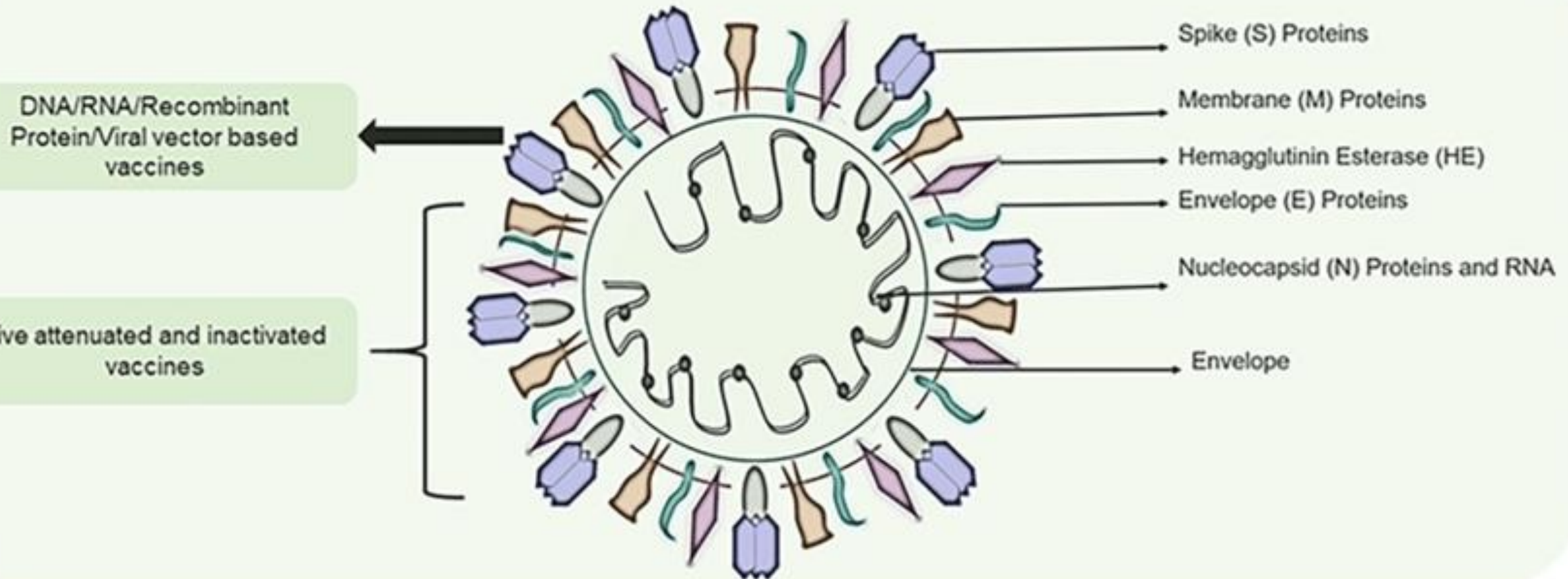


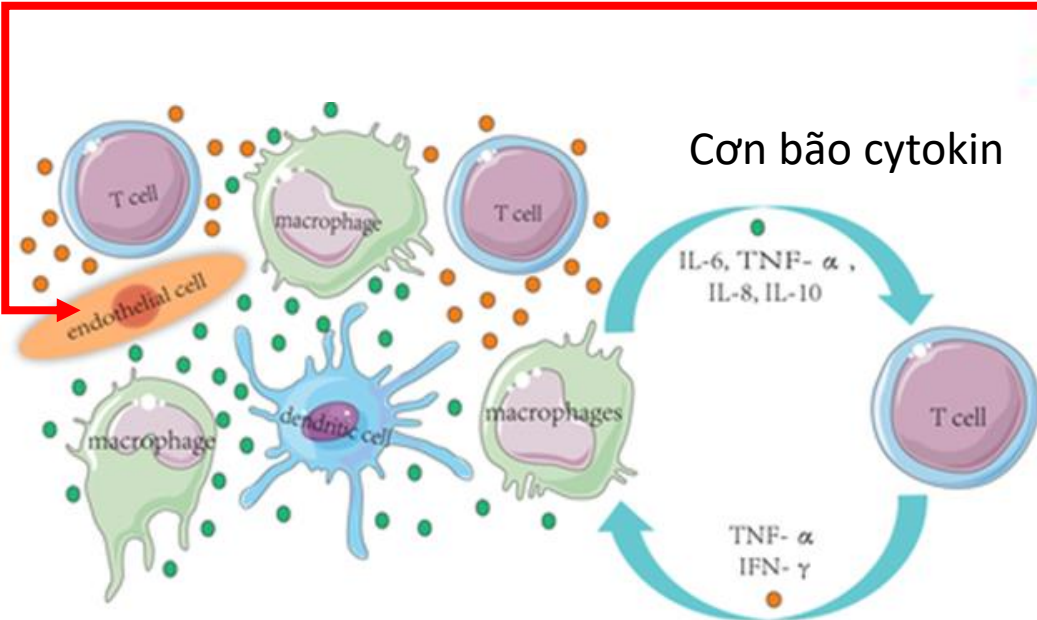
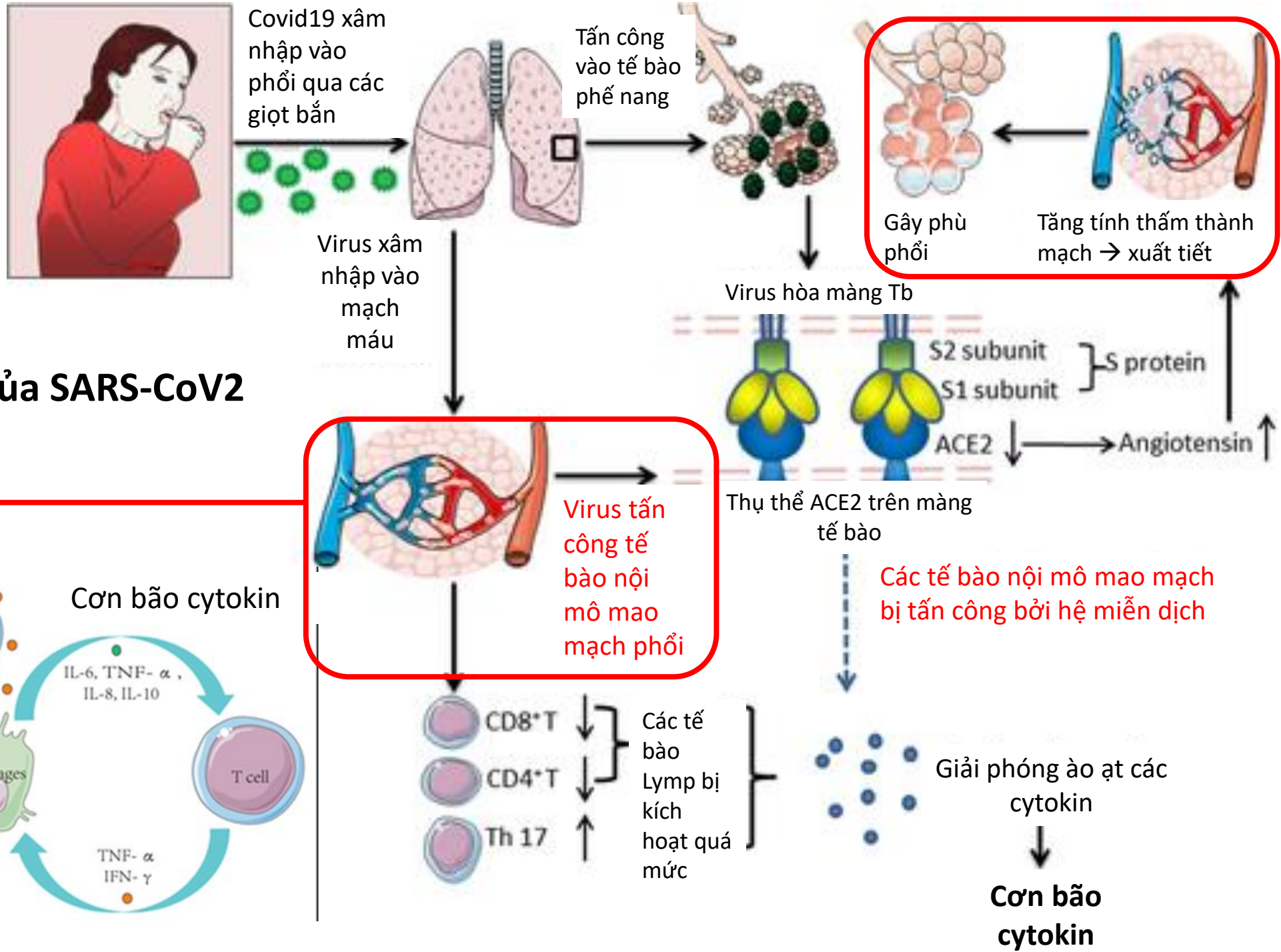
CƠ CHẾ GÂY BỆNH CỦA SARS-COV2

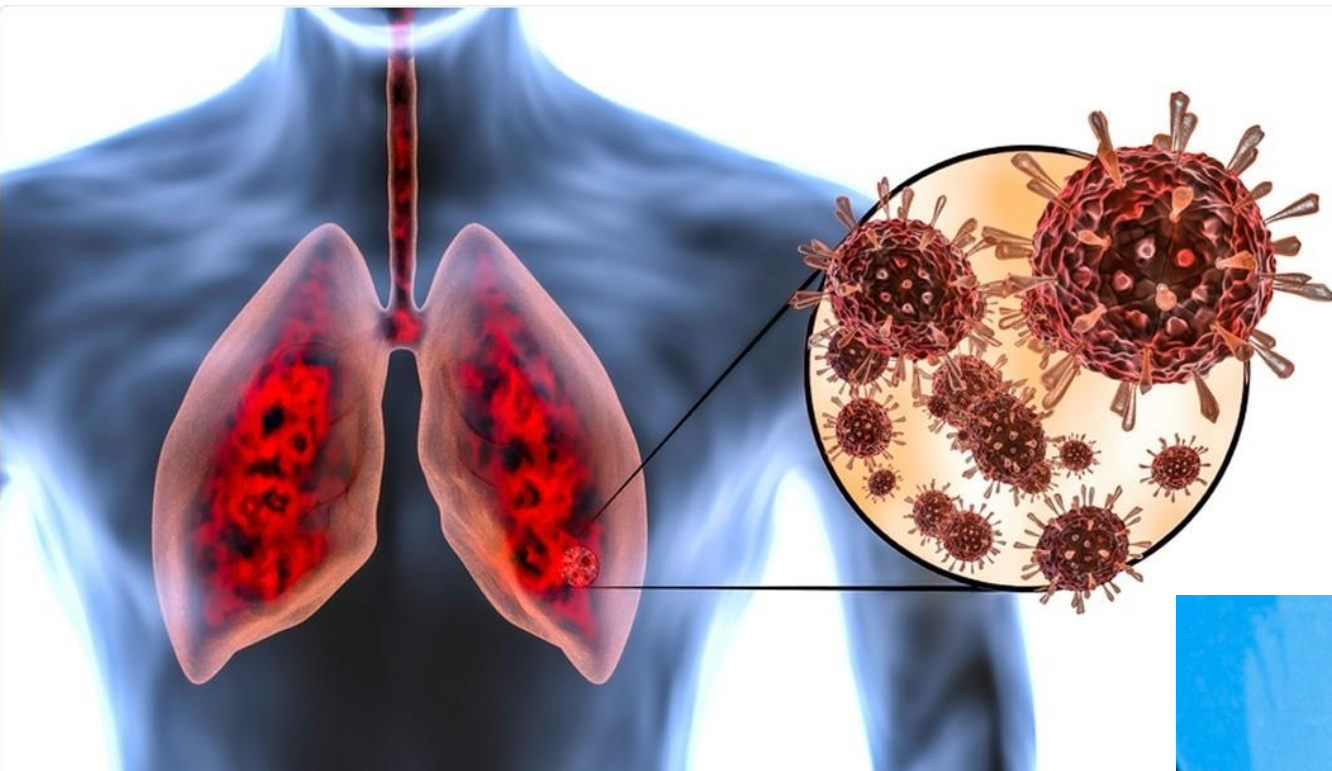
- Sau khi nhiễm SARS-CoV-2, các đại thực bào được huy động để phản ứng với các tín hiệu viêm từ các tế bào phế nang loại 2.
- Cytokine được giải phóng bởi các đại thực bào, từ đó huy động thêm nhiều tế bào miễn dịch hơn đến vị trí tổn thương.
- Cytokine gây giãn mạch → Sự thoát dịch trong phế nang gây ra sự phá hủy chất hoạt động bề mặt, gây xẹp phế nang ảnh hưởng đến sự trao đổi khí.
- Việc tăng huy động các bạch cầu trung tính dẫn đến việc giải phóng các gốc oxy hóa (ROS) để tiêu hủy các tế bào bị nhiễm virus.
- Sự giải phóng ào ạt các cytokine bao gồm interleukin-6 (IL-6), làm tăng tính thấm thành mạch → dẫn đến sự xâm nhập một số lượng lớn các tế bào máu và dịch tiết vào phổi, gây khó thở và suy hô hấp.
- Hội chứng siêu viêm và bão cytokine là nguyên nhân gây ra Hội chứng hô hấp cấp tiến triển (ARDS) và suy chức năng các cơ quan: tổn thương thận và tổn thương cơ tim, dẫn đến tử vong...

Cấu trúc của SARS-CoV2 - định vị các mục tiêu cho vaccin và phân tử thuốc: protein gai (S), protein màng (M), vỏ (E), nucleocapsid (N), và hemagglutinin esterase (HE)

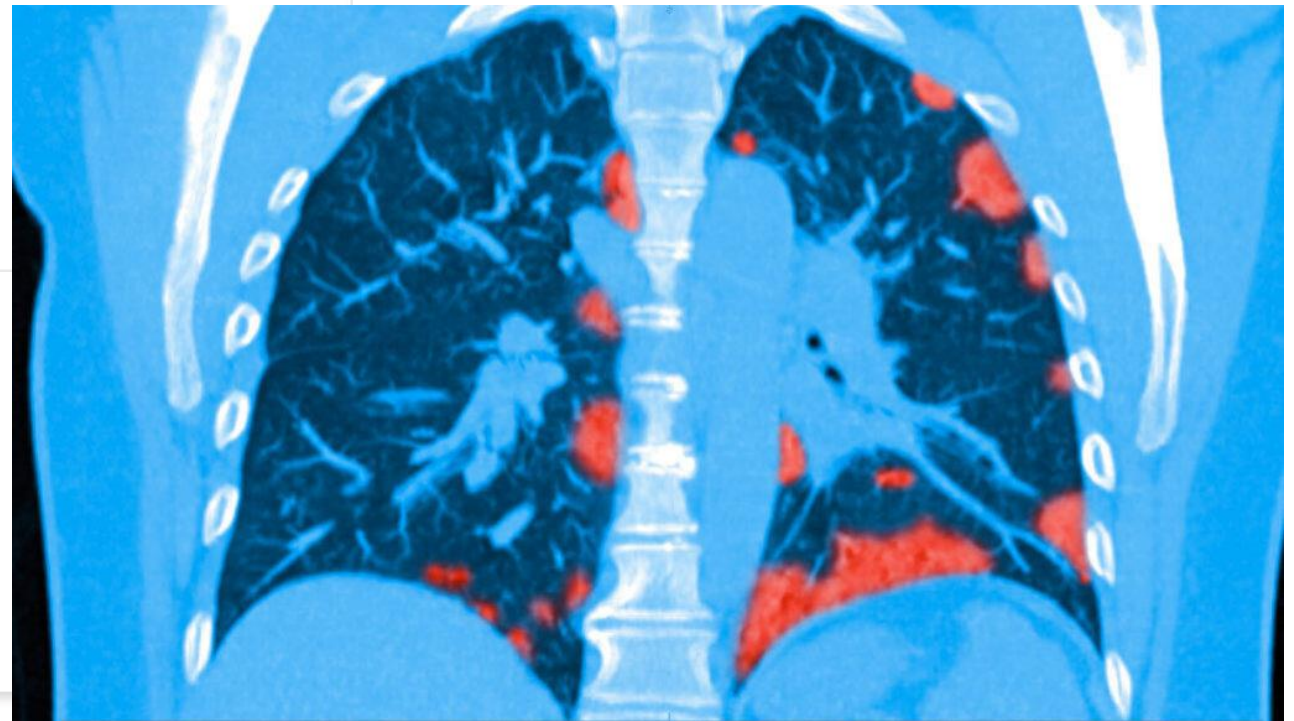
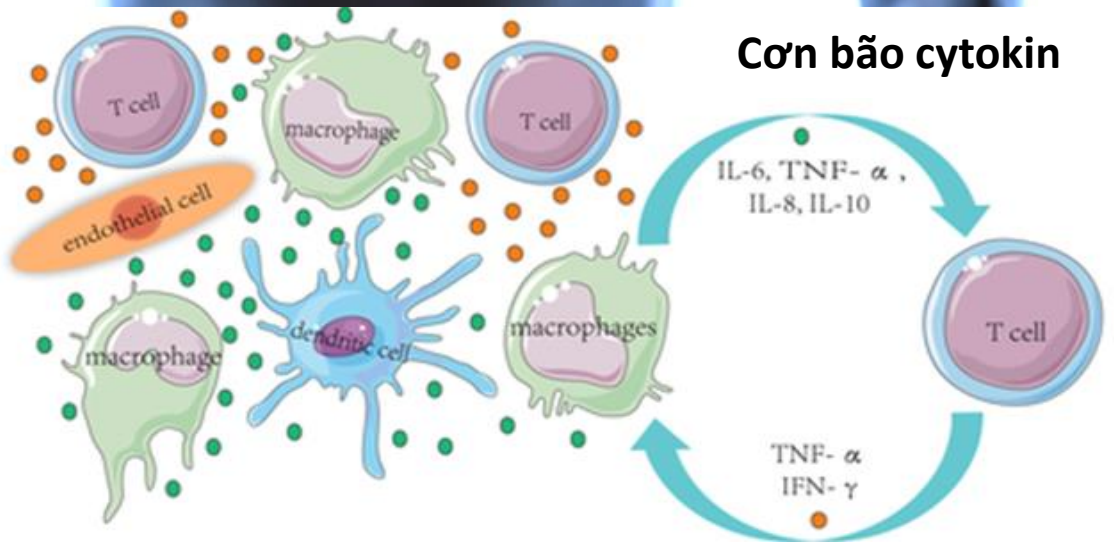


