**MỐI LIÊN QUAN GIỮA BỆNH HEN SUYỄN VÀ COVID 19**

**1. Bệnh hen suyễn có làm tăng nguy cơ nhiễm SARS-CoV-2 không?**

Enzym chuyển hóa angiotensin-2 (ACE-2) là thụ thể chính làm trung gian cho sự xâm nhập của SARS-CoV-2 vào tế bào thông qua glycoprotein làm tăng đột biến cấu trúc của nó. Protein đột biến của SARS-CoV-2 được mồi bởi protease serine 2 xuyên màng cho phép xâm nhập vào tế bào vật chủ thông qua cơ chế dung hợp hòa màng. Sự biểu hiện của ACE2 rất phong phú trong tế bào biểu mô mũi và tế bào biểu mô phế nang loại II, thay đổi bởi tình trạng viêm đường thở và các kích thích từ môi trường, chẳng hạn như chất gây dị ứng và virus. Sự tăng lên của ACE-2 làm cho phổi tăng khả năng lây nhiễm SARS-CoV-2 đồng thời tăng mức độ nghiêm trọng của bệnh COVID-19 [1-3].

Các nghiên cứu dịch tễ học về đại dịch cúm A (H1N1) đã chứng minh rằng nhiễm H1N1 có liên quan chặt chẽ với bệnh hen suyễn ở cả trẻ em và người lớn. Hơn nữa, những bệnh nhân bị hen suyễn dễ bị cơn hen kịch phát hơn và trong số những bệnh nhân nhập viện vì nhiễm virus pH1N1 năm 2009, hen suyễn là tình trạng bệnh lý cơ bản phổ biến nhất. Kinh nghiệm này dẫn đến việc lo ngại rằng bệnh hen suyễn cũng sẽ là một trong những yếu tố nguy cơ phổ biến nhất đối với nhiễm trùng SARS-CoV-2 cũng như tăng mức độ nghiêm trọng và kết cục xấu của COVID-19. Tuy nhiên, các nghiên cứu dịch tễ học ban đầu báo cáo rằng tỷ lệ mắc COVID-19 ở những người bị bệnh hen suyễn là tương đối thấp và không có sự gia tăng rõ ràng nguy cơ nhiễm SARS-CoV-2 ở những bệnh nhân này. Mặc dù vậy, tỷ lệ nhiễm COVID-19 ở những người bị hen suyễn được báo cáo rất khác nhau ở các nước trên thế giới. Dưới đây là bảng tổng hợp tỷ lệ hiện mắc hen suyễn ước tính (%) trong số bệnh nhân mắc COVID-19 so với tỷ lệ nhiễm hen suyễn trong dân số chung ở các quốc gia khác nhau.

**2. Bệnh hen suyễn có làm tăng nguy cơ mắc COVID-19 nghiêm trọng không?**

Tuổi già và các bệnh đi kèm, chẳng hạn như béo phì, bệnh tim mạch và tiểu đường, được coi là các yếu tố nguy cơ độc lập đối với mắc OVID-19 nghiêm trọng và tăng tỷ lệ tử vong . Điều này đặt ra câu hỏi liệu bệnh hen suyễn có được coi là một yếu tố nguy cơ làm tăng mức độ nhiễm COVID-19 nghiêm trọng hay không?

Dựa trên dữ liệu về tỷ lệ hiện mắc từ 150 nghiên cứu được thực hiện trên toàn thế giới, Terry và cộng sự nhận thấy rằng không có bằng chứng rõ ràng về việc tăng nguy cơ nhiễm, nhập viện, mức độ nghiêm trọng hoặc tử vong do COVID-19 ở những bệnh nhân hen suyễn. Trong một tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp 131 nghiên cứu (410 382 bệnh nhân) Liu và cộng sự cũng cho rằng hen suyễn không liên quan đến việc mắc COVID-19 nghiêm trọng hãy dẫn đến kết cục lâm sàng xấu hơn. Mặt khác, bệnh nhân bị hen không làm tăng nhu cầu đặt nội khí quản/thở máy và có xu hướng giảm nguy cơ tử vong so với bệnh nhân không bị hen.

Trong một nghiên cứu khác ở Hàn Quốc trên 7590 bệnh nhân COVID-19 báo cáo rằng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân COVID-19 bị hen (7,8%) cao hơn đáng kể so với các bệnh nhân khác (2,8%; p <0,001). Tuy nhiên, sau khi xem xét loại trừ yếu tố do các bệnh đi kèm khác, hen suyễn không được tìm thấy là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với các kết cục lâm sàng của COVID-19

**3. Thuốc điều trị hen suyễn và nguy cơ nhiễm SARS-CoV-2 và mức độ nghiêm trọng của bệnh**

Đại dịch COVID-19 đặt ra những câu hỏi về mối liên quan đến việc sử dụng các thuốc điều trị bệnh hen như Corticosteroid dạng hít (ICS), Corticosteroid toàn thân (SCS), Liệu pháp sinh học và nguy cơ gia tăng khả năng lây nhiễm hoặc mức độ nghiêm trọng của bệnh SARS-CoV-2.

