

NHẬN XÉT VỀ HIỆU QUẢ CỦA TOCILIZUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ BỆNH NHÂN COVID-19

Hoàng Hồng Quân^{1*}, Dương Anh Quân¹, Nguyễn Xuân Hiền¹,
Phạm Như Vinh Tuyên¹, Nguyễn Thanh Xuân¹, Phạm Như Hiệp¹

DOI: 10.38103/jcmhch.2022.75.6

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Sự bùng phát Coronavirus 2019 (COVID-19) đã lây lan nhanh chóng trên toàn thế giới và trở thành một đại dịch toàn cầu, nhiều phương pháp điều trị đang được nghiên cứu, trong đó ức chế interleukin 6 là một phương pháp tỏ ra hiệu quả. Báo cáo này nhằm đánh giá hiệu quả của Tocilizumab trong điều trị hỗ trợ bệnh nhân Covid-19.

Báo cáo trường hợp: 4 trường hợp bệnh nhân được xác nhận Covid-19 bằng phương pháp PCR, đang được điều trị Trung tâm Hồi sức tích cực người bệnh Covid-19 thuộc bệnh viện Trung Ương Huế tại thành phố Hồ Chí Minh, viêm phổi nặng cần phải thông khí hỗ trợ. Bệnh nhân được điều trị phác đồ bao gồm tocilizumab cho kết quả tăng interleukin 6 sau 1 tuần điều trị.

Kết luận: Trong thử nghiệm lâm sàng liên quan đến bệnh nhân viêm phổi nặng do Covid-19, cho thấy Interleukin - 6 tăng sau 1 tuần điều trị.

Từ khóa: Interleukin 6, Tocilizumab, Covid-19.

ABSTRACT

COMMENTS ON THE EFFECTIVENESS OF TOCILIZUMAB IN THE SUPPORTIVE TREATMENT OF COVID-19 PATIENTS

Hoang Hong Quan^{1*}, Duong Anh Quan¹, Nguyen Xuan Hien¹,
Pham Nhu Vinh tuyen¹, Nguyen Thanh Xuan¹, Pham Nhu Hiep¹

Introduction: The outbreak of Coronavirus 2019 (COVID-19) has spread rapidly across the globe and has become a global pandemic. Many treatments are being studied, of which interleukin 6 inhibition is an effective method.

Case report: Four cases of patients confirmed covid-19 by PCR method, being treated at COVID-19 Intensive Care Center of Hue Central Hospital in Ho Chi Minh city, severe pneumonia requires ventilation assistance. The patients were treated with a regimen including Tocilizumab that resulted in increased interleukin 6 results after 1 week of treatment.

Conclusion: In a clinical trial involving patients with severe pneumonia caused by Covid-19, it was found that Interleukin 6 increased after 1 week of treatment.

Keywords: Interleukin 6, Tocilizumab, Covid-19.

¹Bệnh viện Trung Ương Huế

- Ngày nhận bài (Received): 09/11/2021; Ngày phản biện (Revised): 01/12/2021;
- Ngày đăng bài (Accepted): 03/01/2022
- Người phản hồi (Corresponding author): Hoàng Hồng Quân
- Email: hongquanhoang43@gmail.com; SĐT: 0794022991

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự bùng phát Coronavirus 2019 (COVID-19) đã lây lan nhanh chóng trên toàn thế giới và trở thành một đại dịch toàn cầu. Tính đến ngày 25 tháng 10 năm 2021, hơn 243 triệu trường hợp đã được báo cáo cho Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), trong đó có hơn 4,9 triệu người tử vong do Covid 19.

COVID-19 có thể gây ra các triệu chứng nhẹ tới rất nặng, chiếm đa số là những bệnh nhân có tình trạng nhiễm trùng nhẹ và có thể phục hồi trong vài tuần. Những bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng: viêm phổi, suy hô hấp, hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS), rối loạn đông máu hoặc shock nhiễm trùng cần nhập viện để điều trị [2]. Mặc dù cơ chế bệnh sinh của COVID-19 vẫn chưa rõ ràng, song các thử nghiệm và nghiên cứu cho thấy rằng quá trình viêm nhiễm do sản xuất quá mức các cytokine gây viêm thường được quan sát thấy ở những bệnh nhân COVID-19 nặng và có lẽ góp phần vào tiên lượng xấu [1,3].

