

PEAK VÀ ĐỒNG SỰ

MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA ARTEMISININ VÀ TỶ LỆ MẮC BỆNH SỐT RÉT

ĐÁNH GIÁ MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA VIỆC KIỂM SOÁT CÁC CA BỆNH SỐT RÉT BẰNG ARTEMISININ VÀ TỶ LỆ MẮC BỆNH SỐT RÉT Ở MIỀN NAM VIỆT NAM, TỪ NĂM 1991 ĐẾN NĂM 2010

Các tác giả: Corey M. Peak, Phung Duc Thuan, Amadea Britton, Tran Dang Nguyen, Marcel Wolbers, Ngo Viet Thanh, Caroline O. Buckee,[†] and Maciej F. Boni^{*†}

Các liên kết: Trung tâm bệnh truyền nhiễm, Phòng dịch tễ học, Trường đại học y tế công cộng Havard, Boston, Massachusetts; Viện sốt rét, ký sinh trùng và côn trùng học, TP Hồ Chí Minh, Vietnam; Đơn vị nghiên cứu lâm sàng đại học Oxford, Tổ chức Wellcome Trust, TP Hồ Chí Minh, Vietnam; Phòng Dân số và Y tế toàn cầu, Trường đại học y tế công cộng Havard, Boston, Massachusetts; Trung tâm y học nhiệt đới, Phòng Y học lâm sàng Nuffield, Đại học Oxford, Vương Quốc Anh.

^{*} Địa chỉ phản hồi: Maciej F. Boni, Đơn vị nghiên cứu lâm sàng đại học Oxford, Bệnh viện bệnh nhiệt đới, 764 Võ Văn Kiệt, Quận 5, Tp HCM, Vietnam. E-mail: mboni@oucru.org

[†] Những tác giả đóng góp như nhau cho công trình nghiên cứu này.

TÓM TẮT:

Ngoài việc có hiệu quả, tác dụng nhanh, và dung nạp tốt, các thuốc phối hợp có artemisinin (ACTs) có khả năng tiêu diệt các giai đoạn lan truyền nhất định của ký sinh trùng sốt rét. Tuy nhiên, những tác động làm giảm sự lan truyền bệnh sốt rét ở mức độ dân số của ACTs rất khó để đánh giá. Trong nghiên cứu về lịch sử của việc kiểm soát bệnh sốt rét ở Việt Nam, chúng tôi thu thập báo cáo hàng năm về việc đếm các ca sốt rét, độ bao phủ của chương trình màn tẩm hóa chất chống muỗi (ITN) hoặc phun hóa chất tồn lưu trong nhà (IRS), và việc mua thuốc cho các chương trình phòng chống sốt rét cấp tỉnh từ năm 1991 đến năm 2010 tại 20 tỉnh phía Nam của Việt Nam. Chúng tôi quan sát thấy mối tương quan tỉ lệ nghịch giữa việc sử dụng artemisinin và tỷ lệ mắc bệnh sốt rét, với mức tăng 10% trong tỷ lệ mua thuốc cho các phác đồ điều trị có chứa artemisinin có mối tương quan với sự giảm 29,1% tỷ lệ mắc bệnh sốt rét được xác nhận trên lam máu (khoảng tin cậy 95%: 14,8-41,0%) sau khi loại trừ những thay đổi trong quá trình đô thị hóa, sự bảo vệ của ITN/IRS, và hai chỉ số của năng lực hệ thống y tế. Một chỉ tiêu liên quan đến ngân sách của năng lực hệ thống y tế được cho là có một tương quan nhỏ với tỷ lệ mắc bệnh sốt rét, và không có các yếu tố quan trọng nào khác được tìm thấy. Những phát hiện của chúng tôi cho thấy rằng những phác đồ điều trị sốt rét trong đó có một thành phần là artemisinin có mối tương quan mật thiết với sự giảm tỷ lệ mắc bệnh sốt rét ở miền Nam Việt Nam, trong khi những thay đổi trong quá trình đô thị hóa và bảo vệ của ITN hoặc IRS thì không có mối tương quan nào.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Báo cáo về tình hình sốt rét toàn cầu gần đây nhất của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) cho thấy rằng giữa những năm 2002 và 2012 những ca mắc bệnh sốt rét và tử vong giảm tương ứng là 10,4% và 28,4 %, và việc áp dụng rộng rãi các thuốc phối hợp có artemisinin (ACTs) như phác đồ điều trị

ưu tiên cho bệnh sốt rét được cho là có đóng góp đáng kể cho những thành quả này.¹⁻³ So với các thuốc trị sốt rét khác, artemisinin làm giảm tỷ lệ thất bại trong điều trị,⁴ làm sạch ký sinh trùng nhanh,⁵ và giảm tỷ lệ tử vong.⁶ Do đó, ACTs được đề nghị điều trị sốt rét cả những ca đơn giản và ca biến chứng.⁷ Ngoài việc cải thiện kết quả trên bệnh nhân, artemisinin còn chống lại các giai đoạn nhất định của giao bào và ký sinh trùng sốt rét giai đoạn sinh sản mà hình thái trưởng thành có thể lây truyền qua muỗi.⁸ Do đó Các ACTs được coi là một phần quan trọng của nỗ lực phối hợp giữa nhiều quốc gia để loại bỏ bệnh sốt rét thông qua việc kiểm soát các ca bệnh hằng ngày hoặc kế hoạch chỉ định dùng thuốc trên diện rộng.⁹

Sự đóng góp tương đối của ACTs để làm giảm lây truyền bệnh sốt rét rất khó để đánh giá, đặc biệt là trong bối cảnh mức độ bảo vệ ở cấp độ dân số của màn tẩm hóa chất chống muỗi (ITN) và phun hóa chất tồn lưu trong nhà (IRS) luôn luôn thay đổi. Kể từ khi được WHO chấp thuận trong đầu những năm 2000, sự tăng cường ACTs đã được áp dụng song song với các biện pháp can thiệp làm giảm lây nhiễm khác, gây khó khăn cho việc cô lập các tác động riêng biệt của mỗi biện pháp.¹⁰⁻¹⁴ Mặc dù đã có nhiều nỗ lực để ghi nhận lại những thay đổi trong tỷ lệ mắc bệnh sốt rét sau khi tăng cường ACT, những nghiên cứu được lựa chọn cho thấy rằng kiểm soát các ca bệnh bằng ACT có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc làm giảm lây truyền ký sinh trùng sốt rét. Một nghiên cứu năm 1996 thay thế nhanh mefloquine bằng ACTs trong một cộng đồng ty nạn ở miền tây Thái Lan báo cáo rằng các ca nhiễm *Plasmodium falciparum* đã giảm 47% sau 12 tháng áp dụng ACTs.¹⁵ Thiết kế nghiên cứu này đã được mở rộng trên những người dân địa phương trong cùng một khu vực và đã ghi nhận rằng các trường hợp nhiễm *P. falciparum* đã giảm 34% sau hơn 6 năm tập trung phát hiện sớm các ca bệnh và điều trị với liệu pháp có artemisinin.¹⁶ Trong Zanzibar, ACT được áp dụng năm 2003, số lượng các ca bệnh sốt rét không có sự thay đổi trong năm 2004 và sau đó đã giảm 68% trong năm 2005.⁶ Mặc dù mối tương quan giữa việc kiểm soát các ca bệnh bằng ACTs và tỷ lệ mắc bệnh sốt rét đã được ghi nhận khác nhau về quy mô và phác đồ điều trị tham khảo, các nghiên cứu đã cho thấy một tác động trên quy mô dân số đáng kể cần phải được khảo sát kỹ hơn trong giai đoạn tiền loại trừ bệnh sốt rét.

Trái với nhiều nước có bệnh sốt rét đang lưu hành, chương trình kiểm soát bệnh sốt rét tập trung của Việt Nam đã ghi nhận một sự thay đổi nhanh chóng từ phác đồ điều trị thông thường sang phác đồ điều trị dựa trên artemisinin. Việt Nam là một trong những nước đầu tiên đề nghị ưu tiên sử dụng artemisinin ở cấp quốc gia và báo cáo hàng năm cho thấy gánh nặng sốt rét giảm đáng kể trong những năm mà artemisinin được sử dụng.^{17,18} Số liệu cấp tính của việc tăng cường artemisinin và sự thay đổi trong số lượng ca bệnh sốt rét tại Việt Nam là cơ sở duy nhất để xem xét mối liên hệ giữa việc kiểm soát các ca mắc bệnh bằng ACT và sự lây truyền bệnh sốt rét. Ở đây, chúng ta xem xét dữ liệu về các ca mắc bệnh sốt rét, các biện pháp phòng ngừa, điều trị sốt rét, và những cải tiến trong năng lực hệ thống y tế ở 20 tỉnh miền nam Việt Nam trong suốt 20 năm để ước tính được tác động của ACTs trên tỷ lệ mắc bệnh sốt rét từ năm 1991 đến năm 2010. Bên cạnh số liệu hàng năm về tất cả các yêu cầu mua thuốc chống sốt rét, các chương trình phòng chống sốt rét cấp tính cũng báo cáo số liệu về số lượng thuốc trừ sâu nhóm pyrethroid được sử dụng hai lần một năm để tẩm màn và phun tồn lưu trong nhà, số dân ước tính được bảo vệ của ITN và IRS, và một số biện pháp đánh giá chung về năng lực của tỉnh để đáp ứng với mức độ cao của tỷ lệ mắc bệnh sốt rét. Chúng tôi thấy rằng việc sử dụng artemisinin có mối tương quan chặt chẽ với mức độ giảm tỷ lệ mắc bệnh sốt rét hơn hẳn so với biện pháp can thiệp khác bao gồm ITN và IRS.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Dữ liệu.

