

## BÁO CÁO HÀNG LOẠT CA COVID-19 NẶNG DÙNG LIỀU XUNG GLUCOCORTICOID

Dương Minh Trí<sup>1</sup>, Võ Lâm Bình<sup>1</sup>, Phan Duy Tùng<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** COVID-19 là đại dịch truyền nhiễm toàn cầu. Có 20% bệnh nhân mắc COVID-19 chuyển nặng với nguy cơ tử vong cao. Vai trò điều trị của glucocorticoid đã được chứng minh trong nghiên cứu RECOVERY. Tuy nhiên, liều lượng, thời gian dùng và loại thuốc glucocorticoid phù hợp vẫn chưa được xác định rõ. Các báo cáo nghiên cứu gần đây cho thấy sự cải thiện cả về lâm sàng lẫn tử vong trong nhóm bệnh nhân dùng liều xung glucocorticoid. Do đó, chúng tôi sử dụng liều xung glucocorticoid trên các bệnh nhân mắc COVID-19 nặng có tình trạng tăng đáp ứng viêm quá mức. Các diễn biến chính và kết cục lâm sàng quan trọng được trình bày trong báo cáo này.

**Đối tượng và phương pháp:** Báo cáo hàng loạt ca, hồi cứu. Các bệnh nhân mắc COVID-19 nặng thỏa tiêu chuẩn tăng đáp ứng viêm quá mức được dùng liều xung methylprednisolone 250 mg/ngày trong 3 ngày liên tiếp, phối hợp với các điều trị khác theo phác đồ bộ y tế tại khoa COVID 3B, bệnh viện Nhân Dân Gia Định từ 07/08/2021 đến 15/10/2021. Tiêu chuẩn đánh giá: Kết cục tử vong, đặt nội khí quản, diễn biến lâm sàng và cận lâm sàng.

**Kết quả:** Có 05 bệnh nhân mắc COVID-19 nặng có tình trạng tăng đáp ứng viêm quá mức với độ tuổi trung bình là 46,8, số lượng bệnh đồng mắc bình quân là 1,2 và chỉ số SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> trung bình là 170,86. Không ghi nhận tình trạng nhiễm vi khuẩn tại thời điểm trước dùng liều xung methylprednisolone. Có duy nhất 1 ca bệnh xuất hiện tình trạng nhiễm trùng, cần đặt nội khí quản và tử vong (tỉ lệ là 20%). Các ca bệnh còn lại cải thiện triệu chứng suy hô hấp, chỉ số oxy hóa và xuất viện.

**Kết Luận:** Liều xung glucocorticoid giúp giảm kết cục tử vong, cải thiện lâm sàng và tổn thương phổi trong nhóm mắc COVID-19 nặng, cần thở oxy và có tình trạng tăng đáp ứng viêm quá mức. Ngoài ra, liều xung glucocorticoid với khả năng kháng viêm mạnh có thể hiệu quả hơn so với liều glucocorticoid thấp trong điều trị nhóm bệnh nhân này.

**Từ khóa:** COVID-19, liều xung glucocorticoid

### SUMMARY

#### CASE SERIES OF SEVERE COVID-19 USING GLUCOCORTICOID PULSE THERAPY

**Background:** COVID-19 is a global infectious pandemic. 20% of patients with COVID-19 develop severe disease with a high risk of death. The therapeutic role of glucocorticoids has been demonstrated in the RECOVERY study. However, the appropriate dose, duration, and type of glucocorticoid have not been clearly established. Recent studies have reported improvements in both clinical outcomes

<sup>1</sup>Khoa Nội Hô hấp – Cơ xương khớp, Bệnh viện Nhân dân Gia Định

Chịu trách nhiệm chính: Dương Minh Trí

Email: bsmtri2000@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.9.2022

Ngày phản biện khoa học: 15.10.2022

Ngày duyệt bài: 10.11.2022

and mortality in patients receiving pulsed glucocorticoid dosing. Therefore, we used glucocorticoid pulse therapy in patients with severe COVID-19 who had exaggerated inflammatory responses. Key events and important clinical outcomes are presented in this report.

**Objects and methods:** Case series report, retrospective. Patients with severe COVID-19 who met the criteria for an exaggerated inflammatory response were given a pulse dose of methylprednisolone 250 mg/day for 3 consecutive days, in combination with other treatments according to the protocol of the Ministry of Health at the COVID 3B department, Gia Dinh People's Hospital from August 7, 2021 to October 15, 2021. Evaluation criteria: mortality, intubation, clinical and laboratory outcomes.

**Results:** There were 5 patients with severe COVID-19 who had exaggerated inflammatory responses with an average age of 46.8, an average number of co-morbidities of 1.2 and a mean SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> index of 170.86. No bacterial infection was observed at the time prior to the methylprednisolone pulse dose. There was only 1 case of infection, requiring endotracheal intubation and death (rate of 20%). Remaining cases improved symptoms of respiratory failure, Oxidation index and hospital discharge.

**Conclusion:** Glucocorticoid pulse therapy has been shown to reduce mortality, clinical outcomes, and lung injury in severe COVID-19 patients requiring oxygen with excessive inflammatory responses. In addition, glucocorticoid pulse dose with potent anti-inflammatory activity may be more effective than low dose of glucocorticoid in the treatment of this patient population.

