

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Articles

ประสิทธิภาพของโคลชิซินขนาดต่ำในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน
The Efficacy of Low Dose Colchicine in Patients with Acute
Myocardial Infarction

ถาวร ชูชนกสิน พ.บ.*

Thaworn Choochunklin, M.D.*

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000

*Department of Medicine, Surin Hospital, Surin Province, Thailand, 32000

Corresponding author, Emailaddress: thawornchoochun@gmail.com

Received: 17 Feb 2022 .Revised: 25 Feb 2022. Accepted: 19 Mar 2022

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน สาเหตุหลักเกิดจากตะกอนหรือตะกรันในหลอดเลือดหัวใจมีการแปรแตกกระตุ้นกระบวนการเกิดลิ่มเลือดทำให้อุดตันหลอดเลือดหัวใจตามมา กระบวนการอักเสบมีส่วนร่วมสำคัญในภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ถ้าค่า C-reactive protein (CRP) ยังสูงอยู่บ่งบอกว่าการอักเสบในร่างกายและมีโอกาสกลับเป็นซ้ำของโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคตได้สูง โคลชิซินเป็นยาต้านการอักเสบซึ่งมีข้อมูลว่าสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจตีบได้
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของโคลชิซินเปรียบเทียบกับยาหลอกในการลดกระบวนการอักเสบในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่ได้รับการทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน
- วิธีการศึกษา** : เป็นการวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง (Prospective, randomized, double blinded, placebo-controlled study) ในผู้ป่วยอายุ 18-80 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันและได้รับการทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตันในโรงพยาบาลสุรินทร์ จำนวน 36 ราย สุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้ colchicine 0.6 มิลลิกรัมต่อวัน และอีกกลุ่มได้ยาหลอก ทั้งสองกลุ่มให้ยานาน 30 วัน ผู้ป่วยทุกรายได้รับ optimal medical treatment ดูความแตกต่างของค่า C-reactive protein การบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้าย และผลข้างเคียงของยาโคลชิซินกับยาหลอก โดยติดตามการวิจัยจนครบ 90 วัน
- ผลการศึกษา** : ผู้ป่วยที่ได้โคลชิซิน 0.6 มิลลิกรัมต่อวัน เทียบกับยาหลอกไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่า C-reactive protein ตั้งแต่วันที่เริ่มการศึกษา วันที่ 3 14 และ 30 ($p=0.96, 0.52, 0.59$ และ 0.30 , ตามลำดับ) รวมทั้งการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย ในวันที่ 1 14 30 และ 90 ก็ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในทุกช่วงเวลาเช่นกัน ($p=0.72, 0.88, 0.18$ และ 0.29 , ตามลำดับ) ผลข้างเคียงจากยาทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน
- สรุป** : จากการศึกษานี้พบว่า การให้โคลชิซินไม่สามารถลดการอักเสบในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่ได้รับการทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน และไม่พบการเปลี่ยนแปลงของการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายเมื่อเทียบกับยาหลอก
- คำสำคัญ** : กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน การทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน โคลชิซิน ซี-แอกทีฟโปรตีน

ABSTRACT

- Background** : The main cause of acute myocardial infarction (AMI) is atheromatous plaque rupture or erosion, which later stimulates clotting systems and leads to a partial or complete blockage of a coronary artery. Additionally, systemic inflammatory response is also a recognized factor correlated with AMI. A persistent elevated level of circulating inflammatory markers like C-reactive protein (CRP) increases the risk of further unfavorable cardiovascular outcomes after AMI. Colchicine, an anti-inflammatory medication, has been found to minimize cardiovascular events in people who have had a recent myocardial infarction.
- Objective** : To evaluate the efficiency of low-dose colchicine on inflammation compared to placebo in patients with acute myocardial infarction who received primary percutaneous coronary intervention (PPCI).
- Methods** : A randomized, controlled, double-blind study that included 36 patients, aged between 18 and 80 years old, who were diagnosed with acute myocardial infarction and successfully treated with percutaneous coronary intervention at Surin Hospital was carried out. The patients were assigned to receive either colchicine 0.6 mg once daily or placebo for a month. All patients received an optimal medical treatment following guideline. C-reactive protein (CRP), left ventricular ejection fraction (LVEF) and side effects from the medication were assessed for 3 months.
- Results** : When comparing between 0.6 mg of colchicine and the placebo administered to the patients, there was no statistically difference in CRP level from the start of the study, day 3, day 14 and day 30 ($p = 0.96, 0.52, 0.59, \text{ and } 0.30$, respectively). Furthermore, there was also no difference in left ventricular ejection fraction at day 1, day 14, day 30, and day 90 as well ($p=0.72, 0.88, 0.18, \text{ and } 0.28$, respectively). Similarly, there were no differences in the side effects of the drugs.
- Conclusions** : From this study, the efficacy of colchicine on inflammatory response compared to placebo in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention could not be demonstrated. Furthermore, there was no difference in left ventricular ejection fraction between the two groups.
- Keywords** : Acute myocardial infarction (AMI), primary percutaneous coronary intervention (PPCI), colchicine, C-reactive protein (CRP).

