Original Article นิพนธ์ต้นฉบับ

การลดลงของขนาดโคโรนารี่โป่งพองใน 6 เดือนแรกของผู้ป่วยโรคคาวาซากิระยะเฉียบพลันที่ได้รับยา Atorvastatin

นันทวัน สุอังคะ[1] สาวิกา เศรษฐเสถียร[2] แรกขวัญ สิทธิวางค์กูล[2] ยุพดา พงษ์พรต[2]*
[1]*กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลนครพิงค์,*
[2]*หน่วยโรคหัวใจ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่*

บทคัดย่อ

บทนำ: โรคคาวาซากิ (KD) เป็นหนึ่งในโรคหลอดเลือดอักเสบที่พบได้บ่อยที่สุดในเด็กที่ทำให้เกิดหลอดเลือดแดงโคโรนารี่โป่งพอง (CAA) ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 5 ถึงแม้จะได้รับการรักษาด้วยยา intravenous immunoglobulin (IVIG) ซึ่งการอักเสบของเยื่อบุหลอดเลือดอาจยังคงอยู่ถึงแม้จะผ่านช่วงระยะเฉียบพลันของโรคไปแล้ว จึงได้สนใจศึกษาถึงประโยชน์ในการลดการอักเสบและการลดลงของ CAA เมื่อได้รับยา atorvastatin

วิธีการศึกษา: การศึกษาแบบ retrospective cohort study โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยเด็กโรคคาวาซากิที่มี CAA ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลนครพิงค์และ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ตั้งแต่ 1 กันยายน พ.ศ. 2557 ถึง 31 สิงหาคม พ.ศ. 2562 ซึ่งผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการรักษาตามมาตรฐานแนวทางการรักษาโรคคาวาซากิของ AHA โดยผู้ป่วยกลุ่ม Atorvastatin ได้รับการรักษา IVIG ร่วมกับ aspirin ตามมาตรฐานร่วมกับยา atorvastatin 0.2 มก./กก./วัน ตั้งแต่แรกที่ตรวจพบ CAA และนานจนหลอดเลือดกลับมาปกติหรือครบ 6 เดือน ข้อมูลจะถูกวิเคราะห์โดยใช้ odds ratio และ 95% CI ร่วมกับ p-value โดยผลที่ได้เปรียบเทียบทั้ง 2 กลุ่มที่เวลา 2 และ 6 เดือนหลังการวินิจฉัยโดย adjust factors (กลุ่มอายุ เพศ การรักษาด้วย IVIG และ CAA risk classification)

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยโรคคาวาซากิที่มี CAA 102 คน มี 28 คน (27.5%) ที่ได้รับ atorvastatin ร่วมกับการรักษามาตรฐานและ 74 คน (72.5%) ที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว โดยในกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin มี 23 คน (82.1%) ที่มี CAA ขนาดเล็ก และ 5 คน (17.9%) ที่มี CAA ขนาดกลาง และในกลุ่มที่ได้การรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียวพบ 54 คน (73%) ที่มี CAA ขนาดเล็ก และ 20 คน (27%) มี CAA ขนาดกลาง และพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin อัตราการลดลงของ CAA ที่ 2 และ 6 เดือนไม่แตกต่างกัน (odds ratio 4.17, 95% CI 0.35-63.23, p-value =0.241)

สรุป: การได้รับยา Atorvastatin ร่วมกับการรักษามาตรฐานมีการลดลงของขนาด CAA ในโรคคาวาซากิที่ระยะ 2 และ 6 เดือน (subacute) ไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว

คำสำคัญ : โรคคาวาซากิ, หลอดเลือดแดงโคโรนารี่โป่งพอง, atorvastatin, การลดลงของหลอดเลือดโคโรนารี่

Abstract: Regression of Coronary Artery Aneurysm with Atorvastatin treatment During the First Six Months of Kawasaki Disease

*Nantawan Su-angka[1] *, Saviga Sethasathien[2], Associated Professor Rekwan Sittiwangkul[2], Associated Professor Yupada Pongprot[2]*

[1]Department of Pediatrics, Nakornping Hospital,

[2]Division of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Background: Kawasaki disease (KD) is a childhood vasculitis that resulted in coronary artery aneurysm (CAA) for approximately 5 % of patients when treated with intravenous immunoglobulin (IVIG). The inflammation and endothelial dysfunction of coronary artery may persist after acute illness of KD. We sought to determine the benefit effects of statins in decreasing inflammation and inducing regression of CAA in post-acute KD patients.

Methods: A retrospective cohort study of CAA in KD patients admitted to Nakornping Hospital and Chiang Mai University Hospital during September 1, 2014 to August 31, 2019 was performed. All patients were managed according to the American Heart Association KD guideline. The atorvastatin group had received 0.2 mg/kg/day of atorvastatin in addition to IVIG and aspirin since earliest CAA detection until the CAA regressed to normal size. All data were analyzed comparing outcome of both groups at 2 and 6 months by adjusted factors (age group, sex, IVIG treatment and CAA risk classification), using odds ratio and 95% CI.

Results: Of 102 KD patients with CAA, 28 patients (27.5%) were in atorvastatin group and 74 patients (72.5%) were in control group. There were 23 (82.1%) small CAAs and 5 (17.9%) medium CAAs in atorvastatin group and 54 (73%) small CAAs and 20 (27%) medium CAAs in control group. After adjusted for age, sex and CAA risk classification, patients who received atorvastatin had tend to be higher rate of CAA regression in subacute phase of KD. However, the rate of CAA regression at 2 and 6 months were not different between two groups (odds ratio 4.17, 95% CI 0.35-63.23, p-value =0.241).

