

Outcome of COVID-19 pneumonia treatment with Tocilizumab at Phra Nakhon Si Ayutthaya Hospital

*Apinya Nakapong, M.D.**

Abstract

COVID-19 is a pandemic disease with various clinical manifestations: asymptomatic, mild, moderate and critical symptom by cytokine release syndrome (CRS). Many studies showed the benefits of Tocilizumab administration in the patients with CRS. In the shortage situation, this drug is very expensive, so we aim to study the appropriation of Tocilizumab administration. The result of this study may lead to guide how to use this drug at Phra Nakhon Si Ayutthaya hospital.

There were 124 critical COVID-19 pneumonia patients at Phra Nakhon Si Ayutthaya hospital between June 1st and October 31st 2021. These patients were treated with high flow nasal cannula oxygen therapy with flow 60 litre per minute with mean FiO_2 0.8. Thirty-eight patients were dead, with mortality rate 30.6 %. There were 15 patients treated with Tocilizumab and factors affecting death in COVID-19 patients treated with Tocilizumab were elderly with age more than 60 years and diabetes mellitus with odds ratio 40 and 2.5 respectively.

Tocilizumab administration in critical COVID-19 patients in this hospital cannot reduce mortality because the severity in Tocilizumab group was more severe than in standard of care group. Moreover, there were only few patients with Tocilizumab treatment, so there was no power to show the benefit in this study. We should have further study about the appropriate time of Tocilizumab administration in CRS.

Keywords: COVID-19; Coronavirus; Tocilizumab; Pneumonia; Cytokine release syndrome

*Department of Medicine, Phra Nakhon Si Ayutthaya Hospital

Received: April 4, 2022; Revised: October 3, 2022; Accepted: November 28, 2022

ผลการรักษาผู้ป่วยปอดติดเชื้อจากโควิด-19 ด้วยยา Tocilizumab ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

อภิญา นาคะพงศ์, พ.บ.*

บทคัดย่อ

โรคโควิด-19 เป็นโรคอุบัติใหม่ที่มีอาการทางคลินิกหลากหลาย ตั้งแต่ไม่มีอาการ อาการน้อย อาการปานกลาง จนถึงมีอาการวิกฤติที่เกิดจาก cytokine release syndrome (CRS) มีการศึกษาพบประโยชน์ของการให้ยา Tocilizumab ในผู้ป่วย CRS นี้ แต่ยามีราคาสูงและเข้าถึงการใช้ยาได้ยาก จึงต้องการศึกษาผลของการให้ยา Tocilizumab ว่ามีความเหมาะสมและคุ้มค่าหรือไม่อย่างไร เพื่อนำองค์ความรู้ไปวางแผนการให้ยา Tocilizumab ของโรงพยาบาลต่อไป

ผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยปอดติดเชื้อวิกฤติจากโควิด-19 ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ตั้งแต่ 1 มิถุนายนถึง 31 ตุลาคม 2564 จำนวน 124 ราย ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยออกซิเจนแรงดันสูงอัตราการใช้ 60 ลิตรต่อนาที และสัดส่วนของออกซิเจนในอากาศที่หายใจเข้าเฉลี่ย 0.8 มีผู้เสียชีวิตรวม 38 ราย คิดเป็นอัตราเสียชีวิตร้อยละ 30.6 โดยในกลุ่มนี้มีผู้ได้รับการรักษาด้วย Tocilizumab จำนวน 15 ราย โดยพบปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยปอดติดเชื้อจากโควิด-19 ที่ได้รับการรักษาด้วย Tocilizumab ได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี โรคเบาหวานโดยมีค่า odds ratio ที่ 40 และ 2.5 ตามลำดับ

การรักษาปอดติดเชื้อโควิด-19 ด้วยยา Tocilizumab ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงการลดการเสียชีวิตได้ชัดเจน เนื่องจากความรุนแรงของโรคในกลุ่มที่ได้รับยา Tocilizumab มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา รวมทั้งการศึกษานี้มีจำนวนผู้ให้ยา Tocilizumab จำนวนไม่มาก ทำให้ยังไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างได้ ควรมีการศึกษาต่อไปถึงระยะเวลาที่เหมาะสมของการให้ยา Tocilizumab ในภาวะ CRS ต่อไป

คำสำคัญ : โควิด-19; ไวรัสโคโรนา; Tocilizumab; ปอดติดเชื้อ; cytokine release syndrome

* กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

ได้รับต้นฉบับ: 4 เมษายน 2565; แก้ไขบทความ: 3 ตุลาคม 2565; รับลงตีพิมพ์: 28 พฤศจิกายน 2565

บทนำ

โรคโควิด-19 หรือ Coronavirus disease 2019 (COVID-19) เป็นโรคอุบัติใหม่ ที่เกิดจากการติดเชื้อ Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ซึ่งมีการระบาดไปทั่วโลก ลักษณะอาการทางคลินิกมีความหลากหลาย ตั้งแต่ไม่มีอาการ อาการน้อย อาการปานกลาง ไปจนถึงอาการรุนแรงจากภาวะ cytokine release syndrome (CRS) ที่มี inflammatory cytokines ในกระแสเลือดสูงขึ้น โดยเฉพาะระดับ Interleukin-6 ยา Tocilizumab เป็นยาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ว่ามีข้อบ่งใช้ในการรักษาภาวะ CRS โดยยาออกฤทธิ์จับกับ Interleukin-6 receptor (IL-6R) จึงมีการนำยา tocilizumab มาใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ CRS ในผู้ป่วยปอดติดเชื้อจากโควิด-19⁽¹⁻²⁾