Viện Sốt rét, Ký sinh trùng và Côn trùng (IMPE) của miền Nam Việt Nam cung cấp các dữ liệu được sử dụng trong phân tích này. Các tỉnh nghiên cứu bao gồm An Giang, Bạc Liêu, Cà Mau, Bến Tre, Bình Dương, Bình Phước, Bà Rịa-Vũng Tàu, Cần Thơ, Hậu Giang, Sóc Trăng, Đồng Nai, Đồng Tháp, Kiên Giang, Lâm Đồng, Long An, Tây Ninh, Tiền Giang, Thành phố Hồ Chí Minh, Trà Vinh, Vĩnh Long. Vì có sự chuyển đổi ranh giới hành chính trong thời gian báo cáo, các tỉnh nghiên cứu này được kết hợp thành các nhóm: Bình Dương/Bình Phước; Bạc Liêu/Cà Mau; và Cần Thơ/Hậu Giang/Sóc Trăng. Sốt rét là một bệnh đáng lưu ý ở Việt Nam, và IMPE sử dụng một hệ thống báo cáo phân cấp tiêu chuẩn để thu thập dữ liệu về các biện pháp can thiệp và các trường hợp mắc bệnh. Các báo cáo này bao gồm số lượng các ca bệnh sốt rét nghi ngờ, số lam máu dương tính, số lam máu dương tính với ký sinh trùng *P. falciparum*, và số lam máu dương tính với ký sinh trùng *Plasmodium vivax*, số lượng từng loại thuốc đặt hàng cho chương trình kiểm soát sốt rét cấp tỉnh, ngân sách hàng năm, đào tạo cán bộ hàng năm, và tỷ lệ dân số được bảo vệ bởi ITN hoặc IRS. Các báo cáo đã được dịch sang tiếng Anh và nhập vào cơ sở dữ liệu điện tử trong chương trình phối hợp với IMPE và Đơn vị nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford tại thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam. Báo cáo hàng năm từ năm 1991 đến năm 2010 đã được phân tích cho các tỉnh phía Nam theo ranh giới tỉnh của năm 2010 (Hình 1A). Các tập dữ liệu có cấu trúc như một loạt bảng hàng năm cho 20 tỉnh ở miền Nam Việt Nam trong vòng 20 năm.

Biến số chính được quan tâm là tỷ lệ của các thuốc chống sốt rét có chứa artemisinin được mỗi tỉnh đặt mua hàng năm. Tỷ lệ này đại diện cho xác suất mà một bệnh nhân bị sốt rét được điều trị bằng artemisinin. Chúng tôi đưa ra giả thuyết rằng việc thay thế phác đồ điều trị không chứa artemisinin với liệu pháp ACTs có thể làm giảm lây truyền bệnh sốt rét. Dữ liệu về nhu cầu thuốc điều trị sốt rét của lãnh đạo tỉnh được trình bày dưới hình thức số lượng thuốc viên cho phác đồ điều trị đường uống và số ống tiêm cho phác đồ điều trị đường tiêm cho các năm 1992, 1994, 1995, 1997-2007, 2009, và 2010. Nhu cầu mua hàng theo từng tỉnh được nộp cho chính phủ ở Hà Nội để dự trù cho nhu cầu điều trị mỗi năm. Các phác đồ điều trị sốt rét dựa trên artemisinin được ghi nhận trong các báo cáo bao gồm: artesunate tiêm (60 mg/ống); artemisinin (250 mg/viên); artesunate (50 mg/viên); dihydroartemisinin-piperaquine (40 mg dihydroartemisinin và 320 mg piperaquine/viên); và CV8 (32 mg dihydroartemisinin, 320 mg piperaquine, 90 mg trimethoprim, và 5 mg primaquine/viên). Các phương pháp điều trị sốt rét không chứa artemisinin bao gồm: quinine-sulfate (250 mg/viên); quinine hydrochloride (500 mg/ống); mefloquine (250 mg/viên); pyrimethamine sulfadoxine (500 mg sulfadoxine và 50 mg pyrimethamine/viên); Fansidar (2,5 ml/ống chứa sulfadoxine và pyrimethamine); chloroquine (250 mg/viên); và primaquine (13,2 mg/viên). Các số liệu báo cáo về thuốc viên và ống tiêm được chuyển đổi sang phác đồ chuẩn theo hướng dẫn điều trị quốc gia cho trẻ em, người lớn, các trường hợp nhiễm *P. falciparum* hay nhiễm *P. vivax* được xác nhận trên lam máu. Dữ liệu còn thiếu về mua thuốc chống sốt rét cho các năm 1993, 1996, và 2008 được ước tính bằng tỷ lệ trung bình của các phác đồ điều trị sốt rét chứa artemisinin của năm trước và năm sau đó. Mỗi tương quan chính không thay đổi trong những phân tích lặp lại mà những nghiên cứu này đã loại trừ thông tin về biến số còn thiếu. Cá nhân tự ý mua thuốc không được xem xét trong phân tích này bởi vì phần lớn các thuốc chống sốt rét ở Việt Nam được sản xuất cho các chương trình phòng

chống sốt rét quốc gia và việc bán hoặc kê toa những loại thuốc chống sốt rét ở bên ngoài bệnh viện hoặc phòng khám công lập ở trung ương hoặc ở địa phương là vi phạm pháp luật. Không có số liệu về mua thuốc lẻ, nhưng rất có khả năng là hầu như tất cả các bệnh nhân bị sốt rét đều đến một bệnh viện công lập để được điều trị miễn phí.

Tỷ lệ các cá nhân trong một tỉnh được bảo vệ bởi phương pháp ITN hoặc IRS được ước tính bằng tổng tỷ lệ của các cá nhân được bảo vệ bởi ITN và tỷ lệ của các cá nhân được bảo vệ bởi IRS theo báo cáo của IMPE. Cách tiếp cận được lựa chọn này sẽ đánh giá quá mức mô hình phân phối vì bao gồm hai lần những hộ gia đình được bảo vệ bởi cả hai phương pháp ITN và IRS. Một cá nhân được coi là được bảo vệ bởi ITN nếu sống trong một hộ gia đình có ít nhất một màn tẩm hóa chất chống muỗi cho bốn thành viên.¹³ Dữ liệu về dân số được bảo vệ bởi IRS/ITN của những năm còn thiếu được ước tính bằng tỷ lệ trung bình của năm trước và năm sau đó.

Để giải thích cho sự thay đổi các chỉ số kinh tế và phát triển ở Việt Nam từ năm 1991 đến năm 2010, chúng tôi xác định một số biến số có khả năng liên quan với những thay đổi trong năng lực hệ thống y tế tỉnh để kiểm soát bệnh sốt rét. Các biện pháp bao gồm việc đếm số lượng các xét nghiệm lam máu được thực hiện, số lượng của các loại thuốc đã mua, số liệu ngân sách, và số liệu đào tạo nhân viên. Biện pháp đếm số lượng lam máu hàng năm được loại trừ như là một biến độc lập vì không có khả năng phân biệt giữa những xét nghiệm lam máu được thực hiện trong việc phát hiện các ca dương tính và trong cuộc tổng điều tra dân số. Tổng số thuốc được mua chịu ảnh hưởng mạnh bởi tỷ lệ mắc sốt rét năm trước và có thể gây ra một kết quả đảo nghịch. Để tránh các số liệu chung và gián tiếp như tổng sản phẩm quốc nội, chúng tôi đã chọn hai chỉ số cụ thể của năng lực hệ thống y tế như đồng biến trong phân tích theo tỉnh và năm: 1) Số lượng nhân viên được đào tạo trong việc kiểm soát và xác định các ca mắc bệnh sốt rét mỗi năm; và 2) các khoản ngân sách chủ động của chương trình phòng chống sốt rét, tức là ngân sách không được dùng để mua hoặc trợ cấp thuốc sốt rét, màn ngủ, hay thuốc trừ sâu. Số liệu ngân sách hàng năm đã được điều chỉnh theo lạm phát trong quá khứ theo Việt Nam Đồng (VND)¹⁹ và được quy đổi sang đô la Mỹ (USD) theo tỷ giá trong năm 2010 để phân tích. Trong năm 2010, 19.065 VND = 1 USD.

Số liệu dân số phân vùng theo kiểu định cư đô thị và nông thôn được cung cấp bởi IMPE và Tổng cục thống kê của Chính phủ Việt Nam. Tỷ lệ dân số của từng tỉnh được xem là sống ở đô thị đã được tính toán hàng năm và được đưa vào phân tích để giải thích cho sự ảnh hưởng của đô thị hoá trên sự sinh sản và tồn tại của Muỗi *Anopheline*, vector gây bệnh sốt rét. Số liệu hằng năm từ năm 1995 đến năm 2007 phù hợp với mô hình hồi quy tuyến tính để quy cho các giá trị còn thiếu cho biến số này vào các năm 1991-1994 và 2008-2010 (Hình phụ 1).

Phân tích thống kê.

Xu hướng theo thời gian của các đồng biến chính được đánh giá cho từng tỉnh sử dụng phép kiểm định tương quan theo thứ tự phi tham số Spearman để tối đa hóa khả năng phát hiện những thay đổi trong giai đoạn nghiên cứu và tránh sai lệch. Một đường hồi quy tuyến tính đơn giản của mỗi đồng biến theo thời gian là phù hợp để ước tính sự thay đổi trung bình hàng năm nếu giả định có tương quan tuyến tính. Ngưỡng có ý nghĩa cho tất cả các thử nghiệm đã được thiết lập với một xác suất 0.05 lỗi loại I.

