

การให้แอสไพรินขนาดต่ำเพื่อป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษ ในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ความเสี่ยงสูง

จิตรกานต์ เจริญบุญ พ.บ.*

บทคัดย่อ

ความเป็นมา : ภาวะครรภ์เป็นพิษ เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญทางสูติศาสตร์ หากไม่ได้รับการดูแลรักษาที่เหมาะสม จะส่งผลทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่อมารดาและทารก หลายองค์ระดับโลกได้ออกคำแนะนำในการให้แอสไพรินขนาดต่ำ (60-150 มิลลิกรัม) แก่หญิงตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงสูง เพื่อป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาผลของการให้แอสไพรินขนาดต่ำ เพื่อป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ความเสี่ยงสูง

วิธีการศึกษา : การศึกษาย้อนหลังโดยเก็บข้อมูลของหญิงตั้งครรภ์เดี่ยว กลุ่มความเสี่ยงสูงตามเกณฑ์ NICE จากเวชระเบียน โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ตั้งแต่ 1 มกราคม 2559 ถึง 31 ธันวาคม 2562 กลุ่มตัวอย่างถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับแอสไพริน ซึ่งจะได้รับขนาด 81 มิลลิกรัมต่อวัน เริ่มยาที่อายุครรภ์ 10-28 สัปดาห์ จนถึงอายุครรภ์ 36 สัปดาห์ และกลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพริน เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้ t-test และ chi-square t- test ตามความเหมาะสม และเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในแต่ละปัจจัยเสี่ยง (subgroup analysis) ด้วย risk regression analysis โดยแสดงช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% CI และ p-value<0.05

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยในการศึกษา 406 ราย ได้รับแอสไพริน 190 ราย อายุเฉลี่ยของหญิงตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงสูงที่ได้รับยาแอสไพรินและไม่ได้รับแอสไพรินเป็น 32.05 และ 32.75 ปี ตามลำดับ ปัจจัยเสี่ยงของภาวะครรภ์เป็นพิษที่พบสัดส่วนมากที่สุด คือ โรคความดันโลหิตสูง ร้อยละ 69.70 พบว่า อุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ และผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยภาวะครรภ์เป็นพิษพบในหญิงตั้งครรภ์ ทั้งหมด 119 ราย (ร้อยละ 29.31) เป็นกลุ่มที่ได้รับแอสไพริน 42 ราย (ร้อยละ 22.11) กลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพริน 77 ราย (ร้อยละ 35.65) เมื่อวิเคราะห์พหุหลายระดับ พบว่า การให้แอสไพรินช่วยลดการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (relative risk 0.48, 95%CI; 0.29-0.77, p=0.002)

สรุปและข้อเสนอแนะ : แอสไพรินขนาดต่ำ น่าจะมีประโยชน์ช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษได้ในหญิงตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงสูง ดังนั้น จึงควรมีการประเมินหญิงตั้งครรภ์ทุกราย และหากพบว่ามีความเสี่ยงสูงควรได้รับแอสไพรินขนาดต่ำเพื่อป้องกันการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ

คำสำคัญ : การป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษ แอสไพรินขนาดต่ำ กลุ่มเสี่ยงสูง

*กลุ่มงานสูติรีเวช โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

ติดต่อเกี่ยวกับบทความ : จิตรกานต์ เจริญบุญ E-mail : chitrakan@hotmail.com

วันที่รับเรื่อง : 22 มีนาคม 2564 วันที่ส่งแก้ไข : 27 เมษายน 2564 วันที่ตีพิมพ์ : 30 เมษายน 2564

LOW DOSE ASPIRIN FOR PREVENTION OF PREECLAMPSIA AMONG WOMEN AT HIGH RISK

Chitrakan Chareonboon M.D.*

ABSTRACT

BACKGROUND : Preeclampsia is one of the foremost causes of poor maternal & fetal outcome. Prophylaxis with low dose aspirin (60-150mg) has been recommended to prevent preeclampsia in women with high risk.

OBJECTIVE : To study the effects of low-dose aspirin for preeclampsia prevention in high-risk pregnant women.

METHODS : An Observational retrospective cohort study was conducted. We collected the data of high-risk pregnant women as NICE guideline from the database of Chiangrai Prachanukroh hospital between 1 January 2016 to 31 December 2019. The sample was divided into 2 groups, the **aspirin group** (Aspirin 81 mg/day was prescribed to this group starting from 10-28 weeks of gestation till 36 weeks of gestation) and the control group (no aspirin for preeclampsia prevention). T-test and chi-square test used to compare the data in both groups and risk regression analysis to compare the incidence of preeclampsia, 95% CI, p value < 0.05.

