

นิพนธ์ปริทัศน์

ภาวะหลอดเลือดแข็งกับแอสไพริน

ปิยรัตน์ สุรพฤษ*
จตุรงค์ ของไข*

บทคัดย่อ

ภาวะหลอดเลือดแข็งเป็นผลที่เกิดขึ้นภายหลังมีการอักเสบแบบเรื้อรัง ซึ่งทำให้มีการกระตุ้นระบบการทำงานของเกร็ดเลือด ระบบการแข็งตัวของเลือด และการตอบสนองของเม็ดเลือดขาวต่อการอักเสบระดับต่ำต่อเนื่องเป็นเวลานาน เมื่อหลอดเลือดสูญเสียโครงสร้างและความสามารถในการทำงานระดับปกติทำให้เกิดเป็น Atherosclerotic plaque การลอกหลุดของ Atherosclerotic plaque ที่เรื้อรังจะกระตุ้นให้เกิดลิ่มเลือดอุดตัน (Thrombosis) เป็นสาเหตุนำไปสู่การเกิดโรคระบบการไหลเวียนของเลือด

โรคหลอดเลือดเป็นสาเหตุการตายในอันดับต้นของหลายประเทศรวมทั้งประเทศไทย เนื่องจากโรคหลอดเลือดทำให้เกิดการเจ็บป่วยชนิดเรื้อรังหรือทุพพลภาพ การศึกษาด้านเวชศาสตร์การป้องกันจึงมีความสำคัญเพิ่มขึ้นตามลำดับ การใช้แอสไพรินซึ่งมีฤทธิ์ต้านการทำงานของเกร็ดเลือดในระดับความเข้มข้นต่ำ 75-325 มก.ต่อวัน สามารถลดอัตราโรคแทรกซ้อนของระบบการไหลเวียนของเลือดในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง จึงเชื่อว่าสามารถใช้แอสไพรินสำหรับการป้องกันโรคทุติยภูมิในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงได้ และยังมีหลักฐานสนับสนุนว่าแอสไพรินในความเข้มข้นระดับต่ำ ยังให้ผลดีเป็นที่ยอมรับกันในการป้องกันโรคปฐมภูมิในประชากรกลุ่มเสี่ยงด้วย

คำรหัส : ภาวะหลอดเลือดแข็ง ลิ่มเลือด แอสไพริน

* ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา

Abstract: Atherosclerosis and Aspirin

Surapruk P* Khongkhai J*

Atherosclerosis is a consequence of chronic inflammation which is a process that induced a sequelae of a continuing activation of platelet function, coagulation system and leukocyte response to low grade inflammation for a long decade. Since blood vessel lost its normal structure and function result in atherosclerotic plaque. The fissuring of the atherosclerotic plaque induced thrombus formation, led to the diseases of vascular system.

Vascular disease was a major cause of death in many countries, including in Thailand. As it caused chronic illnesses and disabilities. Thus the clinical trials were introduced for prevention. Aspirin, as an antiplatelet agent at a low dose of 75–325 mg/day, was recommended for secondary prevention in high risk patients. Moreover, there were evidences strongly supported that aspirin at low dose also gave a promising outcome in primary prevention especially in the high risk group of population.

Key word : Atherosclerosis, thrombosis, aspirin

* Department of Pathology, Faculty of Medicine, Prince of Songkhla University, Hadyai, Songkhla.

