

Tối Ưu Hóa Việc Phân Phối Thuốc Phối Hợp Artemisinin Bằng Mô Hình Giả Lập Cá Thể

Tran Dang Nguyen¹, Piero Olliaro^{2,3}, Arjen M Dondorp^{3,4}, J. Kevin Baird^{3,5}, Ha Minh Lam¹, Jeremy Farrar^{1,6}, Guy E Thwaites^{1,3}, Nicholas J White^{3,4}, Maciej F Boni^{1,3}

¹ Oxford University Clinical Research Unit, Wellcome Trust Major Overseas Programme, Ho Chi Minh City, Vietnam

² UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Disease (TDR), Geneva Switzerland

³ Centre for Tropical Medicine, Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Oxford, UK

⁴ Mahidol-Oxford Research Unit, Wellcome Trust Major Overseas Programme, Bangkok, Thailand

⁵ Eikman-Oxford Clinical Research Unit, Jakarta, Indonesia

⁶ Wellcome Trust, London, UK

TÓM TẮT

Dẫn nhập

Liệu pháp thuốc phối hợp có dẫn xuất từ Artemisinin (ACTs) được sử dụng trên toàn thế giới như là liệu pháp điều trị ưu tiên chữa trị cho các ca xác định hoặc nghi ngờ nhiễm *Plasmodium falciparum*. Mặc dù gần đây, ACTs đã thành công trong việc giảm gánh nặng sốt rét trên toàn cầu, việc xuất hiện kháng Artemisinin trở thành mối đe dọa đối với phòng chống sốt rét. Để ngăn cản sự bùng phát của kháng thuốc, chúng ta cần một chiến lược nhằm làm chậm sự suy giảm hiệu quả của ACTs. Chúng tôi tối ưu hóa việc sử dụng ACTs ở cấp độ dân số, đặc biệt tập trung vào chiến lược sử dụng kết hợp nhiều liệu pháp điều trị ưu tiên (MFT) và so sánh với chiến lược sử dụng liên tục hoặc xoay vòng các ACTs một cách đơn lẻ.

Phương pháp

Sử dụng chương trình giả lập cá thể cho những vùng sốt rét lưu hành, chúng tôi xem xét làm thế nào để áp dụng một chiến lược điều trị càng rộng càng tốt mà không thúc đẩy sự suy giảm hiệu quả của nó do kháng thuốc. Chúng tôi so sánh chiến lược phân bố cùng một lúc nhiều thuốc điều trị ưu tiên (MFT) như Artemether-Lumefantrine, Artesunate-Amodiaquine, và Dihydroartemisinin-Piperaquine (mỗi bệnh nhân nhận ngẫu nhiên 1 trong 3 thuốc trên cho mỗi lần điều trị) với các chiến lược mà các thuốc phối hợp này được sử dụng xoay vòng liên tiếp theo một lịch trình cố định (5 năm) hoặc thay đổi thuốc khi hiệu quả điều trị ở cấp độ dân số đạt ngưỡng thất bại trong điều trị là 10% theo tiêu chuẩn WHO. Tiêu chuẩn đánh giá chính là số ca thất bại trong điều trị (được tính trên 100 người/năm). Thêm vào đó, chúng tôi phân tích lợi ích của việc kết hợp các thuốc không có dẫn xuất từ Artemisinin (non-ACT) trong chiến lược MFT, thông qua phương pháp phân tích độ nhạy khi môi trường lây truyền, độ bao phủ trị liệu, thời gian bán thải của thuốc kết hợp, chi phí thích ứng và sự liên quan giữa nồng độ thuốc và sự tiến triển của kháng thuốc được thay đổi.

Kết quả

Chúng tôi thấy rằng việc triển khai cùng lúc nhiều thuốc điều trị ưu tiên (MFT) sẽ làm giảm số ca chữa trị thất bại so với các chiến lược hiện tại đang sử dụng (chỉ sử dụng 1 thuốc trong cộng

đồng tại 1 thời điểm). Chúng tôi chứng minh kết quả này là vẫn đúng trong nhiều trường hợp khác nhau bao gồm tính năng dịch tễ học, dược lý, và tiến hóa của truyền bệnh sốt rét. Ngoài ra, chúng tôi phân tích những lợi ích của việc kết hợp thuốc không có dẫn xuất từ Artemisinin vào trong chiến lược MFT và dự đoán rằng phương pháp này sẽ có lợi ích đáng kể trong việc giảm áp lực sử dụng thuốc Artemisinin và từ đó trì hoãn sự xuất hiện kháng thuốc và làm chậm sự lây lan của nó.

Thuyết minh

Điều chỉnh những hướng dẫn điều trị chống sốt rét quốc gia bằng cách khuyến khích sử dụng đồng thời các MFT để kéo dài tác dụng trị liệu của các thuốc chống sốt rét hiện có và mang lại nhiều lợi ích lâu dài cho bệnh nhân.

Tài trợ

Wellcome Trust, Hội đồng nghiên cứu y khoa UK, Quỹ tài trợ Li Ka Shing.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong thập kỷ tới, chắc chắn ngành y tế công cộng phải nỗ lực và tiêu tốn nhiều nguồn lực tài chính đáng kể để loại trừ bệnh sốt rét ở càng nhiều khu vực trên thế giới càng tốt.¹ Trong nỗ lực này, một số chiến lược chống sốt rét sẽ được sử dụng bao gồm điều trị sốt rét cho các trường hợp cấp tính trên lâm sàng, điều trị dự phòng chống sốt rét cho nhóm dân số nguy cơ, màn tẩm hóa chất chống muỗi, sử dụng thuốc diệt côn trùng ở hộ gia đình, những chẩn đoán được cải tiến, và mở rộng dịch vụ y tế.² Vài trong số các biện pháp can thiệp này đã làm phát sinh những vấn đề đáng được lo ngại là đã có nhiều trường hợp mà lợi ích lâu dài bị suy giảm như việc xuất hiện kháng thuốc chống sốt rét và thuốc diệt côn trùng, muỗi thích nghi với màn tẩm hóa chất, và các sản phẩm chống côn trùng. Vì vậy, những biện pháp để tối đa hóa hiệu quả của các chiến dịch loại bỏ sốt rét và giảm thiểu các nguy cơ xuất hiện hiện tượng kháng thuốc chống sốt rét và thuốc diệt côn trùng trong thời kỳ này là rất quan trọng.³

Từ năm 2005, WHO đã chấp thuận việc sử dụng những thuốc kết hợp Artemisinin (ACTs) như là thuốc điều trị ưu tiên cho các ca bệnh sốt rét thông thường do nhiễm *Plasmodium falciparum* vì độ an toàn và có tác động nhanh trên các giai đoạn vô tính trong máu, bao gồm cả một số giai đoạn lây truyền.^{4,5} Ngoài ra, WHO không khuyến khích sử dụng thuốc Artemisinin đơn thuần để giảm tỷ lệ tái phát và giảm xác suất của việc xuất hiện kháng Artemisinin ngay từ đầu ở từng bệnh nhân. Thuốc kết hợp trong một ACT luôn được đào thải chậm hơn so với các dẫn xuất Artemisinin đào thải nhanh, do đó có thể bảo vệ trong suốt quá trình điều trị chống lại sự xuất hiện mới của một kiểu gen kháng Artemisinin. Bởi vì để kháng lại Artemisinin, một loại ký sinh trùng phải có khả năng sống sót khi tiếp xúc với Artemisinin và thuốc kết hợp, điều này chỉ xảy ra khi dân số đang bị nhiễm ký sinh trùng đã mang gen kháng với thuốc kết hợp.