**Keywords:** COVID-19, glucocorticoid pulse dose

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

COVID-19 là bệnh viêm đường hô hấp cấp do nhiễm virus SARS-CoV-2, được phát hiện lần đầu vào tháng 12 năm 2019 tại Trung Quốc và sau đó lan rộng trở thành đại dịch toàn cầu. Khoảng 20% bệnh nhân diễn tiến nặng với tổn thương lan tỏa 2 bên phổi, cần hỗ trợ hô hấp và 29,4% các trường hợp nhiễm nặng sẽ tử vong<sup>(3)</sup>. Trong giai đoạn đầu của bệnh, các triệu chứng xuất hiện do quá trình nhân lên của virus và đáp ứng miễn dịch ban đầu của cơ thể. Tuy nhiên, sau đó, tình trạng tăng đáp ứng miễn dịch quá mức xuất hiện, gây tổn thương nặng ở nhiều cơ quan, đặc biệt tại phổi với hội chứng nguy kịch hô hấp cấp (ARDS), nguyên nhân chính gây tử vong ở bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2. Dựa trên sinh bệnh học, hướng dẫn của Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ đã khuyến cáo liệu pháp kháng trực tiếp virus SARS-CoV-2 được sử dụng trong giai đoạn đầu của bệnh, còn liệu pháp ức chế miễn dịch và chống viêm được sử dụng ở giai đoạn sau của COVID-19. Nghiên cứu RECOVERY và ACTT-1 đã chứng minh thuốc kháng virus remdesivir, dexamethasone liều 6 mg/ngày và kháng thể kháng IL-6 tocilizumab là các điều trị cải thiện sống còn ở bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 nặng<sup>(1-3)</sup>. Tuy nhiên, thuốc remdesivir chủ yếu giảm tỉ lệ tử vong trong nhóm bệnh nhân thở oxy lưu lượng dòng thấp còn tocilizumab được chứng minh giảm tỉ lệ tử vong khi phối hợp với điều trị glucocorticoid. Các số liệu trong nghiên cứu RECOVERY cho thấy glucocorticoid cải thiện tỉ lệ tử vong trong 28 ngày ở bệnh nhân COVID-19 nặng cần hỗ trợ hô hấp so với nhóm chứng. Do quy mô nghiên cứu RECOVERY rất lớn, kết quả của thử nghiệm này dẫn đến việc ngưng trệ các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng khác nhằm đánh giá

việc sử dụng glucocorticoid khác ngoài dexamethasone 6 mg/ngày. Vì vậy, loại thuốc, liều lượng, thời gian bắt đầu và thời gian dùng glucocorticoid tối ưu trong điều trị COVID-19 vẫn chưa rõ ràng. Trong thời gian gần đây, các báo cáo từ Ả rập xê út, Nga và Nhật Bản cho thấy nhóm bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 nặng được sử dụng liều xung glucocorticoid có đáp ứng tốt trên lâm sàng<sup>(7)</sup>. Không chỉ vậy, các nghiên cứu ngẫu nhiên tại Tây Ban Nha, Iran và Nhật Bản đã chứng minh có sự cải thiện rõ rệt về tỉ lệ tử vong trong nhóm sử dụng liều xung glucocorticoid so với nhóm chứng<sup>(6)</sup>.

Từ kết quả của các báo cáo nước ngoài nêu trên, trước thực trạng nguy cơ tử vong cao và sự thiếu thốn các thuốc điều trị đặc hiệu ở nhóm bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 nặng tại Việt Nam, chúng tôi sử dụng liều xung glucocorticoid phối hợp với các điều trị khác theo phác đồ Bộ Y tế cho các trường hợp mắc bệnh nặng. Trong bài báo cáo này, chúng tôi mô tả diễn tiến lâm sàng ở năm ca bệnh nhiễm SARS-CoV-2 nặng được sử dụng liều xung glucocorticoid.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 nặng được điều trị liều xung glucocorticoid tại khoa điều trị COVID 3B, bệnh viện Nhân dân Gia Định, TP Hồ Chí Minh từ 07/08/2021 đến 15/10/2021.

### Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 nặng có kèm hai trong các tiêu chuẩn sau: CRP  $\geq$  50 mg/L, D-dimer  $\geq$  1000 ng/ml, ferritin  $\geq$  500 ng/ml và LDH  $\geq$  300 U/L.

### Tiêu chuẩn loại bệnh

Bệnh nhân có một trong các tình trạng sau: nhiễm nấm, nhiễm trùng hoặc nhiễm

virus khác, tăng huyết áp không kiểm soát, đái tháo đường không kiểm soát, viêm loét dạ dày tá tràng hoặc xuất huyết tiêu hóa, đang mang thai, thở máy xâm lấn trước dùng liều xung glucocorticoid.

### Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** Báo cáo hàng loạt ca, hồi cứu.

**Công cụ thu thập dữ liệu:** Bảng thu thập các đặc điểm nhân trắc học, diễn tiến và kết cục lâm sàng và cận lâm sàng trước và sau điều trị liều xung methylprednisolone, bảng thu thập các tác dụng phụ sau khi sử dụng liều xung methylprednisolone.

### Phương pháp tiến hành

Các bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 nặng thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và không có tiêu chuẩn loại trừ được dùng liều xung methylprednisolone 250 mg/ngày trong 3 ngày liên tiếp, phối hợp với các điều trị khác theo phác đồ Bộ Y tế.

Các đặc điểm nhân trắc học, diễn tiến và kết cục lâm sàng trước và sau điều trị liều xung methylprednisolone được lấy từ dữ liệu hồ sơ bệnh án trong thời gian từ 07/08/2021 đến 15/10/2021.

