**Thuốc kháng virus PF-07321332/Ritonavir trong điều trị COVID-19**

*DS. Nguyễn Vũ Ngọc Nhi*

***Tóm tắt:***

***Đặt vấn đề:*** *PF-07321332/Ritonavir là một loại thuốc kháng virus đường uống được phát triển gần đây dưới tên thương mại PAXLOVID™ của hãng Pfizer, thuốc đang được tiến hành thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 2/3 trong điều trị COVID-19. Bài viết này tiến hành một đánh giá có hệ thống các tài liệu để tìm hiểu hoạt tính kháng virus của PF-07321332/Ritonavir trên bệnh nhân COVID-19.*

***Phương pháp:*** *Chúng tôi tìm kiếm một cách có hệ thống cơ sở dữ liệu điện tử của PubMed và Google Scholar cập nhật cho đến ngày 11 tháng 11 năm 2021. Các thử nghiệm đã và đang tiến hành về PF-07321332/Ritonavir trong điều trị COVID-19 cũng được tìm kiếm thêm từ ClinicalTrials.Gov. Bài viết được xem xét và tổng hợp một cách tường thuật.*

***Kết quả:*** *Nghiên cứu in vitro và in vivo cho thấy PF-07321332 có tác dụng ức chế sự nhân lên của SARS-CoV-2, giảm tải lượng vi rút và có tác dụng bảo vệ ở động vật bị nhiễm SARSCoV-2. PF-07321332 cũng làm giảm tình trạng bệnh và cải thiện các tổn thương phổi ở động vật nhiễm SARS-CoV-2. Dữ liệu tạm thời của giai đoạn giai đoạn 1 cho thấy PF-07321332 an toàn và dung nạp tốt, dữ liệu tạm thời của giai đoạn 2/3 EPIC-HR cho thấy nguy cơ nhập viện hoặc số tử vong liên quan đến COVID-19 từ bất kỳ nguyên nhân nào giảm 89% so với giả dược ở những bệnh nhân được điều trị trong vòng 3 ngày kể từ khi triệu chứng xuất hiện, kết quả tương tự cũng được thấy trong vòng năm ngày kể từ khi bắt đầu có triệu chứng.*

***Kết luận:*** *Mặc dù các kết quả các thử nghiệm in vitro, in vivo và lâm sàng ban đầu của PF-07321332/Ritonavir cho kết quả tích cực nhưng dữ liệu chính thức chưa được công bố nhiều và chưa có nhiều thử nghiệm được tiến hành. Vì thế cần nhiều thông tin và dữ liệu lâm sàng hơn trong tương lai để kết luận hiệu quả của PF-07321332/Ritonavir trong điều trị COVID-19.*

***Abstract***

***Background:*** *PF-07321332/Ritonavir is a new oral antiviral drug recently developed under the trade name PAXLOVID™ by Pfizer, this drug is undergoing a phase 2/3 clinical trial for the treatment of COVID-19. This review aim to conduct a systematic review of literature on the antiviral activities of PF-07321332/Ritonavir in patients with COVID-19.*

***Methods:*** *We systematically searched the electronic database of PubMed and Google Scholar from inception until November 11, 2021. Trials of molnupiravir in COVID-19 were additionally searched from the ClinicalTrials.Gov. We reviewed the results narratively.*

***Results:*** *The in-vitro and the in-vivo studies have shown that PF-07321332 inhibits SARS-CoV-2 replication, reduces viral load, and exerts protective effects in SARSCoV-2 infected animals. PF-07321332 also reduces the pathological process and improves pulmonary lesions in SARS-CoV-2 infected animals. The published interim phase 1 showed PF-07321332 safe and well tolerated, the interim phase 2/3 EPIC-HR data showed an 89% reduction in risk of COVID-19-related hospitalization or death from any cause compared to placebo in patients treated within three days of symptom onset, similar results seen within five days of symptom onset.*

***Conclusions:*** *Although the results of the in-vitro, the in-vivo, and the initial clinical trials of PF-07321332/Ritonavir were positive, there are not many published official data and not many trials have been conducted. Therefore, more information and clinical data are needed in the future to conclude the efficacy of PF-07321332/Ritonavir in the treatment of COVID-19.*

1. **Mở đầu**

COVID-19 là một bệnh truyền nhiễm do vi rút SARS-CoV-2 gây ra. Hầu hết những người bị nhiễm vi rút sẽ bị bệnh trên đường hô hấp nhẹ đến trung bình và tự khỏi mà không cần điều trị. Tuy nhiên, một số sẽ trở nặng và cần nhập viện. Những người lớn tuổi và những người có bệnh lý nền như bệnh tim mạch, tiểu đường, bệnh hô hấp mãn tính hoặc ung thư có nhiều khả năng tiến triển bệnh nghiêm trọng hơn. [23] Tuy việc sản xuất nhanh chóng vắc xin COVID-19 đã là một nỗ lực khoa học đáng kinh ngạc nhưng việc kiểm soát SARS-CoV-2 cho thấy còn khó khăn vì một số lý do, bao gồm tình trạng thiếu nguồn cung cấp vắc xin ở các nước có thu nhập thấp và trung bình, do dự về vắc xin sự xuất hiện của các biến thể mới.[17] Vì thế không thể phụ thuộc vào hiệu quả của vắc xin, các thuốc điều trị bệnh COVID-19 rất cần thiết.