การศึกษาเกี่ยวกับประโยชน์ของการให้ Tocilizumab ในผู้ป่วยโควิด-19 มีความแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย ระยะเวลาและขนาดการให้ยา⁽³⁾ โดยการศึกษา REMAP-CAP เป็นการศึกษาการให้ Tocilizumab ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติภายใน 24 ชั่วโมง โดยนิยามผู้ป่วยวิกฤติคือต้องใช้ออกซิเจนแรงดันสูง (High flow nasal cannula oxygen therapy, HFNC) ตั้งแต่อัตราการไหล 30 ลิตรต่อนาที และสัดส่วนของออกซิเจนในอากาศที่หายใจเข้า (Fraction of inspired oxygen, FiO₂) มากกว่า 0.4 หรือต้องใช้ยากระตุ้นความดัน โดยการศึกษา นี้มีการให้ Tocilizumab ขนาด 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักผู้ป่วยโดยไม่เกิน 800 มิลลิกรัม และสามารถให้ซ้ำได้ในเวลา 12-24 ชั่วโมง

ถ้าอาการยังไม่ดี โดยค่าเฉลี่ยระดับ C-reactive protein (CRP) อยู่ที่ 207 มิลลิกรัมต่อลิตร ผลการศึกษาพบว่า การให้ Tocilizumab ช่วยลดการเสียชีวิตในผู้ป่วยวิกฤติเหล่านี้ได้⁽⁴⁾

นอกจากนี้ การศึกษา Recovery trial การให้ยา Tocilizumab ในผู้ป่วยที่มีภาวะออกซิเจนต่ำ โดยออกซิเจนปลายนิ้วน้อยกว่าร้อยละ 92 ไม่ว่าผู้ป่วยจะต้องใช้หรือไม่ใช้ออกซิเจนก็ตาม ร่วมกับมีหลักฐานการอักเสบของร่างกายได้แก่ ระดับ CRP มากกว่าหรือเท่ากับ 75 มิลลิกรัมต่อลิตร โดยให้ขนาด Tocilizumab ตามน้ำหนัก และสามารถให้ซ้ำอีกครั้งได้ใน 12-24 ชั่วโมง หากอาการไม่ดีขึ้น โดยระดับ CRP เฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับ Tocilizumab อยู่ที่ 143 มิลลิกรัมต่อลิตร การให้ยาสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ โดยอัตราเสียชีวิตที่ 28 วัน ของกลุ่มที่ได้ Tocilizumab อยู่ที่ร้อยละ 31 เมื่อเทียบกับกลุ่มไม่ได้ยาที่ร้อยละ 35 อย่างมีนัยสำคัญ โดยในกลุ่มนี้มีการให้ยาสเตียรอยด์ร่วมด้วยร้อยละ 82⁽⁵⁾

จากข้อมูล ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิด ความรุนแรงของโรคสูง ได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง และโรคปอดเรื้อรังอื่นๆ โรคไตเรื้อรัง โรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงโรคหัวใจแต่กำเนิด โรคหลอดเลือดสมอง โรคเบาหวาน ที่ควบคุมไม่ได้ ภาวะอ้วน (น้ำหนักมากกว่า 90 กิโลกรัมหรือดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร โรคตับแข็ง ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ และจำนวนลิมโฟไซต์ (Lymphocyte) น้อยกว่า 1,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์ มิลลิเมตร⁽⁶⁾ และมีการศึกษาพบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต ได้แก่ ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ โรคเบาหวาน

อายุ และจำนวนวันตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยโควิด-19 จนถึงวันที่ได้รับการรักษาด้วย Tocilizumab คิดเป็น Hazard ratio 3.15, 2.63, 1.05 และ 1.05 ตามลำดับ⁽⁷⁾

นอกจากนี้ มีการศึกษาพบ Lactate dehydrogenase (LDH), CRP และ D-dimer สามารถนำมาทำนายความรุนแรงของโรคปอดติดเชื้อโควิดได้ โดยค่า LDH และ CRP ที่สูงสัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่แย่ ค่าเกณฑ์ตัดสินผลบวก (cut-off) ของ LDH ที่ 450 U/L มีความไวร้อยละ 75 และความจำเพาะร้อยละ 70 ค่าเกณฑ์ตัดสินผลบวก (cut-off) ของ CRP ที่ 110 mg/L มีความไวร้อยละ 72 และความจำเพาะร้อยละ 71⁽⁸⁾ ในขณะที่ recovery trial ใช้ค่าเกณฑ์ตัดสินผลบวก (cut-off) ของ CRP ที่ 75 mg/L ส่วนค่าเกณฑ์ตัดสินผลบวก (cut-off) ของ D-dimer ที่ 1,500 ng/mL มีความไวร้อยละ 70.6 และความจำเพาะร้อยละ 78.4⁽⁹⁾

