

# Đánh giá sơ bộ hiệu quả điều trị của Ostamivir trên bệnh nhân cúm A (H1N1/2009)

Nguyễn Văn Kinh\* và CS

## TÓM TẮT

Nghiên cứu hiệu quả điều trị bằng ostamivir trên 109 bệnh nhân (BN) từ 8 đến 60 tuổi nhiễm cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TW. Chẩn đoán cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/2009) dựa vào xét nghiệm PCR trên bệnh phẩm ngoáy họng. Đánh giá hiệu quả điều trị dựa vào nhiệt độ và xét nghiệm theo dõi virus tại họng. Điều trị bằng ostamivir, số ngày hết sốt trung bình  $1,5 \pm 1$  ngày và số ngày đào thải hết virus tại họng là  $6,5 \pm 3$  ngày. Sau 5 ngày điều trị, chỉ có 49,5% BN sạch virus tại họng. Điều trị ostamivir sớm sẽ góp phần rút ngắn ngày có sốt. Ostamivir có hiệu quả điều trị, cần nghiên cứu thêm về thời gian của liệu pháp, liều điều trị thích hợp và vấn đề kháng thuốc nếu có.

\* Từ khóa: Cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/2009); Ostamivir.

## Clinical effectiveness of ostamivir in patients with influenza A (H1N1/2009) virus

### SUMMARY

109 patients from 8 to 60 years old, with influenza A(H1N1/2009) virus at National Hospital for Tropical Diseases were treated by ostamivir. Confirm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) based on a real time-polymerase chain reaction. Both temperature and virus were followed before and every day after starting ostamivir treatment.

Results: Data suggest that the use of antiviral drugs was beneficial in patients, the mean day of fever is  $1,5 \pm 1$  days and the mean day of clear A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/2009) in the throat is  $6,5 \pm 3$  days. But 49.5% of total patients only have negative result of A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/2009) PCR test after 5 day of treatment. Early ostamivir treatment may have shortened the duration of fever. The further need to study on the duration of therapy, the dose of ostamivir and dynamics of resistance mutations.

\* Key words: Influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/2009) virus; Ostamivir.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong năm 2009, một vụ dịch cúm do căn nguyên virus A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) đã xảy ra tại nhiều nước trên thế giới [2, 4]. Virus này được xác định là một chủng virus mới xuất hiện ở người, nên được nhiều nghiên cứu cùng quan tâm [2, 5].

Tại Việt Nam, dịch cúm tương tự đã xảy ra tại nhiều tỉnh, thành trong cả nước và đã xác định nguyên nhân do virus cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/2009). Bộ Y tế đã ban hành phác đồ hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh để đáp ứng nhu cầu [1]. Ostamivir được xác định có hiệu quả trong điều trị cúm ở người, tuy nhiên hiệu quả điều trị trên virus A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) chưa được xác định rõ.

\* Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương

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

Mục đích nghiên cứu này nhằm đánh giá sơ bộ hiệu quả của ostamivir trong điều trị virus cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/2009).

## **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **1. Đối tượng nghiên cứu.**

109 bệnh nhân (BN), từ 8 - 60 tuổi, được chẩn đoán xác định nhiễm cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/2009), có thời gian nhập viện trung bình (kể từ khi sốt) là  $2,5 \pm 2$  ngày (dao động 1 - 9 ngày), điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TW, từ 01 - 05 - 2009 đến 30 - 06 - 2009.

### **2. Phương pháp nghiên cứu.**

Nghiên cứu can thiệp. Chọn BN vào nghiên cứu theo cách lấy mẫu thuận tiện.

Tiêu chuẩn chẩn đoán cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/2009): dựa vào kết quả xét nghiệm PCR dương tính với cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/2009) trên bệnh phẩm ngoáy họng.

Xét nghiệm PCR làm tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới, với sự hỗ trợ của đơn vị lâm sàng trường Đại học Oxford. Kít PCR virut cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/2009) của Hãng Roche.

