

Steroid dạng hít vs Covid-19

Ths.Bs Phạm Hoàng Thiên
Group “Cập nhật Kiến thức Y khoa”

Trước đó mình đã up 1 bài về steroid đường toàn thân, và đây là bài về steroid dạng hít trong điều trị Covid-19, cập nhật cho đến 2/9/2021, thực tế có khá nhiều nghiên cứu về nó (chủ yếu 2 loại là budesonide và ciclesonide), và hiện tại vẫn còn có nhiều nghiên cứu đã và đang được tiến hành (khoảng chục cái ở Pháp, Anh, Nhật, Hàn...). Mình chọn 2 nghiên cứu lớn được biết đến nhiều nhất và đăng trên tạp chí y khoa uy tín để biên dịch, hy vọng qua đó các bạn có cái nhìn và cân nhắc sử dụng trong đại dịch Covid này, với số lượng BN Covid lên đến hàng trăm ngàn, thì việc giảm số BN đến khám cấp cứu, nhập viện VÀ hết triệu chứng sớm là cực kỳ có ý nghĩa.

Mình đang cố gắng tìm hiểu về điều trị ngoại trú cho BN Covid, cũng như điều trị cho những BN Covid nhẹ, không có suy hô hấp. Vì cảm thấy số lượng BN Covid trở nặng quá nhiều.

NGHIÊN CỨU STOIC

THE LANCET
Respiratory Medicine

ARTICLES | VOLUME 9, ISSUE 7, P763-772, JULY 01, 2021

Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial

Sanjay Ramakrishnan, MBBS [†] • Dan V Nicolau Jr, PhD [†] • Beverly Langford, RGN • Mahdi Mahdi, BSc •

Helen Jeffers, RGN • Christine Mwasuku, PGDip • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Published: April 09, 2021 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0) •

 Check for updates

 PlumX Metrics

Cơ sở: COVID-19 thường bắt đầu như một bệnh nhẹ, tiến triển trong vài ngày. Hầu hết các can thiệp điều trị COVID-19 đều tập trung vào những bệnh nhân nhập viện đã tiến triển qua giai đoạn bệnh nhẹ này. Các kháng thể đơn dòng đã được quảng cáo rầm rộ về vai trò này ở những bệnh nhân có nguy cơ mất bù cao nhưng lại không đạt được mong đợi và rất tốn kém và tốn nhiều nguồn lực. [[BLAZE-1](#)] [[REGN-COV2](#)]. Các phương pháp điều trị hiệu quả để tiếp cận rất cần thiết cho những bệnh nhân bị COVID-19 nhẹ không cần nhập viện.

Nhiều báo cáo đã chỉ ra ít bệnh nhân bị hen suyễn và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nhập viện vì COVID-19. Một giả thuyết cho rằng điều này có thể là do việc sử dụng glucocorticoid dạng hít ở những bệnh nhân này. Glucocorticoid dạng hít đã được chứng minh là làm giảm các đợt cấp của cả bệnh hen suyễn và COPD.

Bài báo: Ramakrishnan S et al. Inhaled Budesonide in the Treatment of Early COVID-19 Illness: A Randomised Controlled Trial. medRxiv Preprint 2021 [[Liên kết ở đây](#)]

Câu hỏi lâm sàng: Ở những bệnh nhân người lớn bị COVID-19 nhẹ không cần nhập viện, budesonide dạng hít có làm giảm lượt đến khám bệnh khẩn cấp (urgent care), vào khoa cấp cứu hoặc nhập viện so với chăm sóc thông thường không?

Những gì họ đã làm:

- Steroid trong thử nghiệm STOIC COVID-19
- Thử nghiệm lâm sàng pha 2, ngẫu nhiên, nhãn mở, nhóm song song, trên người lớn trong vòng 7 ngày kể từ khi khởi phát các triệu chứng COVID-19 nhẹ được thực hiện ở Anh
- Bệnh nhân được phân loại ngẫu nhiên thành:
 - Chăm sóc thông thường đơn thuần (UC: Usual Care)
 - Budesonide dạng hít (BUD)
 - 800ug 2 lần mỗi ngày
 - Thử nghiệm đã dừng sớm sau khi xem xét thống kê độc lập

Kết cục:

- **Chính:** đến thăm khám khẩn cấp, vào khoa cấp cứu hoặc nhập viện liên quan đến COVID-19
- **Phụ:**
 - Thời gian hết triệu chứng
 - Các triệu chứng vi rút được đánh giá bằng Bộ câu hỏi CCQ (Common Cold Questionnaire) và FluPRO (InFLUenza Patient-Reported Outcome)
 - Độ bão hòa oxy trong máu
 - Thân nhiệt
 - Tải lượng SARS-CoV-2

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

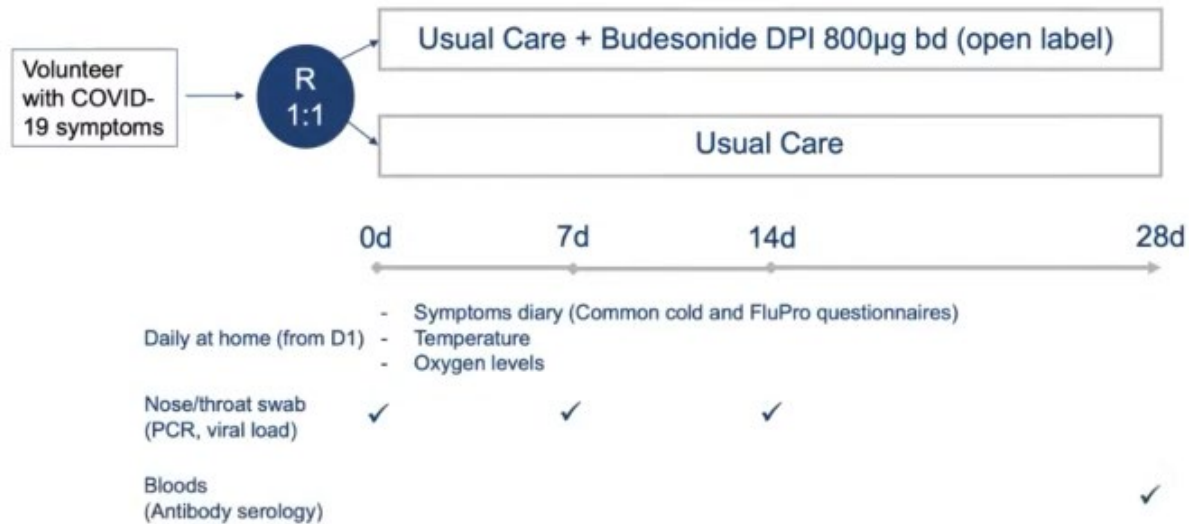
- ≥ 18 tuổi
- Các triệu chứng gợi ý COVID-19 trong vòng 7 ngày:
 - Mới khởi phát
 - Ho và/hoặc
 - Sốt và/hoặc
 - Mất mùi/vị

Loại trừ:

- Dị ứng đã biết hoặc chống chỉ định với thuốc can thiệp
- Sử dụng glucocorticoid dạng hít hoặc đường uống gần đây (trong vòng 7 ngày)

Thiết kế nghiên cứu:

STOIC Study Design

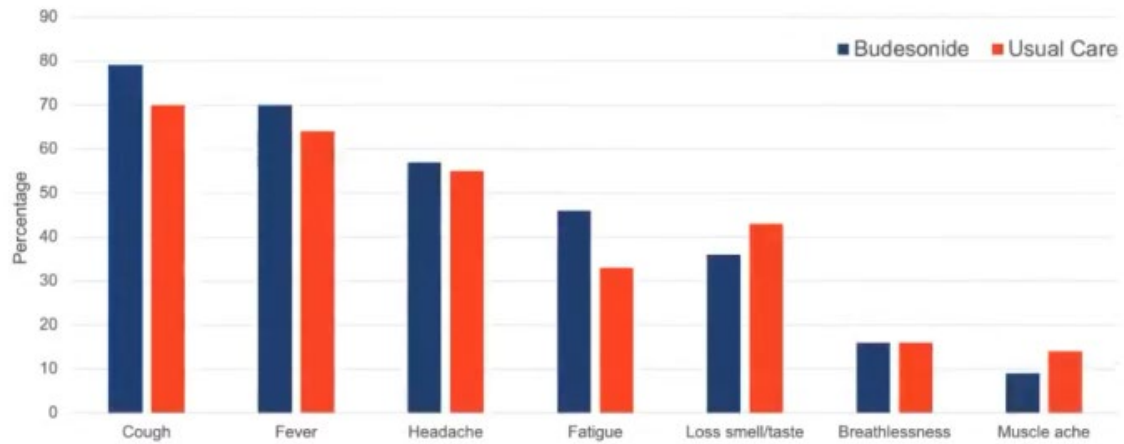


Đặc điểm đối tượng nghiên cứu:

Characteristic	Budesonide (n = 70)	Usual care (n = 69)
Age, years	44 (19-71)	46 (19-79)
Female sex, no. (%)	39 (56%)	41 (59%)
White ethnicity, no. (%)	65 (93%)	64 (93%)
Body mass index, kg/m ²	27 (19-38)	26 (18-42)
Number of co-morbidities no.#	1 (0-4)	1 (0-4)
Duration of symptoms, days#	3 (1-7)	3 (0-7)
Evidence of COVID positive status, no. (%)	66 (94)	65 (94)
Presence of symptoms at baseline, no. (%)		
Cough	55 (79%)	48 (70%)
Fever	49 (70%)	44 (64%)
Headache	40 (57%)	38 (55%)
Fatigue	32 (46%)	23 (33%)
Loss of sense of smell/taste	25 (36%)	30 (43%)
Gastrointestinal symptoms	11 (16%)	12 (17%)
Breathlessness	11 (16%)	11 (16%)
Myalgia	6 (9%)	10 (14%)
Nasal symptoms	3 (4%)	5 (7%)
Sore throat	0 (0%)	2 (3%)
Chest pain/tightness	4 (6%)	1 (1%)
Other	7 (10%)	8 (12%)
Highest temperature recorded*#	36.6 (35.2 to 39.0)	36.6 (35.5- 38.3)
Lowest Oxygenation recorded as % saturation*#	96 (84-99)	96 (90-99)
SARS-CoV-2 viral cycle threshold¥	32.6 (22.4-39.4)	31.8 (15.6-40.0)

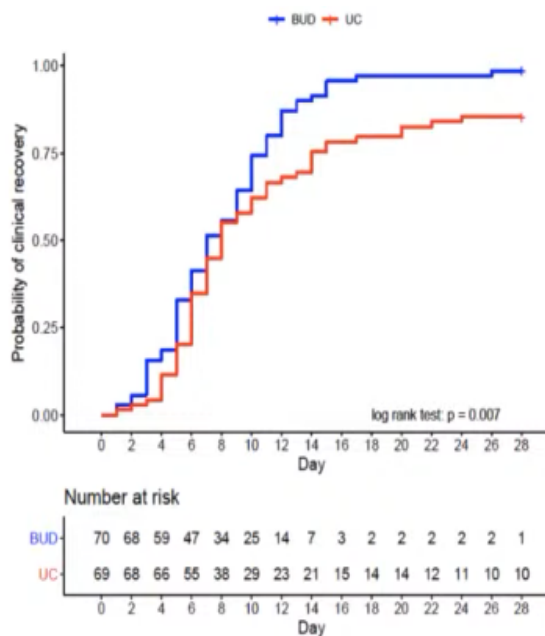
Data presented as mean (SD) or mean (range) unless otherwise stated; *at randomisation; ¥median (IQR); #median (range); \$ mean (95%CI)

Kết quả:



	Budesonide (n=70)	Usual care (n=69)	
COVID-19-related Urgent Care Visit, Emergency Department assessment or hospitalisation	1	10	Difference in proportions 0.131, 95% CI 0.043 - 0.218 p=0.004 Relative Risk Reduction 91%

Number needed to treat (NNT) = 8



Time to self-reported symptom recovery

Volunteers felt better, faster with Budesonide

(median difference 1 day; mean difference 3 days)

Average duration of inhaled budesonide was 7 days

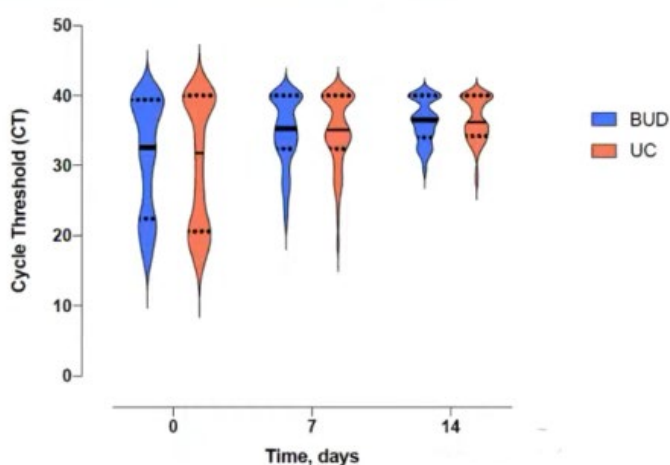
Resolution of fever, measured by temperature was also quicker with Budesonide

	Budesonide	Usual Care	P-value
Proportion with ≥ 1 day fever	11%	23%	0.076
Proportion of days with fever in first 14 days	2%	8%	0.051
Proportion of days with as-needed antipyretic*	27%	50%	0.025

*Paracetamol/ibuprofen/aspirin

- No difference for oxygen levels between groups
 - Proportion with with $\text{SatO}_2 \leq 94\%$ was 19% vs 22%, $p=0.627$

- No difference for viral loads



- 146 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên
- 139 bệnh nhân ở mỗi phác đồ
- 94% bệnh nhân bị nhiễm COVID-19 được xác nhận bởi RT-PCR
- Thời gian trung bình của các triệu chứng trước khi phân nhóm ngẫu nhiên là 3 ngày
- **Khám bệnh khẩn cấp, đánh giá tại Khoa cấp cứu hoặc Nhập viện liên quan đến COVID-19:**
 - Nhóm chăm sóc thông thường: 10/69 (14,5%)
 - Nhóm dùng Budesonide: 1/70 (1,4%)
 - Difference in Proportion: 0,131; KTC 95% 0,43 đến 0,218; $p = 0,004$
 - **NNT = 8**
- Hồi phục lâm sàng ngắn hơn 1 ngày ở nhánh budesonide (trung bình 7 ngày so với 8 ngày)
- BN ở nhóm ngẫu nhiên dùng budesonide ít có các triệu chứng dai dẳng ở ngày thứ 14 (10% so với 30%) và ngày 28 so với chăm sóc thông thường đơn thuần
- Tỷ lệ trung bình số ngày bị sốt được ghi nhận ($\geq 37,5^\circ\text{C}$) trong 14 ngày đầu tiên ít hơn ở nhóm budesonide (2,1% so với 7,7%)
- Không có sự khác biệt về $\text{SaO}_2 \leq 94\%$

Điểm mạnh:

- Nghiên cứu một câu hỏi quan trọng về lựa chọn điều trị ngoại viện cho bệnh nhân bị COVID-19 nhẹ
- AstraZeneca không có vai trò gì trong việc thiết kế nghiên cứu, thu thập dữ liệu, phân tích dữ liệu và quyết định xuất bản
- Các nhóm đã được cân bằng tốt ở thời điểm ban đầu
- Tiêu chuẩn chọn bệnh rộng rãi làm tăng khả năng tổng quát hóa

Hạn chế:

- Nghiên cứu nhãn mở với kết cục chủ quan có thể dẫn đến sai lệch kết quả
- Việc thử nghiệm ngừng sớm với cỡ mẫu nhỏ có thể dẫn đến đánh giá quá cao về lợi ích đã thấy
- Phân tích theo phác đồ sẽ đánh giá quá cao những gì chúng ta sẽ thấy trong cuộc sống thực.
- Do dừng sớm, chúng tôi thấy khoảng tin cậy khá rộng
- Kết cục tổng hợp của các lượt khám cấp cứu / chăm sóc khẩn cấp và nhập viện không phải là kết cục như nhau

Thảo luận:

- Nghiên cứu đòi hỏi 199 bệnh nhân trong mỗi nhóm để chứng minh giảm 50% số lần khám bệnh khẩn cấp hoặc nhập viện
- Mặc dù đây không phải là một nghiên cứu gây chấn động thế giới, nhưng budesonide dạng hít rất đơn giản, an toàn, được nghiên cứu kỹ lưỡng, phổ biến rộng rãi và không tốn kém. Hơn nữa, bất kỳ việc giảm số lượt vào khám cấp cứu / nhập viện đều có thể làm giảm áp lực lên hệ thống y tế

Tác giả Kết luận: “Việc sử dụng sớm budesonide dạng hít làm giảm khả năng cần chăm sóc y tế khẩn cấp và giảm thời gian hồi phục khi nhiễm COVID-19 sớm.”

Điểm cần nhớ: Thử nghiệm nhỏ, nhãn mở này với kết quả chủ quan, đã dừng sớm không đưa ra bằng chứng chất lượng cao về việc sử dụng budesonide dạng hít ở bệnh nhân người lớn mắc COVID-19 ở cơ sở ngoại trú. Đến khám cấp cứu và nhập viện đơn giản là không giống nhau và việc kết hợp hai kết cục này không mang lại cho chúng ta điều gì hữu ích. Budesonide dạng hít có nhiều hứa hẹn vì nó sẵn có, rẻ tiền và có ít tác dụng phụ. Các nghiên cứu bổ sung cần được thực hiện để làm sáng tỏ tiện ích của nó.

