

برآورد اثرات درمانی در مطالعات کارآزمایی بالینی متقاطع در حضور عدم تمکین بیماران

علیرضا سلطانیان^۱، سقراط فقیه زاده^۲، عباس گرامی^۳، داریوش مهدی برزی^۴، جینگ چنگ^۵

^۱ دکتری آمار زیستی، گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

^۲ استاد گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

^۳ دانشیار گروه آمار ریاضی، دانشکده علوم کامپیوتر آمار و ریاضی، دانشگاه تهران

^۴ استادیار گروه ارتوپدی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد

^۵ دانشیار گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشگاه فلوریدای آمریکا

نویسنده رابط: سقراط فقیه زاده، نشانی: تهران، پل گیشا، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، گروه آمار زیستی. تلفن: ۸۲۸۴۵۲۴-۰۲۱، نمابر: ۸۲۸۸۶۰۵۵-۰۲۱،

پست الکترونیک: s.faghizadeh@modares.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۰۴/۲۱؛ پذیرش: ۱۳۸۸/۰۹/۲۸

مقدمه و اهداف: در کارآزمایی‌های بالینی برخی افراد نسبت به دریافت درمان خود تمکین نمی‌کنند. استراتژی معمول در تحلیل آزمایشات تصادفی، است که در صورت وجود عدم تمکین بیماران برآوردهای نامعتبری از اثرات درمانی ارائه می‌کند. در این مطالعه اثر درمان را در مقایسه با دارونما در حضور عدم تمکین بیماران تعدیل خواهیم نمود.

روش کار: در بررسی کارایی مدل آماری پیشنهاد شده در این مقاله، از داده‌های یک کارآزمایی بالینی متقاطع استفاده شده که در آن ۴۲ بیمار مبتلا به استوارتریت زانو شرکت داشته و اثر یک پماد ساختگی در مقایسه با مصرف دارونما مورد بررسی قرار گرفته است. برای تعدیل اثر عدم تمکین بیماران از متوسط نسبت تمکین بهره‌مند شده و با روش حداکثر درستیابی به برآورد پارامترها پرداخته شده است. **نتایج:** نتایج نشان داد که توزیع متغیرهای پایه‌ای مانند مدت زمان ابتلا به بیماری، شدت بیماری، سن، جنس و غیره در بین دو گروه درمانی اختلاف معنی‌داری ندارند ($P > 0.05$). خطای معیار برآورد شده برای تفاضل اثرات درمانی τ_D بر اساس مدل تعدیل یافته به مراتب کوچک‌تر از مدل استاندارد بود (به ترتیب برابر با ۰/۰۹ و ۰/۱۲). همچنین آماره نسبت درست‌نمایی بدست آمده بر پایه مدل تعدیل یافته نسبت به مدل استاندارد کوچک‌تر ($117/7$ در مقابل $120/1$) بود.

نتیجه‌گیری: بر پایه خطای معیار و آماره نسبت درست‌نمایی بدست آمده می‌توان گفت که مدل تعدیل یافته برآوردهای کاراتر و معتبرتری را نسبت به مدل استاندارد ارائه می‌کند.

واژگان کلیدی: کارآزمایی بالینی متقاطع، *Intention-to-treat*، عدم تمکین، برآورد حداکثر درست‌نمایی

مقدمه

کارآزمایی بالینی تصادفی شده (Randomized Clinical Trials) یک روش استاندارد و معتبر برای بررسی اثرات علیتی و درمانی یک دارو و یا سایر مداخلات پزشکی است (۱). در آزمایشات تصادفی شده لازم است که همه شرکت کنندگان، درمان تخصیص یافته را بطور کامل تا پایان مطالعه دریافت کنند (۲). ولی در عمل چنین اتفاقی رخ نخواهد داد و معمولاً در آزمایشات تصادفی شده با گروه‌های انسانی، عدم تمکین از سوی شرکت کنندگان رخ خواهد داد (۳-۵). شیوه استاندارد و متداول برای تحلیل آزمایشات

تصادفی کنترل دار، تحلیل *intention-to-treat* (ITT) است (۷-۲). تحلیل ITT وقتی عدم تمکین وجود داشته باشد ممکن است برآوردهای نامعتبری از اثرات علیتی (Causal effects) ارائه کند که در نهایت ممکن است منجر به کم شدن توان آزمون گردد (۱۴-۸).

از آنجا که در مطالعات کارآزمایی بالینی متقاطع تعداد بیماران مورد بررسی نسبت به سایر مطالعات کمتر است، لذا حذف اطلاعات بیمارانی که نسبت به درمان خود تمکین کامل ندارند،