Conclusions: Atorvastatin treatment in subacute phase KD had no statistical effect on the reduction of coronary aneurysms.

Keywords: Kawasaki disease, coronary aneurysm, atorvastatin, coronary regression

คำนำ

โรคคาวาซากิ (Kawasaki disease, KD) คือ การอักเสบของหลอดเลือดแดงขนาดกลางที่พบในเด็กเล็ก โดยร้อยละ 85 พบในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี อาการแสดงคือ ไข้เฉียบพลันตั้งแต่ 5 วันขึ้นไป ร่วมกับอาการแสดงหลัก ได้แก่ เยื่อบุตาแดง ริมฝีปากแดง หรือลิ้นแดง ต่อมน้ำเหลืองที่คอโต ผื่น และมือเท้าบวมแดง ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของ KD 14.5 คนต่อประชากรเด็กอายุน้อยกว่าห้าปี 100,000 คน และพบในเด็กชายมากกว่าเด็กหญิงเป็นอัตราส่วน 1.5:1[1,5]

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่พบในผู้ป่วยโรคคาวาซากิ คือ หลอดเลือดแดงโคโรนารี่โป่งพอง (coronary artery aneurysm, CAA) ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นที่รุนแรงตามมาทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะยาว[2] โดยเฉพาะในหลอดเลือดแดงโคโรนารี่โป่งพองขนาดใหญ่ (Giant coronary aneurysm, Z-score >/= 10 หรือขนาด coronary artery >/= 8 มิลลิเมตร)[3,4] เช่น กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และเสียชีวิตได้ ดังนั้นการรักษา KD จึงมีวัตถุประสงค์สำคัญในการป้องกันหรือลดภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดแดงโคโรนารี่โป่งพอง ป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดหัวใจในระยะเฉียบพลัน และป้องกันการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในระยะยาว[2]

แนวทางเวชปฏิบัติในการรักษา KD จึงมีวัตถุประสงค์สำคัญในการป้องกันหรือลดภาวะแทรกซ้อน CAA คือการให้ intravenous immunoglobulin (IVIG) ภายในระยะเวลา 10 วันแรกของการมีไข้ สามารถลดอุบัติการณ์ของ CAA จากร้อยละ 25 ลงเหลือประมาณร้อยละ 5 เทียบกับการไม่ได้ IVIG ร่วมกับการให้ยา aspirin ขนาดสูง 80-100 mg/kg/day ในช่วงที่มีไข้เพื่อช่วยลดการอักเสบ จนกระทั่งไข้ลงไปแล้วอย่างน้อย 48 ชั่วโมงจึงปรับลดขนาด aspirin เหลือ 3-5 mg/kg/day เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดหัวใจต่อไปอย่างน้อย 6-8 สัปดาห์ และสามารถหยุดยา aspirin ได้เมื่อตรวจพบว่าหลอดเลือดแดงโคโรนี่กลับสู่ปกติ[5] ผู้ป่วยบางคนมี CAA ขนาดใหญ่ต้องได้รับยา warfarin หรือ enoxaparin ด้วย หลักฐานเชิงประจักษ์ในปัจจุบันมีเพียงการรักษาด้วย IVIG เท่านั้นที่มีผลในการป้องกัน CAA ส่วนการรักษาอื่นนอกจากนี้มีผลลดอาการหรือภาวะแทรกซ้อนของโรคเท่านั้น

การศึกษาการดำเนินโรคของ CAA ใน KD ในอดีตที่มีการรักษาด้วย IVIG พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 25 มี CAA และติดตามไป 6-18 เดือน พบว่ามีร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ผิดปกติข้างต้นมีหลอดเลือดแดงโคโรนารี่เล็กลงเป็นปกติได้กรณีที่ CAA ขนาดเล็กถึงกลาง ผู้ป่วยที่ CAA ขนาดใหญ่ไม่มีโอกาสที่จะดีขึ้น[5,6] และการให้ IVIG สามารถลดการเกิด CAA ได้ถึง 5 เท่า[7] ผู้ป่วยที่มีอาการโรครุนแรง ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาล่าช้า และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไม่เต็มที่ เหล่านี้มีโอกาสแทรกซ้อน CAA สูงและคงอยู่ไประยะยาว ยังไม่มีวิธีการที่เป็นมาตรฐานในการรักษาให้ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อน CAA เกิดขึ้นแล้วแก้ไขให้ดีขึ้นได้

ยากลุ่ม Statin เป็นยาลดไขมันที่ข้อมูลทางเภสัชวิทยา พบว่ามีฤทธิ์เสริมอื่นๆ (pleiotropic effect) เช่น ลดการอักเสบ (anti-inflammation), ต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet), สลายลิ่มเลือด (fibrinolysis) และ เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของเซลล์ผนังหลอดเลือด (improve endothelial function) เป็นต้น[5,8-11] มีการศึกษาในหนูทดลองพบว่าสามารถหยุดกลไกการเกิดหลอด

เลือดหัวใจโป่งพองได้[10,12] ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการอักเสบเรื้อรังของผนังหลอดเลือดพบว่า statin ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของเซลล์ผนังหลอดเลือด (endothelial function) ส่งเสริมให้เกิดการซ่อมแซมผนังหลอดเลือด (remodeling) และตรวจพบว่าค่าบ่งชี้ของการอักเสบ (inflammatory biomarkers) ลดลง [3,5,9,13]

