



Học viện quân y

Bộ môn Sốt rét - Kí sinh trùng và Côn trùng

# **kí sinh trùng sốt rét**

## **Kháng thuốc**

**TS Nguyễn Ngọc San**

## mục tiêu bài giảng

---

**1. Hiểu được định nghĩa và cơ chế kháng thuốc.**

**2. Hiểu được kỹ thuật phát hiện KSTSRKT và biện pháp khắc phục.**

# Lịch sử kí sinh trùng sốt rét kháng thuốc

Tên thuốc	Năm sử dụng	Năm xuất hiện kháng thuốc		
		invitro	invivo	Quốc gia
Quinine	1630	1921	1910	Brazil
Chloroquine	1945	1956	1960	Colombia
Amodiaquine	1947	1957	1961	Brazil
Proguanil	1948	1949	1949	Brazil
Pyrimethamine	1951	1951	1952	Gambia
Primaquine	1951	1961	1963	-
Fansidar	1964	1968	1980	Thailand
Mefloquin	1972	1977	1982	Thailand
Artemisinin	1972	1985	chưa xác định	-

## **Lịch sử kí sinh trùng sốt rét kháng thuốc ở VN**

**Sau khi *P.falciparum* kháng chloroquine được phát hiện ở Việt Nam lần đầu tại Nha Trang từ 1961 (Power và Alving, 1963). Từ đó tiếp tục theo ca về thời gian và không gian:**

- + Trong thời gian từ 1968 - 1980.**
- + Từ 1980 -1986.**
- + Trong giai đoạn 1986 - 1990.**
- + Giai đoạn từ 1991 - 1995.**
- + Giai đoạn 1996 - 2000.**
- + Giai đoạn 2000 - 2005.**

# 1. định nghĩa KSTSR kháng thuốc

# 1. định nghĩa kStsr kháng thuốc

---

Là khả năng một chủng KSTSR vẫn sống hoặc tiếp tục phát triển sau khi người bệnh đã dùng một liều thuốc bằng hoặc cao hơn liều thuốc thông dụng, nhưng vẫn ở trong giới hạn chịu đựng được của bệnh nhân.

# 1. định nghĩa kStsr kháng thuốc

---

- ❖ Kháng thuốc có thể là tương đối nếu như tổng liều trong giới hạn chịu đựng được của con người, có thể diệt được kí sinh trùng.
- ❖ Kháng thuốc có thể là tuyệt đối nếu như dùng liều thuốc vượt quá khả năng dung nạp của con người vẫn không diệt hết kí sinh trùng.

# 1. định nghĩa kStsr kháng thuốc

---

**Khi kết luận một chủng KSTSRKT cần loại trừ khả năng:**

- ❖ **Do dùng thuốc không đủ liều, không đúng khoảng cách.**
- ❖ **Do người bệnh không hấp thụ được hết thuốc.**
- ❖ **Do đáp ứng miễn dịch với sốt rét của bệnh nhân.**



# 1. định nghĩa kStsr kháng thuốc

---

- ❖ Do yếu di truyền (đáp ứng tự nhiên của cơ thể).
- ❖ Do độ nhạy cam nguyên thủy của loại KST với thuốc.
- ❖ Do chất lượng thuốc không bao đảm.

# 1. định nghĩa kStsr kháng thuốc

---

**Cần phân biệt KSTSRKT với điều trị thất bại do thuốc.**

**Nghiên cứu hiện tượng kháng thuốc ở vùng sốt rét lưu hành, thường khó đánh giá vì:**

- ↪ **Thể trạng bệnh nhân sốt rét lâu năm có khi không cần điều trị cũng tự cắt cơn.**
- ↪ **Không loại trừ được khả năng tái nhiễm của KSTSR.**

## 2. Cơ chế kháng thuốc

## 2.1. Cơ chế kháng không di truyền

- ↪ Cơ chế kháng không di truyền là khả năng thích nghi sinh lí, sinh hoá của KSTSR.
- ↪ Kiểu kháng thuốc này không bền vững, khi dừng áp lực thuốc thì khả năng kháng thuốc của KSTSR cũng mất theo.

