

ĐÁNH GIÁ BƯỚC ĐẦU HIỆU QUẢ CỦA MOLNUPIRAVIR TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN COVID-19 TẠI BỆNH VIỆN QUÂN DÂN Y MIỀN ĐÔNG

*Phạm Thị Tuyết Lang², Nguyễn Thị Huyền², Lê Thị Thúy Loan², Nguyễn Thị Ân²
Trương Hoàng Việt², Hà Phạm Trọng Khang¹, Nguyễn Đức Công¹*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đại dịch do virus corona (COVID-19) hiện vẫn là một gánh nặng toàn cầu. Biểu hiện của bệnh đa dạng từ không triệu chứng đến suy hô hấp, suy đa cơ quan, và nhiễm khuẩn huyết. Đánh giá hiệu quả của thuốc kháng virus có thể giúp áp dụng điều trị nhằm ngăn chặn các biến chứng nguy hiểm này.

Mục tiêu: Xác định sơ bộ hiệu quả của molnupiravir trong điều trị bệnh nhân mắc COVID – 19 mức độ nhẹ- trung bình tại Bệnh viện Quân Dân Y miền Đông từ tháng 10 – 2021 đến tháng 12 -2021.

Phương pháp và đối tượng: Nghiên cứu mô tả, thực hiện trên 225 bệnh nhân nhập viện vì COVID-19 mức độ nhẹ - trung bình được khai thác tiền căn, triệu chứng lâm sàng và được định lượng virus COVID-19. Bệnh nhân được điều trị với phác đồ chuẩn, hoặc phác đồ chuẩn kèm theo molnupiravir, sau đó được đánh giá tải lượng virus vào ngày thứ 10.

Kết quả: Trên 225 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ âm tính COVID-19 của nhóm điều trị chuẩn là 25%, ở nhóm điều trị với molnupiravir là 30,4%. Nghiên cứu cho thấy molnupiravir làm giảm thời gian âm tính với $p < 0,001$. Ở những bệnh nhân còn dương tính với COVID-19 vào ngày thứ 10, bệnh nhân điều trị với molnupiravir có tải lượng virus ngày 10 thấp hơn so nhóm điều trị chuẩn có ý nghĩa thống kê ($p = 0,049$).

Kết luận: Đánh giá bước đầu điều trị molnupiravir giúp giảm tải lượng virus đáng kể trên bệnh nhân mắc COVID-19 mức độ nhẹ- trung bình.

Từ khóa: bệnh nhân COVID-19, molnupiravir, PCR.

¹ Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch; ² Bệnh viện Quân Dân y miền Đông
Người phản hồi (Corresponding): Nguyễn Văn Thanh (cong1608@gmail.com)
Ngày nhận bài: 03/7/2022, ngày phản biện: 03/8/2022
Ngày bài báo được đăng: 30/9/2022

PRELIMINARY ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF MOLNUPIRAVIR IN TREATMENT OF COVID-19 PATIENTS IN EASTERN PEOPLE MILITARY HOSPITAL

ABSTRACT

Background: The coronavirus (COVID-19) pandemic remains a global burden. Manifestations of the disease range from asymptomatic to respiratory failure, multi-organ failure, and sepsis. Evaluating the effectiveness of antiviral drugs can help to apply in treatment to prevent these dangerous complications.

Objective: To determine the effectiveness of molnupiravir in the treatment of patients with mild-moderate COVID-19 at Eastern Military Hospital from October 2021 to December 2021.

Methods: Descriptive study, performed on 225 hospitalized patients with mild-moderate COVID-19 whose history, clinical symptoms and COVID-19 virus were investigated. Patients were treated with standard regimen, or standard regimen plus molnupiravir, and viral load was assessed on day 1 and 10.

