

Tổng quan về thuốc kháng virus SARS-CoV-2 trong điều trị COVID-19

Lê Thị Luyến

Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

Theo nghiên cứu của các nhà khoa học, virus SARS-CoV-2 nhân lên rất sớm trong các bệnh nhân mắc COVID-19. Do đó, thuốc kháng virus đóng vai trò quan trọng trong quá trình trị liệu. Hiểu biết về vai trò của thuốc kháng virus đối với các giai đoạn bệnh và biểu hiện bệnh ở các mức độ khác nhau sẽ giúp tối ưu hóa chiến lược điều trị, từ đó giảm thiểu tỷ lệ tử vong của bệnh nhân mắc COVID-19. Bài viết cung cấp thông tin tổng quan 10 loại thuốc kháng virus SARS-CoV-2, bao gồm cả những thuốc đã được cấp phép sử dụng và các thuốc đang nghiên cứu phát triển cho đến thời điểm hiện tại (tháng 8/2021), dựa trên các nghiên cứu đã công bố và các hướng dẫn quốc tế về điều trị COVID-19.

1. Remdesivir

Đây là thuốc kháng virus SARS-CoV-2 đầu tiên được Cục Quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cấp phép đầy đủ để điều trị COVID-19 kể từ 22/10/2020 và được Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đưa vào hướng dẫn điều trị.

Remdesivir là một nucleotid tiêm tĩnh mạch, là tiền chất (pro-drug) của chất tương tự adenosin. Remdesivir gắn vào RNA-dependent RNA polymerase (RdRp), ức chế sự nhân lên của virus bằng việc gián đoạn sớm quá trình sao chép RNA của chúng. Cơ chế này đã được chứng minh trong nghiên cứu *in vitro* khi tiến hành trên mô hình động vật ở khỉ Rhesus nhiễm SARS-CoV-2. Kết quả cho thấy, nhóm điều trị Remdesivir ngay sau khi gây nhiễm có lượng virus trong phổi thấp hơn và phổi bị tổn thương ít hơn so với nhóm đối chứng.

Khuyến cáo sử dụng

Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ (NIH) khuyến cáo sử dụng Remdesivir điều trị bệnh nhân COVID-19 phải nhập viện cho người lớn và trẻ em (≥ 12 tuổi, có cân nặng ít nhất 40 kg). Ngoài ra, Remdesivir cũng

được cấp phép sử dụng khẩn cấp để điều trị COVID-19 ở bệnh nhi nhập viện < 12 tuổi có cân nặng $\geq 3,5$ đến < 40 kg. Remdesivir cần được sử dụng tại bệnh viện hoặc cơ sở chăm sóc sức khỏe có điều kiện chăm sóc tương tự như bệnh viện điều trị nội trú [1, 2]. Dựa trên các bằng chứng lâm sàng, WHO khuyến cáo không sử dụng Remdesivir cho một số trường hợp bệnh nhân COVID-19 nhập viện nặng và nghiêm trọng [3]. Tính an toàn và hiệu quả trị liệu phối hợp Remdesivir với corticosteroid chưa được nghiên cứu chặt chẽ trong các thử nghiệm lâm sàng; tuy nhiên, có những cơ sở lý thuyết cho thấy liệu pháp phối hợp có thể có lợi cho một số bệnh nhân COVID-19 nặng [1].

Các phản ứng bất lợi

Remdesivir có thể gây ra rối loạn tiêu hóa (như buồn nôn), tăng nồng độ transaminase, tăng thời gian prothrombin (không thay đổi INR) và phản ứng quá mẫn. Do vậy, cần xét nghiệm chức năng gan và thời gian prothrombin (thời gian để một cục máu đông hình thành trong mẫu máu) ở tất cả bệnh nhân trước khi dùng Remdesivir và trong quá trình điều trị theo chỉ định lâm sàng. Có thể phải ngừng dùng

Remdesivir nếu nồng độ alanin transaminase (ALT) tăng > 10 lần giới hạn trên của mức bình thường và phải ngừng nếu có tăng nồng độ ALT và các triệu chứng viêm gan [2]. Cần cân nhắc trong điều trị bằng Remdesivir cho bệnh nhân suy thận và phụ nữ có thai.

Tương tác thuốc

Chưa có các nghiên cứu về tương tác của Remdesivir với các thuốc khác trên lâm sàng. Không dùng chung Remdesivir với Chloroquine hoặc Hydroxychloroquine vì có thể làm giảm hoạt tính kháng virus của Remdesivir.

