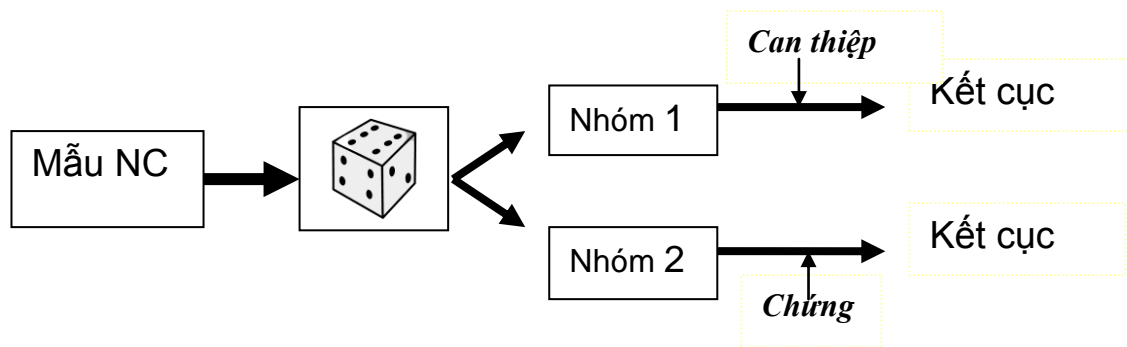


THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG ĐỐI CHỨNG NGẪU NHIÊN

Thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (Randomized controlled clinical trials: RCT) là loại hình nghiên cứu thực nghiệm có giá trị nhất về mặt y học thực chứng để đánh giá hiệu quả của một thuật điều trị. Sơ đồ thiết kế được minh họa trong sơ đồ 7.1.



Sơ đồ 7.1. Thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên

RCT là một thử nghiệm trong đó các đối tượng được phân phối vào 2 nhóm: Nhóm thử nghiệm nhận được can thiệp (thuốc điều trị mới, phẫu thuật mới...) và nhóm đối chứng hoặc nhóm so sánh được điều trị thường qui hoặc giả trị (placebo). Sau đó cả 2 nhóm được theo dõi cùng lúc để xem kết cục giữa 2 nhóm có khác nhau hay không. RCT là thử nghiệm có giá trị nhất về mặt khoa học để xác định mối liên hệ giữa nguyên nhân-hậu quả hoặc giữa can thiệp và kết cục.

7.1 Các bước tiến hành một nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên

Các bước tiến hành một RCT gồm xác định cỡ mẫu, chọn ngẫu nhiên đối tượng vào 2 nhóm (chứng, can thiệp) và theo dõi kết cục ở mỗi nhóm.

7.1.1 Cỡ mẫu

Việc xác định cỡ mẫu rất quan trọng. Nếu cỡ mẫu nhỏ nhiều khi không rút ra được kết luận từ công trình nghiên cứu. Ngược lại, cỡ mẫu lớn gây hao phí tài nguyên, tiền bạc và thời gian.

Trong nghiên cứu RCT, biến số kết cục (outcome variables) thường ở 2 dạng:

- Biến số liên tục như trị số huyết áp (140 mmHg), cân nặng (30 kg), chiều cao (160 cm), thời gian cắt sốt (giờ, ngày)...
- Biến nhị phân (binomial) hoặc tỉ lệ: Sống-Chết hoặc tỉ lệ khỏi bệnh (%), tỉ lệ tử vong (%)

Công thức tính cỡ mẫu khác nhau cho mỗi loại biến kết cục, nói chung nếu biến kết cục là biến số thì cỡ mẫu thường nhỏ hơn cỡ mẫu của biến kết cục là biến phân loại (hoặc tỉ lệ).

Một ví dụ để tính cỡ mẫu cho biến kết cục là biến số liên tục:

Nghiên cứu tác dụng của một loại thuốc hạ huyết áp mới Y so sánh với thuốc hạ huyết áp cũ X đã dùng trước đây ở bệnh nhân bị tăng huyết áp trung bình.

