

HIỆU LỰC ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ DIHYDROARTEMISININE - PIPERAQUINE TRÊN 151 BỆNH NHÂN SỐT RÉT DO *P. FALCIPARUM* CHƯA BIẾN CHỨNG, NĂM 2019

PGS.TS. BÙI QUANG PHÚC
TS. HUỖNH HỒNG QUANG và cộng sự
Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Quy Nhơn
Phản biện khoa học: (1) TS. LÊ VĂN NAM
(2) BSCKII. PHẠM XUÂN VINH

TÓM TẮT: Nghiên cứu hiệu lực điều trị của phác đồ Dihydroartemisinin - Piperaquin (Arterakine) trên 151 bệnh nhân sốt rét do *P. falciparum* chưa biến chứng tại Đắk Lắk và Gia Lai, năm 2019.

Kết quả: Arterakine còn hiệu lực rất thấp trong điều trị sốt rét do *P. falciparum*. Tỷ lệ điều trị khỏi tại Đắk Lắk là 31,9% và tại Gia Lai là 66,0%. Thời gian cắt sốt trung bình là 1,6 ngày và thời gian cắt kí sinh trùng trung bình là 2,8 ngày. Tỷ lệ còn kí sinh trùng ở ngày D3 tại Đắk Lắk là 22,6% và tại Gia Lai là 37,3%.

Từ khóa: Hiệu lực điều trị, sốt rét, Arterakine.

ABSTRACT: Study for assessment of efficacy of Dihydroartemisinin plus Piperaquine (Arterakine) therapy in the treatment for uncomplicated falciparum malaria in Dak Lak and Gia Lai, Vietnam 2019.

Results: Efficacy of arterakine for treatment of *P.falciparum* is very low. The rate of ACPR in Dak Lak is 31.9% and Gia Lai is 66%. Fever clearance time is 1.6 day and parasite clearance time is 2.8 day. The proportion of positive parasitemia at D3 in Dak Lak and Gia Lai is 22.6% and 37.3%, respectively.

Keywords: Efficacy, malaria, Arterakine.

Chịu trách nhiệm nội dung: PGS.TS. Bùi Quang Phúc, Email: phucnimpe@yahoo.com

Ngày nhận bài: 01/6/2021; mời phản biện khoa học: 6/2021; chấp nhận đăng: 24/7/2021.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Các thuốc ưu tiên (first line) điều trị khi mắc sốt rét (SR) do *P. falciparum* đã được Bộ Y tế nước ta quy định gồm có: Artesunat (AS), Artesunat + Mefloquin (AS + MEF), CV8 (năm 2003), AS, Dihydroartemisinin - Piperaquine phosphate (DHA - PPQ) (năm 2007) và DHA-PPQ (các năm 2009, 2013, 2016, 2020).

Theo quy định của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), khi một thuốc SR đang sử dụng có tỉ lệ điều trị khỏi (ACPR) < 90% thì thuốc đó không được sử dụng trong cộng đồng. Chính vì vậy, việc giám sát hiệu lực điều trị của các thuốc SR cần được thực hiện thường xuyên, định kì; là căn cứ khoa học để từ đó đưa ra các khuyến cáo về chính sách thuốc trong chương trình quốc gia phòng chống SR. Các thuốc giám sát hiệu lực điều trị là các thuốc điều trị ưu tiên.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu lực của phác đồ DHA - PPQ trong điều trị bệnh nhân (BN) SR do *P. falciparum* chưa biến chứng tại một số vùng SR lưu hành của Việt Nam, năm 2019.

2. ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng, vật liệu nghiên cứu:

- Đối tượng nghiên cứu: 151 BN chẩn đoán xác định SR do *P. falciparum* không biến chứng tại huyện Ea Kar, huyện Krông Năng, tỉnh Đắk Lắk (98 BN) và huyện Krong Pa, huyện Ia Pa, tỉnh Gia Lai (53 BN), năm 2019.