Hiện tại, chỉ có một loại thuốc kháng virus (Remdesivir) được FDA chấp thuận để điều trị COVID-19 và thuốc này cũng được Bộ Y tế cho phép sử dụng tại Việt Nam. [1][16] Tuy nhiên Remdesivir cần sử dụng theo đường tiêm tĩnh mạch vì thế khiến thuốc hạn chế trong việc tiếp cận sớm ở bệnh nhân COVID-19, thuốc chỉ được chấp thuận cho bệnh nhân trung bình hoặc nặng nhập viện. Thuốc kháng virus chủ yếu nhằm vào giai đoạn virus đang nhân lên, tức là trong giai đoạn đầu khi mới khởi phát triệu chứng, vì thế thuốc kháng virus được dùng sớm sẽ giúp loại bỏ khả năng sao chép của virus càng sớm. Trong giai đoạn sau lúc này nồng độ virus rất thấp nên hầu như thuốc kháng virus có thể không còn tác dụng. [31] Nghiên cứu cho thấy thuốc kháng virus nên được điều trị sớm từ giai đoạn đầu của bệnh sẽ đem lại hiệu quả tốt hơn [20] Chính vì thế thuốc kháng virus đường uống là giải pháp giúp kiểm soát sớm bệnh khi mới khởi phát, hạn chế lây nhiễm và giảm được tình trạng bệnh chuyển biến xấu nhập viện. Hiện có nhiều loại thuốc kháng virus đường uống đang trong giai đoạn thử nghiệm và những phương pháp khác đang được phát triển để điều trị COVID-19. Tại Việt Nam Favipiravir và Molnupiravir là 2 thuốc kháng virus đường uống được Bộ y tế khuyến cáo sử dụng trong điều trị Covid-19. [1]

Gần đây hãng dược phẩm Pfizer (Mỹ) công bố thuốc kháng virus có tên là Paxlovid do hãng sản xuất gồm hoạt chất PF-07321332 kết hợp với một loại thuốc kháng virus đã biết là Ritonavir. Trong khi Remdesivir (GS-5734; Gilead Sciences Inc., US), Favipiravir (Toyama Chemical Co., Ltd, Japan) và Molnupiravir (EIDD-2801, MK-4482) là những chất tương tự nucleoside và hoạt động như một chất ức chế cạnh tranh enzym RNA polymerase phụ thuộc RNA (RdRp – RNA dependent RNA polymerase) của virus từ đó tác động vào quá trình nhân bản của virus. PF-07321332 là thuốc kháng virus thông qua ức chế ức chế dư lượng cysteine trong 3CLpro (3C-like protease, cũng có tên gọi khác là main protease - Mpro hay non-structural protein 5 – nsp5) của SARS-CoV-2. Cysteine này chịu trách nhiệm đối với hoạt động của 3CLpro của SARS-CoV-2 và các thành viên khác của họ coronavirus. 3CLpro chịu trách nhiệm phân cắt các polyprotein 1a và 1ab, các polyprotein này chứa 3CLpro, một protease papain-like (PLpro) và 14 nsp khác. Nếu không có hoạt động của 3CLpro, các nsp (bao gồm cả protease) không thể được giải phóng để thực hiện các chức năng của chúng, từ đó ức chế sự nhân lên của virus. [15][21] Paxlovid gồm hoạt chất PF-07321332 sử dụng đồng thời với liều thấp Ritonavir (chất ức chế CYP3A4 mạnh) giúp làm chậm quá trình chuyển hóa hoặc phân hủy PF-07321332 để nó duy trì hoạt động trong cơ thể ở nồng độ cao trong thời gian dài để giúp chống lại vi rút.[19][27] **Bảng 1** tổng hợp các thuốc kháng virus đang được dùng ở Việt Nam và PF-07321332/Ritonavir.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Bảng 1.*** *Một số thuốc kháng virus.* | | | | |
| **Nhóm** | **Thuốc** | **Vị trí tác động** | **Chỉ định** | **Liều dùng** |
| Chất ức chế RNA của virus | Remdesivir | RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) enzymes | Bệnh nhân nội trú khởi phát bệnh chưa quá 10 ngày có suy hô hấp phải thở oxy, thở oxy lưu lượng dòng cao (HFNC), hoặc thở máy không xâm nhập [1] | + Người ≥ 12 tuổi và cân nặng > 40kg: Ngày đầu 200mg, những ngày sau 100mg/ngày, truyền tĩnh mạch 1 lần trong 30 – 120 phút.  + Người < 12 tuổi hoặc cân nặng 3,5 kg – 40 kg (EUA): Ngày đầu 5 mg/kg, các ngày sau 2,5 mg/kg, truyền tĩnh mạch 1 lần trong 30 – 120 phút. + Thời gian điều trị: 5 ngày. [1] |
| Favipiravir | RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) enzymes | Bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ [1] | - Liều dùng: ngày đầu uống 1600mg/lần x 2 lần/ngày, các ngày sau uống 600 mg/lần x 2 lần/ngày - Thời gian điều trị: 7- 14 ngày [1] |
| Molnupiravir | RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) enzymes | Bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ [1] | Uống ngày 02 lần: sáng 800mg, chiều 800mg, uống 05 ngày liên tục.  (Liều dùng trong thử nghiệm lâm sàng) [2] |
| Chất ức chế protease của virus | PAXLOVID (PF-07321332/Ritonavir) | 3CLpro (Mpro) | Chưa có dữ liệu | Liều dự kiến: 300mg (hai viên 150mg) PF-07321332 với một viên 100mg ritonavir, 2 lần mỗi ngày trong 5 ngày.[24] |

