

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลของโคลชิซินต่อการลดการอักเสบของผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันในโรงพยาบาลสุรินทร์

ถาวร ขู่มั่นกลิ่น, พ.บ.

หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์

Received: November 9, 2021 Revised: November 29, 2021 Accepted: February 6, 2022

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: ผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่รักษาโดยการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันร่วมกับการรักษาตามมาตรฐานของโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย ถ้าค่า C reactive protein (CRP) ซึ่งบ่งบอกว่าการอักเสบในร่างกายยังสูงอยู่พบว่ามีโอกาสกลับเป็นซ้ำของโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคตได้สูง โคลชิซินเป็นยาต้านการอักเสบซึ่งมีข้อมูลว่าสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจตีบได้

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลการลดการอักเสบของยาโคลชิซิน 0.6 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่ได้รับการทำการหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตันโดยดูค่า high sensitivity-Troponin I (hs-Trop I), Creatinine kinase-myocardial brain fraction (CK-MB), CRP เป็นผลลัพธ์หลัก การบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย และผลข้างเคียงจากยาเป็นผลลัพธ์รอง

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยอายุ 18-80 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันและได้รับการทำการหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตันในโรงพยาบาลสุรินทร์จำนวน 44 ราย สุ่มเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้โคลชิซิน 0.6 มิลลิกรัมต่อวันและอีกกลุ่มได้ยาหลอก ทั้งสองกลุ่มให้ยานาน 14 วัน ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาตามมาตรฐานของโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย ดูความแตกต่างของค่า hs-Trop I, CKMB, CRP, การบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้าย และผลข้างเคียงของยาโคลชิซินกับยาหลอกเมื่อสิ้นสุดการศึกษา

ผลการศึกษา: การให้โคลชิซิน 0.6 มิลลิกรัมต่อวันเทียบกับยาหลอก ไม่พบความแตกต่างในข้อมูลพื้นฐานทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่ อายุ เพศ ปัจจัยเสี่ยง เช่น โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง การสูบบุหรี่ รวมทั้งผลข้างเคียงจากยา ไม่พบความแตกต่างของค่า hs-Trop I วันเริ่มการศึกษา, วันที่ 1, 2, 3, 4 และวันที่ 14 ($p=0.15, 0.11, 0.96, 0.71, 0.45, 0.22$ ตามลำดับ) ค่า CKMB ($p=0.64, 0.90, 0.41, 0.57, 0.66$ ตามลำดับ) ค่า CRP ($p=0.86, 0.96, 0.75, 0.52, 0.66, 0.51$ ตามลำดับ) รวมทั้งการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายในวันที่ 1 และ 14 ก็ไม่พบความแตกต่างเช่นกัน

สรุป: จากการศึกษาการให้โคลชิซินในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ไม่แสดงให้เห็นว่าสามารถลดการอักเสบของร่างกายเมื่อเทียบกับยาหลอก

คำสำคัญ: กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน, การทำการหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน, โคลชิซิน, C reactive protein

Thaiclinicaltrials.org number, TCTR20210127002

ORIGINAL ARTICLE

The Effects of Colchicine on Inflammation Reduction in Patients with Acute Myocardial Infarction in Surin Hospital

Thaworn Choochunklin, M.D.

Cardiology, Department of Medicine, Surin Hospital

ABSTRACT

BACKGROUND: In patients with acute myocardial infarction (AMI) receiving reperfusion therapy and the standard treatment for myocardial infarction, persistent elevated C-reactive protein (CRP) indicating high inflammation in the body can cause a high recurrence of cardiovascular diseases in the future. Colchicine is an anti-inflammatory drug, which has data confirming that it can reduce the incidence of cardiovascular diseases in patients with coronary artery disease (CAD).

OBJECTIVE: To study the effects of the inflammation reduction of 0.6 mg of colchicine in patients with AMI with primary percutaneous coronary intervention (PPCI) by focusing on hs-Trop I, CKMB, and CRP as the major results, whereas the left ventricular ejection fraction (LVEF) and side effects of the drugs would be the secondary results.

METHODS: The study consisted of 44 patients aged between 18-80 years diagnosed with AMI and successful PPCI in Surin Hospital, Surin, Thailand. They were randomized into two groups. The first group received a daily dosage of 0.6 mg of colchicine, and the second group received a placebo. Both received the drugs for 14 days. All patients were treated in accordance with the standard treatment for myocardial infarction. The differences of hs-Trop I, CKMB, CRP, and the left ventricular ejection fraction were observed, along with the side effects of colchicine and the placebo at the end of the study.

RESULTS: When comparing 0.6mg of colchicine with the placebo given to the patients, no difference was found from the primary data in both groups, i.e., age, sex, and risk factors; such as, diabetes, hypertension, smoking, and side effects from the drugs. Furthermore, no difference of hs-Trop I was found from the start of the study, day 1, 2, 3, 4, and day 14 ($p=0.15, 0.11, 0.96, 0.71, 0.46,$ and 0.23 , respectively), CKMB ($p=0.65, 0.91, 0.41, 0.58,$ and 0.66 , respectively), and CRP ($p=0.86, 0.97, 0.75, 0.53, 0.67,$ and 0.52 , respectively). There was also no difference of the left ventricular ejection fraction found on Day 1 and Day 14 as well ($p=0.78$ and 0.67).