Results: In the 225 study patients, the negative rate for COVID-19 in the standard treatment group was 25%, in the molnupiravir group it was 30.4%. The research showed that molnupiravir reduced the time of viral clearance with $p < 0,001$. In patients who remained positive for COVID-19 on day 10, patients treated with molnupiravir had a lower viral load on day 10 than the standard treatment group ($p = 0,049$).

Conclusion: Preliminary assessment of molnupiravir resulted in a significant reduction in viral load in patients with mild-moderate COVID-19.

Key words: COVID-19 patient, molnupiravir, PCR.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

COVID – 19 (Corona virus disease 2019) là một bệnh truyền nhiễm với tác nhân là virus sarcovi-2 và các biến thể của nó đang diễn ra trên phạm vi toàn cầu. Virus corona thường gây ra các triệu chứng đường hô hấp, sốt, ho, khó thở, đau cơ và mệt mỏi, nặng hơn sẽ dẫn đến viêm phổi, hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển, nhiễm khuẩn huyết suy chức năng đa cơ quan và tử vong[1].

Một số loại thuốc gần đây đã được cấp phép sử dụng khẩn cấp cho COVID-19,

trong đó molnupiravir là một loại thuốc sử dụng bằng đường uống đầy hứa hẹn. Nghiên cứu trên chuột hamster bị nhiễm SARS-CoV-2 cho thấy có sự cải thiện chức năng phổi rõ rệt và suy giảm hiệu giá virus khi sử dụng molnupiravir[2]. Molnupiravir còn được chứng minh in vitro trong nuôi cấy tế bào biểu mô đường thở của con người chống lại SARS-CoV-2[3]. Một vài nghiên cứu đã chứng minh rằng việc điều trị sớm với molnupiravir làm giảm tải lượng virus, giảm nguy cơ nhập viện hoặc tử vong ở người lớn[4,5]. Tuy nhiên,

những báo cáo này tại Việt Nam còn hạn chế, do đó nghiên cứu này thực hiện đề tài, với mục tiêu tổng quát sơ bộ đánh giá hiệu quả của Molnupiravir trong điều trị bệnh nhân mắc COVID – 19 mức độ nhẹ - trung bình.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Tiêu chuẩn chọn vào: Bệnh nhân ≥ 18 tuổi nhiễm COVID-19 có triệu chứng nhẹ- trung bình được xác định bằng PCR ≤ 5 ngày[5,6].

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân mắc bệnh mạn tính nặng (Bệnh thận mạn có eGFR < 30 ml/phút/1,73m² da hoặc đang lọc máu chu kỳ, xơ gan child B-C, tăng men gan AST hoặc ALT cao gấp 3 lần ngưỡng giới hạn trên bình thường, giảm tiểu cầu $< 100.000/uL$, giảm bạch cầu $< 500/mL$), phụ nữ có thai hoặc cho con bú, bệnh nhân dị ứng thuốc, hoặc từ chối tham gia nghiên cứu[5,6].

Địa điểm nghiên cứu: Khoa COVID 2, Bệnh viện Quân Dân Y miền Đông.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 10 – 2021 đến tháng 12 -2021.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu mô tả
Cỡ mẫu: 225 bệnh nhân, chọn mẫu liên tục thuận tiện.

Phương pháp tiếp cận nghiên cứu: Bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn nhận vào và loại trừ được lựa chọn vào nghiên cứu. Bệnh nhân được khai thác về các chỉ số nền, tiền căn bệnh lý, tiêm vaccine, triệu

chứng lâm sàng để phân mức độ bệnh. Nhóm dùng thuốc được chỉ định thêm molnupiravir liều 200mg/viên, uống 8 viên/ngày vào điều trị tiêu chuẩn, sau ăn, thời gian liên tục 5 ngày theo Hướng dẫn của Bộ Y tế[7]. Nhóm còn lại chỉ được điều trị tiêu chuẩn theo Hướng dẫn của Bộ Y tế[7]. Tất cả bệnh nhân được chỉ định PCR định lượng virus vào ngày 1 và ngày 10.