หลักการและเหตุผล

การเสียชีวิตจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันเป็นสาเหตุสูงสุดสามอันดับแรกของประเทศไทยและทั่วโลก สาเหตุหลักเกิดจากตะกอนหรือตะกรัน (atheromatous plaque) ในหลอดเลือดหัวใจมีการปริแตก ทำให้สารที่อยู่ภายใน atheromatous

plaque ออกมาสัมผัสกับกระแสเลือด ร่วมกับมีสารก่อลิ่มเลือด (thrombogenic substance) ต่างๆ จากผนังหลอดเลือด ไปสัมผัสกับส่วนต่างๆ ของเลือดที่ไหลเวียนอยู่ ทำให้เกร็ดเลือดเข้าไปจับบริเวณที่มีรอยฉีกขาดและกระตุ้นกระบวนการจับเป็นลิ่มเลือด (clotting system)

เป็นผลให้มีลิ้มเลือดเกิดขึ้น รวมทั้งมีกระบวนการอักเสบต่างๆ เข้ามาเกี่ยวข้อง ถ้าลิ้มเลือดที่เกิดขึ้นมีขนาดใหญ่จนเกิดการอุดตันหลอดเลือดหัวใจทั้งหมดจะตามมาด้วยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันได้

กระบวนการอักเสบมีความสำคัญทั้งทำให้เกิดหลอดเลือดแดงแข็งและในภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน⁽¹⁾ มีการศึกษาการใช้ยาที่คิดว่าสามารถลดการอักเสบที่ทำให้เกิด atherosclerosis ซึ่งมีทั้งที่ได้ผลแต่มีภาวะแทรกซ้อนจากยาเอง และไม่ได้ผลในการลดกระบวนการอักเสบ เช่น การให้ canakinumab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ในการยับยั้ง interleukin-1beta สามารถลด cardiovascular events ลงได้ ร้อยละ 15 จาก CANTOS study⁽²⁾ แต่เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากภาวะติดเชื้อจึงไม่ได้ใช้ยานี้ในการป้องกันการเกิด cardiovascular event, Methotrexate ไม่ลดทั้ง cardiovascular outcomes และ plasma markers of inflammation จาก CIRT trial⁽³⁾ ยากลุ่ม Statin เป็นยามาตรฐานที่ต้องให้ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันทุกรายเพื่อหวังผล pleiotropic effect ในการลดกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นในหลอดเลือดหัวใจ นอกเหนือจากลดระดับ cholesterol ในกระแสเลือด Corticosteroids และ non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) สามารถลดการอักเสบได้ดี แต่มีข้อห้ามใช้ในภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (class III)

Colchicine ออกฤทธิ์ยับยั้งการเกิด microtubule polymerization โดยเข้าไปจับกับ tubulin รบกวนการทำงาน mitotic spindle เกิด depolymerization และทำให้ fibrilla microtubule ในเม็ดเลือดขาวและเซลล์ motile อื่นๆ หายไป จึงยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาวไปยังบริเวณที่เกิดการอักเสบ ลดเมตาบอลิซึม และ phagocytic activity ของเซลล์เม็ดเลือดขาว นอกจากนั้นยายังยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์อีกด้วย⁽⁴⁻⁶⁾ มีหลักฐานว่า colchicine สามารถลดการอักเสบใน cardiovascular disease ได้⁽⁷⁾ จึงน่าจะนำมาใช้ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันได้อย่างปลอดภัย มีหลายการศึกษาที่บ่งชี้ว่า colchicine low dose (ขนาดน้อยกว่า 1.2 mg/d) สามารถลดกระบวนการอักเสบ

