

Tổng quan về thuốc điều trị COVID-19 tiềm năng

Phạm Cảnh Em

Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Sự bùng phát đại dịch COVID-19 được ghi nhận vào tháng 12 năm 2019 ở Trung Quốc và trở thành đại dịch lan rộng hơn 216 quốc gia, đã đặt ra một mối đe dọa chưa từng có đối với sức khỏe và nền kinh tế thế giới. Virus SARS-CoV-2 cho thấy sự tương đồng về bộ gen khoảng 79% với coronavirus gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS-CoV) và khoảng 50% với virus hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS-CoV). Giải pháp lâu dài mang lại lợi ích đáng kể là sử dụng thuốc để điều trị COVID-19 và các biến chứng nguy hiểm của nó. Do đó, một số loại thuốc đã được nghiên cứu về tính hiệu quả và an toàn trong điều trị COVID-19; hầu hết chúng đang được thử nghiệm lâm sàng. Bài viết này tóm tắt các nghiên cứu lâm sàng về các loại thuốc kháng virus tiềm năng được sử dụng như liệu pháp điều trị COVID-19. Điều này có thể giúp nhân viên y tế, các nhà nghiên cứu trong việc áp dụng các nguyên tắc này cho chẩn đoán, phòng ngừa, quản lý và điều trị căn bệnh gây ra đại dịch toàn cầu hiện tại.

Từ khóa: COVID-19, SARS-CoV-2, thuốc kháng virus, thử nghiệm lâm sàng

1. GIỚI THIỆU

Vào cuối tháng 12 năm 2019, bệnh viêm phổi mới bắt đầu ở Vũ Hán, Trung Quốc và kể từ đó đã lan rộng ra toàn thế giới, được coi là tình trạng khẩn cấp ảnh hưởng sức khỏe toàn cầu. Tác nhân gây bệnh được xác định là coronavirus mới 2019 (2019-nCoV) được Ủy ban Quốc tế về phân loại virus mô tả là coronavirus-2 gây ra hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng (SARS-CoV-2). Vào ngày 11 tháng 2 năm 2020, căn bệnh này đã được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) công bố là bệnh do virus coronavirus-2019 (COVID-2019) [1].

SARS-CoV-2 là virus có hệ gen ARN dương sợi đơn kèm nucleocapsid đối xứng xoắn ốc, thuộc họ Coronaviridae, bộ Nidovirales. Có bốn chi trong phân họ này gồm: Alpha,

Beta, Delta và Gamma-Coronaviruses (CoVs) gây ra bệnh đường hô hấp dưới từ nhẹ đến nặng [2]. Kể từ đầu thế kỷ 21, các đợt bùng phát bệnh viêm phổi gây tử vong ở người đã xảy ra do CoVs. Tỷ lệ tử vong lần lượt là 10% và 35% đối với SARS-CoV và MERS-CoV, thuộc giống Beta-CoV. Đáng lưu ý, các nghiên cứu giải trình tự đã xác định SARS-CoV-2 là một thành viên mới của Beta-CoVs với 80% điểm giống nhau [3]. Tuy nhiên, sinh lý bệnh của SARS-CoV-2 chưa được xác định rõ nhưng tương tự như SARS-CoV. Sự nhân lên của virus dẫn đến tình trạng viêm và gây tổn thương phổi cấp tính. Sau đó, nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do SARS-CoV-2 là viêm phổi không kiểm soát được. Biểu hiện lâm sàng của bệnh

Tác giả liên hệ: ThS. Phạm Cảnh Em
Email: empc@hiu.vn

COVID-19 là sốt kèm theo ớn lạnh, nhức đầu, mệt mỏi, đau cơ, khó thở và ho khan. Rối loạn tiêu hóa và giảm bạch huyết cũng đã được báo cáo trong những trường hợp nghiêm trọng. Bên cạnh đó, hình ảnh chụp phổi cho thấy virus xâm nhập vào phổi ngay cả ở những người không có triệu chứng [4]. Kể từ khi COVID-19 xuất hiện, toàn bộ hệ thống chăm sóc sức khỏe và các biện pháp cách ly xã hội trên toàn thế giới đã được tổ chức lại hoàn toàn để ứng phó với số lượng bệnh nhân ngày càng tăng. Đến tháng 10 năm 2021, hơn 235,7 triệu ca mắc và 4,8 triệu trường hợp tử vong đã được ghi nhận trên khắp thế giới. Trong khi đó, thuốc điều trị COVID-19 chưa đáp ứng hoàn hảo về hiệu quả và mục tiêu điều trị đặc hiệu COVID-19, đặc biệt là trên các chủng đột biến.

Nghiên cứu này dựa vào các thử nghiệm lâm sàng được công bố về việc điều trị COVID-19 và tổng kết các kinh nghiệm lâm sàng cùng với kết quả điều trị gần đây để cung cấp cái nhìn tổng quan về các loại thuốc kháng virus tiềm năng trong điều trị. Tổng quan này cung cấp minh chứng khoa học về thuốc điều trị COVID-19 để các nhà Hóa dược tiếp tục nghiên cứu và tiến hành thử nghiệm phát triển thuốc mới điều trị đặc hiệu trên tất cả biến chủng COVID-19 cũng như giúp nhân viên y tế tham khảo và có cơ sở khoa học để chẩn đoán/phòng ngừa/quản lý/điều trị căn bệnh gây ra đại dịch toàn cầu này.

