

ประสิทธิผลของการให้แอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษ ในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูง

เสาวนิต อริยะดิบ พ.บ., ว.ว.สุติ-นริเวช

บทคัดย่อ

ความเป็นมา : ภาวะครรภ์เป็นพิษเป็นปัญหาสำคัญในช่วงของการตั้งครรภ์ และพบภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นได้ทั้งมารดาและทารกหากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม ปัจจุบันทางการแพทย์แนะนำให้แอสไพรินขนาดต่ำ (60-150 มิลลิกรัมต่อวัน) เพื่อป้องกันการเกิดครรภ์เป็นพิษในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูง หลายการศึกษาพบว่า การให้ขนาดแอสไพรินที่สูงกว่า 81 มิลลิกรัมต่อวันจะช่วยลดการเกิดครรภ์เป็นพิษในอายุครรภ์ก่อนกำหนดได้มากกว่า

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลของการให้แอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม เทียบกับขนาด 81 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ความเสี่ยงสูง

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาวิจัยเชิงสถิติแบบย้อนหลัง (Retrospective Cohort study) โดยเก็บข้อมูลของหญิงตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีความเสี่ยงสูงของภาวะครรภ์เป็นพิษ จากเวชระเบียนโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ.2559 ถึง 31 พฤษภาคม พ.ศ.2566 โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม และขนาด 81 มิลลิกรัมต่อวัน วิเคราะห์ข้อมูลลักษณะทั่วไปของหญิงตั้งครรภ์ อุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษโดยใช้ Chi-square test และ T-test ตามความเหมาะสม เปรียบเทียบผลต่อการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ และผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ระหว่าง 2 กลุ่ม ด้วยการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวและแบบหลายตัวแปร ด้วย Adjust relative risk แสดงช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%CI และ $p\text{-value} < 0.05$

ผลการศึกษา : หญิงตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีความเสี่ยงสูงของภาวะครรภ์เป็นพิษ จำนวน 372 ราย มีกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม และ 81 มิลลิกรัม จำนวน 182 ราย และ 190 ราย ตามลำดับ พบว่า อุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในทุกอายุครรภ์ของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ แต่ในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม ลดอัตราการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ ร้อยละ 98 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อวิเคราะห์พหุหลายระดับ (relative risk 0.012 , 95%CI;0.00-0.21, $p=0.001$) และลดอัตราการคลอดก่อนอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ ร้อยละ 84 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัมโดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (relative risk 0.16 , 95%CI;0.03-0.78, $p=0.024$)

สรุปและข้อเสนอแนะ : แนะนำการให้แอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัมต่อวันในหญิงตั้งครรภ์ความเสี่ยงสูง เพื่อป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษ เนื่องจากมีประสิทธิภาพที่ดีในการลดภาวะครรภ์เป็นพิษในกลุ่มอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ เพื่อลดทารกคลอดก่อนกำหนดจากมารดาที่เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษขึ้นในอายุครรภ์ก่อนกำหนด โดยไม่พบความแตกต่างของภาวะแทรกซ้อนต่อมารดาและทารก

คำสำคัญ : การป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษ แอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม หญิงตั้งครรภ์ความเสี่ยงสูง

*กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์

Corresponding Author: Saowanit Ariyadib E-mail: saowanit26@gmail.com

Received: 17 May 2024

Revised: 29 August 2024

Accepted: 29 August 2024

EFFICACY OF ASPIRIN 162 MG PER DAY PROPHYLAXIS FOR PREECLAMPSIA PREVENTION IN HIGH -RISK PREGNANT WOMEN

Saowanit Ariyadib M.D.*

ABSTRACT

BACKGROUND: Preeclampsia is one of the most serious health issues that affect pregnant Women. It contributes to both maternal and infant morbidity and mortality. Prophylaxis with low-dose aspirin (60-150 mg per day) has been recommended to prevent preeclampsia in pregnant women with high risk. Numerous studies have compared aspirin at a dose greater than the current recommended 81 mg per day, associated with the highest reduction in preterm preeclampsia.

