

Y dược học chứng cứ trong thực hành y học

Dương Diệu

Khoa Y ĐH Nguyễn Tất Thành,
duongdieumd@ntt.edu.vn

Tóm tắt

Y học chứng cứ ra đời từ giữa thế kỷ 20 và đang phát triển mạnh mẽ trong thế kỷ 21. Y học chứng cứ là một cách tiếp cận để thực hành y tế, nhằm mục đích tối ưu hóa việc ra quyết định, bằng cách nhấn mạnh việc sử dụng các bằng chứng từ các nghiên cứu được tiến hành tốt với thiết kế tốt. Mặc dù tất cả các loại thuốc dựa trên khoa học đều có một mức độ hỗ trợ thực nghiệm, Y học chứng cứ còn có thể đưa ra các khuyến cáo mạnh mẽ hơn, phân loại chứng cứ bằng sức mạnh nhận thức luận của nó và yêu cầu chỉ những loại mạnh nhất (từ các phân tích meta, tổng quan hệ thống, và các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên) các loại yếu hơn (chẳng hạn như từ các nghiên cứu đối chứng) có thể chỉ mang lại các khuyến cáo yếu. Chuyên đề này sẽ đi qua: Các loại hình nghiên cứu khoa học, nghiên cứu y học và y dược học chứng cứ cùng các bước thử nghiệm lâm sàng

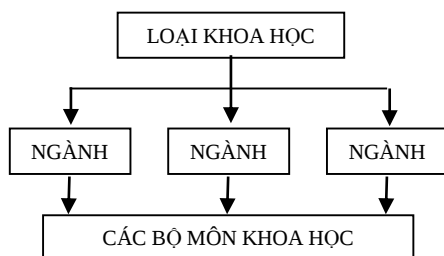
Nhận 24.01.2018
Được duyệt 22.05.2018
Công bố 19.06.2018

Từ khóa
y học chứng cứ, dược học chứng cứ, thử nghiệm lâm sàng

© 2018 Journal of Science and Technology - NTTU

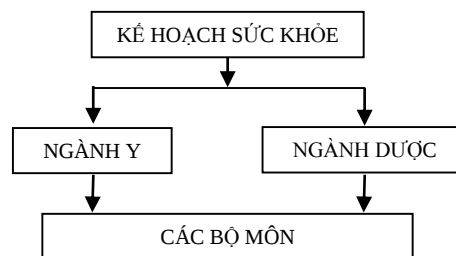
Sự nghèo khó đến từ nạn đói-thiếu nhà ở, cả hai đều là kẻ có khả năng giết người (potent killers) - nghèo hiểu biết trong đó có nghèo về kiến thức y học cũng góp phần một cách có ý nghĩa. Y học dựa vào bằng chứng (Evidence Based Medicine - EBM) có mục đích áp dụng bằng chứng tốt nhất có được từ phương pháp khoa học đưa ra quyết định lâm sàng. Đánh giá độ mạnh về chứng cứ của các yếu tố nguy cơ hoặc lợi ích của điều trị và chẩn đoán đem lại hiệu quả cho người bệnh. Sau đây các loại hình nghiên cứu khoa học, nghiên cứu y học và y dược học chứng cứ cùng các bước thử nghiệm lâm sàng sẽ lần lượt được đi qua.

1. Các loại hình nghiên cứu khoa học và nghiên cứu y học



1.1 Khái quát về nghiên cứu khoa học và nghiên cứu y dược học

1.1.1 Một số khái niệm chung: Khoa học là một tri thức về mọi qui luật của vật chất và sự vận động của vật chất, qui luật của tự nhiên và xã hội. Khoa học là một hoạt động xã hội nhằm tìm tòi, phát hiện qui luật để sáng tạo ra nguyên lý, các giải pháp tác động vào các sự vật hoặc hiện tượng nhằm biến đổi trạng thái của chúng. Khoa học là một hình thái ý thức xã hội, khoa học tồn tại, mang tính độc lập, thay đổi với các ý thức hình thái xã hội khác (triết học Mark).