داده‌های آزمایشات تصادفی شده در حضور عدم تمکین نداشت. رابینز یک سال بعد (۲۰) بخاطر محدودیت در انتخاب توزیع‌های پیشین پارامترها و رفع چنین مشکلاتی به معرفی چندین مدل با ساختار جدید پرداخت (the coarse structural nested models; non-nested continues-time structural nested models; marginal structural models). رابینز در مقاله خود شیوه جدیدی از G-estimation را برای برآورد پارامترها ارائه کرد که سال‌های بعد مبنای برآورد پارامتر در اکثر مطالعات کارآزمایی بالینی با وجود عدم تمکین بود. مدل‌های که تا قبل از سال ۱۹۹۹ توسط محققان پیشنهاد شده بودند تنها مبتنی بر فرض رخ دادن عدم تمکین از سوی شرکت کنندگان خواه در گروه درمانی (درمان جدید) و یا خواه در گروه دارونما (درمان استاندارد) بود. اما در سال ۱۹۹۹ فرانگاکیس و رابین (۶) مدلی را ارائه کردند که اثرات درمانی را در حضور عدم تمکین شرکت کنندگان و مقادیر گم شده در پیامدها برآورد می‌کرد. در مطالعه محققان فوق یکی از فرضیات اساسی دو حالتی بودن متغیر پیامد بود. تن هیو و همکاران (۳۰) روشی برای برآورد لگاریتم نسبت بخت حاشیه ای علیتی (Causal) در پیامدهای دو حالتی، تحت عدم تمکین نسبت به درمان در کارآزمایی تصادفی شده کنترل دار، ارائه کردند. روش پیشنهاد شده توسط تن هیو و همکارانش یک ایده حاشیه ای برای روش لجستیک علیتی (Causal logistic) بود که بر پایه یک تعمیمی از شیوه برآورد G رابین (Rubins'G-estimator) برای برازش مدل‌های خطی و غیر خطی لانه ای در یک مدل لجستیک، بنا شده بود. در سال ۲۰۰۴، لوی و همکارانش (۲۸) برآوردهایی پیشنهاد کردند که اثرات درمانی را در حضور کووریت‌های پیوسته، عدم تمکین شرکت کنندگان و پیامدهای دو حالتی گم شده تعدیل (adjust) می‌کند.

در این میان برخی محققان نیز برآورد اثرات درمانی را در سطوح مختلف تمکین بصورت شرطی محاسبه نمودند (۳۵-۳۸). همانطوری که اشاره شد همه مطالعات انجام شده نحوه تصحیح اثر عدم تمکین افراد را در کارآزمایی‌های بالینی موازی (Parallel) بیان کرده و بدلیل پیچیدگی مطالعات کارآزمایی متقاطع تاکنون محققان به مسئله برآورد اثرات علیتی در حضور عدم تمکین در چنین مطالعاتی نپرداخته‌اند. در این مقاله نویسندگان سعی کرده‌اند با استفاده از اطلاعات مربوط به تمکین بیماران اثرات درمانی را با حداکثر کردن تابع درست‌نمایی برآورد کنند.

هیچیک از مدل‌های ارائه شده، برای تحلیل داده‌های حاصل از یک مطالعه کارآزمایی بالینی متقاطع با وجود عدم تمکین بیماران

موجب کاهش توان مطالعه گردیده و تعادل توزیع متغیرهای مخدوش کننده در گروه‌ها برهم خواهد خورد (۸، ۱۵). در صورت وجود عدم تمکین، استفاده از آزمون‌های آماری که بر اساس داده‌های کامل بنا شده‌اند گمراه کننده خواهد بود (۱۵، ۱۶). در پی عدم تمکین بیماران ممکن است که برخی از بیماران به درمان گروه مقابل دسترسی پیدا کنند یا خیر. اکثر مطالعات بر پایه فرض دسترسی داشتن افراد به درمان گروه مقابل بنا شده است (۳۲-۱۷، ۱۰، ۸، ۶). برخی مطالعات نیز با فرض این که بیماران مورد بررسی به درمان گروه مقابل دسترسی ندارند به برآورد پارامترها و اثرات علیتی پرداخته‌اند (۳۳، ۳۴). آن دسته از مطالعاتی که در برآورد اثرات علیتی فرض دسترسی به درمان مقابل را برای بیماران در نظر می‌گیرند، نحوه تصادفی کردن را بعنوان یک متغیر در نظر گرفته و بر اساس دریافت واقعی درمان، یک متغیر واسطه تعریف می‌کنند و ارتباط بین متغیر تصادفی کردن را با متغیر پاسخ از طریق متغیر واسطه محاسبه می‌کنند که به چنین روش‌هایی، شیوه متغیرهای ابزاری (Instrumental Variable) گویند. رابین در سال ۱۹۷۴ در مورد میزان اریبی ناشی از عدم تمکین بیماران در آزمایشات تصادفی شده با ذکر یک مثال به بحث و بررسی پرداخت (۱۷). وی در سال ۱۹۷۸ برآورد اثرات علیتی در آزمایشات تصادفی شده را با استفاده از تحلیل بیزی مورد بررسی قرار داد که بدلیل محدودیت در انتخاب توزیع پیشین مناسب برای میزان تمکین شرکت کنندگان، مورد توجه قرار نگرفت (۱۸). اساس مطالعات بعد از آن، بر پایه متغیر ابزاری شکل گرفت. بطور معمول در آزمایشات تصادفی شده وقتی از سوی شرکت کنندگان عدم تمکین رخ می‌دهد محققان بجای استراتژی intention-to-treat (ITT) از رویکردهایی مانند "as-treated" و یا "per-protocol" استفاده می‌کنند که معایب هر یک از این رویکردها توسط هری تیر و همکارانش (۸) و همچنین توسط لی و همکارانش (۱۹) مورد بررسی قرار گرفت. انگریست و ایمبنز (۲۳) با استفاده از روش برآوردی حداقل مربعات دو مرحله‌ای (2-stage least square estimation) به برآورد اثرات درمانی در یک آزمایش تصادفی کنترل دار پرداخته و نشان دادند که برآوردهای بدست آمده نسبت به برآوردهای حاصل از رویکرد ITT از کارایی بیشتر و اریبی کمتری برخوردارند. ایمبنز و رابین (۲۱) با استفاده از روش‌های استنباطی بیزی و با بکار بردن الگوریتم افزایش داده‌ها (EM) به برآوردهای اثرات علیتی پرداختند. مدل ارائه شده توسط ایمبنز و رابین (۲۱) همچون مدل رابین (۱۸) حالت بسیار خاص بوده و کاربرد گسترده ای در تحلیل

