



VIỆN Y TẾ QUỐC GIA HOA KỲ
(National Institutes of Health)

HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ BỆNH DO VIRUS CORONA 2019 (COVID-19)

Chủ biên bản dịch tiếng Việt: PGS.TS. Lương Ngọc Khuê
Biên dịch: ThS.BS. Đào Thị Mỹ Vân



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC



Đơn vị tài trợ xuất bản: CÔNG TY CỔ PHẦN Ô TÔ VINAMOTOR

VIỆN Y TẾ QUỐC GIA HOA KỲ
(National Institutes of Health)

HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ BỆNH DO VIRUS CORONA 2019 (COVID-19)

CHỦ BIÊN BẢN DỊCH TIẾNG VIỆT:

PGS. TS. Lương Ngọc Khuê

BIÊN DỊCH:

ThS. BS. Đào Thị Mỹ Vân

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÀ NỘI - 2021

CHỦ BIÊN BẢN DỊCH TIẾNG VIỆT:

TTND. PGS. TS. Lương Ngọc Khuê

Phó Chủ tịch Hội đồng Y khoa Quốc gia

Cục trưởng Cục Quản lý Khám, chữa bệnh

Phó trưởng Tiểu ban điều trị, Ban Chỉ đạo Quốc gia phòng chống dịch COVID-19 - Bộ Y tế

BIÊN DỊCH:

ThS. BS. Đào Thị Mỹ Vân

Nguyên Trưởng khoa Nội - Bệnh viện Gia An 115, TP. Hồ Chí Minh

THAM GIA BIÊN DỊCH VÀ HIỆU ĐÍNH:

ThS. BS. Lê Sinh Quân

Chuyên viên Phòng Quản lý chất lượng và Chỉ đạo tuyến - Cục Quản lý Khám, chữa bệnh

ThS. Lương Bảo Khánh

Chuyên viên Phòng Quản lý chất lượng và Chỉ đạo tuyến - Cục Quản lý Khám, chữa bệnh

BS. Hà Thái Sơn

Chuyên viên Phòng Quản lý chất lượng và Chỉ đạo tuyến - Cục Quản lý Khám, chữa bệnh

LỜI GIỚI THIỆU

Dịch bệnh do chủng mới của virus Corona cuối năm 2019 được Tổ chức Y tế thế giới gọi tắt là dịch bệnh COVID-19. Trên thế giới đã có trên 200 quốc gia và vùng lãnh thổ bùng phát dịch bệnh này.

Với tình trạng nghiêm trọng đó, Tổ chức Y tế thế giới đã ban hành tình trạng y tế khẩn cấp toàn cầu và cả thế giới đã trải qua nhiều làn sóng dịch bệnh, trong đó có những quốc gia hùng mạnh về khoa học kỹ thuật và tiềm lực kinh tế cũng đã trải qua khủng hoảng do dịch bệnh này.

Cùng với việc phát triển vaccin, công tác điều trị người bệnh mắc COVID-19 vẫn là một trong các yếu tố tiên quyết trong khôi phục và nâng cao sức khỏe cho người mắc COVID-19 đặc biệt là người bệnh mắc bệnh nặng và nguy kịch.

Việt Nam không may đang trải qua đợt bùng phát dịch bệnh lần thứ tư do biến thể Delta với khả năng lây lan mạnh mẽ, số lượng người nhập viện tăng nhanh gây quá tải cho các cơ sở điều trị COVID-19, việc tăng cường năng lực điều trị rút ngắn thời gian nằm viện và hạn chế tối đa bệnh triển triển nặng cho người bệnh COVID-19 là hết sức cấp thiết trong diễn biến dịch bệnh phức tạp và nghiêm trọng này.

Với mong muốn làm tốt hơn nữa công tác điều trị COVID-19 để sớm đưa những người mắc bệnh trở về cuộc sống bình thường, Bộ Y tế cùng các chuyên gia, các nhân viên y tế trong toàn ngành đã phát huy năng lực và sáng kiến cải tiến phương pháp, kỹ thuật trong quy trình điều trị để đạt được kết quả điều trị tốt nhất. Cùng với đó là cập nhật các phác đồ và phương pháp điều trị tiên tiến được thế giới nghiên cứu và ứng dụng thành công để áp dụng vào thực tiễn tại Việt Nam góp phần nâng cao hiệu quả điều trị giảm thiểu thiệt hại về con người, tiết kiệm nguồn lực cho xã hội.

Cuốn sách Hướng dẫn điều trị bệnh do virus Corona 2019 (COVID-19) được các dịch giả cập nhật những tiến bộ trong điều trị của Viện Y tế quốc gia Hoa Kỳ dùng để tham khảo áp dụng tại Việt Nam góp phần triển khai những kiến thức mới trong công tác điều trị bệnh này trong giai đoạn hiện nay.

Cuốn sách được **Công ty cổ phần ô tô VINAMOTOR** tài trợ xuất bản.

Nhà xuất bản Y học trân trọng giới thiệu cùng bạn đọc!

Nhà xuất bản Y học

LỜI NÓI ĐẦU

Tháng 4 năm 2021, đại dịch COVID-19 tiếp tục bùng phát mạnh mẽ tại nhiều tỉnh thành trong cả nước trong đó có thành phố Hồ Chí Minh. Là những người công tác trong ngành y tế và tham gia tuyến đầu chống dịch, chúng tôi lăn xả vào chiến trường cùng các đồng nghiệp chiến đấu với đại dịch COVID-19. Giữa lúc đỉnh dịch lên cao, hằng ngày chúng tôi chứng kiến hàng trăm bệnh nhân dương tính nhập viện và cũng tiễn đưa nhiều sinh mạng tử vong mỗi ngày. Hơn bao giờ hết, chúng tôi nhận thấy sự khốc liệt của đại dịch COVID-19 và mong ước nền y tế Việt Nam sẽ mạnh mẽ hơn để vượt qua đại dịch COVID-19. Y đức, lương tâm, trách nhiệm của người thầy thuốc thôi thúc chúng tôi không ngừng tìm kiếm, cập nhật các phương pháp điều trị COVID-19 trên thế giới để áp dụng tại Việt Nam, hạn chế tối đa tỷ lệ tử vong vì COVID-19.

Chúng tôi đã tìm thấy tài liệu “Corona Virus Disease 2019 – Treatment Guidelines” trên website của NIH (Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ). Bộ tài liệu 358 trang gồm nhiều công trình nghiên cứu của Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ trong gần 2 năm chống lại đại dịch COVID-19, có những nội dung mới được cập nhật vào tháng 9 năm 2021. Hiện nay, bộ tài liệu này vẫn chưa được biết đến và phổ biến tại Việt Nam. Nền Y tế của Hoa Kỳ là một nền Y tế tiên tiến trên thế giới, dịch COVID-19 bùng phát tại Hoa Kỳ khá sớm, trong gần 2 năm qua đã rất nhiều nhà khoa học, rất nhiều nhân viên y tế Hoa Kỳ đã chạy đua với thời gian để tìm hiểu về loại virus có sức hủy diệt con người đáng sợ này và Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ đã chia sẻ kiến thức quý giá này với nhân loại. Bộ tài liệu này sẽ là một tài liệu tham khảo có giá trị đối với các cán bộ y tế tuyến đầu tham gia trực tiếp công tác điều trị COVID-19.

Chúng tôi quyết định dịch cuốn sách này, với mong muốn phổ biến kết quả nghiên cứu của Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ để các bác sĩ Việt Nam hiểu rõ hơn về các phương pháp điều trị COVID-19 trên thế giới, qua đó ứng dụng vào thực tế điều trị COVID-19 phù hợp với các quy định tại Việt Nam. Chúng tôi hy vọng chút đóng góp nhỏ của mình sẽ giúp các bạn đồng nghiệp vững vàng hơn, cứu sống được nhiều người bệnh COVID-19 hơn, sớm đưa đất nước chung tay cùng các Quốc gia trên thế giới vượt qua đại dịch COVID-19.

Để bản dịch này được hoàn thành trong thời gian ngắn nhất và sớm ra mắt độc giả, chúng tôi xin trân trọng cảm ơn:

Nhà tài trợ chính, ông Dương Kiên Cường – Tổng Giám đốc Công ty Cổ phần Ô tô Vinamotor cùng Quỹ Hỗ trợ của Quý công ty đã tài trợ xuất bản bản dịch này.

Các cộng sự đã làm việc không ngừng nghỉ để giúp tôi hoàn thành chi tiết từng trang sách. Các bạn đồng nghiệp, các bệnh nhân cũng là nguồn động lực và sự cổ vũ lớn lao cho chúng tôi trong quá trình biên dịch.

Nhà xuất bản Y học cùng các chuyên gia đã tích cực, nhanh chóng hoàn thành biên tập xuất bản bản dịch.

Tháng 9 năm 2021

PGS. TS. BS. Lương Ngọc Khuê

ThS. BS. Đào Thị Mỹ Vân

Cùng các cộng sự

Mục lục

<i>Lời giới thiệu</i>	5
<i>Lời nói đầu</i>	6
Mục lục	7
Những nội dung mới trong hướng dẫn	10
Tuyên bố của Ban Hội thẩm hướng dẫn điều trị COVID-19 về ưu tiên sử dụng kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm SARS- CoV-2 khi có hạn chế về chuỗi cung ứng	12
Tuyên bố của Ban Hội thẩm hướng dẫn điều trị COVID-19 về việc cho phép sử dụng khẩn cấp casirivimab cùng với imdevimab như phương pháp dự phòng sau phơi nhiễm đối với nhiễm SARS-CoV-2	13
Giới thiệu	18
Tổng quan về COVID-19	22
Kiểm tra nhiễm SARS-CoV-2	29
Phòng ngừa và dự phòng nhiễm SARS-CoV-2	38
Thử lâm sàng của nhiễm SARS-CoV-2	53
Tóm tắt xử trí lâm sàng	63
Quản lý chung đối với bệnh nhân COVID-19 cấp tính không nhập viện	66
Quản lý điều trị cho người lớn không nhập viện với COVID-19	75
Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19	82
Điều trị bệnh nhân người lớn bị COVID-19 nặng	98
Xem xét chung	101
Kiểm soát nhiễm khuẩn	111
Huyết động học	114
Liệu pháp oxy và thở máy	119
Tổn thương thận cấp tính và liệu pháp thay thế thận	128
Các can thiệp dược lý	129
Oxy hóa màng ngoài cơ thể	130

Thuốc kháng virus đã được phê duyệt hoặc đang được đánh giá để điều trị COVID-19	132
Remdesivir	134
Bảng 2a. Remdesivir và các dữ liệu lâm sàng	138
Chloroquine hoặc hydroxychloroquine và/hoặc azithromycin	144
Bảng 2b. Chloroquine hoặc hydroxychloroquine và/hoặc azithromycin và các Dữ liệu lâm sàng	150
Ivermectin	161
Bảng 2c. Ivermectin và các Dữ liệu lâm sàng.....	167
Lopinavir/Ritonavir và các chất ức chế HIV protease khác	187
Nitazoxanide	193
Bảng 2d. Nitazoxanide và các Dữ liệu lâm sàng.....	196
Bảng 2e. Đặc điểm của các loại thuốc chống virus đã được phê duyệt hoặc đang được đánh giá để điều trị COVID-19	199
Sản phẩm kháng thể kháng SARS-CoV-2.....	204
Kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2.....	206
Bảng 3a. Kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 và các Dữ liệu lâm sàng	217
Huyết tương từ người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19.....	221
Bảng 3b. Huyết tương hồi phục COVID-19 và các Dữ liệu lâm sàng	230
Globulin miễn dịch: Đặc hiệu SARS-CoV-2.....	242
Bảng 3c. Đặc điểm của các sản phẩm dựa trên kháng thể SARS-CoV-2 đang được đánh giá để điều trị COVID-19	243
Liệu pháp tế bào đang được đánh giá để điều trị COVID-19	248
Các chất điều hòa miễn dịch đang được đánh giá để điều trị COVID-19.....	252
Colchicine	253
Corticosteroid	259
Bảng 4a. Corticosteroid toàn thân và các Dữ liệu lâm sàng	268
Bảng 4b. Corticosteroid dạng hít và các Dữ liệu lâm sàng.....	279
Fluvoxamine.....	282
Chất ức chế yếu tố kích thích tế bào hạt - Đại thực bào	286

Bảng 4c. Các chất ức chế yếu tố kích thích tế bào hạt-đại thực bào và các Dữ liệu lâm sàng	289
Globulin miễn dịch: không đặc hiệu SARS-CoV-2	294
Interferon (Alfa, Beta)	296
Chất ức chế interleukin-1	301
Chất ức chế interleukin-6.....	305
Bảng 4d. Chất ức chế interleukin-6 và các Dữ liệu lâm sàng	314
Các chất ức chế kinase: Baricitinib, các chất ức chế janus kinase khác và các chất ức chế tyrosine kinase của Bruton.....	327
Bảng 4e. Đặc điểm của các chất điều hòa miễn dịch đang được đánh giá để điều trị COVID-19.....	337
Liệu pháp chống huyết khối ở bệnh nhân COVID-19	354
Thuốc bổ sung	366
Vitamin C.....	367
Vitamin D.....	371
Kẽm	374
Cân nhắc đối với một số loại thuốc dùng đồng thời ở bệnh nhân COVID-19	380
COVID-19 và các quần thể đặc biệt	388
Những lưu ý đặc biệt khi mang thai	390
Những lưu ý đặc biệt ở trẻ em.....	396
Những lưu ý đặc biệt ở người lớn và trẻ em bị ung thư	411
Cân nhắc đặc biệt trong cấy ghép nội tạng rắn, cấy ghép tế bào gốc tạo máu và những người trị liệu tế bào, người cho và người nhận	422
Những lưu ý đặc biệt ở người nhiễm HIV	431
Cúm và COVID-19.....	439
Cập nhật: Sử dụng huyết tương phục hồi điều trị COVID-19	445
Phụ lục A, bảng 1. Hướng dẫn điều trị COVID-19 các thành viên Ban Hội thẩm	459
Phụ lục A, bảng 2. Hướng dẫn điều trị COVID-19 bảng công bố tài chính cho các công ty liên quan đến điều trị hoặc chẩn đoán COVID-19.....	462

Những nội dung mới trong hướng dẫn

Cập nhật lần cuối: ngày 03 tháng 9 năm 2021

Hướng dẫn Điều trị bệnh do Corona virus 2019 (COVID-19) được xuất bản ở định dạng điện tử có thể được cập nhật theo từng bước với tốc độ nhanh chóng và lượng thông tin ngày càng tăng về việc điều trị COVID-19.

Ban Hội thẩm Điều trị COVID-19 cam kết cập nhật tài liệu này để đảm bảo rằng các cơ sở cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe, bệnh nhân và các chuyên gia chính sách có thông tin mới nhất về việc quản lý tối ưu COVID-19 (xem [Danh sách Ban Hội thẩm](#) để biết thành viên Ban Hội thẩm).

Các phần Hướng dẫn mới và các khuyến nghị cũng như cập nhật cho các phần Hướng dẫn hiện được phát triển bởi các nhóm làm việc của các thành viên Ban Hội thẩm. Tất cả các khuyến nghị có trong Hướng dẫn đều được đa số thành viên Ban Hội thẩm tán thành (xem phần [Giới thiệu](#) để biết thêm chi tiết về quy trình phát triển Hướng dẫn).

Các sửa đổi lớn đối với Hướng dẫn trong tháng trước như sau:

Ngày 3 tháng 9 năm 2021

[Tuyên bố của Ban Hội thẩm hướng dẫn điều trị COVID-19 về ưu tiên sử dụng kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm SARS-CoV-2 khi có hạn chế về chuỗi cung ứng](#)

Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 để điều trị COVID-19 từ nhẹ đến trung bình và để điều trị dự phòng sau phơi nhiễm (PEP) nhiễm SARS-CoV-2 ở những người có nguy cơ cao tiến triển thành COVID-19 nặng, như được nêu trong Giấy phép Sử dụng Khẩn cấp (EUA) của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA). Mặc dù hiện tại không thiếu các kháng thể đơn dòng này, nhưng các hạn chế về chuỗi cung ứng (ví dụ, không gian hạn chế, không đủ nhân viên có thể thực hiện liệu pháp) có thể gây khó khăn cho việc sử dụng các kháng thể này cho tất cả các bệnh nhân đủ điều kiện. Trong tuyên bố này, Ban Hội thẩm đưa ra các đề xuất về cách ưu tiên sử dụng các kháng thể đơn dòng để điều trị hoặc PEP khi có những hạn chế về chuỗi cung ứng đối với việc quản lý liệu pháp.

Ngày 25 tháng 8 năm 2021

[Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19](#)

Phần này đã được cập nhật để bổ sung các khuyến nghị mới về thời điểm sử dụng dexamethasone kết hợp với sarilumab tiêm tĩnh mạch (IV) hoặc tofacitinib đường uống ở một số bệnh nhân nhập viện với COVID-19.

- Ban Hội thẩm khuyến nghị chỉ dùng **sarilumab IV** thay thế cho **tocilizumab IV** khi không có sẵn hoặc không sử dụng được tocilizumab IV (**BIIa**).

- Ban Hội thẩm khuyến nghị chỉ dùng tofacitinib để thay thế cho **baricitinib** khi baricitinib không có sẵn hoặc không khả thi để sử dụng (**BIIa**).

Dữ liệu lâm sàng và lý do hỗ trợ các khuyến nghị này được tóm tắt trong phần cập nhật. Các bổ sung cho phần này cũng bao gồm các thay đổi đối với Hình 2 (bao gồm cả phần chú thích) để phản ánh các khuyến nghị mới này, cũng như bảng mới phác thảo các chế độ dùng thuốc và thời gian điều trị cho các loại thuốc được khuyến nghị trong Hình 2.

Ngày 17 tháng 8 năm 2021

Tuyên bố của Ban Hội thẩm Hướng dẫn điều trị COVID-19 về giấy phép sử dụng khẩn cấp của casirivimab và imdevimab như một phương pháp dự phòng sau phơi nhiễm đối với nhiễm SARS-CoV-2

Tiêm phòng vẫn là cách hiệu quả nhất để ngăn ngừa lây nhiễm SARS-CoV-2. Tuy nhiên, mặc dù vaccin SARS-CoV-2 được cung cấp rộng rãi, một số cá nhân hoặc không được tiêm chủng đầy đủ hoặc không thể đáp ứng đầy đủ với vaccin. Một số người trong số những người này, nếu bị nhiễm bệnh, có nguy cơ cao tiến triển thành COVID-19 nghiêm trọng. Vào ngày 30 tháng 7 năm 2021, Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) đã mở rộng chỉ định Cho phép Sử dụng Khẩn cấp (EUA) đối với kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 casirivimab và imdevimab để cho phép sự kết hợp này được sử dụng như một biện pháp dự phòng sau phơi nhiễm (PEP) cho các cá nhân được chọn, như được mô tả bên dưới.

Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng **casirivimab 600 mg cộng với imdevimab 600 mg** dưới dạng tiêm dưới da (AI) hoặc truyền tĩnh mạch (BIII) như dự phòng sau phơi nhiễm cho những người có nguy cơ cao tiến triển thành COVID-19 nghiêm trọng nếu bị nhiễm SARS-CoV-2 VÀ tình trạng tiêm chủng vaccine VÀ tiền sử phơi nhiễm như sau đây:

- *Tình trạng tiêm chủng:*

- Chưa được tiêm chủng đầy đủ (được định nghĩa là những người chưa bao giờ được tiêm chủng hoặc những người đã nhận được liều vaccin thứ hai trong một loạt hai liều hoặc một liều vaccin duy nhất cách đây < 2 tuần); hoặc
- Được tiêm chủng đầy đủ, nhưng không được mong đợi để tạo ra đáp ứng miễn dịch đầy đủ (ví dụ: những người có tình trạng suy giảm miễn dịch, bao gồm cả những người đang dùng thuốc ức chế miễn dịch).

VÀ

- *Tiền sử phơi nhiễm với SARS-CoV-2:*

- Gần đây có tiếp xúc với một cá nhân bị nhiễm SARS-CoV-2 phù hợp với tiêu chí tiếp xúc gần của Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh; hoặc
- Có nguy cơ cao tiếp xúc với một cá nhân bị nhiễm SARS-CoV-2 vì sự xuất hiện gần đây của nhiễm SARS-CoV-2 ở những người khác trong cùng một cơ sở (ví dụ: nhà dưỡng lão, nhà tù).

Tuyên bố của Ban hội thẩm bao gồm các khuyến nghị bổ sung về việc sử dụng casirivimab cộng với imdevimab và thảo luận chi tiết về dữ liệu lâm sàng hỗ trợ các khuyến nghị này.

Tuyên bố của Ban Hội thẩm hướng dẫn điều trị COVID-19 về ưu tiên sử dụng kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm SARS-CoV-2 khi có hạn chế về chuỗi cung ứng

Cập nhật lần cuối: ngày 3 tháng 9 năm 2021

Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị sử dụng kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 để điều trị COVID-19 mức độ nhẹ đến trung bình và để dự phòng sau phơi nhiễm (PEP) nhiễm SARS-CoV-2 ở cá nhân những người có nguy cơ cao tiến triển thành COVID-19 nghiêm trọng, như được nêu trong Giấy phép Sử dụng Khẩn cấp của Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (EUA). Xem [EUA riêng lẻ](#) để biết chi tiết.

Mặc dù hiện tại không thiếu các kháng thể đơn dòng này, nhưng các hạn chế về chuỗi cung ứng (ví dụ, không gian hạn chế, không đủ nhân viên có thể thực hiện liệu pháp) có thể gây khó khăn cho việc sử dụng các kháng thể này cho tất cả các bệnh nhân đủ điều kiện. Trong những tình huống cần phân loại bệnh nhân đủ tiêu chuẩn, Ban Hội thẩm đề nghị:

- Ưu tiên điều trị COVID-19 hơn PEP của nhiễm SARS-CoV-2.
- Ưu tiên các nhóm sau hơn những cá nhân được tiêm chủng, những người được kỳ vọng là đã có đáp ứng miễn dịch đầy đủ:
 - + Những người chưa được tiêm chủng hoặc được tiêm chủng không đầy đủ có nguy cơ cao tiến triển thành COVID-19 nghiêm trọng.
 - + Những người được tiêm chủng không được kỳ vọng có đáp ứng miễn dịch đầy đủ (ví dụ, những người bị suy giảm miễn dịch).

Các nhà cung cấp nên sử dụng đánh giá lâm sàng của họ khi ưu tiên điều trị hoặc PEP trong một tình huống cụ thể. Khi không có hạn chế về chuỗi cung ứng đối với việc quản lý liệu pháp, những cân nhắc này sẽ không hạn chế việc cung cấp các kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2.

Tuyên bố của Ban Hội thẩm hướng dẫn điều trị COVID-19 về việc cho phép sử dụng khẩn cấp casirivimab cùng với imdevimab như phương pháp dự phòng sau phơi nhiễm đối với nhiễm SARS-CoV-2

Cập nhật lần cuối: ngày 17 tháng 8 năm 2021

Tiêm phòng vẫn là cách hiệu quả nhất để ngăn ngừa lây nhiễm SARS-CoV-2. Tuy nhiên, mặc dù vaccin SARS-CoV-2 được cung cấp rộng rãi, một số cá nhân hoặc không được tiêm chủng đầy đủ hoặc không thể đáp ứng đầy đủ với vaccin. Một số người trong số những người này, nếu bị nhiễm bệnh, có nguy cơ cao tiến triển thành COVID-19 nghiêm trọng. Vào ngày 30 tháng 7 năm 2021, Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) đã mở rộng chỉ định Cho phép Sử dụng Khẩn cấp (EUA) đối với kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 casirivimab và imdevimab để cho phép sự kết hợp này được sử dụng như một biện pháp dự phòng sau phơi nhiễm (PEP) cho các cá nhân được chọn, như được mô tả bên dưới.

Liều lượng được phép là casirivimab 600 mg cộng với imdevimab 600 mg được dùng dưới dạng bốn lần tiêm dưới da (SQ) (2,5 mL mỗi lần tiêm) tại bốn vị trí khác nhau, hoặc như một lần truyền tĩnh mạch (IV) (đối với danh sách những người được coi là có nguy cơ cao tiến triển thành COVID-19 nghiêm trọng, xem [FDA EUA](#)). Casirivimab cộng với imdevimab nên được dùng càng sớm càng tốt sau khi tiếp xúc

Tóm tắt các khuyến nghị và cân nhắc

Khuyến nghị cho những người có các triệu chứng phù hợp với COVID-19

- Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến cáo rằng những người gần đây đã tiếp xúc với SARS-CoV-2 và có các triệu chứng phù hợp với COVID-19 nên được đánh giá về nhiễm SARS-CoV-2 bằng acid nucleic xét nghiệm khuếch đại (NAAT) hoặc xét nghiệm kháng nguyên (AIII).
 - Những người có SARS-CoV-2 NAAT dương tính hoặc kết quả xét nghiệm kháng nguyên đáp ứng tiêu chí Cho phép Sử dụng Khẩn cấp (EUA) để sử dụng điều trị kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 nên được chuyển đến điều trị (xem Kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2).
 - Những người có kết quả xét nghiệm âm tính nên được xem xét để điều trị dự phòng sau phơi nhiễm (PEP) như được thảo luận dưới đây.

Khuyến nghị về Dự phòng sau Phơi nhiễm (PEP)

- Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng casirivimab 600 mg cộng với imdevimab 600 mg tiêm dưới da (SQ) (AI) hoặc truyền tĩnh mạch (IV) (BIII) như dự phòng sau phơi nhiễm cho những người có nguy cơ cao tiến triển thành COVID-19 nặng nếu bị nhiễm trùng với SARS-CoV-2 ^a VÀ những người có tình trạng tiêm chủng VÀ tiền sử phơi nhiễm sau đây.

➤ **Tình trạng tiêm chủng:**

- ✓ Chưa được tiêm chủng đầy đủ (được định nghĩa là những người chưa bao giờ được tiêm chủng hoặc những người đã nhận được liều thứ hai trong loạt vaccin hai liều hoặc một liều duy nhất đối với loại vaccin đơn liều cách thời điểm hiện tại < 2 tuần); hoặc
- ✓ Được tiêm chủng đầy đủ, nhưng chưa chắc đã tạo ra đáp ứng miễn dịch đầy đủ (ví dụ: những người có tình trạng suy giảm miễn dịch, bao gồm cả những người đang dùng thuốc ức chế miễn dịch).

VÀ

➤ **Lịch sử tiếp xúc với SARS-CoV-2:**

- ✓ Gần đây có tiếp xúc với người bị nhiễm SARS-CoV-2 phù hợp với tiêu chí tiếp xúc gần của Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh (CDC);^b hoặc
- ✓ Có nguy cơ cao khi tiếp xúc với người nghi nhiễm SARS-CoV-2 mà người này tiếp xúc với người nhiễm SARS-CoV-2 tại một địa điểm (ví dụ, nhà dưỡng lão, nhà tù).

Thời gian và liều lượng của Casirivimab cùng với Imdevimab

- Các liều nên được dùng càng sớm càng tốt và tốt nhất là trong vòng 7 ngày kể từ khi tiếp xúc với nguy cơ cao (AIII).
- **Casirivimab 600 mg cộng với imdevimab 600 mg** nên được tiêm dưới dạng bốn lần tiêm SQ (2,5 mL mỗi lần tiêm) tại bốn vị trí khác nhau (AI) hoặc như một lần truyền tĩnh mạch (AIII). Bệnh nhân cần được theo dõi ít nhất 1 giờ sau khi tiêm hoặc truyền.

Không có đủ bằng chứng để Ban hội thẩm khuyến nghị dùng hoặc không dùng thuốc lặp lại sau mỗi 4 tuần cho những người đã nhận phòng ngừa sau phơi nhiễm và những người tiếp tục phơi nhiễm với nguy cơ cao.

Xếp hạng các Khuyến nghị: A = Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; B = Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; C = Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố.

Xếp hạng Bằng chứng: I = Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; IIa = Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; IIb = Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; III = Ý kiến chuyên gia

a. Để biết danh sách những người được coi là có nguy cơ cao tiến triển thành SARS-CoV-2 nghiêm trọng, hãy xem [Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Thuốc Hoa Kỳ EUA](#). Cần lưu ý rằng rủi ro tương đối không giống nhau đối với tất cả các yếu tố rủi ro được liệt kê trong EUA. Sự hiện diện của nhiều yếu tố nguy cơ trong một cá nhân có liên quan đến nguy cơ tiến triển cao hơn. Các nhà cung cấp dịch vụ nên sử dụng đánh giá lâm sàng khi xác định nguy cơ tiến triển của bệnh nhân.

b. Để biết định nghĩa của CDC về liên hệ chặt chẽ, hãy truy cập [Bảng chú giải thuật ngữ chính của CDC](#).

Mức độ mạnh mẽ của các khuyến nghị của Ban Hội thẩm Hướng dẫn Điều trị COVID-19 về việc sử dụng các kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 này cho phòng ngừa sau phơi nhiễm khác nhau dựa trên các bằng chứng sẵn có cho đến nay:

– **AI** cho quần thể được đại diện trong thử nghiệm lâm sàng, trong đó phân tích bao gồm những người không có triệu chứng với kết quả xét nghiệm SARS-CoV-2 âm tính (xét nghiệm khuếch đại acid nucleic [NAAT] hoặc kháng nguyên) đã tiếp xúc với một người nào đó trong gia đình họ bị SARS dương tính - Kết quả xét nghiệm SARS-CoV-2 từ một mẫu được thu thập trong vòng 96 giờ trước đó và người dự đoán sẽ tiếp tục phơi nhiễm trong ít nhất 28 ngày tới.

– **AIII** cho những cá nhân đáp ứng tiêu chí Cho phép sử dụng khẩn cấp (EUA) nhưng không đáp ứng tiêu chí thử nghiệm lâm sàng.

Cơ sở lý luận

Các khuyến nghị của Ban hội thẩm về việc sử dụng casirivimab cộng với imdevimab cho PEP dựa trên dữ liệu có sẵn từ EUA và Thử nghiệm phòng ngừa giai đoạn 3 COVID-19.^{1,2} Thử nghiệm lâm sàng bao gồm một quần thể, một phần, khác biệt với những người được phép thông qua EUA. Những khác biệt này giải thích cho các xếp hạng khác nhau của Ban hội thẩm trong các tình huống lâm sàng khác nhau.

Sự khác biệt giữa thử nghiệm lâm sàng và EUA bao gồm:

– Việc đăng ký tham gia thử nghiệm không giới hạn ở những người có nguy cơ cao mắc COVID-19 nghiêm trọng; tuy nhiên, ít nhất 30% bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí nguy cơ cao được chỉ định trước của nghiên cứu và 75% đáp ứng các tiêu chí mở rộng có trong EUA.

– Việc đăng ký tham gia thử nghiệm chỉ giới hạn ở những người có tiếp xúc với hộ gia đình, nơi các bệnh nhân được chỉ định nhiễm SARS-CoV-2 đã được xác nhận qua các mẫu được thu thập trong 96 giờ trước đó. Những người tham gia được đăng ký cũng có ý định tiếp tục sống với các bệnh nhân được chỉ định trong ít nhất 28 ngày theo dõi.

– Thử nghiệm chỉ ghi danh những người không có triệu chứng. Trong số những cá nhân này, 12,6% là Phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase sao chép ngược SARS-CoV-2 (RT-PCR) dương tính và 3,7% có tình trạng không xác định.

– Thử nghiệm chọn ngẫu nhiên những người chưa biết mắc bệnh COVID-19 qua xét nghiệm huyết thanh nhưng sau đó loại trừ khi được phát hiện là có huyết thanh dương tính (tức là những người đã có bằng chứng về nhiễm SARS-CoV-2 trước đó) tại thời điểm ban đầu từ phân tích sơ khởi. Nguy cơ nhiễm trùng tuyệt đối ở những người có huyết thanh dương tính thấp hơn đáng kể so với những người có huyết thanh âm tính, nhưng vẫn có sự giảm nguy cơ nhiễm trùng tương đối đến 81% ở những người được dùng casirivimab cùng với imdevimab so với những người được dùng giả dược trong nhóm này.

– Thử nghiệm sử dụng đường tiêm tiêm dưới da (SQ) làm đường dùng duy nhất.

– EUA cho phép dùng lặp lại casirivimab 300 mg cộng với imdevimab 300 mg mỗi 4 tuần một lần bằng cách tiêm tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch cho những người đáp ứng các tiêu chí của EUA về phòng ngừa sau phơi nhiễm và tiếp tục bị phơi nhiễm. Không có dữ liệu từ Thử nghiệm Phòng ngừa Giai đoạn 3 COVID-19 hoặc các nghiên cứu khác về tiện ích của việc dùng liều lặp lại cho những người tiếp tục phơi nhiễm nguy cơ cao.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng về casirivimab cộng với imdevimab như một phương pháp dự phòng sau phơi nhiễm

Thử nghiệm quan trọng chứng minh hiệu quả của casirivimab cộng với imdevimab như PEP là một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược,

giai đoạn 3, được thực hiện tại 112 địa điểm ở Hoa Kỳ, Romania và Moldova.² Thử nghiệm thu nhận các cá nhân trong độ tuổi ≥ 12 tuổi với người trong gia đình (bệnh nhân F0) có kết quả xét nghiệm SARS-CoV-2 RT-PCR dương tính từ mẫu phết mũi họng (NP) được lấy trong vòng 96 giờ trước đó. Những người tham gia nghiên cứu không có triệu chứng, có kết quả RT-PCR âm tính với SARS-CoV-2 từ mẫu phết mũi họng và dự định sống với bệnh nhân được chỉ định theo dõi trong 28 ngày.

Những người tham gia được chọn ngẫu nhiên 1: 1 để nhận casirivimab 600 mg cộng với imdevimab 600 mg hoặc giả dược được dùng dưới dạng bốn lần tiêm SQ (2,5 mL mỗi lần tiêm) tại các vị trí khác nhau ở bụng hoặc đùi. Mẫu phết mũi họng (NP) được thu thập hằng tuần. Tiêu chí chính về hiệu quả là tỷ lệ người tham gia phát triển nhiễm SARS-CoV-2 có triệu chứng, được xét nghiệm RT-PCR xác nhận trong 28 ngày theo dõi. Các tiêu chí chính về hiệu quả bổ sung bao gồm nhiễm trùng không có triệu chứng, số lượng và thời gian lan truyền của virus được phát hiện khi lấy mẫu phết mũi họng (NP).

Phân tích chính bao gồm 1.505 người tham gia (753 người trong nhóm casirivimab cộng với imdevimab và 752 người trong nhóm giả dược) có kết quả âm tính khi SARS-CoV-2 RT-PCR lúc đầu và những người sau đó được phát hiện là âm tính với kháng thể SARS-CoV-2 trong huyết thanh. Tuổi trung bình là 42,9 tuổi, 45,9% bệnh nhân là nam giới, 9,3% bệnh nhân là người da đen hoặc người Mỹ gốc Phi và 40,5% là người gốc Tây Ban Nha/Latino. Các yếu tố nguy cơ được chỉ định theo phác đồ đối với sự tiến triển thành COVID-19 nặng có mặt ở 30,5% bệnh nhân, với khoảng 75% đáp ứng các tiêu chí nguy cơ cao của EUA đã được sửa đổi.

Việc sử dụng casirivimab cùng với imdevimab làm giảm đáng kể nguy cơ nhiễm SARS-CoV-2 có triệu chứng so với giả dược (giảm 81,4% nguy cơ: 11 trong số 753 bệnh nhân [1,5%] so với 59 trên 752 bệnh nhân [7,8%]; HOẶC 0,17; $P < 0,001$). Việc giảm nguy cơ này xuất hiện trong suốt thời gian theo dõi, bắt đầu từ tuần đầu tiên và tiếp tục đến Tuần 4. Đánh giá nhiễm trùng không triệu chứng và có triệu chứng làm tiêu chí cuối cùng, việc sử dụng casirivimab cùng với imdevimab có liên quan đến việc giảm nguy cơ đáng kể so với giả dược (Giảm nguy cơ 66,4%; 36 trên 753 bệnh nhân [4,8%] so với 107 trên 752 bệnh nhân [14,2%]; OR 0,31; CI 95%, 0,21–0,46; $P < 0,0001$). Trong số các nhóm bệnh nhân được phát hiện là có huyết thanh dương tính tại thời điểm ban đầu (và do đó bị loại khỏi phân tích chính), số lượng bệnh nhân đạt được điểm cuối của nghiên cứu là nhỏ, và không có sự khác biệt đáng kể về số lượng bệnh nhân đạt được chỉ tiêu lâm sàng giữa nhóm casirivimab cộng với imdevimab (1 trong số 235 bệnh nhân [0,4%]) và nhóm giả dược (5 trong số 222 bệnh nhân [2,3%]; OR 0,19; CI 95%, 0,02–1,68; $P = 0,14$).

Rất hiếm trường hợp nhập viện, không có trường hợp nào trong nhóm casirivimab cộng với imdevimab và bốn trường hợp ở nhóm giả dược. Nghiên cứu cũng chứng minh rằng nếu kết quả xét nghiệm SARS-CoV-2 RT-PCR của bệnh nhân trở nên dương tính trong quá trình thử nghiệm, thì thời gian phát hiện ở nhóm casirivimab cộng với imdevimab sẽ ngắn hơn so với nhóm giả dược (trung bình là 1,1 so với 2,2 tuần), và thời gian của các triệu chứng trên mỗi người cũng ngắn hơn (trung bình là 1,2 so với 3,2

tuần). Độ an toàn có thể so sánh giữa các nhóm, không có sự khác biệt về tần suất xảy ra các sự kiện bất lợi không liên quan đến COVID-19 hoặc các sự kiện bất lợi nghiêm trọng

Cân nhắc ở người mang thai và cho con bú

Không nên sử dụng kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 như phòng ngừa sau phơi nhiễm đối với những người mang thai hoặc cho con bú đã tiếp xúc với SARS-CoV-2, đặc biệt là những người có thêm các tình trạng làm tăng nguy cơ tiến triển thành bệnh nặng. Bệnh nhân mang thai hoặc cho con bú và người cung cấp thuốc nên xác định xem liệu lợi ích tiềm năng của thuốc có lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn hay không.

Cân nhắc ở trẻ em

Mặc dù dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng cho thấy casirivimab cộng với imdevimab có hiệu quả ở thanh thiếu niên, nhưng chỉ có 68 người tham gia từ 12 đến 17 tuổi tham gia vào nghiên cứu. Tỷ lệ COVID-19 nặng ở dân số vị thành niên nói chung thấp hơn tỷ lệ bệnh nặng ở người lớn. Do đó, không đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng thường quy các kháng thể đơn dòng làm phòng ngừa sau phơi nhiễm ở bệnh nhi. Một số quần thể có nguy cơ cao, chẳng hạn như những người bị suy giảm miễn dịch cao hoặc những người không được tiêm chủng và có nhiều bệnh đi kèm và phụ thuộc vào công nghệ liên quan đến y tế, có thể được hưởng lợi từ PEP trong bối cảnh phơi nhiễm SARS-CoV-2 nguy cơ cao (ví dụ: phơi nhiễm từ tiếp xúc trong nhà, tiếp xúc trong nhà kéo dài mà không có khẩu trang), và việc sử dụng casirivimab cộng với imdevimab có thể được xem xét cho những bệnh nhân này theo từng trường hợp.

Thông tin tham khảo

1. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV (casirivimab and imdevimab). 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/145611/download>.
2. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34347950>.

Giới thiệu

Cập nhật lần cuối: ngày 8 tháng 7 năm 2021

Hướng dẫn Điều trị COVID-19 đã được phát triển để cung cấp cho các bác sĩ lâm sàng hướng dẫn về cách chăm sóc bệnh nhân COVID-19. Vì thông tin lâm sàng về việc quản lý tối ưu COVID-19 đang phát triển nhanh chóng, các Hướng dẫn này sẽ được cập nhật thường xuyên khi có dữ liệu được công bố và thông tin có thẩm quyền khác.

Thành viên của Ban Hội thẩm

Các thành viên của Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) được chỉ định bởi các đồng chủ tịch của Ban Hội thẩm dựa trên kinh nghiệm lâm sàng và chuyên môn của họ về quản lý bệnh nhân, khoa học lâm sàng và dịch thuật, và/hoặc phát triển các hướng dẫn điều trị. Thành viên Ban Hội thẩm bao gồm đại diện từ các cơ quan liên bang, các tổ chức chăm sóc sức khỏe và học thuật, và các hiệp hội nghề nghiệp. Các cơ quan liên bang và hiệp hội nghề nghiệp có đại diện trong Ban Hội thẩm bao gồm:

- Hiệp hội Chăm sóc tích cực y tá Hoa Kỳ.
- Hiệp hội chăm sóc hô hấp Hoa Kỳ.
- Trường Cao đẳng bác sĩ Lồng ngực Hoa Kỳ.
- Trường Cao đẳng bác sĩ Cấp cứu Hoa Kỳ.
- Trường Cao đẳng Sản phụ khoa Hoa Kỳ.
- Hiệp hội Huyết học Hoa Kỳ.
- Hiệp hội Lồng ngực Hoa Kỳ.
- Cơ quan Nghiên cứu và Phát triển Nâng cao Y sinh.
- Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh.
- Bộ Quốc phòng.
- Sở Cựu chiến binh.
- Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm.
- Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ.
- Viện Y tế Quốc gia.
- Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Nhi khoa.
- Hiệp hội Y học Chăm sóc tích cực.
- Hiệp hội dược sĩ về bệnh truyền nhiễm.

Việc bao gồm các đại diện từ các hiệp hội nghề nghiệp không có nghĩa là hiệp hội của họ đã tán thành tất cả các yếu tố của Hướng dẫn này.

Tên, chi nhánh và tiết lộ tài chính của các thành viên Ban hội thẩm và thành viên chính thức, cũng như các thành viên của nhóm hỗ trợ Hướng dẫn, được cung cấp trong các phần [Bảng phân công và Tiết lộ tài chính](#) của Hướng dẫn.

Phát triển các hướng dẫn

Mỗi phần của Hướng dẫn được phát triển bởi một nhóm làm việc gồm các thành viên Ban Hội thẩm có chuyên môn trong lĩnh vực được đề cập trong phần này. Mỗi nhóm công tác có trách nhiệm xác định thông tin liên quan và tài liệu khoa học đã xuất bản và tiến hành đánh giá toàn diện, có hệ thống về thông tin đó và văn bản. Các nhóm công tác đề xuất cập nhật Hướng dẫn dựa trên các phát hiện nghiên cứu mới nhất được công bố và thông tin lâm sàng đang phát triển.

Các phần và khuyến nghị của Hướng dẫn mới được xem xét và biểu quyết bởi các thành viên biểu quyết của Ban hội thẩm. Để được đưa vào Hướng dẫn, một tuyên bố khuyến nghị phải được đa số thành viên Ban Hội thẩm tán thành; điều này áp dụng cho các khuyến nghị cho các phương pháp điều trị, các khuyến nghị chống lại các phương pháp điều trị và các trường hợp không có đủ bằng chứng để khuyến nghị các phương pháp điều trị hoặc chống lại các phương pháp điều trị. Các cập nhật cho các phần hiện có mà không ảnh hưởng đến các khuyến nghị đã xếp hạng sẽ được các đồng chủ tịch của Ban Hội thẩm phê duyệt mà không cần biểu quyết của Ban Hội thẩm. Các thành viên Ban hội thẩm được yêu cầu giữ bí mật tất cả các cuộc thảo luận của Ban Hội thẩm và dữ liệu chưa được công bố được xem xét trong quá trình phát triển Hướng dẫn.

Phương pháp tổng hợp dữ liệu và xây dựng khuyến nghị

Các nhóm làm việc xem xét một cách nghiêm túc và tổng hợp các dữ liệu có sẵn để xây dựng các khuyến nghị. Các khía cạnh của dữ liệu được xem xét có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở nguồn dữ liệu, loại nghiên cứu (ví dụ: thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, nghiên cứu thuần tập tiền cứu hoặc hồi cứu, chuỗi trường hợp), chất lượng và tính phù hợp của các phương pháp, số lượng người tham gia và các kích thước hiệu ứng được quan sát.

Các khuyến nghị trong Hướng dẫn này dựa trên bằng chứng khoa học và ý kiến chuyên gia. Mỗi đề xuất bao gồm hai xếp hạng: một chữ cái viết hoa (**A**, **B** hoặc **C**) cho biết sức mạnh của đề xuất và một chữ số La Mã có hoặc không có chữ thường (**I**, **IIa**, **IIb** hoặc **III**) cho biết chất lượng của bằng chứng hỗ trợ khuyến nghị (xem Bảng 1).

Bảng 1. Sơ đồ xếp hạng khuyến nghị

Độ mạnh của đề xuất	Chất lượng bằng chứng cho khuyến nghị
A: Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố	I: Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn
B: Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố	IIa: Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên
C: Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố	IIb: Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát
	III: Ý kiến chuyên gia

Để phát triển các khuyến nghị trong Hướng dẫn này, Ban Hội thẩm sử dụng dữ liệu từ cơ quan nghiên cứu đã được công bố về COVID-19 đang phát triển nhanh chóng. Ban Hội thẩm cũng chủ yếu dựa vào kinh nghiệm đối với các bệnh khác, bổ sung vào kinh nghiệm lâm sàng đang phát triển của các thành viên với COVID-19.

Nhìn chung, các đề xuất trong Hướng dẫn này thuộc các danh mục sau:

- **Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng [blank] để xử lý COVID-19 (xếp hạng).** Các khuyến nghị trong danh mục này dựa trên bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng hoặc các nghiên cứu thuần tập lớn chứng minh hiệu quả lâm sàng hoặc virus học trong liệu pháp ở bệnh nhân COVID-19, với lợi ích tiềm năng nhiều hơn nguy cơ tiềm ẩn.

- Không có đủ bằng chứng để Ban hội thẩm khuyến nghị ủng hộ hoặc phản đối việc sử dụng [blank] để điều trị COVID-19 (không có xếp hạng). Tuyên bố này được sử dụng khi các kết quả tổng hợp từ các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc nhóm thuần tập quan sát không cung cấp bằng chứng cần thiết để hỗ trợ một khuyến nghị do quá ít hoặc mâu thuẫn dữ liệu.

- **Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng [blank] để điều trị COVID-19, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (xếp hạng).** Khuyến cáo này được sử dụng cho một can thiệp chưa được chứng minh rõ ràng về hiệu quả trong điều trị COVID-19 và/hoặc có những lo ngại tiềm ẩn về an toàn. Cần có thêm các thử nghiệm lâm sàng để xác định rõ hơn vai trò của can thiệp.

- **Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng [blank] để xử lý COVID-19 (xếp hạng).** Khuyến nghị này được sử dụng trong các trường hợp khi dữ liệu có sẵn cho thấy mối quan tâm về an toàn rõ ràng và/hoặc dữ liệu cho thấy không có lợi cho việc điều trị COVID-19.

Nâng cao kiến thức về điều trị COVID-19

Hiện tại, remdesivir, một chất kháng virus, là loại thuốc duy nhất được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm phê duyệt để điều trị COVID-19. Một loạt các loại thuốc được chấp thuận cho các chỉ định khác và nhiều tác nhân điều tra đang được nghiên cứu để điều trị COVID-19 trong các thử nghiệm lâm sàng trên toàn thế giới. Các thử nghiệm này có thể được truy cập tại [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Ngoài ra, các nhà cung cấp có thể truy cập và kê đơn thuốc hoặc tác nhân đã được phê duyệt hoặc cấp phép cho các chỉ định khác thông qua các cơ chế khác nhau, bao gồm Giấy phép sử dụng khẩn cấp (EUA), ứng dụng Thuốc mới điều tra khẩn cấp (EIND), sử dụng từ thiện hoặc các chương trình tiếp cận mở rộng với các nhà sản xuất thuốc và/hoặc sử dụng ngoài nhãn.

Bất cứ khi nào có thể, Ban Hội thẩm khuyến nghị rằng các phương pháp điều trị có triển vọng, chưa được phê duyệt hoặc chưa được cấp phép đối với COVID-19 nên được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát và được thiết kế tốt. Khuyến cáo này cũng áp dụng cho các loại thuốc đã được phê duyệt hoặc cấp phép cho các chỉ định ngoài điều trị COVID-19.

Ban hội thẩm công nhận tầm quan trọng của nghiên cứu lâm sàng trong việc tạo ra bằng chứng để giải quyết các câu hỏi chưa được trả lời liên quan đến tính an toàn và hiệu quả của các phương pháp điều trị tiềm năng đối với COVID-19. Tuy nhiên, Ban Hội thẩm cũng nhận thấy rằng nhiều bệnh nhân và nhà cung cấp không thể tiếp cận các phương pháp điều trị tiềm năng này thông qua các thử nghiệm lâm sàng vẫn tìm kiếm hướng dẫn về việc có nên sử dụng chúng hay không.

Một lượng lớn dữ liệu và ấn phẩm từ các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, nhóm thuần tập quan sát và chuỗi trường hợp đang xuất hiện với tốc độ rất nhanh, một số trong các tạp chí được bình duyệt, một số khác là bản thảo chưa được duyệt và trong một số trường hợp, thông cáo báo chí. Ban hội thẩm liên tục xem xét dữ liệu có sẵn và đánh giá tính chặt chẽ và hợp lệ về mặt khoa học của chúng. Các nguồn dữ liệu này và kinh nghiệm lâm sàng của các thành viên Ban hội thẩm được sử dụng để xác định xem các khuyến nghị mới hoặc các thay đổi đối với các khuyến nghị hiện tại có được đảm bảo hay không.

Cuối cùng, điều quan trọng cần nhấn mạnh là các khuyến nghị điều trị được xếp hạng trong Hướng dẫn này không nên được coi là mệnh lệnh. Việc lựa chọn làm gì hoặc không làm gì đối với một bệnh nhân cuối cùng do bệnh nhân và bác sĩ của họ quyết định.

Tổng quan về COVID-19

Cập nhật lần cuối: ngày 8 tháng 7 năm 2021

Dịch tễ học

Đại dịch COVID-19 đã bùng nổ kể từ khi các trường hợp được báo cáo lần đầu tiên vào tháng 12 năm 2019. Tính đến ngày 1 tháng 7 năm 2021, hơn 182 triệu trường hợp mắc COVID-19 - do nhiễm SARS-CoV-2 - đã được báo cáo trên toàn cầu, bao gồm hơn 3,9 triệu người chết.¹

Mọi người ở mọi lứa tuổi đều có nguy cơ nhiễm SARS-CoV-2 và bệnh nặng. Tuy nhiên, xác suất mắc bệnh COVID-19 nghiêm trọng cao hơn ở những người ≥ 60 tuổi, những người sống trong viện dưỡng lão hoặc cơ sở chăm sóc dài hạn và những người có bệnh mạn tính. Trong một phân tích của hơn 1,3 triệu trường hợp được xác nhận trong phòng thí nghiệm đã được báo cáo ở Hoa Kỳ từ tháng 1 đến tháng 5 năm 2020, 14% bệnh nhân phải nhập viện, 2% được đưa vào phòng chăm sóc đặc biệt và 5% tử vong.² Tỷ lệ bệnh nhân tử vong ở những người có bệnh lý được báo cáo (19,5%) cao hơn 12 lần so với những người không có bệnh (1,6%), và tỷ lệ những người phải nhập viện ở những người có bệnh được báo cáo (45,4%) cao hơn sáu lần so với những người không có bệnh (7,6%). Tỷ lệ tử vong cao nhất ở những người > 70 tuổi, bất kể sự hiện diện của các bệnh lý mạn tính. Trong số những người có dữ liệu sẵn có về tình trạng sức khỏe, 32% mắc bệnh tim mạch, 30% mắc bệnh tiểu đường và 18% mắc bệnh phổi mạn tính. Các tình trạng khác có thể dẫn đến nguy cơ cao bị COVID-19 nghiêm trọng bao gồm ung thư, bệnh thận, béo phì, bệnh hồng cầu hình liềm và các tình trạng suy giảm miễn dịch khác. Những người nhận cấy ghép và những người đang mang thai cũng có nguy cơ cao bị COVID-19,³⁻¹⁰ nghiêm trọng.

Dữ liệu từ Hoa Kỳ cho thấy chủng tộc và dân tộc thiểu số có tỷ lệ COVID-19 cao hơn, nhập viện và tử vong sau đó.¹¹⁻¹⁵ Tuy nhiên, dữ liệu giám sát bao gồm chủng tộc và dân tộc không có sẵn cho hầu hết các trường hợp được báo cáo về COVID-19 ở Hoa Kỳ.^{4,16} Các yếu tố góp phần làm tăng gánh nặng của COVID-19 trong những quần thể này có thể bao gồm sự hiện diện quá mức trong môi trường làm việc gây ra nguy cơ phơi nhiễm SARS-CoV-2 cao hơn, bất bình đẳng kinh tế (hạn chế khả năng tự bảo vệ của người dân trước sự phơi nhiễm SARS-CoV-2), bất lợi của khu vực lân cận,¹⁷ và thiếu khả năng tiếp cận với dịch vụ chăm sóc sức khỏe.¹⁶ Bất bình đẳng cơ cấu trong xã hội góp phần gây ra chênh lệch sức khỏe cho các nhóm chủng tộc và dân tộc thiểu số, bao gồm tỷ lệ mắc các bệnh đi kèm cao hơn (ví dụ, bệnh tim, tiểu đường, tăng huyết áp, béo phì, bệnh phổi), làm tăng thêm nguy cơ phát triển COVID-19 nghiêm trọng.¹⁵

Biến thể SARS-CoV-2

Giống như các virus RNA khác, SARS-CoV-2 không ngừng phát triển thông qua các đột biến ngẫu nhiên. Bất kỳ đột biến mới nào cũng có thể làm tăng hoặc giảm khả năng lây nhiễm và độc lực. Ngoài ra, các đột biến có thể làm tăng khả năng của virus trong việc chống lại các phản ứng miễn dịch thích ứng do nhiễm trùng hoặc tiêm chủng

SARS-CoV-2 trong quá khứ. Điều này có thể dẫn đến tăng nguy cơ tái nhiễm hoặc giảm hiệu quả của vaccin.¹⁸ Đã có bằng chứng cho thấy một số biến thể SARS-CoV-2 đã làm giảm tính nhạy cảm với huyết thanh của những người đã bị nhiễm bệnh hoặc được chủng ngừa trước đó, cũng như để lựa chọn các kháng thể đơn dòng đang được xem xét để phòng ngừa và điều trị.¹⁹

Kể từ tháng 12 năm 2020, một số biến thể đã được xác định hiện đã được Tổ chức Y tế thế giới (WHO) chỉ định bằng chữ cái Hy Lạp. Các biến thể SARS-CoV-2 này được chỉ định là các biến thể cần quan tâm (VoC) nếu chúng có liên quan đến các đặc điểm chọn lọc, chẳng hạn như tăng khả năng lây truyền hoặc độc lực, giảm hiệu quả của vaccin và/hoặc phương pháp điều trị hoặc can thiệp vào các mục tiêu xét nghiệm chẩn đoán. WHO đã chỉ định các biến thể quan trọng nhưng chưa được đặc trưng đầy đủ để đáp ứng các tiêu chí cho VoC là các biến thể quan tâm (VoI); tuy nhiên, các chỉ định cho các biến thể này của các tổ chức khác có thể khác nhau.²⁰ Có bằng chứng mới nổi cho thấy biến thể B.1.1.7 (Alpha) lần đầu tiên được tìm thấy ở Vương quốc Anh có khả năng lây nhiễm cao hơn các biến thể trước đó và có thể độc hại hơn.²¹ Biến thể B.1.351 (Beta) ban đầu được xác định ở Nam Phi hiện là biến thể nổi trội ở khu vực đó và đã lan rộng sang nhiều quốc gia khác, bao gồm cả Hoa Kỳ. Biến thể P.1 (Gamma) ban đầu được xác định ở Manaus, Brazil, và hiện đã xuất hiện ở Hoa Kỳ. Biến thể B.1.617.2 (Delta), lần đầu tiên được xác định ở Ấn Độ và được WHO chỉ định là VoC, cũng đang lưu hành ở Hoa Kỳ. Các biến thể khác đã xuất hiện ở Hoa Kỳ đang nhận được sự chú ý, chẳng hạn như các biến thể B.1.427/B.1.429 (Epsilon) ban đầu được xác định ở California và chọn lọc VoI, chẳng hạn như biến thể B.1.526 (Iota) ban đầu được xác định trong New York và biến thể B.1.617.1 (Kappa) lần đầu tiên được xác định ở Ấn Độ. Để thảo luận chi tiết về tính nhạy cảm của các VoC và VoI được chọn đối với các kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 hiện có, vui lòng xem [Các kháng thể đơn dòng kháng SARS CoV-2](#).

Dữ liệu về sự xuất hiện, lan truyền và mức độ lâm sàng của các biến thể mới này đang phát triển nhanh chóng; điều này đặc biệt đúng đối với nghiên cứu về cách các biến thể có thể ảnh hưởng đến tốc độ lây truyền, sự tiến triển của bệnh, sự phát triển của vaccin và hiệu quả của các phương pháp điều trị hiện tại. Bởi vì nghiên cứu về các biến thể của mối quan tâm đang diễn ra nhanh chóng, các trang web như [Trang tổng quan giám sát bộ gen](#) của Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh Quốc gia, [CoVariants.org](#) và [Các biến thể SARS-CoV-2 theo dõi của WHO](#) cung cấp các bản cập nhật thường xuyên về dữ liệu cho các biến thể SARS-CoV-2. Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 sẽ xem xét dữ liệu mới nổi về các biến thể này, đặc biệt chú ý đến nghiên cứu về tác động của các biến thể này đối với việc thử nghiệm, phòng ngừa và điều trị.

Biểu hiện lâm sàng

Thời gian ủ bệnh ước tính đối với COVID-19 là tối đa 14 ngày kể từ thời điểm bị phơi nhiễm, với thời gian ủ bệnh trung bình từ 4 đến 5 ngày.^{6,24,25} Phổ bệnh có thể từ nhiễm trùng không triệu chứng đến viêm phổi nặng với hội chứng suy hô hấp cấp tính và tử vong. Trong số 72.314 người bị COVID-19 ở Trung Quốc, 81% trường hợp được báo cáo là nhẹ (được xác định trong nghiên cứu này là không có viêm phổi hoặc viêm phổi

nhẹ), 14% là nặng (được định nghĩa là khó thở, tần số hô hấp ≥ 30 lần/phút, độ bão hòa oxy $[SpO_2] \leq 93\%$, tỷ lệ giữa áp suất riêng phần của oxy trong động mạch và phần trăm tỷ lệ oxy $[PaO_2/FiO_2] < 300$ mmHg và/hoặc thâm nhiễm phổi $> 50\%$ trong vòng 24 đến 48 giờ), và 5% nguy kịch (được định nghĩa là suy hô hấp, sốc nhiễm trùng và/hoặc rối loạn chức năng hoặc suy đa cơ quan).²⁶ Trong một báo cáo về hơn 370.000 trường hợp COVID-19 được xác nhận với các triệu chứng được báo cáo ở Hoa Kỳ, 70% bệnh nhân đã trải qua sốt, ho hoặc khó thở, 36% bị đau cơ và 34% báo cáo đau đầu.² Các triệu chứng khác được báo cáo bao gồm, nhưng không giới hạn là tiêu chảy, chóng mặt, sổ mũi, mất khứu giác, mất vị giác, khó tiêu, đau họng, đau bụng, biếng ăn và nôn mửa.

Các bất thường thấy trên phim chụp X-quang phổi của bệnh nhân COVID-19 là khác nhau, nhưng phổ biến nhất là hiện tượng thâm nhiễm đa ổ hai bên. Các bất thường thấy trong chụp cắt lớp vi tính lồng ngực cũng khác nhau, nhưng phổ biến nhất là mờ kính ngoại vi hai bên, muộn hơn trong diễn tiến lâm sàng của COVID-19 là hình ảnh đông đặc phổi. Hình ảnh có thể bình thường ở giai đoạn sớm và có thể bất thường khi không có triệu chứng.²⁷

Các bất thường trong xét nghiệm máu thường gặp ở bệnh nhân COVID-19 bao gồm giảm bạch cầu và giảm bạch cầu lympho. Các bất thường khác bao gồm tăng nồng độ aminotransferase, CRP, D-dimer, ferritin và lactate dehydrogenase.

Mặc dù COVID-19 chủ yếu là thương tổn tại phổi, dữ liệu mới nổi cho thấy nó cũng dẫn đến tổn thương tại tim,^{28,29} da liễu,³⁰ huyết học,³¹ gan,³² thần kinh,^{33,34} thận,^{35,36} và các biến chứng khác.

Các biến cố huyết khối tắc mạch cũng xảy ra ở bệnh nhân SARS-CoV-2, với nguy cơ cao nhất xảy ra ở những bệnh nhân nguy kịch.³⁷

Di chứng lâu dài của những người sống sót sau COVID-19 hiện vẫn chưa được biết rõ. Các triệu chứng dai dẳng sau khi hồi phục sau COVID-19 cấp tính đã được mô tả (xem [Thẻ lâm sàng của nhiễm trùng SARS-CoV-2](#)).

Cuối cùng, nhiễm SARS-CoV-2 có liên quan đến hội chứng viêm nặng có khả năng xảy ra ở trẻ em (hội chứng viêm đa hệ thống ở trẻ em, hoặc MIS-C).^{38,39} Vui lòng xem [Cân nhắc đặc biệt ở trẻ em](#) để biết thêm thông tin.

Thông tin tham khảo

1. Johns Hopkins. COVID-19 Dashboard by the Center for Science and Engineering. 2021; Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed March 15, 2021.
2. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6924e2-H.pdf>.

3. Cai Q, Chen F, Wang T, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1392-1398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32409502>.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cases in U.S. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>. Accessed November 25, 2020.
5. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 states, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458-464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32298251>.
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 30;382(18):1708-1720. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>.
7. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-943. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32167524>.
8. Palaodimos L, Kokkinidis DG, Li W, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32422233>.
9. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1641-1647. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33151921>.
10. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 (coronavirus disease): people with certain medical conditions. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Accessed December 7, 2020.
11. Azar KMJ, Shen Z, Romanelli RJ, et al. Disparities In outcomes among COVID-19 patients in a large healthcare system in California. *Health Aff (Millwood)*. 2020;39(7):1253-1262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32437224>.
12. Gold JAW, Wong KK, Szablewski CM, et al. Characteristics and clinical outcomes of adult patients hospitalized with COVID-19—Georgia, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(18):545-550. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32379729>.

13. Gross CP, Essien UR, Pasha S, Gross JR, Wang SY, Nunez-Smith M. Racial and ethnic disparities in population-level COVID-19 mortality. *J Gen Intern Med*. 2020;35(10):3097-3099. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32754782>.
14. Nayak A, Islam SJ, Mehta A, et al. Impact of social vulnerability on COVID-19 incidence and outcomes in the United States. *medRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32511437>.
15. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2534-2543. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32459916>.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Health equity considerations and racial and ethnic minority groups. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/health-equity/race-ethnicity.html>. Accessed June 20, 2020.
17. Kind AJH, Buckingham WR. Making neighborhood-disadvantage metrics accessible—the neighborhood atlas. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2456-2458. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29949490>.
18. Walensky RP, Walke HT, Fauci AS. SARS-CoV-2 variants of concern in the United States—challenges and opportunities. *JAMA*. 2021;325(11):1037-1038. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33595644>.
19. Wang P, Nair MS, Liu L, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. 2021;593(7857):130-135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33684923>.
20. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2021. Available at: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. Accessed July 1, 2021.
21. Leung K, Shum MH, Leung GM, Lam TT, Wu JT. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Euro Surveill*. 2021;26(1). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33413740>.
22. Davies NG, Barnard RC, Jarvis CI, et al. Report: continued spread of VOC 202012/01 in England. 2020. Available at: https://cmmid.github.io/topics/covid19/reports/uk-novel-variant/2020_12_31_Transmissibility_and_severity_of_VOC_202012_01_in_England_update_1.pdf.
23. Murugan NA, Javali PA, Pandian CJ, Ali MA, Srivastava V, Jeyaraman J. Computational investigation of increased virulence and pathogenesis of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *bioRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.428190v1>.

24. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31995857>.
25. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150748>.
26. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091533>.
27. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-434. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105637>.
28. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020;142(1):68-78. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32293910>.
29. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):831-840. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32219363>.
30. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci*. 2020;98(2):75-81. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32381430>.
31. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021-1028. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32286245>.
32. Agarwal A, Chen A, Ravindran N, To C, Thuluvath PJ. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *J Clin Exp Hepatol*. 2020;10(3):263-265. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32405183>.
33. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and current update. *Acta Neurol Scand*. 2020;142(1):14-22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32412088>.
34. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020;92(7):699-702. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32314810>.

35. Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(6):1157-1165. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32345702>.
36. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with SARS-COV-2 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219-227. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32327202>.
37. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950- 2973. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32311448>.
38. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: a case series. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(3):393-398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32463092>.
39. Belhadjer Z, Meot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children(MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429-436. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32418446>

Kiểm tra nhiễm SARS-CoV-2

Cập nhật lần cuối: ngày 21 tháng 4 năm 2021

Tóm tắt khuyến nghị
• Để chẩn đoán nhiễm cấp tính do SARS-CoV-2, Ban Hướng dẫn Điều trị SARS-CoV-2 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị sử dụng xét nghiệm khuếch đại acid nucleic (NAAT) với mẫu được thu thập từ đường hô hấp trên (tức là mũi họng, mũi, hoặc bệnh phẩm hầu họng) (AIII). • Đối với người lớn được đặt nội khí quản và thở máy nghi ngờ mắc COVID-19 nhưng chưa có chẩn đoán xác định: ➢ Ban Hội thẩm khuyến nghị lấy mẫu đường hô hấp dưới để chẩn đoán COVID-19 nếu mẫu đường hô hấp trên ban đầu âm tính (BII). ➢ Ban Hội thẩm khuyến nghị lấy dịch hút nội khí quản qua dịch rửa phế quản hoặc dịch rửa phế quản phế nang khi lấy mẫu đường hô hấp dưới để chẩn đoán COVID-19 (BII). • Không nên lặp lại NAAT ở một người không có triệu chứng trong vòng 90 ngày kể từ khi bị nhiễm SARS-CoV-2 trước đó, ngay cả khi người đó đã tiếp xúc đáng kể với SARS-CoV-2 (AIII). • Tái nhiễm SARS-CoV-2 đã được báo cáo ở những người đã được chẩn đoán ban đầu về nhiễm trùng; do đó, NAAT nên được xem xét cho những người đã hồi phục sau lần nhiễm trùng trước đó và những người có các triệu chứng tương thích với nhiễm trùng SARS-CoV-2 nếu không có chẩn đoán thay thế (BIII). • Ban hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng xét nghiệm huyết thanh học (tức là kháng thể) làm cơ sở duy nhất để chẩn đoán nhiễm SARS-CoV-2 cấp tính (AIII). • Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng xét nghiệm huyết thanh học (tức là kháng thể) để xác định xem một người có miễn dịch với SARS-CoV-2 (AIII) hay không. Xếp hạng các Khuyến nghị: A = Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; B = Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; C = Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố Xếp hạng Bằng chứng: I = Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; IIa = Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; IIb = Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; III = Ý kiến chuyên gia

Xét nghiệm chẩn đoán nhiễm SARS-CoV-2

Tất cả những người có các triệu chứng phù hợp với COVID-19, cũng như những người đã biết phơi nhiễm nguy cơ cao với SARS-CoV-2, nên được xét nghiệm để xác định nhiễm SARS-CoV-2. Nên thực hiện thử nghiệm khuếch đại acid nucleic (NAAT) hoặc thử nghiệm kháng nguyên để phát hiện SARS-CoV-2. Tốt nhất, xét nghiệm chẩn đoán cũng nên được thực hiện đối với những người có nguy cơ tiếp xúc nhiều lần với SARS-CoV-2, chẳng hạn như nhân viên chăm sóc sức khỏe và người phản ứng đầu tiên. Kiểm tra cũng nên được cân nhắc cho những cá nhân dành thời gian trong môi trường đông dân cư (ví dụ: giáo viên, sinh viên, công nhân ngành thực phẩm) và cho khách du lịch. Các yêu cầu kiểm tra có thể khác nhau tùy theo chính sách của tiểu bang, địa phương và nhà tuyển dụng. Du khách có thể cần bằng chứng về kết quả xét nghiệm âm tính gần đây để vào một số tiểu bang hoặc quốc gia; tài liệu đó có thể là một sự thay thế có thể chấp nhận được cho việc kiểm dịch khi đến nơi.

Một số xét nghiệm chẩn đoán nhiễm SARS-CoV-2 (ví dụ: NAATs, xét nghiệm kháng nguyên) đã nhận được Giấy phép sử dụng khẩn cấp (EUA) từ Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA),¹ nhưng không có xét nghiệm chẩn đoán nào được FDA chấp thuận.

Mặc dù các mẫu xét nghiệm mũi họng vẫn là mẫu được khuyến nghị để xét nghiệm chẩn đoán SARS-CoV-2, nhưng các mẫu phết mũi (mũi trước hoặc mũi giữa) hoặc hầu họng là những lựa chọn thay thế có thể chấp nhận được.² Mẫu đường hô hấp dưới có độ chính xác cao hơn mẫu đường hô hấp trên, nhưng chúng thường ít thực hiện vì lo ngại về tạo khí dung trong quá trình thu thập mẫu. Một số xét nghiệm đã nhận được EUA cũng có thể được thực hiện trên các mẫu nước bọt. Các nghiên cứu hiện đang đánh giá việc sử dụng các loại mẫu khác, bao gồm cả mẫu phân.

Một số xét nghiệm đã nhận được EUA cho phép tự lấy mẫu tại nhà, nhưng những mẫu này phải được gửi đến phòng xét nghiệm để xử lý. Ngoài ra, một số xét nghiệm cho phép nhân viên được đào tạo thu thập và xét nghiệm các mẫu bệnh phẩm trong các môi trường phi kỹ thuật, chẳng hạn như tại nhà hoặc trong các cơ sở điều dưỡng hoặc cơ sở sinh hoạt được hỗ trợ. Điều này cho phép thu được kết quả kháng nguyên theo thời gian thực tại chỗ.

Thử nghiệm khuếch đại acid nucleic (NAAT) để tìm nhiễm SARS-CoV-2

Các xét nghiệm chẩn đoán dựa trên phản ứng chuỗi polymerase sao chép ngược (RT-PCR) (phát hiện acid nucleic của virus) được coi là tiêu chuẩn vàng để phát hiện nhiễm SARS-CoV-2 hiện nay. Gần đây hơn, NAAT đã bao gồm nhiều nền tảng bổ sung khác nhau (ví dụ: khuếch đại đẳng nhiệt qua trung gian enzym sao chép ngược [RT-LAMP]). Về mặt lâm sàng, có thể có một khoảng thời gian cửa sổ lên đến 5 ngày sau khi phơi nhiễm trước khi các acid nucleic của virus có thể được phát hiện. Về mặt chẩn đoán, một số NAAT có thể tạo ra kết quả âm tính giả nếu một đột biến xảy ra trong bộ gen của virus được đánh giá bằng xét nghiệm đó.³ FDA giám sát các tác động tiềm tàng của các biến thể di truyền SARS-CoV-2 đối với kết quả NAAT và đưa ra các bản cập nhật khi các biến thể cụ thể có thể ảnh hưởng đến hiệu suất của NAATs thứ Cho phép sử dụng khẩn cấp (EUA). Nói chung, kết quả âm tính giả có nhiều khả năng xảy ra hơn khi sử dụng NAATs chỉ dựa trên một mục tiêu di truyền. Do đó, một kết quả xét nghiệm âm tính duy nhất không loại trừ khả năng nhiễm SARS-CoV-2 ở những người có khả năng lây nhiễm cao dựa trên tiền sử phơi nhiễm và/ hoặc biểu hiện lâm sàng của họ.⁴

Nhiều NAAT thương mại sử dụng RT-PCR dựa vào nhiều mục tiêu để phát hiện virus, do đó ngay cả khi một đột biến tác động đến một trong các mục tiêu, các mục tiêu RT-PCR khác vẫn hoạt động.⁵ NAAT sử dụng nhiều mục tiêu ít có khả năng bị ảnh hưởng bởi sự gia tăng sự phổ biến của các biến thể di truyền. Trên thực tế, vì mỗi xét nghiệm này nhắm mục tiêu đến nhiều vị trí trên bộ gen của virus, chúng có thể hữu ích trong việc xác định các biến thể di truyền mới trước khi chúng phổ biến trong dân số. Ví dụ, biến thể B.1.1.7 có liên quan đến tăng di truyền mang nhiều đột biến, bao gồm cả sự mất đoạn kép ở vị trí 69 và 70 trên gen đột biến protein (gen S). Đột biến này dường như tác động đến việc phát hiện gen S nhưng không ảnh hưởng đến các mục tiêu di truyền

khác trong một số NAAT nhất định. Nếu vẫn nghi ngờ COVID-19 sau khi bệnh nhân nhận được kết quả xét nghiệm âm tính, các bác sĩ lâm sàng nên xem xét việc lặp lại xét nghiệm; lý tưởng nhất là họ nên sử dụng NAAT với các mục tiêu di truyền khác nhau.³

SARS-CoV-2 đặt ra một số thách thức chẩn đoán, bao gồm khả năng lây lan virus trái ngược nhau từ đường hô hấp trên so với đường hô hấp dưới. Tuy nhiên, do độ đặc hiệu cao của NAAT, kết quả dương tính trên NAAT của mẫu đường hô hấp trên từ một bệnh nhân có các triệu chứng tương thích với SARS-CoV-2 gần đây là đủ để chẩn đoán SARS-CoV-2. Ở những bệnh nhân COVID-19, hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS) và hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS), bệnh phẩm đường hô hấp dưới có tải lượng virus cao hơn và do đó độ nhạy cao hơn so với bệnh phẩm đường hô hấp trên. Những bệnh nhân được thở máy có các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng phù hợp với bệnh viêm phổi COVID-19, Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban hội thẩm) khuyến nghị lấy mẫu đường hô hấp dưới để chẩn đoán COVID-19 nếu ban đầu mẫu đường hô hấp trên âm tính (**BII**). Ban hội thẩm khuyến cáo nên lấy mẫu hút nội khí quản qua rửa phế quản hoặc rửa phế quản phế nang (BAL) khi lấy mẫu đường hô hấp dưới để chẩn đoán COVID-19 (**BII**).

BAL và lấy mẫu đàm là các quy trình tạo khí dung chỉ nên được thực hiện sau khi đã cân nhắc cẩn thận về nguy cơ để nhân viên tiếp xúc với các dòng khí dung lây nhiễm. Hút nội khí quản đường như có nguy cơ tạo khí dung thấp hơn so với BAL, và một số chuyên gia cho rằng độ nhạy và độ đặc hiệu của hút nội khí quản và mẫu BAL có thể như nhau trong việc phát hiện SARS-CoV-2.

Thử nghiệm khuếch đại acid nucleic cho từng cá nhân có kết quả xét nghiệm SARS-CoV-2 dương tính trước đó

NAATs có thể phát hiện SARS-CoV-2 RNA trong các mẫu bệnh phẩm thu được vài tuần đến vài tháng sau khi bắt đầu xuất hiện các triệu chứng COVID-19.^{13,14} Tuy nhiên, phục hồi khả năng sao chép của virus > 10 ngày kể từ khi bắt đầu có triệu chứng ở những người bị bệnh nhẹ và > 20 ngày ở những người mắc bệnh nặng là rất thấp.^{15,16} Hơn nữa, cả nghiên cứu virus học và truy vết những người tiếp xúc có nguy cơ cao đều cho thấy nguy cơ thấp để truyền SARS-CoV-2 sau những khoảng thời gian này.^{17,18} Dựa trên những kết quả này, [Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh \(CDC\)](#) khuyến cáo không nên lặp lại NAATs ở những người không có triệu chứng trong vòng 90 ngày kể từ lần nhiễm trùng SARS-CoV-2 trước đó, ngay cả khi người đó đã tiếp xúc đúng nghĩa với SARS-CoV-2 (**AIII**).¹⁹ Nếu có lo ngại rằng nhân viên chăm sóc sức khỏe bị suy giảm miễn dịch vẫn có thể bị lây nhiễm > 20 ngày kể từ khi bắt đầu nhiễm SARS-CoV-2, cần tư vấn với nhân viên y tế địa phương về các chính sách xét nghiệm khi trở lại làm việc.

Tái nhiễm SARS-CoV-2 đã được báo cáo ở những người được chẩn đoán ban đầu về nhiễm trùng; do đó, NAAT nên được xem xét cho những người đã hồi phục sau lần nhiễm trùng trước đó và những người có các triệu chứng tương thích với nhiễm trùng SARS-CoV-2 nếu không có chẩn đoán thay thế (**BIII**). Tuy nhiên, cần lưu ý rằng những người bị nhiễm SARS-CoV-2 có thể có kết quả âm tính với NAAT ban đầu và sau đó có

kết quả dương tính trong lần xét nghiệm tiếp theo do sự gián đoạn RNA virus chứ không phải do tái nhiễm.¹³ Khi kết quả cho lần xét nghiệm ban đầu và xét nghiệm tiếp theo là dương tính, dữ liệu trình tự virus so sánh từ hai xét nghiệm là cần thiết để phân biệt giữa sự hiện diện dai dẳng của các mảnh virus và sự tái nhiễm. Trong trường hợp không có dữ liệu trình tự virus, giá trị ngưỡng chu kỳ (Ct) từ kết quả NAAT dương tính có thể cung cấp thông tin về việc nhiễm trùng mới phát hiện có liên quan đến sự tồn tại của các mảnh virus hay tái nhiễm. Giá trị Ct là số chu kỳ PCR mà mục tiêu acid nucleic trong mẫu có thể phát hiện được. Nói chung, giá trị Ct tỷ lệ nghịch với tải lượng virus SARS-CoV-2. Vì tiện ích lâm sàng của các giá trị Ct là một lĩnh vực đang được điều tra tích cực, nên cần tham khảo ý kiến chuyên gia nếu các giá trị này được sử dụng để hướng dẫn các quyết định lâm sàng.

Xét nghiệm kháng nguyên để tìm nhiễm SARS-CoV-2

Các xét nghiệm chẩn đoán dựa trên kháng nguyên (phát hiện kháng nguyên virus) kém nhạy hơn xét nghiệm dựa trên RT-PCR, nhưng chúng có độ đặc hiệu cao tương tự. Các xét nghiệm kháng nguyên thực hiện sớm nhất trong quá trình nhiễm SARS-CoV-2 có triệu chứng, khi tải lượng virus được cho là cao nhất. Ưu điểm của các xét nghiệm dựa trên kháng nguyên là chi phí thấp và thời gian quay vòng nhanh chóng. Sự có kết quả ngay lập tức làm cho xét nghiệm kháng nguyên trở thành một lựa chọn hấp dẫn cho việc kiểm tra tại điểm chăm sóc trong các cơ sở tập trung rủi ro cao, nơi việc ngăn chặn sự lây truyền là rất quan trọng. Các xét nghiệm dựa trên kháng nguyên cũng cho phép xét nghiệm lặp lại để nhanh chóng xác định những người bị nhiễm SARS-CoV-2.

Ngày càng có nhiều dữ liệu để hướng dẫn việc sử dụng các xét nghiệm kháng nguyên làm xét nghiệm sàng lọc để phát hiện hoặc loại trừ nhiễm SARS-CoV-2 ở những người không có triệu chứng, hoặc để xác định liệu một người trước đó đã được xác nhận nhiễm SARS-CoV-2 có còn lây nhiễm hay không. CDC đã phát triển một thuật toán kiểm tra kháng nguyên cho những người có các triệu chứng của COVID-19, những người không có triệu chứng và có tiếp xúc gần với người nhiễm SARS-CoV-2 và những người không có triệu chứng và không biết tiếp xúc với một người có SARS-CoV-2.²⁰

Thuật toán kiểm tra CDC đề xuất NAATs bổ sung khi một người bị nghi ngờ nhiễm SARS-CoV-2 (tức là một người có triệu chứng) nhận được kết quả âm tính và khi một người không có triệu chứng nhận được kết quả dương tính. Các xét nghiệm kháng nguyên có thể mang lại kết quả dương tính giả vì nhiều lý do, bao gồm:

- Không tuân thủ đầy đủ các hướng dẫn về cách thực hiện xét nghiệm kháng nguyên (ví dụ: đọc kết quả ngoài khoảng thời gian quy định hoặc cất giữ hộp/thẻ xét nghiệm không thích hợp).
- Trở ngại cho xét nghiệm do kháng thể của người (ví dụ, yếu tố dạng thấp hoặc các kháng thể không đặc hiệu khác).
- Sử dụng trong các cộng đồng có tỷ lệ nhiễm SARS-CoV-2 thấp.

Xét nghiệm huyết thanh hoặc kháng thể để chẩn đoán nhiễm SARS-CoV-2

Không giống như NAATs và các xét nghiệm kháng nguyên cho SARS-CoV-2 phát hiện sự hiện diện của virus, các xét nghiệm huyết thanh hoặc kháng thể có thể phát hiện nhiễm SARS-CoV-2 gần đây hoặc trước đó. Bởi vì có thể mất 21 ngày hoặc lâu hơn sau khi có triệu chứng để chuyển đổi huyết thanh xảy ra (tức là sự phát triển của kháng thể immunoglobulin [Ig] M và/hoặc IgG có thể phát hiện được đối với SARS-CoV-2),²¹⁻²⁶ Ban hội thẩm **không khuyến nghị** xét nghiệm huyết thanh là cơ sở duy nhất để chẩn đoán nhiễm trùng SARS-CoV-2 cấp tính (**AIII**). Vì NAATs và các xét nghiệm kháng nguyên đối với SARS-CoV-2 đôi khi mang lại kết quả âm tính giả, các xét nghiệm huyết thanh học đã được sử dụng ở một số cơ sở như một xét nghiệm chẩn đoán bổ sung cho những bệnh nhân bị nghi ngờ nhiễm SARS-CoV-2. Sử dụng xét nghiệm huyết thanh kết hợp với NAAT để phát hiện IgG hoặc tổng kháng thể từ 3 đến 4 tuần sau khi khởi phát triệu chứng sẽ tối đa hóa độ nhạy và độ đặc hiệu để phát hiện nhiễm trùng trong quá khứ.

Không có xét nghiệm huyết thanh học nào cho SARS-CoV-2 được FDA chấp thuận; một số, nhưng không phải tất cả, các xét nghiệm huyết thanh có sẵn trên thị trường đối với SARS-CoV-2 đã nhận được EUA từ FDA.¹ Một số hiệp hội nghề nghiệp và cơ quan liên bang, bao gồm [Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ](#), [CDC](#) và [FDA](#), cung cấp hướng dẫn về sử dụng xét nghiệm huyết thanh học SARS-CoV-2.

Một số yếu tố cần được xem xét khi sử dụng các xét nghiệm huyết thanh đối với SARS-CoV-2, bao gồm:

- Các đặc điểm thực hiện quan trọng của nhiều xét nghiệm huyết thanh học có bán trên thị trường chưa được mô tả đầy đủ, bao gồm cả độ nhạy và độ đặc hiệu của các xét nghiệm này (tức là tỷ lệ kết quả dương tính thực sự và âm tính thực sự). Các xét nghiệm huyết thanh học có FDA EUA nên được sử dụng cho y tế công cộng và sử dụng trong lâm sàng. Đang tiến hành so sánh chính thức các xét nghiệm huyết thanh học.
- Hai loại xét nghiệm huyết thanh đã nhận được EUA từ FDA. Loại đầu tiên là các xét nghiệm kháng thể phát hiện sự hiện diện của các kháng thể liên kết, các kháng thể này liên kết với mầm bệnh (ví dụ: virus). Loại xét nghiệm thứ hai phát hiện các kháng thể trung hòa do nhiễm SARS-CoV-2 gần đây hoặc trước đó. Hiện chưa biết loại xét nghiệm nào có ý nghĩa lâm sàng hơn.
- Các xét nghiệm huyết thanh học có thể phát hiện các kháng thể IgM, IgG, IgA, và/hoặc tổng số, hoặc sự kết hợp của các kháng thể IgM và IgG. Các xét nghiệm huyết thanh học phát hiện IgG và tổng số kháng thể có độ đặc hiệu cao hơn để phát hiện nhiễm trùng trong quá khứ so với các xét nghiệm phát hiện kháng thể IgM và/hoặc IgA hoặc sự kết hợp của các kháng thể IgM và IgG.
- Kết quả xét nghiệm dương tính giả có thể xảy ra do phản ứng chéo từ các kháng thể đã có từ trước với các coronavirus khác.

Xét nghiệm huyết thanh học và khả năng miễn dịch đối với nhiễm SARS-CoV-2

Ban hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng xét nghiệm huyết thanh học để xác định xem một người có miễn dịch với nhiễm trùng SARS-CoV-2 (**AIII**) hay không.

Nếu kháng thể SARS-CoV-2 được phát hiện trong quá trình xét nghiệm huyết thanh học, kết quả phải được giải thích một cách thận trọng vì những lý do sau:

- Không rõ kháng thể tồn tại bao lâu sau khi nhiễm trùng; và
- Không rõ liệu sự hiện diện của các kháng thể có tạo ra khả năng miễn dịch bảo vệ chống lại sự lây nhiễm trong tương lai hay không.

Trong các cộng đồng có tỷ lệ nhiễm SARS-CoV-2 thấp, tỷ lệ kết quả xét nghiệm dương tính là dương tính giả có thể khá cao. Trong những tình huống này, xét nghiệm khẳng định bằng cách sử dụng một xét nghiệm kháng thể riêng biệt, lý tưởng là xét nghiệm sử dụng mục tiêu kháng nguyên khác (ví dụ, nucleocapsid phosphoprotein nếu xét nghiệm đầu tiên nhắm mục tiêu đến protein đột biến), về cơ bản có thể cải thiện xác suất những người có kết quả xét nghiệm dương tính là dương tính với kháng thể.

Giả sử rằng xét nghiệm là đáng tin cậy, các xét nghiệm huyết thanh xác định nhiễm SARS-CoV-2 gần đây hoặc trước đó có thể được sử dụng để:

- Phân biệt các phản ứng của kháng thể SARS-CoV-2 đối với nhiễm trùng tự nhiên với các phản ứng của kháng thể do vaccin gây ra đối với kháng nguyên protein tăng đột biến SARS-CoV-2. Bởi vì protein nucleocapsid không phải là thành phần của vaccin hiện có sẵn thông qua EUA hoặc trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn cuối, các xét nghiệm huyết thanh phát hiện kháng thể bằng cách nhận biết protein nucleocapsid có thể được sử dụng để phân biệt phản ứng của kháng thể với nhiễm trùng tự nhiên với phản ứng của kháng thể do vaccin gây ra.

- Xác định ai có thể đủ điều kiện để hiến huyết tương ở giai đoạn hồi phục.
- Ước tính tỷ lệ dân số đã tiếp xúc với SARS-CoV-2.

Dựa trên kiến thức hiện tại, **không nên sử dụng** các xét nghiệm huyết thanh để (**AIII**):

- Đưa ra quyết định về cách phân nhóm mọi người trong các môi trường tập trung (ví dụ: trường học, ký túc xá, cơ sở cải huấn).
- Xác định xem mọi người có thể quay lại nơi làm việc hay không.
- Đánh giá tình trạng nhiễm trùng trước đó chỉ để xác định xem có nên tiêm chủng cho một cá nhân hay không.
- Đánh giá khả năng miễn dịch đối với SARS-CoV-2 sau khi tiêm chủng, ngoại trừ trong các thử nghiệm lâm sàng.

Thông tin tham khảo

1. Food and Drug Administration. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) emergency use authorizations for medical devices. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medicaldevices/emergency-use-authorizations>. Accessed February 4, 2021.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from persons for coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>. Accessed February 4, 2021.
3. Food and Drug Administration. Genetic variants of SARS-CoV-2 may lead to false negative results with molecular tests for detection of SARS-CoV-2—letter to clinical laboratory staff and health care providers. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/genetic-variants-sarscov-2-may-lead-false-negative-results-molecular-tests-detection-SARS-CoV-2>. Accessed March 15, 2021.
4. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):262-267. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32422057>.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Science brief: emerging SARS-CoV-2 variants. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-brief-emerging-variants.html>. Accessed March 15, 2021.
6. Chan PK, To WK, Ng KC, et al. Laboratory diagnosis of SARS. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(5):825-831. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15200815>.
7. Tang P, Louie M, Richardson SE, et al. Interpretation of diagnostic laboratory tests for severe acute respiratory syndrome: the Toronto experience. *CMAJ*. 2004;170(1):47-54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14707219>.
8. Memish ZA, Al-Tawfiq JA, Makhdoom HQ, et al. Respiratory tract samples, viral load, and genome fraction yield in patients with Middle East respiratory syndrome. *J Infect Dis*. 2014;210(10):1590-1594. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24837403>.

9. Centers for Disease Control and Prevention. Overview of testing for SARS-CoV-2 (COVID-19). 2020 Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/clinical-criteria.html>. Accessed February 4, 2021.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from persons under investigation (PUIs) for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)–Version 2.1. 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/guidelines-clinicalspecimens.html>. Accessed February 4, 2021.
11. Hase R, Kurita T, Muranaka E, Sasazawa H, Mito H, Yano Y. A case of imported COVID-19 diagnosed by PCR-positive lower respiratory specimen but with PCR-negative throat swabs. *Infect Dis (Lond)*. 2020;1-4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32238024>.
12. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-1844. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32159775>.
13. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 SARS-COV-2 patients. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2249-2251. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32306036>.
14. Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. Duration of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infectivity: when is it safe to discontinue isolation? *Clin Infect Dis*. 2020;Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33029620>.
15. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2081-2090. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32329971>.
16. Bullard J, Dust K, Funk D, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):2663-2666. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32442256>.
17. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, et al. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Intern Med*. 2020;180(9):1156-1163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32356867>.
18. Korean Disease Control and Prevention Agency. Findings from investigation and analysis of re-positive cases [press release]. 2020. Available at: <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030>.

19. Centers for Disease Control and Prevention. Duration of isolation and precautions for adults with COVID-19. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>. Accessed January 7, 2021.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for antigen testing for SARS-CoV-2. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antigen-tests-guidelines.html>. Accessed January 7, 2021.
21. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):778-785. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32198501>.
22. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(11). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32209163>.
23. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(6):845-848. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32350462>.
24. Okba NMA, Muller MA, Li W, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1478-1488. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32267220>.
25. Xiang F, Wang X, He X, et al. Antibody detection and dynamic characteristics in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):1930-1934. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32306047>.
26. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2027-2034. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32221519>.

Phòng ngừa và dự phòng nhiễm SARS-CoV-2

Cập nhật lần cuối: ngày 8 tháng 7 năm 2021

Tóm tắt khuyến nghị
- Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe tuân theo các khuyến nghị từ Ủy ban Tư vấn về Thực hành Tiêm chủng khi sử dụng vaccin SARS-CoV-2 (AI). - Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng bất kỳ loại thuốc nào để điều trị dự phòng trước phơi nhiễm SARS-CoV-2 (PrEP), ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (AIII). - Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng hydroxychloroquine để điều trị dự phòng sau phơi nhiễm SARS-CoV-2 (PEP) (AI). - Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng các loại thuốc khác để điều trị dự phòng sau phơi nhiễm (PEP) cho SARS-CoV-2, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (AIII).
Xếp hạng các Khuyến nghị: A = Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; B = Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; C = Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố Xếp hạng Bằng chứng: I = Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; IIa = Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; IIb = Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; III = Ý kiến chuyên gia.

Các biện pháp phòng ngừa chung

Sự lây truyền SARS-CoV-2 được cho là chủ yếu xảy ra khi tiếp xúc với các giọt bắn đường hô hấp được truyền từ một người nhiễm bệnh sang những người khác trong vòng 2 mét của người đó. Ít phổ biến hơn, có thể xảy ra việc truyền các giọt nhỏ và hạt SARS-CoV-2 trong không khí cho những người ở cách xa hơn 2 mét; trong một số trường hợp hiếm hoi, những người đi qua phòng trước đó đã có người truyền nhiễm ở có thể bị nhiễm bệnh. Nhiễm SARS-CoV-2 do lây truyền các hạt nhỏ trong không khí có xu hướng xảy ra sau khi phơi nhiễm kéo dài (tức là > 15 phút) với người truyền nhiễm đang ở trong một không gian kín với hệ thống thông gió kém.¹

Nguy cơ lây truyền SARS-CoV-2 có thể được giảm bớt bằng cách che miệng khi ho và hắt hơi và duy trì khoảng cách ít nhất 2 mét với những người khác. Khi không thể giữ khoảng cách nhất định, việc che mặt có thể làm giảm thêm sự lây lan của các giọt truyền nhiễm từ những người bị nhiễm SARS-CoV-2 sang những người khác. Thường xuyên rửa tay cũng làm giảm nguy cơ nhiễm trùng một cách hiệu quả.² Các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nên tuân theo các khuyến nghị của Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh (CDC) về kiểm soát nhiễm trùng và sử dụng thiết bị bảo vệ cá nhân (PPE) thích hợp.³ Một cách quan trọng khác để ngăn ngừa nhiễm SARS-CoV-2 là qua tiêm chủng.

Vaccin

Hiện tại, không có vaccin SARS-CoV-2 nào được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) chấp thuận. Vào tháng 12 năm 2020, FDA đã ban hành Giấy phép sử dụng khẩn cấp (EUA) cho hai vaccin mRNA, BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) 4 và mRNA-1273 (Moderna).⁵ Vào tháng 2 năm 2021, FDA đã ban hành EUA cho một loại virus adenovirus ở người ²⁶ (Thuốc chủng ngừa vectơ Ad26, Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson/Janssen)).⁶ BNT162b2 có thể được sử dụng cho những người từ 12 tuổi trở lên, trong khi mRNA-1273 và Ad26.COV2.S có thể được tiêm cho những người từ 18 tuổi trở lên. Các thử nghiệm lâm sàng cho các loại vaccin này ở các nhóm tuổi trẻ hơn và các thử nghiệm lâm sàng cho các ứng cử viên vaccin SARS-CoV-2 khác hiện đang được tiến hành.⁷

Trong các thử nghiệm lớn, có đối chứng với giả dược, vaccin mRNA-1273 và BNT162b2 có hiệu quả > 90% để ngăn ngừa COVID-19 có triệu chứng, được phòng thí nghiệm xác nhận và > 95% để ngăn ngừa COVID-19 nghiêm trọng sau khi những người tham gia hoàn thành một loạt hai liều. Liều đơn Ad26.COV2.S vaccin có hiệu quả 66% trong việc ngăn ngừa COVID-19 từ trung bình đến nguy kịch đã được phòng thí nghiệm xác nhận. Các trường hợp nhiễm COVID-19 đã được xác nhận khi có các triệu chứng và kết quả dương tính khi xét nghiệm khuếch đại acid nucleic SARS-CoV-2 (NAAT).^{6,8,9} Dữ liệu mới xuất hiện cho thấy vaccin SARS-CoV-2 được phép sử dụng ở Hoa Kỳ để ngăn ngừa nhiễm trùng, lây truyền và lây nhiễm không có triệu chứng bởi các biến thể hiện đang lưu hành hoặc cấp cứu của SARS-CoV-2.¹⁰

Các tác dụng ngoại ý tại chỗ và toàn thân tương đối phổ biến với các loại vaccin này, và chúng đặc biệt phổ biến sau liều thứ hai của vaccin SARS-CoV-2 mRNA. Hầu hết các tác dụng phụ xảy ra trong các thử nghiệm vaccin đều ở mức độ nhẹ hoặc trung bình (nghĩa là chúng không ngăn cản những người được tiêm chủng tham gia vào các hoạt động hàng ngày). Đã có một vài báo cáo về các phản ứng dị ứng nghiêm trọng sau tiêm vaccin SARS-CoV-2, bao gồm các báo cáo hiếm gặp về bệnh nhân bị sốc phản vệ sau khi tiêm vaccin mRNA SARS-CoV-2.^{6,11}

Các báo cáo về các tác dụng ngoại ý sau khi sử dụng vaccin Ad26.COV2.S theo FDA EUA cho thấy có nguy cơ tăng huyết khối do giảm tiểu cầu ở người lớn.⁶ Tính đến ngày 7 tháng 6 năm 2021, huyết khối kèm giảm tiểu cầu đã được báo cáo xảy ra với tỷ lệ khoảng ba người trên một triệu người được chủng ngừa này ở Hoa Kỳ.¹² Gần như tất cả các báo cáo về tình trạng nghiêm trọng này đều xảy ra ở phụ nữ được tiêm chủng từ 18 đến 49 tuổi. Tác dụng ngoại ý muộn này thậm chí còn hiếm hơn ở phụ nữ ≥ 50 tuổi và nam giới ở mọi lứa tuổi.¹³ Khởi phát các triệu chứng thường xảy ra trong 3 tuần đầu tiên sau khi tiêm chủng.¹⁴⁻¹⁶ Huyết khối có thể xảy ra ở các vị trí không điển hình, bao gồm cả tĩnh mạch não và tĩnh mạch bụng; Ngoài ra, huyết khối chi dưới và thuyên tắc phổi có thể xảy ra. Các báo cáo tương tự từ châu Âu mô tả chứng giảm tiểu cầu và huyết khối tĩnh mạch ở những bệnh nhân đã được tiêm vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford/AstraZeneca), sử dụng vectơ thuộc nhóm Adenovirus của loài tinh tinh. Tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch não sau khi tiêm vaccin ChAdOx1 nCoV-19 cao hơn dự kiến so với dân số chung, nhưng thấp hơn tỷ lệ được báo cáo ở người với COVID-19 (42,8 lần

xuất hiện trên một triệu người).^{17,18} Hiệp hội Huyết học Hoa Kỳ và Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ/Hiệp hội Đột quỵ Hoa Kỳ, Ban lãnh đạo Ban Hội thẩm Đột quỵ Hoa Kỳ đã có công bố những cân nhắc có liên quan đến chẩn đoán và điều trị loại huyết khối giảm tiểu cầu xảy ra ở những người được chủng ngừa Ad26.COV2.S. Những cân nhắc này bao gồm thông tin về việc sử dụng thuốc chống đông máu nonheparin và globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch cho những bệnh nhân này.^{19,20} Do mức độ hiếm gặp của hội chứng và yêu cầu điều trị duy nhất, hãy cân nhắc tham khảo ý kiến bác sĩ Huyết học khi điều trị cho những bệnh nhân này. Dữ liệu an toàn vaccin tiếp tục được thu thập.

Phụ nữ mang thai và cho con bú không được đưa vào các thử nghiệm vaccin ban đầu. Một nghiên cứu sử dụng dữ liệu từ ba hệ thống báo cáo an toàn vaccin ở Hoa Kỳ đã báo cáo rằng tần suất các tác dụng ngoài ý muốn ở 35.691 người nhận vaccin được xác định là có thai tương tự như tần suất quan sát được ở những bệnh nhân không mang thai (xem [Cân nhắc Đặc biệt khi Mang thai](#)).⁷ Trường Cao đẳng Sản phụ khoa Hoa Kỳ đã xuất bản hướng dẫn thực hành về việc sử dụng vaccin SARS-CoV-2 mRNA ở người mang thai và cho con bú, bao gồm hướng dẫn hỗ trợ bác sĩ lâm sàng trong cuộc trò chuyện với bệnh nhân mang thai về nguy cơ và lợi ích.²¹

CDC đặt lịch tiêm chủng cho người lớn và trẻ em cho Hoa Kỳ dựa trên các khuyến nghị của Ủy ban Tư vấn về Thực hành Tiêm chủng (ACIP). Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe tuân theo các khuyến nghị từ ACIP khi sử dụng vaccin SARS-CoV-2 (AI). ACIP xem xét dịch tễ học bệnh tật, gánh nặng bệnh tật, hiệu lực và hiệu quả của vaccin, tính an toàn của vaccin, chất lượng của các bằng chứng sẵn có và các vấn đề tiềm năng về triển khai tiêm chủng. ACIP cũng đặt ra các ưu tiên về người nhận vaccin trong trường hợp thiếu hụt. Các khuyến nghị về vaccin COVID-19 của ACIP được Giám đốc CDC xem xét và nếu được thông qua, sẽ được công bố dưới dạng khuyến nghị chính thức của CDC trong *Báo cáo hàng tuần về bệnh tật và tử vong*.²²

CDC đã cung cấp hướng dẫn về cách hoạt động trở lại mà không cần đeo khẩu trang hoặc giữ khoảng cách cho những người đã được tiêm chủng đầy đủ (những người được coi là đã được tiêm chủng đầy đủ 2 tuần sau khi hoàn thành loạt vaccin hai liều hoặc nhận vaccin một liều, chẳng hạn như Ad26.COV2. S vaccin). Cái này hướng dẫn không áp dụng ở những nơi mà luật, quy tắc và quy định của liên bang, tiểu bang, địa phương, bộ lạc hoặc lãnh thổ yêu cầu và các doanh nghiệp hoặc nơi làm việc cá nhân có thể có yêu cầu về mặt nạ riêng.²³

Dự phòng trước phơi nhiễm

– Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng bất kỳ loại thuốc nào để điều trị dự phòng trước phơi nhiễm SARS-CoV-2 (PrEP), ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (AIII).

Cơ sở lý luận

Hiện tại, không có tác nhân nào được biết có thể được sử dụng trước khi tiếp xúc với SARS-CoV-2 (tức là PrEP) để ngăn ngừa nhiễm trùng. Các thử nghiệm lâm sàng

đang điều tra một số tác nhân, bao gồm emtricitabine cộng với tenofovir alafenamide hoặc tenofovir disoproxil fumarate, hydroxychloroquine, ivermectin, và các chất bổ sung như kẽm, vitamin C và vitamin D. Các nghiên cứu về kháng thể đơn dòng nhắm mục tiêu SARS-CoV-2 đang được phát triển. Vui lòng kiểm tra [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết thông tin mới nhất.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng

Thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng của Hydroxychloroquine để điều trị dự phòng trước phơi nhiễm SARS-CoV-2 trong số các nhân viên chăm sóc sức khỏe

Thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi, có đối chứng với giả dược này được thiết kế để xác định xem liệu hydroxychloroquine 600 mg mỗi ngày có làm giảm tần suất nhiễm SARS-CoV-2 trong khoảng thời gian 8 tuần ở các nhân viên chăm sóc sức khỏe tại bệnh viện hay không. Kết cục chính là tỷ lệ nhiễm SARS-CoV-2 (được xác định bằng xét nghiệm phản ứng chuỗi polymerase sao chép ngược [RT-PCR] trên mẫu bệnh phẩm mũi họng được lấy ở tuần 4 và 8) hoặc sự xuất hiện của các triệu chứng COVID-19.²⁴

Nghiên cứu dân số

- Những người tham gia bao gồm các nhân viên chăm sóc sức khỏe tại hai bệnh viện Philadelphia, những người làm việc ≥ 20 giờ mỗi tuần tại một đơn vị nằm trong bệnh viện, không có tiền sử nhiễm SARS-CoV-2 và không có các triệu chứng giống COVID-19 trong 2 tuần trước ghi danh. Nghiên cứu đã thu nhận các nhân viên trong khoa cấp cứu (ED) và trong các đơn vị điều trị COVID-19 chuyên dụng.
- Nghiên cứu loại trừ những người bị dị ứng với hydroxychloroquine và những người bị thiếu hụt glucose-6-phosphate dehydrogenase, bệnh vông mạc hoặc bệnh tim nghiêm trọng.

Kết quả

- Nghiên cứu dựa trên tỷ lệ nhiễm giả định là 10% đối với dự kiến bao gồm 100 người tham gia trên mỗi nhóm.
- Từ ngày 9 tháng 4 đến ngày 14 tháng 7 năm 2020, tỷ lệ nhiễm SARS-CoV-2 trong cộng đồng đã giảm. Tại thời điểm phân tích tạm thời thứ hai (khi 125 trong số 132 người tham gia đưa ra sự đồng ý được đánh giá cho chỉ tiêu lâm sàng chính), Ban Giám sát An toàn Dữ liệu đã khuyến nghị kết thúc sớm nghiên cứu vì vô ích.
- Bốn người tham gia trong mỗi nhóm phát triển nhiễm SARS-CoV-2 (tỷ lệ dương tính là 6,3% ở nhóm hydroxychloroquine so với 6,6% ở nhóm giả dược; $P > 0,99$). Trên cả hai nhóm, sáu người tham gia đã xuất hiện các triệu chứng của COVID-19, nhưng không cần nhập viện.
- Thử nghiệm huyết thanh đối với immunoglobulin (Ig) M, IgG, và protein nucleocapsid IgG cho thấy kết quả tích cực hơn ở những người tham gia nhóm hydroxychloroquine (bốn người tham gia [7,4%]) so với nhóm giả dược (hai người tham gia [3,7%]), mặc dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P = 0,40$).

- Các tác dụng ngoài ý muốn nhẹ phổ biến hơn ở những người tham gia nhóm hydroxychloroquine (45%) so với nhóm giả dược (26%; $P = 0,04$). Sự khác biệt lớn nhất là tần suất tiêu chảy nhẹ tăng lên ở nhóm dùng hydroxychloroquine.

- Tỷ lệ ngừng điều trị tương tự ở nhóm dùng hydroxychloroquine (19%) và nhóm dùng giả dược (16%).

- Không có biến cố tim mạch ở cả hai nhóm, cũng như không có sự khác biệt có ý nghĩa về tần suất thay đổi QTc trung bình giữa các nhóm nghiên cứu ($P = 0,98$).

Hạn chế

- Nghiên cứu bị dừng sớm.

- Do tỷ lệ nhiễm SARS-CoV-2 thấp trong số những người tham gia, nghiên cứu không đủ khả năng để phát hiện lợi ích dự phòng của hydroxychloroquine.

- Dân số nghiên cứu chủ yếu là những người trẻ tuổi, nhân viên y tế khỏe mạnh; do đó, liệu kết quả nghiên cứu có thể áp dụng cho các quần thể khác hay không là điều không chắc chắn.

Diễn giải

Không có lợi ích lâm sàng khi sử dụng hydroxychloroquine 600 mg mỗi ngày trong 8 tuần như PrEP cho nhân viên y tế tiếp xúc với bệnh nhân COVID-19. So với giả dược, hydroxychloroquine có liên quan đến việc tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng ngoài ý nhẹ.

Hydroxychloroquine như một biện pháp dự phòng trước phơi nhiễm đối với COVID-19 cho nhân viên chăm sóc sức khỏe:

Một thử nghiệm ngẫu nhiên COVID PREP là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi, có đối chứng với giả dược nhằm điều tra xem liệu hydroxychloroquine 400 mg được dùng một lần hoặc hai lần mỗi tuần trong 12 tuần có thể ngăn ngừa nhiễm SARS-CoV-2 ở nhân viên y tế có nguy cơ phơi nhiễm cao hay không. Kết quả chính là Thời gian tồn tại không có SARS-COV-2. Chẩn đoán SARS-COV-2 được xác định là bị nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận hoặc bị ho, khó thở, khó thở hoặc có hai hoặc nhiều triệu chứng sau: sốt, ớn lạnh, rét run, đau cơ, nhức đầu, đau cổ họng, hoặc rối loạn khứu giác và vị giác mới. Bệnh tương thích với COVID-19 được đưa vào như một kết cục chính ngay cả khi xét nghiệm SARS-CoV-2 PCR không được thực hiện hoặc nếu nó được thực hiện và kết quả là âm tính.²⁵

Nghiên cứu dân số

- Những người tham gia nghiên cứu phải làm việc trong khoa Cấp cứu, trong phòng chăm sóc đặc biệt, trong khu bệnh viện COVID-19 chuyên dụng, hoặc với tư cách là người phản ứng đầu tiên; cách khác, họ phải có một bản mô tả công việc bao gồm việc thường xuyên thực hiện các quy trình tạo khí dung.

- Những người tham gia đã được tuyển dụng thông qua các nền tảng truyền thông xã hội. Đã nhận được sự đồng ý được thông báo từ xa, và thuốc nghiên cứu đã được chuyển đến những người tham gia bằng nhân viên vận chuyển.

Kết quả

– Nghiên cứu được cung cấp dựa trên tỷ lệ dự đoán 10% các trường hợp nhiễm trùng có triệu chứng mới. Các nhà điều tra xác định rằng nghiên cứu cần thu hút 1.050 người tham gia trên mỗi nhóm để có 80% độ mạnh. Tuy nhiên, rõ ràng trước khi có phân tích tạm thời đầu tiên rằng nghiên cứu này sẽ không đạt chỉ tiêu tuyển chọn. Kết quả là, việc đăng ký đã bị dừng lại mà không bị hủy bỏ. Các nhà điều tra cho rằng sự sụt giảm đáng kể trong việc ghi danh là do các báo cáo tiêu cực về tính an toàn của hydroxychloroquine, bao gồm cả cảnh báo từ FDA.

– Trong số 1.483 người tham gia được chọn ngẫu nhiên, các đặc điểm cơ bản là tương tự nhau giữa các nhóm nghiên cứu.

– Số cá nhân đáp ứng tiêu chí chính của việc xác nhận hoặc nghi ngờ nhiễm SARS-CoV-2 là 39 (7,9%) ở nhóm giả dược và 29 (5,9%) ở cả nhóm một lần và hai lần mỗi tuần nhóm hydroxychloroquine. Trong số 97 người tham gia, chỉ có 17 người được xác nhận là PCR dương tính với SARS-CoV-2.

– So với giả dược, tỷ lệ nguy cơ đối với chỉ tiêu lâm sàng chính là 0,72 (KTC 95%, 0,4–1,16; $P = 0,18$) đối với nhánh hydroxychloroquine mỗi tuần một lần và 0,74 (CI 95%, 0,46–1,19; $P = 0,22$) đối với nhóm hydroxychloroquine hai lần một tuần.

– Không có sự khác biệt đáng kể đối với bất kỳ tiêu chí hiệu quả thứ cấp nào giữa ba nhóm.

– Các tác dụng ngoài ý muốn được báo cáo nhiều hơn đáng kể trong các nhóm hydroxychloroquine một lần và hai lần mỗi tuần (các tác dụng phụ xảy ra lần lượt ở 31% so với 36% số người tham gia; $P < 0,001$ cho cả hai nhóm) so với nhóm dùng giả dược (21% người tham gia). Các tác dụng phụ thường gặp nhất là đau bụng và buồn nôn.

– Nồng độ thuốc được đo trong các mẫu máu toàn phần từ một nhóm nhỏ gồm 180 người tham gia đã nhận được hydroxychloroquine. Nồng độ trung bình của hydroxychloroquine cho các nhánh hydroxychloroquine hai lần và một lần mỗi tuần lần lượt là 200 ng/mL và 98 ng/mL; cả hai nồng độ đều thấp hơn đáng kể so với nồng độ hiệu quả đạt 1/2 nồng độ tối đa trong ống nghiệm (EC_{50}) của hydroxychloroquine. Các nhà điều tra lưu ý rằng các mô phỏng được sử dụng để xác định liều hydroxychloroquine cho nghiên cứu đã dự đoán nồng độ thuốc cao hơn nhiều so với mức được quan sát.

Hạn chế

– Nghiên cứu đã bị tạm dừng sớm do việc tuyển người tham dự kém; do đó, dân số nghiên cứu không đủ để phát hiện sự khác biệt về kết quả giữa các nhóm nghiên cứu.

– Nghiên cứu chỉ đánh giá hoạt động ức chế SARS-CoV-2 của hai liều hydroxychloroquine, cả hai liều đều không đạt được nồng độ vượt quá EC_{50} trong phòng thí nghiệm.

– Chỉ 17,5% người tham gia đáp ứng các tiêu chí nghiên cứu có kết quả xét nghiệm SARS-CoV-2 dương tính; số còn lại có các triệu chứng tương thích với COVID-19 mà không có chẩn đoán xác nhận.

Diễn giải

Hydroxychloroquine 400 mg một lần hoặc hai lần mỗi tuần không làm giảm tỷ lệ nhiễm SARS-CoV-2 đã được ghi nhận hoặc các triệu chứng tương thích với COVID-19 ở những nhân viên y tế có nguy cơ phơi nhiễm cao. Những phát hiện này cho thấy rằng hydroxychloroquine không có hiệu quả đối với SARS-CoV-2 PrEP hoặc liều lượng sử dụng cho PrEP là không tối ưu.

Phòng ngừa sau phơi nhiễm

- Ban hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **hydroxychloroquine** để điều trị dự phòng sau phơi nhiễm SARS-CoV-2 (PEP) (**AI**).
- Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng các loại thuốc khác cho SARS-CoV-2 PEP, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (**AIII**).

Cơ sở lý luận

Một số thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đã đánh giá việc sử dụng hydroxychloroquine cho SARS-CoV-2 PEP.²⁶⁻²⁸ Không có nghiên cứu nào trong số này báo cáo bất kỳ bằng chứng nào về hiệu quả và tất cả đều cho thấy tần suất các tác dụng ngoại ý cao hơn ở những người tham gia nhận hydroxychloroquine so với những người tham gia đối chứng. Kết quả của một số nghiên cứu này được mô tả dưới đây.

Một số tác nhân (ví dụ, kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2, gammaglobulin hyperimmune, huyết tương dưỡng bệnh, ivermectin, interferon, tenofovir có hoặc không có emtricitabine, vitamin D) hiện đang được điều tra về SARS-CoV-2 PEP. Các thử nghiệm lâm sàng mới nhất đối với SARS-CoV-2 PEP có thể được tìm thấy tại [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng

Cả chloroquine và hydroxychloroquine đều có hoạt tính in vitro chống lại SARS-CoV và SARS-CoV-2.^{29,30} Một nghiên cứu thuần tập nhỏ không có nhóm đối chứng gợi ý rằng hydroxychloroquine có thể làm giảm nguy cơ lây truyền SARS-CoV-2 cho những người tiếp xúc gần.³¹

Thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm soát tại hộ gia đình về Dự phòng sau phơi nhiễm SARS-CoV-2 với Hydroxychloroquine

Một thử nghiệm ngẫu nhiên hộ gia đình, mù đôi, có đối chứng đã đánh giá việc sử dụng hydroxychloroquine làm PEP để ngăn ngừa lây nhiễm SARS-CoV-2. Nghiên cứu được thực hiện tại bảy cơ sở ở Hoa Kỳ từ tháng 3 đến tháng 8 năm 2020. Những người tham gia được tuyển dụng bằng cách sử dụng quảng cáo trực tuyến, phương tiện truyền thông xã hội và giới thiệu từ các bệnh viện, sở y tế và các cá nhân bị nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận.²⁶

Các hộ gia đình được chọn ngẫu nhiên để nhận hydroxychloroquine 400 mg uống một lần mỗi ngày trong 3 ngày, tiếp theo là hydroxychloroquine 200 mg một lần mỗi ngày trong 11 ngày, hoặc uống acid ascorbic 500 mg một lần mỗi ngày trong 3 ngày,

tiếp theo là acid ascorbic 250 mg một lần mỗi ngày trong 11 ngày. Phết dịch cuống mũi giữa được thu thập hàng ngày trong 14 ngày đầu tiên, với tiêu chí chính là nhiễm SARS-CoV-2 đã được PCR xác nhận trong vòng 14 ngày sau khi đăng ký ở những người không bị nhiễm lúc ban đầu.

Nghiên cứu dân số

– Những người tham gia đủ điều kiện đã tiếp xúc gần với một người bị nhiễm SARS-CoV-2, bao gồm những người tiếp xúc trong gia đình hoặc những người tiếp xúc gần khác (82%) hoặc nhân viên y tế (18%) chăm sóc người bị nhiễm bệnh mà không mang PPE thích hợp. Những người tham gia phải đã tiếp xúc với một người được chỉ định đã nhận được chẩn đoán nhiễm SARS-CoV-2 trong vòng 14 ngày qua và tiếp xúc với nguy cơ cao với người được chỉ định phải đã xảy ra trong vòng 96 giờ trước đó.

– Tuyển dụng bao gồm 829 người tham gia từ 671 hộ gia đình; 407 người tham gia (trong 337 hộ gia đình) nhận được hydroxychloroquine, và 422 người tham gia (trong 334 hộ gia đình) nhận được acid ascorbic.

Kết quả

– Tổng số 98 trường hợp nhiễm SARS-CoV-2 được phát hiện trong 14 ngày đầu theo dõi, với tỷ lệ tích lũy tổng thể là 14,3% (CI 95%, 11,5% đến 17%). Năm mươi ba sự kiện (tức là nhiễm SARS-CoV-2 được PCR xác nhận) đã xảy ra ở nhóm hydroxychloroquine và 45 trường hợp xảy ra ở nhóm đối chứng (aHR 1,10; CI 95%, 0,73–1,66; $P > 0,20$).

– Trong các phân tích lập kế hoạch trước, tỷ lệ nguy cơ không khác biệt đáng kể trong các phân nhóm dựa trên loại tiếp xúc, thời gian giữa lần tiếp xúc gần đây nhất và liều đầu tiên của thuốc nghiên cứu, thời gian tiếp xúc, số người tiếp xúc được đăng ký trong hộ gia đình, tình trạng cách ly, chỉ số trường hợp có triệu chứng, hoặc số lượng người lớn hoặc trẻ em trong gia đình.

– Các biến cố bất lợi liên quan đến việc sử dụng hydroxychloroquine, bao gồm các triệu chứng tiêu hóa và phát ban, xảy ra ở 112 người tham gia: 66 người (16,2%) ở nhóm hydroxychloroquine và 46 người (10,9%) ở nhóm đối chứng ($P = 0,026$).

Hạn chế

– Có một khoảng thời gian trung bình là 2 ngày giữa thời điểm tiếp xúc gần đây nhất với những người được chỉ định và thời gian các loại thuốc nghiên cứu được sử dụng. Khoảng thời gian trôi đi từ khi tiếp xúc với SARS-CoV-2 đến khi bắt đầu sử dụng hydroxychloroquine có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của thuốc dưới dạng PEP.

– Phân tích ban đầu đã loại trừ khoảng 10% những người đăng ký đã được chứng minh là bị nhiễm SARS-CoV-2 lúc ban đầu.

Diễn giải

Trong nghiên cứu này, hydroxychloroquine không hiệu quả khi được sử dụng làm PEP cho bệnh nhiễm SARS-CoV-2. Những người tham gia nhận được hydroxychloroquine có nguy cơ bị các tác dụng phụ cao hơn những người nhận được acid ascorbic.

Thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng mù đôi về Hydroxychloroquine như một biện pháp dự phòng sau phơi nhiễm trong những người tiếp xúc với nghề nghiệp hoặc hộ gia đình có nguy cơ cao hoặc rủi ro trung bình

Thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên mù đôi này bao gồm 821 người tham gia tự đăng ký vào nghiên cứu bằng cách sử dụng một cuộc khảo sát dựa trên internet. Những người tham gia được chọn ngẫu nhiên để nhận hydroxychloroquine (hydroxychloroquine 800 mg một lần, tiếp theo là hydroxychloroquine 600 mg từ 6 đến 8 giờ sau đó, và sau đó hydroxychloroquine 600 mg một lần mỗi ngày trong 4 ngày bổ sung) hoặc giả dược. Bởi vì việc đăng ký được thực hiện trực tuyến, các loại thuốc nghiên cứu được gửi đến những người tham gia qua đường bưu điện qua đêm; do đó, hơn 50% người tham gia bắt đầu liều đầu tiên của liệu trình điều trị được chỉ định của họ từ 3 đến 4 ngày sau khi tiếp xúc với SARS-CoV-2.²⁸

Nghiên cứu dân số

- Những người tham gia có nguy cơ phơi nhiễm nghề nghiệp cao hoặc trung bình (66% người tham gia) hoặc phơi nhiễm trong gia đình (34% người tham gia) với SARS-CoV-2.
- Phơi nhiễm nguy cơ cao được xác định là tiếp xúc một cá nhân bị nhiễm SARS-CoV-2 được xác nhận trong vòng 2 mét trong hơn 10 phút khi không đeo khẩu trang hoặc kính che mắt (87,6% số người tham gia). Phơi nhiễm nguy cơ trung bình được định nghĩa là phơi nhiễm từ cùng một khoảng cách và trong cùng một thời gian khi đeo khẩu trang nhưng không có kính che mắt (12,4% số người tham gia).

Kết quả

- Tổng số 107 người tham gia đã phát triển kết quả chính của bệnh có triệu chứng. Bệnh tật đã được xác nhận bằng kết quả dương tính trên xét nghiệm phân tử SARS-CoV-2. Nếu xét nghiệm không có sẵn, những người tham gia được coi là có triệu chứng bệnh nếu họ phát triển một hội chứng liên quan đến COVID-19 tương thích dựa trên tiêu chí CDC.
- Do hạn chế tiếp cận với xét nghiệm chẩn đoán phân tử, nhiễm SARS-CoV-2 chỉ được xác nhận ở 16 trong số 107 người tham gia (15%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ kết cục chính (bệnh có triệu chứng) giữa nhóm dùng hydroxychloroquine và nhóm dùng giả dược (tương ứng là 11,8% so với 14,3%; $P = 0,35$).
- Có nhiều tác dụng ngoài ý muốn hơn ở nhánh hydroxychloroquine (chủ yếu là buồn nôn, tiêu lỏng và khó chịu ở bụng), và không có tác dụng phụ nghiêm trọng hoặc rối loạn nhịp tim ở cả hai nhánh.

Hạn chế

- Hầu hết những người tham gia đã không bắt đầu liệu pháp được chỉ định cho đến ít nhất 3 ngày sau khi tiếp xúc với SARS-CoV-2.
- Chỉ 15% số người tham gia đạt được kết quả chính bị nhiễm SARS-CoV-2 được xác nhận bằng chẩn đoán phân tử.

– Những người tham gia nghiên cứu còn trẻ (tuổi trung bình là 40 tuổi) và có nguy cơ mắc COVID-19 nghiêm trọng tương đối thấp.

Diễn giải

Không có sự khác biệt về tỷ lệ COVID-19 có triệu chứng quan sát được giữa những người tham gia dùng hydroxychloroquine 600 mg một lần mỗi ngày và những người dùng giả dược. Mặc dù hydroxychloroquine 600 mg mỗi ngày có liên quan đến tần suất gia tăng các tác dụng phụ, nhưng các tác dụng phụ chủ yếu là nhẹ.

Thử nghiệm ngẫu nhiên theo cụm về Dự phòng sau phơi nhiễm SARS-CoV-2 với hydroxychloroquine

Thử nghiệm ngẫu nhiên theo cụm nhân mở này bao gồm 2.314 trường hợp tiếp xúc không có triệu chứng của 672 trường hợp COVID-19 ở Tây Ban Nha.²⁷ Những người tham gia có liên quan đến dịch tễ học với một trường hợp COVID-19 dương tính với PCR được xác định là các nhóm nghiên cứu (gọi là nhân). Tất cả các địa chỉ liên hệ trong một nhân đồng thời được ngẫu nhiên hóa theo cụm theo tỷ lệ 1:1 tỷ lệ với nhóm chứng (chăm sóc thông thường) hoặc nhóm can thiệp (hydroxychloroquine 800 mg x 1 lần/ngày trong 1 ngày, tiếp theo là hydroxychloroquine 400 mg x 1 lần/ngày trong 6 ngày). Những người tham gia đã được thông báo về nhóm nghiên cứu được phân bổ của họ sau khi được ngẫu nhiên vào nhóm can thiệp hoặc nhóm kiểm soát và ký vào mẫu đồng ý.

Kết quả chính là khởi phát COVID-19 được phòng thí nghiệm xác nhận, được xác định là kết quả dương tính khi xét nghiệm SARS-CoV-2 PCR và có ít nhất một trong các triệu chứng sau: sốt, ho, khó thở, đau cơ, nhức đầu, đau cổ họng, rối loạn khứu giác và vị giác mới hoặc tiêu chảy. Kết quả thứ cấp là khởi phát nhiễm trùng SARS-CoV-2, được định nghĩa là kết quả xét nghiệm PCR SARS-CoV-2 dương tính hoặc có bất kỳ triệu chứng nào tương thích với COVID-19. Một kết quả phụ bổ sung là huyết thanh trở nên dương tính ở Ngày 14.

Nghiên cứu dân số

– Những người tham gia nghiên cứu là nhân viên chăm sóc sức khỏe hoặc viện dưỡng lão (60,3%), những người tiếp xúc trong gia đình (27,1%), hoặc cư dân viện dưỡng lão (12,7%), những người được ghi nhận đã trải qua hơn 15 phút trong vòng hai mét với người có PCR dương tính với SARS-CoV-2 trong vòng 7 ngày trước khi ghi danh.

– Các đặc điểm cơ bản của những người tham gia là giống nhau giữa hai nhóm nghiên cứu, bao gồm bệnh đi kèm, số ngày tiếp xúc với SARS-CoV-2 trước khi đăng ký và phân nhóm ngẫu nhiên, và loại tiếp xúc.

Kết quả

– Tổng số 138 người tham gia nghiên cứu (6,0%) phát triển nhiễm SARS-CoV-2 có triệu chứng, được xác nhận bằng PCR. Không có sự khác biệt thống kê về tỷ lệ nhiễm trùng được xác nhận giữa nhóm hydroxychloroquine và nhóm chứng (tương ứng là 5,7% so với 6,2%; tỷ lệ rủi ro HR 0,86; CI 95%, 0,52–1,42).

- Không có sự khác biệt thống kê giữa các nhóm nghiên cứu về tỷ lệ COVID-19 có được PCR xác định hoặc có triệu chứng tương thích, tổng thể là 18,2% (18,7% ở nhóm hydroxychloroquine so với 17,8% ở nhóm đối chứng; tỷ lệ rủi ro 1,03; KTC 95%, 0,77–1,38).
- Không có sự khác biệt thống kê giữa các nhóm về tỷ lệ dương tính với SARS-CoV-2 IgM và/hoặc IgG (14,3% ở nhóm hydroxychloroquine so với 8,7% ở nhóm đối chứng; tỷ lệ rủi ro HR1,57; CI 95%, 0,94 –2,62).
- Tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm dùng hydroxychloroquine gặp phải các tác dụng ngoài ý muốn (56,1%) nhiều hơn so với nhóm chứng (5,9%), mặc dù hầu hết các tác dụng ngoài ý muốn đều nhẹ. Các tác dụng ngoại ý thường gặp bao gồm các biến cố đường tiêu hóa, rối loạn hệ thần kinh, đau cơ, mệt mỏi và khó chịu. Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào được cho là do thuốc nghiên cứu.

Hạn chế

- Nghiên cứu thiếu bộ so sánh giả được, có thể có tác động đến báo cáo an toàn.
- Dữ liệu về mức độ tiếp xúc với các trường hợp đầu hệ còn hạn chế.
- Đối với > 50% số người tham gia nghiên cứu, thời gian từ khi tiếp xúc với trường hợp đầu hệ đến khi chọn ngẫu nhiên là ≥ 4 ngày.

Diễn giải

Chế độ hydroxychloroquine được sử dụng cho phòng ngừa sau phơi nhiễm trong nghiên cứu này không ngăn ngừa nhiễm SARS-CoV-2 ở những người khỏe mạnh tiếp xúc với một trường hợp PCR dương tính.

Ivermectin

Nồng độ cao của ivermectin đã được chứng minh là có thể ức chế sự nhân lên của SARS-CoV-2 trong ống nghiệm.^{32,33} Dữ liệu dân số cũng chỉ ra rằng việc sử dụng hàng loạt hóa trị liệu dự phòng cho các bệnh nhiễm ký sinh trùng trên toàn quốc, bao gồm cả việc sử dụng ivermectin, có liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh thấp hơn của COVID-19.³⁴ Tại thời điểm này, rất ít thử nghiệm lâm sàng đánh giá tính an toàn và hiệu quả của ivermectin đối với phòng ngừa trước và sau phơi nhiễm với SARS-CoV-2. Mặc dù một số nghiên cứu đã báo cáo các kết quả có khả năng hứa hẹn, nhưng các phát hiện bị hạn chế bởi thiết kế của các nghiên cứu, kích thước mẫu nhỏ của chúng và thiếu các chi tiết liên quan đến tính an toàn và hiệu quả của ivermectin. Kết quả của những thử nghiệm này được mô tả dưới đây.

Trong một nghiên cứu can thiệp mô tả, không kiểm soát trên 33 người tiếp xúc với bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận, không có trường hợp nhiễm SARS-CoV-2 nào được xác định trong vòng 21 ngày kể từ khi bắt đầu sử dụng ivermectin cho nhóm phòng ngừa sau phơi nhiễm.³⁵ Một thử nghiệm ngẫu nhiên nhãn mở điều tra ivermectin dự phòng (cùng với các biện pháp bảo vệ cá nhân [PPM]) ở nhân viên y tế (như phòng ngừa trước phơi nhiễm-PrEP) hoặc tiếp xúc trong gia đình (như phòng ngừa sau phơi nhiễm-PEP) tiếp xúc với bệnh nhân có SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận. Tỷ lệ nhiễm SARS-CoV-2 ở những người tham gia

được sử dụng ivermectin thấp hơn so với những người tham gia đối chứng chỉ sử dụng biện pháp bảo vệ cá nhân. Tuy nhiên, nghiên cứu không cung cấp dữ liệu về đặc điểm của những người tham gia nghiên cứu, loại phơi nhiễm hoặc cách xác định chỉ tiêu lâm sàng.³⁶ Cuối cùng, trong một nghiên cứu bệnh chứng nhỏ ở nhân viên y tế tiếp xúc với SARS-CoV-2, 186 người tham gia bị nhiễm với 186 đối chứng không bị nhiễm. Trong số những người nhận được ivermectin sau khi tiếp xúc với SARS-CoV-2, 38 người trong nhóm bị nhiễm và 77 người thuộc nhóm không bị nhiễm, khiến các nhà điều tra kết luận rằng ivermectin làm giảm tỷ lệ nhiễm SARS-CoV-2.³⁷

Một số thử nghiệm lâm sàng đánh giá việc sử dụng ivermectin cho SARS-CoV-2 PrEP hoặc PEP hiện đang được tiến hành hoặc đang phát triển. Vui lòng xem [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết thông tin mới nhất.

Thông tin tham khảo

1. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 Transmission. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>. Accessed July 2, 2021.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): how to protect yourself& others. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>. Accessed June 17, 2021.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): infection control guidance for healthcare professionals about coronavirus (COVID-19). 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control.html>. Accessed June 17, 2021.
4. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers): emergency use authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/144413/download>.
5. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers): emergency use authorization (EUA) of the Moderna COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/144637/download>.
6. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers): emergency use authorization (EUA) of the Janssen COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2021/Available at: <https://www.fda.gov/media/146304/download>.
7. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary findings of mRNA COVID-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med*. 2021; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33882218>.

8. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33301246>.
9. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-416. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33378609>.
10. Angel Y, Spitzer A, Henig O, et al. Association between vaccination with BNT162b2 and incidence of symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infections among health care workers. *JAMA*. 2021; Published online ahead of print. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33956048/>.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Interim considerations: preparing for the potential management of anaphylaxis after COVID-19 vaccination. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/SARS-CoV-2/info-by-product/pfizer/anaphylaxis-management.html>. Accessed June 17, 2021.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Reported adverse events. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>. Accessed June 2, 2021.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Safety of COVID-19 vaccines. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/safety-of-vaccines.html>. Accessed June 2, 2021.
14. Centers for Disease Control and Prevention. J&J/Janssen update. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/JJUpdate.html#symptoms-list>. Accessed June 2, 2021.
15. See I, Su JR, Lale A, et al. U.S. case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2. S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33929487>.
16. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2092-2101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33835769>.
17. Pottegard A, Lund LC, Karlstad O, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ*. 2021. Available at: <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1114>.
18. Taquet M, Husain M, Geddes JR, Luciano S, Harrison PJ, et al. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: a retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. 2021. Available at: <https://osf.io/a9jdg/>. Accessed June 2, 2021.

19. American Society of Hematology, Bussel JB, Connors JM, et al. Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (also termed vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia). 2021. Available at: <https://www.hematology.org/SARS-CoV-2/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>. Accessed June 2, 2021.
20. American Heart Association, American Stroke Association, Furie KL. Diagnosis and management of cerebral venous sinus thrombosis with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. 2021. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/STROKEAHA.121.035564>.
21. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice advisory: vaccinating pregnant and lactating patients against COVID-19. 2020. Available at: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-SARS-CoV-2>. Accessed May 26, 2021.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Current COVID-19 ACIP vaccine recommendations. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/SARS-CoV-2.html>. Accessed January 6, 2021.
23. Centers for Disease Control and Prevention. When you've been fully vaccinated: how to protect yourself and others. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/fully-vaccinated.html>. Accessed April 8, 2021.
24. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine vs placebo for pre-exposure SARS-CoV-2 prophylaxis among health care workers: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(2):195-202. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33001138>.
25. Rajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR, et al. Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):e835-e843. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33068425>.
26. Barnabas RV, Brown ER, Bershteyn A, et al. Hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis to prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(3):344-352. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33284679>.
27. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020. Available at: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2021801>.
28. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(6):517-525. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32492293>.

29. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):732-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150618>.
30. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Viol J*. 2005;2:69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115318>.
31. Lee SH, Son H, Peck KR. Can post-exposure prophylaxis for COVID-19 be considered as an outbreak response strategy in long-term care hospitals? *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(6):105988. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32305587>.
32. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104787. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32251768>.
33. Belhadj Z, Meot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32418446>.
34. Hellwig MD, Maia A. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57(1):106248. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33259913>.
35. Aguirre Chang G, Figueredo ANT. COVID-19: post-exposure prophylaxis with ivermectin in contacts. At homes, places of work, nursing homes, prisons, and others. *ResearchGate*. 2020;Preprint. Available at: https://www.researchgate.net/publication/344781515_COVID-19_POST-EXPOSURE_PROPHYLAXIS_WITH_IVERMECTIN_IN_CONTACTS_At_Homes_Places_of_Work_Nursing_Homes_Prisons_and_Others.
36. Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, Hafez M, Moussa H, Eltaweel A. Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic. *Research Square*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-100956/v3>.
37. Behera P, Patro BK, Singh AK, et al. Role of ivermectin in the prevention of COVID-19 infection among healthcare workers in India: a matched case-control study. *MedRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.29.20222661v1>.

Thể lâm sàng của nhiễm SARS-CoV-2

Ngày cập nhật cuối cùng: ngày 21 tháng 4 năm 2021

Bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 có thể trải qua một loạt các biểu hiện lâm sàng, từ không có triệu chứng đến bệnh nguy kịch. Phần này của Hướng dẫn thảo luận về biểu hiện lâm sàng của những người nhiễm SARS-CoV-2 tùy theo mức độ bệnh.

Nói chung, những người trưởng thành bị nhiễm SARS-CoV-2 có thể được phân nhóm thành các loại bệnh tật mức độ nghiêm trọng sau đây. Tuy nhiên, tiêu chí cho mỗi danh mục có thể trùng lặp hoặc khác nhau giữa các hướng dẫn lâm sàng và thử nghiệm lâm sàng, và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân có thể thay đổi theo thời gian.

Nhiễm không có triệu chứng hoặc có triệu chứng: Những người có kết quả xét nghiệm dương tính với SARS-CoV-2 bằng xét nghiệm virus học (tức là xét nghiệm khuếch đại acid nucleic [NAAT] hoặc xét nghiệm kháng nguyên) nhưng không có triệu chứng phù hợp với SARS-COV-2.

Thể nhẹ: Những người có bất kỳ dấu hiệu và triệu chứng khác nhau của SARS-COV-2 (ví dụ: sốt, ho, đau họng, khó chịu, đau đầu, đau cơ, buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, mất vị giác và khứu giác) nhưng không khó thở, thở mệt hoặc hình ảnh X-quang phổi bất thường.

Thể trung bình: Những người có bằng chứng về bệnh đường hô hấp dưới trong quá trình đánh giá lâm sàng hoặc hình ảnh và có độ bão hòa oxy (SpO_2) $\geq 94\%$ với khí phòng.

Thể nặng: Những người có $SpO_2 < 94\%$ với khí phòng, tỷ lệ giữa phân áp oxy trong máu động mạch và phần trăm oxy hít vào (PaO_2/FiO_2) < 300 mm Hg, tần số hô hấp > 30 nhịp thở/phút hoặc độ thâm nhiễm phổi $> 50\%$.

Thể nguy kịch: Những người bị suy hô hấp, sốc nhiễm trùng và/hoặc rối loạn chức năng đa cơ quan.

Bệnh nhân mắc một số bệnh đi kèm có nguy cơ cao hơn tiến triển thành COVID-19 nghiêm trọng. Các bệnh đi kèm này bao gồm từ 65 tuổi trở lên; mắc bệnh tim mạch, bệnh phổi mạn tính, bệnh hồng cầu hình liềm, tiểu đường, ung thư, béo phì hoặc bệnh thận mạn tính; có thai; người hút thuốc lá; người nhận liệu pháp cấy ghép hoặc ức chế miễn dịch.¹ Các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nên theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này cho đến khi có biểu hiện lâm sàng hồi phục.

Kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh tối ưu vẫn chưa được xác định cho những người bị nhiễm SARS-CoV-2 có triệu chứng. Đánh giá ban đầu cho những bệnh nhân này có thể bao gồm chụp X-quang phổi, siêu âm hoặc chụp cắt lớp vi tính nếu có chỉ định. Điện tâm đồ nên được thực hiện nếu có chỉ định. Xét nghiệm công thức máu và chức năng gan và thận. Mặc dù các dấu hiệu viêm như protein phản ứng C (CRP), D-dimer và ferritin không được yêu cầu như một phần của chăm sóc tiêu chuẩn, kết quả của các thử nghiệm này có thể có giá trị tiên lượng.

Các định nghĩa về mức độ nghiêm trọng của các loại bệnh tật được liệt kê ở trên cũng áp dụng cho bệnh nhân mang thai. Tuy nhiên, ngưỡng đối với một số biện pháp can thiệp có thể khác nhau đối với bệnh nhân mang thai và bệnh nhân không mang thai. Ví dụ, khuyến cáo bổ sung oxy cho bệnh nhân mang thai khi SpO₂ giảm xuống dưới 95% với khí phòng để thích ứng với những thay đổi sinh lý về nhu cầu oxy trong thai kỳ và để đảm bảo cung cấp đủ oxy cho thai nhi.⁵ Sử dụng các thông số từ phòng xét nghiệm để theo dõi bệnh nhân mang thai và đưa ra quyết định về các biện pháp can thiệp, bác sĩ lâm sàng nên biết rằng những thay đổi sinh lý trong thai kỳ có thể làm thay đổi một số giá trị xét nghiệm. Nói chung, số lượng tế bào bạch cầu tăng trong suốt thời kỳ mang thai và sau sinh, đạt đỉnh điểm tức thì trong thời kỳ hậu sản. Sự gia tăng chủ yếu là bạch cầu trung tính.⁶ Mức D-dimer và CRP cũng tăng trong thai kỳ và thường cao hơn so với bệnh nhân không mang thai.⁷ Thông tin chi tiết về điều trị COVID-19 ở bệnh nhân mang thai có thể tìm thấy trong phần [Cân nhắc đặc biệt khi mang thai](#) và phần cân nhắc khi mang thai của từng phần riêng lẻ của Hướng dẫn.

Ở bệnh nhi, các bất thường trên X-quang là phổ biến và phần lớn, không phải là tiêu chí duy nhất được sử dụng để xác định mức độ nghiêm trọng của bệnh. Các giá trị bình thường của tần số hô hấp cũng thay đổi theo tuổi ở trẻ em; do đó, tình trạng thiếu oxy sẽ là tiêu chí chính được sử dụng để xác định COVID-19 nặng, đặc biệt là ở trẻ nhỏ. Ở một số ít trẻ em và một số thanh niên, nhiễm SARS-CoV-2 có thể được theo sau bởi một tình trạng viêm nặng được gọi là hội chứng viêm đa hệ thống ở trẻ em (MIS-C).⁸⁻⁹ Hội chứng này được thảo luận chi tiết trong [Cân nhắc Đặc biệt ở Trẻ em](#).

Nhiễm không triệu chứng hoặc tiền triệu

Nhiễm SARS-CoV-2 không triệu chứng có thể xảy ra, mặc dù tỷ lệ bệnh nhân thực sự không có triệu chứng trong suốt quá trình nhiễm bệnh là thay đổi và không được xác định đầy đủ. Không rõ tỷ lệ phần trăm những người bị nhiễm trùng không có triệu chứng tiến triển thành bệnh lý lâm sàng. Một số người không có triệu chứng đã được báo cáo có những phát hiện khách quan về hình ảnh X-quang phù hợp với bệnh viêm phổi COVID-19.^{10,11} Sự sẵn có của xét nghiệm SARS-CoV-2 và sự phát triển của các xét nghiệm huyết thanh học đáng tin cậy đối với kháng thể đối với virus sẽ giúp xác định sự phổ biến thực sự của nhiễm trùng không triệu chứng và không có tiền triệu. Xem phần [Quản lý điều trị cho người lớn không nhập viện với COVID-19](#) để biết các khuyến nghị liên quan đến liệu pháp đặc hiệu dành cho SARS-CoV-2.

Thể nhẹ

Bệnh nhân bị bệnh nhẹ có thể có nhiều dấu hiệu và triệu chứng khác nhau (ví dụ: sốt, ho, đau họng, khó chịu, nhức đầu, đau cơ, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, mất vị giác và khứu giác). Họ không bị khó thở, không khó thở khi gắng sức, hoặc hình ảnh bất thường. Hầu hết các bệnh nhân bị bệnh nhẹ có thể được xử trí tại một cơ sở cấp cứu hoặc tại nhà thông qua khám bệnh từ xa hoặc qua điện thoại. Không có hình ảnh hoặc đánh giá cụ thể trong phòng thí nghiệm được chỉ định thường quy ở những bệnh nhân khỏe mạnh với COVID-19 nhẹ. Những bệnh nhân lớn tuổi và những người có bệnh lý đi kèm có nguy cơ tiến triển bệnh cao hơn; do đó, các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc

sức khỏe nên theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân này cho đến khi có biểu hiện lâm sàng hồi phục. Xem phần [Quản lý điều trị cho người lớn không nhập viện với COVID-19](#) để biết các khuyến nghị liên quan đến liệu pháp đặc hiệu SARS-CoV-2.

Thể trung bình

Bệnh mức độ trung bình được xác định là có bằng chứng của tổn thương đường hô hấp dưới trong quá trình đánh giá lâm sàng hoặc chẩn đoán hình ảnh, $\text{SpO}_2 \geq 94\%$ với khí phòng. Do tổn thương phổi có thể tiến triển nhanh chóng ở bệnh nhân COVID-19, nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân mắc bệnh mức độ trung bình. Nếu nghi ngờ viêm phổi do vi khuẩn hoặc nhiễm trùng huyết, điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm, đánh giá lại bệnh nhân hàng ngày và giảm thang hoặc ngừng kháng sinh nếu không có bằng chứng nhiễm khuẩn. Xem phần [Quản lý điều trị cho người lớn không nhập viện với COVID-19](#) để biết các khuyến nghị liên quan đến liệu pháp đặc hiệu dành cho SARS-CoV-2.

Thể nặng

Bệnh nhân SARS-COV-2 được coi là bệnh nặng nếu họ có $\text{SpO}_2 < 94\%$ với khí phòng, nhịp thở $> 30/\text{phút}$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mm Hg}$, hoặc thâm nhiễm phổi $> 50\%$. Biểu hiện lâm sàng của những bệnh nhân có thể diễn tiến nặng. Liệu pháp oxy nên được thực hiện ngay lập tức bằng cách sử dụng ống thông mũi hoặc thiết bị oxy lưu lượng cao. Xem Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19 để biết các khuyến nghị về liệu pháp đặc hiệu SARS-CoV-2. Nếu nghi ngờ viêm phổi do vi khuẩn thứ phát hoặc nhiễm trùng huyết, dùng kháng sinh theo kinh nghiệm, đánh giá lại bệnh nhân hàng ngày, và giảm liều hoặc ngừng thuốc kháng sinh nếu không có bằng chứng về nhiễm khuẩn.

Bệnh nguy kịch

Bệnh nhân nặng có thể có hội chứng suy hô hấp cấp tính, sốc nhiễm trùng có thể biểu hiện sốc phân phối do virus gây ra, rối loạn chức năng tim mạch, phản ứng viêm quá mức và/hoặc làm trầm trọng thêm các bệnh đi kèm. Ngoài bệnh phổi, bệnh nhân nguy kịch còn có thể bị bệnh lý tại tim, gan, thận, hệ thần kinh trung ương hoặc huyết khối.

Cũng như với bất kỳ bệnh nhân nào trong đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU), quản lý chặt chẽ bệnh nhân COVID-19 bao gồm điều trị cả bệnh cảnh dẫn đến nhập viện ICU ban đầu và các bệnh đi kèm khác và các biến chứng liên quan đến nằm viện.

Để biết thêm thông tin, hãy xem [Chăm sóc bệnh nhân mắc bệnh hiểm nghèo với COVID-19](#).

Tái nhiễm SARS – CoV 2

Như đã thấy với các trường hợp nhiễm virus khác, việc tái nhiễm SARS-CoV-2 sau khi hồi phục từ nhiễm trùng trước đó đã được báo cáo.¹² Tỷ lệ tái nhiễm thực sự không được biết, mặc dù có những lo ngại rằng nó có thể xảy ra với tần suất gia tăng cùng với sự lưu hành của các biến thể mới.¹³ SARS-CoV-2 thường có thể được phát hiện từ cách phết mũi họng trong vài tuần đến vài tháng sau khi nhiễm virus ban đầu, do đó, hãy lặp lại xét nghiệm để đánh giá, vì vậy, chỉ nên được xem xét đối với những

người đã khỏi bệnh từ lần nhiễm virus ban đầu và có các triệu chứng tương thích với COVID-19 mà không tìm thấy căn nguyên thay thế rõ ràng (**AIII**).¹⁴ Xét nghiệm chẩn đoán trong bối cảnh này được tóm tắt trong Thử nghiệm về Nhiễm SARS-CoV-2. Ngoài ra, nếu nghi ngờ tái nhiễm, các hướng dẫn chẩn đoán và đánh giá nghi ngờ tái nhiễm SARS-CoV-2 được cung cấp bởi Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh (CDC).¹⁵

Đã có suy đoán rằng sự tái nhiễm có thể xảy ra thường xuyên hơn ở những người có phản ứng miễn dịch yếu hơn trong lần nhiễm virus ban đầu, như thường được báo cáo ở những người bị bệnh nhẹ. Sự tái nhiễm cũng có thể xảy ra khi các phản ứng miễn dịch ban đầu suy giảm theo thời gian. Tuy nhiên, một đánh giá lưu ý rằng tái nhiễm SARS-CoV-2 xảy ra sau bệnh nặng trước đó trong ba trường hợp và sớm nhất là 3 tuần sau khi chẩn đoán nhiễm virus ban đầu.¹⁶ Một trang web công khai đăng nhiều báo cáo tái nhiễm đã được công bố và chưa xuất bản, lưu ý rằng nó đã được mô tả là xảy ra sớm nhất là vài tuần đến nhiều tháng sau khi nhiễm lần đầu, và đôi khi xảy ra sau các đợt COVID-19 nghiêm trọng¹⁷. Mặc dù dữ liệu còn hạn chế, không có bằng chứng nào cho thấy việc điều trị tái nhiễm SARS-CoV-2 bị nghi ngờ hoặc có tài liệu phải khác với điều trị nhiễm virus ban đầu như được nêu trong [Quản lý điều trị cho người lớn không nhập viện với COVID-19](#) và [Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19](#).

Các triệu chứng dai dẳng hoặc rối loạn chức năng nội tạng sau SARS-COV-2 cấp tính

Ngày càng có nhiều báo cáo về những bệnh nhân gặp phải các triệu chứng dai dẳng và/hoặc rối loạn chức năng cơ quan sau COVID-19 cấp tính. Dữ liệu về tỷ lệ mắc bệnh, lịch sử tự nhiên và căn nguyên những triệu chứng này đang xuất hiện. Tuy nhiên, các báo cáo này có một số hạn chế, bao gồm cả việc thiếu định nghĩa trường hợp đã thỏa thuận và mang thành kiến tiềm ẩn vì hầu hết các báo cáo chỉ bao gồm những bệnh nhân đến khám tại các phòng khám sau COVID-19 và không có nhóm so sánh. Không có phương pháp điều trị cụ thể cho các tác động dai dẳng của COVID-19 được xác định, mặc dù [Hướng dẫn nhanh về COVID-19](#) này đề xuất các chiến lược quản lý chung.

Danh pháp cho hiện tượng này đang phát triển, và không có thuật ngữ lâm sàng nào được thiết lập cho đến nay. Nó đã được gọi là tình trạng hậu COVID-19 hoặc một cách kinh điển, "COVID dài", và những bệnh nhân bị ảnh hưởng được gọi là "những người mắc bệnh dài". Thuật ngữ "di chứng sau COVID-19 cấp tính" (PASC) cũng đã được sử dụng để mô tả các di chứng muộn của nhiễm trùng SARS-CoV-2 bao gồm các triệu chứng dai dẳng này, cũng như các hội chứng muộn khác như MIS-C và viêm đa hệ thống ở người lớn (MIS-A). Cho đến nay, không có định nghĩa trường hợp nào và không có khung thời gian cụ thể nào được thiết lập để xác định hội chứng với các triệu chứng dai dẳng và/hoặc rối loạn chức năng cơ quan sau COVID-19 cấp tính. Tuy nhiên, CDC gần đây đã đề xuất định nghĩa di chứng muộn là di chứng kéo dài > 4 tuần sau khi nhiễm trùng ban đầu.^{18,19} [Hợp tác nghiên cứu hướng dẫn cho COVID-19](#) định nghĩa COVID dài là một tập hợp các triệu chứng phát triển trong hoặc sau một trường hợp được xác nhận hoặc nghi ngờ của COVID-19 và tiếp tục trong > 28 ngày.²⁰ Tỷ lệ mới mắc rất khác

nhau, từ khoảng 10% trong một số báo cáo cho đến một nghiên cứu thuần tập trong đó 87% bệnh nhân cho biết có ít nhất một triệu chứng dai dẳng.²¹

Một số triệu chứng trùng lặp với hội chứng sau chăm sóc đặc biệt (PICS) đã được mô tả ở những bệnh nhân không COVID-19, nhưng các triệu chứng và khuyết tật kéo dài sau COVID-19 cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị bệnh nhẹ hơn, bao gồm cả bệnh nhân ngoại trú (xem phần [Xem xét chung](#) đối với thông tin về PICS).^{22,23}

Bất chấp những hạn chế của dữ liệu mô tả có sẵn liên quan đến các triệu chứng dai dẳng này, một số nghiên cứu đại diện đã gợi ý rằng những phát hiện phổ biến bao gồm mệt mỏi, đau khớp, đau ngực, đánh trống ngực, khó thở, suy giảm nhận thức và chất lượng cuộc sống xấu đi.^{24,25}

CDC đã tiến hành một cuộc khảo sát qua điện thoại đối với một mẫu ngẫu nhiên gồm 292 bệnh nhân ngoại trú trưởng thành có kết quả phản ứng chuỗi polymerase dương tính với SARS-CoV-2. Trong số 274 người được hỏi có triệu chứng tại thời điểm xét nghiệm, 35% cho biết không trở lại trạng thái sức khỏe bình thường từ 2 tuần trở lên sau khi xét nghiệm; 26% trong số bệnh nhân từ 18 đến 34 tuổi, 32% ở những người từ 35 đến 49 tuổi và 47% ở những người từ 50 tuổi trở lên.²³ Người ≥ 50 tuổi và có ba bệnh mạn tính trở lên có liên quan đến không trở lại sức khỏe bình thường trong vòng 14 đến 21 ngày. Hơn nữa, 1/5 cá nhân từ 18 đến 34 tuổi không mắc các bệnh mạn tính đã không trở lại tình trạng sức khỏe ban đầu khi được phỏng vấn với thời gian trung bình là 16 ngày kể từ ngày xét nghiệm.

Trong một nghiên cứu thuần tập từ Vũ Hán, Trung Quốc, 1.733 bệnh nhân xuất viện với COVID-19 được đánh giá về các triệu chứng dai dẳng ở mức trung bình 186 ngày sau khi khởi phát triệu chứng.²⁶ Các triệu chứng phổ biến nhất là mệt mỏi hoặc yếu cơ và khó ngủ (được báo cáo trong số 63% và 26% người tham gia, tương ứng). 23% bệnh nhân bị lo âu hoặc trầm cảm.

Trong một nhóm nghiên cứu tiền cứu theo chiều dọc chủ yếu là bệnh nhân ngoại trú bị nhiễm SARS-CoV-2 đã được phỏng vấn thí nghiệm xác nhận tại Đại học Washington, 177 người tham gia đã hoàn thành bảng câu hỏi theo dõi từ 3 đến 9 tháng sau khi phát bệnh.²⁷ Nhìn chung, 91% người được hỏi là bệnh nhân ngoại trú (150 bệnh nhân nhẹ và 11 bệnh nhân không có triệu chứng), và chỉ 9,0% mắc bệnh vừa hoặc nặng cần nhập viện. Trong số các triệu chứng báo cáo đó, 33% bệnh nhân ngoại trú và 31% bệnh nhân nhập viện cho biết có ít nhất một triệu chứng dai dẳng. Các triệu chứng dai dẳng được báo cáo bởi 27% bệnh nhân từ 18 đến 39 tuổi, 30% từ 40 đến 64 tuổi và 43% từ ≥ 65 tuổi. Các triệu chứng dai dẳng phổ biến nhất là mất khứu giác hoặc vị giác và mệt mỏi (cả hai đều được báo cáo bởi 14% người tham gia).

Mệt mỏi

Tỷ lệ mệt mỏi trong số 128 người từ Ireland đã hồi phục sau giai đoạn cấp tính của COVID-19 đã được kiểm tra bằng Thang điểm mệt mỏi Chalder (CFQ11). Hơn một nửa số bệnh nhân (67 trong số 128 bệnh nhân [52,3%]) cho biết mệt mỏi dai dẳng ở mức trung bình 10 tuần sau khi các triệu chứng ban đầu xuất hiện lần đầu. Không có

mối liên hệ nào giữa mức độ nghiêm trọng của bệnh tật và sự mệt mỏi.²⁸ Một dịch vụ ngoại trú cho bệnh nhân đang hồi phục sau COVID-19 cấp tính được phát triển ở Ý cho biết 87% trong số 143 bệnh nhân được khảo sát báo cáo các triệu chứng dai dẳng trung bình 60 ngày sau khi khởi phát triệu chứng, với triệu chứng phổ biến nhất là mệt mỏi (xảy ra ở 53,1% số bệnh nhân này).²¹

Tim phổi

Một nghiên cứu từ Vương quốc Anh báo cáo rằng trong số 100 bệnh nhân nhập viện (32 người được chăm sóc tại ICU và 68 người được chăm sóc chỉ tại các khoa khác trong bệnh viện), 72% bệnh nhân ICU và 60% bệnh nhân trong khoa cảm thấy mệt mỏi và khó thở 4 đến 8 tuần sau khi xuất viện. Các tác giả gợi ý rằng phục hồi chức năng sau nhập viện có thể cần thiết đối với một số bệnh nhân này.²⁴ Một nghiên cứu hồi cứu từ Trung Quốc cho thấy chức năng phổi (được đo bằng phế dung kế) vẫn bị suy giảm 1 tháng sau khi xuất viện ở 31 trong số 57 bệnh nhân (54,4%).²⁹ Trong một nghiên cứu từ Đức bao gồm 100 bệnh nhân gần đây đã hồi phục sau COVID-19, chụp cộng hưởng từ cho tim (MRI) được thực hiện trung bình 71 ngày sau khi chẩn đoán cho thấy có sự liên quan đến tim ở 78% bệnh nhân và tình trạng viêm cơ tim đang diễn ra ở 60% bệnh nhân.³⁰ Một nghiên cứu hồi cứu từ Trung Quốc trên 26 bệnh nhân đã khỏi bệnh COVID-19 và ban đầu đã xuất hiện các triệu chứng tim. Các bất thường trên MRI tim ở 15 bệnh nhân (58%)³¹. Tuy nhiên, việc đánh giá tần suất các bất thường về tim ở những người mắc hội chứng hậu COVID-19 nên được xem xét một cách thận trọng, vì phân tích chỉ bao gồm những bệnh nhân có các triệu chứng về tim.

Tâm thần kinh

Các triệu chứng thần kinh và tâm thần cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân đã khỏi bệnh COVID-19 cấp tính. Tỷ lệ lo âu và trầm cảm cao đã được báo cáo ở một số bệnh nhân sử dụng thang điểm tự báo cáo về bệnh tâm thần.^{25,32} Bệnh nhân trẻ hơn được báo cáo có nhiều triệu chứng tâm thần hơn bệnh nhân > 60 tuổi.^{24,25} Bệnh nhân có thể tiếp tục bị đau đầu, thay đổi thị lực, mất thính giác, mất vị giác hoặc khứu giác, suy giảm khả năng vận động, tê tứ chi, run, đau cơ, mất trí nhớ, suy giảm nhận thức và thay đổi tâm trạng trong tối đa 3 tháng sau khi chẩn đoán COVID-19.³³⁻³⁵ Một nghiên cứu tại Vương quốc Anh đã thực hiện các bài kiểm tra nhận thức cho 84.285 người tham gia đã hồi phục sau khi nghi ngờ hoặc xác nhận nhiễm SARS-CoV-2. Những người tham gia này có hiệu suất kém hơn trên nhiều lĩnh vực so với mong đợi đối với những người có cùng độ tuổi và hồ sơ nhân khẩu học; Hiệu ứng này đã được quan sát thấy ngay cả ở những người không nhập viện.³⁶ Tuy nhiên, các tác giả nghiên cứu không báo cáo khi nào các xét nghiệm được thực hiện liên quan đến chẩn đoán COVID-19.

Các triệu chứng dai dẳng sau COVID-19 cấp tính cũng đã được báo cáo ở người mang thai.³⁷ Dữ liệu hệ thống về các triệu chứng dai dẳng ở trẻ em sau khi phục hồi sau giai đoạn cấp tính của COVID-19 hiện không có sẵn, mặc dù các báo cáo trường hợp cho thấy trẻ em có thể bị ảnh hưởng lâu dài tương tự như những gì người lớn đã trải qua sau khi COVID-19,^{38,39} MIS-C lâm sàng được thảo luận trong [Cẩn nhắc Đặc biệt ở Trẻ em](#).

Cần có nhiều nghiên cứu hơn và các nghiên cứu thuần tập quan sát chặt chẽ hơn để hiểu rõ hơn về sinh lý bệnh và diễn biến lâm sàng của các di chứng hậu COVID-19 này và để xác định các chiến lược xử trí cho bệnh nhân. Thông tin thêm về các nghiên cứu đang diễn ra có thể được tìm thấy tại ClinicalTrials.gov.

Thông tin tham khảo

1. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 (coronavirus disease): people with certain medical conditions. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Accessed December 7, 2020.
2. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020;92(7):856-862. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32281668>.
3. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, et al. Prevalence and outcomes of D-dimer elevation in hospitalized patients with COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(10):2539-2547. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32840379>.
4. Casas-Rojo JM, Anton-Santos JM, Millan-Nunez-Cortes J, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp*. 2020;220(8):480-494. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32762922>.
5. Society for Maternal Fetal Medicine. Management considerations for pregnant patients with COVID-19. 2020. Available at: https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2336/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_4-30-20_final.pdf.
6. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1326-1331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19935037>.
7. Anderson BL, Mendez-Figueroa H, Dahlke JD, Raker C, Hillier SL, Cu-Uvin S. Pregnancy-induced changes in immune protection of the genital tract: defining normal. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(4):321.e1-321.e9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23313311>.
8. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-1608. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32386565>.
9. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-1778. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32410760>.

10. Zhang R, Ouyang H, Fu L, et al. CT features of SARS-CoV-2 pneumonia according to clinical presentation: a retrospective analysis of 120 consecutive patients from Wuhan city. *Eur Radiol*. 2020;30(8):4417-4426. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32279115>.
11. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship “Diamond Princess” with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(2). Available at: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/ryct.2020200110>.
12. Cohen J, Burbelo PD. Reinfection with SARS-CoV-2: implications for vaccines. *Oxford Academic*. 2020. Available at: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1866/6041697>.
13. Nonaka CKV, Franco MM, Graf T, et al. Genomic evidence of SARS-CoV-2 reinfection case with E484K spike mutation, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(5). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33605869>.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on duration of isolation and precautions for adults with COVID-19. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>. Accessed March 2, 2021.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Investigative criteria for suspected cases of SARS-CoV-2 reinfection (ICR). 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/invest-criteria.html>. Accessed March 30, 2021.
16. Kim AY, Gandhi RT. Reinfection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: what goes around may come back around. 2020. Available at: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1541/5920338>.
17. BNO News. COVID-19 reinfection tracker. 2020. Available at: <https://bnonews.com/index.php/2020/08/SARS-CoV-2-reinfection-tracker/>. Accessed March 2, 2021.
18. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA*. 2020;324(22):2251-2252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33206133>.
19. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32784198>.
20. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the COVID symptoms study app. *Nat Med*. 2020. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01292-y>.

21. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-605. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32644129>.
22. Rawal G, Yadav S, Kumar R. Post-intensive care syndrome: an overview. *J Transl Int Med*. 2017;5(2):90-92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28721340>.
23. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network—United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993-998. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32730238>.
24. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93(2):1013-1022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32729939>.
25. Cai X, Hu X, Ekumi IO, et al. Psychological distress and its correlates among COVID-19 survivors during early convalescence across age groups. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(10):1030-1039. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32753338>.
26. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-232. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33428867>.
27. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open*. 2021. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2776560>.
28. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240784. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33166287>.
29. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res*. 2020;21(1):163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32600344>.
30. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (SARS-CoV-2). *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1265-1273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32730619>.
31. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2330-2339. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32763118>.

32. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in SARS-COV-2 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020;89:594-600. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32738287>.
33. Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients—an MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32838240>.
34. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32498691>.
35. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *J Intern Med*. 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33403772>.
36. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: an N = 84,285 online study. *medRxiv*. 2020; Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.20.20215863v1>.
37. Afshar Y, Gaw SL, Flaherman VJ, et al. Clinical presentation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant and recently pregnant people. *Obstet Gynecol*. 2020;136(6):1117-1125. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33027186>.
38. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr*. 2021;110(3):914-921. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33205450>.
39. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *MedRxiv*. 2021; Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.23.21250375v1>.

Tóm tắt xử trí lâm sàng

Cập nhật lần cuối: ngày 25 tháng 8 năm 2021

Hai quá trình chính được cho là thúc đẩy quá trình sinh bệnh của COVID-19. Trong giai đoạn đầu của quá trình lâm sàng, căn bệnh này chủ yếu do sự nhân lên của SARS-CoV-2. Sau đó trong quá trình lâm sàng, bệnh dường như bị thúc đẩy bởi một phản ứng miễn dịch/viêm dẫn đến tổn thương mô. Dựa trên sự hiểu biết này, người ta dự đoán rằng các liệu pháp nhắm mục tiêu trực tiếp vào SARS-CoV-2 sẽ có hiệu quả cao nhất trong giai đoạn đầu của bệnh, trong khi các liệu pháp ức chế miễn dịch/chống viêm có thể có lợi hơn trong giai đoạn sau của COVID-19.

Thể lâm sàng của nhiễm trùng SARS-CoV-2 bao gồm nhiễm trùng không triệu chứng hoặc tiền triệu hay là thể bệnh nhẹ, trung bình, nặng và nguy kịch. Hình 1 cung cấp hướng dẫn cho các bác sĩ lâm sàng về quản lý điều trị bệnh nhân người lớn không nhập viện. Điều này bao gồm những bệnh nhân không cần nhập viện hoặc bổ sung oxy và những người đã được xuất viện từ khoa cấp cứu hoặc bệnh viện. Hình 2 cung cấp hướng dẫn về quản lý điều trị bệnh nhân người lớn nhập viện tùy theo mức độ bệnh và nhu cầu oxy của họ.

Hình 1. Quản lý điều trị cho người lớn không nhập viện với COVID-19

Tất cả bệnh nhân ngoại trú với COVID-19 tham gia vào hệ thống chăm sóc sức khỏe phải được tái khám trực tiếp hoặc từ xa. Điều trị triệu chứng, bao gồm hydrat hóa, thuốc hạ sốt, thuốc giảm đau và thuốc chống ho, có thể được bắt đầu khi cần thiết.

Bệnh nhân nên được tư vấn về các triệu chứng cần được nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe đánh giá lại (ví dụ: khó thở mới khởi phát, khó thở nặng hơn [đặc biệt khó thở xảy ra khi bệnh nhân đang nghỉ ngơi hoặc cản trở các hoạt động hàng ngày], thay đổi trạng thái tâm thần). Các nguồn lực cộng đồng nên được đánh giá trước khi bệnh nhân xuất viện khỏi phòng khám, trung tâm chăm sóc khẩn cấp, khoa Cấp cứu hoặc bệnh viện; bệnh nhân ngoại trú phải được tiếp cận với nhà ở, dinh dưỡng hợp lý, một người chăm sóc và một thiết bị phù hợp với sức khỏe từ xa. Nếu bệnh nhân được xuất viện trong khi vẫn đang được bổ sung oxy, họ nên được theo dõi đo oxy và tái khám ngay sau khi xuất viện.

BỐ TRÍ BỆNH NHÂN

KHUYẾN NGHỊ TỪ BAN HỘI THẨM

Không yêu cầu nhập viện hoặc oxy bổ sung, theo xác định của nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe trong ED hoặc Khám bệnh trực tiếp hoặc từ xa

Các sản phẩm kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 được khuyến nghị cho những bệnh nhân ngoại trú có SARS-CoV-2 từ nhẹ đến trung bình, những người có nguy cơ cao bệnh tiến triển, như được xác định bởi tiêu chí EUA (các phương pháp điều trị được liệt kê theo thứ tự bảng chữ cái)^a:

- Casirivimab cộng với imdevimab; hoặc
- Sotrovimab

Tại thời điểm này, Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **bamlanivimab cộng với etesevimab** ở những bệnh nhân này do sự gia tăng tỷ lệ các biến thể có khả năng kháng thuốc (**AIII**). Xem văn bản đề biết chi tiết. Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **dexamethasone** hoặc các **glucocorticoid toàn thân khác** trong trường hợp không có chỉ định khác (**AIII**)^b

Xuất viện từ bệnh viện nội trú trong điều kiện ổn định và không yêu cầu bổ sung oxy

Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** tiếp tục sử dụng **remdesivir (Alla)**, **dexamethasone (Alla)**, hoặc **baricitinib (Alla)** sau khi xuất viện.

Xuất viện từ cơ sở điều trị nội trú của bệnh viện và yêu cầu oxy bổ sung Đối với những người đủ ổn định để xuất viện nhưng vẫn cần thở oxy^c

Không có đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng hoặc chống lại việc tiếp tục sử dụng remdesivir, dexamethasone và / hoặc baricitinib. Xem lại nội dung bên dưới khi cân nhắc việc sử dụng bất kỳ tác nhân nào trong số này sau khi xuất viện.

Xuất viện từ khoa Cấp cứu bất chấp nhu cầu tăng bổ sung oxy mới Khi nguồn lực của bệnh viện có hạn, không thể nhập viện nội trú và đảm bảo theo dõi chặt chẽ^d

Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng **dexamethasone** 6 mg PO một lần mỗi ngày trong thời gian bổ sung oxy (sử dụng dexamethasone không quá 10 ngày) với sự theo dõi cẩn thận các tác dụng ngoại ý (**BIII**).

Không có đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng hoặc chống lại việc sử dụng remdesivir. Khi xem xét việc sử dụng remdesivir, hãy xem lại văn bản bên dưới để thảo luận thêm.

Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **baricitinib** trong môi

Độ mạnh của khuyến nghị: A= Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; **B=** Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; **C=** Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố

Chất lượng bằng chứng cho khuyến nghị: I= Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; **IIa=** Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; **IIb=** Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; **III=** Ý kiến chuyên gia

^a Trong các nghiên cứu trọng phòng thí nghiệm, một số biến thể SARS-CoV-2 được biết đến hoặc được quan tâm có chứa một số đột biến nhất định có liên quan đến việc giảm tính nhạy cảm với một số tác nhân nhất định. Một số phác đồ có thể được ưu tiên ở một số cơ sở nhất định dựa trên mức độ giảm nhạy cảm và sự phổ biến của các biến thể này trong một vùng nhất định. Xem Các kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 và tuyên bố của Ban hội thẩm về EUA đối với kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 để biết thêm thông tin. Cập nhật về việc phân phối bamlanivimab cộng với etesevimab hiện có trên trang web HHS Bamlanivimab / Etesevimab.

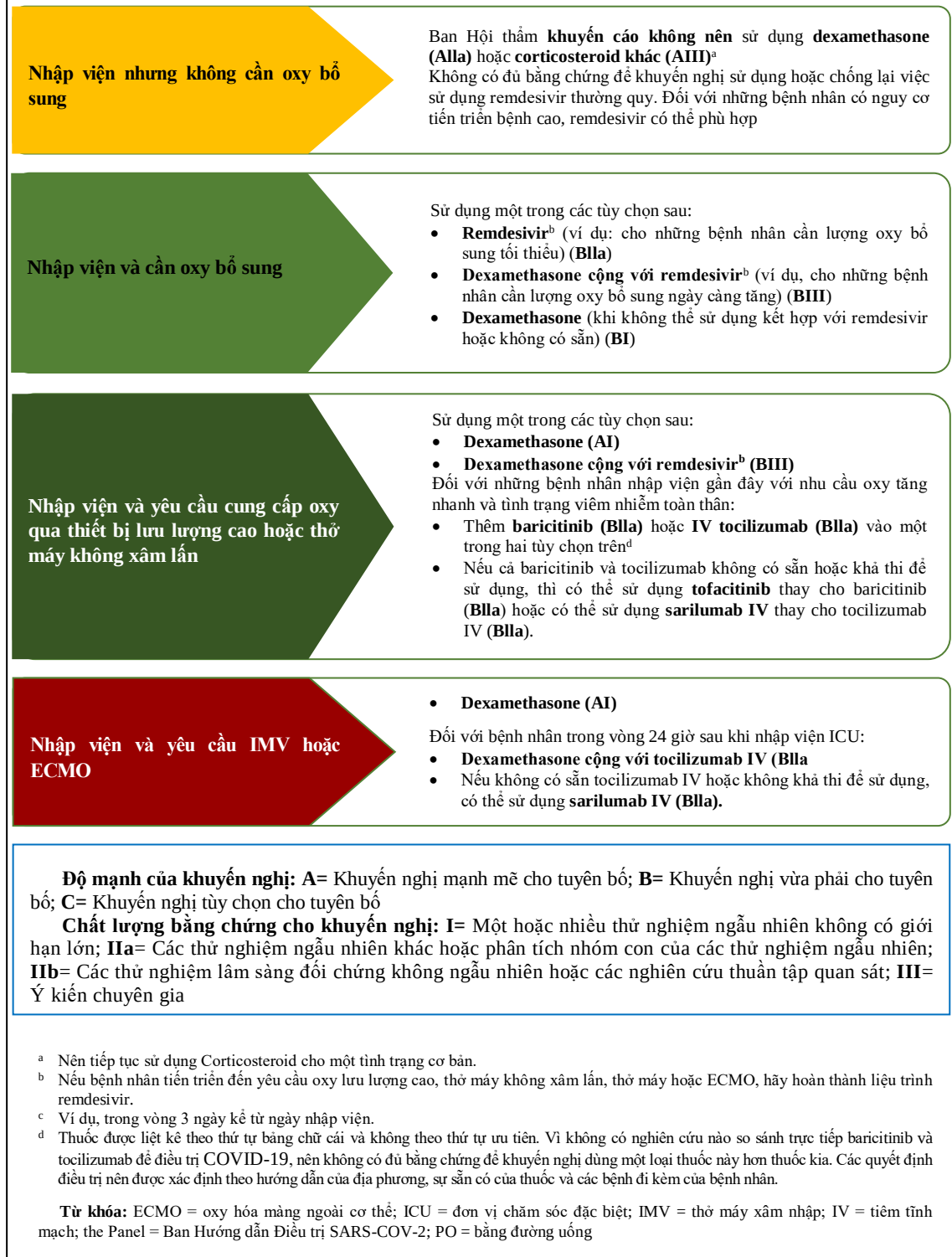
^b Hiện còn thiếu dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng các tác nhân này ở bệnh nhân ngoại trú với SARS-CoV-2; sử dụng glucocorticoid toàn thân trong môi trường này có thể gây hại.

^c Những cá nhân này nên được theo dõi đo oxy và theo dõi chặt chẽ thông qua sức khỏe từ xa, đến các dịch vụ y tá hoặc thăm khám trực tiếp tại phòng khám.

^d Trong trường hợp khan hiếm nguồn lực (ví dụ: giường bệnh nội trú, nhân viên), có thể cần phải cho bệnh nhân trưởng thành xuất viện và cung cấp dịch vụ chăm sóc tại nhà ở mức năng cao, bao gồm cả oxy bổ sung (cho dù bệnh nhân đang được thở oxy tại nhà lần đầu hoặc đang tăng nhu cầu oxy cơ bản của họ), đo nồng độ oxy mao mạch và theo dõi chặt chẽ thông qua việc thăm khám các dịch vụ y tá, chăm sóc sức khỏe từ xa, hoặc thăm khám trực tiếp tại phòng khám.

Từ khóa: ED = khoa cấp cứu; EUA = Cấp phép Sử dụng Khẩn cấp; HHS = Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh; the Panel = Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19; PO = bằng đường uống

Hình 2. Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19 dựa trên mức độ nghiêm trọng của bệnh



Quản lý chung đối với bệnh nhân COVID-19 cấp tính không nhập viện

Cập nhật lần cuối: Ngày 08 tháng 7 năm 2021

Tóm tắt khuyến nghị

- Quản lý bệnh nhân không nhập viện bị COVID-19 cấp tính nên bao gồm cung cấp dịch vụ chăm sóc hỗ trợ, thực hiện các bước để giảm nguy cơ lây truyền SARS-CoV-2 (bao gồm cách ly bệnh nhân) và tư vấn cho bệnh nhân về thời điểm liên hệ với đơn vị cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe và tìm kiếm đánh giá trực tiếp (**AIII**).
- Khi có thể, bệnh nhân có các triệu chứng của COVID-19 nên được phân loại qua thăm khám từ xa trước khi được chăm sóc trực tiếp. Bệnh nhân khó thở nên được nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe giới thiệu để đánh giá trực tiếp và cần được theo dõi chặt chẽ trong những ngày đầu sau khi bắt đầu khó thở để đánh giá tình trạng hô hấp xấu đi (**AIII**).
- Các kế hoạch quản lý phải dựa trên các dấu hiệu quan trọng của bệnh nhân, kết quả khám sức khỏe, các yếu tố nguy cơ tiến triển thành bệnh nặng và sự sẵn có của các nguồn lực chăm sóc sức khỏe (**AIII**).
- Xem Quản lý điều trị cho người lớn không nhập viện với COVID-19 để biết các khuyến nghị cụ thể về việc sử dụng liệu pháp được lý ở bệnh nhân không nhập viện.

Độ mạnh của khuyến nghị: **A:** Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; **B:** Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; **C:** Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố

Chất lượng bằng chứng cho khuyến nghị: **I:** Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; **IIa:** Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; **IIb:** Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; **III:** Ý kiến chuyên gia

Giới thiệu

Phần này của Hướng dẫn nhằm cung cấp thông tin cho các đơn vị cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe đang chăm sóc bệnh nhân không nhập viện với COVID-19. Có thể tìm thấy các khuyến nghị của Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 về quản lý được lý trong [Quản lý Điều trị Người lớn Không nhập viện với COVID-19](#). Ban Hội thẩm công nhận rằng sự phân biệt giữa chăm sóc bệnh nhân ngoại trú và nội trú có thể ít rõ ràng hơn trong đại dịch COVID-19. Bệnh nhân bị COVID-19 có thể được chăm sóc bên ngoài dịch vụ chăm sóc cấp cứu truyền thống hoặc cơ sở bệnh viện nếu thiếu giường bệnh, nhân viên hoặc nguồn lực. Các cơ sở như bệnh viện dã chiến và trung tâm phẫu thuật cấp cứu và các chương trình như Chăm sóc bệnh nhân cấp tính tại nhà đã được triển khai để giảm bớt tình trạng thiếu giường bệnh và nhân viên.¹ Bệnh nhân có thể tham gia chương trình Chăm sóc bệnh nhân cấp tính tại nhà từ khoa cấp cứu (ED) hoặc thiết lập bệnh viện nội trú. Các đơn vị cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nên quyết định xem hướng dẫn được cung cấp trong phần này có áp dụng cho từng bệnh nhân hay không.

Phần này tập trung vào việc đánh giá và xử trí:

- Người lớn có COVID-19 trong cơ sở chăm sóc cứu thương;

- Người lớn có COVID-19 sau khi xuất viện từ khoa cấp cứu;
- Người lớn có COVID-19 sau khi xuất viện nội trú.

Đánh giá và xử trí bệnh nhân ngoại trú trong mỗi cơ sở này có thể bao gồm một số hoặc tất cả những điều sau: y tế từ xa, theo dõi từ xa, thăm khám trực tiếp và thăm khám tại nhà bởi y tá hoặc các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe khác.

Xử trí bệnh nhân với COVID-19 trong một đơn vị cấp cứu

Khoảng 80% bệnh nhân mắc COVID-19 bị bệnh nhẹ không cần can thiệp y tế hoặc nhập viện.² Hầu hết bệnh nhân mắc SARS-CoV-2 nhẹ (được định nghĩa là không bị viêm phổi do virus và giảm oxy máu) có thể được tại một đơn vị cấp cứu hoặc tại nhà. Bệnh nhân COVID-19 vừa (những người bị viêm phổi do virus nhưng không giảm oxy máu) hoặc COVID-19 nặng (những người khó thở, giảm oxy máu hoặc thâm nhiễm phổi > 50%) cần được đánh giá trực tiếp và theo dõi chặt chẽ, vì bệnh phổi có thể tiến triển nhanh chóng và cần nhập viện.³

Các đơn vị cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nên xác định những bệnh nhân có thể có nguy cơ cao tiến triển thành COVID-19 nghiêm trọng; những bệnh nhân này có thể là lựa chọn để điều trị bằng kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 (xem Hình 1 trong [Quản lý điều trị cho người lớn không nhập viện với COVID-19](#)). Quản lý bệnh nhân COVID-19 ở cơ sở ngoại trú nên tập trung vào việc cung cấp dịch vụ chăm sóc hỗ trợ, thực hiện các bước để giảm nguy cơ lây truyền SARS-CoV-2 (ví dụ: đeo khẩu trang, cách ly bệnh nhân),^{4,5} và tư vấn cho bệnh nhân khi để tìm kiếm sự đánh giá trực tiếp.⁶ Chăm sóc hỗ trợ bao gồm xử trí các triệu chứng (như mô tả bên dưới), đảm bảo rằng bệnh nhân đang nhận được chế độ dinh dưỡng thích hợp và chú ý đến các nguy cơ bị cô lập với xã hội, đặc biệt ở người lớn tuổi.⁷ Các khía cạnh độc đáo khác của chăm sóc bệnh nhân lão khoa với COVID-19 bao gồm các vấn đề liên quan đến suy giảm nhận thức, ốm yếu, nguy cơ té ngã và sử dụng quá nhiều thuốc. Bệnh nhân lớn tuổi và những người mắc các bệnh mạn tính có nguy cơ nhập viện và tử vong cao hơn; tuy nhiên, nhiễm SARS-CoV-2 có thể gây bệnh nặng và tử vong cho bệnh nhân ở mọi lứa tuổi, ngay cả khi không có bất kỳ yếu tố nguy cơ nào. Quyết định theo dõi một bệnh nhân trong môi trường ngoại trú nên được thực hiện trên cơ sở từng trường hợp cụ thể.

Đánh giá nhu cầu người bệnh

Khi có thể, những bệnh nhân nghi ngờ hoặc đã được phòng thí nghiệm xác nhận COVID-19 nên được phân loại qua thăm khám từ xa trước khi họ nhận được đánh giá trực tiếp. Quản lý bệnh nhân ngoại trú có thể bao gồm việc sử dụng các công cụ tự đánh giá của bệnh nhân. Trong thời gian thử nghiệm ban đầu, nhân viên phòng khám nên xác định bệnh nhân nào đủ điều kiện để được chăm sóc hỗ trợ tại nhà và bệnh nhân nào cần được đánh giá trực tiếp.⁸ Dịch vụ y tế khẩn cấp địa phương, nếu bệnh nhân gọi, cũng có thể giúp quyết định đánh giá người được chỉ định. Các kế hoạch quản lý bệnh nhân phải dựa trên các dấu hiệu quan trọng của bệnh nhân, kết quả khám sức khỏe, các yếu tố nguy cơ tiến triển thành bệnh nặng và sự sẵn có của các nguồn lực chăm sóc sức khỏe (AIII).

Tất cả bệnh nhân khó thở, độ bão hòa oxy (SpO_2) $\leq 94\%$ với khí phòng (nếu có thông tin này), hoặc các triệu chứng thông thường hơn (ví dụ, đau ngực hoặc tức, chóng mặt, lú lẫn hoặc các thay đổi trạng thái tâm thần khác) nên được đơn vị cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe giới thiệu để đánh giá trực tiếp. Các tiêu chí được sử dụng để xác định bệnh cảnh lâm sàng thích hợp để đánh giá trực tiếp có thể khác nhau tùy theo địa điểm và cơ sở; nó cũng có thể thay đổi theo thời gian khi xuất hiện dữ liệu mới và các lựa chọn điều trị. Cần có một ngưỡng thấp để đánh giá trực tiếp đối với người lớn tuổi và những người có bệnh lý liên quan đến nguy cơ tiến triển thành COVID-19 nghiêm trọng. Cá nhân thực hiện thử nghiệm ban đầu nên sử dụng đánh giá lâm sàng của họ để xác định xem bệnh nhân có cần vận chuyển bằng xe cứu thương hay không. Có những cân nhắc duy nhất đối với cư dân của các viện dưỡng lão và các cơ sở chăm sóc dài hạn khác, những người tiến triển COVID-19 cấp tính. Các quyết định về việc chuyển những bệnh nhân này để đánh giá trực tiếp phải là nỗ lực hợp tác giữa người tại nơi bệnh nhân cư trú (hoặc người ra quyết định chăm sóc sức khỏe của những bệnh nhân này), bác sĩ chuyên khoa tại bệnh viện (ví dụ: bác sĩ cấp cứu hoặc bác sĩ lão khoa) và người quản lý lâm sàng của cơ sở.⁹

Trong một số môi trường nơi đánh giá lâm sàng bị thách thức bởi địa lý, việc thăm khám tại nhà của đơn vị cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe có thể được sử dụng để đánh giá bệnh nhân.¹⁰ Bệnh nhân vô gia cư nên được cung cấp nhà ở để họ có thể tự cách ly đầy đủ. Các đơn vị cung cấp dịch vụ cần nhận thức được những tác động có hại của việc cô lập xã hội kéo dài, bao gồm trầm cảm và lo lắng.⁷ Tất cả bệnh nhân ngoại trú nên nhận được hướng dẫn về cách tự chăm sóc, cách ly và theo dõi, và nên liên hệ với đơn vị cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe hoặc khoa cấp cứu địa phương đối với bất kỳ triệu chứng tồi tệ nào.^{11,12} Hướng dẫn thực hiện chăm sóc tại nhà và cách ly bệnh nhân ngoại trú với COVID-19 do [Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh Hoa Kỳ](#) cung cấp.

Cân nhắc lâm sàng khi xử trí bệnh nhân trong đơn vị chăm sóc cấp cứu

Những người có các triệu chứng tương thích với COVID-19 nên trải qua xét nghiệm chẩn đoán SARS-CoV-2 (xem [Phòng ngừa và Dư phòng nhiễm SARS-CoV-2](#)). Bệnh nhân với nhiễm trùng SARS-CoV-2 có thể không có triệu chứng hoặc gặp các triệu chứng không thể phân biệt được với các bệnh nhiễm trùng cấp tính do virus hoặc vi khuẩn khác (ví dụ: sốt, ho, đau họng, khó chịu, đau cơ, đau đầu, các triệu chứng tiêu hóa). Điều quan trọng là phải xem xét các nguyên nhân có thể có của các triệu chứng, bao gồm các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp khác (ví dụ, cúm), viêm phổi mắc phải trong cộng đồng, suy tim sung huyết, hen suyễn hoặc các đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và viêm họng do liên cầu.

Ở hầu hết bệnh nhân người lớn, nếu khó thở phát triển, nó có xu hướng xảy ra từ 4 đến 8 ngày sau khi khởi phát triệu chứng, mặc dù nó cũng có thể xảy ra sau 10 ngày.¹³ Trong khi khó thở nhẹ là phổ biến, khó thở nặng hơn và đau/tức ngực nặng cho thấy sự phát triển hoặc tiến triển đến phổi. Trong nghiên cứu về những bệnh nhân phát triển hội chứng suy hô hấp cấp tính, tiến triển xảy ra trung bình là 2,5 ngày sau khi bắt đầu khó thở.¹⁴⁻¹⁶ Bệnh nhân ngoại trú người lớn bị khó thở nên được theo dõi chặt chẽ bằng cách

theo dõi từ xa hoặc tại chỗ, đặc biệt trong vài ngày đầu sau khi bắt đầu khó thở, để theo dõi tình trạng hô hấp xấu đi (AIII).

Nếu bệnh nhân người lớn có thể sử dụng máy đo độ bão hòa oxy (SpO_2) tại nhà, các phép đo SpO_2 có thể được sử dụng để giúp đánh giá tình trạng lâm sàng tổng thể. Bệnh nhân nên được khuyến khích sử dụng máy đo độ bão hòa oxy trên ngón tay ấm hơn là ngón tay lạnh để có độ chính xác hơn. Bệnh nhân nên thông báo cho đơn vị cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của họ nếu giá trị nhiều lần dưới 95% đối với thở khí phòng. Đo độ bão hòa oxy có thể không dễ dàng phát hiện chính xác giảm oxy máu, đặc biệt ở bệnh nhân da đen. Ngoài ra, các kết quả SpO_2 có được thông qua ứng dụng điện thoại di động có thể không đủ chính xác để sử dụng trong lâm sàng.¹⁹⁻²¹ Quan trọng là, việc đo độ bão hòa oxy chỉ nên được diễn giải trong bối cảnh tổng hợp toàn bộ biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân (nghĩa là kết quả nên được bỏ qua nếu bệnh nhân phàn nàn về tình trạng khó thở ngày càng tăng).

Tư vấn về nhu cầu theo dõi

Các đơn vị cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nên xác định những bệnh nhân có nguy cơ cao về sự tiến triển của bệnh. Những bệnh nhân này có thể là ứng cử viên cho phương pháp điều trị bằng kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2, và bác sĩ lâm sàng phải đảm bảo rằng những bệnh nhân này được theo dõi y tế đầy đủ. Tần suất và thời gian theo dõi sẽ phụ thuộc vào nguy cơ mắc bệnh nặng, mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng và khả năng tự báo cáo các triệu chứng xấu đi của bệnh nhân. Các đơn vị cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nên xác định xem bệnh nhân có quyền truy cập vào điện thoại, máy tính hoặc máy tính bảng để chăm sóc sức khỏe từ xa hay không; liệu họ có đủ phương tiện đi lại để đến phòng khám hay không; và liệu họ có được tiếp cận thường xuyên với thực phẩm hay không. Bác sĩ lâm sàng cũng nên xác nhận rằng bệnh nhân có một người chăm sóc có thể hỗ trợ các hoạt động hàng ngày nếu cần.

Tất cả bệnh nhân và/hoặc thành viên gia đình hoặc người chăm sóc của họ nên được tư vấn về các triệu chứng cảnh báo cần được đánh giá lại nhanh chóng thông qua thăm khám sức khỏe từ xa hoặc đánh giá trực tiếp tại cơ sở chăm sóc hoặc một đơn vị cấp cứu. Các triệu chứng này bao gồm khó thở mới khởi phát; khó thở trở nên tồi tệ hơn (đặc biệt nếu khó thở xảy ra khi nghỉ ngơi hoặc nếu nó cản trở các hoạt động hàng ngày); chóng mặt; và thay đổi trạng thái tinh thần, chẳng hạn như nhầm lẫn. Bệnh nhân nên được giáo dục về thời gian của các triệu chứng này và khả năng suy giảm hô hấp có thể xảy ra, trung bình 1 tuần sau khi phát bệnh.

Quản lý người lớn với COVID-19 sau khi xuất viện từ Khoa Cấp cứu

Không có tiêu chí cố định để tiếp nhận bệnh nhân bị COVID-19 vào bệnh viện (tiêu chí có thể khác nhau tùy theo khu vực và cơ sở bệnh viện). Bệnh nhân nặng thường được nhập viện, nhưng một số bệnh nhân nặng có thể không nhập viện do tỷ lệ nhiễm trùng cao và nguồn lực bệnh viện hạn chế. Ngoài ra, những bệnh nhân có thể được chăm sóc thích hợp tại nhà nhưng không được quản lý đầy đủ trong môi trường dân cư thông thường của họ là những người cần đưa đến các cơ sở được giám sát, chẳng

hạn như cơ sở chăm sóc thay thế COVID-19.²² Ví dụ, bệnh nhân đang sống trong các hộ gia đình nhiều thế hệ hoặc những người vô gia cư có thể không có khả năng tự cách ly và cần được cung cấp các nguồn lực như đơn vị nhà ở chuyên dụng hoặc phòng khách sạn, khi có sẵn. Trong điều kiện, các cơ sở chăm sóc nội trú dành riêng cho bệnh nhân COVID-19 không được cung ứng đầy đủ, cần tìm các giải pháp dựa vào cộng đồng để tự chăm sóc và cách ly.

Điều trị bằng kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 được khuyến cáo cho những bệnh nhân bị COVID-19 mức độ nhẹ đến trung bình không được bổ sung oxy và những người đã được xuất viện từ khoa cấp cứu nhưng có nguy cơ cao tiến triển lâm sàng nặng (xem [Quản lý điều trị của người lớn không nhập viện với COVID-19](#)).

Trong trường hợp nguồn lực của cơ sở (ví dụ, giường bệnh nội trú, nhân viên) hạn chế, có thể cần phải cho bệnh nhân sớm xuất viện và nâng cao mức độ chăm sóc tại nhà, bao gồm bổ sung oxy (nếu được chỉ định), đo nồng độ oxy trong máu động mạch và theo dõi sát. Mặc dù Ban Hội thẩm thường không khuyến nghị xuất viện sớm cho những người mắc bệnh nặng, nhưng đã được công nhận rằng chiến lược quản lý đôi khi là cần thiết. Trong những trường hợp này, một số cơ sở cung cấp dịch vụ khám theo dõi y tế từ xa thường xuyên cho những bệnh nhân này hoặc cung cấp đường dây nóng để bệnh nhân trao đổi với bác sĩ lâm sàng khi cần thiết. Các nguồn lực tại nhà nên được đánh giá trước khi bệnh nhân được xuất viện khỏi khoa cấp cứu; bệnh nhân ngoại trú nên có một người chăm sóc và tiếp cận với một thiết bị phù hợp với sức khỏe từ xa. Bệnh nhân và/hoặc thành viên gia đình hoặc người chăm sóc của họ nên được tư vấn về các triệu chứng cảnh báo và cần được đơn vị cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe đánh giá lại ngay lập tức. Có thể cân nhắc đặc biệt khi sử dụng một số phương pháp trị liệu nhất định (ví dụ: dexamethasone) trong môi trường này. Để biết thêm thông tin, hãy xem [Quản lý điều trị cho người lớn không nhập viện với COVID-19](#).

Thuốc chống đông máu và liệu pháp chống kết tập tiểu cầu không nên bắt đầu tại khoa cấp cứu để phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch (VTE) hoặc huyết khối động mạch nếu bệnh nhân không được nhập viện, trừ khi bệnh nhân có các chỉ định điều trị khác hoặc đang tham gia thử nghiệm lâm sàng (AIII). Để biết thêm thông tin, hãy xem [Liệu pháp chống huyết khối ở bệnh nhân bị COVID-19](#). Bệnh nhân nên được khuyến khích tham gia và tăng cường hoạt động theo khả năng chịu đựng của họ.

Quản lý người lớn với COVID-19 sau khi xuất viện

Hầu hết bệnh nhân được xuất viện nên tái khám với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe ngay sau khi xuất viện. Việc chọn lựa thăm khám sức khỏe trực tiếp hay từ xa tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng và xã hội. Trong một số trường hợp, bệnh nhân người lớn được coi là ổn định để xuất viện nội trú mặc dù họ vẫn cần bổ sung oxy. Có thể cân nhắc đặc biệt khi sử dụng một số phương pháp trị liệu nhất định (ví dụ: dexamethasone) trong môi trường này. Để biết thêm thông tin, hãy xem [Quản lý điều trị cho người lớn không nhập viện với COVID-19](#). Khi có thể, những người này nên được theo dõi đo oxy và theo dõi chặt chẽ thông qua các lần thăm khám sức khỏe từ xa, dịch vụ chăm sóc bởi điều dưỡng, hoặc thăm khám trực tiếp tại phòng khám.

Bệnh nhân nhập viện với COVID-19 không nên xuất viện khi đang điều trị dự phòng VTE, trừ khi họ có chỉ định khác hoặc đang tham gia thử nghiệm lâm sàng (AIII). Để biết thêm thông tin, hãy xem [Liệu pháp chống huyết khối ở bệnh nhân COVID-19](#). Bệnh nhân nên được khuyến khích tham gia và tăng cường hoạt động theo khả năng chịu đựng của họ.

Xem xét đối với phụ nữ mang thai

Quản lý bệnh nhân COVID-19 ngoại trú có thai tương tự như quản lý bệnh nhân không mang thai (xem phần [Cân nhắc Đặc biệt khi Mang thai](#)). Các bác sĩ lâm sàng nên chăm sóc hỗ trợ, thực hiện các bước điều trị để giảm nguy cơ lây truyền SARS-CoV-2 và cung cấp hướng dẫn về thời điểm cần thăm khám trực tiếp. Các Đại học Sản phụ khoa Hoa Kỳ (ACOG) đã phát triển một thuật toán để hỗ trợ bác sĩ trong việc đánh giá và quản lý bệnh nhân ngoại trú mang thai nhiễm SARS-CoV-2.²³ đã được phòng thí nghiệm xác nhận hoặc nghi ngờ ACOG cũng đã công bố các khuyến nghị về cách sử dụng dịch vụ khám bệnh trực tuyến để chăm sóc trước khi sinh và cách sửa đổi thói quen chăm sóc trước khi sinh khi cần thiết để giảm nguy cơ lây truyền SARS-CoV-2 cho bệnh nhân, người chăm sóc và nhân viên.

Ở bệnh nhân có thai, SpO₂ nên được duy trì ở mức 95% hoặc cao hơn khi thở với khí phòng; do đó, ngưỡng theo dõi bệnh nhân có thai trong điều kiện nội trú có thể thấp hơn so với bệnh nhân không mang thai.²⁴ Nhìn chung, không có thay đổi nào đối với các khuyến nghị theo dõi thai nhi trong môi trường ngoại trú, và việc quản lý thai nhi phải tương tự như việc quản lý thai nhi được sử dụng cho các bệnh nhân mang thai khác mắc bệnh nội khoa.²⁵ Tuy nhiên, các chiến lược theo dõi này có thể được thảo luận tùy từng trường hợp theo từng cơ sở với một bác sĩ sản khoa. Bệnh nhân mang thai và cho con bú nên được tạo cơ hội tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng đối với bệnh nhân COVID-19 ngoại trú để giúp đưa ra quyết định trong nhóm bệnh nhân này.

Cân nhắc ở trẻ em nhiễm SARS-CoV-2

Trẻ em và thanh thiếu niên bị COVID-19 cấp tính ít có khả năng cần can thiệp y tế hoặc nhập viện hơn người lớn, và hầu hết có thể được xử trí trong cơ sở chăm sóc y tế hoặc tại nhà. Nói chung, nhu cầu đánh giá tại cơ sở chăm sóc y tế hoặc nhập viện phải dựa trên các dấu hiệu sinh tồn của bệnh nhân, kết quả khám sức khỏe (ví dụ: khó thở) và các yếu tố nguy cơ tiến triển thành bệnh nặng. Một số nhóm nhất định, bao gồm trẻ nhỏ, trẻ có các yếu tố nguy cơ và những trẻ có biểu hiện trùng lặp với hội chứng viêm đa hệ thống ở trẻ em (MIS-C), có thể cần nhập viện để theo dõi chuyên sâu hơn. Tuy nhiên, điều này cần được xác định trong từng trường hợp cụ thể.

Hầu hết trẻ em bị COVID-19 nhẹ hoặc trung bình, ngay cả những trẻ có các yếu tố nguy cơ, sẽ không tiến triển thành bệnh nặng hơn và sẽ hồi phục mà không cần điều trị cụ thể (xem phần [Cân nhắc Đặc biệt ở Trẻ em](#)). Không có đủ bằng chứng để Ban hội thẩm khuyến nghị sử dụng hoặc chống lại việc sử dụng các sản phẩm kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 ở trẻ em không nhập viện với COVID-19 có các yếu tố nguy cơ mắc bệnh nặng. Dữ liệu về hiệu quả hiện có đối với người lớn cho thấy rằng các sản

phẩm kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 có thể được xem xét sử dụng cho trẻ em đáp ứng các tiêu chí Cho phép Sử dụng Khẩn cấp của Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (EUA), đặc biệt là những trẻ có nhiều hơn một yếu tố nguy cơ. Quyết định sử dụng các sản phẩm này cho trẻ em nên được thực hiện theo từng trường hợp cụ thể với sự tư vấn của bác sĩ chuyên khoa bệnh truyền nhiễm. Các yếu tố nguy cơ dự đoán sự tiến triển thành bệnh nặng ở người lớn có thể được sử dụng để xác định nguy cơ tiến triển ở trẻ em từ 16 tuổi trở lên (xem Tuyên bố của Ban hội thẩm về EUA đối với kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2).

Nói chung, bệnh nhân nhi không nên tiếp tục điều trị bằng remdesivir, dexamethasone, hoặc các liệu pháp điều trị COVID-19 khác sau khi xuất viện. Các bác sĩ lâm sàng nên tham khảo phần [Cân nhắc đặc biệt ở trẻ em](#) để biết thêm thông tin về việc quản lý trẻ em với COVID-19.

Thông tin tham khảo

1. Centers for Medicare & Medicaid Services. CMS announces comprehensive strategy to enhance hospital capacity amid COVID-19 surge. 2020. Available at: <https://www.cms.gov/newsroom/press-releases/cms-announces-comprehensive-strategy-enhance-hospital-capacity-amid-SARS-CoV-2-surge>. Accessed March 3, 2021.
2. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6924e2-H.pdf>.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Accessed March 3, 2021.
4. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: how to protect yourself & others. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>. Accessed March 15, 2021.
5. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: if you are sick or caring for someone. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/>. Accessed March 15, 2021.
6. Cheng A, Caruso D, McDougall C. Outpatient management of COVID-19: rapid evidence review. *Am Fam Physician*. 2020;102(8):478-486. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33064422>.
7. Morrow-Howell N, Galucia N, Swinford E. Recovering from the COVID-19 pandemic: a focus on older adults. *J Aging Soc Policy*. 2020;32(4-5):526-535. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32336225>.

8. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus self-checker. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/coronavirus-self-checker.html>. Accessed March 3, 2021.
9. Burkett E, Carpenter CR, Hullick C, Arendts G, Ouslander JG. It's time: delivering optimal emergency care of residents of aged care facilities in the era of SARS-CoV-2. *Emerg Med Australas*. 2021;33(1):131-137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33131219>.
10. Close RM, Stone MJ. Contact tracing for native americans in rural Arizona. *N Engl J Med*. 2020;383(3):e15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32672426>.
11. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: what to do if you are sick. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/steps-when-sick.html>. Accessed March 15, 2021.
12. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: isolate if you are sick. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/isolation.html>. Accessed March 15, 2021.
13. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The early natural history of SARS-CoV-2 infection: clinical observations from an urban, ambulatory COVID-19 clinic. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1124-1126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32451119>.
14. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32031570>.
15. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA*. 2020;323(16):1612-1614. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32191259>.
16. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105632>.
17. Luks AM, Swenson ER. Pulse oximetry for monitoring patients with COVID-19 at home. Potential pitfalls and practical guidance. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(9):1040-1046. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32521167>.
18. Sjoding MW, Dickson RP, Iwashyna TJ, Gay SE, Valley TS. Racial bias in pulse oximetry measurement. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2477-2478. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33326721>.
19. Modi A, Kiroukas R, Scott JB. Accuracy of smartphone pulse oximeters in patients visiting an outpatient pulmonary function lab for a 6-minute walk test. *Respir Care*. 2019;64(Suppl 10). Available at: http://rc.rcjournal.com/content/64/Suppl_10/3238714.

20. Tarassenko L, Greenhalgh T. Question: should smartphone apps be used clinically as oximeters? Answer: no. 2020. Available at: <https://www.cebm.net/SARS-CoV-2/question-should-smartphone-apps-be-used-as-oximeters- answer-no/>. Accessed March 3, 2021.
21. Jordan TB, Meyers CL, Schradling WA, Donnelly JP. The utility of iPhone oximetry apps: a comparison with standard pulse oximetry measurement in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2020;38(5):925-928. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31471076>.
22. Meyer GS, Blanchfield BB, Bohmer RMJ, Mountford MB, Vanderwagen WC. Alternative care sites for the COVID-19 pandemic: the early U.S. and U.K. experience. *NEJM Catalyst*. 2020. Available at: <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.20.0224>.
23. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Outpatient Assessment and Management for Pregnant Women with Suspected or Confirmed Novel Coronavirus (COVID-19). 2020. Available at: <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/files/pdfs/clinical-guidance/practice-advisory/SARS-CoV-2- algorithm.pdf>. Accessed April 2, 2020.
24. The American College of Obstetricians and Gynecologists. COVID-19 FAQs for obstetrician-gynecologists, obstetrics. 2020. Available at: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/SARS-CoV-2-faqs-for-ob-gyns-obstetrics>. Accessed February 8, 2021.
25. Society for Maternal-Fetal Medicine. Management considerations for pregnant patients with COVID-19. 2020. Available at: https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2336/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_4-30-20_final.pdf.

Quản lý điều trị cho người lớn không nhập viện với COVID-19

Cập nhật lần cuối: ngày 8 tháng 7 năm 2021

Hình 1 phác thảo các khuyến nghị của Ban Hội thẩm Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) về việc sử dụng các biện pháp can thiệp điều trị bên ngoài môi trường nội trú của bệnh viện. Các khuyến nghị này khác nhau tùy thuộc vào cơ địa của bệnh nhân.

Tất cả bệnh nhân ngoại trú với COVID-19 tham gia vào hệ thống chăm sóc sức khỏe phải được tái khám trực tiếp hoặc từ xa. Điều trị triệu chứng, bao gồm hydrat hóa, thuốc hạ sốt, thuốc giảm đau và thuốc chống ho, có thể được bắt đầu khi cần thiết. Bệnh nhân nên được tư vấn về các triệu chứng cần được nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe đánh giá lại (ví dụ: khó thở mới khởi phát, khó thở nặng [đặc biệt khó xảy ra khi bệnh nhân đang nghỉ ngơi hoặc cản trở các hoạt động hàng ngày], thay đổi trạng thái tâm thần). Các nguồn lực tại nhà nên được đánh giá trước khi bệnh nhân xuất viện khỏi phòng khám, trung tâm chăm sóc khẩn cấp, khoa Cấp cứu hoặc bệnh viện; bệnh nhân ngoại trú phải được tiếp cận với nhà ở, dinh dưỡng hợp lý, một người chăm sóc và một thiết bị phù hợp với sức khỏe từ xa. Nếu bệnh nhân được xuất viện trong khi vẫn đang được bổ sung oxy, họ nên được theo dõi đo oxy và tái khám ngay sau khi xuất viện.	
BÓ TRÍ BỆNH NHÂN	KHUYẾN NGHỊ TỪ BAN HỘI THẨM
Không yêu cầu nhập viện hoặc oxy bổ sung, theo xác định của nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe trong ED hoặc Khám bệnh trực tiếp hoặc từ xa	Các sản phẩm kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 được khuyến nghị cho những bệnh nhân ngoại trú có COVID-19 từ nhẹ đến trung bình, những người có nguy cơ cao bệnh tiến triển, như được xác định bởi tiêu chí EUA (các phương pháp điều trị được liệt kê theo thứ tự bằng chữ cái):* • Casirivimab cộng với imdevimab; hoặc • Sotrovimab Tại thời điểm này, Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng bamlanivimab cộng với etesevimab ở những bệnh nhân này do sự gia tăng tỷ lệ các biến thể có khả năng kháng thuốc (AIII). Xem văn bản để biết chi tiết. Hội đồng khuyến cáo không nên sử dụng dexamethasone hoặc các glucocorticoid toàn thân khác trong trường hợp không có chỉ định khác (AIII)^b
Xuất viện từ bệnh viện nội trú trong điều kiện ổn định và không yêu cầu bổ sung oxy	Hội đồng khuyến cáo không nên tiếp tục sử dụng remdesivir (AIIa), dexamethasone (AIIa), hoặc baricitinib (AIIa) sau khi xuất viện
Xuất viện từ cơ sở điều trị nội trú của bệnh viện và yêu cầu oxy bổ sung <i>Đối với những người đủ ổn định để xuất viện nhưng vẫn cần thở oxy</i>	Không có đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng hoặc chống lại việc tiếp tục sử dụng remdesivir, dexamethasone và/hoặc baricitinib. Xem lại nội dung bên dưới khi cân nhắc việc sử dụng bất kỳ tác nhân nào trong số này sau khi xuất viện.
Xuất viện từ khoa Cấp cứu bất chấp nhu cầu tăng bổ sung oxy mới <i>Khi nguồn lực của bệnh viện có hạn, không thể nhập viện nội trú và đảm bảo theo dõi chặt chẽ</i>	Hội đồng khuyến nghị sử dụng dexamethasone 6mg PO một lần mỗi ngày trong thời gian bổ sung oxy (sử dụng dexamethasone không quá 10 ngày) với sự theo dõi cẩn thận các tác động ngoại ý (BIII). Không có đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng hoặc chống lại việc sử dụng remdesivir. Khi xem xét việc sử dụng remdesivir, hãy xem lại văn bản bên dưới để thảo luận thêm. Hội đồng khuyến cáo không nên sử dụng baricitinib trong môi trường này, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (AIII).
Độ mạnh của khuyến nghị: A=Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; B=Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; C=Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố. Chất lượng bằng chứng cho khuyến nghị: I=Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; Ha=Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; IIb=Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; III=Y kiến chuyên gia.	
^a Trong các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm, một số biến thể SARS-CoV-2 được biết đến hoặc được quan tâm có chứa một số đột biến nhất định có liên quan đến việc giảm tính nhạy cảm với một số tác nhân nhất định. Một số phác đồ có thể được ưu tiên ở một số cơ sở nhất định dựa trên mức độ giảm nhạy cảm và sự phổ biến của các biến thể này trong một vùng nhất định. Xem Các kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 và tuyên bố của Ban hội thẩm về EUA đối với kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 để biết thêm thông tin. Cập nhật về việc phân phối bamlanivimab cộng với etesevimab hiện có trên trang web HHS Bamlanivimab/Etesevimab. ^b Hiện còn thiếu dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng các tác nhân này ở bệnh nhân ngoại trú với COVID-19, sử dụng glucocorticoid toàn thân trong môi trường này có thể gây hại. ^c Những cá nhân này nên được theo dõi đo oxy và theo dõi chặt chẽ thông qua sức khỏe từ xa, đến các dịch vụ y tá hoặc thăm khám trực tiếp tại phòng khám. ^d Trong trường hợp khan hiếm nguồn lực (ví dụ: giường bệnh nội trú, nhân viên), có thể cân nhắc cho bệnh nhân trưởng thành xuất viện và cung cấp dịch vụ chăm sóc tại nhà ở mức năng cao, bao gồm cả oxy bổ sung (cho dù bệnh nhân đang được thở oxy tại nhà lần đầu hoặc đang tăng nhu cầu oxy cơ bản của họ), đo nồng độ oxy mao mạch và theo dõi chặt chẽ thông qua việc thăm khám các dịch vụ y tá, chăm sóc sức khỏe từ xa, hoặc thăm khám trực tiếp tại phòng khám.	
Từ khóa: ED=khoa cấp cứu; EUA=Cấp phép sử dụng khẩn cấp; HHS=Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh; the Panel=Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19;PO=bằng đường uống	

Hình 1. Quản lý điều trị cho người lớn không nhập viện với COVID-19

Điều trị triệu chứng

Điều trị triệu chứng bao gồm sử dụng thuốc hạ sốt không kê đơn, thuốc giảm đau hoặc thuốc chống ho khi bị sốt, nhức đầu, đau cơ và ho. Bệnh nhân khó thở có thể được cải thiện hơn từ việc nghỉ ngơi ở tư thế nằm sấp hơn là nằm ngửa.¹ Nhân viên chăm sóc sức khỏe nên cân nhắc việc hướng dẫn bệnh nhân các bài tập thở, vì khó thở nặng có thể gây lo lắng.² Bệnh nhân nên uống nước thường xuyên để tránh mất nước. Việc nghỉ ngơi là rất cần thiết trong giai đoạn nặng của COVID-19, đồng thời tăng cường vận động và các hình thức hoạt động khác trong ngày tùy theo khả năng chịu đựng của bệnh nhân. Bệnh nhân nên được hướng dẫn về sự thay đổi diễn ra trong thời gian chữa trị các triệu chứng và phục hồi hoàn toàn.

Cơ sở cho việc sử dụng các tác nhân cụ thể được liệt kê trong Hình 1

Kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2

Hai sản phẩm kết hợp kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 (bamlanivimab cộng với etesevimab và casirivimab cộng với imdevimab) và một kháng thể đơn dòng (sotrovimab) đã được chứng minh là làm giảm nguy cơ nhập viện và tử vong khi nhập viện ngoại trú ở những bệnh nhân nhẹ đến trung bình ở các triệu chứng COVID-19 và các yếu tố nguy cơ nhất định đối với sự tiến triển của bệnh. Do đó, các sản phẩm này đã nhận được Giấy phép Sử dụng Khẩn cấp (EUAs) từ Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) để điều trị COVID-19 ở những người này, cũng như ở những người có các yếu tố nguy cơ tiến triển khác đã được xác định trong các nghiên cứu dựa trên dân số. Không có dữ liệu so sánh để xác định liệu có sự khác biệt về hiệu quả lâm sàng hoặc độ an toàn giữa các sản phẩm này hay không.

Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng một trong các kháng thể đơn dòng Anti-SARS-CoV-2 sau đây để điều trị bệnh nhân ngoại trú với COVID-19 mức độ nhẹ đến trung bình, những người có nguy cơ tiến triển lâm sàng cao, như được xác định theo tiêu chí EUA và [tuyên bố của Ban Hội thẩm](#) về EUA (các phương pháp điều trị được liệt kê theo thứ tự bảng chữ cái):

- Casirivimab cộng với imdevimab; *hoặc*
- Sotrovimab.

Tại thời điểm này, Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **bamlanivimab cộng với etesevimab (AIII)** vì sự gia tăng tỷ lệ các biến thể liên quan là Gamma (P.1) và Beta (B.1.351), đã làm giảm tính nhạy cảm với cả bamlanivimab và etesevimab. Xem trang web [Theo dõi Dữ liệu COVID-19 của Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh](#) để biết thông tin mới nhất về tỷ lệ biến thể theo khu vực ở Hoa Kỳ. Casirivimab cùng với imdevimab và sotrovimab vẫn tích cực kháng lại các biến thể này.

Điều trị nên được bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi bệnh nhân nhận được kết quả dương tính với xét nghiệm kháng nguyên SARS-CoV-2 hoặc xét nghiệm khuếch đại acid nucleic (NAAT) và trong vòng 10 ngày kể từ khi có triệu chứng. Để biết thêm chi tiết về dữ liệu thử nghiệm lâm sàng hiện có cho các kháng thể này, hãy xem [Kháng thể](#)

[đơn dòng Anti-SARS-CoV-2](#) và [tuyên bố của Ban hội thẩm về EUA đối với kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2](#).

Việc tiêm vaccin COVID-19 nên được trì hoãn ít nhất 90 ngày ở những người đã nhận được kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2. Đây là một biện pháp phòng ngừa, vì việc điều trị bằng kháng thể có thể cản trở các đáp ứng miễn dịch do vaccin gây ra. Ở những người được tiêm chủng và sau đó phát triển COVID-19, việc tiêm vaccin trước đó không được ảnh hưởng đến quyết định điều trị, bao gồm cả việc sử dụng và thời gian điều trị bằng kháng thể đơn dòng.³

Dexamethasone

Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **dexamethasone** hoặc **glucocorticoid toàn thân khác** để điều trị bệnh nhân ngoại trú với SARS-COV-2 mức độ nhẹ đến trung bình, những người không cần nhập viện hoặc bổ sung oxy (**AIII**). Hiện còn thiếu dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng các thuốc này, và các glucocorticoid toàn thân có thể gây hại ở những bệnh nhân này. Những bệnh nhân đang điều trị **dexamethasone** hoặc **một loại corticosteroid khác** cho các chỉ định khác nên tiếp tục điều trị các tình trạng cơ bản của họ theo chỉ dẫn của nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của họ (**AIII**).

Trong PHỤC HỒI, dexamethasone đã được chứng minh là làm giảm tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân nhập viện với SARS-COV-2, những người cần bổ sung oxy. Không có lợi ích thấy được của dexamethasone ở những bệnh nhân nhập viện không được hỗ trợ oxy.⁴ Bệnh nhân không nhập viện không cần oxy bổ sung thì không được đưa vào thử nghiệm này; do đó, tính an toàn và hiệu quả của corticosteroid trong nhóm đối tượng này chưa được thiết lập. Do đó, Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **dexamethasone** hoặc **các glucocorticoid toàn thân khác** trong nhóm đối tượng này, vì không có dữ liệu thử nghiệm lâm sàng để hỗ trợ việc sử dụng chúng (**AIII**). Hơn nữa, việc sử dụng corticosteroid có thể dẫn đến các tác dụng phụ (ví dụ: tăng đường huyết, các triệu chứng tâm thần kinh, nhiễm trùng thứ phát), có thể khó phát hiện và theo dõi ở bệnh nhân ngoại trú.

Dexamethasone được ngừng vào thời điểm xuất viện trong PHỤC HỒI. Đối với những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 không cần bổ sung oxy sau khi xuất viện, Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** tiếp tục sử dụng **dexamethasone** (**AIIa**).

Trong một số trường hợp, bệnh nhân người lớn được coi là đủ ổn định để xuất viện mặc dù họ vẫn cần được bổ sung oxy. Việc cho bệnh nhân nội trú vẫn cần oxy xuất viện có thể không phổ biến trong quá trình PHỤC HỒI; do đó, không có đủ bằng chứng để khuyến cáo sử dụng hoặc ngăn việc tiếp tục sử dụng dexamethasone sau khi xuất viện ở những bệnh nhân cần bổ sung oxy. Dữ liệu hỗ trợ việc sử dụng corticosteroid sau khi xuất viện trong những trường hợp như vậy còn hạn chế, với những lo ngại chính là thiếu theo dõi các độc tính, bao gồm nhưng không giới hạn ở việc kiểm soát đường huyết và suy giảm tâm thần kinh. Nếu bệnh nhân tiếp tục dùng corticosteroid sau khi xuất viện, hãy cân nhắc tiếp tục corticosteroid trong thời gian bổ sung oxy. Tuy nhiên, tổng thời gian sử dụng corticosteroid không được quá 10 ngày (kể cả những ngày trong thời gian nằm

viện). Chỉ những bệnh nhân có khả năng dung nạp tốt với liệu pháp này trước khi xuất viện mới được tiếp tục dùng corticosteroid sau khi xuất viện, và những bệnh nhân này cần được theo dõi cẩn thận về các tác dụng không mong muốn. Những bệnh nhân này nên được theo dõi đo oxy và theo dõi chặt chẽ thông qua dịch vụ chăm sóc sức khỏe từ xa, đến các dịch vụ điều dưỡng hoặc thăm khám trực tiếp tại phòng khám.

Trong một số trường hợp đặc biệt, bệnh nhân mắc COVID-19 cần được bổ sung oxy và nhập viện có thể phải xuất viện từ khoa cấp cứu (ED) do nguồn lực hạn chế (ví dụ: trong trường hợp không có sẵn giường bệnh hoặc nhân viên). Đối với những bệnh nhân này, Ban Hội thẩm khuyến cáo sử dụng dexamethasone 6 mg uống một lần mỗi ngày trong thời gian bổ sung oxy (sử dụng **dexamethasone** không được quá 10 ngày) với sự theo dõi cẩn thận đối với các tác dụng ngoài ý muốn (**BIII**). Những bệnh nhân này nên được theo dõi đo nồng độ oxy và theo dõi chặt chẽ thông qua dịch vụ chăm sóc sức khỏe từ xa, dịch vụ điều dưỡng chăm sóc, hoặc thăm khám trực tiếp tại phòng khám.

Remdesivir

Remdesivir hiện là loại thuốc duy nhất được FDA chấp thuận để điều trị COVID-19. Nó được khuyến khích sử dụng cho những bệnh nhân nội trú cần bổ sung oxy. Các thử nghiệm lâm sàng đánh giá tính an toàn và hiệu quả của remdesivir khi ngừng điều trị tại thời điểm xuất viện.⁵⁻⁷ Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** tiếp tục điều trị bằng **remdesivir (AIIa)** ở những bệnh nhân COVID-19 nội trú, đủ ổn định để xuất viện và không cần bổ sung oxy.

Trong một số trường hợp, bệnh nhân nội trú người lớn được coi là đủ ổn định để xuất viện mặc dù họ vẫn cần được bổ sung oxy. Không có đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng hoặc chống lại việc tiếp tục sử dụng remdesivir sau khi xuất viện ở những bệnh nhân cần bổ sung oxy. Vì chỉ có thể dùng remdesivir bằng cách truyền tĩnh mạch, nên có thể có các vấn đề xảy ra khi cung cấp remdesivir cho bệnh nhân ngoại trú. Nếu được, việc cung cấp remdesivir, chỉ nên được sử dụng ở những cơ sở chăm sóc sức khỏe có năng lực chăm sóc tương tự như cơ sở điều trị nội trú. Những bệnh nhân này nên được theo dõi đo oxy và theo dõi chặt chẽ thông qua dịch vụ chăm sóc sức khỏe từ xa, dịch vụ điều dưỡng chăm sóc, hoặc thăm khám trực tiếp tại phòng khám.

Trong một số trường hợp đặc biệt, bệnh nhân mắc COVID-19 cần được bổ sung oxy và nhập viện có thể phải xuất viện từ khoa cấp cứu (ED) do nguồn lực hạn chế (ví dụ: trong trường hợp không có sẵn giường bệnh hoặc nhân viên). Không có đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng hoặc chống lại việc sử dụng remdesivir trong trường hợp này. Nếu được cung cấp remdesivir, chỉ nên được sử dụng ở những cơ sở chăm sóc sức khỏe có năng lực chăm sóc tương tự như bệnh viện điều trị nội trú. Những bệnh nhân này nên được theo dõi đo oxy và theo dõi chặt chẽ thông qua dịch vụ chăm sóc sức khỏe từ xa, dịch vụ điều dưỡng chăm sóc, hoặc thăm khám trực tiếp tại phòng khám.

Baricitinib

Các thử nghiệm quan trọng về tính an toàn và hiệu quả của baricitinib đối với bệnh nhân SARS-COV-2 nhập viện và việc điều trị được dừng lại tại thời điểm xuất viện.⁸⁻⁹

Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** tiếp tục sử dụng **baricitinib (AIIa)** ở những bệnh nhân SARS-COV-2 nhập viện và đủ ổn định để xuất viện và không cần bổ sung oxy.

Không có đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng hoặc chống lại việc tiếp tục sử dụng baricitinib sau khi xuất viện ở những bệnh nhân đã xuất viện nhưng vẫn cần bổ sung oxy.

Hiện không có dữ liệu nào đánh giá tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng baricitinib ở những bệnh nhân cần bổ sung oxy và nhập viện, ngoại trừ những người đã được xuất viện từ khoa Cấp cứu do tình trạng hạn chế nguồn lực. Do đó, Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **baricitinib** ở những bệnh nhân này, ngoại trừ trong một số thử nghiệm lâm sàng (AIII).

Các phương pháp khác đã được nghiên cứu hoặc đang được điều tra để sử dụng trong việc quản lý bệnh nhân COVID-19 ngoại trú

– Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng chloroquine hoặc hydroxychloroquine có hoặc không có azithromycin (AI), lopinavir/ ritonavir, và các chất ức chế protease HIV khác (AIII) để điều trị cho bệnh nhân COVID-19 ngoại trú.

– Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **liệu pháp kháng khuẩn** (ví dụ: **azithromycin, doxycycline**) để điều trị ngoại trú COVID-19 trong trường hợp không có chỉ định khác (AIII).

– Các tác nhân khác đã trải qua hoặc hiện đang được nghiên cứu trong môi trường ngoại trú. Để biết thêm thông tin, vui lòng tham khảo các phần của Hướng dẫn theo địa chỉ:

- + [Thuốc kháng virus](#), chẳng hạn như **ivermectin** và **nitazoxanide**
- + [Huyết tương của bệnh nhân đã phục hồi](#)
- + [Thuốc điều hòa miễn dịch](#), chẳng hạn như **colchicine** và **fluvoxamine**
- + [Các chất bổ sung](#), chẳng hạn như **vitamin C, vitamin D** và **kẽm**

– Không nên bắt đầu dùng **thuốc chống đông máu và liệu pháp chống kết tập tiểu cầu** ở cơ sở ngoại trú để phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch hoặc huyết khối động mạch trừ khi bệnh nhân có chỉ định điều trị khác hoặc đang tham gia thử nghiệm lâm sàng (AIII). Để biết thêm thông tin, hãy xem [Liệu pháp chống huyết khối ở bệnh nhân COVID-19](#).

– Các đơn vị cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nên cung cấp thông tin về các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra của các liệu pháp điều trị cho bệnh nhân COVID-19 ngoại trú đủ điều kiện để họ có thể đưa ra quyết định sáng suốt về việc tham gia các thử nghiệm lâm sàng (AIII).

Quản lý thuốc dùng đồng thời

Nói chung, chế độ dùng thuốc và/hoặc chất bổ sung thông thường của bệnh nhân nên được tiếp tục sau khi chẩn đoán COVID-19 (xem [Cần nhắc đối với một số loại thuốc dùng đồng thời ở bệnh nhân bị COVID-19](#)). **Thuốc ức chế men chuyển, liệu pháp statin, thuốc chống viêm không steroid và corticosteroid dạng uống, hít và xông mũi** được kê đơn cho các bệnh kèm theo nên được tiếp tục theo chỉ dẫn (AIII).

Bệnh nhân nên được khuyến cáo tránh sử dụng thuốc khí dung khi có mặt người khác để tránh khả năng lây nhiễm SARS-CoV-2.¹⁰ Ở những bệnh nhân nhiễm HIV, không nên chuyển đổi hoặc điều chỉnh liệu pháp điều trị kháng retrovirus nhằm mục đích ngăn ngừa hoặc điều trị nhiễm SARS-CoV-2 (AIII). Để biết thêm thông tin, hãy xem [Những Cân nhắc Đặc biệt ở Người nhiễm HIV](#).

Khi bệnh nhân đang dùng thuốc điều hòa miễn dịch, bác sĩ lâm sàng kê đơn cần tư vấn về những rủi ro và lợi ích liên quan đến việc giảm hoặc ngừng liệu tạm thời; những rủi ro và lợi ích này sẽ phụ thuộc vào chỉ định của thuốc và mức độ nghiêm trọng của tình trạng cơ bản.

Những bệnh nhân sử dụng thiết bị áp lực đường thở dương liên tục (CPAP) hoặc thiết bị áp lực đường thở dương 2 pha (BIPAP) để kiểm soát chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn có thể tiếp tục sử dụng máy của họ. Cũng như đối với máy phun khí dung, khuyến cáo bệnh nhân chỉ sử dụng máy khi cách ly với những người khác.

Thông tin tham khảo

1. Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early self-proning in awake, non-intubated patients in the emergency department: a single ED's experience during the COVID-19 pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020;27(5):375-378. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320506>.
2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in collaboration with NHS England and NHS Improvement. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines. *BMJ*. 2020;369:m1461. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32312715>.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently authorized in the United States. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/SARS-CoV-2/info-by-product/clinical-considerations.html>. Accessed July 7, 2021.
4. Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>.
5. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—final report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-1826. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32445440>.
6. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1827-1837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32459919>.
7. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days inpatients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(11):1048-1057. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32821939>.

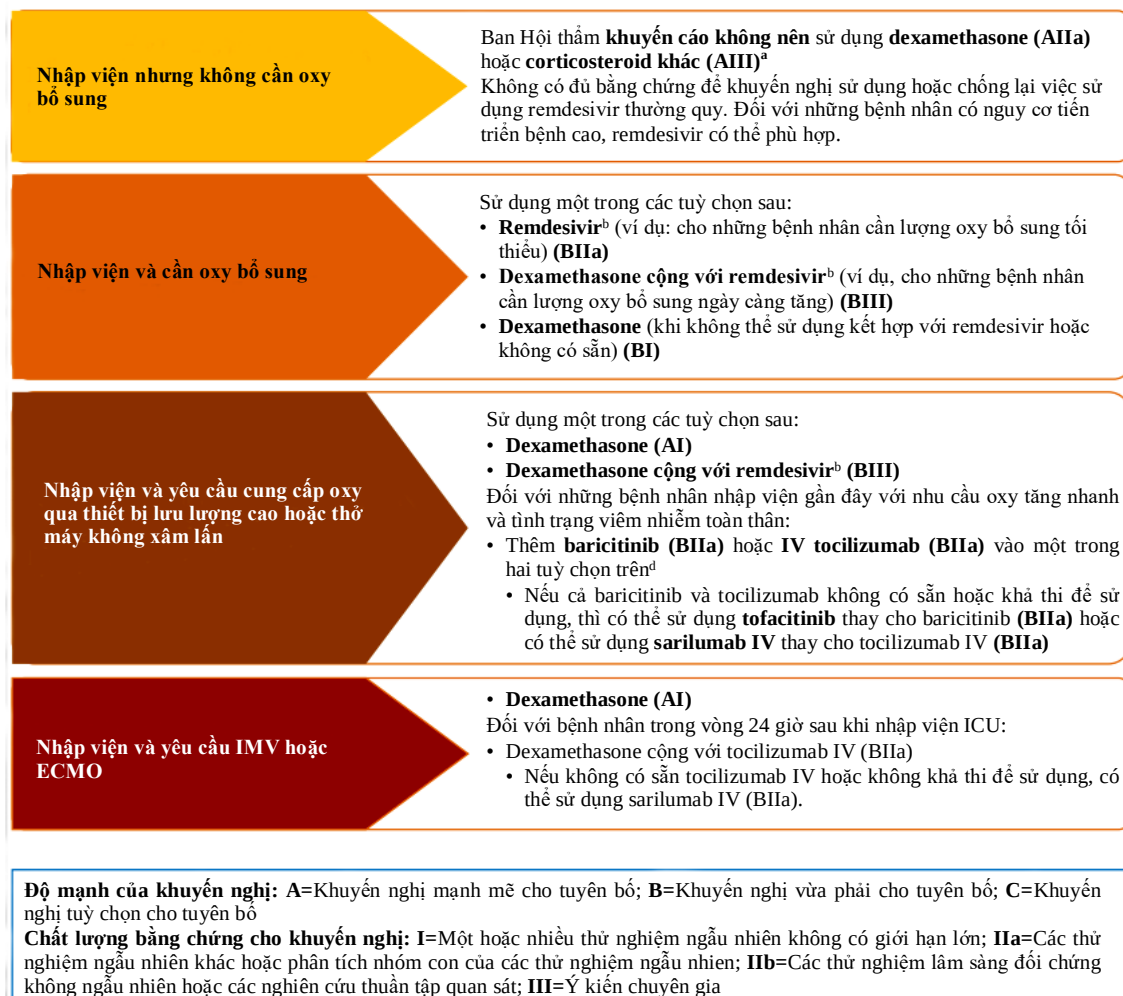
8. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;384(9):795-807. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33306283>.
9. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Baricitinib plus standard of care for hospitalized adults with COVID-19. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.30.21255934v1>.
10. Cazzola M, Ora J, Bianco A, Rogliani P, Matera MG. Guidance on nebulization during the current COVID-19 pandemic. *Respir Med*. 2021;176:106236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33248363>.

Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19

Cập nhật lần cuối: ngày 25 tháng 8 năm 2021

MỨC ĐỘ NGHIÊM TRỌNG CỦA BỆNH

KHUYẾN NGHỊ TỪ BAN HỘI THẨM



^a Nên tiếp tục sử dụng Corticosteroid cho một tình trạng cơ bản

^b Nếu bệnh nhân tiến triển đến yêu cầu oxy lưu lượng cao, thở máy không xâm lấn, thở máy hoặc ECMO, hãy hoàn thành liệu trình remdesivir.

^c Ví dụ, trong vòng 3 ngày kể từ ngày nhập viện.

^d Thuốc được liệt kê theo thứ tự bằng chữ cái và không theo thứ tự ưu tiên. Vì không có nghiên cứu nào so sánh trực tiếp baricitinib và tocilizumab để điều trị COVID-19, nên không có đủ bằng chứng để khuyến nghị dùng một loại thuốc này hơn thuốc kia. Các quyết định điều trị nên được xác định theo hướng dẫn của địa phương, sự sẵn có của thuốc và các bệnh đi kèm của bệnh nhân.

Từ khóa: ECMO=oxy hoá màng ngoài cơ thể; ICU=đơn vị chăm sóc đặc biệt; IMV=thở máy xâm nhập; IV=tiêm tĩnh mạch; the Panel=Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19; PO=bằng đường uống

Hình 2. Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19 dựa trên mức độ nghiêm trọng của bệnh

Các phác đồ về liều lượng và thời gian điều trị đối với các loại thuốc được khuyến nghị trong hình này được liệt kê trong Bảng A dưới đây.

Bảng A: Chế độ dùng thuốc và nhận xét đối với các loại thuốc được đề xuất trong Hình 2

Tên thuốc	Phác đồ liều lượng	Nhận xét
Remdesivir	Remdesivir 200mg tiêm tĩnh mạch một lần, sau đó remdesivir 100mg tiêm tĩnh mạch một lần mỗi ngày trong 4 ngày hoặc cho đến khi xuất viện	- Có thể kéo dài thời gian điều trị lên đến 10 ngày nếu không có cải thiện đáng kể về mặt lâm sàng trước ngày thứ 5. - Nếu bệnh nhân tiến triển thành bệnh nặng hơn, hãy hoàn thành liệu trình remdesivir - eGFR < 30 mL/phút/1,73 m²: Không nên dùng Remdesivir
Dexamethasone	Dexamethasone 6mg tiêm tĩnh mạch hoặc đường uống một lần mỗi ngày trong tối đa 10 ngày hoặc cho đến khi xuất viện	- Nếu không có dexamethasone, có thể sử dụng một liều corticosteroid khác tương đương. - Xem phần Corticosteroid để biết thêm thông tin
Baricitinib	Liều Baricitinib phụ thuộc vào eGFR; thời gian điều trị lên đến 14 ngày hoặc cho đến khi xuất viện	- eGFR ≥ 60 mL/phút/1,73 m²: Baricitinib 4 mg uống một lần mỗi ngày - eGFR 30 đến < 60 mL/phút/1,73 m²: Baricitinib 2 mg PO một lần mỗi ngày - eGFR 15 đến < 30 mL/phút/1,73 m²: Baricitinib 1 mg PO một lần mỗi ngày - eGFR < 15 mL/phút/1,73 m²: Không khuyến cáo sử dụng Baricitinib.
Tofacitinib	Tofacitinib 10mg uống 2 lần/ngày trong tối đa 14 ngày hoặc cho đến khi xuất viện	- Sử dụng thay thế nếu baricitinib không có sẵn hoặc không khả thi để sử dụng (BIIa). - eGFR < 60 mL/phút/1,73 m²: Tofacitinib 5mg uống 2 lần/ngày
Tocilizumab	Tocilizumab 8mg/kg trọng lượng cơ thể thực tế (lên đến 800 mg) được dùng như một liều tiêm tĩnh mạch duy nhất	Trong các thử nghiệm lâm sàng, một phần ba số người tham gia nhận được liều thứ hai của tocilizumab 8 giờ sau liều đầu tiên nếu không quan sát thấy cải thiện lâm sàng.
Sarilumab	Sử dụng công thức để tiêm dưới da, pha sarilumab 400mg trong 100 cc NaCl 0,9% và truyền tĩnh mạch trong 1 giờ.	- Sử dụng thay thế nếu tocilizumab không có sẵn hoặc không khả thi để sử dụng (BIIa). - Tại Hoa Kỳ, đường dùng sarilumab hiện được chấp thuận là tiêm dưới da. Trong thử nghiệm REMAPCAP, công thức tiêm dưới da được sử dụng để chuẩn bị truyền tĩnh mạch.
Viết tắt: eGFR = estimated glomerular filtration rate: tỷ lệ lọc cầu thận ước tính		

Bệnh nhân không cần oxy bổ sung

Khuyến nghị

– Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thảo) **khuyến cáo không nên** sử dụng **dexamethasone (AIIa)** hoặc **các corticosteroid khác (AIII)** để điều trị COVID-19. Bệnh nhân mắc COVID-19 đang điều trị dexamethasone hoặc một

corticosteroid khác nên tiếp tục liệu pháp này theo chỉ dẫn của đơn vị cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của họ.

– Không có đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng hoặc chống lại việc sử dụng remdesivir thường quy ở những bệnh nhân này để điều trị COVID-19, nhưng việc sử dụng có thể phù hợp ở những bệnh nhân có nguy cơ tiến triển bệnh nặng.

Cơ sở để khuyến nghị chống lại việc sử dụng dexamethasone hoặc các loại corticosteroid khác

Trong thử nghiệm PHỤC HỒI, đa trung tâm, thử nghiệm nhãn mở ở Vương quốc Anh, bệnh nhân nhập viện với COVID-19 được phân ngẫu nhiên để nhận dexamethasone cùng với tiêu chuẩn chăm sóc hoặc tiêu chuẩn chăm sóc đơn thuần (nhóm đối chứng).¹ Ở những người tham gia không yêu cầu bổ sung oxy khi nhập viện, không có lợi ích sống còn được quan sát thấy đối với dexamethasone: 17,8% người tham gia nhóm dexamethasone và 14% ở nhóm chứng chết trong vòng 28 ngày sau khi nhập viện (tỷ lệ 1,19; CI 95%, 0,91–1,55). Xem [Bảng 4a](#) để biết thêm thông tin. Dựa trên những dữ liệu này, Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên sử dụng dexamethasone (AIIa) hoặc corticosteroid khác (AIII)** để điều trị COVID-19 trong phân nhóm này, trừ khi bệnh nhân có chỉ định điều trị corticosteroid khác.

Cơ sở lý do cho đánh giá của Ban Hội thẩm rằng không có đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng hoặc chống lại việc sử dụng remdesivir

Thử nghiệm ACTT-1 là một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên đa quốc gia so sánh remdesivir với giả dược ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19. Remdesivir không cho thấy lợi ích đáng kể ở những bệnh nhân bị bệnh nhẹ đến trung bình, được xác định là độ bão hòa oxy > 94% trong không khí phòng hoặc nhịp thở < 24 lần thở/phút mà không có oxy bổ sung (tỷ lệ phục hồi 1,29; CI 95%, 0,91– 1,83); tuy nhiên, chỉ có 138 bệnh nhân trong nhóm này.²

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên nhãn mở, do nhà sản xuất tài trợ, bao gồm 596 bệnh nhân có COVID-19 vừa phải, những bệnh nhân nhận được 5 ngày remdesivir có tỷ lệ tốt hơn về tình trạng lâm sàng vào Ngày 11 (dựa trên thang điểm thứ tự bảy điểm) so với những người được chăm sóc tiêu chuẩn (OR 1,65; CI 95%, 1,09–2,48; P = 0,02).³

Thử nghiệm Solidarity là một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên có quy mô lớn, đa quốc gia, nhãn mở, so sánh liệu trình 10 ngày của remdesivir với tiêu chuẩn chăm sóc (nhóm đối chứng). Khoảng 25% bệnh nhân nhập viện ở cả hai nhóm không cần oxy bổ sung khi nhập viện. Kết cục chính là sự tử vong khi nhập viện xảy ra ở 11 trong số 661 bệnh nhân (2%) ở nhóm remdesivir và ở 13 trong số 664 bệnh nhân (2,1%) ở nhóm đối chứng (tỷ lệ 0,90; CI 99%, 0,31–2,58).⁴ Thiết kế nhãn mở của nghiên cứu này gây khó khăn trong việc xác định xem liệu remdesivir có ảnh hưởng đến thời gian hồi phục hay không khi được xác định theo thời gian nhập viện vì bệnh nhân có thể bị trì hoãn xuất viện để hoàn thành liệu pháp remdesivir. Vui lòng xem [Bảng 2a](#) để biết thêm thông tin.

Vì những thử nghiệm này tạo ra những kết quả đối lập về lợi ích của remdesivir, nên Ban Hội thẩm nhận thấy bằng chứng hiện có không đủ để khuyến nghị điều trị hoặc chống lại việc điều trị thông thường bằng remdesivir cho tất cả bệnh nhân nhập viện với COVID-19 vừa phải. Tuy nhiên, Ban Hội thẩm công nhận rằng các bác sĩ lâm sàng có thể đánh giá rằng remdesivir là thích hợp cho một số bệnh nhân nhập viện mắc bệnh vừa (ví dụ, trong trường hợp một người có nguy cơ lâm sàng xấu đi đặc biệt cao).

Những bệnh nhân cần oxy bổ sung nhưng không yêu cầu cung cấp oxy qua thiết bị lưu lượng cao, thở máy không xâm lấn, thở máy xâm lấn hoặc oxy qua màng ngoài cơ thể

Khuyến nghị

Ban Hội thẩm khuyến nghị một trong những lựa chọn sau cho những bệnh nhân này:

- **Remdesivir** (ví dụ, cho những bệnh nhân cần lượng oxy bổ sung tối thiểu) (**BIIa**);
- **Dexamethasone cộng với remdesivir** (ví dụ, cho những bệnh nhân cần tăng lượng oxy) (**BIII**); hoặc
- **Dexamethasone** (khi điều trị kết hợp với remdesivir không thể được sử dụng hoặc không có sẵn) (**BI**).

Cân nhắc bổ sung

– Nếu không có dexamethasone, có thể sử dụng corticosteroid thay thế như **prednisone**, **methylprednisolone**, hoặc **hydrocortisone** (**BIII**). Xem hướng dẫn sử dụng [Corticosteroid](#) để biết các khuyến nghị về liều lượng.

– Không có đủ bằng chứng để xác định bệnh nhân nào trong nhóm này sẽ đáp ứng khi thêm baricitinib hoặc tocilizumab vào liệu pháp điều trị bằng dexamethasone. Một số thành viên Ban Hội thẩm sẽ thêm baricitinib hoặc tocilizumab vào liệu pháp điều trị dexamethasone của bệnh nhân trong trường hợp bệnh nhân có nhu cầu oxy tăng nhanh và tăng dấu hiệu viêm nhưng chưa cần oxy lưu lượng cao hoặc thông khí không xâm lấn.

+ Vì không có nghiên cứu nào so sánh trực tiếp việc sử dụng baricitinib và tocilizumab làm phương pháp điều trị COVID-19, nên Ban Hội thẩm không có đủ bằng chứng để khuyến nghị loại thuốc nào có tác dụng tốt hơn. Các quyết định điều trị nên được thực hiện dựa trên hướng dẫn của địa phương, tình trạng sẵn có của thuốc và các bệnh đi kèm của bệnh nhân.

Cơ sở cho việc sử dụng remdesivir

Trong thử nghiệm ACTT-1, remdesivir có liên quan đến cải thiện thời gian hồi phục ở 435 người tham gia yêu cầu bổ sung oxy nhưng không phải oxy lưu lượng cao, thở máy không xâm lấn hoặc thở máy xâm lấn (7 ngày đối với remdesivir so với 9 ngày đối với giả dược; phục hồi tỷ lệ 1,45; 95% CI, 1,18–1,79). Bệnh nhân ở nhóm remdesivir tiến triển đến việc cần oxy lưu lượng cao, thở máy xâm lấn hoặc oxy hóa màng ngoài cơ thể (ECMO) ít hơn nhóm dùng giả dược (17% so với 24%). Trong một

phân tích hậu kỳ về số ca tử vong vào Ngày 29, remdesivir dường như mang lại lợi ích sống còn đáng kể trong phân nhóm này (HR cho trường hợp tử vong 0,30; CI 95%, 0,14–0,64).²

Thử nghiệm Solidarity báo cáo không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong tại bệnh viện giữa bệnh nhân được điều trị bằng remdesivir và những người được chăm sóc tiêu chuẩn (tỷ lệ tử vong trong dân số nghiên cứu tổng thể 0,95; CI 95%, 0,81–1,11; tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân không cần thở máy khi vào viện 0,86; CI 99%, 0,67–1,11). Không có sự khác biệt giữa những bệnh nhân được điều trị bằng remdesivir và những bệnh nhân được chăm sóc tiêu chuẩn về tỷ lệ bệnh nhân tiến triển đến thở máy xâm lấn (11,9% so với 11,5%) hoặc thời gian nằm viện.⁴ Tuy nhiên, một thử nghiệm nhân mở như Solidarity ít phù hợp để đánh giá thời gian hồi phục hơn so với thử nghiệm có đối chứng với giả dược. Trong thử nghiệm Solidarity, bác sĩ và bệnh nhân đều biết rằng remdesivir đang được sử dụng, có thể việc xuất viện sẽ bị trì hoãn để hoàn thành liệu trình 10 ngày.

Dựa trên kết quả của thử nghiệm ACTT-1, Ban Hội thẩm khuyến nghị **remdesivir** (không có dexamethasone) như một lựa chọn điều trị cho một số bệnh nhân cần oxy bổ sung (ví dụ, những người cần oxy bổ sung tối thiểu) (BIIa). Ở những người này, có hiện tượng viêm quá mức nên corticosteroid có thể có lợi nhất, điều này có thể chưa được xác định và phát triển đầy đủ. Để biết thêm thông tin, vui lòng xem [Bảng 2a](#).

Cơ sở cho việc sử dụng remdesivir kết hợp với dexamethasone

Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng remdesivir kết hợp với dexamethasone để điều trị COVID-19 chưa được đánh giá chặt chẽ trong các thử nghiệm lâm sàng. Mặc dù thiếu dữ liệu thử nghiệm lâm sàng, có một cơ sở lý thuyết để kết hợp remdesivir và dexamethasone. Bệnh nhân bị COVID-19 nặng có thể tiến triển đến một phản ứng viêm toàn thân dẫn đến hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan. Tác dụng chống viêm mạnh của corticosteroid có thể ngăn ngừa hoặc giảm thiểu các tác dụng tăng viêm này. Do đó, sự kết hợp của một tác nhân kháng virus, chẳng hạn như remdesivir, với một tác nhân chống viêm, chẳng hạn như dexamethasone, có thể điều trị chống nhiễm virus và làm giảm phản ứng viêm gây tổn thương. Tuy nhiên, dữ liệu về kết quả lâm sàng cho những bệnh nhân được phối hợp thuốc này hiện còn hạn chế.

Dựa trên những lợi ích lý thuyết của việc kết hợp tác dụng kháng virus và chống viêm, Ban hội thẩm khuyến nghị kết hợp **dexamethasone với remdesivir** như một lựa chọn điều trị cho những bệnh nhân trong nhóm này (ví dụ, những người cần lượng oxy bổ sung ngày càng tăng) (BIII).

Cơ sở cho việc sử dụng dexamethasone

Trong thử nghiệm PHỤC HỒI, điều trị bằng dexamethasone mang lại lợi ích sống sót cho những người tham gia cần bổ sung oxy. Trong số những người tham gia này tỷ lệ tử vong trong vòng 28 ngày đối với nhóm sử dụng dexamethasone ít hơn so với nhóm điều trị theo phác đồ tiêu chuẩn, (23,3% so với 26,2%; tỷ lệ 0,82; CI 95%, 0,72–0,94).¹ Tuy nhiên, lượng oxy bổ sung mà những người tham gia đã được nhận và tỷ lệ

những người tham gia yêu cầu oxy thông qua một thiết bị lưu lượng cao hoặc thở máy không xâm lấn không được báo cáo. Có thể lợi ích của dexamethasone là tốt nhất ở những người cần hỗ trợ hô hấp nhiều hơn. Cần lưu ý rằng < 0,1% bệnh nhân trong thử nghiệm PHỤC HỒI được dùng đồng thời với remdesivir. Xem phần [Corticosteroid](#) để biết thêm thông tin.

Một số chuyên gia không thích sử dụng đơn trị liệu dexamethasone trong nhóm này vì lý thuyết lo ngại rằng corticosteroid có thể làm chậm quá trình thanh thải của virus khi được sử dụng mà không có thuốc kháng virus. Corticosteroid có liên quan đến việc làm chậm quá trình thanh thải virus và/hoặc kết quả lâm sàng tồi tệ hơn ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng đường hô hấp do virus khác.⁶⁻⁸ Một số nghiên cứu đã gợi ý rằng corticosteroid làm chậm quá trình thanh thải SARS-CoV-2, nhưng kết quả cho đến nay vẫn chưa kết luận được.⁹⁻¹³

Cơ sở cho đánh giá của Ban Hội thẩm rằng không có đủ bằng chứng để xác định bệnh nhân nào sẽ đáp ứng tốt với việc sử dụng kết hợp dexamethasone với baricitinib hoặc tocilizumab

Trong thử nghiệm COV-BARRIER (một thử nghiệm ngẫu nhiên đa quốc gia, có đối chứng với giả dược), 1.525 bệnh nhân nhập viện với COVID-19 với bằng chứng viêm phổi, tăng một hoặc nhiều dấu hiệu viêm và tốc độ lọc cầu thận ước tính > 30 mL/phút/1,73 m² được chọn ngẫu nhiên 1: 1 để nhận baricitinib 4 mg đường uống hoặc giả dược ngoài các tiêu chuẩn chăm sóc tại chỗ.¹⁴ Không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm nghiên cứu ở chỉ tiêu lâm sàng chính của thử nghiệm, tỷ lệ bệnh nhân tiến triển đến yêu cầu thở oxy lưu lượng cao, thở máy không xâm lấn, thở máy xâm lấn hoặc tử vong vào ngày 28. Trong phân nhóm bệnh nhân cần oxy bổ sung nhưng không sử dụng thiết bị lưu lượng cao hoặc thở máy (n = 962), tỷ lệ tử vong trong 28 ngày thấp hơn ở nhóm baricitinib hơn thấp hơn nhóm giả dược (HR 0,72; CI 95%, 0,45–1,16; P = 0,11); tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Các thử nghiệm ban đầu đánh giá việc sử dụng tocilizumab ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 không cho thấy hiệu quả điều trị đối với tocilizumab. Những thử nghiệm này gồm một tỷ lệ cao bệnh nhân được điều trị bằng oxy; tuy nhiên, nhiều thử nghiệm trong số này không đủ hiệu quả, và chỉ một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân được điều trị bằng corticosteroid được hưởng lợi nhiều nhất từ việc nhận thuốc.²⁰ Trong số 21.550 người tham gia ngẫu nhiên vào thử nghiệm PHỤC HỒI, chỉ có 4.116 người tham gia (19%) được ưu tiên lựa chọn để đăng ký và chọn ngẫu nhiên cho nghiên cứu tocilizumab, cho thấy rằng kết quả nghiên cứu có thể không được bao quát cho hầu hết người bệnh đang nhập viện.

Ban Hội thẩm nhận định rằng có thể có một số bệnh nhân nhập viện được điều trị bằng oxy có thể bị giảm oxy máu tiến triển liên quan đến tình trạng viêm toàn thân đáng kể. Việc bổ sung baricitinib hoặc tocilizumab vào phương pháp điều trị tiêu chuẩn có thể mang lại lợi ích không nhiều; tuy nhiên, không có đủ bằng chứng để mô tả rõ ràng đặc điểm của các phân nhóm trong quần thể bệnh nhân này, những người sẽ được

hưởng lợi từ những can thiệp này. Vì không có nghiên cứu nào so sánh trực tiếp việc sử dụng baricitinib và tocilizumab làm phương pháp điều trị COVID-19, nên Ban Hội thẩm không có đủ bằng chứng để khuyến nghị loại thuốc nào có tác dụng tốt hơn. Các quyết định điều trị nên được thực hiện dựa trên hướng dẫn của địa phương, tình trạng sẵn có của thuốc và các bệnh đi kèm của bệnh nhân.

Bệnh nhân cần phải cung cấp oxy qua thiết bị lưu lượng cao hoặc thở máy không xâm lấn nhưng không cần thở máy xâm lấn hoặc oxy qua màng ngoài cơ thể

Khuyến nghị

- Ban Hội thẩm khuyến nghị một trong những lựa chọn sau cho những bệnh nhân này:
 - + Dexamethasone (AI); hoặc
 - + Dexamethasone kết hợp với remdesivir (BIII).
- Đối với những bệnh nhân mới nhập viện (tức là những người trong vòng 3 ngày kể từ ngày nhập viện) có nhu cầu oxy tăng nhanh, cần oxy lưu lượng cao hoặc thở máy không xâm lấn, và có dấu hiệu viêm tiến triển mạnh, hãy thêm **baricitinib (BIIa)** hoặc **tocilizumab (BIIa)** (thuốc được liệt kê theo thứ tự bảng chữ cái và không theo thứ tự ưu tiên) cho một trong hai tùy chọn trên.
- Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **baricitinib** kết hợp với **tocilizumab** để điều trị COVID-19, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (AIII). Bởi vì baricitinib và tocilizumab đều là những chất ức chế miễn dịch mạnh, nên có khả năng gây ra nguy cơ nhiễm trùng tăng lên.

Cần nhắc bổ sung

- Liệu pháp ức chế miễn dịch (ví dụ, dexamethasone có hoặc không có baricitinib hoặc tocilizumab) có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng cơ hội hoặc tái hoạt các bệnh nhiễm trùng tiềm ẩn; tuy nhiên, các thử nghiệm ngẫu nhiên cho đến nay không chứng minh được sự gia tăng tần suất nhiễm trùng.
- Các trường hợp nhiễm ký sinh trùng (giun, sán) có tình trạng lan rộng và nghiêm trọng, đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị COVID-19 khi đang điều trị với tocilizumab và corticosteroid.^{21,22} Nhiều bác sĩ sẽ điều trị theo kinh nghiệm đối với bệnh giun sán (ví dụ, với ivermectin) cần nhắc xét nghiệm huyết thanh học ở những bệnh nhân đến từ các khu vực hay mắc bệnh giun, sán (các khu vực nhiệt đới, cận nhiệt đới hoặc ôn đới ẩm áp).

Sử dụng corticosteroid khác

- Nếu không có dexamethasone, có thể sử dụng liều tương đương của các corticosteroid khác, chẳng hạn như **prednisone**, **methylprednisolone**, hoặc **hydrocortisone**, có thể được sử dụng (BIII). Xem [Corticosteroid](#) để biết thêm thông tin.

Sử dụng baricitinib và tocilizumab

– Chỉ nên dùng baricitinib hoặc tocilizumab kết hợp với dexamethasone hoặc một corticosteroid khác. Một số bác sĩ lâm sàng có thể chọn đánh giá phản ứng lâm sàng của bệnh nhân với dexamethasone trước khi quyết định xem có cần bổ sung baricitinib hay tocilizumab hay không.

– Các nghiên cứu so sánh trực tiếp baricitinib với tocilizumab như phương pháp điều trị COVID-19 không có sẵn. Do đó, Ban thẩm định không đủ bằng chứng để khuyến cáo thuốc nào tốt hơn. Các quyết định điều trị nên được thực hiện dựa trên hướng dẫn của địa phương, tình trạng sẵn có của thuốc và các bệnh đi kèm của bệnh nhân.

– Mặc dù khoảng một phần ba số bệnh nhân trong các thử nghiệm REMAP-CAP và RECOVERY đã nhận được liều thứ hai của tocilizumab theo quyết định của bác sĩ điều trị, dữ liệu về kết quả dựa trên việc nhận một hoặc hai liều không có sẵn. Do đó, không có đủ bằng chứng để xác định bệnh nhân nào, nếu có, sẽ được lợi khi dùng thêm một liều thuốc.

Cơ sở cho việc sử dụng dexamethasone

Trong thử nghiệm PHỤC HỒI, điều trị bằng dexamethasone mang lại lợi ích sống sót cho những người tham gia cần bổ sung oxy mà không cần thở máy xâm lấn khi tham gia nhóm nghiên cứu: 23,3% những người tham gia nhóm sử dụng dexamethasone chết trong vòng 28 ngày sau khi tham gia so với 26,2% ở nhóm chăm sóc tiêu chuẩn (tỷ lệ 0,82; KTC 95%, 0,72–0,94).¹

Cơ sở cho việc sử dụng remdesivir kết hợp với dexamethasone

Sự kết hợp của remdesivir với dexamethasone chưa được nghiên cứu chặt chẽ trong các thử nghiệm lâm sàng; do đó, sự an toàn và hiệu quả của sự kết hợp này vẫn chưa được biết rõ. Ban Hội thẩm công nhận rằng về lý thuyết có thể sử dụng sự kết hợp này, như đã mô tả ở trên. Dựa trên những cân nhắc lý thuyết này, Ban hội thẩm coi việc kết hợp dexamethasone với remdesivir là một lựa chọn điều trị cho những bệnh nhân trong nhóm này.

Lý do không khuyến nghị liệu pháp đơn trị liệu remdesivir

Trong thử nghiệm ACTT-1, không có sự khác biệt quan sát được về thời gian hồi phục giữa nhóm remdesivir và giả dược (tỷ lệ hồi phục 1,09; CI 95%, 0,76–1,57) trong nhóm nhỏ những người tham gia cần oxy lưu lượng cao hoặc thở máy không xâm lấn lúc tham gia nhóm nghiên cứu (n = 193). Một phân tích hậu kỳ không hiển thị lợi ích sống còn đối với remdesivir ở ngày 29, nhưng thử nghiệm không được cung cấp để phát hiện sự khác biệt này.² Ban Hội thẩm **không khuyến nghị** sử dụng **đơn trị liệu remdesivir** ở những bệnh nhân này vì không chắc chắn liệu remdesivir đơn lẻ mang lại lợi ích lâm sàng trong phân nhóm này (**AIIa**). Dexamethasone hoặc remdesivir cộng với dexamethasone là những lựa chọn điều trị tốt hơn đối với COVID-19 ở nhóm bệnh nhân này.

Đối với những bệnh nhân bắt đầu đơn trị liệu bằng remdesivir và sau đó chuyển sang sử dụng oxy thông qua thiết bị lưu lượng cao hoặc thở máy không xâm lấn, Ban Hội thẩm khuyến nghị nên bắt đầu sử dụng dexamethasone và tiếp tục sử dụng

remdesivir cho đến khi hoàn thành quá trình điều trị. Các thử nghiệm lâm sàng đánh giá việc sử dụng remdesivir đối với từng loại bệnh nhân dựa trên mức độ bệnh của họ khi bắt đầu điều trị bằng remdesivir; do đó, tình trạng bệnh nhân có thể tốt lên khi sử dụng remdesivir ngay cả khi diễn biến lâm sàng của họ đang ở mức độ nghiêm trọng mà remdesivir được cho là ít có tác dụng hơn.

Cơ sở khuyến nghị sử dụng baricitinib kết hợp với dexamethasone ở một số bệnh nhân nhập viện

Trong thử nghiệm COV-BARRIER, 1.525 bệnh nhân nhập viện với COVID-19 và tăng một hoặc nhiều dấu ấn sinh học gây viêm được chọn ngẫu nhiên 1:1 để nhận baricitinib 4 mg hoặc giả dược đường uống cùng với tiêu chuẩn chăm sóc tại chỗ trong tối đa 14 ngày (hoặc cho đến khi xuất viện).¹⁴

Không có sự khác biệt về chỉ tiêu lâm sàng của sự tiến triển đến khi sử dụng oxy lưu lượng cao, thở máy không xâm lấn, thở máy xâm lấn hoặc tử vong vào ngày 28 giữa nhóm baricitinib (27,8% bệnh nhân) và nhóm giả dược (30,5% bệnh nhân; HOẶC 0,85; CI 95%, 0,67–1,08; P = 0,18). Nguyên nhân tỷ lệ tử vong vào Ngày 28 là 8,1% ở nhóm dùng baricitinib và 13,1% ở nhóm dùng giả dược, dẫn đến giảm 38,2% tỷ lệ tử vong đối với baricitinib (HR 0,57; KTC 95%, 0,41–0,78; P danh nghĩa = 0,002). Trên tất cả các phân nhóm mức độ nghiêm trọng của bệnh cơ bản đã xác định trước, ước tính tỷ lệ tử vong ở những người dùng baricitinib thấp hơn so với những người dùng giả dược. Sự khác biệt về tỷ lệ tử vong rõ rệt nhất ở phân nhóm 370 bệnh nhân được thở oxy lưu lượng cao hoặc thở máy không xâm lấn lúc ban đầu (17,5% bệnh nhân tử vong ở nhóm baricitinib so với 29,4% ở nhóm giả dược; HR 0,52; CI 95%, 0,33 –0,80; P danh nghĩa = 0,007). Sự xuất hiện của các tác dụng phụ, các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng, nhiễm trùng nghiêm trọng và các biến cố huyết khối tĩnh mạch có thể so sánh được ở các nhóm.

Thử nghiệm ACTT-2 đã chứng minh rằng baricitinib được sử dụng kết hợp với remdesivir cải thiện thời gian hồi phục ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19. Hiệu quả rõ rệt nhất ở những bệnh nhân được thở oxy lưu lượng cao hoặc thở máy không xâm lấn. Mặc dù những người đang nhận corticosteroid đã bị loại khỏi thử nghiệm ACTT-2, kết quả nghiên cứu ủng hộ rằng baricitinib có thể có lợi ích lâm sàng ở những bệnh nhân bị COVID-19 nặng không thể dùng corticosteroid.²³

Cơ sở khuyến nghị sử dụng tocilizumab kết hợp với dexamethasone cho một số bệnh nhân nhập viện

Thử nghiệm REMAP-CAP và RECOVERY, hai thử nghiệm tocilizumab ngẫu nhiên có đối chứng lớn nhất cho đến nay, đều báo cáo lợi ích về giảm tỷ lệ tử vong của việc sử dụng tocilizumab ở những bệnh nhân hô hấp mất bù sớm, những người yêu cầu cung cấp oxy qua thiết bị lưu lượng cao hoặc thở máy không xâm lấn.^{20,24} Corticosteroid được sử dụng cho hầu hết bệnh nhân trong cả hai nghiên cứu.

Trong thử nghiệm REMAP-CAP, các bệnh nhân được đưa vào phòng chăm sóc đặc biệt (ICU) với SARS-COV-2 từ mức độ nặng đến nguy kịch và mất bù hô hấp nhanh chóng được chọn ngẫu nhiên để nhận thuốc tocilizumab nhãn mở hoặc chăm sóc thông

thường. So với chăm sóc thông thường, việc sử dụng tocilizumab làm giảm tỷ lệ tử vong khi nhập viện (28% so với 36%) và trong 21 ngày theo dõi, tăng số ngày trung bình không được hỗ trợ cơ quan hô hấp và tim mạch (10 ngày so với 0 ngày; HOẶC 1,64; CI 95%, 1,25–2,14). Việc ghi nhận thực hiện trong vòng 24 giờ sau khi nhập viện ICU và trong vòng trung bình 1,2 ngày nhập viện (IQR 0,8–2,8 ngày), cho thấy lợi ích của tocilizumab đối với những bệnh nhân bị mất bù hô hấp nhanh chóng. Bằng chứng về lợi ích điều trị ở những người mới bắt đầu nhận oxy qua thiết bị lưu lượng cao hoặc thở máy không xâm lấn mạnh hơn so với những người đã thở máy; tuy nhiên, việc thiếu một phân nhóm chính thức theo nhu cầu oxy là một hạn chế đáng chú ý của nghiên cứu này.

Thử nghiệm PHỤC HỒI cũng gợi ý lợi ích về tỷ lệ tử vong cho tocilizumab cộng với dexamethasone ở những bệnh nhân đặc biệt cần thở máy không xâm lấn hoặc oxy lưu lượng cao. Trong nghiên cứu này, một nhóm nhỏ những người tham gia bị giảm oxy máu và mức protein phản ứng C ≥ 75 mg/L được chọn ngẫu nhiên để nhận tocilizumab hoặc chăm sóc thông thường. Tocilizumab làm giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân ở những bệnh nhân này; đến Ngày 28, 29% trong tổng số những người tham gia nhóm tocilizumab đã chết so với 33% ở nhóm chăm sóc thông thường (tỷ lệ 0,86; CI 95%, 0,77–0,96).

Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng tocilizumab đồng thời với corticosteroid (**BIIa**), vì nhiều thử nghiệm đã báo cáo rằng lợi ích lâm sàng của tocilizumab được thấy ở những bệnh nhân đang dùng tocilizumab cùng với corticosteroid (xem [Bảng 4d](#)).

Cơ sở để khuyến nghị chống lại việc sử dụng kết hợp baricitinib và tocilizumab

Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng kết hợp **baricitinib** và **tocilizumab** để điều trị SARS-COV-2 ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (**AIII**), vì không có đủ bằng chứng cho việc sử dụng kết hợp này. Do baricitinib và tocilizumab đều là những chất ức chế miễn dịch mạnh, nên có khả năng tăng nguy cơ nhiễm trùng.

Cơ sở để đề xuất sarilumab và dexamethasone như một sự thay thế cho tocilizumab và dexamethasone ở một số bệnh nhân nhập viện nhất định

Trong một báo cáo cập nhật từ thử nghiệm REMAP-CAP, hiệu quả của tocilizumab và sarilumab trong việc cải thiện tỷ lệ sống sót và giảm thời gian điều trị là tương tự nhau. So với những bệnh nhân đối chứng không tạm thời được dùng giả dược cộng với dexamethasone, những bệnh nhân được dùng sarilumab và dexamethasone đã chứng minh được tỷ lệ tử vong giảm, thời gian rời khoa ICU ngắn hơn và rút ngắn thời gian điều trị.²⁵

Trong nghiên cứu này, sarilumab kết hợp với dexamethasone (n = 483) không thua kém tocilizumab với dexamethasone (n = 943) về số ngày điều trị và tỷ lệ tử vong với xác suất tương ứng là 99% và 98%.

Mặc dù thử nghiệm REMAP-CAP ủng hộ rằng sarilumab và tocilizumab có hiệu quả tương tự trong điều trị bệnh nhân nhập viện với COVID-19, nhưng Ban Hội thẩm

khuyến cáo chỉ nên sử dụng **sarilumab** khi **tocilizumab** không có sẵn hoặc không khả thi để sử dụng (**BIIa**). Lý do cho khuyến nghị này là:

- Bằng chứng về hiệu quả của tocilizumab rộng hơn so với sarilumab, và
- Hiện tại, sarilumab chỉ được chấp thuận dưới dạng tiêm dưới da (SQ) ở Hoa Kỳ.

Trong thử nghiệm REMAP-CAP, một liều duy nhất sarilumab 400 mg để tiêm SQ được pha trong 50 ml hoặc 100 ml nước muối bình thường và được truyền tĩnh mạch trong 1 giờ.

Cơ sở khuyến nghị sử dụng tofacitinib kết hợp với dexamethasone ở một số bệnh nhân nhập viện

Trong thử nghiệm STOP-COVID, một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi, đối chứng với giả dược, sử dụng tofacitinib có liên quan đến giảm nguy cơ suy hô hấp và tử vong (tỷ lệ rủi ro 0,63; CI 95%, 0,41–0,97). Tử vong do mọi nguyên nhân trong vòng 28 ngày xảy ra ở 2,8% số người tham gia nhóm tofacitinib (n = 144) và 5,5% ở nhóm giả dược (n = 145) (HR 0,49; CI 95%, 0,15–1,63). Khoảng 80% số người tham gia ở mỗi nhóm cũng được điều trị bằng corticosteroid. Các tác dụng phụ nghiêm trọng là 14,2% số người tham gia nhóm tofacitinib và 12,0% ở nhóm giả dược.²⁶

Thử nghiệm STOP-COVID ủng hộ rằng tofacitinib kết hợp với steroid có hiệu quả trong việc cải thiện kết quả ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19. Cả baricitinib và tofacitinib đều thuộc cùng một nhóm thuốc chống viêm, chất ức chế kinase, và có cơ chế hoạt động tương tự. Ban hội thẩm khuyến nghị chỉ dùng **tofacitinib** để thay thế cho **baricitinib** khi baricitinib không có sẵn hoặc không khả thi để sử dụng (**BIIa**) vì bằng chứng về hiệu quả của tofacitinib ít hơn baricitinib.

Bệnh nhân cần thông khí cơ học xâm lấn hoặc oxy qua màng ngoài cơ thể

Khuyến nghị

- Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng **dexamethasone** ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 cần thở máy xâm nhập hoặc ECMO (**AI**).
- Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng **dexamethasone cộng với tocilizumab** cho những bệnh nhân trong vòng 24 giờ sau khi nhập viện ICU (**BIIa**).

Cân nhắc bổ sung

- Nếu không có dexamethasone, hãy dùng liều tương đương của corticosteroid thay thế (ví dụ, có thể sử dụng prednisone, methylprednisolone, hydrocortisone) (**BIII**).
- Đối với những bệnh nhân ban đầu được điều trị đơn trị liệu bằng remdesivir và tiến triển đến khi sử dụng thở máy xâm nhập hoặc ECMO, nên bắt đầu dùng dexamethasone và tiếp tục dùng remdesivir cho đến khi hoàn thành liệu trình điều trị.
- Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng đơn trị liệu remdesivir (**AIIa**).

- Tocilizumab chỉ nên dùng kết hợp với dexamethasone (hoặc một corticosteroid khác với liều lượng tương đương).
- Mặc dù một số bệnh nhân trong các thử nghiệm REMAP-CAP và RECOVERY đã nhận được liều thứ hai của tocilizumab theo quyết định của bác sĩ điều trị, nhưng vẫn chưa có đủ bằng chứng để xác định xem bệnh nhân có tốt lên khi dùng thêm liều thuốc.
- Sự kết hợp giữa dexamethasone và tocilizumab có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng cơ hội hoặc tái kích hoạt các bệnh nhiễm trùng tiềm ẩn. Điều trị dự phòng bệnh giun sán (ví dụ, với ivermectin) nên được xem xét đối với những bệnh nhân đến từ các khu vực lưu hành bệnh giun sán.

Cơ sở cho việc sử dụng đơn trị liệu dexamethasone

Khi bệnh tiến triển ở bệnh nhân COVID-19, phản ứng viêm toàn thân có thể dẫn đến hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan. Tác dụng chống viêm của corticosteroid làm giảm phản ứng viêm, và việc sử dụng corticosteroid có liên quan đến cải thiện kết quả điều trị ở những người bị COVID-19 và bệnh nặng.

Dexamethasone làm giảm tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân COVID-19 nặng, theo một phân tích tổng hợp bảy thử nghiệm ngẫu nhiên và bao gồm dữ liệu trên 1.703 bệnh nhân bị bệnh nặng.²⁷ Thử nghiệm lớn nhất trong phân tích tổng hợp là thử nghiệm PHỤC HỒI, có phân nhóm bệnh nhân thở máy cơ học.¹ Để biết chi tiết về phân tích tổng hợp và thử nghiệm PHỤC HỒI, xem phần [Corticosteroid](#) và [Bảng 4a](#). Vì những lợi ích mang lại nhiều hơn những tác hại có thể xảy ra, Ban Hội thẩm khuyến cáo sử dụng **dexamethasone** ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 cần thở máy xâm lấn hoặc ECMO (AI).

Cần nhắc liên quan đến việc sử dụng liệu pháp kết hợp dexamethasone với remdesivir

Liệu pháp kết hợp dexamethasone với remdesivir chưa được đánh giá trong các nghiên cứu có đối chứng; do đó, không có đủ thông tin để đưa ra khuyến nghị cho hoặc chống lại việc sử dụng liệu pháp kết hợp này. Tuy nhiên, về mặt lý thuyết có thể sử dụng dexamethasone với remdesivir cho những bệnh nhân mới được đặt nội khí quản. Liệu pháp kháng virus có thể ngăn chặn sự chậm trễ thanh thải virus có liên quan đến steroid. Sự chậm trễ này đã được báo cáo trong các nghiên cứu về bệnh nhiễm virus khác.^{6,7}

Một số nghiên cứu cho rằng corticosteroid làm chậm quá trình thanh thải SARS-CoV-2, nhưng các nghiên cứu cho đến nay vẫn chưa rõ ràng. Ví dụ, một nghiên cứu quan sát ở những người bị COVID-19 không nghiêm trọng cho thấy việc thanh thải virus bị chậm lại ở những bệnh nhân dùng corticosteroid,²⁸ trong khi một nghiên cứu gần đây hơn ở những bệnh nhân bị COVID-19 mức độ trung bình đến nặng cho thấy không có mối liên hệ nào giữa việc sử dụng corticosteroid và tốc độ thanh thải virus.¹³ Với kết quả đối lập từ các nghiên cứu quan sát và không có dữ liệu thử nghiệm lâm sàng, một số thành viên Ban hội thẩm sẽ dùng đồng thời **dexamethasone** và

remdesivir ở những bệnh nhân mới được thở máy (**CIII**) cho đến khi có thêm bằng chứng thuyết phục, dựa trên mối quan tâm của họ về việc chậm thanh thải virus ở những bệnh nhân đã dùng corticosteroid. Các thành viên khác của Ban hội thẩm sẽ không dùng chung những loại thuốc này do không chắc chắn về lợi ích của việc sử dụng remdesivir ở những bệnh nhân bị bệnh nặng.

Cơ sở khuyến nghị sử dụng tocilizumab kết hợp dexamethasone cho bệnh nhân trong vòng 24 giờ sau khi nhập viện chăm sóc đặc biệt (ICU)

Thử nghiệm REMAP-CAP và RECOVERY, hai thử nghiệm tocilizumab ngẫu nhiên có đối chứng lớn nhất cho đến nay, đều báo cáo lợi ích giảm tỷ lệ tử vong của tocilizumab ở những bệnh nhân bị mất bù hô hấp nhanh và mới được đưa vào ICU, bao gồm cả những người cần thở máy xâm lấn.^{20, 24} Thử nghiệm REMAP-CAP thu nhận bệnh nhân trong vòng 24 giờ sau khi nhập viện ICU. Các thử nghiệm trước cho bệnh nhân tham gia trong, sau quá trình chăm sóc ICU hoặc những người được hỗ trợ oxy > 24 giờ sau khi nhập viện ICU đã không cho thấy lợi ích lâm sàng đồng nhất đối với tocilizumab (xem [Bảng 4d](#)). Do đó, không rõ liệu tocilizumab có mang lại lợi ích lâm sàng ở bệnh nhân thở máy xâm nhập > 24 giờ hay không. Những phát hiện từ thử nghiệm PHỤC HỒI cho thấy lợi ích lâm sàng của tocilizumab kết hợp với corticosteroid ở những bệnh nhân có tiến triển lâm sàng nhanh chóng được thở máy xâm lấn. Vui lòng xem phần Lý do khuyến nghị sử dụng tocilizumab kết hợp với dexamethasone cho một số bệnh nhân nhập viện ở trên để biết thêm chi tiết về dữ liệu thử nghiệm lâm sàng và lý do sử dụng tocilizumab trong tình huống này.

Cơ sở để khuyến nghị chống lại việc sử dụng liệu pháp remdesivir đơn trị liệu

Lợi ích rõ ràng của đơn trị liệu remdesivir chưa được chứng minh ở những bệnh nhân cần thở máy xâm lấn hoặc ECMO. Trong thử nghiệm ACTT-1, remdesivir không cải thiện tỷ lệ hồi phục trong nhóm nhỏ những người tham gia này (tỷ lệ phục hồi 0,98; CI 95%, 0,70–1,36), và trong một phân tích hậu kỳ về các trường hợp tử vong vào Ngày 29, remdesivir không cải thiện tỷ lệ sống sót giữa phân nhóm này (HR 1,13; CI 95%, 0,67– 1,89).² Trong thử nghiệm Solidarity, có xu hướng gia tăng tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân thở máy và được chọn ngẫu nhiên để nhận remdesivir thay vì điều trị bằng phác đồ tiêu chuẩn (tỷ lệ 1,27; CI 95%, 0,99–1,62).⁴ Tổng hợp lại, những kết quả này không chứng minh lợi ích rõ ràng của remdesivir ở những bệnh nhân bị bệnh nặng.

Đối với những bệnh nhân bắt đầu đơn trị liệu bằng remdesivir và sau đó chuyển sang thở máy xâm lấn hoặc ECMO, Ban Hội thẩm khuyến cáo nên bắt đầu dùng dexamethasone và tiếp tục remdesivir cho đến khi hoàn thành liệu trình điều trị. Các thử nghiệm lâm sàng đánh giá remdesivir đã phân loại bệnh nhân dựa trên mức độ nghiêm trọng của bệnh khi tham gia nghiên cứu; do đó, bệnh nhân có thể tốt lên từ việc dùng remdesivir ngay cả khi diễn biến lâm sàng của họ tiến triển đến mức độ nghiêm trọng và remdesivir ít có tác dụng hơn.

Cơ sở để khuyến nghị sử dụng sarilumab và dexamethasone thay thế cho tocilizumab và dexamethasone ở một số bệnh nhân nhập viện

Vui lòng tham khảo phần Những bệnh nhân cần cung cấp oxy qua thiết bị lưu lượng cao hoặc thở máy không xâm lấn nhưng không thở máy xâm lấn hoặc oxy qua màng ngoài cơ thể ở trên để biết cơ sở về việc sử dụng sarilumab và dexamethasone thay thế cho tocilizumab và dexamethasone ở một số người bệnh nằm viện nhất định.

Thông tin tham khảo

1. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19—preliminary report. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>.
2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—final report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-1826. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32445440>.
3. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days inpatients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(11):1048-1057. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32821939>.
4. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33264556>.
5. Benfield T, Bodilsen J, Brieghel C, et al. Improved survival among hospitalized patients with COVID-19 treated with remdesivir and dexamethasone. A nationwide population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2021; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34111274>.
6. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29161116>.
7. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16968120>.
8. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD010406. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26950335>.

9. Chen Y, Li L. Influence of corticosteroid dose on viral shedding duration in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021;72(7):1298-1300. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32588884/>.
10. Li S, Hu Z, Song X. High-dose but not low-dose corticosteroids potentially delay viral shedding of patients with SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis*. 2021 Apr 8;72(7):1297-1298. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32588877/>.
11. Ding C, Feng X, Chen Y, et al. Effect of corticosteroid therapy on the duration of SARS-CoV-2 clearance inpatients with mild COVID-19: a retrospective cohort study. *Infect Dis Ther*. 2020;9(4):943-952. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32986226>.
12. Liu J, Zhang S, Dong X, et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6417-6428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33141117>.
13. Spagnuolo V, Guffanti M, Galli L, et al. Viral clearance after early corticosteroid treatment in patients with moderate or severe SARS-CoV-2. *Sci Rep*. 2020;10(1):21291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33277573>.
14. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib in patients with COVID-19 infection: results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group COV-BARRIER Phase 3 trial. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.30.21255934v2>.
15. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;372:n84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33472855>.
16. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33332779>.
17. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333-2344. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33085857>.
18. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):24-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33080005>.
19. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32-40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33080017>.

20. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-1645. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933206/>.
21. Lier AJ, Tuan JL, Davis MW, et al. Case report: disseminated strongyloidiasis in a patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(4):1590-1592. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32830642/>
22. Marchese V, Crosato V, Gulletta M, et al. Strongyloides infection manifested during immunosuppressive therapy for SARS-CoV-2 pneumonia. *Infection*. 2021;49(3):539-542. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32910321>.
23. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;384(9):795-807. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33306283>.
24. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-1502. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33631065>.
25. The REMAP-CAP Investigators, Derde LPG. Effectiveness of tocilizumab, sarilumab, and anakinra for critically ill patients with SARS-COV-2: the REMAP-CAP COVID-19 immune modulation therapy domain randomized clinical trial. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.18.21259133v2>.
26. Guimaraes PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;385(5):406-415. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34133856>.
27. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-1341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876694>.
28. Li Q, Li W, Jin Y, et al. Efficacy evaluation of early, low-dose, short-term corticosteroids in adults hospitalized with non-severe COVID-19 pneumonia: a retrospective cohort study. *Infect Dis Ther*. 2020;9(4):823-836. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32880102>.

Điều trị bệnh nhân người lớn bị COVID-19 nặng

Cập nhật lần cuối: ngày 8 tháng 7 năm 2021

Tóm tắt khuyến nghị

Kiểm soát nhiễm khuẩn

- Đối với nhân viên y tế đang thực hiện các quy trình tạo khí dung trên bệnh nhân mắc COVID-19, Ban hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị sử dụng khẩu trang N95 (hoặc khẩu trang có tiêu chuẩn tương đương hoặc cao hơn) thay vì khẩu trang phẫu thuật, ngoài ra cần các thiết bị bảo vệ cá nhân khác (PPE) (ví dụ: găng tay, áo choàng và bảo vệ mắt như tấm che mặt hoặc kính bảo hộ) (**AIII**).
- Ban Hội thẩm khuyến nghị giảm thiểu việc các bệnh nhân trong đơn vị chăm sóc đặc biệt với COVID-19 và nên thực hiện bất kỳ quy trình tạo khí dung cần thiết trong phòng áp suất âm, còn được gọi là phòng cách ly nhiễm trùng trong không khí, nếu có (**AIII**).
- Đối với các nhân viên y tế đang chăm sóc bình thường cho những bệnh nhân COVID-19 không thở máy xâm lấn, Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng khẩu trang N95 (hoặc khẩu trang cấp tương đương hoặc cao hơn) hoặc khẩu trang phẫu thuật cùng với PPE khác (ví dụ: găng tay, áo choàng, và bảo vệ mắt như tấm che mặt hoặc kính bảo hộ) (**AIIa**).
- Đối với nhân viên y tế đang thực hiện các quy trình không tạo khí dung trên bệnh nhân COVID-19 đang thở máy xâm lấn qua hệ thống kín, Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng khẩu trang N95 (hoặc khẩu trang cấp tương đương hoặc cao hơn) cùng với PPE khác (ví dụ: găng tay, áo choàng và thiết bị bảo vệ mắt như tấm che mặt hoặc kính bảo hộ) vì hệ thống kín của máy thở có thể bị gián đoạn bất ngờ (**BIII**).
- Ban Hội thẩm khuyến cáo việc đặt nội khí quản ở bệnh nhân COVID-19 cần được thực hiện bởi các cơ sở khám, chữa bệnh có nhiều kinh nghiệm quản lý đường thở, nếu có thể (**AIII**).
- Ban Hội thẩm khuyến cáo nên đặt nội khí quản gắn camera, nếu có thể (**CIIa**).

Huyết động học

- Đối với người lớn bị COVID-19 và bị sốc, Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng các thông số huyết động, nhiệt độ da, thời gian làm đầy mao mạch và/hoặc nồng độ lactate trên các thông số tĩnh để đánh giá khả năng đáp ứng với truyền dịch (**BIIa**).
- Để hồi sức cấp tính cho người lớn bị COVID-19 và sốc, Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng tinh thể đệm/cân bằng thay vì tinh thể không cân bằng (**BIIa**).
- Để hồi sức cấp tính cho người lớn bị COVID-19 và sốc, Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **albumin** ban đầu để hồi sức (**BI**).
- Đối với người lớn bị COVID-19 và bị sốc, Ban Hội thẩm khuyến cáo dùng **norepinephrine** như thuốc vận mạch được lựa chọn đầu tiên (**AI**).
- Đối với người lớn bị COVID-19 và bị sốc, Ban Hội thẩm khuyến cáo nên điều chỉnh các tác nhân vận mạch để nhắm mục tiêu áp lực động mạch trung bình (MAP) từ 60 đến 65 mm Hg so với mục tiêu MAP cao hơn (**BI**).
- Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **dung dịch hydroxyethyl** để thay thế thể tích nội mạch ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết hoặc sốc nhiễm trùng (**AI**).

- Khi có norepinephrine, Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **dopamine** cho bệnh nhân SARS-COV-2 và sốc (**AI**).
- Là thuốc vận mạch dòng thứ hai, Ban Hội thẩm khuyến nghị thêm **vasopressin** (lên đến 0,03 đơn vị/phút) (**BIIa**) hoặc **epinephrine** (**BIIf**) vào norepinephrine để nâng cao MAP đến mục tiêu hoặc thêm **vasopressin** (lên đến 0,03 đơn vị/phút) (**BIIa**) để giảm liều lượng norepinephrine.
- Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **dopamine liều thấp** để bảo vệ thận (**AI**).
- Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng **dobutamine** ở những bệnh nhân có bằng chứng rối loạn chức năng tim và giảm tưới máu dai dẳng mặc dù đã nạp đủ dịch và sử dụng thuốc vận mạch (**BIII**).
- Ban Hội thẩm khuyến cáo rằng tất cả bệnh nhân cần dùng thuốc vận mạch nên đặt ống thông động mạch càng sớm càng tốt, nếu có sẵn nguồn lực (**BIII**).
- Đối với người lớn bị sốc nhiễm trùng khó chữa đã hoàn thành một đợt điều trị bằng corticosteroid để điều trị COVID-19, Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng liệu pháp corticosteroid liều thấp (“hồi phục sốc”) thay vì dùng liệu pháp corticosteroid (**BIIa**).

Liệu pháp oxy và thở máy

- Đối với người lớn bị COVID-19 và suy hô hấp giảm oxy máu cấp tính với điều trị oxy thông thường, Ban Hội thẩm khuyến nghị thở oxy qua ống thông mũi lưu lượng (HFNC) thay vì thở máy không xâm lấn (NIPPV) (**BIIa**).
- Trong trường hợp không có chỉ định đặt nội khí quản, Ban Hội thẩm khuyến nghị thử nghiệm NIPPV được giám sát chặt chẽ cho người lớn bị COVID-19 và suy hô hấp giảm oxy máu cấp tính và những người không có HFNC (**BIIa**).
- Đối với những bệnh nhân bị giảm oxy máu kéo dài mặc dù nhu cầu oxy bổ sung ngày càng tăng mà không có chỉ định đặt nội khí quản, Ban Hội thẩm xét xử khuyến nghị xem xét thử nghiệm tư thế nằm sấp khi tình trạng oxy hóa (**CIIa**).
- Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng tư thế nằm sấp khi tình trạng oxy hóa như một liệu pháp hạn chế tình trạng giảm oxy máu khó chữa để tránh đặt nội khí quản ở những bệnh nhân có thể phải chỉ định đặt nội khí quản và thở máy (**AIII**).
- Nếu phải đặt nội khí quản, quy trình nên được thực hiện bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong một môi trường được kiểm soát do tăng nguy cơ các bác sĩ tiếp xúc với SARS-CoV-2 trong quá trình đặt ống nội khí quản (**AIII**).
- Đối với người lớn bị COVID-19 thở máy và có hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS):
 - Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng thông khí thể tích (VT) thấp (VT 4–8 mL/kg trọng lượng cơ thể dự đoán) so với thông khí VT cao hơn (VT > 8 mL/kg) (**AI**).
 - Ban Hội thẩm khuyến nghị nên nhắm mục tiêu áp suất bình nguyên < 30 cm H₂O (**AIIa**).
 - Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng chiến lược truyền dịch thận trọng thay vì chiến lược truyền dịch tự do (**BIIa**).
 - Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng thường quy **oxit nitric dạng hít** (**AIIa**).
- Đối với người lớn bị COVID-19 cần thở máy và ARDS từ trung bình đến nặng:
 - Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng chiến lược áp lực dương cuối kỳ thở ra (PEEP) cao hơn so với chiến lược PEEP thấp hơn (**BIIa**).
 - Đối với người lớn bị COVID-19 thở máy và giảm oxy máu không cải thiện mặc dù đã thông khí tối ưu, Ban Hội thẩm khuyến cáo nên để tư thế nằm sấp trong 12 đến 16 giờ mỗi

ngày thay vì không nằm sấp (**BIIa**).

- Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng, khi cần thiết, sử dụng ngắt quãng các chất ngăn chặn thần kinh cơ (NMBA) hoặc truyền NMBA liên tục để tạo điều kiện thông khí bảo vệ phổi (**BIIa**).
- Trong trường hợp bệnh nhân chống máy kéo dài dai dẳng, hoặc trong trường hợp bệnh nhân cần được an thần sâu liên tục, hoặc thở máy áp lực cao liên tục, Ban Hội thẩm khuyến cáo sử dụng truyền NMBA liên tục trong tối đa 48 giờ nhằm theo dõi và kiểm soát tinh thần và các cơn đau của bệnh nhân đầy đủ (**BIII**).
- Đối với người lớn bị COVID-19, ARDS nặng và giảm oxy máu nặng mặc dù đã tối ưu hóa thông khí và các chiến lược cấp cứu khác:
 - Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng các thủ thuật huy động phế nang (Recruitment maneuvers) hơn là không sử dụng các thủ thuật huy động phế nang (**CIIa**).
 - Nếu sử dụng các thủ thuật huy động, Ban Hội thẩm khuyến nghị không nên sử dụng các quy trình huy động bậc thang (PEEP gia tăng) (**AIIa**).
 - Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng thuốc giãn mạch phổi dạng khí dung như một liệu pháp cứu nguy; nếu tình trạng oxy hóa không cải thiện nhanh chóng, thì nên giảm dần việc điều trị (**CIII**).

Tổn thương thận cấp tính và liệu pháp thay thế thận

- Đối với những bệnh nhân COVID-19 nặng bị tổn thương thận cấp tính và có chỉ định điều trị thay thế thận, Ban Hội thẩm khuyến nghị điều trị thay thế thận liên tục (CRRT), nếu có (**BIII**).
- Nếu CRRT không có sẵn hoặc không thể thực hiện được do nguồn lực hạn chế, Ban Hội thẩm khuyến nghị điều trị thay thế thận ngắt quãng kéo dài hơn là chạy thận nhân tạo ngắt quãng (**BIII**).

Các can thiệp được lý

- Ở những bệnh nhân bị COVID-19 và bệnh nặng hoặc nguy kịch, không có đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị áp dụng hoặc không áp dụng liệu pháp kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm trong trường hợp không có chỉ định khác.
- Nếu bắt đầu sử dụng thuốc kháng sinh, Ban Hội thẩm khuyến cáo rằng việc sử dụng chúng nên được đánh giá lại hằng ngày để giảm thiểu hậu quả bất lợi của liệu pháp kháng sinh không cần thiết (**AIII**).

Oxy hóa màng ngoài cơ thể

- Không có đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị hoặc không khuyến nghị việc sử dụng oxy qua màng ngoài cơ thể cho bệnh nhân bị SARS-COV-2 và giảm oxy máu kháng trị.

Độ mạnh của khuyến nghị: A= Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; B= Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; C= Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố

Chất lượng bằng chứng cho khuyến nghị: I = Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; IIa = Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; IIb = Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; III = Ý kiến chuyên gia

Xem xét chung

Cập nhật lần cuối: ngày 21 tháng 4 năm 2021

Các trường hợp nghiêm trọng của COVID-19 có thể liên quan đến suy hô hấp giảm oxy máu, hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS), sốc nhiễm trùng, rối loạn chức năng tim, tăng nhiều cytokine, bệnh huyết khối tắc mạch và/hoặc đợt cấp của các bệnh đi kèm. Ngoài bệnh phổi, bệnh nhân COVID-19 cũng có thể bị bệnh tim, gan, thận và hệ thần kinh trung ương. Vì những bệnh nhân nguy kịch có khả năng phải trải qua các quy trình có nguy cơ lây nhiễm, họ nên được đưa vào các phòng cách ly lây nhiễm qua đường không khí, khi có sẵn.

Có thể tìm thấy hướng dẫn về xét nghiệm chẩn đoán SARS-CoV-2 trong phần [Kiểm tra Nhiễm SARS-CoV-2](#).

Hầu hết các khuyến nghị về điều trị bị bệnh nặng với COVID-19 được đúc kết từ kinh nghiệm điều trị nguyên nhân gây nhiễm trùng huyết khác.¹ Hiện tại, có ít thông tin cho thấy rằng việc quản lý chăm sóc bệnh nhân COVID-19 nặng khác đáng kể so với quản lý các bệnh nhân nặng khác; tuy nhiên, các biện pháp phòng ngừa đặc biệt để ngăn ngừa lây nhiễm trong môi trường bởi SARS-CoV-2 cần được đảm bảo.

Như với bất kỳ bệnh nhân nào trong đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU), quản lý lâm sàng thành công bệnh nhân COVID-19 bao gồm điều trị cả tình trạng y tế dẫn đến nhập vào ICU ban đầu, các bệnh đi kèm khác và các biến chứng khi nằm viện.

Các bệnh kèm theo

Một số yếu tố nguy cơ và bệnh đi kèm (ví dụ: lớn tuổi, bệnh tim mạch, tiểu đường, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, ung thư, bệnh thận, béo phì, bệnh hồng cầu hình liềm, được ghép tạng) có liên quan đến việc tăng nguy cơ bệnh nặng do COVID-19.²

Bội nhiễm vi khuẩn của bệnh viêm phổi liên quan đến COVID-19

Thông tin còn hạn chế về tình trạng nhiễm trùng phổi và bội nhiễm ở bệnh nhân COVID-19, chẳng hạn như viêm phổi mắc phải tại bệnh viện (HAP) và viêm phổi liên quan đến máy thở (VAP). Một số nghiên cứu từ Trung Quốc cho rằng ít có sự đồng nhiễm vi khuẩn ở bệnh nhân COVID-19, trong khi các nghiên cứu khác cho thấy những bệnh nhân này thường xuyên gặp các biến chứng do vi khuẩn.³⁻⁸ Cần quan tâm thực hiện các quy trình chẩn đoán tổn thương phổi như nội soi phế quản hoặc các quy trình lấy mẫu đường thở khác đòi hỏi sự gián đoạn của một hệ thống kín ở bệnh nhân COVID-19 đang thở máy. Do đó, một số bác sĩ lâm sàng ít kinh nghiệm không sử dụng liệu pháp kháng sinh phổ rộng cho bệnh nhân mắc bệnh COVID-19 nặng, trong khi các bác sĩ lâm sàng có kinh nghiệm khác thường sử dụng liệu pháp này. Tuy nhiên, liệu pháp kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm là tiêu chuẩn chăm sóc điều trị sốc. Quản lý thuốc kháng sinh là rất quan trọng để tránh dùng kháng sinh theo thói quen so với việc cần tiếp tục sử dụng.

Phản ứng viêm do COVID-19

Bệnh nhân mắc COVID-19 có thể biểu hiện tăng nồng độ cytokine tiền viêm và cytokine chống viêm, trước đây được gọi là “hội chứng giải phóng cytokine” hoặc “cơn bão cytokine”, mặc dù đây là những thuật ngữ không hoàn toàn chính xác. Những thuật ngữ này có thể gây nhầm lẫn vì mức độ tăng cytokine ở bệnh nhân COVID-19 là thấp hơn so với ở những bệnh nhân mắc nhiều bệnh nặng khác, chẳng hạn như nhiễm trùng huyết và ARDS.^{9,10}

Bệnh nhân bị COVID-19 với bệnh lý phổi nặng được mô tả là có biểu hiện bệnh ngoài phổi và có dấu hiệu viêm cấp tính thông qua xét nghiệm. Bệnh nhân với những biểu hiện của bệnh phổi nặng thường tiến triển thành bệnh nguy kịch từ 10 đến 12 ngày sau khi xuất hiện các triệu chứng COVID-19.

Hội chứng viêm đa hệ thống ở người lớn

Ngoài ra, có các báo cáo trường hợp mô tả những bệnh nhân có bằng chứng nhiễm SARS-CoV-2 cấp tính hoặc gần đây (được ghi nhận bằng xét nghiệm khuếch đại acid nucleic [NAAT] hoặc xét nghiệm kháng nguyên hoặc kháng thể) với các triệu chứng hô hấp tối thiểu, nhưng có các dấu hiệu viêm nghiêm trọng trên xét nghiệm (ví dụ, tăng cao protein phản ứng C [CRP], ferritin, D-dimer, men tim, men gan và creatinine) và nhiều triệu chứng khác, bao gồm sốt và sốc; và các dấu hiệu của bệnh tim mạch, tiêu hóa, da liễu, thần kinh. Nhóm các dấu hiệu và triệu chứng ưu thế này được coi là hội chứng viêm đa hệ thống ở người lớn (MIS-A).¹¹ Cho đến nay, hầu hết những người trưởng thành bị MIS-A đã được mô tả đều sống sót. Hội chứng này tương tự như hội chứng được mô tả trước đây ở trẻ em ([Hội chứng viêm đa hệ thống ở trẻ em \[MIS-C\]](#)).

1. MIS-A được xác định theo các tiêu chí sau:
2. Bệnh nặng cần nhập viện ở người ≥ 21 tuổi;
3. Nhiễm SARS-CoV-2 hiện tại hoặc trong quá khứ;
4. Rối loạn chức năng nghiêm trọng ở một hoặc nhiều hệ thống cơ quan ngoài phổi;
5. Bằng chứng trong phòng thí nghiệm về các dấu hiệu viêm tăng cao (ví dụ, CRP, ferritin, D-dimer, interleukin [IL] -6);
6. Không có bệnh hô hấp nặng; và
7. Không có một chẩn đoán thống nhất thay thế.¹¹

Bởi vì không có xét nghiệm chẩn đoán cụ thể cho MIS-A, chẩn đoán hội chứng viêm này là một trong những loại trừ sau các nguyên nhân khác (ví dụ, sốc nhiễm trùng). Mặc dù hiện tại không có dữ liệu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở bệnh nhân MIS-A để hướng dẫn điều trị hội chứng, các báo cáo trường hợp đã mô tả việc sử dụng globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch, corticosteroid hoặc liệu pháp kháng IL-6.

Rối loạn chức năng tim do COVID-19, bao gồm cả viêm cơ tim

Ngày càng nhiều tài liệu mô tả tổn thương hoặc rối loạn chức năng tim ở khoảng 20% bệnh nhân nhập viện với COVID-19,^{4,6,12-15} COVID-19 có thể liên quan đến một loạt các biến chứng tim mạch, bao gồm hội chứng mạch vành cấp tính, viêm cơ tim, loạn nhịp tim, và bệnh huyết khối tắc mạch.¹⁶

Biến chứng huyết khối và COVID-19

Những bệnh nhân bị bệnh nặng với COVID-19 đã được quan sát thấy có trạng thái huyết khối, được đặc trưng bởi sự gia tăng của một số dấu ấn sinh học và có sự gia tăng rõ ràng về tỷ lệ mắc bệnh huyết khối tĩnh mạch trong nhóm này. Trong một số nghiên cứu, huyết khối đã được chẩn đoán ở những bệnh nhân COVID-19 được điều trị dự phòng bằng hóa chất với heparinoids.¹⁷⁻¹⁹ Các nghiên cứu khám nghiệm tử thi cung cấp thêm bằng chứng về cả bệnh huyết khối tắc mạch và huyết khối vi mạch ở bệnh nhân COVID-19.²⁰ Một số tác giả đã kêu gọi giám sát định kỳ bệnh nhân ICU về huyết khối tĩnh mạch.²¹ Xem phần [Liệu pháp chống huyết khối ở bệnh nhân có COVID-19](#) để thảo luận chi tiết hơn.

Rối loạn chức năng thận và gan do COVID-19

Mặc dù SARS-CoV-2 chủ yếu là một tác nhân gây bệnh phổi, rối loạn chức năng gan và thận cũng được mô tả ở những bệnh nhân bị COVID-19⁴ nặng. Trong đó trên 15% bệnh nhân nguy kịch cần điều trị thay thế thận liên tục.⁶ Xem phần [Tổn thương thận cấp tính và liệu pháp thay thế thận](#) để thảo luận chi tiết hơn.

Cân nhắc ở trẻ em

Phần lớn các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy tỷ lệ nhập viện ICU ở trẻ em mắc bệnh COVID-19 thấp hơn đáng kể so với người lớn mắc bệnh. Tuy nhiên, bệnh nặng có xảy ra ở trẻ em.²²⁻²⁷ Các yếu tố nguy cơ của COVID-19 nghiêm trọng ở trẻ em vẫn chưa được xác định. Từ dữ liệu các nghiên cứu về người lớn mắc COVID-19 và suy luận từ dữ liệu về các virus hô hấp khác ở trẻ em cho thấy rằng trẻ em bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng và những trẻ mắc bệnh tim phổi tiềm ẩn có thể có nguy cơ mắc COVID-19 nặng hơn.

MIS-C, biến chứng sau nhiễm SARS-CoV-2 gặp ở một số trẻ em, đã được mô tả.^{28,29} Một số triệu chứng của MIS-C cần được chăm sóc ở cấp độ ICU, bao gồm hỗ trợ huyết áp và vận mạch. Các triệu chứng này bao gồm đau bụng dữ dội, viêm đa hệ thống, sốc, rối loạn chức năng tim và hiếm gặp là chứng phình động mạch vành. Một số ít trẻ em có MIS-C đáp ứng các tiêu chí về bệnh Kawasaki điển hình hoặc không điển hình. Để biết chi tiết về các đặc điểm lâm sàng của MIS-C và các phương pháp điều trị đang được nghiên cứu, hãy xem phần [Cân nhắc đặc biệt ở trẻ em](#).

Tương tác giữa thuốc dùng để điều trị COVID-19 và thuốc dùng để điều trị bệnh đi kèm

Tất cả bệnh nhân ICU nên được theo dõi thường quy về tương tác thuốc. Cần xem xét khả năng tương tác giữa thuốc đang khảo sát hoặc thuốc đang dùng để điều trị COVID-19 và các thuốc dùng đồng thời.

Điều trị an thần ở bệnh nhân có COVID-19

Các hướng dẫn quốc tế đưa ra khuyến nghị dùng thuốc an thần để phòng ngừa, và điều trị đau, mê sảng.^{30,31} Các chiến lược điều trị an thần, chẳng hạn như duy trì mức độ an thần nhẹ (khi thích hợp) và hạn chế dần thuốc an thần khi đã rút ngắn thời gian thông khí cơ học và thời gian nằm trong ICU cho bệnh nhân không còn COVID-19.^{32,33}

Chiến dịch Giải phóng ICU của Hiệp hội Y học Chăm sóc Tích cực (SCCM's) xây dựng nhóm yếu tố Giải phóng ICU (A-F Bundle) để cải thiện kết quả của bệnh nhân sau điều trị tại ICU. Nhóm yếu tố A-F bao gồm:

- A. Đánh giá, ngăn ngừa và quản lý cơn đau;
- B. Cả hai thử nghiệm thở và tự thở tỉnh táo;
- C. Lựa chọn thuốc giảm đau và an thần;
- D. Mê sảng: đánh giá, ngăn chặn và quản lý;
- E. Vận động và tập thể dục sớm;
- F. Sự tham gia và phối hợp của gia đình.

A-F Bundle cung cấp cho nhân viên y tế tuyến đầu các chiến lược ứng dụng thực tế cho từng yếu tố.³⁴ A-F Bundle nên được kết hợp bằng cách sử dụng mô hình liên nhóm chuyên nghiệp. Cách tiếp cận này giúp thống nhất giữa các thành viên trong nhóm, cải thiện khả năng sống sót và giảm rối loạn chức năng nhận thức lâu dài của bệnh nhân.³⁵ Mặc dù đã có những lợi ích của nhóm yếu tố A-F, tác động của nó vẫn chưa được đánh giá trực tiếp ở những bệnh nhân mắc COVID-19; tuy nhiên, việc sử dụng nhóm yếu tố nên được khuyến khích, khi thích hợp, để cải thiện kết quả của bệnh nhân ICU. Thở máy kéo dài ở bệnh nhân COVID-19, cùng với thuốc an thần sâu và khả năng phong tỏa thần kinh cơ, làm tăng khối lượng công việc của nhân viên ICU. Ngoài ra, tình trạng thiếu thuốc đáng kể có thể buộc các bác sĩ lâm sàng phải sử dụng các loại thuốc an thần cũ với thời gian kéo dài thời lượng tác dụng và các chất chuyển hóa có hoạt tính, cản trở việc thực hiện thường quy [Hướng dẫn PADIS](#). Điều này khiến bệnh nhân bị thêm các nguy cơ tại ICU và các biến chứng sau ICU.

Hội chứng sau chăm sóc đặc biệt

Bệnh nhân bị COVID-19 được báo cáo là bị mê sảng kéo dài và/hoặc bệnh liên quan đến não bộ. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến mê sảng bao gồm sử dụng máy thở; sử dụng các biện pháp ức chế; sử dụng benzodiazepine, opioid, và truyền thuốc vận mạch; và việc sử dụng thuốc chống loạn thần.^{36,37} Các biến chứng thần kinh liên quan đến tuổi già và các bệnh lý tiềm ẩn, chẳng hạn như tăng huyết áp và đái tháo đường.³⁸ Các nghiên cứu khám nghiệm tử thi đã báo cáo cả huyết khối mạch máu lớn và vi mạch, với bằng chứng của thiếu máu cục bộ do thiếu tưới máu mô.³⁹ Bệnh nhân cần được an thần tốt nhất và chẩn đoán sớm tình trạng đột quỵ.

Hội chứng sau chăm sóc đặc biệt (PICS) là một thể khuyết tật về nhận thức, tâm thần và/hoặc thể chất ảnh hưởng đến những người sống sót sau mắc bệnh nặng, điều trị và rời khỏi ICU.⁴⁰ Bệnh nhân PICS có thể xuất hiện với các mức độ suy giảm khác nhau; bao gồm yếu cơ sâu (yếu cơ mất phối hợp sau ICU); các vấn đề về suy nghĩ và phán đoán (rối loạn chức năng nhận thức); và các vấn đề sức khỏe tâm thần, chẳng hạn như khó ngủ, rối loạn căng thẳng sau sang chấn (PTSD), trầm cảm và lo lắng. Yếu cơ mất phối hợp do ICU xảy ra trên 33% tổng số bệnh nhân thở máy, 50% bệnh nhân nhiễm trùng huyết, và $\leq 50\%$ bệnh nhân ở lại ICU trong ≥ 1 tuần.⁴¹⁻⁴³ Rối loạn chức năng nhận thức ảnh hưởng đến 30% đến 80% bệnh nhân xuất viện khỏi ICU.⁴⁴⁻⁴⁶ Khoảng 50% bệnh nhân sống sót sau ICU không trở lại làm việc trong vòng 1 năm sau khi xuất viện.⁴⁷ Mặc dù không có yếu tố nguy cơ đơn lẻ nào liên quan đến PICS, nhưng vẫn có cơ hội để giảm thiểu nguy cơ PICS thông qua quản lý thuốc (sử dụng nhóm yếu tố AF), phục hồi thể chất, phòng khám theo dõi, hỗ trợ gia đình và cải thiện giáo dục về hội chứng. PICS cũng ảnh hưởng đến các thành viên gia đình tham gia vào việc chăm sóc những người thân yêu của họ. Trong một nghiên cứu, một phần ba số thành viên trong gia đình có vai trò ra quyết định chính gặp phải các vấn đề về sức khỏe tâm thần, chẳng hạn như trầm cảm, lo âu và PTSD.⁴⁸

Các báo cáo ban đầu cho thấy một số bệnh nhân mắc COVID-19 đã được điều trị trong ICU có biểu hiện của PICS.⁴⁹ Mặc dù các liệu pháp cụ thể cho PICS do COVID-19 chưa có sẵn, các bác sĩ nên duy trì kiểm tra về suy giảm nhận thức và các vấn đề liên quan khác ở những người sống sót sau bệnh COVID-19 nặng hoặc nguy kịch.

Các biến chứng liên quan đến đơn vị chăm sóc đặc biệt khác

Những bệnh nhân bị COVID-19 nặng có nguy cơ bị nhiễm trùng bệnh viện và các biến chứng khác liên quan đến chăm sóc nguy kịch, chẳng hạn như VAP, HAP, nhiễm trùng máu liên quan đến ống thông và huyết khối tĩnh mạch. Khi điều trị bệnh nhân COVID-19, bác sĩ lâm sàng cần giảm thiểu nguy cơ biến chứng, tăng hiệu quả điều trị tại ICU.

Xây dựng kế hoạch chăm sóc và mục tiêu chăm sóc

Xây dựng trước kế hoạch chăm sóc và mục tiêu chăm sóc cho tất cả các bệnh nhân nặng, phải thực hiện ngay khi bệnh nhân nhập viện và thường xuyên tái đánh giá sau đó. Đây là một vấn đề cần thiết cho tất cả các bệnh nhân. Thông tin về chăm sóc giảm nhẹ cho bệnh nhân COVID-19 có thể được tìm thấy tại trang web của [Liên minh Quốc gia về Hospice và Chăm sóc Giảm nhẹ](#).

Đề định hướng việc ra quyết định chung trong các trường hợp bệnh nặng, xây dựng kế hoạch chăm sóc phải bao gồm việc xác định các điều kiện hiện tại và nguyện vọng của bệnh nhân. Các yêu cầu được chăm sóc nên được thảo luận, ghi lại và xem xét thường xuyên cho tất cả các bệnh nhân. Các nhóm thực hiện chăm sóc giảm nhẹ cần được kết nối với bác sĩ lâm sàng và người được ủy quyền ra quyết định thay bệnh nhân, hỗ trợ bác sĩ chăm sóc trực tiếp bệnh nhân cần thiết. Những người được ủy quyền ra quyết định thay bệnh nhân phải được xác định cho tất cả các bệnh nhân bị bệnh

COVID-19 nặng khi nhập viện. Các chính sách kiểm soát nhiễm khuẩn đối với COVID-19 thường tạo ra rào cản liên hệ cho những người được uỷ quyền ra quyết định thay thế bệnh nhân và hầu hết những người này sẽ không có mặt khi thảo luận về các lựa chọn điều trị với bác sĩ lâm sàng. Nhiều cuộc thảo luận về việc ra quyết định sẽ diễn ra trực tuyến.

Lời cảm ơn

Chiến dịch tiếp tục sống sau nhiễm trùng (SSC), một sáng kiến được hỗ trợ bởi SCCM và Hiệp hội Y học Chăm sóc Đặc biệt châu Âu, đã ban hành **Hướng dẫn về Quản lý người lớn bệnh Coronavirus 2019 (SARS-COV-2) nghiêm trọng** vào tháng 3 năm 2020.¹ Ban Hội thẩm hướng dẫn Điều trị SARS-COV-2 (Ban Hội thẩm) đã cho phép dựa trên các khuyến nghị trong phần này về Hướng dẫn SSC COVID-19, và Ban hội thẩm biết ơn công việc của Ban hướng dẫn SSC COVID-19. Ban Hội thẩm cũng ghi nhận những đóng góp và chuyên môn của Andrew Rhodes, MBBS, MD, của Bệnh viện Đại học St. George ở London, Anh, và Waleed Alhazzani, MBBS, MSc, của Đại học McMaster ở Hamilton, Canada.

Thông tin tham khảo

1. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440-e469. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32224769>.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/evidence-table.html>. Accessed December 8, 2020.
3. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-943. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32167524>.
4. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA*. 2020;323(16):1612-1614. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32191259>.
5. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. SARS-COV-2 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2012-2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32227758>.
6. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105632>.

7. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32217556>.
8. Du Y, Tu L, Zhu P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: a retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372-1379. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32242738>.
9. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233-1244. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33075298>.
10. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a “cytokine storm” relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med*. 2020;180(9):1152-1154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32602883>.
11. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection—United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(40):1450-1456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33031361>.
12. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-810. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32211816>.
13. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31986264>.
14. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076>.
15. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32031570>.
16. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. SARS-COV-2 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):543-558. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32690910>.
17. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743-1746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320517>.

18. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-1098. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32367170>.
19. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32291094>.
20. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32364264>.
21. Tavazzi G, Civardi L, Caneva L, Mongodi S, Mojoli F. Thrombotic events in SARS-CoV-2 patients: an urgent call for ultrasound screening. *Intensive Care Med.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32322918>.
22. Sun D, Li H, Lu XX, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32193831>.
23. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179660>.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 in children—United States, February 12–April 2, 2020. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm>. Accessed January 5, 2021.
25. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 (COVID-19) at a tertiary care medical center in New York City. *J Pediatr.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32407719>.
26. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, et al. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32492092>.
27. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. Severe SARS-COV-2 in children and young adults in the Washington, DC metropolitan region. *J Pediatr.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32405091>.
28. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32511692>.

29. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32410760>.
30. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41(1):263-306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269131>.
31. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(9):e825-e873. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30113379>.
32. Kress JP, Vinayak AG, Levitt J, et al. Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease. *Crit Care Med*. 2007;35(2):365-371. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17205005>.
33. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9607):126-134. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191684>.
34. Society of Critical Care Medicine. ICU Liberation Bundle (A-F). Available at: <https://www.sccm.org/ICULiberation/ABCDEF-Bundles>. Accessed January 5, 2021.
35. Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW. Improving hospital survival and reducing brain dysfunction at seven California community hospitals: implementing PAD guidelines via the ABCDEF bundle in 6,064 patients. *CritCare Med*. 2017;45(2):171-178. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27861180>.
36. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268-2270. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32294339>.
37. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):239-250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33428871>.
38. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-690. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32275288>.

39. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological features of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(10):989-992. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32530583>.
40. Society of Critical Care Medicine. Post-intensive care syndrome. 2013. Available at: <https://www.sccm.org/MyICUCare/THRIVE/Post-intensive-Care-Syndrome>. Accessed September 22, 2020.
41. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, et al. Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med*. 2014;42(4):849-859. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24247473>.
42. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002;288(22):2859-2867. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12472328>.
43. Ali NA, O'Brien JM, Jr., Hoffmann SP, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):261-268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511703>.
44. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1306-1316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24088092>.
45. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;304(16):1787-1794. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978258>.
46. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(12):1307-1315. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22492988>.
47. Kamdar BB, Sepulveda KA, Chong A, et al. Return to work and lost earnings after acute respiratory distress syndrome: a 5-year prospective, longitudinal study of long-term survivors. *Thorax*. 2018;73(2):125-133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28918401>.
48. Azoulay E, Pochard F, Kentish-Barnes N, et al. Risk of post-traumatic stress symptoms in family members of intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):987-994. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665319>.
49. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-605. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32644129>.

Kiểm soát nhiễm khuẩn

Cập nhật lần cuối: ngày 9 tháng 10 năm 2020

Nhân viên y tế nên tuân theo các chính sách và thủ tục kiểm soát nhiễm khuẩn do các cơ sở chăm sóc sức khỏe ban hành.

Khuyến nghị

– Đối với nhân viên y tế đang thực hiện các quy trình tạo khí dung trên bệnh nhân mắc COVID-19, Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị sử dụng khẩu trang N95 (hoặc cấp tương đương hoặc cao hơn) thay vì khẩu trang phẫu thuật, ngoài các thiết bị bảo vệ cá nhân khác (PPE) (ví dụ: găng tay, áo choàng và bảo vệ mắt như tấm che mặt hoặc kính bảo hộ) (**AIII**).

- Các thủ thuật tạo khí dung bao gồm đặt nội khí quản và rút nội khí quản, hút đàm, nội soi phế quản, rửa phế quản phế nang, hút đường hô hấp, thông khí bằng tay, hờ hệ thống kín máy thở máy thở vô tình hoặc cố ý, thông khí áp lực dương không xâm lấn (NIPPV) (ví dụ: Thông khí với 2 mức áp lực dương liên tục [BiPAP], áp lực đường thở dương liên tục [CPAP]), hồi sức tim phổi, sử dụng máy khí dung và cung cấp oxy lưu lượng cao. Cần thận trọng khi mở khí quản có thể tạo khí dung và tư thế nằm sấp trên bệnh nhân thở máy, khả năng ngắt kết nối máy thở có thể xảy ra.

Cơ sở lý luận

Trong đợt dịch hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng (SARS), các quy trình tạo khí dung làm tăng nguy cơ lây nhiễm cho các nhân viên y tế.^{1,2} Khẩu trang N95 chặn được 95% đến 99% các hạt khí dung; tuy nhiên, nhân viên y tế phải được kiểm tra phù hợp với loại được sử dụng.³ Khẩu trang phẫu thuật chặn các hạt lớn, giọt bắn và thuốc dạng xịt, nhưng ít hiệu quả hơn trong việc chặn các hạt nhỏ (< 5 µm) và khí dung.⁴

Khuyến nghị

– Ban Hội thẩm khuyến nghị giảm thiểu việc sử dụng các quy trình tạo khí dung trên các bệnh nhân trong đơn vị chăm sóc đặc biệt với COVID-19 và thực hiện bất kỳ quy trình tạo khí dung cần thiết nào trong phòng áp suất âm, còn được gọi là phòng cách ly nhiễm khuẩn trong không khí (AIIR), khi có sẵn (**AIII**).

+ Ban Hội thẩm công nhận rằng các quy trình tạo khí dung là cần thiết ở một số bệnh nhân và các quy trình này có thể được thực hiện với mức độ an toàn cao nếu tuân thủ các hướng dẫn về kiểm soát nhiễm khuẩn.

Cơ sở lý luận

AIIR làm giảm nguy cơ lây nhiễm chéo giữa các phòng và giảm nguy cơ lây nhiễm cho nhân viên và bệnh nhân bên ngoài phòng khi các quy trình tạo khí dung được thực hiện. AIIRs đã có hiệu quả trong việc ngăn chặn sự lây lan của virus trong đợt dịch SARS.² Nếu không có AIIR, nên sử dụng bộ lọc không khí dạng hạt (HEPA) hiệu quả

cao, đặc biệt cho những bệnh nhân nằm sử dụng ống thông mũi có lưu lượng lớn hoặc thông khí không xâm lấn. Bộ lọc HEPA giảm sự lây truyền virus trong mô phỏng.

Khuyến nghị

- Đối với các nhân viên y tế đang chăm sóc bình thường cho những bệnh nhân COVID-19 không thở máy, Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng khẩu trang N95 (hoặc cấp tương đương hoặc cao hơn) hoặc khẩu trang phẫu thuật, ngoài PPE khác (ví dụ: găng tay, áo choàng và bảo vệ mắt như tấm che mặt hoặc kính bảo hộ) (AIIa).

- Đối với nhân viên y tế đang thực hiện các quy trình không tạo khí dung trên bệnh nhân COVID-19 đang thở máy hệ thống kín, Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng khẩu trang N95 (hoặc mặt nạ phòng độc cấp tương đương hoặc cao hơn) cùng với PPE khác (ví dụ: găng tay, áo choàng và thiết bị bảo vệ mắt như tấm che mặt hoặc kính bảo hộ) vì các hệ thống của máy thở có thể bị gián đoạn bất ngờ (BIII).

Cơ sở lý luận

Có bằng chứng từ các nghiên cứu về các bệnh do virus, bao gồm cả SARS, cho thấy cả khẩu trang phẫu thuật và khẩu trang N95 đều giảm nguy cơ lây truyền.⁶ Hơn nữa, khẩu trang phẫu thuật có thể không thua kém khẩu trang N95 trong việc ngăn ngừa lây truyền virus đường hô hấp; Một đánh giá hệ thống gần đây và phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng so sánh tác dụng bảo vệ của khẩu trang y tế và khẩu trang N95 đã chứng minh rằng việc sử dụng khẩu trang y tế không làm tăng tỷ lệ nhiễm trùng đường hô hấp do virus đã được phòng thí nghiệm xác nhận (bao gồm cả nhiễm trùng coronavirus) hoặc bệnh hô hấp lâm sàng.⁷

Khuyến nghị

- Ban Hội thẩm khuyến cáo rằng đặt nội khí quản ở bệnh nhân COVID-19 được thực hiện bởi các cơ sở cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe có nhiều kinh nghiệm quản lý đường thở, nếu có thể (AIII).

- Ban Hội thẩm khuyến cáo nên đặt nội khí quản bằng phương pháp soi thanh quản qua camera, nếu có thể (CIIa).

Cơ sở lý luận

Nên áp dụng các phương pháp tối ưu hóa giảm thiểu quá trình tạo khí dung khi đặt nội khí quản cho bệnh nhân nghi ngờ hoặc xác nhận COVID-19^{8,9}. Việc soi thanh quản trực tiếp gần mặt có thể khiến các nhân viên chăm sóc sức khỏe tiếp xúc với nồng độ cao hơn của các dòng khí dung mang virus. Điều quan trọng nữa là tránh có nhân viên không cần thiết trong phòng khi làm thủ tục đặt nội khí quản.

Thông tin tham khảo

1. Yam LY, Chen RC, Zhong NS. SARS: ventilatory and intensive care. *Respirology*. 2003;8 Suppl:S31-35. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15018131>.
2. Twu SJ, Chen TJ, Chen CJ, et al. Control measures for severe acute respiratory syndrome (SARS) in Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(6):718-720. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12781013>.
3. Centers for Disease Control and Prevention. The National Personal Protective Technology Laboratory (NPPTL): respirator trusted-source information. 2020. Available at: https://www.cdc.gov/niosh/npptl/topics/respirators/disp_part/respsource1quest2.html. Accessed September 23, 2020.
4. Milton DK, Fabian MP, Cowling BJ, Grantham ML, McDevitt JJ. Influenza virus aerosols in human exhaled breath: particle size, culturability, and effect of surgical masks. *PLoS Pathog*. 2013;9(3):e1003205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23505369>.
5. Qian H, Li Y, Sun H, Nielsen PV, Huang X, Zheng X. Particle removal efficiency of the portable HEPA air cleaner in a simulated hospital ward. *Building Simulation*. 2010;3:215-224. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12273-010-0005-4>.
6. Offeddu V, Yung CF, Low MSF, Tam CC. Effectiveness of masks and respirators against respiratory infections in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1934-1942. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29140516>.
7. Bartoszko JJ, Farooqi MAM, Alhazzani W, Loeb M. Medical masks vs N95 respirators for preventing COVID-19 in healthcare workers: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;14(4):365-373. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32246890>.
8. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22563403>.
9. Lewis SR, Butler AR, Parker J, Cook TM, Schofield-Robinson OJ, Smith AF. Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for adult patients requiring tracheal intubation: a Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth*. 2017;119(3):369-383. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28969318>.

Huyết động học

Cập nhật lần cuối: ngày 8 tháng 7 năm 2021

Hầu hết các khuyến nghị về huyết động học dưới đây tương tự như những khuyến cáo đã được công bố trong **Chiến dịch tiếp tục sống sau nhiễm trùng: Hướng dẫn quốc tế về xử trí nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng: 2016**. Bệnh nhân người lớn mắc COVID-19 cần được truyền dịch tích cực hoặc xử trí rối loạn huyết động giống như sốc nhiễm trùng ở người lớn.¹

Giới thiệu

– Đối với người lớn bị COVID-19 và sốc, Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị sử dụng các thông số động, nhiệt độ da, thời gian làm đầy mao mạch và/hoặc nồng độ lactate trên các thông số tĩnh để đánh giá khả năng đáp ứng với dịch truyền (**BIIa**).

Cơ sở lý luận

Trong một đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp 13 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên bệnh nhân ở đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) không có COVID-19 ($n = 1,652$),² đánh giá động học để hướng dẫn truyền dịch làm giảm tỷ lệ tử vong (tỷ lệ rủi ro 0,59; CI 95%, 0,42 – 0,83), giảm thời gian ở tại ICU (chênh lệch trung bình theo trọng số -1,16 ngày; CI 95%, -1,97 đến -0,36), và giảm thời gian thở máy (chênh lệch trung bình theo trọng số -2,98 giờ; CI 95%, -5,08 đến -0,89). Các thông số động học được sử dụng trong các thử nghiệm này bao gồm sự biến thiên của thể tích phụt tâm thu (SVV), biến đổi áp suất xung (PPV) và sự thay đổi thể tích phụt khi nâng chân thụ động hoặc tăng cường truyền dịch. Nâng chân thụ động, tiếp theo là PPV và SVV, dường như dự đoán khả năng đáp ứng truyền dịch với độ chính xác cao nhất.³ Các thông số tĩnh bao gồm các thành phần của liệu pháp hướng đến mục tiêu sớm (ví dụ: áp lực tĩnh mạch trung tâm, huyết áp động mạch trung bình [MAP]).

Hồi sức bệnh nhân sốc không có COVID-19 dựa trên nồng độ lactate huyết thanh đã được tóm tắt trong một hệ thống tổng quan và phân tích tổng hợp của bảy thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ($n = 1.301$). So với liệu pháp hướng dẫn độ bão hòa oxy tĩnh mạch trung tâm, liệu pháp hướng dẫn thanh thải lactate sớm có liên quan đến việc giảm tỷ lệ tử vong (tỷ lệ tương đối 0,68; CI 95%, 0,56–0,82), thời gian lưu lại ICU ngắn hơn (chênh lệch trung bình -1,64 ngày; CI 95%, -3,23 đến -0,05), và thời gian thở máy ngắn hơn (chênh lệch trung bình -10,22 giờ; CI 95%, -15,94 đến -4,50).⁴

Khuyến nghị

– Để hồi sức cấp tính cho người lớn với COVID-19 và sốc, Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng tình thể đệm/cân bằng thay vì tình thể không cân bằng (**BIIa**).

Cơ sở lý luận

Một thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh thực tế việc sử dụng các dịch tinh thể cân bằng và không cân bằng để truyền tĩnh mạch (IV) ở người lớn bị bệnh nặng mà không có COVID-19 ($n = 15,802$). Tỷ lệ tử vong khi điều trị thay thế thận mới hoặc rối loạn chức năng thận dai dẳng ở nhóm dịch tinh thể cân bằng thấp hơn ở nhóm tinh thể không cân bằng (OR 0,90; CI 95%, 0,82–0,99; $P = 0,04$).⁵ Một phân tích thứ cấp so sánh kết quả ở một nhóm nhỏ bệnh nhân nhiễm trùng huyết ($n = 1,641$). So với điều trị bằng tinh thể không cân bằng, điều trị với tinh thể cân bằng dẫn đến ít tử vong hơn (OR 0,74; CI 95%, 0,59–0,93; $P = 0,01$) và tăng số ngày không dùng thuốc vận mạch và không cần thay thế thận.⁶ Một phân tích tổng hợp tiếp theo của 21 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ở bệnh nhân không mắc COVID-19 ($n = 20,213$) bao gồm thử nghiệm thực tế được trích dẫn ở trên so sánh dịch tinh thể cân bằng với nước muối 0,9% để hồi sức cho người lớn và trẻ em bị bệnh nặng. Thử nghiệm báo cáo sự khác biệt không đáng kể giữa các nhóm điều trị về tỷ lệ tử vong tại bệnh viện (OR 0,91; CI 95%, 0,83–1,01) và chấn thương thận cấp tính (OR 0,92; CI 95%, 0,84–1,00).⁷

Khuyến nghị

– Để hồi sức cấp tính cho người lớn với COVID-19 và sốc, Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **albumin** ban đầu để hồi sức (BI).

