Điều trị covid 19- sử dụng thuốc off-lable, thuốc cứu trợ khẩn cấp và các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trong đại dịch

Trong đợt bùng phát Ebola 2014, gần 30000 cá nhân đã phát triển bệnh do virus Ebola (EVD), và nhiều phương pháp điều trị đã được thử nghiệm chống lại loại virus này, bao gồm chloroquine, hydroxychloroquine, favipiravir, brincidofovir, kháng thể đơn dòng, RNA . Với một số lượng lớn các biện pháp can thiệp trị liệu được đưa ra cho các bệnh nhân bị ảnh hưởng, mục tiêu là xác định loại nào có hiệu quả chống lại Ebola. Cuối cùng, không ai chứng minh được hiệu quả hay an toàn.

Tại sao các liệu pháp mới không được phát hiện? Một lý do là bởi vì hầu như tất cả các nghiên cứu là can thiệp một nhóm mà không có sự kiểm soát đồng thời, dẫn đến không có kết luận chắc chắn liên quan đến hiệu quả hoặc an toàn. Mặc dù có nhiều sự phản kháng và tranh cãi về việc yêu cầu bệnh nhân mắc EVD tham gia vào một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (RCT), 1 Viện Y tế Quốc gia (NIH) đã tiến hành RCT đầu tiên và duy nhất trong đợt bùng phát đó. Phải mất vài tháng để thiết kế thử nghiệm, nhưng nó đã được thực hiện và khởi chạy thành công trong thời gian dịch; tuy nhiên, đã quá muộn để RCT hoàn thành.2 Thảm kịch không khám phá ra các liệu pháp mới trong khi dịch bệnh bùng phát không thể lặp lại.

Thế giới hiện đang đối mặt với đại dịch SARS-CoV-2 (hội chứng hô hấp cấp tính nặng coronavirus 2, nguyên nhân của COVID-19), trong đó không có phương pháp điều trị cụ thể nào được chứng minh, ngoài chăm sóc hỗ trợ. Ở Trung Quốc, và bây giờ là Ý, Pháp và Tây Ban Nha, một số lượng lớn bệnh nhân đã nhận được các liệu pháp sử dụng ngoài nhãn hiệu và từ bi như chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir, favipiravir, remdesivir, ribavirin và các thuốc ức chế kháng IL-6, dựa trên các đặc tính chống vi rút hoặc kháng viêm trong ống nghiệm của chúng. Những liệu pháp này hầu hết được đưa ra mà không có sự kiểm soát, ngoại trừ một vài thử nghiệm ngẫu nhiên bắt đầu ở Trung Quốc và gần đây hơn ở Mỹ.3

Mặc dù nhiều loại thuốc có hoạt tính in vitro chống lại các coronavirus khác nhau, nhưng hiện tại không có bằng chứng lâm sàng nào hỗ trợ hiệu quả và độ an toàn của bất kỳ loại thuốc nào chống lại bất kỳ loại coronavirus nào ở người, kể cả SARS-CoV-2. Nhiều loại thuốc đã được hứa hẹn trong ống nghiệm cho các bệnh truyền nhiễm khác đã thất bại trong các nghiên cứu lâm sàng. Nếu hoạt động trong ống nghiệm tự động chuyển thành hoạt động lâm sàng, sẽ có thêm nhiều loại thuốc chống vi trùng cho tất cả các loại bệnh truyền nhiễm. Tuy nhiên, có những báo cáo trường hợp được công bố về các loại thuốc cũ và mới có hoạt tính in vitro chống lại SARS-CoV-2 đã được dùng cho bệnh nhân nhưng không có nhóm đối chứng. Việc sử dụng bất kỳ loại thuốc nào chưa được chứng minh là một khu nghỉ dưỡng cuối cùng của hồi giáo, sai lầm cho rằng lợi ích sẽ có nhiều khả năng hơn là có hại. Tuy nhiên, khi một loại thuốc không rõ tác dụng lâm sàng được dùng cho bệnh nhân mắc bệnh nặng do bệnh mới (như COVID-19), không có cách nào để biết liệu bệnh nhân có được hưởng lợi hay bị tổn hại nếu không được so sánh với thuốc đồng thời nhóm kiểm soát. Một cách giải thích phổ biến về sử dụng thuốc ngoài nhãn hiệu và sử dụng thuốc từ bi là nếu bệnh nhân chết, họ chết vì căn bệnh này, nhưng nếu bệnh nhân sống sót, họ vẫn sống sót nhờ thuốc được cho. Đây không phải là sự thật.

Như một ví dụ thực tế, chloroquine / hydroxychloroquine, azithromycin và lopinavir-ritonavir có nhiều tác dụng phụ, bao gồm kéo dài QT, xoắn đỉnh, viêm gan, viêm tụy cấp, giảm bạch cầu và sốc phản vệ. Xem xét rằng hầu hết các bệnh nhân tử vong vì COVID-19 đều cao tuổi và mắc bệnh tim mạch và bệnh nhân bị ảnh hưởng thường xuyên bị rối loạn nhịp tim, 4,5 chloroquine / hydroxychloroquine, azithromycin và lopinavir-ritonavir có thể làm tăng nguy cơ tử vong do tim. Ngoài ra, viêm gan và giảm bạch cầu trung tính là những biểu hiện lâm sàng của COVID-19, và cả rối loạn chức năng gan và tủy xương có thể trở nên tồi tệ hơn khi sử dụng các loại thuốc này ngoài nhãn hiệu; do đó, không thể phân biệt các tác dụng phụ liên quan đến thuốc với các biểu hiện bệnh khi không có nhóm đối chứng.