NGHIÊN CỨU PRINCIPLE

THE LANCET

ARTICLES | ONLINE FIRST

Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial

Ly-Mee Yu, DPhil * • Mona Bafadhel, PhD * • Jienchi Dorward, MBChB * • Gail Hayward, DPhil *
Benjamin R Saville, PhD • Oghenekome Gbinigie, MB BChir • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Open Access • Published: August 10, 2021 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01744-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01744-X)



PlumX Metrics

Tóm lược

Tổng quan

Một thử nghiệm trước đây đã cho thấy lợi ích của budesonide dạng hít đối với COVID-19 ở những bệnh nhân không nhập viện, nhưng hiệu quả ở những người có nguy cơ cao vẫn chưa được biết. Chúng tôi nhằm mục đích xác định xem budesonide dạng hít có làm giảm thời gian hồi phục và tỷ lệ nhập viện hoặc tử vong liên quan đến COVID-19 ở những người có nguy cơ biến chứng cao trong cộng đồng hay không.

Phương pháp

PRINCIPLE là một thử nghiệm đa trung tâm, nhãn mở, nhiều nhóm, ngẫu nhiên, có kiểm soát, thích ứng được thực hiện từ xa từ một địa điểm thử nghiệm trung tâm và tại các trung tâm chăm sóc ban đầu ở Vương quốc Anh. Những người tham gia đủ điều kiện từ 65 tuổi trở lên hoặc 50 tuổi trở lên có các bệnh đi kèm và không khỏe trong tối đa 14 ngày với nghi ngờ bị COVID-19 nhưng không được nhập viện. Những người tham gia được chỉ định ngẫu nhiên để chăm sóc thông thường, chăm sóc thông thường cộng với budesonide dạng hít (800 µg hai lần mỗi ngày trong 14 ngày), hoặc chăm sóc thông thường cộng với các biện pháp can thiệp khác, và theo dõi trong 28 ngày. Những người tham gia đã nhận thức được việc phân nhóm. Các kết cục chính là thời gian hồi phục và sự nhập viện hoặc tử vong liên quan đến COVID-19, trong vòng 28 ngày, được phân tích bằng cách sử dụng Bayesian models. Nhóm bệnh nhân phân tích chính bao gồm tất cả những người đủ điều kiện, dương tính với SARS-CoV-2, được chỉ định ngẫu nhiên vào budesonide, chăm sóc thông thường và các biện pháp can thiệp khác, từ khi bắt đầu thử nghiệm cho đến khi nhóm budesonide kết thúc. Thử nghiệm này đã được đăng ký tại cơ quan đăng ký ISRCTN (ISRCTN86534580) và vẫn đang tiếp tục.

Kết quả

Thử nghiệm bắt đầu vào ngày 2 tháng 4 năm 2020, với sự phân chia ngẫu nhiên đối với budesonide từ ngày 27 tháng 11 năm 2020 cho đến ngày 31 tháng 3 năm 2021, khi thời gian xác định trước để đáp ứng tiêu chí phục hồi ưu việt đạt được. 4700 người tham gia được chỉ định ngẫu nhiên với budesonide ($n = 1073$), chăm sóc thông thường đơn thuần ($n = 1988$), hoặc các phương pháp điều trị khác ($n = 1639$). Mô hình phân tích chính bao gồm 2530 người dương tính với SARS-CoV-2, với 787 người trong nhóm budesonide, 1069 người trong nhóm chăm sóc thông thường và 974 người nhận các phương pháp điều trị khác. Có một lợi ích về thời gian hồi phục tự báo cáo lần đầu tiên ước tính là 2,94 ngày (khoảng tin cậy theo Bayesian 95% [BCI] 1,19 đến 5,12) ở nhóm budesonide so với nhóm chăm sóc thông thường (11,8 ngày [95% BCI 10,0 đến 14,1] so với 14,7 ngày [12,3 đến 18,0]; hazard ratio 1,21 [95% BCI 1,08 đến 1,36]), với xác suất vượt trội lớn hơn 0,999, đáp ứng ngưỡng ưu việt định trước là 0,99. Đối với kết cục nhập viện hoặc tử vong, tỷ lệ ước tính là 6,8% (95% BCI 4,1 đến 10,2) ở nhóm budesonide so với 8,8% (5,5 đến 12,7) trong nhóm chăm sóc thông thường (chênh lệch tuyệt đối ước tính 2,0% [95% BCI - 0,2 đến 4,5]; odds ratio 0,75 [95% BCI - 0,55 đến 1,03]), với xác suất vượt trội 0,963, dưới ngưỡng ưu việt được xác định trước là 0,975. Hai người tham gia vào nhóm budesonide và bốn người trong nhóm chăm sóc thông thường có biến cố nặng (nhập viện không liên quan đến COVID-19).

Phân tích

Budesonide dạng hít giúp cải thiện thời gian hồi phục, với khả năng nhập viện hoặc tử vong giảm đi (mặc dù kết quả của chúng tôi không đạt ngưỡng ưu việt), ở những người bị COVID-19 trong cộng đồng có nguy cơ biến chứng cao hơn.

Những gì họ đã làm và kết quả:

Giới thiệu

Nhu cầu cấp thiết về các phương pháp điều trị COVID-19 dựa vào cộng đồng hiệu quả và an toàn, đặc biệt là đối với người lớn tuổi và những người có bệnh đi kèm, những người có nguy cơ nhập viện và tử vong cao hơn.¹ Corticosteroid dạng hít có sẵn rộng rãi, rẻ tiền và nói chung là an toàn, và đã được đề xuất như một phương pháp điều trị COVID-19 vì tác dụng chống viêm nhắm mục tiêu của chúng ở phổi,^{2,3} nơi chúng cũng làm giảm biểu hiện của ACE-2 và TMPRSS2,^{4,5} có liên quan đến sự xâm nhập tế bào biểu mô đường thở của SARS-CoV-2.⁶ Steroid dạng hít cũng làm giảm sự nhân lên của SARS-CoV-2 trong tế bào biểu mô in vitro.⁷ Thời kỳ đầu trong đại dịch COVID-19, tỷ lệ mắc bệnh hen suyễn và bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính thấp ở những người nhập viện với COVID-19 dẫn đến suy đoán rằng corticosteroid dạng hít được sử dụng để điều trị những tình trạng này có thể có tác dụng bảo vệ.^{2,3} Hơn nữa, corticosteroid toàn thân làm

giảm tử vong ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19,^{8,9} có thể là do tình trạng quá viêm là nguyên nhân gây ra những thiệt hại sau đó do nhiễm SARS-CoV-2.¹⁰ Tuy nhiên, các phân tích phân nhóm trong thử nghiệm PHỤC HỒI cho thấy không có lợi và có thể có hại khi sử dụng corticosteroid toàn thân ở những bệnh nhân nhập viện không cần thở oxy.⁸ Ngoài ra, các nghiên cứu quan sát dựa trên dân số trong chăm sóc ban đầu ở Vương quốc Anh cho thấy nguy cơ nhập viện hoặc tử vong do COVID-19 tăng lên ở những người được kê đơn corticosteroid dạng hít cho bệnh phổi mãn tính,^{11,12} mặc dù không thể loại trừ khả năng gây nhiễu còn sót lại bởi mức độ nghiêm trọng của bệnh không được đo lường. Một thử nghiệm về hiệu quả của người lớn với COVID-19 sớm trong cộng đồng cho thấy budesonide dạng hít làm giảm các đánh giá khẩn cấp liên quan đến COVID-19 hoặc nhập viện, và thời gian để tự báo cáo hồi phục.¹³ Tuy nhiên, cho đến nay, không có kết quả nào được báo cáo từ các thử nghiệm hiệu quả lớn của budesonide dạng hít đối với COVID-19.

Do đó, chúng tôi nhằm mục đích thiết lập hiệu quả của budesonide dạng hít trong việc giảm thời gian phục hồi và tỷ lệ nhập viện hoặc tử vong liên quan đến COVID-19 ở những người có nguy cơ cao về hậu quả bất lợi trong cộng đồng.

Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

PRINCIPLE là một thử nghiệm tiền cứu đa trung tâm, nhãn mở, nhiều nhóm, ngẫu nhiên, có đối chứng, thích ứng về các biện pháp can thiệp chống lại COVID-19 ở những người từ 65 tuổi trở lên hoặc 50 tuổi trở lên mắc bệnh đi kèm, được thực hiện từ xa từ một địa điểm thử nghiệm trung tâm và tại các trung tâm chăm sóc ban đầu ở Vương quốc Anh. Thử nghiệm này cho phép đánh giá đồng thời nhiều phương pháp điều trị cho cùng một bệnh. Một phác đồ tổng thể xác định các tiêu chí quyết định về sau nhằm loại bỏ các biện pháp can thiệp vô ích, tuyên bố các biện pháp can thiệp vượt trội hơn hoặc thêm các biện pháp can thiệp mới.¹⁴ Các can thiệp được đánh giá trong PRINCIPLE là hydroxychloroquine,¹⁵ azithromycin,¹⁵ doxycycline,¹⁶ colchicine, favipiravir và, được báo cáo ở đây, là budesonide dạng hít.

Cơ quan quản lý thuốc và sản phẩm chăm sóc sức khỏe của Vương quốc Anh và Ủy ban đạo đức nghiên cứu Nam Central-Berkshire (ref 20 / SC / 0158) đã phê duyệt quy trình thử nghiệm. Sự đồng ý trực tuyến đã được tất cả những người tham gia đồng ý trước khi đăng ký tham gia.

