
Sladana M. Pavić¹, Radomir Slović², Aleksa Novković³,
Aleksandra Pavić⁴

UTICAJ TOCILIZUMABA NA TOK I ISHOD LEČENJA PACIJENATA SA COVID-19 PNEUMONIJOM – ISKUSTVO BOLNICE SEKUNDARNOG NIVOA

UVOD

Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2) identifikovan je kao uzrok pandemije COVID-19 2019. godine (1).

Bolest ima širok klinički spektar, od asimptomatske infekcije do teških oblika sa smrtnim ishodom. Oko jedne četvrtine obolelih razvija tešku kliničku sliku sa komplikacijama i multiorganskim oštećenjem i zahteva lečenje u jedinicama intenzivne nege (2).

Progresija bolesti uslovljena je inflamatornim i imunološkim procesima posredovanim faktorom nekroze tumora (TNF), Janus kinazom (JAK) i interleukinima, pri čemu interleukin-6 (IL-6) ima najznačajniju ulogu (3).

Studije su pokazale da se dobar terapijski efekat može postići primenom blokatora proinflamatornih medijatora. Takav blokator je tocilizumab (TCZ) (4). Bezbednost primene i dobar terapijski odgovor na TCZ pokazani su i kod lečenja blizanačke trudnoće (5).

Tocilizumab je monoklonsko antitelo koje se vezuje za IL-6 receptore i na taj način sprečava prenos signala koji aktivira Janus kinazu, što je preduslov za nastanak citokinske oluje (6).

Cilj ovog istraživanja bio je da se analiziraju efekti primene tocilizumaba na klinički tok bolesti, laboratorijske parametre inflamacije i radiografske promene kod bolesnika sa COVID-19 pneumonijom, kao i da se utvrde prediktori nepovoljnog ishoda bolesti.

¹ Sladana M. Pavić, Odeljenje za infektivne bolesti, Opšta bolnica Užice, Užice, Republika Srbija, e-mail: sladjanapj@gmail.com

² Odeljenje intenzivne nege, Opšta bolnica Užice, Užice, Republika Srbija

³ Centar za nuklearnu medicinu, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Republika Srbija

⁴ Centar za radiologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Republika Srbija

BOLESNICI I METODI

U istraživanje je uključeno 340 bolesnika sa COVID-19 pneumonijom starijih od 18 godina, lečenih na odeljenju ili u jedinici intenzivne nege (JIN) Opšte bolnice u Užicu, tokom 2021. godine.

Kriterijum za prijem u JIN bilo je pogoršanje respiratorne funkcije koje je zahtevalo neinvazivnu (NIV), ili mehaničku ventilaciju (MV).

Dijagnoza COVID-19 postavljena je na osnovu detekcije virusa SARS-CoV-2 u nazofaringealnom brisu.

Bolesnici su lečeni prema Nacionalnom protokolu za lečenje COVID-19. Kod svih bolesnika primenjena je terapija kiseonikom, antikoagulantna, kortikosteroidna (metilprednizolon), gastroprotektivna, antivirusna (favipiravir) i antibiotska terapija. Svi ispitani bolesnici su primili TCZ.

Indikacije za primenu TCZ bile su vrednosti $IL-6 > 40 \text{ pg/mL}$, $CRP > 50 \text{ mg/L}$, ili njegovo trostruko povećanje u toku 48 časova (ukoliko IL-6 nije mogao biti određen), uz znake ekstenzivne COVID-19 pneumonije praćene respiratornom frekvencijom $> 25/\text{min}$, kiseoničnom saturacijom (SpO_2) $< 93\%$ na sobnom vazduhu i parcijalnim pritiskom kiseonika u arterijskoj krvi (PaO_2) $< 8,66 \text{ kPa}$.

Tocilizumab je primenjivan intravenski, 8 mg/kg , podeljeno u dve doze u razmaku od 12h (maksimalno do 800 mg po dozi).