ใน cardiovascular disease ได้ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว เช่น Spyridon Deferos⁽⁸⁾ ศึกษาการให้ colchicine 1 mg/d เป็นเวลา 5 วัน ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่ได้รับการทำการหัตถการใส่สายสวนหลอดเลือดหัวใจ (percutaneous coronary intervention, PCI) เพื่อดูว่าสามารถลดกระบวนการอักเสบได้หรือไม่ ปรากฏว่ากลุ่มที่ได้ colchicine ค่า plasma markers of inflammation; Creatinine kinase-myocardial brain fraction (CK-MB), Troponin T, CRP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.001$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกและเมื่อตรวจด้วย cardiovascular Magnetic Resonance Imaging (MRI) กลุ่มที่ได้ colchicine ค่า cardiac infarct size น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.019$) นั้นแสดงว่าการให้ colchicine ใน acute phase ของผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันสามารถลดกระบวนการอักเสบลงได้ ส่วนการให้ colchicine low dose ในระยะยาว (secondary prevention) Nidorf SM⁽⁹⁾ ใน LoDoCo2 trial ศึกษาการให้ colchicine 0.5 mg/d ในผู้ป่วย stable coronary disease สามารถลด cardiovascular event ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$) และจากการศึกษาของ Jean-Claude Tardif⁽¹⁰⁾ ใน COLCOT trial ให้ colchicine 0.5 mg/d เป็น secondary prevention ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่ได้รับการทำการหัตถการใส่สายสวนหัวใจ (PCI) เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ระยะเวลาการได้รับยาทั้ง 2 กลุ่ม ค่ากลาง (median) นาน 19.6, 19.5 เดือน ในกลุ่มที่ได้ colchicine และยาหลอกตามลำดับ ปรากฏว่าสามารถลด ischemic cardiovascular events ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.02$) แต่ทั้งสองการศึกษาพบผลข้างเคียงระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ มวนท้อง ท้องเสีย ร้อยละ 15-17.5

การศึกษาที่มีจนถึงปัจจุบันพบว่า การให้ colchicine ในช่วง acute phase ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่ามีประโยชน์จริงหรือไม่ ในการลดการอักเสบ จึงเป็นที่มาของการวิจัยในครั้งนี้นี้ เนื่องจากประเทศไทยมี colchicine ขนาด 0.6 mg (ต่างประเทศมีทั้งขนาด

0.5, 0.6 mg) และยังไม่มีการศึกษามาก่อนถึง ประสิทธิภาพในการลดการอักเสบจากกล้ามเนื้อหัวใจ ตายเฉียบพลันว่าจะได้ผลดีเหมือนกับ colchicine 0.5 mg ที่ใช้ในต่างประเทศหรือไม่ จึงเป็นที่มาของการวิจัย ในครั้งนี้

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของโคลชิซิน เปรียบเทียบกับยาหลอกในการลดระดับ C-reactive protein ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่ได้รับการ ทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือด ที่อุดตัน (primary outcome) และความแตกต่างของ การบิบัติของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายเมื่อติดตาม การรักษานครบ 90 วัน (secondary outcome)

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา เป็นงานวิจัยแบบสุ่มและ มีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง (randomized, controlled, double-blind trial) เปรียบเทียบ ประสิทธิภาพของยา colchicine 0.6 มิลลิกรัมต่อวัน กับกลุ่มที่ได้ยาหลอกโดยให้ยานาน 30 วัน ในผู้ป่วย กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันและได้รับการทำหัตถการ ใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตันโดยงานวิจัยนี้ ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม การวิจัยในมนุษย์ องค์การแพทย์โรงพยาบาลสุรินทร์ เลขที่หนังสือรับรอง 38/2563 หมายเลขทะเบียนใน Thai Clinical Trial Registry 20210127005

กลุ่มตัวอย่าง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามี ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่ได้รับการทำ หัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน ที่นอนรักษาในโรงพยาบาลสุรินทร์ภายใน 24 ชั่วโมง หลังทำ PCI

เกณฑ์คัดเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

ผู้ป่วยอายุ 18-80 ปี นอนรักษาในโรงพยาบาลสุรินทร์ ด้วยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ที่ได้รับการทำ หัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน

(PCI) ช่วงเดือนมิถุนายน พ.ศ.2563 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ.2564 และติดตามการรักษาจนถึงเดือนพฤษภาคม พ.ศ.2564

เกณฑ์คัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria) ได้แก่หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร มีภาวะของ การอักเสบ โรคติดเชื้อ โรคกระดูกแข็ง กำลังได้รับการรักษา ด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์หรือสเตียรอยด์ มีประวัติแพ้ colchicine ได้รับการรักษาด้วยยา colchicine อยู่แล้ว มีข้อห้ามของการให้ colchicine หรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงของ colchicine ได้ ท้องเสียเรื้อรัง ไตวายเทียบเท่าระยะที่ 4 ขึ้นไป ตับวาย Child-Pugh class B, C หัวใจล้มเหลวรุนแรงเทียบเท่า ระยะที่ 3 ขึ้นไป ภาวะหัวใจหยุดเต้น ช็อกจากโรคหัวใจ stent thrombosis ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าร่วม โครงการวิจัย