บทนำ

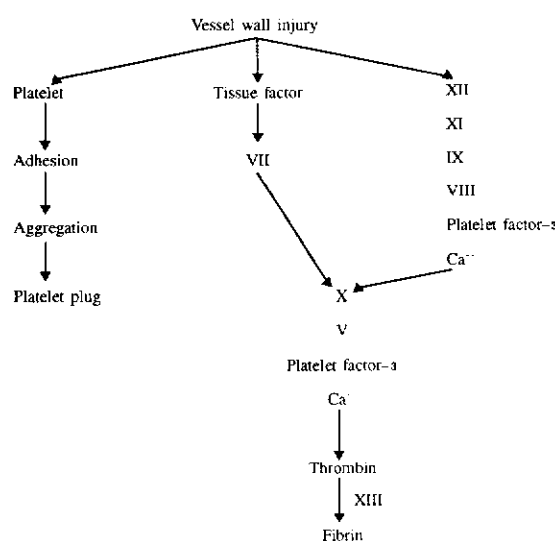
ภาวะหลอดเลือดแข็งเป็นความผิดปกติของผนังหลอดเลือดที่มักเกิดขึ้นในหลอดเลือดขนาดใหญ่และขนาดกลางที่มีกล้ามเนื้อเรียบ โดยเกิดขึ้นตั้งแต่เด็กแล้วพัฒนาการต่อไปจนมีภาวะแทรกซ้อนและเกิดโรคในวัยกลางคนหรือวัยสูงอายุ ภาวะหลอดเลือดแข็งทำให้เกิดโรคในระบบการไหลเวียนของอวัยวะที่สำคัญ ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมอง (Cerebrovascular disease, CVD) โรคหลอดเลือดหัวใจ (Coronary heart disease, CHD) และโรคหลอดเลือดส่วนปลาย (Peripheral vascular disease, PVD)¹ ซึ่งโรคหลอดเลือดเหล่านี้เป็นสาเหตุของการเจ็บป่วยที่รุนแรงและเรื้อรัง และเป็นสาเหตุของการตายมากกว่าครึ่งหนึ่งของ

การตายทั้งหมดในประเทศที่พัฒนาแล้วและกำลังพัฒนา² และโรคของระบบการไหลเวียนของเลือดก็เป็นสาเหตุการตายอันดับต้นของประเทศไทย³ ปัจจัยเสี่ยงที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคหลอดเลือดและปฏิสัมพันธ์ของพันธุกรรมกับสิ่งแวดล้อมยังคงมีอิทธิพลทำให้ปัจจัยบางอย่างไม่สามารถควบคุมได้ง่ายหรือควบคุมไม่ได้ ฉะนั้นการดูแลรักษาด้วยการใช้ยายังคงต้องทำควบคู่กันไปในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง และเพิ่มความสำคัญทางด้านเวชศาสตร์การป้องกันโรคเพื่อควบคุมการเกิดโรคหลอดเลือด โดยเฉพาะการนำสารกลุ่มสารต้านการทำงานของเกร็ดเลือดมาใช้เพื่อป้องกันการเกิดลิ่มเลือด ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดที่เป็นสาเหตุสำคัญของการ

เกิดภาวะขาดเลือดฉับพลัน (Acute ischemic syndrome) อาทิ สมองขาดเลือด (Cerebral ischemia) หรือหัวใจขาดเลือด (Ischemic heart disease) ซึ่งนำไปสู่การเจ็บป่วยรุนแรงและเรื้อรัง หรือทำให้เกิดการตายฉับพลันได้⁴

พยาธิกำเนิดและภาวะแทรกซ้อนของภาวะหลอดเลือดแข็ง

ภาวะหลอดเลือดแข็งเป็นภาวะที่เกิดเนื่องจากการเกิดบาดแผลและการอักเสบชนิดเรื้อรังต่อเนื่องเป็นเวลานาน ปัจจัยนำที่ทำให้เกิดบาดแผล อาทิ การติดเชื้อจากไวรัส หรือ *Chlamydia pneumoniae* อนุมูลอิสระ จากการสูบบุหรี่ การมีน้ำตาลในเลือดสูง เป็นต้น^{5,6} เมื่อหลอดเลือดมีการอักเสบเรื้อรังทำให้หลอดเลือดเสียคุณสมบัติ non-thrombogenicity ทำให้เกร็ดเลือดมาเกาะติดผนังหลอดเลือดที่เกิดบาดแผลและอักเสบ แล้วเกร็ดเลือดมีการหลั่งสาร เช่น Thromboxane A₂ Platelet derived growth factor (PDGF) ซึ่งทำให้เกร็ดเลือดมาเกาะกลุ่มเพิ่มขึ้นและกระตุ้นให้กล้ามเนื้อเรียบแบ่งตัวและมีการหลั่งสารของเนื้อเยื่อ ทำให้กระตุ้นการสร้างธอมบินและไฟบริน (ดูรูปที่ 1)