Trước hết ta phải xác định:

(1) Sự khác biệt mong muốn: Thuốc mới Y có tác dụng hạ huyết áp tâm thu mạnh hơn thuốc cũ X (ví dụ: **giảm 20 mmHg**)

(2) Phải biết độ dao động của đo lường, cụ thể là độ lệch chuẩn (SD) của HA tâm thu thường được dựa vào các công trình nghiên cứu trước đây hoặc dựa vào bảng hằng số sinh học đã được điều tra trong dân chúng, ví dụ độ lệch chuẩn của HA tâm thu trên người Việt nam là **10 mmHg**^[1]

(3) Sai sót mà nhà nghiên cứu chấp nhận:

+ Sai sót loại I (Sai sót α): thường được chọn ở mức 0,01 hoặc **0,05**

+ Sai sót loại II (Sai sót β): thường được chọn ở mức 0.1 hoặc **0,20**

hoặc lực mẫu (power)= $(1-\beta)=$ **0,80**

Nếu chọn $(\alpha)=0.05$ và $(\beta)= 0.20$ thì hằng số C tính theo α và β là **7,9**

(Bảng 7.1)

Bảng 7.1 Hằng số C theo α và β :

Alfa (α)	Beta (β)		
	0.1	0.2	0.5
0.1	8.6	6.2	2.7
0.05	10.5	7.9	3.8
0.01	14.9	11.7	6.6

Công thức tính cỡ mẫu cho kết cục là biến số liên tục [1]

$$n = \frac{2 (SD)^2}{D} \cdot C (\alpha, \beta) [1]$$

Thế các trị số (D=20; SD=10; C=7,9) vào công thức [1] ta có:

$$n = \frac{2 (10)^2}{20} \cdot 7,9 = 79$$

$n = 79$ (Cần 79 đối tượng cho mỗi nhóm)

Nếu kết cục là một biến nhị phân (hoặc tỉ lệ), thì dùng công thức tính cỡ mẫu như sau [2]:

(Lúc này ta không cần SD mà cần xác định hiệu lực thuốc mới so với thuốc cũ chênh nhau **bao nhiêu %**)

Ví dụ: Một nghiên cứu dùng Gatifloxacin để điều trị thương hàn so với thuốc cũ trước đây là Ciprofloxacin. Cụ thể ta xác định các giá trị sau:

- Thuốc cũ (Ciprofloxacin) hiệu lực 80% (P1)
- Thuốc mới (Gatifloxacin) hiệu lực 90% (P2)
- Sai sót loại I (α)=0.05
- Sai sót loại II (β)= 0.20 hoặc lực mẫu (power)= (1- β)=0.80
- C (α,β)= 7.9

$$n = \frac{P1(100 - P1) + P2 (100 - P2)}{(P2 - P1)^2} \cdot C (\alpha, \beta) [2]$$

Thế vào công thức tính cỡ mẫu [2]

$$n = \frac{80(100 - 20) + 90(100 - 90)}{(90 - 80)^2} \cdot 7,9$$

$n = 197.5$ (Cần 197 đối tượng cho mỗi nhóm)

7.1.2 Nhóm đối chứng:

Trong thử nghiệm lâm sàng không có nhóm đối chứng thì hiệu lực điều trị sẽ không xác định được vì có thể một số bệnh nhân tự khỏi mà không cần điều trị.

Trong thực hành lâm sàng, trước đây trong một thời gian dài các thầy thuốc vẫn dùng nước đá lạnh bơm vào dạ dày để làm giảm đau cho các bệnh nhân bị loét dạ dày. Kết quả của nghiên cứu không nhóm đối chứng này đã được công bố trên tờ Journal of the American Medical Association với ý tưởng làm lạnh dạ dày sẽ giảm tiết acid và giảm đau. Nhiều năm sau, một thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên đã được thực hiện, nhà nghiên cứu chia bệnh nhân đau dạ dày làm 2 nhóm ngẫu nhiên, một nhóm được điều trị dùng nước đá lạnh như cũ, nhóm kia thay vì dùng nước đá lạnh, bệnh nhân được bơm vào dạ dày bằng nước ấm 37°C. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân được bơm bằng nước ấm có kết quả giảm đau tốt hơn!^[3]

Như vậy cho thấy có sự diễn dịch sai lệch kết quả nếu không có nhóm đối chứng. Trong thực tế lâm sàng, bất cứ một can thiệp, một sự giúp đỡ nào của thầy thuốc cũng làm cho bệnh nhân cảm thấy đỡ đau và dễ chịu. Tác dụng giảm đau này có thể do sự tin tưởng và mong đợi được chữa lành của bệnh nhân đối với thầy thuốc. Tác dụng này được gọi là hiệu ứng giả dược (placebo effect). Chính vì lý do này, việc đánh giá hiệu quả của một thuật điều trị cần phải có nhóm đối chứng.