RESULTS : Total, 406 high-risk pregnant women were recruited. The aspirin group was 190 women. The mean age of patients was 32.05 years and 32.75 years in the aspirin and the control group, respectively. Hypertension was the most identified population (69.70%). The incidence of preeclampsia and outcome measures were not significance difference in both groups. We found the incidence of preeclampsia 42 cases (22.11%) in the aspirin group, and 77 (35.65 %) in the control group. In subgroup analysis, we found that low dose aspirin administration was associated with a significant reduction in the incidence of preeclampsia [Relative risk 0.48, 95% CI; 0.29-0.77), $p= 0.002$].

CONCLUSIONS AND DISCUSSIONS : Low dose aspirin has a benefit in high risk pregnant women for prevention of preeclampsia. Therefore, we recommend that assessment all pregnancies and should be considered aspirin in the prophylaxis of preeclampsia in high risk pregnant women.

KEYWORDS : preeclampsia prevention, low dose aspirin, high risk group

*Maternal fetal medicine unit, Division of Obstetrics & Gynecology Chiangrai Ptachanukroh Hospital

Corresponding Author : Chitrakan Chareonboon E-mail : chitrakan@hotmail.com

Accepted date : 22 March 2021 Revise date : 27 April 2021 Publish date : 30 April 2021

ความเป็นมา

ภาวะครรภ์เป็นพิษ เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญทางสูติศาสตร์ มีความชุกของโรคเฉลี่ยทั่วโลกพบได้ประมาณร้อยละ 3-9 ของการตั้งครรภ์¹ ซึ่งมีความผันแปรในแต่ละประเทศ ในประเทศไทย จากรายงานสถิติประจำปี 2561-2562 ของหน่วยเวชศาสตร์มารดาและทารก ภาควิชาสูติศาสตร์และนรีเวชวิทยา มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 5 ถึงแม้ว่าอุบัติการณ์จะอยู่ในระดับต่ำ แต่หากวินิจฉัยล่าช้าหรือไม่ได้รับการดูแลรักษาที่เหมาะสม จะส่งผลทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญทั้งต่อมารดาและทารก เช่น เสียชีวิต การชัก มีภาวะเลือดคั่งในสมอง น้ำคั่งในปอด รกลอกตัวก่อนกำหนด ทารกตายคลอด เป็นต้น²⁻³ นอกจากนี้ยังพบว่าสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด ภาวะทารกโตช้าในครรภ์อีกด้วย

เมื่อหญิงตั้งครรภ์ได้รับการวินิจฉัยภาวะครรภ์เป็นพิษแล้วนั้น การรักษาโรค คือ การยุติการตั้งครรภ์ ซึ่งแนวทางการรักษาและอายุครรภ์ที่จะยุติการตั้งครรภ์ ขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงของโรค ทั้งนี้การรักษา ก็เพื่อหวังป้องกันและลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากโรค^{1,4} ซึ่งนอกจากการวินิจฉัยได้เร็ว และให้การรักษาที่เหมาะสมแล้วนั้น การประเมินความเสี่ยงและให้การป้องกันการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในกลุ่มที่มีความเสี่ยง จึงเป็นประเด็นสำคัญอีกประเด็นหนึ่ง ในปัจจุบันมีเกณฑ์การแบ่งกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ความเสี่ยงภาวะครรภ์เป็นพิษ ออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มความเสี่ยงสูง กลุ่มความเสี่ยงปานกลาง และกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ซึ่งในกลุ่มความเสี่ยงสูงและกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง พบว่าการให้แอสไพรินขนาดต่ำสามารถป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษได้^{5-6,9} อย่างไรก็ตามยังมีความแตกต่างกันในขนาดของยาแอสไพริน ในแต่ละการศึกษา