Định nghĩa biến số

Tuổi: là biến định lượng liên tục, tính từ năm sinh của bệnh nhân cho đến ngày bệnh nhân nhập viện.

Giới: là biến nhị giá gồm 2 giá trị là nam hoặc nữ.

Chiều cao, cân nặng: là các biến định lượng liên tục.

Phân loại BMI: là biến thứ tự, được phân loại theo Hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới cho người Châu Á.

Tiền sử bệnh nội khoa: là biến nhị giá bao gồm các giá trị: tăng huyết áp, đái tháo đường, suy tim, bệnh tim mạch xơ vữa, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh thận mạn.

Mức độ nặng theo lâm sàng: là biến danh định gồm 4 giá trị: nhẹ, trung bình, nặng, và nguy kịch, được chẩn đoán theo Hướng dẫn của Bộ Y tế[7].

Sử dụng thuốc: là biến nhị giá gồm 2 giá trị là có và không, có khi bệnh nhân được chỉ định dùng thêm molnupiravir bên cạnh điều trị chuẩn.

Diễn tiến bệnh: là biến nhị giá gồm 2 giá trị là có và không, có khi bệnh nhân có tăng độ nặng trong quá trình điều trị. Các độ nặng dựa trên Hướng dẫn của

Bộ Y tế[7].

Thời gian âm tính: là biến định lượng, được tính từ ngày nhập viện đến khi bệnh nhân âm tính.

Tải lượng virus ngày 1, Tải lượng virus ngày 10: là biến định lượng, dựa trên kết quả PCR COVID-19.

Hiệu tải lượng virus sau ngày 10: là biến định lượng, dựa trên hiệu tải lượng virus giữa ngày 1 và ngày 10.

Âm tính: là biến nhị giá gồm 2 giá trị là có và không, dựa trên kết quả PCR COVID-19.

Tử vong: là biến nhị giá gồm 2 giá trị là có và không.

2.3. Xử lý số liệu:

Số liệu nghiên cứu đã được mã hóa và nhập vào máy vi tính theo phần mềm SPSS 20. Biến định lượng được trình bày dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn.

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi, giới và số đo nhân trắc của đối tượng nghiên cứu theo nhóm điều trị

Biến số	Toàn bộ (n = 225)	Dùng thuốc (n = 100)	Không dùng thuốc (n = 125)	p
Tuổi (năm) (trung vị, khoảng tứ phân vị)	32 25 – 43	33 27 – 43,5	31 24 - 42	0,07
Giới tính, n(%)				
Nam	125 (55,6)	49 (49,0)	76 (60,8)	0,08
Nữ	100 (44,4)	51 (51,0)	49 (39,2)	
Chiều cao (cm) (trung vị, khoảng tứ phân vị)	167 157 – 170	163 156 – 169,5	168 158 - 170	0,16
Cân nặng (kg) (trung vị, khoảng tứ phân vị)	58 55 - 63	60 54 - 65	58 55 - 62	0,19
Phân nhóm BMI, n(%)				

Biến định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm. So sánh trung bình của biến định lượng bằng phép kiểm t-student nếu có phân phối chuẩn, phép kiểm Mann – Whitney nếu không có sự phân phối chuẩn. Kiểm định tương quan giữa các biến định tính bằng phép kiểm chi bình phương (χ^2) nếu kỳ vọng > 5 hoặc Fisher Exact nếu kỳ vọng < 5 . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ với độ tin cậy 95%.

2.4. Y đức:

Các đối tượng tham gia nghiên cứu đều được ký vào phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tất cả thông tin của bệnh nhân sẽ được bảo mật và lưu trữ cẩn thận.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 10 – 2021 đến tháng 12 -2021 có 225 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu, kết quả như sau:

CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC

Nhẹ cân	10 (4,4)	5 (5,0)	5 (4,0)	0,47
Bình thường	164 (72,9)	70 (70,0)	94 (75,2)	
Thừa cân	37 (16,4)	16 (16,0)	21 (16,8)	
Béo phì	14 (6,2)	9 (9,0)	5 (4,0)	

Nhận xét: Nghiên cứu bao gồm 100 bệnh nhân dùng thuốc và 125 bệnh nhân không dùng thuốc molnupiravir. Nghiên cứu không ghi nhận có sự khác biệt về tuổi, giới tính, các chỉ số nhân trắc giữa 2 nhóm.

Bảng 2. Đặc điểm bệnh lý nền và chủng ngừa vaccine theo nhóm điều trị

Biến số	Toàn bộ (n = 225)	Dùng thuốc (n=100)	Không dùng thuốc (n= 125)	p
Vaccine, n(%)				
Chưa tiêm	14 (6,2)	6 (6,0)	8 (6,4)	0,9
Đã tiêm	211 (93,8)	94 (94,0)	117 (93,6)	
Bệnh nền, n (%)				
Tăng huyết áp	15 (6,7)	9 (9,0)	6 (4,8)	0,21
Bệnh tim mạch xơ vữa	1 (0,4)	1 (1,0)	0 (0,0)	0,44
Suy tim	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính		0 (0)	0 (0)	
Đái tháo đường	7 (3,1)	5 (5,0)	2 (1,6)	0,25
Bệnh thận mạn	1 (0,4)	1 (1,0)	0 (0)	0,44

Nhận xét: Nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ tiêm vaccine ở nhóm dùng thuốc là 6%, và ở nhóm không dùng thuốc là 4%, khác biệt không có ý nghĩa. Về bệnh lý nền, tăng huyết áp là bệnh phổ biến nhất, chiếm 6,7%. Không ghi nhận sự khác biệt về các bệnh lý nền giữa 2 nhóm điều trị.

Bảng 3. Diễn tiến bệnh theo nhóm điều trị

Biến số	Toàn bộ (n = 225)	Dùng thuốc (n = 100)	Không dùng thuốc (n = 125)	p
Mức độ bệnh, n (%)				
Nhẹ	218 (96,9)	99 (99,0)	119 (95,2)	0,14
Trung bình	7 (3,1)	1 (1,0)	6 (4,8)	
Diễn tiến bệnh, n(%)				
Không diễn tiến	219 (97,3)	97 (97,0)	122 (97,6)	0,78
Có diễn tiến	6 (2,7)	3 (3,0)	3 (2,4)	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân mắc COVID-19 nhẹ ở nhóm dùng thuốc là 99%, ở nhóm không dùng thuốc là 95,2%, với $p=0,14$. Nghiên cứu ghi nhận 3% bệnh nhân nhóm dùng thuốc và 2,4% bệnh nhân nhóm không dùng thuốc có diễn tiến nặng hơn, với sự khác biệt không có ý nghĩa.

Bảng 4. Hiệu quả điều trị của molnupiravir

Biến số	Toàn bộ (n = 225)	Dùng thuốc (n = 100)	Không dùng thuốc (n = 125)	p
Tải lượng virus ngày 1 (\log_{10} copies/mL)	17,62 15,43 – 20,79	18,40 15,93 – 21,46	17,07 15,11 – 20,44	0,06
Ở nhóm bệnh nhân âm tính vào ngày thứ 10				
Âm tính, n (%)	63 (28,0)	25 (25,0)	38 (30,4)	0,37
Ở nhóm bệnh nhân còn dương tính ngày thứ 10				
Tải lượng virus ngày 10 (\log_{10} copies/mL)	33,05 29,94 – 35,49	33,83 31,08 – 35,98	32,57 28,53 – 35,02	0,049
Thời gian âm tính (ngày)	15,5 14 - 17	15 14 - 16	16 15 – 17	<0,001
Tử vong, n (%)	0 (0)	0 (0)	0(0)	

Nhận xét: Tải lượng virus lúc nhập viện không khác biệt giữa 2 nhóm điều trị. Vào ngày thứ 10, 25% bệnh nhân nhóm dùng thuốc và 30,4% bệnh nhân nhóm không dùng thuốc đã âm tính, với $p=0,37$. Đối với những bệnh nhân còn dương tính vào ngày thứ 10, nghiên cứu ghi nhận tải lượng virus ngày 10 ở nhóm bệnh nhân dùng thuốc thấp hơn nhóm không dùng thuốc có ý nghĩa thống kê với $p = 0,049$, và hiệu tải lượng cũng cao hơn với $p<0,001$.

4. BÀN LUẬN

Molnupiravir là loại kháng virus phổ rộng, tác động thông qua việc cạnh tranh với các nucleotide như uridine và cytidine triphosphate để gắn với adenine và guanine, từ đó gây nên các đột biến RNA của virus trong quá trình sao chép, từ đó giúp giảm tải lượng virus⁽⁸⁾. Molnupiravir

được sử dụng trong vòng 5 ngày đầu khi mắc bệnh, nhờ được sử dụng bằng đường uống nên dễ dàng trong công tác điều trị ngoại trú, và có hiệu quả tương đương ở các chủng virus khác nhau⁽⁸⁾. Những nghiên cứu gần đây cho thấy mức độ dung nạp, an toàn và hiệu quả bảo vệ của thuốc trong các nghiên cứu pha 1, pha 2 và pha 3⁽⁸⁾. Nghiên cứu này cũng ghi nhận những lợi điểm của molnupiravir tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới.

Nghiên cứu này bao gồm 100 bệnh nhân được chỉ định thêm molnupiravir bên cạnh điều trị chuẩn, và 125 bệnh nhân chỉ được điều trị chuẩn. Khi đo tải lượng virus vào ngày thứ 10, có 25% bệnh nhân nhóm dùng thuốc và 30,4% bệnh nhân nhóm không dùng thuốc đã âm tính ($p = 0,37$). Nghiên cứu này ghi nhận molnupiravir

làm giảm đáng kể tải lượng virus khi điều trị cho bệnh nhân mắc COVID-19 mức độ nhẹ hoặc trung bình trong giai đoạn sớm. Ở những bệnh nhân còn dương tính vào ngày thứ 10, tải lượng virus ở nhóm bệnh nhân dùng thuốc là 33,83 (31,08 – 35,98) \log_{10} copies/mL, thấp hơn so với nhóm không dùng thuốc là 32,57 (28,53 – 35,02) \log_{10} copies/mL, với $p=0,049$. Ghi nhận này phù hợp với những nghiên cứu khác gần đây được thực hiện trên thế giới. William Fischer và cộng sự thực hiện nghiên cứu điều trị molnupiravir liều 400 mg và 800 mg trên 202 bệnh nhân cho thấy tải lượng virus giảm có ý nghĩa giữa 2 nhóm điều trị và không điều trị với molnupiravir, đồng thời, cũng giúp giảm thời gian thanh thải lượng RNA của virus. Hiệu quả kháng virus của molnupiravir được chứng minh rõ ràng từ bệnh phẩm hầu họng của người tham gia điều trị, cho thấy sự thay đổi RNA của virus ở ngày 3, 5, 7, 14, và 28 so với ngày ban đầu. Vào ngày thứ 3 sau điều trị, chỉ 1,9% bệnh nhân nhóm dùng liều 800 mg phát hiện RNA của virus, trong khi đến 16,7% bệnh nhân nhóm placebo vẫn còn virus trong bệnh phẩm. Việc thanh thải hoàn toàn virus đã đạt được ở nhóm dùng 800 mg vào ngày thứ 5, trong khi 11,1% nhóm giả dược vẫn phân lập được vi rút, (với $p=0,027$). Sự thanh thải RNA của virus trong nhóm dùng liều 800 mg đã đạt được thành công với tỷ lệ 92,5% người tham gia so với 80,3% ở nhóm giả dược cho đến khi kết thúc nghiên cứu (ngày 28)⁽⁴⁾. Tuy nhiên, nghiên cứu MOVE-IN lại không cho thấy lợi ích của molnupiravir