Mặc dù việc thận trọng trong sử dụng thuốc nhằm giữ gìn hiệu quả điều trị của những liệu pháp

dựa vào Artemisinin nhưng vấn đề kháng Artemisinin thực sự vẫn là vấn đề đáng lo ngại. Đã xuất hiện một chủng *P. falciparum* đào thải chậm và kháng Artemisinin một phần ở Campuchia vào cuối thập niên 90.^{6,7} Chủng này sau đó lại thấy xuất hiện ở biên giới giữa Thái Lan và Myanmar⁸ và miền Nam Việt Nam gần biên giới Campuchia,^{9,10} và hiện nay đã xuất hiện rất nhiều ở các nước khu vực Đông Nam Á.^{10,11} Sự đào thải ký sinh trùng chậm có mối liên quan chặt chẽ với một nhóm đa hình thái của gen *P.falciparum* kelch 13 propeller.^{6,10} Khi lên chiến lược để kiểm chế hoặc tiêu diệt gen kháng này, chúng ta nên xem xét đến tiềm năng có thể kháng mạnh hơn hoặc sự xuất hiện gen kháng Artemisinin hoàn toàn trong thập kỷ tới.

Áp lực của Artemisinin lên ký sinh trùng có khả năng tăng trong thập kỷ tới vì những lý do sau đây: thuốc phối hợp sẽ vẫn là phương pháp điều trị sốt rét phổ biến nhất được sử dụng; việc kháng các thuốc kết hợp hiện nay có khả năng lan rộng đến các khu vực nơi mà các ACTs tương ứng được sử dụng; và liệu pháp đơn trị Artemisinin vẫn có khả năng được sử dụng ở một số nơi trái với khuyến cáo mạnh của WHO và các chính sách y tế cấp quốc gia. Ngoài ra, ở mỗi bệnh nhân, sử dụng liều thấp các thuốc dựa trên Artemisinin rất đáng lo ngại vì liều thấp hơn liều trị liệu có thể tạo ra một môi trường thuận lợi để phát triển các gen kháng thuốc.¹² Sử dụng thuốc liều thấp có thể xảy ra do các loại thuốc không đạt tiêu chuẩn,¹³ hấp thu không đủ, không tuân thủ trị liệu, hoặc kê toa liều trị liệu thấp, đặc biệt là ở những bệnh nhân có mật độ ký sinh trùng cao (người cần liều cao hơn so với những bệnh nhân có mật độ ký sinh trùng thấp hơn) và trẻ nhỏ hoặc phụ nữ mang thai (những người có tiếp xúc với thuốc thấp).^{12,14} Đối với những lý do này, các biện pháp bổ sung cần được thực hiện để đảm bảo rằng sự tiến hóa của các kiểu gen kháng Artemisinin càng thấp càng tốt và càng lâu càng tốt.

Một nguyên tắc sinh học quan trọng làm cơ sở cho các chiến lược tiềm năng để làm chậm sự tiến triển và lây lan của một đột biến mới là sự tiến hóa xảy ra chậm hơn trong một môi trường luôn thay đổi hoặc môi trường hỗn tạp.¹⁵ Liệu pháp điều trị kết hợp lợi dụng nguyên tắc này để đưa thuốc không đồng nhất vào môi trường của tác nhân gây bệnh và buộc các tác nhân gây bệnh phải đáp ứng với nhiều đặc tính của môi trường mới cùng một lúc. Nếu một ký sinh trùng gặp phải những thuốc khác nhau ở những các thể khác nhau, nguyên tắc này có thể được áp dụng ở cấp độ dân số. Chiến lược thường xuyên được sử dụng để đạt được hệ quả này là sử dụng thuốc xoay vòng, có nghĩa là một thuốc phối hợp sẽ được sử dụng ở cấp độ dân số trong một khoảng thời gian nhất định trước khi bị thay thế bởi một thuốc phối hợp khác, và sử dụng đồng thời một nhiều thuốc cho cùng một dân số (mỗi bệnh nhân nhận ngẫu nhiên 1 trong nhiều thuốc cho mỗi lần điều trị). Cả hai chiến lược này đều được đánh giá bằng mô hình toán học cho vi khuẩn¹⁶⁻¹⁸ và sốt rét¹⁹⁻²², và chiến lược sử dụng đồng thời nhiều thuốc nhìn chung có hiệu quả hơn sử dụng thuốc xoay vòng trong việc làm chậm sự tiến hóa kháng thuốc và giữ cho sự lưu hành bệnh ở mức thấp trong một khoảng thời gian lâu hơn. Một trong những lý do đó là, với chiến lược phân phối đồng thời các thuốc khác nhau, môi trường của ký sinh trùng biến đổi hơn so với chiến lược sử dụng thuốc xoay vòng.^{18,19} Trong ngữ cảnh này, ngay cả khi một ký sinh trùng kháng thuốc mới xuất hiện trong một ký chủ, rất khó để lan truyền chủng này trong quần thể bởi vì ký chủ

tiếp theo của ký sinh trùng sẽ có ít nhất 50% cơ hội không được điều trị cùng bằng một loại thuốc. Tác động này cũng sẽ rất mạnh trong chiến lược sử dụng thuốc xoay vòng chỉ khi các thuốc được thay thế một cách nhanh chóng trong khoảng thời gian bị nhiễm. Chúng tôi đánh giá sự phân phối tối ưu của ACTs ở mức độ dân số, đặc biệt tập trung vào chiến lược sử dụng nhiều phương pháp điều trị ưu tiên (MFT)¹⁹. Những phương pháp điều trị này được sử dụng đồng thời như là phác đồ điều trị ưu tiên được kê toa cho mỗi bệnh nhân theo một yếu tố ngẫu nhiên (ví dụ: ngày trong tuần hoặc ngẫu nhiên đúng) và so sánh nó với các chiến lược sử dụng thuốc xoay vòng và sử dụng liên tiếp các trị liệu ACTs ưu tiên đơn lẻ. Chúng tôi phát triển và thẩm định một mô hình giả lập cá thể, đó là một bước tiến vượt trội hơn so với những nỗ lực trước đây để giải quyết câu hỏi này bởi vì nó giải thích những đặc điểm chính của dịch tễ sốt rét ảnh hưởng đến mô hình tiến hóa đề kháng: đáp ứng miễn dịch chuyên biệt theo tuổi, sự không đồng nhất tỷ lệ cắn, được động học và được lực học thuốc, mật độ ký sinh trùng vô tính, đa dạng của sự nhiễm, và sự tái tổ hợp.

PHƯƠNG PHÁP

Thiết kế nghiên cứu

Chúng tôi xây dựng một mô hình ngẫu nhiên mô phỏng sự lây lan của ký sinh trùng *P. falciparum* trên từng cá thể (phụ lục). Mô hình quan sát dân số gồm 1 triệu cá thể trong 20 năm, và đánh giá chiến lược phân bổ thuốc ACTs nào đạt hiệu quả cao nhất trong việc giảm số ca điều trị thất bại trong 20 năm và giảm thiểu nguy cơ xuất hiện chủng kháng artemisinin mới.