Cơ sở lý luận

Một phân tích tổng hợp của 20 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ở bệnh nhân không bị COVID-19 ($n = 13.047$) so sánh việc sử dụng albumin hoặc huyết tương tươi đông lạnh với dịch tinh thể ở những bệnh nhân bị bệnh nặng không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân giữa các nhóm điều trị.⁸ Ngược lại, một phân tích tổng hợp của 17 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ở bệnh nhân không COVID-19 ($n = 1,977$) so sánh việc sử dụng albumin với các dịch tinh thể đặc biệt ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết cho thấy tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân được dùng albumin giảm xuống (OR 0,82; KTC 95%, 0,67–1,0; $P = 0,047$).⁹ Do giá thành của albumin cao hơn và thiếu lợi ích lâm sàng nhất định, Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng thường quy **albumin** để hồi sức cấp cứu ban đầu cho bệnh nhân COVID-19 và sốc. (BI).

Khuyến nghị

– Đối với người lớn bị COVID-19 và bị sốc, Ban Hội thẩm khuyến cáo dùng **norepinephrine** như thuốc vận mạch được lựa chọn đầu tiên (AI).

Cơ sở lý luận

Norepinephrine làm tăng huyết áp động mạch trung bình (MAP) do tác dụng co mạch, ít thay đổi nhịp tim và ít tăng thể tích phút tâm thu hơn so với dopamine. Dopamine làm tăng MAP và cung lượng tim, chủ yếu do tăng thể tích phút tâm thu và nhịp tim. Norepinephrine mạnh hơn dopamine và có thể hiệu quả hơn trong việc đẩy lùi tình trạng hạ huyết áp ở bệnh nhân sốc nhiễm trùng. Dopamine có thể đặc biệt hữu ích ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng tâm thu, nhưng nó gây ra nhịp tim nhanh hơn

và có thể gây loạn nhịp tim nhiều hơn norepinephrine.¹⁰ Nó cũng có thể ảnh hưởng đến phản ứng nội tiết qua trục tuyến yên dưới đồi và có tác dụng ức chế miễn dịch. Phân tích 11 thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên ở bệnh nhân không bị COVID-19 so sánh thuốc vận mạch được sử dụng để điều trị bệnh nhân sốc nhiễm trùng cho thấy sử dụng norepinephrine thì tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân thấp hơn (RR 0,89; CI 95%, 0,81–0,98) và giảm nguy cơ loạn nhịp tim (RR 0,48; CI 95%, 0,40–0,58) so với việc sử dụng dopamine.¹² Mặc dù hoạt tính beta-1 của dopamine sẽ hữu ích ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng cơ tim, nhưng nguy cơ loạn nhịp tim cao nên hạn chế sử dụng.^{13,14}

Khuyến nghị

– Đối với người lớn bị COVID-19 và bị sốc, Ban Hội thẩm khuyến cáo nên điều chỉnh liều thuốc vận mạch để MAP mục tiêu từ 60 đến 65 mm Hg hoặc cao hơn MAP mục tiêu (**BI**).

Cơ sở lý luận

Một phân tích tổng hợp dữ liệu bệnh nhân gần đây của hai thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên trên bệnh nhân không bị COVID-19 (n = 894) so sánh huyết áp mục tiêu cao hơn và thấp hơn khi điều trị bằng thuốc vận mạch ở bệnh nhân người lớn bị sốc, báo cáo không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa bệnh nhân ở nhóm huyết áp mục tiêu cao hơn và thấp hơn về tỷ lệ tử vong trong 28 ngày (OR 1,15; CI 95%, 0,87–1,52), tỷ lệ tử vong trong 90 ngày (OR 1,08; CI 95%, 0,84–1,44), chấn thương cơ tim (OR 1,47; CI 95%, 0,64–3,56), hoặc thiếu máu cục bộ ở chi (OR 0,92; CI 95%, 0,36–2,10).¹⁵ Nguy cơ loạn nhịp tim tăng lên ở những bệnh nhân được phân bổ vào nhóm đích cao hơn (OR 2,50; CI 95%, 1,35–4,77). Tương tự, “Thử nghiệm 65” được công bố gần đây, một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ở những bệnh nhân không bị COVID-19 (n = 2.463), báo cáo không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong giữa những bệnh nhân có sử dụng vận mạch được hướng dẫn với MAP mục tiêu 60 đến 65 mm Hg và những người được điều trị được hướng dẫn với MAP mục tiêu chăm sóc tiêu chuẩn cao hơn (41% so với 43,8%; RR 0,93; CI 95%, 0,85–1,03).¹⁶ Cho thấy kết quả được cải thiện với MAP mục tiêu thấp hơn (và không có dấu hiệu chắc chắn về tác hại), Ban Hội thẩm khuyến nghị điều chỉnh liều thuốc vận mạch đến mục tiêu MAP là 60 đến 65 mm Hg (**BI**).

Khuyến nghị bổ sung cho người lớn bị COVID-19 và sốc dựa trên các nguyên tắc chung về chăm sóc tích cực

– Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng hydroxyethyl starches để thay thế thể tích nội mạch ở bệnh nhân người lớn bị COVID-19 và nhiễm trùng huyết hoặc sốc nhiễm trùng (AI).

– Khi có norepinephrine, Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng dopamine cho bệnh nhân người lớn bị COVID-19 và sốc (AI).

– Là thuốc vận mạch dòng thứ hai, Ban Hội thẩm khuyến nghị thêm vasopressin (lên đến 0,03 đơn vị/phút) (BIIa) hoặc epinephrine (BIIb) vào norepinephrine để nâng

cao MAP đến mục tiêu hoặc thêm vasopressin (lên đến 0,03 đơn vị/phút) (BIIa) để giảm liều lượng norepinephrine.

- Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng dopamine liều thấp để bảo vệ thận (AI).

- Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng dobutamine ở bệnh nhân người lớn mắc COVID-19 có bằng chứng về rối loạn chức năng tim và giảm tưới máu dai dẳng mặc dù đã nạp đủ dịch và sử dụng thuốc vận mạch (BIII).

- Ban Hội thẩm khuyến cáo tất cả bệnh nhân người lớn mắc COVID-19 cần dùng thuốc vận mạch nên đặt ống thông động mạch càng sớm càng tốt, nếu có sẵn nguồn lực (BIII).

- Đối với bệnh nhân người lớn bị sốc nhiễm khuẩn khó chữa đã hoàn thành đợt điều trị bằng corticosteroid để điều trị COVID-19, Ban Hội thẩm khuyến cáo nên sử dụng liệu pháp corticosteroid liều thấp (“hồi phục sốc”) thay vì không dùng liệu pháp corticosteroid (BIIa).

- + Một phác đồ corticosteroid điển hình trong sốc nhiễm trùng là hydrocortisone 200 mg IV mỗi ngày, được dùng dưới dạng truyền hoặc với liều lượng ngắt quãng. Thời gian điều trị bằng hydrocortisone thường là một quyết định lâm sàng.

- + Bệnh nhân người lớn đang dùng corticosteroid cho COVID-19 đang được điều trị thay thế đủ để họ không cần thêm hydrocortisone.

Thông tin tham khảo

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28098591>.
2. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, et al. Incorporating dynamic assessment of fluid responsiveness into goal-directed therapy: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2017;45(9):1538-1545. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28817481>.
3. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? *JAMA.* 2016;316(12):1298-1309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27673307>.
4. Pan J, Peng M, Liao C, Hu X, Wang A, Li X. Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(8):e14453. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30813144>.
5. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2018;378(9):829-839. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29485925>.

6. Brown RM, Wang L, Coston TD, et al. Balanced crystalloids versus saline in sepsis. a secondary analysis of the SMART clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(12):1487-1495. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31454263>.
7. Antequera Martin AM, Barea Mendoza JA, Muriel A, et al. Buffered solutions versus 0.9% saline for resuscitation in critically ill adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7:CD012247. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31334842>.
8. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8:CD000567. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30073665>.
9. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011;39(2):386-391. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21248514>.
10. Regnier B, Rapin M, Gory G, Lemaire F, Teisseire B, Harari A. Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med*. 1977;3(2):47-53. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/893773>.
11. Beck G, Brinkkoetter P, Hanusch C, et al. Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Crit Care*. 2004;8(6):485-491. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15566620>.
12. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0129305. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26237037>.
13. Regnier B, Safran D, Carlet J, Teisseire B. Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. *Intensive Care Med*. 1979;5(3):115-120. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/500939>.
14. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med*. 2003;31(6):1659-1667. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794401>.
15. Lamontagne F, Day AG, Meade MO, et al. Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med*. 2018;44(1):12-21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29260272>.
16. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, et al. Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(10):938-949. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32049269>.

Liệu pháp oxy và thở máy

Cập nhật lần cuối: ngày 17 tháng 12 năm 2020

Các khuyến nghị của Ban Hội thẩm Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (của Ban Hội thẩm) dưới đây nhấn mạnh các khuyến nghị từ Hướng dẫn chiến dịch tiếp tục sống sau nhiễm trùng huyết ở người lớn, nhiễm trùng huyết ở trẻ em và COVID-19.

Người lớn không thở máy bị suy hô hấp giảm oxy máu

Khuyến nghị

- Đối với người lớn bị COVID-19 và suy hô hấp giảm oxy máu cấp tính mặc dù điều trị oxy thông thường, Ban Hội thẩm khuyến nghị thở oxy qua ống thông mũi lưu lượng cao (HFNC) thay vì thở máy áp lực dương không xâm lấn (NIPPV) (**BIIa**).
- Trong trường hợp không có chỉ định đặt nội khí quản, Ban Hội thẩm khuyến nghị thử nghiệm theo dõi chặt chẽ NIPPV cho người lớn bị COVID-19 và suy hô hấp cấp giảm oxy máu và những người không có HFNC (**BIIa**).
- Đối với những bệnh nhân bị giảm oxy máu kéo dài mặc dù nhu cầu oxy bổ sung ngày càng tăng mà việc đặt nội khí quản không có chỉ định khác, Ban Hội thẩm xét xử khuyến nghị xem xét thử nghiệm tư thế nằm sấp khi tỉnh táo để cải thiện oxy hóa (**CIIa**).
- Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng tư thế nằm sấp khi tỉnh táo như một liệu pháp cứu nguy cho tình trạng giảm oxy máu khó chữa để tránh đặt nội khí quản ở những bệnh nhân có chỉ định đặt nội khí quản và thở máy (**AIII**).
- Nếu cần thiết phải đặt nội khí quản, quy trình nên được thực hiện bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong môi trường được kiểm soát nguy cơ lây nhiễm virus SARS-CoV cho nhân viên y tế trong khi đặt nội khí quản (**AIII**).

Cơ sở lý luận

Các triệu chứng bệnh nặng thường xảy ra trong khoảng 1 tuần sau khi bị nhiễm SARS-CoV-2. Triệu chứng phổ biến nhất là khó thở, thường đi kèm với giảm oxy máu. Bệnh nhân bị bệnh nặng thường cần bổ sung oxy và cần được theo dõi chặt chẽ tình trạng hô hấp, vì một số bệnh nhân có thể tiến triển thành hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS).

Mục tiêu của liệu pháp oxy

Độ bão hòa oxy tối ưu (SpO_2) ở người lớn mắc COVID-19 là không cố định. Tuy nhiên, SpO_2 mục tiêu từ 92% đến 96% có thể hợp lý sau khi xem xét bằng chứng gián tiếp từ kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân không bị COVID-19 cho thấy $SpO_2 < 92\%$ hoặc $> 96\%$ có thể có hại.

Về tác hại tiềm ẩn của việc duy trì $SpO_2 < 92\%$, một thử nghiệm đã chỉ định ngẫu nhiên các bệnh nhân ARDS không có COVID-19 vào chiến lược oxy bảo tồn (SpO_2 mục tiêu từ 88% đến 92%) hoặc chiến lược oxy tự do (SpO_2 mục tiêu $\geq 96\%$). Thử nghiệm đã bị dừng sớm do không có kết quả sau khi thu nhận 205 bệnh nhân, nhưng ở nhóm oxy bảo tồn, tỷ lệ tử vong tăng lên sau 90 ngày (chênh lệch nguy cơ giữa các

nhóm là 14%; CI 95%, 0,7% đến 27%) và có xu hướng tăng tỷ lệ tử vong sau 28 ngày (chênh lệch nguy cơ giữa các nhóm là 8%; CI 95%, -5% đến 21%).¹

Về tác hại tiềm ẩn của việc duy trì $SpO_2 > 96\%$, một phân tích tổng hợp của 25 thử nghiệm ngẫu nhiên liên quan đến bệnh nhân không bị COVID-19 cho thấy rằng chiến lược oxy tự do (SpO_2 trung bình là 96%) có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong trong khi nằm viện so với SpO_2 thấp hơn (HR 1,21; CI 95%, 1,03–1,43).²

Suy hô hấp giảm oxy máu cấp tính

Ở người lớn bị COVID-19 và suy hô hấp cấp giảm oxy máu, liệu pháp oxy thông thường có thể không đủ để đáp ứng nhu cầu oxy của bệnh nhân. Các lựa chọn để cung cấp hỗ trợ hô hấp nâng cao bao gồm HFNC, NIPPV, đặt nội khí quản và thở máy xâm nhập, hoặc oxy hóa màng ngoài cơ thể (ECMO).

Ống thông mũi lưu lượng cao và thở máy áp lực dương không xâm lấn

HFNC được ưu tiên hơn NIPPV ở bệnh nhân suy hô hấp cấp giảm oxy máu dựa trên dữ liệu từ một thử nghiệm lâm sàng không giám sát ở những bệnh nhân không có COVID-19 bị suy hô hấp cấp giảm oxy máu. Những người tham gia nghiên cứu được chọn ngẫu nhiên sử dụng HFNC, liệu pháp oxy thông thường, hoặc NIPPV. Các bệnh nhân trong nhóm HFNC có nhiều ngày không thở máy hơn (24 ngày) so với những bệnh nhân trong nhóm điều trị oxy thông thường (22 ngày) hoặc nhóm NIPPV (19 ngày) ($P = 0,02$), và tỷ lệ tử vong trong 90 ngày thấp hơn ở nhóm HFNC so với nhóm điều trị oxy thông thường (HR 2,01; CI 95%, 1,01–3,99) hoặc nhóm NIPPV (HR 2,50; 95% CI, 1,31–4,78).³ Ở phân nhóm bệnh nhân giảm oxy máu nặng hơn (PaO_2/FiO_2 mm Hg ≤ 200), tỷ lệ đặt nội khí quản cho HFNC thấp hơn so với liệu pháp oxy thông thường hoặc NIPPV (HR 2,07 và 2,57, tương ứng).

Những phát hiện của thử nghiệm đã được chứng thực bằng phân tích tổng hợp tám thử nghiệm với 1.084 bệnh nhân được thực hiện để đánh giá hiệu quả của các chiến lược cung cấp oxy trước khi đặt nội khí quản. So với NIPPV, HFNC làm giảm tỷ lệ đặt nội khí quản (OR 0,48; CI 95%, 0,31–0,73) và tử vong do ICU (OR 0,36; CI 95%, 0,20–0,63).⁴

NIPPV có thể tạo ra sự lan truyền SARS-CoV-2 theo đường khí dung và do đó làm tăng sự lây truyền bệnh tại bệnh viện.^{5,6} Vẫn chưa rõ liệu HFNC có làm giảm nguy cơ lây truyền SARS-CoV-2 tại bệnh viện hơn NIPPV hay không.

Tư thế nằm sấp cho bệnh nhân không đặt nội khí quản

Mặc dù tư thế nằm sấp đã được chứng minh là cải thiện khả năng cung cấp oxy và kết quả ở những bệnh nhân ARDS từ trung bình đến nặng đang được thở máy,^{7,8} không có nhiều bằng chứng về lợi ích của tư thế nằm sấp ở những bệnh nhân tỉnh táo cần bổ sung oxy mà không cần thở máy. Trong một loạt trường hợp gồm 50 bệnh nhân bị viêm phổi do COVID-19 cần được bổ sung oxy khi đến khoa cấp cứu thành phố New York, tư thế nằm sấp khi tỉnh táo đã cải thiện độ bão hòa oxy trung bình tổng thể của các bệnh nhân. Tuy nhiên, 13 bệnh nhân vẫn phải đặt nội khí quản do suy hô hấp trong vòng 24 giờ sau khi đến khoa cấp cứu.⁹ Một loạt trường hợp khác của bệnh nhân SARS-COV-2 cần

thở oxy hoặc NIPPV cũng báo cáo tương tự rằng tư thế nằm sấp được dung nạp tốt và cải thiện oxy,¹⁰⁻¹² với một vài báo cáo tỷ lệ đặt nội khí quản thấp sau khi nằm sấp.^{10,12}

Một nghiên cứu khả thi về khả năng nằm sấp khi tỉnh ở 56 bệnh nhân COVID-19 được điều trị HFNC hoặc NIPPV tại một bệnh viện Ý cho thấy 84% bệnh nhân nằm sấp trong 3 giờ là khả thi. Có sự cải thiện đáng kể về lượng oxy khi nằm sấp ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 181 mm Hg ở tư thế nằm ngửa so với $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 286 mmHg ở tư thế nằm sấp). Tuy nhiên, khi so sánh với tình trạng oxy hóa ban đầu trước khi nằm sấp, sự cải thiện oxy này không được duy trì ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ lần lượt là 181 mmHg và 192 mmHg tại thời điểm ban đầu và 1 giờ sau khi nằm ngửa lại). Trong số những bệnh nhân được đặt ở tư thế nằm sấp, không có sự khác biệt về tỷ lệ đặt nội khí quản giữa những bệnh nhân duy trì sự cải thiện oxy hóa (tức là những người có đáp ứng) và những người không đáp ứng.⁹

Một nghiên cứu đoàn hệ quan sát đa trung tâm theo thời gian ở Tây Ban Nha và Andorra đã đánh giá tác động của tư thế nằm sấp trên tỷ lệ đặt nội khí quản ở bệnh nhân COVID-19 suy hô hấp cấp được điều trị HFNC. Trong số 199 bệnh nhân cần HFNC, 55 (27,6%) được điều trị với tư thế nằm sấp. Mặc dù thời gian đặt nội khí quản là 1 ngày (IQR 1,0–2,5) ở bệnh nhân dùng HFNC và nằm sấp so với 2 ngày [IQR 1,0–3,0] ở bệnh nhân chỉ dùng HFNC ($P = 0,055$), việc sử dụng tư thế nằm sấp khi tỉnh táo không giảm nguy cơ đặt nội khí quản (RR 0,87; CI 95%, 0,53–1,43; $P = 0,60$).¹³

Nhìn chung, mặc dù có dữ liệu phong phú, nhưng vẫn chưa rõ bệnh nhân viêm phổi COVID-19 giảm oxy máu, không đặt nội khí quản có lợi ích nào từ việc nằm sấp, nên tiếp tục đặt nằm sấp trong bao lâu, hoặc liệu kỹ thuật này có ngăn chặn nhu cầu đặt nội khí quản hoặc cải thiện tỷ lệ sống sót.¹⁰

Các bệnh nhân thích hợp cho tư thế nằm sấp khi tỉnh táo là những người có thể điều chỉnh vị trí của mình một cách độc lập và chịu được việc nằm sấp. Đặt nằm sấp khi tỉnh bị **chống chỉ định** ở những bệnh nhân suy hô hấp và những người cần đặt nội khí quản ngay lập tức. Nằm sấp khi tỉnh cũng bị **chống chỉ định** ở những bệnh nhân huyết động không ổn định, những bệnh nhân mới phẫu thuật bụng và những bệnh nhân có cột sống không ổn định.¹⁴ Định vị nằm sấp được chấp nhận và khả thi đối với những bệnh nhân có thai và có thể được thực hiện ở tư thế nằm nghiêng bên trái hoặc tư thế nằm sấp hoàn toàn.¹⁵

Đặt nội khí quản để thở máy xâm lấn

Điều cần thiết là phải theo dõi chặt chẽ bệnh nhân COVID-19 giảm oxy máu để tìm các dấu hiệu mất bù đường hô hấp. Để đảm bảo an toàn cho cả bệnh nhân và nhân viên y tế, việc đặt ống nội khí quản nên được thực hiện trong môi trường có kiểm soát bởi bác sĩ có kinh nghiệm.

Người lớn được thở máy

Khuyến nghị

Đối với người lớn bị COVID-19 được thở máy và ARDS:

- Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng thở máy thể tích khí thường lưu (VT) thấp (VT 4–8 mL/kg trọng lượng cơ thể dự đoán) so với VT cao hơn (VT > 8 mL/kg) (**AI**).
- Ban Hội thẩm khuyến nghị nên nhắm mục tiêu áp suất bình nguyên < 30 cm H₂O (**AIIa**).
- Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng chiến lược truyền dịch thận trọng thay vì chiến lược truyền dịch tự do (**BIIa**).
- Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng thường quy oxit nitric dạng hít (**AIIa**).

Cơ sở lý luận

Không có bằng chứng cho thấy xử trí máy thở ở bệnh nhân suy hô hấp giảm oxy máu do COVID-19 khác với xử trí máy thở ở bệnh nhân suy hô hấp giảm oxy máu do các nguyên nhân khác.

Áp lực dương cuối kỳ thở ra và tư thế nằm sấp ở người trưởng thành thở máy có hội chứng suy hô hấp cấp tính từ trung bình đến nặng

Khuyến nghị

Đối với người lớn bị COVID-19 được thở máy và ARDS từ trung bình đến nặng:

- Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng chiến lược áp lực cuối kỳ thở ra dương tính (PEEP) cao hơn so với chiến lược PEEP thấp hơn (**BIIa**).
- Đối với người lớn bị COVID-19 được thở máy và giảm oxy máu không đáp ứng mặc dù đã được thông khí tối ưu, Ban Hội thẩm khuyến cáo nên thở máy và nằm sấp trong 12 đến 16 giờ mỗi ngày so với thở máy không nằm sấp (**BIIa**).

Cơ sở lý luận

PEEP có lợi ở bệnh nhân ARDS vì nó ngăn ngừa xẹp phế nang, cải thiện oxy và giảm thiểu tổn thương phổi, một nguyên nhân gây ra tổn thương phổi do máy thở. Một phân tích tổng hợp dữ liệu bệnh nhân riêng lẻ từ ba thử nghiệm lớn nhất so sánh mức PEEP thấp hơn và cao hơn ở những bệnh nhân không có COVID-19 cho thấy tỷ lệ tử vong ở ICU và tử vong tại bệnh viện thấp hơn với PEEP cao hơn ở những bệnh nhân có mức độ trung bình (PaO₂/FiO₂ 100–200 mm Hg) và ARDS nặng (PaO₂/FiO₂ < 100 mm Hg).¹⁶

Mặc dù không có tiêu chuẩn rõ ràng về yếu tố nào tạo nên mức PEEP cao, nhưng một ngưỡng quy ước là > 10 cmH₂O.¹⁷ Các báo cáo gần đây cho thấy rằng, trái ngược với những bệnh nhân ARDS không do COVID-19, một số bệnh nhân có ARDS trung bình hoặc nặng do COVID-19 có độ đàn hồi phổi bình thường, do đó ở những bệnh nhân này mức PEEP cao hơn có thể gây hại do ảnh hưởng đến huyết động và hoạt động tim mạch.^{18,19} Các nghiên cứu khác báo cáo rằng bệnh nhân ARDS từ trung bình đến nặng do COVID-19 có mức độ đàn hồi phổi thấp tương tự như ở bệnh nhân ARDS.²⁰⁻²³ Những quan sát đối lập này cho thấy bệnh nhân COVID-19 mắc ARDS là một nhóm không đồng nhất và việc đánh giá khả năng đáp ứng với PEEP cao hơn nên được cá

nhân hóa dựa trên quá trình oxy hóa và sự đàn hồi của phổi. Các bác sĩ lâm sàng nên theo dõi bệnh nhân nhiều hơn về các tác dụng phụ đã biết của PEEP, chẳng hạn như tổn thương vùng kín và hạ huyết áp.

Phong bế thần kinh cơ ở người lớn thở máy có hội chứng suy hô hấp cấp tính từ trung bình đến nặng

Khuyến nghị

Đối với người lớn bị COVID-19 được thở máy và ARDS từ trung bình đến nặng:

- Ban Hội thẩm khuyến nghị khi cần thiết, sử dụng ngắt quãng các chất ức chế thần kinh cơ (NMBA) hoặc truyền NMBA liên tục để tạo điều kiện thông khí bảo vệ phổi (**BIIa**).

- Trong trường hợp bệnh nhân chống máy kéo dài dai dẳng, hoặc trong trường hợp bệnh nhân cần được an thần sâu liên tục, thở máy nằm sấp hoặc áp lực cao liên tục, Ban Hội thẩm khuyến cáo sử dụng truyền NMBA liên tục trong tối đa 48 giờ miễn là có thể theo dõi và kiểm soát đầy đủ ý thức và các cơn đau của bệnh nhân (**BIII**).

Cơ sở lý luận

Khuyến cáo về việc tiêm truyền ngắt quãng NMBA hoặc truyền NMBA liên tục để tạo điều kiện bảo vệ phổi, cần yêu cầu nhân viên chăm sóc sức khỏe vào phòng bệnh nhân thường xuyên để theo dõi lâm sàng chặt chẽ. Do đó, trong một số tình huống có nguy cơ phơi nhiễm SARS-CoV-2 cần sử dụng thiết bị bảo vệ cá nhân cho mỗi lần vào phòng bệnh nhân khi điều trị NMBA.

Liệu pháp cấp cứu cho người lớn thở bằng máy mắc hội chứng suy hô hấp cấp tính

Khuyến nghị

Đối với người lớn bị COVID-19 được thở máy, ARDS nặng và giảm oxy máu mặc dù đã tối ưu hóa thông khí và các biện pháp tích cực khác:

- Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng các thủ thuật huy động hơn là không sử dụng các thủ thuật huy động (**CIIa**).

- Nếu sử dụng các thủ thuật huy động, Ban Hội thẩm **khuyến nghị không nên** sử dụng các thủ thuật huy động bậc thang (PEEP gia tăng) (**AIIa**).

- Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng thuốc giãn mạch phổi dạng khí dung như một liệu pháp cứu nguy; nếu tình trạng oxy hóa không cải thiện nhanh chóng, thì nên giảm dần việc điều trị (**CIII**).

Cơ sở lý luận

Cho đến nay, không có nghiên cứu nào đánh giá tác động của các thủ thuật huy động lên quá trình oxy hóa trong ARDS nặng do COVID-19. Tuy nhiên, một đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp sáu thử nghiệm về thủ thuật huy động ở bệnh nhân ARDS

không mắc COVID-19 cho thấy rằng điều trị thử nghiệm làm giảm tỷ lệ tử vong, cải thiện oxy hóa 24 giờ sau thủ thuật huy động và giảm nhu cầu điều trị cấp cứu.²⁴ Vì các thủ thuật huy động có thể gây ra tổn thương phổi hoặc hạ huyết áp, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị thử nghiệm. Nếu một bệnh nhân mất bù trong quá trình sử dụng thủ thuật huy động thì phải được dừng lại ngay lập tức. Tầm quan trọng của việc thực hiện đúng các thao tác thủ thuật huy động được thể hiện qua phân tích tám thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ở bệnh nhân không mắc COVID-19 ($n = 2,544$) cho thấy rằng việc thủ thuật huy động không làm giảm tỷ lệ tử vong tại bệnh viện (RR 0,90; CI 95%, 0,78–1,04). Phân tích phân nhóm cho thấy các thao tác thủ thuật huy động truyền thống làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong tại bệnh viện (RR 0,85; CI 95%, 0,75–0,97), trong khi các thao tác thủ thuật huy động chuẩn độ PEEP gia tăng làm tăng tỷ lệ tử vong (RR 1,06; CI 95%, 0,97–1,17).²⁵

Mặc dù không có nghiên cứu nào được công bố về oxit nitric dạng hít ở bệnh nhân COVID-19, một đánh giá của Cochrane về 13 thử nghiệm sử dụng oxit nitric dạng hít ở bệnh nhân ARDS không tìm thấy lợi ích cải thiện tử vong.²⁶ Bởi vì tổng quan cho thấy lợi ích thoáng qua trong quá trình oxy hoá bằng nitric oxide dạng hít như một liệu pháp cứu nguy ở bệnh nhân COVID bị ARDS nặng sau khi các lựa chọn khác không thành công. Tuy nhiên, nếu quá trình oxy hóa bằng nitric oxide dạng hít không mang lại lợi ích, thì nên giảm dần nhanh chóng để tránh co mạch phổi, sự hồi phục có thể xảy ra sau một thời gian dài ngưng sử dụng.

Thông tin tham khảo

1. Barrot L, Asfar P, Mauny F, et al. Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2020;382(11):999-1008. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32160661>.
2. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10131):1693-1705. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29726345>.
3. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2185-2196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981908>.
4. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and metaanalysis. *Am J Emerg Med*. 2018;36(2):226-233. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28780231>.

5. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22563403>.
6. Yu IT, Xie ZH, Tsoi KK, et al. Why did outbreaks of severe acute respiratory syndrome occur in some hospital wards but not in others? *Clin Infect Dis*. 2007;44(8):1017-1025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17366443>.
7. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-2168. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23688302>.
8. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253-1263. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28459336>.
9. Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early self-proning in awake, non-intubated patients in the emergency department: a single ED's experience during the COVID-19 pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020;27(5):375-378. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320506>.
10. Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32189136>.
11. Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, et al. Use of prone positioning in nonintubated patients With COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA*;2020;323(22):2336-2338. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32412581>.
12. Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, et al. Respiratory parameters in patients with COVID-19 after using noninvasive ventilation in the prone position outside the intensive care unit. *JAMA*. 2020;323(22):2338-2340. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32412606>.
13. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, et al. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care*. 2020;24(1):597. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33023669>.

14. Bamford P, Bentley A, Dean J, Whitmore D, Wilson-Baig N. ICS guidance for prone positioning of the conscious COVID patient. *Intensive Care Society*. 2020. Available at: <https://emcrit.org/wp-content/uploads/2020/04/2020-04-12-Guidance-for-conscious-proning.pdf>. Accessed December 8, 2020.
15. Society for Maternal Fetal Medicine. Management considerations for pregnant patients with SARS-COV-2. 2020. Available at: https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2336/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_4-30-20_final.pdf. Accessed December 8, 2020.
16. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs. lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(9):865-873. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20197533>.
17. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440-e469. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32224769>.
18. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329-2330. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32329799>.
19. Tsolaki V, Siempos I, Magira E, Kokkoris S, Zakyntinos GE, Zakyntinos S. PEEP levels in COVID-19 pneumonia. *Crit Care*. 2020;24(1):303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32505186>.
20. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region – case series. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2012-2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32227758>.
21. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763-1770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32442528>.
22. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, et al. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1560-1564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348678>.

23. Schenck EJ, Hoffman K, Goyal P, et al. Respiratory mechanics and gas exchange in COVID-19 associated respiratory failure. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(9):1158-1161. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32432896>.
24. Goligher EC, Hodgson CL, Adhikari NKJ, et al. Lung recruitment maneuvers for adult patients with acute respiratory distress syndrome. a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement 4):S304-S311. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29043837>.
25. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854-887. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32222812>.
26. Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(6):CD002787. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27347773>.

Tổn thương thận cấp tính và liệu pháp thay thế thận

Cập nhật lần cuối: ngày 17 tháng 12 năm 2020

Khuyến nghị

– Đối với người lớn bị COVID-19 nghiêm trọng bị tổn thương thận cấp tính (AKI) và những người có chỉ định điều trị thay thế thận (RRT), Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị liệu pháp thay thế thận liên tục (CRRT), nếu có sẵn (**BIII**).

– Nếu CRRT không có sẵn hoặc không thể thực hiện được do nguồn lực hạn chế, Ban Hội thẩm khuyến nghị liệu pháp thay thế thận ngắt quãng kéo dài (PIRRT) hơn là chạy thận nhân tạo ngắt quãng (IHD) (**BIII**).

Cơ sở lý luận

AKI yêu cầu RRT xảy ra ở khoảng 22% bệnh nhân mắc COVID-19 được đưa vào phòng chăm sóc đặc biệt.¹ Bằng chứng liên quan đến RRT ở bệnh nhân COVID-19 rất hiếm. Cho đến khi có bằng chứng bổ sung, Ban Hội thẩm đề nghị sử dụng các chỉ định CRRT ở bệnh nhân COVID-19 tương tự như các chỉ định được sử dụng cho các bệnh nhân nặng khác.²

Các phương thức RRT chưa được so sánh ở bệnh nhân COVID-19; Các khuyến nghị của Ban Hội thẩm được đẩy mạnh nhằm giảm thiểu nguy cơ lây truyền virus cho nhân viên y tế. Ban Hội thẩm coi CRRT là phương thức RRT ưu tiên. CRRT thích hợp hơn PIRRT vì liều lượng thuốc cho CRRT được tối ưu hóa dễ dàng hơn và CRRT không yêu cầu nhân viên điều dưỡng vào phòng bệnh nhân để bắt đầu và kết thúc phiên lọc máu. CRRT và PIRRT đều thích hợp hơn IHD vì không yêu cầu điều dưỡng chạy thận nhân tạo chuyên dụng.³ Thảm phân phúc mạc cũng đã được sử dụng trong các tình huống khẩn cấp ở bệnh nhân COVID-19.

Trong các tình huống có thể không có đủ máy móc hoặc thiết bị CRRT để đáp ứng nhu cầu, Ban hội thẩm ủng hộ thực hiện PIRRT thay vì CRRT, và sau đó sử dụng máy cho một bệnh nhân khác sau khi vệ sinh theo quy định.

Thông tin tham khảo

1. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5,700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320003>.
2. American Society of Nephrology. Recommendations on the care of hospitalized patients with COVID-19 and kidney failure requiring renal replacement therapy. 2020. Available at: https://www.asn-online.org/g/blast/files/AKI_COVID-19_Recommendations_Document_03.21.2020.pdf. Accessed November 20, 2020.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): considerations for providing hemodialysis to patients with suspected or confirmed COVID-19 in acute care settings. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/dialysis/dialysis-in-acute-care.html>. Accessed November 19, 2020.

Các can thiệp dược lý

Cập nhật lần cuối: ngày 8 tháng 7 năm 2021

Quản lý Điều trị người lớn bị COVID-19

Xem nội dung [Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19](#) để biết các khuyến nghị của Ban Hội thẩm hướng dẫn điều trị COVID-19 về thời điểm sử dụng các loại thuốc sau đơn lẻ hoặc kết hợp: baricitinib, dexamethasone, remdesivir và tocilizumab.

Liệu pháp dựa trên miễn dịch

Xem phần [Thuốc điều hòa miễn dịch](#) để biết thêm các khuyến nghị liên quan đến việc sử dụng thuốc điều hòa miễn dịch không được liệt kê ở trên.

Điều trị hỗ trợ

Các khuyến nghị liên quan đến liệu pháp hỗ trợ trong cơ sở chăm sóc đặc biệt, bao gồm liệu pháp chống huyết khối và vitamin C, có thể tìm thấy trong [Liệu pháp chống huyết khối](#) ở bệnh nhân có COVID-19 và trong phần Bổ sung.

Liệu pháp kháng khuẩn phổ rộng theo kinh nghiệm

Khuyến nghị

- Ở những bệnh nhân bị COVID-19 nặng hoặc nguy kịch, không có đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị áp dụng hoặc không áp dụng liệu pháp kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm trong trường hợp không có chỉ định khác.
- Nếu bắt đầu sử dụng thuốc kháng sinh, Ban Hội thẩm khuyến cáo việc sử dụng chúng nên được đánh giá lại hằng ngày để giảm thiểu hậu quả bất lợi của liệu pháp kháng sinh không cần thiết (AIII).

Cơ sở lý luận

Tại thời điểm này, không có khảo sát nào đáng tin cậy về tỷ lệ mắc hoặc sự phổ biến của các tác nhân đồng nhiễm với SARS-CoV-2.

Một số chuyên gia thường sử dụng kháng sinh phổ rộng như liệu pháp theo kinh nghiệm đối với viêm phổi do vi khuẩn cho tất cả bệnh nhân bị COVID-19 và giảm oxy máu vừa hoặc nặng. Các chuyên gia khác chỉ sử dụng thuốc kháng sinh cho các tình huống cụ thể, chẳng hạn như sự hiện diện của thâm nhiễm thùy phổi trên phim chụp X-quang ngực, tăng bạch cầu, nồng độ lactate trong huyết thanh cao, dữ liệu vi sinh hoặc sốc.

Thường không thực hiện được phương pháp nhuộm Gram, nuôi cấy hoặc các xét nghiệm khác đối với bệnh phẩm đường hô hấp do lo ngại về việc tạo khí dung SARS-CoV-2 trong quá trình chẩn đoán hoặc khi xử lý bệnh phẩm.

Không có thử nghiệm lâm sàng nào đánh giá việc sử dụng các chất kháng khuẩn theo kinh nghiệm ở những bệnh nhân bị COVID-19 hoặc các bệnh nhiễm trùng coronavirus nghiêm trọng khác.

Oxy hóa màng ngoài cơ thể

Cập nhật lần cuối: ngày 17 tháng 12 năm 2020

Khuyến nghị

– Không có đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng oxy qua màng ngoài cơ thể (ECMO) ở người lớn bị COVID-19 và giảm oxy máu không đáp ứng điều trị.

Cơ sở lý luận

ECMO đã được sử dụng như một liệu pháp cứu hộ ngắn hạn ở những bệnh nhân bị hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) do COVID-19 và tình trạng giảm oxy máu không đáp ứng điều trị. Tuy nhiên, không có bằng chứng thuyết phục nào cho thấy ECMO có kết quả lâm sàng tốt hơn bất kể nguyên nhân gây suy hô hấp giảm oxy máu là gì.

Kết quả lâm sàng của bệnh nhân ARDS được điều trị bằng ECMO là thay đổi và phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm căn nguyên của suy hô hấp giảm oxy máu, mức độ nặng của phổi và bệnh ngoài phổi, sự hiện diện của các bệnh đi kèm, và kinh nghiệm ECMO của từng trung tâm.⁵⁻⁷ Một loạt trường hợp gần đây gồm 83 bệnh nhân COVID-19 ở Paris báo cáo tỷ lệ tử vong trong 60 ngày là 31% đối với bệnh nhân điều trị ECMO.⁸ Tỷ lệ tử vong này tương tự như tỷ lệ tử vong được báo cáo trong một nghiên cứu năm 2018 về bệnh nhân ARDS không do COVID-19 được điều trị bằng ECMO trong cuộc thử nghiệm ECMO để cấp cứu tổn thương phổi trong thử nghiệm ARDS nghiêm trọng (EOLIA); nghiên cứu đó báo cáo tỷ lệ tử vong là 35% ở Ngày thứ 60.³

Cơ quan đăng ký **Tổ chức Hỗ trợ Cuộc sống Ngoài cơ thể (ELSO)** cung cấp bộ dữ liệu kết quả đa trung tâm lớn nhất về những bệnh nhân có COVID-19 được xác nhận đã nhận được hỗ trợ ECMO và dữ liệu của họ đã được tự nguyện gửi. Một nghiên cứu thuần tập gần đây đã đánh giá dữ liệu Đăng ký ELSO cho 1.035 bệnh nhân COVID-19 bắt đầu sử dụng EMCO trong khoảng thời gian từ ngày 16 tháng 1 đến ngày 1 tháng 5 năm 2020, tại 213 bệnh viện ở 36 quốc gia. Nghiên cứu này báo cáo tỷ lệ tử vong tại bệnh viện tích lũy ước tính là 37,4% ở những bệnh nhân này 90 ngày sau khi họ bắt đầu ECMO (CI 95%; 34,4% đến 40,4%).¹⁹ và suy hô hấp giảm oxy máu (ví dụ, ARDS), lợi ích của ECMO không thể được xác định rõ ràng đối với nhóm bệnh nhân này.

Tốt nhất, các bác sĩ quan tâm đến việc sử dụng ECMO nên đưa bệnh nhân của họ vào các thử nghiệm lâm sàng để có thể thu được nhiều dữ liệu thông tin hơn. Các nguồn dữ liệu sẽ cung cấp thêm thông tin về việc sử dụng ECMO ở bệnh nhân COVID-19:

- [The ELSO ECMO in COVID-19 website](#)
- Danh sách [các thử nghiệm lâm sàng đang đánh giá ECMO ở bệnh nhân mắc COVID-19](#) trên [ClinicalTrials.gov](#)

Thông tin tham khảo

1. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351-1363. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762075>.
2. Pham T, Combes A, Roze H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)- induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(3):276-285. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23155145>.
3. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1965-1975. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29791822>.
4. Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(2):163-172. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30642776>.
5. Bullen EC, Teijeiro-Paradis R, Fan E. How I select which patients with ARDS should be treated with venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Chest*. 2020;158(3):1036-1045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32330459>.
6. Henry BM, Lippi G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pooled analysis of early reports. *J Crit Care*. 2020;58:27-28. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32279018>.
7. Mustafa AK, Alexander PJ, Joshi DJ, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for patients with COVID-19 in severe respiratory failure. *JAMA Surg*. 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32780089>.
8. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32798468>.
9. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet*. 2020;396(10257):1071-1078. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32987008>

Thuốc kháng virus đã được phê duyệt hoặc đang được đánh giá để điều trị COVID-19

Cập nhật lần cuối: ngày 8 tháng 7 năm 2021

Tóm tắt khuyến nghị

Remdesivir là loại thuốc duy nhất được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm phê duyệt để điều trị COVID-19. Trong phần này, Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) đưa ra các khuyến nghị về việc sử dụng thuốc kháng virus để điều trị COVID-19 dựa trên dữ liệu có sẵn. **Như trong việc quản lý bất kỳ bệnh nào, quyết định điều trị cuối cùng nằm ở bệnh nhân và cơ sở cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của họ.** Để biết thêm thông tin về các tác nhân kháng virus này, hãy xem [Bảng 2e](#).

Remdesivir

- Xem nội dung [Quản lý Điều trị Người lớn Nhập viện với COVID-19](#) để biết các khuyến nghị về việc sử dụng remdesivir có hoặc không có dexamethasone.

Ivermectin

- Không có đủ bằng chứng để Ban hội thẩm khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng ivermectin để điều trị COVID-19. Cần có kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng được cung cấp đầy đủ, được thiết kế tốt và tiến hành tốt để cung cấp hướng dẫn cụ thể hơn, dựa trên bằng chứng về vai trò của ivermectin trong điều trị COVID-19.

Nitazoxanide

- Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **nitazoxanide** để điều trị SARS-CoV-2, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (BIIa). **Hydroxychloroquine hoặc Chloroquine và/hoặc Azithromycin**
- Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **chloroquine** hoặc **hydroxychloroquine** và/ hoặc **azithromycin** để điều trị COVID-19 ở bệnh nhân nhập viện (AI) và bệnh nhân không nhập viện (AIIa).

Lopinavir/Ritonavir và các chất ức chế HIV Protease khác

- Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **lopinavir/ritonavir** và **các chất ức chế protease HIV khác** để điều trị COVID-19 ở bệnh nhân nhập viện (AI) và bệnh nhân không nhập viện (AIII).

Độ mạnh của khuyến nghị: **A:** Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; **B:** Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; **C:** Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố

Chất lượng bằng chứng cho khuyến nghị: **I:** Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; **IIa:** Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; **IIb:** Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; **III:** Ý kiến chuyên gia

Liệu pháp kháng virus

Vì sự tăng sinh của SARS-CoV-2 dẫn đến nhiều biểu hiện lâm sàng của COVID-19, các liệu pháp kháng virus đang được nghiên cứu để điều trị COVID-19. Những loại thuốc này ức chế sự xâm nhập của virus (thông qua thụ thể men chuyển 2 [ACE2] và protease serine xuyên màng 2 [TMPRSS2]), dung hợp màng virus và nội bào, hoặc hoạt động của protease 3-chymotrypsin giống SARS-CoV-2 (3CLpro) và RNA polymerase phụ thuộc RNA.¹ Bởi vì sự sao chép của virus có thể hoạt động sớm trong quá trình bị COVID-19, liệu pháp kháng virus có thể có tác động lớn nhất trước khi bệnh tiến triển thành trạng thái tăng viêm có thể đặc trưng cho các giai đoạn sau

của bệnh, bao gồm cả bệnh nặng.² Vì lý do này, cần phải hiểu vai trò của thuốc kháng virus trong điều trị bệnh nhẹ, trung bình, nặng và nguy kịch để tối ưu hóa việc điều trị cho những người bị COVID-19.

Các phần sau đây mô tả lý do cơ bản của việc sử dụng các loại thuốc kháng virus khác nhau, cung cấp các khuyến nghị của Ban Hội thẩm hướng dẫn điều trị COVID-19 về việc sử dụng các loại thuốc này để điều trị COVID-19 và tóm tắt dữ liệu thử nghiệm lâm sàng hiện có. Các liệu pháp kháng virus bổ sung sẽ được thêm vào phần này của Hướng dẫn khi có bằng chứng mới.

Thông tin tham khảo

1. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-1836. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282022>.
2. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-407. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32362390>.

Remdesivir

Cập nhật lần cuối: ngày 21 tháng 4 năm 2021

Remdesivir là tiền chất nucleotide tiêm tĩnh mạch tương tự adenosine. Remdesivir liên kết với RNA polymerase phụ thuộc RNA của virus và ức chế sự nhân lên của virus thông qua việc chấm dứt sớm quá trình sao chép RNA. Nó đã được chứng minh có hoạt tính in vitro chống lại SARS-CoV-2.¹ Trong một được nghiên cứu ở khỉ rhesus bị nhiễm SARS-CoV-2, điều trị remdesivir được bắt đầu ngay sau khi nhiễm bệnh; Các động vật được điều trị bằng remdesivir có nồng độ virus trong phổi thấp hơn và ít tổn thương phổi hơn so với các động vật đối chứng.²

Remdesivir được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) phê duyệt để điều trị SARS-COV-2 ở bệnh nhân người lớn và trẻ em nằm viện (từ 12 tuổi trở lên và nặng ≥ 40 kg). Nó cũng đã được cấp Giấy phép Sử dụng Khẩn cấp của FDA (EUA) để điều trị COVID-19 ở bệnh nhi nhập viện có cân nặng từ 3,5 kg đến < 40 kg hoặc < 12 tuổi và nặng $\geq 3,5$ kg. Remdesivir nên được quản lý tại bệnh viện hoặc cơ sở chăm sóc sức khỏe có thể cung cấp mức độ chăm sóc tương tự như bệnh viện điều trị nội trú.

Remdesivir đã được nghiên cứu trong một số thử nghiệm lâm sàng để điều trị SARS-COV-2. Các khuyến nghị từ Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) dựa trên kết quả của các nghiên cứu này. Xem [Bảng 2a](#) để biết thêm thông tin.

Tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp phối hợp remdesivir với corticosteroid chưa được nghiên cứu chặt chẽ trong các thử nghiệm lâm sàng; tuy nhiên, về lý thuyết liệu pháp phối hợp có thể có lợi ở một số bệnh nhân bị COVID-19 nặng. Đối với các khuyến nghị của Ban hội thẩm về việc sử dụng remdesivir có hoặc không có dexamethasone ở một số bệnh nhân nhập viện, xem [Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19](#).

Giám sát và tác động ngoài ý muốn

Remdesivir có thể gây ra các triệu chứng tiêu hóa (ví dụ, buồn nôn), tăng nồng độ transaminase, tăng thời gian prothrombin (không thay đổi tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế) và phản ứng quá mẫn.

Các xét nghiệm chức năng gan và thời gian prothrombin nên được thực hiện ở tất cả bệnh nhân trước khi dùng remdesivir và trong quá trình điều trị. Có thể cần phải ngừng Remdesivir nếu nồng độ alanin transaminase (ALT) tăng lên > 10 lần giới hạn trên của mức bình thường và nên ngừng nếu tăng mức ALT và quan sát thấy các dấu hiệu hoặc triệu chứng của viêm gan.³

Cân nhắc ở bệnh nhân suy thận

Mỗi lọ 100 mg bột đông khô remdesivir chứa 3g sulfobutylether beta-cyclodextrin natri (SBECD), trong khi mỗi lọ 100 mg/20 mL dung dịch remdesivir chứa 6 g SBECD.³ SBECD là chất được thải trừ chủ yếu qua thận. Một bệnh nhân với COVID-19 điều trị liệu remdesivir 200 mg sẽ nhận được 6 g đến 12 g SBECD, tùy thuộc vào công

thức. Lượng SBECD này nằm trong ngưỡng an toàn đối với bệnh nhân có chức năng thận bình thường.⁴ Tích lũy SBECD ở bệnh nhân suy thận có thể gây độc cho gan và thận. Các bác sĩ có thể cân nhắc ưu tiên sử dụng chế phẩm dạng bột đông khô (chứa ít SBECD hơn) ở bệnh nhân suy thận.

Bởi vì cả hai loại remdesivir đều chứa SBECD, những bệnh nhân có tốc độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) < 50 mL/phút sẽ bị loại khỏi một số thử nghiệm lâm sàng về remdesivir; các thử nghiệm khác có ngưỡng eGFR < 30 mL/phút. Remdesivir **không được khuyến cáo** cho những bệnh nhân có eGFR < 30 mL/phút do thiếu dữ liệu.⁵ Cần theo dõi chức năng thận trước và trong khi điều trị bằng remdesivir theo chỉ định lâm sàng.³

Trong hai nghiên cứu quan sát đánh giá việc sử dụng remdesivir ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19, không có sự khác biệt đáng kể nào được báo cáo về tỷ lệ tác dụng phụ hoặc tổn thương thận cấp tính giữa bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ước tính (CrCl) < 30 mL/phút và những người với CrCl ước tính $\geq$ 30 mL/phút.^{6,7} Một trong những nghiên cứu này đã đánh giá những bệnh nhân chủ yếu sử dụng loại dung dịch của remdesivir (20 bệnh nhân có CrCl ước tính < 30 mL/phút và 115 người có CrCl ước tính $\geq$ 30 mL/phút);⁶ nghiên cứu khác đánh giá những bệnh nhân dùng loại bột đông khô (40 bệnh nhân có CrCl ước tính < 30 mL/phút và 307 người có CrCl ước tính $\geq$ 30 mL/phút).⁷

Tương tác thuốc

Các nghiên cứu về tương tác thuốc trên lâm sàng của remdesivir chưa được thực hiện. Remdesivir là chất nền của cytochrom P450 (CYP) 3A4 và của các chất vận chuyển thuốc vận chuyển anion hữu cơ polypeptid (OATP) 1B1 và P-glycoprotein. Nó cũng là chất ức chế CYP3A4, OATP1B1, OATP1B3, và protein đa độc tố 1 (MATE1).³

Theo thông tin được cung cấp bởi Gilead Sciences (thông tin bằng văn bản, tháng 7 năm 2020), mức độ rủi ro đối với remdesivir được xem là tối thiểu, cả khi dung chung remdesivir với dexamethasone. Chloroquine hoặc hydroxychloroquine có thể làm giảm hoạt tính kháng virus của remdesivir; Sử dụng phối hợp 2 thuốc này **không được khuyến cáo**.³ Remdesivir được cho là sẽ không có bất kỳ tương tác đáng kể nào với oseltamivir hoặc baloxavir, theo thông tin được cung cấp bởi Gilead Sciences (thông báo bằng văn bản, tháng 8 và tháng 9 năm 2020).

Xem [Bảng 2e](#) để biết thêm thông tin.

Cân nhắc khi mang thai

– Bệnh nhân mang thai đã bị loại khỏi các thử nghiệm lâm sàng đánh giá tính an toàn và hiệu quả của remdesivir để điều trị COVID-19, nhưng các báo cáo sơ bộ về việc sử dụng remdesivir ở bệnh nhân mang thai từ chương trình sử dụng remdesivir bổ sung khiến họ yên tâm.

– Trong số 86 bệnh nhân đang mang thai và sau sinh nhập viện với SARS-COV-2 nặng được sử dụng remdesivir bổ sung, liệu pháp này được dung nạp tốt, với tỷ lệ thấp các tác dụng phụ nghiêm trọng.⁸

– Không nên sử dụng remdesivir đối với bệnh nhân đang mang thai nếu có chỉ định khác.

Cân nhắc ở trẻ em

– Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng remdesivir để điều trị COVID-19 chưa được đánh giá ở bệnh nhi < 12 tuổi hoặc cân nặng < 40 kg.

– Remdesivir có sẵn thông qua FDA EUA để điều trị COVID-19 bệnh nhi có cân nặng từ 3,5 kg đến < 40 kg hoặc < 12 tuổi có cân nặng $\geq 3,5$ kg.

– Một thử nghiệm lâm sàng hiện đang đánh giá được động học của remdesivir ở trẻ em (ClinicalTrials.gov Định danh [NCT04431453](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04431453)).

Các thử nghiệm lâm sàng

Một số thử nghiệm lâm sàng đánh giá việc sử dụng remdesivir để điều trị COVID-19 hiện đang được tiến hành hoặc đang phát triển. Vui lòng xem [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết thông tin mới nhất.

Thông tin tham khảo

1. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32020029>.
2. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;585(7824):273-276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32516797>.
3. Remdesivir (Veklury) [package insert]. Food and Drug Administration. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf
4. Committee for Human Medicinal Products. Background review for cyclodextrins used as excipients. 2014. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/background-review-cyclodextrins-used-excipients-context-revision-guideline-excipients-label-package_en.pdf.
5. Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, et al. Remdesivir in patients with acute or chronic kidney disease and COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(7):1384-1386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32513665>.
6. Pettit NN, Pisano J, Nguyen CT, et al. Remdesivir use in the setting of severe renal impairment: a theoretical concern or real risk? *Clin Infect Dis*. 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33315065>.

7. Ackley TW, McManus D, Topal JE, Cicali B, Shah S. A valid warning or clinical lore: an evaluation of safety outcomes of remdesivir in patients with impaired renal function from a multicenter matched cohort. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(2). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33229428>.
8. Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, et al. Compassionate use of remdesivir in pregnant women with severe SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis.* 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33031500>.

Bảng 2a. Remdesivir và các dữ liệu lâm sàng

Cập nhật lần cuối: ngày 11 tháng 2 năm 2021

Các thử nghiệm lâm sàng được mô tả trong bảng này không đại diện cho tất cả các thử nghiệm mà Ban Hội thẩm đã xem xét trong khi phát triển các khuyến nghị cho RDV. Các nghiên cứu được tóm tắt dưới đây là những nghiên cứu có tác động lớn nhất đến các khuyến nghị của Ban hội thẩm.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Thử nghiệm điều trị COVID-19 thích ứng (ACTT-1)¹			
Đa quốc gia, RCT mù đôi có đối chứng với giả được ở bệnh nhân nhập viện (n = 1,062)	Các tiêu chí chính: - Tuổi ≥ 18 tuổi - Đã được phòng thí nghiệm xác nhận nhiễm SARS-CoV-2 - Có ít nhất 1 trong các điều kiện sau: - Thâm nhiễm phổi, được xác định bằng kết quả X-quang $\text{SpO}_2 \leq 94\%$ trong không khí phòng - Cần bổ sung oxy - Cần thở máy - Bắt buộc dùng ECMO Tiêu chí loại trừ: - ALT hoặc AST > 5 lần ULN - eGFR < 30 mL/phút - Đang có thai hoặc cho con bú Cần thiết: - Tiêm tĩnh mạch RDV 200mg trong ngày 1, sau đó 100mg mỗi ngày cho đến ngày 9 - Giả được trong 10 ngày Thời điểm kết thúc:	Số người tham gia: - RDV (n = 541) và giả được (n = 521) Đặc điểm người tham gia: - Thời gian trung bình từ khi bắt đầu có triệu chứng đến khi phân nhóm ngẫu nhiên là 9 ngày (IQR 6–12 ngày) Kết quả <i>Kết quả tổng quan:</i> - RDV giảm thời gian hồi phục so với giả được (10 ngày so với 15 ngày; RRR 1.29; 95% CI, 1.12–1.49; $P < 0.001$). - Cải thiện lâm sàng dựa trên thang thứ tự cao hơn ở ngày 15 ở nhánh RDV (OR 1.5; 95% CI, 1.2–1.9; $P < 0.001$). - Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tử vong vào ngày 29 giữa nhóm RDV và giả được (HR 0.73; 95% CI, 0.52–1.03; $P = 0.07$). - Lợi ích của RDV là lớn nhất ở những bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên trong 10 ngày đầu tiên sau khi khởi phát triệu chứng. <i>Kết quả theo mức độ của bệnh khi nhập viện:</i> - Không có sự khác biệt về thời gian hồi phục trung bình giữa các bên giữa những bệnh nhân mắc bệnh nhẹ đến trung bình lúc nhập viện. - Lợi ích của RDV trong việc giảm thời gian hồi phục là rõ ràng nhất ở những bệnh nhân yêu cầu bổ sung oxy khi nhập viện (n = 435; RRR 1.45; 95% CI, 1.18–1.79), và RDV dường như mang lại lợi ích sinh tồn trong	Hạn chế: - Mức độ nghiêm trọng của bệnh đa dạng; nghiên cứu không được cung cấp để phát hiện sự khác biệt trong các nhóm con - Được hỗ trợ để phát hiện sự khác biệt trong cải thiện lâm sàng, không phải tỷ lệ tử vong - Không có dữ liệu nào được thu thập về tỷ lệ mắc bệnh lâu dài hơn Diễn giải: - Ở những bệnh nhân bị COVID-19 nặng, RDV làm giảm thời gian hồi phục lâm sàng. - Lợi ích của RDV rõ ràng nhất ở những bệnh nhân nhập viện được bổ sung oxy. - Không quan sát thấy lợi ích nào ở những người sử dụng oxy lưu lượng cao, thông khí không xâm lấn, thở máy hoặc ECMO, nhưng

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	- Thời gian phục hồi lâm sàng Định nghĩa thang đo thông thường: - Không nhập viện, không giới hạn - Không nhập viện, có giới hạn - Nhập viện, không có vấn đề y tế đang lưu ý - Nhập viện, không thở oxy - Nhập viện, thở oxy - Nhập viện, thở oxy lưu lượng cao hoặc thở máy không xâm lấn - Nhập viện, thở máy hoặc ECMO - Tử vong	phân nhóm này (HR cho trường hợp tử vong đến Ngày 29 0.30; 95% CI, 0.14–0.64). - Không quan sát thấy sự khác biệt về thời gian hồi phục giữa các bên ở bệnh nhân thở oxy lưu lượng cao hoặc thông khí không xâm lấn lúc nhập viện (RRR 1.09; 95% CI, 0.76–1.57). Không có bằng chứng cho thấy RDV ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong trong phân nhóm này (HR 1.02; 95% CI, 0.54–1.91). - Không quan sát thấy sự khác biệt về thời gian hồi phục giữa các bên ở bệnh nhân thở máy hoặc ECMO lúc nhập viện (RRR 0.98; 95% CI, 0.70–1.36). Không có bằng chứng cho thấy RDV ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong trong phân nhóm này (HR 1.13; 95% CI, 0.67–1.89). Kết quả an toàn: - Tỷ lệ bệnh nhân có SAE tương tự giữa các nhóm (25% so với 32%). - Tăng transaminase: 6% người nhận RDV, 10,7% người nhận giả được	nghiên cứu không được cung cấp để phát hiện sự khác biệt trong các phân nhóm. Không quan sát thấy lợi ích của RDV ở những bệnh nhân có COVID-19 nhẹ hoặc trung bình, nhưng số lượng người tham gia vào các loại này tương đối nhỏ.
Remdesivir so với giả dược cho SARS-COV-2 nặng ở Trung Quốc²			
RCT mù đôi, đối chứng với giả dược, đa trung tâm ở bệnh nhân nhập viện với SARS-COV-2 nặng (n = 237)	Các tiêu chí chính: - Tuổi ≥ 18 tuổi - Nhiễm SARS-CoV-2 đã được xác nhận bởi phòng thí nghiệm - Thời gian từ khi bắt đầu có triệu chứng đến khi ngẫu nhiên < 12 ngày - SpO₂ ≤ 94% trong không khí phòng hoặc PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg - Viêm phổi được xác nhận qua X-quang Tiêu chí Loại trừ: - ALT hoặc AST > 5 lần ULN - eGFR < 30 mL/phút - Đang mang thai hoặc cho con bú Các biện pháp can thiệp: - Tiêm tĩnh mạch RDV 200 mg vào ngày 1,	Số người tham gia: - Phân tích ITT: RDV (n = 158) và giả dược (n = 78) - Nghiên cứu đã dừng lại trước khi đạt được mục tiêu ghi danh là 453 bệnh nhân do kiểm soát được đợt bùng phát COVID-19 ở Trung Quốc. Đặc điểm người tham gia: - Thời gian trung bình từ khi khởi phát triệu chứng đến khi phân nhóm ngẫu nhiên: 9 ngày đối với nhóm RDV, 10 ngày đối với nhóm giả dược - Tiếp nhận corticosteroid: 65% bệnh nhân ở nhóm RDV, 68% ở nhóm giả dược - Tiếp nhận LPV/ RTV: 28% bệnh nhân ở nhóm RDV, 29% ở nhóm giả dược - Tiếp nhận IFN alfa-2b: 29% bệnh nhân ở nhóm RDV, 38% ở nhóm giả dược Kết quả: - Không có sự khác biệt về thời gian cải thiện lâm sàng giữa nhóm RDV và giả dược (thời gian trung bình 21 ngày so với 23 ngày; HR 1.23; 95% CI, 0.87–1.75).	Hạn chế: - Cỡ mẫu không đủ mạnh để phát hiện sự khác biệt về kết quả lâm sàng. - Sử dụng đồng thời các loại thuốc (tức là corticosteroid, LPV/RTV, IFN) có thể có tác dụng che khuất ảnh hưởng của của RDV Diễn giải: - Không có sự khác biệt về thời gian cải thiện lâm sàng, tỷ lệ tử vong trong 28 ngày, hoặc tỷ lệ thanh thải SARS-CoV-2 giữa bệnh nhân được điều trị RDV và được điều trị bằng giả dược; tuy nhiên, nghiên cứu không đủ khả

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	sau đó 100 mg mỗi ngày trong 9 ngày - Nước muối giả được trong 10 ngày Thời điểm kết thúc: - Thời gian để cải thiện lâm sàng, được định nghĩa là sự cải thiện theo thang điểm thứ tự hoặc được xuất viện khi còn sống	- Đối với những bệnh nhân bắt đầu dùng RDV hoặc giả được trong vòng 10 ngày kể từ khi khởi phát triệu chứng, thời gian cải thiện lâm sàng nhanh hơn với RDV (thời gian trung bình 18 ngày so với 23 ngày; HR 1.52; 95% CI, 0.95–2.43); tuy nhiên, điều này không có ý nghĩa thống kê. - Tỷ lệ tử vong trong 28 ngày tương tự giữa các nhóm (14% bệnh nhân ở nhóm RDV, 13% ở nhóm giả được). - Không có sự khác biệt giữa các nhóm về tải lượng virus SARS-CoV-2 tại thời điểm ban đầu và tốc độ giảm theo thời gian là tương tự nhau. - Tỷ lệ bệnh nhân có AEs: 66% ở nhóm RDV, 64% ở nhóm giả được - Ngừng do AEs: 12% bệnh nhân ở nhóm RDV, 5% ở nhóm giả được	năng để phát hiện sự khác biệt trong các kết quả này giữa các nhóm.
Thử nghiệm Solidarity của Tổ chức Y tế thế giới³			
RCT quốc tế, nhân mở, thích ứng với nhiều nhóm điều trị thu nhận bệnh nhân nhập viện với COVID-19 (n = 11.330). Trong 1 nhánh, bệnh nhân nhận được RDV.	Các tiêu chí chính: - Tuổi ≥ 18 tuổi - Không được biết là đã nhận được bất kỳ loại thuốc nghiên cứu nào - Không được chuyển đi nơi khác trong vòng 72 giờ - Bác sĩ báo cáo không có chống chỉ định để nghiên cứu thuốc Can thiệp: - Tiêm tĩnh mạch RDV 200 mg vào Ngày 0, sau đó 100 mg mỗi ngày vào Ngày 1-9 - SOC tại chỗ Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Tử vong tại bệnh viện Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Bắt đầu thở máy - Thời gian nằm viện	Số người tham gia: - Phân tích ITT: RDV (n = 2,743) và SOC (n = 2,708) Đặc điểm người tham gia: - Tỷ lệ bệnh nhân từ 50–69 tuổi: 47% ở nhóm RDV, 48% ở nhóm SOC - Tỷ lệ bệnh nhân trong độ tuổi ≥ 70: 18% ở nhóm RDV, 17% ở nhóm SOC 67% bệnh nhân ở cả hai nhánh được bổ sung oxy khi nhập viện. 9% bệnh nhân ở cả hai nhánh được thở máy khi nhập viện. - Tỷ lệ bệnh nhân nhập viện trong ≥ 2 ngày khi nhập viện: 40% ở nhóm RDV, 39% ở nhóm SOC - Tỷ lệ bệnh nhân mắc các bệnh đi kèm tương tự nhau giữa nhóm RDV và SOC: tiểu đường (26% và 25%), bệnh tim (21% cả hai nhóm), và bệnh phổi mạn tính (6% và 5%). 48% bệnh nhân ở cả hai nhóm được dùng corticosteroid. Kết quả chính: - Tử vong trong bệnh viện: 301 trường hợp tử vong (11,0%) ở nhóm RDV, 303 trường hợp tử vong (11,2%) ở nhóm SOC - Tỷ lệ tử vong trong bệnh viện: - Tổng thể: 0,95 (KTC 95%, 0,81–1,11)	Hạn chế: - Thiết kế nghiên cứu nhân mở hạn chế khả năng đánh giá thời gian để phục hồi; bác sĩ lâm sàng và bệnh nhân đã biết về việc chỉ định điều trị, vì vậy RDV có thể được tiếp tục hoàn thành liệu trình điều trị ngay cả khi bệnh nhân đã cải thiện. - Không có dữ liệu về thời gian từ khi bắt đầu có triệu chứng đến khi nhập học - Không đánh giá kết quả sau khi xuất viện Diễn giải: - RDV không làm giảm tỷ lệ tử vong tại bệnh viện ở bệnh nhân nhập viện khi so sánh với SOC địa phương.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
		➢ Không thở máy khi vào viện: 0,86 (KTC 99%, 0,67–1,11) ➢ Thở máy lúc vào viện: 1,20 (KTC 99%, 0,80–1,80) Kết quả thứ cấp: • Bắt đầu thở máy: 295 bệnh nhân (10,8%) ở nhóm RDV, 284 bệnh nhân (10,5%) ở nhóm SOC	
Remdesivir so với Tiêu chuẩn chăm sóc ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 vừa phải⁴			
Thử nghiệm ngẫu nhiên nhân mở ở bệnh nhân nhập viện (n = 596)	Các tiêu chí chính: • Nhiễm SARS-CoV-2 đã được xác nhận bởi phòng thí nghiệm • Viêm phổi trung bình, được xác định bằng kết quả X-quang về thâm nhiễm phổi và SpO₂ > 94% trong không khí phòng Tiêu chí loại trừ: • ALT hoặc AST > 5 lần ULN • CrCl < 50 mL/phút Cần thiết: • Tiêm tĩnh mạch RDV 200 mg vào ngày 1, sau đó 100 mg mỗi ngày trong 9 ngày • Tiêm tĩnh mạch RDV 200 mg vào ngày 1, sau đó 100 mg mỗi ngày trong 4 ngày • SOC tại chỗ Chỉ tiêu lâm sàng chính: • Tình trạng lâm sàng vào Ngày 11, được đo bằng thang điểm thứ tự 7 điểm	Số người tham gia: • 584 bệnh nhân bắt đầu điều trị: 10 ngày dùng RDV (n = 193), 5 ngày dùng RDV (n = 191), và SOC (n = 200) Đặc điểm người tham gia: • Đặc điểm nhân khẩu học và bệnh cơ bản giống nhau trên tất cả các nhóm. Kết quả: • 5 ngày dùng RDV có tỷ lệ tình trạng lâm sàng tốt hơn vào Ngày 11 cao hơn đáng kể so với SOC (OR 1.65; 95% CI, 1.09–2.48; P = 0.02). • Phân bố tình trạng lâm sàng vào ngày 11 không có ý nghĩa khác biệt giữa nhóm 10 ngày RDV và SOC (P = 0,18). • Đến Ngày 28, số bệnh nhân được điều trị RDV xuất viện nhiều hơn (89% ở nhóm 5 ngày và 90% ở nhóm 10 ngày) so với những bệnh nhân được SOC (83%). • Tỷ lệ tử vong ở tất cả các nhóm thấp (1% đến 2%). • Tỷ lệ bệnh nhân có AE ở nhóm RDV so với nhóm SOC: buồn nôn (10% so với 3%), hạ kali máu (6% so với 2%) và đau đầu (5% so với 3%)	Hạn chế: • Thiết kế nhân mở có thể ảnh hưởng đến các quyết định liên quan đến việc sử dụng thuốc đồng thời và xuất viện. • Tỷ lệ bệnh nhân trong nhóm SOC nhận được HCQ, LPV/RTV hoặc AZM cao hơn, có thể gây ra các biến chứng và không cho thấy lợi ích lâm sàng ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19. • Không có dữ liệu về thời gian để hoạt động trở lại cho bệnh nhân xuất viện Diễn giải: • Những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 vừa phải được điều trị RDV trong 5 ngày có kết quả tốt hơn những bệnh nhân được SOC; tuy nhiên, sự khác biệt giữa các nhóm có tầm quan trọng lâm sàng không chắc chắn.
Thời gian điều trị bằng Remdesivir khác nhau ở bệnh nhân nhập viện⁵			

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Thử nghiệm nhân mô, đa quốc gia, ngẫu nhiên, do nhà sản xuất tài trợ ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 (n = 402)	Các tiêu chí chính: - Tuổi ≥ 12 tuổi - Nhiễm SARS-CoV-2 đã được xác nhận bởi phòng thí nghiệm - Bảng chứng chụp X-quang về thâm nhiễm phổi $SpO_2 \leq 94\%$ ở không khí phòng hoặc nhận oxy bổ sung Tiêu chí loại trừ: - Nhận thở máy hoặc ECMO - Suy đa cơ quan - ALT hoặc AST > 5 lần ULN - Ước tính CrCl < 50 mL/phút Cần thiết: - Tiêm tĩnh mạch RDV 200 mg vào ngày 1, sau đó 100 mg mỗi ngày trong 4 ngày - Tiêm tĩnh mạch RDV 200 mg vào ngày 1, sau đó 100 mg mỗi ngày trong 9 ngày Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Tình trạng lâm sàng ở Ngày thứ 14, được đo bằng thang điểm thứ tự 7 điểm	Số người tham gia: 397 người tham gia đã bắt đầu điều trị: RDV 5 ngày (n = 200) và RDV 10 ngày (n = 197) Đặc điểm người tham gia: - Tại thời điểm ban đầu, bệnh nhân ở nhóm 10 ngày có tình trạng lâm sàng tồi tệ hơn (dựa trên phân bố thứ tự) so với nhóm 5 ngày (P = 0,02) Kết quả: - Sau khi điều chỉnh sự mất cân bằng trong tình trạng lâm sàng ban đầu, sự phân bố của Ngày 14 trong tình trạng lâm sàng trên thang thứ tự là tương tự giữa các nhóm (P = 0,14). - Thời gian để đạt được sự cải thiện lâm sàng của ít nhất 2 mức độ trên thang thứ tự (ngày trung bình của tỷ lệ tích lũy 50%) là tương tự giữa các nhóm (10 ngày so với 11 ngày). - Thời gian nằm viện trung bình giữa các bệnh nhân xuất viện vào hoặc trước Ngày 14 là tương tự nhau giữa nhóm 5 ngày (7 ngày; IQR 6–10 ngày) và nhóm 10 ngày (8 ngày; IQR 5–10 ngày). - Tỷ lệ bệnh nhân mắc SAE: 35% ở nhóm 10 ngày, 21% ở nhóm 5 ngày - Ngừng do AEs: 4% bệnh nhân trong nhóm 5 ngày, 10% trong nhóm 10 ngày	Hạn chế: - Đây là một thử nghiệm nhân mô không có nhánh kiểm soát giả được, do đó không thể đánh giá lợi ích lâm sàng của RDV (so với không có RDV). - Có sự mất cân bằng cơ bản về tình trạng lâm sàng của bệnh nhân trong nhóm 5 ngày và 10 ngày. Diễn giải: - Ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 nặng không được thở máy hoặc ECMO, điều trị RDV trong 5 hoặc 10 ngày có lợi ích lâm sàng tương tự.

Từ khóa: AE = tác dụng phụ; ALT = alanin transaminase; AST = aspartate aminotransferase; AZM = azithromycin; CrCl = độ thanh thải creatinin; ECMO = oxy hóa màng ngoài cơ thể; eGFR = mức lọc cầu thận ước tính; HCQ = hydroxychloroquine; IFN = interferon; ITT = ý định điều trị; IV = tiêm tĩnh mạch; LPV/RTV = lopinavir/ritonavir; the Panel = Ban Hướng dẫn Điều trị SARS-COV-2; PaO₂/FiO₂ = tỷ lệ giữa áp suất riêng phần của oxy trong máu động mạch và phần trăm phân áp của oxy hít vào; RCT = thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên; RDV = remdesivir; RRR = tỷ lệ tốc độ hồi phục; SAE = tác dụng phụ nghiêm trọng; SARS-CoV-2 = coronavirus ; ARDS=hội chứng hô hấp cấp tính nặng; SOC = tiêu chuẩn chăm sóc; SpO₂ = độ bão hòa của oxy; ULN = giới hạn trên của bình thường

Thông tin tham khảo

1. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—final report. *N Engl J Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32445440>.
2. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-1578. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32423584>.
3. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33264556>.
4. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(11):1048-1057. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32821939>.
5. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32459919>.

Chloroquine hoặc hydroxychloroquine và/hoặc azithromycin

Cập nhật lần cuối: ngày 8 tháng 7 năm 2021

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. Ngoài bệnh sốt rét Hydroxychloroquine được sử dụng để điều trị các bệnh tự miễn, chẳng hạn như lupus ban đỏ hệ thống và viêm khớp dạng thấp.

Cả chloroquine và hydroxychloroquine đều làm tăng pH nội mạc, ức chế sự dung hợp giữa SARS-CoV-2 và màng tế bào chủ.¹ Chloroquine ức chế quá trình glycosyl hóa thụ thể enzym chuyển đổi angiotensin 2 (ACE2) của tế bào, có thể cản trở sự gắn kết của SARS-CoV đến thụ thể tế bào.² Các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm cho thấy rằng cả chloroquine và hydroxychloroquine đều có thể ngăn chặn sự vận chuyển của SARS-CoV-2 từ túi liên kết màng (endosomes) ban đầu sớm đến endolysosome, có thể ngăn chặn sự giải phóng bộ gen của virus.³ Cả chloroquine và hydroxychloroquine cũng có tác dụng điều hòa hiệu ứng miễn dịch, đã được giả thuyết là một cơ chế hoạt động tiềm năng khác để điều trị COVID-19. Azithromycin có đặc tính kháng virus và chống viêm. Khi được sử dụng kết hợp với hydroxychloroquine, nó đã được chứng minh là có tác dụng hiệp đồng đối với SARS-CoV-2 in vitro và trong các nghiên cứu mô hình phân tử.

Tính an toàn và hiệu quả của chloroquine hoặc hydroxychloroquine có hoặc không có azithromycin và azithromycin một mình đã được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, nghiên cứu quan sát và/hoặc nghiên cứu một nhánh. Vui lòng xem [Bảng 2b](#) để biết thêm thông tin.

Khuyến nghị

– Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) **khuyến cáo không nên** sử dụng chloroquine hoặc hydroxychloroquine và/hoặc azithromycin để điều trị COVID-19 ở bệnh nhân nhập viện (**AI**) và bệnh nhân không nhập viện (**AIIa**).

Cơ sở lý luận

Bệnh nhân nhập viện

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trên bệnh nhân nhập viện ở Vương quốc Anh (PHỤC HỒI), hydroxychloroquine không làm giảm tỷ lệ tử vong trong 28 ngày so với chăm sóc tiêu chuẩn thông thường. Những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để nhận hydroxychloroquine có thời gian nằm viện trung bình lâu hơn những bệnh nhân được chăm sóc theo tiêu chuẩn. Ngoài ra, trong số những bệnh nhân không thở máy xâm nhập tại thời điểm phân nhóm ngẫu nhiên, những người được dùng hydroxychloroquine sau đó có nhiều khả năng phải đặt nội khí quản hoặc tử vong khi nhập viện hơn những người được chăm sóc tiêu chuẩn.⁷

Các kết quả bổ sung từ một số thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên đã được công bố; những thử nghiệm này đã không cho thấy lợi ích của hydroxychloroquine hoặc hydroxychloroquin phối hợp với azithromycin hoặc azithromycin ở người lớn nhập viện với COVID-19. Trong thử nghiệm Solidarity, một thử nghiệm có kiểm soát ngẫu nhiên thu nhận bệnh nhân nhập viện với COVID-19, nhánh hydroxychloroquine đã bị dừng lại vì vô ích. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong khi nhập viện giữa bệnh nhân ở nhóm dùng hydroxychloroquine và nhóm đối chứng.⁸ Tương tự, PETAL, một nghiên cứu mù ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược, đã bị dừng sớm vì vô ích. Trong nghiên cứu này, không có sự khác biệt về điểm số trung bình trong Thang điểm kết quả COVID giữa những bệnh nhân dùng hydroxychloroquine và những người dùng giả dược.⁹ Dữ liệu từ hai nghiên cứu ngẫu nhiên bổ sung về bệnh nhân nhập viện với COVID-19 không hỗ trợ việc sử dụng hydroxychloroquine cộng với azithromycin thay vì hydroxychloroquine đơn thuần.^{10,11} Trong nghiên cứu PHỤC HỒI, sử dụng azithromycin đơn lẻ (không có hydroxychloroquine) không cải thiện tỷ lệ sống sót hoặc các kết quả lâm sàng khác khi so sánh với tiêu chuẩn chăm sóc thông thường.¹²

Ngoài các thử nghiệm ngẫu nhiên này, dữ liệu từ các nghiên cứu quan sát hồi cứu không cho thấy một cách nhất quán bằng chứng về lợi ích của hydroxychloroquine hoặc phối hợp với azithromycin ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19.¹³⁻¹⁵ Vui lòng xem [Bảng 2b](#) hoặc các [phiên bản lưu trữ](#) của Hướng dẫn để biết thêm thông tin.

Do thiếu lợi ích được thấy trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng hydroxychloroquine hoặc chloroquine và/ hoặc azithromycin để điều trị COVID-19 ở bệnh nhân nhập viện (AI).

Bệnh nhân không nhập viện

Một số thử nghiệm ngẫu nhiên đã không cho thấy lợi ích lâm sàng của hydroxychloroquine ở những bệnh nhân COVID-19 không nhập viện.^{16,17} sớm, không có triệu chứng hoặc nhẹ. Trong một thử nghiệm nhãn mở, Mitja và cộng sự lựa chọn ngẫu nhiên 307 người không nhập viện gần đây đã được xác nhận có COVID-19 để nhận hydroxychloroquine hoặc không điều trị kháng virus. Bệnh nhân trong nhánh hydroxychloroquine được dùng hydroxychloroquine 800 mg vào Ngày thứ nhất, tiếp theo là 400 mg mỗi ngày trong 6 ngày nữa. Các tác giả báo cáo không có sự khác biệt về mức giảm trung bình của SARS-CoV-2 RNA ở Ngày thứ 3 hoặc thời gian cải thiện lâm sàng giữa hai nhóm (xem [Bảng 2b](#) để biết thêm thông tin). Trong một thử nghiệm khác, điều trị những bệnh nhân bị COVID-19 không có triệu chứng hoặc nhẹ bằng hydroxychloroquine hoặc phối hợp với azithromycin không dẫn đến tỷ lệ thanh thải virus cao hơn (được đo bằng kết quả phản ứng chuỗi polymerase âm tính [PCR] vào Ngày thứ 6).¹⁸

Một thử nghiệm ngẫu nhiên, nhãn mở, tiền cứu, so sánh azithromycin 500 mg uống một lần mỗi ngày trong 3 ngày cộng với chăm sóc tiêu chuẩn với tiêu chuẩn chăm sóc đơn thuần ở người lớn tuổi không nhập viện, có nguy cơ cao, đã được phòng thí nghiệm xác nhận hoặc nghi ngờ COVID-19. Không có sự khác biệt nào được quan sát thấy giữa các nhóm về thời gian điều trị về sự hồi phục và nhập viện hoặc tử vong do

COVID-19. Những phát hiện này vẫn tương tự trong một phân tích chỉ giới hạn ở những người tham gia có kết quả PCR SARS-CoV-2 dương tính. Nghiên cứu cuối cùng đã bị tạm dừng do vô ích.¹⁹ Tương tự, sơ bộ báo cáo từ ATOMIC-2, bổ sung azithromycin 500 mg uống một lần mỗi ngày theo tiêu chuẩn chăm sóc trong 14 ngày không làm giảm nguy cơ nhập viện hoặc tử vong trong số 292 người tham gia với COVID-19,²⁰ từ nhẹ đến trung bình.

Trong khi các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra vẫn đang đánh giá việc sử dụng chloroquine, hydroxychloroquine và azithromycin ở bệnh nhân ngoại trú, dữ liệu hiện có cho thấy rằng không xác định được lợi ích lâm sàng đối với các thuốc này. Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng chloroquine hoặc hydroxychloroquine và/hoặc azithromycin để điều trị COVID-19 ở bệnh nhân không nhập viện (**AIIa**).

Tác dụng phụ

Chloroquine và hydroxychloroquine có cấu hình độc tính tương tự nhau, mặc dù hydroxychloroquine được dung nạp tốt hơn và có tỷ lệ độc tính thấp hơn chloroquine. Các tác dụng phụ lên tim đã được báo cáo ở những người dùng hydroxychloroquine bao gồm kéo dài QTc, xoắn đỉnh, rối loạn nhịp tim và tử vong do tim.²¹

Việc sử dụng azithromycin cũng có liên quan đến kéo dài QTc,²² và sử dụng nó kết hợp với hydroxychloroquine có liên quan đến tỷ lệ kéo dài QTc cao hơn và các tác dụng phụ trên tim ở bệnh nhân COVID-19.^{23,24}

Tương tác thuốc

Chloroquine và hydroxychloroquine là những chất ức chế vừa phải cytochrome P450 2D6, và những loại thuốc này cũng là chất ức chế P-glycoprotein. Chloroquine và hydroxychloroquine có thể làm giảm hoạt tính kháng virus của remdesivir; **Không nên** dùng chung các loại thuốc này.²⁵

Thuốc sẵn có

Hydroxychloroquine, chloroquine và azithromycin không được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) chấp thuận để điều trị COVID-19. Hơn nữa, Giấy phép Sử dụng Khẩn cấp của FDA đối với hydroxychloroquine và chloroquine đã bị thu hồi vào tháng 6 năm 2020.

Thông tin tham khảo

1. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32020029>.
2. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115318>.

3. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32194981>.
4. Fantini J, Chahinian H, Yahi N. Synergistic antiviral effect of hydroxychloroquine and azithromycin in combination against SARS-CoV-2: what molecular dynamics studies of virus-host interactions reveal. *Int J Antimicrob Agents.* 2020. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32405156/>.
5. Andreani J, Bideau ML, Dufлот I, et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb Pathog.* 2020. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32344177/>.
6. Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. *Nature.* 2020;585(7826):584-587. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32698191>.
7. Recovery Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with SARS-COV-2. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2030-2040. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33031652>.
8. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33264556>.
9. Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(21):2165-2176. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33165621>.
10. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet.* 2020;396(10256):959-967. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32896292>.
11. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2041-2052. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32706953>.
12. Recovery Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10274):605-612. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33545096>.
13. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32392282>.

14. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2411-2418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32379955>.
15. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;97:396-403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32623082>.
16. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early SARS-COV-2: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;173(8):623-631. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32673060>.
17. Mitja O, Corbacho-Monne M, Ubals M, et al. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild COVID-19: a randomized-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32674126>.
18. Omrani AS, Pathan SA, Thomas SA, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2020. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33251500/>.
19. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *The Lancet*. 2021;397(10279):1063-1074. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33676597/>.
20. Hinks TS, Lucy C, Knight R, et al. A randomised clinical trial of azithromycin versus standard care in ambulatory COVID-19—the ATOMIC2 trial. *MedRxiv*. 2021; Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.21.21255807v1>.
21. Nguyen LS, Dolladille C, Drici MD, et al. Cardiovascular toxicities associated with hydroxychloroquine and azithromycin: an analysis of the World Health Organization pharmacovigilance database. *Circulation*. 2020;142(3):303-305. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32442023>.
22. Azithromycin (Zithromax) [package insert]. Food and Drug Administration. 2013. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050710s039,050711s036,050784s023lbl.pdf.
23. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(9):1036-1041. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32936252/>.

24. Chorin E, Wadhwani L, Magnani S, et al. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1425-1433. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32407884>.
25. Food and Drug Administration. Remdesivir by Gilead Sciences: FDA warns of newly discovered potential drug interaction that may reduce effectiveness of treatment. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/remdesivir-gilead-sciences-fda-warns-newly-discovered-potential-drug-interaction-may-reduce>

Bảng 2b. Chloroquine hoặc hydroxychloroquine và/hoặc azithromycin và các Dữ liệu lâm sàng

Cập nhật lần cuối: ngày 8 tháng 7 năm 2021

Thông tin trong bảng này có thể bao gồm dữ liệu từ các tài liệu trước hoặc các bài báo chưa được thống nhất giữa các chuyên gia. Phần này sẽ được cập nhật khi có thông tin mới. Vui lòng xem [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết thêm thông tin về các thử nghiệm lâm sàng đang đánh giá CQ, HCQ và/hoặc AZM.

Ban Hội thẩm đã xem xét các nghiên cứu lâm sàng khác về HCQ có hoặc không có AZM, CQ và AZM để điều trị COVID-19. Các bản tóm tắt và diễn giải của Ban Hội thẩm về một số nghiên cứu đó có sẵn trong các [phiên bản lưu trữ](#) của Hướng dẫn Điều trị COVID-19.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Thử nghiệm liên kết: Hydroxychloroquine ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19²⁰			
Thử nghiệm nền tảng được kiểm soát ngẫu nhiên nhân mờ với nhiều nhánh; trong 1 nhánh, bệnh nhân nhập viện nhận được HCQ (n = 11,330)	Các tiêu chí chính: - Tuổi ≥ 18 tuổi - Có chẩn đoán COVID-19 Tiêu chí loại trừ: - Đã nhận được thuốc nghiên cứu - Dự kiến sẽ được chuyển đi nơi khác trong vòng 72 giờ Can thiệp: - HCQ cộng với SOC tại chỗ. Bệnh nhân nhận được liều nạp HCQ 800 mg PO lúc mới nhập viện, sau đó HCQ 800 mg đường uống 6 giờ sau đó tiếp theo là liều hàng ngày HCQ 400mg đường uống hai lần mỗi ngày trong 10 ngày, bắt đầu 12 giờ sau khi thêm liều.	Số người tham gia: - Phân tích ITT: HCQ (n = 947) và kiểm soát HCQ (n = 906) - Thời gian diễn ra từ ngày 22 tháng 3 đến ngày 4 tháng 10 năm 2020. Đặc điểm người tham gia: 35% bệnh nhân tham gia vào mỗi nhóm có độ tuổi <50 tuổi; 21% bệnh nhân ≥ 70 tuổi. 21% đến 23% bệnh nhân bị đái tháo đường, 20% đến 21% bị bệnh tim, và 6,5% đến 7% bị bệnh phổi mãn tính. - Lúc nhập viện, 36% đến 38% bệnh nhân không được bổ sung oxy, 53% đến 55% chỉ được bổ sung oxy, và 9% đang được IMV. - SOC bao gồm corticosteroid cho 23% bệnh nhân ở nhánh HCQ và 22% bệnh nhân ở nhánh chỉ SOC. Kết quả: - Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong khi nhập viện; 104 bệnh nhân (10,2%) ở nhóm HCQ và 84 bệnh nhân (8,9%) ở nhóm SOC tử vong	Hạn chế chính: - Không bị mù - Mức độ bệnh rất khác nhau giữa các bệnh nhân. Diễn giải: - HCQ không làm giảm tỷ lệ tử vong khi nhập viện ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 khi so sánh với SOC. - HCQ không làm giảm nhu cầu thở máy so với SOC. - Không có bằng chứng về tác hại ở cánh tay HCQ.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	- Chi SOC tại chỗ Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Từ vong khi nhập viện (tức là tử vong trong lần nhập viện ban đầu; quá trình theo dõi kết thúc khi xuất viện)	vào ngày 28 (tỷ lệ 1.19; 95% CI, 0.89–1.59; P = 0.23). - Các phân tích phân nhóm dựa trên tuổi hoặc hỗ trợ hô hấp khi nhập cảnh báo cáo không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong giữa các nhóm. - Không có sự khác biệt giữa các nhánh về kết quả phụ của việc bắt đầu thở máy và không có sự khác biệt về kết quả tổng hợp của tử vong trong bệnh viện hoặc khi bắt đầu thở máy - Số trường hợp tử vong do bất kỳ nguyên nhân tim mạch nào trong 14 ngày sau khi ghi danh (khoảng thời gian dùng thuốc) ở 2 nhóm này thấp hơn so với các nhóm nghiên cứu khác (nhóm RDV, LPV/RTV và IFN và nhóm kiểm soát tương ứng của chúng)	
Thử nghiệm PETAL: Hydroxychloroquine ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19²¹			
Thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược, mù ở người lớn nhập viện (n = 479)	Các tiêu chí chính: - Nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận - Các triệu chứng của bệnh đường hô hấp trong < 10 ngày Tiêu chí loại trừ: - Nhiều hơn 1 liều HCQ hoặc CQ trong 10 ngày trước đó - Khoảng QTc kéo dài (> 500 ms) Can thiệp: - HCQ 400 mg đường uống hai lần mỗi ngày cho 2 liều, sau đó HCQ 200 mg đường uống hai lần mỗi ngày cho 8 liều - Phù hợp với giả dược Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Tình trạng lâm sàng 14 ngày sau khi phân nhóm ngẫu nhiên, được đo bằng thang điểm thứ tự 7 điểm (Thang	Số người tham gia: - Thời gian diễn ra từ ngày 2 tháng 4 đến ngày 19 tháng 6 năm 2020. - HCQ (n = 242) và giả dược (n = 237) - Cỡ mẫu dự kiến là 510 người tham gia, nhưng việc đăng ký nghiên cứu đã bị tạm dừng sớm do không có hiệu quả. Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình lần lượt là 58 và 57 ở nhóm HCQ và giả dược; 33% bệnh nhân ở độ tuổi ≥65 và 24% bệnh nhân là người Mỹ da đen/ gốc Phi. 33% đến 36% bệnh nhân bị đái tháo đường, 6% đến 12% bị bệnh tim, và 7% đến 9% bị bệnh phổi mạn tính. - Theo phân tích ngẫu nhiên, 5,4% bệnh nhân ở nhóm HCQ và 8% ở nhóm giả dược được nhận IMV hoặc ECMO. Ở cả hai nhóm, 11% đến 12% bệnh nhân được thông khí không xâm lấn hoặc oxy HFNC, 46% đến 48% được nhận oxy lưu lượng thấp và 35% không được hỗ trợ hô hấp. - Trong số những bệnh nhân được dùng thuốc đồng thời, 22% được RDV, 19% được AZM, và 18% được dùng corticosteroid. Không có sự khác biệt trong việc sử dụng thuốc đồng thời giữa các nhánh. Kết quả: - Kết quả COVID trung bình Điểm thang điểm là 6 ở nhóm HCQ (IQR 4–7)	Hạn chế chính: - Không rõ kết quả chính của nghiên cứu này (thang điểm COVID kết quả trung bình) chuyển sang thực hành lâm sàng như thế nào. Diễn giải: - HCQ không cải thiện điểm số của bệnh nhân trong Thang điểm kết quả COVID ở những bệnh nhân nhập viện bị nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận khi so sánh với giả dược. - HCQ không cải thiện khả năng sống sót hoặc thời gian xuất viện ở những bệnh nhân này khi so sánh với giả dược.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	điểm kết quả COVID)	và 6 ở nhóm giả được (IQR 4–7; aOR 1.02; 95% CI, 0.73–1.42). - Không có sự khác biệt giữa các nhánh về kết cục phụ của tử vong do mọi nguyên nhân, mọi vị trí ở Ngày 14 và Ngày 28 - Không có sự khác biệt giữa các nhánh về số lượng các sự kiện an toàn được thu thập có hệ thống sau: ngừng tim được điều trị bằng hô hấp nhân tạo, hạ đường huyết có triệu chứng, loạn nhịp thất hoặc co giật - Trong số những bệnh nhân được đánh giá QTc, 5,9% ở nhóm HCQ và 3,3% ở nhóm giả được có khoảng QTc được ghi nhận > 500 ms trong 5 ngày đầu dùng thuốc.	
Thử nghiệm PHỤC HỒI²²			
Thử nghiệm nền tảng được kiểm soát ngẫu nhiên, nhân mở với nhiều nhánh; trong 1 nhánh, bệnh nhân nhập viện nhận được HCQ (n = 11,197)	Tiêu chí chính: - Nhiễm SARS-CoV-2 nghi ngờ lâm sàng hoặc đã được phòng thí nghiệm xác nhận Tiêu chí loại trừ: - Bệnh nhân có khoảng QTc kéo dài đã được loại trừ khỏi nhóm HCQ. Can thiệp: - HCQ 800 mg khi nhập viện sau 6 giờ, sau đó HCQ 400 mg cứ 12 giờ một lần trong 9 ngày hoặc cho đến khi xuất viện - SOC thông thường Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Tử vong do mọi nguyên nhân ở Ngày 28 sau khi phân nhóm ngẫu nhiên	Số người tham gia: - HCQ (n = 1,561) và SOC (n = 3,155) - Việc ghi danh nghiên cứu kết thúc sớm sau khi các nhà điều tra và ban chỉ đạo thử nghiệm kết luận rằng dữ liệu không có lợi cho HCQ. Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình ở cả hai nhóm là 65 tuổi; 41% bệnh nhân ở độ tuổi ≥70. 90% bệnh nhân bị nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận. 57% bệnh nhân mắc ≥ 1 bệnh đi kèm: 27% mắc bệnh đái tháo đường, 26% mắc bệnh tim và 22% mắc bệnh phổi mãn tính. - Theo phân tích ngẫu nhiên, 17% bệnh nhân đang được IMV hoặc ECMO, 60% chỉ được thở oxy (có hoặc không có thông khí không xâm lấn), và 24% không nhận được. - Việc sử dụng AZM hoặc một loại macrolide khác trong thời gian theo dõi là tương tự nhau ở cả hai nhóm, cũng như việc sử dụng dexamethasone. Kết quả: - Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong trong 28 ngày giữa 2 nhóm; 421 bệnh nhân (26,8%) ở nhóm HCQ và 790 bệnh nhân (27,0%) ở nhóm SOC đã tử vong vào Ngày 28 (tỷ lệ 1,09; CI 95%, 0,97–1,23; P = 0,15).	Hạn chế chính: - Không bị mù - Thông tin về sự xuất hiện của rối loạn nhịp tim nghiêm trọng mới không được thu thập trong suốt quá trình thử nghiệm. Diễn giải: - HCQ không làm giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân trong 28 ngày so với SOC thông thường ở những bệnh nhân nhập viện có nghi ngờ lâm sàng hoặc nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận. - Những bệnh nhân nhận HCQ có thời gian nằm viện trung bình dài hơn, và những bệnh nhân không điều trị IMV tại thời điểm phân nhóm ngẫu nhiên có nhiều khả năng phải đặt nội khí quản hoặc tử vong trong thời gian nhập viện nếu họ nhận HCQ.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
		- Một tỷ lệ tử vong tương tự trong 28 ngày đối với bệnh nhân HCQ đã được báo cáo trong quá trình phân tích thăm dò sau nghiên cứu được giới hạn ở 4.266 người tham gia (90,5%) có kết quả xét nghiệm SARS-CoV-2 dương tính. - Bệnh nhân ở nhóm HCQ ít có khả năng sống sót khi nhập viện hơn và có thời gian xuất viện trung bình lâu hơn so với bệnh nhân ở nhóm SOC. - Bệnh nhân nhận HCQ và không điều trị IMV lúc ban đầu có nguy cơ phải đặt nội khí quản và tăng nguy cơ tử vong. - Khi bắt đầu nghiên cứu, các nhà nghiên cứu không ghi nhận liệu một bệnh nhân có bị rối loạn nhịp tim nặng sau khi tham gia nghiên cứu hay không; tuy nhiên, những dữ liệu này sau đó được thu thập cho 735 bệnh nhân (47,1%) ở nhóm HCQ và 1.421 bệnh nhân (45,0%) ở nhóm SOC. - Không có sự khác biệt giữa các nhánh về tần số nhịp tim nhanh trên thất, nhịp nhanh thất hoặc rung, hoặc các trường hợp block AV cần can thiệp; 1 trường hợp xoắn đỉnh (Torsades de Pointes) được báo cáo ở nhánh HCQ.	
Hydroxychloroquine và Hydroxychloroquine phối hợp Azithromycin cho COVID-19 nhẹ hoặc trung bình ²³			
RCT nhân mở, 3 nhánh ở người lớn nhập viện (n = 667)	Các tiêu chí chính: - Tuổi ≥ 18 tuổi - Nhiễm SARS-CoV-2 nghi ngờ lâm sàng hoặc đã được phòng thí nghiệm xác nhận - COVID-19 nhẹ hoặc vừa phải - Thời gian xuất hiện các triệu chứng ≤ 14 ngày Tiêu chí loại trừ: - Cần > 4 L oxy bổ sung hoặc $\geq 40\%$ FiO₂ bằng mặt nạ - Tiền sử nhịp nhanh thất - Khoảng QT ≥ 480 ms Can thiệp: - HCQ 400 mg x 2 lần/ngày trong 7	Số người tham gia: - Phân tích mITT bao gồm những bệnh nhân bị nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận (n = 504). Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 50 tuổi. 58% bệnh nhân là nam giới. - Lúc ban đầu, 58,2% bệnh nhân là Mức độ 3 Thông thường; 41,8% là Cấp 4 Bình thường. - Thời gian trung bình từ khi khởi phát triệu chứng đến khi phân nhóm ngẫu nhiên là 7 ngày. 23,3% đến 23,9% bệnh nhân được dùng oseltamivir. Kết quả: - Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tình trạng lâm sàng xấu hơn ở ngày 15 giữa bệnh nhân ở nhóm HCQ (OR 1.21; CI 95%, 0.69–2.11; P = 1.00) và bệnh nhân ở nhóm HCQ cộng với AZM (OR 0.99; CI 95%, 0.57–1.73;	Hạn chế chính: - Không bị mù - Thời gian theo dõi chỉ giới hạn trong 15 ngày. Diễn giải: - HCQ đơn độc và HCQ cộng với AZM đều không cải thiện kết quả lâm sàng ở Ngày thứ 15 sau khi phân nhóm ngẫu nhiên giữa các bệnh nhân nhập viện với COVID-19 mức độ nhẹ hoặc trung bình.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	ngày cộng với SOC - HCQ 400 mg hai lần mỗi ngày cộng với AZM 500 mg mỗi ngày trong 7 ngày cộng với SOC - Chỉ riêng SOC Điểm kết thúc chính: - Tình trạng lâm sàng ở Ngày thứ 15 được đo bằng thang thứ tự 7 điểm trong số những bệnh nhân đã xác nhận nhiễm SARS-CoV-2 Định nghĩa thang đo thông thường: 1. Không nằm viện, không giới hạn 2. Không phải nhập viện, với những giới hạn 3. Nhập viện, không thở oxy 4. Nhập viện, thở oxy 5. Nhập viện, thở oxy bằng HFNC hoặc thông khí không xâm lấn 6. Nhập viện, thở máy 7. Tử vong	P = 1.00) - Không có sự khác biệt đáng kể về kết cục phụ của 3 nhánh, bao gồm tiến triển đến thở máy trong 15 ngày đầu và số ngày trung bình “sống và không được hỗ trợ hô hấp” - Tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm HCQ cộng với nhóm AZM (39,3%) và nhóm HCQ (33,7%) trải qua các biến cố nhiều hơn so với nhóm SOC (22,6%). - QT kéo dài phổ biến hơn ở những bệnh nhân dùng HCQ cộng với AZM hoặc HCQ đơn thuần hơn ở những bệnh nhân chỉ dùng SOC, nhưng ít bệnh nhân ở nhánh SOC có nghiên cứu điện tâm đồ nối tiếp được thực hiện trong thời gian theo dõi.	
Hydroxychloroquine ở người lớn không nhập viện với COVID-19 sớm²⁴			
Thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược ở người lớn không nhập viện (n = 491)	Tiêu chí chính: - Các triệu chứng tương thích với COVID-19 và kéo dài 4 ngày - Nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận hoặc tiếp xúc với nguy cơ cao trong vòng 14 ngày trước đó Tiêu chí loại trừ:	Số người tham gia: - Được đóng góp vào dữ liệu cuối: HCQ (n = 212) và giả dược (n = 211) Đặc điểm người tham gia: 241 bệnh nhân đã tiếp xúc với những người có SARS-COV-2 thông qua vị trí nhân viên y tế của họ (57%), 106 người bị phơi nhiễm qua tiếp xúc trong nhà (25%), và 76 người bị các loại phơi nhiễm khác (18%). - Tuổi trung bình là 40 tuổi. 56% bệnh nhân là phụ nữ.	Hạn chế chính: - Nghiên cứu này thực hiện ở một nhóm dân số không đồng nhất cao. - Chỉ có 227 trong số 423 người tham gia (53,7%) được xác nhận PCR dương tính với SARS-CoV-2. - Việc thay đổi chỉ tiêu lâm sàng

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	- Tuổi < 18 - Nhập viện - Nhận một số thuốc nhất định Can thiệp: - HCQ 800 mg một lần, sau đó HCQ 600 mg trong 6-8 giờ, sau đó HCQ 600 mg một lần mỗi ngày trong 4 ngày - Già được Điểm kết thúc chính: - Tiêu chí chính được lập kế hoạch là kết quả thử tự trước Ngày 14 trong 4 loại: không nhập viện, nhập viện, lưu lại ICU, hoặc tử vong. - Vì tỷ lệ sự kiện thấp hơn dự kiến, một tiêu chí chính mới được xác định: thay đổi về mức độ nghiêm trọng của triệu chứng tổng thể trong 14 ngày, được đo bằng thang điểm tương tự hình ảnh 10 điểm, tự báo cáo	- Chỉ 3% bệnh nhân là người da đen. - Rất ít bệnh nhân mắc bệnh đi kèm: 11% bị tăng huyết áp, 4% bị đái tháo đường và 68% không có bệnh lý mãn tính. 56% bệnh nhân được ghi danh vào Ngày đầu tiên khi bắt đầu có triệu chứng. 341 người tham gia (81%) có kết quả PCR dương tính hoặc có nguy cơ cao với người tiếp xúc dương tính với PCR. Kết quả: - So với những người nhận giả được, những người nhận HCQ có sự khác biệt không đáng kể 12% trong việc cải thiện các triệu chứng giữa ban đầu và Ngày 14 (-2,60 so với -2,33 điểm; P = 0,117). - Các triệu chứng đang tiếp diễn được báo cáo bởi 24% những người ở nhóm HCQ và 30% ở nhóm giả được vào Ngày 14 (P = 0,21). - Không có sự khác biệt về tỷ lệ nhập viện giữa các nhóm (4 bệnh nhân ở nhóm HCQ so với 10 bệnh nhân ở nhóm giả được); 2 trong số 10 người tham gia giả được đã phải nhập viện vì những lý do không liên quan đến COVID-19 - Tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm HCQ trải qua AEs cao hơn so với bệnh nhân ở nhóm giả được (43% so với 22%; P < 0,001).	chính mà không có phép tính công suất mới gây khó khăn cho việc đánh giá liệu nghiên cứu có được cung cấp năng lượng để phát hiện sự khác biệt về kết quả giữa các nhóm nghiên cứu hay không. - Nghiên cứu này sử dụng các cuộc khảo sát để sàng lọc, đánh giá triệu chứng và báo cáo tuân thủ. - Các thang đo tương tự trực quan không được sử dụng phổ biến và khả năng đánh giá nhiễm trùng đường hô hấp cấp tính do virus trong các thử nghiệm lâm sàng chưa được xác thực. Diễn giải: - Nghiên cứu có một số hạn chế, và nó không tìm thấy bằng chứng cho thấy việc sử dụng sớm HCQ làm giảm mức độ nghiêm trọng của triệu chứng ở bệnh nhân COVID-19 nhẹ.
Hydroxychloroquine ở người lớn không nhập viện với COVID-19 nhẹ²⁵			
RCT nhân mở ở người lớn không nhập viện (n = 353)	Tiêu chí chính: - Nhiễm SARS- CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận < 5 ngày có các triệu chứng COVID-19 nhẹ Tiêu chí loại trừ: - COVID-19 trung bình đến nặng	Số người tham gia: - Phân tích ITT: HCQ (n = 136) và đối chứng (n = 157) 60 bệnh nhân bị loại khỏi phân tích ITT do RT-PCR ban đầu âm tính, thiếu RT-PCR khi tái khám hoặc rút lại sự đồng ý. Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 41,6 tuổi. 67% bệnh nhân là phụ nữ.	Hạn chế chính: - Thử nghiệm nhân mở, không kiểm soát giả được - Nghiên cứu thiết kế cho phép khả năng dừng tham gia trong nhóm kiểm soát và báo cáo quá mức các AE trong nhóm HCQ. - Sự can thiệp đã thay đổi trong quá

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	- Bệnh gan hoặc thận nặng - Tiền sử rối loạn nhịp tim - Kéo dài QT Can thiệp: - HCQ 800 mg vào ngày 1, sau đó HCQ 400 mg một lần mỗi ngày trong 6 ngày - Không điều trị kháng virus (nhóm kiểm soát) Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Giảm tải lượng virus SARS-CoV-2, được đánh giá bằng cách sử dụng gạc NP vào Ngày 3 và 7 Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Bệnh tiến triển đến Ngày 28 - Thời gian để hoàn thành việc giải quyết các triệu chứng	- Đa số bệnh nhân là nhân viên y tế (87%). 53% bệnh nhân cho biết tình trạng sức khỏe mãn tính. - Thời gian trung bình từ khi bắt đầu có triệu chứng đến khi nhập học là 3 ngày (IQR 2-4 ngày). - Các triệu chứng COVID-19 phổ biến nhất là sốt, ho và mất khứu giác đột ngột. Kết quả: - Không có sự khác biệt đáng kể về mức giảm tải lượng virus giữa nhóm đối chứng và nhóm HCQ ở Ngày thứ 3 (-1,41 so với -1,41 log10 bản sao/mL; chênh lệch 0,01; CI 95%, -0,28 đến 0,29), hoặc ở Ngày thứ 7 (-3,37 so với -3,44 log10 bản sao/mL; chênh lệch -0,07; KTC 95%, -0,44 đến 0,29). - Không có sự khác biệt về nguy cơ nhập viện giữa nhóm kiểm soát và nhóm HCQ (7,1% so với 5,9%; tỷ lệ rủi ro 0,75; KTC 95%, 0,32–1,77) - Không có sự khác biệt về thời gian trung bình từ khi ngẫu nhiên đến khi giải quyết các triệu chứng COVID-19 giữa 2 nhóm (12,0 ngày ở nhóm đối chứng so với 10,0 ngày ở nhóm HCQ; P = 0,38) - Tỷ lệ người tham gia trong nhóm HCQ cao hơn so với nhóm đối chứng đã trải qua các AE trong thời gian theo dõi 28 ngày (72% so với 9%). Hầu hết các AE thường gặp là rối loạn GI và “rối loạn hệ thần kinh”. - SAE được báo cáo ở 12 bệnh nhân ở nhóm đối chứng và 8 bệnh nhân ở nhóm HCQ. SAE xảy ra giữa các bệnh nhân trong nhóm HCQ không được coi là có liên quan đến thuốc.	trình nghiên cứu; ban đầu các tác giả dự định bao gồm HCQ cộng với DRV / COBI. - Đa số những người tham gia là nhân viên y tế tương đối trẻ. Diễn giải: - Việc sử dụng sớm HCQ cho bệnh nhân có COVID-19 nhẹ không làm cải thiện độ thanh thải virus, giảm nguy cơ tiến triển bệnh hoặc giảm thời gian cải thiện triệu chứng.
Nghiên cứu quan sát về Hydroxychloroquine Có hoặc Không có Azithromycin²⁶			
Nghiên cứu hồi cứu, đa trung tâm, quan sát trên một mẫu ngẫu nhiên gồm những người trưởng thành nhập viện với COVID-19 từ Bộ Y tế New York (n = 1,438)	Tiêu chí chính: - Nhiễm SARS- CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận Can thiệp: - HCQ cùng với AZM - Chỉ riêng HCQ	Số người tham gia: - HCQ cùng với AZM (n = 735), chỉ riêng HCQ (n = 271), chỉ riêng AZM (n = 211), và không dùng thuốc (n = 221) Đặc điểm người tham gia: - Bệnh nhân trong nhóm điều trị có bệnh nặng hơn lúc ban đầu so với những người không dùng thuốc.	Hạn chế chính: Nghiên cứu này có những hạn chế cố hữu của một nghiên cứu quan sát, bao gồm nhiều còn sót lại từ các biến gây nhiễu không được công nhận và/ hoặc không có sẵn để phân tích.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	- Chỉ riêng AZM - Không dùng thuốc Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Tử vong tại bệnh viện Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Ngừng tim và rối loạn nhịp tim hoặc kéo dài QT trên điện tâm đồ	Kết quả: - Trong các phân tích điều chỉnh, những bệnh nhân nhận 1 trong 3 phác đồ điều trị không cho thấy tỷ lệ tử vong khi nhập viện giảm khi so sánh với những bệnh nhân không dùng thuốc. - Bệnh nhân dùng HCQ cộng với AZM có nguy cơ ngừng tim cao hơn bệnh nhân không dùng thuốc (OR 2.13; 95% CI, 1.12–4.05).	Diễn giải: Bất chấp những hạn chế đã thảo luận ở trên, những phát hiện này cho thấy rằng mặc dù HCQ và AZM không liên quan đến tăng nguy cơ tử vong khi nhập viện, sự kết hợp của HCQ và AZM có thể làm tăng nguy cơ ngừng tim.
Nghiên cứu quan sát về Hydroxychloroquine so với Không có Hydroxychloroquine ở TP. New York²⁷			
Nghiên cứu quan sát ở người lớn nhập viện với COVID-19 tại một trung tâm y tế lớn (n = 1,376)	Tiêu chí chính: - Nhiễm SARS- CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận Tiêu chí loại trừ: - Đặt nội khí quản, tử vong hoặc chuyển đến cơ sở khác trong vòng 24 giờ sau khi đến khoa cấp cứu Can thiệp: - HCQ 600 mg x 2 lần/ngày vào Ngày 1, sau đó HCQ 400 mg x 1 lần/ngày trong 4 ngày - Không có HCQ Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Thời gian từ lúc bắt đầu nghiên cứu (24 giờ sau khi bệnh nhân đến RLCD) đến khi đặt nội khí quản hoặc tử vong	Số người tham gia: - Sử dụng HCQ (n = 811) và không dùng HCQ (n = 565) Đặc điểm người tham gia: - Những người nhận HCQ lúc ban đầu bị bệnh nặng hơn những người không nhận HCQ. Kết quả: - Sử dụng điểm số xu hướng để điều chỉnh các yếu tố dự báo chính của suy hô hấp và trọng số xác suất nghịch, nghiên cứu chứng minh rằng việc sử dụng HCQ không liên quan đến đặt nội khí quản hoặc tử vong (HR 1,04; CI 95%, 0,82–1,32). - Không có mối liên quan giữa việc sử dụng đồng thời AZM và điểm cuối tổng hợp của đặt nội khí quản hoặc tử vong (HR 1,03; CI 95%, 0,81–1,31)	Hạn chế chính: - Nghiên cứu này có những hạn chế cố hữu của một nghiên cứu quan sát, bao gồm nhiều còn sót lại từ các biến gây nhiễu không được công nhận và/hoặc không có sẵn để phân tích. Diễn giải: - Việc sử dụng HCQ để điều trị COVID-19 không liên quan đến tác hại hoặc lợi ích trong một nghiên cứu quan sát lớn.

Từ khóa: AE = phản ứng bất lợi; AV = nhĩ thất; AZM = azithromycin; CPR = hồi sinh tim phổi; CQ = chloroquine; DRV/COBI = darunavir/cobicistat; ECG = điện tâm đồ; ECMO = oxy hóa màng ngoài cơ thể; ED = khoa cấp cứu, FiO₂ = Phân áp oxy trong khí thở vào; GI = đường tiêu hóa; HCQ = hydroxychloroquine; HFNC = ống thông mũi có lưu lượng cao; ICU =

đơn vị chăm sóc đặc biệt; IFN = interferon; IMV = thở máy xâm lấn; ITT = ý định điều trị; LPV/RTV = lopinavir/ritonavir; mITT = ý định điều trị được sửa đổi; NP = mũi họng; the Panel = Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19; PCR = phản ứng chuỗi polymerase; PO = bằng đường uống; RCT = thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên; RDV = remdesivir; RT-PCR = phản ứng chuỗi polymerase sao chép ngược; SAE = phản ứng bất lợi nghiêm trọng; SOC = tiêu chuẩn chăm sóc

Thông tin tham khảo

1. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT interval in patients with SARS-COV-2 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med*.2020;26(6):808-809. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32488217>.
2. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101663. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32289548>.
3. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205204>.
4. Huang M, Tang T, Pang P, et al. Treating COVID-19 with chloroquine. *J Mol Cell Biol*. 2020;12(4):322-325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32236562>.
5. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. *Med (N Y)*.2020;1(1):114-127.e3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32838355>.
6. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*. 2020;50(4):384. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32240719>.
7. Satlin MJ, Goyal P, Magleby R, et al. Safety, tolerability, and clinical outcomes of hydroxychloroquine for hospitalized patients with coronavirus 2019 disease. *PLoS One*. 2020;15(7):e0236778. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32701969>.
8. Mikami T, Miyashita H, Yamada T, et al. Risk factors for mortality in patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med*. 2021;36(1):17-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32607928>.

9. Catteau L, Dauby N, Montourcy M, et al. Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;106144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32853673>.
10. COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: findings from the observational multicentre Italian CORIST study. *Eur J Intern Med*. 2020;82:38-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32859477>.
11. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10256):959-967. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32896292>.
12. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32409561>.
13. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (COVID-19) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e208857. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32339248>.
14. Mahevas M, Tran VT, Roumier M, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020;369:m1844. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32409486>.
15. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;97:396-403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32623082>.
16. Recovery Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10274):605-612. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33545096>.
17. Omrani AS, Pathan SA, Thomas SA, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2020;29:100645. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33251500>.

18. Principle Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021;397(10279):1063-1074. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33676597>.
19. Hinks TSC, Cureton L, Knight R, et al. A randomised clinical trial of azithromycin versus standard care in ambulatory COVID-19—the ATOMIC2 trial. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.21.21255807v1>.
20. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33264556>.
21. Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(21):2165-2176. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33165621>.
22. Recovery Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2030-2040. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33031652>.
23. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2041-2052. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32706953>.
24. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2020;173(8):623-631. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32673060>.
25. Mitja O, Corbacho-Monne M, Ubals M, et al. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild COVID-19: a randomized-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2020;Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32674126>.
26. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA*. 2020;323(24):2493-2502. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32392282>.
27. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2411-2418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32379955>.

Ivermectin

Cập nhật lần cuối: ngày 11 tháng 2 năm 2021

Ivermectin là một loại thuốc chống ký sinh trùng được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) phê duyệt, được sử dụng để điều trị một số bệnh nhiệt đới ít được chú ý, bao gồm cả bệnh ung thư, bệnh giun sán và bệnh ghẻ ngứa.¹ Nó cũng đang được đánh giá về tiềm năng làm giảm tỷ lệ lây truyền bệnh sốt rét bằng cách tiêu diệt muỗi đốt người và gia súc.²

Đối với những chỉ định này, ivermectin đã được sử dụng rộng rãi và thường được dung nạp tốt.^{1,3} Ivermectin không được FDA chấp thuận để điều trị bất kỳ bệnh nhiễm virus nào.

Cơ chế hoạt động được đề xuất và lý do để sử dụng cho bệnh nhân mắc COVID-19

Các báo cáo từ các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm cho thấy rằng ivermectin hoạt động bằng cách ức chế các protein vận chuyển hạt alpha/beta-1 importin của vật chủ, là một phần của quá trình vận chuyển nội bào quan trọng mà virus tấn công để tăng cường lây nhiễm bằng cách ngăn chặn phản ứng kháng virus của vật chủ.^{4,5} Ngoài ra, liên kết ivermectin có thể cản trở việc gắn protein tăng đột biến của SARS-CoV-2 gây hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng vào màng tế bào người.⁶ Ivermectin được cho là một tác nhân hướng vào vật chủ, có thể là cơ sở cho hoạt tính phổ rộng của nó trong phòng thí nghiệm chống lại các virus gây bệnh sốt xuất huyết, Zika, HIV, và sốt vàng da.^{4,7-9} Một số nghiên cứu về ivermectin cũng đã báo cáo các đặc tính chống viêm tiềm ẩn, được công nhận là có lợi ở những người có COVID-19.¹⁰⁻¹²

Một số nhóm thuần tập quan sát và thử nghiệm lâm sàng đã đánh giá việc sử dụng ivermectin để phòng ngừa và điều trị COVID-19. Dữ liệu từ một số nghiên cứu này có thể được tìm thấy trong [Bảng 2c](#).

Khuyến nghị

– Không có đủ bằng chứng để Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng ivermectin để điều trị COVID-19. Cần có kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng được cung cấp đầy đủ, được thiết kế tốt và tiến hành tốt để cung cấp hướng dẫn cụ thể hơn, dựa trên bằng chứng về vai trò của ivermectin trong điều trị COVID-19.

Cơ sở lý luận

Ivermectin đã được chứng minh là có khả năng ức chế sự sao chép của SARS-CoV-2 trong nuôi cấy tế bào.¹³ Tuy nhiên, các nghiên cứu dược động học và dược lực học cho thấy rằng để đạt được nồng độ huyết tương cần thiết cho hiệu quả kháng virus được phát hiện trong phòng thí nghiệm sẽ yêu cầu sử dụng liều cao hơn gấp 100 lần so với những chất đã được phê duyệt để sử dụng ở người.^{14,15} Mặc dù ivermectin dường như tích tụ trong mô phổi, nồng độ trong huyết tương và mô phổi được dự đoán thấp hơn nhiều so với 2 µM, nửa nồng độ ức chế tối đa (IC) chống lại SARS-CoV-2 in vitro.¹⁶⁻¹⁹ Tiêm dưới da sử dụng ivermectin 400 µg/kg không ảnh hưởng đến tải lượng virus SARS-CoV-2 ở chuột đồng.

Tuy nhiên, có sự giảm thiểu khả năng khứu giác (đo bằng xét nghiệm tìm thức ăn) và giảm tỷ lệ interleukin (IL) -6: IL-10 trong các mô phổi.²⁰

Kể từ lần sửa đổi cuối cùng của Hướng dẫn này, kết quả của một số thử nghiệm ngẫu nhiên và nghiên cứu thuần tập hồi cứu về việc sử dụng ivermectin ở bệnh nhân SARS-COV-2 đã được xuất bản trên các tạp chí được bình duyệt hoặc đã được cung cấp dưới dạng bản thảo trước khi được Ban Hội thẩm phê duyệt. Một số nghiên cứu lâm sàng cho thấy không có lợi ích hoặc bệnh nặng hơn sau khi sử dụng ivermectin,²¹⁻²⁴ trong khi những nghiên cứu khác báo cáo thời gian hồi phục COVID-19 ngắn hơn,²⁵⁻²⁷ làm giảm hơn nồng độ protein phản ứng C,²⁶ thời gian thanh thải virus ngắn hơn,²¹ hoặc tỷ lệ tử vong thấp hơn ở những bệnh nhân dùng ivermectin so với những bệnh nhân dùng thuốc so sánh hoặc giả dược.^{21,27}

Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu này đều có thông tin không đầy đủ và những hạn chế đáng kể về phương pháp luận, điều này gây khó khăn cho việc loại trừ các nguyên nhân sai lệch phổ biến. Những hạn chế này bao gồm:

- Cỡ mẫu của hầu hết các thử nghiệm đều nhỏ.
- Các liều lượng và lịch trình khác nhau của ivermectin đã được sử dụng.
- Một số thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng là các nghiên cứu nhãn mở, trong đó cả người tham gia và điều tra viên đều nhận thức được về các nhánh điều trị.
- Bệnh nhân được dùng đồng thời nhiều loại thuốc khác nhau (ví dụ, doxycycline, hydroxychloroquine, azithromycin, kẽm, corticosteroid) ngoài ivermectin hoặc thuốc so sánh. Điều này gây nhầm lẫn cho việc đánh giá hiệu quả hoặc độ an toàn của ivermectin.
- Mức độ nghiêm trọng của COVID-19 ở những người tham gia nghiên cứu không được mô tả rõ ràng.
- Các thước đo kết quả nghiên cứu không được xác định rõ ràng.

[Bảng 2c](#) bao gồm tóm tắt các nghiên cứu chính. Bởi vì hầu hết các nghiên cứu này có những hạn chế đáng kể, Ban hội thẩm không thể đưa ra kết luận cuối cùng về hiệu quả lâm sàng của ivermectin trong điều trị COVID-19. Cần có kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng được cung cấp đầy đủ, được thiết kế tốt và tiến hành tốt để cung cấp thêm hướng dẫn về vai trò của ivermectin trong điều trị COVID-19.

Theo dõi, tác dụng ngoại ý và tương tác thuốc

- Ivermectin thường được dung nạp tốt. Các tác dụng phụ có thể bao gồm chóng mặt, ngứa, buồn nôn hoặc tiêu chảy.
- Các tác dụng phụ về thần kinh đã được báo cáo khi sử dụng ivermectin để điều trị bệnh ung thư vú và các bệnh ký sinh trùng khác, nhưng không rõ liệu những tác dụng phụ này có phải do ivermectin hay các bệnh lý cơ bản gây ra hay không.²⁸
- Ivermectin là chất nền cytochrome P 3A4 nhỏ và chất nền p-glycoprotein.

– Ivermectin thường được cho uống khi đói với nước; tuy nhiên, dùng ivermectin cùng với thức ăn sẽ làm tăng khả dụng sinh học của nó. FDA [đã đưa ra cảnh báo](#) vào tháng 4 năm 2020 rằng **không nên sử dụng** ivermectin dành cho động vật để điều trị COVID-19 ở người.

– Vui lòng xem [Bảng 2c](#) để biết thêm thông tin.

Cân nhắc khi mang thai

Trong các nghiên cứu trên động vật, ivermectin được chứng minh là có thể gây quái thai khi được sử dụng với liều lượng gây độc cho cơ thể. Những kết quả này làm dấy lên lo ngại về việc sử dụng ivermectin cho những người đang trong giai đoạn đầu của thai kỳ (trước khi mang thai 10 tuần).²⁹ Một đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp năm 2020 đã xem xét tỷ lệ kết quả không tốt của bà mẹ và thai nhi sau khi ivermectin được sử dụng để điều trị nhiễm ký sinh trùng trong thời kỳ mang thai. Tuy nhiên, nghiên cứu không thể thiết lập mối quan hệ nhân quả giữa việc sử dụng ivermectin và kết quả không tốt trên bà mẹ hoặc thai nhi do chất lượng của bằng chứng. Có rất nhiều báo cáo về việc sử dụng ivermectin trong giai đoạn đầu thai kỳ mà không có tác dụng phụ rõ ràng.

Một nghiên cứu báo cáo rằng nồng độ ivermectin được tiết ra trong sữa mẹ sau một liều uống duy nhất là tương đối thấp. Không có nghiên cứu nào đánh giá nồng độ ivermectin trong sữa mẹ ở những bệnh nhân dùng nhiều liều.

Cân nhắc ở trẻ em

Ivermectin được sử dụng cho trẻ em có cân nặng > 15 kg để điều trị nhiễm trùng giun xoắn, bệnh chốc lở, và bệnh ghẻ. Tính an toàn của việc sử dụng ivermectin ở trẻ em cân nặng < 15 kg vẫn chưa được xác định rõ ràng. Ivermectin thường được dung nạp tốt ở trẻ em, với ghi nhận tác dụng phụ tương tự như ở người lớn. Hiện tại, không có sẵn dữ liệu nhi khoa từ các thử nghiệm lâm sàng để thông báo việc sử dụng ivermectin để điều trị hoặc phòng ngừa COVID-19 ở trẻ em.

Các thử nghiệm lâm sàng

Một số thử nghiệm lâm sàng đánh giá việc sử dụng ivermectin để điều trị COVID-19 hiện đang được tiến hành hoặc đang phát triển. Vui lòng xem [ClinicalTrials.gov](#) để biết thông tin mới nhất.

Thông tin tham khảo

1. Omura S, Crump A. Ivermectin: panacea for resource-poor communities? *Trends Parasitol.* 2014;30(9):445-455. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25130507>.
2. Fritz ML, Siegert PY, Walker ED, Bayoh MN, Vulule JR, Miller JR. Toxicity of bloodmeals from ivermectin-treated cattle to *Anopheles gambiae* s.l. *Ann Trop Med Parasitol.* 2009;103(6):539-547. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19695159>.

3. Kircik LH, Del Rosso JQ, Layton AM, Schaubert J. Over 25 years of clinical experience with ivermectin: an overview of safety for an increasing number of indications. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(3):325-332. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26954318>.
4. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin alpha/beta1 heterodimer. *Antiviral Res*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32135219>.
5. Arévalo AP, Pagotto R, Pórfido J, et al. Ivermectin reduces coronavirus infection in vivo: a mouse experimental model. *bioRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.02.363242v1>.
6. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. *In Vivo*. 2020;34(5):3023-3026. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32871846>.
7. Tay MY, Fraser JE, Chan WK, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor ivermectin. *Antiviral Res*. 2013;99(3):301-306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23769930>.
8. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin alpha/beta-mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J*. 2012;443(3):851-856. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417684>.
9. Barrows NJ, Campos RK, Powell ST, et al. A screen of FDA-approved drugs for inhibitors of Zika virus infection. *Cell Host Microbe*. 2016;20(2):259-270. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27476412>.
10. Zhang X, Song Y, Ci X, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res*. 2008;57(11):524-529. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19109745>.
11. DiNicolantonio JJ, Barroso J, McCarty M. Ivermectin may be a clinically useful anti-inflammatory agent for late-stage COVID-19. *Open Heart*. 2020;7(2). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32895293>.
12. Ci X, Li H, Yu Q, et al. Avermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009;23(4):449-455. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453757>.
13. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104787. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32251768>.
14. Chaccour C, Hammann F, Ramon-Garcia S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: keeping rigor intimes of urgency. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;102(6):1156-1157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32314704>.

15. Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(10):1122-1133. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12362927>.
16. Arshad U, Pertinez H, Box H, et al. Prioritization of anti-SARS-CoV-2 drug repurposing opportunities based on plasma and target site concentrations derived from their established human pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):775-790. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32438446>.
17. Bray M, Rayner C, Noel F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: a report in antiviral research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral Res*. 2020;178:104805. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32330482>.
18. Momekov G, Momekova D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2020;34(1):469-474. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13102818.2020.1775118>.
19. Jermain B, Hanafin PO, Cao Y, Lifschitz A, Lanusse C, Rao GG. Development of a minimal physiologically- based pharmacokinetic model to simulate lung exposure in humans following oral administration of ivermectin for COVID-19 drug repurposing. *J Pharm Sci*. 2020;109(12):3574-3578. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32891630>.
20. de Melo GD, Lazarini F, Larrous F, et al. Anti- COVID-19 efficacy of ivermectin in the golden hamster. *bioRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.21.392639v1>.
21. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis*. 2020;103:214-216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33278625>.
22. Chachar AZK, Khan KA, Asif M, Tanveer K, Khaqan A, Basri R. Effectiveness of ivermectin in SARS-CoV-2/SARS-COV-2 Patients. *Int J of Sci*. 2020;9:31-35. Available at: <https://www.ijsciences.com/pub/article/2378>.
23. Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Guo D, He S. A randomized trial of ivermectin- doxycycline and hydroxychloroquine- azithromycin therapy on COVID-19 patients. *Research Square*. 2020;Preprint. Available at: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-38896/v1/3ee350c3-9d3f-4253-85f9-1f17f3af9551.pdf>.
24. Soto-Becerra P, Culquichicón C, Hurtado-Roca Y, Araujo-Castillo RV. Real-world effectiveness of hydroxychloroquine, azithromycin, and ivermectin among hospitalized COVID-19 patients: results of a target trial emulation using

- observational data from a nationwide healthcare system in Peru. *medRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.06.20208066v3>.
25. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AW, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS. Controlled randomized clinical trial on using ivermectin with doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.26.20219345v1/>.
 26. Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: a randomized multi-center clinical trial. *Research Square*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-109670/v1>.
 27. Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, et al. Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(12):828-830. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33293006>.
 28. Chandler RE. Serious neurological adverse events after ivermectin—do they occur beyond the indication of onchocerciasis? *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98(2):382-388. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29210346>.
 29. Ivermectin [package insert]. *DailyMed*. 2017. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=847a1dd7-d65b-4a0e-a67d-d90392059dac&type=display>.
 30. Pacque M, Munoz B, Poetschke G, Foose J, Greene BM, Taylor HR. Pregnancy outcome after inadvertent ivermectin treatment during community-based distribution. *Lancet*. 1990;336(8729):1486-1489. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1979100>.
 31. Chippaux JP, Gardon-Wendel N, Gardon J, Ernould JC. Absence of any adverse effect of inadvertent ivermectin treatment during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1993;87(3):318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8236406>.
 32. Gyapong JO, Chinbuah MA, Gyapong M. Inadvertent exposure of pregnant women to ivermectin and albendazole during mass drug administration for lymphatic filariasis. *Trop Med Int Health*. 2003;8(12):1093-1101. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14641844>.

Bảng 2c. Ivermectin và các Dữ liệu lâm sàng

Cập nhật lần cuối: ngày 19 tháng 7 năm 2021

Ban Hội thẩm đã xem xét các nghiên cứu lâm sàng khác về IVM để điều trị COVID-19.¹⁻¹⁶ Tuy nhiên, những nghiên cứu đó có những hạn chế khiến chúng kém dứt khoát và ít thông tin hơn so với các nghiên cứu được thảo luận ở đây. Các nghiên cứu được tóm tắt dưới đây là những nghiên cứu có tác động lớn nhất đến các khuyến nghị của Ban hội thẩm.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Ivermectin so với giả dược để điều trị COVID-19 nhẹ¹⁷			
Thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược ở Cali, Colombia (n = 476)	Tiêu chí chính: - Kết quả PCR SARS-CoV-2 dương tính hoặc kết quả xét nghiệm kháng nguyên dương tính - Các triệu chứng bắt đầu < 7 ngày trước khi phân nhóm ngẫu nhiên - Bệnh nhẹ (được định nghĩa là được chăm sóc ngoại trú hoặc nội trú, nhưng không nhận được oxy HFNC hoặc thở máy) Tiêu chí loại trừ: - Bệnh không có triệu chứng - Viêm phổi nặng - Dùng IVM trong vòng 5 ngày trước đó - Rối loạn chức năng gan/ xét nghiệm chức năng gan bất thường Can thiệp: - IVM uống 300 µg/kg mỗi ngày dạng dung dịch trong 5 ngày, uống chủ yếu khi bụng đói	Số người tham gia: - IVM (n = 200) và giả dược (n = 198) trong phân tích chính Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 37 tuổi; 4% bệnh nhân ở nhóm IVM và 8% ở nhóm giả dược ở độ tuổi ≥ 65. 39% bệnh nhân ở nhóm IVM và 45% ở nhóm giả dược là nam giới. 79% bệnh nhân không có bệnh kèm theo; BMI trung bình ở cả hai nhóm là 26. - Thời gian trung bình từ khi khởi phát triệu chứng đến khi phân nhóm ngẫu nhiên là 5 ngày (IQR 4–6 ngày). 62% bệnh nhân ở nhóm IVM và 55% ở nhóm dùng giả dược không phải nhập viện và không có giới hạn về các hoạt động tại thời điểm ban đầu (thang thứ tự 1); 38% và 44% không nhập viện nhưng có một số hạn chế trong sinh hoạt, hoặc họ đang được thở oxy tại nhà, hoặc cả hai (thang thứ tự 2). 1% bệnh nhân ở cả hai cánh phải nhập viện lúc ban đầu. Kết quả chính: - Không có sự khác biệt về thời gian giải quyết các triệu chứng (trung bình 10 ngày ở nhóm IVM so với 12 ngày ở nhóm giả dược; HR	Hạn chế: - Cỡ mẫu tương đối nhỏ - Điểm cuối chính đã được sửa đổi trong quá trình thử nghiệm do tỷ lệ sự kiện thấp hơn dự kiến. 65 bệnh nhân đầu tiên được dùng giả dược có mùi và vị khác với IVM. - Nghiên cứu thu nhận một nhóm nhân khẩu học trẻ hơn, khỏe mạnh hơn những người thường gặp các trường hợp nghiêm trọng hơn COVID-19. - Nghiên cứu bao gồm 4 bệnh nhân nhập viện (trong số 398). - Liều IVM được sử dụng trong nghiên cứu này cao hơn liều thường được sử dụng (IVM 200 µg/ kg mỗi ngày) Diễn giải: Một đợt IVM kéo dài 5 ngày không cải thiện thời gian giải quyết các triệu chứng ở

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	Giả được Chỉ tiêu lâm sàng chính: Thời gian từ khi phân nhóm ngẫu nhiên đến khi giải quyết các triệu chứng trong khoảng thời gian theo dõi 21 ngày. Giải quyết các triệu chứng được xác định là ngày đầu tiên một bệnh nhân báo cáo điểm 0 (không có bằng chứng lâm sàng về nhiễm trùng) trên thang thứ tự 8 điểm	1,07; CI 95%, 0,87–1,32; P = 0,53) - Các triệu chứng được giải quyết ở 82% bệnh nhân ở nhóm IVM và 79% ở nhóm giả được vào Ngày 21. Kết quả khác: - Không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm về tỷ lệ bệnh nhân có biểu hiện xấu đi ≥ 2 điểm trên thang điểm theo thứ tự (3,5% ở nhóm IVM so với 2,0% ở nhóm giả được; chênh lệch tuyệt đối -1,5%; CI 95%, -4,8% đến 1,7%) - Không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm về tỷ lệ cải thiện trong thang điểm thứ tự và tỷ lệ bệnh nhân đã tìm kiếm sự chăm sóc y tế hoặc yêu cầu nâng cao trong chăm sóc. 8% bệnh nhân ở nhóm IVM và 3% ở nhóm giả được đã ngừng điều trị do AE. Không có SAE nào được báo cáo được coi là có liên quan đến các can thiệp nghiên cứu.	những bệnh nhân bị COVID-19 nhẹ
Ivermectin so với Ivermectin kết hợp với Doxycycline so với giả được để điều trị COVID-19¹⁸			
Thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được trên người lớn nhập viện ở Dhaka, Bangladesh (n = 72)	Tiêu chí chính: - Tuổi từ 18–65 - Nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận với sốt, ho hoặc đau họng - Nhập viện trong vòng 7 ngày trước đó Tiêu chí loại trừ: - Bệnh tim, thận hoặc gan mạn tính Các biện pháp can thiệp: - IVM 12 mg đường uống một lần mỗi ngày trong 5 ngày - Liều duy nhất IVM 12 mg đường uống cộng với DOX 200 mg đường uống vào Ngày 1, sau đó DOX 100 mg cứ 12 giờ một	Số người tham gia: - IVM (n = 24; 2 lần rút), IVM cộng với DOX (n = 24; 1 lần rút) và giả được (n = 24; 1 lần rút) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 42 tuổi. 54% bệnh nhân là nữ. - Thời gian trung bình từ khi khởi phát triệu chứng đến khi đánh giá là 3,83 ngày. - Không có bệnh nhân nào cần bổ sung oxy. Kết quả chính: - Thời gian trung bình để thanh thải virus với IVM ngắn hơn so với giả được (9,7 ngày so với 12,7 ngày; P = 0,02), nhưng không bằng IVM cộng với DOX (11,5 ngày; P = 0,27).	Hạn chế: - Cỡ mẫu nhỏ - Không rõ liệu cả hai giả được IVM và DOX đã được sử dụng hay chưa. - Loại trừ bệnh nhân mắc bệnh mạn tính. - Bệnh dường như nhẹ ở tất cả các bệnh nhân; do đó, lý do nhập viện là không rõ ràng. - Những thay đổi tuyệt đối về các dấu hiệu viêm không được trình bày, nhưng được báo cáo là có ý nghĩa. - Kết quả PCR không phải là dấu hiệu đại diện đã được xác nhận cho hiệu quả lâm

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	lần trong 4 ngày - Già được Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Thời gian để thanh thải virus, được đo bằng cách lấy mẫu xét nghiệm quét NP cho SARS-CoV-2 PCR vào các ngày 3, 7 và 14, sau đó hàng tuần cho đến khi kết quả PCR âm tính - Giải quyết cơn sốt và ho trong vòng 7 ngày	- Tỷ lệ thanh thải virus cao hơn ở nhánh IVM ở Ngày thứ 7 (HR 4,1; CI 95%, 1,1–14,7; P = 0,03) và ở Ngày 14 (HR 2,7; CI 95%, 1,2–6,0; P = 0,02) so với giả được, nhưng không ở nhánh IVM cộng với DOX (HR 2,3; CI 95%, 0,6–9,0; P = 0,22 và HR 1,7; CI 95%, 0,8–4,0; P = 0,19). - Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian giải quyết cơn sốt, ho hoặc đau họng giữa nhóm IVM và nhóm giả được (P = 0,35, P = 0,18, và P = 0,35, tương ứng) hoặc IVM cộng với DOX và nhóm giả được (P = 0,09, P = 0,23 và P = 0,09 tương ứng). Các kết quả khác: - Giá trị trung bình của CRP, LDH, procalcitonin và ferritin đều giảm ở tất cả các nhóm từ ban đầu đến Ngày thứ 7, nhưng không có so sánh giữa các nhóm về sự thay đổi. - Không có sự khác biệt giữa các nhánh về thời gian nằm viện (P = 0,93). - Không có SAE nào được ghi lại.	sàng. Diễn giải: - Một đợt IVM kéo dài 5 ngày giúp thanh thải virus nhanh hơn giả được, nhưng không phải là thời gian nhanh hơn để giải quyết các triệu chứng (sốt, ho và đau họng). - Vì thời gian để thanh thải virus không phải là dấu hiệu đại diện được xác nhận cho hiệu quả lâm sàng, nên hiệu quả lâm sàng của IVM vẫn chưa được biết.
Hiệu quả và độ an toàn của việc bổ sung Ivermectin vào điều trị ở bệnh nhân bị COVID-19 nghiêm trọng¹⁹			
Thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi đối với người lớn nhập viện ở Thổ Nhĩ Kỳ (n = 66)	Tiêu chí chính: - Nhập viện do nhiễm SARS-CoV-2 đã được PCR xác nhận ≥ 1 trong các tiêu chí về mức độ nghiêm trọng sau: - Thở nhanh (≥ 30 lần thở/phút), SpO₂ < 90% khi RA, hoặc PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg ở bệnh nhân đang được thở oxy - Sự hiện diện của các phát hiện X-quang "cụ thể" - Thở máy - Rối loạn chức năng cơ quan cấp tính Tiêu chí loại trừ:	Số người tham gia: - IVM (n = 36) và SOC (n = 30) 6 người tham gia trong nhóm IVM đã bị loại trừ sau khi xác định kiểu gen. Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 58 tuổi ở nhóm IVM và 66 tuổi ở nhóm SOC. 70% bệnh nhân là nam trong nhóm IVM và 63% là nam trong nhóm SOC. - Bệnh kèm theo (IVM so với SOC): DM (30% so với 33%), HTN (50% so với 40%), CAD (17% so với 27%) Kết quả chính: - Cải thiện lâm sàng ở ngày thứ 5: 14 trong số 30 bệnh nhân (46,7%) ở nhóm IVM, 11 trong số 30 (36,7%) ở nhóm SOC (P = 0,43)	Hạn chế: - Cỡ mẫu nhỏ - Thời gian từ khi bắt đầu có triệu chứng đến khi can thiệp không được báo cáo. - Nghiên cứu sử dụng phân loại mức độ nghiêm trọng không tiêu chuẩn cho COVID-19. - Tiêu chí lâm sàng chính khó xác định đặc điểm; nó đã được trình bày trong phần Phương pháp như một tiêu chí lâm sàng tổng hợp, nhưng mỗi thành phần được phân tích riêng biệt. - Phân tích công suất được thực hiện cho tiêu chí virus học, không phải tiêu chí

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	- Tuổi < 18 tuổi - Mang thai hoặc cho con bú - Bệnh tự miễn - Bệnh gan hoặc thận mạn tính - Ức chế miễn dịch - Đột biến SNP ở gen MDR1/ABCB1 và/hoặc các dạng đơn bội và đột biến của gen CYP3A4 (ảnh hưởng đến sự trao đổi chất và độc tính của IVM) Can thiệp: - IVM 200 µg/kg mỗi ngày trong 5 ngày cộng với SOC (HCQ cộng với favipiravir và AZM) - Chỉ riêng SOC Tiêu chí lâm sàng chính: “Đáp ứng lâm sàng” ở ngày thứ 5: rút nội khí quản (ở bệnh nhân thở máy), nhịp hô hấp < 26 nhịp thở/phút, SpO₂ > 90% khi RA, PaO₂/FiO₂ > 300 mm Hg (nếu bệnh nhân được thở oxy), hiện diện ≥ 2 trong số các tiêu chí giảm 2 điểm trong SOFA Tiêu chí lâm sàng phụ: - Đáp ứng lâm sàng ở ngày thứ 10: nhịp thở 22-24 nhịp thở/ phút, SpO₂ > 95% khi RA, không cần oxy và không cần chăm sóc đặc biệt - Thay đổi SpO₂, PaO₂/FiO₂ và mức CRP, ferritin và D-dimer - Tỷ lệ tử vong	Kết quả phụ <i>So sánh giữa các nhánh ở Ngày 10:</i> - Cải thiện lâm sàng: 73,3% ở nhóm IVM, 53,3% ở nhóm SOC (P = 0,10) - Điểm SOFA nhánh IVM so với SOC ở Ngày 10: P = 0,50 - SpO₂ trung bình: 95,4% ở nhánh IVM, 93,0% ở nhánh SOC (P = 0,032) - Trung bình PaO₂/FiO₂: 236,3 mm Hg ở nhánh IVM, 220,8 mm Hg ở nhánh SOC (P = 0,39) - Mức CRP, ferritin và D-dimer huyết thanh ở nhóm IVM thấp hơn ở nhóm SOC (P = 0,02, P = 0,005, và P = 0,03, tương ứng). <i>Các thay đổi trong Nhóm từ Điều tra ban đầu:</i> - Thay đổi điểm SOFA sang Ngày 10: P = 0,009 trong nhánh IVM, P = 0,88 trong nhánh SOC - Thay đổi trung bình trong SpO₂ đến Ngày 5: 89,9% đến 93,5% (P = 0,005) ở nhánh IVM, 89,7% đến 93,0% (P = 0,003) ở nhánh SOC <i>Tỷ lệ tử vong trong thời gian theo dõi:</i> 6 bệnh nhân (20%) ở nhóm IVM và 9 (30%) ở nhóm SOC (P = 0,37). - Thời gian theo dõi trung bình là 3 tháng.	chính. - Chỉ 57% bệnh nhân ở nhóm IVM và 27% ở nhóm SOC được đánh giá về sự thay đổi của VL. Diễn giải: - Một đợt IVM kéo dài 5 ngày ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 nặng không cải thiện lâm sàng khi kết thúc điều trị và không giảm tỷ lệ tử vong. - Cải thiện oxy nhanh hơn và giảm rõ rệt hơn các dấu hiệu viêm được quan sát thấy ở nhóm IVM.
Chloroquine, Hydroxychloroquine hoặc Ivermectin ở bệnh nhân bị COVID-19 nghiêm trọng ²⁰			

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, giai đoạn 2 trên người lớn nhập viện ở Brazil (n = 168)	Tiêu chí chính: - Nhập viện với tình trạng nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận (PCR hoặc IgM dương tính) ≥ 1 trong các tiêu chí về mức độ nghiêm trọng sau: ➢ Khó thở ➢ Khó thở (> 30 nhịp thở/phút) ➢ $SpO_2 < 93\%$ ➢ $PaO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg ➢ Sự tham gia của $> 50\%$ phổi trên X-quang hoặc CT Tiêu chí loại trừ: - Tuổi < 18 tuổi - Rối loạn nhịp tim, bao gồm khoảng QT kéo dài - Sử dụng CQ, HCQ hoặc IVM trước đó trong hơn 24 giờ Can thiệp: - CQ 450 mg x 2 lần/ngày vào Ngày 0, sau đó CQ 450 mg x 1 lần/ngày trong 4 ngày - HCQ 400 mg x 2 lần/ngày vào Ngày 0, sau đó HCQ 400 mg x 1 lần/ngày trong 4 ngày - IVM 14 mg x 1 lần/ngày trong 3 ngày, sau đó dùng giả dược trong 2 ngày Điểm cuối: - Cần bổ sung oxy, thở máy xâm nhập hoặc nhập viện ICU - Tỷ lệ tử vong	Số lượng người tham gia: - CQ (n = 61), HCQ (n = 54) và IVM (n = 53) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là $53,4 \pm 15,6$ tuổi. 58,2% bệnh nhân là nam giới. 78,9% bệnh nhân là người gốc Tây Ban Nha. 37,5% bệnh nhân có BMI > 30. - Các bệnh đi kèm thường gặp nhất là HTN (43,4% bệnh nhân) và DM (28,1%). - Khi nhập viện, 76,5% bệnh nhân bị suy hô hấp và 42,5% bị “hội chứng viêm phổi”. Kết quả: - Không có sự khác biệt giữa các nhóm về tỷ lệ bệnh nhân cần oxy bổ sung (88,5% ở nhóm CQ, 90,2% ở nhóm HCQ và 88,4% ở nhóm IVM) hoặc số ngày được cung cấp oxy bổ sung trung bình (7,9 so với 7,8 so với 8,1 ngày) - Không có sự khác biệt giữa các nhóm về tỷ lệ bệnh nhân nhập viện ICU (22,4% ở nhóm CQ, 21,1% ở nhóm HCQ và 28,0% ở nhóm IVM) hoặc tỷ lệ bệnh nhân được thở máy xâm nhập (20,6% so với 21,1% so với 23,5%) - Không có sự khác biệt giữa các nhóm về tỷ lệ bệnh nhân đang dùng thuốc đồng thời, bao gồm steroid và thuốc chống đông máu - Không có sự khác biệt giữa các nhánh tử vong do biến chứng SARS-COV-2 (21,3% ở nhánh CQ, 22,2% ở nhánh HCQ và 23,0% ở nhánh IVM) - Các đặc điểm cơ bản liên quan đến tỷ lệ tử vong bao gồm tuổi > 60 (HR 2,44; CI 95%, 1,40–4,30), DM (HR 1,87; 95% CI, 1,02–2,59), BMI > 33 (HR 1,95; CI 95%, 1,07–3,09), và $SpO_2 < 90\%$ (HR 5,79;	Hạn chế chính: - Cỡ mẫu nhỏ - Không kiểm soát giả dược - Không có tiêu chí lâm sàng chính rõ ràng Diễn giải: - Sử dụng IVM không làm giảm nguy cơ nhu cầu oxy, nhập viện ICU, thở máy xâm nhập hoặc tử vong ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 nặng.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
		CI 95%, 2,63–12,7). • Không có sự khác biệt về tỷ lệ AE giữa các nhánh	
Ivermectin so với giả dược cho bệnh nhân ngoại trú có COVID-19 nhẹ²¹			
RCT nhân mở của bệnh nhân ngoại trú người lớn ở Lahore, Pakistan (n = 50)	Tiêu chí chính: - SARS-CoV-2 PCR dương tính - Bệnh nhẹ Tiêu chí Loại trừ: - Các triệu chứng nghiêm trọng có thể liên quan đến cơn bão cytokine - Bệnh ác tính, bệnh thận mãn tính hoặc xơ gan - Mang thai Cần thiết: - IVM 12 mg đường uống ngay lập tức, tiếp theo là các liều 12 mg vào 12 và 24 giờ, cộng với điều trị triệu chứng - Điều trị triệu chứng Tiêu chí lâm sàng chính: - Các triệu chứng được báo cáo vào Ngày 7. Bệnh nhân được phân tầng là không có triệu chứng hoặc có triệu chứng.	Số lượng người tham gia: - IVM (n = 25) và chứng (n = 25) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 40,6 tuổi. 62% bệnh nhân là nam giới. 40% bệnh nhân bị tiểu đường, 30% hút thuốc lá, 26% bị tăng huyết áp, 8% mắc bệnh tim mạch, và 12% bị béo phì. Kết quả: - Tỷ lệ bệnh nhân không có triệu chứng ở ngày thứ 7 tương tự ở nhóm IVM và nhóm chứng (64% so với 60%; P = 0,500). - AE được cho là do IVM ở 8 bệnh nhân (32%).	Hạn chế chính: - Cỡ mẫu nhỏ - Nghiên cứu nhân hiệu mở - Các tác giả đã báo cáo tỷ lệ bệnh nhân có một số triệu chứng và bệnh đi kèm nhưng không đưa ra đánh giá khách quan về mức độ nghiêm trọng của bệnh. Điều này loại trừ khả năng so sánh kết quả giữa các nhóm. - Nghiên cứu các kết quả được phân loại ở Ngày thứ 7 là “có triệu chứng” và “không có triệu chứng”, nhưng không tính đến tình trạng xấu đi hoặc cải thiện triệu chứng. Diễn giải: - IVM không có tác dụng giải quyết triệu chứng ở bệnh nhân COVID-19 nhẹ.
Ivermectin ở bệnh nhân có COVID-19 từ nhẹ đến trung bình²²			
Nhân mở, đơn trung tâm, RCT của bệnh nhân ngoại trú bị nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận ở	Tiêu chí chính: - Tuổi ≥ 18 - Nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận ≤ 7 ngày có triệu chứng	Số người tham gia: - IVM (n = 32) và SOC (n = 30) Đặc điểm người tham gia: 71% bệnh nhân là nam giới. - Tuổi trung bình là 39,2 tuổi (SD 12,1 tuổi).	Hạn chế chính: - Nghiên cứu nhân hiệu mở - Nghiên cứu nhỏ - Nghiên cứu những bệnh nhân trẻ tuổi được ghi danh mắc bệnh nhẹ không có

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Bangladesh (n = 62)	- Bệnh nhẹ hoặc trung bình Tiêu chí loại trừ: - Quá mẫn với IVM - Mang thai hoặc cho con bú - Sử dụng HCQ hoặc “các chất kháng khuẩn khác” Can thiệp: - Liều duy nhất IVM 200 µg/ kg - SOC Tiêu chí lâm sàng chính: - Phục hồi hoàn toàn khỏi tất cả các triệu chứng Tiêu chí lâm sàng phụ: - Chuyển đổi sang RT-PCR âm tính ở Ngày thứ 10	81% bệnh nhân mắc bệnh nhẹ và 19% bệnh trung bình. - Nghiên cứu không cung cấp thông tin về các bệnh đi kèm. Kết quả: - Thời gian hồi phục tổng thể trung bình là 5,3 ngày (SD 2,5 ngày) ở nhánh IVM và 6,3 ngày (SD 4,2 ngày) ở nhánh SOC. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Thời gian để giải quyết cơn sốt, khó thở và mệt mỏi không còn ngắn hơn ở cánh tay IVM. - Kết quả PCR SARS-CoV-2 âm tính ở Ngày 10: 18 trong số 20 bệnh nhân (90%) ở nhóm IVM, 19 trong số 20 (95%) ở nhóm SOC.	khả năng tiến triển thành SARS-COV-2 nặng. Diễn giải: - So với SOC, sử dụng IVM không giúp phục hồi nhanh hơn từ COVID-19 nhẹ đến trung bình. - Cỡ mẫu nhỏ và số lượng so sánh lớn gây khó khăn cho việc đánh giá hiệu quả lâm sàng của IVM ở nhóm đối tượng này.
Ivermectin kết hợp Doxycycline so với Hydroxychloroquine kết hợp Azithromycin cho bệnh nhân không có triệu chứng và bệnh nhân có COVID-19 từ nhẹ đến trung bình²³			
RCT của bệnh nhân ngoại trú nhiễm SARS-CoV-2 có hoặc không có triệu chứng ở Bangladesh (n = 116)	Tiêu chí chính: - Nhiễm SARS- CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận bằng RT-PCR - SpO₂ ≥ 95% - X-quang phổi bình thường hoặc gần bình thường - Không có bệnh đi kèm không ổn định Can thiệp <i>Nhóm A:</i> - Liều duy nhất IVM 200 µg/kg cộng với	Số người tham gia: - Nhóm A (n = 60) và Nhóm B (n = 56) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 33,9 tuổi. 78% bệnh nhân là nam giới. 91 trong số 116 bệnh nhân (78,5%) có triệu chứng. Kết quả: - PCR trở nên âm tính ở 60 trong số 60 bệnh nhân (100%) nhóm A và 54 trong số 56 bệnh nhân (96,4%) nhóm B. - Thời gian trung bình cho đến kết quả PCR âm tính: 8,93 ngày	Hạn chế: - Cỡ mẫu nhỏ - Nghiên cứu nhân hiệu mở - Không có nhóm SOC đơn lẻ - Nghiên cứu những bệnh nhân trẻ tuổi nhập học không có các yếu tố nguy cơ chính đối với sự tiến triển của bệnh. - Không có thước đo kết quả so sánh nào có ý nghĩa thống kê. Diễn giải:

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	DOX 100 mg x 2 lần/ngày trong 10 ngày Nhóm B: - HCQ 400 mg vào ngày 1, sau đó HCQ 200 mg x 2 lần/ngày trong 9 ngày cộng với AZM 500 mg x 1 lần/ngày trong 5 ngày Tiêu chí lâm sàng chính: - Thời gian cho kết quả PCR âm tính. Những bệnh nhân không có triệu chứng được kiểm tra bắt đầu từ Ngày thứ 5, sau đó cách ngày cho đến khi kết quả âm tính xảy ra. Bệnh nhân có triệu chứng được kiểm tra vào ngày thứ hai không có triệu chứng, sau đó cách ngày cho đến khi kết quả âm tính. - Thời gian để giải quyết các triệu chứng	(khoảng 8–13 ngày) ở Nhóm A, 9,33 ngày (khoảng 5–15 ngày) ở Nhóm B (P = 0,2314). - Thời gian trung bình để phục hồi triệu chứng: 5,93 ngày (phạm vi 5–10 ngày) ở nhóm A, 6,99 ngày (phạm vi 4–12 ngày) ở nhóm B (P = 0,071). - Trong một phân tích phân nhóm bệnh nhân có triệu chứng lúc ban đầu, thời gian trung bình cho kết quả PCR âm tính đối với Nhóm A và B lần lượt là 9,06 ngày và 9,74 ngày (P = 0,0714). - Bệnh nhân nhận IVM cộng với DOX có ít phản ứng phụ hơn những bệnh nhân nhận HCQ cộng với AZM (31,7% so với 46,4%) trong phân tích phân nhóm.	Trong nghiên cứu nhỏ này với dân số trẻ, các tác giả cho rằng IVM cộng với DOX tốt hơn HCQ cộng với AZM mặc dù không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian từ hồi phục đến khi kết quả PCR âm tính và hồi phục triệu chứng giữa những bệnh nhân nhận IVM cộng với DOX và những bệnh nhân nhận HCQ cộng với AZM.
Tác dụng kháng virus của Ivermectin liều cao ở người lớn bị COVID-19²⁴			
Thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhân mở, mù lòa trên người lớn nhập viện với COVID-19 mức độ nhẹ đến trung bình ở Argentina (n = 45)	Tiêu chí chính: - Nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận - Nhập viện ≤ 5 ngày các triệu chứng Tiêu chí loại trừ chính: - Sử dụng các chất điều hòa miễn dịch hoặc bất kỳ tác nhân nào có hoạt tính kháng SARS-CoV-2 tiềm năng trước khi đăng ký tham gia - Các bệnh đi kèm được kiểm soát kém Can thiệp: - IVM 600 µg/kg một lần mỗi ngày cộng với	Số người tham gia: - IVM (n = 30) và SOC (n = 15) - Sau khi loại trừ những bệnh nhân có chất lượng mẫu kém, những bệnh nhân không có VL có thể phát hiện ở thời điểm ban đầu và những bệnh nhân đã rút lui, 32 bệnh nhân (20 IVM, 12 SOC) được đưa vào quần thể phân tích hiệu quả của virus. Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 42,3 ± 12,8 tuổi ở nhóm IVM và 38,1 ± 11,7 tuổi ở nhóm SOC. 50% bệnh nhân là nam ở nhóm IVM và 67% là nam ở nhóm SOC. Kết quả chính: - Đến Ngày thứ 5, mức độ giảm VL tương tự nhau ở cả hai nhóm. Các kết quả khác:	Hạn chế: - Cỡ mẫu nhỏ - Không có dữ liệu đáp ứng lâm sàng được báo cáo. - Mức Cmax 160 ng/ mL được sử dụng trong phân tích đường như là tùy ý. Diễn giải: - Đáp ứng virus học phụ thuộc vào nồng độ được thấy khi sử dụng liều IVM cao hơn bình thường (600 µg/kg so với 200 hoặc 400 µg/kg một lần mỗi ngày), với độc tính liên quan tối thiểu. Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự thay đổi lớn về nội trú của IVM Cmax. Cỡ mẫu lớn