7.1.3 Phân bố ngẫu nhiên vào 2 nhóm:

Để chọn ngẫu nhiên vào 2 nhóm trước hết chúng ta xem bệnh nhân có đầy đủ tiêu chí để tuyển chọn vào nghiên cứu không? Hoặc có tiêu chí nào phải loại trừ? Bệnh nhân hoặc người thân bệnh nhân có đồng ý và ký vào giấy ưng thuận (consent form) không? và điều quan trọng là nghiên cứu này đã được thông qua Hội

đồng Y đức bởi vì nhóm chứng được điều trị giả dược và ngay cả nhóm nghiên cứu được điều trị bằng phương pháp mới có thể không hiệu quả làm ảnh hưởng đến sức khỏe người bệnh.

Các đối tượng phân vào 2 nhóm (nghiên cứu và đối chứng) phải được phân bố ngẫu nhiên theo toán học, có nghĩa là không theo ý định có sẵn của nhà nghiên cứu chẳng hạn theo thứ tự khám của bệnh nhân: số lẻ 1,3, 5 ... cho vào nhóm chứng, số chẵn 2, 4, 6 ... cho vào nhóm nghiên cứu, hoặc bệnh nhân vào viện ngày chẵn vào nhóm chứng, nhập viện ngày lẻ vào nhóm nghiên cứu, hoặc ngay cả bắt thăm theo kiểu xổ lô tô. Tốt nhất là dùng một bảng số ngẫu nhiên, thường được in trong phần phụ lục các sách thống kê hoặc có thể sử dụng các phần mềm thông dụng như Epi-Info, R...hoặc ngay cả phần mềm Excel để tạo bảng số ngẫu nhiên.

Cách tạo các số ngẫu nhiên trong Excel:

Ví dụ mẫu nghiên cứu gồm 20 đối tượng (10 đối tượng thuộc nhóm can thiệp và 10 thuộc nhóm chứng). Cột Number đánh số thứ tự từ 1-20. cột Random (bảng A) đánh vào ô đầu tiên hàm: =RAND(). Nhấp và kéo xuống sẽ cho các số ngẫu nhiên trong bảng A. Dùng lệnh Sort A→Z tại cột Random, các số trong cột Number sẽ xếp lại như trong bảng B. Chọn số lẻ cho nhóm can thiệp và số chẵn cho nhóm chứng. Sau đó cho vào phong bì và dán kín đánh số thứ tự (Khâu này được thực hiện bởi người không tham gia trực tiếp vào nhóm nghiên cứu)

Một khi đối tượng đã được phân bố ngẫu nhiên vào nhóm can thiệp hoặc nhóm chứng để tránh sai lệch thì không có quyền thay đổi nữa.

Mục đích của phân bố ngẫu nhiên là các yếu tố gây nhiễu (confounders) như giới, tuổi, độ nặng của bệnh.. được phân phối đều vào 2 nhóm. Tuy nhiên trong một số nghiên cứu nếu dự kiến một số biến dự đoán (predictors) có thể gây nhiễu làm ảnh hưởng kết cục, có thể thực hiện phân tầng trước khi phân bố ngẫu nhiên. Ví dụ phân tầng theo độ nặng, theo giới, theo tuổi...

Bảng A

Số thứ tự	RANDOM
1	=RAND()
2	0.732955
3	0.559934
4	0.325866

Bảng B

Số ngẫu nhiên	RANDOM	Nhóm
1	0.57546	CT
13	0.736366	CT
15	0.755214	CT
14	0.065018	C

5	0.541122
6	0.566181
7	0.678709
8	0.808609
9	0.555652
10	0.266133
11	0.907724
12	0.968827
13	0.061496
14	0.161172
15	0.07835
16	0.689058
17	0.448128
18	0.27163
19	0.892803
20	0.428246

