

Thuốc kháng virus có thể thay đổi tình hình đại dịch?

Đặng Xuân Thắng¹, Phạm Đức Hùng²

¹Trường Y Dược - Đại học Duy Tân, Việt Nam

²Bệnh viện Cincinnati, Ohio, Hoa Kỳ

2021 - năm Covid thứ 2 (theo cách gọi của truyền thông) đã trôi qua, vượt qua tất cả các dự đoán ban đầu về thời điểm kết thúc, dịch bệnh vẫn đang hoành hành với những diễn biến khó lường hơn. Gần đây nhất, WHO công bố thêm một biến thể SARS-CoV-2 mới: Omicron (tên khoa học là B.1.1.529) có khả năng lây lan nhanh gấp 5 lần biến thể Delta - vốn đã được coi là siêu lây nhiễm. Thêm vào đó, đã có không ít trường hợp bệnh nhân tái nhiễm, chuyển biến nặng, thậm chí tử vong dù đã tiêm đủ liều vaccine. Việc phát triển các loại thuốc kháng virus liệu có chấm dứt được đại dịch, đặc biệt là ở các quốc gia bị hạn chế tiếp cận với vaccine?

Ra đời để ứng phó với tình trạng khẩn cấp

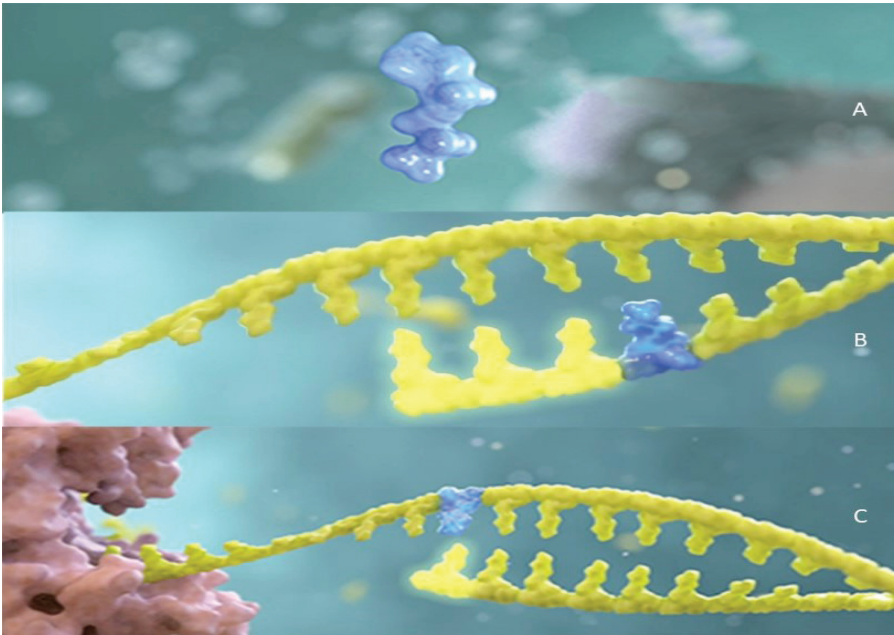
“Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt thuốc kháng virus Veklury (Remdesivir) để sử dụng trên bệnh nhân trưởng thành, bệnh nhi từ 12 tuổi trở lên và nặng ít nhất 40 kg (khoảng 88 pound) cho điều trị Covid-19 cần nhập viện”, thông báo được FDA đăng ngày 22/10/2020 đã đánh dấu Remdesivir là thuốc điều trị Covid-19 đầu tiên được chấp thuận bởi cơ quan này. Sự chấp thuận Remdesivir được dựa trên các phân tích dữ liệu từ 3 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng ở các bệnh nhân nhập viện do Covid-19 từ mức độ nhẹ đến nặng. Kết quả ở cả 3 thử nghiệm này đều cho thấy, Remdesivir giúp cải thiện triệu chứng lâm sàng cũng như tăng khả năng phục hồi trên các bệnh nhân Covid-19 [1].