2. Favipiravir

Favipiravir là một chất tương tự ribonucleotid (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazine carboxamid) có tác dụng ức chế chọn lọc enzym RNA polymerase của virus, có thể gây ra hoạt tính kháng các virus mang RNA, do đó ngăn chặn sự sao chép và phiên mã của bộ gen virus. Favipiravir đã được phê duyệt để điều trị bệnh do virus cúm ở Nhật Bản và Trung Quốc [3].

Tuy nhiên, chưa có hướng dẫn của tổ chức uy tín nào khuyến nghị sử dụng Favipiravir trong điều trị

COVID-19. Hơn nữa, kết quả thử nghiệm Favipiravir gây tranh cãi trong các thử nghiệm lâm sàng điều trị COVID-19 khác nhau. Phân tích tổng hợp kết quả thực hiện trên 9 nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng 827 bệnh nhân cho thấy sự cải thiện lâm sàng đáng kể ở nhóm Favipiravir so với nhóm đối chứng trong 7 ngày sau khi nhập viện. Sự thanh thải virus trong 14 ngày sau khi nhập viện ở nhóm Favipiravir cao hơn so với nhóm đối chứng, phải thở oxy bổ sung ở nhóm Favipiravir ít hơn 7% so với nhóm chứng, tỷ lệ chuyển đến ICU và các tác dụng không mong muốn của 2 nhóm không khác biệt về mặt thống kê. Tỷ lệ tử vong ở nhóm Favipiravir ít hơn nhóm đối chứng khoảng 30%, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [4].

3. Molnupiravir

Molnupiravir là một tiền chất của chất tương tự ribonucleosid tổng hợp (N4- hydroxycytidin) có tác dụng làm sai lệch quá trình nhân lên của virus. Sau khi được hấp thu, Molnupiravir được chuyển hóa nhanh trong huyết tương thành chất có hoạt tính đóng vai trò là chất nền cạnh tranh RNA polymerase phụ thuộc vào RNA (RdRp) của virus, và khi kết hợp vào RNA của virus mới sẽ gây ra tác dụng kháng virus, do làm tích tụ các đột biến gia tăng theo mỗi chu kỳ sao chép của virus [5].

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy Molnupiravir có tác dụng chống lại coronavirus, bao gồm SARS-CoV-2. Trong các mô hình thực nghiệm trên chuột và chồn hương nhiễm SARS-CoV-2, điều trị bằng Molnupiravir đã ngăn chặn sự lây truyền sang động vật khác, từ đó gợi ý rằng, nếu điều trị sớm bằng Molnupiravir có thể ngăn ngừa sự lây lan thứ phát của SARS-CoV-2 [5].

Nghiên cứu Molnupiravir điều

trị bệnh nhân COVID-19 nhập viện đã tạm dừng do kết quả phân tích dữ liệu tạm thời nghiên cứu chỉ ra rằng Molnupiravir không chứng minh lợi ích lâm sàng ở bệnh nhân COVID-19 nhập viện. Hiện tại, giai đoạn 3 nghiên cứu thử nghiệm trên bệnh nhân COVID-19 ngoại trú sử dụng Molnupiravir ở bệnh nhân COVID-19 người lớn không nhập viện đang được thực hiện ở nhiều quốc gia. Tại Việt Nam, Molnupiravir đang được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân COVID-19 trong thử nghiệm lâm sàng.

4. Chloroquine, Hydroxychloroquine và/hoặc Azithromycin

Chloroquine là một loại thuốc trị sốt rét được phát triển vào năm 1934. Hydroxychloroquine, một chất tương tự của Chloroquine, được phát triển vào năm 1946. Bên cạnh đó, Hydroxychloroquine còn được sử dụng để điều trị các bệnh tự miễn như lupus ban đỏ hệ thống và viêm khớp dạng thấp.

Chloroquine và Hydroxychloroquine đều làm tăng pH nội bào, ức chế sự dung hợp giữa SARS-CoV-2 và màng tế bào chủ [6]. Chloroquine ức chế quá trình glycosyl hóa thụ thể ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) của tế bào, có thể cản trở sự gắn kết của SARS-CoV-2 vào thụ thể tế bào [7]. Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy Chloroquine và Hydroxychloroquine có thể ngăn chặn sự vận chuyển SARS-CoV-2 đến lysosom nội bào, ngăn cản sự giải phóng bộ gen của virus [8]. Đây là cơ chế tác dụng tiềm năng để nghiên cứu Chloroquine và Hydroxychloroquine trong điều trị COVID-19.

