

مقایسه اعتبار دو روش مبتنی بر پروتکل و مبتنی بر قصد درمان با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو: تحلیل ثانویه یک کارآزمایی بالینی در درمان بیماران اسکیزوفرنی در حضور عدم اجابت بیماران از دوز کامل دارو

علیرضا سلطانیان^۱، مریم میرفخرایی^۲، حسین محبوب^۳، عباس مقیم‌بیگی^۴، شاهین آخوندزاده^۵

^۱دانشیار مرکز تحقیقات مدل‌سازی بیماری‌های غیر واگیر و گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، ایران

^۲کارشناسی ارشد گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، ایران

^۳استاد مرکز تحقیقات مدل‌سازی بیماری‌های غیر واگیر و گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، ایران

^۴دانشیار مرکز تحقیقات مدل‌سازی بیماری‌های غیر واگیر و گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، ایران

^۵استاد گروه روانپزشکی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

نویسنده رابط: علیرضا سلطانیان، همدان، خیابان مهدیه، دانشگاه علوم پزشکی همدان، دانشکده بهداشت، گروه آمارزیستی و اپیدمیولوژی، تلفن: ۰۲۵-۸۳۸۰۰۸۱۳-۰۸۱۳، نمابر ۰۹-۸۳۸۰۵۰۹-

۰۸۱۳، پست الکترونیک a_sultanian@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۵/۸؛ پذیرش: ۹۲/۵/۱۱

مقدمه و اهداف: شیوه‌های استاندارد برای مقایسه اثر دو دارو در کارآزمایی‌های بالینی کنترل‌دار تصادفی شده در حضور عدم اجابت کامل دارو، روش مبتنی بر قصد درمان (ITT) یا مبتنی بر پروتکل (Per-protocol) می‌باشد. هر یک از دو روش یاد شده در برآورد اثر داروها معایبی داشته و محققان هنوز در انتخاب یکی از آنان ابهام دارند. در این مطالعه سعی شده است که دقت دو روش یاد شده با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو مقایسه شود.

روش کار: مطالعه حاضر یک مطالعه ثانویه بوده که روی ۶۰ بیمار اسکیزوفرنی مزمن به منظور مقایسه تأثیر داروی سلوکوسیب به همراه ریسپردون در مقایسه با ریسپردون به همراه دارونما انجام گرفت. برای انتخاب یکی از روش‌های مبتنی بر قصد درمان و مبتنی بر پروتکل از شبیه‌سازی مونت-کارلو و شاخص‌های نیکویی برازش آکاییک (AIC) و بی‌زین (BIC) استفاده شد.

نتایج: شبیه‌سازی مونت-کارلو نشان داد که با ثابت بودن نسبت عدم اجابت بیماران، وقتی که تعداد نمونه کم می‌باشد ($n=30$) یا ($n=60$)، روش مبتنی بر قصد درمان نسبت به روش مبتنی بر پروتکل بر اساس شاخص آکاییک و شاخص اطلاع بی‌زی، نیکویی برازش بیشتری دارد، اما با افزایش حجم نمونه در گروه‌های درمانی ($n=100$) روش مبتنی بر پروتکل نسبت به روش مبتنی بر قصد درمان نیکویی برازش بیشتری دارد.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه مشاهده شد که وقتی تعداد نمونه‌ها تقریباً بزرگ است، روش مبتنی بر پروتکل نسبت به روش مبتنی بر قصد درمان برای کنترل اثر عدم اجابت بیماران ممکن است که نیکویی برازش بیشتری داشته باشد.

واژگان کلیدی: کارآزمایی بالینی تصادفی شده، اسکیزوفرنی مزمن، عدم اجابت دارو، سلوکوسیب، شبیه‌سازی مونت کارلو

مقدمه

کارآزمایی‌های بالینی به هر دلیل بیماران دوز کامل داروی تجویز شده را دریافت نمی‌کنند، محققان یکی از روش‌های تحلیلی مبتنی بر قصد درمان (intention-to-treat) یا مبتنی بر پروتکل (per-protocol) را برای مقایسه تأثیر درمان‌ها به کار می‌برند (۹). مطالعه‌های قبلی در خصوص برتری روش‌های تحلیلی مبتنی بر قصد درمان و مبتنی بر پروتکل نتایج کلی ارائه نداده‌اند و هر یک به فراخور داده‌ها از هر یک از آن‌ها استفاده شده است (۱۲-۱۰).

کارآزمایی بالینی کنترل‌دار تصادفی شده، یکی از ساده‌ترین اما قوی‌ترین ابزار تحقیق برای تعیین اثر علیتی می‌باشد (۱،۲). در بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی کنترل‌دار تصادفی شده با رویکرد دارو درمانی، معمولاً بیماران تا پایان مطالعه هم‌تراز با پروتکل طرح پیش‌نرفته (۷-۳) و درمان تعیین شده بر اساس پروتکل را به طور کامل دریافت نمی‌کنند که در این صورت گفته می‌شود عدم اجابت (non-compliance) رخ داده است (۸). وقتی در

سلکوکسیب (۲۰۰ میلی گرم دوبار در روز) و گروه دوم ریسپردون (۶ میلی گرم در روز) به همراه دارونما را دریافت کرده‌اند. در مطالعه آخوندزاده و همکاران (۱۹) شدت بیماری اسکیزوفرنی بر اساس ابزار سندرم مثبت و منفی (PANSS) به عنوان متغیر پاسخ در نظر گرفته شده است که در پژوهش حاضر تنها شدت بیماری اسکیزوفرنی بر مبنای امتیازدهی مثبت به عنوان یک مثال عملی، شبیه‌سازی و نتایج روی آن متمرکز شده است. در مطالعه حاضر دو نفر از گروه اول و سه نفر از گروه دوم، از مطالعه خارج شده‌اند که با توجه به این‌که بیماران یاد شده دوز کامل داروی خود را دریافت نکرده‌اند، به عنوان عدم اجابت بیمار در نظر گرفته شده است. هم‌چنین بیماران قبل از شروع درمان و در هفته دوم، چهارم و هشتم پس از شروع دارو، تحت نظر و معاینه روان‌پزشک قرار گرفته‌اند (۱۹).

شبیه‌سازی داده‌ها: به منظور انتخاب روش مناسب در تحلیل داده‌های بیماری اسکیزوفرنی در بیماران بستری شده در دو روش مذکور، از یک مطالعه شبیه‌سازی استفاده شد. بدین منظور با توجه به دو سناریوی زیر و هم‌چنین برای تعداد نمونه‌های ۳۰،۶۰ و ۱۰۰ تایی در هر گروه، ۵۰۰ مجموعه داده اندازه تکراری در ۴ مقطع زمانی (قبل از شروع درمان، هفته دوم، هفته چهارم و هفته ششم پس از شروع درمان) تولید گردید. در هر یک از سناریوهای زیر و در تعداد نمونه‌های ۳۰،۶۰ و ۱۰۰ تایی میزان عدم اجابت را از توزیع برنولی و با نسبت‌های ۵ و ۱۰ درصد در نظر گرفته شد. بر مبنای پیش‌فرض‌های فوق پاسخ به درمان در چهار زمان مختلف را از رابطه

$$Y_{ijr} = \mu_{...} + S_{j(r)} + \alpha_r + \beta_i + (\alpha\beta)_{ir} + \varepsilon_{ijr}$$

تولید شد. به طوری که α_r اثر درمان r ، β_i اثر هفته (زمان)، $S_{j(r)}$ اثر فرد می‌باشد که در تیمار (درمان) آشیانه شده است و $(\alpha\beta)_{ir}$ اثر متقابل میان درمان و هفته‌ها می‌باشد. تمام اثرات، ثابت فرض شد. بر پایه داده‌های بیماری اسکیزوفرنی، فرض می‌شود ماتریس واریانس کوواریانس در تمامی سطوح عامل هفته در دو گروه یکسان باشد. هم‌چنین فرض می‌شود که واریانس پیامدها در دو گروه در هر هفته یکسان می‌باشند و رابطه خطی میان درمان‌ها و هفته‌ها وجود دارد و هم‌چنین ساختار ماتریس واریانس کواریانس غیر ساختار یافته (Unstructured) می‌باشد. مقادیر اولیه از روی داده‌های واقعی تعیین گردید.

برای مقایسه نیکویی برازش مدل‌های آماری متناسب با دو راه‌کار مبتنی بر قصد درمان و مبتنی بر پروتکل از شاخص‌های تناسب مدل هم‌چون AIC و BIC استفاده شد.

سناریوی اول شبیه‌سازی داده‌ها:

علاوه بر انتخاب تحلیل‌های مبتنی بر قصد درمان و مبتنی بر پروتکل بسیاری از محققان سعی کرده‌اند که با به کارگیری مدل‌ها و روش‌های پیشرفته‌ی آماری به تعدیل اثر عدم اجابت بیماران پرداخته و اثرات درمانی داروها را در حد امکان معتبر برآورد نمایند. در این زمینه برخی از محققان نیز برای تعدیل اثر عدم اجابت بیماران به جای استفاده از روش‌ها و مدل‌های آماری، سعی کرده‌اند که با اصلاح فرمول‌های برآورد حجم نمونه به این مهم بپردازند (۱۳).

از سوی دیگر مرور مطالعات قبلی که به کنترل اثر عدم اجابت بیماران پرداخته‌اند، نشان می‌دهد که نحوه ثبت داده‌ها و اطلاعات درمانی بیماران به صورت مکرر (repeated measurement) نبوده است (۱۸-۱۲، ۱۰، ۵، ۶). هم‌چنین هنوز در بین آمارشناسان و تحلیل‌گران مطالعه‌های کارآزمایی بالینی بر سر این‌که از کدام‌یک از شیوه‌های مبتنی بر پروتکل یا مبتنی بر قصد درمان با وجود عدم اجابت دارویی استفاده شود، توافق همگانی وجود ندارد. علاوه بر این باید گفت که حجم نمونه و میزان عدم اجابت دارویی نیز ممکن است در تصمیم‌گیری برای انتخاب شیوه مبتنی بر پروتکل یا مبتنی بر قصد درمان مؤثر باشد. بنابراین در این مقاله سعی شده است با استفاده از روش شبیه‌سازی مونت کارلو و بر مبنای شاخص نیکویی برازش آکاییک (AIC) و بی‌زین (BIC) به مقایسه اعتبار برآورد اثرات دارویی به دست آمده از روش‌های مبتنی بر قصد درمان و مبتنی بر پروتکل در تحلیل داده‌های اندازه تکراری بیماران اسکیزوفرنی (۱۹) در یک کارآزمایی بالینی دو سوکور موازی در حضور عدم اجابت بیماران پرداخته و با میزان‌های متفاوت میزان عدم اجابت دارویی متفاوت و هم‌چنین حجم نمونه‌های مختلف الگویی برای انتخاب دو شیوه مبتنی بر پروتکل یا مبتنی بر قصد درمان ارایه شود.