Kiểm định mô hình

Những tham số trong mô hình, như quãng thời gian nhiễm hay mật độ ký sinh trùng, chúng tôi lấy từ những đo lường trực tiếp từ thực tiễn hay dữ liệu lâm sàng để đưa vào mô hình (Phụ lục 3-9). Khi những số liệu trực tiếp không có sẵn, ví dụ, tốc độ đạt được miễn dịch trên từng độ tuổi, chúng tôi kiểm định mô hình bằng việc so sánh kết quả của mô hình với những dữ liệu tương ứng được quan sát từ thực tiễn (Phụ lục 10-16). Với các biến số không có dữ liệu tương ứng, ví dụ sự tương quan giữa nồng độ thuốc với khả năng gây ra đột biến kháng thuốc, các giá trị khác nhau sẽ được đánh giá trong phân phân tích độ nhạy (sensitivity analysis).

Mô tả chiến lược và các tiêu chí đánh giá

Chúng tôi giả định rằng ba thuốc ACTs với những thuốc kết hợp khác nhau có sẵn cho việc điều trị. Chúng tôi gán nửa vòng đời thuốc cho 3 thuốc kết hợp như sau: 4.5 ngày cho lumefantrine, 9 ngày cho amodiaquine, và 28 ngày cho piperaquine. Chúng tôi so sánh 3 chiến lược điều trị trên mức độ dân số trong những mô phỏng trên máy tính. Chiến lược đầu tiên sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời, 1 phần 3 số ca bệnh được điều trị bằng artemether-lumefantrine, 1 phần 3 số dân được điều trị bằng artesunate-amodiaquine, và 1 phần 3 còn lại với dihydroartemisinin-piperaquine. Chiến lược thứ hai là chiến lược xoay vòng, trong đó một thuốc ACT được sử dụng cho toàn dân số trong 1 khoảng thời gian cụ thể và chỉ được thay đổi sau 5 năm, thuốc ACT nào

có nửa vòng đời thấp hơn sẽ được sử dụng trước, do đó, thứ tự sẽ là artemether-lumefantrine, artesunate-amodiaquine, và dihydroartemisinin-piperaquine. Chiến lược thứ ba giống với tiếp cận cơ bản của chiến lược xoay vòng, sử dụng 1 thuốc duy nhất cho 1 khoảng thời gian, cho đến khi thuốc đó bắt đầu thất bại. Chiến lược này được gọi là triển khai nối tiếp, và thuốc chỉ được thay thế khi mức độ điều trị thất bại (được tính trong vòng 60 ngày gần nhất) đạt đến tiêu chuẩn 10% thất bại được định nghĩa bởi WHO; 1 năm hoãn lại được thiết kế cho chiến lược này, vì việc chuyển đổi thuốc ở mức độ quốc gia thường tốn mất hơn 1 năm để thực hiện.

Chúng tôi sử dụng 4 tiêu chí đánh giá. Tổng số ca thất bại trên 100 người mỗi năm, được giảm bớt 3% hằng năm, là tiêu chí đánh giá chính cho việc so sánh những chiến lược; những ca không được điều trị cũng được tính là ca điều trị thất bại cho tiêu chí này. Vòng đời điều trị hữu ích của một chiến lược được định nghĩa là lượng thời gian một chiến lược có thể được sử dụng trước khi chúng ta thấy được 10% ca thất bại trong dân số; để tiện cho việc so sánh, với chiến lược xoay vòng và chiến lược triển khai nối tiếp, chúng tôi đếm tổng thời gian mô phỏng mà mức độ điều trị thất bại đạt dưới 10% và định nghĩa điều này là vòng đời điều trị hữu ích. Chúng tôi định nghĩa thời gian cho đến khi kháng thuốc xuất hiện (T0.01) là thời gian tần số kiểu hình của tất cả alen kháng (mục lục) chạm mốc 1%, và chúng tôi sử dụng điều này như một ngưỡng xấp xỉ khi những kiểu hình kháng thay đổi từ thừa thớt cho đến gần như được thành lập. Chúng tôi thu thập tổng số những ca điều trị artemisinin đơn trị liệu trong 20 năm mô phỏng, được dùng để đo mức độ phơi nhiễm (không được bảo vệ bởi thuốc kết hợp) của những thuốc artemisinin với sự tiến hóa kháng thuốc.

Phân tích thống kê

Khi so sánh 2 chiến lược, chúng tôi kiểm tra thống kê cho sự khác nhau thứ bậc ở kết quả (Mann-Whitney test) và sự khác nhau giữa giá trị giữa (median) và IQR (Mood's test). Tóm gọn lại, chúng tôi trình bày giá trị cực đại của 4 p values, nếu chúng không được trình bày ở nơi khác.

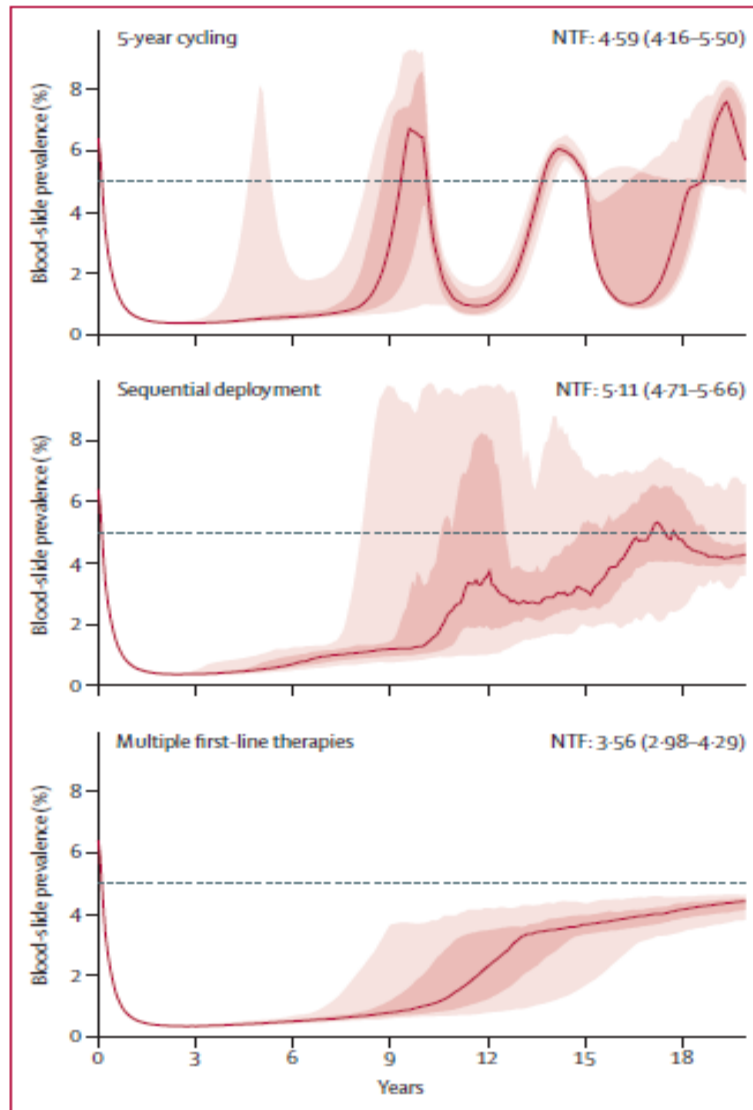
Chúng tôi phân tích độ nhạy để xác định tầm ảnh hưởng của những thay đổi trong sự lan truyền, sự bao phủ điều trị, và sự tương quan giữa nồng độ thuốc và kháng thuốc (phụ lục).