Iz istraživanja su isključeni bolesnici sa stanjima kontraindikovanim za primenu TCZ: tuberkulozom, HIV infekcijom, autoimunskim bolestima, virusnim hepatitisima, malignim bolestima, rizikom od gastrointestinalnog krvarenja, trombocitopenijom ($< 50 \times 10^9/L$) i neutropenijom ($< 0,5 \times 10^9/L$).

Kiseonik je primenjivan putem nazalne kanile, Venturi maske, NIV, ili MV.

Rendgenski snimci pluća rađeni su digitalnom anteroposteriornom radiografijom pri punoj inspiraciji, mobilnim aparatom (Vision M, Visaris). Radiografske promene opisivane su terminima Glosar Fleischnerovog društva (7).

Težina promena na rendgenskom snimku grudnog koša (CXR-SS) određivana je na osnovu RALE skora (Radiographic Assessment of Lung Edema). Svako plućno krilo bodovano je od 0 do 4 prema procentu zahvaćenosti promenama (0 = bez promena; 1 = $<25\%$; 2 = $25-50\%$; 3 = $50-75\%$; 4 = $>75\%$), a ukupni skor dobijen je sabiranjem skorova oba pluća (8).

Prikupljeni su podaci o polu i starosti, kliničkom toku bolesti i ishodu, prisustvu i vrsti komorbiditeta, razvoju bolničkih infekcija (BI), proceni respiratorne funkcije, laboratorijskim parametrima i radiografskim promenama. Podaci o respiratornoj funkciji, laboratorijski i radiografski podaci prikupljeni su pre primene i petog dana nakon primene TCZ.

Dobijeni podaci statistički su obrađeni pomoću SPSS softvera verzije 25.0. Za statističku obradu korišćene su metode deskriptivne statistike, Hi-kvadrat (χ^2) test, kao i neparni t-test i Mann–Whitney test za kvantitativne varijable. Statistički značajne

varijable uključene su u univarijantni i multivarijantni logistički regresioni model. Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom.

REZULTATI

Od ukupno 340 ispitanika, 68,5% je bilo starije od 65 godina. Prosečna starost iznosila je $66,22 \pm 11,37$ godina (raspon 24–95 godina). Značajno veći broj ispitanika činili su muškarci (66,4%) (Tabela 1).

Većina bolesnika imala je komorbiditete (65,4%). Bolničke infekcije registrovane su kod 29 bolesnika (8,5%), uključujući 10 bakterijskih pneumonija, 10 urinarnih infekcija, 5 slučajeva pseudomembranoznog kolitisa, 7 plućnih embolija i 5 cerebrovaskularnih inzulta. *Acinetobacter baumannii* izolovan je iz bronhijalnog aspirata kod pet bolesnika, *Klebsiella* spp. kod četiri, a *Streptococcus pneumoniae* kod jednog bolesnika.

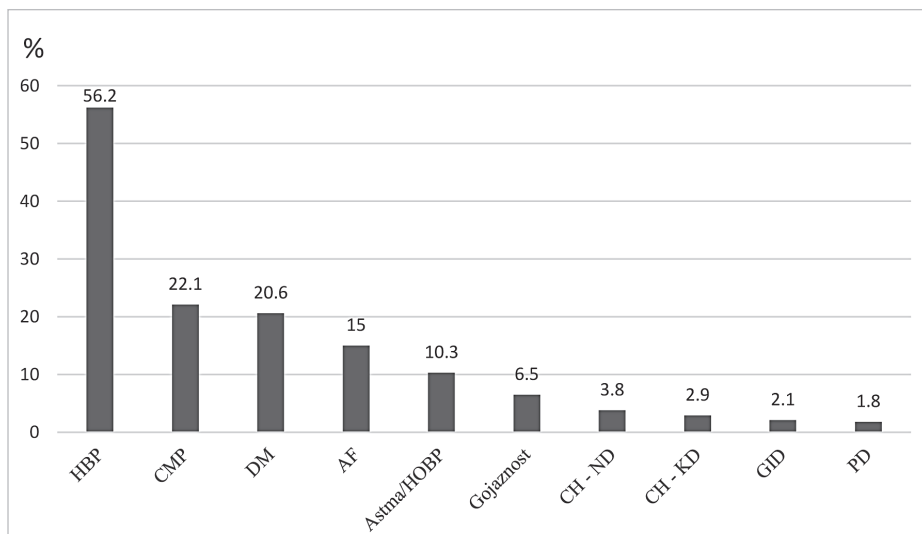
Najčešći način oksigenacije bio je NIV (64,1%), dok je MV bila potrebna kod gotovo četvrtine bolesnika (24%). Ukupno 78,2% bolesnika otpušteno je iz bolnice, dok je kod 21,8% bolest završila smrtnim ishodom tokom hospitalizacije.