(60-150 มิลลิกรัม) และยังมีความแตกต่างกันในเรื่องอัตราการช่วยลดภาวะครรภ์เป็นพิษ (ลดได้ร้อยละ 11-89)^{7-8,11} ตามแนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูติศาสตร์และนรีแพทย์แห่งประเทศไทย เรื่องการดูแลภาวะครรภ์เป็นพิษได้แนะนำให้แอสไพรินขนาดต่ำในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ความเสี่ยงสูง ตั้งแต่อายุครรภ์ 14 สัปดาห์ จนถึง 36 สัปดาห์ เพื่อป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษ โดยอ้างอิงจากแนวทางของ The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) และ The society for maternal fetal medicine (SMFM)^{4,10} นอกจากนี้ ยังมีแนวทางของ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ซึ่งใช้กันอย่างแพร่หลายในยุโรป¹¹ ทั้งนี้ ข้อมูลหรือผลการศึกษาในเอเชียและโดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศไทย ยังมีการศึกษาอยู่ไม่มาก อีกทั้งแนวทางปฏิบัติในแต่ละสถาบันหรือการทำเวชปฏิบัติของสูติแพทย์ยังมีความแตกต่างกันอยู่

ผู้วิจัยจึงมีความประสงค์ที่จะศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในสตรีตั้งครรภ์กลุ่มความเสี่ยงสูงที่ได้รับแอสไพริน และกลุ่มความเสี่ยงสูงที่ไม่ได้รับแอสไพริน ในโรงพยาบาลเชิงรายนุเคราะห์ รวมถึงผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนของมารดาและทารก ได้แก่ ภาวะตกเลือดหลังคลอด ภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนด ภาวะคลอดก่อนกำหนด ภาวะทารกโตช้าในครรภ์ ทารกเสียชีวิตในครรภ์ ภาวะขาดออกซิเจนแรกคลอด เพื่อใช้เป็นฐานข้อมูลประกอบการดูแลรักษาและพัฒนาแนวทางการดูแลสตรีตั้งครรภ์ความเสี่ยงสูงให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น ลดภาวะแทรกซ้อนของมารดาและทารก ตามนโยบายของงานอนามัยแม่และเด็ก เขตสุขภาพที่ 1

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลของการให้แอสไพรินขนาดต่ำ เพื่อป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ ความเสี่ยงสูง

วิธีการศึกษา

เป็นงานวิจัยทางคลินิก Therapeutic causal research รูปแบบการวิจัย เป็นการศึกษารูปแบบ Observational retrospective cohort study ดำเนินการศึกษาโดยการเก็บข้อมูล ประวัติฝากครรภ์ อายุครรภ์ครั้งแรกที่ฝากครรภ์ ความดันโลหิตครั้งแรกที่ฝากครรภ์ การได้รับยาแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัม อายุครรภ์ที่ได้เริ่มยาแอสไพริน ดัชนีมวลกาย ประวัติและข้อมูลการคลอด อายุครรภ์ที่คลอด ภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ภาวะตกเลือดหลังคลอด ภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนด การตายปริกำเนิด ภาวะขาดออกซิเจนแรกคลอด จากทะเบียนฝากครรภ์ ความเสี่ยงสูง ของแผนกฝากครรภ์และจากข้อมูล ห้องคลอดโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ตั้งแต่ วันที่ 1 มกราคม 2559 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม 2562

วิเคราะห์ข้อมูล เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่าง สองกลุ่มด้วย T-test เปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม ด้วย chi-square test เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิด ภาวะครรภ์เป็นพิษ และเปรียบเทียบอุบัติการณ์ การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในแต่ละปัจจัยเสี่ยง (subgroup analysis) ด้วย risk regression analysis นำเสนอเป็นค่า relative risk โดยแสดงช่วง ความเชื่อมั่น ร้อยละ 95 กำหนดนัยสำคัญทางสถิติ โดยใช้ p-value น้อยกว่า 0.05

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร : สตรีตั้งครรภ์เดี่ยว ที่ฝากครรภ์ และคลอดในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

เกณฑ์คัดกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

สตรีตั้งครรภ์ที่จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง ภาวะครรภ์เป็นพิษ ตามแนวทางของ NICE guideline 2010 ได้แก่

1. มีประวัติความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ (Gestational hypertension) หรือภาวะครรภ์เป็นพิษ (Preeclampsia or Eclampsia) ในครรภ์ก่อน
2. มีโรคประจำตัวก่อนการตั้งครรภ์ ดังต่อไปนี้
 - โรคความดันโลหิตสูง
 - โรคเบาหวาน
 - โรคไต หรือระบบการทำงานของไตบกพร่อง
 - โรคทาง Autoimmune เช่น SLE antiphospholipid syndrome