10	0.001581	C
18	0.499797	C
4	0.056378	C
20	0.32811	C
17	0.451613	CT
5	0.896286	CT
9	0.64472	CT
3	0.238962	CT
6	0.634921	C
7	0.767486	CT
16	0.169254	C
2	0.61328	C
8	0.692642	C
19	0.719491	CT
11	0.739711	CT
12	0.916559	C

CT: Can thiệp; C: Chứng

7.1.4 Thử nghiệm mù đôi (Double-blind trial):

Khi cả nhà nghiên cứu và bệnh nhân (đối tượng nghiên cứu) không biết mình được phân bổ và được nhận điều trị vào nhóm nào. Vì vậy cần bào chế giả dược (placebo) giống y như thuốc điều trị ở nhóm can thiệp, chỉ có mã số trên viên thuốc khác nhau. Tất cả các công việc trong khâu “mù đôi” nên giao cho Dược sĩ bệnh viện và khi có tai biến thuốc xảy ra cần lập tức loại bỏ việc che dấu này để chữa trị kịp thời cho bệnh nhân. Mục đích làm “mù đôi” là loại bỏ sai lệch, chẳng hạn nhà nghiên cứu cố ý chăm sóc tốt hơn cho nhóm can thiệp.

Tuy nhiên “mù đôi” không phải lúc nào cũng thực hiện được vì không thể bào chế giả dược hoặc các can thiệp ngoại khoa (bác sĩ phẫu thuật đã biết phương pháp mổ cho bệnh nhân), do vậy “mù đơn” (chỉ bệnh nhân không nhận biết loại điều trị) hoặc không mù (open label) cũng thường được áp dụng.

7.1.5 Phân tích kết quả:

Có 2 loại phân tích kết quả *per protocol (PP)* và *intention- to- treat (ITT)*.

- Phân tích per protocol (tạm dịch là phân tích theo qui trình): Chỉ những người hoàn tất thử nghiệm mới được đưa vào phân tích. Loại phân tích này có thể dẫn đến sai lệch kết quả điều trị giữa 2 nhóm vì kinh nghiệm cho thấy những đối tượng tuân thủ theo đúng qui trình, không bỏ cuộc giữa chừng, thường có kết cục điều trị tốt hơn dù ở nhóm can thiệp hoặc nhóm chứng. Một ví dụ minh chứng vẫn

đề này ^[4]: một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên đối chứng gồm 200 BN bị bệnh mạch máu não được phân bổ ngẫu nhiên vào 2 nhóm:

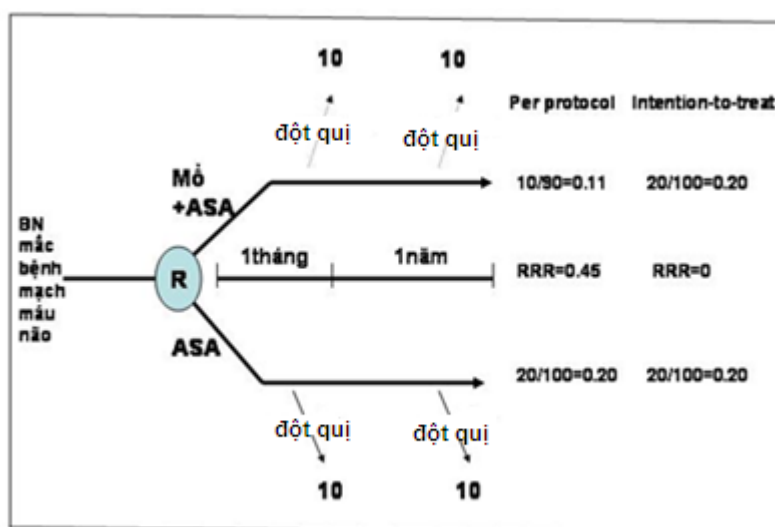
- * Nhóm 1 (n=100): Điều trị Aspirin+phẫu thuật sau 1 tháng dùng Aspirin
- * Nhóm 2 (n=100): chỉ điều trị Aspirin

Kết cục chính (primary outcome) của thử nghiệm lâm sàng này là đột quỵ (stroke) xảy ra trong 1 năm.

Trong thời gian chờ mổ, nhóm 1 có 10 BN bị đột quỵ và sau khi mổ có thêm 10 BN bị đột quỵ. Ở nhóm 2, trong thời gian này có 20 BN bị đột quỵ. Như vậy nếu phân tích theo qui trình, loại bỏ 10 người chưa mổ, kết cục nhóm 1 có tỉ lệ bị đột quỵ là 10/90 (11%) và kết cục nhóm 2 tỉ lệ mắc đột quỵ là 20/100 (20%) và tỉ lệ giảm nguy cơ tương đối (relative risk reduction) là 0,45! (sơ đồ 7.2)

- Phân tích intention-to-treat (tạm dịch: phân tích theo phần bổ ngẫu nhiên ban đầu): Tất cả các đối tượng ngay sau khi được phân bổ ngẫu nhiên đều được đưa vào phân tích mặc dù một số đối tượng chưa hoàn tất điều trị. Như ví dụ trên, mặc dù nhóm 1 có 10 BN chưa kịp phẫu thuật đã tử vong nhưng khi phân tích vẫn được tính vào nhóm có phẫu thuật, vì vậy lúc này tỉ lệ đột quỵ của nhóm 1 là 20/100 (20%) và tỉ lệ giảm nguy cơ tương đối (RRR) là 0. (sơ đồ 7. 2)

Tóm lại để tránh sai lệch trong việc đánh giá kết cục điều trị và làm cho thử nghiệm giống bối cảnh lâm sàng thật sự, có nghĩa là phân tích phải bao gồm luôn cả những đối tượng bỏ dở điều trị, vì vậy phân tích theo phân bổ ngẫu nhiên ban đầu thường được dùng trong nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên. Tuy nhiên nếu số đối tượng bị mất dấu theo dõi (lost to follow-up) quá nhiều thì phân tích theo phân bổ ngẫu nhiên ban đầu cũng bị sai lệch như trong phân tích theo qui trình. ^[4]



R: phân bố ngẫu nhiên ; ASA: Aspirin

Sơ đồ 7.2 Kết quả phân tích theo Per protocol và Intention-to-treat

7.2 Bài báo mẫu về nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên

Sau đây là một ví dụ thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên được thực hiện tại Bệnh viện An giang hợp tác với Bệnh viện Chợ quán, Bệnh viện Cao lãnh và Đại học Oxford. Chúng tôi chỉ trình bày đầy đủ chi tiết phần thiết kế nghiên cứu, cách chọn ngẫu nhiên, tính cỡ mẫu và phân tích thống kê. Các phần khác chỉ trình bày tóm tắt.

Tựa đề tài: Một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên đa trung tâm so sánh Gatifloxacin với Azithromycin trong điều trị thương hàn không biến chứng ở trẻ em và người lớn tại Việt nam [5]

Mục tiêu: Xác định tính an toàn, hiệu quả, sẵn có và chấp nhận được của các kháng sinh điều trị Thương hàn đa kháng và kháng nalidixic acid.

Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đối chứng (RCT)

Đối tượng: Tất cả BN mắc thương hàn không biến chứng (nghi ngờ trên lâm sàng hoặc cấy máu) , loại bỏ BN có thai, trẻ dưới 6 tháng tuổi, tiền sử dị ứng thuốc được thử nghiệm, có triệu chứng nặng của bệnh thương hàn (sốc, vàng da nặng, bệnh lý não, co giật, xuất huyết, nghi ngờ lủng ruột), đã dùng fluoroquinolone, cephalosporin thế hệ 3 hoặc nhóm macrolide 1 tuần trước nhập viện.

Nơi nghiên cứu và Hội đồng Y đức: Bệnh viện bệnh nhiệt đới TPHCM, Bệnh viện Cao lãnh và BV An giang. Nghiên cứu được phê duyệt bởi Hội đồng Khoa học và Y đức BV Nhiệt đới TPHCM và Hội đồng Y đức về nghiên cứu bệnh nhiệt đới của Đại học Oxford Anh quốc cho cả 3 nơi nghiên cứu.

Phân bố đối tượng ngẫu nhiên vào 2 nhóm:

- Nhóm 1: Azithromycin (ZITHROMAX, Pfizer) uống 20mg/kg-1 lần/ngày x 7 ngày.
- Nhóm 2: Gatifloxacin (TEQUIN, Bristol-Myer Squibb) 10mg/kg-1 lần/ngày x 7 ngày.