Sự tăng cao của các cytokine huyết thanh, bao gồm interleukin 6 (IL - 6), IL - 10, TNF - α và interferon - γ có thể gây tử vong do ARDS và rối loạn đông máu ở bệnh nhân COVID-19 [4]. Đặc biệt, tăng interleukin 6 có liên quan chặt chẽ với mức độ nghiêm trọng và tử vong do COVID-19 [5]. Do vậy, ức chế interleukin 6 được cho rằng là một chiến lược điều trị đầy hứa hẹn để can thiệp vào cơn bão cytokine và làm thay đổi tiến trình của bệnh.

Tocilizumab là một chất ức chế IL - 6 được phê duyệt cho bệnh viêm khớp dạng thấp và viêm khớp vô căn ở trẻ vị thành niên. Các công bố gần đây cho thấy lợi ích lâm sàng điều trị bằng Tocilizumab ở bệnh nhân COVID-19 [6, 7]. Tuy nhiên, vai trò của ức chế interleukin 6 trong việc giảm mức độ nghiêm trọng và tỷ lệ tử vong do COVID-19 vẫn còn gây tranh cãi do một số quan sát quy mô lớn, đa trung tâm và các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy những lợi ích tối thiểu.

II. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

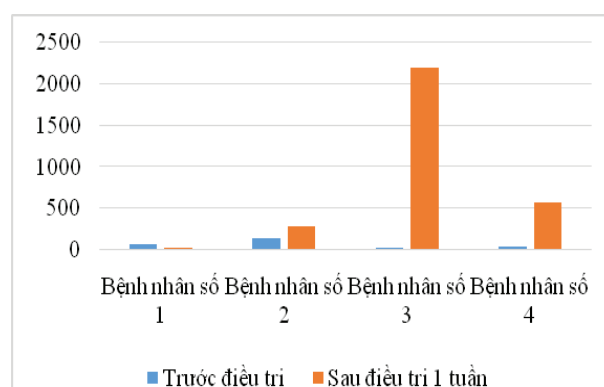
Trong bài báo cáo này, chúng tôi điều trị Tocilizumab (Actemra ở 4 bệnh nhân đang điều trị tại Trung tâm Hồi sức tích cực bệnh viện dã chiến số 14) đã được xác nhận nhiễm Covid-19 bằng kỹ thuật PCR, viêm phổi nặng cần hỗ trợ thông khí.

Tiêu chí lựa chọn: (1) Bệnh nhân COVID-19

điều trị nội trú nhập viện trong vòng 3 ngày, có suy hô hấp phải thở oxy, thở HFNC, hoặc thở máy không xâm nhập và có CRP ≥ 75 mg/L. (2) Bệnh nhân COVID-19 điều trị nội trú nhập viện trong vòng 24 giờ cần thở máy xâm nhập. (3) Cân nặng ≥ 30 kg: 8 mg/kg, truyền tĩnh mạch một lần trong vòng 60 phút, liều tối đa 800 mg. (4) Cân nặng < 30 kg: 12mg/kg, truyền tĩnh mạch một lần trong vòng 60 phút. (5) Sau 8h nếu không cải thiện triệu chứng có thể dùng liều thứ 2

Tiêu chí loại trừ: (1) BN suy giảm miễn dịch, BC trung tính $< 0,5$ G/L. (2) Tăng enzyme ALT > 5 lần giá trị giới hạn trên của khoảng giá trị bình thường. (3) TC < 50 G/L.

Đối với 4 bệnh nhân này, chúng tôi điều trị Tocilizumab liều 8mg/kg liều ban đầu, đối với những bệnh nhân có hiệu quả kém, có thể sử dụng liều bổ xung sau 12h (như liều ban đầu), kết hợp với điều trị Corticosteroid. Bệnh nhân được theo dõi đến ngày thứ 7 sau điều trị



Hình 1: So sánh interleukin - 6 trước và sau điều trị

III. BÀN LUẬN

Nồng độ IL - 6 huyết thanh ở điều kiện bình thường rất ít và có xu hướng tăng lên nếu có nhiễm trùng hoặc có tổn thương. IL - 6 là một loại cytokine chống viêm, có hai con đường truyền tín hiệu: con đường classic - signaling và trans - signaling.

