

Cập nhật Khuyến cáo về sử dụng corticosteroid ở bệnh nhân COVID-19 của Viện Y khoa Quốc gia Hoa Kỳ

Khuyến cáo đối với bệnh nhân COVID-19

Trên cơ sở báo cáo sơ bộ từ thử nghiệm ngẫu nhiên đánh giá điều trị COVID-19 (RECOVERY) (được trình bày dưới đây), Hội đồng hướng dẫn điều trị COVID-19 (Hội đồng) khuyến cáo sử dụng **dexamethason** 6 mg mỗi ngày trong tối đa 10 ngày để điều trị COVID-19 ở những bệnh nhân thở máy (**AI**) và những bệnh nhân cần bổ sung oxy nhưng không phải thông khí cơ học (**BI**).

- **Không nên sử dụng dexamethason** để điều trị COVID-19 ở những bệnh nhân không cần bổ sung oxy (**AI**).

- Nếu không có sẵn dexamethason, sử dụng glucocorticoid thay thế như **prednison, methylprednisolon** hoặc **hydrocortison** (xem phần Cân nhắc bổ sung dưới đây để biết khuyến cáo về liều dùng các thuốc) (**AIII**).

(Mức khuyến cáo: A. Khuyến cáo mức độ mạnh, B. Khuyến cáo mức độ trung bình, C. Khuyến cáo cân nhắc sử dụng; Mức độ bằng chứng: I. Một hoặc một vài thử nghiệm ngẫu nhiên có tiêu chí lâm sàng và/hoặc tiêu chí xét nghiệm có giá trị, II. Một hoặc một số thử nghiệm không ngẫu nhiên, được thiết kế tốt hoặc nghiên cứu thuần tập quan sát, III. Ý kiến chuyên gia).

Cơ sở khuyến cáo

RECOVERY, một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở ở bệnh nhân nhập viện mắc COVID-19, cho thấy tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên sử dụng dexamethason so với những người được chăm sóc tiêu chuẩn (SOC) thấp hơn. Lợi ích này được quan sát trên các bệnh nhân cần bổ sung oxy khi được đưa vào nghiên cứu. Không ghi nhận được lợi ích khi sử dụng dexamethason trên các bệnh nhân không cần bổ sung oxy. Chi tiết về thử nghiệm được trình bày trong phần Dữ liệu lâm sàng cập nhật dưới đây.

Cơ chế tác dụng và cơ sở sử dụng corticosteroid ở bệnh nhân COVID-19

Bệnh nhân COVID-19 nặng có thể hình thành đáp ứng viêm toàn thân dẫn đến tổn thương phổi và suy đa tạng. Tác dụng chống viêm mạnh của corticosteroid được đề xuất có thể ngăn ngừa hoặc giảm thiểu được tình trạng này. Tác động lâm sàng bao gồm lợi ích và nguy cơ khi sử dụng corticosteroid (chủ yếu là prednison hoặc methylprednisolon) ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng phổi căn nguyên khác COVID-19 đã được báo cáo. Ở bệnh nhân viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* và có tình trạng thiếu oxy, điều trị bằng prednisolon làm giảm tỷ lệ tử vong; tuy nhiên, trong các đợt cấp nhiễm trùng do chủng mới của virus corona khác (ví dụ, hội chứng hô hấp cấp Trung Đông (MERS) và hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS), điều trị bằng corticosteroid liên quan đến chậm thải trừ virus. Trong viêm phổi nặng do virus cúm, điều trị với corticosteroid dường như dẫn đến kết quả lâm sàng xấu hơn, bao gồm nhiễm trùng thứ phát và tử vong.

