Tạp chí

Nghiên cứu dược & Thông tin thuốc

JOURNAL OF PHARMACEUTICAL RESEARCH AND DRUG INFORMATION

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
Địa chỉ: 13-15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội
Website: http://hup.edu.vn

ISSN 1859-364X
Tập 8 - Tr: 1-40
Số 1/2017

Nghiên cứu dược & **Thông tin thuốc 2017**, Tập 8, Số 1
Journal of pharmaceutical Research and Drug information 2017, Vol 8, N°1

MỤC LỤC
Số 1, 2017

CONTENTS
No 1, 2017

BÀI NGHIÊN CỨU

RESEARCH

2 **Tổng quan hệ thống và phân tích gộp các nghiên cứu quan sát về biến cố bất lợi của thuốc trong điều trị lao đa kháng/lao siêu kháng**
Nguyễn Thị Thủy[1], Nguyễn Hồng Dương[2], Cao Thị Thu Huyền[2], Vũ Đình Hòa[2], Nguyễn Hoàng Anh[2], Nguyễn Viết Nhung[1]
[1]Bệnh viện Phổi Trung ương, [2]Trường Đại học Dược Hà Nội

Adverse drug events in the treatment of multidrug and extensively drug - resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis
Nguyen Thi Thuy, Nguyen Hong Duong, Cao Thi Thu Huyen, Vu Dinh Hoa, Nguyen Hoang Anh, Nguyen Viet Nhung
[1]National Lung Hospital, [2]Ha Noi University of Pharmacy

10 **Loại bỏ ảnh hưởng nền trong phân tích kháng sinh cloramphenicol bằng cột sắc ký ái lực miễn dịch**
Nguyễn Đức Thịnh[1,2], Chu Phạm Ngọc Sơn[3], Trần Linh Thước[2]
[1]Viện Y tế Công cộng Thành phố Hồ Chí Minh, [2]Trường Đại học Khoa học Tự nhiên (ĐHQG-HCM), [3]Trung tâm Sắc ký Hải đăng

Removal of sample matrix effects for chloramphenicol analysis by affinity immunochromatography column
Nguyen DucThinh, Chu Pham Ngoc Son, Tran Linh Thuoc
[1] Institute of Public Health
[2]University of Sciences(Vietnam National University Ho Chi Minh City)
[3]Lighthouse Chromatography Center

15 **Xây dựng quy trình định lượng đồng thời paracetamol, ibuprofen và tạp C của ibuprofen bằng phương pháp UPLC/DAD**
Nguyễn Thị Ngọc Vân, Trần Thị Tiết Nghĩa
Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Simultaneous determination of paracetamol, ibuprofen and related impurity of ibuprofen by UPLC/DAD
Nguyen Thi Ngoc Van, Tran Thi Tiet Nghia
Faculty of Pharmacy - Can Tho University of Medicine and Pharmacy

21 **Tổng hợp và thử tác dụng ức chế enzym glutaminyl cyclase của một số dẫn chất pyrimidin của N-(5-methyl-1H-imidazol-1-yl) propyl-N'- (3-methoxy-4-alkyloxyphenyl) thiourea**
Trần Phương Thảo[1], Trần Thị Thu Hiền[2]
[1]Trường Đại học Dược Hà Nội, [2]Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam

Synthesis and evaluation of human glutaminylcyclase inhibition activity of new pyrimidine derivatives bearing N-(5-methyl-1H-imidazol-1-yl) propyl-N'-(3-methoxy-4-alkyloxyphenyl) thiourea
Tran Phuong Thao, Tran Thi Thu Hien
[1]Hanoi University of Pharmacy, [2]Institute of Traditional Medicine and Pharmacy Vietnam

26 **Nghiên cứu đặc điểm hình thái và xác định lại tên khoa học của cây thuốc Tơ mành**
Nghiêm Đức Trọng[1], Trần Văn Ơn[1], Nguyễn Văn Hiếu[2]
[1]Trường Đại học Dược Hà Nội,
[2]Viện Thực vật học, Viện hàn lâm khoa học Trung Quốc

Study on morphological characteristics and identify scientific name of the medicinal plant named "To manh"
Nghiem Duc Trong[1], Tran Van On[1], Nguyen Van Hieu[2]
[1]Hanoi University of Pharmacy
[2]Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100093, China

30 **Tác dụng giảm ho, long đờm của cao đặc bài thuốc AZK trên mô hình thực nghiệm**
Nguyễn Mạnh Tuyến, Phùng Hòa Bình, Đỗ Thị Thu Thủy, Nguyễn Thùy Dương
Trường Đại học Dược Hà Nội

Antitussive and expectorant effects of the soft extracts made from AZK remedy on experiment models
Nguyen Manh Tuyen, Phung Hoa Binh, Do Thi Thu Thuy, Nguyen Thuy Duong
Hanoi University of Pharmacy

THÔNG TIN THUỐC - CẢNH GIÁC DƯỢC

34 **Các biến chứng tim mạch của nhiễm toan ceton**
Nguồn: *US Pharm.* 2016; 41(2):39-42
Người dịch: Lê Thị Quỳnh Giang, Lương Anh Tùng

ĐIỂM TIN HOẠT ĐỘNG

38 **Học tập, quán triệt Nghị quyết Hội nghị lần thứ tư Ban Chấp hành Trung ương Đảng (khóa XII) và "Những nội dung cơ bản của tư tưởng, đạo đức, phong cách Hồ Chí Minh"**