Starost, pol, prisustvo komorbiditeta, bolničke infekcije, način oksigenacije i ishod bolesti prikazani su u Tabeli 1.

Tabela 1. Karakteristike bolesnika sa COVID-19 lečenih tocilizumabom

Parametri		N 340	% 100	P
Uzrast	>65	199	(58.5)	0.089
	≤ 65	141	(41.5)	
Pol	Muški	226	(66.4)	<0.001
	Ženski	114	(33.5)	
Komorbiditeti	Da	222	(65.3)	0.002
	Ne	118	(34.7)	
Bolničke infekcije	Da	29	(8.5)	0.00
	Ne	311	(91.5)	
Način oksigenacije	Nazalna kanila/maska	41	(12.1)	0.00
	Neinvazivna ventilacija	218	(64.1)	
	Invazivna mehanička ventilacija	81	(23.8)	
Ishod lečenja	Otpušteni	266	(78.2)	0.00
	Premинуli	74	(21.8)	

Grafik 1 prikazuje vrste komorbiditeta i njihovu učestalost.

Grafik 1. Komorbiditeti kod bolesnika sa COVID-19 lečenih tocilizumabom


Najčešći komorbiditet bila je hipertenzija (56,2%), a slede kardiomiopatija (22,1%), dijabetes melitus (20,6%), atrijalna fibrilacija (15%), astma/hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) (10,3%), gojaznost (indeks telesne mase > 30) (6,5%), kao i hronične neurološke, bubrežne, psihijatrijske i gastrointestinalne bolesti sa učestalošću od 3,8%, 2,9%, 2,1% i 1,8%, respektivno.

Broj leukocita, broj trombocita, biohemijski inflamatorni parametri (laktat-dehidrogenaza (LDH), CRP i IL-6), parametar oksigenacije $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F) i skor rendgenskih promena pluća (CXR) upoređivani su pre i petog dana nakon primene TCZ, kao što je prikazano u Tabeli 2.

Tabela 2. Karakteristike bolesnika sa COVID-19 pre i posle primene tocilizumaba

Parametri		Na dan primene TCZ		Petog dana nakon TCZ		P
		N	%	N	%	
		340	100	340	100	
WBC	<4 x 10 ⁹ /L	98	(28.8)	50	(14.7)	0.130
	>10 x 10 ⁹ /L	205	(60.3)	183	(53.8)	
PLT	<100 x 10 ⁹ /L	42	(12.4)	21	(6.2)	0.156
LDH	>245 U/L	304	(89.4)	187	(55.0)	0.004
CRP	>50 mg/L	309	(90.9)	191	(56.2)	0.004
IL-6	>40 pg/mL	340	(100)	149	(43.8)	<0.001

Parametri		Na dan primene TCZ	Petog dana nakon TCZ	P
		N % 340 100	N % 340 100	
HAIs	da	29 (8.5)	31 (9.1)	0.888
P/F odnos	250-300	39 (11.5)	87 (25.6)	<0.001
	200-250	220 (64.7)	111 (32.6)	
	<200	81 (23.8)	54 (15.9)	
CXR-SS	1	0	0	<0.001
	2	0	0	
	3	0	10 (2.9)	
	4	5 (1.5)	69 (20.3)	
	5	28 (8.2)	73 (21.5)	
	6	215 (63.2)	128 (37.6)	
	7	42 (12.4)	41 (12.1)	
	8	50 (14.7)	19 (5.6)	
CXR-SS (ukupno)	Umeren (3, 4)	5 (1.6)	79 (23.2)	<0.001
	Težak (5, 6)	243 (71.5)	201 (59.1)	
	Vrlo težak (7, 8)	92 (27.1)	60 (17.6)	

Nije uočena statistički značajna razlika u broju leukocita i trombocita u odnosu na primenu TCZ. Zabeleženo je značajno smanjenje vrednosti LDH, CRP i IL-6 nakon primene TCZ.