Các tác dụng phụ sau khi sử dụng liều xung methylprednisolone được lấy từ dữ liệu hồ sơ bệnh án gian từ 07/08/2021 đến 15/10/2021

### Biến số nghiên cứu chính

- Tỉ lệ tử vong sau điều trị liều xung glucocorticoid

Tỉ lệ tử vong = (Số BN tử vong/ Tổng số BN nghiên cứu) x 100 (%)

- Tỉ lệ đặt nội khí quản sau điều trị liều xung glucocorticoid

Tỉ lệ đặt NKQ = (Số BN đặt NKQ/ Tổng số BN nghiên cứu) x 100 (%)

- Chỉ số tàn số thở - oxy hóa (Chỉ số ROX)

$ROX = (SpO_2 / FiO_2) /$  Tần số thở, đánh giá ROX tại các thời điểm sau thở HFNC 2 tiếng, 6 tiếng và 12 tiếng

• Chỉ số  $SpO_2 / FiO_2$

Chỉ số  $SpO_2 / FiO_2 = SpO_2 / FiO_2$

**Phương pháp xử lý số liệu**

Các biến số định lượng được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn nếu là phân phối bình thường hoặc bằng trung vị và khoảng tứ phân nếu không phải là phân phối bình thường. Các biến số định tính và định danh được trình bày dưới dạng tỉ lệ phần trăm.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tại khoa điều trị COVID 3B, bệnh viện Nhân dân Gia Định, trong khoảng thời gian từ 08/2021 đến 09/2021, có tất cả 5 bệnh nhân nhiễm SARS-COV-2 nặng, gồm 3 bệnh nhân nam và 2 bệnh nhân nữ, được sử dụng liệu xung methylprednisolone.

**Đặc điểm nhân trắc, lâm sàng và cận lâm sàng của các ca bệnh**

**Bảng 1. Đặc điểm nhân trắc học, lâm sàng trước khi bắt đầu dùng liệu xung glucocorticoid**

	Ca bệnh 1	Ca bệnh 2	Ca bệnh 3	Ca bệnh 4	Ca bệnh 5
Tuổi	53	73	47	29	32
Giới	Nam	Nữ	Nam	Nữ	Nam
Chiều cao (cm)	170	150	176	155	165
Cân nặng (kg)	115	50	60	50	60
Chỉ số BMI (kg/m <sup>2</sup> )	39,7	22,2	19,4	20,8	22
Mạch (lần/phút)	80	64	97	100	66
Huyết áp (mmHg)	110/75	130/80	120/80	120/80	120/70
Nhịp thở (lần/phút)	30	30	22	24	26
Nhiệt độ (°C)	37	38	37	37	37
Glassgow (điểm)	15	15	15	15	15
Mức khó thở (DSS)	7	8	4	5	6
SpO <sub>2</sub> (%)	93%	95	94	95	96
FiO <sub>2</sub> (%)	0,77	0,8	0,32	0,44	0,9
Thang điểm 4C	11	12	7	6	7
ROX 12 giờ	4,02	3,95			

SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	120,7	118	293	215,9	106,7
Bệnh kèm theo	THA ĐTĐ2	THA TNDDTQ	THA		
Tiêm vắc xin	Chưa tiêm vắc xin ngừa SARS-CoV-2				

Ghi chú: THA: tăng huyết áp, ĐTĐ2: đái tháo đường type 2, TNDDTQ: trào ngược dạ dày thực quản

**Bảng 2: Đặc điểm cận lâm sàng trước khi bắt đầu dùng liệu xung glucocorticoid**

	Ca bệnh 1	Ca bệnh 2	Ca bệnh 3	Ca bệnh 4	Ca bệnh 5
Bạch cầu (K/ $\mu$ L)	8,07	4,91	8,1	11,07	6,26
Neutrophil (K/ $\mu$ L)	6,06	3,80	6,87	9,07	4,88
Lympho (K/ $\mu$ L)	1,57	0,85	0,79	1,43	0,7
Hemoglobin (g/dL)	14,6	12,5	12	13,6	14,4
Tiểu cầu (G/L)	201	210	197	235	210
Creatinine ( $\mu$ mol/L)	78,4	80,1	77,8	68,1	72,7
CRP (mg/L)	181,75	48,27	64,19	117,2	136
Procalcitonin (ng/mL)	0,4	0,172	0,189		0,072
D-dimer (ng/mL)	510	940	530	1082	545
Ferritin (ng/mL)	2000		859		
AST (U/L)	76,6	66,3	61,6	77	177
ALT (U/L)	35,8	24,1	37,1	92	162
Glucose (mmol/L)	7,77	6,69	5,19	11,4	11,85
KMĐM					
pH		7,41			7,41
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>		55,8			84
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)		34,7			44,4
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)		22			27,6
Cấy máu		Âm tính			Âm tính
Xquang phổi	33	40	21	32	32

Ghi chú: KMĐM: khí máu động mạch

Độ tuổi trung bình của năm ca bệnh là 46,8 với 1 trường hợp duy nhất lớn hơn 65 tuổi (tương ứng với tỉ lệ là 20%). Số bệnh đồng mắc trung bình trên mỗi bệnh nhân là 1,2, trong đó chỉ ca bệnh 1 và 2 có 2 bệnh đồng mắc trở lên. Ngoài ra, tất cả bệnh nhân đều chưa được tiêm vắc xin phòng ngừa COVID-19. Về lâm sàng, điểm mức độ khó thở trung bình là 6, trong đó ca bệnh 1 và 2 có điểm số cao nhất. Chỉ số SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> trung

