

CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA THẤT BẠI ĐIỀU TRỊ VỚI TOCILIZUMAB SAU 48 GIỜ Ở BỆNH NHÂN COVID-19 MỨC ĐỘ TRUNG BÌNH - NẶNG

Lê Quốc Hùng^{1,2}, Nguyễn Ngọc Sang^{1,2}, Nguyễn Thị Thủy Ngân^{1,2}

TÓM TẮT

Giới thiệu: cơn bão cytokine, với sự gia tăng của IL-6, là yếu tố chính gây tổn thương đa cơ quan và hội chứng suy hô hấp cấp tính ở bệnh nhân COVID-19 nặng. Tocilizumab (TCZ), thuốc ức chế thụ thể IL-6, được sử dụng để kiểm soát phản ứng viêm này. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị có thể khác nhau, và việc xác định các yếu tố nguy cơ sớm của thất bại điều trị là rất quan trọng để cải thiện chăm sóc bệnh nhân. **Phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu trên 44 bệnh nhân COVID-19 được điều trị bằng TCZ tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 7/2021 đến tháng 6/2022. Các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng như CRP, IL-6 và D-dimer được theo dõi trước và tại các thời điểm 12 giờ, 24 giờ, và 48 giờ sau khi sử dụng TCZ. Phân tích hồi quy Cox đa biến được sử dụng để xác định các yếu tố dự báo thất bại điều trị. **Kết quả:** Trong số 44 bệnh nhân (tuổi trung bình 56 ± 16) có 12 bệnh nhân (27,3%) thất bại điều trị sau 48 giờ và có tới 10 bệnh nhân (83,3% số ca thất bại) bị tử vong sau đó. Ngược lại chỉ có 05 bệnh nhân trong nhóm 32 ca thành công bị tử vong. Trong thời gian 48 giờ sau khi dùng TCZ, nồng độ CRP tăng đáng kể ở nhóm thất bại (61 ± 25 mg/L) so với nhóm thành công (14 ± 8 mg/L) ($p=0,009$), trong khi IL-6 cũng có sự gia tăng rõ rệt ở nhóm thất bại (476 ± 90 pg/mL so với nhóm thành công 122 ± 40 pg/mL; $p<0,047$). Điểm APACHE II cao là chỉ số hứa hẹn có khả năng dự báo thất bại điều trị ở thời điểm trước dùng TCZ do đó nó cần được đánh giá lại ở những nghiên cứu có thiết kế tốt hơn. **Kết luận:** Nồng độ CRP và IL-6 gia tăng trong 48 giờ sau khi sử dụng TCZ là những yếu tố nguy cơ quan trọng dự báo thất bại điều trị sớm ở bệnh nhân COVID-19 mức độ trung bình - nặng. Kết quả này nhấn mạnh sự cần thiết của việc can thiệp sớm và áp dụng các chiến lược thay thế cho những bệnh nhân không đáp ứng để cải thiện kết quả điều trị.

Từ khóa: COVID-19, tocilizumab, cơn bão cytokine, thất bại điều trị, CRP, IL-6, D-dimer, APACHE II, COVID-19 mức độ trung bình - nặng

SUMMARY

RISK FACTORS FOR TREATMENT FAILURE WITH TOCILIZUMAB AFTER 48 HOURS IN MODERATE-TO-SEVERE COVID-19 PATIENTS

Introduction: The cytokine storm, characterized by an increase in IL-6, is a major factor causing multi-organ damage and acute respiratory distress

¹Bệnh viện Chợ Rẫy

²Trường Đại học Nguyễn Tất Thành, Tp. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lê Quốc Hùng