OBJECTIVE: This study aimed to examine the efficacy of aspirin 162 mg versus 81 mg per day for preeclampsia prevention in high-risk pregnant women

METHODS: A Retrospective Cohort study was performed. We collected data on high-risk pregnant women from the database at Chiangrai Prachanukroh Hospital between 1 January 2016 to 31 May 2023. The sample was divided into 2 groups, the aspirin 162 mg per day group and the aspirin 81 mg per day group. Chi-square test and T-test were used to compare the data in both groups and risk regression analysis to compare the incidence of preeclampsia, maternal& fetal outcomes,95%CI, p value< 0.05.

RESULTS: A total of 372 pregnant women met high-risk criteria. A total of 182 pregnant women received aspirin 162 mg and 190 pregnant women received aspirin 81 mg. The incidence of all gestational age preeclampsia was not significantly different in both groups. But in multivariate data analysis, we found that the aspirin 162 mg experienced a significant 98% reduction in risk preterm preeclampsia before 34 weeks gestation (RR= 0.02, 95%CI;0.00-0.21, p=0.001) and a significant 84% reduction in risk preterm delivery 34 weeks gestation(RR= 0.16, 95%CI;0.03-0.78, p=0.024)

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS: In this study demonstrates that aspirin162 mg per day should be recommended for preeclampsia prophylaxis in high-risk pregnant women. Aspirin 162 mg per day was effective in reducing preterm preeclampsia before 34 weeks gestation and reduction for indicated preterm birth, without increased risk for maternal & fetal complications

KEYWORDS: Preeclampsia prevention, aspirin 162 mg, pregnant high-risk group

* Division of Obstetrics Gynecology Chiangrai Prachanukroh Hospital

Corresponding Author: Saowanit Ariyadib E-mail: saowanit26@gmail.com

Received: 17 May 2024

Revised: 29 August 2024

Accepted: 29 August 2024

ความเป็นมา

ภาวะครรภ์เป็นพิษ (Preeclampsia) เป็นภาวะแทรกซ้อนในระหว่างการตั้งครรภ์ ที่มักเกิดในอายุครรภ์ตั้งแต่ 20 สัปดาห์ขึ้นไป สาเหตุของภาวะครรภ์เป็นพิษนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่สันนิษฐานว่าอาจเกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือด และการฝังตัวของรก ส่งผลให้รกบางส่วนขาดเลือดไปเลี้ยงและขาดออกซิเจน ทำให้เกิดการหลั่งสารที่เป็นพิษเข้าสู่กระแสเลือดของมารดาทีละน้อย และส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของอาการครรภ์เป็นพิษ หรือเกิดจากรกทำงานผิดปกติทำให้หลั่งสารบางชนิดมากระตุ้นให้หลอดเลือดหดตัวรุนแรงส่งผลให้เกิดความดันโลหิตสูงตามมา¹⁻³

ภาวะแทรกซ้อนของครรภ์เป็นพิษเกิดขึ้นได้ตามความรุนแรง ภาวะแทรกซ้อนของมารดา ได้แก่ ชัก เกล็ดเลือดต่ำ น้ำท่วมปอด ไตวายเฉียบพลัน ตับอักเสบ เลือดออกในสมอง หากรุนแรงมีโอกาเสียชีวิต ภาวะแทรกซ้อนของทารก ได้แก่ รกลอกตัวก่อนกำหนด หากรุนแรงมีโอกาเสียชีวิตในครรภ์มารดา นอกจากนี้ยังพบว่าสัมพันธ์กับภาวะทารกโตช้าในครรภ์และการคลอดก่อนกำหนด⁴⁻⁵ อุบัติการณ์ของภาวะครรภ์เป็นพิษแตกต่างกันไป การศึกษาโดยทั่วไปพบราวร้อยละ 5.00-8.00 ของการตั้งครรภ์⁶ โดยพบภาวะชักจากครรภ์เป็นพิษ (eclampsia) ประมาณ 1:1000-1:1500 ของการคลอด ประมาณร้อยละ 10.00 ของครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) เกิดขึ้นก่อน 34 สัปดาห์ของการตั้งครรภ์⁷ หากวินิจฉัยครรภ์เป็นพิษรุนแรง ต้องทำการรักษาโดยการยุติการตั้งครรภ์อย่างเร็วที่สุด จึงมักมีโอกาสมรณะคลอดสูง