เกณฑ์คัดประชากรออกจากงานวิจัย

สตรีตั้งครรภ์ที่จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง ภาวะครรภ์เป็นพิษ ที่มีภาวะแท้ง ก่อนอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ หรือ ไม่มีข้อมูลคลอด

จากการคำนวณโดยใช้โปรแกรม คอมพิวเตอร์ โดยกำหนดค่า

$\alpha = 0.05$ (two-sided)

Power = 0.8

$P1 = 0.2$

$P2 = 0.08$

$N2/N1 = 1.00$

$P1$ = อุตบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ ในกลุ่มความเสี่ยงสูงที่ไม่ได้รับยาแอสไพริน (จากการทบทวนวรรณกรรม)

$P2$ = อุตบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ ในกลุ่มความเสี่ยงสูงที่ได้รับยาแอสไพริน จากการ คัดคะแนน (จากการทบทวนวรรณกรรม แอสไพริน สามารถลดอุบัติการณ์ได้ประมาณร้อยละ 60 จึงคัดคะแนนอุบัติการณ์จะลดลงเหลือ 0.08)

การศึกษานี้จะต้องรวบรวมจำนวน
กลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 262 ราย (กลุ่มละ 131 ราย)

การพิจารณากำหนดจริยธรรมการวิจัยใน มนุษย์

การวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการ
พิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาล
เชียงรายประชานุเคราะห์แล้วเมื่อวันที่ 15 มิถุนายน
2563 เลขที่หนังสือรับรอง ชร 0032102/วิจัย/EC552
รหัสโครงการ EC CRH 061/63in

ผลการศึกษา

เก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่าง จากเวชระเบียนผู้ป่วย
ได้ 447 ราย หลังจากตัดเกณฑ์คัดออก (มีภาวะแท้ง
29 ราย ไม่มีข้อมูลการคลอด คลอดต่างจังหวัด
12 ราย) เหลือกลุ่มตัวอย่างทำการศึกษา 406 ราย
แบ่งเป็น กลุ่มที่ได้รับยาแอสไพริน จำนวน 190 ราย
กลุ่มที่ไม่ได้รับยาแอสไพริน จำนวน 216 ราย
ในกลุ่มที่ได้รับยาแอสไพริน อายุเฉลี่ย 32.05 ปี
ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 27.38 กิโลกรัม/เมตร²
Mean Arterial blood pressure (MAP) เฉลี่ย
101.67 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ และในกลุ่มที่ไม่ได้
รับยาแอสไพริน อายุเฉลี่ย 32.75 ปี ดัชนีมวลกาย
เฉลี่ย 27.39 กิโลกรัม/เมตร² Mean Arterial blood
pressure (MAP) เฉลี่ย 101.19 มิลลิเมตรปรอท
ตามลำดับ ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมี
นัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มที่ได้รับแอสไพริน ฝากครรภ์
ครั้งแรก เฉลี่ยที่อายุครรภ์ 9.72 สัปดาห์ และ
12.75 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพริน ซึ่งม
ีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$)
อายุครรภ์เฉลี่ยที่ได้รับยาแอสไพริน เท่ากับ
16.64 สัปดาห์ เป็นการตั้งครรภ์ครั้งแรก

หรือยังไม่เคยคลอดบุตร (primigravida) ร้อยละ
33.68 ในกลุ่มที่ได้รับแอสไพริน และร้อยละ 34.26
ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาแอสไพริน โรคประจำตัวที่เป็น
ปัจจัยเสี่ยงพบว่า โรคความดันโลหิตสูงมีสัดส่วน
ประชากรมากที่สุด โดยมีจำนวนทั้งสองกลุ่มรวม
283 ราย คิดเป็น ร้อยละ 69.70 รองลงมาคือ กลุ่มที่มี
โรคหรือความเสี่ยงสองข้อขึ้นไป มีจำนวนทั้งสองกลุ่ม
รวม 65 ราย คิดเป็นร้อยละ 16.01 (ตารางที่ 1)

วิเคราะห์กลุ่มย่อย พบว่า ปัจจัยเสี่ยง
โรคความดันโลหิตสูง มีจำนวนประชากรกลุ่มที่ได้รับ
ยาแอสไพริน 118 ราย กลุ่มที่ไม่ได้รับยาแอสไพริน
จำนวน 165 ราย ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมี
นัยสำคัญทางสถิติ $P=0.002$ และกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง
มากกว่าสองข้อขึ้นไป มีจำนวนประชากรกลุ่มที่ได้รับ
ยาแอสไพริน จำนวน 40 ราย กลุ่มที่ไม่ได้รับ
ยาแอสไพริน 25 ราย ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมี
นัยสำคัญทางสถิติ $P=0.009$