Email: hung64vien@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.9.2024

Ngày phản biện khoa học: 24.10.2024

Ngày duyệt bài: 10.12.2024

syndrome (ARDS) in severe COVID-19 patients. Tocilizumab (TCZ), an IL-6 receptor inhibitor, is used to control this inflammatory response. However, the treatment effectiveness may vary, and identifying early risk factors for treatment failure is critical to improving patient care. **Methods:** A retrospective study was conducted on 44 COVID-19 patients treated with TCZ at Cho Ray Hospital from July 2021 to June 2022. Clinical and laboratory indicators such as CRP, IL-6, and D-dimer were monitored before and at 12 hours, 24 hours, and 48 hours after TCZ administration. Multivariate Cox regression analysis was used to identify predictors of treatment failure. **Results:** Among the 44 patients (mean age 56 ± 16), 12 patients (27.3%) experienced treatment failure after 48 hours, and up to 10 patients (83.3% of the failure cases) subsequently died. In contrast, only 5 patients in the 32 successful cases died. Within 48 hours after TCZ administration, CRP levels significantly increased in the failure group (61 ± 25 mg/L) compared to the success group (14 ± 8 mg/L) ($p=0.009$), while IL-6 also showed a marked increase in the failure group (476 ± 90 pg/mL vs 122 ± 40 pg/mL; $p<0,047$). A high APACHE II score was the promising predictor of treatment failure before TCZ administration, suggesting that it should be reevaluated in better-designed studies. **Conclusion:** Increased CRP and IL-6 levels within 48 hours after TCZ administration are important early risk factors for predicting treatment failure in moderate-to-severe COVID-19 patients. These findings emphasize the need for early intervention and alternative strategies for non-responding patients to improve treatment outcomes. **Keywords:** COVID-19, Tocilizumab, Cytokine storm, Treatment failure, CRP, IL-6, D-dimer, APACHE II, Moderate-to-severe COVID-19

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

COVID-19 là bệnh truyền nhiễm do virus SARS-CoV-2 gây ra, được phát hiện lần đầu tiên vào tháng 12 năm 2019 tại Vũ Hán, Trung Quốc. Bệnh lan rộng nhanh chóng trên toàn thế giới và được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) tuyên bố là đại dịch vào ngày 11 tháng 3 năm 2020. Tính đến thời điểm nghiên cứu, đại dịch đã gây ra hơn 470 triệu ca nhiễm và hơn 6 triệu ca tử vong trên toàn cầu. Tại Việt Nam, dịch COVID-19 đã gây ra tổn thất nặng nề với hơn 43.000 ca tử vong [1,2,3,10].

COVID-19 có thể gây ra một loạt các triệu chứng từ rất nhẹ đến nguy kịch, đặc biệt ở những người lớn tuổi, có bệnh nền [3]. Một trong những biến chứng nặng nhất của COVID-19 là cơn bão cytokine, đặc trưng bởi sự gia tăng mạnh mẽ của các cytokine như IL-6, dẫn đến tổn

thương đa cơ quan và suy hô hấp cấp tính (ARDS). Tocilizumab (TCZ), một kháng thể đơn dòng kháng IL-6, đã được sử dụng rộng rãi trên thế giới để điều trị bệnh nhân COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch với mục đích kiểm soát cơn bão cytokine và giảm thiểu các biến chứng nặng [1,4,7,9].

Tuy nhiên, nghiên cứu về hiệu quả của TCZ tại Việt Nam còn rất hạn chế. Do đó, nghiên cứu này nhằm xác định các yếu tố nguy cơ của thất bại điều trị sau 48 giờ sử dụng TCZ ở bệnh nhân COVID-19 mức độ trung bình - nặng điều trị tại Bệnh viện Chợ Rẫy, TP. Hồ Chí Minh. Việc hiểu rõ các yếu tố nguy cơ sẽ giúp các bác sĩ lâm sàng tiên lượng tốt hơn và điều chỉnh phương pháp điều trị phù hợp nhằm giảm thiểu nguy cơ tử vong.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu. Nghiên cứu hồi cứu hàng loạt ca, sử dụng dữ liệu từ hồ sơ bệnh án của bệnh nhân COVID-19 điều trị tại Khoa Bệnh Nhiệt đới, Bệnh viện Chợ Rẫy, từ tháng 07/2021 đến tháng 06/2022.

2.2. Đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân COVID-19 mức độ trung bình - nặng được chỉ định sử dụng TCZ theo phác đồ của Bộ Y tế.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: bệnh nhân COVID-19 được xác nhận bằng kỹ thuật RT-PCR, có mức độ bệnh từ trung bình đến nặng.

Tiêu chuẩn loại trừ: các bệnh nhân có hồ sơ bệnh án không đầy đủ hoặc không đủ dữ liệu để phân tích.

