

5 ปีของการใช้ aspirin เพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แบบปฐมภูมิในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ปวิช ปากทิพัทธ์¹, ภัทรพล เพียรชนะ¹, สุรัชดา ชนโสภณ¹, ศิริณัย พงศ์จิรวัดนา², รัตยาภรณ์ ใจกุลศล³, เพ็ญพร ภาระรัตน์⁴

¹กลุ่มวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

²ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม

³กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเสนาห์เฉลิมพระเกียรติ 80 พรรษา จังหวัดสระบุรี

⁴ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลบางปะกอก 3 จังหวัดสมุทรปราการ

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินผลการได้รับ aspirin ในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารจากการใช้ aspirin **วิธีการ:** การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบ retrospective cohort ซึ่งเก็บข้อมูล ณ โรงพยาบาลมหาสารคาม ในช่วง 1 มกราคม พ.ศ. 2549 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 ผู้ป่วยแต่ละรายถูกติดตามเป็นเวลาอย่างน้อย 5 ปี ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกมีจำนวน 1,302 คน แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ aspirin 762 คน (ร้อยละ 58.53) และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช้ aspirin 540 คน (ร้อยละ 41.47) **ผลการวิจัย:** การใช้ยา aspirin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ไม่มีผลลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ ไม่ว่าจะเป็นการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งหมด (HR 1.00, 95% CI; 0.89-1.11) กล้ามเนื้อหัวใจตาย (HR 1.00, 95% CI; 0.90-1.12) โรคหลอดเลือดสมอง (HR 1.00, 95% CI; 0.90-1.12) และโรคหัวใจขาดเลือด (HR 0.99, 95% CI; 0.89-1.11) นอกจากนี้ยังไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก **สรุป:** aspirin ไม่มีประโยชน์ในการลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แต่อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรที่ใหญ่ขึ้น เพื่อยืนยันผลการศึกษาของผู้ป่วยไทย

คำสำคัญ: แอสไพริน โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคหัวใจและหลอดเลือด

5-years Follow-up after Primary Prevention of Cardiovascular Events with Aspirin in Patients with Type II Diabetes Mellitus

Pawich Paktipat¹, Pattharapol Pianchana¹, Suratchada Chanasopon¹,
Sirin Bhongchirawattana², Rattayaporn Jaikusol³, Penporn Pararat⁴

¹Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

²Department of Pharmacy, Mahasarakham Hospital

³Department of Pharmacy, Saohai community Hospital

Commemorating His Majesty the King's 80th Birthday Anniversary, Saraburi

⁴Department of Pharmacy, Bangpakok 3 Hospital, Samutprakarn

Abstract

Objective: To evaluate the use of aspirin as a primary prevention of cardiovascular events among patients with type II diabetes and to identify the incidence of gastro-intestinal adverse reactions from aspirin. **Methods:** This study was a retrospective cohort study collecting the data in Mahasarakham hospital from January 1, 2009 through December 31, 2016. Each cohort was followed up for at least 5 years. There were 1,302 eligible patients enrolled into the study with 762 patients (58.53%) receiving aspirin and 540 patients (41.47%) not receiving the drug. **Results:** Aspirin use in type II diabetic patients was not statistically significant in reducing cardiovascular events including total cardiovascular events (HR 1.00, 95% CI; 0.89-1.11), myocardial infarction (HR 1.00, 95% CI; 0.90-1.12), strokes (HR 1.00, 95% CI; 0.90-1.12) and ischemic heart disease (HR 0.99, 95% CI; 0.89-1.11). In addition, aspirin use did not increase risk of bleeding. **Conclusion:** Using aspirin in type II diabetic patients shows no beneficial effects on reduction of the risk of cardiovascular disease. However, further studies are in need to confirm the results in Thai population.

Keywords: aspirin, type II diabetes mellitus, cardiovascular events

บทนำ

เบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่เป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุข เป็นภัยคุกคามที่ลุกลามอย่างรวดเร็วไปทั่วโลก ส่งผลกระทบต่อการพัฒนาทางเศรษฐกิจอย่างมาก สำนักรายงานและยุทธศาสตร์กระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2558 และสมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย รายงานว่า ผู้ป่วยโรคเบาหวานในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2558 มีจำนวน 802,087 คน คิดเป็นอัตรา 1,233 คนต่อ

ประชากรแสนคน (1) จำนวนประชากรโรคเบาหวานจะเพิ่มขึ้นอีก 1.1 ล้านคนในอีก 20 ปีข้างหน้า (2) ประชากรไทย 12,621 คนเสียชีวิตด้วยโรคเบาหวาน (19.4 คนต่อประชากรแสนคน) ซึ่งมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจากปี พ.ศ. 2550-2557 (1) ภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีอัตราการป่วยและเสียชีวิตด้วยโรคเบาหวานสูงที่สุด จังหวัดที่มีการป่วยสูงสุดคือ จังหวัด ขอนแก่น โดยอัตราการป่วย 34.53 คนต่อประชากรแสนคน รองลงมาจังหวัดร้อยเอ็ดและอุดรธานี

ตามลำดับ (2,3) ภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ซึ่งพบประมาณร้อยละ 90-95 ของผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด ส่วนใหญ่พบในกลุ่มคนอ้วน คนสูงอายุ ผู้ที่ขาดการออกกำลังกาย และมีประวัติครอบครัวเป็นเบาหวาน (4) ภาวะแทรกซ้อนทางไตพบมากที่สุดถึงร้อยละ 21.50 ลำดับถัดมา คือ ภาวะแทรกซ้อนทางตา (ร้อยละ 7.40) โรคหัวใจขาดเลือด (ร้อยละ 4.8) และโรคหลอดเลือดสมอง (ร้อยละ 2.50) (5) ทั้งนี้โรคเบาหวานทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease: CVD) เพิ่มขึ้นประมาณ 3-4 เท่าตัว (6-8) และมากกว่าครึ่งของผู้ป่วยโรคเบาหวานทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทยเสียชีวิตจากโรค CVD หรือโรคทางสมอง (9-10)