Trên lâm sàng Favipiravir đã được sử dụng ở nhiều nước mặc dù hiệu quả trên Covid-19 nhiều tranh cãi. [3] Remdesivir đã được Cơ quan Quản lý Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận, tuy nhiên trong một số nghiên cứu, nó không cho thấy hiệu quả mong đợi đó là lý do tại sao WHO không khuyến khích sử dụng. [22] Hơn nữa, Remdesivir chỉ có thể được sử dụng qua đường tiêm tĩnh mạch điều này là hạn chế lớn của Remdesivir. Hãng dược phẩm Merck công bố thuốc Molnupiravir giảm khoảng 50% nguy cơ nhập viện hoặc tử vong so với giả dược ở bệnh nhân nhiễm COVID-19 mức độ nhẹ hoặc trung bình dựa trên kết quả phân tích tạm thời nghiên cứu MOVe-OUT (NCT04575597) giai đoạn 3. [18] Trong khi đó Pfizer thông báo thuốc PAXLOVID (PF-07321332/Ritonavir) do hãng phát triển có thể giảm 89% nguy cơ nhập viện hoặc tử vong ở bệnh nhân trưởng thành thuộc nhóm có nguy cơ bệnh nặng. [29]

Nếu được chấp thuận PAXLOVID sẽ là thuốc kháng virus đường uống đầu tiên thuộc nhóm chất ức chế protease 3CL trong điều trị COVID-19. Mục tiêu của bài tổng quan này là tổng hợp các bằng chứng hiện có từ các nghiên cứu in vitro, nghiên cứu in vivo và các thử nghiệm lâm sàng để cung cấp thông tin toàn diện về tiềm năng kháng virus của PF-07321332/Ritonavir.

1. **Phương pháp nghiên cứu**

Các dữ liệu có liên quan đã được tìm kiếm trên PubMed và Google Scholar bằng cách sử dụng cụm từ tìm kiếm “SARS-CoV”và “PF-07321332” cho đến ngày 11 tháng 11 năm 2021 . Các thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả của PF-07321332 chống lại COVID-19 cũng được tìm kiếm trên ClinicalTrials.gov. Bài viết này tổng hợp từ kết quả của các nghiên cứu về tính kháng virus thực hiện với PF-07321332.

1. **Kết quả**

Sau khi tiến hành tìm kiếm, kết quả có 93 bài viết đã được tìm thấy trong cơ sở dữ liệu của Google Scholar và 11 bài viết đã được tìm thấy trên PubMed. Tổng cộng 10 thử nghiệm lâm sàng về PF-07321332 đã được tìm thấy trên ClinicalTrials.gov. Sau khi loại bỏ sự lặp lại, đánh giá các bài báo, bài viết tổng hợp các nghiên cứu về PF-07321332 trên in vitro và in vivo đã được công bố và các thử nghiệm lâm sàng trên người từ giai đoạn 1 đến 3 bao gồm các thử nghiệm đã hoàn thành và một số thử nghiệm đang diễn ra. Tuy nhiên vẫn chưa có bài báo nào công bố chính thức về kết quả thử nghiệm trên người, hiện chỉ có kết quả phân tích tạm thời của một số các thử nghiệm.

1. **Kết quả nghiên cứu in-vitro:**

Nghiên cứu của Rana Abdelnabi và cộng sự về tính kháng virus của PF-07321332 trên các biến thể SARS-CoV-2 trên các tế bào Vero E6 và A549 (gắn ACE2 / TMPRSS2), giá trị EC50 thu được từ 70 đến 280 nM. Kết quả cho thấy hoạt tính kháng virus in vitro của PF-07321332 đối với bốn loại biến thể khác nhau (B.1.1.7, B.1.351, B.1.1.28.1, B.1.617.2) gần như tương đương và không phụ thuộc vào dòng tế bào được sử dụng.[4] Theo nghiên cứu in vitro của Dafydd R. Owen và cộng sự, PF-07321332 đã ức chế sự sao chép của SARS-CoV-2 trong các tế bào A549-ACE2 với các giá trị EC50 và EC90 tương ứng là 77,9 nM và 215 nM, không có độc tính tế bào được phát hiện ở nồng độ lên đến 3 μM. Tế bào dNHBE với các nồng độ khác nhau của PF-07321332 trong 3 ngày dẫn đến ức chế sự nhân lên của virus SARS-CoV-2 với các giá trị EC50 và EC90 tương ứng là 61,8 nM và 181 nM. Tăng thời gian của nghiên cứu dNHBE lên 5 ngày cho thấy sự nhân lên của virus bị ức chế với các giá trị EC50 và EC90 lần lượt là 32,6 nM và 56,1 nM. Ngoài ra trên in vitro PF-07321332 đã cho thấy hoạt tính kháng virus mạnh mẽ chống lại SARS-CoV-1 (EC90 = 317 nM), MERS (EC90 = 351 nM) và 229E (EC90 = 620 nM) trong các thử nghiệm. [30] Các kết quả nghiên cứu in vitro của PF-07321332 trên các chủng coronaviruses gồm: SARS-CoV-2 và các biến thể, SARS-CoV-1, 229E, MERS được tổng hợp tại **Bảng 2**.