مدل استاندارد برای مقایسه اثرات درمانی بدون در نظر گرفتن اثر Carryover بصورت رابطه (۱) می‌باشد (۴۰).
(۱)

$$Y_{ijk} = \mu + \tau_{ijk} + \Pi_{jk} + S_{ik} + \varepsilon_{ijk}$$

$$(i=1,2; j=1,2; k=1,2,\dots,n),$$

که در آن Y_{ijk} پاسخ فرد k -ام در دوره j -ام از گروه i -ام است؛ μ اثر کلی و مقدار ثابت است؛ τ_{ijk} اثر درمان فرد k -ام در دوره j -ام از گروه i -ام؛ Π_{jk} اثر دوره؛ S_{ik} اثر تصادفی فرد k -ام در گروه i -ام که دارای توزیع نرمال با میانگین صفر و واریانس σ_{ε}^2 است؛ ε_{ijk} عبارت خطای تصادفی که دارای توزیع نرمال با میانگین صفر و واریانس σ_{ε}^2 است. مدل (۱) برای اندازه‌گیری اثر درمان در آزمایشات تصادفی شده با داده‌های کامل (complete data) مناسب است و هنگامی که از سوی شرکت کنندگان عدم تمکین صورت می‌گیرد مناسب نیست. به همین دلیل مدل (۲) را برای بررسی اثر درمان در حالتیکه از سوی شرکت کنندگان عدم تمکین رخ می‌دهد معرفی می‌کنیم.

$$Y_{ijk}^{(R,D(R))} = \mu + \tau_A \cdot W_{ijk} \cdot C_{ijk} + \tau_B \cdot (1 - W_{ijk}) \cdot C_{ijk} \quad (2)$$

$$+ \Pi_{jk} + S_{ik} + \varepsilon_{ijk}^{(R,D(R))}$$

که در آن؛

$$W_{ij} = \begin{cases} 1 & i = j \\ 0 & i \neq j \end{cases}$$

نشانگر قرار گرفتن بیمار در گروه i و دوره j است؛

$$C_{ijk} = \begin{cases} 1 & D_{ijk}(r) = r \\ 0 & D_{ijk}(r) = 0 \end{cases}$$

نشانگر وضعیت تمکین برای فرد k در دوره j از گروه i است. $C_{ijk}=1$ نشان دهنده تمکین فرد k در دوره j از گروه i است نسبت به درمان تخصیص داده شده و $C_{ijk}=0$ بیانگر عدم تمکین فرد است؛ $R_{ijk}=r$ ($r=A, B$)؛ نشانگر درمان تخصیص یافته به بیمار فرد k در دوره j از گروه i بر اساس پروتکل مطالعه است. برای مثال در گروه AB ، $R_{11k}=A$ برای درمان جدید (مرهم مفاصل) و $R_{12k}=B$ برای دارونما به کار می‌رود؛ $D_{ijk}(r)$ نشانگر وضعیت دریافت واقعی درمان تخصیص داده شده برای فرد k در دوره j از گروه i است. اگر فرد k بیش از ۵۰ درصد درمان تخصیص داده شده را دریافت نماید $D_{ijk}(r)=r$ ($r=A, B$) و در غیر این صورت $D_{ijk}(r)=0$ ؛ $Y_{ijk}^{(R,D(R))}$ نشان دهنده پیامد مربوط به فرد k در دوره j از گروه i مطابق با درمان تخصیص یافته R و درمان واقعی دریافت شده

مناسب نمی‌باشد. لذا در این مقاله سعی شده است از تأثیر متغیرهای پایه‌ای بر روی میزان تمکین بیماران استفاده شده و تابع درستی‌نمایی را حداکثر کنیم.

روش کار

ساختار داده‌های جمع‌آوری شده: مطالعه بررسی تأثیر پماد ساختگی مرهم مفاصل یک کارآزمایی بالینی متقاطع کنترل دار دوسوکور بود که در آن ۴۲ بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو شرکت داشتند و به طور تصادفی به دو گروه تقسیم گردیدند (۳۹). بطوری که در دوره اول مطالعه، اولین گروه بیماران پماد اصلی و گروه دوم دارونما دریافت نمودند و پس از مصرف سه هفته‌ای و تکمیل پرسشنامه‌های مربوطه، با یک فاصله مناسب یک هفته‌ای دوره پاکسازی دارو از بدن^۱، به گروه اول پماد دارونما و به گروه دوم پماد اصلی داده شد که پس از سه هفته مصرف، مجدداً پرسشنامه‌های مربوطه تکمیل گردید.

