

CẬP NHẬT MỘT SỐ TRIỂN VỌNG MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ COVID-19

Lý Phương Mỹ⁽¹⁾, Phạm Nguyễn Tường Vân⁽¹⁾

(1) Trường Đại học Trà Vinh

Ngày nhận bài 15/3/2023; Ngày gửi phản biện 15/3/2023; Chấp nhận đăng 02/4/2023

Liên hệ email: lpmy@tvu.edu.vn

<https://doi.org/10.37550/tdmu.VJS/2023.02.390>

Tóm tắt

Đại dịch COVID-19 hiện nay đã được kiểm soát nhưng những hậu quả nặng nề do đại dịch COVID-19 để lại vẫn còn là nỗi ám ảnh của người dân trên toàn thế giới. Nhiều nghiên cứu đa ngành đã được thực hiện nhằm nghiên cứu và phát triển các cách tiếp cận khác nhau để quản lý dịch bệnh. Bài viết tổng quan này nhằm cung cấp thông tin cập nhật về một số điều trị tiềm năng đang được nghiên cứu để quản lý dịch bệnh.

Từ khóa: Covid-19, đại dịch, thuốc điều trị

Abstract

UPDATE ON SOME NEW PROSPECTS IN THE TREATMENT OF COVID-19

The COVID-19 pandemic is now under control but the heavy consequences left by the COVID-19 pandemic are still an obsession of people around the world. Numerous multi-disciplinary studies and techniques have been designed to investigate and develop various approach to overcome the disease. The review aims at providing an update of the status on drug development to eliminate the pandemic.

1. Đặt vấn đề

Sự lây lan nhanh chóng của SARS-CoV-2 dẫn đến đại dịch COVID-19 với hơn 400.000 ca tử vong trên toàn thế giới và nền kinh tế toàn cầu bị đóng cửa đã thúc đẩy mạnh mẽ việc nghiên cứu và phát triển các thuốc mới có hiệu quả để kiểm soát dịch bệnh. Nhờ những nỗ lực của các nhà nghiên cứu lâm sàng trên toàn cầu, những tiến bộ đáng kể đã đạt được dẫn đến sự hiểu biết tốt hơn không chỉ về COVID-19 và cách quản lý của nó mà còn dẫn đến việc phát triển các phương pháp điều trị mới với một tốc độ chưa từng có. Mục tiêu của bài viết này nhằm mục đích cung cấp những điều trị mới, tiềm năng đang được phê duyệt và nghiên cứu trong quản lý COVID-19.

2. Nội dung

2.1. Sơ lược về đại dịch covid-19

Nguồn gốc: Virus corona là một chủng virus rất dễ lây lan, gây hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng (SARS-CoV-2), là nguyên nhân dẫn đến hơn 6 triệu ca tử vong trên toàn thế giới tính đến tháng 3 năm 2022, cũng như tạo lên cuộc khủng hoảng y tế toàn cầu gây hậu quả lớn nhất kể từ thời đại dịch cúm năm 1918 (Cascella và nnk., 2022). Cũng theo Bộ luật quốc tế về phân loại virus và danh pháp của Ủy ban quốc tế về phân loại virus (International Code for Virus Classification and Nomenclature of the International Committee on Taxonomy of Viruses), ban đầu virus được đặt tên là “corona virus gây hô hấp cấp tính nghiêm trọng – SAR CoV 2” (Roschewski và nnk., 2020).

Dịch bùng phát vào khoảng cuối tháng 12 năm 2019, bắt nguồn từ những khu chợ ở Vũ Hán – Trung Quốc. Trong khoảng thời gian ngắn kể từ khi virus Corona xuất hiện – được biết đến như một bệnh viêm phổi lạ, không rõ nguyên nhân đã tác động mạnh đến nhiều lĩnh vực y tế, kinh tế, xã hội, khiến kinh tế toàn cầu rơi vào tình trạng khủng hoảng chưa từng có.

Biến chủng: Cũng như những virus mang RNA khác, SARS-CoV-2, khi đã thích nghi với vật chủ mới là người thì chúng có xu hướng tiến hóa về mặt di truyền với sự đột biến theo thời gian, dẫn đến có nhiều biến thể đột biến với những đặc điểm khác với chủng ban đầu. Những thay đổi này có thể liên quan đến đặc tính của virus như dễ lây lan, mức độ nghiêm trọng của bệnh có hoặc khi chưa tiêm ngừa vaccin, dùng thuốc điều trị,... Trong suốt quá trình hơn 2 năm thế giới chịu sự ảnh hưởng nặng nề của đại dịch, một số biến thể của SARS-CoV-2 đã được tổ chức y tế thế giới (WHO) xem như những biến thể đáng lo ngại, có tác động lớn đến sức khỏe cộng đồng.