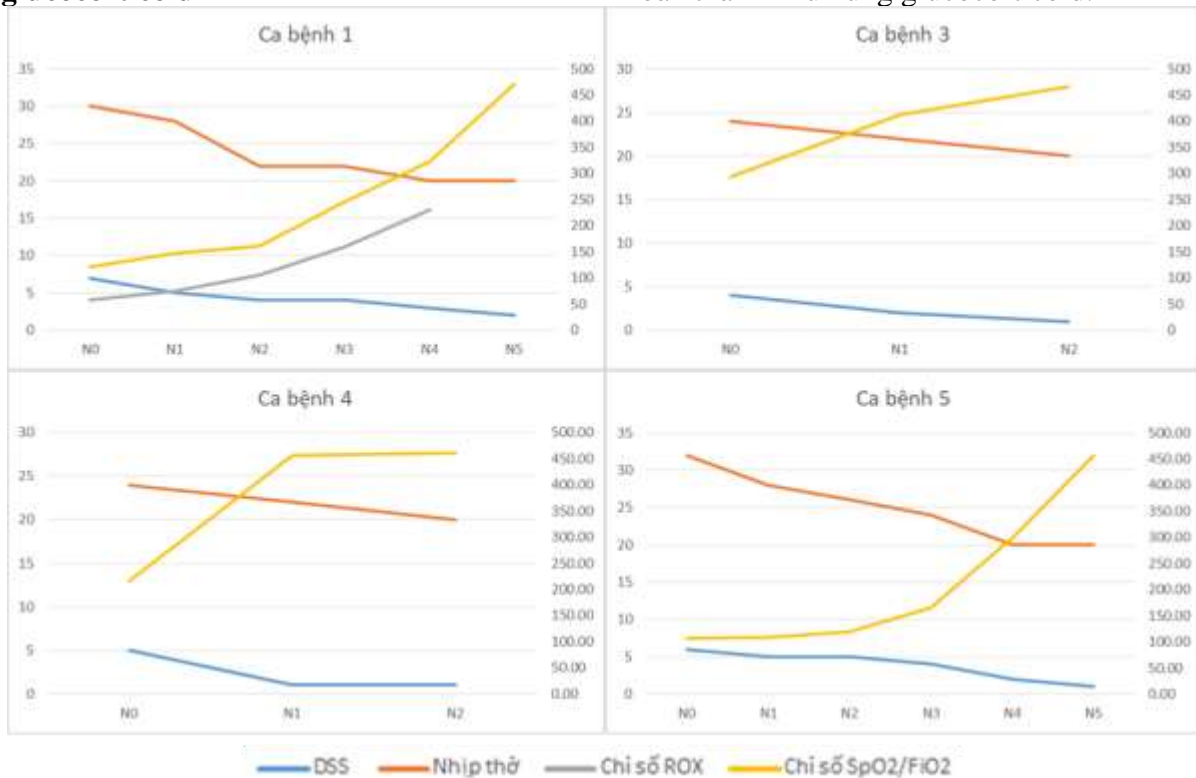
bình của năm ca bệnh là 170,86 với giá trị nhỏ nhất là của ba ca bệnh 1, 2 và 5. Không có trường hợp nào có chỉ số SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> lớn hơn 315. Có hai trường hợp là ca bệnh 1 và 2 phải hỗ trợ thở oxy lưu lượng dòng cao trước khi dùng liệu xung với chỉ số ROX tại thời điểm 12 giờ ở ngưỡng thấp, lần lượt là 4,02 và 3,95. Theo thang điểm 4C, nguy cơ tử vong cao nhất là đối với ca bệnh 1 và 2, các ca bệnh còn lại có nguy cơ ở mức trung bình.

Các bệnh nhân có bilan nhiễm trùng nằm trong ngưỡng giá trị bình thường: procalcitonin máu nhỏ hơn 0,5 ng/ml, ca bệnh 2 và 5 có kết quả cấy máu âm tính. Các dấu chứng phản ứng viêm đều tăng: giá trị CRP trung bình là 109,5 mg/L, D-dimer trung bình là 721,4 ng/mL và giá trị ferritin ở ca bệnh 1 và 3 tăng lần lượt là 2000 ng/mL và 859 ng/mL. Các ca bệnh có tổn thương gan tăng nhẹ đến trung bình, chức năng thận bình thường và không có tình trạng thiếu máu. Chỉ số PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ở ca bệnh 2 và 5 đều nhỏ hơn 100, lần lượt là 55,8 và 84. Chúng tôi ghi nhận mức độ tổn thương phổi theo thang điểm RALE ở các ca bệnh đều trên 15 với ca bệnh 1, 2 và 5 có tổn thương nặng nhất.