ภาวะครรภ์เป็นพิษยังไม่มีวิธีรักษาให้หายขาดได้ แต่ทางการแพทย์เริ่มมีการนำแอสไพรีนมาใช้ในการป้องกันการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ (Prevention of preeclampsia) ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงมากกว่าเท่ากับ 1 ข้อ หรือ มีความเสี่ยงปานกลางมากกว่า 1 ข้อ แนะนำแอสไพรีนขนาดต่ำ ขนาด 81 - 160 มิลลิกรัมต่อวัน โดยเริ่มให้ตั้งแต่อายุครรภ์ 12-28 สัปดาห์ (ดีที่สุดเริ่มก่อนอายุครรภ์ 16 สัปดาห์) จนกระทั่งคลอด⁸⁻⁹ นอกจากนี้มีการศึกษา¹⁰⁻¹¹ พบว่า

แอสไพรีนในขนาดต่ำอาจช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษและภาวะแทรกซ้อนได้เพียงเล็กน้อย อย่างไรก็ตามยังมีความแตกต่างกันในขนาดของแอสไพรีนในการศึกษา (60 ถึง 150 มิลลิกรัมต่อวัน) และยังมีความแตกต่างกันในเรื่องอัตราการช่วยลดภาวะครรภ์เป็นพิษ (ลดได้ร้อยละ 11.00 ถึง 89.00)

ในปี พ.ศ.2564 มีการศึกษา¹² หญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูง จำนวน 406 ราย ในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ได้รับแอสไพรีนขนาด 81 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 190 ราย พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรีนร้อยละ 22.11 และกลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพรีน ร้อยละ 35.65 แต่ผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ไม่แตกต่างกัน เช่น ภาวะครรภ์เป็นพิษอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ และทารกคลอดก่อนกำหนด เป็นต้น

ปัจจุบันโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ได้เริ่มเปลี่ยนการให้แอสไพรีนเป็น 162 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษในสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงมาเป็นระยะเวลาหนึ่ง แต่ยังไม่ได้อธิเคราะห์ผลของการปรับใช้แอสไพรีนขนาด 162 มิลลิกรัมต่อวัน ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษระหว่างแอสไพรีนสองขนาดนี้ รวมถึงศึกษาผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ ภาวะแทรกซ้อนของมารดาและทารก ซึ่งอาจมีความเป็นไปได้ว่า แอสไพรีนในขนาดที่สูงขึ้นน่าจะมีประสิทธิภาพลดอุบัติการณ์ภาวะครรภ์เป็นพิษได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ เพื่อใช้เป็นฐานข้อมูลประกอบการดูแลพัฒนาแนวทางการป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ความเสี่ยงสูง ลดภาวะแทรกซ้อนของมารดาและทารก ลดทารกที่จำเป็นต้องคลอดก่อนกำหนดจากมารดาที่เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ

วัตถุประสงค์

1. ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในหญิงตั้งครรภ์กลุ่มความเสี่ยงสูงที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัมและ 81 มิลลิกรัมต่อวัน ในทุกอายุครรภ์และในกลุ่มอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์

2. เปรียบเทียบผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ในหญิงตั้งครรภ์ที่เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษขึ้นหลังได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัมและ 81 มิลลิกรัมต่อวัน

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาวิจัยเชิงสถิติแบบย้อนหลัง (Retrospective Cohort study) เพื่อให้ทราบถึงอุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในหญิงตั้งครรภ์กลุ่มความเสี่ยงสูงที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัมและขนาด 81 มิลลิกรัมต่อวัน เก็บข้อมูลที่โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ.2559 ถึง 31 พฤษภาคม พ.ศ.2566

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

คือ หญิงตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีความเสี่ยงสูงภาวะครรภ์เป็นพิษที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 และ 81 มิลลิกรัมต่อวัน มาฝากครรภ์และคลอดในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึงวันที่ 31 พฤษภาคม พ.ศ.2566

เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria)

คือ หญิงตั้งครรภ์เดี่ยวที่มีความเสี่ยงสูงภาวะครรภ์เป็นพิษ อย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้

1. มีประวัติความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ (Gestational hypertension) ในครรภ์ก่อน
2. มีประวัติภาวะครรภ์เป็นพิษ (Preeclampsia or Eclampsia) ในครรภ์ก่อน
3. โรคความดันโลหิตสูงก่อนการตั้งครรภ์
4. โรคเบาหวานก่อนการตั้งครรภ์
5. โรคไตหรือระบบการทำงานของไตบกพร่อง
6. โรคทาง Autoimmune เช่น SLE, antiphospholipid syndrome

เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)

คือ หญิงตั้งครรภ์ที่จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูงภาวะครรภ์เป็นพิษที่มีภาวะแท้งก่อนอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ หรือไม่มีข้อมูลคลอด หรือแพ้แอสไพริน

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

จากการคำนวณโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ โดยกำหนดค่า

Alpha = 0.05 (two-sided) Power = 0.8

P1 = 0.21, P2 = 0.08 N2/N1 = 1.00

P1 = อุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในกลุ่มความเสี่ยงสูงที่ได้รับแอสไพริน 81 มิลลิกรัม พบ 21% (จากการทบทวนวรรณกรรม)¹³

P2 = อุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในกลุ่มความเสี่ยงสูงที่ได้รับแอสไพริน 162 มิลลิกรัม พบ 8% (จากการทบทวนวรรณกรรม)¹³

การศึกษานี้จะต้องรวบรวมจำนวนกลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 258 ราย (กลุ่มละ 129 ราย)

การเก็บรวบรวมข้อมูล

รวบรวมข้อมูลที่มีการบันทึกในเวชระเบียน โดยใช้แบบเก็บข้อมูล ดังนี้ ข้อมูลฝากครรภ์ อายุครรภ์ ครั้งแรกที่ฝากครรภ์ ความดันโลหิตครั้งแรกที่ฝากครรภ์ การได้รับแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัม ขนาด 162 มิลลิกรัม อายุครรภ์ที่ได้เริ่มแอสไพริน ดัชนีมวลกาย รวบรวมจากทะเบียนฝากครรภ์ความเสี่ยงสูงของแผนกฝากครรภ์ ข้อมูลการคลอด อายุครรภ์ที่คลอด ภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ภาวะตกเลือดหลังคลอด ภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนด ทารกตัวเล็กกว่าเกณฑ์อายุครรภ์ การตายปริกำเนิด ภาวะขาดออกซิเจนแรกคลอด จากข้อมูลห้องคลอด

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ลักษณะทั่วไปของหญิงตั้งครรภ์ อุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษและผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์และการคลอด โดยรายงานค่าเป็นจำนวนร้อยละ โดยใช้ Chi-squared test ส่วนข้อมูลแบบต่อเนื่อง (continuous data) รายงานเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean $\pm$ SD) โดยใช้ T-test ใช้การวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) ด้วย risk regression analysis เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษและผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ และนำผลลัพธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ มาวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร (multivariate analysis) นำเสนอเป็นค่า relative risk โดยแสดงช่วงความเชื่อมั่น ร้อยละ 95 กำหนดนัยสำคัญทางสถิติโดยใช้ p-value น้อยกว่า 0.05

การพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์แล้วเมื่อวันที่ 11 กันยายน 2566 เลขที่หนังสือรับรอง ชร 0033.102/วิจัย/EC66-670 รหัสโครงการ EC CRH 084/66 In

