

تحلیل کارآزمایی های بالینی متقاطع با در نظر گرفتن وضعیت تمکین بیماران بعنوان یک متغیر دو حالتی

علیرضا سلطانیان^۱، دکتر سقراط فقیهزاده^{۲*}، دکتر عباس گرامی^۳، دکتر داریوش مهدی برزی^۴، دکتر جینگ چنگ^۵

۱ دکتری آمار، 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 امریکا

E-mail: s.faghihzadeh@moodares.ac.ir

نویسنده مسئول:

چکیده

مقدمه و هدف: یکی از توانمندترین مطالعات در بررسی اثرات دارویی، کارآزمایی های بالینی دو سوکور می باشد. عدول از پروتکل مطالعه تحلیل داده ها و نتایج را بسیار دشوار می کند. یکی از مشکلات رایج که در مراحل عملیاتی کارآزمایی های بالینی (خصوصا مطالعاتی که مداخله بصورت تجویز دارو است) رخ می دهد عدم مصرف دوز کامل دارو تا پایان مطالعه می باشد (non-compliance). محققان در تحلیل نتایج کارآزمایی های بالینی وقتی که عدم تمکین وجود دارد از تحلیل (ITT) intention-to-treat استفاده می کنند. که در صورت وجود عدم تمکین از سوی بیماران، برآوردهایی با دقت کمتر ارائه می کند. در این مطالعه اثر درمان را در مقایسه با دارونما در حضور عدم تمکین بیماران تعدیل خواهیم نمود.

مواد و روش ها: در این مقاله از داده های مطالعه مهدی برزی استفاده شده است که یک کارآزمایی بالینی متقاطع دوسوکور بوده که در آن ۴۲ بیمار مبتلا به استئوارتریت زانو شرکت داشته و اثر ضد درد و بهبود عملکرد بیماران را با استفاده از داروی گیاهی مذکور به مدت سه هفته در مقایسه با مصرف دارونما مورد بررسی قرار گرفته است. برای تعدیل اثر عدم تمکین بیماران سعی شده با استفاده از یک مدل آماری که نویسندگان آن را پیشنهاد نموده اند برآورد شرطی Intention-to-Treat محاسبه شود.

نتایج: از ۴۲ بیمار شرکت کننده در پژوهش حاضر سی نفر (۷۱/۴ درصد) زن بود. متغیرهای پیش زمینه ای مانند جنس، سن، تحصیلات، وزن و قد در شروع مطالعه در دو گروه درمانی مرهم مفاصل و پلاسیبو یکسان بود. نسبت عدم تمکین در دوره های اول و دوم مطالعه مهدی برزی به ترتیب برابر با ۳۵/۷ و ۲۳/۸ درصد بود که بر اساس آن ها تحلیل ITT تعدیل شد. خطای معیار و اماره نسبت درستی براساس مدل پیشنهادی به مراتب کوچکتر از مدل استاندارد بود.

نتیجه گیری: با به کار بردن مدل آماری پیشنهاد شده، تفاوت بین اثرات داروی مرهم مفاصل و دارونما مشهودتر می شود.

واژگان کلیدی: کارآزمایی بالینی متقاطع، Intention-to-Treat، عدم تمکین، تحلیل مؤلفه های اصلی

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال شانزدهم- شماره ۸۴
دی ۱۳۸۸

وصول: ۸۸/۵/۱
آخرین اصلاحات: ۸۸/۹/۱
پذیرش: ۸۸/۹/۲

مقدمه

کارآزمایی بالینی کنترل دار یک روش استاندارد و معتبر برای بررسی اثرات علیتی و درمانی یک دارو و یا سایر مداخلات پزشکی می باشد [۱]. یکی از مشکلات عمده در چنین مطالعاتی، عدم تمکین (non-Compliance) برخی بیماران نسبت به درمان هایشان می باشد [۵-۲]. شیوه استاندارد و متداول برای تحلیل آزمایش های تصادفی کنترل دار، تحلیل Intention-to-Treat (ITT) است [۷-۲]. هنگامی که عدم تمکین وجود داشته باشد تحلیل ITT ممکن است برآوردهای اریب و نادرستی از اثرات علیتی (Causal effects) درمان ارائه کند [۸-۱۴]. همچنین در کارآزمایی های بالینی به طور مکرر مشاهده می شود که بیماران دوز کامل داروی خود را در مدت درمان مصرف نمی کنند [۴، ۱۱، ۱۷-۱۴].