Khi BN đến khám, nếu nghi ngờ cúm được tiến hành các bước sau:

- Khám, đánh giá các dấu hiệu, triệu chứng lâm sàng và làm xét nghiệm sàng lọc cúm. Nếu xét nghiệm sàng lọc dương tính, cho BN nhập viện và lấy ngay dịch ngoáy họng làm xét nghiệm PCR chẩn đoán cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>).

- Nếu xét nghiệm chẩn đoán cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) dương tính, BN được điều trị theo "Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và phòng lây nhiễm cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)" (Ban hành kèm Quyết định 2762/QĐ-BYT ngày 31 tháng 7 năm 2009 của Bộ trưởng Bộ Y tế) [1].

\* Theo dõi kết quả điều trị:

- Đánh giá các biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm công thức máu trước điều trị [1] và theo dõi các diễn biến lâm sàng hàng ngày.

Nếu có biến chứng được chỉ định làm xét nghiệm thích hợp để chẩn đoán.

- Làm xét nghiệm PCR trên bệnh phẩm ngoáy họng hàng ngày cho đến khi kết quả cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/2009) âm tính nhằm đánh giá thời gian thanh thải virut.

Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học.

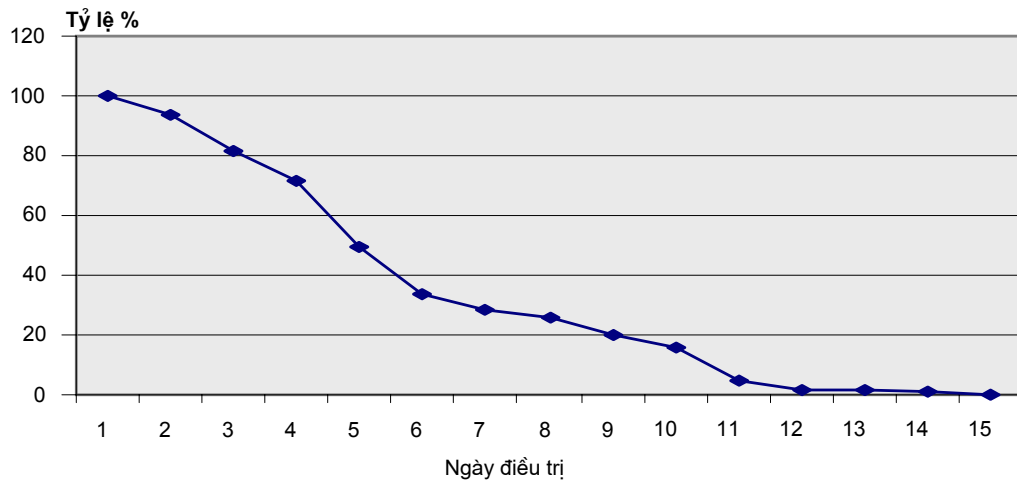
## **KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

109 BN có chẩn đoán nhiễm cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/2009), được điều trị bằng ostamivir theo phác đồ của Bộ Y tế [1]. Do không có biến chứng, nên chúng tôi đánh giá kết quả điều trị dựa vào thời gian cắt sốt và thời gian thanh thải hết virut tại họng (khi xét nghiệm PCR âm tính).

### **1. Liên quan giữa ngày điều trị và thời gian cắt sốt, thời gian đào thải virut.**

\* Số BN hết sốt tính theo ngày điều trị bằng ostamivir: 1 ngày: 69 BN (63,3%); 2 ngày: 28 BN (25,7%); 3 ngày: 8 BN (7,3%); 4 ngày: 2 BN (1,8%); 5 ngày: 2 BN (1,8%).

Thời gian hết sốt trung bình của 109 BN được điều trị bằng ostamivir là  $1,5 \pm 0,9$  ngày. Nếu tính theo ngày điều trị, sau 1 ngày điều trị, 64% BN hết sốt và sau 5 ngày điều trị, 100% BN hết sốt. Kết quả theo dõi virut cúm tại họng cho thấy sau 5 ngày điều trị chỉ có 49,5% BN thanh thải hết virut và sau 15 ngày điều trị 100% BN thanh thải hết virut (đồ thị 1).



Đồ thị 1: Tỷ lệ % BN có kết quả xét nghiệm virus âm tính theo ngày điều trị.

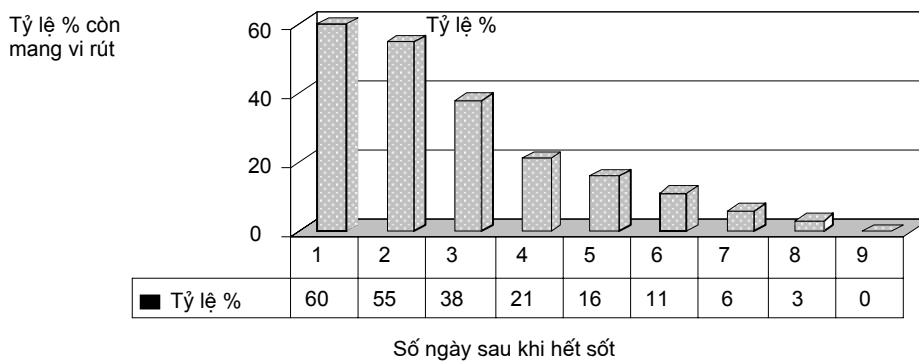
## 2. Liên quan giữa điều trị sớm và ngày hết sốt.

Bảng 1: Liên quan giữa ngày điều trị bằng ostamivir (kể từ khi sốt) và số ngày hết sốt.

NGÀY ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG OSTAMIVIR KỂ TỪ KHI SỐT	SỐ BN	NGÀY HẾT SỐT TRUNG BÌNH	p
Trong 2 ngày đầu của bệnh	97	2,8 ± 1,3	< 0,001
Từ ngày 3, ngày 5	24	4,5 ± 1,3	
Sau 5 ngày	7	7,2 ± 1,6	

BN được điều trị sớm có thời gian sốt ngắn hơn ( $p < 0,001$ ).

## 3. Tỷ lệ virus còn sau khi đã cắt sốt.



Đồ thị 2: Tỷ lệ BN còn virus sau cắt sốt.

Tình trạng mang virus có thể còn kéo dài 8 ngày sau khi hết sốt.

## BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, 109 BN nhiễm virus cúm A ((H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/2009) đã được điều trị bằng ostamivir và đánh giá kết quả điều trị dựa vào thời gian sốt và thời gian thanh thải virus. Cũng như một số nghiên cứu đã nhận xét, kết quả bước đầu cho thấy ostamivir có hiệu quả trong điều trị cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/2009) [2, 4, 5] và không gặp các biến chứng nặng trong nghiên cứu này. Tuy nhiên, cần lưu ý BN ở nghiên cứu chọn theo cách lấy mẫu thuận tiện, có độ tuổi 08 - 60 (không có BN ở lứa tuổi nhỏ hơn). Komiya N và CS [4] nghiên cứu kết quả điều trị của ostamivir trên 171 BN, chủ yếu là người trưởng thành, cũng nhận thấy không xuất hiện các biến chứng nặng. Chúng tôi thấy điều trị bằng ostamivir có thời gian hết sốt trung bình  $1,5 \pm 0,9$  ngày và 100% BN hết sốt sau 5 ngày, nếu được điều trị sớm trong 1 - 2 ngày đầu của bệnh, BN sẽ có thời gian hết sốt ngắn hơn ( $2,8 \pm 1,3$  ngày) so với điều trị muộn vào ngày 3 - 5 của bệnh ( $4,5 \pm 1,26$  ngày) và sau 5 ngày ( $7 \pm 1,64$  ngày) (bảng 1). Jain S điều trị bằng ostamivir trên 268 BN [2] và Komiya N nghiên cứu trên 171 BN [4] cũng đưa ra kết luận tương tự.

Tuy nhiên, kết quả virus học cho thấy, sau 5 ngày điều trị chỉ có 49,5% BN thải trừ hết virus tại họng và 100% BN thải trừ hết virus sau 15 ngày điều trị (đồ thị 1), mặc dù những BN này đã hết sốt. Do kết quả xét nghiệm virus còn dương tính, nên chúng tôi tiếp tục điều trị thêm một đợt ostamivir [1], dù vẫn còn mang virus tại họng, nhưng trên lâm sàng những BN này đều không có sốt và cũng không xuất hiện biến chứng. Chúng tôi chưa có điều kiện để đánh giá tải lượng virus cũng như phân tích kiểu hình của những trường hợp này. Đây chỉ là tình trạng mang virus hay là tình trạng virus

kháng thuốc. Kết quả điều trị của Kawaia N [3] và Wang B [6] trên BN cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) thấy hiện tượng đột biến gen (H274 và H275) dẫn đến hiện tượng kháng ostamivir, giảm hiệu quả điều trị.

Dựa vào kết quả xét nghiệm virus tại họng (sau điều trị bằng ostamivir) thấy, virus cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/2009) được đào thải dần trong 8 ngày sau khi hết sốt. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này không có nhóm đối chứng để so sánh, đánh giá tác động của ostamivir đối với quá trình thanh thải virus và một câu hỏi cần được đặt ra: đây là tình trạng mang virus, hay ở những BN này vẫn có khả năng thải virus và gây lây nhiễm trong cộng đồng. Cần nghiên cứu sâu hơn về những vấn đề này và tình trạng kháng thuốc, nếu có.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu hiệu quả của ostamivir trong điều trị cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/2009) ở 109 BN chúng tôi rút ra kết luận:

- Điều trị bằng ostamivir, BN có số ngày hết sốt trung bình  $1,5 \pm 1$  ngày và số ngày đào thải hết virus tại họng  $6,5 \pm 3$  ngày.
- Sau 5 ngày điều trị bằng ostamivir, 49,5% BN sạch virus tại họng.
- Điều trị ostamivir sớm sẽ góp phần rút ngắn số ngày có sốt.

Khuyến cáo: Cần có nghiên cứu sâu hơn về liều điều trị thích hợp, thời gian điều trị và vấn đề kháng thuốc, nếu có, trong điều trị cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) bằng ostamivir.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và phòng lây nhiễm cúm A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) (Ban hành kèm theo Quyết định số 2762/QĐ-BYT ngày 31 tháng

7 năm 2009 của Bộ Trưởng Bộ Y tế). 2009.  
[http://kcb.vn/Uploaded/ExpertDoc/Quyetchinh\\_Huongdan\\_cum\\_A\\_H1N11.pdf](http://kcb.vn/Uploaded/ExpertDoc/Quyetchinh_Huongdan_cum_A_H1N11.pdf)

2. *Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al.* Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *NEJM* 2009.  
<http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMoa0906695>. Accessed October 12, 2009.

3. *Kawaia N, Ikematsuab H, Norio Iwakia, et al.* Clinical effectiveness of oseltamivir for influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) virus with H274Y neuraminidase mutation. *Journal of Infection*. 2009, Vol 59 (3), pp.207-212.

4. *Komiya N, Gu Y, H Kamiya, et al.* Clinical features of cases of influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) in Osaka prefecture, Japan, May 2009. *Euro Surveillance*. 2009, Vol 14 (29), <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId>.

5. *McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al.* Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis*. 2007, Dec 15, 45 (12), pp.1568-1575.

6. *Wang B, Dwyer DE, Blyth CC et al.* Detection of the rapid emergence of the H275Y mutation associated with oseltamivir resistance in severe pandemic influenza virus A/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/2009 infections. *Antiviral Res*. 2010, Apr 10.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385168>.