Ngoài ra trên mô hình tế bào biểu mô đường thở ở người (HAEC - Human Airway Epithelial Cells) bị nhiễm biến thể alpha (B.1.1.7). PF-07321332 ở nồng độ 1 μM đã hoàn toàn ức chế sự nhân lên của virus trong toàn bộ thời gian thử nghiệm, còn với nồng độ 0,1 μM, sự ức chế cho thấy chỉ tạm thời. [4]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | | |
| ***Bảng 2.*** *Tổng hợp hiệu quả nghiên cứu in-vitro của PF-07321332 trên Coronaviruses (SARS-CoV-2 và các biến thể, SARS-CoV-1, 229E, MERS)* | | | | |
| **Virus** | **Tế bào** | **EC50 (nM)** | **EC90 (nM)** | **Tài liệu tham khảo** |
| B.1.1.7 (Alpha) | Vero E6 | 270 ± 40 | - | [4] |
| A549 (ACE2/TMPRSS2) | 110 ± 60 | - |
| B.1.351 (Beta) | Vero E6 | 140 ± 40 | - |
| A549 (ACE2/TMPRSS2) | 70 ± 20 | - |
| B.1.1.28.1  (Gamma) | Vero E6 | 280 ± 20 | - |
| A549 (ACE2/TMPRSS2) | 120 ± 40 | - |
| B.1.617.2  (Delta) | Vero E6 | 210 ± 30 | - |
| A549 (ACE2/TMPRSS2) | 260 ± 50 | - |
| SARS-CoV-2 | Vero E6 + 2 μM CP-100356 | 74,5 | 155 | [30] |
| A549-ACE2 | 77,9 | 215 |
| dNHBE ngày 3 | 61,8 | 181 |
| dNHBE ngày 5 | 32,6 | 56,1 |
| SARS-CoV-1 | Vero E6 + 2 μM CP-100356 | 151 | 317 |
| 229E | MRC-5 | 190 | 620 |
| MERS | Vero 81 + 1 μM CP-100356 | 166 | 351 |
| SARS-CoV: severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (Hội chứng hô hấp cấp tính nặng do Coronavirus).  MERS: Middle East respiratory syndrome (Hội chứng Hô hấp Trung đông).  229E: coronavirus 229E ở người.  dNHBE: differentiated Normal Human Bronchial Epithelial (biểu mô phế quản người bình thường biệt hóa).  CP-100356: chất ức chế P-glycoprotein (P-gp) | | | | |

1. **Kết quả nghiên cứu in-vivo**

Một nghiên cứu về hiệu quả kháng virus của PF-07321332 trên Syrian hamsters nhiễm biến thể Beta (B.1.351), sau khi bị nhiễm bệnh, chuột được điều trị bằng đường uống với PF-07321332 ở mức liều 125 hoặc 250 mg / kg / liều, hai lần mỗi ngày (BID) hoặc giả dược (tức là nhóm chứng) trong bốn ngày liên tiếp. Kết quả cho thấy điều trị bằng PF-07321332 dẫn đến giảm sao chép RNA của virus trong mô phổi phụ thuộc vào liều lượng; tức là giảm 1,0 log10 (P = 0,010) ở nhóm điều trị 125 mg / kg BID và 5,9 log10 (P = 0,002) đối với nhóm điều trị 250 mg / kg BID. Tương tự, liều 125 mg / kg BID giảm 1,1 log10 (P = 0,015) nồng độ vi rút lây nhiễm ở phổi và điều trị với 250 mg / kg BID giảm đến mức virus không thể phát hiện được trong phổi (giảm 4,8 log10, P = 0,002). [4] Theo nghiên cứu của Dafydd R. Owen và cộng sự sau 4 ngày nhiễm SARS-Cov-2 MA10, nồng độ virus đo được ở phổi như sau: động vật bị nhiễm bệnh trong nhóm giả dược (n = 12, hai nghiên cứu độc lập) bị nhiễm trùng nặng ở phổi (nồng độ virus trong phổi trung bình là 4,93 ± 0,140 CCID50 log10 / ml SARS-CoV-2 MA10) trong khi nồng độ virus ở chuột được điều trị bằng PF-07321332 đã giảm đáng kể (nồng độ virus trong phổi trung bình lần lượt là 3,533 ± 0,187 CCID50 log10 / ml ở nhóm điều trị PF-07321332 300 mg /kg BID và 3,02 ± 0,423 CCID50 log10 / ml đối với nhóm điều trị PF-07321332 1000 mg /kg BID. [30]

Dafydd R. Owen và cộng sự tiến hành nhiên cứu in-vivo trên mô hình chuột bị nhiễm SARS-Cov-2 MA10, sau khi uống PF-07321332 các liều 300 mg /kg và 1000 mg /kg hai lần mỗi ngày (BID), những con chuột bị nhiễm SARS-CoV-2 MA10 cho thấy cân nặng không bị giảm so với những con chuột dùng giả dược. [30] Nghiên cứu khác cũng cho thấy chuột được điều trị PF-07321332 với liều 125 mg / kg BID tăng cân trong thời gian thử nghiệm trong khi nhóm giả dược giảm cân. [4]

Điều trị bằng PF-07321332 cũng cải thiện rõ rệt bệnh lý phổi do vi rút gây ra, đặc biệt ở liều 250 mg / kg BID, theo đó mức độ bệnh phổi (ở 5 trong số 6 động vật) tương đương với mức độ cơ bản của chuột không được điều trị, không bị nhiễm bệnh.[4] Trong một nghiên cứu khác phân tích mô bệnh học phổi từ những con chuột được điều trị cho thấy PF- 07321332 bảo vệ mô phổi khỏi bị hư hại do sự nhân lên của virú và hạn chế sự xâm nhập của tế bào. Đánh giá mô bệnh học phổi từ những con chuột dùng giả dược cho thấy bằng chứng về tăng viêm quanh mạch, thoái hóa hoặc hoại tử biểu mô phế quản hoặc tiểu phế quản, viêm phế quản hoặc tiểu phế quản, mảnh vụn tế bào trong lòng phế nang, viêm phế nang và dày vách ngăn phế nang so với PF-07321332 được điều trị chuột bị nhiễm bệnh và chuột không bị nhiễm bệnh. Hầu hết những con chuột bị nhiễm bệnh đều có biểu hiện tổn thương phổi đa cơ quan, giảm đáng kể ở những con chuột được điều trị bằng PF-07321332.[30]