วิธีทำการศึกษา ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตรง ตามเกณฑ์และยินยอมเข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการ ปฏิบัติตามขั้นตอนการวิจัยโดยพยาบาลในหอผู้ป่วย วิกฤตโรคหัวใจจะเป็นผู้ให้ยาหลังได้รับการสุ่มแบบ block randomization กลุ่มที่ 1 ได้รับยา colchicine 0.6 มิลลิกรัมต่อวันภายใน 24 ชั่วโมง หลังทำหัตถการ ใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตันกลุ่มที่ 2 ให้ยาหลอกวันละ 1 เม็ด ทั้ง 2 กลุ่มให้ยาเป็นระยะเวลา 30 วัน มีการเจาะเลือดพื้นฐาน ได้แก่ CBC, FBS, Lipid profile, LFT, PT, PTT, electrolyte, high sensitivity-Troponin I (hs-Troponin I), CKMB, CRP ก่อนทำ หัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน ทุกรายในห้องปฏิบัติการสวนหลอดเลือดหัวใจ เจาะเลือด hs-Troponin I, CRP, CKMB วันที่ 1 2 3 14 และวันที่ 30 เจาะเลือดเฉพาะ CRP ตรวจ Echocardiography ภายใน 24 ชั่วโมงแรก วันที่ 14 30 และวันที่ 90 โดย พยาบาล sonography เป็นผู้ทำและแพทย์เป็นผู้อ่านผล มีการนัดติดตามอาการผู้ป่วย วันที่ 14 30 และ 90 วัน ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาตามมาตรฐาน (optimal medical treatment) ได้แก่ aspirin, P₂Y₁₂ inhibitors, statin, beta blocker, ACEI or ARB ระหว่างที่นอนอยู่ใน โรงพยาบาลและตรวจติดตามการรักษา ถ้าผู้ป่วยมีการ

แพทย์หรือมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาในระหว่างที่กำลังวิจัย ผู้ป่วยสามารถหยุดการเข้าร่วมวิจัยและแจ้งผู้ทำการวิจัยเพื่อให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อไป เมื่อสิ้นสุดการทดลองผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลลงโปรแกรม Excel และส่งให้นักสถิติเป็นผู้วิเคราะห์คำนวณขนาดตัวอย่างจากโปรแกรม stata ด้วยสูตรการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยประชากร 2 กลุ่มแบบเป็นอิสระ อ้างอิงค่าพารามิเตอร์จากการศึกษา Spyridon Deftereos⁽⁸⁾ ที่มีค่าเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้ colchicine เท่ากับ $3,144\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ และค่าเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้ยาหลอกเท่ากับ $6,184\text{ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของกลุ่มที่ได้ colchicine เท่ากับ $2,200\text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของกลุ่มที่ได้ยาหลอกเท่ากับ 3,800 กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.05 กำหนดกำลังของการทดสอบเท่ากับร้อยละ 80 คำนวณผู้เข้าร่วมวิจัยได้กลุ่มละ 18 ราย รวมเป็นจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 36 ราย

สำหรับข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุดและค่าสูงสุด ตามการแจกแจงของข้อมูล สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพใช้จำนวนและร้อยละ ตัวแปร continuous ใช้ t-test ตัวแปร categorical ใช้ Chi square และ Fisher's exact probability test

ผลการศึกษา

จากการศึกษาผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันและได้รับการทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตันทั้งหมด 36 ราย เป็นกลุ่มที่ได้โคลชิซิน 18 ราย และได้ยาหลอก 18 ราย พบว่าไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่ทำการศึกษาทั้ง 2 กลุ่ม (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะข้อมูลประชากรที่ทำการศึกษา

Characteristics	Colchicine (n=18) n(%)	Control (n=18) n(%)	p-value
Age, year($\pm$ SD)	62.2($\pm$ 10.3) (39-80)	65.5($\pm$ 8.8)(48-76)	0.30
Male	14(77.8%)	15(83.3%)	1.00*
Diabetes	7(38.9%)	5(27.8%)	0.48
Hypertension	6(33.3%)	6(33.3%)	1.00
Dyslipidemia	12(66.7%)	13(72.2%)	0.72
Smoking	11(61.1%)	8(44.4%)	0.32
Previous of myocardial infarction	1(5.6%)	1(5.6%)	1.00*
History of coronary artery bypass graft	-	-	-
Previous of percutaneous coronary intervention PCI	1(5.6%)	1(5.6%)	1.00*
eGFR ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	84.8($\pm$ 25.8)	80.5($\pm$ 24.9)	0.62
Chronic kidney disease (CKD) stage			0.41*
No CKD	15(83.3%)	12(66.7%)	
Stage1	-	-	
Stage2	1(5.6%)	4(22.2%)	
Stage3	2(11.1%)	2(11.1%)	