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	SOC trong 5 ngày - SOC Tiêu chí lâm sàng chính: - Giảm VL ở Ngày thứ 5. VL được định lượng bằng tấm bông NP lúc ban đầu, sau đó ở 24 giờ, 48 và 72 giờ và Ngày 5. PK Lấy mẫu: Thực hiện 4 giờ sau liều vào các Ngày 1, 2, 3, 5 và 7 để đánh giá sự đào thải	- Bệnh nhân có nồng độ IVM cao hơn có giảm VL nhiều hơn ($r\ 0,44; P < 0,04$). - Bệnh nhân được điều trị được chia thành 2 nhóm dựa trên IVM Cmax: IVM > 160 ng/mL (trung bình 202 ng/mL) và < 160 ng/mL (trung bình 109 ng/mL). - Phần trăm giảm VL trung bình theo nồng độ Cmax so với nhóm chứng ($P = 0,0096$) là 72% (IQR 59% đến 77%) ở nhóm > 160 ng/mL ($n = 9$), 40% (IQR 21% đến 46%) trong < 160 ng/mL nhóm ($n = 11$) và 42% (IQR 31% đến 73%) trong nhóm SOC. - Tỷ lệ phân rã virus trung bình ($P = 0,04$) là 0,64 ngày-1 ở nhóm > 160 ng/mL, 0,14 ngày-1 ở nhóm < 160 ng/mL và 0,13 ngày-1 ở nhóm SOC. Tỷ lệ AE ở nhóm tương tự nhau (43% ở nhóm IVM, 33% ở nhóm SOC), và AE chủ yếu là nhẹ.	hơn là cần thiết để đánh giá thêm tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng IVM liều cao hơn để điều trị COVID-19.
Hiệu quả của việc điều trị sớm bằng Ivermectin so với giả được đối với tải lượng virus, các triệu chứng và phản ứng dịch thể ở bệnh nhân bị COVID-19 nhẹ²⁵			
Một thử nghiệm thí điểm đơn trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được ở Tây Ban Nha ($n = 24$)	Tiêu chí chính: - Nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận ≤ 72 giờ các triệu chứng - Không có yếu tố nguy cơ gây bệnh nặng hoặc viêm phổi SARS-COV-2 Can thiệp: - Liều duy nhất IVM 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - Viên giả được không phù hợp do y tá không tham gia chăm sóc bệnh nhân sử dụng Tiêu chí lâm sàng chính: - Kết quả PCR SARS-CoV-2 dương tính từ mẫu tấm bông NP ở ngày thứ 7 sau điều trị	Số người tham gia: - IVM ($n = 12$) và giả được ($n = 12$) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 26 tuổi (từ 18–54 tuổi). 50% bệnh nhân là nam giới. - Tất cả các bệnh nhân đều có các triệu chứng lúc ban đầu; 70% bị nhức đầu, 66% bị sốt, 58% bị khó chịu và 25% bị ho. - Thời gian khởi phát triệu chứng trung bình là 24 giờ ở nhóm IVM và 48 giờ ở nhóm dùng giả được. Kết quả: - Ở ngày thứ 7, 12 bệnh nhân (100%) trong cả hai nhóm có PCR dương tính (đối với gen N), và 11/12 người nhận IVM (92%) và 12/12 người dùng giả được (100%) có PCR dương tính (đối với gen E); $P = 1,0$ cho cả hai phép so sánh. - Trong một phân tích hậu kỳ, các tác giả báo cáo số ngày bệnh nhân bị	Hạn chế: - Cỡ mẫu nhỏ - PCR không phải là một dấu hiệu đại diện đã được xác nhận về hiệu quả lâm sàng. - Giá trị ngưỡng chu kỳ PCR cao hơn ở những bệnh nhân được IVM so với những bệnh nhân được dùng giả được tại một số thời điểm, nhưng những so sánh này không có ý nghĩa thống kê. - Kết quả triệu chứng không phải là một kết quả xác định trước và không có ý nghĩa thống kê và lâm sàng không rõ ràng. Diễn giải: - Bệnh nhân dùng IVM không có sự khác biệt về độ thanh thải virus so với những bệnh nhân dùng giả được.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
		ho và thiếu máu ở bệnh nhân được điều trị bằng IVM ít hơn, nhưng không có sự khác biệt về số ngày bệnh nhân đối với sốt, khó chịu chung, đau đầu và nghẹt mũi.	Cỡ mẫu nhỏ và số lượng so sánh lớn gây khó khăn cho việc đánh giá hiệu quả lâm sàng của IVM ở nhóm đối tượng này.
Ivermectin kết hợp với Doxycycline kết hợp với Liệu pháp Tiêu chuẩn so với chỉ dùng Liệu pháp Tiêu chuẩn ở Bệnh nhân có COVID-19 từ nhẹ đến trung bình²⁶			
Nghiên cứu ngẫu nhiên, không bị ràng buộc, đơn trung tâm về bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận ở Baghdad, Iran (n = 140) <i>Đây là một báo cáo sơ bộ chưa được bình duyệt.</i>	Tiêu chí chính: - Chẩn đoán bằng xét nghiệm lâm sàng, X-quang và PCR - Bệnh nhân ngoại trú có COVID-19 nhẹ hoặc trung bình, trong khi bệnh nhân nội trú có COVID-19 nặng và nguy kịch. Can thiệp: - IVM 200 µg/kg đường uống mỗi ngày trong 2 ngày. Nếu bệnh nhân cần thêm thời gian để hồi phục, liều thứ ba được tiêm 7 ngày sau liều đầu tiên, cộng với DOX 100 mg hai lần mỗi ngày trong 5–10 ngày cộng với liệu pháp tiêu chuẩn (dựa trên tình trạng lâm sàng). - Liệu pháp tiêu chuẩn dựa trên tình trạng lâm sàng và bao gồm AZM, acetaminophen, vitamin C, kẽm, vitamin D3, dexamethasone 6 mg mỗi ngày hoặc methylprednisolone 40 mg hai lần mỗi ngày nếu cần, và thở oxy hoặc thở máy nếu cần. - Tất cả các bệnh nhân nặng đều được chỉ định dùng IVM cộng với DOX.	Số người tham gia: - IVM cộng với DOX cộng với liệu pháp tiêu chuẩn (n = 70) và liệu pháp tiêu chuẩn đơn thuần (n = 70) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 50 tuổi ở nhóm IVM và 47 tuổi ở nhóm trị liệu tiêu chuẩn. 50% bệnh nhân là nam giới trong nhóm IVM và 53% là nam giới trong nhóm điều trị tiêu chuẩn. - Trong nhóm IVM, 48 bệnh nhân có COVID-19 nhẹ hoặc trung bình, 11 bệnh nhân có COVID-19 nặng và 11 bệnh nhân có COVID-19 nguy kịch. - Trong nhóm điều trị tiêu chuẩn, 48 bệnh nhân có COVID-19 nhẹ hoặc trung bình, 22 bệnh nhân có COVID-19 nặng, và không có bệnh nhân nào có COVID-19 nghiêm trọng. Kết quả: - Thời gian hồi phục trung bình ở nhánh IVM là 10,1 ngày (SD 5,3 ngày) so với 17,9 ngày (SD 6,8 ngày) cho nhánh trị liệu tiêu chuẩn (P < 0,0001). Kết quả này chỉ có ý nghĩa đối với những người mắc bệnh nhẹ đến trung bình. - Tiến triển của bệnh xảy ra ở 3 trong số 70 bệnh nhân (4,3%) trong nhóm IVM và 7 trên 70 (10,0%) trong nhóm điều trị tiêu chuẩn (P = 0,19) 2 trong số 70 bệnh nhân (2,85%) trong nhóm IVM và 6 trong số 70 (8,57%) trong nhóm điều trị tiêu chuẩn đã chết (P = 0,14)	Hạn chế: - Không bị mù - Bệnh nhân từ vong ngăn cản việc so sánh chính xác thời gian hồi phục trung bình giữa các nhánh trong nghiên cứu này và các tác giả không tính đến các nguy cơ từ vong cạnh tranh. - Phụ thuộc nhiều vào so sánh nhóm con post hoc. - Mất cân bằng đáng kể về mức độ nghiêm trọng của bệnh tại thời điểm ban đầu - Các tác giả lưu ý rằng những bệnh nhân nguy kịch không được chỉ định vào nhóm trị liệu tiêu chuẩn; do đó, các nhánh không thực sự ngẫu nhiên. - Không rõ số lượng bệnh nhân cần dùng corticosteroid. Diễn giải: - IVM có thể rút ngắn thời gian hồi phục cho những bệnh nhân mắc bệnh nhẹ hoặc trung bình, nhưng việc thiếu kiểm soát các nguyên nhân từ vong cạnh tranh trong nghiên cứu làm hạn chế khả năng giải thích kết quả.
Ivermectin ở bệnh nhân có COVID-19 từ nhẹ đến trung bình²⁷			

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
RCT mù đôi ở bệnh nhân COVID-19 nhẹ đến trung bình ở Ấn Độ (n = 157)	Tiêu chí chính: - Tuổi ≥ 18 tuổi - Xét nghiệm SARS-CoV-2 RT-PCR hoặc kháng nguyên dương tính - Không có COVID-19 (được định nghĩa là SpO₂ > 90% trên RA và không bị hạ huyết áp hoặc không cần thở máy) Tiêu chí Loại trừ Chính: - CrCl < 30 mL/phút - Transaminase > 5 lần ULN - MI hoặc suy tim trong 90 ngày trước - Khoảng QTc > 450 ms - Bệnh đi kèm nghiêm trọng Can thiệp: - Một liều IVM 24 mg trong thuốc tiêm còn ngọt do nhà thuốc điều chế - Liều duy nhất của cùng một loại thuốc tiêm với IVM 12 mg - Liều duy nhất của cùng một loại thuốc tiêm không có IVM (giả được) Tiêu chí lâm sàng chính: - Giảm nồng độ SARS-CoV-2 VL được đo bằng que thử NP và OP ở Ngày thứ 5 - Chuyển đổi sang RT-PCR âm tính ở Ngày thứ 5 Tiêu chí lâm sàng phụ: - RT-PCR định tính và định lượng vào Ngày 3	Số người tham gia: - Phân tích ITT (an toàn): IVM 24 mg (n = 51), IVM 12 mg (n = 49) và giả được (n = 52) - Phân tích MITT (chỉ bao gồm những người có kết quả NP/OP RT-PCR dương tính): IVM 24 mg (n = 40), IVM 12 mg (n = 40) và giả được (n = 45) 64% bệnh nhân mắc bệnh nhẹ (bao gồm cả bệnh không triệu chứng) và 36% mắc bệnh trung bình Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 35,5 tuổi (10,4 tuổi SD). 88,8% bệnh nhân là nam giới. - BMI trung bình là 25. - Thời gian trung bình của các triệu chứng tương tự nhau giữa các nhóm (5 ngày; IQR 3–7 ngày). 10% bệnh nhân được dùng thuốc kháng virus đồng thời (RDV, favipiravir, hoặc HCQ). Không có sự khác biệt trong việc sử dụng thuốc kháng virus giữa các bên. Kết quả chính: - Tỷ lệ bệnh nhân có kết quả RT-PCR âm tính vào Ngày thứ 5: 47,5% ở nhóm IVM 24 mg, 35,0% ở nhóm IVM 12 mg và 31,1% ở nhóm giả được (P = 0,30) - VL khi ghi danh không ảnh hưởng đến việc chuyển đổi thành RT-PCR âm vào Ngày thứ 5. - Không có sự khác biệt đáng kể về mức giảm VL vào Ngày thứ 5 giữa các nhánh - Không có sự khác biệt về sự suy giảm VL ở các nhóm bệnh nhẹ hoặc trung bình ở Ngày thứ 5 Kết quả phụ:	Hạn chế chính: - Cỡ mẫu nhỏ Diễn dịch: - Mặc dù tỷ lệ kết quả RT-PCR âm tính ở nhóm IVM cao hơn về số lượng ở nhóm dùng giả được vào Ngày thứ 5, nhưng kết quả này không có ý nghĩa thống kê. - Không có sự khác biệt về kết quả lâm sàng hoặc tần suất của AEs.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	và 7 - Thời gian để giải quyết lâm sàng - Tần suất xấu đi trên lâm sàng - Tình trạng lâm sàng ở ngày 14 - Số ngày không nằm viện vào Ngày 28	- Không có sự khác biệt giữa các nhánh về thời gian trung bình để giải quyết triệu chứng hoặc số ngày không nằm viện ở Ngày 28 - Tỷ lệ bệnh nhân có biểu hiện xấu đi trên lâm sàng là tương tự nhau: 7,5% ở nhóm IVM 24 mg, 5,0% ở nhóm IVM 12 mg và 11,1% ở nhóm giả được (P = 0,65) - Không có sự khác biệt giữa các nhánh về tần số AE hoặc SAE	
Hiệu quả và độ an toàn của Ivermectin và Hydroxychloroquine ở bệnh nhân bị COVID-19 nghiêm trọng²⁸			
Thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi trên người lớn nhập viện bị viêm phổi COVID-19 ở Mexico (n = 106) <i>Đây là một báo cáo sơ bộ chưa được bình duyệt.</i>	Tiêu chí chính: - Nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận - Viêm phổi, được chẩn đoán bằng X-quang phổi hoặc chụp CT ngực độ phân giải cao - Suy hô hấp giảm oxy huyết được phát hiện gần đây hoặc tình trạng bệnh tim hoặc phổi đã có từ trước xấu đi Tiêu chí Loại trừ: - Nhận oxy HFNC hoặc thở máy xâm nhập - Bệnh nhân có khoảng QT $\geq$ 500 ms không đủ điều kiện cho HCQ nhưng đủ điều kiện cho IVM. Can thiệp: - HCQ 400 mg x 2 lần/ngày vào Ngày 1, sau đó HCQ 200 mg/kg x 2 lần/ngày trong 4 ngày - Liều duy nhất IVM 12 mg (ở bệnh nhân nặng $\leq$ 80 kg) hoặc 18 mg (ở người nặng > 80 kg) cộng với calci citrate cho các liều tiếp theo	Số người tham gia: - HCQ (n = 33), IVM (n = 36) và giả được (n = 37) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 53 tuổi (16,9 tuổi SD). 62% bệnh nhân là nam giới. 34% bệnh nhân bị đái tháo đường, 32% bị tăng huyết áp, và 72% có bệnh kèm theo. - BMI trung bình là 29,6 (SD 6,6). Kết quả: - Thời gian trung bình để xuất viện do phục hồi là 7 ngày (IQR 3–9 ngày) ở nhóm HCQ, 6 ngày (IQR 4–11 ngày) ở nhóm IVM và 5 ngày (IQR 4–7 ngày) ở nhóm giả được. Sự khác biệt giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê. - Tỷ lệ bệnh nhân được xuất viện còn sống: 79% ở nhóm HCQ, 75% ở nhóm IVM và 73% ở nhóm giả được - Tỷ lệ tử vong: 6% bệnh nhân ở nhóm HCQ, 14% ở nhóm IVM và 16% ở nhóm giả được	Hạn chế: - Nghiên cứu nhỏ - Thời gian theo dõi không rõ ràng. - Nghiên cứu đã bị dừng trước khi đạt được cỡ mẫu mục tiêu. Diễn giải: - Ở những bệnh nhân bị viêm phổi COVID-19 nhập viện không bị bệnh nặng, cả IVM và HCQ đều không làm giảm số ngày nằm viện, tỷ lệ suy hô hấp hoặc tử vong. - Cỡ mẫu nhỏ và số lượng so sánh lớn gây khó khăn cho việc đánh giá hiệu quả lâm sàng của IVM ở nhóm đối tượng này.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	- Giả được calci citrate Tiêu chí lâm sàng chính: - Thời gian xuất viện do phục hồi		
Ivermectin như một liệu pháp hỗ trợ cho bệnh nhân nhập viện với COVID-19²⁹			
Thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả được, đa trung tâm, trên người lớn nhập viện bị nhiễm SARS-CoV-2 từ nhẹ đến nặng tại 5 cơ sở ở Iran (n = 180) <i>Đây là một báo cáo sơ bộ chưa được bình duyệt.</i>	Tiêu chí chính: - Các triệu chứng gợi ý viêm phổi do COVID-19, với CT ngực tương thích với COVID-19 từ nhẹ đến nặng hoặc kết quả RT-PCR dương tính với SARS-CoV-2 Tiêu chí loại trừ: - Ước chế miễn dịch nghiêm trọng, bệnh ác tính hoặc bệnh thận mạn tính - Mang thai Các biện pháp can thiệp: - HCQ 200 mg/kg hai lần mỗi ngày một mình dưới dạng SOC (nhánh tiêu chuẩn) - SOC cộng với 1 trong các giá trị sau: ➢Giả được ➢Liều duy nhất IVM 200 µg/kg ➢IVM 200 µg/kg vào Ngày 1, 3 và 5 ➢Liều duy nhất IVM 400 µg/kg ➢IVM 400 µg/kg vào Ngày 1, sau đó IVM 200 µg/kg vào Ngày 3 và 5 Tiêu chí lâm sàng chính: Phục hồi lâm sàng trong vòng 45 ngày sau khi nhập viện (được xác định là nhiệt độ bình thường, nhịp hô hấp và SpO₂ > 94% trong 24	Số người tham gia: - Tất cả 6 nhánh (n = 30 nhánh mỗi nhánh) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 56 tuổi (từ 45–67 tuổi). 50% bệnh nhân là nam giới. - Phân tầng bệnh (dựa trên kết quả CT): âm tính (1%), nhẹ (14%), trung bình (73%) và nặng (12%) - SpO2 trung bình lúc ban đầu là 89%. Kết quả chính: - Thời gian giảm oxy máu và nhập viện ở nhóm IVM ngắn hơn nhóm dùng giả được (P = 0,025 và P = 0,006, tương ứng), và tỷ lệ tử vong thấp hơn ở nhóm IVM (P = 0,001). - Không có sự khác biệt về số ngày thở nhanh (P = 0,584) hoặc trở về nhiệt độ bình thường (P = 0,102). - Sự khác biệt đáng kể về sự thay đổi từ ban đầu đến ngày thứ 5 về số lượng tế bào lympho tuyệt đối, số lượng tiểu cầu, tốc độ lắng hồng cầu và CRP. Tỷ lệ tử vong được báo cáo ở nhóm tiêu chuẩn và giả được cao hơn nhóm IVM.	Hạn chế: - Nghiên cứu nhỏ - Ước tính công suất là khó hiểu. - Từ vong không được liệt kê là kết quả chính hoặc phụ. - Không rõ liệu bệnh nhân IVM có nhận được HCQ hay không. - Không rõ liệu sự so sánh giữa các nhóm có giữa nhóm IVM kết hợp và giả được cộng với SOC hay không. - Bệnh nhân được phân tầng theo mức độ bệnh dựa trên kết quả chụp CT. Những phân loại này không rõ ràng và không được tính đến khi so sánh kết quả. - Việc phân nhóm ngẫu nhiên các nhánh ngẫu nhiên sau khi làm tăng nguy cơ phát hiện dương tính giả. Diễn giải: - IVM dường như cải thiện kết quả xét nghiệm và một số kết quả lâm sàng (thời gian giảm oxy máu và nhập viện ngắn hơn) và giảm tỷ lệ tử vong. Quy mô nghiên cứu nhỏ, phân công điều trị không rõ ràng và thiếu tính toán mức độ

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	giờ)		nghiêm trọng của bệnh tại thời điểm ban đầu khiến khó đưa ra kết luận về hiệu quả của việc sử dụng IVM để điều trị bệnh nhân COVID-19 nhẹ.
Phân tích hồi cứu Ivermectin ở bệnh nhân nhập viện có COVID-19³⁰			
Phân tích hồi cứu những bệnh nhân liên tiếp bị nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận nhập viện tại 4 bệnh viện Florida (n = 276)	Tiêu chí chính: - Phết ty hầu NP dương tính với SARS-CoV-2 RNA Can thiệp: - Liều duy nhất IVM 200 µg/kg, lặp lại vào Ngày thứ 7 theo quyết định của bác sĩ; 90% bệnh nhân cũng được tiêm HCQ. - Chăm sóc thông thường: 97% bệnh nhân được HCQ và hầu hết cũng được AZM. Tiêu chí lâm sàng chính: - Tử vong tại bệnh viện do mọi nguyên nhân	Số người tham gia: - IVM (n = 173; 160 bệnh nhân được tiêm một liều duy nhất, 13 bệnh nhân được tiêm liều thứ hai) và chăm sóc bình thường (n = 103) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 60,2 tuổi ở nhóm IVM và 58,6 tuổi ở nhóm chăm sóc thông thường. 51,4% bệnh nhân là nam trong nhóm IVM và 58,8% là nam trong nhóm chăm sóc thông thường. 56,6% bệnh nhân da đen ở nhóm IVM và 51,4% là người da đen ở nhóm chăm sóc thông thường. Kết quả: - Tử vong do mọi nguyên nhân ở nhóm IVM thấp hơn ở nhóm chăm sóc thông thường (OR 0,27; CI 95%, 0,09–0,80; P = 0,03); lợi ích dường như bị giới hạn ở nhóm bệnh nhân mắc bệnh nặng. - Không có sự khác biệt về thời gian nằm viện trung bình giữa các nhóm (7 ngày cho cả hai) hoặc tỷ lệ bệnh nhân thở máy được rút nội khí quản thành công (36% ở nhóm IVM so với 15% ở nhóm chăm sóc thông thường; P = 0,07).	Hạn chế: - Không ngẫu nhiên - Ít hoặc không có thông tin về SpO₂ hoặc các phát hiện chụp X-quang - Thời gian của các can thiệp điều trị không được chuẩn hóa. - Các phân tích về thời gian thở máy và thời gian nằm viện dường như không coi tử vong như một rủi ro cạnh tranh. - Không có đánh giá virus học nào được thực hiện. Diễn giải: - Sử dụng IVM có liên quan đến tỷ lệ tử vong thấp hơn so với chăm sóc thông thường. Tuy nhiên, những hạn chế của phân tích hồi cứu này khiến khó đưa ra kết luận về hiệu quả của việc sử dụng IVM để điều trị bệnh nhân COVID-19.
Nghiên cứu quan sát về hiệu quả của Hydroxychloroquine, Azithromycin và Ivermectin ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19³¹			
Nghiên cứu thuần tập hồi cứu về người lớn nhập viện với COVID-19 ở Peru (n	Tiêu chí chính: - Tuổi ≥ 18 năm - Có triệu chứng	Số lượng người tham gia: Chỉ riêng HCQ hoặc CQ (n = 200), IVM (n = 203), AZM (n = 1.600), HCQ hoặc CQ cộng với AZM (n = 692), IVM cộng với AZM (n = 358) và SOC (n = 2,630)	Hạn chế chính: - Không ngẫu nhiên - Không rõ liệu tất cả bệnh nhân có được IVM hoặc các loại thuốc khác theo

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
= 5,683) Đây là một báo cáo sơ bộ chưa được bình duyệt.	- Nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận - Không có bệnh nguy hiểm đến tính mạng khi nhập viện Tiêu chí loại trừ: - Cần oxy khi nhập viện - Sử dụng tocilizumab, LPV/RTV hoặc RDV Các biện pháp can thiệp: - Một trong các biện pháp can thiệp sau được thực hiện trong vòng 48 giờ sau khi nhập viện: ➢ HCQ hoặc CQ đơn lẻ ➢ Riêng IVM ➢ Riêng AZM ➢ HCQ hoặc CQ cộng với AZM ➢ IVM cộng với AZM ➢ SOC (ví dụ: chăm sóc hỗ trợ, thuốc hạ sốt, hydrat hóa) Tiêu chí lâm sàng chính: - Mọi nguyên nhân tử vong Tiêu chí lâm sàng phụ: - Tử vong do mọi nguyên nhân và/ hoặc chuyển đến ICU	Đặc điểm người tham gia: 63% bệnh nhân là nam giới. - Tuổi trung bình là 59,4 tuổi (từ 18–104 tuổi). - Tất cả bệnh nhân mắc bệnh nhẹ hoặc trung bình. Kết quả: - Thời gian theo dõi trung bình là 7 ngày. Tỷ lệ tử vong là 18,9% vào cuối thời gian theo dõi. - IVM đơn thuần có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong và/ hoặc chuyển ICU so với SOC (wHR 1,58; KTC 95%, 1,11–2,25). - IVM cộng với AZM không có ảnh hưởng đến tử vong hoặc bất kỳ kết cục phụ nào (tử vong do mọi nguyên nhân và/ hoặc chuyển ICU, tử vong do mọi nguyên nhân và/ hoặc theo toa thở oxy) so với SOC. - HCQ hoặc CQ cộng với AZM có liên quan đến nguy cơ tử vong cao hơn (wHR 1,84; CI 95%, 1,12–3,02), tử vong và/ hoặc chuyển ICU (wHR 1,49; CI 95%, 1,01–2,19), tử vong và/ hoặc đơn thuốc oxy (wHR 1,70; CI 95%, 1,07–2,69) so với SOC.	hướng dẫn của Peruvian được đề cập trong bản thảo hay không. - Liều lượng và thời gian sử dụng không rõ ràng. Diễn dịch: - So với SOC, IVM đơn thuần có liên quan đến tăng nguy cơ tử vong và/ hoặc nhập viện ICU. Sử dụng IVM kết hợp với AZM không liên quan đến ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong, chuyển ICU hoặc kê đơn oxy so với SOC.
Nghiên cứu hồi cứu về Ivermectin so với Tiêu chuẩn chăm sóc ở bệnh nhân mắc COVID-19³²			
Nghiên cứu hồi cứu bệnh nhân người lớn liên tiếp nhập viện ở	Tiêu chí chính: - Tuổi ≥ 18 năm - Miếng gạc NP dương tính với SARS-CoV-2	Số lượng người tham gia: IVM (n = 115) và SOC (n = 133)	Hạn chế chính: - Không ngẫu nhiên - Mức độ bệnh khi nhập viện được báo cáo

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Bangladesh với nhiễm SARS-CoV-2 trong phòng thí nghiệm được xác nhận (n = 248)	RNA “Không bị bất kỳ tình trạng bệnh lý nghiêm trọng nào khác” Các biện pháp can thiệp: - Liều duy nhất IVM 12 mg trong vòng 24 giờ sau khi nhập viện - SOC Kết quả chính: - Không được chỉ định	Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình ở nhóm IVM là 34 tuổi; 70% bệnh nhân là nam giới. - Tuổi trung bình của nhóm SOC là 35 tuổi; 52% bệnh nhân là nam giới. - Tất cả bệnh nhân mắc bệnh nhẹ hoặc trung bình. 12% bệnh nhân bị tăng huyết áp ở cả hai nhánh. 17% bệnh nhân ở nhóm IVM và 12% ở nhóm SOC bị DM. Kết quả: - Ít bệnh nhân ở nhóm IVM có bằng chứng về sự tiến triển của bệnh so với nhóm SOC (P < 0,001): suy hô hấp vừa (2,6% so với 15,8%), viêm phổi (0% so với 9,8%), đột quỵ do thiếu máu cục bộ (0% so với 1,5%). - Ít bệnh nhân ở nhóm IVM cần được quản lý chăm sóc tích cực hơn so với nhóm SOC (0,9% so với 8,8%; P < 0,001). - Ít bệnh nhân hơn ở nhóm IVM cần điều trị kháng sinh (15,7% so với 60,2%; P < 0,001) hoặc oxy bổ sung (9,6% so với 45,9%; P < 0,001) so với nhóm SOC. - Thời gian thanh thải virus trung bình ngắn hơn ở nhóm IVM so với nhóm SOC (4 so với 15 ngày; P < 0,001). - Thời gian nằm viện trung bình ngắn hơn ở nhóm IVM so với nhóm SOC (9 so với 15 ngày; P < 0,001) - Tỷ lệ tử vong thấp hơn ở nhóm IVM so với nhóm SOC (0,9% so với 6,8%; P < 0,05)	là nhẹ hoặc trung bình, nhưng 12% bệnh nhân ở nhóm IVM và 9% ở nhóm SOC có SpO₂ < 94% - Mặc dù chỉ có 10% bệnh nhân bị viêm phổi nhưng 60% được dùng kháng sinh. - Khả năng gây hại từ các thuốc dùng đồng thời Diễn giải: - So với SOC, sử dụng IVM có liên quan đến tốc độ thanh thải virus nhanh hơn và kết quả lâm sàng tốt hơn, bao gồm thời gian nằm viện ngắn hơn và tỷ lệ tử vong thấp hơn.

Từ khóa: AE = phản ứng bất lợi; AZM = azithromycin; BMI = chỉ số khối cơ thể; CAD = bệnh động mạch vành; Cmax = nồng độ tối đa; CQ = chloroquine; CrCl = độ thanh thải creatinin; CRP = protein phản ứng C; CT = chụp cắt lớp vi tính; CXR = chụp X-quang phổi; CYP = cytochrome P450; DM = bệnh đái tháo đường; DOX = doxycycline; HCQ = hydroxychloroquine; HFNC = ống thông mũi có lưu lượng cao; HTN = tăng huyết áp; ICU = đơn vị chăm sóc đặc biệt; Ig = globulin miễn dịch; ITT =

ý định điều trị IVM = ivermectin; LDH = lactose dehydrogenase; LPV/RTV = lopinavir/ritonavir; MDR1 = đột biến kháng đa thuốc 1; MI = nhồi máu cơ tim; mITT = ý định điều trị được sửa đổi; NP = mũi họng; OP = hầu họng; the Panel = Ban Hướng dẫn Điều trị SARS-COV-2; PaO₂/FiO₂ = tỷ lệ giữa áp suất riêng phần của oxy trong động mạch và phần trăm của oxy trong khí thở vào; PCR = phản ứng chuỗi polymerase; PK = dược động học; PO = uống qua đường miệng; r = hệ số tương quan; RA = không khí trong phòng; RCT = thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên; RDV = remdesivir; RT-PCR = phản ứng chuỗi polymerase sao chép ngược; SAE = tác dụng phụ nghiêm trọng; SNP = đa hình đơn nucleotide; SOC = tiêu chuẩn chăm sóc; SOFA = đánh giá suy cơ quan tuần tự; SpO₂ = độ bão hòa oxy; ULN = giới hạn trên của bình thường; VL = tải lượng virus

Thông tin tham khảo

1. Spoorthi V, Sasank S. Utility of ivermectin and doxycycline combination for the treatment of SARS-CoV-2. *Int Arch Integr Med*. 2020;7(10):117-182. Available at: https://iaimjournal.com/wp-content/uploads/2020/10/iaim_2020_0710_23.pdf.
2. Camprubi D, Almuedo-Riera A, Marti-Soler H, et al. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe SARS-COV-2 patients. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33175880>.
3. Bhattacharya R, Ray I, Mukherjee R, Chowdhury S, Kulasreshtha MK, Ghosh R. Observational study on clinical features, treatment and outcome of COVID-19 in a tertiary care centre in India - a retrospective case series. *Int J Sci Res*. 2020;9(10). Available at: [https://www.worldwidejournals.com/international-journal-of-scientific-research-\(IJSR\)/article/observational-study-on-clinical-features-treatment-and-outcome-of-SARS-CoV-2-in-a-tertiary-care-centre-in-india-andndash-a-retrospective-case-series/MzI0NTg=/?is=1&b1=141&k=36](https://www.worldwidejournals.com/international-journal-of-scientific-research-(IJSR)/article/observational-study-on-clinical-features-treatment-and-outcome-of-SARS-CoV-2-in-a-tertiary-care-centre-in-india-andndash-a-retrospective-case-series/MzI0NTg=/?is=1&b1=141&k=36).
4. Morgenstern J, Redondo JN, León A, et al. The use of compassionate ivermectin in the management of symptomatic outpatients and hospitalized patients with clinical diagnosis of COVID-192 at the Medical Center Bournigal and the Medical Center Punta Cana, Rescue Group, Dominican Republic, from May 1 to August 10, 2020. *medRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.29.20222505v1>.
5. Cadegiani FA, Goren A, Wambier CG, McCoy J. Early COVID-19 therapy with azithromycin plus nitazoxanide, ivermectin or hydroxychloroquine in outpatient settings significantly reduced symptoms compared to known outcomes in untreated patients. *medRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.31.20223883v1>.

6. Carvallo H, Roberto H, Eugenia FM. Safety and efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID-19. *medRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.10.20191619v1>.
7. Bukhari KHS, Asghar A, Perveen N, et al. Efficacy of ivermectin in COVID-19 patients with mild to moderate disease. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.02.21250840v1>.
8. Elalfy H, Besheer T, El-Mesery A, et al. Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(5):3176-3183. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33590901>.
9. Chahla RE, Ruiz LM, Mena T, et al. Cluster randomised trials—ivermectin repurposing for COVID-19 treatment of outpatients with mild disease in primary health care centers. *Research Square*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-495945/v1>.
10. Tanioka H, Tanioka S, Kaga K. Why SARS-COV-2 is not so spread in Africa: how does ivermectin affect it? *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.26.21254377v1>.
11. Roy S, Samajdar SS, Tripathi SK, Mukherjee S, Bhattacharjee K. Outcome of different therapeutic interventions in mild COVID-19 patients in a single OPD clinic of West Bengal: a retrospective study. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.08.21252883v2>.
12. Pott-Junior H, Bastos Paoliello MM, Miguel AQC, et al. Use of ivermectin in the treatment of COVID-19: a pilot trial. *Toxicol Rep*. 2021;8:505-510. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33723507>.
13. Merino J, Borja VH, Lopez O, et al. Ivermectin and the odds of hospitalization due to COVID-19: evidence from a quasi-experimental analysis based on a public intervention in Mexico City. *SocArXiv Papers*. 2021;Preprint. Available at: <https://osf.io/preprints/socarxiv/r93g4/>.
14. Shahbaznejad L, Davoudi A, Eslami G, et al. Effects of ivermectin in patients with COVID-19: a multicenter, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Clin Ther*. 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34052007>.

15. Samaha AA, Mouawia H, Fawaz M, et al. Effects of a single dose of ivermectin on viral and clinical outcomes in asymptomatic SARS-CoV-2 infected subjects: a pilot clinical trial in Lebanon. *Viruses*. 2021;13(6). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34073401>.
16. Roman YM, Burela PA, Pasupuleti V, Piscocya A, Vidal JE, Hernandez AV. Ivermectin for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta- analysis of randomized controlled trials. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.21.21257595v2.full>.
17. Lopez-Medina E, Lopez P, Hurtado IC, et al. Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(14):1426-1435. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33662102>.
18. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis*. 2020;103:214-216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33278625>.
19. Okumus N, Demirturk N, Cetinkaya RA, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33947344>.
20. Galan LEB, Santos NMD, Asato MS, et al. Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Pathog Glob Health*. 2021;115(4):235-242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33682640>.
21. Chachar AZK, Khan KA, Asif M, Tanveer K, Khaqan A, Basri R. Effectiveness of ivermectin in COVID-19/SARS-COV-2 Patients. *Int J of Sci*. 2020;9:31-35. Available at: <https://www.ijsciences.com/pub/article/2378>.
22. Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Haque W. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. *IMC J Med Sci*. 2020. Available at: <https://doi.org/10.3329/imcjs.v14i2.52826>.
23. Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Dan G, He S. A comparative study on ivermectin-doxycycline and hydroxychloroquine- azithromycin therapy on COVID-19 patients. *EJMO*. 2021;5(1):63-70. Available at: <https://ejmo.org/pdf/A%20Comparative%20Study%20on%20IvermectinDoxycycline%20and%20HydroxychloroquineAzithromycin%20Therapy%20on%20COVID19%20Patients-16263.pdf>.

24. Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, et al. Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: a proof-of-concept randomized trial. *Lancet*. 2021. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S258953702100239X?via%3Dihub>.
25. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Lancet*. 2021. Available at: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2820%2930464-8>.
26. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AW, Fatak DF, Kabah KK, Abdulamir AS. Controlled randomized clinical trial on using ivermectin withdoxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.26.20219345v1/>.
27. Mohan A, Tiwari P, Suri T, et al. Ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): a randomized, placebo-controlled trial. *Research Square*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-191648/v1>.
28. Gonzalez JLB, Gámez MG, Enciso EAM, et al. Efficacy and safety of ivermectin and hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.18.21252037v1>.
29. Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: a randomized multi-center clinical trial. *Research Square*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-109670/v1>.
30. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: the ICON study. *Chest*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33065103>.
31. Soto-Becerra P, Culquichicón C, Hurtado-Roca Y, Araujo-Castillo RV. Real-world effectiveness of hydroxychloroquine, azithromycin, and ivermectin among hospitalized COVID-19 patients: results of a target trial emulation using observational data from a nationwide healthcare system in Peru. *medRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.06.20208066v3>.
32. Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, et al. Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(12):828-830. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33293006>.

Lopinavir/Ritonavir và các chất ức chế HIV protease khác

Cập nhật lần cuối: ngày 11 tháng 2 năm 2021

Sự sao chép của SARS-CoV-2 phụ thuộc vào sự phân cắt của các polyprotein thành một RNA polymerase phụ thuộc RNA và một helicase.¹ Hai protease chịu trách nhiệm cho sự phân cắt này: protease giống 3-chymotrypsin (3CLpro) và protease giống papain (PLpro).

Lopinavir/ritonavir và darunavir/cobicistat đã được nghiên cứu ở bệnh nhân COVID-19. Các thử nghiệm lâm sàng được thảo luận dưới đây đã không chứng minh được lợi ích lâm sàng đối với các chất ức chế protease ở bệnh nhân COVID-19.

Khuyến nghị

- Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến cáo không nên sử dụng lopinavir/ritonavir và các chất ức chế protease HIV khác để điều trị COVID-19 ở bệnh nhân nhập viện (AI).
- Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng lopinavir/ritonavir và các chất ức chế protease HIV khác để điều trị COVID-19 ở bệnh nhân không nhập viện (AIII).

Cơ sở lý luận

Được lực học của lopinavir/ritonavir làm dấy lên lo ngại về việc liệu có thể đạt được nồng độ thuốc có thể ức chế các protease SARS-CoV-2 hay không với COVID-19.^{4,5}

Hiện còn thiếu dữ liệu về việc sử dụng lopinavir/ritonavir ở bệnh nhân không nhập viện với COVID-19. Tuy nhiên, những lo ngại về được lực học và việc thiếu bằng chứng về lợi ích lâm sàng ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 làm giảm độ tin cậy rằng lopinavir/ritonavir có lợi ích lâm sàng ở bất kỳ giai đoạn nào của nhiễm SARS-CoV-2.

Các biến cố bất lợi

Các tác dụng phụ đối với lopinavir/ritonavir bao gồm:

- Buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy (thường gặp)
- Kéo dài QTc
- Nhiễm độc gan.

Tương tác thuốc - thuốc

Lopinavir/ritonavir là một chất ức chế mạnh cytochrome P450 3A. Dùng chung lopinavir/ritonavir với các thuốc được chuyển hóa bởi enzym này có thể làm tăng nồng độ của các thuốc đó, dẫn đến độc tính liên quan đến nồng độ. Vui lòng tham khảo [Hướng dẫn sử dụng thuốc kháng virus ở người lớn và thanh thiếu niên nhiễm HIV](#) để biết danh sách các tương tác thuốc có thể xảy ra.

Tóm tắt dữ liệu lâm sàng cho COVID-19

- Nồng độ thuốc trong huyết tương đạt được khi sử dụng các liệu pháp lopinavir/ritonavir điển hình thấp hơn nhiều so với mức có thể cần thiết để ức chế sự nhân lên của SARS-CoV-2.³
- Lopinavir/ritonavir không chứng minh được lợi ích lâm sàng ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 trong một thử nghiệm lớn ngẫu nhiên ở Vương quốc Anh.⁴
- Trong một thử nghiệm quốc tế lớn ngẫu nhiên, lopinavir/ritonavir không làm giảm tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19.⁵
- Một thử nghiệm ngẫu nhiên có quy mô vừa phải (n = 199) không tìm thấy lợi ích lâm sàng hoặc virus học của lopinavir/ritonavir so với tiêu chuẩn chăm sóc.⁶
- Kết quả từ một thử nghiệm ngẫu nhiên nhỏ có đối chứng cho thấy darunavir/cobicistat không hiệu quả để điều trị COVID-19.⁷
- Không có dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng ủng hộ việc sử dụng các chất ức chế protease HIV khác để điều trị COVID-19.
- Vui lòng xem Dữ liệu Lâm sàng về COVID-19 bên dưới để biết thêm thông tin.

Dữ liệu lâm sàng cho COVID-19

Thông tin được trình bày trong phần này có thể bao gồm dữ liệu từ các tài liệu trước hoặc các bài báo chưa được Ban hội thẩm thông qua. Phần này sẽ được cập nhật khi có thông tin mới. Vui lòng xem [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết thêm thông tin về các thử nghiệm lâm sàng đang đánh giá lopinavir/ritonavir.

Lopinavir/Ritonavir ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19: Thử nghiệm PHỤC HỒI

Thử nghiệm đánh giá ngẫu nhiên về Liệu pháp COVID-19 (PHỤC HỒI) là một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên, nhãn mở, liên tục với nhiều nhánh, bao gồm một nhánh đối chứng; trong một nhánh, những người tham gia nhận được lopinavir/ritonavir. Thử nghiệm đã được thực hiện trên 176 bệnh viện ở Vương quốc Anh và thu nhận những bệnh nhân nhập viện với nghi ngờ nhiễm SARS-CoV-2 trên lâm sàng hoặc xác nhận qua xét nghiệm.⁴

Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành một số nhóm điều trị song song; Điều này bao gồm ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2: 1 để chỉ nhận được tiêu chuẩn chăm sóc thông thường hoặc tiêu chuẩn chăm sóc thông thường cộng với lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg uống 12 giờ một lần trong 10 ngày hoặc cho đến khi xuất viện. Những bệnh nhân bị suy gan nặng hoặc đang dùng thuốc có khả năng tương tác nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng với lopinavir/ritonavir được loại trừ khỏi phân nhóm ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm này. Bệnh nhân thở máy cũng ít được trình bày trong nghiên cứu này vì khó sử dụng lopinavir/ritonavir dạng viên nén cho bệnh nhân thở máy. Kết quả chính là tử vong do mọi nguyên nhân ở Ngày 28 sau khi phân nhóm ngẫu nhiên.

Nhóm lopinavir/ritonavir đã ngừng hoạt động vào ngày 29 tháng 6 năm 2020, sau khi ủy ban giám sát dữ liệu độc lập kết luận rằng dữ liệu không cho thấy lợi ích lâm sàng đối với lopinavir/ritonavir.

Đặc điểm bệnh nhân

- Trong số 7.825 người tham gia đủ điều kiện nhận lopinavir/ritonavir, 1.616 người được chọn ngẫu nhiên để nhận lopinavir/ritonavir và 3.424 người được chọn ngẫu nhiên chỉ để nhận dịch vụ chăm sóc tiêu chuẩn. Những người tham gia còn lại được chọn ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị khác trong nghiên cứu.
- Trong cả nhóm lopinavir/ritonavir và nhóm chăm sóc tiêu chuẩn, tuổi trung bình là 66 tuổi; 44% bệnh nhân ≥ 70 tuổi.
- Kết quả xét nghiệm nhiễm SARS-CoV-2 dương tính với 88% bệnh nhân, 12% còn lại có kết quả xét nghiệm âm tính.
- Các bệnh đi kèm là phổ biến; 57% bệnh nhân có ít nhất một bệnh đi kèm. Trong số những bệnh nhân đó, 28% mắc bệnh đái tháo đường, 26% mắc bệnh tim và 24% mắc bệnh phổi mạn tính.
- Theo phân tích ngẫu nhiên, 4% bệnh nhân được thở máy xâm nhập, 70% chỉ được thở oxy (có hoặc không có thở máy không xâm lấn), và 26% không được thở máy.
- Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân nhận được azithromycin hoặc một loại macrolide khác trong quá trình theo dõi thời gian tương tự ở cả hai nhóm (23% ở nhóm lopinavir/ritonavir so với 25% ở nhóm chăm sóc tiêu chuẩn). Ngoài ra, 10% bệnh nhân ở cả hai nhóm được dùng dexamethasone.

Kết quả

- Không có sự khác biệt đáng kể về kết quả tỷ lệ tử vong trong 28 ngày giữa hai nhóm; 374 bệnh nhân (23%) trong nhóm lopinavir/ritonavir và 767 bệnh nhân (22%) trong nhóm chăm sóc tiêu chuẩn đã tử vong vào Ngày 28 (RR 1,03; CI 95%, 0,91–1,17; $P = 0,60$).
- Một tỷ lệ tử vong tương tự trong 28 ngày đã được báo cáo đối với những bệnh nhân dùng lopinavir/ritonavir trong một phân tích chỉ giới hạn ở 4.423 người tham gia có kết quả xét nghiệm SARS-CoV-2 dương tính (tỷ số tỷ suất RR 1,05; CI 95%, 0,92–1,19; $P = 0,49$).
- Bệnh nhân trong nhóm lopinavir/ritonavir và bệnh nhân trong nhóm chăm sóc tiêu chuẩn có thời gian xuất viện trung bình tương tự nhau (11 ngày ở cả hai nhóm) và khả năng được xuất viện còn sống trong vòng 28 ngày là tương tự (69% so với 70%).
- Trong số những người tham gia không được thở máy xâm lấn lúc đầu, bệnh nhân được dùng lopinavir/ritonavir và những người được chăm sóc tiêu chuẩn chỉ có nguy cơ tiến triển đến đặt nội khí quản hoặc tử vong tương tự.
- Kết quả nhất quán giữa các phân nhóm được xác định theo tuổi, giới tính, dân tộc hoặc hỗ trợ hô hấp tại thời điểm ban đầu.

Hạn chế

- Đây không phải là nghiên cứu mù đôi.
- Không có phòng thí nghiệm hoặc dữ liệu virus học nào được thu thập.

Diễn giải

Lopinavir/ritonavir không làm giảm tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân trong 28 ngày so với tiêu chuẩn chăm sóc thông thường ở những người nhập viện bị nhiễm SARS-CoV-2 được xác nhận trên lâm sàng hoặc trong phòng thí nghiệm. Những người tham gia nhận được lopinavir/ritonavir và những người được chăm sóc tiêu chuẩn chỉ có thời gian nằm viện trung bình tương đương nhau. Trong số những bệnh nhân không thở máy xâm lấn tại thời điểm ngẫu nhiên, những người được điều trị bằng lopinavir/ritonavir có khả năng phải đặt nội khí quản hoặc tử vong khi nhập viện như những người được chăm sóc tiêu chuẩn.

Lopinavir/Ritonavir ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19: Thử nghiệm Solidarity

Thử nghiệm Solidarity là một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên, nhân mở, thu nhận bệnh nhân nhập viện với COVID-19 tại 405 bệnh viện trên 30 quốc gia. Nghiên cứu bao gồm nhiều nhánh; trong một nhánh, những người tham gia nhận được lopinavir/ritonavir. Nhóm kiểm soát cho nhánh này bao gồm những người ngẫu nhiên tại cùng một địa điểm và thời gian, những người có thể đã nhận được lopinavir/ritonavir nhưng lại nhận được tiêu chuẩn chăm sóc thay thế. Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg được dùng đường uống hai lần mỗi ngày trong 14 ngày hoặc cho đến khi xuất viện. Chỉ có công thức viên nén uống của lopinavir/ritonavir, loại trừ việc sử dụng cho những người thở máy. Kết quả chính là tử vong tại bệnh viện.⁵

Sau khi kết quả của thử nghiệm PHỤC HỒI yêu cầu xem xét lại dữ liệu liên kết Solidarity, nhánh lopinavir/ritonavir đã kết thúc vào ngày 4 tháng 7 năm 2020. Vào thời điểm đó, 1.411 bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên để nhận lopinavir/ritonavir và 1.380 bệnh nhân nhận được tiêu chuẩn chăm sóc.

Đặc điểm bệnh nhân

- Trong cả nhóm lopinavir/ritonavir và nhóm chăm sóc tiêu chuẩn, 20% người tham gia là người già ≥ 70 tuổi và 37% ở độ tuổi < 50 tuổi.
- Các bệnh đi kèm là phổ biến. Đái tháo đường gặp ở 24% bệnh nhân, bệnh tim ở 21% và bệnh phổi mạn tính là 7%.
- Một cách ngẫu nhiên, 8% bệnh nhân được thở máy xâm lấn hoặc oxy qua màng ngoài cơ thể, 53% chỉ được thở oxy (có hoặc không có thở máy không xâm lấn), và 39% không nhận được.
- Tỷ lệ tương tự của bệnh nhân được dùng corticosteroid trong nhóm lopinavir/ritonavir và nhóm chăm sóc tiêu chuẩn (23% so với 24%). Các phương pháp điều trị không nghiên cứu khác được thực hiện ít thường xuyên hơn và việc sử dụng các phương pháp điều trị này được cân bằng giữa các nhóm.

Kết quả

Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong khi nhập viện giữa hai nhóm; 148 bệnh nhân (9,7%) trong nhóm lopinavir/ritonavir và 146 bệnh nhân (10,3%) trong nhóm

chăm sóc tiêu chuẩn đã tử vong vào Ngày 28 (tỷ số tỷ suất RR 1,00; CI 95%, 0,79–1,25; P = 0,97).

- Tiến triển đến thở máy ở những người không được thở máy được lựa chọn một cách ngẫu nhiên xảy ra ở 126 bệnh nhân ở nhóm lopinavir/ritonavir và 121 bệnh nhân ở nhóm chăm sóc tiêu chuẩn.
- Kết quả tử vong khi nhập viện dường như tương đồng giữa các phân nhóm.

Hạn chế

- Đây không phải là nghiên cứu mù đôi.
- Những người đang thở máy không thể nhận được lopinavir/ritonavir.
- Nghiên cứu không bao gồm dữ liệu về thời gian khôi phục.

Diễn giải

Trong số các bệnh nhân nhập viện, lopinavir/ritonavir không làm giảm tỷ lệ tử vong khi nhập viện hoặc số bệnh nhân chuyển sang thở máy so với tiêu chuẩn chăm sóc.

Được động học của Lopinavir/Ritonavir ở bệnh nhân có COVID-19

Trong một loạt trường hợp, tám bệnh nhân mắc SARS-CoV-2 được điều trị bằng lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg, uống hai lần mỗi ngày và có nồng độ đáy của lopinavir trong huyết tương được đánh giá bằng phương pháp sắc ký lỏng - khối phổ.³

Kết quả

- Nồng độ trung bình của lopinavir trong huyết tương là 13,6 µg/mL.
- Sau khi hiệu chỉnh sự gắn kết với protein, mức đáy cần cao hơn khoảng 60 lần đến 120 lần để đạt được nồng độ hiệu quả tối đa trong phòng thí nghiệm (EC50) đối với SARS-CoV-2.

Hạn chế

- Chỉ định lượng mức đáy của lopinavir.
- Nồng độ lopinavir cần thiết để ức chế hiệu quả sự nhân lên của SARS-CoV-2 in vivo hiện chưa được biết rõ.

Diễn giải

Nồng độ thuốc trong huyết tương đạt được khi sử dụng các liều lopinavir/ritonavir điển hình thấp hơn nhiều so với mức có thể cần thiết để ức chế sự nhân lên của SARS-CoV-2.

Các nghiên cứu được đánh giá khác

Ban Hội thẩm đã xem xét các nghiên cứu lâm sàng khác đánh giá việc sử dụng các chất ức chế protease để điều trị COVID-19.^{6,8,9} Các nghiên cứu này có những hạn chế làm cho chúng kém dứt khoát hơn và nhiều thông tin hơn các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên lớn hơn. Các bản tóm tắt và diễn giải của Ban Hội thẩm về một số nghiên cứu này có sẵn trong các phiên bản lưu trữ.

Thông tin tham khảo

1. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *NatRev Drug Discov*. 2016;15(5):327-347. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26868298>.
2. Marzolini C, Stader F, Stoeckle M, et al. Effect of systemic inflammatory response to SARS-CoV-2 on lopinavir and hydroxychloroquine plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32641296>.
3. Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. Pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir inpatients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Intern Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32422065>.
4. Group RC. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with SARS-COV-2 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33031764>.
5. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33264556>.
6. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-1799. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32187464>.
7. Chen J, Xia L, Liu L, et al. Antiviral activity and safety of darunavir/cobicistat for the treatment of SARS-COV-2. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(7):ofaa241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32671131>.
8. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. 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*. 2020;395(10238):1695-1704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32401715>.
9. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. *Med*. 2020:[In Press]. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666634020300015>.

Nitazoxanide

Cập nhật lần cuối: ngày 8 tháng 7 năm 2021

Nitazoxanide là một chất chống ký sinh trùng phổ rộng thiazolide được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) phê duyệt để điều trị nhiễm trùng *Cryptosporidium parvum* và *Giardia* tá tràng ở trẻ em từ 1 tuổi trở lên và người lớn. Nitazoxanide được chuyển hóa nhanh chóng thành hoạt chất chuyển hóa, tizoxanide và có hoạt tính kháng virus in vitro chống lại một loạt virus, bao gồm virus cúm, virus viêm gan B và C, norovirus, virus rota, virus Ebola, coronavirus gây hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS-CoV) và SARS-CoV-2.¹⁻³ Cơ chế hoạt động kháng virus không được đặc trưng đầy đủ. Nitazoxanide ức chế các enzym của vật chủ, làm suy yếu quá trình xử lý sau chuyển dịch của protein virus. Nó cũng có tác dụng ức chế các cytokine tiền viêm. Ngoại trừ thử nghiệm Giai đoạn 2b/3 đối với bệnh cúm không biến chứng, bằng chứng về hoạt tính lâm sàng của nitazoxanide chống lại các virus khác còn hạn chế hoặc có chất lượng thấp.⁴

Khuyến cáo

– Ban Hội thẩm Điều trị COVID-19 **khuyến cáo không nên** sử dụng nitazoxanide để điều trị COVID-19, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (BIIa).

Cơ sở lý luận

Hai thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng được tiến hành ở Brazil và Hoa Kỳ không tìm thấy lợi ích lâm sàng đáng kể khi điều trị bằng nitazoxanide ở người lớn không nhập viện với COVID-19 khi điều trị được bắt đầu trong vòng 2 đến 5 ngày sau khi phát bệnh, báo cáo vẫn chưa được công bố, số ít bệnh nhân ở nhóm nitazoxanide tiến triển thành COVID-19 nghiêm trọng hơn so với nhóm giả dược. Tuy nhiên, nghiên cứu không đủ khả năng để phát hiện sự khác biệt và phát hiện này không có ý nghĩa thống kê.⁶ Các nghiên cứu nhỏ, chưa được công bố bổ sung đã được xem xét; tuy nhiên, do những hạn chế của chúng, họ không hỗ trợ cho việc sử dụng nitazoxanide.^{7,8} Nitazoxanide được dung nạp tốt trong các thử nghiệm này. Ban Hội thẩm kết luận rằng kết quả của các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành tốt là cần thiết để cung cấp hướng dẫn cụ thể hơn, dựa trên bằng chứng về vai trò của nitazoxanide trong điều trị COVID-19.

Vui lòng xem [Bảng 2d](#) để biết thêm thông tin.

Theo dõi, tác dụng ngoài ý muốn và tương tác thuốc

– Nitazoxanide thường được dung nạp tốt. Các tác dụng phụ được báo cáo phổ biến nhất bao gồm đau bụng, tiêu chảy, đau đầu, buồn nôn, nôn, đổi màu nước tiểu và hiếm khi đổi màu mắt.

– Nitazoxanide là thuốc liên kết với protein huyết tương cao (> 99,9%). Tương tác thuốc có thể xảy ra khi nitazoxanide được dùng đồng thời với các thuốc liên kết cao với protein huyết tương khác do cạnh tranh về vị trí liên kết. Nếu nitazoxanide được dùng chung với các thuốc liên kết mạnh với protein khác có chỉ số điều trị thấp, cần theo dõi bệnh nhân để biết các phản ứng có hại của thuốc.

- Vui lòng xem [Bảng 2e](#) để biết thêm thông tin.

Cân nhắc khi mang thai

Theo dữ liệu nghiên cứu trên động vật đã báo cáo, nitazoxanide dường như không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản, cũng như không gây độc cho thai nhi.⁹ Không có dữ liệu về việc sử dụng nitazoxanide để điều trị COVID-19 ở phụ nữ mang thai.

Cân nhắc ở trẻ em

Nitazoxanide được FDA chấp thuận sử dụng cho trẻ em từ 1 tuổi trở lên để điều trị nhiễm trùng do *Cryptosporidium parvum* và *Giardia tá tràng*. Liều cho hỗn dịch nitazoxanide hoặc viên nén có sẵn cho trẻ em có khả năng tiếp xúc tương tự như liều người lớn đã phê duyệt của nitazoxanide 500 mg uống hai lần mỗi ngày. Không có dữ liệu về việc sử dụng nitazoxanide để điều trị COVID-19 ở trẻ em.

Các thử nghiệm lâm sàng

Một số thử nghiệm lâm sàng đánh giá việc sử dụng nitazoxanide để điều trị COVID-19 hiện đang được tiến hành hoặc đang phát triển. Vui lòng xem [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết thông tin mới nhất.

Thông tin tham khảo

1. Jasenosky LD, Cadena C, Mire CE, et al. The FDA-approved oral drug nitazoxanide amplifies host antiviral responses and inhibits ebola virus. *iScience*. 2019;19:1279-1290. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31402258>.
2. Rossignol JF. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res*. 2014;110:94-103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25108173>.
3. Cao J, Forrest JC, Zhang X. A screen of the NIH Clinical Collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antiviral Res*. 2015;114:1-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25451075>.
4. Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, et al. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):609-618. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24852376>.
5. Rocco PRM, Silvia PL, Cruz FF, et al. Early use of nitazoxanide in mild SARS-COV-2 disease: randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2021; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33361100>.
6. Rossignol J, Bardin MC, Oaks JB, et al. Early treatment with nitazoxanide prevents worsening of mild and moderate COVID-19 and subsequent hospitalization. *medRxiv*. 2021; Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.19.21255441v1>.

7. Blum VF, Cimerman S, Hunter JR, et al. Nitazoxanide in vitro efficacy against SARS-CoV-2 and in vivo superiority to placebo to treat moderate COVID-19—a Phase 2 randomized double-blind clinical trial. *Preprints with the Lancet*. 2021. Available at: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3763773.
8. Silva M, Espejo A, Pereyra ML, et al. Efficacy of nitazoxanide in reducing the viral load in COVID-19 patients: randomized, placebo-controlled, single-blinded, parallel-group, pilot study. *MedRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.03.21252509v1.full.pdf>.
9. Nitazoxanide (Alinia) [package insert]. Lupin Pharma. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021497s001,021498s004lbl.pdf

Bảng 2d. Nitazoxanide và các Dữ liệu lâm sàng

Cập nhật lần cuối: ngày 8 tháng 7 năm 2021

Thông tin trong bảng này có thể bao gồm dữ liệu từ các bản in trước hoặc các bài báo chưa được Ban Hội thẩm thông qua. Phần này sẽ được cập nhật khi có thông tin mới. Vui lòng xem [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết thêm thông tin về các thử nghiệm lâm sàng đang đánh giá NTZ để điều trị COVID-19. Các thử nghiệm lâm sàng được mô tả trong bảng này không đại diện cho tất cả các thử nghiệm mà Ban Hội thẩm đã xem xét trong khi phát triển các khuyến nghị cho NTZ.^{1,2}

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Điều trị sớm COVID-19 nhẹ bằng Nitazoxanide³			
Thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được ở người lớn không nhập viện với COVID-19 nhẹ ở Brazil (n = 475)	Tiêu chí chính: - Các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của COVID-19 trong ≤ 3 ngày (sốt, ho khan và/ hoặc mệt mỏi) Tiêu chí loại trừ: - Kết quả SARS-CoV-2 RT-PCR âm tính từ một phết ty hầu NP - Các bệnh về thận, tim, hô hấp, gan hoặc bệnh tự miễn - Người tham gia có tiền sử ung thư trong 5 năm qua Các biện pháp can thiệp: - NTZ 500 mg x 3 lần/ ngày trong 5 ngày sử dụng công thức dạng lỏng uống - Giả được phù hợp với màu sắc 3 lần mỗi ngày trong 5 ngày Tiêu chí lâm sàng chính: - Giải quyết dứt điểm ho khan, sốt và/ hoặc mệt mỏi sau khi được điều trị trong 5 ngày Tiêu chí lâm sàng phụ: - Giảm SARS-CoV-2 VL - Tỷ lệ nhập viện sau khi hoàn thành liệu pháp	Số lượng người tham gia: - NTZ (n = 194) và giả được (n = 198) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình của bệnh nhân là 37 tuổi. - Tỷ lệ bệnh nhân 18–39 tuổi: 58% - Tỷ lệ bệnh nhân từ 40–59 tuổi: 36% - Tỷ lệ bệnh nhân từ 60–77 tuổi: 6% 53% bệnh nhân là phụ nữ. 69% bệnh nhân là người Da trắng. 31% bệnh nhân có BMI ≥ 30. 85% bệnh nhân không có bệnh kèm theo được báo cáo. - Thời gian trung bình từ khi bắt đầu có triệu chứng đến khi dùng liều thuốc nghiên cứu đầu tiên là 5 ngày (IQR 4–5 ngày). - SARS-CoV-2 VL trung bình ban đầu là 7,06 log₁₀ c/mL (IQR 5,77–8,13) ở nhóm NTZ và 7,49 log₁₀ c/mL (IQR 6,15–8,32) ở nhóm giả được (P = 0,065). Kết quả chính: - Không có sự khác biệt về thời gian để giải quyết hoàn toàn các triệu chứng giữa nhóm NTZ và nhóm giả được (P = 0,277) Kết quả phụ: - Sau 5 ngày, SARS-CoV-2 VL trung bình ở nhóm NTZ thấp hơn (3,63 log₁₀ c/mL [IQR 0–5,03]) so với nhóm giả được (4,13 log₁₀ c/mL [IQR 2,88–5,31]; P = 0,006). 29,9% bệnh nhân ở nhóm NTZ và 18,2% bệnh nhân ở nhóm giả	Hạn chế chính: - Nhìn chung, các bệnh nhân trong nghiên cứu này còn trẻ và tương đối khỏe mạnh. - Tại thời điểm ban đầu, VL trung bình ở nhóm NTZ thấp hơn 0,43 log₁₀ c/mL so với nhóm giả được; tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (x hướng có sự khác biệt có ý nghĩa; P = 0,065). Mặc dù sự khác biệt về VL tuyệt đối giữa các nhóm ở Ngày thứ 5 được báo cáo là có ý nghĩa thống kê, nhưng nếu không có thông tin về sự thay đổi VL trong mỗi nhóm, rất khó để giải thích ý nghĩa của các phát hiện. - Một số người tham gia nhận được thuốc nghiên cứu đã bị loại khỏi quần thể phân tích do ngừng can thiệp (21 ở nhóm NTZ so với 18 ở nhóm giả được); AE (6 ở nhóm NTZ so với 1 ở nhóm giả được); nhập viện (5 ở nhóm NTZ so với 5 ở nhóm dùng giả được); và độ lệch giao thức (7 ở nhóm NTZ so với 7 ở nhóm giả được). Điều này làm phức tạp việc giải thích các kết quả nghiên cứu, bởi vì một phân tích ITT không được đưa vào.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
		được có kết quả SARS-CoV-2 RT-PCR âm tính ở lần điều trị thứ năm ($P = 0,009$). - Trong quần thể nghiên cứu ITT, 5 bệnh nhân dùng NTZ và 5 bệnh nhân dùng giả được phải nhập viện do tình trạng lâm sàng xấu đi; 2 người nhận được NTZ yêu cầu nhập học ICU so với 0 người nhận giả được. Những cá nhân này bị loại khỏi quần thể phân tích vì họ không hoàn thành liệu trình điều trị 5 ngày trước khi tiến triển lâm sàng xảy ra. Các kết quả khác: - AE nhẹ đến trung bình xảy ra ở khoảng 30% số người tham gia ở mỗi nhóm đã hoàn thành 5 ngày trị liệu.	Diễn giải: - NTZ không cải thiện thời gian giải quyết các triệu chứng so với giả được. - VL trung bình ở ngày thứ 5 ở nhóm NTZ thấp hơn ở nhóm giả được, nhưng điều này có thể phản ánh sự khác biệt trong VL ban đầu. - NTZ được dung nạp tốt.
Điều trị sớm COVID-19 từ nhẹ đến trung bình với công thức nghiên cứu của Nitazoxanide⁴			
Thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được ở bệnh nhân không nhập viện với COVID-19 ở Hoa Kỳ và Puerto Rico ($n = 1,092$) <i>Đây là một báo cáo sơ bộ, chưa được xuất bản và chưa được đánh giá.</i>	Tiêu chí chính: - Tuổi ≥ 12 năm - Ghi danh ≤ 72 giờ khi bắt đầu có triệu chứng - COVID-19 nhẹ đến trung bình ≥ 2 lĩnh vực triệu chứng hô hấp với điểm ≥ 2 trên bảng câu hỏi FLU-PRO lúc sàng lọc và không cải thiện mức độ nghiêm trọng của triệu chứng tổng thể so với ngày trước Tiêu chí loại trừ: - Các dấu hiệu hoặc triệu chứng của COVID-19 nghiêm trọng - COVID-19 trước đó hoặc bất kỳ triệu chứng nào gợi ý đến COVID-19 - Nhiễm trùng đường hô hấp trên cấp tính gần đây - Suy giảm miễn dịch nghiêm trọng - Các bệnh về tim, phổi, thần kinh hoặc hệ thống khác nghiêm trọng Các biện pháp can thiệp: 2 viên nén giải phóng kéo dài NTZ 300 mg nghiên cứu (với tổng liều 600	Số lượng người tham gia: - Phân tích mITT: NTZ ($n = 184$) và giả được ($n = 195$) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình của bệnh nhân là 40 tuổi. 43,5% bệnh nhân là nam giới. 87,6% bệnh nhân là người Da trắng. - BMI trung bình là 28,9. - Thời gian trung bình từ khi khởi phát triệu chứng đến khi phân nhóm ngẫu nhiên là 45,9 giờ. 64,8% bệnh nhân mắc bệnh nhẹ. 35,2% bệnh nhân mắc bệnh ở mức độ trung bình. 62,8% bệnh nhân có nguy cơ bị bệnh nặng. Kết quả chính: - NTZ không liên quan đến việc giảm thời gian trung bình để đáp ứng bền vững so với giả được (13,3 ngày ở nhóm NTZ so với 12,4 ngày ở nhóm giả được; $P = 0,88$) Kết quả phụ: - Tiến triển thành bệnh nặng xảy ra ở 1 trong số 184 bệnh nhân (0,5%) ở nhóm NTZ và 7 trên 195 bệnh nhân (3,6%) ở nhóm giả được ($P = 0,07$). - Trong một phân nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh nặng theo tiêu chuẩn CDC, 1 trong số 112 bệnh nhân (0,9%) ở nhóm NTZ và 7 trong số 126 bệnh nhân (5,6%) ở	Hạn chế chính: - Thông tin còn hạn chế trong báo cáo sơ bộ này. - Vì số lượng người tham gia có nguy cơ cao tiến triển thành COVID-19 nặng trong nghiên cứu này là ít, nên kết quả cho phân nhóm này rất mong manh. Các nghiên cứu lớn hơn là cần thiết. Diễn giải: - NTZ không chứng minh được lợi ích đáng kể về mặt lâm sàng hoặc virus học khi so sánh với giả được. - NTZ được dung nạp tốt.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	mg) đường uống với thức ăn hai lần mỗi ngày trong 5 ngày • Phù hợp với giả được trong 5 ngày • Tất cả các đối tượng được bổ sung vitamin B phức hợp hai lần mỗi ngày để che dấu chứng nhiễm sắc thể có liên quan đến NTZ. Tiêu chí lâm sàng chính: • Thời gian từ liều đầu tiên đến khi đáp ứng bền vững Tiêu chí lâm sàng phụ: • Tỷ lệ tiến triển thành COVID-19 nghiêm trọng	nhóm giả được tiến triển thành bệnh nặng ($P = 0,07$). • 1 trong số 184 bệnh nhân (0,5%) ở nhóm NTZ và 5 trong số 195 bệnh nhân (2,6%) ở nhóm giả được đã phải nhập viện ($P = 0,18$). • Không có sự khác biệt đáng kể về tiêu chí virus giữa các nhóm ở Ngày 4 và Ngày 10. Các kết quả khác: • Phân tích an toàn bao gồm 935 người tham gia (472 ở nhóm NTZ và 463 ở nhóm giả được). • 2 bệnh nhân ở nhóm NTZ và 3 bệnh nhân ở nhóm giả được đã ngừng thuốc nghiên cứu do các tác dụng phụ.	

Từ khóa: AE = phản ứng bất lợi; BMI = chỉ số khối cơ thể; CDC = Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh; FLU-PRO = Kết quả được Báo cáo về Bệnh nhân Cúm; ICU = đơn vị chăm sóc đặc biệt; ITT = ý định điều trị; mITT = ý định điều trị được sửa đổi; NP = mũi họng; NTZ = nitazoxanide; the Panel = Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19; PO = uống bằng miệng; RT-PCR = phản ứng chuỗi polymerase sao chép ngược; VL = tải lượng virus

Thông tin tham khảo

1. Blum VF, Cimerman S, Hunter JR, et al. Nitazoxanide superiority to placebo to treat moderate COVID-19—a pilot prove of concept randomized double-blind clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34222847/>.
2. Silva M, Espejo A, Pereyra ML, et al. Efficacy of nitazoxanide in reducing the viral load in COVID-19 patients. Randomized, placebo-controlled, single-blinded, parallel group, pilot study. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.03.21252509v1>.
3. Rocco PRM, Silva PL, Cruz FF, et al. Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33361100>.
4. Rossignol J, Bardin MC, Oaks JB, et al. Early treatment with nitazoxanide prevents worsening of mild and moderate COVID-19 and subsequent hospitalization. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.19.21255441v1>.

Bảng 2e. Đặc điểm của các loại thuốc chống virus đã được phê duyệt hoặc đang được đánh giá để điều trị COVID-19

Cập nhật lần cuối: ngày 8 tháng 7 năm 2021

- Thông tin trong bảng này được lấy từ dữ liệu về việc sử dụng các loại thuốc này cho các chỉ định được FDA chấp thuận hoặc trong các thử nghiệm điều tra, và nó được bổ sung với dữ liệu về việc sử dụng chúng ở bệnh nhân COVID-19, nếu có.
- Thông tin về CQ, HCQ và LPV/RTV có sẵn hướng dẫn trong [các phiên bản lưu trữ](#). Tuy nhiên, Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng các thuốc này để điều trị COVID-19.
- Có giới hạn hoặc không có dữ liệu về việc thay đổi liều lượng cho bệnh nhân suy nội tạng hoặc những người cần thiết bị hỗ trợ bên ngoài cơ thể. Vui lòng tham khảo nhãn sản phẩm, khi có sẵn.
- Hiện không có đủ dữ liệu để xác định liệu một số loại thuốc có thể được dùng chung một cách an toàn với các liệu pháp điều trị COVID-19 hay không. Khi sử dụng đồng thời các thuốc có cấu hình độc tính tương tự, hãy cân nhắc thực hiện giám sát an toàn bổ sung.
- Các tác dụng phụ, đối kháng hoặc hiệp đồng tiềm ẩn và sự an toàn của việc sử dụng các liệu pháp phối hợp để điều trị COVID-19 vẫn chưa được biết rõ. Các bác sĩ lâm sàng được khuyến khích báo cáo AEs cho [Chương trình MedWatch](#) của FDA.
- Để biết thông tin về tương tác thuốc, vui lòng tham khảo nhãn sản phẩm và truy cập trang web [Tương tác thuốc Liverpool COVID-19](#).
- Để biết các khuyến nghị của Ban hội thẩm về việc sử dụng các loại thuốc được liệt kê trong bảng này, vui lòng tham khảo các phần thuốc riêng lẻ hoặc [Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19](#).

Phác đồ dùng thuốc <i>Các liều được liệt kê ở đây dành cho các chỉ định đã được phê duyệt hoặc từ các kinh nghiệm được báo cáo hoặc các thử nghiệm lâm sàng.</i>	Tác dụng bất lợi	Các thông số giám sát	Khả năng tương tác giữa các thuốc	Nhận xét và liên kết đến các thử nghiệm lâm sàng
Remdesivir				
Liều lượng và chỉ định được liệt kê dưới đây lấy từ thông tin sản phẩm của FDA. Vui lòng xem Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19 để biết các khuyến nghị của Ban hội thẩm về thời điểm sử dụng RDV. Dành cho người lớn và trẻ em nằm viện (> 12 tuổi và nặng > 40 kg) <i>Đối với những bệnh nhân không được thở máy và/ hoặc sử dụng ECMO:</i> • RDV 200 mg tiêm tĩnh mạch^a vào Ngày 1, sau đó RDV 100 mg tiêm tĩnh mạch từ Ngày 2–5 • Đối với những bệnh nhân không có cải thiện về mặt lâm sàng sau 5 ngày điều trị, có thể kéo dài thời gian điều trị lên đến 10 ngày. <i>Đối với bệnh nhân thở máy và/ hoặc bệnh nhân điều trị ECMO:</i> • RDV 200 mg tiêm tĩnh mạch^a vào Ngày 1, sau đó RDV 100 mg tiêm tĩnh mạch^a vào Ngày 2–10 Liều đề xuất trong EUAb cho trẻ em nhập viện <i>Đối với bệnh nhân Cân nặng từ 3,5 kg đến <40 kg:</i> • RDV 5 mg/kg tiêm tĩnh mạch^a vào Ngày 1, sau đó RDV 2,5 mg/kg tiêm tĩnh mạch một lần mỗi ngày bắt đầu từ Ngày thứ 2	• Buồn nôn • Độ cao ALT và AST • Quá mẫn cảm • Tăng thời gian prothrombin • Thuốc dùng là SBECD, có liên quan đến nhiễm độc gan và thận. Sự tích tụ SBECD có thể xảy ra ở bệnh nhân suy thận vừa hoặc nặng. • Mỗi lọ 100 mg bột đông khô RDV chứa 3 g SBECD, và mỗi lọ 100 mg/20 mL dung dịch RDV chứa 6 g SBECD. • Các bác sĩ có thể xem xét ưu tiên sử dụng công thức bột đông khô (chứa ít SBECD hơn) ở bệnh nhân suy thận.	• Phản ứng truyền dịch • Cần theo dõi chức năng thận và chức năng gan trước và trong khi điều trị theo chỉ định lâm sàng. • Trong thông tin sản phẩm của FDA, RDV không được khuyến nghị khi eGFR < 30 mL/phút. • Xem phần Remdesivir để thảo luận về việc sử dụng RDV ở những người bị suy thận. • Có thể phải ngừng RDV nếu mức ALT tăng lên > 10 lần ULN và nên ngừng nếu có sự gia tăng ở mức ALT và các dấu hiệu hoặc triệu chứng của viêm gan được quan sát thấy¹	• Các nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc trên lâm sàng của RDV chưa được thực hiện. • Trong ống nghiệm, RDV là chất nền của CYP3A4, OATP1B1 và P-gp và là chất ức chế CYP3A4, OATP1B1, OATP1B3 và MATE1.1 • Mức độ phơi nhiễm RDV được kỳ vọng là tối thiểu đến không khi RDV được dùng chung với dexamethasone (Gilead Sciences, thông báo bằng văn bản, tháng 7 năm 2020). • CQ hoặc HCQ có thể làm giảm hoạt tính kháng virus của RDV; Không nên dùng chung các loại thuốc này.¹ • Không có tương tác đáng kể nào được mong đợi giữa RDV và oseltamivir hoặc baloxavir (Khoa học Gilead, thông tin liên lạc bằng văn bản và cá nhân, tháng 8 và tháng 9 năm 2020).	• RDV nên được quản lý tại bệnh viện hoặc cơ sở chăm sóc sức khỏe có thể cung cấp mức độ chăm sóc tương tự như bệnh viện nội trú. • RDV được FDA chấp thuận để điều trị COVID-19 ở bệnh nhân người lớn và trẻ em nằm viện (12 tuổi và nặng 40 kg). • EUA^b có sẵn cho bệnh nhi nhập viện có cân nặng từ 3,5 kg đến < 40 kg trở lên, < 12 tuổi và cân nặng ≥ 3,5 kg. • Danh sách các thử nghiệm lâm sàng có sẵn tại đây: Remdesivir

Phác đồ dùng thuốc <i>Các liều được liệt kê ở đây dành cho các chỉ định đã được phê duyệt hoặc từ các kinh nghiệm được báo cáo hoặc các thử nghiệm lâm sàng.</i>	Tác dụng bất lợi	Các thông số giám sát	Khả năng tương tác giữa các thuốc	Nhận xét và liên kết đến các thử nghiệm lâm sàng
- Đối với những bệnh nhân không được thở máy và/hoặc đang điều trị bằng ECMO, thời gian là 5 ngày. Nếu bệnh nhân không có cải thiện về mặt lâm sàng sau 5 ngày, có thể kéo dài thời gian điều trị lên đến 10 ngày. - Đối với bệnh nhân thở máy và/ hoặc bệnh nhân điều trị bằng ECMO, thời gian điều trị khuyến cáo là 10 ngày. <i>Đối với bệnh nhân dưới 12 tuổi và cân nặng $\geq$ 40 kg:</i> - Liều tương tự như cho người lớn				
Ivermectin				
Người lớn: Liều được sử dụng phổ biến nhất trong các thử nghiệm lâm sàng là IVM 0,2–0,6 mg/kg đường uống dùng một liều duy nhất hoặc một lần mỗi ngày trong tối đa 5 ngày.	- Nói chung dung nạp tốt - Chóng mặt - Viêm ngứa - Hiệu ứng GI (ví dụ, buồn nôn, tiêu chảy) - Các AE thần kinh đã được báo cáo khi IVM được sử dụng để điều trị các bệnh ký sinh trùng, nhưng không rõ liệu các AE này là do IVM hay do các bệnh lý cơ bản gây ra.	Giám sát các AE tiềm năng.	- Chất nền CYP3A4 nhỏ - Chất nền p-gp	- Thường được cho uống khi bụng đói với nước; tuy nhiên, sử dụng IVM cùng với thức ăn sẽ làm tăng khả dụng sinh học của nó.² - Danh sách các thử nghiệm lâm sàng có sẵn tại đây: Ivermectin

Phác đồ dùng thuốc <i>Các liều được liệt kê ở đây dành cho các chỉ định đã được phê duyệt hoặc từ các kinh nghiệm được báo cáo hoặc các thử nghiệm lâm sàng.</i>	Tác dụng bất lợi	Các thông số giám sát	Khả năng tương tác giữa các thuốc	Nhận xét và liên kết đến các thử nghiệm lâm sàng
Nitazoxanide				
Người lớn: • Liều lượng được báo cáo trong các nghiên cứu SARS-COV-2 dao động từ NTZ 500 mg PO 3 lần mỗi ngày đến 4 lần mỗi ngày.^{3,4} Liều cao hơn đang được nghiên cứu (ClinicalTrials.gov Định danh NCT04746183). • Liều dùng cho các chỉ định chống động vật nguyên sinh nằm trong khoảng từ 500 mg NTZ đến 1 g PO hai lần mỗi ngày.	• Nổi chung dung nạp tốt • Đau bụng • Bệnh tiêu chảy • Đau đầu • Buồn nôn • Nôn mửa • Nước tiểu đổi màu • Đổi màu mắt (hiếm gặp)	• Giám sát các AE tiềm năng.	• Tương tác thuốc - thuốc có thể xảy ra nếu NTZ được sử dụng đồng thời với các thuốc liên kết cao với protein huyết tương khác do cạnh tranh về các vị trí liên kết.⁵ • Nếu NTZ được dùng chung với các thuốc liên kết cao với protein khác có chỉ số điều trị hẹp, hãy theo dõi bệnh nhân về các tác dụng phụ.	• NTZ nên được dùng với thức ăn. • Hỗn dịch uống không tương đương sinh học với công thức viên nén. • Danh sách các thử nghiệm lâm sàng có sẵn tại đây: Nitazoxanide

^a Truyền trong 30–120 phút.

^b FDA EUA cho phép sử dụng RDV khẩn cấp để điều trị nghi ngờ mắc COVID-19 hoặc SARS-CoV-2 đã được xét nghiệm xác nhận ở những bệnh nhi nhập viện có cân nặng từ 3,5 kg đến < 40 kg hoặc < 12 tuổi và nặng 3,5 kg.⁶

Từ khóa: AE = phản ứng bất lợi; ALT = alanin transaminase; AST = aspartate aminotransferase; CQ = chloroquine; CYP = cytochrome P450; ECMO = oxy hóa màng ngoài cơ thể; eGFR = mức lọc cầu thận ước tính; EUA = Cấp phép Sử dụng Khẩn cấp; FDA = Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm; GI = đường tiêu hóa; HCQ = hydroxychloroquine; IV = tiêm tĩnh mạch; IVM = ivermectin; LPV/RTV = lopinavir/ritonavir; MATE = protein vận chuyển đa lượng và độc tố; NTZ = nitazoxanide; OATP = polypeptit vận chuyển anion hữu cơ; the Panel = Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19; P-gp = P-glycoprotein; PO = bằng miệng; RDV = remdesivir; SBECD = sulfobutylether-beta-cyclodextrin; ULN = giới hạn trên của bình thường

Thông tin tham khảo

1. Remdesivir (Veklury) [package insert]. Food and Drug Administration. 2020. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf.
2. Ivermectin (Stromectol) [package insert]. Food and Drug Administration. 2009. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s024s025lbl.pdf.
3. Rocco PRM, Silvia PL, Cruz FF, et al. Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2021;Published online ahead of print. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33361100/>.
4. Silva M, Espejo A, Pereyra ML, et al. Efficacy of Nitazoxanide in reducing the viral load in COVID-19 patients: randomized, placebo-controlled, single-blinded, parallel-group, pilot study. *MedRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.03.21252509v1.full.pdf>.
5. Nitazoxanide (Alinia) [package insert]. Food and Drug Administration. 2017. Available at: <https://www.alinia.com/wp-content/uploads/2017/08/prescribing-information.pdf>.
6. Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734™). 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/137566/download>

Sản phẩm kháng thể kháng SARS-CoV-2

Cập nhật lần cuối: ngày 4 tháng 8 năm 2021

Tóm tắt khuyến nghị

Kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 để điều trị COVID-19

- Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị sử dụng một trong các kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 sau đây, được liệt kê theo thứ tự bảng chữ cái, để điều trị cho những bệnh nhân không nhập viện với COVID-19 mức độ nhẹ đến trung bình có nguy cơ cao tiến triển lâm sàng, theo định nghĩa của tiêu chí Cho phép Sử dụng Khẩn cấp (EUA):
 - **Casirivimab cộng với imdevimab**; hoặc
 - **Sotrovimab**
- Khi sử dụng casirivimab kết hợp với imdevimab, Ban Hội thẩm khuyến nghị:
 - **Casirivimab 600 mg kết hợp với imdevimab 600 mg** truyền tĩnh mạch (AIIa)
 - Nếu việc truyền tĩnh mạch không khả thi hoặc gây chậm trễ trong điều trị, hãy dùng **casirivimab 600 mg kết hợp với imdevimab 600 mg** được sử dụng bằng bốn lần tiêm dưới da (2,5 mL mỗi lần tiêm) có thể được sử dụng như một biện pháp thay thế (BIII).
- Tại thời điểm này, Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng bamlanivimab kết hợp với etesevimab để điều trị COVID-19 (AIII) do các biến thể Gamma (P.1) và Beta (B.1.351) được quan tâm, đã làm giảm tính nhạy cảm với cả hai tác nhân, đang được lưu hành ở Hoa Kỳ. Xem [Theo dõi dữ liệu COVID của Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh](#) để biết thông tin mới nhất về tỷ lệ biến thể theo khu vực ở Hoa Kỳ.
- Độ mạnh của bằng chứng về việc sử dụng kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 để điều trị COVID-19 thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố khiến bệnh nhân có nguy cơ tiến triển thành COVID-19 nặng và/hoặc nhập viện (xem phần [Kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2](#) để biết chi tiết). Các khuyến nghị dựa trên các tiêu chí sau đây của Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm EUAs:
 - Bệnh nhân có các tình trạng nguy cơ cao đã được đại diện trong các thử nghiệm lâm sàng (AIIa), và
 - Bệnh nhân có các tình trạng và yếu tố y tế khác mà có giới hạn trong các thử nghiệm lâm sàng (BIII); tuy nhiên, đối với những bệnh nhân có tình trạng suy giảm miễn dịch hoặc đang điều trị ức chế miễn dịch, xếp hạng là AIII.
- Điều trị bằng kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 nên được bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi bệnh nhân có kết quả dương tính với xét nghiệm kháng nguyên SARS-CoV-2 hoặc xét nghiệm khuếch đại acid nucleic (NAAT) và trong vòng 10 ngày kể từ khi khởi phát triệu chứng.
- Việc sử dụng kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 nên được cân nhắc cho những bệnh nhân mắc bệnh COVID-19 từ nhẹ đến trung bình nhập viện vì lý do khác ngoài COVID-19 nếu họ đáp ứng các tiêu chí của EUA để điều trị ngoại trú.
- Các kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 hiện không được phép sử dụng cho những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 nặng; tuy nhiên, chúng có thể có sẵn thông qua các chương trình tiếp cận mở rộng cho những bệnh nhân chưa phát triển đáp ứng kháng thể hoặc những người không được mong đợi có đáp ứng miễn dịch hiệu quả đối với nhiễm SARS-CoV-2.

Huyết tương Covid 19 giai đoạn hồi phục

- Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng huyết tương giai đoạn hồi phục COVID-19 hiệu giá thấp để điều trị COVID-19 (AIIb). Huyết tương giai đoạn hồi phục COVID-19 hiệu giá thấp không còn được phép thông qua **the convalescent plasma EUA**
- Đối với bệnh nhân nhập viện với COVID-19 không bị suy giảm khả năng miễn dịch:
 - Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng huyết tương giai đoạn hồi phục COVID-19 để

điều trị COVID-19 ở bệnh nhân thở máy (AI).

- Ban hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng huyết tương giai đoạn hồi phục COVID-19 nồng độ cao để điều trị COVID-19 ở những bệnh nhân nhập viện không cần thở máy, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (AI).
- Đối với bệnh nhân nhập viện với COVID-19 bị suy giảm khả năng miễn dịch:
 - Không có đủ bằng chứng để Ban hội thẩm khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng huyết tương giai đoạn hồi phục COVID-19 bậc cao để điều trị COVID-19.
- Đối với bệnh nhân không nhập viện với COVID-19:
 - Không có đủ bằng chứng để Ban hội thẩm khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng huyết tương giai đoạn hồi phục COVID-19 bậc cao để điều trị COVID-19.

Globulin miễn dịch đặc hiệu kháng SARS-CoV-2

- Không có đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng các globulin miễn dịch đặc hiệu kháng SARS-CoV-2 để điều trị COVID-19

Độ mạnh của khuyến nghị: **A=** Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; **B=** Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; **C=** Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố

Chất lượng bằng chứng cho khuyến nghị: **I=** Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; **IIa=** Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; **IIb=** Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; **III=** Ý kiến chuyên gia

Kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2

Cập nhật lần cuối: ngày 4 tháng 8 năm 2021

Bộ gen SARS-CoV-2 mã hóa bốn protein cấu trúc chính: gai (S), vỏ (E), màng (M), và nucleocapsid (N), cũng như các protein phụ và phi cấu trúc. Protein đột biến được chia thành hai tiểu đơn vị, S1 và S2, làm trung gian cho sự xâm nhập và gắn kết tế bào chủ. Thông qua vùng liên kết thụ thể (RBD), S1 gắn vào enzym chuyển đổi angiotensin 2 (ACE2) trên tế bào chủ; điều này bắt đầu sự thay đổi cấu trúc trong S2 dẫn đến sự dung hợp màng tế bào chủ-virus và sự xâm nhập của virus.¹ Các kháng thể đơn dòng nhắm vào protein đột biến đã được chứng minh là có lợi ích lâm sàng trong điều trị nhiễm trùng SARS-CoV-2 (như thảo luận bên dưới). Dữ liệu sơ bộ cho thấy rằng các kháng thể đơn dòng có thể đóng một vai trò trong việc ngăn ngừa lây nhiễm SARS-CoV-2 trong những người tiếp xúc trong gia đình với những bệnh nhân bị nhiễm bệnh² và trong các đợt bùng phát của cơ sở điều dưỡng có chuyên môn và cơ sở sống được hỗ trợ.³

Kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 đã nhận được giấy phép sử dụng khẩn cấp từ Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm

Ba sản phẩm kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 hiện có Giấy phép Sử dụng Khẩn cấp (EUA) từ Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) để điều trị mức độ nhẹ đến trung bình COVID-19 ở những bệnh nhân không nhập viện bị nhiễm SARS-CoV-2 đã có xét nghiệm xác nhận, những người có nguy cơ cao tiến triển thành bệnh nặng và/hoặc nhập viện. Việc ban hành EUA không cấu thành sự chấp thuận của FDA. Các sản phẩm này là:

- *Bamlanivimab cộng với etesevimab*: Đây là những kháng thể đơn dòng trung hòa liên kết chéo với các biểu mô khác nhau trong protein đột biến RBD của SARS-CoV-2.

- + Việc phân phối bamlanivimab cộng với etesevimab đã bị tạm dừng vào ngày 25 tháng 6 năm 2021, vì cả hai biến thể Gamma (P.1) và Beta (B.1.351) cần quan tâm (VoC) hiện đang lưu hành ở Hoa Kỳ đã giảm nhạy cảm với bamlanivimab và etesevimab.⁴

- *Casirivimab cộng với imdevimab*: Đây là các kháng thể đơn dòng tái tổ hợp của người liên kết với các biểu mô không đảo ngược trong protein đột biến RBD của SARS-CoV-2.

- *Sotrovimab*: Kháng thể đơn dòng này ban đầu được xác định vào năm 2003 từ một người sống sót sau SARS-CoV. Nó nhắm mục tiêu vào một epitope trong RBD của protein đột biến được bảo tồn giữa SARS-CoV và SARS-CoV-2.

FDA cũng cập nhật EUA cho casirivimab cùng với imdevimab như một biện pháp dự phòng sau phơi nhiễm cho một số người có nguy cơ cao nhiễm SARS-CoV-2 và nếu bị nhiễm sẽ có nguy cơ cao tiến triển thành bệnh nghiêm trọng. Xem [Thông tin chi tiết về FDA EUA](#).

Khuyến nghị

– Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị sử dụng một trong các kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 sau đây, được liệt kê theo thứ tự bảng chữ cái, để điều trị cho những bệnh nhân không nhập viện với COVID-19 mức độ nhẹ đến trung bình có nguy cơ cao tiến triển lâm sàng (xem bên dưới để biết tiêu chí và thảo luận):

+ **Casirivimab kết hợp với imdevimab**; hoặc

+ **Sotrovimab 500 mg** truyền tĩnh mạch (IV)

– Khi sử dụng casirivimab kết hợp với imdevimab, Ban Hội thẩm khuyến nghị:

+ **Casirivimab 600 mg kết hợp với imdevimab 600 mg** truyền IV (AIIa)

+ Nếu truyền tĩnh mạch (IV) không khả thi hoặc có thể gây chậm trễ điều trị, có thể được sử dụng thay thế **casirivimab 600 mg kết hợp với imdevimab 600 mg** dùng bốn lần tiêm dưới da (SQ) (2,5 mL mỗi lần tiêm) (BIII).

– Khi sử dụng kháng thể đơn dòng, nên bắt đầu điều trị càng sớm càng tốt sau khi bệnh nhân có kết quả dương tính với SARS-CoV-2 hoặc xét nghiệm khuếch đại acid nucleic (NAAT) và trong vòng 10 ngày kể từ ngày khởi phát triệu chứng.

– Tại thời điểm này, Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **bamlanivimab** cộng với **etesevimab (AIII)** vì Gamma (P.1) và Beta (B.1.351) VoC đang lưu hành ở Hoa Kỳ, giảm nhạy cảm với cả hai loại này.

– Việc sử dụng các kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 nên được xem xét cho những bệnh nhân mắc bệnh COVID-19 mức độ nhẹ đến trung bình nhập viện vì lý do khác ngoài COVID-19 nếu họ đáp ứng các tiêu chí của EUA đối với điều trị ngoại trú.

– Các kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 hiện không được phép sử dụng cho những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 nặng; tuy nhiên, chúng có thể được dùng trong các chương trình tiếp cận mở rộng cho những bệnh nhân chưa có đáp ứng miễn dịch hoặc những người có đáp ứng miễn dịch không hiệu quả đối với nhiễm SARS-CoV-2.

Cơ sở lý luận cho việc sử dụng các kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2

Trong các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược trên những bệnh nhân không nhập viện có các triệu chứng COVID-19 từ nhẹ đến trung bình và các yếu tố nguy cơ nhất định đối với sự tiến triển của bệnh, việc sử dụng các sản phẩm kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 làm giảm nguy cơ nhập viện và tử vong (xem [Bảng 3a](#)).⁵⁻⁷ Điều đáng chú ý là các nghiên cứu này được thực hiện trước khi VoC lưu hành rộng rãi. Tác động tiềm tàng của các biến thể này đối với tính nhạy cảm với các kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 khác nhau được thảo luận dưới đây.

Casirivimab kết hợp với Imdevimab

Vào ngày 3 tháng 6 năm 2021, FDA đã cập nhật EUA cho casirivimab kết hợp với imdevimab.⁶ Liều lượng được phép đã được giảm từ một lần truyền tĩnh mạch duy

nhất của casirivimab 1.200 mg kết hợp imdevimab 1.200 mg xuống casirivimab 600 mg kết hợp imdevimab 600 mg. Ngoài ra, những liều casirivimab kết hợp imdevimab thấp hơn này hiện có thể được sử dụng bằng cách tiêm SQ nếu việc truyền IV không khả thi hoặc có thể trì hoãn điều trị. Cần lưu ý việc sử dụng SQ yêu cầu bốn lần tiêm (2,5 mL mỗi lần tiêm) tại bốn vị trí khác nhau (xem [FDA EUA](#) để biết chi tiết).

Khuyến nghị sử dụng liều thấp hơn của casirivimab 600 mg kết hợp imdevimab 600 mg IV dựa trên kết quả Giai đoạn 3 từ nghiên cứu R10933-10987-COV-2067 (Số nhận dạng *ClinicalTrials.gov* [NCT04425629](#)). Nghiên cứu này là một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi, có đối chứng với giả dược ở những bệnh nhân ngoại trú có COVID-19 từ nhẹ đến trung bình. Tập hợp phân tích đầy đủ đã được sửa đổi bao gồm những người tham gia ≥ 18 tuổi có kết quả phản ứng chuỗi polymerase SARS-CoV-2 dương tính khi phân tích ngẫu nhiên và những người có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ tiến triển thành COVID-19 nặng. Kết quả chủ yếu của việc nhập viện hoặc tử vong liên quan đến COVID-19 do bất kỳ nguyên nhân nào đã được báo cáo ở 7 trong số 736 người tham gia (1,0%) trong nhóm casirivimab 600 mg kết hợp imdevimab 600 mg IV và 24 trong số 748 người tham gia (3,2%) trong nhánh nhóm giả dược ($P = 0,0024$), chứng tỏ mức giảm tuyệt đối 2,2% và tỷ lệ nhập viện hoặc tử vong tương đối giảm 70% ở những người nhận casirivimab kết hợp imdevimab so với những người nhận giả dược. Kết quả này có thể so sánh với kết quả quan sát được khi truyền tĩnh mạch casirivimab 1.200 mg cộng với imdevimab 1.200 mg. Kết quả chủ yếu của việc nhập viện hoặc tử vong liên quan đến SARS-CoV-2 do bất kỳ nguyên nhân nào được báo cáo ở 18 trong số 1.355 bệnh nhân (1,3%) dùng casirivimab 1.200 mg kết hợp imdevimab 1.200 mg IV, so với 62 trong số 1.341 bệnh nhân (4,6%) dùng giả dược ($P < 0,0001$). Những phát hiện này thể hiện mức giảm tuyệt đối 3,3% và giảm tương đối 71% tỷ lệ nhập viện hoặc tử vong ở những bệnh nhân dùng casirivimab kết hợp với imdevimab liều này.

Khuyến nghị sử dụng tiêm SQ dựa trên dữ liệu an toàn từ Giai đoạn 1 R10933-Nghiên cứu 10987-HV-2093 (Mã định danh *ClinicalTrials.gov* [NCT04519437](#)), một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi, có đối chứng với giả dược so sánh giữa casirivimab kết hợp imdevimab được tiêm SQ với giả dược ở những người tình nguyện khỏe mạnh không bị nhiễm SARS-CoV-2. Phản ứng tại chỗ tiêm đã được quan sát thấy ở 12% trong số 729 người tham gia casirivimab cộng với imdevimab và ở 4% trong số 240 người tham gia giả dược. Theo FDA EUA, trong một thử nghiệm riêng biệt giữa những người tham gia có triệu chứng, có sự giảm tải lượng virus tương tự giữa các nhánh IV và SQ.⁶ Vì dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của casirivimab kết hợp imdevimab được sử dụng bằng cách tiêm SQ còn hạn chế, nên đường dùng này chỉ nên được sử dụng khi truyền IV không khả thi hoặc có thể dẫn đến sự chậm trễ trong điều trị (**BIII**).

Sotrovimab

Dữ liệu hỗ trợ EUA cho sotrovimab đến từ thử nghiệm COMET-ICE Giai đoạn 3 (*ClinicalTrials.gov* Identity [NCT04545060](#)). Thử nghiệm COMET-ICE bao gồm những bệnh nhân ngoại trú bị COVID-19 từ nhẹ đến trung bình có nguy cơ cao tiến triển thành bệnh nặng và/hoặc nhập viện. Tổng số 583 người tham gia được chọn ngẫu nhiên để nhận

sotrovimab 500 mg IV (n = 291) hoặc giả dược (n = 292). Nội dung là tỷ lệ người tham gia nhập viện (trong 24 giờ) hoặc tử vong vì bất kỳ nguyên nhân nào trước Ngày 29. Các chỉ tiêu lâm sàng xảy ra ở 3 trong số 291 người tham gia (1%) trong nhóm sotrovimab và 21 trong số 292 người tham gia (7%) trong nhóm giả dược (P = 0,002), dẫn đến giảm tuyệt đối 6% và giảm tương đối 85% số lần nhập viện hoặc tử vong ở những người nhận sotrovimab so với những người nhận giả dược.⁷

Bamlanivimab kết hợp etesevimab

Sự kết hợp kháng thể này đã được chứng minh là có lợi ích lâm sàng ở những người bị COVID-19 từ nhẹ đến trung bình, những người có nguy cơ cao tiến triển thành bệnh nặng và/hoặc nhập viện (xem [Bảng 3a](#)). Tuy nhiên, tại thời điểm này, Ban Hội thẩm khuyến cáo **không nên sử dụng bamlanivimab kết hợp etesevimab** để điều trị COVID-19 (**AIII**) vì Gamma (P.1) và Beta (B.1.351) VoC đang lưu hành ở Hoa Kỳ, đã giảm tính nhạy cảm với cả bamlanivimab và etesevimab; do đó, việc phân phối các kháng thể này đã bị tạm dừng.⁸ Xem trang web [Dữ liệu Phòng chống COVID-19 \(CDC\) của Trung tâm Kiểm soát Dịch bệnh](#) để biết thông tin mới nhất về tỷ lệ biến thể theo khu vực ở Hoa Kỳ. Casirivimab kết hợp imdevimab và sotrovimab có thể sẽ vẫn có tác dụng chống lại các biến thể này.

Tiêu chí sử dụng kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 theo Giấy phép sử dụng khẩn cấp

FDA EUA đối với các kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 ban đầu bao gồm một danh sách các tình trạng cụ thể khiến bệnh nhân có nguy cơ tiến triển lâm sàng cao. Vào ngày 14 tháng 5 năm 2021, FDA đã mở rộng các tiêu chí này.^{5,6} Những thay đổi đáng chú ý bao gồm giảm ngưỡng cắt chỉ số khối cơ thể (BMI) từ ≥ 35 xuống > 25 và thêm các điều kiện và yếu tố khác (ví dụ: mang thai, chủng tộc hoặc dân tộc). Không còn bất kỳ tiêu chí độ tuổi nào (ngoài độ tuổi ≥ 12 tuổi) để sử dụng các chất này ở những bệnh nhân mắc các bệnh sau: bệnh hồng cầu hình liềm, rối loạn phát triển thần kinh, phụ thuộc vào công nghệ liên quan đến y tế, hen suyễn, bệnh tim mạch, tăng huyết áp và bệnh phổi mạn tính.

Khuyến nghị

Độ mạnh của bằng chứng sử dụng kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố khiến bệnh nhân có nguy cơ cao tiến triển thành COVID-19 nặng và/hoặc nhập viện. Các khuyến nghị điều trị dựa trên các tiêu chí sau đây của **FDA EUA**.

Tình trạng y tế hoặc các yếu tố khác được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng đã đánh giá kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2

- Tuổi ≥ 65 (**AIIa**)
- Béo phì (BMI > 30) (**AIIa**)
- Bệnh tiểu đường (**AIIa**)
- Bệnh tim mạch (bao gồm cả bệnh tim bẩm sinh) hoặc tăng huyết áp (**AIIa**)
- Các bệnh phổi mạn tính (ví dụ, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, hen suyễn từ trung bình đến nặng, bệnh phổi mô kẽ, kén phổi xơ, tăng áp động mạch phổi) (**AIIa**).

Tình trạng hoặc yếu tố khác có được trong các thử nghiệm lâm sàng được coi là yếu tố nguy cơ dẫn đến sự tiến triển thành COVID-19 nghiêm trọng (nghiên cứu bởi Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh).

– Tình trạng suy giảm miễn dịch hoặc điều trị ức chế miễn dịch (**AIII**). Nhiều chuyên gia khuyến nghị liệu pháp điều trị cho những bệnh nhân mắc các tình trạng này, mặc dù chúng có giới hạn trong các thử nghiệm lâm sàng.

- Thừa cân (BMI 25–30) là yếu tố nguy cơ duy nhất (**BIII**).
- Bệnh thận mạn tính (**BIII**).
- Mang thai (**BIII**).
- Bệnh hồng cầu hình liềm (**BIII**).
- Rối loạn phát triển thần kinh (ví dụ: bại não) hoặc các tình trạng phức tạp khác (ví dụ: hội chứng di truyền hoặc chuyển hóa và dị tật bẩm sinh nghiêm trọng) (**BIII**).
- Phụ thuộc vào công nghệ liên quan đến y tế (ví dụ: mở khí quản, cắt dạ dày hoặc thông khí áp lực dương không liên quan đến COVID-19) (**BIII**).

Điều quan trọng cần lưu ý là người có nhiều yếu tố nguy cơ cao hoặc bệnh đi kèm dễ tiến triển thành COVID-19 nghiêm trọng. Các EUAs hiện tại tuyên bố rằng việc sử dụng kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 có thể được xem xét cho nhiều bệnh nhân khác trong số này. Để biết thêm thông tin về các tình trạng y tế và các yếu tố có liên quan đến việc gia tăng nguy cơ tiến triển thành COVID-19 nghiêm trọng, hãy xem trang web [CDC Các biện pháp phòng ngừa bổ sung: Những người có một số điều kiện y tế](#). Các cơ sở cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nên cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ của việc sử dụng kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 cho từng bệnh nhân.⁷

Các khuyến nghị của Ban Hội thẩm về việc sử dụng kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 theo tiêu chí EUA cập nhật dựa trên kết quả sơ bộ từ các thử nghiệm lâm sàng đánh giá các sản phẩm này. Các chi tiết về thiết kế nghiên cứu, phương pháp và thời gian theo dõi cho các thử nghiệm này hiện còn hạn chế. Khi dữ liệu được Ban Hội thẩm chấp thuận từ các thử nghiệm Giai đoạn 3 được công bố rộng rãi, Ban Hội thẩm sẽ xem xét kết quả và cập nhật các khuyến nghị nếu cần thiết.

Xem phần Cân nhắc ở Trẻ em bên dưới để biết thêm thông tin về việc sử dụng các sản phẩm này ở trẻ em không nhập viện với COVID-19.

Sử dụng kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 ở bệnh nhân nhập viện vì COVID-19

FDA EUA không cho phép sử dụng kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 cho những bệnh nhân sau:

- Những người nhập viện vì COVID-19,
- Những người cần liệu pháp oxy do COVID-19, hoặc

– Những người đang điều trị thiếu oxy mạn tính do mắc bệnh đi kèm không liên quan đến COVID-19 và những người cần tăng lưu lượng oxy so với ban đầu vì COVID-19.

FDA EUA cho phép sử dụng các kháng thể này ở những bệnh nhân nhập viện nghi ngờ do COVID-19, họ có triệu chứng COVID-19 từ nhẹ đến trung bình và có nguy cơ cao tiến triển thành bệnh nặng.^{12, 14}

Các kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 đã được đánh giá ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 nặng. Một nghiên cứu thử nghiệm cơ bản ACTIV-3 đã chọn ngẫu nhiên những bệnh nhân nhập viện vì COVID-19 để nhận bamlanivimab 7.000 mg hoặc giả dược, kết hợp với remdesivir. Vào ngày 26 tháng 10 năm 2020, sau phân tích về hiệu quả không xác định của nghiên cứu, việc thực hiện nghiên cứu đã bị dừng lại do thiếu lợi ích lâm sàng.^{15,16}

Hiện đã có dữ liệu ủng hộ việc sử dụng casirivimab 4.000 mg kết hợp imdevimab 4.000 mg ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 có huyết thanh âm tính với kháng thể kháng protein chống tăng đột biến. Trong nghiên cứu PHỤC HỒI, bệnh nhân nhập viện với COVID-19 được chọn ngẫu nhiên để được chăm sóc tiêu chuẩn với casirivimab 4.000 mg kết hợp imdevimab 4.000 mg IV hoặc tiêu chuẩn chăm sóc đơn thuần. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong trong 28 ngày do mọi nguyên nhân giữa nhánh casirivimab kết hợp imdevimab và nhóm chăm sóc tiêu chuẩn; 944 trong số 4.839 bệnh nhân (20%) trong nhóm casirivimab kết hợp imdevimab tử vong so với 1.026 trong số 4.946 bệnh nhân (21%) trong nhóm chăm sóc tiêu chuẩn (tỷ số tỷ suất 0,94; CI 95%, 0,86–1,03; P = 0,17). Tuy nhiên, trong phân nhóm bệnh nhân có huyết thanh âm tính với kháng thể kháng protein chống tăng đột biến, đã giảm đáng kể tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân trong 28 ngày ở nhánh casirivimab kết hợp imdevimab: 396 trong số 1.633 bệnh nhân (24%) tử vong trong nhóm casirivimab kết hợp imdevimab so với 451 trong số 1.520 bệnh nhân (30%) trong nhóm chăm sóc tiêu chuẩn (tỷ số tỷ suất RR 0,80; CI 95%, 0,70–0,91; P = 0,001).¹⁷ Cần lưu ý rằng liều casirivimab cao hơn kết hợp imdevimab không có trong EUA hiện tại, casirivimab kết hợp imdevimab chỉ được phép sử dụng cho những bệnh nhân không nhập viện với COVID-19. Ngoài ra, xét nghiệm huyết thanh học nhanh có thể xác định các cá thể âm tính hiện chưa được phổ biến rộng rãi.

Các kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 có thể có sẵn trong các chương trình tiếp cận mở rộng để điều trị bệnh nhân suy giảm miễn dịch nhập viện vì COVID-19. Người ta vẫn chưa biết liệu các kháng thể này có mang lại lợi ích lâm sàng ở những người bị suy giảm miễn dịch tế bào B hoặc các suy giảm miễn dịch khác hay không.

Các biến thể của SARS-CoV-2 được biết đến hoặc được quan tâm và sự nhạy cảm của chúng với các kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2

Trong các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm, đã phát hiện một số biến thể của SARS-CoV-2 có khả năng đột biến nhất định làm giảm rõ rệt sự nhạy cảm đối với một số liệu pháp kháng thể đơn dòng của FDA EUA.¹⁸ Tuy nhiên, những đột biến này có tác động khác nhau đối với tình trạng lâm sàng của bệnh nhân đáp ứng với các tổ hợp

kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 và tỷ lệ của các biến thể này cũng khác nhau ở các vùng địa lý.

Một số biến thể chính đã được xác định là:

- *Biến thể Alpha (B.1.1.7)*: trong các thí nghiệm VoC này vẫn nhạy cảm đối với tất cả các kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 hiện có sẵn thông qua EUA.

- *Biến thể beta (B.1.351)*: trong các thí nghiệm VoC này bao gồm các đột biến E484K và K417N, giảm rõ rệt sự nhạy cảm đối với bamlanivimab và etesevimab.⁵ Các nghiên cứu cũng cho thấy rằng biến thể này đã làm giảm rõ rệt sự nhạy cảm với casirivimab, mặc dù sự kết hợp của casirivimab và imdevimab có thể vẫn giữ được hoạt tính; sotrovimab có thể cũng duy trì hoạt động.^{6,7}

- *Biến thể gamma (P.1)*: trong các thí nghiệm VoC này bao gồm các đột biến E484K và K417T, giảm rõ rệt sự nhạy cảm đối với bamlanivimab và etesevimab.^{5,19,20} Biến thể này cũng giảm nhạy cảm với casirivimab, mặc dù sự kết hợp của casirivimab và imdevimab dường như vẫn duy trì hoạt động; sotrovimab có thể cũng duy trì hoạt động.^{6,7}

- *Biến thể Delta (B.1.617.2)*: Đây là VoC chiếm ưu thế ở Hoa Kỳ. Biến thể Delta chứa đột biến L452R, làm giảm nhạy cảm trong ống nghiệm với sự kết hợp của bamlanivimab và etesevimab, mặc dù ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này chưa được biết đầy đủ. Sotrovimab và casirivimab kết hợp với imdevimab có thể duy trì hoạt động.^{6,7,21}

- *Biến thể Epsilon (B.1.429/ .1.427)*: VoI này (còn được gọi là 20C/CAL.20C) bao gồm đột biến L452R. Trong thí nghiệm dường như có sự giảm nhạy cảm nhẹ đối với sự kết hợp của bamlanivimab và etesevimab, mặc dù ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này chưa được biết đầy đủ.⁵ Sotrovimab và casirivimab cộng với imdevimab có thể vẫn duy trì hoạt tính.^{6,7,21}

- *Biến thể Iota (B.1.526)*: VoI này bao gồm đột biến E484K và có liên quan đến việc giảm nhạy cảm đối với sự kết hợp của bamlanivimab và etesevimab, mặc dù ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này chưa được biết đầy đủ.⁵ Các nghiên cứu cho thấy đột biến E484K có thể giảm nhạy cảm với casirivimab, mặc dù sự kết hợp của casirivimab và imdevimab có thể vẫn giữ được hoạt tính; sotrovimab có thể cũng duy trì hoạt động.^{6,7,21}

Bảng A. Các biến thể của SARS-CoV-2 được biết đến và được quan tâm và tính nhạy cảm với kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2

WHO Label	Pango Lineage	CDC Variant Class	Đột biến đáng chú ý	Bamlanivimab phối hợp Etesevimab		Casirivimab phối hợp Imdevimab		Sotrovimab	
				Tính nhạy cảm trong ống nghiệm ^a	Hoạt động ^b	Tính nhạy cảm trong ống nghiệm ^a	Hoạt động ^b	Tính nhạy cảm trong ống nghiệm ^a	Hoạt động ^b
Alpha	B.1.1.7	VoC	N501Y	Không thay đổi	Tích cực	Không thay đổi	Tích cực	Không thay đổi	Tích cực
Beta	B.1.351	VoC	K417N, E484K, N501Y	Thay đổi được đánh dấu	Không có khả năng hoạt động	Không thay đổi ^c	Tích cực	Không thay đổi	Tích cực
Gamma	P.1	VoC	K417T, E484K, N501Y	Thay đổi được đánh dấu	Không có khả năng hoạt động	Không thay đổi ^c	Tích cực	Không thay đổi	Tích cực
Delta	B.1.617.2	VoC	L452R	Thay đổi khiếm tốn ^d	Có thể đang hoạt động	Không thay đổi	Tích cực	Không thay đổi	Tích cực
Epsilon	B.1.429/ B.1.427	VoI	L452R	Thay đổi khiếm tốn ^d	Có thể đang hoạt động	Không thay đổi	Tích cực	Không thay đổi	Tích cực
Iota	B.1.526	VoI	E484K	Thay đổi khiếm tốn ^d	Có thể đang hoạt động	Không thay đổi ^c	Tích cực	Không thay đổi	Tích cực

^a Dựa trên việc giảm độ nhạy cảm được báo cáo trong FDA EUAs.⁵⁻⁷

^b Hoạt động lâm sàng dự kiến đối với biến thể, dựa trên các nghiên cứu trong ống nghiệm.

^c Đã đánh dấu thay đổi đối với casirivimab và không có thay đổi đối với imdevimab. Sự kết hợp của casirivimab với imdevimab dường như để duy trì hoạt động.

^d Thay đổi vừa phải đối với sự kết hợp của bamlanivimab và etesevimab, mặc dù ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này chưa được biết đầy đủ.

Từ khóa: CDC = Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh; VoC = biến thể đáng lo ngại; VoI = biến thể quan tâm; WHO = Tổ chức Y tế thế giới

Các nghiên cứu đang tiến hành giám sát di truyền dựa trên quần thể về các loại và tỷ lệ lưu hành các biến thể SARS-CoV-2, cũng như sự nhạy cảm của các biến thể khác nhau đối với các kháng thể đơn dòng có sẵn kháng SARS-CoV-2, sẽ rất quan trọng trong việc xác định công dụng cụ thể của các kháng thể đơn dòng trong tương lai.

Các thử nghiệm lâm sàng

Xem [Bảng 3a](#) để biết thông tin về các thử nghiệm lâm sàng đánh giá tính an toàn và hiệu quả của kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 ở bệnh nhân COVID-19. Các cơ sở cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe được khuyến khích thảo luận về việc tham gia các thử nghiệm lâm sàng kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 với những bệnh nhân bị COVID-19 từ nhẹ đến trung bình.

Tiêm chủng SARS-CoV-2

Việc tiêm chủng SARS-CoV-2 nên được hoãn lại ≥ 90 ngày ở những người đã nhận được kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2. Đây là một biện pháp phòng ngừa, vì việc điều trị bằng kháng thể có thể cản trở các đáp ứng miễn dịch do vaccin tạo ra.²²

Đối với những người bị COVID-19 sau khi tiêm phòng SARS-CoV-2, việc tiêm chủng trước đó không được ảnh hưởng đến quyết định điều trị, bao gồm cả việc sử dụng và thời gian điều trị bằng kháng thể đơn dòng.²²

Giám sát

Các kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 này nên được tiêm dưới dạng truyền IV hoặc tiêm SQ và chỉ nên được thực hiện tại các cơ sở cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe có khả năng tiếp cận ngay và cấp cứu với các loại thuốc điều trị và các phản ứng truyền dịch nghiêm trọng.

Bệnh nhân cần được theo dõi trong quá trình truyền IV hoặc tiêm SQ và ít nhất 1 giờ sau khi truyền hoặc tiêm xong.

Tác dụng phụ

Quá mẫn cảm, bao gồm cả phản vệ và các phản ứng liên quan đến truyền dịch, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được sử dụng kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2. Các triệu chứng: Phát ban, tiêu chảy, buồn nôn, chóng mặt và ngứa cũng đã được báo cáo.^{6,7,13}

Tương tác thuốc

Tương tác thuốc khó xảy ra giữa các kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 được phép sử dụng và các thuốc được bài tiết qua thận hoặc là chất nền, chất ức chế hoặc chất cảm ứng của cytochrome P450 (xem [Bảng 3c](#)).

Cân nhắc khi mang thai

Việc sử dụng các kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 có thể được xem xét ở những người mang thai bị COVID-19, đặc biệt là những người có thêm các yếu tố nguy cơ mắc bệnh nặng (xem tiêu chí EUA về việc sử dụng các sản phẩm này ở trên).

Các sản phẩm IgG khác đã được sử dụng an toàn cho người mang thai khi có chỉ định sử dụng, tuy nhiên các kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 sẽ đi qua nhau thai và không có dữ liệu dành riêng cho thai kỳ về việc sử dụng các kháng thể đơn dòng này; Do đó, không nên sử dụng những sản phẩm này khi đang mang thai. Khi có thể, những người mang thai và cho con bú nên được đưa vào các thử nghiệm lâm sàng đánh giá sử dụng kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2.

Cân nhắc ở trẻ em

Vui lòng xem [Cân nhắc Đặc biệt ở Trẻ em](#) để biết các khuyến nghị điều trị cho trẻ em.

Thuốc sẵn có

Casirivimab cộng với imdevimab và sotrovimab đã được FDA EUA thông qua. Hiện tại, việc phân phối bamlanivimab cộng với etesevimab đã bị tạm dừng ở Hoa Kỳ. Vui lòng cập nhật trang web về [Phân phối bamlanivimab cộng với etesevimab có sẵn của của Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh Hoa Kỳ](#). Cần nỗ lực để đảm bảo rằng các cộng đồng bị ảnh hưởng nhiều nhất bởi COVID-19 được tiếp cận công bằng với các kháng thể đơn dòng này.

Thông tin tham khảo

1. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends Immunol.* 2020;41(5):355-359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32249063>.
2. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al. Subcutaneous REGEN-COV antibody combination for COVID-19 Prevention. *medRxiv.* 2021;Preprint. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34159344>.
3. Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, et al. Effect of bamlanivimab vs placebo on incidence of COVID-19 among residents and staff of skilled nursing and assisted living facilities: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;326(1):46-55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34081073>.
4. Public Health Emergency. Pause in the distribution of bamlanivimab/etesevimab. 2021. Available at: <https://www.phe.gov/emergency/events/COVID-19/investigation-MCM/Bamlanivimab-etesevimab/Pages/bamlanivimab-etesevimab-distribution-pause.aspx>. Accessed July 29, 2021.
5. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/145802/download>.
6. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV (casirivimab and imdevimab). 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/145611/download>.
7. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of sotrovimab. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/149534/download>.
8. Public Health Emergency. Bamlanivimab/etesevimab. 2021. Available at: <https://www.phe.gov/emergency/events/COVID-19/investigation-MCM/Bamlanivimab-etesevimab/Pages/default.aspx>. Accessed July 22, 2021.
9. Kim L, Garg S, O'Halloran A, et al. Risk factors for intensive care unit admission and in-hospital mortality among hospitalized adults identified through the U.S. coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated hospitalization surveillance network (COVID-NET). *Clin Infect Dis.* 2021;72(9):e206-e214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32674114>.
10. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with SARS-CoV-2 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32217650>.
11. Zhang Y, Luo W, Li Q, et al. Risk factors for death among the first 80,543 COVID-19 cases in China: relationships between age, underlying disease, case severity, and region. *Clin Infect Dis.* 2021;Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34043784>.

12. Food and Drug Administration. Frequently Asked Questions on the Emergency Use Authorization of REGEN-COV (Casirivimab and Imdevimab). 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/143894/download>.
13. Food and Drug Administration. Frequently asked questions on the emergency use authorization for bamlanivimab and etesevimab. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/145808/download>.
14. Food and Drug Administration. Frequently asked questions on the emergency use authorization of sotrovimab. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/149535/download>.
15. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Statement—NIH-sponsored ACTIV-3 trial closes LY-CoV555 sub-study. 2020. Available at: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/statement-nih-sponsored-activ-3-trial-closes-ly-cov555-sub-study>. Accessed July 29, 2021.
16. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, et al. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;384(10):905-914. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33356051>.
17. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Mafham M, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.15.21258542v1.full>.
18. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 variant classifications and definitions. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>. Accessed April 5, 2021.
19. Wang P, Liu L, Iketani S, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.315 and B.1.1.7 to antibody neutralization. *bioRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.428137v2>.
20. Wang P, Wang M, Yu J, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization. *bioRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.03.01.433466v1>.
21. Liu C, Ginn HM, Dejnirattisai W, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum. *Cell*. 2021;Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34242578>.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently authorized in the United States. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/SARS-CoV-2/info-by-product/clinical-considerations.html>. Accessed July 29, 2021.

Bảng 3a. Kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 và các Dữ liệu lâm sàng

Cập nhật lần cuối: ngày 4 tháng 8 năm 2021

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Casirivimab phối hợp Imdevimab so với giả dược ở bệnh nhân ngoại trú với COVID-19¹			
RCT mù đôi, giai đoạn 3 ở bệnh nhân ngoại trú với COVID-19 từ nhẹ đến trung bình (tập hợp con phân tích đầy đủ được sửa đổi của thử nghiệm giai đoạn 3) <i>Đây là một báo cáo sơ bộ chưa được đánh giá bình duyệt.</i>	Tiêu chí chính: - Khởi phát các triệu chứng COVID-19 ≤ 7 ngày trước khi phân nhóm ngẫu nhiên - SARS-CoV-2 PCR dương tính tại thời điểm ban đầu - Tiêu chí cho phân tích đầy đủ được sửa đổi: - Tuổi ≥ 18 năm - Yếu tố nguy cơ ≥ 1 đối với COVID-19 nặng Các biện pháp can thiệp: - Truyền IV một lần của: - CAS 600 mg cộng với IMD 600 mg - CAS 1.200 mg cộng với IMD 1.200 mg - Giả dược Tiêu chí lâm sàng: - Tỷ lệ bệnh nhân nhập viện liên quan đến COVID-19 hoặc tử vong do mọi nguyên nhân cho đến Ngày 29	Số lượng người tham gia: - CAS 600 mg cộng với IMD 600 mg (n = 736) so với giả dược (n = 748) - CAS 1.200 mg cộng với IMD 1.200 mg (n = 1.355) so với giả dược (n = 1.341) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 50 tuổi. 35% là người Tây Ban Nha/Latinh và 5% là người Mỹ da đen hoặc gốc Phi. - Thời gian trung bình của các triệu chứng trước khi nhập học là 3 ngày (IQR 2–5 ngày).² Kết quả: - Nhập viện liên quan đến SARS-COV-2 hoặc tử vong do mọi nguyên nhân cho đến Ngày 29: 7/736 (1,0%) ở nhóm CAS 600 mg cộng với IMD 600 mg so với 24/748 (3,2%) ở nhánh giả dược (P= 0,0024) 18 trong số 1.355 (1,3%) trong CAS 1.200 mg cộng với nhóm IMD 1.200 mg so với 62 của 1.341 (4,6%) ở nhóm giả dược (P < 0,0001) - Tử vong do mọi nguyên nhân: 1/736 (0,1%) ở nhóm CAS 600 mg cộng với IMD 600 mg so với 1/748 (0,1%) ở nhánh giả dược 1 trong số 1,355 (0,07%) trong CAS 1.200 mg cộng với nhóm IMD 1.200 mg so với 3 trong số 1.341 (0,22%) ở nhóm giả dược	Hạn chế chính: - Dữ liệu phân tích đầy đủ đã được sửa đổi chỉ có sẵn dưới dạng bản in trước. Diễn giải: - Giảm tuyệt đối 2,2% và giảm 70% nguy cơ tương đối trong các trường hợp nhập viện liên quan đến COVID-19 hoặc tử vong do mọi nguyên nhân ở những bệnh nhân dùng CAS 600 mg cộng với IMD 600 mg so với những người dùng giả dược. - Giảm tuyệt đối 3,3% và giảm tương đối 71% nguy cơ nhập viện liên quan đến COVID-19 và tử vong do mọi nguyên nhân ở những bệnh nhân dùng CAS 1.200 mg cộng với IMD 1.200 mg so với những người dùng giả dược.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Sotrovimab so với giả được ở bệnh nhân ngoại trú với COVID-19 (Thử nghiệm COMET-ICE)³			
Mù đôi, giai đoạn 1/2/3 RCT ở bệnh nhân ngoại trú với COVID-19 nhẹ đến trung bình <i>Những dữ liệu này là từ FDA EUA cho SOT.</i>	Tiêu chí chính: - Tuổi ≥ 18 với ≥ 1 bệnh đi kèm, hoặc ≥ 55 tuổi bất kể bệnh đi kèm - Khởi phát các triệu chứng COVID-19 ≤ 5 ngày trước khi nhập học - Nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng xét nghiệm xác nhận Tiêu chí loại trừ: - COVID-19 nghiêm trọng cần bổ sung oxy hoặc nhập viện - Suy giảm miễn dịch nghiêm trọng Các biện pháp can thiệp: - SOT 500 mg tiêm tĩnh mạch - Giả được Tiêu chí lâm sàng chính: - Tỷ lệ bệnh nhân phải nhập viện (tức là ≥ 24 giờ chăm sóc cấp tính) hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào trước Ngày 29	Số lượng người tham gia: - SOT (n = 291) và giả được (n = 292) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 53 tuổi; 22% ở độ tuổi ≥ 65. 63% là người Tây Ban Nha/Latinh và 7% là người Mỹ da đen hoặc gốc Phi Kết quả chính: - Nhập viện hoặc tử vong do mọi nguyên nhân trước Ngày 29: 3 trên 291 (1%) ở nhóm SOT so với 21 trên 292 (7%) ở nhóm giả được (P = 0,002) Các kết quả khác: 1% bệnh nhân ở cả hai nhánh bị phản ứng liên quan đến tiêm truyền	Hạn chế chính: - Các chi tiết về thiết kế, theo dõi và phương pháp nghiên cứu còn hạn chế. Diễn giải: - Giảm tuyệt đối 6% và giảm 85% nguy cơ tương đối trong số lần nhập viện hoặc tử vong do mọi nguyên nhân ở những bệnh nhân dùng SOT so với những người dùng giả được.
Bamlanivimab phối hợp Etesevimab so với giả được ở bệnh nhân ngoại trú với COVID-19 (BLAZE-1)⁴⁻⁶			
RCT giai đoạn 3 mù đôi ở bệnh nhân ngoại trú với COVID-19 nhẹ đến trung bình có nguy cơ cao tiến triển thành COVID-19 nặng	Tiêu chí chính: - Tuổi ≥ 12 tuổi - Hiện không nằm viện ≥ 1 triệu chứng COVID-19 nhẹ hoặc trung bình ≥ 1 Yếu tố nguy cơ đối với COVID-19 nghiêm trọng Tiêu chí loại trừ chính:	Số lượng người tham gia: - BAM cộng với ETE (n = 518) và giả được (n = 517) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 53,8 tuổi; 31% ở độ tuổi ≥ 65. 48% là nam giới. 87% là màu Trắng; 8% là người da đen hoặc người Mỹ gốc Phi; và 29% là người gốc Tây Ban Nha/Latinx. - Số ngày trung bình từ khi bắt đầu có triệu chứng đến khi tiêm	Hạn chế chính: Dữ liệu dành cho liệu BAM cộng với ETE hiện không được EUA cho phép. Diễn giải: Giảm tuyệt đối 4,8% và giảm tương đối 70% số lần nhập viện hoặc tử vong liên quan đến COVID-19 trong số những

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	- SpO₂ ≤ 93% trong không khí trong phòng, hoặc - Tốc độ hô hấp ≥ 30 nhịp thở/phút, hoặc - Nhịp tim ≥ 125 bpm Các biện pháp can thiệp: - Truyền tĩnh mạch một lần của: ➢ BAM 2.800 mg cộng với ETE 2.800 mg ➢ Giả được - Được sử dụng trong vòng 3 ngày sau khi xét nghiệm virus SARS-CoV-2 dương tính Tiêu chí lâm sàng chính: - Tỷ lệ bệnh nhân nhập viện liên quan đến COVID-19 (tức là ≥ 24 giờ chăm sóc cấp tính) hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào trước Ngày 29 Tiêu chí lâm sàng phụ: Tỷ lệ bệnh nhân có VL cao kéo dài (mức SARS-CoV-2 > 5,27 log₁₀ bản sao/mL) ở Ngày thứ 7	truyền là 4 ngày. 77% bị COVID-19 nhẹ. Kết quả chính: - Nhập viện hoặc tử vong liên quan đến COVID-19 do bất kỳ nguyên nhân nào trước Ngày 29: 11/518 (2,1%) ở nhóm BAM cộng với ETE so với 36/517 (7,0%) ở nhóm dùng giả được; chênh lệch rủi ro tương đối: 70%; P < 0,001 - Tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào trước Ngày 29: 0/518 (0%) ở nhóm BAM cộng với ETE so với 10/517 (1,9%) ở nhóm giả được Kết quả phụ: Tỷ lệ bệnh nhân có VL cao kéo dài ở ngày thứ 7: 9,8% ở nhóm BAM cộng với ETE so với 29,5% ở nhóm giả được (P < 0,001).	người tham gia nhận BAM cộng với ETE so với những người dùng giả được.

Từ khóa: BAM = bamlanivimab; CAS = casirivimab; ETE = etesevimab; EUA = Cấp phép Sử dụng Khẩn cấp; FDA = Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm; IMD = imdevimab; IV = tiêm tĩnh mạch; PCR = phản ứng chuỗi polymerase; RCT = thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên; SOT = sotrovimab; SpO₂ = độ bão hòa oxy; VL = tải lượng virus

Thông tin tham khảo

1. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV antibody cocktail clinical outcomes study in COVID-19 outpatients. *medRxiv*.2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.19.21257469v2>.
2. Regeneron. Phase 3 trial shows REGEN-COV (casirivimab with imdevimab) antibody cocktail reduced hospitalization or death by 70% in non-hospitalized COVID-19 patients. 2021. Available at: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/phase-3-trial-shows-regen-covtm-casirivimab-imdevimab-antibody>. Accessed April 5, 2021.
3. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of sotrovimab. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/149534/download>.
4. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/145802/download>. Accessed February 17, 2021.
5. Dougan M, Nirula A, Gottlieb RL, et al. Bamlanivimab+etesevimab for treatment of COVID-19 in high-risk ambulatory patients. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2021. Virtual. Available at: <https://www.croiconference.org/wp-content/uploads/sites/2/resources/2021/vCROI-2021-Abstract-eBook.pdf>.
6. Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;Published online ahead ofprint. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34260849>.

Huyết tương từ người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19

Cập nhật lần cuối: ngày 21 tháng 4 năm 2021

Huyết tương từ những người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 có thể chứa các kháng thể đối với SARS-CoV-2 có thể giúp ngăn chặn virus và điều chỉnh phản ứng viêm.¹ Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) đã ban hành Giấy phép Sử dụng Khẩn cấp (EUA) đối với Huyết tương từ những người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 để điều trị một số bệnh nhân nhập viện vì COVID-19.

Khuyến nghị

- Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến cáo không nên sử dụng huyết tương từ những người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 có hiệu giá kháng thể thấp để điều trị COVID-19 (AIIB).
- + Huyết tương từ những người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 có hiệu giá kháng thể thấp không được EUA thông qua.

Đối với bệnh nhân nhập viện với COVID-19 không bị suy giảm miễn dịch

- Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **huyết tương** từ những **người hiến tặng đã hồi phục** sau COVID-19 để điều trị COVID-19 ở bệnh nhân thở máy (AI).
- Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **huyết tương từ những người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 hiệu giá cao** để điều trị COVID-19 ở những bệnh nhân nhập viện không cần thở máy, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (AI).

Đối với bệnh nhân nhập viện với COVID-19 bị suy giảm miễn dịch

- Không có đủ bằng chứng để Ban hội thẩm khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng huyết tương từ những người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 hiệu giá cao để điều trị COVID-19.
- + Dữ liệu quan sát bao gồm dữ liệu từ các báo cáo ca bệnh, chuỗi ca bệnh và nghiên cứu kiểm tra hồi cứu các ca bệnh cho thấy lợi ích của huyết tương từ những người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch dịch thể nguyên phát và thứ phát.²⁻¹⁶
- + Một số trường hợp báo cáo chỉ ra rằng những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch dịch thể có thể bị sao chép virus SARS-CoV-2 dai dẳng. Các bệnh nhân này có thể phát triển sự đề kháng với virus SARS-CoV-2 sau khi điều trị bằng huyết tương từ những người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19.¹⁷⁻¹⁹
- + Huyết tương từ những người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 hiệu giá cao được EUA cho phép điều trị bệnh nhân nhập viện với COVID-19 và suy giảm khả năng miễn dịch.

Đối với bệnh nhân không nhập viện với COVID-19

– Không có đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị ủng hộ hoặc không ủng hộ việc sử dụng huyết tương từ những người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 hiệu giá cao để điều trị COVID-19 ở những bệnh nhân không phải nhập viện, ngoại trừ trong thử nghiệm lâm sàng.

+ Huyết tương từ người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 **không được phép sử dụng cho** bệnh nhân không nhập viện với COVID-19 theo EUA.

+ Cần có kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên được cung cấp đầy đủ, được thiết kế tốt và tiến hành tốt để cung cấp hướng dẫn cụ thể hơn, dựa trên bằng chứng về vai trò của huyết tương từ người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 trong điều trị bệnh nhân không nhập viện với COVID-19.

Cơ sở lý luận cho khuyến nghị

Vào ngày 23 tháng 8 năm 2020, FDA đã ban hành EUA cho huyết tương từ người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 để điều trị bệnh nhân nhập viện với COVID-19 dựa trên các đánh giá hồi cứu, gián tiếp về hiệu quả được tạo ra từ Chương trình Tiếp cận Mở rộng (EAP). EAP cho phép sử dụng huyết tương từ những người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 bất kể giá trị nào. Ban Hội thẩm đã xem xét các phân tích EAP và xác định rằng dữ liệu không đủ để thiết lập hiệu quả hoặc độ an toàn của huyết tương từ người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 do khả năng gây nhiễu, thiếu ngẫu nhiên và thiếu nhóm chứng chưa được điều trị.

Vào ngày 4 tháng 2 năm 2021, FDA đã sửa đổi EUA huyết tương từ người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 để hạn chế sử dụng loại huyết tương hiệu giá cao này và chỉ để điều trị cho những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 trong giai đoạn đầu của bệnh hoặc những bệnh nhân nhập viện bị suy giảm miễn dịch dịch thể.

Sử dụng huyết tương hồi phục ở bệnh nhân nhập viện do COVID-19 và không bị suy giảm miễn dịch dịch thể

Một phân tích hồi cứu cập nhật dữ liệu thu thập được thông qua EAP chỉ ra rằng bệnh nhân nhận huyết tương từ người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 hiệu giá cao có nguy cơ tử vong tương đối thấp hơn trong vòng 30 ngày sau khi truyền so với bệnh nhân nhận huyết tương hiệu giá thấp (nguy cơ tương đối 0,82; CI 95%, 0,67– 1,00).²⁰

– Trong số những bệnh nhân được thở máy trước khi truyền, không thấy ảnh hưởng của huyết tương hiệu giá cao so với huyết tương hiệu giá thấp (nguy cơ tương đối 1,02; CI 95%, 0,78-1,32).

– Trong số những bệnh nhân không thở máy trước khi truyền, tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân được dùng huyết tương hiệu giá cao thấp hơn so với những bệnh nhân được dùng huyết tương có hiệu giá thấp (nguy cơ tương đối 0,66; CI 95%, 0,48–0,91).²⁰

Thử nghiệm Đánh giá Ngẫu nhiên về Liệu pháp COVID-19 (PHỤC HỒI) là một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên, nhãn mở đánh giá các phương pháp điều trị tiềm

năng cho COVID-19. Trong phần huyết tương từ người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 của thử nghiệm, 11.558 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để nhận huyết tương ($n = 5.795$) hoặc chăm sóc thông thường ($n = 5.763$) trước khi ngừng lại cho thấy thử nghiệm không hiệu quả.²¹

Kết quả thử nghiệm cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong trong 28 ngày giữa nhóm nhận huyết tương hồi phục (24%) và nhóm chăm sóc thông thường (24%; tỷ lệ rủi ro (HR) 1,00; CI 95%, 0,93–1,07). Ngoài ra, thử nghiệm không đáp ứng được hai tiêu chí phụ của nó: thời gian xuất viện và tỷ lệ những người không thở máy được lựa chọn ngẫu nhiên, tiến triển đến thở máy xâm lấn hoặc tử vong. Tỷ lệ bệnh nhân xuất viện trong vòng 28 ngày là tương tự ở nhóm sử dụng huyết tương điều trị và nhóm chăm sóc thông thường (66% so với 67%; Tỷ lệ nguy cơ (RR) 0,98; CI 95%, 0,94–1,03). Trong số những người không cần thở máy xâm lấn lúc ban đầu, tỷ lệ những người tiến triển đến thở máy xâm lấn hoặc tử vong cũng tương tự ở nhóm có sử dụng huyết tương điều trị và nhóm chăm sóc thông thường (28% so với 29%; RR 0,99; CI 95%, 0,93–1,05). Tỷ lệ tử vong trong 28 ngày là tương tự ở tất cả các phân nhóm bệnh nhân được chỉ định trước, bao gồm cả ở những bệnh nhân không có kháng thể SARS-CoV-2 có thể phát hiện được khi phân nhóm ngẫu nhiên (32% ở nhóm huyết tương hồi phục so với 34% ở nhóm chăm sóc thông thường; RR 0,94; CI 95%, 0,84–1,06). Các phân tích phân nhóm cho thấy xu hướng nhẹ về lợi ích của huyết tương hồi phục trong một số phân nhóm nhất định (ví dụ, những người khởi phát triệu chứng ≤ 7 ngày, không cần bổ sung oxy lúc ban đầu, không sử dụng đồng thời corticosteroid). Xem [Bảng 3b](#) để biết thêm chi tiết.

Dữ liệu từ một số thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên khác, tất cả đều chưa đủ độ tin cậy, do không chứng minh được hiệu quả của huyết tương từ người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 trong điều trị bệnh nhân nhập viện với COVID-19.²²⁻²⁹ Xem [Bảng 3b](#) để biết thêm chi tiết.

Ngoài ra, hai thử nghiệm ngẫu nhiên lớn đánh giá huyết tương từ người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 ở bệnh nhân nhập viện đã bị tạm dừng hoặc có số lượng đăng ký hạn chế do không đem lại lợi ích.

- Thử nghiệm huyết tương từ người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 dùng cho người lớn nhập viện mắc hội chứng hô hấp do COVID-19 (CONCOR-1), đánh giá sử dụng huyết tương hồi phục so với chăm sóc thông thường, đã bị dừng lại sau khi phân tích tạm thời trên 614 bệnh nhân được xác định là vô ích.³⁰

- Thử nghiệm nền tảng thích ứng ngẫu nhiên, hệ thống nhúng, đa yếu tố cho bệnh viêm phổi mắc phải ở cộng đồng (REMAP-CAP), đánh giá huyết tương từ người hiến tặng đã hồi phục sau SARS-CoV-2 ở bệnh nhân nhập viện, đã tạm dừng đăng ký cho bệnh nhân trong phòng chăm sóc đặc biệt sau khi phân tích sơ bộ 912 người tham gia, chỉ ra rằng huyết tương hồi phục là không có lợi cho nhóm bệnh nhân này.³¹ REMAP-CAP tiếp tục lựa chọn những bệnh nhân nhập viện không cần hỗ trợ chăm sóc đặc biệt vào lĩnh vực đánh giá huyết tương điều trị của thử nghiệm.

Cần có kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên được cung cấp đầy đủ, được thiết kế tốt và tiến hành tốt để cung cấp hướng dẫn cụ thể hơn, dựa trên bằng chứng về vai trò của huyết tương từ người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 trong điều trị bệnh nhân nhập viện với COVID-19 không bị suy giảm miễn dịch thể.

Sử dụng huyết tương từ những người hiến tặng đã hồi phục sau COVID-19 ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 và suy giảm miễn dịch

Dữ liệu từ các báo cáo ca bệnh, loạt ca bệnh và nghiên cứu bệnh chứng hồi cứu cho thấy lợi ích của huyết tương ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch thể nguyên phát và thứ phát, bao gồm cả những bệnh nhân mắc bệnh huyết học ác tính, suy giảm miễn dịch biến đổi phổ biến, bệnh không có gammaglobulin và nơi những bệnh nhân đã được cấy ghép tạng đặc.^{2-13,15,16} Một số báo cáo trường hợp chỉ ra rằng bệnh nhân bị suy giảm khả năng miễn dịch thể bị sao chép virus SARS-CoV-2 dai dẳng, có thể có đề kháng SARS-CoV-2 sau khi điều trị bằng huyết tương hồi phục.

Kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên được cung cấp đầy đủ, được thiết kế tốt và tiến hành tốt là cần thiết để cung cấp hướng dẫn cụ thể hơn, dựa trên bằng chứng về vai trò của huyết tương hồi phục trong điều trị bệnh nhân COVID-19 bị suy giảm miễn dịch thể.¹⁷⁻¹⁹

Sử dụng huyết tương hồi phục ở bệnh nhân không nhập viện với COVID-19

Dữ liệu hiện tại không đủ để thiết lập tính an toàn hoặc hiệu quả của huyết tương hồi phục ở bệnh nhân với COVID-19 ngoại trú.

- Dữ liệu từ một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi, có đối chứng với giả dược về huyết tương hồi phục hiệu giá cao ở bệnh nhân ngoại trú cao tuổi có triệu chứng COVID-19 nhẹ < 72 giờ cho thấy tiềm năng có lợi.³² Tuy nhiên, thử nghiệm tương đối ít người tham gia, và chỉ một số ít các thay đổi lâm sàng liên quan đến COVID-19 đã xảy ra. Xem [Bảng 3b](#) để biết thêm chi tiết.

- Thử nghiệm lâm sàng về huyết tương hồi phục ở bệnh nhân ngoại trú (C3PO) đã đánh giá huyết tương hồi phục để điều trị bệnh nhân không nhập viện trong thời gian ≤ 7 ngày có các triệu chứng COVID-19 nhẹ hoặc trung bình và ít nhất một yếu tố nguy cơ đối với COVID-19 nặng. Thử nghiệm bị tạm dừng sau khi phân tích tạm thời cho thấy không có lợi ích của huyết tương hồi phục cho nhóm bệnh nhân này. Thử nghiệm thu hút 511 trong số 900 người tham gia theo kế hoạch trước khi nghiên cứu tạm dừng.

Huyết tương hồi phục **không được phép sử dụng** cho bệnh nhân COVID-19 ngoại trú theo EUA.

Dữ liệu lâm sàng cho đến nay

[Bảng 3b](#) bao gồm tóm tắt các nghiên cứu chính về huyết tương hồi phục để điều trị COVID-19.

Cân nhắc khi mang thai

Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng huyết tương hồi phục sau COVID-19 trong thời kỳ mang thai chưa được đánh giá. Các globulin miễn dịch đặc hiệu cho mầm bệnh được sử dụng trên lâm sàng trong thời kỳ mang thai để ngăn ngừa nhiễm virus varicella zoster và virus dại và đã được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng về nhiễm trùng cytomegalovirus bẩm sinh.³³ Một số thử nghiệm lâm sàng đang tiến hành đánh giá huyết tương hồi phục sau COVID-19 bao gồm cả những người đang mang thai.³⁴

Cân nhắc ở trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của huyết tương hồi phục COVID-19 chưa được đánh giá ở bệnh nhi ngoài các đánh giá được mô tả trong các báo cáo của một trung tâm. Các thử nghiệm lâm sàng về huyết tương hồi phục sau COVID-19 ở trẻ em đang được tiến hành. Không có đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị hoặc không khuyến nghị việc sử dụng huyết tương hồi phục để điều trị COVID-19 ở trẻ em nhập viện không cần thở máy. Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên sử dụng huyết tương hồi phục** để điều trị COVID-19 ở bệnh nhi được thở máy (AIII). Tham khảo ý kiến của bác sĩ chuyên khoa bệnh truyền nhiễm nhi khoa, huyết tương hồi phục hiệu giá cao có thể được xem xét tùy từng trường hợp cho những trẻ mắc COVID-19 đáp ứng các tiêu chí của EUA.

Tác dụng phụ

Dữ liệu hiện có cho thấy rằng các phản ứng có hại nghiêm trọng sau khi dùng huyết tương hồi phục là không thường xuyên và phù hợp với các nguy cơ liên quan đến truyền huyết tương cho các chỉ định khác. Những rủi ro này bao gồm lây nhiễm do truyền máu (ví dụ: HIV, viêm gan B, viêm gan C), phản ứng dị ứng, phản ứng phản vệ, phản ứng sốt, tổn thương phổi cấp tính liên quan đến truyền máu, quá tải tuần hoàn liên quan đến truyền máu và các phản ứng tán huyết. Hạ thân nhiệt, biến chứng chuyển hóa và ban xuất huyết sau truyền máu cũng đã được mô tả.^{21,35,36}

Các rủi ro bổ sung của truyền huyết tương hồi phục sau COVID-19 bao gồm nguy cơ lý thuyết: tăng kháng thể phụ thuộc và nguy cơ ức chế miễn dịch lâu dài.

Ban Hội thẩm khuyến nghị nên tham khảo ý kiến của chuyên gia y học truyền máu khi xem xét huyết tương hồi phục cho những bệnh nhân có tiền sử dị ứng nghiêm trọng hoặc phản ứng phản vệ liên quan đến truyền máu.

Sản phẩm có sẵn

Vào ngày 4 tháng 2 năm 2021, FDA đã sửa đổi EUA huyết tương hồi phục để hạn chế việc cấp phép cho huyết tương hồi phục COVID-19 hiệu giá cao.³⁷

– Thư Ủy quyền của EUA sửa đổi cung cấp danh sách mở rộng các xét nghiệm kháng thể kháng SARS-CoV-2 và các kết quả định tính tương ứng có thể được sử dụng để xác định tính phù hợp của huyết tương hồi phục được hiến tặng.

– Vui lòng tham khảo trang web [Khuyến nghị của FDA đối với Huyết tương hồi phục điều tra COVID-19](#) để được hướng dẫn về cách truyền huyết tương hồi phục trong

khi các cơ sở truyền máu, phát triển các quy trình vận hành cần thiết để sản xuất huyết tương hồi phục COVID-19 phù hợp với Điều kiện cho phép được mô tả trong EUA.³⁸

Các thử nghiệm lâm sàng

Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đánh giá huyết tương hồi phục để điều trị COVID-19 đang được tiến hành. Vui lòng xem [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) để biết thông tin mới nhất.

Thông tin tham khảo

1. Wang X, Guo X, Xin Q, et al. Neutralizing antibodies responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 inpatients and convalescent patients. *Clin Infect Dis*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32497196>.
2. Ferrari S, Caprioli C, Weber A, Rambaldi A, Lussana F. Convalescent hyperimmune plasma for chemo- immunotherapy induced immunodeficiency in COVID-19 patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2021;1-9. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428194.2021.1872070>.
3. Hueso T, Pouderoux C, Pere H, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood*. 2020;136(20):2290-2295. Available at: <https://ashpublications.org/blood/article/136/20/2290/463806/Convalescent-plasma-therapy-for-B-cell-depleted>.
4. Rahman F, Liu STH, Taimur S, et al. Treatment with convalescent plasma in solid organ transplant recipients with COVID-19: experience at large transplant center in New York City. *Clin Transplant*. 2020;34(12):e14089. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.14089>.
5. Mira E, Yance OA, Ortega C, et al. Rapid recovery of a SARS-CoV-2-infected X-linked agammaglobulinemia patient after infusion of COVID-19 convalescent plasma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2793-2795. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7345404/>.
6. Fung M, Nambiar A, Pandey S, et al. Treatment of immunocompromised COVID-19 patients with convalescent plasma. *Transpl Infect Dis*. 2020; 2020/09/30:e13477. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537112/pdf/TID-9999-na.pdf>. Accessed March 23, 2021.
7. Quinti I, Lougaris V, Milito C, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):211-213 e214. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0091674920305571?via%3DiDihub>.
8. Jin H, Reed JC, Liu STH, et al. Three patients with X-linked agammaglobulinemia hospitalized for COVID-19 improved with convalescent plasma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3594-3596 e3593. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7490621/>.

9. Betrains A, Godinas L, Woei AJF, et al. Convalescent plasma treatment of persistent severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection in patients with lymphoma with impaired humoral immunity and lack of neutralising antibodies. 2020. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17266>.
10. Balashov D, Trakhtman P, Livshits A, et al. SARS-CoV-2 convalescent plasma therapy in pediatric patient after hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci.* 2021;60(1):102983. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33153902>.
11. Thompson MA, Henderson JP, Shah PK, et al. Convalescent plasma and improved survival in patients with hematologic malignancies and COVID-19. *MedRxiv.* 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.05.21250953v1>.
12. Senefeld JW, Klassen SA, Ford SK, et al. Therapeutic use of convalescent plasma in COVID-19 patients with immunodeficiency. 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.08.20224790v1.full.pdf>. Accessed March 24, 2021.
13. Clark E, Guilpain P, Filip IL, et al. Convalescent plasma for persisting COVID-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery. *Br J Haematol.* 2020;190(3):e154-e156. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32593180>.
14. Iaboni A, Wong N, Betschel SD. A patient with X-linked agammaglobulinemia and COVID-19 infection treated with remdesivir and convalescent plasma. *J Clin Immunol.* 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33547548>.
15. Van Damme KFA, Tavernier S, Roy NV, et al. Case report: convalescent plasma, a targeted therapy for patients with COVID and severe COVID-19. *Front Immunol.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7714937/>.
16. Tremblay D, Seah C, Schneider T, et al. Convalescent plasma for the treatment of severe COVID-19 infection in cancer patients. *Cancer Medicine.* 2020. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.3457>.
17. Choi B, Choudhary MC, Regan J, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2291-2293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33176080>.
18. Kemp SA, Collier DA, Datir RP, et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature.* 2021. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03291-y>.
19. Tarhini H, Recoing A, Bridier-Nahmias A, et al. Long term SARS-CoV-2 infectiousness among three immunocompromised patients: from prolonged viral shedding to SARS-CoV-2 superinfection. *The Journal of Infectious Diseases.* 2021. Available at: <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiab075/6131370>.

20. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, et al. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from COVID-19. *N Engl J Med*. 2021. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2031893>.
21. The RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Estcourt L, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *MedRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.09.21252736v1>.
22. Simonovich VA, Pratz LDB, Scibona P, et al. A randomized trial of convalescent plasma in SARS-CoV-2 severe pneumonia. *N Engl J Med*. 2021. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2031304>.
23. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, et al. Convalescent plasma in the management of moderate SARS-CoV-2 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 2020;371. Available at: <https://www.bmj.com/content/bmj/371/bmj.m3939.full.pdf>.
24. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32492084>.
25. Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, et al. Convalescent plasma for SARS-COV-2: a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20139857v1>.
26. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Muñoz-Rubio E, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a multicenter, randomized clinical trial. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.26.20182444v3.full.pdf>. Accessed March 23, 2021.
27. AlQahtani M, Abdulkarim A, Almadani A, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *MedRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.02.20224303v1.full>.
28. Ray Y, Paul SR, Bandopadhyay P, et al. Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. *MedRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.20237883v1>.
29. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *MedRxiv*. 2021. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.12.21253373v1?%25253fcollection=>.
30. CONCOR-1. Welcome to CONCOR-1 clinical trial website. Available at: <https://concor1.ca/>. Accessed March 25, 2021.

31. REMAP-CAP PR. International Trial of SARS-CoV-2 Convalescent Plasma Pauses Enrollment of Critically Ill COVID-19 Patients. 2021. Available at: <https://www.recover-europe.eu/press-release-international-trial-of-sars-cov-2-convalescent-plasma-pauses-enrollment-of-critically-ill-sars-cov-2-patients/>. Accessed March 25, 2021.
32. Libster R, Perez Marc G, Wappner D, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe COVID-19 in older adults. *N Engl J Med*. 2021;384(7):610-618. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2033700>.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of VariZIG—United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(28):574-576. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6228a4.htm>. Accessed March 26, 2021.
34. University of Pennsylvania. COVID-19 convalescent plasma for mechanically ventilated population. 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04388527>. Accessed March 26, 2021.
35. Food and Drug Administration. EUA of COVID-19 convalescent plasma for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients: fact sheet for health care providers. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/141478/download>. Accessed September 22, 2020.
36. Nguyen FT, van den Akker T, Lally K, et al. Transfusion reactions associated with SARS-COV-2 convalescent plasma therapy for SARS-CoV-2. *Transfusion*. 2021;61(1):78-93. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33125158>.
37. Food and Drug Administration. Convalescent Plasma Letter of Authorization. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/141477/download>. Accessed August 31, 2020.
38. Food and Drug Administration. Recommendations for investigational COVID-19 convalescent plasma. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-sars-cov-2-convalescent-plasma>. Accessed March 26, 2021.

