

- Tỷ lệ ức chế 100% sự tạo thành *schizonts* của piperquin ở nồng độ 800 nmol/L. Nồng độ thuốc có hiệu lực EC<sub>50</sub>, EC<sub>90</sub> và EC<sub>99</sub> tương ứng là 49,2 nmol/L; 222 nmol/L và 758,3 nmol/L.

- Tỷ lệ ức chế sự 100% tạo thành *schizonts* của chloroquin đạt đến nồng độ 640 nmol/L. Nồng độ thuốc có hiệu lực EC<sub>50</sub>, EC<sub>90</sub> và EC<sub>99</sub> tương ứng là 74,9 nmol/L; 312,3 nmol/L và 1000,2 nmol/L

### KHUYẾN NGHỊ

1. Thường xuyên giám sát hiệu lực của thuốc dihydroartemisinin-piperquin và chloroquin để phát hiện sớm sự giảm nhạy cảm của thuốc và có chính sách thuốc sốt rét hợp lý.
2. Nghiên cứu và hoàn chỉnh quy trình đánh giá tái phát và nhiễm mới đối với sốt rét do *P. vivax* bằng kỹ thuật sinh học phân tử (PCR).

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Trước tình hình *P. falciparum* kháng và giảm hiệu lực với một số thuốc sốt rét thuộc nhóm artemisinin tại Đông Nam châu Á [48]. Tại Việt Nam, từ năm 2009 đã xuất hiện ca thất bại sớm đầu tiên của *P. falciparum* với Artesunate tại Đắk Nhai, Bù Đăng, Bình Phước [47] và sau đó tại Phú Thiện, Gia Lai năm 2010 [48].

Trong khi đó, bệnh sốt rét do *P. vivax* ở Việt Nam có xu hướng tăng lên trong những năm gần đây, do việc điều trị tiết căn với sốt rét do *P. vivax* gặp nhiều khó khăn với liệu trình điều trị dài ngày. Hiện nay, trong chương trình phòng chống sốt rét Quốc gia chloroquin vẫn là thuốc sốt rét có tác dụng nhanh và có hiệu lực điều trị cao với *P. vivax*. Tuy nhiên, đã có thông báo về hiện tượng *P. vivax* kháng với chloroquin tại một số nước thuộc Đông Nam châu Á và trên thế giới [59], [115]. Ở Việt Nam cho đến nay chưa có thông báo về *P. vivax* kháng chloroquin.

Xuất phát từ yêu cầu thực tế trên, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài “**Hiệu lực của dihydroartemisinin – piperquin và chloroquin trong điều trị sốt rét tại một số điểm sốt rét lưu hành ở Việt Nam (2010-2012)**” với các mục tiêu sau:

1. Xác định hiệu lực điều trị của dihydroartemisinin-piperquin trong điều trị sốt rét do *Plasmodium falciparum* chưa biến chứng và chloroquin trong điều trị sốt rét do *Plasmodium vivax* tại một số điểm của Ninh Thuận và Bình Phước.
2. Đánh giá tính nhạy cảm của *Plasmodium falciparum* tại Bình Phước với dihydroartemisinin, piperquin và chloroquin bằng kỹ thuật *in vitro*

## TÓM TẮT NHỮNG ĐIỂM MỚI CỦA LUẬN ÁN

**Ý nghĩa khoa học:** Kết quả nghiên cứu *in vivo* cho thấy thuốc phối hợp dihydroartemisinin-piperaquin và chloroquin đang sử dụng trong chương trình Quốc gia phòng chống sốt rét tại một số điểm sốt rét lưu hành ở Việt Nam vẫn còn hiệu lực.

**Ý nghĩa thực tiễn:** Kết quả nghiên cứu góp phần làm cơ sở tham mưu cho chương trình Quốc gia phòng chống sốt rét về chính sách thuốc sốt rét đồng thời cung cấp nguồn tài liệu bổ sung trong giảng dạy đại học và sau đại học.

### Đóng góp mới của luận án:

- Lần đầu tiên tại Việt Nam, đã xác định được sự giảm nhạy cảm trên nghiên cứu *in vitro* của các thuốc sốt rét (dihydroartemisinin, piperaquin) đối với *P. falciparum* tại Bình Phước.

- Kết quả nghiên cứu *in vivo* cho thấy hiệu lực của thuốc phối hợp dihydroartemisinin-piperaquin bắt đầu có dấu hiệu giảm nhạy cảm đối với sốt rét do *P. falciparum* với tỷ lệ KSTSR dương tính ngày D<sub>3</sub> > 10% tại Bình Phước.

**Bố cục của luận án:** Ngoài phần Đặt vấn đề 2 trang, Kết luận 2 trang và Kiến nghị 1 trang. Luận án có 4 chương 134 trang, trong đó có 43 bảng và 34 hình.

*Chương 1:* Tổng quan tài liệu 35 trang

*Chương 2:* Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 26 trang

*Chương 3:* Kết quả nghiên cứu: 39 trang

*Chương 4:* Bàn luận: 29 trang

Các công trình khoa học có liên quan đến luận án: 1 trang

Phụ lục và Tài liệu tham khảo gồm 142 tài liệu tham khảo, trong đó 58 tài liệu tiếng Việt, 84 tài liệu tiếng Anh.

sinh trùng tại Ninh Thuận là  $1,76 \pm 0,50$  ngày, tại Bình Phước là  $2,05 \pm 0,96$  ngày. Thời gian sạch ký sinh trùng tại Bình Phước năm 2012 dài hơn rõ rệt so với năm 2010, tại Ninh Thuận không có sự khác biệt giữa hai năm 2011 và 2012. Tỷ lệ KST sốt rét còn dương tính ngày D<sub>3</sub> tại Ninh Thuận là 0,0%; tại Bình Phước là 11,3%, trong đó năm 2010 là 3,1% và năm 2012 là 20,0%

- Hiệu lực điều trị của dihydroartemisinin - piperaquin trên *in vivo* vẫn còn cao với sốt rét do *P. falciparum* chưa biến chứng với tỷ lệ ACPR 100,0% tại 2 tỉnh nghiên cứu Ninh Thuận và Bình Phước, năm 2010-2012.

### 1.2. Hiệu lực điều trị của Chloroquin trong điều trị sốt rét *Plasmodium vivax* tại Ninh Thuận và Bình Phước.

- Thời gian cắt sốt trung bình tại Bình Phước là  $1,23 \pm 0,43$  ngày dài hơn tại Ninh Thuận là  $1,04 \pm 0,21$  ngày. Thời gian sạch ký sinh trùng của bệnh nhân tại Bình Phước là  $1,84 \pm 0,65$  ngày dài hơn tại Ninh Thuận là  $1,27 \pm 0,45$  ngày.

- Hiệu lực điều trị của chloroquin trên *in vivo* trước khi phân biệt tái phát - tái nhiễm bằng PCR tại hai địa điểm nghiên cứu với tỷ lệ ACPR chung là 98,9%. Trong đó, tại Ninh Thuận tỷ lệ ACPR là 97,8%; tỷ lệ LCF/LPF là 2,2%; tại Bình Phước tỷ lệ ACPR là 100,0%.

### 2. Tính nhạy cảm của *P. falciparum* với dihydroartemisinin, piperaquin và chloroquin bằng kỹ thuật *in vitro* tại Bình Phước năm 2010.

- Tỷ lệ ức chế sự tạo thành *schizonts* của dihydroartemisinin ở nồng độ 32,0 nmol/L là 95,24%; Nồng độ thuốc có hiệu lực EC<sub>50</sub>, EC<sub>90</sub> và EC<sub>99</sub> tương ứng là 3,1 nmol/L; 21,8 nmol/L và 105,6 nmol/L

Sơn, Ninh Thuận năm 2009, kết quả cho thấy tỷ lệ ACPR là 85%, tỷ lệ thất bại điều trị là 15,0%.

#### **4.2. Đánh giá tính nhạy cảm của *P. falciparum* với dihydroartemisinin, piperaquin và chloroquin bằng kỹ thuật *in vitro* tại Bình Phước năm 2010**

So sánh kết quả nghiên cứu chúng tôi với nghiên cứu của Ngô Việt Thành, Trần Quốc Toàn và cs cũng nghiên cứu tại Bình Phước các năm 2001, 2008, chúng tôi thấy rằng: mới chỉ sau 2 năm với cùng phương pháp đánh giá là kỹ thuật *micro test* nhưng EC<sub>50</sub>, EC<sub>90</sub> và EC<sub>99</sub> của dihydroartemisinin đã tăng lên gần gấp đôi và của piperaquin đã tăng lên gần gấp ba so với năm 2008. Sau 10 năm EC<sub>50</sub>, EC<sub>90</sub> và EC<sub>99</sub> của chloroquin đã tăng lên gần gấp ba so với nghiên cứu năm 2001, tuy nhiên so với nghiên cứu năm 2008 cũng của nhóm tác giả trên thì kết quả nghiên cứu EC<sub>50</sub>, EC<sub>90</sub> và EC<sub>99</sub> của chúng tôi cũng chỉ tăng gấp 1,5 lần. Điều đó cho thấy sự giảm nhạy với thuốc của *P.falciparum* đã tăng lên nhanh chóng

### **KẾT LUẬN**

#### **1. Hiệu lực điều trị của dihydroartemisinin-piperaquin trong điều trị sốt rét do *P. falciparum* chưa biến chứng và chloroquin trong điều trị sốt rét do *P. vivax* tại Ninh Thuận và Bình Phước**

##### **1.1. Hiệu lực điều trị của dihydroartemisinin-piperaquin trong điều trị sốt rét *Plasmodium falciparum* chưa biến chứng tại Ninh Thuận và Bình Phước**

- Thời gian cắt sốt trung bình tại Ninh Thuận là  $1,14 \pm 0,67$  ngày, tại Bình Phước là  $1,26 \pm 0,44$  ngày. Thời gian sạch ký

## **Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

### **1.1. Ký sinh trùng sốt rét**

Theo Tổ chức y tế thế giới (TCYTGG) hiện nay có 5 loài *Plasmodium spp.* gây bệnh cho người đã được ghi nhận trong đó nghiêm trọng nhất là *P.falciparum*, số còn lại do *P.vivax*, *P.malariae*, *P.ovale* và *P.knowlesi* có thể gây thể bệnh nhẹ hơn và thường ít dẫn đến tử vong (WHO, 2012).

### **1.2. Ký sinh trùng sốt rét kháng thuốc**

#### **1.2.1. Khái niệm**

Cho đến nay, tình trạng kháng thuốc đã được Tổ chức y tế thế giới (WHO, 2010) chính thức công nhận đối với 3 trong số 5 loại KSTSR gây bệnh cho người. Đó là *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae*, trong đó đáng kể nhất là *P.falciparum* kháng nhiều thuốc chống SR và là loài duy nhất giảm nhạy cảm với ART và dẫn chất.

Tháng 9/2011, WHO đã đưa ra định nghĩa về kháng thuốc sốt rét artemisinin như sau:

+ Nghi ngờ kháng artemisinin: khi số ca sốt rét được điều trị với phác đồ thuốc sốt rét phối hợp có artemisinin (ACTs) mà tỷ lệ ký sinh trùng ngày D<sub>3</sub> vẫn còn dương tính > 10%.

+ Xác định kháng artemisinin: thất bại điều trị sau uống artemisinin hoặc dẫn chất đơn thuần (monotherapy), mà ký sinh trùng còn tồn tại đến D<sub>7</sub> hoặc còn dương tính ở ngày D<sub>3</sub> và tái phát lại trong vòng 28/42 ngày mặc dù đủ nồng độ thuốc sốt rét trong máu.

#### **1.2.2. Cơ chế kháng thuốc của *P.falciparum***

1.2.2.1. Kháng Chloroquin và các thuốc cùng nhóm (*Amodiaquin*): là do đột biến gen.

1.2.2.2. Kháng Artemisinin và dẫn chất: thực sự chưa rõ ràng

### 1.2.3. *P.vivax* kháng thuốc.

1.2.3.1. *Kháng Chloroquin*: là đột biến ở Tyr976Phe của gen *Pvmdr-1*

### 1.2.4. Các kỹ thuật để đánh giá ký sinh trùng kháng thuốc

Kỹ thuật *invivo* giám sát hiệu quả điều trị là phương pháp quan trọng nhất để quyết định phác đồ điều trị, phát triển và tổng kết chính sách thuốc chống sốt rét Quốc gia. Kỹ thuật *in vitro* đánh giá độ nhạy cảm của ký sinh với thuốc sốt rét sẽ cung cấp những dấu hiệu dự báo sớm ký sinh trùng kháng thuốc và sự cần thiết thay đổi chiến lược dùng thuốc trên địa bàn. Kỹ thuật sinh học phân tử giúp phân biệt được tái phát hay tái nhiễm nhờ xác định kiểu gen của KST

### 1.2.5. Tình hình ký sinh trùng sốt rét kháng thuốc khu vực Đông Nam châu Á và tiểu vùng sông Mê Kông (GMS)

Theo Tổ chức Y tế thế giới, tại Đông Nam Á có tới 88% dân số sống trong vùng có SR lưu hành. Khu vực tiểu vùng sông Mê Kông xuất hiện và lan rộng các chủng KST kháng lại nhiều loại thuốc SR. Ngoài việc kháng lại các thuốc SR kinh điển theo phác đồ đơn độc, KSTSR còn kháng lại nhiều phác đồ kết hợp thuốc, ngay cả một số kết hợp kiểu ACT<sub>s</sub> cũng đã có dấu hiệu giảm nhạy cảm

#### 1.2.5.1. Kháng các phác đồ đơn trị liệu

\* **Kháng Chloroquin**: Tại khu vực Đông Nam Á *P.falciparum* kháng chloroquin có tỷ lệ cao, nhất là ở các nước thuộc GMS

\* **Artemisinin và dẫn chất**: Khu vực biên giới Thái Lan-Campuchia là nơi đầu tiên ghi nhận bằng chứng

#### 1.2.5.2. Giảm nhạy cảm với các ACT<sub>s</sub> và dẫn chất

\* **Artesunat-amodiaquin**: Ở khu vực GMS tỷ lệ thất bại điều trị đã được thông báo ở Việt Nam và Myanmar

### \* Kết quả đáp ứng điều trị (ACPR) sau phân tích PCR

Kết quả sau phân tích trường hợp xuất hiện ký sinh trùng lại vào ngày D<sub>28</sub> và cho kết quả là nhiễm mới (tái nhiễm) cho thấy hiệu quả điều trị bằng phác đồ dihydroartemisinin- piperaquin tại 2 tỉnh sau khi phân tích bằng PCR với tỷ lệ ACPR chung là 100%.

#### 4.1.2. Hiệu lực điều trị của Chloroquin trong điều trị sốt rét *Plasmodium vivax* tại Ninh Thuận và Bình Phước.

##### 4.1.2.1 Thời gian cắt sốt:

Thời gian cắt sốt trung bình tại Bình Phước là  $1,23 \pm 0,43$  ngày dài hơn tại Ninh Thuận là  $1,04 \pm 0,21$  ngày;  $p < 0,05$ . Kết quả nghiên cứu này tương đương với kết quả nghiên cứu của Huỳnh Hồng Quang, Triệu Nguyên Trung nghiên cứu tại Ninh Thuận năm 2009 thời gian cắt sốt trung bình là dưới 2 ngày.

##### 4.1.2.2 Thời gian sạch ký sinh trùng

Thời gian sạch ký sinh trùng của các BN sốt rét tại Bình Phước là  $1,84 \pm 0,65$  ngày dài hơn tại Ninh Thuận là  $1,27 \pm 0,45$  ngày, ( $p < 0,05$ ). Kết quả nghiên cứu này tương đương với kết quả nghiên cứu của Huỳnh Hồng Quang, Triệu Nguyên Trung tại Ninh Thuận năm 2009 và 3 tỉnh miền Trung-Tây Nguyên (Đắk Lắk, Ninh Thuận và Quảng Trị) năm 2012.

##### 4.1.2.3 Hiệu lực điều trị của Chloroquin

Hiệu lực điều trị của chloroquin trên *in vivo* trước khi phân biệt tái phát hay tái nhiễm bằng PCR tại hai địa điểm nghiên cứu với tỷ lệ ACPR chung là 98,9%. Trong đó tại Ninh Thuận tỷ lệ ACPR là 97,8%; tỷ lệ LCF/LPF là 2,2% (1 trường hợp xuất hiện lại ký sinh trùng vào ngày D<sub>28</sub>); còn ở Bình Phước tỷ lệ ACPR là 100%. Kết quả này thấp hơn kết quả nghiên cứu của Huỳnh Hồng Quang, Triệu Nguyên Trung tại Ma Nối, Ninh

0,50 ngày. Kết quả của nghiên cứu này tương đương với kết quả nghiên cứu của Bùi Quang Phúc, Tạ Thị Tĩnh và cs năm 2012 tại Bình Thuận, Ninh Thuận, Đắk Lắk về thời gian sạch ký sinh trùng (1,9 ngày so với 1,7 ngày).

Một vấn đề rất đáng quan tâm trong nghiên cứu của chúng tôi, đó là sự tồn tại KST ngày D<sub>3</sub>. Đây là sự khác biệt với các nghiên cứu của các tác giả trên. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ ký sinh trùng dương tính ngày D<sub>3</sub> là 0,0% tại Ninh Thuận và 11,3% tại Bình Phước. So sánh với nghiên cứu của Tạ Thị Tĩnh năm 2009 tại Đắk Nhai-Bình Phước với Arterakine cũng tương đương với kết quả của chúng tôi (11,3%). Theo khuyến cáo của WHO [134], sự hiện diện của KST ở ngày D<sub>3</sub> được coi như một dấu hiệu cảnh báo sớm kháng thuốc (nghe ngờ kháng thuốc khi điều trị ACT tỷ lệ KST còn tồn tại ngày D<sub>3</sub> > 10%). Đây đang trở thành một vấn đề đáng quan tâm về hiệu quả điều trị của Arterakine trong thời gian tới tại Bình Phước nói riêng và các vùng sốt rét trọng điểm trên cả nước nói chung.

#### 4.1.1.3 Hiệu lực điều trị của Dihydroartemisinin-piperaquin (ACPR)

##### \* Trên lâm sàng với quy trình theo dõi 28 ngày:

Hiệu lực điều trị của Dihydroartemisinin-piperaquin trên *in vivo* trước khi phân biệt tái phát hay tái nhiễm bằng PCR tại hai tỉnh với tỷ lệ ACPR chung là 99,2%. Trong đó tại Ninh Thuận tỷ lệ ACPR là 100,0%; còn ở Bình Phước tỷ lệ ACPR là 98,4%, tỷ lệ LCF/LPF là 1,6% (1 trường hợp xuất hiện lại KST vào ngày D<sub>28</sub> năm 2010). Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Trần Tịnh Hiền trong một nghiên cứu tại Bệnh viện Nhiệt đới thành phố Hồ Chí Minh có kết quả 98,3%.

\* **Artesunat-mefloquin:** Kết hợp AS-MEF tỏ ra có hiệu lực cao ở hầu hết các nước đang sử dụng trừ Campuchia và Thái Lan có tỷ lệ thất bại điều trị cao  $\geq 10\%$  theo dõi 28 ngày

\* **Dihydroartemisinin-piperaquin (Arterakine, CV artemcan):** Dihydroartemisinin-piperaquin là thuốc có hiệu lực cao và là một ACT được WHO khuyến cáo sử dụng. Ở Việt Nam hiệu lực của dihydroartemisinin-piperaquin vẫn cao, tuy nhiên bắt đầu xuất hiện sự giảm nhạy cảm của *P.falciparum* với ART (WHO, 2010)

### 1.3. Những nghiên cứu sử dụng Dihydroartemisinin - Piperaquin và Chloroquin trong điều trị sốt rét

Theo WHO, 2010: Arterakine có tính an toàn, hiệu lực cao. Trên thế giới, nghiên cứu do Denis và cs tiến hành ở Thái Lan trên trẻ em mắc SR thường do *P. falciparum*. Nghiên cứu của Nicola Gargano và cộng sự tại Ấn Độ năm 2012 cho kết quả cho thấy tỷ lệ khỏi bệnh rất cao tới > 95% [99], [133]. Kết quả nghiên cứu của Huỳnh Hồng Quang, Triệu Nguyên Trung, Nguyễn Văn Chương và cs khi tiến hành nghiên cứu đáp ứng của ký sinh trùng sốt rét *P. vivax* với phác đồ chloroquin tại 3 tỉnh miền Trung –Tây Nguyên năm 2012, kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng lâm sàng và ký sinh trùng đầy đủ là 100%, không có trường hợp nào thất bại điều trị [41]. Qua đó chúng tỏ rằng hiệu lực điều trị của chloroquin vẫn còn bền vững và duy trì ở mức cao đối với sốt rét do *P. vivax* đơn thuần ở Việt Nam [41], [43]

## Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu

#### 2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.

Các bệnh nhân được chẩn đoán mắc sốt rét do *P.falciparum* chưa biến chứng hoặc *P.vivax* tại địa điểm nghiên cứu.

### 2.1.1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

#### \* Điều trị bằng Dihydroartemisinin – piperaquin

- Từ 2 đến 60 tuổi; Nhiễm đơn thuần *P.falciparum*
- Mật độ ký sinh trùng trong máu là 1.000-200.000 KST thể vô tính/ $\mu$ l máu. Có sốt, nhiệt độ nách  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  hoặc có tiền sử sốt trong vòng 24 giờ.
- Uống được thuốc sốt rét. Chưa dùng thuốc sốt rét trong vòng 14 ngày
- Tự nguyện tham gia đầy đủ quy trình nghiên cứu (có bản tự nguyện tham gia kèm theo), nếu bệnh nhân là trẻ em phải có sự đồng ý của Bố/Mẹ hoặc người đỡ đầu

#### \* Điều trị bằng Chloroquin

- Từ 2 đến 60 tuổi; Nhiễm đơn thuần *P.vivax*
- Mật độ ký sinh trùng trong máu  $\geq 250$  KST thể vô tính/ $\mu$ l máu
- Có sốt, nhiệt độ nách  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  hoặc có tiền sử sốt trong vòng 24 giờ. Uống được thuốc sốt rét. Chưa dùng thuốc sốt rét trong vòng 14 ngày
- Tự nguyện tham gia đầy đủ quy trình nghiên cứu (có bản tự nguyện tham gia kèm theo), nếu bệnh nhân là trẻ em phải có sự đồng ý của Bố/Mẹ hoặc người đỡ đầu.

#### \* Tiêu chuẩn chọn BN nhiễm *P.falciparum* đánh giá đáp ứng của đối với chloroquin, piperaquin và dihydroartemisinin (in vitro)

- Từ 5 đến 60 tuổi; Nhiễm đơn thuần *P.falciparum*
- Mật độ ký sinh trùng trong máu 2.000-80.000KST thể vô tính/ $\mu$ l. Chưa dùng thuốc sốt rét trong vòng 14 ngày

### 2.1.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ

- Trẻ em dưới 2 tuổi hoặc người lớn trên 60 tuổi.
- Khi có các dấu hiệu nguy hiểm hoặc các dấu hiệu khác của sốt rét nặng và SRAT.

### 3.3.3. Đánh giá tính nhạy cảm của *P. falciparum* với chloroquin

**Bảng 3.35. Nồng độ chloroquin có hiệu lực trên các phân lập *P.falciparum* tại địa điểm nghiên cứu (n = 42)**

Nồng độ thuốc có hiệu lực EC (nM/l)	Trung bình	Khoảng tin cậy 95%	
		Nồng độ thấp	Nồng độ cao
EC <sub>50</sub>	<b>74,88</b>	56,97	98,43
EC <sub>90</sub>	<b>312,29</b>	196,16	497,18
EC <sub>99</sub>	<b>1000,20</b>	480,64	2081,42

## Chương 4: BÀN LUẬN

### 4.1. Đánh giá hiệu lực điều trị của dihydroartemisinin-piperaquin trong điều trị sốt rét do *P. falciparum* chưa biến chứng và chloroquin trong điều trị sốt rét do *P. vivax* tại Ninh Thuận và Bình Phước

#### 4.1.1. Hiệu lực điều trị của Dihydroartemisinin-Piperaquin trong điều trị sốt rét Plasmodium falciparum chưa biến chứng tại Ninh Thuận và Bình Phước.

##### 4.1.1.1 Thời gian cắt sốt

Thời gian cắt sốt trung bình của BN sốt rét tại Ninh Thuận là  $1,14 \pm 0,67$  ngày; tại Bình Phước là  $1,26 \pm 0,44$  ngày. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Vũ Hồng Cẩm tại Ninh Thuận năm 2006-2008, Lê Ngọc Anh và cs. tại Binh đoàn Tây Nguyên năm 2006-2007, Nguyễn Chính Phong, Nguyễn Xuân Thành, Micheal Edstein và cs. tại huyện Thuận Bắc, Ninh Thuận năm 2006-2007.

##### 4.1.1.2 Thời gian sạch ký sinh trùng

Thời gian sạch ký sinh trùng của các BN sốt rét tại Bình Phước là  $2,05 \pm 0,96$  ngày dài hơn tại Ninh Thuận là  $1,76 \pm$

### 3.2.2.3. Hiệu lực điều trị trên lâm sàng của chloroquin

**Bảng 3.29. Hiệu lực điều trị của chloroquin trên lâm sàng**

Địa điểm \ PL đáp ứng	ACPR		ETF		LCF/LPF	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ninh Thuận	44	97,8	0	0,0	1(D <sub>28</sub> )	2,2
Bình Phước	43	100,0	0	0,0	0	0,0
Tổng số	87	98,9	0	0,0	1	1,1

Có 1 trường hợp xuất hiện lại KST vào D<sub>28</sub> theo tiêu chuẩn của WHO 2009 là thất bại lâm sàng muộn (LCF) chiếm tỷ lệ 1,1%. Tỷ lệ ACPR chung là 98,9%. Trong đó Ninh Thuận đạt tỷ lệ ACPR là 97,8%; tỷ lệ LCF là 2,2%. Bình Phước tỷ lệ ACPR là 100%.

### 3.3. ĐÁNH GIÁ TÍNH NHẠY CẢM CỦA *P. falciparum* VỚI DIHYDROARTEMISININ, PIPERAQUIN VÀ CHLOROQUIN TRÊN *IN VITRO* TẠI BÌNH PHƯỚC NĂM 2010

#### 3.3.1. Đánh giá tính nhạy cảm của *P. falciparum* với dihydroartemisinin

**Bảng 3.31. Nồng độ dihydroartemisinin có hiệu lực trên các phân lập *P. falciparum* tại địa điểm nghiên cứu (n = 42)**

Nồng độ thuốc có hiệu lực EC (nM/l)	Trung bình	Khoảng tin cậy 95%	
		Nồng độ thấp	Nồng độ cao
EC <sub>50</sub>	3,15	2,28	4,34
EC <sub>90</sub>	21,81	11,91	39,94
EC <sub>99</sub>	105,65	39,60	281,86

#### 3.3.2. Đánh giá tính nhạy cảm của *P. falciparum* với piperacuin

**Bảng 3.33. Nồng độ piperacuin có hiệu lực trên các phân lập *P. falciparum* tại địa điểm nghiên cứu (n = 42)**

Nồng độ thuốc có hiệu lực EC (nM/l)	Trung bình	Khoảng tin cậy 95%	
		Nồng độ thấp	Nồng độ cao
EC <sub>50</sub>	49,18	36,85	65,64
EC <sub>90</sub>	221,98	140,04	351,86
EC <sub>99</sub>	758,26	372,67	1542,81

- Nhiễm phối hợp hoặc nhiễm đơn với chủng *Plasmodium* khác
- Mật độ KSTSR trong máu < 1.000 hoặc > 200.000 KST thể vô tính/μl máu đối với sốt rét do *P. falciparum* hoặc < 250 KST thể vô tính/μl máu đối với sốt rét do *P. vivax*.
- Bệnh nhân suy dinh dưỡng nặng hoặc đang có các bệnh cấp hoặc mãn tính khác kèm theo. Phụ nữ có thai, đang cho con bú
- Đã dùng thuốc sốt rét hoặc các loại kháng sinh khác trong vòng 14 ngày.
- Không tự nguyện tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân bị nôn từ 2 lần trở lên sau khi uống thuốc.
- Bệnh nhân được đánh giá là điều trị thất bại sớm.

#### 2.1.2. Địa điểm nghiên cứu

##### 2.1.2.1 Tại thực địa:

Chúng tôi tiến hành giám sát hiệu lực thuốc tại 2 tỉnh Ninh Thuận và Bình Phước và đánh giá sự nhạy cảm của *P. falciparum* đối với dihydroartemisinin, piperacuin và chloroquin bằng kỹ thuật *in vitro* tại tỉnh Bình Phước.

##### 2.1.2.2 Tại phòng thí nghiệm

Phân tích mẫu máu bệnh nhân xuất hiện lại KSTSR từ ngày D<sub>7</sub> đến D<sub>28</sub> bằng kỹ thuật PCR tại Khoa Sinh học phân tử, Viện Sốt rét-Ký sinh trùng-Côn trùng Trung Ương để xác định tái phát, tái nhiễm với *P. falciparum*.

#### 2.1.3. Thời gian nghiên cứu: trong 2 năm 2010-2012:

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

2.2.1.1 Thiết kế nghiên cứu của nghiên cứu 1 (đánh giá hiệu lực điều trị): là một thử nghiệm lâm sàng mở, không đối chứng (one-arm)

2.2.1.2 Thiết kế nghiên cứu của nghiên cứu 2 (đáp ứng đối với thuốc sốt rét trên *in vitro*)

Là một nghiên cứu ngang, đánh giá sự nhạy cảm của *P. falciparum* đối với dihydroartemisinin, piperquin và chloroquin trên *in vitro*

### 2.2.2. Cỡ mẫu

2.2.2.1 Đánh giá hiệu quả của Dihydroartemisinin-piperquin trên bệnh nhân sốt rét do *P. falciparum*

Tỷ lệ KST (+) ngày D<sub>3</sub> khi điều trị với dihydroartemisinin-piperquin ở Việt Nam từ các nghiên cứu trước từ 10 – 20% [NIMPE, 2008-2010], nên chúng tôi ước tính tỷ lệ KST (+) D<sub>3</sub> là 15% đối với thuốc, độ tin cậy 95% và độ chính xác khoảng 10% thì cỡ mẫu tối thiểu là 50 bệnh nhân. Do thời gian theo dõi dài 28 ngày, chúng tôi tăng thêm 20% để phòng bệnh nhân bỏ theo dõi hoặc rút khỏi nghiên cứu. Như vậy số bệnh nhân nghiên cứu là 60 người tại mỗi tỉnh, tại 2 tỉnh là 120 bệnh nhân.

2.2.2.2 Đánh giá hiệu quả của chloroquin trên bệnh nhân sốt rét do *P. vivax*

Tỷ lệ thất bại điều trị với chloroquin ở Việt Nam từ các nghiên cứu trước từ 0,05 đến 0,1 [NIMPE, 2004-2006], 10% đã được chọn làm tỷ lệ thất bại điều trị ước tính đối với thuốc, độ tin cậy 95% và độ chính xác ước tính khoảng 10% thì cỡ mẫu tối thiểu là 35 bệnh nhân sẽ được chọn cho nghiên cứu. Chúng tôi tăng thêm 20% để phòng bệnh nhân bỏ theo dõi hoặc rút khỏi nghiên cứu trong thời gian 28 ngày. Như vậy tại mỗi tỉnh nghiên cứu số bệnh nhân là 42 người, tại 2 tỉnh là 84 người.

Tỷ lệ quần thể ( <i>P</i> ) cho trước, mức độ tin cậy 95%										
<i>d</i>	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 <sup>a</sup>	35 <sup>a</sup>	49 <sup>a</sup>	61	72	81	87	92	95	96

### 3.2.2. Hiệu lực điều trị của Chloroquin

#### 3.2.2.1. Thời gian cắt sốt

**Bảng 3.23. Tỷ lệ bệnh nhân còn sốt sau điều trị bằng chloroquin và thời gian cắt sốt trung bình (ngày)**

Ngày	Ninh Thuận		Bình Phước	
	n	(%)	n	(%)
Số bệnh nhân	45	100,0	43	100,0
D <sub>1</sub>	1	2,2	10	23,3
$\chi^2, p$	$\chi^2 = 8,89; p < 0,05$			
D <sub>2</sub>	1	2,2	0	0,0
D <sub>3</sub>	0	0,0	0	0,0
Thời gian cắt sốt TB (ngày)	1,04 ± 0,21		1,23 ± 0,43	
t, p	t = 2,64; p < 0,05			

- Thời gian cắt sốt trung bình tại Bình Phước là 1,23 ± 0,43 ngày dài hơn tại Ninh Thuận là 1,04 ± 0,21 ngày, p < 0,05.

#### 3.2.2.2. Thời gian sạch ký sinh trùng

**Bảng 3.26. Tỷ lệ bệnh nhân còn ký sinh trùng sau điều trị bằng chloroquin và thời gian sạch ký sinh trùng trung bình (ngày)**

Ngày	Ninh Thuận		Bình Phước	
	n	(%)	n	(%)
Số bệnh nhân	45	100,0	43	100,0
D <sub>1</sub>	12	26,7	30	69,8
$\chi^2, p$	$\chi^2 = 16,37; p < 0,05$			
D <sub>2</sub>	0	0,0	6	14,0
D <sub>3</sub>	0	0,0	0	0,0
Thời gian sạch KST TB (ngày)	1,27 ± 0,45		1,84 ± 0,65	
t, p	t = 4,81; p < 0,05			

Thời gian sạch KST tại Bình Phước là 1,84 ± 0,65 ngày dài hơn tại Ninh Thuận là 1,27 ± 0,45 ngày (p < 0,05).



sạch KST trên lam máu xét nghiệm. Tại Bình Phước, tỷ lệ KST (+) ngày D<sub>3</sub> năm 2010 là 3,1% thấp hơn rất nhiều so với năm 2012 là 20,0%; p < 0,05.

### 3.2.1.3. Hiệu lực điều trị trên lâm sàng của DHA-PIP

**Bảng 3.21. Hiệu lực điều trị của DHA - PIP trên lâm sàng**

PL đáp ứng Địa điểm, năm		ACPR		ETF		LCF/LPF	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ninh Thuận	2011	30	100,0	0	0,0	0	0,0
	2012	33	100,0	0	0,0	0	0,0
Bình Phước	2010	31	96,9	0	0,0	1	3,1
	2012	30	100,0	0	0,0	0	0,0
<b>Tổng số</b>		124	99,2	0	0,0	0	0,8

- Có 1 trường hợp xuất hiện lại KST vào ngày D<sub>28</sub> của năm 2010 tại Bình Phước, theo tiêu chuẩn của WHO 2009 là thất bại lâm sàng muộn (LCF) chiếm tỷ lệ 0,8 %. Tỷ lệ ACPR chung cho toàn bộ các trường hợp nghiên cứu là 99,2 %. Tại Ninh Thuận tỷ lệ ACPR là 100%. Tại Bình Phước tỷ lệ ACPR là 98,4%; tỷ lệ LCF là 1,6%.

**Bảng 3.22. Hiệu lực điều trị của DHA – PIP sau phân tích PCR**

PL đáp ứng Địa điểm		ACPR trước PCR		Số ca xuất hiện lại KST		Kết quả phân tích PCR	ACPR sau PCR	
		n	(%)	n	(%)		n	(%)
Ninh Thuận	2011	30	100,0	0	0,0	0	30	100,0
	2012	33	100,0	0	0,0	0	33	100,0
Bình Phước	2010	31	96,9	1(D <sub>28</sub> )	3,1	Tái nhiễm	30	100,0
	2012	30	100,0	0	0,0	0	30	100,0
<b>Tổng số</b>		124	99,2	1(D <sub>28</sub> )	0,8	Tái nhiễm	123	100,0

Trường hợp xuất hiện lại KSTSR (LCF) sau khẳng định bằng phân tích PCR cho kết quả là nhiễm mới. Tỷ lệ ACPR chung cho 2 điểm nghiên cứu là 100%

### 2.2.2.3 Nghiên cứu đáp ứng thuốc sốt rét trên *in vitro*

Cỡ mẫu đánh giá tình trạng đáp ứng của *P.falciparum* đối với thuốc sốt rét dihydroartemisinin, piperquin và chloroquin trên *in vitro* đồng thời cũng từ các mẫu máu của bệnh nhân thu thập trong phần giám sát hiệu lực năm 2010. Tổng số mẫu máu là 42 mẫu cho nghiên cứu đáp ứng thuốc sốt rét trên *in vitro*.

**2.2.3. Phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu có chủ đích gồm tất cả các BN có sốt tại các điểm nghiên cứu, nếu đáp ứng đủ các tiêu chuẩn chọn mẫu

### 2.2.4. Thuốc và phác đồ dùng trong nghiên cứu

#### 2.2.4.1 Thuốc dihydroartemisinin-piperquin

Arterakine (dihydroartemisinin 40 mg – piperquin 320 mg) do Công ty cổ phần dược phẩm trung ương 1 sản xuất. Điều trị theo phác đồ quy định của Bộ Y tế 2009, với liệu trình 3 ngày tùy theo nhóm tuổi.

#### 2.2.4.2 Thuốc Chloroquin

Chloroquin phosphat: viên nén 250mg có chứa 150mg chloroquin base. Thuốc của công ty cổ phần dược phẩm trung ương 2. Điều trị theo phác đồ quy định của Bộ Y tế 2009, tổng liều điều trị là 25mg chloroquin bazo/kg trọng lượng cơ thể trong 3 ngày. Primaquine sẽ được sử dụng sau ngày D<sub>28</sub>

### 2.2.5. Quy trình tiến hành nghiên cứu và theo dõi

**2.2.5.1 Quy trình đánh giá hiệu lực dihydroartemisinin-piperquin và chloroquin trên lâm sàng:** Nghiên cứu được tiến hành theo quy trình 28 ngày của Tổ chức y tế thế giới, 2009

*Bảng 2.1. Tóm tắt quy trình theo dõi từ D<sub>0</sub> – D<sub>28</sub>*

Chi số	Ngày								Ngày bất kỳ
	D <sub>0</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>7</sub>	D <sub>14</sub>	D <sub>21</sub>	D <sub>28</sub>	
Khám lâm sàng	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Đo nhiệt độ nách	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Xét nghiệm KST	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Thử nước tiểu	x								
Làm bệnh án	x								
Ký cam kết	x								
Lấy mẫu PCR	x				x	x	x	x	x
Điều trị	x	x	x						x
Theo dõi tác dụng không mong muốn	x	x	x	x	x	x	x	x	x

2.2.5.2. Quy trình phân biệt tái phát, tái nhiễm bằng PCR: Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp của Snounou G. và cs, 1999 [114]

2.2.5.3. Quy trình đánh giá đáp ứng thuốc sốt rét trên *in vitro*: Nghiên cứu được tiến hành theo quy trình kỹ thuật thử nghiệm *in vitro* micro-test (Mark III) của WHO [126].

### 2.3. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

2.3.1. Kỹ thuật xét nghiệm tìm ký sinh trùng sốt rét trong máu theo kỹ thuật thường quy của Viện Sốt rét-Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương

#### 2.3.2. Kỹ thuật phân biệt tái phát, tái nhiễm bằng PCR

##### 2.3.2.1 Kỹ thuật tách ADN:

ADN được tách bằng phương pháp sử dụng Chelex-100 theo kỹ thuật của Kain K.C và Lanar D.E. năm 1991 [87] và bộ kit QIAamp DNA blood mini theo hướng dẫn của hãng QIAGEN.

2.3.2.2. Kỹ thuật PCR phân biệt tái phát - tái nhiễm của *P.falciparum* trên phân tích kiểu gen theo 3 locus MSP1, MSP2 và GLURP

Thời gian cắt sốt trung bình tại Bình Phước năm 2012 dài hơn so với năm 2010 ( $1,27 \pm 0,45$  ngày so với  $1,25 \pm 0,44$  ngày), với  $p > 0,05$ . Thời gian cắt sốt trung bình tại Ninh Thuận là  $1,14 \pm 0,67$  ngày ngắn hơn tại Bình Phước là  $1,26 \pm 0,44$  ngày;  $p > 0,05$ .

#### 3.2.1.2. Thời gian sạch ký sinh trùng

**Bảng 3.18. Tỷ lệ bệnh nhân còn ký sinh trùng sau điều trị và thời gian sạch ký sinh trùng trung bình (ngày)**

Địa điểm, năm	Ninh Thuận			Bình Phước			
	2011	2012	Tổng	2010	2012	Tổng	
<b>Số BN</b>	30	33	63	32	30	62	
D <sub>1</sub>	n	21	25	46	18	24	42
	(%)	70,0	75,8	73,0	56,3	80,0	67,7
$\chi^2, p$	$\chi^2 = 0,26; p > 0,05$			$\chi^2 = 3,99; p < 0,05$			
D <sub>2</sub>	n	0	2	2	3	13	16
	(%)	0,0	6,1	3,2	9,4	43,3	25,8
$\chi^2, p$				$\chi^2 = 9,33; p < 0,05$			
D <sub>3</sub>	n	0	0	0	1	6	7
	(%)	0,0	0,0	0,0	3,1	20,0	11,3
$\chi^2, p$				$\chi^2 = 4,40; p < 0,05$			
Thời gian sạch KST TB (ngày)	$1,70 \pm 0,47$	$1,82 \pm 0,53$	$1,76 \pm 0,50$	$1,69 \pm 0,74$	$2,43 \pm 1,04$	$2,05 \pm 0,96$	
t, p	t = 0,94; p > 0,05			t = 3,27; p < 0,05			

- Thời gian sạch ký sinh trùng tại Bình Phước là  $2,05 \pm 0,96$  ngày dài hơn tại Ninh Thuận là  $1,76 \pm 0,50$  ngày ( $p < 0,05$ ). Tại Ninh Thuận: thời gian sạch ký sinh trùng năm 2012 là  $1,82 \pm 0,53$  ngày dài hơn năm 2011 là  $1,70 \pm 0,47$  ngày ( $p > 0,05$ ); còn tại Bình Phước thời gian sạch ký sinh trùng năm 2012 là  $2,43 \pm 1,04$  ngày dài hơn rõ rệt so với năm 2010 là  $1,69 \pm 0,74$  ngày;  $p < 0,05$ . Tại Ninh Thuận ngày D<sub>3</sub> không BN nào còn KST nhưng ở Bình Phước ngày D<sub>3</sub> vẫn còn 11,3% BN dương tính với KST (7 BN), phải đến ngày D<sub>4</sub> 100% BN mới

Nhiệt độ trung bình BN nghiên cứu ngày D<sub>0</sub> ở Bình Phước là 38,64<sup>0</sup>C ± 1,18 cao hơn ở Ninh Thuận là 37,61<sup>0</sup>C ± 0,88 (p < 0,05). Mật độ KST trung bình/μl của BN nghiên cứu ngày D<sub>0</sub> là 3.538, trong đó mật độ KST trung bình/μl tại Bình Phước là 5.354 cao hơn hẳn so với ở Ninh Thuận là 2.382 (p < 0,05)

### 3.2. ĐÁNH GIÁ HIỆU LỰC ĐIỀU TRỊ CỦA DIHYDROARTEMISININ-PIPERAQUIN TRONG ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT DO *P. falciparum* CHƯA BIẾN CHỨNG VÀ CHLOROQUIN TRONG ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT DO *P. vivax* TẠI NINH THUẬN VÀ BÌNH PHƯỚC

#### 3.2.1. Hiệu lực điều trị của dihydroartemisinin-piperaquin

##### 3.2.1.1. Thời gian cắt sốt

**Bảng 3.15. Tỷ lệ bệnh nhân còn sốt sau điều trị bằng DHA-PIP và thời gian cắt sốt trung bình (ngày)**

Địa điểm, năm	Ninh Thuận			Bình Phước			
	2011	2012	Tổng	2010	2012	Tổng	
<b>Số BN</b>	30	33	63	32	30	62	
<b>D<sub>1</sub></b>	<b>n</b>	10	5	15	8	8	16
	<b>(%)</b>	33,3	15,2	23,8	25,0	26,7	25,8
<b>χ<sup>2</sup>, p</b>	χ <sup>2</sup> = 2,86; p > 0,05			χ <sup>2</sup> = 0,02; p > 0,05			
<b>D<sub>2</sub></b>	<b>n</b>	1	1	2	0	0	0
	<b>(%)</b>	3,3	3,0	3,2	0,0	0,0	0,0
<b>χ<sup>2</sup>, p</b>	χ <sup>2</sup> = 0,005; p > 0,05						
<b>D<sub>3</sub></b>	<b>n</b>	0	0	0	0	0	0
	<b>(%)</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Thời gian cắt sốt TB (ngày)</b>	1,37±0,56	0,94±0,70	1,14±0,67	1,25±0,44	1,27±0,45	1,26±0,44	
<b>t, p</b>	t = 2,65; p < 0,05			t = 0,15; p > 0,05			

Thời gian cắt sốt trung bình tại Ninh Thuận năm 2011 là 1,37 ± 0,56 ngày dài hơn năm 2012 là 0,94 ± 0,70 ngày; với p < 0,05.

\* Phản ứng Nest1: ở các locus MSP1, MSP2 và GLURP sử dụng các đôi môi M1-OF/M1-OR, M2-OF/M2-OR, G-OF/G-OR.

\* Phản ứng Nest2: nhân bản gen đặc hiệu cho từng kiểu gen ở 3 locus sử dụng các đôi môi sau: kiểu gen K1 là M1-2KF/ M1-2KR, kiểu gen MAD20 là M1-2MF/ M1-2MR, kiểu gen RO33 là M1-2RF/ M1-2RR, kiểu gen FC là M2-FCF/ M2-FCR, kiểu gen IC là M2-ICF/ M2-ICR, biến thể alen của locus GLURP là G-FN/ G-OR theo phương pháp của Snounou G. và cs 1999

**2.3.3. Kỹ thuật micro test đánh giá đáp ứng thuốc sốt rét trên in vitro:** Kỹ thuật *in vitro micro-test* (Mark III) của WHO (CTD/MAL/97.20 Rev. 2.2001). Kỹ thuật phát hiện tìm ký sinh trùng sốt rét theo phương pháp Giêm sa

#### 2.4. Các chỉ số nghiên cứu

- Các thông tin của bệnh nhân trước điều trị
- Thời gian cắt sốt, thời gian sạch ký sinh trùng
- Mối liên quan giữa số lượng KST với tuổi, giới, thân nhiệt
- Liên quan giữa số lượng KST và nhiệt độ ngày D<sub>0</sub>
- Diễn biến MĐ KST từ D<sub>0</sub>-D<sub>3</sub>, diễn nhiệt độ từ D<sub>0</sub>-D<sub>3</sub>
- Liên quan giữa nhiệt độ và mật độ KST ngày D<sub>0</sub>
- Tỷ lệ phần trăm *schizonts* bị ức chế ở mỗi nồng độ thuốc so với chứng. Giá trị trung bình EC<sub>50</sub>; EC<sub>90</sub>; EC<sub>99</sub>

**2.4.1. Nghiên cứu in vivo:** Phân loại kết quả điều trị dựa vào đánh giá kết quả lâm sàng và ký sinh trùng của điều trị sốt rét theo tiêu chuẩn của WHO (2009)

**2.4.2. Nghiên cứu in vitro:** Xác định thuốc có hiệu lực ức chế 50%, 90% và 99% sự phát triển của KSTSR (EC<sub>50</sub>; EC<sub>90</sub>; EC<sub>99</sub>)

#### 2.5. Xử lý, phân tích số liệu

Số liệu nghiên cứu được xử lý và phân tích theo phần mềm chuyên dụng cho đánh giá hiệu lực trên lâm sàng của WHO và phần mềm SPSS 19.0 và probit của Wernsdorfer (1995)

#### 2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được sự phê duyệt của Hội đồng Y đức Viện Sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương.

### Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

##### 3.1.1. Đặc điểm chung về bệnh nhân sốt rét do *P. falciparum* tại Ninh Thuận và Bình Phước

- Tổng số BN đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu ở 2 tỉnh là 125, Ninh Thuận có 63 bệnh nhân, Bình Phước có 62 bệnh nhân.. Tỷ lệ Nam/ Nữ chung ở cả 2 tỉnh là 92/33 (73,6% và 26,4%). Tuổi trung bình chung là 23,1. Nhóm  $\geq 15 - 60$  tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 90,3% và 54%; tiếp theo là nhóm 5 - < 15 tuổi là 9,7% và 39,7% và thấp nhất là nhóm 2 - < 5 tuổi với tỷ lệ 0,0% và 6,3% tương ứng với Bình Phước và Ninh Thuận.

**Bảng 3.2. Nhiệt độ và mật độ KST của bệnh nhân trước điều trị**

Địa điểm		Ninh Thuận	Bình Phước	Tổng số	
Các thông tin					
Số bệnh nhân		63	62	125	
Sốt	< 39°C	n	42	32	74
		(%)	66,7	51,6	59,2
	$\geq 39^\circ\text{C}$	n	21	30	51
		(%)	33,3	48,4	40,8
$\chi^2, p$		$\chi^2 = 2,93; p > 0,05$			
Nhiệt độ TB ngày D <sub>0</sub> ( $\bar{X} \pm SD$ )		38,56 $\pm$ 0,82	38,87 $\pm$ 0,86	38,71 $\pm$ 0,85	
t, p		t = 2,097; p < 0,05			
Mật độ KST TB D <sub>0</sub> (Geometric mean, CI 95%)		15.759 (10.860-22.390)	16.677 (12.273- 23.302)	16.208 (12.734- 20.381)	
t, p		t = 0,11; p > 0,05			

Nhiệt độ trung bình BN nghiên cứu ngày D<sub>0</sub> ở Bình Phước là 38,87°C  $\pm$  0,86 cao hơn ở Ninh Thuận là 38,56°C  $\pm$  0,82 (p < 0,05). Nhiệt độ trung bình chung BN ở hai điểm nghiên cứu ngày D<sub>0</sub> là 38,71°C  $\pm$  0,85. Mật độ KST trung bình/ $\mu\text{l}$  của BN nghiên cứu ngày D<sub>0</sub> là 16.208, trong đó mật độ KST trung bình/ $\mu\text{l}$  tại Ninh Thuận là 15.759 thấp hơn ở Bình Phước là 16.677; p > 0,05.

##### 3.1.2. Đặc điểm chung về bệnh nhân sốt rét do *P. vivax* tại Ninh Thuận và Bình Phước

- Tổng số BN sốt rét do *P. vivax* đủ tiêu chuẩn cho vào nghiên cứu ở 2 tỉnh Ninh Thuận và Bình Phước là 88 ca, trong đó Ninh Thuận có 45 ca, Bình Phước có 43 ca. Tỷ lệ Nam/ Nữ chung ở cả 2 tỉnh là 55/33 (62,5% và 37,5%). Tuổi trung bình chung là 23,5. Nhóm  $\geq 15-60$  tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 90,7% và 33,3%; tiếp theo là nhóm 5 - < 15 tuổi là 7,0% và 46,7% và thấp nhất là nhóm 2 - < 5 tuổi với tỷ lệ là 2,3% và 20,0% tương ứng tại Bình Phước và Ninh Thuận; với p < 0,05

**Bảng 3.9. Nhiệt độ và mật độ KST của bệnh nhân trước điều trị**

Địa điểm		Ninh Thuận	Bình Phước	Tổng số	
T <sup>0</sup> , MDKST					
Số bệnh nhân		45	43	88	
Sốt	< 39°C	n	39	24	63
		(%)	86,7	55,8	71,6
	$\geq 39^\circ\text{C}$	n	6	19	25
		(%)	13,3	44,2	28,4
$\chi^2, p$		$\chi^2 = 10,29; p < 0,05$			
Nhiệt độ TB D <sub>0</sub> ( $\bar{X} \pm SD$ )		37,61 $\pm$ 0,88	38,64 $\pm$ 1,18	38,11 $\pm$ 1,16	
t, p		t = 4,67; p < 0,05			
Mật độ KST TB D <sub>0</sub> (Geometric mean, CI 95%)		2.382 (1.618-3.206)	5.354 (4.137-7.696)	3.538 (2.785-4.679)	
t, p		t = 2,27; p < 0,05			