2. THUỐC ĐIỀU TRỊ

2.1. Nghiên cứu thuốc kháng virus

2.1.1. Darunavir

Darunavir là một chất ức chế nonpeptidyl HIV-1 protease với cơ chế hoạt động ức chế sự dimer hóa protease và hoạt động của enzym protease. Thuốc ức chế có chọn lọc sự

phân cắt polyprotein Gag-Pol dẫn đến hình thành các phần tử virus không hoàn chỉnh và không lây nhiễm. Một trong những mục tiêu tốt nhất của SARS-COV-2 là protease chính, do đó ức chế protease chính của virus có thể ngăn chặn sự nhân lên của virus.

Một số nghiên cứu *in silico* đã cho thấy Darunavir có khả năng liên kết cao với protease SARS-COV-2 [5].

Được biết, việc phối hợp sử dụng Darunavir với các thuốc kháng virus khác đã có những tác động tích cực đối với bệnh nhân SARS-CoV-2. Darunavir cũng đã được sử dụng cho một bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch một phần do bắt đầu hóa trị. Bệnh nhân được điều trị Darunavir/Cobicistat với liều 200 mg x 2 lần/ngày và Hydroxychloroquin cùng với liệu pháp kháng virus. Kết quả bệnh nhân đã được hồi phục. Tuy nhiên, đối với bệnh nhân nhiễm HIV đang được điều trị Darunavir liều 800 mg vẫn ghi nhận trường hợp dương tính với SARS-CoV-2. Nghiên cứu này cho thấy rằng Darunavir không bảo vệ những người nhiễm HIV khỏi lây nhiễm SARS-CoV-2 [6].

2.1.2. Oseltamivir

Oseltamivir là một loại thuốc kháng virus thông qua ức chế neuraminidase của nhiều loại virus cúm A và B. Enzym neuraminidase biểu hiện trên bề mặt virus và đóng vai trò quan trọng trong việc giúp virus xâm nhập vào tế bào vật chủ đồng thời giúp giải phóng virus từ các tế bào bị nhiễm và lan rộng trong cơ thể. Tuy nhiên, các nghiên cứu báo cáo trường hợp sử dụng liều 75 mg x 2 lần/ngày cho thấy Oseltamivir không có hiệu quả chống lại COVID-19. Nguyên nhân có thể do virus SARS-COV-2 thiếu neuraminidase [7]. Gần đây, thông qua nghiên cứu *in silico*, *in*

vitro và phân tích ca lâm sàng, một số nhà nghiên cứu đã chứng minh rằng Oseltamivir không hữu ích cho bệnh nhân mắc bệnh COVID-19 [8].

2.1.3. Umifenovir

Umifenovir là một hợp chất kháng virus phổ rộng, được phát triển tại Nga khoảng 25 năm trước để điều trị cúm A và B ở Nga và Trung Quốc. Thuốc cũng được cấp bằng sáng chế cho việc sử dụng điều trị SARS-CoV từ năm 2004. Do có khả năng liên kết với các glycoprotein chịu trách nhiệm tổng hợp và nhận biết tế bào của virus, Umifenovir can thiệp vào quá trình xuất bào qua trung gian clathrin thông qua tương tác màng sinh chất hoặc xen trực tiếp vào lipid màng, cụ thể là thông qua ức chế hemagglutinin (HA) [9].

Các nhà nghiên cứu quan sát thấy rằng Umifenovir liên kết trực tiếp với HA của virus influenza và làm tăng tính ổn định, ngăn chặn sự chuyển đổi của virus sang dạng hoạt động. Kết quả là ức chế sự kết hợp virus - vật chủ và sự xâm nhập vào tế bào vật chủ. Do đó, Umifenovir được đề xuất như một phương pháp điều trị tiềm năng cho COVID-19. Trong một nghiên cứu lâm sàng trên 50 bệnh nhân tại bệnh viện ELACOI, đơn trị liệu Umifenovir ở liều 100 mg không cải thiện đáng kể so với đối chứng. Trong một nghiên cứu khác ở những bệnh nhân không thuộc Đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) được sử dụng Umifenovir, kết quả không cải thiện so với đối chứng. Nhóm còn lại so sánh Favipiravir và Umifenovir (trên 120 bệnh nhân/nhóm), tỷ lệ hồi phục lâm sàng lần lượt là 51.67% và 61.21% đối với nhóm Umifenovir và Favipiravir [10].

2.1.4. Favipiravir

Favipiravir là thuốc chống virus RNA và

được ra mắt tại Nhật Bản vào năm 2014. Thuốc trải qua quá trình ribosyl hóa và phosphoryl hóa nội bào để trở thành dạng hoạt tính có cấu trúc tương tự nucleosid purin và kết hợp vào RNA của virus. RNA polymerase phụ thuộc RNA (RdRp) của virus sẽ bị ức chế và ngăn cản sự kéo dài sợi RNA dẫn đến ức chế sự nhân lên của virus. Ngoài bệnh cúm, Favipiravir còn hiệu quả trong chống lại nhiều loại virus RNA bao gồm Rhinovirus, Arenavirus, Bunyavirus, Flavivirus và Filovirus. Đây là các virus gây ra bệnh sốt xuất huyết cũng như Ebola. Đáng chú ý, cấu trúc RNA của SARS-CoV-2 có những điểm tương đồng với SARS-CoV khiến Favipiravir trở thành một ứng cử viên tiềm năng để điều trị COVID-19.