بیماران در دو مقطع (یک بار در انتهای فاز اول مطالعه و بار دیگر در انتهای فاز دوم مطالعه) و در هر یک از مقاطع، در سه حیطه (۱- میزان درد بیماران در وضعیت‌های مختلف ۲- میزان خشکی و سفتی مفصل زانو ۳- میزان ناتوانی و مشکلات بیماران هنگام انجام کارهای خاص) با معیارهای سنجش بصری (VAS) و معیارهای ارزیابی دانشگاه‌های آنتاریوی غربی و مک‌مستر (WOMAC)، مورد ارزیابی قرار گرفتند. وضعیت درد بیماران در سه حیطه مورد ارزیابی قرار گرفته است که با استفاده از تحلیل مؤلفه‌های اصلی به یک متغیر تبدیل شده و همه تحلیل‌ها براساس متغیر پاسخ جدید انجام گردید (متغیر پاسخ یا شدت بیماری، یک متغیر پیوسته در دامنه صفر تا ۱۰۰ می‌باشد). در مطالعه مهدی برزی و همکارانش، پس از پایان هر دوره تیوپ‌های حاوی پماد مرهم مفاصل و دارونما بررسی و در صورتی که بیش از ۵۰ درصد محتوی آن‌ها مصرف شده بود، بیمار به عنوان تمکین کننده (Complier) به درمان شناخته می‌گردید و در غیر این صورت گفته می‌شد که بیمار عدم تمکین دارد.

:

یک مطالعه کارآزمایی بالینی متقاطع را در نظر بگیرید که اثر دو دارو (پماد مرهم مفاصل A و دارونما B) را طی دو دوره (period) در دو گروه (sequence) مورد مقایسه قرار می‌دهد. لذا

¹ wash out period

$$\prod_{k=1:R_k=A, D_k=A, P=1, Z=1}^{n_1^{(A,A)}} (\pi_{AB,k}^{(A,A)})^{n_{11}^{(A,A)}} f_{11k}(Y_{11k}^{(A,A)}) \prod_{k=1:R_k=A, D_k=0, P=1, Z=1}^{n-n_1^{(A,A)}} (1-\pi_{AB,k}^{(A,A)})^{n-n_{11}^{(A,A)}} f_{11k}(Y_{11k}^{(A,0)})$$

$$\prod_{k=1:R_k=B, D_k=B, P=2, Z=1}^{n_1^{(B,B)}} (\pi_{AB,k}^{(B,B)})^{n_{12}^{(B,B)}} f_{12k}(Y_{12k}^{(B,B)}) \prod_{k=1:R_k=B, D_k=0, P=2, Z=1}^{n-n_1^{(B,B)}} (1-\pi_{AB,k}^{(B,B)})^{n-n_{12}^{(B,B)}} f_{12k}(Y_{12k}^{(B,0)})$$

$$\prod_{k=1:R_k=B, D_k=B, P=1, Z=2}^{n_{21}^{(B,B)}} (\pi_{BA,k}^{(B,B)})^{n_{21}^{(B,B)}} f_{21k}(Y_{21k}^{(B,B)}) \prod_{k=1:R_k=B, D_k=0, P=1, Z=2}^{n-n_{21}^{(B,B)}} (1-\pi_{BA,k}^{(B,B)})^{n-n_{21}^{(B,B)}} f_{21k}(Y_{21k}^{(B,0)})$$

$$\prod_{k=1:R_k=A, D_k=A, P=2, Z=2}^{n_{22}^{(A,A)}} (\pi_{BA,k}^{(A,A)})^{n_{22}^{(A,A)}} f_{22k}(Y_{22k}^{(A,A)}) \prod_{k=1:R_k=A, D_k=A, P=2, Z=2}^{n-n_{22}^{(A,A)}} (1-\pi_{BA,k}^{(A,A)})^{n-n_{22}^{(A,A)}} f_{22k}(Y_{22k}^{(A,0)})$$

()

در رابطه (۵)، دو فاکتور اول سهم افراد در دوره اول از گروه اول (AB sequence) را نشان می‌دهد که هم شامل اطلاعات بیمارانی است که نسبت به درمان تخصیص یافته تمکین کرده و هم شامل اطلاعات بیمارانی است که تمکین نکرده‌اند. دو عامل دوم در تابع درست‌نمایی (۵) سهم افراد در دوره دوم از گروه اول (AB sequence) را نشان داده که شامل اطلاعات بیمارانی است که هم نسبت به درمان تخصیص یافته، تمکین کرده‌اند و هم تمکین نکرده‌اند. دو عامل سوم سهم بیمارانی که نسبت به درمان تخصیص یافته تمکین کرده و یا تمکین نکرده‌اند را در دوره اول از گروه دوم (BA sequence) نشان می‌دهد. آخرین دو عامل تابع درست‌نمایی نیز سهم بیمارانی را که در دوره دوم از گروه دوم (BA sequence) نسبت به درمان تخصیص یافته تمکین کرده و یا نکرده‌اند، نشان می‌دهد. همچنین در تابع درست‌نمایی (۵)،

نسبت تمکین برای بیمار k-ام در دوره اول از گروه اول (AB) ؛

$$\pi_{AB,k}^{(A,A)}$$

نسبت تمکین برای بیمار k-ام در دوره دوم از گروه اول (AB) ؛

$$\pi_{AB,k}^{(B,B)}$$

نسبت تمکین برای بیمار k-ام در دوره اول از گروه دوم (BA) ؛

$$\pi_{BA,k}^{(B,B)}$$

نسبت تمکین برای بیمار k-ام در دوره دوم از گروه دوم (BA) می باشد.

$$\pi_{BA,k}^{(A,A)}$$

در حالت کلی اگر اثر عدم تمکین را در تابع درست‌نمایی وارد نکنیم مانند این است که فرض تمکین کامل را برای همه بیماران پذیرفته ایم و بنابراین تابع درست‌نمایی زیر را می‌توان بعنوان تابع درست‌نمایی مدل استاندارد معرفی کرد.

$$L(\omega | R, X, D, C, Y) =$$

D(R) می‌باشد؛ $\tau_B \cdot \tau_A$ به ترتیب اثر درمان مرهم مفصل و دارونما می‌باشد.