ข้อมูลการใช้ statin ในผู้ป่วยเด็ก มีการใช้ atorvastatin ในผู้ป่วยเด็กโรค hypercholesterolemia พบว่ามีการทำงานของเซลล์ผนังหลอดเลือดดีขึ้น และลดความหนาตัวของผนังหลอดเลือดลงได้ โดยไม่พบผลข้างเคียงต่อการเจริญเติบโต และการเข้าสู่วัยหนุ่มสาว[5,14-16] ในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก KD ที่มีหลอดเลือดหัวใจโป่งพอง ได้เริ่มมีการศึกษานำร่อง (pilot study) พบว่าการให้ atorvastatin ขนาดต่ำ ในผู้ป่วยเด็กอายุมากกว่า 8 เดือน มีผลลดการอักเสบและทำให้การทำงานของเซลล์บุผนังหลอดเลือดที่เสียไปกลับคืนดี โดยไม่พบมีผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยา[8,17,18] จึงได้มีการแนะนำทางเลือกในการใช้ยาดังกล่าวในการรักษาผู้ป่วยเด็ก KD ในระยะยาวในแนวทางเวชปฏิบัติฉบับใหม่ปี พ.ศ.2560 ของ American Heart Association[5] บทบาทของ statin ในการให้การรักษา KD ในระยะเฉียบพลัน เพื่อป้องกันและลดขนาดของหลอดเลือดหัวใจโป่งพอง ได้รับการเสนอแนวคิดเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาและยังอยู่ในกระบวนการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม[19] โดยเหตุที่ผู้ป่วยบางคนแม้จะได้รับการรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติเต็มที่แล้ว แต่ยังเกิดภาวะแทรกซ้อนหลอดเลือดหัวใจโป่งพองที่ขยายตัวขึ้นเรื่อยๆในระยะเฉียบพลัน แนวทางเวชปฏิบัติยังไม่มีแนวทางแก้ไขหรือป้องกันกรณีนี้มีแต่เพียงข้อแนะนำเพิ่มการให้ยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกัน acute coronary syndrome เท่านั้น

จากหลักฐานที่กล่าวมา statin อาจมีประโยชน์ในการลดการอักเสบที่หลอดเลือดหัวใจ ผลข้างเคียงที่ไม่อันตราย ทางเลือกในการรักษาเพิ่มเติมด้วย atorvastatin โดยหวังผลในการป้องกันการโป่งพองเพิ่มเติมของหลอดเลือดหัวใจหรือการยุบลง (regression) ของหลอดเลือดหัวใจที่โป่งพองแล้ว กำหนดใช้ยานี้เพียงในระยะสั้นจนหลอดเลือดหัวใจปกติหรือไม่เกิน 6 เดือน โดยให้คำอธิบายเหตุผลในการใช้ยา และต้องได้รับความยินยอมโดยสมัครใจจากผู้ปกครองเพื่อรับการรักษาก่อนในลักษณะกระบวนการปกติของการให้ข้อมูลและขอความยินยอมในโรงพยาบาล จึงนำข้อมูลการรักษาที่ผ่านมามาวิเคราะห์ศึกษาเป็นโครงการนำร่องผลเบื้องต้นของการรักษาเพิ่มเติมด้วย atorvastatin ต่อความผิดปกติที่หลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยเด็กโรคคาวาซากิ

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาผลของการใช้ยา atorvastatin ต่อหลอดเลือดโคโรนารี่โป่งพองในผู้ป่วยโรคคาวาซากิระยะเฉียบพลันและภายใน 6 เดือนแรก

วิธีการดำเนินงานวิจัย (Methodology)

รูปแบบการศึกษา การศึกษาแบบ retrospective cohort study

สถานที่ทำการศึกษา โรงพยาบาลนครพิงค์ และ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่ ตั้งแต่ 1 กันยายน พ.ศ. 2557 ถึง 31 สิงหาคม พ.ศ.2562

ประชากรศึกษา

ผู้ป่วยโรคคาวาซากิที่มีหลอดเลือดแดงโคโรนารี่โป่งพองขนาดเล็กถึงกลาง (small to medium CAA) อายุน้อยกว่า 15 ปี ทุกราย ที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลนครพิงค์ และ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ตั้งแต่ 1 กันยายน พ.ศ. 2557 ถึง 31 สิงหาคม พ.ศ. 2562

เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจผิดปกติแต่กำเนิด เช่น coronary arterial fistula หรือ ผู้ป่วยที่มีโรคที่เป็นภายหลังและมีหลอดเลือดหัวใจผิดปกติ เช่น juvenile idiopathic arthritis, polyarteritis nodosa

การศึกษานี้ได้รับการรับรองประเด็นจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โดยคณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์ โรงพยาบาลนครพิงค์ และโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

วิธีการดำเนินการวิจัย (Methods)

ศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยเด็กโรคคาวาซากิที่มี CAA ขนาดเล็กถึงกลางทุกรายที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลนครพิงค์ และ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ทุกราย ในช่วงวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2557 ถึง 31 สิงหาคม พ.ศ. 2562 เก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ระยะเวลาของไข้ การวินิจฉัยโรคคาวาซากิ การได้รับ IVIG การได้รับ atorvastatin และขนาดของ CAA ที่แรกวินิจฉัย ที่ 2 เดือน และ 6 เดือน โดยกลุ่มเปรียบเทียบ คือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาก่อนปี พ.ศ.2560 เป็นกลุ่มที่ได้รับ IVIG และ aspirin ตามการรักษามาตรฐาน และกลุ่มที่ต้องการศึกษา คือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2560 ซึ่งจะเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน (IVIG และ aspirin) ร่วมกับ atorvastatin จากการแนะนำทางเลือกในการใช้ยาดังกล่าวในการรักษาผู้ป่วยเด็ก KD ในระยะยาวในแนวทางเวชปฏิบัติฉบับใหม่ปี พ.ศ.2560 ของ American Heart Association (AHA)[5]

คำจำกัดความ (Definitions)

Complete Kawasaki disease คือ ผู้ป่วยที่มีอาการไข้ ร่วมกับ อาการแสดงตั้งแต่ 4 ข้อขึ้นไปจากทั้งหมด 5 ข้อ (เยื่อบุตาแดง ริมฝีปากแดงหรือลิ้นแดง ต่อมน้ำเหลืองที่คอโตผื่น และมือเท้าบวมแดง) และ Incomplete Kawasaki disease คือ ผู้ป่วยที่มีอาการไข้ร่วมกับ อาการแสดงเพียง 2-3 ข้อ ซึ่งมีความผิดปกติของหลอดเลือดแดงโคโรนารี่ และได้รับการรักษาด้วย IVIG และ aspirin ทันทีที่ได้รับการวินิจฉัย

IVIG resistance คือ ผู้ป่วยได้รับ IVIG ครั้งที่ 2 ในรายที่ยังคงมีไข้ตั้งแต่ 38 องศาเซลเซียสขึ้นไปนับตั้งแต่ได้รับยา IVIG หมดครบ 36 ชั่วโมง

การตรวจหาขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือดแดงโคโรนารี่โดยทบทวนภาพ echocardiography ที่แรกวินิจฉัย ที่ 2 และ 6 เดือน และคำนวณเป็น coronary artery z-score ของหลอดเลือดทั้ง 3 เส้น ได้แก่ right main coronary artery (RCA), left main coronary artery (LMCA) และ left anterior descending artery (LAD) โดยใช้ Boston formula[20]

Small coronary aneurysm (small CAA) หรือหลอดเลือดแดงโคโรนารี่โป่งพองขนาดเล็ก คือวัดได้ coronary artery z-score 2.5 ถึง < 5

Medium coronary aneurysm (medium CAA) หรือหลอดเลือดแดงโคโรนารี่โป่งพองขนาดกลาง คือวัดได้ coronary artery z-score 5 ถึง < 10

Large coronary aneurysm (large or giant CAA) หรือหลอดเลือดแดงโคโรนารี่โป่งพองขนาดใหญ่ คือวัดได้ coronary artery z-score ≥ 10 หรือ ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ coronary artery ≥ 8 มิลลิเมตร

Risk classification of coronary artery abnormality ในโรคคาวาซากิ ประเมินจากการติดตามขนาดของ CAA และอ้างอิงตามการรักษาผู้ป่วยเด็ก KD ในระยะยาวในแนวทางเวชปฏิบัติฉบับใหม่ปี พ.ศ.2560 ของ American Heart Association[5] ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Risk classification ของการติดตามผู้ป่วยโรคคาวาซากิ[5]

Risk Classification	คำอธิบายของหลอดเลือดแดงโคโรนารี่
1	ไม่มีการผิดปกติทุกช่วงเวลา
2	ขยายตัว (dilatation), z-score 2 ถึง < 2.5
3	โป่งพองขนาดเล็ก (small CAA), z-score 2.5 ถึง < 5
3.1	ยังคงโป่งพองขนาดเล็ก (small CAA)
3.2	หายโป่งพอง, z-score < 2.5
4	โป่งพองขนาดกลาง (medium CAA), z-score 5 ถึง < 10
4.1	ยังคงโป่งพองขนาดกลาง (medium CAA)
4.2	โป่งพองลดลงเหลือขนาดเล็ก (small CAA)
4.3	หายโป่งพอง, z-score < 2.5
5	โป่งพองขนาดใหญ่ (large or giant CAA), z-score ≥ 10 หรือ ≥ 8 มิลลิเมตร
5.1	ยังคงโป่งพองขนาดใหญ่
5.2	โป่งพองลดลงเหลือขนาดกลาง (medium CAA)
5.3	โป่งพองลดลงเหลือขนาดเล็ก (small CAA)
5.4	หายโป่งพอง, z-score < 2.5

Regression of CAA คือ การที่ติดตามผู้ป่วยไปแล้วพบว่า coronary artery z-score ลดลงเหลือ <2

Improvement of CAA in risk classification คือ การที่ติดตามผู้ป่วยไปแล้วพบว่า risk classification ดีขึ้น

ผลลัพธ์ที่ต้องการศึกษา (outcome)

ผลลัพธ์หลัก (primary outcome) คือ การที่ติดตามหลอดเลือดแดงโคโรนารี่เส้นที่มีขนาด z-score โป่งพองที่สุดในครั้งแรก และติดตามต่อมาที่เส้นเดิม แล้วพบว่า coronary artery z-score ลดลงเหลือ <2 (regression of CAA) กลับสู่ปกติที่ 2 และ 6 เดือนแรก

ผลลัพธ์รอง (secondary outcome) คือ การที่ติดตามหลอดเลือดแดงโคโรนารี่มีขนาด z-score โป่งพองที่สุดในครั้งแรก และติดตามต่อมาที่เส้นเดิม แล้วพบว่า risk classification ดีขึ้น (improvement of CAA in risk classification) ที่ 2 และ 6 เดือนแรก