Về bản chất, SARS-CoV-2 chủ yếu lây nhiễm qua đường hô

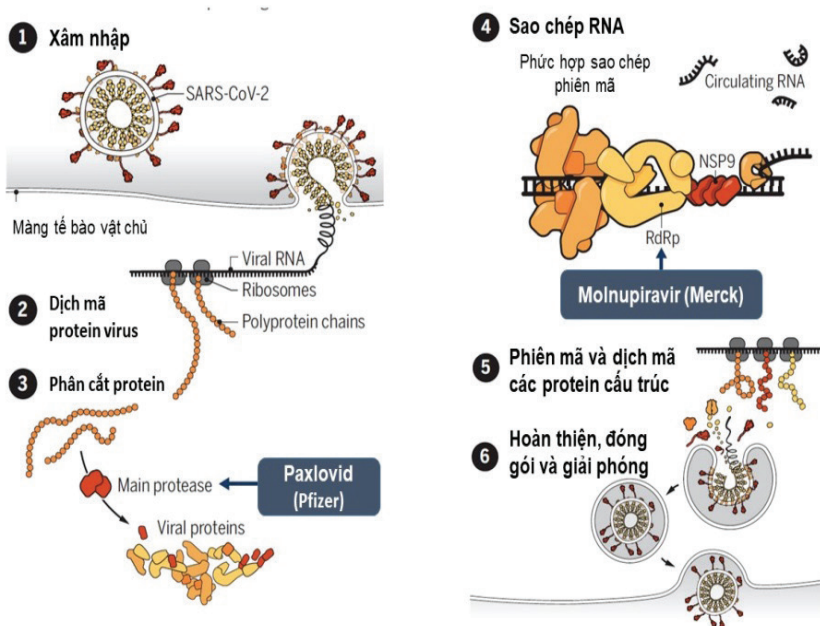
hấp (tế bào niêm mạc mũi, tế bào phổi, đại thực bào phế nang) và đường tiêu hóa (tế bào hấp thụ - enterocytes). Chúng xâm nhập thông qua sự tương tác trực tiếp giữa protein S (ở lớp vỏ) và men chuyển angiotensin 2 (ACE2) trên thụ thể tế bào. Sau khi xâm nhập, bộ gen của virus được giải phóng và dịch mã thành các polyprotein sao chép. Tiếp đến, các polyprotein này lại được phân cắt thành các protein chức năng bởi các protease virus. Quá trình sao chép bộ gen virus được thực hiện qua trung gian là một phức hợp sao chép, trong đó có enzyme RNA-dependent RNA polymerase (RdRp). Cuối cùng, các bộ phận cấu thành virus sẽ được giải phóng thông qua quá trình xuất bào [2]. Do đó, RdRp là một mục tiêu quan trọng để phát triển các loại thuốc kháng virus chống lại SARS-CoV-2.

Được phát triển từ năm 2014,

thời điểm mà đại dịch EBOLA hoành hành, Remdesivir là một tiền chất được đưa vào tế bào - nơi nó được chuyển hóa thành Remdesivir triphosphate (RDV-TP) có hoạt tính dược lý. RDV-TP hoạt động như một chất tương tự của ATP (Adenosine triphosphate) là ATP analog có tác dụng cạnh tranh với ATP để kết hợp vào RNA của virus mới ra đời. Việc kết hợp RDV-TP vào RNA của virus mới tạo ra sự kết thúc chuỗi chậm (ở vị trí i+3) nên làm gián đoạn quá trình sao chép RNA của virus SARS-CoV-2. Ngoài ra, còn một cơ chế khác tạo cho RDV-TP cơ hội thứ hai để ức chế sự nhân lên của virus. Đó là khi ở nồng độ nucleotide cao, RDV-TP sẽ cạnh tranh để được kết hợp vào RNA khuôn mẫu của virus (do chính RdRp của virus tạo ra), điều này sẽ làm giảm hiệu quả mà nó kết hợp với nucleotide tự nhiên khác, do đó ức chế sự tổng hợp RNA virus mới [3, 4] (hình 1).



Hình 1. Cơ chế tác động của Remdesivir. (A) Remdesivir là một tiền chất được đưa vào tế bào; (B) Việc kết hợp RDV-TP vào RNA của virus mới tạo ra sự kết thúc chuỗi chậm (ở vị trí i+3) nên làm gián đoạn quá trình sao chép RNA của virus SARS-CoV-2; (C) RDV-TP sẽ cạnh tranh để được kết hợp vào RNA khuôn mẫu của virus (do chính RdRp của virus tạo ra), điều này sẽ làm giảm hiệu quả mà nó kết hợp với nucleotide tự nhiên khác, do đó ức chế sự tổng hợp RNA virus mới.
Nguồn: vekluryhpc.com.



Hình 2. Vị trí tác động của Molnupiravir và Paxlovid trên vòng đời của virus SARS-CoV-2.

Nguồn: science.org

Năm 2021, có 2 loại thuốc kháng virus (đều ở dạng viên) được báo cáo giúp giảm tỷ lệ nhập viện và tử vong do Covid-19 trong các thử nghiệm lâm sàng đối với những bệnh nhân được điều trị sớm (ngay sau khi phát hiện). Ngày 4/11/2021, Vương quốc Anh trở thành quốc gia đầu tiên chấp thuận Molnupiravir - thuốc kháng virus được phát triển bởi Hãng dược Merck (trụ sở tại Mỹ). Sự chấp thuận trên được đưa ra chỉ hơn 1 tháng sau khi hãng này thông báo rằng loại thuốc kháng virus (tên biệt được là Lagevrio) đã giúp giảm một nửa nguy cơ nhập viện ở những người mắc Covid-19 mức độ nhẹ hoặc trung bình. Một ngày sau khi được sự chấp thuận của Vương quốc Anh, Nhà sản xuất Pfizer cũng thông báo rằng loại thuốc kháng virus Paxlovid của họ đã giúp làm giảm 89% số ca nhập viện. Hai loại thuốc này tác động vào hai vị trí khác nhau trong vòng đời của virus. Thuốc mới của Pfizer chủ yếu tập trung vào ức chế protease của virus, được sử dụng để tạo ra các protein khác cho nó. Trong khi sản phẩm của Merck tương tự Remdesivir - sẽ tác động đến enzyme RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) và ngăn cản quá trình sao chép bộ gen của virus [4] (hình 2).

Kỳ vọng làm thay đổi tiến trình đại dịch

Từ lâu, đã có một sự công nhận rộng rãi trong giới khoa học (gồm các bác sĩ và nhà khoa học) rằng phát triển các loại thuốc làm bất hoạt sớm và trực tiếp SARS-CoV-2 trên bệnh nhân Covid-19 là rất quan trọng, vì nó sẽ giúp chấm dứt

đại dịch, đặc biệt là ở các quốc gia bị hạn chế tiếp cận với vaccine [5]. Tất nhiên, họ cũng nhanh chóng nhấn mạnh thêm là phương pháp điều trị này không nên được dùng để thay thế vaccine - thứ được coi như tuyến phòng thủ đầu tiên. Trong khoảng thời gian trước đó, việc điều trị Covid-19 sớm được hiểu đơn giản là các biện pháp chăm sóc cơ bản tại nhà, chẳng hạn như uống nhiều nước, nghỉ ngơi và dùng các loại thuốc (không cần kê đơn) để giảm bớt các triệu chứng.

Bên cạnh đó, các kháng thể đơn dòng kháng virus (ví dụ như casirivimab, imdevimab, bamlanivimab...) có tác dụng ngăn chặn các protein bề mặt (protein S) cũng có thể làm chậm quá trình lây nhiễm của SARS-CoV-2 với các tế bào mới. Tuy vậy, việc ứng dụng chúng bị cản trở bởi giá cao và tính khả dụng thấp (được dùng qua đường tiêm/truyền). Ngược lại, các thuốc kháng virus dạng viên có thể sử dụng dễ dàng qua đường uống và quan trọng hơn là rất phù hợp để điều trị sớm. Bản thân Pfizer cũng đã có kinh nghiệm trong nghiên cứu một loại dược chất vào năm 2003, nhằm ngăn chặn Coronavirus gây ra hội chứng viêm đường hô hấp cấp (SARS) - người anh em của SARS-CoV-2 [4].

Lợi ích rõ ràng là như vậy, nhưng giới khoa học cũng còn nhiều băn khoăn về nhóm thuốc này. *Đầu tiên*, cả Pfizer và Merck đều đã báo cáo rằng thuốc của họ được dung nạp tốt bởi những tình nguyện viên tham gia nghiên cứu và có ít tác dụng phụ tiềm ẩn. Tuy nhiên, nếu dựa trên các tính năng, cả 2 loại thuốc này đều có thể phải

giới hạn đối tượng sử dụng. Ngoài ra, Molnupiravir hoạt động trên bộ gen của virus là RNA, trong khi đó tế bào của con người có bộ gen là DNA, do đó cần thận trọng khi đưa ra quyết định điều trị, đặc biệt là đối với phụ nữ mang thai [3].

Vấn đề thứ hai đặt ra là liệu thuốc có khả năng chống lại các biến thể như Delta, Omicron hay các biến thể khác sẽ xuất hiện trong tương lai hay không? Trả lời cho câu hỏi này, Hãng Merck cho biết, các nghiên cứu *in vitro* cho thấy, thuốc Molnupiravir có hiệu quả chống lại Delta và một số biến thể khác như Beta... Tuy nhiên, khi đó một câu hỏi khác lại được đặt ra là liệu thuốc có khả năng tạo ra các đột biến trong bộ gen của Coronavirus và làm xuất hiện thêm các biến thể mới nguy hiểm hơn hay không? [4]. Về mặt lý thuyết, mối lo này là có thể, nhưng theo Cơ quan Quản lý Dược phẩm của Vương quốc Anh, thuốc Molnupiravir được thử nghiệm *in vitro* lâm sàng có nguy cơ thấp trong việc gây đột biến gen [6].

Thứ ba, SARS-CoV-2 có thể chống lại chính thuốc kháng virus. Điều này cũng không phải hiếm và thường xảy ra ở các bệnh nhiễm trùng do virus như HIV và viêm gan C khi bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp kết hợp các loại thuốc kháng virus với nhau.

Thêm nữa, liệu thế giới có cần một cơ chế để đảm bảo sự tiếp cận công bằng giữa các nước giàu và nghèo (giống như COVAX của vaccine) không, khi mà các quốc gia giàu có đang đặt hàng số lượng lớn loại thuốc này.

Cuối cùng và cũng là điều quan

trọng nhất, các thuốc kháng virus này có thực sự hiệu quả trên bệnh nhân Covid-19, khi mà báo cáo mới nhất (26/11/2021) được Hãng dược Merck thừa nhận hiệu quả bảo vệ khỏi nhập viện và tử vong của Molnupiravir giảm còn 30% so với 50% trong dữ liệu ở lần công bố trước [7].

Như vậy có thể thấy, vẫn còn một chặng đường khá gian nan để các thuốc kháng virus có thể trở thành trụ cột điều trị và thay đổi tình hình Covid-19 trong tương lai gần ✍

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>.

[2] Richard T. Eastman, Jacob S. Roth, Kyle R. Brimacombe, Anton Simeonov, Min Shen, Samarjit Patnaik, Matthew D. Hall (2020), "Remdesivir: a review of its discovery and development leading to emergency use authorization for treatment of Covid-19", *ACS Central Science*, **6(5)**, pp.672-683.

[3] <https://www.vekluryhcp.com/dosing-and-admin>.

[4] E.P. Tchesnokov, C.J. Gordon, E. Woolner (2020), "Template-dependent inhibition of coronavirus RNA-dependent RNA polymerase by remdesivir reveals a second mechanism of action", *J. Biol. Chem.*, **295(47)**, pp.16156-16165.

[5] <https://www.science.org/content/article/pfizer-antiviral-slashes-covid-19-hospitalizations>.

[6] <https://www.nature.com/articles/d41587-021-00024-4>.

[7] <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-results-from-move-out-study-of-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-medicine-in-at-risk-adults-with-mild-to-moderate-covid-19>.