39 **Công bố và trao Quyết định bổ nhiệm, bổ nhiệm lại viên chức quản lý các đơn vị**

BÀI NGHIÊN CỨU

Tổng quan hệ thống và phân tích gộp các nghiên cứu quan sát về biến cố bất lợi của thuốc trong điều trị lao đa kháng/lao siêu kháng

Nguyễn Thị Thủy[1], Nguyễn Hồng Dương[2], Cao Thị Thu Huyền[2], Vũ Đình Hòa[2], Nguyễn Hoàng Anh[2], Nguyễn Viết Nhung[1]

[1]Bệnh viện Phổi Trung ương, [2]Trường Đại học Dược Hà Nội

SUMMARY

Adverse drug events (ADE) have been mentioned as the most crucial obstacle in the management of multi/extensively drug-resistant tuberculosis (MDR/XDR-TB) using second-line drug chemotherapy. The information of such ADE was found diverse among studies and a systematic summary was therefore required to assist clinical practice. The study aimed to identify the proportion and type of ADEs reported in published medical literature. A systematic search for ADEs in MDR/XDR-TB treatment from Medline in January 2016 was carried out and subsequently the search result was reviewed under pre-defined criteria. Extracted data was summarized and the pooled incidence for each specific ADE and for cases with at least one ADE was presented. Of 1504 searched articles, 69 were selected for the review. A total of 5313 (68.2%) patients in 49 studies experienced at least one ADE. In addition, 2000 patients (21.8%) in 46 studies required change of MDR/XDR-TB treatment. The most three common side effects were gastrointestinal disorders (39.6%), red blood cell disorders (18.8%), and general disorders (18.3%). Most of the I^2 values were over 90%. These results revealed that ADE was found to be common in MDR/XDR-TB treatment. The high heterogeneity of the result suggested a wide variation among studies in assessing and reporting ADE during the treatment of MDR/XDR-TB.

Từ khóa: *Biến cố bất lợi, MDR-TB, XDR-TB, tổng quan hệ thống, phân tích gộp.*

Đặt vấn đề

Lao kháng thuốc đã và đang trở thành một thử thách lớn đối với việc kiểm soát bệnh lao trên toàn cầu. Riêng trong năm 2014, đã có khoảng 190 000 trường hợp tử vong do lao đa kháng (MDR-TB). Ước tính chỉ có 50% số bệnh nhân MDR-TB được điều trị khỏi và đã có khoảng 9,7% số ca MDR-TB bị siêu kháng thuốc (XDR-TB). Việt Nam nằm trong nhóm 27 quốc gia có gánh nặng lao đa kháng cao nhất thế giới, xếp thứ 11/20 nước có số lượng bệnh nhân MDR-TB nhiều nhất [5]. Bệnh nhân MDR/XDR-TB phải sử dụng nhiều thuốc đồng thời với thời gian điều trị bệnh kéo dài, đặc biệt các thuốc lao hàng hai thường có độc tính cao hơn thuốc lao hàng một, dẫn đến tăng khả năng xuất hiện biến cố bất lợi. Vì vậy, việc nhận diện, đánh giá và xử trí biến cố bất lợi trong điều trị lao đa kháng đóng một vai trò quan trọng trong việc sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và điều trị thành công MDR/XDR-TB [9]. Tuy nhiên, thông tin về các biến cố do thuốc điều trị MDR/XDR-TB thu được trên thực tế từ hệ thống báo cáo tự nguyện tại Việt Nam còn rất hạn chế do số lượng và chất lượng báo cáo chưa cao. Bên cạnh đó, các nghiên cứu theo dõi chủ động biến cố bất lợi của thuốc điều trị lao mới bắt đầu được triển khai trong những năm gần đây tại một số cơ sở trọng điểm và chưa công bố kết quả đầu ra. Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu ghi nhận và phân tích về biến cố bất lợi trong điều trị MDR và XDR-TB, nhưng kết quả của các nghiên cứu riêng lẻ khó phản ánh được đầy đủ về biến cố bất lợi và những yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện của biến cố khi sử dụng những phác đồ điều trị MDR và XDR-TB. Mặc dù một nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp về biến cố bất lợi trong điều trị lao

đa kháng đã được tiến hành vào năm 2012 [10], nhưng kể từ thời điểm đó đến nay đã có thêm nhiều nghiên cứu được thực hiện bổ sung thêm vào dữ liệu biến cố bất lợi khi điều trị MDR/XDR-TB. Do vậy, để có được góc nhìn tương đối toàn diện về biến cố bất lợi của thuốc trong điều trị lao đa kháng và siêu kháng đã được ghi nhận trên thế giới, từ đó cung cấp những thông tin hữu ích phục vụ cho công tác điều trị MDR/XDR-TB, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu phân tích tần suất xuất hiện các biến cố bất lợi xảy ra trong điều trị lao đa kháng/siêu kháng thuốc thông qua tổng quan hệ thống và phân tích gộp từ các nghiên cứu quan sát.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Các bài báo từ nguồn dữ liệu PubMed/Medline được cập nhật đến tháng 1/2016. Chiến lược tìm kiếm là sử dụng MeSH để thu được danh mục các từ đồng nghĩa của "MDR-TB", "XDR-TB" và "Adverse Drug Events"; giới hạn ngôn ngữ là tiếng Anh.