Vai trò của nơi cung cấp kinh phí

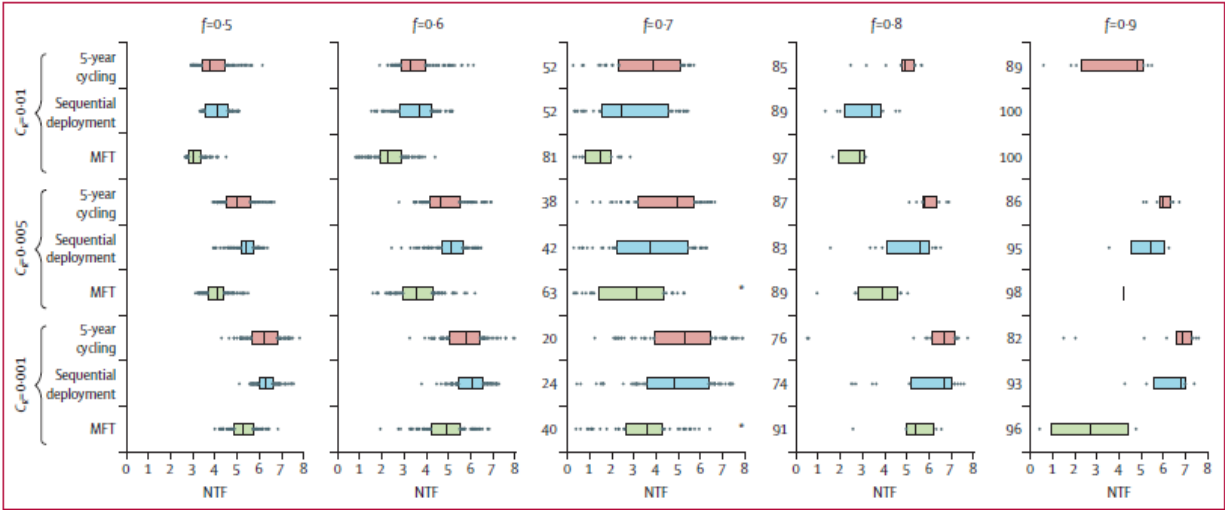
Những nhà tài trợ kinh phí cho nghiên cứu này không có vai trò gì trong việc thiết kế mô hình, phân tích, diễn giải, cũng như nội dung báo cáo. Mô hình công bố dưới dạng mã nguồn mở. Tác giả tương ứng có quyền truy cập toàn bộ vào những đoạn mã của mô hình, kết quả xác nhận, kết quả mô phỏng, và có nghĩa vụ cho quyết định đăng tải báo cáo.

Chúng tôi cho chạy mô hình ngẫu nhiên 100 lần cho một dân số 1 triệu người ở vùng bị ảnh hưởng sốt rét thấp (1.3 vết muỗi cắn/người/năm - EIR) với 60% độ bao phủ điều trị và giả định 0.5% cost of resistance cho những kiểu hình kháng thuốc. Khả năng biến đổi thích ứng để kháng thuốc của ký sinh trùng được giả định cao nhất ở mức trung bình của mật độ thuốc. Đường màu đỏ cho thấy giá trị trung vị của tỷ lệ mắc bệnh sốt rét trên toàn dân số trong 100 mô phỏng tính

toán, và vùng tô đỏ biểu thị khoảng tứ phân vị (IQR) và phạm vi kết quả 90% mô phỏng. Giá trị trung vị của số ca điều trị thất bại (tính trên 100 người mỗi năm) cùng với IQR được biểu thị trên từng bảng kết quả ($p < 0.0001$ khi so sánh chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời với 2 chiến lược còn lại). Đường thẳng hàng bị cắt biểu thị tỷ lệ mắc bệnh 5% trên toàn dân số. Với chiến lược xoay vòng và triển khai nối tiếp, sau khi có sự xuất hiện của ký sinh trùng kháng thuốc, một vài mô phỏng đã cho thấy tỷ lệ mắc bệnh trên toàn dân số đạt ngưỡng trên mức dự đoán (ở đây là lớn hơn 6%) trong khoảng thời gian ngắn.



Hình 1: Đồ thị dự đoán sự tiến hóa kháng thuốc và tỷ lệ mắc sốt rét tương ứng cho 3 chiến lược điều trị.



Hình 2: Giá trị giữa của số ca điều trị thất bại cho từng chiến lược khác nhau, cost of resistance khác nhau, độ bao phủ điều trị khác nhau.

Từng hàng cho thấy số ca điều trị thất bại trong 100 mô phỏng, với các thanh nằm ngang trên đồ thị biểu diễn trung vị và IQR. Số ca điều trị thất bại ứng với chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau thì thấp hơn so với chiến lược xoay vòng và triển khai nối tiếp; $p < 0.0001$ cho tất cả, chỉ trừ cho những so sánh có $p = 0.01$. Với độ bao phủ lớn hơn hoặc bằng 0.7, phân phối của số ca điều trị thất bại có dạng bimodal, với số ca điều trị thất bại nhỏ hơn 0.5 tương ứng với những mô phỏng đạt được sự tuyệt chủng hoặc gần như tuyệt chủng của ký sinh trùng sốt rét; những con số bên phía tay trái trục tung biểu thị số lần đạt được sự tuyệt chủng hoặc gần tuyệt chủng của ký sinh trùng, và IQR chỉ được vẽ trên đồ thị của những mô phỏng không đạt được sự tuyệt chủng đó. Những mô phỏng giả định rằng 3 ACTs với độ hiệu quả 95% được sử dụng ở vùng có sốt rét lưu hành thấp với EIR = 1.3. Những đột biến kháng thuốc có được khả năng đột biến cao nhất ở lượng thuốc đạt mức trung bình.

KẾT QUẢ

Sử dụng chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời đạt được hiệu quả cao hơn chiến lược xoay vòng và triển khai nối tiếp ở mức độ dân số, và chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời vẫn giữ được sự hiệu quả với những vùng sốt rét lưu hành khác nhau, cũng như là viễn cảnh lâm sàng và sự tiến hóa khác nhau của ký sinh trùng. Giống như những gì được chỉ ra ở những mô hình nghiên cứu trước đó, chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời tạo ra một môi trường biến hóa hơn so với xoay vòng thuốc, và điều đó dẫn đến việc chậm trễ của sự trở dậy ký sinh trùng kháng và làm chậm hơn quá trình tiến hóa kháng thuốc. Ảnh hưởng này thậm chí được quan sát khi mô hình cho phép sự tái tổ hợp của những vị trí gen kháng, thứ

mà trước đây đã được cảnh báo là một mối quan ngại khi đánh giá những lợi ích và nhược điểm của chiến lược điều trị thuốc kết hợp đồng thời. Hình 1 cho thấy những quỹ đạo điển hình của sự tiến hóa và dịch tễ cho bệnh sốt rét trong 3 chiến lược điều trị chúng tôi đánh giá.

