

تحلیل به قصد درمان در مطالعات کارآزمایی بالینی: یک مطالعه مروری

مینا محمدی* معصومه صادقی** لیلا جانانی***

نوع مقاله:
مقاله اصیل

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده (*RCT*) معمولاً از دو مشکل عدم تبعیت و گم‌شدگی پیامد مطالعه صدمه می‌بینند. یکی از راه‌های بالقوه برای رفع این مشکلات، استفاده از رویکرد تحلیل با قصد درمان (*ITT*) می‌باشد. لذا هدف از این مطالعه، مروری بر مفهوم *ITT* و مهم‌ترین مباحث مرتبط با آن در عمل است، تا محققان پژوهش‌های *RCT* به عنوان راهنمایی در جهت بهبود کیفیت مطالعات *RCT* از آن بهره‌گیرند.

روش بررسی: این مطالعه یک بررسی مروری است که با استفاده از منابع موجود و تحلیل مطالب انجام یافته است. بدین منظور جستجوی مقالات و کتب مرتبط با موضوع در بانک‌های اطلاعاتی *Magiran* و *Google Scholar*، *Web of Science*، *SCOPUS*، *Ovid/Medline*، *randomized controlled trials*، *Intention-to-treat analysis* شامل *per-protocol analysis*، *ITT*، *as-treated*، *randomized clinical trial* استفاده گردید.

یافته‌ها: مزایای استفاده از *ITT*، نقد تحلیل به قصد درمان، جایگزین‌های تحلیل به قصد درمان و محدودیت‌های هر یک، داده‌های گم‌شده و مدیریت آن‌ها در مطالعات کارآزمایی بالینی در این مقاله مورد بحث قرار گرفته است.

نتیجه‌گیری: رویکرد *ITT* به دلیل پای‌بند بودن به اصل تصادفی‌سازی باعث محافظت مطالعات کارآزمایی بالینی از مخدوش‌کنندگی و تورش شده و منجر به تولید بالاترین سطح مدارک و شواهد علمی در حوزه تحقیقات بالینی می‌شود. مناسب است این رویکرد به عنوان یک راهبرد در کلیه مراحل پژوهش اعم از طراحی مطالعه، اجرا و تجزیه و تحلیل داده‌ها مدنظر قرار گیرد و نباید آن را صرفاً یک رویکرد آماری تلقی نمود.

نویسنده مسؤول: لیلا جانانی؛ دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی ایران

e-mail:
leila_janani@yahoo.com

واژه‌های کلیدی: تحلیل به قصد درمان، کارآزمایی بالینی تصادفی شده، تحلیل براساس طرح از پیش تعیین شده، داده‌های گم‌شده

- دریافت مقاله: اسفند ماه ۱۳۹۵ - پذیرش مقاله: اردیبهشت ماه ۱۳۹۶ - انتشار الکترونیک مقاله: ۹۶/۲/۲۹

مقدمه

براساس بیانیه هلسینکی نویسندگان وظیفه دارند، نتایج مطالعات انسانی خود را در دسترس عموم مردم قرار دهند و مسؤولیت صحت نتایج حاصل نیز بر عهده آنان است (۱). مطالعات کارآزمایی بالینی (*RCT*) از جمله معتبرترین

روش‌های پژوهشی جهت بررسی اثر علت و معلولی می‌باشند. در واقع این نوع مطالعات قادرند معتبرترین اصول را برای مقایسه مداخلات گوناگون در پژوهش‌های بهداشتی و درمانی فراهم آورند. اما باید توجه داشت که ارایه نتایج نامعتبر در این نوع مطالعات می‌تواند علاوه بر انجام مداخله درمانی بدون اثرات سودمند، بیماران را در معرض خطر عوارض

* مری گروه آموزشی پرستاری دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان) اصفهان، ایران
** دانشجوی دکتری اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
*** استادیار گروه آموزشی آمار زیستی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

درمان نیز قرار دهد (۲). باید اذعان نمود مشارکت همه شرکت‌کنندگان در کلیه مراحل نمونه‌گیری، از جمله موارد مؤثر در رسیدن به نتایج معتبر در کارآزمایی‌های بالینی محسوب می‌شود. از نقطه نظر ایده‌آل‌گرایانه، هر شرکت‌کننده‌ای که در یک مطالعه RCT وارد می‌شود و مورد تخصیص تصادفی قرار می‌گیرد، باید از دستورالعمل‌های ارایه شده پیروی کرده و مداخله موردنظر را براساس دستورالعمل پژوهش، اجرا نماید و در جمع‌آوری داده‌ها در کلیه مراحل پژوهش مشارکت نماید. اما متأسفانه در واقعیت این اتفاق نمی‌افتد و مطالعات RCT همواره از دو مشکل عمده، یعنی عدم پیروی شرکت‌کنندگان از دستورالعمل مداخله و دوم عدم مشارکت تعدادی از آن‌ها در کلیه مراحل انجام پژوهش (داده‌های گم‌شده) صدمه می‌بینند (۳). راه حل پیشنهاد شده برای فایق آمدن بر این مشکل، استفاده از یک مفهوم آماری به نام تحلیل با قصد درمان Intention (To Treat analysis) است. مروری بر تاریخچه تحلیل با قصد درمان (ITT) نشان داده که عبارت ITT برای اولین بار در نسخه اول کتاب اصول آمار پزشکی نوشته Bradford Hill در سال ۱۹۶۱ معرفی شده است. هرچند به نظر می‌رسد که مفهوم آن پیش از آن مطرح شده بوده است. این ایده بعدها توسط Schwartz و Lellouch در تدوین کتابشان در سال ۱۹۸۰ تقویت شد (۴). در تحلیل با قصد درمان، کلیه افراد تحت مطالعه که طی فرآیند تصادفی‌سازی به گروه‌های مورد مطالعه تخصیص تصادفی یافته‌اند، بدون توجه به نوع مداخله دریافتی در طی مطالعه، عدم پیروی آن‌ها از دستورالعمل

مطالعه، کناره‌گیری و انصراف آن‌ها از ادامه شرکت در مطالعه و همچنین هر اتفاقی که بعد از تصادفی‌سازی اتفاق افتاده است، در مرحله تحلیل آماری وارد می‌شوند (۶ و ۷). بر همین اساس شعار ITT عبارت است از «یک بار تخصیص تصادفی انجام دهید و سپس همه را تجزیه و تحلیل کنید» (۷).