مدل (۲) نسبت به متغیر عدم تمکین تعدیل یافته (adjust) است. در این مطالعه برای مقایسه اثر پماد ساختگی مرهم مفصل با پلاسیبو و همچنین تعدیل اثر عدم تمکین بیماران، از حداکثر کردن تابع درست‌نمایی استفاده شد.

تابع درست‌نمایی و برآورد پارامترها

برای برآورد پارامترها از شیوه حداکثر نمودن تابع درست‌نمایی استفاده شده است. در مقاله حاضر دو مفهوم، مدل داده می‌شود: یکی توزیع شرطی وضعیت تمکین شرکت کنندگان (متغیر C) به شرط متغیرهای پایه‌ای (baseline) X، دوره (Π) و گروه (S)؛ و دیگری توزیع شرطی پیامد $Y^{(R,D(R))}$ بشرط متغیرهای C (وضعیت تمکین)، دوره (Π)، گروه (S)، تخصیص تصادفی (R) و متغیرهای پایه‌ای (X). در این مطالعه برای متغیر دوحالتی C، توزیع لجستیک و برای متغیر پیامد $Y^{(R,D(R))}$ توزیع نرمال در نظر گرفته شده است. بنابراین براساس فرض فقدان اثرات انتقالی، دوره و متقابل می‌توان تاثیر متغیرهای پایه ای (X) را روی وضعیت تمکین بیماران به شکل زیر نمایش داد،

$$(3) \quad \pi^{(R,D(R))} = \Pr(C=1 | X=x, S=s; \alpha) = \frac{\exp(\alpha_0 + \alpha'_1 X + \alpha'_2 S + \alpha'_3 \Pi)}{1 + \exp(\alpha_0 + \alpha'_1 X + \alpha'_2 S + \alpha'_3 \Pi)}$$

از سوی دیگر با توجه به تعریف تابع چگالی نرمال، می‌توان تابع چگالی $Y_{ijk}^{(R,D(R))}$ را بصورت زیر نشان داد،

()

$$\Pr(Y^{(R,D(R))} = y | X=x, \Pi_j = p, S=s, R=r, C=c; \omega, \Sigma) = f_{k,R,\Pi,S,C}(y) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(y_k - \omega)^2}{2\Sigma^2}}$$

که در آن،

$$\Sigma = \text{Var}(Y_{ijk}^{(R,D(R))}) \quad \omega = E(Y_{ijk}^{(R,D(R))})$$

به ترتیب بردار میانگین و ماتریس واریانس-کوواریانس می‌باشند.

با در نظر گرفتن روابط (۳) و (۴)، تابع حداکثر درست‌نمایی پیامدهای مشاهده شده برای بیماران مورد بررسی در دوره ۱ و ۲ از گروه ۱ و ۲ عبارت است از:

$$L(\omega | R, X, D, C, Y) =$$

یافته‌ها

از ۴۲ بیمار شرکت کننده در پژوهش سنجش اثر مرهم مفاصل در بهبود بیماری استئوآرتریت زانو، ۳۰ نفر (۷۱/۴٪ بیماران) زن و ۱۲ نفر (۲۸/۶٪ بیماران) مرد با سنین بین ۴۰ تا ۷۶ سال بودند (میانگین وانحراف معیار سن به ترتیب برابر با ۵۸/۴ و ۱۰/۲۷ سال بود). نسبت تمکین بیماران به درمان تخصیص یافته در دو دوره مختلف و در هر یک از گروه‌ها (sequences) مطابق با

$$\prod_{k:R_k=A,D_k=A,P=1,S=1} f_{11k}(Y_{11k}^{(A,A)}) \prod_{k:R_k=B,D_k=B,P=1,S=2} f_{12k}(Y_{12k}^{(B,B)})$$

$$\prod_{k:R_k=B,D_k=B,P=1,S=2} f_{21k}(Y_{21k}^{(B,B)}) \prod_{k:R_k=A,D_k=A,P=2,S=2} f_{22k}(Y_{22k}^{(A,A)}) \quad ()$$

ملاحظات اخلاقی: نویسندگان مقاله حاضر با اخذ موافقت از مجری طرح کارآزمایی بالینی متقاطع دو سو کور اثر پماد ساختگی مرهم مفاصل در درمان بیماری استئوآرتریت زانو به بررسی و تحلیل مجدد اثرات درمانی پرداختند.