Việc sử dụng từ bi các loại thuốc chưa được phê duyệt trước đây cho sử dụng lâm sàng (ví dụ, remdesivir) có thể gây ra tác dụng phụ nghiêm trọng mà trước đây không được phát hiện do số lượng bệnh nhân bị phơi nhiễm rất ít. Đối với liệu pháp chống viêm, việc sử dụng steroid tiêm tĩnh mạch có liên quan đến việc thanh thải coronavirus chậm trong cả máu và phổi với MERS-CoV6 và SARS-CoV, 7 và steroid có liên quan làm tăng đáng kể nguy cơ tử vong và nhiễm trùng thứ cấp ở bệnh nhân bị cúm.8 Hơn nữa, ngay cả steroid liều thấp cũng cho thấy tác hại ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết và thuốc ức chế IL-6 có thể gây ức chế miễn dịch sâu hơn so với steroid, làm tăng nguy cơ nhiễm trùng huyết, viêm phổi do vi khuẩn, viêm đường tiêu hóa. Tuy nhiên, mặc dù có bằng chứng đáng kể về tác hại tiềm tàng, steroid và thuốc ức chế IL-6 hiện đang được trao cho bệnh nhân mắc COVID-19 ở một số quốc gia. Theo đó, ngay cả đối với các phương pháp điều trị được sử dụng trước đây trong các bệnh khác, việc đánh giá các thuốc này trong các nghiên cứu có nhóm đối chứng đồng thời là rất quan trọng.

Một nhóm kiểm soát có thể được định nghĩa là tiêu chuẩn chăm sóc có hoặc không có giả dược. Một mối quan tâm trong dịch bệnh, ví dụ, trong đợt dịch Ebola 2014 (và đại dịch COVID-19 hiện nay), là liệu có đạo đức khi cho bệnh nhân dùng giả dược hay không. Nếu bệnh không gây tử vong 100% và không biết liệu thuốc thử nghiệm có giúp ích hay gây hại cho bệnh nhân hay không (nghĩa là tình huống với thiết bị thật), thì việc tiến hành RCT là đạo đức. Nếu không có nhóm kiểm soát, không thể xác định chính xác tác hại của bất kỳ loại thuốc thử nghiệm nào. Trong thực tế, nhóm giả dược sẽ luôn an toàn hơn (liên quan đến tác dụng phụ) so với nhóm thử nghiệm vì bệnh nhân trong nhóm giả dược sẽ nhận được tiêu chuẩn chăm sóc được thiết lập. Ngược lại, so với RCT, việc sử dụng thuốc cũ hoặc thuốc mới (ví dụ: sử dụng ngoài nhãn, sử dụng từ bi, đoàn hệ đơn, kiểm soát lịch sử trường hợp, thử nghiệm lâm sàng mà không kiểm soát) có thể kém an toàn hơn, và hơn nữa, sẽ không dẫn đến việc phát hiện ra bất kỳ liệu pháp mới.

Ngoài nguy cơ gây hại cho bệnh nhân mà không có khả năng phát hiện mức độ nguy hại, việc sử dụng thuốc không nhãn mác, sử dụng thuốc từ bi và các nghiên cứu không được kiểm soát trong đại dịch cũng có thể ngăn cản bệnh nhân và bác sĩ lâm sàng tham gia RCT, cản trở bất kỳ kiến ​​thức nào có thể đạt được về tác dụng của thuốc đang được thử nghiệm. Hơn 300000 cá nhân đã được chẩn đoán mắc COVID-19; tuy nhiên, chỉ vài trăm người được mời tham gia RCT. Trong khi đó, nhiều bệnh nhân hơn đã được cung cấp thuốc không kiểm soát.

Điều bắt buộc là phải khám phá các phương pháp điều trị mới, nếu không sẽ không có phương pháp điều trị nào được chứng minh cho đại dịch coronavirus trong tương lai. Bằng cách tham gia RCT, cả bệnh nhân và bác sĩ lâm sàng đều có thể hưởng lợi từ cơ hội duy nhất đóng góp trực tiếp vào việc khám phá các liệu pháp mới, và từ quá trình theo dõi an toàn hơn khi tiến hành các thử nghiệm lâm sàng so với quản lý thuốc không kiểm soát được (theo đó an toàn không thể được xác định ). Tối ưu, trong khi bùng phát, loại RCT nên được ưu tiên là loại có thiết kế thích ứng, có thể nhanh chóng chấp nhận hoặc từ chối nhiều liệu pháp thử nghiệm trong suốt thử nghiệm, trong khi được cung cấp đầy đủ cho kết quả lâm sàng có ý nghĩa.

Với đại dịch COVID-19 hiện tại, RCT đã được tung ra trên toàn thế giới, bao gồm cả một thử nghiệm thích ứng được tài trợ bởi NIH.3 Tốc độ chưa từng có này từ ý tưởng đến thực hiện chỉ trong vài tuần là đáng chú ý và cung cấp bằng chứng rằng các thử nghiệm lâm sàng có thể được bắt đầu kịp thời thậm chí ở giữa một đại dịch. Sự kết hợp nhanh chóng và đồng thời giữa chăm sóc hỗ trợ và RCT là cách duy nhất để tìm ra phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn cho COVID-19 và bất kỳ đợt bùng phát nào khác trong tương lai.