รูปที่ 1 กลไกการเกิดการอุดตันของเกร็ดเลือดและไฟบริน

การกระตุ้นเม็ดเลือดขาวบริเวณผนังหลอดเลือดที่มีการอักเสบ และการตอบสนองต่อการอักเสบ ทำให้เม็ดเลือดขาวหลั่งสารประกอบต่างๆ อาทิ Growth factor จะยิ่งไปกระตุ้นให้เม็ดเลือดขาว เช่น Monocyte และ T-lymphocyte มารวมกันเพิ่มขึ้นบริเวณที่มีการอักเสบและสะสมอยู่ในชั้น Intima การมีปัจจัยเสี่ยงตามตารางที่ 1 จะส่งเสริมให้เกิดภาวะ Oxidative stress ทำให้เกิดอนุมูลอิสระ เช่น Superoxide, Hydroxy-radical ทำให้มีการออกซิไดซ์ Low density lipoprotein (LDL) ไปเป็น Oxidized LDL Macrophage จะจับกินสะสมเป็น Foam cells อยู่ในผนังหลอดเลือด กระบวนการ และการ foam cell สะสมจะเพิ่มขึ้นตามลำดับ ฉะนั้นการมีภาวะไขมันสูง โดยเฉพาะโคเลสเตอรอล จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะตีบตันของหลอดเลือดได้ง่าย ขณะเดียวกัน Cytokines และ Growth factors ต่างๆ จะกระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบให้มีการแบ่งตัวและมีการสร้าง Fibrous tissue อาทิ Collagen, Elastin, Proteoglycan ซึ่งเป็นกระบวนการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ แล้วมีการเคลื่อนตัวของเนื้อเยื่อร่วมกับการสะสมของ Foam cell บริเวณผนังหลอดเลือดทำให้เกิดเป็น Fatty streak และต่อไปเป็น Atherosclerotic plaque (Atheroma)⁷⁻⁸

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือด

ปัจจัยภายใน

1. เพศ : ชาย > หญิง
2. พันธุกรรม : ครอบครัวมีประวัติไขมันในเลือดสูง
3. บุคลิกภาพ : ชอบแข่งขัน อารมณ์รุนแรง เข้มงวด เป็นต้น

ปัจจัยสิ่งแวดล้อม

1. สูบบุหรี่
2. อาหาร : มีไขมันอิ่มตัวและโคเลสเตอรอลสูง

3. ขาดการออกกำลังกาย

4. สังคม - เศรษฐกิจต่ำ

โรค

1. ความดันโลหิตสูง

2. ไขมันในเลือดสูง

3. เบาหวาน

4. โรคอ้วน

5. ไฟบริโนเจนสูง

การเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งในช่วงแรก ไม่ใช่เป็นสาเหตุการเจ็บป่วยและการตาย แต่ถ้ากระบวนการเกิดการหลอดเลือดแข็งยังคงดำเนินไปอย่างต่อเนื่องจนเป็นมากและมีภาวะแทรกซ้อนทำให้เกิดอาการเจ็บป่วยจนถึงเสียชีวิตแบบฉับพลันได้ เชื่อว่ากระบวนการที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นเมื่อมีการลอกหลุดของผิว Atherosclerotic plaque แล้วเกร็ดเลือดมาเกาะติดและเกาะกลุ่มตรงบริเวณที่มีการลอกหลุด และมีการหลั่งสารของเนื้อเยื่อ ทำให้กระตุ้นการสร้างธอมบิโนและ ไฟบริโน ส่งเสริมให้เกร็ดเลือดทำงานมากกว่าปกติ และมีการเพิ่มของ Procoagulant activity ทำให้เกิด Platelet rich thrombus หรือ White thrombus จนถึง Mural thrombus ยื่นเข้าไปในหลอดเลือด จนหลอดเลือดตีบหรืออุดตัน ทำให้

กระแสเลือดในบริเวณที่มีการตีบตันมีแรงดันเพิ่มขึ้น Mural thrombus อาจลอกหลุดลอยไปตามกระแสเลือดไปอุดตันในหลอดเลือดของอวัยวะที่สำคัญทำให้เกิดภาวะขาดเลือดฉับพลัน นอกจากนี้ การลอกหลุดของ Atherosclerotic plaque ในระดับลึก อาจทำให้มีเลือดออกนอกหลอดเลือด (Hemorrhage) ได้ด้วย⁹⁻¹⁰