แนวทางการรักษาของ American Diabetes Association (ADA) ค.ศ. 2019 (11) แนะนำว่า ควรพิจารณาให้ aspirin 75–162 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อป้องกันการเกิดโรค CVD แบบปฐมภูมิ (primary prevention) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 ที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรค CVD ในระยะ 10 ปี มากกว่าร้อยละ 10 รวมถึงผู้ป่วยเบาหวานทั้งเพศชายและเพศหญิงที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไปและมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค CVD อย่างน้อย 1 อย่าง โดยปัจจัยเสี่ยงมีดังนี้ ประวัติโรค CVD ในครอบครัว ความดันโลหิตสูง ไขมันระดับไขมันในเลือดผิดปกติ และภาวะมีอัลบูมินในปัสสาวะ นอกจากนี้ ฤทธิ์ด้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของ aspirin ทำให้ยานี้ถูกใช้เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการอุดตันของหลอดเลือด เช่น เส้นเลือดหัวใจอุดตัน เส้นเลือดสมองอุดตัน เป็นต้น (12)

การวิเคราะห์ห้กิมาน (meta-analysis) ที่ศึกษาผลของการใช้ aspirin เพื่อป้องกันโรค CVD แบบปฐมภูมิ ในผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นโรคเบาหวาน พบประโยชน์ของยาต่อการป้องกันโรค CVD Guirguis-Blake และคณะ พบว่า aspirin สามารถลดการเกิด non-fatal myocardial infarction (MI) (RR 0.78 [95% CI 0.71-0.87]) และลดการตายจากทุกสาเหตุ (RR 0.94 [95% CI 0.89-0.99]) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (13) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Xie และคณะ ที่พบว่า aspirin สามารถลดการเกิดโรค CVD (RR 0.90 [95% CI 0.85-0.95]), MI (RR 0.86 [95% CI 0.75-0.93]) หลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน (ischemic stroke: IS) (RR 0.86 [95% CI 0.75-0.98]) และการตายจากทุกสาเหตุ (RR 0.94 [95% CI 0.89-0.99]) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงลด MI ในเพศชาย (RR 0.71

[95% CI 0.59–0.85]) และ IS ในเพศหญิง (RR 0.77 [95% CI 0.63–0.93]) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (14)

Baigent และคณะ พบว่า aspirin สามารถลด major coronary event (RR 0.82 [95% CI 0.75–0.90]) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งประกอบไปด้วย 1) สามารถลด MI ที่ไม่ถึงแก่ชีวิตได้ถึงร้อยละ 23 (RR 0.77 [95% CI 0.67–0.89]) และ 2) ไม่สามารถลดอัตราการตายจาก CVD (RR 0.95 [95% CI 0.82–1.10]) แต่สามารถลดการเกิด serious vascular event (MI, โรคหลอดเลือดสมอง หรือการเสียชีวิตจาก CVD) (RR 0.88 [95% CI 0.82–0.94]) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อวิเคราะห์แบบกลุ่มย่อย (subgroup analysis) ในคนที่เป็โรคเบาหวานเท่านั้น พบว่า aspirin ไม่สามารถลดการเกิด serious vascular event ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.88 [95% CI 0.67–1.15]) (15)

การวิเคราะห์ห้กิมานพบว่า การศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยเบาหวานน้อยกว่าร้อยละ 50 จะให้ผลการศึกษามีนัยสำคัญทางสถิติในการลดการเกิด MI (RR 0.85 [95% CI 0.72-0.99]) ส่วนการศึกษาที่มีจำนวนของผู้ป่วยเบาหวานมากกว่าร้อยละ 50 ให้ผลที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในการลดการเกิด MI (RR 0.88 [95% CI 0.65-1.20]) (14) การวิเคราะห์ห้กิมานของการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานเท่านั้นพบว่า ส่วนใหญ่ให้ผลที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (16-18)

การทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการใช้ aspirin เพื่อป้องกันโรค CVD แบบปฐมภูมิในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ดังกล่าวข้างต้น พบว่า การศึกษาเกี่ยวกับประโยชน์ของ aspirin ในข้อบ่งใช้ดังกล่าวให้ผลที่ไม่สอดคล้องกัน ดังนั้นแนวทางของ ADA ค.ศ. 2019 (19) จึงระบุคำแนะนำในการใช้ aspirin ให้อยู่ในระดับ C ซึ่งมีความหมายว่าเป็นระดับที่ข้อมูลยังมีความขัดแย้ง หรือมีหลักฐานจากการศึกษาแบบที่ไม่มีกลุ่มควบคุม ในประเทศไทย งานวิจัยเกี่ยวกับการใช้ aspirin ยังมีอยู่จำกัด และข้อมูลที่ได้จากแต่ละการศึกษายังไม่สอดคล้องกัน ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ aspirin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่มีประวัติการเกิดโรค CVD มาก่อน

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นแบบ retrospective cohort โดยศึกษาผลของยาในกลุ่มด้านการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วย

เบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้ aspirin เพื่อป้องกันโรค CVD แบบ
ปฐมภูมิตามแนวทางของ ADA ค.ศ. 2019 เทียบกับกลุ่ม
ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ aspirin ในการป้องกันความเสี่ยงดังกล่าว
ซึ่งการศึกษานี้ก่อนทำการศึกษาค้นคว้าผ่านการรับรองจาก
คณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาล
มหาสารคาม (MSKH_REC_59-02-010) และคณะเภสัช
ศาสตร์ ม.มหาสารคาม (กจม(ภบ.)006/2559) โดยยึด
หลักเกณฑ์ตามคำประกาศเฮลซิงกิ (Declaration of
Helsinki) และแนวทางการปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี
(ICH GCP) ในการพิจารณาการศึกษานี้