Một sự so sánh các chiến lược ở vùng sốt rét lưu hành thấp với $EIR = 1.3$ cho thấy sự khác biệt rõ rệt tạo ra từ sự ngẫu nhiên của mô hình ở số ca điều trị thất bại (hình 2) và thời gian cho đến khi kháng thuốc suất hiện ($T_{0.01}$; hình 3). Ở một số vùng có mật độ bao phủ thuốc cao, việc điều trị dẫn đến sự tuyệt chủng của ký sinh trùng sốt rét trước khi chúng kịp hình thành sự kháng thuốc. Khi sự kháng thuốc trở dậy ($0.5 \leq f \leq 0.7$), chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời có giá trị giữa của số ca điều trị thất bại thấp hơn 16-41% ($p=0.003$, Mood's test) so với cả chiến lược xoay vòng và triển khai nối tiếp; và sự khác biệt này còn lớn hơn cho cost of resistance lớn hơn. Thêm nữa, việc đánh bại được sốt rét được nhìn thấy nhiều hơn với chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời vì chiến lược này bảo tồn hiệu quả toàn bộ của thuốc lâu hơn so với chiến lược xoay vòng hoặc triển khai nối tiếp. Hình 3 cho thấy số ca điều trị thất bại thấp có liên quan mật thiết đến việc kéo dài thời gian cho sự trở dậy của ký sinh trùng kháng. Chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời có giá trị trung bình cao hơn và tạo ra sự khác biệt lớn hơn cho thời gian dẫn đến việc trở dậy của kháng thuốc (một kết quả được đoán trước cho một quá trình chờ đợi) so với chiến lược xoay vòng, dẫn đến một lượng lớn số mô phỏng mà ở đó kháng thuốc trở dậy rất trẻ hoặc không bao giờ trở dậy trong quá trình 20 năm mô phỏng.

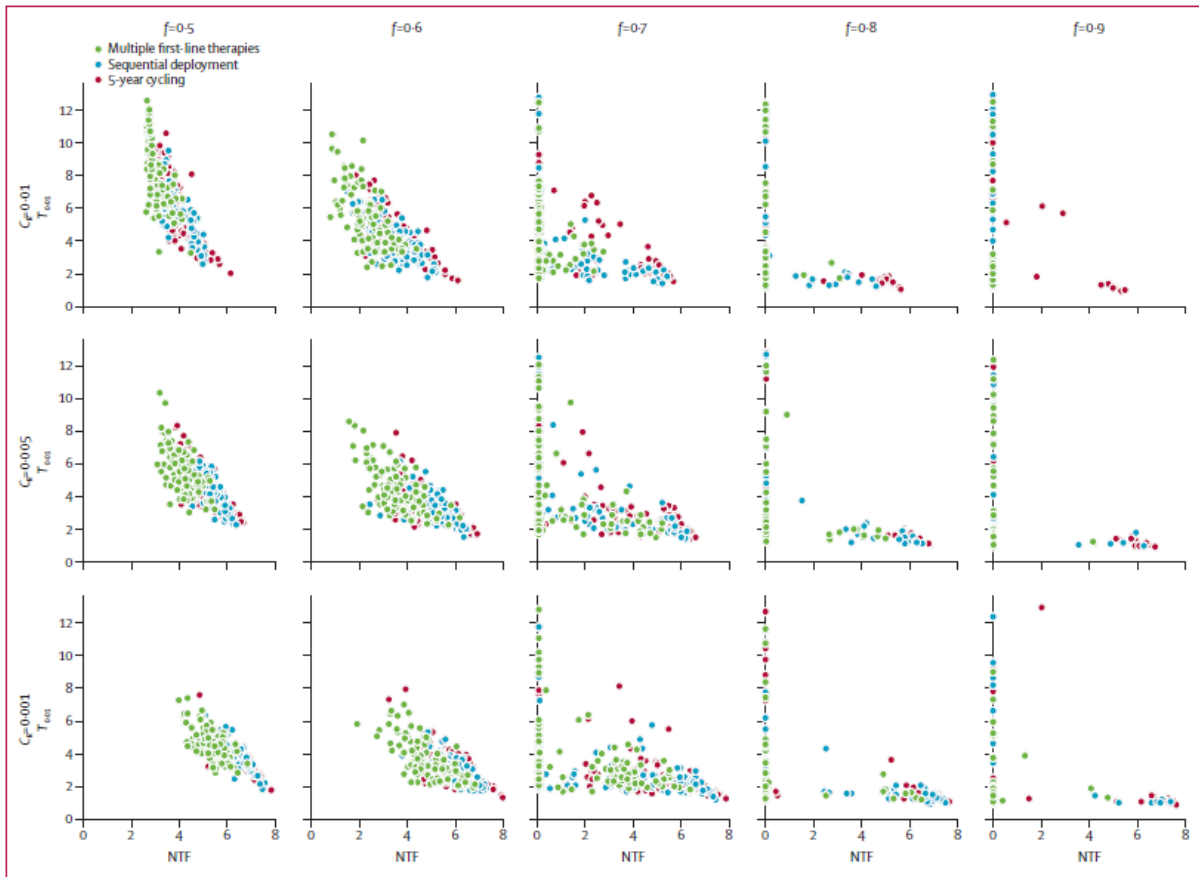
Bởi vì mô hình mô phỏng dựa một phần vào việc phỏng đoán những sự kiện hiếm khi xảy ra (sự trở dậy của kháng artemisinin), chúng tôi đã cho chạy một mô phỏng riêng biệt để định lượng nguy cơ kháng artemisinin khi sử dụng thuốc artemisinin đơn lẻ với tiêu chí đánh giá: tổng số ca điều trị thất bại trong 20 năm mô phỏng mà ở đó sự xâm nhập của ký sinh trùng kháng thuốc kết hợp được sử dụng để điều trị với một ACT (hình 4). Bỏ qua một so sánh trong hình này, giá trị giữa của điều trị artemisinin đơn lẻ cho chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời thấp hơn 28-78% ($p<0.0001$, Mood's test) so với xoay vòng hoặc triển khai nối tiếp, gợi ý rằng chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời có thể có sự rủi ro thấp hơn nhiều trong việc chọn lọc ký sinh trùng kháng artemisinin. Chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời làm trì hoãn và chậm lại sự tiến hóa kháng thuốc thuốc kết hợp, do đó kéo dài thời gian sử dụng thuốc thuộc họ artemisinin được sử dụng theo cách kết hợp với cả 2 thành viên artemisinin và thuốc kết hợp đều hiệu quả.

Chúng tôi thực hiện mô phỏng toàn diện với ý tưởng thay đổi những thông số như môi trường lưu hành sốt rét, tỷ lệ muỗi cắn khác nhau ở mỗi người, độ bao phủ điều trị, mối tương quan giữa lượng thuốc hấp thụ và sự biến đổi của kháng thuốc, nửa vòng đời thuốc, và cost of resistance. Bỏ qua việc làm tuyệt chủng ký sinh trùng, chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời đem lại số ca điều trị thất bại thấp nhất so với các chiến lược khác trong 4434 trên 5146 mô phỏng (đạt 86.2%); sự tuyệt chủng ký sinh trùng cũng xảy ra cao nhất đối với chiến lược này. Giá trị giữa của số lượng giảm trong việc điều trị thất bại đạt được ở chiến lược sử dụng nhiều

thuốc khác nhau đồng thời thấp hơn 10.6% (IQR 2.9-20.0; $p < 0.0001$) so với chiến lược xoay vòng và thấp hơn 9.6% (3.0-18.6; $p < 0.0001$) so với chiến lược triển khai nối tiếp (mục lục).

