

## NHẬN XÉT SỰ THAY ĐỔI LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG BỆNH NHÂN MẮC COVID-19 MỨC ĐỘ NGUY KỊCH ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG DEXAMETHASONE LIỀU CAO

Phạm Duy Hưng\*, Nguyễn Quang Nguyên\*, Trần Thị Oanh\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nhận xét sự thay đổi về lâm sàng, cận lâm sàng ở nhóm bệnh nhân COVID-19 mức độ nguy kịch được điều trị bằng Dexamethasone liều cao và liệu theo hướng dẫn Bộ Y Tế.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả tiến cứu trên 43 bệnh nhân trên 18 tuổi - được chẩn đoán mắc COVID-19 mức độ nguy kịch tại Đơn nguyên COVID 3 – Bệnh viện Đa khoa Đức Giang từ tháng 1/2022 đến tháng 3 năm 2022. Bệnh nhân nghiên cứu được chia thành 2 nhóm: Nhóm I: điều trị bằng Dexamethasone liều 20 mg/ngày, giảm ½ liều sau 5 ngày cho đến đủ 10 ngày. Nhóm II: điều trị bằng Dexamethasone liều 50-100 mg/ngày, giảm ½ liều sau mỗi 3 ngày cho đến đủ 10 ngày. Nhận xét sự tiến triển về lâm sàng và các chỉ số cận lâm sàng theo các ngày điều trị.

**Kết quả:** Tuổi trung bình là 74,79 (49-97), tỉ lệ nam 44,3%, tỉ lệ không tiêm vaccin 53,5%. Không có sự khác biệt về trung bình các chỉ số cận lâm sàng (BC Lympho, D-dimer, Fibrin, Ferritin, CRP, LDH, P/F, điểm Brixia) giữa 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu theo các ngày điều trị. Không có sự khác biệt về tỉ lệ tử vong, tỉ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện, tỉ lệ xuất huyết tiêu hóa, tỉ lệ suy thận cấp giữa 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Nhóm bệnh nhân trên 70 tuổi có tỉ lệ tử vong, tỉ lệ suy thận cấp, xuất huyết tiêu hóa cao hơn nhóm bệnh nhân dưới 70 tuổi ( $p < 0,05$ ). Nhóm bệnh nhân tiêm  $\geq 2$  mũi vaccin có tỉ lệ tử vong thấp hơn ( $p < 0,05$ ).

**Kết luận:** Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu nhận thấy không có nhiều sự khác biệt về hiệu quả điều trị bệnh nhân mắc COVID -19 mức độ nguy kịch bằng Dexamethasone liều 50-100 mg/ngày so với liều 20 mg/ngày. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ, cần có những nghiên cứu khác lớn hơn để khẳng định điều này.

**Từ khóa:** COVID-19, mức độ nguy kịch, điểm Brixia, D-dimer, Fibrin, Ferritin, P/F, LDH, CRP.

### SUMMARY

#### COMMENTARY CHANGE CLINICAL CHANGE, TESTING CHANGE COVID-19 PATTERNS TREATMENT BY HIGH DOSAGE DEXAMETHASONE

**Objectives:** Comment on the clinical and subclinical changes in the group of critically ill COVID-19 patients treated with high-dose Dexamethasone and dose according to the guidelines of the Ministry of Health.

**Subjects and methods:** Prospective description on 43 patients over 18 years of age - diagnosed with severe COVID-19 at COVID 3 Unit - Duc Giang General Hospital from January 2022 to March 2022. Study patients were divided into 2 groups: Group I: treated with dexamethasone dose of 20 mg/day, reduced by ½ dose after 5 days until full 10 days. Group II: treated with dexamethasone at a dose of 50-100

\*Bệnh viện Đa khoa Đức Giang

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Duy Hưng

Email: phamduyhung04011991@gmail.com

Ngày nhận bài: 22.4.2022

Ngày phản biện khoa học: 27.4.2022

Ngày duyệt bài:

mg/day, reduced by ½ dose every 3 days until full 10 days. Comment on clinical progress and paraclinical indicators according to treatment days.