Một thử nghiệm lâm sàng đã được thực hiện trên 80 bệnh nhân cho thấy nhóm bệnh nhân sử dụng Favipiravir có thời gian đào thải virus ngắn hơn đáng kể và hình ảnh X quang ngực được cải thiện với tỷ lệ cao hơn (tương ứng là 91.43% và 62%) [11]. Một nghiên cứu khác trên 120 bệnh nhân đã xác nhận hiệu quả của Favipiravir với tỷ lệ hồi phục lâm sàng trong 7 ngày là 71.43% [10]. Dựa trên một đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp của Shrestha và cộng sự, việc sử dụng Favipiravir giúp cải thiện các triệu chứng lâm sàng. Một nghiên cứu tổng quan hệ thống khác đã chứng minh rằng Favipiravir có khả năng thanh thải virus nhanh hơn Lopinavir/Ritonavir và Umifenovir [12].

2.1.5. Remdesivir

Remdesivir là tiền dược monophosphoramidat phân tử nhỏ cấu trúc tương tự adenosin. Thuốc hoạt động sau khi virus xâm nhập vào tế bào chủ. Sau khi xâm nhập vào tế bào, Remdesivir được phân tách thành chất

tương tự nucleosid mono-phosphat và sau đó đi vào quá trình phosphoryl hóa tạo ra dạng triphosphat hoạt động (RDV-TP), tương tự như adenosin triphosphat (ATP). Cạnh tranh với ATP, RDV-TP kết hợp bởi phức hợp chuỗi RdRp và chuỗi RNA của virus dẫn đến kết thúc sớm quá trình phiên mã RNA và ức chế tổng hợp RNA.

Remdesivir được tổng hợp vào năm 2017 để điều trị nhiễm virus Ebola. Các thí nghiệm *in vitro* và *in vivo* trên SARS-CoV và MERS-CoV cho thấy Remdesivir có thể ức chế sự nhân lên của virus và giảm tải lượng virus ở phổi. Do đó, khi dịch SARS-CoV-2 bùng phát, một nghiên cứu sử dụng mô phỏng động học phân tử đã kiểm tra tác dụng ức chế của Remdesivir trên RNA polymerase phụ thuộc RNA của SARS-CoV-2. Các nhà nghiên cứu đã báo cáo rằng năng lượng tự do tương đối của Remdesivir là -8.28 ± 0.65 Kcal/mol, quá mạnh so với cơ chất tự nhiên ATP (-4.14 ± 0.89 Kcal/mol) [13]. Do đó, các thí nghiệm tiếp theo đã được thiết kế trên các tế bào Vero E6 (một dòng của biểu mô thận) để kiểm tra trong ống nghiệm. Một nghiên cứu trên Remdesivir và Chloroquin cho thấy giá trị EC_{50} và CC_{50} của Remdesivir tương ứng là $0.77 \mu M$ và $100 \mu M$ [14]. Một thí nghiệm khác được thực hiện trên cùng một dòng tế bào ước tính EC_{50} ở mức $23,15 \mu M$ [15]. Cụ thể, một nghiên cứu trên người đã được thiết kế trên 53 bệnh nhân COVID-19 nhập viện, dung nạp 200 mg Remdesivir tiêm tĩnh mạch vào ngày đầu tiên, tiếp theo là 100 mg mỗi ngày trong 9 ngày. Tổng số 47% bệnh nhân được xuất viện, 68% cải thiện đáng kể và 13% tử vong. Các tác dụng phụ thường gặp nhất là tiêu chảy, phát ban, suy thận, hạ huyết áp và tăng men gan [16].

Ngày 01/05/2020, FDA đã cấp Giấy phép sử dụng khẩn cấp (EUA) cho Remdesivir để điều trị bệnh nhân COVID-19 nhập viện. Gần đây, người ta lưu ý rằng đối với bệnh nhân COVID-19 nhẹ hoặc trung bình, không nên dùng Remdesivir. Tuy nhiên, đối với những người cần hỗ trợ hô hấp, việc sử dụng Remdesivir làm giảm thời gian cải thiện và giảm nguy cơ tiến triển. Cho đến nay, Remdesivir là loại thuốc duy nhất được FDA phê duyệt điều trị COVID-19.

2.1.6. Ribavirin

Ribavirin là một nucleosid tổng hợp có cấu trúc giống guanosin. Ribavirin ngăn cản sự sao chép RNA và DNA virus đồng thời ức chế giới hạn RNA dẫn đến suy thoái RNA. Thuốc cũng ức chế inosin monophosphat dehydrogenase dẫn đến việc ngăn chặn quá trình tổng hợp guanosin tự nhiên. Chất chuyển hóa Ribavirin triphosphat liên kết với vị trí liên kết nucleotid của enzym mRNA polymerase dẫn đến các virion sản xuất bị lỗi và giảm sự sao chép của virus. Ngoài ra, Ribavirin có thể kết hợp ở đầu 5' của mRNA virus và phá vỡ cấu trúc sau dịch mã. Ribavirin bắt chước chất nền nội sinh của inosin monophosphat dehydrogenase, inosin-5-monophosphat và chiếm vị trí liên kết chất nền dẫn đến sự cạn kiệt guanosin triphosphat (GTP) và ức chế sự nhân lên của bộ gen virus. Hơn nữa, thuốc hoạt động như một chất gây đột biến ở một số loại virus.