Theo cập nhật của WHO tính đến ngày 11 tháng 12 năm 2021, kể từ khi bắt đầu đại dịch đã có rất nhiều biến thể SARS-CoV-2 lưu hành, trong đó phải kể đến 05 biến thể phổ biến nhất của SARS-CoV-2 (Cascella và nnk., 2022):

- **Alpha (B.1.1.7):** biến thể đầu tiên được mô tả ở Anh Quốc vào cuối tháng 12 năm 2020.
- **Beta (B.1.351):** biến thể đầu tiên được báo cáo ở Nam Phi vào tháng 12 năm 2020.
- **Gamma(P.1):** biến thể đầu tiên được báo cáo ở Brazil đầu năm 2021
- **Delta (B.1.617.2):** biến thể đầu tiên được báo cáo ở Ấn Độ vào tháng 12 năm 2020.
- **Omicron (B.1.1.529):** biến thể đầu tiên được báo cáo ở Nam Phi vào tháng 11 năm 2021.

Sự phát triển của vaccin phòng ngừa Covid-19 và sự xuất hiện các biến chủng mới với nhiều biến đổi đang chạy đua với nhau. Nếu tốc độ xuất hiện biến thể SAR – CoV – 2 ngày một nhanh hơn thì nguy cơ thế giới bước vào thời kỳ khủng hoảng y tế như 2 năm gần đây là điều không thể tránh khỏi.

Sự lây nhiễm: SARS-CoV-2 có phương thức lây truyền chính là qua tiếp xúc với các giọt bắn đường hô hấp mang virus truyền nhiễm khi tiếp xúc gần hoặc truyền qua giọt bắn từ những người có bệnh, có hoặc không có triệu chứng bệnh.

Sự lây truyền xảy ra khi tiếp xúc với những bề mặt có sự hiện diện của SARS-CoV-2. Đã có nhiều thử nghiệm cho thấy SARS-CoV-2 tồn tại đến 72 giờ trên các bề mặt thép không gỉ và tồn tại từ 12 đến 24 giờ trên các bề mặt vật liệu từ đồng, bìa cứng (Van và nnk., 2020). Thậm chí virus SARS-CoV-2 còn được tìm thấy trên sàn nhà, chuột máy tính, thùng rác và tay vịn giường bệnh cũng như trong không khí lên đến 4 mét từ những bệnh nhân nhiễm bệnh.

Hiện nay nhiều Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh đã phát hành bản cập nhật cho biết các cá nhân có thể bị nhiễm SARS-CoV-2 khi tiếp xúc với các bề mặt bị nhiễm virus, nhưng nguy cơ thấp và đây không phải là con đường lây truyền chính của virus này.

Khả năng lây truyền từ mẹ nhiễm SARS-CoV-2 sang con là hoàn toàn có thể xảy ra, dựa theo một nghiên cứu tổng hợp gồm 936 trẻ sơ sinh có mẹ mắc SARS-CoV-2 (Kotlyar và nnk., 2021).

2.2. Một số triển vọng mới trong điều trị covid-19

Biểu hiện lâm sàng của bệnh xuất hiện khi virus nhân lên nhiều nhất. Ngay trước hoặc sau khi bắt đầu khởi phát triệu chứng là giai đoạn tái tổ hợp virus (pha sớm). Thuốc kháng virus và kháng thể đơn dòng có hiệu quả hơn trong giai đoạn này. Giai đoạn sau của bệnh được thúc đẩy bởi trạng thái viêm quá mức, gây ra bởi sự giải phóng các cytokine và sự hoạt hóa của hệ thống đông máu gây ra trạng thái prothrombotic (là trạng thái mà nồng độ fibrinogen hoặc các chất ức chế hoạt hóa plasminogen-1 tăng cao trong máu). Các loại thuốc chống viêm như corticosteroid, liệu pháp điều hòa miễn dịch hoặc kết hợp các liệu pháp này có thể giúp chống lại trạng thái viêm quá mức này hiệu quả hơn là các liệu pháp kháng virus. Quyết định lựa chọn điều trị trên lâm sàng dựa trên mức độ nặng của bệnh và các yếu tố nguy cơ. Dưới đây là tóm tắt về các lựa chọn điều trị tiềm năng mới nhất được đề xuất hoặc phê duyệt để sử dụng trên lâm sàng trong việc quản lý COVID-19.