**Results:** The average age is 74.79 (49-97), the proportion of men is 44.3%, the rate of unvaccinated 53.5%. There was no difference in the average of the paraclinical indexes (BC Lymphoma, D-dimer, Fibrin, Ferritin, CRP, LDH, P/F, Brixia score) between the 2 groups of patients studied according to the treatment days. There was no difference in mortality rate, hospital-acquired infection rate, gastrointestinal bleeding rate, acute renal failure rate between the 2 study groups. The group of patients over 70 years old had a higher rate of death, acute renal failure, gastrointestinal bleeding than the group of patients under 70 years old ( $p < 0.05$ ). The group of patients who received  $\geq 2$  doses of vaccine had a lower mortality rate ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** There was not much difference in the effectiveness of treating patients with severe COVID-19 with dexamethasone at a dose of 50-100 mg/day compared with a dose of 20 mg/day. However, our study was small, and larger studies are needed to confirm this.

**Keywords:** COVID-19, mức độ nguy kịch, điểm Brixia, D-dimer, Fibrin, Ferritin, P/F, LDH, CRP.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thế giới những năm qua đã và đang phải đối mặt với một đại dịch mang tên COVID-19 do loại coronavirus mới gây ra. “Cơn bão cytokine” Cơ chế bệnh sinh quan trọng gây ra tổn thương mức độ nặng trong covid 19 nặng và nguy kịch sinh ra do đáp ứng miễn dịch của cơ thể khi có sự nhân lên của vi rút không kiểm soát được, sự hiện diện của số lượng gia tăng các tế bào biểu mô bị nhiễm bệnh và các mảnh vụn tế bào sẽ kích hoạt giải phóng cytokine lớn - dẫn đến tình trạng viêm mạch máu lớn, đông máu lan tỏa, sốc

và hạ huyết áp, dẫn đến suy đa cơ quan và tử vong<sup>1</sup>

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra vai trò của corticosteroid trong ARDS ở bệnh nhân COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch: nghiên cứu Chroboczek và cộng sự (2020)<sup>2</sup>, nghiên cứu RECOVERY (2020)<sup>3</sup>. Tuy nhiên vẫn còn nhiều tranh cãi về loại corticoid, hàm lượng do hạn chế về liều lượng qui đổi so với giả dược và số lượng mẫu nhỏ nên còn nhiều tranh cãi.

Tại Việt Nam vẫn còn nhiều tranh cãi về liều corticoid với các bệnh nhân nặng và nguy kịch nói chung do quan điểm, kinh nghiệm điều trị của các bác sĩ lâm sàng. Tại Bệnh viện Đa khoa Đức Giang nói riêng chúng tôi nhận thấy một tỷ lệ bệnh nhân Covid 19 nặng và nguy kịch dùng liều cao corticoid đem lại hiệu quả tốt. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Nhận xét sự thay đổi về lâm sàng, cận lâm sàng ở nhóm bệnh nhân COVID-19 mức độ nguy kịch được điều trị bằng Dexamethasone liều cao và liều chuẩn theo khuyến cáo Bộ Y Tế.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** Bệnh nhân trên 18 tuổi, được chẩn đoán mắc COVID-19 mức độ nguy kịch điều trị tại Đơn nguyên Covid 3 - Bệnh viện Đa khoa Đức Giang từ 1/2022 đến 3/2022

**Tiêu chuẩn loại trừ:** bệnh nhân dưới 18 tuổi, được điều trị với liều Dexamethasone khác với tiêu chí của nghiên cứu

### 2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu

Bệnh nhân nghiên cứu được chia thành 2 nhóm:

Nhóm I: liều 20 mg/ngày, giảm ½ liều sau

5 ngày cho đến đủ 10 ngày theo hướng dẫn Bộ Y Tế<sup>4</sup>.

Nhóm II: điều trị bằng Dexamethasone liều 50-100 mg/ngày, giảm ½ liều sau mỗi 3 ngày.

Nhận xét sự tiến triển về lâm sàng và các chỉ số cận lâm sàng theo các ngày điều trị.