CONCLUSIONS: According to the study, the inflammatory response of colchicine in patients with AMI did not show any inflammation reduction when compared with the placebo.

KEYWORDS: Acute myocardial infarction (AMI), primary percutaneous coronary intervention (PPCI), colchicine, C-reactive protein

บทนำ

ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน เป็นสาเหตุการเสียชีวิตหนึ่งในสามอันดับแรกของประเทศไทยและทั่วโลก สาเหตุหลักเกิดจากตะกอนหรือตะกรันในหลอดเลือดหัวใจมีการปริแตก กระบวนการอักเสบมีความสำคัญในภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันและการเกิดหลอดเลือดแดงแข็ง¹ มีการศึกษาการให้ยาที่คิดว่าสามารถลดการอักเสบที่ทำให้เกิด Atherosclerosis ซึ่งมีทั้งที่ได้ผลแต่มีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา เช่น Canakinumab เป็น Monoclonal antibody ออกฤทธิ์ยับยั้ง Interleukin-1beta สามารถลด Cardiovascular events ลงได้ร้อยละ 15 จาก CANTOS study แต่เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อ² ทำให้ไม่ได้ใช้ยานี้ในการป้องกันการเกิด Cardiovascular event ยาที่ไม่ส่งผลในการลดกระบวนการอักเสบ เช่น Methotrexate ไม่ลดทั้ง Cardiovascular outcomes และ plasma markers of inflammation จาก CIRT trial³ สเตอรอยด์และยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่กลุ่มสเตอรอยด์สามารถลดการอักเสบได้ดี แต่เป็นข้อห้ามใช้ในภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (class III) ยาลดไขมันกลุ่ม statin เป็นยามาตรฐานที่ต้องให้ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันทุกรายเพื่อหวังผล Pleiotropic effect ในการลดกระบวนการอักเสบในหลอดเลือดหัวใจนอกเหนือจากการลดระดับไขมันคอเลสเตอรอลในกระแสเลือด

Colchicine ออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการ Microtubule polymerization โดยไปจับกับ α - β interface ตรงจุดศูนย์กลางของ Tubulin heterodimer ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ Cytoskeletal ใน cell mitosis, exocytosis, motility โดยเฉพาะเซลล์อักเสบ นอกจากนั้นยายังไปยับยั้งการสร้าง Interleukin-1 ของ neutrophil, ลดการยึดติดของ neutrophil กับ vascular endothelium, ปรับลดการแสดงออกของ tumor necrosis factor- α (TNF- α) receptor ในเซลล์ macrophage และเซลล์ endothelium colchicine ยับยั้งการกระตุ้นเซลล์ immune, ยับยั้งการตอบสนองของกระบวนการอักเสบในร่างกายร่วมด้วย⁴ ส่วนการลดการอักเสบของ Atherosclerotic plaque โดยยับยั้งปฏิกิริยาระหว่างเซลล์เม็ดเลือดขาวกับเกล็ดเลือด ผ่านการลด selection expression ของเซลล์ endothelium, ยับยั้ง NLR family pyrin domain

containing 3 (NLPR3) inflammasome และการหลั่ง inflammatory cytokine เช่น IL-1 β , TNF- α , IL-6 เป็นต้น จากเซลล์ M1 macrophage, กระตุ้นและส่งเสริมให้เกิด plaque healing โดยการกระตุ้น expression IL-10, transforming growth factor-beta จาก M2 macrophage, ยับยั้งการแบ่งตัวและการทำงานของเซลล์ smooth muscle, fibroblast และ osteoblast-like cell ยายังยับยั้งการกระตุ้นและการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดอีกด้วย⁵⁻⁶

จากการศึกษาผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันและได้รับการทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน ผู้ป่วย 77 ราย จาก 151 ราย ได้ยา colchicine 0.5 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน เปรียบเทียบกับยาหลอก ติดตามการรักษา 9 วัน พบว่ากลุ่มที่ได้ Colchicine ค่าเอนไซม์ Creatinine kinase-myocardial brain fraction (CK-MB), Troponin T, C reactive protein (CRP) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.001$) และค่า Cardiac infarct size เมื่อตรวจด้วย Cardiac MRI น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.02$) แสดงว่าการให้ Colchicine ช่วง acute phase มีประโยชน์ในการลดการอักเสบและลดปริมาณกล้ามเนื้อหัวใจตายได้⁷ แตกต่างจาก COLIN trial ศึกษาผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายและได้รับการทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน ผู้ป่วย 23 ราย จาก 44 ราย ได้ยา Colchicine 1 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 30 วัน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้การรักษาตามมาตรฐาน ติดตามการรักษา 30 วัน พบว่าการเปลี่ยนแปลงของค่า mean CRP ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.36$)⁸ LoDoCo-MI ศึกษาผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายและได้รับการทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตันที่เกิดภายใน 7 วัน ผู้ป่วย 119 ราย จาก 237 ราย ได้ Colchicine 0.5 mg/d ระยะเวลา 30 วัน เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก พบว่าเมื่อสิ้นสุดการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของค่า high sensitive CRP ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.35$)⁹ เช่นกัน ส่วนการให้ Colchicine ในระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำใน COLCOT trial ศึกษาผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายและได้รับการทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตันที่เกิดภายใน 30 วัน จำนวน 4,745 ราย เปรียบเทียบการให้ Colchicine 0.5 mg/d ในระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ระยะเวลาที่ได้ยาในกลุ่มที่ได้ Colchicine และยาหลอก ค่ากลาง (median) 19.6, 19.5 เดือนตามลำดับ ติดตามการรักษา 22.6 เดือน พบว่า Colchicine 0.5 mg/d สามารถลด Ischemic cardiovascular events ลงได้อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.02$) แต่พบผลข้างเคียงระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ มวนท้อง ท้องเสีย รวบรวมร้อยละ 17.5¹⁰⁻¹²