2.2.1. Thuốc kháng virus

Molnupiravir là một thuốc kháng vi rút phổ rộng ban đầu được nghiên cứu để điều trị bệnh do virus cúm và một số virus alpha. Một phân tích tổng quan hệ thống các nghiên cứu pha I-III hiện đang diễn ra đã ghi nhận được molnupiravir làm giảm đáng kể tỷ lệ nhập viện và tử vong ở bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ (Jayk và nnk., 2022). Kết quả từ một thử nghiệm pha III, mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược đã báo cáo rằng điều trị sớm với molnupiravir làm giảm nguy cơ nhập viện hoặc tử vong ở những người trưởng thành không được tiêm chủng mắc Covid-19 mức độ nhẹ đến trung bình (Elisabeth và nnk., 2021).

Paxlovid (viên uống phối hợp ritonavir và nirmatrelvir) dựa trên phân tích tạm thời dữ liệu pha II-III bao gồm 1219 bệnh nhân, phát hiện thấy nguy cơ mắc bệnh liên quan đến

COVID-19 nhập viện hoặc tử vong do mọi nguyên nhân thấp hơn 89% ở nhóm paxlovid khi so sánh với giả dược. Các nghiên cứu sâu hơn đang được tiến hành để thiết lập hiệu quả. Ngày 22 tháng 12 năm 2021, FDA đã cấp phép khẩn cấp cho phép sử dụng Paxlovid cho những bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ đến trung bình (Wang và nnk., 2020).

Remdesivir là một tác nhân kháng vi-rút phổ rộng, trước đây đã chứng minh hoạt tính kháng vi-rút chống lại SARS-CoV-2 trên in vitro. Dựa trên kết quả từ ba thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng cho thấy rằng remdesivir vượt trội hơn so với giả dược trong việc rút ngắn thời gian hồi phục ở người lớn nhập viện do COVID-19 từ nhẹ đến nặng, FDA đã phê duyệt remdesivir sử dụng lâm sàng cho người lớn và bệnh nhi (trên 12 tuổi và cân nặng ít nhất 40kg trở lên) để điều trị ở bệnh nhân COVID-19 nhập viện (Beigel và nnk., 2020). Tuy nhiên, kết quả từ thử nghiệm SOLIDARITY của WHO được thực hiện tại 405 bệnh viện trải dài trên 40 quốc gia liên quan đến 11.330 bệnh nhân COVID-19 nội trú, những người được ngẫu nhiên nhận remdesivir (2750) hoặc không dùng thuốc (4088) cho thấy rằng remdesivir có ít hoặc không ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong chung, thở máy và thời gian nằm viện (Goldman và nnk., 2020; Gottlieb và nnk., 2022; Spinner và nnk., 2020; Zhang và nnk., 2021). Một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng với giả dược được công bố gần đây đã báo cáo nguy cơ nhập viện hoặc tử vong thấp hơn 87% so với giả dược khi những bệnh nhân Covid-19 có nguy cơ, không nhập viện được điều trị với liệu trình 3 ngày của remdesivir. Dữ liệu về hiệu quả của remdesivir đối với các biến thể SARS-CoV-2 mới hiện vẫn chưa có; tuy nhiên, khả năng chống lại vi rút đột biến có được là một mối quan tâm và cần được theo dõi (Horby và nnk., 2020).

Hydroxychloroquine và chloroquine đã được đề xuất như là phương pháp điều trị kháng vi-rút đối với COVID-19 vào những ngày đầu đại dịch. Tuy nhiên, dữ liệu từ các thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng đánh giá việc sử dụng hydroxychloroquine có hoặc không có azithromycin ở bệnh nhân nhập viện không cải thiện tình trạng lâm sàng hoặc tỷ lệ tử vong chung so với giả dược. Dữ liệu từ các thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng về hydroxychloroquine được sử dụng như một biện pháp dự phòng sau phơi nhiễm cho thấy không ngăn ngừa được việc nhiễm SARS-CoV-2 hoặc bệnh COVID-19 có triệu chứng (Gottlieb và nnk., 2022; Mitjà và nnk., 2021).

Lopinavir / ritonavir là liệu pháp kết hợp được FDA chấp thuận để điều trị HIV và được đề xuất như liệu pháp kháng vi-rút chống lại COVID-19 trong thời kỳ đầu của đại dịch. Dữ liệu từ một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên báo cáo rằng không có lợi ích khi điều trị lopinavir-ritonavir so với chăm sóc tiêu chuẩn ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 nặng. Lopinavir/Ritonavir hiện không được chỉ định để điều trị COVID-19 ở bệnh nhân nhập viện và không nhập viện (Caly và nnk., 2020).

Ivermectin là một loại thuốc chống ký sinh trùng được FDA chấp thuận được sử dụng trên toàn thế giới để điều trị COVID-19 dựa trên một nghiên cứu in vitro cho thấy ức chế sự nhân lên của SARS-CoV-2. Một thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng mù đôi, đơn trung tâm bao gồm 476 bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh COVID-19 nhẹ được chọn

ngẫu nhiên để nhận ivermectin 300mcg/kg trong năm ngày hoặc giả dược, kết quả cho thấy nhóm sử dụng ivermectin không đạt được sự cải thiện hoặc giải quyết các triệu chứng đáng kể (López và nnk., 2021). Ivermectin hiện không được chỉ định để điều trị COVID-19 ở bệnh nhân nhập viện và không nhập viện (Joyner và nnk., 2020).

2.2.2. Kháng thể trung hòa

Liệu pháp huyết tương hồi phục trong điều trị bệnh nhân nhiễm COVID-19 dựa trên nguyên lý máu của những người đã hồi phục sau COVID-19 có kháng thể chống lại virus gây ra bệnh. Liệu pháp huyết tương hồi phục đã được đánh giá trong các vụ dịch SARS, MERS và Ebola; tuy nhiên thiếu các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên để chứng minh hiệu quả thực sự của phương pháp này. FDA đã phê duyệt khẩn cấp liệu pháp huyết tương hồi phục cho những bệnh nhân bị COVID-19 nặng đe dọa tính mạng. Mặc dù có vẻ hứa hẹn, dữ liệu từ nhiều nghiên cứu đánh giá việc sử dụng huyết tương hồi phục ở bệnh nhân COVID-19 nặng đe dọa tính mạng hiện cho nhiều kết quả khác nhau [13, 29]. Một nghiên cứu hồi cứu của Hoa Kỳ báo cáo rằng trong số những bệnh nhân nhập viện do COVID-19, không thở máy, được truyền huyết tương hồi phục với IgG kháng SARS-CoV-2 cao có nguy cơ tử vong thấp hơn so với những bệnh nhân được truyền huyết tương hồi phục có nồng độ kháng thể thấp. Dữ liệu từ ba thử nghiệm nhỏ ngẫu nhiên đối chứng cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về cải thiện lâm sàng hoặc tỷ lệ tử vong tổng thể ở bệnh nhân được điều trị bằng huyết tương hồi phục so với liệu pháp tiêu chuẩn (Agarwal và nnk., 2020; Li và nnk., 2020; Wibmer và nnk., 2021).

REGN-COV2 (Casirivimab và Imdevimab): REGN-COV2 là một hỗn hợp kháng thể có chứa hai kháng thể IgG1 không cạnh tranh (casirivimab và imdevimab) nhắm mục tiêu RBD trên protein đột biến SARS-CoV-2. Chất này đã được chứng minh là làm giảm tải lượng vi rút trên in vivo, ngăn ngừa các di chứng bệnh lý do vi rút gây ra khi được dùng dự phòng hoặc điều trị ở động vật linh trưởng không phải người. Kết quả từ một phân tích tạm thời trên 275 bệnh nhân từ một thử nghiệm mù đôi đang diễn ra ở những bệnh nhân không nhập viện báo cáo rằng hỗn hợp kháng thể REGN-COV2 làm giảm tải lượng vi rút so với giả dược (Weinreich và nnk., 2021). Phân tích tạm thời này cũng thiết lập hồ sơ an toàn của kháng thể này, tương tự như của nhóm giả dược. Dữ liệu sơ bộ từ thử nghiệm giai đoạn 3 của REGN-COV (casirivimab/imdevimab) cho thấy tỷ lệ nhập viện hoặc tử vong ở bệnh nhân không nhập viện với COVID-19 giảm 70% (Gottlieb và nnk., 2021). Tuy nhiên, một nghiên cứu gần đây của Wilhelm báo cáo rằng biến thể SARS-CoV-2 Omicron đã kháng casirivimab và imdevimab trong nghiên cứu in-vitro của họ.

Bamlanivimab và Etesevimab là kháng thể đơn dòng có nguồn gốc từ huyết tương hồi phục thu được từ bệnh nhân mắc COVID-19. Giống như REGN-COV2, chất này cũng nhắm mục tiêu RBD của protein đột biến của SARS-CoV-2 và đã được chứng minh làm vô hiệu hóa SARS-CoV-2 và giảm sự nhân lên của vi rút ở các loài linh trưởng không phải người. Các thí nghiệm in vitro cho thấy etesevimab liên kết với một loại epitope khác với bamlanivimab và vô hiệu hóa các biến thể kháng thuốc (Zhang và nnk., 2021). Trong

giai đoạn 2 của thử nghiệm BLAZE-1, bamlanivimab/etesevimab có liên quan đến việc giảm tải lượng vi rút SARS-CoV-2 đáng kể so với giả dược. Dữ liệu Giai đoạn 3 của BLAZE-1 đang chờ phát hành, nhưng thông tin sơ bộ chỉ ra rằng liệu pháp này giúp làm giảm nguy cơ nhập viện và tử vong đến 87% (Wang và nnk., 2021).

Sotrovimab (VIR-7831) là một kháng thể đơn dòng đã được chứng minh hoạt tính chống lại tất cả bốn biến chủng VOC Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P1) và Delta (B.1.617.2) trên in vitro. Kết quả từ một phân tích tạm thời của thử nghiệm COMET-ICE đa trung tâm, mù đôi có đối chứng giả dược pha III đã chứng minh rằng một liều sotrovimab (500mg) làm giảm 85% nguy cơ nhập viện hoặc tử vong so với giả dược ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, không nhập viện mắc COVID-19 mức độ nhẹ đến trung bình.

Tháng 11 năm 2020 và tháng 5 năm 2021, REGN-COV2 (casirivimab và imdevimab) và sotrovimab đã được FDA phê duyệt khẩn cấp sử dụng các loại thuốc này cho những bệnh nhân không nhập viện (từ 12 tuổi trở lên) cân nặng $\geq 40\text{kg}$) bị nhiễm SARS-CoV-2 đã được xác nhận bằng xét nghiệm và COVID-19 từ nhẹ đến trung bình, những người có nguy cơ cao tiến triển thành bệnh nặng và/hoặc nhập viện. Ngày 25 tháng 3 năm 2021, chính phủ Hoa Kỳ đã ngừng nghiên cứu về điều trị gần đây của riêng bamlanivimab, với lý do sự xuất hiện ngày càng nhiều của các biến thể coronavirus làm cho việc điều trị không hiệu quả.

2.2.3. Thuốc điều hòa miễn dịch

Corticosteroid: bệnh nhân mắc COVID-19 nghiêm trọng có liên quan đến tổn thương phổi do giải phóng các cytokine, đặc trưng bởi sự gia tăng các dấu hiệu viêm. Thử nghiệm RECOVERY cho thấy rằng việc sử dụng dexamethasone làm giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân thở máy xâm lấn hoặc hỗ trợ oxy nhưng không làm giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân không cần hỗ trợ hô hấp. Dựa trên kết quả của thử nghiệm mang tính bước ngoặt này, dexamethasone hiện được coi là chăm sóc tiêu chuẩn đơn lẻ hoặc kết hợp với remdesivir dựa trên mức độ nghiêm trọng của bệnh ở những bệnh nhân nhập viện cần bổ sung oxy/thở máy không xâm lấn hoặc xâm lấn (Yuen và nnk., 2020).

Interferon- β -1a (IFN- β -1a): Interferon là các cytokine cần thiết để tăng cường phản ứng miễn dịch đối với virus SARS-CoV-2 ngăn chặn sự phóng thích của virus trên in vitro. Kết quả từ một thử nghiệm ngẫu nhiên nhỏ, mù đôi, có đối chứng với giả dược cho thấy việc sử dụng IFN- β -1a dạng hít có khả năng cải thiện và phục hồi lâm sàng cao hơn so với giả dược (Ranieri và nnk., 2020). Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên nhỏ khác cho thấy đáp ứng lâm sàng khi sử dụng IFN- β -1a dạng hít không khác biệt đáng kể so với nhóm chứng (Davoudi và nnk., 2020). Hiện tại, chưa có dữ liệu về hiệu quả của interferon β -1a trên bốn chủng SARS-CoV-2 VOCs Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P1) và Delta (B. 1.617.2). Do không đủ và ít dữ liệu về việc sử dụng tác nhân này và khả năng gây độc tương đối nên hiện tại liệu pháp này không được khuyến nghị để điều trị COVID-19.

