

آشنایی با:

فرا تحلیل‌ها و کاربرد آن‌ها در داروسازی

دکتر محسن رضاییان

گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

■ مقدمه

دانشمندان و متخصصان علم داروسازی احتمالاً در میان تمامی انواع مطالعات اپیدمیولوژیک، بیشتر با مطالعات کارآزمایی بالینی clinical trials آشنا هستند. این نکته از آن جهت است که این قبیل مطالعات به ویژه کارآزمایی تصادفی با گروه شاهد randomized controlled trial قوی‌ترین شواهد را در جهت میزان کارآیی داروهای تازه کشف شده ارائه می‌نمایند. نوع تجزیه و تحلیلی که در این قبیل مطالعات به کار می‌رود، اصطلاحاً تجزیه و تحلیل‌های نخستین Primary analyses

نامیده می‌شود، چرا که پژوهشگر داده‌هایی که خود جمع‌آوری نموده است، برای به دست آوردن نتایج و تحلیل می‌نماید. از آن جایی که انجام تجربه‌هایی این چنین بر روی انسان‌ها به سختی صورت می‌پذیرد، بنابراین، هر کارآزمایی معمولاً بر روی تعداد محدودی از انسان‌ها و تحت شرایط بسیار خاص زمانی و مکانی صورت می‌پذیرد. از همین رو تعمیم نتایج هر مطالعه به مکان‌ها و زمان‌های متفاوت تقریباً غیرممکن به نظر می‌رسد. یک راه برای جبران این ضعف بزرگ جمع‌بندی آماری نتایج چندین کارآزمایی است

که پیرامون کارایی یک داروی خاص در شرایط مختلف و احتمالاً در مناطق مختلف به عمل آمده است. این راه حل بسیار مهم که در سالیان اخیر طرفداران بسیار زیادی پیدا کرده است، اصطلاحاً فراتحلیل meta-analysis نامیده می‌شود. بنابراین، این اصطلاح زمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد که پژوهشگر نتایج تعدادی از مطالعات اولیه را برای پاسخگویی به سوال پژوهشی خود با یکدیگر ترکیب می‌نماید. در واقع، فراتحلیل‌ها با پیدا کردن ارزشیابی، ترکیب و جمع‌بندی آماری مقالاتی که قبلاً پیرامون یک موضوع خاص به رشته تحریر در آمده‌اند قدرت مطالعه در جهت یافتن نتایجی که قابلیت تعمیم بیشتری داشته باشند را افزایش می‌دهند. با توجه به اهمیت فراتحلیل‌ها در دانش داروسازی، مقاله حاضر به معرفی این روش نوین برای همکاران داروساز می‌پردازد.

■ مراحل انجام فراتحلیل‌ها

نخستین گام در انجام یک فراتحلیل مشخص نمودن دقیق محدوده تمرکز فراتحلیل می‌باشد که بایستی تا جای ممکن با یک سؤال مشخص و دقیق پژوهشی بیان گردد. برای نمونه، یک سؤال مشخص و دقیق پژوهشی که موضوع یک فراتحلیل قرار گرفته است، شامل این موضوع می‌باشد که: «کاربرد داروی amiodarone در بیمارانی که مبتلا به نارسایی مزمن قلبی chronic heart Failure می‌باشند، تا چه اندازه می‌تواند از مرگ آن‌ها جلوگیری نماید؟» پس از برداشتن نخستین گام، اکنون وقت آن

رسیده است که نسبت به جمع‌آوری کلیه کار آزمایی‌های بالینی به عمل آمده پیرامون موضوع فوق اقدام نموده باید به این نکته توجه داشت که این کار آزمایی‌ها حکم داده‌های خام برای فراتحلیل را داشته و باید با نهایت دقت جمع‌آوری گردند. امروزه با سهولت در جستجوی رایانه‌یی مقالات در میان پایگاه‌های داده‌ایی نظیر MEDLINE و یا CINAHL، این شیوه از گردآوری مقالات جزو لاینفک هر فراتحلیل شده است. با این وجود ضروری است که در هر فراتحلیل، جزئیات جستجوی رایانه‌یی به خوبی توصیف شده باشد. برای نمونه باید ذکر گردد که کدام پایگاه‌های و با استفاده از چه کلید واژه‌هایی مورد جستجو قرار گرفته‌اند. به علاوه، نه تنها می‌باید با یافتن منابع مشابه در لیست منابع مقالات به دست آمده، دامنه بررسی را افزایش داد، بلکه تلاش مضاعفی را نیز برای پیدا کردن مقالات چاپ نشده در زمینه موضوع مورد نظر به عمل آورد. این موضوع که می‌تواند از طریق مکاتبه با افراد سرشناس در زمینه موضوع مورد نظر جامعه عمل پوشد، از آن جهت حایز اهمیت است که معمولاً مقالاتی که موفق به پیدا کردن نتایج معنی‌دار نشده‌اند از شانس کمتری برای چاپ شدن برخوردار می‌باشند.

اکنون به سؤال پژوهشی در سطور قبل باز می‌گردیم که در آن میزان تاثیر کاربرد داروی amiodarone در پیشگیری از مرگ بیمارانی که مبتلا به نارسایی مزمن قلبی می‌باشند، مورد بررسی قرار گرفته بود. برای پاسخگویی به سؤال مذکور محققان با اتخاذ رهیافت جامع جستجو موفق به

یافتن هشت کارآزمایی بالینی مرتبط شدند که در فاصله سال‌های ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۷ میلادی انجام شده بودند. بررسی نتایج این هشت کارآزمایی نشان می‌دهد که برخی از آنان موفق به یافتن تاثیر مثبت داروی amiodarone در کاهش مرگ در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مزمن شده‌اند.

اما در عین حال میزان تاثیر در مطالعات مختلف متفاوت بوده است. همچنین، در یک مطالعه نیز تاثیر منفی داروی amiodarone در کاهش مرگ در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مزمن گزارش شده است. لازم به توضیح است که معمولاً در هر فراتحلیل، اطلاعات مهم مربوط به هر مقاله نظیر سال و مکان انجام مطالعه، تعداد نمونه‌های مورد بررسی، و نتیجه مطالعه در قالب یک جدول ارایه می‌گردد.

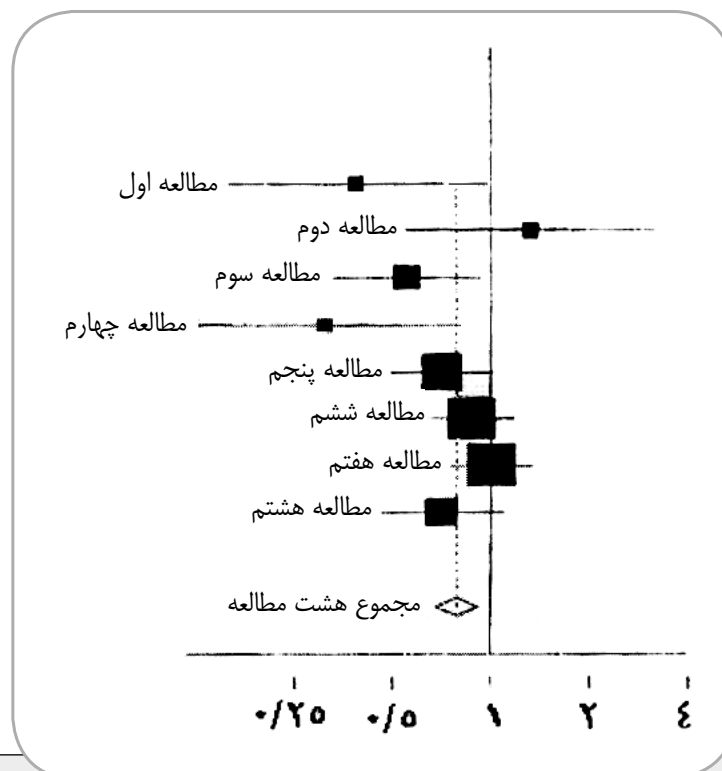
پس از طی مراحل فوق، اکنون وقت آن رسیده است که نتایج تمامی مطالعات پژوهشی با یکدیگر ادغام شده تا به یک نتیجه کلی دست یافت. با این وجود در این مرحله از آنجایی که همه مطالعات به دست آمده از کیفیت یکسانی برخوردار نمی‌باشند چه باید کرد؟ از آنجایی که کنار گذاشتن آن‌ها ممکن است منجر به از دست دادن بخشی از اطلاعات گردد، بنابراین یک راه حل برای جبران این مشکل استفاده از نظام وزن‌دهی Weighting system می‌باشد. در این نظام، مقالاتی که دارای کیفیت پائینی می‌باشند از وزن بسیار کمی برخوردار شده تا تاثیر آن‌ها بر روی نتیجه‌گیری نهایی خیلی کم باشد. معمولاً یکی از راه‌هایی که با آن کیفیت و در نتیجه وزن مقالات مشخص می‌گردد، توجه به تعداد نمونه‌هایی می‌باشد که در هر مطالعه تحت

پس از تعیین وزن تک تک مطالعات و در مرحله آخر یک فراتحلیل، بایستی نتایج تمامی مطالعات به تفکیک و در مجموع در یک شکل ارایه گردد. این نمایش تصویری نه تنها نشان‌دهنده مقدار تغییرات در بین تک‌تک مطالعات می‌باشد، بلکه به وضوح نشان می‌دهد که فراتحلیل در مجموع به چه نکته مهمی دست یافته است. تصویر شماره ۱ نتیجه فراتحلیل به عمل آمده پیرامون تاثیر کاربرد داروی amiodarone در پیشگیری از مرگ بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلبی را نشان می‌دهد.

در شکل مذکور نتایج هر هشت مطالعه به تفکیک و در مجموع نشان داده شده است. لازم به توضیح است که نتایج هر هشت مطالعه به شکل یک مربع توپر همراه با دو خط در طرفین مربع به تصویر کشیده شده است. اندازه مربع توپر بیانگر وزنی است که به هر مطالعه بر اساس تعداد نمونه‌های مورد بررسی آن داده شده است. به عبارت دیگر هر چه مربع بزرگتر باشد، بیانگر وزن بیشتری است که در فراتحلیل به آن مطالعه داده شده است. مرکز ثقل مربع بیانگر جهت و میزان تاثیر کاربرد داروی amiodarone در پیشگیری از مرگ بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلبی در مطالعه مورد نظر می‌باشد. دو خط طرفین مربع نیز متناظر با

نارسایی مزمن قلبی نداشته است. اما اگر مرکز ثقل مربع در سمت راست خط فوق و مثلا مانند مطالعه دوم روی عدد یک و نیم قرار گرفته باشد مبین آن است که در آن مطالعه داروی amiodarone نه تنها تاثیری در پیشگیری از مرگ بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلبی نداشته است. بنابراین، اگر مرکز ثقل مربعی بر روی این خط قرار گرفته باشد مبین آن است که در آن مطالعه داروی amiodarone هیچ تاثیری در پیشگیری از مرگ بیماران مبتلا به

دامنه اطمینان نود و پنج درصدی مطالعه مورد نظر است. در شکل فوق، خطی که عمود بر عدد یک است بیانگر آن می‌باشد که کاربرد داروی amiodarone هیچ تاثیری در پیشگیری از مرگ بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلبی نداشته است. بنابراین، اگر مرکز ثقل مربعی بر روی این خط قرار گرفته باشد مبین آن است که در آن مطالعه داروی amiodarone هیچ تاثیری در پیشگیری از مرگ بیماران مبتلا به



تصویر ۱ - نتیجه فراتحلیل به عمل آمده پیرامون تاثیر کاربرد داروی amiodarone در پیشگیری از مرگ بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلبی

منابع

1. Conn V. Meta-analysis research. *J Vasc Nurs* 2004; 51-2.
2. Delgado-Rodriguez M. Glossary on meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55: 534-539.
3. Corbme IK. *The Pocket guide to critical appraisal: A hand book For health care Professionals*. London. BMJ publishing Group 1998.
4. Shojania KG, Bero LA. Taking advantage of the explosion of systematic reviews: an efficient MEDLINE search strategy. *EFF Clin Pract* 2001; 4: 157-62.
5. Berlin JA, colditz GA. The role of role of meta-analysis in the regulatory process for foods, drugs, and devices. *J Am Med ASSoc* 1999; 281: 830-4.
6. Bent S, Shojania KG, Sanit S. The use of systematic reviews and meta-analyses in chronic heart failure. *Int J cardiol* 1998; 66: 1-10.
7. infection control and hospital epidemiology. *Am J Infect Control* 2004; 32: 246-54 Piepoli M, et al. Overview and meta-analysis of randomized trials of amiodarone in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1998; 66: 1-10.
8. Conn V, Isamaralai S, Rath S. Beyond MEDLINE for literature searches. *J Nurs Schol* 2003; 35: 177-82.
9. Conn V, Valentine J, Cooper H. Grey literature in meta-analyses. *Nurs Res* 2003; 52: 256-61.
10. Conn V, Rantz M. Research methodology: managing primary study quality in meta-analyses. *Res Nurs Health* 2003; 26: 322-33.
11. Thompson SG. Why Sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. *Br Med J* 1994; 309: 1351-5.

ارایه شده است که مرکز ثقل آن را نتیجه نهایی و دو طرف آن نیز متناظر با دامنه اطمینان نود و پنج درصدی فراتحلیل است. بر اساس این شکل خواننده متوجه می‌شود که جمع آماری هشت کارآزمایی به دست آمده مبین آن است که کاربرد داروی amiodarone باعث کاهش ۰/۷۹ درصد از مرگ بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلبی با دامنه اطمینان نود و پنج درصدی (۰/۹۲ درصد - ۰/۶۸ درصد) گردیده است. بالاخره، نکته قابل توجه در مرحله آخر یک فراتحلیل در این است که مقالات پژوهشی مختلف معمولاً از نظر جزئیات طراحی با هم متفاوت هستند. برای مثال مطالعات مختلف ممکن است برای انتخاب بیماران مورد مطالعه خود از معیارهای تشخیصی متفاوت و یا گروه‌های سنی مختلف استفاده نمایند. همچنین آنها ممکن است از نظر درمان تجویز شده (مقدار و زمان مصرف دارو) با هم متفاوت باشند. چنین تفاوت‌هایی ممکن است باعث پدید آمدن نتایج متفاوتی گردند. از همین رو در مرحله نهایی می‌باید این گونه تفاوت‌ها شناسایی و از نظر مقدار تأثیری که از خود بر جای گذاشته‌اند با هم مقایسه گردند. نتایج یکسانی که در شرایط بالینی مختلف رخ می‌دهد نه فقط باعث تقویت نتیجه‌گیری می‌شوند، بلکه مبین این نکته نیز خواهند بود که نتایج را می‌توان به محدوده وسیع‌تری نیز تعمیم داد.