از آنجا که در مطالعات کارآزمایی بالینی متقاطع، تعداد بیماران مورد بررسی نسبت به سایر مطالعات کمتر است، بنابراین حذف اطلاعات بیمارانی که نسبت به درمان خود تمکین کامل ندارند، موجب کاهش توان آزمون می شود [۸ و ۱۸]. از سوی دیگر، به دلیل عدم تمکین برخی بیماران توزیع میزان دریافت دارو در دو گروه و در دوره های مختلف (دوره اول و دوم مطالعه کارآزمایی بالینی متقاطع)، متفاوت خواهد بود. در حقیقت هنگامی که عدم تمکین در بین شرکت کنندگان وجود دارد، توزیع پیامد در بازوها (arms) یکسان نخواهد بود [۸]. نتایج حاصل از تحلیل داده ها بدون در نظر گرفتن اطلاعات عدم تمکین بیماران، گمراه کننده بوده و مناسب تر آن است که اثرات ناشی از عدم تمکین بیماران در مدل آماری لحاظ شود (ضمیمه).

در این مقاله از داده های مطالعه مهدی برزی و همکارانش [۱۹] که اثر یک پماد ساختگی را تحت نام مرهم مفاصل روی بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو بررسی کرده اند، استفاده کرده و با توجه به یک مدل آماری (ضمیمه) میزان تأثیر درمان را نسبت به دارونما دوباره محاسبه می کنیم. در برخی مطالعات کارآزمایی بالینی ممکن است افراد گروه اول به درمان افراد گروه

دوم دسترسی داشته باشند یا بالعکس [۶، ۱۲-۱۰، ۱۶، ۲۰]. اما در این مقاله برای تحلیل دوباره داده ها با توجه به ساختار داده های جمع آوری شده، حالتی در نظر گرفته شده است که بیماران در گروه اول دسترسی به درمان افراد گروه دوم و بالعکس را ندارند. همچنین نتایج جست و جو در متون علمی^۱ نشان داد که تعدیل اثر عدم تمکین بیماران بر پایه مدل های آماری بیشتر در مطالعات کارآزمایی بالینی موازی (Parallel) بوده یا این که از نسبت تمکین (Compliance Proportion) بیماران برای اصلاح برآورد اثرات درمانی استفاده نشده است [۵-۱، ۱۶-۱۰]. بنابراین، در مطالعه حاضر سعی شده از نسبت تمکین بیماران به درمان تخصیص داده شده در مدت مطالعه، استفاده شده و برآورد اثر مرهم مفاصل (درمان جدید) و دارونما را در مطالعه برزی و همکارانش [۱۹] بهبود ببخشیم.

استئوآرتریت یکی از شایع ترین بیماری های مفصلی مزمن غیر عفونی است [۲۱]. این بیماری احتمالاً ناشی از حوادث بیولوژیک و مکانیکال با زمینه ژنتیکی است که به تخریب تدریجی غضروف مفاصل منجر می شود [۲۲] (شکل ۱).

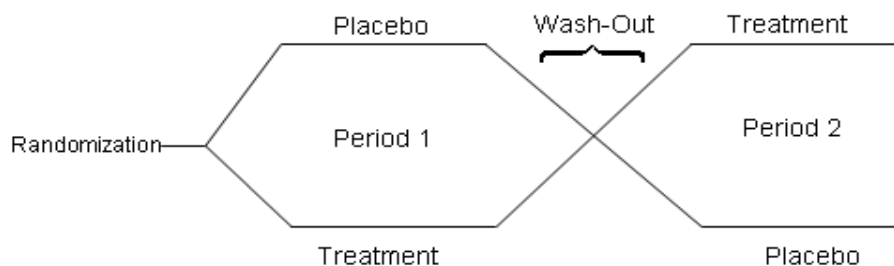
بیماری استئوآرتریت در سنین بالا و زنان شایع تر است [۲۳]. شیوع استئوآرتریت زانو با استفاده از نتایج رادیوگرافی در امریکا حدود ۰/۹ درصد در ۱/۲ درصد در زنان و ۰/۴ درصد در مردان بود [۲۴].