**Diễn tiến lâm sàng sau liệu xung glucocorticoid**

**Diễn tiến lâm sàng ở bệnh nhân số một, ba, bốn và năm**

Các biểu đồ cho thấy điểm mức độ khó thở và nhịp thở ở mỗi bệnh nhân đều giảm so với trị số ban đầu trước khi bắt đầu liệu xung glucocorticoid và giảm dần đều đến khi họ xuất viện. Các bệnh nhân đều có nhịp thở trở về mức bình thường 20 lần/phút, chỉ có khó thở nhẹ khi đi bộ và không cần hỗ trợ liệu pháp oxy tại thời điểm xuất viện. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng ghi nhận sự cải thiện của chỉ số SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ở mỗi bệnh nhân sau khi kết thúc liệu trình glucocorticoid liều xung và đạt được ở mức lớn hơn 315 tại thời điểm xuất viện. Ở ca bệnh 1, chúng tôi ghi nhận sự cải thiện nhanh chóng của chỉ số ROX dẫn đến sự thành công trong việc ngưng hỗ trợ thở oxy lưu lượng dòng cao chỉ sau 4 ngày hoàn thành liệu xung glucocorticoid.



**Hình 1: Diễn tiến lâm sàng ở các ca bệnh 1, 3, 4 và 5 sau khi hoàn thành liệu xung methylprednisolone**

**Bảng 3: Diễn tiến lâm sàng ca bệnh tử vong**

<b>Ca bệnh 2</b>					
	Khoảng thời gian sau liều xung		Trước thời điểm đặt ống thở	Khoảng thời gian thở máy	Trước thời điểm tử vong
DSS	8	8	8	9	9
Huyết áp (mmHg)	130/60	128/71	130/60	110/50 (Noradre BTTĐ 0,4 µg/kg/ph)	90/43 (Noradre BTTĐ 0,8 µg/kg/ph)
Nhịp thở (lần/phút)	30	32	36	24 (Cài máy thở)	28 (Cài máy thở)
Nhiệt độ (°C)	38,7	38,2	37	39,8	37,5
Glassgow (điểm)	15	14	13	3	3
SpO <sub>2</sub> (%)	90	90	83	89	70
FiO <sub>2</sub> (%)	0,84	0,9	0,9	1	1
ROX	3,57	3,13	2,56		
Bạch cầu (K/µL)		10,83		9,7	17,09
Neutrophil (K/µL)		10,49		9,24	15,94
Tiểu cầu (G/L)				89	57
Creatinine (µmol/L)		49,9	76,8	117,6	246
AST (U/L)		21,3			
ALT (U/L)		25,9			
Procalcitonin (ng/ml)		1,32		18	
Lactate (mmol/L)			2,28	2,46	
Bilirubin TP (µmol/L)				12,62	
Bilirubin TT (µmol/L)				5,05	
KMĐM					
pH				7,379	7,43
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>				181,6	42,4
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)				49,2	40,5
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)				28,4	26,5
SOFA (điểm)				14	16
Xquang phổi				48	48

Ghi chú: KMĐM: khí máu động mạch, BTTĐ: bơm tiêm tự động, Noradre: Noradrenaline, ph: phút

Tình trạng hô hấp của ca bệnh 2 tiến triển nặng dần từ thời điểm kết thúc liệu trình glucocorticoid liều xung, cần thở máy xâm lấn và cuối cùng là tử vong. Điểm mức độ khó thở không cải thiện, nhịp thở tăng dần, trong khi đó, SpO<sub>2</sub> của bệnh nhân giảm dần đến mức độ nguy kịch (83%) dù được hỗ trợ thở oxy lưu lượng cao với FiO<sub>2</sub> là 0,9. Ngoài ra, bệnh nhân có tình trạng sốt liên tiếp kèm các xét nghiệm nhiễm trùng tăng: Bạch cầu máu tăng từ 4,91 K/uL lên 10,83 K/uL với ưu thế là bạch cầu đa nhân trung tính, procalcitonin máu là 2,32, tăng cao so với giá trị ban đầu là 0,172 cùng với tổn thương phổi tăng trên 50% (với điểm mức độ tổn thương tăng từ 40 lên 48 theo thang điểm RALE). Một cách tương ứng, chỉ số ROX giảm dần còn 2,57 trước khi thở máy xâm lấn. Sau thở máy xâm lấn, tình trạng nhiễm vi khuẩn vẫn diễn tiến nặng cả trên lâm sàng (sốt cao liên tiếp, SpO<sub>2</sub> không cải thiện khi thở máy theo chiến lược thông khí bảo vệ phổi) và cận lâm sàng (procalcitonin máu tăng lên 18 ng/ml, tiểu cầu giảm dần), tổn thương phổi trên Xquang nặng và xuất hiện tổn thương thận và gan. Huyết động của bệnh nhân bị rối loạn nặng, phải sử dụng noradrenalin liều tăng từ 0,4 lên 0,8 µg/kg/phút để duy trì sự ổn định huyết áp. Điểm suy tạng theo thang điểm SOFA rất cao, tăng từ 14 lên 16 trước khi tử vong.

#### IV. BÀN LUẬN

COVID-19 là một đại dịch truyền nhiễm trên phạm vi khắp thế giới với hàng triệu người mắc phải tử vong. Trước thực trạng

này, nghiên cứu RECOVERY đã được tiến hành và chứng minh liều dexamethasone 6 mg/ngày giúp cải thiện khả năng sống còn ở các bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 nặng. Tuy nhiên, dữ liệu từ nghiên cứu này cũng ghi nhận nhiều trường hợp trong nhóm can thiệp vẫn có bệnh tình ngày càng nặng hơn, cần thở máy xâm lấn hoặc tử vong. Do đó, liều lượng, thời gian dùng và loại thuốc glucocorticoid phù hợp vẫn chưa được xác định rõ. Các báo cáo nghiên cứu gần đây cho thấy sự cải thiện cả về lâm sàng lẫn tử vong trong nhóm bệnh nhân dùng liều xung glucocorticoid. Dựa vào các kết quả này, chúng tôi sử dụng liều xung glucocorticoid trên năm bệnh nhân mắc COVID-19 nặng có tình trạng tăng đáp ứng viêm quá mức. Các diễn biến chính và kết cục lâm sàng quan trọng được trình bày trong báo cáo này