จากการศึกษาพบภาวะครรภ์เป็นพิษ
ในหญิงตั้งครรภ์ 119 ราย (ร้อยละ 29.31) กลุ่มที่
ได้รับแอสไพรินเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ 42 ราย
(ร้อยละ 22.11) ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพริน
เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ 77 ราย (ร้อยละ 35.65)
โดยเมื่อเปรียบเทียบการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ
ของทั้งสองกลุ่มพบว่า ในกลุ่มที่รับยาแอสไพริน
มีอุบัติการณ์การเกิดครรภ์เป็นพิษที่น้อยกว่า
อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ crude relative risk 0.62
(95%CI; 0.45-0.86, $p=0.003$) อายุครรภ์เกิด
ภาวะครรภ์เป็นพิษ ในกลุ่มที่ได้รับยาแอสไพริน
เฉลี่ยอายุครรภ์ 34.36 สัปดาห์ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้
รับยาแอสไพริน เฉลี่ยอายุครรภ์ 35.56 สัปดาห์
($p=0.076$) อายุครรภ์คลอดเฉลี่ย 37.03 สัปดาห์
ในกลุ่มที่ได้รับยาแอสไพริน และอายุครรภ์ 37.29
สัปดาห์ ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาแอสไพริน ($p=0.243$)

ในส่วนภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาแอสไพริน มีอัตราทารกตัวเล็กกว่าเกณฑ์อายุครรภ์ มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาแอสไพริน ร้อยละ 26.84 และร้อยละ 23.6 ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ เช่น การตกเลือดหลังคลอด ภาวะขาดออกซิเจนแรกคลอด

การตายปริกำเนิด ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสองกลุ่ม (ตารางที่ 2)

ภายหลังการวิเคราะห์พหุหลายระดับ พบว่าการให้แอสไพริน ช่วยลดการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ relative risk 0.48 (95%CI; 0.29-0.77, p=0.002) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

ลักษณะพื้นฐาน	Aspirin (190 ราย)		No aspirin (216 ราย)		p-value
	Mean	(±SD)	Mean	(±SD)	
อายุ (ปี)	32.05	(±5.56)	32.75	(±6.15)	0.234
อายุครรภ์ที่ฝากครรภ์ครั้งแรก (สัปดาห์)	9.72	(±3.70)	12.75	(±6.57)	<0.001
Mean Arterial blood pressure (มิลลิเมตรปรอท)	101.67	(±13.51)	101.19	(±13.80)	0.722
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	27.38	(±5.65)	27.39	(± 5.17)	0.984
อายุครรภ์เริ่มให้แอสไพริน (สัปดาห์)	16.64	(±2.23)			
Primigravida (จำนวน, %)	64	33.68%	74	34.26%	0.903
ปัจจัยเสี่ยง					
เคยมีภาวะครรภ์เป็นพิษ (จำนวน, %)	5	2.63%	1	0.46%	0.071
โรคความดันโลหิตสูง (จำนวน, %)	118	62.10%	165	76.39%	0.002
โรคเบาหวาน (จำนวน, %)	16	8.42%	19	8.80%	0.893
โรคไต (จำนวน, %)	0	0	3	1.39%	
โรคระบบภูมิคุ้มกัน (จำนวน, %)	11	5.79%	3	1.39%	0.015
ปัจจัยเสี่ยง ≥ 2 ข้อ	40	21.05 %	25	11.57%	0.009

ตารางที่ 2 อุปัตติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษและผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์

ผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ (Incidence)(n)(%)	Aspirin (190)	No Aspirin (216)	p-value
ภาวะครรภ์เป็นพิษ	42 (22.11%)	77 (35.65%)	0.003
เคยมีภาวะครรภ์เป็นพิษ	0	1 (0.46%)	
ประวัติโรคความดันโลหิตสูง	24 (12.63%)	57 (26.39%)	
ประวัติโรคเบาหวาน	2 (1.05%)	4 (1.85%)	
ประวัติโรคระบบภูมิคุ้มกัน	1 (0.53%)	0	
ปัจจัยเสี่ยง ≥ 2 ข้อ	15 (7.89%)	15 (6.94%)	
อายุครรภ์ที่เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ (สัปดาห์) (mean $\pm$ SD)	34.36 ($\pm$ 0.54)	35.56 ($\pm$ 0.39)	0.076
ภาวะครรภ์เป็นพิษ อายุครรภ์ <34 สัปดาห์	15 (7.89%)	18 (8.33%)	0.871
อายุครรภ์ที่คลอด (สัปดาห์) (mean $\pm$ SD)	37.03 ($\pm$ 0.16)	37.29 ($\pm$ 0.16)	0.243
คลอดก่อนกำหนดอายุครรภ์ <34 สัปดาห์	13 (6.84%)	13 (6.02%)	0.735
ภาวะตกเลือดหลังคลอด	11 (5.79%)	17 (7.87%)	0.409
ภาวะรกหลุดตัวก่อนกำหนด	0	1 (0.46%)	
ทารกตัวเล็กกว่าเกณฑ์อายุครรภ์	51 (26.84%)	51 (23.61%)	0.454
การตายปริกำเนิด	1 (0.53%)	4 (1.85%)	0.227
ภาวะขาดออกซิเจนแรกคลอด	7 (3.68%)	12 (5.56%)	0.373

ตารางที่ 3 ผลของ Aspirin ต่อการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษและผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์

ผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์	Adjust Relative risk	95%CI	p-value
ภาวะครรภ์เป็นพิษ	0.48	0.29-0.77	0.002
ภาวะครรภ์เป็นพิษ อายุครรภ์ <34 สัปดาห์	0.79	0.37-1.69	0.548
คลอดก่อนกำหนดอายุครรภ์ <34 สัปดาห์	1.06	0.50-2.43	0.903
ภาวะตกเลือดหลังคลอด	0.61	0.27- 1.39	0.231
ทารกตัวเล็กกว่าเกณฑ์อายุครรภ์	1.02	0.64 -1.63	0.905
การตายปริกำเนิด	0.12	0.007 -5.4	0.329
ภาวะขาดออกซิเจนแรกคลอด	0.56	0.22- 1.65	0.322

การอภิปรายผล

จากข้อมูลการศึกษา พบว่าการได้รับยาแอสไพรินขนาดต่ำ ลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษได้ในหญิงตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่ได้แอสไพรินมีความเสี่ยงเป็น 0.48 เท่า ของกลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพริน (ความเสี่ยงลดลงร้อยละ 52) และเมื่อคำนวณจำนวนผู้ป่วยที่ต้องรักษา (Number needed to treat : NNT) ได้ NNT 7.2 ดังนั้นเมื่อพิจารณาจากความเสี่ยงที่ลดลงได้เกือบครึ่งหนึ่งและจำนวนผู้ป่วยที่ต้องให้ยาเพียง 7 ราย ก็สามารถป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษได้ 1 ราย โดยที่ภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ไม่ได้มีความแตกต่างกันในสองกลุ่ม ดังนั้นการให้แอสไพรินขนาดต่ำ 81 มิลลิกรัม ในหญิงตั้งครรภ์ความเสี่ยงสูงน่าจะมีประโยชน์ในการช่วยลดภาวะครรภ์เป็นพิษ อันจะก่อให้เกิด ผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์และอาจเกิดอันตรายต่อชีวิตทั้งมารดาและทารกได้

ในส่วนของการฝากครรภ์ครั้งแรกที่อายุครรภ์แตกต่างกันในสองกลุ่ม อาจเป็นไปได้ว่า การฝากครรภ์ที่เร็วกว่า ของกลุ่มที่ได้รับแอสไพริน ทำให้มีการดูแลเพิ่มเติมที่เร็วขึ้น เช่น มีการปรับยาความดันยาเบาหวาน เพื่อให้ควบคุมโรคได้ดี ซึ่งอาจจะมีส่วนทำให้การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษลดลง ดังนั้นควรมีการศึกษาหรือวิเคราะห์ทางสถิติเพิ่มเติม เช่น การใช้ propensity score เพื่อลดผลจากปัจจัยกวนหรืออคติ แต่อย่างไรก็ตามการฝากครรภ์ครั้งแรกของทั้งสองกลุ่มก็เฉลี่ยอยู่ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ซึ่งก็ถือว่าเหมาะสม และไม่ช้าสำหรับการเริ่มให้ยาแอสไพรินตามแนวทางปฏิบัติ