Phương pháp nghiên cứu

Quy trình lựa chọn nghiên cứu

Hai thành viên trong nhóm nghiên cứu đọc tiêu đề và tóm tắt của các nghiên cứu một cách độc lập và soát chéo. Nếu có kết quả khác nhau, tiến hành thảo luận lại hoặc xin ý kiến thành viên thứ ba trong nhóm nghiên cứu để thống nhất. Sau đó, đọc bản đầy đủ các nghiên cứu đã chọn. Những nghiên cứu thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và không nằm trong tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào trong tổng quan hệ thống.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Các nghiên cứu quan sát phải thỏa mãn những tiêu chuẩn như sau: có dữ liệu đầu ra là biến cố có hại của thuốc; nghiên cứu về lao đa kháng và lao siêu kháng thuốc; là tài liệu cấp một; phác đồ điều trị lao của các nghiên cứu có bao gồm các thuốc hàng hai; ngôn ngữ bằng Tiếng Anh.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các nghiên cứu được loại bỏ nếu đối tượng nghiên cứu có trẻ em, phụ nữ có thai, người cao tuổi. Ngoài ra, các nghiên cứu báo cáo ca, báo cáo chuỗi, nghiên cứu bệnh chứng, nghiên cứu chỉ quan sát một biến cố bất lợi hoặc chỉ quan sát biến cố bất lợi của một thuốc cũng không được đưa vào tổng quan hệ thống.

Đánh giá chất lượng nghiên cứu

Sử dụng thang NOS (Newcastle-Ottawa Scale) [6] để đánh giá chất lượng các nghiên cứu trước khi đưa vào phân tích gộp dựa trên 3 tiêu chí: Khả năng lựa chọn (tối đa 4 điểm); khả năng so sánh (tối đa 2 điểm); kết quả đầu ra (tối đa 3 điểm). Thang điểm này đã được nhiều nghiên cứu sử dụng để đánh giá chất lượng trong phân tích gộp, đặc biệt là trong các phân tích đánh giá biến cố bất lợi của thuốc điều trị lao [2], [3], [4]. Trong tổng quan hệ thống này, nhóm nghiên cứu quy định những nghiên cứu có mức điểm đánh giá theo thang NOS đạt từ 5 điểm trở lên (> 50%) được coi là nghiên cứu đạt chất lượng để đưa vào tiến hành phân tích gộp.

Chiết xuất dữ liệu

Một thành viên trong nhóm nghiên cứu tiến hành phân loại và nhập dữ liệu theo các trường dữ liệu xác định, thành viên thứ hai trong nhóm nghiên cứu kiểm tra lại. Trong trường hợp có ý kiến không đồng nhất, tiến hành thảo luận lại hoặc xin ý kiến thành viên thứ ba trong nhóm nghiên cứu. Các trường dữ liệu liên quan đến nghiên cứu được chiết xuất bao gồm: Thông tin chung về nghiên cứu (tên tác giả chính, năm xuất bản, thiết kế nghiên cứu, địa điểm nghiên cứu, thời gian tiến hành nghiên cứu, cỡ mẫu); đặc điểm bệnh nhân (tuổi trung bình, giới tính, tiền sử điều trị lao, đồng nhiễm HIV, số thuốc điều trị lao bị kháng trung bình); phác đồ điều trị (thời gian điều trị, số thuốc trung bình trong phác đồ, phác đồ chuẩn hóa/cá nhân hóa); kết cuộc của ADE liên quan đến điều trị (số bệnh nhân xuất hiện ít nhất 1 ADE, số bệnh nhân xuất hiện ít nhất 1 ADE nghiêm trọng, số bệnh nhân tử vong do ADE, số bệnh nhân phải thay đổi phác đồ do ADE, số bệnh nhân xuất hiện từng loại ADE).

Phân tích dữ liệu

Kết quả tổng quan hệ thống được trình bày dưới dạng bảng tóm tắt thông tin của các nghiên cứu đạt tiêu chuẩn. Sử dụng phần mềm Microsoft Excel 2010. Sử dụng mô hình ảnh hưởng ngẫu nhiên để phân tích và ước lượng kết quả gộp bằng phần mềm Open MetaAnalyst [1], [7]. Độ dị biệt giữa các nghiên cứu được đánh giá thông qua chỉ số I^2. Tiến hành phân tích gộp từng nhóm nhỏ/phân tích dưới nhóm (sub-group) theo một số tiêu chí về đặc điểm quần thể bệnh nhân, cỡ mẫu nghiên cứu, tiền sử điều trị,...

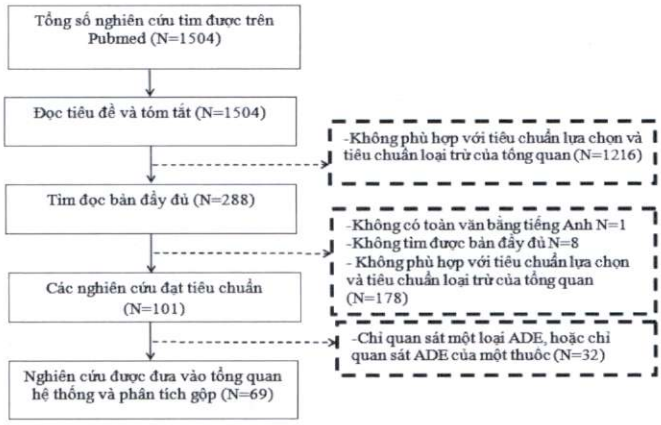
Kết quả nghiên cứu

Từ 1504 bài báo được tìm thấy, qua các bước lựa chọn và loại trừ, đã có 69 nghiên cứu được đưa vào tổng quan hệ thống. Quy trình lựa chọn các nghiên cứu sử dụng trong tổng quan hệ thống và phân tích gộp được trình bày ở hình 1. (Xem bảng)