2.3. Cỡ mẫu. Toàn bộ 44 bệnh nhân COVID-19 điều trị tại Khoa Bệnh Nhiệt Đới - Bệnh viện Chợ Rẫy trong thời gian nghiên cứu được sàng lọc nếu thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh đều được đưa vào nghiên cứu.

2.4. Thu thập dữ liệu. Các thông số lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân được thu thập tại các thời điểm T0 (ngay trước khi sử dụng TCZ), T1 (sau 12 giờ sử dụng TCZ), T2 (sau 24 giờ sử dụng TCZ), và T3 (sau 48 giờ sử dụng TCZ). Các thông số này được thu thập và ghi nhận bằng bảng thu thập số liệu dựa trên các biến số cần nghiên cứu và được nhập liệu vào phần mềm Epidata.

Tiêu chuẩn đánh giá điều trị thành công với TCZ trong nghiên cứu của chúng tôi là sau 48 giờ từ khi khởi trị bằng TCZ bệnh nhân có đầy đủ các yếu tố sau: 1. Không tăng mức độ nặng của bệnh dựa trên thang điểm đánh giá mức độ COVID-19 của Bộ Y tế năm 2021 [2]; 2. chỉ số SpO₂/FiO₂ không giảm; 3. không cần gia tăng

các chỉ số hỗ trợ thông khí hay nâng mức hỗ trợ hô hấp bằng các phương pháp cao hơn; 4. không cần áp dụng thêm các phương pháp điều trị can thiệp để làm giảm lượng cytokine như lọc máu hấp phụ.

2.5. Xử lý số liệu. Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 20. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm, các biến định lượng được kiểm tra phân phối chuẩn bằng phép kiểm định Shapiro-Wilk. Nếu biến số định lượng có phân phối chuẩn, các giá trị trung bình và độ lệch chuẩn (mean ± SD) được sử dụng; nếu không, các giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị (median ± IQR) sẽ được trình bày. So sánh hai nhóm được thực hiện bằng phép t-test hoặc Mann-Whitney U test. Phân tích hồi quy đa biến và hồi quy Cox được sử dụng để xác định các yếu tố nguy cơ của thất bại điều trị với TCZ sau 48 giờ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu. Tổng cộng có 44 bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu, tuổi trung bình là 56 ± 16 tuổi. Phân bố tỷ lệ nam và nữ là 1:1. Các bệnh lý nền phổ biến nhất bao gồm bệnh tim mạch (52,3%), đái tháo đường (38,6%). Tất cả các bệnh nhân đều được sử dụng TCZ theo phác đồ điều trị của Bộ Y tế.

Bảng 1: Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu (N=44) trước khi dùng TCZ

Đặc điểm	Phân loại	Kết quả
Tuổi trung bình (năm)	nữ (n=22)	58 ± 12
	nam (n=22)	55 ± 19
Bệnh nền	đái tháo đường	17 (38,6%)
	bệnh tim mạch	23 (52,3%)
	béo phì	16 (36,4%)
	bệnh khác	6 (13,6%)
Mức độ nặng	trung bình	10 (22,7%)
	nặng	34 (77,3%)
Mạch*	lần/phút	92 (84-104)
Nhiệt độ*	độ C	36 (35-37)
Huyết áp trung bình*	mmHg	97 (86-102)
Tần số thở*	lần/phút	24 (20-26)
SpO ₂ /FiO ₂ *		163 (149-254)
LYM*	(10 ² /mm ³)	9 (7-11)
CRP*	(mg/L)	107 (62-194)
D-Dimer*	(ng/mL)	788 (555-1656)
LDH*	(U/L)	577(442-721)
Ferritin*	(ng/mL)	1581(756-2863)
Interleukin-6*	(pg/mL)	74.6(39,7-128,6)
Fibrinogen*	(g/L)	5,8 (4,2-6,4)

Hct*	(%)	39 (38-40)
WBC*	(10 ³ /mm)	9,5 (8,1-12,9)
NEU*	(10 ³ /mm)	8,1 (6,8-11,3)
PLT*	(G/L)	238 (208-299)
Procalcitonin*	(ng/ml)	0,1 (0,1-0,3)
APACHE II*		7 (5-10)