Theo con đường classic - signaling, IL - 6 liên kết với thụ thể của nó (mIL - 6R) hiện diện chủ yếu trong bề mặt tế bào sinh miễn dịch và sau đó liên kết với phân tử glycoprotein 130 (gp - 130) và phức hợp này lần lượt truyền tín hiệu qua con đường JAK - STAT (Janus kinases - signal transducer and activator of transcription) [2] hoặc con đường MAPK / NF - κ B - IL - 6, lần lượt kích hoạt các

loại hiệu ứng viêm khác nhau trong hệ thống miễn dịch bẩm sinh (Tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK), bạch cầu trung tính và đại thực bào) và cũng như hệ thống miễn dịch thu được (tế bào B và T). Nhưng con đường classic - signaling này chỉ giới hạn trong các tế bào sinh miễn dịch, trong khi IL - 6 cũng có thể kích hoạt một hiệu ứng tiền viêm rất lớn thông qua con đường tín hiệu thay thế khác của nó, tức là con đường trans - signaling. Theo con đường này, interleukin - 6 liên kết với một thụ thể không có trong bề mặt tế bào, thay vào đó nó là một dạng hòa tan của thụ thể, sIL - 6R, và tạo thành một phức hợp với gp - 130 dimer, có thể hiện diện trên tất cả các bề mặt tế bào, cụ thể là các loại tế bào nội mô khác nhau [4]. Vì vậy, bằng con đường truyền tín hiệu IL - 6 này có khả năng gây ra phản ứng tiền viêm ở mọi loại tế bào hiện diện trong hệ thống của chúng ta. Hơn nữa, trước đây cũng đã có báo cáo rằng IL - 6 hầu như được tiết ra bởi tất cả các loại miễn dịch và tế bào mô đệm [4].

Tocilizumab, một kháng thể đơn dòng được nhân bản hóa, được thiết kế đặc biệt để liên kết cả mIL - 6R và sIL - 6R (thụ thể hòa tan cho IL - 6) và có thể ức chế cả hai con đường classic - signaling

và trans - signaling. Mặc dù vậy, cơ chế hoạt động phân tử cơ bản của kháng thể được nhân tính hóa này vẫn chưa rõ ràng, nhưng đã có báo cáo rằng thuốc này đóng một vai trò quan trọng trong việc cải thiện bệnh nhân COVID nghiêm trọng

Chúng tôi nhận thấy rằng, 3 trong 4 bệnh nhân của chúng tôi có hiện tượng tăng nồng độ Interleukin - 6 sau một tuần điều trị. Các nghiên cứu trước đây cũng có kết quả tương tự [8]. Vì tocilizumab ngăn cản sự gắn kết IL - 6 với thụ thể IL - 6, do đó làm tăng nồng độ IL - 6 tự do trong huyết thanh nên nồng độ IL - 6 huyết thanh ở bệnh nhân COVID-19 nặng đã tăng lên sau khi những bệnh nhân này đã được điều trị bằng Tocilizumab.

IV. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự tăng Interleukin 6 sau 1 tuần điều trị. Tăng interleukin 6 có liên quan chặt chẽ với mức độ nghiêm trọng và tử vong do COVID-19. Song việc tăng Interleukin 6 sau điều trị Tocilizumab không phải là một chỉ điểm việc tăng mức độ nghiêm trọng và tử vong do Covid-19, việc theo dõi cần sự phối hợp với các chỉ điểm dấu hiệu viêm khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Manson JJ, Crooks C, Naja M, Ledlie A, Goulden B, Liddle T, et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e594-602.
2. Braun GS, Nagayama Y, Maruta Y, et al. IL - 6 Trans - Signaling Drives Murine Crescentic GN. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(1):132-142
3. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368:473-4
4. Zhang J, Hao Y, Ou W, Ming F, Liang G, Qian Y, et al. Serum interleukin-6 is an indicator for severity in 901 patients with SARS-CoV-2 infection: a cohort study. *J Trans Med*. 2020;18:406
5. Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL - 6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat Rev Immunol*. 2018 Dec;18(12):773-789.
6. Martínez Sanz J, Muriel A, Ron R, Herrera S, Pérez Molina JA, Moreno S, et al. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID 19: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(2):238-43
7. Kewan T, Covut F, Al Jaghbeer MJ, Rose L, Gopalakrishna KV, Akbik B. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *EclinicalMedicine*. 2020;24:1-8
8. Kang S, Tanaka T, Inoue H, et al. IL - 6 trans - signaling induces plasminogen activator inhibitor - 1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(36):22351-22356