การวิเคราะห์ข้อมูล

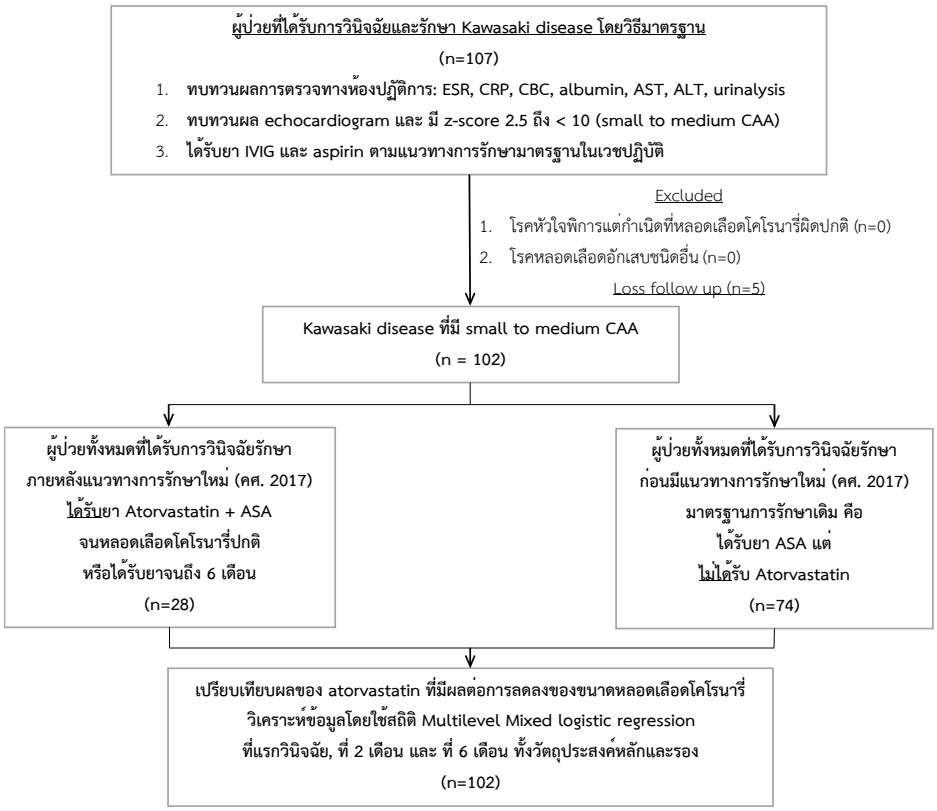
วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยด้วยสถิติพรรณนา นำเสนอในรูปแบบของร้อยละ ค่าเฉลี่ย (mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) ค่ามัธยฐาน (median) และ พิสัยควอไทล์ (interquartile range; IQR) ตามการกระจายของข้อมูล สถิติอนุมานที่ใช้ในการวิเคราะห์

ความแตกต่างทางสถิติ ได้แก่ Fisher's exact test ในการวิเคราะห์สัดส่วน การวิเคราะห์ข้อมูลที่เป็นค่าต่อเนื่อง กรณีข้อมูลกระจายปกติ ใช้ independent T-test กรณีข้อมูลกระจายไม่ปกติใช้ ranksum test การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ทางสถิติใช้ Multilevel mixed-effects logistic regression ในการวิเคราะห์ แสดงผลออกมาในรูปแบบของ odd ratio (OR) และ 95% confidence interval (CI) กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ p-value < 0.05

ผลการศึกษา (Results)

ผู้ป่วยโรคคาวาซากิที่มีหลอดเลือดแดงโคโรนารี่โป่งพองขนาดเล็ก (small CAA) และขนาดกลาง (medium CAA) จำนวน 107 ราย ไม่มาตามนัดจำนวน 5 ราย โดยกลุ่มควบคุมคือกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน (IVIG และ aspirin) เพียงอย่างเดียวมีจำนวน 74 ราย (72.5%) โดยแบ่งเป็น small CAA จำนวน 54 ราย (73%) และ medium CAA จำนวน 20 ราย (27%) ส่วนกลุ่มศึกษาคือกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin ร่วมกับการรักษาตามมาตรฐาน มีจำนวน 28 ราย (27.5%) โดยแบ่งเป็น small CAA จำนวน 23 ราย (82.1%) และ medium CAA จำนวน 5 ราย (17.9%) ดังแผนภาพที่ 1

แผนภาพที่ 1 แผนภาพการศึกษา (study flow)



ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยพบว่า อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน คือ 21 เดือน โดยในกลุ่มควบคุมมีอายุน้อยกว่า 1 ปีจำนวน 19 ราย (25.7%) และจำนวน 5 ราย (17.9%) ในกลุ่มศึกษา และทั้งสองกลุ่มพบว่าเพศชายมากกว่าเพศหญิงโดยมีสัดส่วน 3 ต่อ 1 ระยะเวลาของไข้ ณ วันที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 7.64 (± 2.90) วัน ในกลุ่มควบคุม และ 8.03 (± 2.51) วัน ในกลุ่มศึกษา การวินิจฉัยว่าเป็น complete Kawasaki disease พบมากกว่า incomplete Kawasaki disease และพบ small CAA มากกว่า medium CAA ในอัตราส่วนที่ใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่ม ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

