

Thuốc kháng virus cấu trúc phân tử nhỏ trong điều trị COVID-19: Quá trình khám phá, cơ chế tác động và thử nghiệm lâm sàng

Mai Thành Tấn¹, Lâm Thừa Phong¹, Đặng Ngọc Bảo Trân¹, Lại Võ Trọng Nghĩa¹, Thái Khắc Minh¹, Trần Thành Đạo¹, Nguyễn Minh Hiền², Nguyễn Phước Vinh², Lê Minh Trí^{1,2,*}



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

TÓM TẮT

COVID-19 đã trở thành đại dịch toàn cầu và hiện vẫn đang bùng phát tại nhiều quốc gia trên thế giới do sự xuất hiện của các biến chủng mới. Nhiều loại vaccin an toàn và hiệu quả đã được cấp phép nhưng không xóa sổ được đại dịch mà chỉ giúp làm giảm tỉ lệ bệnh nhân chuyển nặng và tử vong do COVID-19. Nhiều quốc gia đã chọn biện pháp sống chung với dịch bệnh và mở cửa biên giới và nền kinh tế. Tuy nhiên, sự xuất hiện của các biến chủng đáng lo ngại mới như Delta hay Omicron đã giúp virus tránh khỏi sự bảo vệ của vaccin và làm cho dịch bệnh vẫn tiếp tục diễn tiến phức tạp. Những thực trạng nói trên làm cho nhu cầu phát minh thuốc kháng virus trên nên cấp thiết. Các thuốc kháng virus hiện nay trên thị trường bao gồm hai hướng tiếp cận chính, bao gồm các kháng thể đơn dòng tác động đặc hiệu lên protein gai (protein) của virus và các thuốc hoá dược phân tử nhỏ. Tuy nhiên, các kháng thể đơn dòng vẫn tồn tại một số nhược điểm như sử dụng đường tiêm với chi phí cao và sự đề kháng nhanh chóng của virus do khả năng tích tụ đột biến trên vùng gắn kết thụ thể của protein của virus. Ở chiều hướng ngược lại, các thuốc hoá dược phân tử nhỏ ngày càng có được sự quan tâm do khả năng sử dụng đường uống, giảm hạn chế các tác dụng phụ của đường tiêm và khả năng tác động đặc hiệu vào các enzym nội bào của virus, qua đó duy trì tác động ức chế với các biến chủng mới. Bài tổng quan này giới thiệu quá trình khám phá và phát triển, cơ chế tác động, các thử nghiệm lâm sàng đã được thực hiện và tình trạng phê duyệt của một số thuốc kháng SARS-CoV-2 có cấu trúc phân tử nhỏ.

Từ khoá: COVID-19, thuốc kháng virus, phân tử nhỏ, khám phá thuốc, thử nghiệm lâm sàng

¹Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Khoa Y, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh

Liên hệ

Lê Minh Trí, Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Khoa Y, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh

Email: leminhtri@ump.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 08-7-2022
- Ngày chấp nhận: 25-12-2022
- Ngày đăng: 31-12-2022

DOI:

<https://doi.org/10.32508/stdjhs.v3i2.515>



Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



GIỚI THIỆU

Tình hình dịch bệnh

COVID-19 là bệnh viêm đường hô hấp cấp gây ra bởi một loại betacoronavirus mới mang tên SARS-CoV-2. Kể từ khi bùng phát tại thành phố Vũ Hán, Trung Quốc và lan ra toàn cầu, COVID-19 đã gây ra những tác động sâu sắc đến cuộc sống của con người và làm tổn thương nghiêm trọng đến nền kinh tế toàn cầu. Theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) tính đến ngày 05/07/2022, trên toàn cầu đã có hơn 546 triệu ca nhiễm COVID-19, trong đó có gần 6,2 triệu ca tử vong¹. Tại Việt Nam tính đến ngày 05/07/2022, Cổng thông tin của Bộ Y tế về đại dịch COVID-19 đã báo cáo 10.749.324 ca nhiễm trên toàn quốc với 43.088 ca tử vong².

Cấu trúc của virus và con đường bệnh sinh

SARS-CoV-2 là virus có lớp vỏ đặc trưng bởi các protein gai có hình dạng giống chiếc vương miện và có bộ gen ARN sợi đơn dương. Về mặt cấu trúc, hạt virus bao gồm các protein chính: protein gai (S), protein vỏ (E), protein màng (M) và nucleocapsid protein

(N). Bên cạnh đó, virus còn có các protein không cấu trúc khác như các enzym 3-chymotrypsin like protease (3CLpro), papain like protease (PLpro), ARN polymerase phụ thuộc ARN (RdRp) giúp virus nhân lên trong tế bào ký chủ.

SARS-CoV-2 sử dụng protein S trên bề mặt để gắn kết với enzym chuyển angiotensin 2 (ACE2) của người như một thụ thể xâm nhập với sự hỗ trợ của protease serin TM loại 2 (TMPRSS2)³. Sau khi xâm nhập vào các tế bào đường hô hấp, ribosom của tế bào ký chủ sẽ dịch mã sợi ARN thông tin của SARS-CoV-2 để tổng hợp ra các protein cấu trúc (S, M, E, N) và không cấu trúc để đảm bảo các hoạt động tiếp theo của virus. Các protease như 3CLpro và PLpro có vai trò phân cắt các polyprotein được dịch mã từ bộ gen của virus. Sau đó, enzym RdRp được sử dụng để tổng hợp một sợi ARN âm đóng vai trò khuôn mẫu để tiếp tục tổng hợp các sợi ARN dương con cho các thế hệ virus mới. Quá trình lắp ráp các thành phần cấu trúc của virus được thực hiện tại khoang trung gian reticulum-Golgi. Cuối cùng, các hạt virus mới vận chuyển đến bề mặt tế bào trong các túi và được giải phóng bởi quá trình exocytosis⁴.

Trích dẫn bài báo này: Tấn M T, Phong L T, Trân D N B, Nghĩa L V T, Minh T K, Đạo T T, Hiền N M, Vinh N P, Trí L M. **Thuốc kháng virus cấu trúc phân tử nhỏ trong điều trị COVID-19: Quá trình khám phá, cơ chế tác động và thử nghiệm lâm sàng.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 3(2):481-494.

Các đích tác động tiềm năng

Các protein nói trên có vai trò quan trọng đối với vòng đời của SARS-CoV-2 và là những đích tác động tiềm năng cho thuốc kháng loại virus này. Sự hiểu biết về các đích tác động cũng như các thuốc kháng virus phân tử nhỏ đóng vai trò quan trọng trong việc tìm ra các thuốc và vaccin mới có hiệu quả tốt hơn. Protein S là mục tiêu chính của các kháng thể trung hòa virus, vaccin cũng như công nghệ xét nghiệm kháng nguyên (test nhanh). 3CLpro, PLpro và RdRp là mục tiêu chính của các ứng viên thuốc phân tử nhỏ có tác động kháng virus.

Phương pháp tìm kiếm

Bài tổng quan này trình bày quá trình khám phá và phát triển, cơ chế tác động, các kết quả thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng cũng như tình trạng phê duyệt của một số thuốc kháng virus SARS-CoV-2 cấu trúc phân tử nhỏ đang được cấp phép bởi FDA (Hoa Kỳ)⁵ và khuyến cáo sử dụng trong phác đồ điều trị của Viện Y học Hoa Kỳ (NIH)⁶ và của Bộ Y tế Việt Nam⁷. Cơ sở dữ liệu tìm kiếm trên y văn bao gồm cơ sở dữ liệu PUBMED, các thông cáo báo chí và cấp phép sử dụng của FDA, các kết quả thử nghiệm lâm sàng trên trang thông tin của các công ty Dược và trên cơ sở dữ liệu về thử nghiệm lâm sàng ClinicalTrials.gov. Tóm tắt về hoạt chất, tên thương mại và chỉ định được cấp phép cũng như cơ quan cấp phép các thuốc kháng SARS-CoV-2 cấu trúc phân tử nhỏ được thể hiện tại Bảng 1.

PAXLOVID (NIRMATRELVIR VÀ RITONAVIR)

Lịch sử phát triển – cấu trúc hóa học

PF-00835231 và tiền dược là PF-07304814 (cấu trúc ở Hình 1A) là những chất ức chế tiềm năng *in vitro* của 3CLpro ở các loài coronavirus. Các hợp chất này được phát triển để điều trị bệnh SARS năm 2003. Khi SARS-CoV-2 xuất hiện, kết quả phân tích bộ gen cho thấy enzyme 3CLpro của nó tương đồng 96% với 3CLpro của SARS-CoV. Các thử nghiệm tiền lâm sàng cho thấy PF-00835231 (được sử dụng ở dạng tiêm hoặc truyền tĩnh mạch) có hoạt tính kháng virus mạnh đối với SARS-CoV-2. Dẫn chất sử dụng bằng đường uống của nó là nirmatrelvir (cấu trúc ở Hình 1B) có thể ức chế không chỉ với enzyme protease của virus mà còn với enzyme protease của vật chủ, dẫn đến hiệu ứng đồng vận với hiệu quả lâm sàng vượt trội.