โดยสรุป Colchicine เป็นยาที่บริหารง่าย ราคาถูก ปลอดภัย สามารถลดการอักเสบได้ดี การศึกษาที่มีจนถึงปัจจุบันการให้ Colchicine ในช่วง acute phase ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่ามีประโยชน์จริงหรือไม่ จึงเป็นที่มาของการวิจัยในครั้งนี้แต่เนื่องจากประเทศไทยมี Colchicine ขนาด 0.6 mg (ต่างประเทศมีทั้ง ขนาด 0.5, 0.6 mg) และยังไม่มีการศึกษามาก่อนถึงประสิทธิภาพในการลดการอักเสบจากกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันว่าจะได้ผลดีเหมือนกับ Colchicine 0.5 mg ที่ใช้ในต่างประเทศหรือไม่ การให้ยาในช่วง acute phase, ให้ยาปริมาณไม่มากและให้ยาระยะเวลาสั้นๆ เพื่อลดผลข้างเคียงของยา Colchicine ถ้ายาสามารถลดการอักเสบได้ดีอาจจะพิจารณาให้ควบคู่ไปกับการรักษาตามมาตรฐานของโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายในอนาคตได้ เพื่อลดการกลับเป็นซ้ำของโรคหัวใจและหลอดเลือด และลดภาวะแทรกซ้อนของโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน

วิธีการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา Colchicine 0.6 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 14 วัน กับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันและได้รับการทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน โดยงานวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ องค์การแพทย์โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์เลขที่หนังสือรับรอง 35/2563

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มประชากรคือ ผู้ป่วยอายุ 18-80 ปี ที่นอนรักษาในโรงพยาบาลสุรินทร์ด้วยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่ได้รับการทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน ช่วงมิถุนายน พ.ศ. 2563 ถึงมกราคม

พ.ศ. 2564 โดยมีเกณฑ์การคัดออก คือ 1. หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร 2. มีภาวะของการอักเสบในร่างกาย 3. โรคติดเชื้อ 4. โรคเมเร็ง 5. กำลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์หรือสเตียรอยด์ 6. มีประวัติแพ้ Colchicine 7. ได้รับการรักษาด้วยยา Colchicine อยู่แล้ว 8. มีข้อห้ามของการให้ Colchicine หรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยาได้ 9. ท้องเสียเรื้อรัง 10. ไตวายเทียบเท่าระยะที่ 4 ขึ้นไป 11. ตับวาย Child-Pugh class B,C 12. หัวใจล้มเหลวรุนแรงเทียบเท่าระยะที่ 3 ขึ้นไป ตาม New York Heart Association (NYHA) Heart Failure Symptom Classification 13. ภาวะหัวใจหยุดเต้น 14. ช็อกจากโรคหัวใจ 15. Stent thrombosis 16. ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ได้รับยา Colchicine (0.6 mg) 1 เม็ดภายใน 24 ชั่วโมง หลังทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเปิดหลอดเลือดที่อุดตันและให้ยาต่อเนื่อง 14 วัน ส่วนกลุ่มที่ 2 ให้ยาหลอกวันละ 1 เม็ด 14 วัน โดยพยาบาลในหอผู้ป่วยวิกฤตโรคหัวใจที่ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการศึกษานี้จะเป็นผู้ให้ยาหลังจากสุ่มผู้ป่วยโดยสัปดาห์ที่ 1 ได้ Colchicine สัปดาห์ที่ 2 ได้ยาหลอก มีการเจาะเลือดพื้นฐานก่อนทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตันทุกรายในห้องปฏิบัติการสวนหลอดเลือดหัวใจ ต่อมาเจาะเลือด hs-Trop I, CRP, CKMB วันที่ 1, 2, 3, 4 และวันที่ 14 วัดการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายด้วยวิธี Echocardiography (biplane simpsons assessment) ภายใน 24 ชั่วโมงแรกและวันที่ 14 โดยพยาบาล Sonography เป็นผู้ทำและไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการศึกษานี้ แพทย์เป็นผู้อ่านผลโดยไม่ทราบว่าเป็นผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มใด มีการนัดติดตามอาการผู้ป่วยวันที่ 14 ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาตามมาตรฐานของโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (optimal medical treatment) ได้แก่ aspirin, P2Y12 inhibitors, high intensity statin, beta blocker, ACEI or ARB ถ้าผู้ป่วยมีการแพ้ยาหรือมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาในระหว่างการศึกษา ผู้ป่วยสามารถหยุดเข้าร่วมวิจัยและแจ้งผู้ทำการวิจัยเพื่อให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อไป เมื่อสิ้นสุดการทดลองผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลของผู้ป่วยลงโปรแกรม excel และส่งให้นักสถิติเป็นผู้วิเคราะห์โดยไม่ทราบว่าเป็นข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มใด คำนวณขนาดตัวอย่างจากโปรแกรม STATA ด้วยสูตรการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยประชากร 2 กลุ่ม แบบเป็นอิสระ

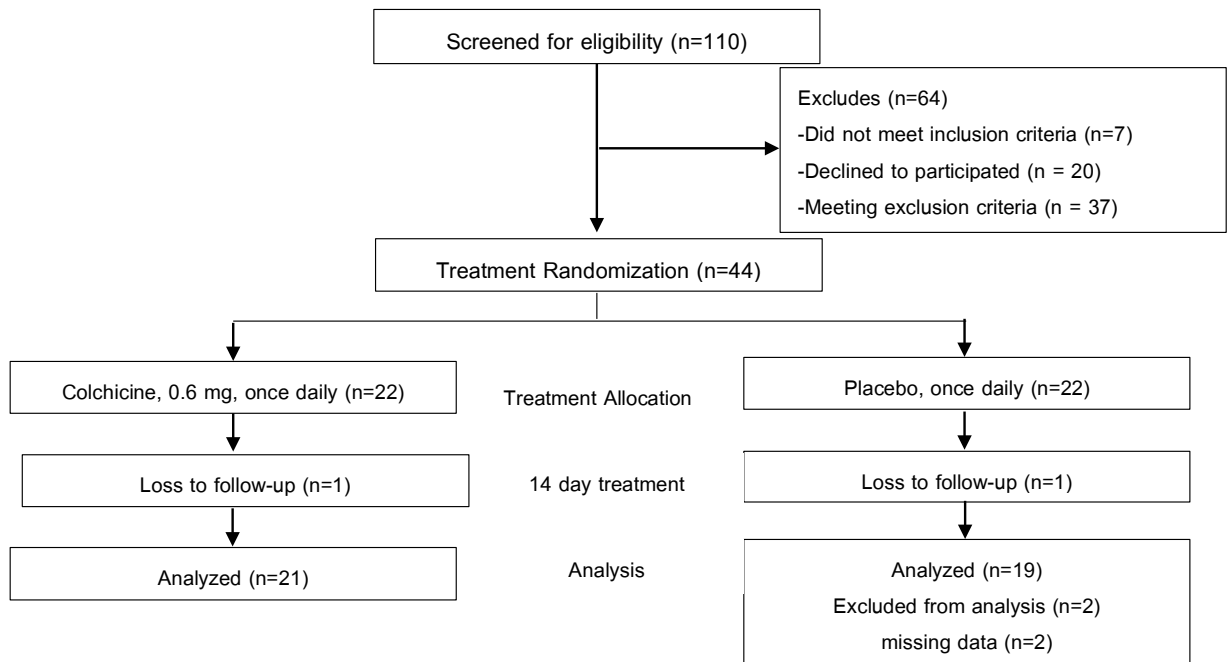
$$n = \frac{\left(\frac{Z_{\alpha}}{2} + Z_{\beta} \right)^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

อ้างอิงค่าพารามิเตอร์จากการศึกษา Spyridon Deftereos et al⁷ ที่มีค่าเฉลี่ย CKMB ของกลุ่มที่ได้ colchicine เท่ากับ 3,144 ng*h*mL⁻¹ ค่าเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้ยาหลอกเท่ากับ 6,184 ng*h*mL⁻¹ ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของกลุ่มที่ได้ colchicine เท่ากับ 2,200 ng*h*mL⁻¹ ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของกลุ่มที่ได้ยาหลอกเท่ากับ 3,800 ng*h*mL⁻¹ โดยการศึกษาครั้งนี้คาดว่าจะพบผลต่างของค่าเอนไซม์ร้อยละ 50 กำหนด $Z_{\alpha/2}$ เท่ากับ 1.96 เมื่อกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ (α) 0.05 และ Z_{β} 0.84 กำหนดกำลังของการทดสอบเท่ากับ

ร้อยละ 80 คำนวณผู้เข้าร่วมวิจัยได้กลุ่มละ 18 ราย ทั้งนี้เมื่อคำนวณเพื่อมีกรณีการสูญหายจากการติดตาม (dropout rate) ร้อยละ 20 ผู้วิจัยขอเก็บผู้เข้าร่วมการศึกษาเพิ่มเป็นกลุ่มละ 22 ราย รวมเป็นจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 44 ราย