### 3. Xử lý số liệu

Bằng phần mềm thống kê y học, kiểm định Chi-square giữa 2 biến định tính, so

sánh trung bình của 2 biến độc lập

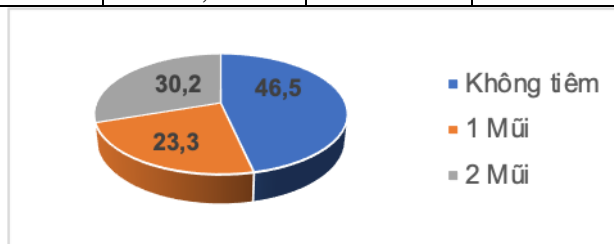
## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Đặc điểm về tuổi, giới, tiền sử tiêm vaccin

Trong tổng số 43 bệnh nhân nghiên cứu, đa số trên 70 tuổi. Tuổi trung bình là 74,79. Trong đó bệnh nhân ít tuổi nhất 49 tuổi và lớn tuổi nhất là 97 tuổi. Tỷ lệ nam giới 19/43 (44,2%).

**Bảng 1. Phân bố về tuổi**

	n	%	Min	Max	Trung bình
< 70 tuổi	14	32,55	49	97	74.79 ± 10,89
≥ 70 tuổi	29	67,45			



**Biểu đồ 1. Tỷ lệ tiêm vaccin**

Tỷ lệ bệnh nhân không tiêm vaccin cao nhất với 46,5% (20/43), 1 mũi 23,3% (10/43), 2 mũi 30,2% (13/43)

### Thay đổi cận lâm sàng theo ngày điều trị của 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt về giá trị trung bình các chỉ số: BC lympho, D-dimer, Fibrin, Ferritin, CRP, LDH, P/F, điểm Brixia theo ngày các ngày điều trị với  $p > 0.05$

**Bảng 2. Thay đổi một số chỉ số cận lâm sàng theo ngày điều trị của 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

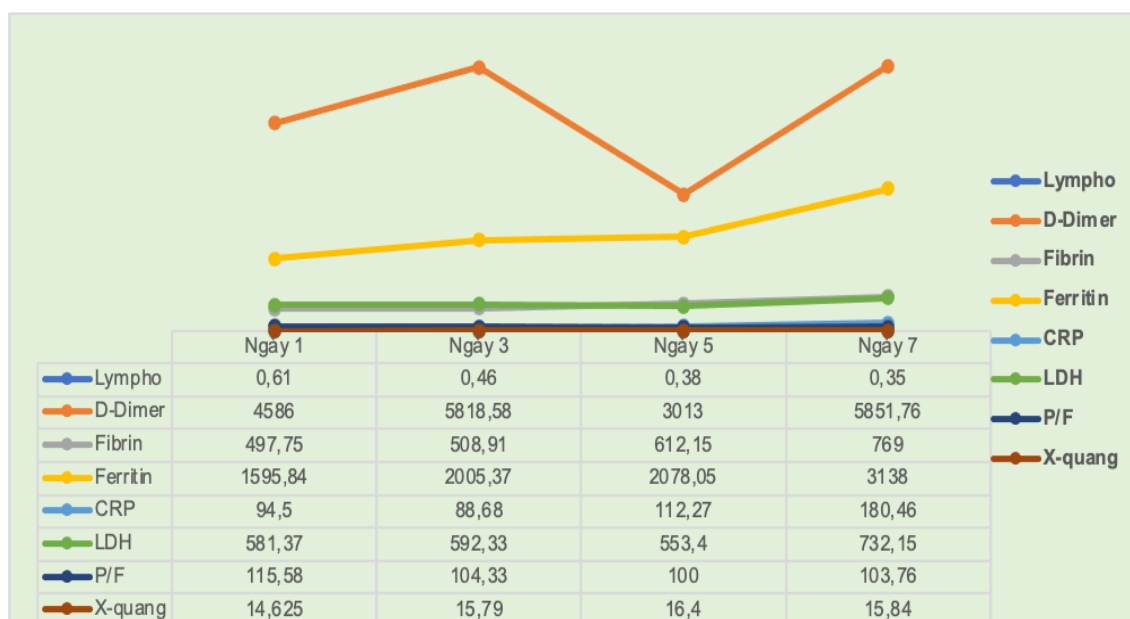
Chỉ số	Ngày 1	Ngày 3	Ngày 5	Ngày 7
	p	p	p	p
Lympho	0,912	0,764	0,582	0,559
D-Dimer	0,363	0,801	0,13	0,745
Fibrin	0,07	0,553	0,567	0,976
Ferritin	0,272	0,838	0,714	0,158
CRP	0,649	0,123	0,804	0,605
LDH	0,558	0,811	0,624	0,247
P/F	0,12	0,118	0,374	0,736
X-quang phổi (điểm Brixia)	0,23	0,32	0,18	0,41