## 2.1. Cơ chế kháng di truyền

### ❶ **Kháng tự nhiên:**

- ↪ Là kháng xuất hiện trước khi có áp lực thuốc.
- ↪ Nguyên nhân do biến dị tự nhiên gen của KSTSR, đến khi có áp lực thuốc thì được lựa chọn.

## 2.1. Cơ chế kháng di truyền

### ② Kháng thu nhận được (kháng mắc phải):

- ↪ Kháng chéo của KSTSR với các nhóm thuốc sốt rét là kí sinh trùng không nhưng kháng một loại thuốc mà còn kháng chéo sang một loại thuốc khác.
- ↪ Kháng di truyền của *P.f* là đặc tính kháng được di truyền từ bố hoặc mẹ sang thế hệ con.

Sơ đồ Fitch

**Hemoglobin**

Cathepsin  
Amino peptidase

**Feriprotoporphyrin IX (Hematin)**  
(Do giáng hoá Hemoglobin vì KST)

Protein gắn Hematin  
do KST sinh ra

+ Chloroquin

Phức hợp FP-Protein

Phức hợp Chloroquin + FP

Ngưng đọng  
Haemozoin  
(Sắc tố sốt rét)

Tiêu huỷ nguyên sinh chất KST  
do làm thay đổi thẩm thấu và  
đẩy K<sup>+</sup> ra ngoài

- 
- 
- 

**PABA**

+

**dihydropteridin**

+ **acid glutamic**

← **dihydropteroat synthetase (DHPS)**

**DHFA** ( **acid dihydrofolic** )

← **dihydrofolat reductase (DHFR)**

**THFA** ( **acid tetrahydrofolic** )

**Tổng hợp các base puric và pyrimidic**

- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
-



### **3. kĩ thuật phát hiện**

## **3.1. kĩ thuật *invivo***

# **Test invivo theo dõi 28 ngày**

**BN được theo dõi trong vòng 28 ngày.**

**Thực hiện ở vùng không có SR lây truyền tại chỗ hoặc BN phải được theo dõi chặt chẽ tại cơ sở điều trị.**

# Test in vivo theo dõi 28 ngày

**Lấy lam máu BN để đếm KSTSR các ngày:**

**$D_0$ : ngày trước khi cho bệnh nhân uống thuốc.**

**$D_1$ : sau một ngày (24 giờ) uống thuốc.**

**$D_2$ : sau 2 ngày (48 giờ) điều trị.**

**Sau đó đến các ngày:  $D_5$ ,  $D_7$ ,  $D_{14}$ ,  $D_{21}$  và  $D_{28}$ .**

## Phương pháp đánh giá

### Quy định về mức độ kháng của *P.falciparum* với các thuốc sốt rét

Dáp ứng với thuốc	Kí hiệu	Định nghĩa
Nhạy	S	Hết KSTSR trong vòng 7 ngày đầu, kể từ khi dùng thuốc và không tái phát cho tới ngày 28.
Kháng độ I	R <sub>I</sub>	Hết KSTSR trong vòng 7 ngày đầu, nhưng KSTSR xuất hiện lại từ ngày thứ 8 đến ngày 28.
Kháng độ II	R <sub>II</sub>	Không hết KSTSR trong vòng 7 ngày đầu và chỉ giảm được trên 25% so với lượng KSTSR ban đầu vào ngày thứ 3.
Kháng độ III	R <sub>III</sub>	Trong vòng 7 ngày đầu KSTSR chỉ giảm ít, hoặc không giảm, thậm chí có thể còn tăng.

# **Test *invivo* theo dõi 7 ngày**

**BN được theo dõi trong vòng 7 ngày.**

**Nghiên cứu có thể thực hiện ở vùng có sốt rét lây truyền tại chỗ hoặc BN được theo dõi tại cơ sở điều trị.**

# Test *invivo* theo dõi 7 ngày

Lấy lam máu BN để đếm KSTSR vào các ngày:

$D_0$ : ngày trước khi cho bệnh nhân uống thuốc.

$D_1$ : sau một ngày (24 giờ) uống thuốc.

$D_2$ : sau 2 ngày (48 giờ) điều trị.

Sau đó đến các ngày:  $D_5$  và  $D_7$ .

# Phương pháp đánh giá

## Quy định về mức độ kháng của *P.falciparum* với các thuốc sốt rét

Dáp ứng với thuốc	Kí hiệu	Định nghĩa
Nhậy/Kháng độ I	S/R <sub>I</sub>	Giam KSTSR trên 75% trong vòng 2 ngày đầu và sạch KSTSR trong vòng 7 ngày.
Kháng độ II	R <sub>II</sub>	Giam KSTSR dưới 75 % trong vòng 2 ngày đầu và không sạch KSTSR trong vòng 7 ngày.
Kháng độ III	R <sub>III</sub>	Trong vòng 2 ngày đầu KSTSR không giam, hoặc có thể còn tăng hơn so với ban đầu.



## **3.1. kĩ thuật in vitro**

## Macrotest hay Rieckmann Macrotest (1968)

- ↪ Kỹ thuật này dựa trên sự đánh giá thể tư dưỡng của *P.f* phát triển thành thể phân liệt bằng cách nuôi cấy KSTSR trong ống nghiệm ở môi trường nuôi cấy glucose (5 mg glucose trong 1 ml máu BN).
- ↪ Bộ thử macrotest gồm có một ống chứng và 9 ống nghiệm có chứa nồng độ thuốc SR khác nhau.

## Microtest hay Rieckmann Microtest (1978)

- ↳ Rieckmann (1978) đưa ra PP microtest để đánh giá tính nhạy cảm của *P.falciparum*.
- ↳ PP này so với PP macrotest thuận tiện hơn (thay vì phải lấy 10 - 11 ml máu TM trong macrotest, chỉ cần lấy 0,1 ml máu).
- ↳ PP này cho kết quả nhanh sau 24 - 30 giờ, số lượng máu ít, sử dụng tủ ấm thực địa nên có thể áp dụng kỹ thuật ở vùng sâu, vùng xa.

# Phương pháp đánh giá bằng kỹ thuật invitro

## Các mốc để đánh giá kháng thuốc là:

- ↪ Chloroquine: ở nồng độ 8 pmol mà KSTSR vẫn phát triển thành *schizonte*.
- ↪ Amodiaquine: ở nồng độ 4 pmol mà KSTSR vẫn phát triển thành *schizonte*.
- ↪ Quinine: ở nồng độ 256 pmol mà KSTSR vẫn phát triển thành *schizonte*.
- ↪ Mefloquine: ở nồng độ 64 pmol mà KSTSR vẫn phát triển thành *schizonte*.

## 4. Biện pháp khắc phục

## 4. Biện pháp khắc phục

- ❶ Phai dùng phác đồ chống kháng. Tùy theo mức độ kháng ( $R_I$ ,  $R_{II}$ ,  $R_{III}$ ). Căn cứ loại thuốc dùng lần trước.
- ❷ Dựa vào thể trạng BN chọn phác đồ thuốc thích hợp trên cơ sở dược động học. Có thuốc dự bị khi có kháng thuốc và dành thuốc tốt cho SRN & SRAT.

## 4. Biện pháp khắc phục

- ③ Khi áp dụng phác đồ gồm hai đợt thuốc, cần phải xét nghiệm máu kiểm tra KSTSR vào cuối ngày cuối của đợt một. Nếu còn thấy KSTSR, phải kéo dài ngày dùng thuốc, không dùng đợt hai nữa.
- ④ Trong quá trình điều trị SRDD do KSTSRKT, cần thường xuyên theo dõi toàn diện tình trạng BN, kịp thời phát hiện, xử trí triệu chứng nặng đe dọa ác tính.

## 4. Biện pháp khắc phục

- ⑤ Tăng cường kiểm tra KSTSR ở mọi BN điều trị, thực hiện điều trị tiết can, đủ liều, đúng phác đồ. Không áp dụng điều trị phỏng chừng với liều thấp hơn liều thông thường quy định.
- ⑥ Tuyển quân Y cơ sở (c,d) không nên giu BN điều trị tiết can trường hợp SRDD độ II, III vì BN này dễ chuyển sang SRAT, cần gửi về tuyển sau.