ในการศึกษานี้ อุตบัติการณ์การเกิดครรภ์เป็นพิษส่วนใหญ่เป็นช่วง late preterm และครรภ์ครบกำหนด ซึ่งถึงแม้การศึกษานี้กลุ่มที่ได้รับ

แอสไพรินจะเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษที่เร็วกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาแอสไพริน (อายุครรภ์ 34.36 สัปดาห์ และอายุครรภ์ 35.56 สัปดาห์ ตามลำดับ) แต่ก็ไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ ผลการศึกษานี้ ยังคงสอดคล้องกับการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้¹² ที่พบว่าแอสไพรินช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดครรภ์เป็นพิษในอายุครรภ์ที่น้อยกว่า 34 สัปดาห์ได้

ในส่วนของภาวะแทรกซ้อน ภาวะขาดออกซิเจนแรกคลอด การตายปริกำเนิดนั้น ในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินมีแนวโน้มเกิดภาวะดังกล่าวน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพริน แต่เนื่องจากจำนวนประชากรที่ศึกษาประเด็นนี้มีน้อย จึงไม่เห็นความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาข้อสรุปต่อไป

จากผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อย ในกลุ่มโรคความดันโลหิตสูง พบว่าแอสไพรินช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.05$ แต่เนื่องจากจำนวนประชากรตัวอย่าง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันทางสถิติ $p=0.002$ และเป็นประชากรส่วนใหญ่ของการศึกษานี้ ซึ่งอาจเป็นอคติ (bias) ที่ส่งผลต่อผลการศึกษา ทำให้ยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่ายาแอสไพรินขนาดต่ำ ช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษได้ในหญิงตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงสูงอย่างมีนัยสำคัญ ตามผลการศึกษาจริงหรือไม่ ควรมีการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า หรือใช้ propensity score มาวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาข้อสรุปที่ชัดเจนต่อไป

จากการวิเคราะห์เฉพาะกลุ่มสตรีที่มีความเสี่ยง 2 ข้อขึ้นไป พบว่า กลุ่มที่ได้รับแอสไพรินมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ 15 ราย จากจำนวน 40 ราย คิดเป็นร้อยละ 37.50

ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพริน ที่มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ 15 ราย จากจำนวน 25 ราย คิดเป็น ร้อยละ 60 ซึ่งผู้วิจัยมีความเห็นว่าการให้แอสไพรินในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง 2 ข้อขึ้นไปนี้ ยังมีประโยชน์ทางคลินิกอยู่ ถึงแม้ว่าจะไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนปัจจัยเสี่ยงอื่น ได้แก่ ภาวะครรภ์เป็นพิษในครรภ์ก่อนโรคเบาหวาน โรคไต โรคระบบภูมิคุ้มกัน ไม่สามารถสรุปผลได้ เนื่องจากจำนวนประชากรน้อยเกินไป

การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดอยู่หลายประการ ได้แก่ ปัจจัยกวนเรื่องการได้ยาลดความดันหรือขนาดยาลดความดัน อคติเรื่องการพิจารณาให้ยาหรือไม่ให้ยาแอสไพริน จำนวนประชากรกลุ่มย่อยที่แตกต่างกัน ซึ่งอาจมีผลต่อการศึกษานี้ รวมถึงจำนวนประชากรในกลุ่มย่อย หรือบางภาวะแทรกซ้อนที่มีประชากรน้อยเกินไป ทำให้ไม่สามารถสรุปผลได้

REFERENCES

1. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. Lancet. 2016;387(10022):999-1011.
2. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. BMJ. 2013;347: f6564.
3. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. Lancet. 1985;1(8433):840-2
4. ACOG practice bulletin no. 202 Summary: gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2019;133(1):1.
5. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press; 2010
6. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. N Engl J Med. 2017;377(7):613-22
7. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for prevention of Preeclampsia. Drugs. 2017;77(17):1819-31.
8. World Health Organization (WHO). WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: WHO; 2011.
9. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(2):46-59.
10. The Royal Thai College of the Obstetricians and Gynaecologists. RTCOG Clinical practice guideline management of preeclampsia and eclampsia. Bangkok; 2015.

- 11.National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management NICE guideline [NG133] [Internet]. NICE; 2019 [updated June 25; cited 2021 May 5]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>.
- 12.Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Vojtassakova D, et al. Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2017;217(6):685. e1-685.e5.