Baseline Characteristics	Atorvastatin group, n = 28	Control group, n = 74	P-value
Age in month, mean ± SD	21.17 ± 14.37	21.04 ± 13.28	0.962
Infant < 1 year, n (%)	5 (17.86)	19 (25.67)	0.614
Male Gender, n (%)	20 (71.43)	55 (74.32)	0.773
Duration of fever in day, mean ± SD	8.03 ± 2.51	7.64 ± 2.90	0.533
Complete KD by clinical criteria, n (%)	26 (92.86)	38 (51.35)	0.001
Received Second dose of IVIG, n (%)	3 (10.71)	9 (12.16)	0.840
CAA at diagnosis n (%)			
Small CAA	23 (82.14)	54 (72.97)	0.337
Medium CAA	5 (17.86)	20 (27.03)	

ASA = aspirin, IVIG = intravenous immunoglobulin, SD = standard deviation, CAA = coronary artery aneurysm

การเปรียบเทียบผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์รอง

การติดตามผลของหลอดเลือดแดงโคโรนารี่ พบว่าที่แรกวินิจฉัย ขนาดของ LMCA และ LAD ไม่แตกต่างกัน แต่ขนาดของ RCA ในกลุ่มศึกษามีขนาดเล็กว่า ซึ่งในงานวิจัยนี้ นำ CAA หรือหลอดเลือดแดงโคโรนารี่ที่โป่งพองที่สุดของผู้ป่วยในแต่ละรายมาทำการศึกษาติดตาม และพบว่าขนาด CAA ที่โป่งพองที่สุด ณ แรกวินิจฉัยนั้น มีขนาดไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม คือ กลุ่มศึกษามีค่ามัธยฐาน (IQR) ของ coronary z-score ที่ 3.4 (2.96 - 4.23) และกลุ่มควบคุมมีค่าดังกล่าวอยู่ที่ 3.78 (3.01-4.83) (p-value 0.362)

ผลลัพธ์หลัก (primary outcome) พบว่า เมื่อติดตามที่ 2 และ 6 เดือน พบว่าการกลับเป็นปกติของหลอดเลือดแดงโคโรนารี่ของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ดังตารางที่ 3 และแผนภาพที่ 2

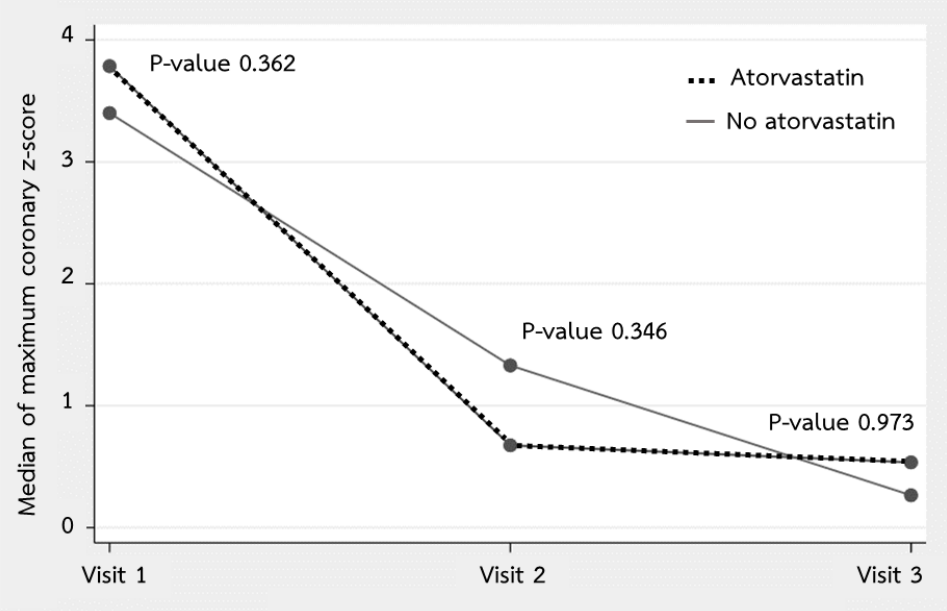
ตารางที่ 3 เปรียบเทียบผลการติดตามขนาดของหลอดเลือดแดงโคโรนารี่ (coronary artery outcome)

Coronary outcome	Atorvastatin group, n = 28	Control group, n = 74	P-value *
Baseline, median (IQR)			
- RCA z-score	1.48 (0.296 to 2.87)	2.59 (0.99 to 3.76)	0.025
- LMCA z-score	2.5 (1.18 to 2.83)	2.03 (1.18 to 2.83)	0.318
- LAD z-score	3.13 (1.85 to 4.12)	3.27 (1.47 to 4.54)	0.920
- Maximum coronary z-score	3.4 (2.965 to 4.23)	3.785 (3.01 to 4.83)	0.362
At 2 months after onset			
- Maximum coronary z-score, median (IQR)	1.33 (-0.11 to 2.045)	0.675 (-0.17 to 1.77)	0.346
- Regression aneurysm to normal, n (%)	21 (75.0)	58 (78.38)	0.792
At 6 months after onset			
- Maximum coronary z-score, median (IQR)	0.265 (-0.525 to 1.62)	0.535 (-0.41 to 1.27)	0.973
- Regression aneurysm to normal, n (%)	26 (92.86)	69 (93.24)	1.000

* = ranksum test

ASA = aspirin, IQR = interquartile range, IVIG = intravenous immunoglobulin, LAD = left anterior descending artery, LMCA = left main coronary artery, RCA = right coronary artery