Cơ chế tác động

PAXLOVID (phối hợp tỉ lệ 3:1 của nirmatrelvir và ritonavir) là một chế phẩm kháng virus bằng cách ức chế enzyme 3CLpro của SARS-CoV-2, được thiết kế

đặc biệt để dùng bằng đường uống. Thuốc được kê đơn ngay khi có dấu hiệu nhiễm hoặc phơi nhiễm nhằm giúp bệnh nhân tránh chuyển biến nặng có thể dẫn đến nhập viện và tử vong. Việc dùng phối hợp với ritonavir liều thấp giúp làm chậm quá trình chuyển hóa hoặc phân hủy của nirmatrelvir, giúp thuốc tồn tại ở dạng có hoạt tính với nồng độ cao và thời gian dài trong cơ thể. Nirmatrelvir ức chế sự nhân lên virus ở giai đoạn thủy phân tạo thành các protein chức năng và protein cấu trúc từ các polypeptid được dịch mã ban đầu, xảy ra trước quá trình nhân bản ARN của virus⁸. Cấu trúc tinh thể của phức hợp 3CLpro với chất ức chế nirmatrelvir được minh họa ở Hình 2, trong đó hoạt chất này tạo liên kết cộng hóa trị với Cys145.

Thử nghiệm tiền lâm sàng

Trong các thử nghiệm tiền lâm sàng, chưa có bằng chứng cho thấy nirmatrelvir gây đột biến ADN¹⁰. Thử nghiệm *in vitro* trên tế bào Vero E6 cho thấy nirmatrelvir là chất ức chế 3CLpro của SARS-CoV-2 mạnh nhất, với EC₅₀ = 74,5 nM¹¹.

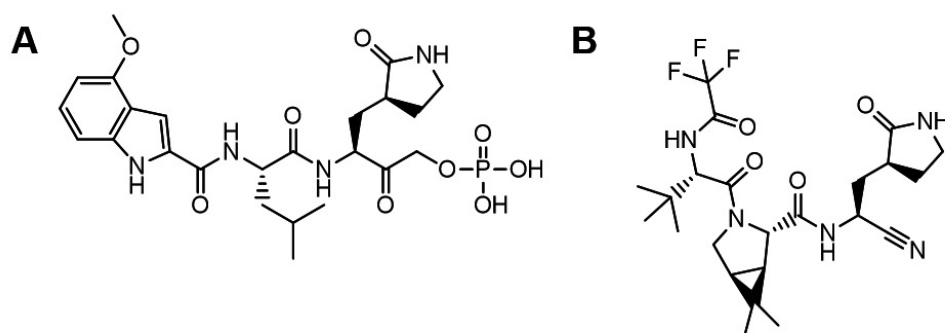
Thử nghiệm lâm sàng

Thử nghiệm lâm sàng pha II/III đối chứng ngẫu nhiên, mù đôi được thực hiện bởi Pfizer từ tháng 7 đến tháng 12 năm 2021 để đánh giá khả năng ức chế protease của COVID-19 ở 2246 bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên có mã số ClinicalTrials.gov NCT04960202¹². Người tham gia đã được chẩn đoán xác định mắc SARS-CoV-2 trong vòng 5 ngày, có ít nhất một triệu chứng và một yếu tố nguy cơ có thể trở nặng. Các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành tỉ lệ 1:1 thành 2 nhóm dùng PAXLOVID hoặc giả dược đường uống mỗi 12 giờ trong 5 ngày. Kết quả cho thấy nguy cơ nhập viện hoặc tử vong do COVID-19 hoặc do bất cứ nguyên nhân nào khác giảm 88,9% và 87,8% so với bệnh nhân dùng giả dược tiếp nhận chữa trị trong vòng 3 ngày và 5 ngày từ khi có triệu chứng, không có ca tử vong nào được ghi nhận ở nhóm bệnh nhân dùng thuốc. Ngoài ra, một số thử nghiệm lâm sàng khác như thử nghiệm pha II/III được thiết kế ngẫu nhiên, mù đôi để đánh giá khả năng ức chế enzyme protease của COVID-19 ở bệnh nhân có nguy cơ thấp (mã số NCT05011513)¹³ và bệnh nhân dự phòng sau phơi nhiễm (mã số NCT05047601)¹⁴ lần lượt bắt đầu vào tháng 8 và tháng 9 năm 2021 và hiện vẫn đang trong quá trình tiến hành.

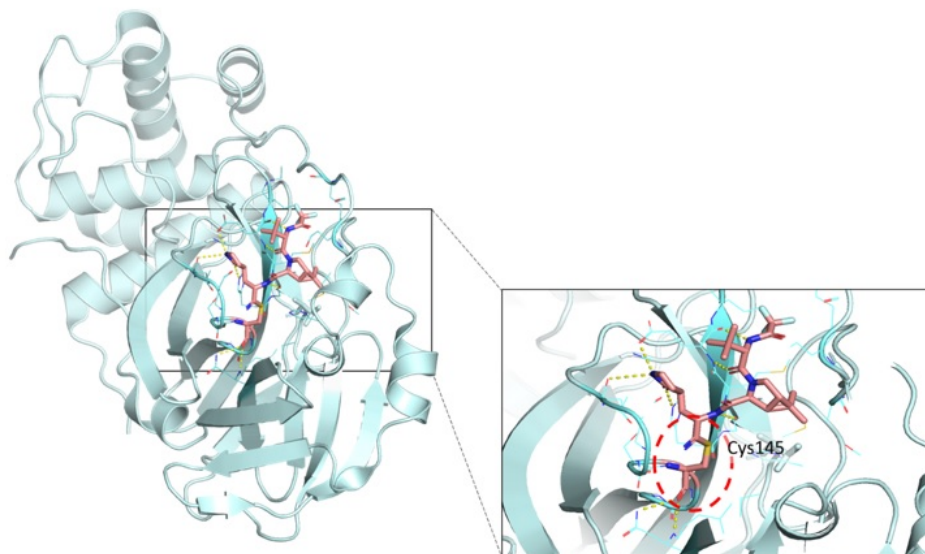
REMDESIVIR

Lịch sử phát triển – cấu trúc hóa học

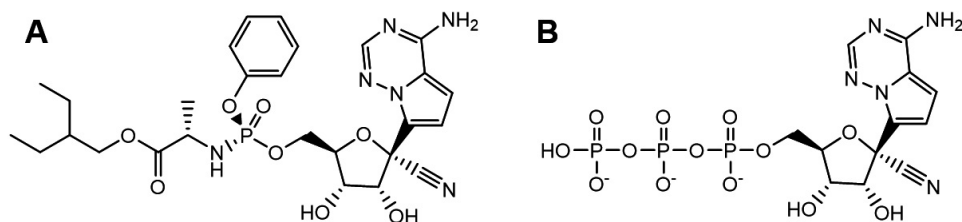
Remdesivir (GS-5734) là hợp chất được tìm thấy từ một thư viện thuốc kháng virus phân tử nhỏ và được



Hình 1: Cấu trúc hóa học của (A) PF-07304814 và (B) nirmatrelvir (PF-07321332).



Hình 2: Phức hợp của 3CLpro (màu xanh lơ) với chất ức chế protease nirmatrelvir (cấu trúc có nguyên tử carbon màu đỏ) - mã PDB: 7VH8⁹.



Hình 3: Cấu trúc hóa học của (A) remdesivir ở dạng tiền dược phosphoramit và (B) remdesivir ở dạng remdesivir triphosphat (RTP) có hoạt tính.

Bảng 1: Tóm tắt các thuốc kháng virus SARS-CoV-2 cấu trúc phân tử nhỏ đang được sử dụng trong điều trị COVID-19 hiện nay.

Hoạt chất (Tên thương mại nếu có) Công ty sản xuất	Chỉ định được cấp phép	Cơ quan cấp phép
Nirmatrelvir/ritonavir (PAXLOVID) Pfizer	Điều trị bệnh nhân COVID-19 có triệu chứng nhẹ và trung bình, có nguy cơ tiến triển nặng.	FDA (Hoa Kỳ) – EUA Việt Nam EMA (Châu Âu) MHRA (Anh)
Remdesivir Gilead Sciences	Điều trị bệnh nhân nhập viện vì COVID-19	FDA (Hoa Kỳ) Việt Nam EMA (Châu Âu) MHRA (Anh)
Molnupiravir Ridgeback Biotherapeutics – Merck & Co.	Điều trị bệnh nhân COVID-19 có triệu chứng nhẹ và trung bình, có nguy cơ tiến triển nặng.	FDA (Hoa Kỳ) – EUA Việt Nam EMA (Châu Âu) – trong quá trình xin cấp phép thương mại MRHA (Anh)
Favipiravir Toyama Chemical	Điều trị bệnh nhân COVID-19 có triệu chứng nhẹ và trung bình.	Việt Nam Ý (mục đích nghiên cứu) Nga Ấn Độ

thiết kế để ức chế sự nhân bản của virus ARN gây bệnh. Thuốc được chứng minh có hoạt tính kháng nhiều loại virus ARN *in vitro*. Khi dịch Ebola bùng phát năm 2014, thử nghiệm trên khỉ Rhesus nhiễm bệnh cho thấy remdesivir có tiềm năng chống lại virus này. Tuy nhiên khi thử nghiệm trên người, kết quả thử nghiệm lâm sàng pha III cho thấy thuốc có hiệu quả kém hơn nhiều so với một loại kháng thể đơn dòng và do đó dự án đã bị dừng lại¹⁵. Remdesivir là dạng tiền dược phosphoramidat của dẫn xuất adenosin nucleotid (Hình 3A), sẽ được biến đổi thành dạng remdesivir triphosphat (RTP) có hoạt tính trong cơ thể (Hình 3B).

Cơ chế tác động

Remdesivir ức chế enzym RdRp có ở SARS-CoV-2 bằng cách cạnh tranh với cơ chất tự nhiên adenosin triphosphat (ATP) của enzym. Các nghiên cứu hóa sinh cho thấy RdRp có thể dùng remdesivir triphosphat (RTP) như một chất nền rồi kết hợp remdesivir monophosphat (RMP) vào chuỗi ARN khi chuỗi này đang được tổng hợp. Sau khi kết hợp với RMP, RdRp chỉ có thể tiếp tục bổ sung thêm 3 nucleotid nữa trước khi thuốc lùi lại rồi va vào acid amin Ser861 nằm trong trung tâm hoạt động của enzym và gây tắc nghẽn, khiến RdRp không thể kết hợp với nucleotid tiếp theo và dẫn đến kết thúc quá trình sao chép ARN^{16,17}. Cấu trúc của phức hợp RdRp/nsp7/nsp8 và ARN với sự hiện diện của remdesivir monophosphat đã được

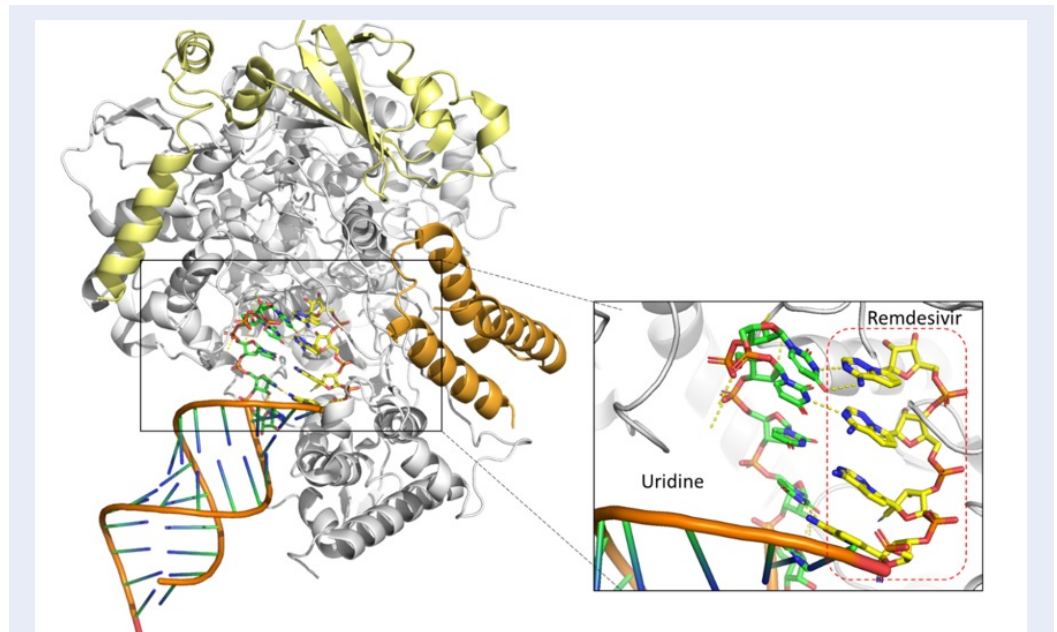
chụp bằng kính hiển vi điện tử nghiệm lạnh và minh họa ở Hình 4.

Thử nghiệm tiền lâm sàng

Năm 2020, các thử nghiệm *in vitro* và tiền lâm sàng *in vivo* trên mô hình động vật cho thấy remdesivir có hiệu quả trị liệu đối với SARS-CoV-2 và các coronavirus khác. Nghiên cứu khảo sát hoạt tính kháng virus *in vitro* trên tế bào Vero E6 được định lượng bằng phương pháp qRT-PCR cho thấy remdesivir là chất kháng virus SARS-CoV-2 có tiềm năng nhất với $IC_{50} = 0,77 \text{ mM}$ ¹⁹.

Thử nghiệm lâm sàng

Các thử nghiệm lâm sàng có sử dụng remdesivir bao gồm pha nghiên cứu, tiêu chuẩn lựa chọn và số lượng bệnh nhân tham gia thử nghiệm được tóm tắt tại Bảng 2. Thử nghiệm lâm sàng pha III ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược mang số hiệu NCT04280705 thực hiện bởi Viện Dị ứng và Bệnh truyền nhiễm Quốc gia Hoa Kỳ (National Institute of Allergy and Infectious Diseases – NIAID) từ tháng 2 đến tháng 5 năm 2020 nhằm đánh giá mức độ an toàn và hiệu quả của remdesivir trên 1062 bệnh nhân nhập viện vì COVID-19 và có bằng chứng nhiễm trùng đường hô hấp dưới²⁰. Kết quả cho thấy bệnh nhân dùng remdesivir có thời gian cải thiện về lâm sàng nhanh hơn so với nhóm dùng giả dược, thời gian



Hình 4: Phức hợp của RdRp/nsp7/nsp8 (màu trắng/cam/vàng) với đoạn ARN có sự hiện diện của remdesivir monophosphat (vàng) được minh họa từ protein có mã PDB 7L1F¹⁸.

Bảng 2: Tóm tắt các thử nghiệm lâm sàng của remdesivir được đề cập trong bài.

Mã số Nhóm cứu	Nhóm nghiên cứu	Loại thử nghiệm Thời gian	Số bệnh nhân	Đối tượng	Kết quả
NCT04280705	NIAID	Pha III, mù đôi 2-5/2020	1062	Bệnh nhân nhập viện, có bằng chứng nhiễm trùng đường hô hấp dưới.	Trung bình thời gian cải thiện về lâm sàng của nhóm dùng remdesivir (10 ngày) nhanh hơn so với nhóm dùng giả dược (15 ngày). Ở ngày thứ 15, tỉ lệ tử vong của nhóm dùng remdesivir là 6,7% và là 11,9% đối với nhóm dùng giả dược (theo ước tính Kaplan-Meier).
NCT04292730	Gilead Sciences	Pha III, nhân mở 3-4/2020	584	Bệnh nhân nhập viện mức độ trung bình.	Vào ngày thứ 28, có 9 bệnh nhân tử vong: 2 (1%) trong nhóm dùng remdesivir 5 ngày, 3 (2%) trong nhóm dùng remdesivir 10 ngày và 4 (2%) trong nhóm không dùng thuốc. Tỉ lệ cải thiện triệu chứng lâm sàng của nhóm dùng remdesivir trong 5 ngày cao hơn so với nhóm không dùng thuốc.
NCT04292899	Gilead Sciences	Pha III, nhân mở 3-4/2020	397	Bệnh nhân nhập viện mức độ nặng không cần thở máy.	Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân dùng thuốc 5 ngày và 10 ngày.

phục hồi trung bình là 10 ngày đối với nhóm có dùng remdesivir so với 15 ngày của nhóm dùng giả dược. Thử nghiệm lâm sàng pha III nhân mở, đối chứng ngẫu nhiên, đa trung tâm (mã số NCT04292730) thực hiện bởi Gilead Sciences từ tháng 3 đến tháng 4 năm 2020 trên 564 bệnh nhân nhập viện vì COVID-19 mức độ trung bình²¹. Thử nghiệm nhằm mục đích so sánh nhóm điều trị bằng remdesivir trong 5 ngày với nhóm điều trị bằng remdesivir trong 10 ngày và với nhóm không dùng thuốc. Nhìn chung, khi nhóm nghiên cứu đánh giá tình trạng lâm sàng vào ngày thứ 11, kết quả cho thấy tỉ lệ cải thiện triệu chứng lâm sàng của nhóm dùng remdesivir trong 5 ngày cao hơn so với nhóm không dùng thuốc, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tỉ lệ cải thiện ở nhóm dùng remdesivir trong 10 ngày cao hơn so với nhóm không dùng thuốc nhưng khác biệt này lại không có ý nghĩa thống kê²².

Một thử nghiệm lâm sàng pha III nhân mở, đa trung tâm khác cũng thực hiện bởi Gilead Sciences với mã số NCT04292899 từ tháng 3 đến tháng 4 năm 2020²³. Đối tượng tham gia nghiên cứu là 397 bệnh nhân nhập viện vì COVID-19 mức độ nặng không cần thở máy, được chia thành 2 nhóm dùng remdesivir trong 5 ngày và 10 ngày. Nhóm nghiên cứu đánh giá tình trạng lâm sàng vào ngày thứ 14. Nhìn chung, tỉ lệ cải thiện triệu chứng lâm sàng ở hai nhóm bệnh nhân là tương tự nhau và không có khác biệt có ý nghĩa thống kê trong tỉ lệ hồi phục hay tử vong giữa hai nhóm²⁴.

Thực tế sử dụng

Các dữ liệu lâm sàng gần đây gợi ý rằng rối loạn đáp ứng viêm (dysregulated inflammatory response) góp phần vào mức độ nghiêm trọng của bệnh và kết cục lâm sàng có thể được cải thiện bằng cách giảm thiểu đáp ứng miễn dịch và viêm quá mức²⁵. Baricitinib, một chất ức chế chọn lọc của enzym JAK1 và JAK2 và dùng bằng đường uống, được dự đoán là có tiềm năng điều trị COVID-19 bằng trí tuệ nhân tạo. Baricitinib ức chế các con đường truyền tín hiệu nội bào của các loại cytokin ở bệnh nhân COVID-19 mức độ nặng, gồm có interleukin (IL)-2, IL-6, IL-10, INF- γ , và yếu tố kích thích khuẩn lạc bạch cầu hạt - đại thực bào. Baricitinib còn gây suy giảm enzym AAPK1 dẫn đến ngăn chặn quá trình nhập bào của virus và làm tăng số lượng tế bào lympho ở bệnh nhân mắc COVID-19. Một thử nghiệm lâm sàng pha III đối chứng ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm được thực hiện tại Hoa Kỳ (mã số NCT04401579) để đánh giá tính an toàn và tác dụng của phối hợp thuốc baricitinib và remdesivir ở bệnh nhân người lớn nhập viện với COVID-19. Kết quả thử nghiệm trên 1033 bệnh nhân từ tháng 5 đến

tháng 7 năm 2020 cho thấy phối hợp thuốc remdesivir và baricitinib vượt trội hơn so với remdesivir đơn trị liệu trong việc rút ngắn thời gian hồi phục và tăng mức độ cải thiện tình trạng lâm sàng ở người lớn nhập viện vì COVID-19, nhất là ở bệnh nhân đang dùng liệu pháp oxy dòng cao và thở khí không xâm lấn. Ngày 19/11/2020, FDA đã cấp giấy phép sử dụng khẩn cấp cho phối hợp remdesivir và baricitinib để điều trị cho bệnh nhân nội trú mắc COVID-19 là người lớn hoặc trẻ từ 2 tuổi cần sử dụng liệu pháp oxy, thở máy xâm lấn hoặc không xâm lấn, hoặc cần can thiệp ECMO²⁶.

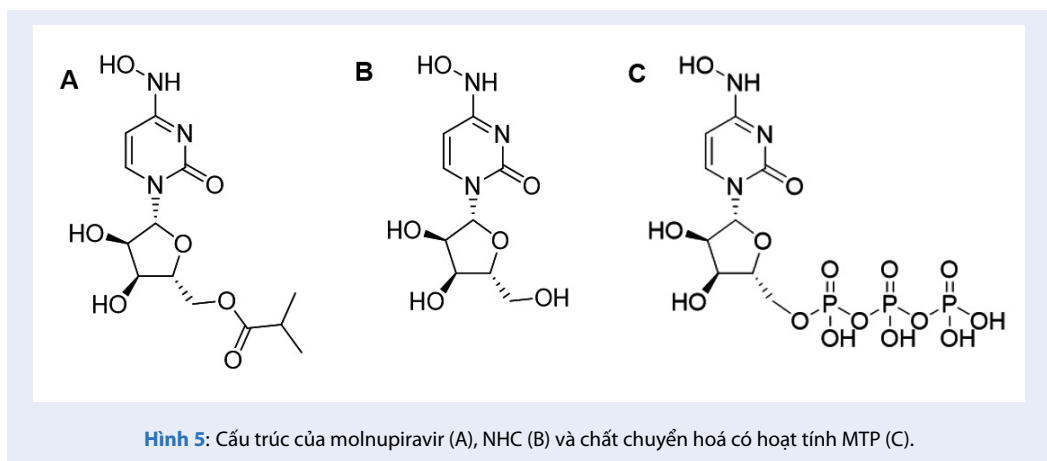
MOLNUPIRAVIR

Lịch sử phát triển – cấu trúc hóa học

Về lịch sử phát triển, molnupiravir được khám phá bởi Công ty Đối mới sáng tạo thuốc tại Đại học Emory để điều trị một loại alphavirus gây viêm não ở châu Mỹ. Khi đại dịch COVID-19 bắt đầu, molnupiravir đang được thử nghiệm tiến lâm sàng để điều trị cúm mùa trên mô hình động vật. Molnupiravir (MK-4482 hoặc EIDD-2801) là một tiền dược, dẫn chất isopropylester của NHC (β -d-N4-hydroxycytidin hoặc EIDD-1931), một chất tương đồng với ribonucleosid cytidin (dạng glycoside của base cytosin) mà virus sẽ sử dụng để tổng hợp nên chuỗi ARN của mình thông qua enzym RdRp²⁷. NHC sau đó cũng đã được chứng minh có tiềm năng chống lại SARS-CoV-2 trên tế bào Vero Cell E6 và ở dòng tế bào biểu mô phổi người²⁸. Dự án được mua lại bởi công ty Ridgeback Biotherapeutics và sau đó công ty này hợp tác với hãng Merck & Co. (biết đến trên thị trường quốc tế là MSD) để tiếp tục phát triển molnupiravir như một thuốc điều trị và phòng ngừa COVID-19. Cấu trúc của molnupiravir và NHC cũng như dạng hoạt tính molnupiravir-triphosphat (MTP) được thể hiện ở Hình 5.

Cơ chế tác dụng

Tác dụng của molnupiravir đã được chứng minh thông qua sự ức chế enzym RdRp, một loại enzym chỉ có ở vi sinh vật mà không có ở động vật có vú. Đây cũng là đích tác động của remdesivir. Tuy nhiên, khác với remdesivir chỉ sử dụng đường tiêm, molnupiravir lại có thể sử dụng bằng đường uống²⁷. Khi được hấp thu vào máu, molnupiravir sẽ được esterase chuyển hoá thành dạng tiền dược thứ hai là NHC. NHC sẽ phân bố đến các mô và sau cùng được chuyển hoá thành dạng có hoạt tính là MTP²⁹. Khi vào được trong các mô bị nhiễm virus, MTP sẽ cạnh tranh với các ribonucleotid cơ bản là cytidin triphosphat (CTP) và uridin triphosphat (UTP) để đính vào sợi ARN của virus thông qua sự hoạt động của RdRp và tạo ra sợi



Hình 5: Cấu trúc của molnupiravir (A), NHC (B) và chất chuyển hoá có hoạt tính MTP (C).

ARN lỗi. Khi RdRp tiếp tục sử dụng đoạn ARN lỗi này làm khuôn mẫu, NHC sẽ bắt cặp với A hoặc G và tạo ra các sản phẩm ARN đột biến. Giả thuyết này đã được chứng minh thông qua cấu trúc RdRp với sự có mặt của chuỗi ARN lỗi được chụp bằng phương pháp kính hiển vi nghiệm lạnh với hai cấu trúc trên PDB có mã 7OZU và 7OZV (Hình 6)²⁷.

Quá trình gây lỗi sao chép của molnupiravir gồm 2 bước: (1) tích hợp molnupiravir vào chuỗi bổ sung (-gARN) so với chuỗi ban đầu (+gARN) mà không có bất kỳ lỗi nào xảy ra; (2) từ chuỗi bổ sung (-gARN), RdRp tiếp tục sử dụng chuỗi này làm khuôn mẫu để tổng hợp tiếp các +gARN khác, quá trình này molnupiravir sẽ bắt cặp ngẫu nhiên với cả adenosin và guanosin dẫn đến sợi ARN lỗi. Quá trình ức chế virus đã được đề xuất và chứng minh bởi Kabinger và cộng sự. Hình 7 tóm tắt lại quá trình tạo sợi ARN lỗi của molnupiravir²⁷.

Thử nghiệm tiền lâm sàng

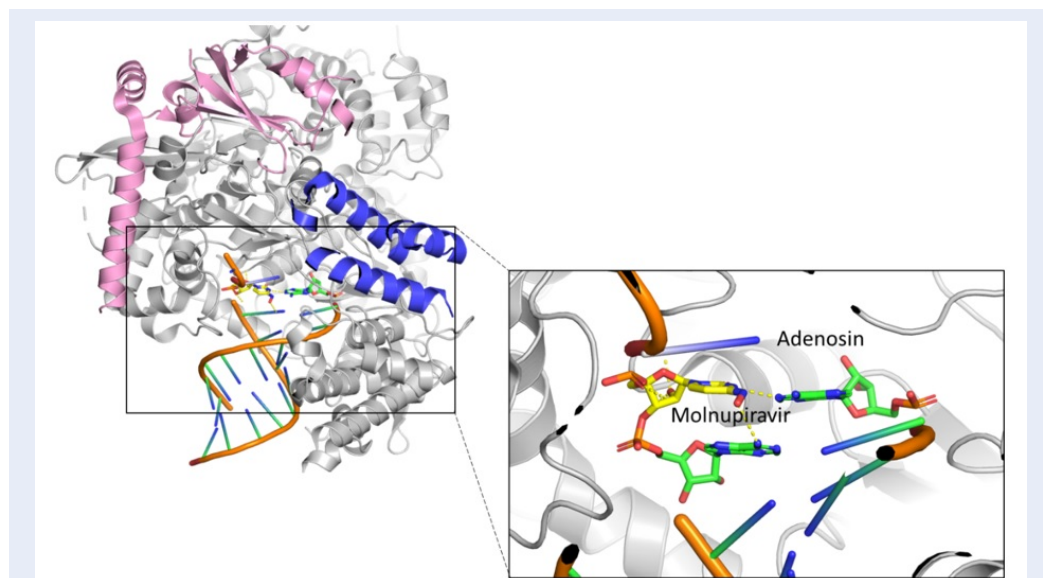
Do là một chất tương đồng với các ribonucleosid và cho test Ames dương tính, đã có nhiều sự lo ngại về tính an toàn và khả năng gây đột biến của molnupiravir trên cơ thể người. Các đánh giá về khả năng gây đột biến của hoạt chất này đã được yêu cầu thực hiện bởi FDA trước khi có thể bắt đầu các thử nghiệm lâm sàng. Khả năng gây độc gen của molnupiravir trên cơ thể người đã được đánh giá *in vitro* và *in vivo*. Molnupiravir đã cho kết quả âm tính với thử nghiệm cảm ứng tổn thương nhiễm sắc thể *in vitro* và trên chuột. Trong thử nghiệm được thực hiện với liều lượng và thời gian lớn hơn đáng kể so với sử dụng trên lâm sàng, tác động của molnupiravir đối với tỉ lệ đột biến không khác biệt so với nhóm động vật đối chứng³⁰.

Thử nghiệm lâm sàng

Tính đến tháng 02/2022, hiện đang có 8 thử nghiệm lâm sàng của molnupiravir được đăng ký trên cổng thông tin về thử nghiệm lâm sàng Hoa Kỳ ClinicalTrials.gov với 5 thử nghiệm đang được thực hiện, 2 thử nghiệm đã hoàn thành và 1 thử nghiệm đã dừng lại do hiệu quả không khả quan trên đối tượng bệnh nhân nhập viện và trở nặng vì COVID-19. Các thử nghiệm lâm sàng được tóm tắt tại Bảng 3. Trong đó, có thể kể đến 2 thử nghiệm lâm sàng lớn, thực hiện bởi nền tảng thử nghiệm lâm sàng AGILE (một nền tảng được thành lập để đánh giá các phương pháp điều trị COVID-19 tiềm năng) và thử nghiệm lâm sàng MOVE-OUT (NCT04575597) do chính MSD thực hiện. Kết quả các thử nghiệm lâm sàng pha I và II gợi ý liều tối ưu của molnupiravir là 800 mg '2 lần/ngày trong 5 ngày liên tiếp^{31,32}.

Tính đến hiện tại, thử nghiệm lâm sàng có số lượng người tham gia lớn nhất là thử nghiệm MOVE-OUT (NCT04575597) do chính MSD thực hiện. Vào ngày 26/11/2021, kết quả báo cáo sơ bộ toàn kỳ trên 1433 bệnh nhân của thử nghiệm MOVE-OUT (NCT04575597) cũng đã được hãng dược MSD công bố trên trang thông tin của hãng và sau đó trên tạp chí New England Journal of Medicine vào ngày 10/02/2022³³. Theo báo cáo này, molnupiravir giúp làm giảm 30% biến cố trở nặng hoặc tử vong vì COVID-19 so với nhóm giả dược. Ở nhóm dùng giả dược có đến 9 người tử vong, trong khi con số này ở nhóm dùng thuốc là 1 người.

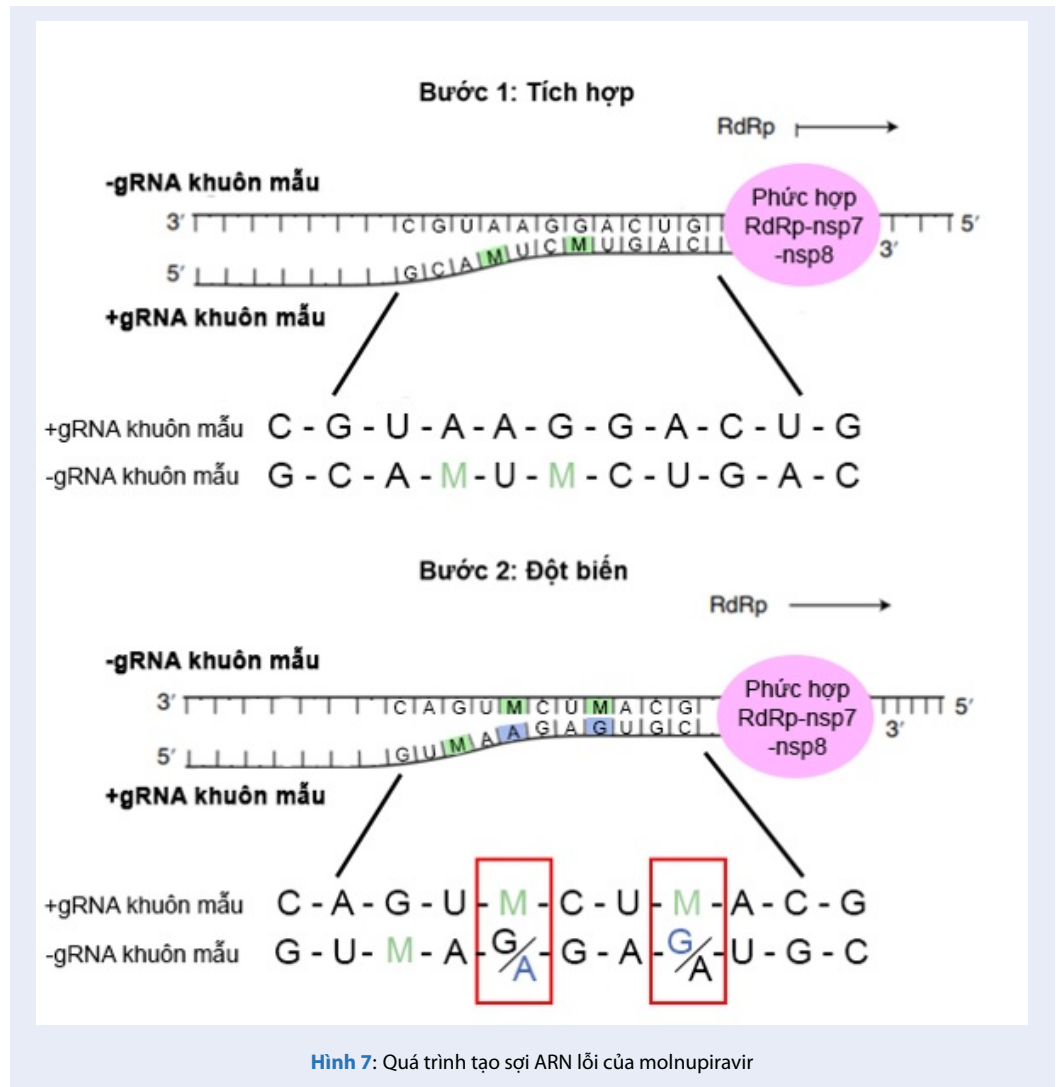
Các nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp giữa các thử nghiệm lâm sàng có sử dụng molnupiravir công bố ngày 21/01/2022 cũng cho thấy, molnupiravir hiệu quả làm giảm 32% tỉ lệ tử vong và tỉ lệ nhập viện do COVID-19, so với nhóm chứng³⁴. Tuy rằng phân tích gộp kể trên chưa bao gồm các bệnh



Hình 6: Cấu trúc molnupiravir (vàng) tích hợp trong chuỗi ARN (cam) bởi phức hợp RdRp (trắng) - nsp7 (xanh) - nsp8 (hồng). Liên kết hydro được thể hiện giữa molnupiravir và adenosin chuỗi ARN đối diện (mã PDB: 7OZU)²⁷.

Bảng 3: Tóm tắt các thử nghiệm lâm sàng của molnupiravir được đề cập trong bài.

Mã số Nhóm nghiên cứu	Thử nghiệm lâm sàng Thời gian	Số bệnh nhân	Đối tượng	Kết quả
NCT04392219 Ridgeback Biotheapeutics	Pha I, mù đôi 4-8/2020	130	Người khỏe mạnh	Dưới 50% người thử nghiệm báo cáo một tác dụng phụ, tỉ lệ các tác dụng phụ cao hơn so với nhóm dùng giả dược, 93,3% các tác dụng phụ là nhẹ và không nghiêm trọng.
NCT04746183 AGILE	Pha 1/2, nhân mở 7/2020 - 11/2021 (dự kiến)	600	Bệnh nhân mắc COVID-19 có triệu chứng giai đoạn sớm	Ở nhóm bệnh nhân dùng liều 800 mg, có 0,9% khả năng bệnh nhân có mức độc tính cao hơn 30% so với nhóm đối chứng.
NCT04405570 Ridgeback Biotheapeutics - Merck & Co.	Pha IIa, mù đôi 6/2020 - 2/2021	204	Bệnh nhân mắc COVID-19	Sau 3 ngày dùng thuốc, còn 1,9% và 16,7% bệnh nhân dương tính ở nhóm dùng liều 800 mg và dùng giả dược. Sau 5 ngày dùng thuốc, tỉ lệ bệnh nhân âm tính với virus là 100% ở nhóm liều 400 mg và 800, 11,1% bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược.
NCT04575597 Merck & Co.	Pha 2/3, mù đôi 10/2020 - 5/2022 (dự kiến)	1850	Bệnh nhân mắc COVID-19 trong vòng 5 ngày, có ít nhất một triệu chứng và một yếu tố nguy cơ có thể trở nặng	Biến cố trở nặng hoặc tử vong vì COVID-19 ở nhóm dùng molnupiravir (1 người tử vong) thấp hơn 30% so với ở nhóm dùng giả dược (9 người tử vong).



nhân của thử nghiệm MOVE-OUT nhưng hiệu quả làm giảm tỉ lệ tử vong và nhập viện của molnupiravir trên bệnh nhân mắc COVID-19 có sử dụng thuốc là tương đối tương đồng nhau của 2 nghiên cứu.

Tác dụng phụ

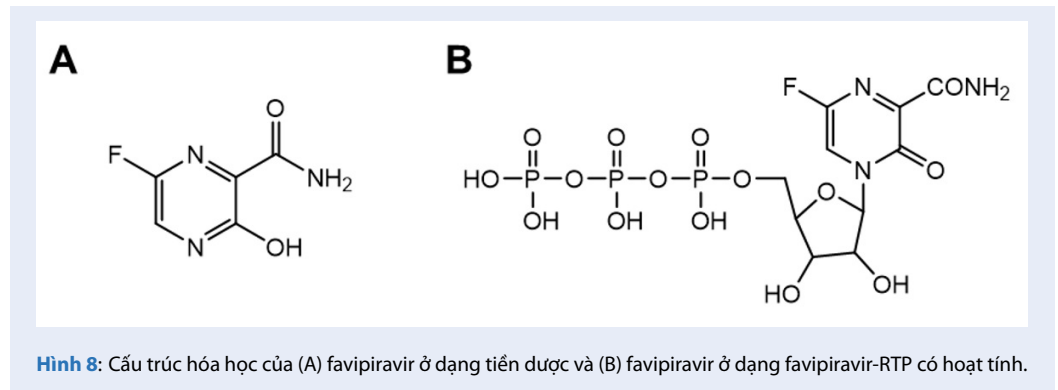
Do là một dẫn chất tương đồng của ARN, nên tác dụng không mong muốn của molnupiravir cũng rất được quan tâm, đặc biệt là các tác dụng phụ trên hệ sinh sản. Nguồn gốc của mối lo ngại trên có thể là do quyết định không đưa molnupiravir vào phác đồ điều trị của Hội đồng nghiên cứu Y khoa Ấn Độ (ICMR) vì lo ngại tác dụng phụ. Do đó, Bộ Y tế đã đưa ra khuyến cáo về việc sử dụng thuốc này trước thực trạng mua bán thuốc tràn lan trên thị trường hiện nay gồm có: (1) molnupiravir chỉ được dùng cho bệnh nhân khởi phát bệnh dưới 5 ngày; (2) thuốc không được sử dụng

quá 5 ngày liên tiếp; (3) molnupiravir không được sử dụng để dự phòng sau hay trước phơi nhiễm để phòng COVID-19. Đối với phụ nữ mang thai và cho con bú, thuốc không được khuyến cáo sử dụng. Trong vòng 4 ngày sau khi dùng thuốc liều cuối cùng, những phụ nữ có khả năng mang thai cần phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả để giảm thiểu tác dụng không mong muốn của thuốc. Đối với nam giới, molnupiravir được cho là có thể ảnh hưởng đến tinh trùng, vì vậy trong vòng 3 tháng sau khi điều trị, biện pháp tránh thai có độ tin cậy cao nên được sử dụng để tránh khả năng mang thai³⁵.

FAVIPRAVIR

Lịch sử phát triển – cấu trúc hóa học

Favipiravir (T-705) là hoạt chất chống virus có tác dụng ức chế chọn lọc trên enzyme RdRp của các



virus ARN. Favipiravir được Công ty TNHH Toyama Chemical phát hiện qua quá trình sàng lọc thư viện hóa học về hoạt tính kháng virus. Favipiravir đã được Cơ quan Dược phẩm và Thiết bị Y tế Nhật Bản phê duyệt vào năm 2014 dưới tên thương mại là AVIGAN để điều trị bệnh cúm mùa do các virus cúm mới hoặc cúm tái phát. Favipiravir trải qua quá trình phosphoryl hóa nội bào, trở thành dạng có hoạt tính là favipiravir-RTP (favipiravir ribofuranosyl-5'-triphosphat) và có khả năng ức chế hoạt động của ARN polymerase. Nhiều nghiên cứu đã mô tả hiệu quả của nó với các virus ARN khác như virus Ebola³⁶, SARS và MERS. SARS-CoV có trình tự gen tương đồng với bộ gen của SARS-CoV-2, cho thấy tiềm năng phát triển các phương pháp điều trị hiện có như favipiravir thành liệu pháp trong điều trị COVID-19. Cấu trúc của favipiravir và chất chuyển hóa có hoạt tính của nó – favipiravir-RTP được thể hiện ở Hình 8.

Cơ chế tác động

Có ba giả thiết về cơ chế tác động của favipiravir³⁷: a) kết hợp sai (misincorporation) một hoặc hai favipiravir-RTP bảo tồn vào ARN của virus và ức chế kéo dài chuỗi ARN (kết thúc chuỗi), b) gắn kết favipiravir-RTP vào vị trí hoạt động của RdRp và ức chế hoạt động của enzym và c) đột biến gây chết (lethal mutagenesis).

Trong quá trình đột biến gây chết, favipiravir-RTP kết hợp sai vào một chuỗi ARN mới sinh mà không làm kết thúc sao chép chuỗi. Ở chu kỳ tổng hợp ARN tiếp theo, những vùng của bộ gen virus đã được kết hợp với favipiravir-RTP sẽ có xu hướng bị đột biến. Favipiravir-RTP hoạt động như một nucleotid và có thể kết hợp với các nucleotid tự nhiên (cytosin và uracil). Quá trình này dẫn đến tần suất đột biến lớn trong quần thể và cuối cùng phá hủy virus³⁸. Cấu trúc của phức hợp RdRp/nsp7/nsp8 và ARN với sự hiện diện của favipiravir đã được chụp bằng kính hiển vi điện tử nghiệm lạnh và minh họa ở Hình 9.

Thử nghiệm tiền lâm sàng

Thử nghiệm *in vitro* trên tế bào Vero E6 cho thấy favipiravir có khả năng ức chế SARS-CoV-2 với $EC_{50} = 61,88 \mu M/L$ và $CC_{50} > 400 \mu M$ ⁴⁰. Nồng độ EC_{50} cũng tương đương nồng độ EC_{50} của favipiravir đối với Ebola ($67 \mu M$), giải thích cho nhu cầu sử dụng liều cao để đạt nồng độ đầy mục tiêu về mặt dược lý trong điều trị COVID-19. Khoảng cách lớn giữa CC_{50} và EC_{50} tạo ra khoảng trị liệu an toàn cho việc dùng favipiravir liều cao.

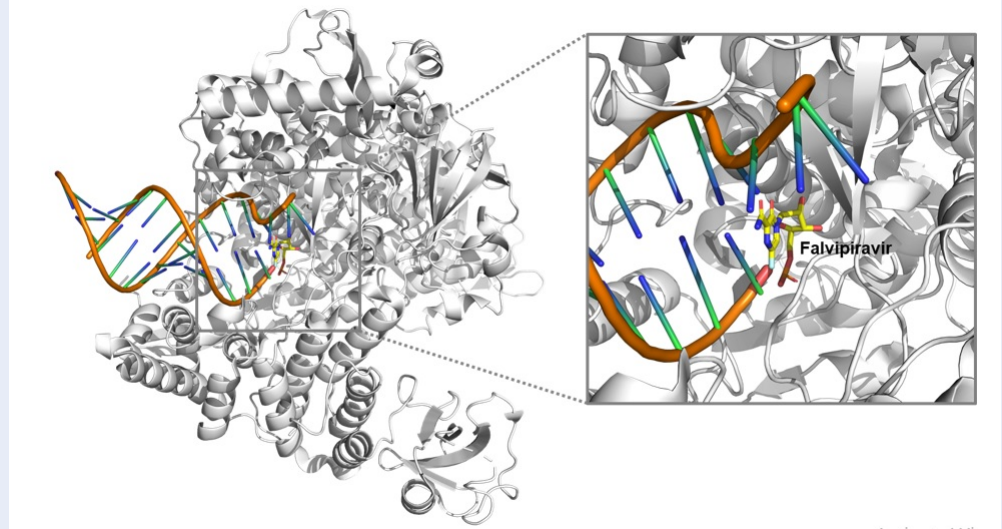
Thử nghiệm lâm sàng

Kết quả của phân tích gộp cho thấy nhóm dùng favipiravir có tỉ lệ cải thiện về mặt lâm sàng cao hơn 10% so với nhóm chứng trong 14 ngày sau khi nhập viện, kết quả không có ý nghĩa thống kê⁴¹. Tốc độ thải trừ virus ở nhóm dùng favipiravir cao hơn nhóm chứng, nhưng sự khác biệt này không đáng kể. Tỉ lệ cần dùng liệu pháp oxy bổ sung ở nhóm dùng favipiravir thấp hơn 7% so với nhóm chứng, kết quả không có ý nghĩa thống kê. Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ cần chăm sóc đặc biệt (ICU) và tác dụng phụ giữa hai nhóm bệnh nhân. Tỉ lệ tử vong ở nhóm dùng favipiravir thấp hơn nhóm chứng 30%, kết quả không có ý nghĩa thống kê.

Favipiravir có thể không tạo ra tác động có lợi đáng kể đối với tỉ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân mắc COVID-19 nhẹ và trung bình⁴¹. Điều này cho thấy có thể việc sử dụng thuốc kháng virus khi bệnh nhân đã có triệu chứng là quá muộn và điều này sẽ giải thích cho hiệu quả thấp của thuốc trong bối cảnh lâm sàng.

CÁC THUỐC KHÁNG VIRUS VÀ KHẢ NĂNG ỨC CHẾ BIẾN CHỪNG OMICRON

Biến chủng Omicron (B.1.1.529) là một trong những biến chủng đáng quan ngại mới nhất, là nguyên nhân của làn sóng dịch thứ tư trên thế giới hiện nay. Đặc



Hình 9: Cấu trúc favipiravir (vàng) tích hợp trong chuỗi ARN (cam) bởi phức hợp RdRp – nsp7 – nsp8 (trắng) được minh họa từ protein có mã PDB 7DFG³⁹.

trung của biến chủng này là sự tích lũy khoảng 26-32 đột biến trên protein gai (S) của virus, dẫn đến sự gia tăng ái lực gắn kết của virus và thụ thể ACE2 qua đó gia tăng khả năng lây lan giữa các vật chủ⁴². Do là một biến chủng lây lan mạnh, nên đã có nhiều lo ngại về hiệu quả của các liệu pháp điều trị hiện thời đối với biến chủng này. Một nghiên cứu trên tạp chí Nature vào tháng 01 năm 2022 đã cho thấy có sự suy giảm đáng kể khả năng trung hòa virus của các kháng thể đơn dòng (ngoại trừ Sotrovimab) hiện nay đang được cấp phép khẩn cấp (EUA) tại Mỹ cho thấy lo ngại này là hoàn toàn hợp lý⁴³. May mắn thay, các thuốc kháng virus phân tử nhỏ hiện nay (bao gồm remdesivir, molnupiravir, và mới nhất là nirmatrelvir) đều đã được chứng minh vẫn giữ nguyên hoạt tính kháng virus đối với biến chủng này. Mức độ hoạt tính đã được chứng minh là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa Omicron và các biến chủng đáng quan ngại trước đó như Alpha, Beta, Gamma hay Delta⁴⁴. Điều này gợi ý rằng, khác với các kháng thể đơn dòng tập trung vào các kháng nguyên bề mặt (như protein S) của virus, các liệu pháp kháng virus phân tử nhỏ, tác động vào các mục tiêu nội bào sẽ có khả năng giữ vững hoạt tính qua các loại biến chủng khác nhau do sự hằng định của cấu trúc bộ gene virus quy định cho những đích tác động này. Tuy nhiên, tốc độ phát sinh đột biến và biến chủng của virus hiện nay là rất nhanh, do đó ta không thể lơ là và phải sẵn sàng ứng phó với sự xuất hiện của các biến chủng SARS-CoV-2 mới.

KẾT LUẬN

Thuốc kháng virus SARS-CoV-2 là một nhu cầu cấp thiết trong phòng ngừa và điều trị COVID-19. Một số

thuốc được giới thiệu ở trên đã có những kết quả thử nghiệm lâm sàng pha II, pha III khả quan và được cấp phép khẩn cấp. Các thử nghiệm lâm sàng vẫn đang được tiếp tục thực hiện để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của các thuốc kháng virus nói trên. Bên cạnh vaccin, sự thành công của các thuốc kháng virus, đặc biệt là các thuốc cấu trúc phân tử nhỏ có thể sử dụng bằng đường uống, sẽ là một chìa khóa quan trọng để giảm diễn tiến nặng và tử vong của các bệnh nhân nhiễm COVID-19 cũng như góp phần kiểm soát hiệu quả đại dịch trong tương lai.

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Nhóm tác giả cam kết rằng không có xung đột lợi ích trong công bố này.

ĐÓNG GÓP CỦA TÁC GIẢ

Các tác giả cùng đóng góp ý tưởng trong bài tổng quan này. Lê Minh Trí truyền đạt ý tưởng ban đầu, hướng dẫn tiếp cận và triển khai. Mai Thành Tấn, Lâm Thừa Phong, Đặng Ngọc Bảo Trân, Lại Võ Trọng Nghĩa tổng hợp tài liệu, xử lý thông tin, trình bày và viết bản thảo. Thái Khắc Minh, Trần Thành Đạo, Nguyễn Minh Hiền, Nguyễn Phước Vinh, Lê Minh Trí cùng chỉnh sửa và hoàn thiện bản thảo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2022. [cited 05/07/2022]; Available from: <https://covid19.who.int/>.