Những người tham gia

Những người trong cộng đồng đủ điều kiện nếu họ từ 65 tuổi trở lên hoặc ít nhất 50 tuổi mắc các bệnh đi kèm và đang có các triệu chứng do COVID-19 được xác nhận bằng PCR hoặc nghi ngờ COVID-19 (theo định nghĩa của UK National Health Service là

hiệt độ cao, ho liên tục, hoặc thay đổi khứu giác/vị giác mới khởi phát),^{17, 18} đã bắt đầu trong vòng 14 ngày trước đó. Các bệnh đi kèm bắt buộc để đủ điều kiện ở những người từ 50–65 tuổi là bệnh tim, tăng huyết áp, hen suyễn hoặc bệnh phổi, tiểu đường, suy gan, đột quỵ hoặc các vấn đề về thần kinh, hệ thống miễn dịch suy yếu (ví dụ như đang hóa trị) và tự báo cáo béo phì hoặc cơ thể- chỉ số khối ít nhất 35 kg / m². Người không đủ điều kiện để được chỉ định budesonide nếu họ đã sử dụng corticosteroid dạng hít hoặc toàn thân, không thể sử dụng ống hít, hoặc nếu budesonide dạng hít bị chống chỉ định theo Danh mục thuốc quốc gia của Anh. Ban đầu, những người đủ điều kiện được tuyển dụng, sàng lọc và đăng ký thông qua các hoạt động y tế tổng quát tham gia, nhưng từ ngày 17 tháng 5 năm 2020, mọi người trên khắp Vương quốc Anh có thể đăng ký trực tuyến hoặc qua điện thoại. Sau khi bệnh nhân hoàn thành bảng câu hỏi cơ bản và sàng lọc, bác sĩ lâm sàng hoặc y tá nghiên cứu được đào tạo xác nhận đủ điều kiện sử dụng hồ sơ y tế chăm sóc chính của bệnh nhân, được truy cập từ xa khi cần thiết, trước khi tiến hành phân loại ngẫu nhiên. Để tăng cường tuyển dụng từ các cộng đồng dân tộc thiểu số và thiếu thốn xã hội, những cộng đồng bị ảnh hưởng không tương xứng bởi COVID-19, chúng tôi đã sử dụng một số chiến lược tiếp cận, bao gồm việc bổ nhiệm vào tháng 9 năm 2020, một chuyên gia làm việc với các nhóm dân tộc thiểu số; hợp tác tích cực với các tổ chức cộng đồng, tôn giáo và y tế; và quảng cáo bằng nhiều ngôn ngữ thông qua nhiều phương tiện truyền thông.¹⁹

Ngẫu nhiên hóa và tạo mặt nạ

Những người tham gia đủ điều kiện, đồng ý tham gia được chỉ định ngẫu nhiên bằng cách sử dụng hệ thống ngẫu nhiên an toàn, nội bộ, dựa trên web (Sortition version 2.3) cho budesonide, chăm sóc thông thường hoặc các phương pháp điều trị khác. Xác suất ngẫu nhiên được thiết lập bằng cách sử dụng ngẫu nhiên thích ứng với phản ứng (response-adaptive randomisation) thông qua các phân tích tạm thời thường xuyên, cho phép phân bổ nhiều người tham gia hơn vào các biện pháp can thiệp với kết cục về thời gian phục hồi được quan sát tốt hơn. Từ ngày 14 tháng 12 năm 2020 đến ngày 4 tháng 3 năm 2021, khi chỉ có nhóm budesonide và nhóm chăm sóc thông thường mở ra, có sự phân bổ tỷ lệ 1: 1 giữa mỗi nhóm, được phân tầng theo độ tuổi (<65 tuổi *so với* ≥65 tuổi) và sự hiện diện của bệnh đi kèm (có và không). Nhóm thử nghiệm được che giấu bởi các xác suất ngẫu nhiên, nhưng tất cả những người tham gia đều biết về việc phân chia nhóm.

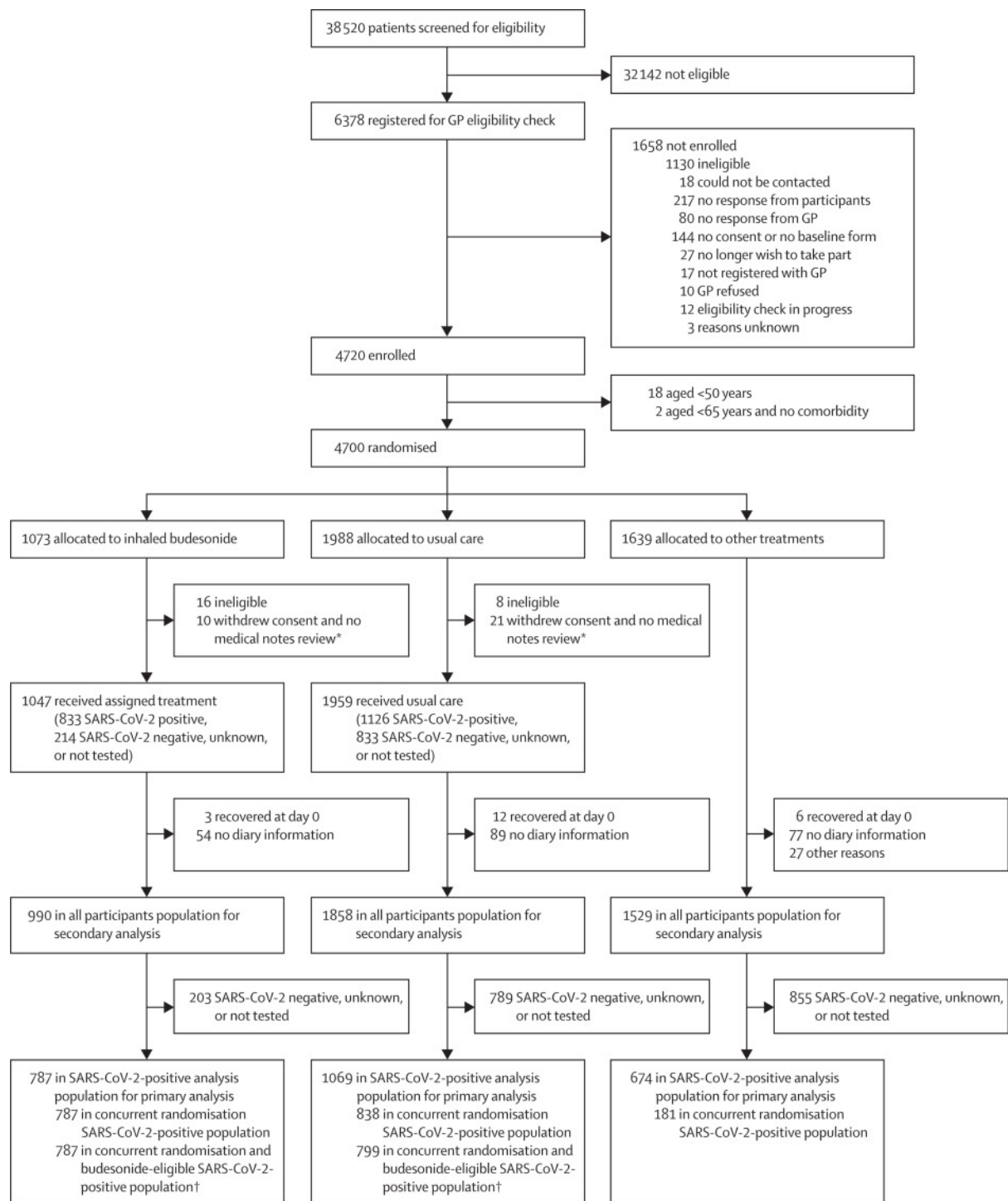
Can thiệp

Những người tham gia được chăm sóc thông thường cộng với budesonide dạng hít 800 µg hai lần mỗi ngày trong 14 ngày, hoặc chăm sóc thông thường đơn thuần. Những người tham gia vào nhóm budesonide đã gửi một liên kết video chứng minh việc sử dụng ống hít, với sự hỗ trợ bổ sung qua điện thoại nếu cần thiết. Chăm sóc thông thường tại Dịch vụ Y tế Quốc gia Vương quốc Anh đối với nghi ngờ COVID-19 trong cộng đồng chủ yếu tập trung vào việc kiểm soát các triệu chứng bằng thuốc hạ sốt, với kháng sinh chỉ được khuyến cáo nếu nghi ngờ viêm phổi do vi khuẩn.^{20, 21}

Những người tham gia được theo dõi thông qua nhật ký triệu chứng trực tuyến, hàng ngày trong 28 ngày sau khi phân loại ngẫu nhiên, bổ sung thêm các cuộc gọi điện thoại cho những người không trả lời vào các ngày 7, 14 và 28. Nhật ký bao gồm các câu hỏi về việc phục hồi bệnh (được xác định bằng cách trả lời câu hỏi, “Hôm nay bạn có cảm thấy bình phục không? (tức là các triệu chứng liên quan đến bệnh tật không còn là vấn đề nữa) có vs không”), mức độ nghiêm trọng tổng thể của bệnh tật (xếp hạng mức độ cảm thấy tốt của họ trên thang điểm từ 1–10, 1 là tồi tệ nhất và 10 là tốt nhất), mức độ nghiêm trọng của triệu chứng cá nhân trên thang điểm bốn (0 không có vấn đề gì, đến 3 đang là vấn đề lớn), và việc sử dụng dịch vụ chăm sóc sức khỏe.

