

HIỆU QUẢ CỦA REMDESIVIR TRÊN BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ COVID - 19 TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA ĐỒNG NAI NĂM 2021

Bùi Thanh Huyền¹, Nguyễn Tất Trung¹, Ngô Đức Tuấn¹

TÓM TẮT

Mở đầu: Việt Nam bùng phát dịch lớn nhất từ cuối tháng 4/2021 làm tăng số ca nhiễm SARS-Cov-2 kéo theo tỷ lệ người nhập viện vì COVID-19 gia tăng. Remdesivir đến nay vẫn là thuốc mới được đưa vào điều trị COVID-19.

Mục tiêu: Hiệu quả điều trị của remdesivir dựa vào kết quả điều trị ghi nhận trong hồ sơ bệnh án.

Đối tượng – Phương pháp nghiên cứu: Bệnh nhân COVID-19 điều trị tại bệnh viện đa khoa Đồng Nai.
Thiết kế nghiên cứu: cắt ngang mô tả.

Kết quả: 149 bệnh nhân (BN) được đưa vào nghiên cứu có độ tuổi trung bình $54 \pm 16,4$ năm. Tỷ lệ tử vong ở nhóm sử dụng remdesivir là 23,6% thấp hơn so với nhóm không sử dụng remdesivir là 44,2%. Nhóm sử dụng remdesivir có tỷ lệ BN chuyển từ thở oxy canula/ mask túi sang thở máy là 6,8% thấp hơn nhóm không sử dụng remdesivir là 14,3%. Tỷ lệ BN chuyển thở máy xâm lấn không có sự khác biệt giữa hai nhóm có sử dụng và không sử dụng remdesivir (lần lượt là 18,1% so với 24,7%, $p=0,325$). Hiệu quả của remdesivir liên quan đến nguy cơ tử vong thấp hơn so với nhóm không sử dụng với tỷ số Odds = 2,56; 95% CI = 1,26 -5,18, $p=0,009$.

Kết luận: Sử dụng remdesivir trong điều trị COVID-19 có liên quan đến nguy cơ tử vong thấp hơn so với nhóm không sử dụng thuốc.

Từ khóa: remdesivir, hiệu quả điều trị, COVID-19

ABSTRACT

EFFICACY OF REMDESIVIR AGAINST COVID-19 IN THE GENERAL ĐÔNG NAI HOSPITAL

Bui Thanh Huyen, Nguyen Tat Trung, Ngo Duc Tuan

* Ho Chi Minh City Journal of Medicine * Vol. 26 - No 1 - 2022: 292-298

Background: Viet Nam experienced the largest outbreak of COVID-19 pandemic since the end of April 2021. This leads to increasing in the rate of people hospitalized for COVID-19. Remdesivir is still a new drug in the treatment of COVID-19.

Objectives: Efficacy of remdesivir against COVID-19 in the general Đông Nai hospital.

Methods: A descriptive cross-sectional study was conducted on patients hospitalized for COVID-19.

Results: A total of 149 patients were enrolled with the mean age 54 ± 16.4 years. The hospital mortality rate in the remdesivir group was significantly lower than that in the non-remdesivir group (23.6% vs 44.2%). Of 100 patients requiring supplemental oxygen via canula or mask at baseline, progression to mechanical ventilation was lower in the remdesivir group at 6.8% compared to the non-remdesivir group at 14.3%. There was no significant difference in conversion of invasively mechanical ventilation between patients treated and not treated with remdesivir (18.1% vs 24.7%, $p=0.325$, respectively). The use of remdesivir was associated with better survival (OR = 2.56, 95% CI = 1.26 -5,18, $p=0.009$).

Conclusions: The use of remdesivir in COVID-19 patients was associated with a low mortality rate.