Lựa chọn các BN trên 2 tuổi, nhiễm *P. falciparum* đơn thuần; mật độ kí sinh trùng từ 500-100.000 thể vô tính trên 1 μ l máu; BN có thân nhiệt (đo tại nách) $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ hoặc có tiền sử sốt trong vòng 24 giờ; BN có khả năng tự uống thuốc, đồng ý tham gia đầy đủ lịch trình nghiên cứu hoặc có sự đồng ý của cha mẹ hay người bảo trợ.

Loại trừ các BN đã uống thuốc SR trong vòng 2 tuần trước khi nghiên cứu; BN có các dấu hiệu nguy hiểm của SR nặng và SR ác tính theo định nghĩa của WHO; BN nhiễm phối hợp hoặc nhiễm đơn với chủng Plasmodium khác; BN suy dinh dưỡng nặng hoặc có các bệnh cấp tính, mạn tính khác kèm theo; BN là phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

- Thuốc, liều lượng và cách sử dụng:

+ Thuốc SR: DHA - PPQ (Arterakine) do Công ty PHARBACO sản xuất, số lô: 18002, hạn dùng: 29/11/2022. Liều dùng theo phác đồ của Bộ Y tế [1].

+ Liều lượng theo trọng lượng cơ thể và dùng mỗi ngày 1 lần:

Cân nặng	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3
Dưới 8 kg	1/2 viên	1/2 viên	1/2 viên
Từ 8-16 kg	1 viên	1 viên	1 viên
Từ 17-24 kg	1½ viên	1½ viên	1½ viên
Từ 25-35 kg	2 viên	2 viên	2 viên
Từ 35-59 kg	3 viên	3 viên	3 viên
≥ 60 kg	4 viên	4 viên	4 viên

Tất cả BN uống thuốc dưới sự giám sát của cán bộ có chuyên môn thuộc nhóm nghiên cứu, quan sát BN trong 30 phút sau khi cho uống thuốc. BN bị nôn sẽ cho uống lại, nếu nôn tiếp BN bị loại khỏi nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: thử nghiệm lâm sàng không đối chứng.

- Cơ mẫu nghiên cứu: với tỉ lệ điều trị thất bại của một số phác đồ điều trị SR (đã công bố) khoảng < 10%, chúng tôi chọn tỉ lệ 10% để xác định cỡ mẫu hiệu lực điều trị; đồng thời, chọn độ tin cậy 95%, độ chính xác $d = 10\%$ (theo bảng chọn mẫu quy định cho đánh giá hiệu lực điều trị thuốc SR - WHO, 2007). Như vậy, tại mỗi điểm nghiên cứu, cỡ mẫu tối thiểu từ 35-42 BN. Thực tế, mẫu nghiên cứu tại tỉnh Đắk Lắk là 98 BN và tỉnh Gia Lai là 53 BN.

- Phương pháp nghiên cứu:

+ Nghiên cứu in vivo được tiến hành tại huyện Ea Kar, Krông Năng, tỉnh Đắk Lắk và huyện Krông Pa, Ia Pa, tỉnh Gia Lai.

+ Labo: phân tích các mẫu máu BN xuất hiện lại kí sinh trùng SR từ ngày D7-D42 bằng kĩ thuật PCR tại labo sinh học phân tử, Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương.

- Các kĩ thuật áp dụng:

+ Xét nghiệm lam máu phát hiện kí sinh trùng SR theo kĩ thuật thường quy của Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương [9].

+ Đếm kí sinh trùng SR theo phương pháp của WHO (2 kĩ thuật viên đếm độc lập nhau).

+ Đánh giá hiệu lực của thuốc theo test in vivo 42 ngày của WHO [10].

+ Phân biệt tái phát và tái nhiễm bằng phân tích kiểu gen *P. falciparum* theo kĩ thuật của Snounou G [2].

- Các chỉ số đánh giá:

+ Thời gian cắt sốt (FCT), thời gian cắt kí sinh trùng (PCT).

+ Tỉ lệ kí sinh trùng SR dương tính ngày D3.

+ Tỉ lệ khỏi bệnh (ACPR); tỉ lệ điều trị thất bại bao gồm: thất bại điều trị sớm (ETF), thất bại điều trị muộn (LTF) theo phân loại đáp ứng của WHO năm 2017 [10].

- Đạo đức: đề cương nghiên cứu được phê duyệt bởi Hội đồng đạo đức Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương và Hội đồng đạo đức WHO năm 2019. Mọi thông tin về BN được bảo mật và chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

- Xử lí số liệu: bằng phần mềm Excel của WHO (2017).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

Bảng 1. Đặc điểm BN SR trước điều trị.

Đặc điểm		Đắk Lắk (n = 98)	Gia Lai (n = 53)
BN hoàn thành theo dõi		72	50
Tuổi	($\bar{X} \pm SD$)	32,6 ± 8,4	27,6 ± 7,7
	Dưới 5 tuổi	0	0 (0%)
	Từ 5-15 tuổi	0	2 (3,8%)
	Trên 15 tuổi	98 (100%)	51 (96,2%)
Giới tính	Nam	92 (93,9%)	53 (100%)
	Nữ	6 (6,1%)	0
Cân nặng		57,3 ± 6,7	57,5 ± 9,8
Thân nhiệt trung bình ngày D0 (°C)		38,5 ± 0,6	38,6 ± 1,1
Số BN ngày D0 sốt > 37,5°C		85 (86,7%)	45 (84,9%)
Mật độ kí sinh trùng ngày D0		8.822	13.065
95%CI		525-110.662	516-102.813

BN SR tham gia nghiên cứu chủ yếu trên 15 tuổi (Đắk Lắk: 100%; Gia Lai: 96,2%) và giới tính nam (Đắk Lắk: 93,9%; Gia Lai: 100%).

Bảng 2. Thời gian cắt sốt và cắt kí sinh trùng của phác đồ DHA - PPQ với *P. falciparum*.

Địa điểm	Số BN	FCT (ngày) (Min-Max)	PCT (ngày) (Min-Max)
Đắk Lắk ⁽¹⁾	98	1,6 ± 0,6 (1-3)	2,6 ± 0,5 (1-4)
Gia Lai ⁽²⁾	53	1,5 ± 0,5 (1-2)	2,9 ± 0,4 (1-4)
Cộng	151	1,6 ± 0,5	2,8 ± 0,6
p_{1-2}		> 0,05	> 0,05

Thời gian cắt sốt, cắt kí sinh trùng của phác đồ DHA - PPQ trên BN tại các điểm nghiên cứu không có sự khác biệt.

Bảng 3. Hiệu lực điều trị của phác đồ DHA - PPQ với *P. falciparum*.

Địa điểm		Đắk Lắk	Gia Lai
Số BN hoàn thành theo dõi (đến D42)		72	50
D3 (+) kí sinh trùng		21 (22,6%)	19 (37,3%)
Phân loại đáp ứng điều trị sau PCR	ACPR	23	33
	ETF	0	0
	LPF/LCF	49	17
ACPR sau PCR		31,9%	66,0%

Thuốc phối hợp DHA - PPQ còn hiệu lực rất thấp với *P.falciparum* tại các điểm nghiên cứu. Tỷ lệ điều trị khỏi trên các nhóm BN chỉ còn từ 31,9-66%, tỷ lệ còn kí sinh trùng trong máu BN ở ngày D3 cao (22,6-37,3%).

4. BÀN LUẬN.

4.1. Đặc điểm của BN tham gia nghiên cứu:

- Về giới tính: trong số BN SR do *P. falciparum* tại Đắk Lắk, thấy nam giới (93,9%) nhiều hơn nữ giới (6,1%); 100% BN trên 15 tuổi và tuổi trung bình của BN là $32,6 \pm 8,4$ tuổi. Trong số BN SR do *P. falciparum* tại Gia Lai, thấy 100% là nam giới; 96,2% BN trên 15 tuổi, tuổi trung bình của BN là $27,6 \pm 7,7$ tuổi.

- Về đặc điểm lâm sàng: tại Đắk Lắk, BN có thân nhiệt trung bình thời điểm trước điều trị là $38,5 \pm 0,6^\circ\text{C}$, cân nặng trung bình trong giới hạn bình thường ($57,3 \pm 6,7$ kg). Đa số các ca đến khám đều đang có sốt $\geq 37,5^\circ\text{C}$ hoặc có tiền sử sốt trong vòng 24 giờ tính đến thời điểm vào nghiên cứu (86,7%). Tại Gia Lai, BN có thân nhiệt trung bình thời điểm trước điều trị là $38,6 \pm 1,1^\circ\text{C}$, cân nặng trung bình trong giới hạn bình thường ($57,5 \pm 9,8$ kg). Phần lớn các ca đến khám đều đang có sốt $\geq 37,5^\circ\text{C}$ hoặc có tiền sử sốt trong vòng 24 giờ (84,9%).

4.2. Đặc điểm về kí sinh trùng SR trên BN:

Ở điểm nghiên cứu Đắk Lắk, mật độ trung bình kí sinh trùng SR *P. falciparum* trên BN tại thời điểm tham gia nghiên cứu (D0) là $8.822/\mu\text{l}$, nằm trong giới hạn phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn. Ở điểm nghiên cứu Gia Lai, mật độ trung bình kí sinh trùng SR *P. falciparum* trên BN tại thời điểm tham gia nghiên cứu (D0) là $13.065/\mu\text{l}$, cũng trong giới hạn phù hợp với tiêu chuẩn chọn.

Bảng 2 cho thấy, thời gian cắt KST của phác đồ Arterakine (DHA - PPQ) trung bình là 1,6 ngày; thời gian cắt kí sinh trùng trung bình 2,8 ngày. Kết quả

này cũng tương tự như một số nghiên cứu trước đây ở Việt Nam.

4.3. Hiệu lực phác đồ thuốc phối hợp DHA-PPQ:

Số liệu phân tích dựa theo phân loại của WHO cho thấy, hiệu lực chữa khỏi hay đáp ứng lâm sàng và kí sinh trùng đầy đủ (ACPR) ở điểm Đắk Lắk sau khi hiệu chỉnh PCR rất thấp (23 ca, chiếm 31,9%), thất bại điều trị chung rất cao (49 ca, chiếm 68,1%). Trong đó, thất bại điều trị sớm không có, nhưng thất bại lâm sàng muộn là 26 ca (36,2%) và thất bại kí sinh trùng muộn là 23 ca (36,2%). Số ca mất theo dõi và rút khỏi nghiên cứu là 14 ca (14,6%) vì nhiều lí do khác nhau. Hiệu lực chữa khỏi hay đáp ứng lâm sàng và kí sinh trùng đầy đủ (ACPR) ở điểm Gia Lai sau hiệu chỉnh PCR rất thấp (33 ca, chiếm 66,0%), thất bại điều trị chung rất cao (17 ca, chiếm 34,0%). Trong đó, thất bại điều trị sớm không có, nhưng thất bại lâm sàng muộn là 7 ca (14,0%) và thất bại kí sinh trùng muộn là 10 ca (20,0%). Số ca mất theo dõi và rút khỏi nghiên cứu là 3 ca (5,7%) vì nhiều lí do khác nhau.

Nghiên cứu này chỉ ra, kí sinh trùng thể vô tính tồn tại đến ngày D3 khá cao ở cả Đắk Lắk (21 ca, chiếm 22,6%) và Gia Lai (19 ca, chiếm 37,3%). Việc tồn tại kí sinh trùng thể vô tính vào ngày D3 trở đi còn lệ thuộc vào nhiều yếu tố, như mật độ kí sinh trùng SR ngày D0 (Tạ Thị Tĩnh và cộng sự năm 2011; Trần Tịnh Hiền và cộng sự năm 2015), liều thuốc sử dụng, thời gian dùng, khoảng cách dùng liều có chia 2 hay không chia 2, các tạng khác trong cơ thể tham gia vào quá trình chuyển hóa thuốc chưa được khảo sát đầy đủ, sự phơi nhiễm của thuốc DHA-PPQ với quần thể kí sinh trùng SR ban đầu, đặc biệt quần thể kí sinh trùng mà nhóm BN nhiễm phải ở đâu cũng có thể tác động làm tỷ lệ kí sinh trùng SR ngày D3 thay đổi. Kết quả này tương tự so với hiệu lực thuốc DHA-PPQ trước đây ở một xã thuộc huyện Phú Thiện và Krông Pa (tỷ lệ D3 từ 11,7-44,23%). Tỷ lệ ngày D3 thay đổi tại tỉnh Gia Lai này cũng phù hợp với một số nghiên cứu đa trung tâm ở Việt Nam trong thời gian 5 năm gần đây. Tại Bình Phước, nghiên cứu đánh giá hiệu lực và tính an toàn của thuốc DHA-PPQ tại nhiều điểm theo dõi liên tục về diễn tiến về hiệu lực sau thời gian sử dụng rộng rãi đã cho thấy, thuốc có xu hướng giảm hiệu lực và dần dần xác định kháng thuốc thật sự, biểu hiện qua tỷ lệ thất bại đơn phần DHA hay cả thành phần thuốc đi kèm PPQ tại một số điểm thuộc huyện Bù Gia Mập, Bù Đăng (tỉnh Bình Phước năm 2007). Cụ thể, số ca theo dõi nghiên cứu là 25 ca, hiệu lực đáp ứng lâm sàng và kí sinh trùng đầy đủ

(ACPR) là 100% và tỉ lệ kí sinh trùng SR ngày D3 là 4% (n = 25; 100% và D3 = 4%); sau 2 năm (năm 2009), thấy hiệu lực thuốc bắt đầu thay đổi (n = 46; 97,8% và D3 = 15,3%); tiếp đó, năm 2010 (n = 55; 100% và D3 = 22%), năm 2012 (n = 53; 100% và D3 = 30,6%), năm 2013 (n = 50; 100% và D3 = 36%) và đến năm 2015 thì hiệu lực giảm rõ ràng với tỉ lệ đáp ứng lâm sàng và kí sinh trùng đầy đủ chỉ là 68,2%, kèm theo 90% số ca có đột biến gen K13 propeller xác định C580Y và có cả đột biến Plasmepsin 2/3 có liên quan đến kháng thuốc đi kèm Piperacilin phosphate (n = 44; 68,2% và D3 (+) 50%). Tuy nhiên, đến năm 2016, sau khi phác đồ điều trị bằng DHA - PPQ mới ra có điều chỉnh liều dùng cao hơn so với phác đồ năm 2013 thì nghiên cứu cũng cho thấy kết cục không khả quan khi hiệu lực chỉ còn 37%, nhưng tỉ lệ kí sinh trùng thể vô tính ngày D3 giảm từ 36% còn 19,4% (n = 48; 37,0% và D3 = 19,4%). Nghiên cứu ở xã Ma Nới, huyện Ninh Sơn, tỉnh Ninh Thuận thấy: năm 2015, tỉ lệ kí sinh trùng thể vô tính ngày D3 là 10,9%, đến năm 2017 chỉ còn D3 (+) là 3%. Nghiên cứu ở huyện Tuy Đức, tỉnh Đắk Nông năm 2014 có 60 ca, đáp ứng lâm sàng và kí sinh trùng SR đầy đủ là 100%, tỉ lệ kí sinh trùng SR ngày D3 là 26,7%; đến năm 2016, với 13 ca nghiên cứu, đáp ứng ACPR là 84,6% và tỉ lệ D3 dương tính cũng chỉ còn 23,1% [3], [4], [5], [7].

Một nghiên cứu năm 2014 cho thấy tỉ lệ đáp ứng lâm sàng và kí sinh trùng đầy đủ (ACPR) là 100% và tỉ lệ tồn tại kí sinh trùng SR thể vô tính ngày D3 hay sau 72 giờ là 11,5%. Hiệu lực phác đồ DHA - PPQ trong nghiên cứu này cho thấy, phác đồ điều trị mới DHA - PPQ theo hướng dẫn mới của Bộ Y tế 2016 [1] (với tổng liều thuốc 9 viên hoặc 12 viên, tùy theo cân nặng của BN), có thể hiệu lực cao hơn so với nhóm BN thử nghiệm in vivo với thuốc DHA - PPQ liều trình tổng liều 8 viên (hướng dẫn phác đồ chẩn đoán và điều trị của Bộ Y tế, năm 2013). Số liệu này tương tự như nghiên cứu in vivo đánh giá hiệu lực thuốc Artesunate hay DHA - PPQ tại huyện Thuận Bắc, huyện Ninh Sơn, tỉnh Ninh Thuận, từ các năm 2008, 2009, 2010, 2011 (tỉ lệ đáp ứng lâm sàng và kí sinh trùng SR đầy đủ là 100%, chưa có ca nào D3 dương tính), song đến năm 2013 cho tỉ lệ chữa khỏi dưới 100% và D3 (+) là 8%; đến năm 2015 cho tỉ lệ chữa khỏi cũng là 100% nhưng tỉ lệ làm sạch kí sinh trùng có tăng lên thông qua tỉ lệ D3 (n = 40; ACPR = 100% và D3 là 11%) [4], [7]. Tuy nhiên, ở điểm Ninh Thuận cũng cho thấy, có tỉ lệ đột biến gen đa hình K13 propeller với tỉ lệ dao động 20% trên nhóm BN người Răglay, đặc biệt có đột biến C580Y khá phổ biến ở khu vực tiểu vùng sông Mê Kông (nghiên cứu của Nguyễn

Thanh Thùy Nhiên và cộng sự năm 2016 và năm 2017). Tất cả dẫn liệu trên cho thấy rằng, với các số liệu dựa trên bằng chứng, đặc biệt là đột biến gen K13 và thay đổi tỉ lệ dao động K13 đóng vai trò như chỉ điểm cảnh báo kháng thuốc phù hợp với định nghĩa của WHO (2017).

Những nghiên cứu của Tạ Thị Tĩnh (2011), Bùi Quang Phúc (2014), Trần Tịnh Hiền (2014) tại Bu Đẳng (Bình Phước), nghiên cứu của Huỳnh Hồng Quang và cộng sự (2014) tại Tuy Đức (Đắk Nông), Phú Thiện (Gia Lai), Nam Trà My (Quảng Nam) với hiệu lực đáp ứng lâm sàng và kí sinh trùng đầy đủ từ 91,2-100%, song tỉ lệ tồn tại kí sinh trùng thể vô tính ngày D3 dao động từ 14,7-44%. Đặc biệt, trong thời gian từ năm 2012-2016, tại huyện Phú Thiện, huyện Krông Pa, số liệu đa trung tâm cho tỉ lệ đáp ứng lâm sàng giảm và tỉ lệ D3 tăng lần lượt 23%, 26,4%, 44,2% và 29,4% (Bùi Quang Phúc và cộng sự năm 2013; Huỳnh Hồng Quang và cộng sự năm 2015; Tạ Thị Tĩnh và cộng sự năm 2016) [5], [6].

Một số nghiên cứu trong các tỉnh khác ven biển miền Trung, như tại huyện Nam Trà My, tỉnh Quảng Nam, theo dõi liên tục 89 ca nhiễm đơn thuần *P. falciparum* chưa biến chứng cũng cho thấy đáp ứng lâm sàng và kí sinh trùng đầy đủ là 97,7% và tỉ lệ D3 dương tính là 29,2% (Nguyễn Văn Hồng và cộng sự, 2014; Nguyễn Vĩnh Thanh và cộng sự, 2015) hay nghiên cứu tại huyện Khánh Vĩnh, tỉnh Khánh Hòa năm 2011 trên 30 ca, cho thấy đáp ứng lâm sàng và kí sinh trùng đầy đủ là 100% và không có D3; đến năm 2014, nghiên cứu trên 46 ca cho tỉ lệ đáp ứng lâm sàng và kí sinh trùng đầy đủ là 100% nhưng có tỉ lệ D3 là 17,4% và đến năm 2016, nghiên cứu trên 29 ca, cho tỉ lệ đáp ứng lâm sàng và kí sinh trùng là 96,5%, tỉ lệ D3 dương tính là 6,8% (Bùi Quang Phúc và cộng sự, 2016).

So với dữ liệu công bố từ nghiên cứu trong khu vực tiểu vùng sông Mê Kông gần đây, một số nghiên cứu đa trung tâm do WHO-Sigma-Tau tổng hợp qua 14 thử nghiệm lâm sàng về thuốc phối hợp DHA - PPQ (WHO, 2011): tổng số 2.636 BN điều trị bằng thuốc DHA - PPQ cho thấy tỉ lệ chữa khỏi sau 28 ngày theo dõi là 98% tại Trung Quốc, Campuchia, Myanmar, Lào, Thái Lan. Bổ sung vào đó là số liệu từ nghiên cứu so sánh hiệu lực của DHA - PPQ của AS/MQ và nó tốt hơn liệu pháp Artesunate + Amodiaquin. Từ năm 2007-2010, một loạt nghiên cứu (Grande T và cộng sự, 2007; Karunajeewa H.A và cộng sự, 2008; Arinaitwe E và cộng sự, 2009; Adam I và cộng sự, 2010) cho kết quả tương tự. Tỉ lệ chữa khỏi sau hiệu chỉnh PCR của thuốc phối hợp DHA - PPQ cao hơn so với các phối hợp

có thành phần Artemisinin và dẫn suất khác (AS/MQ, A/L và AS/AQ), chỉ ra một tỉ lệ nhiễm mới thấp hơn so với các phối hợp thuốc khác qua liệu trình theo dõi 42 ngày hoặc 63 ngày. Thử nghiệm đầu tiên tiến hành bởi Sigma Tau (2010) trên trẻ em và BN châu Á; nghiên cứu thứ hai trên các trẻ em châu Phi (từ 6 tháng tuổi đến 5 tuổi). Thử nghiệm pha 3 tại châu Á (Valecha N và cộng sự, 2010) là một thử nghiệm ngẫu nhiên, đối chứng đánh giá hiệu lực và tính an toàn của DHA - PPQ so sánh với ASMQ trên trẻ em và người lớn (tổng số 769 ca điều trị bằng DHA - PPQ và 381 ca dùng ASMQ); kết quả chỉ ra tỉ lệ chữa khỏi vào ngày 63 có hiệu chỉnh PCR là 97,0% đối với DHA - PPQ, 95,3% đối với AS - MQ, 98,7% đối với DHA - PPQ và 97% đối với AS + MQ. Các kết quả cao ngang nhau về hiệu lực điều trị của hai phác đồ. Nghiên cứu thử nghiệm pha 3 tại châu Phi (Bassat Q và cộng sự, 2009) với đánh giá hiệu lực và tính an toàn của DHA - PPQ so với Artemether - Lumefantrin. Quần thể chọn ngẫu nhiên gồm 1.039 trẻ em điều trị bằng DHA - PPQ và 514 trẻ em khác bằng phác đồ Artemether - Lumefantrin. Kết quả cho thấy, tỉ lệ chữa khỏi có hiệu chỉnh PCR vào D28 là 92,7% với phác đồ DHA - PPQ, ACPR là 94,8% với phác đồ Artemether - Lumefantrin và 95,7% đối với cả phác đồ DHA - PPQ và Artemether - Lumefantrin, kết quả cho thấy cả ACTs đều cho hiệu lực tương tự [8].

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu đánh giá hiệu lực điều trị của phác đồ DHA - PPQ trên 151 BN chẩn đoán xác định SR do *P. falciparum* không biến chứng, kết quả:

- Tại điểm nghiên cứu Đắk Lắk: tỉ lệ đáp ứng lâm sàng và kí sinh trùng đầy đủ của DHA - PPQ đối với SR do *P. falciparum* chưa biến chứng là 31,9%. Tỉ lệ thất bại chung là 68,1%, trong đó thất bại lâm sàng muộn là 36,2% và thất bại kí sinh trùng muộn là 31,9%. Tỉ lệ kí sinh trùng thể vô tính tồn tại ngày D3 lên đến 22,6%.

- Tại điểm Gia Lai: tỉ lệ đáp ứng lâm sàng và kí sinh trùng đầy đủ của DHA - PPQ đối với SR do *P. falciparum* chưa biến chứng là 66,0%. Tỉ lệ thất bại điều trị chung rất cao (34,0%), trong đó thất bại lâm sàng muộn là 14,0% và thất bại kí sinh trùng muộn là 20,0%. Tỉ lệ kí sinh trùng thể vô tính tồn tại ngày D3 rất cao (37,3%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Bộ Y tế (2016), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh sốt rét*, Quyết định số 4845/QĐ-BYT, ngày 09/8/2016.
2. Bùi Quang Phúc, Lê Đức Đào, Nguyễn Văn Tuấn và cs (2003), "Xác định kí sinh trùng sốt rét trong máu người và phân biệt tái phát tái

nhiễm bằng kĩ thuật phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase lồng tại Gia Lai", *Tạp chí Phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh kí sinh trùng*, Số 1, tr. 70-76.

3. Bùi Quang Phúc, Tạ Thị Tĩnh, Huỳnh Hồng Quang, Nguyễn Mạnh Hùng (2012), "Hiệu lực điều trị của phác đồ artesunate đơn thuần và dihydroartemisinin-piperaquine phosphate đối với sốt rét *Plasmodium falciparum* chưa biến chứng năm 2012", *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, tập 16, phụ bản số 3, 2012, chuyên đề y tế công cộng, tr. 31-35.

4. Huỳnh Hồng Quang, Nguyễn Văn Chương (2013), "Giảm tính nhạy thuốc phối hợp dihydroartemisinin-piperaquine do *Plasmodium falciparum*: Cập nhật hiện tượng kháng thuốc artemisinin đầu tiên tại một vùng sốt rét lưu hành không có giao lưu biên giới Campuchia", *Tạp chí Y học thực hành*, Hội nghị khoa học sáng tạo thầy thuốc trẻ lần thứ II, ISSN 1859-1663, số 84-2013, tr. 233-238.

5. Tạ Thị Tĩnh, Nguyễn Văn Hường, Bùi Quang Phúc, Ngô Việt Thành, Huỳnh Hồng Quang, Dương Công Thịnh, Nguyễn Mạnh Hùng (2011), "Hiệu lực điều trị một số thuốc sốt rét đối với *Plasmodium falciparum* giai đoạn 2005-2010", *Công trình nghiên cứu khoa học*, Báo cáo Hội nghị kí sinh trùng toàn quốc lần thứ 38, tập 1 - Bệnh sốt rét, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2011, tr. 95-103.

6. Bui Quang Phuc, Huynh Hong Quang, Tran Thanh Duong et al (2013), "Efficacy and safety of oral artesunate and dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Binh Thuan, Ninh Thuan, Daklak and Gia Lai provinces, Vietnam 2011-2012", *Journal for malaria and parasitic disease control*, vol. 5-2013, ISSN 0868-3735, pp. 84-89.

7. Huynh Hong Quang, Trieu Nguyen Trung, Ta Thi Tinh, Nguyen Van Chuong et al (2013), "Conventional and novel antimalarial drug efficacy: A review over the last decade (2001-2011) in Central highland, Vietnam", *Journal for malaria and parasitic disease control*, vol. 5-2013, ISSN 0868-3735, pp. 48-58.

8. Sigma-tau SpA (2010), "Application for inclusion of dihydroartemisinin plus piperaquine (DHA+PPQ) fixed dose combination tablets", *Application for Inclusion in the 17th WHO Model list of essential medicines*, 15 november 2010.

9. WHO (1994), *Hình thể kí sinh trùng và các kĩ thuật xét nghiệm để chẩn đoán bệnh sốt rét*, Viện sốt rét, kí sinh trùng và côn trùng dịch và phát hành.

10. WHO (2017), *Guidelines for the treatment of malaria*, 3rd edition. □