การวิเคราะห์ข้อมูล

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



รูปที่ 1 CONSORT diagram

ผลการศึกษา

จากการศึกษาผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันและได้รับการทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตันทั้งหมด 44 ราย เมื่อสิ้นสุดการศึกษาได้วิเคราะห์ข้อมูลจากผู้ป่วย 40 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ colchicine 21 ราย และได้ยาหลอก 19 ราย ดังแสดงไว้ใน CONSORT diagram (รูปที่1) พบว่า ไม่มีความแตกต่าง

ในข้อมูลพื้นฐานทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง การสูบบุหรี่ โรคไตวาย และยาที่ได้รับระหว่างที่นอนรักษาในโรงพยาบาลสุรินทร์ ได้แก่ ยาต้านเกร็ดเลือด, beta blocker, ACEI/ARB และ statin โดยที่ผู้ป่วยทุกรายได้ high intensity statin คือ Atorvastatin 40 มิลลิกรัมต่อวัน (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะข้อมูลประชากรที่ทำการศึกษา

Characteristics	Colchicine group (n=21)	Control group (n=19)	p-value
Age (year) Mean±SD	60.9±10.9	64.6±8.8	0.25
Male (%)	17 (81.0)	15 (79.0)	0.87
BMI (kg/m ²)	22.6±4.4	24.4±4.4	0.21
DM (%)	8 (38.1)	7 (36.8)	0.94
HT (%)	7 (33.3)	6 (31.6)	0.91
DLP (%)	14 (66.7)	14 (73.7)	0.63
Smoking (%)	13 (61.9)	8 (42.1)	0.21
Previous of MI (%)	1 (4.8)	1 (5.3)	0.94
History of CABG	0	0	-
Previous of PCI (%)	1 (4.8)	1 (5.3)	0.94
Family history of CAD	0	0	-
CKD GFR (mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	85.2±25.5	81.3±24.5	0.63
Stage 0-1(%) ^a	17 (80.9)	13 (68.4)	0.34
Stage2 (%)	1 (4.8)	4 (21.1)	
Stage3 (%)	3 (14.3)	2 (10.5)	
Medication used (%)			
Aspirin	21 (100.0)	19 (100.0)	-
Second antiplatelet agents	21 (100.0)	19 (100.0)	-
High intensity statin	21 (100.0)	19 (100.0)	-
Beta-blocker	10 (47.6)	10 (52.6)	0.75
ACE inhibitor or angiotensin receptor blocker	8 (38.1)	12 (63.2)	0.11

^a=Fisher's exact probability test

เส้นเลือด Culprit lesion กลุ่มที่ได้ Colchicine คือ Left anterior descending (LAD) artery ร้อยละ 71.4 ต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอกที่ส่วนใหญ่เป็น Right coronary artery (RCA) ร้อยละ 52.6 อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.04$) Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) flow 0-1 ก่อนทำการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตันพบในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ colchicine ร้อยละ 85.2 ส่วน

กลุ่มที่ได้ยาหลอกพบร้อยละ 57.9 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.04$) ปริมาณสารที่บ่งชี้ที่ได้รับระหว่างที่ทำการใส่สายสวนหัวใจในกลุ่มที่ได้ colchicine สูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.04$) (ตารางที่ 2) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง ปริมาณเม็ดเลือดขาวขณะที่นอนในโรงพยาบาลไม่มีความแตกต่างกัน

ตารางที่ 2 รายละเอียดเหตุการณ์ของประชากรที่ทำการศึกษา

	Colchicine group (n=21)	Control group (n=19)	p-value
Procedure time (min)	34.2±12.8	28.6±11.8	0.16
Culprit lesion ^a			0.04
1.LAD (%)	15 (71.4)	9 (47.4)	
2.RCA (%)	4 (19.1)	10 (52.6)	
3.LCx (%)	2 (9.5)	0 (0.0)	
TIMI flow before PCI ^a			0.04
0-1(%)	18 (85.7)	11 (57.9)	
2 (%)	0 (0.0)	5 (26.3)	
3 (%)	3 (14.3)	3 (15.8)	

ตารางที่ 2 รายละเอียดผลการของประชากรที่ทำการศึกษา (ต่อ)

	Colchicine group (n=21)	Control group (n=19)	p-value
TIMI flow post PCI			-
0-1 (%)	0	0	
2 (%)	0	0	
3 (%)	21 (100.0)	19 (100.0)	
Total contrast (cc)	107.6± 37.5	87.4±21.3	0.04