Cơ chế gây bệnh của SARS-CoV2





Biến chứng tổn thương phổi và hội chứng suy hô hấp do cơn bão cytokine ở BN nhiễm SARS-CoV2



MỤC TIÊU ĐIỀU TRỊ SARS-COV2

Ước chế sự xâm nhập, sao chép và nhân lên của virus

Ước chế tiến triển thành trạng thái siêu viêm cho các giai đoạn sau của bệnh, giảm tỉ lệ tử vong

ĐÍCH TÁC DỤNG CỦA THUỐC KHÁNG VIRUS

- Xâm nhập vào tế bào:
 - Protein gai trên vỏ virus là yếu tố chính quyết định sự xâm nhập của virus vào tế bào chủ bằng cách liên kết với thụ thể ACE-2.
 - Quá trình hòa màng của virus bám dính trên bề mặt tế bào là do sự phân giải đáng kể các protein, và thông qua quá trình nhập bào.
- Thoát vỏ: sau khi xâm nhập vào tế bào, virus giải phóng RNA
- Sao mã: tổng hợp hai polyprotein và protein cấu trúc
- Dịch mã: bắt đầu sao chép tổng hợp protein
- Lắp ráp thành virus: gắn phân tử RNA vào protein nucleocapsid hình thành hạt virus.
- Giải phóng virus khỏi tế bào: các bọt chứa các hạt virus kết hợp với màng bào tương và thải virus ra ngoài

PHÂN LOẠI THUỐC ĐIỀU TRỊ COVID-19

Thuốc kháng virus

- Thuốc ức chế virus xâm nhập, sao chép và nhân lên
- Kháng thể đơn dòng kháng COVID-19 (kháng thể đặc hiệu)

Các thuốc điều hòa miễn dịch

- **Corticosteroids**
 - Colchicine
 - Fluvoxamine
 - Interferons (Alfa, Beta)
 - Chất ức chế yếu tố kích GM-CSF
 - Thuốc ức chế Interleukin-1
 - **Thuốc ức chế Interleukin-6**
- Chống viêm đường uống
- (kháng thể không đặc hiệu)

Có bằng chứng giảm tỉ lệ chuyển nặng và tử vong

Các thuốc chống đông máu

- Các thuốc ức chế yếu tố đông máu
- Các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu

Các nhóm thuốc đã được thử nghiệm điều trị cho BN Covid-19

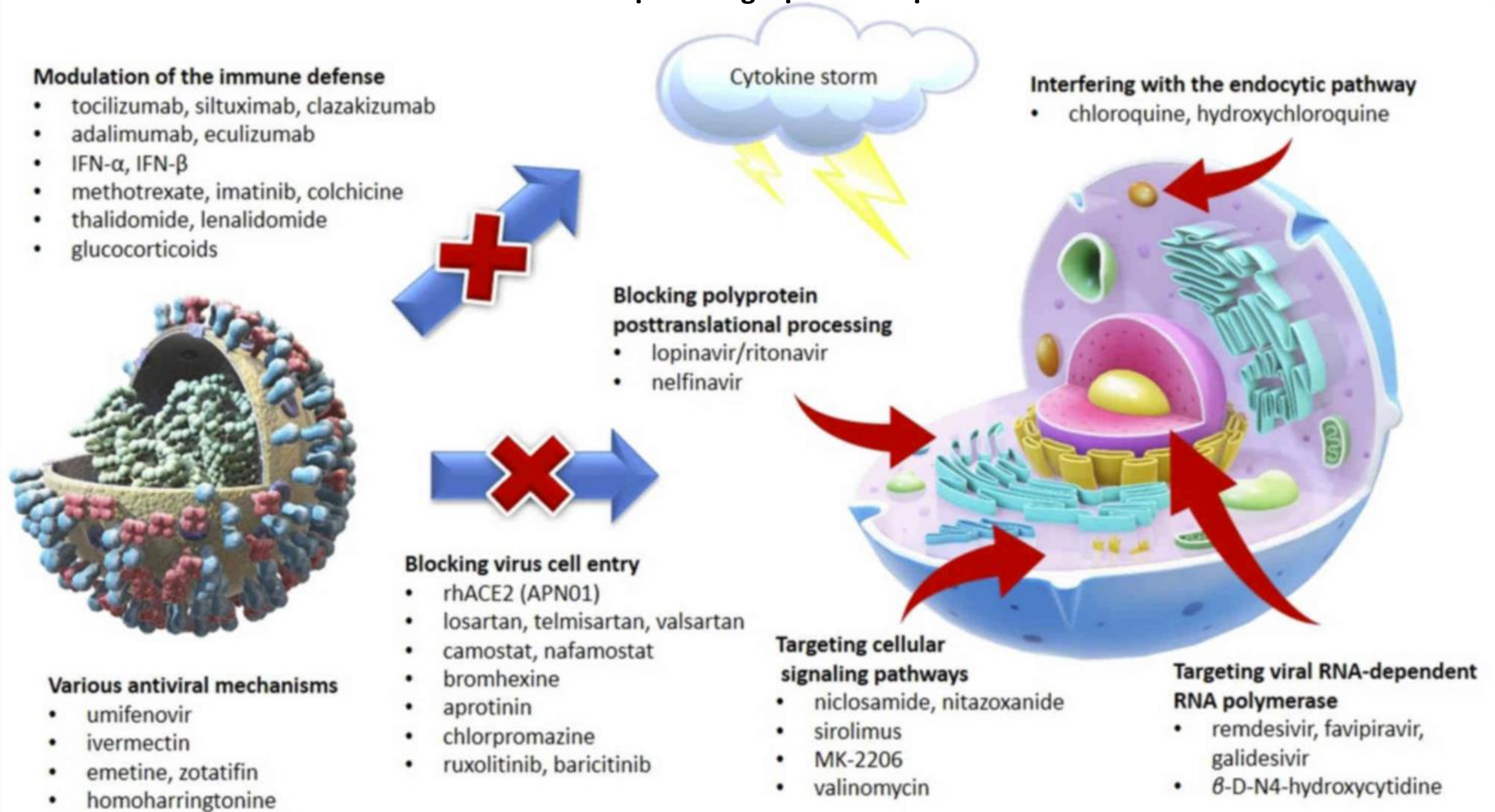


Figure 4 - Overview of mechanistic pathways and molecular targets of major potential COVID-19 treatments.

Thuốc kháng virus SARS-CoV2

Thuốc ức chế virus xâm nhập, sao chép và nhân lên

Remdesivir là **thuốc duy nhất được FDA phê duyệt** điều trị cho BN COVID-19 phải nhập viện.

Ivermectin: không đủ bằng chứng để khuyến cáo dùng hay không dùng

NIH **khuyến cáo không nên sử dụng** chloroquine hoặc hydroxychloroquine và / hoặc azithromycin để điều trị COVID-19

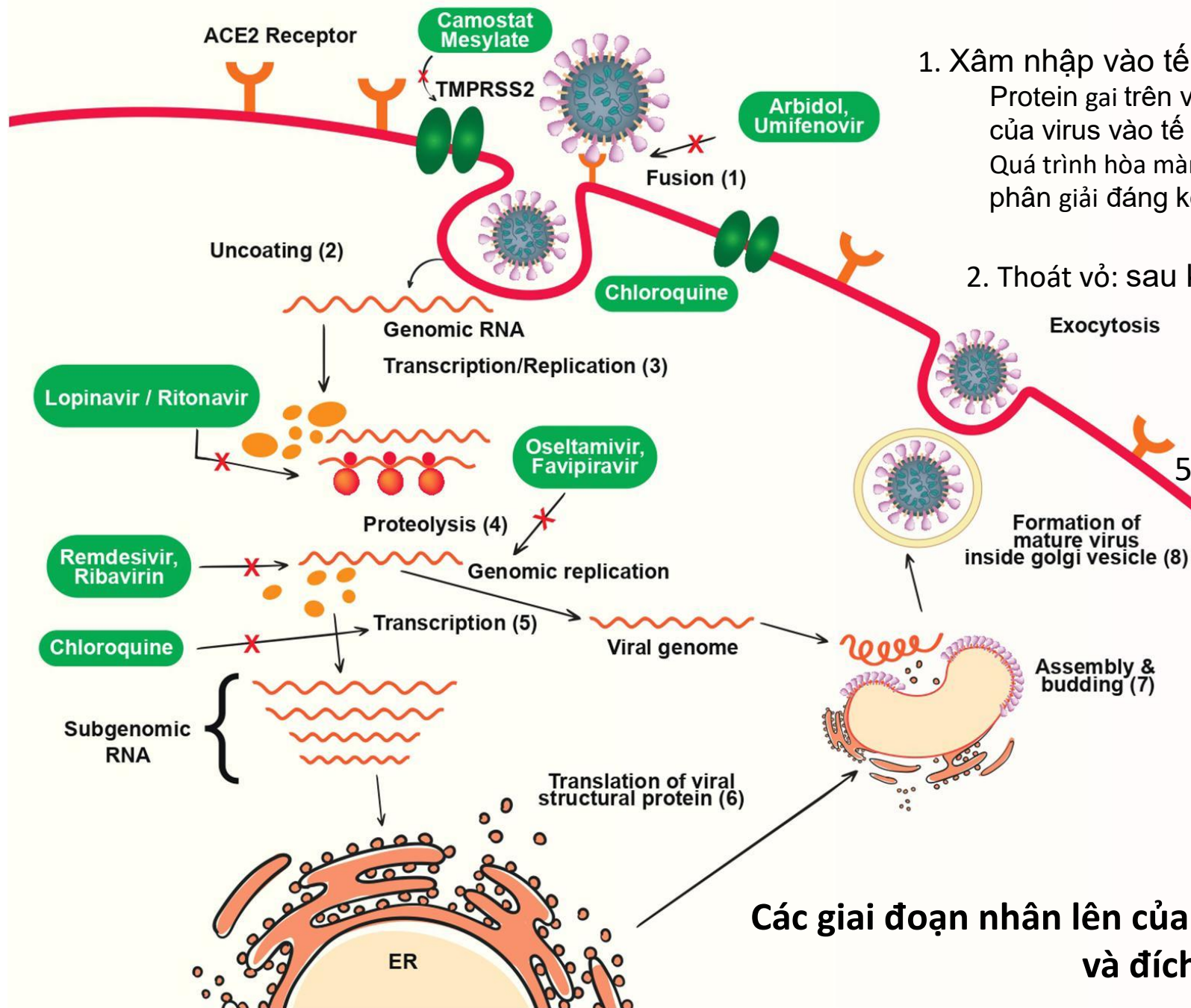
NIH **khuyến cáo không nên sử dụng** lopinavir / ritonavir và các chất ức chế protease HIV khác để điều trị COVID-19

Kháng thể đơn dòng kháng COVID-19 (Kháng thể đặc hiệu SARS-CoV-2)

Có 3 KT đơn dòng được **sử dụng ở dạng khẩn cấp (EUA)**:

1. REGEN-COV (casirivimab + imdevimab):
2. Sotrovimab
3. Bamlanivimab + etesevimab (hiện đã giảm tính nhạy cảm với chủng beta (8/2021))

- Điều trị nhiễm COVID-19 mức độ nhẹ đến trung bình ở những bệnh nhân đã được xét nghiệm dương tính sars-cov-2 **không nhập viện** nhưng có nguy cơ cao tiến triển thành bệnh nặng và /hoặc nhập viện.
- Dự phòng sau phơi nhiễm cho một số người có nguy cơ cao nhiễm sars-cov-2 và nếu bị nhiễm sẽ có nguy cơ cao bệnh tiến triển thành nghiêm trọng.

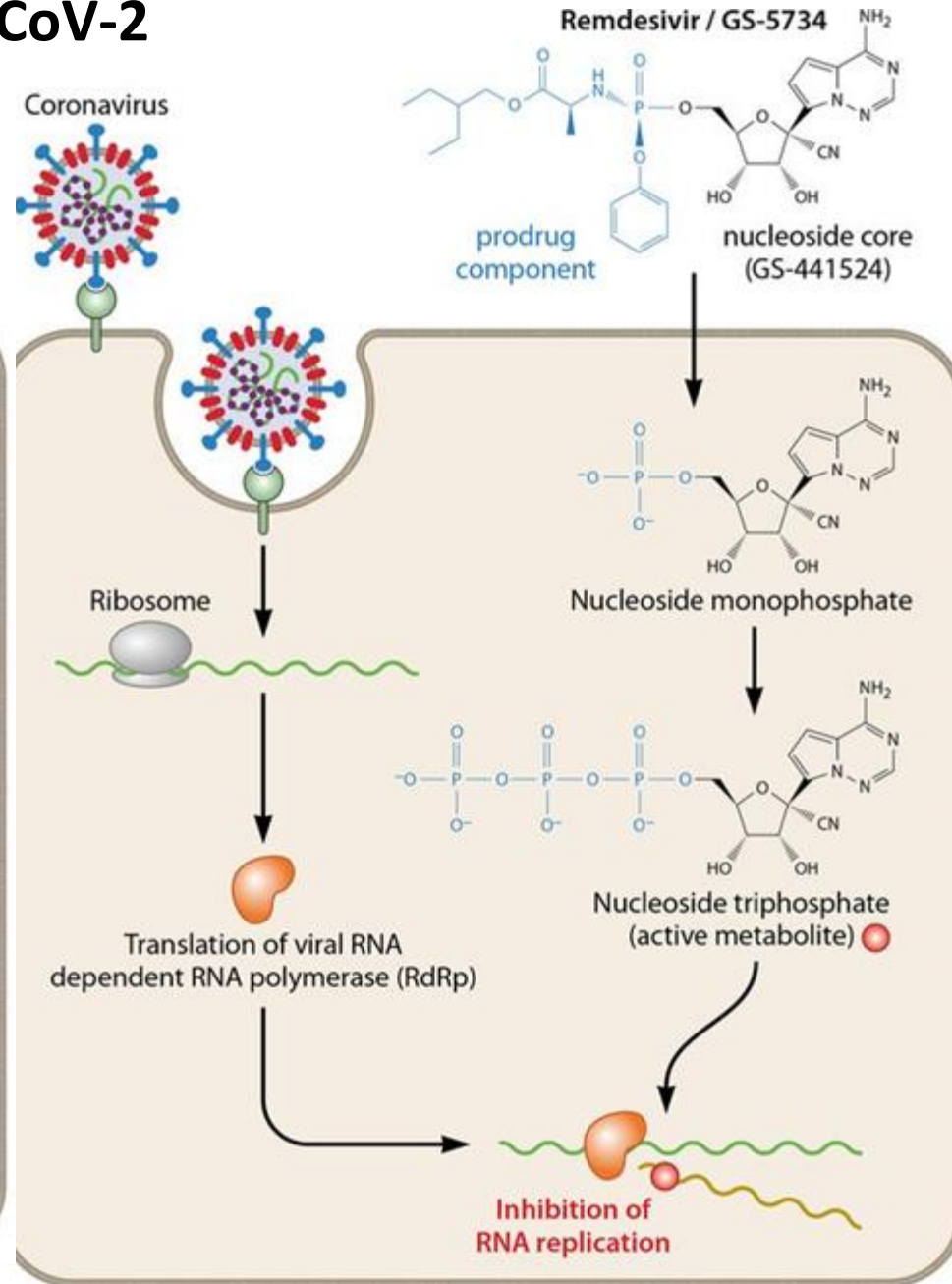
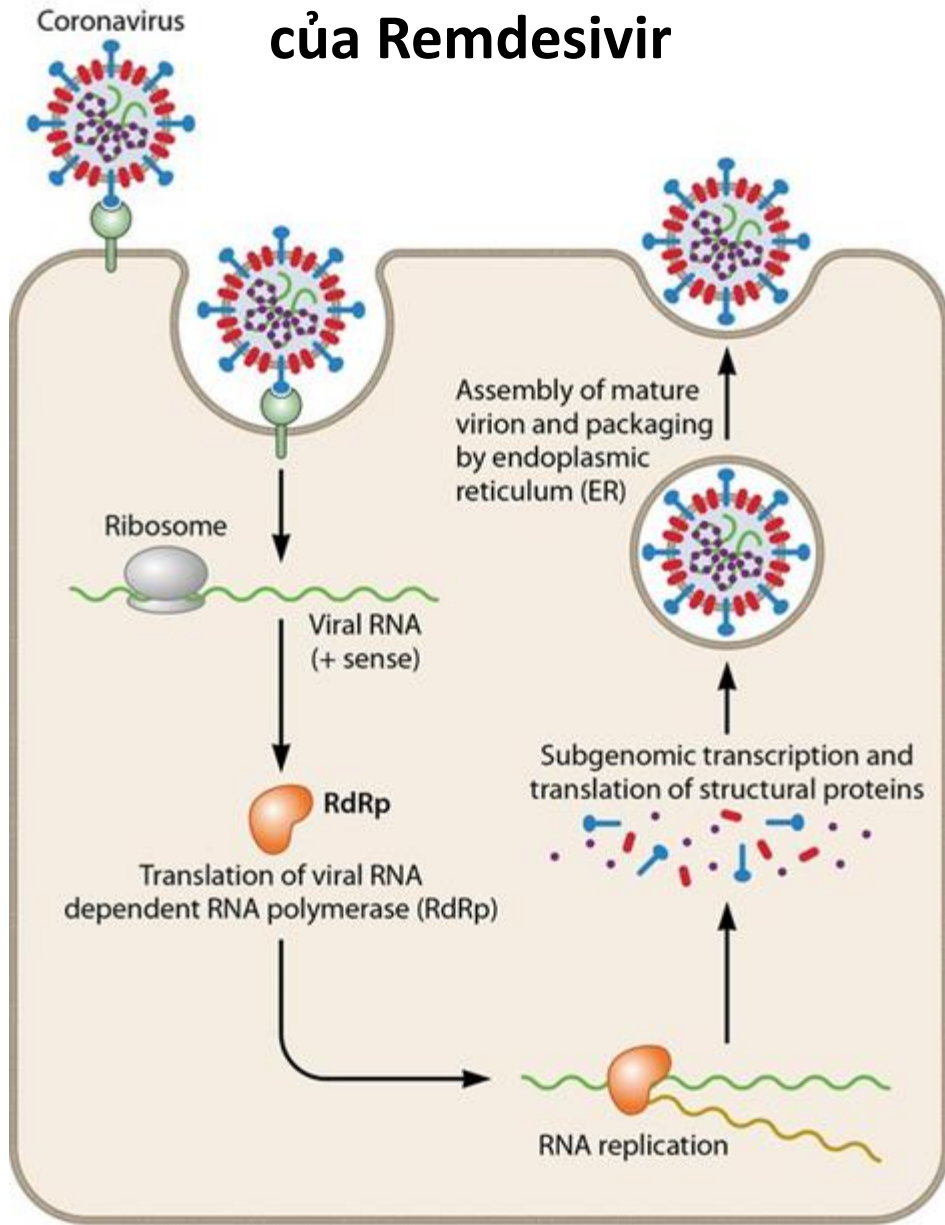


1. **Xâm nhập vào tế bào:**
 Protein gai trên vỏ virus là yếu tố chính quyết định sự xâm nhập của virus vào tế bào chủ bằng cách liên kết với thụ thể ACE-2. Quá trình hòa màng của virus bám dính trên bề mặt tế bào là do sự phân giải đáng kể các protein, và thông qua quá trình nhập bào.