جدول شماره ۱- توزیع میزان تمکین بیماران بر حسب دوره و درمان تخصیص یافته

گروه‌های درمانی*	وضعیت تمکین	دوره اول		دوره دوم		جمع
		تعداد	نسبت تمکین	تعداد	نسبت تمکین	
دارونما / مرهم مفاصل	ندارد	۹		۶		۱۵
	دارد	۱۲	۰/۵۷	۱۵	۰/۷۱	۲۷
	جمع	۲۱		۲۱		۴۲
مرهم مفاصل / دارونما	ندارد	۵		۵		۱۰
	دارد	۱۶	۰/۷۶	۱۶	۰/۷۶	۳۲
	جمع	۲۱		۲۱		۴۲

Sequences

جدول شماره ۲- برآورد حداکثر درست‌نمایی* پارامترها، تحت مدل تعدیل یافته † و استاندارد ‡

پارامترها	مدل پیشنهادی (NCM)		مدل استاندارد (FCM)	
	برآورد	خطای معیار	برآورد	خطای معیار
α_0 : عرض از مبدا	-۲/۷۲۵	۱/۴۷۱۱	-	-
α_1 : جنس (=۰ مرد، =۱ زن)	-۴/۱۲۵۵	۲/۱۰۵۲	-	-
α_2 : چاقی (=۰ چاقی ندارد، =۱ چاقی دارد)	-۲/۳۶۶۴	۱/۷۸۱۸	-	-
α_3 : مدت زمان ابتلا به بیماری (=۰ کم‌تر از ۵ سال، =۱ بیشتر از ۵ سال)	۰/۰۹۷۷۱	۱/۱۸۷۴	-	-
F : اثر توالی (=۰ توالی AB، =۱ توالی BA)	۲/۴۵۱۰	۱/۸۴۳۳	-	-
Π : اثر دوره (=۰ دوره اول، =۱ دوره دوم)	-۷/۳۱۲۸	۳/۱۶۶۳	۰/۶۱۷۲	۴/۲۱۱۶
τ_D : اثر دارو	-۶/۲۳۳۰	۲/۰۰۱۵	۰/۰۲۱۳	۲/۳۶۴۴
آماره نسبت درست‌نمایی	۱۱۷۷/۷		۱۲۰۵/۱	

MLE*

† پذیرفتن فرض وجود عدم تمکین

‡ اعداد داخل پرانتز خطای معیار، S.E.، برآورد کننده‌ها را نشان می‌دهد

α_m برای مدل استاندارد قابل محاسبه نمی‌باشد. اما از آنجا که در مدل پیشنهادی فرض کرده‌ایم که عدم تمکین بیماران نسبت به داروی تخصیص داده شده ممکن است به متغیرهایی همچون جنس، چاقی و ... مرتبط باشد و برای ارتباط میان آن‌ها یک توزیع لجستیک در نظر گرفته‌ایم، بنابراین می‌توان اثر هر یک از متغیرهای پایه‌ای (baseline) را بر روی میزان عدم تمکین بیماران مشاهده نمود.

بحث

تحلیل *intention-to-treat* (ITT) یکی از رویکردهای معتبر برای مقایسه بین اثرات درمان‌ها و برآورد اثرات علیتی در کارآزمایی‌های بالینی است. تحلیل ITT تفاوت میان میانگین پیامدها را در دو گروه درمان و دارونما مورد مقایسه قرار می‌دهد که در صورت وجود عدم تمکین استفاده از آن مناسب نیست. یکی از نمونه مثال‌های عدم تمکین بیماران در مطالعات کارآزمایی بالینی مطالعه مهدی برزی و همکارانش (۳۹) است که در آن بیماران پس از گروه‌بندی، می‌بایست پماد تخصیص یافته را سه مرتبه در شبانه روز مورد استفاده قرار می‌دادند که در این میان برخی از آنان بطور کامل پماد را مصرف نکردند. در این مقاله سعی شد برای تحلیل داده‌های کارآزمایی بالینی متقاطع، بر حسب وضعیت تمکین بیماران نسبت به درمان تخصیص یافته، بهره‌جسته و نتایج را تعدیل (Adjusted) کنیم. همچنین سعی شد که داده‌ها یکبار با در نظر گرفتن اثر عدم تمکین بیماران و بار دیگر بدون توجه به اطلاعات اثر عدم تمکین بیماران، مورد تحلیل قرار گیرد که نتایج بدست آمده بر اساس دو مدل فوق حاکی از آن هستند که وقتی عدم تمکین به عنوان یک متغیر وارد مدل می‌گردد، علاوه بر این که متوسط پاسخ به درمان را تعدیل می‌کند موجب کاهش خطای معیار برآورد کننده نیز می‌گردد. بطوری که مقدار $SE(\hat{\tau}_D)$ برآورد شده در تحلیل $ITT^{Adjusted}$ (با استفاده از مدل تعدیل یافته ۲) نسبت به $ITT^{Standard}$ (بدون توجه به اطلاعات عدم تمکین بیماران یا مدل استاندارد ۱)، حدود ۰/۰۳ کاهش یافته است (جدول شماره ۲). بنابراین بر اساس خطای معیار بدست آمده (جدول شماره ۲) می‌توان گفت که مدل تعدیل یافته در مقایسه با مدل استاندارد، هنگامی که عدم تمکین وجود دارد برآورد های کاراتری (efficient) ارائه می‌دهد. همچنین با بکار گیری مدل تعدیل یافته (۲) مشاهده گردید که آماره نسبت درست‌نمایی کاهش یافته و به مراتب کوچکتر از آماره

جدول شماره ۱ می‌باشد. نتایج بدست آمده تغییرپذیری نسبت تمکین را در توالی‌های (AB/BA) و دوره های مطالعه نشان می‌دهد (جدول شماره ۱).