**3.1. Các thuốc ICS**

ICS được sử dụng như một liệu pháp kiểm soát, chống viêm được dùng đơn lẻ hoặc kết hợp với thuốc giãn phế quản tác dụng kéo dài. Có bằng chứng cho rằng các tác dụng ức chế miễn dịch của ICS, có thể thúc đẩy sự nhân lên của virus, làm chậm quá trình đào thải virus dẫn đến tăng nguy cơ nhiễm trùng thứ cấp, đã làm dấy lên lo ngại về việc sử dụng chúng ở bệnh nhân hen đồng nhiễm COVID-19. Ngược lại, cũng có bằng chứng cho thấy ICS có thể có lợi trong các trường hợp nhiễm virus, đặc biệt là do coronavirus. Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng ICS làm giảm nồng độ các cytokine gây viêm như IL-6 và IL-8. Trong một phân tích hồi cứu dữ liệu trên 1520 bệnh nhân nhập viện do virus cúm A/H1N1, M yles và cộng sự nhận thấy rằng bệnh nhân hen suyễn ít có khả năng bị kết cục nặng hơn bệnh nhân không hen suyễn, điều này có thể được giải thích bằng việc sử dụng ICS trước khi nhập viện ở bệnh nhân hen. Hầu hết các nghiên cứu dịch tễ học đã báo cáo rằng không có bằng chứng cho thấy việc sử dụng ICS làm tăng khả năng lây nhiễm SARS-CoV-2 và mức độ nghiêm trọng của COVID-19 mà ngược lại, tác động có lợi đến kết cục lâm sàng.

Trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng STOIC (Steroid và COVID-19), một thử nghiệm nhãn mở, ngẫu nhiên có đối chứng, giai đoạn 2 về budesonide dạng hít dùng cho người lớn nhiễm COVID-19 giai đoạn sớm, chỉ ra budesonide dạng hít làm giảm nguy cơ nhập viện hay yêu cầu cần điều trị chăm sóc tích cực. Kết quả này mở ra nghiên cứu PRINCIPLE nhằm củng cố thêm liệu budesonide dạng hít có làm giảm thời gian hồi phục và nhập viện hoặc tử vong liên quan đến COVID-19 ở những người có nguy cơ biến chứng cao trong cộng đồng hay không. Nghiên cứu đã chỉ ra Budesonide dạng hít làm giảm thời gian hồi phục, nhu cầu nhập viện và gánh nặng triệu chứng.

Nhìn chung, ICS không phải là một yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng khả năng lây nhiễm SARS-CoV-2 hoặc mức độ nghiêm trọng của COVID-19. ICS có thể có vai trò trong việc điều trị sớm COVID-19 trong cộng đồng; tuy nhiên, cần có các nghiên cứu lớn hơn để hiểu rõ hơn về ảnh hưởng của ICS đối với sinh lý bệnh COVID-19, hiệu quả của các ICS khác nhau hay tác dụng trên quần thể người đã được tiêm chủng đầy đủ COVID-19.

**3.2. Các thuốc SCS**

Trong một nghiên cứu trên 80 602 bệnh nhân hen suyễn người lớn ở Israel, chỉ ra rằng việc sử dụng SCS thường xuyên kéo dài (prednisone uống 5–40 mg mỗi ngày) hoặc sử dụng SCS (tối đa 40 mg một ngày) trong 3 ngày hoặc hơn đối với đợt cấp hen trong một năm trở lại, đều là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với mức độ trầm trọng của COVID-19 và tăng nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân. Ngược lại, việc sử dụng SCS không làm tăng khả năng bị nhiễm SARS-CoV-2. Bên cạnh đó, với nhóm bệnh nhân bị hen suyễn nặng không kiểm soát được triệu chứng, việc sử dụng SCS như một liệu pháp dự phòng hoặc ngăn ngừa đợt cấp có nguy cơ mắc COVID-19 nặng hơn.

Tóm lại, việc sử dụng SCS, cho dù là thường xuyên hay đợt cấp tái phát, đều là một yếu tố nguy cơ làm tăng mức độ nghiêm trọng và tử vong của nhiễm COVID-19.