Keywords: remdesivir, efficacy, COVID-19

¹Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai

Tác giả liên lạc: DS. Bùi Thanh Huyền

ĐT: 0933096920

Email: huyenbui3110@gmail.com

ĐẶT VẤN ĐỀ

SARS-Cov-2 được phát hiện lần đầu tiên vào tháng 12 năm 2019 tại Vũ Hán (Hồ Bắc, Trung Quốc)⁽¹⁾. Ngày 11/3/2020, Tổ chức Y tế thế giới công bố đại dịch toàn cầu gây bởi SARS-Cov-2⁽²⁾. Tại Việt Nam, đợt bùng phát dịch lần thứ 4 từ ngày 27/4/2021 đến nay kéo theo tỷ lệ người nhập viện vì COVID-19 gia tăng. Remdesivir là thuốc kháng virus dạng nucleotid analog bất hoạt RNA polymerase ức chế sự phát triển của virus, được Cục Quản lý dược phẩm và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA- Food and Drug Administration) phê duyệt chỉ định điều trị bệnh nhân COVID-19 nhập viện vào ngày 22/10/2020⁽³⁾. Theo khuyến cáo mới nhất của Bộ Y tế ban hành tháng 10/2021 về phác đồ điều trị COVID-19, remdesivir được chỉ định điều trị cho bệnh nhân nhiễm SARS-Cov-2 mức độ trung bình đến nặng, có sử dụng liệu pháp oxy hỗ trợ⁽⁴⁾. Remdesivir đến nay vẫn là một thuốc mới trong điều trị COVID. Nhiều nghiên cứu tiếp tục được thực hiện để tìm kiếm thêm thông tin về hiệu quả của remdesivir, đặc biệt là cải thiện tỷ lệ tử vong do COVID-19. Tuy nhiên, đến nay, các nghiên cứu này chưa cho thấy kết quả như mong đợi. Vì vậy, tại nhiều Quốc gia, hướng dẫn điều trị COVID-19 vẫn đang liên tục cập nhật dữ liệu, phân tích đánh giá để có thể đưa ra được kết luận chính xác về hiệu quả của remdesivir. Tại Việt Nam, remdesivir mới được đưa vào áp dụng trong đợt bùng dịch lần thứ 4, cụ thể tại bệnh viện đa khoa Đồng Nai vào giữa tháng 8/2021. Trước tình hình đó, nhóm nghiên cứu thực hiện đề tài "*Hiệu quả của remdesivir trên bệnh nhân COVID-19 tại bệnh viện đa khoa Đồng Nai*" với mục tiêu chính là so sánh hiệu quả điều trị của nhóm sử dụng remdesivir với nhóm nhận điều trị chuẩn không có remdesivir dựa trên kết quả điều trị ghi nhận trong hồ sơ bệnh án (HSBA).

ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**Đối tượng nghiên cứu**

Bệnh nhân COVID-19 điều trị tại bệnh viện

Đa khoa Đồng Nai có thời gian xuất viện từ 01/8/2021 đến 20/10/2021.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân có kết quả xét nghiệm xác định bằng Real-time RT-PCR đối với SARS-Cov-2 dương tính kèm theo được nhận liệu pháp oxy hỗ trợ bao gồm: canula, mask, thở oxy dòng cao (HFNC) hoặc thở máy không xâm lấn ngay khi nhập viện điều trị tại hai khoa Đơn vị COVID-19 trung bình và Hồi sức COVID-19.

Tiêu chuẩn loại trừ

HSBA của bệnh nhân COVID-19 không được tiếp cận; phụ nữ có thai; bệnh nhân có eGFR <30 ml/phút/1,73 m²; bệnh nhân có giá trị alanine aminotransferase (ALT) cao hơn 5 lần ngưỡng giới hạn trên (ALT >200 U/L); bệnh nhân thở máy xâm lấn; bệnh nhân lọc máu định kì; bệnh nhân.

Phương pháp nghiên cứu**Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

Cỡ mẫu

Lấy mẫu toàn bộ bệnh nhân COVID-19 thỏa tiêu chí chọn mẫu có ngày xuất viện từ 01/8/2021 đến 20/10/2021. Cơ sở dữ liệu thu thập từ HSBA tại kho lưu trữ hồ sơ bệnh án của bệnh viện Đa khoa Đồng Nai. Mẫu nghiên cứu được chia làm hai nhóm gồm nhóm sử dụng remdesivir từ 3 ngày trở lên và nhóm không sử dụng remdesivir. Remdesivir được chỉ định theo khuyến cáo của Bộ Y tế với chế độ liều ban đầu 200mg/ ngày, liều tiếp theo 100mg/ ngày, sử dụng qua đường truyền tĩnh mạch, sử dụng tối đa 5-10 ngày tùy theo diễn tiến lâm sàng⁽⁴⁾.