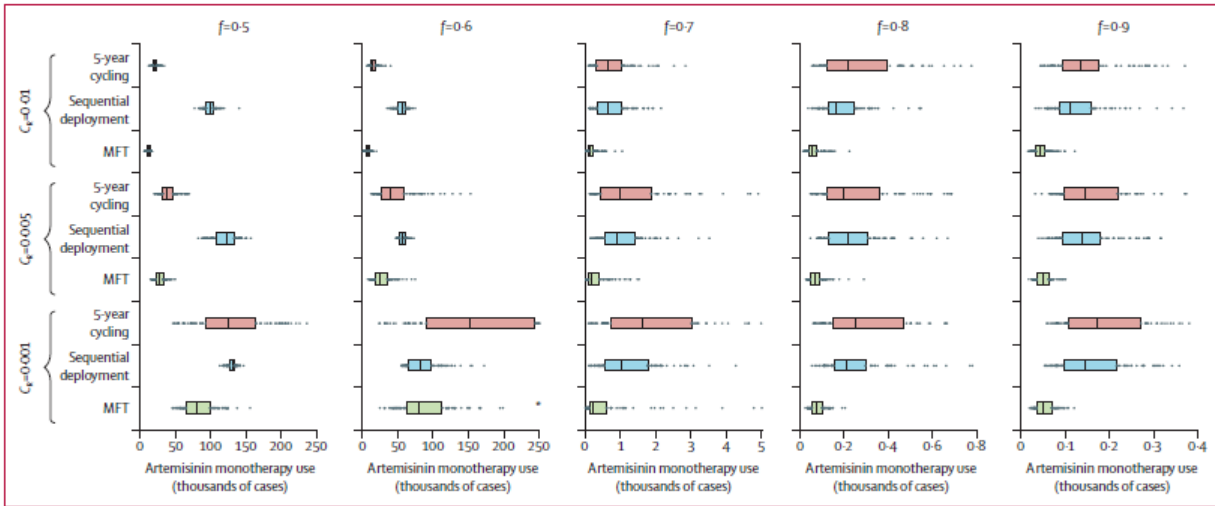
Thêm nữa trong việc sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời, chúng tôi đã xem xét những khả năng khác có thể giúp chúng ta gìn giữ sự hiệu quả của thuốc họ artemisinin càng lâu càng tốt. Từ những phân tích được trình bày ở đây và những lý thuyết tiến hóa cơ bản, việc giảm bớt số ký sinh trùng tiếp xúc với thuốc artemisinin có thể làm chậm lại sự tiến hóa của kháng artemisinin. Sử dụng một thuốc không phải artemisinin bên cạnh 2 thuốc họ artemisinin trong một chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời có thể giúp đạt được hiệu quả này. Rõ ràng hơn, mối quan tâm chính cho chiến lược này là liệu thành phần không phải artemisinin có hiệu quả và an toàn như là thành phần artemisinin hay không. Nếu tiêu chí trên mức độ cá nhân này đạt được, một chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời với 1 thuốc đơn không thuộc họ artemisinin có thể kéo dài vòng đời thuốc thuộc họ artemisinin đáng kể. Hình 5 cho thấy số ca điều trị thất bại thấp hơn và vòng đời điều trị hữu ích dài hơn đạt được với chiến lược này, số ca điều trị thất bại thấp hơn trở thành kết quả trực tiếp của việc thời gian trở dậy kháng artemisinin lâu hơn. Trong những mô phỏng đó, độ bao phủ điều trị là 60%; do đó, thậm chí viễn cảnh xấu nhất là thuốc không chứa thành phần artemisinin chỉ đạt hiệu quả 75%, chỉ 4% số ca sốt rét có triệu chứng trong mô hình thất bại khi điều trị không có ACT. Trong 6 viễn cảnh được đặt ra ở hình 5, giá trị giữa của thời gian trở dậy kháng thuốc cho một chiến lược có sử dụng thuốc không có thành phần artemisinin kéo dài 43-72% ($p = 0.001$; Mood's test) so với chiến lược sử dụng 3 thuốc ACTs. Thêm vào đó, với sự kết hợp 2 thuốc ACTs và 1 thuốc không có thành phần artemisinin, một phần ba lượng thuốc sẽ được bảo toàn trong trường hợp 1 thuốc kết hợp bắt đầu thất bại sớm.

Chúng tôi nghiên cứu khả năng quan sát cá thể ở những nhóm tuổi khác nhau với những thuốc ACTs khác nhau và thay đổi tần số sử dụng thuốc ACTs dựa theo nửa vòng đời thuốc kết hợp. Chúng tôi chỉ ra rằng không có phương pháp đơn giản nào tối ưu từng chiến lược sử dụng thuốc đó. Một thử thách cụ thể với chiến lược điều trị theo từng độ tuổi là sự thay đổi đặc tính theo tuổi của những ca nhiễm có triệu chứng khi cường độ nhiễm bệnh giảm theo thời gian. Kết quả từ những nghiên cứu trước đã mô tả áp lực chọn lọc cho kháng thuốc tăng tương ứng với sự suy giảm trong truyền bệnh. Tuy nhiên, mô hình dựa trên độ tuổi của chúng tôi cho thấy ảnh hưởng này có một sự tương tác mạnh mẽ với độ tuổi, với những nhóm tuổi trẻ gây nên áp lực chọn lọc lớn hơn khi việc truyền bệnh giảm đi (mục lục). Sự điều chỉnh trong chiến lược phân phối thuốc dựa trên nửa vòng đời thuốc không cho thấy ảnh hưởng lớn đến kết quả điều trị lâu dài (mục lục).



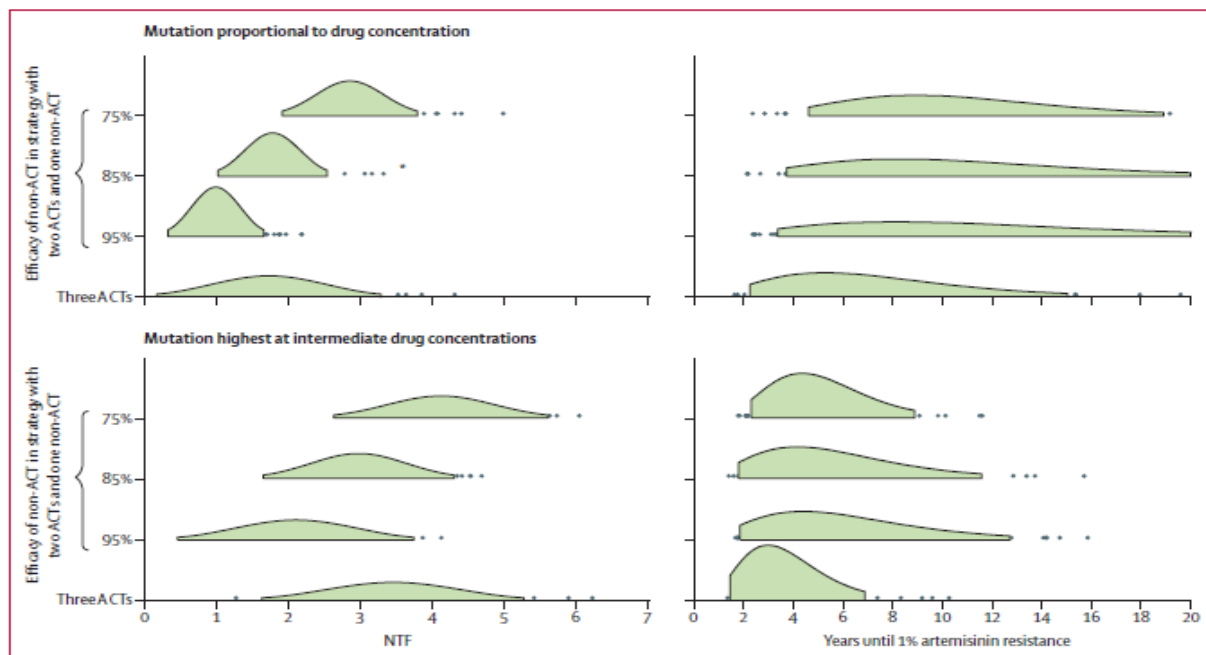
Hình 3: Số ca điều trị thất bại được vẽ trên đồ thị với thời gian cần để đạt trung bình 1% tần số kháng thuốc trong dân số.