**Thay đổi cận lâm sàng theo ngày điều trị ở nhóm I (Dexamethasone liều chuẩn)**

Ở nhóm bệnh nhân mắc COVID-19 mức độ nguy kịch điều trị bằng Dexamethasone liều chuẩn (20 mg), chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt về giá trị trung bình của các chỉ số cận lâm sàng: BC lympho, D-dimer, Fibrin, Ferritin, CRP, LDH, P/F, điểm Brixia theo các ngày điều trị ( $p > 0,05$ )

**Bảng 3. Thay đổi cận lâm sàng theo ngày điều trị ở nhóm bệnh nhân dùng Dexamethasone liều chuẩn**

Chỉ số	Ngày 3	Ngày 5	Ngày 7
	p	p	p
Lympho	0,091	0,07	0,415
D-Dimer	0,55	0,744	0,713
Fibrin	0,77	0,884	0,233
Ferritin	0,42	0,041	0,873
CRP	0,71	0,132	0,375
LDH	0,91	0,689	0,75
P/F	0,06	0,15	0,082
X-quang phổi (điểm Brixia)	0,14	0,21	0,319



**Biểu đồ 2. Thay đổi cận lâm sàng theo ngày điều trị ở nhóm bệnh nhân dùng Dexamethasone liều chuẩn**

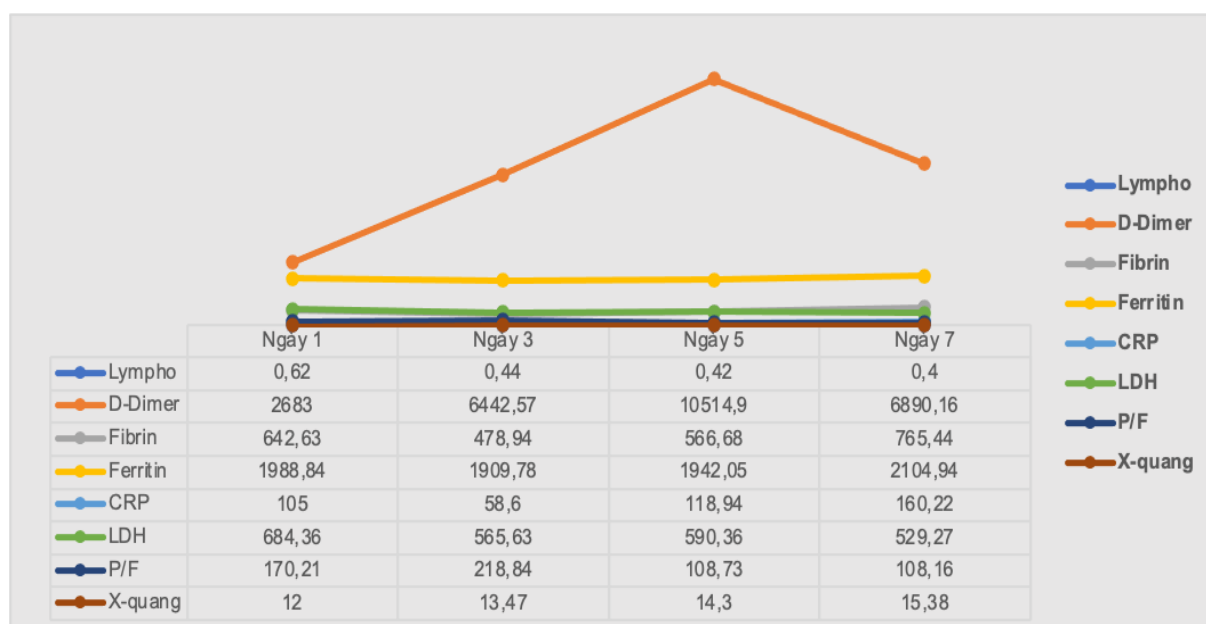
**Thay đổi chỉ số cận lâm sàng theo ngày điều trị ở nhóm II (Dexamethasone liều cao)**