از آن جا که رویکرد ITT پای‌بند به اصول تصادفی‌سازی است، باعث محافظت مطالعه از مخدوش‌کنندگی و تورش شده و منجر به تولید بالاترین سطح کیفی مدارک و شواهد علمی در حوزه تحقیقات بالینی می‌گردد. اما مشکل این جاست که تحلیل ITT اغلب نادرست اعمال می‌شود، بنابراین خوانندگان مقالات علمی باید با نگاهی نقادانه اجرای ITT در یک مطالعه را بررسی نمایند (۸). به منظور مصون نگاه داشتن مطالعه از تورش انتخاب، محققان باید از روش‌های صحیحی جهت تولید توالی تصادفی، پنهان‌سازی تخصیص تصادفی و اجرای صحیح آن استفاده کنند. تصادفی‌سازی به هر شرکت‌کننده شانس برابر برای قرارگیری در هر یک از گروه‌ها را می‌دهد و به دنبال آن استفاده از فرآیند ITT تضمین‌کننده هدف غایی تصادفی‌سازی است (۹). استفاده از اصول ITT در میان مطالعات مختلف متفاوت است به گونه‌ای که Kruse و همکاران در بررسی ۱۰۰ مطالعه که مدعی استفاده از ITT بودند، به این نتیجه رسیدند که تنها ۴۲٪ از این مطالعات واقعاً ITT را در کارآزمایی خود به کار برده‌اند (۱۰). محمدی و همکاران نیز در بررسی ۶۸ کارآزمایی بالینی منتشر شده در مجلات علمی و پژوهشی

تحلیل، شیوه‌های جایگزین ITT، مفهوم داده‌های گم‌شده در مطالعات کارآزمایی بالینی و در نهایت نحوه مدیریت داده‌های گم‌شده به تفصیل مورد بحث قرار گیرد.

یافته‌ها

مزایای استفاده از تحلیل به قصد درمان تحلیل به قصد درمان از روش‌های استاندارد برای مقایسه تأثیر مداخلات در مطالعات کارآزمایی بالینی محسوب می‌شود که در موارد عدم پیروی افراد شرکت‌کننده از طرح مطالعه و وقوع داده‌های گم‌شده، به تخمین اثر درمان با کم‌ترین سوگیری کمک می‌کند (۱۲). از جمله مزایای این نوع تحلیل می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

۱- افزایش توان آماری: از آنجا که در این روش، تمام افراد پس از تخصیص تصادفی به گروه‌ها و بدون توجه به هرگونه انحراف از طرح مطالعه پس از اجرای فرآیند تخصیص تصادفی، مورد تحلیل آماری قرار می‌گیرند، بنابراین حجم نمونه اولیه تا پایان مطالعه حفظ شده و توان آماری مطالعه کاهش نمی‌یابد (۱۳و۳).

۲- برآورد صحیح اثر مداخله: با توجه به این که در مطالعات کارآزمایی بالینی عدم پیروی شرکت‌کنندگان و انحراف آن‌ها از طرح مطالعه، امری اجتناب‌ناپذیر است، بنابراین به‌کارگیری تحلیل به قصد درمان به برآورد قابل اعتماد و واقع‌گرایانه‌ای از اثربخشی مداخله کمک شایانی می‌نماید (۱۴).

۳- کنترل مخدوش‌کننده‌ها: هدف از تصادفی‌سازی در مطالعات کارآزمایی بالینی، توزیع یکنواخت مخدوش‌کننده‌ها در گروه‌های

پرستاری و مامایی به این نتیجه رسیدند که هیچ یک از مطالعات به استفاده از اصول ITT اشاره‌ای نکرده‌اند (۱۱).

با توجه به اهمیتی که استفاده از رویکرد ITT در صحت نتایج مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده دارد، لذا ضروری است که کلیه پژوهشگرانی که قصد انجام یک مطالعه کارآزمایی بالینی دارند، از اصول آن آگاهی کافی داشته باشند. هدف از این مطالعه، مروری بر مفهوم تحلیل به قصد درمان با تأکید بر نیاز، کاربرد و جوانب مثبت و منفی و مدیریت داده‌های گم‌شده است تا محققان پژوهش‌های کارآزمایی بالینی (RCT) به عنوان راهنمایی در جهت بهبود کیفیت مطالعات کارآزمایی‌های بالینی از آن بهره‌گیرند.

روش بررسی

این مطالعه یک بررسی مروری است که با استفاده از منابع موجود و تحلیل مطالب انجام یافته است. بدین منظور جستجوی مقالات و کتب مرتبط با موضوع در بانک‌های اطلاعاتی Web of Science ، SCOPUS ، Ovid/Medline Magiran و Google Scholar انجام یافت. در این راستا از کلمات کلیدی شامل randomized ، Intention-to-treat analysis ، controlled trials ، randomized clinical ، per-protocol ، ITT ، as-treated ، trial analysis استفاده شد.

در مطالعه حاضر سعی ما بر این بوده است که مطالعات مرتبط با تحلیل به قصد درمان (ITT) به زبانی ساده و کاربردی برای خوانندگان و علاقه‌مندان به پژوهش ارائه شود. همچنین مزایا و معایب استفاده از این شیوه

تحت مطالعه می‌باشد (۱۶ و ۱۵). همچنین اجرای صحیح تصادفی‌سازی به خواننده این اطمینان را می‌دهد که تفاوت مشاهده شده بین گروه‌های تحت مطالعه صرفاً به دلیل اثرات مداخله بوده است. لذا از آن‌جا که استفاده از فرآیند ITT به دلیل پای‌بندی به اصل تصادفی‌سازی به تداوم مراحل تصادفی‌سازی در مطالعات کارآزمایی بالینی کمک می‌کند، لذا می‌تواند از مخدوش‌کنندگی اثر مداخله محافظت نماید (۱۷ و ۱۶).

نقد تحلیل به قصد درمان

انتقادهای چندی در خصوص به‌کارگیری ITT وجود دارد. از جمله آن که اگر شرکت‌کننده‌ای پس از تصادفی‌سازی هیچ مداخله‌ای را دریافت نکرده باشد، نباید همچون سایر شرکت‌کنندگان که واقعاً مداخله را دریافت کرده‌اند، محسوب شود، چرا که این امر باعث کاهش اثربخشی مداخله می‌شود. همچنین آنالیز ITT به دلیل بیش از حد محتاطانه بودن و استعداد بروز خطای نوع دوم مورد انتقاد است (۳). اما موافقان استفاده از تحلیل ITT معتقدند، حذف شرکت‌کنندگانی که از مداخله آرایه شده پیروی نکرده‌اند، منجر به کاهش قابل توجه حجم نمونه مورد مطالعه و در نتیجه کاهش توان آماری مطالعه می‌شود. این امر منجر به افزایش احتمال خطای نوع دوم (خطای پذیرش فرضیه غلط یعنی عدم مشاهده اثر مداخله) به میزان غیرقابل قبولی می‌گردد.