Trên nghiên cứu được thực hiện trên chuột bị lây nhiễm biến thể Delta (B.1.617.2), việc điều trị bằng PF-07321332 làm giảm 2,5 log10 (P = 0,0022) nồng độ RNA của virus trong phổi và giảm 4,2 log10 nồng độ virus lây nhiễm (P = 0,0022), tức là mức không thể phát hiện được. Trong khi đó tất cả con chuột không bị bệnh được nuôi chung với chuột hamster bị bệnh được điều trị bằng giả dược đều có RNA virus có thể phát hiện được và lượng virus lây nhiễm trong phổi từ 2 × 102 đến 6 × 104 TCID50 / mg mô phổi. Và không có chuột không bị bệnh nào được nuôi chung với chuột hamster bị bệnh được trị bằng PF-322 có vi rút lây nhiễm có thể phát hiện được trong phổi (P = 0,0022 so với tiếp xúc của nhóm được điều trị bằng giả dược).[4] Điều này cho thấy điều trị bằng PF-07321332 với chuột bị nhiễm SARS-CoV-2 (biết thể delta) đã ngăn chặn hoàn toàn việc lây truyền sang những con chuột khác.

1. **Kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng**
   1. **Giai đoạn 1:**

Thử nghiệm giai đoạn 1, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng, đơn liều và đa liều nhằm đánh giá độ an toàn, khả năng dung nạp và dược động học của PF-07321332 trên người tình nguyện khỏe mạnh ([NCT04756531](https://clinicaltrials.gov/show/NCT04756531)). Thử nghiệm giai đoạn 1 này được tiến hành tại Hoa Kỳ. Nghiên cứu được tiến hành với 70 người tình nguyện khỏe mạnh gồm 5 phần: phần 1: đơn liều, phần 2: đa liều tăng dần, phần 3: sinh khả dụng tương đối và ảnh hưởng của thức ăn, phần 4: chuyển hóa và bài tiết, phần 5: thử nghiệm liều cao. Phần 1,2 và 5 là nghiên cứu mù đôi; Phần 3 và 4 là nghiên cứu mở. Kết quả dữ liệu công bố tạm thời cho thấy PF-07321332 an toàn và dung nạp tốt.[14][25]

* 1. **Giai đoạn 2/3:**

Giai đoạn 2/3 nghiên cứu EPIC-HR (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients), ngẫu nhiên, mù đôi trên bệnh nhân trưởng thành nhiễm COVID-19 không nhập viện, có nguy cơ trở bệnh nặng cao. Tỷ lệ đăng ký tham gia là 70% trong số 3.000 bệnh nhân dự kiến ​​từ các điểm thử nghiệm lâm sàng trên toàn miền Bắc và Nam Mỹ, Châu Âu, Châu Phi và Châu Á, với 45% bệnh nhân sống ở Hoa Kỳ. Những người tham gia đã được xác nhận chẩn đoán nhiễm SARS-CoV-2 trong vòng năm ngày với các triệu chứng nhẹ đến trung bình và được yêu cầu có ít nhất một đặc điểm hoặc tình trạng bệnh cơ bản liên quan đến tăng nguy cơ phát triển bệnh nặng do COVID -19. Mỗi bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên (1:1) được uống PF-07321332/ritonavir hoặc giả dược bằng đường uống cứ 12 giờ một lần trong năm ngày (tổng cộng 10 liều).[8][26] Dựa trên phân tích tạm thời của giai đoạn 2/3 EPIC-HR, dữ liệu cho thấy nguy cơ nhập viện hoặc số tử vong liên quan đến COVID-19 từ bất kỳ nguyên nhân nào giảm 89% so với giả dược với kết quả:

Nhóm 1: ở những bệnh nhân được điều trị trong vòng 3 ngày kể từ khi triệu chứng xuất hiện với tỷ lệ 0,8% bệnh nhân dùng PAXLOVID nhập viện trong vòng 28 ngày sau đó (3/389 nhập viện và không có trường hợp tử vong) so với 7,0% bệnh nhân dùng giả dược và nhập viện hoặc tử vong (27/385 nhập viện với 7 trường hợp tử vong) (p<0.0001).

Nhóm 2: Tỷ lệ nhập viện hoặc tử vong cũng giảm ở những bệnh nhân được điều trị trong vòng năm ngày sau khi có triệu chứng: 1,0% bệnh nhân dùng PAXLOVID đã nhập viện trong vòng 28 ngày sau đó (6/607 nhập viện, không có trường hợp tử vong), so với 6,7% bệnh nhân dùng giả dược (41/612 nhập viện với 10 trường hợp tử vong) (p<0.0001).

Trong vòng 28 ngày không có trường hợp tử vong nào được báo cáo ở bệnh nhân dùng PAXLOVID so với 10 (1,6%) trường hợp tử vong ở bệnh nhân dùng giả dược. Các tác dụng ngoại ý phát sinh khi điều trị có thể so sánh giữa PAXLOVID (19%) và giả dược (21%), hầu hết đều ở mức độ nhẹ. Trong số các bệnh nhân được đánh giá về các tác dụng ngoại ý phát sinh khi điều trị, ít tác dụng phụ nghiêm trọng hơn (1,7% so với 6,6%) và việc ngừng thuốc nghiên cứu do tác dụng phụ (2,1% so với 4,1%) tương ứng ở những bệnh nhân dùng PAXLOVID so với giả dược.[8][26]

Các thử nghiệm về hiệu quả của PF-07321332/ritonavir trên người khác đang được tiến hành như: nghiên cứu EPIC-SR (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Standard-Risk Patients) giai đoạn 2/3, mù đôi để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của PF-07321332/Ritonavir so với giả dược ở bệnh nhân nhiễm COVID-19 với nguy cơ nhập viện và tử vong thấp, cỡ mẫu 1140. Những người tham gia đủ điều kiện được chẩn đoán xác định nhiễm SARS-CoV-2 sẽ được chỉ định ngẫu nhiên (1:1) dùng PF-07321332 / Ritonavir hoặc giả dược bằng đường uống cứ 12 giờ một lần trong 5 ngày (tổng cộng 10 liều) [11]; nghiên cứu EPIC-PEP giai đoạn 2/3 (Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in Post-Exposure Prophylaxis), ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược, cỡ mẫu 2.660 người khỏe mạnh từ 18 tuổi trở lên và sống trong cùng một hộ gia đình với một cá nhân đã xác định bị nhiễm SARS-CoV-2. Những người tham gia sẽ được chỉ định ngẫu nhiên (1:1:1) dùng PF-07321332/Ritonavir hoặc giả dược bằng đường uống hai lần mỗi ngày trong 5 hoặc 10 ngày. Mục tiêu chính của thử nghiệm là đánh giá tính an toàn và hiệu quả trong việc ngăn ngừa nhiễm SARS-CoV-2 và các triệu chứng của nó cho đến ngày thứ 14.[13][27]

Ngoài ra các thử nghiệm nhằm đánh giá tương tác thuốc, khả năng dung nạp ở người suy thận, suy gan đang được tiến hành.[5][6][7][9][10][12]

Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tiến hành với PF-07321332/Rritonavir được tổng hợp tại **Bảng 3**.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Bảng 3.*** *Tóm tắt các nghiên cứu đã hoàn thành và đang tiến hành với PF-07321332 / Ritonavir trong COVID-19.* | | | | | |
| **STT** | **Ngày tiến hành** | **Mã định danh ClinicalTrials.gov** | **Tình trạng** | **Tóm tắt nghiên cứu** | **Đối tượng, Cỡ mẫu** |
| 1 | 11.2.2021 | [NCT04756531](https://clinicaltrials.gov/show/NCT04756531) | Đã hoàn thành | Phase 1, đánh giá tính an toàn, khả năng dung nạp và dược động học của PF-07321332 ở những người tham gia khỏe mạnh. | Người bình thường, n = 70 |
| 2 | 20.7.2021 | NCT04962022 | Đã hoàn thành | Phase 1 nhằm đánh giá ảnh hưởng Itraconazole đến dược động học của PF-07321332/Ritonavir trên người khỏe mạnh | Người bình thường, n = 12 |
| 3 | 15.7.2021 | [NCT04962230](https://clinicaltrials.gov/show/NCT04962230) | Đã hoàn thành | Phase 1 nhằm đánh giá ảnh hưởng Carbamazepine đến dược động học của PF-07321332/Ritonavir trên người khỏe mạnh | Người bình thường, n = 12 |
| 4 | 15.6.2021 | [NCT04909853](https://clinicaltrials.gov/show/NCT04909853) | Đã hoàn thành | Phase 1 nhằm đánh giá dược động học, an toàn và khả năng dung nạp của PF-07321332/Ritonavir trên đối tượng bệnh nhân suy thận. | Người suy thận, n = 35 |
| 5 | 16.07.2021 | NCT04960202 | Đang tiến hành | Phase 2/3, ngẫu nhiên, mù đôi trên bệnh nhân trưởng thành nhiễm COVID-19 không nhập viện, có nguy cơ trở bệnh nặng cao (EPIC-HR) | Người bị nhiễm Covid-19, n = 3000 |
| 6 | 25.8.2021 | [NCT05011513](https://clinicaltrials.gov/show/NCT05011513) | Đang tiến hành | Phase 2/3, đánh giá hiệu quả và độ an toàn của PF-07321332/ RITONAVIR so với giả dược ở bệnh nhân nhiễm COVID-19 với nguy cơ nhập viện và tử vong thấp (EPIC-SR) | Người bị nhiễm Covid-19, n = 1140 |
| 7 | 9.9.2021 | NCT05047601 | Đang tiến hành | Phase 2/3, đánh giá hiệu quả PF-07321332/RITONAVIR trên người khỏe mạnh từ 18 tuổi trở lên và sống trong cùng một hộ gia đình với một cá nhân đã xác định bị nhiễm SARS-CoV-2. (EPIC-PEP) | Người bị nhiễm Covid-19, n = 2634 |
| 8 | 17.9.2021 | NCT05032950 | Đang tiến hành | Phase 1 nhằm đánh giá tác dụng của PF-07321332 / ritonavir và ritonavir trên dược động học của midazolam ở những người tham gia khỏe mạnh. | Người bình thường, n = 12 |
| 9 | 31.8.2021 | [NCT05005312](https://clinicaltrials.gov/show/NCT05005312) | Đang tiến hành | Phase 1, đánh giá dược động học, an toàn và khả năng dung nạp của PF-07321332 với Ritonavir trên đối tượng người lớn có chức năng gan bình thường và suy gan trung bình | Người suy gan, n = 16 |
| 10 | 21.9.2021 | [NCT05064800](https://clinicaltrials.gov/show/NCT05064800) | Đang tiến hành | Phase 1 nhằm đánh giá ảnh hưởng của PF-07321332/Ritonavir và Ritonavir lên dược động học của Dabigatran trên người khỏe mạnh | Người bình thường, n = 24 |