ผลการศึกษา

หญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงภาวะครรภ์เป็นพิษที่ได้รับแอสไพริน จำนวน 372 ราย พบว่า ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 182 ราย และ ได้รับแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 190 ราย หญิงตั้งครรภ์ในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม มีอายุเฉลี่ย 32.17 ปี Mean Arterial blood pressure (MAP) เฉลี่ย 104.04 มิลลิเมตรปรอท และในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัม หญิงตั้งครรภ์มีอายุเฉลี่ย 32.06 ปี Mean Arterial blood pressure (MAP) เฉลี่ย 101.67 มิลลิเมตรปรอท ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม พบว่าเป็นการตั้งครรภ์ครั้งแรกมากกว่ากลุ่มที่ได้รับแอสไพริน

ขนาด 81 มิลลิกรัม (ร้อยละ 79.00 และ 34.00 ตามลำดับ) พบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.001$ ดัชนีมวลกายในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม มีดัชนีมวลกายเฉลี่ย 29.20 กิโลกรัม/เมตร² และในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัม ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 27.37 กิโลกรัม/เมตร² พบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p = 0.002$ อายุครรภ์เฉลี่ยที่เริ่มได้แอสไพรินมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.001$ โดยกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม มีอายุครรภ์เฉลี่ยที่เริ่มได้แอสไพริน น้อยกว่า 2 สัปดาห์ (อายุครรภ์เฉลี่ย 14.64 สัปดาห์ ในกลุ่มที่รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม, อายุครรภ์เฉลี่ย 16.64 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัม)

ปัจจัยเสี่ยงของภาวะครรภ์เป็นพิษ ที่พบมากที่สุดคือ โรคความดันโลหิตสูง โดยมีจำนวนทั้งสองกลุ่มรวม 261 ราย คิดเป็น ร้อยละ 70.16 (ร้อยละ 78.50 ในกลุ่มที่รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม , ร้อยละ 62.11 ในกลุ่มที่รับแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัม) รองลงมาคือ กลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงสองข้อขึ้นไป มีจำนวนทั้งสองกลุ่มรวม 60 ราย คิดเป็น ร้อยละ 16.13 (ร้อยละ 10.99 ในกลุ่มที่รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม , ร้อยละ 21.05 ในกลุ่มที่รับแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัม) วิเคราะห์เปรียบเทียบโรคความดันโลหิตสูง พบว่า กลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม มีโรคความดันโลหิตสูงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.005$ โดยกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม มีจำนวน 143 ราย ส่วนกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัม มีจำนวน 118 ราย แต่พบปัจจัยเสี่ยงมากกว่าสองข้อขึ้นไปในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม มีจำนวนน้อยกว่า โดยจำนวน 20 ราย ส่วนในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัม มีจำนวน 40 ราย ซึ่งก็มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน $p=0.008$ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของหญิงตั้งครรภ์ (372 ราย)

ลักษณะที่ศึกษา	Aspirin 162 mg (182 ราย)		Aspirin 81 mg (190 ราย)		p-value
	จำนวน (ร้อยละ)	Mean ($\pm$ S.D.)	จำนวน (ร้อยละ)	Mean ($\pm$ S.D.)	
อายุ (ปี)		32.17 ($\pm$ 5.85)		32.06 ($\pm$ 5.56)	0.850
อายุครรภ์ที่ฝากครรภ์ครั้งแรก (สัปดาห์)		12.27 ($\pm$ 4.35)		9.72 ($\pm$ 3.70)	<0.001
อายุครรภ์เริ่มให้แอสไพริน (สัปดาห์)		14.64 ($\pm$ 3.50)		16.64 ($\pm$ 3.27)	<0.001
Mean Arterial blood pressure (มิลลิเมตรปรอท)		104.04 ($\pm$ 10.25)		101.67 ($\pm$ 13.51)	0.060
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)		29.20 ($\pm$ 5.60)		27.37 ($\pm$ 5.68)	0.002
ตั้งครรภ์ครั้งแรก (Primigravida)	144 (79.12)		64 (33.68)		<0.001
ปัจจัยเสี่ยง					
เคยมีภาวะครรภ์เป็นพิษ	5 (1.65)		5 (2.63)		0.945
โรคความดันโลหิตสูง	143 (78.50)		118 (62.11)		0.005
โรคเบาหวาน	7 (3.85)		16 (8.42)		0.068
โรคไต	2 (1.10)		0 (0.00)		
โรคระบบภูมิคุ้มกัน	5 (2.75)		11 (5.79)		0.149
ปัจจัยเสี่ยง $\geq$ 2 ข้อ	20 (10.99)		40 (21.05)		0.008