Sự thay đổi ở thời gian dẫn đến sự trở dậy kháng thuốc thì lớn hơn cho chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời so với xoay vòng hoặc triển khai nối tiếp, dẫn đến 1 lượng mô phỏng với thời gian trở dậy lâu.



Hình 4: Những so sánh của việc sử dụng thuốc artemisinin đơn cho chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời, 5 năm xoay vòng, và triển khai nối tiếp.

Sử dụng thuốc artemisinin đơn được biểu diễn với cost of resistance khác nhau, và độ bao phủ điều trị khác nhau. Mỗi hàng diễn tả kết quả sử dụng thuốc artemisinin đơn cho 100 mô hình mô phỏng, với các thanh nằm ngang trên đồ thị biểu diễn IQR. Việc sử dụng thuốc artemisinin đơn cho chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời thấp hơn so với các chiến lược khác (tất cả $p=0.001$). Mô phỏng giả định rằng 3 thuốc ACT với hiệu quả 95% được sử dụng ở vùng sốt rét lưu hành thấp ($EIR = 1.3$). Những đột biến kháng thuốc có được khả năng đột biến cao nhất ở lượng thuốc đạt mức trung bình. Sử dụng thuốc artemisinin đơn giảm đi theo độ bao phủ điều trị vì tỷ lệ mắc bệnh trên toàn dân số thì thấp hơn khi nhiều bệnh nhân được chữa trị.



Hình 5: So sánh với thuốc không chứa thành phần artemisinin kết hợp với chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời.

So sánh giữa chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời với 3 thuốc ACTs và chiến lược sử dụng nhiều thuốc khác nhau đồng thời có một thành phần không chứa artemisinin. Kết quả từ 100 mô phỏng cho từng chiến lược được biểu diễn bởi phân phối chuẩn cho số ca điều trị thất bại (màu xanh), và được biểu diễn bởi phân phối gamma cho thời gian đến khi tần số xuất hiện kháng artemisinin đạt 1% (90% của phân phối này được biểu diễn bằng màu xanh). Phân phối số ca điều trị thất bại và thời gian cho đến khi 1% kháng artemisinin cho cả ba thuốc ACTs khác nhau rõ rệt ($p=0.01$) đến từ phân phối so sánh mà ở đó một thuốc không chứa thành phần artemisinin được sử dụng, trừ so sánh được đánh dấu *. Hai đồ thị ở trên sử dụng mô hình đột biến mà tốc độ đột biến tỷ lệ thuận với lượng thuốc hấp thu. Hai đồ thị ở dưới diễn tả kết quả mô phỏng khi tốc độ đột biến được tăng lên tới mức hấp thu lượng thuốc trung bình. Mô phỏng giả định rằng 3 thuốc ACTs với hiệu quả 95% được sử dụng ở vùng sốt rét lưu hành thấp ($EIR = 1.3$). Ở mô phỏng sử dụng 2 thuốc ACTs, một thuốc ACTs có nửa vòng đời thấp hơn được sử dụng (để làm giảm thiểu áp lực chọn lọc), và thành phần không chứa ACT được giả định là thuốc kết hợp với 7 hoặc 10 ngày nửa vòng đời. Độ bao phủ điều trị đạt 0.6.

THẢO LUẬN

Phân tích của chúng tôi cho thấy rằng việc sử dụng các chiến lược MFT sẽ cải thiện hiệu quả điều trị bệnh trên cấp độ dân số, làm trì hoãn sự xuất hiện kháng thuốc, và làm chậm lại quá trình tiến hóa kháng thuốc, như đã thấy trong các bài phân tích chung trước đó.^{18-20,22} Ngoài ra, mỗi quan tâm chính hiện nay về những chiến lược MFT là các chiến lược này sẽ cho phép tái tổ hợp để tạo ra các loại đa kháng thuốc sớm hơn so với các chiến lược khác, đã được chứng minh là không đúng trong các môi trường giả định khác nhau của chúng tôi. Mô hình lan truyền của *P. falciparum* mà chúng tôi đã phát triển và thẩm định cho nghiên cứu này đã cung cấp kết quả phù hợp với kỳ vọng dựa trên lý thuyết tiến hóa: đó là những ký sinh trùng nào sống trong môi trường có nhiều tác nhân gây chết đồng thời thì thời gian ký sinh trùng đó cần để đề kháng lại tăng lên đáng kể.

Bởi vì những chiến lược điều trị ở quy mô dân số như những chiến lược được đánh giá ở đây sẽ không bao giờ có thể thực hiện được trong thực tế, các khuyến cáo dựa trên mô hình cá thể là bằng chứng duy nhất có sẵn để có thể lên kế hoạch tối ưu hóa sự phân bố của các phương pháp điều trị sốt rét. Nếu lợi ích được sự đoán trung bình là giảm 16-41% thất bại trong điều trị trong khoảng thời gian 20 năm và tăng hơn 40% thời gian điều trị hữu ích của ACTs, khuyến cáo dựa trên mô hình cá thể có thể được xem như là đủ bằng chứng cho việc quản lý phân phối và sử dụng mô hình của các loại thuốc chống sốt rét. Khi chiến dịch loại bỏ sốt rét đang được triển khai, chiến lược MFT có thể cho phép loại bỏ những khó khăn để thành công trước khi xuất hiện một kiểu gen kháng Artemisinin hoàn toàn.

Nguyên tắc quan trọng trong việc so sánh những chiến lược trình bày ở đây là sự duy trì hiệu quả của thuốc.³² Khi mà thuốc được sử dụng càng tiết kiệm thì hiệu quả của thuốc được kéo dài, và một chiến lược MFT làm cho mỗi thuốc được sử dụng tiết kiệm hơn mà không làm giảm thiểu tổng số bệnh nhân dự định được điều trị. Điều này được thể hiện ở Hình số 5, đặc biệt chú ý đến sự duy trì hiệu quả của Artemisinin và tiềm năng để kéo dài thời gian điều trị của Artemisinin bằng cách kết hợp nó với các thuốc có hiệu quả điều trị cao khác trong MFT. Phương pháp tiếp cận này là rất logic trên quan điểm thuyết tiến hóa, nhưng vấn đề liên quan đến đạo đức sẽ cần phải đánh giá kỹ lại do một số bệnh nhân sẽ không nhận được thuốc điều trị có hiệu quả tối ưu. Để một chiến lược như vậy đạt được sự chấp thuận cao nhất về mặt y tế và đạo đức, những rủi ro cho bệnh nhân điều trị với một chiến lược không ACT sẽ cần phải được giảm bớt, có thể bằng cách thông qua việc theo dõi thường xuyên và chuẩn bị sẵn của thuốc điều trị dự phòng.

Như trong tất cả các bài phân tích về động lực học của ký sinh trùng kháng thuốc đã được thực hiện, việc đo lường chi phí thích ứng³³⁻³⁸ của các kiểu gen kháng thuốc là rất quan trọng cho việc dự báo về sự lây lan của chủng kháng thuốc. Đối với việc kháng Artemisinin, hình ảnh về động học (2002-13) của sự lây lan những gen kháng liên quan đến *kelch13* ở Campuchia là điểm khởi đầu tốt nhất để đánh giá chi phí thích ứng. Tuy nhiên, giá trị thích ứng của bất kỳ kiểu gen kháng thuốc theo giả thuyết trong tương lai là không thể dự đoán được. Để thận trọng, chi phí thích ứng trong phân tích của chúng tôi đã thay đổi giữa 0,1%, 0,5% và 1,0%, vì chi phí thích

ứng cao hơn nhiều sẽ làm cho MFT có một lợi thế lớn hơn so với các chiến lược xoay vòng thuốc.

Khi giải thích các kết quả từ các mô hình toán học thì nhất thiết phải đánh giá cấu trúc mô hình và thẩm định mô hình. Các mô hình trình bày ở đây không đưa vào cấu trúc địa lý, mô hình cá thể muỗi, mô hình chi tiết cho giao tử, hiệu quả kháng thuốc của một số kiểu gen đặc biệt, tác động theo mùa hoặc theo khí hậu, nhưng tất cả các yếu tố này phải cân nhắc kỹ khi lên kế hoạch cho các chiến dịch điều trị và chiến lược loại trừ. Việc tiếp tục phát triển và thẩm định mô hình bằng cách thêm vào các đặc tính có ảnh hưởng quan trọng đến sự lan truyền và tiến hóa của sốt rét là rất cần thiết để mỗi sự lặp lại trong quá trình phát triển mô hình sẽ làm cho mô hình gần giống với dịch tễ học của sốt rét trong thực tế. So sánh kết quả của mô hình này với kết quả của các mô hình mẫu khác (phụ lục) là rất quan trọng để kiểm tra độ tin cậy của mô hình. Các phân tích trong nhiều mô hình lan truyền khác nhau cần phải được thực hiện nhằm đảm bảo rằng các khuyến nghị chính sách được kết quả tối ưu. Kết quả của chúng tôi cho thấy rằng, những lợi ích tương đối của MFT ít hơn trong những mô hình có mức độ lan truyền cao hơn (phụ lục), nhưng lợi ích tuyệt đối không hiển thị mô hình này một cách nhất quán.

Những lợi ích tiềm năng của các chiến lược MFT cần phải được đưa ra và đánh giá. Thứ nhất, kết quả so sánh chiến lược có lẽ sẽ là nhạy cảm với hiệu quả tương đối giữa các thuốc điều trị khác nhau. Trong một viễn cảnh mà trong đó một thuốc ACT có hiệu quả cao hơn nhiều so với hai thuốc kia, sử dụng thốc có hiệu quả điều trị cao có thể là lựa chọn khôn ngoan hơn bởi vì khi chiến lược này làm giảm kích thước quần thể ký sinh trùng nhanh hơn (trên tất cả các ký chủ) so với sử dụng một thuốc có hiệu quả điều trị thấp, và sẽ làm giảm xác suất tạo ra đột biến ngẫu nhiên của một kiểu gen kháng thuốc. ACTs được đề nghị và sẵn có đều có tác dụng điều trị giống nhau,³⁹ nhưng điều này còn phụ thuộc vào từng vùng khác nhau.⁴⁰ trong đó, ví dụ, hai phương pháp điều trị với hiệu quả điều trị là 90% và 98% sẽ có các tác động dự đoán khác nhau trên một kết quả dịch tễ mong muốn như loại bỏ sốt rét, sẽ cần phải được đánh giá trên từng ca cụ thể. Thứ hai, trong việc lựa chọn chiến lược tối ưu chúng ta cần phải xem xét vô số các tác động kháng thuốc gây ra bởi các địa điểm của mỗi cá nhân, một ví dụ quan trọng là vị trí 76 trong gen vận chuyển kháng Chloroquine (pfcr), trong đó gen tương ứng (K) chuyển qua đề kháng Lumefantrine, và các alen đột biến (T) chuyển qua đề kháng Amodiaquine.^{41,42} Các chiến lược xoay vòng thường có kết quả tiến hóa tồi tệ hơn so với các chiến lược khác vì chúng làm cho quá trình tiến hóa của các loại kháng cá thể một cách nhanh chóng hơn, nhưng trong trường hợp của K76T, kháng Amodiaquine làm cho nhạy cảm hơn với Lumefantrine có thể làm giảm bớt cho vấn đề này. Những tác động này có thể có đối với các vị trí khác.^{43,44}

Thực hiện, tuân thủ, và các vấn đề về điều hành sẽ là lĩnh vực quan trọng tiếp theo cần chú trọng đến nếu chiến lược MFT được chấp nhận như là một chiến lược tốt nhất cho phân phối và kê đơn các loại thuốc chống sốt rét. Về mặt thực hành, MFT sẽ có nhiều lợi thế vì nó loại bỏ sự cần thiết phải thay đổi hệ thống rộng lớn trong chính sách thuốc và tránh các vấn đề của việc dự trữ thuốc

cũ. Liệu rằng các liệu pháp được chỉ định ngẫu nhiên nên được thực hiện bởi địa phương, ngày trong tuần, một phần mềm ngẫu nhiên, hoặc các phương pháp đảm bảo tính ngẫu nhiên khác. Sự thay đổi về mô hình mua thuốc giữa tư nhân và nhà nước^{45,46} sẽ đòi hỏi việc triển khai khác nhau và giám sát tuân thủ sẽ được thử thách trong bối cảnh mà mức độ mua thuốc khu vực tư nhân cao. Tuy nhiên, một số nước đã quản lý thành công việc thực hiện nhiều ACTs,⁴⁷⁻⁵⁰ cho thấy tính khả thi của việc phân phối thuốc theo địa phương và hướng dẫn điều trị linh hoạt trên cơ sở thay đổi của dịch tễ học. Một cam kết để đánh giá hiệu quả của chương trình điều trị bệnh sốt rét ở cấp độ dân số và sự sẵn sàng để thích nghi với những phương pháp tiếp cận sẽ rất quan trọng để tối đa hóa các lợi ích của MFT cho chính sách sốt rét toàn cầu.

Người đóng góp

TDN, HML, NJW, và MFB đã phát triển các mô hình giả lập cá thể. TDN đã thẩm định mô hình. TDN, PO, NJW, và MFB góp phần vào việc nghiên cứu tài liệu. Tất cả các tác giả đóng góp để thiết kế nghiên cứu, xác định mô hình dịch tễ học trong các ca thử nghiệm, và giải thích. TDN và MFB đã viết bản thảo gốc đầu tiên, và tất cả các tác giả đóng góp cho bản thảo.

Tuyên bố về lợi ích

Chúng tôi khẳng định là không có cạnh tranh về lợi ích. Các quan điểm trong bài viết này là của các tác giả và không phản ánh quan điểm của các tổ chức sử dụng lao động. PO là thành viên của WHO; tác giả một mình chịu trách nhiệm cho quan điểm thể hiện trong bài báo này và nó không nhất thiết thể hiện các quyết định, chính sách hay quan điểm của WHO.

Lời cảm ơn

TDN, JKB, HML, and GET được tài trợ bởi Wellcome Trust (089276/B/09/7). AMD và NJW được tài trợ bởi Wellcome Trust (077166/Z/05/Z). Trong thời gian tiến hành dự án này, JF được tài trợ bởi Wellcome Trust (089276/B/09/7), and MFB được tài trợ bởi Wellcome Trust (098511/Z/12/Z, 089276/B/09/7) và UK Medical Research Council (G0600718). Máy tính phục vụ cho tính toán được tài trợ bởi Li Ka Shing - University of Oxford Global Health Programme (LG05, SM27).