- 2. Thoát vỏ: sau khi xâm nhập vào tế bào, virus giải phóng RNA
- 3. Dịch mã - Sao mã: tổng hợp 2 polyprotein và protein cấu trúc
- 4. Phân giải protein
- 5. Dịch mã - Sao mã: bắt đầu tổng hợp protein
- 6. Dịch mã protein cấu trúc của virus
- 7. Lắp ráp các protein cấu trúc
- 8. Thành virus trưởng thành
 Nảy chồi

Các giai đoạn nhân lên của SARS-CoV-2 trong tế bào cơ thể và đích tác dụng của thuốc kháng virus

Cơ chế kháng virus SARS-CoV-2 của Remdesivir

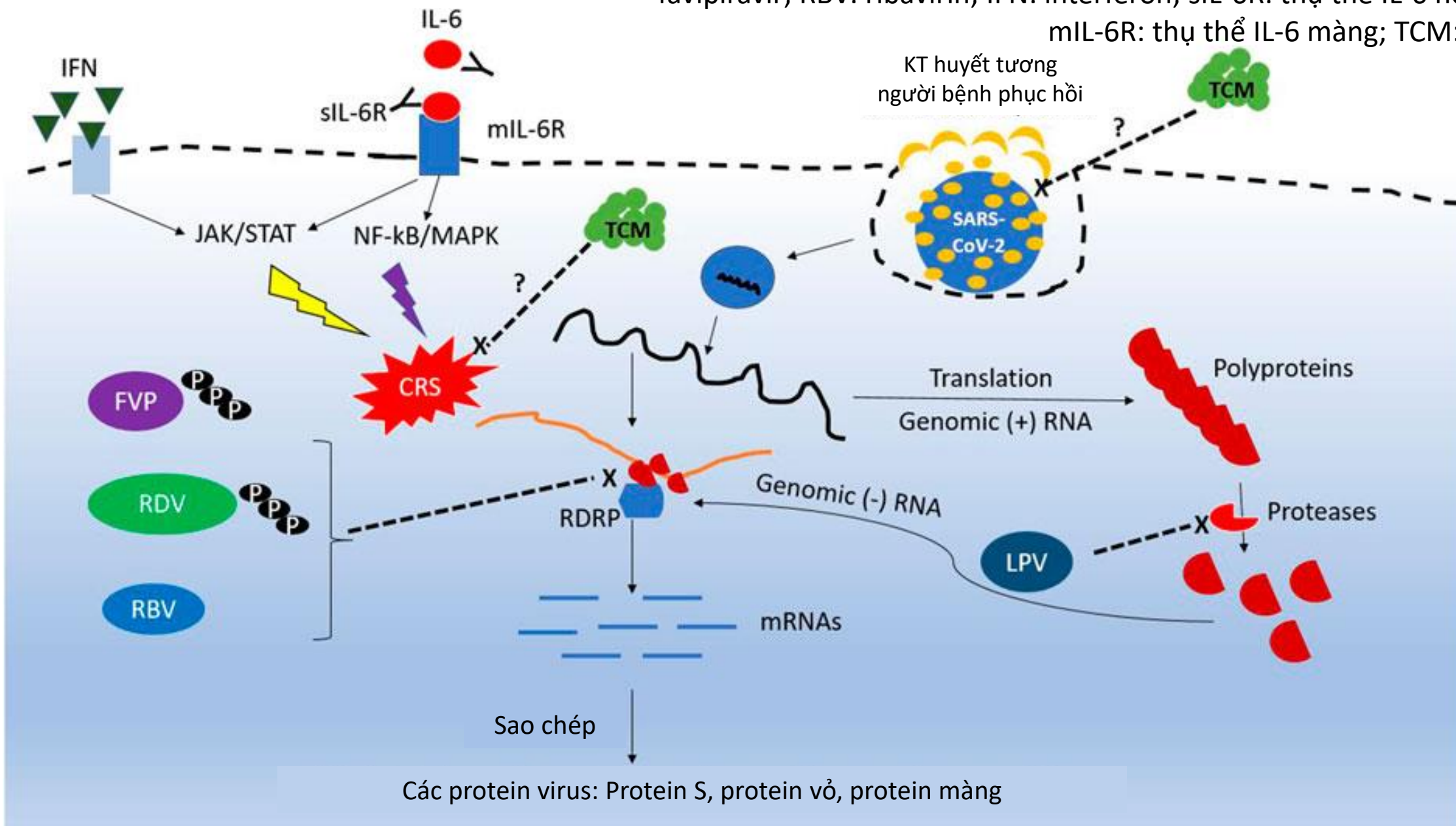


Remdesivir liên kết với RNA phụ thuộc vào RNA polymerase của virus (RdRp)

→ Chậm dứt sớm quá trình phiên mã RNA

→ Ức chế sự nhân lên của virus

Định vị tái chỉ định các thuốc kháng virus SARS-CoV-2. RDV: remdesivir; FVP: favipiravir; RBV: ribavirin; IFN: interferon; sIL-6R: thụ thể IL-6 hòa tan; mIL-6R: thụ thể IL-6 màng; TCM: YHCT.



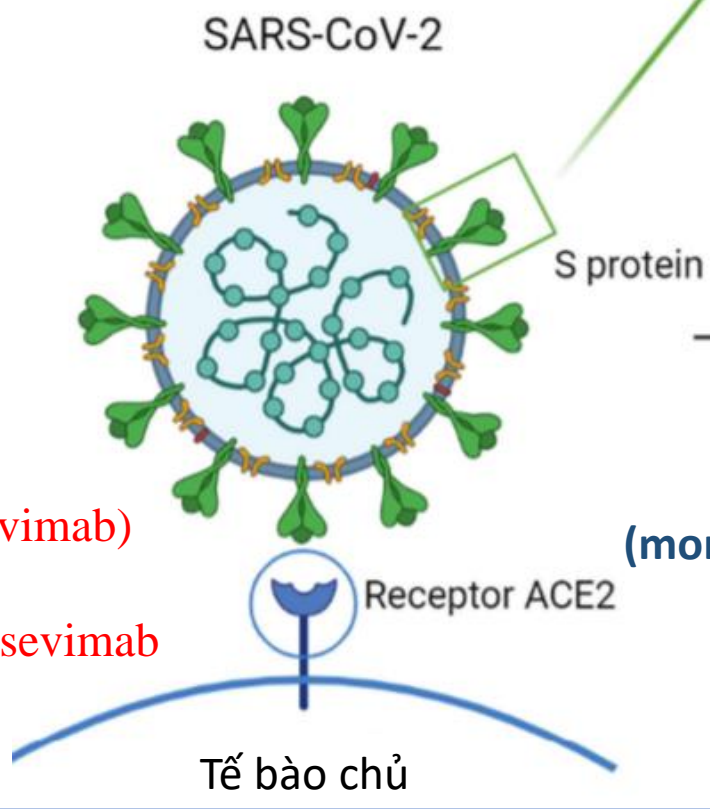
Cơ chế kháng thể đơn dòng kháng SARS-CoV-2

(KT đặc hiệu SARS-CoV-2)

a Cấu trúc thụ thể ACE2 trên bề mặt tế bào cơ thể

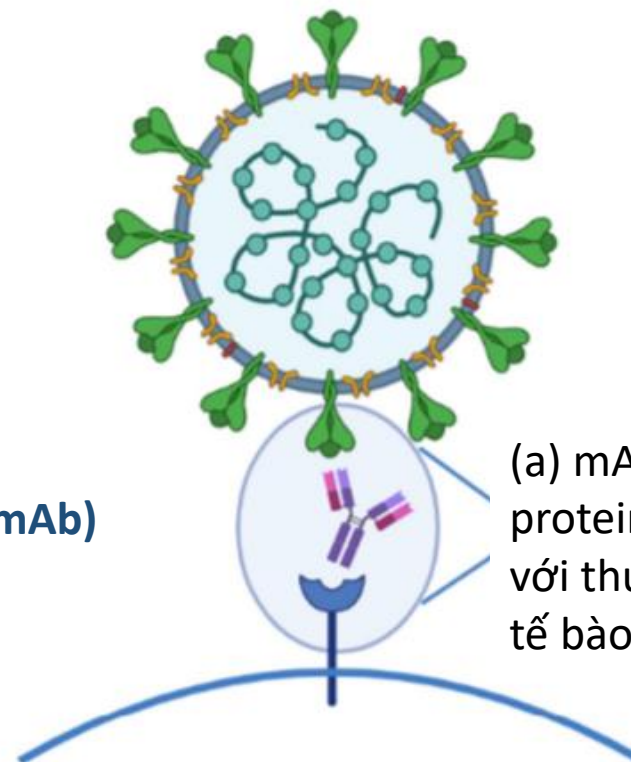


b Cấu trúc của protein S



REGEN-COV
(casirivimab + imdevimab)
Sotrovimab
Bamlanivimab + etesevimab

mAb
(monoclonal Antibody-mAb)



(a) mAb ngăn chặn protein S và liên kết với thụ thể ACE2 trên tế bào cơ thể

Các thuốc điều hòa miễn dịch

- Corticosteroids
- Colchicine
- Fluvoxamine
- Chất ức chế yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt-đại thực bào (GM-CSF)
- Interferons (Alfa, Beta)
- Thuốc ức chế Interleukin-1
- Thuốc ức chế Interleukin-6 (IL-6)

Colchicine

Làm giảm hóa ứng động bạch cầu trung tính → ức chế phản ứng viêm và giảm sản xuất cytokine như interleukin-1 beta.

Khi thuốc được sử dụng sớm trong đợt điều trị COVID-19 → có thể giảm thiểu hoặc ngăn ngừa phản ứng viêm.

Thuốc có tính khả dụng rộng rãi và tính an toàn thuận lợi → **Khuyến nghị thử nghiệm**

Corticosteroids

Tác dụng chống viêm mạnh của corticosteroid có thể ngăn ngừa hoặc giảm thiểu nguy cơ biến chứng viêm toàn thân → tổn thương phổi và suy chức năng đa cơ quan ở bệnh nhân COVID-19 nặng.

Được khuyến cáo sử dụng cho BN Covid19 cả không nhập viện và nhập viện

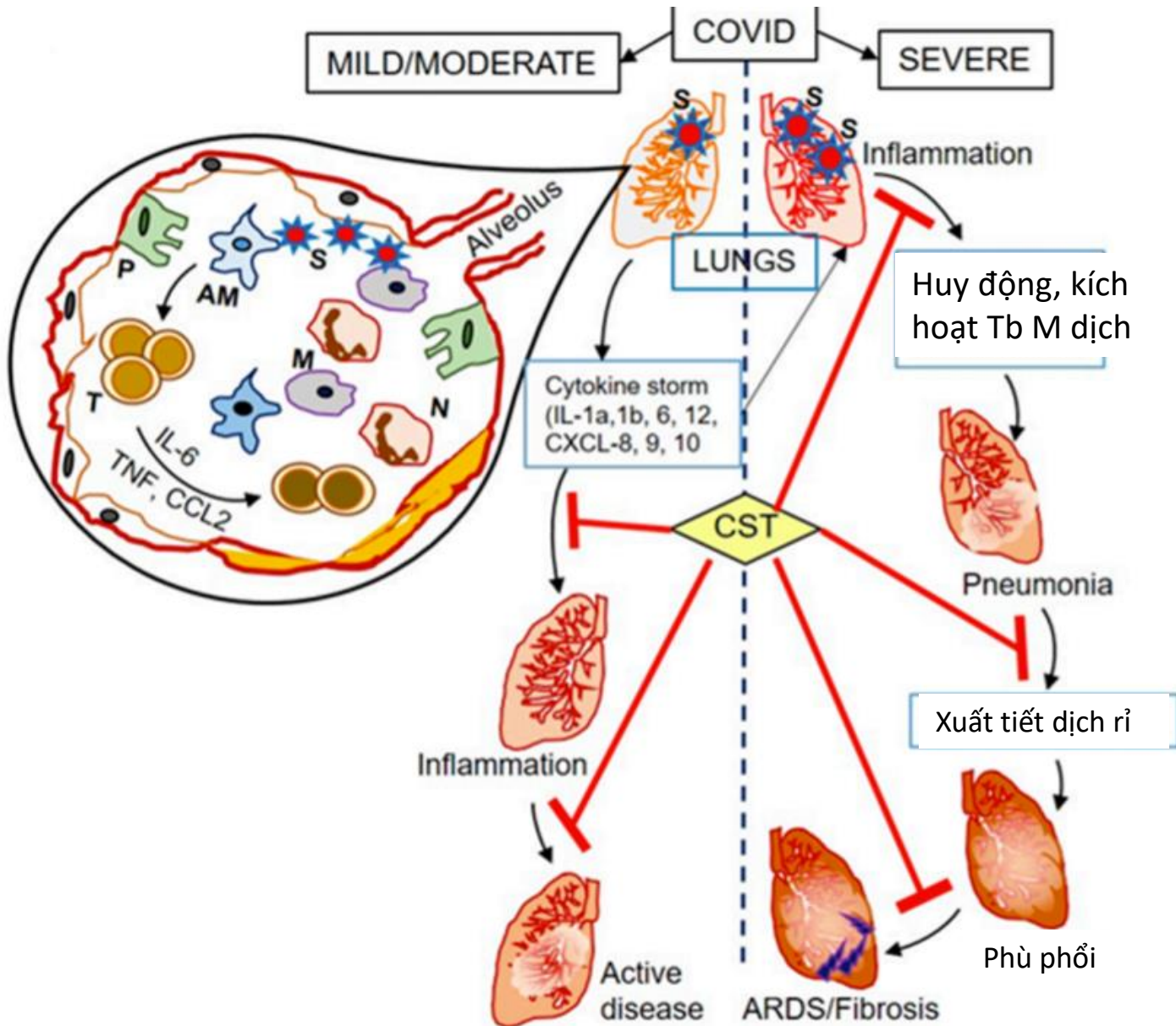
Fluvoxamine

Ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin (SSRI) → điều trị trầm cảm.

Trên động vật, liên kết với thụ thể sigma-1 trong các tế bào miễn dịch → giảm sản xuất các cytokine gây viêm
Trên in vitro, giảm các gen gây viêm trong các tế bào nội mô và đại thực bào ở người.

Đang được thử nghiệm tác dụng chống viêm trên BN Covid-19

Cơ sở lựa chọn corticosteroid (CST) trong điều trị BN Covid19



SARS-CoV-2 xâm nhập vào đường hô hấp, đến phế nang và tương tác với đại thực bào phế nang (AM) và tế bào phổi (P). AM sx các cytokine → kích hoạt và huy động các tế bào miễn dịch khác: tế bào T (T), bạch cầu đơn nhân (M), bạch cầu trung tính (N) từ máu đến vị trí nhiễm. → Tế bào T hoạt hóa sx các cytokine gây viêm, → "cơn bão cytokine".

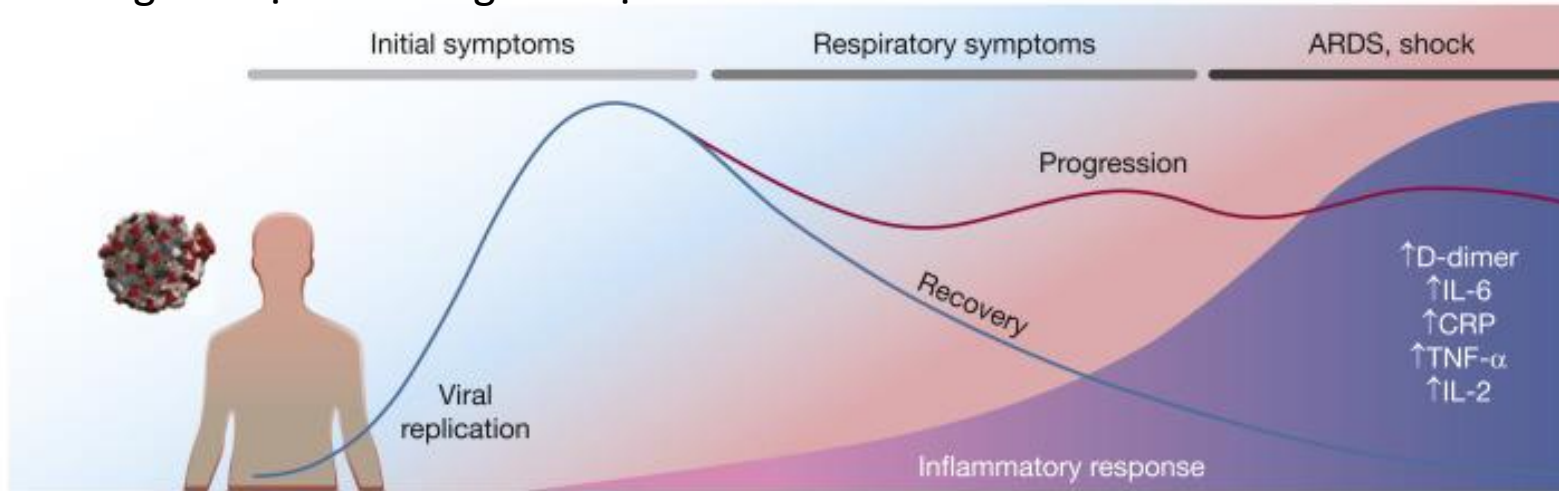
BN COVID-19 nhẹ và trung bình, có viêm do bão cytokine hoặc được kiểm soát và hồi phục; hoặc biến chứng thành các triệu chứng nghiêm trọng. BN COVID-19 mức nghiêm trọng có sự gia tăng tế bào miễn dịch → viêm phổi. Khi bệnh chuyển nặng → tăng tiết dịch trong phổi → phù phổi → hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) → phổi xơ hóa.

Corticosteroid (CST) ngăn chặn phản ứng viêm do cơn bão cytokine và ngăn ngừa biến chứng viêm phổi nặng.