ตัวอย่าง

กลุ่มศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น
เบาหวานชนิดที่ 2 ที่ในอดีตไม่เคยมีประวัติการเกิดโรค
CVD มาก่อนเริ่มรับ aspirin และมีข้อบ่งชี้ของยาเพื่อ
ป้องกันโรค CVD แบบปฐมภูมิ ผู้วิจัยเก็บข้อมูลย้อนหลัง
ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2549 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559
ณ โรงพยาบาลมหาสารคาม กลุ่มควบคุม คือ ผู้ป่วยที่มี
ลักษณะเช่นเดียวกับกลุ่มศึกษา แต่ไม่ได้รับ aspirin เพื่อ
ป้องกันโรค CVD แบบปฐมภูมิ ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับการ
ติดตามผลจากการใช้ aspirin เป็นระยะเวลานานอย่างน้อย
5 ปีหรือวันที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานในกรณีที่ไม่ได้
aspirin

ผลลัพธ์หลักในการศึกษา คือ การเกิดโรค CVD
รวมไปถึงระยะเวลาที่เกิดโรค CVD ครั้งแรกนับจากวันที่ได้
ยาในกลุ่มศึกษาเทียบกับกลุ่มควบคุม การทดสอบ
สมมติฐานเป็นแบบสองทาง การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้
สูตรสำหรับการเปรียบเทียบตัวแปรเชิงคุณภาพระหว่าง
ประชากรสองกลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน (20) พารามิเตอร์ใน
การคำนวณใช้ข้อมูลจากการศึกษาของ Kim และคณะ (21)
โดยกำหนดความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่งและที่สอง คือ
0.05 และ 0.20 ตามลำดับ สัดส่วนของการเกิด IS ในกลุ่มที่
ได้รับและไม่ได้รับ aspirin คือ 0.010 และ 0.021 ตามลำดับ
ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้ คือ 1,979 คนต่อกลุ่ม

การเก็บและวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาดูตามการเกิด CVD ในผู้ป่วยทั้งสอง
กลุ่ม นอกจากนี้ยังเก็บข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์
จาก aspirin การหาความแตกต่างในการเกิด CVD ระหว่าง
กลุ่มที่ได้-ไม่ได้รับ aspirin ใช้การวิเคราะห์ถดถอย logistic
โดยปรับความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยปัจจัยเสี่ยงของการ
เกิดโรค CVD ตามที่ระบุใน Third Report of the National

Cholesterol Education Program (NCEP) (22) ได้แก่ การ
สูบบุหรี่ อายุ ระดับไขมันคอเลสเตอรอล ระดับไขมันไตรกลี
เซอไรด์ ระดับ LDL, HDL, การมีภาวะอัลบูมินในปัสสาวะ
(23) การได้รับยาในกลุ่ม statins การมีโรคร่วมคือความดัน
โลหิตสูง การศึกษาเปรียบเทียบอัตราการเกิด CVD ทั้งหมด
cular event ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ใช้
aspirin และไม่ได้ใช้ aspirin โดย subgroup ตามปัจจัยเสี่ยง
ของการเกิดโรค CVD ได้แก่ 1. การสูบบุหรี่ 2. อายุ ≥ 50
ปี 3. Total cholesterol ≥ 200 mg/dL 4. Triglyceride $\geq$
150 mg/dL 5. LDL-C ≥ 100 mg/dL 6. HDL-C < 40
mg/dL 7. มีภาวะ Albuminuria 8. การได้ยาในกลุ่ม Statins
และ 9. การมีโรคร่วม Hypertension การวิเคราะห์ข้อมูลใช้
โปรแกรมทางสถิติสำเร็จรูป Stata version 14

ผลการวิจัย

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยมีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือก จำนวน 1,302 คน
แบ่งเป็นผู้ที่ใช้ aspirin จำนวน 762 คน (ร้อยละ 58.53) และ
ผู้ที่ไม่ใช้ aspirin จำนวน 540 คน (ร้อยละ 41.47) ตารางที่
1 แสดงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ผู้เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่
เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 74.19) มีอายุระหว่าง 50-60 ปี
(ร้อยละ 41.24) ดัชนีมวลกายมากกว่า 25 kg/m² (ร้อยละ
49.77) มีระยะเวลาที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 มากกว่า 10 ปี
(ร้อยละ 68.35) โรคร่วม 2 อันดับแรก คือ ความดันโลหิตสูง
(ร้อยละ 89.78) และระดับไขมันในเลือดผิดปกติ (ร้อยละ
96.01) ส่วนใหญ่ไม่มีประวัติสูบบุหรี่ โรคแทรกซ้อนทาง
หลอดเลือดขนาดเล็กที่พบมากที่สุด คือ ภาวะแทรกซ้อนทาง
ไต (ร้อยละ 19.97) รองลงมาเป็นภาวะแทรกซ้อนทาง
สมอง (ร้อยละ 15.67) และภาวะแทรกซ้อนทางตา (ร้อยละ
5.07) ตามลำดับ ตัวอย่างใช้ยาในกลุ่ม sulfonylurea ในการ
ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดมากที่สุด (ร้อยละ 38.94) ส่วน
ยาลดระดับความดันโลหิตและไขมันในเลือดที่พบการใช้
มากที่สุด คือ enalapril (ร้อยละ 61.90) และ simvastatin
(ร้อยละ 77.80) ตามลำดับ

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย กลุ่มที่
ได้รับ-ไม่ได้รับ aspirin มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ
ทางสถิติในประเด็นต่อไปนี้ 1) เป็นเพศหญิง คิดเป็นร้อยละ
68.16 และ 82.96 ตามลำดับ 2) ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 25.71
และ 25.18 kg/m² ตามลำดับ 3) ระยะเวลาในการเป็น
เบาหวานเท่ากับ 129.3 และ 128.4 เดือน ตามลำดับ 4)

การมีโรคความดันโลหิตสูงร่วม ร้อยละ 93.83 และ 84.07 ตามลำดับ 5) ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ ร้อยละ 98.56 และ 92.41 ตามลำดับ 6) การมีประวัติเคยสูบบุหรี่ (ร้อยละ