Nhóm bệnh nhân mắc COVID-19 mức độ nguy kịch được điều trị bằng Dexamethasone liều cao 50-100 mg/ngày, chúng tôi nhận thấy có sự cải thiện tốt lên về chỉ số P/F ở những ngày đầu điều trị (Ngày 1: 170,21 sao với ngày 3: 218,84). Tuy vậy sự khác biệt này chưa có

ý nghĩa thống kê với ( $p > 0,05$ ), có lẽ do nghiên cứu của chúng tôi còn quá nhỏ. Từ ngày điều trị thứ 5, không còn thấy sự cải thiện hơn về chỉ số P/F. Các chỉ số khác (Lympho, D-Dimer, Fibrin, Ferritin, CRP, LDH, X-quang) không có sự khác biệt về giá trị trung bình theo các ngày điều trị

**Bảng 4. Thay đổi cận lâm sàng theo ngày điều trị ở nhóm bệnh nhân dùng Dexamethasone liều cao**

Chỉ số	Ngày 3	Ngày 5	Ngày 7
	p	p	p
Lympho	0,225	0,798	0,563
D-Dimer	0,191	0,863	0,571
Fibrin	0,231	0,545	0,977
Ferritin	0,235	0,174	0,286
CRP	0,08	0,767	0,268
LDH	0,423	0,159	0,294
P/F	0,256	0,496	0,971
X-quang phổi (điểm Brixia)	0,469	0,754	0,978



**Biểu đồ 3. Thay đổi cận lâm sàng theo ngày điều trị ở nhóm bệnh nhân dùng Dexamethasone liều cao**

### Kết quả điều trị của nhóm I (Dexamethasone liều chuẩn) và Nhóm II (Dexamethasone liều cao)

Giữa 2 nhóm bệnh nhân được điều trị bằng Dexamethasone liều 50-100 mg/ngày và liều 20 mg/ngày, chúng tôi không nhận thấy sự khác biệt về tỉ lệ tử vong, tỉ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện, tỉ lệ xuất huyết tiêu hóa, tình trạng suy thận cấp và thời gian thở máy.

**Bảng 5. Kết quả điều trị của 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Chỉ số	Nhóm I	Nhóm II	p
Tử vong	20/24 (83,3%)	18/19 (94,7%)	0,247
Nhiễm khuẩn bệnh viện	18/24 (75%)	11/19 (57,9%)	0,235
Xuất huyết tiêu hóa	8/24 (33,3%)	7/19 (36,8%)	0,811
Suy thận cấp	14/24 (58,3%)	10/19 (52,6%)	0,708
Thời gian thở máy	7,63 ± 2,81	8,26 ± 2,13	0,417

**Liên quan giữa tuổi và kết quả điều trị**

Những bệnh nhân trên 70 tuổi có tỉ lệ tử vong, tỉ lệ xuất huyết tiêu hóa và tỉ lệ suy thận cấp cao hơn so với những bệnh nhân dưới 70 tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,05$

**Bảng 6. Liên quan giữa tuổi và kết quả điều trị**

Chỉ số	< 70 tuổi	≥ 70 tuổi	p
Tử vong	10/14 (71,4%)	28/29 (96,6%)	0,016
Nhiễm khuẩn bệnh viện	9/14 (64,3%)	20/29 (69%)	0,759
Xuất huyết tiêu hóa	2/14 (14,3%)	13/29 (44,8)	0,049
Suy thận cấp	4/14 (28,6%)	20/29 (69%)	0,012

**Liên quan giữa tiêm vaccin và kết quả điều trị**

Nghiên cứu chúng tôi nhận thấy, những bệnh nhân được tiêm 2 mũi vaccin có tỉ lệ tử vong thấp hơn so với những bệnh nhân chỉ được tiêm 1 mũi vaccin hoặc chưa tiêm vaccin, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 7. Liên quan giữa tiêm vaccin và kết quả điều trị**