Bằng chứng tác dụng điều hòa miễn dịch của corticosteroid trên BN Covid-19

Covid-19

A Các giai đoạn lâm sàng của bệnh covid-19



Trong nhân T β , Glucocorticoid kích hoạt các yếu tố đáp ứng với glucocorticoid (GREs)

→ tăng sx các phân tử chống viêm (annexin-1);

→ Yếu tố ức chế nhân kappa B [I κ B α] sản xuất cytokine;

→ Tăng sx chất ức chế bạch cầu tiết protease [SLPI],

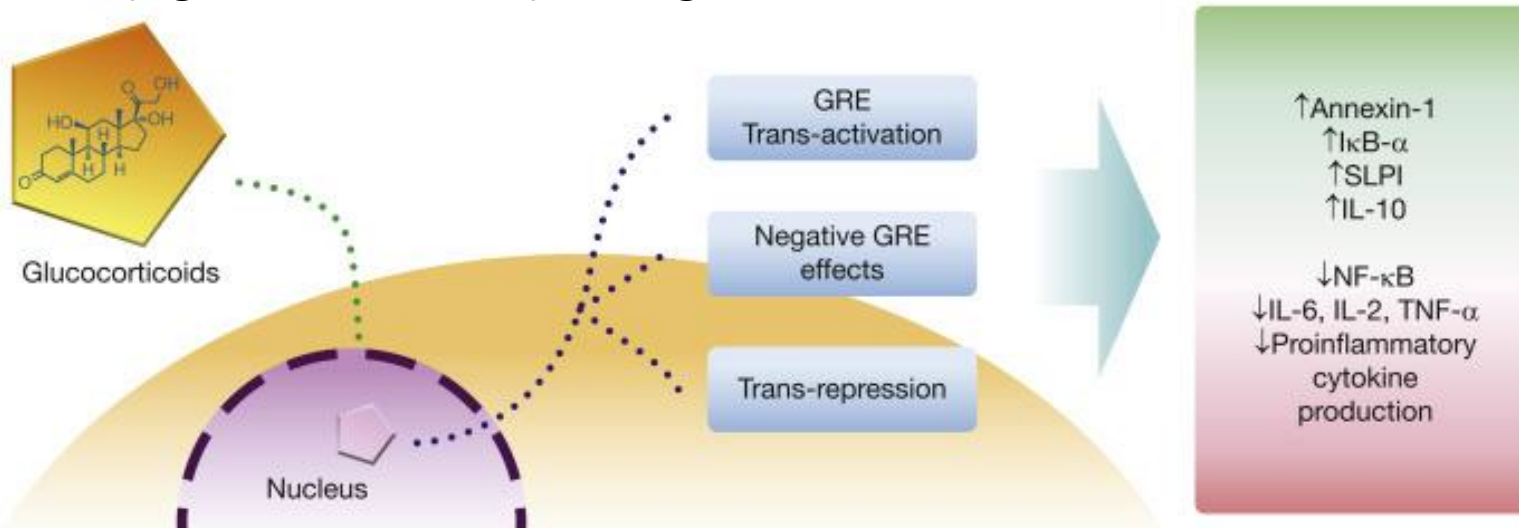
→ Tăng sx IL-10

→ Giảm yếu tố nhân kappa B (NF- κ B)

→ Giảm sản xuất các cytokine tiền viêm (IL-2, IL-6, và yếu tố hoại tử khối u α [TNF α]).

→ Giảm protein C phản ứng (CRP)

B Tác dụng điều hòa miễn dịch của glucocorticoid trên BN Covid-19



Sự tiến triển khác biệt giữa BN Covid-19 điều trị và không điều trị với dexamethasone

Có dexamethasone

Các phản ứng bất lợi
gồm:
Ức chế miễn dịch
Tăng huyết áp
Tăng đường huyết

TNF; IL-17; IL-6;
IL-1 β ; IL-18

Giảm huy động và
hoạt hóa BC đơn
nhân, BC hạt, Đại
thực bào, BCTT

Giảm tạo sợi fibrin

Giảm tiết dịch rỉ viêm

Reduced surfactant

Corticosteroids
e.g. Dexamethasone

Cytokine Storm

SARS-CoV-2
infection of alveolar
macrophage

Virus xâm nhập phổi

Không có dexamethasone

Đại thực bào
phế nang nhiễm
Covid 19

Cytokine Storm

tạo sợi fibrin

Các phế nang
tràn đầy protein
từ dịch rỉ viêm

TNF; IL-17; IL-6;
IL-1 β ; IL-18

Tăng huy động BC
đơn nhân, BC hạt,
Đại thực bào, BCTT
tới ổ viêm

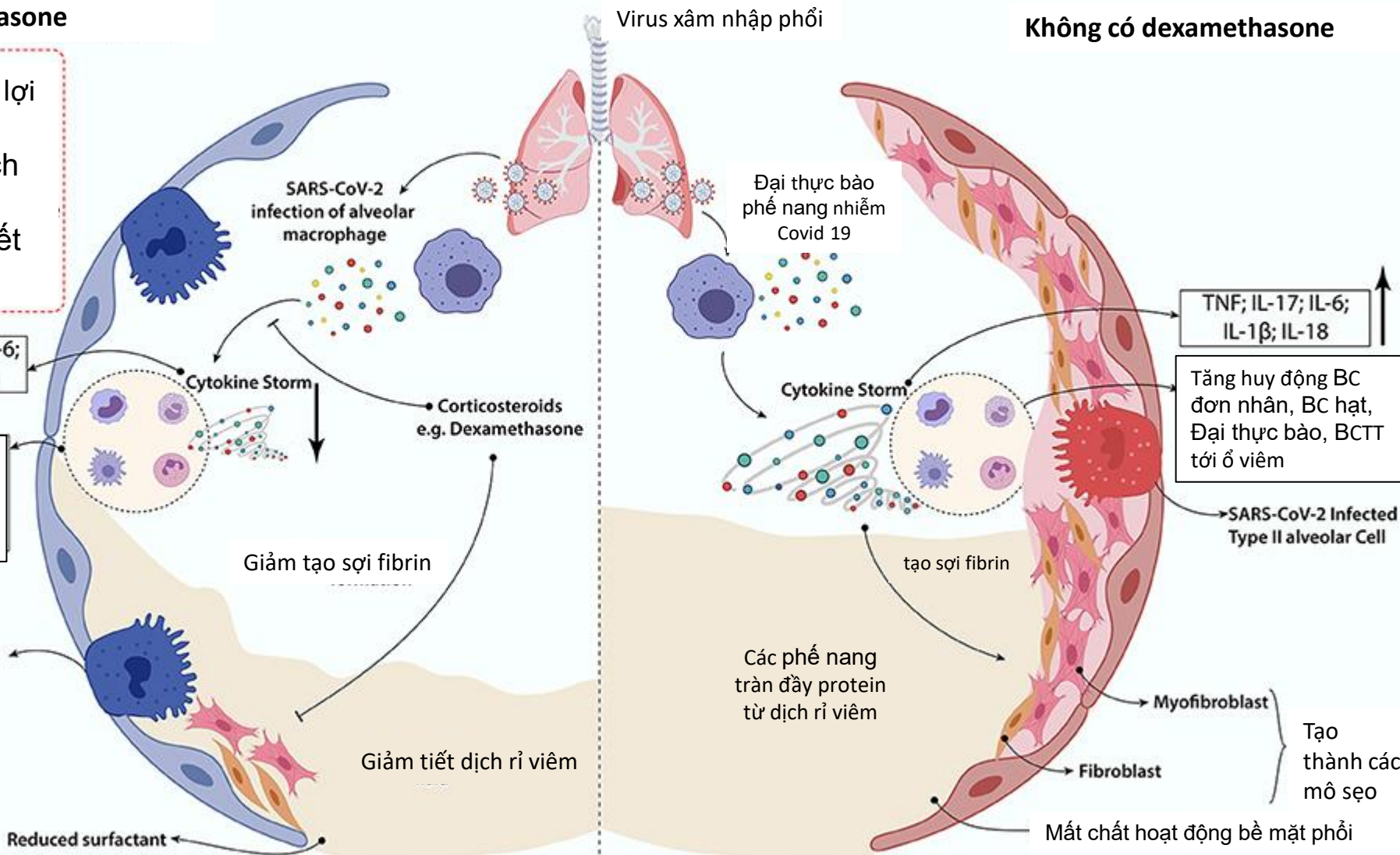
SARS-CoV-2 Infected
Type II alveolar Cell

Myofibroblast

Fibroblast

Mất chất hoạt động bề mặt phổi

Tạo
thành các
mô sẹo



Các thuốc điều hòa miễn dịch

- Corticosteroids
- Colchicine
- Fluvoxamine
- **Interferons (Alfa, Beta)**
- **Chất ức chế yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt-đại thực bào (GM-CSF)**
- Thuốc ức chế Interleukin-1
- Thuốc ức chế Interleukin-6 (IL-6)

GM-CSF: khởi phát tín hiệu tiền viêm, kích thích các đại thực bào khởi động dòng thác miễn dịch dẫn đến hậu quả tổn thương mô. GM-CSF được cho là nguyên nhân chính gây viêm phổi do COVID-19 nghiêm trọng và cấp nặng.

Các kháng thể đơn dòng kháng GM-CSF có tác dụng ức chế trực tiếp tín hiệu này truyền lên phía trên từ đó giảm thiểu sự sản sinh xuôi dòng của nhiều chất trung gian gây viêm ở Bn COVID-19 nặng.

Các thuốc **đang được thử nghiệm**: Gimsilumab, lenzilumab, namilumab và otilimab.

Interferons (Alfa, Beta)

Là một cytokine có tính kháng virus. Nhưng bằng chứng cho thấy **không nên sử dụng** cho Bn COVID-19 **nặng /nguy kịch**,

Không đủ bằng chứng để khuyến cáo sử dụng hay không sử dụng điều trị sớm (<7 ngày kể từ khi khởi phát triệu chứng) cho Bn COVID-19 ở mức nhẹ và trung bình.

Các thuốc điều hòa miễn dịch

- Corticosteroids
- Colchicine
- Fluvoxamine
- Interferons (Alfa, Beta)
- Chất ức chế yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt-đại thực bào (GM-CSF)
- **Thuốc ức chế Interleukin-1 (anakinra)**
- **Thuốc ức chế Interleukin-6 (IL-6)**

Anakinra là thuốc **đối kháng thụ thể IL-1** ở người tái tổ hợp, đã được sử dụng để điều trị viêm khớp dạng thấp và một hội chứng hiếm gặp do rối loạn hệ miễn dịch ở người lớn và trẻ sơ sinh.

Không có đủ bằng chứng để khuyến cáo sử dụng hoặc không sử dụng thuốc ức chế interleukin (IL) -1 (anakinra) để điều trị COVID-19.

Interleukin (IL) -6 là một cytokine tiền viêm, gây viêm màng phổi. SARS-CoV 2 gây tăng sx IL-6 từ biểu mô phế quản → Viêm hệ thống và suy hô hấp do thiếu oxy.

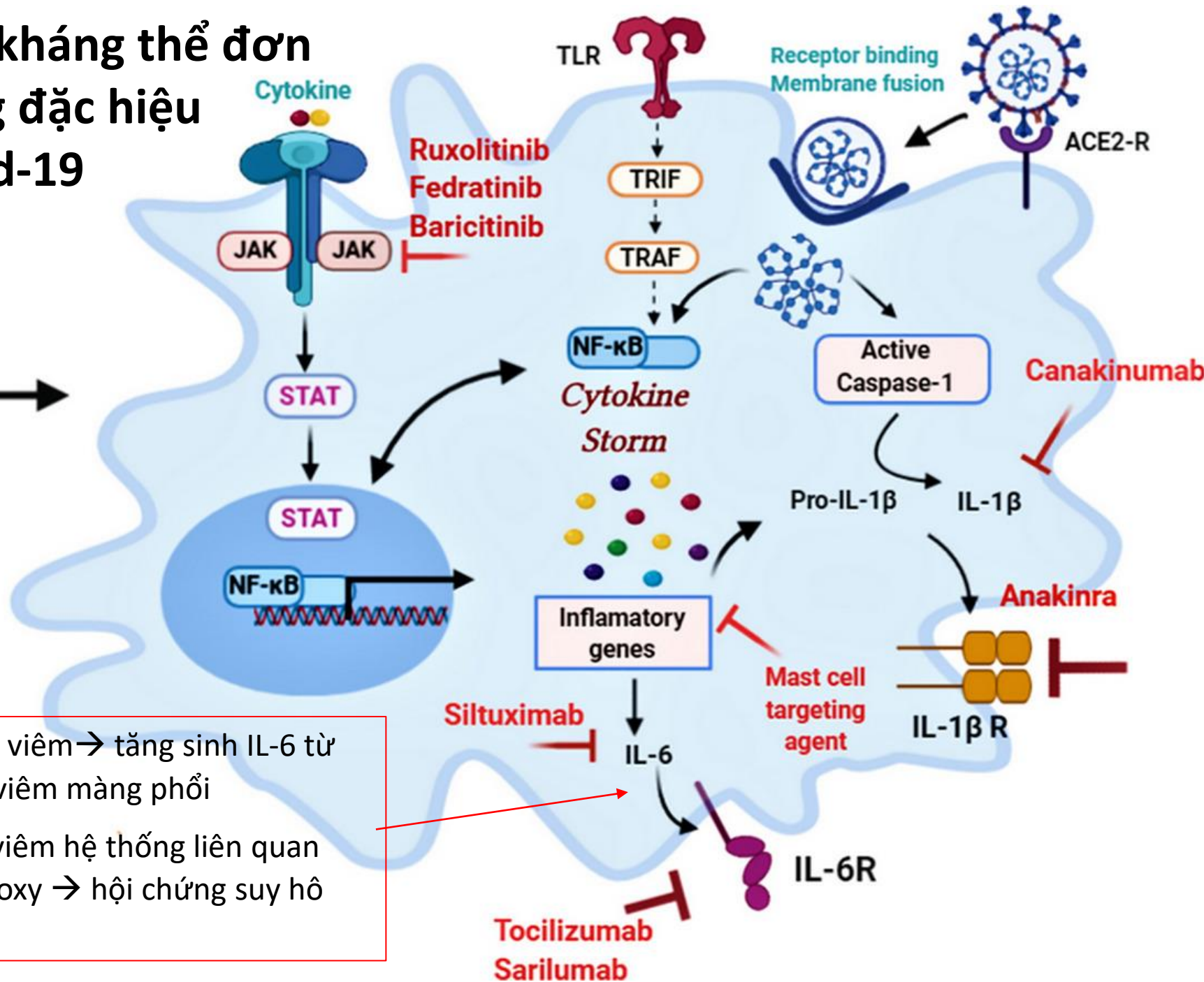
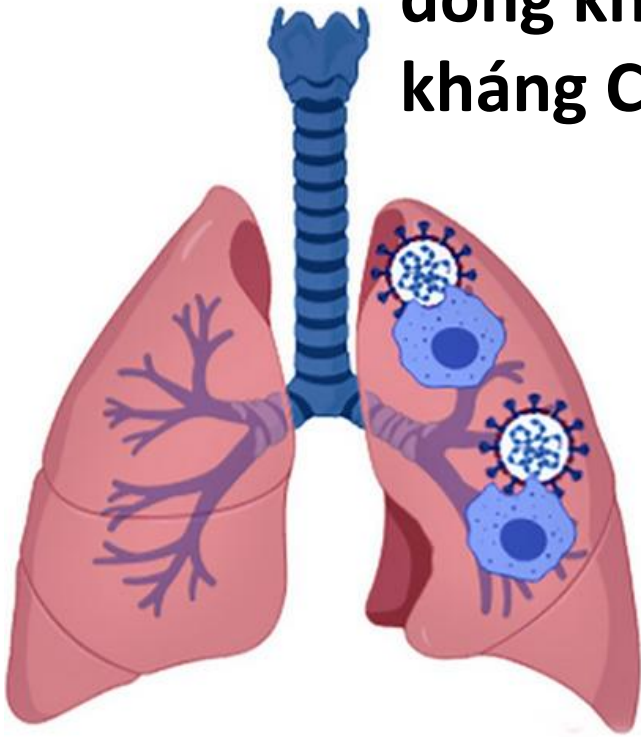
Thuốc ức chế IL-6

Có thể làm giảm thời gian và / hoặc mức độ nghiêm trọng của bệnh COVID-19

Có 2 thuốc ức chế IL-6 **được FDA duyệt:**

- Kháng thể đơn dòng kháng thụ thể IL-6 (sarilumab, tocilizumab)
- Kháng thể đơn dòng kháng IL-6 (siltuximab).