*fisher's exact

พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ colchicine เส้นเลือด Right coronary artery(RCA) ร้อยละ 56.6 อย่างมีนัย
culprit lesion คือ Left anterior descending (LAD) สำคัญ (p=0.02) (ตารางที่ 2)
ร้อยละ 72.2 ซึ่งต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอกพบว่าเป็น

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลหัตถการของประชากรที่ทำการศึกษา

	Colchicine group (n=18) n(%)	Control group (n=18) n(%)	p-value
Culprit lesion			0.02*
Left anterior descending LAD (%)	13 (72.2%)	8(44.4%)	
Right coronary artery RCA (%)	3(16.7%)	10(55.6%)	
Left circumflex artery LCx (%)	2(11.1%)	0(0.0%)	
TIMI flow before PCI			0.19
0-1 (%)	15(83.3%)	12(66.7%)	
2 (%)	0(0.0%)	3(16.6%)	
3 (%)	3(16.7%)	3(16.7%)	
TIMI flow post PCI			
0-1 (%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
2 (%)	0(0.0%)	0(0.0%)	
3 (%)	18(100.0%)	18(100.0%)	

*fisher's exact

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยาระหว่างที่นอนรักษา (ตารางที่ 3) และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของ
อยู่ในโรงพยาบาลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันเช่นกัน (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลยาที่ได้รับระหว่างที่นอนอยู่ในโรงพยาบาลของประชากรที่ทำการศึกษา

	Colchicine group (n=18) n(%)	Control group (n=18) n(%)	p-value
ASA (%)	18(100.0%)	18(100.0%)	-
Clopidogrel (%)	9(50.0%)	7(38.9%)	0.50
Ticagrelor (%)	6(33.3%)	9(50.0%)	0.31
Prasugrel (%)	3(16.7%)	2(11.1%)	0.63
Statin (%)	18(100.0%)	18(100.0%)	-
ACEI or ARB (%)	7(38.9%)	10(55.6%)	0.32
Beta blocker (%)	9(50.0%)	9(50.0%)	1.00

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของประชากรที่ทำการศึกษา

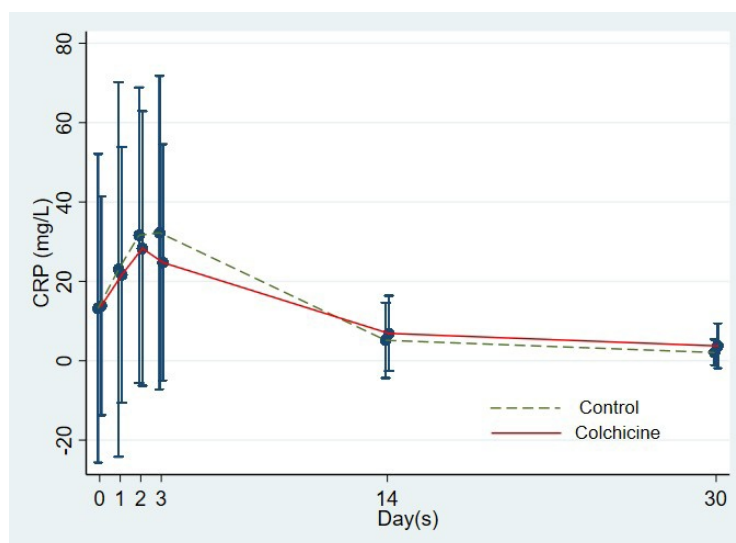
	Colchicine group (n=18) mean(±SD)	Control group (n=18) mean(±SD)	p-value
Hb(g/dL)	12.9(±1.9)	12.6(±2.2)	0.70
WBC	11122.2(±3832.3)	12438.9(±4379.1)	0.34
FBS(mg/dL)	142.1(±43.5)	131.6(±50.4)	0.51
Total cholesterol(mg/dL)	202.7(±43.2)	207.8(±48.5)	0.74
Total triglyceride(mg/dL)	139.2(±62.0)	121.9(±41.2)	0.33
HDL(mg/dL)	46.6(±10.6)	46.2(±7.9)	0.89
LDL(mg/dL)	129.9(±27.0)	139.1(±37.9)	0.41

ในกลุ่มที่ได้ colchicine ค่า CRP วันที่ 3 คือ 32.2 mg/L สูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก คือ 24.7 mg/L แต่เมื่อติดตามไปวันที่ 14 และ 30 พบว่าค่า CRP ของกลุ่มที่ได้ colchicine ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก คือ 5.2 mg/L, 6.9 mg/L และ 2.1 mg/L, 3.7 mg/L ตามลำดับ แต่ไม่พบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้งสองกลุ่มในทุกช่วงเวลา ที่ทำการศึกษา ($p=0.96, 0.52, 0.59$ และ 0.30 ตามลำดับ) การบีบตัวของหัวใจ