19.08 และ 12.78 ตามลำดับ) หรือกำลังสูบบุหรี่อยู่ (ร้อยละ 3.03 และ 1.67 ตามลำดับ) และ 6) การใช้ยา metformin ร้อยละ 18.64 และ 11.85 ตามลำดับ นอกจากนี้ และยาอื่น

ตารางที่ 1. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (N = 1,302)

ลักษณะทางประชากร	กลุ่มที่ได้ aspirin N = 762	กลุ่มที่ไม่ได้ aspirin N = 540	P
อายุ (ปี) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	57.72 $\pm$ 8.68	56.03 $\pm$ 11.38	< 0.01
เพศชาย (จำนวน, ร้อยละ)	242 (31.84%)	92 (17.04%)	< 0.01
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	25.71 $\pm$ 4.15	25.18 $\pm$ 3.81	< 0.01
จำนวนเดือนที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2, (มัธยฐาน)	129.3	128.4	< 0.01
โรคไขมันในเลือดสูง (จำนวน, ร้อยละ)	751 (98.56%)	499 (92.41%)	< 0.01
การสูบบุหรี่ (จำนวน, ร้อยละ)			
กำลังสูบบุหรี่	23 (3.03%)	9 (1.67%)	< 0.01
เคยสูบ	145 (19.08%)	69 (12.78%)	
ภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดขนาดเล็ก (จำนวน, ร้อยละ)			
ภาวะแทรกซ้อนทางไต	153 (20.83%)	107 (19.81%)	0.90
ภาวะแทรกซ้อนทางตา	39 (5.12%)	27 (5%)	0.92
b ภาวะแทรกซ้อนทางสมอง	128 (16.80%)	76 (14.07%)	0.18
ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร 8 ชั่วโมง (mg/dl, มัธยฐาน)	141	146	0.20
HbA1C (% , มัธยฐาน)	7.60	7.55	0.79
ระดับคอเลสเตอรอลรวม (mg/dl, มัธยฐาน)	177	176.5	0.79
LDL-cholesterol (mg/dl, มัธยฐาน)	95	95	0.45
HDL-cholesterol (mg/dl, มัธยฐาน)	40	40	0.75
ภาวะโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ (mg/dl) (จำนวน, ร้อยละ)			
ไม่มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ	622 (81.63%)	424 (78.52%)	0.37
ภาวะไมโครอัลบูมินในปัสสาวะ	136 (17.85%)	112 (20.74%)	
ภาวะแมโครอัลบูมินในปัสสาวะ (macroalbuminuria)	4 (0.52%)	4 (0.74%)	
ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด (จำนวน, ร้อยละ)			
metformin	142 (18.64%)	64 (11.85%)	< 0.01
sulfonylurea	316 (41.47%)	191 (35.37%)	0.03
pioglitazone	135 (17.72%)	71 (13.15%)	0.03
ยาลดระดับความดันโลหิตในเลือด (จำนวน, ร้อยละ)			
HCTZ	109 (14.30%)	59 (10.93%)	0.07
enalapril	515 (67.59%)	291 (53.89%)	< 0.01
captopril	19 (2.49%)	9 (1.67%)	0.31
ยาลดระดับไขมันในเลือด (จำนวน, ร้อยละ)			
simvastatin	594 (77.95%)	419 (77.59%)	0.88
atorvastatin	100 (13.12%)	64 (11.85%)	0.50

ๆ ได้แก่ ยา sulfonylurea, pioglitazone, enalapril และ losartan รวมไปถึงค่าทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ได้แก่ BUN, creatinine, hemoglobin ทั้งก่อนเริ่มการศึกษาและขณะสิ้นสุดการศึกษา มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่มการศึกษา ส่วนลักษณะทางประชากรอื่นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม (ตารางที่ 1)

อัตราการเกิดโรค CVD

ตารางที่ 2 แสดงอัตราการเกิดโรค CVD ของตัวอย่าง การวิเคราะห์ผลของการได้ aspirin ทำโดยปรับความแตกต่างในตัวแปรต่อไปนี้ เพศ การสูบบุหรี่ อายุ ระดับคอเลสเตอรอล ไตรกลีเซอไรด์ LDL, HDL, การมีภาวะอัลบูมินในปัสสาวะ การได้รับยา statins และการมีโรคความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับ aspirin มีอัตราการเกิดโรค CVD ไม่แตกต่างกันดังนี้ 1. การเกิดโรค CVD ทั้งหมด (adjusted HR 1.00, 95% CI; 0.90-1.12) 2. MI (adjusted HR 1.00, 95% CI; 0.90-1.12) 3. โรคหลอดเลือดสมองทั้งหมด (adjusted HR 1.00, 95% CI; 0.90-1.12) และ 4. โรคหัวใจขาดเลือด (Ischemic heart disease; IHD) (adjusted HR 1.00, 95% CI; 0.89-1.12)

ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น IHD มากที่สุด (ร้อยละ 5.38 และ 4.81 ในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับ aspirin ตามลำดับ) โรคที่เกิดมากรองลงมา คือ โรคหลอดเลือดสมอง กลุ่มที่ได้รับ aspirin เป็นโรคนี้อัตรา 2.62 ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา (ร้อยละ 2.96) อุบัติการณ์ของ

MI พบน้อยที่สุด คิดเป็นร้อยละ 1.18 และ 1.30 ในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับ aspirin ตามลำดับ

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลรวมเป็นการเกิดโรค CVD ใดๆ (total cardiovascular event) โดยนับจากโรคแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นก่อน พบว่ามีอุบัติการณ์ที่น้อยกว่าเล็กน้อยในกลุ่มที่ได้รับ aspirin (ร้อยละ 8.52 และ 8.79 ในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับ aspirin ตามลำดับ)