Ribavirin đã hoạt động như một chất kháng virus nhằm chống lại virus hợp bào hô hấp (RSV), SARS-CoV và MERS-CoV. Khi COVID-19 bùng phát, phân tích *in silico* đã gợi ý Ribavirin là một thuốc điều trị tiềm năng. Trong một nghiên cứu *in vitro* trên các tế bào Vero E6 bị nhiễm COVID-19, Ribavirin

đã thể hiện hoạt tính kháng virus với EC_{50} là $109.50 \mu M$ và $CC_{50} > 400 \mu M$ [14]. Mặc dù chưa có nghiên cứu lâm sàng nào xác định lợi ích của Ribavirin đối với COVID-19 nhưng có một nghiên cứu đã thực hiện trên bệnh viện 3 Chines - nơi Ribavirin được kê đơn qua đường tĩnh mạch trong 3 - 12 ngày cùng với các loại thuốc khác. Không có trường hợp tử vong trong số 80 trường hợp, 21 bệnh nhân (23.75%) có thời gian nằm viện trung bình là 8 ngày và những người khác vẫn nằm viện sau 12 ngày [17]. Hầu hết các nghiên cứu trước đây về SARS CoV và MERS CoV đề xuất Ribavirin như một liệu pháp bổ sung đồng thời được NHC của Trung Quốc chỉ định cho COVID-19 kết hợp với Lopinavir/Ritonavir hoặc interferon [18].

2.1.7. Nafamostat và Camostat

Nafamostat mesylat và Camostat mesylat là chất ức chế serin protease tổng hợp. Ở giai đoạn đầu của nhiễm virus SARS-CoV-2, Nafamostat có thể ức chế sự dung hợp màng qua trung gian S. Thuốc này được sử dụng trong điều trị viêm tụy cấp và đông máu nội mạch đã được chứng minh là hữu ích trong giai đoạn đầu của nhiễm virus SARS-CoV-2. Nafamostat ngăn chặn sự xâm nhập tế bào của virus bằng cách ức chế enzym xuyên màng protease serine 2 (TMPRSS2) và ngăn chặn sự dung hợp màng qua trung gian protein S.

Một nhóm người Đức đã giới thiệu Nafamostat như một chất ức chế lây nhiễm SARS-CoV-2. Nghiên cứu đã chứng minh rằng Nafamostat hiệu quả hơn Camostat để ngăn chặn sự hợp nhất màng và xâm nhập tế bào vật chủ. Trong một phân tích so sánh, hiệu quả của thuốc kháng virus COVID-19 đã được xác định trong tế bào phổi của người.

Kết quả cho thấy Nafamostat là loại thuốc mạnh nhất để ngăn chặn sự xâm nhập của virus. Hơn nữa, một báo cáo trên ba bệnh nhân viêm phổi COVID-19 cho thấy việc sử dụng Nafamostat có thể cải thiện các triệu chứng lâm sàng. Liều đông máu nội mạch lan tỏa (DIC) ($0.06 - 0.2 \text{ mg/kg/giờ}$) được sử dụng cho những bệnh nhân này [19]. Tuy nhiên, các biến cố có hại như chảy máu cần được xem xét sau khi sử dụng thuốc này.

2.1.8. Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir là một chất ức chế protease đã được phê duyệt để chống lại virus suy giảm miễn dịch ở người (HIV-1), thường được dùng kết hợp với Ritonavir. Ritonavir là một chất ức chế cytochrom P450 3A và làm tăng thời gian bán thải trong huyết tương của Lopinavir. Các chất ức chế protease này bắt chước liên kết peptid bình thường và gắn với các túi liên kết chất nền của các enzym virus như cystein giống papain proteinase (PLpro) và proteinase giống 3C (3CLpro). Bằng cách ức chế hoạt động của enzym, thuốc ngăn chặn sự phân giải protein của tiền chất Gag polyprotein. Đây là nguyên nhân gây ra sự hình thành các phần tử virus chưa trưởng thành và không lây nhiễm.

Các nghiên cứu và thử nghiệm *in vitro* trước đây trên coronavirus (SARS và MERS) đã thể hiện Lopinavir/Ritonavir mang lại lợi ích lâm sàng cả khi sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với các tác nhân khác như ribavirin, corticosteroid, ... Thuốc có thể làm giảm tải lượng virus, tỷ lệ tử vong và hội chứng suy hô hấp. Đáng chú ý, EC_{50} trong ống nghiệm của Lopinavir nằm trong khoảng $4,0-10,7 \mu g/mL$ đối với SARS-CoV và trong khoảng $5,0-7,0 \mu g/mL$ đối với MERS-CoV [20]. Một nhóm các nhà nghiên cứu đã tiến hành thử nghiệm