1. **Bàn luận**

Thuốc Paxlovid gồm hoạt chất PF-07321332 kết hợp với liều thấp Ritonavir. PF-07321332 là một chất ức chế enzym protease 3CLpro kháng virus SARS-CoV-2 đường uống, có kết quả tiền lâm sàng tích cực bao gồm khả năng kháng virus SARS-CoV-2 mạnh mẽ trong ống nghiệm và phổ kháng virus rộng trên họ coronavirus. Phân tích dược động học cho thấy thời gian bán hủy tương đối ngắn của PF-07321332 (khoảng 4-5 giờ), vì thế thuốc được sử dụng đồng thời với ritonavir, một chất ức chế CYP 3A4 mạnh, có thể làm giảm sự chuyển hóa của PF-07321332 làm tăng nồng độ và / hoặc giảm liều lượng của PF-07321332. [30] Thuốc được dùng bằng đường uống, do đó nó có thể được sử dụng khi bệnh nhân vừa có dấu hiệu nhiễm hoặc tiếp xúc với SARS-CoV-2 mà không cần bệnh nhân phải nhập viện. Liều dự kiến 300mg (hai viên 150mg) PF-07321332 với một viên 100mg Ritonavir, 2 lần mỗi ngày trong 5 ngày.

Dữ liệu phân tích tạm thời của giai đoạn 2/3 EPIC-HR của PF-07321332 cho thấy nguy cơ nhập viện hoặc số tử vong liên quan đến COVID-19 từ bất kỳ nguyên nhân nào giảm đáng kể (89%) so với giả dược. Trong khi đó Molnupiravir hiện đang là thuốc kháng virus Covid-19 tiềm năng được sử dụng chỉ cho thấy giảm khoảng 50% nguy cơ nhập viện hoặc tử vong so với giả dược ở bệnh nhân nhiễm COVID-19 mức độ nhẹ hoặc trung bình dựa trên kết quả phân tích tạm thời nghiên cứu MOVe-OUT (NCT04575597) giai đoạn 3. Bên cạnh đó để đạt được hiệu lực kháng virus tối đa và đồng thời tránh sự xuất hiện của các biến thể kháng thuốc, sự kết hợp thuốc kháng virus trong điều trị là cần thiết. Thuốc ức chế 3CLpro đường uống như PF-07321332 có thể là ứng cử viên lý tưởng cho việc kết hợp với nhóm thuốc tác động lên RdRp như molnupiravir, favipiravir hoặc remdesvir đường uống. Ngoài ra hiện chưa có thuốc nào được chỉ định để điều trị dự phòng COVID-19. Trên in vivo PF-07321332 cho thấy hiệu quả trong việc ngăn chặn việc lây truyền ở những con chuột bị nhiễm SARS-CoV-2 (biết thể delta) sang những con chuột khác. [30] Pfizer cũng đang tiến hành nghiên cứu EPIC-PEP giai đoạn 2/3 nhằm đánh giá hiệu quả PF-07321332 trong ngăn ngừa nhiễm COVID-19. Nếu thành công đây sẽ là thuốc đầu tiên được dùng để phòng ngừa Covid-19, kết hợp với vắc xin giúp dập tắt dịch bệnh, ngăn chặn sớm sự lây lan của virus.

Tuy nhiên vẫn còn quá sớm để dự đoán liệu PF-07321332 có thực sự hiệu quả trên người hay không khi chưa có bất kỳ dữ liệu nào được công bố chính thức (chỉ có công bố tạm thời của thử nghiệm EPIC-HR do Pfizer công bố), các nghiên cứu về PF-07321332 khá khiêm tốn tại thời điểm này. Thuốc PF-07321332, nếu được cấp phép, chỉ được dùng điều trị cho bệnh nhân mới nhiễm bệnh, không cho thấy kết quả ở những bệnh nhân nặng và về hiệu quả dự phòng của thuốc cũng như dữ liệu an toàn thì cần thêm nghiên cứu để khẳng định. Ngoài ra cần thêm dữ liệu về những yếu tố như tương tác thuốc - thuốc, hiệu quả của thuốc với các biến thể Covid-19 mới hay sự đáp ứng của quần thể khác nhau với thuốc, thông tin này có thể ảnh hưởng đến hiệu quả thuốc trong quá trình điều trị. Cuối cùng là vấn đề về chi phí và khả năng tiếp cận thuốc rộng rãi cho tất cả đối tượng sau khi thuốc ra thị trường.

1. **Kết luận:**

Thuốc kháng virus qua đường uống PF-07321332 cho thấy sẽ giúp cải thiện tình trạng bệnh trong giai đoạn đầu cũng như hạn chế sự lây lan và tình trạng bệnh trở nặng. Mặc dù cần có thêm nghiên cứu chứng minh về hiệu quả, tính an toàn, thuốc PF-07321332 hay nhóm thuốc theo cơ chế ức chế men protease đem đến một phương pháp điều trị coronavirus đầy hứa hẹn dưới dạng đơn trị liệu hoặc kết hợp với các thuốc kháng virus khác hiện có.

**Tài liệu tham khảo**

*Tiếng Việt*

1. Bộ Y tế (2021), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Covid-19 (Ban hành kèm theo Quyết định số 4689 /QĐ-BYT ngày 06 tháng 10 năm 2021).
2. Sở y tế TPHCM, Số 6065/SYT-NVY “Hướng dẫn gói chăm sóc sức khỏe tại nhà cho người F0” (phiên bản 1.5).

