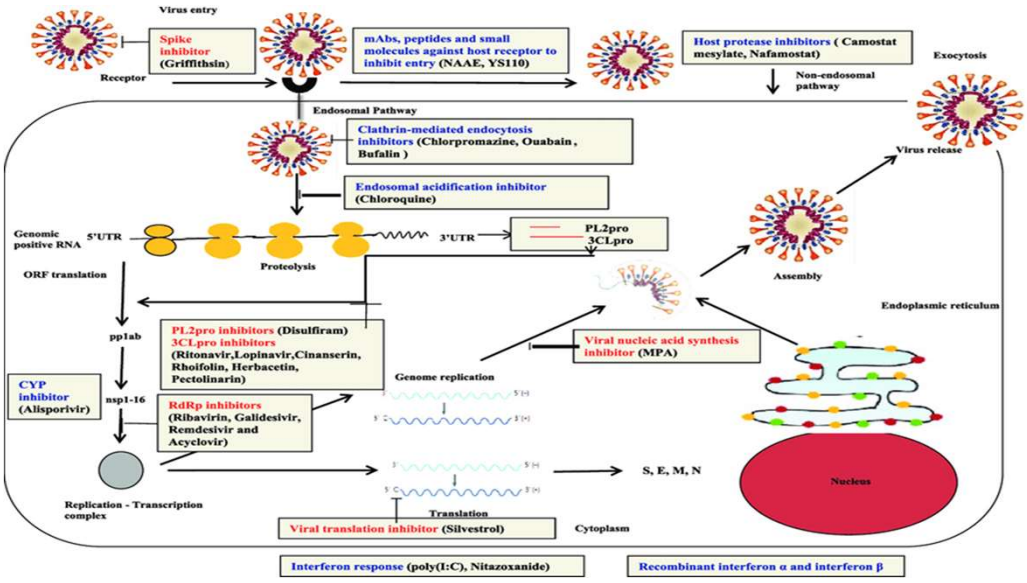
Sử dụng thuốc kháng vi rút, kháng thể kháng vi rút, ức chế IL-6 và kháng sinh điều trị bội nhiễm cho Bệnh nhân nhiễm Covid-19

Ths. Bs CKII. Nguyễn Trung Cấp

1. Cơ chế nhân lên của virus và ccas thuốc tác động



1. Thuốc ức chế virus

- Thuốc đã được khuyến cáo
  - Remdersivir
  - Favipiravir
- Các thuốc còn chưa rõ
  - Molnupiravir
  - Umifenovir
  - Ivermectin
- Các thuốc không được khuyến cáo
  - Chloroquine/Hydrochloroquine
  - Lopiravir/Ritonavir

1. Thuốc ức chế virus

- **Remdersivir:** Là chất tương tự nucleotide gắn với RpRd của virus, gây ức chế sự phiên mã RNA.
- Ở nhóm BN nhẹ:
  - Remdesivir không hoặc rất ít giúp cải thiện tỷ lệ tử vong (4 NC, 7142 BN)
  - Remdesivir không rõ hoặc rất ít giúp cải thiện tỷ lệ phải thở máy (2 NC, 1298 BN), thở oxy (3 NC, 1691 BN).
- Ở BN thở oxy:
  - Remdersivir giúp giảm tỷ lệ tử vong (OR 0,30; CI 95%, 0,14–0,64)
- Ở BN thở HFNC, thở máy, ECMO
  - Remdersivir chưa chứng minh được tác dụng cỉa thiện tiên lượng.
- Từ 10/2020, FDA phê duyệt Remdesivir để điều trị COVID-19 cho người lớn và trẻ em > 12 tuổi cần nhập viện

1. Thuốc ức chế virus

- **Favipiravir** *(Avigan)*: Là chất tương tự nucleotide gắn với RpRd của virus, gây ức chế sự phiên mã RNA
  - Favipiravir giúp cải thiện triệu chứng lâm sàng ở ngày thứ 7 (RR = 1,24) và 14 (RR = 1,10) nhưng không có ý nghĩa thống kê *(p = 0,108)*.
  - Favipiravir có trong khuyến cáo của Thái Lan, Nga
- **Umifenovir** *(Arbidol):* Ức chế virus xâm nhập tế bào
  - Cải thiện thời gian mang virus và hình ảnh CT phổi (NC rất nhỏ)
  - Không rõ cải thiện về độ nặng và tử vong
  - Được đề cập đến trong khuyên cáo của Nga