อุบัติการณ์

Murray และผู้ร่วมงานได้รายงานสาเหตุการตายของประชากรในโลกปี 1990 อันดับแรกเกิดจากโรคหัวใจขาดเลือดเท่ากับ 6.25 ล้านคน และโรคหลอดเลือดในสมองเป็นสาเหตุการตายอันดับสองเท่ากับ 4.38 ล้านคนจากตัวอย่างประชากร 50.47 ล้านคน² จากรายงานตามบัญชีตารางโรคพื้นฐานของบัญชีจำแนกโรคระหว่างประเทศ แก้ไขครั้งที่ 10 พ.ศ. 2541 (ตารางที่ 2) พบว่าประชากรไทยมีสาเหตุการตายเนื่องจากโรคของระบบไหลเวียนของเลือดเป็นอันดับหนึ่ง มีอัตราตายเท่ากับ 88.6 โดยมีอัตราการตายในผู้ชายเท่ากับ 109.1 และในผู้หญิงเท่ากับ 68.4 ต่อประชากร 100,000 คน³

ตารางที่ 2 จำนวนตายตามเพศและสาเหตุ ตามบัญชีตารางโรคพื้นฐานของบัญชีจำแนกโรคระหว่างประเทศ แก้ไขครั้งที่ 10 กับต่อประชากร 100,000 คน พ.ศ. 2541

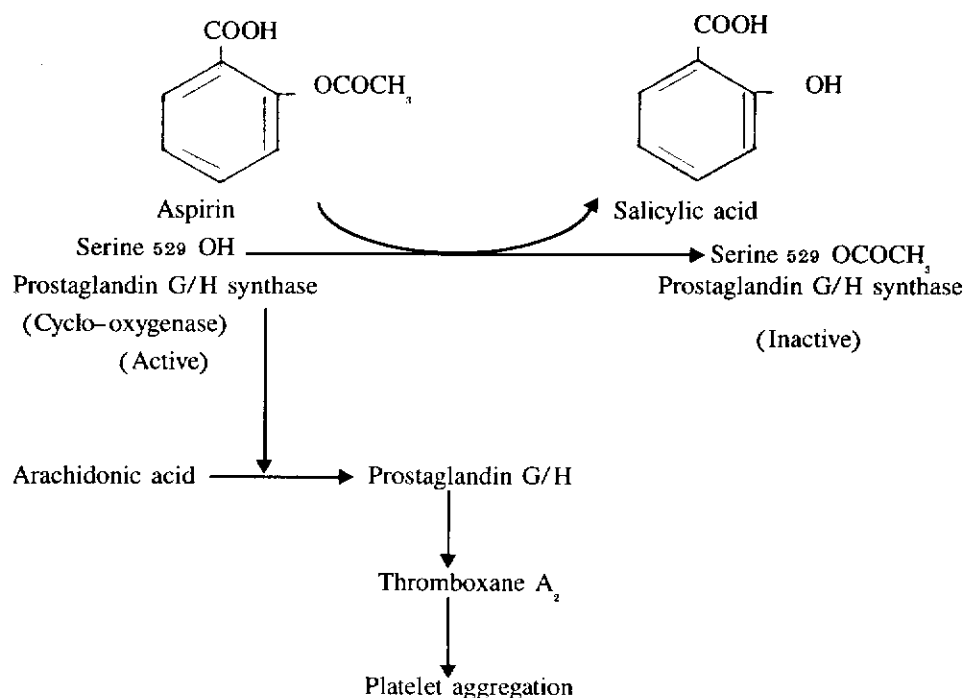
สาเหตุการตาย	รวม		ชาย		หญิง	
	จำนวน	อัตรา	จำนวน	อัตรา	จำนวน	อัตรา
โรคระบบไหลเวียนของเลือด	54207	88.6	33201	109.1	21006	68.4
โรคหัวใจขาดเลือด	2260	3.7	1438	4.7	828	2.7
โรคหัวใจอื่นๆ	35,154	59.9	21,836	74.3	13,318	45.4
ความดันโลหิตสูง	2070	3.4	1090	3.6	980	3.2
โรคหลอดเลือดในสมอง	4427	7.2	2687	8.8	1740	8.4
โรคอื่นๆ	7720	12.6	4856	16.0	2851	9.3