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์

การเกิดภาวะเลือดออกพบในผู้ป่วย 31 ราย (ร้อยละ 2.38) ในผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin และไม่ได้ยา ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ละกลุ่มเกิดที่ราย โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดมากที่สุด 3 อันดับแรกในกลุ่มที่ได้รับ aspirin ได้แก่ Gastritis และ duodenitis (ร้อยละ 0.92) รองลงมาเป็น Gastrojejunal ulcer (ร้อยละ 0.39) และ peptic ulcer (ร้อยละ 0.26) ของกลุ่มตัวอย่าง ตามลำดับ และยังพบการเกิด Subarachnoid hemorrhage เพียง 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.13 ในกลุ่มที่ได้รับ aspirin ดังแสดงในตารางที่ 3

การวิเคราะห์กลุ่มย่อย

การวิเคราะห์กลุ่มย่อยไม่พบความแตกต่างของการเกิด CVD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ดังแสดงในตารางที่ 4 เมื่อควบคุมปัจจัยกวนในเรื่องเพศ อายุ และดัชนีมวลกาย พบว่าให้ผลการศึกษาที่คล้ายคลึงกัน

ตารางที่ 2. อัตราการเกิดโรค CVD ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

	กลุ่มที่ได้รับ aspirin		กลุ่มที่ไม่ได้รับ aspirin		HR	adjusted HR ²	95% CI	P
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ				
จำนวน	762	100	540	100	-	-	-	-
โรค CVD ทั้งหมด ¹	67	8.52	46	8.79	1.00	1.00	0.90-1.12	0.95
โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย	9	1.18	7	1.30	1.00	1.00	0.90-1.12	0.97
โรคทางหลอดเลือดสมอง	20	2.62	16	2.96	1.00	1.00	0.90-1.12	0.94
โรคหัวใจขาดเลือด	41	5.38	26	4.81	0.99	1.00	0.89-1.12	0.99

1: ประกอบด้วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคทางหลอดเลือดสมอง และโรคหัวใจขาดเลือด

2: การวิเคราะห์ผลของการได้ aspirin ทำโดยปรับความแตกต่างในตัวแปรต่อไปนี้ เพศ การสูบบุหรี่ อายุ ระดับคอเลสเตอรอล ไตรกลีเซอไรด์ LDL, HDL, การมีภาวะอัลบูมินในปัสสาวะ การได้รับยา statins และการมีโรคความดันโลหิตสูง

ตารางที่ 3. อุบัติการณ์ในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จาก aspirin

อาการไม่พึงประสงค์	กลุ่มที่ได้ aspirin N = 762	กลุ่มที่ไม่ได้ aspirin N = 540	p-value
ระบบทางเดินอาหาร (N, %)			
แผลในกระเพาะอาหาร (gastric ulcer)	1 (0.13%)	3 (0.56%)	0.17
แผลในลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenal ulcer)	1 (0.13%)	0 (0%)	0.40
โรคกระเพาะอาหาร (peptic ulcer)	2 (0.26%)	3 (0.56%)	0.40
แผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ส่วนกลาง (gastro jejunal ulcer)	3 (0.39%)	0 (0%)	0.14
กระเพาะและลำไส้อักเสบ (gastritis & duodenitis)	7 (0.92%)	7 (1.3%)	0.51
ระบบสมองและประสาท (N, %)			
ภาวะเลือดออกในสมองส่วน subarachnoid	1 (0.13%)	1 (0.19%)	0.81
ภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ (intracranial hemorrhage)	0 (0%)	1 (0.19%)	0.24
ภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะที่ไม่ได้เกิดจาก การกระทบกระเทือน	0 (0%)	1 (0.19%)	0.24

การอภิปรายและสรุปผล

ผลการศึกษาที่มีความสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าหลายการศึกษา (16-18) ที่ระบุว่า aspirin ไม่สามารถลดอัตราการเกิดโรค CVD นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบขนาดใหญ่ของประเทศญี่ปุ่นที่เผยแพร่ในปี ค.ศ. 2017 (24) ที่พบว่า aspirin ในขนาดต่ำไม่ลดความ

เสี่ยงในการเกิด CVD (HR 1.14 [95% CI 0.91-1.42]) และเมื่อวิเคราะห์โดยใช้ multivariable Cox proportional hazard model ก็ยังให้ผลที่คล้ายเดิม (HR 1.04 [95% CI 0.83-1.30]) ซึ่งน่าจะเป็นผลมาจากการใช้ยาอื่นในการป้องกัน CVD ร่วมด้วย เช่น statins การสูบบุหรี่ หรือการควบคุมระดับความดันโลหิต ซึ่งปัจจัยกวนดังกล่าวนี้เป็นปัจจัยที่อาจพบได้ในการศึกษาเรื่องนี้เช่นกัน

ตารางที่ 4. การวิเคราะห์อัตราการเกิด CVD ทั้งหมด (การเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดสมอง และโรคหัวใจขาดเลือด) จำแนกตามปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยเสี่ยง	มีปัจจัยเสี่ยง		ไม่มีปัจจัยเสี่ยง		Crude HR	Adjusted HR ¹	95% CI	P
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ				
การสูบบุหรี่	27/248	10.98	86/1054	8.14	0.97	0.98	0.87-1.10	0.69
อายุ ≥ 50 ปี	96/1004	9.56	17/298	5.70	0.96	0.96	0.84-1.10	0.54
คอเลสเตอรอลรวม ≥ 200 mg/dL	33/413	7.99	80/889	9.00	1.01	1.00	0.86-1.16	0.98
ไตรกลีเซอไรด์ ≥ 150 mg/dL	72/741	9.72	41/561	7.31	0.98	0.97	0.87-1.10	0.67
LDL ≥ 100 mg/dL	43/603	7.13	70/699	10.01	1.03	1.03	0.90-1.19	0.64
HDL < 40 mg/dL	55/620	8.87	58/682	8.50	1.00	1.00	0.90-1.13	0.90
ภาวะอัลบูมินในปัสสาวะ	26/256	10.16	87/1046	8.32	0.98	0.98	0.86-1.13	0.83
การได้ยากลุ่ม statins	13/125	10.40	96/1177	8.78	0.98	0.98	0.82-1.18	0.86
โรคความดันโลหิตสูง	106/1170	9.06	7/132	5.30	1.00	1.00	0.92-1.08	0.97