همانطوری که نتایج جدول شماره ۱ نشان می‌دهد میزان تمکین به درمان تخصیص داده شده در بیماران که پماد مرهم مفاصل دریافت کرده‌اند نسبت به گروه دارونما در گروه اول (AB) بیشتر است. نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که در گروه درمان جدید (پماد مرهم مفاصل) هر چه میزان تمکین افزایش می‌یابد، مقدار پاسخ اندازه‌گیری شده، یک روند نزولی خواهد داشت. این مهم در هر دو دوره از مطالعه کاملاً مشهود است. در حالیکه در گروه دارونما چنین روندی مشاهده نشد.

برای بررسی توزیع شدت بیماری استئوآرتریت زانو بعنوان یک متغیر پاسخ پیوسته از آماره آزمون کلموگروف-اسمیرنوف استفاده شد و مشاهده گردید توزیع متغیر پاسخ در هر یک از دوره‌های مطالعه از گروه‌های AB و BA نرمال است (به ترتیب $P_{11}=0/812$ ، $P_{12}=0/743$ ، $P_{21}=0/477$ و $P_{22}=0/62$ ؛ برای مثال P_{11} بیان کننده مقدار *pvalue* حاصل از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف در دوره اول از گروه اول است). جدول شماره ۲ نتایج حاصل از مقایسه بین دو مدل، یکی بدون در نظر گرفتن اثر میزان تمکین بیماران (مدل استاندارد یا مدل ۱ که مدل با فرض داده‌های کامل نیز نامیده می‌شود) و دیگری با در نظر گرفتن اثر میزان تمکین بیماران (مدل تعدیل یافته یا مدل ۲ که توسط نویسندگان پیشنهاد شده است) را نشان می‌دهد. در بررسی اعتبار مدل تعدیل شده در مقایسه با مدل استاندارد ابتدا، اثر درمان مرهم مفاصل، دارونما و همچنین تفاضل میان آن‌ها را با استفاده از تابع درست‌نمایی مدل استاندارد (رابطه ۶) برآورد کرده و سپس با در نظر گرفتن فرض وجود عدم تمکین از سوی شرکت کنندگان، برآورد پارامترها را با استفاده از تابع درست‌نمایی مدل تعدیل شده (رابطه ۵) بدست می‌آوریم. سپس از داده‌های مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور متقاطع تأثیر مرهم مفاصل بر بیماری استئوآرتریت زانو در مقابل دارونما، بعنوان یک مثال عملی استفاده کرده و به مقایسه نتایج حاصل از دو مدل می‌پردازیم.

نتایج جدول شماره ۲ نشان می‌دهد که خطای معیار محاسبه شده براساس مدل پیشنهاد شده نسبت به مدل استاندارد کوچک‌تر می‌باشد. از آنجا که در مدل استاندارد فرض کرده‌ایم عدم تمکین نسبت به داروی تخصیص داده شده وجود ندارد، بنابراین همانطور که در جدول شماره ۲ مشاهده می‌شود ضرایب

نتیجه گیری

در کارآزمایی بالینی متقاطع در صورت وجود عدم تمکین شرکت کنندگان نسبت به درمان تخصیص یافته، برآورد پارامترها و اثرات درمانی بدست آمده با استفاده از مدل تعدیل یافته نسبت به مدل استاندارد از کارایی بیشتری برخوردار است.

تشکر و قدردانی

مراتب تشکر و قدردانی خود را نسبت به ارائه راهنمایی‌های ارزنده خانم دکتر Els Goetghebeur استاد درس کارآزمایی بالینی و استنباط آماری دانشگاه جنت بلژیک ابراز می‌داریم.

نسبت درست‌نمایی حاصل از مدل استاندارد (۱) است، لذا می‌توان گفت که مدل تعدیل یافته (مدل پیشنهادی) در برآورد اثرات درمانی وقتی که در بین بیماران عدم تمکین جزئی وجود دارد از کارایی و دقت بیشتری نسبت به مدل استاندارد برخوردار است. آنجا که در مطالعات کارآزمایی متقاطع بنابه دلایل مختلفی ممکن است بیماران مورد بررسی از مطالعه خارج شوند، بنابراین تاکنون اثر عدم تمکین بیماران در چنین مطالعاتی مورد بررسی قرار نگرفته است و مطالعه حاضر به نوبه خود منحصر بفرد است.

