

นิพนธ์ต้นฉบับ

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาแอสไพรีนในการป้องกันแบบปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยเบาหวาน

ณิชา วิรัชศศิริวิมล, พบ., วว.เวชศาสตร์ครอบครัว

โรงพยาบาลปากช่องนานา, จังหวัดนครราชสีมา

ผู้รับผิดชอบบทความ:

ณิชา วิรัชศศิริวิมล, พบ.,
โรงพยาบาลปากช่องนานา
อ.ปากช่อง จ.นครราชสีมา,
10130 ประเทศไทย
Email: nicha.virat@gmail.com

Received: September 20, 2022;

Revised: October 18, 2022;

Accepted: December 14, 2022

บทคัดย่อ

ที่มา: ผู้ป่วยเบาหวานมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ยาแอสไพรีนช่วยป้องกันแบบปฐมภูมิได้ แต่ก็เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเลือดออก ทำให้ความมั่นใจยังไม่เพียงพอในการพิจารณาให้หรือไม่ให้ยา

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาแอสไพรีนในการป้องกันแบบปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยเบาหวาน

แบบวิจัย: เป็นการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง

วัตถุประสงค์และวิธีการ: เก็บข้อมูลผู้ป่วยเบาหวานที่อายุตั้งแต่ 50 ปี ที่ไม่เคยมีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้ยากับไม่ใช้ยาแอสไพรีน

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยเบาหวานจำนวน 660 คน พบว่า กลุ่มที่ใช้ยาแอสไพรีนเป็นเพศหญิง ร้อยละ 69.39 อายุเฉลี่ย 67.8 (± 8.49) ปี ระดับ LDL cholesterol เฉลี่ย 100.16 (± 37.13) มก./ดล. ซึ่งไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่ใช้ยาแอสไพรีน ยกเว้นระดับ HDL cholesterol ในเพศหญิง โดยทั้ง 2 กลุ่ม มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (HR = 0.654 [95%CI 0.175-2.437]; P = 0.527) และโรคหลอดเลือดสมองตีบ (HR = 0.833 [95%CI 0.168-4.133]; P = 0.823) ที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: ผู้ป่วยเบาหวานกลุ่มที่ใช้ยาแอสไพรีนในการป้องกันแบบปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด อาจมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองตีบไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ใช้ยาแอสไพรีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจศึกษาเพิ่มเติมในการใช้ยากลับด้านเกล็ดเลือดตัวอื่น เช่น clopidogrel

คำสำคัญ: แอสไพรีน, ป้องกันปฐมภูมิ, โรคหัวใจและหลอดเลือด, เบาหวาน

ORIGINAL ARTICLE

Effectiveness and Safety of Aspirin Use for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetic Patients

Nicha Viratsasivimol, MD., Dip. Thai Board of Family Medicine

Pakchong Nana hospital, Nakhon Ratchasima, Thailand

Corresponding author :

Nicha Viratsasivimol, MD.,
Pakchong Nana hospital,
Pak Chong, Nakhon
Ratchasima 13130, Thailand
Email: nicha.virat@gmail.com

Received: September 20, 2022;

Revised: October 18, 2022;

Accepted: December 14, 2022

ABSTRACT

Background: Diabetic patients are at a higher risk of cardiovascular events. Aspirin is used for primary prevention but increases the risk of bleeding. The balance of benefits and hazards for the prevention of first cardiovascular events is unclear.

Objectives: To assess the effectiveness and safety of aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease in diabetic patients.

Design: This was a retrospective cohort study.

Methods: Data were collected from diabetic patients older than or equal to 50 years of age without evidence of cardiovascular disease. The aspirin and non-aspirin groups were compared.

Results: From a total of 660 diabetic patients, 69.39% in the aspirin group were female, with a mean age of 67.8 (\pm 8.49) years, and LDL cholesterol level of 100.16 (\pm 37.13) mg/dl, which was not different from the aspirin group, except for HDL cholesterol levels in females. Both groups were not significantly different in risk of coronary artery disease (HR = 0.654 [95% CI 0.175-2.437]; P = 0.527) and ischemic stroke (HR = 0.833 [95% CI 0.168-4.133]; P = 0.823).

Conclusions: Diabetic patients who used aspirin for primary prevention of cardiovascular disease occurring coronary artery disease and ischemic stroke were not significantly different from those who did not. Further studies may focus on another antiplatelet drug, such as Clopidogrel.