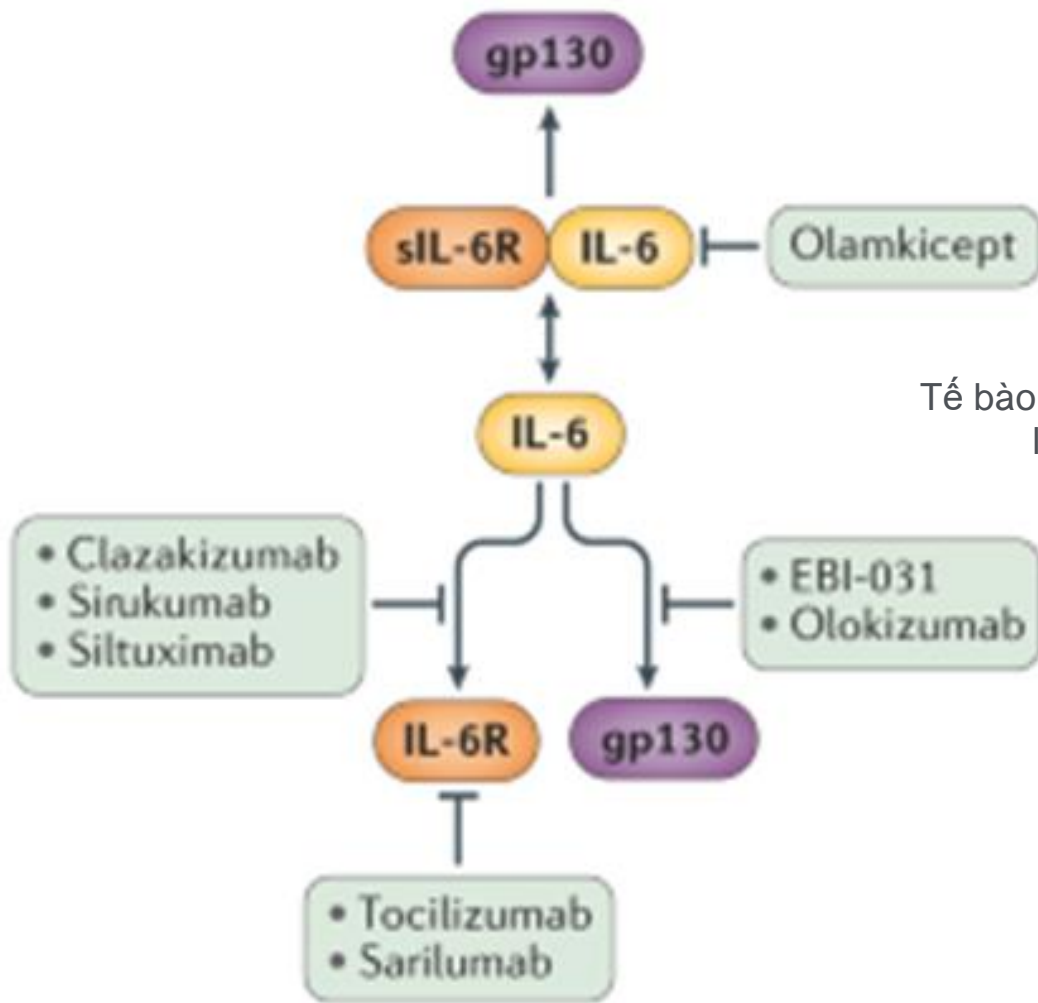
Cơ chế các kháng thể đơn dòng không đặc hiệu kháng Covid-19



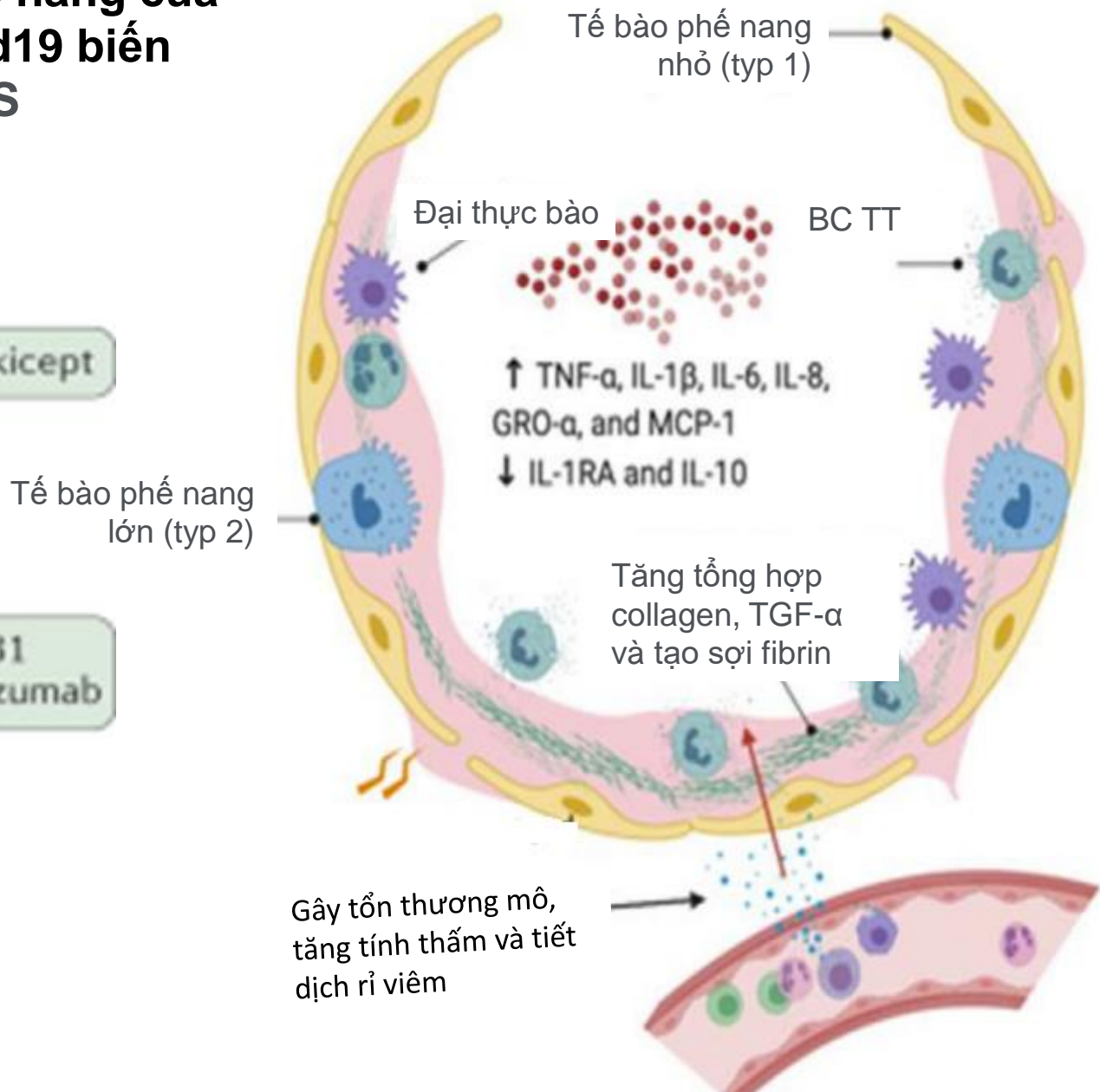
Interleukin (IL-6) là một cytokine tiền viêm → tăng sinh IL-6 từ các tế bào biểu mô phế quản → gây viêm màng phổi

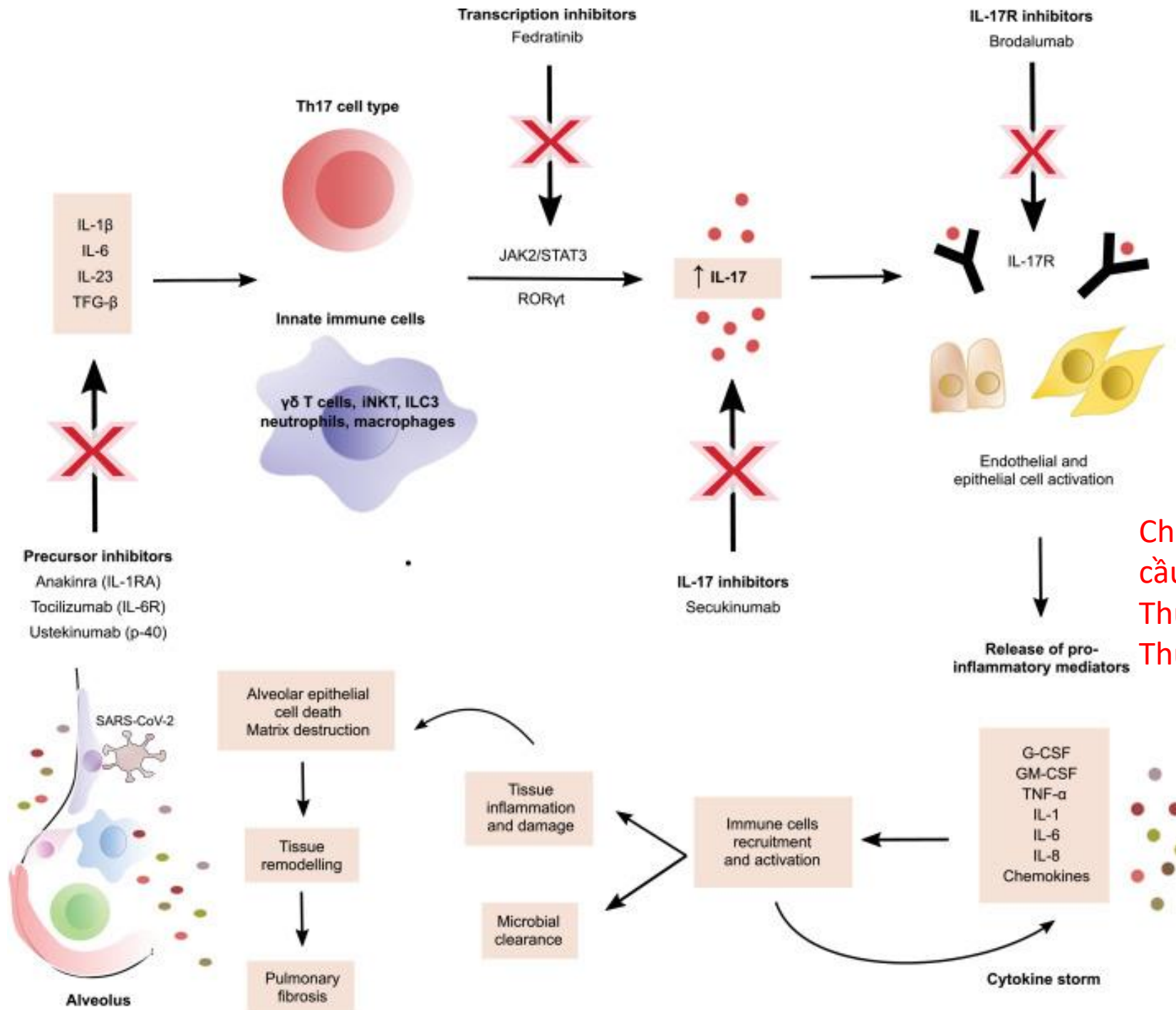
Việc giải phóng cytokine tăng cao → viêm hệ thống liên quan đến covid-19 và suy hô hấp do thiếu oxy → hội chứng suy hô hấp cấp do SARS-CoV2

Cơ chế chống tổn thương tế bào phế nang của các thuốc kháng IL-6 trên BN Covid19 biến chứng suy hô hấp cấp ARDS



Tế bào phế nang của BN Covid19 biến chứng suy hô hấp cấp ARDS





Cơ chế chống tổn thương tế bào phế nang của các kháng thể đơn dòng không đặc hiệu trên BN Covid19 biến chứng suy hô hấp cấp ARDS

Chất ức chế yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt-đại thực bào (GM-CSF)
 Thuốc ức chế Interleukin-1 (anakinra)
 Thuốc ức chế Interleukin-6 (IL-6)

Các thuốc chống đông máu sử dụng cho BN Covid-19

- Các thuốc ức chế yếu tố đông máu
 - Heparin, enoxaparin
 - Các thuốc kháng vitamin K (warfarin, dicoumarol...)
 - Các thuốc chống đông máu đường uống (NOACs): Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban
- Các thuốc ức chế kết tập tiểu cầu
 - Aspirin
 - Clopidogrel

Sử dụng cho các BN nhập viện và/hoặc có đánh giá nguy cơ đông máu



Hội chứng hô hấp cấp do SARS-CoV-2 dẫn đến viêm phổi, suy đa cơ quan, huyết khối và rối loạn đông máu

Sự xâm nhiễm và nhân lên của sars-cov-2 trong mô phổi

- Tổn thương tế bào nội mô tại chỗ → kích hoạt (VEGF-1) và [e-Cadherin].
- → Kích hoạt hệ thống miễn dịch → kích hoạt phản ứng viêm và
- Kích hoạt tiểu cầu để bịt kín lớp nội mạc bị tổn thương.

Tăng đông máu và huyết khối

- Tiểu cầu được hoạt hóa qua kích hoạt protein kinase (MAPK) mitogen và tạo ra thromboxan, → sự hình thành bầy bạch cầu trung tính (NET) ngoại bào, → tạo vi huyết khối fibrin.
- Cơ bão cytokine → gây huyết khối miễn dịch thông qua huy động và hoạt hóa (TNF- α), (MCP-1), phân tử kết dính tế bào gian bào-1 (ICAM-1), caspase-1, IL-6, IL-8, CRP, interferon (IFN), C5a, procalcitonin (PCT)...
- Liệu pháp kháng tiểu cầu có tiềm năng điều trị ở giai đoạn này.

Suy đa cơ quan (MOF): não, tim, phổi, gan và thận.

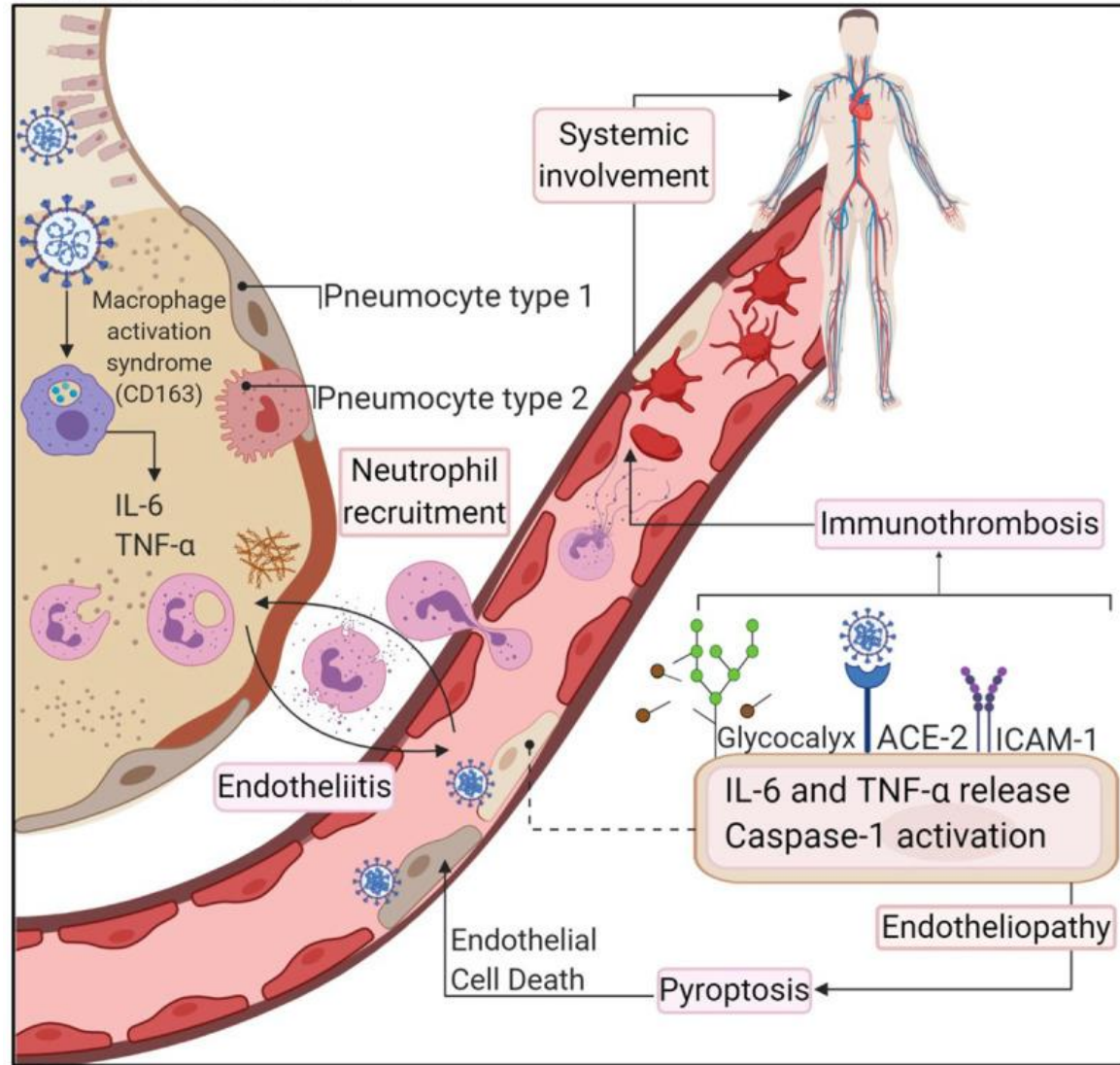
Mối liên hệ giữa cơn bão cytokine và tắc mạch huyết khối trên BN COVID-19

- Các biến cố huyết khối thường xuyên xảy ra trong COVID-19 chủ yếu là huyết khối tĩnh mạch (VTE) → diễn biến lâm sàng xấu hơn.
- Các bất thường vi mạch đặc biệt trong COVID-19 bao gồm viêm nội mô, đứt gãy các điểm nối giữa khoảng gian bào và hình thành vi sợi huyết.
- Rối loạn đông máu trên BN COVID-19 bởi sự gia tăng các cytokine, hoạt hóa tiểu cầu, yếu tố nội mô và bổ thể làm cho bệnh ngày càng nặng hơn.
- Các yếu tố tiền viêm bị kích hoạt → hình thành huyết khối qua trung gian miễn dịch, một cơ chế bảo vệ vật chủ, → sự hình thành quá mức cục huyết khối gây ảnh hưởng chủ yếu đến vi mạch.

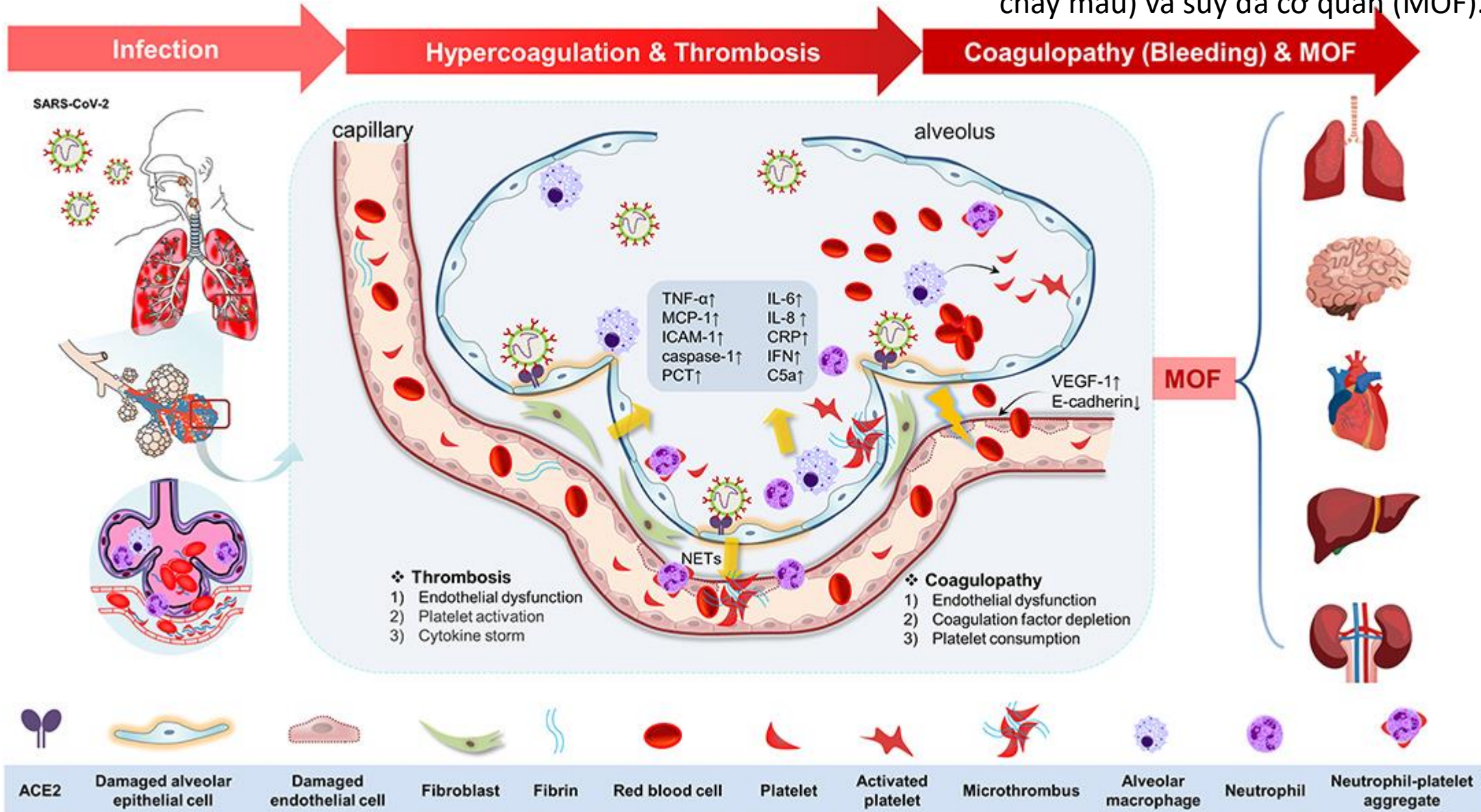
Hệ thống đông máu và hệ thống miễn dịch có mối liên hệ phức tạp. Nhiễm SARS-CoV-2 gây hội chứng hô hấp cấp nghiêm trọng có liên quan đến phản ứng viêm và tình trạng huyết khối, với sự gia tăng fibrin, các sản phẩm phân giải fibrin, fibrinogen và D-dimers.