trên 199 bệnh nhân COVID-19 ở hai nhóm gồm: *nhóm 1* - Lopinavir/ Ritonavir cùng với chăm sóc tiêu chuẩn và *nhóm 2* - chăm sóc tiêu chuẩn đơn thuần (bao gồm bổ sung oxy, thông khí, liệu pháp kháng sinh và hỗ trợ vận mạch nếu cần). Bệnh nhân được dùng 400 mg Lopinavir và 100 mg Ritonavir hai lần một ngày trong tối đa 14 ngày. Khoảng 45% và 40% bệnh nhân được phát hiện có RNA virus dương tính vào ngày thứ 14 và 28. Do đó, điều trị bằng Lopinavir/Ritonavir không có lợi ích ngoài việc chăm sóc tiêu chuẩn. Hơn nữa, nhóm được điều trị gặp phải các tác dụng phụ thường gặp ở đường tiêu hóa bao gồm: buồn nôn, nôn và tiêu chảy mặc dù các tác dụng ngoài ý muốn được báo cáo tổng thể là 48.4% ở nhóm Lopinavir/Ritonavir và 49.5% ở nhóm chăm sóc tiêu chuẩn [20]. Một nghiên cứu khác trên 86 bệnh nhân chia thành 3 nhóm gồm: *i)* 34 bệnh nhân dùng Lopinavir/Ritonavir (200 mg/50 mg) hai lần mỗi ngày; *ii)* 35 bệnh nhân dùng Umifenovir 100 mg ba lần mỗi ngày; *iii)* 17 bệnh nhân không dùng thuốc kháng virus. Các nhóm không nhận được sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ cải thiện. Mặc dù thiếu sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, nhóm Lopinavir/Ritonavir giảm số lượng tử vong và ít phải nằm trong phòng chăm sóc đặc biệt hơn. Dựa trên những phát hiện này, một số nhà nghiên cứu đề xuất sử dụng Lopinavir/Ritonavir sớm hơn trong quá trình điều trị.

2.1.9. Nelfinavir

Nelfinavir là một chất ức chế protease của virus và được FDA phê duyệt là chất ức chế protease HIV-1 vào năm 1997. Protease HIV có vai trò trong phân cắt các polyprotein của virus để lắp ráp các protein virus chưa trưởng thành thành các virion lây nhiễm. Nelfinavir chiếm vị trí hoạt động của enzym

protease ngăn chặn quá trình phân cắt polyprotein dẫn đến việc hình thành các hạt virus chưa trưởng thành không lây nhiễm. Trong các nghiên cứu *in silico* mô hình hóa protease chính của SARS-CoV-2 đã giới thiệu Nelfinavir là ứng cử viên tiềm năng nhất với ái lực liên kết cao nhất.

Hơn nữa, các nghiên cứu về SARS-CoV cho thấy rằng Nelfinavir đã ức chế mạnh sự nhân lên của SARS-CoV và làm giảm đáng kể kháng nguyên của virus. Nelfinavir cũng rất an toàn với tác dụng phụ là tiêu chảy nhẹ ở 15 - 20% bệnh nhân. Do đó, một nghiên cứu *in vitro* đã đánh giá hiệu quả của thuốc đối với SARS-CoV-2. Các phát hiện cho thấy Nelfinavir có thể ức chế hiệu quả sự nhân lên của SARS-CoV-2 trong ống nghiệm. Nghiên cứu này đã công bố hiệu quả của Nelfinavir trên virus như sau: $EC_{50} = 1.13 \mu M$ và $EC_{90} = 1.76 \mu M$ [21]. Kết quả cho thấy Nelfinavir có tiềm năng đã được chứng minh trên lâm sàng. Một nghiên cứu trong ống nghiệm cho thấy rằng Nelfinavir là một chất ức chế mạnh sự hợp nhất màng tế bào glycoprotein khi virus tăng đột biến. Vì vậy, nghiên cứu đã đề nghị đánh giá tiềm năng của Nelfinavir trong việc ngăn chặn sự lây lan của virus khi các triệu chứng đầu tiên của SARS-CoV-2 xuất hiện ở bệnh nhân.

2.1.10. Molnupiravir

Molnupiravir là một tiền chất có hoạt tính kháng virus chống lại SARS-CoV-2. Trong cơ thể, thuốc được chuyển hóa thành N^4 -hydroxycytidin (NHC) tương tự cytidin nucleosid. NHC phân bố vào các tế bào và được phosphoryl hóa để tạo thành ribonucleosid triphosphat có hoạt tính dược lý (NHC-TP). Sự kết hợp NHC-TP (như NHC-monophosphat [NHC-MP]) vào RNA của

SARS-CoV-2 nhờ RNA polymerase của virus (nsp12) gây ra lỗi trong bộ gen virus dẫn đến ức chế quá trình sao chép RNA của virus.

Ngày 23/12/2021, FDA đã cấp phép sử dụng khẩn cấp (EUA) cho Merck's Molnupiravir để điều trị bệnh COVID-19 từ nhẹ đến trung bình ở người lớn (≥ 18 tuổi do Molnupiravir có thể ảnh hưởng đến sự phát triển của xương và sụn) và những người có nguy cơ cao tiến triển nặng COVID-19. Molnupiravir sử dụng điều trị càng sớm càng tốt sau khi chẩn đoán COVID-19 và trong vòng 5 ngày kể từ khi bắt đầu có triệu chứng [22].

Dữ liệu chính hỗ trợ EUA này cho Molnupiravir là từ thử nghiệm MOVE-OUT (phase 3) - thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược, nghiên cứu hiệu quả điều trị Molnupiravir cho những bệnh nhân COVID-19 từ nhẹ đến trung bình có nguy cơ cao tiến triển nặng và/hoặc nhập viện. Kết quả chính được xác định trong thử nghiệm là tỷ lệ phần trăm số người phải nhập viện hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào trong 29 ngày theo dõi. Trong số 709 bệnh nhân được dùng Molnupiravir, 6.8% phải nhập viện hoặc tử vong trong khoảng thời gian này so với 9.7% trong số 699 bệnh nhân dùng giả dược. Một bệnh nhân trong nhóm Molnupiravir tử vong trong thời gian theo dõi so với 9 bệnh nhân nhóm giả dược. Các tác dụng phụ quan sát được trong thử nghiệm bao gồm tiêu chảy, buồn nôn và chóng mặt.

2.1.11. Nirmatrelvir/Ritonavir

Ngày 22/12/2021, FDA đã cấp phép sử dụng khẩn cấp thuốc điều trị COVID-19 đường uống đầu tiên - Paxlovid của Pfizer (viên nén phối hợp Nirmatrelvir và Ritonavir) để điều trị COVID-19 nhẹ đến trung bình. Chỉ định

này được áp dụng cho người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên, cân nặng tối thiểu 40 kg, có kết quả xét nghiệm dương tính với SARS-CoV-2 và người bệnh có nguy cơ cao tiến triển nặng COVID-19.

Dữ liệu chính hỗ trợ EUA này đối với Paxlovid là từ EPIC-HR, một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược. Đây là nghiên cứu sử dụng Paxlovid để điều trị cho những người trưởng thành có triệu chứng không nhập viện với chẩn đoán nhiễm SARS-CoV-2 trong phòng thí nghiệm. Bệnh nhân là người lớn từ 18 tuổi trở lên với yếu tố nguy cơ được xác định trước để tiến triển thành bệnh nặng hoặc từ 60 tuổi trở lên bất kể tình trạng bệnh mãn tính đã xác định trước. Tất cả các bệnh nhân chưa được chủng ngừa COVID-19 và trước đó chưa bị nhiễm COVID-19. Tiêu chí chính được đo lường trong thử nghiệm là tỷ lệ bệnh nhân nhập viện do COVID-19 hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào trong 28 ngày theo dõi. Paxlovid giảm 88% tỷ lệ nhập viện liên quan đến COVID-19 hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào so với giả dược trong vòng 5 ngày kể từ khi khởi phát triệu chứng và những người không được điều trị bằng kháng thể đơn dòng trị liệu COVID-19. Trong nghiên cứu này, 1.039 bệnh nhân đã được dùng Paxlovid và 1.046 bệnh nhân dùng giả dược, tỷ lệ nhập viện và tử vong trong 28 ngày theo dõi ở nhóm Paxlovid là 0,8% so với 6% ở nhóm giả dược. Tính an toàn và hiệu quả của Paxlovid trong điều trị COVID-19 vẫn còn tiếp tục được đánh giá.

Paxlovid bao gồm Nirmatrelvir (chất có khả năng ức chế một protein của SARS-CoV-2,

ngăn sự nhân lên của virus) và Ritonavir làm chậm sự phân hủy của Nirmatrelvir giúp thuốc tồn tại trong cơ thể lâu hơn ở nồng độ cao hơn. Paxlovid chỉ được bán theo đơn nên bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt sau khi có chẩn đoán COVID-19 và trong vòng 5 ngày kể từ khi khởi phát triệu chứng. Các tác dụng phụ có thể xảy ra của Paxlovid bao gồm suy giảm vị giác, tiêu chảy, huyết áp cao và đau nhức cơ. Paxlovid có tương tác thuốc đáng kể với một số loại thuốc nếu dùng đồng thời. Sử dụng Paxlovid ở những người bị nhiễm HIV-1 không kiểm soát hoặc chưa được chẩn đoán có thể dẫn đến kháng thuốc. Ritonavir có thể gây tổn thương gan, vì vậy cần thận trọng khi dùng Paxlovid cho những bệnh nhân có bệnh gan từ trước, bất thường men gan hoặc viêm gan [23].

Ngày 18/01/2022, Pfizer đã chia sẻ kết quả từ nhiều nghiên cứu *in vitro* chứng minh rằng Paxlovid có thể chống lại biến thể Omicron. Tóm lại, các nghiên cứu *in vitro* này cho thấy rằng Paxlovid có khả năng duy trì nồng độ trong huyết tương cao gấp nhiều lần so với lượng cần thiết để ngăn chặn Omicron tái tạo trong tế bào.

2.2. Phê duyệt thuốc kháng virus và hỗ trợ điều trị COVID-19

Đến thời điểm hiện tại, FDA đã cấp phép sử dụng khẩn cấp (EUA) cho các thuốc để điều trị COVID-19 và các tình trạng nghiêm trọng do COVID-19 gây ra (Bảng 1) [24]. Nhiều thuốc kháng virus cũng đã được phê duyệt chỉ định trong điều trị COVID-19 ở Việt Nam tham khảo từ nguồn thông tin phê duyệt của FDA - Hoa Kỳ.