#### **Diễn tiến lâm sàng sau thời điểm hoàn thành liệu xung glucocorticoid**

##### **Kết cục tử vong**

Trong năm bệnh nhân, ca bệnh 2 là trường hợp duy nhất có bệnh tình chuyển biến nặng hơn sau 3 ngày dùng liều xung methylprednisolone. Chỉ số ROX của bệnh nhân suy giảm nhanh chóng từ 3,57 còn 2,56 và thêm tổn thương phổi mới xuất hiện trên 50% (tổng điểm RALE đạt 48 điểm). Sau thở máy xâm lấn, tình trạng bệnh nhân vẫn diễn tiến xấu hơn, xuất hiện tình trạng sốc nhiễm trùng và suy đa tạng và cuối cùng tử vong. Theo đó, tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 nặng dùng liều xung glucocorticoid trong nghiên cứu của chúng tôi là 20%.



Có nhiều biến động về tỉ lệ tử vong trong nhóm dùng liều xung glucocorticoid giữa các nghiên cứu trên thế giới. Các báo cáo hàng loạt ca tại Nhật Bản và Ả Rập Xê Út không ghi nhận kết cục tử vong<sup>(7)</sup>. Trong khi đó, nghiên cứu hồi cứu của Ivan Cusacovich tại Tây Ban Nha và của Shosei Ro tại Nhật Bản ghi nhận tỉ lệ tử vong trong nhóm dùng liều xung glucocorticoid lần lượt là 29% và 30,7%<sup>(6)</sup>. Ngược lại, trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng tại Iran, tác giả Maryam Edalatifar cùng cộng sự đã ghi nhận tỉ lệ tử vong trong nhóm can thiệp là 5,9%. Như vậy, số liệu tử vong trong báo cáo của chúng tôi thấp hơn hẳn so với con số được ghi nhận tại Tây Ban Nha và Nhật Bản. Điều này có thể được giải thích dựa vào đặc điểm nhân trắc học và lâm sàng của dân số nghiên cứu. Trước hết, trong khi độ tuổi trung bình của nhóm dùng liều xung glucocorticoid trong nghiên cứu ở Tây Ban Nha và Nhật bản lần lượt là 74 và 70,5 thì độ tuổi trung bình trong báo cáo của chúng tôi là 46,8. Không chỉ vậy, tỉ lệ bệnh nhân trên 80 tuổi trong nghiên cứu của tác giả Ivan Cusacovich lên đến mức 29,8%, còn báo cáo của chúng tôi chỉ có 20% bệnh nhân trên 65 tuổi. Sau cùng, số lượng bệnh đồng mắc bình quân ở mỗi bệnh nhân dùng liều xung trong nghiên cứu của tác giả Ivan Cusacovich và của tác giả Shosei Ro lần lượt là 2,2 và 2,1 với đa số là các bệnh tim mạch (tăng huyết áp, bệnh mạch vành,...) và đái tháo đường. Con số này trong báo cáo của chúng tôi là 1,2 với chỉ ca bệnh 1 và 2 có từ 2 bệnh đồng mắc trở lên. Chính sự khác biệt về độ tuổi và

tình trạng bệnh đồng mắc dẫn đến sự chênh lệch về tỉ lệ tử vong. Thật vậy, hướng dẫn của Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ ghi nhận tỉ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân có bệnh lý nội khoa đi kèm là 19,5%, cao gấp 12 lần so với nhóm bệnh nhân không bệnh lý nền và tỉ lệ tử vong cao nhất được ghi nhận ở bệnh nhân lớn hơn 70 tuổi dù bệnh nhân có hay không có bệnh lý nền đi kèm. Đây cũng là đặc điểm thúc đẩy nguy cơ tử vong ở ca bệnh 2 so với các trường hợp còn lại trong nghiên cứu của chúng tôi.

Ngược với kết quả của tác giả Ivan Cusacovich và của tác giả Shosei Ro, số liệu tử vong của nghiên cứu tại Iran thấp hơn nhiều so với tỉ lệ tử vong trong báo cáo của chúng tôi. Sự khác biệt này có thể được giải thích dựa vào tiêu chuẩn chọn bệnh của mỗi nghiên cứu. Trong khi tác giả Maryam Edalatifar lựa chọn dân số đích có SpO<sub>2</sub> nhỏ hơn 90% (khí trời), có CRP lớn hơn 10 mg/L và nồng độ IL-6 lớn hơn 6 pg/mL thì các bệnh nhân dùng liều xung trong nghiên cứu của chúng tôi cần thỏa các điều kiện gồm CRP từ 50 mg/L trở lên, D-dimer  $\geq$  1000 ng/mL, ferritin  $\geq$  500 ng/mL và LDH  $\geq$  300 U/L. Điều này cho thấy dân số nghiên cứu trong báo cáo của chúng tôi bên cạnh nhiễm SARS-CoV-2 nặng còn có tình trạng tăng đáp ứng viêm quá mức. Việc cần có các tiêu chuẩn nghiêm ngặt như vậy dựa trên nghiên cứu của Miguel A. L.Zúñiga và cộng sự<sup>(5)</sup>. Theo đó, các tác giả đã chứng minh liều xung glucocorticoid đạt được hiệu quả tốt nhất ở các bệnh nhân mắc COVID-19 nặng có các yếu tố nguy cơ đáp ứng viêm quá mức