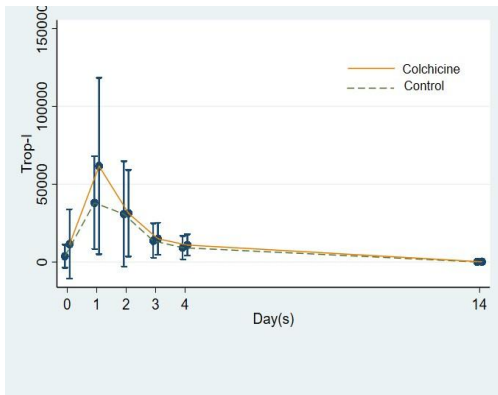
^a=Fisher's exact probability test

ทั้ง 2 กลุ่มค่าเอนไซม์ hs-Trop I, CKMB ขึ้นสูงสุดในวันที่ 1 เหมือนกัน คือ 61,652 ng/L, 38,037 ng/L, 178 U/L และ 156 U/L ตามลำดับ เมื่อติดตามต่อไปไม่พบว่ามีค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในทุกช่วงเวลา ที่ทำการศึกษา (ตารางที่ 3, รูปที่ 2 และรูปที่ 3) ค่า CRP ขึ้นสูงสุดในวันที่ 3 (28 mg/L) ในกลุ่มที่ได้ colchicine ส่วนกลุ่มที่ได้ยาหลอกขึ้นสูงสุดในวันที่ 2 (24 mg/L) แต่

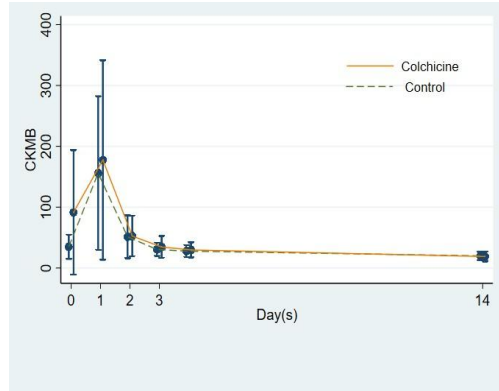
ไม่พบว่ามีค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (ตารางที่ 3, รูปที่ 4) การบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายที่วัดด้วยวิธี Echocardiography วันที่ 1 และวันที่ 14 ก็ไม่พบความแตกต่างเช่นกัน ($p=0.77$ และ 0.67 ตามลำดับ) (ตารางที่ 3, รูปที่ 5) ผลข้างเคียงที่พบไม่รุนแรง คือกลุ่มที่ได้ colchicine พบผู้ป่วยมีอาการท้องอืด 1 ราย (ร้อยละ 4.8) ส่วนกลุ่มที่ได้ยาหลอกพบ 2 ราย (ร้อยละ 10.5)

ตารางที่ 3 ข้อมูลค่าเอนไซม์และการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายของประชากรที่ศึกษา

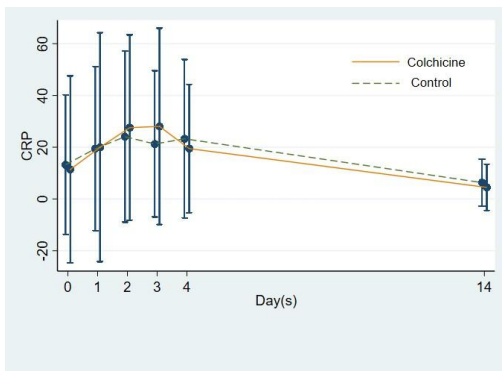
	Colchicine group (n=21)	Control group (n=19)	p-value
1.hs-Trop-I (ng/L)			
Day0	11496.3± 22259.2	3663.0± 7402.0	0.15
Day1	61652.7±56651.5	38037.8± 29857.1	0.11
Day2	31293.3± 27806.9	30836.8± 33920.3	0.96
Day3	14908.3±10343.4	13646.3±11128.8	0.71
Day4	10906.8±6856.0	9192.1±7554.9	0.46
Day14	130.5±286.4	48.6±53.5	0.23
2.CK-MB (U/L)			
Day0	91.3±102.4	34.9±20.0	0.02
Day1	178.0±164.0	156.0±126.2	0.65
Day2	52.5±33.2	51.3±35.3	0.91
Day3	34.5±17.9	30.6±10.9	0.41
Day4	29.8± 12.3	27.8±9.6	0.58
Day14	18.9± 8.1	20.0±6.9	0.67
3.CRP (mg/L)			
Day0	11.4±36.1	13.2±26.9	0.86
Day1	20.0±44.2	19.4±31.7	0.97
Day2	27.6±35.8	24.1±33.4	0.75
Day3	28.0±37.9	21.3±28.2	0.53
Day4	19.5± 24.8	23.3±30.6	0.67
Day14	4.5± 8.9	6.3±9.1	0.52
4.LVEF (%)			
Day1	50.0±7.8	51.0±14.0	0.78
Day14	52.8±10.4	54.2± 8.9	0.67



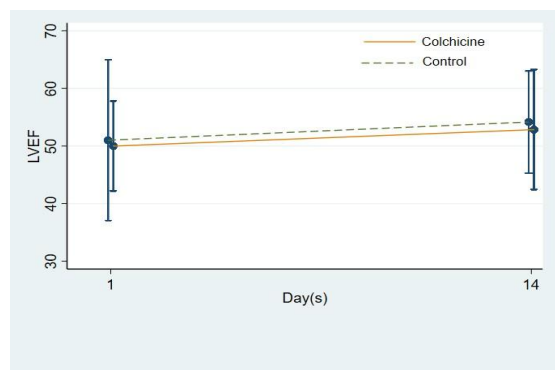
รูปที่ 2 ค่า high sensitivity-Troponin I (hs-Trop I)



รูปที่ 3 ค่า Creatinine kinase-myocardial brain fraction (CK-MB)



รูปที่ 4 ค่า C reactive protein (CRP)



รูปที่ 5 ค่า left ventricular ejection fraction (LVEF)

อภิปรายผล

จากการศึกษาพบว่า การให้ Colchicine 0.6 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 14 วัน ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันที่ได้รับการทำการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตันเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีความสำคัญทางสถิติของค่า hs Troponin I, CKMB, CRP และการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (LVEF) ในทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษาในงานวิจัย⁷ เปรียบเทียบการให้ Colchicine กับยาหลอก ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันและได้รับการทำการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน 151 ราย ผู้ป่วย 77 ราย ได้ยา Colchicine วัดปริมาณของค่าเอนไซม์ CK-MB, hs-Trop I รวมทั้งปริมาตรของกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ตรวจด้วย Cardiac MRI พบว่า ลดลงอย่างมีความสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ค่าที่บ่งชี้ถึงกระบวนการอักเสบในร่างกายคือ CRP, neutrophil count ก็ลดลงเช่นเดียวกัน เส้นเลือดที่เป็น Culprit lesion ทั้งสองกลุ่ม คือ LAD ซึ่งแตกต่างจาก

การศึกษานี้ที่เส้นเลือดที่เป็น Culprit lesion ในกลุ่มที่ได้ Colchicine คือ LAD (ร้อยละ 71.4) เส้นเลือดนี้เลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจเป็นบริเวณกว้าง ถ้าเกิดการอุดตันขึ้นกล้ามเนื้อหัวใจจะตายเป็นปริมาณมาก ค่าเอนไซม์หัวใจจะสูง และกระตุ้นให้เกิดการอักเสบได้มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกที่เส้นเลือดที่เป็น Culprit lesion คือ RCA (ร้อยละ 52.6) ทั้งสองกลุ่มค่า hs Troponin I สูงสุดในวันที่ 1 คือ 61,652 ng/L และ 38,037 ng/L ตามลำดับ และลดลงร้อยละ 50.7 (31,293 ng/L) ในวันที่ 2 ในกลุ่มที่ได้ Colchicine ส่วนกลุ่มที่ได้ยาหลอกลดลงร้อยละ 18.9 (30,836 ng/L) ค่าเอนไซม์ CKMB สูงสุดในวันที่ 1 คือ 178 U/L และ 156 U/L ตามลำดับ และลดลงในวันที่ 2 ร้อยละ 70.3 (52.5 U/L) ในกลุ่มที่ได้ Colchicine กลุ่มที่ได้ยาหลอกลดลงร้อยละ 66.9 (51.3 U/L) ค่า CRP ซึ่งบ่งชี้ถึงการอักเสบในร่างกายขึ้นสูงสุดในวันที่ 3 ในกลุ่มที่ได้ Colchicine กลุ่มที่ได้ยาหลอกขึ้นสูงสุดในวันที่ 2 คือ 28 mg/L และ 24 mg/L ตามลำดับ ในกลุ่มที่ได้ Colchicine พบแนวโน้มการลดลงจากค่าสูงสุดเป็น

สัดส่วนที่มากกว่า เมื่อเทียบกับยาหลอกเมื่อติดตามการรักษาในวันที่ 4 (ลดลงร้อยละ 32.2 และ 4.7 ตามลำดับ) และวันที่ 14 (ลดลงร้อยละ 84.0 และ 73.7 ตามลำดับ) ถึงแม้ว่าจะไม่มีความสำคัญทางสถิติ แสดงว่า Colchicine น่าจะมีผลลดการอักเสบจากกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันได้บางส่วน สาเหตุหลักที่ผลการศึกษาดังกล่าวกันน่าจะเป็นผลจากขนาดของยา วิธีบริหารยา และระยะเวลาที่เริ่มให้ยา ในการศึกษา⁷ ให้ Colchicine loading 2 mg ในห้องปฏิบัติการสวนหัวใจ (โดยให้ 1.5 mg ก่อนทำหัตถการและตามด้วย 0.5 mg ภายใน 1 ชั่วโมงหลังทำหัตถการ) หลังจากนั้นให้ยา 1 mg/d (0.5 mg วันละ 2 ครั้ง) นาน 5 วัน (ถ้าน้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัมจะลดขนาดยาเหลือ 0.5 mg/d) ต่างจากการศึกษาที่ทุกรายได้ Colchicine 0.6 mg/d เริ่มยาภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากที่เสร็จสิ้นกระบวนการเปิดหลอดเลือดหัวใจที่อุดตันที่หอผู้ป่วยวิกฤตโรคหัวใจ ซึ่งการที่ไม่ได้ให้ยา Colchicine ก่อนทำหัตถการและไม่ได้ loading ยาตั้งแต่แรกทำให้ไม่สามารถลด Reperfusion injury ที่เกิดตามมา (ดังแสดงจากค่า hs-Troponin I, CKMB) ส่งผลให้ไม่สามารถลดการอักเสบ และลดปริมาณของกล้ามเนื้อหัวใจที่ตายได้ ถึงแม้การศึกษาจะให้ยา Colchicine นานขึ้นเป็นเวลา 14 วัน ก็ไม่ส่งผลต่อการลดกระบวนการอักเสบที่เกิดตามมาได้ เนื่องจากค่า CRP ซึ่งบ่งชี้ถึงการอักเสบในร่างกายไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษาเมื่อเทียบกับยาหลอก

