>โรงพยาบาลแม่สาย อ.แม่สาย จ.เชียงราย 57130

<sup>b</sup>ภาควิชาเวชศาสตร์ชุมชน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50200

<sup>a</sup>Maesai Hospital, Maesai district, Chiangrai 57130, Thailand.

<sup>b</sup>Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Chiangmai University, Chiangmai 50200, Thailand.

\*Corresponding author. E-mail address: sirisak\_nanta@yahoo.com (S. Nanta)

Received 28 February 2008; accepted 31 October 2008

#### บทสรุป

การศึกษาแบบไขว้กันเป็นการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน โดยผู้ป่วยได้รับการรักษามากกว่าหนึ่งวิธีในระยะเวลาที่แตกต่างกัน ในการศึกษาประสิทธิภาพของการรักษา ข้อดีของการศึกษาทดลองแบบไขว้กันหากเทียบกับการศึกษาทดลองแบบคู่ขนาน คือ การใช้จำนวนตัวอย่างน้อยกว่า เพื่อให้มีความแม่นยำและอำนาจเท่ากันเมื่อทดสอบทางสถิติ และมีต้นทุนประสิทธิภาพต่ำกว่า การศึกษาชนิดนี้เป็นรูปแบบการศึกษาหลักในการศึกษาชีวสมมูล อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของการศึกษาแบบนี้ คือ เหมาะสมกับโรคเรื้อรังที่มีสภาวะโรคที่คงที่เพียงพอ และอาจมีข้อเสีย คือ ปัญหาจากผลของการหายไปของกลุ่มตัวอย่างก่อนที่สิ้นสุดการศึกษา ผลของลำดับการให้การรักษา ผลของระยะเวลา และ ผลสืบเนื่องจากการรักษาก่อนหน้านี้ ผลกระทบต่างๆ เหล่านี้อาจทำให้ผลการศึกษาคิดเบือนไปได้ การป้องกันผลกระทบดังกล่าวสามารถทำได้โดยการสุ่มลำดับการให้วิธีการรักษา การมีระยะพักระหว่างวิธีการรักษาที่เหมาะสม หรือ การใช้วิธีทางสถิติ แต่การป้องกันที่ดีกว่า คือ การมีลักษณะการวิจัยที่มีความเป็นรูปแบบเดียวกันเพื่อป้องกันปัญหา จากลำดับการให้การรักษาและผลจากระยะเวลา รูปแบบการวิจัยชนิดที่มีความสมดุลแบบแข็งแรงจะสามารถป้องกันปัญหาของผลสืบเนื่องจากการรักษาก่อนหน้านี้ได้ ทั้งนี้ รูปแบบการศึกษาทดลองแบบไขว้กันที่นิยมได้แก่ การศึกษาแบบ 2x2 โดยมีวิธีการรักษา 2 วิธี และ ศึกษาใน 2 ระยะเวลา

คำสำคัญ: การศึกษาทดลองแบบไขว้กัน; ผลของลำดับการรักษา; ผลของระยะเวลา; ผลสืบเนื่องจากการรักษาก่อนหน้านี้

#### Summary

In cross-over design study, each patient serves as his/her own matched control and receives more than one treatments in different periods for efficacy study. Comparing to a parallel design study, it could yield a more efficient comparison of treatments than a parallel design, i.e., fewer patients might be required in order to attain the same level of statistical power, precision, etc. Therefore, it is more cost-effective. They are the designs of choice for bioequivalence trials and preferably conducted in chronic and sufficiently stable diseases. Some disadvantages of crossover studies are patients' drop outs, sequence effects, period effects, and carry over effects. These effects could distort the results of treatment differences. Recommendations for undesirable effects mentioned are sequentially random patients in the study; provide enough length of washout periods, or using statistics. However, the better methods to prevent those effects are having a uniform design. If the crossover design is uniform within sequences and periods, then sequence effects and period effects are not aliased with treatment differences. If the crossover design is strongly balanced with respect to first-order carryover effects, then carryover effects are not aliased with treatment differences. The most popular design is the 2-sequence, 2-period, 2-treatment design, sometimes called the 2x2 cross-over design.

**Keywords:** Cross-over design for efficacy study; Sequence effects; Period effects; Carry over effects

#### บทนำ

การศึกษาทดลองทางคลินิกที่รู้จักส่วนใหญ่มักจะเป็นการศึกษาทดลองแบบเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม โดยผู้ป่วยแต่ละรายได้รับการรักษาเพียงวิธีเดียว แต่ในบางสถานการณ์อาจสามารถทำการศึกษาที่ให้การเปรียบเทียบผลการรักษาที่แม่นยำมากกว่า โดยการเปรียบเทียบผู้ป่วยในกลุ่มเดียวกัน ซึ่งผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับการรักษามากกว่าหนึ่งวิธี การศึกษาดังกล่าว เรียกว่า การทดลองแบบไขว้กัน หรือที่รู้จักกันว่า cross-over designs และ cross-over trials หรือ

change-over designs (อรวรรณ และพงษ์เดช, 2549) รูปแบบการศึกษาแบบไขว้ที่พบได้มากที่สุด คือ การศึกษาที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาสองวิธีในเวลาแตกต่างกันสองระยะเวลา (two periods cross-over trial) โดยสุ่มลำดับของวิธีการรักษา ในบางกรณีอาจสามารถทำการทดลองโดยการให้การรักษามากกว่าสองวิธี (multi-period cross-over designs) (Pocock, 1983)

การศึกษาทดลองแบบไขว้กันมีผู้ให้นิยามในลักษณะดังต่อไปนี้ การทดลองที่กลุ่มตัวอย่างได้รับการรักษาหลายแบบในลำดับต่างๆ กัน (sequences of treatments) โดยมีวัตถุประสงค์

เพื่อต้องการศึกษาความแตกต่างของวิธีการรักษาแต่ละชนิด (differences between individual treatments) หรือกลุ่มลำดับย่อยของการรักษา (sub-sequences of treatments) (Senn, 2002) รูปแบบการศึกษาที่มีการวัดผลการรักษาหลายครั้ง (repeated measurements design) โดยผู้ป่วยแต่ละรายหรือหน่วยทดลอง (experimental unit) ได้รับวิธีการรักษาต่างชนิดกัน (different treatments) ระหว่างเวลาที่แตกต่างกัน (different time periods) ซึ่งผู้ป่วยมีการใช้วิธีการรักษาจากวิธีหนึ่งไปยังอีกวิธีหนึ่งในระหว่างการทดลอง โดยต่างจากการศึกษาแบบรูปแบบการทดลองแบบคู่ขนาน (parallel design) ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มไปยังการรักษาใดการรักษาหนึ่งเท่านั้นตลอดการทดลอง (Chinchilli & Lengerich, 2007)