روش کار

داده‌ها: مطالعه حاضر یک مطالعه ثانویه بر پایه یک کارآزمایی بالینی دو سوکور آینده‌نگر کنترل‌دار تصادفی می‌باشد که به بررسی اثر درمانی سلکوکسیب به همراه ریسپردون (mg/day) در مقابل ریسپردون به همراه دارونما (mg/day) در درمان بیماران اسکیزوفرنی پرداخته است (۱۹). بیماران واجد شرایط در این مطالعه ۶۰ بیمار اسکیزوفرنی مزمن بستری شده در بیمارستان روانپزشکی روزه تهران از مهرماه ۱۳۸۴ تا شهریورماه ۱۳۸۵ می‌باشند که به دو گروه ۳۰ نفری به طور تصادفی تقسیم شده‌اند. گروه اول ریسپردون (۶ میلی‌گرم در روز) به همراه

پیروی می‌کند. همچنین $\gamma_1, \dots, \gamma_n$ مستقل از توزیع f می‌باشند که به وسیله شبیه‌سازی مونت کارلو استخراج شده‌اند. اگر $I = \{i: \gamma_i \geq 1\}$ (یعنی تعداد آماره‌های شبیه‌سازی شده، مساوی یا بزرگ‌تر از آماره مشاهده شده باشد) و n تعداد نمونه‌ها در یک تولید یک مجموعه از اعداد باشد، آن‌گاه:

$$\hat{p} = \frac{r}{n}, \quad \tilde{p} = \frac{r+1}{n+1}$$

یافته‌ها

داده‌های اولیه: بر پایه مطالعه اولیه، هیچ تفاوت آماری معنی‌داری میان بیماران که به طور تصادفی به گروه اول و دوم اختصاص داده شده‌اند، از نظر ویژگی‌های پایه مانند سن (میانگین و انحراف معیار سن در گروه سیلوکسیب $33/10 \pm 7/29$ سال و در گروه دارونما $34/30 \pm 7/21$ سال، $P=0/64$)، سن شروع اولیه بیماری (در گروه سیلوکسیب $25/83 \pm 5/90$ سال و در گروه دارونما $24/56 \pm 5/98$ سال، $P=0/52$)، جنس ($P=0/79$)، وضعیت تأهل ($P=0/96$)، سطح تحصیلات ($P=0/817$)، میانگین مدت بیماری (در گروه سیلوکسیب بر حسب سال $7/79 \pm 5/87$ و در گروه دارونما $7/98 \pm 5/87$)، و تعداد روزهای بستری شدن در بیمارستان وجود نداشت ($P=0/7$). بیماران قبل از شروع درمان و در هفته‌های ۴، ۲ و ۸ پس از شروع دارو، تحت‌نظر و معاینه روان‌پزشک قرار گرفته‌اند. جدول شماره (۱) متوسط شدت بیماری اسکیزوفرنی را بر مبنای دو روش مبتنی بر قصد درمان و مبتنی بر پروتکل در حضور عدم اجابت بیماران را نشان می‌دهد و همان‌طوری که مشاهده می‌شود شدت بیماری در دو گروه و بر مبنای هر دو روش تفاوت آماری معنی‌داری ندارند.

هم‌چنین نمودار میانگین در مقابل زمان در دو روش مبتنی بر پروتکل و مبتنی بر قصد درمان در نمودار شماره (۱) نشان داده شده است و همان‌طور که مشاهده می‌شود شدت بیماری اسکیزوفرنی بیماران طی ۸ هفته پی‌گیری دارای روند خطی است (تحلیل داده‌های تکراری، نمودار شماره ۱).

مطالعه شبیه‌سازی شده:

با توجه به پیش‌فرض‌ها و سناریوهایی که قبلاً ذکر شد داده‌ها ۵۰۰ بار تولید و بر پایه دو راه‌کار مبتنی بر پروتکل و مبتنی بر قصد درمان تحلیل شدند. نتایج جدول شماره (۲) بر مبنای سناریوی اول به دست آمده و همان‌طور که مشاهده می‌شود، پنج کمیت اعم از میانگین، انحراف معیار، پی-مقدار و شاخص‌های

تولید داده با فرض برابری میانگین شدت بیماری اسکیزوفرنی در دو گروه سلوکسیب به همراه ریسپرودن (مداخله) و گروه ریسپرودن به همراه دارونما یا به عبارتی تولید داده‌ها بر پایه فرض صفر $H_0: \mu_{\text{treatment}} - \mu_{\text{placebo}} = 0$

یعنی،

$$\alpha_r \sim MVN \left(\begin{bmatrix} 92.7 \\ 77.5 \\ 65.3 \\ 54.6 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} 144 & 9 & 9 & 9 \\ 9 & 100 & 9 & 9 \\ 9 & 9 & 64 & 9 \\ 9 & 9 & 9 & 36 \end{bmatrix} \right)$$

$$S_{j(ir)} \sim N(0, 0.0001), \quad \beta_i \sim N(0, 0.0001)$$

$$\alpha\beta_{(ir)} \sim N(0, 0.0001), \quad e_{ijr} \sim N(0, 0.0001)$$

$$\text{Compliance rate} \sim \text{bin}(n, p)$$

$$n=30, 60, 100; p=0.05, 0.1$$

سناریوی دوم شبیه‌سازی داده‌ها:

تولید داده با فرض بزرگ‌تری میانگین شدت بیماری اسکیزوفرنی در گروه دارونما نسبت به گروه مداخله $H_0: \mu_{\text{treatment}} - \mu_{\text{placebo}} = 6$ در این سناریو با توجه به فرض صفر و فرض برابری واریانس‌ها، تفاوت میانگین شدت بیماری اسکیزوفرنی در هر یک از چهار هفته برابر با ۶ واحد در نظر گرفته شده است، بنابراین:

$$\alpha_{\text{treatment}} \sim MVN \left(\begin{bmatrix} 90 \\ 80 \\ 70 \\ 60 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} 144 & 9 & 9 & 9 \\ 9 & 100 & 9 & 9 \\ 9 & 9 & 64 & 9 \\ 9 & 9 & 9 & 36 \end{bmatrix} \right)$$

$$\alpha_{\text{placebo}} \sim MVN \left(\begin{bmatrix} 96 \\ 86 \\ 76 \\ 66 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} 144 & 9 & 9 & 9 \\ 9 & 100 & 9 & 9 \\ 9 & 9 & 64 & 9 \\ 9 & 9 & 9 & 36 \end{bmatrix} \right)$$

$$S_{j(ir)} \sim N(0, 0.0001), \quad \beta_i \sim N(0, 0.0001)$$

$$\alpha\beta_{(ir)} \sim N(0, 0.0001), \quad e_{ijr} \sim N(0, 0.0001)$$

$$\text{Compliance rate} \sim \text{bin}(n, p)$$

$n=30, 60, 100; p=0.05, 0.1$ در مطالعه حاضر برای رسم نمودار (۱) از اکسل و برای شبیه‌سازی و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار R نسخه ۲.۱۵.۲ استفاده شده است. تحلیل داده‌های تکراری بر مبنای دو روش مبتنی بر پروتکل و مبتنی بر درمان انجام و سطح معنی‌داری کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

برای برآورد پی‌مقدار ($p = \Pr(X \geq x)$) در مطالعه شبیه‌سازی مونت کارلو، فرض می‌کنیم X ، آماره آزمون مشاهده شده و X متغیر تصادفی باشد که تحت فرض صفر از توزیعی همانند f

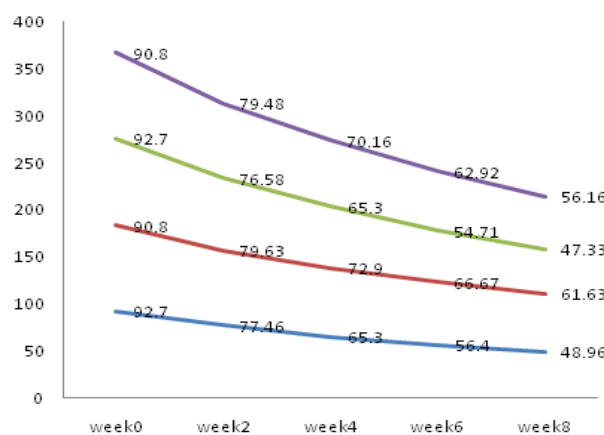
(جدول شماره ۲).

جدول شماره (۳) نتایج به دست آمده از شبیه‌سازی داده‌ها تحت سناریوی دوم و پیش فرض‌های لازم را نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود وقتی تعداد نمونه کوچک می‌باشد ($n=3060$) روش مبتنی بر قصد درمان برآوردهای معتبرتری نسبت به روش مبتنی بر پروتکل ارایه می‌دهد (جدول شماره ۳، مقایسه مقادیر AIC)، اما در تعداد نمونه‌های بزرگ ($n=100$) روش مبتنی بر پروتکل نسبت به روش مبتنی بر قصد درمان برآوردهای معتبرتری ارایه می‌نماید.

آکاییک و بی‌زین، وقتی میزان عدم اجابت بیماران برابر با 0.05 و 0.1 و با فرض این‌که حجم نمونه‌ها برابر با 30 ، 60 و 100 تحت دو روش مبتنی بر پروتکل و مبتنی بر قصد درمان برای هر یک از گروه‌های درمانی مدخله و دارونما محاسبه گردیده است. در این حالت، همان‌طور که نتایج دو شاخص AIC و BIC نشان می‌دهد، می‌توان گفت که چه در تعداد نمونه‌های کوچک ($n=60$) و چه در تعداد نمونه‌های بزرگ ($n=100$) و همچنین با میزان‌های متفاوت عدم اجابت (0.1 و $W=0.05$)، روش مبتنی بر قصد درمان نسبت به روش مبتنی بر پروتکل برآوردهای معتبرتری ارایه می‌کند

جدول شماره ۱- مقایسه نتایج حاصل تحلیل داده‌های مکرر در دو روش مبتنی بر قصد درمان و مبتنی بر پروتکل برای بررسی تأثیر دو درمان یلوکسیب+ریسپردون و دارونما+ریسپردون در درمان بیماری اسکیزوفرنی

راه کار تحلیل		متوسط شدت بیماری اسکیزوفرنی
مبتنی بر پروتکل (Per-Protocol)	مبتنی بر قصد درمان (ITT)	
۶۷/۳۲۶۷	۶۸/۱۶۷	گروه درمانی سلوکسیب+ریسپردون (گروه مداخله)
۷۱/۹۰۵	۷۴/۳۲۷	گروه درمانی ریسپردون به همراه دارونما (گروه دارونما)
۰/۴۷۲	۰/۷۶۶	P



نمودار شماره ۱- میانگین شدت بیماری اسکیزوفرنی بیماران در مقابل زمان در دو روش مبتنی بر پروتکل و مبتنی بر قصد درمان برای داده بیماران اسکیزوفرنی. خط آبی تیره نشان دهنده روند متوسط شدت بیماری اسکیزوفرنی در گروه دارونما بر پایه روش مبتنی بر پروتکل طی زمان، خط سبز نشان دهنده روند متوسط شدت بیماری اسکیزوفرنی در گروه مداخله بر پایه روش مبتنی بر پروتکل، خط قرمز نشان دهنده روند متوسط شدت بیماری اسکیزوفرنی در گروه دارونما بر پایه روش مبتنی بر قصد درمان طی زمان و خط آبی کم‌رنگ نشان دهنده روند متوسط شدت بیماری اسکیزوفرنی در گروه مداخله بر پایه روش مبتنی بر قصد درمان.

جدول شماره ۲- نتایج مطالعه شبیه‌سازی با تعداد نمونه‌های متفاوت، میزان عدم اجابت متفاوت و بر مبنای سناریوی اول (در هر یک از نمونه‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۰۰ تایی ۵۰۰ بار نمونه تولید شده است)

تعداد نمونه در هر گروه	میزان عدم اجابت (w)	راه‌کار تحلیلی	گروه درمانی	میانگین	انحراف معیار	پی-مقدار (تحلیل داده‌های تکراری)	شاخص نیکویی برازش	
							AIC	BIC
n=۳۰	W=۰/۰۵	ITT	مداخله	۷۷/۱۲	۸/۳۹	۰/۷۴۵	۱۵۵۷/۲۴۶	۱۵۹۱/۷۱۴
			دارونما	۷۷/۵۱	۹/۰۱			
			Per-Protocol	مداخله	۷۴/۴۷	۱۰/۲۷	۰/۲۴۲	۱۶۱۵/۷۷۸
	W=۰/۱	ITT	مداخله	۷۷/۱۲	۸/۳۹	۰/۷۴۵	۱۴۴۲/۲۸۶	۱۴۷۷/۶۲۵
			دارونما	۷۷/۵۱	۹/۰۱			
			Per-Protocol	مداخله	۷۳/۵۵	۹/۱۴	۰/۱۲۳	۱۴۵۶/۴۸۶
n=۶۰	W=۰/۰۵	ITT	مداخله	۷۷/۱۲	۸/۳۹	۰/۷۴۵	۳۲۵۶/۲۲۴	۳۲۹۸/۹۱۷
			دارونما	۷۷/۵۱	۹/۰۱			
			Per-Protocol	مداخله	۷۹/۱۰	۸/۶۹	۰/۸۸۰	۳۲۷۶/۷۴۴
	W=۰/۱	ITT	مداخله	۷۷/۱۲	۸/۳۹	۰/۷۴۵	۳۰۹۲/۸۷۸	۳۱۱۹/۳۷۶
			دارونما	۷۷/۵۱	۹/۰۱			
			Per-Protocol	مداخله	۶۹/۲۵	۹/۵۴	۰/۱۹۶	۳۱۱۷/۴۴۸
n=۱۰۰	W=۰/۰۵	ITT	مداخله	۷۷/۱۲	۸/۳۹	۰/۷۴۵	۵۶۴۳/۱۵۷	۵۶۹۰/۰۰۳
			دارونما	۷۷/۵۱	۹/۰۱			
			Per-Protocol	مداخله	۷۶/۳۱	۹/۷۵	۰/۶۱۱	۵۵۲۶/۸۴۱
	W=۰/۱	ITT	مداخله	۷۷/۱۲	۸/۳۹	۰/۷۴۵	۵۵۸۸/۶۲۱	۵۵۴۱/۸۴۸
			دارونما	۷۷/۵۱	۹/۰۱			
			Per-Protocol	مداخله	۷۸/۶۸	۸/۴۴	۰/۸۰۰	۵۳۰۹/۰۷۵
			دارونما	۷۸/۹۹	۹/۵۸			

جدول شماره ۳- نتایج مطالعه شبیه‌سازی با حجم نمونه‌های متفاوت، میزان عدم اجابت متفاوت و بر مبنای سناریوی دوم (در هر یک از نمونه‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۰۰ تا بی ۵۰۰ بار نمونه تولید شده است)