Bảng 1. Thuốc điều trị COVID-19 do FDA phê duyệt

STT	Ngày phát hành EUA đầu tiên	Loại thuốc	Chỉ định điều trị
1	01/05/2020	Remdesivir*	Điều trị bệnh nhi nhập viện có nghi ngờ hoặc có kết quả xác định dương tính với COVID-19 cân nặng từ 3.5 kg đến dưới 40 kg hoặc dưới 12 tuổi nặng ít nhất 3.5 kg.
2	19/11/2020	Baricitinib (Olumiant)	Điều trị COVID-19 ở người lớn và bệnh nhi từ 2 tuổi trở lên nằm viện cần oxy bổ sung, thở máy không xâm lấn hoặc xâm lấn hay phải sử dụng phương pháp “oxy hóa qua màng ngoài cơ thể” (ECMO).
3	21/11/2020	REGEN-COV (Casirivimab và Imdevimab)	Điều trị COVID-19 nhẹ đến trung bình ở người lớn và bệnh nhi (từ 12 tuổi trở lên cân nặng ít nhất 40 kg) có kết quả dương tính với xét nghiệm virus SARS-CoV-2 trực tiếp và bệnh nhân có nguy cơ cao tiến triển nặng COVID-19 bao gồm cả nhập viện hoặc tử vong.
4	09/02/2021	Bamlanivimab và Etesevimab	
5	26/05/2021	Sotrovimab	

6	24/06/2021	Actemra (Tocilizumab)	Để điều trị COVID-19 ở người lớn và bệnh nhi nằm viện (từ 2 tuổi trở lên) đang điều trị bằng corticosteroid toàn thân và cần oxy bổ sung, thở máy không xâm lấn hoặc xâm lấn hoặc phải sử dụng phương pháp “oxy hóa qua màng ngoài cơ thể” (ECMO).
7	08/12/2021	Evusheld (Tixagevimab và Cilgavimab)	Sử dụng khẩn cấp như một biện pháp dự phòng trước phơi nhiễm để phòng ngừa COVID-19 ở người lớn và trẻ em (từ 12 tuổi trở lên cân nặng ít nhất 40 kg).
8	22/12/2021	Paxlovid* (Nirmatrelvir và Ritonavir)	Điều trị COVID-19 nhẹ đến trung bình ở người lớn và bệnh nhi (từ 12 tuổi trở lên cân nặng ít nhất 40 kg) có kết quả dương tính với xét nghiệm virus SARS-CoV-2 trực tiếp và bệnh nhân có nguy cơ cao tiến triển nặng COVID-19 bao gồm cả nhập viện hoặc tử vong.
9	23/12/2021	Lagevrio (Molnupiravir*)	Điều trị bệnh COVID-19 từ nhẹ đến trung bình ở người lớn có kết quả dương tính với xét nghiệm virus SARS-CoV-2 trực tiếp và những người có nguy cơ cao tiến triển nặng COVID-19 bao gồm cả nhập viện hoặc tử vong, và những người mà các lựa chọn điều trị COVID-19 thay thế được FDA cho phép không thể tiếp cận hoặc không phù hợp về mặt lâm sàng.
10	11/02/2022	Bebtelovimab	

3. KẾT LUẬN

Sự xuất hiện của các loại virus mới trong suốt hai thập kỷ qua và sự bùng phát đại dịch đã đòi hỏi nhu cầu về nhiều nghiên cứu chuyên sâu trong thời gian ngắn. Thuốc kháng virus có thể được phát triển thông qua các chiến lược khác nhau. Đầu tiên, trực tiếp phát triển từ loại thuốc đặc trị virus mới dựa trên thông tin về hệ gen và bệnh lý. Về mặt lý thuyết, những loại thuốc này sẽ thể hiện tác dụng hướng mục tiêu tốt