Chỉ số	Tiêm ≤ 1 mũi vaccin	Tiêm ≥ 2 mũi vaccin	p
Tử vong	29/30 (96,7%)	9/13 (69,2%)	0,01
Nhiễm khuẩn bệnh viện	21/30 (70%)	8/13 (61,5%)	0,587
Xuất huyết tiêu hóa	13/30 (43,3%)	2/13 (15,4%)	0,07
Suy thận cấp	17/30 (56,7%)	7/13 (53,8%)	0,864

**IV. BÀN LUẬN**

Trong 43 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn đều là những người cao tuổi với độ tuổi trung bình 74,79 (49 – 97). Bệnh nhân nữ giới chiếm tỉ lệ cao hơn với 55,8% (24/43). Những người cao tuổi thường có những bệnh lý mạn tính đồng mắc kèm theo hệ miễn dịch cũng bị suy giảm hơn với những người trẻ tuổi và trung niên, bởi vậy tỉ lệ mắc COVID-19 mức độ nguy kịch cũng

cao hơn ở nhóm tuổi này.

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra vai trò của corticosteroid trong ARDS ở bệnh nhân COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch: Nghiên cứu Chroboczek và cộng sự (2020) cho thấy giảm tỷ lệ đặt ống nội khí quản lên đến 47%<sup>2</sup>. Nghiên cứu RECOVERY (2020) tại Vương quốc Anh giảm tỷ lệ tử vong ở 17% số người tham gia, 35% thông khí xâm nhập, tỉ lệ xuất viện sớm cao hơn 11%<sup>3</sup>. Tuy

nhiên vẫn còn nhiều tranh cãi về loại corticoid, hàm lượng. Nghiên cứu RECOVERY với liều 6mg Dexamethaxon đem lại hiệu quả về giảm tỷ lệ tử vong<sup>3</sup>. Nghiên cứu Ranjbar và cộng sự so sánh liều “Pulse” methylprednisolone (2 mg / kg / ngày) với liều thử nghiệm dexamethasone (6 mg / d) trong 10 ngày ở 86 bệnh nhân người lớn nhập viện với COVID - 19 cho rằng methylprednisolone (2 mg / kg / ngày) tốt hơn dexamethasone (6 mg / ngày) trong việc giảm nhu cầu thở máy, thời gian nằm viện, và cải thiện tình trạng lâm sàng<sup>5</sup>. Theo Pinzón và cộng sự, trong một nghiên cứu thuần tập có khuynh hướng trên 216 bệnh nhân bị viêm phổi COVID-19 nặng cho thấy rằng methylprednisolone liều cao (250-500 mg /ngày trong 3 ngày), sau đó là prednisone uống (50 mg mỗi ngày) trong 14 ngày dẫn đến thời gian phục hồi thấp hơn có ý nghĩa thống kê ( $P=0.01$ )<sup>6</sup>. Theo Maryam Edalatifard và cộng sự (2020) nghiên cứu trên 68 bệnh nhân COVID-19 mức độ nặng. Trong đó có 34 bệnh nhân được điều trị bằng methylprednisolone tiêm tĩnh mạch 250 mg/ngày trong 3 ngày, 34 bệnh nhân được chăm sóc tiêu chuẩn đơn thuần. Kết quả: bệnh nhân có cải thiện lâm sàng ở nhóm methylprednisolone cao hơn so với nhóm chăm sóc tiêu chuẩn (94,1% so với 57,1%), và tỷ lệ tử vong thấp hơn về số lượng ở nhóm methylprednisolone (5,9% so với 42,9%;  $p<0,001$ ). Bệnh nhân trong nhóm được điều trị bằng methylprednisolone có thời gian sống sót tăng lên đáng kể so với bệnh nhân trong nhóm chăm sóc tiêu chuẩn. Tổng cộng có hai bệnh nhân trong mỗi nhóm (lần lượt là 5,8% và 7,1%) cho thấy các tác dụng phụ nghiêm trọng giữa lúc bắt đầu điều trị và khi kết thúc nghiên cứu<sup>7</sup>. Tuy nhiên do hạn chế về liều lượng qui đổi

so với giả dược và số lượng mẫu nhỏ nên còn nhiều tranh cãi.