การใช้แอสไพริน ในเวชศาสตร์การป้องกันโรค

สารต้านการทำงานของเกร็ดเลือดที่มีบทบาทในกระบวนการเกิดการอุดตันของเกร็ดเลือดและการสร้างไฟบรินมีหลายตัว ได้แก่ แอสไพริน, Sulfinpyrazone, dipyridamole, trapidil, ticlopidine, clopidogrel, และ abciximab เป็นต้น แอสไพรินเป็นสารต้านเกร็ดเลือดที่ได้มีการใช้กันอย่างกว้างขวาง เพราะราคาถูกและได้รู้จักใช้มาเป็นเวลานานทำให้ทราบผลข้างเคียงอย่างดี¹¹⁻¹²

แพทย์ชาวกรีกได้รู้จักใช้สารป้องกันอาการแก้ปวด โดยเป็นสารธรรมชาติที่สกัดจาก Willow bark ที่มีส่วนของ Salicylate เรียกว่า Salicin ในปี 1897

นักเคมีชาวเยอรมันชื่อ Felix Hoffman ได้สังเคราะห์ Acetylsalicylic acid แล้วใช้ชื่อว่า แอสไพริน เมื่อใช้แอสไพรินแล้วพบว่าทำให้มีปัญหาเลือดหยุดได้ช้ากว่าปกติ โดยแอสไพรินเลือก Acetylate ที่ Hydroxy group ของ Serine residue ในตำแหน่งที่ 529 ของ Polypeptide chain ทำให้ Cyclo-oxygenase สูญเสียคุณสมบัติอย่างถาวร ดังแสดงในรูปที่ 2 ทำให้เกร็ดเลือดไม่สามารถผลิต Thromboxane A₂ จึงมีผลให้เกร็ดเลือดไม่เกาะกลุ่มกัน เนื่องจากเกร็ดเลือดไม่มีนิวเคลียส จึงไม่สามารถผลิตเอนไซม์ขึ้นมาทดแทนใหม่ในช่วงที่มีอายุขัยอยู่ในกระแสเลือดระหว่าง 8-10 วัน



รูปที่ 2 กลไกการทำงานของแอสไพริน

แอสไพรินถูกดูดซึมผ่านกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นอย่างรวดเร็ว และตรวจพบในพลาสมาภายใน 20 นาที และก่การทำงานของเกร็ดเลือดภายใน 60 นาที ระดับของแอสไพรินที่สามารถก่การทำงานของเกร็ดเลือดมีช่วงกว้างระหว่าง 75-1,500 มิลลิกรัม พบว่าแอสไพรินในระดับต่ำระหว่าง 75-325 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดโดยไม่ต้านการสร้าง Prostacyclin (PGI_2) ของเซลล์ผนังหลอดเลือด และยังพบว่าแอสไพรินระดับเกิน 325 มิลลิกรัมต่อวันยังก่การสร้าง PGI_2 ซึ่งมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดและก่การเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด แอสไพรินระดับความเข้มข้นสูงจะมีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดแผลในกระเพาะ เลือดออกง่าย คลื่นไส้อาเจียนหรือเป็นผื่น ดังนั้นการใช้แอสไพรินระดับต่ำจึงให้ผลดีกว่าและเป็นที่ยอมรับมากกว่า นอกจากนี้แอสไพรินลดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดแล้ว ยังต้านการปล่อยสาร PDGF ซึ่งเชื่อว่าช่วยป้องกันการหนาตัวของผนังหลอดเลือดด้วย¹³⁻¹⁴