1. Thuốc ức chế virus

- **Molnupiravir**: Là chất tương tự nucleotide gắn với RpRd của virus, gây ức chế sự phiên mã RNA
  - Giúp giảm thời gian mang virus (Nghiên cứu nhỏ)
  - Giúp giảm tỷ lệ nặng phải nhập viện (Nghiên cứu nhỏ)
- **Ivermectin**
  - Giúp giảm nguy cơ tử vong (RR=0,38 ; n = 2438)
  - Chưa rõ về khả năng giúp giảm nguy cơ thở máy
  - Vài nghiên cứu cho kết quả trái ngược nhau
  - FDA còn khuyến cáo thận trọng, chờ kết quả nghiên cứu lớn hơn

1. Thuốc ức chế virus

- **Hydroxychloroquine** (HCQ) và **Chloroquine** (CQ)
  - Không giúp cải thiện tỷ lệ nặng và tử vong
  - Có nguy cơ gây loạn nhịp tim, làm tăng tỷ lệ BN tiêu chảy, nôn.
  - Đã được khuyễn cáo không sử dụng để điều trị Covid-19.
- **Lopinavir/ritonavi**r: Ức chế protease
  - Không giúp cải thiện tỷ lệ nặng và tỷ lệ tử vong
  - Làm tăng tỷ lệ BN tiêu chảy, nôn.
  - Đã được khuyễn cáo không sử dụng để điều trị Covid-19.

2. Kháng thể trung hòa virus

- Các loại được khuyến cáo
  - Casirivimab + Imdevimab
  - Bamlanivimab + Etesevimab
  - Sotrovimab
- Cơ chế: Trung hòa virus tự do trong các mô

Hướng dẫn dùng thuốc kiểm soát Virus -BYT

Chẩn đoán Phân loại mức độ	Không triệu chứng	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Nguy kịch
		- SpO_2 > 96% - Nhịp thở < 20 lần/phút	- SpO_2 94- 96% - RR 20-25 l/ph - TT XQ < 50% - BN COVID-19 nhẹ + bệnh nền,	- SpO_2 < 94% - RR > 25 l/ph - TT trên XQ > 50%	- BN SHH cần đặt NKQ, thở máy; BN có sốc hoặc có suy đa tạng
Favipiravir	Có	Có[1]	Có[1]	Không	Không
Remdesivir	Không	Không	Có	Có	Không
Casirivimab 600 mg + Imdevimab 600 mg	Có	Có[3]	Có[3]	Không	Không
Bamlanivimab + Etesevimab	Không	Có	Có	Không	Không
Sotrovimab	Không	Có	Có	Không	Không

Hướng dẫn dùng thuốc kiểm soát Virus -BYT

1. Thuốc kháng vi rút

• Nguyên tắc:

- Đối với thuốc chưa được Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo sử dụng, chưa được cấp phép lưu hành, chưa được cấp phép sử dụng khẩn cấp tại bất kỳ nước nào trên thế giới: việc sử dụng phải tuân thủ các quy định về thử nghiệm lâm sàng của Bộ Y tế.

- Thuốc đã được Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo sử dụng hoặc được cấp phép lưu hành, hoặc được cấp phép sử dụng khẩn cấp tại ít nhất 1 nước trên thế giới thì có thể được chỉ định điều trị theo diễn biến bệnh lý của người bệnh (ví dụ: thuốc remdesivir, favipiravir,...).

Hoạt chất	Chỉ định	Chống chỉ định	Liều dùng	Chú ý
Remdesivir	- BN nội trú, Bệnh < 10 ngày có SHH, phải thở oxy, (HFNC), hoặc NIV - Nến phối hợp với corticoid. - Ưu tiên nhóm nguy cơ cao: BN> 65 tuổi, người có bệnh nền, (BMI > 25). - Không bắt đầu ở BN thở máy xâm nhập, ECMO. (nếu đã dùng trước thì dùng tiếp cho đủ liệu trình).	- TS quá mẫn với thuốc. - Suy thận (eGFR < 30mL/phút). - Tăng ALT > 5 lần giá trị GT BTg.	+ Người ≥ 12 tuổi (và > 40kg): Ngày đầu 200mg, ngày tiếp 100mg/ngày, + Người < 12 tuổi (hoặc 3,5 kg – 40 kg: Ngày đầu 5 mg/kg, ngày tiếp 2,5 mg/kg, + Truyền TM1 lần trong 30 – 120 phút. + Thời gian ĐT: 5 ngày.	- Không dùng remdesivir đơn độc, (+ corticoid) - PNCT và nuôi con bằng sữa mẹ: (Cân nhắc nếu lợi ích vượt trội so nguy cơ. - Không khuyến cáo cho PNCT trừ khi cho chỉ định khác.
Favipiravir 200mg	Bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ	- PNCT, sắp có thai. < 18 tuổi - Suy gan, suy thận nặng - Phụ nữ cho con bú	-Ngày đầu uống 1600mg/lần x 2 lần/ngày, các ngày sau uống 600 mg/lần x 2 lần/ngày - Thời gian ĐT: 7-14 ngày	- 2 ngày đầu có thể gây loạn thần - TS gout (có thể làm tăng acid uric máu)
Molnupiravir 400mg	Bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ	- PNCT 3 tháng đầu, sắp có thai.	Theo thử nghiệm LS	

Hoạt chất	Chỉ định	Chống chỉ định	Liều dùng	Chú ý
Casirivimab 600 mg + Imdevimab 600 mg	- Bệnh < 10 ngày (nhẹ đến TB và có nguy cơ tiến triển thành nặng).	Người < 40kg TE < 12 tuổi (hoặc < 40kg) PNCT và cho con bú	Casirivimab 600 mg + Imdevimab 600 mg TTM 1lần trong 30 phút. (có thể tiêm dưới da ¼ liều nếu không TTM được). + Dùng một liều duy nhất	WHO, FDA khuyến cáo Theo dõi 1 giờ sau khi kết thúc truyền
Bamlanivimab 700mg + Etesevimab 1400mg	- Bệnh khởi < 10 ngày (nhẹ đến TB và có nguy cơ tiến triển thành nặng).	- TE < 12 tuổi - Cân nặng < 40kg	Dùng một liều duy nhất	FDA khuyến cáo: Theo dõi 1 giờ sau khi kết thúc truyền
Sotrovimab	- Bệnh khởi < 10 ngày (nhẹ đến TB và có nguy cơ tiến triển thành nặng).	- TE < 12 tuổi - Cân nặng < 40kg	+Sotrovimab 500 mg TTM 1lần trong 30 phút + Dùng một liều duy nhất	FDA khuyến cáo, Theo dõi 1 giờ sau khi kết thúc truyền

3. Sử dụng thuốc ức chế IL6

- Hiệu quả và tính an toàn của thuốc ức chế IL6: ở nhóm BN nặng và nguy kịch, thuốc ức chế IL6
  - Giảm tỷ lệ tử vong (OR = 0,86)
  - Giảm nhu cầu thở máy (OR=0,72), rút ngắn thời gian thở máy TB 1,2 ngày.
  - Không gây tăng nguy cơ bội nhiễm VK (OR=0,95)
  - Giúp làm giảm thời gian nằm viện TB 4,5 ngày
- Được phê duyệt: Tocillizumab
- Một số guideline khác có đề cập cả Salizumab và các thuốc ức chế cytokine khác như IL2b, TNFα

3. Sử dụng thuốc ức chế IL6

- Nguyên tắc

- Đối với thuốc chưa được Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo sử dụng, chưa được cấp phép lưu hành, chưa được cấp phép sử dụng khẩn cấp tại bất kỳ nước nào trên thế giới: việc sử dụng phải tuân thủ các quy định về thử nghiệm lâm sàng của Bộ Y tế.

- Thuốc đã được Tổ chức y tế thế giới khuyến cáo sử dụng hoặc được cấp phép lưu hành, hoặc được cấp phép sử dụng khẩn cấp tại ít nhất 1 nước trên thế giới thì có thể được chỉ định điều trị theo diễn biến bệnh lý của người bệnh (ví dụ: thuốc tocilizumab,...).

Hướng dẫn dùng thuốc ức chế IL6 của BYT

Hoạt chất	Chỉ định	Chống chỉ định	Liều dùng	Chú ý
Tocilizumab	- BN COVID-19 nhập viện trong vòng 3 ngày, có SHH phải thở oxy, thở HFNC, hoặc thở máy không xâm nhập và có CRP ≥ 75 mg/L. - BN COVID-19 đ nhập viện trong vòng 24 giờ cần thở máy xâm nhập.	- BN suy giảm MD, BC trung tính < 0,5 G/L - Tăng ALT > 5 lần giá trị giới hạn trên của khoảng giá trị bình thường - TC < 50 G/L	- Cân nặng ≥30 kg: 8 mg/kg, TTM 1 lần trong 60 phút, liều tối đa 800 mg. - Cân nặng < 30 kg: 12mg/kg, TTM 1 lần trong 60 phút. - Sau 8h nếu không cải thiện triệu chứng có thể dùng liều thứ 2.	- Không dùng tocilizumab đơn độc, kết hợp dexamethaxon 6mg hoặc corticoid liều tương đương

4: Sử dụng kháng sinh điều trị bội nhiễm

• Đánh giá theo phân tầng bệnh nhân COVID-19

a) Mức độ nhẹ: Không sử dụng kháng sinh (KS), kháng nấm nếu không có bằng chứng nhiễm trùng.

b) Mức độ trung bình: Chỉ điều trị KS khi nghi ngờ có bằng chứng nhiễm trùng.

c) Mức độ nặng: Dùng KS theo kinh nghiệm phụ thuộc yếu tố nguy cơ của bệnh nhân hoặc theo KSĐS nếu có.

d) Mức độ nguy kịch có nhiều kỹ thuật-thủ thuật xâm lấn: Dùng KS theo kinh nghiệm phụ thuộc yếu tố nguy cơ của bệnh nhân hoặc theo KSĐ nếu có.

4: Sử dụng kháng sinh điều trị bội nhiễm

Nguyên tắc sử dụng kháng sinh

- Nếu nghi ngờ NK, cần XN CTM, CRP hoặc PCT, X-quang. CRP > 10 mg/dl hoặc PCT > 0,5 ng/ml kết hợp LS để QĐ dùng KS.
- Cần lấy mu bệnh phẩm (máu, đờm, ..) để tìm tác nhân gây bệnh trước hoặc trong vòng 24 h sau khi sử dụng KS .
- Chọn KS phù hợp theo phác đồ kinh nghiệm.
  - Hướng tới căn nguyên cộng đồng nên dùng KS phổ hẹp. Chỉ định KS phổ rộng hoặc phối hợp KS nếu hướng tới căn nguyên kháng thuốc.
  - BN NK nặng, NK BV, thứ phát cần phối hợp cả KS với VK Gram âm, Gram dương (hoặc KS trên VK không điển hình nếu có bằng chứng hoặc LS rất gợi ý).
  - Chỉ cân nhắc kháng nấm dự trên nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn và LS.
- KS cần được chỉ định càng sớm càng tốt.
- Chọn liều, đường dùng theo Dược động học - Dược lực học
- Đánh giá đáp ứng ĐT thường xuyên để thay đổi KS, xuống thang nếu có thể

4: Sử dụng kháng sinh điều trị bội nhiễm

Đánh giá yếu tố nguy cơ nhiễm VK đa kháng thuốc

a) Nguy cơ chung

- Có điều trị ≥ 5 ngày tại các cơ sở y tế trong vòng 90 ngày hoặc có điều trị tại hồi sức > 2 ngày.
- Đang có đặt dụng cụ xâm lấn lưu > 7 ngày hoặc thủ thuật, phẫu thuật.
- Có dùng KS tĩnh mạch trong 30 ngày.
- Dùng corticoid kéo dài (prednisolon 0,2 mg/kg/ngày > 3 tháng hoặc 1 mg/kg/ngày trong 1 tuần trong vòng 3 tháng trước nhập viện).
- Bệnh lý mạn tính kèm theo (đái tháo đường, xơ gan, suy thận mạn giai đoạn cuối có chạy thận, bệnh cấu trúc phổi, giảm bạch cầu hạt, suy giảm miễn dịch, xơ gan).
- Bệnh nhân ghép tủy xương, ghép tạng, giảm bạch cầu hạt do hóa trị.
- Tuổi > 60.
- Có tiếp xúc người nhiễm vi khuẩn đa kháng thuốc.

4: Sử dụng kháng sinh điều trị bội nhiễm

b) Nguy cơ nhiễm Tụ cầu vàng kháng methicilin (MRSA)

- Có dùng fluoroquinolon đơn trị liệu trong 90 ngày.
- HIV/AIDS chưa điều trị hoặc CD4 < 50 tế bào/uL.
- Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm hoặc thông tiểu lưu.
- Tiền căn nhiễm hoặc phơi nhiễm MRSA.
- Sử dụng ma túy đường tĩnh mạch.
- → Sử dụng KS: vancomycin, linezolid hoặc teicoplanin.

4: Sử dụng kháng sinh điều trị bội nhiễm

c) Nguy cơ nhiễm vi khuẩn gram âm đường ruột sinh men Betalactamase phổ rộng (ESBL)

- Sử dụng corticoid kéo dài.
- Đặt thông dạ dày nuôi ăn, thông tiểu lưu.
- Tiền căn nhiễm/ phơi nhiễm trực khuẩn gram âm đường ruột sinh ESBL.
- Điều trị tại cơ sở y tế dài hạn.
- Chạy thận nhân tạo.
- Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm.

