

CHUYÊN ĐỀ

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG VÀ ƯU ĐIỂM CỦA RCT SO VỚI NGHIÊN CỨU QUAN SÁT

I. Đặt vấn đề

Nghiên cứu lâm sàng là nền tảng của y học dựa trên bằng chứng, giúp trả lời các câu hỏi về hiệu quả điều trị, tính an toàn, yếu tố nguy cơ, tiên lượng và giá trị chẩn đoán. Trong thực hành, cùng một vấn đề lâm sàng có thể được tiếp cận bằng nhiều thiết kế khác nhau; tuy nhiên, mức độ tin cậy của kết luận phụ thuộc rất lớn vào cách lựa chọn thiết kế và kiểm soát sai lệch. Trong số các thiết kế, thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (Randomized Controlled Trials - RCT) thường được xem là tiêu chuẩn vàng khi mục tiêu là đánh giá hiệu quả của một can thiệp, trong khi các nghiên cứu quan sát đóng vai trò quan trọng trong việc phản ánh "đời thực", phát hiện biến cố hiếm và trả lời các câu hỏi mà RCT khó hoặc không thể triển khai.

II. Mục tiêu chuyên đề

Chuyên đề nhằm hệ thống hóa các thiết kế nghiên cứu lâm sàng thường gặp, làm rõ chỉ định áp dụng của từng nhóm thiết kế và những điểm cốt lõi trong xây dựng nghiên cứu. Đồng thời, chuyên đề phân tích các ưu điểm chủ đạo của RCT so với nghiên cứu quan sát, từ đó giúp lựa chọn phương pháp phù hợp với câu hỏi nghiên cứu và điều kiện thực hành.

III. Khái quát về thiết kế nghiên cứu lâm sàng

Thiết kế nghiên cứu lâm sàng có thể hiểu là "bản kiến trúc" của một nghiên cứu, quyết định cách chọn đối tượng, cách đo lường phơi nhiễm hoặc can thiệp, cách theo dõi kết cục và cách phân tích để rút ra kết luận. Về nguyên tắc, thiết kế càng kiểm soát tốt các khác biệt ban đầu giữa các nhóm so sánh thì khả năng suy luận nhân-quả càng mạnh. Vì vậy, việc khởi đầu bằng một câu hỏi nghiên cứu rõ ràng là bước bắt buộc; trong đó, khung PICO (quần thể - can thiệp - so sánh - kết cục) thường phù hợp với nghiên cứu can thiệp, còn khung PECO (quần thể - phơi nhiễm - so sánh - kết cục) phù hợp với nghiên cứu quan sát. Khi câu hỏi đặt trọng tâm vào hiệu quả của can thiệp, thiết kế can thiệp, đặc biệt là RCT, thường là lựa chọn ưu tiên; còn khi câu hỏi

thiên về mô tả thực trạng, tần suất, mối liên quan trong thực hành hoặc yếu tố nguy cơ, thiết kế quan sát thường phù hợp hơn.

IV. Các nhóm thiết kế nghiên cứu lâm sàng và ứng dụng thực tiễn

Thiết kế nghiên cứu lâm sàng thường được phân thành hai nhóm chính là nghiên cứu can thiệp và nghiên cứu quan sát. Mỗi nhóm có mục tiêu tối ưu, cách tổ chức và mức độ kiểm soát sai lệch khác nhau, do đó cần được lựa chọn phù hợp với câu hỏi nghiên cứu.

1. Nghiên cứu can thiệp

Nghiên cứu can thiệp là nhóm thiết kế trong đó nhà nghiên cứu chủ động áp dụng một can thiệp lên người tham gia và so sánh kết cục với nhóm đối chứng hoặc nhóm nhận can thiệp khác. Đặc điểm nổi bật của nhóm này là can thiệp được định nghĩa trước về nội dung, liều lượng (nếu là thuốc), thời gian, tiêu chí theo dõi và cách đánh giá kết cục. Trong thực hành nghiên cứu, RCT song song là dạng phổ biến nhất: người tham gia được phân bổ vào các nhóm theo cơ chế ngẫu nhiên và được theo dõi theo cùng một quy trình. Một số bối cảnh đặc thù có thể dùng RCT bất chéo, trong đó mỗi người lần lượt nhận cả hai can thiệp theo thứ tự ngẫu nhiên; thiết kế này thường phù hợp với bệnh mạn ổn định và can thiệp không tạo tác dụng tồn lưu kéo dài. Khi can thiệp mang tính hệ thống như thay đổi quy trình chăm sóc, đào tạo nhân viên, chương trình quản lý bệnh tại cộng đồng hoặc bệnh viện, ngẫu nhiên hóa theo cụm có thể phù hợp hơn vì hạn chế "nhiễm" can thiệp giữa các cá nhân. Ngoài ra, các RCT thực dụng được phát triển để đánh giá hiệu quả can thiệp trong điều kiện gần với đời thực, giúp tăng tính khái quát cho kết quả mà vẫn giữ được lợi thế quan trọng của ngẫu nhiên hóa.