*Tiếng Anh*

1. AHFS, Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments, Updated 08/19/2021
2. Abdelnabi, Rana, et al. "The oral protease inhibitor (PF-07321332) protects Syrian hamsters against infection with SARS-CoV-2 variants of concern." (2021). doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.04.467077>
3. ClinicalTrials.gov. [Renal Impairment Study of PF-07321332 Boosted With Ritonavir in Adult Participants With Renal Impairment and in Healthy Participants With Normal Renal Function.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04909853?term=PF-07321332&draw=2&rank=1) 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04909853>
4. ClinicalTrials.gov. [Drug-Drug Interaction Study Assessing Effect of Carbamazepine on PF-07321332 Boosted With Ritonavir](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04962230?term=PF-07321332&draw=2&rank=2). 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04962230
5. ClinicalTrials.gov. [PF-07321332/Ritonavir and Ritonavir on Dabigatran Study in Healthy Participants](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05064800?term=PF-07321332&draw=2&rank=3). 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05064800>
6. ClinicalTrials.gov. [A Study of PF-07321332/Ritonavir in Nonhospitalized High Risk Adult Participants With COVID-19](file:///D:\BV%20Tâm%20Trí\Hội%20nghị%20KH%20Kỹ%20Thuật%20-2021\Bài%20gửi\A%20Study%20of PF-07321332\Ritonavir%20in%20Nonhospitalized%20High%20Risk%20Adult%20Participants%20With%20COVID-19). 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960202
7. ClinicalTrials.gov. [Drug-Drug Interaction Study Assessing Effect of Itraconazole on PF-07321332/Ritonavir in Healthy Participants](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04962022?term=PF-07321332&draw=2&rank=5). 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04962022
8. ClinicalTrials.gov. [Study to Estimate the Effects of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics (PK) of PF-07321332](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05005312?term=PF-07321332&draw=2&rank=6). 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05005312
9. ClinicalTrials.gov. [A Study of PF-07321332/Ritonavir in Non-hospitalized Low-Risk Adult Participants With COVID-19](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05011513?term=PF-07321332&draw=2&rank=7). 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05011513
10. ClinicalTrials.gov. [Drug-Drug Interaction Study to Estimate the Effect of PF-07321332/Ritonavir and Ritonavir on Midazolam in Healthy Participants](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05032950?term=PF-07321332&draw=2&rank=8). 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05032950
11. ClinicalTrials.gov. [A Post-Exposure Prophylaxis Study of PF-07321332/Ritonavir in Adult Household Contacts of an Individual With Symptomatic COVID-19](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05047601?term=PF-07321332&draw=2&rank=9). 2021. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05047601
12. ClinicalTrials.gov. [STUDY OF PF-07321332 IN HEALTHY PARTICIPANTS](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04756531?term=PF-07321332&draw=2&rank=10). 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04756531>
13. Drugbank online. PF-07321332, Molnupiravir, Remdesivir, Favipiravir. Link: <https://go.drugbank.com/drugs>
14. FDA. FDA Approves First Treatment for COVID-19. Link: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>
15. Laura Matrajt, Elizabeth R. Brown, Dobromir Dimitrov, Holly Janes, The role of antiviral treatment in curbing the COVID-19 pandemic: a modeling study. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.10.21266139>
16. Merck and Ridgeback’s Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID-19 in Positive Interim Analysis of Phase 3 Study. Link: <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/>
17. Ionescu MI: An Overview of the Crystallized Structures of the SARS-CoV-2. Protein J. 2020 Dec;39(6):600-618. doi: 10.1007/s10930-020-09933-w. Epub 2020 Oct 24.
18. [Ting Yu](https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?ContribAuthorRaw=Yu%2C+Ting), et al. COVID-19 patients benefit from early antiviral treatment: A comparative, retrospective study. Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26129>
19. Serap Şimşek-Yavuz et al. Antiviral treatment of COVID-19: An update. DOI: [10.3906/sag-2106-250](https://doi.org/10.3906/sag-2106-250)
20. WHO, Therapeutics and COVID-19: living guideline, 24 September 2021.
21. WHO, Coronavirus disease (COVID-19). Link: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_3>
22. Pfizer, Pfizer to provide u.s. government with 10 million treatment courses of investigational oral antiviral candidate to help combat covid-19. Link: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-provide-us-government-10-million-treatment-courses>
23. Prizer. Pfizer Initiates Phase 1 Study Of Novel Oral Antiviral Therapeutic Agent Against SARS-CoV-2. Link: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-initiates-phase-1-study-novel-oral-antiviral
24. Pfizer Seeks Emergency Use Authorization For Novel COVID-19 Oral Antiviral Candidate. Link: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-seeks-emergency-use-authorization-novel-covid-19>
25. Pfizer. Pfizer starts global phase 2/3 EPIC-PEP study of novel covid-19 oral antiviral candidate for post-exposure prophylaxis in adults. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-starts-global-phase-23-epic-pep-study-novel-covid-19>
26. Pfizer. [Pfizer’s Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate Reduced Risk of Hospitalization or Death by 89% in Interim Analysis of Phase 2/3 EPIC-HR Study](https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate)**.** <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>
27. Prizer, Pfizer’s novel covid-19 oral antiviral treatment candidate reduced risk of hospitalization or death by 89% in interim analysis of phase 2/3 EPIC-HR study. Link: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate.
28. Owen, D. R., et al. "An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. medRxiv 2021." Availabel from 10.2021.07: 28-21261232. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.28.21261232>
29. Johns Hopkins, Antivirals and the Covid Treatment Landscape. Link: <https://publichealth.jhu.edu/2021/antivirals-and-the-covid-treatment-landscape>