Keywords: aspirin, primary prevention, cardiovascular disease, diabetic mellitus

บทนำ

ปัจจุบันมีผู้ป่วยเบาหวานทั่วโลกกว่า 463 ล้านคน ในปี พ.ศ. 2563 ประเทศไทยมีผู้ที่เป็นเบาหวานถึง 4.8 ล้านคน ซึ่งมากเป็นอันดับ 4 รองจาก จีน อินเดีย ญี่ปุ่น¹ พบจำนวนและอัตราการตายต่อแสนประชากรด้วยโรคเบาหวานถึง 16,388 และ 25.1 ตามลำดับ ซึ่งมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจากปี 2559-2561² โดยร้อยละ 50.1 ของผู้ป่วยเบาหวานยังไม่ได้รับการวินิจฉัย ทำให้มีความเสี่ยงสูงขึ้นในการเกิดโรคแทรกซ้อนของโรคหัวใจและหลอดเลือด^{3,4} พบว่าผู้ป่วยเบาหวานเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคหัวใจและหลอดเลือดร้อยละ 32.2 โดยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 21.2 และโรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 7.6⁵ ก่อให้เกิดการสูญเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาด้านสาธารณสุขของประเทศไทยมูลค่ามหาศาล

งานวิจัยเกี่ยวกับผลกระทบของการใช้ยาแอสไพริน (aspirin; ASA) ในการป้องกันแบบปฐมภูมิในผู้ป่วยเบาหวาน พบว่าการใช้ยา ASA สามารถป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่เคยเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน แต่ก็ก็เป็นสาเหตุในการเกิดโรคเลือดออกด้วย^{6,7} ในทางกลับกันก็มีงานวิจัยที่พบว่าการใช้ยา ASA เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนของโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิในผู้ป่วยเบาหวานเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกโดยที่ไม่ได้ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเลยเช่นกัน⁸

สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย มีแนวทางในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนของโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมองระดับปฐมภูมิในผู้ป่วยเบาหวานที่อายุตั้งแต่ 50 ปี ที่มีปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย คือ การพิจารณาให้ยา ASA ขนาด 75-162 มก./วัน แต่นักกำหนดค่าแนะนำ ± ทำให้ความมั่นใจยังไม่เพียงพอในการพิจารณาให้หรือไม่ให้ยา ASA ดังกล่าว⁹ จากการรายงานของ U.S Preventive Services Task Force และ The Antithrombotic Trialists Collaboration พบว่าการให้ยา ASA ขนาด 50-325 มก./วัน ทำให้เกิดโรคเลือดออกในทางเดินอาหารถึงร้อยละ 58 และร้อยละ 55 ตามลำดับ และการใช้ยา ASA ขนาดน้อยกว่าเท่ากับ 100 มก./วัน ยังเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรค

หลอดเลือดสมองแตกอีกด้วย^{10,11} ดังนั้นการใช้ยา ASA เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนของโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมียังมีหลักฐานไม่เพียงพอ ในการสนับสนุนหรือคัดค้านว่าอาจมีหรืออาจไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจไม่คุ้มค่าได้

หากมีการใช้ยา ASA อย่างสมเหตุสมผล จะช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อยารวมถึงลดค่าใช้จ่ายจากการจ่ายยาของโรงพยาบาลได้ การศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา ASA ในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนของโรคหัวใจและหลอดเลือดระดับปฐมภูมิของผู้ป่วยเบาหวาน จึงอาจจะทำให้การพิจารณาการใช้ยา ASA ในกรณีดังกล่าว เป็นประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยและโรงพยาบาลต่อไป

วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา ASA ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ยา ASA เพื่อป้องกันแบบปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่ใช่ยา ASA ซึ่งการศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลปากช่องนานา เลขที่โครงการวิจัย ECPC_E 2563-006 และได้ดำเนินการขออนุญาตเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูลโปรแกรม HosXP และเวชระเบียนของโรงพยาบาลปากช่องนานาตั้งแต่วันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2563 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2565 โดยการใช้แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยซึ่งผู้วิจัยสร้างขึ้น ประกอบด้วย 2 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ และส่วนที่ 2 ข้อมูลด้านสุขภาพ ได้แก่ ดัชนีมวลกาย ระดับน้ำตาลสะสม (HbA1C) ความดันโลหิต ระดับไขมันในเลือด ปีที่ได้รับ การวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมองตีบ โรคเลือดออกในทางเดินอาหาร และโรคหลอดเลือดสมองแตก และปีที่ได้รับยา ASA เพื่อนำข้อมูลดังกล่าวมาวิเคราะห์ผลลัพธ์ของการวิจัยด้านประสิทธิผลของการใช้ยา ASA โดยประเมินจากจำนวนร้อยละและอัตรา ส่วนของการเสียชีวิตในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และโรคหลอดเลือดสมองตีบ รวมถึง

ด้านความปลอดภัยของการใช้ยา ASA โดยประเมินจากจำนวนร้อยละและอัตราส่วนของการเสี่ยงอันตรายในการเกิดโรคเลือดออกในทางเดินอาหารและโรคหลอดเลือดสมองแตก