การประยุกต์ใช้แอสไพรินในการวิจัยทางคลินิก

การใช้แอสไพรินเพื่อการป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันของหลอดเลือด นิพนธ์ พงวารินและผู้ร่วมงานพบว่าการใช้แอสไพริน 75 มิลลิกรัมต่อวันกับผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดในสมองมีการอุดตัน จะช่วยให้เกร็ดเลือดเกาะกลุ่มกันลดลงและไม่ก่การสร้าง PGI_2 จึงเชื่อว่าแอสไพรินจะช่วยป้องกันการอุดตันของหลอดเลือดในสมองได้¹⁵ ซึ่งสนับสนุนรายงานการวิจัยของกลุ่ม Swedish Aspirin Low Dose Trial (SALT) พบว่าการใช้แอสไพรินในระดับ 75 มิลลิกรัมต่อวันจะช่วยลดอัตราการตายและการเกิด stroke ได้ 18%¹⁶ ต่อมากลุ่ม Antiplatelet Trialists' Collaboration ได้แสดงให้เห็นว่าการใช้แอสไพรินในผู้ป่วย

Ischemic syndrome ได้แก่ Transient ischemic attack (TIA), Occlusive stroke, Unstable angina และ MI โดยให้แอสไพรินในระดับต่ำ 75-325 มิลลิกรัมต่อวันแก่ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสามารถลดอัตราเสี่ยงการตายของโรคหลอดเลือดได้ 17% และลดอัตราเสี่ยงการเกิด MI และ Stroke ได้ 34% และ 25% ตามลำดับ การใช้แอสไพรินระดับสูง 500-1500 มิลลิกรัมต่อวันให้ผลการป้องกันไม่แตกต่างจากการใช้ระดับต่ำ นอกจากนี้ระดับยาที่สูงกว่า 325 มิลลิกรัมต่อวันทำให้เกิดผลข้างเคียงสูง โดยมีปัญหาเลือดออก ระยะเวลาการใช้แอสไพริน พบว่าการใช้แอสไพรินให้ผลแตกต่างในปีแรก แล้วจะให้ผลชัดเจนอย่างมีนัยสำคัญในปีที่ 2 ขึ้นไป และเชื่อว่าแอสไพรินอาจจะให้ผลดีในการป้องกันปฐมภูมิได้ด้วย¹⁷⁻¹⁸ กลุ่ม Physician Health Study (PHS) ในสหรัฐอเมริกาพบว่าแพทย์ผู้ชายที่มีสุขภาพดีและไม่มีประวัติการมีภาวะ Ischemic syndrome ได้แก่ MI, TIA, stroke เมื่อใช้แอสไพรินในระดับต่ำ 325 มิลลิกรัมต่อวันจะป้องกันการเกิด MI ได้ 44% และยังช่วยลดการเกิด Stroke ลงได้ 22%¹⁹⁻²⁰ กรณีศึกษาทางคลินิกแบบ Meta-analysis ของ He พบว่าการใช้แอสไพริน ระดับ 273 มิลลิกรัมต่อวันจะช่วยลดความเสี่ยงจากการตายจาก โรคหลอดเลือดเท่ากับ 97 ครั้ง การเกิด MI ได้ 137 ครั้ง และการเกิด Ischemic stroke ได้ 39 ครั้ง แต่จะเพิ่มความเสี่ยงการเกิด Hemorrhagic stroke เท่ากับ 12 ครั้งต่อประชากร 10000 คน²¹ ซึ่งได้รับการสนับสนุนจาก The Nurses' Health Group ที่พบว่าพยาบาลที่ไม่มีประวัติโรคหลอดเลือดเมื่อใช้แอสไพรินโดยมีระดับยาเท่ากับ 325 มิลลิกรัม ต่อวัน จำนวน 1-6 ครั้งต่อสัปดาห์จะลดความเสี่ยงการเกิดการอุดตันในหลอดเลือดขนาดใหญ่ได้ แต่ถ้าใช้ตั้งแต่ 15 ครั้งต่อสัปดาห์มีความเสี่ยงของการเกิด Subarachnoid hemorrhage²²

การใช้แอสไพรินในระดับ 75-325 มิลลิกรัมต่อวันให้ประโยชน์สำหรับการป้องกันโรคปฐุมภูมิและทุติยภูมิของภาวะการขาดเลือดฉับพลันในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงได้ และการใช้ระดับยาดำกว่า 325 มิลลิกรัมต่อวันจะลดภาวะข้างเคียงของยา