Kết quả

38 520 bệnh nhân đã được sàng lọc xem có đủ tiêu chuẩn hay không, trong đó 4700 được phân ngẫu nhiên để điều trị budesonide ($n = 1073$), chăm sóc thông thường đơn thuần ($n = 1988$), hoặc các phương pháp điều trị khác ($n = 1639$; [sơ đồ 1](#)). 3979 (87%) trong số 4594 người tham gia đủ điều kiện đã có kết quả xét nghiệm SARS-CoV2 và 2655 (67%) trong số 3979 người được xét nghiệm dương tính. Để bảo vệ tính toàn vẹn của nghiên cứu và các biện pháp can thiệp khác, chúng tôi chỉ cung cấp tóm tắt mô tả về những người tham gia được chỉ định ngẫu nhiên cho budesonide và dịch vụ chăm sóc thông thường. Ở những người tham gia dương tính với SARS-CoV-2, tuổi trung bình là 64 ± 2 tuổi (SD 7 ± 6), 1805 (92%) trong số 1959 người tham gia là Da trắng, và 1581 (81%) mắc bệnh đi kèm. Thời gian trung bình kể từ khi khởi phát triệu chứng là 6 ngày (IQR 4-9). Các đặc điểm cơ bản tương tự nhau giữa các nhóm điều trị ([bảng 1](#)) Trong số 969 người tham gia được phân bổ ngẫu nhiên với budesonide, 772 (80%) cho biết đã dùng budesonide trong ít nhất 7 ngày.



	Primary analysis population		Concurrent randomisation analysis population	
	Inhaled budesonide (n=833)	Usual care* (n=1126)	Inhaled budesonide (n=833)	Usual care (n=886)
Age				
Mean (SD), years	64.7 (7.3)	63.8 (7.8)	64.7 (7.3)	64.5 (7.7)
50–64 years	297 (36%)	475 (42%)	297 (36%)	322 (36%)
≥65 years	536 (64%)	651 (58%)	536 (64%)	564 (64%)
Sex				
Female	429 (52%)	586 (52%)	429 (51%)	455 (51%)
Male	404 (48%)	540 (48%)	404 (48%)	431 (49%)
Ethnicity†				
White	767 (92%)	1038 (92%)	767 (92%)	820 (93%)
Mixed	9 (1%)	5 (<1%)	9 (1%)	4 (<1%)
South Asian	43 (5%)	64 (6%)	43 (5%)	48 (5%)
Black	6 (1%)	4 (<1%)	6 (1%)	3 (<1%)
Other	8 (1%)	14 (1%)	8 (1%)	11 (1%)
Missing	0	1 (<1%)	0	0
Index of multiple deprivation quintile				
1 (most deprived)	140 (17%)	196 (17%)	140 (17%)	149 (17%)
2	157 (19%)	187 (17%)	157 (19%)	156 (18%)
3	164 (20%)	227 (20%)	164 (20%)	180 (20%)
4	180 (22%)	252 (22%)	180 (22%)	202 (23%)
5 (least deprived)	190 (23%)	264 (23%)	190 (23%)	199 (22%)
Missing	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0
Duration of illness before randomisation, days				
	6.0 (4.0–9.0)	6.0 (4.0–9.0)	6.0 (4.0–9.0)	6.0 (4.0–9.0)
Smoking status				
Current smoker	44 (5%)	60 (5%)	44 (5%)	45 (5%)
Former smoker	342 (41%)	460 (41%)	342 (41%)	363 (41%)
Never smoker	440 (53%)	592 (53%)	440 (53%)	468 (53%)
Missing	7 (1%)	14 (1%)	7 (1%)	10 (1%)
Received SARS-CoV-2 vaccination				
	111 (13%)	108 (10%)	111 (13%)	108 (12%)
Vaccine doses received				
One dose	105 (13%)	100 (9%)	105 (13%)	100 (11%)
Two doses	6 (1%)	8 (1%)	6 (1%)	8 (1%)
Comorbidity				
	665 (80%)	916 (81%)	665 (80%)	705 (80%)
Number of comorbidities				
	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)
Comorbidities				
Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, or lung disease	72 (9%)	174 (15%)	72 (9%)	96 (11%)
Diabetes	169 (20%)	251 (22%)	169 (20%)	200 (23%)
Heart problems‡	139 (17%)	171 (15%)	139 (17%)	134 (15%)
High blood pressure requiring medication	382 (46%)	486 (43%)	382 (46%)	388 (44%)
Liver disease	17 (2%)	22 (2%)	17 (2%)	20 (2%)
Stroke or other neurological problem	51 (6%)	59 (5%)	51 (6%)	43 (5%)
Taking angiotensin-converting enzyme inhibitors	199 (24%)	235 (21%)	199 (24%)	185 (21%)
Missing	3 (<1%)	6 (1%)	3 (<1%)	3 (<1%)
Fever				
No problem	414 (50%)	524 (47%)	414 (50%)	413 (47%)
Mild problem	242 (29%)	359 (32%)	242 (29%)	290 (33%)
Moderate problem	152 (18%)	207 (18%)	152 (18%)	153 (17%)
Major problem	25 (3%)	36 (3%)	25 (3%)	30 (3%)

(Table 1 continues on next page)