Đặc điểm các nghiên cứu được lựa chọn

Nội dung thu nhập từ 69 bài báo được trình bày tóm tắt trong bảng 1. Trong số 69 nghiên cứu quan sát được lựa chọn, có 39 nghiên cứu hồi cứu và 30 nghiên cứu tiến cứu. Các nghiên cứu được thực hiện

tại 35 quốc gia, trong đó Ấn Độ là nước có nhiều nghiên cứu nhất với 15 nghiên cứu. Đặc biệt, có 1 nghiên cứu được thực hiện tại Việt Nam. Cỡ mẫu của nghiên cứu dao động từ 9 đến 1390 bệnh nhân, có 37 nghiên cứu có cỡ mẫu dưới 100 và 32 nghiên cứu có cỡ mẫu trên 100 bệnh nhân. Quần thể nghiên cứu có tuổi trung bình từ 26 đến 46 tuổi, trong đó có 49 nghiên cứu có tuổi trung bình nằm trong khoảng từ 30 đến 40 tuổi. Phần lớn bệnh nhân âm tính với HIV và đã có tiền sử điều trị lao. Về mặt phác đồ điều trị, có 41 nghiên cứu sử dụng phác đồ cá nhân hóa, 26 nghiên cứu sử dụng phác đồ chuẩn, 1 nghiên cứu bao gồm cả phác đồ cá nhân hóa và phác đồ chuẩn, 1 nghiên cứu không rõ thông tin về phác đồ sử dụng.



Hình 1. Quy trình lựa chọn các nghiên cứu

Bảng 1. Một số thông tin của các nghiên cứu được đưa vào tổng quan hệ thống

STT	Tác giả đầu tiên của nghiên cứu	Năm xuất bản	Cỡ mẫu (n)	Tiền sử điều trị TB (%)	Tỷ lệ đồng nhiễm HIV (%)	Phác đồ điều trị	Số BN gặp ít nhất 1 ADE
1	Ng.B.Hoa	2015	282			Chuẩn	143
2	Pym	2015	233	94,8	4,0	Chuẩn	219
3	Meressa	2015	612	98,5	21,7	Chuẩn	544
4	Cavanaugh	2016	77	100	0 (n=15)	Không rõ	55
5	Lytvynenko	2014	484	86	3,1	Cá nhân hóa	226
6	Vaghela	2015	101	100	2,0	Cá nhân hóa	
7	Kuaban	2015	150		20,0	Chuẩn	
8	Kibleur	2015	231	59		Cá nhân hóa	
9	Avong	2015	460		10,0	Chuẩn	203
10	Hire	2014	110		0,0	Chuẩn	55
11	Piubello	2014	65	98	1,7 (n=58)	Chuẩn	41
12	Charles	2014	110	88,88	25,0	Cá nhân hóa	61
13	Jain	2014	130			Chuẩn	
14	Bharty	2014	930			Chuẩn	
15	Mpagama	2013	61	98	14,0	Chuẩn	49
16	Shean	2013	115		42,0	Cá nhân hóa	67
17	Jiang	2013	158	74	0,0	Cá nhân hóa	81
18	Walt	2013	1390	91	39,1	Chuẩn	
19	Rodriguez	2013	289	92,4	4,5	Chuẩn và cá nhân hóa	287
20	Brust	2013	91		84,0	Chuẩn	90
21	Sagwa	2012	59	92	53,0	Cá nhân hóa	53
22	Isaakidis	2012	67	92,5	100,0	Cá nhân hóa	
23	Bhatt	2012	81	53,1	1,2	Chuẩn	76
24	Brust	2012	80		82,5	Chuẩn	70 (n=71)
25	Xu	2012	18	100	0,0	Cá nhân hóa	17