Svi bolesnici su pre primene TCZ imali $SpO_2 < 90\%$ i $PaO_2 < 60$ mmHg. Kontrolne vrednosti petog dana pokazale su značajno poboljšanje P/F odnosa.

Ukupni CXR-SS bio je težak kod 71,5% i vrlo težak kod 27,1% bolesnika pre primene TCZ. Nakon terapije TCZ, značajno veći procenat bolesnika imao je umeren CXR-SS. Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti vrlo teškog CXR-SS nakon primene TCZ.

Dalja poređenja podataka izvršena su prema ishodu bolesti. Rezultati su prikazani u Tabeli 3.

Tabela 3. Karakteristike bolesnika sa COVID-19 lečenih tocilizumabom u odnosu na ishod bolesti

Parametri		Otpušteni N (%) 266 100	Premинуli N (%) 74 100	P vrednost
Uzrast	>65	141 (53.0)	58 (78.3)	0.027
Pol	Muški	178 (66.9)	48 (64.9)	0.862
	Ženski	88 (33.1)	26 (35.2)	0.799
Komorbiditeti	Da	167 (62.8)	73 (98.6)	0.005
Bolničke infekcije	Da	15 (5.6)	14 (18.9)	0.007
Način oksigenacije	Invazivna mehanička ventilacija	20 (7.5)	61 (82.4)	0.00
WBC	<4 x 10 ⁹ /L	76 (28.6)	22 (29.7)	0.928
	>10 x 10 ⁹ /L	158 (59.4)	47 (63.5)	
PLT	<100 x 10 ⁹ /L	32 (12.0)	10 (13.5)	0.767
LDH	>245 U/L	198 (74.4)	62 (83.8)	0.455
CRP	>50 mg/L	243 (91.4)	66 (89.2)	0.869
IL-6	>80 pg/mL	217 (81.6)	72 (97.3)	0.240
CXR-SS (ukupno)	Umeren (4)	5 (1.9)	0	0.00 0.00
	Težak (5, 6)	225 (84.6)	18 (24.3)	
	Vrlo težak (7, 8)	36 (13.5)	56 (75.7)	

U odnosu na ishod bolesti, nije uočena statistički značajna razlika u raspodeli po polu. Smrtnost je bila veća kod bolesnika starijih od 65 godina (78,3%), uz veću učestalost komorbiditeta (98,6%). Jedanaest bolesnika (14,9%) je imalo tri ili više komorbiditeta. Preminuli bolesnici su češće imali bolničke infekcije (18,9%) (9 pneumonija, 4 plućne embolije i 2 cerebrovaskularna inzulta). Značajno veći procenat preminulih bolesnika (82,4%) zahtevao je mehaničku ventilaciju. Uporedne vrednosti CRP, LDH i IL-6 nisu pokazale statistički značajne razlike. U pogledu CXR-SS, težak skor bio je najčešći kod preživelih bolesnika (84,6%), dok je vrlo težak skor bio značajno češći kod preminulih bolesnika (75,7%).

Tabela 4 prikazuje rezultate univarijantne linearne regresije za starost, prisustvo komorbiditeta, pridružene infekcije, mehaničku ventilaciju i stepen radiografskih promena kao nezavisne faktore povezane sa smrtnim ishodom COVID-19 pneumonije lečene TCZ.