PESI: Pulmonary embolism severity index, DVT: Deep vein thrombosis

ในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม มีจำนวน 182 ราย เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ 56 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ ร้อยละ 30.77 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัมจำนวน 190 ราย เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ 42 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ ร้อยละ 22.11 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.058$ อายุครรภ์เฉลี่ยที่เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 และ 81 มิลลิกรัม คือ 36.88 และ 34.36 สัปดาห์ ตามลำดับ แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p<0.001$ ในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัมเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัม โดยพบ 2 รายในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม และ 15 รายในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัม ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p<0.001$

นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม มีจำนวนทารกคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัม โดยกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม มีจำนวน 3 ราย และกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัม มีจำนวน 13 ราย ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.013$ (ตารางที่ 2) ภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์พบว่า กลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม พบทารกตัวเล็กกว่าเกณฑ์อายุครรภ์น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับแอสไพริน 81 มิลลิกรัม คือ ร้อยละ 2.75 และร้อยละ 11.58 ตามลำดับ โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.001$ แต่ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติของภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้แก่ การตกเลือดหลังคลอด ภาวะขาดออกซิเจนแรกคลอด การตายปริกำเนิด และไม่พบภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนดทั้งสองกลุ่ม (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 อภิวัตนาการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษและผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์และการคลอด

ผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์และการคลอด	Aspirin 162 mg (182 ราย)		Aspirin 81 mg (190 ราย)		p-value
	จำนวน (ร้อยละ)	Mean(±SD)	จำนวน (ร้อยละ)	Mean (±SD)	
อายุครรภ์ที่คลอด (สัปดาห์)		37.63(1.41)		37.03(2.22)	0.002
อายุครรภ์ที่เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ (สัปดาห์)		36.88(1.63)		34.36(3.50)	<0.001
ภาวะครรภ์เป็นพิษ	56(30.77)		42(22.11)		0.058
เคยมีภาวะครรภ์เป็นพิษ	3(1.65)		0(0.00)		
โรคความดันโลหิตสูง	42(23.08)		24(12.63)		
โรคเบาหวาน	1(0.55)		2(1.05)		
โรคไต	0(0.00)		1(0.53)		
โรคระบบภูมิคุ้มกัน	0(0.00)		0(0.00)		
ปัจจัยเสี่ยง ≥ 2 ข้ออายุ (ปี)	10(5.49)		15(7.89)		
คลอดก่อนกำหนดอายุครรภ์ <34 สัปดาห์	3(1.65)		13(6.84)		<0.001
ภาวะครรภ์เป็นพิษ อายุครรภ์ <34 สัปดาห์	2(3.57)		15(35.71)		<0.001
ภาวะตกเลือดหลังคลอด	6(3.30)		11(5.79)		0.250
ภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนด	0		0		
ทารกตัวเล็กกว่าเกณฑ์อายุครรภ์	5(2.75)		22(11.58)		0.001
การตายปริกำเนิด	2(1.10)		1(0.50)		0.540
ภาวะขาดออกซิเจนแรกคลอด	5(2.75)		6(3.15)		0.840

ภายหลังการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวและวิเคราะห์ตัวแปรพหุหลายระดับ พบว่า กลุ่มที่ได้แอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษมากกว่ากลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัมเพียงเล็กน้อย relative risk 1.57 (95%CI;0.98-2.49, p=0.059) (ตารางที่ 3) เมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยตัวแปรพหุหลายระดับ ไม่พบความแตกต่างของการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษระหว่างสองกลุ่มนี้ relative risk 1.19 (95%CI;0.64-2.17,p=0.585) ในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม พบภาวะครรภ์