Tỷ lệ mắc sốt rét hàng năm được mô hình hóa với một mô hình hồi quy Poisson với hàm số liên kết dạng log thông thường. Phương trình ước lượng tổng quát (GEE) đã được sử dụng để đo lường mối tương quan dân số trung bình giữa các biến số và tỷ lệ mắc sốt rét sau khi loại trừ sự tương quan trong các tỉnh như là kết quả của những quan sát lặp đi lặp lại theo thời gian.²⁰ Các cấu trúc tương quan giữa các quan sát được tập hợp lại trong các tỉnh đã được mô hình hóa như sai số chuẩn và độc lập được dựa trên ước lượng dạng “bánh kẹp” để phân loại sai trong nhóm cấu trúc tương quan và sự quá phân tán.^{20,21} Để phù hợp với các đường hồi quy, gói geepack dùng trong môi trường của phần mềm thống kê R được dùng để ước tính mô hình.²²⁻²⁴

Các dự báo cho hệ quả tỷ lệ mắc sốt rét bao gồm 1) tỷ lệ thuốc được mua cho các phác đồ điều trị có chứa artemisinin, 2) tỷ lệ dân số được bảo vệ bởi ITN hoặc IRS, 3) tỷ lệ dân số sống ở khu vực thành thị, 4) số lượng nhân viên được đào tạo bởi các chương trình phòng chống sốt rét cấp tỉnh trên 100 người, và 5) ngân sách chủ động của chương trình phòng chống sốt rét theo đầu người. Dân số của tỉnh đã được sử dụng như một thuật ngữ để tiêu chuẩn hóa việc đếm số ca mắc bệnh sốt rét hàng năm và cho phép dự đoán tỷ lệ mắc bệnh. Những tác động của nỗ lực can thiệp trên sự lan truyền bệnh sốt rét được coi là xảy ra trong năm nên mối liên hệ giữa các yếu tố dự báo và biến số phản ánh tỷ lệ mắc bệnh được đo trong cùng một năm.

KẾT QUẢ

Giảm sốt rét ở miền nam Việt Nam.

Tổng số trường hợp mắc bệnh sốt rét được chẩn đoán lâm sàng ở miền Nam Việt Nam đã giảm từ 364.302 ca năm 1992 đến 73.146 ca vào năm 2000 và 6.923 ca trong năm 2010 (Hình 2). Các ca bệnh nặng giảm nhanh từ 5.803 ca năm 1992 đến 239 ca năm 2000 và 94 ca trong năm 2010. Một cải thiện tương tự trong kết quả lâm sàng có thể được quan sát thấy. Số ca tử vong do sốt rét đã giảm từ khoảng 516 ca tử vong vào năm 1992 đến 28 ca trong năm 2000 và 13 ca trong năm 2010. Một phần do tăng cường ACTs, tỷ lệ tử vong của các ca đã giảm 85,9% trong giai đoạn nghiên cứu (khoảng tin cậy 95%: 75,6-91,8%). Tỷ lệ của *P. falciparum* so *P. vivax* chuyển từ trung bình 2: 1 trong năm 1990 qua 3: 1 trong những năm 2000, mặc dù những thay đổi này không đồng đều giữa các tỉnh nghiên cứu. Xem Hình phụ 2 về xu hướng của từng tỉnh riêng biệt cho tỷ lệ *P. falciparum* so với *P. vivax*.

Thay đổi thời gian trong can thiệp chống sốt rét.

Tỷ lệ phần trăm của các phác đồ điều trị chứa artemisinin được mua tăng từ 7,8% trong năm 1992 (phạm vi từng tỉnh cụ thể: 5,5-18,9%) đến 77,8% trong năm 2010 (phạm vi từng tỉnh cụ thể: 66,1-98,0%) (Hình 2). Phép kiểm định tương quan theo thứ tự phi tham số Spearman cho thấy mối tương quan tỷ lệ thuận ($\rho > 0,732$) và rất có ý nghĩa ($P < 0,02$) ở tất cả các tỉnh trừ tỉnh Bà Rịa-Vũng Tàu ($\rho = 0,525$; $P = 0,057$). Hơn nữa, một đường hồi quy tuyến tính đơn giản cho mỗi tỉnh ghi nhận việc sử dụng artemisinin đã tăng từ 3,3% đến 6,5% trung bình trong một năm ($P \leq 0,001$) (Bảng phụ 1). Điều này cho thấy ACTs dần dần thay thế phần lớn các phác đồ điều trị thông thường của chloroquine, sulfadoxine và pyrimethamine, và mefloquine trong khu vực.

Tỷ lệ dân số báo cáo được bảo vệ bởi ITN hoặc IRS cho thấy những thay đổi nhỏ hơn và ít ổn định trong khoảng thời gian này. Những phép kiểm phi tham số báo cáo một sự gia tăng đáng kể trong

mức độ bảo vệ theo thời gian ở Bạc Liêu/Cà Mau, Trà Vinh, Bến Tre, Cần Thơ/Hậu Giang/Sóc Trăng; và một sự giảm đáng kể mức độ bảo vệ theo thời gian ở Thành phố Hồ Chí Minh, Long An, Lâm Đồng, Đồng Tháp; và không có xu hướng nào quan trọng tại các tỉnh còn lại.

Phép kiểm phi tham số cho thấy một xu hướng có ý nghĩa về mặt thống kê nhưng chậm của quá trình đô thị hóa theo thời gian trong một nửa số tỉnh nghiên cứu, trong khi không có mô hình theo thời gian nào được phát hiện trong một nửa số tỉnh còn lại. Hồi quy tuyến tính ghi nhận những xu hướng được xác định trong các phép kiểm phi tham số và được mô tả trong mục phương pháp, các đường hồi quy được sử dụng để quy cho các dữ liệu còn thiếu của đồng biến số này (Bảng phụ 3).

Mô hình thống kê các trường hợp mắc bệnh sốt rét và các biện pháp chống sốt rét.

Bảng 1 báo cáo về kết quả hồi quy từ các mô hình bao gồm: 1) tỷ lệ các loại thuốc có chứa một thành phần là artemisinin, 2) tỷ lệ dân số của tỉnh được bảo vệ bởi ITN hoặc IRS, và 3) tỷ lệ dân số sống ở khu vực thành thị của tỉnh. Tỷ lệ mua thuốc có chứa artemisinin tỷ lệ nghịch với bốn hệ quả sốt rét được ghi nhận: 1) số lượng các ca sốt rét nghi ngờ được chẩn đoán lâm sàng, 2) số lượng các ca mắc bệnh được xác nhận bằng lam máu, 3) số lượng các ca nhiễm *P. falciparum* được xác nhận bằng lam máu và 4) số lượng các ca nhiễm *P. vivax* được xác nhận bằng lam máu. Đô thị hóa và sự bảo vệ với ITN hoặc IRS không là nhân tố dự báo quan trọng cho bất kì kết quả nào trên bệnh sốt rét sau khi tính toán những thay đổi trong tỷ lệ của các phác đồ thuốc có chứa artemisinin (Hình 3).

Bảng 2 báo cáo kết quả hồi quy từ các mô hình mở rộng bao gồm các số liệu năng lực hệ thống y tế. Tỷ lệ của các phác đồ điều trị có chứa artemisinin tăng 10 % thì tỷ lệ mắc bệnh sốt rét được xác nhận trên lam máu giảm 29,1% (Khoảng tin cậy 95%: 14,8-41,0%) sau khi tính toán những thay đổi trong quá trình đô thị hóa, sự bảo vệ của ITN và IRS, và chỉ số của năng lực hệ thống y tế được lựa chọn. Trong các biện pháp can thiệp được thử nghiệm, mỗi liên hệ này là mạnh mẽ nhất đối với những thay đổi trong kết quả mô hình bao gồm các trường hợp bệnh sốt rét lâm sàng, các ca nhiễm *P. falciparum* xác nhận trên lam máu, và các ca nhiễm *P. vivax* xác nhận trên lam máu. Mỗi liên kết giữa artemisinin hoặc việc sử dụng ACT và tỷ lệ mắc bệnh sốt rét là bảo vệ đáng kể cho mỗi tỉnh (Hình phụ 3), mặc dù kết quả dân số trung bình có thể thích hợp hơn cho các dữ liệu mà có mỗi liên quan chặt chẽ theo không gian và thời gian (xem Phụ lục).

Sự gia tăng ngân sách sốt rét, một chỉ số của việc tăng cường hệ thống y tế, được cho là có mối tương quan với sự giảm tỷ lệ mắc bệnh sốt rét. Ngân sách sốt rét của tỉnh theo đầu người tăng 10% có mối tương quan với tỷ lệ mắc bệnh sốt rét lâm sàng giảm 10,8% (CI 95%: 6.0-15,4%) sau khi tính toán những thay đổi trong tỷ lệ của các loại thuốc có chứa artemisinin, đô thị hóa, sự bảo vệ của ITN và IRS, và đào tạo nhân viên trong chương trình chống bệnh sốt rét. Chỉ số thứ hai của việc tăng cường hệ thống y tế là nhân viên được đào tạo hàng năm trên 100 người, được cho là có mối liên hệ với sự giảm tỷ lệ của các ca sốt rét nghi ngờ ($P = 0,052$).

BÀN LUẬN

Phân tích này xem xét mối tương quan giữa việc áp dụng các phương pháp điều trị dựa trên artemisinin và tỷ lệ mắc bệnh sốt rét. Phân tích sử dụng dữ liệu phòng chống sốt rét kéo dài hai chục năm, đây là thời điểm mà việc tăng cường sử dụng artemisinin được tiến hành độc lập với những thay đổi gây ra bởi những can thiệp khác bao gồm ITN và IRS. Như kết quả của việc thực

hiện phương pháp can thiệp tập trung và lưu trữ hồ sơ, những dữ liệu này tạo điều kiện để nghiên cứu về tác động của các biện pháp can thiệp thường được thực hiện bởi một số chương trình trong khu vực một cách ít phối hợp. Những dữ liệu ghi lại cho thấy tỷ lệ thuốc mua có chứa artemisinin tăng 10 lần và tỷ lệ mắc bệnh sốt rét hằng năm giảm 98% trong giai đoạn 20 năm này ở miền Nam Việt Nam. Phạm vi rộng này cho phép chúng ta quan sát mối tương quan tỷ lệ nghịch giữa việc kiểm soát các ca bệnh bằng liệu pháp chứa artemisinin và tỷ lệ mắc bệnh sốt rét trong khi giám sát các biện pháp phòng chống sốt rét chính yếu khác. Trong các biện pháp can thiệp được kiểm tra, mối tương quan này được cho là mạnh mẽ hơn các biện pháp khác của tỷ lệ mắc bệnh sốt rét. Mặc dù quá trình đô thị hóa và tăng cường ITN/IRS làm giảm gánh nặng bệnh sốt rét, nhưng không được cho là yếu tố chủ đạo trong những thay đổi đáng kể trong tỷ lệ mắc bệnh sốt rét được quan sát ở miền nam Việt Nam trong những năm 1990 và đầu những năm 2000. Một trong những lý do đó là hai phương pháp này tạo ra những thay đổi không đáng kể so với việc sử dụng artemisine. Trong năm 2010, 63% dân số của miền Nam Việt Nam vẫn còn sống ở khu vực nông thôn. Kết quả của chúng tôi ủng hộ giả thuyết rằng việc kiểm soát các trường hợp mắc bệnh sốt rét với phương pháp điều trị sử dụng artemisinin đã có một tác động đáng kể trên sự lan truyền sốt rét và cải thiện kết quả trên bệnh nhân.