Sử dụng corticosteroid trong các nghiên cứu trên bệnh nhân nặng có hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) ghi nhận kết quả trái ngược nhau. Có bảy thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng bao gồm 851 bệnh nhân được đánh giá về việc sử dụng corticoid trong ARDS. Tuy nhiên, khi tổng hợp kết quả thử nghiệm bằng phân tích meta, liệu pháp corticoid có liên quan đến giảm cả tỷ lệ tử vong (tỷ số nguy cơ RR 0,75; khoảng tin cậy 95% [CI], 0,59-0,95) và thời gian phải thở máy (chênh lệch trung bình, -4,93 ngày, 95% CI, -7,81 đến -2,06 ngày).

Giám sát tác dụng không mong muốn và tương tác thuốc - thuốc

Bác sĩ lâm sàng nên theo dõi chặt chẽ bệnh nhân COVID-19 đang sử dụng dexamethason do tác dụng không mong muốn (ví dụ, tăng đường huyết, nhiễm khuẩn thứ phát, ảnh hưởng tâm thần, hoại tử vô khuẩn - avascular necrosis).

Việc sử dụng corticosteroid toàn thân kéo dài có thể làm tăng nguy cơ tái hoạt động các nhiễm trùng tiềm ẩn (ví dụ, viêm gan B, nhiễm virus herpes, nhiễm giun sươn, lao phổi).

Dexamethason là một chất cảm ứng cytochrom P450 (CYP) 3A4 trung bình. Do đó, thuốc có thể làm giảm nồng độ và hiệu quả của các thuốc dùng đồng thời là cơ chất của CYP3A4. Bác sĩ lâm sàng nên xem xét chế độ dùng thuốc của bệnh nhân để đánh giá các tương tác tiềm tàng.

Việc sử dụng đồng thời remdesivir và dexamethason chưa được nghiên cứu chính thức, nhưng một tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng là không được dự đoán.

Cân nhắc bổ sung

- Việc sử dụng các corticosteroid khác (ví dụ, prednison, methylprednisolon, hydrocortison) để điều trị COVID-19 có mang lại lợi ích tương tự như dexamethason hay không hiện chưa rõ ràng. Tổng liều tương đương hàng ngày với dexamethason 6 mg (uống hoặc tiêm tĩnh mạch) của các thuốc này như sau:

+ Prednison 40 mg

+ Methylprednisolon 32 mg

+ Hydrocortison 160 mg

+ Các corticoid có thời gian bán thải, thời gian tác dụng và tần suất sử dụng khác nhau

+ Corticoid tác dụng dài: Dexamethason; thời gian bán thải: 36 đến 72 giờ, sử dụng một lần mỗi ngày.

+ Corticoid tác dụng trung gian: Prednison và methylprednisolon; thời gian bán thải: 12 đến 35 giờ, dùng 1 -2 lần/ngày.

+ Corticosteroid tác dụng ngắn: Hydrocortison; thời gian bán thải từ 8 đến 12 giờ, dùng 2-4 lần/ngày.

+ Hydrocortison thường được sử dụng để kiểm soát sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân COVID-19; tham khảo phần Chăm sóc đặc biệt để biết thêm thông tin.

Không giống như các corticosteroid khác được nghiên cứu trước đây trong ARDS, dexamethason thiếu hoạt tính mineralocorticoid và do đó có tác dụng tối thiểu đối với cân bằng natri và thể dịch.

Cân nhắc trong thai kỳ

Sử dụng ngắn hạn betamethason và dexamethason, được biết là qua nhau thai, để giảm các biến chứng sơ sinh của trẻ sinh non ở phụ nữ bị dọa đẻ non.

Do lợi ích tiềm năng của việc giảm tỷ lệ tử vong của mẹ và nguy cơ thấp ảnh hưởng xấu đến thai nhi trong quá trình điều trị ngắn ngày, Hội đồng khuyến cáo sử dụng dexamethason ở phụ nữ có thai mắc COVID-19 phải thở máy (AIII) hoặc cần bổ sung oxy nhưng không phải thông khí cơ học (BIII).