1: ควบคุมปัจจัยกวนในเรื่องเพศ อายุ และดัชนีมวลกาย

ถึงแม้ว่าจะมีการวิเคราะห์ห่อภิวนบางการศึกษาที่รายงานว่า aspirin มีประโยชน์ในการลดอัตราการเกิดโรค CVD โดยเฉพาะอย่างยิ่งมีผลในการลด MI ที่ไม่รุนแรงถึงชีวิตได้ถึงร้อยละ 22 (RR 0.78 [95% CI 0.71-0.87]) (25) แต่การศึกษาดังกล่าวไม่ได้ศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งหมด การวิเคราะห์ห่อภิวนงานหนึ่งแยกวิเคราะห์เฉพาะการศึกษาที่มีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เกินกว่าร้อยละ 50 พบว่า aspirin ไม่มีผลลดการเกิด MI (RR 0.88 [95% CI 0.65-1.20]) ในขณะที่ผลการวิเคราะห์เฉพาะการศึกษาที่มีผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 น้อยกว่าร้อยละ 50 จะให้ผลที่ตรงกันข้ามคือพบว่า aspirin มีประโยชน์ในการลดการเกิด MI (RR 0.85 [95% CI 0.72-0.99]) (14) จะเห็นได้ว่า aspirin ดูเหมือนจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มากกว่า ซึ่งอาจเกิดจากผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีการทำงานของเกล็ดเลือดที่มากกว่าคนปกติ (26) โดยปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ HbA1c > 7% ภาวะอ้วน (ดัชนีมวลกาย > 30 kg/m²) มีประวัติญาติสายตรงเป็นโรคหลอดเลือดแดงแข็งตัว และได้ยา aspirin ในขนาดต่ำกว่า 100 mg/วัน(27)

ในการศึกษารังนี้ได้ผู้ป่วยทุกคนได้รับ aspirin ขนาด 81 mg ซึ่งน้อยกว่าขนาดที่ใช้ในการศึกษาที่พบในการทบทวนวรรณกรรม การได้รับ aspirin ในขนาดต่ำ (100 mg/วัน) ทำให้เกิดการดื้อต่อ aspirin มากขึ้น (27) ทั้งนี้ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เข้าร่วมการศึกษานี้มีปัจจัยเสี่ยงที่อาจเกิดการดื้อต่อ aspirin ได้แก่ HbA1c > 7% และการได้ aspirin ในขนาดต่ำ นอกจากนี้ยังการให้ aspirin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในขนาด 100 mg วันละ 2 ครั้งมีประสิทธิภาพในการลด platelet reactivity มากกว่าการให้ยาขนาด 100 mg หรือ 200 mg วันละครั้ง (28) ดังนั้นจึงอาจเป็นผลให้การใช้ aspirin เพื่อป้องกันโรค CVD แบบประจักษ์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ไม่เกิดประโยชน์เมื่อเทียบกับคนปกติ

การศึกษาในอดีตแบบ retrospective cohort study พบว่า การให้ aspirin ในขนาดต่ำ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด IS ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 1.73 [95% CI 1.41-2.12]) (29) ซึ่งอาจเกิดจากปัจจัยกวนต่าง ๆ เช่น โรคร่วม การใช้ยาอื่นร่วมด้วย ประวัติครอบครัว ส่วนการที่ aspirin ไม่มีผลลดอัตราการเกิดโรค CVD อาจเกิดจากผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin ส่วนใหญ่ไม่ได้เริ่มยาทันทีหลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 โดยมักจะเริ่มยาภายหลัง

หลังจากเป็นเบาหวานมาแล้วประมาณ 1 ถึง 6 ปี ซึ่งอาจมีการดำเนินของโรค CVD มาพอสมควรแล้ว จึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรค CVD ได้มากขึ้น จึงไม่อาจเห็นผลของ aspirin ได้อย่างเต็มประสิทธิภาพ ดังจะเห็นได้จากการศึกษาที่ผู้ป่วยบางรายเกิดโรค CVD ภายหลังจากเริ่ม aspirin ได้ไม่ถึง 1 ปี ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยเชิงสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมของ Okada และคณะ (30) ที่ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด CVD เช่น เป็นเพศชายที่มีอายุมากกว่า 50 ปี หรือเพศหญิงที่มีอายุมากกว่า 60 ปี และมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 อย่าง ได้แก่ การสูบบุหรี่ การมีโรคความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ การมีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ และการมีโปรตีนในปัสสาวะ พบว่า aspirin ไม่มีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

การศึกษารังนี้ ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยประมาณ 50 กว่าปี และมีโรคร่วม คือ ความดันโลหิตสูงและภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ เกินกว่าร้อยละ 80 ส่วนใหญ่จัดเป็นผู้ป่วยกลุ่มมีความเสี่ยงสูงต่อ CVD ในปัจจุบันมีข้อมูลที่จะระบุว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเพิ่มการเกิด CVD เช่น การมีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรค CVD ก่อนวัยอันควร การมีภาวะไขมันในเลือดสูงในครอบครัว การสูบบุหรี่ การมีความดันโลหิตหรือไขมันในเลือดสูง เป็นต้น (19)