Chúng tôi nghiên cứu trên 43 bệnh nhân mắc COVID-19 mức độ nguy kịch. Trong đó: 24 bệnh nhân được điều trị bằng Dexamethasone liều cao (50-100 mg/ngày), giảm ½ liều sau mỗi 3 ngày đến đủ 10 ngày và 19 bệnh nhân điều trị với liều Dexamethasone 20 mg/ngày trong 5 ngày, sau đó giảm ½ liều cho đến đủ 10 ngày. Chúng tôi theo dõi sự thay đổi về các chỉ số cận lâm sàng (BC Lympho, D-dimer, Fibrin, Ferritin, CRP, LDH, P/F, X-quang phổi) và các biến chứng (nhiễm khuẩn bệnh viện, xuất huyết tiêu hóa, suy thận cấp) theo các ngày điều trị. Kết quả: Ở nhóm bệnh nhân được điều trị bằng Dexamethasone liều cao, chúng tôi nhận thấy có sự cải thiện về chỉ số oxy hóa máu (P/F) những ngày đầu điều trị (3 ngày đầu) mặc dù chưa có ý thống kê với độ tin cậy cao do hạn chế về cỡ mẫu nghiên cứu. Những ngày điều trị sau đó không còn ghi nhận sự cải thiện thêm về chỉ số oxy hóa máu. Ngoài ra, không có sự khác biệt đáng kể nào về sự thay đổi các chỉ số cận lâm sàng (Lympho, D-Dimer, Fibrin, Ferritin, CRP, LDH, X-quang) theo các ngày điều trị giữa 2 nhóm bệnh nhân nghiên cứu và cũng không có sự khác biệt đáng kể nào về các chỉ số này trong mỗi nhóm theo các ngày điều trị ( $p>0,05$ ). Không có sự khác biệt về tỉ lệ tử vong, nhiễm khuẩn bệnh viện, xuất huyết tiêu hóa, suy thận cấp, thời gian thở máy giữa nhóm bệnh nhân điều trị Dexamethasone liều cao và liều chuẩn.

Nghiên cứu chúng tôi nhận thấy có mối liên quan giữa độ tuổi và số mũi vaccin tiêm phòng với kết quả điều trị. Bệnh nhân trên 70 tuổi có tỉ lệ tử vong, tỉ lệ xuất huyết tiêu hóa, tỉ lệ bị suy thận cấp cao hơn những bệnh nhân còn lại ( $p=0,06$ ;  $p=0,049$ ;  $p=0,012$ ).

Với từ 2 mũi vaccin được tiêm phòng trở lên, tỉ lệ tử vong thấp hơn đáng kể với nhưng bệnh nhân được tiêm 1 mũi vaccin hoặc chưa được tiêm vaccin ( $p=0,01$ ).

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu không nhận thấy sự khác biệt rõ ràng về lợi ích và nguy cơ giữa việc sử dụng Dexamethasone liều cao (50-100 mg/ngày) so với liều 20 mg/ngày. Việc điều trị bằng Dexamethasone liều cao có thể có những cải thiện tốt hơn về chỉ số oxy hóa máu (P/F) trong những ngày đầu điều trị. Tuy nhiên, nghiên cứu chúng tôi còn hạn chế về cỡ mẫu, cần có những nghiên cứu lớn hơn để khẳng định vấn đề này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cytokine Storm** in COVID-19- Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper - PubMed. Accessed March 12, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32754159/>
2. **Chroboczek T, Lacoste M, Wackenheim C, et al.** Corticosteroids in Patients With COVID-19: What About the Control Group? *Clin Infect Dis*. Published online June 16, 2020:ciaa768. doi:10.1093/cid/ciaa768
3. **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. doi:10.1056/NEJMoa2021436
4. **Quyết định số 4689/QĐ-BYT** ngày 06/10/2021: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19( cập nhật lần thứ 7) - Cục quản lý khám chữa bệnh. Accessed March 13, 2022. <https://kcb.vn/quyet-dinh-so-4689-qd-byt-ngay-06-10-2021-huong-dan-chan-doan-va-dieu-tri-covid-19-cap-nhat-lan-thu-7.html>
5. **Methylprednisolone or dexamethasone**, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial - PubMed. Accessed March 12, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33838657/>
6. **Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia** - PubMed. Accessed March 12, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033648/>
7. **Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M, et al.** Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *European Respiratory Journal*. Published online January 1, 2020. doi:10.1183/13993003.02808-2020