Biến số thu thập

Đặc điểm ban đầu bệnh nhân bao gồm: tuổi (năm), giới tính (nam/ nữ), chỉ số khối cơ thể (Kg/m²), thân nhiệt (°C), tri giác (phân loại dựa trên tiêu chí đánh giá của thang điểm đánh giá nguy cơ chuyển độ nặng của người bệnh COVID-19 và kế hoạch chăm sóc theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 của Bộ Y tế

(4), liệu pháp hỗ trợ oxy ban đầu (canula, mask túi, HFNC/ thở máy không xâm lấn), thang điểm bệnh mắc kèm Charlson (dựa theo ứng dụng MDCALC⁽⁵⁾), thang điểm đông máu nội mạch lan tỏa (DIC- Disseminated intravascular coagulation, dựa theo thang điểm của ISTH năm 2001⁽⁶⁾), điểm bão cytokine dương tính (dựa theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 của Bộ Y tế⁽⁴⁾), lymphocyte, bạch cầu (WBC), tiểu cầu (PLT), C-reactive protein (CRP), hoạt độ lactat dehydrogenase, nồng độ lactat trong máu, mức lọc cầu thận ước tính (eGFR), creatinin huyết thanh (Scr), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), tổn thương phổi qua X-quang phổi khi có hình ảnh mờ vùng phế trường hai phổi. Dữ liệu được thu thập về lâm sàng và cận lâm sàng (không bao gồm X-quang phổi) phải biểu hiện tình trạng lâm sàng xấu nhất của bệnh nhân, được tính trong 24 giờ đầu từ lúc bắt đầu nhập Đơn vị điều trị COVID-19 tầng trung bình và khoa Hồi sức COVID-19.

Đặc điểm phác đồ điều trị (có/ không): sử dụng thuốc kháng sinh, thuốc kháng đông (enoxaparin), thuốc kháng viêm corticoid (methylprednisolon hoặc dexamethason); sử dụng thủ thuật hồi sức cấp cứu bao gồm lọc máu hấp phụ cytokine bằng quả lọc HA330 hoặc lọc máu liên tục (lọc máu thẩm tách), đặt nội khí quản (thở máy xâm lấn).

Kết cục điều trị: kết quả điều trị ghi nhận trong HSBA bao gồm tử vong, khỏi/đỡ.

Xử lý số liệu

Dữ liệu được thu thập và thống kê bằng phần mềm SPSS 26.0. Biến định danh và biến định cấp biểu diễn ở dạng tần suất và tỷ lệ phần trăm (%). Biến liên tục biểu diễn ở dạng trung bình (độ lệch chuẩn), trung vị (khoảng tứ phân vị). Phép kiểm áp dụng bao gồm phép kiểm Chi square test, Kolmogorov – Smirnov, T – test, Mann – Whitney, hồi quy logistic đơn biến. Kết quả có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Y đức

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức của bệnh viện Đa khoa Đồng Nai, 18/2021/CN- HĐĐĐ ngày 27/12/2021.

KẾT QUẢ

Trong thời gian từ 01/8/2021 đến 20/10/2021, số bệnh nhân COVID-19 được điều trị tại Đơn vị COVID-19 trung bình và Hồi sức COVID-19 thỏa tiêu chí chọn mẫu là 168. Trong đó, số lượng bị loại là 19 hồ sơ bệnh án (HSBA), bao gồm 05 HSBA do mang thai, 01 do chạy thận ngắt quãng, 10 do ALT cao trên 5 lần ngưỡng giới hạn trên, 03 HSBA do eGFR <30 ml/phút/1,73 m². Cỡ mẫu nghiên cứu là 149 hồ sơ bệnh án bao gồm nhóm không sử dụng thuốc remdesivir là 77 hồ sơ bệnh án, và nhóm sử dụng remdesivir là 72 hồ sơ bệnh án.

Bảng 1: Đặc điểm ban đầu của hai nhóm sử dụng remdesivir và không sử dụng thuốc

Tiêu chí khảo sát	Tổng số mẫu (N 149)	Nhóm không sử dụng remdesivir (N=77)	Nhóm có sử dụng remdesivir (N=72)	Giá trị P
Tuổi (năm)	54 ±16,4	58 ± 16,9	49,8 ±15	0,02
Chỉ số khối cơ thể (BMI)	22,6 (21,3 – 24,3)	22,3 (20,9 -24,8)	23,1 (21,3 – 24,3)	0,341
Nam, n(%)	66 (44,3%)	33 (42,9%)	33 (45,8%)	0,134
Nữ, n(%)	83 (55,7%)	44 (57,1%)	39 (54,2%)	
Thân nhiệt (°C)	37,4 ± 0,7	37,2 ± 0,6	37,5 ± 0,8	0,032
Tỉnh, tiếp xúc tốt, n(%)	148 (99,3%)	77 (100%)	71 (98,6%)	0,735
Tỉnh, đừ, tiếp xúc chậm, n(%)	0	0	0	
Ngủ gà, lay gọi đáp ứng, n(%)	0	0	0	
Lơ mơ, hôn mê, mất ý thức, n(%)	1 (0,7%)	0	1 (1,4%)	
Điểm Charlson	1 (0-3)	2 (0-3)	1 (0-2)	0,029
Đái tháo đường	39 (26,2%)	18 (23,4%)	21 (29,2%)	0,422
Ung thư	3 (2%)	3 (3,9%)	0	-
Stent mạch vành	2 (1,3%)	2 (2,6%)	0	-

Tiêu chí khảo sát	Tổng số mẫu (N 149)	Nhóm không sử dụng remdesivir (N=77)	Nhóm có sử dụng remdesivir (N=72)	Giá trị P
COPD	5 (3,3%)	3 (3,9%)	2 (2,8%)	-
Oxy trị liệu				
Canula	54 (36,2%)	29 (37,7%)	25 (34,7%)	0,736
Mask túi	46 (30,9%)	27 (35%)	19 (26,4%)	0,289
HFNC/ thở máy không xâm lấn, n(%)	49 (32,9%)	21 (27,3%)	28 (38,9%)	0,163
Điểm DIC ≥ 5, n(%)	2 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (1,4%)	1
Điểm bão Cytokine dương tính	65 (43,6%)	30 (38,9%)	35 (48,6%)	0,140
Lymphocyte (K/uL)	0,8 (0,6 – 1,2)	0,8 (0,6 – 1,3)	0,85 (0,6 -1,1)	0,783
D-DIMER (ng/ml)	755 (428-1688)	825 (468 – 1877)	737 (393-1583)	0,218
WBC (K/UL)	8,8 (6,2 – 11,8)	8,7 (6,7-12)	8,9 (6,1-11,5)	0,93
PLT (K/UL)	225 (157,5-307,5)	249 (161,5-318)	206 (154-296)	0,245
CRP (mg/L)	79,2 (40,5 -117)	70,4 (28,8-116,1)	82 (50-129,3)	0,174
LDH (U/L)	490 (350 -760)	395 (311,5-503)	574 (390-798)	0,003
Lactat máu (mmol/l)	3,7 (3,2-4,9)	4,3 (3,2-6,2)	3,6 (3,2-4,9)	0,351
eGFR (ml/phút/1,73 m ²)	91,8 (73,9-107,5)	87,7 (63,5-106,9)	95,3 (80-110,4)	0,061
Scr (umol/L)	71,4 (62,5-85,4)	73,1 (63-86,5)	70,05 (61,53-83,55)	0,231
ALT (U/L)	49,9 (27-80,5)	42 (24 -80)	55 (34,3 -83,8)	0,089
AST (U/L)	49,2 (31,5-73)	49,2 (31-68,9)	48,8 (33,2-81,8)	0,479

Theo *Bảng 1*, bệnh nhân khi nhập Đơn vị điều trị COVID-19 tăng trung bình và Hồi sức COVID-19 có thân nhiệt trung bình $37,4 \pm 0,7^{\circ}\text{C}$, trong đó tỷ lệ bệnh nhân có thân nhiệt trên $38,5^{\circ}\text{C}$ chỉ chiếm 14,1%. Về tri giác, hầu như bệnh nhân nhập viện điều trị đều tỉnh táo chiếm 99,3%, chỉ ghi nhận 1 trường hợp bệnh nhân có trạng thái lơ mơ thuộc nhóm sử dụng remdesivir. Kết quả nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân được chỉ định liệu pháp oxy hỗ trợ ban đầu không khác biệt ở hai nhóm sử dụng và không sử dụng remdesivir. Tuy nhiên, nhóm sử dụng remdesivir có tỷ lệ thở oxy lưu lượng cao là 38,9% cao hơn so với nhóm không sử dụng thuốc là 27,3%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,131$). Theo kết quả X-quang phổi, nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ có tổn thương trên phổi chiếm 84,6%. Về đặc điểm cận lâm sàng, nhóm nghiên

cứ so sánh các chỉ số liên quan về chức năng thận (creatinin huyết thanh, mức lọc cầu thận ước tính, chức năng gan gồm men gan ALT, AST), chỉ số về huyết đồ (bạch cầu, bạch cầu lympho, tiểu cầu), chỉ số viêm CRP đều không có sự khác biệt ở hai nhóm về mặt thống kê. Ngoại trừ giá trị LDH ở nhóm sử dụng remdesivir có trung vị cao hơn so với nhóm không sử dụng (lần lượt là 574 với 395 U/L, $p=0,003$).

Về phác đồ điều trị COVID-19, cả hai nhóm bệnh nhân đều được nhận phác đồ chuẩn theo hướng dẫn của Bộ Y tế bao gồm sử dụng thuốc kháng đông, thuốc kháng viêm, kháng sinh kinh nghiệm ban đầu chiếm tỷ lệ cao. Kết quả khảo sát về phác đồ điều trị của hai nhóm sử dụng và không sử dụng remdesivir được thể hiện trong *Bảng 2*.

Bảng 2: Phác đồ điều trị COVID-19 ở hai nhóm sử dụng và không sử dụng remdesivir

Tiêu chí khảo sát	Mẫu tham gia (N=149)	Nhóm không sử dụng remdesivir (N=77)	Nhóm có sử dụng remdesivir (N=72)	Giá trị P
Phác đồ kháng sinh ban đầu				
Có sử dụng kháng sinh, n (%)	145 (97,3%)	75 (97,4%)	70 (97,2%)	1
Đơn trị, n (%)	71 (49,7%)	40 (53,3%)	34 (48,6%)	0,567
Phối hợp, n (%)	71 (47,7%)	35 (46,7%)	36 (51,4%)	
Azithromycin, n (%)	15 (10,1%)	12 (16%)	3 (1,4%)	0,002
β-lactam, n(%)	137 (91,9%)	70 (93,3%)	67 (95,7%)	0,72
Levofloxacin, n(%)	66 (44,3%)	26 (34,7%)	40 (57,1%)	0,007

Tiêu chí khảo sát	Mẫu tham gia (N=149)	Nhóm không sử dụng remdesivir (N=77)	Nhóm có sử dụng remdesivir (N=72)	Giá trị P
Lọc máu hấp phụ cytokin HA330, n (%)	25 (16,8%)	5 (6,8%)	20 (27,8%)	0,001
Lọc máu thẩm tách, n(%)	5 (3,4%)	2 (2,6%)	3 (4,2%)	0,673
Sử dụng thuốc kháng đông, n(%)	142 (95,3%)	72 (93,5%)	70 (97,2%)	0,444
Sử dụng thuốc kháng viêm, n(%)	147 (98,7%)	76 (98,7%)	71 (98,6%)	1

Khảo sát trên bệnh nhân sử dụng remdesivir cho thấy tỷ lệ sử dụng thuốc ≤5 ngày chiếm 30,5% (22 HSBA), 66,7% (48 HSBA) có số ngày sử dụng remdesivir từ 5 đến 10 ngày, 2,8% (2 HSBA) có số ngày sử dụng thuốc trên 10 ngày. Về thời điểm chỉ định sử dụng remdesivir, nhóm nghiên cứu ghi nhận nhóm bệnh nhân được chỉ định sử dụng sớm trước 3 ngày có tỷ lệ tử vong là 22% (11/50 HSBA) thấp hơn so với nhóm sử dụng từ sau 3 ngày là 27% (6/22 HSBA).

Bảng 3: Khảo sát bệnh nhân tử vong tại bệnh viện và chuyển thở máy xâm lấn

Tiêu chí khảo sát	Nhóm không sử dụng remdesivir (N=77)	Nhóm sử dụng remdesivir (N=72)	Giá trị P
Tử vong tại viện	34 (44,2%)	17 (23,6%)	0,008
BN chuyển thở máy xâm lấn	19 (24,7%)	13 (18,1%)	0,325

Phép kiểm hồi quy logistic đơn biến khảo sát yếu tố sử dụng remdesivir liên quan đến kết quả xuất viện khỏi/đỡ cho thấy tỷ số Odds=2,56; 95% CI = 1,3 – 5,2, p=0,009. Kết quả nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân cần can thiệp thở máy xâm lấn trong quá trình điều trị ở nhóm sử dụng thuốc remdesivir là 18,1% thấp hơn so với nhóm không sử dụng thuốc là 24,7%, tuy nhiên không có khác biệt có ý nghĩa thống kê. Khảo sát 100 bệnh nhân có đặc điểm ban đầu thở oxy hỗ trợ qua canula/mask túi, nhóm sử dụng remdesivir ghi nhận 3/44 HSBA (6,8%) có bệnh nhân chuyển sang thở máy không xâm lấn/ xâm lấn trong quá trình điều trị. Tỷ lệ này thấp hơn so với nhóm không sử dụng thuốc là 8/56 HSBA (14,3%).

BÀN LUẬN

Remdesivir là thuốc kháng virus có mặt tại bệnh viện đa khoa Đồng Nai từ tháng 8 năm 2021. Tuy nhiên số lượng bệnh nhân được chỉ định sử dụng thuốc không nhiều, lý do một phần, đây là thuốc mới được chấp thuận sử

dụng điều trị COVID-19 bởi Cục Quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ cuối năm 2020⁽³⁾. Remdesivir tuy đã được nghiên cứu và phát triển từ năm 2013, nhưng đến nay, đây vẫn là một thuốc mới trong điều trị COVID-19. Tổ chức Y tế thế giới chỉ chấp thuận sử dụng remdesivir trong một vài điều kiện đặc biệt, không khuyến nghị trên bệnh nhân đã có thở máy xâm lấn từ trước⁽⁷⁾. Bên cạnh đó, dữ liệu về độ an toàn của thuốc vẫn còn được theo dõi dẫn đến sự e ngại sử dụng của các nhà lâm sàng. Về hiệu quả điều trị, do thông tin liên lạc của bệnh nhân không được ghi nhận đầy đủ, nhóm nghiên cứu không thực hiện theo dõi tình trạng sau xuất viện. Tuy nhiên tỷ lệ tử vong tại viện ở nhóm sử dụng remdesivir thấp hơn đáng kể so với nhóm không sử dụng thuốc. Các đặc điểm triệu chứng lâm sàng ban đầu đa phần không có sự khác biệt giữa hai nhóm có sử dụng và không sử dụng thuốc ngoại trừ tuổi, chỉ số thân nhiệt, thang điểm Charlson, bệnh lí mắc kèm chỉ số LDH. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận độ tuổi và trung vị thang điểm Charlson ở nhóm không sử dụng remdesivir cao hơn so nhóm sử dụng thuốc, đây cũng là yếu tố tăng nguy cơ tử vong trên bệnh nhân COVID-19. Nghiên cứu phân tích gộp của Noor và cộng sự cho thấy nguy cơ tử vong ở bệnh nhân nhiễm COVID-19 trên 65 tuổi cao hơn so với nhóm dưới 65 tuổi với tỷ số nguy cơ RR=3,59, 95% CI=1,87-6,90, p <0,001⁽⁸⁾. Bệnh nhân có tuổi càng cao nguy cơ có nhiều bệnh lí mắc kèm, cũng như đây cũng là nguyên nhân dễ dẫn đến tử vong trên bệnh nhân COVID-19⁽⁹⁾. Ở đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân tham gia nghiên cứu, các chỉ số liên quan đến mức độ nặng của diễn tiến bệnh COVID-19 chỉ ghi nhận giá trị trung vị LDH ở nhóm sử dụng remdesivir cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không sử dụng thuốc. LDH là dấu ấn

sinh học của tổn thương mô, cũng liên quan đến mức độ nặng của bệnh nhân COVID-19 khi LDH >300 U/L. Nghiên cứu phân tích của B.M. Henry và cộng sự năm 2020 với cỡ mẫu 1532 bệnh nhân COVID-19 ghi nhận giá trị LDH cao làm tăng mức độ nặng (OR=6,53; 95% CI=3,47 – 12,28) và tăng nguy cơ tử vong (OR=16, 95% CI=7,07-39,13⁽¹⁰⁾). Cả hai nhóm đều được nhận kháng sinh kinh nghiệm ban đầu chỉ khác biệt ở tỷ lệ kê đơn azithromycin và levofloxacin. Theo khuyến cáo, Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ, azithromycin được sử dụng khi có bội nhiễm vi khuẩn trên bệnh nhân đồng mắc COVID-19⁽¹¹⁾. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên có nhóm chứng RECOVERY thực hiện tại 176 bệnh viện ở Anh trên nhóm được nhận 500mg azithromycin 1 lần 1 ngày bằng đường uống hoặc tiêm truyền tĩnh mạch trong 10 ngày cho thấy tỷ lệ tử vong trong 28 ngày không có sự khác biệt (22% ở nhóm can thiệp và 22% ở nhóm chứng, p=0,5)⁽¹²⁾. Việc sử dụng kháng sinh thuộc nhóm flouoroquinolon, hay gặp là levofloxacin được khuyến cáo đơn trị hoặc phối hợp trong phác đồ kinh nghiệm điều trị bệnh nhân COVID-19 được chẩn đoán viêm phổi của Bộ Y tế⁽⁴⁾. Đối với bệnh nhân COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch, phương pháp lọc máu hấp phụ cytokine được áp dụng nhằm làm giảm biến chứng của cơn bão cytokine như tổn thương mạch, tắc mạch, giảm nguy cơ tử vong trên bệnh nhân nặng. Bệnh viện đa khoa Đồng Nai áp dụng kỹ thuật lọc máu hấp phụ cytokine bằng quả lọc HA330 từ đầu tháng 9/2021, dẫn đến số lượng bệnh nhân trong nhóm sử dụng remdesivir áp dụng phương pháp này cao hơn so với nhóm không sử dụng thuốc. Đây là thời điểm mà số lượng thuốc remdesivir. Tuy nhiên đến nay, y văn chỉ ghi nhận báo cáo ca lâm sàng đơn lẻ, chưa có nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng chứng minh hiệu quả của phương pháp lọc máu hấp phụ cytokine trong điều trị COVID-19.

Đối với việc sử dụng remdesivir trong điều trị tại bệnh viện đa khoa Đồng Nai, bệnh nhân được chỉ định sử dụng sớm khi nhập viện.

Nghiên cứu quan sát hồi cứu của Paranjape N trên 475 bệnh nhân được sử dụng remdesivir cho thấy ưu điểm cải thiện lâm sàng của những bệnh nhân được chỉ định sử dụng thuốc sớm trước 3 ngày so với thời điểm xét nghiệm Sars-Cov-2 dương tính bằng kỹ thuật PCR với thời gian nằm viện trung bình 15,7 ngày ngắn hơn so với nhóm sử dụng sau 3 ngày là 19,3 ngày có ý nghĩa thống kê (p=0,03)⁽¹³⁾. Tỷ lệ tử vong ở nhóm sử dụng sau hơn 3 ngày cao hơn nhóm sử dụng sớm hơn 3 ngày với tỷ số Odds=1,74, 95% CI=0,9 – 3,2. Hiệu quả của remdesivir cũng thể hiện ở nghiên cứu quan sát của Pasquini và cộng sự thực hiện tại Ý trên 51 bệnh nhân có thở máy ghi nhận tỷ lệ tử vong ở nhóm sử dụng remdesivir 56% thấp hơn nhóm không sử dụng là 92%, tỷ số Odds là 3,506; 95% CI=1,768 – 6,954, p <0,001⁽¹⁴⁾. Về khả năng cải thiện lâm sàng dựa trên tiêu chí chuyển nặng cần thở máy xâm lấn, phân tích gộp của Angamo thực hiện năm 2021 ghi nhận tỷ lệ thở máy xâm lấn ở nhóm sử dụng remdesivir là 27% thấp hơn so với so với nhóm không sử dụng remdesivir là 47%⁽¹⁵⁾. Nghiên cứu của Grein J trên 53 bệnh nhân có SpO₂ ≤94% và sử dụng remdesivir có tỷ lệ bệnh nhân được cai máy thở 57% (17/30 bệnh nhân có thở máy ban đầu), tỷ lệ tử vong chiếm 13% gồm 6/30 bệnh nhân có thở máy xâm lấn và 1/19 bệnh nhân thở oxy không xâm lấn⁽¹⁶⁾. Hiệu quả cải thiện lâm sàng trong của remdesivir cũng được thể hiện qua nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp của Rezagholizadeh trên bệnh nhân theo dõi trong 28 ngày với tỷ số nguy cơ RR=1,09, 95% CI=1,04 - 4,60, trên bệnh nhân thở oxy dòng thấp từ ngày 1 đến ngày 14 có RR=2,88, 95% CI =1,04 - 1,15, trên bệnh nhân thở máy xâm lấn hoặc ECMO từ ngày 14 đến ngày 28 có RR=5,34, 95% CI=2,37 – 12,05⁽¹⁷⁾. Kết quả khảo sát của chúng tôi trên nhóm bệnh nhân hỗ trợ oxy qua canula/ mask túi cũng ghi nhận tỷ lệ thấp bệnh nhân chuyển nặng cần thở máy xâm lấn trên nhóm có sử dụng remdesivir. Đây

cũng góp phần làm giảm nguy cơ tử vong trên bệnh nhân COVID-19.

KẾT LUẬN

Remdesivir có liên quan đến nguy cơ tử vong thấp trên bệnh nhân điều trị COVID-19 nội trú tại bệnh viện đa khoa Đồng Nai. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu không ghi nhận sự khác biệt về tỷ lệ chuyển thở máy xâm lấn hai nhóm sử dụng và không sử dụng remdesivir.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO (2020). Novel coronavirus—China. URL: <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>.
2. WHO (2020). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
3. FDA (2020). FDA news release. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>.
4. Bộ Y tế (2021). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 cập nhật lần thứ 7. URL: <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. MDCALC (2020). Charlson Comorbidity Index (CCI). URL: <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>
6. Bộ Y tế (2021). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hội chứng giảm tiểu cầu, huyết khối sau tiêm vắc xin COVID-19. URL: https://kcb.vn/wp-content/uploads/2021/04/Huong-dan-chan-doan-dieu-tri-theo-tuyen-tong-hop-ban-hanh_1.signed-1.pdf.
7. WHO (2020). WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients URL: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>
8. Noor FM, Islam MM (2020). Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Journal of Community Health*, 45(6):1270–1282.

9. Smorenberg A, Peters EJ, van Daele P, Nossent EJ, Muller M (2021). How does SARS-CoV-2 targets the elderly patients? A review on potential mechanisms increasing disease severity. *European Journal of Internal Medicine*, 83:1–5.
10. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J (2020). Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *American Journal of Emergency Medicine*, 38(9):1722–1726.
11. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Muller WJ, et al (2020). Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciaa478.URL: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478>
12. RECOVERY Collaborative Group (2021). Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*, 397(10274):605–612.
13. Paranjape N, Husain M, Priestley J, Koonjah Y, Watts C, Havlik J (2021). Early Use of Remdesivir in Patients Hospitalized With COVID-19 Improves Clinical Outcomes: A Retrospective Observational Study. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 29(5):282–286.
14. Pasquini Z, Montalti R, Temperoni C, et al (2020). Effectiveness of remdesivir in patients with COVID-19 under mechanical ventilation in an Italian ICU. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(11):3359–3365.
15. Angamo MT, Mohammed MA, Peterson GM (2021). Efficacy and safety of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infection*, pp.1–15.
16. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al (2020). Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(24):2327–2336.
17. Rezagholizadeh A, Khiali S, Sarbakhsh P, Entezari-Maleki, T (2021). Remdesivir for treatment of COVID-19; an updated systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pharmacology*, 897:173926.

Ngày nhận bài báo:	07/11/2021
Ngày nhận phản biện nhận xét bài báo:	10/02/2022
Ngày bài báo được đăng:	15/03/2022