แผนภาพที่ 2 แสดงผลการติดตามค่าเฉลี่ยของขนาด z-score ของหลอดเลือดโคโรนารี่เส้นที่โป่งพองที่สุด (CAA) ที่แรกวินิจฉัย (Visit 1), ที่ 2 เดือน (Visit 2) และ ที่ 6 เดือน (Visit 3)



ผลลัพธ์รอง (secondary outcome) พบว่า การติดตาม risk classification ของ CAA และ ปรับอิทธิพลของเพศและกลุ่มอายุ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin มีอัตราการลดลงของ CAA ไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มทั้งที่ 2 และ 6 เดือน (odds ratio 4.17, 95% CI 0.35-63.23, p-value =0.241) ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบผลการดีขึ้นของขนาดหลอดเลือดโคโรนารี่ที่โป่งพองตาม risk classification (Improvement of CAA in risk classification by adjusted factors **)

Improvement of CAA in risk classification	Odds ratio	95% CI	P-value
At 2 months and 6 months after onset	4.17	0.35 to 63.23	0.241

** adjusted for sex and age group

CAA = coronary artery aneurysm, CI = confident interval

อภิปราย (Discussion)

ในการศึกษานี้พบว่าภาพรวมของข้อมูลพื้นฐานในผู้ป่วยใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ไม่ว่าจะเป็นช่วงอายุ อัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิงและการรักษามาตรฐาน (IVIG และ aspirin)[5, 15, 21-23] ในการศึกษาปัจจุบันพบว่าร้อยละ 75-85 ของ CAA กลับสู่ปกติภายใน 2 ปี[21-23] ซึ่งในการศึกษานี้พบร้อยละ 93 ของ CAA กลับสู่ปกติภายในระยะเวลา 6 เดือน ทั้งกลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ร่วมกับการรักษามาตรฐาน และ กลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว ซึ่งเป็นผลลัพธ์ที่ดีกว่าการศึกษาที่ผ่านมาอาจเป็นเพราะการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้รวม large CAA เข้ามาใน

การศึกษา เพราะจากข้อมูลที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยที่ CAA ขนาดใหญ่ไม่มีโอกาสที่จะดีขึ้น[5,6] อีกปัจจัยหนึ่งคือในปัจจุบันมีการตรวจติดตามด้วย echocardiography เร็วขึ้น ทำให้ทราบถึงช่วงเวลาของหลอดเลือดแดงโคโรนารี่ที่กลับมาสู่ปกติได้ดีขึ้น

อุบัติการณ์ของ IVIG resistance ในการศึกษานี้พบร้อยละ 11.8 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ โดย Durongpisitkul, et al. ซึ่งเป็นการเก็บข้อมูลในประเทศไทยช่วงปี คศ. 1998-2002 จากหลายสถาบันพบ IVIG resistance ประมาณร้อยละ 15.6[24] แต่จากหลายการศึกษาทั่วโลกพบอุบัติการณ์ของ IVIG resistance 6.7%-26.8%[25]

การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมพบว่า แนวโน้มของกลุ่มศึกษาที่ได้รับ atorvastatin ควบคู่กับการรักษามาตรฐาน (IVIG และ aspirin) มีแนวโน้มการลดลงของ CAA จำแนกตาม risk classification ที่ 2 และ 6 เดือนในอัตราส่วนที่เร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน (IVIG และ aspirin) เพียงอย่างเดียว แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio 4.17, 95% CI 0.35-63.23, p-value =0.241) ซึ่งเป็นที่น่าสนใจว่าการศึกษาของ พญ.ไพลิน ลีลาวณิชย์ และคณะ[26] ในปี ค.ศ. 1998-2018 พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin มีอัตราการลดลงของ CAA ที่มากว่ากลุ่มควบคุมที่เวลา 18 และ 24 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (regression rate of CAA 100% vs. 71.4% at 18 months and 100% vs. 81% at 24 months, p= 0.047) และมีอัตราการกลับสู่ปกติของหลอดเลือดแดงโคโรนารี่ที่มากกว่ากลุ่มควบคุมที่เวลา 18 และ 24 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (resolution rate of CAA 66.7% vs. 38.1% at 18 months and 83.3% vs. 47.6% at 24 months, p= 0.047) จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการศึกษานี้อาจต้องติดตามเพิ่มเติมไปในระยะยาวมากขึ้น เพื่อเปรียบเทียบผลทั้งในระยะสั้นและระยะยาวของ atorvastatin ต่อการกลับสู่ปกติของหลอดเลือดโคโรนารี่

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัด คือ จำนวนประชากรที่ศึกษามีน้อย และ เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ซึ่งกลุ่มศึกษาเริ่มเก็บหลังจากปี พ.ศ. 2560 หลังจากที่มีแนวทางการรักษาใหม่ออกมา[5] เนื่องจากช่วงเวลาที่ต่างกัน อาจมีผลต่อการวินิจฉัยและรักษาได้ เนื่องจากทีมแพทย์ที่ทำการประเมินขนาดของ CAA ที่แตกต่างกันตามช่วงเวลา แต่อย่างไรก็ตามทั้งสองกลุ่มได้ให้การวินิจฉัยและรักษาตามแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน ดังนั้นควรมีการศึกษาแบบ randomized control trial ในช่วงเวลาเดียวกัน และ ทีมผู้ให้การรักษาเป็นทีมเดียวกัน ติดตามผลต่อเนื่องทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