เป็นพิษอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์น้อยกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ relative risk 0.02 (95%CI;0.00-0.21, p=0.001) นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม คลอดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์น้อยกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ relative risk 0.16 (95%CI;0.03-0.78, p=0.024) และทารกตัวเล็กกว่าเกณฑ์อายุครรภ์พบน้อยกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ relative risk 0.25 (95%CI;0.07-0.84, p=0.025) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (univariate analysis) ผลของ Aspirin 162 mg. ต่อการเกิด

ภาวะครรภ์เป็นพิษและผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์

ผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์	Adjust Relative risk	95%CI	p-value
ภาวะครรภ์เป็นพิษ	1.57	0.98-2.49	0.059
ภาวะครรภ์เป็นพิษ อายุครรภ์<34 สัปดาห์	0.07	0.01-0.31	0.001
คลอดก่อนกำหนด อายุครรภ์ <34 สัปดาห์	0.23	0.06-0.82	0.023
ภาวะตกเลือดหลังคลอด	0.55	0.20-1.53	0.256
ทารกตัวเล็กกว่าเกณฑ์อายุครรภ์	0.22	0.08-0.58	0.002
การตายปริกำเนิด	2.10	0.19-2.33	0.550
ภาวะขาดออกซิเจนแรกคลอด	0.88	0.26-2.93	0.840

ประสิทธิภาพของการให้แอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูง

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์พหุตัวแปร(multivariate analysis) ผลของ Aspirin 162 mg. ต่อการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษและผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์

ผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์	Adjust Relative risk	95%CI	p-value
ภาวะครรภ์เป็นพิษ	1.19	0.64-2.17	0.585
ภาวะครรภ์เป็นพิษ อายุครรภ์ < 34 สัปดาห์	0.02	0.00-0.21	0.001
คลอดก่อนกำหนด อายุครรภ์ < 34 สัปดาห์	0.16	0.03-0.78	0.024
ภาวะตกเลือดหลังคลอด	0.37	0.09-1.62	0.190
ทารกตัวเล็กกว่าเกณฑ์อายุครรภ์	0.25	0.07-0.84	0.025

สรุปและอภิปรายผล

จากข้อมูลการศึกษาพบว่า การให้แอสไพรินขนาด 81 และ 162 มิลลิกรัมต่อวัน ช่วยลดการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษได้ โดยกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ ร้อยละ 30.77 กลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัม เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ ร้อยละ 22.11 เมื่อนำผลการศึกษาวิจัย¹² ที่ทำใน โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ เมื่อปี พ.ศ.2564 พบว่า กลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพรินเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ ร้อยละ 35.65 สอดคล้องกับข้อมูลที่พบว่า แอสไพรินในขนาดต่ำอาจช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษได้เล็กน้อย¹⁰⁻¹¹

การศึกษาวิจัยพบว่า ¹⁴ การให้แอสไพรินขนาด 80-100 มิลลิกรัม ไม่ค่อยลดการเกิดครรภ์เป็นพิษอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ บางการศึกษา¹³พบว่า การให้ขนาดแอสไพรินที่สูงกว่า 81 มิลลิกรัม ช่วยลดการเกิดครรภ์เป็นพิษในอายุครรภ์ก่อนกำหนดได้มากกว่า สำหรับอายุครรภ์เฉลี่ยที่เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษมีอายุครรภ์ที่มากกว่าในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัมเมื่อเทียบกับการให้แอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัม คือ 36.88 , 34.36 สัปดาห์ตามลำดับ ผลการวิเคราะห์ด้วยพหุหลายระดับพบว่า การให้แอสไพริน ขนาด 162 มิลลิกรัม ช่วยลดอุบัติการณ์ภาวะครรภ์เป็นพิษที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ได้ถึง ร้อยละ 98.00 เมื่อเทียบกับการให้แอสไพริน ขนาด 81 มิลลิกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ relative risk 0.019 (95%CI;0.0017-0.210, p=0.001) และลดการคลอดก่อนอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ ได้ถึง ร้อยละ 84.00 relative risk 0.16 (95%CI;0.03-0.78, p=0.024) สังเกตได้ว่า ในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม มักจะเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ

เมื่ออายุครรภ์ใกล้ครบกำหนด คือ ช่วงอายุครรภ์ 34 ถึง 36 สัปดาห์ 6 วัน (late preterm) ทารกก็น่าจะมีภาวะแทรกซ้อนที่น้อย สอดคล้องกับงานวิจัย ของ Rachel Van Doorn และคณะ¹⁵ ศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการให้แอสไพรินขนาด 150 มิลลิกรัม ช่วยลดการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในกลุ่มอายุครรภ์ก่อนกำหนดได้ นอกจากนี้ กลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม พบทารกตัวเล็กกว่าเกณฑ์อายุครรภ์น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.001$ สำหรับภาวะแทรกซ้อนของมารดาและทารก ได้แก่ การตกเลือดหลังคลอด ภาวะขาดออกซิเจนแรกคลอด การตายปริกำเนิด ไม่มีความแตกต่างกัน และไม่พบภาวะรกลอกตัวก่อนกำหนดในทั้งสองกลุ่ม

ข้อจำกัด

การศึกษานี้มีข้อจำกัดอยู่หลายประการ ได้แก่ ไม่ได้แยกระดับความรุนแรงของภาวะครรภ์เป็นพิษที่เกิดขึ้น จำนวนประชากรน้อยเกินไปในกลุ่มย่อยของปัจจัยเสี่ยง เช่น ภาวะครรภ์เป็นพิษมาก่อนโรคเบาหวาน โรคไต โรคระบบภูมิคุ้มกัน หรือบางภาวะแทรกซ้อนมีประชากรน้อยเกินไป ปัจจัยกวนเรื่องการได้รับยาลดความดันหรือขนาดยาลดความดัน

ข้อเสนอแนะ

การให้แอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัม ในหญิงตั้งครรภ์ความเสี่ยงสูง ช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในหญิงตั้งครรภ์ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ช่วยลดภาวะครรภ์เป็นพิษในกลุ่มอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ และลดทารกคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ โดยไม่พบภาวะแทรกซ้อนของมารดาและทารก เช่น การตกเลือดหลังคลอด ทารกตัวเล็กกว่าเกณฑ์อายุครรภ์ ภาวะขาดออกซิเจน แรกคลอด การตายปริกำเนิด เป็นต้น

REFERENCES:

1. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. JAMA. 2002;287(24):3183-6.
2. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol. 2009;33(3):130-7.
3. Steegers EA, Von DP, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet. 2010;376(9741):631-44.
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. RCOG. 2010.
6. Mol BW, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJ, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. Lancet. 2016;387(10022):999-1011.
7. Faculty of Medicine Chiang Mai University, Department of Obstetrics and Gynecology [Internet]. Chiang Mai: Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine Chiang Mai University; 2020. Guideline for Preeclampsia; n.d. [cited 2021 May 5]. Available from: <https://w1.med.cmu.ac.th/obgyn/lessons/guideline-for-preeclampsia/>
8. National Institute for Health and Care Excellence. [Internet]. London: NICE; 2019. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management NICE guideline [NG133]; 2023 [cited 2021 May 5]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>
9. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2014;160(10):695-703.
10. ACOG committee opinion no. 743: low-dose aspirin use during pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2018;132(1): 44-52.
11. ACOG Practice Bulletin No. 202: gestational hypertension and preeclampsia. Obstetrics & Gynecology. 2019. 133(1):1.
12. Charoenbun C. Low dose aspirin for prevention of preeclampsia among woman at high risk. Chiangrai Medical Journal. 2021;13(1):153-62.
13. Tapp S, Guerby P, Girard M, Roberge S, Côté S, Ferreira E, et al. A pilot randomized trial comparing the effects of 80 versus 160 mg of aspirin on midtrimester uterine artery pulsatility index in women with a history of preeclampsia. J Obstet Gynaecol Can. 2020;42(12):1498-504.

ประสิทธิภาพของการให้แอสไพรินขนาด 162 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษในกลุ่มสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูง

14. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):110–20. e6.

15. Van Doorn R, Mukhtarova N, Flyke IP, Lasarev M, Kim K, Hennekens CH, et al. Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247782.