การศึกษาก่อนหน้าได้วิเคราะห์แยกกลุ่มตามปัจจัยที่เพิ่มการเกิดโรค CVD โดยการวิเคราะห์ห่อภิวนของ Xie และคณะ (14) และ Zhang และคณะ (17) พบว่า aspirin สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด MI ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยเพศชาย (0.71; 0.59–0.85) ลดภาวะ IS ในผู้ป่วยเพศหญิง (0.77; 0.63–0.93) และ aspirin สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด MI ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยเบาหวานชาย (RR 0.67 [95% CI 0.48–0.92; p=0.01]) นอกจากนี้การวิเคราะห์ห่อภิวนของ Baigent และคณะ พบว่า aspirin สามารถลดการเกิด vascular event ที่รุนแรงได้อย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี (RR 0.87 [95% CI 0.78–0.98]) ในเพศชาย (RR 0.88 [95% CI 0.78–0.98]) ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน (RR 0.87 [95% CI 0.79–0.96]) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง (RR 0.87 [95% CI 0.77–0.98]) ในผู้ป่วยที่ไม่ได้สูบบุหรี่ (RR 0.83 [95% CI 0.75–0.93]) และในผู้ที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 25 kg/m² (RR 0.85 [95% CI 0.73–0.97]) (15) ซึ่งแตกต่างจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Guirguis-Blake และคณะ

(13) ที่พบว่า aspirin สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด MI ในคนที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี แต่ไม่พบหลักฐานที่น่าเชื่อถือพอที่จะบอกถึงความแตกต่างของประสิทธิภาพของ aspirin ระหว่างเพศของผู้ป่วยการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมของ Belch และคณะ (31) ไม่พบความแตกต่างในการเกิดโรค CVD ระหว่างเพศและกลุ่มอายุ การศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมของ Ogawa และคณะ (32) พบว่า aspirin สามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งตัว (atherosclerotic events) ได้ร้อยละ 32 อย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในคนที่มีอายุมากกว่า 65 ปีเท่านั้น (HR 0.68 [95% CI 0.46-0.99]) แต่ไม่มีความแตกต่างในการเกิดโรค CVD ในผู้ที่แตกต่างกันในเรื่องเพศ การสูบบุหรี่ การเป็นโรคความดันโลหิตสูง หรือการเป็นโรคไขมันในเลือดผิดปกติ ดังนั้นการศึกษานี้จึงได้วิเคราะห์การเกิด CVD ระหว่างผู้ที่มีและไม่มีปัจจัยเสี่ยงในเรื่องอายุ การสูบบุหรี่ ระดับไขมันต่าง ๆ ในเลือด การได้ยา statins และการมีภาวะอัลบูมินในปัสสาวะ แต่ไม่พบความแตกต่างในการเกิดโรค CVD ในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่างกัน ทั้งนี้อาจเกิดจากผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ อาจมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่อาจส่งผลร่วมด้วย ซึ่งการศึกษานี้ไม่ได้กำจัดผลของปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ออกไป

การวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Xie และคณะพบว่า aspirin เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (1.55; 1.35–1.78) , hemorrhagic stroke (1.34; 1.01–1.79) (14) การวิเคราะห์ห่อภิมาณโดย Baigent และคณะ พบว่า aspirin เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงในระบบทางเดินอาหารและการเกิดภาวะเลือดออกนอกกะโหลกศีรษะอื่น ๆ (ร้อยละ 0.10 กับ 0.07 ต่อปี; RR 1.54 [1.30–1.82], $P < 0.001$) (17) นอกจากนี้ การศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมของ Saito และคณะ พบว่า aspirin เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร แต่ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองแตก (24) รวมทั้งการศึกษาศึกษาเชิงพรรณนาแบบภาคตัดขวางของฐิตดา ทองใบและคณะที่รายงานอาการไม่พึงประสงค์จาก aspirin ในผู้ป่วยไทย พบว่า เกิดรอยโรคในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น ในผู้ป่วยร้อยละ 63.5 ที่ได้รับ aspirin โดยพบการกัดกร่อนมกระเพาะ (gastric erosion) ถึงร้อยละ 32.7 รองลงมาเป็นการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร (gastric ulcers) ร้อยละ 21.1 (33) แต่ผลการศึกษาขัดแย้งกับการศึกษาก่อนหน้า

ของ Ogawa และคณะ (32) เป็นการทดลองเชิงสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม พบว่า aspirin ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรง (2.46, 95% CI 0.70-8.61; $p = 0.16$) Zhang และคณะพบว่า aspirin ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองแตกและภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (17) การศึกษาของ Ogawa และคณะพบว่า aspirin ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกไม่ว่าจะเป็นภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารหรือเลือดออกในกะโหลกศีรษะ (HR 1.19 ; 95% CI 0.60-2.40) (32) การวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Mo และคณะในเรื่องการให้ proton pump inhibitors (PPI) ในผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin ในขนาดต่ำเป็นเวลาสองสัปดาห์ขึ้นไป พบว่า PPI ลดความเสี่ยงต่อการเกิดแผลในทางเดินอาหารส่วนบน (OR = 0.16; 95% CI: 0.12-0.23) และการเกิดภาวะเลือดออก (OR = 0.27; 95% CI: 0.16-0.43) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกหรือยา cytoprotective agent หรือ H2 receptor antagonist (34) อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้พบว่า aspirin ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกไม่ว่าจะเป็นภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารหรือในกะโหลกศีรษะ

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือ เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากโรงพยาบาลมหาสารคามเพียงแห่งเดียว ขนาดตัวอย่างในการวิจัยน้อยกว่าที่คำนวณได้ เนื่องจากผู้วิจัยสามารถเก็บข้อมูลได้จากโรงพยาบาลเพียงแห่งเดียวเท่านั้น การทดสอบทางสถิติจึงอาจไม่มีอำนาจมากพอในการบ่งชี้ความแตกต่างระหว่างกลุ่ม นอกจากนี้ การศึกษาไม่ได้ติดตามหรือวัดความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยหรือการมารับยาตามนัด ซึ่งอาจมีผลต่อผลลัพธ์ที่ศึกษา ลักษณะทางประชากรของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในด้านเพศ โรคร่วม การสูบบุหรี่ หรือการใช้ยา metformin จึงอาจมีผลต่อข้อสรุปของการวิจัย นอกจากนี้ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับโรคร่วมของผู้ป่วย เช่น ความดันโลหิตสูงและไขมันในเลือดผิดปกติ ว่าสามารถควบคุมได้หรือไม่ (7) ผู้ที่อยู่ในการศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้เริ่มรับ aspirin ตั้งแต่วันที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน ดังนั้นจึงมีการดำเนินของโรคไปบ้างแล้วดังที่กล่าวไปข้างต้น ดังนั้นจึงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรที่โตขึ้น และมีความหลากหลายมากขึ้น ตลอดจนควรติดตามความร่วมมือในการรับประทานยา