جایگزین‌های تحلیل به قصد درمان و

محدودیت‌های هر یک

۱- ITT تعدیل شده (Modified ITT)

با اتکای صرف به فرآیند تصادفی‌سازی، نمی‌توان اطمینان کافی حاصل نمود که اثر

مداخله بدون سوگیری تخمین زده خواهد شد، بلکه برای رسیدن به این مهم لازم است که تمام افرادی که به صورت تصادفی به گروه‌های مختلف تخصیص تصادفی می‌یابند، در تمام مراحل اجرای پژوهش پی‌گیری شوند و داده‌های تمام آن‌ها جمع‌آوری و ثبت گردد (۱۸). از طرفی در واقعیت تمام افراد شرکت‌کننده در مطالعات کارآزمایی بالینی از پروتکل مطالعه پیروی نمی‌کنند و این امکان نیز وجود دارد که تعدادی از آن‌ها به هر دلیلی از مطالعه خارج شوند. به این ترتیب پژوهشگر داده‌های آن‌ها را به صورت ناقص در اختیار خواهد داشت. به این موارد در اصطلاح داده‌های گم‌شده گفته می‌شود. در چنین مواردی به منظور تحلیل آماری این گونه از مطالعات با داده‌های گم‌شده پیشنهاد می‌شود که از روش آماری تحلیل به قصد درمان تعدیل شده (MITT: Modified ITT) استفاده شود. در MITT که در واقع زیرمجموعه‌ای از تحلیل به قصد درمان کامل (Full ITT) می‌باشد، شرکت‌کنندگانی که به هر دلیلی از مطالعه خارج شده‌اند و داده‌های آن‌ها وجود ندارد، کنار گذاشته شده (Exclude) و تحلیل بر روی داده‌های موجود بدون توجه به پیروی افراد از پروتکل مطالعه انجام می‌گیرد (۱۹ و ۲۰). این روش را تحلیل به قصد درمان نسبی (PITT: Partial ITT) نیز نام‌گذاری کرده‌اند (۲۱). مستندات حاکی از آن است که استفاده از این روش تحلیلی، در پژوهش‌های بهداشتی و درمانی رو به افزایش است، اما مشکلی که وجود دارد این است که تعریف واحد و مشخصی برای این شیوه وجود ندارد، به

۳- تحلیل براساس نوع درمان دریافتی (As-treated Analysis)

در این روش به جای حذف شرکت‌کنندگانی که از مداخله موردنظر پیروی نکرده‌اند، تحلیل آماری براساس مداخله‌ای که شرکت‌کنندگان در واقعیت دریافت کرده‌اند، انجام می‌گیرد. هدف از این روش تخمین تأثیر مداخله‌ای است که واقعاً شرکت‌کنندگان دریافت کرده‌اند. به طور مثال چنانچه شرکت‌کننده‌ای در گروه مداخله داروی (مداخله) خود را مصرف نکرده باشد، محقق این فرد را به عنوان شرکت‌کننده‌ای در گروه کنترل محسوب می‌نماید.

انتقادهای زیادی بر این روش وارد شده، تا جایی که Newell از این نوع تحلیل، به عنوان تحلیل زباله‌ای نام برده است (۴). از علل مطرح شده در نقد این روش به عدم توازن در تخصیص تصادفی انجام گرفته و نهایتاً به ناهمگنی در ویژگی‌های اولیه شرکت‌کنندگان می‌توان اشاره نمود که این مسأله می‌تواند نتایج حاصل از مطالعه را تحت تأثیر قرار دهد و باعث شود نتایج به صورت کاذب و به نفع گروهی خاصی معنادار شود (۸). جدول شماره ۱ با ذکر مثالی به مقایسه استفاده از دو نوع تحلیل به قصد درمان و تحلیل براساس نوع درمان دریافتی و تأثیر آن‌ها بر معناداری نتایج حاصل پرداخته است.

داده‌های گم‌شده و مدیریت آن‌ها در مطالعات کارآزمایی بالینی

تحلیل به قصد درمان یک شعار کلی دارد «یک‌بار تخصیص تصادفی انجام دهید و سپس همه را تحلیل کنید». اما در واقعیت عوامل متعددی پس از اعمال تخصیص تصادفی، منجر

طوری که در بعضی از مطالعات معیار خروج افراد از تحلیل را، عدم پیروی افراد از پروتکل مطالعه می‌دانند، در حالی که در سایر مطالعات تنها داده‌های گم‌شده را از تحلیل آماری کنار می‌گذارند (۲۰).

۲- تحلیل براساس طرح از پیش تعیین شده (Per-protocol Analysis)

در این نوع تحلیل شرکت‌کنندگانی که مداخله موردنظر را نقض کرده‌اند، مواردی همچون شرکت‌کنندگانی که از مداخله ارایه شده پیروی نکرده باشند، گروه مداخله خود را تغییر داده و یا داده‌های گم‌شده دارند، از مطالعه خارج می‌شوند.

این دیدگاه وجود دارد که در این روش اثربخشی درمان تحت شرایط مطلوب قرار گرفته است. اما انتقادهایی نیز بر این روش وارد شده است. اول آن که در این روش توازن تخصیص تصادفی از بین می‌رود، لذا نتایج بیش‌تر به مطالعات مشاهده‌ای نزدیک می‌شود تا یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی، لذا نتایج این گونه از مطالعات باید با احتیاط تفسیر گردد (۸). ثانیاً به دلیل کنار گذاشتن تعدادی از افراد تحت مطالعه در این روش آماری، اعتبار خارجی مطالعه نیز کاهش می‌یابد؛ چرا که در بیش‌تر موارد افراد خارج شده از مطالعه با افرادی که تا پایان مطالعه باقی می‌مانند، از نظر خصوصیات و ویژگی‌های مؤثر بر پیامد تحت مطالعه متفاوت هستند و طبیعی است که یافته‌ها و نتایج حاصل از تحلیل آماری براساس طرح از پیش تعیین شده، برای تمام افراد واجد شرایطی که در ابتدا وارد مطالعه شده‌اند قابل تعمیم نخواهد بود.