Khi Việt Nam đầu tư vào các mục tiêu loại trừ bệnh sốt rét quốc gia, sự lựa chọn của các biện pháp thực hiện và chiến lược ngày càng trở nên cấp thiết.⁹ Kết quả của chúng tôi đo lường mối tương quan giữa các biện pháp can thiệp chính và tỷ lệ mắc bệnh trong một khu vực mà khu vực này sẽ đi đầu để cả nước hướng tới loại bỏ bệnh sốt rét. Mặc dù Trung Quốc nằm ở phía bắc Việt Nam đã đặt mục tiêu loại trừ bệnh sốt rét quốc gia năm 2020, Campuchia và Nam Lào, nằm ở biên giới phía nam Việt Nam đang tiếp tục loại trừ bệnh sốt rét.⁹ Các tỉnh của Việt Nam phải duy trì các biện pháp can thiệp này nhằm tránh sự tái phát của tỷ lệ mắc bệnh như trong các những năm 1980 vì sự xuống cấp của hệ thống y tế quốc gia.¹⁷ Vì vấn đề này rất quan trọng nên việc duy trì các biện pháp can thiệp chính bao gồm sự bảo vệ của ITN, IRS và thay thế phác đồ điều trị không sử dụng artemisinin với ACTs là đủ để ngăn chặn tái phát trong suốt thời gian nghiên cứu 20 năm. Sau khi kiểm soát các biện pháp can thiệp chính, ngân sách sốt rét của tỉnh cũng có mối tương quan đáng kể với tỷ lệ mắc bệnh sốt rét được chẩn đoán lâm sàng và đề nghị một vai trò độc lập trong việc xây dựng năng lực ngành y tế.

Những phân tích trong tương lai có thể xem xét áp dụng các phương pháp này cho các tỉnh khắp Việt Nam để tăng sự khái quát và khả năng phát hiện các tác động có thể có của các biện pháp làm giảm các ca mắc bệnh sốt rét. Đặc biệt, tác dụng của việc kiểm soát các ca được cải thiện trên tỷ lệ mắc bệnh sốt rét dự kiến sẽ là lớn nhất trong các thiết lập như nghiên cứu của chúng tôi. Thiết lập mà cường độ lan truyền thấp, tỷ lệ nhiễm bệnh sốt rét phát triển các triệu chứng lớn, và tiếp cận điều trị cao.²⁵

Một biến số chính được quan tâm là tỷ lệ của các phác đồ điều trị chứa artemisinin được mua và được sử dụng như là một đại diện cho tỷ lệ bệnh nhân sẽ được điều trị bằng một phác đồ có chứa artemisinin. Tuy nhiên, phác đồ điều trị đôi khi được sử dụng vào các mục đích khác ngoài điều trị lâm sàng, bao gồm sự cấp thuốc tự điều trị, điều trị dự phòng của các quần thể có nguy cơ cao trong các vụ dịch. Trong những năm đầu tiên sau khi artemisinin được đưa vào điều trị ở Việt Nam trong năm 1989 và 1990,^{26,27} việc sử dụng của artemisinin có thể cao hơn so với tỷ lệ mua thuốc trong những dữ liệu này (PD Thuận, Thanh NV, Hiền TT, liên lạc cá nhân). Tỷ lệ mắc sốt rét cao trong thập kỷ này đòi hỏi phải mua một số lượng lớn chloroquine và primaquine trong điều trị *P. vivax*,

nhưng việc xác nhận trên lam máu với tỷ lệ thấp dẫn đến đại đa số các ca mắc bệnh lâm sàng đều được điều trị với thuốc hiệu quả nhất có sẵn tại thời điểm đó, chính là artemisinin.

Một biến số quan trọng mà đã bị bỏ qua trong các mô hình đó là số ca sốt rét báo cáo trễ, vì số ca này cho thấy rằng số ca mắc bệnh trong năm $t-1$ sẽ ảnh hưởng tỷ lệ mắc bệnh trong năm t . Chúng tôi bỏ qua biến này vì hai lý do. Đầu tiên, sẽ rất hợp lý để giả định rằng số ca mắc bệnh sốt rét vào cuối năm dương lịch sẽ không có tác động mạnh về số ca mắc bệnh sốt rét được ghi nhận vào giữa năm sau đó trong cùng một khu vực có tính thay đổi theo mùa mạnh, đặc biệt là sau khoảng thời gian 4-5 tháng mà sự lây truyền bệnh sốt rét thấp hoặc bằng không. Thứ hai, cố gắng để phân tích mối tương quan giữa số ca mắc bệnh và số ca mắc bệnh được báo cáo trễ trong tác động trực tiếp và tác động gián tiếp thông qua một biến số trung gian của mô hình mua thuốc có thể đòi hỏi nhiều dữ liệu xác định theo thời gian. Một mô hình lan truyền sốt rét động cần được xem xét để kiểm tra những mối quan hệ nhân quả tiềm năng này. Những phân tích tương lai của loại mô hình này nên nhằm mục đích tổng hợp số liệu các ca mắc bệnh với sự thu thập ở cấp độ tuần hoặc tháng vì điều này sẽ cho phép cho một phân tích chi tiết hơn về tác động trễ. Một lợi ích khác của việc sử dụng dữ liệu xác định theo thời gian là cải thiện chất lượng dữ liệu cho các biện pháp ITN/IRS và sự hiểu biết liệu rằng các chiến dịch ITN/IRS có dẫn đến việc giảm tỷ lệ các ca mắc bệnh ngắn hạn hay dài hạn ở Việt Nam không.

Như đã thảo luận trước đó, artemisinin được cho là làm giảm tỷ lệ mắc bệnh sốt rét ở cấp độ dân số thông qua việc làm sạch ký sinh trùng nhanh, tỷ lệ thất bại trong điều trị thấp, và một số các tác động được lý chống lại các giai đoạn lây truyền ký sinh trùng và giao bào.^{4,5,8} Tác động trên giao bào của artemisinin đã được chứng minh là mạnh hơn trong việc làm sạch ký sinh trùng *P. falciparum* hơn là ký sinh trùng *P. Vivax*.⁸ Ngoài ra, nhiễm trùng *P. vivax* có xu hướng sản xuất giao bào trước khi bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng, trong khi nhiễm *P. falciparum* có xu hướng phát sinh triệu chứng và giao bào cùng thời điểm.^{8, 15,16} Vì vậy, việc kiểm soát các ca bệnh với artemisinin được cho là có một tác động lớn hơn trên sự lây truyền *Plasmodium falciparum* hơn là *P. Vivax* vì điều trị có thể có hiệu quả hơn trước khi bệnh nhân bị lây nhiễm. Các nghiên cứu trước đây đã coi là nhiễm trùng *P. vivax* được xác nhận trên lam máu như một tiêu chuẩn rõ ràng để kỳ vọng rằng sự lây truyền *P. falciparum* sẽ nhạy cảm hơn để tăng cường sử dụng artemisinin trong việc kiểm soát các ca mắc bệnh.^{15,16}

Tuy nhiên, chúng tôi thấy rằng các mối tương quan giữa việc sử dụng artemisinin và tỷ lệ mắc bệnh được xác nhận trên lam máu với một trong hai loài ký sinh trùng này khác nhau không ý nghĩa. Phát hiện không có giá trị này có thể là do thiếu khả năng thống kê để phát hiện một sự khác biệt nhỏ trong hiệu quả của artemisinin chống lại *P. falciparum* so với *P. vivax*.

Những kết quả này ủng hộ giả thuyết rằng việc tăng cường sử dụng artemisinin có thể là một chiến lược mạnh mẽ để không chỉ chăm sóc bệnh nhân mà còn làm giảm lan truyền bệnh sốt rét. Tuy nhiên, bằng chứng về tỷ lệ làm sạch ký sinh trùng chậm hơn trên tiểu vùng sông Mê Kông mở rộng có thể đe dọa tác động của liệu pháp điều trị chứa artemisinin ở mức độ dân số và cá nhân.²⁸⁻³¹ Tìm hiểu tác động thực sự của thuốc artemisinin ở mức độ dân số, quản lý việc phân phối thuốc một cách hợp lý, và chuẩn bị các chiến lược để ngăn chặn đề kháng thuốc là điều tối quan trọng.^{32,33} Những kết quả từ Thái Lan,^{15,16,34} Zanzibar,⁶ và Việt Nam ủng hộ giả thuyết rằng việc quản lý các ca mắc bệnh bằng các liệu pháp kết hợp artemisinin có mối tương quan mạnh mẽ với việc giảm lây truyền bệnh sốt rét.

Nhận ngày 23 Tháng bảy 2014.

Được chấp nhận cho công bố ngày 26 tháng 12 năm 2014.

Lưu ý: Những bảng, số liệu và dữ liệu có sẵn tại www.ajtmh.org.

Hỗ trợ tài chính: Nghiên cứu này được tài trợ một phần bởi học bổng số U54GM088558 của Viện khoa học y học. Chúng tôi cảm ơn sự tài trợ của Wellcome Trust nguồn 089.276/B/7/9 (PDT, TDN, MW, NVT, TTH, MFB) và nguồn 098.511/Z /12/Z (MFB).