**3.3. Liệu pháp sinh học**

Liệu pháp sinh học được chấp thuận sử dụng cho bệnh hen suyễn bao gồm anti-IgE, anti-IL-5/anti-IL-5R và anti-IL4Rα, chỉ định cho những bệnh nhân bị hen suyễn nặng do dị ứng/tăng bạch cầu ái toan không kiểm soát được và dùng trong đợt cấp tái phát.
Bạch cầu ái toan có vai trò quan trọng chống lại các bệnh nhiễm trùng virus, đặc biệt là chống lại virus RNA. H o và cộng sự chỉ ra rằng bạch cầu ái toan trong máu lớn hơn hoặc bằng 200 tế bào/mL, ở cả những người mắc và không mắc hen suyễn, có thể liên quan đến việc giảm nguy cơ tử vong. Bạch cầu ái toan là mục tiêu chính của liệu pháp sinh học trong điều trị bệnh hen là IL5/IL5R như mepolizumab, reslizumab và benralizumab, gây giảm bạch cầu ái toan trong mô và máu ngoại vi. Điều này đặt ra câu hỏi liệu việc giảm số lượng bạch cầu ái toan và các sản phẩm của chúng có thể ảnh hưởng đến tăng nguy cơ mắc bệnh hoặc mức độ nghiêm trọng của nhiễm SARS-CoV-2 hay không.

Trong một nghiên cứu của A dir và cộng sự, số lượng bạch cầu ái toan thấp hơn đáng kể (42 ± 39μL –1) ở những bệnh nhân được điều trị bằng sinh học không được tìm thấy có liên quan đến việc tăng mức độ nghiêm trọng và tử vong do COVID-19.

Zquierdo và cộng sự báo cáo rằng tỷ lệ mắc COVID-19 ở những người được điều trị sinh học cao hơn so với dân số hen suyễn nói chung (2,3% so với 1,4%), nhưng số ca nhập viện và tử vong liên quan đến COVID-19 ở những bệnh nhân này lại thấp hơn. Trong một cuộc khảo sát cắt ngang qua điện thoại trên 473 bệnh nhân đang điều trị bằng liệu pháp sinh học, M atucci và cộng sự đã không tìm thấy nguy cơ nhiễm bệnh COVID-19 tăng lên ở những bệnh nhân này. Tương tự như kết quả của một nghiên cứu ở Tây Ban Nha trên 545 bệnh nhân hen suyễn nặng được điều trị bằng phương pháp sinh học chỉ ra việc điều trị bằng liệu pháp sinh học không làm tăng nguy cơ nhiễm COVID-19 hoặc mức độ trầm trọng của bệnh hay là tỷ lệ tử vong

Nhìn chung, các bằng chứng hiện tại ủng hộ quan điểm cho rằng điều trị bằng liệu pháp sinh học đối với bệnh hen nặng và tăng bạch cầu ái toan không làm tăng nguy cơ nhiễm SARS-CoV-2 hoặc mức độ nghiêm trọng của bệnh COVID-19.

**4. Kết luận:**

Mặc dù ở giai đoạn đầu của đại dịch COVID-19, người ta lo ngại rằng bệnh nhân hen suyễn có thể tăng nguy cơ nhiễm SARS-CoV-2 và mức độ nghiêm trọng của bệnh, nhưng dữ liệu từ những nghiên cứu gần đây đã chỉ ra bệnh hen suyễn không phải là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với cả hai vẫn đề lo ngại trên. Hơn nữa, bệnh hen suyễn không làm tăng nguy cơ đợt cấp của hen hay tình trạng nặng hơn ở những bệnh nhân nhập viện vì SARS-CoV-2. Liên quan đến thuốc điều trị hen suyễn, việc sử dụng ICS, mặc dù có lo ngại về tác dụng ức chế miễn dịch, các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra ICS không làm tăng khả năng nhiễm bệnh hay mức độ nghiêm trọng của bệnh. Ngược lại, việc sử dụng SCS mãn tính hoặc dùng cho đợt cấp trước khi nhiễm SARS-CoV-2 là một yếu tố nguy cơ độc lập dẫn đến kết cục xấu và nguy cơ tử vong. Bên cạnh đó liệu pháp sinh học ở những bệnh nhân hen có tăng bạch cầu ái toan không làm tăng nguy cơ bị nhiễm SARS-CoV-2 hoặc bị COVID-19 nghiêm trọng hơn. Những dữ liệu này nhấn mạnh sự cần thiết của việc quản lý tối ưu bệnh nhân hen suyễn để đạt được sự kiểm soát bệnh hen suyễn và giảm thiểu tối đa nhu cầu sử dụng SCS lâu dài hoặc cho đợt cấp.

Đà Nẵng, ngày 17 tháng 03 năm 2022

Người duyệt Người sưu tầm

Ths Nguyễn Thị Thuỳ Trang. Phùng Thị Khánh Ly