Bảng 3b. Huyết tương hồi phục COVID-19 và các Dữ liệu lâm sàng

Cập nhật lần cuối: ngày 21 tháng 4 năm 2021

Các thử nghiệm lâm sàng được mô tả trong bảng này không đại diện cho tất cả các thử nghiệm mà Ban Hội thẩm đã xem xét trong khi phát triển các khuyến nghị cho COVID-19 CP. Các nghiên cứu được tóm tắt dưới đây là những nghiên cứu có tác động lớn nhất đến các khuyến nghị của Ban hội thẩm.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Huyết tương hồi phục ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 (Thử nghiệm PHỤC HỒI)¹			
RCT nền tảng, nhân mở đánh giá các phương pháp điều trị tiềm năng, bao gồm cả CP bậc cao, ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 ở Vương quốc Anh (n = 11,558) <i>Đây là một báo cáo sơ bộ chưa được bình duyệt.</i>	Tiêu chí Chính: - Nhiễm SARS-CoV-2 nghi ngờ lâm sàng hoặc đã được phòng thí nghiệm xác nhận - CP có sẵn tại địa điểm nghiên cứu Tiêu chí Loại trừ: - Chống chỉ định CP (ví dụ, dị ứng đã biết với các thành phần của máu) Các biện pháp can thiệp: - Một đơn vị CP 275 mL (+/- 75 mL) ngay lập tức và một đơn vị khác vào ngày hôm sau (≥ 12 giờ sau đơn vị đầu tiên) - CP được chọn theo mẫu để cắt tỷ lệ protein đột biến IgG SARS-CoV-2 $\geq 6,0$. - Chăm sóc thông thường Tiêu chí lâm sàng chính: - Tử vong do mọi nguyên nhân ở Ngày 28 Tiêu chí lâm sàng phụ: - Thời gian xuất viện - Trong số những bệnh nhân không nhận IMV một cách ngẫu nhiên, nhận IMV hoặc tử vong trước Ngày 28	Số lượng người tham gia: - Phân tích ITT: CP (n = 5,795) và chăm sóc thông thường (n = 5,763) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 63,5 tuổi. 63% bệnh nhân ở nhóm CP và 66% ở nhóm chăm sóc thông thường là nam giới. 5% bệnh nhân ở mỗi nhánh được điều trị IMV. - Tại thời điểm ban đầu, 52% bệnh nhân ở nhóm CP và 48% ở nhóm chăm sóc thông thường có huyết thanh dương tính với kháng thể SARS-CoV-2. 93% bệnh nhân ở nhóm CP và 92% ở nhóm chăm sóc thông thường được điều trị bằng corticosteroid. Kết quả: - Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong trong 28 ngày giữa nhóm CP và nhóm chăm sóc thông thường (24% so với 24%; tỷ lệ 1,00; CI 95%, 0,93–1,07). - Không có sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân xuất viện trong vòng 28 ngày (66% ở nhóm CP so với 67% ở nhóm chăm sóc thông thường; tỷ lệ 0,98; CI 95%, 0,94–1,03; P = 0,50). - Tỷ lệ tử vong trong 28 ngày nhất quán giữa các phân nhóm bệnh nhân được chỉ định trước, bao gồm các phân nhóm bởi sự	Hạn chế: - Nghiên cứu không bị mù. > 90% người tham gia được dùng corticosteroid. Không chắc chắn về tác dụng của CP ở những bệnh nhân nhập viện không cần bổ sung oxy và không khuyến cáo dùng corticosteroid. Diễn giải: - Thử nghiệm không chứng minh được lợi ích của CP ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
		hiện diện của kháng thể SARS-CoV-2 khi phân nhóm ngẫu nhiên. Đặc biệt, trong số những bệnh nhân không có kháng thể SARS-CoV-2 có thể phát hiện được, không có bằng chứng về sự khác biệt từ vong giữa những người được điều trị CP và những người được chăm sóc bình thường (32% so với 34%; tỷ lệ 0,94; CI 95%, 0,84 –1,06). - Trong số những người không nhận IMV lúc ban đầu, tỷ lệ bệnh nhân tiến triển đến IMV hoặc tử vong là tương tự ở nhóm CP và nhóm chăm sóc thông thường (28% so với 29%; tỷ lệ 0,99; CI 95%, 0,93–1,05; P = 0,79). - Các phản ứng dị ứng nghiêm trọng rất hiếm xảy ra (xảy ra ở 16 bệnh nhân ở nhóm CP và 2 ở nhóm chăm sóc thông thường).	
Huyết tương hồi phục ở người lớn nhập viện với COVID-19 (Thử nghiệm PLACID)²			
Đa trung tâm, nhân mở, RCT giai đoạn 2 ở người lớn nhập viện với COVID-19 nặng ở Ấn Độ (n = 464)	Tiêu chí Chính: - Tuổi ≥ 18 tuổi - SARS-CoV-2 RT-PCR dương tính $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 200\text{--}300$ mm Hg hoặc nhịp thở > 24 nhịp thở/phút với $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ trong không khí trong phòng Tiêu chí Loại trừ: - Bệnh hiểm nghèo Các biện pháp can thiệp: 2 liều CP 200 mL, truyền cách nhau 24 giờ - SOC Tiêu chí lâm sàng chính: - Tổng hợp của sự tiến triển thành bệnh nặng (được định nghĩa là $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mm Hg) bất kỳ lúc nào trong vòng 28 ngày kể từ ngày nhập học hoặc tử vong do mọi nguyên nhân sau 28 ngày	Số lượng người tham gia: - CP (n = 235) và SOC (n = 229) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 52 tuổi. 75% người tham gia nhóm CP và 77% trong nhóm SOC là nam giới. - Tỷ lệ mắc bệnh tiểu đường ở nhóm CP (48%) cao hơn ở nhóm SOC (38%). Kết quả: - Không có sự khác biệt giữa các nhóm về kết cục chính của việc tiến triển thành bệnh nặng hoặc tử vong (xảy ra ở 18,7% người tham gia nhóm CP và 17,9% ở nhóm SOC). - Một phân tích hậu kỳ đánh giá kết quả giữa những bệnh nhân không có hiệu giá kháng thể trung hòa SARS-CoV-2 có thể phát hiện được tại thời điểm ban đầu cũng cho thấy không có lợi ích của CP.	Hạn chế: - Nghiên cứu không bị mù. - Thử nghiệm kháng thể SARS-CoV-2 không được sử dụng để chọn đơn vị CP được hiến tặng; do đó, nhiều người tham gia có thể đã nhận được các đơn vị CP có hiệu giá thấp của kháng thể trung hòa SARS-CoV-2. Diễn giải: - Thử nghiệm này không chứng minh được lợi ích của CP ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 nặng.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Huyết tương hồi phục trong viêm phổi nặng COVID-19 (Nghiên cứu PlasmAr)³			
RCT mù đôi, có đối chứng với giả dược, đa trung tâm ở người lớn nhập viện với COVID-19 nặng ở Argentina (n = 333)	Tiêu chí Chính: - Tuổi ≥ 18 tuổi - SARS-CoV-2 RT-PCR dương tính - COVID-19 nặng Tiêu chí Loại trừ: - Bệnh hiểm nghèo Các biện pháp can thiệp <i>Ngẫu nhiên hóa 2: 1:</i> - Liều duy nhất (thể tích trung bình 500 mL) của CP được gộp từ 2–5 người hiến tặng. Chỉ những đơn vị huyết tương có tăng đột biến virus SARS-CoV-2- RBD IgG hiệu giá $\geq 1: 800$ mới được truyền. - Giả dược Tiêu chí lâm sàng chính: - Thay đổi tình trạng lâm sàng 30 ngày sau khi can thiệp được đo bằng thang điểm thứ tự 6 điểm	Số lượng người tham gia: - CP (n = 228) và giả dược (n = 105) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 62 tuổi. 67,6% người tham gia là nam giới. 64,9% số người tham gia có cùng tồn tại điều kiện khi tham gia thử nghiệm. - Thời gian trung bình từ khi bắt đầu có triệu chứng đến khi ghi danh là 8 ngày. - Trong số 215 người tham gia xét nghiệm, 46% không có kháng thể SARS-CoV-2 có thể phát hiện được tại thời điểm ban đầu. Hiệu giá kháng thể SARS-CoV-2 trung bình ở cả nhóm CP và nhóm giả dược là 1:50. Kết quả: - Không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm trong việc phân phối kết quả theo các loại trên thang thứ tự 6 điểm (OR 0,83; CI 95%, 0,52–1,35). - Tỷ lệ tử vong trong 30 ngày tương tự ở nhóm CP (11,0%) và nhóm giả dược (11,4%). - Các AE liên quan đến truyền dịch thường xuyên hơn ở nhóm CP so với nhóm dùng giả dược (xảy ra ở 4,8% so với 1,9% ở người tham gia).	Hạn chế: - Phần lớn những người tham gia ở cả hai nhóm được điều trị glucocorticoid đồng thời, có khả năng che giấu sự khác biệt nhỏ về kết quả lâm sàng giữa các nhóm nghiên cứu. Diễn giải: - Thử nghiệm này không chứng minh được lợi ích của CP ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 nặng.
Huyết tương hồi phục ở người lớn bị COVID-19 nặng⁴			
RCT giai đoạn 2 mù đôi ở người lớn nhập viện với COVID-19 nặng (n = 223) ở Hoa Kỳ (n = 73) và Brazil (n = 150)	Tiêu chí Chính: - Tuổi ≥ 18 năm - Viêm phổi COVID-19 $SpO_2 \leq 94\%$ trong không khí trong phòng hoặc yêu cầu bổ sung oxy, IMV hoặc ECMO	Số lượng người tham gia: - CP (n = 150) và huyết tương đối chứng bình thường (n = 73) - Bắt đầu tuyển sinh tại Thành phố New York vào tháng 4 năm 2020 và tại Brazil vào tháng 8 năm 2020 Đặc điểm người tham gia:	Hạn chế: Sự can thiệp ở nhóm đối chứng là huyết tương không có kháng thể SARS-CoV-2. Điều này đảm bảo quản lý mù quảng; tuy nhiên, vì thử nghiệm không được kiểm soát

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Đây là một báo cáo sơ bộ chưa được bình duyệt.	Tiêu chí Loại trừ: > 5 ngày trên IMV hoặc ECMO - Suy đa cơ quan nặng Các biện pháp can thiệp Ngẫu nhiên hóa 2: 1: - Một liều SARS-CoV-2 CP (khoảng 250 mL). Chỉ những đơn vị có hiệu giá IgG tăng đột biến do virus SARS-CoV-2-RBD $\geq 1:400$ mới được truyền. - Huyết tương không SARS-CoV-2 (huyết tương đối chứng bình thường) Tiêu chí lâm sàng chính: - Tình trạng lâm sàng vào Ngày 28, được đo bằng thang đo thứ tự (ban đầu có 7 loại, nhưng được sửa đổi thành 6). Tiêu chí lâm sàng phụ: - Thời gian để cải thiện lâm sàng - Tỷ lệ tử vong tại bệnh viện và tử vong trong 28 ngày - Thời gian ngừng cung cấp oxy bổ sung - Thời gian xuất viện	- Tuổi trung bình là 61 tuổi. 66% người tham gia là nam giới. - Thời gian trung bình của các triệu chứng trước khi phân nhóm ngẫu nhiên là 9 ngày. 57% số người tham gia yêu cầu oxy bổ sung lúc ban đầu, 25% yêu cầu oxy lưu lượng cao hoặc thông khí không xâm lấn, và 13% yêu cầu IMV hoặc ECMO. - Có một số sự mất cân đối giữa các nhóm nghiên cứu tại thời điểm ban đầu. Nhóm CP bao gồm nhiều phụ nữ hơn; những người tham gia trẻ hơn và có thời gian triệu chứng dài hơn một chút. 81% số người tham gia được dùng corticosteroid. Kết quả: - Không có sự khác biệt về tình trạng lâm sàng vào ngày 28 giữa nhóm CP và nhóm chứng (OR 1,5 vì nằm trong nhóm tốt hơn với CP so với huyết tương đối chứng; CI 95%, 0,83–2,68; P = 0,18). - Tỷ lệ tử vong khi nhập viện ở nhóm CP thấp hơn (13%) so với nhóm chứng (25%; HR 0,44; CI 95%, 0,22–0,91; P = 0,034). Sự khác biệt điều trị không có ý nghĩa sau khi điều chỉnh tuổi, giới tính và thời gian xuất hiện các triệu chứng lúc ban đầu. - Ở cả hai nhóm, tỷ lệ tử vong tại 28 ngày bằng với tỷ lệ tử vong tại bệnh viện. - Thời gian ngừng thở oxy và thời gian xuất viện tương tự nhau giữa các bên. 25,5% bệnh nhân ở nhóm CP so với 36,1% ở nhóm chứng đã trải qua SAE.	giả được; không thể xác định tác hại tiềm tàng do truyền huyết tương. - Kích thước mẫu và số lượng sự kiện thấp - Có sự mất cân đối trong điều tra ban đầu đặc điểm giữa các nhóm nghiên cứu có thể ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu. Sau khi điều chỉnh sự mất cân bằng, sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa các nhóm là không đáng kể. - Sự khác biệt điều trị về kết cục chính (tình trạng lâm sàng vào ngày 28) không có ý nghĩa thống kê; tử vong là một kết quả thứ yếu. - Không có phân tích phân nhóm về tỷ lệ tử vong. Diễn giải: - Mặc dù sự khác biệt giữa nhánh CP và nhóm huyết tương kháng thể không SARS-CoV-2 về kết quả chính của tình trạng lâm sàng vào Ngày 28 không có ý nghĩa thống kê, tỷ lệ tử vong trong 28 ngày thấp hơn ở nhóm CP cho thấy lợi ích tiềm năng của CP ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 nặng.
Liệu pháp huyết tương độ cao sớm để ngăn ngừa COVID-19 nghiêm trọng ở người lớn tuổi⁵			
RCT mù đôi, có kiểm soát giả được ở bệnh	Tiêu chí Chính: Tuổi > 75 hoặc 65–74 tuổi với ≥ 1 tình	Số lượng người tham gia: Phân tích ITT: CP (n = 80) và giả được (n = 80)	Hạn chế: Thử nghiệm kết thúc sớm do các

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
nhân ngoại trú với COVID-19 nhẹ ở Argentina (n = 160)	trạng cùng tồn tại - Bệnh nhân ngoại trú với các triệu chứng COVID-19 nhẹ < 72 giờ Tiêu chí Loại trừ: - Bệnh hô hấp nghiêm trọng Các biện pháp can thiệp: - Liều CP 250 mL duy nhất với hiệu giá IgG chống lại protein tăng đột biến SARS-CoV-2 > 1: 1000 - Già được Tiêu chí lâm sàng chính: - Bệnh hô hấp nghiêm trọng được xác định là tốc độ hô hấp ≥ 30 lần thờ/ phút và/hoặc $SpO_2 < 93\%$ trong không khí trong phòng vào Ngày 15	Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 77 tuổi. - Hầu hết các bệnh nhân đều có bệnh kèm theo. Kết quả: 13 trong số 80 bệnh nhân (16%) ở nhóm CP và 25 trong số 80 (31%) ở nhóm già được bị bệnh hô hấp nặng vào Ngày 15 (nguy cơ tương đối 0,52; CI 95%, 0,29–0,94; P = 0,026). 2 người tham gia nhóm CP và 5 người trong nhóm già được đã chết. - Không có AE được mời chào nào được báo cáo.	trường hợp nhiễm SARS-COV-2 tại điểm nghiên cứu đã giảm. - Thử nghiệm bao gồm tương đối ít người tham gia. Diễn giải: - Thử nghiệm này đã chứng minh lợi ích của CP ở bệnh nhân ngoại trú cao tuổi có triệu chứng COVID-19 nhẹ < 72 giờ.
Hiệu quả của liệu pháp huyết tương phục hồi về thời gian đối với cải thiện lâm sàng ở bệnh nhân bị COVID-19 nghiêm trọng và đe dọa tính mạng⁶			
Thử nghiệm ngẫu nhiên, nhân mô, đa trung tâm ở người lớn nhập viện với COVID-19 nặng hoặc đe dọa tính mạng ở Trung Quốc (n = 103)	Tiêu chí Chính: - Tuổi ≥ 18 năm - PCR SARS-CoV-2 dương tính trong vòng 72 giờ sau khi phân nhóm ngẫu nhiên - Khớp với khái niệm nghiên cứu về COVID-19 nặng hoặc đe dọa tính mạng Tiêu chí Loại trừ: - Kháng thể IgG đặc hiệu RBD ban đầu $\geq 1: 64$ - Một số di chứng của COVID-19 nghiêm trọng (ví dụ: sốc nhiễm trùng nặng, suy tim nặng) Các biện pháp can thiệp:	Số lượng người tham gia: - CP (n = 52) và SOC (n = 51) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 70 tuổi. 58,3% người tham gia là nam giới. Kết quả: - Không có sự khác biệt đáng kể về thời gian cải thiện lâm sàng giữa nhóm CP và nhóm chứng (HR 1,40; CI 95%, 0,79–2,49; P = 0,26). - Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ tử vong giữa nhóm CP (16%) và nhóm chứng (24%; P = 0,30).	Hạn chế: - Nghiên cứu không bị mù. - Thử nghiệm bị dừng sớm do số ca nhiễm SARS-COV-2 tại địa điểm nghiên cứu giảm; do đó, nghiên cứu thiếu đủ sức mạnh để phát hiện sự khác biệt về kết quả lâm sàng. - Chỉ có 103 trong số 200 người tham gia theo kế hoạch được chọn ngẫu nhiên để được điều trị. - CP được sử dụng muộn (khoảng 1 tháng) trong quá trình bệnh. Diễn dịch:

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	- Liều CP duy nhất 4–13 mL/kg. Chỉ những đơn vị CP có hiệu giá IgG đặc hiệu của virus SARS-CoV-2-RBD là $\geq 1: 640$ mới được truyền. - SOC Tiêu chí lâm sàng chính: - Thời gian để cải thiện lâm sàng (bệnh nhân xuất viện hoặc giảm 2 điểm trên một - Thang điểm mức độ nghiêm trọng của bệnh 6 điểm; 6 điểm = tử vong, 1 điểm = xuất viện) trong vòng 28 ngày.		Thử nghiệm này không chứng minh được lợi ích của CP ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 nặng hoặc đe dọa tính mạng.
Huyết tương hồi phục kháng SARS-CoV-2 sớm so với tri hoãn ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19⁷			
Thử nghiệm ngẫu nhiên nhân mở, đơn trung tâm, giai đoạn 2 ở người lớn nhập viện với COVID-19 ở Chile (n = 58)	Tiêu chí chính: - Tuổi ≥ 18 năm ≤ 7 ngày có các triệu chứng COVID-19 - Nguy cơ cao tiến triển thành suy hô hấp Tiêu chí Loại trừ: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mm Hg - Thông gió cơ học Các biện pháp can thiệp <i>CP ngay lập tức:</i> - Hai liều CP 400 mL với hiệu giá kháng thể trung hòa kháng SARS-CoV-2 $\geq 1: 400$, được truyền cách nhau 24 giờ <i>CP hoãn lại:</i> - Chỉ truyền CP nếu $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mm Hg, hoặc nếu người tham gia vẫn phải nhập viện vì các triệu chứng SARS-CoV-2 7 ngày sau khi đăng ký Tiêu chí lâm sàng chính:	Số lượng người tham gia: - CP trả ngay (n = 28) và CP hoãn lại (n = 30) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 66 tuổi. 50% người tham gia là nam giới. - Khoảng cách trung bình giữa khởi phát triệu chứng và ngẫu nhiên là 6 ngày. 13 trong số 28 người tham gia (43%) trong nhánh CP trả chậm đã nhận được CP ở mức trung bình 3 ngày sau khi đăng ký. Kết quả: - Không có sự khác biệt giữa các nhóm về tỷ lệ người tham gia đáp ứng tiêu chí kết thúc tổng hợp chính là tử vong, thở máy hoặc nhập viện > 14 ngày (32% ở nhóm CP ngay so với 33% ở nhóm CP chậm; OR 0,95; CI 95 %, 0,32–2,84). 18% người tham gia nhóm CP ngay lập tức so với 7% trong nhóm CP trả chậm chết trong vòng 30 ngày (OR 3,0; CI 95%, 0,5–17,2; P = 0,25).	Hạn chế: - Nghiên cứu không bị mù. - Cỡ mẫu nhỏ. Diễn giải: - Thử nghiệm này không chứng minh được lợi ích của việc sử dụng CP ngay lập tức so với hoãn lại ở bệnh nhân COVID-19 nhập viện với các triệu chứng COVID-19 trong 7 ngày.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	Kết hợp thở máy, nhập viện > 14 ngày hoặc tử vong tại bệnh viện		
Huyết tương hồi phục cho COVID-19 (Thử nghiệm ConCOVID)⁸			
Đa trung tâm, nhân mở, RCT ở người lớn nhập viện với COVID-19 ở Hà Lan (n = 86) <i>Đây là một báo cáo sơ bộ chưa được bình duyệt.</i>	Tiêu chí Chính: - Tuổi ≥ 18 năm - Bệnh lâm sàng với SARS-CoV-2 RT-PCR dương tính trong vòng 96 giờ sau khi nhập viện Tiêu chí Loại trừ: - Thông gió cơ học trong > 96 giờ Các biện pháp can thiệp: - Một đến hai liều 300 mL CP với hiệu giá kháng thể trung hòa kháng SARS-CoV-2 ≥ 1: 80 - SOC Tiêu chí lâm sàng chính: Tỷ lệ tử vong trong ngày-60	Số lượng người tham gia: - CP (n = 43) và SOC (n = 43) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 63 tuổi. - Hầu hết những người tham gia là nam giới. Kết quả: Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong (P = 0,95), thời gian nằm viện (P = 0,68), hoặc mức độ nghiêm trọng của bệnh ở Ngày thứ 15 (P = 0,58) được quan sát thấy giữa các nhóm nghiên cứu.	Hạn chế: - Nghiên cứu không bị mù. - Thử nghiệm tạm dừng sớm bởi các nhà điều tra khi hiệu giá kháng thể trung hòa SARS-CoV-2 ban đầu của huyết tương người tham gia và CP được cho là có thể so sánh được, thách thức lợi ích tiềm năng của CP đối với dân số nghiên cứu. Do đó, nghiên cứu không đủ sức mạnh để phát hiện sự khác biệt về kết quả lâm sàng giữa các nhóm nghiên cứu. - Chỉ có 86 trong số 426 người tham gia theo kế hoạch được chọn ngẫu nhiên để nhận CP hoặc SOC. Diễn giải: Thử nghiệm này không chứng minh được lợi ích của COVID-19 CP ở bệnh nhân nhập viện.
Huyết tương hồi phục cho COVID-19 (Nghiên cứu ConPlas-19)⁹			
Đa trung tâm, nhân mở, RCT ở người lớn nhập viện với COVID-19 ở Tây Ban Nha (n = 81) <i>Đây là một báo cáo sơ bộ chưa được bình duyệt.</i>	Tiêu chí Chính: - Tuổi ≥ 18 tuổi Tiêu chí Loại trừ: - Nhận IMV, thông khí không xâm lấn hoặc oxy lưu lượng cao Các biện pháp can thiệp:	Số lượng người tham gia: - CP (n = 38) và SOC (n = 43) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 59 tuổi. - Tại thời điểm ban đầu, 49% số người tham gia dương tính với kháng thể SARS-CoV-2.	Hạn chế: - Nghiên cứu không bị mù. - Thử nghiệm bị dừng sớm do số lượng trường hợp COVID-19 tại địa điểm nghiên cứu giảm và do đó, nghiên cứu không đủ sức mạnh để phát hiện sự khác biệt về

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	• Liều duy nhất 250–300 mL CP cộng với SOC. • Tất cả các đơn vị được sử dụng đều có kháng thể trung hòa (VMNT-ID50: tất cả các hiệu giá > 1:80, hiệu giá trung bình 1: 292, IQR 238–451; xét nghiệm ID50 trung hòa pseudovirus: hiệu giá trung bình 1: 327; IQR 168–882) • Chỉ SOC Tiêu chí lâm sàng chính: • Tỷ lệ bệnh nhân trong thang thứ tự loại 5, 6 hoặc 7 ở Ngày 15.	Kết quả: • 0 trong số 38 người tham gia (0%) trong nhóm CP tiến tới các loại thang đo thứ tự 5–7 so với 6 trong số 43 người tham gia (14,0%) trong nhóm SOC (P = 0,57, không có ý nghĩa thống kê theo phân tích đã lập kế hoạch; nhưng P = 0,03 sử dụng kiểm định Fisher như một phân tích độ nhạy post hoc với các số nhỏ và phân bố không đồng nhất theo trung tâm). • 0 trong số 38 người tham gia (0%) trong nhóm CP đã chết so với 4 trong số 43 (9,3%) trong nhóm SOC (P = 0,06).	kết quả lâm sàng. • Chỉ có 81 trong số 278 người tham gia theo kế hoạch được ghi danh. Diễn giải: • Mặc dù các kết quả không đạt được ý nghĩa thống kê và chỉ có một số nhỏ các biến cố lâm sàng liên quan đến COVID-19 xảy ra, những kết quả này cho thấy lợi ích tiềm năng của CP ở những bệnh nhân nhập viện không được thở ôxy lưu lượng cao, thở máy không xâm lấn hoặc thở máy xâm lấn.
Lợi ích lâm sàng và miễn dịch của liệu pháp huyết tương hồi phục trong COVID-19 nặng¹⁰			
RCT đơn trung tâm, nhân mô, ở người lớn nhập viện với COVID-19 và ARDS ở Ấn Độ (n = 80) <i>Đây là một báo cáo sơ bộ chưa được bình duyệt.</i>	Tiêu chí chính: • Bằng chứng về ARDS (được định nghĩa là PaO₂/FiO₂ 100–300 mm Hg) • Không thở máy Tiêu chí Loại trừ: • Thông gió cơ học Sự can thiệp: • 2 liều ABO-CP 200 mL phù hợp liên tiếp, cách nhau 1 ngày • Chỉ SOC Tiêu chí lâm sàng chính: • Tử vong do mọi nguyên nhân ở Ngày thứ 30	Số lượng người tham gia: • CP (n = 40) và SOC (n = 40) Đặc điểm người tham gia: • Tuổi trung bình là 61 tuổi. • 71% người tham gia là nam giới. • Không có sự khác biệt về số ngày nhập viện trung bình khi nhập viện giữa nhóm CP (4,2 ngày) và nhóm SOC (3,9 ngày). Kết quả: • 10 trong số 40 người tham gia (25%) trong nhóm CP đã chết trước Ngày 30 so với 14 trên 40 (35%) trong nhóm SOC. • Sự khác biệt về thời gian sống sót giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê (HR 0,6731; CI 95%, 0,3010–1,505).	Hạn chế: • Nghiên cứu không bị mù. • Nghiên cứu thiếu đủ sức mạnh để phát hiện sự khác biệt về kết quả lâm sàng giữa các nhóm nghiên cứu. Diễn giải: • Thử nghiệm này không chứng minh được lợi ích của CP ở những bệnh nhân nhập viện với ARDS từ nhẹ đến trung bình không được thở máy.
Liệu pháp huyết tương hồi phục so với liệu pháp tiêu chuẩn ở bệnh nhân bị COVID-19 nghiêm trọng¹¹			
RCT nhân mô ở người lớn nhập viện với COVID-19 ở	Tiêu chí Chính: • Tuổi ≥ 21 năm • Bằng chứng X-quang về bệnh viêm phổi	Số lượng người tham gia: • CP (n = 20) và SOC (n = 20) Đặc điểm người tham gia:	Hạn chế: • Nghiên cứu không bị mù. • Nghiên cứu thiếu đủ sức mạnh để

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Bahrain (n = 40) <i>Đây là một báo cáo sơ bộ chưa được đánh giá ngang hàng.</i>	- Yêu cầu đối với liệu pháp oxy đối với COVID-19 Tiêu chí Loại trừ: - Yêu cầu IMV, thở máy không xâm lấn, hoặc oxy lưu lượng cao Các biện pháp can thiệp: - Hai lần truyền 200 mL CP trong 24 giờ - Chỉ SOC Tiêu chí lâm sàng chính: - Yêu cầu IMV hoặc thở máy không xâm lấn - Ở những bệnh nhân cần thở máy, thời gian thở máy	- Tuổi trung bình là 53 tuổi trong nhóm CP và 51 tuổi trong nhóm SOC. - Hầu hết những người tham gia là nam giới (75% trong nhóm CP và 85% trong nhóm SOC). Kết quả: 6 bệnh nhân ở nhóm SOC và 4 bệnh nhân ở nhóm CP yêu cầu thở máy (tỷ lệ rủi ro 0,67; CI 95%, 0,22–2,0; P = 0,72). 2 bệnh nhân ở nhóm SOC tử vong so với 1 ở nhóm CP.	phát hiện sự khác biệt về kết quả lâm sàng giữa các nhóm nghiên cứu. Diễn giải: Thử nghiệm này không chứng minh được lợi ích của CP ở những bệnh nhân nhập viện không được thở oxy lưu lượng cao, thở máy không xâm lấn, hoặc thở máy xâm lấn.
Mức kháng thể huyết tương hồi phục và nguy cơ tử vong do COVID-19¹²			
Đánh giá hồi cứu, gián tiếp về một nhóm nhỏ bệnh nhân từ Mayo Clinic COVID-19 CP EAP (n = 3.082). Hơn 100.000 bệnh nhân nhập viện với COVID-19 ở Hoa Kỳ đã nhận được CP thông qua Mayo Clinic EAP.	Tiêu chí Chính: - Tuổi ≥ 18 năm - COVID-19 nặng hoặc đe dọa tính mạng (nghiêm trọng) - Phân tích chỉ giới hạn ở những bệnh nhân có sẵn mẫu để phân tích hồi cứu hiệu giá CP. Sự can thiệp: - Truyền CP (không xác định hiệu giá trong thời gian thực; CP cao, trung bình và thấp được xác định hồi tố) Tiêu chí lâm sàng chính: - Tử vong 30 ngày sau khi truyền CP	Số lượng người tham gia: - CP bậc cao (n = 515), CP bậc trung bình (n = 2,006) và CP bậc thấp (n = 561) Đặc điểm người tham gia: 61% người tham gia là nam giới. 48% người tham gia là người da trắng và 37% là người gốc Tây Ban Nha/ La tinh. 61% người tham gia yêu cầu chăm sóc cấp ICU trước khi truyền dịch. 33% người tham gia được thở máy. 51% số người tham gia được dùng corticosteroid; 31% nhận được RDV. Kết quả: - Phân tích bao gồm 3.082 người tham gia nhận được một đơn vị CP. Những người tham gia nằm trong số 35.322 người tham gia đã nhận được CP thông qua EAP vào ngày 4 tháng 7 năm 2020.	Hạn chế: - Thiếu nhóm kiểm soát không được điều trị hạn chế việc giải thích dữ liệu an toàn và hiệu quả; Không thể loại trừ khả năng những khác biệt về kết cục là do tác hại của huyết tương hiệu giá thấp hơn là lợi ích từ huyết tương hiệu giá cao. - Các thử nghiệm để xác định hiệu giá kháng thể hiệu quả vẫn còn hạn chế và hiệu giá kháng thể của CP hiện có từ những người sống sót sau COVID-19 rất khác nhau. - Phân tích hiệu quả chỉ dựa trên một nhóm nhỏ bệnh nhân EAP, những người đại diện cho một

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
		- Tử vong trong vòng 30 ngày xảy ra ở 115 trong số 515 bệnh nhân (22%) ở nhóm cao cấp, 549 trong số 2.006 bệnh nhân (27%) ở nhóm trung bình và 166 trong số 561 bệnh nhân (30%) ở nhóm hiệu giá thấp. - Sử dụng mô hình hồi quy nguy cơ tương đối giả định rằng tất cả bệnh nhân được xuất viện còn sống ở Ngày thứ 30, bệnh nhân ở nhóm hiệu giá cao có nguy cơ tử vong tương đối thấp hơn trong vòng 30 ngày so với bệnh nhân ở nhóm hiệu giá thấp (nguy cơ tương đối 0,82; CI 95%, 0,67–1,00). - Trong số những bệnh nhân được thở máy trước khi truyền plasma, không có sự khác biệt về nguy cơ tử vong giữa những người được điều trị bằng CP hiệu giá cao và những người được điều trị bằng CP hiệu giá thấp (nguy cơ tương đối 1,02; CI 95%, 0,78–1,32). - Tỷ lệ tử vong thấp hơn ở những bệnh nhân không được thở máy trước truyền plasma (nguy cơ tương đối 0,66; CI 95%, 0,48–0,91)	phần nhỏ số bệnh nhân đã nhận được CP thông qua EAP. - Các nhóm con post hoc được chọn bằng cách kết hợp một số quy tắc đặt con thích hợp cho các nhóm con. Cách tiếp cận này có xu hướng đánh giá quá cao hiệu quả điều trị. Diễn dịch: - Do thiếu bộ phận kiểm soát chưa được điều trị và những hạn chế được liệt kê ở trên, phân tích hồi cứu này không đủ để thiết lập tính hiệu quả hoặc an toàn của SXS.

Từ khóa: AE = phản ứng bất lợi; ARDS = hội chứng suy hô hấp cấp tính; Thử nghiệm về huyết tương hồi phục trong điều trị COVID-19 = Convalescent-plasma-for- COVID-19; Nghiên cứu ConPlas-19 = Nghiên cứu Huyết tương hồi phục trong điều trị SARS-COV-2; CP = huyết tương hồi phục; EAP = Chương trình truy cập mở rộng; ECMO = oxy hóa màng ngoài cơ thể; ICU = đơn vị chăm sóc đặc biệt; ID50 = 50% liều ức chế; IgG = globulin miễn dịch G; IMV = thở máy xâm lấn; ITT = ý định điều trị; the Panel = Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19; PaO₂/FiO₂ = tỷ lệ giữa áp suất riêng phần của oxy trong động mạch và phần trăm của oxy khí thở vào; PCR = phản ứng chuỗi polymerase; Thử nghiệm PLACID = Huyết tương hồi phục trong quản lý SARS-CoV-2 trung bình ở người lớn ở Ấn Độ: thử nghiệm ngẫu nhiên đa trung tâm đa trung tâm nhân mở giai đoạn II; Nghiên cứu PlasmAr = Thử nghiệm ngẫu nhiên huyết tương hồi phục trong viêm phổi nặng COVID-19; RBD = miễn liên kết thụ thể; RCT = thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên; RDV = remdesivir; RECOVERY = Đánh giá ngẫu nhiên liệu pháp COVID-19; RT-PCR = phản ứng chuỗi polymerase phiên mã ngược; SAE = sự kiện bất lợi nghiêm trọng; SOC = tiêu chuẩn chăm sóc; SpO₂ = độ bão hòa oxy; VMNT = Thử nghiệm vi lượng hóa virus

Thông tin tham khảo

1. The RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Estcourt L, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.09.21252736v1>.
2. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, et al. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in adults in India: open label Phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 2020;371:m3939. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33093056/>.
3. Simonovich VA, Pratz LDB, Scibona P, et al. A randomized trial of convalescent plasma in SARS-COV-2 severe pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(7):619-629. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232588/>.
4. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.12.21253373v1?%25253fcollection=>.
5. Libster R, Perez Marc G, Wappner D, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe SARS-COV-2 in older adults. *N Engl J Med*. 2021;384(7):610-618. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2033700>.
6. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(5):460-470. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32492084>.
7. Balcells ME, Rojas L, Le Corre N, et al. Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for SARS-COV-2: a randomized Phase II clinical trial. *PLoS Med*. 2021;18(3):e1003415. Available at: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003415>.
8. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20139857v1>.

9. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Muñoz-Rubio E, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv*.2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.26.20182444v3.full.pdf>.
10. Ray Y, Paul SR, Bandopadhyay P, et al. Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. *medRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.25.20237883v1>.
11. AlQahtani M, Abdulkarim A, Almadani A, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *medRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.02.20224303v1.full>.
12. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, et al. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from COVID-19. *N Engl J Med*.2021;384(11):1015-1027. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2031893>.

Globulin miễn dịch: Đặc hiệu SARS-CoV-2

Cập nhật lần cuối: ngày 17 tháng 7 năm 2020

Khuyến nghị

– Không có đủ bằng chứng để Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 khuyến nghị dùng hoặc không dùng **các globulin miễn dịch trong điều trị hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng** do COVID-19.

Cơ sở lý luận

Hiện tại, không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng các globulin miễn dịch SARS-CoV-2. Các thử nghiệm đánh giá các globulin miễn dịch SARS-CoV-2 đang trong quá trình phát triển nhưng chưa hoạt động và chưa thu hút người tham gia.

Cơ chế hoạt động được đề xuất và cơ sở lý luận để sử dụng cho bệnh nhân COVID-19

Các chế phẩm kháng thể đậm đặc có nguồn gốc từ huyết tương tổng hợp được thu thập từ những người đã khỏi bệnh COVID-19 có thể được sản xuất dưới dạng globulin miễn dịch SARS-CoV-2, có khả năng ngăn chặn virus và sửa đổi phản ứng viêm. Việc sử dụng các globulin miễn dịch đặc hiệu với virus cho các bệnh nhiễm virus khác (ví dụ: globulin miễn dịch cytomegalovirus [CMV] để ngăn ngừa nhiễm CMV sau cấy ghép và globulin miễn dịch varicella zoster để phòng ngừa sau phơi nhiễm varicella ở những người có nguy cơ cao) đã được chứng minh là an toàn và hiệu quả; tuy nhiên, hiện không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng các sản phẩm như vậy cho SARS-CoV-2. Rủi ro tiềm ẩn có thể bao gồm phản ứng liên quan đến truyền máu. Các rủi ro về mặt lý thuyết có thể bao gồm sự tăng phụ thuộc vào kháng thể của tình trạng nhiễm trùng.

Dữ liệu lâm sàng

Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng các globulin miễn dịch SARS-CoV-2 để điều trị COVID-19. Tương tự, không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng các sản phẩm immunoglobulin hoặc hyperimmunoglobulin cụ thể ở những bệnh nhân mắc hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS) hoặc hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS).

Cần nhắc khi mang thai

Các globulin miễn dịch đặc hiệu cho mầm bệnh được sử dụng trên lâm sàng trong thời kỳ mang thai để ngăn ngừa virus varicella zoster (VZV) và bệnh dại và cũng đã được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng về liệu pháp điều trị nhiễm CMV bẩm sinh.

Cần nhắc ở trẻ em

Hyperimmunoglobulin đã được sử dụng để điều trị một số bệnh nhiễm trùng do virus ở trẻ em, bao gồm VZV, virus hợp bào hô hấp và CMV; dữ liệu về hiệu quả của việc sử dụng chúng đối với các virus đường hô hấp khác còn hạn chế.

Bảng 3c. Đặc điểm của các sản phẩm dựa trên kháng thể SARS-CoV-2 đang được đánh giá để điều trị COVID-19

Cập nhật lần cuối: ngày 21 tháng 4 năm 2021

- Thông tin trong bảng này dựa trên dữ liệu từ các thử nghiệm điều tra thu nhận những người bị COVID-19. Bảng này bao gồm các khuyến nghị về liều lượng từ FDA EUA cho những bệnh nhân bị COVID-19 đáp ứng các tiêu chí cụ thể.
- Có giới hạn hoặc không có dữ liệu về việc điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy cơ quan hoặc những người cần thiết bị hỗ trợ ngoài cơ thể. Vui lòng tham các hướng dẫn đã ban hành.
- Hiện không có đủ dữ liệu để xác định liệu một số loại thuốc nhất định có thể được dùng chung một cách an toàn với các liệu pháp điều trị COVID-19 hay không. Khi sử dụng đồng thời các thuốc có cấu hình độc tính tương tự, hãy cân nhắc thực hiện giám sát an toàn bổ sung.
- Các tác dụng phụ, đối kháng hoặc hiệp đồng tiềm ẩn và sự an toàn của việc sử dụng các liệu pháp phối hợp để điều trị COVID-19 vẫn chưa được biết rõ. Các bác sĩ lâm sàng được khuyến khích báo cáo AEs cho [chương trình FDA Medwatch](#).
- Để biết thông tin về tương tác thuốc, vui lòng tham khảo hướng dẫn sử dụng và truy cập trang web [Tương tác thuốc Liverpool COVID-19](#).
- Để biết các khuyến nghị của Ban Hội thảo về các loại thuốc được liệt kê trong bảng này, vui lòng tham khảo các phần thuốc riêng lẻ trong [Hướng dẫn và Quản lý Điều trị cho Người lớn Không nhập viện với COVID-19](#).

Chế độ định lượng	Các biến cố bất lợi	Các thông số giám sát	Khả năng tương tác giữa các thuốc	Nhận xét và liên kết đến các thử nghiệm lâm sàng
Casirivimab phối hợp Imdevimab (Kháng thể đơn dòng kháng COVID-19)				
Liều lượng được đề xuất trong EUA để điều trị COVID-19: - CAS 600 mg cộng với IMD 600 mg IV được dùng cùng nhau như một liều duy nhất. Đây là đường dùng được khuyến nghị. - Khi truyền IV không khả thi hoặc có thể làm chậm điều trị, có thể dùng CAS 600 mg cộng với IMD 600 mg dưới dạng 4 mũi tiêm dưới da (2,5 mL mỗi lần tiêm) tại 4 vị trí khác nhau. Xem FDA EUA để biết chi tiết.	- Quá mẫn cảm, bao gồm phản vệ và các phản ứng liên quan đến tiêm truyền - Những AE này đã được quan sát qua nhiều thử nghiệm trong đó những người tham gia nhận được liều CAS 600 mg cộng với IMD 600 mg hoặc liều cao hơn.	- Chỉ dành cho các cơ sở chăm sóc sức khỏe do các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe đủ điều kiện quản lý, những người có thể tiếp cận ngay với cơ sở y tế khẩn cấp cùng các dịch vụ và thuốc điều trị các phản ứng truyền dịch nghiêm trọng. - Theo dõi bệnh nhân trong quá trình truyền IV hoặc tiêm dưới da và trong ≥ 1 giờ sau khi truyền hoặc tiêm xong.	Tương tác thuốc-thuốc khó xảy ra giữa CAS cộng với IMD và các thuốc được bài tiết qua thận hoặc là chất nền, chất ức chế hoặc chất cảm ứng CYP.	Khả dụng: - CAS plus IMD được cung cấp thông qua FDA EUA cho những bệnh nhân ngoại trú có nguy cơ cao với COVID-19.¹ Mức độ nhẹ đến trung bình Xem phần Kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 để biết danh sách các tình trạng nguy cơ cao. - Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Casirivimab phối hợp Imdevimab - Để biết thông tin về việc sử dụng CAS cộng với IMD cho PEP, vui lòng tham khảo FDA EUA đã sửa đổi.
Sotrovimab (Kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2)				
Liều lượng được đề xuất trong EUA: SOT 500 mg tiêm tĩnh mạch	- Phát ban - Bệnh tiêu chảy - Quá mẫn cảm, bao gồm phản vệ và các phản ứng liên quan đến tiêm truyền	- Chỉ được các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe đủ điều kiện quản lý tại các cơ sở chăm sóc sức khỏe có khả năng tiếp cận ngay với các dịch vụ y tế khẩn cấp và thuốc điều trị các phản ứng tiêm truyền nghiêm trọng. - Theo dõi bệnh nhân trong khi truyền IV và trong ≥ 1 giờ sau khi truyền xong.	Tương tác thuốc-thuốc khó xảy ra giữa SOT và các thuốc được bài tiết qua thận hoặc là chất nền, chất ức chế hoặc chất cảm ứng CYP.	Khả dụng: - SOT được cung cấp thông qua FDA EUA cho những bệnh nhân ngoại trú có nguy cơ cao với COVID-19.² Mức độ nhẹ đến trung bình Xem phần Kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 để biết danh sách các tình trạng nguy cơ cao. - Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Sotrovimab

Chế độ định lượng	Các biến cố bất lợi	Các thông số giám sát	Khả năng tương tác giữa các thuốc	Nhận xét và liên kết đến các thử nghiệm lâm sàng
Bamlanivimab phối hợp Etesevimab (Kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2)				
Liều lượng được đề xuất trong EUA: BAM 700 mg và ETE 1.400 mg tiêm tĩnh mạch được dùng cùng nhau như một liều duy nhất	- Buồn nôn - Chóng mặt - Viêm ngứa - Quá mẫn, bao gồm phản vệ và các phản ứng liên quan đến tiêm truyền - Những AE này đã được quan sát qua nhiều thử nghiệm trong đó những người tham gia nhận được liều BAM và ETE cho phép hoặc liều cao hơn.	- Chỉ được các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe đủ điều kiện sử dụng tại các cơ sở chăm sóc sức khỏe có khả năng tiếp cận ngay với các dịch vụ y tế khẩn cấp và thuốc để điều trị các phản ứng truyền dịch nghiêm trọng. - Theo dõi bệnh nhân trong khi truyền IV và trong ≥ 1 giờ sau khi truyền xong.	Tương tác thuốc-thuốc khó xảy ra giữa BAM cộng với ETE và các thuốc được bài tiết qua thận hoặc là chất nền, chất ức chế hoặc chất cảm ứng CYP.	Khả dụng: - Việc phân phối BAM cộng với ETE đã bị tạm dừng vì Gamma (P.1) và Beta (B.1.351) VoC đang lưu hành ở Hoa Kỳ và cả hai đều làm giảm tính nhạy cảm với BAM và ETE. - Cập nhật về việc phân phối BAM cộng với ETE có sẵn trên trang web Bamlanivimab/Etesevimab của Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh Hoa Kỳ. Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Bamlanivimab phối hợp Etesevimab
Huyết tương hồi phục COVID-19				
Liều lượng được đề xuất trong EUA: Theo EUA, hãy cân nhắc việc bắt đầu dùng thuốc trên lâm sàng với 1 đơn vị CP COVID-19 bậc cao (khoảng 200 mL), với việc sử dụng các đơn vị CP bổ sung dựa trên đánh giá y tế của nhà cung cấp dịch vụ kê đơn và phản ứng lâm sàng của bệnh nhân.	- TRALI - TACO - Phản ứng dị ứng - Phản ứng phản vệ - Phản ứng không tan do sốt - Phản ứng tan máu - Hạ thân nhiệt - Biến chứng chuyển hóa - Nhiễm trùng do truyền máu³ - Sự kiện huyết khối	- Trước khi thực hiện CP cho những bệnh nhân có tiền sử dị ứng nặng hoặc phản ứng truyền máu, Ban Hội thẩm khuyến nghị nên tham khảo ý kiến của bác sĩ chuyên khoa về truyền máu có liên quan đến ngân hàng máu của bệnh viện. - Theo dõi các phản ứng liên quan đến truyền máu. - Theo dõi các dấu hiệu sinh tồn của bệnh nhân tại thời điểm	Các sản phẩm thuốc không được thêm vào đường truyền IV cho sản phẩm máu.	- Quyết định điều trị bệnh nhân < 18 tuổi bằng COVID-19 CP phải dựa trên đánh giá cá nhân về rủi ro và lợi ích.⁴ - Bệnh nhân bị suy giảm chức năng tim và suy tim có thể yêu cầu thể tích CP nhỏ hơn hoặc tốc độ truyền máu chậm hơn. Khả dụng: - COVID-19 CP hiệu giá cao được cung cấp thông qua FDA EUA cho bệnh nhân nhập viện với COVID-19.⁵ Xem Huyết tương hồi phục. - Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng

Chế độ định lượng	Các biến cố bất lợi	Các thông số giám sát	Khả năng tương tác giữa các thuốc	Nhận xét và liên kết đến các thử nghiệm lâm sàng
	Về lý thuyết nguy cơ tăng cường kháng thể qua trung gian nhiễm trùng và ức chế miễn dịch lâu dài	ban đầu và trong và sau khi truyền máu.		sàng: Huyết tương hồi phục COVID-19
Globulin miễn dịch đặc hiệu SARS-CoV-2				
Liều lượng thay đổi tùy theo thử nghiệm lâm sàng	• TRALI • TACO • Phản ứng dị ứng • Tăng cường nhiễm trùng qua trung gian kháng thể • Phân bổ hồng cầu • Nhiễm trùng do truyền máu³	• Theo dõi các phản ứng liên quan đến truyền máu. • Theo dõi các dấu hiệu sinh tồn của bệnh nhân tại thời điểm ban đầu và trong và sau khi truyền máu.	• Các sản phẩm thuốc không được thêm vào đường truyền IV cho sản phẩm máu.	• Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: globulin miễn dịch SARS-CoV-2

Từ khóa: AE = phản ứng bất lợi; BAM = bamlanivimab; CAS = casirivimab; CP = huyết tương hồi phục; CYP = cytochrome P450; ETE = etesevimab; EUA = Cấp phép Sử dụng Khẩn cấp; FDA = Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm; IMD = imdevimab; IV = tiêm tĩnh mạch; the Panel = Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19; PEP = dự phòng sau phơi nhiễm; RBC = hồng cầu; SOT = sotrovimab; SQ = dưới da; TACO = quá tải tuần hoàn do truyền máu; TRALI = tổn thương phổi cấp tính liên quan đến truyền máu; VoC = các biến thể cần quan tâm

Thông tin tham khảo

1. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV (casirivimab and imdevimab). 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/145611/download>.
2. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of sotrovimab. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/149534/download>.

3. Marano G, Vaglio S, Pupella S, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus.* 2016;14(2):152-157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26674811>.
4. Food and Drug Administration. EUA of COVID-19 convalescent plasma for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients: fact sheet for healthcare providers. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/141478/download>.
5. Food and Drug Administration. Convalescent Plasma Letter of Authorization. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/141477/download>.

Liệu pháp tế bào đang được đánh giá để điều trị COVID-19

Cập nhật lần cuối: ngày 21 tháng 4 năm 2021

Tế bào gốc trung mô

Tế bào gốc trung mô là sản phẩm đã được nghiên cứu rộng rãi cho các ứng dụng lâm sàng trong y học tái tạo¹ và cho các đặc tính điều hòa miễn dịch của chúng.² Người ta giả thuyết rằng tế bào gốc trung mô có thể làm giảm tổn thương phổi cấp tính và ức chế phản ứng viêm qua trung gian tế bào do SARS-CoV-2 gây ra.

Khuyến nghị

– Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 **khuyến cáo không nên** sử dụng **tế bào gốc trung mô** để điều trị COVID-19, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (AIIb).

Cơ sở lý luận cho khuyến nghị

Không có sản phẩm tế bào gốc trung mô nào được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) phê duyệt để điều trị COVID-19. Cho đến nay, có rất ít dữ liệu để đánh giá vai trò của tế bào gốc trung mô trong điều trị COVID-19.

FDA gần đây đã đưa ra một số cảnh báo về việc bệnh nhân dễ bị tổn thương bởi các phương pháp điều trị bằng tế bào gốc bất hợp pháp và có khả năng gây hại.³ Một số sản phẩm có nguồn gốc từ máu cuống rốn hiện được FDA cấp phép cho các chỉ định như điều trị ung thư (ví dụ: cấy ghép tế bào gốc) hoặc các bệnh di truyền hiếm gặp, và làm giá đỡ các khuyết tật sụn và vết thương. Không có sản phẩm nào trong số này được chấp thuận để điều trị COVID-19 hoặc bất kỳ bệnh do virus nào khác.⁴ Tại Hoa Kỳ, tế bào gốc trung mô **không được sử dụng** để điều trị COVID-19 ngoài thử nghiệm lâm sàng được FDA chấp thuận, mở rộng phạm vi tiếp cận hoặc đăng ký Khảo sát Khẩn cấp Ứng dụng Thuốc Mới (AII).

Cơ sở lý luận để sử dụng trong COVID-19

Tế bào gốc trung mô là tế bào gốc trưởng thành đa năng có trong hầu hết các mô của con người, bao gồm cả dây rốn. Tế bào gốc trung mô có thể tự đổi mới bằng cách phân chia và có thể biệt hóa thành nhiều loại mô (bao gồm nguyên bào xương, nguyên bào sụn, tế bào mỡ, tế bào gan và các tế bào khác), điều này đã dẫn đến một chương trình nghiên cứu lâm sàng mạnh mẽ trong y học tái tạo. Người ta đưa ra giả thuyết rằng tế bào gốc trung mô có thể làm giảm tổn thương phổi cấp tính và ức chế phản ứng viêm qua trung gian tế bào do SARS-CoV-2 gây ra. Hơn nữa, vì chúng thiếu thụ thể enzym chuyển đổi angiotensin 2 (ACE2) mà SARS-CoV-2 sử dụng để virus xâm nhập vào tế bào, các tế bào gốc trung mô có khả năng chống lại nhiễm trùng.^{5,6}

Dữ liệu lâm sàng

Dữ liệu hỗ trợ việc sử dụng tế bào gốc trung mô ở những bệnh nhân bị nhiễm virus, bao gồm cả nhiễm SARS-CoV-2, được giới hạn trong các trường hợp báo cáo và các nghiên cứu nhỏ, nhãn mở.

Dữ liệu lâm sàng cho COVID-19

Một nghiên cứu thí điểm về cấy ghép tế bào gốc trung mô qua đường tĩnh mạch ở Trung Quốc đã thu nhận 10 bệnh nhân bị COVID-19 được xác nhận phân loại theo tiêu chí của Ủy ban Y tế Quốc gia Trung Quốc là nguy kịch, nặng hoặc thể thông thường. Bảy bệnh nhân (một bệnh nguy kịch, bốn bệnh nặng và hai bệnh nhân thể thông thường) được nhận tế bào gốc trung mô; ba bệnh nhân nặng đã nhận giả dược. Tất cả bảy bệnh nhân được nhận tế bào gốc trung mô đều hồi phục. Trong số ba bệnh nhân bị bệnh nặng được điều trị bằng giả dược, một người tử vong, một người phát triển hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS), và một người vẫn ổn định với bệnh nặng.⁷

Một thử nghiệm lâm sàng nhỏ đã đánh giá việc truyền tế bào gốc trung mô dây rốn người (hUC-MS) ở những bệnh nhân bị COVID-19 nặng không đáp ứng với các liệu pháp chăm sóc tiêu chuẩn sau 7 đến 10 ngày điều trị. Tiêu chuẩn của liệu pháp chăm sóc bao gồm bổ sung oxy, umifenovir/oseltamivir, kháng sinh nếu được chỉ định và glucocorticoid. Nghiên cứu được thực hiện như một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng; tuy nhiên, do không có đủ hUC-MSs, nên không thể chọn ngẫu nhiên những người tham gia như kế hoạch ban đầu. Trong số 41 bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu, 12 bệnh nhân được truyền hUC-MS và 29 người chỉ nhận được các liệu pháp chăm sóc tiêu chuẩn. Các nhóm nghiên cứu được cân bằng tốt về đặc điểm nhân khẩu học, kết quả xét nghiệm trong phòng thí nghiệm và mức độ nghiêm trọng của bệnh. Tất cả 12 người tham gia được truyền hUC-MS đã hồi phục mà không cần thở máy và được xuất viện về nhà. Bốn bệnh nhân chỉ nhận được các liệu pháp chăm sóc tiêu chuẩn đã tiến triển đến bệnh nặng cần thở máy; ba trong số những bệnh nhân này đã chết. Những kết quả này không có ý nghĩa thống kê và việc giải thích các phát hiện bị hạn chế do nghiên cứu thiếu ngẫu nhiên và cỡ mẫu nhỏ.⁸

Một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên mù đôi đã điều tra tính an toàn và hiệu quả của việc truyền hUC-MS ở bệnh nhân COVID-19 ARDS. 24 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để được hai lần truyền hUC-MS (được chuẩn bị tại một vị trí duy nhất) hoặc giả dược vào Ngày 0 và Ngày 3. Những tiêu chí chính ban đầu được đề cập là sự xuất hiện của các tác dụng bất lợi được xác định liên quan đến truyền trong vòng 6 giờ sau mỗi lần truyền hUC-MS; ngừng tim hoặc tử vong trong vòng 24 giờ sau khi truyền. Tiêu chí phụ ban đầu bao gồm khả năng sống sót sau 31 ngày sau khi truyền hUC-MS và thời gian hồi phục.⁹

Không có sự khác biệt giữa các nhánh trong phân tích an toàn ban đầu; tuy nhiên, nhiều trường hợp tử vong hơn xảy ra ở nhóm giả dược (7 trường hợp tử vong) so với nhóm hUC-MS (2 trường hợp tử vong) vào Ngày 31. Dữ liệu về một người tham gia nhóm hUC-MS đã chết do đặt nội khí quản không thành công đã được kiểm duyệt từ

phân tích. Thời gian hồi phục ở nhóm hUC-MSD ngắn hơn so với nhóm giả dược (HR 0,29; 95% CI, 0,09–0,95). Việc giải thích các kết quả này bị hạn chế bởi cỡ mẫu nhỏ và sự thay đổi tiêu chí đủ điều kiện lựa chọn những người vào nhóm thử máy không xâm lấn bao gồm cả những người nhận oxy lưu lượng cao hoặc thử không xâm lấn.

Dữ liệu lâm sàng về các bệnh nhiễm virus khác

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên về tế bào gốc trung mô để điều trị cúm H7N9 ở Trung Quốc, 17 bệnh nhân được điều trị bằng tế bào gốc trung mô cộng với chăm sóc tiêu chuẩn và 44 bệnh nhân chỉ được chăm sóc theo tiêu chuẩn. Ba bệnh nhân (17,6%) trong nhóm tế bào gốc trung mô tử vong so với 24 bệnh nhân (54,5%) trong nhóm chăm sóc tiêu chuẩn. Thời gian theo dõi 5 năm chỉ giới hạn ở 5 bệnh nhân trong nhóm tế bào gốc trung mô. Không có mối lo ngại về an toàn nào được xác định.¹⁰

Các thử nghiệm lâm sàng

Xem [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) để biết danh sách các thử nghiệm lâm sàng đánh giá tế bào gốc trung mô để điều trị COVID-19, ARDS liên quan đến COVID-19 và hội chứng viêm đa hệ thống liên quan đến COVID-19 ở trẻ em (MIS-C).

Tác dụng phụ

Rủi ro liên quan đến truyền tế bào gốc trung mô dường như không phổ biến. Các rủi ro tiềm ẩn bao gồm khả năng tế bào gốc trung mô nhân lên hoặc thay đổi thành các loại tế bào không phù hợp, sự phát triển của khối u, nhiễm trùng, hình thành huyết khối và phản ứng tại vị trí truyền.

Cần nhắc khi mang thai

Không có đủ dữ liệu để đánh giá rủi ro khi sử dụng liệu pháp tế bào gốc trung mô trong thai kỳ.

Cần nhắc ở trẻ em

Không có đủ dữ liệu để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của việc sử dụng liệu pháp tế bào gốc trung mô ở trẻ em.

Thông tin tham khảo

1. Samsonraj RM, Raghunath M, Nurcombe V, Hui JH, van Wijnen AJ, Cool SM. Concise review: multifaceted characterization of human mesenchymal stem cells for use in regenerative medicine. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(12):2173-2185. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29076267>.
2. Li N, Hua J. Interactions between mesenchymal stem cells and the immune system. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(13):2345-2360. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214990>.
3. Food and Drug Administration. FDA warns about stem cell therapies. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/fda-warns-about-stem-cell-therapies>. Accessed January 26, 2021.

4. Food and Drug Administration. Approved cellular and gene therapy products. 2019. Available at: [https:// www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products). Accessed January 26, 2021.
5. Lukomska B, Stanaszek L, Zuba-Surma E, Legosz P, Sarzynska S, Drela K. Challenges and controversies in human mesenchymal stem cell therapy. *Stem Cells Int*. 2019;2019:9628536. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31093291>.
6. Shetty AK. Mesenchymal stem cell infusion shows promise for combating coronavirus (COVID-19)-induced pneumonia. *Aging Dis*. 2020;11(2):462-464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32257554>.
7. Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2(-) mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis*. 2020;11(2):216-228. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32257537>.
8. Shu L, Niu C, Li R, et al. Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):361. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32811531>.
9. Lanzoni G, Linetsky E, Correa D, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A double-blind, Phase 1/2a, randomized controlled trial. *Stem Cells Transl Med*. 2021; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33400390>.
10. Chen J, Hu C, Chen L, et al. Clinical study of mesenchymal stem cell treating acute respiratory distress syndrome induced by epidemic Influenza A (H7N9) infection, a hint for COVID-19 treatment. *Engineering (Beijing)*. 2020;6(10):1153-1161. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32292627>.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Stem cell and exosome products. 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/hai/outbreaks/stem-cell-products.html>. Accessed January 26, 2021.

Các chất điều hòa miễn dịch đang được đánh giá để điều trị COVID-19

Cập nhật lần cuối: ngày 4 tháng 8 năm 2021

Tóm tắt khuyến nghị

Xem [Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19](#) để biết các khuyến nghị của Ban hướng dẫn điều trị COVID-19 về việc sử dụng các chất điều hòa miễn dịch sau đây cho bệnh nhân tùy theo mức độ bệnh của họ:

- Baricitinib với dexamethasone
- Dexamethasone
- Tocilizumab với dexamethasone

Khuyến nghị bổ sung

Không có đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng các chất điều hòa miễn dịch sau đây để điều trị COVID-19:

- Colchicine cho bệnh nhân không nhập viện
- Fluvoxamine
- Thuốc ức chế yếu tố kích thích bạch cầu hạt - đại thực bào cho bệnh nhân nhập viện
- Budesonide dạng hít
- Thuốc ức chế Interleukin (IL) -1 (ví dụ: anakinra)
- Interferon beta để điều trị COVID-19 sớm (tức là < 7 ngày kể từ khi khởi phát triệu chứng) từ nhẹ đến trung bình
- Sarilumab cho bệnh nhân trong vòng 24 giờ sau khi nhập viện chăm sóc đặc biệt (ICU) và những người cần thở máy xâm nhập, thông khí không xâm lấn hoặc oxy lưu lượng cao (> 0,4 FiO₂/30 L/phút lưu lượng oxy)

Ban Hội thẩm khuyến cáo **không nên sử dụng** các chất điều hòa miễn dịch sau đây để điều trị COVID-19, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng:

- **Baricitinib** với **tocilizumab** (AIII)
- **Interferon (alfa hoặc beta)** để điều trị bệnh nhân nặng hoặc bệnh nặng với COVID-19 (AIII)
- Thuốc ức chế kinase:
 - Thuốc ức chế tyrosine kinase của Bruton (ví dụ: **acalabrutinib**, **ibrutinib**, **zanubrutinib**) (AIII)
 - Thuốc ức chế Janus kinase ngoài baricitinib (ví dụ: **ruxolitinib**, **tofacitinib**) (AIII)
- **Globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch đặc hiệu không SARS-CoV-2** (IVIG) (AIII). Khuyến cáo này không nên loại trừ việc sử dụng IVIG khi nó được chỉ định để điều trị các biến chứng phát sinh trong quá trình điều trị COVID-19.
- **Sarilumab** dành cho những bệnh nhân không cần chăm sóc cấp độ ICU hoặc những người được đưa vào ICU trong thời gian > 24 giờ nhưng không cần thở máy xâm nhập, thông khí không xâm lấn hoặc oxy lưu lượng cao (BIIa)
- Kháng thể đơn dòng kháng IL-6 siltuximab (BIII)

Ban Hội thẩm khuyến cáo **không nên sử dụng colchicine** để điều trị SARS-COV-2 ở bệnh nhân nhập viện (AI).

Độ mạnh của khuyến nghị: **A**= Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; **B**= Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; **C**= Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố

Chất lượng bằng chứng cho khuyến nghị: **I**= Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; **IIa**= Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; **IIb**= Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; **III**= Ý kiến chuyên gia

Colchicine

Cập nhật lần cuối: ngày 8 tháng 7 năm 2021

Colchicine là một loại thuốc chống viêm được sử dụng để điều trị nhiều bệnh khác nhau, bao gồm bệnh gút, viêm màng ngoài tim tái phát và sốt Địa Trung Hải có tính gia đình.¹ Gần đây, thuốc đã được chứng minh là có khả năng làm giảm nguy cơ biến cố tim mạch ở những người bị bệnh mạch vành.² Colchicine có một số cơ chế hoạt động tiềm ẩn, bao gồm các cơ chế làm giảm tác dụng hóa học của bạch cầu trung tính, ức chế tín hiệu của hiện tượng viêm và giảm sản xuất các cytokine như interleukin-1 beta.³ Khi colchicine được sử dụng sớm trong đợt điều trị COVID-19, những cơ chế này có thể giảm nhẹ hoặc ngăn ngừa các biểu hiện liên quan đến viêm của bệnh. Các đặc tính chống viêm này (cũng như khả năng ức chế miễn dịch hạn chế của thuốc, tính khả dụng rộng rãi và tính an toàn thuận lợi) đã thúc đẩy cuộc điều tra về colchicine để điều trị COVID-19.

Khuyến nghị

- Không có đủ bằng chứng để Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng colchicine để điều trị bệnh nhân không nhập viện với COVID-19.
- Ban Hội thẩm khuyến cáo **không nên sử dụng** colchicine để điều trị bệnh nhân nhập viện bị COVID-19 (AI).

Cơ sở lý luận

Đối với bệnh nhân không nhập viện do COVID-19

Một thử nghiệm ngẫu nhiên lớn đánh giá colchicine ở bệnh nhân ngoại trú với COVID-19 (COLCORONA) đã không đạt được hiệu quả chính về chỉ tiêu lâm sàng là giảm nhập viện và tử vong. Tuy nhiên, giảm nhẹ số lần nhập viện đã được quan sát thấy ở một nhóm nhỏ bệnh nhân mà chẩn đoán được xác nhận bằng kết quả phản ứng chuỗi polymerase (PCR) SARS-CoV-2 dương tính từ phết mũi họng (NP). Cho rằng thử nghiệm không đạt được chỉ tiêu lâm sàng chính, chỉ có một số đáp ứng nhỏ được chứng minh trong phân nhóm bệnh nhân dương tính với PCR và nhiều tác dụng phụ về đường tiêu hóa xảy ra ở nhóm colchicine hơn so với nhóm chăm sóc thông thường, Ban Hội thẩm cho rằng cần có bằng chứng bổ sung để đưa ra các khuyến nghị về việc sử dụng colchicine để điều trị bệnh nhân không nhập viện với COVID-19.⁴

Đối với bệnh nhân nhập viện với COVID-19

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 (PHỤC HỒI), colchicine đã chứng minh không có lợi ích liên quan đến tỷ lệ tử vong trong 28 ngày hoặc bất kỳ kết cục phụ nào.⁵ COLCORONA và PHỤC HỒI được mô tả đầy đủ hơn bên dưới.

Dữ liệu lâm sàng cho COVID-19

Colchicine ở bệnh nhân không nhập viện với COVID-19: Thử nghiệm COLCORONA

COLCORONA là một thử nghiệm ngẫu nhiên không tiếp xúc, mù đôi, có đối chứng với giả dược ở những bệnh nhân ngoại trú được chẩn đoán mắc COVID-19 trong vòng 24 giờ sau khi ghi nhận. Những người tham gia phải có ít nhất một yếu tố nguy cơ đối với các biến chứng COVID-19, bao gồm tuổi ≥ 70 , chỉ số khối cơ thể ≥ 30 , đái tháo đường, tăng huyết áp không kiểm soát, bệnh hô hấp đã biết, suy tim hoặc bệnh mạch vành, sốt $38,4^{\circ}\text{C}$ trong 48 giờ qua, khó thở xuất hiện, giảm 2 hay 3 dòng tế bào máu hoặc sự kết hợp của số lượng bạch cầu trung tính cao và số lượng tế bào lympho thấp. Những người tham gia được chọn ngẫu nhiên 1:1 để nhận colchicine 0,5 mg x 2 lần/ngày trong 3 ngày và sau đó 1 lần/ngày trong 27 ngày hoặc giả dược. Tiêu chí chính là tổng hợp tử vong hoặc nhập viện trước Ngày 30; tiêu chí phụ bao gồm các thành phần của tiêu chí chính, cũng như nhu cầu thở máy trước Ngày thứ 30. Với thiết kế không tiếp xúc của nghiên cứu, kết quả được xác định bằng cách tự báo cáo của người tham gia qua điện thoại vào ngày 15 và 30 sau khi phân nhóm ngẫu nhiên; trong một số trường hợp, dữ liệu lâm sàng được xác nhận bằng các đánh giá biểu đồ y tế.⁴

Kết quả

- Nghiên cứu thu hút 4.488 người tham gia.
- Kết quả chính xảy ra ở 104 trong số 2.235 người tham gia (4,7%) trong nhóm colchicine và 131 trong số 2.253 người tham gia (5,8%) ở nhóm giả dược (OR 0,79; CI 95%, 0,61–1,03; $P = 0,08$).
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết quả phụ giữa các nhóm.
- Trong một phân tích chỉ định trước với 4.159 người tham gia có chẩn đoán SARS-CoV-2 được xác nhận bằng xét nghiệm PCR từ phết mũi họng NP (93% trong số những người được đăng ký), những người trong nhánh colchicine ít có khả năng đạt được kết quả chính hơn (96 trên 2.075 những người tham gia [4,6%]) so với những người trong nhóm giả dược (126 trong số 2.084 người tham gia [6,0%]; OR 0,75; CI 95%, 0,57–0,99; $P = 0,04$). Trong phân nhóm bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 đã được PCR xác nhận này, có ít trường hợp nhập viện (kết quả phụ) ở nhóm colchicine (4,5% bệnh nhân) so với nhóm giả dược (5,9% bệnh nhân; OR 0,75; 95 % CI, 0,57–0,99).
- Các tác dụng phụ về đường tiêu hóa xảy ra nhiều hơn ở nhóm colchicine, bao gồm tiêu chảy (xảy ra ở 13,7% bệnh nhân so với 7,3% bệnh nhân ở nhóm giả dược; $P < 0,0001$). Thật bất ngờ, nhiều trường hợp thuyên tắc phổi được báo cáo ở nhóm colchicine hơn ở nhóm giả dược (11 sự kiện [0,5% bệnh nhân] so với 2 sự kiện [0,1% bệnh nhân]; $P = 0,01$).

Hạn chế

- Do những hạn chế về chuỗi cung ứng với việc bố trí nhân sự, thử nghiệm đã bị dừng lại ở khoảng 75% số lượng đăng ký mục tiêu, điều này có thể đã hạn chế khả năng của nghiên cứu trong việc phát hiện những khác biệt đối với kết quả chính.

- Có sự không chắc chắn về độ chính xác của chẩn đoán COVID-19 trong các trường hợp giả định.
- Một số kết quả lâm sàng do bệnh nhân báo cáo có khả năng bị phân loại sai.

Colchicine ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19: Thử nghiệm PHỤC HỒI

Nghiên cứu này chưa được Ban Hội thẩm thẩm định thông qua.

PHỤC HỒI ngẫu nhiên bệnh nhân nhập viện bị COVID-19 để nhận colchicine (liều nạp 1 mg, tiếp theo là 0,5 mg 12 giờ sau, và sau đó 0,5 mg hai lần mỗi ngày trong 9 ngày hoặc cho đến khi xuất viện) hoặc chăm sóc bình thường.⁵

Kết quả

- Nghiên cứu thu hút 11.340 người tham gia.
- Một cách ngẫu nhiên, 10.603 bệnh nhân (94%) đang dùng corticosteroid.
- Kết quả chính của mọi nguyên nhân tử vong ở Ngày 28 xảy ra ở 1.173 trong số 5.610 người tham gia (21%) trong nhóm colchicine và 1.190 trong số 5.730 người tham gia (21%) ở nhóm giả dược (RR 1,01; CI 95%, 0,93– 1,10; P = 0,77).
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhánh đối với các kết quả thứ cấp về thời gian trung bình được xuất viện còn sống, xuất viện trong vòng 28 ngày và được thở máy xâm lấn hoặc tử vong.
- Tỷ lệ rối loạn nhịp tim mới, các biến chứng chảy máu và biến chứng huyết khối là tương tự nhau ở hai nhóm. Hai tác dụng phụ nghiêm trọng được cho là do colchicine: một trường hợp tổn thương thận cấp tính nặng và một trường hợp tiêu cơ vân.

Hạn chế

- Thiết kế nhãn mở của thử nghiệm có thể tạo ra sự sai lệch khi đánh giá một số tiêu chí phụ.

Nghiên cứu ảnh hưởng của Colchicine ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19: Thử nghiệm GRECCO-19

GRECCO-19 là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên nhãn mở nhỏ, có triển vọng trên 105 bệnh nhân nhập viện với COVID-19 tại 16 bệnh viện ở Hy Lạp. Bệnh nhân được chỉ định 1 : 1 để được chăm sóc tiêu chuẩn với colchicine (liều nạp 1,5 mg, tiếp theo là 0,5 mg sau 60 phút và sau đó 0,5 mg hai lần mỗi ngày cho đến khi xuất viện hoặc trong 3 tuần) hoặc tiêu chuẩn chăm sóc đơn thuần.⁶

Kết quả

- Ít bệnh nhân trong nhóm colchicine (1 trong số 55 bệnh nhân) so với nhóm chăm sóc tiêu chuẩn (7 trong số 50 bệnh nhân) đạt tiêu chí lâm sàng chính là tình trạng lâm sàng xấu đi so với ban đầu hai điểm trên thang tình trạng lâm sàng bảy điểm (OR 0,11; CI 95%, 0,01–0,96).

– Những người tham gia vào nhóm colchicine có nhiều khả năng bị tiêu chảy hơn (xảy ra ở 45,5% so với 18,0% số người tham gia colchicine và tiêu chuẩn của chăm sóc nhánh, tương ứng; $P = 0,003$).

Hạn chế

- Cỡ mẫu tổng thể và số lượng các biến chứng lâm sàng được báo cáo là nhỏ.
- Thiết kế nghiên cứu được cho là điều trị nhãn mở.

Kết quả của một số thử nghiệm ngẫu nhiên nhỏ và nghiên cứu thuần tập hồi cứu đã đánh giá các liều lượng và thời lượng khác nhau của colchicine ở bệnh nhân nhập viện với SARS-COV-2 đã được xuất bản trên các tạp chí đồng cấp hoặc có sẵn dưới dạng báo cáo sơ bộ, không được Ban Hội thẩm thông qua.⁷⁻¹⁰ Một số đã cho thấy lợi ích của việc sử dụng colchicine, bao gồm ít cần bổ sung oxy hơn, cải thiện tình trạng lâm sàng trên thang điểm lâm sàng thứ tự và giảm một số dấu hiệu viêm nhất định. Ngoài ra, một số nghiên cứu đã báo cáo tỷ lệ xuất viện cao hơn hoặc ít tử vong hơn ở những bệnh nhân dùng colchicine so với những người dùng thuốc so sánh hoặc giả dược. Tuy nhiên, khả năng giải thích các phát hiện của các nghiên cứu này cũng bị hạn chế bởi các hạn chế đáng kể về thiết kế hoặc phương pháp luận, bao gồm cỡ mẫu nhỏ, thiết kế nhãn mở, và sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng và nhân khẩu học của những người tham gia và việc sử dụng các phương pháp điều trị khác nhau được phép (ví dụ, remdesivir, corticosteroid) trong nhóm điều trị.

Tác dụng ngoài ý muốn, giám sát và tương tác thuốc

Các tác dụng phụ thường gặp của colchicine bao gồm tiêu chảy, buồn nôn, nôn, quặn bụng và đau, đầy bụng, chán ăn. Trong một số trường hợp hiếm hoi, colchicine có liên quan đến các tác dụng phụ nghiêm trọng, chẳng hạn như độc tính thần kinh và rối loạn tạo máu. Nên tránh sử dụng colchicine ở những bệnh nhân suy thận nặng, và những bệnh nhân suy thận trung bình dùng thuốc nên được theo dõi các tác dụng phụ. Thận trọng khi sử dụng colchicine dùng chung với các thuốc ức chế cytochrome P450 (CYP) 3A4 và/hoặc P-glycoprotein (P-gp) vì việc sử dụng như vậy có thể làm tăng nguy cơ tác dụng ngoài ý muốn do nồng độ colchicine trong huyết tương tăng đáng kể. Nguy cơ bệnh có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời một số chất ức chế HMG-CoA reductase (ví dụ, atorvastatin, lovastatin, simvastatin) do các tương tác cạnh tranh tiềm ẩn qua trung gian CYP3A4 và qua đường P-gp.^{11,12} Độc tính colchicine gây tử vong đã được báo cáo ở những người bị suy thận hoặc gan đã dùng colchicine kết hợp với chất ức chế P-gp hoặc chất ức chế CYP3A4 mạnh.

Cân nhắc khi mang thai

Có một số dữ liệu hạn chế về việc sử dụng colchicine trong thai kỳ. Không thể loại trừ nguy cơ không tốt cho thai nhi dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu trên động vật và cơ chế hoạt động của thuốc. Colchicine đi qua nhau thai và có đặc tính chống phân bào, điều này làm tăng mối quan tâm về mặt lý thuyết đối với khả năng gây quái thai. Tuy nhiên, một phân tích tổng hợp gần đây không phát hiện ra rằng tiếp xúc với

colchicine trong thời kỳ mang thai làm tăng tỷ lệ sảy thai hoặc dị tật thai nhi lớn. Không có dữ liệu về việc sử dụng colchicine ở phụ nữ mang thai bị COVID-19 cấp tính. Rủi ro sử dụng cần được cân bằng với lợi ích tiềm năng.^{11,13}

Cần nhắc ở trẻ em

Việc sử dụng colchicine ở trẻ em được giới hạn trong việc điều trị các hội chứng sốt định kỳ, chủ yếu là sốt Địa Trung Hải có tính gia đình. Không có dữ liệu về việc sử dụng colchicine để điều trị COVID-19 cấp tính ở trẻ em hoặc hội chứng viêm đa hệ thống ở trẻ em (MIS-C).

Thông tin tham khảo

1. van Echteld I, Wechalekar MD, Schlesinger N, Buchbinder R, Aletaha D. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(8):CD006190. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25123076>.
2. Xia M, Yang X, Qian C. Meta-analysis evaluating the utility of colchicine in secondary prevention of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2021;140:33-38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33137319>.
3. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, et al. Anti-inflammatory therapy for SARS-COV-2 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis*. 2020;Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33293273>.
4. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.26.21250494v1>.
5. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Campbell M, et al. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.18.21257267v1.full>.
6. Devereux SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2013136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32579195>.
7. Brunetti L, Diawara O, Tsai A, et al. Colchicine to weather the cytokine storm in hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Med*. 2020;9(9). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32937800>.
8. Sandhu T, Tieng A, Chilimuri S, Franchin G. A case control study to evaluate the impact of colchicine on patients admitted to the hospital with moderate to severe COVID-19 infection. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2020;2020:8865954. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33133323>.
9. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open*. 2021;7(1). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33542047>.

10. Salehzadeh F, Pourfarzi F, Ataei S. The impact of colchicine on the COVID-19 patients; a clinical trial. *Research Square*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.researchsquare.com/article/rs-69374/v1>.
11. Colchicine (colcrys) [package insert]. Food and Drug Administration. 2012. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022352s017lbl.pdf.
12. American College of Cardiology. AHA statement on drug-drug interactions with statins. 2016. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2016/10/20/21/53/recommendations-for-management-of-clinically-significant-drug>. Accessed June 24, 2021.
13. Indraratna PL, Virk S, Gurram D, Day RO. Use of colchicine in pregnancy: a systematic review and meta- analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(2):382-387. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29029311>.

Corticosteroid

Cập nhật lần cuối: ngày 4 tháng 8 năm 2021

Bệnh nhân bị COVID-19 nặng có thể phát triển phản ứng viêm toàn thân dẫn đến tổn thương phổi và rối loạn chức năng đa cơ quan. Tác dụng chống viêm mạnh của corticosteroid có thể ngăn ngừa hoặc giảm thiểu những tác dụng có hại này.

Cả kết quả lâm sàng có lợi và có hại đã được báo cáo khi sử dụng corticosteroid (chủ yếu là prednisone hoặc methylprednisolone) ở bệnh nhân nhiễm trùng phổi. Ở những bệnh nhân bị viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* và giảm oxy máu, điều trị bằng prednisone làm giảm nguy cơ tử vong.¹ Tuy nhiên, trong các đợt bùng phát nhiễm trùng coronavirus mới trước đây (tức là, hội chứng hô hấp Trung Đông [MERS] và hội chứng hô hấp cấp tính nặng [SARS]), liệu pháp corticosteroid liên quan đến việc chậm thanh thải virus.^{2,3} Trong bệnh viêm phổi nặng do virus cúm, liệu pháp corticosteroid dường như dẫn đến kết quả lâm sàng tồi tệ hơn, bao gồm cả nhiễm trùng thứ phát và tử vong.⁴

Corticosteroid cũng đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân nặng mắc hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS) với kết quả trái ngược nhau.⁵⁻⁷ Việc sử dụng corticosteroid ở bệnh nhân ARDS đã được đánh giá trong bảy thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng bao gồm tổng số 851 bệnh nhân.⁶⁻¹² Một phân tích tổng hợp các kết quả thử nghiệm này đã chứng minh rằng, so với giả dược, liệu pháp corticosteroid làm giảm nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân (tỷ lệ rủi ro 0,75; CI 95%, 0,59–0,95) và thời gian thở máy (trung bình chênh lệch -4,93 ngày; CI 95%, -7,81 đến -2,06 ngày).^{13,14}

Khuyến nghị của Ban Hội thẩm hướng dẫn điều trị COVID-19 về việc sử dụng Corticosteroid ở bệnh nhân mắc bệnh COVID-19

Đối với bệnh nhân không nhập viện với COVID-19:

- Xem phần [Quản lý điều trị người lớn không nhập viện với COVID-19](#) để biết các khuyến nghị của Ban Hội thẩm hướng dẫn điều trị COVID-19 về việc sử dụng dexamethasone hoặc các corticosteroid toàn thân khác ở một số bệnh nhân không nhập viện.
- Không có đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị hoặc không khuyến nghị việc sử dụng budesonide dạng hít để điều trị COVID-19.

Đối với bệnh nhân nhập viện với COVID-19:

- Xem [Quản lý điều trị người lớn nhập viện với COVID-19](#) để biết các khuyến nghị của Ban hội thẩm về việc sử dụng dexamethasone hoặc corticosteroid toàn thân khác ở một số bệnh nhân nhập viện.

Cơ sở lý luận cho việc sử dụng corticosteroid ở bệnh nhân bị COVID-19

Các khuyến cáo về việc sử dụng corticosteroid cho SARS-COV-2 ở bệnh nhân không nhập viện phản ánh sự thiếu dữ liệu trong nhóm này. Trong thử nghiệm PHỤC HỒI (mô tả bên dưới), dexamethasone đã được chứng minh là làm giảm tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 cần bổ sung oxy. Trong thử nghiệm này, dexamethasone đã

được ngừng sử dụng tại thời điểm xuất viện. Tuy nhiên, những bệnh nhân không nhập viện không được đưa vào thử nghiệm PHỤC HỒI; do đó, tính an toàn và hiệu quả của corticosteroid trong nhóm này chưa được thiết lập. Hơn nữa, việc sử dụng corticosteroid có thể dẫn đến các tác dụng phụ (ví dụ: tăng đường huyết, các triệu chứng tâm thần kinh, nhiễm trùng thứ phát), có thể khó phát hiện và theo dõi ở bệnh nhân ngoại trú (xem [Quản lý chung bệnh nhân không nhập viện có COVID-19](#) cấp tính để biết thêm thông tin).

Các khuyến cáo về việc sử dụng corticosteroid đối với COVID-19 ở bệnh nhân nhập viện phần lớn dựa trên dữ liệu từ thử nghiệm PHỤC HỒI, một thử nghiệm ngẫu nhiên nhãn mở, đa trung tâm lớn được thực hiện ở Vương quốc Anh. Thử nghiệm này chọn ngẫu nhiên 6.425 bệnh nhân nhập viện được dùng dexamethasone hoặc tiêu chuẩn chăm sóc tối đa 10 ngày. Tỷ lệ tử vong sau 28 ngày ở những bệnh nhân được dùng dexamethasone thấp hơn so với những bệnh nhân được chăm sóc tiêu chuẩn.¹⁵ Lợi ích này được quan sát thấy ở những bệnh nhân được thở máy hoặc cần bổ sung oxy khi nhập viện. Không thấy lợi ích của dexamethasone ở những bệnh nhân không cần bổ sung oxy khi nhập viện. Chi tiết từ thử nghiệm PHỤC HỒI được thảo luận trong [Bảng 4a](#).¹⁵

Corticosteroid đường toàn thân được sử dụng kết hợp với các thuốc khác bao gồm thuốc kháng virus và thuốc điều hòa miễn dịch như tocilizumab (xem [Thuốc ức chế Interleukin-6](#))^{16,17} hoặc baricitinib (xem [Thuốc ức chế Kinase](#))¹⁸ đã chứng minh lợi ích lâm sàng ở nhóm bệnh nhân nhập viện với COVID-19.

Corticosteroid toàn thân được sử dụng trong các công thức và liều lượng khác nhau trong thời gian khác nhau đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị COVID-19 trong một số thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên nhỏ hơn.¹⁹⁻²³ Một số thử nghiệm này đã bị dừng sớm do chưa được ghi nhận sau khi công bố kết quả từ thử nghiệm PHỤC HỒI. Do cỡ mẫu của các thử nghiệm này không đủ để đánh giá hiệu quả, và bằng chứng thuyết phục việc sử dụng methylprednisolone và hydrocortisone để điều trị COVID-19 không mạnh bằng dexamethasone trong thử nghiệm PHỤC HỒI.

Vui lòng xem [Bảng 4a và 4b để](#) biết dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng về việc sử dụng corticosteroid cho COVID-19.

Corticosteroid toàn thân khác với dexamethasone

– Nếu không có dexamethasone, có thể sử dụng glucocorticoid thay thế (ví dụ, prednisone, methylprednisolone, hydrocortisone).

– Đối với những loại thuốc này, tổng liều hàng ngày tương đương với dexamethasone 6 mg (uống hoặc tiêm tĩnh mạch)²⁴ là:

- + Prednisone 40 mg
- + Methylprednisolone 32 mg.
- + Hydrocortisone 160 mg.

– Thời gian bán hủy, thời gian tác dụng và tần suất sử dụng khác nhau giữa các corticosteroid.

- + *Corticosteroid tác dụng kéo dài*: Dexamethasone; thời gian bán thải 36 đến 72 giờ, dùng một lần mỗi ngày.
- + *Corticosteroid tác dụng trung gian*: Prednisone và methylprednisolone; chu kỳ bán rã 12 đến 36 giờ, cho một lần mỗi ngày hoặc hai lần mỗi ngày.
- + *Corticosteroid tác dụng ngắn*: Hydrocortisone; thời gian bán hủy 8 đến 12 giờ, chia 2-3 lần/ngày.
- Hydrocortisone thường được sử dụng để xử trí sốc nhiễm trùng ở bệnh nhân COVID-19; xem nội dung [Huyết động học](#) để biết thêm thông tin. Không giống như các corticosteroid khác đã được nghiên cứu trước đây ở bệnh nhân ARDS, dexamethasone thiếu hoạt tính mineralocorticoid và có ảnh hưởng tối thiểu đến sự cân bằng natri và thể tích dịch trong cơ thể.

Corticosteroid dạng hít

Budesonide là một corticosteroid dạng hít, tổng hợp có hoạt tính glucocorticoid mạnh và hoạt tính mineralocorticoid yếu. Nó có đặc tính chống viêm rộng và có chỉ định được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm hướng dẫn trong việc quản lý các bệnh hô hấp mạn tính bao gồm hen suyễn và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Một số loại corticosteroid dạng hít đã được chứng minh là làm giảm tác dụng của sự nhân lên của virus SARS-CoV-2²⁵ và điều hòa giảm sự thể hiện các thụ thể được sử dụng để xâm nhập vào tế bào.^{26,27} Các cơ chế này hỗ trợ tiềm năng của corticosteroid dạng hít như tác nhân điều trị COVID-19. Tuy nhiên, các nghiên cứu quan sát trên những người sử dụng corticosteroid dạng hít mạn tính đã phát hiện ra rằng việc sử dụng nó hoặc không ảnh hưởng đến kết quả COVID-19 hoặc tăng nguy cơ nhập viện.^{28,29}

Khuyến nghị

Không có đủ bằng chứng để Ban hội thẩm khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng budesonide dạng hít để điều trị COVID-19.

Cơ sở lý luận

Budesonide dạng hít đã được nghiên cứu trong hai thử nghiệm nhân mở ở bệnh nhân ngoại trú có các triệu chứng nhẹ của COVID-19 (xem [Bảng 4b](#)).^{30,31} Kết quả của những thử nghiệm này cho thấy rằng ở bệnh nhân ngoại trú người lớn bị COVID-19 nhẹ, bắt đầu sử dụng budesonide dạng hít có thể làm giảm nhu cầu chăm sóc khẩn cấp hoặc đánh giá tại khoa cấp cứu hoặc nhập viện và giảm thời gian hồi phục. Các phát hiện từ các thử nghiệm này nên được diễn giải một cách thận trọng do thiết kế nhân mở của các nghiên cứu, dữ liệu không đầy đủ và gồm các hạn chế khác. Các thử nghiệm bổ sung về corticosteroid dạng hít đang được tiến hành.

Theo dõi, tác dụng ngoài ý muốn và tương tác thuốc

- Bác sĩ lâm sàng nên theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân bị COVID-19 đang dùng dexamethasone để biết các tác dụng ngoài ý (ví dụ, tăng đường huyết, nhiễm trùng thứ phát, ảnh hưởng tâm thần, hoại tử vô mạch).

– Việc sử dụng corticosteroid toàn thân có thể làm tăng nguy cơ nhiễm nấm cơ hội (ví dụ: bệnh mucormycosis, aspergillosis) và kích hoạt lại các bệnh nhiễm trùng tiềm ẩn (ví dụ, virus viêm gan B [HBV], nhiễm herpesvirus, giun lươn, bệnh lao).³²⁻³⁵ Khi bắt đầu dùng dexamethasone, các bác sĩ lâm sàng nên xem xét sàng lọc và điều trị thích hợp để giảm nguy cơ bội nhiễm **giun lươn** ở những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh giun lươn (ví dụ, bệnh nhân đến từ các vùng nhiệt đới, cận nhiệt đới hoặc ẩm áp, ôn đới hoặc những người tham gia vào các hoạt động nông nghiệp)³⁶⁻³⁸ hoặc các phản ứng tối cấp của HBV.³⁹

– Kết hợp corticosteroid toàn thân với các thuốc ức chế miễn dịch khác, chẳng hạn như tocilizumab hoặc baricitinib, về mặt lý thuyết có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng thứ phát. Tuy nhiên, tác dụng ngoại ý này vẫn chưa được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng cho đến nay.

– Dexamethasone là chất cảm ứng cytochrome P450 (CYP) 3A4 vừa phải. Do đó, nó có thể làm giảm nồng độ và hiệu quả tiềm năng của các thuốc dùng đồng thời là chất nền CYP3A4. Các bác sĩ lâm sàng nên xem xét chế độ dùng thuốc của bệnh nhân để đánh giá các tương tác tiềm ẩn.

– Dexamethasone nên được tiếp tục trong tối đa 10 ngày hoặc cho đến khi xuất viện, tùy theo thời điểm nào ưu tiên hàng đầu (xem [Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19](#)).

Cần nhắc khi mang thai

Một đợt ngắn gồm betamethasone và dexamethasone, được biết là có thể qua nhau thai, thường được sử dụng để giảm các biến chứng cho trẻ sơ sinh do sinh non ở phụ nữ dọa sinh non.^{40,41}

Với lợi ích tiềm năng là giảm tỷ lệ tử vong ở bà mẹ và giảm nguy cơ tác dụng phụ lên thai nhi trong một đợt điều trị ngắn hạn bằng dexamethasone, Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng **dexamethasone** ở những bệnh nhân mang thai nhập viện với COVID-19 được thở máy (**AIII**) hoặc những người cần bổ sung oxy nhưng không được thở máy (**BIII**).

Cần nhắc ở trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của dexamethasone hoặc các corticosteroid khác để điều trị COVID-19 chưa được đánh giá đầy đủ ở bệnh nhi và cần thận trọng khi vận dụng khuyến cáo để áp dụng cho người lớn đối với bệnh nhân < 18 tuổi. Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng **dexamethasone** cho trẻ em bị COVID-19 cần oxy lưu lượng cao, thở máy không xâm lấn, thở máy xâm lấn hoặc oxy qua màng ngoài cơ thể (**BIII**). Corticosteroid không được khuyến cáo thường quy cho bệnh nhi chỉ cần hỗ trợ oxy ở mức độ thấp (tức là chỉ dùng qua ống thông mũi). Sử dụng dexamethasone để điều trị COVID-19 nghiêm trọng ở trẻ em bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng chưa được đánh giá và có thể gây hại; do đó, việc sử dụng như vậy chỉ nên được xem xét trong từng trường hợp cụ thể. Chế độ dùng dexamethasone cho bệnh nhi là dexamethasone 0,15 mg/kg/liều (liều tối đa 6 mg) một lần mỗi ngày trong tối đa 10 ngày. Sử dụng corticosteroid đã được mô tả trong điều trị hội chứng viêm đa hệ thống

ở trẻ em (MIS-C) trong nhiều loạt trường hợp. Đây là liệu pháp được sử dụng nhiều thứ hai sau globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch cho MIS-C.^{42,43} Vui lòng tham khảo [Cân nhắc Đặc biệt ở Trẻ em](#) để biết thêm thông tin về việc quản lý MIS-C.

Các thử nghiệm lâm sàng

Một số thử nghiệm lâm sàng đánh giá corticosteroid để điều trị COVID-19 hiện đang được tiến hành hoặc đang phát triển. Vui lòng xem [ClinicalTrials.gov](#) để biết thông tin mới nhất.

Thông tin tham khảo

1. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med*. 1990;323(21):1451-1457. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2233917>.
2. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29161116>.
3. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16968120>.
4. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD010406. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26950335>.
5. Meduri GU, Bridges L, Shih MC, Marik PE, Siemieniuk RAC, Kocak M. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):829-840. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26508525>.
6. Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest*. 2007;131(4):954-963. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426195>.
7. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1671-1684. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625008>.
8. Liu L, Li J, Huang YZ, et al. The effect of stress dose glucocorticoid on patients with acute respiratory distress syndrome combined with critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2012;51(8):599-603. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23158856>.

9. Villar J, Ferrando C, Martinez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):267-276. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32043986>.
10. Rezk NA, Ibrahim AM. Effects of methyl prednisolone in early ARDS. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2013;62(1):167-172. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0422763813000265>.
11. Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, et al. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2016;20(1):329. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27741949>.
12. Zhao WB, Wan SX, Gu DF, Shi B. Therapeutic effect of glucocorticoid inhalation for pulmonary fibrosis in ARDS patients. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*. 2014;39(9):741-745. Available at: <http://www.plamj.org/index.php/plamj/article/view/1009>.
13. Mammen MJ, Aryal K, Alhazzani W, Alexander PE. Corticosteroids for patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(4):276-286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32186831>.
14. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440-e469. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32224769>.
15. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with SARS-COV-2—preliminary report. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>.
16. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-1645. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33933206>.
17. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with SARS-COV-2. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-1502. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33631065>.
18. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Baricitinib plus standard of care for hospitalized adults with COVID-19. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.30.21255934v1>.
19. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19);

- Metcovid): a randomized, double-blind, Phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2021 May 4;72(9):e373-e381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32785710>.
20. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307-1316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876695>.
 21. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1298-1306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876689>.
 22. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1317-1329. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876697>.
 23. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-1341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876694>.
 24. Czock D, Keller F, Rasche FM, Haussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(1):61-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15634032>.
 25. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et al. The inhaled steroid ciclesonide blocks SARS-CoV-2 RNA replication by targeting the viral replication-transcription complex in cultured cells. *J Virol*. 2020;95(1). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33055254>.
 26. Finney LJ, Glanville N, Farne H, et al. Inhaled corticosteroids downregulate the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in COPD through suppression of type I interferon. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):510-519 e515. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33068560>.
 27. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(1):83-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348692>.
 28. Choi JC, Jung SY, Yoon UA, et al. Inhaled corticosteroids and COVID-19 risk and mortality: a nationwide cohort study. *J Clin Med*. 2020;9(11). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33114246>.

29. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Respir Med*. 2020;8(11):1106-1120. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32979987>.
30. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr., Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a Phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):763-772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33844996>.
31. PRINCIPLE Collaborative Group, Yu L, Bafadhel M, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.10.21254672v1>.
32. Garg D, Muthu V, Sehgal IS, et al. Coronavirus Disease (COVID-19) associated mucormycosis (CAM): casereport and systematic review of literature. *Mycopathologia*. 2021;186(2):289-298. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33544266>.
33. Moorthy A, Gaikwad R, Krishna S, et al. SARS-CoV-2, Uncontrolled diabetes and corticosteroids-an unholytrinity in invasive fungal infections of the maxillofacial region? A retrospective, multi-centric analysis. *J Maxillofac Oral Surg*. 2021;Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33716414>.
34. Machado M, Valerio M, Alvarez-Uria A, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in the COVID-19 era: an expected new entity. *Mycoses*. 2021;64(2):132-143. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33210776>.
35. Chauvet P, Mallat J, Arumadura C, et al. Risk factors for invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with coronavirus disease 2019-induced acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Explor*. 2020;2(11):e0244. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33205046>.
36. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites—strongyloides: resources for health professionals. 2020. Available at: https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/index.html. Accessed July 27, 2021.
37. Lier AJ, Tuan JL, Davis MW, et al. Case report: disseminated strongyloidiasis in a patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(4):1590-1592. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32830642/>.
38. Stauffer WM, Alpern JD, Walker PF. COVID-19 and dexamethasone: a potential strategy to avoid steroid-related strongyloides hyperinfection. *JAMA*. 2020;324(7):623-624. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32761166>.

39. Liu J, Wang T, Cai Q, et al. Longitudinal changes of liver function and hepatitis B reactivation in COVID-19 patients with pre-existing chronic HBV infection. *Hepatol Res.* 2020;50(11):1211-1221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32761993>.
40. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics.* 1972;50(4):515-525. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4561295>.
41. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1311-1320. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26842679>.
42. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, et al. Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA.* 2021;325(9):855-864. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33523115>.
43. Son MBF, Murray N, Friedman K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children—initial therapy and outcomes. *N Engl J Med.* 2021;385(1):23-34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34133855>.

Bảng 4a. Corticosteroid toàn thân và các Dữ liệu lâm sàng

Cập nhật lần cuối: ngày 4 tháng 8 năm 2021

Các thử nghiệm lâm sàng được mô tả trong bảng này không đại diện cho tất cả các thử nghiệm mà Ban Hội thẩm đã xem xét trong khi phát triển các khuyến nghị cho corticosteroid toàn thân. Các nghiên cứu được tóm tắt dưới đây là những nghiên cứu có tác động lớn nhất đến các khuyến nghị của Ban hội thẩm.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Thử nghiệm PHỤC HỒI: Dexamethasone ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 — Báo cáo sơ bộ¹			
Thử nghiệm thích ứng nhân mở ngẫu nhiên, đa trung tâm ở bệnh nhân nhập viện có nghi ngờ hoặc xác nhận COVID-19 ở Vương quốc Anh (n = 6.425)	Tiêu chí chính: - Nhập viện khi bị nghi ngờ lâm sàng hoặc nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận Tiêu chí loại trừ: - Bác sĩ xác định rằng rủi ro tham gia là quá lớn dựa trên tiền sử bệnh của bệnh nhân hoặc chỉ định điều trị corticosteroid ngoài nghiên cứu Các biện pháp can thiệp <i>Ngẫu nhiên hóa 2: 1:</i> - Dexamethasone 6 mg đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch một lần mỗi ngày cộng với SOC trong tối đa 10 ngày hoặc cho đến khi xuất viện, tùy điều kiện nào đến trước - Chỉ dùng SOC	Số lượng người tham gia: - Dexamethasone cộng với SOC (n = 2.104) và SOC (n = 4.321) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 66 tuổi. 64% bệnh nhân là nam giới. 56% bệnh nhân có ≥ 1 bệnh đi kèm; 24% mắc bệnh tiểu đường. 89% người tham gia đã bị nhiễm SARS-CoV-2 trong phòng thí nghiệm. - Theo phân tích ngẫu nhiên, 16% bệnh nhân được IMV hoặc ECMO, 60% cần bổ sung oxy nhưng không phải IMV, và 24% không cần bổ sung oxy. 0% đến 3% số người tham gia ở cả hai nhóm nhận được RDV, HCQ, LPV/RTV hoặc tocilizumab; khoảng 8% số người tham gia trong nhóm SOC một mình nhận được dexamethasone sau khi phân nhóm ngẫu nhiên. Kết quả: - Tỷ lệ tử vong trong 28 ngày là 22,9% ở nhóm dexamethasone và 25,7% ở nhóm SOC (tỷ lệ điều chỉnh theo tuổi là 0,83; CI 95%, 0,75–0,93; P < 0,001).	Hạn chế chính: - Nghiên cứu nhân hiệu mở - Phân tích nghiên cứu sơ bộ này không bao gồm kết quả cho các tiêu chí phụ chính (ví dụ, tỷ lệ tử vong do nguyên nhân cụ thể, nhu cầu thay thế thận), các phản ứng phụ và hiệu quả của dexamethasone trong các phân nhóm chính (ví dụ, bệnh nhân mắc bệnh đi kèm). - Những người tham gia nghiên cứu với COVID-19 cần thở oxy (nhưng không phải thở máy) có mức độ bệnh khác nhau; Không rõ liệu tất cả bệnh nhân trong nhóm không đồng nhất này được hưởng lợi từ dexamethasone, hoặc liệu lợi ích có bị hạn chế ở những người cần lượng oxy bổ sung cao hơn hoặc oxy được cung cấp qua thiết bị dòng cao hay không. - Phân bố tuổi của những người tham gia khác nhau tùy theo tình trạng hô hấp một cách ngẫu nhiên. - Lợi ích sống còn của dexamethasone đối với bệnh nhân thở máy trên 80 tuổi vẫn chưa được biết rõ vì chỉ 1% bệnh nhân trong nhóm này

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	Chỉ tiêu lâm sàng chính: Tử vong do mọi nguyên nhân ở 28 ngày sau khi phân nhóm ngẫu nhiên	- Hiệu quả điều trị của dexamethasone khác nhau tùy theo mức độ nghiêm trọng cơ bản của COVID-19. Lợi ích sống sót xuất hiện nhiều nhất ở những người tham gia yêu cầu IMV một cách ngẫu nhiên. Trong số những người tham gia này, tỷ lệ tử vong trong 28 ngày là 29,3% ở nhóm dexamethasone so với 41,4% ở nhóm SOC (tỷ lệ 0,64; CI 95%, 0,51–0,81). - Trong số những bệnh nhân cần bổ sung oxy nhưng không được thở máy một cách ngẫu nhiên, tỷ lệ tử vong trong 28 ngày là 23,3% ở nhóm dexamethasone so với 26,2% ở nhóm SOC (tỷ lệ 0,82; CI 95%, 0,72–0,94). - Không có lợi ích sống sót ở những người tham gia không yêu cầu liệu pháp oxy khi ghi danh. Trong số những người tham gia này, tỷ lệ tử vong trong 28 ngày là 17,8% ở nhóm dexamethasone so với 14,0% ở nhóm SOC (tỷ lệ 1,19; CI 95%, 0,91–1,55).	được thở máy. - Không rõ liệu bệnh nhân trẻ có khả năng được thở máy nhiều hơn bệnh nhân > 80 tuổi, với mức độ bệnh tương tự lúc ban đầu, với bệnh nhân lớn tuổi được ưu tiên điều trị bằng oxy. - Tỷ lệ tử vong cơ bản cao của quần thể bệnh nhân này có thể hạn chế tính tổng quát của kết quả nghiên cứu đối với các quần thể có tỷ lệ tử vong cơ bản thấp hơn. Diễn giải: - Ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 nặng cần hỗ trợ oxy, sử dụng dexamethasone 6 mg mỗi ngày trong tối đa 10 ngày làm giảm tỷ lệ tử vong sau 28 ngày, với lợi ích lớn nhất được thấy ở những người được thở máy lúc ban đầu. - Không quan sát thấy lợi ích sống còn của dexamethasone ở những bệnh nhân không cần hỗ trợ oxy lúc ban đầu.
Mối liên quan giữa việc sử dụng corticosteroid toàn thân và tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân mắc bệnh hiểm nghèo với COVID-19²			
Phân tích tổng hợp 7 RCT của corticosteroid ở những bệnh nhân bị bệnh nặng với COVID-19 ở nhiều quốc gia (n = 1,703)	Tiêu chí Chính: RCT đánh giá corticosteroid ở những bệnh nhân bị bệnh nặng với COVID-19 (được xác định thông qua tìm kiếm toàn diện của ClinicalTrials.gov, Cơ quan đăng ký thử nghiệm lâm sàng Trung Quốc và Cơ quan đăng ký thử nghiệm lâm sàng của Liên minh Châu Âu) Các biện pháp can thiệp:	Số lượng người tham gia: - Corticosteroid (n = 678) và chăm sóc thông thường hoặc giả dược (n = 1,025) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 60 tuổi. 29% bệnh nhân là phụ nữ. 1.559 bệnh nhân (91,5%) thở máy. 47% bệnh nhân đang sử dụng thuốc hoạt mạch một cách ngẫu nhiên trong 6 thử nghiệm báo cáo thông tin này. Kết quả:	Hạn chế chính: - Thiết kế của các thử nghiệm trong phân tích tổng hợp khác nhau theo một số cách, bao gồm những điều sau: ➢ Định nghĩa bệnh hiểm nghèo ➢ Đã sử dụng corticosteroid cụ thể ➢ Liều corticosteroid ➢ Thời gian điều trị bằng corticosteroid ➢ Loại nhóm kiểm soát (tức là chăm sóc thông thường hoặc giả dược)

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	- Corticosteroid (tức là dexamethasone, hydrocortisone, methylprednisolone) - Chăm sóc thông thường hoặc giả được Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Tử vong do mọi nguyên nhân lên đến 30 ngày sau khi phân nhóm ngẫu nhiên	- Tỷ lệ tử vong được đánh giá sau 28 ngày trong 5 thử nghiệm, 21 ngày trong 1 thử nghiệm và 30 ngày trong 1 thử nghiệm. - Tử vong do mọi nguyên nhân được báo cáo ở ngày 28: Tử vong xảy ra ở 222 trong số 678 bệnh nhân (32,7%) trong nhóm corticosteroid so với 425 trong số 1.025 bệnh nhân (41,5%) ở nhóm chăm sóc thông thường hoặc giả được; tóm tắt HOẶC 0,66 (CI 95%, 0,53–0,82; $P < 0,001$). - Tóm tắt tác động cố định ORs cho mối liên quan với tử vong do mọi nguyên nhân là: ➢ Dexamethasone: OR 0,64 (CI 95%, 0,50–0,82; $P < 0,001$) trong 3 thử nghiệm với 1.282 bệnh nhân. ➢ Hydrocortisone: OR 0,69 (CI 95%, 0,43–1,12; $P = 0,13$) trong 3 thử nghiệm với 374 bệnh nhân. ➢ Methylprednisolone: OR 0,91 (CI 95%, 0,29– 2,87; $P = 0,87$) trong 1 thử nghiệm với 47 bệnh nhân. ➢ Đối với bệnh nhân thở máy ($n = 1,559$): HOẶC 0,69 (CI 95%, 0,55–0,86), với tỷ lệ tử vong là 30% đối với corticosteroid so với 38% đối với chăm sóc thông thường hoặc giả được. ➢ Đối với bệnh nhân không thở máy ($n = 144$): HOẶC 0,41 (CI 95%, 0,19–0,88) với tỷ lệ tử vong là 23% đối với corticosteroid so với 42% đối với chăm sóc thông thường hoặc giả được. - Qua 6 thử nghiệm báo cáo SAE, 18,1% bệnh nhân ngẫu nhiên sử dụng corticosteroid và 23,4% ngẫu nhiên được chăm sóc thông thường hoặc giả được đã trải qua SAE.	➢ Báo cáo SAE - Thử nghiệm PHỤC HỒI chiếm 59% số người tham gia, và 3 thử nghiệm thu hút <50 bệnh nhân mỗi thử nghiệm. - Một số nghiên cứu xác nhận nhiễm SARS-CoV-2 cho người tham gia trong khi những người khác đăng ký tham gia có khả năng lây nhiễm hoặc đã được xác nhận. - Mặc dù nguy cơ sai lệch thấp ở 6 trong số 7 thử nghiệm, nó được đánh giá là “một số mối quan tâm” đối với 1 thử nghiệm (chỉ đóng góp 47 bệnh nhân). Diễn giải: - Corticosteroid toàn thân làm giảm tỷ lệ tử vong trong 28 ngày ở những bệnh nhân bị bệnh nặng với COVID-19 mà không có lo ngại về an toàn. - Hầu hết những người tham gia đều đến từ thử nghiệm PHỤC HỒI, do đó bằng chứng về lợi ích trong phân tích tổng hợp là mạnh nhất đối với dexamethasone, corticosteroid được sử dụng trong thử nghiệm PHỤC HỒI.
Metacovid: Methylprednisolone như một liệu pháp hỗ trợ cho bệnh nhân nhập viện với COVID-19³			

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Mù đôi, giai đoạn 2b, RCT của methylprednisolone ngắn hạn ở bệnh nhân nhập viện bị viêm phổi COVID-19 được xác nhận hoặc nghi ngờ tại một trung tâm duy nhất ở Brazil (n = 416)	Tiêu chí Chính: - Tuổi ≥ 18 năm - COVID-19 bị nghi ngờ hoặc xác nhận $SpO_2 \leq 94\%$ trong không khí phòng hoặc trong khi sử dụng oxy bổ sung hoặc dưới IMV Tiêu chí Loại trừ: - Quá mẫn với methylprednisolone - Sử dụng mãn tính corticosteroid hoặc các chất ức chế miễn dịch - HIV, xơ gan mất bù, suy thận mãn tính Các biện pháp can thiệp: - Methylprednisolone tiêm tĩnh mạch 0,5 mg/kg x 2 lần/ngày trong 5 ngày - Già được (nước muối) tiêm tĩnh mạch Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Tỷ lệ tử vong trước Ngày 28 Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Tử vong sớm ở Ngày thứ 7 và 14 - Cần thở máy vào ngày thứ 7 - Cần insulin trước ngày 28 - Cấy máu dương tính vào ngày thứ 7, nhiễm trùng huyết vào	Số lượng người tham gia: - Phân tích mITT (n = 393): Methylprednisolone (n = 194) và giả được (n = 199) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 55 tuổi. 65% bệnh nhân là nam giới. 29% bệnh nhân bị tiểu đường. - Khi ghi danh, 34% học viên trong mỗi nhóm yêu cầu IMV; 51% ở nhóm methylprednisolone và 45% ở nhóm giả được cần oxy bổ sung. - Thời gian trung bình từ khi phát bệnh đến khi phân nhóm ngẫu nhiên là 13 ngày (IQR 9–16). - Không ai trong số những người tham gia nhận được thuốc kháng IL-6, kháng IL-1, RDV, hoặc huyết tương dưỡng bệnh. - Sử dụng hydrocortisone để chống sốc ở bệnh nhân là 8,7% ở nhóm methylprednisolone và 7,0% ở nhóm giả được. Kết quả chính: - Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong trong 28 ngày: 37,1% ở nhóm methylprednisolone so với 38,2% ở nhóm giả được (HR 0,92; CI 95%, 0,67–1,28; P = 0,63). Kết quả phụ: - Không có sự khác biệt giữa các nhóm về tỷ lệ tử vong sớm ở Ngày thứ 7 (HR 0,68; CI 95%, 0,43–1,06) hoặc Ngày 14 (HR 0,82; CI 95%, 0,57–1,18). - Không có sự khác biệt về nhu cầu thở máy vào Ngày thứ 7: 19,4% người nhận methylprednisolone so với 16,8% người nhận giả được (P = 0,65). - Không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm	Hạn chế chính: - Số ngày trung bình từ khi phát bệnh đến khi phân nhóm ngẫu nhiên dài hơn so với các nghiên cứu corticosteroid khác. - Tỷ lệ tử vong cơ bản cao của quần thể bệnh nhân này có thể hạn chế tính tổng quát của kết quả nghiên cứu đối với các quần thể có tỷ lệ tử vong cơ bản thấp hơn. Diễn giải: - Sử dụng methylprednisolone theo cân nặng trong 5 ngày không làm giảm tỷ lệ tử vong chung trong 28 ngày. - Trong một phân tích sau phân nhóm, tỷ lệ tử vong ở những người > 60 tuổi ở nhóm methylprednisolone thấp hơn ở nhóm giả được.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	ngày 28 Tỷ lệ tử vong theo ngày 28 trong các phân nhóm cụ thể	methylprednisolone và giả được cần insulin (59,5% so với 49,4% bệnh nhân), cây máu dương tính ở ngày thứ 7 (8,3% so với 8,0% bệnh nhân), hoặc nhiễm trùng huyết vào ngày 28 (38,1% so với 38,7% bệnh nhân). Trong phân tích hậu kỳ, tỷ lệ tử vong trong 28 ngày ở những người tham gia trên 60 tuổi ở nhóm methylprednisolone thấp hơn ở nhóm giả được (46,6% so với 61,9%; HR 0,63; CI 95%, 0,41–0,98).	
CoDEX: Ảnh hưởng của Dexamethasone đối với những ngày còn sống và không sử dụng máy thở ở những bệnh nhân có hội chứng suy hô hấp cấp tính vừa hoặc nặng và COVID-19⁴			
RCT đa trung tâm ở bệnh nhân COVID-19 và ARDS từ trung bình đến nặng ở Brazil (n = 299)	Tiêu chí Chính: - Tuổi ≥ 18 năm - Đã xác nhận hoặc nghi ngờ COVID-19 - Thở máy trong vòng 48 giờ sau khi đáp ứng tiêu chuẩn ARDS từ trung bình đến nặng với $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mm Hg Tiêu chí Loại trừ: - Sử dụng corticosteroid gần đây - Sử dụng thuốc ức chế miễn dịch trong 21 ngày qua - Dự kiến tử vong trong 24 giờ tới Các biện pháp can thiệp: - Dexamethasone 20 mg tiêm tĩnh mạch mỗi ngày trong 5 ngày, sau đó 10 mg tiêm tĩnh mạch mỗi ngày trong 5 ngày hoặc cho đến khi xuất viện ICU cộng với SOC	Số lượng người tham gia: - Phân tích ITT (n = 299): Dexamethasone cộng với SOC (n = 151) và riêng SOC (n = 148) Đặc điểm người tham gia: - Nhóm Dexamethasone bao gồm nhiều phụ nữ hơn nhóm SOC (40% so với 35%), nhiều bệnh nhân béo phì hơn (31% so với 24%) và ít bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường hơn (38% so với 47%). - Các đặc điểm cơ bản khác tương tự đối với nhóm dexamethasone và SOC: - Tuổi trung bình 60 so với 63 tuổi; 66% bệnh nhân sử dụng thuốc vận mạch so với 68% bệnh nhân; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ trung bình là 131 mm Hg so với 133 mm Hg. - Thời gian trung bình từ khi khởi phát triệu chứng đến khi phân nhóm ngẫu nhiên là 9–10 ngày. - Thời gian trung bình từ khi thở máy đến khi phân ngẫu nhiên là 1 ngày. - Không có bệnh nhân nào nhận được RDV; kháng IL-6 và huyết tương dưỡng bệnh không được phổ biến rộng rãi. - Thời gian điều trị dexamethasone trung bình là 10	Hạn chế chính: - Nghiên cứu nhãn hiệu mở - Nghiên cứu không đủ năng lực để đánh giá một số kết quả vì nó đã ngừng ghi danh sau khi dữ liệu từ thử nghiệm PHỤC HỒI được công bố. - Trong quá trình nghiên cứu, 35% bệnh nhân trong nhóm SOC được dùng corticosteroid vì sốc, co thắt phế quản hoặc các lý do khác. - Những bệnh nhân xuất viện trước 28 ngày không được theo dõi tái nhập viện hoặc tử vong. - Tỷ lệ tử vong cơ bản cao của quần thể bệnh nhân có thể hạn chế tính tổng quát của kết quả nghiên cứu đối với những quần thể có tỷ lệ tử vong cơ sở thấp hơn. Diễn giải: - So với SOC đơn thuần, dexamethasone ở liều cao hơn dùng trong thử nghiệm PHỤC HỒI cộng với SOC làm tăng số ngày sống và không phải thở máy trong 28 ngày theo dõi ở bệnh

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	- Chỉ riêng SOC Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Số ngày sống trung bình và không phải thở máy vào ngày 28 Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Tử vong do mọi nguyên nhân ở Ngày 28 - Những ngày không có ICU trước Ngày 28 - Thời gian thở máy trước Ngày 28 - Điểm theo thang thứ tự WHO 6 điểm ở Ngày 15 - Điểm SOFA sau 7 ngày - Các thành phần của kết quả chính hoặc kết quả là sống sót được xuất viện trong vòng 28 ngày	ngày (IQR 6–10 ngày). ➢ 35% bệnh nhân trong nhóm SOC đơn độc cũng được dùng corticosteroid. Kết quả chính: - Số ngày sống trung bình và không phải thở máy vào ngày 28 ở nhóm dexamethasone cao hơn ở nhóm SOC (6,6 so với 4,0 ngày, ước tính chênh lệch 2,3 ngày; CI 95%, 0,2–4,4; P = 0,04). Kết quả phụ: - Không có sự khác biệt giữa nhóm dexamethasone và SOC cho các kết quả sau: ➢ Tử vong do mọi nguyên nhân ở Ngày 28 (56,3% so với 61,5%; HR 0,97; CI 95%, 0,72–1,31; P = 0,85). ➢ Số ngày không có ICU trước Ngày 28 (trung bình 2,1 so với 2,0 ngày; P = 0,50). ➢ Thời gian thở máy đến ngày 28 (trung bình 12,5 so với 13,9 ngày; P = 0,11). ➢ Điểm theo thang thứ tự 6 điểm của WHO ở Ngày 15 (điểm trung bình là 5 cho cả hai nhóm). - Điểm SOFA trung bình tại thời điểm 7 ngày ở nhóm dexamethasone thấp hơn so với nhóm SOC (6,1 so với 7,5, chênh lệch -1,16; CI 95%, -1,94 đến -0,38; P = 0,004). - Các kết quả an toàn sau đây có thể so sánh được đối với nhóm dexamethasone và SOC: nhu cầu insulin (31,1% so với 28,4%), nhiễm trùng mới (21,9% so với 29,1%), nhiễm khuẩn huyết (7,9% so với 9,5%), và các SAE khác (3,3% so với 6,1%). - Trong phân tích hậu kỳ, nhóm dexamethasone có xác suất tử vong hoặc thở máy tích lũy ở Ngày thứ 15 thấp hơn so với nhóm SOC (67,5% so với 80,4%; OR 0,46;	nhân SARS-COV-2 và ARDS từ trung bình đến nặng. - Dexamethasone không liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc các bệnh về tim ở dân số này. - Hơn một phần ba trong số những người được ngẫu nhiên vào nhóm chăm sóc tiêu chuẩn đơn thuần cũng được điều trị bằng corticosteroid; Không thể xác định ảnh hưởng của việc sử dụng corticosteroid ở những bệnh nhân này trên kết quả nghiên cứu tổng thể.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
		CI 95%, 0,26–0,81; P = 0,01).	
Ảnh hưởng của Hydrocortisone lên tỷ lệ tử vong trong 21 ngày hoặc hỗ trợ hô hấp ở những bệnh nhân mắc bệnh hiểm nghèo với COVID-19⁵			
RCT đa trung tâm, mù đôi, tuần tự ở bệnh nhân có COVID-19 được xác nhận hoặc nghi ngờ và suy hô hấp cấp tính ở Pháp (n = 149)	Tiêu chí chính: - Tuổi ≥ 18 năm - Đã xác nhận nhiễm SARS-CoV-2 hoặc nghi ngờ COVID-19 trên X-quang, với ít nhất 1 trong 4 tiêu chí mức độ nghiêm trọng: - Cần thở máy với PEEP ≥ 5 cm H₂O - Ôxy lưu lượng cao với PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg và FiO₂ $\geq 50\%$ - Mặt nạ có túi dự trữ oxy với PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg (ước tính) - Chỉ số mức độ nghiêm trọng của viêm phổi > 130 (bảng chấm điểm) Tiêu chí Loại trừ: - Sốc nhiễm trùng - Các đơn đặt hàng không đặt nội khí quản Các biện pháp can thiệp: - Truyền liên tục hydrocortisone 200 mg/ngày cho đến Ngày thứ 7, sau đó hydrocortisone 100 mg/ngày trong 4 ngày, và sau đó hydrocortisone 50 mg/ngày	Số lượng người tham gia: - Phân tích ITT (n = 149 người tham gia): Hydrocortisone (n = 76) và giả dược (n = 73) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình của những người tham gia là 62 tuổi; 70% là nam giới; BMI trung bình là 28. 96% người tham gia đã xác nhận nhiễm SARS-CoV-2. - Thời gian có triệu chứng trung bình trước khi phân nhóm ngẫu nhiên là 9 ngày ở nhóm hydrocortisone so với 10 ngày ở nhóm giả dược. 81% bệnh nhân nói chung được thở máy, 24% ở nhóm dùng hydrocortisone và 18% ở nhóm giả dược đang dùng thuốc vận mạch. - Trong số những bệnh nhân được điều trị đồng thời SARS-COV-2, 3% được điều trị RDV, 14% LPV/RTV, 13% HCQ, và 34% HCQ cộng với AZM. - Thời gian điều trị trung bình là 10,5 ngày ở nhóm hydrocortisone so với 12,8 ngày ở nhóm giả dược (P = 0,25). Kết quả chính: - Không có sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân thất bại trong điều trị vào Ngày thứ 21, xảy ra ở 32 trong số 76 bệnh nhân (42,1%) ở nhóm hydrocortisone và 37 trên 73 bệnh nhân (50,7%) ở nhóm giả dược (chênh lệch -8,6%; CI 95%, -24,9% đến 7,7%; P = 0,29). Kết quả phụ: - Không có sự khác biệt về nhu cầu đặt nội khí quản, các	Hạn chế chính: - Cỡ mẫu nhỏ. Cỡ mẫu dự kiến là 290, nhưng 149 người đã đăng ký tham gia vì nghiên cứu đã kết thúc sớm sau khi công bố kết quả từ thử nghiệm PHỤC HỒI. - Thông tin hạn chế về các bệnh đi kèm (ví dụ: tăng huyết áp) - Chủng tộc và/hoặc sắc tộc của những người tham gia không được báo cáo. - Nhiễm trùng bệnh viện đã được ghi nhận nhưng không được xét xử. Diễn giải: - So với giả dược, hydrocortisone không làm giảm thất bại điều trị (được định nghĩa là tử vong hoặc hỗ trợ hô hấp dai dẳng) ở Ngày thứ 21 ở bệnh nhân ICU với COVID-19 và suy hô hấp cấp tính. - Vì nghiên cứu này đã kết thúc sớm nên rất khó đưa ra kết luận về hiệu quả và độ an toàn của liệu pháp hydrocortisone. - Liều khởi đầu của hydrocortisone được sử dụng trong nghiên cứu này cao hơn một chút so với liều 6 mg dexamethasone được sử dụng trong nghiên cứu PHỤC HỒI. Liều hydrocortisone được điều chỉnh theo đáp ứng lâm sàng.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	trong 3 ngày, tổng thời gian điều trị là 14 ngày - Những bệnh nhân có cải thiện về mặt lâm sàng vào Ngày thứ 4 được chuyển sang chế độ điều trị 8 ngày ngắn hơn Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Điều trị thất bại (được định nghĩa là tử vong hoặc phụ thuộc dài dằng vào thở máy hoặc oxy lưu lượng cao) trước Ngày 21 Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Cần đặt nội khí quản, các chiến lược cấp cứu hoặc thở oxy (tức là thay đổi PaO₂/FiO₂) - Nhiễm trùng bệnh viện vào Ngày 28 - Tình trạng lâm sàng vào ngày 21	chiến lược cấp cứu hoặc thở oxy (tức là thay đổi PaO₂/FiO₂). - Trong số những bệnh nhân không cần thở máy lúc đầu, 8 trong số 16 bệnh nhân (50%) ở nhóm hydrocortisone yêu cầu đặt nội khí quản sau đó so với 12/16 (75%) ở nhóm giả được. 3 SAE được báo cáo (viêm mạch não, ngừng tim do PE, và xuất huyết trong ổ bụng do kháng đông cho PE); tất cả đều xảy ra ở nhóm hydrocortisone, nhưng không có trường hợp nào được cho là do can thiệp. - Không có sự khác biệt giữa các nhóm về tỷ lệ bệnh nhân bị nhiễm trùng bệnh viện vào ngày 28. - Trong phân tích hậu kỳ, tình trạng lâm sàng vào Ngày 21 không khác biệt đáng kể giữa các nhóm ngoại trừ ít tử vong hơn ở nhóm dùng hydrocortisone (14,7% bệnh nhân tử vong so với 27,4% ở nhóm giả được; P = 0,06): - Đến ngày 21, 57,3% bệnh nhân ở nhóm hydrocortisone so với 43,8% ở nhóm giả được được xuất viện khỏi ICU và 22,7% ở nhóm hydrocortisone so với 23,3% ở nhóm giả được vẫn được thở máy.	
REMAP-CAP COVID-19 các loại Corticosteroid (CAPE COD): Ảnh hưởng của Hydrocortisone lên tỷ lệ tử vong và hỗ trợ nội tạng ở bệnh nhân bị COVID-19 nặng⁶			
Thử nghiệm ngẫu nhiên, nhúng, đa yếu tố, nền tảng thích ứng trên những bệnh nhân bị COVID-19 nặng ở nhiều quốc gia (n = 403)	Tiêu chí chính: - Tuổi ≥ 18 tuổi - Nhiễm SARS- CoV-2 đã được phòng đoán hoặc đã xác nhận - Nhập học ICU để hỗ trợ cơ quan hô hấp hoặc tim mạch Tiêu chí loại trừ:	Số lượng người tham gia: - Phân tích mITT (n = 384): Hydrocortisone liều cố định (n = 137), hydrocortisone chống sốc (n = 146), và không hydrocortisone (n = 101) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 60 tuổi. 71% bệnh nhân là nam giới.	Hạn chế chính: - Kết thúc sớm sau khi công bố kết quả nghiên cứu PHỤC HỒI - Nghiên cứu ngẫu nhiên, nhưng nhân mô Diễn giải: - Corticosteroid không làm tăng đáng kể số ngày không hỗ trợ ở nhóm hydrocortisone liều cố định hoặc nhóm hydrocortisone phụ thuộc vào

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	- Có thể sắp tử vong - Sử dụng corticosteroid toàn thân > 36 giờ kể từ khi nhập ICU Các biện pháp can thiệp: - Hydrocortisone 50 mg x 4 lần/ngày trong 7 ngày - Hydrocortisone dựa trên sốc nhiễm trùng 50 mg x 4 lần/ngày trong suốt thời gian bị sốc - Không có hydrocortisone Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Số ngày không được hỗ trợ cơ quan hô hấp và tim mạch cho đến Ngày thứ 21 (đối với kết quả thứ tự này, bệnh nhân tử vong được chỉ định -1 ngày) Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Tử vong khi nhập viện - SAE	- BMI trung bình là 29,7–30,9. 50% đến 64% bệnh nhân được thở máy. Kết quả chính: - Không có sự khác biệt về số ngày miễn phí hỗ trợ nội tạng ở Ngày 21 (trung bình là 0 ngày ở mỗi nhóm). - So với nhóm không dùng hydrocortisone, OR điều chỉnh trung bình cho kết quả chính: ➢ OR 1,43 (95% CrI, 0,91–2,27) với 93% xác suất vượt trội của Bayes đối với nhóm hydrocortisone liều cố định. ➢ OR 1,22 (95% CrI, 0,76–1,94) với xác suất vượt trội của Bayes là 80% đối với nhóm hydrocortisone dựa trên sốc. Kết quả phụ: - Không có sự khác biệt giữa các nhóm về tỷ lệ tử vong; 30%, 26% và 33% bệnh nhân tử vong ở các nhóm dùng liều cố định, dựa trên sốc và không dùng hydrocortisone, tương ứng. - SAE được báo cáo ở 3%, 3% và 1% bệnh nhân trong các nhóm liều cố định, dựa trên sốc và không có hydrocortisone, tương ứng.	sốc, mặc dù việc chấm dứt thử nghiệm sớm dẫn đến hạn chế khả năng phát hiện sự khác biệt giữa các nhóm nghiên cứu.
Hiệu quả của Corticosteroid Sớm, Liều thấp, Ngắn hạn ở Người lớn Nhập viện vì Viêm phổi COVID-19 không nặng⁷			
Nghiên cứu thuần tập hồi cứu ở bệnh nhân viêm phổi COVID-19 không nặng và nhóm chứng phù hợp với điểm số xu hướng ở Trung Quốc (n = 55 cặp)	Tiêu chí Chính: - Tuổi ≥ 16 năm - Đã xác nhận SARS-COV-2 - Viêm phổi khi chụp CT ngực Tiêu chí Loại trừ: - Viêm phổi nặng được xác định	Số lượng người tham gia: - Corticosteroid (n = 55): IV methylprednisolone (n = 50) và prednisone (n = 5) - Không có corticosteroid (n = 55 đối chứng phù hợp được chọn từ 420 bệnh nhân không dùng corticosteroid) Đặc điểm người tham gia:	Hạn chế chính: - Nghiên cứu bệnh chứng, hồi cứu. - Cỡ mẫu nhỏ (55 cặp bệnh chứng). - Liệu pháp corticosteroid được ưu tiên lựa chọn cho những bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ dẫn đến sự tiến triển nặng của COVID-19; sự phù hợp điểm xu hướng có thể không được điều

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
bệnh chứng phù hợp)	là có bất kỳ dấu hiệu nào sau đây: suy hô hấp, nhịp thở > 30 nhịp thở/phút, SpO₂ < 93%, chỉ số oxy hóa < 300 mm Hg, thở máy hoặc sốc - Nhập viện ICU ngay lập tức khi nhập viện - Sử dụng corticosteroid sau khi bệnh tiến triển thành nặng Các biện pháp can thiệp: - Corticosteroid liều thấp, sớm: - Methylprednisolone 20 mg/ngày IV hoặc 40 mg/ngày IV trong 3-5 ngày - Prednisone 20 mg/ngày uống trong 3 ngày - Không có corticoid Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Tỷ lệ bệnh nặng và tử vong Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Thời gian sốt - Thời gian diệt virus - Thời gian nằm viện - Sử dụng thuốc kháng sinh	- Tuổi trung bình là 58–59 tuổi. - SpO₂ trung vị là 95%. 42% bệnh nhân ở nhóm dùng corticosteroid và 46% ở nhóm không dùng corticosteroid có bệnh kèm theo, 35% đến 36% bị HTN, và 11% đến 13% bị tiểu đường. Kết quả chính: 7 bệnh nhân (12,7%) trong nhóm dùng corticosteroid phát triển bệnh nặng so với 1 (1,8%) ở nhóm không dùng corticosteroid (P = 0,03); thời gian đến bệnh nặng: HR 2,2 (CI 95%, 2,0–2,3; P < 0,001). 1 trường hợp tử vong ở nhóm methylprednisolone so với không có trường hợp nào ở nhóm không dùng corticosteroid. Kết quả phụ: - Mỗi kết cục sau đây ở nhóm dùng corticosteroid lâu hơn so với nhóm không dùng corticosteroid (P < 0,001 cho mỗi kết cục): thời gian sốt (5 so với 3 ngày), thời gian sạch virus (18 so với 11 ngày), và thời gian nằm viện (23 so với 15 ngày). - Nhiều bệnh nhân trong nhóm dùng corticosteroid hơn nhóm không dùng corticosteroid được kê đơn thuốc kháng sinh (89% so với 24%) và liệu pháp kháng nấm (7% so với 0%).	chính đối với một số yếu tố gây nhiễu không được đo lường. - Sự thiên vị lựa chọn có lợi cho nhóm không dùng corticosteroid có thể đã được đưa ra bằng cách loại trừ những bệnh nhân sử dụng corticosteroid sau khi tiến triển thành bệnh nặng khỏi nghiên cứu. Diễn giải: - Trong nghiên cứu bệnh chứng, không phân loại bệnh này, liệu pháp methylprednisolone ở bệnh nhân viêm phổi do COVID-19 không nặng có liên quan đến kết quả tồi tệ hơn, nhưng phát hiện này rất khó giải thích vì các yếu tố gây nhiễu tiềm ẩn. - Không rõ liệu kết quả của liệu pháp methylprednisolone có thể được tổng quát hóa cho liệu pháp điều trị bằng corticosteroid khác hay không.

Từ khóa: AE = phản ứng bất lợi; ARDS = hội chứng suy hô hấp cấp tính; AZM = azithromycin; BMI = chỉ số khối cơ thể; CT = chụp cắt lớp vi tính; ECMO = oxy hóa màng ngoài cơ thể; EU = Liên minh châu Âu; HCQ = hydroxychloroquine; HTN = tăng huyết áp; ICU = đơn vị chăm sóc đặc biệt; IL = interleukin; ITT = ý định điều trị; IV = tiêm tĩnh mạch; IMV = thở máy xâm nhập; LPV/RTV = lopinavir/ritonavir; mITT = ý định điều trị được sửa đổi; the Panel = Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19;

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ = tỷ lệ giữa áp suất riêng phần của oxy trong động mạch và phần trăm của oxy khí thở vào; PE = thuyên tắc phổi; PEEP = áp suất cuối kỳ thở ra dương; PO = uống qua đường miệng; RCT = thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên; RDV = remdesivir; SAE = sự kiện bất lợi nghiêm trọng; SOC = tiêu chuẩn chăm sóc; SOFA = đánh giá suy cơ quan tuần tự; SpO_2 = độ bão hòa của oxy; WHO = Tổ chức Y tế thế giới

Thông tin tham khảo

1. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>.
2. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with SARS-COV-2: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-1341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876694>.
3. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, Phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):e373-e381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32785710>.
4. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307-1316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876695>.
5. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1298-1306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876689>.
6. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Angus DC, Derde L, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(13):1317-1329. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876697>.
7. Li Q, Li W, Jin Y, et al. Efficacy evaluation of early, low-dose, short-term corticosteroids in adults hospitalized with non-severe COVID-19 pneumonia: a retrospective cohort study. *Infect Dis Ther*. 2020;9(4):823-836. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32880102>.

Bảng 4b. Corticosteroid dạng hít và các Dữ liệu lâm sàng

Cập nhật lần cuối: ngày 4 tháng 8 năm 2021

Các thử nghiệm lâm sàng được mô tả trong bảng này không đại diện cho tất cả các thử nghiệm mà Ban Hội thẩm đã xem xét trong khi phát triển các khuyến nghị cho corticosteroid dạng hít. Các nghiên cứu được tóm tắt dưới đây là những nghiên cứu có tác động lớn nhất đến các khuyến nghị của Ban Hội thẩm.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
STOIC: Budesonide dạng hít để điều trị COVID-19 sớm¹			
Nhân mô, Giai đoạn 2, RCT ở Vương quốc Anh (n = 146)	Tiêu chí Chính: - Bệnh nhân ngoại trú ≥ 18 tuổi - Thời gian xuất hiện các triệu chứng ≤ 7 ngày Tiêu chí Loại trừ: - Sử dụng glucocorticoid dạng hít hoặc toàn thân trong vòng 7 ngày qua - Dị ứng đã biết hoặc chống chỉ định với budesonide Các biện pháp can thiệp <i>Ngẫu nhiên 1: 1:</i> - Chăm sóc thông thường (liệu pháp hỗ trợ) - Chăm sóc thông thường cộng với budesonide 800 mcg hít hai lần mỗi ngày cho đến khi hết triệu chứng Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Chuyển thăm chăm sóc khẩn cấp liên quan đến COVID-19, bao gồm thăm khám ED hoặc nhập viện	Số lượng người tham gia: - Phân tích ITT: Budesonide (n = 73) và chăm sóc thông thường (n = 73) - Phân tích mỗi giao thức: Budesonide (n = 70) và chăm sóc thông thường (n = 69) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình: 45 tuổi 58% phụ nữ - Số bệnh đi kèm trung bình: 1; 9% mắc bệnh tim mạch, 5% mắc bệnh tiểu đường 95% với SARS-CoV-2 RT-PCR dương tính - Thời gian trung bình của các triệu chứng trước khi phân nhóm ngẫu nhiên: 3 ngày Kết quả: - Thời gian sử dụng budesonide trung bình: 7 ngày. - Các lần khám hoặc nhập viện khẩn cấp liên quan đến COVID-19 xảy ra ở 1 người tham gia (1%) trong nhóm budesonide và 10 người tham gia (14%) trong nhóm chăm sóc thông thường (chênh lệch tỷ lệ 13%; CI 95%, 4–22; P = 0,004). Giảm nguy cơ tương đối 91% đối với budesonide, NNT là 8.	Hạn chế chính: - Nghiên cứu nhân hiệu mô - Cỡ mẫu nhỏ - Đã hoàn thành ở một khu vực duy nhất của Vương quốc Anh - Nghiên cứu bị tạm dừng sớm sau khi một phân tích thống kê độc lập xác định rằng việc có thêm những người tham gia sẽ không làm thay đổi kết quả thử nghiệm. Diễn giải: - Ở bệnh nhân ngoại trú người lớn bị COVID-19 nhẹ, budesonide dạng hít có thể làm giảm nhu cầu chăm sóc y tế khẩn cấp được xác định bằng chăm sóc khẩn cấp hoặc đánh giá ED và/hoặc nhập viện. Những phát hiện này nên được diễn giải một cách thận trọng vì những hạn chế ở trên.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Thử nghiệm NGUYÊN TẮC: Budesonide dạng hít cho COVID-19 ở bệnh nhân ngoại trú có nguy cơ bị kết cục bất lợi cao hơn²			
Đa trung tâm, nhân mô, đa nhóm, nền tảng thích ứng RCT ở bệnh nhân ngoại trú nghi ngờ có COVID-19 ở Vương quốc Anh <i>Đây là một báo cáo sơ bộ chưa được bình duyệt.</i>	Tiêu chí chính: ≥ 65 tuổi hoặc ≥ 50 tuổi với các bệnh đi kèm - Thời gian xuất hiện các triệu chứng COVID-19 ≤ 14 ngày - COVID-19 được xác nhận bằng PCR hoặc nghi ngờ Tiêu chí loại trừ: - Đã dùng corticosteroid dạng hít hoặc toàn thân - Không thể sử dụng ống hít - Chống chỉ định sử dụng budesonide dạng hít Các biện pháp can thiệp: - Chăm sóc thông thường (liệu pháp hỗ trợ) - Chăm sóc thông thường cộng với budesonide 800 mcg hít hai lần mỗi ngày trong 14 ngày Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Nhập viện hoặc tử vong liên quan đến COVID-19 cho đến Ngày 28 - Thời gian phục hồi, được định nghĩa là người tham gia tự báo cáo về cảm giác đã hồi phục, lên đến Ngày 28	Số lượng người tham gia: - Bệnh nhân ngẫu nhiên có dữ liệu theo dõi: Budesonide (n = 751), chăm sóc thông thường (n = 1,028) và các phương pháp điều trị khác (n = 643) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình: 62,8 tuổi 53% phụ nữ 83% mắc bệnh đi kèm; 18% mắc bệnh phổi và 20% mắc bệnh tiểu đường. - Thời gian trung bình từ khi bắt đầu có triệu chứng đến khi phân nhóm ngẫu nhiên: 6 ngày Kết quả: - Phân tích sơ bộ (n = 1,660): Budesonide (n = 692) và chăm sóc thông thường (n = 968) - Nhập viện hoặc tử vong liên quan đến COVID-19 trong vòng 28 ngày: 8,5% ở nhóm budesonide so với 10,3% ở nhóm chăm sóc thông thường; ước tính chênh lệch 2,1% (95% CrI, -0,7% đến 4,8%), 0,928 xác suất vượt trội đối với budesonide, không đáp ứng ngưỡng ưu thế quy định. - Thời gian trung bình để hồi phục (IQR): 11 (5, 27) ngày ở nhóm budesonide so với 14 (6, -) ngày ở nhóm chăm sóc thông thường; ước tính hiệu quả điều trị 3,0 (95% CrI, 1,1–5,4), 0,999 xác suất ưu thế đối với budesonide - AEs: 2 trường hợp nhập viện không liên quan đến SARS-COV-2 đã được báo cáo trong nhóm budesonide.	Hạn chế chính: - Dùng thử nhân mô - Nhóm kiểm soát không hoàn toàn đương đại; một tỷ lệ cao người tham gia không có dữ liệu theo dõi; và tỷ lệ không có dữ liệu theo dõi khác nhau giữa các nhóm điều trị (27% ở nhóm budesonide so với 47% ở nhóm đối chứng). Những hạn chế này làm ảnh hưởng đến việc giải thích rằng sự khác biệt trong điều trị là do budesonide. - Phân tích Bayes cho điểm cuối coprimary là không rõ ràng. - Chỉ tiêu lâm sàng chính của thời gian để hồi phục dựa trên đánh giá tự báo cáo về cảm giác hồi phục. Diễn giải: - Ở bệnh nhân ngoại trú người lớn bị COVID-19 nhẹ, budesonide dạng hít có thể làm giảm thời gian hồi phục. Các phân tích tập hợp con (theo tuổi, thời gian bị bệnh, mức độ nghiêm trọng của triệu chứng) về thời gian phục hồi dường như ủng hộ budesonide. Tuy nhiên, báo cáo và phân tích sơ bộ nhiều quần thể phụ làm phức tạp việc giải thích các kết cục chính. Những phát hiện này nên được diễn giải một cách thận trọng vì những hạn chế ở trên.

Từ khóa: AE = phản ứng bất lợi; CVD = bệnh tim mạch; ED = khoa cấp cứu; ITT = ý định điều trị; NNT = số lượng cần thiết để điều trị; the Panel = Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19; PCR = phản ứng chuỗi polymerase; RCT = thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên; RT-PCR = phản ứng chuỗi polymerase sao chép ngược; UK = Vương quốc Anh

Thông tin tham khảo

1. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr., Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a Phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):763-772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33844996>.
2. PRINCIPLE Collaborative Group, Yu L, Bafadhel M, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.10.21254672v1>.

Fluvoxamine

Cập nhật lần cuối: 23 tháng 4 năm 2021

Fluvoxamine là một chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI) được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) phê duyệt để điều trị rối loạn ám ảnh cưỡng chế và được sử dụng cho các tình trạng, bao gồm cả trầm cảm. Fluvoxamine không được FDA chấp thuận để điều trị bất kỳ bệnh nhiễm trùng nào.

Tác dụng chống viêm của fluvoxamine và lý do sử dụng trong COVID-19

Trong một nghiên cứu nhiễm trùng huyết ở chó, fluvoxamine được tìm thấy để liên kết với thụ thể sigma-1 trong các tế bào miễn dịch, dẫn đến giảm sản xuất các cytokine gây viêm.¹ Trong một nghiên cứu in vitro về các tế bào nội mô và đại thực bào ở người, fluvoxamine làm giảm sự biểu hiện của các gen gây viêm.² Cần có các nghiên cứu sâu hơn để xác định xem liệu tác dụng chống viêm của fluvoxamine được quan sát thấy trong các nghiên cứu phi lâm sàng có xảy ra ở người và có liên quan về mặt lâm sàng trong việc điều trị COVID-19 hay không.

Khuyến nghị

Không có đủ bằng chứng để Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng fluvoxamine để điều trị COVID-19. Cần có kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng được cung cấp đầy đủ, được thiết kế tốt và tiến hành tốt để cung cấp hướng dẫn cụ thể hơn, dựa trên bằng chứng về vai trò của fluvoxamine trong điều trị COVID-19.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng

Thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát giả dược ở người lớn không nhập viện có COVID-19 nhẹ

Trong thử nghiệm ngẫu nhiên không tiếp xúc, mù đôi, có đối chứng với giả dược này, những người trưởng thành không nhập viện có COVID-19 nhẹ được xác nhận bởi xét nghiệm phản ứng chuỗi polymerase SARS-CoV-2 (PCR) trong vòng 7 ngày kể từ khi khởi phát triệu chứng được chọn ngẫu nhiên để nhận fluvoxamine lên đến 100 mg ba lần mỗi ngày hoặc kết hợp giả dược trong 15 ngày. Tiêu chí chính là tình trạng xấu đi về mặt lâm sàng (được định nghĩa là có khó thở hoặc nhập viện vì khó thở hoặc viêm phổi và độ bão hòa oxy [SpO_2] < 92% trong không khí trong phòng hoặc cần bổ sung oxy để đạt $\text{SpO}_2 \geq 92\%$) trong vòng 15 ngày kể từ ngày phân nhóm ngẫu nhiên. Những người tham gia tự đánh giá huyết áp, nhiệt độ, độ bão hòa oxy và các triệu chứng COVID-19 và báo cáo thông tin qua email hai lần mỗi ngày.³

Đặc điểm của người tham gia

– Tổng số 152 người tham gia được chọn ngẫu nhiên để nhận fluvoxamine (n = 80) hoặc giả dược (n = 72).

– Tuổi trung bình của những người tham gia là 46 tuổi; 72% là phụ nữ, 25% là người da đen và 56% có béo phì.

Kết quả

– Không ai trong số 80 người tham gia (0%) nhận fluvoxamine và 6 trong số 72 người tham gia (8,3%) dùng giả dược đạt kết quả chính (chênh lệch tuyệt đối 8,7%; CI 95%, 1,8% đến 16,5%; $P = 0,009$).

– Năm người tham gia nhóm giả dược và một người trong nhóm dùng fluvoxamine phải nhập viện.

– Chỉ 76% người tham gia hoàn thành nghiên cứu và 20% người tham gia ngừng trả lời đến khảo sát điện tử trong thời gian nghiên cứu nhưng đã được đưa vào phân tích cuối cùng.

Hạn chế

- Nghiên cứu có quy mô mẫu nhỏ.
- Một số sự kiện giới hạn xảy ra.
- Việc xác định tình trạng xấu đi trên lâm sàng là một thách thức vì tất cả các đánh giá đều được thực hiện từ xa.

Diễn giải

Trong thử nghiệm nhỏ có đối chứng với giả dược này, không ai trong số những người tham gia nhận fluvoxamine và sáu (8,3%) trong số những người dùng giả dược đạt được kết quả chính. Tuy nhiên, do nghiên cứu dựa trên báo cáo của người tham gia tự báo cáo và thiếu dữ liệu, rất khó để đưa ra kết luận cuối cùng về hiệu quả của fluvoxamine trong điều trị COVID-19.³

Nghiên cứu quan sát tiềm năng trong thời gian bùng phát nhiễm trùng COVID-19

Một nghiên cứu thuần tập quan sát tiền cứu, không phân loại đã đánh giá fluvoxamine để điều trị COVID-19 ở 113 bệnh nhân ngoại trú có kết quả xét nghiệm dương tính với SARS-CoV-2 bằng kỹ thuật xét nghiệm PCR. Thử nghiệm được thực hiện trong bối cảnh bùng phát COVID-19. Bệnh nhân được cung cấp tùy chọn nhận fluvoxamine 50 mg hai lần mỗi ngày trong 14 ngày hoặc không điều trị.⁴

Đặc điểm bệnh nhân

- Trong số 113 người tham gia dương tính SARS-CoV-2, 65 người chọn dùng fluvoxamine và 48 người không được lựa chọn.
- Nhiều bệnh nhân không dùng fluvoxamine bị tăng huyết áp xảy ra ở nhiều người trong số những người La tinh và nhiều hơn nữa trong số những người ban đầu có triệu chứng đã chọn dùng fluvoxamine.

Kết quả

– Vào ngày 14, không có bệnh nhân nào được điều trị bằng fluvoxamine so với 60% những người không có các triệu chứng dai dẳng (ví dụ, lo lắng, khó tập trung, mệt mỏi) ($P < 0,001$).

– Đến Ngày 14, không có bệnh nhân nào được điều trị bằng fluvoxamine phải nhập viện; 6 bệnh nhân không nhận được fluvoxamine đã phải nhập viện, trong đó có 2 bệnh nhân cần được chăm sóc trong phòng chăm sóc đặc biệt.

– Không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào được báo cáo sau khi sử dụng fluvoxamine.

Hạn chế

- Nghiên cứu là một thử nghiệm không ngẫu nhiên.
- Nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ.
- Dữ liệu hạn chế được thu thập trong quá trình nghiên cứu.

Những hạn chế (ví dụ, cỡ mẫu nhỏ) và sự khác biệt trong quần thể nghiên cứu và liều lượng fluvoxamine gây khó khăn cho việc giải thích và khái quát hóa các phát hiện của các thử nghiệm này.

Các nghiên cứu bổ sung, bao gồm thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng giai đoạn 3 (*ClinicalTrials.gov* Định danh [NCT04668950](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04668950)), đang được tiến hành để cung cấp hướng dẫn cụ thể hơn dựa trên bằng chứng về vai trò của fluvoxamine trong điều trị COVID-19.

Tác dụng ngoài ý muốn, giám sát và tương tác thuốc

Khi fluvoxamine được sử dụng để điều trị các bệnh tâm thần, tác dụng phụ thường gặp nhất là buồn nôn, nhưng tác dụng phụ có thể bao gồm các tác dụng tiêu hóa khác (ví dụ: tiêu chảy, khó tiêu), tác dụng thần kinh (ví dụ: suy nhược, mất ngủ, buồn ngủ), phản ứng da liễu (đỏ mề hời), và hiếm khi có ý định tự tử.

Fluvoxamine là chất nền cytochrome P450 (CYP) D6 và chất ức chế mạnh CYP1A2 và 2C19 và chất ức chế vừa phải CYP2C9, 2D6 và 3A4.5 Fluvoxamine có thể tăng cường tác dụng chống đông máu của các thuốc chống kết tập tiểu cầu và thuốc chống đông máu. Ngoài ra, nó có thể tăng cường tác dụng serotonergic của các SSRI khác hoặc chất ức chế monoamine oxidase (MAOIs) dẫn đến hội chứng serotonin. **Không nên sử dụng** fluvoxamine trong vòng 2 tuần kể từ khi nhận được các SSRI hoặc MAOI khác và nên sử dụng thận trọng với các thuốc khác gây kéo dài khoảng QT (QT-interval).

Cân nhắc khi mang thai

Fluvoxamine không được cho là làm tăng nguy cơ mắc các bất thường bẩm sinh; tuy nhiên, dữ liệu về việc sử dụng nó trong thai kỳ còn hạn chế.^{6,7} Một ít, tăng nguy cơ tăng huyết áp phổi dai dẳng nguyên phát. Ở trẻ sơ sinh liên quan đến việc sử dụng SSRI trong ba tháng cuối thai kỳ vẫn chưa được loại trừ, mặc dù nguy cơ tuyệt đối có thể thấp.⁸ Nguy cơ của việc sử dụng fluvoxamine trong thai kỳ để điều trị COVID-19 nên được cân bằng với lợi ích tiềm năng.

Cân nhắc ở trẻ em

Fluvoxamine được FDA chấp thuận để điều trị rối loạn ám ảnh cưỡng chế ở trẻ em từ 8 tuổi trở lên.⁹ Tác dụng ngoại ý do sử dụng SSRI ở trẻ em cũng tương tự như ở người lớn, mặc dù trẻ em và thanh thiếu niên dường như có tỷ lệ kích thích hành vi cao

hơn và nôn mửa hơn người lớn.¹⁰ Không có dữ liệu về việc sử dụng fluvoxamine để phòng ngừa hoặc điều trị COVID-19 ở trẻ em.

Thông tin tham khảo

1. Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, et al. Modulation of the sigma-1 receptor–IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Science Translation Medicine*. 2019. Available at: <https://stm.sciencemag.org/content/11/478/eaau5266.editor-summary>.
2. Rafiee L, Hajhashemi V, Javanmard SH. Fluvoxamine inhibits some inflammatory genes expression in LPS/ stimulated human endothelial cells, U937 macrophages, and carrageenan-induced paw edema in rat. *Iran J Basic Med Sci*. 2016;19(9):977-984. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27803785>.
3. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(22):2292-2300. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33180097>.
4. Seftel D, Boulware DR. Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of coronavirus disease 19. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(2):ofab050. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33623808>.
5. Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab*. 2002;3(1):13-37. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11876575>.
6. Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G. Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: results of a large prospective cohort study. *Can J Psychiatry*. 2009;54(4):242-246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321030>.
7. Furu K, Kieler H, Haglund B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ*. 2015;350:h1798. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25888213>.
8. Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA*. 2015;313(21):2142-51. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26034955/>.
9. Fluvoxamine maleate [package insert]. Food and Drug Administration. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021519s012lbl.pdf.
10. Safer DJ, Zito JM. Treatment-emergent adverse events from selective serotonin reuptake inhibitors by age group: children versus adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16(1-2):159-169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16553536>.

Chất ức chế yếu tố kích thích tế bào hạt - Đại thực bào

Cập nhật lần cuối: ngày 8 tháng 7 năm 2021

Yếu tố kích thích tế bào hạt-đại thực bào (GM-CSF) là một yếu tố tăng trưởng tạo tủy và cytokine tiền viêm đóng vai trò trung tâm trong một loạt các bệnh qua trung gian miễn dịch. GM-CSF, được tiết ra bởi đại thực bào, tế bào T, tế bào mast, tế bào tiêu diệt tự nhiên, tế bào nội mô và nguyên bào sợi, điều chỉnh số lượng và chức năng của đại thực bào. Nó hoạt động như một tín hiệu chống viêm, thúc đẩy các đại thực bào khởi động một dòng chảy miễn dịch mà cuối cùng dẫn đến tổn thương mô.^{1,2} GM-CSF được cho là nguyên nhân chính gây viêm phổi trong bệnh viêm phổi COVID-19 nặng và nguy kịch, hoạt động ngược dòng của các cytokine và chemokine chống viêm khác.¹⁻⁶ Các kháng thể đơn dòng chống GM-CSF có thể giảm thiểu tình trạng viêm bằng cách ức chế trực tiếp tín hiệu này lên phía trên và do đó giảm thiểu sự sản sinh xuôi dòng của nhiều chất trung gian gây viêm liên quan đến bệnh sinh COVID-19.⁷ Gimsilumab, lenzilumab, namilumab và otilimab nhắm mục tiêu trực tiếp vào GM-CSF, vô hiệu hóa chức năng sinh học của GM-CSF bằng cách ngăn chặn sự tương tác của GM-CSF với thụ thể bề mặt tế bào của nó.^{1,8,9} Mavrilimumab nhắm mục tiêu tiêu đơn vị alpha của thụ thể GM-CSF, chặn tín hiệu nội bào của GM-CSF.^{8,10} Không có tác nhân nào trong số này hiện được FDA chấp thuận cho bất kỳ chỉ định nào.

Khuyến nghị

Không có đủ bằng chứng để Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng chất ức chế GM-CSF để điều trị bệnh nhân nhập viện với COVID-19.

Cơ sở lý luận

Thiếu dữ liệu lâm sàng để xác định rõ ràng những lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn liên quan đến việc sử dụng chất ức chế GM-CSF ở bệnh nhân COVID-19. Dữ liệu sơ bộ từ một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi, có đối chứng với giả dược về lenzilumab đã cho thấy một sự cải thiện đáng kể về tiêu chí sống sót sau khi không thở máy cho đến ngày 28 ở những người dùng thuốc ức chế GM-CSF. Tuy nhiên, dữ liệu sơ bộ từ một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi lớn về otilimab (tiêu chí chính: sống và không bị suy hô hấp ở ngày 28) và kết quả của một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi nhỏ được công bố của mavrilimumab (tiêu chí chính: tỷ lệ còn sống và không có oxy bổ sung ở Ngày 14) không cho thấy lợi ích sống còn đối với thuốc ức chế GM-CSF so với giả dược.¹¹⁻¹³ Các quần thể nghiên cứu khác nhau; các nghiên cứu lenzilumab và mavrilimumab chủ yếu bao gồm bệnh nhân thở khí phòng hoặc thở ôxy lưu lượng thấp và loại trừ bệnh nhân được thở máy, trong khi nghiên cứu otilimab chỉ bao gồm bệnh nhân được thở ôxy lưu lượng cao, thở máy không xâm lấn hoặc thở máy xâm lấn. Mỗi chất ức chế GM-CSF này vẫn đang được điều tra.

Dữ liệu lâm sàng cho COVID-19

Lenzilumab, mavrilimumab và otilimab đã được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng ở người lớn nhập viện bị viêm phổi do COVID-19.¹¹⁻¹³ Dữ liệu lâm sàng chưa có sẵn cho gimsilumab hoặc namilumab. Các khuyến nghị của Ban Hội thẩm dựa trên kết quả của các nghiên cứu lâm sàng hiện có. Dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng kháng thể đơn dòng kháng GM-CSF để điều trị COVID-19 được tóm tắt trong [Bảng 4c](#).

Các thử nghiệm lâm sàng

Xem [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết danh sách các thử nghiệm lâm sàng đang tiến hành đánh giá việc sử dụng chất ức chế GM-CSF để điều trị COVID-19.

Tác dụng phụ

Các rủi ro chính liên quan đến chất ức chế GM-CSF được báo cáo và đánh giá có liên quan đến nhiễm khuẩn. Các tác dụng ngoại ý khác đã được báo cáo với các tác nhân này bao gồm tổn thương thận cấp tính và tăng transaminase gan.¹⁰ Proterosis phế nang phổi tự miễn dịch có liên quan đến lượng kháng thể tự động chống GM-CSF cao.¹⁴

Cân nhắc khi mang thai

Bệnh nhân mang thai đã bị loại khỏi các thử nghiệm lâm sàng đánh giá chất ức chế GM-CSF để điều trị COVID-19. Không có đủ bằng chứng để khuyến cáo sử dụng hoặc chống lại việc sử dụng chúng cho những người mang thai với COVID-19.

Cân nhắc ở trẻ em

Không có dữ liệu về việc sử dụng chất ức chế GM-CSF ở trẻ em.

Thông tin tham khảo

1. Mehta P, Porter JC, Manson JJ, et al. Therapeutic blockade of granulocyte macrophage colony-stimulating factor in COVID-19-associated hyperinflammation: challenges and opportunities. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):822-830. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32559419>.
2. Thwaites RS, Sanchez Sevilla Uruchurtu A, Siggins MK, et al. Inflammatory profiles across the spectrum of disease reveal a distinct role for GM-CSF in severe COVID-19. *Sci Immunol*. 2021;6(57). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33692097>.
3. Hamilton JA. GM-CSF in inflammation and autoimmunity. *Trends Immunol*. 2002;23(8):403-408. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12133803>.
4. Lotfi N, Thome R, Rezaei N, et al. Roles of GM-CSF in the pathogenesis of autoimmune diseases: an update. *Front Immunol*. 2019;10:1265. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31275302>.

5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31986264>.
6. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv*. 2020. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.945576v1>.
7. De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(8):e465-e473. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32835256>.
8. Lang FM, Lee KM, Teijaro JR, Becher B, Hamilton JA. GM-CSF-based treatments in COVID-19: reconciling opposing therapeutic approaches. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(8):507-514. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32576980>.
9. Temesgen Z, Assi M, Shweta FNU, et al. GM-CSF Neutralization with lenzilumab in severe COVID-19 pneumonia: a case-cohort study. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(11):2382-2394. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33153629>.
10. Burmester GR, Feist E, Sleeman MA, Wang B, White B, Magrini F. Mavrilimumab, a human monoclonal antibody targeting GM-CSF receptor- α , in subjects with rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase I, first-in-human study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1542-1549. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21613310>.
11. Patel J, Beishuizen A, Ruiz XB, et al. A randomized trial of otilimab in severe COVID-19 pneumonia (OSCAR). *medRxiv*. 2021; Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.14.21255475v1>.
12. Temesgen Z, Burger CD, Baker J, et al. Lenzilumab efficacy and safety in newly hospitalized COVID-19 subjects: results from the live-air Phase 3 randomized double-blind placebo-controlled trial. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33972949>.
13. Cremer PC, Abbate A, Hudock K, et al. Mavrilimumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation (MASH-COVID): an investigator initiated, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e410-e418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33754144>.
14. Chaulagain CP, Pilichowska M, Brinckerhoff L, Tabba M, Erban JK. Secondary pulmonary alveolar proteinosis in hematologic malignancies. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2014;7(4):127-135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25300566>.

Bảng 4c. Các chất ức chế yếu tố kích thích tế bào hạt-đại thực bào và các Dữ liệu lâm sàng

Cập nhật lần cuối: ngày 8 tháng 7 năm 2021

Các thử nghiệm lâm sàng được mô tả trong bảng này không đại diện cho tất cả các thử nghiệm mà Ban Hội thẩm đã xem xét trong khi phát triển các khuyến nghị cho các chất ức chế GM-CSF. Các nghiên cứu được tóm tắt dưới đây là những nghiên cứu có tác động lớn nhất đến các khuyến nghị của Ban hội thẩm.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Otilimab trong Viêm phổi COVID-19 nghiêm trọng (Thử nghiệm OSCAR)¹			
Giai đoạn 2, RCT mù đôi ở bệnh nhân mắc bệnh phổi COVID-19 nặng ở 17 quốc gia, bao gồm cả Hoa Kỳ (n = 806) <i>Đây là một báo cáo sơ bộ chưa được bình duyệt.</i>	Tiêu chí Chính: - Người lớn nhập viện với bệnh viêm phổi do SARS-CoV-2 được xác nhận - Tình trạng suy giảm oxy mới bắt đầu cần oxy lưu lượng cao (≥ 15 L/phút), thông khí không xâm lấn, hoặc IMV ≤ 48 giờ trước khi dùng thuốc - CRP hoặc ferritin > ULN Tiêu chí Loại trừ: - Có khả năng tử vong trong vòng 48 giờ - Suy đa cơ quan - Điểm SOFA > 10 nếu trong ICU - ECMO - Lọc máu - Noradrenaline liều cao (> 0,15 ug/kg/phút) hoặc tương đương - Nhiều hơn 1 thuốc vận mạch Các biện pháp can thiệp	Số lượng người tham gia: - Phân tích mITT (n = 793): otilimab (n = 395) và giả dược (n = 398) - Những người tham gia đã được ghi danh từ ngày 28 tháng 5 đến ngày 15 tháng 11 năm 2020, trên 108 địa điểm nghiên cứu. Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 59 tuổi. 77% được thở oxy lưu lượng cao hoặc thông khí không xâm lấn. 22% trên IMV. 52% đã tham gia ICU nhưng không tham gia IMV. 83% dùng corticosteroid; 34% nhận được RDV - Những người tham gia được phân tầng theo tình trạng lâm sàng (thang thứ tự 5 hoặc 6) và độ tuổi (<60 tuổi, 60–69 tuổi và ≥ 70 tuổi). Kết quả chính: 277 trong số 389 người tham gia (71%) trong nhóm otilimab so với 262 trong số 393 người tham gia (67%) trong nhóm giả dược còn sống và không bị suy hô hấp ở ngày 28 (chênh lệch tuyệt đối điều chỉnh theo mô hình là 5,3%; CI 95%, -0,8 đến 11,4; P = 0,09) Kết quả phụ chính:	Hạn chế chính: - Những thay đổi về SOC xảy ra trong thời gian nghiên cứu và có thể ảnh hưởng đến kết quả. - Một phân tích nhóm con được lập kế hoạch trước cho thấy lợi ích của otilimab ở những người tham gia từ ≥ 70 tuổi, nhưng các phân tích nhóm con không được điều chỉnh để so sánh nhiều lần. Diễn giải: - Trong nghiên cứu lớn này, không có sự khác biệt về kết quả giữa những người nhận otilimab hoặc giả dược bị viêm phổi COVID-19 nặng, ngoại

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	<i>Ngẫu nhiên 1: 1:</i> - Otilimab 90 mg IV truyền một lần - Giả dược Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Tỷ lệ người tham gia còn sống và không bị suy hô hấp ở Ngày 28 Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Tử vong do mọi nguyên nhân ở Ngày thứ 60 và thời gian đến tử vong do mọi nguyên nhân - Thời gian để phục hồi - Nhập ICU - Thời gian xuất viện từ ICU	- Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân ở Ngày thứ 60 giữa nhóm dùng otilimab và nhóm dùng giả dược (23% so với 24%; sự khác biệt được điều chỉnh theo mô hình -2,4%; CI 95%, -8,0 đến 3,3; P = 0,41) - Không có sự khác biệt giữa các nhánh cho các chỉ tiêu lâm sàng phụ khác - Trong một phân tích lập kế hoạch trước, lợi ích của otilimab đã được quan sát thấy ở những người ≥ 70 tuổi (n = 180): 65,1% người nhận otilimab so với 45,9% người nhận giả dược đáp ứng tiêu chí chính (sự khác biệt được điều chỉnh theo mô hình 19,1%; CI 95%, 5,2–33,1; P = 0,009) - Tỷ lệ tử vong ở ngày thứ 60 ở nhóm dùng otilimab thấp hơn ở nhóm dùng giả dược (27% so với 41%; sự khác biệt được điều chỉnh theo mô hình là 14,4%; CI 95%, 0,9–27,9; P = 0,04).	trừ những người trong một nhóm nhỏ những người tham gia ≥ 70 tuổi.
Lenzilumab ở bệnh nhân nhập viện bị viêm phổi COVID-19 (Thử nghiệm LIVE-AIR)²			
Giai đoạn 3, RCT mù đôi ở bệnh nhân nhập viện bị viêm phổi COVID-19 nặng ở Hoa Kỳ và Brazil (n = 520 trên 29 địa điểm nghiên cứu) <i>Đây là một báo cáo sơ bộ chưa được bình duyệt.</i>	Tiêu chí Chính: - Người lớn nhập viện với bệnh viêm phổi do SARS-CoV-2 được xác nhận - SpO₂ $\leq$ 94% trong không khí trong phòng hoặc yêu cầu oxy bổ sung lưu lượng thấp, hỗ trợ oxy lưu lượng cao hoặc NIPPV Tiêu chí Loại trừ: - Yêu cầu IMV - Mang thai - Viêm phổi do vi khuẩn đã được xác nhận hoặc nhiễm virus hoặc nấm đang hoạt động/không kiểm soát được - Dự kiến sẽ không sống sót sau 48 giờ sau khi phân loại ngẫu nhiên	Số lượng người tham gia: - mITT (n = 479): lenzilumab (n = 236) và giả dược (n = 243) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 60,5 tuổi. 64,7% là nam giới. 43,2% là màu Trắng. 55,1% có BMI < 30. 40,5% được hỗ trợ oxy lưu lượng cao hoặc NIPPV tại thời điểm ban đầu. 93,7% dùng corticosteroid; 72,4% nhận được RDV; 69,1% được dùng cả corticosteroid và RDV. Kết quả chính: - Lenzilumab cải thiện khả năng sống sót khi không có máy thở đến Ngày 28: - Người tham gia mITT: HR 1.54; CI 95%, 1,02–2,31; P = 0,041	Hạn chế chính: - Nghiên cứu không được cung cấp để phát hiện lợi ích sống còn. - Có sự khác biệt về khả năng tiếp cận dịch vụ chăm sóc hỗ trợ giữa các địa điểm nghiên cứu. Diễn giải: - Trong nghiên cứu lớn, chưa được công bố, có đối chứng với giả dược này, lenzilumab đã cải thiện khả năng sống sót khi không thở máy ở những người tham gia bị thiếu oxy nhưng

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	- Sử dụng chất ức chế IL-1, chất ức chế IL-6, chất ức chế kinase hoặc kháng thể đơn dòng trung hòa SARS-CoV-2 trong vòng 8 tuần trước Các biện pháp can thiệp <i>Ngẫu nhiên 1: 1:</i> - Lenzilumab 600 mg tiêm tĩnh mạch cứ 8 giờ một lần với 3 liều - Già được Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Sống sót không cần thở máy đến Ngày 28 (điểm cuối tổng hợp của thời gian đến khi chết và thời gian đến IMV) Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Sự sống còn - Tỷ lệ IMV, ECMO hoặc tử vong - Thời gian để phục hồi	➢ Người tham gia ITT: HR 1,90; CI 95%, 1,02–3,52; P = 0,043 • Kaplan-Meier ước tính tỷ lệ người tham gia đã yêu cầu IMV hoặc đã chết cho đến Ngày 28: ➢ mITT lenzilumab arm: 15,6% (95% CI, 11,5–21,0); nhánh giả được: 22,1% (CI 95%, 17,4–27,9) ➢ ITT lenzilumab cánh tay: 18,9% (CI 95%, 14,5–24,3); nhánh giả được: 23,6% (CI 95%, 18,8–29,3) • Các phân tích mITT về độ nhạy kết cục chính cho thấy lenzilumab cải thiện khả năng sống sót khi không thở máy ở những người tham gia: ➢ Tuổi < 85 với CRP < 150 mg/L (n = 336): HR 2,96; CI 95%, 1,63–5,37; P = 0,0003 ➢ Nhận corticosteroid cộng với RDV (n = 331): HR 1,92; CI 95%, 1,20–3,07; P = 0,0067 ➢ Nhập viện ≤ 2 ngày trước khi phân nhóm ngẫu nhiên (n = 297): HR 1,88; CI 95%, 1,13–3,12; P = 0,015 Kết quả phụ chính: • Không có sự khác biệt về tỷ lệ người tham gia tử vong: 9,6% ở nhóm lenzilumab so với 13,9% ở nhóm dùng giả được (HR 1,38; CI 95%, 0,81–2,37; P = 0,239) • Không có sự khác biệt giữa các cánh tay về tỷ lệ mắc IMV, ECMO, hoặc tử vong: HR 0,67; CI 95%, 0,41–1,10; P = 0,111 • Không có sự khác biệt giữa các cánh tay trong thời gian phục hồi: HR 1,09; CI 95%, 0,88–1,35; P = 0,43)	không được thở máy.
Mavrilimumab ở bệnh nhân bị viêm phổi COVID-19 nặng và viêm siêu vi toàn thân (Thử nghiệm MASH-COVID)³			
RCT mù đôi, đa trung tâm ở bệnh nhân nhập viện bị viêm phổi COVID-19 ở Hoa Kỳ (n = 40)	Tiêu chí Chính: - Nhập viện vì viêm phổi do SARS-CoV-2 - Hạ oxy máu (SpO₂ < 92% hoặc nhu cầu oxy bổ sung) - CRP > 5 mg/dL Tiêu chí Loại trừ Chính:	Số lượng người tham gia: - Mavrilimumab (n = 21) và giả được (n = 19) - Nhập học từ ngày 28 tháng 5 đến ngày 15 tháng 9 năm 2020. Đặc điểm người tham gia:	Hạn chế chính: - Cỡ mẫu nhỏ dẫn đến khả năng xác định hiệu quả điều trị có ý nghĩa lâm sàng thấp. - Nghiên cứu bị dừng sớm do

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	- Thông gió cơ học - ANC < 1.500/mm³ - Nhiễm vi khuẩn không kiểm soát được Các biện pháp can thiệp <i>Ngẫu nhiên 1: 1:</i> - Mavrilimumab 6 mg/kg như một lần truyền IV duy nhất - Già được Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Tỷ lệ người tham gia còn sống và không được bổ sung oxy ở Ngày 14 Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Sống sót ở ngày 28 Sống không suy hô hấp ở ngày 28	65% là nam giới. 40% là người Mỹ gốc Phi. 50% yêu cầu oxy dòng chảy cao qua mũi hoặc thông khí không xâm lấn. - Sử dụng corticosteroid: 67% ở nhóm mavrilimumab, 63% ở nhóm giả được - Sử dụng RDV: 76% ở nhóm mavrilimumab, 74% ở nhóm giả được Kết quả chính: - Không có sự khác biệt đáng kể về kết cục chính: 12 trong số 21 người tham gia (57%) ở nhóm mavrilimumab so với 9 trong số 19 người tham gia (47%) ở nhóm giả được (OR 1,48; CI 95%, 0,43–5,16; P = 0,76) Kết quả phụ chính: - Không có sự khác biệt về tỷ lệ sống sót: 1 người tham gia trong nhóm mavrilimumab so với 3 người trong nhóm giả được đã chết vào Ngày 28 (HR 3,72; CI 95%, 0,39–35,79; P = 0,22) Không có sự khác biệt về tỷ lệ sống sót sau suy hô hấp ở Ngày 28: 20 người tham gia (95%) ở nhóm mavrilimumab so với 15 (79%) ở nhóm giả được (OR 5,33; CI 95%, 0,54–52,7; P = 0,43)	ghi danh chậm. Diễn giải: Trong nghiên cứu nhỏ này, không có sự khác biệt về kết quả được quan sát thấy giữa các nhánh mavrilimumab và giả được giữa những người tham gia không được thở máy.

Từ khóa: ANC = số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối; BMI = chỉ số khối cơ thể; CRP = protein phản ứng C; ECMO = oxy hóa màng ngoài cơ thể; GM-CSF = yếu tố kích thích đại thực bào-thuộc địa bạch cầu hạt; ICU = đơn vị chăm sóc đặc biệt; IL = interleukin; IMV = thở máy xâm nhập; ITT = ý định điều trị; IV = tiêm tĩnh mạch; mITT = ý định điều trị được sửa đổi; NIPPV = thông khí áp lực dương không xâm lấn; the Panel = Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19; RCT = thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên; RDV = remdesivir; SOC = tiêu chuẩn chăm sóc; SOFA = đánh giá suy cơ quan tuần tự; SpO₂ = độ bão hòa oxy; ULN = giới hạn trên của bình thường

Thông tin tham khảo

1. Patel J, Beishuizen A, Ruiz XB, et al. A randomized trial of otilimab in severe COVID-19 pneumonia (OSCAR). *medRxiv*. 2021. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.14.21255475v1>.
2. Temesgen Z, Burger CD, Baker J, et al. Lenzilumab efficacy and safety in newly hospitalized COVID-19 subjects: results from the live-air Phase 3 randomized double-blind placebo-controlled trial. *medRxiv*. 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33972949>.
3. Cremer PC, Abbate A, Hudock K, et al. Mavrilimumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation (MASH- COVID): an investigator initiated, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(6):e410-e418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33754144>.

Globulin miễn dịch: không đặc hiệu SARS-CoV-2

Cập nhật lần cuối: ngày 17 tháng 7 năm 2020

Khuyến nghị

– Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 khuyến cáo **không nên sử dụng globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch đặc hiệu (IVIG) coronavirus 2 (SARS-CoV-2)** gây hội chứng hô hấp cấp tính không nghiêm trọng để điều trị COVID-19, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (AIII). Khuyến cáo này **không nên loại trừ** việc sử dụng IVIG khi có chỉ định khác để điều trị các biến chứng phát sinh trong quá trình điều trị COVID-19.