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลือจาก
ผู้ให้ข้อมูลทุกท่าน โครงการวิจัยฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้
ด้วยความกรุณาและความช่วยเหลืออย่างสูงสุดจากท่าน
สนับสนุนโครงการวิจัย งบประมาณเงินรายได้ คณะเภสัช
ศาสตร์ ประจำปี 2561 ผศ.ดร.ชนัดดา พลอยล้อมแสง
ผศ.ดร.รจเรศ หาญรินทร์ ผศ.ดร. กฤษณี สระมุณี และ
รศ.วิระพล ภิมาลย์ที่กรุณาช่วยเหลือให้คำแนะนำ

เอกสารอ้างอิง

1. Strategy and Planning Division, Ministry of Public Health. Public health statistics 2015 [online]. 2016 [cited Aug 18, 2018]. Available from: bps.moph.go.th/new_bps/sites/default/files/health_statistic2558.pdf.
2. Diabetes Association of Thailand. Diabetes Incidence [online]. 2015 [cited Oct 6, 2017]. Available from: www.dmthai.org/news_and_knowledge/1300.
3. Strategy and Planning Division, Ministry of Public Health. Number and rate of diabetes patients per 100,000 populations from 2007 to 2015. [online]. 2015 [cited Oct 6, 2016]. Available from: www.thaincd.com/information-statistic/non-communicable-disease-data.php
4. Permngaam K. Diabetes mellitus [online]. 2011 [cited Jan 25, 2016]. Available from: allied.tu.ac.th/MedicalTechnology/Documents/Articles/Articles_mt_gen_KanyanatP_2554_06_29.pdf
5. Arbsuwan N, Panthawet N. World diabetes day campaign about topic of diabetes 2014 (Fiscal year 2015). [online]. 2014 [cited Jan 25, 2015]. Available from: www.thaincd.com/document/hot%20news/ประเด็นเบาหวาน58.doc.
6. Khoury JC, Kleindorfer D, Alwell K, Moonmaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Diabetes mellitus: a risk factor for ischemic stroke in a large bi-racial population. *Stroke* 2013; 44: 1500-4.
7. International Diabetes Federation. Complications of diabetes [online] 2016. [cited Feb10, 2016]. Available from: www.diabetes.org/complications-diabetes.
8. Ngarmukos C, Bunnag P, Kosachunhanun N, Krittiyawong S, Leelawatana R, Prathipanawat T, et al. Thailand diabetes registry project: prevalence, characteristics and treatment of patients with diabetic nephropathy. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: S 37-42.
9. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus fasting glucose and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011; 364: 829-41.
10. Pratipanawat T, Rawdaree P, Chetthakul T, Bunnag P, Ngarmukos C, Benjasuratwong Y, et al. Thailand Diabetes Registry Cohort: predicting death in Thai diabetic patients and causes of death. *J Med Ass Thailand*, 2010; 93:S12-20.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2019. *Diabetes care*. 2017; 40. [online]. 2019 [cited Jan 9, 2009]. Available from: care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S90
12. Bunmak W. Aspirin [online]. 2014. [cite Jan 25, 2015]. Available from: [www.pharmacy.mahidol.ac.th/th/nowledge/article/257/แอสไพริน\(aspirin\)](http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/th/nowledge/article/257/แอสไพริน(aspirin)).
13. 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: 826-35.
14. 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: 1-6.
15. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
16. Butalia S, Leung AA, Ghali WA, Rabi DM. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular

- lar events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10: 25.
17. 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.
18. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: 4531.
19. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019.[online]. 2019 [cited Jan 10, 2019]. Available from: care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S103.long
20. V. Kasiulevičius ea. Sample size calculation in epidemiological studies. [online]. 2006 [cited Feb 10, 2018]. Available from: www.gerontologija.lt/files/edit_files/File/pdf/2006/nr_4/2006_225_231.pdf
21. Kim YJ, Choi NK, Kim MS, Lee J, Chang Y, Seong JM, et al. Evaluation of low-dose aspirin for primary prevention of ischemic stroke among patients with diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7:8. doi: 10.1186/s13098-015-0002-y.
22. Grundy SM. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
23. Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 2106 -11.
24. Saito Y, Okada S2, 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
25. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, O'Connor EA, Whitlock EP. Evidence summary: aspirin use to prevent cardiovascular events. [online]. 2016 [cited Feb 10, 2016]. Available from: www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/evidence-summary-aspirin-to-prevent-cardiovascular/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer.
26. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. 2011;123: 798-813.
27. Ertugrul DT, Tural E, Yildiz M, Akin O, Yalçın AA, Ure OS, et al. Aspirin resistance is associated with glycemic control, the dose of aspirin, and obesity in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2897-901.
28. Bethel MA, Harrison P, Sourij H, Sun Y, Tucker L, Kennedy I, et al. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2016; 33: 224-30.
29. Kim YJ, Choi NK, Kim MS, Lee J, Chang Y, Seong JM, et al. Evaluation of low-dose aspirin for primary prevention of ischemic stroke among patients with diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7:8.
30. 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.
31. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840.

32. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 300: 2134-41.
33. Thongbai T. The Prevalence of gastroduodenal mucosal injuries in aspirin users. *J Med Assoc Thai* 2013; 96 : 1423-7.
34. 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.