ข้อมูลจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบการให้ Tocilizumab สามารถลดอัตราการเสียชีวิตและการใส่ท่อช่วยหายใจ⁽¹⁰⁻¹¹⁾ โดยเห็นประโยชน์ชัดเจนในประชากรที่อายุน้อยกว่า 65 ปี และผู้ป่วยวิกฤติ แต่ประโยชน์ไม่ชัดในประชากรทั่วไป⁽¹⁰⁾ นอกจากนี้ มีการศึกษาพบว่า การให้ Tocilizumab ในระยะที่วิกฤติรุนแรงแล้วเช่นหลังใส่ท่อช่วยหายใจเกิน 1 วัน ไม่พบว่าเพิ่มอัตราการรอดชีวิต แต่กลับส่งผลให้การดำเนินโรคแย่ลงด้วย⁽¹²⁾ โดยการให้ Tocilizumab ภายใน 6 วัน หลังจากรับเข้ารักษาในโรงพยาบาลพบว่าเพิ่มการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 2.2 เท่าเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาดังกล่าวหลังจากเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเกิน 6 วัน⁽¹³⁾

เนื่องจากช่วงการระบาดการติดเชื้อไวรัสโควิด-19 ในประเทศไทย จังหวัดพระนครศรีอยุธยา มีจำนวนผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโควิด-19 จำนวนมาก และมีหลายรายที่มีความรุนแรงของโรคเข้าภาวะวิกฤติ ต้องใช้ HFNC จนถึงใช้เครื่องช่วยหายใจ ทำให้มีการนำยา Tocilizumab มาใช้ในการรักษาผู้ป่วย เพื่อชะลอความรุนแรงของโรค ลดการใส่ท่อช่วยหายใจและลดการเสียชีวิต อย่างไรก็ตาม ยา Tocilizumab มีราคาแพงและมีปัญหาด้านการจัดสรรยา การเลือกใช้อย่างจึงไม่ได้ให้ยาตั้งแต่ช่วงแรกของ cytokine storm ดังการศึกษา Recovery trial การศึกษานี้ต้องการศึกษาผลของการให้ยา Tocilizumab ที่ผ่านการคัดเลือกความจำเป็นในการใช้มาแล้วว่ามีความเหมาะสมหรือไม่อย่างไร เพื่อนำองค์ความรู้ไปวางแผนการให้ยา Tocilizumab ของโรงพยาบาลต่อไป

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก

ต้องการศึกษาผลของการรักษาด้วยยา Tocilizumab ในผู้ป่วยวิกฤติจากปอดอักเสบโควิด-19 ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

วัตถุประสงค์รอง

ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาด้วยยา Tocilizumab ในผู้ป่วยวิกฤติจากปอดอักเสบโควิด-19 ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

วิธีการศึกษา

ใช้การศึกษาเชิงวิเคราะห์ในรูปแบบ retrospective cohort study เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาปอดติดเชื้อโควิด-19 ในหอ

ผู้ป่วยวิกฤติ โดยการรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียน ในด้านข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย อันประกอบด้วย อายุ โรคประจำตัว เพศ ความรุนแรงของปอดอักเสบ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงการรักษาและผลการรักษาของผู้ป่วยในโรงพยาบาล พระนครศรีอยุธยา

เกณฑ์คัดเข้า

ผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยโควิด-19 ด้วยการตรวจสารพันธุกรรมของไวรัสโควิด-19 (Real-time polymerase chain reaction, rt-PCR) ในโรงพยาบาล พระนครศรีอยุธยา ตั้งแต่ 1 มิถุนายนถึง 31 ตุลาคม 2564 ที่มีระดับออกซิเจนปลายนิ้วน้อยกว่าร้อยละ 94 ในขณะที่ได้รับ HFNC อัตราการไหล 60 ลิตรต่อนาที และ FiO_2 มากกว่าหรือเท่ากับ 0.4

เกณฑ์คัดออก

- ผู้ป่วยที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจตั้งแต่เข้าหอผู้ป่วยวิกฤติ
- ผู้ป่วยที่ต้องใช้ยากระตุ้นหัวใจตั้งแต่เข้าหอผู้ป่วยวิกฤติ
- ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย (Creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5)

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป Software SPSS version 18 (SPSS, Inc, Chicago, Illinois, USA) และในกรณีที่ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงข้อมูลแบบปกติจะแสดงลักษณะของปัจจัยที่ศึกษาโดยแสดงในรูปตารางจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน และในกรณีที่ข้อมูลเชิงปริมาณที่มี

การแจกแจงข้อมูลแบบอื่นๆ จะแสดงค่ามัธยฐาน และ Interquartile range สำหรับในการศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อความรุนแรงของปอดติดเชื้อโควิด-19 ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัว เป็นต้น กรณีเป็นข้อมูลเชิงปริมาณใช้การทดสอบทางสถิติ Mann-Whitney Utest หากเป็นข้อมูลเชิงคุณภาพใช้การทดสอบทางสถิติ Chi-square และ Fisher's exact test, Odds ratio โดยมีค่าที่สำคัญคือ p-value <0.05 ความเชื่อมั่น 95% ของตัวแปรเดียว

การพิทักษ์สิทธิและจริยธรรมการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา เลขที่ 028/2564 ลงวันที่ 28 ธันวาคม 2564