Cơ sở lý luận cho khuyến nghị

Không rõ liệu các sản phẩm có nguồn gốc từ huyết tương của những người hiến tặng không được xác định nhiễm SARS-CoV-2 được xác nhận có chứa kháng thể trung hòa SARS-CoV-2 có giá trị cao hay không. Hơn nữa, mặc dù các thành phần máu khác trong IVIG có thể có tác dụng điều hòa miễn dịch nói chung, nhưng vẫn chưa rõ liệu những tác dụng lý thuyết này có mang lại lợi ích cho bệnh nhân SARS-COV-2 hay không.

Dữ liệu lâm sàng cho COVID-19

Nghiên cứu này chưa được Ban Hội thẩm thông qua.

Một nghiên cứu thuần tập hồi cứu, không ngẫu nhiên về IVIG để điều trị COVID-19 đã được thực hiện trên 8 trung tâm điều trị ở Trung Quốc từ tháng 12 năm 2019 đến tháng 3 năm 2020. Nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong trong 28 ngày hoặc 60 ngày giữa 174 bệnh nhân đã nhận IVIG và 151 bệnh nhân không được IVIG.¹ Thêm nhiều bệnh nhân trong nhóm IVIG mắc bệnh nặng khi vào nghiên cứu (71 bệnh nhân [41%] có tình trạng nguy kịch ở nhóm IVIG so với 32 bệnh nhân [21%] ở nhóm không IVIG). Thời gian nằm viện trung bình ở nhóm IVIG (24 ngày) so với nhóm không IVIG (16 ngày), và thời gian mắc bệnh trung bình cũng dài hơn (31 ngày ở nhóm IVIG so với 23 ngày ở nhóm không IVIG). Một phân tích nhóm nhỏ chỉ giới hạn ở những bệnh nhân bị bệnh nặng cho thấy lợi ích về tỷ lệ tử vong ở 28 ngày, không còn đáng kể ở 60 ngày.

Kết quả của nghiên cứu này rất khó giải thích vì những hạn chế quan trọng trong thiết kế nghiên cứu. Đặc biệt, bệnh nhân không được ngẫu nhiên nhận IVIG hoặc không IVIG, và những bệnh nhân trong Nhóm IVIG lớn tuổi hơn và có nhiều khả năng bị bệnh mạch vành hơn nhóm không dùng IVIG. Ngoài ra, nhóm IVIG có tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh COVID-19 nặng khi vào nghiên cứu cao hơn. Bệnh nhân ở cả hai nhóm cũng được điều trị đồng thời với COVID-19.

Cần nhắc khi mang thai

IVIG thường được sử dụng trong thai kỳ cho các chỉ định khác như giảm tiểu cầu miễn dịch với mức độ an toàn chấp nhận được.^{2,3}

Cân nhắc ở trẻ em

IVIG đã được sử dụng rộng rãi ở trẻ em để điều trị một số bệnh bao gồm cả bệnh Kawasaki, và nói chung là an toàn.⁴ IVIG đã được sử dụng cho bệnh nhân nhi bị COVID-19 và hội chứng viêm đa cơ quan ở trẻ em (MIS-C), đặc biệt là những trẻ có biểu hiện giống bệnh Kawasaki, nhưng hiệu quả của IVIG trong việc quản lý MIS-C vẫn đang được điều tra.

Thông tin tham khảo

1. Shao Z, Feng Y, Zhong L, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study. *medRxiv*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20061739v2>.
2. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin No. 207: thrombocytopenia in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019;133(3):e181-e193. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30801473>.
3. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190-4207. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21325604>.
4. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(3):247-258. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27590181>.

Interferon (Alfa, Beta)

Cập nhật lần cuối: ngày 27 tháng 8 năm 2020

Interferon là một họ cytokine có đặc tính kháng virus. Chúng 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* của chúng.

Khuyến nghị

Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 khuyến cáo **không nên sử dụng** interferon để điều trị bệnh nhân bị COVID-19 nặng hoặc nguy kịch, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (**AIII**). Không có đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng **interferon beta** để điều trị sớm (tức là < 7 ngày kể từ khi khởi phát triệu chứng) COVID-19 ở mức độ nhẹ và trung bình.

Cơ sở lý luận

Các nghiên cứu đã cho thấy không có lợi ích của interferon ở những bệnh nhân bị nhiễm coronavirus khác (tức là, hội chứng hô hấp Trung Đông [MERS], hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng [SARS]) bị bệnh nặng hoặc nguy kịch. Ngoài ra, interferon có độc tính đáng kể lớn hơn khả năng có lợi. Interferon có thể có hoạt tính kháng virus sớm trong quá trình nhiễm trùng. Tuy nhiên, không có đủ dữ liệu để đánh giá lợi ích tiềm năng của việc sử dụng interferon trong giai đoạn đầu của bệnh so với nguy cơ độc tính.

Dữ liệu lâm sàng cho COVID-19

Interferon beta-1a

Thông cáo báo chí, ngày 20 tháng 7 năm 2020: Một thử nghiệm mù đôi, có đối chứng với giả dược được tiến hành ở Vương quốc Anh đã đánh giá interferon beta-1a dạng hít (một lần mỗi ngày trong tối đa 14 ngày) ở những bệnh nhân không được điều trị nhập viện với COVID-19. So với bệnh nhân dùng giả dược (n = 50), bệnh nhân dùng interferon beta-1a dạng hít (n = 48) có nhiều khả năng phục hồi trở lại trạng thái đi lại mà không bị hạn chế (HR 2,19; CI 95%, 1,03–4,69; P = 0,04), đã giảm tỷ lệ mắc bệnh nặng (OR 0,21; CI 95%, 0,04–0,97; P = 0,046), và ít khó thở hơn. Chi tiết bổ sung là cần thiết để đánh giá đầy đủ những phát hiện này và ý nghĩa của chúng. Lưu ý, interferon beta-1a dạng hít được sử dụng trong nghiên cứu này không có sẵn trên thị trường ở Hoa Kỳ.¹

Bản thảo trước được đăng trực tuyến, ngày 13 tháng 7 năm 2020: Một thử nghiệm ngẫu nhiên, nhãn mở tại một trung tâm duy nhất ở Iran đã đánh giá interferon beta-1a tiêm dưới da (ba lần mỗi tuần trong 2 tuần) ở những bệnh nhân bị COVID-19 nặng. Không có sự khác biệt về kết quả chính về thời gian đáp ứng lâm sàng giữa nhóm interferon beta-1a (n = 42) và nhóm chứng (n = 39), và không có sự khác biệt giữa các nhóm về thời gian nằm viện tổng thể, thời gian nằm viện chăm sóc đặc biệt, hoặc thời gian thở máy. Tỷ lệ tử vong chung trong 28 ngày được báo cáo thấp hơn ở nhóm dùng interferon beta-1a; tuy nhiên, 4 bệnh nhân trong nhóm interferon beta-1a đã chết trước

khi nhận liều thứ tư của interferon beta-1a đã bị loại khỏi phân tích, điều này gây khó khăn cho việc giải thích những kết quả này.²

Kết hợp interferon beta-1b, lopinavir/ritonavir và ribavirin trong điều trị bệnh nhân nhập viện với COVID-19

Một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2 nhân mở đã chọn ngẫu nhiên 127 người tham gia (độ tuổi trung bình là 52 tuổi) 2: 1 với liệu pháp kháng virus kết hợp hoặc lopinavir/ritonavir. Trong nhóm điều trị kháng virus kết hợp, phác đồ điều trị khác nhau theo thời gian từ khi có triệu chứng đến khi nhập viện. Những người tham gia nhập viện trong vòng 7 ngày kể từ khi có triệu chứng ($n = 76$) được chọn ngẫu nhiên để điều trị 3 thuốc (interferon beta-1b 8 triệu đơn vị được tiêm dưới da cách ngày trong tổng số tối đa 7 ngày, lopinavir/ritonavir và ribavirin); những người nhập viện ≥ 7 ngày sau khi khởi phát triệu chứng ($n = 51$) được chia ngẫu nhiên thành đôi liệu pháp (lopinavir/ritonavir và ribavirin) vì lo ngại về tác dụng gây viêm tiềm ẩn của interferon. Bệnh nhân trong nhóm chứng chỉ được dùng lopinavir/ritonavir đơn thuần bất kể thời gian từ khi có triệu chứng đến khi nhập viện. Những người tham gia nghiên cứu là những bệnh nhân ở Hồng Kông bị nhiễm coronavirus 2 (SARS-CoV-2) hội chứng hô hấp cấp tính đã được xác nhận phải nhập viện, bất kể mức độ nghiêm trọng của bệnh, cho đến khi họ có 2 xét nghiệm phết mũi họng (NP) âm tính.

Thời gian cho kết quả âm tính trên xét nghiệm SARS-CoV-2 phản ứng chuỗi polymerase trên phết mũi họng NP (tiêu chí chính) ở nhóm điều trị kết hợp ngắn hơn so với nhóm chứng (trung bình là 7 ngày so với 12 ngày; $P = 0,001$). Nhóm kết hợp có cải thiện lâm sàng nhanh chóng hơn theo đánh giá của **Điểm cảnh báo sớm quốc gia (NEWS)** 2 và điểm **Đánh giá suy cơ quan tuần tự (SOFA)** và thời gian nằm viện ngắn hơn (trung bình 9 ngày đối với nhóm kết hợp so với 14,5 ngày đối với nhóm chứng nhóm; $P = 0,016$). Không có sự khác biệt trong việc sử dụng oxy giữa các nhóm. Tác dụng kháng virus và lâm sàng rõ rệt hơn ở những bệnh nhân nhập viện trong vòng 7 ngày kể từ khi khởi phát triệu chứng, cho thấy rằng interferon beta-1b có hoặc không có ribavirin là thành phần quan trọng của liệu pháp kháng virus kết hợp. Nghiên cứu không cung cấp thông tin về tác dụng của interferon beta-1b khi dùng ≥ 7 ngày sau khi khởi phát triệu chứng.³

Interferon alfa-2b

Trong một nghiên cứu thuần tập hồi cứu trên 77 người lớn có COVID-19 vừa phải ở Trung Quốc, những người tham gia được điều trị bằng interferon alfa-2b khí dung, interferon alfa-2b khí dung với umifenovir, hoặc chỉ umifenovir. Thời gian để thanh thải virus ở đường hô hấp trên và giảm viêm toàn thân ở nhóm dùng interferon alfa-2b nhanh hơn so với nhóm chỉ dùng umifenovir. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu này rất khó giải thích vì những người tham gia nhóm interferon alfa-2b về cơ bản trẻ hơn những người trong nhóm chỉ dùng umifenovir (tuổi trung bình là 40 tuổi ở nhóm interferon alfa-2b với nhóm umifenovir so với 65 tuổi ở nhóm umifenovir nhóm duy nhất) và có ít bệnh đi kèm hơn (15% ở nhóm dùng interferon alfa-2b với umifenovir so với 54% ở nhóm chỉ dùng umifenovir) khi bắt đầu nghiên cứu. Công thức interferon alfa-2b khí dung không được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ chấp thuận sử dụng đơn lẻ.⁴

Dữ liệu lâm sàng về SARS và MERS

Interferon beta được sử dụng đơn thuần và kết hợp với ribavirin ở bệnh nhân SARS và MERS đã không cho thấy tác dụng tích cực đáng kể trên kết quả lâm sàng.

Trong một phân tích quan sát hồi cứu trên 350 bệnh nhân nặng mắc MERS6 từ 14 bệnh viện ở Ả Rập Xê Út, tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân được sử dụng ribavirin và interferon (beta-1a, alfa-2a hoặc alfa-2b) cao hơn so với những người đã không dùng một trong hai loại thuốc.

Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên bao gồm 301 bệnh nhân bị hội chứng suy hô hấp cấp tính phát hiện ra rằng interferon beta-1a tiêm tĩnh mạch không có lợi ích hơn giả được đo bằng những ngày không thở máy trong khoảng thời gian 28 ngày (trung bình là 10,0 ngày ở nhóm interferon beta-1a so với 8,5 ngày ở nhóm giả được) hoặc tử vong (26,4% ở nhóm interferon beta-1a so với 23,0% ở nhóm giả được).

Các thử nghiệm lâm sàng

Xem [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết danh sách [các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra đối với interferon và COVID-19](#).

Tác dụng phụ

Các tác dụng ngoại ý thường xuyên nhất của interferon alfa bao gồm các triệu chứng giống cúm, buồn nôn, mệt mỏi, giảm cân, độc tính huyết học, tăng transaminase và các vấn đề tâm thần (ví dụ, trầm cảm và ý định tự tử). Interferon beta được dung nạp tốt hơn interferon alfa.^{11,12}

Tương tác thuốc

Các tương tác thuốc nghiêm trọng nhất với interferon là khả năng gây thêm độc tính khi sử dụng đồng thời các chất điều hòa miễn dịch khác và các tác nhân hóa trị liệu.^{11,12}

Cân nhắc khi mang thai

Phân tích dữ liệu từ một số nghiên cứu lớn trên phụ nữ mang thai không chứng minh được mối liên quan giữa việc phơi nhiễm với interferon beta-1b trước khi mang thai hoặc trong thời kỳ mang thai và tăng nguy cơ kết quả sinh nở bất lợi (ví dụ sẩy thai tự nhiên, dị tật bẩm sinh),^{13,14} và phơi nhiễm không ảnh hưởng cân nặng sơ sinh, chiều cao hoặc vòng đầu.¹⁵

Cân nhắc ở trẻ em

Có một số dữ liệu hạn chế về việc sử dụng interferon để điều trị các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp ở trẻ em.

Thông tin tham khảo

1. Synairgen announces positive results from trial of SNG001 in hospitalised COVID-19 patients [press release]. July 20, 2020. Available at: <https://www.synairgen.com/wp-content/uploads/2020/07/200720-Synairgen-announces-positive-results-from-trial-of-SNG001-in-hospitalised-SARS-COV-2-patients.pdf>. Accessed August 24, 2020.
2. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon beta-1a in treatment of severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9):e01061-20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32661006>.
3. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. 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*. 2020;395(10238):1695-1704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32401715>.
4. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, et al. Interferon-alpha2b treatment for COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:1061. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32574262>.
5. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *Int J Infect Dis*. 2014;20:42-46. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24406736>.
6. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Infect Dis*. 2020;70(9):1837-1844. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31925415>.
7. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14985565>.
8. Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(11):1090-1095. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25278221>.
9. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(7):2129-2132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25900158>.
10. Ranieri VM, Pettita V, Karvonen MK, et al. Effect of intravenous interferon beta-1a on death and days free from mechanical ventilation among patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32065831>.

11. Interferon alpha-2b (Intron A) [package insert]. Food and Drug Administration. 2018. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103132Orig1s51991bl.pdf.
12. Interferon beta-1a (Rebif) [package insert]. Food and Drug Administration. 2019. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/103780s52041bl.pdf.
13. Sandberg-Wollheim M, Alteri E, Moraga MS, Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. *Mult Scler*. 2011;17(4):423-430. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220368>.
14. Hellwig K, Duarte Caron F, Wicklein EM, Bhatti A, Adamo A. Pregnancy outcomes from the global pharmacovigilance database on interferon beta-1b exposure. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420910310. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32201504>.
15. Burkill S, Vattulainen P, Geissbuehler Y, et al. The association between exposure to interferon-beta during pregnancy and birth measurements in offspring of women with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2019;14(12):e0227120. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31887199>.

Chất ức chế interleukin-1

Cập nhật lần cuối: ngày 17 tháng 7 năm 2020

Khuyến nghị

– Không có đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng hoặc chống lại việc sử dụng chất ức chế interleukin (IL) -1, chẳng hạn như **anakinra**, để điều trị COVID-19.

Cơ sở lý luận

Có dữ liệu chuỗi trường hợp nhưng không có dữ liệu thử nghiệm lâm sàng về việc sử dụng chất ức chế IL-1 ở bệnh nhân COVID-19.

Anakinra là một chất tái tổ hợp đối kháng thụ thể IL-1 ở người. Nó được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) phê duyệt để điều trị viêm khớp dạng thấp và các hội chứng chu kỳ liên quan đến cryopyrin, đặc biệt là bệnh viêm đa hệ thống ở trẻ sơ sinh.¹ Ngoài ra nó cũng được sử dụng cho tế bào T thụ thể kháng nguyên chimeric nghiêm trọng (CAR T- tế bào) hội chứng giải phóng cytokine qua trung gian (CRS) và hội chứng hoạt hóa đại thực bào (MAS)/tăng bạch cầu lymphohistiocytosis thực quản thứ phát.

Cơ sở lý luận để sử dụng ở bệnh nhân COVID-19

IL-1 nội sinh tăng cao ở những bệnh nhân bị COVID-19 và các tình trạng khác, chẳng hạn như CRS qua trung gian tế bào T CAR nghiêm trọng. Các báo cáo trường hợp và loạt trường hợp đã mô tả các phản ứng thuận lợi với anakinra ở bệnh nhân mắc các hội chứng này, bao gồm lợi ích sống sót ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết và đảo ngược cơn bão cytokine sau khi thất bại tocilizumab ở người lớn mắc MAS.^{2,3}

Dữ liệu lâm sàng cho COVID-19

– Một nghiên cứu bệnh chứng so sánh liên tiếp kết quả ở 52 bệnh nhân với SARS-CoV-2 được điều trị bằng anakinra và 44 nhóm chứng trước đây. Các bệnh nhân trong cả hai nhóm đều được nhập viện cùng một bệnh viện ở Paris, Pháp. Trường hợp bệnh nhân nhập viện liên tục từ ngày 24 tháng 3 đến ngày 6 tháng 4 năm 2020, với hội chứng hô hấp cấp tính nặng được phòng thí nghiệm xác nhận nhiễm coronavirus 2 (SARS-CoV-2) hoặc thâm nhiễm phổi trên hình ảnh ngực điển hình của COVID-19, và thiếu oxy máu nghiêm trọng ($\text{SpO}_2 \leq 93\%$ với $\geq 6\text{L/phút O}_2$) hoặc tình trạng thiếu oxy trầm trọng hơn ($\text{SpO}_2 \leq 93\%$ với $> 3\text{L/phút O}_2$ và mất $\geq 3\%$ độ bão hòa O_2 trong không khí trong phòng trong 24 giờ trước). Các lịch sử đối chứng là bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí đủ điều kiện như nhau và nhập viện trong cùng thời gian. Theo tiêu chuẩn chăm sóc cho cả hai nhóm, một số bệnh nhân được dùng hydroxychloroquine, azithromycin, hoặc kháng sinh beta-lactam đường tiêm. Anakinra được dùng liều 100 mg tiêm dưới da (SQ) hai lần mỗi ngày trong 72 giờ, tiếp theo là anakinra 100 mg SQ mỗi ngày trong 7 ngày. Các đặc điểm lâm sàng tương tự nhau giữa các nhóm, ngoại trừ các trường hợp có chỉ số khối cơ thể trung bình thấp hơn so với đối chứng ($25,5 \text{ kg/m}^2$ so với $29,0 \text{ kg/m}^2$, tương ứng), thời gian có triệu chứng dài hơn (trung bình của 8,4 ngày đối với trường

hợp mắc bệnh so với 6,2 ngày đối với nhóm chứng), và tần suất sử dụng hydroxychloroquine cao hơn (90% đối với trường hợp so với 61% đối với đối chứng) và sử dụng azithromycin (49% đối với trường hợp so với 34% đối với đối chứng). Kết quả chính của việc nhập viện chăm sóc đặc biệt để thở máy hoặc tử vong xảy ra ở 13 trường hợp bệnh nhân (25%) và 32 bệnh nhân đối chứng (73%) (tỷ lệ nguy cơ 0,22; khoảng tin cậy 95%, 0,11 đến 0,41). Tuy nhiên, trong vòng 2 ngày đầu theo dõi, ở nhóm chứng, sáu bệnh nhân (14%) đã tử vong và 19 bệnh nhân (43%) đạt kết quả chính tổng hợp, điều này càng hạn chế sự so sánh trong nhóm và phân tích cụ thể về thời gian xảy ra biến chứng. Mức protein phản ứng C (CRP) giảm vào Ngày thứ 4 ở những người nhận anakinra. Biến chứng huyết khối xảy ra ở 10 bệnh nhân (19%) được dùng anakinra và ở năm bệnh nhân đối chứng (11%). Ý nghĩa lâm sàng của những phát hiện này là không chắc chắn do những hạn chế trong nghiên cứu thiết kế liên quan đến nhiều không đo được kết hợp với tỷ lệ biến cố sớm rất cao trong số các đối chứng hồi cứu.⁴

– Một nghiên cứu thuần tập hồi cứu, đơn trung tâm đã so sánh kết quả ở 29 bệnh nhân sau khi sử dụng anakinra nhân mở với kết quả trong 16 đối chứng lịch sử được đăng ký tại cùng một trung tâm y tế ở Ý. Tất cả bệnh nhân có COVID-19 với hội chứng suy hô hấp cấp từ trung bình đến nặng (ARDS) yêu cầu thông khí không xâm nhập và có bằng chứng viêm siêu vi (CRP $\geq$ 100 mg/L và/hoặc ferritin $\geq$ 900 ng/mL). Anakinra tiêm tĩnh mạch liều cao 5 mg/kg x 2 lần/ngày được dùng trong thời gian trung bình là 9 ngày, tiếp theo là dùng SQ anakinra 100 mg x 2 lần/ngày trong 3 ngày để tránh tái phát viêm. Bệnh nhân ở cả nhóm anakinra và nhóm chứng đều được dùng hydroxychloroquine và lopinavir/ritonavir. Ở nhóm anakinra, mức CRP giảm được ghi nhận trong vài ngày sau khi bắt đầu dùng anakinra và tỷ lệ sống sót sau 21 ngày cao hơn so với nhóm chứng (tương ứng là 90% so với 56%; P = 0,009). Tuy nhiên, bệnh nhân trong nhóm anakinra trẻ hơn so với nhóm chứng (độ tuổi trung bình tương ứng là 62 tuổi so với 70 tuổi), và ít bệnh nhân hơn trong nhóm anakinra bị bệnh thận mạn tính. Anakinra liều cao đã bị ngừng ở 7 bệnh nhân (24%) vì các tác dụng phụ (4 bệnh nhân phát triển nhiễm khuẩn huyết và 3 bệnh nhân bị tăng men gan); tuy nhiên, đánh giá hồi cứu cho thấy những trường hợp này xảy ra với tần suất tương tự ở nhóm chứng. Một nhóm bổ sung gồm 7 bệnh nhân được dùng SQ anakinra liều thấp 100 mg hai lần mỗi ngày; tuy nhiên, điều trị ở nhóm này đã bị ngừng sau 7 ngày vì không có tác dụng lâm sàng hoặc chống viêm.⁵

– Một loạt nghiên cứu nhỏ khác đã báo cáo việc sử dụng anakinra để điều trị COVID-19 và đưa ra bằng chứng không tin cậy về sự cải thiện kết quả.⁶

Các thử nghiệm lâm sàng

Xem [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết danh sách các thử nghiệm lâm sàng đánh giá anakinra trong điều trị COVID-19.

Tác dụng phụ

Anakinra không liên quan đến bất kỳ mối quan tâm đáng kể nào về an toàn khi được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng để điều trị nhiễm trùng huyết.¹⁰

Cân nhắc khi mang thai

Có một số bằng chứng hạn chế để làm căn cứ đưa ra khuyến cáo trong thai kỳ, nhưng tiếp xúc không chủ ý trong 3 tháng đầu tiên của thai kỳ không có hại.¹¹

Cân nhắc ở trẻ em

Anakinra đã được sử dụng rộng rãi trong điều trị trẻ em bị bệnh nặng với các biến chứng của bệnh thấp khớp, bao gồm cả MAS. Dữ liệu nhi khoa về việc sử dụng anakinra trong ARDS/nhiễm trùng huyết còn hạn chế.

Thuốc sẵn có

Mua thuốc anakinra có thể là một thách thức tại một số bệnh viện ở Hoa Kỳ. Anakinra được FDA-chỉ được chấp thuận cho tiêm dưới da.

Thông tin tham khảo

1. Anakinra (kineret) [package insert]. Food and Drug Administration. 2012. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103950s5136lbl.pdf. Accessed April 8, 2020. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior Phase III trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275-281. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26584195>.
2. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous intravenous anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(5):276-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32267081>.
3. Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatology*. 2020;2(7):e393-e400. Available at: [https://www.theLancet.com/pdfs/journals/lanrhe/PIIS2665-9913\(20\)30164-8.pdf](https://www.theLancet.com/pdfs/journals/lanrhe/PIIS2665-9913(20)30164-8.pdf).
4. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatology*. 2020;2(6): e325-e331. Available at: [https://www.theLancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(20\)30127-2/fulltext](https://www.theLancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30127-2/fulltext).
5. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32376597>.
6. Fisher CJ, Jr., Dhainaut JF, Opal SM, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA*. 1994;271(23):1836-1843. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8196140>.

7. Fisher CJ, Jr., Slotman GJ, Opal SM, et al. Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: a randomized, open-label, placebo-controlled multicenter trial. *Crit Care Med.* 1994;22(1):12-21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8124953>.
8. Opal SM, Fisher CJ, Jr., Dhainaut JF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med.* 1997;25(7):1115-1124. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9233735>.
9. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 2:S21-S40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29447987>.
10. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 2:S21-S40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29447987>.
11. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)*.2016;55(9):1698-1702. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26750125>

Chất ức chế interleukin-6

Cập nhật lần cuối: ngày 21 tháng 4 năm 2021

Interleukin (IL)-6 là một cytokine tiền viêm, đã hướng được sản xuất bởi nhiều loại tế bào, bao gồm tế bào lympho, bạch cầu đơn nhân và nguyên bào sợi. Nhiễm trùng do coronavirus liên quan đến hội chứng hô hấp cấp tính (SARS-CoV) gây ra sự sản xuất IL-6 phụ thuộc vào liều lượng từ các tế bào biểu mô phế quản.¹ Viêm hệ thống liên quan đến COVID-19 và suy hô hấp thiếu oxy có thể liên quan đến giải phóng cytokine tăng cao, như được chỉ ra bởi nồng độ IL-6, protein phản ứng C (CRP), D-dimer và ferritin trong máu tăng cao/hoặc mức độ nghiêm trọng của bệnh COVID-19.

Có hai loại chất ức chế IL-6 được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) phê duyệt: kháng thể đơn dòng kháng thụ thể IL-6 (ví dụ: sarilumab, tocilizumab) và kháng thể đơn dòng kháng IL-6 (tức là siltuximab). Những loại thuốc này đã được đánh giá để điều trị bệnh nhân COVID-19 bị viêm toàn thân. Các khuyến nghị của Ban Hội thẩm Hướng dẫn Điều trị COVID-19 về việc sử dụng các chất ức chế IL-6 ở những bệnh nhân bị COVID-19 và các dữ liệu lâm sàng liên quan cho đến nay được mô tả dưới đây.

Khuyến nghị

- Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng **tocilizumab** (liều tiêm tĩnh mạch đơn [IV] của tocilizumab 8 mg/kg trọng lượng cơ thể thực tế lên đến 800 mg) **kết hợp với dexamethasone** (6 mg mỗi ngày trong tối đa 10 ngày) ở một số bệnh nhân nhập viện có biểu hiện hô hấp nhanh mất bù do COVID-19. Những bệnh nhân này là:

- + Những bệnh nhân mới nhập viện (tức là trong vòng 3 ngày đầu tiên kể từ khi nhập viện) đã được đưa vào phòng chăm sóc đặc biệt (ICU) trong vòng 24 giờ trước đó và yêu cầu thở máy xâm lấn, thở máy không xâm lấn hoặc ống thông mũi lưu lượng cao (HFNC) ($> 0,4 \text{ FiO}_2/30 \text{ L/phút lưu lượng oxy}$) (**BIIa**); hoặc

- + Những bệnh nhân nhập viện gần đây (tức là trong vòng 3 ngày đầu tiên nhập viện) không được nhập viện ICU, những người có nhu cầu oxy tăng nhanh và cần thở máy không xâm lấn hoặc oxy HFNC và những người có dấu hiệu viêm tăng đáng kể ($\text{CRP} \geq 75 \text{ mg/L}$) (**BIIa**).

- Đối với những bệnh nhân nhập viện với tình trạng giảm oxy máu cần điều trị oxy thông thường, không có đủ bằng chứng để xác định bệnh nhân nào trong số những bệnh nhân này sẽ được lợi khi bổ sung tocilizumab. Một số thành viên Ban Hội thẩm cũng sẽ dùng tocilizumab cho những bệnh nhân có biểu hiện tăng nhanh nhu cầu oxy khi đang điều trị dexamethasone và có $\text{CRP} \geq 75 \text{ mg/L}$, nhưng những người này chưa yêu cầu thông khí không xâm lấn hoặc oxy HFNC như đã mô tả ở trên.

- Không có đủ bằng chứng để Ban hội thẩm khuyến cáo sử dụng sarilumab cho bệnh nhân nhập viện với COVID-19 trong vòng 24 giờ sau khi nhập viện ICU và những người cần thở máy xâm lấn, thông khí không xâm lấn hoặc oxy lưu lượng cao ($> 0,4 \text{ FiO}_2/30 \text{ L/phút lưu lượng oxy}$).

– Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng liệu pháp kháng thể đơn dòng kháng IL-6 (tức là **siltuximab**) để điều trị COVID-19, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (**BI**).

Cân nhắc bổ sung

– **Nên tránh dùng** Tocilizumab ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch đáng kể, đặc biệt ở những bệnh nhân mới sử dụng các thuốc điều hòa miễn dịch khác, và ở những bệnh nhân có alanin aminotransferase > 5 lần giới hạn bình thường; rủi ro cao cho thủng đường tiêu hóa; vi khuẩn, nấm hoặc vi khuẩn không phải SARS-CoV-2 nghiêm trọng không kiểm soát được sự nhiễm trùng; số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối < 500 tế bào/ μL ; số lượng tiểu cầu < 50.000 tế bào/ μL ; hoặc đã biết quá mẫn với tocilizumab.

– Tocilizumab chỉ nên dùng kết hợp với một liệu trình dexamethasone (hoặc một [corticosteroid](#) thay thế với liều lượng tương đương với dexamethasone 6 mg).

– Một số bác sĩ có thể đánh giá phản ứng lâm sàng của bệnh nhân với dexamethasone trước khi quyết định có cần dùng tocilizumab hay không.

– Mặc dù một số bệnh nhân trong Thử nghiệm dựa trên nền tảng ngẫu nhiên, nhưng, thích ứng đa yếu tố cho bệnh viêm phổi mắc phải ở cộng đồng (REMAP-CAP) và Thử nghiệm đánh giá ngẫu nhiên liệu pháp COVID-19 (PHỤC HỒI) đã nhận được liều thứ hai của tocilizumab tùy theo quyết định điều trị của bác sĩ, không có đủ bằng chứng để chỉ ra những bệnh nhân nào, nếu có, sẽ được lợi khi dùng thêm một liều tocilizumab.

– Các trường hợp nhiễm giun lươn nặng và lan tỏa đã được báo cáo khi sử dụng tocilizumab và corticosteroid ở bệnh nhân COVID-19,^{5,6} Nên xem xét điều trị dự phòng bằng ivermectin cho bệnh nhân đến từ các vùng lưu hành bệnh giun lươn.⁷

Cơ sở lý luận

Kết quả của thử nghiệm PHỤC HỒI và REMAP-CAP cung cấp bằng chứng nhất quán rằng tocilizumab, khi được sử dụng cùng với corticosteroid, giảm tỷ lệ tử vong ở một số bệnh nhân bị COVID-19 nặng, suy giảm nhanh chóng do nhu cầu oxy ngày càng tăng và bị phản ứng viêm đáng kể. Tuy nhiên, Ban Hội thẩm nhận thấy rất khó để xác định các nhóm bệnh nhân cụ thể sẽ được hưởng lợi từ can thiệp này. Xem tổng quan về dữ liệu thử nghiệm lâm sàng về việc sử dụng tocilizumab ở bệnh nhân COVID-19 bên dưới.

Sarilumab và tocilizumab có cơ chế hoạt động tương tự nhau. Tuy nhiên, trong REMAP-CAP, số lượng người tham gia nhận được sarilumab tương đối nhỏ. Hơn nữa, thử nghiệm đã đánh giá sarilumab để sử dụng đường tiêm tĩnh mạch, đây không phải là công thức được chấp thuận ở Hoa Kỳ. Kết quả của các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng về sarilumab đang được tiến hành sẽ xác định rõ hơn vai trò của sarilumab trong điều trị COVID-19.

Chỉ có dữ liệu hạn chế mô tả tiềm năng hiệu quả của siltuximab ở bệnh nhân COVID-19.¹¹

Kháng thể đơn dòng kháng thụ thể Interleukin-6

Tocilizumab

Tocilizumab là một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp kháng thụ thể IL-6 được nhân bản hóa được FDA chấp thuận để sử dụng cho những bệnh nhân bị rối loạn thấp khớp và hội chứng giải phóng cytokine (CRS) gây ra bởi liệu pháp tế bào lympho T chứa thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR T-cell). Tocilizumab có thể được định lượng để tiêm IV hoặc tiêm dưới da (SQ). Công thức IV nên được sử dụng để xử lý CRS.⁸

Dữ liệu lâm sàng cho COVID-19

Dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng tocilizumab (và các chất ức chế IL-6 khác) để điều trị COVID-19, bao gồm dữ liệu từ một số thử nghiệm ngẫu nhiên và các nghiên cứu quan sát lớn, được tóm tắt trong [Bảng 4d](#).

Các nghiên cứu ban đầu đánh giá việc sử dụng tocilizumab để điều trị SARS-COV-2 đã đưa ra các kết quả trái ngược nhau. Nhiều thử nghiệm trong số này bị hạn chế bởi công suất thấp, người tham gia không đồng nhất và/hoặc tần suất sử dụng đồng thời corticosteroid thấp (hiện nay là tiêu chuẩn chăm sóc bệnh nhân bị COVID-19 nặng).⁹⁻¹¹ Ví dụ, các thử nghiệm báo cáo một phương pháp điều trị lợi ích của bệnh nhân đăng ký tocilizumab được hỗ trợ oxy ở mức cao hơn (ví dụ: oxy HFNC, thở máy không xâm lấn, thở máy xâm lấn) và/hoặc bao gồm nhiều bệnh nhân hơn đã sử dụng corticosteroid. - báo cáo về lợi ích giảm tử vong của tocilizumab ở một số bệnh nhân, bao gồm cả những bệnh nhân có biểu hiện mất bù hô hấp nhanh liên quan đến phản ứng viêm. REMAP-CAP đã thu nhận một nhóm bệnh nhân bị bệnh nặng được xác định trong phạm vi hẹp được tham gia trong vòng 24 giờ sau khi bắt đầu hỗ trợ hô hấp trong ICU và được phân ngẫu nhiên để nhận thuốc tocilizumab nhãn mở hoặc dịch vụ chăm sóc thông thường.¹⁴ Thử nghiệm PHỤC HỒI đã đăng ký bệnh nhân nhập viện với COVID-19 vào một nhãn mở, thử nghiệm nền tảng của một số lựa chọn điều trị;¹⁵ một nhóm nhỏ những người tham gia bị giảm oxy máu và CRP ≥ 75 mg/L được đề nghị tham gia vào một lần ngẫu nhiên thứ hai có sử dụng tocilizumab so với chăm sóc thông thường. Các phát hiện bổ sung từ REMAP-CAP và thử nghiệm PHỤC HỒI và lý do sử dụng tocilizumab ở một số bệnh nhân nhập viện đang có biểu hiện mất bù hô hấp nhanh chóng do COVID-19 có thể được tìm thấy trong [Quản lý điều trị người lớn nhập viện với COVID-19](#).

Các khuyến nghị của Ban Hội thẩm về việc sử dụng tocilizumab dựa trên bằng chứng tổng hợp từ các thử nghiệm lâm sàng được báo cáo cho đến nay (xem [Bảng 4d](#)).

Các thử nghiệm lâm sàng

Các thử nghiệm đang diễn ra đang đánh giá việc sử dụng tocilizumab để điều trị COVID-19. Xem Bài viết [Clinicaltrials.gov](#) để biết thông tin mới nhất.

Tác dụng phụ

Các bất thường chính trong phòng thí nghiệm được báo cáo khi điều trị bằng tocilizumab là nồng độ men gan tăng lên phụ thuộc vào liều lượng. Giảm bạch cầu trung tính hoặc giảm tiểu cầu là không phổ biến. Các tác dụng phụ khác, chẳng hạn như nguy cơ nhiễm trùng nghiêm trọng (ví dụ: bệnh lao [TB], nhiễm trùng do vi khuẩn hoặc nấm) và thủng ruột, đã được báo cáo chỉ trong trường hợp sử dụng tocilizumab để điều trị bệnh mạn tính.

Cân nhắc khi mang thai

Không có đủ dữ liệu để xác định liệu có nguy cơ liên quan đến tocilizumab đối với các dị tật bẩm sinh lớn hoặc sảy thai hay không. Các kháng thể đơn dòng được vận chuyển tích cực qua nhau thai khi thai kỳ tiến triển (với sự di chuyển mạnh nhất trong 3 tháng cuối của thai kỳ) và có thể ảnh hưởng đến các phản ứng miễn dịch trong tử cung của thai nhi. Do dữ liệu còn hạn chế, các khuyến nghị hiện tại khuyến khích không nên sử dụng tocilizumab trong thời kỳ mang thai.¹⁶ Các quyết định về việc dùng tocilizumab trong thời kỳ mang thai phải bao gồm việc ra quyết định chung giữa người mang thai và cơ sở cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe của họ, cân nhắc lợi ích tiềm năng của bà mẹ và nguy cơ thai nhi.

Cân nhắc ở trẻ em

Không có sẵn dữ liệu thử nghiệm ngẫu nhiên hoặc quan sát có hệ thống về hiệu quả của tocilizumab trong điều trị COVID-19 hoặc hội chứng viêm đa cơ quan ở trẻ em (MIS-C). Tocilizumab đã được sử dụng cho trẻ em bị CRS liên quan đến liệu pháp tế bào T CAR và viêm đa khớp vô căn toàn thân ở trẻ vị thành niên.¹⁷ Không có đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng tocilizumab ở trẻ em nhập viện với COVID-19 hoặc MIS-C.

Sarilumab

Sarilumab là một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp kháng thụ thể IL-6 được nhân bản hóa được FDA chấp thuận để sử dụng cho bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Nó có sẵn dưới dạng công thức SQ và không được chấp thuận để điều trị CRS.

Dữ liệu lâm sàng cho COVID-19

Dữ liệu lâm sàng về sarilumab (và các chất ức chế IL-6 khác) khi điều trị COVID-19, bao gồm dữ liệu từ một số thử nghiệm ngẫu nhiên và các nghiên cứu quan sát lớn, được tóm tắt trong [Bảng 4d](#).

Một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng với giả dược (2: 2: 1) giai đoạn 2 và 3 thích ứng đã so sánh hiệu quả và độ an toàn của sarilumab 400 mg IV và sarilumab 200 mg IV so với giả dược ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 ([ClinicalTrials.gov](#) Định danh [NCT04315298](#)). Kết quả từ thử nghiệm này không ủng hộ lợi ích lâm sàng của sarilumab ở bệnh nhân nhập viện được bổ sung oxy.¹⁸ Kết quả sơ bộ về hiệu quả từ REMAP-CAP đối với sarilumab tương tự như đối với tocilizumab. So với giả dược, sarilumab giảm cả tỷ lệ tử vong và thời gian xuất viện ICU, và tăng số

ngày không hỗ trợ chức năng các cơ quan; tuy nhiên, kết luận và ý nghĩa của những phát hiện này càng hạn chế do số lượng người tham gia nhận được sarilumab trong thử nghiệm này tương đối nhỏ, hạn chế.¹⁹

Các thử nghiệm lâm sàng

Các thử nghiệm đang diễn ra đánh giá việc sử dụng sarilumab để điều trị COVID-19. Xem Bài viết [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết thông tin mới nhất.

Tác dụng phụ

Các bất thường chính trong phòng thí nghiệm đã được báo cáo khi điều trị bằng sarilumab là thoát qua và/hoặc tăng men gan có thể đảo ngược dường như phụ thuộc vào liều lượng và hiếm khi xảy ra giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu. Nguy cơ nhiễm trùng nghiêm trọng (ví dụ: lao, nhiễm trùng do vi khuẩn hoặc nấm) và thủng ruột đã được báo cáo chỉ khi sử dụng sarilumab lâu dài.

Cân nhắc khi mang thai

Không có đủ dữ liệu để xác định liệu có nguy cơ liên quan đến sarilumab đối với các dị tật bẩm sinh lớn hoặc sảy thai hay không. Các kháng thể đơn dòng được vận chuyển tích cực qua nhau thai khi thai kỳ tiến triển (với sự di chuyển mạnh nhất trong 3 tháng cuối của thai kỳ) và có thể ảnh hưởng đến các phản ứng miễn dịch trong tử cung của thai nhi.

Cân nhắc ở trẻ em

Không có dữ liệu về việc sử dụng sarilumab ở trẻ em ngoài dữ liệu từ các thử nghiệm đang diễn ra đánh giá tính an toàn của thuốc ở trẻ em bị viêm khớp vô căn vị thành niên. Không có sẵn dữ liệu thử nghiệm ngẫu nhiên hoặc quan sát có hệ thống về hiệu quả của sarilumab để điều trị COVID-19 hoặc MIS-C ở trẻ em.

Thuốc sẵn có

Công thức SQ của sarilumab không được chấp thuận để điều trị CRS. Công thức IV không được FDA chấp thuận, nhưng nó đang được nghiên cứu trong một thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân nhập viện với COVID-19.

Kháng thể đơn dòng kháng interleukin-6

Siltuximab

Siltuximab là một kháng thể đơn dòng chimeric của người-chuột tái tổ hợp, liên kết với IL-6 và được FDA chấp thuận để sử dụng cho những bệnh nhân mắc bệnh Castleman đa trung tâm. Siltuximab ngăn cản sự gắn kết IL-6 với thụ thể IL-6 hòa tan và gắn vào màng, ức chế tín hiệu IL-6. Siltuximab được định lượng dưới dạng tiêm truyền tĩnh mạch.

Dữ liệu lâm sàng cho COVID-19

Có một số dữ liệu hạn chế mô tả hiệu quả của siltuximab ở những bệnh nhân bị COVID-19.²⁰ Không có dữ liệu mô tả kinh nghiệm lâm sàng khi sử dụng siltuximab

cho những bệnh nhân bị nhiễm coronavirus mới khác (tức là, hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng [SARS], hội chứng hô hấp Trung Đông [MERS]).

Các thử nghiệm lâm sàng

Xem ClinicalTrials.gov để biết danh sách các thử nghiệm lâm sàng hiện tại cho siltuximab và COVID-19.

Tác dụng phụ

Các tác dụng phụ chủ yếu được báo cáo đối với siltuximab có liên quan đến phát ban. Các tác dụng phụ khác (ví dụ, nhiễm trùng do vi khuẩn nghiêm trọng) đã được báo cáo chỉ khi dùng siltuximab lâu dài mỗi 3 tuần một lần.

Cân nhắc khi mang thai

Không có đủ dữ liệu để xác định liệu có nguy cơ liên quan đến siltuximab đối với các dị tật bẩm sinh lớn hoặc sảy thai hay không. Các kháng thể đơn dòng được vận chuyển qua nhau thai khi thai kỳ tiến triển (với sự di chuyển mạnh nhất trong 3 tháng cuối của thai kỳ) và có thể ảnh hưởng đến các phản ứng miễn dịch ở thai nhi.

Cân nhắc ở trẻ em

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của siltuximab ở bệnh nhi.

Thông tin tham khảo

1. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng CT. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol*. 2009;83(7):3039-3048. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19004938>.
2. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076>.
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31986264>.
4. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32176772>.
5. Lier AJ, Tuan JL, Davis MW, et al. Case report: disseminated strongyloidiasis in a patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32830642/>.
6. Marchese V, Crosato V, Gulletta M, et al. Strongyloides infection manifested during immunosuppressive therapy for COVID-19 pneumonia. *Infection*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32910321>.

7. Stauffer WM, Alpern JD, Walker PF. COVID-19 and dexamethasone: a potential strategy to avoid steroid-related strongyloides hyperinfection. *JAMA*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32761166>.
8. Le RQ, Li L, Yuan W, et al. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor Tcell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist*. 2018;23(8):943-947. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29622697>.
9. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333-2344. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33085857>.
10. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):41-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33080002>.
11. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32-40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33080017>.
12. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33332779>.
13. Rosas IO, Brau N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33676590/>.
14. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33631065>.
15. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 2021;preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>.
16. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):529-556. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32090480>.
17. Tocilizumab (Actemra) [package insert]. Food and Drug Administration. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125276s131lbl.pdf.

18. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33676590>.
19. The REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19—Preliminary report. *medRxiv*. 2021. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390v1>.
20. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. *medRxiv*. 2020. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.20048561v1>.

Bảng 4d. Chất ức chế interleukin-6 và các Dữ liệu lâm sàng

Cập nhật lần cuối ngày 21 tháng 4 năm 2021

Các thử nghiệm lâm sàng được mô tả trong bảng này không đại diện cho tất cả các thử nghiệm mà Ban Hội thẩm đã xem xét trong khi phát triển các khuyến nghị cho chất ức chế IL-6. Các nghiên cứu được tóm tắt dưới đây là những nghiên cứu có tác động lớn nhất đến các khuyến nghị của Ban Hội thẩm.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Tocilizumab ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 (Thử nghiệm PHỤC HỒI)¹			
Ngẫu nhiên thứ hai của thử nghiệm PHỤC HỒI, một thử nghiệm nhân mô, ngẫu nhiên có đối chứng đánh giá một số phương pháp điều trị ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 ở Vương quốc Anh (n = 4,116; 19% trong số tất cả những người tham gia thử nghiệm PHỤC HỒI [n = 21,550])	Tiêu chí Chính: - COVID-19 bị nghi ngờ hoặc được phòng thí nghiệm xác nhận - Người tham gia trong vòng 21 ngày kể từ ngày đăng ký vào ngẫu nhiên ban đầu của thử nghiệm PHỤC HỒI - Tình trạng thiếu oxy được chứng minh bằng $SpO_2 < 92\%$ trong không khí trong phòng hoặc nhận được oxy bổ sung - CRP ≥ 75 mg/L Tiêu chí Loại trừ: - Tocilizumab không có sẵn tại bệnh viện tham gia - Bảng chứng về nhiễm trùng không phải SARS-CoV-2 đang hoạt động, bao gồm cả bệnh lao hoặc nhiễm trùng do vi khuẩn, nấm hoặc virus khác Các biện pháp can thiệp <i>Ngẫu nhiên 1: 1:</i> - Liều duy nhất của tocilizumab 8 mg/kg, và liều thứ hai có thể, hoặc - Chăm sóc thông thường	Số lượng người tham gia: - Tocilizumab (n = 2,022) và chăm sóc thông thường (n = 2,094) - Thời gian tuyển dụng: 14 tháng 4 năm 2020 đến hết ngày 24 tháng 1 năm 2021 Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 63,6 tuổi. 67% người tham gia là nam giới. 68% người tham gia là người da trắng. 94% người tham gia bị nhiễm SARS-CoV-2 được PCR xác nhận. - Thời gian trung bình từ khi nhập viện cho đến khi ghi danh là 2 ngày (IQR 1–5 ngày). - CRP trung bình 143 mg/L (IQR 107–204 mg/L). - Tại thời điểm ban đầu, 45% người tham gia được thở oxy thông thường, 41% trong thở máy HFNC/không xâm lấn, và 14% thở máy. - Lúc ghi danh, 82% người tham gia đang sử dụng corticosteroid. Kết quả chính: - Tỷ lệ tử vong vào ngày 28 ở nhóm tocilizumab thấp hơn so với nhóm chăm sóc thông thường (29% so với 33%; tỷ lệ	Hạn chế: - Nghiên cứu nhân hiệu mô - Bộ sưu tập AE có hạn - Chỉ có một phần nhỏ những người tham gia đến từ các nhóm dân tộc thiểu số hoặc chủng tộc. - Khó xác định chính xác nhóm bệnh nhân nhập viện trong nhóm thuần tập PHỤC HỒI đầy đủ, những người sau đó được chọn cho thử nghiệm ngẫu nhiên thứ cấp/tocilizumab. - Tùy ý cắt CRP ≥ 75 mg/L Diễn giải: - Trong số những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 nặng hoặc nguy kịch với tình trạng thiếu oxy và nồng độ CRP tăng cao (≥ 75 mg/L), tocilizumab có liên quan đến việc giảm tỷ lệ tử vong do

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Tử vong do mọi nguyên nhân trong 28 ngày Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Thời gian để ra viện còn sống - Trong số những người không được thở máy khi nhập viện, được thở máy hoặc tử vong	0,86; CI 95%, 0,77–0,96). - Phân tích phân nhóm: Trong số những người cần thở máy lúc ban đầu, tỷ lệ tử vong vào ngày 28 tương tự ở nhóm tocilizumab và nhóm chăm sóc thông thường (47% so với 48%). Kết quả phụ: - Tỷ lệ bệnh nhân được xuất viện còn sống trong vòng 28 ngày ở nhóm tocilizumab cao hơn nhóm chăm sóc thông thường (54% so với 47%; tỷ lệ 1,22; CI 95%, 1,12–1,34). - Trong số những người không được thở máy lúc ban đầu, tỷ lệ người tham gia gặp kết cục thứ phát của thở máy hoặc tử vong ở nhóm dùng tocilizumab thấp hơn ở nhóm chăm sóc thông thường (33% so với 38%; tỷ lệ rủi ro 0,85; CI 95%, 0,78–0,93).	mọi nguyên nhân và thời gian xuất viện ngắn hơn.
Thuốc đối kháng thụ thể Interleukin-6 ở bệnh nhân mắc bệnh hiểm nghèo có COVID-19 – Báo cáo sơ bộ (REMAP-CAP)²			
RCT đa quốc gia ở bệnh nhân nặng, nhập viện với COVID-19 (n = 865)	Tiêu chí Chính: - COVID-19 bị nghi ngờ hoặc được phòng thí nghiệm xác nhận - Được nhận vào ICU và được hỗ trợ cơ quan hô hấp hoặc tim mạch Tiêu chí Loại trừ: > 24 giờ kể từ khi nhập học ICU - Giả định cái chết sắp xảy ra mà không có cam kết hỗ trợ đầy đủ - Ước chế miễn dịch - ALT > 5 lần ULN Các biện pháp can thiệp <i>Ngẫu nhiên 1: 1:</i> - Liều duy nhất của tocilizumab 8 mg/kg, và liều thứ hai có thể, cộng với SOC, hoặc - SOC	Số lượng người tham gia: - Tocilizumab cộng với SOC (n = 353), sarilumab cộng với SOC (n = 48) và SOC (n = 402) - Thời gian tuyển dụng: 19 tháng 4 đến 28 tháng 10 năm 2020 Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 61,4 tuổi. 73% người tham gia là nam giới. 72% người tham gia là người Da trắng. 84,4% người tham gia có xét nghiệm PCR SARS-CoV-2 dương tính. - Thời gian trung bình từ khi nhập viện cho đến khi nhập viện: 1,2 ngày (IQR 0,8–2,8 ngày). - Thời gian trung bình từ khi nhập học ICU cho đến khi nhập viện: 13,6 giờ (IQR 6,6–19,4 giờ). - Mức hỗ trợ oxy cơ bản: 28,8% người tham gia HFNC, 41,5% thở máy không xâm lấn, 29,4% thở máy.	Hạn chế: - Nghiên cứu nhân hiệu mở - Rất ít bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để nhận sarilumab. - Bộ sưu tập AE có hạn - Tỷ lệ người tham gia thuộc các nhóm dân tộc thiểu số / chủng tộc thấp Diễn giải: - Trong số những bệnh nhân bị COVID-19 nặng/nguy kịch được thở oxy lưu lượng cao hoặc thông khí không xâm lấn hoặc thở máy và trong vòng 24 giờ sau khi nhập viện ICU, nhánh

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	<i>Thay thế 1: 1 Ngẫu nhiên:</i> - Liều duy nhất của tocilizumab 8 mg/kg, và liều thứ hai có thể, cộng với SOC, hoặc - Một liều sarilumab 400 mg IV cộng với SOC, hoặc - SOC Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Chỉ tiêu lâm sàng tổng hợp được đo trên thang thứ tự kết hợp tỷ lệ tử vong tại bệnh viện (giá trị được ấn định: -1) và những ngày không hỗ trợ cơ quan hô hấp hoặc tim mạch cho đến Ngày 21	- Trong phân tích mITT, đa số bệnh nhân (719 trong số 792 [90%]) được dùng corticosteroid. Kết quả chính: - Số ngày không được hỗ trợ nội tạng trung bình là 10 (IQR -1 đến 16 ngày), 11 (IQR 0–16 ngày) và 0 (IQR -1 đến 15 ngày) cho các nhánh tocilizumab, sarilumab và SOC, tương ứng. - Điều chỉnh OR 1,64 (95% CrI, 1,25–2,14) cho nhánh tocilizumab so với nhánh SOC - Tử vong khi nhập viện: 28,0% ở bệnh nhân dùng tocilizumab và 35,8% ở bệnh nhân dùng SOC (aOR 1,64; 95% CrI, 1,14–2,35). - Tỷ lệ bệnh nhân không được thở máy tiến triển đến đặt nội khí quản hoặc tử vong: 41,3% ở nhóm tocilizumab so với 52,7% ở nhóm SOC.	tocilizumab có tỷ lệ tử vong thấp hơn và thời gian hỗ trợ cơ quan ngắn hơn. Lợi ích này của tocilizumab có thể kết hợp với corticosteroid dùng đồng thời do tỷ lệ sử dụng corticosteroid cao ở những người tham gia thử nghiệm. REMAP-CAP cho bệnh nhân tham gia trong vòng 24 giờ sau khi chăm sóc cấp ICU, những người đang trải qua tiến triển nhanh chóng của rối loạn chức năng hô hấp, một điểm khác biệt chính so với các thử nghiệm tocilizumab khác.
Tocilizumab ở bệnh nhân nhập viện bị viêm phổi COVID-19 (COVACTA)³			
Thử nghiệm ngẫu nhiên đa quốc gia, mù đôi, có đối chứng với giả được ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 (n = 452)	Tiêu chí Chính: - COVID-19 được xác nhận bằng xét nghiệm PCR dương tính - Viêm phổi COVID-19 nghiêm trọng có biểu hiện giảm oxy máu và thâm nhiễm lồng ngực hai bên Tiêu chí Loại trừ: - Tử vong trong vòng 24 giờ - Lao đang hoạt động hoặc nhiễm trùng do vi khuẩn, nấm hoặc virus (trừ SARS- CoV-2) Các biện pháp can thiệp <i>Ngẫu nhiên hóa 2: 1:</i>	Số lượng người tham gia: - Phân tích mITT: tocilizumab (n = 294) và giả được (n = 144) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 61 tuổi. 70% người tham gia là nam giới. 58% người tham gia là người da trắng. - Thời gian trung bình từ khi bắt đầu có triệu chứng đến khi phân nhóm ngẫu nhiên: 11 ngày - Tình trạng lâm sàng lúc ban đầu theo phân loại theo thang thứ tự: 28% số người tham gia được bổ sung oxy (loại 3); 30% đối với HFNC/thông khí không xâm lấn (loại 4); 14% về thở máy (loại 5); và 25% bị suy đa cơ quan (loại 6).	Hạn chế: - Năng lực khiêm tốn để phát hiện sự khác biệt về tình trạng lâm sàng vào Ngày 28 (kết quả chính) giữa các nhóm nghiên cứu - Corticosteroid chỉ được sử dụng bởi một nhóm nhỏ bệnh nhân, bao gồm nhiều bệnh nhân hơn từ nhóm giả được; Việc sử dụng RDV là rất hiếm. - Các kết quả hầu hết có thể

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	- Liều duy nhất của tocilizumab 8 mg/kg, và liều thứ hai có thể, cộng với SOC - Già được cộng với SOC Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Tình trạng lâm sàng ở Ngày 28 (được đo trên thang thứ tự 7 loại) Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Thời gian ra viện - Thời gian lưu trú ICU - Tử vong ở Ngày 28 Định nghĩa thang đo thông thường: - Đã xuất viện hoặc sẵn sàng để xuất viện - Nhập viện tại phòng y tế, không phải thở oxy bổ sung - Nhập viện tại phòng y tế, được bổ sung oxy - Cho thở oxy bằng HFNC hoặc thông khí không xâm lấn - Đang thở máy - Suy đa cơ quan (với ECMO hoặc thở máy cộng với hỗ trợ khác) - Tử vong	- Tỷ lệ phần trăm người tham gia nhận được corticosteroid khi nhập viện hoặc trong quá trình theo dõi: 36% ở nhóm tocilizumab so với 55% ở nhóm giả được. Kết quả chính: - Không có sự khác biệt đáng kể về tình trạng lâm sàng trên thang thứ tự 7 loại vào Ngày 28 giữa các nhóm: trung vị của loại 1 cho nhóm tocilizumab so với nhóm 2 cho nhóm giả được (chênh lệch -1,0; KTC 95%, -2,5 đến 0,0; P = 0,31). Kết quả phụ: - Thời gian xuất viện ở nhóm tocilizumab ngắn hơn so với nhóm giả được (trung bình 20 ngày so với 28 ngày; HR 1,35; 95% CI, 1,02-1,79). - Thời gian lưu lại ICU ở nhóm tocilizumab ngắn hơn so với nhóm giả được (trung bình 9,8 ngày so với 15,5 ngày; chênh lệch 5,8 ngày; CI 95%, -15,0 đến -2,9). - Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong vào ngày 28 giữa các nhóm (19,7% ở nhóm tocilizumab so với 19,4% ở nhóm giả được; CI 95%, -7,6 đến 8,2; P = 0,94). - SAE xảy ra ở 34,9% bệnh nhân trong nhóm tocilizumab so với 38,5% ở nhóm giả được.	được tổng quát cho những bệnh nhân ốm nhất với COVID-19. Diễn giải: Không có sự khác biệt giữa tocilizumab và giả được về tình trạng lâm sàng (kể cả tử vong) ở Ngày 28 (kết cục chính), nhưng tocilizumab đã chứng minh thời gian hồi phục ngắn hơn và thời gian lưu lại ICU ngắn hơn (kết cục phụ).
Hiệu quả của Tocilizumab đối với kết quả lâm sàng sau 15 ngày ở bệnh nhân bị COVID-2019 nghiêm trọng hoặc nặng (TOCIBRAS)⁴			
RCT ở bệnh nhân nhập viện nặng hoặc bị bệnh nguy kịch với COVID-19 ở Brazil (n = 129)	Tiêu chí Chính: - COVID-19 được xác nhận bằng xét nghiệm PCR và chụp ảnh X-quang - Tiếp nhận oxy để duy trì SpO₂ > 93% hoặc thở máy trong < 24 giờ Tiêu chí Loại trừ: - Nhiễm trùng đang hoạt động, không kiểm soát	Số lượng người tham gia: - Tocilizumab (n = 65) và SOC (n = 64) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 57 tuổi. 68% người tham gia là nam giới. - Thời gian trung bình từ khi bắt đầu có triệu chứng đến khi phân nhóm ngẫu nhiên: 10 ngày	Hạn chế: - Nghiên cứu nhãn hiệu mở - Cỡ mẫu tương đối nhỏ - Nghiên cứu đã bị dừng sớm trong lần đánh giá tạm thời đầu tiên vì tăng nguy cơ tử vong ở Ngày thứ 15.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	được - Tăng AST hoặc ALT > 5 lần ULN - Giảm chức năng thận với eGFR < 30 mL/phút/1,72 m² Các biện pháp can thiệp: - Liều duy nhất của tocilizumab 8 mg/kg cộng với SOC - SOC Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Tình trạng lâm sàng sau 15 ngày theo phân loại theo thang thứ tự. - Sau kế hoạch phân tích thống kê, kết quả chính cho phân tích cuối cùng được thay đổi thành thở máy hoặc tử vong ở Ngày thứ 15 (loại 6 và 7), vì giả định về tỷ lệ chênh lệch không được đáp ứng cho kết quả thứ tự 7 loại ban đầu. Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Tử vong do mọi nguyên nhân đến Ngày 28 Định nghĩa thang đo thông thường: - Không nằm viện, không giới hạn hoạt động - Không phải nằm viện, hạn chế trong các hoạt động - Nhập viện, không được bổ sung oxy - Nhập viện, nhận oxy bổ sung - Nhập viện, nhận NIPPV hoặc oxy dòng cao qua ống thông mũi - Nhập viện, thở máy - Tử vong	- Mức hỗ trợ oxy cơ bản: 52% người tham gia được thở oxy thông thường, 32% khi thở máy HFNC hoặc không xâm lấn, và 16% khi thở máy. 86% người tham gia được dùng corticosteroid. - Không có bệnh nhân nào nhận được RDV, không có sẵn ở Brazil trong thời gian nghiên cứu. Kết quả chính: - Không có bằng chứng về sự khác biệt điều trị trong kết cục chính: 28% số người tham gia nhóm tocilizumab so với 20% ở nhóm SOC đã chết hoặc được thở máy vào ngày 15 (OR 1,54; CI 95%, 0,66–3,66; P = 0,32). - Nghiên cứu bị dừng sớm theo khuyến nghị của Ủy ban Giám sát Dữ liệu do nguy cơ tử vong ở nhóm tocilizumab tăng lên: vào ngày 15, 16,9% số người tham gia nhóm tocilizumab so với 3,1% ở nhóm SOC đã tử vong (OR 6,42; CI 95 %, 1,59–43,2). Kết quả phụ chính: - Tocilizumab có liên quan đến xu hướng gia tăng tỷ lệ tử vong ở ngày 28 (21% ở nhóm tocilizumab so với 9% ở nhóm SOC; OR 2,70; CI 95%, 0,97–8,35). - AE được báo cáo ở 43% bệnh nhân ở nhóm tocilizumab và 34% ở nhóm SOC.	Diễn giải: - Trong quần thể nghiên cứu này, tocilizumab cho thấy không có lợi ích gì liên quan đến thở máy hoặc tử vong ở Ngày 15 hoặc các kết cục phụ quan trọng. - Có nhiều trường hợp tử vong ở Ngày 15 ở nhóm tocilizumab hơn ở nhóm SOC.
Tocilizumab ở bệnh nhân viêm phổi do COVID-19 nhập viện không thở máy (EMPACTA)⁵			
Thử nghiệm ngẫu nhiên	Tiêu chí Chính:	Số lượng người tham gia:	Hạn chế:

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
đa quốc gia, mù đôi, có đối chứng với giả được, giai đoạn 3 ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 (n = 389)	- COVID-19 được xác nhận bằng xét nghiệm PCR và chụp ảnh X-quang - Viêm phổi COVID-19 nghiêm trọng Tiêu chí Loại trừ: - Nhận thông khí không xâm lấn hoặc thở máy Các biện pháp can thiệp <i>Ngẫu nhiên hóa 2: 1:</i> - Liều duy nhất của tocilizumab 8 mg/kg cộng với SOC, có thể dùng liều thứ hai nếu không cải thiện, hoặc - Già được cộng với SOC Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Thở máy hoặc tử vong trước Ngày 28 Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Thời gian xuất viện hoặc sẵn sàng xuất viện - Tử vong do mọi nguyên nhân vào Ngày 28	- Phân tích mITT: Tocilizumab (n = 249) và giả được (n = 128) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 55,9 tuổi. 59,2% người tham gia là nam giới. 56,0% người tham gia là gốc Tây Ban Nha/Latinh, 14,9% là người Mỹ da đen/châu Phi và 12,7% là người Mỹ bản địa/Alaska. 81% người tham gia đã đăng ký tại các địa điểm ở Hoa Kỳ. - Thời gian trung bình từ khi khởi phát triệu chứng đến khi phân nhóm ngẫu nhiên là 8 ngày. - Tỷ lệ phần trăm người tham gia nhận được thuốc đồng thời: - Nhóm Tocilizumab: 80,3% nhận corticosteroid (55,4% nhận dexamethasone) và 52,6% nhận RDV - Nhóm giả được: 87,5% dùng corticosteroid (67,2% dùng dexamethasone) và 58,6% dùng RDV Kết quả chính: - Bảng phân tích mITT, tỷ lệ tích lũy của bệnh nhân phải thở máy hoặc tử vong trước Ngày 28 là 12,0% ở nhóm dùng tocilizumab và 19,3% ở nhóm dùng giả được (HR 0,56; CI 95%, 0,33–0,97; P = 0,04) Kết quả phụ chính: - Thời gian trung bình để xuất viện hoặc sẵn sàng xuất viện là 6,0 ngày ở nhóm dùng tocilizumab và 7,5 ngày ở nhóm dùng giả được (HR 1,16; CI 95%, 0,91–1,48). - Tử vong do mọi nguyên nhân vào Ngày 28 là 10,4% (CI 95%, 7,2% đến 14,9%) ở nhóm dùng tocilizumab và 8,6% (CI 95%, 4,9% đến 14,7%) ở nhóm dùng giả được. - SAE được báo cáo ở 15,2% bệnh nhân trong nhóm tocilizumab và 19,7% ở nhóm giả được.	- Tương tác với steroid chưa được khám phá Diễn dịch: - Trong số những bệnh nhân bị COVID-19 nặng, tocilizumab làm giảm tỷ lệ thở máy hoặc tử vong vào Ngày 28 nhưng không mang lại lợi ích về tỷ lệ tử vong trong 28 ngày.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
Hiệu quả của Tocilizumab ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 (Thử nghiệm Tocilizumab của BACC)⁶			
Thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi, có đối chứng với giả dược ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 ở Hoa Kỳ (n = 243)	Tiêu chí Chính: - Nhập viện với COVID-19 được xác nhận bằng xét nghiệm PCR hoặc IgM huyết thanh dương tính - COVID-19 vừa và nặng với > 2 trong số các triệu chứng sau: sốt > 38 ° C, thâm nhiễm phổi, cần oxy để duy trì độ bão hòa > 92% và kèm theo 1 trong các triệu chứng sau: CRP ≥ 50 mg/L, D-dimer > 1.000 ng/mL, LDH ≥ 250 U/L, ferritin > 500 ng / mL Các biện pháp can thiệp <i>Ngẫu nhiên hóa 2: 1:</i> - Tocilizumab 8 mg/kg một lần cộng với chăm sóc thông thường; hoặc - Giả dược cộng với chăm sóc thông thường Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Thời gian đặt nội khí quản hoặc tử vong (nếu bệnh nhân chết mà không đặt nội khí quản) Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Tình trạng lâm sàng xấu đi - Ngừng cung cấp oxy bổ sung ở những bệnh nhân nhận được nó lúc ban đầu	Số lượng người tham gia: - Phân tích mITT: Tocilizumab (n = 161) và giả dược (n = 81) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 59,8 tuổi (từ 21,7–85,4 tuổi). 58% người tham gia là nam giới. 45% người tham gia là người gốc Tây Ban Nha hoặc Latinx. 50% người tham gia có BMI < 30; 49% có HTN và 31% bị tiểu đường. 80% người tham gia được nhập viện tại các phòng không thuộc ICU và được bổ sung oxy ≤ 6 L/phút; 4% nhận được oxy dòng chảy cao; 16% không cần bổ sung oxy. - Thời gian trung bình từ khi khởi phát triệu chứng đến khi phân nhóm ngẫu nhiên là 9 ngày. - Tỷ lệ phần trăm người tham gia dùng thuốc đồng thời: - Glucocorticoid: 11% ở nhóm tocilizumab so với 6% ở nhóm giả dược - RDV: 33% ở nhóm tocilizumab so với 29% ở nhóm giả dược. Kết quả chính: - Không có bằng chứng về sự khác biệt điều trị (tức là thời gian đặt nội khí quản hoặc tử vong) giữa tocilizumab và giả dược (HR 0,83; CI 95%, 0,38–1,81; P = 0,64). - Đến ngày 28, 11% bệnh nhân ở nhóm dùng tocilizumab so với 13% ở nhóm dùng giả dược đã được đặt nội khí quản hoặc đã tử vong. Kết quả phụ chính: - Vào ngày 28, 19% bệnh nhân ở nhóm dùng tocilizumab so với 17% ở nhóm dùng giả dược đã bị bệnh nặng hơn (HR 1,11; CI 95%, 0,59–2,10).	Hạn chế: - Cỡ mẫu tương đối nhỏ và tỷ lệ biến cố thấp dẫn đến khoảng tin cậy rộng cho các kết quả chính và phụ. - Một số bệnh nhân được dùng RDV, và một số bệnh nhân được dùng steroid. Diễn giải: - Trong quần thể nghiên cứu này, tocilizumab không mang lại lợi ích gì trong việc ngăn ngừa tử vong hoặc đặt nội khí quản (kết cục chính) hoặc giảm nguy cơ xấu đi trên lâm sàng hoặc thời gian ngừng cung cấp oxy bổ sung (kết cục phụ).

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
		- Thời gian ngừng thở oxy trung bình là 5,0 ngày ở nhóm dùng tocilizumab so với 4,9 ngày ở nhóm dùng giả dược (P = 0,69). - Ít bị nhiễm trùng nghiêm trọng hơn ở những người tham gia nhóm tocilizumab so với nhóm dùng giả dược (8,1% so với 17,3%; P = 0,03).	
Hiệu quả của Tocilizumab so với chăm sóc thông thường ở người lớn nhập viện với COVID-19 và Viêm phổi trung bình hoặc nặng (CORIMUNO-TOCI-1)⁷			
Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, nhân mở trên bệnh nhân nhập viện với COVID-19 ở Pháp (n = 131)	Tiêu chí Chính: - COVID-19 được xác nhận bằng xét nghiệm PCR dương tính và/hoặc các phát hiện/bắt thường điển hình của COVID-19 trên CT ngực - Bệnh nặng/viêm phổi, cần ≥ 3 L oxy Tiêu chí Loại trừ: - Tiếp nhận oxy lưu lượng cao hoặc thở máy Các biện pháp can thiệp Ngẫu nhiên 1: 1: - Liều duy nhất của tocilizumab 8 mg/kg vào Ngày thứ nhất, thứ hai có thể, liều cố định của tocilizumab 400 mg vào Ngày thứ 3 cho mỗi nhà cung cấp nếu nhu cầu oxy không giảm > 50%, cộng với chăm sóc thông thường, hoặc - Chăm sóc thông thường Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Điểm > 5 trên Thang tiến triển lâm sàng 10 điểm của WHO vào Ngày 4 - Sống sót mà không cần thông khí (bao gồm cả thông khí không xâm lấn) ở Ngày 14 Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Sống sót tổng thể trước Ngày 28	Số lượng người tham gia: - Phân tích ITT (n = 130): Tocilizumab (n = 63) và giả dược (n = 67) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 64 tuổi. 68% người tham gia là nam giới. - Chẩn đoán COVID-19 đã được xác nhận bằng xét nghiệm PCR ở 90% người tham gia. - Thời gian trung bình từ khi bắt đầu có triệu chứng đến khi phân nhóm ngẫu nhiên: 10 ngày - Việc sử dụng corticosteroid ban đầu được cân bằng (được khoảng 17% số người tham gia trong mỗi nhánh tiếp nhận) một cách ngẫu nhiên, nhưng sau khi phân loại ngẫu nhiên, nhiều người tham gia nhận corticosteroid trong nhóm đối chứng (55%) hơn so với nhóm tocilizumab (30%). Kết quả chính: - Trong các phân tích của Bayes, bằng chứng cho sự vượt trội của tocilizumab so với chăm sóc thông thường không đạt đến ngưỡng xác định trước đối với tỷ lệ bệnh nhân tử vong hoặc cần oxy lưu lượng cao, thông khí không xâm lấn, hoặc IMV vào Ngày thứ 4 (19% bệnh nhân trong nhóm tocilizumab so với 28% ở nhóm chăm sóc thông thường), nhưng đã đạt đến ngưỡng vào Ngày 14 (24% bệnh nhân ở nhóm tocilizumab so với 36% ở nhóm chăm sóc thông thường (HR 0,58; 90% CrI, 0,33–1,00).	Hạn chế: - Không bị mù - Không đủ sức mạnh - Nhiều bệnh nhân được dùng dexamethasone/corticosteroid trong nhóm chăm sóc thông thường. Diễn giải: - Trong số những bệnh nhân bị COVID-19 nặng, tocilizumab dẫn đến cải thiện tỷ lệ sống sót khi không thở máy ở Ngày 14 cho thấy lợi ích có thể có, nhưng ý nghĩa lâm sàng không rõ ràng vì không có sự khác biệt về tỷ lệ sống sót khi dùng tocilizumab so với chăm sóc thông thường đến Ngày 28.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
		Kết quả phụ: - Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm tổng thể vào Ngày 28 giữa nhóm dùng tocilizumab và nhóm chăm sóc thông thường (89% so với 88%; nhịp tim điều chỉnh 0,92; CI 95%, 0,33–2,53). - SAE xảy ra ở 20 bệnh nhân (32%) ở nhóm tocilizumab và 29 bệnh nhân (43%) ở nhóm chăm sóc thông thường (P = 0,21). - Ít bị nhiễm trùng do vi khuẩn nghiêm trọng hơn ở nhánh tocilizumab (2) so với nhóm chăm sóc thông thường (11).	
Hiệu quả của Tocilizumab so với Chăm sóc chuẩn đối với tình trạng lâm sàng xấu đi ở bệnh nhân nhập viện với bệnh viêm phổi COVID-19 (RCT-TCZ-C19)⁸			
RCT nhân mở ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 ở Ý (n = 126)	Tiêu chí Chính: - Viêm phổi COVID-19 được xác nhận bằng xét nghiệm PCR dương tính - Suy hô hấp cấp tính (tức là PaO₂/FiO₂ 200–300 mm Hg), sốt và/hoặc mức CRP ≥ 10 mg/dL và/hoặc CRP tăng lên ít nhất hai lần giá trị nhập viện Tiêu chí Loại trừ: - Tuổi cao, mắc nhiều bệnh đi kèm, hoặc bất kỳ tình trạng nào khác ngăn cản sự chăm sóc ở cấp ICU Các biện pháp can thiệp <i>Ngẫu nhiên 1: 1:</i> 2 liều tocilizumab 8 mg/kg (tối đa 800 mg, liều thứ hai sau 12 giờ), hoặc - Chăm sóc thông thường Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Kết cục tổng hợp được xác định là vào ICU với IMV, tử vong do mọi nguyên nhân hoặc tình trạng trầm trọng hơn trên lâm sàng (PaO₂/FiO₂	Số lượng người tham gia: - Phân tích ITT (n = 123): Tocilizumab (n = 60) và chăm sóc thông thường (n = 63) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 60 tuổi. 61% người tham gia là nam giới. - Những người tham gia nhóm chăm sóc thông thường có mức CRP, IL-6, ferritin và D-dimer thấp hơn và nhận được nhiều thuốc kháng virus hơn những người tham gia nhóm tocilizumab. Kết quả chính: - Không có sự khác biệt về kết cục chính tổng hợp khi vào ICU với thở máy, tử vong do mọi nguyên nhân, hoặc suy giảm lâm sàng (PaO₂/FiO₂ < 150 mm Hg) trong vòng 14 ngày: Gặp 17 người tham gia (28,3%) ở nhóm tocilizumab so với 17 (27,0%) ở nhóm chăm sóc thông thường (tỷ lệ 1,05; CI 95%, 0,59–1,86; P = 0,87) - Nhập viện ICU: 10,0% người tham gia nhóm tocilizumab so với 7,9% ở nhóm chăm sóc thông thường (tỷ lệ 1,26; CI 95%, 0,41–3,91) - Tử vong lúc 14 ngày: 1,7% ở nhóm tocilizumab so với 1,6%	Hạn chế: - Không bị mù - Cỡ mẫu nhỏ - Tỷ lệ tử vong trong dân số nghiên cứu thấp hơn đáng kể (2,4%) so với dân số chung ở Ý (13,2%) .9 - Bởi vì 14 bệnh nhân trong nhóm chứng (22%) nhận được tocilizumab sau khi họ đạt được tiêu chí chính, nên khó giải thích kết quả tử vong. - Có một số khác biệt giữa các nhánh về các đặc điểm cơ bản của người tham gia, bao gồm các dấu hiệu viêm cao hơn ở cánh tay tocilizumab. Diễn giải: - Nghiên cứu này không chứng minh được bằng

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	< 150 mm Hg) trong vòng 14 ngày Chỉ tiêu lâm sàng phụ: Tử vong sau 30 ngày	ở nhóm chăm sóc thông thường (tỷ lệ 1,05; CI 95%, 0,07–16,4) Kết quả phụ chính: - Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong sau 30 ngày giữa nhóm dùng tocilizumab (3,3%) và nhóm chăm sóc thông thường (1,6%; tỷ lệ 2,10; CI 95%, 0,20–22,6). - Có nhiều AE trong số những người tham gia nhóm tocilizumab (23,3%) so với những người trong nhóm chăm sóc thông thường (11,1%). Các AE được báo cáo chủ yếu là mức ALT tăng và số lượng bạch cầu trung tính giảm.	chứng về lợi ích của tocilizumab ở những bệnh nhân nhập viện vì viêm phổi COVID-19.
Sarilumab ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 nặng hoặc nguy kịch¹⁰			
Thử nghiệm ngẫu nhiên đa quốc gia, mù đôi, có đối chứng với giả được, giai đoạn 3 ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 (n = 420)	Tiêu chí Chính: - Tuổi ≥ 18 tuổi - COVID-19 được phòng thí nghiệm xác nhận và bằng chứng lâm sàng hoặc chụp X-quang về bệnh viêm phổi - Bệnh nặng hoặc nguy kịch (tức là nhận được oxy bổ sung, bao gồm cung cấp bằng ống thông mũi hoặc thiết bị dòng chảy cao, thông khí không xâm lấn hoặc thông khí xâm lấn, hoặc điều trị trong ICU) Tiêu chí Loại trừ: - Khả năng sống sót hoặc ở lại địa điểm điều tra thấp hơn 48 giờ - Rối loạn chức năng của ≥ 2 hệ cơ quan, hoặc cần điều trị ECMO hoặc liệu pháp thay thế thận khi khám sàng lọc Các biện pháp can thiệp <i>Ngẫu nhiên hóa 2: 2: 1:</i> - Sarilumab 400 mg tiêm tĩnh mạch, hoặc - Sarilumab 200 mg tiêm tĩnh mạch, hoặc - Giả được	Số lượng người tham gia: - Phân tích mITT (n = 416): Sarilumab 400 mg (n = 173), sarilumab 200 mg (n = 159) và giả được (n = 84) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 59 tuổi. 63% người tham gia là nam giới. 77% người tham gia là người Da trắng và 36% là người gốc Tây Ban Nha hoặc La tinh. 42% người tham gia có BMI ≥ 30. 43% người tham gia có HTN và 26% mắc bệnh tiểu đường loại 2. 61% người tham gia mắc bệnh nặng và 39% mắc bệnh hiểm nghèo. 20% người tham gia được dùng corticosteroid toàn thân trước khi được chỉ định can thiệp. Kết quả chính: - Không có sự khác biệt về thời gian trung bình để cải thiện tình trạng lâm sàng ≥ 2 điểm so với ban đầu trên thang thứ tự 7 điểm đối với một trong hai liều sarilumab so với giả được: 12 ngày đối với giả được so với 10 ngày đối với sarilumab 200 mg (HR 1,03; CI 95%, 0,75–1,40) và 10 ngày đối với	Hạn chế: - Tỷ lệ sử dụng corticosteroid ban đầu thấp và tỷ lệ sử dụng corticosteroid tổng thể thay đổi trong quá trình nghiên cứu - Cỡ mẫu vừa phải với ít người tham gia trong nhóm giả được Diễn giải: - Ở người lớn nhập viện với COVID-19 nặng hoặc nguy kịch, có sarilumab không có lợi về thời gian cải thiện lâm sàng hoặc tỷ lệ tử vong.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	Chỉ tiêu lâm sàng chính: - Thời gian từ lúc ban đầu đến lúc tình trạng lâm sàng được cải thiện ≥ 2 điểm trên thang thứ tự 7 điểm Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Tỷ lệ bệnh nhân còn sống ở Ngày 29	sarilumab 400 mg (HR 1,14; CI 95%, 0,84–1,54). Kết quả phụ chính: Không có sự khác biệt giữa các nhóm về tỷ lệ bệnh nhân còn sống ở Ngày 29 (92% ở nhóm dùng giả dược, 90% ở nhóm dùng sarilumab 200 mg, 92% ở nhóm dùng sarilumab 400 mg).	
Tocilizumab kết hợp Chăm sóc tiêu chuẩn so với Chăm sóc tiêu chuẩn ở bệnh nhân có hội chứng phóng thích cytokine liên quan đến COVID-19 từ trung bình đến nặng (COVINTOC)¹¹			
RCT giai đoạn 3 nhân mở ở bệnh nhân nhập viện với hội chứng giải phóng cytokine COVID-19 vừa đến nặng ở Ấn Độ	Tiêu chí Chính: - Tuổi ≥ 18 năm - Nhiễm SARS-CoV-2 được xác nhận bằng xét nghiệm PCR - Bệnh trung bình (được xác định bằng tốc độ hô hấp 15–30 nhịp thở/phút, SpO₂ 90% đến 94%) đến bệnh nặng (được xác định bằng tốc độ hô hấp ≥ 30 nhịp thở/phút, SpO₂ < 90% trên không khí xung quanh, ARDS hoặc sốc nhiễm trùng) Tiêu chí Loại trừ: - Khả năng sống sót sau 24 giờ thấp - Nhận thuốc điều hòa miễn dịch trong vòng 6 tháng trước - Tình trạng y tế nghiêm trọng theo nhận định của các nhà điều tra Các biện pháp can thiệp <i>Ngẫu nhiên 1: 1:</i> - Tocilizumab 6 mg/kg (liều tối đa 480 mg), liều thứ hai cho phép nếu không cải thiện hoặc xấu đi các triệu chứng lâm sàng trong 7 ngày tới, hoặc - Chăm sóc thông thường Chỉ tiêu lâm sàng chính:	Số lượng người tham gia: - Phân tích mITT (n = 179): Tocilizumab (n = 91) và chăm sóc thông thường (n = 88) Đặc điểm người tham gia: - Tuổi trung bình là 55 tuổi. 85% người tham gia là nam giới. - BMI trung bình là 27. - Khoảng 40% người tham gia có HTN và 41% mắc bệnh tiểu đường loại 2. - Trong nhóm tocilizumab, 45% người tham gia mắc bệnh vừa và 55% mắc bệnh nặng. Trong nhóm chăm sóc thông thường, 53% người tham gia mắc bệnh vừa và 47% mắc bệnh nặng. 91% người tham gia được dùng corticosteroid toàn thân trong quá trình nghiên cứu. Kết quả chính: - Nhìn chung, tỷ lệ bệnh nhân có tiến triển bệnh là 12,1% ở nhóm tocilizumab và 18,2% ở nhóm chăm sóc thông thường. Kết quả phụ chính: - Không có sự khác biệt quan sát được giữa các nhánh về tỷ lệ thở máy hoặc số ngày không thở máy. - Trong phân tích post hoc, tỷ lệ bệnh nhân tiến triển từ COVID-19 nặng đến tử vong là 16% ở nhóm tocilizumab	Hạn chế: - Nghiên cứu nhân hiệu mở - Không đủ sức mạnh - Liều tocilizumab thấp hơn so với các thử nghiệm khác Diễn dịch: - Không có lợi ích nào được chứng minh của tocilizumab ở người lớn nhập viện với COVID-19 mức độ trung bình đến nặng.

Thiết kế nghiên cứu	Phương pháp	Kết quả	Hạn chế và Diễn giải
	- Tỷ lệ bệnh nhân tiến triển từ bệnh trung bình đến bệnh nặng hoặc từ bệnh nặng đến tử vong vào Ngày thứ 14 Chỉ tiêu lâm sàng phụ: - Tỷ lệ thở máy - Những ngày không có máy thở	và 34% ở nhóm chăm sóc thông thường ($P = 0,04$).	

Từ khóa: AE = phản ứng bất lợi; ALT = alanin transaminase; ARDS = hội chứng suy hô hấp cấp tính; AST = aspartate aminotransferase; BMI = chỉ số khối cơ thể; BACC= Tổ hợp COVID-19 Khu vực Boston; CRP = protein phản ứng C; CT = chụp cắt lớp vi tính; ECMO = oxy hóa màng ngoài cơ thể; eGFR = mức lọc cầu thận ước tính; EMPACTA = Đánh giá bệnh nhân thiếu số với Actemra; HFNC = ống thông mũi có áp lực cao; HTN = tăng huyết áp; ICU = đơn vị chăm sóc đặc biệt; IgM = immunoglobulin M; IL-6 = interleukin 6; IMV = thở máy xâm nhập; ITT = ý định điều trị; IV = tiêm tĩnh mạch; LDH = lactate dehydrogenase; mITT = ý định điều trị được sửa đổi; NIPPV = thông khí áp lực dương không xâm lấn; the Panel = Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ = tỷ lệ giữa áp suất riêng phần của oxy trong động mạch và phần trăm của oxy khí thở vào; PCR = phản ứng chuỗi polymerase; RCT = thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên; RDV = remdesivir; RECOVERY = Đánh giá ngẫu nhiên liệu pháp COVID-19; REMAP-CAP = Thử nghiệm nền tảng thích ứng ngẫu nhiên, nhúng, đa yếu tố cho bệnh viêm phổi do cộng đồng mắc phải; SAE = sự kiện bất lợi nghiêm trọng; SOC = tiêu chuẩn chăm sóc; SpO_2 = độ bão hòa của oxy; TB = bệnh lao; ULN = giới hạn trên của bình thường; WHO = Tổ chức Y tế thế giới.

Thông tin tham khảo

1. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 2021;preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>.
2. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33631065>.

3. Rosas IO, Brau N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33631066>.
4. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;372:n84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33472855>.
5. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(1):20-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33332779>.
6. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333-2344. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33085857>.
7. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32-40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33080017>.
8. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):24-31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33080005>.
9. Parr JB. Time to reassess tocilizumab's role in SARS-COV-2 pneumonia. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):12-15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33079980>.
10. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33676590>.
11. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, Phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33676589>.

Các chất ức chế kinase: Baricitinib, các chất ức chế janus kinase khác và các chất ức chế tyrosine kinase của Bruton

Cập nhật lần cuối: ngày 8 tháng 7 năm 2021

Nội dung này hiện đang được sửa đổi. Để biết thông tin gần đây nhất về việc sử dụng baricitinib ở một số bệnh nhân nhập viện với COVID-19, vui lòng xem [Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19](#).

Chất ức chế Janus Kinase

Các chất ức chế kinase được đề xuất là phương pháp điều trị COVID-19 vì chúng có thể ngăn chặn quá trình phosphoryl hóa các protein quan trọng liên quan đến quá trình truyền tín hiệu dẫn đến kích hoạt miễn dịch và viêm (ví dụ: phản ứng của tế bào đối với các cytokine tiền viêm như interleukin [IL] -6).¹ Các chất ức chế Janus kinase (JAK) can thiệp vào quá trình phosphoryl hóa của đầu dò tín hiệu và chất kích hoạt các protein sao chép (STAT)^{2,3} có liên quan đến các chức năng quan trọng của tế bào, bao gồm cả tín hiệu, tăng trưởng và tồn tại.

Sự ức chế miễn dịch gây ra bởi nhóm thuốc này có thể có khả năng làm giảm tình trạng viêm và các bệnh lý miễn dịch liên quan được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị COVID-19. Ngoài ra, các chất ức chế JAK, đặc biệt là baricitinib, có hoạt tính kháng virus trực tiếp theo lý thuyết thông qua việc can thiệp vào quá trình nội bào của virus, có khả năng ngăn chặn sự xâm nhập và lây nhiễm của các tế bào nhạy cảm.⁴

Khuyến nghị

- Để biết các khuyến nghị cập nhật về việc sử dụng baricitinib ở một số bệnh nhân nhập viện, hãy xem [Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19](#).
- Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **các chất ức chế JAK ngoài baricitinib** để điều trị COVID-19, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (AIII).

Cơ sở lý luận

Để biết cơ sở lý luận cập nhật cho việc sử dụng baricitinib ở một số bệnh nhân nhập viện, hãy xem [Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19](#).

Các khuyến nghị của Ban Hội thẩm về việc sử dụng baricitinib dựa trên dữ liệu từ Thử nghiệm điều trị COVID-19 thích ứng 2 (ACTT-2), một thử nghiệm đa quốc gia, ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược về việc sử dụng baricitinib ở bệnh nhân viêm phổi COVID-19 nhập viện (xem bên dưới để có mô tả đầy đủ về dữ liệu ACTT-2 cho baricitinib). Những người tham gia (n = 1,033) được chọn ngẫu nhiên 1: 1 với uống baricitinib 4 mg hoặc giả dược, cho đến 14 ngày, kết hợp với tiêm tĩnh mạch (IV) remdesivir, trong tối đa 10 ngày. Những người tham gia nhận baricitinib có thời gian hồi phục lâm sàng ngắn hơn những người dùng giả dược (thời gian phục hồi trung bình

tương ứng là 7 so với 8 ngày). Hiệu quả điều trị rõ rệt nhất ở những người cần thở oxy lưu lượng cao hoặc thở máy không xâm lấn nhưng không thở máy xâm lấn. Sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa các nhóm điều trị không có ý nghĩa thống kê.⁵

Corticosteroid đã thiết lập hiệu quả trong điều trị viêm phổi COVID-19 nặng và nguy kịch (xem phần [Quản lý điều trị](#) và [Corticosteroid](#)). Các khuyến nghị của Ban Hội thẩm về việc sử dụng baricitinib dựa trên dữ liệu về lợi ích của corticosteroid và tác động lâm sàng không chắc chắn về sự khác biệt không đáng kể về thời gian hồi phục giữa bệnh nhân được điều trị bằng giả dược và được điều trị bằng baricitinib trong thử nghiệm ACTT-2. Ban Hội thẩm cũng xem xét việc sử dụng không thường xuyên corticosteroid trong thử nghiệm ACTT-2, vì những bệnh nhân dùng corticosteroid để điều trị COVID-19 đã bị loại trừ.

Vào ngày 19 tháng 11 năm 2020, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) đã ban hành Giấy phép Sử dụng Khẩn cấp (EUA) cho việc sử dụng baricitinib kết hợp với remdesivir ở người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên nhập viện với COVID-19, những người cần oxy bổ sung, thở máy xâm lấn, hoặc oxy hóa màng ngoài cơ thể (ECMO).⁶

Việc ban hành EUA không bao gồm sự chấp thuận của FDA. EUA chỉ ra rằng một sản phẩm có thể có hiệu quả trong việc điều trị một bệnh hoặc tình trạng nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng. Sự chấp thuận của FDA xảy ra khi một sản phẩm đã được xác định là cung cấp những lợi ích vượt trội hơn những rủi ro tiềm tàng và đã biết của nó cho đối tượng dự kiến.

Theo dõi, tác dụng ngoài ý muốn và tương tác thuốc

Hầu hết các dữ liệu về tác dụng phụ của chất ức chế JAK đề cập đến việc sử dụng thuốc dài ngày. Các tác dụng phụ bao gồm nhiễm trùng (điển hình là nhiễm trùng đường hô hấp và đường tiết niệu) và sự kích hoạt trở lại của virus herpes. Độc tính bổ sung bao gồm suy tủy và tăng transaminase. Ngoài ra, có thể có nguy cơ cao hơn một chút về các biến chứng huyết khối và thủng đường tiêu hóa ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế JAK.

Công thức máu toàn phần với các xét nghiệm phân biệt, chức năng gan, và xét nghiệm chức năng thận nên được thực hiện ở tất cả bệnh nhân trước khi dùng baricitinib và trong khi điều trị theo chỉ định lâm sàng. Cần xem xét tầm soát bệnh viêm gan virus và bệnh lao. Xem xét tác dụng ức chế miễn dịch của nó, tất cả bệnh nhân dùng baricitinib cũng nên được theo dõi về các trường hợp nhiễm trùng mới.

Nghiên cứu ACTT-2 đánh giá baricitinib uống 4 mg x 1 lần/ngày; tuy nhiên, liều lượng tiêu chuẩn của baricitinib đối với các chỉ định được FDA chấp thuận là 2 mg x 1 lần/ngày. Không khuyến cáo sử dụng baricitinib ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc thận (GFR ước tính < 60 mL/phút/1,73 m²).⁷ Dữ liệu lâm sàng hạn chế về việc sử dụng baricitinib kết hợp với các chất ức chế vận chuyển anion hữu cơ mạnh³, và nói chung, không nên dùng chung thuốc và không nên dùng phối hợp.^{7,8}

Cân nhắc khi mang thai

Có một số ít dữ liệu về việc sử dụng các chất ức chế JAK trong thai kỳ. Vì là thuốc phân tử nhỏ, chất ức chế JAK có khả năng đi qua nhau thai, và do đó không thể loại trừ nguy cơ cho thai nhi.⁹ Các quyết định về việc sử dụng chất ức chế JAK phải bao gồm việc đưa ra quyết định chung với bệnh nhân mang thai, xem xét lợi ích tiềm năng của mẹ và rủi ro cho thai nhi. Các yếu tố có thể ảnh hưởng đến quá trình ra quyết định bao gồm mức độ nghiêm trọng COVID-19 của mẹ, bệnh đi kèm và tuổi thai. Khi lợi ích nhiều hơn nguy cơ, có thể cân nhắc sử dụng chất ức chế JAK.

Cân nhắc ở trẻ em

EUA đã được ban hành cho việc sử dụng baricitinib kết hợp với remdesivir ở người lớn nhập viện và trẻ em từ 2 tuổi trở lên với COVID-19 cần bổ sung oxy, thở máy xâm lấn hoặc ECMO. Tính an toàn và hiệu quả của baricitinib hoặc các chất ức chế JAK khác chưa được đánh giá ở bệnh nhi bị COVID-19, và dữ liệu về việc sử dụng thuốc ở trẻ em có các bệnh lý khác là rất hạn chế. Do đó, không có đủ bằng chứng để khuyến cáo sử dụng hoặc không sử dụng baricitinib kết hợp với remdesivir để điều trị SARS-CoV-2 ở trẻ em nhập viện khi không thể sử dụng corticosteroid. Không khuyến cáo sử dụng các chất ức chế JAK ngoài baricitinib để điều trị COVID-19 ở bệnh nhi, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng.

Baricitinib

Baricitinib là một chất ức chế JAK đường uống có chọn lọc đối với JAK1 và JAK2 và được FDA chấp thuận để điều trị viêm khớp dạng thấp.⁷ Baricitinib có thể điều chỉnh các phản ứng viêm thuận chiều thông qua sự ức chế JAK1/JAK2 và đã thể hiện sự ức chế phosphoryl hóa STAT3 do IL-6 gây ra phụ thuộc vào liều lượng.¹⁰ Baricitinib có tác dụng kháng virus đã được công nhận bằng cách ngăn chặn coronavirus 2 (SARS-CoV-2) hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng xâm nhập và lây nhiễm các tế bào phổi.¹¹ Baricitinib làm giảm viêm và bệnh lý phổi ở khi bị nhiễm SARS-CoV-2 nhưng tác dụng kháng virus chưa được xác nhận.¹²

Dữ liệu lâm sàng cho COVID-19

Để biết thêm dữ liệu thử nghiệm lâm sàng về việc sử dụng baricitinib ở một số bệnh nhân nhập viện, hãy xem [Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19](#).

Thử nghiệm ACTT-2 mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm so sánh (phân bổ 1:1) baricitinib uống 4mg mỗi ngày (trong tối đa 14 ngày hoặc cho đến khi xuất viện) so với giả dược, cả hai đều được dùng kết hợp với IV remdesivir (trong 10 ngày hoặc cho đến khi ra viện). Thử nghiệm bao gồm 1.033 bệnh nhân nhập viện với COVID-19 mức độ trung bình đến nặng. Tiêu chí chính là thời gian phục hồi, được xác định là đạt đến Loại 1 (không nằm viện, không có giới hạn), Loại 2 (không phải nhập viện, có giới hạn) hoặc Loại 3 (nằm viện, không có vấn đề y tế đang hoạt động) theo thứ tự tám loại quy mô trong 28 ngày kể từ ngày bắt đầu điều trị. Những bệnh nhân đang sử dụng thuốc không có nhãn hiệu như một phương pháp điều trị cụ thể cho COVID-19, bao gồm cả corticosteroid, khi bắt đầu nghiên cứu đã bị loại khỏi thử nghiệm. Trong nhóm thuần tập

tổng thể, thời gian trung bình để hồi phục ở nhóm baricitinib kết hợp với remdesivir ngắn hơn (7 ngày) so với nhóm giả dược kết hợp với remdesivir (8 ngày) (tỷ lệ hồi phục 1,16; CI 95%, 1,01–1,32; $P = 0,03$). Trong các phân tích phân nhóm theo mức độ nghiêm trọng của bệnh, sự khác biệt về thời gian hồi phục là lớn nhất ở những người tham gia yêu cầu oxy lưu lượng cao hoặc thở máy không xâm lấn (10 so với 18 ngày đối với người nhận baricitinib và giả dược; tỷ lệ hồi phục 1,51; CI 95%, 1,10–2,08). Tuy nhiên, hiệu quả điều trị trong phân nhóm này cần được diễn giải một cách thận trọng do cỡ mẫu tương đối nhỏ. Trong phân nhóm bệnh nhân thở máy xâm nhập hoặc ECMO, không thể ước tính thời gian trung bình để hồi phục trong vòng 28 ngày đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị, và không có bằng chứng về lợi ích khi sử dụng baricitinib (tỷ lệ hồi phục 1,08; CI 95%, 0,59–1,97). Sự cải thiện giữa các loại thứ tự danh mục ở Ngày 15 là một tiêu chí sau cùng quan trọng, và một lần nữa baricitinib đã chứng minh một lợi ích đáng kể chỉ trong phân nhóm của bệnh nhân cần thở oxy lưu lượng cao hoặc thở máy không xâm lấn (OR 2,3; CI 95%, 1,4–3,7). Tỷ lệ tử vong sau 28 ngày ở nhóm dùng baricitinib thấp hơn ở nhóm dùng giả dược, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (OR 0,65; CI 95%, 0,39–1,09). Không có bằng chứng cho thấy nguy cơ xảy ra các tác dụng ngoài ý muốn hoặc nhiễm trùng mới cao hơn ở nhóm baricitinib so với nhóm giả dược (16% so với 20% đối với các tác dụng ngoại ý và 6% so với 11% đối với nhiễm trùng mới ở nhóm baricitinib và nhánh giả dược, tương ứng).⁵

Mặc dù việc sử dụng corticosteroid để điều trị COVID-19 bị cấm khi bắt đầu nghiên cứu, quy trình cho phép sử dụng bổ sung corticosteroid theo quyết định của cơ sở điều trị để đưa ra chỉ định tiêu chuẩn (ví dụ như cơn hen kịch phát, hô hấp cấp tính hội chứng suy kiệt, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính). Trong quá trình nghiên cứu, 10,9% bệnh nhân ở nhóm baricitinib và 12,9% ở nhóm giả dược được kê đơn corticosteroid. Nhìn chung, tỷ lệ nhiễm trùng nghiêm trọng hoặc không nghiêm trọng ở nhóm baricitinib (30 bệnh nhân [6%]) thấp hơn so với nhóm giả dược (57 bệnh nhân [11%]) (RD -5; CI 95%, -9 đến -2). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm baricitinib và nhóm giả dược về tần suất thuyên tắc phổi (5 so với 2 bệnh nhân, tương ứng) hoặc huyết khối tĩnh mạch sâu (11 so với 9 bệnh nhân, tương ứng).

Kết quả sơ bộ của nghiên cứu này cho thấy baricitinib cải thiện thời gian hồi phục ở những bệnh nhân cần bổ sung oxy nhưng không phải thở máy xâm nhập. Tuy nhiên, một hạn chế chính của nghiên cứu là không có khả năng đánh giá hiệu quả điều trị của baricitinib bên cạnh hoặc so với, corticosteroid được sử dụng như tiêu chuẩn điều trị cho viêm phổi COVID-19 nặng hoặc nguy kịch.

Các thử nghiệm lâm sàng

Vui lòng kiểm tra [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết thông tin mới nhất về các nghiên cứu về baricitinib và COVID-19.

Ruxolitinib

Ruxolitinib là một chất ức chế JAK uống chọn lọc đối với JAK1 và JAK2 hiện đã được phê duyệt cho bệnh xơ tủy, bệnh đa hồng cầu và bệnh thải ghép chống chủ cấp tính.¹³ Giống như baricitinib, nó có thể điều chỉnh các phản ứng viêm hạ nguồn thông qua ức chế

JAK1/JAK2 và đã được biểu thị liều lượng-ức chế phụ thuộc vào quá trình phosphoryl hóa STAT3 do IL-6 gây ra.¹⁰ Ruxolitinib cũng có tác dụng kháng virus đã được công nhận bằng cách ngăn chặn SARS-CoV-2 xâm nhập và lây nhiễm các tế bào phổi.¹¹

Dữ liệu lâm sàng cho COVID-19

Một thử nghiệm nhỏ, mù đơn, ngẫu nhiên, có đối chứng giai đoạn 2 ở bệnh nhân mắc COVID-19 ở Trung Quốc so sánh ruxolitinib 5 mg uống hai lần mỗi ngày (n = 20) với giả dược (dùng như vitamin C 100 mg; n = 21), cả hai đều được cho kết hợp với liệu pháp SOC. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 63 tuổi. Không có sự khác biệt đáng kể về nhân khẩu học giữa hai nhóm. Điều trị bằng ruxolitinib có liên quan đến việc giảm không đáng kể thời gian trung bình để cải thiện lâm sàng (12 ngày đối với ruxolitinib so với 15 ngày đối với giả dược; P = 0,15), được định nghĩa là cải thiện hai điểm trên thang điểm thứ tự bảy loại hoặc khi ra viện. Không có sự khác biệt giữa các nhóm về thời gian xuất viện trung bình (17 ngày đối với ruxolitinib so với 16 ngày đối với giả dược; P = 0,94). Nhiều bệnh nhân trong nhóm ruxolitinib hơn so với nhóm giả dược đã cải thiện hình ảnh X-quang khi chụp cắt lớp vi tính ngực ở Ngày 14 (90% đối với ruxolitinib so với 61,9% đối với giả dược; P = 0,05) và thời gian phục hồi sau giảm bạch cầu lympho ban đầu ngắn hơn (5 ngày đối với ruxolitinib so với 8 ngày đối với giả dược; P = 0,03), khi nó có mặt. Việc sử dụng ruxolitinib không liên quan đến việc tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ hoặc tử vong (không có trường hợp tử vong ở nhóm sử dụng ruxolitinib so với ba trường hợp tử vong [14% bệnh nhân] ở nhóm đối chứng). Mặc dù có đặc tính kháng virus theo lý thuyết của thuốc ức chế JAK, không có sự khác biệt đáng kể về thời gian sạch virus giữa những bệnh nhân có tải lượng virus có thể phát hiện được tại thời điểm ngẫu nhiên điều trị bằng ruxolitinib (n = 8) hoặc giả dược (n = 9). Hạn chế của nghiên cứu này bao gồm kích thước mẫu nhỏ, loại trừ bệnh nhân thở máy khi vào nghiên cứu, và 70% bệnh nhân sử dụng đồng thời thuốc kháng virus và steroid.¹⁴

Các thử nghiệm lâm sàng

Vui lòng kiểm tra [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết thông tin mới nhất về các nghiên cứu về ruxolitinib và COVID-19.

Tofacitinib

Tofacitinib là chất ức chế JAK nguyên mẫu, chủ yếu chọn lọc đối với JAK1 và JAK3, với hoạt tính khiêm tốn chống lại JAK2, và do đó, có thể chặn tín hiệu từ các cytokine chuỗi gamma (ví dụ, IL-2, IL-4) và protein gp 130 (ví dụ: IL-6, IL-11, interferon). Nó là một loại thuốc uống lần đầu tiên được FDA chấp thuận để điều trị viêm khớp dạng thấp và đã được chứng minh là làm giảm nồng độ IL-6 ở những bệnh nhân mắc bệnh này.¹⁵ Tofacitinib cũng được FDA chấp thuận để điều trị viêm khớp vảy nến, viêm khớp vô căn ở trẻ vị thành niên, và viêm loét đại tràng.¹⁶

Dữ liệu lâm sàng cho COVID-19

Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng tofacitinib để điều trị COVID-19.

Cân nhắc khi mang thai

Sổ đăng ký khám thai cung cấp một số dữ liệu về kết quả của tofacitinib được sử dụng trong thời kỳ mang thai đối với các bệnh lý khác (ví dụ: viêm loét đại tràng, viêm khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến). Trong số 33 trường hợp được báo cáo, kết quả trên phụ nữ mang thai ở nhóm này tương tự như kết quả của phụ nữ mang thai nói chung.¹⁷⁻¹⁹

Các thử nghiệm lâm sàng

Vui lòng kiểm tra [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết thông tin mới nhất về các nghiên cứu của tofacitinib và COVID-19.

Thuốc ức chế tyrosine kinase của Bruton

Bruton's tyrosine kinase (BTK) là một phân tử tín hiệu dẫn đường thụ thể kháng nguyên tế bào B và thụ thể cytokine.

Khuyến nghị

– Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **chất ức chế BTK** để điều trị COVID-19, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (AIII).

Acalabrutinib

Acalabrutinib là chất ức chế BTK uống thể hệ thứ hai được FDA chấp thuận để điều trị khối u ác tính tế bào B (tức là bệnh bạch cầu lymphocytic mạn tính/u lympho tế bào nhỏ, u lớp áo tế bào lympho). Nó có ít độc tính hơn so với các chất ức chế BTK thể hệ đầu tiên (ví dụ, ibrutinib) vì ít hoạt động ngoài mục tiêu hơn đối với các kinase khác.²⁰ Acalabrutinib được đề xuất sử dụng ở bệnh nhân COVID-19 vì nó có thể điều chỉnh tín hiệu thúc đẩy viêm.

Dữ liệu lâm sàng cho COVID-19

Dữ liệu về acalabrutinib được giới hạn trong các kết quả đánh giá dữ liệu hồi cứu từ một loạt trường hợp gồm 19 bệnh nhân bị COVID-19 nặng²¹ để phân biệt lợi ích lâm sàng nào bị giới hạn do kích thước mẫu nghiên cứu nhỏ và thiếu nhóm đối chứng.

Các thử nghiệm lâm sàng

Vui lòng kiểm tra [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết thông tin mới nhất về các nghiên cứu về acalabrutinib và COVID-19.

Ibrutinib

Ibrutinib là một chất ức chế BTK thể hệ đầu tiên được FDA chấp thuận để điều trị các khối u tế bào B ác tính khác nhau²² và để ngăn ngừa bệnh tái ghép mạn tính ở những người được ghép tế bào gốc.²³ Dựa trên kết quả từ một loạt nghiên cứu nhỏ, ibrutinib về lý thuyết có thể làm giảm viêm và bảo vệ khỏi tổn thương phổi tiếp theo ở bệnh nhân COVID-19.²⁴

Dữ liệu lâm sàng cho COVID-19

Dữ liệu liên quan đến ibrutinib được giới hạn từ những dữ liệu một loạt trường hợp hồi cứu, không kiểm soát gồm 6 bệnh nhân mắc COVID-19 đang dùng thuốc cho một tình

trạng khác nhau với COVID-19.²⁴ Việc đánh giá dữ liệu về bất kỳ lợi ích lâm sàng nào bị giới hạn do cỡ mẫu nhỏ và thiếu nhóm đối chứng.

Các thử nghiệm lâm sàng

Vui lòng kiểm tra [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết thông tin mới nhất về các nghiên cứu của ibrutinib và COVID-19.

Zanubrutinib

Zanubrutinib là một chất ức chế BTK thế hệ thứ hai, được FDA chấp thuận để điều trị ung thư tế bào lớp áo tế bào lymphoma.²⁵ Nó đã được chứng minh có ít độc tính hơn các chất ức chế BTK thế hệ thứ nhất (ví dụ: ibrutinib) vì ít hoạt động ngoài mục tiêu đối với các kinase khác.²⁶ Zanubrutinib được đề xuất là có lợi cho bệnh nhân COVID-19 bằng cách điều chỉnh tín hiệu thúc đẩy viêm.

Dữ liệu lâm sàng cho COVID-19

Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng zanubrutinib để điều trị COVID-19.

Các thử nghiệm lâm sàng

Vui lòng kiểm tra [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết thông tin mới nhất về các nghiên cứu của zanubrutinib và COVID-19.

Tác dụng ngoài ý muốn và giám sát

Xuất huyết và rối loạn nhịp tim đã xảy ra ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế BTK.

Cân nhắc khi mang thai

Có rất ít dữ liệu về phụ nữ mang thai và việc sử dụng chất ức chế BTK. Trong các nghiên cứu trên động vật, acalabrutinib và ibrutinib được sử dụng với liều lượng vượt quá liều điều trị ở người có liên quan đến với sự phát triển của phôi.^{22,27} Dựa trên những dữ liệu này, việc sử dụng các chất ức chế BTK xảy ra trong quá trình hình thành cơ quan có thể liên quan đến dị tật thai nhi. Tác động của việc sử dụng sau này trong thai kỳ là không rõ. Rủi ro sử dụng nên được cân bằng với lợi ích tiềm năng.

Cân nhắc ở trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của các chất ức chế BTK chưa được đánh giá ở bệnh nhi bị COVID-19, và dữ liệu về việc sử dụng thuốc ở trẻ em với các tình trạng khác còn rất hạn chế. **Không khuyến cáo** sử dụng chất ức chế BTK để điều trị COVID-19 ở bệnh nhi, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng.

Thông tin tham khảo

1. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (SARS-COV-2): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020;214:108393. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32222466>.

2. Babon JJ, Lucet IS, Murphy JM, Nicola NA, Varghese LN. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. *Biochem J*. 2014;462(1):1-13. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057888>.
3. Bousoik E, Montazeri Aliabadi H. “Do we know jack” about JAK? A closer look at JAK/STAT signaling pathway. *Front Oncol*. 2018;8:287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30109213>.
4. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):400-402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32113509>.
5. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;Published online ahead of print. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306283/>.
6. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of baricitinib. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/143823/download>. Accessed December 11, 2020.
7. Baricitinib (Olumiant) [package insert]. Food and Drug Administration. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/207924s001lbl.pdf.
8. Posada MM, Cannady EA, Payne CD, et al. Prediction of transporter-mediated drug-drug interactions for baricitinib. *Clin Transl Sci*. 2017;10(6):509-519. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28749581>.
9. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):529-556. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32090480>.
10. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):183. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31375130>.
11. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-e31. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32032529>.
12. Hoang TN, Pino M, Boddapati AK, et al. Baricitinib treatment resolves lower-airway macrophage inflammation and neutrophil recruitment in SARS-CoV-2-infected rhesus macaques. *Cell*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33278358>.
13. Ruxolitinib (JAKAFI) [package insert]. 2020. Available at: <https://www.jakafi.com/pdf/prescribing-information.pdf>. Accessed: May 28, 2020.

14. Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32470486>.
15. Migita K, Izumi Y, Jiuchi Y, et al. Effects of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(2):208-214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24665995>.
16. Tofacitinib (Xeljanz) [package insert]. Food and Drug Administration. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/203214s024,208246s010lbl.pdf.
17. Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD, et al. Pregnancy outcomes in the tofacitinib safety databases for rheumatoid arthritis and psoriasis. *Drug Saf*. 2016;39(8):755-762. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27282428>.
18. Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, et al. Outcomes of pregnancies with maternal/paternal exposure in the tofacitinib safety databases for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(12):2494-2500. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29982686>.
19. Wieringa JW, van der Woude CJ. Effect of biologicals and JAK inhibitors during pregnancy on health-related outcomes in children of women with inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020;44-45:101665. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32359679>.
20. Owen C, Berinstein NL, Christofides A, Sehn LH. Review of Bruton tyrosine kinase inhibitors for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Curr Oncol*. 2019;26(2):e233-e240. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31043832>.
21. Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci Immunol*. 2020;5(48). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32503877>.
22. Ibrutinib (Imbruvica) [package insert]. Food and Drug Administration. 2015. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205552s002lbl.pdf.
23. Food and Drug Administration. FDA expands ibrutinib indications to chronic GVHD. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-expands-ibrutinib-indications-chronic-gvhd>. Accessed February 1, 2021.
24. Treon SP, Castillo JJ, Skarbnik AP, et al. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19-infected patients. *Blood*. 2020;135(21):1912-1915. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32302379>.

25. Zanubrutinib (Brukinsa) [package insert]. Food and Drug Administration. 2019. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/213217s000lbl.pdf.
26. Tam C, Grigg AP, Opat S, et al. The BTK inhibitor, Bgb-3111, is safe, tolerable, and highly active in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies: initial report of a Phase 1 first-in-human trial. *Blood*. 2015;126(23):832. Available at:
<https://ashpublications.org/blood/article/126/23/832/136525/The-BTK-Inhibitor-Bgb-3111-Is-Safe-Tolerable-and>.
27. Acalabrutinib (Calquence) [package insert]. Food and Drug Administration. 2017. Available at:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/210259s000lbl.pdf.

Bảng 4e. Đặc điểm của các chất điều hòa miễn dịch đang được đánh giá để điều trị COVID-19

Cập nhật lần cuối: ngày 4 tháng 8 năm 2021

- Thông tin trong bảng này được lấy từ dữ liệu về việc sử dụng các loại thuốc này cho các chỉ định được FDA chấp thuận hoặc trong các thử nghiệm điều tra, và nó được bổ sung với dữ liệu về việc sử dụng chúng ở bệnh nhân COVID-19, nếu có.
- Để điều chỉnh liều lượng cho bệnh nhân suy nội tạng hoặc những người cần thiết bị hỗ trợ ngoài cơ thể, vui lòng tham khảo hướng dẫn sử dụng, khi có sẵn.
- Hiện không có đủ dữ liệu để xác định liệu một số loại thuốc nhất định có thể được dùng chung một cách an toàn với các liệu pháp điều trị COVID-19 hay không. Khi sử dụng đồng thời các thuốc có các độc tính tương tự, hãy cân nhắc thực hiện giám sát an toàn bổ sung.
- Các tác dụng phụ, đối kháng hoặc hiệp đồng tiềm ẩn và sự an toàn của việc sử dụng một số liệu pháp kết hợp để điều trị COVID-19 vẫn chưa được biết rõ. Các bác sĩ lâm sàng được khuyến khích báo cáo AEs [cho chương trình FDA Medwatch](#).
- Để biết các khuyến nghị của Ban Hội thẩm về các loại thuốc được liệt kê trong bảng này, vui lòng tham khảo các phần dành riêng cho thuốc trong [Hướng dẫn và Quản lý Điều trị cho Người lớn Nhập viện với COVID-19](#).

Tên thuốc	Phác đồ dùng thuốc <i>Không có liều lượng được chấp thuận để điều trị COVID-19. Các liều được liệt kê ở đây dành cho các chỉ định đã được phê duyệt hoặc từ kinh nghiệm lâm sàng được báo cáo hoặc các thử nghiệm lâm sàng.</i>	Biến cố bất lợi	Các thông số giám sát	Khả năng tương tác giữa các thuốc	Nhận xét và liên kết đến các thử nghiệm lâm sàng
Colchicine					
Colchicine	Liều cho COVID-19 trong thử nghiệm lâm sàng COLCORONA: Colchicine 0,5 mg x 2 lần/ngày trong 3 ngày sau đó 1 lần/ngày trong 27 ngày	- Tiêu chảy - Buồn nôn - Nôn mửa - Chuột rút - Đau bụng - Phập phồng - Ăn mất ngon - Độc tính thần kinh (hiếm gặp)¹ - Rối loạn về máu (hiếm gặp)	- CBC - Chức năng thận - Chức năng gan	- Chất nền P-gp và CYP3A4 - Nguy cơ bệnh cơ có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời một số chất ức chế HMG-CoA reductase (ví dụ, atorvastatin, lovastatin, simvastatin) do các tương tác cạnh tranh tiềm ẩn qua con đường P-gp và CYP3A4. - Độc tính colchicine gây tử vong đã được báo cáo ở những người bị suy thận hoặc gan đã sử dụng colchicine cùng với thuốc ức chế p-gp hoặc chất ức chế CYP3A4 mạnh.	Nên tránh dùng colchicine ở những bệnh nhân suy thận nặng, và những bệnh nhân suy thận trung bình nên được theo dõi các AE. - Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Colchicine Khả dụng: - COLCORONA dùng viên nén 0,5 mg để định liều; ở Hoa Kỳ, colchicine có sẵn dưới dạng viên nén 0,6 mg.
Corticosteroids					
Budesonide (Inhaled)	Liều cho COVID-19 trong Thử nghiệm Lâm sàng: Budesonide 800 mcg hít hai lần mỗi ngày cho đến khi hết triệu chứng hoặc trong tối đa 14 ngày^{2,3}	- Nhiễm trùng thứ phát - Nấm miệng - Tác dụng ngoại ý toàn thân (ít phổ biến hơn)	- Dấu hiệu của các tác dụng phụ liên quan đến niêm mạc miệng hoặc cổ họng bao gồm cả tưa miệng - Các dấu hiệu của tác dụng corticosteroid toàn thân (ví dụ: ức chế tuyến thượng thận)	- Chất nền CYP3A4 Không sử dụng với các chất ức chế CYP3A4 mạnh.	Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: budesonide dạng hít

Tên thuốc	Phác đồ dùng thuốc <i>Không có liều lượng được chấp thuận để điều trị COVID-19. Các liều được liệt kê ở đây dành cho các chỉ định đã được phê duyệt hoặc từ kinh nghiệm lâm sàng được báo cáo hoặc các thử nghiệm lâm sàng.</i>	Biến cố bất lợi	Các thông số giám sát	Khả năng tương tác giữa các thuốc	Nhận xét và liên kết đến các thử nghiệm lâm sàng
Dexamethasone (Systemic)	Liều cho COVID-19: Dexamethasone 6 mg tiêm tĩnh mạch hoặc đường uống một lần mỗi ngày, trong tối đa 10 ngày hoặc cho đến khi xuất viện, tùy điều kiện nào đến trước⁴	- Tăng đường huyết - Nhiễm trùng thứ phát - Tái kích hoạt các bệnh nhiễm trùng tiềm ẩn (ví dụ: HBV, HSV, giun lươn, lao) - Rối loạn tâm thần - Hoại tử mạch máu - Suy thượng thận - Tăng huyết áp - Phù ngoại vi - Bệnh cơ (đặc biệt nếu được sử dụng với các chất ngăn chặn thần kinh cơ)	- Đường huyết - Huyết áp - Các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm trùng mới - Khi bắt đầu sử dụng dexamethasone, hãy xem xét sàng lọc và điều trị thích hợp để giảm nguy cơ bội nhiễm giun lươn trong bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh giun lươn hoặc HBV tái hoạt động hoàn toàn.⁵⁻⁷	- Cảm ứng CYP3A4 vừa phải - Chất nền CYP3A4 - Mặc dù việc sử dụng đồng thời RDV và dexamethasone chưa được nghiên cứu chính thức, một tương tác PK có ý nghĩa lâm sàng không được dự đoán (Gilead, thông báo bằng văn bản, tháng 8 năm 2020).	- Nếu không có dexamethasone, có thể sử dụng corticosteroid thay thế (ví dụ, prednisone, methylprednisolone, hydrocortisone). - Tương đương tổng liều hàng ngày gần đúng của các glucocorticoid này với dexamethasone 6mg (uống hoặc tiêm tĩnh mạch) là: prednisone 40 mg, methylprednisolone 32 mg, và hydrocortisone 160 mg. - Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Dexamethasone
Fluvoxamine					
Fluvoxamine	Liều cho COVID-19 trong Thử nghiệm Lâm sàng: Các chế độ dùng thuốc khác nhau được sử dụng	- Buồn nôn - Tiêu chảy - Rối loạn tiêu hóa - Suy nhược - Mất ngủ - Sự im lặng - Đồ mờ hôi	- Chức năng gan - Tương tác thuốc - Theo dõi các triệu chứng cai nghiện khi giảm liều.	- Chất nền CYP2D6 - Fluvoxamine ức chế một số isoenzyme CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6). Chống chỉ định dùng đồng thời tizanidine, thioridazine, alosetron,	- Fluvoxamine có thể tăng cường tác dụng chống đông máu của thuốc chống kết tập tiểu cầu và thuốc chống đông máu; xem xét theo dõi bổ sung khi các thuốc này được sử dụng đồng thời với fluvoxamine. Chống chỉ định sử dụng MAOIs

Tên thuốc	Phác đồ dùng thuốc <i>Không có liều lượng được chấp thuận để điều trị COVID-19. Các liều được liệt kê ở đây dành cho các chỉ định đã được phê duyệt hoặc từ kinh nghiệm lâm sàng được báo cáo hoặc các thử nghiệm lâm sàng.</i>	Biến cố bất lợi	Các thông số giám sát	Khả năng tương tác giữa các thuốc	Nhận xét và liên kết đến các thử nghiệm lâm sàng
		• Ý tưởng tự sát (hiếm gặp)		hoặc pimozide với fluvoxamine.	đồng thời với fluvoxamine hoặc trong vòng 14 ngày sau khi điều trị bằng fluvoxamine. • Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Fluvoxamine
Yếu tố kích thích quần thể bạch cầu hạt-Đại thực bào					
Lenzilumab	Liều cho COVID-19 trong Thử nghiệm Lâm sàng: • Lenzilumab 600 mg x 3 lần, tiêm cách nhau 8 giờ bằng cách truyền tĩnh mạch trong 1 giờ⁸	• Không có SAE khẩn cấp điều trị nào được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng.	• Công thức máu toàn bộ • Men gan • Phản ứng truyền dịch • HSR	• Dữ liệu không tồn tại	• Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Lenzilumab
Mavrilimumab	Liều cho COVID-19 trong Thử nghiệm Lâm sàng: • Mavrilimumab 6 mg/kg truyền tĩnh mạch một lần⁹	• Không có SAE khẩn cấp điều trị nào được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng.	• Công thức máu toàn bộ • Men gan • Phản ứng truyền dịch • HSR	• Dữ liệu không tồn tại	• Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Mavrilimumab
Otilimab	Liều cho COVID-19 trong Thử nghiệm Lâm sàng: • Otilimab 90 mg truyền tĩnh mạch một lần¹⁰	• Không có SAE khẩn cấp điều trị nào được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng.	• CBC với vi sai • Men gan • Phản ứng truyền dịch • HSR	• Dữ liệu không tồn tại	• Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Otilimab

Tên thuốc	Phác đồ dùng thuốc <i>Không có liều lượng được chấp thuận để điều trị COVID-19. Các liều được liệt kê ở đây dành cho các chỉ định đã được phê duyệt hoặc từ kinh nghiệm lâm sàng được báo cáo hoặc các thử nghiệm lâm sàng.</i>	Biến cố bất lợi	Các thông số giám sát	Khả năng tương tác giữa các thuốc	Nhận xét và liên kết đến các thử nghiệm lâm sàng
Interferons					
Interferon Alfa	Peg-IFN Alfa-2a <i>Liều cho MERS:</i> - Peg-IFN alfa-2a 180 µg SQ mỗi tuần một lần trong 2 tuần^{11,12} IFN Alfa-2b <i>Liều cho COVID-19 trong Thử nghiệm Lâm sàng:</i> - IFN alfa-2b khí dung 5 triệu đơn vị quốc tế hai lần mỗi ngày (không liệt kê thời lượng trong các phương pháp nghiên cứu)¹³	- Các triệu chứng giống như cúm (ví dụ: sốt, mệt mỏi, đau cơ)¹⁴ - Phản ứng tại chỗ tiêm - Bất thường chức năng gan - Giảm công thức máu - Trầm cảm tồi tệ hơn - Mất ngủ - Cáu gắt - Buồn nôn - Nôn mửa - HTN - Cảm ứng tự miễn dịch	- CBC với vi sai - Men gan; tránh sử dụng nếu Điểm Child- Pugh > 6. - Chức năng thận; giảm liều nếu CrCl < 30 mL/phút. - Trầm cảm, các triệu chứng tâm thần	- Khả năng tương tác thuốc - thuốc thấp - Ức chế CYP1A2	- Đối với COVID-19, IFN alfa chủ yếu được sử dụng dưới dạng khí dung và thường là một phần của phác đồ kết hợp. Thận trọng khi sử dụng với các thuốc gây độc cho gan khác. - Giảm liều nếu ALT > 5 lần ULN; ngừng nếu mức độ bilirubin cũng tăng. - Giảm liều hoặc ngừng nếu xảy ra giảm bạch cầu hoặc giảm tiểu cầu. - Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Interferon Khả dụng: - Cả IFN alfa-2b và IFN alfa-1b khí dung đều không được FDA chấp thuận sử dụng ở Hoa Kỳ.
Interferon Beta	IFN Beta-1a <i>Liều cho MERS:</i> IFN beta-1a 44 mcg SQ 3 lần mỗi tuần¹²	- Các triệu chứng giống như cúm (ví dụ: sốt, mệt mỏi, đau cơ)¹⁶ - Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính,	- Công thức máu toàn bộ - Men gan - CHF tồi tệ hơn	Khả năng tương tác thuốc - thuốc thấp	Thận trọng khi sử dụng với các thuốc gây độc cho gan khác. - Giảm liều nếu ALT > 5 lần ULN. - Có sẵn danh sách các thử nghiệm

Tên thuốc	Phác đồ dùng thuốc <i>Không có liều lượng được chấp thuận để điều trị COVID-19. Các liều được liệt kê ở đây dành cho các chỉ định đã được phê duyệt hoặc từ kinh nghiệm lâm sàng được báo cáo hoặc các thử nghiệm lâm sàng.</i>	Biến cố bất lợi	Các thông số giám sát	Khả năng tương tác giữa các thuốc	Nhận xét và liên kết đến các thử nghiệm lâm sàng
	Liều cho COVID-19: - Liều lượng và thời lượng không xác định IFN Beta-1b Liều cho COVID-19: - IFN beta-1b 8 triệu đơn vị quốc tế tiêm dưới da cách ngày, tổng cộng tối đa 7 ngày¹⁵	- giảm tiểu cầu, giảm bạch huyết - Bất thường chức năng gan (ALT > AST) - Phản ứng tại chỗ tiêm - Đau đầu - Tăng trương lực cơ - Đau đớn - Phát ban - Trầm cảm tồi tệ hơn - Cảm ứng tự miễn dịch	Trầm cảm, có ý định tự tử		lâm sàng: Interferon Khả dụng: - Một số sản phẩm có sẵn tại Hoa Kỳ; liều lượng sản phẩm khác nhau. <i>Sản phẩm IFN Beta-1a:</i> - Avonex, Rebif <i>Sản phẩm IFN Beta-1b:</i> - Betaseron, Extavia
Chất ức chế Interleukin-1					
Anakinra	Liều cho bệnh viêm khớp dạng thấp: - Anakinra 100 mg SQ mỗi ngày một lần Liều cho COVID-19: - Liều lượng và thời gian thay đổi tùy theo nghiên cứu Cũng đã được sử dụng như truyền tĩnh mạch	- Giảm bạch cầu trung tính (đặc biệt khi sử dụng đồng thời các thuốc khác có thể gây giảm bạch cầu trung tính) - Sốc phản vệ và giãn mạch - Đau đầu - Buồn nôn - Bệnh tiêu chảy - Viêm xoang	- Công thức máu toàn bộ - Men gan - Chức năng thận; giảm liều nếu CrCl < 30 mL/phút.	- Sử dụng với các chất ngăn chặn TNF không được khuyến khích do tăng nguy cơ nhiễm trùng. Tránh dùng đồng thời vắc xin sống.	Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Anakinra

Tên thuốc	Phác đồ dùng thuốc <i>Không có liều lượng được chấp thuận để điều trị COVID-19. Các liều được liệt kê ở đây dành cho các chỉ định đã được phê duyệt hoặc từ kinh nghiệm lâm sàng được báo cáo hoặc các thử nghiệm lâm sàng.</i>	Biến cố bất lợi	Các thông số giám sát	Khả năng tương tác giữa các thuốc	Nhận xét và liên kết đến các thử nghiệm lâm sàng
		- Đau khớp - Các triệu chứng giống như cúm - Đau bụng - Phản ứng tại chỗ tiêm - Tăng men gan			
Chất ức chế Interleukin-6					
<i>Kháng thể đơn dòng thụ thể kháng Interleukin-6</i>					
Sarilumab ¹⁷	Liều cho COVID-19 trong Thử nghiệm Lâm sàng (Xem Số nhận dạng ClinicalTrials.gov NCT04315298): Sarilumab 400 mg tiêm tĩnh mạch (liều duy nhất) ¹⁸	- Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu - GI thủng - HSR - Tăng men gan - HBV tái hoạt - Phản ứng liên quan đến truyền dịch	- HSR - Phản ứng truyền dịch - Bạch cầu trung tính - Tiểu cầu - Men gan	- IL-6 tăng cao có thể làm giảm các enzym CYP; sử dụng sarilumab có thể dẫn đến tăng chuyển hóa các thuốc là chất nền CYP450. - Ảnh hưởng trên CYP450 có thể tồn tại trong nhiều tuần sau khi điều trị.	- Điều trị bằng sarilumab có thể che dấu các dấu hiệu của viêm cấp tính hoặc nhiễm trùng (tức là bằng cách ức chế sốt và mức CRP). - Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Sarilumab Khả dụng: - Sarilumab để tiêm tĩnh mạch không phải là một công thức đã được phê duyệt ở Hoa Kỳ.

Tên thuốc	Phác đồ dùng thuốc <i>Không có liều lượng được chấp thuận để điều trị COVID-19. Các liều được liệt kê ở đây dành cho các chỉ định đã được phê duyệt hoặc từ kinh nghiệm lâm sàng được báo cáo hoặc các thử nghiệm lâm sàng.</i>	Biến cố bất lợi	Các thông số giám sát	Khả năng tương tác giữa các thuốc	Nhận xét và liên kết đến các thử nghiệm lâm sàng
Tocilizumab ¹⁹	Liều cho COVID-19 trong Thử nghiệm lâm sàng: • Liều duy nhất của tocilizumab 8 mg/kg trọng lượng cơ thể thực tế tiêm tĩnh mạch • Liều lượng không được vượt quá tocilizumab 800 mg. • Quản lý kết hợp với dexamethasone. • Trong các thử nghiệm lâm sàng, một số bệnh nhân được tiêm liều thứ hai của tocilizumab theo quyết định của bác sĩ điều trị; tuy nhiên, không có đủ bằng chứng để xác định bệnh nhân nào, nếu có, sẽ được lợi khi dùng thêm một liều thuốc.	• Phản ứng liên quan đến truyền dịch • HSR • Thủng đường tiêu hóa • Nhiễm độc gan • Những thay đổi liên quan đến điều trị trên các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm cho bạch cầu trung tính, tiểu cầu, lipid và men gan • HBV tái hoạt	• HSR • Phản ứng truyền dịch • Bạch cầu trung tính • Tiểu cầu • Men gan • Các trường hợp nhiễm giun lươn lan rộng và nặng đã được báo cáo khi sử dụng tocilizumab và corticosteroid ở bệnh nhân SARS-COV-2,^{20,21} Nên xem xét điều trị dự phòng bằng IVM cho những người đến từ các khu vực lưu hành bệnh giun lươn.⁵	• IL-6 tăng cao có thể làm giảm các enzym CYP; sử dụng tocilizumab có thể dẫn đến tăng chuyển hóa các thuốc là chất nền CYP450. • Ảnh hưởng trên CYP450 có thể tồn tại trong nhiều tuần sau khi điều trị.	• Nên tránh sử dụng Tocilizumab ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch đáng kể. Chưa rõ tính an toàn của việc sử dụng tocilizumab cộng với corticosteroid ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch. • Điều trị bằng tocilizumab có thể che dấu các dấu hiệu của viêm cấp tính hoặc nhiễm trùng (tức là bằng cách giảm sốt và mức CRP). • Công thức SQ của tocilizumab không dùng để tiêm tĩnh mạch. • Danh sách các thử nghiệm lâm sàng có sẵn: Tocilizumab

Tên thuốc	Phác đồ dùng thuốc <i>Không có liều lượng được chấp thuận để điều trị COVID-19. Các liều được liệt kê ở đây dành cho các chỉ định đã được phê duyệt hoặc từ kinh nghiệm lâm sàng được báo cáo hoặc các thử nghiệm lâm sàng.</i>	Biến cố bất lợi	Các thông số giám sát	Khả năng tương tác giữa các thuốc	Nhận xét và liên kết đến các thử nghiệm lâm sàng
Kháng thể đơn dòng Anti-Interleukin-6					
Siltuximab	Liều cho bệnh Castleman đa tâm: - Siltuximab 11 mg/kg dùng trong 1 giờ bằng cách truyền tĩnh mạch 3 tuần một lần²² Liều cho COVID-19: - Liều lượng và thời lượng không xác định	- Phản ứng liên quan đến truyền dịch - HSR - GI thủng - Giảm bạch cầu trung tính - HTN - Chóng mặt - Phát ban - Ngứa - Tăng acid uric máu	- Bạch cầu trung tính - HSR - Phản ứng truyền dịch	- IL-6 tăng cao có thể làm giảm các enzym CYP; sử dụng siltuximab có thể dẫn đến tăng chuyển hóa các thuốc là chất nền CYP450. - Ảnh hưởng trên CYP450 có thể tồn tại trong nhiều tuần sau khi điều trị.	- Điều trị bằng siltuximab có thể che dấu các dấu hiệu của viêm cấp tính hoặc nhiễm trùng (tức là bằng cách giảm sốt và mức CRP). - Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Siltuximab
Chất ức chế Kinase					
Thuốc ức chế Tyrosine Kinase của Bruton					
Acalabrutinib	Liều lượng cho các chỉ định được FDA chấp thuận: - Acalabrutinib 100 mg đường uống mỗi 12 giờ Liều cho COVID-19: - Liều lượng và thời	- Xuất huyết - Giảm bạch cầu (giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch huyết) - Rung và cuồng tâm nhĩ - Sự nhiễm trùng	- Công thức máu toàn bộ - Các dấu hiệu và triệu chứng chảy máu (đặc biệt khi dùng chung với thuốc chống đông máu hoặc liệu pháp chống kết tập tiểu	Tránh sử dụng đồng thời với các chất ức chế hoặc cảm ứng CYP3A mạnh. - Có thể cần giảm liều với các chất ức chế CYP3A4 vừa phải. Tránh sử dụng đồng thời PPI. - Thuốc đối kháng thụ thể H2 nên	Tránh dùng cho bệnh nhân suy gan nặng. - Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn về tim, tăng huyết áp hoặc nhiễm trùng cấp tính có thể dễ bị rung nhĩ. - Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Acalabrutinib

Tên thuốc	Phác đồ dùng thuốc <i>Không có liều lượng được chấp thuận để điều trị COVID-19. Các liều được liệt kê ở đây dành cho các chỉ định đã được phê duyệt hoặc từ kinh nghiệm lâm sàng được báo cáo hoặc các thử nghiệm lâm sàng.</i>	Biến cố bất lợi	Các thông số giám sát	Khả năng tương tác giữa các thuốc	Nhận xét và liên kết đến các thử nghiệm lâm sàng
	lượng không xác định	- Đau đầu - Bệnh tiêu chảy - Mệt mỏi - Đau cơ	cầu) - Rối loạn nhịp tim - Nhiễm trùng mới	được dùng sau acalabrutinib 2 giờ.	
Ibrutinib	Liều lượng cho các chỉ định được FDA chấp thuận: - Ibrutinib 420 mg hoặc 560 mg uống một lần mỗi ngày Liều cho COVID-19: - Liều lượng và thời lượng không xác định	- Xuất huyết - Rối loạn nhịp tim - Nhiễm trùng nghiêm trọng - Tăng bạch cầu (giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu) - HTN - Bệnh tiêu chảy - Đau cơ xương khớp - Phát ban	- Công thức máu toàn bộ - Huyết áp - Các dấu hiệu và triệu chứng chảy máu (đặc biệt khi dùng chung với thuốc chống đông máu hoặc liệu pháp chống kết tập tiểu cầu) - Rối loạn nhịp tim - Nhiễm trùng mới	Tránh sử dụng đồng thời với các chất ức chế hoặc cảm ứng CYP3A mạnh. - Có thể cần giảm liều với các chất ức chế CYP3A4 vừa phải.	Tránh dùng cho bệnh nhân suy gan nặng. Cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ hoặc trung bình. - Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn về tim, HTN, hoặc nhiễm trùng cấp tính có thể dễ bị rối loạn nhịp tim. - Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Ibrutinib
Zanubrutinib	Liều lượng cho các chỉ định được FDA chấp thuận: Zanubrutinib 160 mg uống hai lần mỗi ngày hoặc 320 mg uống một lần mỗi ngày	- Xuất huyết - Giảm bạch cầu (giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu) - Rung và cuồng tâm nhĩ - Nhiễm trùng	- Công thức máu toàn bộ - Các dấu hiệu và triệu chứng của chảy máu - Rối loạn nhịp tim - Nhiễm trùng mới	Tránh sử dụng đồng thời với các chất cảm ứng CYP3A vừa phải hoặc mạnh. - Cần giảm liều với các chất ức chế CYP3A4 vừa và mạnh.	- Cần giảm liều ở bệnh nhân suy gan nặng. - Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Zanubrutinib

Tên thuốc	Phác đồ dùng thuốc <i>Không có liều lượng được chấp thuận để điều trị COVID-19. Các liều được liệt kê ở đây dành cho các chỉ định đã được phê duyệt hoặc từ kinh nghiệm lâm sàng được báo cáo hoặc các thử nghiệm lâm sàng.</i>	Biến cố bất lợi	Các thông số giám sát	Khả năng tương tác giữa các thuốc	Nhận xét và liên kết đến các thử nghiệm lâm sàng
	Liều cho COVID-19: Liều lượng và thời lượng không xác định	- Phát ban - Bầm tím - Bệnh tiêu chảy - Ho - Đau cơ xương khớp			
Chất ức chế Janus Kinase					
Baricitinib ²³	Liều cho COVID-19 ²⁴ <i>Dành cho người lớn và trẻ em ≥ 9 tuổi dựa trên eGFR:</i> - eGFR ≥ 60 mL/phút/1,73 m²: Baricitinib 4 mg PO một lần mỗi ngày - eGFR 30 đến < 60 mL/phút/1,73m²: Baricitinib 2 mg PO một lần mỗi ngày - eGFR 15 đến < 30 mL/phút/1,73m²: Baricitinib 1 mg PO một lần mỗi ngày	- Lymphoma và các khối u ác tính khác - Huyết khối - GI thủng - Những thay đổi liên quan đến điều trị trong tế bào lympho, bạch cầu trung tính, Hgb, men gan - Kích hoạt lại HSV - Herpes zoster	- Công thức máu toàn bộ - Chức năng thận - Men gan - Nhiễm trùng mới	- Nên điều chỉnh liều khi dùng đồng thời một chất ức chế OAT3 mạnh. Tránh dùng đồng thời vắc xin sống.	- Baricitinib được cung cấp thông qua FDA EUA. Xem EUA để biết hướng dẫn dùng thuốc cho bệnh nhân: ➤ ALC < 200 tế bào/μL ➤ ANC < 500 tế bào/μL - Nếu tăng ALT hoặc AST được quan sát thấy và nghi ngờ DILI, ngắt điều trị baricitinib cho đến khi loại trừ chẩn đoán DILI. - Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Baricitinib Khả dụng: - Baricitinib EUA cho phép sử dụng baricitinib, kết hợp với RDV, để điều trị COVID-19 cho người lớn nhập viện và bệnh

Tên thuốc	Phác đồ dùng thuốc <i>Không có liều lượng được chấp thuận để điều trị COVID-19. Các liều được liệt kê ở đây dành cho các chỉ định đã được phê duyệt hoặc từ kinh nghiệm lâm sàng được báo cáo hoặc các thử nghiệm lâm sàng.</i>	Biến cố bất lợi	Các thông số giám sát	Khả năng tương tác giữa các thuốc	Nhận xét và liên kết đến các thử nghiệm lâm sàng
	- eGFR < 15 mL/phút/1,73 m²: Không khuyến nghị - Đối với trẻ em từ 2 đến < 9 tuổi dựa trên eGFR: - eGFR ≥ 60 mL/phút/1,73m²: Baricitinib 2 mg PO một lần mỗi ngày - eGFR 30 đến < 60 mL/phút/1,73m²: Baricitinib 1 mg PO một lần mỗi ngày - eGFR < 30 mL/phút/1,73m²: Không khuyến nghị Thời gian trị liệu: - Trong tối đa 14 ngày hoặc cho đến khi xuất viện				nhi từ ≥ 2 tuổi cần oxy bổ sung, IMV hoặc ECMO. ²⁴
Ruxolitinib	Liều lượng cho các chỉ định được FDA chấp thuận: Ruxolitinib 5 mg-20	- Giảm tiểu cầu - Thiếu máu - Giảm bạch cầu trung tính	- Công thức máu toàn bộ - Men gan - Nhiễm trùng mới	- Cần điều chỉnh liều khi dùng chung với các chất ức chế CYP3A4 mạnh. Tránh dùng với liều fluconazole >	Có thể phải điều chỉnh liều ở những bệnh nhân suy gan, suy thận vừa hoặc nặng, hoặc giảm tiểu cầu.

Tên thuốc	Phác đồ dùng thuốc <i>Không có liều lượng được chấp thuận để điều trị COVID-19. Các liều được liệt kê ở đây dành cho các chỉ định đã được phê duyệt hoặc từ kinh nghiệm lâm sàng được báo cáo hoặc các thử nghiệm lâm sàng.</i>	Biến cố bất lợi	Các thông số giám sát	Khả năng tương tác giữa các thuốc	Nhận xét và liên kết đến các thử nghiệm lâm sàng
	mg uống hai lần mỗi ngày Liều cho COVID-19 trong Thử nghiệm Lâm sàng: Ruxolitinib 5 mg-20 mg uống 2 lần/ngày, trong 14 ngày	- Tăng men gan - Nguy cơ nhiễm trùng - Chóng mặt - Đau đầu - Bệnh tiêu chảy - Độ cao CPK - Herpes zoster		200 mg.	Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Ruxolitinib
Tofacitinib	Liều lượng cho các chỉ định được FDA chấp thuận: - Tofacitinib 5 mg uống hai lần mỗi ngày cho bệnh viêm khớp dạng thấp và vẩy nến - Tofacitinib 10 mg uống hai lần mỗi ngày để điều trị viêm loét đại tràng Liều cho COVID-19: - Liều lượng và thời gian không xác định; một thử nghiệm lâm	- Biến cố huyết khối (thuyên tắc phổi, DVT, huyết khối động mạch) - Thiếu máu - Nguy cơ nhiễm trùng - Thủng đường tiêu hóa - Bệnh tiêu chảy - Đau đầu - Herpes zoster - Tăng lipid - Tăng men gan - Lymphoma và các khối u ác tính khác	- Công thức máu toàn bộ - Men gan - Nhiễm trùng mới	- Cần điều chỉnh liều khi dùng với chất ức chế CYP3A4 mạnh hoặc khi được sử dụng với chất ức chế CYP3A4 vừa phải được dùng chung với chất ức chế CYP2C19 mạnh. Tránh tiêm vaccin sống.	Tránh sử dụng cho bệnh nhân có ALC < 500 tế bào/mm³, ANC < 1.000 tế bào/mm³, hoặc Hgb < 9 gam/dL. - Có thể cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận vừa hoặc nặng hoặc suy gan trung bình. - Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Tofacitinib

Tên thuốc	Phác đồ dùng thuốc <i>Không có liều lượng được chấp thuận để điều trị COVID-19. Các liều được liệt kê ở đây dành cho các chỉ định đã được phê duyệt hoặc từ kinh nghiệm lâm sàng được báo cáo hoặc các thử nghiệm lâm sàng.</i>	Biến cố bất lợi	Các thông số giám sát	Khả năng tương tác giữa các thuốc	Nhận xét và liên kết đến các thử nghiệm lâm sàng
	sàng COVID-19 theo kế hoạch sẽ đánh giá tofacitinib 10 mg x 2 lần/ngày trong 14 ngày.				
Globulin miễn dịch đặc hiệu trên bệnh nhân không nhiễm SARS-CoV-2					
Globulin miễn dịch đặc hiệu trên bệnh nhân không nhiễm SARS-CoV-2	• Liều lượng thay đổi tùy theo chỉ định và công thức.	• Phản ứng dị ứng, bao gồm cả phản vệ • Suy thận • Biến cố huyết khối • Hội chứng viêm màng não vô trùng • Tan máu • TRALI • Truyền mầm bệnh truyền nhiễm • AE có thể khác nhau tùy theo công thức. • AE có thể tăng lên khi tiêm truyền liều cao, nhanh, hoặc ở những bệnh nhân có bệnh lý tiềm ẩn.	• Các phản ứng liên quan đến truyền máu • Các dấu hiệu quan trọng lúc ban đầu và trong và sau khi tiêm truyền • Chức năng thận. Ngừng điều trị nếu chức năng suy giảm.	• IVIG có thể cản trở phản ứng miễn dịch với một số loại vắc xin nhất định.	• Có sẵn danh sách các thử nghiệm lâm sàng: Immunoglobulin tiêm tĩnh mạch

Từ khóa: AE = phản ứng bất lợi; ALC = số lượng tế bào lympho tuyệt đối; ALT = alanin transaminase; ANC = số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối; AST = aspartate aminotransferase; CBC = công thức máu hoàn chỉnh; CHF = suy tim sung huyết; CPK = creatine phosphokinase; CrCl = độ thanh thải creatinin; CRP = protein phản ứng C; CYP = cytochrome P; DILI = tổn thương gan do thuốc; DVT = huyết khối tĩnh mạch sâu; ECMO = oxy hóa màng ngoài cơ thể; eGFR = mức lọc cầu thận ước tính; EUA = Cho phép Sử dụng Khẩn cấp; FDA = Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm; GI = đường tiêu hóa; HBV = viêm gan B; Hgb = huyết sắc tố; HSR = phản ứng quá mẫn; HSV = virus herpes simplex; HTN = tăng huyết áp; IFN = interferon; IL = interleukin; IMV = thở máy xâm nhập; IV = tiêm tĩnh mạch; IVIG = globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch; IVM = ivermectin; MAOI = chất ức chế monoamine oxidase; MERS = Hội chứng hô hấp Trung Đông; OAT = chất vận chuyển anion hữu cơ; the Panel = Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19; Peg-IFN = interferon pegyl hóa; P-gp = P-glycoprotein; PK = dược động học; PO = uống bằng đường miệng; PPI = chất ức chế bơm proton; RDV = remdesivir; SAE = sự kiện bất lợi nghiêm trọng; SQ = dưới da; TB = bệnh lao; TNF = yếu tố hoại tử khối u; TRALI = tổn thương phổi cấp tính liên quan đến truyền máu; ULN = giới hạn trên của bình thường

Thông tin tham khảo

1. Colchicine (Colcrys) [package insert]. Food and Drug Administration. 2009. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022351lbl.pdf.
2. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr., Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a Phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33844996>.
3. PRINCIPLE Trial Collaborative Group, Yu L, Bafadhel M, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. *medRxiv*. 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.10.21254672v1>.
4. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY). Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. 2020. Available at: <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-SARS-CoV-2>. Accessed July 30, 2021.
5. Stauffer WM, Alpern JD, Walker PF. COVID-19 and dexamethasone: a potential strategy to avoid steroid-related strongyloides hyperinfection. *JAMA*. 2020;324(7):623-624. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32761166>.

6. Liu J, Wang T, Cai Q, et al. Longitudinal changes of liver function and hepatitis B reactivation in COVID-19 patients with pre-existing chronic HBV infection. *Hepatol Res.* 2020;50(11):1211-1221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32761993>.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites—strongyloides: resources for health professionals. 2020. Available at: https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/health_professionals/index.html. Accessed July 30, 2021.
8. Temesgen Z, Burger CD, Baker J, et al. Lenzilumab efficacy and safety in newly hospitalized COVID-19 subjects: results from the live-air Phase 3 randomized double-blind placebo-controlled trial. *medRxiv.* 2021;Preprint. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33972949>.
9. Cremer PC, Abbate A, Hudock K, et al. Mavrilimumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation (MASH- COVID): an investigator initiated, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(6):e410-e418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33754144>.
10. Patel J, Beishuizen A, Ruiz XB, et al. A randomized trial of otilimab in severe COVID-19 pneumonia (OSCAR). *medRxiv.* 2021;Preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.14.21255475v1>.
11. Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1090-1095. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25278221>.
12. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. IFN-alfa2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(7):2129-2132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25900158>.
13. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, et al. Interferon-alfa2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1061. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32574262>.
14. Peginterferon alfa-2a (Pegasys) [package insert]. Food and Drug Administration. 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103964s5270lbl.pdf.
15. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. 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.* 2020;395(10238):1695-1704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32401715>.

16. Interferon beta-1a (Rebif) [package insert]. Food and Drug Administration. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/103780s5204lbl.pdf.
17. Sarilumab (Kevzara) [package insert]. Food and Drug Administration. 2018. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761037s001lbl.pdf.
18. Regeneron. Regeneron and Sanofi provide update on U.S. Phase 2/3 adaptive-designed trial of KEVZARA® (sarilumab) in hospitalized COVID-19 patients. 2020.
19. Tocilizumab (Actemra) [package insert]. Food and Drug Administration. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125276s127,125472s040lbl.pdf.
20. Lier AJ, Tuan JL, Davis MW, et al. Case report: disseminated strongyloidiasis in a patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020. Available at: <http://www.ajtmh.org/docserver/fulltext/10.4269/ajtmh.20-0699/tpmd200699.pdf?expires=1598276702&id=id&accname=guest&checksum=D8AA596942F31C34007E0FE065AF1F5F>.
21. Marchese V, Crosato V, Gulletta M, et al. Strongyloides infection manifested during immunosuppressive therapy for SARS-CoV-2 pneumonia. *Infection*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32910321>.
22. Siltuximab (Sylvant) [package insert]. Food and Drug Administration. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125496s018lbl.pdf.
23. Baricitinib (Olumiant) [package insert]. Food and Drug Administration. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/207924s001lbl.pdf.
24. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: Emergency Use Authorization (EUA) of baricitinib. 2020; Available at: <https://www.fda.gov/media/143823/download>. Accessed July 30, 2021.

Liệu pháp chống huyết khối ở bệnh nhân COVID-19

Cập nhật lần cuối: ngày 11 tháng 2 năm 2021

Tóm tắt khuyến nghị

Thử nghiệm trong phòng thí nghiệm

- Ở những bệnh nhân không nhập viện với COVID-19, hiện không có dữ liệu để hỗ trợ việc đo các dấu hiệu đông máu (ví dụ, D-dimers, thời gian prothrombin, số lượng tiểu cầu, fibrinogen) (AIII).
- Ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19, các thông số huyết học và đông máu thường được đo, mặc dù hiện tại vẫn chưa có đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng dữ liệu này để hướng dẫn các quyết định quản lý.

Liệu pháp chống đông máu và chống kết tập tiểu cầu mạn tính

- Những bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc chống đông máu hoặc chống kết tập tiểu cầu cho các bệnh lý có từ trước nên tiếp tục dùng các thuốc này nếu họ nhận được chẩn đoán mắc bệnh COVID-19 (AIII).

Dự phòng và sàng lọc huyết khối tĩnh mạch (VTE)

- Đối với bệnh nhân không nhập viện với COVID-19, không nên bắt đầu dùng thuốc chống đông máu và liệu pháp chống kết tập tiểu cầu để phòng ngừa huyết khối tĩnh mạch (VTE) hoặc huyết khối động mạch trừ khi bệnh nhân có chỉ định điều trị khác hoặc đang tham gia thử nghiệm lâm sàng (AIII).
- Người lớn không mang thai nhập viện với COVID-19 nên được dùng thuốc chống đông liều dự phòng (AIII) (xem khuyến cáo cho người mang thai bên dưới). Không nên sử dụng liệu pháp chống đông máu hoặc chống kết tập tiểu cầu để ngăn ngừa huyết khối động mạch nằm ngoài tiêu chuẩn chăm sóc thông thường cho bệnh nhân không có COVID-19 (AIII).
- Hiện không có đủ bằng chứng để khuyến cáo sử dụng hoặc không sử dụng thuốc chống huyết khối hoặc cao hơn liều dự phòng của thuốc chống đông máu trong điều trị dự phòng VTE ở bệnh nhân COVID-19 nhập viện ngoài thử nghiệm lâm sàng.
- Bệnh nhân nhập viện với COVID-19 không nên xuất viện thường xuyên khi đang điều trị dự phòng VTE (AIII). Tiếp tục chống đông với phác đồ được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm phê duyệt để dự phòng VTE kéo dài sau khi xuất viện có thể được xem xét cho những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu thấp và nguy cơ cao về VTE, theo phác đồ dành cho bệnh nhân không có COVID-19 (xem chi tiết trên xác định bệnh nhân có nguy cơ dưới đây) (BI).
- Hiện không có đủ bằng chứng để khuyến cáo nên hoặc không nên tầm soát huyết khối tĩnh mạch sâu định kỳ ở bệnh nhân COVID-19 không có dấu hiệu hoặc triệu chứng của VTE, bất kể tình trạng của các dấu hiệu đông máu của họ.
- Đối với những bệnh nhân COVID-19 nhập viện bị suy giảm nhanh chóng chức năng phổi, tim hoặc thần kinh, hoặc mất tưới máu ngoại biên khu trú, đột ngột, nên đánh giá khả năng mắc bệnh huyết khối tắc mạch (AIII).

Trẻ em nhập viện với COVID-19

- Đối với trẻ nhập viện với COVID-19, chỉ định điều trị dự phòng VTE phải giống như đối với trẻ không bị COVID-19 (BIII).

Điều trị

- Khi không thể thực hiện các chẩn đoán hình ảnh trên bệnh nhân COVID-19 gặp biến chứng huyết khối tắc mạch hoặc nghi ngờ cao mắc bệnh huyết khối tắc mạch nên được quản lý bằng liệu điều trị của liệu pháp chống đông máu (AIII).
- Bệnh nhân có COVID-19 cần oxy hóa màng ngoài cơ thể hoặc điều trị thay thế thận liên tục hoặc những người có huyết khối của ống thông hoặc màng lọc ngoài cơ thể nên được điều trị bằng liệu pháp chống huyết khối theo phác đồ tiêu chuẩn cho những người không có COVID-19 (AIII).

Những lưu ý đặc biệt khi mang thai và cho con bú

- Nếu thuốc chống huyết khối được sử dụng trong thời kỳ mang thai trước khi chẩn đoán COVID-

19, các thuốc này nên được tiếp tục sử dụng (AIII). • Đối với bệnh nhân mang thai nhập viện vì COVID-19 nặng, nên dùng chống đông liều dự phòng từ khi có chống chỉ định (xem bên dưới) (BIII). • Giống như đối với bệnh nhân không mang thai, dự phòng VTE sau khi xuất viện không được khuyến cáo cho bệnh nhân mang thai (AIII). Quyết định tiếp tục điều trị dự phòng VTE ở bệnh nhân mang thai hoặc sau sinh sau khi xuất viện nên được, xem xét các yếu tố nguy cơ VTE đồng thời. • Việc sử dụng các thuốc chống đông máu trong quá trình chuyển dạ và sinh nở cần được chăm sóc và lập kế hoạch chuyên biệt. Những bệnh nhân mang thai COVID-19 nên được quản lý tương tự như ở những bệnh nhân mang thai với các tình trạng khác cần dùng thuốc chống đông trong thai kỳ (AIII). • Heparin không phân đoạn, heparin trọng lượng phân tử thấp và warfarin không tích lũy trong sữa mẹ và không gây ra tác dụng chống đông máu ở trẻ sơ sinh; do đó, chúng có thể được sử dụng bởi những người đang cho con bú có hoặc không bị COVID-19, những người cần điều trị hoặc dự phòng VTE (AIII). Ngược lại, sử dụng thuốc chống đông đường uống tác dụng trực tiếp trong thai kỳ không được khuyến cáo thường quy do thiếu dữ liệu an toàn (AIII).
Độ mạnh của khuyến nghị: A: Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; B: Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; C: Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố Chất lượng bằng chứng cho khuyến nghị: I: Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; IIa: Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; IIb: Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; III: Ý kiến chuyên gia

Mối liên hệ giữa COVID-19 và huyết khối

Nhiễm coronavirus 2 (SARS-CoV-2) gây hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng mới và hội chứng hệ lụy. COVID-19, có liên quan đến viêm và trạng thái huyết khối, với sự gia tăng fibrin, các sản phẩm phân giải fibrin, fibrinogen và D- Dimers.^{1,2} Trong một số nghiên cứu, việc tăng cao các dấu hiệu này có liên quan đến kết quả lâm sàng tồi tệ hơn.

Một số nghiên cứu đã báo cáo các tỷ lệ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) khác nhau ở bệnh nhân COVID-19. Một phân tích tổng hợp các nghiên cứu ở bệnh nhân nhập viện với COVID-19 cho thấy tỷ lệ VTE tổng thể là 14,1% (CI 95%, 11,6–16,9) ⁵ Tỷ lệ VTE cao hơn trong các nghiên cứu sử dụng siêu âm sàng lọc (40,3%; CI 95%, 27,0–54,3) so với các nghiên cứu không (9,5%; CI 95%, 7,5–11,7).

Trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng được thực hiện trước đại dịch COVID-19, tỷ lệ VTE ở những bệnh nhân nhập viện không bị COVID-19 được điều trị dự phòng VTE dao động từ 0,3% đến 1% đối với VTE có triệu chứng và từ 2,8% đến 5,6% đối với VTE nói chung. ⁶⁻⁸ Tỷ lệ VTE trong các thử nghiệm ngẫu nhiên ở những bệnh nhân bị bệnh nặng và không bị COVID-19 được dùng thuốc chống đông máu liều dự phòng dao động từ 5% đến 16%, và một nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu về những bệnh nhân nặng bị nhiễm trùng huyết đã báo cáo một tỷ lệ VTE 37%. ⁹⁻¹² hướng dẫn VTE cho bệnh nhân không bị COVID-19 đã khuyến cáo không nên siêu âm sàng lọc định kỳ ở những bệnh nhân nặng vì không có nghiên cứu nào cho thấy chiến lược này làm giảm tỷ lệ biến chứng huyết khối tắc mạch có triệu chứng sau đó.¹³ Mặc dù tỷ lệ biến chứng huyết khối tắc mạch, đặc biệt là thuyên tắc phổi, có thể cao ở những bệnh nhân nhập viện bị COVID-19, không

có dữ liệu được công bố chứng minh lợi ích lâm sàng của việc giám sát thường quy huyết khối tĩnh mạch sâu bằng siêu âm chi dưới ở nhóm bệnh nhân này.

Một phân tích tổng hợp được thực hiện bởi một bảng hướng dẫn của Hiệp hội Huyết học Hoa Kỳ đã so sánh tỷ lệ xuất huyết và sau đó bị huyết khối ở những bệnh nhân bị COVID-19 được điều trị bằng thuốc chống đông máu liều dự phòng so với những người được điều trị bằng thuốc chống đông máu liều trung gian hoặc liều điều trị.¹⁴ Nhìn chung, tỷ lệ VTE và tỷ lệ tử vong không khác nhau giữa những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống đông liều dự phòng và những người được điều trị với liều cao hơn của thuốc chống đông máu. Ở những bệnh nhân bị bệnh nặng, chống đông liều trung gian hoặc liều điều trị có liên quan đến tỷ lệ thuyên tắc phổi thấp hơn (OR 0,09; CI 95%, 0,02–0,57) nhưng tỷ lệ xuất huyết cao hơn (OR 3,84; CI 95%, 1,44–10,21). Trong các nghiên cứu ở bệnh nhân bị COVID-19, tỷ lệ VTE có triệu chứng từ 0% đến 0,6% sau khi xuất viện từ 30 đến 42 ngày đã được báo cáo.