منابع

- Rubin DB. Comment on: Neyman (1923) and causal inference in experiments and observational studies. *Statist Sci* 1990; 5: 472-80.
- Zelen M. A new design for randomized clinical trials. *N Eng J Med* 1979; 300: 1242-5.
- Montori VM, Guyatt GH. Intention-to-treat principle. *Canadian Medical Assoc J* 2001; 165: 1339-41.
- Sheiner LB. Is intent-to-treat analysis always (ever) enough?. *Br J Clin Pharmacology* 2002; 54: 203-11.
- Sanchez MM, Chen X. Choosing the analysis population in non-inferiority studies: Per protocol or intent-to-treat. *Statist in Med* 2006; 25: 1169-81.
- Frangakis CE, Rubin DB. Addressing complication of intention-to-treat analysis in the combined presence of all-or-none treatment-noncompliance and subsequent missing outcomes. *Biometrika* 1999; 86: 365-79.
- Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* 1999; 319: 670-4.
- Heritier SR, Gebski VJ, Keech AC. Inclusion of patients in clinical trials analysis: the intention-to-treat principle. *Medical Journal Assoc* 2003; 175: 438-40.
- Maldonado G, Greenland S. Estimating causal effects: Theory and methods. *Inter J Epidemiology* 2002; 31: 422-9.
- Goetghebeur E, Shapiro S. Analyzing non-compliance in clinical trials: ethical imperative or mission impossible. *Statist in Med* 1996; 15: 2813-26.
- Goetghebeur E, Molenberghs G, Katz J. Estimating the causal effect of compliance on binary outcomes in randomized controlled trials. *Statist in Med* 1998; 17: 341-55.
- Rubin D. More powerful randomization-based p-value in double-blind trials with non-compliance. *Statist in Med* 1998; 17: 371-85.
- Goetghebeur E, Loeyts T. Beyond intention to treat. *Epidemiologic Reviews* 2002; 24: 85-90.
- Ellenberg JH. Intent-to-treat analysis versus as-treated analysis. *Drug Information Journal* 1996; 30: 535-44.
- Sato T. Sample size calculation with compliance information. *Statist in Med* 2000; 19: 2689-97.
- Sheng D, Kim MY. The effects of non-compliance on intent-to-treat analysis of equivalence trials. *Statist in Med* 2006; 25: 1183-99.
- Rubin DB. Estimating causal effects of treatments in randomized and non-randomized studies. *Journal of Educational Psychology* 1974; 66: 688-701.
- Rubin DB. Bayesian inference for causal effects: the role of randomization. *The Annals of Statist* 1978; 6: 34-58.
- Lee YJ, Ellenberg JH, Hirts DG, Nelson KB. Analysis of clinical trials by treatment actually received: is it really an option? *Statist in Med* 1991; 10: 1595-605.
- Robins JM. Correction for non-compliance in equivalence trials. *Statist in Med* 1998; 17: 269-302.
- Imbens GW, Rubin DB. Bayesian inference for causal effects in randomized experiments with non-compliance. *The Annals of Statist* 1997; 25: 305-27.
- Jo B. Statistical power in randomized intervention studies with noncompliance. *Psychological Methods* 2002; 7: 178-93.
- Angrist JD, Imbens GW. Two-stage least squares estimation of average causal effects in models with variable treatment intensity. *J Am Stat Assoc* 1995; 90: 431-42.
- Angrist JD, Imbens GW, Rubin DB. Identification of causal effects using instrumental variables (with discussion). *J Am Stat Assoc* 1996; 91: 444-72.
- Yau LHY, Little RJA. Inference for the complier-average causal effect from longitudinal data subject to noncompliance and missing data, with application to a job training assessment for the unemployed. *J Am Statist Assoc* 2001; 96: 1232-1244.
- Nagelkerke N, Fidler V, Bernsen R, Borgdorff M. Estimating treatment effects in randomized clinical trials in the presence of non-compliance. *Statist in Med* 2000; 19: 1849-64.
- Mealli F, Imbens GW, Ferro S, Bigger A. Analyzing a randomized trial on breast self-examination with noncompliance and missing outcomes. *Biostatistics* 2004; 5: 207-22.
- Levy DE, O'Mally AJ, Normand SLT. Covariate adjustment in clinical trials with non-ignorable missing data and non-compliance. *Statist in Med* 2004; 23: 2319-39.
- Matsui S. Stratified analysis in randomized trials with noncompliance. *Biometrics* 2005; 61: 816-23.
- Ten Have TR, Joffe M, Cary M. Causal logistic models for non-compliance under randomized treatment with univariate binary response. *Statist in Med* 2003; 22: 1255-83.
- Vansteelandt S, Goetghebeur E. Using potential outcomes as predictors of treatment activity via strong structural mean models. *Statistica Sinica* 2004; 14: 907-25.
- Robins JM, Greenland S. Adjusting for differential rates of prophylaxis therapy for PCP in high- versus low-dose AZT treatment arms in an AIDS randomized trial. *J Am Stat Assoc* 1994; 89: 737-49.
- Goetghebeur E, Molenberghs G, Katz J. Estimating the causal effect of compliance on binary outcomes in randomized controlled trials. *Statist in Med* 1998; 17: 341-55.
- Ten Have TR, Elliott MR, Joffe M, Zanutto E, Datto C. Causal

- models for randomized physician encouragement trials in treating primary care depression. *J Am Stat Assoc* 2004; 99: 16-25.
- 35- Efron B, Feldman D. Compliance as an explanatory variable in clinical trials. *J Am Statist Assoc* 1991; 86: 9-26.
- 36- Bang H, Davis CE. On estimating treatment effects under non-compliance in randomized clinical trials: Are intent-to-treat or instrumental variables analyses perfect solutions? *Statist in Med* 2007; 26: 954-64.
- 37- Little RJ, Rubin DB. Causal effects in clinical and epidemiological studies via potential outcomes: Concepts and analytical approaches. *Ann Rev Pub Health* 2000; 21: 121-45.
- 38- Kards P. Compliance, clinical outcome, and quality of life of patienta with stable angina pectoris receiving once-daily betaxolol versus twice daily metoprolol: a randomized controlled trial. *Vascular Health and Risk Management* 2007; 3: 235-42.
- 39- Mehdibarzi D, Naseri M, Faghihzadeh S, Kamalinejad M, Bahrami M. Efficacy of Herbal joint pomade "A" in the treatment of primary osteoarthritis of the knee: a randomized, double blind clinical trial. *Medicine Daneshvar Journal* 2008; 16: 49-56.
- 40- Jones B, Kenward MG. Design and analysis of cross-over trials. 2nd edition, New York: Chapman & Hall, 2003.