gồm nồng độ IL-6  $\geq 40$  pg/mL và/hoặc hai trong các tiêu chuẩn sau: CRP  $\geq 100$  mg/L, D-dimer  $\geq 1000$  ng/mL, ferritin  $\geq 500$  ng/mL và LDH  $\geq 300$  U/L. Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Wei-jie Guan và tác giả Chuan Qin chỉ ra CRP có mối tương quan thuận với nồng độ IL-6 trong huyết thanh, mức độ nặng và tiên lượng trong COVID-19<sup>(4)</sup>. Đặc biệt, khi giá trị CRP trên 50 mg/L, bệnh nhân có nguy cơ nhiễm COVID-19 nặng và khi giá trị gần 75 mg/L, các bệnh nhân có nguy cơ tử vong. Do đó, chúng tôi lựa chọn mức tiêu chuẩn CRP là 50 mg/L trong báo cáo của mình.

Khi so sánh tỉ lệ tử vong trong nhóm mắc COVID-19 nặng cần thở oxy nhưng không thở máy xâm lấn, số liệu trong báo cáo của chúng tôi thấp hơn con số trong nhóm dùng dexamethasone 6 mg/ngày của nghiên cứu RECOVERY lần lượt là 20% và 23,3%. Sự cải thiện tỉ lệ tử vong trong nhóm dùng liệu xung glucocorticoid còn được khẳng định trong các nghiên cứu tại Tây Ban Nha và Iran. Theo đó, tác giả Ivan Cusacovich ghi nhận tỉ lệ tử vong tại bệnh viện trong nhóm điều trị liệu xung glucocorticoid và nhóm điều trị thông thường lần lượt là 29% và 42,1% ( $p < 0,05$ ) còn tác giả Maryam Edalatifar cùng cộng sự đã ghi nhận tỉ lệ tử vong trong nhóm can thiệp và nhóm chứng lần lượt là 5,9% và 42,9% với  $p < 0,05$ . Hiệu quả giảm tỉ lệ tử vong của liệu xung glucocorticoid so với các liệu thấp hơn có thể được giải thích dựa trên cơ chế tác dụng. Liệu xung glucocorticoid có tính chất kháng viêm rất mạnh thông qua cơ chế tác động

trên gen và không qua gen. Trong đó, cơ chế không qua gen diễn ra trong vòng vài phút sau khi dùng liệu xung, làm thay đổi tính chất màng tế bào và ty thể, giảm tín hiệu thụ thể tế bào T, gây ức chế miễn dịch, giảm tổng hợp cytokine gây viêm. Cơ chế tác động trên gen tuy diễn ra chậm hơn nhưng làm tăng cường khả năng chống viêm của liệu xung: tăng tổng hợp các chất kháng viêm đồng thời ức chế các tín hiệu viêm nội bào làm giảm quá trình tạo cytokine gây viêm. Vì các tác dụng đặc biệt này nên liệu xung glucocorticoid được sử dụng trong các bệnh lý tự miễn có biến chứng nội tạng đe dọa tính mạng.

#### **Kết cục đặt nội khí quản**

Dựa trên số liệu được trình bày trong phần kết quả, ca bệnh 2 là trường hợp duy nhất có tình trạng hô hấp diễn tiến nặng hơn, cần đặt nội khí quản và thở máy xâm lấn sau khi dùng liệu xung methylprednisolone. Do đó, tỉ lệ đặt nội khí quản sau dùng liệu xung glucocorticoid trong báo cáo của chúng tôi là 20%. Trong nghiên cứu RECOVERY, đối với trường hợp mắc COVID-19 nặng cần thở oxy, tỉ lệ đặt nội khí quản trong nhóm điều trị dexamethasone 6 mg/ngày lên đến 28,4%, cao hơn số liệu ghi nhận trong báo cáo của chúng tôi. Các báo cáo hàng loạt ca tại Nga cho thấy liệu xung glucocorticoid giúp cải thiện vấn đề suy hô hấp, tình trạng viêm và không ghi nhận ca bệnh cần đặt nội khí quản). Tại Ả Rập Xê Út và Nhật Bản, liệu xung glucocorticoid được sử dụng sau khi bệnh nhân phải thở máy xâm lấn, giúp cải

thiện mức độ khó thở, chỉ số oxy hóa, từ đó cai được máy thở và rút nội khí quản<sup>(7)</sup>.

