

BỘ Y TẾ

VIỆN SỐT RÉT- KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

GIÁM SÁT HIỆU LỰC ĐIỀU TRỊ CỦA CHLOROQUINE VÀ ARTEMISININ TẠI MỘT SỐ ĐIỂM SỐT RÉT LƯU HÀNH

Cơ quan quản lý đề tài : BỘ Y TẾ

Cơ quan thực hiện: VIỆN SỐT RÉT- KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

Chủ trì đề tài: TS. NÔNG THỊ TIẾN

Cơ quan phối hợp: Trung tâm YTDP tỉnh Quảng Trị^[1]
Trung tâm PCSR tỉnh Lao Cai^[2]
Trung tâm PCSR tỉnh Lai Châu^[3]
Trung tâm PCSR tỉnh Đắk Lắk^[4]
Trung tâm PCSR tỉnh Gia Lai^[5]
Trung tâm Y tế Công ty Cao su Phú Riềng

Cán bộ thực hiện:

Nông Thị Tiến

Ngô Việt Thành

Trần thị Uyên

Trần Quốc Toàn

Nguyễn Minh Hùng

Đinh Thị Xuân

Bùi Thị Sáu

Nguyễn Thị Hạnh

Trần Bạch Kim

Đinh Thị Xuân Hương

Lê Kim Liên

Phan Đăng Bình

Võ Như Phương

Dương Tiến Dũng

Hoàng Hà^[1]

Trần Thị Phú^[1]

Ngô Thị Hiếu^[1]

Lê Sỹ Cảnh^[5]

Nguyễn Văn Thứ^[2]

Trần Mạnh Thắng^[2]

Nguyễn Thị Nguyệt^[3]

Y Ha-Uông^[4]

Y Bin Dakcăt^[4]

và CTV

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn:

- TS. Lê Đình Công Viện trưởng và Ban Giám đốc Viện Sốt rét-KST-CT M' đã tạo mọi điều kiện để giúp đỡ chúng tôi trong quá trình thực hiện đề tài.
- Lãnh đạo và cán bộ các khoa phòng của Viện Sốt rét- KST-CT M' đã quan tâm tạo mọi điều kiện giúp đỡ để chúng tôi hoàn thành đề tài.
- Ban giám đốc và cán bộ của Trung tâm DCSR/YTDP Lao Cai, Lai Châu, Quảng Trị, Gia Lai, Đắk Lắk và lãnh đạo Nông Trường 11 (Cao su Phú Riêng) đã tạo điều kiện giúp đỡ các đoàn công tác thực hiện nghiên cứu tại địa phương.
- Các cán bộ y tế của các tỉnh, các huyện và các xã đã nhiệt tình tham gia thực hiện đề tài tại thực địa.

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn:

- Vụ khoa học đào tạo, Bộ Y tế, án DCSR VN-EC, Dự án PATH đã cấp kinh phí và tạo điều kiện cho chúng tôi thực hiện đề tài.

Chủ trì đề tài

TS. NÔNG THẠ THIỆN

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ACR	adequate clinical response/ đáp ứng lâm sàng đủ
ART	artemisinin
AS	artesunat
BC	bạch cầu
CHL	chloroquin
ETF	early treatment failure/ thất bại điều trị sớm
HC	hồng cầu
KST	ký sinh trùng
KSTSR	ký sinh trùng sốt rét
MEF	mefloquin
LTF	late treatment failure/ thất bại điều trị muộn
μl	Microlit
PCSR	phòng chống sốt rét
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
RI, RII, RIII	resistance (kháng độ I, II, III)
SD	Standard Deviation (độ lệch chuẩn)
SR2	viên sốt rét 2
SRLH	sốt rét lưu hành
S/P	sulfadoxin/pyrimethamin
TB	trung bình
TBHH	trung bình hình học
TCYTTG	tổ chức y tế thế giới
TGCS	thời gian cắt sốt
TGSKST	thời gian sạch ký sinh trùng

MỤC LỤC

<u>Thứ tự</u>	<u>Nội dung</u>	<u>Trang</u>
1	Đặt vấn đề	1-2
2	Tổng quan	3 - 8
3	Phương pháp	9 - 15
4	Kết quả	16 - 29
5	Bàn luận	30 - 41
6	Kết luận	42
7	Đề nghị	43
8	Phụ lục 1. Phiếu đánh giá hiệu lực điều trị thuốc sốt rét	
9	Tài liệu tham khảo	
10	Một số hình ảnh về thử nghiệm lâm sàng tại cộng đồng	

TÓM TẮT

Đánh giá hiệu lực điều trị chloroquine và artemisinin được thực hiện trong giai đoạn 1998- 2000, nghiên cứu được triển khai tại 12 điểm của 6 tỉnh sốt rét lưu hành nặng, bao gồm: xã Tân Thương, Tầng Loóng, Điện Quan và xã Yên Sơn (tỉnh Lào Cai), xã Mường Mươn (tỉnh Lai Châu), xã Thanh (tỉnh Quảng Trị), xã K'Roong và Chư Sê (tỉnh Gia Lai), xã Jang Tao, Quảng Trục và Krông Knô (tỉnh Đắk Lắk), và Công ty Cao Su Phú Riềng (tỉnh Bình Phước).

Phác đồ chloroquine tổng liều 25 mg/kg, liệu trình 3 ngày, điều trị trên 147 bệnh nhân sốt rét *P.falciparum* chưa biến chứng, tỷ lệ điều trị kết quả tính đến ngày thứ 28 ở xã Thanh là 77,8%, Quảng Trục là 52%, K' Bang là 43,2% và Krông Knô là 25%. Có 5 bệnh nhân sốt rét *P.falciparum* (ở tỉnh Lai Châu và Lào Cai) được điều trị chloroquine thì có 3 ca thất bại điều trị sớm và 2 ca thất bại điều trị muộn.

Phác đồ chloroquine tổng liều 25 mg/kg, liệu trình 3 ngày, điều trị trên 252 bệnh nhân sốt rét nhiễm *P. vivax* đơn thuần tại các điểm nghiên cứu, thời gian cắt sốt trung bình là $1,5 \pm 0,7$ ngày, thời gian sạch KST trung bình là $1,7 \pm 0,7$ ngày, tỷ lệ điều trị kết quả là 100%. Có 1 trường hợp xuất hiện KST tại N₂₈ trong số 165 ca theo dõi hoàn thành đến ngày 28.

Phác đồ artemisinin tổng liều 60 mg/kg, liệu trình 5 ngày, điều trị trên 73 bệnh nhân sốt rét *P.falciparum* chưa biến chứng tại Cao su Phú Riềng, thời gian cắt sốt trung bình là $1,3 \pm 0,8$ ngày, thời gian sạch KST trung bình là $2,1 \pm 0,8$ ngày, tỷ lệ thất bại điều trị muộn là 36,9 % và tỷ lệ điều trị kết quả tính đến ngày thứ 28 là 63,1%.

Phác đồ artesunate tổng liều 12 mg/kg, liệu trình 5 ngày, điều trị trên 71 bệnh nhân sốt rét *P.falciparum* chưa biến chứng, thời gian cắt sốt trung bình là $1,2 \pm 0,4$ ngày, thời gian sạch KST trung bình là $1,8 \pm 0,6$ ngày, tỷ lệ thất bại điều trị muộn là 12,5% và tỷ lệ điều trị kết quả tính đến ngày thứ 28 là 87,5%.

Phác đồ phối hợp artemisinin + mefloquine, liệu trình 3 ngày, điều trị trên 131 bệnh nhân sốt rét *P. falciparum* chưa biến chứng (bao gồm có 78 ca *P.falciparum* đã kháng chloroquine hoặc SR2), thời gian cắt sốt trung bình là $1,9 \pm 0,8$ ngày, thời gian sạch KST trung bình là $1,8 \pm 0,7$ ngày, tỷ lệ thất bại điều trị muộn là 1,6% và tỷ lệ điều trị kết quả tính đến ngày 28 là 98,4%.

Phác đồ sulfadoxine/pyrimethamine (SR2), uống liều duy nhất, điều trị trên 108 bệnh nhân sốt rét *P. falciparum* chưa biến chứng, tỷ lệ điều trị thất bại tính đến ngày 7 ở xã Thanh là 2,6%, Chư Sê là 16%, Điện Quan & Yên sơn là 61,8% và Krông Knô là 81,8%.

Thử nghiệm *in vitro* micro test trên 34 phân lập *P. falciparum* tại Phú Riềng với artemisinin có giá trị EC₅₀ là 30 nmol/l (khoảng tin cậy 95% là 20 - 40 nmol/l), giá trị EC₉₀ là 200 nmol/l (khoảng tin cậy 95% là 110 - 360 nmol/l) và giá trị EC₉₉ là 937 nmol/l (khoảng tin cậy 95% là 380 - 2260 nmol/l).

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 1997, Bộ Y tế có chỉ dẫn về việc áp dụng các phác đồ thuốc sốt rét cho các tuyến, chất lượng điều trị sốt rét có cải thiện được tốt hơn [1]. Tuy nhiên, tình trạng ký sinh trùng (KST) *P. falciparum* kháng với các thuốc sốt rét vẫn diễn biến phức tạp, đặc biệt là kháng chloroquine, hỗn hợp pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar hoặc viên SR2) vẫn gia tăng với diện rộng và mức độ cao [3,4,5,6,7,8]. Các thuốc điều trị *P. falciparum* kháng thuốc như mefloquine và quinine cũng đã xuất hiện kháng [9,22]. Một số nước trong khu vực đã có hiện tượng *P. vivax* kháng chloroquine như Myanmar, Indonesia, Ấn Độ [23,24,36]. Đặc biệt đã có thông báo về bệnh nhân sốt rét *P. falciparum* kém đáp ứng *in vivo* đối với artesunate tại Thái Lan [31].

Theo khuyến cáo của tổ chức y tế thế giới (TCYTTG), để bảo vệ tác dụng của các thuốc trong điều trị sốt rét thì cần phải giám sát hiệu lực điều trị chặt chẽ và thường xuyên [15, 16, 17, 18]. Những năm gần đây, các thuốc sốt rét thiết yếu được sử dụng trong Dự án PCSR thì loại thuốc có số lượng được sử dụng nhiều trong phạm vi toàn quốc là artemisinin, artesunate và chloroquine (báo cáo công tác phòng chống sốt rét, VSR TW, 1998). Mặt khác trong công tác điều trị, đòi hỏi phải được cập nhật và bổ xung thường xuyên các cứ liệu về *P. falciparum* kháng thuốc tại các khu vực sốt rét lưu hành (SRLH) khác nhau. Đặc biệt về thực trạng của ký sinh trùng sốt rét (KSTSR) kháng thuốc tại các khu vực sốt rét không ổn định, sốt rét vùng sâu vùng xa, nơi có nhiều khó khăn về điều trị bệnh sốt rét.

Từ thực tiễn của công tác phòng chống sốt rét (PCSR), các nghiên cứu nhằm giám sát hiệu lực điều trị các thuốc sốt rét thiết yếu là rất cần thiết và có giá trị thực tiễn cao. Kết quả giám sát hiệu lực thuốc sốt rét thu được từ các nghiên cứu sẽ là cứ liệu có cơ sở khoa học để đưa ra các khuyến cáo về việc sử dụng thuốc sốt rét cho từng thời gian, cho các khu vực SRLH khác nhau, giúp Dự án quốc gia PCSR xây dựng kế hoạch, chính sách sử dụng và phân phối thuốc sốt rét có hiệu quả.

Trong nghiên cứu về *P. falciparum* kháng thuốc, thử nghiệm *in vitro* là phương pháp rất có giá trị để đánh giá sự nhạy cảm của *P. falciparum* đối với thuốc sốt rét. Đặc biệt là theo dõi về đáp ứng *in vitro* của *P. falciparum* đối với artemisinin hiện nay đang được TCYTTG hết sức quan tâm và yêu cầu cần được giám sát thường xuyên, artemisinin là thuốc hiện nay cần có những nghiên cứu tiếp tục để thăm dò và tìm ra ngưỡng nhạy - kháng của thuốc. Vì vậy, việc giám sát sự nhạy cảm của *P. falciparum* đối với artemisinin sẽ đóng góp về giá trị khoa học trong công tác giám sát ký sinh trùng sốt rét kháng thuốc của giai đoạn này.

Từ những nhu cầu thực tế đã nêu ở trên, chúng tôi tiến hành đề tài với hai mục tiêu như sau:

1. Đánh giá đáp ứng *in vivo* của ký sinh trùng sốt rét với chloroquine và artemisinin tại 5 điểm sốt rét lưu hành.
2. Đánh giá sự nhạy cảm của *P. falciparum* với artemisinin tại điểm thực địa Cao su Phú Riềng.

Trong nghiên cứu này, nội dung nghiên cứu đã thu được không những để trả lời được các mục tiêu của đề tài đã đề ra, mà còn giải quyết tình thế phát sinh cho việc tư vấn công tác điều trị sốt rét tại các địa phương có vấn đề khó khăn về giải quyết mầm bệnh như việc đánh giá thêm về hiệu lực điều trị của hỗn hợp thuốc sulfadoxine/pyrimethamine (SR2) tại một số điểm nghiên cứu và việc sử dụng phác đồ phối hợp artemisinin + mefloquin trong điều trị sốt rét *P. falciparum* kháng thuốc, do vậy kết quả đánh giá hiệu lực điều trị thu được từ các điểm nghiên cứu đã được sử dụng ngay để chỉ đạo công tác điều trị sốt rét tại các địa phương, đặc biệt tại các khu vực có dịch sốt rét hoặc nguy cơ xảy dịch sốt rét như Lao cai, Quảng Trị. Từ việc phối hợp trong nghiên cứu hướng dẫn cán bộ y tế cơ sở trong công tác chẩn đoán, điều trị và quản lý ca bệnh nhằm nâng cao kỹ năng chẩn đoán và điều trị sốt rét cho cán bộ y tế địa phương.

2. TỔNG QUAN

2.1. Tình hình nghiên cứu ở ngoài nước

Hiện nay *Plasmodium falciparum* kháng thuốc, đặc biệt là đa kháng thuốc đã gây trở ngại lớn cho công tác điều trị và phòng chống bệnh sốt rét. Ký sinh trùng sốt rét kháng với các thuốc hiện có, đáng chú ý nhất là chloroquine, mefloquine và pyrimethamine (Rieckmann, 1994; Basco et al., 1995; Ringwald et al., 1996; Mackinnon, 1998).

Nghiên cứu ở Rwandan cho thấy tỷ lệ *P. falciparum* kháng với chloroquine là 79,5% và với hỗn hợp pyrimethamine -sulfadoxine (Fansidar) là 65,8% (Wolday D et al., 1995). Tại Nigeria, có tỷ lệ *P.falciparum* kháng chloroquine là 33 % (Ezedinachi ENU et al., 1999). Tại Ghana, có tỷ lệ *P.falciparum* kháng RII/RIII với chloroquine là 45% và tỷ lệ kháng RII/RIII với Fansidar là 37% (Landgraf B et al., 1994. Nghiên cứu tại Cameroon cho thấy mức độ kháng *in vivo* của *P. falciparum* đối với chloroquine của năm 1991 là 44% cao hơn so với năm 1989 là 17,5% (Mulder B et al, 1994). Nghiên cứu gần đây tại Bangladesh cho thấy tỷ lệ *P.falciparum* kháng RII/RIII với chloroquine là 56% (Rahman MR et al., 2001).

Tại Thái Lan, nghiên cứu ở năm khu vực sốt rét lưu hành, thử nghiệm trên bệnh nhân sốt rét *P. falciparum* chưa biến chứng có tỷ lệ điều trị kết quả là 66,6% đối với chloroquine và 64,7% đối với Fansidar. Mefloquine được sử dụng điều trị chống kháng tại Thailand, tuy nhiên *P. falciparum* đã lại kháng với mefloquine. Mefloquine tổng liều 15mg/kg uống liều duy nhất điều trị sốt rét *P.falciparum* chưa biến chứng cũng chỉ còn nhạy 40,9%, thậm trí với liều 25mg/kg vẫn còn tỷ lệ điều trị thất bại là 27% (Fontanet AL et al.,1993 Karbwang et al., 1994; Looareesuwan S et al., 1999).

Nghiên cứu tại Myanmar cho thấy tỷ lệ *P. falciparum* còn điều trị kết quả là 66,6% với chloroquine, 64,7% với hỗn hợp pyrimethamine - sulfadoxine và 93,4% với mefloquine (Yjov MN et al., 1999).

Tuy nhiên, *P. falciparum* kháng chloroquine có thể thay đổi về mức độ kháng và thường liên quan đến áp lực sử dụng thuốc sốt rét. Ở Thái lan, theo nghiên cứu của Thaithong et al., 1988 cho thấy: *P. falciparum* thay đổi độ nhạy đối với chloroquine sau thời gian ngừng sử dụng khoảng 10 năm. Ở Hải nam (Trung Quốc), theo nghiên cứu của Liu De-quan et al., 1995 cho thấy thử nghiệm *in vivo* giảm tỷ lệ kháng của *P. falciparum* đối với chloroquine từ 84,2% của nghiên cứu năm 1981 xuống còn 40% của nghiên cứu năm 1991.

Từ năm 1979 các dẫn chất của artemisinin được tổng hợp và đưa vào thử nghiệm lâm sàng ở Trung quốc, artemisinin viên đạn (suppositories), artesunate, artemether và dihydroartemisinin đã được sử dụng điều trị sốt rét trên 2352 bệnh nhân (bao gồm 2150 ca sốt rét *P. falciparum* và 202 ca sốt rét *P. vivax*). Artesunate điều trị sốt rét *P. falciparum* có tỷ lệ tái phát là 51,2 - 60% đối với phác đồ 3 ngày, và tỷ lệ tái phát là 4,5 - 5,1 % đối với phác đồ 5 ngày (Li Guo-Qiao et al., 1994).

Từ năm 1988, ở Thái Lan đã thử nghiệm lâm sàng hơn 1000 bệnh nhân sốt rét với artesunate và artemether. Phác đồ artesunate tổng liều 600mg, liệu trình 5 ngày có kết quả chữa khỏi từ 85 - 100% (Looaresuwan S, 1994). Artesunate tổng liều 12 mg/kg liệu trình 5 ngày còn tỷ lệ điều trị thất bại đến ngày thứ 28 là 25% (Price R et al., 1998).

Artemisinin và dẫn chất trong điều trị sốt rét có ưu điểm là tác dụng cắt sốt sớm và sạch KST nhanh, nhưng hạn chế của thuốc sốt rét này là còn tỷ lệ tái phát cho dù sử dụng phác đồ ngắn ngày hoặc kéo dài ngày điều trị nếu chỉ dùng đơn thuần^[10, 12, 14, 28, 29]. Đặc biệt thời gian gần đây, đã có dấu hiệu về sự kém đáp ứng của KSTSR với artesunate được thông báo ở Thái lan (Luxemburger C et al., 1998), thông báo này đòi hỏi các nhà điều trị cần phải quan tâm đến hiệu lực của artemisinin và dẫn chất khi sử dụng trong điều trị bệnh nhân sốt rét có ký sinh trùng.

Các công trình nghiên cứu về phối hợp thuốc để điều trị sốt rét *P. falciparum* kháng thuốc đã thu được kết quả khả quan. Phối hợp thuốc

artesunate-mefloquine điều trị sốt rét chưa biến chứng tại khu vực có *P. falciparum* kháng thuốc cao (biên giới Thai-Myanmar), tỷ lệ điều trị kết quả tính đến ngày 28 là 98% (Price R et al., 1998). Phối hợp thuốc artesunate-mefloquine điều trị sốt rét *P. falciparum* chưa biến chứng có tỷ lệ điều trị kết quả cho tới ngày 63 là 94% (Vugt MV et al., 1998). Phối hợp thuốc atovaquone-proguanil điều trị sốt rét nhiễm *P. falciparum* cho tỷ lệ điều trị kết quả là 100% (Looareesuwan S et al., 1999). Phối hợp thuốc artemether-lumefantrine điều trị sốt rét *P. falciparum* sau 24 giờ điều trị có kết quả 97% trường hợp sạch KST (Farkad Ezzet et al., 1998).

Đánh giá sự đáp ứng *in vitro* của *P. falciparum* đối với chloroquine, mefloquine, quinine và hỗn hợp sulfadoxine/pyrimethamine đã có nghiên cứu thông báo kết quả, đồng thời ngưỡng nhạy - kháng của các loại thuốc trên cũng đã được TCYTTG qui định rõ trong qui trình kỹ thuật *in vitro* micro test ^[19]. Nghiên cứu về sự đáp ứng *in vitro* của *P. falciparum* đối với artemisinin hiện nay đang được TCYTTG hết sức quan tâm, đối với artemisinin và dẫn xuất của chúng vẫn còn phải tiếp tục nghiên cứu và xác định được ngưỡng nhạy - kháng. Bằng kỹ thuật đồng vị phóng xạ semi-micro *in vitro* nghiên cứu trên các phân lập (isolates) *P. falciparum* của châu Phi cho thấy: giá trị IC₅₀ với artemisinin là 15,6 ± 14,6 nmol/l (Doury JC et al, 1992). Nghiên cứu trên các phân lập *P. falciparum* của Philippine cho thấy: giá trị IC₅₀ với artemisinin là 2,8 ± 1,4 nmol/l (Bustos MDG et al, 1994). Nghiên cứu trên chủng K1 và F27 của *P. falciparum* ở Thailand cho thấy: giá trị IC₅₀ với artemisinin là 1,9 và 4,9 ng/ml (Rieckmann KH, 1994).

Hiện tượng sốt rét *P. vivax* kháng chloroquine cũng đã được thông báo ở Bom Bay (Garg M et al, 1995); ở Indonesia (Fryauf DJ et al, 1998) và Ấn Độ (Singh RK, 2000), các thông báo này càng làm cho các thầy thuốc lâm sàng phải quan tâm hơn đến công tác giám sát hiệu lực thuốc sốt rét của các trường hợp sốt rét *P. vivax* ở cơ sở điều trị.