บทวิจารณ์

การใช้แอสไพรินให้ผลทั้งลดการอักเสบที่เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะตีบตันของหลอดเลือดและเป็นสารต้านการทำงานของเกร็ดเลือดจึงช่วยลดอัตราการเกิดลิ่มเลือดที่เป็นภาวะแทรกซ้อนของโรคหลอดเลือด²³ และแอสไพรินอาจเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ²⁴ แอสไพรินให้ผลดีกว่าสารต้านการทำงานของเกร็ดเลือดตัวอื่น ในการป้องกันการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดโดยไม่กดการสร้าง PGI_2 ซึ่งเชื่อว่าช่วยลดการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดและไม่เพิ่มความเสี่ยงของการมีเลือดออกง่าย²⁵⁻²⁶ การใช้ระดับยาของแอสไพรินควรคำนึงถึงปัจจัยความเสี่ยงพื้นฐานของแต่ละบุคคลนั้นๆ ด้วย ในกลุ่มที่แพ้แอสไพรินหรือมีความผิดปกติในระบบทางเดินอาหารหรือโรคตับ อาจทำให้มีปัญหาเลือดออกง่าย หรือในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 20 ปี อาจมีความเสี่ยงการเกิด Reye's syndrome²⁷ ฉะนั้นอาจจะเลี่ยงไปใช้สารต้านการทำงานของเกร็ดเลือดตัวอื่น อาทิ Ticlopidine แต่พบว่ามีผลข้างเคียงที่สำคัญจากการเกิด Aplastic anemia²⁸ หรือ Clopidogrel ก็ทำให้เกิด thrombotic thrombocytopenic purpura²⁹

ในประเทศที่พัฒนาแล้วประชาชนสามารถเลือกใช้แอสไพริน เพื่อการป้องกันโรคปฐุมภูมิได้ด้วยตนเอง³⁰⁻³¹ แต่ในประเทศที่กำลังพัฒนาหรือด้อยพัฒนายังมีข้อจำกัดด้านความรู้ ประชาชนจึงไม่สามารถเลือกใช้แอสไพรินสำหรับการป้องกันโรคปฐุมภูมิด้วยตัวเอง ต้องอยู่ในการดูแลของ

ผู้เชี่ยวชาญ เพราะอาจจะเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ได้ สำหรับประเทศไทยยังขาดข้อมูลการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่สามารถอ้างอิงเป็นตัวแทนประชากร ฉะนั้นควรมีการศึกษาวิจัยทางคลินิกอย่างเป็นระบบเพื่อหาระดับยาที่เหมาะสมและให้ผลดีกับประชากรไทย

สรุป

การใช้แอสไพรินในระดับต่ำสำหรับป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันที่เป็นภาวะแทรกซ้อนของโรคระบบการไหลเวียนของเลือดได้เป็นที่ยอมรับและนำไปใช้ในการป้องกันโรคในกลุ่มเสี่ยง และควรใช้ระดับยาที่เหมาะสมเพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาผลข้างเคียงที่สำคัญเรื่องการมีเลือดออกง่าย โดยเฉพาะการมีเลือดออกในสมอง แม้ว่าจะเกิดได้น้อยแต่ก็เป็นผลข้างเคียงที่ร้ายแรง สำหรับประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลการใช้แอสไพรินและระดับยาที่สามารถอ้างอิงเป็นตัวแทนประชากรไทย จึงควรมีการศึกษาวิจัยทางคลินิกอย่างเป็นระบบเพื่อศึกษาผลการใช้แอสไพรินและระดับยาที่ให้ผลดีในประชากรไทย เพื่อเป็นค่าอ้างอิงสำหรับการป้องกันโรคทุติยภูมิและสามารถนำไปใช้เพื่อการป้องกันโรคปฐุมภูมิในระดับมหภาคต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Kumar, Cotran, Robbin. (eds) : Basic pathology, 6th edition. WB Saunders Co. 1997: 281-307.
2. Murray CJL, Lopez AD: Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of disease study. Lancet 1997; 349: 1269-76.
3. จำนวนตายด้วยสาเหตุที่สำคัญกับอัตราต่อประชากร 100,000 คน พ.ศ. 2534-2541.