### **Diễn tiến lâm sàng các ca bệnh sau hoàn thành liều xung glucocorticoid**

Biểu đồ diễn tiến lâm sàng trong hình 3.1 ghi nhận các triệu chứng suy hô hấp ở ca bệnh 1, 3, 4 và 5 cải thiện dần theo thời gian từ sau khi hoàn thành liều xung glucocorticoid. Trong đó, chỉ số  $SpO_2/FiO_2$  tăng rõ rệt so với ban đầu và đạt trên ngưỡng 315 ở tất cả bệnh nhân tại thời điểm xuất viện. Nghiên cứu của tác giả Todd W. Rice đã chứng minh chỉ số  $SpO_2/FiO_2$  tương quan thuận với chỉ số oxy hóa máu  $PaO_2/FiO_2$ . Với các ngưỡng 235 và 315 của chỉ số  $SpO_2/FiO_2$ , giá trị của  $PaO_2/FiO_2$  tương ứng sẽ là 200 và 300. Do đó, chỉ số  $SpO_2/FiO_2$  và sự thay đổi của chỉ số giúp đánh giá gián tiếp chỉ số oxy hóa máu động mạch cũng như mức độ tổn thương phổi trong bệnh cảnh ARDS. Các báo cáo tại Nga, Nhật Bản và Ả Rập Xê Út đều ghi nhận cải thiện chỉ số oxy hóa  $PaO_2/FiO_2$  ở các bệnh nhân được sử dụng liều xung glucocorticoid<sup>(7)</sup>. Như vậy, các số liệu trên gợi ý liều xung glucocorticoid giúp cải thiện mức độ tổn thương phổi ở các bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 nặng, qua đó góp phần làm giảm nguy cơ suy hô hấp tiến triển và nguy cơ đặt nội khí quản, thở máy xâm lấn

### **Tác dụng phụ liều xung glucocorticoid**

Dựa vào số liệu trình bày trong bảng 3.3, chúng tôi chỉ ghi nhận có tình trạng gia tăng các dấu chứng nhiễm trùng ở ca bệnh 2. Theo đó, bạch cầu máu tăng cao với bạch cầu đa nhân trung tính chiếm ưu thế cùng với

procalcitonin máu tăng trên 1 ng/mL chỉ sau 2 ngày sử dụng liều xung. Tình trạng nhiễm trùng vẫn tiến triển nặng sau thở máy kèm tổn thương phổi tăng trên 50% và cuối cùng bệnh nhân đi vào bệnh cảnh sốc nhiễm trùng và suy đa tạng. Như vậy, tỉ lệ tác dụng phụ của liều xung glucocorticoid trong báo cáo của chúng tôi là 20%. Số liệu này của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Ivan Cusacovich. Trong nghiên cứu này, tác giả đã ghi nhận tỉ lệ nhiễm trùng trong nhóm điều trị liều xung là 23,4%, tuy nhiên tỉ lệ này không khác biệt so với số liệu trong nhóm điều trị thông thường (24% với  $p > 0,05$ ). Bên cạnh hiệu quả trong điều trị, glucocorticoid cũng có nhiều tác dụng phụ, đặc biệt là nhiễm trùng. Nguy cơ nhiễm trùng gia tăng khi liều dùng glucocorticoid cao, thời gian điều trị kéo dài và ở các trường hợp lớn hơn hay bằng 65 tuổi.

### **Hạn chế**

Nghiên cứu của chúng tôi được thiết kế theo dạng báo cáo hàng loạt ca, hồi cứu. Do đó, số lượng bệnh trong nghiên cứu nhỏ, có thể không mang tính đại diện cho toàn bộ bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 nặng. Kết cục trong báo cáo của chúng tôi tương đồng với các báo cáo ca bệnh và nghiên cứu hồi cứu trên thế giới, tuy nhiên, do số lượng mẫu nhỏ nên kết quả này có thể mang tính ngẫu nhiên. Ngoài ra, chúng tôi không có nhóm chứng để so sánh được kết cục điều trị.

## **V. KẾT LUẬN**

Báo cáo của chúng tôi cho thấy tỉ lệ tử vong, tỉ lệ đặt nội khí quản sau dùng liều

xung glucocorticoid trên các bệnh nhân mắc COVID-19 nặng cần thở oxy và có tình trạng tăng đáp ứng viêm quá mức thấp hơn các số liệu được ghi nhận trong các nghiên cứu ở nước ngoài. Triệu chứng lâm sàng và chỉ số oxy hóa của các trường hợp này cải thiện theo chiều hướng tốt hơn sau khi áp dụng phương pháp điều trị. Tuy nhiên, việc sử dụng liều xung glucocorticoid cần thận trọng với các tác dụng phụ, đặc biệt ở các bệnh nhân lớn tuổi.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Abani Obbina, Abbas Ali, Abbas Fatima, et al.** (2021). "Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial". *The Lancet*, 397 (10285), pp. 1637-1645.
2. **Beigel John H., Tomashek Kay M., Dodd Lori E., et al.** (2020). "Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report". *New England Journal of Medicine*, 383 (19), pp. 1813-1826.
3. **Group RECOVERY Collaborative** (2021). "Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19". *New England Journal of Medicine*, 384 (8), pp. 693-704.
4. **Guan Wei-jie, Ni Zheng-yi, Hu Yu, et al.** (2020). "Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China". *New England journal of medicine*, 382 (18), pp. 1708-1720.
5. **López Zúñiga Miguel Ángel, Moreno-Moral Aida, Ocaña-Granados Ana, et al.** (2021). "High-dose corticosteroid pulse therapy increases the survival rate in COVID-19 patients at risk of hyper-inflammatory response". *PloS one*, 16 (1), pp. e0243964.
6. **Ro Shosei, Nishimura Naoki, Imai Ryosuke, et al.** (2021). "Identification of patients with COVID-19 who are optimal for methylprednisolone pulse therapy". *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 16 (1).
7. **So Clara, Ro Shosei, Murakami Manabu, et al.** (2020). "High-dose, short-term corticosteroids for ARDS caused by COVID-19: a case series". *Respirology case reports*, 8 (6), pp. e00596.
8. **Zhou Fei, Yu Ting, Du Ronghui, et al.** (2020). "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study". *The lancet*, 395 (10229), pp. 1054-1062.