داروهای مصرفی در استئوآرتریت مفاصل شامل داروهای ضد درد ساده، داروهای حمایت کننده از غضروف، داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی و

۱- جست و جوها با در نظر گرفتن کلمات کلیدی noncompliance، treatment effects، causal effects، randomized clinical trials، crossover clinical trials، intent-to-treat، trials International، BMJ، New England، آماري مانند International، JASA، Contemporary Clinical Trials، Epidemiology، Applied، Biometrika، Biometrics، Statistics in Medicine، Statistics و ... انجام شد. جست و جوی های تکمیلی نیز براساس کلمات کلیدی مورد اشاره در سایت های Google.com و Altavista.com برای ارزیابی روش ها و مدل های آماری به کار گرفته شده، انجام شد.

مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر یک مطالعه پژوهشی - تحلیلی بوده و بر پایه مطالعه مهدی‌برزی و همکارانش [۱۹] بنا شده است که در آن ۴۲ بیمار مبتلا به استئوآرتریت زانو شرکت داشتند و به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. بطوری که در دوره اول مطالعه، اولین گروه بیماران پماد اصلی و گروه دوم دارونما دریافت کردند و پس از مصرف سه هفته‌ای و تکمیل پرسش‌نامه‌های مربوطه، با یک فاصله مناسب یک هفته‌ای دوره پاکسازی دارو از بدن، به گروه اول پماد دارونما و به گروه دوم پماد اصلی داده شد که پس از سه هفته مصرف، دوباره پرسشنامه‌های مربوطه تکمیل شد (شکل ۱).



شکل ۱. نمودار روند اجرای مطالعه بررسی استئوآرتریت

با استفاده از تحلیل مؤلفه‌های اصلی از ترکیب نمرات سه حیطة (۱)، (۲) و (۳) به دست آمده است. نمرات سه حیطة (۱)، (۲)، (۳) و همچنین شدت بیماری در مقیاس صفر تا صد محاسبه شده‌اند. در مطالعه مهدی‌برزی و همکارانش [۱۹]، پس از پایان هر دوره، بیماری که بیش از پنجاه درصد پماد خود را مصرف کرده بود، به عنوان تمکین‌کننده (Complier) به درمان شناخته شد و در غیر این صورت، گفته شد که بیمار نسبت به دریافت درمان عدم تمکین داشته است. در این مطالعه برای مقایسه اثر داروی مرهم مفاصل با پلاسیبو و همچنین تعدیل اثر عدم تمکین بیماران، از برآوردهای شرطی استفاده شده است. به طوری که متوسط شدت

استروئیدی با اشکال خوراکی، موضعی و تزریقی هستند. استفاده از داروهای ضد درد با عوارض ناچیز به دلیل مزمن بودن بیماری، روش مناسب‌تری است که در این بین استفاده از داروهای موضعی به صورت‌های پماد، کرم، ژل، ضماد مانند ژل‌های پیروکسیکام، دیکلوفناک و پماد کاپسائیسین نتایج به نسبت قابل قبولی در کنترل درد بیماران با عوارض جزئی داشته‌اند.

با وجود پیشینه غنی طب سنتی در ایران، به ندرت مطالعه‌ای در مورد داروهای موضعی ضد درد گیاهی صورت گرفته است. در بررسی تأثیر مرهم مفاصل توسط مهدی‌برزی و همکارانش و با استفاده از طب سنتی غنی کشورمان، مرهمی گیاهی حاوی عصاره‌های ضد درد و ضدالتهاب مفصلی، و برای کاهش درد بیماران آرتروز مفاصل آماده و در یک کارآزمایی بالینی متقاطع دوسوکور روی بیماران مورد بررسی قرار گرفت.

بیماران در دو مقطع (یک‌بار در انتهای فاز اول مطالعه و بار دیگر در انتهای فاز دوم مطالعه) و در هر یک از مقاطع، در سه حیطة 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 انتاریوی غربی و مک‌مستر (WOMAC)، مورد ارزیابی قرار گرفتند. وضعیت درد بیماران در سه حیطة فوق، با استفاده از تحلیل مؤلفه‌های اصلی به یک متغیر تبدیل شده و همه تحلیل‌ها براساس متغیر پاسخ جدید، به نام شدت بیماری، انجام شد. شدت بیماری به عنوان متغیر پاسخ در نظر گرفته شده و

بیماری (outcome) هر یک از بیماران را در انتهای فاز اول و دوم مطالعه به شرط تمکین یا عدم تمکین نسبت به درمان تجویز شده، محاسبه کرده ایم (ضمیمه). در انتها نیز سعی شده تا نتایج حاصل از مدل پیشنهادی با مدل استاندارد (۲۵) مورد مقایسه گیرد.

نتایج

از ۴۲ بیمار شرکت کننده در پژوهش مهدی برزی و همکارانش (۱۹)، سی نفر (۷۱/۴ درصد بیماران) زن و دوازده نفر (۲۸/۶ درصد بیماران) مرد با سنین بین ۴۰ تا ۷۶ سال بودند (میانگین و انحراف معیار سن به ترتیب برابر با ۵۸/۴ و ۱۰/۲۷ سال بود). در این مطالعه میزان مصرف پماد از سوی بیماران براساس دستورات پزشک معالج (میزان تمکین بیمار نسبت به مصرف دارو) به دو رده تقسیم شد که توزیع آن بر حسب نوع درمان تخصیص داده شده و دوره مطالعه در جدول (۱) آمده است.

همان طور که نتایج جدول (۱) نشان می دهد، میزان تمکین به درمان تخصیص داده شده در بیمارانی که پماد مرهم مفاصل دریافت کرده اند، نسبت به گروه پلاسیبو بیشتر بوده است. نتایج به دست آمده نشان می دهد، در گروه درمان جدید (پماد مرهم مفاصل) هر چه میزان تمکین افزایش می یابد، مقدار پاسخ اندازه گیری شده یک روند نزولی خواهد داشت. این مهم در هر دو دوره مطالعه به طور کامل مشهود است. در حالی که در گروه دارونما چنین روندی مشاهده نشد.

با توجه به شکل های (۲) و (۳)، مشاهده می شود که توزیع متغیر پاسخ در هر دو دوره مطالعه، تقریباً نرمال

است. در مطالعه حاضر، نتایج آزمون تی نشان می دهد اثر انتقالی (Carry over) وجود ندارد ($p=0.063$; CI $(-23.30, 836.91)$ = 95%). نتایج مطالعه مهدی برزی و همکارانش (۱۹) نشان داد، متغیرهای پیش زمینه ای (baseline) مانند سن، جنس، وزن، قد، سطح سواد و مدت زمان ابتلا به بیماری در شروع مطالعه، در دو گروه یکسان بوده و از لحاظ آماری تفاوت معناداری ندارند (جدول ۲).

بنابراین نظر به چنین نتیجه ای، نویسندگان را بر آن داشت که در مدل (۱)، بخش ضمیمه، اثر چنین متغیرهایی لحاظ نشود. بنابراین در مقایسه اثر درمان مرهم مفاصل با دارونما با استفاده از مدل پیشنهادی (ضمیمه) می توان مشاهده کرد که پس از تعدیل اثر عدم تمکین بیماران، اثر پماد مرهم مفاصل نسبت به دارونما بیشتر است (جدول ۳).

جدول سه نتایج حاصل از مقایسه بین دو مدل، یکی بدون در نظر گرفتن اثر میزان تمکین بیماران (Standard Model) و دیگری با در نظر گرفتن اثر میزان تمکین بیماران (Adjusted Model) را نشان می دهد. مقادیر برآورد شده اثر درمان بر پایه دو مدل نشان می دهد که عدم به کارگیری اطلاعات مربوط به عدم تمکین بیماران، به کم برآوردی اثر مثبت درمان مرهم مفاصل در کاهش شدت بیماری منجر شده و ممکن است تحلیل Intent-to-Treat نتایجی غیرواقعی ارائه کند. آماره نسبت درستنمایی بر پایه دو مدل استاندارد و پیشنهادی به ترتیب برابر با ۱۲۰۹/۱ و ۱۱۸۱/۷ است.

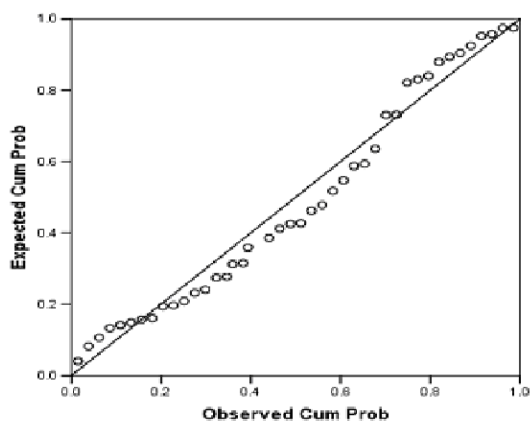
جدول ۱. توزیع میزان تمکین بیماران بر حسب دوره و درمان تخصیص یافته

جمع	دوره		وضعیت تمکین [مصرف کامل پماد]	گروه‌های درمانی
	دوم	اول		
۱۵	۶	۹	ندارد	دارونما / مرهم مفاصل
۲۷	۱۵	۱۲	دارد	
۴۲	۲۱	۲۱	جمع	
۱۰	۵	۵	ندارد	مرهم مفاصل / دارونما
۳۲	۱۶	۱۶	دارد	
۴۲	۲۱	۲۱	جمع	

جدول ۲. ویژگی‌های فردی و پایه‌ای [baseline] بیماران مورد بررسی در دو گروه مرهم مفاصل و پلاسیبو در ابتدای مطالعه

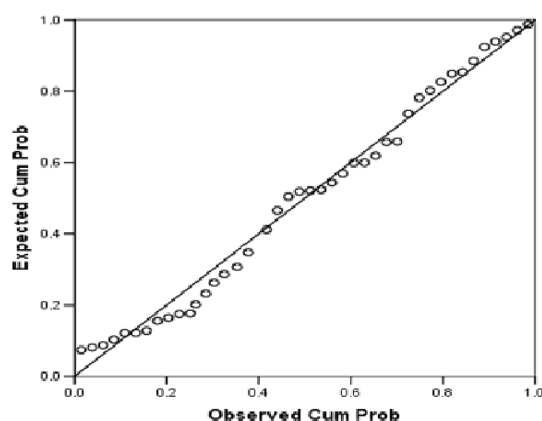
P_value	مرهم مفاصل	پلاسیبو	متغیرهای پایه‌ای
۰/۹۷۹	۵۸/۵۶±۱۰/۶۷	۵۸/۴۸±۱۰/۲۵	سن [انحراف معیار ± میانگین]
۰/۱۳۸	۶۹/۵۶±۱۰/۹۷	۷۵/۸۱±۱۷/۵۸	وزن [انحراف معیار ± میانگین]
۰/۲۳	۱۶۴/۴۴±۹/۵۳	۱۵۸/۱±۸/۹	قد [انحراف معیار ± میانگین]
۰/۲۲۹	۳/۸۵ ±۲/۱	۴/۵۷ ±۱/۹۱	تعداد فرزندان [انحراف معیار ± میانگین]
۰/۰۷۴	۶۹/۵۵	۷۵/۸۱	تحصیلات [درصد بی‌سواد]
۰/۰۶۴	۵۵/۶	۶۸/۳	جنس [درصد زنان]
۰/۲۳۶	۴۱/۶۳ ±۲۵/۴	۵۰ ±۲۱/۶	حیطه ۱ [انحراف معیار ± میانگین]
۰/۶۱	۶۳/۹ ±۴۰/۱	۴۰ ±۲۶/۴۸	حیطه ۲ [انحراف معیار ± میانگین]
۰/۰۸۵	۶۳/۹۵ ±۴۰/۱	۸۱/۷۷ ±۲۶/۴۸	حیطه ۳ [انحراف معیار ± میانگین]
۰/۰۸	۳۸/۳ ±۲۱/۱۶	۴۸/۸ ±۱۳/۹۴	شدت بیماری* [انحراف معیار ± میانگین]

Normal P-P Plot of Response Variable (period 1)



شکل (۳). توزیع پاسخ در دوره دوم

Normal P-P Plot of Response Variable (period 2)



شکل (۲). توزیع پاسخ در دوره اول

جدول ۳. نتایج حاصل از تحلیل Intent-to-Treat در بررسی اثرات داروها [پماد مرهم مفاصل و پلاسیبو]

مدل مورد استفاده		شرح
پیشنهادی [Adjusted]	استاندارد [Standard]	
(۱/۰۰۲۱) - ۶/۳۷۹	(۲/۷۸۵۲) - ۵۲۷۰.۵	اثر دارو ($\hat{\tau}_D$)
(۲/۱۱۵۳) - ۳/۷۲	(۲/۸۲۲۹) - ۱/۳۲	اثر دوره
۱۱۸۱/۷	۱۲۰۹/۱	آماره نسبت درستنمایی

بحث و نتیجه گیری

تحلیل Intention-to-Treat یکی از ابزارهای معتبر برای مقایسه بین اثرات دو دارو در کارآزمایی های بالینی با مداخله دارویی است. تحلیل ITT تفاوت میان میانگین پیامدها را در دو گروه درمان و دارونما مورد مقایسه قرار می دهد که در صورت وجود عدم تمکین یا پاسخ های گم شده، استفاده از آن مناسب نیست. یکی از نمونه مثال های عدم تمکین بیماران در مطالعات کارآزمایی بالینی، مطالعه مهدی برزی و همکارانش است که در آن بیماران پس از گروه بندی، باید پماد تخصیص یافته را سه مرتبه در شبانه روز مورد استفاده قرار می دادند که در این میان برخی از آنان به طور کامل پماد را مصرف نکردند (نسبت عدم تمکین بیماران در دوره اول و دوم مطالعه به ترتیب برابر با ۳۵/۷ و ۲۳/۸ درصد بود). در این مقاله سعی شد، برای تحلیل داده های کارآزمایی بالینی متقاطع، بر حسب میزان تمکین بیماران نسبت به دریافت پماد، بهره جسته و نتایج را تعدیل (Adjusted) کنیم. همچنین سعی شد که داده ها یک بار با در نظر گرفتن اثر عدم تمکین بیماران و بار دیگر بدون توجه به اثر عدم تمکین بیماران، مورد تحلیل قرار گیرد. نتایج به دست آمده، براساس دو مدل فوق حاکی از آن هستند که وقتی عدم تمکین بعنوان یک متغیر دو حالتی وارد مدل می گردد، علاوه بر این که متوسط پاسخ به درمان را تعدیل می کند، موجب کاهش خطای معیار برآوردکننده نیز می شود. بطوری که مقدار $SE(\hat{\tau}_D)$ برآورد شده در تحلیل $ITT^{Adjusted}$ (با استفاده از مدل پیشنهاد شده) نسبت به $ITT^{Standard}$ (بدون توجه به اطلاعات عدم تمکین بیماران)، حدود ۰/۷۸۲۱ کاهش یافته است (جدول ۳).

کوچکتر بودن آماره نسبت درستنمایی براساس مدل پیشنهادی برتری مدل پیشنهادی را نسبت به مدل استاندارد نشان می دهد.

بنابراین توصیه می شود در مطالعات کارآزمایی بالینی در صورت وجود عدم تمکین بیماران، حتی المقدور نتایج با استفاده از مدل های آماری تعدیل شوند. مقاله حاضر به وضوح نشان می دهد، که در برآورد Intent-to-Treat می توان از نسبت های تمکین و عدم تمکین بیماران به عنوان یک فاکتور تعدیل کننده به سادگی استفاده کرده و نتایج را بهبود بخشید. مطالعه مذکور با فرض برابری اثرات دوره ای، فقدان اثر Carry-over و اثرات متقابل انجام شده و پیشنهاد می شود در مطالعات آینده در صورت وجود چنین اثراتی برآورد Intent-to-Treat محاسبه شود.

پیشنهادها

- در مطالعه حاضر نتایج براساس مدلی ارائه شده اند که اثر Carry-over، اثر دوره ای و متقابل در نظر گرفته نشده است. بنابراین پیشنهاد می شود در مطالعات آینده با در نظر گرفتن چنین اثراتی مدل جدیدی ارائه شود.

- پیشنهاد می شود از مدل های ساختار میانگین SMM برای برآورد پارامترها استفاده شده و نتایج مورد مقایسه قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

مراتب تشکر و قدردانی خود را نسبت به ارائه راهنمایی های ارزنده خانم دکتر Els Goetghebeur استاد درس کارآزمایی بالینی و استنباط آماری دانشگاه جنت بلژیک به عرض می رسانیم.

ضمیمه

منابع:

- 1- Rubin DB. Comment on "Neyman [1923] and causal inference in experiments and observational studies". *Statist. Sci.* [1990a]5:472-480.
- 2- Zelen M. A new design for randomized clinical trials. *New England Journal of Medicine* [1979]; 300: 1242-1245.
- 3- Montori VM., Guyatt GH. Intention-to-treat principle. *Canadian Medical Association journal* [2001]; 165 [10]: 1339-1341.
- 4- Sheiner LB. Is intent-to-treat analysis always [ever] enough?. *Br J Clin Pharmacol* [2002];54:203-211.
- 5- Sanchez MM, Chen X. Choosing the analysis population in non-inferiority studies: Per protocol or intent-to-treat. *Statistics in Medicine* [2006]; 25: 1169-1181.
- 6- 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[2]: 365-379.
- 7- Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. *BMJ* [1999]; 319: 670-674.
- 8- Heritier SR, Gebksi VJ, Keech AC. Inclusion of patients in clinical trials analysis: the intention-to-treat principle. *Medical Journal Association* [2003]; 175:438-440.
- 9- Maldonado G, Greenland S. Estimating causal effects: Theory and Methods. *International Journal of Epidemiology* [2002]; 31: 422-429.
- 10- Goetghebeur E, Shapiro S. Analyzing non-compliance in clinical trials: ethical imperative or mission impossible. *Statistics in Medicine* 1996; 15:2813-2826.
- 11- Goetghebeur E, Molenberghs G, Katz J. Estimating the causal effect of compliance on binary outcomes in randomized controlled trials. *Statistics in Medicine* 1998; 17:341-355.
- 12- Rubin D. More powerful randomization-based p-value in double-blind trials with non-compliance. *Statistics in Medicine* 1998; 17:371-385.
- 13- Goetghebeur E, Loeys T. Beyond Intention to Treat. *Epidemiologic Reviews* [2002]; 24[1]: 85-90.
- 14- Ellenberg JH. Intent-to-treat analysis versus as-treated analysis. *Drug Information Journal* [1996];30:535-544.
- 15- 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? *Statistics in Medicine* [2007]; 26: 954-964.
- 16- Little RJ, Rubin DB. Causal effects in clinical and epidemiological studies via potential outcomes: Concepts and analytical approaches. *Annual Review Public Health* [2000]; 21: 121-45.
- 17- Kards P. Compliance, clinical outcome, and quality of life of patients with stable angina pectoris receiving once-daily betaxolol versus twice daily metoprolol: a randomized controlled trial. *Vascular Health and Risk Management* [2007]; 3[2]: 235-242.
- 18- Sato T. Sample size calculation with compliance information. *Statistics in Medicine* (2000); 19: 2689-2697.
- 19- Mehdibarzi D, Naseri M, Faghizadeh S, Kamalnejad 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(77): 49-56.

در این مقاله مدل پیشنهادی به صورت رابطه (۱) است که متغیر C نشانگر تمکین بیماران (صفر یا یک)؛ W نشانگر دوره‌های مطالعه (صفر یا یک)، τ_T اثر مرهم مفاصل، τ_P اثر پلاسیبو، Π اثر دوره ز-ام، S اثر فرد k-ام در گروه i-ام و ε_{ijk} عبارت خطای تصادفی است می‌باشد:

$$Y_{ijk}^{(R,D(R))} = \mu + \tau_T \cdot W_{ij} \cdot C_{ij} + \tau_P \cdot (1 - W_{ij}) \cdot C_{ij} + \Pi_j + S_{ik} + \varepsilon_{ijk}^{(R,D(R))} \quad (1)$$