Cảnh báo chung: Các nội dung này thuộc trách nhiệm của các tác giả và không thể hiện quan điểm chính thức của Viện khoa học y học quốc gia hoặc Viện Y tế Quốc gia (CMP, COB).

Địa chỉ của các tác giả: Corey M. Peak, Amadea Britton và Caroline O. Buckee, Trường đại học y tế công cộng Harvard, Boston, MA, Email: peak@mail.harvard.edu, amadea.britton@gmail.com, cbuckee@hsph.harvard.edu; Phung Duc Thuan, Viện sốt rét, ký sinh trùng và côn trùng học, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam, email: thuanpd@oucru.org; Tran Dang Nguyen, Marcel Wolbers, Ngo Viet Thanh, và Maceij F Boni, Đơn vị nghiên cứu lâm sàng đại học Oxford, tổ chức Wellcome Trust, TP Hồ Chí Minh,, email: nguyentd@oucru.org, mwolbers@oucru.org, thanhnv@oucru.org, mboni@oucru.org.

Kham khảo:

- <eref>1. World Health Organization, 2013. *World Malaria Report*. Available at: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/en. Accessed July 23, 2014.</eref>
- <jrn>2. Snow RW, Guerra CA, Noor AM, Myint HY, Hay SI, 2005. The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 434: 214–217.</jrn>
- <jrn>3. Murray CJ, Rosenfeld LC, Lim SS, Andrews KG, Foreman KJ, Haring D, Fullman N, Naghavi M, Lozano R, Lopez AD, 2012. Global malaria mortality between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 379: 413–431.</jrn>
- <jrn>4. Adjuik M, Babiker A, Garner P, Olliaro P, Taylor W, White N, 2004. Artesunate combinations for treatment of malaria: meta-analysis. *Lancet* 363: 9–17.</jrn>
- <jrn>5. White NJ, 1997. Assessment of the pharmacodynamic properties of antimalarial drugs in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 1413–1422.</jrn>
- <jrn>6. Bhattarai A, Ali AS, Kachur SP, Mårtensson A, Abbas AK, Khatib R, Al-Mafazy AW, Ramsan M, Rotllant G, Gerstenmaier JF, Molteni F, Abdulla S, Montgomery SM, Kaneko A, Björkman A, 2007. Impact of artemisinin-based combination therapy and insecticide-treated nets on malaria burden in Zanzibar. *PLoS Med* 4: 1784–1790.</jrn>
- <eref>7. World Health Organization, 2010. *Guidelines for the Treatment of Malaria*. Second edition. Available at: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241547925/en>. Accessed July 23, 2014.</eref>
- <jrn>8. White NJ, 2008. The role of anti-malarial drugs in eliminating malaria. *Malar J* 7 (Suppl 1): S8.</jrn>

- <eref>9. The Global Health Group and the Malaria Atlas Project, 2011. *Atlas of Malaria-Eliminating Countries*. Available at: <http://www.malariaeliminationgroup.org/sites/default/files/atlas/global/Global-Atlas-2011.pdf>. Accessed July 23, 2014.</eref>
- <eref>10. United Nations Children's Fund, 2009. *Malaria and Children*. Available at: http://www.unicef.org/health/files/WMD_optimized_reprint.pdf. Accessed July 23, 2014.</eref>
- <jrn>11. O'Meara WP, Mangeni JN, Steketee R, Greenwood B, 2010. Changes in the burden of malaria in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis* 10: 545–555.</jrn>
- <jrn>12. Barnes KI, Durrheim DN, Little F, Jackson A, Mehta U, Allen E, Dlamini SS, Tsoka J, Bredenkamp B, Mthembu DJ, White NJ, Sharp BL, 2005. Effect of artemether-lumefantrine policy and improved vector control on malaria burden in KwaZulu-Natal, South Africa. *PLoS Med* 2: 1123–1134.</jrn>
- <jrn>13. Van Nam N, de Vries PJ, Van Toi L, Nagelkerke N, 2005. Malaria control in Vietnam: the Binh Thuan experience. *Trop Med Int Health* 10: 357–365.</jrn>
- <jrn>14. Okell LC, Drakeley CJ, Bousema T, Whitty CJ, Ghani AC, 2008. Modeling the impact of artemisinin combination therapy and long-acting treatments on malaria transmission intensity. *PLoS Med* 5: 1617–1628.</jrn>
- <jrn>15. Price RN, Nosten F, Luxemburger C, ter Kuile FO, Paiphun L, Chongsuphajaisiddhi T, White NJ, 1996. Effects of artemisinin derivatives on malaria transmissibility. *Lancet* 347: 1654–1658.</jrn>
- <jrn>16. Carrara VI, Sirilak S, Thonglairuam J, Rojanawatsirivet C, Proux S, Gilbos V, Gilbos V, Brockman A, Ashley EA, McGready R, Krudsood S, Leemingsawat S, Looareesuwan S, Singhasivanon P, White N, Nosten F, 2006. Deployment of early diagnosis and mefloquine-artesunate treatment of falciparum malaria in Thailand: the Tak Malaria Initiative. *PLoS Med* 3: 856–864.</jrn>
- <eref>17. Schuftan C, 2000. *A Story to be Shared: The Successful Fight against Malaria in Vietnam*. Available at: <http://www.afronets.org/files/malaria.pdf>. Accessed July 23, 2014.</eref>
- <eref>18. Ettling MB, 2002. *The Control of Malaria in Viet Nam from 1980 to 2000: What Went Right?* Available at: http://zanran_storage.s3.amazonaws.com/www.wpro.who.int/ContentPages/20813052.pdf. Accessed July 23, 2014.</eref>
- <eref>19. Heston A, Summers R, Aten B, 2012. *Penn World Table Version 7.1*. Available at: https://pwt.sas.upenn.edu/php_site/pwt71/pwt71_form.php. Accessed July 23, 2014.</eref>
- <jrn>20. Liang KY, Zeger SL, 1986. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 73: 13–22.</jrn>
- <conf>21. Huber PJ, 1967. The behavior of maximum likelihood estimates under nonstandard conditions. *Proc Fifth Berkeley Symp Math Stat Probab* 221–233.</conf>
- <jrn>22. Yan J, 2002. geepack: yet another package for generalized estimating equations. *R-News* 2: 12–14.</jrn>

- <jrn>23. Yan J, Fine JP, 2004. Estimating equations for association structures. *Stat Med* 23: 859–880.</jrn>
- <jrn>24. Højsgaard S, Halekoh U, Yan J, 2006. The R package geepack for generalized estimating equations. *J Stat Softw* 15: 1–11.</jrn>
- <jrn>25. Tediosi F, Maire N, Smith T, Hutton G, Utzinger J, Ross A, Tanner M, 2006. An approach to model the costs and effects of case management of *Plasmodium falciparum* malaria in sub-Saharan Africa. *Am J Trop Med Hyg* 75: 90–103.</jrn>
- <jrn>26. Thanh NV, Toan TQ, Cowman AF, Casey GJ, Phuc BQ, Tien NT, Hung NM, Biggs BA, 2010. Monitoring for *Plasmodium falciparum* drug resistance to artemisinin and artesunate in Binh Phuoc Province, Vietnam: 1998–2009. *Malar J* 9: 181.</jrn>
- <jrn>27. Huong NM, Hewitt S, Davis ME, Dao LD, Toan TQ, Kim TB, Hanh NT, Phuong VN, Nhan DH, Cong LD, 2001. Resistance of *Plasmodium falciparum* to antimalarial drugs in a highly endemic area of southern Viet Nam: a study *in vivo* and *in vitro*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 95: 325–329.</jrn>
- <jrn>28. Phyo AP, Nkhoma S, Stepniewska K, Ashley EA, Nair S, McGready R, ler Moo C, Al-Saai S, Dondorp AM, Lwin MK, Singhasivanon P, Day NP, White NJ, Anderson TJ, Nosten F, 2012. Emergence of artemisinin-resistant malaria on the western border of Thailand: a longitudinal study. *Lancet* 379: 1960–1966.</jrn>
- <jrn>29. Hien TT, Thuy-Nhien NT, Phu NH, Boni MF, Thanh NV, Nha-Ca NT, Thai LH, Thai CQ, Toi PV, Thuan PD, Long LT, Dong LT, Merson L, Dolecek C, Stepniewska K, Ringwald P, White NJ, Farrar J, Wolbers M, 2012. *In vivo* susceptibility of *Plasmodium falciparum* to artesunate in Binh Phuoc Province, Vietnam. *Malar J* 11: 355.</jrn>
- <jrn>30. Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, Amaratunga C, Lim P, Suon S, Sreng S, Anderson JM, Mao S, Sam B, Sopha C, Chuor CM, Nguon C, Sovannaroeth S, Pukrittayakamee S, Jittamala P, Chotivanich K, Chutasmit K, Suchatsoonthorn C, Runchaoen R, Hien TT, Thuy-Nhien NT, Thanh NV, Phu NH, Htut Y, Han KT, Aye KH, Mokuolu O, Olaosebikan RR, Folaranmi OO, Mayxay M, Khanthavong M, Hongvanthong B, Newton PN, Onyamboko MA, Fanella CI, Tshefu AK, Mishra N, Valecha N, Phyo AP, Nosten F, Yi P, Tripura R, Borrmann S, Bashraheil M, Peshu J, Faiz MA, Ghose A, Hossain MA, Samad R, Rahman MR, Hasan MM, Islam A, Miotto O, Amato R, MacInnis B, Stalker J, Kwiatkowski DP, Bozdech Z, Jeeyapant A, Cheah PY, Sakulthaew T, Chalk J, Intharabut B, Silamut K, Lee SJ, Vihokhern B, Kunasol C, Imwong M, Tarning J, Taylor WJ, Yeung S, Woodrow CJ, Flegg JA, Das D, Smith J, Venkatesan M, Plowe CV, Stepniewska K, Guerin PJ, Dondorp AM, Day NP, White NJ, 2014. The spread of artemisinin resistance in falciparum malaria. *N Engl J Med* 371: 411–423.</jrn>
- <jrn>31. Dondorp A, Nosten F, Yi P, Debashish D, Phyo AP, Tarning J, Lwin KM, Arie F, Hanpithakpong W, Lee SJ, Ringwald P, Simalut K, Imwong M, Chotivanich K, Lim P, Herdman T, An SS, Yeung S, Sinhasivanon P, Day NP, Lindegardh N, Socheat D, White NJ, 2009. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 361: 455–
- <jrn>32. Boni MF, Smith DL, Laxminarayan R, 2008. Benefits of using multiple first-line therapies against malaria. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 14216–14221.</jrn>
- <jrn>33. Hastings I, 2011. How artemisinin-containing combination therapies slow the spread of

antimalarial drug resistance. *Trends Parasitol* 27: 67–72.</jrn>

<jrn>34. Nosten F, van Vugt M, Price R, Luxemburger C, Thway KL, Brockman A, McGready R, ter Kuile F, Looareesuwan S, White NJ, 2000. Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand: a prospective study. *Lancet* 356: 297–302.</jrn>

