

Rosiglitazone và nguy cơ nhồi máu cơ tim và tử vong: xét lại bằng chứng

Nguyễn Văn Tuấn, Nguyễn Đình Nguyên
t.nguyen@garvan.org.au

Hôm qua (21/5/07), tập san New England Journal of Medicine khẩn cấp công bố một phân tích tổng hợp (meta-analysis) về tác hại của thuốc Rosiglitazone đến nguy cơ bệnh nhồi máu cơ tim và tử vong vì bệnh tim mạch [1]. Theo báo cáo này, bệnh nhân được điều trị bằng Rosiglitazone có nguy cơ mắc bệnh nhồi máu cơ tim cao hơn bệnh nhân nhóm đối chứng (placebo) đến 43%, và nguy cơ tử vong vì bệnh tim mạch tăng 64%. Phát hiện này làm chấn động giới y khoa thế giới, và các cơ sở truyền thông quốc tế lập tức đưa tin, gây hoang mang không ít ở bệnh nhân. Vậy sự thật ra sao? Theo chúng tôi, kết luận của bài báo không phù hợp với dữ liệu mà họ trình bày trong bài báo. Thậm chí, một số số liệu có thể sai! Bài bình luận ngắn này sẽ điếm qua nghiên cứu đó.

Rosiglitazone là một loại thuốc trong gia đình thiazolidinedione được sử dụng rộng rãi trong việc điều trị bệnh đái tháo đường, với công năng chính là làm giảm lượng đường trong máu. Thuốc thiazolidinedione gồm có 3 loại chính là troglitazone, rosiglitazone và pioglitazone được giới thiệu trên thị trường vào năm 1999. Vài năm sau đó troglitazone bị rút khỏi thị trường do tác hại đến gan, và hiện nay chỉ còn hai thuốc rosiglitazone và pioglitazone.

Khoảng 65% trường hợp tử vong ở bệnh nhân đái tháo đường là do bệnh tim mạch [2]. Xuất phát từ “điểm nhấn” này, các nhà nghiên cứu quyết định phân tích mối liên hệ giữa thuốc Rosiglitazone và bệnh nhồi máu cơ tim và nguy cơ tử vong từ các bệnh tim mạch. Kết quả phân tích chưa được công bố trên tập san giấy, nhưng vì tầm quan trọng của nghiên cứu, cho nên ban biên tập Tập san *New England Journal of Medicine* quyết định cho công bố khẩn trên website của họ.

Tóm lược nghiên cứu

Đây là một phân tích tổng hợp (meta-analysis) chứ không phải là một nghiên cứu đơn lẻ. Các nhà nghiên cứu tổng hợp thông tin từ 42 nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (randomized controlled clinical trial) trên thế giới (phần lớn là tử Mỹ). Trong số này có hai nghiên cứu qui mô là DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) và ADOPT (A Diabetes Outcome Prevention Trial) với hơn 1000 bệnh nhân, số còn lại là những nghiên cứu nhỏ. Tất cả 42 nghiên cứu này có hai nhóm bệnh nhân: một nhóm được điều trị bằng rosiglitazone, và một nhóm đối chứng (tức là placebo). Họ thu thập các trường hợp nhồi máu cơ tim (myocardial infarction) và tử vong vì các bệnh tim mạch ở từng nhóm bệnh nhân. Vẫn theo báo cáo, các nhà nghiên cứu sử dụng mô hình Phân tích tổng hợp ảnh hưởng bất biến (fixed-

effects meta-analysis) [3] để kiểm định giả thuyết về mối liên quan giữa rosiglitazone và nguy cơ nhồi máu cơ tim. Một số phát hiện chính của nghiên cứu này có thể tóm lược trong **Bảng 1** với vài điểm chính như sau:

- Trong tất cả các nghiên cứu, tỉ lệ mắc bệnh nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân điều trị với rosiglitazone cao hơn tỉ lệ ở bệnh nhân trong nhóm placebo, nhưng độ khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, khi tổng hợp số liệu từ 42 nghiên cứu, nguy cơ bệnh nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân điều trị với rosiglitazone cao hơn bệnh nhân trong nhóm placebo 43% và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với khoảng tin cậy 95% dao động từ 1,03 đến 1,98.
- Tỉ lệ tử vong vì bệnh tim mạch ở bệnh nhân điều trị với rosiglitazone cao hơn tỉ lệ ở bệnh nhân trong nhóm placebo khoảng 64%, nhưng sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê vì khoảng tin cậy 95% dao động từ 0,98 đến 2,68.
- Dựa vào các kết quả trên, các nhà nghiên cứu kết luận rằng thuốc rosiglitazone tăng nguy cơ mắc bệnh nhồi máu cơ tim và nguy cơ tử vong từ các bệnh tim mạch.