ผลการศึกษา

ผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยปอดติดเชื้อวิกฤติจากโควิด-19 ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ตั้งแต่ 1 มิถุนายนถึง 31 ตุลาคม 2564 จำนวน 124 ราย พบเป็นเพศชายร้อยละ 46.8 เพศหญิง ร้อยละ 53.2 อายุเฉลี่ย 57 ปี (SD=15) ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 30 กิโลกรัม/เมตร² มีโรคประจำตัว ได้แก่ ความดันโลหิตสูงร้อยละ 55.6 และเบาหวาน ร้อยละ 46.8 ได้รับการรักษาโดยใช้ HFNC ที่อัตราการไหล 60 ลิตรต่อนาที FiO_2 เฉลี่ย 0.8 The pulse oximetric saturation (SF ratio) 127.5 ประมาณเท่ากับ PaO_2/FiO_2 ratio (PF ratio) 115.6⁽¹⁴⁾ ซึ่งเข้าได้กับ moderate acute respiratory distress syndrome (ARDS),

Ratio of oxygen saturation index (ROX index) 5.6 ค่าเฉลี่ย CRP 108 mg/L โดยการรักษามาตรฐาน ส่วนใหญ่ได้ยาต้านไวรัสเป็น Favipiravir ถึงร้อยละ 96.8 ส่วนใหญ่ได้ steroid โดยได้ Methylprednisolone ถึงร้อยละ 85.5 ได้ยาละลายลิ่มเลือดถึงร้อยละ 92.7

โดยมีผู้ได้รับการรักษาด้วย Tocilizumab จำนวน 15 ราย สัดส่วนเพศชายและหญิงเท่าๆกัน อายุเฉลี่ย 54 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 34 กิโลกรัม/เมตร² มีโรคประจำตัว ได้แก่ ความดันโลหิตสูง และเบาหวานพบถึงร้อยละ 66.7 และการดำเนินโรคของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความรุนแรงของโรคมกกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือ ต้องใช้ HFNC ที่ใช้ FiO₂ สูงกว่า ผู้ป่วยมีอัตราการหายใจมากกว่า และระดับออกซิเจนปลายนิ้วต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา โดยที่ SF ratio เฉลี่ย 109.9 ประมาณเท่ากับ PF ratio 86.7 ซึ่งจัดเป็น Severe ARDS, ROX index เท่ากับ 4.6 ซึ่งน้อยกว่าเกณฑ์ที่ควรพิจารณาให้การรักษาด้วยการใส่ท่อช่วยหายใจกล่าวคือน้อยกว่า 4.88⁽¹⁵⁾ ส่วนผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยทำนายความรุนแรงของโรค ไม่ว่าจะเป็นจำนวนลิมโฟไซต์ (Lymphocyte count), LDH, CRP, Procalcitonin, D-dimer ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ทั้งสองกลุ่มได้รับการรักษาตามมาตรฐาน ไม่ว่า Favipiravir, Remdesivir, Methylprednisolone และ Anticoagulant ไม่ต่างกัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา Tocilizumab ขนาด 400 มิลลิกรัม มีเพียง 4 รายได้ 800 มิลลิกรัม เนื่องจากน้ำหนักตัวมาก กลุ่มไคยานี้ได้รับการรักษา

ด้วย Methylprednisolone, Hemoperfusion, Helmet NIV ในสัดส่วนสูงกว่ากลุ่มไม่ได้ยา และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลในกลุ่มไม่ได้ยาจำนวนวันเฉลี่ย 18 วัน เมื่อเทียบกับกลุ่มไม่ได้ยาที่เฉลี่ยเพียง 13 วันดังตาราง 1

มีผู้เสียชีวิตรวม 38 ราย คิดเป็นอัตราเสียชีวิตร้อยละ 30.6 หกรายเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Tocilizumab โดยพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยปอดติดเชื้อจากโควิด-19 ได้แก่ อายุที่มากกว่า 60 ปี มีโรคความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยที่มี ROX index < 5 มีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า odds ratio ที่ 6.653, 2.571 และ 2.464 ตามลำดับ ดังตาราง 2

เมื่อศึกษาข้อมูลเฉพาะกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา Tocilizumab พบผู้ป่วยเสียชีวิต 6 ราย ในทั้งหมด 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 40 โดยกลุ่มเสียชีวิตมีอายุเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มรอดชีวิตคือ 64 และ 47 ปี ตามลำดับ โดยผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี มีความเสี่ยงในการเสียชีวิตมากกว่าอายุน้อยกว่า 60 ปี 40 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้เสียชีวิตทุกรายมีโรคประจำตัวคือเบาหวาน พบเบาหวานเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิต 2.5 เท่ามีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตาราง 3 และ 4 และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา Tocilizumab มีการดำเนินโรคต้องได้รับการรักษาด้วยการใส่ท่อช่วยหายใจมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาถึง 8.583 เท่า และไตวายมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาถึง 9.545 เท่า มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบการติดเชื้อที่พิสูจน์ได้จากการเพาะเชื้อไม่ต่างกัน ดังตาราง 5

ตาราง 1 แสดงลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างประชากรผู้ป่วยปอดติดเชื้อจากโควิด-19 ในหอผู้ป่วยวิกฤติ

ปัจจัย	ผู้ป่วยที่ได้รับยา Tocilizumab 15 ราย จำนวน (ร้อยละ)	ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา Tocilizumab 109 ราย จำนวน (ร้อยละ)	รวม 124 ราย จำนวน (ร้อยละ)	P- value
เพศ				1.000
ชาย	7 (46.7)	51 (46.8)	58 (46.8)	
หญิง	8 (53.3)	58 (53.2)	66 (53.2)	
อายุเฉลี่ย (ปี)	54 (S.D.=14)	58 (S.D.=15)	57 (S.D.= 15)	0.301
ไม่เกิน 60 ปี	9 (60)	54 (49.5)	63 (50.8)	
ตั้งแต่ 61 ปีขึ้นไป	6 (40)	55 (50.5)	61 (49.2)	
ดัชนีมวลกายเฉลี่ย (กก./ม.²)	34 (S.D.=9)	29 (S.D.=7)	30 (S.D.= 7)	0.069
โรคประจำตัว				
ความดันโลหิตสูง	10 (66.7)	59 (54.1)	69 (55.6)	0.417
เบาหวาน	10 (66.7)	48 (44.0)	58 (46.8)	0.166
โรคปอดเรื้อรัง	1 (6.7)	8 (7.3)	9 (7.3)	
โรคหัวใจ	0	8 (7.3)	8 (6.5)	
โรคหลอดเลือดสมอง	0	3 (0.03)	3 (0.02)	
โรคตับ	0	1 (0.01)	1 (0.01)	
พารามิเตอร์ขณะใช้ HFNC				
FiO ₂ สูงสุด	0.9 (S.D.=0.1)	0.8 (S.D.=0.2)	0.8 (S.D.= 0.2)	0.030
อัตราการหายใจสูงสุด	24 (S.D.=3)	23 (S.D.=2)	23 (S.D.=2)	0.042
ออกซิเจนปลายนิ้วต่ำสุด	94 (S.D.=3)	96 (S.D.=2)	96 (S.D.=2)	0.001
S/F ratio ต่ำสุด	109.9 (S.D.=17.9)	129.9 (S.D.=27.9)	127.5 (S.D.=27.6)	0.004
ROX ต่ำสุด	4.6 (S.D.=0.9)	5.7 (S.D.=1.5)	5.6 (S.D.=1.4)	0.002
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ				
Lymphocyte count*	988 (721, 1448)	1062 (659, 1419)	1057 (696, 1416)	0.531
LDH*	449 (293, 684)	422 (302, 586)	422 (302, 590)	0.858
CRP*	91.9 (49.1, 130)	116.0 (67.7, 130)	108 (63, 130)	0.441
Procalcitonin*	0.11 (0.04, 0.17)	0.13 (0.08, 0.25)	0.13 (0.07, 0.24)	0.213
D-dimer*	1067 (473, 2919)	782 (471, 2361)	799 (475, 2372)	0.622
การรักษาที่ได้รับ				
Favipiravir	13 (86.7)	107 (98.2)	120 (96.8)	0.071
Remdesivir	2 (13.3)	2 (1.8)	4 (3.2)	0.071
Methylprednisolone	14 (93.3)	92 (84.4)	106 (85.5)	0.695
Hemoperfusion	4 (26.7)	4 (3.7)	8 (6.5)	0.007
Helmet NIV	7 (46.7)	7 (6.4)	14 (11.3)	<0.001
Anticoagulant	15 (100)	100 (91.7)	115 (92.7)	0.598
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล*	18 (15, 33)	13 (8.5, 19)	14.5 (9, 19)	0.002

*ค่ามัธยฐาน, ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์

ตาราง 2 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยปอดติดเชื้อจากโควิด-19

ปัจจัย	ผู้ป่วยที่เสียชีวิต จำนวน 38 ราย	ผู้ป่วยรอดชีวิต จำนวน 86 ราย	P-value	Odds ratio (95%CI)
เพศชาย	17	41	0.846	1.125 (0.523-2.423)
อายุมากกว่า 60 ปี	30	31	<0.001	6.653 (2.717-16.291)
ความดันโลหิตสูง	27	42	0.031	2.571 (1.134-5.831)
เบาหวาน	22	36	0.120	1.910 (0.881-4.139)
การรักษาด้วย Tocilizumab	6	9	0.377	1.677 (0.551-5.109)
ROX index < 5	23	34	0.030	2.464 (1.114-5.449)

ตาราง 3 แสดงลักษณะกลุ่มตัวอย่างประชากรผู้ป่วยปอดติดเชื้อจากโควิด-19 ที่ได้รับการรักษาด้วย Tocilizumab

ปัจจัย	ผู้ป่วยที่รอดชีวิต จำนวน 9 ราย (ร้อยละ)	ผู้ป่วยที่เสียชีวิต จำนวน 6 ราย (ร้อยละ)	ทั้งหมด จำนวน 15 ราย (ร้อยละ)	P-value
เพศชาย	3 (33.3)	4 (66.7)	7 (46.7)	0.315
อายุเฉลี่ย (ปี)	47 (S.D.=10)	64 (S.D.=13)	54 (S.D.=14)	0.014
ดัชนีมวลกายเฉลี่ย (กก./ม. ²)	37 (S.D.=10)	30 (S.D.=6)	34 (S.D.=9)	0.278
ความดันโลหิตสูง	6 (66.7)	4 (66.7)	10 (66.7)	1.000
เบาหวาน	4 (44.4)	6 (100.0)	10 (66.7)	0.044
จำนวนวันตั้งแต่เข้ารักษาจนได้รับยา Tocilizumab*	2 (0, 5)	6 (2.5, 10.8)	4 (1, 6)	0.066
จำนวนวันตั้งแต่ใช้ HFNC จนได้รับยา Tocilizumab*	2 (0, 4.5)	6 (2.5, 10.8)	4 (1, 6)	0.058
FiO ₂ สูงสุดของ HFNC ที่ใช้	0.9 (S.D.=0.1)	0.8 (S.D.=0.1)	0.9 (S.D.=0.1)	0.583
อัตราการหายใจสูงสุดขณะใช้ HFNC	24 (S.D.=3)	25 (S.D.=3)	24 (S.D.=3)	0.718
ออกซิเจนปลายนิ้วที่ต่ำสุดขณะใช้ HFNC	95 (S.D.=3)	94 (S.D.=2)	94 (S.D.=3)	0.510
S/F ratio ต่ำสุดขณะใช้ HFNC	109.3 (S.D.=20.8)	110.8 (S.D.=14.3)	109.9 (S.D.=17.9)	0.881
ROX ต่ำสุดขณะใช้ HFNC	4.6 (S.D.=1.1)	4.4 (S.D.=0.7)	4.6 (S.D.=0.9)	0.719
Lymphocyte count*	927 (709, 1432)	1196 (659, 2445)	988 (721, 1448)	0.680
LDH*	550 (323, 689)	324 (279, 603)	449 (293, 684)	0.291
CRP*	110.8 (40, 130)	89.4 (42.7, 112)	91.9 (49.1, 130)	0.509
Procalcitonin*	0.09 (0.03, 0.13)	0.16 (0.05, 1.18)	0.11 (0.04, 0.17)	0.220
D-dimer*	881 (342, 2245)	1258 (876, 7375)	1067 (473, 2919)	0.239
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (วัน)*	19 (13.5, 39.5)	15.5 (13.8, 21.8)	18 (15, 33)	0.140

*ค่ามัธยฐาน, ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์

ตาราง 4 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยปอดติดเชื้อจากโควิด-19 ที่ได้รับการรักษาด้วย Tocilizumab

ปัจจัย	ผู้ป่วยที่เสียชีวิต จำนวน 6 ราย	ผู้ป่วยที่รอดชีวิต จำนวน 9 ราย	P-value	Odds ratio (95%CI)
เพศชาย	4	3	0.315	4 (0.447-35.788)
อายุมากกว่า 60 ปี	5	1	0.011	40 (2.014-794.270)
น้ำหนักมากกว่า 90 กิโลกรัม	0	4	0.103	-
ความดันโลหิตสูง	4	6	1.000	1.000 (0.112-8.947)
เบาหวาน	6	4	0.044	2.500 (1.170-5.341)
ระยะเวลาตั้งแต่เข้ารักษาจน ได้รับยา Tocilizumab มากกว่า 6 วัน	3	1	0.235	8.000 (0.580-110.268)
ROX index < 5	2	2	1.000	0.571 (0.057-5.775)
Lymphocyte count < 1000	3	5	1.000	0.800 (0.101-6.347)
LDH $\geq$ 450	1	5	0.242	0.100 (0.006-1.544)
CRP $\geq$ 75	4	5	1.000	1.200 (0.130-11.052)
CRP $\geq$ 110	1	4	0.301	0.200 (0.016-2.575)
Procalcitonin $\geq$ 0.25	2	2	1.000	1.500 (0.146-15.461)
D-dimer $\geq$ 1,500	2	3	1.000	1.000 (0.112-8.947)

ตาราง 5 แสดงการดำเนินโรคในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา Tocilizumab เทียบกับกลุ่มไม่ได้ยา

การดำเนินโรค	ผู้ป่วยที่ได้รับยา	ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา	OR (95%CI)	p-value
การใส่ท่อช่วยหายใจ	5 (33.3)	6 (5.5)	8.583 (2.219-33.201)	0.004
การติดเชื้อที่พิสูจน์ได้	5 (33.3)	20 (18.3)	2.225 (0.685-7.226)	0.185
ไตวาย	4 (26.7)	4 (3.7)	9.545 (2.090-43.589)	0.007

วิจารณ์

จากการศึกษาพบผู้ป่วยปอดติดเชื้อวิกฤติจากโควิด-19 ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ตั้งแต่ 1 มิถุนายนถึง 31 ตุลาคม 2564 อายุเฉลี่ย 57 ปี มีโรคประจำตัวได้แก่ ความดันโลหิตสูง และเบาหวานถึงกว่าร้อยละ 50 มีความรุนแรงของโรคมก SF ratio เฉลี่ย 127.5 ประมาณเท่ากับ PF ratio 115.6 ซึ่งเข้าได้กับ moderate acute respiratory failure (ARDS) ได้รับการรักษาด้วย

ยา Tocilizumab 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 12 ซึ่งผู้ป่วยในการศึกษาทุกรายได้รับการรักษาด้วย HFNC โดยเฉลี่ยใช้อัตราการไหล 60 ลิตรต่อนาที และใช้ FiO_2 เฉลี่ย 0.8 ซึ่งถือว่าอยู่ในระยะวิกฤติ ค่าเฉลี่ย CRP 108 mg/L โดยการดำเนินโรคของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Tocilizumab รุนแรงมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา กล่าวคือ SF ratio เฉลี่ยของกลุ่มได้ยาที่ 109.9 ซึ่งต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยาที่ 129.9 เมื่อเทียบจากการศึกษา Recovery

ที่ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 63 ปี มีโรคประจำตัวในสัดส่วนที่น้อยกว่า คือมีความดันโลหิตสูงและเบาหวานประมาณร้อยละ 20 มีการใช้ Non-invasive ventilation ได้แก่ HFNC, เครื่องอัดอากาศแรงดันบวก (Continuous positive airway pressure, CPAP) เป็นต้น คิดเป็นร้อยละ 41 เท่านั้น มีผู้ป่วยที่ใช้ออกซิเจนแรงดันต่ำถึงกว่าร้อยละ 40 ค่าเฉลี่ย CRP 144 mg/L เมื่อเทียบการศึกษา REMAP-CAP ซึ่งอายุเฉลี่ยที่ 61 ปี มีการใช้ออกซิเจนแรงดันสูงไม่ถึงร้อยละ 30 PF ratio เฉลี่ย 300 กว่า มีการใช้ Tocilizumab เข้าถึงเกือบร้อยละ 30 จะเห็นได้ว่าการดำเนินโรคในการศึกษานี้มีความรุนแรงมากกว่า Recovery และ REMAP-CAP

โดยผลการรักษาผู้ป่วยปอดติดเชื้อวิกฤติจากโควิด-19 ในโรงพยาบาลพระนครคีรีอยุธยา มีอัตราเสียชีวิตร้อยละ 30.6 โดยในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Tocilizumab พบอัตราการเสียชีวิตถึงร้อยละ 40 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษา Recovery ที่มีอัตราเสียชีวิตที่ 28 วันในกลุ่มรักษาตามมาตรฐานร้อยละ 35 ขณะที่กลุ่มที่ได้ยา Tocilizumab ที่ร้อยละ 31 เช่นเดียวกันกับผล REMAP-CAP ที่ Tocilizumab สามารถลดการเสียชีวิตได้ถึง 1.61 เท่า กล่าวคืออัตราเสียชีวิตที่ 90 วัน คิดเป็นร้อยละ 28 และ 35.8 ในกลุ่มให้ยาและไม่ให้ยาตามลำดับ สาเหตุที่ผลการรักษาด้วยยา Tocilizumab ในโรงพยาบาลพระนครคีรีอยุธยาไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงการลดการเสียชีวิตได้ชัดเจน น่าจะเป็นสาเหตุจาก ปัจจัยแรกคือการที่มีภาวะขาดแคลนของยา Tocilizumab จึงได้คัดเลือกให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีความวิกฤติ ซึ่ง

เป็นกลุ่มที่มีอัตราเสียชีวิตสูง และไม่ได้รับยาตั้งแต่ช่วงแรกของการดำเนินโรค ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในประเทศสเปน ที่พบว่า อัตราการใส่ท่อช่วยหายใจและการเสียชีวิตมากขึ้นในกลุ่มที่ได้ออกซิเจน FiO_2 มากกว่า 0.5⁽¹⁶⁾ ปัจจัยที่สองได้แก่ การตรวจระดับค่าอักเสบทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ CRP, procalcitonin ยังได้ผลที่ล่าช้าในช่วงแรก ดังนั้น การให้ยาจึงอาศัยจากการทางคลินิกและเอกซเรย์เท่านั้น ทำให้การให้ยามีความล่าช้า ปัจจัยที่สาม เนื่องจากความรุนแรงของโรคในกลุ่มที่ได้รับยา Tocilizumab มีอาการรุนแรงมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา รวมทั้งการศึกษานี้มีจำนวนผู้เข้ายา Tocilizumab จำนวนไม่มาก ทำให้อาจจะยังไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างได้ จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม

การให้ยา Tocilizumab ในงานวิจัยนี้เป็นการให้ยาตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาผู้ป่วย ณ เวลานั้น โดยยังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจน ซึ่งต่างจาก RECOVERY ที่มีเกณฑ์การให้ยาชัดเจน กล่าวคือ หากมีออกซิเจนปลายนิ้วน้อยกว่า 92 เปอร์เซ็นต์หรือมีการใช้ออกซิเจน และมีหลักฐานการอักเสบ ได้แก่ CRP มากกว่าหรือเท่ากับ 75 มิลลิกรัมต่อลิตรและต่างจาก REMAP-CAP ที่มีเกณฑ์การให้ยา คือผู้ป่วยที่ได้รับการเข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยวิกฤติ และต้องได้รับการดูแลเรื่องระบบทางเดินหายใจและระบบหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งการดูแลเรื่องระบบทางเดินหายใจได้แก่ การใช้ออกซิเจนแรงดันสูงที่อัตราการไหลมากกว่า 30 ลิตรต่อนาที และ FiO_2 มากกว่า 0.4 ส่วนการดูแลระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ การใช้ยากระตุ้นความดันโลหิต

โดยมีการนำเข้าการศึกษาภายในไม่เกิน 24 ชั่วโมง หลังได้รับการดูแลในหอผู้ป่วยวิกฤติ

จากการทบทวนเห็นได้ว่าการให้ยา Tocilizumab ในช่วงแรกของการศึกษามีอัตราเสียชีวิตมากกว่า เนื่องจากการให้ยาในขณะที่การดำเนินโรคมีความรุนแรงมากแล้ว ซึ่งทำให้มีการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนร่วมด้วย สอดคล้องจากผลการศึกษาที่พบอัตราการติดเชื้อที่พิสูจน์ได้ค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น ๆ รวมทั้งการส่งตรวจค่าบ่งชี้ระดับการอักเสบและค่าบ่งชี้ภาวะการติดเชื้อในร่างกาย ได้แก่ ระดับ CRP และ Procalcitonin ยังได้ผลที่ล่าช้าในช่วงแรก ซึ่งเมื่อมีการพัฒนาการส่งตรวจที่รวดเร็วขึ้น สามารถทราบผลภายในระยะเวลาไม่นาน ส่งผลให้สามารถวินิจฉัยภาวะ cytokine storm ได้รวดเร็วและมั่นใจในการแยกการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อน ทำให้มีการให้ Tocilizumab ที่ไวมากขึ้น และผลลัพธ์ดีขึ้น ตามลำดับ

เอกสารอ้างอิง

1. อีร์ภัท มาแจ่ม. บทบาทของยา tocilizumab ในการรักษาภาวะปอดอักเสบจากการติดเชื้อโควิด-19. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2564;31(1):49-59.
2. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. N Engl J Med 2020; 383(23):2255-73.
3. Hasanin A, Mostafa M. Tocilizumab in patients with COVID-19: which patient, time, and dose? J Anesth 2021;35(6):896-902.
4. Investigators RC, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med 2021;384(16):1491-502.

สรุป

การรักษาปอดติดเชื้อโควิด-19 ด้วยยา Tocilizumab ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงการลดการเสียชีวิตได้ชัดเจน เนื่องจากความรุนแรงของโรคในกลุ่มที่ได้รับยา Tocilizumab มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา รวมทั้งการศึกษานี้มีจำนวนผู้รับยา Tocilizumab จำนวนไม่มาก ทำให้ยังไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างได้ แต่การศึกษานี้พบปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยปอดติดเชื้อจากโควิด-19 ที่ได้รับการรักษาด้วย Tocilizumab ได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี โรคเบาหวานมีค่า odds ratio ที่ 40 และ 2.5 ตามลำดับควรมีการศึกษาต่อไปถึงเกณฑ์การเลือกให้ยาและระยะเวลาที่เหมาะสมของการให้ยา Tocilizumab ในภาวะ CRS ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณบุคลากรทุกท่าน ทั้ง แพทย์ พยาบาล และเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่ร่วมมือกันดูแลผู้ป่วยในภาวะวิกฤติโควิด-19 ของโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

5. Group RC. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* (London, England). 2021;397(10285):1637-45.
6. กรมการแพทย์กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ฉบับปรับปรุงวันที่ 9 กันยายน พ.ศ.2564 สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข. นนทบุรี : กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2564.
7. Sarabia De Ardanaz L, Andreu-Ubero JM, Navidad-Fuentes M, Ferrer-Gonzalez MA, Ruiz Del Valle V, Salcedo-Bellido I, et al. Tocilizumab in COVID-19: factors associated with mortality before and after treatment. *Front Pharmacol* 2021;12:620187.
8. Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, Rovero L, Losi G, Dacrema A, et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in COVID-19 patients. *Clin Chim Acta* 2020;509:135-8.
9. Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One* 2021;16(8):e0256744.
10. Wei Q, Lin H, Wei RG, Chen N, He F, Zou DH, et al. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty* 2021;10(1):71.
11. Group WHOREAfC-TW, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2021;326(6):499-518.
12. Petrak RM, Van Hise NW, Skorodin NC, Fliegelman RM, Chundi V, Didwania V, et al. Early Tocilizumab dosing is associated with improved survival in critically ill patients infected with severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2. *Crit Care Explor* 2021;3(4):e0395.
13. Sciascia S, Apra F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38(3):529-32.

14. Bilan N, Dastranji A, Ghalehgalab Behbahani A. Comparison of the spo2/fio2 ratio and the pao2/fio 2 ratio in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. J Cardiovasc Thorac Res 2015;7(1):28-31.
15. Fink DL, Goldman NR, Cai J, El-Shakankery KH, Sismey GE, Gupta-Wright A, et al. Ratio of oxygen saturation index to guide management of COVID-19 pneumonia. Ann Am Thorac Soc 2021;18(8):1426-8.
16. Hernández-Mora MG, Úbeda AC, Prieto-Pérez L, Álvarez FV, Álvarez BÁ, Nieto MJR, et al. Compassionate use of tocilizumab in severe SARS-CoV2 pneumonia. IntJInfect Dis 2021;102: 303-9.