trên bệnh nhân nhập viện⁽⁹⁾. Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu MOVE-IN tuyển chọn không chỉ những bệnh nhân mắc COVID-19 mức độ nhẹ- trung bình, mà còn những bệnh nhân mức độ nặng, có nhiều bệnh lý nền, và nhóm dân số có tuổi trung bình cao hơn, nên tổng trạng và tiên lượng của những bệnh nhân này ngay từ lúc bắt đầu nghiên cứu đã xấu hơn nhiều.

Nghiên cứu pha 3 của A. Jayk Bernal thực hiện trên 1433 bệnh nhân mắc COVID-19 mức độ nhẹ- trung bình chưa tiêm vaccine điều trị với molnupiravir liều 800mg ngoại trú cũng cho thấy molnupiravir giúp giảm tải lượng virus vào ngày thứ 3, 5, và 10, và giảm nguy cơ nhập viện và tử vong (6,8% so với 9,7%, KTC 95% [-4,9; -0,1]), và hiệu quả này là tương tự ở tất cả các chủng virus hiện tại⁽⁵⁾. Tuy nhiên, nghiên cứu này ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có diễn tiến xấu trong nhóm dùng thuốc là 3% và ở nhóm không dùng thuốc là 2,4%, với $p=0,78$. Điều này có thể do cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ, không phản ánh được toàn bộ dân số chung. Nghiên cứu này bao gồm đến 93,8% bệnh nhân đã được tiêm chủng vaccine, có thể góp phần vào quá trình hạn chế diễn tiến nặng của bệnh nhân. Bên cạnh đó, nghiên cứu được thực hiện trong bối cảnh nội trú, nên chưa đánh giá được tác dụng giảm tỷ lệ nhập viện như các nghiên cứu khác trên thế giới.

5. KẾT LUẬN

Đánh giá bước đầu điều trị molnupiravir có hiệu quả đáng kể trong việc giảm tải lượng virus sớm hơn và giảm

thời gian âm tính hơn so với điều trị thông thường ở bệnh nhân mắc COVID-19 mức độ nhẹ- trung bình. Việc chỉ định molnupiravir sớm có thể được xem xét ở những bệnh nhân phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Azer, S A (2020). “COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics.” *New microbes and new infections* vol. 37.

2. Abdelnabi R, Foo CS, De Jonghe S, Maes P, Weynand B, Neyts J (2021). “Molnupiravir inhibits the replication of the emerging SARS-CoV-2 variants of concern (VoCs) in a hamster infection model”. *J Infect Dis*, 224:749-53.

3. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al (2020). “An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice”. *Sci Transl Med*, 12(541):eabb5883.

4. Fischer W, Eron JJ, Holman W, et al (2021). “Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19”. Preprint. *medRxiv*.

5. Jayk Bernal, Angélica et al. (2022). “Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients.” *The New England journal of medicin*, 386,6: 509-520.

6. Bộ Y tế (2021), “Quyết định số 4689/QĐ-BYT về việc ban hành Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19”.

7. Kamal, Lina & Ramadan, Ahmed & Farraj, Suha & Bahig, Lydia & Ezzat, Sameera (2022). “The pill of recovery; Molnupiravir for treatment of COVID-19 patients; a systematic review”. *Saudi Pharmaceutical Journal*.

8. “Efficacy and safety of molnupiravir (MK-4482) in hospitalized adult participants with COVID-19 (MK-4482-001)” – ClinicalTrials.gov (Ngày truy cập 23/04/2022).

9. Fact sheet for healthcare providers: Emergency use authorization for healthcare providers. <https://www.fda.gov/media/155054/download> (Truy cập ngày 03/08/2022)