จากนิยามข้างต้น สามารถสรุปได้ว่าการศึกษาดังกล่าวมีลักษณะสำคัญ 3 ประการ ได้แก่

1. ศึกษาในผู้ป่วยหรือกลุ่มตัวอย่างเดียวกัน (same experimental unit)
2. ผู้ป่วยหรือกลุ่มตัวอย่างต้องได้รับวิธีการทดลอง (treatment) มากกว่าหนึ่งวิธีในเวลา (Period) ที่แตกต่างกัน
3. มีการเปรียบเทียบผลของวิธีการรักษา หรือสิ่งทดลองภายในกลุ่มผู้ป่วย (within-patient comparisons)

### สภาวะที่เหมาะสมในการใช้การศึกษาดังกล่าว

เพื่อให้การเปรียบเทียบผลการรักษาเป็นไปได้ และวัดผลการรักษาได้อย่างถูกต้อง ในการศึกษาดังกล่าวธรรมชาติของโรคและการรักษาต้องเป็นเพียงการบรรเทาอาการ เห็นผลในระยะสั้น และมีเป้าหมายในการรักษาเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยเท่านั้น (short-term relief of signs and symptoms) ไม่ใช่การรักษาที่หายขาดได้ในระยะยาวและต้องสามารถวัดผลการรักษาได้ในทุกเวลาของการรักษา ดังนั้น โรคที่เหมาะสมต่อวิธีการศึกษาดังกล่าว ได้แก่ โรคเรื้อรังที่มีสภาวะโรคคงที่เพียงพอ (sufficiently stable diseases) เช่น โรคความดันโลหิตสูงชนิดไม่รุนแรง หอบหืด ข้ออักเสบรูมาตอยด์ ปวดศีรษะไมเกรน โรคลมชัก ฯลฯ (Pocock, 1983)

### เหตุผลและข้อดีของการศึกษาดังกล่าว

โดยหลักการแล้ว การศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยในกลุ่มเดียวกัน จะให้ความถูกต้องของการเปรียบเทียบมากกว่าการเปรียบเทียบแบบระหว่างกลุ่ม เนื่องจากสามารถลดความแปรปรวนภายในตัวผู้ป่วยกลุ่มเดิม (within-patient variation) ดังนั้น ความแม่นยำของการเปรียบเทียบ (precision) และอำนาจ (power) ของการทดสอบทางสถิติจึงสูงกว่าแบบผู้ป่วยคนละกลุ่ม ในการศึกษาแบบคู่ขนาน (between-patient variation) ในการศึกษาแบบไขว้จึงต้องการจำนวนผู้ป่วยน้อยกว่าการศึกษาแบบระหว่างกลุ่ม (Senn, 2002) และทำให้ลดค่าใช้จ่ายที่ต้องใช้ในการศึกษา ข้อดีของการศึกษาดังกล่าวไขว้กันอีกด้านหนึ่งคือในด้านจริยธรรม เช่น ในการศึกษาในโรคมะเร็งที่มีการให้การรักษาสองชนิด เพื่อให้โอกาสที่ส่งกับผู้ป่วยในการได้รับการรักษาในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาในแบบที่หนึ่งหรือแบบมาตรฐาน (Pocock, 1983)

### ข้อเสียของการศึกษาดังกล่าว

แม้ว่าการศึกษาแบบไขว้กันดูเหมือนจะง่ายตรงไปตรงมา แต่ในทางปฏิบัติวิธีการศึกษาแบบนี้ยังมีข้อเสียที่จะสามารถสรุปได้ดังนี้

1. ปัญหาจากการหยุดการศึกษา (drop outs) ของกลุ่มตัวอย่าง ก่อนที่การศึกษาจะสิ้นสุด หากเกิดการ drop outs ของผู้ป่วยจะทำให้การวิเคราะห์ผล และการแปลผลทำได้ยากโดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วย drop out ในระยะที่หนึ่ง (Senn, 2002)

2. ปัญหาของความไม่สะดวกแก่ผู้ป่วย เนื่องจากการศึกษาแบบไขว้บางการศึกษาใช้เวลาในการศึกษานานมีการใช้วิธีการรักษาหลายวิธีและหลายระยะเวลา อย่างไรก็ตาม หากมองประเด็นนี้ในแง่ดี คือผู้ป่วยจะได้รับการรักษาหลาย ๆ รูปแบบ ซึ่งเป็นข้อดีในการทำให้ผู้ป่วยได้โอกาสในการได้รับประสบการณ์จากการรักษาหลายวิธีที่อาจจะให้ผลดีกับผู้ป่วย (Senn, 2002) การกำหนดระยะเวลาที่ศึกษาที่สั้นหรือยาวนานไป อาจมีผลต่อผลการรักษา หากใช้เวลาสั้นเกินไปอาจทำให้ไม่เห็นผลของการรักษาการวัดผลการรักษาในผู้ป่วยอาจไม่เพียงพอที่จะวัดการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละรายได้อย่างถูกต้อง และอาจจะมีผลสืบเนื่องของยาเดิม (carry over effect) ในทางตรงกันข้ามการให้การรักษาในระยะเวลาที่ยาวเกินไป อาจนำไปสู่ปัญหาเรื่องความร่วมมือของผู้ป่วยต่อการรักษา อาจมีผู้ป่วยถอนตัวออกจากการศึกษา หรือในกรณีที่สภาวะโรคไม่คงที่เพียงพอในผู้ป่วยบางราย ตัวอย่างเช่น ในการทดลองเพื่อการรักษาโรคความดันโลหิตสูงชนิดรุนแรงในผู้ป่วยสูงอายุ ด้วยการรักษาสองวิธีในเวลาสั้นเดือน พบว่า ระยะเวลาที่ยาวเกินไปในผู้ป่วยบางราย (Pocock, 1983)

3. การศึกษาบางการศึกษาต้องคำนึงถึงปัญหาทางจริยธรรม ตัวอย่างเช่น การศึกษาที่ต้องการแก้ไขปัญหายาของ carry over effect ด้วยการกำหนดให้มีระยะพัก (washout period) ซึ่งในโรคบางอย่างการไม่ให้การรักษาใด ๆ เลยในระหว่างระยะพักจะเป็นผลเสียกับผู้ป่วย เช่น ในการศึกษาดังกล่าวในโรคมะเร็งจะเป็นการขัดต่อจริยธรรมเป็นอย่างยิ่ง หากผู้ป่วยจะไม่ได้รับยาใด ๆ หรือยาหลอก ในช่วงระยะเวลาใด ๆ ก็ตาม การมีระยะพักจึงไม่สามารถทำได้ (Pocock, 1983)

4. การเกิดผลจากลำดับของการได้รับยา (sequence effect) ผลจากช่วงเวลา (period effect) ผลสืบเนื่องจากยาเดิม (carry over effect) ดังนั้น ควรมีการสุ่มกลุ่มตัวอย่าง เพื่อเข้าลำดับของการได้รับวิธีการรักษา เพื่อลดปัญหาจาก sequence effect นอกจากนี้ อย่างน้อยที่สุดควรมีการออกแบบให้มีการลดผลจาก เนื่องจาก period effects ซึ่งเป็นผลจากการที่ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงตามธรรมชาติในเวลาต่างกัน เช่น การที่ผู้ป่วยอายุมากขึ้น การสูบบุหรี่มีพิษ และเทคนิคเพิ่มขึ้นของการวัดผลการรักษา หรือผลของการรักษาที่แตกต่างกันในช่วงเวลาต่างกัน เช่น การรักษาที่ให้ผลต่างกัน เมื่อสิ่งแวดล้อมเปลี่ยนไป เช่น อุณหภูมิ ส่วนผลสืบเนื่องจากยาเดิม (carry over effect) นั้นจะกล่าวถึงอย่างละเอียดในส่วนต่อไป เนื่องจากเป็นผลกระทบที่มีความสำคัญมากในรูปแบบการศึกษาแบบไขว้กัน (Senn, 2002)

5. ความยากในการวิเคราะห์ผล เนื่องจากการวิเคราะห์ทางสถิติของการศึกษารูปแบบนี้ ต้องคำนึงถึงผลกระทบทั้งสามชนิดที่กล่าวมาข้างต้นที่แผ่รวมมากกับการรักษาการวิเคราะห์หาผลของความแตกต่าง

ของวิธีการรักษาค่อนข้างจะซับซ้อนและอาจจะมีข้อโต้แย้งที่หาข้อสรุปไม่ได้ในการวิเคราะห์ข้อมูลของการศึกษาในลักษณะนี้ (controversial of data analysis) (Senn, 2002)

**ลักษณะการศึกษาทดลองแบบไขว้กัน  
(OVERVIEW OF CROSS-OVER DESIGNS)**

ลักษณะของการทดลองแบบไขว้กันมีในหลายลักษณะ แต่ละลักษณะมีจุดแข็ง และจุดอ่อนแตกต่างกันไป เพื่อให้ง่ายต่อความเข้าใจ จึงมีการเรียกวิธีการศึกษาตามจำนวนของลำดับวิธีการรักษา และจำนวนช่วงเวลาที่ได้รับ เช่น การศึกษาแบบ 2 ลำดับ 2 เวลา 2 วิธีการรักษาแบบไขว้กัน โดยปกติมักจะใช้อักษร A และ B ฯลฯ แทนวิธีการรักษา ลำดับการให้การรักษา เช่น AB หมายความว่า ผู้ป่วยได้รับยา A ก่อนในช่วงเวลาแรก หลังจากนั้น ได้รับยา B ในช่วงเวลาที่สอง นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาบางรูปแบบที่ให้อาการรักษานิดเดียวกัน ในระยะเวลาต่างกัน เช่น รูปแบบการศึกษาของ Balaam ซึ่งมีลำดับการศึกษาดังนี้ AB, BA, AA และ BB สามารถแบ่งชนิดของการศึกษาทดลองแบบไขว้กันง่ายๆ ได้โดยการแบ่ง ตามการได้รับการสุ่มหรือไม่ได้รับการสุ่มลำดับของการได้รับวิธีการรักษา ดังนี้

**การทดลองแบบไขว้กันแบบมีการสุ่มกลุ่มตัวอย่างด้วยลำดับของวิธีการรักษา (Randomized cross-over trials) (Pocock, 1983)**

การสุ่มลำดับของวิธีการรักษามีความสำคัญต่อการลดอคติของการศึกษาและทำให้การแปลผลของการศึกษาเป็นไปได้อย่างถูกต้องมากยิ่งขึ้น โดยเฉพาะการสุ่มจะสามารถลดปัญหาผลกระทบจากลำดับการให้การรักษา (sequence effect) หรือลดปัญหาที่อาจเกิดขึ้นได้จากอคติของ ผู้จัดกลุ่มตัวอย่างเข้าลำดับของการได้รับยา

การศึกษาแบบไขว้กันที่นิยมใช้กันมาก คือ การการศึกษาทดลองแบบสองระยะไขว้กันด้วยสองวิธีการรักษา หรือที่รู้จักกันว่า 2x2 cross-over design ตัวอย่างการศึกษา ได้แก่ การศึกษาผลของยาใหม่กับยามาตรฐานในการศึกษานี้ เนื่องจากผู้ศึกษาต้องการให้แน่ใจว่าผู้ป่วยมีอาการคงที่มากเพียงพอ ดังนั้น จึงมีช่วงการทดสอบก่อนทำการการศึกษา (run-in period) เพื่อการติดตามผลของอาการที่เกี่ยวข้อง

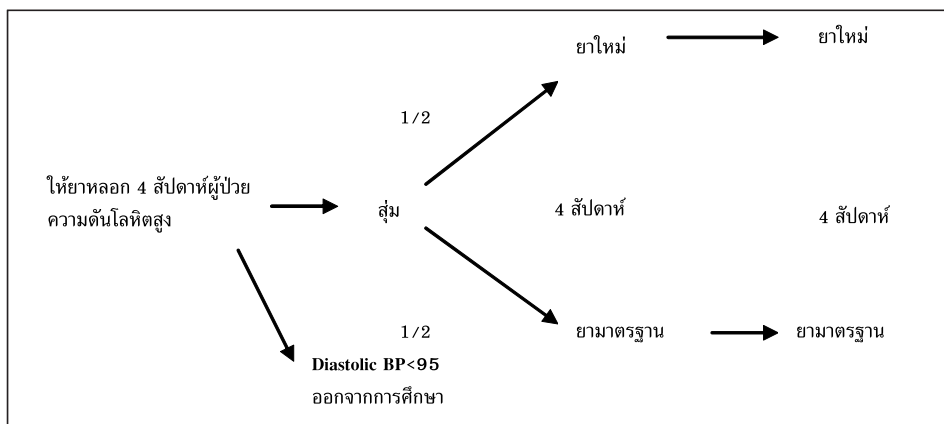
เบื้องต้นก่อนสุ่มกลุ่มตัวอย่าง เช่น การทดลองการใช้ยาเพื่อลดความดันโลหิต ดังรูปที่ 1

ในการศึกษานี้ เริ่มแรกผู้ป่วยจะได้รับยาหลอกเป็นเวลาสี่สัปดาห์ โดยผู้ป่วยไม่ทราบว่าเป็นยาหลอก หลังจากนั้นเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่ยังคงมีความดันโลหิตสูงหรือมีความดัน diastolic มากกว่าหรือเท่ากับ 95 มิลลิเมตรปรอท ไว้เป็นกลุ่มที่ใช้สำหรับการศึกษาทดลองนี้ การทำตามแนวทางนี้จะสามารถคัดผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตที่สูงชั่วคราวออก และเจาะจงเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่จะได้รับประโยชน์จริงๆ จากผลการรักษาและการเปรียบเทียบการรักษาก็จะมีความน่าเชื่อถือมากกว่า (Pocock, 1983)

**การทดลองแบบไขว้กันแบบไม่มีการสุ่มกลุ่มตัวอย่างด้วยลำดับของวิธีการรักษา (Non-randomized cross-over trials)**

ในการทดลองแบบไขว้ในบางสถานการณ์ไม่สามารถที่จะสุ่มลำดับของวิธีการรักษาได้ เนื่องจาก เหตุผลบางประการ เช่น เหตุผลทางด้านข้อบ่งชี้ของการเลือกวิธีการรักษาของผู้ป่วย โดยอาจเรียกวิธีการแบ่งกลุ่มตามเงื่อนไขนี้ว่า tailored approach เหตุผลทางจริยธรรมหรือเหตุผลอื่น ๆ ซึ่งหากไม่สามารถทำการสุ่มกลุ่มตัวอย่างด้วยลำดับของวิธีการรักษาได้จะทำให้การเปรียบเทียบผลของวิธีการรักษาอาจไม่สามารถแปลผลหรือสรุปผลได้อย่างชัดเจน เนื่องจากการผลการศึกษาที่อาจถูกบิดเบือนด้วยผลกระทบต่างๆ ที่ได้กล่าวมาแล้ว คือ sequence effect, period effect และ carry over effect ตัวอย่างการศึกษาในรูปแบบนี้เช่น

ตัวอย่างเช่น ในปี ค.ศ. 1976 Ezdinli และคณะ ได้ศึกษาทดลองผลการใช้ยามะเร็ง ในผู้ป่วย lymphocytic lymphoma ที่ให้การรักษาด้วย cytoxan-prednisolone หรือ BCNU-prednisolone ผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนมะเร็งลดลงไม่เพียงพอจากการรักษาแบบที่หนึ่ง จะได้รับการไขว้การรักษาด้วยวิธีการรักษาที่สอง โดยไม่มีการสุ่ม sequence การรักษา ทั้งนี้ เลือกการศึกษาแบบนี้ด้วยความหวังว่าผู้ป่วยจะมีโอกาสตอบสนองการรักษาด้วยการรักษาที่ชนิดสอง การวิเคราะห์ผลโดยเปรียบเทียบภายในกลุ่มตัวอย่าง อาจสรุปได้ไม่ชัดเจนดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น (Pocock, 1983)



รูปที่ 1 การศึกษาทดลองแบบไขว้กันชนิดที่มี run-in period

## ผลสืบเนื่องจากการรักษาก่อนหน้า (CARRY OVER EFFECT OR RESIDUAL EFFECT)

ในการทดลองแบบไขว้ผู้ศึกษามักจะวัดการตอบสนองการรักษาในระยะสั้น ในระหว่างและหลัง จากได้รับการรักษา ดังนั้น ถ้าผลสืบเนื่องจากยาเดิมยาวพอที่จะมีผลไปยังการรักษาที่สองเป็นสิ่งที่ไม่พึงประสงค์ (carry over effect) ซึ่งหากมี carry over effect เกิดขึ้นจะทำให้กระทบต่อผลจากการรักษา มีผู้ให้นิยามของ carry over effect เช่น เป็นผลจากการรักษาในระยะเวลาก่อนหน้า ซึ่งส่งผลต่อการตอบสนองของการรักษาปัจจุบันหรือกล่าวอีกนัยหนึ่งว่า หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา A ระหว่างช่วงเวลาแรกและการรักษาด้วยยา B ในช่วงที่สอง หากเกิด carry over effect จากยา A ผลที่วัดได้ในระยะที่สอง หรือจากยา B จะเกิดจากผลรวมจากการได้รับยา B และ/หรือ ยา A ซึ่งผลของ carry over effect จะทำให้เกิดอคติในทางสถิติ (Chinchilli & Lengerich, 2007)

Senn (2002) ได้ให้นิยามของ carry over effect ไว้ว่า เป็นผลที่ยังคงอยู่ไม่ว่าจะเป็นทางกายภาพ หรือผลของการรักษาในระยะก่อนหน้าต่อการรักษาในระยะต่อมา Carry over effect อาจเป็นที่รู้จักในอีกนัยหนึ่ง คือ ปฏิกริยาระหว่างการรักษาและช่วงเวลา (period by treatment interaction) ที่เกิดขึ้นเมื่อผลของการรักษาไม่ได้คงที่ เมื่อเวลาเปลี่ยนไปเมื่อเกิดเหตุการณ์ลักษณะนี้ นอกจากจะทำให้ผลและสรุปผลการรักษายากแล้วยังทำให้ยากแก่การตรวจสอบด้วยในความเป็นจริงในการศึกษาแบบไขว้กันสองเวลาหาก carry over effect ของยาทั้งสองชนิดไม่แตกต่างกัน พบว่า ไม่มีผลต่อการศึกษาคือ ความแตกต่างของการรักษาทั้งสองวิธี แต่หากระดับของ carry over effect มีความแตกต่างกันจะทำให้มีผลกระทบต่อผลการศึกษาคือ ความแตกต่างของการรักษา ตัวอย่างเช่น ในการศึกษาการให้ความรู้ พบว่า การทดลองแบบ A ให้ผลการเรียนรู้มากกว่าแบบ B หรือ การให้ยา A และยาหลอก B ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับลำดับของยา A ก่อนยา B พบว่าอาจเกิด carry over effect จากการทดลอง A ทำให้ผลที่วัดได้จากการให้การทดลอง B บิดเบือนไปได้ (Chinchilli & Lengerich, 2007)

### วิธีการแก้ไขปัญหาคarry over effect

1. หากผู้ศึกษาคาดว่า จะเกิด carry over effect ผู้ศึกษาต้องคำนึงถึงการนำระยะพัก (wash-out period) หลังจากการให้การรักษาที่หนึ่งซึ่งเป็นช่วงที่ไม่ให้การรักษาใดๆ หรือให้ยาหลอกกับผู้ป่วย ซึ่งระยะพักต้องมีระยะที่เหมาะสม หรือยาวเพียงพอที่จะลดหรือกำจัด carry over effect ได้

มีผู้ให้คำนิยามของระยะพักไว้ดังนี้ เป็นระยะเวลาที่อยู่ระหว่างการให้การรักษาสองวิธี โดยแทนที่จะหยุดการรักษาที่หนึ่งแล้วให้วิธีรักษาชนิดที่สองมีการให้ระยะพักจากช่วงเวลาหนึ่ง เพื่อให้ยาที่หนึ่งในระยะที่หนึ่งได้ถูกกำจัดจากรบบร่างกายของผู้ป่วยก่อน (Chinchilli & Lengerich, 2007)

Senn (2002) ให้ความหมายของระยะพักว่า เป็นระยะเวลาในการทดลองที่เชื่อว่าทำให้ผลของการทดลองที่ให้ออกหน้าหายไป (disappear) โดยหากไม่มีการให้การรักษาชนิดใดเลยในระยะพัก

จะเรียกระยะพักนี้เป็นแบบ passive แต่ถ้ามีการให้การรักษา ด้วยวิธีการใดก็ตาม จะเรียกระยะพักนี้เป็นแบบ active

เหตุผลที่ต้องจัดให้มีระยะพักเพื่อที่จะไม่ให้มีผลรบกวนการวัดผลของการรักษาที่ให้ในระยะต่อไป ในบางการศึกษาการให้การรักษาในวิธีที่หนึ่ง อาจมี ผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลง ในผู้ป่วยทำให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาในระยะต่อไป เช่น การให้ยาบางชนิดอาจมีผลทำให้เกิดการทำลาย การทำงานของตับอย่างถาวร ดังนั้น การแปรสภาพของยาในตับจะเปลี่ยนแปลงไปทำให้การตอบสนองของผู้ป่วยเปลี่ยนไป เมื่อได้รับยาชนิดต่อไป (Senn, 2002)

### การกำหนดระยะพัก

ในการทดลองที่เกี่ยวข้องกับยา ระยะพักที่มักจะใช้ในการกำหนดได้แก่ จำนวนเท่าของครึ่งชีวิตของยาที่ใช้ในประชากรที่ศึกษาตัวอย่าง เช่น ผู้ศึกษาอาจกำหนดระยะพักที่ทำเท่าหรือมากกว่าครึ่งชีวิตของความเข้มข้นของระดับยาในเลือด (Chinchilli & Lengerich, 2007)

2. ในการแก้ไขปัญหาคarry over effect นอกจากการมีระยะพักที่ยาวเพียงพอแล้ว รูปแบบของการศึกษาที่เหมาะสมจะช่วยแก้ไขปัญหานี้ได้ ทั้งนี้รูปแบบของการศึกษาที่สามารถแก้ไขปัญหาคarry over effect ได้คือรูปแบบสมดุลแบบแข็งแรง (Strongly Balanced designs) ซึ่งจะกล่าวรายละเอียดของรูปแบบการศึกษานี้ในส่วนตัวต่อไป โดยควรมีการวางแผนในประเด็นที่กล่าวมาแล้วดีกว่าการใช้การแก้ไขปัญหในภายหลังด้วยวิธีการทางสถิติ เนื่องจากเมื่อทำการวิเคราะห์ทางสถิติแล้ว พบว่า ผลของ carry over effect มีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้วิจัยจำเป็นต้องใช้ผลของการวัดที่ได้จากวิธีการรักษาจากระยะแรก (period 1) เท่านั้น มาใช้ในการคำนวณ ซึ่งนั่นหมายความว่า ต้องทิ้งข้อมูลที่เก็บมาไปครึ่งหนึ่ง และในกรณีการศึกษาใดที่ทำการศึกษาเบื้องต้น (preliminary test) แม้ว่าจากการวิเคราะห์ผลทางสถิติจะไม่พบ นัยสำคัญของ carry over effect ผู้วิจัยยังต้องทำการวิเคราะห์ผลแบบสองขั้นตอน (2-stage analysis) ซึ่งมีโอกาสเพิ่มความผิดพลาดในการวิเคราะห์ผลแบบชนิดที่ 1 (type I error) ดังนั้น การออกแบบการศึกษาที่ตัดปัญหานี้หรือการวางแผนระยะพักที่เหมาะสมจึงเป็นข้อแนะนำในอันดับแรก (Chinchilli & Lengerich, 2007)

### ชนิดของ Carry over effect

Carry over effect สามารถแบ่งได้ตามลำดับการให้ treatment คือ First-order and higher-order carry over effect โดยที่ first-order carry over effect จะคำนึงถึงผลของวิธีการรักษาก่อนหน้าในหนึ่งระยะเวลาเท่านั้น higher-order carry over effect เป็นผลสืบเนื่องจากการรักษามากกว่าหนึ่งระยะเวลา

1. ถ้าหากว่า first-order carry over effect ไม่ถูกสนใจหรือถูกละเลยแล้ว higher-order carry over effect จะถูกละเลยไปด้วย

2. รูปแบบการศึกษาที่ออกแบบมาเพื่อลดปัญหาผลรบกวนระหว่าง higher-order carry over effect กับ ผลของการรักษา (treatment effect) ในทางปฏิบัติเป็นไปได้ยาก ดังนั้น จึงสรุปว่า higher-order carry over effect จะถูกละเลยไป

ในความเป็นจริงแล้ว ระยะเวลาของ washout periods ที่อยู่

ระหว่างวิธีการรักษาจะเป็นปัจจัยกำหนดว่า ควรจะคำนึงถึง higher-order carry over effect หรือไม่ อย่างไรก็ตาม เนื้อหาของการออกแบบการศึกษาแบบไขว้จะเน้นในเรื่อง first-order carry effect (Senn, 2002)

**การออกแบบการศึกษาทดลองแบบไขว้กัน (DESIGNS FOR CROSS-OVER TRIALS)**

การทดลองแบบไขว้กันอาจมีผลกระทบจาก sequence effect, period effect และ carry over effect การออกแบบการศึกษาสามารถแก้ไขปัญหามาจากผลกระทบดังกล่าวได้ โดยการออกแบบการทดลองแบบไขว้กันควรคำนึงถึง (Senn, 2002)

ความเป็นรูปแบบเดียวกัน (uniformity) แบ่งออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่

1. ความเป็นรูปแบบเดียวกันของลำดับการให้วิธีการรักษา (uniformity within sequences) หากวิธีการรักษาแต่ละชนิดมีจำนวนเท่ากันในแต่ละลำดับปัญหา จาก sequence effect จะหมดไป เช่น รูปแบบการศึกษาแบบไขว้ที่นิยมมาก ได้แก่ การศึกษาที่มีลำดับ ABIBA (รูปแบบที่ 1) และแบบลาตินสแควร์ (รูปแบบที่ 2) นั้น จะเห็นได้ว่ามี uniformity within sequence เนื่องจากมี A และ B จำนวนเท่ากันในทั้งสองลำดับ

2. ความเป็นรูปแบบเดียวกันของช่วงเวลา (uniformity within periods) หากพบวิธีการรักษาแต่ละชนิดมีจำนวนเท่ากันในแต่ละช่วงเวลาของการศึกษา ปัญหาจากผลของช่วงเวลา (period effect) จะหมดไป เช่น รูปแบบการศึกษาแบบไขว้กันแบบ ABIBA จะเห็นได้ว่ามี uniformity within period เนื่องจากมี A และ B จำนวนเท่ากันในทุกสองระยะเวลา (ดังตารางที่ 1) และแบบลาตินสแควร์ (ดังตารางที่ 2)

หากรูปแบบการศึกษาแบบใดมี uniformity ทั้งสองแบบจะถือว่าเป็นการศึกษาที่มีความเป็น Uniform ซึ่งหมายความว่า จะไม่พบปัญหาจากผลจากลำดับ (sequence) และเวลา (period)

รูปแบบสมดุล (Balanced design) หมายถึง รูปแบบของการทดลองแบบไขว้ที่ในทุกลำดับ (sequence) แต่ละวิธีของการรักษา

จะตามด้วย วิธีการรักษาวิธีต่อไปเพียงครั้งเดียวจนครบทุกคู่ เช่น รูปแบบการศึกษาแบบไขว้กันแบบ ABIBA จะเห็นได้ว่ามีความสมดุลเนื่องจากในลำดับที่ 1 (AB) ลำดับ A ถูกตามด้วย B เพียง 1 ครั้ง และในลำดับที่สอง (BA) B ถูกตามด้วย A เพียง 1 ครั้งเช่นกัน ตัวอย่าง และแบบลาตินสแควร์ (ตารางที่ 2) มีความสมดุลด้วยเช่นกัน อย่างไรก็ตาม การมีรูปแบบสมดุลยังไม่สามารถตัดปัญหา carry over effect ได้

รูปแบบสมดุลแบบแข็งแรง (Strongly Balanced designs) หมายถึง รูปแบบของการทดลองแบบไขว้ที่สมดุลและมีเงื่อนไขเพิ่มขึ้นมา คือ ในแต่ละลำดับ (sequence) ต้องมีการซ้ำของวิธีการรักษา กับตัวมันเองอย่างน้อย 1 ครั้ง ซึ่งจำนวนครั้งของการซ้ำต้องเท่ากันในทุกลำดับ เช่น ตารางที่ 3 มีความสมดุลโดยในระยะเวลาที่ 5 เป็นคู่ซ้ำตัวมันเองจากระยะเวลาที่ 4 ทั้งนี้ พบว่า หากรูปแบบการศึกษาได้ที่เป็น strongly balanced design จะตัดปัญหา carry over effect ได้

จากตารางที่ 4 จะเห็นได้ว่า รูปแบบการศึกษาแต่ละรูปแบบมีจุดอ่อน และจุดแข็งแตกต่างกัน ทั้งนี้ รูปแบบที่มีจุดแข็งส่วนใหญ่ อาจจะถูกใช้ในการทำการรักษา รูปแบบการศึกษาที่ง่ายเป็นที่นิยมใช้ ซึ่งมีข้อดี คือ มีความเป็น uniformity และสมดุล (balanced) ได้แก่ การศึกษาแบบ ABIBA แต่ยังไม่ใช้รูปแบบที่ strongly balanced ซึ่งไม่สามารถกำจัด carry over effect ได้

ทั้งนี้ ในการสรุปว่าการ ออกแบบที่มี uniformity สามารถกำจัด sequence effect และ period effect ได้ และ strongly balanced design สามารถกำจัด carry over effect ได้ นั้น ได้รับการพิสูจน์ในการคำนวณทางสถิติ โดยในการคำนวณความแตกต่างของผลการรักษา จะได้จากผลต่าง ของค่าเฉลี่ยในแต่ละวิธี (ค่าเฉลี่ยของการรักษาวิธี A- ค่าเฉลี่ยของการรักษาด้วยวิธี B) ค่าเฉลี่ยของแต่ละวิธีจะได้ จากค่าเฉลี่ยของผลรวมของ effect ทุกชนิดในแต่ละ sequence เมื่อนำมาคำนวณความแตกต่างของผลการรักษาในรูปแบบการศึกษาแบบ strongly balanced design แล้วพบว่า carry over effect จะหักล้างกันไปจนหมดทำให้ carry over effect ไม่รบกวนการสรุปผลของความแตกต่างของการรักษา (Chinchilli & Lengerich, 2007) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 1 การศึกษาทดลองแบบไขว้กัน แบบ 2 treatments 2 periods (ABIBA)

รูปแบบที่ 1	ระยะเวลาที่ 1	ระยะเวลาที่ 2
ลำดับ AB	A	B
ลำดับ BA	B	A

ตารางที่ 2 การศึกษาทดลองแบบไขว้กัน แบบลาตินสแควร์ 4 treatments 4 periods (ABCDIBDACIDBDCBA)

รูปแบบที่ 2	ระยะเวลาที่ 1	ระยะเวลาที่ 2	ระยะเวลาที่ 3	ระยะเวลาที่ 4
ลำดับ ABCD	A	B	C	D
ลำดับ BDAC	B	D	A	C
ลำดับ CADB	C	A	D	B
ลำดับ DCBA	D	C	B	A

ตารางที่ 3 รูปแบบการศึกษาทดลองแบบไขว้กัน แบบ balanced design (ABCDIBDACICADBIDCBA)

รูปแบบที่ 3	ระยะเวลาที่ 1	ระยะเวลาที่ 2	ระยะเวลาที่ 3	ระยะเวลาที่ 4	ระยะเวลาที่ 5
ลำดับ ABCDD	A	B	C	D	D
ลำดับ BDACC	B	D	A	C	C
ลำดับ CADBB	C	A	D	B	B
ลำดับ DCBAA	D	C	B	A	A

ตารางที่ 4 รูปแบบที่เป็นทั้ง uniformity และ strongly balanced design (ABBA|ABBA|AABB|BBAA)

รูปแบบที่ 4	ระยะเวลาที่ 1	ระยะเวลาที่ 2	ระยะเวลาที่ 3	ระยะเวลาที่ 4
ลำดับ ABBA	A	B	B	A
ลำดับ BAAB	B	A	A	B
ลำดับ AABB	A	A	B	B
ลำดับ BBAA	B	B	A	A

ตารางที่ 5 ลักษณะต่างๆ ของการศึกษารูปแบบการศึกษาแบบไขว้กันแบบต่างๆ

Uniform within sequences	Uniform within periods	Balanced	Strongly balanced	รูปแบบการศึกษา
ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	AABIABB, ABCCIBCAA
มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	ABBIBAB, ABCICBA
ไม่มี	มี	ไม่มี	ไม่มี	ABCCIBCAA CABB
ไม่มี	ไม่มี	มี	ไม่มี	ABAA BAAB
ไม่มี	ไม่มี	มี	มี	AABB BAABB
มี	มี	ไม่มี	ไม่มี	ABC BCA CAB
ไม่มี	ไม่มี	มี	ไม่มี	AABA ABAA
ไม่มี	มี	มี	ไม่มี	ABA BAB
มี	ไม่มี	มี	มี	AABBA ABBAA
ไม่มี	มี	มี	มี	ABB BAA, AB BA AA IBB
มี	มี	มี	ไม่มี	AB BA
มี	มี	มี	มี	ABBA BAAB AABB BBAA

รูปแบบการศึกษาทดลองแบบไขว้กันลักษณะพิเศษอื่น ๆ (SOME SPECIAL CROSS-OVER DESIGNS)

จากการรักษาที่ให้

Matched cross-over trial หรือ paired cross-over design

Paired data study (Pocock, 1983)

เป็นรูปแบบการศึกษาที่กลุ่มตัวอย่างได้รับลำดับของการรักษาเหมือนกันตลอดการศึกษา เช่นจาก A ไป B ซึ่งการศึกษารูปแบบนี้สามารถทำให้เกิดอคติในการเปรียบเทียบการให้การรักษา ทั้งนี้ อาจเกิดปัญหาของการแปลผล เช่น การศึกษาของ Christiansen ในปี ค.ศ. 1974 ซึ่งทำการศึกษารักษาโรคลมชัก ด้วยการให้วิตามินดี โดยผู้ป่วยจะได้รับยาหลอกเป็นอันดับแรกในระยะเวลา 28 วัน ตามด้วยวิตามินดีแบบขนาดต่ำและสูงเป็นเวลาอย่างละ 28 วัน ตามลำดับ ผลการศึกษา พบว่า ความถี่ของการเกิดลมชักในผู้ป่วยส่วนใหญ่ในขณะที่ได้รับวิตามินดีต่ำกว่า เมื่อเทียบกับขณะที่ได้รับยาหลอก อย่างไรก็ตาม ไม่สามารถกล่าวอ้างว่า ผลที่ได้เกิดจากวิตามินดี ในการทำให้อาการผู้ป่วยดีขึ้น เนื่องจากอาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้เองในระหะกเดือนของการศึกษา ดังนั้น เป็นไปได้ว่า แนวโน้มที่อาการผู้ป่วยดีขึ้นในระหว่างที่ทำการศึกษาไม่ได้เกิดจากผล

ในการศึกษาแบบไขว้ยังมีลักษณะรูปแบบที่ผู้ศึกษาต้องการศึกษาผลของปัจจัยบางอย่างที่ผลการศึกษาอาจถูกรบกวนจากตัวแปรกวน ดังนั้น การจับคู่ตัวแปรกวนที่มีความสำคัญก่อนการสุ่มตัวอย่างเข้าลำดับของการศึกษา จึงเป็นทางเลือกหนึ่งโดยหลักการแล้ว กลุ่มตัวอย่างต้องถูกจับคู่ (matched) กัน ด้วยตัวแปรกวนที่ต้องการควบคุม เพื่อลดโอกาสที่ผลจากการศึกษาจะถูกบดบังด้วยตัวแปรกวน และกลุ่มตัวอย่างของการศึกษาเป็นกลุ่มควบคุมของตัวเอง โดยการได้รับการรักษาอย่างน้อยสองวิธี การศึกษาในลักษณะนี้ยังน้อย

ตัวอย่างหนึ่ง ได้แก่ ตัวอย่างการศึกษารักษาโรคหอบหืดด้วยยา Glucocorticoid ในการศึกษา Smoking Modulates Outcomes of Glucocorticoid (SMOG) Therapy in Asthma Study การศึกษานี้ต้องการศึกษาความแตกต่างของยา corticosteroid และ Leukotriene receptor antagonist ในกลุ่มผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ และไม่สูบบุหรี่ การศึกษานี้ ผู้ศึกษาเลือกรูปแบบการศึกษาเป็นแบบไขว้กัน โดยทำการจับคู่ผู้ป่วย

ที่สูบบุหรี่ และไม่สูบบุหรี่ด้วยตัวแปรเพศ และ การทำงานของปอดที่ baseline และสถานที่ทำการรักษา หลังจากนั้นทำการสุ่มให้เข้าลำดับเดียวกัน (Simon & Chinchilli, 2007)

#### Factorial design for cross-over trials (Senn, 2002)

การศึกษาแบบไขว้กันลักษณะนี้ ใช้เมื่อมีระดับหรือชนิดของการรักษา มากกว่าหนึ่งชนิด เช่น เมื่อต้องการทดสอบขนาดของยา (doses of treatments) ที่ต่างกันในแต่ละรูปแบบ (formulations) ตัวอย่างเช่น การศึกษาที่ต้องการศึกษาความแตกต่างของยา formeterol aerosol สองขนาดในสองรูปแบบ ผู้วิจัยทำการศึกษา โดยการแบ่งผู้ป่วย และสุ่มในรูปแบบของลาตินสแควร์ ทั้งนี้ ผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับการทดลองด้วยยา 4 รูปแบบ ในเวลาแตกต่างกัน 4 เวลา

#### Incomplete block designs (Senn, 2002)

ในการศึกษาบางรูปแบบ ผู้ศึกษามีข้อจำกัดในการให้การรักษากับผู้ป่วยที่เข้ามาในการศึกษา นั่นคือ ไม่สามารถให้วิธีการรักษาได้ครบทุกรูปแบบได้ ตัวอย่างเช่น ในการศึกษาวิธีการรักษาสามวิธีสองเวลา ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยาเพียงสองชนิด กรณีการศึกษาแบบนี้ มักเกิดกับการศึกษาที่ระยะเวลาทำการศึกษาเป็นอุปสรรคต่อการหยุดทดลองคืนของผู้ป่วยหากต้องเข้ารับการรักษาจนครบทุกวิธี ดังนั้น รูปแบบการศึกษาแบบ incomplete block design จึงถูกเลือกมาใช้ ในกรณีนี้ ตัวอย่างการศึกษา เช่น การศึกษายา formeterol สองขนาด และยาหลอก เนื่องจากสามารถวัดผลการศึกษาจากผู้ป่วยได้เพียง 2 ครั้ง ดังนั้น จึงต้องวางแผนการลำดับ (sequence) ให้เป็นแบบ incomplete block design แบบ 6 sequences คือ AB, BA, CA, AC, CB และ BC เมื่อให้ A คือ formeterol 12 ไมโครกรัม B คือ ยาหลอก และ C คือ formeterol 24 ไมโครกรัม ข้อเสียของการศึกษาลักษณะนี้ คือ มีความซับซ้อนในการวิเคราะห์ผล

#### การศึกษาในตัวอย่าง 1 คน (n of one trial) (Senn, 2002)

รูปแบบการศึกษานี้ ได้รับความสนใจมากขึ้นในปัจจุบัน ในปี ค.ศ. 1990 Guyatt ทำการศึกษาผู้ป่วยหนึ่งราย โดยการให้ยา amitriptyline เพื่อรักษาโรค fibrositis ผู้ป่วยรายนี้มีอาการของโรคมาแล้ว 5 ปี การศึกษาทำโดยการให้ยา amitriptyline 10 มิลลิกรัม และยาหลอก โดยระยะของการให้ยาแต่ละชนิด คือ 4 สัปดาห์ ผู้ศึกษา จะทำการสุ่มการให้ยา และยาหลอกในแต่ละช่วงของการศึกษา ดังนั้น ในหนึ่งช่วงการศึกษาผู้ป่วยจะได้รับยา หรือยาหลอกอย่างละสี่สัปดาห์ ข้อดีของการศึกษาลักษณะนี้ คือ จะได้ผลการศึกษาที่แสดงลักษณะทั่วไปที่เกี่ยวกับการรักษา และในการศึกษาลักษณะแบบนี้จะสามารถบอกรายละเอียดที่เฉพาะในผู้ป่วยรายนั้นได้

#### การศึกษาชีวสมมูล (Bioequivalence trials)

การศึกษาแบบไขว้กันเป็นรูปแบบการศึกษานิยมใช้ในการศึกษาเรื่อง เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และเภสัชพลศาสตร์

(pharmacodynamics) ในอาสาสมัครสุขภาพดีในการทดลองยาช่วงแรกๆ และการศึกษาชีวสมมูล (bioequivalence trials) โดยในการศึกษาแบบหลังเป็นการศึกษาที่ไม่ได้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการรักษาที่หายขาดของยา แต่เพื่อทดสอบผลของระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดจากการให้ยาทดสอบเทียบกับยาอ้างอิง โดยยาที่ทดสอบมักจะเป็นยาในรูปแบบใหม่ หรือยาสามัญเพื่อเปรียบเทียบกับยาดั้งเดิม ผลลัพธ์ของการศึกษาที่สนใจจากผู้ทำการศึกษา คือ การเปรียบเทียบระดับยาในกระแสเลือด เช่น พื้นที่ใต้กราฟ (AUC) และระดับยาสูงสุด (Cmax) โดยที่ไม่ต้องการทดสอบประสิทธิภาพทางคลินิก หรือความปลอดภัยจากการใช้ยา (Chinchilli & Lengerich, 2007)

### บทสรุป

การศึกษาดูผลแบบไขว้กัน (cross-over design study) เป็นการศึกษาที่มีลักษณะสำคัญ คือ เป็นการศึกษาในผู้ป่วยหรือกลุ่มตัวอย่างเดียวกัน (same experimental unit) ผู้ป่วยหรือกลุ่มตัวอย่าง ต้องได้รับวิธีการทดลอง (treatment) มากกว่าหนึ่งวิธีในเวลา (period) ที่แตกต่างกัน และมีการเปรียบเทียบผลของวิธีการรักษา หรือสิ่งทดลองภายในกลุ่มผู้ป่วย (within-patient comparisons) ข้อดีของการศึกษาดูผลแบบไขว้กัน หากเทียบกับการศึกษาดูผลแบบคู่ขนาน คือ การใช้จำนวนตัวอย่างน้อยกว่า เพื่อให้มีความแม่นยำและอำนาจเท่ากันเมื่อทดสอบทางสถิติ และประหยัดกว่า แต่ข้อจำกัดของการศึกษาแบบนี้ คือ เหมาะสมกับโรคเรื้อรังที่มีสภาวะโรคที่คงที่เพียงพอและอาจมีข้อเสีย คือ ปัญหาจากผลของการหายไปของกลุ่มตัวอย่าง ก่อนที่จะสิ้นสุดการศึกษา (drop outs) ผลของลำดับการให้การรักษ (sequence effects) ผลของระยะเวลา (period effects) ผลสืบเนื่องจากการรักษาก่อนหน้า (carry over effects) การป้องกันสามารถทำได้โดยการสุ่มลำดับการให้วิธีการรักษา (sequence randomization) การมีระยะพักระหว่างวิธีการรักษาที่เหมาะสม (washout period) หรือการใช้สถิติ แต่การป้องกันที่ดีกว่า คือ การออกแบบวิจัยที่ให้มีความเป็นรูปแบบเดียวกัน (uniformity within sequence and period design) เพื่อป้องกันปัญหาจากลำดับการให้การรักษ และผลจากระยะเวลา รูปแบบการวิจัยชนิดที่มีความสมดุลแบบแข็งแรง (strongly balanced design) จะสามารถป้องกันปัญหาของผลสืบเนื่องจากการรักษาก่อนหน้าได้

### เอกสารอ้างอิง

อรรวรรณ แซ่ตัน และ พงษ์เดช สารการ. (2549). Analysis of 2x2 crossover design with continuous data. *Data Management and Biostatistics Network Journal*, 2, 27-35.

Chang, Y. F. (2007). Case crossover design. Retrieved January 4, 2008, from <http://www.pitt.edu/~7Esuper1/lecture/lec0821/index.htm>

Chinchilli, V. M., & Lengerich, R. (2007). Design and analysis of clinical trials. lesson 15: Crossover designs. Retrieved January 4, 2008, from [http://www.stat.psu.edu/~jglenn/stat509/15\\_cross/14\\_cross\\_summary.htm](http://www.stat.psu.edu/~jglenn/stat509/15_cross/14_cross_summary.htm)

Pocock, S. J. (1983). *Clinical trials: A practical approach*. Chichester, UK: John Wiley.

Senn, S. (2002). *Cross-over trials in clinical research* (2<sup>nd</sup> ed.). New York: John Wiley.

Simon, L. J., & Chinchilli, V. M. (2007). A matched crossover design for clinical trials. *Contemporary Clinical Trials*, 28, 638-646.