Tabela 4. Prediktivni faktori smrtnog ishoda kod bolesnika sa COVID-19 pneumonijom lečenih tocilizumabom

Parametri	Smrtni ishod				
	B	S.E.	Exp(B)	95% CI	P
Starost > 65	1.167	0.308	3.214	1.757-5.877	0.000
Komorbiditeti	3.768	1.015	43.275	5.922-316.248	0.000
Pridružene infekcije	1.362	0.398	3.904	1.788-8.525	0.001
Mehanička ventilacija	3.743	0.372	42.234	20.372-87.555	0.000
CXS-SS	2.971	0.324	19.510	10.331-36.844	0.000

Multivarijantna analiza pokazala je da su najznačajniji prediktori smrtnog ishoda bili potreba za mehaničkom ventilacijom ($B = 3,195$, $SE = 0,454$, $P = 0,000$) i veoma izražene radiografske promene ($B = 2,150$, $SE = 0,450$, $P = 0,000$).

DISKUSIJA

Klinički tok i ishod COVID-19 pneumonije zavise od karakteristika samog virusa i imunološkog odgovora domaćina. Spektar različitih proteina SARS-CoV-2 doprinosi njegovoj visokoj patogenosti i virulenciji, kao i sposobnosti da izbegne imunološku odbranu domaćina. Nove varijante virusa, nastale stalnim mutacijama, povećavaju njegovu otpornost na humoralni imunski odgovor. Funkcionalan imunski odgovor obezbeđuje blaži klinički tok i povoljan ishod bolesti. Stoga je od ključnog značaja identifikovati neadekvatan imunski odgovor i intervenisati efikasnom terapijom (9).

U ovom istraživanju analizirali smo efekte primene TCZ kod bolesnika sa COVID-19 pneumonijom, kao i različite faktore koji mogu uticati na tok i ishod lečenja.

Naši bolesnici imali su prosečnu starost od 66 godina. U skladu sa drugim studijama, starost preko 65 godina bila je značajan prediktor smrtnosti (10, 11).

Većina ispitanika bili su muškarci, iako muški pol nije bio prediktivni faktor smrtnog ishoda. Neki autori navode slične rezultate (11, 12). U drugim studijama muški pol je bio češće zastupljen među obolelima od COVID-19 i predstavljao je prediktor teškog oblika bolesti i smrtnog ishoda, što se objašnjava socioekonomskim faktorima, navikama i prirodom radnog mesta (13, 14). Nismo analizirali ove faktore, ali su žene u našem istraživanju imale značajno više udruženih bolesti. Komorbiditeti su, kao i u drugim studijama, bili prisutni kod većine bolesnika sa teškim oblikom COVID-19 infekcije (15, 16). S obzirom na to da njihovo prisustvo doprinosi razvoju teškog kliničkog oblika bolesti, ovaj nalaz je očekivan. Prisustvo komorbiditeta, posebno dva ili više, bilo je značajan prediktor smrtnosti u našem istraživanju, kao i kod drugih autora. I naši ispitanici su najčešće imali hipertenziju i srčana oboljenja (10, 13, 17).

Smrtni ishod bio je povezan sa prisustvom bolničkih infekcija. Schmidt i saradnici takođe su identifikovali nozokomijalne infekcije kao značajan prediktor smrtnosti, pri čemu je najčešća bila pneumonija izazvana bakterijom *Acinetobacter baumannii* (10). Kod naših bolesnika su iz sputuma izolovani i *Acinetobacter baumannii* i *Klebsiella pneumoniae*. Ovaj nalaz je očekivan, imajući u vidu visoku učestalost multirezistentnih sojeva ovih bakterija u jedinicama intenzivne nege u našem regionu (18).

Poremećena produkcija IL-6 i drugih proinflamatornih citokina dovodi do citokinske oluje, koja ima ključnu ulogu u patogenezi teške pneumonije. Razaranje alveolarnih ćelija povećava propustljivost i dovodi do plućnog edema, čime se narušava razmena gasova i nastaje hipoksemija (19). TCZ poboljšava respiratornu funkciju, naročito kod teških oblika COVID-19 pneumonije (20).

Naše iskustvo potvrđuje poboljšanje respiratorne funkcije, procenjavano pomoću P/F odnosa i načina oksigenacije. Nismo uočili povećanu učestalost pridruženih bakterijskih i gljivičnih infekcija, kako su navodili drugi autori (21). Skoro četvrtina naših bolesnika bila je na mehaničkoj ventilaciji pre primene TCZ, što je, kao i u drugim studijama, predstavljalo značajan prediktor smrtnosti (22).