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า

เป็นผู้ที่เข้ารับบริการที่โรงพยาบาลปากช่องนานา และได้รับการวินิจฉัยเบาหวานทั้งประเภทที่ 1 และ 2 ที่อายุตั้งแต่ 50 ปี ก่อนปี พ.ศ. 2553 และมีปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วยอย่างน้อยหนึ่งอย่าง ได้แก่ ประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดในครอบครัว ความดันโลหิตสูง สูบบุหรี่ ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ หรือมี albuminuria ได้จำนวนทั้งสิ้น 1,586 คน

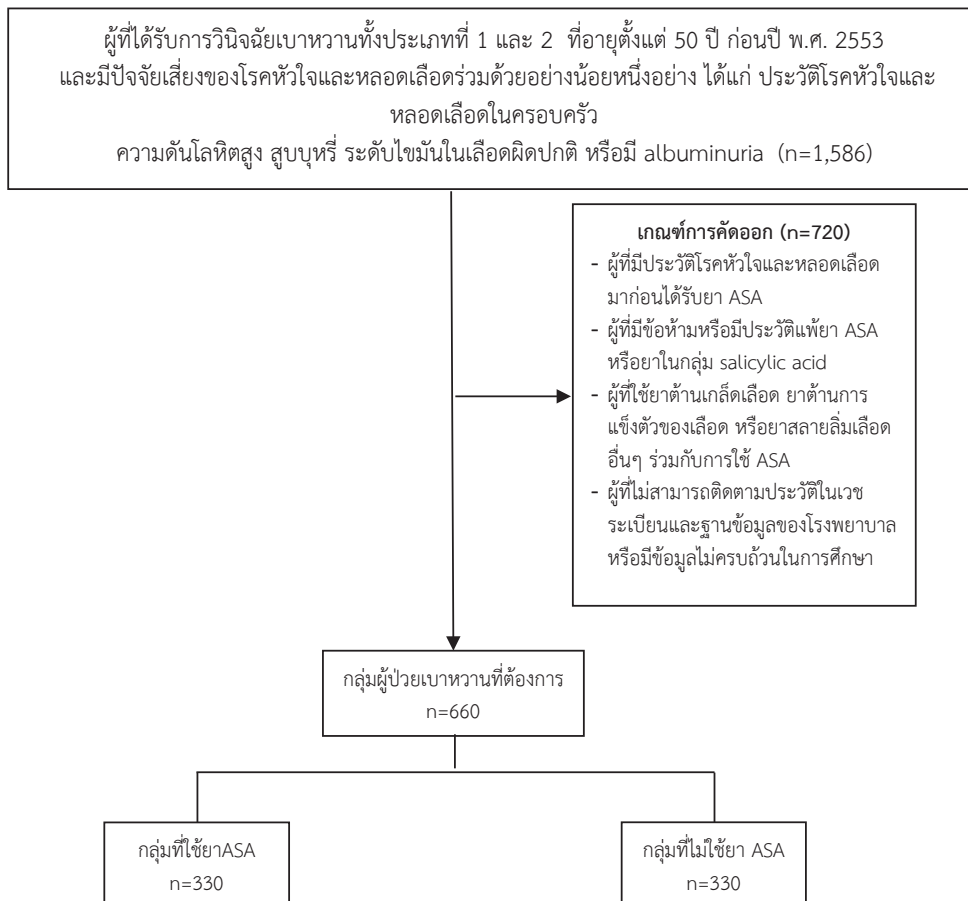
เกณฑ์การคัดเลือกรอก

เป็นผู้ที่มีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน ได้รับยา ASA เป็นผู้ที่มีข้อห้ามหรือมีประวัติแพ้ยา ASA หรือยาในกลุ่ม salicylic acid เป็นผู้ที่ใช้ยาต้านเกล็ดเลือด ยา

ด้านการแข็งตัวของเลือด หรือยาสลายลิ่มเลือดอื่น ๆ ร่วมกับการใช้ยา ASA และเป็นผู้ที่ไม่สามารถติดตามประวัติในเวชระเบียนและฐานข้อมูลของโรงพยาบาล หรือมีข้อมูลไม่ครบถ้วนในการศึกษา เหลือจำนวนทั้งสิ้น 720 คน

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากงานวิจัยก่อนหน้านี้¹³ ได้ข้อมูลผู้ป่วยเบาหวานแบ่งเป็นกลุ่มที่ใช้ยา ASA และกลุ่มที่ไม่ใช้ยา ASA โดยกลุ่มที่ใช้ยา ASA พบว่าเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 67.5 โรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 2.6 และโรคเลือดออกในทางเดินอาหารร้อยละ 1.3 ส่วนกลุ่มที่ไม่ใช้ยา ASA พบโรคหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 79.5 โรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 0.7 และไม่พบการเกิดโรคเลือดออกในทางเดินอาหารเลย นำมาประมาณการกลุ่มตัวอย่างเพื่อเปรียบเทียบสัดส่วนของประชากรตามสูตรของโปรแกรม Stata/MP 16.1 จึงได้ขนาดตัวอย่างที่ 660 คนเพื่อเป็นตัวแทนของงานวิจัยในครั้งนี้ โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ใช้ยา ASA และไม่ใช่ยา ASA จำนวนอย่างละ 330 คนเท่ากัน ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1. วิธีการดำเนินการวิจัย

วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

วิเคราะห์และทดสอบค่าทางสถิติด้วยโปรแกรม Stata/MP 16.1 เพื่อหาความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ใช้ยา กับกลุ่มที่ไม่ใช้ยา ASA โดยในส่วนของเพศ รายงานเป็นจำนวน และร้อยละ ทดสอบความแตกต่างด้วยค่า chi-square ส่วนของอายุ ดัชนีมวลกาย ระดับน้ำตาลสะสม ความดันซิสโตลิก ระดับแอลดีแอล คอเลสเตอรอล ระดับไตรกลีเซอไรด์ และระดับเอชดีแอล คอเลสเตอรอล รายงานเป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ทดสอบความแตกต่างด้วย 2-sample t test ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ในส่วนผลลัพธ์ของงานวิจัยด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา ASA ได้นำข้อมูล ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวาน โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมองตีบ โรคเลือดออกในทางเดินอาหาร และโรคหลอดเลือดสมองแตก และปีที่ได้รับยา ASA มาวิเคราะห์ Survival analysis ด้วย Cox proportional hazard model เพื่อหาอัตราส่วนของการเสียชีวิตในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมองตีบ โรคเลือดออกในทางเดินอาหารและโรคหลอดเลือดสมองแตก

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยเบาหวานจำนวน 660 คน เป็นกลุ่มที่ใช้ยาและไม่ใช้ ASA อย่างละ 330 คน พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา ASA เป็นเพศหญิงร้อยละ 69.39 อายุเฉลี่ย 67.80 (± 8.49) ปี ดัชนีมวลกาย 25.04 (± 4.47) กก./ม.² ระดับน้ำตาลสะสมเฉลี่ยร้อยละ 8.08 (± 1.54) ความดันซิสโตลิก 137.51 (± 19.50) มม.ปรอท ระดับแอลดีแอล คอเลสเตอรอลเฉลี่ย 100.16 (± 37.13) มก./ดล. ระดับไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ย 132.62 (± 65.11) มก./ดล. ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ใช้ยา ASA ($p > 0.05$) ยกเว้นระดับเอชดีแอล คอเลสเตอรอล ในเพศหญิงที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.037$) แต่เมื่อประเมินเป็นภาพรวมไม่แยกตามเพศทำให้ระดับเอชดีแอล คอเลสเตอรอลนั้นไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 1

นอกเหนือจากนี้ผู้ป่วยเบาหวานยังได้รับการวินิจฉัยเบาหวานเป็นระยะเวลาที่นานที่สุดคือ 17 ปี สั้นที่สุดคือ

11 ปี เฉลี่ยที่ 12 ปี นับตั้งแต่วันวินิจฉัยเบาหวานจนถึงวันสิ้นสุดการติดตาม และระยะเวลาจากการวินิจฉัยเบาหวานจนถึงได้รับยา ASA สั้นที่สุดคือ 1 เดือน และนานที่สุดคือ 16 ปี เฉลี่ยที่ 5 ปี

ด้านประสิทธิผลของยา ASA พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา ASA และกลุ่มที่ไม่ใช้ยา ASA มีอัตราส่วนของการเสียชีวิตต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองตีบ เมื่อพิจารณาที่ระยะเวลาในการวินิจฉัยเบาหวานที่น้อยกว่า 13 ปี เป็น 0.654 และ 0.833 ตามลำดับ และหากพิจารณาที่ระยะเวลาในการวินิจฉัยเบาหวานที่ตั้งแต่ 13 ปี เป็น 1.066 และ 1.495 ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 2

ด้านความปลอดภัยของยา ASA พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา ASA และกลุ่มที่ไม่ใช้ยา ASA มีอัตราส่วนของการเสียชีวิตต่อการเกิดโรคเลือดออกในทางเดินอาหารและโรคหลอดเลือดสมองแตกเป็น 7.913 และ 1.001 ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังตารางที่ 3

วิจารณ์

ทางด้านประสิทธิผลของยา ASA หากพิจารณาผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการวินิจฉัยเบาหวานมาระยะเวลาน้อยกว่า 13 ปี กลุ่มที่ใช้ยา ASA มีแนวโน้มหรือโอกาสที่จะเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ใช้ยา ASA อยู่ร้อยละ 35 (HR = 0.654 [95%CI 0.175-2.437]; $p = 0.527$) และมีแนวโน้มหรือโอกาสที่จะเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบน้อยกว่าร้อยละ 17 (HR = 0.833 [95%CI 0.168-4.133]; $p = 0.823$) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่กล่าวว่ายา ASA สามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองตีบในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่เคยเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อนได้^{14,15} แต่หากพิจารณาที่ระยะเวลาตั้งแต่ 13 ปีแล้ว กลุ่มที่ใช้ยา ASA กลับมีแนวโน้มหรือโอกาสที่จะเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเป็น 1.066 เท่า (HR=1.066 [95%CI 0.305-3.724]; $p = 0.920$) และเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบเป็น 1.494 เท่าของกลุ่มที่ไม่ใช้ยา ASA (HR = 1.494 [95%CI 0.327-6.827]; $p = 0.604$) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับงาน

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไป

ข้อมูล	ใช้ ASA (n=330) จำนวน (ร้อยละ)	ไม่ใช้ ASA (n=330) จำนวน (ร้อยละ)	p-value
เพศ			0.099
ชาย	101 (30.61)	82 (24.85)	
หญิง	229 (69.39)	248 (75.15)	
อายุ (ปี)			0.895
50-59	52 (15.76)	69 (20.91)	
60-69	153 (46.36)	132 (40.0)	
≥ 70	125 (37.88)	129 (39.09)	
ค่าเฉลี่ย±SD	67.80±8.49	67.71±9.86	
ดัชนีมวลกาย (กก./ม. ²)			0.617
≤ 24.9	189 (57.27)	189 (57.27)	
25-29.9	99 (30.00)	99 (30.00)	
≥ 30	42 (12.73)	42 (12.73)	
ค่าเฉลี่ย±SD	25.04±4.47	24.86±4.55	
ระดับน้ำตาลสะสม (%)			0.796
< 7	94 (28.48)	88 (26.67)	
7-8.5	126 (38.18)	147 (44.55)	
≥ 8.5	110 (33.33)	95 (28.79)	
ค่าเฉลี่ย±SD	8.08±1.54	8.05±1.50	
ความดันซิสโตลิก (มม.ปรอท)			0.121
< 130	109 (33.03)	100 (30.30)	
130-139	75 (22.73)	75 (22.73)	
≥ 140	146 (44.24)	155 (46.97)	
ค่าเฉลี่ย±SD	137.51±19.50	139.94±20.70	
ระดับแอล ดี แอล คอเลสเทอรอล (มก./ดล.)			0.502
< 100	190 (57.58)	163 (49.54)	
≥ 100	140 (42.42)	167 (50.61)	
ค่าเฉลี่ย±SD	100.16±37.13	100.16±37.09	
ระดับไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.)			0.945
< 150	225 (68.18)	226 (68.48)	
≥ 150	105 (31.82)	104 (31.52)	
ค่าเฉลี่ย±SD	132.62±65.11	132.98±66.70	
ระดับเอช ดี แอล คอเลสเทอรอล (มก./ดล.)			0.243
ชาย			
< 40	41 (40.59)	30 (30.59)	
≥ 40	60 (59.41)	52 (63.41)	
ค่าเฉลี่ย±SD	43.53±12.44	45.76±13.16	
หญิง			0.037
< 50	127 (55.46)	123 (49.60)	
≥ 50	102 (44.54)	125 (50.40)	
ค่าเฉลี่ย±SD	48.19±11.99	50.59±13.05	

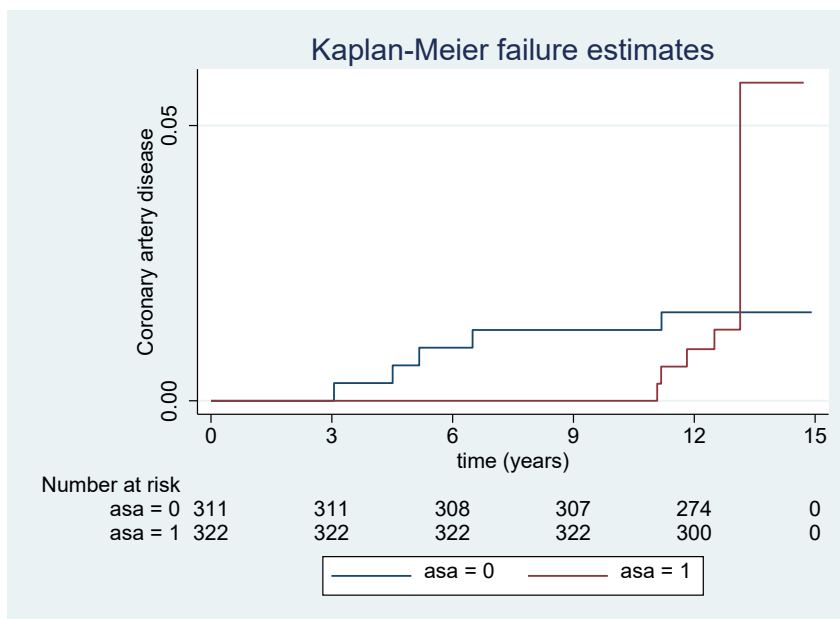
ตารางที่ 2. อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมองตีบ

ข้อมูล	ใช้ ASA (n=330) จำนวน (ร้อยละ)	ไม่ใช้ ASA (n=330) จำนวน (ร้อยละ)	Hazard ratio	95% Conf. Interval	p-value
โรคหลอดเลือดหัวใจ (Coronary artery disease)	5 (1.52)	5 (1.52)	0.654 ¹ 1.066	(0.175-2.437) ¹ (0.305-3.724)	0.527 ¹ 0.920
โรคหลอดเลือดสมองตีบ (Ischemic stroke)	4 (1.21)	3 (0.91)	0.833 ¹ 1.494	(0.168-4.133) ¹ (0.327-6.827)	0.823 ¹ 0.604

¹คำนวณ analysis time ที่น้อยกว่า 13 ปี

ตารางที่ 3. อัตราการเกิดโรคเลือดออกในทางเดินอาหารและหลอดเลือดสมองแตก

ข้อมูล	ใช้ ASA (n=330) จำนวน (ร้อยละ)	ไม่ใช้ ASA (n=330) จำนวน (ร้อยละ)	Hazard ratio	95% Conf. Interval	p-value
โรคเลือดออกในทางเดินอาหาร (Major gastrointestinal bleeding)	6 (1.82)	0 (0)	7.913	(0.936-66.908)	0.058
โรคหลอดเลือดสมองแตก (Hemorrhagic stroke)	1 (0.3)	1 (0.3)	1.001	(0.063-16.012)	0.999

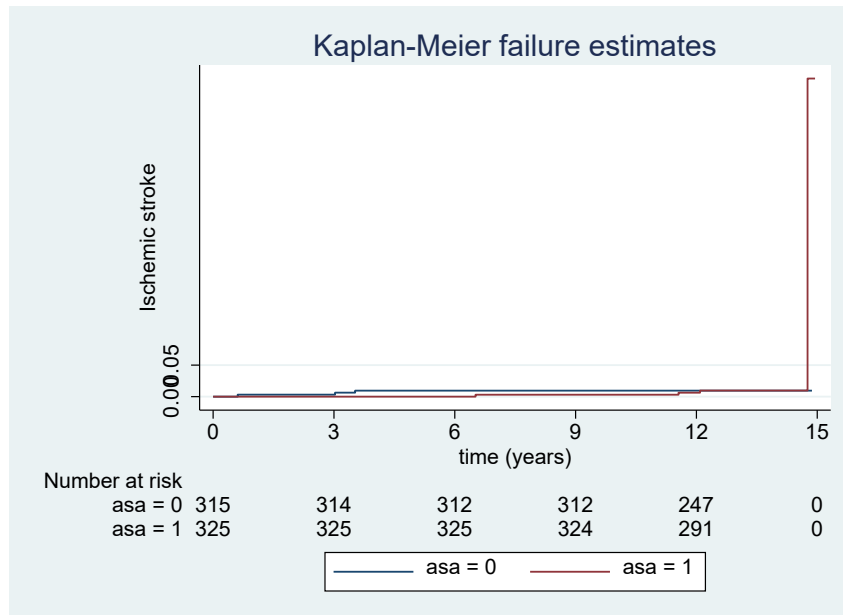


รูปที่ 2. ความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

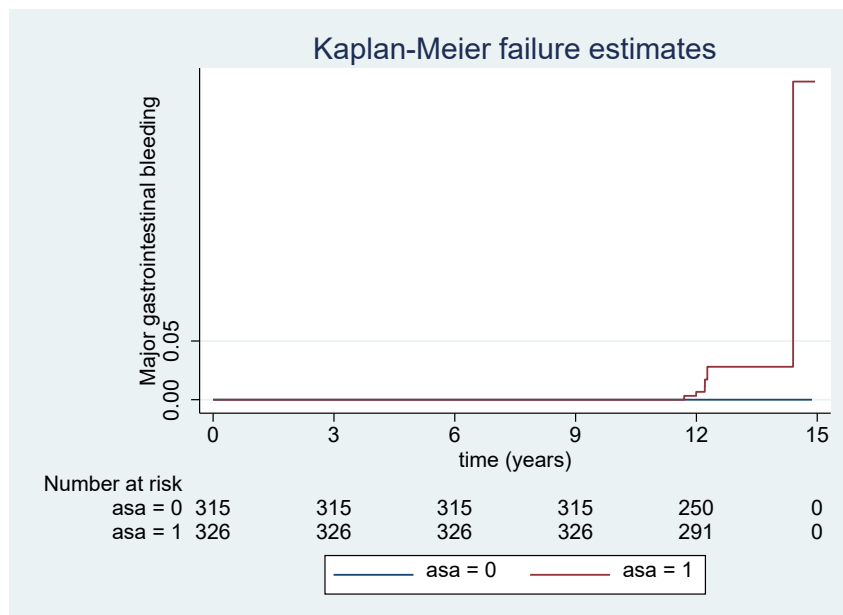
วิจัยก่อนหน้าที่กล่าวว่า การใช้ยา ASA ไม่ได้ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด⁸ ซึ่งอาจอธิบายได้จากความเสี่ยงของผู้ป่วยเบาหวานต่อภาวะแทรกซ้อนของโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้นแปรผันตรงกับอายุของผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้น รวมถึงระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยเบาหวานที่เพิ่มขึ้นด้วย^{16,17} นอกเหนือจากนี้อาจเกิดจากผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ยา ASA ส่วนใหญ่ไม่ได้เริ่มยา ASA ทันทีภายหลังจากการได้รับการวินิจฉัยเบาหวาน ซึ่งระหว่าง

นั้นอาจมีการดำเนินของตัวโรคทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงเพิ่มขึ้น จึงไม่อาจเห็นผลของยา ASA ได้ยาเต็มประสิทธิภาพ¹⁸

ทางด้านความปลอดภัยของยา ASA จะเห็นได้ว่ากลุ่มที่ใช้ยา ASA มีแนวโน้มหรือโอกาสที่จะเกิดโรคเลือดออกในทางเดินอาหารเป็น 7.913 เท่าของกลุ่มที่ไม่ใช้ยา ASA (HR = 7.913 [95%CI 0.936-66.908], P = 0.058) และเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกเป็น 1.001 เท่าของกลุ่มที่



รูปที่ 3. ความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบ



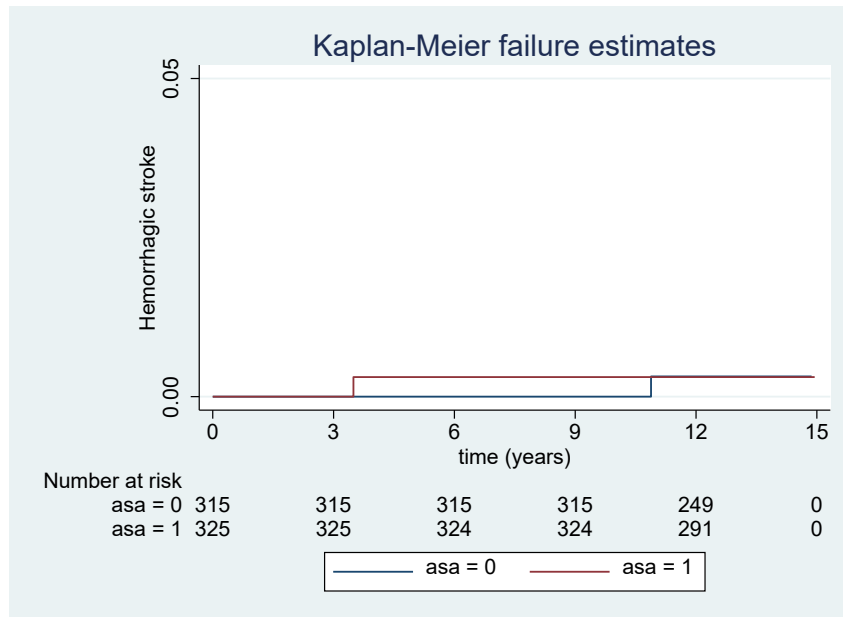
รูปที่ 4. ความเสี่ยงของการเกิดโรคเลือดออกในทางเดินอาหาร

ไม่ใช้ยา ASA (HR = 1.001 [95%CI 0.063-16.012]; p = 0.999) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่ว่า การใช้ยา ASA เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเลือดออกในทางเดินอาหารและโรคหลอดเลือดสมองแตก^{19,20}

แนวทางการนำไปใช้ประโยชน์

ยา ASA อาจไม่ได้ช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนของโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองตีบของ

ผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีประวัติการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองตีบมาก่อน รวมถึงผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ยา ASA มาระยะเวลาตั้งแต่ 13 ปี อีกทั้งยังอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเลือดออกในทางเดินอาหารและโรคหลอดเลือดสมองแตกได้อีก จึงอาจไม่พิจารณาให้ยา ASA เพื่อป้องกันแบบปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานของโรงพยาบาลปากช่องนานา เพื่อลดค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลอันเกิดจากการใช้ยาที่อาจไม่คุ้มค่าและไม่เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยได้



รูปที่ 5. ความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตก

ข้อเสนอแนะเพื่อการทำวิจัยในอนาคต

ควรทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) หรือการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) เพื่อให้มีขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้น และข้อมูลที่ถูกต้องครบถ้วน รวมถึงการกำหนดอำนาจทางสถิติให้เหมาะสมเพียงพอ เพื่อหาความแตกต่างระหว่างทั้ง 2 กลุ่มได้อย่างชัดเจนและน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น ทั้งนี้อาจศึกษาเพิ่มเติมในการใช้ยากลุ่มต้านเกล็ดเลือดตัวอื่นเพื่อป้องกันแบบปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน ได้แก่ clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, dipyridamole

จุดแข็งและข้อจำกัดของการวิจัย

ตัวแปรที่เลือกเก็บในงานวิจัยล้วนเป็นปัจจัยที่อาจส่งผลกระทบต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยมีค่านิยมชัดเจน รวมถึงมีการกำหนดเกณฑ์การคัดเลือกเข้าเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและเกณฑ์คัดเลือกรอกกรณีข้อมูลไม่ครบถ้วน เพื่อป้องกัน selection bias แต่เนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลในโปรแกรม HosXP และเวชระเบียนผู้ป่วย ทำให้ข้อมูลตัวแปรบางตัวไม่ครบถ้วนตามเกณฑ์ ได้แก่ น้ำหนัก ส่วนสูง ระดับน้ำตาลสะสม ระดับไขมันในเลือด ส่งผลให้มีกลุ่มตัวอย่างที่ถูกคัดออกเป็นจำนวนมาก นอกจากนี้ยังมีปัจจัยรบกวนอื่นที่ยังไม่ได้นำ

มาศึกษาที่อาจส่งผลกระทบต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ เนื่องจากข้อมูลดังกล่าวไม่ถูกบันทึกในฐานข้อมูลหรือเวชระเบียนของโรงพยาบาล

สรุป

ผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ยา ASA ในการป้องกันแบบปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด อาจมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมองตีบ โรคเลือดออกในทางเดินอาหาร และโรคหลอดเลือดสมองแตกไม่แตกต่างจากผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่ได้ใช้ยา ASA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณท่านผู้อำนวยการโรงพยาบาล นักวิชาการคอมพิวเตอร์ กลุ่มงานสารสนเทศทางการแพทย์ เจ้าหน้าที่ห้องเวชระเบียนของโรงพยาบาลปากช่องนานา ที่อำนวยความสะดวกในการเก็บรวบรวมข้อมูลในงานวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. The alarming rise in diabetes around the world. International Diabetes Federation Diabetes atlas [Internet]. 9th ed. 2019 [cited 2020 July 12]. Available from: [http:// www.idf.org/e-library/epide-](http://www.idf.org/e-library/epide-)

- miology-research/diabetes-atlas/159-idf-diabetes-atlas-ninth-edition-2019.html
2. Strategy and Planning Division, Ministry of Public Health. Public Health statistics A.D [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 18]. Available from: https://spd.moph.go.th/new_bps/sites/default/files/2563_0.pdf
 3. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015;6:1246-58.
 4. Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, Segura-Galindo A, Del Cañizo-Gómez FJ. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes*. 2014;5:444-70.
 5. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:83.
 6. The ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1529-39.
 7. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2510-20.
 8. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2017;135:659-70.
 9. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระราชูปถัมภ์ สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี. แนวทางการป้องกันและรักษาภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมอง. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2560 = clinical Practice Guideline for diabetes 2017. พิมพ์ครั้งที่ 3. ปทุมธานี: ร่มเย็น มีเดีย; 2560. หน้า 134.
 10. Bibbins-Domingo K. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Int Med*. 2016;164:836-45.
 11. The Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60.
 12. Mo C, Sun G, Lu ML, Zhang L, Wang YZ, Sun X, et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol*. 2015;21:5382-92.
 13. วรณนคณ เชื้อมงคล. การใช้แอสไพรินเพื่อป้องกันปฏิกิริยาต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 [นิพนธ์ต้นฉบับ/สาขาวิชาเภสัชกรรคลินิก คณะเภสัชศาสตร์]. นครนายก: มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ; 2562.
 14. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121:2694-701.
 15. Zhang C, Sun A, Zhang P, Wu C, Zhang S, Fu M, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87:211-8.
 16. Bertolucci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:25.
 17. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med*. 2011;171:404-10.
 18. Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Sakuma M, Soejima H, Nakayama M, et al. Effect of low-dose aspirin on primary prevention of cardiovascular events in Japanese diabetic patients at high risk. *Circ J*. 2013;77:3023-8.
 19. Xie M, Shan Z, Zhang Y, Chen S, Yang W, Bao W, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PLoS One*. 2014;9:e90286.
 20. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, Guirguis-Blake JM, Evans CV. Bleeding risks with aspirin use for primary prevention in adults: a systematic review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med*. 2016;164:826.