Có rất ít dữ liệu triển vọng chứng minh tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng liều điều trị của thuốc chống đông máu để ngăn ngừa VTE ở bệnh nhân COVID-19. Phân tích hồi cứu 2.773 bệnh nhân COVID-19 nhập viện từ một trung tâm ở Hoa Kỳ báo cáo tử vong khi nhập viện ở 22,5% bệnh nhân được điều trị chống đông và 22,8% bệnh nhân không dùng chống đông. Nghiên cứu còn báo cáo rằng trong một tập hợp con gồm 395 bệnh nhân thở máy, 29,1% bệnh nhân được dùng thuốc chống đông và 62,7% số người không được dùng thuốc chống đông đã tử vong. Nghiên cứu có những hạn chế quan trọng: thiếu chi tiết về đặc điểm bệnh nhân, chỉ định bắt đầu chống đông máu và mô tả về các liệu pháp khác mà bệnh nhân nhận được có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong. Ngoài ra, các tác giả đã không thảo luận về tác động tiềm tàng cho những trường hợp sống sót đối với kết quả nghiên cứu. Vì những lý do này, dữ liệu không đủ để ảnh hưởng đến tiêu chuẩn chăm sóc, và nghiên cứu này nhấn mạnh thêm sự cần thiết của các thử nghiệm tiền cứu để xác định rủi ro và lợi ích tiềm năng của điều trị chống đông máu ở bệnh nhân COVID-19.¹⁸ Ba thử nghiệm quốc tế (Trị liệu chống huyết khối để cải thiện các biến chứng của COVID-19 [ATTACC], Liệu pháp điều trị thuốc chống đông máu; Tăng tốc can thiệp điều trị COVID-19 và vaccin-4 [ACTIV-4] và Thử nghiệm dựa trên nền tảng ngẫu nhiên, hệ thống nhúng, thích ứng đa yếu cho bệnh viêm phổi mắc phải ở cộng đồng [REMAP-CAP]) so sánh hiệu quả của liều điều trị chống đông máu và dự phòng liều thuốc chống đông máu trong việc giảm nhu cầu hỗ trợ nội tạng trong 21 ngày ở người lớn bị bệnh vừa hoặc bệnh nặng nhập viện vì COVID-19. Nhu cầu hỗ trợ các cơ quan được định nghĩa là cần oxy qua mũi lưu lượng cao, thở máy xâm lấn hoặc không xâm lấn, thuốc vận mạch hoặc oxy hóa màng ngoài cơ thể (ECMO). Các thử nghiệm đã tạm dừng việc ghi nhận bệnh nhân cần chăm sóc ở đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) sau khi phân tích tổng hợp tạm thời cho thấy điều trị chống đông máu vô ích trong việc cải thiện sự hỗ trợ của các cơ quan và mỗi quan tâm đến sự an toàn. Kết quả của phân tích tạm thời có sẵn trên [trang web của ATTACC](#). Dữ liệu không bị ràng buộc và kết quả nghiên cứu bổ sung, bao gồm cả sự xuất hiện của huyết khối, dự kiến sẽ sớm được báo cáo.¹⁹

Một thử nghiệm ngẫu nhiên nhỏ, đơn trung tâm (n = 20) so sánh chống đông liều điều trị và dự phòng ở bệnh nhân thở máy có D-dimers > 1,000 µg/L (được đo bằng xét nghiệm loại trừ VIDAS D-dimer II). Chỉ những bệnh nhân được điều trị bằng kháng đông liều điều trị mới có cải thiện trong tỷ lệ giữa áp suất riêng phần của oxy động mạch và phần trăm của oxy khí thở vào (PaO₂/FiO₂). Số ngày không thở máy ở nhóm điều trị chống đông cao hơn so với nhóm chống đông dự phòng (15 ngày [IQR 6–16] so với 0 ngày [IQR 0–11]; P = 0,028). Không có sự khác biệt giữa các nhóm trong bệnh viện hoặc tỷ lệ tử vong trong 28 ngày. Hai bệnh nhân được điều trị bằng chống đông liều điều trị bị chảy máu nhẹ và hai bệnh nhân ở mỗi nhánh bị huyết khối.²⁰ Cần có thêm bằng chứng từ các thử nghiệm lớn, đa trung tâm và dự kiến sẽ sớm có kết quả thử nghiệm.

Một số thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đã được phát triển để đánh giá rủi ro và lợi ích của việc chống đông máu ở bệnh nhân COVID-19 (truy cập [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết danh sách các thử nghiệm hiện tại). Các hướng dẫn về rối loạn đông máu, phòng ngừa và quản lý VTE ở bệnh nhân COVID-19 đã được nhiều tổ chức phát hành, bao gồm Diễn đàn Chống đông máu,²¹ Hiệp hội các Bác sĩ lồng ngực Hoa Kỳ,²² Hiệp hội Huyết học Hoa Kỳ,²³ Hiệp hội Quốc tế về Huyết khối và Cầm máu (ISTH),²⁴ Hiệp hội Huyết khối và Cầm máu Ý,²⁵ Hiệp hội các bác sĩ Hoàng gia.²⁶ Ngoài ra, một bài báo nêu các vấn đề liên quan đến bệnh huyết khối với những tác động trong việc phòng ngừa và điều trị đã được ISTH, Bác Mỹ xác nhận. Diễn đàn Huyết khối, Hiệp hội Y học Mạch máu châu Âu và Liên minh Mạch máu Quốc tế.²⁷

Tất cả các hướng dẫn được đề cập ở trên đều đồng ý rằng bệnh nhân nhập viện bị COVID-19 nên được điều trị chống đông liều dự phòng cho VTE. Một số hướng dẫn lưu ý rằng thuốc chống đông liều trung bình có thể được xem xét cho những bệnh nhân bị bệnh nặng.^{21,23,26,28} Với sự thay đổi về tần suất VTE và nguy cơ chảy máu chưa biết ở những bệnh nhân bị bệnh nặng với COVID-19, Bảng Hướng dẫn Điều trị COVID-19 và các bảng hướng dẫn của Hiệp hội Huyết học Hoa Kỳ và Hiệp hội các Bác sĩ lồng ngực Hoa Kỳ khuyến nghị điều trị với liều dự phòng chống đông máu cho tất cả bệnh nhân nhập viện bị COVID-19, bao gồm cả những bệnh nhân bị bệnh nặng.^{22,29} Kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng đánh giá tính an toàn và hiệu quả với các liều thuốc chống đông máu khác nhau sẽ cung cấp thêm thông tin về các chiến lược dự phòng tốt nhất cho bệnh nhân COVID-19.

Theo dõi các dấu hiệu đông máu ở bệnh nhân bị COVID-19

Ở những bệnh nhân không nhập viện bị COVID-19, không nên thực hiện xét nghiệm thường quy các dấu hiệu rối loạn đông máu như mức D-dimer, thời gian prothrombin, mức fibrinogen và số lượng tiểu cầu (AIII). Mặc dù những bất thường trong các dấu hiệu đông máu này có liên quan đến kết quả xấu hơn, nhưng vẫn thiếu dữ liệu tiền cứu chứng minh rằng các dấu hiệu này có thể được sử dụng để dự đoán nguy cơ VTE ở những người không có triệu chứng hoặc bị nhiễm COVID-19 nhẹ.

Ở những bệnh nhân nhập viện bị COVID-19, các thông số huyết học và đông máu thường được đo; tuy nhiên, hiện không có đủ bằng chứng để khuyến nghị đồng ý hoặc không đồng ý việc sử dụng dữ liệu đó để hướng dẫn các quyết định quản lý.

Quản lý liệu pháp chống huyết khối ở bệnh nhân bị COVID-19

Lựa chọn thuốc chống đông máu hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu cho bệnh nhân bị COVID-19

Bất cứ khi nào sử dụng thuốc chống đông máu hoặc liệu pháp chống kết tập tiểu cầu, phải xem xét các tương tác thuốc tiềm ẩn với các thuốc dùng đồng thời khác (AIII). Đại học Liverpool đã đối chiếu một [danh sách các tương tác thuốc](#). Ở những bệnh nhân nặng nằm viện, sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp hoặc heparin không phân đoạn được ưu tiên hơn thuốc chống đông đường uống vì hai loại heparin có thời gian bán hủy ngắn hơn, có thể tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da và ít tương tác thuốc - thuốc hơn (AIII).

Liệu pháp chống đông máu hoặc chống kết tập tiểu cầu mạn tính

Bệnh nhân COVID-19 ngoại trú đang dùng warfarin bị cách ly và do đó không thể theo dõi đánh giá chức năng đông máu như thường quy theo quy ước quốc tế có thể là những bệnh nhân dễ chuyển sang [điều trị chống đông máu đường uống trực tiếp](#). Bệnh nhân đang dùng warfarin có van tim cơ học, thiết bị hỗ trợ tâm thất, rung nhĩ do bệnh lý van tim hoặc hội chứng kháng thể kháng phospholipid hoặc đang cho con bú nên tiếp tục điều trị bằng warfarin (AIII). Bệnh nhân nhập viện bị COVID-19 đang dùng liệu pháp chống đông máu hoặc chống kết tập tiểu cầu cho các tình trạng bệnh lý có từ trước nên tiếp tục điều trị trừ khi xuất hiện chảy máu đáng kể hoặc có các chống chỉ định khác (AIII).

Bệnh nhân COVID-19 được quản lý như bệnh nhân ngoại trú

Đối với bệnh nhân không nhập viện COVID-19, không nên bắt đầu điều trị chống đông máu và chống kết tập tiểu cầu để phòng ngừa VTE hoặc huyết khối động mạch trừ khi bệnh nhân có chỉ định điều trị khác hoặc đang tham gia thử nghiệm lâm sàng (AIII).

Bệnh nhân nhập viện bị COVID-19

Đối với bệnh nhân nhập viện bị COVID-19, nên kê đơn thuốc chống đông liều dự phòng trừ khi có chống chỉ định (ví dụ, bệnh nhân bị xuất huyết tiến triển hoặc giảm tiểu cầu nặng) (AIII). Mặc dù dữ liệu hỗ trợ khuyến cáo này còn hạn chế, một nghiên cứu hồi cứu cho thấy tỷ lệ tử vong giảm ở những bệnh nhân được điều trị chống đông máu dự phòng, đặc biệt nếu bệnh nhân có đặc điểm rối loạn đông máu do nhiễm trùng huyết $\geq 4,4$. Đối với những người không bị COVID-19, không nên sử dụng liệu pháp chống đông máu hoặc chống kết tập tiểu cầu, ngăn ngừa huyết khối động mạch nằm ngoài tiêu chuẩn chăm sóc (AIII). Thuốc chống đông máu được sử dụng thường quy để ngăn ngừa huyết khối động mạch ở bệnh nhân rối loạn nhịp tim. Mặc dù có báo cáo về đột quỵ và nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân COVID-19, tỷ lệ các biến chứng này vẫn chưa được biết rõ.

Khi chẩn đoán hình ảnh không thể thực hiện, những bệnh nhân bị COVID-19 gặp tình trạng huyết khối tắc mạch hoặc những người bị nghi ngờ mắc bệnh huyết khối tắc mạch nên được quản lý với liều điều trị của liệu pháp chống đông máu theo tiêu chuẩn chăm sóc cho bệnh nhân không bị COVID-19 (AIII).

Hiện không có đủ bằng chứng để khuyến cáo sử dụng hoặc không sử dụng thuốc làm tan huyết khối hoặc cao hơn liều dự phòng của thuốc chống đông máu trong điều trị

dự phòng VTE cho bệnh nhân nhập viện bị COVID-19 ngoài thử nghiệm lâm sàng. Ba thử nghiệm quốc tế (ACTIV-4, REMAP-CAP và ATTACC) đã so sánh hiệu quả của thuốc chống đông máu liều điều trị và thuốc chống đông máu liều dự phòng trong việc giảm nhu cầu hỗ trợ các cơ quan trong 21 ngày ở người lớn bị bệnh vừa hoặc bệnh nặng nhập viện vì COVID-19. Nhu cầu hỗ trợ các cơ quan được định nghĩa là cần oxy qua mũi với lưu lượng cao, thở máy xâm lấn hoặc không xâm lấn, sử dụng vận mạch, hoặc ECMO. Các thử nghiệm đã tạm dừng đối với những bệnh nhân cần chăm sóc cấp ICU sau khi phân tích tổng hợp tạm thời cho thấy điều trị chống đông máu không có tác dụng trong việc giảm nhu cầu hỗ trợ các cơ quan và lo ngại về an toàn. Kết quả của phân tích tạm thời có sẵn trên [trang web của ATTACC](#). Dữ liệu không bị ràng buộc và kết quả nghiên cứu bổ sung, bao gồm cả sự xuất hiện của huyết khối, dự kiến sẽ sớm được báo cáo.¹⁹

Mặc dù có bằng chứng cho thấy suy đa cơ quan có nhiều khả năng xảy ra ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết tiến triển đến rối loạn đông máu,³⁰ nhưng không có bằng chứng thuyết phục nào cho thấy bất kỳ phương pháp điều trị chống huyết khối cụ thể nào cũng sẽ ảnh hưởng đến kết quả ở những người bị hoặc không bị COVID-19. Việc tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng được khuyến khích.

Những bệnh nhân bị COVID-19 cần ECMO hoặc liệu pháp thay thế thận liên tục hoặc những người có huyết khối ở các ống thông hoặc màng lọc ngoài cơ thể nên được điều trị theo các phác đồ tiêu chuẩn như những người không bị COVID-19 (**AIII**).

Trẻ em nhập viện bị COVID-19

Một phân tích tổng hợp gần đây của các ấn phẩm về COVID-19 ở trẻ em không thảo luận về VTE.³¹ Chỉ định điều trị dự phòng VTE ở trẻ nhập viện bị COVID-19 giống như đối với trẻ nhập viện không bị COVID-19 (**BIII**).

Bệnh nhân bị COVID-19 được xuất viện từ bệnh viện

Dự phòng VTE sau khi xuất viện không được khuyến cáo cho bệnh nhân mắc COVID-19 (**AIII**). Đối với một số bệnh nhân có nguy cơ cao VTE không bị COVID-19, điều trị dự phòng sau xuất viện đã được chứng minh là có lợi. Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm đã phê duyệt việc sử dụng rivaroxaban 10 mg mỗi ngày trong 31 đến 39 ngày ở những bệnh nhân này.^{32,33} Tiêu chí đưa vào các thử nghiệm nghiên cứu dự phòng VTE sau xuất viện bao gồm:

- Cơ quan đăng ký phòng ngừa y tế quốc tế được sửa đổi về thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (IMPROVE) Điểm nguy cơ VTE ≥ 4 ; hoặc
- Điểm số nguy cơ VTE được cải thiện CẢI THIẾN ≥ 2 và mức D-dimer > 2 lần giới hạn bình thường.³²

Mọi quyết định sử dụng dự phòng VTE sau xuất viện cho bệnh nhân COVID-19 phải bao gồm việc cân nhắc các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân đối với VTE, bao gồm giảm khả năng vận động, nguy cơ chảy máu và tính khả thi. Việc tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng được khuyến khích.

Những lưu ý đặc biệt khi mang thai và cho con bú

Bởi vì mang thai là một trạng thái tăng nguy cơ đông máu, huyết khối tắc mạch ở những người mang thai cao hơn ở những người không mang thai.³⁴ Người ta vẫn chưa biết liệu COVID-19 có làm tăng nguy cơ này hay không. Trong một số nghiên cứu thuần tập về phụ nữ mang thai với COVID-19 ở Hoa Kỳ và châu Âu, VTE không được báo cáo là một biến chứng ngay cả ở những phụ nữ mắc bệnh nặng, mặc dù việc tiếp nhận thuốc chống đông máu dự phòng hoặc điều trị khác nhau trong các nghiên cứu.³⁵⁻³⁷ Hiệp hội của Bác sĩ Sản phụ khoa Hoa Kỳ (ACOG) khuyên rằng, mặc dù không có dữ liệu cho phép hoặc không cho phép dự phòng huyết khối trong việc điều trị COVID-19 trong thai kỳ, dự phòng VTE có thể được xem xét một cách hợp lý cho phụ nữ mang thai nhập viện bị COVID-19, đặc biệt đối với những người bị nặng.³⁸ Nếu không có chống chỉ định sử dụng, Hiệp hội y khoa bà mẹ-thai nhi khuyến cáo dùng heparin dự phòng hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp ở những bệnh nhân mang thai bị bệnh nặng hoặc thở máy.³⁹ Một số hiệp hội nghề nghiệp, bao gồm Hiệp hội Huyết học Hoa Kỳ và ACOG, có các hướng dẫn giải quyết cụ thể việc xử trí VTE trong trường hợp mang thai.

Không có dữ liệu về việc sử dụng hệ thống tính điểm để dự đoán nguy cơ VTE ở người mang thai. Ngoài ra, trong thời kỳ mang thai, nồng độ D-dimer có thể không phải là một yếu tố dự đoán đáng tin cậy về VTE vì có sự gia tăng sinh lý của nồng độ D-dimer trong suốt thai kỳ.⁴²⁻⁴⁴

Nói chung, thuốc chống đông máu được ưu tiên trong thời kỳ mang thai là các hợp chất heparin. Do độ tin cậy và dễ sử dụng, nên dùng heparin trọng lượng phân tử thấp, thay vì heparin không phân đoạn, để phòng ngừa và điều trị VTE trong thai kỳ.⁴¹

Thuốc chống đông máu tác dụng trực tiếp không được sử dụng thường xuyên trong thai kỳ do thiếu dữ liệu an toàn ở người mang thai.⁴⁰ Nên tránh sử dụng warfarin để ngăn ngừa hoặc điều trị VTE ở người mang thai, bất kể tình trạng COVID-19 của họ như thế nào, và đặc biệt là trong thời gian 3 tháng đầu tiên của thai kỳ do lo ngại về khả năng dị dạng thai nhi.

Các khuyến nghị cụ thể cho những người mang thai hoặc cho con bú với COVID-19 bao gồm:

- Nếu liệu pháp chống huyết khối được kê đơn trong thời kỳ mang thai trước khi chẩn đoán COVID-19, liệu pháp này nên được tiếp tục (**AIII**).
- Đối với bệnh nhân mang thai nhập viện bị COVID-19 nặng, khuyến cáo dùng kháng đông liều dự phòng trừ khi có chống chỉ định (**BIII**).
- Giống như đối với bệnh nhân không mang thai, dự phòng VTE sau khi xuất viện **không được khuyến cáo** cho bệnh nhân mang thai (AIII). Quyết định tiếp tục điều trị dự phòng VTE ở bệnh nhân mang thai hoặc sau sinh nên được cá nhân hóa, xem xét các yếu tố nguy cơ VTE đồng thời.
- Việc sử dụng liệu pháp chống đông máu trong quá trình chuyển dạ và sinh nở cần được chăm sóc và lập kế hoạch chuyên biệt. Bệnh nhân mang thai bị COVID-19 cần được quản lý theo cách tương tự như ở bệnh nhân mang thai với các bệnh lý khác cần dùng thuốc chống đông (**AIII**).

– Heparin không phân đoạn, heparin trọng lượng phân tử thấp và warfarin không tích lũy trong sữa mẹ và không gây ra tác dụng chống đông máu ở trẻ sơ sinh; do đó, chúng có thể được sử dụng cho phụ nữ cho con bú có hoặc không bị COVID-19, những người cần điều trị hoặc dự phòng VTE (AIII). Ngược lại, sử dụng thuốc chống đông máu đường uống tác dụng trực tiếp trong thời kỳ mang thai không được khuyến cáo thường xuyên do thiếu dữ liệu an toàn (AIII).⁴⁰

Thông tin tham khảo

1. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with COVID-19 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32172226>.
2. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32201335>.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>.
4. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32220112>.
5. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: asystematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33043231>.
6. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7537):325-329. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16439370>.
7. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110(7):874-879. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289368>.
8. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(11):793-800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10477777>.
9. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-

- University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 1):1109-1114. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10764298>.
10. PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1305-1314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21417952>.
 11. Shorr AF, Williams MD. Venous thromboembolism in critically ill patients. Observations from a randomized trial in sepsis. *Thromb Haemost*. 2009;101(1):139-144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19132200>.
 12. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, et al. VTE incidence and risk factors in patients with severe sepsis and septic shock. *Chest*. 2015;148(5):1224-1230. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26111103>.
 13. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e195S-e226S. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315261>.
 14. American Society of Hematology. Should DOACs, LMWH, UFH, Fondaparinux, Argatroban, or Bivalirudin at intermediate-intensity or therapeutic-intensity vs. prophylactic intensity be used for patients with COVID-19 related critical illness who do not have suspected or confirmed VTE? 2020. Available at: <https://guidelines.ash.gradepro.org/profile/3CQ7J0SWt58>. Accessed December 7, 2020.
 15. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1347-1350. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32746455>.
 16. Engelen MM, Vanassche T, Balthazar T, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients discharged after COVID-19 Hospitalization [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4 (Suppl 1). Available at: <https://abstracts.isth.org/abstract/incidence-of-venous-thromboembolism-in-patients-discharged-after-covid-19-hospitalisation/>.
 17. Patell R, Bogue T, Koshy A, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1342-1346. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32766883>.
 18. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *Journal of*

- the American College of Cardiology. 2020;In press. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720352189?via%3Dihub>.
19. NIH ACTIV Trial of blood thinners pauses enrollment of critically ill COVID-19 patients [press release]. 2020. Available at: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-activ-trial-blood-thinners-pauses-enrollment-critically-ill-SARS-CoV-2-patients>. Accessed February 8, 2021.
 20. Lemos ACB, do Espirito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: a randomized Phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res*. 2020;196:359-366. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32977137>.
 21. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):72-81. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32440883>.
 22. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2020;158(3):1143-1163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32502594>.
 23. American Society of Hematology. ASH guidelines on use of anticoagulation in patients with COVID-19. 2020. Available at: <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/venous-thromboembolism-guidelines/ash-guidelines-on-use-of-anticoagulation-in-patients-with-SARS-CoV-2>. Accessed November 13, 2020.
 24. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-1026. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32338827>.
 25. Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfus*. 2020;18(3):167-169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32281926>.
 26. Royal College of Physicians. Clinical guide for the prevention, detection and management of thromboembolic disease in patients with COVID-19. 2020. Available at: <https://icmanaesthesiaSARS-CoV-2.org/clinical-guide-prevention-detection-and-management-of-vte-in-patients-with-SARS-CoV-2>. Accessed November 13, 2020.
 27. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32311448>.

28. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Scientific and Standardization Committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1859-1865. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32459046>.
29. American Society of Hematology. COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. 2020. Available at: <https://www.hematology.org/SARS-CoV-2/SARS-CoV-2-and-vte-anticoagulation>. Accessed February 8, 2021.
30. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017;7(9):e017046. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28963294>.
31. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32202343>.
32. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, et al. Modified IMPROVE VTE risk score and elevated D-dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thromboprophylaxis. *TH Open*. 2020;4(1):e59-e65. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32190813>.
33. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2016;375(6):534-544. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27232649>.
34. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005;143(10):697-706. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16287790>.
35. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, et al. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32292903>.
36. Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ*. 2020;369:m2107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32513659>.
37. Delahoy MJ, Whitaker M, O'Halloran A, et al. Characteristics and maternal and birth outcomes of hospitalized pregnant women with laboratory-confirmed COVID-19 - COVID-NET, 13 states, March 1–August 22, 2020. *MMWR Morb*

- Mortal Wkly Rep.* 2020;69(38):1347-1354. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32970655>.
38. The American College of Obstetricians and Gynecologists. COVID-19 FAQs for obstetrician-gynecologists, obstetrics. 2020. Available at: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/SARS-CoV-2-faqs-for-ob-gyns-obstetrics>. Accessed February 8, 2021.
 39. Society for Maternal Fetal Medicine. Management considerations for pregnant patients with COVID-19. 2020. Available at: https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2336/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_4-30-20_final.pdf. Accessed February 8, 2021.
 40. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018;2(22):3317-3359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30482767>.
 41. ACOG practice bulletin no. 196 summary: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):243-248. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939933>.
 42. Wang M, Lu S, Li S, Shen F. Reference intervals of D-dimer during the pregnancy and puerperium period on the STA-R evolution coagulation analyzer. *Clin Chim Acta.* 2013;425:176-180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23954836>.
 43. Reger B, Peterfalvi A, Litter I, et al. Challenges in the evaluation of D-dimer and fibrinogen levels in pregnant women. *Thromb Res.* 2013;131(4):e183-187. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481480>.
 44. Hu W, Wang Y, Li J, et al. The predictive value of D-dimer test for venous thromboembolism during puerperium: a prospective cohort study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620901786. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32090610>.

Thuốc bổ sung

Cập nhật lần cuối: ngày 11 tháng 2 năm 2021

Tóm tắt khuyến nghị
Vitamin C Không có đủ bằng chứng để Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng vitamin C để điều trị COVID-19.
Vitamin D Không có đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng vitamin D để điều trị COVID-19.
Kẽm - Không có đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng kẽm để điều trị COVID-19. - Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng bổ sung kẽm trên mức cho phép trong chế độ ăn uống được khuyến nghị để ngăn ngừa COVID-19, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (BIII).
Độ mạnh của khuyến nghị: A: Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; B: Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; C: Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố Chất lượng bằng chứng cho khuyến nghị: I: Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; IIa: Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; IIb: Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; III: Ý kiến chuyên gia

Ngoài các thuốc kháng virus và các liệu pháp dựa trên miễn dịch được thảo luận trong Hướng dẫn Điều trị COVID-19, các liệu pháp hỗ trợ thường được sử dụng trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị COVID-19 hoặc các biến chứng của nó. Một số chất này đang được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng.

Một số bác sĩ ủng hộ việc sử dụng các chất bổ sung vitamin và khoáng chất để điều trị các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp. Các nghiên cứu đang tiến hành đánh giá việc sử dụng các chất bổ sung vitamin và khoáng chất cho cả việc điều trị và phòng ngừa lây nhiễm SARS-CoV-2.

Các phần sau đây mô tả cơ sở lý luận cơ bản của việc sử dụng các liệu pháp hỗ trợ và tóm tắt các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng hiện có. Các liệu pháp hỗ trợ khác sẽ được bổ sung khi có bằng chứng mới.

Vitamin C

Cập nhật lần cuối: ngày 21 tháng 4 năm 2021

Vitamin C (acid ascorbic) là một loại vitamin tan trong nước được cho là có tác dụng hữu ích đối với những bệnh nhân bị bệnh nặng và nguy kịch. Nó là một chất chống oxy hóa và loại bỏ gốc tự do có đặc tính kháng viêm, ảnh hưởng đến khả năng miễn dịch tế bào và tính toàn vẹn của mạch máu, và đóng vai trò như một đồng yếu tố trong việc tạo ra catecholamine nội sinh.^{1,2} Bởi vì con người có thể cần nhiều vitamin C hơn cho tình trạng mất cân bằng do hình thành các gốc tự do có oxy, bao gồm cả nhiễm trùng nghiêm trọng và nhiễm trùng huyết. Vì nhiễm trùng SARS-CoV-2 có thể gây nhiễm trùng huyết và hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS), vai trò tiềm tàng của vitamin C liều cao trong việc cải thiện tình trạng viêm và tổn thương mạch máu ở bệnh nhân COVID-19 đang được nghiên cứu.

Khuyến nghị cho bệnh nhân mắc COVID-19 thể không nguy kịch

– Không có đủ bằng chứng để Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng vitamin C để điều trị COVID-19 ở những bệnh nhân không bị bệnh nặng.

Cơ sở lý luận

Bởi vì những bệnh nhân mắc COVID-19 thể không nguy kịch ít có nguy cơ trải qua stress oxy hóa hoặc tình trạng viêm nặng, nên vai trò của vitamin C trong tình trạng này vẫn chưa được biết rõ.

Dữ liệu lâm sàng về vitamin C ở bệnh nhân COVID-19 ngoại trú

Acid ascorbic đường uống so với kẽm gluconat so với cả hai loại và so với chăm sóc tiêu chuẩn

Trong một thử nghiệm lâm sàng nhân mở được tiến hành tại hai địa điểm ở Hoa Kỳ, bệnh nhân ngoại trú nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận được chọn ngẫu nhiên, 10 ngày uống acid ascorbic 8.000 mg, kẽm gluconate 50 mg, cả hai loại, hoặc chăm sóc tiêu chuẩn.³ Tiêu chí chính là số ngày cần thiết để giảm 50% điểm số mức độ nghiêm trọng của triệu chứng của bệnh nhân. Nghiên cứu đã bị ***Ban giám sát hoạt động và an toàn*** dừng sớm do vô ích sau khi 40% trong số 520 người tham gia theo kế hoạch ($n = 214$).

Bệnh nhân được chăm sóc tiêu chuẩn đã giảm được 50% điểm số mức độ nghiêm trọng của triệu chứng ở mức trung bình là 6,7 ngày (4,4 ngày) so với 5,5 ngày (3,7 ngày) đối với nhóm acid ascorbic, 5,9 ngày (4,9 ngày) đối với nhóm kẽm gluconate, và 5,5 ngày (SD 3,4 ngày) cho nhóm nhận cả hai loại (P tổng thể = 0,45). Các tác dụng phụ nghiêm trọng xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân được bổ sung so với những người không dùng; 39,5% bệnh nhân trong nhóm acid ascorbic, 18,5% ở nhóm kẽm gluconate, và 32,1% ở nhóm sử dụng cả hai loại gặp tác dụng phụ nghiêm trọng so với 0% bệnh nhân ở nhóm chăm sóc tiêu chuẩn (P tổng thể < 0,001). Các tác dụng phụ phổ biến nhất trong nghiên cứu này là các biến chứng về đường tiêu hóa.

Những hạn chế của nghiên cứu này bao gồm cỡ mẫu nhỏ và thiếu kiểm soát giả được. Ở bệnh nhân COVID-19 ngoại trú, điều trị bằng kẽm gluconat liều cao, acid

ascorbic hoặc kết hợp hai chất bổ sung không làm giảm đáng kể số ngày cần thiết để giảm 50% điểm số mức độ nghiêm trọng của triệu chứng so với tiêu chuẩn chăm sóc.

Khuyến nghị cho bệnh nhân nguy kịch vì COVID-19

– Không có đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng vitamin C để điều trị COVID-19 ở những bệnh nhân thể nguy kịch.

Cơ sở lý luận

Không có thử nghiệm đối chứng nào chứng minh chắc chắn lợi ích lâm sàng của vitamin C ở những bệnh nhân bị bệnh nặng mắc COVID-19, và các dữ liệu quan sát hiện có là không thể kết luận. Các nghiên cứu về phác đồ vitamin C ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết và bệnh nhân ARDS đã báo cáo hiệu quả khác nhau và ít lo ngại về an toàn.

Dữ liệu lâm sàng về vitamin C ở bệnh nhân thể nguy kịch

Vitamin C tiêm tĩnh mạch đơn trị cho bệnh nhân COVID-19

Một thử nghiệm lâm sàng thí điểm ở Trung Quốc đã chọn ngẫu nhiên 56 người lớn mắc COVID-19 trong phòng chăm sóc đặc biệt để nhận vitamin C (IV) 24 g mỗi ngày hoặc giả dược trong 7 ngày. Nghiên cứu đã kết thúc sớm do số ca nhiễm COVID-19 ở Trung Quốc giảm. Nhìn chung, nghiên cứu không tìm thấy sự khác biệt giữa các nhánh về tỷ lệ tử vong, thời gian thở máy hoặc sự thay đổi trong điểm đánh giá mức độ suy đa cơ quan trung bình (SOFA). Nghiên cứu đã báo cáo những cải thiện trong quá trình oxy hóa (được đo bằng tỷ lệ giữa áp suất riêng phần của oxy trong động mạch với phần trăm khí oxy thở vào [$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$]) từ ban đầu đến ngày thứ 7 ở nhóm điều trị lớn hơn về mặt thống kê so với những gì được quan sát thấy ở nhóm giả dược (+20,0 so với -51,9; $P = 0,04$).⁴

Vitamin C tiêm tĩnh mạch ở bệnh nhân không bị COVID-19

Một nghiên cứu thí điểm nhỏ, kéo dài 3 nhánh so sánh hai chế độ tiêm vitamin C với giả dược ở 24 bệnh nhân bị nhiễm trùng huyết nặng. Trong thời gian nghiên cứu 4 ngày, những bệnh nhân được bổ sung vitamin C 200 mg/kg mỗi ngày và những người được bổ sung vitamin C 50 mg/kg mỗi ngày có điểm SOFA thấp hơn và mức độ triệu chứng viêm thấp hơn so với những bệnh nhân được dùng giả dược.⁵

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ở những bệnh nhân bị bệnh nặng với ARDS do nhiễm trùng huyết ($n = 167$), những bệnh nhân được tiêm vitamin C 200 mg/kg mỗi ngày trong 4 ngày có điểm SOFA và mức độ của triệu chứng viêm tương tự như những gì được quan sát trong bệnh nhân được dùng giả dược. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong trong 28 ngày thấp hơn ở nhóm điều trị (29,8% so với 46,3%; $P = 0,03$), trùng với số ngày còn sống và không phải đến bệnh viện và phòng chăm sóc đặc biệt.⁶ Một phân tích hậu kỳ về dữ liệu nghiên cứu báo cáo sự khác biệt về điểm SOFA trung bình giữa nhóm điều trị và nhóm giả dược tại 96 giờ; tuy nhiên, sự khác biệt này không có ở thời điểm ban đầu hoặc 48 giờ.⁷

Tiêm tĩnh mạch vitamin C kết hợp với thiamine có hoặc không có hydrocortisone ở bệnh nhân COVID-19 nặng

Hai nghiên cứu nhỏ sử dụng các đối chứng trước đây đã báo cáo kết quả lâm sàng thuận lợi (tức là giảm tỷ lệ tử vong, giảm nguy cơ tiến triển thành suy đa cơ quan và cải thiện các bất thường trên chẩn đoán hình ảnh) ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết hoặc viêm phổi nặng được dùng kết hợp vitamin C, thiamine và hydrocortisone. Sau đó, một số thử nghiệm ngẫu nhiên trong đó bệnh nhân nhận vitamin C và thiamine (có hoặc không có hydrocortisone) để điều trị nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng cho thấy rằng sự kết hợp này mang lại lợi ích cho một vài thông số trên lâm sàng. Tuy nhiên, không có lợi ích sống còn nào được báo cáo. Hai thử nghiệm quan sát thấy sự giảm thiểu chức năng cơ quan (được đo bằng sự thay đổi điểm SOFA vào ngày thứ 3^{10,11} hoặc thời gian sốc¹² mà không ảnh hưởng đến kết quả lâm sàng. Ba thử nghiệm khác, bao gồm một thử nghiệm lớn trên 501 bệnh nhân nhiễm trùng huyết, không tìm thấy sự khác biệt nào trong bất kỳ tiêu chuẩn sinh lý hoặc kết quả nào giữa nhóm điều trị và nhóm giả được.¹³⁻¹⁵

Xem [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) để biết danh sách các thử nghiệm lâm sàng đang đánh giá việc sử dụng vitamin C ở bệnh nhân COVID-19.

Những ý kiến khác

Điều quan trọng cần lưu ý là nồng độ vitamin C trong tuần hoàn cao có thể ảnh hưởng đến độ chính xác của máy đo đường huyết tại điểm chăm sóc.^{16,17}

Thông tin tham khảo

1. Wei XB, Wang ZH, Liao XL, et al. Efficacy of vitamin C in patients with sepsis: an updated meta-analysis. *Eur J Pharmacol.* 2020;868:172889. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31870831>.
2. Fisher BJ, Seropian IM, Kraskauskas D, et al. Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Crit Care Med.* 2011;39(6):1454-1460. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21358394>.
3. Thomas S, Patel D, Bittel B, et al. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: the COVID A to Z randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2021;4(2):e210369. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33576820>.
4. Zhang J, Rao X, Li Y, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1):5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33420963>.
5. Fowler AA, 3rd, Syed AA, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med.* 2014;12:32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24484547>.
6. Fowler AA, 3rd, Truitt JD, Hite RD, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;322(13):1261-1270. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31573637>.

7. Fowler AA, 3rd, Fisher BJ, Kashouris MG. Vitamin C for sepsis and acute respiratory failure-reply. *JAMA*. 2020;323(8):792-793. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32096845>.
8. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest*. 2017;151(6):1229-1238. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27940189>.
9. Kim WY, Jo EJ, Eom JS, et al. Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: propensity score-based analysis of a before-after cohort study. *J Crit Care*. 2018;47:211-218. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30029205>.
10. Fujii T, Luethi N, Young PJ, et al. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: the VITAMINS randomized clinical trial. *JAMA*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31950979>.
11. Chang P, Liao Y, Guan J, et al. Combined treatment with hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for sepsis and septic shock: a randomized controlled trial. *Chest*. 2020;158(1):174-182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32243943>.
12. Iglesias J, Vassallo AV, Patel VV, Sullivan JB, Cavanaugh J, Elbaga Y. Outcomes of metabolic resuscitation using ascorbic acid, thiamine, and glucocorticoids in the early treatment of sepsis: the ORANGES trial. *Chest*. 2020;158(1):164-173. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32194058>.
13. Hwang SY, Ryoo SM, Park JE, et al. Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study. *Intensive Care Med*. 2020;46(11):2015-2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32780166>.
14. Moskowitz A, Huang DT, Hou PC, et al. Effect of ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine on organ injury in septic shock: the ACTS randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(7):642-650. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32809003>.
15. Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, et al. Effect of vitamin C, thiamine, and hydrocortisone on ventilator- and vasopressor-free days in patients with sepsis: the VICTAS randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(8):742-750. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33620405>.
16. Hager DN, Martin GS, Sevransky JE, Hooper MH. Glucometry when using vitamin C in sepsis: a note of caution. *Chest*. 2018;154(1):228-229. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30044741>.
- 17.** Food and Drug Administration. Blood glucose monitoring devices. 2019. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/blood-glucose-monitoring-devices>. Accessed March 26, 2021.

Vitamin D

Cập nhật lần cuối: ngày 21 tháng 4 năm 2021

Khuyến nghị

– Không có đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng vitamin D để phòng ngừa hoặc điều trị COVID-19.

Cơ sở lý luận

Vitamin D rất quan trọng đối với sự trao đổi chất của xương và khoáng chất. Bởi vì thụ thể vitamin D được biểu hiện trên các tế bào miễn dịch như tế bào B, tế bào T và tế bào trình diện kháng nguyên, và bởi vì những tế bào này có thể tổng hợp chất chuyển hóa vitamin D hoạt động, vitamin D cũng có tiềm năng điều chỉnh các phản ứng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng.¹

Thiếu vitamin D (được định nghĩa là nồng độ trong huyết thanh của 25-hydroxyvitamin D ≤ 20 ng/mL) là phổ biến ở Hoa Kỳ, đặc biệt là ở những người thuộc sắc tộc Tây Ban Nha và chủng tộc Da đen. Các nhóm này cũng chiếm đa số trong các trường hợp mắc COVID-19 ở Hoa Kỳ.² Thiếu vitamin D cũng phổ biến hơn ở bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân béo phì và tăng huyết áp; những yếu tố này có liên quan đến kết quả tồi tệ hơn ở bệnh nhân COVID-19. Trong các nghiên cứu quan sát, nồng độ vitamin D thấp có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc bệnh viêm phổi cộng đồng mắc phải ở người lớn tuổi³ và trẻ em.⁴

Bổ sung vitamin D có thể làm tăng mức độ tế bào điều hòa T ở những người khỏe mạnh và bệnh nhân mắc bệnh tự miễn dịch; bổ sung vitamin D cũng có thể làm tăng hoạt động của tế bào điều hòa T.⁵ Trong một phân tích tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, bổ sung vitamin D được chứng minh là có tác dụng bảo vệ chống lại nhiễm trùng đường hô hấp cấp tính.⁶ Tuy nhiên, trong hai thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi, đối chứng với giả dược, sử dụng vitamin D liều cao cho những bệnh nhân bị bệnh nặng do thiếu vitamin D (nhưng không bị COVID-19) không làm giảm thời gian nằm viện hoặc tỷ lệ tử vong khi so sánh với giả dược.^{7,8} Hàm lượng vitamin D cao có thể gây tăng calci huyết và canxi hóa thận.⁹

Cơ sở lý luận của việc sử dụng vitamin D chủ yếu dựa trên tác dụng điều hòa miễn dịch có khả năng bảo vệ chống lại nhiễm trùng do COVID-19 hoặc làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh tật. Các nghiên cứu quan sát đang thực hiện đang đánh giá vai trò của vitamin D trong việc ngăn ngừa và điều trị COVID-19. Một số thử nghiệm điều tra về việc sử dụng vitamin D ở những người bị COVID-19 đang được lên kế hoạch hoặc đã thu thập những người tham gia. Những thử nghiệm này sẽ sử dụng vitamin D một mình hoặc kết hợp với các chất khác cho những người tham gia có và không bị thiếu vitamin D. Thông tin mới nhất về các thử nghiệm lâm sàng này có thể được tìm thấy trên [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

Dữ liệu lâm sàng

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên về vitamin D so với giả dược ở bệnh nhân bị COVID-19 từ trung bình đến nặng

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi, có đối chứng với giả dược được tiến hành tại hai địa điểm ở Brazil, 240 bệnh nhân nhập viện với COVID-19 từ trung bình đến nặng được nhận một liều duy nhất 200.000 đơn vị quốc tế của vitamin D3 hoặc giả dược.¹⁰ Bệnh nhân COVID-19 trung bình đến nặng được xác định dương tính với xét nghiệm phản ứng chuỗi polymerase SARS-CoV-2 (hoặc phát hiện chụp cắt lớp vi tính tương thích) và nhịp thở > 24 nhịp thở/phút, độ bão hòa oxy < 93% với thở khí trong phòng hoặc các yếu tố nguy cơ gây biến chứng. Kết quả chính trong nghiên cứu này là thời gian nằm viện. Thời gian lưu trú trung bình không khác biệt đáng kể giữa nhóm vitamin D3 (7,0 ngày [IQR 4,0–10,0 ngày]) và nhóm giả dược (7,0 ngày [IQR 5,0–13,0 ngày]; P = 0,59, kiểm tra xếp hạng log). Không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm về tỷ lệ phần trăm bệnh nhân được đưa vào phòng chăm sóc đặc biệt, những người phải thở máy hoặc tử vong khi nhập viện.

Cần lưu ý rằng nghiên cứu này có quy mô mẫu nhỏ và thu nhận những người tham gia với nhiều loại bệnh đi kèm và các loại thuốc dùng đồng thời. Khoảng thời gian từ khi khởi phát triệu chứng đến khi phân nhóm ngẫu nhiên là tương đối dài, bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên trung bình là 10,3 ngày sau khi khởi phát triệu chứng. Trong nghiên cứu này, một liều cao vitamin D3 duy nhất không làm giảm đáng kể thời gian nằm viện của bệnh nhân nhập viện điều trị COVID-19.

Thông tin tham khảo

1. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011;59(6):881-886. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21527855>.
2. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res*. 2011;31(1):48-54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21310306>.
3. Lu D, Zhang J, Ma C, et al. Link between community-acquired pneumonia and vitamin D levels in older patients. *Z Gerontol Geriatr*. 2018;51(4):435-439. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28477055>.
4. Science M, Maguire JL, Russell ML, Smieja M, Walter SD, Loeb M. Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clin Infect Dis*. 2013;57(3):392-397. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23677871>.
5. Fisher SA, Rahimzadeh M, Brierley C, et al. The role of vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: a systematic review. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31550254>.

6. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28202713>.
7. Amrein K, Schnedl C, Holl A, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(15):1520- 1530. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25268295>.
8. National Heart L, Blood Institute PCTN, Ginde AA, et al. Early high-dose vitamin D3 for critically ill, vitaminD-deficient patients. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2529-2540. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31826336>.
9. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. The National Academies Press;2011.
10. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. 2021; Published online ahead of print. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33595634/>

Kẽm

Cập nhật lần cuối: ngày 21 tháng 4 năm 2021

Khuyến nghị

- Không có đủ bằng chứng để Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng kẽm để điều trị COVID-19.
- Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng bổ sung **kẽm** vượt quá mức cho phép trong chế độ ăn uống để ngăn ngừa COVID-19, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (BIII).

Cơ sở lý luận

Nồng độ kẽm trong tế bào tăng lên làm giảm hiệu quả sự nhân lên RNA ở một số loại virus.¹ Kẽm đã được chứng minh là tăng cường độc tính tế bào và gây ra quá trình chết theo chương trình khi được sử dụng trong ống nghiệm với một ionophore kẽm (ví dụ, chloroquine). Chloroquine cũng đã được chứng minh là tăng cường sự hấp thu kẽm trong tế bào trong ống nghiệm.² Mối quan hệ giữa kẽm và COVID-19, bao gồm cả việc thiếu kẽm ảnh hưởng đến mức độ nghiêm trọng của COVID-19 và liệu bổ sung kẽm có thể cải thiện kết quả lâm sàng hay không, hiện đang được điều tra.³ Mức độ kẽm rất khó đo lường chính xác, vì kẽm được phân phối như một thành phần của các protein và acid nucleic khác nhau.⁴

Một số thử nghiệm lâm sàng hiện đang nghiên cứu việc sử dụng bổ sung kẽm đơn lẻ hoặc kết hợp với hydroxychloroquine để phòng ngừa và điều trị COVID-19 (xem [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết thêm thông tin về các nghiên cứu đang diễn ra). Chế độ ăn uống được khuyến nghị bổ sung nguyên tố kẽm là 11 mg mỗi ngày cho nam giới và 8 mg cho phụ nữ chưa mang thai.⁵ Liều lượng sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng đã đăng ký cho bệnh nhân COVID-19 khác nhau giữa các nghiên cứu, với liều lượng kẽm sulfat tối đa là 220 mg (50 mg kẽm nguyên tố) hai lần mỗi ngày. Tuy nhiên, hiện không có đủ bằng chứng để khuyến cáo sử dụng hoặc chống lại việc sử dụng kẽm để điều trị COVID-19.

Bổ sung kẽm trong thời gian dài có thể gây ra tình trạng rối loạn huyết học có thể hồi phục (chẳng hạn thiếu máu, giảm bạch cầu) và các biểu hiện thần kinh không có khả năng hồi phục (ví dụ, bệnh lý tủy, dị cảm, mất điều hòa, co cứng).^{6,7} Việc sử dụng bổ sung kẽm trong thời gian ngắn như 10 tháng có kết hợp với tình trạng thiếu nguyên tố đồng.⁴ Ngoài ra, kẽm uống có thể làm giảm sự hấp thu của các thuốc liên kết với các cation đa hóa trị.⁵ Bởi vì kẽm không được chứng minh là có lợi ích lâm sàng và có thể có hại, Ban hội thẩm **khuyến cáo không nên** bổ sung **kẽm** trên mức cho phép ở chế độ ăn uống được khuyến nghị để ngăn ngừa COVID-19, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (BIII).

Dữ liệu lâm sàng

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên về Kẽm kết hợp với hydroxychloroquine so với hydroxychloroquine sử dụng đơn thuần ở bệnh nhân nhập viện do COVID-19

Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên được thực hiện tại ba trung tâm y tế hàn lâm ở Ai Cập, 191 bệnh nhân bị nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận ngẫu nhiên để nhận Kẽm 220 mg hai lần mỗi ngày kết hợp với hydroxychloroquine hoặc hydroxychloroquine đơn thuần trong liệu trình 5 ngày. Tiêu chí chính là hồi phục trong vòng 28 ngày, cần thở máy và tử vong. Cả hai nhóm đều phù hợp với độ tuổi và giới tính.⁸

Kết quả

- Không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm về tỷ lệ bệnh nhân hồi phục trong vòng 28 ngày (79,2% ở nhóm hydroxychloroquine kết hợp Kẽm so với 77,9% ở nhóm chỉ dùng hydroxychloroquine; $P = 0,969$), nhu cầu thở máy ($P = 0,537$), hoặc tử vong chung ($P = 0,986$).
- Yếu tố nguy cơ tử vong duy nhất là tuổi và nhu cầu thở máy.

Hạn chế

- Nghiên cứu này có cỡ mẫu tương đối nhỏ.

Diễn giải

Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có quy mô vừa phải không tìm thấy lợi ích lâm sàng cho việc kết hợp kẽm và hydroxychloroquine.

Nhân mở, thử nghiệm ngẫu nhiên giữa kẽm so với acid ascorbic so với kẽm kết hợp với acid ascorbic so với chăm sóc tiêu chuẩn ở bệnh nhân COVID-19 ngoại trú

Trong một thử nghiệm lâm sàng nhân mở được tiến hành tại hai địa điểm ở Hoa Kỳ, bệnh nhân ngoại trú bị nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận, được ngẫu nhiên nhận một trong 10 ngày kẽm gluconate 50 mg, acid ascorbic 8.000 mg, cả hai loại, hoặc chăm sóc tiêu chuẩn. Tiêu chí chính là số ngày cần thiết để giảm 50% điểm số mức độ nghiêm trọng của triệu chứng của bệnh nhân. Nghiên cứu đã bị **Ban giám sát hoạt động và an toàn** ngừng sớm do vô ích sau khi 40% trong số 520 người đăng ký tham gia theo kế hoạch ($n = 214$).⁹

Kết quả

- Những người tham gia được chăm sóc tiêu chuẩn đã giảm được 50% điểm số mức độ nghiêm trọng của triệu chứng ở mức trung bình là 6,7 ngày (4,4 ngày SD) so với 5,5 ngày (3,7 ngày) đối với nhóm acid ascorbic, 5,9 ngày (4,9 ngày SD) đối với nhóm kẽm gluconate, và 5,5 ngày (SD 3,4 ngày) đối với nhóm sử dụng cả hai loại (P tổng thể = 0,45).
- Các tác dụng ngoài ý muốn nghiêm trọng xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân được bổ sung so với những người không dùng; 39,5% bệnh nhân ở nhóm sử dụng acid ascorbic, 18,5% ở nhóm kẽm gluconat và 32,1% ở nhóm sử dụng cả hai loại

đều gặp phải các tác dụng phụ nghiêm trọng so với 0% bệnh nhân trong nhóm chăm sóc tiêu chuẩn (P tổng thể < 0,001). Các tác dụng ngoài ý muốn phổ biến nhất trong nghiên cứu này là các biến chứng về đường tiêu hóa.

Hạn chế

- Nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ.
- Không có kiểm soát giả dược.

Diễn giải

Ở bệnh nhân COVID-19 ngoại trú, điều trị bằng kẽm gluconat liều cao, acid ascorbic hoặc kết hợp hai chất bổ sung không làm giảm đáng kể số ngày cần thiết để giảm 50% điểm số mức độ nghiêm trọng của triệu chứng so với tiêu chuẩn chăm sóc.

Nghiên cứu quan sát về bổ sung kẽm ở bệnh nhân nhập viện

Một nghiên cứu hồi cứu thu nhận 242 bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 được xác nhận bằng phản ứng chuỗi polymerase đã được nhận vào Trung tâm Y tế Đại học Hoboken. 196 bệnh nhân (81,0%) nhận được tổng liều kẽm sulfat hàng ngày là 440 mg (100 mg kẽm nguyên tố); trong số đó, 191 bệnh nhân (97%) cũng được dùng hydroxychloroquine. Trong số 46 bệnh nhân không nhận được kẽm, 32 bệnh nhân (70%) được dùng hydroxychloroquine. Kết quả chính là số ngày kể từ khi nhập viện đến khi tử vong khi nhập viện, và phân tích chính khám phá mối liên hệ nhân quả giữa liệu pháp kẽm và khả năng sống sót.¹⁰

Kết quả

– Không có sự khác biệt đáng kể về các đặc điểm cơ bản giữa các nhóm. Ở nhóm kẽm, 73 bệnh nhân (37,2%) tử vong so với 21 bệnh nhân (45,7%) ở nhóm chứng. Trong phân tích sơ cấp, sử dụng trọng số xác suất nghịch đảo (IPW), ước tính hiệu quả của liệu pháp kẽm là sống thêm 0,84 ngày (CI 95%, -1,51 ngày đến 3,20 ngày; P = 0,48).

– Trong phân tích hồi quy Cox đa biến với IPW, việc sử dụng kẽm sulfat không liên quan đáng kể đến sự thay đổi nguy cơ tử vong khi nhập viện (aHR 0,66; CI 95%, 0,41–1,07; P = 0,09).

– Tuổi lớn hơn, giới tính nam và COVID-19 nặng hoặc nguy kịch có liên quan đáng kể đến việc tăng nguy cơ tử vong khi nhập viện.

Hạn chế

– Đây là một nghiên cứu hồi cứu; bệnh nhân không được phân nhóm ngẫu nhiên để được bổ sung kẽm hoặc không được bổ sung kẽm.

Diễn giải

Nghiên cứu hồi cứu đơn trung tâm này không tìm thấy lợi ích trong cải thiện tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân được bổ sung kẽm.

Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu, đa trung tâm so sánh những bệnh nhân nhập viện đã nhận được kẽm kết hợp với hydroxychloroquine với những người không nhận

Nghiên cứu này chưa được Ban Hội thẩm thông qua.

Nghiên cứu thuần tập hồi cứu đa trung tâm này về những người lớn nhập viện bị nhiễm SARS-CoV-2 được nhập viện tại 4 bệnh viện ở Thành phố New York trong khoảng thời gian từ ngày 10 tháng 3 đến ngày 20 tháng 5 năm 2020, so sánh những bệnh nhân được điều trị bằng kẽm và hydroxychloroquine với những người được điều trị không bao gồm sự kết hợp này.¹¹

Kết quả

- Hồ sơ của 3.473 bệnh nhân đã được xem xét.
- Tuổi trung bình của bệnh nhân là 64 tuổi; 1.947 bệnh nhân (56%) là nam và 522 bệnh nhân (15%) được thở máy.
- Những bệnh nhân đã dùng chất ức chế interleukin-6 hoặc remdesivir bị loại khỏi phân tích.
- Tổng cộng 1.006 bệnh nhân (29%) được bổ sung kẽm cùng với hydroxychloroquine, và 2.467 bệnh nhân (71%) nhận được hydroxychloroquine không có kẽm.
- Trong quá trình nghiên cứu, 545 bệnh nhân (16%) tử vong. Trong các phân tích đơn biến, tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân được dùng kẽm kết hợp hydroxychloroquine thấp hơn đáng kể so với những người không dùng (12% so với 17%; $P < 0,001$). Tương tự, tỷ lệ ra viện cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân được dùng kẽm kết hợp hydroxychloroquine so với những người không dùng (72% so với 67%; $P < 0,001$).
- Trong phân tích hồi quy Cox đã điều chỉnh các yếu tố gây nhiễu, điều trị bằng kẽm kết hợp hydroxychloroquine có liên quan đến việc giảm đáng kể nguy cơ tử vong khi nhập viện (aHR 0,76; CI 95%, 0,60–0,96; $P = 0,023$). Điều trị bằng kẽm đơn thuần ($n = 1,097$) không ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong (aHR 1,14; CI 95%, 0,89–1,44; $P = 0,296$), và điều trị bằng hydroxychloroquine đơn thuần ($n = 2,299$) dường như có hại (aHR 1,60; 95% CI, 1,22–2,11; $P = 0,001$).
- Không có tương tác đáng kể giữa kẽm kết hợp hydroxychloroquine và các thuốc đặc trị SARS-COV-2 khác.

Hạn chế

- Đây là một đánh giá hồi cứu; bệnh nhân không được phân ngẫu nhiên để nhận kẽm kết hợp hydroxychloroquine hoặc nhận các phương pháp điều trị khác.
- Các tác giả không có dữ liệu về việc bệnh nhân có dùng kẽm và/hoặc hydroxychloroquine trước khi nhập viện nghiên cứu hay không.
- Các nhóm không cân đối; những người nhận kẽm kết hợp hydroxychloroquine có nhiều khả năng là nam giới, Da đen, hoặc có chỉ số khối cơ thể cao hơn và mắc bệnh tiểu đường. Những bệnh nhân được điều trị bằng kẽm và hydroxychloroquine cũng được điều trị thường xuyên hơn bằng corticosteroid và azithromycin và ít thường xuyên hơn với lopinavir/ritonavir so với những người không được kết hợp thuốc này.

Diễn giải

Trong các phiên bản trước, việc sử dụng kẽm kết hợp hydroxychloroquine có liên quan đến việc giảm tỷ lệ tử vong cho bệnh nhân nhập viện, nhưng cả kẽm và hydroxychloroquine đều không làm giảm tỷ lệ tử vong khi sử dụng đơn lẻ. Điều trị bằng hydroxychloroquine đơn lẻ dường như có hại.

Thông tin tham khảo

1. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* 2010;6(11):e1001176. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21079686>.
2. Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ. Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS One.* 2014;9(10):e109180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271834>.
3. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients.* 2020;12(4). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32340216>.
4. Hambridge K. The management of lipohypertrophy in diabetes care. *Br J Nurs.* 2007;16(9):520-524. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551441>.
5. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. Zinc fact sheet for health professionals. 2020. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/>.
6. Myint ZW, Oo TH, Thein KZ, Tun AM, Saeed H. Copper deficiency anemia: review article. *Ann Hematol.* 2018;97(9):1527-1534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29959467>.
7. Kumar N. Copper deficiency myelopathy (human swayback). *Mayo Clin Proc.* 2006;81(10):1371-1384. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17036563>.
8. Abd-Elsalam S, Soliman S, Esmail ES, et al. Do zinc supplements enhance the clinical efficacy of hydroxychloroquine?: a randomized, multicenter trial. *Biol Trace Elem Res.* 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33247380>.
9. Thomas S, Patel D, Bittel B. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 Infection: the COVID a to z randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2021;4(2):e210369. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33576820/>.

10. Yao JS, Paguio JA, Dee EC, et al. The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with SARS-COV-2: an observational study. *Chest*. 2021;159(1):108-111. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32710890>.
11. Frontera JA, Rahimian JO, Yaghi S, et al. Treatment with zinc is associated with reduced in-hospital mortality among COVID-19 patients: a multi-center cohort study. *Res Sq*. 2020;Preprint. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33140042>.

Cân nhắc đối với một số loại thuốc dùng đồng thời ở bệnh nhân COVID-19

Cập nhật lần cuối: ngày 4 tháng 8 năm 2021

Tóm tắt khuyến nghị

- Bệnh nhân mắc COVID-19 đang dùng thuốc đồng thời (ví dụ: thuốc ức chế men chuyển [ACE], thuốc chẹn thụ thể angiotensin [ARB], statin, corticosteroid toàn thân hoặc hít, thuốc chống viêm không steroid, liệu pháp ức chế acid) để điều trị các tình trạng bệnh lý **không nên ngừng** dùng các thuốc này trong thời gian điều trị COVID-19 cấp tính trừ khi việc ngừng thuốc được đảm bảo theo tình trạng lâm sàng của họ (**AIIa** đối với **thuốc ức chế men chuyển và ARB**; **AIII** đối với **các thuốc khác**).
- Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 khuyến cáo **không nên sử dụng** các loại thuốc ngoài hướng dẫn để điều trị COVID-19 nếu chúng chưa chứng minh được tính an toàn và hiệu quả ở những bệnh nhân bị COVID-19, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (**AIII**).

Độ mạnh của khuyến nghị: **A:** Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; **B:** Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; **C:** Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố

Chất lượng bằng chứng cho khuyến nghị: **I:** Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; **IIa:** Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; **IIb:** Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; **III:** Ý kiến chuyên gia

Những người có các tình trạng bệnh lý tiềm ẩn, chẳng hạn như bệnh tim mạch, bệnh phổi, tiểu đường và bệnh ác tính, có nguy cơ bị bệnh nặng với COVID-19 cao hơn. Những bệnh nhân này thường được kê đơn thuốc để điều trị các tình trạng bệnh lý tiềm ẩn của họ. Không rõ liệu những loại thuốc dùng đồng thời này có tác động tích cực hay tiêu cực đến kết quả điều trị COVID-19.

Phần sau đây xem xét dữ liệu hiện có về việc sử dụng một số loại thuốc đồng thời cho các tình trạng bệnh đi kèm ở bệnh nhân COVID-19 và thảo luận về những cân nhắc mà bác sĩ lâm sàng nên biết khi đánh giá liệu pháp đồng thời của bệnh nhân. Khi kê đơn thuốc cho điều trị COVID-19, bác sĩ lâm sàng phải luôn đánh giá các loại thuốc hiện tại của bệnh nhân để biết các tương tác thuốc và tác dụng phụ có thể xảy ra. Quyết định tiếp tục hoặc thay đổi thuốc của bệnh nhân nên được cụ thể hóa dựa trên tình trạng của họ.

Bệnh nhân mắc COVID-19 được điều trị bằng các thuốc đồng thời cho một tình trạng bệnh tiềm ẩn **không nên ngừng** các thuốc này trong thời gian điều trị COVID-19 cấp tính trừ khi việc ngừng thuốc được đảm bảo bởi tình trạng lâm sàng của họ (**AIII**). Một số loại thuốc này đã được đánh giá là phương pháp điều trị tiềm năng đối với COVID-19; phần này sẽ thảo luận về các dữ liệu có sẵn và bất kỳ cân nhắc bổ sung nào mà bác sĩ lâm sàng cần lưu ý khi sử dụng các loại thuốc này.

Thuốc ức chế men chuyển angiotensin và thuốc chẹn thụ thể angiotensin

Khuyến nghị

– Bệnh nhân COVID-19 đang dùng **thuốc ức chế men chuyển (ACE)** hoặc thuốc **chẹn thụ thể angiotensin (ARB)** cho bệnh tim mạch (hoặc các chỉ định khác không phải COVID-19) **không nên ngừng** các thuốc này trừ khi việc ngừng thuốc được bảo đảm bởi tình trạng lâm sàng của họ (**AIIa**).

– Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến cáo **không nên sử dụng** các **chất ức chế ACE hoặc ARB** để điều trị COVID-19, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (**AIII**).

Những khuyến nghị này phù hợp với tuyên bố chung của Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ, Hiệp hội Suy tim Hoa Kỳ và Trường Môn Tim mạch Hoa Kỳ.¹

ACE2 là thụ thể bề mặt tế bào đối với SARS-CoV-2. Người ta đã đưa ra giả thuyết rằng việc sử dụng chất ức chế ACE hoặc ARB để điều chỉnh enzyme chuyển đổi angiotensin 2 (ACE2) có thể ức chế hoặc ngăn chặn sự sao chép của SARS-CoV-2.^{2,3} Các phân tích tổng hợp và đánh giá có hệ thống đang diễn ra không tìm thấy mối liên quan giữa việc sử dụng thuốc ức chế men chuyển hoặc ARB và khả năng cho kết quả dương tính khi xét nghiệm SARS-CoV-2 hoặc mức độ nghiêm trọng của COVID-19.^{4,5}

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên đa trung tâm, nhãn mở, bệnh nhân nhập viện với COVID-19 (n = 659) đang được điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển mạn tính hoặc liệu pháp ARB được chọn ngẫu nhiên để tiếp tục hoặc ngừng điều trị trong 30 ngày. Việc điều trị SARS-COV-2 tuân theo các tiêu chuẩn chăm sóc của địa phương và việc sử dụng các liệu pháp thay thế để thay thế các loại thuốc đã ngừng sử dụng là tùy theo quyết định của bác sĩ điều trị. Nghiên cứu không ghi nhận bất kỳ bệnh nhân nào yêu cầu thở máy xâm nhập hoặc những người có huyết động không ổn định hoặc suy đa cơ quan.

Nhìn chung, không có sự khác biệt giữa các nhóm ở tiêu chí chính của những ngày còn sống và ngoài bệnh viện; số ngày sống và xuất viện trung bình là 21,9 ngày ở nhóm ngừng thuốc và 22,9 ngày ở nhóm tiếp tục (tỷ lệ trung bình 0,95; CI 95%, 0,90–1,01). Không có sự khác biệt đã được quan sát trong các tiêu chí phụ của tỷ lệ phần trăm bệnh nhân tử vong, biến chứng tim mạch hoặc tiến triển COVID-19. Các phân tích phân nhóm đã xác định được mối tương tác giữa hiệu quả điều trị và phân nhóm bệnh nhân bị COVID-19 nặng hơn (những bệnh nhân có độ bão hòa oxy < 94%, thâm nhiễm phổi > 50%, hoặc tỷ lệ giữa áp suất riêng phần oxy của máu động mạch và phần trăm của oxy khí thở vào) [PaO₂/FiO₂] < 300 mm Hg). Có thể có lợi ích lâm sàng khi tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển hoặc liệu pháp ARB ở những bệnh nhân này. Do những hạn chế trong dữ liệu hiện có, rất khó để giải thích những phát hiện này ở những bệnh nhân mắc một số bệnh kèm theo, bệnh nặng hoặc nguy kịch và các chẩn đoán đã có trước về suy tim.⁶

Các cuộc điều tra bổ sung về vai trò của chất ức chế ACE, ARB và ACE2 tái tổ hợp ở người trong việc quản lý COVID-19 đang được tiến hành.¹ Vui lòng xem [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết thông tin mới nhất.

Corticosteroid

Khuyến nghị

- Bệnh nhân COVID-19 đang điều trị bằng corticosteroid đường hít hoặc đường toàn thân cho một tình trạng bệnh lý không nên ngừng các loại thuốc này trừ khi việc ngừng thuốc được bảo đảm bởi tình trạng lâm sàng của họ (**AIII**).
- Không có đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị hoặc không khuyến nghị sử dụng budesonide dạng hít để điều trị COVID-19.
- Điều trị toàn thân bằng dexamethasone hoặc các corticosteroid khác được khuyến cáo cho một số nhóm bệnh nhân bị COVID-19. Xem phần [Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19](#), [Corticosteroid](#), và [Những lưu ý đặc biệt khi mang thai](#) để biết các khuyến nghị cụ thể.

Liệu pháp corticosteroid đường uống được chỉ định cho một tình trạng bệnh tiềm ẩn (ví dụ, suy tuyến thượng thận nguyên phát hoặc thứ phát, bệnh thấp khớp) nên được tiếp tục ở những bệnh nhân sau khi chẩn đoán COVID-19.⁷ Có thể chỉ định steroid liều bổ sung hoặc liều điều trị trong từng trường hợp.

Không nên ngừng sử dụng corticosteroid dạng hít được sử dụng hàng ngày cho bệnh nhân hen suyễn và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính để kiểm soát tình trạng viêm đường thở ở những bệnh nhân COVID-19. Một nghiên cứu hồi cứu lớn trên bệnh nhân người lớn mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và hen suyễn cho thấy những người được kê đơn liều cao corticosteroid dạng hít có nguy cơ tử vong cao hơn so với những người được sử dụng các loại thuốc hít khác không có corticosteroid; Tuy nhiên, nghiên cứu có những hạn chế.⁸ Trên thực tế, các tác giả cho rằng mối liên quan này có thể là do sự khác biệt giữa các nhóm về mức độ nghiêm trọng của bệnh lý có từ trước chứ không phải là tác hại của corticosteroid dạng hít. Đối với những bệnh nhân COVID-19 cần dùng corticosteroid dạng khí dung, nên thực hiện các biện pháp phòng ngừa để giảm thiểu khả năng lây truyền SARS-CoV-2 trong nhà và tại các cơ sở chăm sóc sức khỏe.^{9,10} Vui lòng xem [Corticosteroid](#) để biết tóm tắt dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng corticosteroid dạng hít để quản lý COVID-19 ở bệnh nhân ngoại trú.

Việc sử dụng corticosteroid có liên quan đến việc chậm thanh thải virus và/hoặc kết quả lâm sàng tồi tệ hơn ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng đường hô hấp do virus khác.¹¹⁻¹³ Một số nghiên cứu đã gợi ý rằng corticosteroid toàn thân làm chậm quá trình thanh thải SARS-CoV-2, đặc biệt khi chúng được sử dụng sớm hơn trong quá trình nhiễm trùng.¹⁴⁻¹⁸ Không có đủ bằng chứng để xác định mối quan hệ giữa việc sử dụng corticosteroid dạng hít và tốc độ thanh thải virus.

Chất ức chế HMG-CoA Reductase (Statin)

Khuyến nghị

– Bệnh nhân mắc COVID-19 đang được **điều trị bằng statin** cho một tình trạng bệnh lý **không nên ngừng** các loại thuốc này trừ khi việc ngừng thuốc được bảo đảm bởi tình trạng lâm sàng của họ (AIII).

– Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **statin** để điều trị COVID-19, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (AIII).

Các chất ức chế HMG-CoA reductase, hoặc statin, ảnh hưởng đến ACE2 có chức năng trong việc điều chỉnh bất thường nội mô. Những chất này có thể có một vai trò tiềm năng trong điều trị bệnh nhân bị COVID-19 nặng.¹⁹

Một nghiên cứu quan sát lớn ở Trung Quốc cho thấy bệnh nhân nhập viện bị COVID-19 được dùng statin có nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân thấp hơn so với bệnh nhân không dùng statin (aHR 0,63; CI 95%, 0,48–0,84; P = 0,001).²⁰ Ngược lại, một nghiên cứu hồi cứu, đa trung tâm về những bệnh nhân bị COVID-19 nặng ở Ý không tìm thấy mối liên hệ giữa việc sử dụng statin lâu dài và tỷ lệ tử vong (aHR 0,98; CI 95%, 0,81–1,20; P = 0,87).²¹ Tương tự, việc tiếp nhận liệu pháp statin gần đây không liên quan đến nguy cơ tử vong cao hơn (aHR 0,96; KTC 95%, 0,78–1,18) hoặc mức độ nghiêm trọng của bệnh (aHR 1,16; CI 95%, 0,95–1,41) trong một nghiên cứu thuần tập quốc gia về 4.842 bệnh nhân mắc COVID-19 ở Đan Mạch.²²

Cần có thêm dữ liệu để làm rõ tác động của liệu pháp statin đối với COVID-19. Các thử nghiệm lâm sàng đánh giá tác động điều trị của statin như một liệu pháp bổ trợ cho COVID-19 hiện đang được tiến hành. Vui lòng xem [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) để biết thông tin mới nhất.

Thuốc chống viêm không steroid

Khuyến nghị

– Bệnh nhân mắc COVID-19 đang dùng **thuốc chống viêm không steroid (NSAID)** cho một tình trạng bệnh tiềm ẩn **không nên ngừng** điều trị trừ khi việc ngừng điều trị được chứng minh bởi tình trạng lâm sàng của họ (AIII).

– Các chiến lược sử dụng **thuốc hạ sốt** (ví dụ: acetaminophen, NSAID) ở bệnh nhân COVID-19 phải tương tự như các phương pháp được sử dụng ở những bệnh nhân khác (AIII).

Vào tháng 3 năm 2020, các hãng thông tấn đã quảng bá các báo cáo rằng thuốc chống viêm có thể làm trầm trọng thêm COVID-19. Người ta đã đề xuất NSAID có thể làm tăng sự biểu hiện của ACE2² và ức chế sản xuất kháng thể.²³ Ngay sau những báo cáo này, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm đã tuyên bố không có bằng chứng nào liên kết việc sử dụng NSAID với việc làm xấu đi COVID-19 và khuyên bệnh nhân nên sử dụng NSAID theo chỉ dẫn.²⁴

Trong một nghiên cứu thuần tập quốc gia về những bệnh nhân có kết quả xét nghiệm dương tính với SARS-CoV-2 ở Đan Mạch, không tìm thấy mối liên hệ nào giữa tiền sử dùng NSAID và nhu cầu nhập viện, nguy cơ tử vong hoặc mức độ nghiêm trọng của bệnh.²⁵

Liệu pháp ức chế acid

Khuyến nghị

- Bệnh nhân bị COVID-19 đang được **điều trị ức chế acid** cho một tình trạng bệnh lý **không nên ngừng** các loại thuốc này trừ khi việc ngừng thuốc được đảm bảo bởi tình trạng lâm sàng của họ (**AIII**).

- Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng **famotidine** để điều trị COVID-19, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (**AIII**).

Các liệu pháp ức chế acid, chẳng hạn như thuốc ức chế bơm proton (PPI) và thuốc đối kháng thụ thể histamine-2 (H2RA), làm tăng pH dạ dày. PH dạ dày thấp được đề xuất là một cơ chế bảo vệ chống lại sự lây nhiễm của các loại virus có thể xâm nhập vào cơ thể qua đường tiêu hóa (ví dụ: virus đường ruột, SARS-CoV).²⁶ Các nghiên cứu quan sát đã đánh giá mối quan hệ giữa việc sử dụng liệu pháp ức chế acid và việc thu nhận mức độ nghiêm trọng của COVID-19 đã tạo ra nhiều kết quả khác nhau.

Một nghiên cứu thuần tập phù hợp với xu hướng ở Hàn Quốc đã quan sát thấy việc sử dụng PPI hiện tại không liên quan đến nguy cơ cao hơn khi xét nghiệm dương tính với SARS-CoV-2, nhưng nó có liên quan đến nguy cơ mắc bệnh nặng cao hơn.²⁷ Một cuộc khảo sát trực tuyến được thực hiện trong Hoa Kỳ xác định không có mối liên hệ nào giữa việc sử dụng H2RA và nguy cơ nhiễm SARS-CoV-2, trong khi liệu pháp PPI có liên quan đến tỷ lệ nhận được chẩn đoán nhiễm SARS-CoV-2 cao hơn, đặc biệt ở những người dùng liều hai lần PPIs mỗi ngày.²⁶ Tuy nhiên, những nghiên cứu này có những hạn chế nổi tại của các nghiên cứu quan sát và nghiên cứu dựa trên khảo sát, và chúng có thể có nhiều yếu tố gây nhiễu.

Tác động của famotidine H2RA lên kết quả điều trị COVID-19 đã được đánh giá trong các nghiên cứu quan sát. Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 878 bệnh nhân nhập viện với COVID-19, những bệnh nhân được sử dụng famotidine (n = 83) có tỷ lệ tử vong thấp hơn những người không sử dụng.²⁸ Trong một nghiên cứu hồi cứu khác trên 84 bệnh nhân được sử dụng famotidine và một nhóm so sánh phù hợp trong số 420 bệnh nhân không sử dụng, việc sử dụng famotidine có liên quan đến việc giảm kết quả tổng hợp là tử vong hoặc đặt ống nội khí quản.²⁹ Chỉ có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân tham gia vào các nghiên cứu này được dùng famotidine, và không rõ chỉ định của liệu pháp famotidine hoặc liệu có các yếu tố gây nhiễu khác. Những hạn chế này gây khó khăn trong việc đưa ra kết luận về hiệu quả của việc sử dụng famotidine để điều trị cho bệnh nhân COVID-19.

Kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng đang diễn ra sẽ cung cấp thêm hiểu biết về vai trò của famotidine trong điều trị COVID-19. Vui lòng xem [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) để biết thông tin mới nhất.

Ở những bệnh nhân bị COVID-19 cần điều trị bằng PPI, Trường Hội Tiêu hóa Hoa Kỳ đề nghị sử dụng liều hiệu quả thấp nhất của PPI.³⁰

Thông tin tham khảo

1. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. *J Card Fail.* 2020;26(5):370. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32439095>.
2. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171062>.
3. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *JAMA.* 2020;323(18):1769-1770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32208485>.
4. Mackey K, Kansagara D, Vela K. Update alert 3: risks and impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers on SARS-CoV-2 infection in adults. *Ann Intern Med.* 2020;173(7):130-131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32845705>.
5. Flacco ME, Acuti Martellucci C, Bravi F, et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. *Heart.* 2020;106(19):1519-1524. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32611676>.
6. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, et al. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted With COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325(3):254-264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33464336>.
7. Kaiser UB, Mirmira RG, Stewart PM. Our response to COVID-19 as endocrinologists and diabetologists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32232480>.
8. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Respir Med.* 2020;8(11):1106-1120. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32979987>.
9. Cazzola M, Ora J, Bianco A, Rogliani P, Matera MG. Guidance on nebulization during the current COVID-19 pandemic. *Respir Med.* 2021;176:106236. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33248363>.
10. Sethi S, Barjaktarevic IZ, Tashkin DP. The use of nebulized pharmacotherapies during the COVID-19 pandemic. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620954366. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33167796>.

11. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16968120>.
12. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD010406. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26950335>.
13. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29161116>.
14. Chen Y, Li L. Influence of corticosteroid dose on viral shedding duration in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021;72(7):1298-1300. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454365/>.
15. Li S, Hu Z, Song X. High-dose but not low-dose corticosteroids potentially delay viral shedding of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021;72(7):1297-1298. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32588877/>.
16. Ding C, Feng X, Chen Y, et al. Effect of corticosteroid therapy on the duration of SARS-CoV-2 clearance in patients with mild COVID-19: a retrospective cohort study. *Infect Dis Ther*. 2020;9(4):943-952. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32986226>.
17. Liu J, Zhang S, Dong X, et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6417-6428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33141117>.
18. Spagnuolo V, Guffanti M, Galli L, et al. Viral clearance after early corticosteroid treatment in patients with moderate or severe SARS-CoV-2. *Sci Rep*. 2020;10(1):21291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33277573>.
19. Fedson DS, Opal SM, Rordam OM. Hiding in plain sight: an approach to treating patients with severe COVID-19 infection. *mBio*. 2020;11(2). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32198163>.
20. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metab*. 2020;32(2):176-187 e174. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32592657>.
21. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1345-1355. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32667669>.

22. Butt JH, Gerds TA, Schou M, et al. Association between statin use and outcomes in patients with coronavirusdisease 2019 (COVID-19): a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(12):e044421. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33277291>.
23. Bancos S, Bernard MP, Topham DJ, Phipps RP. Ibuprofen and other widely used non-steroidal anti- inflammatory drugs inhibit antibody production in human cells. *Cell Immunol*. 2009;258(1):18-28. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345936>.
24. Food and Drug Administration. FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda- advises-patients-use-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-SARS-CoV-2>. Accessed July 28, 2021.
25. Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti- inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: a Danish nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(9):e1003308. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32898149>.
26. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(10):1707-1715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32852340>.
27. Lee SW, Ha EK, Yeniova AO, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut*. 2021;70(1):76-84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32732368>.
28. Mather JF, Seip RL, McKay RG. Impact of famotidine use on clinical outcomes of hospitalized patients with COVID-19. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(10):1617-1623. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32852338>.
29. Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, et al. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2020;159(3):1129-1131 e1123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32446698>.
30. American College of Gastroenterology. Information sheet and FAQs about proton pump inhibitors (PPIs) and risk of COVID-19. 2020. Available at: https://webfiles.gi.org/links/media/ACG_Almario_et_al_Info_Sheet_and_FAQs_About_PPIs_COVID19_07072020_FINAL.pdf.

COVID-19 và các quần thể đặc biệt

Cập nhật lần cuối: ngày 9 tháng 10 năm 2020

Cần nhắc chính

Hiện có hướng dẫn từ [Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh \(CDC\)](#), [Trường Cao đẳng Sản phụ khoa Hoa Kỳ \(ACOG\)](#) và [Hiệp hội Y khoa Bà mẹ-Thai nhi \(SMFM\)](#) về việc quản lý bệnh nhân mang thai với COVID-19.¹⁻⁴ Phần này của Hướng dẫn Điều trị COVID-19 bổ sung cho hướng dẫn đó. Dưới đây là những lưu ý chính liên quan đến việc quản lý COVID-19 trong thai kỳ.

- Phụ nữ mang thai nên được tư vấn về khả năng mắc bệnh nặng do nhiễm SARS-CoV-2 và các biện pháp khuyến cáo nên thực hiện để bảo vệ bản thân và gia đình khỏi bị lây nhiễm.
- Nếu phụ nữ có thai được chỉ định nhập viện vì COVID-19, cần được chăm sóc ở một cơ sở có thể tiến hành theo dõi bà mẹ và thai nhi, khi thích hợp.
- Quản lý SARS-COV-2 ở bệnh nhân mang thai nên bao gồm:
 - Theo dõi thai và cơn co tử cung, khi thích hợp, dựa trên tuổi thai
 - Lập kế hoạch sinh nở chi tiết cho từng bệnh nhân
 - Phương pháp tiếp cận đa chuyên khoa, dựa trên nhóm có thể bao gồm tư vấn với bác sĩ sản khoa, bà mẹ-thai nhi, bệnh truyền nhiễm, phổi và chăm sóc nguy kịch, và các bác sĩ chuyên khoa nhi, nếu thích hợp
- Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến cáo rằng với hiệu quả điều trị tiềm năng, không nên từ chối điều trị phụ nữ mang thai bị Covid 19 vì những lo ngại về mặt lý thuyết liên quan đến sự an toàn của các thuốc điều trị trong thai kỳ (AIII).
- Các quyết định liên quan đến việc sử dụng các loại thuốc đã được phê duyệt cho các chỉ định khác hoặc các loại thuốc nghiên cứu để điều trị COVID-19 ở bệnh nhân mang thai phải được thực hiện với sự ra quyết định chung giữa bệnh nhân và đội ngũ lâm sàng, xem xét sự an toàn của thuốc đối với phụ nữ mang thai và thai nhi và mức độ nghiêm trọng của bệnh trạng đối với người mẹ. Để được hướng dẫn chi tiết về việc sử dụng các chất điều trị COVID-19 trong thai kỳ, vui lòng tham khảo tiêu mục những lưu ý khi mang thai của từng phần riêng lẻ của Hướng dẫn.

Độ mạnh của khuyến nghị: **A:** Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; **B:** Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; **C:** Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố

Chất lượng bằng chứng cho khuyến nghị: **I:** Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; **IIa:** Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; **IIb:** Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; **III:** Ý kiến chuyên gia

Cho đến nay, hầu hết các dữ liệu dịch tễ học được tạo ra về diễn biến lâm sàng, phòng ngừa và điều trị COVID-19 đều đến từ các nghiên cứu về người lớn không mang thai. Cần có thêm thông tin liên quan đến COVID-19 ở các quần thể bệnh nhân khác, chẳng hạn như ở trẻ em, người mang thai và các quần thể khác như được nêu trong các phần sau của Hướng dẫn.

Mặc dù trẻ em mắc COVID-19 có thể ít biểu hiện hơn người lớn mắc COVID-19, nhưng hội chứng viêm đa hệ thống được mô tả gần đây ở trẻ em (MIS-C) cần được nghiên cứu thêm. Dữ liệu cũng đang xuất hiện về quá trình lâm sàng của COVID-19 ở

bệnh nhân mang thai, kết quả mang thai khi bị COVID-19, và sự lây truyền dọc của coronavirus 2 gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS-CoV-2). Có những cân nhắc đặc biệt đối với người nhận cấy ghép, bệnh nhân ung thư, người nhiễm HIV và bệnh nhân có các tình trạng suy giảm miễn dịch khác, vì một số bệnh nhân này có thể tăng nguy cơ bị các biến chứng nghiêm trọng do COVID-19.

Các phần sau đây xem xét dữ liệu hiện có về COVID-19 ở một số quần thể này và thảo luận về những cân nhắc cụ thể mà bác sĩ lâm sàng cần lưu ý để phòng ngừa và điều trị nhiễm trùng SARS-CoV-2 ở những quần thể này.

Những lưu ý đặc biệt khi mang thai

Cập nhật lần cuối: ngày 8 tháng 7 năm 2021

Cần nhắc chính

Hiện có hướng dẫn từ [Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh](#), [Trường Cao đẳng Sản phụ khoa Hoa Kỳ](#) và [Hiệp hội Y khoa Bà mẹ-Thai nhi](#) về việc quản lý bệnh nhân mang thai bị COVID-19. Phần này của Hướng dẫn Điều trị COVID-19 bổ sung cho hướng dẫn đó. Sau đây là những lưu ý chính liên quan đến việc quản lý COVID-19 trong thai kỳ:

- Những người mang thai nên được tư vấn về nguy cơ gia tăng bệnh nặng do nhiễm COVID-19 và nhận các khuyến nghị về các cách bảo vệ bản thân và gia đình khỏi bị lây nhiễm.
- Nếu chỉ định nhập viện COVID-19 cho một bệnh nhân đang mang thai, cần được chăm sóc ở một cơ sở có thể tiến hành theo dõi bà mẹ và thai nhi, khi thích hợp.
- Quản lý COVID-19 ở bệnh nhân mang thai nên bao gồm:
 - Theo dõi thai và cơn co tử cung dựa trên tuổi thai, khi thích hợp
 - Lập kế hoạch sinh nở chi tiết cho từng bệnh nhân
 - Phương pháp tiếp cận đa chuyên khoa dựa trên nhóm có thể bao gồm tư vấn với bác sĩ sản khoa, bà mẹ-thai nhi, bệnh truyền nhiễm, chăm sóc nguy kịch phổi và bác sĩ chuyên khoa nhi, nếu thích hợp
 - Nhìn chung, việc quản lý điều trị đối với bệnh nhân mang thai bị COVID-19 phải giống như đối với bệnh nhân không mang thai. Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 **khuyến cáo không nên tạm dừng điều trị** đối với việc tiêm vaccin SARS-CoV-2 từ những người mang thai hoặc cho con bú vì những lo ngại về mặt lý thuyết (**AIII**). Để biết chi tiết về các khuyến nghị điều trị và cần nhắc khi mang thai, hãy xem [phần Quản lý chung đối với bệnh nhân không nhập viện có COVID-19 cấp tính](#) và các phần thuốc riêng lẻ.
- Bệnh nhân mang thai hoặc cho con bú bị COVID-19 và đội ngũ lâm sàng của họ nên thảo luận về việc sử dụng thuốc đang nghiên cứu hoặc thuốc được chấp thuận cho các chỉ định khác như phương pháp điều trị COVID-19. Trong quá trình đưa ra quyết định chung này, bệnh nhân và nhóm nghiên cứu lâm sàng nên xem xét tính an toàn của thuốc đối với người mang thai hoặc cho con bú và thai nhi và mức độ nghiêm trọng của bệnh mẹ. Để được hướng dẫn chi tiết về việc sử dụng các thuốc điều trị COVID-19 trong thời kỳ mang thai, vui lòng tham khảo các phần phụ cần cần nhắc khi mang thai trong phần [Liệu pháp kháng virus](#) và [điều hòa miễn dịch](#) của Hướng dẫn này.
- Quyết định cho trẻ bú sữa mẹ trong khi bệnh nhân đang dùng thuốc điều trị COVID-19 phải là một nỗ lực hợp tác giữa bệnh nhân và nhóm y tế, bao gồm cả các cơ sở cung cấp dịch vụ chăm sóc trẻ sơ sinh. Bệnh nhân và nhóm nghiên cứu lâm sàng nên thảo luận về lợi ích tiềm năng của thuốc điều trị và đánh giá tác động tiềm tàng của việc ngừng sữa mẹ đối với tương lai của việc cung cấp sữa mẹ cho trẻ sơ sinh.

Độ mạnh của khuyến nghị: **A:** Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; **B:** Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; **C:** Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố

Chất lượng bằng chứng cho khuyến nghị: **I:** Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; **IIa:** Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; **IIb:** Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; **III:** Ý kiến chuyên gia

Dịch tễ học về COVID-19 trong thai kỳ

Trong thời kỳ đầu của đại dịch, các báo cáo về bệnh COVID-19 mắc phải trong thời kỳ mang thai được giới hạn trong loạt nghiên cứu không so sánh bệnh nhân mang thai với nhóm chứng không mang thai phù hợp về độ tuổi, và những báo cáo này phần lớn khiến người bệnh yên tâm. Dữ liệu sau đó đã chỉ ra rằng mặc dù nguy cơ thấp bệnh tiến triển nặng, nhưng COVID-19 có liên quan đến bệnh nặng hơn ở người mang thai so với người không mang thai.¹ Ngoài ra, người mang thai mắc COVID-19 cũng có nhiều rủi ro sản khoa hơn, chẳng hạn như sinh non.^{2,3}

Vào tháng 11 năm 2020, Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh (CDC) đã công bố dữ liệu giám sát về kết quả ở khoảng 400.000 phụ nữ trong độ tuổi sinh sản với COVID-19,¹ có triệu chứng, được phòng thí nghiệm xác nhận sau khi điều chỉnh theo tuổi, chủng tộc/dân tộc và các tình trạng y tế cơ bản, phụ nữ mang thai có tỷ lệ nhập viện chăm sóc đặc biệt (ICU) cao hơn đáng kể (10,5 so với 3,9 trường hợp trên 1.000 trường hợp; tỷ lệ rủi ro đã điều chỉnh [aRR] 3,0; CI 95%, 2,6–3,4), thở máy (2,9 so với 1,1 trường hợp trên 1.000 trường hợp; aRR 2,9; CI 95%, 2,2–3,8), oxy hóa màng ngoài cơ thể (0,7 so với 0,3 trường hợp trên 1.000 trường hợp; aRR 2,4; CI 95%, 1,5–4,0), và tử vong (1,5 so với 1,2 trường hợp trên 1.000 trường hợp; aRR 1,7; CI 95%, 1,2–2,4). Nguy cơ mắc bệnh nặng tăng lên đáng kể nhất ở phụ nữ từ 35 đến 44 tuổi, những người có nguy cơ thở máy cao gấp 4 lần và nguy cơ tử vong cao gấp 2 lần so với phụ nữ không mang thai ở cùng độ tuổi.

Đáng chú ý, ở phụ nữ gốc Tây Ban Nha, phụ nữ mang thai có nguy cơ tử vong cao gấp 2,4 lần (CI 95%, 1,3–4,3) so với nguy cơ được quan sát ở phụ nữ gốc Tây Ban Nha không mang thai. Sự khác biệt về chủng tộc và sắc tộc cũng được thấy trong các báo cáo khác. Trong số 8.207 phụ nữ mang thai mắc COVID-19 được báo cáo cho CDC, tỷ lệ những người được báo cáo là người Tây Ban Nha (46%) và Da đen (22%) cao hơn tỷ lệ phụ nữ gốc Tây Ban Nha và Da đen sinh con vào năm 2019 (Tương ứng là 24% và 15%), cho thấy những người mang thai là người gốc Tây Ban Nha hoặc Da đen có thể bị ảnh hưởng tương ứng bởi nhiễm SARS-CoV-2.⁴

Trong một tổng quan hệ thống liên tục bao gồm 192 nghiên cứu cho đến nay, các yếu tố mẹ liên quan đến bệnh nặng bao gồm tuổi mẹ tăng (OR 1,83; CI 95%, 1,27–2,63; 3.561 phụ nữ từ 7 nghiên cứu); chỉ số khối cơ thể cao (OR 2,37; CI 95%, 1,83–3,07; 3.367 phụ nữ từ 5 nghiên cứu); bất kỳ bệnh đi kèm nào từ trước của bà mẹ, bao gồm tăng huyết áp mạn tính và tiểu đường (OR 1,81; CI 95%, 1,49–2,20; 2.634 phụ nữ từ 3 nghiên cứu); tiền sản giật (OR 4,21; CI 95%, 1,27–14,0; 274 phụ nữ từ 4 nghiên cứu); và mắc bệnh tiểu đường từ trước (OR 2,12; CI 95%, 1,62–2,78; 3.333 phụ nữ từ 3 nghiên cứu).⁵ So với phụ nữ mang thai và phụ nữ mang thai gần đây không bị COVID-19, phụ nữ mang thai có SARS-CoV-2 có nguy cơ cao hơn bất kỳ trường hợp sinh non nào (OR 1,47; CI 95%, 1,14–1,91; 8.549 phụ nữ từ 18 nghiên cứu) và thai chết lưu (OR 2,84; CI 95%, 1,25–6,45; 5.794 phụ nữ từ 9 nghiên cứu).

Một nghiên cứu thuần tập quan sát trên tất cả bệnh nhân mang thai tại 33 bệnh viện Hoa Kỳ với đơn thai và kết quả dương tính với xét nghiệm virus SARS-CoV-2 đã

đánh giá các đặc điểm và kết quả của bà mẹ trên mức độ nghiêm trọng của bệnh. Dữ liệu gợi ý rằng các kết quả chu sinh bất lợi phổ biến hơn ở những bệnh nhân mắc bệnh nặng hoặc nguy kịch hơn là ở những bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 không có triệu chứng, bao gồm cả việc gia tăng tỷ lệ sinh mổ (59,6% so với 34,0% bệnh nhân; aRR 1,57; CI 95%, 1,30–1,90), rối loạn tăng huyết áp khi mang thai (40,4% so với 18,8%; aRR 1,61; 95% CI, 1,18–2,20), và sinh non (41,8% so với 11,9%; aRR 3,53; 95% CI, 2,42–5,14). Kết quả chu sinh ở những người bị bệnh nhẹ đến trung bình tương tự như kết quả quan sát được ở những bệnh nhân nhiễm SARS-CoV2 không có triệu chứng.

Mặc dù có khả năng lây truyền SARS-CoV-2 theo chiều dọc, nhưng dữ liệu hiện tại cho thấy hiếm gặp.⁷ Một đánh giá trên 101 trẻ sơ sinh được sinh ra bởi 100 phụ nữ bị nhiễm SARS-CoV-2 tại một trung tâm y tế học thuật của Hoa Kỳ cho thấy có 2 trẻ sơ sinh (2 %) có kết quả phản ứng chuỗi polymerase SARS-CoV-2 không xác định (PCR), được cho là dương tính; tuy nhiên, trẻ sơ sinh không có bằng chứng về bệnh lâm sàng. Điều đáng yên tâm là phần lớn trẻ sơ sinh nhận được kết quả PCR âm tính sau khi nằm chung phòng với mẹ và cho con bú trực tiếp (các bà mẹ trong nghiên cứu này đã thực hành vệ sinh tay và vú thích hợp).

Quản lý COVID-19 trong thai kỳ

Những người mang thai nên được tư vấn về nguy cơ gia tăng bệnh nặng do SARS-CoV-2 và các biện pháp họ có thể thực hiện để bảo vệ bản thân và gia đình khỏi bị lây nhiễm. Các biện pháp này bao gồm giãn cách, rửa tay thường xuyên và đeo tấm che mặt (nếu được chỉ định). Nếu bệnh nhân không được tiêm chủng, họ nên được tư vấn về việc đeo khăn che mặt và chủng ngừa bệnh SARS-CoV-2. CDC, Trường Cao đẳng Sản phụ khoa Hoa Kỳ (ACOG) và Hiệp hội Y khoa Bà mẹ-Thai nhi nhấn mạnh tầm quan trọng của tiếp cận dịch vụ chăm sóc trước khi sinh. ACOG cung cấp một danh sách [các câu hỏi thường gặp](#) về việc sử dụng Tư vấn sức khỏe từ xa để khám thai, khi thích hợp.

ACOG đã phát triển một [thuật toán](#) để đánh giá và quản lý bệnh nhân ngoại trú mang thai nghi ngờ bị nhiễm SARS-CoV-2 hoặc đã được phòng thí nghiệm xác nhận. Cũng như ở bệnh nhân không mang thai, nhiễm SARS-CoV-2 ở bệnh nhân mang thai có thể biểu hiện như bệnh không có triệu chứng/không có tiền triệu hoặc với một loạt các biểu hiện lâm sàng, từ các triệu chứng nhẹ có thể được quản lý bằng chăm sóc hỗ trợ tại nhà đến bệnh nặng và suy hô hấp cần nhập khoa ICU. Cũng như các bệnh nhân khác, cần đánh giá mức độ nghiêm trọng của bệnh, các bệnh đi kèm và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân mang thai có các triệu chứng tương thích với COVID-19 để xác định xem có cần đánh giá trực tiếp để có khả năng nhập viện hay không.

Nếu có chỉ định nhập viện, cần được chăm sóc ở một cơ sở có thể tiến hành theo dõi bà mẹ và thai nhi, khi thích hợp. Việc quản lý COVID-19 ở bệnh nhân mang thai có thể bao gồm:

- Theo dõi thai và con co tử cung dựa trên tuổi thai, khi thích hợp
- Lập kế hoạch sinh nở chi tiết cho từng bệnh nhân

– Phương pháp tiếp cận đa chuyên khoa, dựa trên nhóm, có thể bao gồm tư vấn với bác sĩ sản khoa, bà mẹ-thai nhi, bệnh truyền nhiễm, chăm sóc nguy kịch phổi và bác sĩ chuyên khoa nhi, nếu thích hợp.

Nhìn chung, các khuyến nghị về quản lý SARS-CoV-2 ở bệnh nhân không mang thai cũng được áp dụng cho bệnh nhân mang thai.

Quản lý điều trị COVID-19 trong thai kỳ

Những phương pháp điều trị có hiệu quả tiềm năng đối với COVID-19 không nên được từ chối đối với phụ nữ mang thai vì những lo ngại về mặt lý thuyết liên quan đến sự an toàn của việc sử dụng các phương pháp điều trị đó trong thai kỳ (AIII).

Bệnh nhân mang thai hoặc cho con bú bị COVID-19 và đội ngũ lâm sàng của họ nên thảo luận về việc sử dụng thuốc đang thử nghiệm hoặc thuốc được chấp thuận cho các chỉ định khác làm phương pháp điều trị COVID-19. Trong quá trình đưa ra quyết định chung này, bệnh nhân và nhóm nghiên cứu lâm sàng nên xem xét tính an toàn của thuốc đối với người mang thai – thai nhi hoặc bà mẹ hoặc những người cho con bú và về mức độ nghiêm trọng của bệnh. Để được hướng dẫn chi tiết về việc sử dụng các chất điều trị COVID-19 trong thời kỳ mang thai, vui lòng tham khảo các phụ lục về cân nhắc khi mang thai có trong phần [Liệu pháp kháng virus](#) và phần [điều hòa miễn dịch](#) của Hướng dẫn này.

Việc sử dụng kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 có thể được xem xét ở những người mang thai bị COVID-19, đặc biệt ở những người có thêm các yếu tố nguy cơ mắc bệnh nặng. Không có dữ liệu dành riêng cho thai kỳ về việc sử dụng kháng thể đơn dòng. Do đó, không nên sử dụng những sản phẩm này khi đang mang thai; tuy nhiên, các sản phẩm immunoglobulin G khác đã được sử dụng an toàn trong thai kỳ khi có chỉ định sử dụng.

Cho đến nay, hầu hết các thử nghiệm lâm sàng liên quan đến SARS-CoV-2 đã loại trừ những người đang mang thai và cho con bú; trong trường hợp những người đang cho con bú và mang thai đã được đưa vào các nghiên cứu, chỉ một số lượng nhỏ được ghi nhận. Hạn chế này gây khó khăn cho việc đưa ra các khuyến nghị dựa trên bằng chứng về việc sử dụng các liệu pháp SARS-CoV-2 ở những bệnh nhân dễ bị tổn thương này và có khả năng hạn chế các lựa chọn điều trị COVID-19 cho họ. Khi có thể, không nên loại trừ những người mang thai và cho con bú khỏi các thử nghiệm lâm sàng về thuốc điều trị hoặc vaccin phòng SARS-CoV-2.

Thời gian chuyển dạ

[ACOG](#) cung cấp hướng dẫn chi tiết về thời gian chuyển dạ và nguy cơ lây truyền dọc SARS-CoV-2. Trong hầu hết các trường hợp, thời điểm sinh nên được quyết định bởi các chỉ định sản khoa hơn là chẩn đoán SARS-CoV-2 của mẹ. Đối với những phụ nữ đã nghi ngờ hoặc xác nhận COVID-19 sớm trong thai kỳ, không nên thay đổi thời gian sinh nở thông thường như ước tính.

Hậu sản

Phần lớn các nghiên cứu đã không chứng minh được sự hiện diện của SARS-CoV-2 trong sữa mẹ; do đó, việc cho con bú sữa mẹ không chống chỉ định đối với

những người bị nhiễm SARS-CoV-2 đã được phòng thí nghiệm xác nhận hoặc nghi ngờ nhiễm SARS-CoV-2.⁸ Cần thực hiện các biện pháp phòng ngừa để tránh lây truyền cho trẻ sơ sinh, bao gồm thực hành vệ sinh tay tốt, đeo tấm che mặt và thực hiện vệ sinh dụng cụ vắt sữa đúng cách trước và sau khi vắt sữa mẹ.

Quyết định cho trẻ bú sữa mẹ trong khi bệnh nhân đang dùng thuốc điều trị COVID-19 phải là nỗ lực chung giữa bệnh nhân và nhóm y tế, bao gồm cả việc hỗ trợ nhân viên chăm sóc trẻ sơ sinh. Bệnh nhân và nhóm nghiên cứu lâm sàng nên thảo luận về lợi ích tiềm năng của thuốc điều trị và đánh giá tác động tiềm tàng của việc ngừng bú sữa mẹ đối với tương lai của việc cung cấp sữa mẹ cho trẻ sơ sinh.

CDC và Học viện Nhi khoa Hoa Kỳ đã cung cấp [hướng dẫn cụ thể về cách xử trí sau sinh](#) đối với trẻ sơ sinh có mẹ bị nhiễm hoặc nghi ngờ nhiễm SARS-CoV-2, bao gồm cả các khuyến nghị về nuôi con bằng sữa mẹ, được cung cấp bởi [CDC](#) và [Học viện Nhi khoa Hoa Kỳ](#), cũng như phần [Cần nhắc Đặc biệt ở Trẻ em](#) trong tài liệu này Hướng dẫn.

Tiêm phòng SARS-CoV-2 trong thời kỳ mang thai

Một nghiên cứu sử dụng dữ liệu từ ba hệ thống báo cáo an toàn vaccin ở Hoa Kỳ đã báo cáo rằng tần suất các tác dụng ngoài ý muốn ở 35.691 người nhận vaccin được xác định là có thai tương tự như tần suất quan sát được ở những bệnh nhân không mang thai. Buồn nôn và nôn, đau tại chỗ tiêm được báo cáo ở người mang thai thường xuyên hơn một chút so với người không mang thai. Các phản ứng toàn thân khác được báo cáo thường xuyên hơn ở những người nhận vaccin không mang thai, nhưng đặc điểm phản ứng tổng thể là tương tự đối với bệnh nhân mang thai và không mang thai. Dữ liệu giám sát từ 3.958 bệnh nhân mang thai được đăng ký chương trình tiêm vaccin an toàn của CDC cho thấy, trong số 827 người đã hoàn thành thai kỳ, không có tín hiệu an toàn rõ ràng nào trong sản khoa hoặc kết quả sơ sinh khi tỷ lệ sảy thai (sảy thai tự nhiên hoặc thai chết lưu), sinh non, dị tật bẩm sinh, trẻ sơ sinh nhẹ cân so với tuổi thai và tử vong sơ sinh được so sánh với tỷ lệ lịch sử mắc bệnh trong tài liệu được Ban Hội thẩm thông qua.⁹ ACOG đã xuất bản hướng dẫn thực hành về việc sử dụng vaccin COVID-19 ở người mang thai và cho con bú, bao gồm hướng dẫn hỗ trợ bác sĩ lâm sàng trong cuộc trò chuyện về nguy cơ và lợi ích với bệnh nhân mang thai.

Thông tin tham khảo

1. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1641-1647. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33151921>.
2. Ko JY, DeSisto CL, Simeone RM, et al. Adverse pregnancy outcomes, maternal complications, and severe illness among U.S. delivery hospitalizations with and without a COVID-19 diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2021; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33977298>.

3. Woodworth KR, Olsen EO, Neelam V, et al. Birth and infant outcomes following laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in pregnancy—SET-NET, 16 jurisdictions, March 29–October 14, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1635-1640. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33151917>.
4. Ellington S, Strid P, Tong VT, et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(25):769-775. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32584795>.
5. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32873575>.
6. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, et al. Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2021;137(4):571-580. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33560778>.
7. Dumitriu D, Emeruwa UN, Hanft E, et al. Outcomes of neonates born to mothers with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection at a large medical center in New York City. *JAMA Pediatr*. 2021;175(2):157-167. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33044493/>.
8. The American College of Obstetricians and Gynecologists. COVID-19 FAQs for obstetrician-gynecologists, obstetrics. 2020. Available at: <https://www.acog.org/clinical-information/physician-faqs/SARS-CoV-2-faqs-for-ob-gyns-obstetrics>. Accessed February 8, 2021.
9. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary findings of mRNA COVID-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med*. 2021;384(24):2273-2282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33882218>.

Những lưu ý đặc biệt ở trẻ em

Cập nhật lần cuối: ngày 21 tháng 4 năm 2021

Tóm tắt khuyến nghị

- Nhiễm SARS-CoV-2 nói chung nhẹ hơn ở trẻ em so với người lớn, và một tỷ lệ đáng kể trẻ em mắc bệnh không có triệu chứng.
- Hầu hết trẻ em bị nhiễm SARS-CoV-2 sẽ không cần bất kỳ liệu pháp cụ thể nào.
- Trẻ em có tiền sử phức tạp về y tế (ví dụ: do suy giảm chức năng thần kinh, chậm phát triển hoặc các hội chứng di truyền bao gồm trisomy 21), béo phì, bệnh tim phổi mạn tính hoặc suy giảm miễn dịch, cũng như trẻ em da màu và thanh thiếu niên có thể tăng nguy cơ mắc thể bệnh nặng.
- Có rất ít dữ liệu về cơ chế bệnh sinh và thể lâm sàng của bệnh COVID-19 ở trẻ em. Không có dữ liệu nhi khoa từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược và dữ liệu hạn chế từ các nghiên cứu quan sát để cung cấp thông tin về việc phát triển các khuyến nghị dành riêng cho trẻ em để điều trị COVID-19.

Liệu pháp cụ thể cho trẻ em

- Trong trường hợp không có dữ liệu đầy đủ về việc điều trị trẻ em bị COVID-19 cấp tính, các khuyến nghị dựa trên dữ liệu kết quả và an toàn cho bệnh nhân người lớn và nguy cơ tiến triển bệnh của trẻ.
- Hầu hết trẻ em mắc bệnh nhẹ hoặc trung bình có thể được quản lý bằng dịch vụ chăm sóc hỗ trợ đơn thuần (AIII).
- **Remdesivir** được khuyến dùng cho:
 - Trẻ em từ 12 tuổi nhập viện với COVID-19 có các yếu tố nguy cơ mắc bệnh nặng và có nhu cầu cấp cứu hoặc nhu cầu oxy bổ sung ngày càng tăng (BIII).
 - Trẻ em từ 16 tuổi nhập viện với COVID-19 có nhu cầu cấp cứu hoặc về nhu cầu oxy ngày càng tăng bất kể chúng có các yếu tố nguy cơ mắc bệnh nặng (BIII) hay không.
- Tham khảo ý kiến của bác sĩ chuyên khoa bệnh truyền nhiễm nhi khoa, có thể cân nhắc dùng **remdesivir** cho trẻ nhập viện ở mọi lứa tuổi mắc COVID-19 có nhu cầu cấp cứu hoặc nhu cầu oxy ngày càng tăng (CIII).
- Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) **khuyến nghị sử dụng dexamethasone** cho trẻ nhập viện với COVID-19 cần oxy lưu lượng cao, thở máy không xâm lấn, thở máy xâm lấn hoặc oxy qua màng ngoài cơ thể (BIII).
- Không có đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng hoặc chống lại việc sử dụng các sản phẩm kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 cho trẻ em mắc bệnh COVID-19 không phải nhập viện nhưng có các yếu tố nguy cơ mắc bệnh nặng. Dựa trên các nghiên cứu dành cho người lớn, bamlanivimab cộng với etesevimab hoặc casirivimab cộng với imdevimab có thể được xem xét tùy từng trường hợp đối với trẻ em không nhập viện đáp ứng các tiêu chí Cho phép Sử dụng Khẩn cấp (EUA) về nguy cơ cao mắc bệnh nặng, đặc biệt là những trẻ đáp ứng nhiều hơn một tiêu chí hoặc có độ tuổi từ 16 tuổi. Ban Hội thẩm khuyến nghị nên tham khảo ý kiến của bác sĩ chuyên khoa bệnh truyền nhiễm nhi khoa trong những trường hợp như vậy.
- Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên sử dụng huyết tương hồi phục** cho trẻ em nhập viện với COVID-19 không cần thở máy, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (AIII). Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng huyết tương hồi phục cho bệnh nhi mắc COVID-19 được thở máy (AIII). Ban Hội thẩm đang tham khảo ý kiến với bác sĩ chuyên khoa bệnh truyền nhiễm nhi khoa, huyết tương hồi phục kháng thể cao có thể được xem xét tùy từng trường hợp cho những trẻ nhập viện đáp ứng các tiêu chí của EUA về việc sử dụng huyết tương.
- Không có đủ bằng chứng để Ban hội thẩm khuyến nghị sử dụng baricitinib kết hợp với remdesivir để điều trị COVID-19 ở trẻ em nhập viện không thể sử dụng corticosteroid.

- Không có đủ bằng chứng để Ban hội thẩm khuyến nghị hoặc không sử dụng tocilizumab ở trẻ em nhập viện bị COVID-19 hoặc hội chứng viêm đa hệ thống ở trẻ em (MIS-C). Ban Hội thẩm **khuyến cáo không** nên sử dụng sarilumab cho trẻ em nhập viện bị COVID-19 hoặc MIS-C, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (**AIII**).
- MIS-C là một biến chứng chậm nghiêm trọng của nhiễm trùng SARS-CoV-2 có thể phát triển ở một số ít trẻ em và thanh niên.
 - Nên tham khảo ý kiến liên chuyên khoa khi xem xét và quản lý liệu pháp điều hòa miễn dịch cho trẻ mắc MIS-C (**AIII**). Globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch và/hoặc corticosteroid thường được sử dụng như liệu pháp đầu tay, mặc dù thuốc đối kháng interleukin-1 đã được sử dụng cho các trường hợp khó chữa. Sự lựa chọn tối ưu và sự kết hợp của các liệu pháp điều hòa miễn dịch vẫn chưa được thiết lập một cách chắc chắn.

Độ mạnh của khuyến nghị: **A:** Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; **B:** Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; **C:** Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố

Chất lượng bằng chứng cho khuyến nghị: **I:** Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; **IIa:** Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; **IIb:** Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; **III:** Ý kiến chuyên gia

Dịch tễ học

Dữ liệu từ Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh (CDC) cho thấy tỷ lệ nhiễm SARS-CoV-2 và bệnh nặng ở trẻ em thấp hơn ở người lớn.¹ Tuy nhiên, không có nhiều xét nghiệm thường quy cho trẻ em, bao gồm cả trẻ em có các triệu chứng nhẹ trong quá trình truy vết, hoặc nghiên cứu theo tỷ lệ huyết thanh, vấn đề thực sự liên quan đến nhiễm SARS-CoV-2 ở trẻ em đến nay vẫn chưa rõ ràng. Dữ liệu về cơ chế bệnh sinh và mức độ bệnh của nhiễm SARS-CoV-2 ở trẻ em ngày càng tăng nhưng vẫn còn hạn chế so với dữ liệu ở người lớn. Một số nghiên cứu dịch tễ học lớn cho thấy rằng các biểu hiện nghiêm trọng của bệnh cấp tính về cơ bản ít phổ biến hơn ở trẻ em so với người lớn. Mặc dù chỉ có một tỷ lệ nhỏ trẻ em bị COVID-19 cần được chăm sóc y tế, tỷ lệ nhập viện vào khoa chăm sóc đặc biệt (ICU) ở trẻ em nhập viện vì COVID-19 có thể so sánh với tỷ lệ này ở người lớn.²⁻¹⁰

Biểu hiện lâm sàng

Các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm SARS-CoV-2 ở trẻ em có thể tương tự như ở người lớn, nhưng hầu hết trẻ em có thể không có triệu chứng hoặc chỉ có một vài triệu chứng. Các dấu hiệu và triệu chứng phổ biến nhất của COVID-19 ở trẻ em nhập viện là sốt, buồn nôn/nôn, ho, khó thở và các triệu chứng hô hấp trên.^{9,11} Cần lưu ý, các dấu hiệu và triệu chứng của COVID-19 có thể trùng lặp đáng kể với những bệnh nhiễm virus khác, bao gồm cả bệnh cúm và các bệnh nhiễm virus đường hô hấp và đường ruột khác. Mặc dù tỷ lệ thực sự của nhiễm SARS-CoV-2 không triệu chứng vẫn chưa được biết, nhưng nhiễm trùng không triệu chứng đã được báo cáo ở 45% trẻ em được kiểm tra giám sát tại thời điểm nhập viện không do COVID-19.¹²

SARS-CoV-2 có liên quan đến hội chứng viêm nghiêm trọng tiềm ẩn ở trẻ em và thanh niên (hội chứng viêm đa hệ thống ở trẻ em [MIS-C]), được thảo luận dưới đây.

Các yếu tố nguy cơ

Dữ liệu để xác định rõ ràng các yếu tố nguy cơ đối với COVID-19 nghiêm trọng ở trẻ em còn hạn chế. Dữ liệu được báo cáo cho CDC cho thấy tỷ lệ nhập viện và tỷ lệ nhập viện ICU của trẻ em mắc bệnh COVID-19 thấp hơn so với người lớn mắc bệnh.^{11,13} Tỷ lệ nhập viện liên quan đến COVID-19 ở trẻ em cao nhất ở trẻ em trong độ tuổi < 2 tuổi trở lên ở trẻ em Tây Ban Nha và Da đen so với trẻ em Da trắng. Phần lớn trẻ em nhập viện do COVID-19 cấp tính có các bệnh lý tiềm ẩn, mắc bệnh béo phì, bệnh phổi mạn tính và sinh non (dữ liệu chỉ thu thập cho trẻ em dưới 2 tuổi) là phổ biến nhất.¹⁴ Các yếu tố nguy cơ như béo phì có thể được áp dụng nhiều hơn cho thanh thiếu niên lớn tuổi.

Trong một nghiên cứu lớn về trẻ em nhập viện từ Vương quốc Anh, độ tuổi < 1 tháng tuổi, 10 đến 14 tuổi và chủng tộc Da đen có liên quan đến việc nhập viện chăm sóc tích cực trên phân tích đa biến.⁹ Một nghiên cứu đa trung tâm lớn khác từ châu Âu đã xác định giới tính nam, trước hiện trạng y tế và các bệnh đường hô hấp dưới có sẵn được xem là các yếu tố nguy cơ bổ sung cho việc nhập viện ICU trong các mô hình đa biến.¹⁰

Tử vong liên quan đến COVID-19 ở những người < 21 tuổi cao hơn ở trẻ em từ 10 đến 20 tuổi, đặc biệt là thanh niên từ 18 đến 20 tuổi, cũng như ở người Tây Ban Nha, Da đen và Người Mỹ bản địa/thổ dân Alaska.¹⁵ Tỷ lệ cao các trường hợp tử vong do COVID-19 ở trẻ em là trẻ em có các bệnh lý tiềm ẩn, thường gặp nhất là bệnh phổi mạn tính, béo phì, rối loạn thần kinh và phát triển.

Dựa trên dữ liệu về người lớn mắc COVID-19 và ngoại suy từ dữ liệu về nhiễm virus đường hô hấp ở trẻ em không mắc COVID-19, trẻ em bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng và những trẻ mắc bệnh tim phổi tiềm ẩn có thể có nguy cơ mắc COVID-19 nặng hơn. Các báo cáo ban đầu về nhiễm SARS-CoV-2 ở bệnh nhi ung thư và bệnh nhi được ghép tạng rắn cho thấy tần suất nhiễm bệnh và tỷ lệ thấp bị biến chứng khác;¹⁶⁻²⁰ tuy nhiên, các báo cáo tương tự đối với các quần thể trẻ em bị suy giảm miễn dịch khác còn hạn chế.²¹ Một vài báo cáo đã chứng minh tỷ lệ mắc bệnh hen suyễn cao hơn ở các trường hợp mắc COVID-19 ở trẻ em, mặc dù mối liên quan của bệnh hen suyễn với bệnh nặng không được xác định rõ ràng.^{7,8} Bệnh tim bẩm sinh có thể liên quan đến tăng nguy cơ mắc COVID-19 nặng, nhưng tình trạng bệnh thì không được xác định một cách nhất quán là một yếu tố nguy cơ.^{22,23} Hướng dẫn điều trị COVID-19 ở trẻ em do Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Nhi khoa xác nhận chỉ định các yếu tố nguy cơ bổ sung cần xem xét khi đưa ra quyết định về liệu pháp kháng virus và kháng thể đơn dòng cho bệnh nhi.^{24,25}

Các triệu chứng dai dẳng sau COVID-19 cấp tính đã được mô tả ở người lớn, mặc dù tỷ lệ di chứng này ở trẻ em vẫn chưa được biết rõ và là một lĩnh vực nghiên cứu tích cực (xem [Thẻ lâm sàng của nhiễm SARS-CoV-2](#)). Các nghiên cứu hình ảnh tim đã mô tả tổn thương cơ tim ở những vận động viên trẻ chỉ mắc bệnh nhẹ; cần 26 nghiên cứu bổ sung để xác định di chứng tim lâu dài.

Lây truyền dọc và trẻ sơ sinh được sinh ra từ mẹ bị nhiễm SARS-CoV-2

Sự lây truyền theo chiều dọc của SARS-CoV-2 được cho là hiếm, nhưng khả năng lây truyền theo chiều dọc đã được mô tả.²⁷⁻²⁹ Dữ liệu ban đầu về việc lây truyền SARS-

CoV-2 chu sinh được giới hạn trong một số trường hợp nhỏ với kết quả trái ngược nhau; một số nghiên cứu cho thấy không có khả năng lây truyền, trong khi những nghiên cứu khác không thể loại trừ dứt điểm khả năng này.³⁰⁻³³ Trong số 100 phụ nữ nhiễm SARS-CoV-2 đã sinh 101 trẻ, chỉ có hai trẻ có phản ứng chuỗi polymerase sao chép ngược (RT-PCR) với kết quả nghi ngờ tình trạng nhiễm SARS-CoV-2 mặc dù hầu hết trẻ sơ sinh vẫn ở với mẹ trong phòng có các biện pháp phòng chống nhiễm trùng và được cho bú sữa mẹ.³⁴

Trẻ sơ sinh được sinh ra từ những người bị nhiễm SARS-CoV-2 có thể có nguy cơ có những rủi ro về mặt lâm sàng cao hơn những trẻ sinh ra từ những người không bị nhiễm SARS-CoV-2, mặc dù dữ liệu còn mâu thuẫn. Trong một đánh giá có hệ thống loạt trường hợp ở phụ nữ mang thai được xác nhận nhiễm SARS-CoV-2 (chủ yếu từ Trung Quốc), tỷ lệ sinh non là 20,1% (57 trong số 284 ca sinh non; CI 95%, 15,8–25,1), mổ lấy thai: tỷ lệ đẻ thường là 84,7% (33 trong số 392 trẻ sinh bằng phương pháp mổ lấy thai; 95% CI, 80,8–87,9), không có lây truyền dọc và tỷ lệ tử vong sơ sinh là 0,3% (1 trong số 313 trẻ sơ sinh tử vong; 95% CI, 0,1 –1,8).³⁵ Trong một nghiên cứu thuần tập tiền cứu trên 263 trẻ sinh ra ở Hoa Kỳ, tỷ lệ sinh non, nhập viện ICU sơ sinh và bệnh hô hấp không có sự khác biệt giữa trẻ sinh ra từ mẹ có và không bị nhiễm SARS-CoV-2.³⁶ Một nghiên cứu thuần tập từ Thụy Điển đã chứng minh rằng điểm số Apgar trong 5 phút và cân nặng khi sinh theo tuổi thai không khác biệt giữa trẻ sinh ra từ những bà mẹ có và không bị nhiễm SARS-CoV-2.³⁷ **Bệnh Coronavirus 2019 (COVID-19) - Giám sát nhập viện liên kết Dữ liệu mạng (COVID-NET) từ CDC** đã ghi nhận 598 phụ nữ mang thai bị nhiễm SARS-CoV-2 nhập viện cho thấy tỷ lệ sảy thai là 2% trong số 458 trường hợp mang thai được hoàn thành thai kỳ trong các lần nhập viện liên quan đến COVID-19 và tỷ lệ sinh non là 12,9% so với 10% của dân số Hoa Kỳ nói chung.³⁸

Một đánh giá có hệ thống và phân tích meta các nghiên cứu bao gồm 2.567 trường hợp mang thai đã kết luận rằng những bà mẹ dương tính với SARS-CoV-2 có nguy cơ sinh non chủ động bởi thầy thuốc cao hơn. Nguy cơ này chủ yếu do mổ lấy thai (21,8% số ca sinh) được thực hiện do mẹ bị bệnh và có khả năng mất bù. Ngược lại, không có sự gia tăng tỷ lệ sinh non tự phát so với tỷ lệ dự kiến ở những người mang thai không bị nhiễm SARS-CoV-2.^{39,40} Cuối cùng, một nghiên cứu thuần tập tiền cứu từ Vương quốc Anh trên 66 trẻ sơ sinh bị nhiễm SARS-CoV-2 cho thấy 3% có thể đã mắc do lây truyền theo chiều dọc và 12% nghi ngờ do nhiễm trùng mắc phải tại bệnh viện.²⁹ Hướng dẫn cụ thể về chẩn đoán và quản lý COVID-19 ở trẻ sơ sinh được sinh ra từ những bà mẹ đã biết hoặc nghi ngờ nhiễm SARS-CoV-2 do CDC cung cấp.

Cần nhắc điều trị

Không có kết quả nào từ các thử nghiệm lâm sàng đánh giá điều trị COVID-19 ở trẻ em và dữ liệu quan sát về tính an toàn hoặc hiệu quả của điều trị bằng thuốc ở trẻ em bị COVID-19 là rất hạn chế. Cần có thêm nhiều nghiên cứu chất lượng cao, bao gồm cả các thử nghiệm ngẫu nhiên. Hướng dẫn để điều trị COVID-19 ở trẻ em đã được công bố và hầu hết được ngoại suy từ các khuyến nghị cho người lớn với COVID-19.^{41,42} Trẻ càng lớn và bệnh càng nặng, thì càng phù hợp hơn khi tuân theo các khuyến nghị cho

bệnh nhân người lớn với COVID-19 (xem [Quản lý điều trị cho người lớn không nhập viện với COVID-19](#) và [Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19](#)). Để giải quyết vấn đề an toàn và hiệu quả không chắc chắn của các lựa chọn điều trị này, trẻ em nên được đăng ký tham gia các thử nghiệm lâm sàng và thử nghiệm thực tế đa trung tâm bất cứ khi nào có thể.

Đa số trẻ em bị COVID-19 nhẹ hoặc trung bình sẽ không tiến triển thành bệnh nặng hơn và do đó cần được quản lý bằng chăm sóc hỗ trợ đơn thuần (**AIII**). Các rủi ro và lợi ích của liệu pháp nên được đánh giá dựa trên mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi tác và sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ đã nêu ở trên.

Remdesivir

Remdesivir là loại thuốc duy nhất được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) phê duyệt để điều trị COVID-19 (xem [Remdesivir](#) để biết thông tin chi tiết). Nó được chấp thuận để điều trị COVID-19 ở bệnh nhân người lớn và trẻ em nằm viện (từ 12 tuổi trở lên và nặng ≥ 40 kg). Remdesivir cũng đã được cấp Giấy phép Sử dụng Khẩn cấp của FDA (EUA) để điều trị COVID-19 trong bệnh viện ở bệnh nhi có cân nặng từ 3,5 kg đến < 40 kg hoặc < 12 tuổi và cân nặng $\geq 3,5$ kg.⁴³ Remdesivir chưa được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm trẻ em, và chưa có kết quả từ các đánh giá có hệ thống về dược động học, hiệu quả hoặc độc tính ở trẻ nhỏ hơn, mặc dù các nghiên cứu đang được tiến hành (xem [ClinicalTrials.gov](#)). Tuy nhiên, dựa trên dữ liệu của người lớn, lợi ích tiềm năng của remdesivir có thể lớn hơn đối với trẻ em nhập viện với COVID-19, những người có nguy cơ tiến triển do lớn tuổi hơn (tức là, ≥ 16 tuổi) hoặc tình trạng sức khỏe so với những trẻ không có các yếu tố nguy cơ này. **Remdesivir** được khuyến cáo cho trẻ em từ 12 tuổi trở lên nhập viện với COVID-19 có các yếu tố nguy cơ mắc bệnh nặng và có nhu cầu cấp cứu hoặc ngày càng tăng nhu cầu cung cấp oxy (**BIII**). **Remdesivir** cũng được khuyến cáo cho trẻ em nhập viện từ ≥ 16 tuổi với COVID-19, những người có nhu cầu cung cấp oxy khẩn cấp hoặc ngày càng tăng ngay cả khi không có yếu tố nguy cơ (**BIII**). Remdesivir có thể được xem xét cho những trẻ nhập viện khác ở mọi lứa tuổi bị COVID-19 có nhu cầu bổ sung oxy khẩn cấp hoặc ngày càng tăng khi tham khảo ý kiến của bác sĩ chuyên khoa bệnh truyền nhiễm nhi (**CIII**).

Dexamethasone

Dexamethasone được khuyến nghị để điều trị người lớn nhập viện bị COVID-19 cần thở máy hoặc bổ sung oxy thông qua một thiết bị lưu lượng cao (xem [Corticosteroid và Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện bị COVID-19](#) để biết thông tin chi tiết). Tính an toàn và hiệu quả của dexamethasone hoặc các corticosteroid khác để điều trị COVID-19 chưa được đánh giá đầy đủ ở bệnh nhân nhi và do đó cần thận trọng khi áp dụng các khuyến cáo của người lớn cho bệnh nhân < 18 tuổi. Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị sử dụng **dexamethasone** cho trẻ em bị COVID-19 cần oxy lưu lượng cao, thở máy không xâm lấn, thở máy xâm lấn hoặc oxy qua màng ngoài cơ thể (ECMO) (**BIII**). Nó không được khuyến cáo thường quy cho những bệnh nhi chỉ cần hỗ trợ oxy ở mức độ thấp (tức là chỉ qua ống thông mũi). Việc

sử dụng dexamethasone để điều trị COVID-19 nặng ở trẻ em bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng chưa được đánh giá, có thể có hại, và do đó chỉ nên được xem xét trong từng trường hợp cụ thể. Nếu không có dexamethasone, có thể xem xét các glucocorticoid thay thế như prednisone, methylprednisolone hoặc hydrocortisone. Chế độ dùng dexamethasone cho bệnh nhi là dexamethasone 0,15 mg/kg/liều (liều tối đa 6 mg) một lần mỗi ngày trong tối đa 10 ngày.

Kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2

Mặc dù EUA đã được ban hành cho bamlanivimab kết hợp với etesevimab và casirivimab kết hợp với imdevimab để điều trị bệnh nhân không nhập viện ≥ 12 tuổi và cân nặng ≥ 40 kg, có nguy cơ cao với COVID-19 từ nhẹ đến trung bình, hiện không có sẵn dữ liệu để xác định bệnh nhân nhi có nguy cơ cao nào được xác định trong EUA có thể sẽ được hưởng lợi từ các liệu pháp này. Do đó, không đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng các kháng thể đơn dòng này ở trẻ em mắc COVID-19 không phải nhập viện nhưng có nguy cơ cao mắc bệnh nặng và/hoặc nhập viện. Tham khảo ý kiến của bác sĩ chuyên khoa bệnh truyền nhiễm nhi khoa, bamlanivimab kết hợp với etesevimab hoặc casirivimab kết hợp với imdevimab có thể được xem xét tùy từng trường hợp cho những trẻ đáp ứng tiêu chí EUA, nhưng không nên được coi là chăm sóc thông thường. Khuyến nghị này chủ yếu dựa trên việc không có dữ liệu đánh giá hiệu quả hoặc độ an toàn ở trẻ em hoặc thanh thiếu niên, dữ liệu hạn chế để xác định trẻ em có nguy cơ cao nhất bị COVID-19 nghiêm trọng, cũng như nguy cơ tiến triển thành bệnh nghiêm trọng ở trẻ em nói chung thấp, và nguy cơ tiềm ẩn liên quan đến phản ứng tiêm truyền.

Hướng dẫn bổ sung được cung cấp trong một ấn phẩm gần đây được xác nhận bởi **Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Nhi khoa**.²⁵ Hiện không có dữ liệu hỗ trợ việc sử dụng kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2 ở trẻ em nhập viện vì COVID-19. Dữ liệu mới nổi về mức độ phổ biến và ý nghĩa lâm sàng của các biến thể SARS-CoV-2, và hiệu quả của các kháng thể đơn dòng chống lại các biến thể, có thể cho biết sự lựa chọn của liệu pháp kháng thể đơn dòng đặc hiệu chống SARS-CoV-2 trong tương lai.

Huyết tương hồi phục

FDA cũng đã ban hành EUA về việc sử dụng huyết tương hồi phục kháng thể cao để điều trị bệnh nhân nhập viện với COVID-19 (xem [Huyết tương hồi phục](#) để biết thông tin chi tiết).⁴⁴ Tính an toàn và hiệu quả của huyết tương hồi phục chưa được đánh giá ở bệnh nhân nhi COVID-19.

Không có đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng huyết tương hồi phục để điều trị COVID-19 ở bệnh nhi ngoại trú hoặc ở trẻ em nhập viện không cần thở máy. Ban Hội thẩm **khuyến cáo không nên** sử dụng huyết tương hồi phục cho bệnh nhi mắc COVID-19 được thở máy (**AIII**). Tham khảo ý kiến của bác sĩ chuyên khoa bệnh truyền nhiễm nhi khoa, huyết tương hồi phục có thể được xem xét tùy từng trường hợp đối với trẻ em đáp ứng các tiêu chí của EUA về sử dụng huyết tương.

Baricitinib

FDA cũng đã ban hành EUA cho việc sử dụng baricitinib kết hợp với remdesivir ở người lớn nhập viện và trẻ em từ 2 tuổi trở lên bị COVID-19 cần bổ sung oxy, thở máy xâm lấn hoặc ECMO.⁴⁵ Tính an toàn và hiệu quả của baricitinib chưa được đánh giá ở bệnh nhi bị COVID-19, và dữ liệu nhi khoa về việc sử dụng nó cho các bệnh lý khác là rất hạn chế. Do đó, không có đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng hoặc không sử dụng baricitinib kết hợp với remdesivir để điều trị COVID-19 ở trẻ em nhập viện không thể sử dụng corticosteroid (xem phần [Thuốc ức chế Kinase](#) để biết thông tin chi tiết).

Tocilizumab

Dữ liệu về việc sử dụng tocilizumab để điều trị các tình trạng không phải COVID-19 ở trẻ em được giới hạn trong các tình huống lâm sàng rất cụ thể (ví dụ, hội chứng giải phóng cytokine liên quan đến thụ thể kháng nguyên chimeric).⁴⁶

Việc sử dụng tocilizumab cho các trường hợp nghiêm trọng của COVID-19 cấp tính đã được mô tả trong một số trường hợp trẻ em.^{14,47} Dữ liệu về hiệu quả của tocilizumab từ các thử nghiệm ở người lớn với COVID-19 là mâu thuẫn và lợi ích chỉ được chứng minh trong một nhóm nhỏ bệnh nhân nhập viện (xem [Chất ức chế Interleukin-6](#)). Ở đó không đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị hoặc không sử dụng tocilizumab cho trẻ em nhập viện bị COVID-19 hoặc MIS-C. Nếu được sử dụng, nên dùng tocilizumab kết hợp với dexamethasone. Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng sarilumab cho trẻ em nhập viện bị COVID-19 hoặc MIS-C, ngoại trừ trong một thử nghiệm lâm sàng (**AIII**).

Đối với các tác nhân khác được nêu trong Hướng dẫn này, không có đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng hoặc chống lại việc sử dụng thuốc kháng virus hoặc thuốc điều hòa miễn dịch cụ thể để điều trị COVID-19 ở bệnh nhi. Các cân nhắc, chẳng hạn như tình trạng cơ bản, mức độ nghiêm trọng của bệnh và khả năng gây ngộ độc thuốc hoặc tương tác thuốc, có thể đưa ra quyết định về việc sử dụng các tác nhân này ở bệnh nhi mắc COVID-19 trong từng trường hợp cụ thể. Trẻ em nên được đăng ký trong các thử nghiệm lâm sàng đánh giá liệu pháp COVID-19 bất cứ khi nào có thể. Một số loại thuốc bổ sung đang được nghiên cứu để điều trị COVID-19 ở người lớn; tham khảo [Liệu pháp kháng virus](#) và phần [Điều chỉnh miễn dịch](#) để xem xét các lưu ý đặc biệt khi sử dụng các thuốc này ở trẻ em và tham khảo [Bảng 2e](#) và [Bảng 4e](#) để biết các khuyến nghị về chế độ dùng thuốc cho trẻ em.

Hội chứng viêm đa hệ thống ở trẻ em

Một nhóm nhỏ trẻ em và thanh niên bị nhiễm SARS-CoV-2 tiến triển đến MIS-C. Biểu hiện miễn dịch này còn được gọi là hội chứng viêm đa hệ thống ở trẻ em - liên quan tạm thời với SARS-CoV-2 (PMIS-TS), mặc dù định nghĩa trường hợp cho các hội chứng hơi khác nhau. Hội chứng này lần đầu tiên được mô tả ở châu Âu, nơi những đứa trẻ khỏe mạnh trước đây bị tình trạng viêm và các đặc điểm giống bệnh Kawasaki được xác định là bị nhiễm SARS-CoV-2 hiện tại hoặc gần đây. Thụ thể lâm sàng của MIS-C đã được mô tả

ở Hoa Kỳ và tương tự như được mô tả cho PIMS-TS. MIS-C phù hợp với hội chứng viêm sau nhiễm trùng liên quan đến SARS-CoV-2,^{48,49} Hầu hết bệnh nhân MIS-C có bằng chứng huyết thanh học về nhiễm SARS-CoV-2 trước đó, nhưng chỉ một số ít xét nghiệm RT-PCR dương tính với SARS-CoV-2 lúc trình bày.^{50,51} Tần suất cao điểm của MIS-C thấp hơn khoảng 4 tuần so với đỉnh của ca nhập viện cấp tính COVID-19 ở trẻ em. Dữ liệu mới nổi cho thấy người lớn cũng có thể phát triển một hội chứng tương tự, hội chứng viêm đa hệ thống ở người lớn (MIS-A), mặc dù không rõ đây có phải là một biến chứng sau nhiễm trùng tương tự như MIS-C⁵⁰⁻⁵² hay không, trong một phân tích các trường hợp MIS-C ở Hoa Kỳ, hầu hết trẻ em da màu, và béo phì là bệnh đi kèm phổ biến nhất.⁵³ Không giống như ở trẻ em bị COVID-19 cấp tính, phần lớn trẻ em có MIS-C dường như không có các bệnh lý cơ bản kèm theo ngoài bệnh béo phì.

Biểu hiện lâm sàng

CDC định nghĩa hiện tại trường hợp MIS-C bao gồm:

- Một cá nhân dưới 21 tuổi có biểu hiện sốt^a, có bằng chứng trong phòng thí nghiệm về viêm^b và bằng chứng về bệnh nặng về mặt lâm sàng cần nhập viện với sự liên quan đến đa hệ thống (tức là hơn hai) cơ quan (tim, thận, hô hấp, huyết học, tiêu hóa, da liễu, hoặc thần kinh); và
- Không có chẩn đoán thỏa đáng khác thay thế; và
- Dương tính SARS-CoV-2 hiện tại hoặc gần đây bằng RT-PCR, xét nghiệm kháng nguyên hoặc huyết thanh học; hoặc tiếp xúc với SARS-COV-2 trong vòng 4 tuần trước khi bắt đầu các triệu chứng.⁵⁴

^a Sốt > 38,0°C trong vòng 24 giờ hoặc báo cáo chủ quan sốt kéo dài hơn ≥ 24 giờ

^b Bao gồm, nhưng không giới hạn ở một hoặc nhiều điều sau: tăng protein phản ứng C, tốc độ máu lắng, fibrinogen, procalcitonin, d-dimer, ferritin, acid lactic dehydrogenase, interleukin (IL)-6, hoặc bạch cầu trung tính, hoặc giảm tế bào lympho hoặc albumin trong máu.

Việc phân biệt MIS-C với các bệnh sốt khác trong môi trường cộng đồng vẫn còn nhiều thách thức, nhưng sự hiện diện của sốt dai dẳng, biểu hiện đa hệ thống và các bất thường trong phòng thí nghiệm có thể giúp nhận biết sớm.⁵⁵ Phổ lâm sàng của các trường hợp nhập viện bao gồm trẻ nhỏ hơn có biểu hiện da niêm mạc trùng lặp với bệnh Kawasaki, trẻ lớn hơn bị sốc và tổn thương nhiều cơ quan và bệnh nhân có biểu hiện nhiễm trùng hô hấp với COVID-19 cấp tính. Bệnh nhân mắc MIS-C thường bị bệnh nặng và có tới 80% trẻ em phải nhập viện ICU.⁵³ Hầu hết bệnh nhân mắc MIS-C đều có dấu hiệu tổn thương hoặc rối loạn chức năng tim, bao gồm cả mức troponin và BNP tăng cao.^{50,51} Các phát hiện siêu âm tim trong những trường hợp này bao gồm suy giảm chức năng thất trái, cũng như giãn động mạch vành, và hiếm khi phình động mạch vành. Tỷ lệ tử vong được báo cáo ở Hoa Kỳ đối với trẻ em nhập viện với MIS-C là 1% đến 2%. Các nghiên cứu dọc hiện đang được tiến hành để xem xét các di chứng lâu dài của MIS-C.

Cơ chế bệnh sinh của MIS-C vẫn đang được làm sáng tỏ. Sự khác biệt đã được chứng minh giữa MIS-C và bệnh Kawasaki điển hình về mặt dịch tế học, tế bào máu, biểu hiện cytokine và tăng cao của các dấu ấn viêm. Hồ sơ miễn dịch học cũng cho thấy sự khác biệt về biểu hiện cytokine (yếu tố hoại tử khối u alpha và IL-10) giữa MIS-C và COVID-19 cấp tính ở trẻ em.⁵⁶⁻⁵⁸

Xử trí

Hiện tại, chỉ có dữ liệu quan sát có sẵn để hướng dẫn điều trị MIS-C. Chăm sóc hỗ trợ vẫn là nền tảng chính của liệu pháp. Hiện không có đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị ủng hộ hoặc chống lại bất kỳ chiến lược điều trị cụ thể nào để quản lý MIS-C. Các quyết định quản lý MIS-C nên liên quan đến một nhóm đa ngành gồm các chuyên gia nhi khoa bao gồm các chuyên gia về chăm sóc đặc biệt, các bệnh truyền nhiễm, tim mạch, huyết học và thấp khớp. Mặc dù không có dữ liệu thử nghiệm lâm sàng sẵn có, nhiều trung tâm đã mô tả việc sử dụng liệu pháp điều hòa miễn dịch (ví dụ, globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch [IVIG], corticosteroid, chất ức chế IL-1 và IL-6). **Trường Môn Thấp khớp học Hoa Kỳ** đã phác thảo những cân nhắc chẩn đoán và điều trị ban đầu cho MIS-C, khuyến nghị IVIG và/hoặc corticosteroid như là liệu pháp điều trị bậc nhất và các tác nhân sinh học khác như là lựa chọn hàng đầu cao nhất để so sánh kết quả ngắn hạn ở trẻ MIS-C được điều trị ban đầu bằng IVIG đơn thuần hoặc IVIG và methylprednisolone. Họ quan sát thấy nguy cơ thất bại điều trị thấp hơn (được định nghĩa là sốt kéo dài), cải thiện nhanh hơn về hỗ trợ huyết động, rối loạn chức năng thất trái ít nghiêm trọng hơn và thời gian lưu trú ICU ngắn hơn ở những trẻ được điều trị ban đầu bằng liệu pháp kết hợp.⁶⁰ Những phát hiện này sẽ được khẳng định bằng các nghiên cứu tiền cứu bổ sung. Vai trò của liệu pháp kháng virus trong MIS-C không rõ ràng, do đó việc sử dụng remdesivir nên được dành cho những bệnh nhân có đặc điểm COVID-19 cấp tính.

Thông tin tham khảo

1. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: information for pediatric healthcare providers. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/pediatric-hcp.html>. Accessed March 26, 2021.
2. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of SARS-COV-2 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179660>.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 in children—United States, February 12–April 2, 2020. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm>. Accessed: January 5, 2021.
4. Cui X, Zhang T, Zheng J, et al. Children with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review of demographic, clinical, laboratory and imaging features in 2,597 pediatric patients. *J Med Virol*. 2020;92(9):1501-1510. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32418216>.
5. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020;323(14):1335. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32181795>.

6. Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32267485>.
7. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. Severe SARS-CoV-2 in children and young adults in the Washington, DC metropolitan region. *J Pediatr.* 2020;223:199-203.e1. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32405091>.
8. Chao JY, Derespina KR, Herold BC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 (COVID-19) at a tertiary care medical center in New York City. *J Pediatr.* 2020;223:14-19.e2. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32407719>.
9. Swann OV, Holden KA, Turtle L, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with COVID-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ.* 2020;370:m3249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32960186>.
10. Gotzinger F, Santiago-Garcia B, Noguera-Julian A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(9):653-661. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32593339>.
11. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, et al. Hospitalization rates and characteristics of children aged < 18 years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19—COVID-NET, 14 States, March 1–July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(32):1081-1088. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32790664>.
12. Poline J, Gaschignard J, Leblanc C, et al. Systematic SARS-CoV-2 screening at hospital admission in children: a French prospective multicenter study. *Clin Infect Dis.* 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32710743>.
13. Leidman E, Duca LM, Omura JD, Proia K, Stephens JW, Sauber-Schatz EK. COVID-19 trends among persons aged 0–24 years—United States, March 1–December 12, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(3):88-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33476314>.
14. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):868-873. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32392288>.
15. Bixler D, Miller AD, Mattison CP, et al. SARS-CoV-2-associated deaths among persons aged < 21 years—United States, February 12–July 31, 2020. *MMWR*

- Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(37):1324-1329. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32941417>.
16. Goss MB, Galvan NTN, Ruan W, et al. The pediatric solid organ transplant experience with COVID-19: an initial multi-center, multi-organ case series. *Pediatr Transplant.* 2020:e13868. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32949098>.
 17. Bisogno G, Provenzi M, Zama D, et al. Clinical characteristics and outcome of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Italian pediatric oncology patients: a study from the Infectious Diseases Working Group of the Associazione Italiana di Oncologia e Ematologia Pediatrica. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(5):530-534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32652521>.
 18. Boulad F, Kamboj M, Bouvier N, Mauguen A, Kung AL. COVID-19 in children with cancer in New York City. *JAMA Oncol.* 2020;6(9):1459-1460. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32401276>.
 19. de Rojas T, Perez-Martinez A, Cela E, et al. SARS-CoV-2 infection in children and adolescents with cancer in Madrid. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(7):e28397. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32383819>.
 20. Hrusak O, Kalina T, Wolf J, et al. Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment. *Eur J Cancer.* 2020;132:11-16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32305831>.
 21. Freeman MC, Rapsinski GJ, Zilla ML, Wheeler SE. Immunocompromised seroprevalence and course of illness of SARS-CoV-2 in one pediatric quaternary care center. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33049042>.
 22. Madhusoodhan PP, Pierro J, Musante J, et al. Characterization of COVID-19 disease in pediatric oncology patients: the New York-New Jersey regional experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(3):e28843. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33338306>.
 23. Lewis MJ, Anderson BR, Fremed M, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on patients with congenital heart disease across the lifespan: the experience of an academic congenital heart disease center in New York City. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(23):e017580. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33196343>.
 24. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. Multicenter interim guidance on use of antivirals for children with coronavirus disease 2019/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(1):34-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32918548>.

25. Wolf J, Abzug MJ, Wattier RL, et al. Initial guidance on use of monoclonal antibody therapy for treatment of COVID-19 in children and adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33388760>.
26. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol*. 2021;6(1):116-118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32915194>.
27. Demirjian A, Singh C, Tebruegge M, et al. Probable vertical transmission of SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(9):e257-e260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32658096>.
28. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 From an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020;323(18):1846-1848. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32215581>.
29. Gale C, Quigley MA, Placzek A, et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(2):113-121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33181124>.
30. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809-815. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32151335>.
31. Fan C, Lei D, Fang C, et al. Perinatal transmission of SARS-COV-2 associated SARS-CoV-2: should we worry? *Clin Infect Dis*. 2021;72(5):862-864. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32182347>.
32. Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*. 2020;174(7):722-725. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32215598>.
33. Von Kohorn I, Stein SR, Shikani BT, et al. In utero severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(6):769-771. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33089311>.
34. Dumitriu D, Emeruwa UN, Hanft E, et al. Outcomes of neonates born to mothers with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection at a large medical center in New York City. *JAMA Pediatr*. 2021;175(2):157-167. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33044493>.
35. Huntley BJF, Huntley ES, Di Mascio D, Chen T, Berghella V, Chauhan SP. Rates of maternal and perinatal mortality and vertical transmission in pregnancies complicated by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):303-312. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32516273>.

36. Flaherman VJ, Afshar Y, Boscardin J, et al. Infant outcomes following maternal infection with SARS-CoV-2: first report from the PRIORITY study. *Clin Infect Dis*. 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32947612>.
37. Ahlberg M, Neovius M, Saltvedt S, et al. Association of SARS-CoV-2 test status and pregnancy outcomes. *JAMA*. 2020;324(17):1782-1785. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32965467>.
38. Delahoy MJ, Whitaker M, O'Halloran A, et al. Characteristics and maternal and birth outcomes of hospitalized pregnant women with laboratory-confirmed COVID-19 - COVID-NET, 13 states, March 1–August 22, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(38):1347-1354. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32970655>.
39. Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100446. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32838230>.
40. Khoury R, Bernstein PS, Debolt C, et al. Characteristics and outcomes of 241 births to women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection at five New York City medical centers. *Obstet Gynecol*. 2020;136(2):273-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32555034>.
41. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(6):701-715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32318706>.
42. Dulek DE, Fuhlbrigge RC, Tribble AC, et al. Multidisciplinary guidance regarding the use of immunomodulatory therapies for acute coronavirus disease 2019 in pediatric patients. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(6):716-737. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32808988>.
43. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of veklury (remdesivir) for hospitalized pediatric patients weighing 3.5 kg to less than 40 kg or hospitalized pediatric patients less than 12 years of age weighing at least 3.5 kg. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/137566/download>.
44. Food and Drug Administration. EUA 26382: Emergency Use Authorization (EUA) Decision Memo. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/141480/download>.
45. Food and Drug Administration. Letter of authorization: EUA for baricitinib (Olumiant), in combination with remdesivir (Veklury), for the treatment of suspected or laboratory confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/143822/download>.

46. Kotch C, Barrett D, Teachey DT. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(8):813-822. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31219357>.
47. Derespina KR, Kaushik S, Plichta A, et al. Clinical manifestations and outcomes of critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 in New York City. *J Pediatr*. 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32681989>.
48. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-1608. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32386565>.
49. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-269. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32511692>.
50. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347-358. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32598830>.
51. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-346. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32598831>.
52. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection—United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(40):1450-1456. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33031361>.
53. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children—United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074-1080. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32790663>.
54. Centers for Disease Control and Prevention. Information for healthcare providers about multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>. Accessed March 26, 2021.
55. Carlin RF, Fischer AM, Pitkowsky Z, et al. Discriminating multisystem inflammatory syndrome in children requiring treatment from common febrile conditions in outpatient settings. *J Pediatr*. 2021;229:26-32 e22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33065115>.
56. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2- induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020;130(11):5942-5950. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32701511>.

57. Rowley AH, Shulman ST, Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020;130(11):5619-5621. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32870815>.
58. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest*. 2020;130(11):5967-5975. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32730233>.
59. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33277976>.
60. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, et al. Association of intravenous immunoglobulins plus methylprednisolone vs immunoglobulins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA*. 2021;325(9):855-864. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3352311>

Những lưu ý đặc biệt ở người lớn và trẻ em bị ung thư

Cập nhật lần cuối: ngày 21 tháng 4 năm 2020

Tóm tắt khuyến nghị
- Do hiệu quả của vaccin SARS-CoV-2 trong cộng đồng nói chung và nguy cơ mắc bệnh COVID-19 nặng và tử vong ở bệnh nhân ung thư tăng lên, Ban hướng dẫn điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị nên tiêm vaccin SARS-CoV-2 cho bệnh nhân ung thư đang hoạt động hoặc bệnh nhân đang điều trị ung thư (AIII). Xem nội dung bên dưới để biết thông tin về thời điểm thích hợp để tiêm phòng SARS-CoV-2 cho những bệnh nhân này. - Ban Hội thẩm khuyến nghị thực hiện xét nghiệm chẩn đoán SARS-CoV-2 ở những bệnh nhân ung thư phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý COVID-19 (AIII) và ở những bệnh nhân không có triệu chứng trước khi thực hiện các thủ thuật yêu cầu gây mê và trước khi bắt đầu hóa trị và liệu pháp sinh học tác dụng kéo dài (BIII). - Các khuyến nghị điều trị COVID-19 ở bệnh nhân ung thư cũng giống như các khuyến nghị cho dân số chung (AIII). Xem nội dung Thuốc kháng virus đã được phê duyệt hoặc đang được đánh giá để điều trị COVID-19 và thuốc điều hòa miễn dịch đang được đánh giá để điều trị COVID-19 để biết thêm thông tin. - Các bác sĩ lâm sàng nên chú ý cẩn thận đến các tương tác thuốc tiềm ẩn và độc tính chồng chéo giữa các loại thuốc được sử dụng để điều trị COVID-19 và các liệu pháp điều trị ung thư, thuốc kháng sinh dự phòng, corticosteroid và các loại thuốc khác (AIII). - Bác sĩ lâm sàng đang điều trị COVID-19 ở bệnh nhân ung thư nên tham khảo ý kiến bác sĩ huyết học hoặc bác sĩ chuyên khoa ung thư trước khi điều chỉnh thuốc điều trị ung thư (AIII). - Các quyết định về việc áp dụng liệu pháp điều trị ung thư trong thời gian nhiễm SARS-CoV-2 nên được thực hiện trên cơ sở từng trường hợp cụ thể; bác sĩ lâm sàng nên xem xét chỉ định hóa trị, mục tiêu chăm sóc và tiền sử bệnh nhân dung nạp với điều trị (BIII). Độ mạnh của khuyến nghị: A: Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; B: Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; C: Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố Chất lượng bằng chứng cho khuyến nghị: I: Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; IIa: Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; IIb: Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; III: Ý kiến chuyên gia

Những người đang được điều trị ung thư có thể tăng nguy cơ mắc COVID-19 nghiêm trọng và kết quả lâm sàng nói chung là nặng hơn ở những người bị ung thư mắc COVID-19 so với những người không bị ung thư.¹⁻⁴ Một phân tích tổng hợp trên 46.499 bệnh nhân với COVID-19 cho thấy tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân (tỷ lệ nguy cơ 1,66; CI 95%, 1,33–2,07) cao hơn ở bệnh nhân ung thư và những bệnh nhân này có khả năng nhập viện ICU cao hơn (tỷ lệ rủi ro 1,56; CI 95%, 1,31–1,87).⁵ Nguy cơ ức chế miễn dịch và nhạy cảm với nhiễm trùng SARS-CoV-2 khác nhau giữa các loại ung thư, phương pháp điều trị được thực hiện và giai đoạn điều trị (ví dụ: bệnh nhân đang được điều trị tích cực so với bệnh nhân đang thuyên giảm). Trong một nghiên cứu sử dụng dữ liệu từ COVID-19 và *Cơ quan đăng ký hiệp hội ung thư*, những bệnh nhân ung thư đang

thuyên giảm hoặc không có bằng chứng về bệnh có nguy cơ tử vong do COVID-19 thấp hơn những người đang được điều trị tích cực. Không rõ liệu những người sống sót sau ung thư có tăng nguy cơ mắc COVID-19 nghiêm trọng và các biến chứng của nó so với những người không có tiền sử ung thư hay không.

Nhiều tổ chức đã đưa ra các khuyến nghị để điều trị bệnh nhân ung thư trong đại dịch COVID-19, chẳng hạn như:

- [Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia \(NCCN\)](#)
- [Hiệp hội Huyết học Hoa Kỳ](#)
- [Hiệp hội Ung thư Lâm sàng Hoa Kỳ](#)
- [Hiệp hội Phẫu thuật Ung thư](#)
- [Hiệp hội Xạ trị Ung thư Hoa Kỳ](#)
- [Nhóm Quốc tế Xạ trị Ung thư cho Lymphoma](#)

Phần này của Hướng dẫn Điều trị COVID-19 bổ sung tập trung vào những cân nhắc liên quan đến xét nghiệm SARS-CoV-2, quản lý COVID-19 ở bệnh nhân ung thư và quản lý các liệu pháp điều trị ung thư trong đại dịch COVID-19. Cách tiếp cận điều trị và quản lý tối ưu đối với COVID-19 trong nhóm đối tượng này vẫn chưa được xác định.

Tiêm vaccin SARS-CoV-2 ở bệnh nhân ung thư

Các thử nghiệm lâm sàng đánh giá vaccin SARS-CoV-2 đã nhận được **Giấy phép sử dụng khẩn cấp** từ **Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm** đã loại trừ những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng. **Ủy ban Cố vấn về Thực hành Tiêm chủng** lưu ý rằng vaccin SARS-CoV-2 được cho phép sử dụng không phải là vaccin bất hoạt; do đó, chúng có thể **được sử dụng một cách an toàn** cho những người bị **suy giảm miễn dịch**.⁷ Với tính hiệu quả của vaccin SARS-CoV-2 trong cộng đồng nói chung và giảm nguy cơ mắc COVID-19 nghiêm trọng và tử vong ở bệnh nhân ung thư, Bảng Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị tiêm vaccin SARS-CoV-2 cho bệnh nhân bị ung thư hoặc bệnh nhân đang điều trị ung thư (**AIII**).

Vaccin mRNA chứa polyethylene glycol (PEG) và vaccin Johnson & Johnson (J&J)/Janssen chứa polysorbate. Ở những bệnh nhân bị phản ứng phản vệ nghiêm trọng với PEG- asparaginase, hãy cân nhắc thực hiện xét nghiệm dị ứng với PEG trước khi tiêm chủng với một trong hai loại vaccin mRNA hoặc cân nhắc sử dụng vaccin J & J/Janssen với các biện pháp phòng ngừa.

Khi xác định thời điểm tiêm vaccin SARS-CoV-2 ở bệnh nhân ung thư, bác sĩ lâm sàng nên xem xét các yếu tố sau:

- Nếu có thể, những bệnh nhân đang có kế hoạch hóa trị nên hoàn tất việc tiêm vaccin SARS-CoV-2 ít nhất 2 tuần trước khi bắt đầu hóa trị.^{11,12}
- Ở những bệnh nhân mắc bệnh ác tính về máu đang điều trị hóa chất chuyên sâu (ví dụ, hóa trị liệu cho bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính), nên trì hoãn tiêm chủng cho đến khi phục hồi bạch cầu trung tính.¹³

- Người nhận tế bào gốc tạo máu và thụ thể kháng nguyên chimeric tế bào T có thể được tiêm vaccin SARS-CoV-2 bắt đầu ít nhất 3 tháng sau khi điều trị.¹²

Hiện vẫn chưa biết liệu phản ứng miễn dịch đối với tiêm chủng SARS-CoV-2 có thể làm tăng nguy cơ thải ghép hoặc các biến chứng liên quan đến miễn dịch khác hay không. Các nghiên cứu về phản ứng với vaccine bệnh cúm đã chỉ ra rằng đáp ứng miễn dịch ở bệnh nhân ung thư khác nhau tùy thuộc vào loại ung thư, liệu bệnh nhân có được hóa trị gần đây hay không và loại hóa trị.^{14,15} Nghiên cứu bổ sung là cần thiết để hiểu phản ứng của vaccin ở bệnh nhân ung thư. Ngoài nghiên cứu lâm sàng, xét nghiệm kháng thể **không được khuyến nghị** để đánh giá khả năng miễn dịch đối với SARS-CoV-2 sau khi tiêm chủng ở bệnh nhân ung thư. Đối với những người đã nhận vaccin COVID-19 trong quá trình hóa trị hoặc điều trị bằng các loại thuốc ức chế miễn dịch khác, việc tiêm chủng lại sau khi phục hồi khả năng miễn dịch hiện **không được khuyến khích**.⁷

Tiêm chủng cho các thành viên trong gia đình, những người tiếp xúc gần gũi và các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe cung cấp dịch vụ chăm sóc cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch là bắt buộc để bảo vệ bệnh nhân suy giảm miễn dịch khỏi bị nhiễm Covid 19. Tất cả những người tiếp xúc gần gũi đều được khuyến khích đi tiêm phòng càng sớm càng tốt.

Kiểm tra COVID-19 ở bệnh nhân ung thư

Ban Hội thẩm khuyến nghị xét nghiệm chẩn đoán phân tử đối với SARS-CoV-2 ở bệnh nhân ung thư có các dấu hiệu và triệu chứng của COVID-19 (AIII).

Bệnh nhân ung thư đang được hóa trị có nguy cơ bị giảm bạch cầu trung tính. [Hướng dẫn về Các yếu tố tăng trưởng tạo máu](#) từ NCCN đã phân loại các phác đồ điều trị ung thư dựa trên nguy cơ phát triển chứng giảm bạch cầu. Một nghiên cứu hồi cứu cho thấy bệnh nhân ung thư bị giảm bạch cầu trung tính có tỷ lệ tử vong cao hơn nếu họ bị nhiễm COVID-19.¹⁶ Do nguy cơ tiềm ẩn từ tình trạng giảm bạch cầu và/hoặc trong giai đoạn chu phẫu đưa đến diễn tiến lâm sàng nghiêm trọng, Ban Hội thẩm khuyến nghị thực hiện xét nghiệm chẩn đoán phân tử đối với SARS-CoV-2 trước khi thực hiện các thủ thuật yêu cầu gây mê và trước khi bắt đầu hóa trị độc tế bào và liệu pháp sinh học tác dụng kéo dài (BIII).^{17,18}

Hướng dẫn chung về chăm sóc y tế cho bệnh nhân ung thư trong đại dịch COVID-19

Bệnh nhân ung thư thường xuyên tham gia vào hệ thống chăm sóc sức khỏe để được điều trị và chăm sóc hỗ trợ đối với bệnh ung thư và/hoặc các biến chứng liên quan đến điều trị. Khám bệnh từ xa có thể giảm thiểu nhu cầu dịch vụ tận nơi và giảm nguy cơ phơi nhiễm SARS-CoV-2. Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh đã xuất bản một Khung phân mềm để giúp các bác sĩ lâm sàng quyết định xem bệnh nhân nên được chăm sóc trực tiếp hay chăm sóc từ xa trong đại dịch COVID-19; khung phân mềm này tính đến các yếu tố như tác hại tiềm ẩn của việc chăm sóc chậm trễ và mức độ lây truyền SARS-CoV-2 trong cộng đồng bệnh nhân.¹⁹ Thuộc từ xa có thể cải thiện khả năng tiếp cận các nhà cung cấp dịch vụ cho các nhóm dân số dễ bị tổn thương về mặt y

tế hoặc xã hội nhưng có thể làm trầm trọng sự khác biệt nếu những dân số này khả năng tiếp cận công nghệ hạn chế. Sự lây truyền bệnh SARS-CoV-2 cho bệnh nhân và nhân viên y tế tại bệnh viện đã được báo cáo.

Các quyết định về phác đồ điều trị, phẫu thuật và xạ trị đối với bệnh lý ác tính cơ bản nên được đưa ra trên cơ sở từng bệnh nhân tùy thuộc vào đặc điểm sinh học của ung thư, nhu cầu nhập viện, số lần khám bệnh cần thiết và mức độ ức chế miễn dịch dự kiến. Một số điểm chính cần được xem xét:

- Nếu có thể, nên tránh việc trì hoãn điều trị đối với các bệnh ung thư có thể chữa được và có bằng chứng kết quả xấu hơn khi điều trị chậm trễ (ví dụ, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính ở trẻ em).

- Khi quyết định giữa các phác đồ điều trị hiệu quả như nhau, ưu tiên các phác đồ có thể dùng đường uống hoặc những phác đồ cần ít dịch truyền hơn.^{24,25}

- Các nguy cơ tiềm ẩn về độc tính phổi liên quan đến thuốc (ví dụ, do sử dụng bleomycin hoặc chất ức chế PD-1) phải được cân bằng với hiệu quả lâm sàng của các phác đồ thay thế hoặc nguy cơ trì hoãn chăm sóc.²⁶

- Ngăn ngừa giảm bạch cầu có thể làm giảm nguy cơ sốt giảm bạch cầu và nhu cầu đánh giá tại khoa cấp cứu và nhập viện trong đại dịch COVID-19. Yếu tố kích thích bạch cầu hạt (G-CSF) nên được sử dụng cùng với phác đồ hóa trị liệu có nguy cơ giảm bạch cầu trung tính (10% đến 20%) hoặc cao (> 20%).²⁷

- Các phác đồ điều trị ung thư không ảnh hưởng đến kết quả lâm sàng của COVID-19 ở bệnh nhân ung thư nhiễm SARS-CoV-2, vì vậy không cần thay đổi. Trong một nghiên cứu quan sát tiền cứu, việc tiếp nhận liệu pháp miễn dịch, liệu pháp nội tiết tố hoặc xạ trị trong tháng trước khi nhiễm SARS-CoV-2 không liên quan đến việc tăng nguy cơ tử vong ở bệnh nhân ung thư bị COVID-19.²⁸ Một nghiên cứu hồi cứu từ Ý đã đánh giá tỷ lệ nhiễm SARS-CoV-2 ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt và phát hiện ra rằng 114 trong số 37.161 bệnh nhân (0,3%) được điều trị bằng các liệu pháp khác với liệu pháp loại bỏ androgen đã bị nhiễm bệnh, so với 4 trong số 5.273 bệnh nhân (0,08%). Người được điều trị bằng liệu pháp khử androgen (OR 4,05; CI 95%, 1,55–10,59).²⁹ Một nghiên cứu thuần tập nhỏ của bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt từ Phần Lan không tìm thấy mối liên quan giữa việc thiếu hụt androgen và tỷ lệ nhiễm SARS-CoV-2.³⁰ Các protein đột biến của virus mà SARS-CoV-2 sử dụng để xâm nhập vào tế bào được bắt đầu bởi TMPRSS2, một gen quy định androgen. Liệu pháp loại bỏ androgen có bảo vệ chống lại nhiễm trùng SARS-CoV-2 hay không thì cần phải điều tra thêm trong các nhóm thuần tập lớn hơn hoặc các thử nghiệm lâm sàng.²⁹

- Các hướng dẫn về xạ trị đề nghị tăng liều lượng trên mỗi phân và giảm số lần điều trị hàng ngày để giảm thiểu số lần đến bệnh viện trong đại dịch COVID-19.^{24,25}

Tình trạng thiếu hụt nguồn cung cấp máu có thể sẽ tiếp diễn trong đại dịch COVID-19 do sự giãn cách xã hội, sự hủy bỏ nguồn hiến máu và nhiễm trùng giữa những người hiến tặng. Tiêu chí nhà tài trợ sửa đổi đã được Cục Quản lý Thực phẩm và

Dược phẩm đề xuất để tăng số lượng người hiến tặng đủ điều kiện.³¹ Ở bệnh nhân ung thư, cần xem xét giảm ngưỡng truyền máu cho các sản phẩm máu (ví dụ: tế bào hồng cầu, tiểu cầu) ở những bệnh nhân không có triệu chứng.^{32, 33} Tại thời điểm này, không có bằng chứng cho thấy COVID-19 có thể lây truyền qua các sản phẩm máu.