Hình 1. Các tỉnh Việt Nam có trong nghiên cứu được đánh dấu trên bản đồ (hình A). Sự giảm theo cấp số nhân trong tỷ lệ mắc bệnh hàng năm của các ca mắc bệnh sốt rét nghi ngờ trên 1.000 người được quan sát thấy trong các thay đổi từ năm 1992 (hình B) đến năm 2000 (hình C) và 2010 (hình D). Lưu ý việc sử dụng một quy mô không tuyến tính để phù hợp với phạm vi hoạt động lớn về tỷ lệ mắc bệnh. Con số này có tại www.ajtmh.org.

Hình 2. Tỷ lệ mắc bệnh hàng năm của các ca mắc bệnh sốt rét nghi ngờ trên tất cả các tỉnh nghiên cứu được thể hiện trên hàm logarit ở bảng bên trên. Các bảng phía dưới cho thấy tỷ lệ các loại thuốc có chứa artemisinin hàng năm (đường liền nét), dân số sống ở khu vực thành thị (đường nét đứt ngắn), và dân số được bảo vệ bằng màn tẩm hóa chất chống muỗi hoặc phun hóa chất tồn lưu trong nhà (đường đứt dài). Vòng tròn đại diện cho các giá trị của artemisinin được quy đổi và số liệu đô thị hóa cho năm đó.

Hình 3. Hệ số hồi quy và khoảng tin cậy 95% tương ứng được hiển thị từ các mô hình dự đoán bốn hệ quả mắc bệnh sốt rét: Tổng số ca nghi ngờ (T); Tổng số ca bệnh được xác nhận trên lam máu (C); *Plasmodium falciparum* (F); và *Plasmodium vivax* (V). Vòng tròn màu xanh đại diện cho kết quả từ mô hình bao gồm các tỷ lệ của các loại thuốc có chứa một thành phần là artemisinin, tỷ lệ dân số của tỉnh được bảo vệ bởi màn tẩm hóa chất chống muỗi (ITN) hoặc phun hóa chất tồn lưu trong nhà (IRS), và tỷ lệ dân số sống ở khu vực thành thị của tỉnh. Hình tam giác màu xanh lá cây nhạ đại diện cho các kết quả từ các mô hình có tính đến các biến số về năng lực của hệ thống y tế: ngân sách chủ động cho phòng chống sốt rét của tỉnh theo đầu người và số lượng nhân viên được đào tạo trên 100 người. Số liệu này có tại www.ajtmh.org.

Bảng 1: Phần trăm thay đổi trong tỷ lệ mắc bệnh sốt rét liên quan đến sự tăng 10% trong biến số được liệt kê, khoảng tin cậy là 95% trong dấu ngoặc

	Ca SR nghi ngờ	Ca SR xác nhận trên lam máu	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
Tỷ lệ phác đồ điều trị có chứa artemisinin	-32.3*** (-40.6, -22.8)	-28.1*** (-39.5, -4.6)	-26.0*** (-36.5, -13.8)	-32.8*** (-46.5, -15.7)
Tỷ lệ dân số được bảo vệ bởi ITN or IRS	-12.5 (-29.0, +7.8)	-11.6 (-34.4, +19.1)	-2.7 (-23.7, +24.0)	-32.5 (-56.3, +4.4)
Tỷ lệ dân số sống ở vùng thành thị	-5.1 (-22.7, +16.5)	+4.0 (-5.3, -14.2)	+0.8 (-6.7, -8.9)	+15.2 (-7.7, +43.9)

*** $P < 0.001$.

ITN = Màn tẩm hóa chất chống muỗi; IRS = Phun hóa chất tồn lưu trong nhà

Bảng 2: Phần trăm thay đổi trong tỷ lệ mắc bệnh sốt rét liên quan đến sự tăng 10% trong biến số được liệt kê, khoảng tin cậy trong dấu ngoặc đơn là 95%

	Ca SR nghi ngờ	Ca SR xác nhận trên lam máu	<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
Tỷ lệ phác đồ điều trị có chứa artemisinin	-32.9***(-39.8,-25.3)	-29.1*** (-41.0, -14.8)	-26.3***(-37.2, -13.5)	-34.7***(-47.2,-19.1)
Tỷ lệ dân số được bảo vệ bởi ITN or IRS	-8.2 (-23.7, +10.5)	-9.2 (-31.2, +19.9)	-0.9 (-22.1, +25.9)	-27.4 (-49.0, +3.4)
Tỷ lệ dân số sống ở vùng thành thị	-19.1 (-36.7, +3.3)	-5.4 (-18.9, +10.3)	-4.0 (-13.9, +6.9)	-8.1 (-31.8, +23.7)
Ngân sách chủ động theo đầu người	-10.8***(-15.4, -6.0)	-8.2 (-17.7, +2.4)	-5.1 (-12.0, +2.3)	-16.1* (-28.1, -2.1)
Số nhân viên được đào tạo theo đầu người	-14.1† (-26.3, +0.1)	-15.4 (-31.0, +3.8)	-13.6 (-28.6, +4.5)	-21.0 (-44.3, +12.1)

† $P < 0.052$.

* $P < 0.05$.

*** $P < 0.001$.

ITN = Màn tẩm hóa chất chống muỗi; IRS = Phun hóa chất tồn lưu trong nhà

PHỤ LỤC

Trong văn bản chính, mô hình Poisson phù hợp với phương trình ước lượng tổng quát (GEE) để tạo ra mối tương quan dân số trung bình giữa các biến độc lập và mỗi kết quả của tỷ lệ mắc bệnh sốt rét. Ở đây, chúng tôi cho phép sự tương tác giữa các tỉnh và các đồng biến chính, tỷ lệ của các phác đồ điều trị có chứa một thành phần là artemisinin, để đo mối liên hệ giữa các đồng biến chính và tỷ lệ mắc bệnh sốt rét của các tỉnh riêng biệt.

Sử dụng các mô hình này, chúng tôi thấy rằng tỷ lệ của các phác đồ điều trị có chứa một thành phần là artemisinin có mối tương quan tỷ lệ nghịch với tỷ lệ mắc bệnh sốt rét ở tất cả các tỉnh nghiên cứu (Hình phụ 3). Mối tương quan dân số trung bình nằm trong phạm vi mối tương quan của từng tỉnh cụ thể cho một trong bốn hệ quả bệnh sốt rét đã thử nghiệm: 1) các ca nghi ngờ mắc bệnh sốt rét được chẩn đoán lâm sàng, 2) các ca sốt rét xác nhận trên lam máu, 3) các ca nhiễm *P falciparum* xác nhận trên lam máu, 4) Các ca nhiễm *Plasmodium vivax* xác nhận trên lam máu.

Mặc dù khả năng thống kê bị mất do việc sử dụng nhiều mức độ thêm tự do, nhưng những kết quả trên hỗ trợ đáng kể độ mạnh của mối tương quan dân số trung bình đã được báo cáo trong văn bản chính. Để làm sáng tỏ thêm, các tác giả lựa chọn đánh giá mối tương quan ở mức độ dân số trung bình, vì trong lý thuyết chúng ta mong đợi hiệu quả của mỗi lần can thiệp có tầm ảnh hưởng tương tự tại mỗi tỉnh. Hơn nữa, mối tương quan mạnh mẽ theo cả thời gian và không gian cho một bệnh truyền nhiễm như sốt rét rất khó khăn để giải thích từ các kết quả hồi quy của từng tỉnh cụ thể hơn là so với các mô hình chung được quan sát.

Hình phụ 1. Tỷ lệ dân số của từng tỉnh được báo cáo là sống trong đô thị được sử dụng trong phân tích bao gồm số liệu được quan sát (vòng tròn được tô đậm) và số liệu được quy đổi (Vòng tròn không tô). Quan sát từ năm 1995-2007 phù hợp với mô hình hồi quy tuyến tính và số liệu dự đoán cho những năm 1991-1994 và 2008-2010 đã được sử dụng để quy cho dữ liệu còn thiếu.

Hình phụ 2. Chiều cao của các cột cho thấy tỷ lệ các ca mắc bệnh sốt rét được xác nhận trên lam máu là nhiễm *Plasmodium falciparum* ở mỗi tỉnh theo năm. Sai lệch của các cột phản ánh sai số chuẩn của mỗi lần đo. Năm 1991, 1994 và 1995, NIMPE không có báo cáo sốt rét của mỗi tỉnh về phân tích lam máu.