2. Nghiên cứu quan sát

Nghiên cứu quan sát là nhóm thiết kế trong đó nhà nghiên cứu không can thiệp vào quyết định điều trị hay phơi nhiễm, mà ghi nhận những gì đã diễn ra trong thực tế rồi phân tích mối liên quan với kết cục. Thiết kế cắt ngang thường dùng để mô tả tỷ lệ hoặc đặc điểm tại một thời điểm, phù hợp cho khảo sát thực trạng, sàng lọc, hoặc đánh giá kiến thức - thái độ - thực hành. Thiết kế bệnh-chứng thường được lựa chọn khi kết cục hiếm hoặc có thời gian tiềm ẩn dài, vì bắt đầu từ nhóm có bệnh và nhóm không bệnh rồi truy ngược phơi nhiễm trước đó; thiết kế này hiệu quả về nguồn lực

nhưng dễ bị sai lệch hồi tưởng và sai lệch chọn nhóm chứng. Thiết kế thuần tập chọn mẫu theo phơi nhiễm hoặc theo nhóm điều trị thực tế, sau đó theo dõi sự xuất hiện kết cục theo thời gian; nhờ có trình tự thời gian rõ hơn, thuần tập thường mạnh trong nghiên cứu nguy cơ, tiên lượng và các kết cục dạng thời gian đến biến cố. Hiện nay, nghiên cứu dựa trên dữ liệu đời thực từ hồ sơ bệnh án điện tử, bảo hiểm hoặc registry ngày càng phổ biến, cho phép cỡ mẫu lớn và phản ánh thực hành, nhưng đòi hỏi quản trị dữ liệu chặt và phân tích phù hợp để giảm sai lệch.

V. Ưu điểm của RCT so với nghiên cứu quan sát

Ưu điểm cốt lõi của RCT nằm ở khả năng tạo ra so sánh công bằng giữa các nhóm nhờ ngẫu nhiên hóa. Trong thực hành, người bệnh không giống nhau ngay từ đầu: khác nhau về tuổi, mức độ bệnh, bệnh kèm, hành vi sức khỏe, khả năng tuân thủ và nhiều yếu tố xã hội. Nếu các khác biệt này không được cân bằng, kết quả so sánh rất dễ bị "nhiều", khiến ta nhầm lẫn giữa tác động của can thiệp và tác động của yếu tố nền. Ngẫu nhiên hóa làm giảm mạnh nguy cơ đó bằng cách phân bố các yếu tố nền một cách cân bằng trung bình giữa các nhóm, bao gồm cả những yếu tố khó đo hoặc chưa biết. Nhờ vậy, khi quan sát được sự khác biệt về kết cục, RCT cho phép suy luận nhân-quả đáng tin hơn so với nghiên cứu quan sát.

Một lợi thế đặc biệt quan trọng của RCT là giảm "nhiều do chỉ định", vốn là điểm yếu kinh điển trong nghiên cứu quan sát về điều trị. Trong đời thực, bác sĩ thường chọn thuốc hoặc chiến lược điều trị dựa trên mức độ nặng, nguy cơ tác dụng phụ, bệnh kèm, hoặc kinh nghiệm điều trị trước đó. Điều này khiến nhóm được nhận một can thiệp nào đó thường khác về bản chất so với nhóm không nhận can thiệp, ngay cả trước khi can thiệp bắt đầu. Vì vậy, nghiên cứu quan sát có thể rơi vào bẫy kết luận sai, chẳng hạn một thuốc có vẻ "kém hiệu quả" chỉ vì nó thường được dùng cho ca nặng hơn. RCT, nhờ phân bổ ngẫu nhiên, tách đáng kể yếu tố chỉ định khỏi đặc điểm ban đầu, làm cho so sánh hiệu quả trở nên chắc chắn hơn.

RCT còn giúp kiểm soát sai lệch đo lường và hành vi thông qua chuẩn hóa quy trình và khả năng làm mù. Khi người bệnh, nhân viên y tế hoặc người đánh giá kết cục không biết người tham gia thuộc nhóm nào, khả năng chăm sóc khác nhau giữa các nhóm và khả năng đánh giá kết cục thiên lệch giảm đi rõ rệt. Đồng thời, can thiệp trong RCT thường được định nghĩa rõ về liều, thời gian, tiêu chuẩn điều chỉnh và lịch

theo dõi, giúp giảm dao động do thực hành không đồng nhất và làm tăng độ tin cậy của kết quả. Một điểm mạnh về mặt phân tích của RCT là nguyên tắc "intention-to-treat", nghĩa là người tham gia được phân tích theo nhóm phân bổ ban đầu dù có đổi thuốc hay không tuân thủ hoàn toàn; cách tiếp cận này bảo toàn lợi ích của ngẫu nhiên hóa và phản ánh hiệu quả của chiến lược điều trị trong bối cảnh thực tế, đồng thời hạn chế thiên lệch do loại bỏ người không tuân thủ.

VI. Vai trò của nghiên cứu quan sát và giới hạn của RCT trong thực hành

Dù RCT mạnh về suy luận nhân-quả, nghiên cứu quan sát vẫn giữ vai trò thiết yếu vì phản ánh thực hành đời thực và có tính khái quát cao hơn trong nhiều bối cảnh. Các nghiên cứu quan sát thường bao phủ quần thể rộng, ít loại trừ, nên mô tả được hiệu quả và nguy cơ trong nhóm bệnh nhân "thật" đa dạng hơn so với RCT vốn thường có tiêu chí chọn mẫu chặt. Ngoài ra, nghiên cứu quan sát đặc biệt hữu ích để phát hiện tác dụng phụ hiếm gặp hoặc biến cố muộn mà RCT khó quan sát do hạn chế cỡ mẫu và thời gian theo dõi. Nhiều câu hỏi cũng không thể trả lời bằng RCT vì lý do đạo đức hoặc khả thi, chẳng hạn không thể ngẫu nhiên hóa phơi nhiễm gây hại. Tuy vậy, cần nhấn mạnh rằng nghiên cứu quan sát dễ chịu ảnh hưởng của nhiễu và sai lệch; dù có thể áp dụng các phương pháp thống kê để giảm nhiễu như hiệu chỉnh hồi quy, ghép cặp, propensity score hay trọng số, vẫn khó loại bỏ hoàn toàn các yếu tố nhiễu không đo lường.

VII. Kết luận

Thiết kế nghiên cứu lâm sàng quyết định chất lượng bằng chứng và mức độ ứng dụng của kết quả. Nhóm nghiên cứu can thiệp, đặc biệt là RCT, phù hợp nhất khi cần đánh giá hiệu quả của can thiệp nhờ khả năng suy luận nhân-quả mạnh thông qua ngẫu nhiên hóa, chuẩn hóa quy trình và giảm sai lệch đánh giá. Nhóm nghiên cứu quan sát lại đặc biệt quan trọng trong mô tả thực trạng, nghiên cứu yếu tố nguy cơ và tiên lượng, đánh giá hiệu quả đời thực cũng như phát hiện biến cố hiếm hoặc muộn. Việc lựa chọn đúng thiết kế theo câu hỏi nghiên cứu sẽ giúp tạo ra bằng chứng vừa đáng tin cậy vừa có giá trị thực hành.

Tài liệu tham khảo

CONSORT Statement (hướng dẫn báo cáo RCT). STROBE Statement (hướng dẫn báo cáo nghiên cứu quan sát). SPIRIT Statement (hướng dẫn xây dựng đề cương thử nghiệm lâm sàng). ICH E6(R2) Good Clinical Practice (GCP). Hulley SB và cộng sự. Designing Clinical Research. Friedman LM và cộng sự. Fundamentals of Clinical Trials. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.

Tác giả bài viết: Nguyễn Thái Bình