به خروج تعدادی از شرکت‌کنندگان از مطالعه می‌شود. عواملی همچون شرکت‌کنندگانی که به دلایل خاصی مانند مرگ، عدم تمایل، مهاجرت و بیماری ریزش می‌یابند، شرکت‌کنندگانی که مداخله تخصیص یافته را دریافت نمی‌کنند و یا به صورت ناقص دریافت می‌کنند، افرادی که پی‌گیری نمی‌شوند و یا به صورت ناقص پی‌گیری می‌شوند، شرکت‌کنندگانی که پس از اعمال تخصیص تصادفی، مشخص می‌شود که معیار ورود به مطالعه را ندارند و در نهایت شرکت‌کنندگانی که مداخله موردنظر را به صورت صحیح انجام نمی‌دهند و یا عدم پیروی دارند (۲۲). با نگاهی ملموس بر شرایط یاد شده، احتمال وجود داده‌های ناقص یا همان داده‌های گم‌شده دور از ذهن نخواهد بود. بنابراین در جهت اجرای اصول ITT لازم است با انواع داده‌های گم‌شده و نحوه مدیریت آن‌ها در مطالعات کارآزمایی بالینی بیشتر آشنا شویم که در زیر به آن‌ها اشاره شده است:

الف- داده‌های گم‌شده

در مواردی که توزیع داده‌های گم‌شده در بازوهای مطالعه (گروه‌های مطالعه) یکسان نیست، به این معنی که تعداد افراد خارج شده از مطالعه (به هر دلیلی) در یک گروه بیش از گروه‌های دیگر است و یا این که خصوصیات اولیه افراد باقی‌مانده در مطالعه با افراد خارج شده از مطالعه متفاوت باشد، برآورد اثر مداخله همراه با تورش خواهد بود. به بیان دیگر زمانی که در مطالعه‌ای داده‌های گم‌شده وجود دارد، سه اتفاق غیرقابل اجتناب است: اول آن که حجم نمونه کاهش خواهد یافت و در نتیجه توان مطالعه و کارآیی آن کاهش می‌یابد.

دوم به دنبال کم شدن حجم نمونه دقت مطالعه نیز کاهش می‌یابد و سوم این که ممکن است میزان اثر تخمین زده شده نیز همراه با سوگیری باشد. عوامل متعددی منجر به از دست دادن یا انصراف تعدادی از افراد تحت مطالعه و داده‌های گم‌شده می‌شود که این عوامل می‌تواند مرتبط با پیامدهای تحت مطالعه باشد یا نباشد. به طور کلی سه نوع سازوکار برای مدیریت داده‌های گم‌شده ارایه شده است:

۱. گم‌شدگی داده‌ها کاملاً براساس شانس

و تصادف است (Missing Completely At Random= MCAR) و این گم‌شدگی وابسته به هیچ یک از متغیرهای اصلی تحت مطالعه نیست. در این شرایط می‌توان گفت داده‌های مشاهده شده نمونه‌ای تصادفی از کل داده‌ها خواهند بود، لذا در این حالت هر روشی برای تحلیل داده‌ها مورد استفاده قرار گیرد، برآورد حاصل بدون سوگیری خواهد بود. به عبارت دیگر نادیده گرفتن داده‌های گم‌شده تأثیری در برآورد اثر مداخله نخواهد داشت.

۲. وقتی گم‌شدگی داده‌ها براساس شانس

و تصادف است (Missing At Random= MAR) اما در عین حال این گم‌شدگی وابسته به سایر داده‌های مشاهده شده شرکت‌کنندگان نیز می‌شود. به عنوان مثال اگر در یک پژوهش احتمال گم‌شدگی داده‌های مربوط به پیامد، در زنان گروه مداخله بیش‌تر از مردان گروه مقایسه باشد، به این معنی است که گم‌شدگی وابسته به جنس و نوع مداخله است. بی‌تردید در این شرایط اگر تحلیل بدون توجه به داده‌های گم‌شده انجام گیرد، برآورد اثر مداخله همراه با سوگیری خواهد بود.

۱- پیشگیری از وقوع داده‌های گم‌شده: مطلوب‌ترین شیوه جهت مدیریت داده‌های گم‌شده است. در واقع به منظور حفظ صحت و درستی فرآیند تصادفی‌سازی باید تمام بیماران و افراد شرکت‌کننده در مطالعه تا پایان مطالعه به خوبی پیگیری شوند (۲۴)، جدول شماره ۲ به ذکر راهکارهایی در جهت پیشگیری از ریزش نمونه‌ها در هنگام طراحی مطالعه پرداخته است. حتی در شرایطی که افراد تحت مطالعه از پروتکل درمانی پیروی نکرده باشند و یا از مطالعه کنار گذاشته شده باشند، باید پیامدهای مورد مطالعه در آن‌ها بررسی شود. هرچند پیگیری شرکت‌کنندگانی که کنار گذاشته شده‌اند کار دشواری محسوب می‌شود، اما این مسأله اهمیت به سزایی دارد، چرا که این افراد ممکن است نسبت به افرادی که تا انتها در مطالعه باقی می‌مانند از نظر خصوصیات متفاوت باشند. بر این اساس وقتی در مطالعه‌ای هیچ تلاشی برای پیگیری این افراد نمی‌شود، نمی‌توان ادعا نمود تحلیل داده‌ها براساس اصول ITT انجام پذیرفته است (۲۵).

۲- روش مورد کامل (Complete- Case Method): در این روش آماری، کلیه شرکت‌کنندگان با داده‌های ناقص که حتی در یک متغیر وابسته، دارای مقادیر گم‌شده باشد کنار گذاشته می‌شود و آنالیز صرفاً بر روی افرادی انجام می‌شود که در تمام طول انجام پژوهش در مطالعه حضور داشته‌اند و در مطالعه هیچ داده گم‌شده‌ای در خصوص متغیرهای اندازه‌گیری شده ندارند (۲۶). جهت برآورد صحیح و بدون سوگیری اثر مداخله براساس روش مورد کامل، لازم است که پیش

۳. وقتی گم‌شدگی داده‌ها براساس شانس و تصادف نیست (Missing Not At Random=MNAR) و کاملاً وابسته به پیامدهای تحت مطالعه است، در این حالت فرآیند گم‌شدگی داده‌ها (Missing data) یا در خصوص متغیرهایی است که ما می‌شناسیم (منظور متغیرهای مشاهده شده یا اندازه‌گیری شده در مطالعه) و یا در خصوص متغیرهای ناشناخته (متغیرهای مشاهده نشده و یا اندازه‌گیری نشده در مطالعه) رخ داده است. تحت این شرایط انجام تحلیل به روش معمول منجر به برآورد اثر مداخله همراه با سوگیری خواهد شد و این بدان معنی است که تحت این شرایط نادیده انگاشتن داده‌های گم‌شده و چشم پوشی از آن‌ها اشتباهی بدیهی خواهد بود. معمولاً در شرایطی که مطالعات کارآزمایی بالینی انجام می‌گیرند، وقوع گم‌شدگی به صورت کاملاً غیرتصادفی، غیرواقعی به نظر می‌رسد و گم‌شدگی داده‌ها بیش‌تر با سازوکار MAR اتفاق می‌افتد (۲۳).