Kết cục của nghiên cứu:

Điểm kết thúc chính (primary endpoint) của nghiên cứu là thời gian cắt sốt. Cắt sốt được định nghĩa khi nhiệt độ nách $\leq 37.5^0$ C và duy trì ít nhất 48 giờ. Điểm kết thúc phụ (secondary endpoint): (1) Thất bại lâm sàng: tiếp tục còn triệu chứng và sốt sau 2 ngày chấm dứt kháng sinh hoặc cần phải điều trị lại. (2) Thất bại vi sinh: cấy máu còn dương tính sau 7-9 ngày điều trị. (3) Biến chứng của thương hàn: xảy

ra biến chứng trong khi nằm viện. (4) Tái phát: có triệu chứng gợi ý thương hàn sau 1 tháng điều trị hoặc có vi khuẩn thương hàn ở phân sau 1,3, 6 tháng theo dõi.

Cỡ mẫu:

Kết cục chính (primary outcome) là thời gian cắt sốt (giờ). các nghiên cứu trước đây cho thấy thời gian cắt sốt (TGCS) của Azithromycin 130-139 giờ, của Gatifloxacin khoảng 76 giờ. Như vậy mẫu cần khoảng 139 BN có cấy máu (+) cho mỗi nhóm với tỉ số nguy cơ (hazard risk) là 1,40, Sai sót $\alpha=0,05$ và lực mẫu (power)=0,80. Nếu trung vị TGCS Azithromycin là 130 giờ, cỡ mẫu là 140 bệnh nhân cấy máu (+) cho mỗi nhóm, với lực mẫu $(1-\beta)=0,80$, phát hiện sự khác biệt điều trị giữa 2 nhóm, trong đó TGCS của nhóm Gatifloxacin ≤ 96 giờ.

Cách tiến hành phân bố ngẫu nhiên:

Dùng phần mềm Excel với hàm RAND() tạo bảng số ngẫu nhiên khối với số đối tượng trong mỗi khối là 50. Sau phân bố được xếp và bỏ vào bao thư đục dán kín và xếp theo số liên tục ở 3 nơi nghiên cứu. Do tính logic mà phân bố ngẫu nhiên không phân tầng theo từng trung tâm.

Sau khi bệnh nhân đạt đủ chuẩn (tuyển vào, loại trừ) và ký giấy ưng thuận, bác sĩ nhóm nghiên cứu sẽ mở bao thư theo đúng số liên tiếp qui định sẵn và phân đối tượng vào nhóm.

Làm mù (Blinding): Đây là nghiên cứu mở không “làm mù”

Phân tích thống kê:

Biến kết cục nhị phân (thất bại lâm sàng, thất bại vi sinh, biến chứng của thương hàn): Dùng Fisher exact để so sánh giữa 2 nhóm. Odds ratio không hiệu chỉnh và KTC 95% của Cornfield để tính nguy cơ tương đối (RR), các biến kết cục phụ (thất bại lâm sàng, thất bại vi sinh, biến chứng của thương hàn) giữa 2 nhóm.

Thời gian cắt sốt, thời gian tái phát và thời gian thất bại toàn bộ được phân tích bằng phương pháp sống sót (survival methods). Dùng Kaplan-Meier để ước tính xác suất của mỗi sự kiện (event) vào bất cứ thời điểm nào, dùng log-rank test để so sánh TGCS giữa 2 nhóm. Dùng mô hình Cox để tính tỉ số rủi ro (hazard ratio).

Tất cả BN có cấy máu hoặc cấy tủy xương (+) với thương hàn được phân tích theo qui trình (*per protocol*) và phân tích theo phân bố ngẫu nhiên ban đầu (*intention-to-treat*).

Kết quả:

Lưu đồ tuyển chọn và BN tham gia được trình bày trong sơ đồ 7.3.

Kết cục chính (primary outcomes). Không có sự khác biệt TGCS ở 2 nhóm (bảng 7.1). TGCS trung vị và KTC 95% của Gatifloxacin là 106 giờ (94-118g) so với Azithromycin là 106 giờ (88-112g) (*logrank test p=0,984, HR=1,0 [0,8-1,26]*). Đường sống sót Kaplan-Meier cho thấy tần suất cắt sốt vào ngày 7 của Gatifloxacin là 82,8% (KTC95%:76,2-88,4%) và của Azithromycin là 80,5% (KTC95%:73,6-86,6%).

Phân tích ITT, TGCS trung vị là 100 giờ cho cả 2 nhóm (Gatifloxacin: KTC95%:92-106g) và Azithromycin (KTC95%: 88-112g) (*logrank test p=0,914, HR: 1,01 [KTC95%; 0,82-1,25]*)

Kết cục phụ (secondary outcomes). Không có BN tử vong. Không có sự khác biệt về thất bại toàn bộ giữa 2 nhóm.

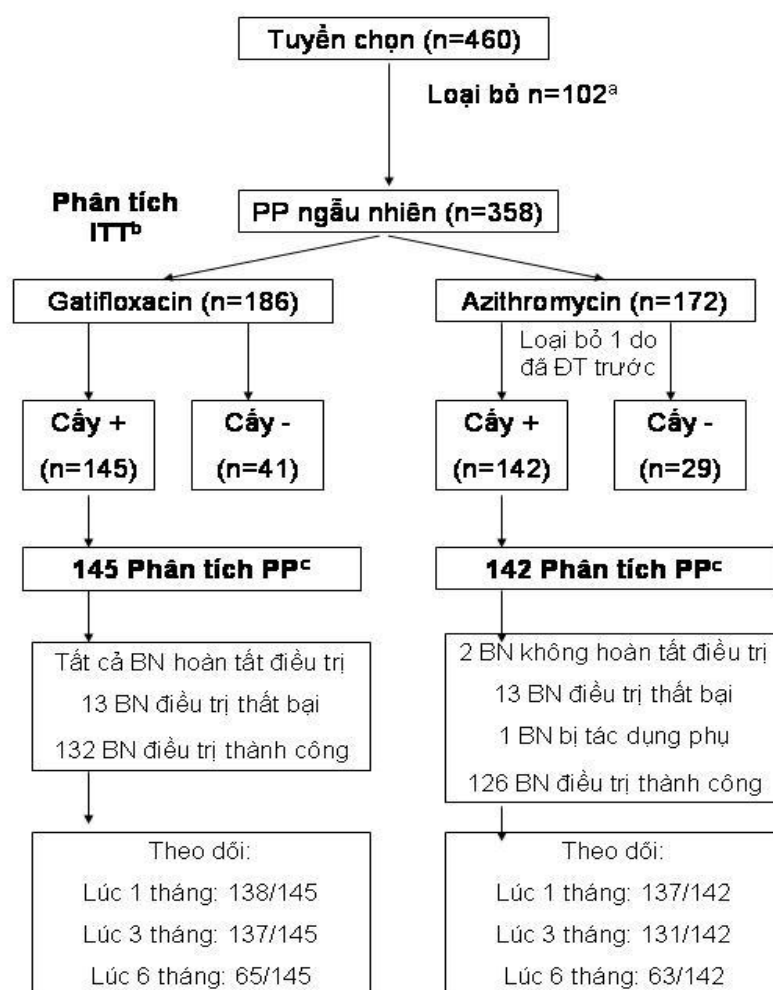
Phân tích PP, tỉ lệ BN thất bại điều trị nhóm Gatifloxacin là 13/145 (9%) và Azithromycin là 13/140 (9,3%) (*log rank test p=0,854, HR=0,93 [KTC95%: 0,43-2,0]*). Giả dụ trong tình huống xấu nhất tất cả BN bỏ dở điều trị đều thất bại thì tỉ lệ thất bại ở nhóm Azithromycin là 15/142 (10,6%) (*log rank test p=0,570, HR=0,81[KTC 95%: 0,38-1,70]*).

Thất bại vi sinh trong nhóm Gatifloxacin là 2/145 (1,4%) và nhóm Azithromycin là 3/142 (2,2%) (*p=0,680, OR=0,64 [0,05-5,7]*)

Không có biến chứng nào xảy ra trong nhóm Gatifloxacin so sánh với 8 ca có biến chứng trong nhóm Azithromycin (5,7%) (*p=0,003, OR=0 [0-0,4]*).

Bảng 7. 1. Kết cục điều trị giữa 2 nhóm

Loại kết cục	Nhóm điều trị		P
	Gatifloxacin n=145	Azithromycin= 142	
Chính (primary): TG cắt sốt (giờ)	106 (94-118)	106 (88-112)	0,984
Phụ : Điều trị thất bại n (%)	13/145 (9)	13/140 (9,3)	0,854
Không hoàn tất điều trị n (%)	0	2	
Thất bại lâm sàng n (%)	6/145 (4,3)	6/140 (4,2)	1,000
Thất bại vi sinh n (%)	2/145 91,40	3/140 (2,2)	0,680
Biến chứng n (%)	0/145 (0)	8/140 (5,7)	0,003
Xuất huyết tiêu hóa	0	4	
Viêm phổi	0	2	
Rối loạn chức năng gan	0	2	
Tái phát sau xuất viện n (%)	4/137 (2,9)	0/127 (0)	0,052
Mang trùng ở phân n (%)	1/137 90,7)	0/131 (0)	



Sơ đồ 7.3 Các đối tượng tham gia nghiên cứu trong từng giai đoạn

^a: **Loại bỏ 102 (đã dùng KS n=41, Thương hàn có biến chứng n=8, Tuổi < 6 tháng n=6, từ chối tham gia n=16, BS nhóm nghiên cứu vắng n=30, Dị ứng thuốc n=1)**

^b: **ITT: Intention to treat (Phân tích theo phân bổ ngẫu nhiên ban đầu)**

^c: **PP: Per protocol (phân tích theo qui trình)**

Giới hạn của đề tài nghiên cứu:

- Phân bổ ngẫu nhiên với khối lớn (50 đối tượng) do đó có sự chênh lệch đối tượng giữa nhóm (186 so với 172 bệnh nhân trong dân số ITT)
- Tỷ lệ cây phân dương tính với *S. typhi* thấp. Kết quả người mang trùng trong phân đều thấp cả 2 nhóm, tuy nhiên giả thuyết rằng cả Azithromycin và nhóm Fluoroquinolone có nồng độ thuốc trong nội bào cao và thấm vào mô tốt nên diệt khuẩn nhanh và loại trừ nhanh ra khỏi cơ thể làm giảm tỉ lệ mang trùng ở phân.

- Cả 2 nhóm thuốc, đặc biệt ở trẻ em, phải nghiền thuốc để phân liều do đó liều lượng không chính xác 10mg/kg/ngày cho Gatifloxacin và 20mg/kg/ngày cho Azithromycin.

Kết luận:

Cả 2 kháng sinh Gatifloxacin và Azithromycin đều có tính an toàn và hiệu quả cao trong điều trị Thương hàn, đặc biệt ở các vùng có bệnh Thương hàn đa kháng thuốc và kháng nalidixic acid cao. Giá thành điều trị 7 ngày của Gatifloxacin rẻ hơn và bằng 1/3 so với giá thành điều trị của Azithromycin.

Tài liệu tham khảo:

1. Phạm gia Khải và CS. Tần số tim và trị số huyết áp động mạch người lớn Việt nam bình thường thập kỷ 90. Bảng thảo hằng số sinh học người Việt nam thập kỷ 90.
2. Phil Hain. Cách tính cỡ mẫu trong Study design, bài giảng của GS Phil Hain ở Đại học Queen' University, Canada
3. Moore D.S. and McCabe G.P. Producing data in Introduction to the Practice of Statistics, 3rd Edition. W.H. freeman and Company 1999 USA, pp: 240.
4. Montori V.M. and Guyatt G.H. Intention-to-treat principle (commentary) .CMAJ • November 13, 2001; 165 (10)
5. Dolecek C, Tran TP, Nguyen NR, Le TP, Ha V, Phung QT, Doan CD, Nguyen TB, Duong TL, Luong BH, Nguyen TB, Nguyen TA, Pham ND, Mai NL, Phan VB, Vo AH, Nguyen VM, Tran TT, Tran TC, Schultsz C, Dunstan SJ, Stepniowska K, Campbell JI, To SD, Basnyat B, Nguyen VV, Nguyen VS, Nguyen TC, Tran TH, Farrar J. A multi-center randomised controlled trial of gatifloxacin versus azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adults in Vietnam. PLoS ONE. 2008 May 21;3(5):e2188.
6. Nguyễn Văn Tuấn. Phân tích sự kiện (survival analysis), trong Phân tích số liệu và tạo biểu đồ bằng R. Nhà xuất bản KH và KT, Thành phố HCM 2007, tr: 238-259.