Cân nhắc trên trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của dexamethason hoặc các corticosteroid khác trong điều trị COVID-19 **chưa được đánh giá đầy đủ ở bệnh nhân nhi**. Điều quan trọng là thử nghiệm RECOVERY không bao gồm một số lượng đáng kể bệnh nhân nhi và tỷ lệ tử vong của các bệnh nhi mắc COVID-19 thấp hơn đáng kể so với các bệnh nhân trưởng thành. Do đó, cần thận trọng khi ngoại suy kết quả của thử nghiệm này cho bệnh nhân <18 tuổi. Dexamethason có thể có lợi ở bệnh nhân nhi mắc COVID-19 đang thở máy. Sử dụng dexamethason ở những bệnh nhân cần các hình thức bổ sung oxy hỗ trợ khác nên được xem xét trong từng trường hợp cụ thể, và thường không được khuyến cáo cho những bệnh nhân nhi chỉ cần hỗ trợ oxy ở mức độ thấp (ví dụ, chỉ dùng ống thông mũi). Các nghiên cứu bổ sung là cần thiết để đánh giá việc sử dụng steroid trong điều trị COVID-19 ở bệnh nhân nhi, kể cả các bệnh nhân có Hội chứng viêm đa hệ thống ở trẻ em (MIS-C).

Dữ liệu lâm sàng cập nhật

Thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên có kiểm soát của dexamethason so với chăm sóc tiêu chuẩn ở bệnh nhân nhập viện (RECOVERY)

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu RECOVERY là một thử nghiệm thích ứng đa trung tâm, nhân mở đang thực hiện, được tài trợ bởi Dịch vụ Y tế Quốc gia tại Vương quốc Anh. Bệnh nhân tham gia đủ điều kiện được chọn ngẫu nhiên để nhận một trong một số liệu pháp điều trị COVID-19 tiềm năng bổ sung với chăm sóc tiêu chuẩn (SOC) hoặc chăm sóc tiêu chuẩn đơn độc. Trong một nhóm của nghiên cứu, bệnh nhân được sử dụng dexamethason 6 mg đường uống hoặc IV mỗi ngày trong 10 ngày (hoặc cho đến khi xuất viện, tùy theo điều kiện nào đến trước). Tiêu chí chính của nghiên cứu là tử vong do mọi nguyên nhân **sau 28 ngày kể** từ khi lựa chọn ngẫu nhiên. Tiêu chí phụ bao gồm thời gian đến khi xuất viện, tử vong do nguyên nhân cụ thể, cần phải điều trị thay thế thận, rối loạn nhịp nghiêm trọng, thở máy và thời gian thở máy.

Quản thể nghiên cứu

Bệnh nhân nhập viện tại Anh có biểu hiện lâm sàng và nghi ngờ nhiễm COVID-19 hoặc được xét nghiệm xác định nhiễm SARS-CoV-2 đủ điều

kiện được đưa vào nghiên cứu. Bệnh nhân không được chọn vào nhóm sử dụng dexamethason (hoặc bao gồm trong phân tích) nếu chắc chắn bệnh nhân cần điều trị bằng corticoid hoặc bác sĩ xác định rằng nguy cơ nếu bệnh nhân tham gia nghiên cứu quá lớn dựa trên tiền sử y khoa. Nghiên cứu đã ngừng thu dụng bệnh nhân vào nhóm sử dụng dexamethason từ ngày 8 tháng 6 năm 2020 do đủ số lượng người tham gia để đánh giá lợi ích.

Kết quả sơ bộ

Đặc điểm bệnh nhân tham gia:

- Phân tích sơ bộ bao gồm 6425 bệnh nhân, với 2104 bệnh nhân trong nhóm dexamethason và 4321 ở nhóm SOC đơn độc.

- Nhiễm SAR-CoV-2 được xác nhận bằng xét nghiệm ở 89% số bệnh nhân tham gia.

- Tuổi trung bình của bệnh nhân là 66,1 tuổi, 64% là nam giới, và 56% có ít nhất một bệnh đồng mắc nghiêm trọng, bao gồm 24% có đái tháo đường.