Quá trình
phản ứng
đông máu do
virus SARS-
CoV-2

SARS-CoV-2

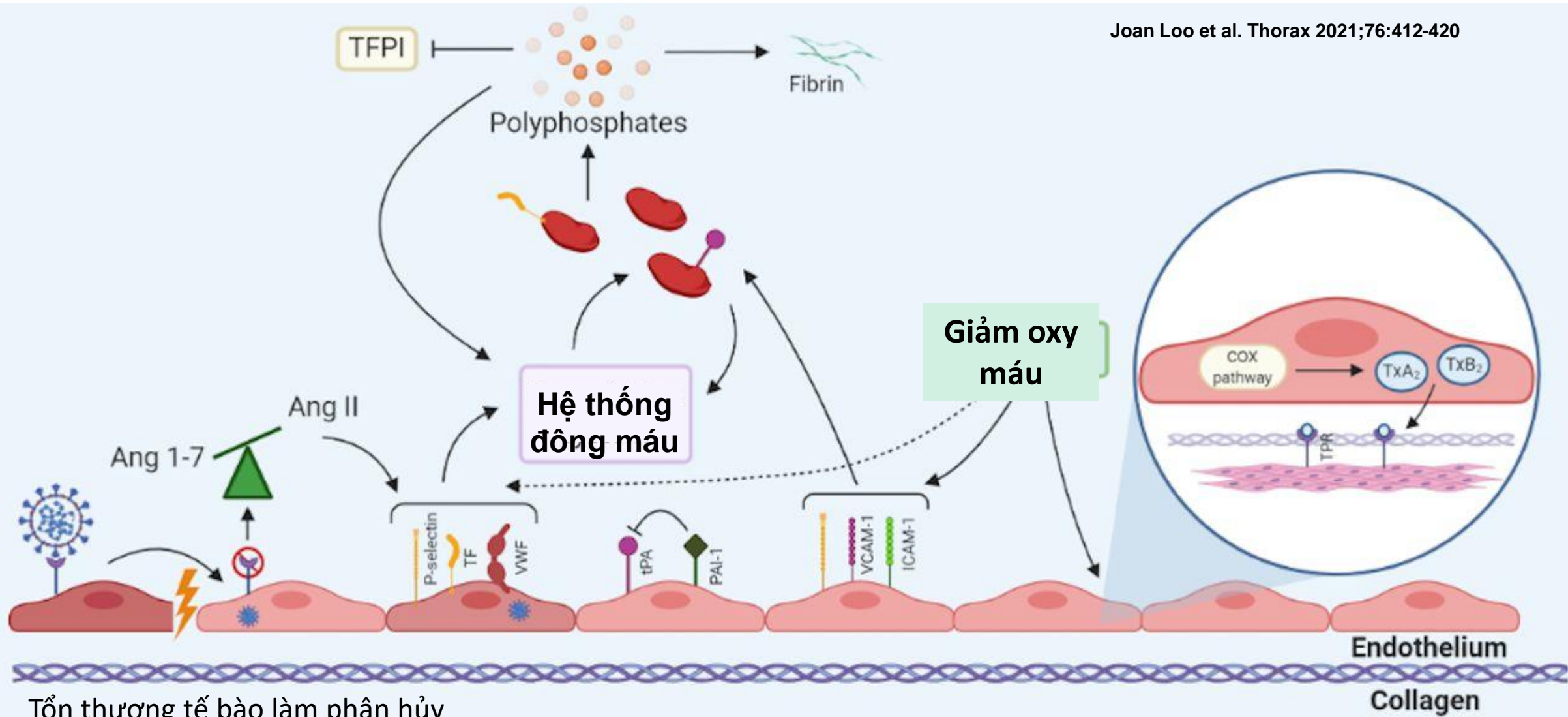


Ba giai đoạn: sự xâm nhiễm và nhân lên của virus, tăng đông máu và huyết khối, rối loạn đông máu (xu hướng chảy máu) và suy đa cơ quan (MOF).



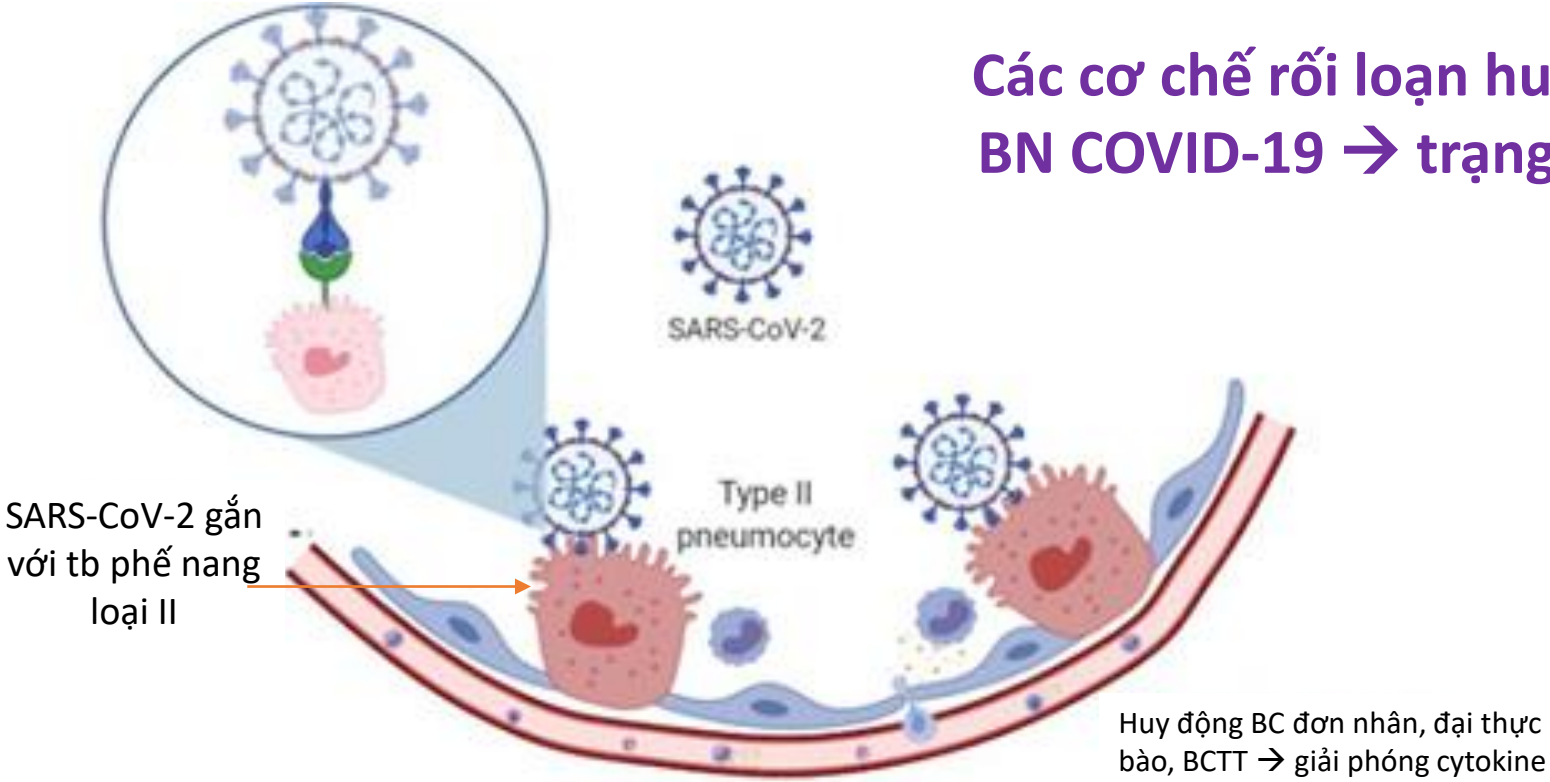
Suy giảm chức năng nội mô ở BN COVID-19 dẫn đến co mạch và thúc đẩy quá trình đông máu

Joan Loo et al. Thorax 2021;76:412-420

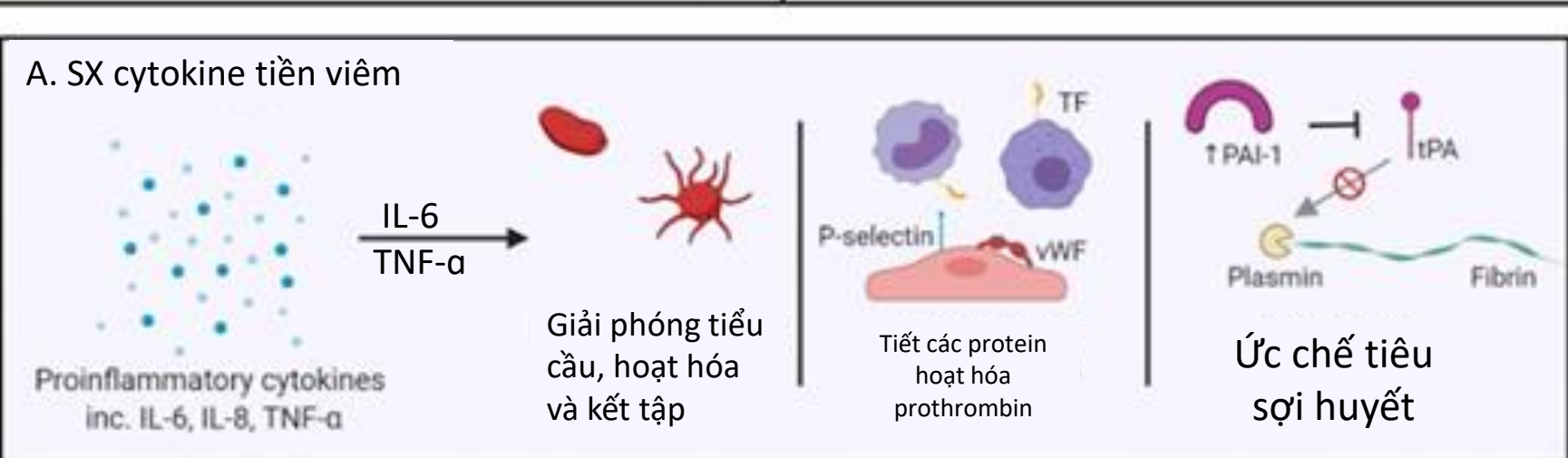


Tổn thương tế bào làm phân hủy collagen tại điểm nối gian bào dưới nội mô và làm giải phóng các yếu tố tiền đông máu

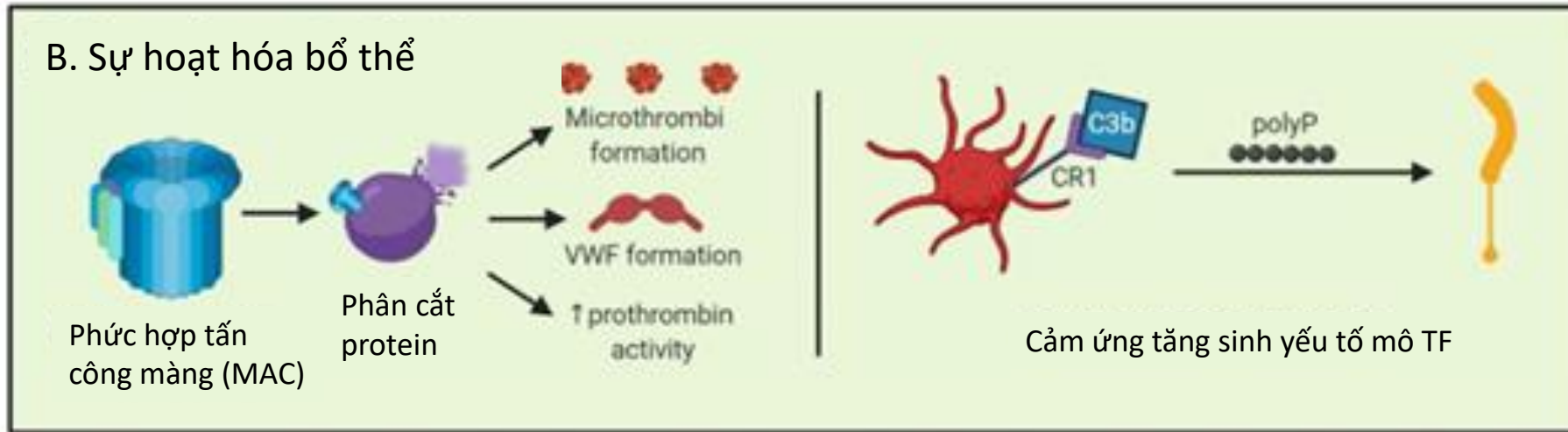
Các cơ chế rối loạn huyết khối miễn dịch ở BN COVID-19 → trạng thái tăng đông máu



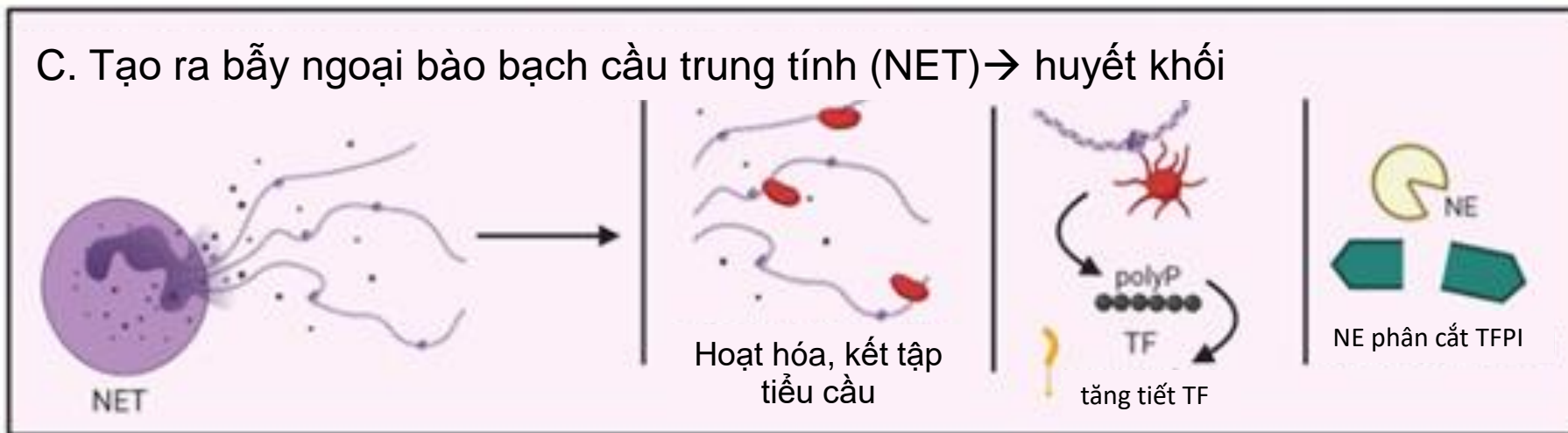
A. Sự giải phóng cytokine tiền viêm → giải phóng tiểu cầu → hoạt hóa và tập hợp.
 BCTT → sx Cathepsin G kích hoạt tiểu cầu.
 Yếu tố hoại tử khối u (TNF-α) và IL-6 → tăng chất ức chế plasminogen-1 (PAI-1) → ức chế chất kích hoạt plasminogen mô (tPA).
 → Ức chế plasmin → giảm quá trình tiêu sợi huyết.