2. Bộ Y tế. Cổng thông tin của Bộ Y Tế về đại dịch COVID-19 [Internet]. 2022. [cited 05/07/2022]; Available from: <https://covid19.gov.vn/>.
3. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(21):11727-34; PMID:32376634; Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>.
4. Huang Y, Yang C, Xu X-f, Xu W, Liu S-w. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020;41(9):1141-9; PMID: 32747721. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>.
5. FDA. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2022. [cited 05/07/2022]; Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/counterterrorism-and-emerging-threats/coronavirus-disease-2019-covid-19>.
6. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. 2021; Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
7. Cục Quản lý khám chữa bệnh - Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị [Internet]. 2022. [cited 05/07/2022]; Available from: <https://kcb.vn/phac-do>.
8. Pfizer. Pfizer Seeks Emergency Use Authorization For Novel COVID-19 Oral Antiviral Candidate [Internet]. 16/11/2021. [cited 24/11/2021]; Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-seeks-emergency-use-authorization-novel-covid-19>.
9. Zhao Y, Fang C, Zhang Q, Zhang R, Zhao X, Duan Y, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease in complex with protease inhibitor PF-07321332. *Protein & Cell*. 2021; PMID: 34687004. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13238-021-00883-2>.
10. 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 [Internet]. 05/11/2021. [cited 24/11/2021]; Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>.
11. Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, Aschenbrenner L, Avery M, Berritt S, et al. An oral SARS-CoV-2 M(pro) inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science (New York, NY)*. 2021;374(6575):1586-93; PMID: 34726479. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.aba4784>.
12. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Non-hospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022; PMID: 35172054. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542>.
13. Clinical Trials. A Study of PF-07321332/Ritonavir in Non-hospitalized Low-Risk Adult Participants With COVID-19 [Internet]. [cited 24/11/2021]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05011513?term=PF-07321332&draw=2>.
14. Clinical Trials. A Post-Exposure Prophylaxis Study of PF-07321332/Ritonavir in Adult Household Contacts of an Individual With Symptomatic COVID-19 [Internet]. [cited 24/11/2021]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05047601>.
15. Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2021;8(8):Cd014962; PMID: 34350582. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014962>.
16. Hashemian SM, Farhadi T, Velayati AA. A Review on Remdesivir: A Possible Promising Agent for the Treatment of COVID-19. *Drug design, development and therapy*. 2020;14:3215-22; Available from: <https://doi.org/10.2147/ddt.S261154>.
17. Kocic G, Hillen HS, Tegunov D, Dienemann C, Seitz F, Schmitzova J, et al. Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir. *Nature Communications*. 2021;12(1):279; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20542-0>.
18. Bravo JPK, Dangerfield TL, Taylor DW, Johnson KA. Remdesivir is a delayed translocation inhibitor of SARS-CoV-2 replication. *Molecular Cell*. 2021;81(7):1548-52.e4; PMID: 33631104. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.01.035>.
19. Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, Simeonov A, Shen M, Patnaik S, et al. Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS central science*. 2020;6(5):672-83; PMID: 7202249. Available from: <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00489>.
20. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *The New England journal of medicine*. 2020;383(19):1813-26; PMID: 32445440. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>.
21. Clinical Trials. Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment [Internet]. [cited 24/11/2021]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730?term=NCT04292730&draw=2&rank=1>.
22. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020;324(11):1048-57; PMID: 32821939. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349>.
23. Trials C. Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19) [Internet]. [cited 24/11/2021]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899?term=NCT04292899&draw=2&rank=1>.
24. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020;383(19):1827-37; PMID: 32459919. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301>.
25. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2021;384(9):795-807; PMID: 33306283. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>.
26. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Drug Combination for Treatment of COVID-19 [Internet]. 2020. [cited 26/12/2021]; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-drug-combination-treatment-covid-19>.
27. Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, Dienemann C, Kocic G, Hillen HS, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nature Structural & Molecular Biology*. 2021;28(9):740-6; PMID: 34381216. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41594-021-00651-0>.
28. Sheahan Timothy P, Sims Amy C, Zhou S, Graham Rachel L, Pruijssers Andrea J, Agostini Maria L, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Science Translational Medicine*. 2020;12(541):eabb5883; PMID: 32253226. Available from: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb5883>.
29. Toots M, Yoon JJ, Hart M, Natchus MG, Painter GR, Plemper RK. Quantitative efficacy paradigms of the influenza clinical drug candidate EIDD-2801 in the ferret model. *Transl Res*. 2020;218:16-28; PMID: 31945316. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2019.12.002>.
30. Painter GR, Natchus MG, Cohen O, Holman W, Painter WP. Developing a direct acting, orally available antiviral agent in a pandemic: the evolution of molnupiravir as a potential treatment for COVID-19. *Current Opinion in Virology*. 2021;50:17-22; PMID: 34271264. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.06.003>.
31. Khoo SH, Fitzgerald R, Fletcher T, Ewings S, Jaki T, Lyon R, et al.

- Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;76(12):3286-95;PMID: 34450619. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dkab318>.
32. Fischer W, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szwedczyk LJ, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19. *medRxiv*. 2021;PMID: 34159342. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.06.17.21258639>.
 33. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*. 2021;386(6):509-20;PMID: 34914868. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>.
 34. Wen W, Chen C, Tang J, Wang C, Zhou M, Cheng Y, et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis. *Annals of medicine*. 2022;54(1):516-23;PMID: 35118917. Available from: <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2034936>.
 35. Bộ Y tế. Bộ Y tế khuyến cáo sử dụng thuốc Molnupiravir an toàn và hiệu quả [Internet]. 2022. [cited 25/02/2022]; Available from: https://moh.gov.vn/tin-tong-hop/-/asset_publisher/k206Q9qkZOqn/content/bo-y-te-khuyen-cao-su-dung-thuoc-molnupiravir-an-toan-va-hieu-qua.
 36. Lee JS, Adhikari NKJ, Kwon HY, Teo K, Siemieniuk R, Lamontagne F, et al. Anti-Ebola therapy for patients with Ebola virus disease: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):376;PMID: 31046707. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3980-9>.
 37. Hashemian SM, Farhadi T, Velayati AA. A review on favipiravir: the properties, function, and usefulness to treat COVID-19. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(8):1029-37;.
 38. Shannon A, Selisko B, Le N, Huchting J, Touret F, Piorkowski G, et al. Favipiravir strikes the SARS-CoV-2 at its Achilles heel, the RNA polymerase. *Nature communications*. 2020;PMID: 32943628. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18463-z>.
 39. Yin W, Luan X, Li Z, Xie Y, Zhou Z, Liu J, et al. Structural basis for repurpose and design of nucleoside drugs for treating COVID-19. *bioRxiv*. 2020:2020.11.01.363812; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.11.01.363812>.
 40. oshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2021;102:501-8;PMID: 33130203. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.069>.
 41. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Scientific reports*. 2021;11(1):11022;PMID: 34040117. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90551-6>.
 42. WHO. Enhancing Readiness for Omicron (B.1.1.529): Technical Brief and Priority Actions for Member States [Internet]. 2021. [cited 02/12/2021]; Available from: [https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states).
 43. VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, Zost SJ, Crowe JE, Purcell LA, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nature medicine*. 2022;28(3):490-5;PMID: 35046573. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01678-y>.
 44. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral research*. 2022;198:105252;PMID: 35085683. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105252>.

Small molecules as anti COVID-19 therapeutics: Discovery process, mechanism of action and clinical trials

Thanh Tan Mai¹, Thua Phong Lam¹, Ngoc Bao Tran Dang¹, Trong Nghia Lai Vo¹, Khắc Minh Thai¹, Thanh Dao Tran¹, Minh Hien Nguyen², Phuoc Vinh Nguyen², Minh Tri Le^{1,2,*}



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

¹Faculty of pharmacy, University of Medicine and Pharmacy at HCMC, Ho Chi Minh City, Vietnam

²School of Medicine, Vietnam National University HCMC, Ho Chi Minh City, Vietnam

Correspondence

Minh Tri Le, Faculty of pharmacy, University of Medicine and Pharmacy at HCMC, Ho Chi Minh City, Vietnam

School of Medicine, Vietnam National University HCMC, Ho Chi Minh City, Vietnam

Email: leminhtri@ump.edu.vn

History

- Received: 08-7-2022
- Accepted: 25-12-2022
- Published: 31-12-2022

DOI :

<https://doi.org/10.32508/stdjhs.v3i2.515>



Copyright

© VNUHCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



ABSTRACT

COVID-19 has become a pandemic and is still breaking out in many countries all over the world due to the emergence of new variants. Several safe and effective vaccines have been approved and succeeded in reducing the rate of patients with severe symptoms and that of mortality. Currently, most countries have chosen to change their policy from "zero Covid" to "live with" the pandemic and opened their boundaries to recover their economy. However, the emergence of new dangerous variants such as Delta or Omicron significantly reduce the effectiveness of vaccines and therefore, is complicating the pandemic control. In addition to the use of vaccines, the development of antiviral drugs is extremely important to tackle this worldwide threat. Currently, the approved anti-COVID-19 agents consist of two main categories, including spike protein (S) targeted monoclonal antibodies and orally available small molecule antiviral agents. However, the biopharmaceutical approach still incurs significant drawbacks such as bad bioavailability, expensive and growing resistance of the virus due to the accumulation of mutations in the receptor binding domain (RBD) of the spike protein in new variants. On the other hand, small molecule antiviral agents are a more appealing approach as their main therapeutic targets are intrinsic enzymes which are less likely to mutate, hence remaining inhibitory activity against different variants. Additionally, the oral availability of these drugs also allows these medications to be taken by individuals without the aid of healthcare professionals, which could alleviate the burden on healthcare systems. Therefore, the research and finding of new orally available antiviral agents is still a necessity. This review is carried out to give an overview of the discovery and development, mechanism of action, clinical trials, and approval status of current small-molecule anti-SARS-CoV-2 drugs.

Key words: COVID-19, antiviral agents, small molecules, drug discovery, clinical trial

Cite this article : Mai T T, Lam T P, Dang N B T, Vo T N L, Thai K M, Tran T D, Nguyen M H, Nguyen P V, Le M T. **Small molecules as anti COVID-19 therapeutics: Discovery process, mechanism of action and clinical trials.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 2022, 3(2):481-494.