

# ĐIỀU TRỊ BỆNH KAWASAKI Ở TRẺ EM

BS Trần Công Bảo Phụng

Liệu pháp điều trị bệnh Kawasaki chuẩn là kết hợp IVIG liều 2g/Kg một lần duy nhất trong 10 đến 12 giờ với acetyl salicylic liều 80 đến 100 mg/Kg/ngày chia 4 lần.

Cho đến nay, các báo cáo so sánh hiệu quả của các liệu pháp đều cho thấy 2g/kg  $\gamma$ -globulin một lần duy nhất phối hợp Aspirin liều ít nhất là 30-50 mg/kg/ngày có hiệu quả phòng ngừa biến chứng mạch vành tốt.

- **Gamma globulin**

**Loại gamma globulin:** Iwasa và cộng sự qua nghiên cứu hồi cứu nhận thấy IVIG với phụ gia propylene glycol cho kết quả tốt hơn là với phụ gia sulfonat.

**Thời điểm khởi đầu điều trị:** Fong và cộng sự ghi nhận điều trị IVIG trước ngày thứ 5 của bệnh làm tăng nguy cơ phải điều trị lại trong khi tỉ lệ tổn thương động mạch vành là không đổi. Ogino, Tse và cộng sự báo cáo kết quả tương tự<sup>[3]</sup>.

**Liều  $\gamma$ -globulin:** những trường hợp có suy hoặc sốc tim, liều  $\gamma$ -globulin sẽ được cho trong 2-5 ngày. Những trường hợp còn sốt kéo dài trên 36 giờ sau điều trị  $\gamma$ -globulin được xem như kháng trị và được chỉ định thêm một liều  $\gamma$ -globulin<sup>[Error! Reference source not found.]</sup>.

**Tác dụng phụ:** IVIG làm tăng nguy cơ huyết khối do tăng độ nhớt máu, tăng sự thành lập thrombin do sự thay đổi bởi yếu tố XI hay tác động trực tiếp lên nội mạc mạch máu. Nên dùng IVIG liều thấp ở những đối tượng nguy cơ này<sup>[Error! Reference source not found.]</sup>.

**Chỉ định điều trị  $\gamma$ -globulin:**

- trong 10 ngày đầu của bệnh;
- sau 10 ngày, nếu còn sốt, xét nghiệm viêm còn bất thường hoặc tổn thương mạch vành đang tiến triển.

Lập lại liều thứ hai nếu không đáp ứng với liều đầu.

- **Aspirin**

Đã được sử dụng để điều trị Kawasaki trong nhiều năm. Mặc dù Aspirin có tác dụng kháng viêm ở liều cao và chống kết tập tiểu cầu ở liều thấp nhưng nó lại không có tác dụng làm giảm tần suất tổn thương mạch vành. Sử dụng aspirin phối hợp với  $\gamma$ -globulin làm tăng tác dụng kháng viêm nhưng phác đồ sử dụng aspirin còn nhiều bàn cãi. Aspirin liều kháng viêm được sử dụng đến ngày 14 của bệnh và/hoặc khi bệnh nhi hết sốt ít nhất 24 giờ, sau đó tiếp tục với liều chống kết tập tiểu cầu 3-5 mg/kg/ngày đến 6-8 tuần của bệnh, không ngưng aspirin nếu tổn thương mạch vành còn tồn tại hoặc các xét nghiệm tốc độ lắng máu, số lượng tiểu cầu còn tăng cao.

Không nên sử dụng ibuprofen đồng thời với aspirin do tác dụng đối vận trên tác dụng ức chế tiểu cầu của aspirin. Nên chích ngừa cúm hàng năm khi phải sử dụng aspirin kéo dài để đề phòng hội chứng Reye.

Vài nghiên cứu khác lại cho thấy aspirin không làm thay đổi tỉ lệ đáp ứng với IVIG, thời gian sốt hay tần suất dẫn mạch vành.

**Chẩn đoán xác định:** (1) Bệnh Kawasaki điển hình (bất kỳ tuổi) <sup>(1)</sup>  
 (2) Bệnh Kawasaki không đủ tiêu chuẩn <sup>(2)</sup>

▪ **TTM  $\gamma$ -globulin 2g/kg/truyền trong 10-12 giờ.** Nếu suy tim chia 2-4 ngày.  
 ▪ **Aspirin 30-50mg/kg/ngày chia 4 lần,** uống đến hết sốt 48-72 giờ. Sau đó **Aspirin 3-5 mg/kg/uống ngày 1 lần** tối thiểu 6 tuần, đến khi hết tổn thương mạch vành và VS, số lượng tiểu cầu bình thường.

Bệnh nhân **hết sốt**

Siêu âm tim kiểm tra lúc 2 tuần và 6 tuần <sup>(3)</sup>

**Không hết sốt** sau TTM  $\gamma$ -globulin 48 giờ hoặc **sốt tái phát** trong 2 tuần

**Không phình mạch vành:**

- Ngưng Aspirin lúc 6 tuần
- Không hạn chế gắng sức (GS) sau 8 tuần
- ECG, SÂ tim mỗi 2 năm, suốt đời

**Phình mạch vành < 8mm, không hẹp:**

- Aspirin đến khi hết phình mạch vành
- Giảm yếu tố nguy cơ xơ vữa mạch
- <10t không hạn chế GS;  $\geq 10t$  chơi thể thao không va chạm
- Test GS khi phình nhiều đoạn, mỗi 2 năm ( $\geq 10t$ )
- ECG, SA tim mỗi 6 tháng, suốt đời

<sup>(4)</sup> **Phình mạch vành > 8mm và/hoặc hẹp:**

- Aspirin suốt đời.
- Warfarin ( $\pm$ ) <sup>(5)</sup>
- **Ức chế Canxi ( $\pm$ )**
- Giảm yếu tố nguy cơ xơ vữa
- <10t không hạn chế GS;  $\geq 10t$  chơi thể thao không va chạm/test GS bình thường
- Test GS ( $\geq 10t$ ) mỗi năm; Dobutamin test <10t ( $\pm$ ); Chụp mạch vành ( $\pm$ )
- X-quang ngực ( $\pm$ ), ECG, SÂ tim mỗi 6 tháng, suốt đời

**Hội chẩn BS chuyên khoa**

- **$\gamma$ -globulin TTM 2g/kg** lần thứ 2
- **Methylprednisolone TTM 600mg/m<sup>2</sup>/ngày (30mg/kg/ngày) x 3 ngày, hoặc**
- **Prednisone uống 2mg/kg/ngày 1 lần,** giảm liều và ngưng trong 6 tuần

<sup>(1)</sup> Điều trị cả khi BN đến trễ > 10 ngày, không nên TTM  $\gamma$ -globulin trước ngày 5. <sup>(2)</sup> Nếu không đủ 4 dấu hiệu chính và chưa có tổn thương mạch vành, nên chỉ định điều trị nếu trẻ < 6 tháng, > 5 tuổi, sốt kéo dài hoặc có nguy cơ tổn thương mạch vành cao. <sup>(3)</sup> BS tim mạch nhi làm siêu âm tim. <sup>(4)</sup> Chỉ định  $\gamma$  globulin ức chế Canxi tùy trường hợp. Chụp mạch vành nếu ECG/test GS có thiếu máu cơ tim (chụp lần đầu: 3-12 tháng sau giai đoạn cấp). <sup>(5)</sup> Ngay cả khi không có huyết khối, giữ INR = 2-3, phối hợp Aspirin.

- **Các biện pháp can thiệp trên mạch vành**

**Điều trị huyết khối mạch vành:** Các thuốc tiêu sợi huyết streptokinase, urokinase, tPA đều được sử dụng và cũng đã có thành công trên bệnh nhân Kawasaki nhưng chưa có các nghiên cứu ngẫu nhiên, có nhóm chứng.

Mục tiêu điều trị gồm tái tưới máu mạch vành, cứu sống cơ tim và cải thiện sống còn.

**Thông tim can thiệp:** Chỉ định can thiệp mạch vành ở bệnh nhân Kawasaki gồm:

- Có triệu chứng thiếu máu cơ tim cục bộ
- Thiếu máu cục bộ còn hồi phục khi làm trắc nghiệm gắng sức
- Hẹp  $\geq 75\%$  nhánh trước trái.

**Phẫu thuật bắc cầu mạch vành:** Chỉ định gồm

- Thiếu máu cơ tim có hồi phục (trắc nghiệm gắng sức), không hẹp nhánh xa.
- Tắc nghẽn nặng động mạch vành trái đoạn gốc, động mạch vành phải, nhánh liên thất trước hoặc nhồi máu cơ tim tái phát.

**Ghép tim:** Cho những trường hợp Kawasaki có di chứng mạch vành gây thiếu máu cơ tim nặng nề và thất bại với hai kỹ thuật thông tim can thiệp và phẫu thuật bắc cầu mạch vành.

- **Điều trị lâu dài**

Điều trị lâu dài đối với những bệnh nhân có biến chứng phình mạch vành phụ thuộc mức độ phình mạch vành và tập trung vào phòng ngừa huyết khối hình thành trong các mạch máu bất thường.

Điều trị chống kết tập tiểu cầu là cần thiết. Acid acetylsalicylic liều thấp (3 đến 5 mg/kg/ngày) cho trẻ Kawasaki không triệu chứng có bệnh mạch vành nhẹ. Trong trường hợp nặng hơn, các thuốc chống kết tập tiểu cầu khác như dipyridamole hay thuốc mới hơn như clopidogrel được sử dụng.

Khi kết hợp hai thuốc, hiệu quả sẽ cao hơn sử dụng từng thuốc riêng lẻ. Đối với những mạch vành phình khổng lồ (8 mm đường kính) hay phình nhiều chỗ, cần kết hợp thuốc chống tiểu cầu với thuốc chống đông như warfarin (coumadin) để duy trì INR từ 2 đến 2,5. Vẫn có thể sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp nhưng đòi hỏi phải tiêm dưới da 2 lần 1 ngày.

### **Dự hậu của bệnh Kawasaki**

Pyle và cs chỉ ra rằng kích thước động mạch vành sẽ thuyên giảm dần dần về bình thường ở những đoạn dẫn, trong khi những phình mạch vành khổng lồ thì kích thước không giảm dần. Miller và cộng sự ghi nhận có sự cải thiện dần và tỉ lệ thiếu máu cơ tim thấp bất kể có điều trị kháng đông hay không.

Ishi và cộng sự dùng siêu âm trong lòng mạch máu phát hiện các bệnh nhân có phình mạch vành kéo dài hoặc thuyên giảm dần có hình thái thành mạch máu bất thường. Lốp áo trong dày lên, calci hoá và giảm tính đàn hồi trong khi những vùng khác thì bình thường.

Dựa trên kết quả những nghiên cứu hiện có, nguy cơ tổn thương mạch máu về lâu dài chỉ giới hạn ở mạch vành, thậm chí với các mạch vành mà ban đầu kết quả siêu âm là bình thường. Tần suất phình mạch vành trong giai đoạn cấp là 25%, 55% số này thuyên giảm dần sau đó.

Theo dõi về sau ghi nhận bệnh tim thiếu máu cục bộ xảy ra trong 4,7% trường hợp, nhồi máu cơ tim 1,9% và tử vong là 0,8%.

Theo dõi và xử trí lâu dài theo mức độ nguy cơ

Mức độ nguy cơ	Điều trị dùng thuốc	Hoạt động thể lực	Theo dõi và xét nghiệm chẩn đoán	Các thử nghiệm xâm lấn
I (Không có thay đổi mạch vành ở các giai đoạn bệnh)	Không (sau 6-8 tuần)	Không giới hạn sau 6-8 tuần	Đánh giá nguy cơ tim mạch, mỗi 5 năm	Không có khuyến cáo
II (Dãn mạch vành hồi phục trong vòng 6-8 tuần đầu của bệnh)	Không (sau 6-8 tuần)	Không giới hạn sau 6-8 tuần	Đánh giá nguy cơ tim mạch, mỗi 3-5 năm	Không có khuyến cáo
III (1 phình mạch vành nhỏ đến trung bình /động mạch vành chính)	Aspirin 3-5 mg/kg/ngày, ít nhất đến khi kích thước phình mạch về bình thường	<11 tuổi: không giới hạn sau 6-8 tuần 11-20 tuổi: tùy theo các trắc nghiệm gắng sức và xạ hình tưới máu cơ tim mỗi 2 năm Không khuyến cáo các môn thể thao cường độ cao hoặc va chạm mạnh cho người sử dụng thuốc chống tiểu cầu	Theo dõi Siêu âm tim, ECG và đánh giá nguy cơ tim mạch mỗi năm Trắc nghiệm gắng sức và xạ hình tưới máu cơ tim mỗi 2 năm	Chụp mạch vành nếu trắc nghiệm không xâm lấn có thiếu máu cục bộ
IV ( $\geq 1$ phình mạch vành lớn hay không lồ hoặc phình mạch vành phức tạp, nhiều đoạn nhưng chưa có tắc nghẽn)	Thuốc chống tiểu cầu dài hạn. Nếu phình mạch $\geq 8\text{mm}$ : nên phối hợp Warfarin (mục tiêu INR 2-2,5) hoặc	Tránh chơi các môn thể thao cường độ cao hoặc va chạm mạnh vì nguy cơ xuất huyết. Nên chơi những môn thể thao có tính sáng tạo, vận động nhưng không va chạm, với điều kiện trắc nghiệm gắng sức và xạ hình	Theo dõi Siêu âm tim, ECG và đánh giá nguy cơ tim mạch mỗi năm 2 lần Trắc nghiệm gắng sức và xạ hình tưới máu cơ tim mỗi năm	Chụp mạch vành lần đầu lúc 6-12 tháng, sớm hơn nếu có chỉ định. Chụp lại nếu còn thiếu máu cục bộ trên lâm sàng và trắc nghiệm không xâm lấn. Chụp chọn lọc nếu: đau ngực không điển hình, không hợp tác khi

	Heparin trọng lượng phân tử thấp (mục tiêu: nồng độ kháng yếu tổ Xa 0,5- 1U/mL)	tưới máu cơ tim bình thường.  Phụ nữ tuổi sinh đẻ: khuyến sinh con		làm trắc nghiệm gắng sức, cần có hướng dẫn cho những hoạt động gắng sức đặc biệt hoặc siêu âm không xác định rõ cấu trúc và kích thước mạch vành (để điều trị kháng đông)
V (Tắc nghẽn động mạch vành)	Aspirin liều thấp kéo dài Phối hợp Warfarin hoặc Heparin trọng lượng phân tử thấp nếu phình mạch không lò  Thuốc ức chế $\beta$	Tránh chơi các môn thể thao cường độ cao hoặc va chạm mạnh vì nguy cơ xuất huyết.  Các hoạt động thể lực tùy trắc nghiệm gắng sức và xạ hình tưới máu cơ tim.  Tránh cuộc sống thiếu động  Phụ nữ tuổi sinh đẻ: khuyến sinh con	Theo dõi Siêu âm tim, ECG và đánh giá nguy cơ tim mạch mỗi năm 2 lần  Trắc nghiệm gắng sức và xạ hình tưới máu cơ tim mỗi năm	Chụp mạch vành chọn lọc để hướng dẫn chọn lựa điều trị (thông tim can thiệp hay bắc cầu mạch vành), xác định mức độ tưới máu bàng hệ. Chụp lại để đánh giá hiệu quả của các biện pháp can thiệp hoặc TMCT mới xuất hiện

### Kháng gamma globulin ở bệnh nhi Kawasaki

Nghiên cứu phân tích đa biến của Fukunishi M, năm 2000, đề nghị các yếu tố giúp tiên lượng khả năng kháng  $\gamma$ -globulin ở bệnh nhân Kawasaki gồm:

- CRP > 100 mg/l (OR = 15,6, khoảng tin cậy 95% 2,3-106,2)
- LDH > 590 UI/l (OR = 6,5, khoảng tin cậy 95% 1,3-33,0)
- Hb < 11 g/dl (OR = 0,19, khoảng tin cậy 95% 0,038-0,948)

Khoảng  $\geq 10\%$  bệnh nhi không hết sốt sau liều đầu  $\gamma$ -globulin. Gọi là thất bại với điều trị khi vẫn còn sốt hay sốt lại sau 36 giờ ngưng truyền  $\gamma$ -globulin. Khi đó có chỉ định điều trị tấn công lại với  $\gamma$ -globulin. Theo nghiên cứu của Brian W. McCrindle và Jennifer S. Li trên 11510 trường hợp và của David R. Fulton và Jane W. Newburger trên 5197 trường hợp, tỉ lệ kháng  $\gamma$ -globulin lần lượt là 19,4% và 14,8%. Các tác giả này đều ghi nhận tỉ lệ dẫn mạch vành ở nhóm kháng cao hơn rõ so với nhóm không kháng và điều trị khi đã thất bại vẫn chưa thống nhất và chưa hiệu quả.

Tsuyasano so sánh các dữ kiện lâm sàng, cận lâm sàng và siêu âm giữa 2 nhóm kháng và không kháng trên 112 trẻ bị Kawasaki cấp, được điều trị với  $\gamma$ -globulin liều 2g/kg trong vòng 2 ngày. Tác giả ghi nhận tần suất bất thường mạch vành cao hơn ở nhóm kháng so với nhóm

không kháng (71% so với 5%,  $p < 0,0001$ ). Phân tích đơn biến các số liệu trước điều trị cho thấy số lượng bạch cầu, CRP, bilirubin toàn phần, SGOT, SGPT, LDH ở nhóm kháng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không kháng. Phân tích đa biến giúp chọn CRP ( $p < 0,009$ ), bilirubin tp ( $p < 0,001$ ) và SGOT ( $p = 0,002$ ) là những yếu tố tiên lượng độc lập cho kháng IVIG. Bằng cách xác định điểm cắt, tác giả nhận thấy với 2 trong 3 yếu tố đạt (CRP 7 mg/dl, bilirubin tp 0,9 mg/dl hay SGOT 200 IU/l) có thể giúp dự đoán không đáp ứng với  $\gamma$ -globulin với độ nhạy là 77%, độ đặc hiệu là 86%, giá trị tiên đoán dương và tiên đoán âm lần lượt là 59% và 94%.

Theo Kimiyasu Egami, nghiên cứu trên 320 trẻ thấy tuổi, số lượng tiểu cầu, CRP, SGPT, số ngày bệnh là những yếu tố tiên lượng kháng  $\gamma$ -globulin. Bằng cách cho 1 điểm nếu trẻ dưới 6 tháng, điều trị trước 4 ngày bệnh, tiểu cầu nhỏ hơn  $30 \times 10^{10}/l$  hay CRP  $> 8$  mg/dl và cho 2 điểm nếu SGPT  $> 80$  IU/l. Nếu tổng trên 3 điểm thì có thể dự đoán kháng  $\gamma$ -globulin với độ nhạy là 78% và độ đặc hiệu là 76%.

Durongpisitkul và cộng sự báo cáo có 11,5% trẻ bị Kawasaki được điều trị liều đầu với IVIG 2 g/kg phải được tái điều trị. Những trẻ này có Hb thấp, bạch cầu máu cao, bạch cầu đa nhân cao. Đây cũng là những yếu tố tiên lượng bất thường động mạch vành.

Vào năm 2006, số bệnh nhân Kawasaki kháng  $\gamma$ -globulin tăng cao đột biến ở San Diego (38,3%). Hồi cứu lại hồ sơ, người ta ghi nhận các trường hợp này được chẩn đoán sớm hơn, bạch cầu dĩa, CRP, SGOT,  $\gamma$ -glutamyl transferase cao hơn, tiểu cầu và nồng độ Hb theo tuổi của các trường hợp này cũng thấp hơn nhóm không kháng. Các trường hợp kháng có nguy cơ dẫn mạch vành cao hơn ( $p = 0,008$ ). Tuy nhiên công thức giúp tiên lượng kháng  $\gamma$ -globulin với ngày điều trị, phần trăm bạch cầu dĩa,  $\gamma$  glutamyl transferase và Hb chỉ có độ nhạy là 73,3% và độ đặc hiệu là 61,9%<sup>[Error! Reference source not found.]</sup>. Theo Adriana H. Tremoulet, nguyên nhân mô hình tiên đoán có độ nhạy thấp là do yếu tố chủng tộc đa dạng của mẫu nghiên cứu và mẫu thực hiện còn nhỏ. Tác giả thử áp dụng công thức tiên lượng kháng  $\gamma$ -globulin của Kimiyasu Egami cũng thu được kết quả tương tự, với độ nhạy chỉ 38,3%. Từ đó, tác giả cho rằng, khả năng áp dụng hạn chế của mô hình của Egami là do sự khác biệt giữa trẻ em Nhật với mẫu nghiên cứu của tác giả.

### ***Điều trị các trường hợp kháng $\gamma$ -globulin***

Đa số các tác giả khuyến cáo công lại  $\gamma$ -globulin, liều 2 g/kg nhưng vẫn có khoảng 33% trẻ không đáp ứng với điều trị này. Sau truyền lần thứ 3, vẫn còn một nhóm nhỏ tiếp tục sốt. Điều trị cho những trường hợp thất bại với 2 hay 3 lần này gồm: truyền corticoid, kháng thể đơn giá kháng trực tiếp cytokine hay ulinastin. Trong số bệnh nhi được tái điều trị với  $\gamma$ -globulin, Miura ghi nhận những trẻ được điều trị lại trong vòng 10 ngày của bệnh và những trẻ giảm sốt trong vòng 2 ngày ít có nguy cơ bị bất thường động mạch vành hơn.

Theo nghiên cứu của Wallace và Jame trên 65 bệnh nhi, có 23% kháng  $\gamma$ -globulin (15 trường hợp). Trong số đó, 10 bệnh nhân đáp ứng điều trị liều 2, 5 trường hợp tiếp tục sốt (3 trường hợp tiếp tục sốt, 4 trường hợp bị huyết khối mạch vành). 4 trong 5 trường hợp này được điều trị với methylprednisolone truyền tĩnh mạch và 2 trường hợp được điều trị với cyclophosphamide truyền tĩnh mạch. Không có tử vong và phình mạch vành không tiến triển thêm. Tác giả cho rằng methylprednisolone và cyclophosphamide có hiệu quả trong trường hợp sốt vẫn kéo dài.

Gần đây, theo nhận định của John T. Kanegaye và Matthew S. Wilder, hội chứng shock trong bệnh Kawasaki (Kawasaki disease shock syndrome) thường kèm với phản ứng viêm nặng

nề hơn, nguy cơ tổn thương mạch vành cao hơn, hở hai lá và rối loạn chức năng cơ tim kéo dài. Những trẻ này thường kháng  $\gamma$ -globulin và cần được điều trị chống viêm khác thêm vào.

**Corticoid:** những bệnh nhi kháng cả hai liều  $\gamma$ -globulin sẽ được điều trị Methylprednisolone 30mg/kg/ngày truyền tĩnh mạch trong 2-3 giờ, trong 1-3 ngày, sau đó tiếp tục với Prednisone 2mg/kg/ngày. Prednisone được khuyến cáo giảm liều dần mỗi tuần và ngưng trong vòng 6 tuần. Vào giữa thập niên 80, khi  $\gamma$ -globulin đã được chứng minh hiệu quả, ít có nghiên cứu về hiệu quả điều trị của corticoid. Mãi đến gần đây, Sundel và cộng sự thực hiện thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên để xác định liệu truyền methylprednisolone (IVMP) liều 30 mg/kg thêm vào điều trị tiêu chuẩn có giúp cải thiện dự hậu của bệnh không. Kết quả cho thấy nhóm được điều trị IVMP cắt sốt nhanh hơn, cải thiện dấu chứng viêm nhanh hơn và thời gian nằm viện ngắn hơn nhưng biến chứng động mạch vành không cải thiện. Kang và cộng sự thực hiện nghiên cứu hồi cứu thấy dự hậu mạch vành là như nhau giữa hai nhóm có và không có điều trị corticoid nhưng nhóm có điều trị có thời gian sốt ngắn hơn. Oshinari Inoue thực hiện nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên đa trung tâm báo cáo kết hợp corticoid với IVIG làm cải thiện triệu chứng lâm sàng, giảm biến chứng mạch vành và không gây tác dụng phụ nào khác. Corticoid còn là biện pháp điều trị cứu cánh trong trường hợp thất bại với IVIG nhưng còn ít nghiên cứu trên tính hiệu quả của phương pháp này. Hàng loạt nghiên cứu nhỏ báo cáo sự cải thiện triệu chứng, giúp cắt nhanh sốt trong cả trường hợp điều trị ban đầu cũng như kháng trị nhưng tác dụng trên phòng ngừa dẫn mạch vành vẫn không chắc chắn. Chưa có nghiên cứu đa trung tâm nào được thực hiện nhưng đa số các tác giả đề nghị chỉ nên sử dụng khi hai liều IVIG vẫn không hiệu quả.

**Kháng thể đơn giá infliximab (Remicade):** kháng thể đơn giá chống TNF $\alpha$  được đánh giá là có hiệu quả lâm sàng đối với các trường hợp kháng  $\gamma$ -globulin. Một thử nghiệm lâm sàng được thực hiện tại Nhật, trong số 7 bệnh nhân kháng  $\gamma$ -globulin, có 4 trường hợp không đáp ứng với 2 liều và 3 trường hợp không đáp ứng với 3 liều. 2 trong số đó không đáp ứng với 3 liều corticoid tĩnh mạch, 1 không đáp ứng với 5 liều corticoid tĩnh mạch. Tất cả các trường hợp này đều cắt sốt sau khi được điều trị với infliximab. Tuy nhiên, hiệu quả khó xác định do giới hạn trong vài trường hợp rất kháng với  $\gamma$ -globulin.

**Infliximab:** Burns và cộng sự thực hiện thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng so sánh hiệu quả giữa IVIG liều 2 với infliximab cho những bệnh nhi kháng IVIG liều đầu. Cả hai điều trị đều an toàn và cắt được sốt trong 24 giờ sau đó.

**Ulinastatin:** Chất ức chế trypsin đường tiêu, ức chế hoạt động elastase của neutrophile có tác động không hằng định (có hiệu quả trong nghiên cứu của Yoshida, không có hiệu quả trong nghiên cứu của Fuse).

**Pentoxifylline** Thuốc ức chế chuyển mã ARN, TNF $\alpha$  và được sử dụng thêm vào với  $\gamma$ -globulin và acetylsalicylic acid trong một thử nghiệm lâm sàng nhỏ.

**Thay huyết tương** Thay huyết tương trong trường hợp Kawasaki kháng  $\gamma$ -globulin được nghiên cứu trong một thử nghiệm lâm sàng không nhóm chứng. Miyamae và cộng sự điều trị trên 50 bệnh nhân có nguy cơ cao bằng thay huyết tương mỗi ngày một lần trong 3 ngày liên tiếp cho thấy đây là biện pháp hiệu quả, phòng ngừa được biến chứng dẫn mạch vành trong trường hợp rất kháng.

**Abciximab** Một kháng thể đơn giá chống glycoprotein IIb/IIIa của tiểu cầu, được dùng để điều trị cho bệnh nhân có phình mạch vành lớn nhưng không có nhóm chứng và chưa rút ra được kết luận gì.

*Thuốc độc tế bào Cyclophosphamide* cũng được cho là có hiệu quả trong trường hợp Kawasaki kháng  $\gamma$ -globulin nhưng cũng chưa có thử nghiệm có nhóm chứng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hideaki Senzaki (2008). “Long-Term Outcome of Kawasaki Disease”. *Circulation* 118:2763-2772.
2. M Miura, H Ohki, T Tsuchihashi, et al. (2004). "Coronary risk factors in Kawasaki disease treated with additional gammaglobulin." *Arch Dis Child* 89: 776-780.
3. NA Drucker, SD Colan, AB Lewis (1994). “Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population”. *Circulation* 89:252-257
4. Nguyễn Thị Tuyết, Trần Thị Mộng Hiệp (2002). Ứng dụng immunoglobulin G trong điều trị bệnh Kawasaki tại bệnh viện Nhi đồng 2. *Thời sự Y dược học* 2002. Số tháng 2;VII:9-10.
5. Shirley M. L.Tse, Earl D. Silverman, MD, et al (2002). “Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease”. *J Pediatr* 2002 140:450-5.
6. Stanford t. Shulman, h. Rowley (2004). “Advances in kawasaki disease”. *Eur j pediatr* 163:285–291.
7. Sungho Cha, Minjeong Yoon, Yongjoo Ahn, Miyoung Han, Kyung-Lim Yoon (2008). “Risk Factors for Failure of Initial Intravenous Immunoglobulin treatment in Kawasaki Disease”. *Korean Med Sci* 23:718-22.