

ผลของการใช้ยาแอสไพรินสำหรับการป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษในสตรีตั้งครรภ์ความเสี่ยงปานกลาง-สูง ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

แพทย์หญิงวิภา ศันตวิริยะ

กลุ่มงานสูติ-นรีเวชกรรม โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาผลของการใช้ยาแอสไพรินสำหรับการป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษในสตรีตั้งครรภ์ความเสี่ยงปานกลาง-สูง ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

วิธีการศึกษา : การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษารูปแบบ retrospective cohort study โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงปานกลาง-สูงต่อภาวะครรภ์เป็นพิษ ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2560 – 2565 ใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่าง ประมาณค่าสัดส่วน 2 กลุ่ม แบ่งเป็นกลุ่มที่ใช้ aspirin และไม่ได้ใช้ aspirin กลุ่มละ 145 ราย วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จำนวน และร้อยละ สถิติเชิงอนุมานวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาปัจจัยที่ละตัวแปร โดยเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในแต่ละปัจจัยเสี่ยง (subgroup analysis) ด้วย Relative risk estimation โดย log-binomial regression นำเสนอเป็นค่า relative risk โดยแสดงช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95

ผลการศึกษา : จากการศึกษาสตรีตั้งครรภ์ความเสี่ยงปานกลาง-สูง ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา จำนวน 290 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ใช้ยา aspirin จำนวน 145 ราย และไม่ได้ใช้ยา aspirin จำนวน 145 ราย กลุ่มที่ได้รับ Aspirin มีภาวะครรภ์เป็นพิษ 11 ราย ร้อยละ 7.59 ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับ Aspirin มีภาวะครรภ์เป็นพิษมากกว่าคือ 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.34 เมื่อวิเคราะห์พหุตัวแปรพบว่า การได้รับ Aspirin ขนาดต่ำส่งผลให้ลดการเกิดความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ได้ (adjust RR = 0.04; 95%CI = 0.01-0.31) คลอดทางช่องคลอดเพิ่มขึ้น (adjust RR = 1.70; 95%CI = 1.11-2.62) และลดการผ่าคลอด (adjust RR = 0.72; 95%CI = 0.64-0.80)

ข้อสรุป : การใช้ยาแอสไพรินในสตรีตั้งครรภ์ความเสี่ยงปานกลาง-สูง สามารถช่วยลดอุบัติการณ์ครรภ์เป็นพิษได้ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่า การได้รับ ASA ยังสามารถช่วยลดการเกิดความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ เพิ่มการคลอดตามปกติและลดการผ่าคลอดลงได้

คำสำคัญ : สตรีตั้งครรภ์ความเสี่ยงปานกลาง-สูง ยาแอสไพริน ภาวะครรภ์เป็นพิษ

Title: The Effects of Aspirin Utilization for Preventing Preeclampsia in Medium-High Risk Pregnant Women at Phra Nakhon Si Ayutthaya Hospital

Author and Collaborator: Dr. Wipa Suntiwichaya

Obstetrics and Gynecology Department, Phra Nakhon Si Ayutthaya Hospital

Abstract

Objective: This study aims to investigate the effects of aspirin in preventing preeclampsia among medium-high risk pregnant women at Phra Nakhon Si Ayutthaya Hospital.

Methods: The research adopts a retrospective cohort study design, utilizing data extracted from medical records of pregnant women at medium-high risk of preeclampsia at Phra Nakhon Si Ayutthaya Hospital between 2017 and 2022. Sample size calculations were performed using a formula, resulting in two groups: one using aspirin (145 patients) and the other not using aspirin (145 patients). Data analysis employed descriptive statistics, including mean, standard deviation, frequency, and percentage. Furthermore, a Relative risk estimation by log-binomial regression was applied to identify factors, reporting Relative Risk (RR) values with 95% confidence intervals (CI).

Results: In the study involving medium-high-risk pregnant women at Phra Nakhon Si Ayutthaya Hospital, 290 cases were analyzed. The participants were divided into two groups: 145 cases using aspirin and 145 cases not using aspirin. Among those who received aspirin, there were 11 cases of preeclampsia, constituting 7.59%, while the group not using aspirin had a higher incidence of preeclampsia with 15 cases, equivalent to 10.34%. Analysis of various factors revealed that the administration of aspirin was associated with a decreased probability of Gestational hypertension (adjust RR = 0.04; 95%CI = 0.01-0.31) increased likelihood of vaginal delivery (adjust RR = 1.70; 95%CI = 1.11-2.62) and a decreased probability of Cesarean section (adjust RR = 0.72; 95%CI = 0.64-0.80)



Conclusion: The use of aspirin in medium-high-risk pregnant women demonstrated a potential for reducing the incidence of preeclampsia, although the difference was not statistically significant. Additionally, the study found that aspirin administration was associated with a decreased likelihood of Gestational hypertension and increased likelihood of normal births and a decreased likelihood of C-sections.

Keywords: Medium-high-risk pregnant women, aspirin, preeclampsia

ความสำคัญ

ภาวะครรภ์เป็นพิษ (Preeclampsia) เป็นภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ ส่วนใหญ่เกิดในช่วงที่ครรภ์มีอายุ 20 สัปดาห์ขึ้นไป โดยมีภาวะความดันโลหิตสูงตั้งแต่ 140/90 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป ร่วมกับพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ไตอาจทำงานผิดปกติ เกิดเลือดต่ำ การทำงานของตับผิดปกติ ขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรง ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆต่อสุขภาพของมารดาและทารกในครรภ์ได้ เช่น ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นสองเท่า และความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้น 1.5 เท่า และทารกในครรภ์อาจทำให้คลอดก่อนกำหนดและการเสียชีวิตของทารกในครรภ์¹

สถานการณ์การเสียชีวิตของมารดาทั่วโลก พบว่า ส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากการตกเลือด รองลงมาคือมีภาวะครรภ์เป็นพิษ การติดเชื้อและการแท้งที่ไม่ปลอดภัย คล้ายกับของประเทศไทยที่พบสาเหตุมากที่สุดคือการตกเลือด และความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์² จากการเก็บรวบรวมข้อมูลเวชระเบียนของโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา พบมารดาตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงสูง ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2562 – พ.ศ.2565 ทั้งหมด 984 ราย โดยแบ่งเป็น มารดาตั้งครรภ์ที่มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน 743 ราย และเป็นความดันโลหิตสูง 241 ราย ในจำนวนกลุ่มเสี่ยงทั้งหมด ได้รับยาแอสไพรินจำนวน 266 ราย (ข้อมูล 30 มิถุนายน พ.ศ.2565)

มีการศึกษาว่าการได้รับแอสไพรินขนาดต่ำสามารถลดความเสี่ยงภาวะครรภ์เป็นพิษได้ ซึ่งแอสไพรินยังมีการผลิต thromboxane A₂³ การวิเคราะห์ meta-analysis แสดงให้เห็นว่าแอสไพรินมีประสิทธิภาพในการป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ที่มีประวัติภาวะครรภ์เป็นพิษ แนวทางการใช้แอสไพรินในการป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษมีความแตกต่างกันอย่างมากในแต่ละประเทศ วิธีการคัดกรอง ประชากรเป้าหมาย และปริมาณแอสไพรินยังคงเป็นประเด็นถกเถียง⁴ ผลของแอสไพรินต่อการรวมตัวของเกล็ดเลือดและความสมดุลของ TXA₂/PGI₂ ขึ้นอยู่กับขนาดยา จำเป็นต้องกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมตั้งแต่ 75 มก./วัน ถึง 150 มก./วัน และแนะนำให้รับประทานยาตอนเย็นหรือก่อนนอน แอสไพรินในการป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษเบื้องต้นที่ให้กับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในช่วงไตรมาสแรก จะช่วยลดการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในระยะเริ่มแรกได้³ เนื่องจากประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลขนาดยาที่เหมาะสมอย่างชัดเจน จึงแนะนำให้ใช้ข้อมูลกลุ่มหญิงที่จะได้ประโยชน์ ตาม American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) และ US Preventive Services Task Force (USPSTF) ซึ่งกำหนดให้ยาแอสไพรินขนาด 50 – 150 มิลลิกรัม (มักให้ขนาดเม็ดละ 81 มิลลิกรัม วันละเม็ด)² และตามเกณฑ์ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) กำหนดให้ขนาด 75 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง⁵ โดยให้หญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงปานกลางต่อภาวะครรภ์เป็นพิษ เริ่มในช่วงอายุครรภ์ 12 – 28 สัปดาห์ อาจมีประโยชน์ช่วยป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษได้⁶

ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน พบว่า การให้ยาแอสไพริน ขนาดต่ำ หลังอายุครรภ์ 12 สัปดาห์ สามารถลดความเสี่ยงต่อภาวะครรภ์เป็นพิษ ภาวะทารกในครรภ์ เจริญเติบโตช้า การคลอดก่อนกำหนด และภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ⁷

ดังนั้น หญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะเสี่ยงที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะครรภ์เป็นพิษ ควรได้รับการรักษา อย่างเหมาะสม เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดอันตรายต่อมารดาและทารกในครรภ์ ซึ่งงานวิจัยประสิทธิผลของการใช้ ยาแอสไพรินสำหรับการป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษในประเทศไทยเองมีการศึกษาจำนวนน้อย ผู้วิจัยจึงสนใจ ศึกษาผลของการใช้ยาแอสไพรินเพื่อป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษในสตรีตั้งครรภ์ความเสี่ยงปานกลาง-สูง ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา เพื่อนำผลการวิจัยดังกล่าวมาเป็นแนวทางในการรักษาอย่างเหมาะสมใน โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาผลของการใช้ยาแอสไพรินสำหรับการป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษในสตรีตั้งครรภ์ความเสี่ยงปานกลาง-สูง
2. เพื่อศึกษาการป้องกันผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ของมารดาและทารกแรกเกิดที่ได้รับยาแอสไพรินใน สตรีตั้งครรภ์ความเสี่ยงปานกลาง-สูง

วัสดุและวิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษารูปแบบ retrospective cohort study

ประชากรที่ใช้ เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria) คือ สตรีตั้งครรภ์ที่จัดอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงปานกลาง-สูงภาวะครรภ์เป็นพิษ ตามแนวทางของ NICE guideline 2010

กลุ่มที่ 1 คือกลุ่มความเสี่ยงสูง ได้แก่ หญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ (Gestational hypertension) หรือภาวะครรภ์เป็นพิษ (Preeclampsia or Eclampsia) ในครรภ์ก่อน, หญิงตั้งครรภ์ที่ตรวจพบมีภาวะความดันโลหิตสูงที่อายุครรภ์น้อยกว่า 20 สัปดาห์ หรือมีโรคประจำตัวก่อน การตั้งครรภ์ ดังต่อไปนี้ - โรคความดันโลหิตสูง - โรคเบาหวาน - โรคไต หรือระบบการทำงานของไตบกพร่อง - โรคทาง Autoimmune เช่น SLE ,antiphospholipid syndrome

กลุ่มที่ 2 คือมีความเสี่ยงปานกลาง รวมอย่างน้อย 2 ข้อ ดังต่อไปนี้

- ค่าดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 30
- ประวัติมารดา น้องสาว หรือพี่สาว ของสตรีตั้งครรภ์มีภาวะความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์
- อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปีในวันกำหนดคลอด
- ไม่เคยผ่านการคลอดบุตร
- คลอดลูกเกิน 10 ปี

- ประวัติเคยคลอดลูกที่น้ำหนักตัวน้อย หรือน้ำหนักทารกน้อยกว่า 10 เปอร์เซ็นต์ไทล์
เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria) คนไข้ที่มีข้อมูลไม่ครบถ้วน ข้อมูลสูญหาย หรือไม่สามารถ
ติดตามข้อมูลได้จนครบถ้วน

กลุ่มตัวอย่าง คำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อประมาณค่าสัดส่วน 2 กลุ่ม จากงานวิจัยเรื่อง Prevention of
preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-
analysis⁸ พบว่ากลุ่มที่ใช้ ASA อุบัติการณ์การเกิด preeclampsia 9.3% และกลุ่มควบคุม 21.3% ดังนี้

$$n/gr = \frac{2(Z_\alpha + Z_\beta)^2 P(1-P)}{(P_1 - P_2)^2}$$

N = 470

Alpha(α) = 0.05

Standard normal value(Z) = 1.96

delta = 0.12

จากการคำนวณขนาดตัวอย่างได้ n = 282 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ใช้ aspirin (กลุ่มที่มีความเสี่ยงแต่ไม่ได้
รับยา aspirin และกลุ่มที่มีความเสี่ยงและได้รับยา aspirin อย่างน้อยกลุ่มละ 141 ราย อย่างไรก็ตามการศึกษา
นี้ได้เก็บตัวอย่างทั้งสิ้นกลุ่มละ 145 ราย และทำการสุ่มอย่างง่าย