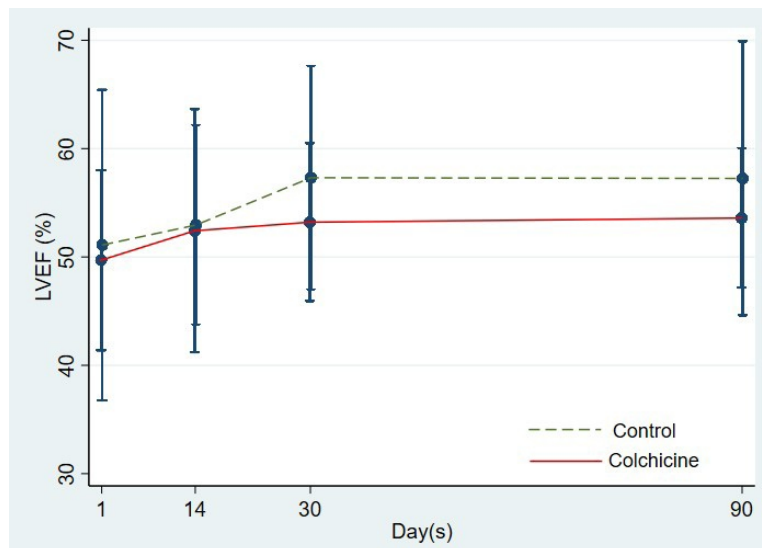
ห้องล่างซ้ายในวันที่ 1 14 30 และ 90 ก็ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในทุกช่วงเวลา ที่ทำการศึกษาเช่นกัน ($p=0.71, 0.88, 0.18$ และ 0.28 ตามลำดับ) (ตารางที่ 5 ภาพที่ 1 และภาพที่ 2) พบผลข้างเคียงเล็กน้อยในทั้งสองกลุ่ม คืออาการท้องอืดกลุ่มละ 1 ราย (ร้อยละ 5.6) และทั้งสองกลุ่มกินยาและมาตรวจติดตามการรักษาสม่ำเสมอตลอดระยะเวลา ที่ทำการศึกษา

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลค่า C Reactive Protein และการบีบตัวของหัวใจของประชากรที่ศึกษา

	Colchicine group (n=18) mean($\pm$ SD)	Control group (n=18) mean($\pm$ SD)	p-value
CRP (mg/L)			
Day 0	13.2($\pm$ 38.9)	13.8($\pm$ 27.6)	0.96
Day 3	32.2($\pm$ 39.5)	24.7($\pm$ 29.8)	0.52
Day 14	5.2($\pm$ 9.5)	6.9($\pm$ 9.5)	0.59
Day 30	2.1($\pm$ 3.2)	3.7($\pm$ 5.6)	0.30
LVEF (%)			
Day 1	49.7($\pm$ 8.3)	51.1($\pm$ 14.3)	0.72
Day 14	52.4($\pm$ 11.2)	52.9($\pm$ 9.2)	0.88
Day 30	53.2($\pm$ 7.3)	57.3($\pm$ 10.3)	0.18
Day 90	53.6($\pm$ 6.4)	57.3($\pm$ 12.6)	0.28



ภาพที่ 1 กราฟแสดงค่า C Reactive Protein



ภาพที่ 2 กราฟแสดงค่า Left ventricular ejection fraction

อภิปรายผล

จากการศึกษานี้พบว่า การให้ colchicine 0.6 มิลลิกรัมต่อวันนาน 1 เดือน ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันและได้รับการทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจ เพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีความสำคัญทางสถิติ ของค่า C reactive protein (CRP) และการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (LVEF) ในทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษา

ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Mariana Akodad⁽¹¹⁾ ใน COLIN trial เป็นการวิจัยแบบเปิด ศึกษาผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันและได้รับการทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน 45 ราย ผู้ป่วย 23 ราย ได้ยา colchicine 1 mg/d นาน 1 เดือน ทั้งหมดได้รับยาภายใน 24 ชั่วโมง โดยไม่ได้ loading dose พบว่าค่าเอนไซม์ CRP, CPK, hs-Trop I และค่า LVEF วัดโดย echocardiography หรือ cardiac MRI เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน จากการศึกษา การอักเสบที่แสดงโดยค่า CRP หลังได้รับยา colchicine ไม่แตกต่างกันตั้งแต่แรกและในทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษาเมื่อเทียบกับยาหลอก จึงไม่ส่งผลให้มีการลดปริมาณกล้ามเนื้อหัวใจที่ตายตามมา ซึ่งวัดค่าการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายไม่พบว่ามีแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม

แต่เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Spyridon Devereux⁽⁸⁾ ซึ่งศึกษาผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันและได้รับการทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน 151 ราย ผู้ป่วย 77 ราย ได้ยา colchicine วัดปริมาณของค่าเอนไซม์ CK-MB, high sensitivity cardiac Troponin I รวมทั้งปริมาณของกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ตรวจด้วย cardiac MRI พบว่าทุกค่าลดลงอย่างมีความสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ค่าที่บ่งชี้ถึงกระบวนการอักเสบในร่างกาย คือ CRP, neutrophil count ก็ลดลงเช่นเดียวกัน กลุ่มที่ได้ colchicine cardiac infarct size น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก เส้นเลือดที่เป็น culprit lesion ทั้งสองกลุ่ม คือ LAD ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้ เส้นเลือดที่เป็น culprit lesion ในกลุ่มที่ได้ colchicine คือ LAD พบมากถึงร้อยละ 72 ซึ่งเส้นเลือดนี้เลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจเป็นบริเวณกว้าง ถ้ามีการอุดตันเกิดขึ้นกล้ามเนื้อหัวใจตายจะเป็นปริมาณมากและกระตุ้นให้เกิดการอักเสบได้มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก เส้นเลือดที่เป็น culprit lesion ส่วนใหญ่ คือ RCA พบร้อยละ 55 กลุ่มที่ได้ colchicine ค่า CRP ขึ้นสูงสุดในวันที่ 3 และเมื่อติดตามการรักษาในวันที่ 14 และ 30 ค่า CRP มีแนวโน้มลดลง เป็นสัดส่วนที่มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก ถึงแม้ว่าจะไม่มี

ความสำคัญทางสถิติ แสดงว่า colchicine มีแนวโน้มว่าจะลดกระบวนการอักเสบของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันได้บางส่วนจริง สาเหตุที่ผลการศึกษาทั้งสองต่างก็น่าจะเป็นผลจากขนาดของยา วิธีบริหารยา และระยะเวลาที่เริ่มให้ยาที่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 การศึกษา คือในการศึกษาของ Spyridon ให้ colchicine loading 2 mg ในห้องปฏิบัติการสวนหัวใจเลย หลังจากนั้นให้ยา 1 mg/d นาน 5 วัน ในขณะที่การศึกษานี้ให้ colchicine 0.6 mg/d เริ่มยาภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากที่เสร็จสิ้นกระบวนการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันแล้วที่หอผู้ป่วยวิกฤตโรคหัวใจ ระยะเวลาที่ให้ยาได้เร็วก่อนที่จะมี reperfusion injury ทำให้กระบวนการอักเสบที่จะเกิดตามมาลดลง ส่งผลให้เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบและปริมาตรของกล้ามเนื้อหัวใจที่ตายลดลงตามด้วยจึงเป็นน่าจะเป็นเหตุให้ผลการศึกษาทั้งสองต่างกัน

ประโยชน์ของการให้ colchicine low dose ในระยะยาว ยืนยันจากการศึกษาของ Jean-Claude Tardif⁽¹⁰⁾ ศึกษาผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายและได้รับการทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตันที่เกิดขึ้นภายใน 30 วัน เปรียบเทียบการให้ colchicine 0.5 mg/d ในระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ระยะเวลาการได้ยาในกลุ่มที่ได้ colchicine และยาหลอก ค่ากลาง (median) 19.6 19.5 เดือน ตามลำดับ ติดตามการรักษา 22.6 เดือน ปรากฏว่าสามารถลด composite of death from cardiovascular cause, resuscitated cardiac arrest, myocardial infarction, stroke or urgent hospitalization for angina leading to coronary revascularization ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.02$) และผลข้างเคียงจากการรักษาไม่แตกต่างกัน ($p=0.35$)

การให้ colchicine ช่วง acute phase ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน มีทั้งการศึกษาที่แสดงถึงประโยชน์ว่าสามารถลดการอักเสบ ลดปริมาตรกล้ามเนื้อหัวใจตายได้ แต่การศึกษา Colin trail⁽¹¹⁾ และ LoDoCo-MI study⁽¹²⁾ ให้ข้อมูลตรงข้ามกันเนื่องจากยังไม่ได้ข้อสรุปที่แท้จริงของประโยชน์ colchicine ช่วง acute phase ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตาย

เฉียบพลันจึงควรมีการศึกษาที่มากขึ้นเพื่อพิสูจน์สมมติฐานนี้ รอข้อมูลจากการศึกษาล่าสุดชื่อ Colchicine for Left Ventricular Infarction Size Reduction in Acute Myocardial Infarction⁽¹³⁾ (The COVERT-MI) เพื่อตอบคำถามของการให้ยา colchicine ช่วง acute phase ว่าได้ประโยชน์จริงหรือไม่ ข้อจำกัดที่พบจากการศึกษานี้คือ 1. การทดสอบเพื่อแสดงถึงการอักเสบควรเลือกเป็น hs-CRP ซึ่งมีความไว ความจำเพาะต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด และความละเอียดมากกว่า CRP 2. การประเมินการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจด้วยวิธี echocardiography ค่าที่ได้ไม่เที่ยงตรงขึ้นอยู่กับผู้ทำ อาจจะใช้ cardiac MRI แทนค่าจะเที่ยงตรงกว่า 3. ไม่ได้มีการนับเม็ดเลือดขาวมาตรวจติดตามการรักษา ทำให้ไม่แน่ใจว่าผู้ป่วยได้ยาครบตลอดการศึกษาหรือไม่

สรุป

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดทั้งสองทางของการให้โคลชิซิน 0.6 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันในจังหวัดสุรินทร์ ตัวชี้วัดที่สำคัญกับกระบวนการอักเสบของร่างกายคือ CRP ที่ตอบสนองต่อภาวะนี้ในระยะเวลา 1 เดือน และการเปลี่ยนแปลงของปริมาณกล้ามเนื้อหัวใจตายโดยดูจากค่า LVEF ติดตามเป็นระยะเวลา 3 เดือน พบว่าการให้โคลชิซิน 0.6 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลานาน 1 เดือน ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันและได้รับการทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน ไม่มีประโยชน์ทั้งในแง่ของการลดลงของค่า CRP และไม่มีการเพิ่มขึ้นของการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายเมื่อติดตามการรักษาจนครบ 3 เดือน

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้อย่างสมบูรณ์ด้วยความกรุณาอย่างยิ่งจาก พญ.นิธิกุล เต็มเอี่ยม ที่ได้ให้คำแนะนำแก้ไขข้อมูลทางสถิติจนการศึกษาวិจัยในครั้งนี้เสร็จสมบูรณ์

เอกสารอ้างอิง

1. Moreira DM, da Silva RL, Vieira JL, Fattah T, Lueneberg ME, Gottschall CA. Role of vascular inflammation in coronary artery disease: potential of anti-inflammatory drugs in the prevention of atherothrombosis. Inflammation and anti-inflammatory drugs in coronary artery disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015;15(1):1-11. doi: 10.1007/s40256-014-0094-z.
2. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(12):1119-31. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
3. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med* 2019;380(8):752-62. doi: 10.1056/NEJMoa1809798.
4. Devereux S, Giannopoulos G, Papoutsidakis N, Panagopoulou V, Kossyvakis C, Raisakis K, et al. Colchicine and the heart: pushing the envelope. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(20): 1817-25. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.726.
5. Aimo A, Pascual-Figal DA, Barison A, Cediel G, Vicente ÁH, Saccaro LF, et al. Colchicine for the treatment of coronary artery disease. *Trends Cardiovasc Med* 2021;31(8):497-504. doi: 10.1016/j.tcm.2020.10.007
6. Ajala ON, Everett BM. Targeting Inflammation to Reduce Residual Cardiovascular Risk. *Curr Atheroscler Rep* 2020;22(11):66. doi: 10.1007/s11883-020-00883-3.
7. Hemkens LG, Ewald H, Gloy VL, Arpagaus A, Olu KK, Nidorf M, et al. Colchicine for prevention of cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(1):CD011047. doi: 10.1002/14651858.CD011047.
8. Devereux S, Giannopoulos G, Angelidis C, Alexopoulos N, Filippatos G, Papoutsidakis N, et al. Anti-Inflammatory Treatment With Colchicine in Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Circulation* 2015;132(15): 1395-403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611.
9. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;383(19):1838-47. doi: 10.1056/NEJMoa2021372.
10. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019;381(26): 2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388
11. Akodad M, Lattuca B, Nagot N, Georgescu V, Buisson M, Cristol JP, et al. COLIN trial: Value of colchicine in the treatment of patients with acute myocardial infarction and inflammatory response. *Arch Cardiovasc Dis* 2017;110(6-7):395-402. doi: 10.1016/j.acvd.2016.10.004
12. Hennessy T, Soh L, Bowman M, Kurup R, Schultz C, Patel S, et al. The Low Dose Colchicine after Myocardial Infarction (LoDoCo-MI) study: A pilot randomized placebo controlled trial of colchicine following acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2019;215:62-9. doi: 10.1016/j.ahj.2019.06.003.

13. Bresson D, Roubille F, Prieur C, Biere L, Ivanes F, Bouleti C, et al. Colchicine for Left Ventricular Infarct Size Reduction in Acute Myocardial Infarction: A Phase II, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study Protocol - The COVERT-MI Study. *Cardiology* 2021;146(2):151-60. doi: 10.1159/000512772.