Azithromycin có đặc tính kháng virus và chống viêm. Khi được sử dụng kết hợp với Hydroxychloroquine cho thấy có tác dụng hiệp đồng đối với SARS-CoV-2 *in vitro* và trong các nghiên

cứu mô hình phân tử [9].

Tuy nhiên, mặc dù hoạt tính kháng virus trong một số hệ thống *in vitro* đã được chứng minh, cả Hydroxychloroquine phối hợp với Azithromycin hoặc Hydroxychloroquine đơn thuần đều không làm giảm tải lượng virus ở đường hô hấp, cũng như chưa có hiệu quả lâm sàng trên mô hình động vật thực nghiệm khỉ Rhesus.

Khuyến cáo

Hydroxychloroquine, Chloroquine và/hoặc Azithromycin không được NIH khuyến cáo điều trị COVID-19. Hơn nữa, giấy phép sử dụng khẩn cấp của FDA đối với Hydroxychloroquine và Chloroquine để điều trị COVID-19 đã bị thu hồi vào tháng 6/2020 [1]. WHO khuyến cáo không sử dụng Hydroxychloroquine để điều trị COVID-19 ở bất kỳ mức độ bệnh nào [3].

5. Ivermectin

Ivermectin là một loại thuốc diệt ký sinh trùng được FDA phê duyệt sử dụng để điều trị một số bệnh nhiệt đới, bao gồm bệnh giun sán và bệnh ghẻ, làm giảm tỷ lệ bệnh sốt rét truyền qua muỗi và gia súc. Đối với những chỉ định này, Ivermectin đã được sử dụng rộng rãi và thường được dung nạp tốt. Tuy nhiên, Ivermectin chưa được FDA chấp thuận để điều trị bất kỳ bệnh nhiễm virus nào [1].

Ivermectin đã được chứng minh có khả năng ức chế sự sao chép của SARS-CoV-2 trong nuôi cấy tế bào. Tuy nhiên, các nghiên cứu dược động học và dược lực học cho rằng, để đạt được nồng độ huyết tương cần thiết cho hiệu quả kháng virus như *in vitro* cần sử dụng liều cao hơn gấp 100 lần so với liều đã được phê duyệt để sử dụng ở người [10].

Hiện nay, một số nghiên cứu quan sát thuần tập và thử nghiệm

lâm sàng đánh giá sử dụng Ivermectin để dự phòng và điều trị COVID-19 đang được tiến hành.

Khuyến cáo

WHO khuyến cáo không sử dụng Ivermectin trong điều trị bất kỳ mức độ bệnh COVID-19 nào, ngoại trừ các thử nghiệm lâm sàng [3]. NIH chưa có khuyến cáo sử dụng hoặc không sử dụng Ivermectin để điều trị COVID-19 và đề xuất cần có kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng được cung cấp đầy đủ, được thiết kế và tiến hành tốt để cung cấp hướng dẫn cụ thể dựa trên bằng chứng về vai trò của Ivermectin trong điều trị COVID-19 [1].

6. Lopinavir/Ritonavir và các thuốc ức chế HIV protease khác

Lopinavir/Ritonavir là thuốc điều trị HIV. Sự sao chép SARS-CoV-2 phụ thuộc vào sự phân cắt các polyprotein thành RNA-dependent RNA polymerase và helicase. Có 2 protease chịu trách nhiệm phân cắt là 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro) và papain-like protease (PLpro). Lopinavir/Ritonavir là thuốc ức chế protease (ức chế 3CLpro) đối với HIV, do đó có thể ức chế 3CLpro của SARS-CoV-2.

Dược lực học của Lopinavir/Ritonavir cho thấy, với liều điều trị thông thường khó có thể đạt được nồng độ thuốc để ức chế các protease của SARS-CoV-2 trong điều trị COVID-19 [11]. Ngoài ra, kết quả 2 thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên lớn sử dụng Lopinavir/Ritonavir ở bệnh nhân COVID-19 nhập viện không thấy có hiệu quả [12].

