

ĐÁNH GIÁ HIỆU LỰC VÀ AN TOÀN THUỐC PYRONARIDINE - ARTESUNATE (Pyramax®) TRONG ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT DO *Plasmodium falciparum* CHƯA BIẾN CHỨNG TẠI TỈNH ĐẮK NÔNG (2017 - 2019)

Huỳnh Hồng Quang¹, Nguyễn Ngọc Dũng³,
Đặng Đức Trí⁴, Bùi Quang Phúc².

Giới thiệu: liệu pháp thuốc phối hợp có artemisinin (ACTs) đóng vai trò như liệu pháp đầu tay trong điều trị sốt rét do *P. falciparum* chưa biến chứng. Tuy nhiên, do kháng artemisinin dẫn đến cần có sáng kiến phát triển thêm các thuốc đi kèm tốt hơn để bảo vệ hiệu lực artemisinin trong viên ACTs và artesunate - pyronaridine là một thuốc ứng viên. Nghiên cứu này tiến hành nhằm đánh giá hiệu lực và tính an toàn của pyronaridine - artesunate trong điều trị sốt rét do *P. falciparum*. **Phương pháp:** với thiết kế thử nghiệm lâm sàng không ngẫu nhiên không đối chứng với thuốc pyronaridine - artesunate để điều trị sốt rét do *P. falciparum* chưa biến chứng, dữ liệu được thu thập và phân tích theo đề cương chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới (WHO, 2017). **Kết quả:** tổng số 55 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào và theo dõi 42 ngày. Kết quả cho thấy đáp ứng lâm sàng và ký sinh trùng đầy đủ sau hiệu chỉnh PCR là 97,6%, thất bại ký sinh trùng muộn là 2,4%, thời gian làm sạch 50% dung khối ký sinh trùng 6,73 giờ, các chỉ số PC50, PC75, PC90 và PC99 lần lượt là 5,21; 19,75; 23,40 và 29,78 giờ. Thuốc phối hợp artesunate - pyronaridine dung nạp tốt đường uống, tác dụng ngoại ý thấp, một số ca có tăng men gan alanine aminotransferase (ALT) và aspartate aminotransferase (AST) nhẹ mà không cần dừng thuốc. **Kết luận:** artesunate - pyronaridine có tỷ lệ chữa khỏi cao, tác dụng ngoại ý thấp có thể là ứng viên ACTs mới cho điều trị sốt rét do *P. falciparum*.

Từ khóa: Artesunate - pyronaridine, hiệu lực, thời gian làm sạch ký sinh trùng, *P. falciparum*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt rét tiếp tục là vấn đề y tế công cộng quan trọng, dù 10 năm qua có xu hướng giảm thấp, song đang phải đối mặt với nhiều thách thức (WHO, 2017), đặc biệt là muỗi anophen kháng hóa chất và ký sinh trùng *Plasmodium spp.* kháng đa thuốc, *Plasmodium falciparum* kháng artemisinin được xác định lần đầu tiên tại phía tây tỉnh Pailin, Campuchia (2009) và sau đó lan rộng các nước

Tiểu vùng Mê Kông (Campuchia, Myanmar, Thái Lan, Việt Nam và Lào).

Thuốc phối hợp dihydroartemisinin - piperaquine (DHA - PPQ) được xem là lựa chọn ưu tiên trong điều trị sốt rét chưa biến chứng *P. falciparum* hiện nay, song đã phát hiện kháng năm 2004 tại Bình Phước, từ đó đến nay đã xác định kháng tại Đăk Nông, Gia Lai, Khánh Hòa, Quảng Nam và có xu hướng giảm nhạy tại Ninh Thuận, Đăk Lăk, Kon Tum (Huỳnh Hồng Quang, 2018), điều này khiến cho hiệu quả điều trị tại các tuyến bị đe dọa, nên việc tìm ứng viên thuốc mới thay thế là rất quan trọng, một trong những thuốc tiềm năng đó là artesunate - piperaquine (Pyramax®). Do đó, trước khi đưa vào sử dụng rộng rãi, việc thử nghiệm đánh giá hiệu lực và tính an toàn thuốc là rất cần thiết. Với ý nghĩa đó, nghiên cứu hiệu lực và tính an

⁽¹⁾Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Quy Nhơn, ⁽²⁾Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương, ⁽³⁾Trung tâm Y tế huyện Xuân Lộc, Đồng Nai, ⁽⁴⁾Trung tâm Y tế huyện Thống Nhất, Đồng Nai.

Ngày nhận bài: 09/4/2020.

Ngày phản biện xong: 20/5/2020.

Ngày duyệt đăng: 26/8/2020.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Huỳnh Hồng Quang, Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Quy Nhơn.

Điện thoại: 0905103496. E-mail: huynghongquangimpe@yahoo.com

toàn của thuốc artesunate - pyronaridine trong điều trị bệnh nhân sốt rét do *Plasmodium falciparum* chưa biến chứng tại tỉnh Đắk Nông, 2017 - 2019 được tiến hành nhằm đánh giá hiệu lực và tính an toàn phác đồ pyronaridin - artesunat và diễn tiến làm sạch ký sinh trùng trong điều trị sốt rét *P. falciparum* chưa biến chứng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: gồm có bệnh nhân sốt rét do *P. falciparum* chưa biến chứng và thuốc artesunate-pyronaridine (viết tắt AP, biệt dược Pyramax®).

Tiêu chuẩn

Tiêu chuẩn tuyển chọn

Người lớn hoặc trẻ em từ trên 7 tuổi và có cân nặng ≥ 20 kg;

Có triệu chứng sốt trong vòng 24 giờ trở lại đây hoặc đang có sốt ($> 37,5^{\circ}\text{C}$);

Đơn nhiễm *P. falciparum* với mật độ KST từ ≥ 1.000 - < 100.000 KST/ μl máu;

Có khả năng uống thuốc được;

Đồng ý ký giấy chấp thuận tham gia nghiên cứu bằng văn bản, với trẻ em từ 12 - 17 tuổi cần có sự đồng ý của cha mẹ, hay người giám hộ.

Tiêu chuẩn loại trừ

Trẻ em dưới 7 tuổi và dưới 20 kg cân nặng;

Mật độ KST < 1.000 hoặc > 100.000 KST thể vô tính/ μl máu;

Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú (xét nghiệm nước tiểu phát hiện β - HCG được thực hiện trên tất cả đối tượng tham gia là nữ từ 18 - 45 tuổi);

Có dấu hiệu, triệu chứng sốt rét ác tính (rối loạn ý thức, hôn mê, thiếu máu nặng), rối loạn chảy máu, đái ra máu, chảy máu từ vết tiêm tĩnh mạch, suy hô hấp nặng, vàng da nặng, tiền sử dị ứng với artemisinin, pyronaridin;

Tiền sử cắt lách hay tổn thương lách;

Có tiền sử hoặc bằng chứng các bệnh cấp tính, mạn tính đang điều trị.

Thuốc nghiên cứu

Pyronaridine - artesunate (Pyramax®) do Công ty dược phẩm Shin Poong, Yoksam - Ro Kangnam - Gu, Seoul, Hàn Quốc cung cấp thông qua Tổ chức Y tế thế giới. Mỗi viên thuốc chứa 60mg artesunate và 180mg py-

ronaridin tetraphosphate. Số lô PYRAT U001, hạn sử dụng 16/10/2019, SĐK: VN2-210-13. Cục Quản lý Dược cấp phép lưu hành theo số 1721/QLD-ĐK và kiểm định chất lượng thuốc (CoA) ngày 31/01/2018.

Thời gian và Địa điểm

Địa điểm: nghiên cứu được thực hiện tại các vùng được xác định có *P. falciparum* kháng thuốc của huyện Tuy Đức, Cư Jut, Đắk Glong, Đắk R'Lấp và Đắk Mil. Đây là các vùng đã xác định kháng thuốc (WHO, 2017).

Thời gian: từ tháng 09/2017 đến tháng 7/2019.

Thiết kế nghiên cứu: thử nghiệm *in vivo* ngẫu nhiên, không đối chứng.

Cỡ mẫu: cỡ mẫu được tính theo công thức tính cỡ mẫu chuẩn về đánh giá hiệu lực của thuốc sốt rét của TCYTGG (WHO, 2010). Giả định tỷ lệ thất bại điều trị là 10%, độ tin cậy 95%, độ chính xác 10%, cỡ mẫu tối thiểu cần cho nghiên cứu là 35 ca.

Bảng 1. Cỡ mẫu tối thiểu dựa trên tỷ lệ thất bại lâm sàng

Tỷ lệ ước tính trong quần thể (p), độ tin cậy 95%										
d	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50
0,05	73	138	196	246	288	323	350	369	380	384
0,10	18	35	49	61	72	81	87	92	95	96

Do quá trình nghiên cứu có theo dõi dài ngày, nên cỡ mẫu phải điều chỉnh để theo dự phòng số rút khỏi nghiên cứu hoặc mất mẫu vì dự kiến theo dõi dài tối thiểu 42 ngày, nên cộng thêm 20% \rightarrow cuối cùng cỡ mẫu là n # 50 ca. Trong nghiên cứu này thực hiện được 55 ca.

Liều thuốc áp dụng trong nghiên cứu: liều thuốc pyronaridine - artesunate theo cân nặng bệnh nhân ở bảng dưới đây:

Bảng 2. Liều điều trị pyronaridine - artesunate (Pyramax®) theo kg cân nặng

Cân nặng (kg)	Liều uống (mg)		Số viên đường uống
	Pyronaridine	Artesunate	
≥ 20 - < 24 kg	180	60	1
≥ 24 - < 45 kg	360	120	2
≥ 45 - < 65 kg	540	180	3
≥ 65 kg	720	240	4

Thuốc artesunate - pyronaridine phosphate (Pyramax®) sẽ được uống sau ăn mỗi ngày một lần trong 3 ngày liên tiếp theo khuyến cáo Bộ Y tế, 2016.

Phân tích số liệu

- Số liệu nhập và phân tích trên phần mềm của Chương trình Sốt rét toàn cầu (WHO 2017);

- Phân loại kết quả điều trị thuốc artesunate - pyronaridine (WHO, 2017):

Thời gian sạch KSTSR được tính từ khi bệnh nhân uống liều thuốc đầu tiên đến khi sạch KST (âm tính 2 lần xét nghiệm liên tiếp trên lam);

Thời gian cắt sốt được tính từ khi bệnh nhân uống liều thuốc đầu tiên đến khi nhiệt độ cơ thể < 37,5°C và duy trì ít nhất 48 giờ tiếp theo;

Tỷ lệ còn tồn tại KSTSR ngày D₃ trở đi sau khi điều trị 3 ngày;

Hiệu lực điều trị được phân loại theo TCYTTG: thất bại điều trị sớm (ETF), thất bại điều trị muộn (LPF và LCF) và đáp ứng lâm sàng và KST đầy đủ (ACPR);

Phân tích Kaplan Meier trong 42 ngày đối với các ca xuất hiện lại KSTSR;

- Biến cố bất lợi và biến cố bất lợi nghiêm trọng liên quan khi uống thuốc.

Khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu y sinh học

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Y đức và Ban Đánh giá đạo đức TCYTTG và Bộ Y tế;

Bảo vệ danh tính của bệnh nhân: mỗi người bệnh có bệnh án thông tin đầy đủ và bảo mật;

Đảm bảo an toàn cho bệnh nhân ở liều khuyến cáo của TCYTTG (2017) và Bộ Y tế (2016).

KẾT QUẢ

Qua sàng lọc, xét nghiệm, chẩn đoán và thu nhận bệnh nhân sốt rét do *P. falciparum* đơn thuần đủ tiêu chuẩn nghiên cứu thử nghiệm *in vivo* và theo dõi liệu trình ở thời điểm ngày 28/ và ngày 42 ngày (28/42 endpoints) cho kết quả như sau:

Đánh giá đáp ứng giữa ký sinh trùng *P. falciparum* với thuốc pyronaridin - artesunat

Bảng 3. Một số đặc điểm chung về dân số học của nhóm bệnh nhân

TT	Đặc điểm nhóm nghiên cứu (n = 55)	Thời điểm bắt đầu nghiên cứu D ₀	
		Bệnh nhân <i>P. falciparum</i>	
1	Giới tính	SL	(%)
	Nam	51	92,7
	Nữ	4	7,3
2	Nhóm tuổi	Mean + SD	Min - Max
	Trung bình	32,2 ± 10,7	(13 - 60)
	≥ 5 - < 15	2	3,6
	≥ 15	53	96,4

Nhận xét: trong số bệnh nhân sốt rét (BNSR) do *P. falciparum*, nam chiếm ưu thế với 51 ca (92,7%), phần lớn trong độ tuổi lao động 53 ca (96,4%).

Bảng 4. Một số đặc điểm lâm sàng và tiền sử sốt bệnh nhân nghiên cứu

TT	Đặc điểm nhóm nghiên cứu	Thời điểm bắt đầu nghiên cứu D ₀
		Bệnh nhân <i>P. falciparum</i> (n = 55)
1	Thân nhiệt và cân nặng	Mean + SD (Min - Max)
	Thân nhiệt trung bình (°C)	38,8 ± 0,8 (36,8 - 40,7)
	Cân nặng trung bình (kg)	57,8 ± 8,1 (27 - 75)
	Số ngày sốt trước điều trị (ngày)	2,4 ± 1,1 (1 - 4)
2	Số ca có sốt và tiền sử có sốt	
	Nhiệt độ ở tai lúc D ₀ ≥ 37,5°C Tiền sử có sốt (trong 48 giờ)	38,8 ± 0,8 (36,8 - 40,7) 55 (100)
3	Tình trạng lách	
	Bệnh nhân lách lớn ≥ độ 2 Bệnh nhân không có lách lớn	5 (9,1) 50 (90,9)

Nhận xét: trong 55 ca *P. falciparum* đủ tiêu chuẩn nghiên cứu có thân nhiệt trung bình (38,8 ± 0,8)°C, số ngày có sốt trước khi vào nghiên cứu là (2,4 ± 1,1) ngày. Cân nặng trung bình 57,8 ± 8,1kg. Đặc biệt, có 5 ca nhiễm *P. falciparum* có lách lớn từ độ 2 trở lên (9,1%).

Bảng 5. Đặc điểm về KST *P. falciparum* và huyết học trên nhóm bệnh nhân

Đặc điểm nhóm nghiên cứu	Thời điểm bắt đầu nghiên cứu D ₀
	Bệnh nhân <i>P. falciparum</i> (n = 55)
Mật độ KSTSR trung bình - MĐKST thể vô tính/ml - Số bệnh nhân có giao bào	11.183 (378 - 103.229) 4 (0,53%)
Thông số huyết học (TB) - Nồng độ haemoglobine (g/dL) - Tỷ lệ haematocrite (%)	10,9 (9,6 - 11,2) 38,92 (42,20 - 42,15)

Nhận xét: mật độ trung bình KSTSR *P. falciparum* (11.183/ml) ở ngày D₀. Nồng độ haemoglobin (Hb) và tỷ lệ haematocrit (Hct) nằm trong giới hạn bình thường.

Bảng 6. Hiệu lực phác đồ AP đối với sốt rét do *P. falciparum*

	Thông số đánh giá hiệu lực thuốc AP	SL	%	CI95%
Hiệu lực	Thất bại điều trị sớm (ETF)	0	0	0,0-8,4
	Thất bại lâm sàng muộn (LCF)	4	9,5	2,7 - 22,6
	Thất bại ký sinh trùng muộn (LPF)	1	2,4	0,1 - 12,6
	Đáp ứng lâm sàng & KST đầy đủ (ACPR)	37	88,1	74,4 - 96
	Tổng số phân tích (per protocol)	42		
Mất theo dõi	Rút khỏi nghiên cứu (WITH)	2	3,64	
	Mất theo dõi (LFU)	11	19,96	
	Tổng số mất theo dõi và rút khỏi	13	23,6	
	Tổng số nghiên cứu	55		

Nhận xét: qua phân tích 42 ca đầy đủ liệu trình, tỷ lệ chữa khỏi hay đáp ứng lâm sàng và ký sinh trùng đầy đủ (ACPR) là 88,1%, không có thất bại điều trị sớm, 4 ca (9,5%) thất bại lâm sàng muộn, 1 ca (2,4%) thất bại ký sinh trùng muộn. Ngoài ra, số ca rút khỏi nghiên cứu là 2 ca (3,64%), số ca mất theo dõi là 11 ca (19,96%).

Bảng 7. Hiệu lực làm sạch ký sinh trùng *P. falciparum* và cắt sốt

Kết quả phân tích	Thông số trung bình
Tổng số ca phân tích	n = 55
Mật độ KSTSR/ml ngày D ₀	11.183 (378 - 103.229)
Thời gian TB sạch KST (median [IQR] - PCT)	48 (36 - 72) giờ
Thân nhiệt ngày D ₀ (°C)	38,8 ± 0,8 (36,8 - 40,7)
Thời gian TB cắt sốt (median [IQR] - FCT)	24 (18 - 36) giờ

Nhận xét: sau 3 ngày dùng thuốc AP thấy thời gian

làm sạch KSTSR trung bình là 48 giờ và thời gian cắt sốt 24 giờ.

Sự kéo dài thời gian làm sạch KST thể vô tính sau điều trị AP

Bảng 8. Phân tích trường hợp còn tồn tại thể vô tính *P. falciparum* ngày D₃

Kết quả phân tích (n = 55)	Giá trị thông số		
Tổng số ca phân tích	Số lượng	%	CI95%
Số ca còn tồn tại KSTSR ngày D ₃	13	25,5	14,3 - 39,6
Tổng số ca phân tích đến ngày D ₃	51		

Nhận xét: theo dõi hết liệu trình 42 ngày, tỷ lệ tồn tại KST thể vô tính ngày D₃ là 13 (25,5%).

Bảng 9. Phân tích trường hợp tái xuất hiện lại thể vô tính *P. falciparum*

Kết quả phân tích (n = 55)	Giá trị thông số	
Tổng số ca phân tích	Trước hiệu chỉnh PCR	Sau hiệu chỉnh PCR
Số ca xuất hiện lại KSTSR vào ngày D ₂₁	1 (1,8%)	Tái nhiễm
Số ca xuất hiện lại KSTSR vào ngày D ₂₈	1 (1,8%)	Tái phát
Số ca xuất hiện lại KSTSR vào ngày D ₃₅	2 (3,6%)	Tái nhiễm
Số ca xuất hiện lại KSTSR vào ngày D ₄₂	1 (1,8%)	Tái nhiễm

Nhận xét: số liệu phân tích cho thấy ở thời điểm ngày D₂₁, D₂₈, D₄₂ có một ca xuất hiện lại KSTSR. Riêng ngày D₃₅ thì có 2 ca, nên tổng số ca xuất hiện lại KSTSR trong vòng 42 ngày là 5/55 (9,1%). Sau khi phân tích PCR phân biệt tái phát/tái nhiễm thì có 4 ca tái nhiễm và 1 ca tái phát vào D₂₈, nên số ca chữa khỏi lên là từ 37/42 (88,1%) lên thành 41/42 ca (97,6%).

Bảng 10. Các chỉ số biểu thị làm sạch ký sinh trùng trong máu

n	K	Slope half - life	Thời gian làm sạch KSTSR			
			PC50	PC75	PC90	PC99
55	0,1030	6,73	15,21	19,75	23,40	29,78

Nhận xét: thời gian làm sạch 50% dung khối ký sinh trùng hay chỉ số slope là 6,73 (> 5,2 giờ). Các chỉ số làm sạch PC50, PC75, PC90 và PC99 của các bệnh nhân lần lượt 15,21 giờ; 19,75 giờ; 23,40 giờ và 29,78 giờ.

Đánh giá tác dụng ngoại ý của phác đồ thuốc phối hợp AP

Bảng 11. Tác dụng ngoại ý của thuốc artesunate - pyronaridine trên bệnh nhân

Tác dụng ngoại ý (n = 50)	Số ca có tác dụng ngoại ý	Thời điểm (ngày D)
* Biểu hiện lâm sàng		
- Nhức đầu, chóng mặt	1 (2%)	D ₀ - D ₂
- Buồn nôn, chán ăn	2 (4%)	D ₀ - D ₂
- Đau bụng	1 (2%)	D ₀ - D ₁
* Biểu hiện cận lâm sàng		
- Tăng ALT	2 (4%)	D ₇
- Tăng AST	1 (2%)	D ₇
- Tăng bilirubine	0	0
- Giảm bạch cầu	0	0

Nhận xét: theo dõi trên 50/55 bệnh nhân dùng thuốc AP, đánh giá các tác dụng ngoại ý trên cả lâm sàng và cận lâm sàng trên từng bệnh nhân cho thấy triệu chứng nhức đầu, chóng mặt xảy 1 ca (2%), buồn nôn, chán ăn 2 ca (4%), cảm giác đau bụng sau khi uống AP hai ngày đầu (2%). Về cận lâm sàng, có 1 ca (2%) tăng men AST và 2 ca (4%) tăng ALT vào ngày D7.

BÀN LUẬN

Đáp ứng giữa ký sinh trùng *P. falciparum* với thuốc artesunate - pyronaridin

Đặc điểm chung về dân số, lâm sàng và ký sinh trùng của bệnh nhân nghiên cứu

Phân tích 55 ca nhiễm đơn thuần *P. falciparum* để đánh giá hiệu lực thuốc artesunate - pyronaridine (AP) cho thấy BNSR tập trung chủ yếu nam giới với 51 ca (92,7%) cao hơn nữ là 4 ca (7,3%). Số liệu này tương tự như các nghiên cứu điều tra dịch tễ học về sốt rét trong các thời điểm mà bệnh sốt rét có tỷ lệ lưu hành cao, cũng như các nghiên cứu đánh giá hiệu lực thuốc tại các miền Trung Tây Nguyên như Đắk Nông, Ninh Thuận, Gia Lai, Đắk Lắk. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân *P. falciparum* là 32, người lớn trưởng thành và trong độ tuổi lao động chiếm ưu thế 53 ca (96,4%). Số liệu này là phù hợp trên các bệnh nhân nhiễm *P. falciparum* bởi nhóm nam giới đi vào trong rừng, rẫy sâu để tham gia công việc lấy gỗ, mặng rừng, mật ong rừng, vận chuyển gỗ thuê, chặt tre, le mà không đủ các trang thiết bị bảo vệ cá nhân (võng, bọc võng, màn tẩm hóa chất) nên dễ phơi nhiễm mầm bệnh KSTSR, trong khi đó các phụ nữ và trẻ em nhỏ đi theo vào các rẫy gần nhà hoặc làm công việc tại nhà hơn là đi vào rừng, nếu có chỉ còn lại là thói quen sáng đi chiều về chứ không ở lại qua đêm như nam giới. Do các lý do trên mà số bệnh nhân nam chiếm nhiều hơn nữ giới

trong số bệnh nhân sốt rét, số liệu này tương tự các nghiên cứu trong nước cũng như một số nghiên cứu tại vùng SRLH của Campuchia, Lào, Thái Lan và Myanmar gần đây.

Nhóm BNSR *P. falciparum* có thân nhiệt không cao, trung bình (38,8 ± 0,8)OC và tất cả 55 ca khi đến khám đều có sốt trước đó ở nhà và chưa dùng bất cứ loại thuốc nào. Số ngày có sốt trước khi đến khám và điều trị ở nhóm nghiên cứu là (2,4 ± 1,1) ngày, điều này có nghĩa vẫn còn nhiều bệnh nhân khi có sốt ở nhà không tiếp cận cơ sở y tế để được khám và điều trị ngay mà còn nằm ở nhà đến khi sốt cao mới đến các trạm y tế xã hoặc qua hệ thống y tế tư nhân rồi giới thiệu lên với nhóm nghiên cứu. Cân nặng trung bình 57,8 ± 8,1 (kg), không có ca nào suy dinh dưỡng. Trên nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 5 ca nhiễm *P. falciparum* có lách lớn từ độ 2 trở lên (9,1%). So với các nghiên cứu dịch tễ học cách nay 10 năm trước thì tỷ lệ BNSR có lách lớn có phần giảm đi rất nhiều, điều này phù hợp vì xu hướng bệnh nhân giảm đi đáng kể tại các tỉnh thuộc khu vực miền Trung - Tây Nguyên từ năm 2006-2016, nên BNSR tái đi tái lại nhiều lần cũng giảm đi, khi đó không có sự chồng chéo liên tục, lách lớn trong cộng đồng nói chung cũng không tăng.

Mật độ trung bình *P. falciparum* là 11.183/ml ở thời điểm D₀ trước nghiên cứu đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu. Ngoài ra, các thông số sinh hóa và huyết học như nồng độ haemoglobin (Hb) và tỷ lệ haematocrite (Hct) đều nằm trong giới hạn bình thường, không có ca nào thiếu máu nặng. Các trị số men gan ALT, AST, bilirubine, creatinine trong giới hạn. Điều này cho thấy tại thời điểm D₀, khâu chọn bệnh để thử nghiệm thuốc AP đều an toàn cho bệnh nhân.

Hiệu lực phác đồ artesunate - pyronaridine trong điều trị bệnh nhân

Vì trong quá trình theo dõi dài ngày, số mất theo dõi và rút khỏi nghiên cứu là 13 (23,6%), nên số liệu phân tích chỉ còn trên 42/55 bệnh nhân theo dõi đủ 42 ngày kể từ khi uống thuốc AP cho thấy về tỷ lệ chữa khỏi hay đáp ứng lâm sàng và ký sinh trùng đầy đủ (ACPR) là 88,1%, dù không có thất bại điều trị sớm nhưng thất bại lâm sàng muộn là 4 ca (9,5%), thất bại KSTSR muộn là 1 ca (2,4%). Sau khi phân tích hiệu chỉnh PCR để phân biệt tái phát và tái nhiễm trên 5 ca tái xuất hiện KSTSR trong thời gian từ ngày D21 đến D42 cho thấy 4 ca là tái nhiễm và 1 ca tái phát. nên nâng tổng số ca chữa khỏi là 41/42 (97,6%) và thất bại KSTSR muộn (2,4%). Sau liệu trình 3

ngày dùng thuốc AP theo liều khuyến cáo của Bộ Y tế (2016), cho thấy thời gian làm sạch KSTSR trung bình là 48 giờ và thời gian cắt sốt chỉ có 24 giờ. So sánh với kết quả nghiên cứu của Tạ Thị Tĩnh và cộng sự năm 2017 khi đánh giá so sánh giữa Pyramax® với Arterakine® (DHA - PPQ) tại Gia Lai thấy rằng thời gian cắt sốt trung bình sau điều trị AP là 23,8 giờ. Số bệnh nhân cắt sốt tại các thời điểm sau 12 giờ, 24 giờ, 36 giờ, 48 giờ là như nhau khi so sánh với phác đồ DHA - PPQ, song đến 60 giờ tất cả bệnh nhân được điều trị ở 2 nhóm đều không còn sốt. Nhiệt độ trung bình của bệnh nhân ở 2 nhóm điều trị như nhau tại thời điểm D0, cũng như tại các thời điểm theo dõi 12, 24, 36, 48 giờ sau uống liều đầu tiên thuốc điều trị. Kết quả này cho thấy Pyramax® với DHA - PPQ liều 3 ngày liên tiếp đều có thời gian cắt sốt trên BNSR do *P. falciparum* chưa biến chứng như nhau.

Tương tự, số liệu nghiên cứu của Tạ Thị Tĩnh (2017) thấy mật độ KSTSR trước điều trị của 2 phác đồ, thời gian cắt KSTSR tại từng thời điểm cũng tương đương. Thời gian cắt KSTSR trung bình là 60 giờ với phác đồ Pyramax® và 56 giờ với phác đồ Arterakine® ($p = 0,20$). Đến giờ thứ 108 cả hai phác đồ mới làm sạch hoàn toàn KST thể vô tính. Số liệu cũng cho thấy tỷ số giảm ký sinh trùng của Pyramax® thấp hơn Arterakine® tại thời điểm 24 giờ ($p = 0,02$), nhưng tại các thời điểm 48 giờ và 72 giờ thì tương đương nhau. Tỷ lệ KSTSR còn dương tính ở ngày D3 với Pyramax® là 18,6% và Arterakine® là 21%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), nhưng khi xét về hiệu lực điều trị, tỷ lệ chữa khỏi của Pyramax® là 97,9%, cao hơn Arterakine® (78,7%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,048$). Với phác đồ Pyramax® có 5 bệnh nhân tái phát sau điều trị, sau khi phân tích hiệu chỉnh PCR xác định có 6 ca tái phát và 1 tái nhiễm, trong khi phác đồ Arterakine® chỉ có 11 bệnh nhân tái phát sau điều trị, nên có thể thấy Pyramax® tổng liều 9 viên trong 3 ngày liên tiếp đủ để diệt hết KSTSR thể vô tính, có thể mật độ KSTSR chỉ giảm dưới ngưỡng kính hiển vi, nhưng sau một thời gian KSTSR lại nhân lên và phát triển xuất hiện. Kết quả cũng biểu thị thấy các bệnh nhân tái phát có liên quan nhiều đến sự tồn tại KSTSR ở ngày D₃, cụ thể trong số 7 bệnh nhân tái phát thì có đến 5 bệnh nhân vẫn còn KSTSR thể vô tính dương tính ở ngày D₃ và phân tích hồi quy tuyến tính tìm thấy mối tương quan chặt giữa tồn tại KSTSR ở ngày D₃ và tái phát của KSTSR với hệ số OR là 5,6 ($p < 0,05$).

Nhiều nghiên cứu của Tạ Thị Tĩnh và cộng sự (2011),

Bùi Quang Phúc (2014) và Trần Tịnh Hiền (2014) tại Bu Đẳng (Bình Phước) và Huỳnh Hồng Quang (2014) Tuy Đức (Đắk Nông), Phú Thiện (Gia Lai) với hiệu lực đáp ứng lâm sàng và ký sinh trùng đầy đủ từ 91,2 - 100%, song tỷ lệ tồn tại KST thể vô tính ngày D3 dao động 14,7 - 44% qua các nghiên cứu hiệu lực trên *in vivo* và *in vivo* cải tiến, rút ngắn ngày theo dõi, đánh giá giám sát chỉ điểm (marker) K₁₃ có liên quan đến kháng thuốc. Song song, các nghiên cứu tại các điểm ở Gia Lai cũng cho diễn tiến tương tự như hai tỉnh Bình Phước và Đắk Nông nhưng tại các vùng không có đường biên giới và nhóm bệnh nhân không có giao lưu biên giới Campuchia, có xu hướng đáp ứng lâm sàng và KSTSR đầy đủ giảm và tỷ lệ KSTSR ngày D₃ dương tính tăng dần như năm 2007-2008 cho thấy tỷ lệ đáp ứng lâm sàng và KST là 100%, không có D₃ dương tính, sang năm 2010 tại các điểm Phú Thiện cho tỷ lệ đáp ứng lâm sàng và KST giảm còn 94,8% và D₃ dương tính là 11,7%, năm 2010 với 34 ca tại điểm Konch'ro cho đáp ứng lâm sàng và KST đầy đủ là 100% và D₃ dương tính là 3%. Đặc biệt, trong thời gian từ 2012 - 2016 tại huyện Phú Thiện, số liệu đa trung tâm, đặc biệt tại huyện Krông Pa cho tỷ lệ đáp ứng lâm sàng giảm và tỷ lệ D₃ tăng lần lượt 23%; 26,4%, 44,2% và 29,4% (Bùi Quang Phúc và cs., 2009; Huỳnh Hồng Quang và cs., 2015; Tạ Thị Tĩnh và cs., 2016).

So sánh với các nghiên cứu về hiệu lực và tính an toàn của thuốc AP như tại phía Tây Campuchia (Rithea Leang và cs., 2015) trên bệnh nhân sốt rét do *P. falciparum* được đánh giá trong vùng có kháng artemisinin theo thiết kế nghiên cứu không ngẫu nhiên, một nhánh từ năm 2014 - 2015. Tỷ lệ đáp ứng lâm sàng và ký sinh trùng đầy đủ vào ngày D42, ước tính sử dụng phân tích Kaplan - Meier, hiệu chỉnh PCR loại trừ tái nhiễm. Tổng số 123 bệnh nhân được đưa vào thử nghiệm, phân tích cho thấy ACPR trước khi hiệu chỉnh PCR ngày thứ 42 là 87,2% cho toàn bộ nghiên cứu, trong khi đo phân tích riêng lẻ tại Pursat thì ACPR là 89,8% và tại Pailin là 82,1%.

Sau khi có kết quả hiệu chỉnh PCR tại thời điểm ngày D₄₂ tỷ lệ ACPR là 87,9%, trong đó riêng tại Pursat là 89,8% và Pailin là 84,0%, sự khác biệt không có ý nghĩa ($p = 0,35$). Nếu đánh giá tại thời điểm ngày D₂₈ trước và sau khi có kết quả hiệu chỉnh PCR lần lượt tại Pursat và Pailin là 93,2% và 88,1%. Tỷ lệ thấp hơn có ý nghĩa trên các bệnh nhân sau 3 ngày sạch KST ở Pailin (56,4%) so với tại Pursat (86,7%). Thời gian cắt sốt cũng kéo dài hơn ở Pailin so với Pursat ($p < 0,0001$). Trong một nghiên cứu

đa trung tâm thuốc AP so sánh với DHA - PPQ qua nghiên cứu ngẫu nhiên, nhẵn mở, có đối chứng, theo dõi dọc với thử nghiệm pha 3b/4 điều trị sốt rét chưa biến chứng do Mạng lưới nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng kháng thuốc sốt rét Tây Phi (2018) tiến hành thấy rằng artemether - lumefantrine và artesunate - amodiaquine được dùng như thuốc ACTs ưu tiên tại Tây Phi. AP và DHA - PPQ có tiềm năng dùng đa dạng các loại ACTs trong vùng như các lựa chọn khác nhau. Nghiên cứu trên tiến hành tại 7 hạt ở Burkina Faso, Guinea, Mali. Mật độ KSTSR *P. falciparum* chọn đầu vào là từ 0 - 200.000/ μ L máu). Nghiên cứu tiến hành nhiều nhánh so sánh hoặc AP hoặc DHA - PPQ so với hoặc artesunate - amodiaquine hoặc artemether - lumefantrine. Tất cả liệu trình là dùng một lần mỗi ngày hay hai lần mỗi ngày theo cân nặng bệnh nhân trong 3 ngày liên tiếp, theo dõi đến 42 ngày từ ngày D0, 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35 và D42. Kết quả nghiên cứu cho thấy từ 2011 - 2016, tổng số 4.710 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào các nhóm điều trị khác nhau: 1342 ca dùng AP, 967 ca uống artemether - lumefantrine, 1061 ca uống artesunate - amodiaquine và 1340 ca uống DHA - PPQ. Tỷ lệ mắc mới 2 năm ở nhóm quần thể ITT không sai khác giữa AP với artemether - lumefantrine (1,77; CI95%: 1,63-1,93 vs. 1,87, CI95%: 1,72 - 2,03) và so với artesunate - amodiaquine (1,39; CI95%: 1,22 - 1,59 vs 1,35, CI95%: 1,18 - 1,54). Tương tự, vào thời điểm cuối cùng là không có sai khác giữa DHA - PPQ so với artemether - lumefantrine (1,16; CI95%: 1,01 - 1,34 vs 1,42; CI95%: 1,25 - 1,62) và so với artesunate - amodiaquine (1,35, CI95%: 1,21 - 1,51 vs 1,68; CI95%: 1,51 - 1,88). Tỷ lệ đáp ứng lâm sàng và ký sinh trùng đầy đủ sau hiệu chỉnh PCR là hơn 99,5% vào ngày D28 và hơn 98,6% vào ngày D42 đối với tất cả thuốc ACTs nói trên. Tỷ lệ ACPR trước khi hiệu chỉnh PCR ở nhóm dùng AP cao hơn so với các thuốc khác vào ngày D28 (96,9% vs 82,3% đối với artemether - lumefantrine và 95,6% vs 89,0% đối với artesunate - amodiaquine) và đối với DHA - PPQ so với các thuốc so sánh (99,5% vs 81,6% đối với artemether - lumefantrine và 99,0% vs 89,0% đối với artesunate - amodiaquine).

Sự kéo dài thời gian làm sạch KST và tái xuất hiện KST sau điều trị AP

Trong số BNSR do *P. falciparum* theo dõi 42 ngày, tỷ lệ tồn tại KSTSR thể vô tính ngày D3 là 13 (25,5%), số liệu này cho thấy thời gian làm sạch KST còn kéo dài sau 3 ngày như một số nghiên cứu trước đây giai đoạn 2015 - 2017 tại các điểm theo dõi kháng thuốc liên tục ở Bình

Phước và Gia Lai. Mặc dù thời điểm ngày D14 không có ca nào tái xuất hiện KSTSR, tuy nhiên theo dõi sang đến ngày D21, D28, D42 mỗi thời điểm có 1 ca xuất hiện lại KSTSR. Riêng ngày D-35 thì có 2 ca xuất hiện lại KSTSR thể vô tính, nên tổng số ca xuất hiện lại KSTSR trong vòng 42 ngày là 5/55 (9,1%). Điều này cần cần nhắc lại chỉ số nguy cơ tái phát của thuốc AP trong điều trị sốt rét do *P. falciparum*.

Dựa vào các chỉ số phân tích trên 55 ca theo dõi nhiễm *P. falciparum* đơn thuần, chỉ số K là 0,1030, thời gian làm sạch 50% dung khối KSTSR hay chỉ số slope là 6,73 (> 6,2 giờ), chỉ số này giải thích cho sự kéo dài thời gian làm sạch thể vô tính của thuốc AP. Các chỉ số trung bình làm sạch 50% dung khối (PC50), hay PC75, PC90 và PC99 của các bệnh nhân lần lượt 15,21; 19,75; 23,40 và 29,78 càng làm rõ về diễn tiến sạch KSTSR trong máu.

Đánh giá tác dụng ngoại ý của phác đồ thuốc phối hợp AP

Về tác dụng ngoại ý của thuốc AP trên 50/55 bệnh nhân dùng AP, đánh giá các tác dụng ngoại ý trên cả lâm sàng và cận lâm sàng cho thấy triệu chứng nhức đầu, chóng mặt (2%), buồn nôn, chán ăn (4%), đau bụng (2%). Chưa thấy ca nào rối loạn tiêu hóa, đại tiện, xuất huyết tiêu hóa hay cảm giác mùi vị khó chịu của thuốc AP như khi dùng một số thuốc khác. Chỉ số Hb trước và sau khi điều trị thuốc sốt rét AP không có sự thay đổi có ý nghĩa, nhưng thông số sinh hóa gan mật cho thấy có 1 ca (2%) tăng men AST và 2 ca (4%) tăng ALT vào ngày D7, chưa thấy ca nào tăng bilirubine toàn phần, hay giảm hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu.

Kết quả này tương tự như các số liệu nghiên cứu đa trung tâm ở Campuchia, các nước vùng Tây Phi khi đánh giá về hiệu lực và tính an toàn của thuốc Pyramax. Thuốc phối hợp Pyramax® dung nạp tốt, tăng nhẹ men gan ALT và AST. Hiệu lực thuốc Pyramax® là dưới ngưỡng khuyến cáo của TCYTTG vào thời điểm D42 đối với thuốc có thời gian bán hủy dài (90%) cho các thuốc lựa chọn ưu tiên điều trị sốt rét do *P. falciparum* tại phía Tây Campuchia, mặc dù thuốc này vẫn còn hiệu lực cao ở một số nơi của châu Á và châu Phi. Hầu hết phác đồ AP làm tăng men gan nhẹ thoáng qua so với các thuốc so sánh.

KẾT LUẬN

Hiệu lực, độ an toàn thuốc pyronaridin - artesunate trong điều trị sốt rét *P. falciparum*

Đáp ứng lâm sàng và KST đầy đủ của thuốc AP là

97,6%, thất bại ký sinh trùng muộn (2,4%);

Thời gian làm sạch KSTSR thể vô tính và cắt sốt trung bình lần lượt là 48 giờ và 24 giờ. Tỷ lệ KSTSR còn tồn tại ngày D3 là 25,5%. Thời gian làm sạch KSTSR thể vô tính theo các chỉ số PC50, PC75, PC90 và PC99 lần lượt 15,21 giờ; 19,75 giờ; 23,40 giờ và 29,78 giờ và thời gian để làm sạch ½ dung khối ký sinh trùng với chỉ số slope là 6,73 giờ.

Tác dụng ngoại ý của thuốc artesunate-pyronaridone

Thuốc dung nạp đường uống tốt, các tác dụng ngoại ý trên lâm sàng không đáng kể và không cần can thiệp sơ cấp cứu, một số trường hợp tăng men gan ALT và AST thoáng qua.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Huỳnh Hồng Quang, Bùi Quang Phúc (2015). Đánh giá tác dụng ngoại ý một số thuốc sốt rét qua thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm tại miền Trung Tây Nguyên, Việt Nam. Báo cáo Khoa học toàn văn. Hội nghị KST toàn quốc lần thứ 42, Cửa Lò, Nghệ An. Nhà xuất bản KHTN và CN, ISBN: 978-604-913-380-0, trang 101-108.
2. Huỳnh Hồng Quang, Bùi Quang Phúc, Nguyễn Văn Chương, Trần Thanh Dương (2017). Cập nhật cơ cấu ký sinh trùng và kháng thuốc sốt trong quần thể *Plasmodium falciparum* và *Plasmodium vivax* tại Việt Nam (2007-2017): Một phân tích đa trung tâm. Hội nghị khoa học toàn quốc về bệnh truyền nhiễm và HIV/AIDS năm 2017. *Tạp chí của Hội truyền nhiễm Việt Nam*, Số đặc biệt HNKH-2017, ISSN:0866-7829, trang 32-33.
3. Duparc S, Borghini-Fuhrer I, Craft CJ, Arbe-Barnes S et al., (2013). Safety and efficacy of pyronaridine-artesunate in uncomplicated acute malaria: an integrated analysis of individual patient data from six randomized clinical trials. *Malar J.*;12:70.
4. Hasifa Bukirwa, B Unnikrishnan, Christine V Kramer et al., (2014). Artesunate plus pyronaridine for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Cochrane Database Syst Rev.*; (3): 1-115.
5. Kayentao K, Doumbo OK, Pénali LK, Offianan AT, Bhatt KM et al., (2012). Pyronaridine-artesunate granules versus artemether-lumefantrine crushed tablets in children with *Plasmodium falciparum* malaria: A randomized controlled trial. *Malar J.*; 11:364.
6. Leang R, Canavati SE, Khim N, Vestergaard LS, Borghini Fuhrer I (2016). Efficacy and safety of pyronaridine-artesunate for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Western Cambodia. *Antimicrob Agents Chemother*; 60(7):3884-90.
7. Poravuth Y, Socheat D, Rueangweerayut R, Uthaisin C et al., (2011). Pyronaridine-artesunate versus chloroquine in patients with acute *Plasmodium vivax* malaria: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *PLoS One.*; 6(1):e14501.
8. Quang H. Huynh et al., (2016). Efficacy of dihydroartemisinin-piperaquin and chloroquin in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria in Vietnam. *American Society of Tropical medicine and Hygiene*, Vol. 95, NO. 5 supplement, pp. 272.
9. Roth JM, Sawa P, Makio N, Omweri G, Osoti V, Okach S et al., (2018). Pyronaridine-artesunate and artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Kenyan children: A randomized controlled non-inferiority trial. *Malar J.*;17(1):199.
10. Roth JM, Sawa P, Omweri G, Osoti V, Makio N et al., (2018). *Plasmodium falciparum* gametocyte dynamics after pyronaridine-artesunate or artemether-lumefantrine treatment. *Malar J.*;17(1):223.
11. Roth JM, Sawa P, Omweri G, Makio N, Osoti V, de Jong MD (2018). Molecular detection of residual parasitemia after pyronaridine-artesunate or artemether-lumefantrine treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Kenyan children. *Am J Trop Med Hyg.*; 99(4):970-977.
12. Sagara I, Beavogui AH, Zongo I, Soulama I, Borghini-Fuhrer I et al., (2016). Safety and efficacy of re-treatments with pyronaridine-artesunate in African patients with malaria: a substudy of the WANECAM randomised trial. *Lancet Infect Dis*;16(2):189-98.
13. West African Network for clinical trials of anti-malarial drugs (2018). Pyronaridine - artesunate or dihydroartemisinin - piperaquine versus current first - line therapies for repeated treatment of uncomplicated malaria: a randomised, multicentre, open - label, longitudinal, controlled, phase 3b/4 trial. *Lancet*; 391(10128):1378-1390.

**EFFICACY AND SAFETY PROFILE OF PYRONARIDINE-ARTESUNATE
(PYRAMAX®) FOR TREATING UNCOMPLICATED FALCIPARUM
MALARIA IN DAK NONG PROVINCE (2017 - 2019)**

Summary

Background: Artemisinin - based combination therapies (ACTs) served as first - line treatment for uncomplicated falciparum malaria. However, artemisinin resistance need to have better initiatives to develop new partner drugs to protect artemisinin derivatives in ACTs, and pyronaridine in combined artesunate - pyronaridine is a current candidate. This study aimed to evaluate the efficacy and safety of pyronaridine - artesunate for treating uncomplicated *P. falciparum* malaria. *Methods:* With study design of non - randomized uncontrolled trials (non - RCTs) of pyronaridine - artesunate for treating uncomplicated *P. falciparum* malaria, data collection and analysis by standard antimalarial drug resistance protocol (WHO,

2017). *Results:* Total 55 malaria patients enrolled in clinical trial and 42 - day follow - up course. Overall, the data showed the PCR - adjusted adequate clinical and parasitological response (97.6%), late parasitological failure (2.4%), slope half - life 6.73 hrs, the PC50, PC75, PC90, and PC99 is 15.21; 19.75; 23.40, and 29.78, respectively. Artesunate - pyronaridine combination is oral well - tolerance and safe, low adverse events, and some cases had mild elevated liver enzymes alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) without drugs' discontinuation. *Conclusions:* artesunate - pyronaridine have high cure rate, low side-effects may be a new ACTs in treating for uncomplicated falciparum malaria.

Key words: Artesunate - pyronaridine, efficacy, parasite clearance time, *P. falciparum*