Hình phụ 3. Sự tương quan giữa việc sử dụng artemisinin và một trong bốn hệ quả của sốt rét ở từng tỉnh riêng biệt rất đáng kể. Những hệ số dân số trung bình được thể hiện bằng đường chấm. Những kết quả này được rút ra từ những mô hình bao gồm tỷ lệ thuốc có một thành phần là artemisinin, tỷ lệ dân số của tỉnh được bảo vệ bởi màn tẩm hóa chất chống muỗi (ITNs) và phun hóa chất tồn lưu trong nhà (IRS), và tỷ lệ dân số của mỗi tỉnh sống ở đô thị. Kết quả này không thay đổi sau khi tính thêm các biến số về năng lực hệ thống y tế: ngân sách sốt rét chủ động của từng tỉnh theo đầu người, số nhân viên được đào tạo trên 100 người.

Bảng phụ 1: Kết quả từ phép kiểm tương quan theo thứ tự Spearman và hồi quy tuyến tính đơn giản trong tỷ lệ phác đồ điều trị chứa artemisinin theo thời gian*

		Tỷ lệ phác đồ điều trị chứa Artemisine			
		Phép kiểm tương quan theo thứ tự Spearman		Hồi quy tuyến tính đơn giản	
		ρ	P -value	beta	P -value
Tỉnh	An Giang	0.732	0.002	0.0438	0.001
	Bạc Liêu/Cà Mau	0.885	< 0.001	0.0405	< 0.001
	Bên Tre	0.861	< 0.001	0.0559	< 0.001
	Bình Dương/Bình Phước	0.932	< 0.001	0.0579	< 0.001
	Bà Rịa- Vũng Tàu	0.525	0.057	0.0360	< 0.001
	Cần Thơ/Hậu Giang/Sóc Trăng	0.903	< 0.001	0.0642	< 0.001
	Đồng Nai	0.924	< 0.001	0.0488	< 0.001
	Đồng Tháp	0.872	< 0.001	0.0614	< 0.001
	Kiên Giang	0.821	< 0.001	0.0390	< 0.001
	Lâm Đồng	0.929	< 0.001	0.0556	< 0.001
	Long An	0.732	0.003	0.0326	< 0.001
	Tây Ninh	0.885	< 0.001	0.0461	< 0.001
	Tiền Giang	0.775	0.001	0.0356	< 0.001
	TP Hồ Chí Minh	0.809	< 0.001	0.0345	< 0.001
	Trà Vinh	0.775	0.001	0.0649	< 0.001
	Vĩnh Long	0.828	< 0.001	0.0582	< 0.001

* Kiểm tra xu hướng theo thời gian từ năm 1992 đến năm 2010.

Bảng phụ 2: Kết quả từ phép kiểm tương quan theo thứ tự Spearman và hồi quy tuyến tính đơn giản trong tỷ lệ dân số được bảo vệ bởi ITN và IRS theo thời gian*

		Tỷ lệ dân số bảo vệ bởi ITN và IRS			
		Phép kiểm tương quan theo thứ tự Spearman		Hồi quy tuyến tính đơn giản	
		ρ	P -value	beta	P -value
Tỉnh	An Giang	<0.157	0.576	<0.0004	0.351
	Bạc Liêu/Cà Mau	0.821	< 0.001	0.0173	< 0.001
	Bên Tre	0.657	0.002	0.0041	0.003
	Bình Dương/Bình Phước	<0.398	0.083	<0.0093	0.097
	Bà Rịa- Vũng Tàu	<0.420	0.067	<0.0038	0.183
	Cần Thơ/Hậu Giang/Sóc Trăng	0.506	0.048	0.0030	0.001
	Đồng Nai	<0.202	0.393	<0.0026	0.478
	Đồng Tháp	<0.543	0.039	<0.0021	0.102
	Kiên Giang	0.325	0.162	0.0038	0.031
	Lâm Đồng	<0.564	0.011	<0.0131	0.013
	Long An	<0.819	< 0.001	<0.0049	< 0.001
	Tây Ninh	0.189	0.422	0.0008	0.657
	Tiền Giang	0.006	0.987	<0.0004	0.531
	TP Hồ Chí Minh	<0.850	< 0.001	<0.0009	< 0.001
	Trà Vinh	0.684	0.002	0.0033	< 0.001
	Vĩnh Long	<0.065	0.814	0.0003	0.793

* Kiểm tra xu hướng theo thời gian từ năm 1991 đến năm 2010

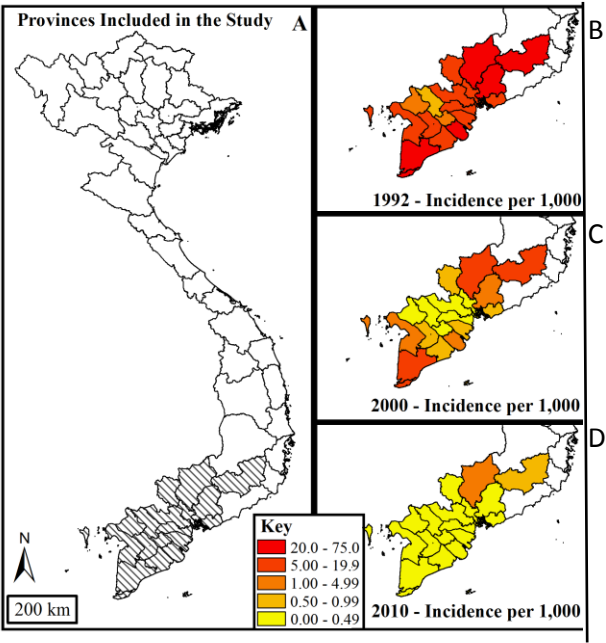
ITN = Màn tẩm hóa chất chống muỗi; IRS = Phun hóa chất tồn lưu trong nhà

Bảng phụ 3: Kết quả từ phép kiểm tương quan theo thứ tự Spearman và hồi quy tuyến tính đơn giản trong tỷ lệ dân số sống trong đô thị theo thời gian*

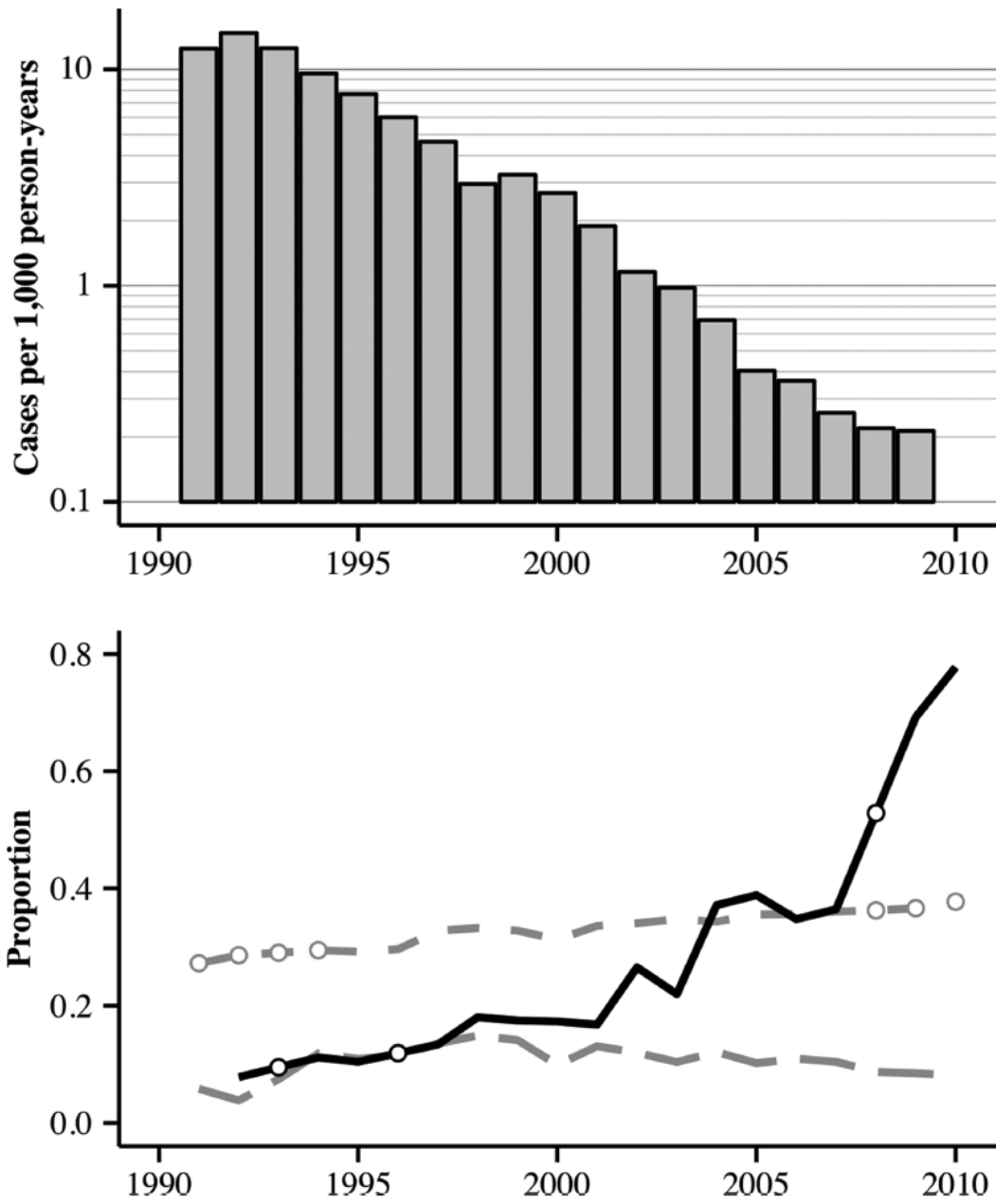
		Tỷ lệ dân số bảo vệ bởi ITN và IRS			
		Phép kiểm tương quan theo thứ tự Spearman		Hồi quy tuyến tính đơn giản	
		ρ	P -value	beta	P -value
Tỉnh	An Giang	0.775	0.003	0.0064	< 0.001
	Bạc Liêu/Cà Mau	0.368	0.217	0.0006	0.413
	Bến Tre	<0.440	0.135	<0.0045	0.039
	Bình Dương/Bình Phước	0.665	0.016	0.0135	0.002
	Bà Rịa- Vũng Tàu	0.874	< 0.001	0.0111	< 0.001
	Cần Thơ/Hậu Giang/Sóc Trăng	0.637	0.022	0.0046	0.072
	Đồng Nai	0.027	0.935	0.0002	0.744
	Đồng Tháp	0.258	0.394	0.0012	0.256
	Kiên Giang	0.852	< 0.001	0.0051	< 0.001
	Lâm Đồng	0.632	0.024	0.0065	0.037
	Long An	<0.462	0.115	<0.0017	0.196
	Tây Ninh	0.929	< 0.001	0.0046	< 0.001
	Tiền Giang	<0.495	0.089	<0.0063	0.025
	TP Hồ Chí Minh	0.879	< 0.001	0.0087	0.002
	Trà Vinh	<0.280	0.353	<0.0014	0.391
	Vĩnh Long	<0.511	0.078	<0.0075	0.007