*Chú thích: * trung vị (khoảng tứ phân vị)*

3.2. Đánh giá hiệu quả điều trị tại thời điểm 48 giờ sau dùng TCZ và kết cục lâm sàng cuối cùng của đợt điều trị. Đánh giá kết quả điều trị tại thời điểm 48 giờ sau khi dùng TCZ cho thấy có 32 ca thành công (chiếm 72,7%) và 12 ca thất bại (27,3%). Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa thất bại điều trị bằng TCZ sau 48 giờ và tử vong ở bệnh

nhân COVID-19 mức độ trung bình-nặng. Trong 12 ca thất bại có tới 10 người tử vong (83,3%) vào những ngày sau đó, trong khi đó chỉ có 5 người tử vong (15,6%) trong nhóm 32 ca thành công sau khi điều trị với TCZ. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.3. Các yếu tố nguy cơ của thất bại điều trị trước khi dùng TCZ (thời điểm T0).

Tất cả các biến số lâm sàng và cận lâm sàng tại thời điểm T0 đều được đưa vào phân tích đơn biến và đa biến để khảo sát các yếu tố nguy cơ liên quan tới sự thất bại tại thời điểm 48 giờ sau dùng TCZ. Để rút gọn chúng tôi chỉ mô tả một số biến số được coi là yếu tố nguy cơ trong bảng 2.

Bảng 2: Phân tích hồi quy đơn biến và đa biến các yếu tố nguy cơ thất bại điều trị tại thời điểm T0

Yếu tố	Phân tích đơn biến (p-value)	Phân tích đa biến (p-value)	Tỷ số Odds (OR)	Khoảng tin cậy 95% (OR)
Điểm APACHE II	0,044	0,06	0,81	0,66 – 1,01
IL-6 (tăng 10 pg/mL)	0,049	0,087	0,96	0,92 – 1,01
Fibrinogen (tăng 1 g/L)	0,042	0,14	1,56	0,86 – 2,83
CRP (tăng 1 mg/L)	0,712	K	K	K
D-Dimer (/100)	0,099	K	K	K
Tuổi (≥ 65 tuổi)	0,210	K	K	K

Chú thích: K = không đưa vào phân tích đa biến, do trong phân tích đơn biến đã xác định các chỉ số này không liên quan tới nguy cơ thất bại khi điều trị với TCZ

3.4. Đánh giá mối liên quan giữa thất bại điều trị và sự biến thiên của các biến số cận lâm sàng tại các thời điểm

Dựa vào kết quả xét nghiệm cận lâm sàng tại các thời điểm T0, T1, T2 và T3 chúng tôi tiến hành phân tích mối liên quan giữa sự thất bại điều trị tại thời điểm 48 giờ sau dùng TCZ và sự biến thiên của các chỉ số cận lâm sàng bằng phương pháp phân tích hồi quy Cox (bảng 3).

Bảng 3. Phân tích hồi quy đơn biến và đa biến các yếu tố nguy cơ thất bại điều trị trong 48 giờ đầu sau dùng TCZ (COX regression analysis)

Chỉ số cận lâm sàng	Phân tích đơn biến (p-value)	Phân tích đa biến (p-value)	Tỷ số nguy cơ (Hazard Ratio)	Khoảng tin cậy (Mô hình hồi quy Cox)
Lymphocyte (G/L) (tăng 2 lần)	0,4	K	0,68	0,26 – 1,8
CRP (mg/L) (tăng 2 lần)	< 0,001	0,009	3,08	1,33 – 7,14
D-Dimer (ng/mL) (tăng 2 lần)	< 0,001	0,2	1,29	0,91 – 1,84
LDH (U/L) (tăng 2 lần)	0,001	0,5	0,77	0,35 – 1,66
Ferritin (ng/mL) (tăng 2 lần)	0,021	0,5	1,32	0,59 – 2,92
IL-6 (pg/mL) (tăng 2 lần)	< 0,001	0,047	1,23	1,00 – 1,50

CRP là yếu tố nguy cơ dự báo thất bại rõ rệt có ý nghĩa thống kê, nguy cơ thất bại điều trị tăng lên theo mức độ tăng của CRP; trong đó với giá trị CRP tăng mỗi 2 lần, xác suất bệnh nhân có thể thất bại với điều trị TCZ tăng lên 3,08 lần. Tương tự IL-6 cũng là yếu tố nguy cơ có giá trị dự báo thất bại điều trị với xác suất tăng lên 1,23 lần.

Tocilizumab (TCZ) đã được áp dụng rộng rãi để điều trị các bệnh nhân nặng, đặc biệt là những trường hợp có biểu hiện của cơn bão cytokine do interleukin-6 (IL-6) gây ra [1,4,6,8,9]. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm đánh giá hiệu quả của TCZ, tập trung vào một điểm khác biệt quan trọng so với các nghiên cứu khác, đó là thời điểm đánh giá thất bại điều trị.

IV. BÀN LUẬN

Trong bối cảnh đại dịch COVID-19,

Nghiên cứu này đánh giá kết quả điều trị sau 48 giờ sử dụng TCZ, một thời điểm ngắn hạn nhưng cho thấy nhiều lợi ích lâm sàng quan

trọng. Điều này khác với các nghiên cứu lớn trên thế giới, bao gồm thử nghiệm RECOVERY của Abani và cộng sự [1,9], trong đó kết quả điều trị được đánh giá dựa trên kết cục cuối cùng như sống sót hoặc tử vong, hoặc khi bệnh nhân xuất viện. Tuy nhiên có rất nhiều nguyên nhân gây tử vong ở bệnh nhân COVID-19 đặc biệt ở bệnh nhân lớn tuổi có bệnh nền kèm theo và như vậy hiệu quả thực sự của TCZ có thể đã bị làm giảm bớt. Việc sử dụng thời điểm ngắn hạn này có thể đã loại trừ một số yếu tố gây nhiễu trong việc đánh giá hiệu quả điều trị của TCZ. Hơn nữa trên lâm sàng, việc lựa chọn thời điểm đánh giá chỉ 48 giờ sau khi dùng TCZ có thể dẫn đến việc xác định sớm hơn những bệnh nhân không đáp ứng giúp cho bác sĩ thay đổi can thiệp sớm hơn và tử đó có thể cải thiện tiên lượng dài hạn.

Một trong những phát hiện quan trọng từ nghiên cứu là tỷ lệ thất bại điều trị sau 48 giờ cao hơn đáng kể so với nhiều nghiên cứu dài hạn khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 27,3% bệnh nhân được xác định là thất bại sau 48 giờ, tỷ lệ này cao hơn so với tỷ lệ thất bại khoảng 16% trong thử nghiệm RECOVERY [1]. Lý do chính cho sự khác biệt này có thể đến từ thời điểm đánh giá và tiêu chuẩn đánh giá sự thành công hay thất bại.

Nghiên cứu này cũng cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa thất bại điều trị trong 48 giờ đầu và tỷ lệ tử vong sau đó. Trong số 12 bệnh nhân thất bại, 10 người (83,3%) đã tử vong, trong khi nhóm thành công chỉ có 5/32 bệnh nhân tử vong (15,6%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) và nhấn mạnh rằng thất bại điều trị sớm có thể là một yếu tố dự báo mạnh mẽ về tiên lượng xấu trong tương lai. Điều này phù hợp với các nghiên cứu trước đó về tác động của TCZ trong việc kiểm soát cơn bão cytokine, nơi mà các bệnh nhân không đáp ứng sớm thường có nguy cơ cao hơn đối với các biến chứng nghiêm trọng như suy hô hấp cấp tính và tử vong [1,4,6,9].

Kết quả nghiên cứu cho thấy điểm APACHE II cao tại thời điểm trước dùng TCZ có liên quan rất chặt chẽ với kết cục thất bại điều trị ở thời điểm 48 giờ ($p < 0,001$) trong phân tích đơn biến, nhưng đáng tiếc là mối liên hệ này chưa đạt ý nghĩa thống kê trong phân tích đa biến ($p = 0,06$). Điều này có thể do cỡ mẫu của nghiên cứu khá nhỏ (44 bệnh nhân). Tuy nhiên xu hướng cho thấy rằng bệnh nhân có điểm APACHE II cao có khả năng thất bại điều trị cao hơn, do vậy nên thực hiện thêm những nghiên cứu mới có thiết kế tốt hơn để xác định chính xác vai trò của chỉ số này.

Một yếu tố đáng chú ý trong nghiên cứu của chúng tôi là CRP (C-reactive protein), một chỉ số viêm quan trọng được ghi nhận có liên quan chặt chẽ đến tiên lượng điều trị. Trong nghiên cứu, CRP có ý nghĩa thống kê mạnh mẽ trong việc dự báo thất bại điều trị, với mức CRP trung bình ở nhóm thất bại là 61 ± 25 mg/L, cao hơn nhiều so với nhóm thành công (14 ± 8 mg/L). Điều này phù hợp với nghiên cứu của Saama và cộng sự [6], trong đó mức CRP cao có liên quan đến nguy cơ tử vong cao hơn ở bệnh nhân COVID-19. CRP là một chỉ số phản ánh tình trạng viêm toàn thân và việc tăng mạnh CRP sau khi sử dụng TCZ có thể chỉ ra rằng thuốc không kiểm soát hiệu quả phản ứng viêm ở những bệnh nhân này.

Ngoài CRP thì IL-6 cũng được xác định là một yếu tố quan trọng liên quan đến thất bại điều trị. Mặc dù TCZ là một kháng thể đơn dòng có tác dụng ức chế thụ thể IL-6, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ IL-6 ở thời điểm sau 48 giờ vẫn tăng cao hơn nhiều ở nhóm thất bại (476 ± 90 pg/mL) so với nhóm thành công (122 ± 40 pg/mL). Kết quả này cho thấy việc sử dụng duy nhất một liều TCZ không đủ để kiểm soát hoàn toàn tình trạng viêm hệ thống ở những bệnh nhân này, đặc biệt là những người có mức IL-6 quá cao ngay từ đầu. Nghiên cứu của Salvarani (2021) [7] cũng đưa ra kết luận tương tự, khi mức IL-6 cao sau khi sử dụng TCZ liên quan đến kết cục xấu hơn. Điều này gợi ý cho việc thực hiện những nghiên cứu tiếp theo nhằm xác định phối hợp các biện pháp can thiệp hay lặp lại các liều TCZ tương ứng với các ngưỡng cao khác nhau của IL-6.

Ứng dụng lâm sàng và đề xuất. Việc chọn thời điểm đánh giá 48 giờ sau sử dụng TCZ có ý nghĩa quan trọng trong thực hành lâm sàng. Nó cung cấp thông tin sớm về khả năng đáp ứng điều trị, giúp bác sĩ lâm sàng có thể điều chỉnh phác đồ cho những bệnh nhân không đáp ứng tốt. Ví dụ, với những bệnh nhân có mức CRP và IL-6 tiếp tục tăng sau 48 giờ, việc cân nhắc thêm các liệu pháp chống viêm mạnh hơn hoặc kết hợp với các liệu pháp khác như lọc máu hấp phụ có thể giúp kiểm soát tình trạng viêm hiệu quả hơn.

Hạn chế của nghiên cứu. Một số hạn chế của nghiên cứu này cần được lưu ý. Đầu tiên, cỡ mẫu nhỏ với chỉ 44 bệnh nhân có thể chưa đủ để khái quát hóa cho toàn bộ dân số bệnh nhân COVID-19 nặng. Ngoài ra, việc thiết kế hồi cứu không có nhóm chứng khiến việc so sánh chính xác giữa TCZ và các liệu pháp điều trị khác trở nên khó khăn. Cuối cùng, thời điểm đánh giá sau 48 giờ có thể bỏ qua những bệnh nhân có phản