Efekat TCZ praćen je i analizom radiografskih nalaza. Uočili smo značajnu regresiju plućnih promena, u skladu sa regresijom inflamatornih parametara i poboljšanjem respiratorne funkcije. Naši rezultati podržavaju nalaze Lacedonije i saradnika (23). Najveća regresija primećena je kod bolesnika sa nižim vrednostima CXR-SS, što ukazuje na bolji efekat TCZ kada se primeni u ranijim fazama bolesti. CXR-SS kategorije „vrlo težak“ bio je značajan prediktor smrtnosti naših ispitanika. I drugi autori su ukazali na značaj radiografije u predviđanju smrtnosti. Preživljavanje je bilo povezano sa zahvatanjem pluća manjim od 70% ili 50%, a analiza dominantne konsolidacije i prisustva pleuralnog izliva imala je još veću prediktivnu vrednost (10, 17, 24).

Zabeležili smo smanjenje vrednosti IL-6, CRP i LDH, ali bez značajnih promena u broju leukocita i trombocita. Na osnovu ovih hematoloških i biohemijskih parametara nismo mogli predvideti smrtni ishod, što je u skladu sa nalazima drugih autora (12, 17, 25).

Važno je uzeti u obzir uticaj drugih lekova na ove parametre i tok bolesti. Kortikosteroidi i antivirusni lekovi imaju antiinflamatorno dejstvo, pa u sinergiji sa TCZ smanjuju hiperinflamatorni odgovor i time doprinose smanjenju smrtnosti (26).

Često se razmatra blagovremena primena TCZ, posebno u vezi sa povoljnim efektom inhibicije IL-6 u aktivnoj fazi inflamacije. Neki autori smatraju da TCZ ima najbolji efekat ako se primeni pre razvoja teške respiratorne insuficijencije, između 9. i 12. dana od pojave simptoma, ili u prvih pet dana od pojave dispneje (10, 27). Kaya H. i saradnici navode da je smrtnost manja ukoliko se TCZ primeni pre šestog dana bolesti (11).

Svi naši bolesnici lečeni su kortikosteroidima, antivirusnim lekovima i TCZ. Stopa smrtnosti iznosila je 22%, u poređenju sa 18% u jednoj drugoj srpskoj studiji (13). Za razliku od pomenute studije, naši bolesnici su bili stariji, većina je imala

tešku kliničku sliku, a 24% je zahtevalo mehaničku ventilaciju. Radimo u sekundarnoj zdravstvenoj ustanovi koja prima kritično obbolele pacijente iz manjih bolnica u regionu. Zbog toga za mnoge bolesnike nismo imali precizne podatke o prethodnoj kortikosteroidnoj terapiji. Takođe, nismo imali pouzdane podatke o trajanju simptoma pre prijema, što je važan prediktivni faktor ishoda bolesti (26). Za razliku od nekih studija, u našem istraživanju uočeni su povoljni efekti TCZ (21, 28). TCZ poboljšava klinički ishod i smanjuje inflamatorne markere. Saglasni smo da odluka o terapiji treba da bude individualizovana, u skladu sa kliničkim i biohemijskim parametrima svakog bolesnika (29, 30).

ZAKLJUČAK

Teška COVID-19 pneumonija bila je češća kod muškaraca sa kardiovaskularnim komorbiditetima. Primena tocilizumaba imala je povoljan efekat na smanjenje inflamatornih biohemijskih parametara, poboljšanje respiratorne funkcije i regresiju radiografskih promena na plućima. Nepovoljan ishod bolesti bio je povezan sa starošću preko 65 godina, prisustvom komorbiditeta i razvojem bolničkih infekcija. Izražene radiografske promene i potreba za mehaničkom ventilacijom predstavljali su najznačajnije prediktivne faktore smrtnosti.

Autori izjavljuju da ne postoje relevantni sukobi interesa.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Zdravstvenog centra Užice, odlukom broj 14560 od 9. decembra 2024. godine.