Sốt do giảm bạch cầu

Bệnh nhân ung thư bị sốt giảm bạch cầu cần xét nghiệm chẩn đoán phân tử đối với SARS-CoV-2 và đánh giá các tác nhân lây nhiễm khác; họ cũng cần được sử dụng thuốc kháng sinh theo kinh nghiệm, như đã nêu trong Hướng dẫn NCCN.³⁶ Bệnh nhân sốt do giảm bạch cầu có nguy cơ thấp nên được điều trị tại nhà bằng kháng sinh uống hoặc truyền tĩnh mạch kháng sinh để hạn chế phơi nhiễm với SARS-CoV-2 tại bệnh viện. Bệnh nhân sốt giảm bạch cầu trung tính có nguy cơ cao nên được nhập viện theo tiêu chuẩn chăm sóc.³⁶ Nên tiếp tục sử dụng kháng sinh theo tiêu chuẩn chăm sóc ở những bệnh nhân có kết quả xét nghiệm SARS-CoV-2 dương tính. Các bác sĩ lâm sàng cũng nên liên tục đánh giá thường xuyên tình trạng bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính để xác định các trường hợp nhiễm trùng cấp tính.

Điều trị COVID-19 và điều trị hóa trị ở bệnh nhân ung thư mắc COVID-19

Các nghiên cứu hồi cứu cho thấy rằng những bệnh nhân ung thư nhập viện với tình trạng nhiễm SARS-CoV-2 có tỷ lệ tử vong cao, với tỷ lệ được quan sát ở những bệnh nhân có bệnh lý huyết học ác tính cao hơn ở những bệnh nhân có khối u đặc.^{37,38}

Các khuyến cáo về điều trị COVID-19 đối với bệnh nhân ung thư cũng giống như đối với dân số chung (AIII). Xem [Thuốc kháng virus đã được phê duyệt hoặc đang được đánh giá để điều trị COVID-19](#) và [thuốc điều hòa miễn dịch đang được đánh giá để điều trị COVID-19](#) để biết thêm thông tin. Điều trị bằng dexamethasone có liên quan đến tỷ lệ tử vong thấp hơn ở bệnh nhân COVID-19 cần oxy bổ sung hoặc thở máy xâm lấn.³⁹ Ở bệnh nhân ung thư, dexamethasone thường được sử dụng để ngăn ngừa buồn nôn do hóa trị liệu, như một phần của liệu pháp điều trị khối u, và để điều trị chứng viêm liên quan đến di căn não. Các tác dụng phụ của dexamethasone được cho là giống nhau ở những bệnh nhân bị ung thư như ở những người không bị ung thư. Nếu có thể, các phương pháp điều trị hiện không được khuyến cáo đối với nhiễm trùng SARS-CoV-2 nên được thực hiện như một phần của thử nghiệm lâm sàng, vì tính an toàn và hiệu quả của các tác nhân này chưa được xác định rõ ở bệnh nhân ung thư.

NCCN khuyến nghị ngừng sử dụng G-CSF và yếu tố kích thích bạch cầu hạt-đại thực bào ở những bệnh nhân bị ung thư và nhiễm SARS-CoV-2 cấp tính không bị nhiễm trùng do vi khuẩn hoặc nấm để tránh nguy cơ giả định làm tăng nồng độ cytokine gây viêm và viêm phổi.^{27,40} Nhiễm trùng thứ phát (ví dụ, aspergillosis phổi xâm lấn) đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị bệnh nặng với COVID-19.^{41,42}

Quyết định về việc thực hiện liệu pháp điều trị ung thư cho bệnh nhân bị COVID-19 cấp tính và những người đang hồi phục sau COVID-19 cần được đưa ra theo từng trường hợp cụ thể; bác sĩ lâm sàng nên xem xét chỉ định hóa trị, mục tiêu chăm sóc và tiền sử bệnh nhân dung nạp với điều trị (BIII). Khoảng thời gian tối ưu giữa việc giải

quyết sự lây nhiễm và bắt đầu hoặc khởi động lại liệu pháp điều trị ung thư không rõ ràng. Điều trị ngừng lại cho đến khi các triệu chứng COVID-19 đã hết được khuyến nghị, nếu có thể. Sự lan truyền virus kéo dài (phát hiện SARS-CoV-2 bằng xét nghiệm phân tử) có thể xảy ra ở bệnh nhân ung thư², mặc dù vẫn chưa biết điều này có liên quan như thế nào đến virus lây nhiễm và nó tác động đến kết quả như thế nào. Do đó, không có vai trò nào đối với thử nghiệm lặp lại ở những người đang hồi phục sau COVID-19, và quyết định bắt đầu lại phương pháp điều trị ung thư trong điều kiện mới nên được thực hiện trên cơ sở từng trường hợp cụ thể. Ban Hội thẩm khuyến cáo rằng các bác sĩ lâm sàng đang điều trị COVID-19 ở bệnh nhân ung thư nên tham khảo ý kiến của bác sĩ huyết học hoặc bác sĩ chuyên khoa ung thư trước khi điều chỉnh thuốc điều trị ung thư (AIII).

Tương tác thuốc

Việc sử dụng các liệu pháp kháng virus hoặc dựa trên miễn dịch để điều trị COVID-19 có thể gây ra thêm những thách thức ở bệnh nhân ung thư. Các bác sĩ lâm sàng nên chú ý cẩn thận đến các tương tác thuốc tiềm ẩn và độc tính chồng chéo giữa các loại thuốc được sử dụng để điều trị COVID-19 và các liệu pháp điều trị ung thư, thuốc kháng sinh dự phòng, corticosteroid và các loại thuốc khác (AIII).

Một số loại thuốc chống ung thư đã biết có tương tác với các liệu pháp đang được nghiên cứu đối với COVID-19.³² Ví dụ: tocilizumab có thể tương tác với vincristine và doxorubicin. Bất kỳ liệu pháp COVID-19 nào có thể gây kéo dài QT đều phải được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân đang được điều trị bằng venetoclax, gilteritinib, hoặc liệu pháp ức chế tyrosine kinase (ví dụ: nilotinib). Dexamethasone thường được sử dụng làm thuốc chống nôn cho bệnh nhân ung thư và được khuyến cáo để điều trị một số bệnh nhân mắc COVID-19 (xem [Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19](#)). Dexamethasone là chất cảm ứng cytochrome P450 (CYP) 3A4 từ yếu đến trung bình; do đó, cần phải xem xét các tương tác với bất kỳ chất nền CYP3A4 nào. Lopinavir/ritonavir là một chất ức chế CYP3A4 và nó có thể làm tăng nồng độ methotrexate, vincristine hoặc ruxolitinib. Lopinavir/ritonavir không được khuyến cáo để điều trị COVID-19; tuy nhiên, bệnh nhân có thể nhận được nó trong một thử nghiệm lâm sàng. Nói chung, nên tránh sử dụng đồng thời lopinavir/ritonavir và các chất nền CYP3A4. Nếu lopinavir/ritonavir được sử dụng kết hợp với thuốc gây độc tế bào cũng là chất nền CYP3A4, bác sĩ lâm sàng nên theo dõi độc tính của thuốc gây độc tế bào và điều chỉnh liều nếu cần.

Những lưu ý đặc biệt ở trẻ em

Các báo cáo sơ bộ được công bố cho thấy bệnh nhân trẻ em bị ung thư có thể có biểu hiện COVID-19 nhẹ hơn so với bệnh nhân ung thư người lớn, mặc dù cần có các nghiên cứu lớn hơn. Hướng dẫn quản lý trẻ em mắc bệnh ung thư trong đại dịch COVID-19 có sẵn từ một nhóm quốc tế với ý kiến đóng góp từ **Hiệp hội Ung thư Nhi khoa Quốc tế, Nhóm Ung thư Trẻ em, St.Jude Global và Childhood Cancer International**.⁴⁶ Hai ấn phẩm bao gồm hướng dẫn quản lý các khối u ác tính cụ thể, hướng dẫn chăm sóc hỗ trợ và bản tóm tắt các liên kết web từ các nhóm chuyên gia có

liên quan đến việc chăm sóc bệnh nhân ung thư nhi trong đại dịch COVID-19,^{46,47} kể cả những trẻ mắc bệnh ác tính, có sẵn trong một tuyên bố hướng dẫn đa trung tâm.⁴⁸

Thông tin tham khảo

1. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov.* 2020;10(6):783-791. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32345594>.
2. Shah V, Ko Ko T, Zuckerman M, et al. Poor outcome and prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients with haematological malignancies; King's College Hospital experience. *Br J Haematol.* 2020;190(5):e279-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32526039>.
3. Yang K, Sheng Y, Huang C, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):904-913. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32479787>.
4. Robilotti EV, Babady NE, Mead PA, et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nat Med.* 2020;26(8):1218-1223. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32581323>.
5. Giannakoulis VG, Papoutsis E, Siempos II. Effect of cancer on clinical outcomes of patients with COVID-19: a meta-analysis of patient data. *JCO Glob Oncol.* 2020;6:799-808. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32511066>.
6. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020;395(10241):1907-1918. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32473681>.
7. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 ACIP vaccine recommendations. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/SARS-CoV-2.html>. Accessed January 6, 2021.
8. Loh M, Baruchel A, Biondi A, et al. COVID-19 and pediatric ALL: frequently asked questions. 2021. Available at: <https://www.hematology.org/SARS-CoV-2/SARS-CoV-2-and-pediatric-all>. Accessed April 15, 2021.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Information about COVID-19 vaccines for people with allergies. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/specific-groups/allergies.html>. Accessed April 15, 2021.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently authorized in the United States. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/SARS-CoV-2/info-by-product/clinical-considerations.html#Contraindications>. Accessed April 15, 2021.

11. Auletta J, Chemaly R, Khawaja F, et al. General principles of COVID-19 vaccines for immunocompromised patients. 2021. Available at: <https://www.hematology.org/SARS-CoV-2/ash-astct-SARS-CoV-2-and-vaccines>. Accessed April 15, 2021.
12. Khawaja F, Chemaly R, Dadwal S, et al. ASH-ASTCT COVID-19 vaccination for HCT and CAR T cell recipients: frequently asked questions. 2021. Available at: <https://www.hematology.org/SARS-CoV-2/ash-astct-SARS-CoV-2-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>. Accessed April 15, 2021.
13. National Comprehensive Cancer Network. COVID-19 vaccination guide V2.0. 2021. Available at: <https://www.nccn.org/SARS-CoV-2>.
14. Lo W, Whimbey E, Elting L, Couch R, Cabanillas F, Bodey G. Antibody response to a two-dose influenza vaccine regimen in adult lymphoma patients on chemotherapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1993;12(10):778-782. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8307050>.
15. Wumkes ML, van der Velden AM, Los M, et al. Serum antibody response to influenza virus vaccination during chemotherapy treatment in adult patients with solid tumours. *Vaccine*. 2013;31(52):6177-6184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24176495>.
16. Yarza R, Bover M, Paredes D, et al. SARS-CoV-2 infection in cancer patients undergoing active treatment: analysis of clinical features and predictive factors for severe respiratory failure and death. *Eur J Cancer*. 2020;135:242-250. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32586724>.
17. American Society of Clinical Oncology. ASCO special report: a guide to cancer care delivery during the COVID-19 pandemic. 2020. Available at: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/2020-ASCO-Guide-Cancer-COVID19.pdf>.
18. American Society of Anesthesiologists. The ASA and APSF joint statement on perioperative testing for the COVID-19 virus. 2020. Available at: <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2020/06/asa-and-apsf-joint-statement-on-perioperative-testing-for-the-SARS-CoV-2-virus>. Accessed April 15, 2021.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Framework for healthcare systems providing non- COVID-19-2 clinical care during the SARS-COV-2 pandemic. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/framework-non-COVID-care.html>. Accessed April 15, 2021.
20. Wang X, Zhou Q, He Y, et al. Nosocomial outbreak of COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Eur Respir J*. 2020;55(6). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32366488>.
21. Luong-Nguyen M, Hermand H, Abdalla S, et al. Nosocomial infection with SARS-CoV-2 within departments of digestive surgery. *J Visc Surg*. 2020;157(3S1):S13-S18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32381426>.

22. Rivett L, Sridhar S, Sparkes D, et al. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. *Elife*. 2020;9. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32392129>.
23. Centers for Disease Control and Prevention. How to protect yourself and others. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>. Accessed April 15, 2021.
24. American Society for Radiation Oncology. COVID-19 clinical guidance. 2020. Available at: <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information/Clinical-Guidance>. Accessed April 15, 2021.
25. 25. Yahalom J, Dabaja BS, Ricardi U, et al. ILROG emergency guidelines for radiation therapy of hematological malignancies during the COVID-19 pandemic. *Blood*. 2020;135(21):1829-1832. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32275740>.
26. Advani R, Bartlett N, LaCasce A, et al. SARS-COV-2 and hodgkin lymphoma: frequently asked questions. 2020. Available at: <https://www.hematology.org/SARS-CoV-2/SARS-CoV-2-and-hodgkin-lymphoma>. Accessed April 15, 2021.
27. National Comprehensive Cancer Network. NCCN hematopoietic growth factors: short-term recommendations specific to issues with COVID-19 (SARS-CoV-2). 2020. Available at: <https://nccn.org/view/journals/jnccn/18/1/article-p12.xml>. Accessed April 15, 2021.
28. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10241):1919-1926. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32473682>.
29. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol*. 2020;31(8):1040-1045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32387456>.
30. Koskinen M, Carpen O, Honkanen V, et al. Androgen deprivation and SARS-CoV-2 in men with prostate cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1417-1418. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32615154>.
31. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA provides updated guidance to address the urgent need for blood during the pandemic. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-SARS-CoV-2-update-fda-provides-updated-guidance-address-urgent-need-blood-during-pandemic>. Accessed April 15, 2020.
32. American Society of Hematology. COVID-19 resources. Available at: <https://www.hematology.org/SARS-CoV-2>. Accessed April 15, 2020.

33. American Society of Clinical Oncology. Cancer treatment and supportive care. 2021. Available at: [https:// www.asco.org/asco-coronavirus-resources/care-individuals-cancer-during-SARS-CoV-2/cancer-treatment- supportive-care](https://www.asco.org/asco-coronavirus-resources/care-individuals-cancer-during-SARS-CoV-2/cancer-treatment-supportive-care). Accessed April 15, 2021.
34. Food and Drug Administration. COVID-19 frequently asked questions. 2020. Available at: [https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-SARS-CoV-2/SARS-CoV-2-frequently-asked- questions](https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-SARS-CoV-2/SARS-CoV-2-frequently-asked-questions). Accessed April 15, 2021.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical questions about COVID-19: questions and answers. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html#Transmission>. Accessed April 15, 2021.
36. National Comprehensive Cancer Network. Infectious disease management and considerations in cancer patients with documented or suspected COVID-19. 2020. Available at: [https://www.nccn.org/docs/default- source/SARS-CoV-2/2021-covid-infectious-disease-management.pdf?sfvrsn=63f70c30_7](https://www.nccn.org/docs/default-source/SARS-CoV-2/2021-covid-infectious-disease-management.pdf?sfvrsn=63f70c30_7). Accessed August 3, 2020.
37. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. *Cancer Discov*. 2020;10(7):935-941. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32357994>.
38. Meng Y, Lu W, Guo E, et al. Cancer history is an independent risk factor for mortality in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score-matched analysis. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32522278>.
39. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with SARS-COV-2. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>.
40. Nawar T, Morjaria S, Kaltsas A, et al. Granulocyte-colony stimulating factor in COVID-19: is it stimulating more than just the bone marrow? *Am J Hematol*. 2020;95(8):E210-E213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32419212>.
41. van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, van Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. COVID-19- associated pulmonary aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(1):132-135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32396381>.
42. Alanio A, Dellièrè S, Fodil S, Bretagne S, Megarbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e48-e49. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32445626>.

43. Hrusak O, Kalina T, Wolf J, et al. Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment. *Eur J Cancer*. 2020;132:11-16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32305831>.
44. Andre N, Rouger-Gaudichon J, Brethon B, et al. COVID-19 in pediatric oncology from French pediatric oncology and hematology centers: high risk of severe forms? *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(7):e28392. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32383827>.
45. de Rojas T, Perez-Martinez A, Cela E, et al. COVID-19 infection in children and adolescents with cancer in Madrid. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(7):e28397. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32383819>.
46. Sullivan M, Bouffet E, Rodriguez-Galindo C, et al. The COVID-19 pandemic: a rapid global response for children with cancer from SIOP, COG, SIOP-E, SIOP-PODC, IPSO, PROS, CCI, and St. Jude Global. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(7):e28409. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32400924>.
47. Bouffet E, Challinor J, Sullivan M, Biondi A, Rodriguez-Galindo C, Pritchard-Jones K. Early advice on managing children with cancer during the COVID-19 pandemic and a call for sharing experiences. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(7):e28327. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32239747>.
48. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with coronavirus disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(6):701-715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32318706>.

Cân nhắc đặc biệt trong cấy ghép nội tạng rắn, cấy ghép tế bào gốc tạo máu và những người trị liệu tế bào, người cho và người nhận

Cập nhật lần cuối: ngày 21 tháng 4 năm 2021

Tóm tắt khuyến nghị

Tiêm chủng vaccin SARS-CoV-2

- Do tính hiệu quả của vaccin SARS-CoV-2 trong cộng đồng nói chung và nguy cơ gia tăng các hậu quả lâm sàng nặng hơn của COVID-19 ở những người được cấy ghép và điều trị tế bào, Ban Hội thẩm Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị tiêm vaccine SARS-CoV-2 cho những người sắp cấy ghép và liệu pháp tế bào, người sắp cho và người sắp nhận tạng (**AIII**). Xem nội dung bên dưới để biết thông tin về thời điểm thích hợp để tiêm phòng SARS-CoV-2 cho những bệnh nhân này.

Những người sắp cấy ghép và trị liệu tế bào

- Ban Hội thẩm khuyến nghị xét nghiệm phân tử chẩn đoán SARS-CoV-2 cho tất cả các trường hợp cấy ghép nội tạng rắn (SOT), cấy ghép tế bào tạo máu (HCT) và các ứng viên điều trị tế bào có các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý nhiễm SARS-CoV-2 cấp tính (**AIII**).
- Ban Hội thẩm khuyến nghị nên tuân theo hướng dẫn của các tổ chức chuyên môn y tế chuyên cung cấp dịch vụ chăm sóc SOT, HCT hoặc người nhận liệu pháp tế bào khi thực hiện xét nghiệm phân tử chẩn đoán SARS-CoV-2 ở những bệnh nhân này (**AIII**).
- Nếu SARS-CoV-2 được phát hiện hoặc nếu nghi ngờ nhiễm, nên hoãn việc cấy ghép, nếu có thể (**BIII**).

Những người sắp hiến tạng cấy ghép

- Ban Hội thẩm khuyến nghị đánh giá tất cả những người hiến tạng SOT và HCT tiềm năng để tìm các dấu hiệu và triệu chứng liên quan đến COVID-19 theo hướng dẫn của các tổ chức chuyên môn y tế (**AIII**).
 - Ban Hội thẩm khuyến nghị thực hiện xét nghiệm phân tử chẩn đoán SARS-CoV-2 nếu có các triệu chứng (**AIII**).
 - Nếu SARS-CoV-2 được phát hiện hoặc nếu nghi ngờ nhiễm, nên hoãn việc hiến tạng (**BIII**).

Người nhận liệu pháp tế bào và cấy ghép bị COVID-19

- Các bác sĩ lâm sàng nên tuân theo các hướng dẫn để đánh giá và điều trị bệnh nhân không được cấy ghép khi điều trị COVID-19 ở những người nhận liệu pháp cấy ghép và tế bào (**AIII**). Xem [Quản lý Điều trị cho Người lớn Không nhập viện với COVID-19](#) và [Quản lý điều trị cho Người lớn Nhập viện với COVID-19](#) để biết thêm thông tin.
- Ban Hội thẩm khuyến cáo rằng các bác sĩ lâm sàng đang điều trị COVID-19 ở bệnh nhân cấy ghép và liệu pháp tế bào nên tham khảo ý kiến của chuyên gia cấy ghép trước khi điều chỉnh thuốc ức chế miễn dịch (**AIII**).
- Khi điều trị COVID-19, bác sĩ lâm sàng nên chú ý cẩn thận đến các tương tác thuốc tiềm ẩn và độc tính chồng chéo với thuốc ức chế miễn dịch, thuốc kháng sinh dự phòng và các thuốc khác (**AIII**).

Độ mạnh của khuyến nghị: **A:** Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; **B:** Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; **C:** Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố

Chất lượng bằng chứng cho khuyến nghị: **I:** Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; **IIa:** Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; **IIb:** Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; **III:** Ý kiến chuyên gia

Giới thiệu

Điều trị COVID-19 trong ghép tạng rắn (SOT), cấy ghép tế bào tạo máu (HCT) và những người nhận liệu pháp miễn dịch tế bào có thể gặp nhiều khó khăn do sự mắc các bệnh trước đó, các tế bào liên quan đến cấy ghép và nhu cầu điều trị ức chế miễn dịch mạn tính để phòng ngừa thải ghép và thải ghép. Những người nhận cấy ghép cũng có thể có nguy cơ tăng phơi nhiễm với SARS-CoV-2 do họ tiếp xúc thường xuyên với hệ thống chăm sóc sức khỏe. Vì các chất ức chế miễn dịch điều chỉnh một số khía cạnh của phản ứng miễn dịch của vật chủ, sự nghiêm trọng của COVID-19 có thể bị ảnh hưởng bởi loại và cường độ của tác dụng ức chế miễn dịch của tác nhân, cũng như bởi sự kết hợp cụ thể của các tác nhân ức chế miễn dịch. Một số người nhận ghép tạng có các bệnh lý đi kèm liên quan đến các trường hợp COVID-19 nghiêm trọng hơn và nguy cơ tử vong cao hơn, điều này làm cho tác động đáng kể của việc cấy ghép đối với mức độ nghiêm trọng của bệnh khó đánh giá.

Hiệp hội Hoa Kỳ về Nghiên cứu bệnh gan (AASLD),¹ [Hiệp hội Cấy ghép Tim và Phổi Quốc tế](#), [Hiệp hội Cấy ghép Hoa Kỳ](#), [Hiệp hội Cấy ghép và Tri liệu Tế bào Hoa Kỳ \(ASTCT\)](#), [Hiệp hội Cấy ghép Máu và Tuỷ châu Âu \(EBMT\)](#), và [Hiệp hội các tổ chức mua nội tạng](#) cung cấp hướng dẫn cho các bác sĩ lâm sàng đang chăm sóc cho những người được cấy ghép bị COVID-19, cũng như hướng dẫn sàng lọc những người hiến tạng tiềm năng và những ứng cử viên cấy ghép hoặc điều trị tế bào. Phần này của Hướng dẫn Điều trị COVID-19 bổ sung cho các nguồn này và tập trung vào các cân nhắc để quản lý COVID-19 ở những người nhận liệu pháp tế bào. Cách tiếp cận điều trị và quản lý tối ưu đối với COVID-19 ở những bệnh nhân này vẫn chưa được biết. Tại thời điểm này, các quy trình đánh giá và quản lý COVID-19 ở người nhận ghép tạng cũng giống như quy trình đối với bệnh nhân không cấy ghép (AIII). Xem [Quản lý Điều trị cho người lớn không nhập viện với COVID-19](#) và [Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện với COVID-19](#) để biết thêm thông tin. Các loại thuốc được sử dụng để điều trị COVID-19 có thể mang lại những rủi ro và lợi ích khác nhau cho bệnh nhân cấy ghép và bệnh nhân không cấy ghép.

Tiêm vaccin SARS-CoV-2 trong cấy ghép nội tạng rắn, cấy ghép tế bào gốc tạo máu và những người sắp trị liệu tế bào, người cho và người nhận

Các thử nghiệm lâm sàng đánh giá vaccin SARS-CoV-2 đã nhận được Giấy phép sử dụng khẩn cấp từ Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm đã loại trừ những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng.^{2,4}

Ủy ban Cố vấn về Thực hành Tiêm chủng lưu ý rằng hiện vaccin SARS-CoV-2 được cấp phép sử dụng phải là vaccin sống; do đó, chúng có thể được sử dụng một cách an toàn cho những người bị suy giảm miễn dịch.⁵ Hiện chưa được biết rõ hiệu quả của các loại vaccin hiện có có thể thấp hơn ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch so với dân số nói chung và hiệu quả tương đối của các loại vaccin khác nhau đối với những người sắp cấy ghép hoặc người nhận cấy ghép có tỷ lệ ra sao. Do hiệu quả của vaccin SARS-CoV-2 trong dân số nói chung và nguy cơ gia tăng các kết quả lâm sàng tồi tệ hơn của COVID-19 ở những người nhận liệu pháp cấy ghép và tế bào, Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm)

khuyến nghị tiêm vaccin SARS-CoV-2 cho những người có khả năng cấy ghép và điều trị tế bào, những người sắp hiến tạng và những người sắp nhận ghép tạng (**AIII**).

Khi xác định thời điểm tiêm vaccin SARS-CoV-2 ở người nhận SOT, HCT, và những người nhận liệu pháp tế bào, bác sĩ lâm sàng nên xem xét các yếu tố sau:

- Tốt nhất, các ứng cử viên SOT nên nhận vaccin SARS-CoV-2 trong khi họ đang chờ cấy ghép.
- Nói chung, việc tiêm chủng cần được hoàn thành ít nhất 2 tuần trước SOT hoặc bắt đầu 1 tháng sau SOT.
- Trong một số trường hợp nhất định, có thể phải trì hoãn việc tiêm chủng cho đến 3 tháng sau khi SOT, chẳng hạn như khi liệu pháp bóc tách tế bào T hoặc tế bào B (với globulin kháng tế bào máu hoặc rituximab) được sử dụng tại thời điểm cấy ghép.
- Tại thời điểm này, **không nên giảm** liều thuốc ức chế miễn dịch và giữ thuốc ức chế miễn dịch trước khi tiêm chủng SARS-CoV-2.
- Vaccin SARS-CoV-2 có thể được cung cấp sớm nhất là 3 tháng sau khi bệnh nhân nhận được liệu pháp HCT hoặc tế bào T thụ thể kháng nguyên chimeric (CAR-T), mặc dù hiệu quả của vaccin có thể giảm so với hiệu quả quan sát trong dân số được nói chung.^{7,8} Bệnh nhân được lên kế hoạch nhận các liệu pháp gây độc tế bào hoặc làm suy giảm tế bào B nên hoàn thành việc chủng ngừa SARS-CoV-2 của họ trước khi bắt đầu hoặc giữa các chu kỳ của liệu pháp gây độc tế bào hoặc làm suy giảm tế bào B nếu có thể.
- Sau khi hoàn thành tiêm chủng SARS-CoV-2, những người bị suy giảm miễn dịch nên tiếp tục thực hiện các biện pháp phòng ngừa để giảm nguy cơ phơi nhiễm và lây nhiễm SARS-CoV-2 (ví dụ: họ nên tiếp tục đeo khẩu trang, duy trì khoảng cách 2 mét với những người khác, và tránh đám đông và không gian thông gió kém).⁹

Vẫn chưa biết liệu các phản ứng miễn dịch đối với việc chủng ngừa SARS-CoV-2 có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh ghép chống chủ hoặc các biến chứng liên quan đến miễn dịch khác hay không. Ngoài nghiên cứu lâm sàng, **không nên** xét nghiệm kháng thể để đánh giá khả năng miễn dịch đối với SARS-CoV-2 sau khi tiêm chủng SARS-CoV-2 ở bệnh nhân cấy ghép. Đối với những người đã tiêm vaccin SARS-CoV-2 trong quá trình điều trị với các loại thuốc ức chế miễn dịch, việc tiêm chủng lại sau khi họ lấy lại khả năng miễn dịch hiện không được khuyến khích.

Tiêm chủng cho các thành viên trong gia đình, những người tiếp xúc gần gũi và các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe cung cấp dịch vụ chăm sóc cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch là bắt buộc để bảo vệ bệnh nhân suy giảm miễn dịch khỏi bị nhiễm trùng. Tất cả những người tiếp xúc gần gũi đều được khuyến khích đi tiêm phòng càng sớm càng tốt.

Đánh giá tình trạng nhiễm SARS-CoV-2 ở những người cho và những người cấy ghép và điều trị tế bào

Nguy cơ lây truyền SARS-CoV-2 từ người hiến tạng sang người nhận tạng chưa được biết rõ. Xác suất mà một người hiến tạng hoặc người nhận có thể bị nhiễm SARS-

CoV-2 có thể được ước tính bằng cách xem xét nguy cơ dịch tễ học, thu thập tiền sử lâm sàng và xét nghiệm bằng các kỹ thuật phân tử. Không có chiến lược xét nghiệm hiện tại nào đủ nhạy hoặc đủ cụ thể để loại trừ hoàn toàn nhiễm virus đang hoạt động. Những người hiến tạng rắn còn sống nên được tư vấn về các chiến lược ngăn ngừa nhiễm virus và được theo dõi các biểu hiện và triệu chứng trong 14 ngày trước khi ghép tạng theo lịch trình.¹⁰ Người hiến tạng HCT nên thực hành vệ sinh tốt và tránh những nơi đông người và tụ tập đông người trong 28 ngày trước khi hiến tạng.¹¹

Đánh giá các ứng viên cấy ghép và trị liệu tế bào

Xét nghiệm phân tử chẩn đoán SARS-CoV-2 được khuyến nghị cho tất cả các ứng viên SOT tiềm năng có các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý nhiễm SARS-CoV-2 cấp tính (AIII). Tất cả các ứng cử viên SOT tiềm năng phải được đánh giá về mức độ phơi nhiễm với SARS-CoV-2 và các triệu chứng lâm sàng tương thích với SARS-CoV-2 trước khi họ được gọi để cấy ghép và phải trải qua xét nghiệm phân tử chẩn đoán SARS-CoV-2 ngay trước khi SOT theo hướng dẫn của các tổ chức nghề nghiệp y tế (AIII).

Các bác sĩ lâm sàng nên xem xét thực hiện xét nghiệm chẩn đoán SARS-CoV-2 ở tất cả các ứng viên HCT và liệu pháp tế bào có biểu hiện triệu chứng. Tất cả các ứng cử viên cũng phải trải qua xét nghiệm phân tử chẩn đoán SARS-CoV-2 ngay trước khi HCT hoặc liệu pháp tế bào (AIII).

Đánh giá đối với người hiến tạng

Ban Hội thẩm khuyến nghị nên tuân theo hướng dẫn từ các tổ chức chuyên môn y tế và đánh giá tất cả những người hiến tạng HCT tiềm năng về mức độ phơi nhiễm với SARS-CoV-2 và các triệu chứng lâm sàng tương thích với SARS-CoV-2 trước khi hiến tạng (AIII). Những người hiến tạng đã qua đời phải được kiểm tra các triệu chứng đã biết và sự tiếp xúc với những người khác với SARS-CoV-2 trước khi cấy ghép, và quyết định về việc sử dụng các bộ phận đó nên được đưa ra theo từng trường hợp (BIII). Các khuyến nghị về sàng lọc được nêu trong hướng dẫn ASTCT và EBMT.

Nếu nhiễm SARS-CoV-2 được phát hiện hoặc có nghi ngờ nghiêm trọng

Nếu SARS-CoV-2 được phát hiện hoặc nếu nghi ngờ đã nhiễm ở người hiến tạng hoặc ứng cử viên SOT tiềm năng, thì việc cấy ghép nên được hoãn lại, nếu có thể (BIII). Khoảng thời gian sạch bệnh tối ưu trước khi cấy ghép không được biết đến. Các nguy cơ lây truyền virus cần được cân bằng với các rủi ro đối với ứng viên, chẳng hạn như sự tiến triển của bệnh tiềm ẩn và nguy cơ tử vong nếu ứng viên không được cấy ghép. Quyết định này cần được liên tục đánh giá lại như các điều kiện liên đới. Đối với các ứng cử viên HCT và liệu pháp tế bào, các hướng dẫn hiện hành khuyên những người đó nên hoãn việc cấy ghép hoặc quy trình điều trị miễn dịch, bao gồm huy động tế bào gốc máu ngoại vi, thu thập tủy xương, thu thập tế bào T, và điều hòa/giảm tế bào lympho ở những người nhận có kết quả xét nghiệm dương tính với SARS-CoV-2 hoặc những người có các triệu chứng lâm sàng phù hợp với nhiễm virus. Các quyết định cuối cùng nên được đưa ra theo từng trường hợp cụ thể trong khi cân nhắc các rủi ro của việc trì hoãn hoặc thay đổi liệu pháp điều trị cho căn bệnh tiềm ẩn.

Người nhận cấy ghép bị COVID-19

Những người nhận SOT đang được điều trị ức chế miễn dịch nên được coi là có nguy cơ tăng cao đối với COVID-19 nặng.^{1,12} một cuộc khảo sát quốc gia trên 88 trung tâm cấy ghép của Hoa Kỳ được thực hiện từ ngày 24 đến 31 tháng 3 năm 2020, báo cáo rằng 148 người nhận SOT được chẩn đoán mắc COVID-19 (69,6% là người nhận thận, 15,5% là người nhận gan, 8,8% là người nhận tim và 6,1% là người nhận phổi).¹³ COVID-19 nhẹ ở 54% người nhận và trung bình ở 21% người nhận và 25 % người nhận bị bệnh nặng. Việc thay đổi liệu pháp ức chế miễn dịch trong COVID-19 và việc sử dụng các liệu pháp điều tra để điều trị COVID-19 rất khác nhau giữa những người nhận. Các báo cáo ban đầu về những người ghép tạng nhập viện bị COVID-19 cho thấy tỷ lệ tử vong lên đến 28%.¹⁴⁻¹⁸

Nguy cơ từ chối mảnh ghép

Chưa có báo cáo nào được công bố về việc thải ghép ở những người nhận SOT có chẩn đoán COVID-19, mặc dù điều này có thể là do khả năng thực hiện sinh thiết hạn chế. Từ chối tế bào cấp tính không nên được cho là ở những người nhận SOT mà không có xác nhận sinh thiết, bất kể người đó có COVID-19 hay không. Tương tự, liệu pháp ức chế miễn dịch nên được bắt đầu ở những người nhận có hoặc không có COVID-19 đã được xác nhận thải ghép bằng sinh thiết.¹

Có một số dữ liệu hạn chế về tỷ lệ mắc và các đặc điểm lâm sàng của nhiễm COVID-19 ở người [HCT](#) và [người nhận liệu pháp tế bào](#). Dữ liệu gần đây từ Trung tâm Nghiên cứu Cấy ghép Tủy và Máu Quốc tế đã chứng minh tỷ lệ tử vong khoảng 30% trong vòng một tháng sau khi chẩn đoán COVID-19 trong một nhóm thuần tập gồm 318 người nhận HCT.¹⁹ Tỷ lệ tử vong này đã được quan sát thấy ở cả những người nhận gen dị hợp và tự thân. Tuổi lớn hơn (≥ 50 tuổi), giới tính nam và nhận được chẩn đoán COVID-19 trong vòng 12 tháng sau khi cấy ghép có liên quan đến nguy cơ tử vong cao hơn ở những người nhận gen dị hợp. Ở những người nhận ghép tự thân, bệnh nhân ung thư hạch bạch huyết có nguy cơ tử vong cao hơn bệnh nhân bị bệnh lý tương bào hoặc u tủy.

Một nghiên cứu nhỏ hơn đã chứng minh tỷ lệ tử vong ở những người HCT và người nhận liệu pháp tế bào thấp hơn một chút so với các báo cáo trước đó. Nghiên cứu này phát hiện ra rằng số lượng bệnh đi kèm, sự hiện diện của thâm nhiễm trên hình ảnh chụp ngực ban đầu và giảm bạch cầu là những yếu tố dự báo cho sự gia tăng mức độ nghiêm trọng của bệnh. Các yếu tố bổ sung đã được sử dụng để xác định mức độ nghiêm trọng lâm sàng của các bệnh nhiễm virus đường hô hấp khác bao gồm mức độ giảm tế bào, cường độ của các phác đồ điều trị, nguồn ghép, mức độ không phù hợp và nhu cầu ức chế miễn dịch thêm để quản lý bệnh ghép chống chủ. Sự tiêu diệt virus kéo dài đã được mô tả ở những người nhận SOT và HCT; điều này có thể có ý nghĩa đối với việc ngăn ngừa nhiễm trùng và thời gian của các can thiệp điều trị tiềm năng.²¹

Điều trị COVID-19 ở người nhận cấy ghép

Hiện tại, thuốc kháng virus remdesivir là loại thuốc duy nhất được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (FDA) chấp thuận để điều trị COVID-19. Những bệnh nhân

ghép tạng ngoại trú bị ức chế miễn dịch hoặc mắc một số bệnh đi kèm là người cho các kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 có sẵn trong Giấy phép Sử dụng Khẩn cấp (xem [Kháng thể đơn dòng Anti-SARS-CoV-2](#)). Những người nhận ghép tạng nhập viện với COVID-19 từ nhẹ đến trung bình có thể được xem xét sử dụng kháng thể đơn dòng chống SARS-CoV-2 có sẵn thông qua các chương trình tiếp cận mở rộng.

Dữ liệu từ một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy rằng một đợt dexamethasone ngắn (6 mg x 1 lần/ngày trong tối đa 10 ngày) đã cải thiện khả năng sống sót ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 được thở máy hoặc cần bổ sung oxy.²² Tocilizumab được sử dụng kết hợp với dexamethasone được khuyến cáo cho một số bệnh nhân bị COVID-19 nặng hoặc nguy kịch có biểu hiện mất bù hô hấp nhanh (xem [Thuốc ức chế Interleukin-6](#)).^{23,24} Nguy cơ và lợi ích của việc sử dụng cả dexamethasone và tocilizumab ở những người ghép tạng với COVID-19 đang được điều trị ức chế miễn dịch vẫn chưa được biết rõ. Vì cả dexamethasone và tocilizumab là thuốc ức chế miễn dịch, bệnh nhân dùng phối hợp thuốc này nên được theo dõi chặt chẽ về nhiễm trùng thứ phát.

Các khuyến nghị của Ban Hội thẩm về việc sử dụng remdesivir, dexamethasone và tocilizumab ở bệnh nhân COVID-19 có thể được tìm thấy trong [Quản lý điều trị cho người lớn nhập viện bị COVID-19](#).

Một số tác nhân điều tra khác và thuốc được FDA chấp thuận cho các chỉ định khác đang được đánh giá để điều trị COVID-19 (ví dụ: [liệu pháp kháng virus](#), [huyết tương hồi phục COVID-19](#)) và các biến chứng liên quan của nó (ví dụ: [thuốc điều hòa miễn dịch](#), [thuốc chống huyết khối](#)). Nhìn chung, những cân nhắc đối với việc điều trị COVID-19 là giống nhau đối với người nhận cấy ghép cũng như đối với dân số chung. Khi có thể, điều trị nên được thực hiện như một phần của thử nghiệm lâm sàng. Tính an toàn và hiệu quả của các tác nhân điều tra và các loại thuốc đã được FDA chấp thuận cho các chỉ định khác chưa được xác định rõ ở những người nhận cấy ghép. Hơn nữa, vẫn chưa rõ liệu việc sử dụng đồng thời các chất ức chế miễn dịch để ngăn ngừa đào thải mảnh ghép đồng loài trong môi trường COVID-19 có ảnh hưởng đến kết quả điều trị hay không.

Các bác sĩ lâm sàng nên đặc biệt chú ý đến khả năng xảy ra tương tác thuốc và gia tăng độc tính với các thuốc dùng đồng thời, chẳng hạn như thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng để ngăn chặn đào thải mảnh ghép đồng loài (ví dụ, corticosteroid, mycophenolate và chất ức chế calcineurin như tacrolimus và cyclosporin), thuốc kháng sinh được sử dụng để ngăn ngừa nhiễm trùng cơ hội và các loại thuốc khác. Có thể cần điều chỉnh liều đối với các loại thuốc được sử dụng để điều trị COVID-19 ở những người ghép tạng bị rối loạn chức năng nội tạng từ trước. Các điều chỉnh đối với chế độ ức chế miễn dịch nên được cá nhân hóa dựa trên mức độ nghiêm trọng của bệnh, loại thuốc ức chế miễn dịch cụ thể được sử dụng, loại cấy ghép, thời gian kể từ khi cấy ghép, nồng độ thuốc và nguy cơ thải ghép.¹⁵ Bác sĩ lâm sàng đang điều trị COVID-19 ở bệnh nhân cấy ghép nên hỏi ý kiến bác sĩ chuyên khoa cấy ghép trước khi điều chỉnh thuốc ức chế miễn dịch (AIII).

Một số phương pháp trị liệu nhất định (ví dụ: remdesivir, tocilizumab) có liên quan đến việc tăng nồng độ transaminase. Đối với những người nhận ghép gan, AASLD không coi các sinh hóa gan bất thường là chống chỉ định sử dụng remdesivir.²⁵ Theo dõi chặt chẽ các chỉ số sinh hóa gan được đảm bảo ở những bệnh nhân có COVID-19, đặc biệt khi họ đang nhận các tác nhân có nguy cơ nhiễm độc gan.

Thuốc ức chế calcineurin, thường được sử dụng để ngăn chặn đào thải mảnh ghép đồng loài, có chỉ số điều trị hẹp. Thuốc ức chế hoặc cảm ứng enzym cytochrom P450 (CYP) hoặc P-glycoprotein có thể khiến bệnh nhân dùng thuốc ức chế calcineurin có nguy cơ tương tác thuốc đáng kể về mặt lâm sàng, làm tăng nhu cầu theo dõi thuốc điều trị và cần đánh giá các dấu hiệu nhiễm độc hoặc thải ghép.²⁶ Trong số các loại thuốc thường được sử dụng để điều trị COVID-19, dexamethasone là chất cảm ứng vừa phải của CYP3A4, và chất ức chế interleukin-6 có thể dẫn đến tăng chuyển hóa chất nền CYP. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ trong huyết thanh của các chất ức chế calcineurin khi sử dụng các thuốc này.

Chi tiết bổ sung về tác dụng ngoại ý và tương tác thuốc của thuốc kháng virus và liệu pháp dựa trên miễn dịch đối với COVID-19 được ghi chú trong [Bảng 2e](#), [3c](#) và [4e](#).

Thông tin tham khảo

1. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, et al. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD expert panel consensus statement. *Hepatology*. 2020;72(1):287-304. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32298473>.
2. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;384(5):403-416. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33378609>.
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33301246>.
4. Food and Drug Administration. Vaccines and related biological products advisory committee meeting. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/146217/download>. Accessed March 26, 2021.
5. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 ACIP vaccine recommendations. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/SARS-CoV-2.html>. Accessed January 6, 2021.
6. American Society of Transplantation. COVID-19 vaccine FAQ sheet. 2021. Available at: https://www.myast.org/sites/default/files/2021%2003%20COVID19%20VACCINE%20FAQ_S_update.pdf. Accessed April 8, 2021.
7. Khawaja F, Chemaly R, Dadwal S, et al. ASH-ASTCT COVID-19 vaccination for HCT and CAR T cell recipients: frequently asked questions. 2021. Available at: <https://www.hematology.org/SARS-CoV-2/ash-astct-SARS-CoV-2-vaccination-for-hct-and-car-t-cell-recipients>. Accessed April 8, 2021.

8. Ljungman P, Avetisyan G. Influenza vaccination in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(10):637-641. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18724396>.
9. Centers for Disease Control and Prevention. When you've been fully vaccinated: how to protect yourself and others. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/fully-vaccinated.html>. Accessed April 8, 2021.
10. American Society of Transplantation. COVID-19 resources for transplant community. 2020. Available at: <https://www.myast.org/SARS-CoV-2-information>. Accessed June 26, 2020.
11. American Society for Transplantation and Cellular Therapy. ASTCT interim patient guidelines April 20, 2020. 2020. Available at: <https://www.astct.org/viewdocument/astct-interim-patient-guidelines-ap?CommunityKey=d3949d84-3440-45f4-8142-90ea05adb0e5&tab=librarydocuments>. Accessed July 2, 2020.
12. Centers for Disease Control and Prevention. People with certain medical conditions. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>. Accessed April 20, 2021.
13. Boyarsky BJ, Po-Yu Chiang T, Werbel WA, et al. Early impact of COVID-19 on transplant center practices and policies in the United States. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1809-1818. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282982>.
14. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. COVID-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2475-2477. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32329975>.
15. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1800-1808. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32330343>.
16. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV-2 pneumonia. *Kidney Int*. 2020;97(6):1083-1088. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32354634>.
17. Montagud-Marrahi E, Cofan F, Torregrosa JV, et al. Preliminary data on outcomes of SARS-CoV-2 infection in a Spanish single center cohort of kidney recipients. *Am J Transplant*. 2020;20(10):2958-2959. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32368838>.
18. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, et al. COVID-19 in solid organ transplant: a multi-center cohort study. *Clin Infect Dis*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32766815>.

19. Sharma A, Bhatt NS, St. Martin A, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *Lancet Haematol.* 2021;8(3):e185-e193. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33482113>.
20. Shah GL, DeWolf S, Lee YJ, et al. Favorable outcomes of COVID-19 in recipients of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6656-6667. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32897885>.
21. Aydillo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, et al. Shedding of viable SARS-CoV-2 after immunosuppressive therapy for cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(26):2586-2588. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33259154>.
22. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>.
23. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv.* 2021;preprint. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>.
24. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with SARS-COV-2. *N Engl J Med.* 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33631065>.
25. American Association for the Study of Liver Diseases. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the SARS-COV-2 pandemic: AASLD expert panel consensus statement. 2021. Available at: <https://www.aasld.org/sites/default/files/2021-03/AASLD-COVID19-ExpertPanelConsensusStatement-March92021.pdf>. Accessed April 12, 2021.
26. Elens L, Langman LJ, Hesselink DA, et al. Pharmacologic treatment of transplant recipients infected with SARS-CoV-2: considerations regarding therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions. *Ther Drug Monit.* 2020;42(3):360-368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32304488>.

Những lưu ý đặc biệt ở người nhiễm HIV

Cập nhật lần cuối: ngày 21 tháng 4 năm 2021

Tóm tắt khuyến nghị

Phòng chống COVID-19

- Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị những người nhiễm HIV nên tiêm vaccin COVID-19 bất kể số lượng tế bào lympho T CD4 hoặc tải lượng virus HIV của họ, vì lợi ích tiềm năng lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn (**AIII**).

Chẩn đoán COVID-19

- Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng cùng một cách tiếp cận để chẩn đoán nhiễm SARS-CoV-2 ở những người có HIV như ở những người không có HIV (**AIII**).

Quản lý COVID-19

- Các khuyến nghị về phân loại, quản lý và điều trị COVID-19 ở những người nhiễm HIV cũng giống như các khuyến nghị cho người dân nói chung (**AIII**).
- Ở những người nhiễm HIV tiến triển và nghi ngờ hoặc đã mắc COVID-19, nhiễm trùng cơ hội liên quan đến HIV (OIs) cũng nên được xem xét trong chẩn đoán phân biệt với bệnh sốt (**AIII**).
- Khi bắt đầu điều trị COVID-19 ở bệnh nhân HIV, bác sĩ lâm sàng nên chú ý cẩn thận đến các tương tác thuốc tiềm ẩn và độc tính chồng chéo giữa các phương pháp điều trị COVID-19, thuốc điều trị ARV, thuốc kháng vi khuẩn và các thuốc khác (**AIII**).
- Những người nhiễm HIV nên được tạo cơ hội tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng về vaccin và các phương pháp điều trị tiềm năng đối với nhiễm SARS-CoV-2.

Quản lý HIV

- Những người nhiễm HIV bị nhiễm SARS-CoV-2, bao gồm cả những người cần nhập viện, nên tiếp tục điều trị bằng thuốc kháng virus (ART) và dự phòng những bệnh nhiễm trùng cơ hội bất cứ khi nào có thể (**AIII**).
- Bác sĩ lâm sàng đang điều trị COVID-19 ở người nhiễm HIV nên tham khảo ý kiến chuyên gia về HIV trước khi điều chỉnh hoặc chuyển đổi thuốc ARV (**AIII**).
- Không nên chuyển đổi hoặc điều chỉnh chế độ điều trị ARV (tức là bằng cách thêm thuốc ARV vào phác đồ) với mục đích ngăn ngừa hoặc điều trị nhiễm trùng SARS-CoV-2 (**AIII**).
- Đối với những người nhiễm SARS-CoV-2 và một chẩn đoán mới nhiễm HIV, bác sĩ lâm sàng nên tham khảo ý kiến của bác sĩ chuyên khoa HIV để xác định thời điểm tối ưu để bắt đầu điều trị ARV.

Độ mạnh của khuyến nghị: **A:** Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; **B:** Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; **C:** Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố

Chất lượng bằng chứng cho khuyến nghị: **I:** Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; **IIa:** Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; **IIb:** Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; **III:** Ý kiến chuyên gia

Giới thiệu

Khoảng 1,2 triệu người ở Hoa Kỳ đang sống chung với HIV. Hầu hết những người này đang được chăm sóc, và nhiều người đang điều trị bằng thuốc kháng virus (ART) và mắc bệnh được kiểm soát tốt.¹ Tương tự như COVID-19, HIV ảnh hưởng không tương xứng đến chủng tộc, dân tộc thiểu số và những tình trạng kinh tế xã hội ở Hoa Kỳ thấp hơn;² nhóm nhân khẩu học này dường như cũng có nguy cơ cao hơn đối với các kết quả nghiêm trọng với COVID-19. Thông tin về đồng nhiễm SARS-CoV-2/HIV đang phát triển nhanh chóng. Các phần dưới đây trình bày hiện trạng kiến thức liên quan đến việc phòng ngừa và chẩn đoán lây nhiễm SARS-CoV-2 ở người nhiễm HIV, điều trị và kết quả lâm sàng ở những người nhiễm HIV mắc COVID-19 và quản lý HIV trong đại dịch COVID-19. Ngoài các Hướng dẫn này, Ban Hội thẩm của Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh (HHS) về Hướng dẫn Chống virus cho Người lớn và Thanh thiếu niên đã phát triển [Hướng dẫn Tam thời cho COVID-19 và người nhiễm HIV](#).

Kết quả lâm sàng của COVID-19 ở người nhiễm HIV

Dữ liệu đang xuất hiện về kết quả lâm sàng của COVID-19 ở những người nhiễm HIV. Trong một loạt trường hợp những người có COVID-19 ở châu Âu và Hoa Kỳ, không có sự khác biệt đáng kể nào được quan sát thấy về kết quả lâm sàng đối với COVID-19 giữa những người nhiễm HIV và những người không nhiễm HIV. Nghiên cứu thuần tập đa trung tâm so sánh kết quả lâm sàng của 253 cựu chiến binh bị HIV và COVID-19 và kết quả của nhóm so sánh phù hợp gồm 504 cựu chiến binh không nhiễm HIV đã mắc COVID-19. Hơn 95% những người tham gia nghiên cứu này là nam giới. Trong so sánh này, không có sự khác biệt nào được tìm thấy giữa kết cục của bệnh nhân nhiễm HIV và những người không nhiễm HIV.¹¹

Ngược lại, kết quả tồi tệ hơn đối với bệnh nhân HIV và COVID-19, bao gồm cả tỷ lệ tử vong do COVID-19 tăng, đã được báo cáo bởi các nghiên cứu thuần tập tiếp theo ở Hoa Kỳ, Vương quốc Anh và Nam Phi. trong số 286 bệnh nhân nhiễm HIV và COVID-19 ở Hoa Kỳ, số lượng tế bào lympho T CD4 (CD4) thấp hơn (tức là < 200 tế bào/mm³) có liên quan đến nguy cơ cao hơn đối với tiêu chí tổng hợp của việc nhập viện chăm sóc đặc biệt, thở máy, hoặc chết. Nguy cơ gia tăng này đã được quan sát thấy ngay cả ở những bệnh nhân đã đạt được sự ức chế virus HIV.¹⁵ Trong một nghiên cứu khác trên 175 bệnh nhân HIV và COVID-19, số lượng CD4 thấp hoặc CD4 nadir thấp có liên quan đến kết quả kém.¹⁶ Trong một nghiên cứu thuần tập được tiến hành ở New York, những người nhiễm HIV và COVID-19 có tỷ lệ nhập viện và tử vong cao hơn những người nhiễm COVID-19 không nhiễm HIV.¹⁷

Phòng ngừa COVID-19 ở người nhiễm HIV

Ban Hướng dẫn Điều trị COVID-19 (Ban Hội thẩm) khuyến nghị sử dụng cách tiếp cận tương tự để tư vấn cho những người nhiễm HIV về các chiến lược ngăn ngừa lây nhiễm SARS-CoV-2 được sử dụng cho những người không nhiễm HIV (**AIII**). Hiện tại không có bằng chứng rõ ràng nào cho thấy bất kỳ loại thuốc kháng virus nào (ARV) có thể ngăn ngừa lây nhiễm SARS-CoV-2.

Những người nhiễm HIV nên tiêm vaccin SARS-CoV-2, bất kể số lượng CD4 hoặc tải lượng virus HIV của họ, vì lợi ích tiềm năng lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn (AIII). Những người nhiễm HIV đã được đưa vào các thử nghiệm lâm sàng của hai loại vaccin mRNA và vaccin vector adenovirus hiện được cung cấp thông qua Giấy phép Sử dụng Khẩn cấp (EUA) từ Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm; tuy nhiên, ¹⁸⁻²⁰, tuy nhiên, tính an toàn và hiệu quả của những vaccin này trong người nhiễm HIV chưa được báo cáo. Thông thường, những người nhiễm HIV đang điều trị bằng thuốc kháng virus (ART) và những người đã đạt được sự ức chế virus đáp ứng tốt với vaccin được cấp phép. Hướng dẫn sử dụng các vaccin này, bao gồm cả hướng dẫn cho người nhiễm HIV, có sẵn thông qua Ủy ban Cố vấn về Thực hành Tiêm chủng (ACIP). Tình trạng HIV của bệnh nhân phải được giữ bí mật khi tiêm vaccin.

Xét nghiệm chẩn đoán đối với COVID-19 ở người nhiễm HIV

Chẩn đoán COVID-19 ở người nhiễm HIV

Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng phương pháp tiếp cận tương tự để chẩn đoán nhiễm SARS-CoV-2 ở những người nhiễm HIV như ở những người không nhiễm HIV (xem phần [Kiểm tra về Nhiễm SARS-CoV-2](#)) (AIII). Hiện tại không có bằng chứng cho thấy các đặc điểm hoạt động của xét nghiệm khuếch đại acid nucleic khác nhau ở những người nhiễm và không nhiễm HIV khi chẩn đoán nhiễm SARS-CoV-2 cấp tính. Ban Hội thẩm khuyến cáo không nên sử dụng xét nghiệm huyết thanh học làm cơ sở duy nhất để chẩn đoán nhiễm SARS-CoV-2 cấp tính (AIII). Tuy nhiên, nếu xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán được thực hiện ở bệnh nhân nhiễm HIV, kết quả nên được giải thích một cách thận trọng vì phản ứng chéo giữa các kháng thể với SARS-CoV-2 và HIV đã được báo cáo.²¹

Mối tương quan của số lượng CD4 ở người nhiễm HIV và COVID-19

Phạm vi bình thường đối với số lượng CD4 ở người lớn khỏe mạnh là khoảng 500 đến 1.600 tế bào/mm³. Những người bệnh HIV có CD4 $\geq$ 500 tế bào/mm³ có chức năng miễn dịch tế bào tương tự như những người không nhiễm HIV. Ở những người nhiễm HIV, số lượng CD4 < 200 tế bào/mm³ được xem là bệnh AIDS. Đối với bệnh nhân điều trị ARV, dấu hiệu thành công của điều trị là RNA của HIV trong huyết tương dưới ngưỡng phát hiện bằng xét nghiệm phản ứng chuỗi polymerase. Giảm bạch cầu lympho là một phát hiện trong phòng thí nghiệm phổ biến ở bệnh nhân COVID-19; ở bệnh nhân HIV, bác sĩ lâm sàng nên lưu ý rằng số lượng CD4 thu được trong COVID-19 cấp tính có thể không phản ánh chính xác giai đoạn bệnh HIV của bệnh nhân.

Đã có một số báo cáo về những người nhiễm HIV giai đoạn nặng có biểu hiện với COVID-19 và một đồng nhiễm khác, bao gồm viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii*.^{22,23} Ở những bệnh nhân nhiễm HIV giai đoạn nặng đã nghi ngờ hoặc đã được phòng thí nghiệm xác nhận nhiễm SARS-CoV-2, bác sĩ lâm sàng nên xem xét chẩn đoán phân biệt rộng hơn đối với các triệu chứng lâm sàng và cân nhắc tham khảo ý kiến bác sĩ chuyên khoa HIV (AIII).

Biểu hiện lâm sàng của COVID-19 ở người nhiễm HIV

Hiện vẫn chưa rõ liệu những người nhiễm HIV có tỷ lệ nhiễm SARS-CoV-2 cao hơn hoặc tỷ lệ tiến triển thành bệnh có triệu chứng cao hơn dân số chung hay không. Khoảng 50% số người nhiễm HIV ở Hoa Kỳ có độ tuổi > 50 và nhiều bệnh đi kèm có liên quan đến bệnh nặng hơn với COVID-19, bao gồm tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh tim mạch, rối loạn sử dụng thuốc lá, bệnh phổi mạn tính, bệnh gan mạn tính và ung thư.²⁴

Có một số báo cáo trường hợp và loạt trường hợp mô tả biểu hiện lâm sàng của COVID-19 ở những người nhiễm HIV. Hầu hết các báo cáo đã xuất bản mô tả các quần thể trong đó hầu hết các cá nhân nhiễm HIV đang điều trị ARV và đã đạt được sự ức chế virus. Do đó, hiểu biết hiện tại về tác động của COVID-19 ở những người nhiễm HIV giai đoạn nặng có CD4 thấp hoặc nhiễm HIV kéo dài còn hạn chế.

Điều trị COVID-19 ở người nhiễm HIV

Các khuyến nghị về phân loại và điều trị COVID-19 ở người nhiễm HIV cũng giống như các khuyến nghị cho người dân nói chung (**AIII**).

Việc điều trị COVID-19 ở những người nhiễm HIV cũng giống như đối với những người không có HIV (**AIII**). Ở bệnh nhân ngoại trú, những người nhiễm HIV bị ức chế miễn dịch hoặc có một số bệnh đi kèm là những ứng cử viên cho các kháng thể đơn dòng có sẵn thông qua EUAs.²⁷⁻²⁹ Ở bệnh nhân nhập viện, chiến lược điều trị thích hợp tùy thuộc vào mức độ bệnh (xem [Quản lý điều trị của người lớn nhập viện với COVID-19](#)).

Khi bắt đầu điều trị COVID-19 ở bệnh nhân HIV, bác sĩ lâm sàng nên chú ý cẩn thận đến các tương tác thuốc tiềm ẩn và độc tính chồng chéo giữa các phương pháp điều trị COVID-19, thuốc ARV, kháng sinh liệu pháp và các loại thuốc khác (**AIII**). Cả tocilizumab và dexamethasone, được khuyến dùng cho một số bệnh nhân bị COVID-19 nặng hoặc nguy kịch, đều là những chất ức chế miễn dịch. Sự an toàn của việc sử dụng các loại thuốc này ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, bao gồm cả những người nhiễm HIV giai đoạn muộn, vẫn chưa được nghiên cứu. Do đó, những bệnh nhân nhiễm HIV giai đoạn nặng đang dùng những loại thuốc này cần được theo dõi chặt chẽ các nhiễm trùng thứ phát. Dexamethasone là chất cảm ứng cytochrome P450 3A4 phụ thuộc vào liều lượng và có khả năng làm giảm nồng độ của một số loại thuốc ARV dùng chung.

Không nên dùng nhiều hơn một liều dexamethasone cho những bệnh nhân đang điều trị rilpivirine như một phần của phác đồ điều trị ARV. Các bác sĩ lâm sàng nên tham khảo ý kiến chuyên gia về HIV trước khi dùng dexamethasone cho những bệnh nhân này. Việc sử dụng dexamethasone lên đến 10 ngày có ảnh hưởng đến hiệu quả lâm sàng của các thuốc ARV khác hay không vẫn chưa được biết. Bệnh nhân nhiễm HIV đang điều trị bằng dexamethasone cho COVID-19 nên theo dõi với nhà cung cấp dịch vụ HIV của họ để đánh giá phản ứng virus học.

Mặc dù một số loại thuốc ARV đang được nghiên cứu để phòng ngừa và điều trị COVID-19, nhưng không có tác nhân nào được chứng minh là có hiệu quả.

Những người nhiễm HIV nên được tạo cơ hội tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng về vaccin và các phương pháp điều trị tiềm năng đối với COVID-19. Một loạt các liệu pháp điều hòa miễn dịch được chỉ định theo kinh nghiệm hoặc được sử dụng như một phần của thử nghiệm lâm sàng để điều trị COVID-19 nghiêm trọng. Thiếu dữ liệu về việc liệu những loại thuốc này có an toàn để sử dụng cho bệnh nhân nhiễm HIV hay không. Nếu một loại thuốc đã được chứng minh là làm giảm tỷ lệ tử vong của bệnh nhân với COVID-19 trong dân số nói chung, nó cũng nên được sử dụng để điều trị COVID-19 ở bệnh nhân HIV, trừ khi dữ liệu chỉ ra rằng thuốc đó không an toàn hoặc hiệu quả trong dân số này.

Quản lý HIV ở những người có đồng nhiễm SARS-CoV-2/HIV

Dưới đây là một số lưu ý chung về việc quản lý HIV ở những người đồng nhiễm SARS-CoV-2/HIV.

- Bất cứ khi nào có thể, nên tiếp tục điều trị ARV và dự phòng nhiễm trùng cơ hội ở bệnh nhân HIV mắc COVID-19, kể cả những bệnh nhân cần nhập viện (AIII). Việc ngừng điều trị ARV có thể dẫn đến tăng virus trong máu, và trong một số trường hợp, xuất hiện tình trạng kháng thuốc. Nếu thuốc ARV thích hợp không có trong danh mục của bệnh viện, hãy sử dụng thuốc từ nguồn cung cấp tại nhà của bệnh nhân (nếu có).

- Bác sĩ lâm sàng đang điều trị COVID-19 ở người nhiễm HIV nên tham khảo ý kiến chuyên gia về HIV trước khi điều chỉnh hoặc chuyển thuốc ARV của bệnh nhân. Không nên chuyển đổi phác đồ ARV hoặc được điều chỉnh (tức là bằng cách thêm thuốc ARV vào phác đồ) nhằm mục đích ngăn ngừa hoặc điều trị nhiễm trùng SARS-CoV-2 (AIII). Nhiều loại thuốc, bao gồm một số tác nhân ARV (ví dụ: lopinavir/ritonavir, tăng cường darunavir, tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine), đã hoặc đang được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc được kê đơn như hướng dẫn để điều trị hoặc phòng ngừa SARS-CoV-2 nhiễm trùng. Cho đến nay, lopinavir/ritonavir và darunavir/ritonavir không được tìm thấy là có hiệu quả (xem [Lopinavir/Ritonavir và các chất ức chế HIV khác](#)).^{30,31} Hai nghiên cứu hồi cứu đã gợi ý rằng tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine có thể đóng một vai trò trong việc ngăn ngừa SARS-CoV-2 mắc phải hoặc nhập viện hoặc tử vong liên quan đến COVID-19; tuy nhiên, tầm quan trọng của những phát hiện này là không rõ ràng, vì không có nghiên cứu nào được kiểm soát đầy đủ đối với các biến gây nhiễu như tuổi tác và bệnh đi kèm.^{12,26}

- Đối với những bệnh nhân đang dùng thuốc ARV điều tra như một phần của phác đồ điều trị ARV, nên sắp xếp với nhóm nghiên cứu điều tra để tiếp tục dùng thuốc, nếu có thể.

- Đối với những bệnh nhân bị bệnh nặng cần cho ăn bằng ống, một số loại thuốc ARV có sẵn ở dạng huyền dịch và một số viên thuốc ARV có thể được nghiền nhỏ. Các bác sĩ lâm sàng nên tham khảo ý kiến của bác sĩ chuyên khoa HIV và/hoặc dược sĩ để đánh giá cách tốt nhất cho bệnh nhân có ống thông nuôi ăn để tiếp tục phác đồ ARV hiệu quả. Thông tin có thể có trong nhãn sản phẩm thuốc hoặc trong [tài liệu này](#).

– Đối với những người có COVID-19 và được chẩn đoán nhiễm HIV mới hoặc có tiền sử nhiễm HIV nhưng không điều trị ARV, thời điểm tối ưu để bắt đầu hoặc bắt đầu điều trị ARV hiện vẫn chưa được xác định. Đối với những người nhiễm HIV chưa bắt đầu điều trị ARV hoặc đã ngừng điều trị > 2 tuần trước khi điều trị COVID-19, Ban Hội thảo khuyến nghị nên tham khảo ý kiến chuyên gia về HIV về việc bắt đầu hoặc bắt đầu lại điều trị ARV càng sớm càng tốt về mặt lâm sàng. Nếu điều trị ARV được bắt đầu, việc duy trì điều trị và kết nối bệnh nhân với việc chăm sóc HIV khi xuất viện là rất quan trọng. Nếu không có chuyên gia về HIV, bạn có thể tham khảo ý kiến lâm sàng qua điện thoại thông qua [Trung tâm Tư vấn Lâm sàng Quốc gia](#), từ Thứ Hai đến Thứ Sáu, 9 giờ sáng đến 8 giờ tối theo giờ EST.

Cân nhắc đặc biệt ở trẻ em và phụ nữ mang thai nhiễm HIV mắc COVID-19

Hiện tại có rất ít thông tin về kết quả về phụ nữ mang thai và bà mẹ nhiễm HIV có COVID-19 và ở trẻ nhiễm HIV bị COVID-19. Vui lòng xem các phần trong Hướng dẫn này thảo luận về việc quản lý COVID-19 trong khi [mang thai](#) và ở [trẻ em](#), và [Hướng dẫn tạm thời của HHS đối với COVID-19 và người nhiễm HIV](#).

Thông tin tham khảo

1. Harris NS, Johnson AS, Huang YA, et al. Vital signs: status of human immunodeficiency virus testing, viral suppression, and HIV preexposure prophylaxis—United States, 2013–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(48):1117–1123. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31805031>.
2. Meyerowitz EA, Kim AY, Ard KL, et al. Disproportionate burden of coronavirus disease 2019 among racial minorities and those in congregate settings among a large cohort of people with HIV. *AIDS*. 2020;34(12):1781–1787. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32604138>.
3. Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, et al. Clinical features and outcomes of patients with human immunodeficiency virus with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2276–2278. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32407467/>.
4. Härter G, Spinner CD, Roeder J, et al. COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. *Infection*. 2020;48(5):681–686. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32394344>.
5. Karmen-Tuohy S, Carlucci PM, Zervou FN, et al. Outcomes among HIV-positive patients hospitalized with COVID-19. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;85(1):6–10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32568770>.
6. Patel VV, Felsen UR, Fisher M, et al. Clinical outcomes and inflammatory markers by HIV serostatus and viral suppression in a large cohort of patients hospitalized with COVID-19. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021;86(2):224–230. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33433966>.
7. Shalev N, Scherer M, LaSota ED, et al. Clinical characteristics and outcomes in people living with human immunodeficiency virus hospitalized for coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2294–2297. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32472138/>.

8. Sigel K, Swartz T, Golden E, et al. Coronavirus 2019 and people living with human immunodeficiency virus: outcomes for hospitalized patients in New York City. *Clin Infect Dis*. 2020;71(11):2933-2938. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32594164>.
9. Stoeckle K, Johnston CD, Jannat-Khah DP, et al. COVID-19 in hospitalized adults with HIV. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(8):ofaa327. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32864388>.
10. Vizcarra P, Perez-Elias MJ, Quereda C, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. *Lancet HIV*. 2020;7(8):e554-e564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32473657>.
11. Park LS, Rentsch CT, Sigel K, et al. COVID-19 in the largest U.S. HIV cohort. Presented at: AIDS 2020 23rd International AIDS Conference. 2020. Virtual. Available at: https://www.natap.org/2020/IAC/IAC_115.htm#:~:text=Over%20a%2078%2Dday%20period,CI%3A%200.85%2D1.26.
12. Boulle A, Davies MA, Hussey H, et al. Risk factors for COVID-19 death in a population cohort study from the Western Cape Province, South Africa. *Clin Infect Dis*. 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32860699>.
13. Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B, et al. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *The Lancet*. 2020. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(20\)30305-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(20)30305-2/fulltext).
14. Geretti AM, Stockdale AJ, Kelly SH, et al. Outcomes of SARS-COV-2 related hospitalization among people with HIV in the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol (UK): a prospective observational study. *Clin Infect Dis*. 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33095853/>
15. Dandachi D, Geiger G, Montgomery MW, et al. Characteristics, comorbidities, and outcomes in a multicenter registry of patients with HIV and coronavirus disease-19. *Clin Infect Dis*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32905581>.
16. Hoffmann C, Casado JL, Härter G, et al. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. *HIV Med*. 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33368966/>.
17. Tesoriero JM, Swain CE, Pierce JL, et al. COVID-19 outcomes among persons living with or without diagnosed HIV infection in New York State. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e2037069. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2775827>.
18. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-416. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389>.
19. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577>.

20. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers): emergency use authorization (EUA) of the Janssen COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2021; Available at: <https://www.fda.gov/media/146304/download>.
21. Tan SS, Chew KL, Saw S, Jureen R, Sethi S. Cross-reactivity of SARS-CoV-2 with HIV chemiluminescent assay leading to false-positive results. *J Clin Pathol*. 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32907911>.
22. Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, et al. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV*. 2020;7(5):e314-e316. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32304642>.
23. Coleman H, Snell LB, Simons R, Douthwaite ST, Lee MJ. Coronavirus disease 2019 and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a diagnostic dilemma in HIV. *AIDS*. 2020;34(8):1258-1260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32501852>.
24. Centers for Disease Control and Prevention. HIV surveillance report: estimated HIV incidence and prevalence in the United States 2014-2018. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/CDC-HIV-surveillance-supplemental-report-vol-25-1.pdf>.
25. Byrd KM, Beckwith CG, Garland JM, et al. SARS-CoV-2 and HIV coinfection: clinical experience from Rhode Island, United States. *J Int AIDS Soc*. 2020;23(7):e25573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32657527>.
26. Del Amo J, Polo R, Moreno S, et al. Incidence and severity of SARS-COV-2 in HIV-positive persons receiving antiretroviral therapy: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(7):536-541. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32589451>.
27. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of casirivimab and imdevimab. 2020; Available at: <https://www.fda.gov/media/143892/download>.
28. Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab. 2021; Available at: <https://www.fda.gov/media/145802/download>.
29. Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab. 2020; Available at: <https://www.fda.gov/media/143603/download>.
30. Group RC. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33031764>.
31. Chen J, Xia L, Liu L, et al. Antiviral activity and safety of darunavir/cobicistat for the treatment of COVID-19. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(7):ofaa241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32671131>.

Cúm và COVID-19

Cập nhật lần cuối: ngày 22 tháng 10 năm 2020

Tóm tắt khuyến nghị

Chủng ngừa cúm

- Mặc dù thiếu dữ liệu về việc chủng ngừa cúm cho những người mắc COVID-19, trên cơ sở thực hành đối với các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp cấp tính khác, Ban Hội thẩm khuyến cáo rằng những người bị COVID-19 nên chủng ngừa cúm bất hoạt (**BIII**). Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh (CDC) đã cung cấp hướng dẫn về thời gian tiêm phòng cúm cho bệnh nhân nội trú và ngoại trú bị COVID-19 (xem [Hướng dẫn Tam thời về Dịch vụ Tiêm chủng Thường quy và Cúm trong Đại dịch COVID-19](#)).

Chẩn đoán cúm và COVID-19 khi virus cúm và SARS-CoV-2 đang lưu hành

- Chỉ có xét nghiệm mới có thể phân biệt giữa coronavirus 2 hội chứng hô hấp cấp tính (SARS-CoV-2) và nhiễm virus cúm, đồng thời xác định SARS-CoV-2 và đồng nhiễm virus cúm.
- Khi virus SARS-CoV-2 và virus cúm đang lưu hành, Ban Hội thẩm khuyến nghị xét nghiệm cả virus ở tất cả bệnh nhân nhập viện vì bệnh hô hấp cấp tính (**AIII**).
- Khi virus SARS-CoV-2 và cúm đang lưu hành, Ban Hội thẩm khuyến nghị xét nghiệm cúm ở bệnh nhân ngoại trú bị bệnh hô hấp cấp tính nếu những kết quả sẽ thay đổi cách xử trí lâm sàng của bệnh nhân (**BIII**).
- Việc xét nghiệm các tác nhân gây bệnh khác nên được xem xét tùy thuộc vào hoàn cảnh lâm sàng, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị cúm mà bội nhiễm vi khuẩn là một biến chứng đã được công nhận rõ ràng.
- Xem [thông tin CDC dành cho bác sĩ lâm sàng về xét nghiệm virus cúm và hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hiệp hội các bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ \(IDSA\)](#) để biết thêm thông tin.

Điều trị kháng virus cúm khi virus cúm và SARS-CoV-2 đang lưu hành

- Việc điều trị bệnh cúm giống nhau ở tất cả các bệnh nhân bất kể đồng nhiễm SARS-CoV-2 (**AIII**).
- Ban Hội thẩm khuyến cáo rằng bệnh nhân nhập viện nên bắt đầu điều trị theo kinh nghiệm đối với bệnh cúm bằng oseltamivir càng sớm càng tốt mà không cần đợi kết quả xét nghiệm cúm (**AIIb**).
 - Có thể ngừng điều trị kháng virus cúm khi bệnh cúm đã được loại trừ bằng xét nghiệm phát hiện acid nucleic trong bệnh phẩm đường hô hấp trên đối với bệnh nhân không được đặt nội khí quản và ở cả bệnh phẩm đường hô hấp trên và dưới đối với bệnh nhân được đặt nội khí quản.
- Để điều trị cúm cho bệnh nhân nhập viện và không nhập viện, hãy xem khuyến nghị của [CDC](#) và [IDSA](#) về điều trị kháng virus đối với bệnh cúm.

Độ mạnh của khuyến nghị: **A:** Khuyến nghị mạnh mẽ cho tuyên bố; **B:** Khuyến nghị vừa phải cho tuyên bố; **C:** Khuyến nghị tùy chọn cho tuyên bố

Chất lượng bằng chứng cho khuyến nghị: **I:** Một hoặc nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên không có giới hạn lớn; **IIa:** Các thử nghiệm ngẫu nhiên khác hoặc phân tích nhóm con của các thử nghiệm ngẫu nhiên; **IIb:** Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng không ngẫu nhiên hoặc các nghiên cứu thuần tập quan sát; **III:** Ý kiến chuyên gia

Giới thiệu

Hoạt tính của bệnh cúm ở Hoa Kỳ trong mùa cúm 2020–2021 rất khó dự đoán và có thể thay đổi theo địa lý và mức độ của hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng coronavirus 2 (SARS-CoV-2) các biện pháp giảm thiểu cộng đồng. Vào đầu năm 2020, hoạt tính cúm giảm mạnh đồng thời với việc thực hiện các biện pháp kiểm soát SARS-CoV-2 ở Hoa Kỳ và một số nước châu Á. Mùa cúm Nam bán cầu năm 2020.⁵ Các bác sĩ lâm sàng nên giám sát dịch cúm địa phương và hoạt động của SARS-CoV-2 (ví dụ: bằng cách theo dõi dữ liệu giám sát y tế công cộng tại địa phương và tiểu bang và xét nghiệm được thực hiện tại các cơ sở chăm sóc sức khỏe) để đánh giá và quản lý bệnh nhân bị bệnh hô hấp cấp tính.

Chủng ngừa cúm

Không có dữ liệu về tính an toàn, khả năng sinh miễn dịch hoặc hiệu quả của vaccin cúm ở những bệnh nhân bị COVID-19 nhẹ hoặc những người đang hồi phục sau COVID-19. Do đó, thời điểm tối ưu để tiêm phòng cúm ở những bệnh nhân này vẫn chưa được biết. Sự an toàn và hiệu quả của việc tiêm chủng cho những người bị bệnh nhẹ do các nguyên nhân khác đã được ghi nhận.⁶ Trên cơ sở thực hành sau các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp cấp tính khác, Ban Hội thẩm khuyến cáo rằng những người mắc bệnh COVID-19 nên tiêm vaccin cúm bất hoạt (**BII**). Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh (CDC) đã cung cấp hướng dẫn về thời gian tiêm phòng cúm cho bệnh nhân nội trú và ngoại trú bằng COVID-19 (xem [Hướng dẫn Tam thời về Dịch vụ Tiêm chủng Định kỳ và Cúm trong Đại dịch COVID-19](#)). Người ta không biết liệu dexamethasone hoặc các liệu pháp điều hòa miễn dịch khác đối với COVID-19 có ảnh hưởng đến phản ứng miễn dịch với vaccin cúm hay không. Tuy nhiên, bất chấp điều này không chắc chắn, miễn là virus cúm còn lưu hành, một người chưa được chủng ngừa COVID-19 nên được chủng ngừa cúm sau khi họ đã cải thiện đáng kể hoặc hồi phục từ COVID-19. Xem các khuyến nghị về vaccin cúm từ [CDC](#) và [Ủy ban Cố vấn về Thực hành Tiêm chủng](#).

Biểu hiện lâm sàng của bệnh cúm so với COVID-19

Các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh cúm nhẹ về mặt lâm sàng, không biến chứng trùng lặp với các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh COVID-19 nhẹ. Chứng mất vị giác và khứu giác có thể xảy ra với cả hai bệnh, nhưng những triệu chứng này phổ biến hơn với COVID-19 hơn là với bệnh cúm. Sốt không phải lúc nào cũng xuất hiện ở những bệnh nhân mắc một trong hai bệnh, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch hoặc người cao tuổi. Các biến chứng của bệnh cúm và COVID-19 có thể tương tự nhau, nhưng triệu chứng khởi phát của bệnh cúm biến chứng nặng thường xảy ra trong vòng một tuần kể từ khi phát bệnh trong khi khởi phát COVID-19 nghiêm trọng thường xảy ra vào tuần thứ hai của bệnh. Do có sự trùng lặp về các dấu hiệu và triệu chứng, khi virus SARS-CoV-2 và virus cúm đang lưu hành, cần xét nghiệm chẩn đoán cả virus ở những người bị bệnh hô hấp cấp tính để phân biệt giữa virus SARS-CoV-2 và virus cúm, đồng thời xác định SARS-CoV-2 và đồng nhiễm virus cúm. Đồng nhiễm với virus cúm A hoặc B và SARS-CoV-2 đã được mô tả trong các báo cáo qua một ca bệnh lâm sàng và một số ca bệnh,⁷⁻¹¹ nhưng tần suất, mức độ nghiêm trọng và các yếu tố nguy cơ của việc đồng nhiễm các virus này so với nhiễm virus một mình vẫn chưa được biết.

Những bệnh nhân nào nên được xét nghiệm SARS-CoV-2 và bệnh cúm?

Khi virus cúm và SARS-CoV-2 đang lưu hành trong cộng đồng, xét nghiệm SARS-CoV-2 và xét nghiệm cúm nên được thực hiện ở tất cả bệnh nhân nhập viện với nghi ngờ nhiễm SARS-CoV-2 hoặc cúm (xem phần [Kiểm tra nhiễm SARS-CoV-2](#)) (AIII). Khi virus cúm và SARS-CoV-2 đang lưu hành trong cộng đồng, xét nghiệm SARS-CoV-2 nên được thực hiện ở bệnh nhân ngoại trú có nghi ngờ COVID-19, và xét nghiệm cúm có thể được xem xét ở bệnh nhân ngoại trú nghi ngờ cúm nếu những kết quả thay đổi xử trí lâm sàng của bệnh (BIII). Một số xét nghiệm kết hợp phát hiện virus SARS-CoV-2 và cúm A và B đã nhận được Giấy phép Sử dụng Khẩn cấp của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm và có thể cung cấp kết quả sau 15 phút đến 8 giờ trên một mẫu bệnh phẩm hô hấp, bao gồm các thuật toán lâm sàng để kiểm tra bệnh nhân khi virus SARS-CoV-2 và cúm đang lưu hành, hãy xem [Thông tin CDC dành cho bác sĩ lâm sàng về kiểm tra virus cúm và các khuyến nghị của Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ \(IDSA\) về việc sử dụng các xét nghiệm và giải thích bệnh cúm kết quả thử nghiệm](#).¹⁴

Những bệnh nhân nào nên được điều trị bằng thuốc kháng virus cúm?

Khi virus SARS-CoV-2 và cúm đang lưu hành trong cộng đồng, những bệnh nhân cần nhập viện và nghi ngờ nhiễm một trong hai hoặc cả hai virus nên được điều trị kháng virus cúm bằng oseltamivir càng sớm càng tốt mà không cần đợi kết quả xét nghiệm cúm (AIIb).¹⁴ Việc điều trị bệnh cúm là giống nhau đối với tất cả bệnh nhân bất kể đồng nhiễm SARS-CoV-2 (AIII). Xem [Thuốc kháng virus cúm CDC: Tóm tắt dành cho bác sĩ lâm sàng](#), bao gồm các thuật toán lâm sàng để điều trị kháng virus cho bệnh nhân nghi ngờ hoặc đã xác nhận bị cúm khi SARS-CoV-2 và virus cúm đang lưu hành, và các khuyến nghị của [Hướng dẫn Thực hành Lâm sàng IDSA](#) về điều trị kháng virus đối với bệnh cúm.

Nếu chẩn đoán COVID-19 hoặc căn nguyên khác được xác nhận và nếu kết quả xét nghiệm phát hiện acid nucleic cúm từ mẫu bệnh phẩm đường hô hấp trên là âm tính:

- Ở bệnh nhân không được đặt nội khí quản: Có thể ngừng điều trị bằng thuốc kháng virus đối với bệnh cúm.

- Ở bệnh nhân được đặt nội khí quản: Nên tiếp tục điều trị kháng virus đối với bệnh cúm và nếu có thể lấy được bệnh phẩm đường hô hấp dưới (ví dụ, hút nội khí quản) một cách an toàn, thì nên xét nghiệm bằng cách phát hiện acid nucleic của bệnh cúm. Nếu bệnh phẩm đường hô hấp dưới cũng âm tính, có thể ngừng điều trị kháng virus cúm.

Cần nhắc điều trị cho bệnh nhân nhập viện có nghi ngờ hoặc xác nhận nhiễm trùng SARS-CoV-2 và virus cúm

- Corticosteroid, có thể được sử dụng để điều trị COVID-19, có thể kéo dài sự nhân lên của virus cúm và sự phát hiện RNA của virus và có thể dẫn đến kết quả kém.^{14,15}

- Oseltamivir không có hoạt tính chống lại SARS-CoV-2.¹⁶ Oseltamivir không có bất kỳ tương tác nào đã biết với remdesivir.

– Oseltamivir liều chuẩn được hấp thu tốt ngay cả ở những bệnh nhân bị bệnh nặng. Đối với những bệnh nhân không thể dung nạp oseltamivir đường uống hoặc đường ruột (ví dụ, do ứ trệ dạ dày, kém hấp thu hoặc xuất huyết tiêu hóa), peramivir tiêm tĩnh mạch là một lựa chọn.¹⁴ Không có dữ liệu về hoạt tính của peramivir chống lại SARS-CoV-2.

– CDC không khuyến nghị zanamivir dạng hít và baloxavir dạng uống để điều trị bệnh cúm ở bệnh nhân nhập viện vì không đủ dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả (xem [CDC Thuốc kháng virus Cúm: Tóm tắt dành cho bác sĩ lâm sàng](#)). Không có dữ liệu về hoạt động của zanamivir chống lại SARS-CoV-2. Baloxavir không có hoạt tính chống lại SARS-CoV-2.¹⁶

– Dựa trên dữ liệu hạn chế, việc đồng thời xảy ra viêm phổi do vi khuẩn thứ phát mắc phải cộng đồng với COVID-19 dường như không thường xuyên và có thể phổ biến hơn với bệnh cúm.^{17,18} Nguyên nhân vi khuẩn điển hình của viêm phổi mắc phải cộng đồng với cúm nặng là *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* kháng methicillin [MRSA] và *S. aureus* nhạy cảm với methicillin [MSSA]), *Streptococcus pneumoniae* và *Streptococcus* nhóm A.

– Những bệnh nhân mắc COVID-19 xuất hiện các triệu chứng hô hấp mới kèm theo sốt hoặc không kèm theo sốt hoặc suy hô hấp, và không có chẩn đoán rõ ràng, nên được đánh giá về khả năng mắc bệnh cúm tại bệnh viện.

Thông tin tham khảo

1. Kuo SC, Shih SM, Chien LH, Hsiung CA. Collateral benefit of COVID-19 control measures on influenza activity, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1928-1930. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32339091>.
2. Soo RJJ, Chiew CJ, Ma S, Pung R, Lee V. Decreased influenza incidence under COVID-19 control measures, Singapore. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1933-1935. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32339092>.
3. Suntronwong N, Thongpan I, Chuchaona W, et al. Impact of COVID-19 public health interventions on influenza incidence in Thailand. *Pathog Glob Health*. 2020;114(5):225-227. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32521210>.
4. Lei H, Xu M, Wang X, et al. Non-pharmaceutical interventions used to control COVID-19 reduced seasonal influenza transmission in China. *J Infect Dis*. 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32898256>.
5. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic—United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(37):1305-1309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32941415>.

6. Centers for Disease Control and Prevention. Contraindications and precautions. General best practice guidelines for immunization: best practices guidance of the advisory committee on immunization practices (ACIP). 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/contraindications.html>. Accessed October 16, 2020.
7. Hashemi SA, Safamanesh S, Ghasemzadeh-Moghaddam H, Ghafouri M, Azimian A. High prevalence of SARS-CoV-2 and influenza A virus (H1N1) coinfection in dead patients in Northeastern Iran. *J Med Virol*. 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32720703>.
8. Huang BR, Lin YL, Wan CK, et al. Co-infection of influenza B virus and SARS-CoV-2: A case report from Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32646801>.
9. Yue H, Zhang M, Xing L, et al. The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. *J Med Virol*. 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32530499>.
10. Cuadrado-Payan E, Montagud-Marrahi E, Torres-Elorza M, et al. SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. *Lancet*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32423586>.
11. Wu X, Cai Y, Huang X, et al. Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza A virus in patient with pneumonia, China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(6):1324-1326. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32160148>.
12. Food and Drug Administration. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) emergency use authorizations for medical devices. Individual EUAs for molecular diagnostic tests for SARS-CoV-2. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-sars-cov-2-emergency-use-authorizations-medical-devices/vitro-diagnostics-euas#individual-molecular>. Accessed October 16, 2020.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Table 4. Multiplex assays authorized for simultaneous detection of influenza viruses and SARS-CoV-2 by FDA. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/table-flu-covid19-detection.html>. Accessed October 16, 2020.
14. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68(6):e1-e47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30566567>.
15. Zhou Y, Fu X, Liu X, et al. Use of corticosteroids in influenza-associated acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia: a systemic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):3044. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32080223>.

16. Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32251767>.
17. Vaughn VM, Gandhi T, Petty LA, et al. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial co-infection in patients hospitalized with COVID-19: a multi-hospital cohort study. *Clin Infect Dis.* 2020; published online ahead of print. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32820807>.
18. Adler H, Ball R, Fisher M, Mortimer K, Vardhan MS. Low rate of bacterial co-infection in patients with COVID-19. *Lancet Microbe.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32835331>.

Cập nhật: Sử dụng huyết tương hồi phục điều trị COVID-19

Biên soạn: ThS. BS. Đào Thị Mỹ Vân

1. TỔNG QUAN

– Kể từ những năm 1890, liệu pháp kháng thể thụ động đã được sử dụng thành công để điều trị các bệnh truyền nhiễm. Trước khi có sẵn các kháng thể đơn dòng và các sản phẩm gamma globulin, liệu pháp miễn dịch thụ động dựa vào việc sử dụng các chế phẩm của máu được thu thập từ những người hiến tặng có bệnh đã hồi phục dùng điều trị dự phòng sau phơi nhiễm và điều trị bệnh. Việc đưa vào cơ thể người bệnh kháng thể thụ động của các tác nhân gây bệnh được hình thành từ trước là chiến lược hiệu quả duy nhất mang lại sự bảo vệ ngay lập tức. Do đó, cho đến khi vaccine được bao phủ rộng rãi, huyết tương hồi phục (HTHP) có khả năng khởi phát và tăng cường miễn dịch cho bệnh nhân nhiễm bệnh, ngăn chặn tiến triển của bệnh, cải thiện lâm sàng đưa đến giảm gánh nặng bệnh tật trong các đại dịch.

– Giải Nobel Sinh lý học và Y học đầu tiên năm 1901 được trao cho Emi Adolf von Behring cho công trình của ông về liệu pháp huyết thanh, đặc biệt là ứng dụng của nó chống lại bệnh bạch hầu. Việc sử dụng huyết thanh miễn dịch đã nhận được sự ủng hộ trên toàn thế giới và trở thành một phương pháp điều trị mang tính cách mạng.

– Trong hơn một thế kỷ qua, huyết tương hồi phục đã được sử dụng tại nhiều quốc gia trong trận dịch cúm Tây Ban Nha 1918-1920, H1N1 2009-2010, Ebola 2013 ở Tây Phi, SARS-CoV-1; H5N1 năm 2003 và MERS-CoV năm 2012. Đã có nhiều nghiên cứu báo cáo nêu rõ hiệu quả lâm sàng của liệu pháp huyết tương hồi phục liên quan đến các trận đại dịch nói trên.

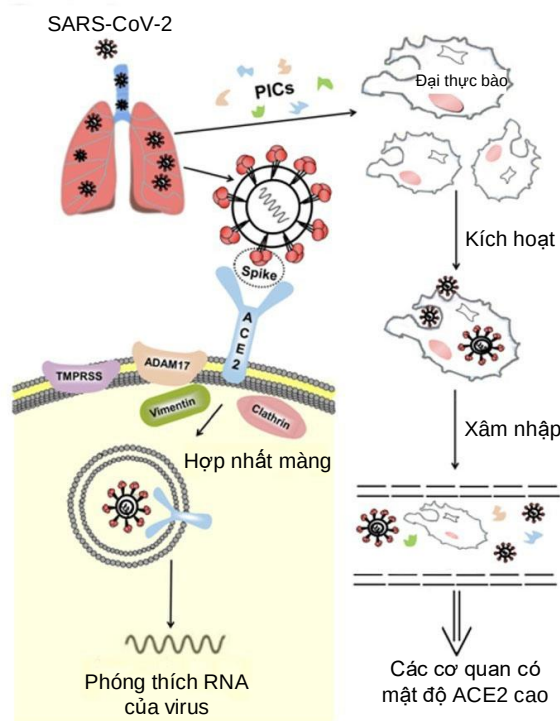
– Trong đại dịch COVID-19 này, ngày 23/08/2020 Cục Quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ - FDA cũng đã cấp Giấy Phép Sử Dụng Khẩn Cấp cho huyết tương hồi phục để điều trị COVID-19. Theo đó, nhiều quốc gia trên thế giới đã sử dụng huyết tương hồi phục điều trị COVID-19. Các trung tâm thu thập máu từ khắp nơi trên thế giới đã thành lập các chương trình cho những người sống sót sau khi nhiễm bệnh COVID-19 để hiến huyết tương. Bên cạnh đó, các cơ quan quản lý của Hoa Kỳ, nhiều quốc gia châu Âu cũng đã cung cấp khả năng tiếp cận rộng rãi huyết tương hồi phục để sử dụng cho bệnh nhân nhập viện vì COVID-19.

– Không phải chỉ tại Việt Nam hay các nước đang phát triển mà tại khắp nơi trên thế giới, khi vaccin chưa đủ, các thuốc kháng vi rút, các immunoglobulin tiêm mạch (IVIG), các kháng thể đa dòng, kháng thể đơn dòng còn khan hiếm do quy trình sản xuất phức tạp, giá thành đắt đỏ, không phải lúc nào cũng sẵn có, trong các trận đại dịch bùng phát, huyết tương hồi phục là lựa chọn đầu tiên làm vũ khí mạnh mẽ chống lại không chỉ bệnh COVID-19 mà còn các bệnh truyền nhiễm khác.

2. TỔNG HỢP KẾT QUẢ CÁC NGHIÊN CỨU TRÊN THẾ GIỚI VỀ SỬ DỤNG HUYẾT TƯƠNG HỒI PHỤC TRONG ĐIỀU TRỊ COVID-19

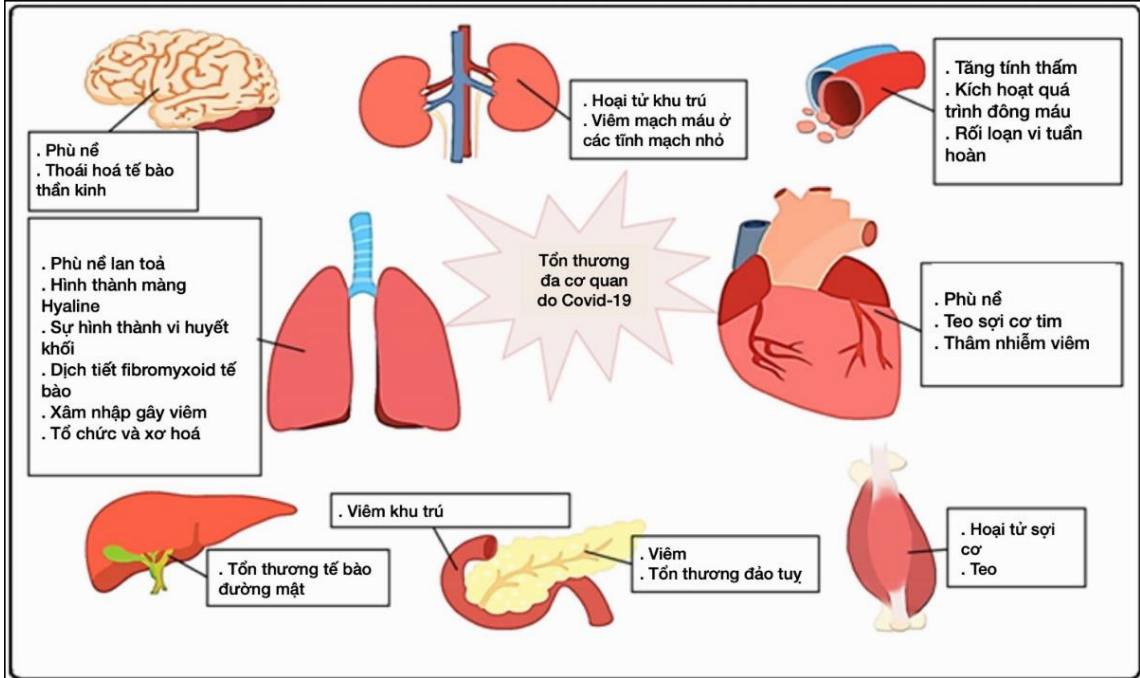
2.1. Cơ chế xâm nhập và gây tổn thương tế bào vật chủ của virus SARS-CoV-2

– Trên các protein gai của virus SARS-CoV-2 có chứa một vùng được gọi là vùng gắn thụ thể (Receptor- Binding Domain-RBD), vùng này đặc biệt quan trọng để virus xâm nhập vào tế bào người. Tại đây, SARS-CoV-2 gắn với thụ thể ACE2 (Angiotensin-converting enzyme 2) là enzym chuyển đổi Angiotensin 2 của tế bào vật chủ với ái lực cao để xâm nhập vào bên trong tế bào. SARS-CoV-2 có khả năng gắn với ACE2 cao hơn 10 đến 20 lần so với các chủng SARS-CoV khác. SARS-CoV-2 xâm nhập vào phổi, nơi glycoprotein đột biến của virus liên kết với ACE2 trên tế bào, cho phép virus xâm nhập vào tế bào. Một số proteinase xuyên màng, chẳng hạn như protease xuyên màng serine 2 (TMPRSS2) và vùng phân rã metalloproteinase 17 (ADAM17) cũng tham gia vào quá trình này. Ví dụ, SARS-CoV-2 có thể sử dụng TMPRSS2 để kích hoạt protein tăng đột biến trong các dòng tế bào. Các tế bào bị nhiễm và các tế bào viêm bị kích hoạt bởi các kháng nguyên virus có thể tạo ra các cytokine tiền viêm (pre-inflammatory cytokines-PICs) và chemokine để kích hoạt các phản ứng miễn dịch và phản ứng viêm để chống lại virus. Các không bào và các đại thực bào đã nhiễm virus trong máu có thể di chuyển đến các cơ quan khác và lây nhiễm sang các tế bào của các cơ quan có mật độ thụ thể ACE2 cao. **[Hình 1]**



Hình 1: Mô hình cho quá trình SARS-CoV-2 xâm nhập vào tế bào vật chủ trong phổi và tấn công các cơ quan khác

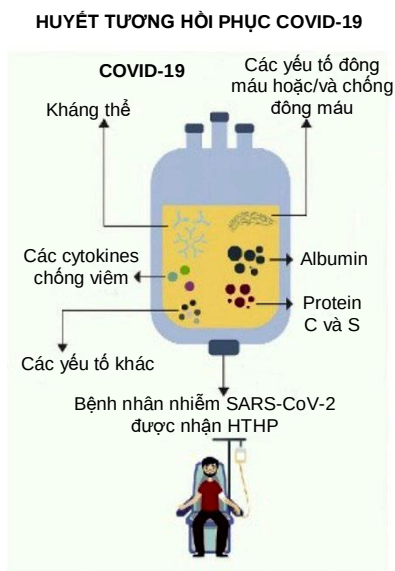
– Tùy theo mức độ xâm nhập vào tế bào chủ và tốc độ tăng sinh trong cơ thể vật chủ sau khi xâm nhập, SARS-CoV-2 gây ra nhiều dạng của biểu hiện lâm sàng từ trạng thái mang mầm bệnh không triệu chứng đến suy đa cơ quan nghiêm trọng. [Hình 2]



Hình 2: Mô hình tổn thương các cơ quan do Covid 19

2.2. Thành phần huyết tương hồi phục

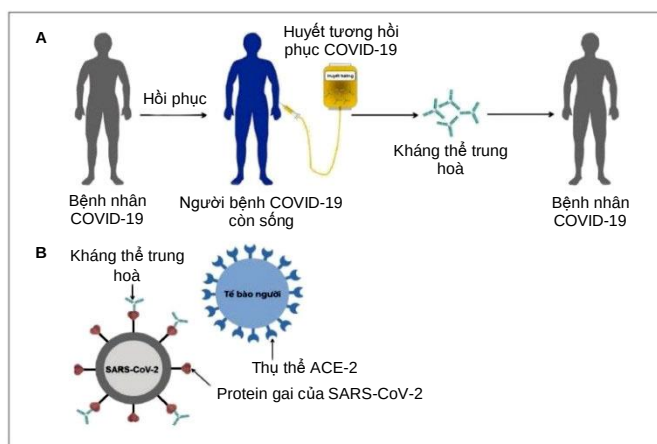
– Thành phần của HTHP có thể thay đổi và bao gồm nhiều thành phần khác nhau có nguồn gốc từ máu, bao gồm hỗn hợp muối vô cơ, hợp chất hữu cơ, nước và hơn 1000 protein. Thành phần protein trong huyết tương bao gồm: albumin, kháng thể trung hòa là các immunoglobulin, bổ thể, yếu tố đông máu, các yếu tố chống huyết khối và nhiều yếu tố khác. Một số nghiên cứu ghi nhận huyết tương từ những người hiến tặng khỏe mạnh có tác dụng điều hòa miễn dịch nhờ vào các cytokines chống viêm và các kháng thể, là những chất có vai trò ngăn cản bổ thể, chống các cytokines gây viêm và kháng thể tự thân. [Hình. 3]



Hình 3: Sơ đồ của các thành phần huyết tương hồi phục COVID-19

2.3. Cơ chế tác dụng chống virus của huyết tương hồi phục

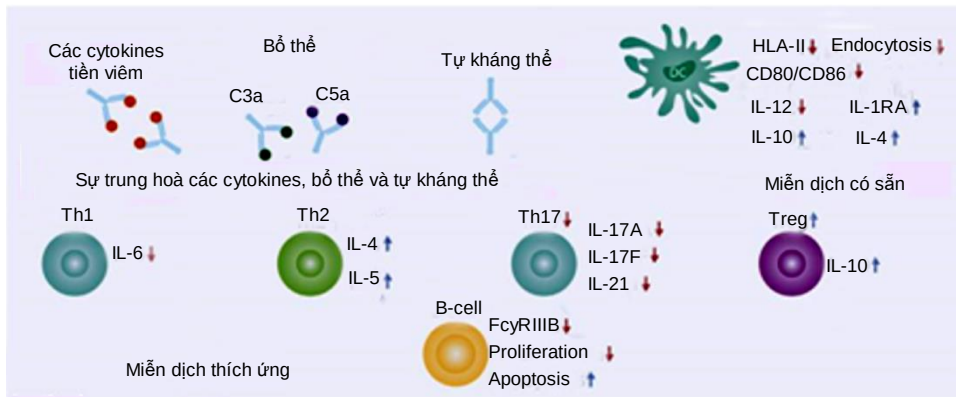
Trong huyết tương hồi phục hiến tặng từ người bệnh đã hồi phục có chứa các kháng thể trung hòa đặc hiệu đối với SARS-CoV-2 như là tác nhân hoạt động chính giúp người bệnh chống lại virus nhờ vào hoạt động của các kháng thể trung hòa qua cơ chế kháng thể trung hòa gắn vào virus, bất hoạt chúng, hạn chế virus xâm nhập vào tế bào vật chủ và tăng cường thanh thải virus ra khỏi cơ thể thông qua quá trình thực bào và/hoặc hoạt hóa bổ thể. Qua cơ chế miễn dịch tế bào và dịch thể trực tiếp và gián tiếp, huyết tương hồi phục có tác dụng khởi phát và tăng cường đáp ứng miễn dịch, giảm thiểu cơn bão Cytokine, cải thiện diễn tiến bệnh, giảm tỷ lệ bệnh nặng và giảm tỷ lệ tử vong. [Hình 4]



Hình 4: Sơ đồ minh họa việc sử dụng HTHP cho COVID-19. Một người bị bệnh với COVID-19 và hiện đang hồi phục (Người sống sót COVID-19) đã được lấy máu và sàng lọc các kháng thể trung hòa virus. Sau khi xác định những người có mức kháng thể trung hòa cao, huyết tương có chứa các kháng thể trung hòa virus này có thể được sử dụng cho những người hiện đang bị bệnh COVID-19

2.3.1. Tác dụng chống viêm và điều hòa miễn dịch

– **Tác dụng điều hòa miễn dịch:** thông qua cơ chế gắn với vùng liên kết thụ thể protein gai (S1-RBD) của virus, các kháng thể trung hòa IgG ức chế sự xâm nhập của virus và ngăn cản sự tăng các đột biến protein gai, do đó có vai trò quan trọng trong việc loại bỏ virus và cần thiết trong việc bảo vệ cơ thể chống lại các bệnh do virus gây ra. Bên cạnh tác dụng trung hòa trực tiếp, các kháng thể không trung hòa IgG có trong HTHP cũng có thể đóng một vai trò trong việc tăng cường khả năng phục hồi ở bệnh nhân COVID-19, chủ yếu qua trung gian phân đoạn bất định (Fc) có vai trò diệt khuẩn, bao gồm gây độc tế bào phụ thuộc vào kháng thể (antibody-dependent cellular cytotoxicity-ADCC), thực bào tế bào phụ thuộc vào kháng thể (antibody-dependent cellular phagocytosis-ADCP) và gây độc tế bào phụ thuộc vào bổ thể (complement-dependent cytotoxicity- CDC) [Hình 5]



Hình 5: Tác dụng chống viêm và điều hòa miễn dịch: các hiệu quả chống viêm của HTHP bao gồm mạng lưới các tự kháng thể và kiểm soát hệ thống miễn dịch hoạt động quá mức (tức là bão cytokine, tỷ lệ Th1/Th17, kích hoạt bổ thể và điều hòa trạng thái tăng đông máu).

N: Nucleoprotein; M: Màng; E: vỏ bọc

– **Tác dụng chống viêm:** sử dụng HTHP làm giảm đáng kể các chỉ số CRP, TNF alpha và Interleukin-6 do đó làm giảm phản ứng siêu viêm bất lợi. Đây có thể là kết quả của việc trung hòa virus mà cũng có thể từ tác động chống viêm của một số yếu tố không phải globulin miễn dịch có trong HTHP theo ghi nhận từ một số nghiên cứu. Cụ thể, trong một số nghiên cứu cho thấy trong HTHP có chứa mức độ cao của các cytokines chống viêm mạnh là interleukin-10 và interleukin-21 có vai trò quan trọng trong tạo tế bào huyết tương và đáp ứng miễn dịch kháng vi rút.

2.3.2. Tác dụng chống huyết khối

– **Vai trò của antithrombin III:** COVID-19 đã được công nhận gây ra rối loạn đông máu toàn thân. Các cơ chế phân tử cơ bản của tình trạng tăng đông được quan sát thấy ở bệnh nhân COVID-19 vẫn chưa được hiểu hoàn toàn, dường như có mối liên hệ chặt chẽ giữa hệ thống viêm và cầm máu. Nhiễm SARS-CoV-2 tạo ra rối loạn chức năng nội mô và phản ứng viêm toàn thân dẫn đến sự mất cân bằng nội mô giữa hai hệ

thống đông máu và chống đông máu. Sự tăng cao của các cytokine tiền viêm trong bệnh COVID-19 hoạt hóa yếu tố VII, kích hoạt đường đông máu ngoại sinh, chuyển fibrinogen thành fibrin. Đồng thời với quá trình tăng đông là trạng thái giảm tiêu sợi huyết, gây ra do virus SARS-CoV-2 ức chế trực tiếp t-PA là chất hoạt hóa plasminogen mô và u-PA là chất hoạt hóa plasminogen urokinase. Cả hai tiến trình song song này tạo ra một vòng lẩn quẩn làm tăng tiến trình tạo huyết khối. HTHP được xem có thể cải thiện tình trạng tăng đông ở bệnh COVID-19 do chứa các yếu tố chống đông máu và đông máu bình thường trong một tỷ lệ sinh lý cân bằng. HTHP là nguồn có giá trị của một số protein huyết tương đóng vai trò chủ yếu trong quá trình cầm máu đó là antithrombin III và albumin. Antithrombin III hoạt động bằng cải thiện hiệu quả của heparin, một trong những nền tảng quan trọng trong điều trị COVID-19 hiện tại. Sự tụt giảm của antithrombin III trong bệnh COVID-19 thể nặng là yếu tố thúc đẩy thành lập huyết khối, một số nghiên cứu đã ghi nhận vai trò tích cực của antithrombin III hiện diện trong HTHP có vai trò ngăn chặn biến chứng nguy hiểm này.

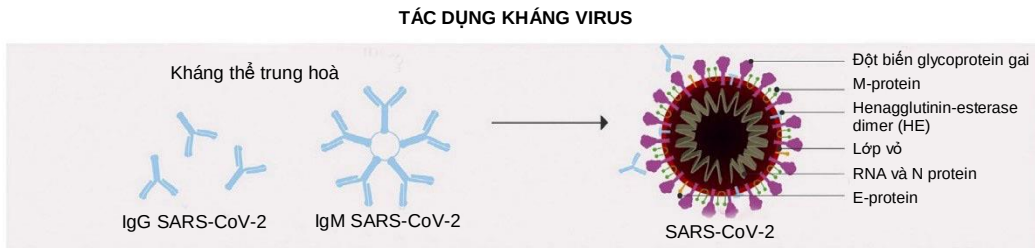
– **Vai trò của albumin:** việc bổ sung albumin làm giảm tình trạng tăng đông máu ở bệnh nhân COVID-19. Một số nghiên cứu cho thấy nồng độ albumin cao hơn khi nhập viện có liên quan đến tỷ lệ thấp hơn các kết cục bất lợi bao gồm huyết khối tĩnh mạch, phát triển đến hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) và thời gian điều trị tại đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) ở bệnh nhân COVID-19.

2.3.3. Tác dụng kháng virus trực tiếp

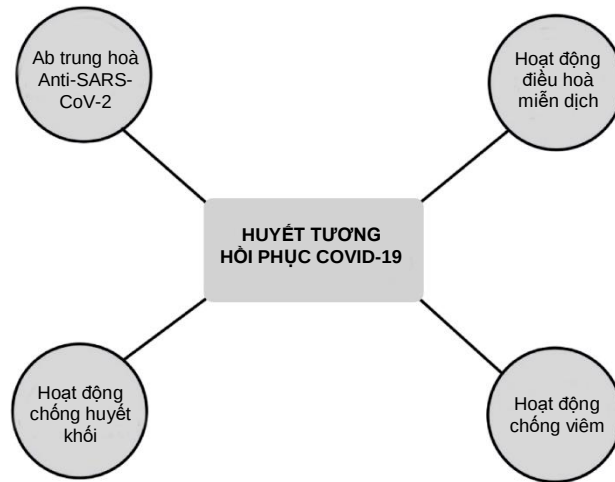
– **Vai trò của túi ngoại bào (EVs):** Túi ngoại bào là một thành phần phổ biến có trong huyết tương người hiến tặng. EVs là các túi liên kết với lipid do tế bào tiết ra bên ngoài tế bào. Các EV tương hợp với ACE2 có thể hoạt động như các thụ thể môi như vì các virion của virus SARS-CoV-2 gắn vào các EV này không thể hoàn thành một chu kỳ sao chép. Hơn nữa, EV từ huyết tương chứa một số phân tử sinh học khác như miRNA, protein/cytokine, lipid và glycan có thể làm thay đổi phản ứng miễn dịch đối với nhiễm SARS-CoV-2.

– **Vai trò của yếu tố đông máu Xa (FXa):** FXa có trong thành phần của HTHP liên kết và phân cắt protein đột biến nhưng tạo ra kiểu phân cắt khác với kiểu phân cắt của furin và TMPRSS2 và ngăn chặn protein S liên kết với ACE2 vì vậy nó có vai trò kháng virus trực tiếp. Một ghi nhận là tác dụng kháng virus của FXa bị suy giảm bởi chất ức chế FXa trực tiếp rivaroxaban chứ không phải chất ức chế gián tiếp fondaparinux, cả in vivo và in vitro.

– **Vai trò kháng virus trực tiếp từ các kháng thể trung hòa phản ứng chéo:** cơ sở cho các phản ứng miễn dịch dị hợp đối với SARS-CoV-2 có thể là do phản ứng chéo giữa các kháng nguyên bề mặt. Phản ứng chéo kháng nguyên có thể bắt nguồn từ việc tiếp xúc trước đó với nhiều loại mầm bệnh.



Hình 6: Tác dụng kháng virus: Các hoạt động kháng virus của kháng thể trung hòa. IgG và IgM là các isotype chính, mặc dù IgA cũng có thể quan trọng, đặc biệt trong các trường hợp nhiễm virus ở niêm mạc. Những kháng thể không trung hòa khác có thể tạo ra một hàng rào bảo vệ ... Đáp ứng miễn dịch dịch thể chủ yếu hướng đến protein tăng đột biến (S).

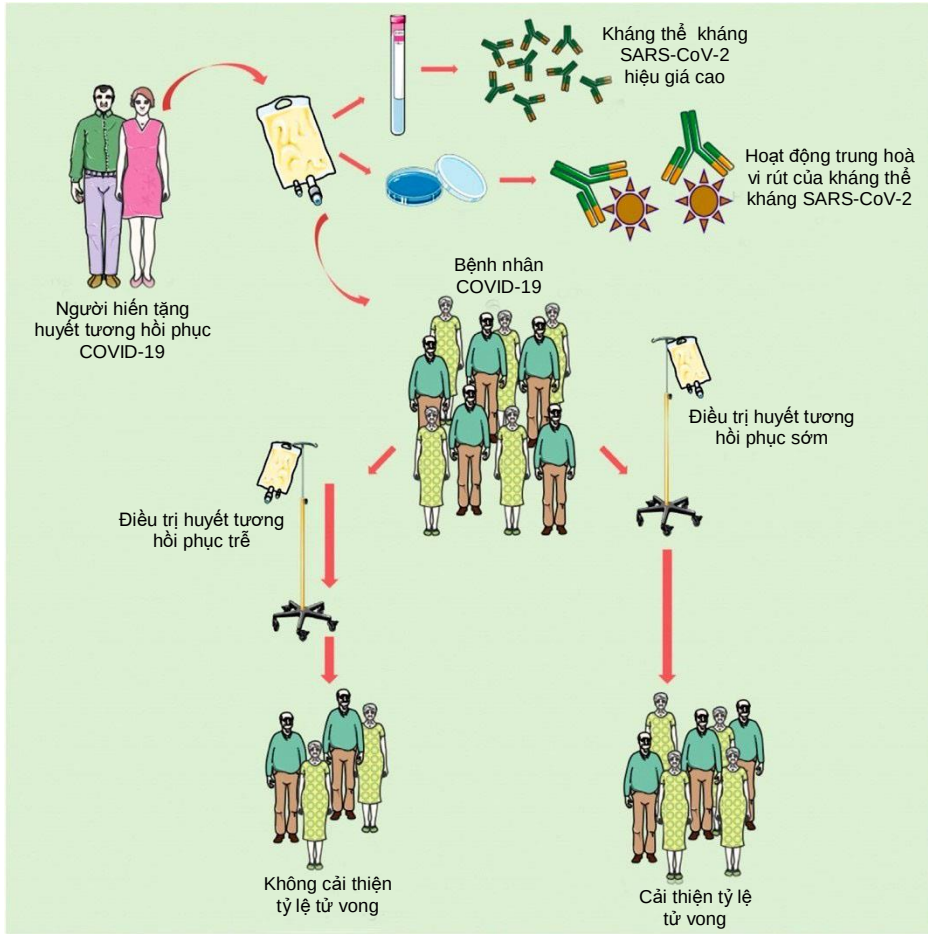


Hình 7: 4 tác dụng của huyết tương hồi phục COVID-19

2.4. Những tiêu chí để tối ưu hiệu quả điều trị của huyết tương hồi phục

– Sự tiến triển của bệnh COVID-19 qua 2 giai đoạn: giai đoạn đầu diễn ra sự sao chép cấp tính của virus, sau đó, trong trường hợp thanh thải virus không hiệu quả, giai đoạn thứ hai được biểu hiện bằng rối loạn phản ứng miễn dịch tiến triển đến siêu phản ứng viêm là nguyên nhân chính dẫn đến kết quả tồi tệ đưa đến rối loạn chức năng nhiều nội tạng và tử vong. Với mục tiêu ngăn cản sự xâm nhập vào tế bào vật chủ, hạn chế tăng sinh virus sau khi xâm nhập, thúc đẩy quá trình thanh thải virus, huyết tương hồi phục nên được cung cấp càng sớm càng tốt trong suốt quá trình lây nhiễm. Huyết tương hồi phục nên được truyền trong vòng 72 giờ từ khi có triệu chứng đầu tiên hay từ khi chẩn đoán xác định bệnh COVID-19. Đây được xem là tiêu chí quan trọng nhất để tối ưu hiệu quả điều trị. **[Hình 8]**

– Hiệu giá kháng thể cao từ máu người hiến tặng có thể sẽ cho hiệu quả cao hơn so với máu người không được sàng lọc. Có thể phân biệt huyết tương hiệu giá kháng thể thấp hoặc cao dựa vào xét nghiệm định lượng kháng thể (bao gồm IgG) kháng liên kết thụ thể (RBD) trên protein s (S=Spike) của SARS-CoV2 trong huyết tương người.



Hình 8: Mô hình mô tả hiệu quả cải thiện tỷ lệ tử vong của huyết tương hồi phục COVID-19 khi được truyền trong 72 giờ đầu

2.5. Bằng chứng an toàn của huyết tương hồi phục

– Ghi nhận từ hầu hết các báo cáo cho thấy trên tất cả bệnh nhân nhập viện được truyền huyết tương hồi phục an toàn không có biến chứng. Bằng chứng an toàn của truyền huyết tương hồi phục COVID-19 tương tự như bằng chứng an toàn đã biết của truyền huyết tương tươi đông lạnh.

– Huyết tương hồi phục **có thể sử dụng** trên bệnh nhân **suy thận**, không tương tác với các thuốc khác, **đặc biệt thích hợp với người cao tuổi**.

2.6. Đối tượng bệnh nhân có chỉ định nhận huyết tương hồi phục

– Bệnh nhân nhiễm COVID-19 từ **18-80 tuổi** được chẩn đoán xác định bằng thử nghiệm phết mũi họng PCR real time dương tính, mức độ nhẹ đến trung bình có chỉ định truyền huyết tương hồi phục.

- Bệnh nhân nhiễm COVID-19 không có triệu chứng cần cân nhắc trước khi quyết định truyền huyết tương hồi phục tùy theo bệnh lý đi kèm và khả năng tiến triển đến thể bệnh nặng của bệnh nhân.

- Bệnh nhân nên được truyền huyết tương hồi phục trong vòng 72 giờ từ khi có chẩn đoán xác định hay có triệu chứng đầu tiên. Nếu không đủ điều kiện trên, bệnh nhân nên được truyền sớm nhất có thể. Bệnh nhân nhập viện trễ sau 72 giờ khởi phát bệnh, không có chống chỉ truyền huyết tương hồi phục nhưng hiệu quả điều trị sẽ thấp hơn.

- Chống chỉ định: không có chống chỉ định tuyệt đối của huyết tương hồi phục. Người bệnh suy thận, suy tim cần hạn chế dịch truyền nên được bác sĩ lâm sàng cân nhắc trước truyền.

- Bệnh nhân có bệnh lý nền đang điều trị bác sĩ lâm sàng nên tham khảo ý kiến bác sĩ chuyên khoa trước khi truyền huyết tương hồi phục.

- Bệnh nhân COVID-19 thể nặng và thể nguy kịch có kèm hay không kèm theo biến chứng huyết khối giảm tiểu cầu cần cân nhắc kỹ lợi ích và rủi ro trước khi quyết định truyền huyết tương hồi phục

2.7. Những đối tượng có thể hiến tặng huyết tương hồi phục COVID-19

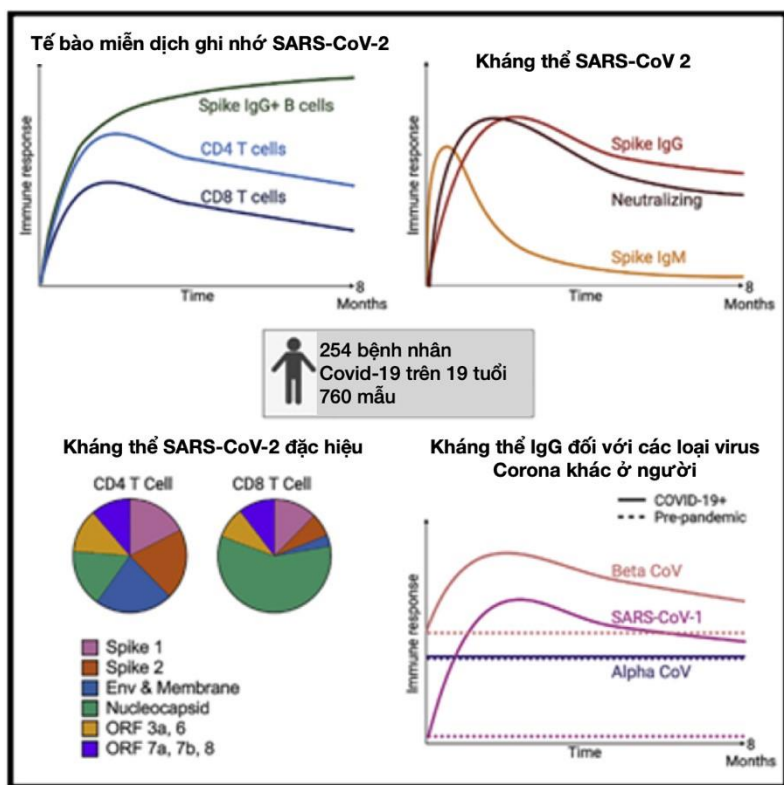
- Bệnh COVID-19 người lớn được xác nhận khỏi bệnh khi có 2 lần xét nghiệm PCR real time âm tính cách nhau 24 giờ, không mắc các bệnh truyền nhiễm qua đường truyền máu, có thể hiến tặng huyết tương sau ít nhất 14 ngày kể từ ngày được xác định khỏi bệnh.

- Kết quả từ các nghiên cứu cho thấy SARS-CoV-2 tạo ra một phản ứng miễn dịch mạnh mẽ với lượng kháng thể cao, bao gồm các globulin miễn dịch (IgM và IgG), tồn tại trong nhiều tháng sau khi khởi phát COVID-19. Mức độ kháng thể được phát hiện cao hơn sau bệnh nặng và giảm dần trong vòng 90 ngày sau khi khởi phát triệu chứng đối với thể bệnh nhẹ và tối đa lên đến 250 ngày theo một số nghiên cứu. Thời hạn tối đa cho phép người bệnh có thể tiếp tục hiến tặng huyết tương kể từ khi khỏi bệnh có thể kéo dài vài tháng sau khi khỏi bệnh. [Hình 9]

2.8. Hiệu quả kinh tế

- Chi phí cho liệu trình điều trị với huyết tương hồi phục sẽ nhiều lần thấp hơn chi phí cho liệu pháp kháng virus với remdesivir và kháng thể đơn dòng (tocilizumab, casirivimab cộng với imdevimab...), tỷ lệ chi phí cho điều trị với huyết tương hồi phục trên chi phí cho liệu trình điều trị kháng virus cộng với kháng thể đơn dòng ước tính dưới 1/100, vì vậy huyết tương hồi phục được xem là giải pháp tiết kiệm.

- Ngăn chặn diễn tiến đến thể bệnh nặng, nguy kịch, rút ngắn thời gian nằm viện, giảm đáng kể tỷ lệ nhập khoa ICU, huyết tương hồi phục có ý nghĩa lớn lao trong giảm gánh nặng tài chính quốc gia do đại dịch.



Hình 9: Cohen và cộng sự: đánh giá theo chiều dọc các đáp ứng miễn dịch ở 254 bệnh nhân COVID-19 trong 8 tháng. Các kháng thể trung hòa và liên kết đặc hiệu với SARS-CoV-2 biểu hiện sự phân rã theo hai pha, cho thấy quá trình tạo tế bào huyết tương tồn tại lâu dài. Các tế bào ghi nhớ Lympho B vẫn ổn định; Tế bào T ghi nhớ CD4 và CD8 đa chức năng. Do đó, khả năng miễn dịch rộng và hiệu quả có thể tồn tại lâu dài sau COVID-19.

2.9. Xét nghiệm sàng lọc trước khi tiến hành hiến tặng huyết tương hồi phục

- Người bệnh COVID-19 đã xác định khỏi bệnh ít nhất 14 ngày trước khi hiến tặng huyết tương bằng xét nghiệm PCR real time COVID-19 âm tính 2 lần cách nhau 24 giờ.
- Thực hiện các xét nghiệm thường quy trước khi hiến máu: nhóm máu ABO, Rh, xét nghiệm loại trừ bệnh lây nhiễm qua đường truyền máu: HIV, VGSV A B C và E, bệnh giang mai.
- Định lượng kháng thể kháng SARS-CoV-2 để phân lập kháng thể hiệu giá cao hay thấp. Hiệu giá kháng thể đặc hiệu SARS-CoV-2 trong khoảng từ 1.800-16.200 và hiệu giá kháng thể trung hòa từ 80-480 là tiêu chuẩn chọn lọc được đề nghị.

2.10. Theo dõi các chỉ số huyết học và sinh hóa của người nhận huyết tương hồi phục

- Trước và sau truyền huyết tương hồi phục người bệnh cần theo dõi các dấu hiệu lâm sàng, đánh giá nhu cầu oxy.
- Cận lâm sàng trước truyền huyết tương hồi phục bao gồm: X-quang phổi, công thức máu toàn bộ, CRP, AST, ALT, creatinine, điện giải đồ máu, chức năng đông máu

toàn bộ. Các xét nghiệm bổ sung tùy theo điều kiện tại cơ sở y tế và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân bao gồm: tải lượng virus SARS-CoV-2, Ferritin, LDH, D-Dimer, Fibrinogen, Interleukin 6, yếu tố hoại tử khối u TNF α .

– Đánh giá lại các xét nghiệm cận lâm sàng trên tại 3 thời điểm: (+1): ngày truyền HTHP; (+3): sau 3 ngày (72 giờ); (+7): sau 7 ngày và (+14): sau 14 ngày. Chỉ định thời điểm thực hiện và loại xét nghiệm có thể thay đổi tùy theo tình trạng lâm sàng và điều kiện của cơ sở y tế.

2.11. Liệu lượng

– Huyết tương tươi đông lạnh được hiến tặng từ người bệnh hồi phục sau nhiễm COVID-19 được khuyến cáo sử dụng mỗi lần từ 200-300ml, hoặc 3ml/kg cân nặng.

– Quyết định truyền lặp lại lần 2 hay lần 3 tùy thuộc vào diễn tiến lâm sàng và kết quả định lượng nồng độ các dấu ấn gây viêm, các chất tiền viêm cytokines sau truyền lần đầu tiên. Thông thường đáp ứng điều trị có được sau 72 giờ, biểu hiện qua cải thiện triệu chứng lâm sàng và giảm nồng độ của các chất chỉ điểm của phản ứng viêm.

3. KẾT LUẬN

– Chẩn đoán COVID-19 nhanh chóng và sử dụng sớm huyết tương hồi phục được chuẩn độ kháng thể là **át chủ bài chiến thắng** COVID vì vô hiệu hóa virus, tăng cường đáp ứng miễn dịch, giảm tỷ lệ nhập viện, giảm tỷ lệ thể bệnh nặng - nguy kịch và giảm tỷ lệ tử vong.

– Đại dịch COVID-19 thực sự là một trong sự kiện thảm khốc nhất trong lịch sử nhân loại. Các thuốc kháng virus đặc hiệu, các kháng thể đơn dòng và các thuốc điều trị hỗ trợ khác không thật sự mang lại kết quả lâm sàng tối ưu. Tại Việt Nam, trước tình trạng khan hiếm thuốc điều trị đặc hiệu, giá thành thuốc còn cao, huyết tương hồi phục là sản phẩm rẻ tiền, dễ có, sử dụng đơn giản, an toàn và hiệu quả cao. Vì thế triển khai sử dụng rộng rãi, kịp thời huyết tương hồi phục cho bệnh nhân COVID-19 giai đoạn này thực sự mang ý nghĩa **CÁCH MẠNG** và **CỨU SINH**.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Paola de Candia, Francesco Prattichizzo, Silvia Garavelli và cộng sự. *Effect of time and titer in convalescent plasma therapy for COVID-19*. [Truy cập trực tuyến] iScience; 2021. Đường dẫn: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102898>. [Truy cập ngày 18 tháng 9 năm 2021]
2. Romina Libster, M.D., Gonzalo Pérez Marc, M.D., Diego Wappner, M.D. và cộng sự. *Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults*. [Truy cập trực tuyến] N Engl J Med; 2021. Đường dẫn: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2033700> [Truy cập ngày 19 tháng 9 năm 2021]
3. Massimo Franchini, MD; Claudia Glingani, BSc; Mario Morandi, PhD. và cộng sự. *Safety and Efficacy of Convalescent Plasma in Elderly COVID-19 Patients*:

- The RESCUE Trial*. [Truy cập trực tuyến] Elsevier Inc.; 2021. Đường dẫn: <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2021.01.010> [Truy cập ngày 19 tháng 9 năm 2021]
4. Massimo Franchini, Giancarlo Maria Liumbruno. *Convalescent Plasma for the Treatment of Severe COVID-19*. [Truy cập trực tuyến] Dovepress; 2021. Đường dẫn: <https://doi.org/10.2147/BTT.S272063> [Truy cập ngày 20 tháng 9 năm 2021]
 5. Juan G. Ripoll, M.D., Noud van Helmond, M.D. *Convalescent Plasma for Infectious Diseases: Historical Framework and Use in COVID-19*. [Truy cập trực tuyến] Clinical Microbiology Newsletter; 2021. Đường dẫn: <https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2021.02.001> [Truy cập ngày 22 tháng 9 năm 2021]
 6. Kristen W. Cohen, Susanne L. Linderman, Zoe Moodie và cộng sự. *Longitudinal analysis shows durable and broad immune memory after SARS-CoV-2 infection with persisting antibody responses and memory B and T cells*. [Truy cập trực tuyến] Cell Reports Medicine 2, 2021. Đường dẫn: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100354> [Truy cập ngày 22 tháng 9 năm 2021]
 7. Manuel Rojas, Yhojan Rodríguez, Diana M. Monsalve và cộng sự. *Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action*. [Truy cập trực tuyến] ScienceDirect, 2020. Đường dẫn: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102554> [Truy cập ngày 23 tháng 9 năm 2021]
 8. Massimo Franchini, Giancarlo Maria Liumbruno, Giorgio Piacentini và cộng sự. *The Three Pillars of COVID-19 Convalescent Plasma Therapy*. [Truy cập trực tuyến] MDPI, 2021. Đường dẫn: <https://doi.org/10.3390/life11040354> [Truy cập ngày 23 tháng 9 năm 2021]
 9. Daniele Focosi, Massimo Franchini, Liise-anne Pirofski và cộng sự. *COVID-19 Convalescent Plasma Is More than Neutralizing Antibodies: A Narrative Review of Potential Beneficial and Detrimental Co-Factors*. [Truy cập trực tuyến] MDPI, 2021. Đường dẫn: <https://doi.org/10.3390/v13081594> [Truy cập ngày 24 tháng 9 năm 2021]
 10. Jun Yong Choi, MD, PhD. *Convalescent Plasma Therapy for Coronavirus Disease 2019*. [Truy cập trực tuyến] Infect Chemother, 2020. Đường dẫn: <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.3.307> [Truy cập ngày 24 tháng 9 năm 2021]
 11. Wentao Ni, Xiuwen Yang, Deqing Yang và cộng sự. *Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19*. [Truy cập trực tuyến] Critical Care, 2020. Đường dẫn: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0> [Truy cập ngày 25 tháng 9 năm 2021]
 12. Mireia Pelegrin, Mar Naranjo-Gomez, and Marc Piechaczyk. *Antiviral Monoclonal Antibodies: Can They Be More Than Simple Neutralizing Agents?*. [Truy cập trực tuyến] Trends in Microbiology, 2015. Đường dẫn: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2015.07.005> [Truy cập ngày 25 tháng 9 năm 2021]

PHỤ LỤC

DANH SÁCH CHỮ VIẾT TẮT, THUẬT NGỮ

ACE2	Enzym chuyển đổi Angiotensin 2 (Angiotensin-converting enzyme 2)
ADAM 17	Disgrin vùng metallopeptidase 17 (A disintegrin and metalloprotease 17)
ADCC	Gây độc tế bào phụ thuộc vào kháng thể (Antibody-dependent cellular cytotoxicity)
ADCP	Thực bào tế bào phụ thuộc vào kháng thể (Antibody-dependent cellular phagocytosis)
ARDS	Hội chứng suy hô hấp cấp tính (Acute respiratory distress syndrome)
B cell	Tế bào lympho B
Constant fragment	Phân đoạn không đổi
CCP	Huyết tương hồi phục bệnh COVID-19 (Covid Convalescent Plasma-CCP)
CDC	Gây độc tế bào phụ thuộc vào bổ thể (Complement-dependent cytotoxicity)
EVs	Túi ngoại bào (Extracellular vesicles)
FDA	Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration)
FXa	Yếu tố đông máu XA (Xa factor)
Fc	Phân đoạn không đổi (Constant fragment)
HLA	Kháng nguyên kháng bạch cầu người (Human leukocyte antigen)
HTHP	Huyết tương hồi phục
ICU	Đơn vị chăm sóc đặc biệt (Intensive care unit)
IL	interleukin
IgG	Globulin miễn dịch G (immunoglobulin G)
IgM	Globulin miễn dịch M (immunoglobulin M)
IgA	Globulin Miễn Dịch A (immunoglobulin A)
LDH	Lactat dehydrogenase
miRNA	micro Ribonucleic acid
NIH	Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ

	(National Institutes of Health)
PICs	Các chất trung gian tế bào tiền viêm (Pre-inflammatory cytokines)
RNA	Ribonucleic acid
RBD	Vùng gắn thụ thể (Receptor- Binding Domain)
TMPRSS2	Protease Xuyên Màng Serine 2 (Transmembrane serine protease 2)
TNF	Yếu tố hoại tử u alpha (Tumor necrosis factor)
t-PA	Plasminogen Mô
u-PA	Plasminogen Urokinase

Phụ lục A, bảng 1. Hướng dẫn điều trị COVID-19 các thành viên Ban Hội thẩm

Cập nhật lần cuối: ngày 4 tháng 8 năm 2021

Tên	Thông tin
Đồng chủ tịch	
BS. ThS. Y tế Công cộng - Roy M. Gulick	Trường Weill Cornell Medicine, New York
BS. H. Clifford Lane	Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ, Bethesda, MD
BS. Henry Masur	Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ, Bethesda, MD
Thư ký điều hành	
TS. Dược - Alice K. Pau	Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ, Bethesda, MD
Thành viên	
BS. Judith Aberg	Trường Y Icahn ở Mount Sinai, New York, NY
BS. ThS. Y tế Công cộng - Adaora Adimora	Trường Đại học Y North Carolina, Chapel Hill, NC
BS. ThS. Khoa học tự nhiên - Jason Baker	Bệnh viện Hennepin /Trường Đại học Minnesota, Minneapolis, MN
BS. ThS. Khoa học tự nhiên - Lisa Baumann Kreuziger	Trường Cao đẳng Y khoa Wisconsin/Versiti, Milwaukee, WI
BS. ThS. Khoa học tự nhiên - Roger Bedimo	Trường Đại học Texas Southwestern/Hệ thống Y khoa Veterans Affairs North Texas, Dallas, TX
TS. Dược - Pamela S. Belperio	Bộ Cựu chiến binh vụ Hoa Kỳ, Los Angeles, CA
BS. Stephen V. Cantrill	Bệnh viện Denver, Denver, CO
BS. Craig Coopersmith	Trường Đại học Y khoa Emory, Atlanta, GA
BS. Eric Daar	Trung tâm Y tế Harbor-UCLA, Torrance, CA
TS. Dược - Susan L. Davis	Trường Đại học Dược Wayne State, Detroit, MI
TS. Dược - Amy L. Dzierba	Bệnh viện New York-Presbyterian, New York, NY
TS. Dược - Gregory Eschenauer	Trường Đại học Michigan, Ann Arbor, MI
BS. ThS. Khoa học tự nhiên - Laura Evans	Trường Đại học Washington, Seattle, WA
TS. Điều dưỡng - John J. Gallagher	Trường Đại học Y Pittsburgh, Pittsburgh, PA
BS. Rajesh Gandhi	Bệnh viện Tổng hợp Massachusetts/Đại học Y Harvard, Boston, MA
TS. David V. Glidden	Trường Đại học California San Francisco, San Francisco, CA
TS. Birgit Grund	Trường Đại học Minnesota, Minneapolis, MN
BS. ThS. Erica J. Hardy	Trường Y Warren Alpert – thuộc Viện Đại học Brown, Providence, RI
BS. ThS Chăm sóc hô hấp Carl Hinkson	Dịch vụ Sức khỏe Providence, Everett, WA
BS. ThS Khoa học tự nhiên - Brenna L. Hughes	Trường Đại học Y Duke, Durham, NC

Tên	Thông tin
BS. Steven Johnson	Trường Đại học Y Colorado, Aurora, CO
BS. Marla J. Keller	Trường Cao Đẳng Y Albert Einstein/Trung tâm Y khoa Montefiore, Bronx, NY
BS. Arthur Kim	Bệnh viện Tổng hợp Massachusetts/Đại học Y Harvard, Boston, MA
BS. Jeffrey L. Lennox	Trường Đại học Y khoa Emory, Atlanta, GA
BS. Mitchell M. Levy	Trường Y Warren Alpert – thuộc Viện Đại học Brown, Providence, RI
BS. ThS. Jonathan Li	Bệnh viện Brigham and Women's/Đại học Y Harvard, Boston, MA
BS. ThS. Khoa học tự nhiên - Gregory Martin	Trường Đại học Y khoa Emory, Atlanta, GA
BS. ThS. Khoa học sức khỏe - Susanna Naggie	Trường Đại học Y Duke, Durham, NC
BS. Andrew T. Pavia	Trường Đại học Y Utah, Salt Lake City, UT
BS. Nitin Seam	Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ, Bethesda, MD
BS. Steven Q. Simpson	Trung tâm Đại học Y Kansas, Kansas City, KS
Cử nhân - Susan Swindells	Trung tâm Đại học Y Nebraska, Omaha, NE
BS. Pablo Tebas	Trường Đại học Pennsylvania, Philadelphia, PA
BS. ThS. Khoa học tự nhiên - Phyllis Tien	Trường Đại học California, San Francisco/Trung tâm chăm sóc sức khỏe San Francisco VA, San Francisco, CA
BS. Alpana A. Waghmare	Bệnh viện Nhi Seattle, Seattle, WA
BS. Kevin C. Wilson	Trường Đại học Y Boston, Boston, MA
BS. ThS. Y tế công cộng - Jinoos Yazdany	Trường Đại học California, San Francisco, San Francisco, CA
BS. ThS. Khoa học tự nhiên - Philip Zachariah	Trung Tâm Y khoa Đại học Columbia Irving, New York, NY
Thành viên cộng đồng	
ThS. Y tế công cộng - Danielle M. Campbell	Trường Đại học California, Los Angeles, Los Angeles, CA
Carly Harrison	LupusChat, New York, NY
Thành viên tư vấn	
BS. ThS Khoa học tự nhiên - Christopher Carpenter	Trường Đại học Washington, St. Louis, MO
BS. Eric Freedman	Bộ Cựu chiến binh vụ Hoa Kỳ, Cape Coral, FL
Thành viên của Ex Office, Đại diện Chính phủ Hoa Kỳ	
BS. Timothy Burgess	Bộ Quốc phòng Hoa Kỳ, Bethesda, MD
BS. Derek Eisnor	Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh Hoa Kỳ, Washington, DC
BS. ThS. Y tế công cộng - Joseph Francis	Bộ Cựu chiến binh vụ Hoa Kỳ, Washington, DC

Tên	Thông tin
BS. ThS. Khoa học sức khỏe - Virginia Sheikh	Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ, Silver Spring, MD
BS. ThS. Y tế công cộng - Timothy M. Uyeki	Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh, Atlanta, GA
Nhóm hỗ trợ của chính phủ Hoa Kỳ	
Cử nhân KHTN - Laura Bosque Ortiz	Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ, Bethesda, MD
BS. John T. Brooks, MD	Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh, Atlanta, GA
BS. Richard T. Davey, Jr., MD	Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ, Bethesda, MD
Cử nhân XH - Laurie K. Doepel, BA	Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ, Bethesda, MD
TS. Robert W. Eisinger, PhD	Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ, Bethesda, MD
BS. Alison Han, MD (Nhóm điều phối)	Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ, Bethesda, MD
BS. ThS. Y học Nhiệt đới – Vệ sinh, Quân đội Hoa kỳ Elizabeth S. Higgs	Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ, Bethesda, MD
TS. Martha C. Nason (Hỗ trợ thống kê sinh học)	Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ, Bethesda, MD
BS. Renee Ridzon	Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ, Bethesda, MD
BS. ThS. Y tế công cộng Kanai Singh (Nhóm điều phối)	Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ, Bethesda, MD
Quản lý dự án	
ThS. KHXH, ThS. QTKD. Amanda Crinks	Trung Tâm nghiên cứu ung thư Quốc gia Frederick, cùng sự hỗ trợ từ NIAID, Frederick, MD
Trợ lý thư ký điều hành	
TS. Dược, ThS. Y tế Công cộng - Page Crew	Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ, Bethesda, MD
TS. Dược - Safia Kuriakose	Trung Tâm nghiên cứu ung thư Quốc gia Frederick, cùng sự hỗ trợ từ NIAID, Frederick, MD
BS. ThS. KHTN - Andrea M. Lerner	Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ, Bethesda, MD

Phụ lục A, bảng 2. Hướng dẫn điều trị COVID-19 bằng công bố tài chính cho các công ty liên quan đến điều trị hoặc chẩn đoán COVID-19

Cập nhật lần cuối: ngày 4 tháng 8 năm 2021

Thời hạn báo cáo: ngày 1 tháng 4 năm 2020 đến ngày 31 tháng 3 năm 2021

Thành viên Ban Hội thẩm	Công khai tài chính	
	Công ty	Mối quan hệ
BS. Judith Aberg	Atea Pharmaceuticals	Hỗ trợ nghiên cứu
	Emergent BioSolutions	Hỗ trợ nghiên cứu
	Frontier Technologies	Hỗ trợ nghiên cứu
	Gilead Sciences	Hỗ trợ nghiên cứu
	GlaxoSmithKline	Ban Cố vấn, Hỗ trợ Nghiên cứu
	Janssen	Hỗ trợ nghiên cứu
	Merck & Co.	Ban Cố vấn, Hỗ trợ Nghiên cứu
	Pfizer	Hỗ trợ nghiên cứu
	Regeneron	Hỗ trợ nghiên cứu
	ViiV Healthcare	Ban Cố vấn, Hỗ trợ Nghiên cứu
BS. ThS Y tế Công cộng - Adaora Adimora	Merck & Co.	Ban Cố vấn, Tư vấn, Hỗ trợ Nghiên cứu
BS. ThS. KHTN - Jason Baker	Gilead Sciences	Hỗ trợ nghiên cứu
	Humanigen	Hỗ trợ nghiên cứu
BS. ThS. KHTN - Lisa Baumann Kreuziger	3M	Cổ đông, Vợ/chồng là nhân viên
	Versiti	Nhân viên
BS. ThS. KHTN - Roger Bedimo	Merck & Co.	Ban Cố vấn
	ViiV Healthcare	Ban Cố vấn
TS. Dược - Pamela S. Belperio	-	Không xác định
Cử nhân KHTN - Laura Bosque Ortiz	-	Không xác định
BS. John T. Brooks	-	Không xác định
BS. Timothy Burgess	-	Không xác định
ThS. Y tế Công cộng - Danielle M. Campbell	Gilead Sciences	Ban Cố vấn
BS. Stephen V. Cantrill	-	Không xác định
BS. Craig Coopersmith	-	Không xác định

Thành viên Ban Hội thẩm	Công khai tài chính	
	Công ty	Mối quan hệ
ThS. Y tế Công cộng, TS. Dược - Page Crew	-	Không xác định
BS. Eric Daar	Gilead Sciences	Tư vấn, Hỗ trợ Nghiên cứu
	Merck & Co.	Tư vấn, Hỗ trợ Nghiên cứu
	ViiV Healthcare	Hỗ trợ nghiên cứu
BS. Richard T. Davey, Jr.	-	Không xác định
TS. Dược - Susan L. Davis	-	Không xác định
Cử nhân - Laurie K. Doepel	-	Không xác định
TS. Dược - Amy L. Dzierba	-	Không xác định
BS. Derek Eisnor	-	Không xác định
TS. Dược - Gregory Eschenauer	-	Không xác định
BS. ThS. KHTN - Laura Evans	-	Không xác định
BS. ThS Y tế Công cộng - Joseph Francis	-	Không xác định
Điều dưỡng - John J. Gallagher	-	Không xác định
BS. Rajesh Gandhi	-	Không xác định
TS. David V. Glidden	Gilead Sciences	Tư vấn
	Merck & Co.	Ban Cố vấn
TS. Birgit Grund	-	Không xác định
BS. ThS Y tế Công cộng - Roy M. Gulick	-	Không xác định
BS. Alison Han	-	Không xác định
BS. ThS. Erica J. Hardy	-	Không xác định
Carly Harrison	AstraZeneca	Ban cố vấn, Tư vấn
	Aurinia Pharmaceuticals	Ban cố vấn, Cố đồng
	UCB	Ban cố vấn
BS. ThS. Y học Nhiệt đới – Vệ sinh, Quân đội Hoa kỳ Elizabeth S. Higgs	-	Không xác định
BS. ThS. Chăm sóc hô hấp Carl Hinkson	-	Không xác định
BS. ThS. KHTN - Brenna L. Hughes	Merck & Co.	Ban Cố vấn
BS. Steven Johnson	ViiV Healthcare	Ban Cố vấn
BS. Marla J. Keller	-	Không xác định

Thành viên Ban Hội thẩm	Công khai tài chính	
	Công ty	Mối quan hệ
BS. Arthur Kim	-	Không xác định
TS. Dược - Safia Kuriakose	-	Không xác định
BS. H. Clifford Lane	-	Không xác định
BS. Jeffrey L. Lennox	ViiV Healthcare	Hỗ trợ nghiên cứu
BS. ThS. KHTN - Andrea M. Lerner	-	Không xác định
BS. Mitchell M. Levy	Citius Pharmaceuticals	Tư vấn
	Regeneron Pharmaceuticals	Tư vấn
	Sanofi	Tư vấn
BS. ThS. Jonathan Li	Abbvie	Tư vấn
BS. ThS. KHTN - Gregory Martin	Apellis	Chủ tịch/Thành viên Ban Giám sát An toàn và Dữ liệu
	Beckman Coulter	Tư vấn
	Genentech	Chủ tịch/Thành viên Ban Giám sát An toàn và Dữ liệu
	Grifols	Ban Hội thẩm xét duyệt tài trợ nghiên cứu
	Regeneron	Tư vấn
BS. Henry Masur	-	Không xác định
BS. ThS. Khoa học sức khỏe- Susanna Naggie	AbbVie	Hỗ trợ nghiên cứu
	Bristol Myers Squibb Company	Đánh giá sự kiện
	Gilead Sciences	Hỗ trợ nghiên cứu
	Vir Biotechnology	Ban cố vấn, Cổ đông
TS. Martha C. Nason	-	Không xác định
TS. Dược - Alice K. Pau	-	Không xác định
BS. Andrew T. Pavia	GlaxoSmithKline	Tư vấn
BS. Renee Ridzon	-	Không xác định
BS. Nitin Seam	-	Không xác định
BS. ThS. Khoa học sức khỏe- Virginia Sheikh	-	Không xác định
BS. Steven Q. Simpson	-	Không xác định
BS. ThS Y tế Công cộng - Kanal Singh	-	Không xác định
Cử nhân phẫu thuật - Susan	ViiV Healthcare	Hỗ trợ nghiên cứu

Thành viên Ban Hội thẩm	Công khai tài chính	
	Công ty	Mối quan hệ
Swindells		
BS. Pablo Tebas	Inovio Pharmaceuticals	Hỗ trợ nghiên cứu
BS. ThS. KHTN - Phyllis Tien	Eli Lilly and Company	Hỗ trợ nghiên cứu
	Merck & Co.	Hỗ trợ nghiên cứu
BS. ThS. Y tế Công cộng - Timothy M. Uyeki	-	Không xác định
BS. Alpana A. Waghmare	AlloVir	Hỗ trợ nghiên cứu
	Ansun BioPharma	Hỗ trợ nghiên cứu
	Kyorin Pharmaceutical Co.	Ban Cố vấn
BS. Kevin C. Wilson	-	Không xác định
BS. ThS. Y tế Công cộng - Jinoos Yazdany	AstraZeneca	Tư vấn, Hỗ trợ Nghiên cứu
	Aurinia	Tư vấn
	Bristol Myers Squibb	Hỗ trợ nghiên cứu
	Eli Lilly and Company	Tư vấn
	Gilead Sciences	Hỗ trợ nghiên cứu
	Pfizer	Tư vấn
BS. ThS. KHTN - Philip Zachariah	Merck & Co.	Hỗ trợ nghiên cứu



BS. ĐÀO THỊ MỸ VÂN

DR. DAO THI MY VAN

THÔNG TIN CÁ NHÂN/ PERSONAL INFORMATION

Ngày sinh/Date of birth: 05 tháng 12 năm 1966/05 Dec 1966

Địa chỉ thường trú/Address: 3, đường số 2, khu dân cư Phú Mỹ, Quận 7, TP Hồ Chí Minh/No. 3, Street No. 2, Phu My Residence, Phu My Ward, District 7, HCMC

Điện thoại liên hệ/Mobile Number: 0918 201 568

Thẻ Căn cước công dân số/ID Card Number: 079166008717, cấp ngày 02 tháng 8 năm 2018 tại Cục Cảnh sát đăng ký Quản lý Cư trú và Dữ liệu Quốc gia về Dân cư/079166008717 issued on: 02 tháng 8 năm 2018/August 2, 2018 at The Police Department for Residential Management Registration and National Population Data

Địa chỉ email/Email Address: van.dao0512@gmail.com

Ngoại ngữ/Language: English, French

NỀN TẢNG GIÁO DỤC & CHỨNG CHỈ/EDUCATIONAL BACKGROUND & CERTIFICATES

Chuyên khoa/Specialty: Gây mê Hồi sức hoặc khám chữa bệnh Nội khoa/Anesthesiology - Intensive care or Medicine

Ngày cấp/Date of issue: 23 tháng 11 năm 2012/23 Nov 2012

Nơi cấp/Place of issue: Sở Y tế TP Hồ Chí Minh/HCMC Department of Health

Thời hạn/Valid period: Không kỳ hạn/Unlimited period

NỀN TẢNG GIÁO DỤC & CHỨNG CHỈ/EDUCATIONAL BACKGROUND & CERTIFICATES

1. Học viện Quản lý PACE/PACE Institute of Management

Tháng 11/2020-05/2021/Nov 2020-May 2021

Chứng chỉ chương trình đào tạo giám đốc điều hành/Certified CEO Training Program, Business Administration, Management and Operations

2. Bệnh viện Chợ Rẫy - Tháng 12 năm 2019/Choray hospital -

December 2019 Kỹ thuật mới cho xạ trị/New Techniques for Radiotherapy

3. Đại học Anh ngữ Nam Úc, Úc - Tháng 7 năm 2019/South Australia College of English, Australia - July 2019

Tiếng Anh giao tiếp/English Communication

4. Đại học Kinh tế thành phố Hồ Chí Minh và Học viện Truyền thông Kinh doanh -

Tháng 3 năm 2019/University of Economics Ho Chi Minh City and Business Communication institute - March 2019

Trí tuệ cảm xúc - thành công thật sự trong cách mạng 4.0 cho nhà quản lý/*Emotional intelligence - True success in revolution 4.0 for managers*

5. **Bộ Lao động Thương binh Xã hội/Ministry of Labor Social Affairs – November 2018** An toàn lao động và vệ sinh lao động/*Labor safety and labor hygiene*
Đại học Y Dược Cần Thơ - Tháng 11 năm 2018/Can Tho University of Medicine – November 2018. Cập nhật chẩn đoán và điều trị đột quỵ/*Updated diagnosis and treatment of stroke*
7. **Trung tâm Nghiên cứu cải thiện y tế - Tháng 10 năm 2018/Center for Healthcare Improvement Research – October 2018**
Cải thiện chất lượng - An toàn cho bệnh nhân/*Quality improvement - Patient safety*
8. **Bệnh viện Chợ rẫy - Tháng 10 năm 2018/Choray Hospital – October 2018**
Ứng dụng Theo dõi huyết động bằng phương pháp Picco trong hồi sức bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn và sốc tim/*Application for Hemodynamic Monitoring by Picco in Septic Shock and Cardiogenic Shock Reanimation*
9. **Hội đau Hồ Chí Minh - Tháng 11 năm 2015/Ho Chi Minh Pain Society - November 2015** Kiểm soát đau trong bệnh thấp khớp và đau cấp tính/*Pain Management in Rheumatology and Acute Pain*
10. **Bệnh viện FV - Tháng 8/2015/ FV Hospital – August 2015** Hồi sinh tim phổi nâng cao/*The advanced cardiac life support*
11. **Đại học Anh ngữ Sydney, Sydney, Úc - Tháng 9 năm 2014/Sydney College of English, Sydney, Australia - September 2014**
Tiếng Anh giao tiếp/*English Communication*
12. **Khoa Y, Đại học Indonesia, Jakarta, Indonesia - Tháng 3 năm 2014/Faculty of Medicine, University of Indonesia, Jakarta, Indonesia - March 2014**
Giấy chứng nhận tham dự Diễn đàn RTI/châu Á lần thứ 8 *Certificate of Attendance of 8th Asian RTI Forum*
13. **Bộ Y tế và Bệnh viện Chợ Rẫy - Tháng 3 năm 2014/Ministry of Health and Cho Ray Hospital - March 2014**
Giấy chứng nhận tham dự Hội thảo Cấp cứu Quốc tế 2014, Chương trình dành cho bác sĩ/*Certificate of Attendance of the 2014 International Emergency Medicine Symposiums - Doctor Conferences*
14. **Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, TP HCM – tháng 8 năm 2013/Pham Ngoc Thach University of Medicine, HCMC - August 2013**
Chứng nhận siêu âm tổng quát/*Certificate of General Ultrasound*
15. **Bệnh viện FV, TP HCM- Tháng 11 năm 2013/FV Hospital, HCMC- November 2013**
Chứng nhận tham dự siêu âm cho gây tê vùng và Hồi sức tích cực/*Certificate of Attendance of Ultrasound for Regional Anesthesia Intensive Workshop*
16. **Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, TP HCM - Tháng 8 năm 2013/HCMC University of Medicine & Pharmacy - September 2013**
Viêm phổi cộng đồng và mắc phải/*Community & Acquired Pneumonia*

17. **Bệnh viện 115 và Sở Y tế TP HCM - Tháng 8 năm 2013/115 Hospital and HCMC Department of Health - August 2013.** Liệu pháp thay thế thận liên tục/*Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT)*
18. **New York School of Regional Anesthesia, HCMC - March 2012**
Giấy chứng nhận tham dự Hội nghị châu Á lần thứ 6 về gây tê vùng và thuốc giảm đau/*Certificate of Attendance the 6th Pan-Asian Symposium on Regional Anesthesia and Pain Medicine*
19. **Đại học Việt – Đức và Fresenius, Thành phố Nha Trang/Vietnamese - German University and Fresenius, Nha Trang City - November 2009**
Chứng nhận tham gia cập nhật Dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch cho bệnh nhân phẫu thuật và Hồi sức tích cực/*Certificate of Attendance of Parenteral Nutrition Updates on Per operation & ICU*
20. **Đại học Y Dược TP.HCM 2002 – 2004/HCMC University of Medicine & Pharmacy 2002 - 2004**
Văn bằng thạc sĩ Khoa học y học/*Diploma of Master of Science in Medicine*
21. **Hiệp hội bác sĩ Gây mê Đông Nam Á, thành phố Kuala Lumpur, Malaysia - tháng 7 năm 1999 Asean Society of Anesthesiologists', Kuala Lumpur, Malaysia - July 1999**
Giấy chứng nhận tham dự đại hội bác sĩ gây mê các nước Đông Nam Á lần thứ 11/th*Asean Congress of Anesthesiologists Certificate of Attendance of 11*
22. **Đại học Y khoa Ngọc Ngọc Thạch và Đại học Paris VI, TP HCM 1995 – 1998/Pham Ngọc Thạch University of Medicine and Paris VI University, HCMC 1995 -1998**
Văn bằng chuyên khoa cao cấp Chuyên ngành Gây mê – Hồi sức/*Diploma of Superior Studies Specialized in Anesthesiology – Reanimation*
23. **Đại học Reims Champagne Ardenne, Pháp 1996 – 1997/University of Reims Champagne Ardenne, France 1996 – 1997**
Bác sĩ Nội trú Chuyên khoa Gây mê Hồi sức/*FFI, Formation Specialized Anesthesiology – Reanimation*
24. **Đại học Y Dược TP HCM - Tháng 9 năm 1993/ HCMC University of Medicine & Pharmacy - September 1993**
Văn bằng bác sĩ Gây mê và Hồi sức/*Diploma of Anesthesiology and Reanimation*
25. **Đại học Y Dược TP.HCM 1985 – 1991/HCMC University of Medicine & Pharmacy 1985 - 1991**
Bác sĩ đa khoa/*Bachelor of Medicine (General Doctor)*

KINH NGHIỆM LÀM VIỆC/WORK EXPERIENCES

Bệnh viện Quốc tế City từ năm 2016 đến 30/04/2020 City International Hospital 2016 – April 2020

- Phó Giám đốc y khoa kiêm Giám đốc điều hành mạng lưới y khoa từ 2019 – 2020/
Deputy Medical Director cum Director of Medical Network Operations 2019 – 2020
- Phó Giám đốc Y khoa từ 2017 - 2020/*Deputy Medical Director 2017 – 2020*
- Phó trưởng khoa Ngoại từ 2016 - 2017/*Deputy Head of Surgical Department 2016 – 2017*

Những nhiệm vụ chính/Main Duties:

- Quản lý và vận hành các hoạt động của Khoa Cấp cứu, Hồi sức tích cực và Gây mê/
Manage and Operate Medical Activities Of A&E, ICU, OT Department
- Quản lý điều phối và phát triển chương trình bệnh viện/*Manage The Coordination And Develop The Hospitalist Program*
- Tuyển dụng bác sĩ hợp tác/*Recruit and On-Board Independent Doctors Prioritized*
- Quản lý và phát triển dịch vụ City Plus/*Manage and Develop City Plus Service*
- Hợp tác với bộ phận tiếp thị và phát triển kinh doanh nhằm đẩy mạnh mối quan hệ hợp tác y tế/*Partner with Marketing and Business Development For An Effective Medical Visitor Program*
- Quản lý và phát triển các chương trình hợp tác y tế (Trung tâm Cấp cứu 115, Trung tâm đột quỵ, Bệnh viện Gia An 115/*Manage And Develop Cooperation Programs (115 Emergency Center, Stroke Center, Gia An 115 Hospital)*
- Quản lý cải thiện hồ sơ bệnh án/*Manage Medical Record improvement*

Bệnh viện FV 2013 – 2015

FV Hospital 2013 - 2015

- Trưởng khoa Gây mê Hồi sức tích cực và Kiểm soát đau/*Head of Anesthesiology, Intensive care and Pain Control Department*

Bệnh viện FV 2005 – 2012

FV Hospital 2005 - 2012

- Bác sĩ chuyên khoa Gây mê - Hồi sức/*Anesthesiologist - Intensivist*

Bệnh viện Nhi Đồng 2 1992 – 2005

Nhi Dong 2 Hospital 1992 - 2005

- Bác sĩ chuyên khoa Gây mê - Hồi sức/*Anesthesiologist - Intensivist*

THÀNH VIÊN CHUYÊN NGHIỆP/PROFESSIONAL MEMBERSHIPS

- Thành viên Hiệp hội Hồi sức Cấp cứu tích cực và Chống độc Việt Nam/*Member of Vietnam Association of Emergency Critical Care Medicine and Medical Toxicology*
- Thành viên Hiệp hội Hồi sức Cấp cứu tích cực và Chống độc TP Hồ Chí Minh/*Member of HCMC Association of Emergency Critical Care Medicine and Medical Toxicology*
- Thành viên Hiệp hội Gây mê Hồi sức tích cực Việt Nam/*Member of Vietnam Association of Anesthesiology and Intensive Care*
- Thành viên Hiệp hội Gây mê Hồi sức tích cực TP Hồ Chí Minh/*Member of HCMC Association of Anesthesiology and Intensive Care*

GIẢI THƯỞNG/HONORS AND AWARD

- Bệnh viện FV chứng nhận thưởng thành tích cho trường hợp bệnh nhân Nguyễn Duy Hải/*Recognition of FVH regarding Nguyen Duy Hai case – 2012*

Công nhận của Bệnh viện FV cho 10 năm cống hiến giúp FVH đạt được các tiêu chuẩn và danh hiệu cao nhất – 2015/*Recognition of The FVH Board Of Management For 10 Years Of Devotion To Excellence And Compassionate Service, Helping FVH Achieve The Highest Standards - 2015*

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Địa chỉ: Số 352 - Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội

Email: xuatbanyhoc@fpt.vn

Website: www.xuatbanyhoc.vn

Số điện thoại: 024.37625934 - Fax: 024.37625923

HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ BỆNH DO VIRUS CORONA 2019 (COVID-19)

Chịu trách nhiệm xuất bản

TỔNG GIÁM ĐỐC

Chu Hùng Cường

Chịu trách nhiệm nội dung

BSCKI. Nguyễn Tiến Dũng

Đối tác liên kết xuất bản: Công ty cổ phần ô tô Vinamotor

Biên tập:

BS. Nguyễn Tiến Dũng

Sửa bản in:

Nguyễn Tiến Dũng

Trình bày bìa:

Nguyệt Thu

Kt vi tính:

Trần Thanh Tú

In 1.000 cuốn, khổ 19 x 27 cm tại Công ty TNHH MTV Nhà xuất bản Y học.

Địa chỉ: Số 352 Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội

Số xác nhận đăng ký xuất bản: 3392 - 2021/CXBIPH/2 - 168/YH.

Quyết định xuất bản số: 323/QĐ - XBYH ngày 22 tháng 10 năm 2021.

In xong và nộp lưu chiểu năm 2021.

Mã số sách tiêu chuẩn quốc tế - ISBN: 978-604-66-5174-1.

HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ BỆNH DO VIRUS CORONA 2019 (COVID-19)

Sách không bán
Mã số sách tiêu chuẩn quốc tế

ISBN: 978-604-66-4538-2

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC - BỘ Y TẾ

Website: www.xuatbanyhoc.vn - Email: xuatbanyhoc@fpt.vn

Địa chỉ: 352 phố Đội Cấn, phường Cống Vị, quận Ba Đình, TP. Hà Nội

Hotline: 0934 547 168 - Cửa hàng sách: 024 37627 816

Chi nhánh: 139A Triệu Quang Phục, Phường 11, Quận 5, TP. Hồ Chí Minh

Điện thoại: 028 39235 648