Các cơ chế rối loạn huyết khối miễn dịch ở BN COVID-19 → trạng thái tăng đông máu



(B) Sự hoạt hóa bổ thể → phân cắt và hoạt hóa các protein bổ thể → ly giải tế bào phế nang → hình thành vi sợi huyết và yếu tố von Willebrand (VWF), tăng hoạt hóa prothrombin → rối loạn đông máu

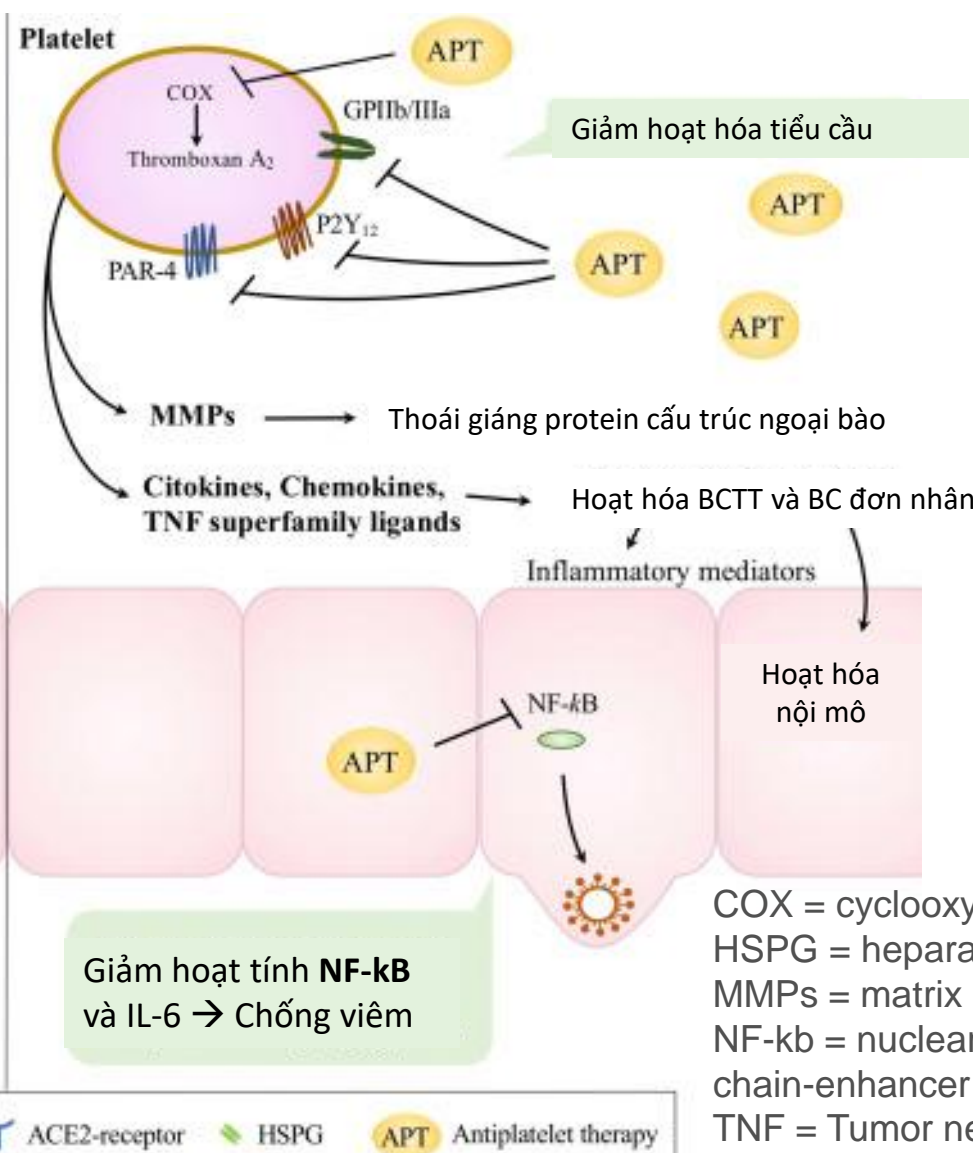
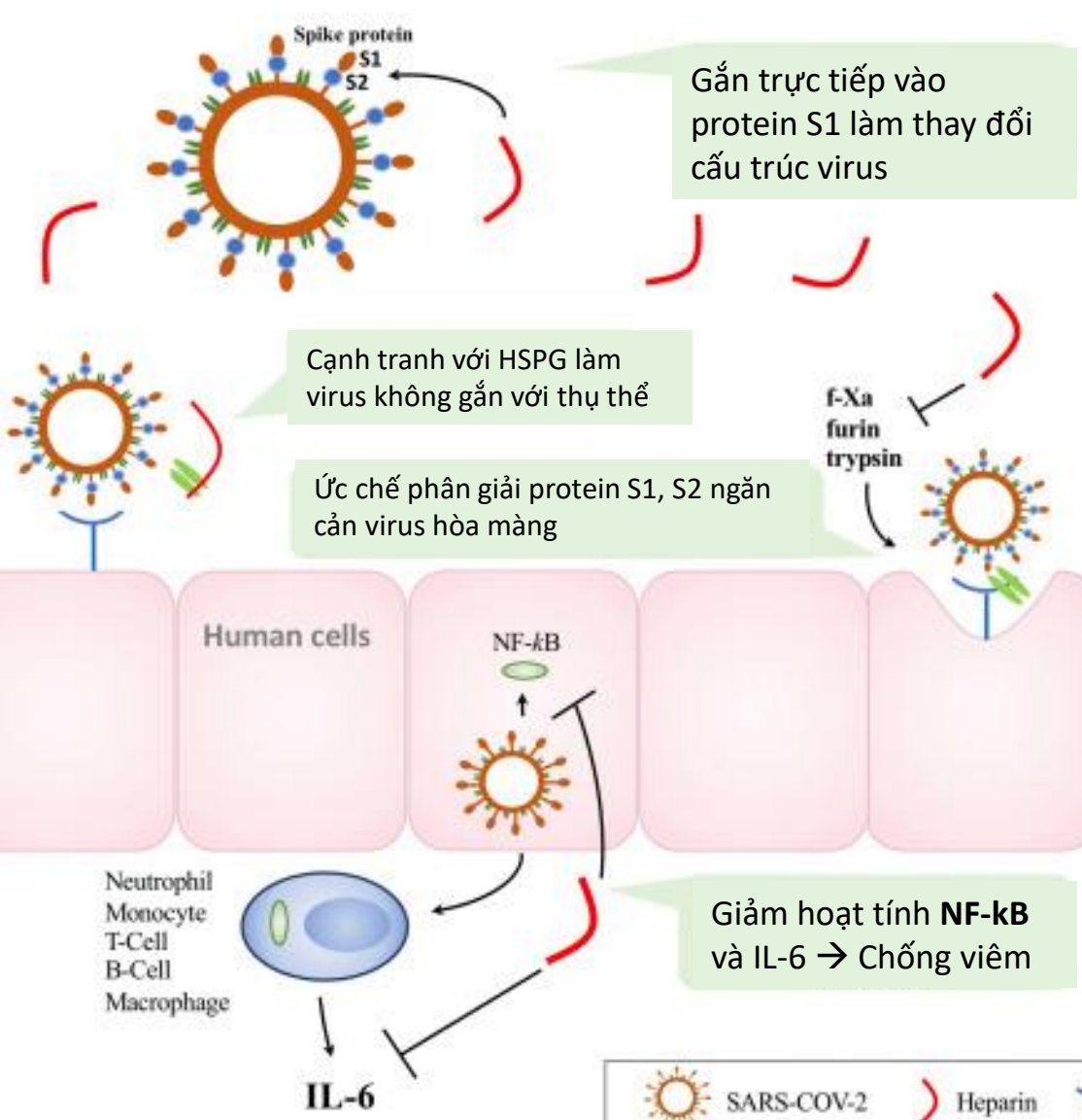


(C) NET thu hút, hoạt hóa và liên kết các tiểu cầu kết tập → gây tăng tiết yếu tố mô (TF). Neutrophil elastase (NE) phân cắt chất ức chế con đường yếu tố mô (TFPI) → TF hoạt động

Cơ chế chống viêm của các thuốc chống đông máu và các thuốc chống kết tập tiểu cầu trong điều trị ở BN COVID-19

Các thuốc chống đông máu

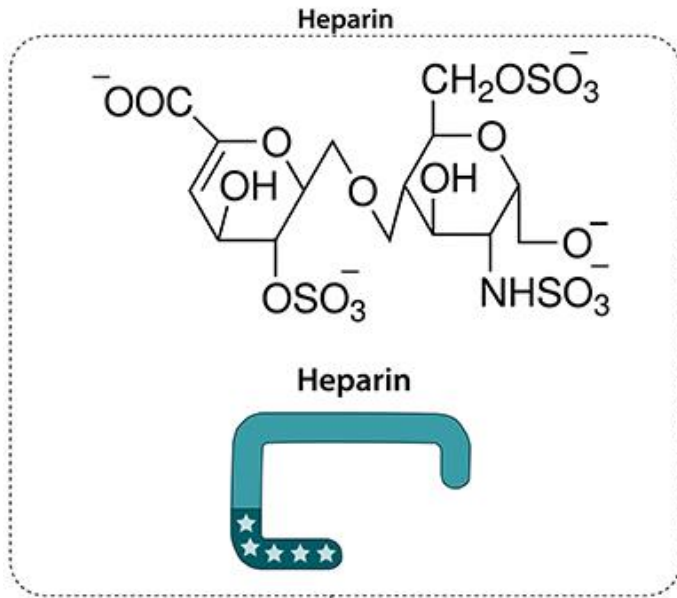
Các thuốc chống kết tập tiểu cầu



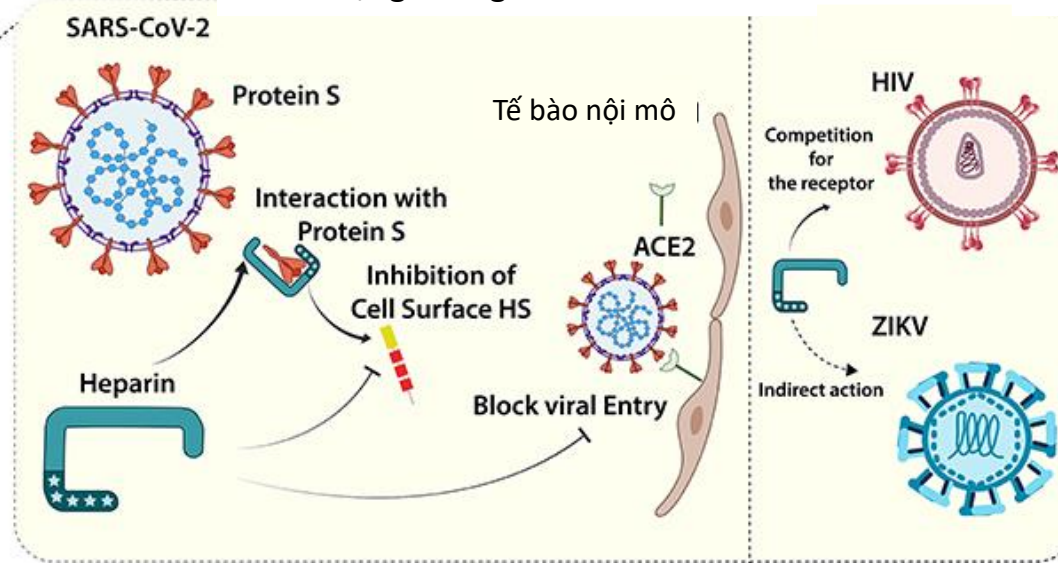
COX = cyclooxygenase;
 HSPG = heparan sulfate proteoglycan;
 MMPs = matrix metalloproteinases;
 NF-kb = nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells;
 TNF = Tumor necrosis factor

SARS-CoV-2
 Heparin
 ACE2-receptor
 HSPG
 APT Antiplatelet therapy

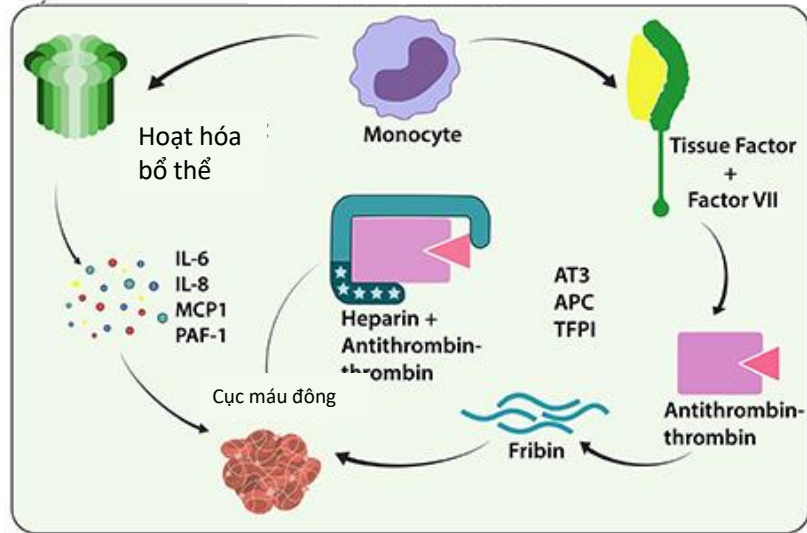
Các tác dụng của heparin trên Bn Covid-19



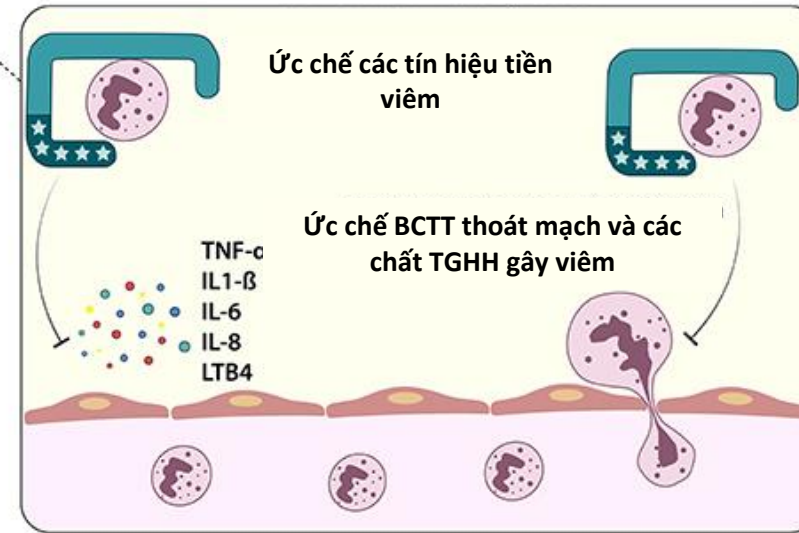
1. Tác dụng kháng virus

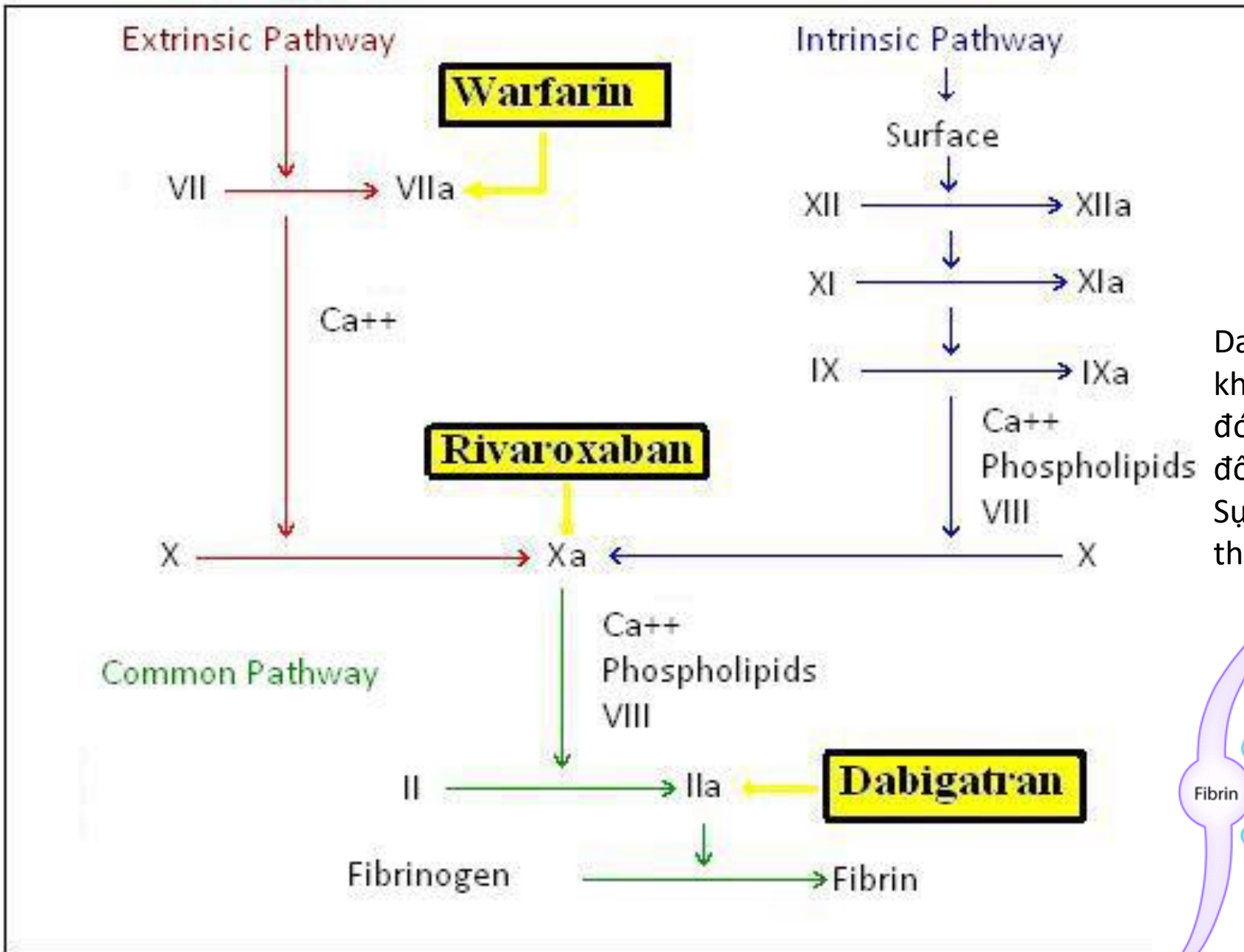


2. Tác dụng kháng yếu tố đông máu

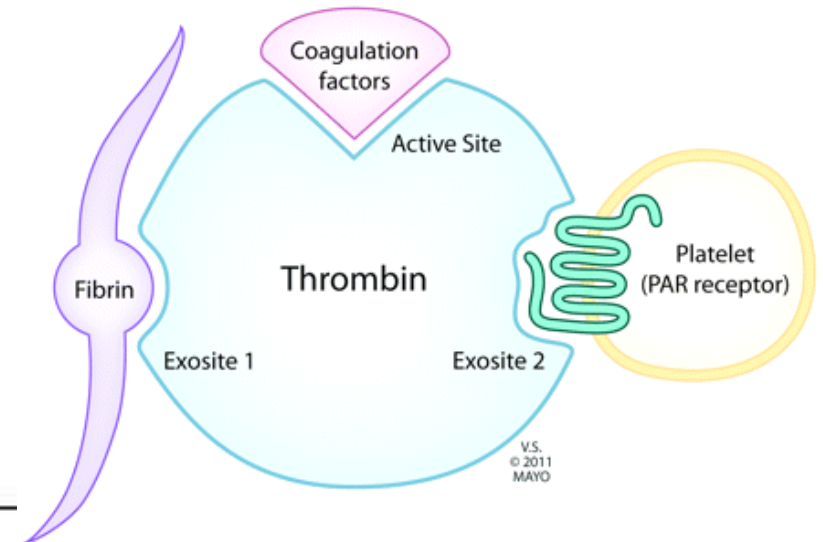


3. Tác dụng chống viêm



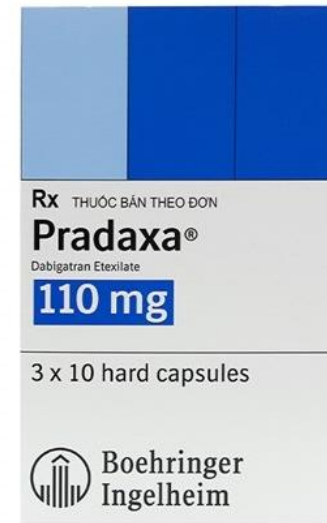
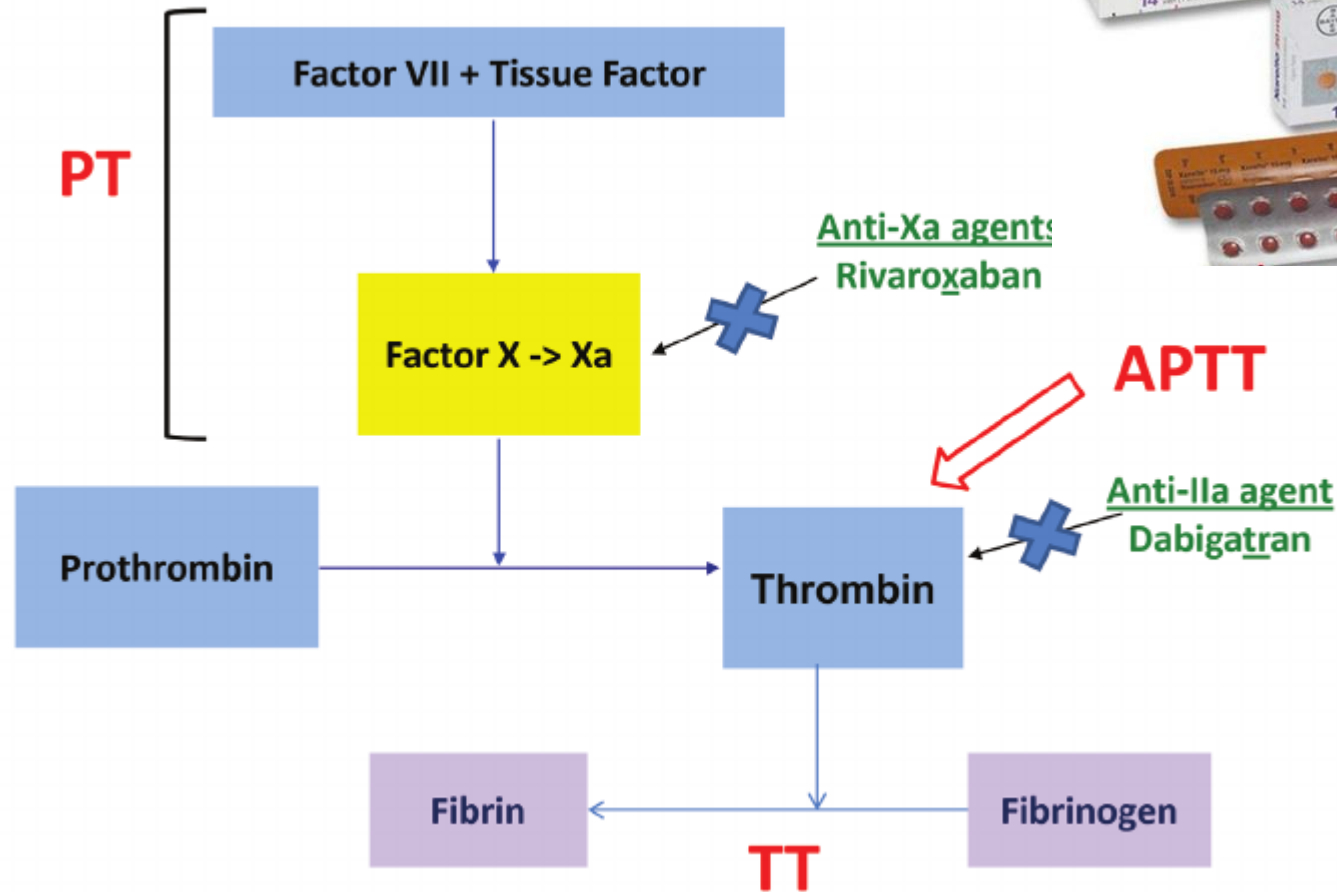


Dabigatran gắn vào vị trí tác dụng, không phụ thuộc vào liên kết fibrin, do đó làm giảm chuyển đổi các yếu tố đông máu. Sự kết tập tiểu cầu qua trung gian thrombin ít bị ảnh hưởng hơn.

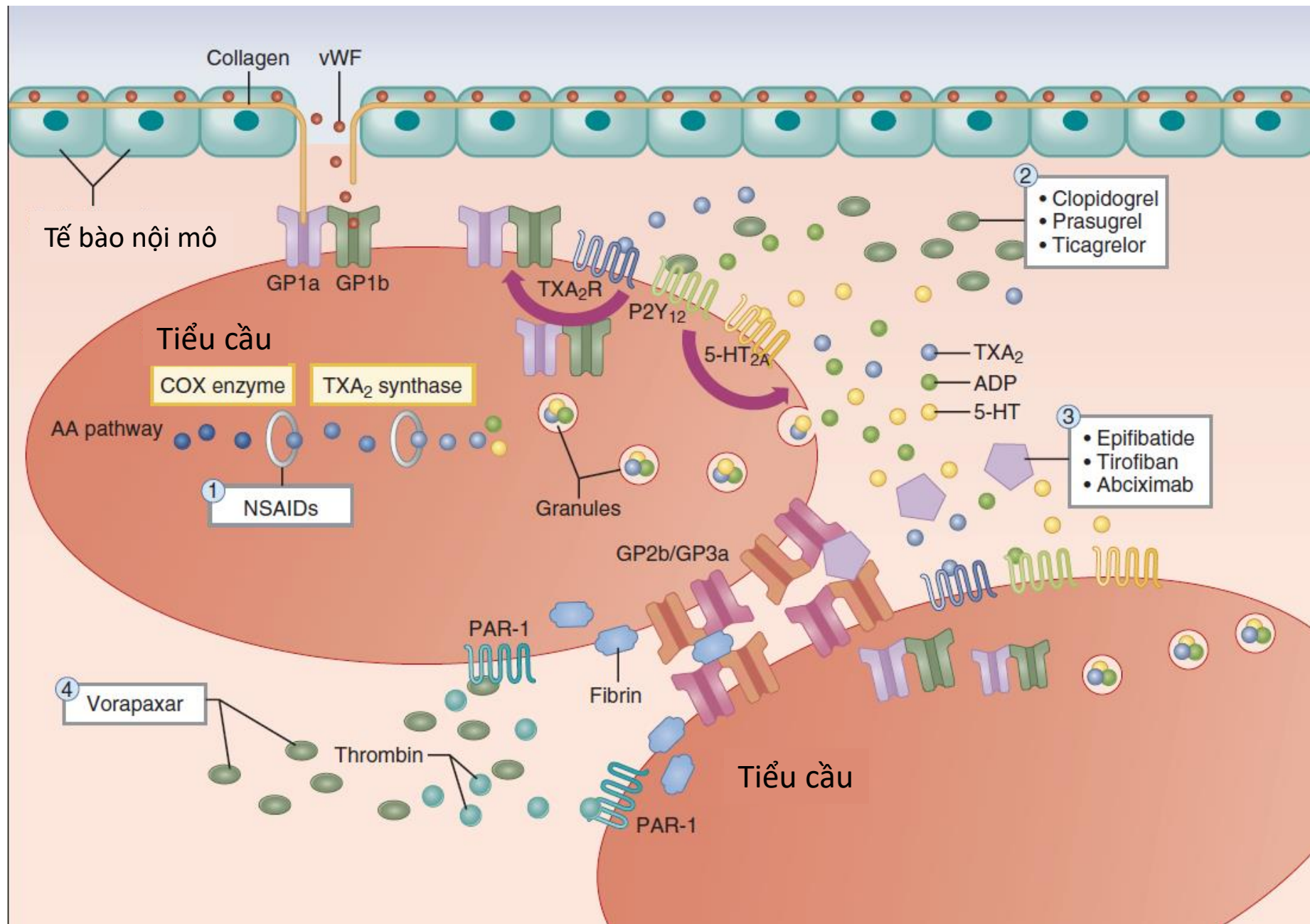


Cơ chế TD của các thuốc chống đông máu đường uống NOACs:

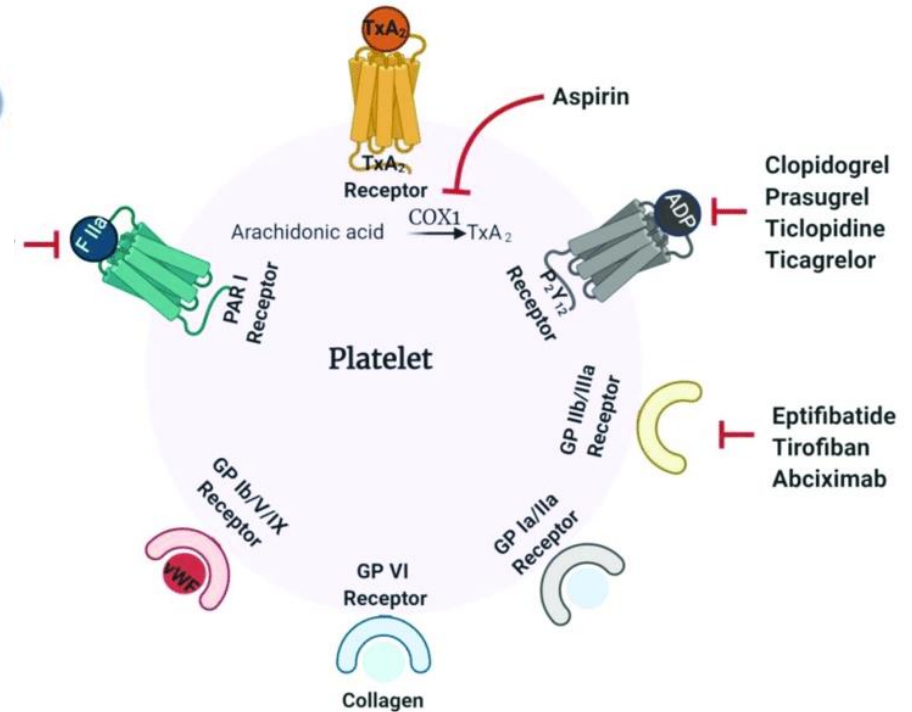
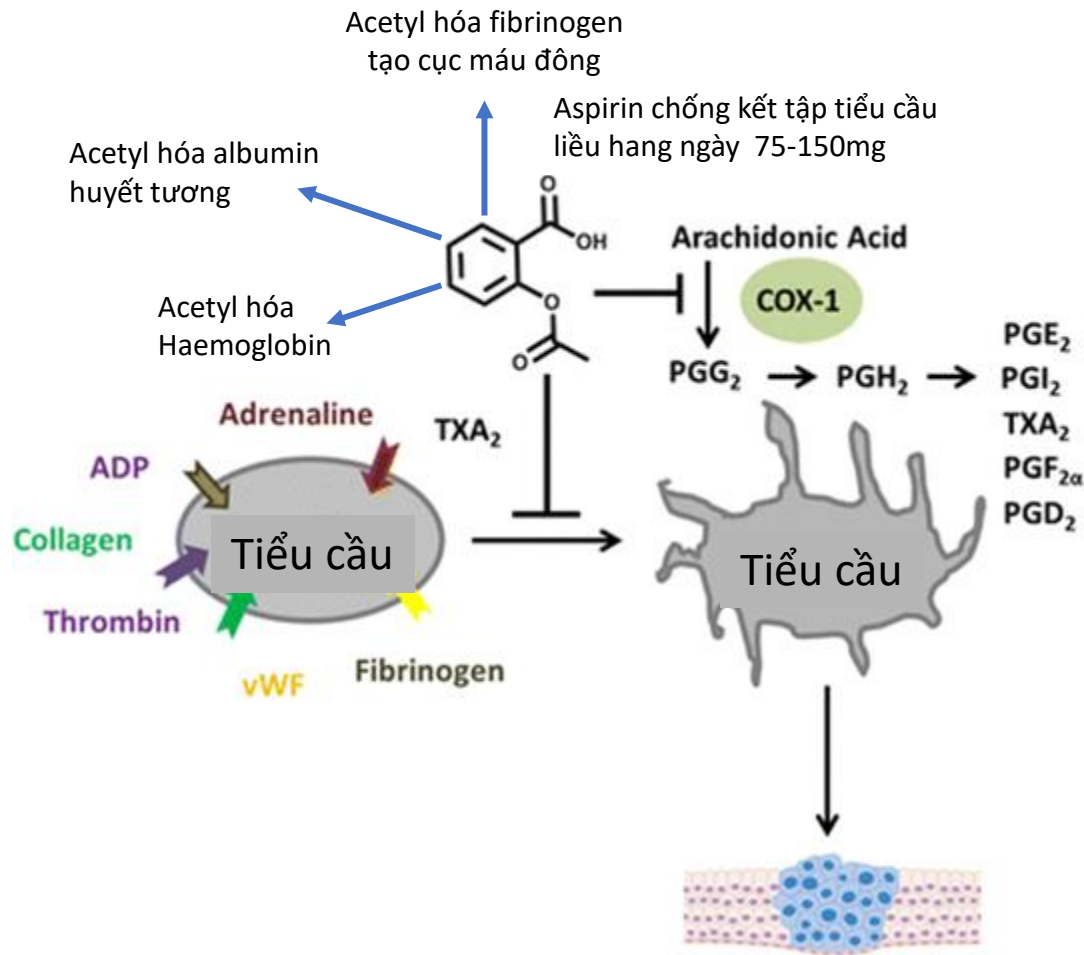
Dabigatran, rivaroxaban

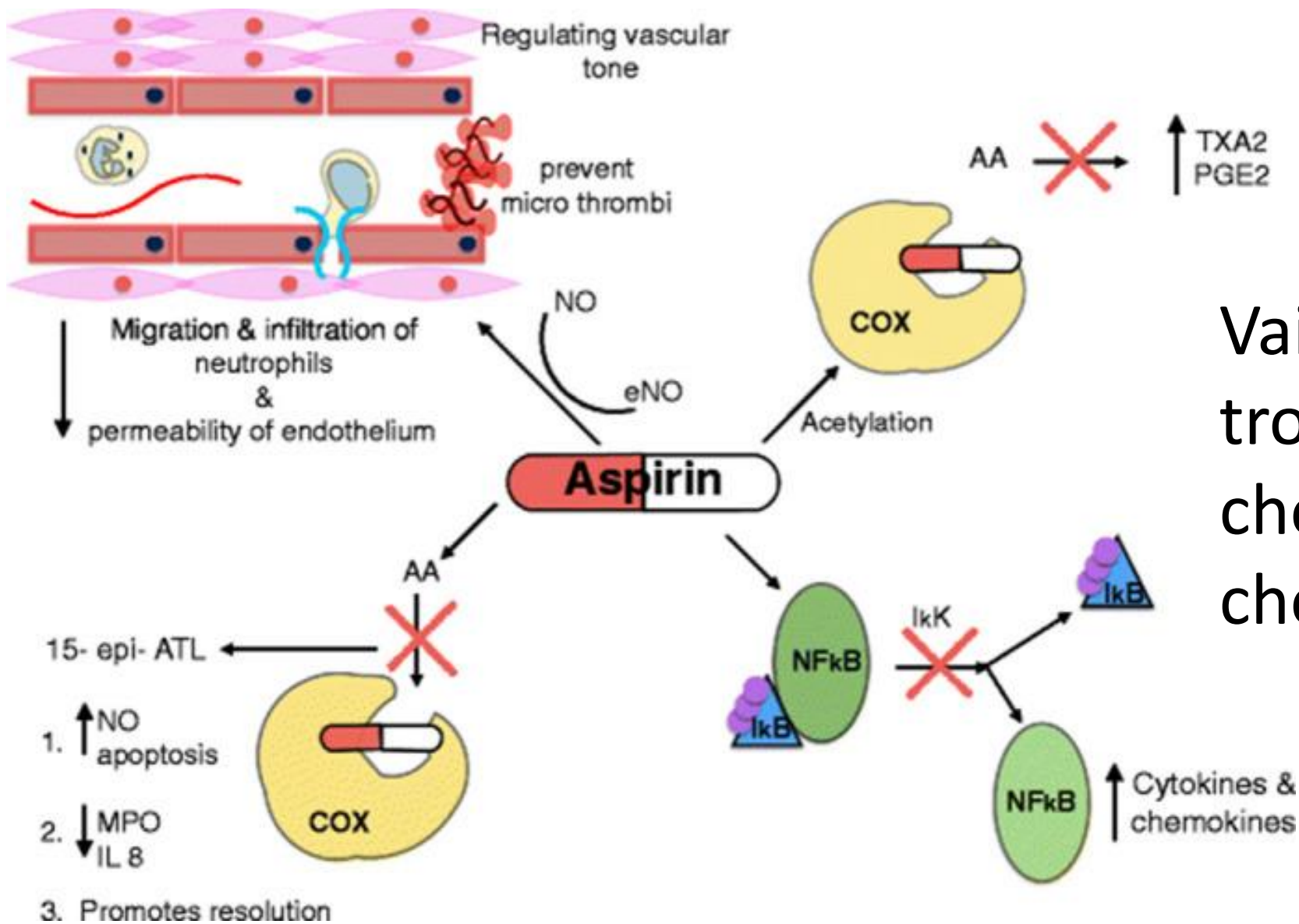


**Cơ chế chống kết
tập tiểu cầu của**
1. Aspirin,
2. Clopidogrel



Cơ chế chống đông máu của Aspirin, clopidogrel





Vai trò của aspirin trong cơ chế chống viêm và chống đông máu

HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ COVID-19

QĐ 3416 QĐ-BYT/ ngày 14 tháng 7 năm 2021

Về việc ban hành Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 do chủng vi rút Corona mới (SARS-CoV-2)



QĐ 4109 QĐ-BYT/ ngày 26 tháng 8 năm 2021

Hướng dẫn tạm thời “**danh mục thuốc điều trị ngoại trú cho người nhiễm COVID-19 tại nhà**”