Bảng 1a. Các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

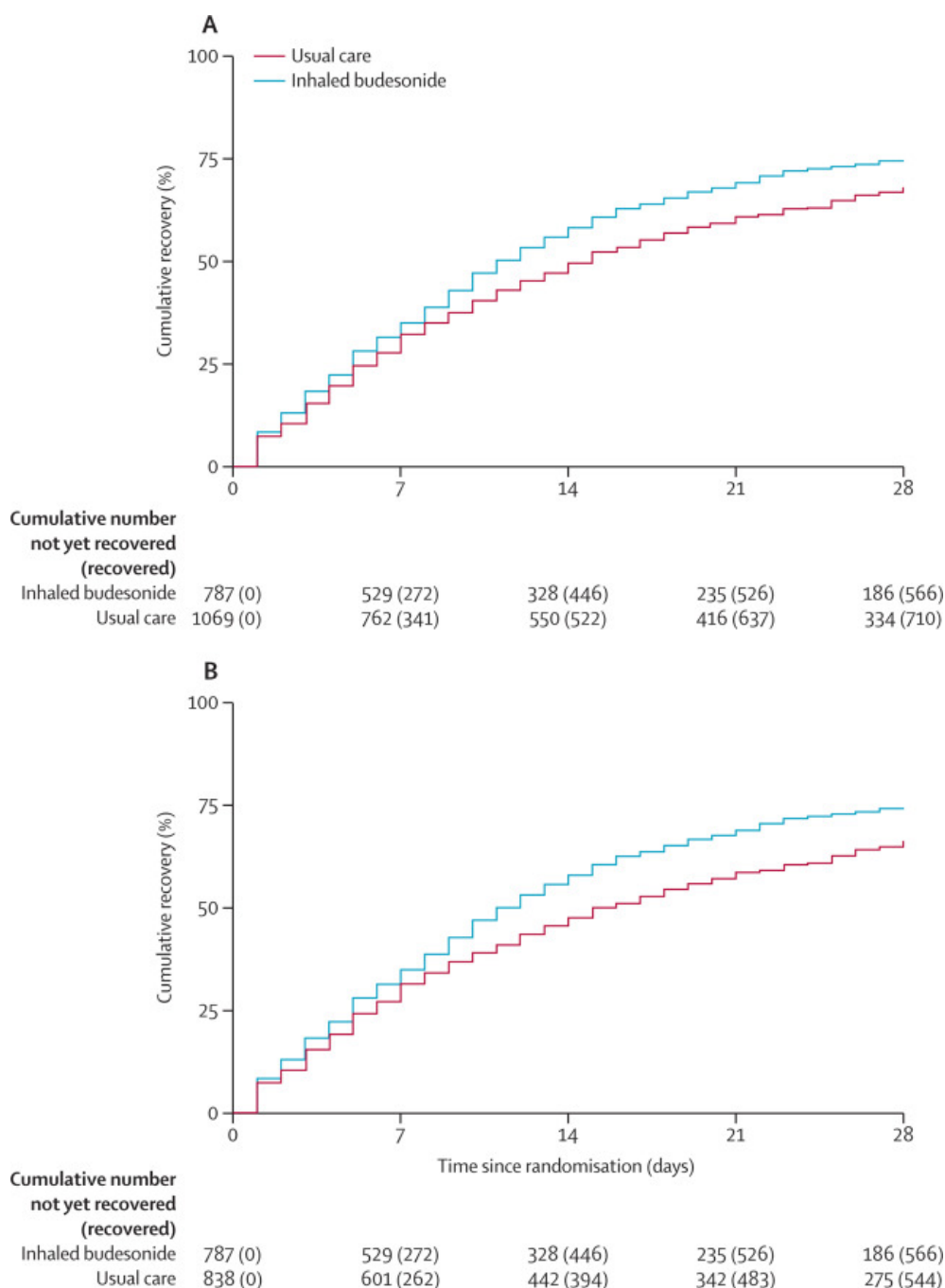
	Primary analysis population		Concurrent randomisation analysis population	
	Inhaled budesonide (n=833)	Usual care* (n=1126)	Inhaled budesonide (n=833)	Usual care (n=886)
(Continued from previous page)				
Cough				
No problem	138 (17%)	186 (17%)	138 (16%)	134 (15%)
Mild problem	366 (44%)	499 (44%)	366 (44%)	382 (43%)
Moderate problem	264 (32%)	373 (33%)	264 (32%)	309 (35%)
Major problem	65 (8%)	68 (6%)	65 (8%)	61 (7%)
Shortness of breath				
No problem	409 (49%)	522 (46%)	409 (49%)	428 (48%)
Mild problem	282 (34%)	420 (37%)	282 (34%)	313 (35%)
Moderate problem	121 (15%)	165 (15%)	121 (14%)	127 (14%)
Major problem	21 (3%)	19 (2%)	21 (3%)	18 (2%)
Muscle ache				
No problem	217 (26%)	262 (23%)	217 (26%)	202 (23%)
Mild problem	263 (32%)	412 (37%)	263 (32%)	326 (37%)
Moderate problem	246 (30%)	340 (30%)	246 (29%)	265 (30%)
Major problem	107 (13%)	112 (10%)	107 (13%)	93 (10%)
Nausea or vomiting				
No problem	572 (69%)	771 (68%)	572 (69%)	595 (67%)
Mild problem	160 (19%)	239 (21%)	160 (19%)	191 (22%)
Moderate problem	79 (9%)	88 (8%)	79 (9%)	76 (9%)
Major problem	22 (3%)	28 (2%)	22 (3%)	24 (3%)
Feeling generally unwell				
No problem	28 (3%)	46 (4%)	28 (3%)	31 (3%)
Mild problem	293 (35%)	380 (34%)	293 (35%)	291 (33%)
Moderate problem	369 (44%)	507 (45%)	369 (44%)	393 (44%)
Major problem	143 (17%)	183 (16%)	143 (17%)	171 (19%)
Missing	0	10 (1%)	0	0
Diarrhoea				
No problem	614 (74%)	822 (73%)	614 (74%)	655 (74%)
Mild problem	137 (16%)	200 (18%)	137 (16%)	152 (17%)
Moderate problem	65 (8%)	68 (6%)	65 (8%)	57 (6%)
Major problem	17 (2%)	26 (2%)	17 (2%)	22 (2%)
Missing	0	10 (1%)	0	0
Taken antibiotics since illness started	61 (7%)	77 (7%)	61 (7%)	70 (8%)
Missing	0	1 (<1%)	0	0
Use of health-care services				
General practitioner	212 (25%)	290 (26%)	212 (25%)	219 (25%)
Other primary care services	91 (11%)	96 (9%)	91 (11%)	88 (10%)
NHS 111	93 (11%)	125 (11%)	93 (11%)	94 (11%)
Accident and emergency	17 (2%)	19 (2%)	17 (2%)	15 (2%)
Other	25 (3%)	30 (3%)	25 (3%)	25 (3%)
WHO-5 Well-Being Index¶	45.7 (25.3)	46.1 (26.1)	45.7 (25.3)	45.1 (26.3)
Missing	0	2 (<1%)	0	0

Data are n (%), median (IQR), or mean (SD). *Includes participants assigned before the inhaled budesonide group was open. †Data on ethnicity were collected retrospectively via notes review before July, 2020. ‡Includes angina, heart attack, heart failure, atrial fibrillation, and valve problems. §Includes ramipril, lisinopril, perindopril, captopril, or enalapril. ¶Includes five items relating to wellbeing measured on a five-point scale; a total score is computed by summing the scores to the five individual questions to give a raw score of 0–25, which is then multiplied by 4 to give the final score from 0, representing the worst imaginable wellbeing, to 100, representing the best imaginable wellbeing.

Table 1: Baseline characteristics of SARS-CoV-2-positive participants by treatment group

Bảng 1b. Các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

Trong nhóm phân tích chính, thời gian trung bình đến khi phục hồi đầu tiên là 11 ngày ở nhóm dùng budesonide so với 15 ngày ở nhóm chăm sóc thông thường ([hình 2](#)). Dựa trên mô hình phân tích chính của Bayes, đã có bằng chứng về lợi ích trong thời gian phục hồi lần đầu ở nhóm budesonide so với nhóm chăm sóc thông thường, với tỷ số nguy cơ hazard ratio là 1.21 (95% BCI [Bayesian credible interval] 1.08–1.36), ước tính 11.8 ngày (95% BCI 10.0–14.1) so với 14.7 ngày (12.3–18.0) và lợi ích trung bình ước tính là 2.94 ngày (95% BCI 1.19–5.11). Hiệu quả điều trị nhất quán trong nhóm đối tượng được ngẫu nhiên hóa đồng thời và toàn bộ đối tượng nghiên cứu ([bảng 2](#), [hình 2 B](#)).



	Inhaled budesonide (95% BCI)	Usual care (95% BCI)	Estimated benefit median time to recovery or hospital admission or death rate (95% BCI)	Hazard ratio or odds ratio (95% BCI)	Probability of superiority
Primary analysis—SARS-CoV-2-positive participants					
Number of participants	787	1069	..	..	..
Time to first reported recovery, days*	11.8 (10.0 to 14.1)	14.7 (12.3 to 18.0)	2.94 (1.19 to 5.11)	1.21 (1.08 to 1.36)	>0.999
Hospital admission or death at 28 days†	6.8% (4.1 to 10.2)	8.8% (5.5 to 12.7)	2.0% (−0.2 to 4.5)	0.75 (0.55 to 1.03)	0.963
Secondary analysis—all participants					
Number of participants	990	1858	..	..	..
Time to first reported recovery, days*	10.9 (8.9 to 13.2)	13.3 (11.1 to 16.7)	2.54 (1.00 to 4.54)	1.18 (1.07 to 1.30)	>0.999
Hospital admission or death at 28 days†	5.8% (3.4 to 8.6)	7.3% (4.5 to 10.6)	1.5% (−0.3 to 3.6)	0.78 (0.57 to 1.04)	0.953
Sensitivity analysis—concurrent randomisation population					
Number of participants	787	838	..	..	..
Time to first reported recovery, days*	11.7 (9.8 to 14.2)	15.0 (12.5 to 18.3)	3.26 (1.46 to 5.43)	1.24 (1.10 to 1.39)	>0.999
Hospital admission or death at 28 days†	6.6% (3.8 to 10.1)	8.9% (5.2 to 13.1)	2.2% (0.0 to 4.9)	0.73 (0.53 to 1.00)	0.975
BCI=Bayesian credible interval. *Estimated benefit in median times to recovery are derived from a Bayesian piecewise exponential model adjusted for age and comorbidity at baseline, with 95% BCI; a positive value in estimated benefit in median time to recovery (or hazard ratio >1) corresponds to a reduction in time to recovery in days with budesonide compared with usual care; treatment superiority is declared if probability of superiority is ≥0.99 versus usual care. †Estimated absolute percentage differences in hospital admission or death were derived from a Bayesian logistic regression model adjusted for age and comorbidity at baseline, with 95% BCI; a positive value in the estimated percentage difference (or odds ratio <1) favours budesonide; treatment superiority is declared if probability of superiority is ≥0.975 versus usual care.					
Table 2: Primary outcomes (model-based estimates)					

Bảng 2. Kết cục chính

Trong nhóm phân tích chính, 72 (9%) trong số 787 người tham gia đã nhập viện hoặc tử vong do COVID-19 ở nhóm dùng budesonide (71 người nhập viện, trong đó 5 người tử vong và một trường hợp tử vong mà không nhập viện) so với 116 (11%) trong số 1069 người ở nhóm chăm sóc thông thường (114 trường hợp nhập viện, trong đó chín trường hợp tử vong và hai trường hợp tử vong mà không nhập viện). Trong mô hình phân tích Bayes khi so sánh số nhập viện hoặc tử vong giữa nhóm budesonide và nhóm chăm sóc thông thường, tỷ OR là 0.75 (95% BCI 0.55 đến 1.03), với tỷ lệ ước tính là 6.8% (95% BCI 4.1 đến 10.2) so với 8.8% (5.5 đến 12.7), và chênh lệch phần trăm tuyệt đối ước tính là 2.0% (95% BCI − 0.2 đến 4.5; [bảng 2](#)). Kết quả tương tự trong quần thể được ngẫu nhiên hóa đồng thời và toàn bộ đối tượng nghiên cứu ([bảng 2](#)).

