

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CÚM A (H1N1) 2009 Ở MIỀN BẮC, MIỀN TRUNG VÀ TÂY NGUYÊN

Nguyễn Văn Kính*; Tạ Thị Diệu Ngân**

TÓM TẮT

Nghiên cứu trên 513 bệnh nhân (BN) cúm A (H1N1) 2009 điều trị tại các bệnh viện thuộc miền Bắc, miền Trung và Tây Nguyên. BN được chẩn đoán xác định nhiễm cúm A (H1N1) 2009 bằng phản ứng RT-PCR và điều trị bằng oseltamivir (tamiflu) theo phác đồ của Bộ Y tế. Kết quả: thời gian điều trị trung bình $6,4 \pm 3,5$ ngày, nhóm cúm nặng điều trị dài hơn có ý nghĩa so với nhóm cúm thường ($9,5 \pm 7,1$ ngày so với $6,2 \pm 3,1$ ngày). Thời gian hết các triệu chứng sau điều trị của nhóm cúm nặng dài hơn so với nhóm cúm thường (hết sốt $3,3 \pm 2,2$ ngày so với $1,6 \pm 0,7$ ngày; hết ho $5,9 \pm 2,7$ ngày so với $3,0 \pm 1,9$ ngày; hết đau ngực $5,1 \pm 3,4$ ngày so với $1,8 \pm 2,4$ ngày; hết khó thở $4,5 \pm 2,8$ ngày so với $1,3 \pm 1,3$ ngày). Tỷ lệ BN có PCR cúm A/H1N1 dương tính sau 5 ngày điều trị là 41,5%, sau 10 ngày là 25% và sau 12 ngày là 0%. Tác dụng phụ của oseltamivir hiếm gặp (buồn nôn và nôn 0,67%; chóng mặt, mất ngủ 0,33%; tiêu chảy 0,33%).

* Từ khóa: Cúm A (H1N1); Oseltamivir; Hiệu quả.

EFFICACY OF OSELTAMIVIR FOR INFLUENZA A (H1N1) 2009 PATIENTS IN THE NORTH, CENTER AND HIGH LANDER OF VIETNAM

SUMMARY

A study was carried out on 513 influenza A (H1N1) 2009 patients hospitalized in some hospitals in the North, Center and High Lander of Vietnam to evaluate the effectiveness of oseltamivir. Patients were confirmed positive with influenza A/H1N1 by RT-PCR and treated by oseltamivir according to the guideline of the Ministry of Health. Results: the median duration of treatment was 6.4 ± 3.5 days; the severe group required more longer stay in hospital than the non severe ones (9.5 ± 7.1 versus 6.2 ± 3.1 days, respectively). Relief of symptoms post treatment in the severe group was longer than the non severe one: fever (3.3 ± 2.2 versus 1.6 ± 0.7 days, respectively); cough (5.9 ± 2.7 versus 3.0 ± 1.9 days, respectively); chest pain (5.1 ± 3.4 versus 1.8 ± 2.4 days, respectively); dyspnea (4.5 ± 2.8 versus 1.3 ± 1.3 days, respectively). Patients with PCR A/H1N1 positive after 5 days of treatment were 41.5%, after 10 days 25%, and after 12 days 0%. Side effects of oseltamivir were rare (nausea and vomiting 0.67%; dizziness and difficult to get sleep 0.33%; diarrhea 0.33%).

* Key words: Influenza A (H1N1); Oseltamivir; Efficacy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Dịch cúm A (H1N1) xuất hiện vào tháng 3 năm 2009, ngay sau đó đã lan rộng khắp các châu lục và gây tử vong cho 18.000 trường

hợp ở 200 quốc gia trên thế giới [1]. Khác với cúm mùa thông thường, cúm A/H1N1 thường gây nhiễm ở trẻ em và người trẻ tuổi. Bệnh thường diễn biến nặng ở BN có bệnh lý nền mạn tính trước đó. Oseltamivir là loại thuốc

* Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

** Trường Đại học Y Hà Nội

Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Văn Mạnh

PGS. TS. Trần Thị Xuân Hoà

kháng virus được Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo sử dụng điều trị và dự phòng nhiễm cúm A/H1N1 [2]. Sử dụng oseltamivir sớm trong vòng 48 giờ đầu sau khi xuất hiện các triệu chứng có thể làm giảm mức độ nặng, thời gian xuất hiện triệu chứng và nguy cơ xuất hiện biến chứng. Hiện tại, đã có một số nghiên cứu thông báo về tình trạng kháng oseltamivir và giả thuyết cho rằng việc sử dụng rộng rãi thuốc kháng virus sẽ nhanh chóng, làm xuất hiện các chủng kháng thuốc. Các chủng này sẽ lan truyền nhanh chóng, làm giảm hiệu quả điều trị diệt virus. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá tác dụng điều trị của oseltamivir (tamiflu) ở BN nhiễm cúm A (H1N1) 2009.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

513 BN nhập viện điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương từ 6 - 2009 đến 4 - 2011, được chẩn đoán xác định nhiễm cúm A (H1N1).

2. Phương pháp nghiên cứu.

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu và tiền cứu.

- BN được chia thành 2 nhóm: BN cúm không biến chứng (cúm thường) và BN cúm có biến chứng (cúm nặng), theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới.

- BN được lấy mẫu bệnh phẩm ngoáy họng lần đầu để chẩn đoán xác định bệnh, sau đó điều trị theo phác đồ hướng dẫn của Bộ Y tế, dùng tamiflu 75 mg, uống 2 viên/ngày trong 5 ngày.

- Bệnh phẩm ngoáy họng sẽ được làm lại vào ngày thứ 5 để xác định sự đào thải virus sau điều trị.

+ Trường hợp BN làm PCR lần 2 còn (+) với cúm A (H1N1) 2009 sẽ được lấy dịch họng làm phản ứng RT-PCR vào ngày thứ 10 kể từ khi bắt đầu điều trị tamiflu.

+ Trường hợp BN còn sốt hoặc xét nghiệm PCR (+) ở ngày thứ 10 sẽ tiếp tục lấy mẫu ở các ngày thứ 12, 14... cho đến khi kết quả về âm tính.

- Trong quá trình điều trị, các thông tin và xét nghiệm của BN sẽ được ghi đầy đủ theo mẫu trong phiếu điều tra.

- Xử lý và phân tích số liệu thu thập bằng phần mềm STATA. Các thuật toán thống kê đơn biến được sử dụng để đánh giá hiệu quả điều trị của đối tượng nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

281/513 BN (54,8%) được nhập viện khám và điều trị sớm trong vòng 2 ngày đầu sau khi có biểu hiện bệnh. Thời gian trung bình từ khi bị bệnh đến khi được nhập viện điều trị là $2,3 \pm 2,0$ ngày.

* Thời gian điều trị trung bình:

Thời gian điều trị trung bình của BN mắc cúm A (H1N1) 2009 đại dịch là $6,4 \pm 3,5$ ngày. Thời gian điều trị trung bình trong nhóm cúm nặng dài hơn so với nhóm cúm thường, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. ($9,5 \pm 7,1$ ngày so với $6,2 \pm 3,1$ ngày, $p = 0,005$). Theo hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế, sau 5 ngày điều trị, BN được lấy mẫu kiểm tra lại virus, nếu có kết quả âm tính, BN mới được xuất viện. Chính vì lý do này, thời gian nằm viện trung bình là 6,4 ngày, sau khi BN khỏi về mặt lâm sàng và có kết quả virus âm tính.

Bảng 1: Thời gian hết triệu chứng kể từ khi được điều trị.

TRIỆU CHỨNG	CÚM THƯỜNG (n = 480)		CÚM NẶNG (n = 33)		p
	Thời gian trung bình theo ngày	Min - Max	Thời gian trung bình theo ngày	Min - Max	
Sốt	1,6 ± 0,7	1 - 5	3,3 ± 2,2	1 - 8	0,000
Ho	3,0 ± 1,9	1 - 11	5,9 ± 2,7	1 - 10	0,000
Sổ mũi	1,6 ± 0,9	1 - 6	1,3 ± 0,5	1 - 2	0,640
Đau đầu	1,5 ± 0,8	1 - 5	2,0 ± 1,2	1 - 3	0,273
Đau ngực	1,8 ± 2,4	1 - 8	5,1 ± 3,4	1 - 10	0,005
Khó thở	1,3 ± 1,3	1 - 7	4,5 ± 2,8	1 - 10	0,000
Nôn	1,1 ± 0,5	1 - 2	1	1 - 1	0,774
Tiêu chảy	1,1 ± 0,4	1 - 2	2	2 - 2	0,034
Ran phổi	2,6 ± 2,2	1 - 7	5,4 ± 2,9	1 - 10	0,017
Rối loạn ý thức	0	0	2	2 - 2	

Thời gian hết sốt trung bình sau khi điều trị thuốc tamiflu của nhóm cúm thường là $1,6 \pm 0,7$ ngày. Kết quả này tương tự của Trần Tịnh Hiền [3], Seema Jain [4]. Nghiên cứu của Trần Tịnh Hiền cho thấy, thời gian hết sốt trung bình 2 ngày và 78,0% BN (n = 228) nhiệt độ trở về bình thường 24 giờ sau khi điều trị tamiflu. Các nghiên cứu cho thấy, nếu được điều trị thuốc kháng virus trong 2 ngày đầu khởi bệnh, BN sẽ khỏi bệnh nhanh và ít biến chứng [3]. Nghiên cứu này, thời gian trung bình từ khi bị bệnh đến khi được điều trị là $2,3 \pm 2,0$ ngày. Đối với nhóm cúm thường, thời gian trung bình hết các triệu chứng khác như ho là 3 ngày, có ran ở phổi 2,6 ngày, đau ngực 1,8 ngày, khó thở kéo dài 1,3 ngày. Thời gian trung bình hết các triệu chứng khác như sổ mũi, đau đầu, nôn, tiêu chảy đều < 2 ngày. Chúng tôi cũng nhận thấy, triệu chứng sốt và biểu hiện về hô hấp như ho, đau ngực, khó thở, có ran ở phổi trong nhóm cúm nặng kéo dài hơn có ý nghĩa so với nhóm cúm thường. Điều này giải thích tại sao thời gian điều trị trung bình trong nhóm cúm nặng dài hơn rõ rệt so với nhóm cúm thường.

Bảng 2: Kết quả xét nghiệm PCR cúm A (H1N1) 2009 sau điều trị.

LẦN XÉT NGHIỆM PCR	DƯƠNG TÍNH		ÂM TÍNH	
	n	%	n	%
PCR lần 1 (ngày đầu tiên khi nhập viện) (n = 513)	513	100	0	0
PCR lần 2 (ngày thứ 5) (n = 217)	90	41,5	127	58,5
PCR lần 3 (ngày thứ 10) (n = 52)	13	25	39	75
PCR lần 4 (ngày thứ 12) (n = 8)	0	0	8	100

Lần xét nghiệm đầu tiên, 513 BN có kết quả xét nghiệm dương tính với virus cúm A (H1N1) 2009 đại dịch. Ở lần lấy mẫu thứ 2 (sau 5 ngày điều trị), tỷ lệ BN có kết quả PCR (+) với virus cúm A (H1N1) 2009 đại dịch là 90 BN (41,5%) lần thứ 3 (sau 10 ngày) tỷ lệ (+) là 13 BN (25,0%) và lần xét nghiệm thứ 4 (sau 12 ngày) không phát hiện mẫu dương tính nào. Theo Cholewinska, thời gian trung bình từ khi khởi phát bệnh đến khi kết quả xét nghiệm âm tính với RT-PCR là 6 ngày (từ 1 - 17 ngày) [5, 6]. 96% BN có kết quả kiểm tra về RT-PCR âm tính trong vòng một tuần sau khi nhiệt độ trở lại bình thường [7]. Kết quả của Trần Tịnh Hiền và CS cho thấy, thời gian trung bình từ khi khởi phát bệnh đến khi kết quả xét nghiệm âm tính với RT-PCR là 4,9 ngày [3].

Hongjie Yu [1] (Trung Quốc) nghiên cứu BN bị nhiễm cúm A (H1N1) 2009 đại dịch từ tháng 5 đến 7 - 2009 thấy 75% số BN nhập viện được điều trị tamiflu, trong đó, 37,0% điều trị trong vòng 2 ngày đầu sau khi có triệu chứng. Tác giả cho biết, điều trị oseltamivir sớm làm giảm nguy cơ xuất hiện viêm phổi, điều trị thuốc diệt virus sớm trong vòng 2 ngày đầu làm giảm thời gian sốt và giảm nồng độ ARN của virus. Hầu hết BN của chúng tôi đều được điều trị tamiflu sớm trong vòng 2 ngày đầu sau khi có biểu hiện triệu chứng cúm. Nhìn chung, việc điều trị kháng virus lý tưởng nhất nên bắt đầu sớm, sau khi có biểu hiện triệu chứng, nhưng cũng có thể dùng bất cứ thời điểm nào của bệnh nếu như thấy có bằng chứng của việc sao chép virus.

** Điều trị hỗ trợ đối với BN cúm A (H1N1) 2009 đại dịch nặng:*

Trong số 33 ca bệnh cúm A (H1N1) 2009 có biểu hiện nặng, 31/33 BN (93,9%) phải dùng thêm kháng sinh trong quá trình điều trị, 11 BN (33,3%) cần phải thở máy và 22 BN (66,7%) phải thở oxy.

** Tác dụng phụ của tamiflu:*

Buồn nôn: 2 BN (0,67%); nôn: 2 BN (0,67%); đau bụng: 0 BN (0%); tiêu chảy: 1 BN (0,33%); chóng mặt: 1 BN (0,33%); mất ngủ: 1 BN (0,33%).

Các tác dụng phụ của tamiflu được theo dõi từ khi BN bắt đầu điều trị. Trong số 300 BN nghiên cứu tiến cứu, các tác dụng phụ của tamiflu cũng rất hiếm thấy. Chỉ có 2 BN (0,67%) buồn nôn và nôn; các tác dụng phụ khác như tiêu chảy, chóng mặt và mất ngủ cũng rất thấp. Cholewinska và CS [6] cũng có kết luận tương tự về tác dụng phụ của oseltamivir khi điều trị cho BN cúm A (H1N1) 2009 đại dịch. Một nghiên cứu phân tích tổng hợp trên 20 thử nghiệm lâm sàng về tác dụng của thuốc ức chế neuraminidase trong điều trị cúm ở người lớn khỏe mạnh cũng cho thấy oseltamivir chỉ có 1 tác dụng phụ nghiêm trọng là hạ bạch cầu, ngoài ra có thể gặp nôn, buồn nôn khi điều trị với liều cao (> 150 mg/ngày), không gặp tác dụng phụ nào về tâm thần kinh [4].

KẾT LUẬN

Thời gian điều trị trung bình của BN cúm A (H1N1) 2009 là $6,4 \pm 3,5$ ngày, nhóm cúm nặng điều trị dài hơn so với nhóm cúm thường ($9,5 \pm 7,1$ ngày so với $6,2 \pm 3,1$ ngày). Thời gian hết các triệu chứng sau điều trị của nhóm cúm nặng dài hơn so với nhóm cúm thường (hết sốt $3,3 \pm 2,2$ ngày so với $1,6 \pm 0,7$ ngày; hết ho $5,9 \pm 2,7$ ngày

so với $3,0 \pm 1,9$ ngày; hết đau ngực $5,1 \pm 3,4$ ngày so với $1,8 \pm 2,4$ ngày; hết khó thở $4,5 \pm 2,8$ ngày so với $1,3 \pm 1,3$ ngày).

Tỷ lệ BN có PCR cúm A/H1N1 dương tính sau 5 ngày điều trị là 41,5%; sau 10 ngày: 25,0% và sau 12 ngày: 0%. Tác dụng phụ của oseltamivir hiếm gặp (buồn nôn và nôn 0,67%; chóng mặt, mất ngủ 0,33%; tiêu chảy 0,33%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Hongjie Yu*. Medical epidemiologist/deputy director, Qiaohong Liao, public health officer, Yuan Yuan. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. *BMJ*. 2010, 341, p.4779.
2. [Reddy D](#). Responding to pandemic (H1N1) 2009 influenza: the role of oseltamivir. [J Antimicrob Chemother](#). 2010, Apr, 65 Suppl 2, ii35-ii40.
3. *Hien T.T, Maciej F. Boni, Juliet E. Bryant*. Influenza A/H1N1/09 pandemic. Early pandemic influenza (2009 H1N1) in Hochiminh City, Vietnam: A clinical virological and epidemiological analysis, *PLoS Med*. 2010, May, 7 (5).
4. *Jain S, Kamimoto L, Bramley A.M, et al*. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*. 361 (20), pp.1935-44.
5. *Cholewińska G, Higersberger J, Podlasin R, et al*. Clinical manifestations, diagnosis and treatment of swine flu (A/H1N1) infection among patients hospitalized in the Hospital of Infectious Diseases in Warsaw in 2009. *Przegl Epidemiol*. 2010, 64 (1), pp.15-19.
6. *Cholewińska G, Higersberger J, Podlasin R, et al*. Influence of concomitant illness on clinical manifestations and severity of A/H1N1 influenza infection among patients hospitalized in the Hospital of Infectious Diseases in Warsaw- clinical cases. *Przegl Epidemiol*. 2010, 64 (1), pp.21-25.
7. *Cao B, Li X.W, Mao Y, et al*. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med*. 2009, 361 (26), pp.2507-2517.