ب- عوامل مؤثر بر میزان داده‌های گم‌شده واقعیت این است که میزان داده‌های گم‌شده در مطالعات کارآزمایی بالینی با اتخاذ روش‌های خلاقانه‌ای مثل گرفتن رضایت‌نامه آگاهانه از کلیه افراد واجد شرایط در مطالعه، تهیه فرم‌های استاندارد برای جمع‌آوری و ثبت داده‌ها، انتخاب پژوهشگران آموزش دیده و شرکت‌کنندگانی که با احتمال کم‌تری از مطالعه خارج می‌شوند، به کم‌ترین میزان ممکن تقلیل خواهد یافت (۱۵).

ج- مدیریت داده‌های گم‌شده در راستای مدیریت داده‌های گم‌شده رویکردهای مختلفی پیشنهاد شده است که متداول‌ترین آن‌ها عبارتند از:

جایگزینی داده‌های گم‌شده استفاده شود. در این روش داده‌های گم‌شده با مقادیر مناسب جایگزین می‌شوند و به این ترتیب با جایگذاری داده‌های گم‌شده، مجموعه داده‌ها تکمیل می‌شود و سپس می‌توان از روش‌های آماری متناسب با داده‌های کامل جهت تحلیل بهره برد. فرآیند جایگزینی به دو روش کلی یک مقدار (Single) و چندگانه (Multiple) انجام می‌گیرد که در ذیل به تفصیل بیان شده است:

الف) جایگزینی داده‌های گم‌شده با یک مقدار (Single Imputation)

در این روش داده‌های گم‌شده با یک مقدار جایگزین می‌شوند و به این منظور چندین روش آماری مورد استفاده قرار می‌گیرد که در ذیل به چهار روش مرسوم اشاره شده است:

۱ - جایگزینی داده‌های گم‌شده با بدترین حالت مقدار مشاهده شده در مطالعه (Worst Observation Carried Forward): در این روش کمترین میزان آن پیامد را به جای داده گم‌شده قرار می‌دهند.

۲ - جایگزینی داده‌های گم‌شده با آخرین مقدار مشاهده شده (Last Observation Carried Forward = LOCF): به دلیل سادگی این روش از متداول‌ترین روش‌های جایگزینی داده‌های گم‌شده است. در این روش جای خالی داده‌های گم‌شده با آخرین مقدار مشاهده شده در مطالعه، برای شرکت‌کننده با متغیر گم‌شده پر می‌شود. این روش بیش‌تر برای گم‌شده‌هایی مورد استفاده قرار می‌گیرد که شرکت‌کننده دارای داده گم‌شده بعد از آخرین مشاهده، برای همیشه از مطالعه خارج شده است.

اما باید در نظر گرفت که شرکت‌کنندگان با داده گم‌شده همیشه از این الگو پیروی نمی‌کنند و

فرض الگوی گم شدن داده‌ها کاملاً براساس شانس و تصادف (MCAR) برقرار باشد. به این ترتیب می‌توان گفت در حالتی که سازوکار داده‌های گم‌شده از الگوی MCAR تبعیت می‌کند آنالیز به روش Complete-Case Method می‌تواند گزینه مطلوبی برای آنالیز داده‌های مطالعه باشد و برآورد اثر مداخله با این روش بدون سوگیری خواهد بود (۲۳). وقتی الگوی گم‌شدگی MAR و یا MNAR است، استفاده از این روش تحلیل منجر به تخمین اثر همراه با سوگیری است. مهم‌ترین مزیت این روش سادگی انجام آن می‌باشد. اما با توجه به این که افراد گم‌شده در تحلیل وارد نمی‌شوند و در نتیجه حجم نمونه مورد تحلیل نهایی کاهش می‌یابد بنابراین کاهش توان و دقت مطالعه در برآورد اثر مداخله در روش مورد کامل اجتناب‌ناپذیر خواهد بود (۲۷).

۳ - جایگزینی یا جانهی (Imputation) یا روش‌های مبتنی بر جایگزینی: معمولاً گم‌شدگی در مطالعات به سه صورت MAR، MNAR، MCAR اتفاق می‌افتد. وقتی گم شدن داده‌ها کاملاً براساس شانس و تصادف باشد و با پیامدهای تحت مطالعه مرتبط نباشد، نادیده گرفتن و کنار گذاشتن آن‌ها در مرحله تحلیل، تأثیر چندانی بر برآورد اثر نخواهد داشت. از سوی دیگر وقتی گم شدن داده‌ها برحسب تصادف و یا کاملاً غیرتصادفی باشد اما در عین حال با پیامدهای تحت مطالعه نیز مرتبط باشد، نادیده گرفتن داده‌های گم‌شده و انجام تحلیل براساس داده‌های موجود منجر به برآورد اثر مداخله همراه با سوگیری خواهد شد. تحت این شرایط پیشنهاد می‌شود که از روش‌های مختلف

بعضی از آن‌ها ممکن است برای مدت زمان محدودی از مطالعه خارج شده و مجدداً وارد مطالعه شوند، در این صورت داده‌های گم‌شده آن‌ها کامل نبوده و جزئی است. از طرفی پیش فرض مهم این شیوه تحلیل ثابت بودن مقدار مشاهده شده در حد آخرین مقدار مشاهده است که همیشه برقرار نیست مگر این که علت گم‌شدگی بهبودی و یا مرگ فرد باشد. در عمل، وضعیت پیامد تحت مطالعه (به عنوان مثال بهبودی) در افراد شرکت‌کننده در پژوهش متفاوت بوده و در یک فرد ممکن است روند بهبودی رو به پیشرفت باشد، در حالی که در فرد دیگری این روند رو به زوال و بدتر شدن وضعیت پیامد باشد. چشم‌پوشی و نادیده گرفتن تغییرات احتمالی که قبل از آخرین مشاهده در گم‌شده‌ها اتفاق افتاده است (۲۸) بر همین اساس و با توجه به محدودیت‌های ذکر شده این روش با کمی تغییر مورد استفاده قرار می‌گیرد. به عنوان مثال جایگزین کردن مقادیر گم‌شده با مقدار اندازه‌گیری شده در شروع مطالعه و یا جایگزین کردن آن‌ها با بدترین مقدار مشاهده شده برای فرد گم‌شده از مطالعه. با وجود این تغییرات باز هم استفاده از این روش در مواردی که الگوی گم‌شدگی داده‌ها مبتنی بر MAR و MNAR هستند، خالی از اشکال نیست.