ผู้ป่วยกลุ่ม Colchicine ใช้ปริมาณสารทึบรังสีมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ 107 cc และ 87 cc ตามลำดับ ($p=0.04$) เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่ม Colchicine เส้นเลือดที่เป็น Culprit lesion ก่อนทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตันพบ TIMI flow 0-1 ร้อยละ 85.2 ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาหลอกพบ TIMI flow 0-1 ร้อยละ 57.9 ที่เหลือ TIMI flow 2-3 บ่งบอกถึงความรุนแรงของโรคในกลุ่มผู้ป่วย Colchicine รุนแรงกว่า ส่งผลให้การทำหัตถการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันมีความซับซ้อนและยากกว่า ทำให้ใช้ปริมาณสารทึบรังสีในการทำหัตถการมากกว่าอีกกลุ่มอย่างชัดเจน ประโยชน์ของการให้ Colchicine low dose ในระยะยาว ยืนยันจากการศึกษาของ Jean-Claude Tardif เปรียบ

เทียบการให้ Colchicine 0.5 mg/d ในระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายและได้รับการทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตันที่เกิดภายใน 30 วัน ติดตามการรักษา 22.6 เดือนพบว่าสามารถลด Composite of death from cardiovascular cause, Resuscitated cardiac arrest, Myocardial infarction, Stroke or urgent hospitalization for angina leading to coronary revascularization ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.02$) และผลข้างเคียงจากการรักษาไม่แตกต่างกัน ($p=0.35$)

ข้อจำกัดที่พบจากการศึกษานี้คือ การทดสอบเพื่อแสดงถึงการอักเสบควรเลือกเป็น High sensitivity C reactive protein (hs-CRP) ซึ่งมีความไว ความจำเพาะต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด และความละเอียดมากกว่า CRP การประเมินการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจด้วยวิธี echocardiography ค่าที่ได้ไม่เที่ยงตรงแปรผันตามผู้ทำ อาจใช้ cardiac MRI แทนค่าจะเที่ยงตรงกว่า และไม่ได้มีการนับเม็ดเลือดขาวมาตรวจติดตามการรักษา ทำให้ไม่แน่ใจว่าผู้ป่วยได้ยาตลอดการศึกษาหรือไม่ ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม คือ 1. พิจารณาให้ยาเร็วขึ้นตั้งแต่ในห้องปฏิบัติการสวนหัวใจหลังจากทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน 2. เพิ่มปริมาณยาเป็น 0.6 mg วันละ 2 ครั้ง แต่ให้ระยะเวลาสั้นลงเป็น 3-5 วัน เพื่อลดผลข้างเคียงจากยา

การศึกษานี้เป็นการศึกษานับแรกที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดทั้งสองทางของการให้ Colchicine 0.6 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันในประเทศไทย ตัวชี้วัดให้ความสำคัญกับกระบวนการอักเสบของร่างกายที่ตอบสนองต่อภาวะนี้ พบว่าการให้โคลชิซิน 0.6 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 14 วัน ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันและได้รับการทำหัตถการใส่สายสวนหัวใจเพื่อเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน ไม่มีประโยชน์ทั้งในแง่ของการลดกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นและการเพิ่มขึ้นของการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้อย่างสมบูรณ์ด้วยความกรุณาอย่างยิ่งจาก พ.ญ. นิธิกุล เต็มเอี่ยม ที่ได้ให้คำแนะนำแก้ไขข้อมูลทางสถิติจนการศึกษาวิจัยในครั้งนี้เสร็จสมบูรณ์

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;15:1-11.
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; 377:1119-31.
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 ;380:752-62.
4. Deftereos 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;62:1817-25.
5. 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; 383:1838-47.
6. Ajala ON, Everett BM. Targeting inflammation to reduce residual cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep [Internet].* 2020 [cited 2021 Nov 11];22(11):66. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00883-3>
7. Deftereos 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;132:1395-403.
8. 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;110:395-402.
9. 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.
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 26;381:2497-505.
11. Mehta A, Mahtha D, Gulati M, Sperling LS, Blumenthal RS, Virani SS. Cardiovascular disease prevention in focus: highlights from the 2019 American Heart Association Scientific Sessions. *Curr Atheroscler Rep [Internet].* 2020[cited 2021 Nov 11];22(1):3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11883-020-0822-6>
12. Samuel M, Tardif JC, Khairy P, Roubille F, Waters DD, Grégoire JC, et al. Cost-effectiveness of low-dose colchicine after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021;7:486-95.