Hình 1. Sơ đồ loại hình khoa học và y học

1.1.2 Kỹ thuật và công nghệ: Công nghệ là hoạt động để giải quyết vấn đề kỹ thuật (giải pháp, phương tiện, kiến thức). Kỹ thuật là kiến thức kinh

nghiệm, kỹ năng có hệ thống sử dụng, chế tạo sản phẩm hoặc sản xuất.



1.1.3 Nghiên cứu khoa học: là tìm thuộc tính bản chất nhằm nhận thức và cải tạo thế giới khách quan của tri thức thường nghiệm và tri thức khoa học như khái niệm, phạm trù, qui luật, định luật, tiên đề, học thuyết,

1.1.4 Đạo đức trong nghiên cứu khoa học: Việc lạm dụng các đối tượng con người trong nghiên cứu không phải là mới. Tuy nhiên, sau những cuộc tàn bạo y khoa ghê tởm của Đức quốc xã trong Thế chiến II cuối cùng đã được phơi bày và đánh giá tại Nuremberg, có vẻ như các quốc gia và các tổ chức toàn cầu đã ghi nhận và đưa ra những hướng dẫn về đạo đức cổ điển cho việc sử dụng các đối tượng con người trong nghiên cứu. Tuyên bố Helsinki ban đầu được thông qua vào tháng 6 năm 1964 tại Helsinki, Phần Lan và từ đó đã trải qua 7 lần sửa đổi (lần gần nhất tại Đại hội đồng vào tháng 10 năm 2013) và hai lần làm rõ, tăng đáng kể từ 11 đoạn năm 1964 đến 37 trong phiên bản 2013. Tuyên bố là một tài liệu quan trọng trong lịch sử của đạo đức nghiên cứu vì nó là nỗ lực đáng kể đầu tiên của cộng đồng y tế tự điều chỉnh nghiên cứu và tạo cơ sở cho hầu hết các tài liệu tiếp theo [1]

1.2 Các loại hình khoa học:

Bảng 1. Khác nhau giữa khoa học và công nghệ

Khoa học	Công nghệ
Nghiên cứu khoa học mang tính xác suất	Điều hành công nghệ mang tính xác định
Hoạt động khoa học luôn đổi mới không lặp lại	Hoạt động công nghệ lặp lại theo chu kỳ
Sản phẩm khó định trước	Sản phẩm định trước theo thiết kế
Sản phẩm đặc trưng mang thông tin	Sản phẩm tùy thuộc vào đầu vào
Lao động linh hoạt và mang tính sáng tạo cao	Lao động theo qui định
Có thể mang mục đích tự thân	Có thể không mang mục đích tự thân
Phát minh khoa học tồn tại mãi với thời gian	Sáng chế bị tiêu vong theo lịch sử tiến bộ khoa học

1.2.1 Khái niệm chung: Dựa vào chủng loại sản phẩm từ nghiên cứu khoa học.

1.2.2 Ba loại hình nghiên cứu khoa học:

-Nghiên cứu cơ bản: Bản chất, qui luật là nghiên cứu thuần túy: Tìm bản chất, qui luật

Nghiên cứu cơ bản định hướng có 2 loại: Nghiên cứu cơ bản định hướng nền tảng: quan sát, đo đạc, mô tả sức khỏe cộng đồng và nghiên cứu cơ bản định hướng chuyên đề: Gene di truyền.

-Nghiên cứu ứng dụng: giải pháp, tổ chức, quản lý.

-Nghiên cứu triển khai: lấy vật mẫu trong Phòng Thí nghiệm-Đại trà - Phát minh sáng chế