Khuyến cáo

Dolo ngại về dược lực học và thiếu

bằng chứng về lợi ích lâm sàng của việc sử dụng Lopinavir/Ritonavir cho bệnh nhân COVID-19, NIH và WHO khuyến cáo không sử dụng Lopinavir/Ritonavir và các chất ức chế protease HIV khác ở bất kỳ giai đoạn nào của nhiễm SARS-CoV-2 nhập viện và không nhập viện [1, 3].

7. Nitazoxanide

Nitazoxanide là một thuốc chống ký sinh trùng nhóm thiazolid phổ rộng được FDA cấp phép để điều trị nhiễm trùng do *Cryptosporidium parvum* và *Giardia* tá tràng ở trẻ em từ 1 tuổi trở lên và người lớn [1].

Nitazoxanide được hấp thu sẽ chuyển hóa nhanh chóng thành Tizoxanide là chất chuyển hóa có hoạt tính kháng virus *in vitro* chống lại các virus: cúm, viêm gan B và C, norovirus, rotavirus, Ebola, coronavirus MERS-CoV và SARS-CoV-2. Bên cạnh đó, Nitazoxanide ức chế các enzym của tế bào vật chủ, làm giảm quá trình xử lý sau dịch mã của protein virus và có tác dụng ức chế các cytokin tiền viêm. Tuy nhiên, ngoại trừ thử nghiệm giai đoạn 2b/3 đối với bệnh cúm không biến chứng, bằng chứng về tác dụng lâm sàng của Nitazoxanide chống lại các virus khác còn hạn chế hoặc có chất lượng thấp [1].

Nitazoxanide được dung nạp tốt. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo phổ biến nhất bao gồm đau bụng, tiêu chảy, đau đầu, buồn nôn, nôn, đổi màu nước tiểu và đổi màu mắt (hiếm gặp). Tương tác thuốc có thể xảy ra khi Nitazoxanide được dùng đồng thời với các thuốc liên kết cao với protein huyết tương khác.

Khuyến cáo

NIH khuyến cáo không sử dụng Nitazoxanide để điều trị COVID-19,

ngoại trừ trong các thử nghiệm lâm sàng [1].

8. Doxycycline

Doxycycline là một kháng sinh (dẫn xuất bán tổng hợp của Tetracyclin) được sử dụng từ lâu. Đặc tính chống viêm của Doxycycline và các dẫn chất khác của Tetracyclin đã được chứng minh đối với một số bệnh lý viêm đường hô hấp như ARDS. Trên thực tế, ngoài tác dụng kháng sinh đã được xác định rõ ràng (tác dụng kìm khuẩn bằng ức chế tổng hợp protein của vi khuẩn), các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra Doxycycline có tác dụng chống viêm ở liều thấp (20-40 mg/ngày) và cao (100 hoặc 200 mg/ngày) có tác dụng ức chế metalloprotease, đặc biệt là MMP-9, là chất cần thiết cho sự xâm nhập ban đầu của virus vào tế bào [13].

Doxycycline có tác dụng điều hòa các cytokin gây viêm IL-6, IL-8 và TNF- α . Ngoài ra, Doxycycline liều thấp có tác dụng ức chế sự biểu hiện của CD147/EMMPRIN - chất cần thiết cho sự xâm nhập của SARS-CoV-2 vào tế bào lympho T. Phân tích cấu trúc cho thấy Doxycycline có tiềm năng ức chế PLpro và 3CLpro là chất cần thiết cho sự nhân lên của virus [14].

Khuyến cáo

Mặc dù Doxycycline có tính an toàn, nhưng hiệu quả lâm sàng trong COVID-19 chưa đủ dữ liệu chứng minh cho việc sử dụng Doxycycline cũng như Azithromycin nhằm mục tiêu kháng SARS-CoV-2. NIH khuyến cáo không sử dụng để điều trị bệnh nhân COVID-19, trừ khi có chỉ định điều trị nhiễm khuẩn phù hợp [1].

9. Umifenovir

Umifenovir, còn được gọi là Arbidol, đã được phê duyệt ở Nga

và Trung Quốc để dự phòng và điều trị cúm A và cúm B. Umifenovir tương tác với Haemagglutinin, ức chế virus cúm xâm nhập vào tế bào bằng cách ức chế hòa màng qua trung gian Haemagglutinin.

In vitro Umifenovir chống lại nhiều loại virus DNA và virus RNA, bao gồm cả virus Lassa và virus Ebola và có tác dụng *in vitro* chống lại SARS. Trên cơ sở đó, một số thử nghiệm lâm sàng Umifenovir trong điều trị COVID-19 đang được tiến hành. Cho đến nay, chưa có tổ chức nào khuyến cáo sử dụng Umifenovir trong điều trị COVID-19.