در مدل (۱)، R نشانگر تخصیص تصادفی درمان به بیماران است (نشانگر R=T برای وضعیت دریافت مرهم مفاصل و نشانگر R=P برای وضعیت دریافت پلاسیبو). همچنین D(R) نشانگر این است که آیا بیمار درمان A یا B را به طور کامل دریافت کرده است یا خیر D(R)=R نشانگر تمکین بیمار و معادل ۱ C_{ij} است؛ D(R)=0 نشانگر عدم تمکین بیمار و معادل ۰ C است. با توجه به مدل (۱) میانگین پاسخ‌ها را در هر یک از دوره‌ها (Periods) و گروه‌ها (Sequences) به شرط وضعیت تمکین بیماران که یک متغیر دو حالتی است، به دست آورده و تفاضل آن‌ها را به صورت زیر نمایش می‌دهیم:

$$\hat{\tau}_D^{Adjusted} = \frac{1}{2}(E(d_{1k}) - E(d_{2k})) = \frac{(\tau_T - \tau_P)}{(2 - p_0 - p_1)} \quad (2)$$

که در آن τ_T, τ_P به ترتیب اثرات پلاسیبو و درمان فعال (مرهم مفاصل) است. آماره $\hat{\tau}_D^{Adjusted}$ ، همان آماره Intention-to-Treat تعدیل‌شده بر پایه نسبت‌های عدم تمکین بیماران (p_1 و p_0) به ترتیب نسبت عدم تمکین بیماران در گروه اول (TP) و دوم (PT) است می‌باشد.

- 20- Sheng D, Kim MY. The effects of non-compliance on intent-to-treat analysis of equivalence trials. *Statistics in Medicine* (2006); 25: 1183-1199.
- 21- David T. Felson. Osteoarthritis of the Knee. *N Eng J Med* 2006; 354: 841-8.
- 22- Kellegren JH, Lawrence JS, Bier F. Genetic factors in generalized osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1963: 237.
- 23- Felson DT. *Epidemiology of osteoarthritis*. Osteoarthritis. Oxford, England: Oxford University Press, 2003:9-16.
- 24- Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, Hirsch R. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-1994. *J Rheumatol*, 2006;33(11):2271-9.
- 25- Jones B, Kenward MG. *Design and analysis of cross-over trials*. Second edition. 2003. Chapman & Hall.

Analysis of cross-over clinical trials with binary non-compliance variable

Ali Reza Soltanian¹, Soghrat Faghihzadeh^{2*}, Abbas Gerami³, Dariush Mehdi-Barzi⁴, Jing Cheng⁵.

1- Department of Biostatistics, Faculty of Medical Science, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

2 – Professor- Department of Biostatistics, Faculty of Medical Science, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

3 - Associate Professor- Department of Mathematical Statistics, Faculty of Mathematics, Statistics and Computer Sciences, Tehran University, Iran.

4 – Assistance Professor- Shahed University, Tehran, Iran.

5- Associate Professor, Department of Biostatistics &Epidemiology, University of Florida, Gainesville, U.S.A.

E-mail:s.faghihzadeh@modares.ac.ir

Abstract

Background and Objective: A one of the most power on assesses treatment effect is doubled-blind clinical trial. Therefore, deviation of protocol would impede the results in clinical trial. In practice (especially in studies which intervention is drug medication) is non-compliance. Researchers use intention-to-treat analysis for estimation of treatment effects in clinical trials with non-compliance. When there is noncompliance in participants, ITT estimation will have lower precision. In this paper we adjusted noncompliance effect to compare of active treatment and placebo.

Materials and Methods: In this paper we used Mehdi-Barzy' study data that was a placebo control, double blind crossover clinical trial and the objective of this study in 42 patients was to assess efficacy of herbal pomade "A" (analgesic effect and improvement function) using locally in patients with primary knee osteoarthritis over 3 weeks. Our model adjusted intention-to-treat estimand under conditional compliance estimation.

Results: In the study 42 patients were participate with 30 (71.4%) women. Baseline variables like sex, age, education, weight, height are same in herbal joint and placebo groups. Portions of noncompliance in first and second period were 35.7 and 23.8 percent, respectively, in Mehdi-Barzy' study that based on ITT was adjusted. Standard error and likelihood ratio based on our model were less than standard model

Conclusion: ITT estimand base on our model is better than standard ITT estimand in compare to active treatment and placebo effects.

Key Words: Crossover clinical trials, Intention-to-treat, Noncompliance, Principal Component Analysis