2. Y dược học chứng cứ: [2]

Y học dựa vào bằng chứng (EBM) có mục đích áp dụng bằng chứng tốt nhất có được từ phương pháp khoa học đưa ra quyết định lâm sàng. Đánh giá độ mạnh về chứng cứ của các yếu tố nguy cơ hoặc lợi ích của điều trị và chẩn đoán. Vì đây là loại hình khoa học ứng dụng có thể áp dụng cho các lĩnh vực khác như ngành răng, điều dưỡng, tâm lý. Trong thực hành dựa trên bằng chứng tìm cách để làm sáng tỏ mục đích chính của phương pháp nghiên cứu khoa học và áp dụng những phương pháp này để đảm bảo có sự tiên lượng chính xác nhất của kết quả phép điều trị ngay cả tranh luận tiếp tục về kết quả mong muốn. “Y học chứng cứ là sự lồng ghép bằng chứng nghiên cứu tốt nhất với trải nghiệm lâm sàng và thực trạng bệnh nhân” – theo Dave Sackett. Ba nhóm sau đây có liên quan mật thiết với nhau: Y học dựa vào chứng cứ (EMB); Thực hành lâm sàng dựa vào bằng chứng (Evidence Based Clinical Practice -EBCP) và Điều trị dựa trên bằng chứng (Evidence Based Treatment-EBT). Điều trị dựa trên bằng chứng (EBT) là một cách tiếp cận mà cố gắng để xác định cách thức mà các chuyên gia hoặc người ra quyết định khác bằng cách xác định chứng cứ như vậy cho một thực thể và đánh giá theo cách khoa học có thể có được. Mục tiêu là để loại bỏ tập quán không lành mạnh hoặc quá rủi ro để có những kết quả tốt hơn. Trường hợp EBT được áp dụng, nó khuyến khích các chuyên gia sử dụng chứng cứ tốt nhất có thể, ví dụ, các thông tin thích hợp nhất hiện có. Ứng dụng y học chứng cứ là quá trình liên tục vì những thông tin y học liên tục được cập nhật theo số lượng và những kết quả của những công trình nghiên cứu mới, đặc biệt là những kết quả từ các công trình đánh giá lại có hệ thống (systematic review) mà trước đây chưa thực hiện được do chưa đủ thông tin. Ngoài ra, phương pháp học theo vấn đề của y học chứng cứ rất phù hợp trong bệnh viện, vì rất nhiều vấn đề này sinh khi tiếp xúc với bệnh nhân Đây là cách học rất thiết thực và hiệu quả trong chương trình học hỏi liên tục trong bệnh viện.

2.1 Độ mạnh của y học dựa vào chứng cứ:[2]

Năm 1989, Tổ công tác Cơ quan Dự phòng Hoa Kỳ (Preventive Services Task Force-USPSTF) đưa ra mức sau đây:

Mức I: Bằng chứng thu được từ ít nhất một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên được thiết kế hợp lý.

Mức độ II-1: Bằng chứng thu được từ thử nghiệm đối chứng được thiết kế tốt mà không cần ngẫu nhiên.

Mức độ II-2: Bằng chứng thu được từ các nghiên cứu thuần tập được thiết kế tốt hoặc các nghiên cứu đối chứng, tốt hơn là từ nhiều trung tâm hoặc nhóm nghiên cứu.

Mức độ II-3: Bằng chứng thu được từ thiết kế hàng loạt ca qua thời gian có hoặc không có sự can thiệp. Kết quả đáng kể trong các thử nghiệm không đối chứng được cũng có thể được coi là loại bằng chứng này.



Hình 2. Tháp biểu diễn nghiên cứu – phân tích độ mạnh

Mức độ III: Ý kiến của các cơ quan có thẩm quyền, dựa trên kinh nghiệm lâm sàng, các nghiên cứu mô tả, hoặc các báo cáo của các ủy ban chuyên gia.

Theo Cơ quan Sức Khỏe quốc gia Anh Quốc có 4 loại:

1. Mức A: Thử nghiệm lâm sàng thuần tập, ngẫu nhiên, đối chứng,

quyết định lâm sàng dựa trên quần thể khác nhau.

2. Mức B: Hồi cứu thuần tập, bệnh chứng.

3. Mức C: Nghiên cứu bệnh chứng.

4. Mức D: Ý kiến chuyên gia.

Như vậy chúng ta có thể xếp y học chứng cứ thành 4 mức:

1. Mạnh nhất: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, đối chứng, thuần tập.

2. Mạnh: Thử nghiệm lâm sàng đối chứng

3. Trung bình: Thử nghiệm lâm sàng qua hàng loạt ca

4. Yếu: Ý kiến chuyên gia qua một vài ca dựa vào y học cơ sở.

Chú thích tháp phân hạng độ mạnh chứng cứ từ đáy đến đỉnh:

- Tầng đáy: Nghiên cứu động vật và nghiên cứu trong labo.

- Tầng 1: Chứng cứ yếu. Quan điểm, kinh nghiệm cá nhân.

- Tầng 2: Chứng cứ trung bình, từ các công trình nghiên cứu không thực nghiệm có thiết kế nghiên cứu tốt. Nghiên cứu hàng loạt ca bệnh. Nghiên cứu ca bệnh điển hình.

- Tầng 3: Chứng cứ mạnh, từ các công trình nghiên cứu thực nghiệm có thiết kế nghiên cứu tốt, có đối chứng.

- Tầng 4: Chứng cứ mạnh nhất từ các công trình nghiên cứu thuần tập

- Tầng 4a: Chứng cứ mạnh nhất, từ ít nhất 1 công trình nghiên cứu có đối chứng, ngẫu nhiên (Randomised controlled trial) trong nghiên cứu thuần tập.

- Tầng 4b: Chứng cứ mạnh nhất, từ ít nhất 1 công trình đánh giá có hệ thống (systematic review) trong nghiên cứu thuần tập

2.2 Dược bằng chứng tại các nước đang phát triển (Evidence-based pharmacy in developing countries) [3]

Sự nghèo khó đến từ nạn đói-thiếu nhà ở, cả hai đều là kẻ có khả năng giết người (potent killers) -nghèo hiểu biết trong đó có nghèo về kiến thức y học cũng góp phần một cách có ý nghĩa. Thực hành dược dựa vào bằng chứng là cách làm giảm

thiếu những vấn đề này-internet là tiện lợi nhất giúp giải quyết về nghèo kiến thức. Chương trình thuốc thiết yếu là một bước tiến bộ lớn giúp tiến đến hiệu quả trong điều trị người bệnh..

Nhiều nước đang phát triển có chính sách về thuốc theo khuyến cáo Tổ chức y tế thế giới (TCYTTG) như chính sách về thuốc của Indonesia 1983 theo các mục tiêu sau: Bảo đảm tính khả thi về nhu cầu thuốc của dân chúng; Cải thiện sự phân phối thuốc trên toàn thể dân chúng; Đảm bảo tính hiệu quả, an toàn, giá trị của thuốc để sử dụng hiệu quả từ trung ương đến địa phương; Bảo vệ cho dân chúng không sử dụng sai hay lạm dụng; Phát triển khả năng được tự chủ trong nước theo sự phát triển kinh tế của quốc gia. Để đạt được những điều này Indonesia đã trải qua những thay đổi: Danh mục thuốc thiết yếu-bổ sung theo thời gian; Danh mục thuốc generic của khu vực công thông qua Hội đồng thuốc và điều trị của bệnh viện theo Nghị định 1989. Bệnh viện huyện-trung tâm chăm sóc sức khỏe dựa vào danh mục thuốc thiết yếu. Phần lớn thuốc được cung cấp bởi 3 công ty của nhà nước. Có khóa huấn luyện về quản lý và sử dụng thuốc theo danh mục của các tuyến đến nhân viên. Quản lý chất lượng thuốc từ trung ương đến tỉnh phải tăng cường. Bệnh viện hướng dẫn sử dụng thuốc theo tuyến –sách hướng dẫn chẩn đoán và điều trị sử dụng kháng sinh theo tuyến. Thuốc gốc phải được cung cấp và khả thi về giá cho các đối tượng có thu nhập thấp.

Nội dung về dược bằng chứng tại các nước đang phát triển:

- Khuyến khích kê đơn điều trị căn nguyên-theo dõi điều trị-cần dữ liệu về thử nghiệm lâm sàng- cập nhật chứng cứ-phối hợp nhiều thuốc phải thận trọng.Nên chú ý đến giá thành trong điều trị. Indonesia nghiên cứu 50% trẻ em và 75% trên 5 tuổi đến điều trị tại trạm y tế nhận ít nhất mũi tiêm. Tiêm có thể là không cần thiết. Tiêm ảnh hưởng đến da-cơ (teo cơ delta) và suy dinh dưỡng. Trình dược viên các công ty được và bác sĩ kê đơn làm tăng sử dụng thuốc có thể nói chưa cần thiết. Là hậu quả của sự kháng kháng sinh.

- Điều trị căn nguyên: Nhiều bệnh nhân nghèo mua thuốc từng ngày khi không có tiền không mua được thuốc không tuân thủ điều trị nhất là bệnh lao, cùi... Cần nhắc sử dụng vitamine để giúp người nghèo giảm chi phí điều trị

- Khái niệm về danh mục thuốc thiết yếu và danh mục: Theo alphabet 27 nhóm. Ví dụ P-Paracetamol: dạng viên-đặt-sirop. Khảo sát sử dụng thuốc này cho thấy: Nhu cầu thuốc điều trị NNTs (numbers needed to treat) gia tăng nhưng chứng minh là không cần thiết nhất là người nghèo.

- Thông tin công khai trong cộng đồng: không nên dùng thuốc tiêm khi có thể dùng đường uống-không dùng kháng sinh bừa bãi –phải theo đơn thuốc bác sĩ. Thông tin phản hồi từ nghiên cứu tại địa phương đến các bác sĩ, nhân viên y tế cũng như công chúng như việc không cần sử dụng kháng sinh trong một số bệnh tiêu chảy, viêm hô hấp..

- Thuốc tặng: TCYTTG khuyến cáo (2005): chọn lọc thuốc-chất lượng-bao bì nhãn gói –thông tin và quản lý.
- Thực hành được chứng cứ: Dược lâm sàng khuyến cáo nên:
 - Sắp xếp theo nhóm tác dụng hơn là alphabet.
 - Khoảng đông lạnh nên đủ chỗ.
 - Thuốc đóng gói để ngoài ánh sáng với chuột.
 - Thuốc ngoại trú về bao bì nhãn-hướng dẫn sử dụng trong 1 tuần cho bệnh nhân chưa thực hiện hoàn chỉnh về tuân thủ điều kiện của thuốc do bệnh nhân.
 - Phải thận trọng với thuốc đã ra khỏi gói.
 - Các tờ hướng dẫn về thuốc rất ít khi tìm thấy- phải có trong các gói thuốc. Dược sĩ hướng dẫn không có mặt thường xuyên mặc dầu nhà thuốc mở cửa 24/24 tại Mumbai-Ấn Độ.

3. Các bước thử nghiệm lâm sàng (The phases of clinical research)[4][5][6]

Bảng 2. Các giai đoạn của thử nghiệm lâm sàng(12-18 năm)

Giai đoạn I	Xác định liều lượng, an toàn tác dụng phụ	20-100 bệnh nhân
Giai đoạn II	Xác định xem các công trình về thuốc như trên để quản lý	100-300 bệnh nhân
Giai đoạn III	Giám sát sau khi tiếp thị ảnh hưởng lâu dài của thuốc	

Thử nghiệm lâm sàng trên con người chỉ có thể bắt đầu sau một giai đoạn tiền lâm sàng, liên quan đến nghiên cứu trong phòng thí nghiệm (in vitro) và thử nghiệm trên động vật, trong đó đã chỉ ra rằng các loại thuốc thử nghiệm được coi là an toàn và hiệu quả. Tuy nhiên, không có động vật là đủ tương tự như con người (ngay cả những biến đổi gen) để thực hiện thử nghiệm. Vì lý do này, các loại thuốc thử nghiệm cũng phải được thử nghiệm trên người. Trước khi được phê chuẩn để đưa vào sử dụng một phương pháp điều trị mới, hay những loại thuốc và vắc-xin phải trải qua quá trình kiểm nghiệm vô cùng nghiêm ngặt và có hệ thống trên những tình nguyện viên. Quy trình này được thiết kế để đánh giá một sản phẩm mới có thể được phê duyệt để sử dụng rộng rãi hay không. Mỗi thử nghiệm lâm sàng được thiết kế nhằm đáp ứng những vấn đề đặt ra trong nghiên cứu. Đó là sự bám sát vào đề cương nghiên cứu đã được xác định trước một cách chặt chẽ nhằm đảm bảo kết quả chính xác và an toàn. Mỗi giai đoạn thử nghiệm có mục đích khác nhau để phát triển một loại thuốc hay một vắc-xin.

Giai đoạn I: Những nhà nghiên cứu kiểm nghiệm một loại thuốc hay giải pháp điều trị đang trong quá trình thử nghiệm trên một nhóm nhỏ từ 20-80 người để lần đầu đánh giá độ an toàn, xác định liều lượng phù hợp, theo dõi những diễn biến của hợp chất bên trong cơ thể, và bắt đầu nhận biết tác dụng phụ.

Giai đoạn II: Thuốc hay giải pháp điều trị đang nghiên cứu được thử nghiệm trên một nhóm bệnh nhân lớn hơn từ 100-300 người nhằm thu được những bằng chứng sơ bộ của tác dụng và nhằm đánh giá độ an toàn sau này. Nếu chứng cứ thu thập về tác dụng và tính rủi ro có thể chấp nhận được, loại thuốc này có thể được chuyển qua giai đoạn nghiên cứu tiếp theo.

Giai đoạn III: Ở giai đoạn này thuốc được kiểm nghiệm trên một số lượng bệnh nhân lớn hơn khoảng 1,000 – 3,000 người, để tiếp tục thử nghiệm hiệu quả và theo dõi tác dụng phụ của thuốc. Trong một số trường hợp, kết quả này sẽ được so sánh với một giải pháp điều trị chuẩn nếu có.

Giai đoạn IV: Sau khi một loại thuốc hay một giải pháp điều trị được phê duyệt bởi các cơ quan quản lý nhà nước và được đưa ra thị trường, tiếp tục nghiên cứu độ an toàn và hiệu quả của thuốc trong thời gian dài hơn và trên số lượng bệnh nhân nhiều hơn. Cần tiếp tục nghiên cứu những chỉ định mới cho các sản phẩm đã được cấp phép lưu hành. Thông thường có cả nghìn người tham gia vào giai đoạn thử nghiệm IV này.

4. Kết luận

Y học dựa vào bằng chứng là cơ sở để phát triển nghiên cứu y học một cách bền vững. Áp dụng y học chứng cứ để đem lại hiệu quả cho người bệnh một cách tốt nhất. Tuy nhiên cần biết hạn chế của vấn đề này là sai số trong quá trình nghiên cứu.

Thực hành được dựa vào bằng chứng là cách làm giảm thiểu nghèo hiểu biết trong đó có nghèo về kiến thức y học. Với internet là tiện lợi nhất sẽ giúp giải quyết về nghèo kiến thức. Chương trình thuốc thiết yếu là một bước tiến bộ lớn giúp tiến đến hiệu quả trong điều trị người bệnh.

Mỗi thử nghiệm lâm sàng được thiết kế nhằm đáp ứng những vấn đề đặt ra trong nghiên cứu, được xác định trước một cách chặt chẽ nhằm đảm bảo kết quả chính xác và an toàn, có mục đích khác nhau để phát triển một loại thuốc hay một vắc-xin.

Tài liệu tham khảo

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Declaration_of_Helsinki
2. https://en.wikipedia.org/wiki/Evidence-based_medicine
3. https://en.wikipedia.org/wiki/Evidence-based_pharmacy_in_developing_countries#p-search#p-search
4. https://en.wikipedia.org/wiki/Phases_of_clinical_research
5. United States Food and Drug Administration's (FDA) 2006 Guidance on Exploratory Investigational New Drug (IND) Studies.
6. EU Directive 2001/83/EC relating to Medicinal Products for Human Use.

Evidence- based medicine and evidence- based pharmacy in medical practice.

Duong Dieu

Faculty of Medicine-Nguyen Tat Thanh University

Abstract Evidence- based medicine was born in the mid-20th century and has been developed strongly in the 21st century. Evidence-based medicine is an approach to medical practice aimed at optimizing decision-making by emphasizing the use of evidence from well-conducted and well-designed studies. Although all science-based drugs have a degree of empirical support, evidence-based medicine can offer stronger recommendations, classify evidence with its epistemological power, and the need for only the strongest categories (from meta-analyzes, systematic reviews, and randomized controlled trials) to weaker types (such as from case-control studies) with weak recommendations. This topic will address: Types of scientific research, medical research and evidence-based medicine /pharmacy and 4 phrases of clinical research.

Key words Evidence- based medicine, Evidence- based pharmacy, Clinical trials.