Thuốc đối kháng Interleukin (IL)-1: Anakinra là thuốc đối kháng thụ thể interleukin-1 được FDA chấp thuận để điều trị viêm khớp dạng thấp. Một thử nghiệm nghiên cứu bệnh chứng nhỏ dựa trên cơ sở rằng COVID-19 nghiêm trọng được thúc đẩy bởi sự sản xuất cytokine, bao gồm interleukin (IL.)-1 β . Thử nghiệm này cho thấy trong số 52 bệnh nhân nhận anakinra và 44 bệnh nhân được chăm sóc tiêu chuẩn, anakinra làm giảm nhu cầu thở máy xâm nhập và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân COVID-19 nặng. Không có sẵn dữ liệu về hiệu quả của thuốc trên ba biến thể SARS-CoV-2 mới (B.1.1.7; B.1.351, và P.1). Do không đủ dữ liệu liên quan nên phương pháp này hiện không được khuyến nghị để điều trị COVID-19 (Cellina và nnk., 2020).

Kháng thể đơn dòng kháng thụ thể IL-6: Interleukin-6 (IL-6) là một cytokine tiền viêm được coi là nguyên nhân chính gây ra trạng thái viêm quá mức liên quan đến COVID-19. Nhằm mục tiêu cytokine này với chất ức chế thụ thể IL-6 có thể làm chậm quá trình viêm. Một số báo cáo trường hợp cho thấy kết quả khả quan ở những bệnh nhân bị COVID-19 nặng. FDA đã phê duyệt ba loại chất ức chế thụ thể IL-6 khác nhau cho các tình trạng thấp khớp khác nhau (Tocilizumab, Sarilumab) và một chứng rối loạn hiếm gặp gọi là hội chứng Castleman (Siltuximab) (Michot và nnk., 2020; Rosas và nnk., 2021). Một thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng bao gồm 438 bệnh nhân nhập viện với bệnh viêm phổi do COVID-19 nặng, trong đó 294 người được ngẫu nhiên nhận tocilizumab và 144 người dùng giả dược, cho thấy rằng tocilizumab không giúp cải thiện đáng kể tình trạng lâm sàng hoặc giảm tỷ lệ tử vong trong 28 ngày so với giả dược. Kết quả từ một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi khác có đối chứng với giả dược bao gồm những bệnh nhân bị COVID-19 nghiêm trọng, bao gồm 243 bệnh nhân được ngẫu nhiên dùng tocilizumab hoặc giả dược cho thấy rằng việc sử dụng tocilizumab không có hiệu quả trong việc ngăn ngừa tỷ lệ đặt nội khí quản hoặc tử vong (Stone và nnk., 2020). Thử nghiệm REMAP-CAP và RECOVERY (chưa được công bố), hai thử nghiệm ngẫu nhiên lớn có đối chứng, cho thấy lợi ích về tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân có biểu hiện mất bù hô hấp (Gordon và nnk., 2021). Sarilumab và Siltuximab là các chất đối kháng thụ thể IL-6 có tác dụng tương tự đối với trạng thái viêm quá mức liên quan đến COVID-19 như tocilizumab (Lescure và nnk., 2021). Hiện tại, không có thử nghiệm lâm sàng nào được công bố hỗ trợ việc sử dụng siltuximab ở bệnh nhân mắc COVID-19 nghiêm trọng. Ngược lại, một thử nghiệm đa quốc gia đối chứng giả dược mù đôi, ngẫu nhiên trong 60 ngày đánh giá hiệu quả lâm sàng, tỷ lệ tử vong và độ an toàn của sarilumab ở 431 bệnh nhân không cho thấy bất kỳ cải thiện đáng kể nào về tình trạng lâm sàng hoặc tỷ lệ tử vong. Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi đối chứng với giả dược về hiệu quả lâm sàng và tính an toàn của sarilumab ở bệnh nhân người lớn nhập viện với COVID-19 hiện đang được tiến hành (NCT04315298) (Richardson và nnk., 2020).

Chất ức chế Janus kinase (JAK): Baricitinib là chất ức chế chọn lọc JAK1 và JAK 2 dùng đường uống hiện được chỉ định cho bệnh nhân viêm khớp dạng thấp trung bình đến nặng. Baricitinib được coi là một phương pháp điều trị tiềm năng đối với COVID-19 dựa trên tác dụng ức chế của nó đối với sự tiêu bào nội bào SARS-CoV-2 trên in vitro và

trên con đường truyền tín hiệu nội bào của các cytokine gây ra trạng thái viêm quá mức, khởi phát muộn dẫn đến bệnh nặng. Tác dụng ức chế kép này làm cho nó trở thành một loại thuốc điều trị đầy hứa hẹn chống lại tất cả các giai đoạn của COVID-19 (Kalil và nnk., 2021; Stebbing và nnk., 2020). Một nghiên cứu hồi cứu, quan sát đa trung tâm trên 113 bệnh nhân nhập viện bị viêm phổi COVID-19 được dùng baricitinib kết hợp với lopinavir/ritonavir (nhóm baricitinib, n = 113) hoặc hydroxychloroquine và lopinavir / ritonavir (nhóm chứng, n = 78) đã báo cáo sự cải thiện đáng kể về lâm sàng các triệu chứng và tỷ lệ tử vong trong 2 tuần ở nhóm baricitinib so với nhóm đối chứng. Kết quả từ thử nghiệm ACTT-2, một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng giả dược đánh giá baricitinib phối hợp với remdesivir ở bệnh nhân COVID-19 người lớn nhập viện báo cáo rằng liệu pháp kết hợp baricitinib với remdesivir vượt trội hơn so với điều trị remdesivir đơn thuần, phối hợp này không chỉ làm giảm thời gian hồi phục mà còn tăng tốc cải thiện lâm sàng ở những bệnh nhân COVID-19 nhập viện, đặc biệt là những người đang được bổ sung oxy lưu lượng cao hoặc thông khí không xâm lấn. Baricitinib, kết hợp với remdesivir, đã FDA phê duyệt khẩn cấp sử dụng lâm sàng cho bệnh nhân COVID-19 nhập viện. Hiệu quả của baricitinib đơn độc hoặc kết hợp với remdesivir chưa được đánh giá trong các biến thể của SARS-CoV-2, và có ít dữ liệu về việc sử dụng baricitinib với dexamethasone (Cao và nnk., 2020).

Ruxolitinib là một chất ức chế chọn lọc (dùng đường uống) khác của JAK1 và JAK2 được chỉ định cho các rối loạn tăng sinh tủy, bệnh đa hồng cầu và GVHD kháng steroid. Tương tự như baricitinib, chất này đã được giả thuyết là có tác dụng ức chế con đường tín hiệu nội bào của cytokine, và trở thành một phương pháp điều trị tiềm năng chống lại COVID-19. Kết quả từ một thử nghiệm nhỏ pha 2 có đối chứng ngẫu nhiên đa trung tâm đánh giá hiệu quả và độ an toàn của ruxolitinib đã báo cáo không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa ruxolitinib so với biện pháp chăm sóc tiêu chuẩn. Tuy nhiên, hầu hết các bệnh nhân đều cho thấy cải thiện C.T ở ngực đáng kể, cải thiện và phục hồi nhanh hơn khỏi chứng giảm bạch huyết. Một thử nghiệm đa trung tâm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (NCT04362137) đang được tiến hành để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của ruxolitinib ở những bệnh nhân bị COVID-19 nặng (Roschewski và nnk., 2020).

Tofacitinib là một chất ức chế chọn lọc (đường uống) khác của JAK 1 và JAK3 được chỉ định cho bệnh nhân viêm khớp dạng thấp vừa đến nặng, viêm khớp vảy nến và viêm loét đại tràng vừa đến nặng. Do tác dụng ức chế của nó đối với đợt viêm, người ta đã đưa ra giả thuyết rằng việc sử dụng nó có thể cải thiện tình trạng tổn thương phổi qua do viêm ở những bệnh nhân bị COVID-19 nặng. Kết quả từ một thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng nhỏ đánh giá hiệu quả trên 289 bệnh nhân được ngẫu nhiên dùng tofacitinib hoặc giả dược cho thấy rằng tofacitinib làm giảm nguy cơ suy hô hấp hoặc tử vong (PMID: 34133856).

Các chất ức chế Bruton's tyrosine kinase như acalabrutinib, ibrutinib, rilzabrutinib là các chất ức chế tyrosine kinase điều chỉnh tín hiệu và kích hoạt đại thực bào hiện được FDA chấp thuận cho một số khối u ác tính huyết học. Sự hoạt hóa đại thực bào xảy ra

trong quá trình đáp ứng miễn dịch siêu viêm ở COVID-19 nghiêm trọng. Kết quả từ một nghiên cứu off-label nhỏ trên 19 bệnh nhân nhập viện với COVID-19 nặng được điều trị bằng acalabrutinib đã làm nổi bật lợi ích lâm sàng tiềm năng của việc ức chế BTK. Các thử nghiệm lâm sàng đang được tiến hành để xác nhận hiệu quả thực sự của những loại thuốc này trong bệnh COVID-19 nghiêm trọng.

3. Kết luận

Kể từ khi đại dịch Covid 19 xuất hiện thì những tiến bộ y tế cũng song song đồng hành với những vaccin, thuốc điều trị được nghiên cứu thành công. Tuy nhiên, trước khi sử dụng bất cứ một loại thuốc điều trị Covid-19 nào trên bệnh nhân cũng cần phải thận trọng và cân nhắc, vì hầu như tất cả thuốc điều trị đang được nghiên cứu thử nghiệm trên lâm sàng. Bên cạnh đó, không có loại thuốc nào có thể thay thế được việc ý thức tự bảo vệ của mỗi cá nhân, tốt nhất vẫn là đeo khẩu trang, sát khuẩn thường xuyên đảm bảo quy tắc 5K và chủ động tiêm phòng vaccin phòng ngừa Covid-19.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, et al. (2020). *Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial)*. The BMJ, 371, 3939. doi: 10.1136/bmj.m3939.
- [2] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*, 383(19), 1813-1826.
- [3] Caly L, Druce JD, Catton MG, et al. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*, 178, 104787.
- [4] Cao Y, Wei J, Zou L, et al. (2020). Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 146(1), 137-146.e3.
- [5] Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. (2022). *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)*. StatPearls Publishing, PMID 32150360
- [6] Cellina M, Orsi M, Bombaci F, et al. (2020). Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Diagn Interv Imaging*, 101(5), 323-324.
- [7] Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, et al. (2020). A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β -1a in Treatment of Severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*; 64(9).
- [8] Elisabeth Mahase (2021). Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ*, 375, n2713.
- [9] Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. (2020). Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*; 383(19), 1827-1837.
- [10] Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. (2021). Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325(7), 632-644.

- [11] Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. (2022). Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*, 386(4), 305-315.
- [12] Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. (2022). Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*, 386(6), 509-520.
- [13] Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. (2020). Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc*, 95(9), 1888-1897.
- [14] Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. (2020). *Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience*. medRxiv [Preprint] 20169359.
- [15] Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. (2021). Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*, 384(9), 795-807.
- [16] Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, et al. (2021). Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 224(1), 35-53.e3.
- [17] Lescure FX, Honda H, Fowler RA, et al. (2021). Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, 9(5), 522-532.
- [18] Li L, Zhang W, Hu Y, et al. (2020). Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(5), 460-470.
- [19] López-Medina E, López P, Hurtado IC, et al. (2021). Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325(14), 1426-1435.
- [20] Michot JM, Albiges L, Chaput N, et al. (2020). Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol*, 31(7), 961-964.
- [21] Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. (2021). A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*, 384(5), 417-427.
- [22] Ranieri VM, Pettilä V, Karvonen MK, et al. (2020). Effect of Intravenous Interferon β -1a on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 323(8), 725-733.
- [23] RECOVERY Collaborative Group. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. (2020). Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 383(21), 2030-2040.
- [24] REMAP-CAP Investigators. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. (2021). Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 384(16), 1491-1502.
- [25] Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. (2020). Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*, 395(10223), e30-e31.
- [26] Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. (2021). Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*, 384(16), 1503-1516.
- [27] Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, et al. (2020). Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci Immunol*, 5(48).
- [28] Shi YJ, Wang H. (2020). Progress in the diagnosis and treatment of COVID-19 and the role of surgeons in the front line of the pandemic. *Surgery Today*, 50, 1544-1548.

- [29] Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al. (2021). A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*, 384(7), 619-629.
- [30] Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. (2020). Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(11), 1048-1057.
- [31] Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. (2020). COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis*, 20(4), 400-402.
- [32] Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. (2020). Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*, 383(24), 2333-2344.
- [33] Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, 382(16), 1564-1567.
- [34] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 30(3), 269-271.
- [35] Wang P, Nair MS, Liu L, et al. (2021). Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*, 593(7857), 130-135.
- [36] Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. (2021). Trial Investigators. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*, 384(3), 238-251.
- [37] Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, et al. (2021). SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med*, 27(4), 622-625.
- [38] Yuen CK, Lam JY, Wong WM, et al. (2020). SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. *Emerg Microbes Infect*, 9(1), 1418-1428.
- [39] Zhang R, Mylonakis E. (2021). In inpatients with COVID-19, none of remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, or interferon β -1a differed from standard care for in-hospital mortality. *Ann Intern Med*, 174(2), JC17.