Phân tích các kết cục phụ ([bảng 3](#)), sử dụng nhóm đối tượng ngẫu nhiên hóa đồng thời và nhóm dương tính với SARS-CoV-2 đủ điều kiện (787 ở nhóm budesonide và 799 ở nhóm chăm sóc thông thường), cho thấy bằng chứng về lợi ích của budesonide trong việc phục hồi sớm và bền vững, đánh giá mức độ nghiêm trọng của bệnh tật hàng ngày trong 28 ngày, Chỉ số Sức khỏe WHO-5 (WHO-5 Well-Being Index), sử dụng dịch vụ chăm sóc sức khỏe, sử dụng oxy, thời gian để phục hồi bền vững, thời gian để duy trì sự giảm nhẹ tất cả các triệu chứng, và thời gian để giảm mức độ nghiêm trọng của triệu chứng. Không có bằng chứng rõ ràng về lợi ích đối với bất kỳ kết cục phụ nào khác.

	Inhaled budesonide	Usual care	Estimated treatment effect (95% CI)	p value
Early sustained recovery	251/781 (32%)	173/794 (22%)	1.48 (1.26 to 1.75)*	<0.0001
Sustained recovery	462/787 (59%)	390/799 (49%)	--	--
Time to sustained recovery, days	23 (9 to not reached)	28 (15 to not reached)	1.39 (1.21 to 1.59)†	<0.0001
Alleviation of all symptoms	630/701 (90%)	666/732 (91%)	--	--
Time to alleviation of all symptoms, days	4 (2 to 9)	5 (2 to 10)	1.07 (0.96 to 1.19)†	0.26
Sustained alleviation of all symptoms	579/701 (83%)	597/731 (82%)	--	--
Time to sustained alleviation of all symptoms, days	8 (3 to 24)	12 (5 to 26)	1.13 (1.01 to 1.27)†	0.037
Initial reduction of severity of symptoms	662/786 (84%)	650/797 (82%)	--	--
Time to initial reduction of severity of symptoms, days	7 (3 to 14)	8 (3 to 20)	1.19 (1.07 to 1.32)†	0.0019
Illness severity rating (1 worst, 10 best), mean (SD) [n]				
Day 7	7.0 (1.8) [747]	6.6 (1.9) [759]	0.33 (0.14 to 0.52)‡	0.0001
Day 14	7.9 (1.7) [745]	7.5 (1.7) [763]	0.37 (0.17 to 0.57)‡	<0.0001
Day 21	8.4 (1.5) [623]	7.9 (1.6) [612]	0.38 (0.15 to 0.61)‡	0.0001
Day 28	8.4 (1.5) [759]	8.2 (1.5) [772]	0.19 (-0.07 to 0.44)‡	0.16
WHO-5 Well-Being Index, mean (SD) [n]				
Day 14	42.5 (25.0) [713]	39.4 (24.4) [724]	2.97 (0.64 to 5.30)‡	0.013
Day 28	54.6 (25.1) [713]	52.0 (24.8) [721]	2.36 (0.03 to 4.69)‡	0.047
Self-reported contact with at least one health-care service	416/778 (54%)	466/787 (59%)	0.90 (0.83 to 0.98)*	0.017
General practitioner reported contact with at least one health-care service	305/602 (51%)	351/607 (58%)	0.87 (0.79 to 0.97)*	0.010
New infections in household	197/772 (26%)	214/782 (27%)	0.93 (0.79 to 1.10)*	0.40
Prescription of antibiotics	42/550 (8%)	53/543 (10%)	0.78 (0.53 to 1.15)*	0.24
Hospital assessment without admission	22/786 (3%)	22/797 (3%)	1.01 (0.57 to 1.82)*	>0.99
Oxygen administration	50/774 (7%)	73/785 (9%)	0.69 (0.49 to 0.98)*	0.039
Mechanical ventilation	13/776 (2%)	14/784 (2%)	0.94 (0.44 to 1.98)§	>0.99
Intensive care unit admission	10/771 (1%)	21/779 (3%)	0.48 (0.23 to 1.01)§	0.068
Duration of hospital admission, days, median (IQR) [n]	9.5 (5 to 28) [70]	10 (4 to 29) [95]	-0.70 (-6.34 to 4.94)¶	0.81
WHO ordinal scale of clinical progression				
Not admitted to hospital	715/787 (91%)	701/799 (88%)	0.73 (0.53 to 1.01)	0.056
Admitted to hospital without need for supplemental oxygen	17/787 (2%)	21/799 (3%)	--	--
Admitted to hospital with need for supplemental oxygen	36/787 (5%)	56/799 (7%)	--	--
Admitted to hospital with need for non-invasive positive pressure ventilation or high-flow nasal cannula	0/787	1/799 (<1%)	--	--
Admitted to hospital with need for mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation	13/787 (2%)	10/799 (1%)	--	--
Death	6/787 (1%)	10/799 (1%)	--	--

Data are n/N (%) or median (IQR) unless otherwise stated. Patients with data not available were not included in analyses. *Relative risks adjusted for age, comorbidity at baseline, duration of illness, and vaccination status at baseline. †Estimated hazard ratio derived from a Cox proportional hazard model adjusted for age, comorbidity at baseline, duration of illness, and vaccination status at baseline, with 95% CI. ‡Mixed-effects model adjusting for age, comorbidity, duration of illness, vaccination status at baseline, and time; participant was fitted as a random effect; WHO-5 score was also adjusted for the score at baseline. §Unadjusted relative risks due to low event rate. ¶Adjusted difference in medians derived from quantile regression adjusted for age, comorbidity at baseline, duration of illness, and vaccination status at baseline. ||Proportional odds ratio derived from ordinal logistic regression adjusted for age, comorbidity at baseline, duration of illness, and vaccination status at baseline.

Table 3: Secondary outcomes

Bảng 3. Kết cục phụ

Trong các phân tích phân nhóm được chỉ định trước, không có bằng chứng cho thấy thời gian có triệu chứng trước khi phân nhóm ngẫu nhiên, điểm số mức độ nghiêm trọng của triệu chứng ban đầu, tuổi hoặc bệnh đi kèm đã làm thay đổi tác dụng của budesonide lên thời gian hồi phục hoặc nhập viện hoặc tử vong ([hình 3](#)). Trong các phân tích phân nhóm post-hoc, không có bằng chứng cho thấy hiệu quả của budesonide khác nhau tùy theo tình trạng tiêm chủng hoặc tình trạng bệnh phổi mạn tính ([hình 3](#)), mặc dù số lượng rất nhỏ, đặc biệt đối với bệnh phổi mạn tính vì những người đã sử dụng corticosteroid dạng hít không đủ điều kiện để phân nhóm ngẫu nhiên sang budesonide.

Liên quan đến các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng, có hai trường hợp nhập viện không liên quan đến COVID-19 trong nhóm budesonide và bốn trong nhóm chăm sóc thông thường.

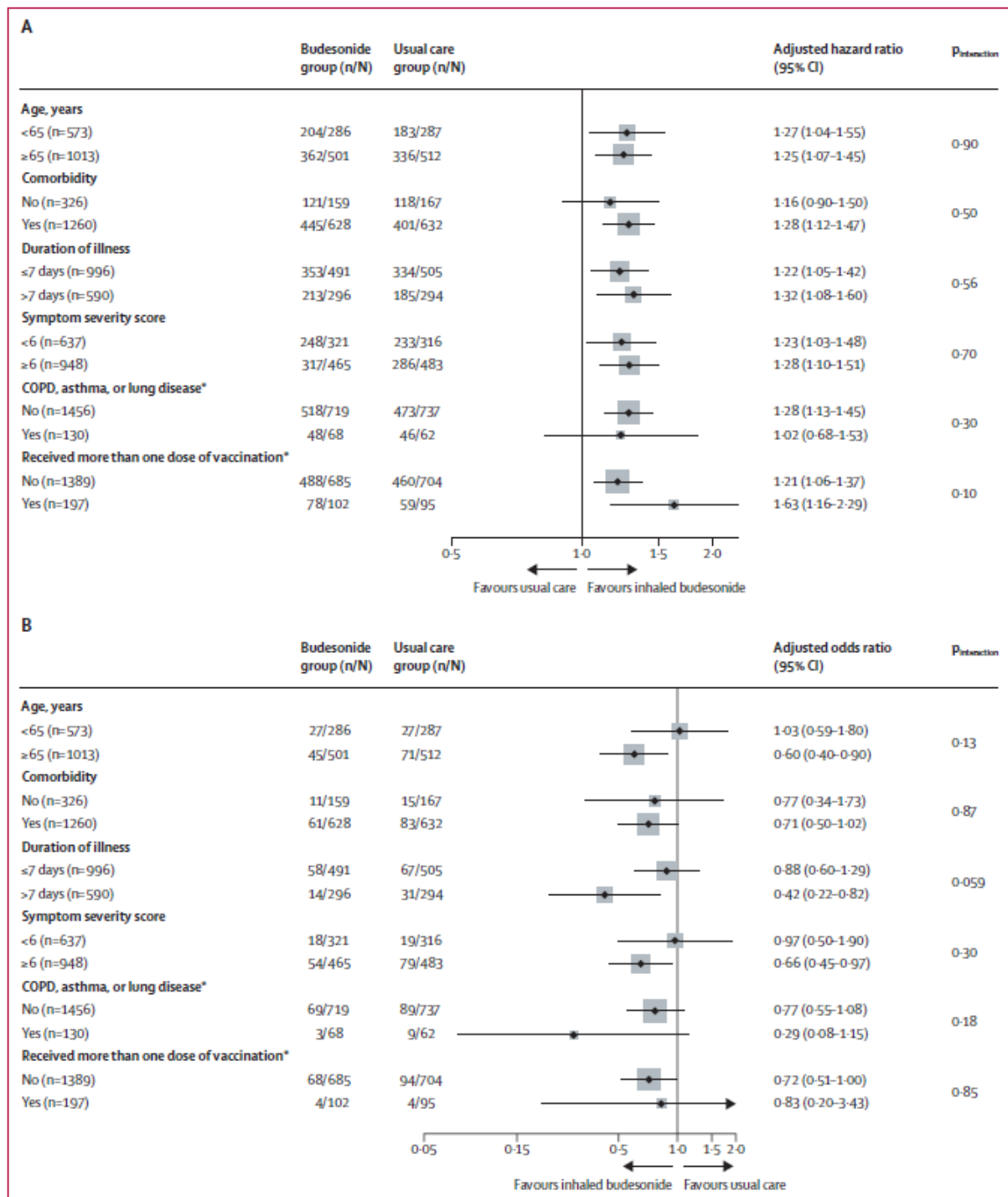


Figure 3: Forest plot of subgroup analysis of time to first reported recovery (A) and COVID-19-related hospital admission or death (B) in the concurrent randomisation and budesonide-eligible SARS-CoV-2-positive population
COPD=chronic obstructive pulmonary disease. *Not prespecified.

Thảo luận

Phân tích này từ một thử nghiệm ngẫu nhiên liên quan đến những BN COVID-19 trong cộng đồng có nguy cơ kết cục bất lợi cao, cho thấy rằng những người tham gia sử dụng budesonide dạng hít đã hồi phục sớm hơn ước tính 2,94 ngày, có cảm giác khỏe mạnh hơn trong khi phục hồi và sau khi phục hồi, thường vẫn tốt (phục hồi bền vững). Nhóm budesonide không đáp ứng ngưỡng ưu việt xác định trước về kết cục nhập viện hoặc tử vong liên quan đến COVID-19, nhưng điều này có thể là do tỷ lệ nhập viện hoặc tử vong giảm nhanh trong tháng 3 và tháng 4 năm 2021, ở Anh, vì chương trình tiêm chủng và các biện pháp phong tỏa. Nhìn chung, tính nhất quán của những phát hiện này trên cả kết cục chính và phụ cung cấp bằng chứng mạnh mẽ nhất cho đến nay về hiệu quả, an toàn, giá rẻ của budesonide trong điều trị Covid 19 ở cộng đồng.

PRINCIPLE là thử nghiệm ngẫu nhiên lớn nhất cho đến nay để đánh giá budesonide dạng hít để điều trị COVID-19 tại cộng đồng. Kết quả của chúng tôi phù hợp với thử nghiệm STOIC giai đoạn 2 trên 146 người lớn, trong đó budesonide dạng hít làm giảm số lượt đánh giá khẩn cấp liên quan đến COVID-19 hoặc nhập viện, so với chăm sóc thông thường, và thời gian phục hồi sớm hơn 1 ngày ở nhóm budesonide.¹³ Một số thử nghiệm ngẫu nhiên đã chỉ ra rằng corticosteroid toàn thân làm giảm tỷ lệ tử vong ở những người nhập viện với COVID-19,^{8, 9} với thử nghiệm RECOVERY cho thấy lợi ích lớn nhất ở bệnh nhân thở máy, không có lợi hoặc có thể có hại ở bệnh nhân nhập viện không cần thở oxy.⁸

Thiết kế thực dụng của thử nghiệm PRINCIPLE cho phép phân tích hiệu quả tính hiệu quả của budesonide như một biện pháp can thiệp sớm, độc lập vì nó có thể được sử dụng trong cộng đồng. Chúng tôi tập trung vào những bệnh nhân có nguy cơ biến chứng cao hơn, giải thích rằng tỷ lệ nhập viện cao hơn so với các thử nghiệm COVID-19 cộng đồng khác.^{24, 27} Chúng tôi đã sử dụng hồ sơ sức khỏe điện tử thông thường để xác nhận nhập viện hoặc tử vong và thu thập dữ liệu kết cục chính của hơn 95% người tham gia. Chúng tôi đã thực hiện các phân tích phụ về kết cục chung ở những bệnh nhân nghi ngờ nhiễm COVID-19 nhưng không có PCR xác nhận, bởi vì điều này phản ánh điều kiện xét nghiệm cộng đồng sớm trong đại dịch ở Anh, và có thể cần điều trị theo kinh nghiệm sớm do khả năng xét nghiệm SARS-CoV-2 thấp ở các cộng đồng khác và các cơ sở có nguồn lực thấp. Hơn nữa, sự thay đổi trong độ nhạy của xét nghiệm PCR, đặc biệt khi xét nghiệm được tự thực hiện, có nghĩa là một số người tham gia sẽ có xét nghiệm âm tính giả.²⁸ Các ước tính kết cục chính tương tự nhau trong quần thể dương tính với SARS-CoV-2, tất cả những người tham gia không phân biệt tình trạng SARS-CoV-2 và quần thể ngẫu nhiên đồng thời dương tính với SARS-CoV-2.

Tương tự với các thử nghiệm COVID-19 lớn khác,^{8, 29} chúng tôi đã sử dụng thiết kế nhân mở, thực dụng vì chúng tôi nhằm mục đích đánh giá việc bổ sung budesonide vào chế độ chăm sóc thông thường, thay vì đánh giá lợi ích của budesonide so với giả dược. Do đó, nghiên cứu của chúng tôi trả lời một câu hỏi có liên quan ngay đến các nhà hoạch định chính sách - so với việc chăm sóc thông thường, việc sử dụng

budesonide dạng hít để điều trị COVID-19 tại cộng đồng sẽ như thế nào? Tuy nhiên, thuốc hít đã được ghi nhận là có tác dụng giả dược trong các tình trạng hô hấp mạn tính, điều này có thể ảnh hưởng đến kết cục thời gian phục hồi tự báo cáo của chúng tôi. Chúng tôi sử dụng kết cục này vì nó được bệnh nhân và cộng tác viên công chúng quan tâm nhất và được xác định tốt nhất bằng báo cáo trực tiếp của bệnh nhân, thay vì bằng các biện pháp thay thế. Chúng tôi không tìm thấy bằng chứng về tác dụng giả dược trong các phân tích về các phương pháp điều trị (thuốc viên) khác trong thử nghiệm này,^{15, 16} và kết cục nhập viện hoặc tử vong ít có khả năng bị ảnh hưởng bởi tác dụng giả dược.

Thử nghiệm này đã cung cấp bằng chứng về một phương pháp điều trị cộng đồng an toàn và rẻ cho COVID-19 giúp giảm gánh nặng triệu chứng và tăng cường khả năng phục hồi bền vững trong 28 ngày, với khả năng cao là cũng giảm nhu cầu nhập viện, mặc dù chỉ dưới ngưỡng ưu việt được chỉ định trước trong nhóm phân tích chính. Với sự gia tăng COVID-19 nghiêm trọng đang diễn ra trên toàn cầu, nhu cầu về các phương pháp điều trị hiệu quả, dễ tiếp cận trong cộng đồng có thể giảm thời gian mắc bệnh và ngăn chặn tình trạng quá tải của các bệnh viện và các dịch vụ chăm sóc sức khỏe vẫn là một ưu tiên cấp thiết trên toàn cầu. Budesonide dạng hít có sẵn ở nhiều cơ sở chăm sóc chính và được đưa vào danh sách thuốc thiết yếu của WHO.³⁰

Cần có những nghiên cứu sâu hơn để xác định cách budesonide ảnh hưởng đến sinh lý bệnh của COVID-19, hiệu quả của các corticosteroid dạng hít khác và ảnh hưởng đến cái gọi là COVID lâu dài. Một phần nhỏ dân số nghiên cứu của chúng tôi đã được chủng ngừa SARS-CoV-2. Mặc dù chúng tôi không tìm thấy bằng chứng về sự khác biệt trong tác dụng của budesonide theo tình trạng tiêm chủng, nhưng phân tích này có lẽ chưa đủ hiệu quả. Cần có những nghiên cứu sâu hơn để thiết lập tác dụng của budesonide ở những người được tiêm chủng đầy đủ COVID-19.

Nghiên cứu của chúng tôi cung cấp bằng chứng cho thấy budesonide dạng hít là một phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn cho những người mắc COVID-19 trong cộng đồng, những người có nhiều nguy cơ có các kết cục bất lợi.