

Vắc xin phòng bệnh dại cho người - Nhu cầu sử dụng và tình hình nghiên cứu sản xuất ở Việt Nam

Đỗ Tuấn Đạt, Mạc Văn Trọng

Công ty TNHH MTV Vắc xin và Sinh phẩm số 1, Bộ Y tế

Theo Tổ chức Y tế thế giới, mỗi năm có khoảng 55.000 ca tử vong do bệnh dại, trong đó khu vực Đông Nam Á chiếm khoảng 40%. Cho đến nay, toàn bộ vắc xin phòng bệnh dại ở nước ta đều phải nhập khẩu. Với trên 10 triệu liều trong 5 năm gần đây, chi phí cho việc nhập khẩu vắc xin này khoảng 52 triệu USD (hơn 1.100 tỷ đồng). Hiện nay, chúng ta đang nghiên cứu sản xuất thử nghiệm vắc xin dại thể hệ thứ 3 có tính an toàn cao, chất lượng tương đương các vắc xin nhập ngoại. Tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu này rất cần được thúc đẩy đầu tư để sớm đưa sản phẩm ra thị trường.

Bệnh dại là bệnh viêm não và màng não nguyên phát của động vật có vú, do vi rút dại thuộc họ Rhabdoviridae gây nên. Đây là một căn bệnh cổ xưa nhất của động vật và có thể truyền sang người khi tiếp xúc với vi rút dại qua niêm mạc và da bị tổn thương. Bệnh thường biểu hiện dưới hai thể lâm sàng là thể hung dữ (chiếm 80%, với các triệu chứng điển hình như tăng kích thích, sợ nước, sợ gió, sợ ánh sáng, tăng tiết dãi, co thắt các cơ hô hấp) và thể liệt (chiếm 20%). Khi đã lên cơn dại, 100% bệnh nhân tử vong [1]. Bệnh dại hiện nay được coi là một trong các bệnh bị lãng quên trên thế giới, nhưng lại tái nổi trội ở một số nước thuộc châu Á, châu Phi. Theo Tổ chức Y tế thế giới, hàng năm có khoảng 55.000 ca tử vong do bệnh dại, trong đó khu vực Đông Nam Á chiếm khoảng 40%, cùng với đó là hơn 10 triệu người

bị động vật nghi dại cắn hoặc do tiếp xúc với nguồn truyền bệnh dại phải điều trị dự phòng bằng huyết thanh/vắc xin dại. Trong những năm gần đây, Việt Nam và một số nước trong khu vực như Phillipin, Lào, Campuchia và Trung Quốc đang phải đối mặt với sự gia tăng nhanh các ca bệnh dại. Do đó, phòng chống bệnh dại vẫn là mối quan tâm hàng đầu không chỉ ở Việt Nam, khu vực Đông Nam Á mà còn là mối quan tâm chung của cộng đồng quốc tế.

Nhu cầu vắc xin phòng bệnh dại ở Việt Nam

Ở Việt Nam, bệnh dại đang là mối quan tâm ngày càng lớn tại các tỉnh miền núi phía Bắc và lan dần sang các địa phương khác (những nơi gần như không hoặc không có ca mắc bệnh dại nào trong nhiều năm qua). Kết quả thống kê giai đoạn 2007-2011 ghi nhận có 560 trường hợp mắc bệnh dại trên người. Trong số 25-27 tỉnh có bệnh dại trên cả nước,

tập trung chủ yếu ở các tỉnh Phú Thọ, Yên Bái, Hà Nội, Tuyên Quang và Gia Lai. Trong vòng 5 năm qua, trung bình khoảng 400 nghìn người phải điều trị dự phòng sau phơi nhiễm để tránh tử vong [2].

Bệnh dại hiện nay vẫn là một vấn đề của y tế công cộng tại Việt Nam. Sau khi ngừng cấp phép lưu hành vắc xin dại theo công nghệ cũ từ năm 2007 (vắc xin sản xuất trên não chuột ổ - vắc xin Fuenzalida - Palacios) do các tai biến nghiêm trọng xảy ra sau tiêm, hiện nay toàn bộ vắc xin phòng dại cho người được sử dụng tại Việt Nam đều là vắc xin nhập ngoại sản xuất theo công nghệ nuôi cấy tế bào, trong đó chủ yếu là vắc xin Verorab của Pháp và Abhayrab của Ấn Độ.

Số liệu thống kê của Tổng cục Hải quan về tình hình nhập khẩu vắc xin phòng bệnh dại cho người ở nước ta đến tháng 6/2016 (bảng 1) cho thấy, chỉ tính riêng trong 5 năm gần đây (2012-2016), nước

ta đã tiến hành nhập khẩu trên 10 triệu liều vắc xin đại phục vụ cho nhu cầu chủng ngừa với chi phí khoảng 52 triệu USD, tương đương hơn 1.100 tỷ đồng [3].

Nhu cầu sử dụng vắc xin phòng bệnh dại cho người ở nước ta không có dấu hiệu giảm trong những năm gần đây, thậm chí còn xuất hiện xu hướng năm sau tăng hơn năm trước. Nhìn trên biểu đồ phân tích (biểu đồ 1), chỉ tính riêng số lượng vắc xin nhập khẩu 6 tháng đầu năm 2016 đã cao hơn tổng số nhập khẩu cả năm 2015.

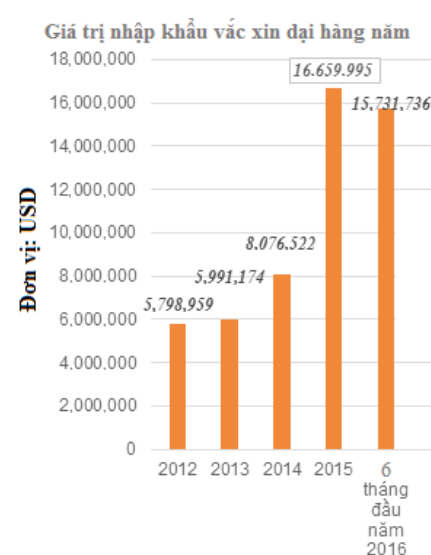
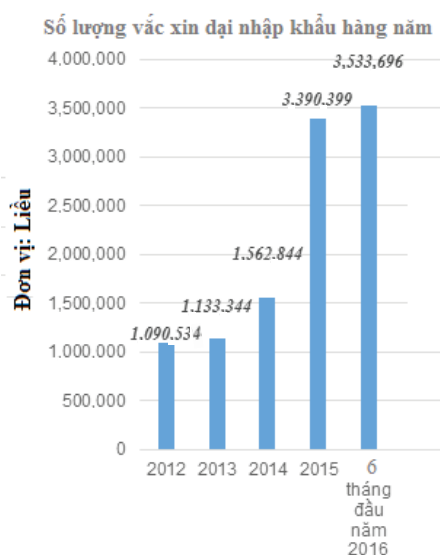
Thị trường vắc xin đại phòng bệnh cho người ngày càng tăng, vắc xin dễ được cộng đồng chấp nhận do nguy cơ cao nhất là trong trường hợp sau phơi nhiễm. Vấn đề hiện nay là nguồn cung vắc xin vẫn phụ thuộc hoàn toàn vào việc nhập khẩu sẽ làm cho chi phí sử dụng vắc xin không giảm. Tuy vắc xin nhập khẩu đã có sự cạnh tranh về giá nhưng khác biệt không nhiều. Do đó, cơ hội để tất cả các bệnh nhân nghèo, vùng sâu, vùng xa được tiêm vắc xin này là rất ít. Bài toán chi phí, tạo nguồn cung chủ động từ vắc xin nội vẫn là thách thức lớn nhất đối với các chương trình phòng chống bệnh dại ở Việt Nam hiện nay.

Tình hình nghiên cứu sản xuất vắc xin dại trong nước hiện nay

Công nghệ sản xuất vắc xin phòng bệnh dại cho người ở Việt Nam được triển khai từ rất sớm. Trước năm 1974, vắc xin phòng bệnh dại cho người chủ yếu là vắc xin sản xuất từ não cừu, dê

Bảng 1. Tình hình nhập khẩu vắc xin phòng bệnh dại các năm 2012-2016.

Năm		Vắc xin Verorab	Vắc xin Abhayrab	Vắc xin khác
2012	Trị giá (USD)	4.326.550	1.195.617,5	276.791
	Số lượng (liều)	721.092	310.550	58.892
2013	Trị giá (USD)	4.392.930	1.301.492,5	296.751,5
	Số lượng (liều)	732.155	338.050	63.139
2014	Trị giá (USD)	5.505.585,98	2.091.320	479.616,2
	Số lượng (liều)	917.598	543.200	102.046
2015	Trị giá (USD)	9.843.320,8	6.375.600	441.074
	Số lượng (liều)	1.640.553	1.656.000	93.846
6 tháng đầu năm 2016	Trị giá (USD)	5.935.836	9.795.900	0
	Số lượng (liều)	989.306	2.544.390	0



Biểu đồ 1. Số lượng và giá trị vắc xin đại nhập khẩu trong giai đoạn 2012-2016.

(Fermi, Semple). Các vắc xin này có chứa một lượng vi rút chưa bất hoạt và tính sinh miễn dịch thấp nên phải tiêm nhiều mũi (18-21 mũi) cùng với liều tiêm lớn (1,5-2,5 ml/mũi). Từ năm 1974, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương đã nghiên cứu sản xuất vắc xin đại trên não chuột ở theo phương pháp của Fuenzalida-Palacios được chuyển giao kỹ thuật từ Viện Pasteur Paris (Pháp) [4, 5]. Việc triển khai sản xuất vắc xin đại theo công nghệ này tại cả Viện Vắc xin và Sinh phẩm Nha Trang và Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh đã cung

cấp khoảng 4 triệu liều cho tiêm chủng mỗi năm, giúp đáp ứng kịp thời nhu cầu của nhân dân, góp phần hạn chế nguy cơ tử vong do bệnh dại trong giai đoạn này [4]. Tuy nhiên, kết quả báo cáo từ các trung tâm y tế dự phòng trên cả nước giai đoạn này cho thấy, trên 80% các trường hợp có các phản ứng không mong muốn sau khi tiêm vắc xin Fuenzalida - Palacios, trong đó có các phản ứng nghiêm trọng như viêm não tủy gây liệt vĩnh viễn và tử vong (tỷ lệ 1-2 trường hợp/10.000 mũi tiêm). Do các phản ứng không

mong muốn nghiêm trọng này, nên từ năm 2007, Bộ Y tế đã ra quyết định ngừng việc sử dụng vắc xin đại Fuenzalida - Palacios sản xuất theo công nghệ cũ [6-8].

Việc nghiên cứu sản xuất vắc xin đại theo công nghệ nuôi cấy tế bào đã được triển khai từ trước năm 2007 tại các đơn vị nghiên cứu sản xuất vắc xin trong nước. Các đề tài nghiên cứu thích ứng các chủng vi rút đại Vnukovo - 32, PV, CVS-11... trên các dòng tế bào khác nhau để tạo nguồn nguyên liệu cho nghiên cứu sản xuất vắc xin đại được triển khai tại Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Viện Vắc xin và Sinh phẩm Nha Trang, Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh [6-9]... Tuy nhiên, hiện nay chỉ có Công ty TNHH MTV Vắc xin và Sinh phẩm số 1 (Vabiotech) là đơn vị duy nhất đã hoàn thiện xong quy trình công nghệ sản xuất vắc xin đại trên nuôi cấy tế bào. Đơn vị đã tiến hành các nghiên cứu lựa chọn thích ứng chủng vi rút đại PV, PM, CVS-11 trên các dòng tế bào Vero, BHK21... từ năm 2005 để lựa chọn được các điều kiện nuôi cấy, quy trình sản xuất phù hợp. Sau khi lựa chọn được dòng tế bào Vero và chủng vi rút đại PV làm nguyên liệu và các điều kiện nuôi cấy, quy trình sản xuất phù hợp, trong vòng 2 năm (2009-2010) đơn vị đã thành công trong việc hoàn thiện quy trình công nghệ sản xuất vắc xin đại trên nuôi cấy tế bào Vero. Quy trình này gồm các bước cơ bản như nuôi cấy tế bào Vero, gây nhiễm vi rút đại vào tế bào, nuôi cấy thu hoạch vi rút,

sau đó tiến hành tinh sạch, bất hoạt vi rút. Kháng nguyên được tinh chế bằng phương pháp siêu ly tâm phân vùng trong gradient đường và tiến hành lọc vô trùng, pha bán thành phẩm cuối cùng với chất hấp phụ nhôm phốt phát và chia liều vắc xin thành phẩm. Các vắc xin thử nghiệm sản xuất trên nuôi cấy tế bào Vero đã được tiến hành đánh giá tính an toàn, hiệu quả đáp ứng miễn dịch trên động vật thí nghiệm cao (đáp ứng miễn dịch > 4 IU/liều 0,5 ml). Trong những năm qua, đơn vị đã tiến hành các nghiên cứu, đánh giá hiệu quả, cũng như tính ổn định của quy trình sản xuất vắc xin đại trên nuôi cấy tế bào sử dụng chủng sản xuất PM thay thế cho chủng PV. Đến nay, các thử nghiệm đánh giá tiền lâm sàng vắc xin trên động vật thí nghiệm đã được đơn vị hoàn thiện cho kết quả rất tốt [7].

*
* *

Vắc xin đại trên nuôi cấy tế bào Vero đang được nghiên cứu sản xuất thử nghiệm hiện nay ở Việt Nam là vắc xin đại thế hệ thứ 3. Đây là những vắc xin có tính an toàn cao, không gây ra các phản ứng liên quan đến thần kinh, cũng như tạo được đáp ứng kháng thể cao. Chất lượng vắc xin tương đương về hiệu quả đáp ứng miễn dịch so với các vắc xin nhập ngoại như Verorab, Abhayrab... Hy vọng rằng trong thời gian tới, các kết quả nghiên cứu này sẽ được chú trọng đầu tư để có thể sớm đưa sản phẩm ra thị trường, giảm gánh nặng chi phí cho người dân và Nhà nước

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Nguyễn Vĩnh Đông (2012), "Đặc điểm phân tử của vi rút đại lưu hành ở miền Bắc Việt Nam từ năm 2006 đến 2012", *Luận văn thạc sỹ vi sinh vật học*, Trường Đại học Khoa học tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội.
- [2] Văn Đăng Kỳ, Nguyễn Văn Dũng (2012), "Bệnh đại và các hoạt động phòng chống bệnh đại tại các nước khu vực Đông Nam Á", *Tạp chí Khoa học kỹ thuật thú y*, **19**, tr.79-85.
- [3] Tổng cục Hải quan (2016), *Số liệu thống kê trị giá xuất khẩu, nhập khẩu mã hàng hóa 3002 của Việt Nam giai đoạn 2012 đến tháng 6/2016*.
- [4] Đinh Kim Xuyên (2002), "Nghiên cứu đáp ứng miễn dịch của vắc xin phòng đại Fuenzalida (trên thực địa) sản xuất tại Việt Nam bằng phương pháp tiêm trong da", *Báo cáo tổng kết đề tài nghiên cứu cấp bộ*, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.
- [5] Stanley Plotkin, Walter Orenstein, Paul Offit (2012), *Vaccines* (6th edition), Elsevier.
- [6] Nguyễn Thị Kiều Anh (2010), "Thích nghi chủng vắc xin đại Vnukovo-32 trên tế bào Vero và ứng dụng trong sản xuất vắc xin thử nghiệm", *Luận án tiến sỹ y học*, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.
- [7] Đỗ Tuấn Đạt, Hoàng Anh Đức, Phạm Hương Liên, Nguyễn Thu Vân (2010), "Xây dựng quy trình công nghệ sản xuất vắc xin đại trên nuôi cấy tế bào Vero ở quy mô phòng thí nghiệm", *Tạp chí Y học thực hành*, **3**, tr.8-10.
- [8] Nguyễn Thị Kiều Anh, Ngô Châu Giang, Nguyễn Vĩnh Đông, Nguyễn Thị Hồng Hạnh (2009), "Thích nghi chủng sản xuất vắc xin đại Vnukovo-32 trên tế bào Vero", *Tạp chí Nghiên cứu y học*, **65(6)**, tr.62-66.
- [9] Nguyễn Kim Dung, Trần Thị Mỹ Dung, Nguyễn Văn Thương, Mai Thu Thảo (2011), "Thích nghi cấy chuyển chủng vi rút đại PV qua tế bào", *Tạp chí Khoa học kỹ thuật thú y*, **18**, tr.26-31.