

NGHIÊN CỨU TÍNH AN TOÀN VÀ TÁC DỤNG PHỤ CỦA VACCIN VIÊM NÃO NHẬT BẢN CHỦNG BEIJING-1 DO VIỆT NAM SẢN XUẤT

KIỀU CHÍ THÀNH và CỘNG SỰ
Bệnh viện 103

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh viêm não Nhật Bản (VNNB) là bệnh thường gặp ở Việt Nam và gây ra nhiều biến chứng nặng nề. Việc điều trị gặp nhiều khó khăn và chi phí tốn kém. Những năm qua, Việt Nam đã nỗ lực nhận chuyển giao công nghệ của Nhật Bản để sản xuất vaccin dự phòng thay thế cho vaccin nhập khẩu. Các nghiên cứu dịch tễ học ở Việt Nam cho thấy có sự dịch chuyển chủng virus Nakayama sang chủng Beijing-1. Vì vậy để tăng cường hiệu quả công tác tiêm chủng, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương đã nhận chuyển giao công nghệ sản xuất vaccin viêm não Nhật Bản chủng Beijing-1 để đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng. Trong khuôn khổ hợp tác nghiên cứu triển khai nghiên cứu thực địa chủng vaccin mới giữa Viện VSDTTƯ và Học viện quân y về thử nghiệm vaccin trên người tình nguyện, chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên thực địa với đối tượng trẻ em tại một xã thuộc tỉnh Hà Tây cũ với mục tiêu.

- Đánh giá tính an toàn của vaccin viêm não Nhật Bản do Việt Nam sản xuất trên người tình nguyện.

- Đánh giá các tác dụng phụ của vaccin viêm não Nhật Bản do Việt Nam sản xuất trên trẻ em dưới 5 tuổi.

ĐỐI TƯỢNG VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng.

+ Đánh giá tính an toàn trên người lớn tình nguyện : 20 người là những người trực tiếp sản xuất ra vaccin và nhóm cán bộ nghiên cứu được tiêm 2 mũi vaccin liều 0,5ml, đường tiêm dưới da, mỗi mũi cách nhau 1 tuần, theo dõi các tác dụng phụ sau 15 phút, 24h và 15 ngày sau tiêm vaccin.

+ Đánh giá tác dụng phụ : thử nghiệm trên 220 trẻ em dưới 6 tuổi được chia 2 nhóm ngẫu nhiên.

- Nhóm 1 : 114 trẻ tiêm vaccin do công ty vaccin và sinh phẩm số 1 (Vabiotech) Việt Nam sản xuất. Loạt vaccin JB050304, HSD tháng 5/2007

- Nhóm 2 : 106 trẻ tiêm vaccin BIKEN (Nhật Bản) đã được cấp phép lưu hành trên thế giới theo tiêu

chuẩn của WHO. Loạt vaccin số EJB 034A, hạn sử dụng tháng 7/2007

Liều tiêm 2 nhóm như nhau : với trẻ dưới 13- 36 tháng tuổi, tiêm dưới da 0,25ml (0,025mg), trẻ trên 36 tháng tuổi tiêm dưới da 0,5ml (0,05mg) vaccin. Tiêm 2 mũi, mỗi mũi cách nhau 1 tuần.

Theo dõi các phản ứng phụ ở cả 2 nhóm trẻ được tiêm vaccin

2. Phương pháp - Kỹ thuật nghiên cứu.

- Dùng phương pháp mù đơn để theo dõi tác dụng phụ của vaccin.

- Kết hợp phương pháp nghiên cứu tiến cứu và phỏng vấn cha mẹ trẻ để xác định các triệu chứng cần nghiên cứu.

3. Địa điểm, thời gian nghiên cứu.

- Nghiên cứu thực hiện tại xã Thọ Lộc Huyện Phúc Thọ Hà Nội

- Thời gian tháng 3 – 6 /2006

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm nhóm trẻ tiêm vaccin.

Bảng 1. Phân bố tuổi giới ở nhóm trẻ em tiêm vaccin

Giới Tuổi	Nam		Nữ		Cộng
	SL	Tỷ lệ	SL	Tỷ lệ	
2-<3 tuổi	36	16.53	29	12.73	65
3-<4 tuổi	26	11.82	25	11.36	51
4-<5 tuổi	20	9.09	30	13.64	50
5-<6 tuổi	26	11.82	28	12.73	54
Cộng	108	49.09	112	51.01	220

Nhận xét: phân bố các nhóm trẻ tương đối đồng đều và tỷ lệ trẻ trai và trẻ gái là tương đương nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 2. Phân bố trẻ theo loại vaccin sử dụng

Tuổi	Biken		Vabiotech		Cộng
	SL	Tỷ lệ	SL	Tỷ lệ	
2-<3 tuổi	31	14.09	34	15.45	65
3-<4 tuổi	27	12.27	26	11.82	51
4-<5 tuổi	24	10.91	26	11.82	50
5-<6 tuổi	24	10.91	28	12.73	54
Cộng	106	48.18	114	51.82	220

Nhận xét: sau khi tuyển chọn, lấy ngẫu nhiên các trẻ để phân nhóm theo số thứ tự chẵn lẻ để 2 nhóm trẻ tiêm vaccin có suất liều tương đương nhau theo các nhóm tuổi

2. Đánh giá tính an toàn trên 20 người lớn.

Bảng 3: Tác dụng phụ của nhóm người lớn

Biểu hiện tác dụng phụ sau tiêm vaccin	Lần 1 (n=20)	Lần 2 (n=20)
1. Tại chỗ		
đau tại chỗ	0	0
Dấu hiệu khác	0	0
2. Toàn thân		
đau đầu	0	0
Mạch đập nhanh	1	0
Dấu hiệu toàn thân khác: choáng, chóng mặt, gai rét...	0	0
Ho, buồn nôn, nôn ...	0	0

Nhận xét: sau tiêm vaccin liều 1ml, đường tiêm bắp thịt, 20 người lớn được theo dõi, phỏng vấn sau 30 phút, 24h, 72h và 15 ngày không có trường hợp nào có báo cáo có triệu chứng bất thường, chỉ có 1 người có mạch nhanh đập trên 90 lần /phút sau tiêm 15 phút, sau 2h bình thường.

3. Tác dụng phụ của vaccin trên trẻ em nghiên cứu

Bảng 4; Tác dụng phụ ở 2 nhóm trẻ em sau tiêm 2 mũi vaccin sau 15 phút

Biểu hiện tác dụng phụ	Vaccin Vabiotech		Vaccin Biken	
	M1 (n=114)	M2 (n=114)	M1 (106)	M2 (106)
1. Tại chỗ				
Đau, khòc quá nhiều	4	6	6	6
Dấu hiệu khác	0	0	0	0
2. Toàn thân				
đau đầu	0	0	0	0
Mạch nhanh nhỏ	0	0	0	0
Dấu hiệu toàn thân khác	0	0	0	0
Ho, buồn nôn, nôn ...	0	0	0	0
Sốc phản vệ	0	0	0	0

Sau 15 phút, các trẻ tiêm vaccin ở cả 2 nhóm không có biểu hiện gì bất thường, chỉ có 4-6 trẻ khóc kéo dài trên 30 phút.

Bảng 5: Tác dụng phụ ở 2 nhóm trẻ em sau tiêm 2 mũi vaccin 1- 3 ngày

Biểu hiện tác dụng phụ	Lần 1			Lần 2		
	N1	N2	N3	N1	N2	N3
1. Tại chỗ						
Đau	6	4	0	4	3	0
Dấu hiệu khác	0	0	0	0	0	0
2. Toàn thân						
Sốc phản vệ	0	0	0	0	0	0
Sốt (dưới 38 độ)	6	2	0	4	2	0
Buồn nôn, nôn	3	0	0	2	0	0
Dấu hiệu toàn thân khác	0	0	0	0	0	0

Nhận xét, sau tiêm vaccin 1- 3 ngày, theo dõi chỉ có một số trẻ có sốt dưới 38 độ C (6 trẻ nhóm

Vabiotech, 4 trẻ nhóm tiêm vaccin BIKEN và chỉ có 4 trẻ sốt sau 2 ngày, sang ngày thứ 3 kiểm tra 100% trẻ cả 2 nhóm tiêm không còn sốt và các dấu hiệu khác

Bảng 6: So sánh tác dụng phụ của trẻ 3 ngày sau tiêm 2 loại vaccin

Biểu hiện tác dụng phụ	Vabiotech			BIKEN		
	N1	N2	N3	N1	N2	N3
1. Tại chỗ						
Đau	4	4	0	6	6	0
Dấu hiệu khác	0	0	0	0	0	0
2. Toàn thân						
Sốc phản vệ	0	0	0	0	0	0
Sốt (dưới 38 độ)	6	2	0	8	3	0
Buồn nôn, nôn	3	0	0	3	0	0
Dấu hiệu toàn thân khác	0	0	0	0	0	0

Các dấu hiệu phản ứng phụ của hai nhóm trẻ tiêm hai loại vaccin viên não Nhật Bản là tương đương nhau và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

BÀN LUẬN

+ Về tính an toàn của vaccin viêm não Nhật Bản Vabiotech do Việt Nam sản xuất: chúng tôi đã tiến hành trên nhóm người lớn tình nguyện và cho thấy, vaccin này an toàn trên 100% đối tượng tham gia nghiên cứu. Trước đó khi tiến hành thử nghiệm trên chuột nhất trắng theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam đã cho kết quả tốt. Tác giả Huỳnh Phương Liên đã cho tiêm trên thực nghiệm 30 chuột với liều 2ml/ chuột sau 10 ngày chuột vẫn khoẻ mạnh, tăng trọng tốt. Việc tiêm vaccin VNNB là cần thiết cho ngay cả với người lớn có nguy cơ sống trong vùng lưu hành dịch.

Tính an toàn của vaccin VNNB Vabiotech chứng tỏ sự nỗ lực của cán bộ công ty trong việc nhận chuyển giao công nghệ của Nhật Bản để sản xuất thành công vaccin sử dụng cho Việt Nam giảm chi phí nhập khẩu.

+ Về phản ứng phụ ở trẻ tiêm vaccin.

Việc nghiên cứu tác dụng phụ của vaccin VNNB trên trẻ em là rất cần thiết vì đây chính là đối tượng chủ yếu cần được tiêm chủng sau này. Trước khi sản xuất vaccin bằng chủng Beijing, chủng Nakayama cũng đã được Việt Nam sản xuất và thử nghiệm an toàn trên trẻ em và được sử dụng trên toàn quốc. Khi nghiên cứu tác dụng phụ của vaccin chủng Nakayama cho thấy khi tiêm vaccin cho 60.629.250 trẻ từ năm 1977-1984 ở Nhật Bản có 13 trẻ biến chứng viêm não (trong đó 3 trẻ viêm não có liệt ngoại vi, 4 trẻ sốc và có 1 trẻ tử vong) và 13 trẻ có biến chứng khác. Tỷ lệ trung bình là 0,43 trẻ/1 triệu trẻ tiêm vaccin, thấp hơn rất nhiều các vaccin khác như DPT: 0,99, vaccin sởi 6,0; BCG: 1,55; Các triệu chứng hay gặp chỉ là đau đầu 9%, sốt 6%, nổi ban 6%, chóng mặt 3%, buồn nôn, ngủ gà, ớn lạnh dưới mức 5%. Tại Việt Nam, năm 1992 đã sản xuất thành công vaccin này và thử nghiệm thành công tại Bắc Ninh đạt hiệu quả bảo vệ 98,9% sau 5 năm theo

đổi.Năm 1996, sản phẩm này đạt giải nhất VIFOTEC và tháng 7/1997, vaccin chủng Nakayama được Thủ tướng quyết định đưa vào tiêm chủng mở rộng cho trẻ em Việt Nam. Tuy nhiên vaccin này còn có tỷ lệ phản ứng phụ cao như sốt nhẹ 37,5% (18,6% trên 38 độ C), buồn nôn, nôn, chóng mặt 1 -3% và không có triệu chứng toàn thân nặng. Với công nghệ mới chuyển giao năm 2005 với chủng Beijing-1 này, qua thử nghiệm tỷ lệ các triệu chứng sốt giảm thấp còn 5%, các triệu chứng nôn, buồn nôn, chóng mặt chưa thấy có thể do số lượng trẻ thử nghiệm chưa nhiều (trên 100 trẻ). Tuy vậy có thể thấy vaccin này an toàn hơn cho trẻ so với vaccin thế hệ trước.

KẾT LUẬN

+ *Vaccin đạt độ an toàn cao khi tiêm cho 20 người lớn không có biểu hiện gì bất thường ở tất cả người tham gia.*

+ *Tỷ lệ trẻ có những tác dụng phụ rất thấp và hầu hết là các dấu hiệu nhẹ như sốt dưới 38°C, 2 trẻ có*

buồn nôn và nôn. Các triệu chứng này hết hẳn sau 2 ngày tiêm vaccin

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Huỳnh Phương Liên: Hoàn thiện qui trình sản xuất và đánh giá hiệu quả vaccin viêm não Nhật Bản và các bộ sinh phẩm chẩn đoán viêm não Nhật Bản và sốt Dengue – Đề tài cấp Nhà nước đã nghiệm thu 1/11/1994

2. Trần Kiên Cường, Đinh Duy Kháng, Nguyễn Anh Tuấn, Huỳnh Phương Liên (2004): Phân tích trình tự gen mã hoá kháng nguyên màng và kháng nguyên vỏ của các chủng virus VNNB Nakayama và Beijing-1 và 89VN45- Số 4(67) – tập XIV – Tạp chí Y học dự phòng

3. Đoàn Hải Yến, Phan Thị Nga (2004): Xác định tần suất nhiễm virus VNNB trong quần thể lợn ở Hà Tây và Tây Nguyên ; Số 4(67) – tập XIV – Tạp chí Y học dự phòng

4. Nguyễn Đức Long: Một số đặc điểm dịch tễ học bệnh viêm não Nhật Bản ở Hải Phòng và đáp ứng miễn dịch sau tiêm vaccin VNNB với các liều khác nhau ; Luận án Tiến sĩ y học - 2000.