- Tại thời điểm thu dụng, 16% bệnh nhân cần phải thở máy xâm nhập hoặc trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể, 60% điều trị oxy bổ sung nhưng không phải thông khí xâm nhập và 24% không cần bổ sung oxy.

- Rất ít bệnh nhân tham gia được sử dụng remdesivir, hydroxychloroquin, lopinavir/ritonavir, hoặc tocilizumab (0% đến 3% số bệnh nhân ở cả hai nhóm); khoảng 8% bệnh nhân tham gia ở nhóm SOC đơn độc được sử dụng dexamethason sau khi chọn ngẫu nhiên. Sử dụng azithromycin được cân bằng ở cả hai nhóm (24% ở nhóm dexamethason so với 25% ở nhóm SOC đơn độc).

Phân tích tiêu chí nghiên cứu

- Nhìn chung, tỷ lệ tử vong 28 ngày kể từ khi nhận vào nghiên cứu ở nhóm dùng dexamethason và nhóm SOC đơn độc lần lượt là 22,9% và 25,7% (tỷ số RR hiệu chỉnh theo tuổi 0,83; 95% CI, 0,75 – 0,93, P <0,001).

- Có tương tác giữa mức độ nặng ban đầu của bệnh nhân COVID-19 và hiệu quả điều trị của dexamethason.

- Lợi ích sống sót xuất hiện lớn nhất trên những bệnh nhân tham gia cần thở máy xâm nhập khi lựa chọn ngẫu nhiên: tỷ lệ tử vong trong 28 ngày nhóm sử dụng dexamethason là 29,3% trong khi tỷ lệ này là 41,4% ở các bệnh nhân nhóm SOC đơn độc (RR 0,64; 95% CI, 0,51–0,81).

- Trong số bệnh nhân cần bổ sung oxy nhưng không phải thông khí cơ học, 23,3% số bệnh nhân tham gia nhóm dexamethason tử vong trong vòng 28 ngày kể từ khi nhận vào so với 26,2% bệnh nhân ở nhóm SOC (RR 0,82; 95% CI, 0,72–0,94).

- Không quan sát được lợi ích trên các bệnh nhân tham gia không cần điều trị oxy; tỷ lệ tử vong trong 28 ngày của nhóm dùng dexamethason và nhóm SOC đơn độc lần lượt là 17,8% và 14,0% (RR 1,19; 95% CI, 0,91–1,51).

- Nguy cơ tiến triển cần thở máy xâm nhập ở nhóm dexamethason thấp hơn so với nhóm SOC đơn độc (RR 0,77; 95% CI, 0,62-0,95).

- Kết quả cho một số tiêu chí phụ (ví dụ, tử vong do nguyên nhân cụ thể, cần phải điều trị thay thế thận, rối loạn nhịp nghiêm trọng) chưa được báo cáo.

Hạn chế

- Nghiên cứu ngẫu nhiên, nhưng nhãn mở.

- Tại thời điểm này, kết quả cho các tiêu chí phụ quan trọng, các tác dụng không mong muốn tiềm ẩn và hiệu quả của dexamethason trong phân tích dưới nhóm (ví dụ: bệnh nhân có bệnh đồng mắc) chưa được báo cáo.

- Bệnh nhân mắc COVID-19 tham gia nghiên cứu cần điều trị oxy nhưng không phải thông khí cơ học là nhóm bệnh nhân không đồng nhất về mức độ nặng của bệnh; không rõ liệu việc sử dụng dexamethason có lợi cho các phân nhóm bệnh nhân tham gia khác hay không (ví dụ, những người cần mức oxy thấp hơn thay vì mức oxy bổ sung cao hơn). Cũng không có tiêu chuẩn hay tiêu chí khách quan để bổ sung oxy.

- Sự phân bố tuổi của những bệnh nhân tham gia khác nhau theo tình trạng hô hấp khi lựa chọn ngẫu nhiên. Bệnh nhân tham gia được thở máy có nhiều khả năng ở độ tuổi dưới 70. Trong số những người tham gia ở độ tuổi > 80, chỉ có 1% được thở máy, trong khi 62% và 37% theo thứ tự ở nhóm bổ sung và không bổ sung oxy. Do đó, chưa rõ lợi ích sống sót của dexamethason đối với bệnh nhân thở máy ở độ tuổi trên 80.

- Remdesivir chỉ được sử dụng ở năm bệnh nhân trong thử nghiệm RECOVERY; do đó, sự an toàn và hiệu quả của việc phối hợp remdesivir và dexamethason còn chưa được xác định.

- Rất ít bệnh nhân nhi hoặc phụ nữ có thai mắc COVID-19 được đưa vào thử nghiệm RECOVERY; do đó, sự an toàn và hiệu quả của việc sử dụng dexamethason ở những bệnh nhân này vẫn chưa được xác định.

Diễn giải kết quả

Theo phân tích sơ bộ, việc sử dụng dexamethason 6 mg mỗi ngày trong tối đa 10 ngày làm giảm tỷ lệ tử vong sau 28 ngày ở các bệnh nhân COVID-19 nặng cần hỗ trợ oxy. Lợi ích của dexamethason được ghi nhận rõ ràng nhất ở nhóm các bệnh nhân nhập viện cần thở máy. Không quan sát được lợi ích của dexamethason ở bệnh nhân không cần hỗ trợ oxy. Sự rõ ràng hơn nữa về lợi ích cải thiện tỷ lệ tử vong của dexamethason theo tình trạng nền độ bão hòa oxy, tuổi, giới tính, bệnh đồng mắc, và/hoặc thời gian xuất hiện các triệu chứng sẽ cung cấp thông tin tốt hơn cho việc áp dụng những kết quả này. Thông tin chi tiết về sự an toàn của dexamethason và việc theo dõi lâu hơn sẽ giúp giải thích nghiên cứu này.

Các nghiên cứu lâm sàng khác về Corticosteroid trong COVID-19

Một số nghiên cứu thuần tập và chùm bệnh nhỏ hơn cho kết quả mâu thuẫn về hiệu quả của corticosteroid trong điều trị COVID-19. Một số nghiên cứu đã

chứng minh lợi ích lâm sàng khi sử dụng methylprednisolon liều thấp trong giai đoạn đầu bị nhiễm, bao gồm giải quyết tình trạng thiếu oxy nhanh hơn, ít cần phải thở máy hơn, ít phải chuyển đến đơn vị chăm sóc tích cực hơn, và thời gian nằm viện ngắn hơn. Ngoài ra, các nghiên cứu khác cho thấy lợi ích trên tỷ lệ tử vong chung thấp hơn ở các bệnh nhân với tình trạng bệnh trung bình, nặng và ARDS, phù hợp với kết quả từ nghiên cứu RECOVERY.

Ngược lại, kết quả được báo cáo từ các nghiên cứu khác, bao gồm phân tích meta 15 nghiên cứu (bao gồm các nghiên cứu điều trị COVID-19, SARS hoặc MERS) và đánh giá hồi cứu các bệnh nhân COVID-19 nguy kịch, cho thấy gia tăng nguy cơ suy đa tạng và không có lợi ích (có khả năng tăng) đối với nguy cơ tử vong khi sử dụng corticosteroid.

Các kết quả nghiên cứu này nên được diễn giải một cách thận trọng vì điều hòa cứu và có một số vấn đề về phương pháp nghiên cứu.

Các thử nghiệm lâm sàng

Một số thử nghiệm lâm sàng đánh giá corticosteroid trong điều trị COVID-19 hiện đang được tiến hành hoặc đang được phát triển. Vui lòng truy cập ClinicalTrials.gov để biết thông tin mới nhất.

Nguồn tài liệu:

<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/1779/cap-nhat-khuyen-cao-ve-su-dung-corticosteroid-o-benh-nhan-COVID-19-cua-Vien-y-khoa-quoc-gia-Hoa-Ky.htm>