สรุปผลการศึกษา

การได้รับยา Atorvastatin ร่วมกับการรักษามาตรฐานมีการลดลงของขนาด CAA ในโรคคาวาซากิที่ระยะ 2 และ 6 เดือน (subacute) ไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับการรักษามาตรฐานเพียงอย่างเดียว

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgements)

ผู้นิพนธ์ขอขอบพระคุณ นายแพทย์กิจจา เจียรวัฒนกนก และ เภสัชกรอัครวัฒน์ กรจิระเกษมศานต์ รพ.นครพิงค์ ผู้ช่วยเหลือในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ดร.ภญ.ชิดชนก เรือนก้อน และ แพทย์หญิงสุภารัชต์ กาญจนะวณิชย์ ผู้ให้คำแนะนำแบบแผนงานวิจัย และแพทย์ประจำบ้านต่อยอด และคณาจารย์จากหน่วยโรคหัวใจ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

เอกสารอ้างอิง

1. สุเทพ วาณิชย์กุล. รายงานโครงการประเมินผลการรักษาโรคคาวาซากิด้วย intravenous immunoglobulin โดยการเบิกชดเชยยาจากกองทุนสนับสนุนพัฒนายาและเวชภัณฑ์ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติตามข้อบ่งชี้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จ (2). กรุงเทพฯ: สำนักงานหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า; 2558. p. 1-21.
2. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 2004;110:2747-71.
3. Manlhiot C, Niedra E, McCrindle BW. Long-term management of Kawasaki disease: implications for the adult patient. Pediatr Neonatol 2013;54:12-21.
4. Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. Pediatr Cardiol 2010;31:242-9.
5. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation 2017;135:e927-e99.
6. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. Circulation 1996;94:1379-85.
7. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. N Engl J Med 1991;324:1633-9.
8. Niedra E, Chahal N, Manlhiot C, Yeung RS, McCrindle BW. Atorvastatin safety in Kawasaki disease patients with coronary artery aneurysms. Pediatr Cardiol 2014;35:89-92.
9. Mihos CG, Salas MJ, Santana O. The pleiotropic effects of the hydroxy-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitors in cardiovascular disease: a comprehensive review. Cardiol Rev 2010;18:298-304.
10. Smaldone C, Brugaletta S, Pazzano V, Liuzzo G. Immunomodulator activity of 3-hydroxy-3-methilglutaryl-CoA inhibitors. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem 2009;7:279-94.
11. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins. - Basic research and clinical perspectives. Circ J 2010;74:818-26.

12. Blankier S, McCrindle BW, Ito S, Yeung RS. The role of atorvastatin in regulating the immune response leading to vascular damage in a model of Kawasaki disease. Clin Exp Immunol 2011;164:193-201.
13. Shimizu C, Matsubara T, Onouchi Y, Jain S, Sun S, Nievergelt CM, et al. Matrix metalloproteinase haplotypes associated with coronary artery aneurysm formation in patients with Kawasaki disease. J Hum Genet 2010;55:779-84.
14. Carreau V, Girardet JP, Bruckert E. Long-term follow-up of statin treatment in a cohort of children with familial hypercholesterolemia: efficacy and tolerability. Paediatr Drugs 2011;13:267-75.
15. de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, Stroes ES, Bakker HD, Kastelein JJ. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 2002;40:2117-21.
16. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292:331-7.
17. Huang SM, Weng KP, Chang JS, Lee WY, Huang SH, Hsieh KS. Effects of statin therapy in children complicated with coronary arterial abnormality late after Kawasaki disease: a pilot study. Circ J 2008;72:1583-7.
18. Hamaoka A, Hamaoka K, Yahata T, Fujii M, Ozawa S, Toiyama K, et al. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on continuous post-inflammatory vascular remodeling late after Kawasaki disease. J Cardiol 2010;56:245-53.
19. Tremoulet AH, Jain S, Burns JC. Evaluating a novel treatment for coronary artery inflammation in acute Kawasaki disease: A Phase I/IIa trial of atorvastatin. Expert Opin Orphan Drugs 2015;3:967-70.
20. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, et al; Pediatric Heart Network Investigators. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. Circulation. 2007;116(2):174–179
21. Advani N, Sastroasmoro S, Ontoseno T, Uiterwaal CS. Long-term outcome of coronary artery dilatation in Kawasaki disease. Ann Pediatr Cardiol 2018;11:125-9.
22. Friedman KG, Gauvreau K, Hamaoka-Okamoto A, Tang A, Berry E, Tremoulet AH, et al. Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease: Risk Factors for Progressive Disease and Adverse Cardiac Events in the US Population. J Am Heart Assoc 2016;5.
23. Kobayashi T, Fuse S, Sakamoto N et al. (2016) A new Z score curve of the coronary arterial internal diameter using the lambda-mu-sigma method in a pediatric population. J Am Soc Echocardiogr 2016;29 (8): 794–801 e29.

24. Durongpisitkul K, Sangtawesin C, Khongphatthanayopthin A, Panamonta M, Sopontammarak S, Sittiwangkul R, et al. Epidemiologic study of Kawasaki disease and cases resistant to IVIG therapy in Thailand. Asian Pac J Allergy Immunol 2006;24:27-32.
25. Lin MT, Wu MH. The global epidemiology of Kawasaki disease: Review and future perspectives. Glob Cardiol Sci Pract 2017;2017:e201720.
26. ไพลิน ลีลาวณิชย์, สุเทพ วาณิชย์กุล. (2562). Effect of atorvastatin on coronary artery abnormality in children with acute phase of Kawasaki disease. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล.