

Thử nghiệm lâm sàng

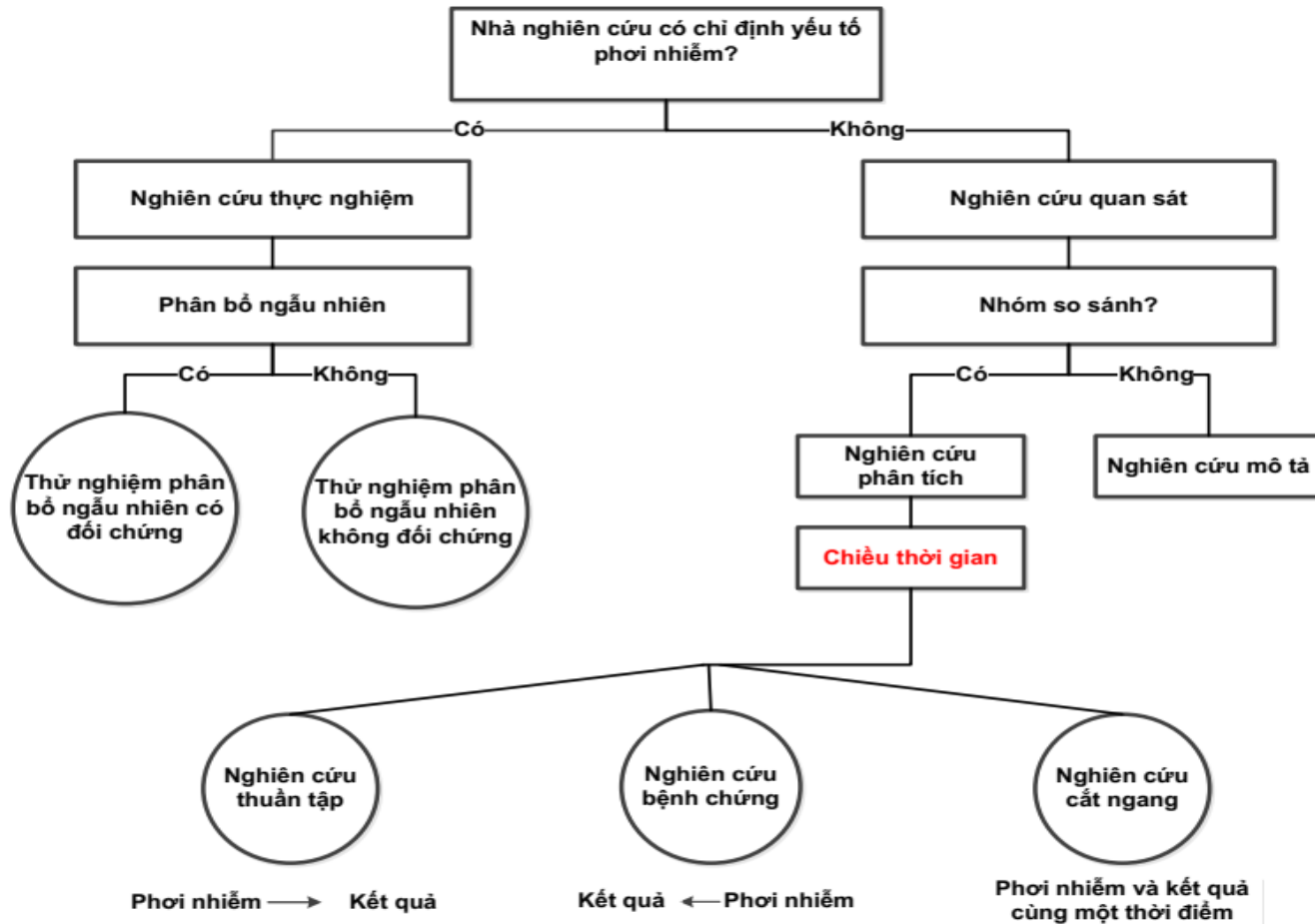
VÕ THÀNH LIÊM

Mục tiêu – đề mục

Mục tiêu

- Phân biệt thử nghiệm cộng đồng và thử nghiệm lâm sàng
- Giải thích một số thật ngữ đặc tính của thử nghiệm lâm sàng.
- Phân tích ưu – khuyết điểm của thiết kế thử nghiệm lâm sàng với nhóm chứng ngẫu nhiên các nhánh song song.

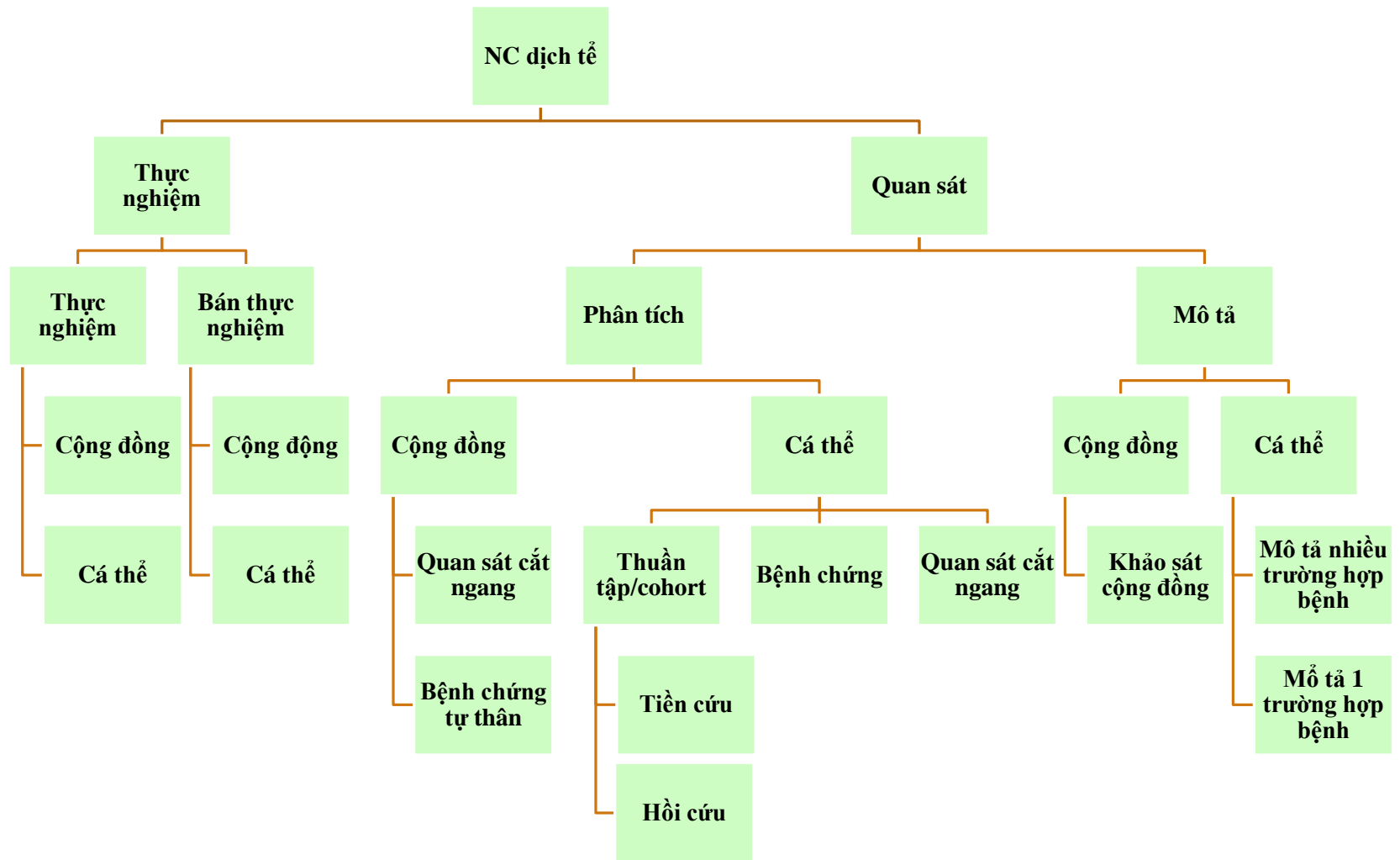
Tổng quát



Hình 1: Các thiết kế nghiên cứu dịch tễ học phổ biến¹

Khái niệm và thuật ngữ cơ bản sử dụng trong các nghiên cứu khoa học sức khỏe định lượng – trường Đại học Y tế Công cộng - Hà Nội 2017

Tổng quát



Tổng quan

Nghiên cứu thực nghiệm (Experimental study)

- Thể nghiên cứu trực tiếp, chủ động
- Đánh giá hiệu quả - ảnh hưởng
- So sánh biến cố giữa nhóm can thiệp/ nhóm chứng
- Có 2 nhánh
 - Thử nghiệm cộng đồng (community trial)
 - Thử nghiệm lâm sàng (clinical trial)

Tổng quan

Thử nghiệm cộng đồng (community trial)

- **Định nghĩa ***
 - Nghiên cứu thực nghiệm trong đó các nhóm nhận được can thiệp là các cộng đồng chứ không phải là các cá thể. Dạng nghiên cứu này thích hợp để đánh giá hiệu quả của các can thiệp thay đổi hành vi, cải thiện điều kiện kinh tế, văn hóa, xã hội, môi trường...
- **Đặc tính**
 - Đối tượng can thiệp = cộng đồng
 - Can thiệp qui mô cộng đồng = chính sách, chương trình, công nghệ, ...
 - Đơn vị khảo sát (lấy thông tin): cộng đồng + cá thể
 - Chỉ số khảo sát trên cộng đồng (tỷ lệ tiêu chảy tại cộng đồng)

Khái niệm và thuật ngữ cơ bản sử dụng trong các nghiên cứu khoa học sức khỏe định lượng – trường Đại học Y tế Công cộng - Hà Nội 2017

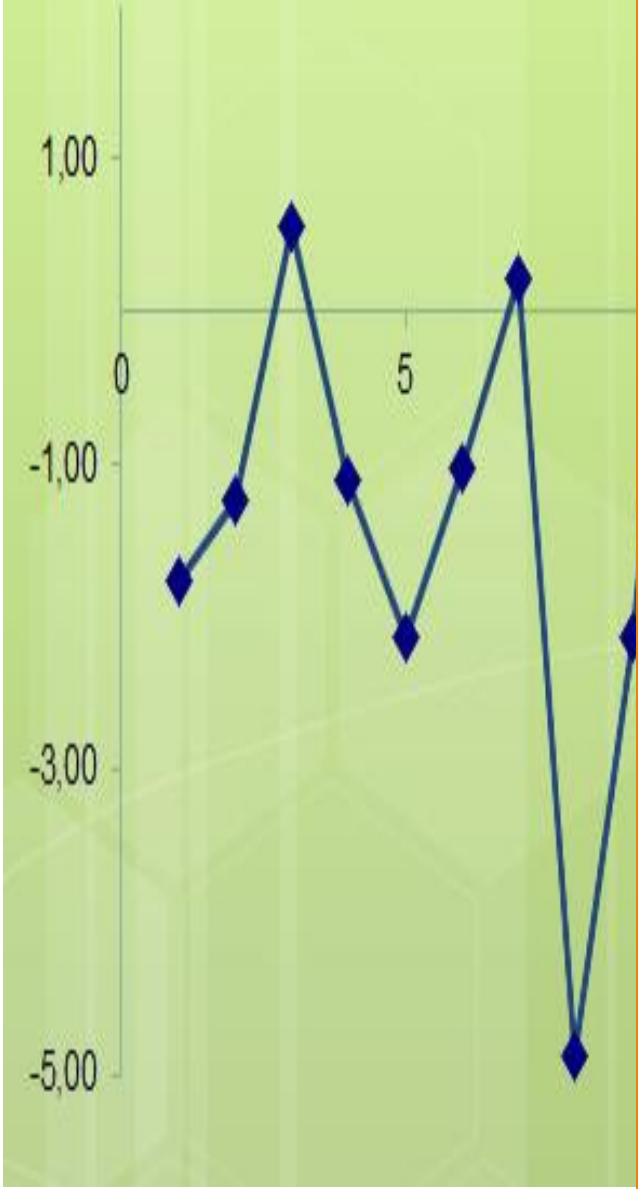
Tổng quan

Thử nghiệm lâm sàng (clinical trial)

- **Định nghĩa ***
 - Nghiên cứu thực nghiệm về hiệu lực, hiệu quả lâm sàng của can thiệp. Thử nghiệm lâm sàng thường được tiến hành tại cơ sở y tế hoặc phòng thí nghiệm
- **Đặc tính**
 - Đối tượng can thiệp = cá thể (bệnh nhân, động vật thí nghiệm), tế bào
 - Can thiệp khu trú = bệnh viện, phòng thí nghiệm...
 - Đơn vị khảo sát (lấy thông tin): cá thể, tế bào
 - Chỉ số khảo sát trên cá thể: sống- chết, thời gian bệnh, ...

Khái niệm và thuật ngữ cơ bản sử dụng trong các nghiên cứu khoa học sức khỏe định lượng – trường Đại học Y tế Công cộng - Hà Nội 2017

Thử nghiệm lâm sàng (clinical trial)



Thử nghiệm lâm sàng

Nghiên cứu y khoa: phục vụ con người

- Theo mục đích
 - Xác định yếu tố nguy cơ (YTNC)
 - Dự phòng YTNC, bệnh
 - Tầm soát sớm YTNC
 - Điều trị
 - Phục hồi chức năng – chăm sóc giảm nhẹ
 - Thử nghiệm thuốc
- Theo phương pháp
 - Nhánh song song (parallel)
 - Nhóm chéo (Cross over)
 - Can thiệp phối hợp (factorial)
 - Loại bỏ ngẫu nhiên (randomized withdrawal approach)
 - Thích ứng (adaptive)

Thử nghiệm lâm sàng

Đặc tính

- **Ngẫu nhiên**
 - = Đối tượng nghiên cứu được phân bổ ngẫu nhiên vào các nhóm can thiệp khác nhau
- **Nhóm chứng**
 - = nhóm không có can thiệp (nhóm placebo) hoặc nhóm được sử dụng phương pháp can thiệp thường qui (được công nhận)
- **Nhóm can thiệp**
 - = nhóm có can thiệp (sử dụng thuốc, phơi nhiễm...) ở bất kỳ các mức độ

Thử nghiệm lâm sàng

Đặc tính

- **Thực nghiệm mở**
 - = Nghiên cứu thực nghiệm trong đó phương pháp làm mù không được áp dụng. Mọi người đều biết ai được nhận can thiệp và ai thuộc nhóm đối chứng
- **Phương pháp làm mù đơn**
 - = Nghiên cứu thực nghiệm trong đó **đối tượng bị nghiên cứu** không biết mình thuộc nhóm nào (nhóm can thiệp hay nhóm đối chứng)
- **Phương pháp làm mù đôi**
 - = Nghiên cứu thực nghiệm trong đó **đối tượng nghiên cứu và/hoặc người tiến hành can thiệp, người đánh giá kết quả** không biết về phân nhóm can thiệp/chúng
- **Phương pháp làm mù ba**
 - = Nghiên cứu thực nghiệm trong đó **đối tượng nghiên cứu và/hoặc người tiến hành can thiệp, người đánh giá kết quả** không biết về phân nhóm can thiệp/chúng, **người phân tích số liệu** không biết về mục đích của nghiên cứu

Khái niệm và thuật ngữ cơ bản sử dụng trong các nghiên cứu khoa học sức khỏe định lượng – trường Đại học Y tế Công cộng - Hà Nội 2017

Thử nghiệm lâm sàng

Thử nghiệm thuốc

- **Giai đoạn I: Dược lý lâm sàng và độc tính (Phase I trial)**
 - => tính an toàn, xác định liều sử dụng thích hợp
 - => trong labo, trên mẫu mô, động vật
- **Giai đoạn II: (Phase II trial)**
 - => hiệu lực, tính an toàn trên mẫu nhỏ
 - => trên người tự nguyện, nghiên cứu đặc thù (sequential design)
- **Giai đoạn III (Phase III trial)**
 - => hiệu lực, tính an toàn trên mẫu lớn, đa dạng
 - => thường thấy- báo cáo
- **Giai đoạn IV: Nghiên cứu thuốc trên thị trường (Phase IV trial)**
 - => đã được phê duyệt cho sử dụng
 - => ghi nhận bản ứng phụ, không mong muốn, biến chứng
 - => kéo dài nhiều năm

Thử nghiệm lâm sàng

Các phương pháp

- Nhánh song song (parallel)
- Nhóm chéo (Cross over)
- Can thiệp phối hợp (factorial)
- Loại bỏ ngẫu nhiên (randomized withdrawal approach)
- Thích ứng (adaptive)

Nhánh song song

Phương pháp

- Thường dùng nhất
- Phân nhóm (2 hoặc nhiều)
- Phương cách can thiệp khác nhau
 - Nhóm chứng không điều trị
 - Nhóm chứng giả dược
 - Nhóm can thiệp

Ưu điểm

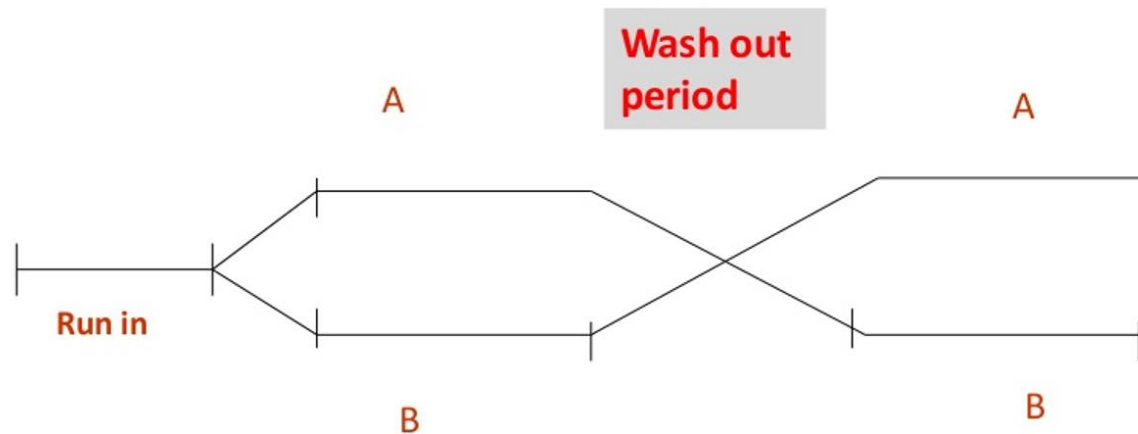
- Bệnh chưa có thuốc chữa

Khuyết điểm

- Vấn đề y đức
- Vấn đề gây nhiễu, bỏ điều trị, ...
- Không làm mù trong một số tình huống

Nhóm chéo

Phương pháp



- 2 nhóm:
 - Nhóm AB : điều trị A trước B sau
 - Nhóm BA: điều trị B trước A sau
- Giai đoạn loại bỏ hiệu ứng thuốc (Wash out period)
 - Đủ dài để hết hiệu lực thuốc
 - Vấn đề theo dõi – điều trị

Nhóm chéo

Ưu điểm

- Bệnh mãn tính
- Không chế yếu tố nhiễu

Khuyết điểm

- Hiệu ứng chéo $AB \gg BA$
- Giai đoạn loại bỏ thuốc đủ dài?
- Không dùng được:
 - Bệnh cấp tính
 - Bệnh miễn dịch, vaccine
 - Hiệu ứng thuốc – tác dụng phụ dài hạn

Can thiệp phối hợp

Phương pháp

Thuốc A + B	Chỉ có thuốc B
Chỉ có thuốc A	Không có thuốc

- Chia 4 nhóm ngẫu nhiên (biến thể 3 nhóm)

Can thiệp phối hợp

Ưu điểm

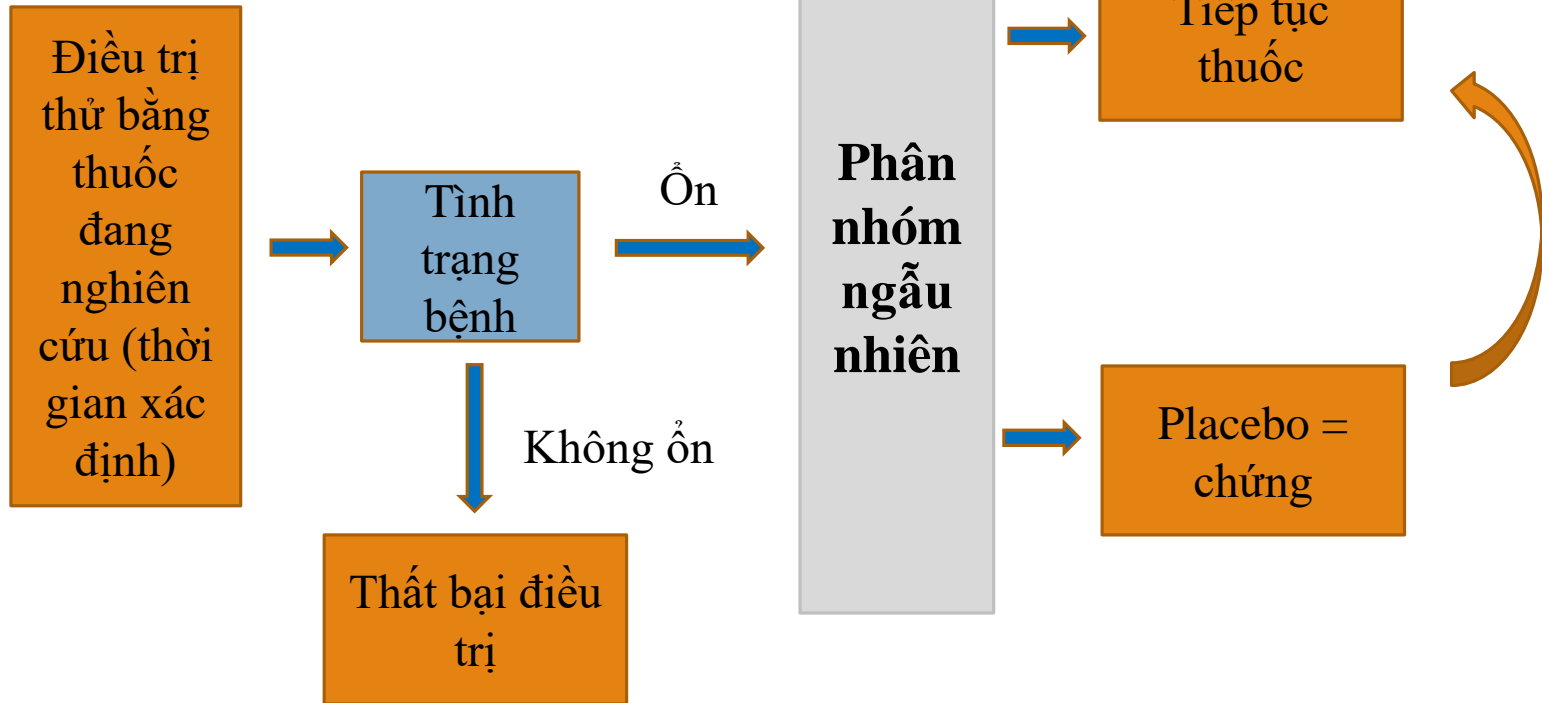
- Đánh giá cùng lúc 2 thuốc
- Phát hiện tương tác thuốc
- Tránh vấn đề y đức

Khuyết điểm:

- Thiết kế phức tạp
- Thống kê phức tạp
- Diễn giải kết quả đôi khi không thể vì tương tác thuốc.

Loại bỏ ngẫu nhiên

Phương pháp



- Cùng có giai đoạn sử dụng thuốc
- Phân tích tỷ lệ thất bại ở nhóm chứng
- Có thể chuyển nhóm nếu thấy thất bại (vấn đề y đức)

Loại bỏ ngẫu nhiên

Ưu điểm

- Phù hợp xác định thời gian dùng thuốc
- Phù hợp nếu không có phương pháp can thiệp thường qui
- Thống kê đơn giản

Khuyết điểm:

- Thiết kế phức tạp
- Hiệu lực của thuốc

Thích ứng

Phương pháp:

- Thiết kế tối ưu dựa vào xác suất
- Đánh giá liên tục giả thuyết H_0 , H_1 tương ứng với bằng chứng có được từ số liệu ghi nhận \Rightarrow hiệu chỉnh thiết kế
- Vẫn đảm bảo giả thuyết ban đầu, tính nghiêm túc khoa học

Các thể nghiên cứu

- Maximum information design
- N-adjustable design
- Sequential design
- Drop-losers design
- Adaptive randomization design

Thích ứng

Ưu điểm

- Nguy cơ cho người bệnh thấp
- Chi phí thấp
- Ưu tiên bệnh hiếm, số lượng mẫu thấp
- Thuốc có liều độc tính thấp (nguy cơ ngộ độc cao), hiệu lực của thuốc cần thời gian để biểu hiện

Khuyết điểm:

- Thống kê phức tạp – đánh giá liên tục, tính lại giả thuyết
- Cần nghiêm túc trong thống kê tránh vi phạm giả thuyết ban đầu

Thích ứng

Ưu điểm

- Nguy cơ cho người bệnh thấp
- Chi phí thấp
- Ưu tiên bệnh hiếm, số lượng mẫu thấp
- Thuốc có liều độc tính thấp (nguy cơ ngộ độc cao), hiệu lực của thuốc cần thời gian để biểu hiện

Khuyết điểm:

- Thống kê phức tạp – đánh giá liên tục, tính lại giả thuyết
- Cần nghiêm túc trong thống kê tránh vi phạm giả thuyết ban đầu

Any questions?