10. Interferons (Alfa, Beta)

Interferon là một nhóm cytokin có đặc tính kháng virus. Interferon đã được đề xuất như một phương pháp điều trị tiềm năng cho COVID-19 vì các đặc tính kháng virus *in vitro* và *in vivo*. Các nghiên cứu đã cho thấy không có lợi ích của Interferon ở những bệnh nhân bị nhiễm coronavirus khác (MERS, SARS) thể bệnh nặng hoặc nguy kịch [15].

Ngoài ra, Interferon có độc tính lớn hơn đáng kể so với lợi ích tiềm năng. Interferon có thể có hoạt tính kháng virus sớm trong quá trình nhiễm trùng. Tuy nhiên, cho đến nay chưa đủ dữ liệu để đánh giá lợi ích tiềm năng của việc sử dụng Interferon trong giai đoạn đầu của bệnh COVID-19 so với nguy cơ độc tính.

Khuyến cáo

NIH khuyến cáo không sử dụng Interferon để điều trị bệnh nhân bị COVID-19 nặng hoặc nguy kịch, ngoại trừ trong các thử nghiệm lâm sàng. Cho đến nay, chưa đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng Interferon Beta để điều trị COVID-19 sớm (<7 ngày kể từ khi khởi phát triệu chứng) mức độ nhẹ và trung bình [1].

*
* *

Mặc dù đã và đang có rất nhiều nghiên cứu về thuốc điều trị SARS-CoV-2, nhưng đến thời điểm hiện tại thế giới vẫn chưa tìm ra loại thuốc điều trị căn bệnh này thật sự hữu hiệu. Hiện nay, các nhà khoa học đã và đang tiến hành các thử nghiệm lâm sàng về thuốc kháng SARS-CoV-2 và các liệu pháp trong điều trị COVID-19. Hy vọng trong tương lai gần, với việc ứng dụng các thành tựu của khoa học và công nghệ hiện đại, các nhà khoa học trên thế giới sẽ sớm nghiên cứu, điều chế thành công thuốc điều trị COVID-19, góp phần đẩy lùi các loại dịch bệnh ☞

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

[2] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf.

[3] <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336729>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

[4] S. Hassanipour, et al. (2021), "The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials", *Sci. Rep.*, **11**, DOI: 10.1038/s41598-021-90551-6.

[5] W.P. Painter, et al. (2021), "Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of Molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **65(5)**, DOI: 10.1128/AAC.02428-20.

[6] M. Wang, et al. (2020), "Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*", *Cell Res.*, **30(3)**, pp.269-271.

[7] M.J. Vincent, et al. (2005), "Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread", *Virology*, DOI: 10.1186/1743-422X-2-69.

[8] J. Liu, et al. (2020), "Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*", *Cell Discov.*, DOI: 10.1038/s41421-020-0156-0.

[9] F.F. Stellari, et al. (2014), "Azithromycin inhibits nuclear factor-κB activation during lung inflammation: an *in vivo* imaging study", *Pharmacology Research & Perspectives*, **2(5)**, DOI: 10.1002/prp2.58.

[10] C. Chaccour, et al. (2020), "Ivermectin and COVID-19: keeping rigor in times of urgency", *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **102(6)**, pp.1156-1157.

[11] C. Schoergenhofer, et al. (2020), "Pharmacokinetics of Lopinavir and Ritonavir in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19)", *Annals of Internal Medicine*, **173(8)**, pp.670-672.

[12] Recovery Collaborative Group (2020), "Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial", *Lancet*, **396(10259)**, pp.1345-1352.

[13] P.A. Yates, et al. (2020), "Doxycycline treatment of high-risk COVID-19-positive patients with comorbid pulmonary disease", *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **14**, DOI: 10.1177/1753466620951053.

[14] C. Conforti, et al. (2020), "Doxycycline, a widely used antibiotic in dermatology with a possible anti-inflammatory action against IL-6 in COVID-19 outbreak", *Dermatologic Therapy*, **33(4)**, DOI: 10.1111/dth.13437.

[15] I.F. Hung, et al. (2020), "Triple combination of Interferon Beta-1b, Lopinavir-Ritonavir, and Ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial", *Lancet*, **395(10238)**, pp.1695-1704.