Bảng 1. Tỉ lệ bệnh nhân mắc bệnh nhồi máu cơ tim và tử vong vì bệnh tim mạch

(a) bệnh nhồi máu cơ tim

Nghiên cứu	Rosiglitazone	Placebo	Odds ratio và khoảng tin cậy 95%
Các nghiên cứu nhỏ	44 / 10280 (0,43)	22 / 6105 (0,38)	1,45 (0,88 – 2,39)
DREAM	15 / 2635 (0,57)	9 / 2634 (0,34)	1,65 (0,74 – 3,68)
ADOPT	27 / 1456 (1,85)	41 / 2895 (1,44)	1,33 (0,80 – 2,21)
Tổng hợp			1,43 (1,03 – 1,98)

Chú thích: trong bảng trên số k/n , k là số trường hợp bệnh nhồi máu cơ tim, n là số bệnh nhân được điều trị hay theo dõi, và số trong ngoặc là phần trăm. Chẳng hạn như trong nghiên cứu ADOPT có 1456 bệnh nhân được điều trị và có 27 người mắc bệnh nhồi máu cơ tim (tức 1,85%). Số liệu này trích từ Bảng 4 của bài báo trên tập san *New England Journal of Medicine*.

(b) tử vong vì các bệnh tim mạch

Nghiên cứu	Rosiglitazone	Placebo	Odds ratio và khoảng tin cậy 95%
Các nghiên cứu nhỏ	25 / 10280 (0,38)	7 / 6105 (0,19)	2,40 (1,17 – 4,91)
DREAM	12 / 2635 (0,51)	10 / 2634 (0,38)	1,20 (0,52 – 2,78)
ADOPT	2 / 1456 (0,14)	5 / 2895 (0,18)	0,80 (0,17 – 3,68)
Tổng hợp			1,64 (0,98 – 2,74)

Chú thích: trong bảng trên số k/n , k là số trường hợp tử vong, n là số bệnh nhân được điều trị hay theo dõi, và số trong ngoặc là phần trăm. Số liệu này trích từ Bảng 4 của bài báo trên tập san *New England Journal of Medicine*.

Bình luận

Cần phải nói ngay rằng nghiên cứu này rất công phu, bởi vì các nhà nghiên cứu thu thập tất cả các thông tin về bệnh nhồi máu cơ tim và tử vong từ tất cả các nghiên cứu trong quá khứ, mà chỉ vài năm trước đây rất khó truy tìm. Mấy năm gần đây, vì các công ti dược có “truyền thông” dấu kín số liệu về sự cố và tác hại của thuốc, cho nên Cục quản lí thuốc và thực phẩm Mĩ (FDA) ra điều lệ bắt buộc các công ti dược phải công bố toàn bộ số liệu trên website để các nhà nghiên cứu và công chúng có thể truy cập và phân tích (nếu cần thiết). Công trình phân tích này là thành quả của chính sách mới đó.

Bởi vì các nghiên cứu riêng lẻ thường có mục tiêu chính là đánh giá hiệu quả của thuốc (efficacy) chứ không phải nhằm đánh giá an toàn (safety) của thuốc, cho nên một nghiên cứu riêng lẻ không thể cung cấp số liệu đáng tin cậy. Do đó, một phân tích tổng hợp là cách duy nhất và hợp lí nhất để thẩm định mối liên hệ giữa rosiglitazone và các tác hại của thuốc.

Tuy nhiên, sau khi phân tích lại số liệu các tác giả trình bày, chúng tôi nghi rằng họ đã sai lầm trong kết luận. Thật vậy, **Bảng 2** và **Biểu đồ 1** dưới đây trình bày phân tích tổng hợp do tôi thực hiện từ số liệu của Bảng 4 trong bài báo [1]. Như có thể thấy rõ, kết quả phân tích của tôi không giống với kết quả phân tích của các tác giả, dù cả hai sử dụng một nguồn số liệu và cùng một phương pháp phân tích!

Bảng 2. So sánh phân tích của tôi và phân tích trình bày trong bài báo [1]

(a) bệnh nhồi máu cơ tim

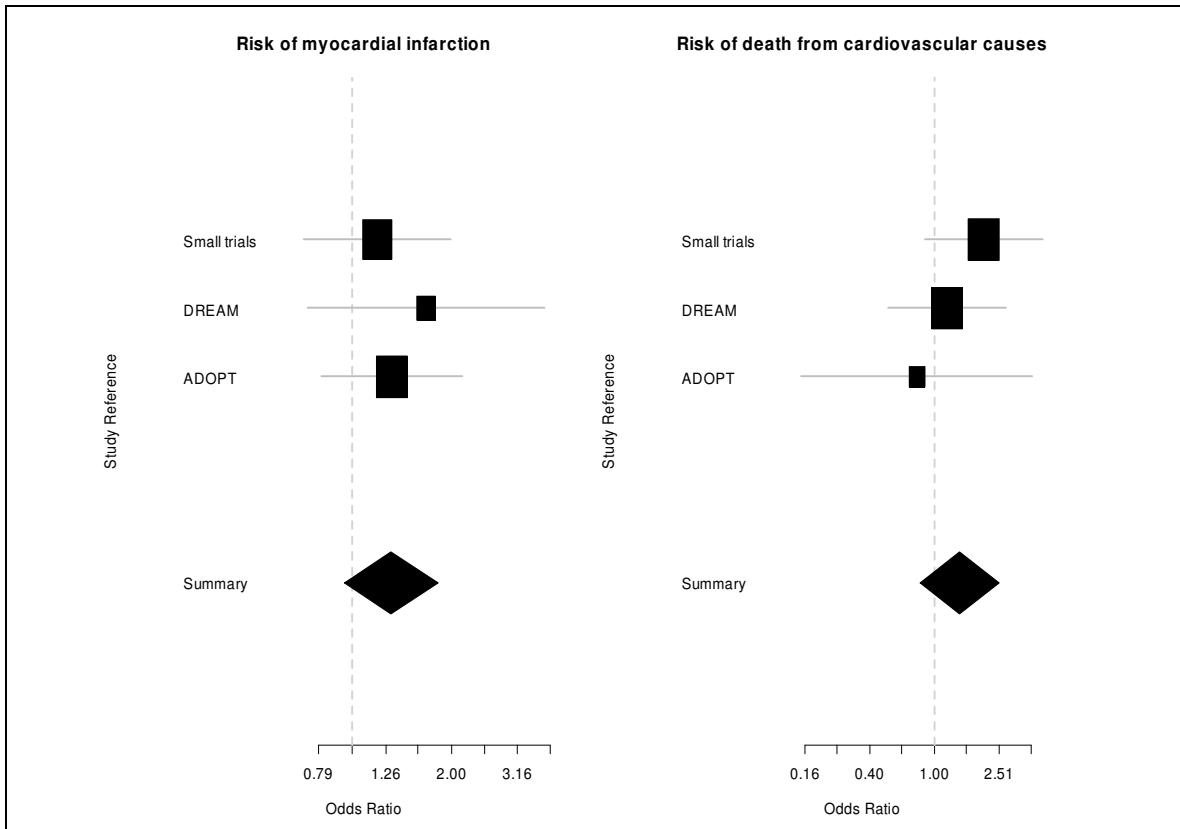
Nghiên cứu	Tỉ lệ (%) bệnh nhồi máu cơ tim		Odds ratio và khoảng tin cậy 95%	
	Rosiglitazone	Placebo	Tính lại	Báo cáo [1]
Các nghiên cứu nhỏ	0,43 (0,43)	0,36 (0,38)	1,19 (0,71 – 1,98)	1,45 (0,88 – 2,39)
DREAM	0,57 (0,57)	0,34 (0,34)	1,67 (0,73 – 3,82)	1,65 (0,74 – 3,68)
ADOPT	1,85 (1,85)	1,42 (1,44)	1,32 (0,81 – 2,15)	1,33 (0,80 – 2,21)
Tổng hợp			1,31 (0,95 – 1,81)	1,43 (1,03 – 1,98)

Chú thích: các số liệu trong ngoặc là do tác giả tính, còn số liệu ngoài ngoặc là do chúng tôi phân tích lại.

(b) tử vong vì các bệnh tim mạch

Nghiên cứu	Tỉ lệ (%) tử vong		Odds ratio và khoảng tin cậy 95%	
	Rosiglitazone	Placebo	Tính lại	Báo cáo [1]
Các nghiên cứu nhỏ	0,38 (0,38)	0,19 (0,19)	2,02 (0,87 – 4,67)	2,40 (1,17 – 4,91)
DREAM	0,46 (0,51)	0,38 (0,38)	1,20 (0,52 – 2,78)	1,20 (0,52 – 2,78)
ADOPT	0,14 (0,14)	0,18 (0,18)	0,78 (0,15 – 4,04)	0,80 (0,17 – 3,68)
Tổng hợp			1,44 (0,82 – 2,51)	1,64 (0,98 – 2,74)

Chú thích: các số liệu trong ngoặc là do tác giả tính, còn số liệu ngoài ngoặc là do chúng tôi phân tích lại.



Biểu đồ 1. Nguy cơ nhồi máu cơ tim (phía trái) và tử vong vì các bệnh tim mạch (phía phải) liên quan đến thuốc rosiglitazone. Chú ý khi khoảng tin cậy 95% dao động từ thấp hơn 1 đến cao hơn 1 có nghĩa là độ khác biệt không có ý nghĩa thống kê (vì điều này có nghĩa là nguy cơ bệnh hay tử vong ở nhóm rosiglitazone có thể thấp hơn nhưng cũng có thể cao hơn nhóm placebo).

Như có thể thấy trong bảng này, một số số liệu các tác giả trình bày không nhất quán. Chẳng hạn như trong nghiên cứu ADOPT, tỉ lệ nhồi máu cơ tim ở nhóm placebo là 1,42% (chứ không phải 1,44 như báo cáo). Tuy nhiên khác biệt này không đáng kể bằng những khác biệt về odds ratio. Chẳng hạn như odds ratio tính từ các nghiên cứu nhỏ là 1,19 (khoảng tin cậy 95% [KTC95%] là 0,71 đến 1,98), nhưng các tác giả báo cáo là 1,45 và KTC95% là 0,88 đến 2,39.

Nhưng quan trọng hơn hết là khi tổng hợp các số liệu, odds ratio bệnh nhồi máu cơ tim là 1,31 (KTC95% từ 0,95 đến 1,81). Nói cách khác, tuy thuốc rosiglitazone có tăng nguy cơ bệnh, nhưng mức độ tăng không có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, odds ratio tử vong từ các bệnh tim mạch tổng hợp từ các nghiên cứu cũng không có ý nghĩa thống kê: odds ratio là 1,44 (chứ không phải 1,64), với KTC95% dao động từ 0,86 đến 2,64 (chứ không phải 0,98 đến 2,74).

Hiện nay, chúng tôi chưa hiểu tại sao có sự khác biệt quá hiển nhiên này. Tuy nhiên, có lẽ các tác giả đã sai lầm trong con số bệnh nhân trong nhóm rosiglitazone trong phân tích tử vong. Thật vậy, số bệnh nhân trong nhóm rosiglitazone của nghiên cứu DREAM là 2635 (chứ không phải 2365 như tác giả báo cáo trong phần 2 của bảng 4 trong bài báo). Do đó, tỉ lệ tử vong trong nhóm này là 0,46% chứ không phải 0,51%, và sự thật này làm giảm độ “nghiêm trọng” của rosiglitazone. (Ông bà ta thường có câu “*sai con toán, bán con trâu*” rất thích hợp trong trường hợp này: chỉ vì sai một con số mà đi đến kết luận sai mà mai đây có lẽ khắp thế giới sẽ thấy!)

Suy luận từ odds ratio và trị số P rất dễ bị sai lầm. Thật vậy, khi số lượng cỡ mẫu lớn hay quá lớn (như trong trường hợp này) thì dù cho sự cố rất thấp, sự khác biệt giữa hai nhóm vẫn có “ý nghĩa thống kê” (statistically significant). Nhưng có ý nghĩa thống kê không có nghĩa là “có ý nghĩa lâm sàng”. Có thể nói nếu rosiglitazone tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim (hay tử vong) trên 10%, chúng ta có thể xem đó là một khác biệt có ý nghĩa lâm sàng. Vậy thì câu hỏi đặt ra là xác suất mà odds ratio cao hơn 1,1 là bao nhiêu? Để trả lời câu hỏi này, chúng tôi đã tính toán xác suất (xem cách tính trong phần phụ lục phía dưới bài viết) và kết quả trình bày trong **Bảng 3**. Theo đó, xác suất mà rosiglitazone tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim trên 10% là 0,67, tăng nguy cơ tử vong vì bệnh tim mạch trên 10% cũng chỉ 0,69. Các kết quả phân tích này cho thấy mối liên hệ giữa rosiglitazone và nguy cơ nhồi máu cơ tim hay tử vong vì bệnh tim mạch còn quá nhiều bất định. Chúng ta không thể kết luận gì trong khi xác suất chỉ 0,6 hay 0,7.

Bảng 3. Xác suất rosiglitazone tăng nguy cơ bệnh tim mạch hay tử vong trên 1%, 10% hay 20%

Tiêu chí lâm sàng	Xác suất mà odds ratio cao hơn		
	1,0	1,1	1,2
Nhồi máu cơ tim	0,75	0,67	0,59
Tử vong vì bệnh tim mạch	0,75	0,69	0,63

Cần phải nói thêm rằng diễn dịch kết quả nghiên cứu bằng ngôn ngữ tương đối rất dễ gây cảm tính và cương điều hóa vấn đề. Nếu phát biểu rằng nguy cơ bệnh tăng gấp 2 lần, thì câu này thật sự không có ý nghĩa gì cả, bởi vì nó có thể chỉ (a) độ khác biệt giữa 10% và 5% , hay (b) giữa 0,1% và 0,05%. Trong trường hợp (a), độ khác biệt có ý nghĩa lâm sàng bởi vì tỉ lệ cao, nhưng trong trường hợp (b) có thể chẳng có ý nghĩa lâm sàng vì nguy cơ quá thấp. Tương tự, khi phát biểu rằng tuy nguy cơ bệnh nhồi máu cơ tim liên quan đến rosiglitazone tăng 31% hay 44%, không có nghĩa là rất nghiêm trọng như cơ người tưởng tượng, bởi vì tỉ lệ bệnh như trình bày trong Bảng 1 rất thấp (dưới 1%). Cũng cần nhấn mạnh rằng, không điều trị bằng rosiglitazone (tức nhóm placebo) cũng mắc bệnh nhồi máu cơ tim và cũng có nguy cơ tử vong.

Phân tích chi tiết thêm cho chúng ta một “bức tranh” khác: trong 10.000 bệnh nhân *điều trị* với rosiglitazone trong vòng 3 năm, có khoảng 60 người mắc bệnh nhồi máu cơ tim và khoảng 36 người tử vong vì các bệnh tim mạch; nhưng nếu 10.000 bệnh nhân *không điều trị* với rosiglitazone, thì có khoảng 45 người mắc bệnh nhồi máu cơ tim và 25 người chết vì bệnh tim mạch. Như vậy mức độ ảnh hưởng của rosiglitazone -- nếu thật sự có -- thì vẫn rất thấp.

Tuy nhiên, như chúng tôi vừa đề cập đến trong phần phân tích trên, bởi vì sự khác biệt về nguy cơ bệnh nhồi máu cơ tim và nguy cơ tử vong vì các bệnh tim mạch giữa hai nhóm rosiglitazone và placebo không có ý nghĩa thống kê, cho nên chúng ta vẫn không thể (hay chưa thể) kết luận rằng rosiglitazone là nguyên nhân làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim hay tử vong vì bệnh tim.

Như bất cứ liệu pháp y khoa hiện đại nào, rosiglitazone không phải hoàn toàn an toàn, mà cũng gây một số tác hại đến bệnh nhân. Do đó, vấn đề là cân bằng giữa lợi ích và tác hại. Cần phải nói thêm rằng một trong những ảnh hưởng phụ của rosiglitazone là làm tăng cân nặng và rối loạn lipid và thiếu máu, tuy nhiên tần số các ảnh hưởng phụ này không cao [4]. Nếu lợi ích điều trị bệnh đái tháo đường cao hơn tác hại nhồi máu cơ tim (hãy tạm nghi ngờ rằng thuốc có liên quan đến bệnh này) thì thuốc vẫn có thể sử dụng cho bệnh nhân đái tháo đường. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân có tiền sử gia đình hay nguy cơ cao mắc bệnh tim mạch hay nhồi máu cơ tim, thì kết quả nghiên cứu này cho thấy quyết định điều trị bằng rosiglitazone cần phải xem xét cẩn thận hơn.

Tài liệu tham khảo và chú thích:

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356 10.1056/NEJMoa072761. Công bố online ngày 21/5/2007
2. American Diabetes Association. Complications of diabetes in the United States. www.diabetes.org/diabetes-statistics. Ngày truy cập: 20/5/07
3. Có thể xem sách “*Phân tích số liệu và tạo biểu đồ bằng R*” của Nguyễn Văn Tuấn do Nhà xuất bản Khoa học Kỹ thuật phát hành năm 2007.
4. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-1118.

Chú thích phân tích

Các bạn đọc nào thích phân tích với R, có thể cắt và dán các mã sau đây để kiểm chứng những phát biểu của chúng tôi trong bài viết này.

```
# nhập package "rmeta" để phân tích
library(rmeta)

# nhập dữ liệu cho phân tích nhồi máu cơ tim
Study <- c("Small trials", "DREAM", "ADOPT")
Rosg.e <- c(44, 15, 27)
Rosg.n <- c(10280, 2635, 1456)
Placebo.e <- c(22, 9, 41)
Placebo.n <- c(6105, 2634, 2895)

# phân tích tổng hợp với mô hình random-effects
meta1 <- meta.DSL(Rosg.n, Placebo.n, Rosg.e, Placebo.e, names=Study)
summary(meta1)
plot(meta1)

# phân tích tổng hợp với mô hình fixed-effects
meta2 <- meta.MH(Rosg.n, Placebo.n, Rosg.e, Placebo.e, names=Study)
summary(meta2)
plot(meta2)

# nhập dữ liệu cho phân tích tử vong
Study <- c("Small trials", "DREAM", "ADOPT")
Rosg.d <- c(25, 12, 2)
Rosg.nn <- c(6557, 2635, 1456)
Placebo.d <- c(7, 10, 5)
Placebo.nn <- c(3700, 2634, 2854)

# analysis of cardiovascular deaths
meta3 <- meta.DSL(Rosg.nn, Placebo.nn, Rosg.d, Placebo.d, names=Study)
summary(meta3)
plot(meta3)

# vẽ biểu đồ 1
par(mfrow=c(1,2))
plot(meta1, main="Risk of myocardial infarction")
plot(meta3, main="Risk of death from cardiovascular causes")

# ước tính xác suất nhồi máu cơ tim OR > 1.10
# chú ý or = 1.31 (0.95 - 1.81)

logor <- log(1.31)
var <- log(1.81/0.95)/3.92
sd <- sqrt(var)
1-pnorm(log(1.0), logor, sd)
1-pnorm(log(1.1), logor, sd)
1-pnorm(log(1.2), logor, sd)

# ước tính xác suất tử vong vì bệnh tim mạch
# chú ý or = 1.44 (0.82 - 2.51)
```

```
logor <- log(1.44)
var <- log(2.51/0.82)/3.92
sd <- sqrt(var)
1-pnorm(log(1.0), logor, sd)
1-pnorm(log(1.1), logor, sd)
1-pnorm(log(1.2), logor, sd)
```