تعداد نمونه در هر گروه	میزان عدم اجابت (w)	راه‌کار تحلیلی	گروه درمانی	میانگین	انحراف معیار	پی مقدار (تحلیل داده‌های تکراری)	شاخص نیکویی برازش	
							AIC	BIC
n=۳۰	W=۰/۰۵	ITT	مداخله	۷۷/۱۲	۱۰/۱۸	<۰/۰۰۱	۱۵۷۱/۳۷۰	۱۶۰۴/۷۴۹
			دارونما	۸۲/۹۹	۱۰/۴۳			
	Per-Protocol	مداخله	۷۶/۱۵	۹/۸۱	۰/۰۰۹	۱۶۲۹/۹۰۲	۱۶۶۳/۲۸۱	
		دارونما	۸۰/۳۰	۹/۲۲				
	W=۰/۱	ITT	مداخله	۷۷/۱۲	۱۰/۱۸	<۰/۰۰۱	۱۴۵۶/۴۱۰	۱۴۹۰/۶۶۲
			دارونما	۸۲/۹۹	۱۰/۴۳			
Per-Protocol	مداخله	۶۹/۸۸	۹/۹۳	<۰/۰۰۱	۱۴۷۰/۶۱۰	۱۵۰۲/۸۹۷		
	دارونما	۷۶/۲۴	۹/۰۷					
n=۶۰	W=۰/۰۵	ITT	مداخله	۷۷/۱۲	۱۰/۱۸	<۰/۰۰۱	۳۲۶۰/۳۴۸	۳۳۰۱/۹۵۲
			دارونما	۸۲/۹۹	۱۰/۴۳			
	Per-Protocol	مداخله	۷۶/۱۹	۹/۱۱	۰/۰۰۱	۳۲۹۰/۸۶۸	۳۳۳۱/۳۴۹	
		دارونما	۸۱/۳۷	۹/۴۱				
	W=۰/۱	ITT	مداخله	۷۷/۱۲	۱۰/۱۸	<۰/۰۰۱	۳۰۴۵/۰۰۲	۳۰۸۲/۴۱۱
			دارونما	۸۲/۹۹	۱۰/۴۳			
Per-Protocol	مداخله	۷۱/۴۳	۸/۹۲	<۰/۰۰۱	۳۱۳۱/۵۷۲	۳۱۷۱/۵۳۱		
	دارونما	۷۷/۵۵	۹/۷۸					
n=۱۰۰	W=۰/۰۵	ITT	مداخله	۷۷/۱۲	۱۰/۱۸	<۰/۰۰۱	۵۶۵۷/۲۸۱	۵۷۰۳/۰۳۸
			دارونما	۸۲/۹۹	۱۱/۴۳			
	Per-Protocol	مداخله	۷۵/۲۶	۸/۲۸	۰/۰۰۲	۵۵۴۰/۹۶۵	۵۵۸۶/۵۲۱	
		دارونما	۸۰/۱۴	۱۰/۶۱				
	W=۰/۱	ITT	مداخله	۷۷/۱۲	۱۰/۱۸	<۰/۰۰۱	۵۵۰۲/۷۴۵	۵۵۴۷/۸۸۳
			دارونما	۸۲/۹۹	۱۰/۴۳			
Per-Protocol	مداخله	۷۴/۲۱	۱۰/۹۷	۰/۰۰۳	۵۳۲۳/۱۹۹	۵۳۶۸/۳۳۷		
	دارونما	۷۹/۰۹	۹/۵۸					

بحث

(۵،۱۰). هم‌چنین همان‌طور که گفته شد در تمامی مطالعه‌های انجام شده، از داده‌های غیر تکراری برای برآورد اثرات علیتی در حضور عدم اجابت بیماران استفاده شده است (۱۰-۱). در این مقاله سعی شد به مقایسه روش مبتنی بر قصد درمان نسبت به روش مبتنی بر پروتکل در حضور عدم اجابت بیماران در داده‌های تکراری پرداخته شود و برای انتخاب بهترین روش تحلیلی، از روش شبیه‌سازی مونت کارلو با در نظر گرفتن فرضیات برابری $H_0: \mu_{\text{treatment}} = \mu_{\text{placebo}}$ و عدم برابری $H_0: \mu_{\text{treatment}} < \mu_{\text{placebo}}$ استفاده شد. هم‌چنین برای بالابردن اعتبار نتایج سعی شد که

همان‌طور که پیش از این گفته شد، روش رایج و متداول برای تحلیل داده‌ها در کارآزمایی‌های کنترل‌دار تصادفی شده روش مبتنی بر قصد درمان (ITT) می‌باشد که در حضور عدم اجابت بیماران برآوردهای ناریب، اما محافظه‌کارانه از اثرات درمانی را ارائه می‌دهد (۲۰-۲۲). روش دیگری که معمولاً به عنوان جایگزین روش مبتنی بر قصد درمان پیشنهاد می‌شود، روش مبتنی بر پروتکل طرح می‌باشد، که این روش نیز در حضور عدم اجابت بیماران، برآوردهای آریبی از اثرات درمانی را ارائه می‌دهد

نتیجه قطعی در این زمینه رسید و نتایج مطالعه حاضر هم‌چون سایر مطالعه‌ها (۱۵،۱۸،۱۰،۸،۵،۱) نمی‌تواند در تمامی حالات روش مبتنی بر قصد درمان را بر روش مبتنی بر پروتکل برتری دهد.

به طور کلی بر پایه نتایج به دست آمده و توجه به این مهم که تصادفی‌سازی یکی از مهم‌ترین ارکان کارآزمایی بالینی است، و روش مبتنی بر قصد درمان نیز سودمندی کارآزمایی بالینی را بر اساس تصادفی‌سازی شرح می‌دهد، بنابراین در تعداد نمونه‌های کوچک ($n < 100$) به نظر می‌رسد که روش مبتنی بر قصد درمان مناسب‌تر از روش مبتنی بر پروتکل بوده (نتایج سناریوی اول و دوم) و راه‌کار تحلیلی ITT در چنین شرایطی توصیه می‌شود.

بنابراین بر پایه نتایج مطالعه حاضر پیشنهاد می‌گردد که در کارآزمایی‌های بالینی علاوه بر توجه به تعداد نمونه از مطالعه‌های شبیه‌سازی نیز برای انتخاب روش مناسب استفاده گردد. هم‌چنین با توجه به این‌که مطالعه حاضر در زمره خود کمیاب می‌باشد، نمی‌توان نتیجه‌گیری قطعی انجام داد و بنابراین پیشنهاد می‌گردد که مطالعه‌های بیش‌تری در این خصوص و با در نظر گرفتن ساختار ماتریس ضرایب همبستگی متفاوت انجام شود.

محدودیت‌ها: در این مطالعه اثر درمان‌ها بدون در نظر گرفتن اثر سایر کووریت‌ها مورد مقایسه و شبیه‌سازی قرار گرفته است. هم‌چنین در مطالعه حاضر فرض شده است که عدم اجابت دارویی در آخرین زمان پی‌گیری رخ داده است و الگوبندی عدم اجابت دارویی در زمان‌های مختلف بسیار دشوار است. علاوه بر این، هر چند که از شبیه‌سازی مونت کارلو برای مقایسه نیکویی برازش دو روش استفاده شده است، اما به دلیل عدم دسترسی به داده‌های سایر کارآزمایی‌های بالینی با وجود عدم اجابت دارویی ممکن است که نتایج به دست آمده قابلیت تعمیم‌پذیری گسترده‌ای نداشته باشد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه مشاهده شد که وقتی حجم نمونه‌ها در گروه‌های مورد مقایسه تقریباً بزرگ است ($n = 100$)، روش مبتنی بر پروتکل نسبت به روش مبتنی بر قصد درمان برای کنترل اثر عدم اجابت بیماران به نظر می‌رسد که نیکویی برازش بیش‌تری داشته باشد.

حجم نمونه‌هایی برابر با ۳۰، ۶۰ و ۱۰۰ تولید و در آن‌ها میزان عدم اجابت دارویی ۰/۵ و ۰/۱ در نظر گرفته شود. در ادامه بر اساس سناریوهای در نظر گرفته شده به تفکیک به بحث و بررسی نتایج به دست آمده پرداخته خواهد شد.

سناریوی اول شبیه‌سازی:

همان‌طور که نتایج به دست آمده نشان می‌دهند (جدول شماره ۱)، اختلاف معنی‌داری بین میانگین شدت بیماری اسکیزوفرنی در گروه‌های درمانی سلوکسیب+ریسپریدون و دارونما+ریسپریدون وجود ندارد. این نتیجه هم در روش مبتنی بر پروتکل و هم در روش مبتنی بر درمان مشاهده می‌شود، اما در این مرحله از مطالعه نکته قابل توجه کوچک‌تر بودن شاخص AIC در روش مبتنی بر قصد درمان وقتی که حجم نمونه‌های تولید شده ۳۰ یا ۶۰ است، می‌باشد. هم‌چنین جدول شماره ۱ نشان می‌دهد که وقتی تعداد نمونه افزایش می‌یابد ($n = 100$) بر عکس نتایج در تعداد نمونه‌های کوچک ($n = 30$ یا 60) شاخص AIC در روش مبتنی بر قصد درمان از روش مبتنی بر پروتکل بیش‌تر خواهد شد و همین موضوع نا مناسب بودن روش ITT را در تحلیل داده‌های کارآزمایی بالینی در حضور عدم اجابت دارویی بیماران نشان می‌دهد. با نگاهی اجمالی به نتایج جدول شماره ۱ می‌توان مشاهده نمود که با ثابت بودن تعداد نمونه هر چقدر میزان عدم اجابت دارویی کم‌تر باشد روش مبتنی بر قصد درمان شاخص نیکویی برازش بهتری نسبت به روش مبتنی بر پروتکل دارد. بنابراین می‌توان گفت که اولین معیار پیشنهادی برای انتخاب یکی از روش‌های ITT یا Per-protocol تعداد نمونه و میزان عدم اجابت دارویی در اولویت بعدی است.

سناریوی دوم شبیه‌سازی:

لازم به ذکر است که در این پژوهش دو سناریوی شبیه‌سازی به منظور بررسی استواری (Robustness) نتایج انجام شده است. نتایج به دست آمده در این سناریو نیز مانند سناریوی قبلی نشان داد که وقتی تعداد نمونه در گروه‌های مورد مقایسه نسبتاً کوچک است ($n = 30$ یا 60) روش مبتنی بر قصد درمان نیکویی برازش بهتری نسبت به روش مبتنی بر پروتکل دارد. تغییر میزان عدم اجابت دارویی (از ۵ درصد با ۱۰ درصد) در مقایسه با تعداد نمونه به نظر می‌رسد که تأثیر کم‌تری بر انتخاب نوع راه‌کار تحلیلی (ITT و Per-protocol) داشته و بنابراین توصیه می‌شود که قبل از انتخاب راه‌کارهای مبتنی بر قصد درمان و مبتنی بر پروتکل به تعداد نمونه توجه شود. البته گفتنی است هنوز نمی‌توان به یک

علوم بهداشتی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی همدان
اعلام می دارد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته شده از پایان نامه کارشناسی ارشد در رشته آمار زیستی بوده، مراتب تشکر و قدردانی خود را از حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان و مرکز تحقیقات

منابع

- Hernan MA, Hernandez-Diaz S. Beyond the intention-to-treat in comparative effectiveness research. *Clinical Trials* 2012; 9: 45-55.
- Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Designing Clinical Research*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2013.
- Soltanian AR, Mehdibarzi D, Faghihzadeh S, Naseri M, Gerami A. Mixture of *Arnebia euchroma* and *Matricaria chamomilla* (Marhame-Mafasel) for pain relief of osteoarthritis of the knee – a two-treatment, two-period crossover trial. *Archive Medical Science* 2010; 6: 950–5.
- Soltanian AR, Faghihzadeh S, Gerami A, Mehdibarzi D, Cheng J. Estimation of Treatment Effects in Crossover Clinical Trials with Noncompliance. *Iranian Journal of Epidemiology* 2010; 6: 18-25.
- Ellenberg J. Intent-to-treat analysis versus as-treated analysis. *Drug Information Journal* 1996; 30: 535-44.
- Soltanian AR, Faghihzadeh S. A generalization of the Grizzle model to the estimation of treatment effects in crossover trials with non-compliance. *Journal of Applied Statistics* 2012; 39: 1037-48.
- Soltanian A, Faghihzadeh S, Mehdibarzi D, Gerami A, Nasery M, Cheng J. Assessment of Marhame-Mafasel Pomade Effect on Knee Osteoarthritis with Non-Compliance *Journal of Research in Health Sciences* 2009; 9: 19-24.
- Fischer K, Goetghebeur E, Vruens B, White IR. A structural mean model to allow for noncompliance in a randomized trial comparing 2 active treatments. *Biostatistics* 2011; 12: 247–57.
- Sheng D, Kim MY. The effects of non-compliance on intent-to-treat analysis of equivalence trials. *Statistics in Medicine* 2006; 25: 1183–99.
- Heritier S, Gebski VJ, Keech AC. Inclusion of patients in clinical trials analysis: the intention-to-treat principle. *Medical Journal Association* 2003; 175: 438-40.
- Bang H, Davis CE. On estimating treatment effects under noncompliance in randomized clinical trials: Are intent-to-treat or instrumental variables analyses perfect solutions? *Statistics in Medicine* 2007; 26: 954-64.
- Sanchez MM, Chen X. Choosing the analysis population in non-inferiority studies: Per protocol or intent-to-treat. *Statistics in Medicine* 2006; 25: 1169-81.
- Sato T. Sample size calculations with compliance information. *Statistics in Medicine* 2000; 19: 2689–97.
- Brumback BA, London WB. Causal Inference in Cancer Clinical Trials. *Applied Bioinformatics and Biostatistics in Cancer Research* 2013: 203-25.
- Ferguson E. Non-Compliance and Instrumental Variables in Behavioural Medicine: a Commentary on van Dongen et al. *Ann Behav Med* 2013; 45: 137-8.
- Van-Dongen A, Abraham C, Ruiter RA, Veldhuizen IJ. Does questionnaire distribution promote blood donation? An investigation of question-behavior effects. *Ann Behav Med* 2013; 45: 163-72.
- Imbens GW, Rubin DB. Bayesian inference for causal effects in randomized experiments with non-compliance. *Annual of Statistics* 1997; 25: 305–27.
- Levy DE, O'Mally AJ, Normand SLT. Covariate adjustment in clinical trials with non-ignorable missing data and non-compliance. *Statistics in Medicine* 2004; 23: 2319–39.
- Akhondzadeh S, Malek-Hosseini M, Ghoreishi A, Raznahan M, Rezazadeh SA. Effect of ritanserin, a5HT2A2Cantagonist ,on negetive symptoms of schizophrenia:A double blind randomized placebo- controlled study. *Neuro Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2008; 32: 1879-83.
- Imbens GW, Rubin DB. Bayesian Inference for causal effects in randomized experiments with noncompliance. *Annual of Statistics* 1997; 1: 305-27.
- Sheng D, Kim MY. The effects of non-compliance on intent-to-treat analysis of equivalence trials. *Statistics in Medicine* 2006; 25: 1183-99.
- Heritier SR, Gebskia VJ, Keech AC. Inclusion of patients in clinical trial analysis: the intention-to-treat principle. *Medical Journal Association* 2003; 8: 438-40.

Original Article

Comparison of the Validity of Intention-To-Treat and Per-Protocol Approaches Using Monte-Carlo Simulation: Secondary Analysis of a Clinical Trial in the Treatment of Schizophrenic Patients in the Presence of Non-Compliance

Soltanian AR¹, Mirfakhraei M², Mahjub H³, Moghimbeigi A⁴, Akhondzadeh SH⁵,

1- Associate Professor, PhD, Modeling of Noncommunicable Diseases Research Center, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical sciences, Iran

2- MSc, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical sciences, Iran

3- Professor, PhD, Modeling of Noncommunicable Diseases Research Center, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical sciences

4- Associate Professor, PhD, Modeling of Noncommunicable Diseases Research Center, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical sciences

5- Professor, PhD, Medicine Faculty, Tehran University of Medical Sciences, Iran

Corresponding author: Soltanian AR., soltanian@umsha.ac.ir

Background & Objectives: The standard methods for the comparison of two drugs in a randomized controlled clinical trial in the presence of non-compliance are intention-to-treat or per-protocol approaches. Both approaches have problems with estimation of drug effects, and researchers are not still certain to adopt which one. In this study, the bias of intention-to-treat and per-protocol approaches was calculated using Monte-Carlo simulation. We tried to choose the best approach (based on the AIC index) for comparing Risperidone plus Celecoxib and Risperidone plus Placebo.

Methods: This secondary study was conducted to compare the effect of Risperidone plus Celecoxib and Risperidone plus Placebo among 60 schizophrenic patients. To choose between the intention-to-treat and per-protocol approaches, Monte-Carlo simulation with Ackaike (AIC) and Bayesian (BIC) indices was used.

Results: The results of Monte-Carlo simulation showed that when the sample size was small ($n=30$ or $n=60$) under fixed conditions of non-compliance equal to 5% and 10%, intention-to-treat had a better goodness of fit than per-protocol based on AIC and BIC. However, increasing the sample size in active and placebo groups (e.g., $n=100$) showed that per-protocol had a better goodness of fit than intention-to-treat.

Conclusion: When the sample size is large, the per-protocol approach may have a better goodness of fit than intention-to-treat to address the effects of non-compliance in randomized clinical trials.

Keywords: Randomized clinical trials, Chronic Schizophrenia, Celecoxib, non-compliance, Monte Carlo simulation