➔ Sử dụng KS: piperacillin/tazobactam, imipenem/cilastatin, meropenem, ceftolozan/tazobactam hoặc ceftazidime/avibactam.

4: Sử dụng kháng sinh điều trị bội nhiễm

d) Nguy cơ nhiễm Pseudomonas spp. hoặc Acinetobacter baumanni đa kháng thuốc

- Đang điều trị tại ICU > 5 ngày.
- Có thiết bị xâm lấn.
- Nằm liệt giường trong cơ sở y tế.
- Có dùng cephalosporin phổ rộng, aminoglycosid, carbapenem, fluoroquinolon hoặc dùng nhiều loại KS.
- Đái tháo đường.
- Có phẫu thuật, thủ thuật xâm lấn.

→ Sử dụng KS: piperacillin/tazobactam, ampicillin/sulbactam, cefoperazone/sulbactam, ceftazidim, cefepim, imipenem/cilastatin, meropenem, ceftolozan/tazobactam hoặc ceftazidim/avibactam. Xem xét phối hợp colistin.

4: Sử dụng kháng sinh điều trị bội nhiễm

đ) Nguy cơ nhiễm các vi khuẩn khác

- Nghi ngờ nhiễm Stenotrophomonas maltophilia: cotrimoxazol, levofloxacin hoặc ceftazidim.
- Nghi ngờ nhiễm Burkholderia cepacia: meropenem, ceftazidim hoặc cotrimoxazol.

e) Nguy cơ nhiễm nấm Candida xâm lấn

- * Chẩn đoán
- Nguy cơ nhiễm nấm Candida theo thang Candida index (xem Phụ lục 5, Bảng) ≥ 3 điểm VÀ nhiễm trùng huyết có giảm bạch cầu hạt hoặc sử dụng KS phổ rộng > 7 ngày mà còn sốt/sốc không giải thích được nguyên nhân.
- * Điều trị thuốc kháng nấm
- - Giai đoạn tấn công:
- + Dùng kháng nấm tĩnh mạch.
- + Echinocandins: caspofugin hoặc micafungin là ưu tiên hàng đầu.
- + Nếu không có caspofugin hoặc micafungin: fluconazol, amphotericin hoặc voriconazol.
- + Thời gian điều trị ít nhất là 7 ngày và đến khi có kết quả 2 mẫu cấy bệnh phẩm liên tiếp âm tính.
- - Giai đoạn duy trì:
- + Dùng kháng nấm uống fluconazol hoặc voriconazol, ít nhất 2 tuần.
- + Cấy tìm nấm mỗi ngày hay cách ngày liên tục để theo dõi hiệu quả điều trị và quyết định thời gian ngừng kháng nấm.
- + Thời điểm ngừng cấy tìm nấm khi bệnh nhân lâm sàng ổn định và 2 mẫu cấy liên tiếp âm tính.

4: Sử dụng kháng sinh điều trị bội nhiễm

đ) Nguy cơ nhiễm các vi khuẩn khác

- Nghi ngờ nhiễm Stenotrophomonas maltophilia: cotrimoxazol, levofloxacin hoặc ceftazidim.
- Nghi ngờ nhiễm Burkholderia cepacia: meropenem, ceftazidim hoặc cotrimoxazol.

e) Nguy cơ nhiễm nấm Candida xâm lấn

- Theo thang Candida index ≥ 3 điểm VÀ nhiễm trùng huyết có giảm bạch cầu hạt hoặc sử dụng KS phổ rộng > 7 ngày mà còn sốt/sốc không giải thích được nguyên nhân.

4: Sử dụng kháng sinh điều trị bội nhiễm

Điều trị thuốc kháng nấm

- Giai đoạn tấn công: Dùng kháng nấm tĩnh mạch.
  - Echinocandins: caspofugin hoặc micafungin là ưu tiên hàng đầu.
  - Nếu không có caspofugin hoặc micafungin: fluconazol, amphotericin hoặc voriconazol.
  - Thời gian điều trị ít nhất là 7 ngày và đến khi có kết quả 2 mẫu cấy bệnh phẩm liên tiếp âm tính.
- Giai đoạn duy trì:
  - Dùng kháng nấm uống fluconazol hoặc voriconazol, ít nhất 2 tuần.
  - Cấy tìm nấm mỗi ngày hay cách ngày liên tục để theo dõi hiệu quả điều trị và quyết định thời gian ngừng kháng nấm.
  - Thời điểm ngừng cấy tìm nấm khi bệnh nhân lâm sàng ổn định và 2 mẫu cấy liên tiếp âm tính.

Xin cảm ơn