ứng muện, do đó cần có các nghiên cứu với thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá toàn diện hiệu quả của TCZ.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ CRP và IL-6 gia tăng trong 48 giờ sau khi sử dụng TCZ là những yếu tố nguy cơ quan trọng dự báo thất bại điều trị sớm ở bệnh nhân COVID-19 mức độ trung bình - nặng. Kết quả này nhấn mạnh sự cần thiết của việc can thiệp sớm và áp dụng các chiến lược thay thế cho những bệnh nhân không đáp ứng để cải thiện kết quả điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Abani O, et al.** RECOVERY trial. Lancet. 2021;397:1637-45.
2. **Bộ Y Tế.** (2021). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19. Quyết định số 3416/QĐ-BYT, 2021.
3. **Guan WJ, et al.** Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382:1708-20.
4. **Chen G, et al.** Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. J Clin Invest. 2020;130:2620-29.
5. **Ruan Q, et al.** Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients. Intensive Care Med. 2020;46:846-48.
6. **Salama C, et al.** (2021). Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021 Jan 7;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.
7. **Salvarani C, et al.** Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. JAMA Intern Med. 2021;181:24-31.
8. **Zhou F, et al.** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:1054-62.
9. **Wei, O., Lin, H., Wei, RG, et al.** Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Infect Dis Poverty 10, 71 (2021). <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00857-w>
10. **Worldometer.** (2023). COVID - Coronavirus Statistics. Worldometer. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

GIÁ TRỊ CỦA MỘT SỐ CHỈ SỐ ĐÔNG CẦM MÁU VÀ XÉT NGHIỆM ROTEM Ở BỆNH NHÂN XƠ GAN CÓ XUẤT HUYẾT

Trần Thị Kiều My¹, Nguyễn Việt Dũng²,
Đặng Minh Tân², Phạm Ngọc Thạch²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét giá trị của một số chỉ số đông cầm máu và xét nghiệm ROTEM ở BN xơ gan có xuất huyết điều trị tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới trung ương (BVNĐTƯ) từ 2019 tới 2022. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 136 bệnh nhân (BN) xơ gan điều trị tại BVNĐTƯ. Nghiên cứu cắt ngang, hồi cứu. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 50,9 ± 11,5, nam giới chiếm 78%; Tỷ lệ xuất huyết trên lâm sàng là 39%; Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số đông máu cơ bản (PT%, rAPTT, Fibrinogen) ở 2 nhóm xuất huyết và không xuất huyết, trong khi số lượng tiểu cầu ở nhóm có xuất huyết thấp hơn có ý nghĩa thống kê (p = 0,045). Chỉ số biên độ cục đông trên ROTEM có sự khác biệt giữa 2 nhóm xuất huyết và không xuất huyết (p < 0,05), trong khi đó không thấy sự khác biệt ở chỉ số CT. BN có biểu hiện giảm đông trên ROTEM có tỷ lệ xuất huyết 41,3%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có kết quả ROTEM bình thường (p=0,047). **Kết luận:** Bất thường các chỉ số xét nghiệm đông máu cơ

bản không dự đoán được tình trạng xuất huyết ở BN xơ gan. Xét nghiệm ROTEM bình thường có thể giúp loại trừ nguy cơ xuất huyết do tình trạng rối loạn đông máu ở các BN có giảm các chỉ số đông máu cơ bản.

Từ khóa: Xơ gan, rối loạn đông máu, chảy máu, ROTEM, đông máu cơ bản

SUMMARY

VALUE OF SOME CONVENTIONAL COAGULATION TESTS AND ROTEM TEST IN CIRRHOSIS PATIENT WITH BLEEDING

Objective: To evaluate the value of some conventional coagulation tests and ROTEM test in cirrhosis patient with bleeding. **Subjects and methods:** Cross-sectional descriptive retrospective study, 136 cirrhosis patients hospitalized at NHTD from 2019 to 2022 were enrolled in this study. **Results:** 136 patients had an average age of 50.9 ± 11.5 years, 78% were male; Clinical bleeding rate was 39%; There was no statistically significant difference in PT%, rAPTT, Fibrinogen between the 2 groups with and without bleeding, while the platelet count in the bleeding group was statistically significantly lower (p = 0.045); Clot amplitude indices on ROTEM were different between the 2 groups of bleeding and non-bleeding (P < 0.05), but CT index was not. Patients with hypocoagulation on ROTEM had a bleeding rate of 41.3%, statistically significantly higher than the group with normal ROTEM results (p=0.047). **Conclusion:** Abnormal conventional coagulation test

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Việt Dũng

Email: dungnhtd299nhtd@gmail.com

Ngày nhận bài: 17.9.2024

Ngày phản biện khoa học: 22.10.2024

Ngày duyệt bài: 9.12.2024