* Kiểm tra xu hướng theo thời gian từ năm 1995 đến năm 207

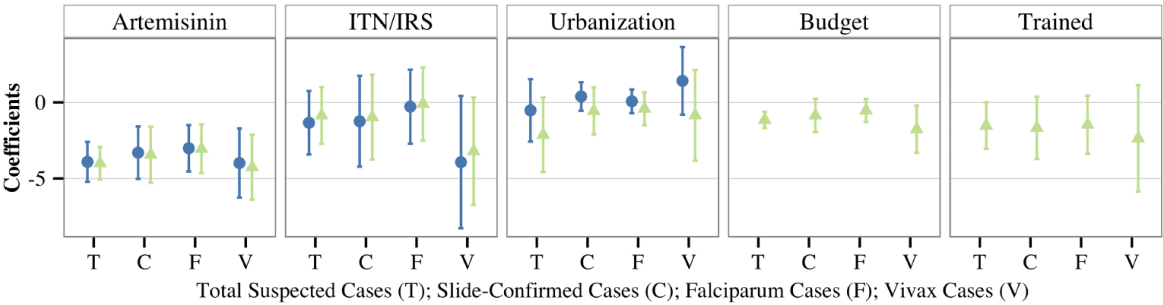
Hình 1



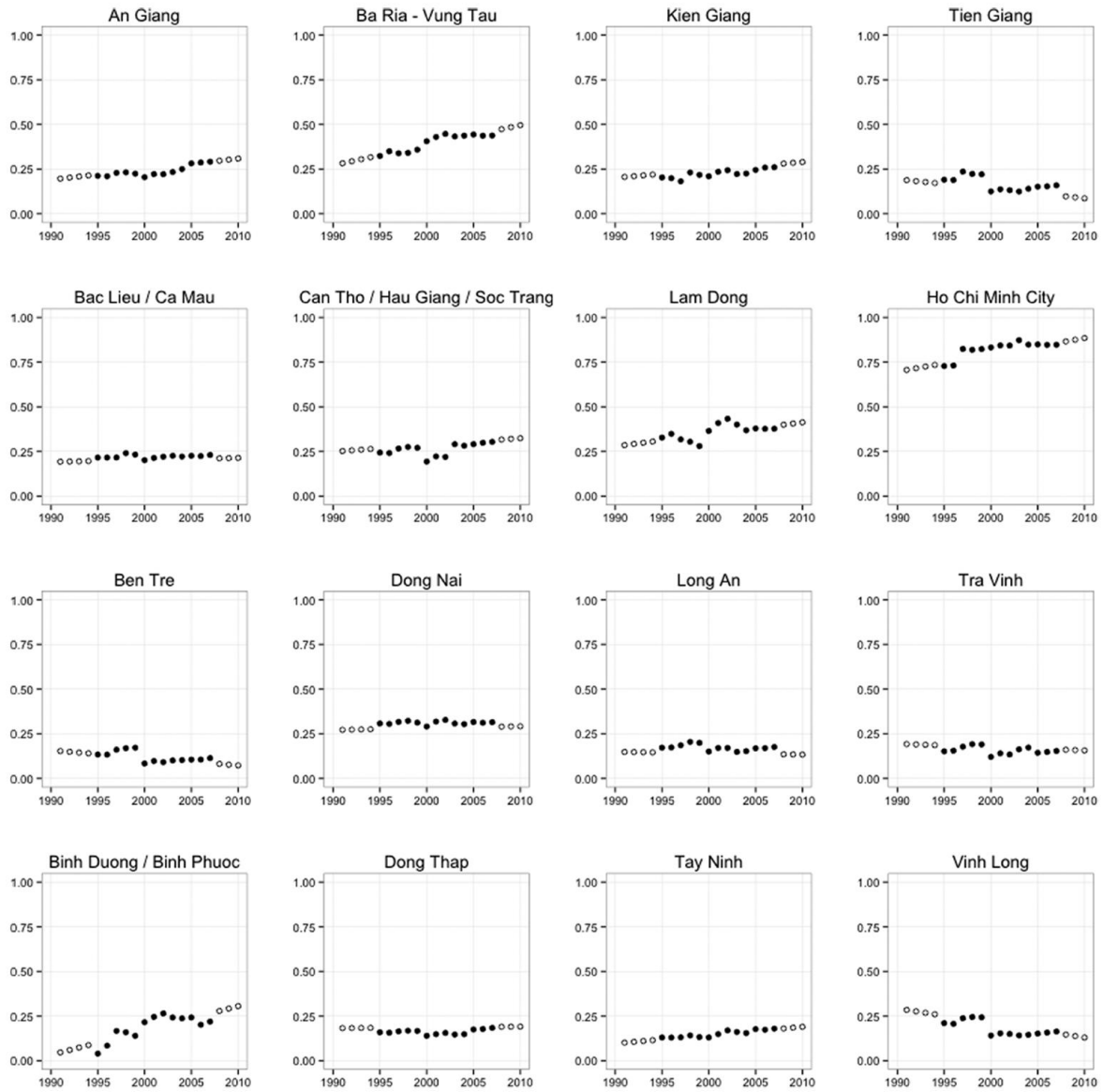
Hình 2



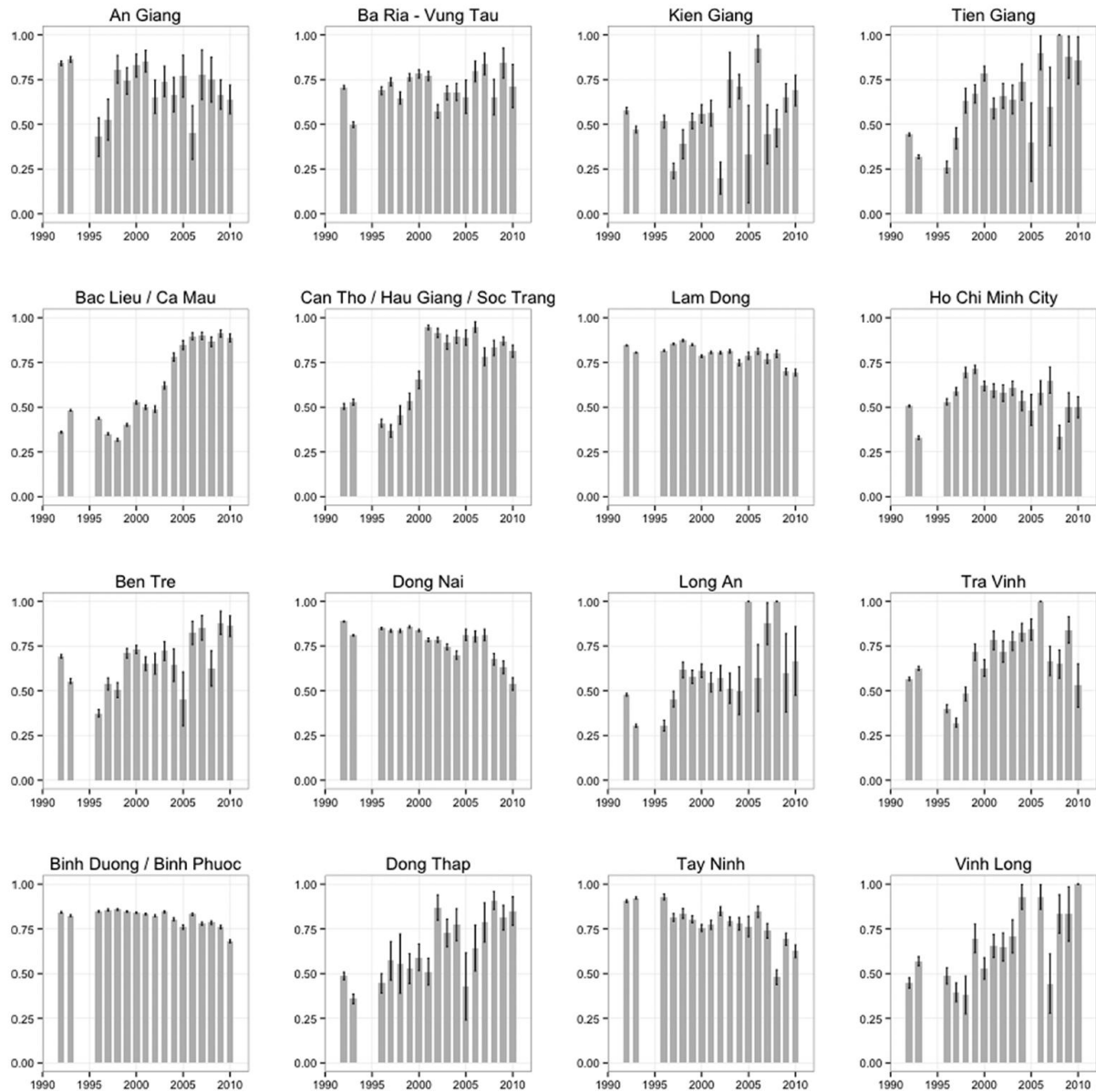
Hình 3:



Hình phụ 1



Hình phụ 2



Hình phụ 3