nhưng quy trình nghiên cứu có thể kéo dài vài năm và không phù hợp trong trường hợp đại dịch bùng phát nhanh. Ngoài ra, sàng lọc cơ sở dữ liệu để tìm các phân tử tiềm năng có tác dụng điều trị nhằm giới thiệu các ứng cử viên tốt cho các nghiên cứu chuyên sâu. Cuối cùng, sử dụng các thuốc kháng virus có sẵn đang lưu hành trên thị trường. Đây là phương pháp nhanh nhất với tính an toàn, tác dụng phụ, liều lượng, đặc điểm chuyển hóa, ... đã được nghiên cứu và nắm rõ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] S. A. Hassan, F. N. Sheikh, S. Jamal, J. K. Ezeh and A. Akhtar, "Coronavirus (COVID- 19): a review of clinical features, diagnosis, and treatment," *Cureus*, vol. 12, pp. e7355, 2020.
- [2] W. C. Ko, J. M. Rolain, N. Y. Lee, P. L. Chen, C. T. Huang, P. I. Lee, P. R. Hsueh, "Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections," *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 55, pp. 105933, 2020.
- [3] C. Wu, Y. Liu, Y. Yang, P. Zhang, W. Zhong, Y. Wang, Q. Wang, Y. Xu, M. Li, and X. Li, "Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods," *Acta Pharm. Sin. B*, vol. 10, pp. 766-788, 2020.
- [4] C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, L. Zhang, G. Fan, J. Xu and X. Gu, "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China," *Lancet*, vol. 395, pp. 497-506, 2020.
- [5] S. Pant, M. Singh, V. Ravichandiran, U. Murty and H. K. Srivastava, "Peptide-like and small-molecule inhibitors against Covid-19," *J. Biomol. Struct. Dyn.*, pp. 1-10, 2020.
- [6] A. Riva, F. Conti, D. Bernacchia, L. Pezzati, S. Sollima, S. Merli, M. Siano, A. Lupo, S. Rusconi and D. Cattaneo, "Darunavir does not prevent SARS-CoV-2 infection in HIV patients," *Pharmacol. Res.*, vol. 157, pp. 104826, 2020.
- [7] S. G. V. Rosa and W. C. Santos, "Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment," *Rev. Panam. Salud Pública*, vol. 44, pp. e40, 2020.
- [8] T. Qi, D. Limin, M. YanLing, W. Feng, H. Qi, M. Kaimin, X. Wenjing, X. Hui, Z. E. Z. Shujing, M. Pei, S. Siwei, L. YuMei, Z. Zilin, S. Yice, L. Zeyu, G. Wei, Y. Zengrong and J. Yang, "Is oseltamivir suitable for fighting against COVID-19: *in silico* assessment, *in vitro* and retrospective study," *Bioorg. Chem.*, vol. 104, pp. 104257, 2020.
- [9] R. U. Kadam and I. A. Wilson, "Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 114, pp. 206-214, 2017.
- [10] C. Chen, J. Huang, Z. Cheng, J. Wu, S. Chen, Y. Zhang, B. Chen, M. Lu, Y. Luo and J. Zhang, "Favipiravir Versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial," 2020.
- [11] Q. Cai, M. Yang, D. Liu, J. Chen, D. Shu, J. Xia, X. Liao, Y. Gu, Q. Cai and Y. Yang, "Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study," *Engineering*, 2020.
- [12] J. A. Siordia, M. Bernaba, K. Yoshino, A. Ulhaque, S. Kumar, M. Bernaba, E. Bergin, "Systematic and statistical review of coronavirus disease 19 treatment trials," *SN Compr. Clin. Med.*, vol. 2, pp. 1120-1131, 2020.
- [13] L. Zhang and R. Zhou, "Binding Mechanism of Remdesivir to SARS-CoV-2 RNA Dependent RNA Polymerase," 2020.
- [14] M. Wang, R. Cao, L. Zhang, X. Yang, J. Liu, M. Xu, Z. Shi, Z. Hu, W. Zhong and G. Xiao, "Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*," *Cell Res.*, vol. 30, pp. 269-271, 2020.
- [15] K. T. Choy, A. Y. L. Wong, P. Kaewpreedee, S. F. Sia, D. Chen, K. P. Y. Hui, D. K. W. Chu, M. C. W. Chan, P. P. H. Cheung and X. Huang, "Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication *in vitro*," *Antivir. Res.*, vol. 178, pp. 104786, 2020.
- [16] J. Grein, N. Ohmagari, D. Shin, G. Diaz, E. Asperges, A. Castagna, T. Feldt, G. Green, M. L.

Green and F. X. Lescure, "Compassionate use of remdesivir for patients with severe covid-19," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, pp. 2327-2336, 2020.

[17] J. Wu, J. Liu, X. Zhao, C. Liu, W. Wang, D. Wang, W. Xu, C. Zhang, J. Yu and B. Jiang, "Clinical characteristics of imported cases of COVID-19 in jiangsu province: a multicenter descriptive study," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 71, pp. 706-712, 2020.

[18] Y. Song, M. Zhang, L. Yin, K. Wang, Y. Zhou, M. Zhou and Y. Lu, "COVID-19 treatment: close to a cure? - A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus," *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 56, pp. 106080, 2020.

[19] S. Jang and J. Y. Rhee, "Three cases of treatment with Nafamostat in elderly patients with COVID-19 pneumonia who need oxygen therapy," *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 96, pp. 500-502, 2020.

[20] B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, J. Wang, G. Fan, L. Ruan, B. Song, Y. Cai and M. Wei, "A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, pp. 1787-1799, 2020.

[21] N. Yamamoto, S. Matsuyama, T. Hoshino and N. Yamamoto, "Nelfinavir inhibits replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 *in vitro*," *BioRxiv*, 2020.

[22] FDA, "Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes additional oral antiviral for treatment of COVID-19 in certain adults," December 23, 2021. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-oral-antiviral-treatment-covid-19-certain>.

[23] Pfizer, "Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid™," December 10, 2021. [Online]. Available: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=16474>.

[24] FDA, Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Emergency Use Authorization (EUA) information," June 13, 2022. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs>.

A review of potential coronavirus disease (COVID-19) treatment drugs

Pham Canh Em

ABSTRACT

The outbreak of COVID-19 was recognized in December 2019 in China and as of October 5th, the pandemic had swept through 216 countries, thus posing an unprecedented threat to the world's health and economy. The new virus shared 79% and 50% genomic similarities with severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), respectively. The long-term solution with significant benefits is the use of drugs to treat COVID-19 and its dangerous variants. Therefore, several drugs have been investigated for their efficacy and safety in the treatment of COVID-19; most of them are undergoing clinical trials. This article summarizes clinical investigations of

potential therapeutic drugs used in COVID-19 therapy. This can help many individuals, researchers, or health workers in applying these principles for the diagnosis, prevention, management, and treatment of the current pandemic.

Keywords: *COVID-19, SARS-CoV-2, anti-virus drug, clinical trial*

Received: 03/05/2022

Revised: 15/05/2022

Accepted for publication: 16/05/2022