۳ - جایگزینی داده‌های گم‌شده با میانگین:

در این روش، مقادیر گم‌شده هر متغیر با میانگین داده‌های موجود آن متغیر جایگزین می‌شوند. اگر داده‌های گم‌شده از الگوی MAR تبعیت نماید، جایگزین نمودن مقادیر گم‌شده با این روش، به معنای نادیده گرفتن داده‌های مربوط به سایر متغیرها است. وقتی الگوی

گم شدن داده‌ها MCAR است، تحلیل داده‌ها براساس این روش می‌تواند منجر به برآورد صحیحی از اثر مداخله شود، اما در عین حال این روش می‌تواند کاهش برآورد اثر مداخله را به دنبال داشته باشد، چرا که داده‌های گم‌شده با یک مقدار ثابت جایگزین شده در حالی که خصوصیات افراد گم‌شده می‌تواند با یکدیگر متفاوت باشد.

۴ - جایگزینی داده‌های گم‌شده با میانگین

شرطی (با استفاده از روش رگرسیون): در این روش مقادیر گم‌شده با میانگین شرطی که با استفاده از معادله رگرسیونی محاسبه شده است، جایگزینی می‌شود. این روش در محاسبه میانگین شرطی علاوه بر ارتباط بین متغیرها، احتمال وقوع خطای تصادفی نیز در نظر گرفته می‌شود، به همین دلیل وقتی الگوی گم‌شدگی MAR است، این روش انتخاب بهتری بوده و برآوردهای آن صحیح‌تر خواهد بود.

ب) جایگزینی چندگانه (Multiple Imputation)

(Imputation): در این روش هر جای خالی مربوط به داده گم‌شده با m داده (معمولاً ۲۰-۵ داده) پر می‌شود. به این ترتیب m مجموعه داده کامل خواهیم داشت که تحلیل بر روی هر یک از آن‌ها انجام می‌گیرد و سپس برآوردهای حاصل از تحلیل هر یک از مجموعه داده‌ها با هم ترکیب شده و یک برآورد کلی ارائه می‌شود. وقتی که در یک مطالعه الگوی گم‌شدگی MAR است، جایگزینی به روش چندگانه باعث دستیابی به برآورد اثر بدون سوگیری می‌شود.

جدول ۱- مقایسه استفاده از دو نوع آنالیز ITT و as-treated و تأثیر آن‌ها بر معناداری نتایج با ذکر یک مثال

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی توسط Weinstein و همکاران تعداد ۵۰۱ بیمار مبتلا به فتق دیسک بین مهره‌ای به دو گروه دریافت جراحی دیسکتومی و گروه درمان استاندارد غیرجراحی، تخصیص تصادفی یافتند. هدف از این مطالعه مقایسه دو درمان یاد شده بر میزان شدت درد، عملکرد جسمانی و شدت ناتوانی بیماران در طی ۳ ماه، ۱ و ۲ سال پس از مداخله بود.

عدم پیروی از مداخله: در پایان دو سال تنها ۱۴۰ نفر (۶۰٪) از بیماران گروه جراحی، تحت عمل جراحی دیسکتومی قرار گرفتند و تقریباً نیمی (۴۵٪) از بیماران گروه غیرجراحی نیز تحت عمل جراحی قرار گرفتند.

داده‌های گم‌شده: در پایان مطالعه از ۲۶ بیمار شرکت‌کننده هیچ داده‌ای به دست نیامد و ۸۶ بیمار نیز دوره‌های پی‌گیری را به صورت ناقص به اتمام رساندند.

نتایج: در جدول زیر اثرات درمان یک‌ساله در دو گروه (با فاصله اطمینان ۹۵٪) نشان داده شده است. در سطر اول اصول ITT اجرا شده و تحلیل براساس ITT صورت گرفته است که نتایج معنادار نبوده، لذا دو درمان به یک میزان بر پیامدهای یاد شده مؤثر هستند و در سطر دوم تحلیل غیر ITT انجام یافته است و نتایج معنادار بوده و نشانگر تأثیر بهتر جراحی نسبت به روش‌های غیرجراحی می‌باشد (۲۹).

تحلیل	چه کسانی مقایسه شدند؟	درد جسمانی (نتایج مثبت نشانگر فواید جراحی است) سطح اطمینان ۹۵٪	عملکرد جسمانی (نتایج مثبت نشانگر فواید جراحی است) سطح اطمینان ۹۵٪	ناتوانی (نتایج منفی نشانگر فواید جراحی است) سطح اطمینان ۹۵٪
تحلیل ITT	بیمارانی که به گروه جراحی تخصیص تصادفی یافتند در مقایسه با بیمارانی که به گروه غیرجراحی تخصیص تصادفی یافتند. ^۱	۲/۸ تا ۷/۸ (-۲/۳ تا ۲/۸) $p > 0.05$	۱/۲ تا ۶/۵ (-۴/۱ تا ۱/۲) $p > 0.05$	۱/۳ تا ۷/۸ (-۷/۸ تا -۳/۲) $p > 0.05$
As-treated analysis	بیمارانی که در واقعیت تحت عمل جراحی قرار گرفتند در مقایسه با بیمارانی که در واقعیت درمان غیرجراحی دریافت کردند. (بدون در نظر گرفتن این که با تخصیص تصادفی چه نوع درمانی را قرار بوده است دریافت نماید).	۱۵ (۱۰/۹ تا ۱۹/۲) $p < 0.05$	۱۷/۵ (۱۳/۶ تا ۲۱/۵) $p < 0.05$	-۱۵ (-۱۸/۳ تا -۱۱/۷) $p < 0.05$

^۱ در تحلیل ITT شرکت‌کنندگان در ابتدا به دو گروه جراحی و درمان غیرجراحی تخصیص تصادفی یافتند. در مراحل اجرای مداخله تعدادی از بیماران در گروه جراحی تحت درمان غیرجراحی قرار گرفتند و تعدادی از بیماران در گروه درمان غیرجراحی تحت عمل جراحی قرار گرفتند (عدم پیروی). لذا براساس اصول ITT آنالیز نتایج براساس گروهی که هر فرد به آن تخصیص یافته است صورت می‌گیرد (بدون در نظر گرفتن این که آنان در واقعیت چه نوع درمانی را دریافت نموده‌اند).

جدول ۲- راهکارهایی به منظور پیشگیری از ریزش نمونه‌ها در طراحی مطالعات کارآزمایی بالینی

- در هنگام نمونه‌گیری، جمعیتی را در نظر بگیرید که به درمان‌های مرسوم به قدر کافی پاسخ نداده‌اند، لذا این افراد انگیزه بیشتری جهت باقی ماندن در مطالعه دارند.
- قبل از تخصیص تصادفی افراد به گروه‌ها، افراد را تحت یک دوره آزمایشی از مداخله‌تان قرار دهید با این کار افرادی که تحمل کمی دارند و یا پای‌بندی آن‌ها در اجرای مداخله ضعیف است مشخص می‌شود، سپس افراد باقی‌مانده را به گروه‌های مختلف تخصیص تصادفی دهید.
- سعی کنید اجرای مداخله به قدر کافی انعطاف‌پذیر باشد، تا شرکت‌کنندگان بتوانند آن را با تفاوت‌های فردی‌شان که در بروز عوارض جانبی و اثربخشی مداخله تأثیرگذار است، تطبیق دهند که این مسأله منجر به کاهش ریزش نمونه‌ها به دلیل عدم اثربخشی و یا عدم تحمل افراد می‌شود.
- به منظور ارزیابی نتایج اصلی در مطالعه، سعی کنید از دوره‌های پیگیری کوتاه مدت استفاده کنید.
- براساس طرح از پیش تعیین شده‌ای، به شرکت‌کنندگان اجازه دهید تا در صورت بروز عوارض جانبی بتوانند از داروهای رهایی بخش استفاده کنند.
- جهت بررسی پیامدهای طولانی مدت که معمولاً با ریزش وسیع نمونه‌ها همراه است، سعی کنید از شرکت‌کنندگانی استفاده کنید که در مرحله ارزیابی کوتاه مدت، مطالعه را به خوبی به پایان رسانده‌اند، سپس مجدداً این افراد را به گروه‌های مختلف تخصیص تصادفی دهید و نتایج طولانی مدت را در آن‌ها ارزیابی کنید.
- در اندازه‌گیری پیامدها سعی کنید از استفاده از ابزارهایی که منجر به ریزش قابل توجهی در مطالعه می‌شود، اجتناب ورزید (۳۰).

بحث و نتیجه‌گیری

ITT بهتر است به عنوان یک راهبرد در کلیه مراحل پژوهش اعم از طرح مطالعه، اجرا و تجزیه و تحلیل داده‌ها مدنظر قرار گیرد و نباید آن را صرفاً یک رویکرد آماری تلقی نمود (۳). خوانندگان مطالعات تمایل دارند بدانند که آیا محققان از اصول ITT پیروی کرده‌اند یا خیر. سریع‌ترین روش برای ارزیابی استفاده از ITT جستجوی عبارت ITT در قسمت روش پژوهش و یا یافته‌های مطالعه است. هرچند که ادعای استفاده از ITT همیشه به معنای به‌کارگیری آن در مطالعه نیست (۱۷).

Gillespie و Polit در بررسی RCT ۱۲۴ منتشر شده در زمینه پرستاری به این نتیجه رسیدند که تنها ۱۵/۳٪ مطالعات به استفاده از اصول ITT اشاره کرده بودند و ۱۰/۵٪ مطالعاتی که ادعای به‌کارگیری اصول ITT را داشتند در واقعیت از تحلیل per-protocol استفاده کرده بودند (۳۱). لذا خوانندگان مطالعات کارآزمایی بالینی باید موشکافانه بررسی کنند که آیا مطالعه واقعاً ITT انجام داده و یا آن که صرفاً عبارت ITT را گزارش نموده است (۱۷).

بررسی‌های صورت گرفته بر روی مطالعات کارآزمایی بالینی در حیطه پرستاری و مامایی در ایران حاکی از آن است که نویسندگان معمولاً هیچ اشاره‌ای به اجرای اصول ITT نمی‌کنند (۱۱). در سال ۲۰۰۹ نیز، Gillespie و Polit از معیار می‌کنند تنها ۱۵/۳٪ از کارآزمایی‌های صورت گرفته در حیطه پرستاری صراحتاً به استفاده از تحلیل به قصد درمان اشاره کرده‌اند جایگزین‌های ITT ممکن است اطلاعات بیشتری را فراهم کنند، اما ممکن است منجر به بروز

تورش در مطالعه شوند، لذا نتایج این گونه از مطالعات باید با احتیاط تفسیر گردد (۳۱).

گزارش جامع هر گونه انحراف از تخصیص تصادفی و داده‌های گم‌شده در بررسی انجام ITT ضرورت دارد. همان‌طور که در بیانیه تلفیقی استاندارد گزارش کارآزمایی‌ها (CONSORT) بر آن تأکید شده است. این بیانیه به منظور بهبود گزارش کیفیت کارآزمایی‌ها تأکید می‌کند که تعداد شرکت‌کنندگان در هر گروه باید براساس اصول ITT تجزیه و تحلیل شوند (۳۲).

رویکرد تحلیل به قصد درمان به دلیل پای‌بند بودن به اصل تصادفی‌سازی باعث محافظت مطالعات کارآزمایی بالینی از مخدوش‌کنندگی و تورش شده و منجر به تولید بالاترین سطح مدارک و شواهد علمی در حوزه تحقیقات بالینی می‌گردد. مناسب است این رویکرد به عنوان یک راهبرد در کلیه مراحل پژوهش اعم از طراحی مطالعه، اجرا و تجزیه و تحلیل داده‌ها مدنظر قرار گیرد. لازم به ذکر است که آنچه در این مقاله به آن پرداخته شده است، مربوط به مطالعات کارآزمایی بالینی از نوع Superiority است که در آن‌ها هدف مطالعه نشان دادن برتری یک درمان به درمان دیگر است، ولی در حوزه مطالعات از نوع Non-inferiority (یا Equivalency) که هدف مطالعه نشان دادن عدم اختلاف دو نوع درمان می‌باشد، بحث در خصوص رویکرد ITT کاملاً متفاوت می‌باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان برخود لازم می‌دانند از نظرات ارزشمند جناب آقای دکتر حامد حسینی در جهت بهبود کیفیت مقاله تشکر و قدردانی نمایند.

منابع

- 1 - World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bull World Health Organ.* 2001; 79(4): 373-4.
- 2 - Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, Altman DG. Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. *JAMA.* 1994 Jul 13; 272(2): 125-8.
- 3 - Gupta SK. Intention-to-treat concept: a review. *Perspect Clin Res.* 2011 Jul; 2(3): 109-12.
- 4 - Newell DJ. Intention-to-treat analysis: implications for quantitative and qualitative research. *Int J Epidemiol.* 1992 Oct; 21(5): 837-41.
- 5 - Fisher LD, Dixon DO, Herson J, Frankowski RK, Hearn MS, Peace KE. Intention-to-treat in clinical trials. In: Peace KE, editor. *Statistical issues in drug research and development.* New York: Marcel Dekker; 1990. P. 331-50.
- 6 - Heritier SR, Gebski VJ, Keech AC. Inclusion of patients in clinical trial analysis: the intention-to-treat principle. *Med J Aust.* 2003 Oct 20; 179(8): 438-40.
- 7 - Wertz RT. Intention to treat: once randomized, always analyzed. *Clinical Aphasiology.* 1995; 23: 57-64.
- 8 - Sainani KL. Making sense of intention-to-treat. *PM&R.* 2010 Mar; 2(3): 209-13.
- 9 - Mohammady M, Janani L. [Randomization in randomized clinical trials: from theory to practice]. *Hayat, Journal of School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences.* 2016; 22(2): 102-114. (Persian)
- 10 - Kruse RL, Alper BS, Reust C, Stevermer JJ, Shannon S, Williams RH. Intention-to-treat analysis: who is in? Who is out?. *J Fam Pract.* 2002 Nov; 51(11): 969-71.
- 11 - Mohammady M, Toghian Chaharsougi N, Abdoli S. [Risk of bias in randomized controlled trials published in Iranian nursing and midwifery journals in 2010]. *Iranian Journal of Epidemiology.* 2014; 9(3): 24-36. (Persian)
- 12 - Sheng D, Kim MY. The effects of non-compliance on intent-to-treat analysis of equivalence trials. *Stat Med.* 2006 Apr 15; 25(7): 1183-99.
- 13 - Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol.* 2010 Aug; 63(8): e1-37.
- 14 - Beckett RD, Loeser KC, Bowman KR, Towne TG. Intention-to-treat and transparency of related practices in randomized, controlled trials of anti-infectives. *BMC Med Res Methodol.* 2016 Aug 24; 16(1): 106.
- 15 - Fleming TR. Addressing missing data in clinical trials. *Ann Intern Med.* 2011 Jan 18; 154(2): 113-7.

- 16 - Altman DG. Missing outcomes in randomized trials: addressing the dilemma. *Open Med*. 2009 May 12; 3(2): e51-3.
- 17 - Montori VM, Guyatt GH. Intention-to-treat principle. *CMAJ*. 2001 Nov 13; 165(10): 1339-41.
- 18 - Lachin JM. Statistical considerations in the intent-to-treat principle. *Control Clin Trials*. 2000 Jun; 21(3): 167-89.
- 19 - Joseph R, Sim J, Ogollah R, Lewis M. A systematic review finds variable use of the intention-to-treat principle in musculoskeletal randomized controlled trials with missing data. *J Clin Epidemiol*. 2015 Jan; 68(1): 15-24.
- 20 - Abraha I, Montedori A. Modified intention to treat reporting in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ*. 2010 Jun 14; 340: c2697.
- 21 - Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Oxford: The Cochrane Collaboration; 2011.
- 22 - Elkins MR, Moseley AM. Intention-to-treat analysis. *J Physiother*. 2015 Jul; 61(3): 165-7.
- 23 - Groenwold RH, Donders AR, Roes KC, Harrell FE Jr, Moons KG. Dealing with missing outcome data in randomized trials and observational studies. *Am J Epidemiol*. 2012 Feb 1; 175(3): 210-7.
- 24 - Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer*. 1977 Jan; 35(1): 1-39.
- 25 - White IR, Horton NJ, Carpenter J, Pocock SJ. Strategy for intention to treat analysis in randomised trials with missing outcome data. *BMJ*. 2011 Feb 7; 342: d40.
- 26 - Altman DG, Bland JM. Missing data. *BMJ*. 2007 Feb 24; 334(7590): 424.
- 27 - Dziura JD, Post LA, Zhao Q, Fu Z, Peduzzi P. Strategies for dealing with missing data in clinical trials: from design to analysis. *Yale J Biol Med*. 2013 Sep 20; 86(3): 343-58.
- 28 - Streiner D, Geddes J. Intention to treat analysis in clinical trials when there are missing data. *Evid Based Ment Health*. 2001 Aug; 4(3): 70-1.
- 29 - Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, Tosteson AN, Hanscom B, Skinner JS, et al. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation: the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): a randomized trial. *JAMA*. 2006 Nov 22; 296(20): 2441-50.
- 30 - Little RJ, D'Agostino R, Cohen ML, Dickersin K, Emerson SS, Farrar JT, et al. The prevention and treatment of missing data in clinical trials. *N Engl J Med*. 2012 Oct 4; 367(14): 1355-60.
- 31 - Polit DF, Gillespie BM. The use of the intention-to-treat principle in nursing clinical trials. *Nurs Res*. 2009 Nov-Dec; 58(6): 391-9.
- 32 - Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med*. 2010 Mar 24; 8: 18.

Intention to treat analysis in randomized clinical trials: A review

Mina Mohammady* (MSc.) - Masoumeh Sadeghi** (MSc.) - Leila Janani*** (Ph.D).

Abstract

Article type:
Original Article

Received: Mar. 2017
Accepted: May 2017
e-Published: 19 Jun. 2017

Background & Aim: Randomized controlled trials often suffer from two major problems, i.e., noncompliance and missing outcomes. One potential solution to this problem is using the intention-to-treat (ITT) analysis approach. Therefore, the aim of this study was to review the concept of ITT and the most important issues related to it in practice since RCT researchers utilize it as a guide in order to improve the quality of RCT studies.

Methods & Materials: A review study was performed using available resources and comprehensive analysis. For this purpose, we searched the relevant articles in databases including Ovid/Medline, SCOPUS, Web of Science, Google scholar and Magiran. The key words that were used included randomized clinical trials, randomized controlled trials, intention-to-treat analysis, per-protocol analysis, ITT, as-treated.

Results: The advantages of ITT, the critique of ITT, the alternatives of ITT and their limitations, missing data and their management in clinical trial studies were discussed in this paper.

Conclusion: ITT approach, due to its adherence to the principles of randomization, protects clinical trials from confounding and bias and therefore leads to the generation of the highest quality scientific evidence in the clinical research field. ITT should be considered a strategy at all stages of research, including the design of study, implementation and data analysis, and it should not be considered only a statistical approach.

Corresponding author:
Leila Janani
e-mail:
leila_janani@yahoo.com

Key words: intention to treat analysis, randomized clinical trials, pre-protocol analysis, missing data

Please cite this article as:

- Mohammady M, Sadeghi M, Janani L. [Intention to treat analysis in randomized clinical trials: A review]. Hayat, Journal of School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences. 2017; 23(2): 138-151. (Persian)

* Instructor, Dept. of Nursing, School of Nursing and Midwifery, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

** Ph.D Student in Epidemiology, School of Public Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*** Assistant Professor, Dept. of Biostatistics, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran