

TÍNH AN TOÀN CỦA VẮC XIN PHÒNG CÚM A/H₅N₁ DO VABIOTECH SẢN XUẤT TRÊN NGƯỜI TÌNH NGUYỆN (GIAI ĐOẠN I)

**Đoàn Huy Hậu* ; Đào Xuân Vinh*
Nguyễn Thu Vân* ; Phạm Ngọc Hùng* và CS**

TÓM TẮT

Dịch cúm gia cầm độc lực cao H₅N₁ xuất hiện từ giữa tháng 12 - 2003 tại Hàn Quốc và lan rộng ra một số nước châu Á hiện đang là mối quan tâm lo ngại hàng đầu. Sau khi virut cúm A/H₅N₁ được phân lập ở các bệnh nhân (BN) tại Việt Nam, Viện Vệ sinh Dịch tễ TW và Công ty Vắc xin (VX) và Sinh phẩm số 1 (VABIOTECH) đã ứng dụng kỹ thuật di truyền ngược tạo chủng virut H₅N₁ có độc tính cao (A/Vietnam/1194/2004) để sản xuất VX FLUVAX. Bằng các phương pháp thử nghiệm thực địa lâm sàng trên 30 người tình nguyện khỏe mạnh, được tiêm VX phòng cúm A/H₅N₁ theo lịch "0 - 28" ngày với liều 30 µg, kết quả cho thấy: VX đạt tiêu chuẩn an toàn trên người, không gây ra các phản ứng phụ nặng hoặc đặc biệt nghiêm trọng.

* Từ khóa: Vắc xin phòng cúm A/H₅N₁; Tính an toàn.

INACTIVATED WHOLE CELL INFLUENZA A (H₅N₁) VACCINE PRODUCED BY VABIOTECH, VIETNAM CLINICAL TRIAL (PHASE I)

SUMMARY

The epidemic of highly pathogenic avian influenza caused by H₅N₁, which began in mid- December 2003 in the Republic of Korea and now being seen in other Asian countries, is therefore of particular public health concern. Since 2004, Viet Nam has been developing H₅N₁ Influenza vaccine (FLUVAX) at the Company for vaccine and Biological production No1, National Institute for Hygiene and Epidemiology (NIHE), Hanoi. This vaccine was developed by propagation of reverse genetic H₅N₁ vaccine strain. The clinical trials phase I has been conducted to determine that FLUVAX is safe and initially evaluate it's immunogenicity. With those primary results, this trial will be able to orient the next phases (safety, immunogenicity, dose-response, and vaccine efficacy in different target groups).

* Key words: Influenza A/ H₅N₁ vaccine; Safety.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ năm 2004, Công ty Vắc xin và Sinh phẩm số 1, Bộ Y tế đã nghiên cứu phát triển VX phòng cúm A/H₅N₁. Trong các thử nghiệm tiền lâm sàng, FLUVAX đã chứng tỏ

là VX đạt tính an toàn và tính sinh miễn dịch trên gà, chuột và khỉ. Vậy, trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, vấn đề đặt ra là liệu VX có an toàn trên người hay không? Đây chính là mục tiêu của nghiên cứu.

* Học viện Quân y

** Công ty Vabiotech

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

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

39 người lớn tình nguyện khỏe mạnh, 18 - 45 tuổi.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* tình nguyện, khỏe mạnh, không nhiễm HIV, HBV, HCV, nữ không mang thai, hiểu và tuân thủ đúng kế hoạch nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* đang suy giảm miễn dịch vì bất kỳ nguyên nhân gì, đang mắc bệnh cấp hoặc mạn tính, tiền sử dùng immunoglobulin hoặc các sản phẩm của máu trong vòng 3 tháng trước khi tham gia thử nghiệm. Đã tiêm các VX khác trong vòng 2 tuần (đối với VX bất hoạt) hoặc 4 tuần (đối với VX sống, giảm độc lực) trước khi tham gia nghiên cứu. Có kế hoạch đi xa khỏi địa điểm nghiên cứu trong thời gian tiêm VX. Đang sử dụng bất kỳ thuốc chữa bệnh nào, ngoại trừ vitamin và thuốc tránh thai.

* *Vật liệu nghiên cứu:*

- Dụng cụ tách chiết, bảo quản, xét nghiệm huyết thanh; trang thiết bị máy móc cho thử nghiệm HI và thử nghiệm trung hòa.

- VX phòng cúm A/H₅N₁ bất hoạt, sử dụng cho người do VABIOTECH sản xuất:

Tên VX: FLUVAX; lô số: V-FC-050506A; ngày sản xuất: 01 - 06 - 2006. Dạng bào chế: đóng lọ 1 ml = 30 µg HA.

2. Phương pháp nghiên cứu.

Tuân thủ đúng hướng dẫn "Thực hành lâm sàng tốt - GCP guideline" của Bộ Y tế ban hành 1 - 2008.

* *Xử lý số liệu:* bằng chương trình Epi. info 6.04 và STATA 9.02 tại Bộ môn Dịch tễ, HVQY.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Một số đặc điểm của nhóm đối tượng nghiên cứu.

* *Phân bố theo giới, tuổi của đối tượng nghiên cứu:* nam 24 người, tuổi trung bình 21,62 ± 4,49; nữ 6 người, tuổi trung bình 28,17 ± 9,43. Tuổi trung bình cả nhóm 22,93 ± 6,19.

Trong tổng số 30 người tình nguyện nghiên cứu, nam chiếm 80%, nữ chiếm 20%. Có sự khác biệt về tuổi trung bình giữa nam và nữ với p = 0,0179. Tuổi thấp nhất 19 và cao nhất 40.

* *Các yếu tố liên quan tiền sử:*

100% đối tượng tình nguyện tham gia nghiên cứu đều không phơi nhiễm với một số yếu tố nguy cơ như: có bệnh trong vòng 1 tuần gần đây, tiếp xúc với gia cầm bị cúm trong vòng 1 tháng gần đây, đã tiêm VX phòng cúm... Chỉ có 1 trường hợp nữ dùng thuốc trong 1 tháng gần đây (thuốc tránh thai).

* *Khám tuyển đối tượng tình nguyện:*

Hầu hết đối tượng đều không mắc các bệnh thuộc hệ hô hấp, tuần hoàn, tiết niệu, cơ xương khớp, nội tiết... Tuy nhiên, tại thời điểm khám bệnh, 7 trường hợp (17,95%) bị bệnh của hệ tai mũi họng bao gồm: ho khan, viêm amydal, viêm họng, viêm mũi dị ứng. Hiện tại, những trường hợp này đều ổn định trước tiêm mũi 1, xét nghiệm sinh hóa trong tình trạng bình thường.

* *Kết quả xét nghiệm sàng lọc:*

Trong số 39 trường hợp xét nghiệm kiểm tra anti-HIV, HBsAg, anti-HCV: 3 trường hợp HBsAg (+), các kết quả khác đều âm tính. Ba trường hợp này bị loại.

* *Các xét nghiệm sinh hóa:*

Tất cả các đối tượng đều được xét nghiệm kiểm tra về sinh hóa và huyết học theo đúng tiêu chí nghiên cứu trước khi

tiêm VX. Sau khi có kết quả, đã lựa chọn được 30 trường hợp để đưa vào nhóm nghiên cứu thử nghiệm đánh giá tính an toàn và bước đầu đánh giá tính sinh miễn dịch của VX FLUVAX. Các đối tượng bị loại

trừ dựa trên xét nghiệm sinh hóa và có bệnh kèm theo.

2. Đánh giá tính an toàn sau tiêm mũi 1.

* Triệu chứng lâm sàng sau tiêm 2 mũi VX:

Bảng 1: Tỷ lệ phản ứng phụ tại chỗ và toàn thân sau tiêm mũi 1 và mũi 2 vào các thời điểm 15 phút và 1 - 15 ngày sau tiêm (n = 30).

PHẢN ỨNG PHỤ	THEO DÕI SAU TIÊM MŨI 1			THEO DÕI SAU TIÊM MŨI 2		
	15 phút	Ngày 1 - 2	Ngày 3 - 15	15 phút	Ngày 1 - 2	Ngày 3 - 15
Đau tại chỗ tiêm	4	4	0	2	2	0
Môi tại chỗ tiêm	4	4	0	2	2	0
Sưng, sốt, đau mô cơ khớp, phát ban...	0	0	0	0	0	0

Sau tiêm mũi 1: sau tiêm 15 phút, 4 trường hợp (13,33%) thấy đau nhẹ tại chỗ, vùng tiêm. Mức độ đau không đáng kể, vẫn sinh hoạt bình thường. Theo dõi tiếp theo 7 ngày liên tục sau tiêm, vẫn là 4 trường hợp trên, các triệu chứng này kéo dài khoảng 2 ngày (48 giờ) rồi hết hoàn toàn. Như vậy, các phản ứng phụ chỉ có cảm giác đau, môi tại chỗ tiêm (4/30 trường hợp = 13,33%) và hết sau 48 giờ.

Sau tiêm mũi 2: 2 trường hợp (6,67%) thấy đau nhẹ tại chỗ, vùng tiêm. Mức độ đau không đáng kể, vẫn sinh hoạt bình thường. Theo dõi tiếp theo 7 ngày liên tục sau tiêm, vẫn là 2 trường hợp trên, các triệu chứng này kéo dài khoảng 2 ngày (48 giờ) rồi hết hoàn toàn, giống tương tự như mũi tiêm 1. Không có triệu chứng khác xuất hiện.

* Theo dõi các chỉ tiêu biến đổi tim mạch sau tiêm 2 mũi VX:

Bảng 2: Kết quả theo dõi các chỉ tiêu tim mạch trước và sau tiêm 2 mũi VX 15 phút.

CHỈ TIÊU	THEO DÕI SAU TIÊM MŨI 1		p	THEO DÕI SAU TIÊM MŨI 2		p
	Trước tiêm	Sau tiêm		Trước tiêm	Sau tiêm	
Mạch	72,6 ± 6,26	76,2 ± 6,46	> 0,05	68,17 ± 8,03	73,13 ± 7,8	> 0,05
Nhiệt độ	36,47 ± 0,21	36,62 ± 0,17	> 0,05	36,62 ± 0,22	36,75 ± 0,17	> 0,05
Huyết áp trung bình	81,02 ± 6,35	81,14 ± 8,16	> 0,05	81,21 ± 8,43	86 ± 6,12	> 0,05

Trước và sau tiêm 15 phút hai mũi VX, các đối tượng đều không có thay đổi bất thường về mạch, nhiệt độ và huyết áp.

* Sự biến đổi ở các xét nghiệm sinh hóa sau tiêm 2 mũi theo các thời điểm:

Lấy máu xét nghiệm lần 1: ngày thứ 0, tiêm mũi 1.

Lấy máu xét nghiệm lần 2: ngày thứ 7 sau mũi 1.

Lấy máu xét nghiệm lần 3: ngày thứ 28 sau tiêm mũi 1, tiêm mũi 2.

Lấy máu xét nghiệm lần 4: ngày thứ 35 sau tiêm mũi 1, 7 ngày sau tiêm mũi 2.

Mẫu kết quả xét nghiệm được lưu trữ tại Trung tâm Nghiên cứu Sinh-Y-Dược học, Học viện Quân y.

* Kết quả xét nghiệm số lượng hồng cầu qua các mẫu máu:

Bảng 3: Kết quả xét nghiệm hồng cầu và hemoglobin.

HỒNG CẦU	MẪU MÁU 1	MẪU MÁU 2	MẪU MÁU 3	MẪU MÁU 4
Cao	1	2	1	1
Bình thường	29	28	29	29
Giảm	0	0	0	0
Trung bình	5,07 ± 0,51	5,08 ± 0,49	4,9 ± 0,45	4,93 ± 0,48
p	> 0,05			
Hemoglobin				
Cao	0	0	0	0
Bình thường	28	30	27	26
Giảm	2	0	3	4
Trung bình	137,93 ± 11,81	141,4 ± 10,18	136,43 ± 8,98	135,6 ± 10,47
p	> 0,05			
Hematocrit				
Cao	0	0	0	0
Bình thường	30	30	30	30
Giảm	0	0	0	0
Trung bình	0,42 ± 0,03	0,428 ± 0,03	0,41 ± 0,028	0,42 ± 0,29
p	> 0,05			

Kết quả xét nghiệm mức hồng cầu: ở mẫu 1 (trước tiêm), 1 trường hợp nam giới có hồng cầu trên mức bình thường 6,43T/l và 29 trường hợp, trong đó 23 nam và 6 nữ đều có mức hồng cầu bình thường. Ở mẫu máu 2 (sau tiêm 7 ngày): 2 trường hợp nam có mức hồng cầu cao hơn bình thường, trong đó vẫn là 1 trường hợp ở lần 1 cao,

thêm 1 trường hợp tăng từ 5,79 lên 6,16 T/l. Còn lại 28 trường hợp bình thường, trong đó 22 nam và 6 nữ. Ở mẫu máu 3 (sau tiêm 28 ngày): 1 trường hợp nam có mức hồng cầu tăng cao, vẫn là trường hợp ở mẫu 1 tăng. Ở mẫu máu 4: vẫn là trường hợp có mức hồng cầu cao ở lần 1. Sự khác biệt về mức hồng cầu trung bình giữa

các mẫu máu không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Kết quả xét nghiệm hemoglobin: ở mẫu 1: 2 trường hợp nữ có mức hemoglobin dưới mức bình thường với các giá trị lần lượt là 111 g/l, 112 g/l. 26 nam và 4 nữ còn lại có mức hemoglobin ở trong giới hạn bình thường. Ở mẫu 2: 30 trường hợp đều có mức hemoglobin bình thường. Ở mẫu 3: 3 trường hợp nam có mức hemoglobin dưới mức bình thường với các giá trị lần lượt là 126, 127, 129 g/l. Ở mẫu 4: 2 trường

hợp nam và 2 nữ có mức hemoglobin dưới mức bình thường (nam: 128, 126 g/l; nữ: 111, 113 g/l). Sự khác biệt về mức hemoglobin trung bình giữa các mẫu máu không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,257$).

Kết quả xét nghiệm hematocrit: sau 2 mũi tiêm, nồng độ hematocrit không biến đổi. Sự khác biệt về nồng độ hematocrit trung bình giữa các mẫu máu không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

* *Kết quả xét nghiệm số lượng tiểu cầu và bạch cầu qua các mẫu máu (n = 30):*

Bảng 4: Kết quả xét nghiệm tiểu cầu và bạch cầu.

TIỂU CẦU	MẪU MÁU 1	MẪU MÁU 2	MẪU MÁU 3	MẪU MÁU 4
Cao	0	1	0	0
Bình thường	29	29	30	28
Giảm	1	0	0	2
Trung bình	216,53 ± 33,49	231,77 ± 72,91	214,87 ± 28,97	221,8 ± 43,5
p	> 0,05			
BẠCH CẦU	Mẫu máu 1	Mẫu máu 2	Mẫu máu 3	Mẫu máu 4
Cao	0	2	1	0
Bình thường	30	28	29	29
Giảm	0	0	0	1
Trung bình	5,76 ± 0,75	6,43 ± 1,26	5,98 ± 1,18	5,45 ± 0,8
p	> 0,05			

Kết quả xét nghiệm tiểu cầu: ở mẫu 1 (trước tiêm), 1 trường hợp nữ có mức tiểu cầu dưới mức bình thường (148 G/l), 29 trường hợp, trong đó 24 nam và 6 nữ có mức tiểu cầu bình thường. Ở mẫu máu 2 (sau tiêm 7 ngày): 1 trường hợp nam có giá trị tiểu cầu tăng với mức 565 G/l, mức ban đầu là 193 G/l. 29 trường hợp, trong đó 23 nam và 6 nữ có mức tiểu cầu bình thường. Ở mẫu máu 3 (sau tiêm 28 ngày): không có trường hợp nào biến đổi quá giới hạn bình thường. Ở mẫu máu 4 (sau tiêm 2 mũi VX): 2 trường hợp giảm dưới mức bình thường,

1 nam ở mức 149 G/l và 1 nữ là trường hợp ở mẫu máu 1 tăng với giá trị tiểu cầu là 94 G/l. Sự khác biệt về mức tiểu cầu trung bình giữa các mẫu máu không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Kết quả xét nghiệm bạch cầu: ở mẫu 1: 30 trường hợp có mức bạch cầu bình thường. Ở mẫu máu 2: 28 trường hợp bình thường và 2 trường hợp (1 nam, 1 nữ) tăng trên mức bình thường với mức $9,7 \times 10^9/l$ và $9,8 \times 10^9/l$. Ở mẫu 3, 29 trường hợp có mức bạch cầu ở giới hạn bình thường, 1 trường

hợp nữ tăng cao hơn bình thường, nhưng không đáng kể với mức $9,31 \times 10^9/l$. Ở mẫu 4: 1 trường hợp nữ giảm bạch cầu, nhưng vẫn trong giới hạn cho phép $3,45 \times 10^9/l$.

* *Kết quả xét nghiệm nồng độ GPT và creatinin (n = 30):*

Bảng 5: Kết quả xét nghiệm GPT và creatinin.

MỨC GPT	MẪU MÁU 1	MẪU MÁU 2	MẪU MÁU 3	MẪU MÁU 4
Tăng	0	1	1	5
Bình thường	30	29	29	25
Trung bình	$13,53 \pm 7,67$	$17,8 \pm 10,9$	$18 \pm 10,67$	$22,43 \pm 13,87$
p	< 0,05 (p = 0,02)			
Creatinin				
Tăng	7	4	5	13
Bình thường	22	25	22	13
Giảm	1	1	3	4
Trung bình	$100,73 \pm 32,17$	$93,93 \pm 18,7$	$97,73 \pm 37,33$	$109,55 \pm 48,3$
p	> 0,05			

Kết quả xét nghiệm GPT: ở mẫu máu 1, không có trường hợp nào men SGPT tăng qua mức bình thường. Ở mẫu 2: 1 trường hợp nam tăng từ mức 22 U/l đến 57 U/l. Ở mẫu 3, 1 trường hợp nam tăng từ mức 31 U/l ở mẫu 1, 34 U/l ở mẫu 2 lên 41 U/l ở mẫu 3. Ở mẫu 4: 5 trường hợp, trong đó 4 nam và 1 nữ. Tuy nhiên, mức tăng ở những trường hợp này vẫn trong giới hạn an toàn.

Kết quả xét nghiệm creatinin: ở mẫu máu 1, khi chưa tiêm VX, 1 trường hợp nam có mức creatinin huyết thanh dưới mức bình thường (3 $\mu\text{mol/l}$). 5 trường hợp nam có nồng độ creatinin huyết thanh tăng trên mức bình thường (161, 136, 132, 180, 130 $\mu\text{mol/l}$). 2 trường hợp nữ có mức creatinin huyết thanh tăng trên mức bình thường với các giá trị là 113 và 105 $\mu\text{mol/l}$.

Ở mẫu máu 2: 1 trường hợp nam có mức creatinin giảm dưới mức bình thường (61 $\mu\text{mol/l}$). 4 trường hợp mức creatinin cao hơn bình thường, trong đó 3 nam, 1 nữ với các mức lần lượt là 122, 122, 125 và 102 $\mu\text{mol/l}$. Ở mẫu máu 3: 5 trường hợp có mức creatinin cao hơn mức bình thường, trong đó 3 nam 2 nữ với các mức lần lượt là 151, 122, 202 $\mu\text{mol/l}$ và 146, 187 $\mu\text{mol/l}$. Đồng thời, 3 trường hợp nam có mức creatinin dưới mức bình thường (41, 57, 28 $\mu\text{mol/l}$). Ở mẫu máu 4: 13 trường hợp có mức creatinin tăng trên mức bình thường, trong đó 10 nam và 3 nữ. 4 trường hợp có mức creatinin dưới mức bình thường, trong đó 3 nam và 1 nữ. Các mức biến đổi đều nằm trong giới hạn bình thường. Khi xem xét nồng độ creatinin trung bình giữa các nhóm, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

KẾT LUẬN

- Theo dõi các phản ứng phụ sau tiêm 15 phút và các thời điểm thấy: không có phản ứng phụ nặng hoặc đặc biệt nghiêm trọng.

+ Ở mũi tiêm thứ nhất, sau tiêm 15 phút, 13,33% (4 trường hợp) có cảm giác đau và mỏi tại chỗ tiêm và kéo dài đến hết ngày thứ 2. Không trường hợp nào có các triệu chứng khác được ghi nhận. Các chỉ tiêu như mạch, huyết áp, nhiệt độ sau tiêm 15 phút (mũi 1) đều nằm trong giới hạn bình thường.

+ Ở mũi tiêm thứ 2, sau tiêm 15 phút: 6,67% (2 trường hợp) ghi nhận đau mỏi tại chỗ tiêm. Không có triệu chứng nào khác được ghi nhận. Các chỉ tiêu như mạch, huyết áp, nhiệt độ sau tiêm 15 phút (mũi 2) đều nằm trong giới hạn bình thường.

- Các chỉ tiêu xét nghiệm sinh hóa và huyết học bao gồm: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin, hematocrit, creatinin và men gan SGPT đều nằm trong giới hạn bình thường sau tiêm 2 mũi VX.