- <http://www.moph.go.th/ops/bhphp/heal.html>.
4. Henneken CH (ed): Clinical trials in cardiovascular disease. A companion of Braunwald's Heart disease. WB Saunders Co, 1999.
 5. Epstein F: Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
 6. Dodet B, Plotkin S, France L, *et al*: Infarction and atherosclerosis. International symposium on infection and atherosclerosis. *Am Heart J* (suppl). 1999, 138: 417–56.
 7. Macfarlane PS, Reid R, Callander R (eds): Pathology illustrated. 5th edition. Churchill Livingstone 2000: 190–213.
 8. Coleman R, Hirsh J, Marder VJ, Satzman EW (eds): Hemostasis and thrombosis. Basic principle and clinical practices. 2nd edition. JB Lippincott Co, 1987.
 9. Arbustini E, Morbini P, Dal Bello B, *et al*: From plaque biology to clinical setting. *Am Heart J* 1999; 138: 55–60.
 10. Kristensen D, Ravn HB, Falk E: Insights into the pathophysiology of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 5E–9E.
 11. Yasue H, Ogawa H, Tanaka H, *et al*: Effects of aspirin and trapidil on cardiovascular events after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1308–13.
 12. Henneken CH, Buring JE, Sauderco CK, *et al*: Aspirin and other antiplatelet agents in the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 80: 749–56.
 13. Stein B, Fuster V. (eds): WB Saunders Clinical pharmacology of platelet inhibitors. Thrombosis in cardiovascular disorder. 1992: 99–119.
 14. Clark RJ, Mayo G, Price P, Fitzgerald GA: Suppression of thromboxane A₂ but not of symtemic prostacyclin by control release aspirin. *N Engl J Med* 1991; 325: 1137–41.
 15. Pongvarin N, Ketsa-ARD K: Low dose aspirin and its antithrombotic effect in ischemic stroke patient. *J Med Assoc Thai* 1989; 72: 421–5.
 16. The SALT Collaborative groups. Swedish Aspirin Low Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischemic events. *Lancet* 1991; 338 (8779): 1345–9.
 17. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet therapy. *BMJ* 1988; 296: 320–32.
 18. Antiplatelet Trialists' Collaboration overview of randomized trials of antiplatelet treatment I. Prevention of vascular death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in different catagories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
 19. The Steering Committee of The Physicians' Health study Research group. Preliminary

- report: Finding from the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N Engl J Med* 1988; 318: 262-8.
20. The Steering Committee of The Physicians' Health Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-35.
21. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ: Aspirin and risk of hemorrhage stroke. *JAMA*. 1998; 280: 1930-35.
22. Iso H, Henneken CH, Stampfer M, *et al*: Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women. *Stroke* 1999; 30: 1764-71.
23. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA: Risk of primary intracerebral hemorrhage associated with aspirin and non-steroid anti inflammatory drug: Case-control study. *BMJ* 1999; 318: 759-64.
24. Ristimae T, Zilmer M, Zilmer K, *et al*: Effect of low dose aspirin on the marker of oxidative stress. *Cardio Drugs Ther*. 1999; 13: 485-90.
25. Gorelick PB, Born GV, D'Agostino RB, *et al*: Therapeutic benefit, aspirin revisited in light of the introduction of clopidogrel. *Stroke* 1999; 30: 1716-21.
26. Iso H, Henneken CH, Stampfer MJ, *et al*: Prospective study of aspirin use and risk of stroke in women. *Stroke* 1999; 30: 1764-71.
27. American Diabetes Association: Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 1): S61-2.
28. Taher A, Ammash E, Dahajah B, *et al*: Ticlopidine induced aplastic anemia and quick recovery with G-CSF: Case Report and Literature Review. *Am J Hematol*. 2000; 63: 90-3.
29. Bunnett CL, Connors JM, Carwile JM, *et al*: Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000; 342: 1773-77.
30. Cook NR, Hebert PR, Manson JE, *et al*: Self selected post-trial aspirin use and subsequent cardiovascular disease and mortality in The Physicians' Health Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 921-8.
31. Moynihan R, Bero L, Ross-Degnan D, *et al*: Coverage by the news media of the benefits and risks of medications. *N Engl J Med* 2000; 342: 1645-50.