STT	Tác giả đầu tiên của nghiên cứu	Năm xuất bản	Cỡ mẫu (n)	Tiền sử điều trị TB (%)	Tỷ lệ đồng nhiễm HIV (%)	Phác đồ điều trị	Số BN gặp ít nhất 1 ADE
26	Carrol	2012	655	66		Cá nhân hóa	
27	Miller	2012	407			Cá nhân hóa	367
28	Isaakidis	2011	58	91 (n=56)	100,0	Cá nhân hóa	26
29	Abbate	2012	17	94,1	0,0	Cá nhân hóa	9
30	Kennedy	2011	13	84,6	14,0	Chuẩn	12
31	Singla	2012	29	100	0,0	Cá nhân hóa	
32	Lee	2011	171	49,4	0,6	Cá nhân hóa	81
33	Joseph	2011	38	100	0,0	Chuẩn	33
34	Kvasnovsky	2011	206	100	55,4	Cá nhân hóa	
35	Dheda	2010	174	72	47,0	Cá nhân hóa	67 (n=115)
36	Van Deun	2010	427	100		Chuẩn	203
37	Anger	2010	16	100	19,0	Cá nhân hóa	16
38	Bloss	2010	1027	63	3,1	Cá nhân hóa	807
39	Singh Datta	2010	52		1,9	Chuẩn	36
40	Malla	2009	175	98,2 (n=166)		Chuẩn	
41	Karagoz	2009	142	100	0,0	Cá nhân hóa	79
42	Baghaei	2011	80		5,0	Chuẩn	45
43	Pawar	2009	25	65	8,0	Cá nhân hóa	
44	Singla	2009	126	100	0,0	Chuẩn	73
45	O'Donnel	2009	60	70	72,0	Cá nhân hóa	31
46	Jacob	2009	23	56,5	5 (n=21)	Cá nhân hóa	23
47	Keshavjee	2008	608	99,5	0,8	Cá nhân hóa	407
48	Prasad	2005	46	100	0,0	Chuẩn	16
49	Masjedi	2008	43	100	0,0	Chuẩn	
50	Shin	2007	244	100		Cá nhân hóa	179
51	Cox	2007	87	100		Cá nhân hóa	
52	Thomas	2007	66	100		Cá nhân hóa	39
53	Uffredi	2007	45	47	20,0	Cá nhân hóa	15
54	Escudero	2006	25	88	0,0	Cá nhân hóa	7
55	Codecassa	2006	38	54	5,3	Cá nhân hóa	32
56	Torun	2005	263		0,0	Cá nhân hóa	182
57	Nathanson	2004	818			Cá nhân hóa	
58	Palmero	2004	141	64,5	0,0	Cá nhân hóa	
59	Van Deun	2004	58			Chuẩn	
60	Yew	2003	99		0,0	Cá nhân hóa	41
61	Furrin	2001	60	100	1,7	Cá nhân hóa	60
62	Tahaoglu	2001	158	100		Cá nhân hóa	
63	Singla	2001	9	100	0,0	Chuẩn	7
64	Geerligs	2000	44	34	0,0	Cá nhân hóa	44
65	Wai Yew	2000	63	65,1	100,0	Cá nhân hóa	25
66	Mannheimer	1997	13	23	100,0	Cá nhân hóa	4
67	Lee	1996	36	100		Cá nhân hóa	10
68	Hadiarto	1996	57	100	0,0	Chuẩn	
69	Telzak	1995	25	32	0,0	Cá nhân hóa	

Phân tích gộp về biến cố bất lợi trong điều trị lao đa kháng và lao siêu kháng thuốc

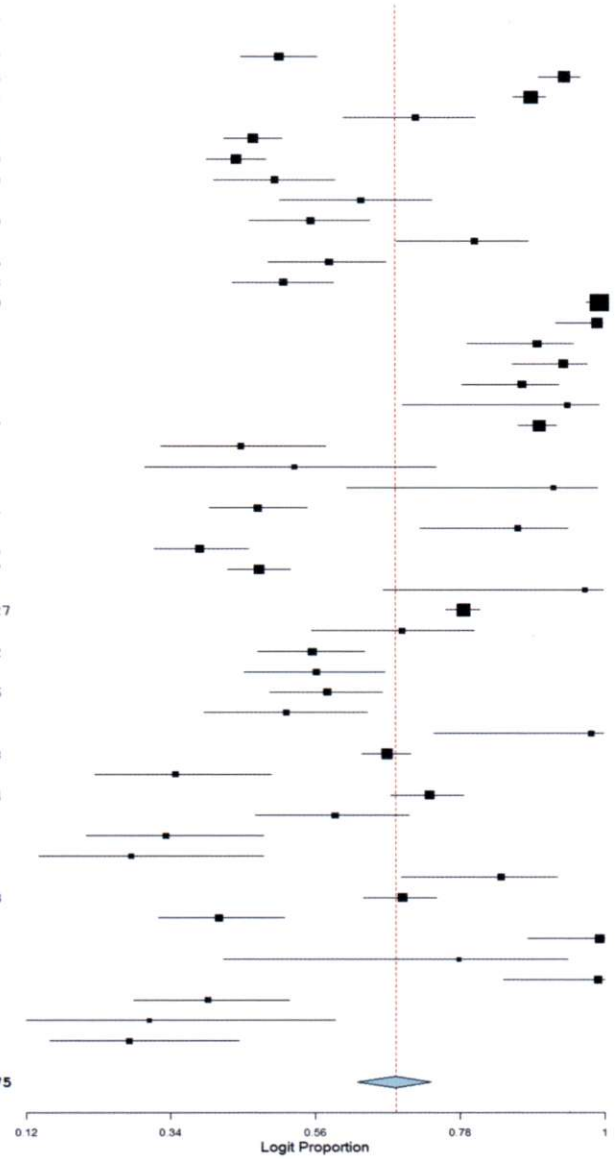
Kết quả đánh giá chất lượng các nghiên cứu

Với 69 bài báo được đưa vào tổng quan hệ thống, chúng tôi thực hiện chấm điểm để đánh giá sự đồng đều về chất lượng của các nghiên cứu trước khi đưa vào tiến hành phân tích gộp. Kết quả: tất cả nghiên cứu đều đạt mức >5 điểm (trên thang tối đa 9 điểm) trong tất cả các tiêu chí đánh giá nên đều được đưa vào phân tích gộp, cụ thể: 23 nghiên cứu (33%) đạt 8 điểm, 40 nghiên cứu (58%) đạt 7 điểm và 6 nghiên cứu (9%) đạt 6 điểm.

Phân tích gộp về tỷ lệ xuất hiện biến cố chung

Bảng 2. Phân tích gộp về tỷ lệ xuất hiện biến cố

	Số NC gộp	Số BN xuất hiện ADE	Số BN gộp	Tỷ lệ xuất hiện ADE (95% CI) (%)	Chỉ số I^2 (%)
BN xuất hiện ít nhất 1 ADE	49	5313	7875	68,2 (62,4-73,5)	95,07
BN xuất hiện ít nhất 1 ADE nghiêm trọng	21	571	2526	26,9 (20,0-35,2)	91,77
BN thay đổi phác đồ do ADE	46	2000	4959	21,8 (17,0-27,4)	95,67
BN tử vong do ADE	11	112	2709	3,2 (0,2-5,2)	61,77



*Tác giả có hơn 1 bài báo được ký hiệu (1), (2) bên cạnh năm xuất bản

Hình 2. Biểu đồ gộp về tỷ lệ xuất hiện ít nhất một ADE

Phân tích gộp về số tỷ lệ xuất hiện ít nhất một biến cố bất lợi

Có 49 nghiên cứu thu thập thông tin về số lượng bệnh nhân xuất hiện ít nhất một ADE. Trong đó, cỡ mẫu gộp là 7875 bệnh nhân và số bệnh nhân xuất hiện ít nhất 1 ADE là 5313 bệnh nhân. Tỷ lệ gộp thu được là 68,2% (95% CI: 62,4% - 73,5%).

Phân tích gộp về biến cố bất lợi trên từng hệ cơ quan

Bảng 3. Tỷ lệ xuất hiện ADE trên các hệ cơ quan

STT	Biến cố bất lợi	Số NC	Số BN xuất hiện ADE	Tổng số BN phơi nhiễm	Tỷ lệ xuất hiện ADE (95% CI) (%)	Chỉ số I^2 (%)
1	Rối loạn tiêu hóa	47	3415	7910	39,6 (30,4 - 49,6)	97,79
2	Rối loạn hồng cầu	6	61	856	18,8 (04,4 - 53,9)	92,67
3	Rối loạn toàn thân	10	278	2088	18,3 (12,7 - 25,7)	89,43
4	Rối loạn thần kinh trung ương và thần kinh ngoại vi	50	1715	9676	15,2 (12,0 - 19,2)	94,91
5	Rối loạn cơ xương khớp	41	1783	8975	14,7 (10,9 - 19,5)	96,80
6	Rối loạn thính giác và tiền đình	45	1517	8967	14,0 (10,8 - 18,0)	95,13
7	Rối loạn tâm thần	40	1511	8612	13,6 (10,3 - 178)	95,73
8	Rối loạn chuyển hóa	17	985	5984	11,6 (7,0 - 18,4)	97,66
9	Rối loạn da và tổ chức dưới của da	43	725	8741	8,8 (6,7 - 11,4)	91,08
10	Rối loạn tại chỗ	8	125	1804	6,5 (1,7 - 21,4)	96,86
11	Rối loạn nội tiết (suy giáp)	20	418	6030	6,4 (3,8 - 10,4)	95,27
12	Rối loạn bạch cầu	8	44	1537	6,0 (1,5 - 21,1)	93,58
13	Rối loạn gan mật	37	569	8604	5,0 (3,6 - 7,0)	91,49
14	Rối loạn tiết niệu	23	249	5490	4,3 (3,0 - 6,2)	85,53
15	Rối loạn thị giác	19	134	4650	3,3 (2,3 - 4,6)	66,15

Những biến cố trên hệ tiêu hóa, rối loạn hồng cầu, rối loạn toàn thân, rối loạn trên hệ thần kinh trung ương và tại chỗ, rối loạn hệ cơ xương khớp là những biến cố có tỷ lệ gộp cao nhất. Biến cố bất lợi trên đường tiêu hóa có tỷ lệ gộp cao rõ rệt: 34,8% (95% CI: 26,2% - 44,6%). Các rối loạn trên hệ thần kinh trung ương, hệ tiêu hóa, rối loạn thính giác và tiền đình được nhiều nghiên cứu ghi nhận nhất.

Kết quả phân tích gộp dưới nhóm

Bảng 4. Phân tích gộp dưới nhóm về tỷ lệ xuất hiện ít nhất 1 ADE

Tiêu chí	Số NC	Tỷ lệ xuất hiện ít nhất 1 ADE (95% CI) (%)	Chỉ số I^2 (%)
Quần thể nghiên cứu			
Châu Á	24	61,2 (54,3-67,6)	92,76
Các khu vực khác	24	74,9 (65,4-82,5)	96,01
Cả Châu Á và các KV khác	1	-	-
Thiết kế nghiên cứu			
Tiến cứu	16	62,8 (51,3-72,9)	92,73
Hồi cứu	33	70,9 (64,0-77,0)	95,68
Tiền sử điều trị*(theo % số bệnh nhân tham gia nghiên cứu đã từng điều trị lao)*			
<75%	12	63,8 (48,9-76,5)	94,70
≥ 75%	26	71,2 (63,0-78,1)	95,54
Không có thông tin	11	67,4 (55,2-77,7)	95,84
Đồng nhiễm HIV			
Không nhiễm HIV	14	59,1 (50,4-67,2)	83,69
Có đồng nhiễm HIV	29	73,5 (65,7-80.0)	95,93
Không có thông tin	6	61,1 (42,5-77,0)	97,32
Thời gian điều trị			
<18 tháng	18	63,7 (53,4-72,9)	91,95
≥ 18 tháng	27	72,1 (65,1-78,1)	95,42
Không có thông tin	4	53,8 (18,9-85,3)	97,45
Cỡ mẫu			
<100	29	70,7 (61,5-78,4)	88,01
≥100	20	66,9 (58,4-74,3)	97,42

Trong tổng số 49 nghiên cứu có ghi nhận tỷ lệ xuất hiện ít nhất 1 ADE, phân tích dưới nhóm đã được thực hiện và kết quả được tóm tắt trong bảng 4. Trong số 24 nghiên cứu tại châu Á, tỷ lệ gộp xuất hiện ít nhất 1 ADE là 61,2% (95% CI: 54,3 - 67,6), còn với 24 nghiên cứu tiến hành tại các khu vực khác, tỷ lệ gộp có xu hướng cao hơn (74,9%, 95% CI: 65,4% - 82,5%). Tương tự, tỷ lệ gặp ADE gộp từ các nghiên cứu có bệnh nhân đồng nhiễm HIV có xu hướng cao hơn các nghiên cứu không có bệnh nhân HIV. Các phân tích phân nhóm còn lại không cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ gặp ADE.

Bàn luận

Trong nghiên cứu này, 69 bài báo đã được đưa vào tổng quan hệ thống và phân tích gộp, vượt trội hơn hẳn về số lượng công trình tìm kiếm ban đầu cũng như bao gồm trong phân tích cuối cùng so với nghiên cứu của Shanshan Wu, một tổng quan có phương pháp tương tự được tiến hành vào năm 2012 với 39 nghiên cứu [7]. Nghiên cứu của Wu đã đánh giá các nghiên cứu dựa trên thang điểm được đề xuất bởi nhóm nghiên cứu *"Phân tích gộp của các nghiên cứu quan sát"* [1], [2]. Thang Newcasle-Ottawa (NOS) được sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi giúp đánh giá các nghiên cứu một cách toàn diện hơn thang điểm trong nghiên cứu của Wu, thể hiện qua một số mặt như: mức độ đầy đủ của việc theo dõi, so sánh các nghiên cứu dựa trên thiết kế [6], [10].

Trong tổng số 69 nghiên cứu quan sát được đưa vào tổng quan hệ thống, có 39 nghiên cứu sử dụng phương pháp hồi cứu từ bệnh án để lấy thông tin về ADE (các kết quả xét nghiệm, bản ghi chép của nhân viên y tế trong những lần tái khám định kỳ và một nghiên cứu thu thập ADE từ báo cáo tự nguyện của bệnh nhân) và 30 nghiên cứu tiến cứu có phương pháp thu thập ADE, trong đó chủ yếu là phương pháp theo dõi tích cực (theo dõi định kỳ) với mẫu báo cáo được thiết kế sẵn. Tất cả các biến cố ghi nhận từ các nghiên cứu đã được chuẩn hóa lại theo thuật ngữ WHO-ART [7]. So với nghiên cứu của Wu [10], nghiên cứu của chúng tôi đã tổng hợp các kết quả phân tích gộp về tỷ lệ xuất hiện ít nhất một ADE nghiêm trọng (26,9%), tỷ lệ bệnh nhân tử vong do ADE (3,2%), đây là những con số rất có ý nghĩa đối với thực hành lâm sàng, định hướng cho các bác sĩ điều trị thấy thực sự quan trọng hơn trong công tác theo dõi, đánh giá, xử trí và báo cáo ADE trong điều trị MDR/XDR-TB.

Tỷ lệ gộp xuất hiện ít nhất 1 biến cố là 68,2% từ 7875 bệnh nhân của 49 nghiên cứu. Rối loạn tiêu hóa là biến cố bất lợi phổ biến nhất với tỷ lệ gộp là 39,6% từ 47 nghiên cứu. Những rối loạn khác cũng có tỷ lệ gộp khá cao đó là rối loạn hồng cầu (18,8%), rối loạn toàn thân (18,3%), rối loạn thần kinh trung ương và thần kinh ngoại vi (15,2%). Có thể thấy, tỷ lệ xuất hiện biến cố ở bệnh nhân MDR/XDR-TB là rất cao, với khoảng một phần ba trong số này (21,8%) cần phải thay đổi phác đồ, ảnh hưởng rất lớn đến quá trình điều trị cũng như chất lượng sống của người bệnh.

Có nhiều biến cố là phản ứng không mong muốn điển hình của các thuốc lao hàng hai được đề cập trong y văn đã được nhiều nghiên cứu ghi nhận (≥ 40/69 nghiên cứu) như rối loạn thần kinh, thính giác-tiền đình, tiêu hóa, da và tổ chức dưới của da, rối loạn tâm thần. Một số biến cố khác tuy được ít nghiên cứu ghi nhận hơn nhưng lại là những biến cố bất lợi nghiêm trọng như biến cố trên huyết học (rối loạn hồng cầu, bạch cầu), rối loạn điện giải (hạ kali máu), rối loạn chuyển hóa (tăng acid uric), rối loạn nội tiết (suy giáp). Trong đó, rối loạn hồng cầu là một biến cố bất lợi đáng chú ý và có tỷ lệ khá cao mặc dù chỉ được ghi nhận trong 6 nghiên cứu. Kết quả này cho thấy sự cần thiết phải theo dõi sát sao công thức máu của bệnh nhân, đặc biệt theo dõi trên những bệnh nhân được chỉ định phác đồ chứa các thuốc có độc tính trên hệ tạo máu như linezolid.

Một trong những hạn chế chủ yếu của nghiên cứu này là chỉ số bất đồng nhất I^2 khá cao, dao động từ 61,77% đến 97,72%, khiến cho kết quả gộp chưa đại diện được cho từng nhóm trong phân tích gộp. Mặc dù tỷ lệ gộp xuất hiện ít nhất một ADE trong một số phân nhóm cụ thể là cao hơn các nhóm khác, phân tích gộp dưới nhóm cho thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa các phân nhóm này, có thể từ các yếu tố có khả năng gây sai lệch, ví dụ như các bệnh mắc kèm (suy thận, viêm gan, đái tháo đường,...). Chỉ số bất đồng nhất cao như vậy chủ yếu do sự khác biệt khá rõ giữa các nghiên cứu thành phần, cụ thể là những khác biệt về phương pháp nghiên cứu như cách định nghĩa hoặc tiêu chí chẩn đoán biến cố bất lợi/biến cố bất lợi nghiêm trọng, cách theo dõi và thu thập biến cố bất lợi (ví dụ: nghiên cứu tiến cứu có cán bộ y tế được đào tạo bài bản so với nghiên cứu hồi cứu dựa trên báo cáo tự nguyện từ bệnh nhân); khác biệt về mặt lâm sàng như phác đồ chuẩn áp dụng ở từng quốc gia, yếu tố nhân chủng học, tiêu chí lựa chọn bệnh nhân... dẫn đến khác biệt lớn về thống kê. Nguy cơ tiềm tàng gây sai lệch trong theo dõi ADE như các biến cố chỉ ghi nhận theo lời kể của bệnh nhân cũng có thể ảnh hưởng đến tính chính xác của kết quả nghiên cứu. Ngoài ra, nghiên cứu giới hạn nguồn tài liệu tìm kiếm từ duy nhất một nguồn dữ liệu PubMed/Medline với chiến lược tìm kiếm sử dụng các từ đồng nghĩa trên MeSH và chỉ lựa chọn bài báo Tiếng Anh do khan hiếm về nguồn lực khi tiếp cận với các nguồn tài liệu ít được chia sẻ rộng rãi khác như Embase, Google Scholar... Một hạn chế khác trong nghiên cứu này là việc chưa thực hiện đánh giá thiên vị trong xuất bản để hướng tới xác

định thêm những yếu tố gây bất đồng nhất giữa các nghiên cứu và khả năng ảnh hưởng đến kết quả phân tích gộp. Bên cạnh đó, nghiên cứu cũng không thể đánh giá được ảnh hưởng của ADE đến kết quả điều trị do thiếu các dữ liệu cần thiết có liên quan do chúng tôi không thể tiếp cận sâu hơn tới dữ liệu gốc của các nghiên cứu và tôn trọng ghi nhận của từng bài báo được lựa chọn.

Kết luận

Từ phân tích gộp cho thấy tỷ lệ xuất hiện ít nhất một ADE là khá cao (68,2%) trong đó tỷ lệ gặp ít nhất một ADE nghiêm trọng là 26,9% và tỷ lệ tử vong do ADE là 3,2% (I^2 = 61,77%). Các biến cố trên hệ tiêu hóa là phổ biến nhất (39,6%) sau đó là biến cố trên rối loạn hồng cầu (18,8%) và có tình trạng rối loạn toàn thân (18,3%). Kết quả nghiên cứu nhấn mạnh việc cần thiết phải theo dõi biểu hiện lâm sàng cũng như giám sát tình trạng của bệnh nhân thông qua các kết quả xét nghiệm cận lâm sàng thường quy trong suốt quá trình điều trị để tầm soát các biến cố bất lợi nghiêm trọng có nguy cơ xảy ra để từ đó có những can thiệp điều trị phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Egger Matthias, Davey-Smith George, et al. (2008), *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context,* John Wiley & Sons, pp.336-346.
2. Dey T., Brigden G., et al. (2013), "Outcomes of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis", *J Antimicrob Chermother,* 68(2), pp. 284-293.
3. Jiang R. H., Xu H. B., et al (2015), "Outcomes of Chinese herb medicine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis", *Complement Ther Med,* 23(4), pp. 544-554.
4. Langendam M.W., Tiemersma E.W., et al. (2013), "Adverse events in healthy individuals and MDR-TB contacts treated with anti-tuberculosis drugs potentially effective for preventing development of MDR-TB: a systematic review", *PLOS ONE*, 8(1), pp. 53599.
5. Stroup D.F., Berlin J.A., et al. (2000), "Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group", *JAMA*, 283(15), pp. 2008–2012.
6. Wells G.A., Shea B., et al. (2000), *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.* "http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nos_manual.pdf"
7. World Health Organisation - The Uppsala Monitoring Centre (2012), *WHO Adverse Reaction Terminology - WHO-ART.*
8. World Health Organisation. (2015), *Global tuberculosis report.* pp.66-73.
9. World Health Organisation. (2014), *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis* pp. 8-9; 18; 76-86; 149; 152-165.
10. Wu S., Zhang Y., et al. (2013), "Adverse Events Associated With the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis", *American journal of therapeutics*, 23(2), pp. 521-30.

**Do khuôn khổ giới hạn số trang theo quy định của tạp chí, danh sách đầy đủ các nghiên cứu: liên hệ nhóm tác giả để có thông tin chi tiết.*

(Ngày gửi đăng: 13/12/2016 - Ngày duyệt đăng: 24/3/2017)