เก็บรวบรวมข้อมูลโดยใช้แบบสอบถาม โดยเก็บข้อมูล อายุ (ปี), BMI, โรคประจำตัวก่อนตั้งครรภ์,
Previous hypertension in pregnancy, Hypertension in pregnancy, โรคประจำตัวระหว่างตั้งครรภ์,
Primigravida, Primipara, ประวัติตั้งครรภ์ในอดีต, duration of pregnancy, preeclampsia, Mode of
delivery, Postpartum hemorrhage (PPH), body weight at birth, Fetal macrosomia, Apgar score,
Transfer to NICU

จริยธรรมการวิจัย การวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ทำการขอจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการ
จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยาเลขที่โครงการ 039/2565

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

1. ใช้สถิติเชิงพรรณนา จำนวน ร้อยละ กรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงปกติ นำเสนอค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบน
มาตรฐาน และในกรณีข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ นำเสนอค่ามัธยฐาน ค่า interquartile range ค่าสูงสุด และค่า
ต่ำสุด

2. ใช้สถิติเชิงอนุมาน chi-square test หรือ fisher exact ในตัวแปร categorical data และสถิติ independent t-test และ Mann-Whitney-U test ตัวแปรเชิงปริมาณที่มีการกระจายตัวปกติและไม่เป็นปกติตามลำดับ

3. ใช้สถิติเชิงอนุมานในการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาปัจจัยที่ละตัวแปร โดยเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในแต่ละปัจจัยเสี่ยง (subgroup analysis) ด้วย Relative risk estimation โดย log-binomial regression นำเสนอเป็นค่า relative risk โดยแสดงช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 กำหนดนัยสำคัญทางสถิติ ใช้ p-value น้อยกว่า 0.05

ผลการศึกษา

1. **ข้อมูลทั่วไป** จากการศึกษาสตรีตั้งครรภ์ความเลียงปานกลาง-สูง ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา จำนวน 290 รายซึ่งใช้วิธีสุ่มอย่างง่ายคัดเลือกกลุ่มที่ได้ใช้ยา aspirin จำนวน 145 ราย และไม่ได้ใช้ยา aspirin จำนวน 145 ราย เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลทั่วไปทั้งสองกลุ่ม พบว่าปัจจัยที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ หญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง (p-value <0.001), มีประวัติตั้งครรภ์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นความดันโลหิตสูงในครรภ์ก่อน (Previous hypertension in pregnancy) (p-value <0.001), Primigravida (p-value = 0.027) Hypertension in pregnancy (p-value <0.004) ดังตารางที่ 1 และมีรายละเอียดข้อมูลคุณลักษณะส่วนบุคคล ดังนี้

- **กลุ่มที่ได้รับ Aspirin** มีอายุเฉลี่ย 31.50 ± 6.26 ปี BMI เฉลี่ย $28.83 \pm 6.56 \text{ kg/m}^2$ ส่วนใหญ่มีโรคประจำตัวก่อนตั้งครรภ์ คือโรคเบาหวาน ร้อยละ 16.55 รองลงมาเป็นโรคความดันโลหิตสูง ร้อยละ 13.10 และระหว่างตั้งครรภ์ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวาน ร้อยละ 45.52 มีประวัติตั้งครรภ์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นความดันโลหิตสูงในครรภ์ก่อน ร้อยละ 21.38 Primigravida ร้อยละ 17.93 Primipara ร้อยละ 43.45 ประวัติตั้งครรภ์ในอดีต Previous stillbirths ร้อยละ 20.00 Previous Miscarriages ร้อยละ 24.14 ดังตารางที่ 1

- **กลุ่มที่ไม่ได้รับ Aspirin** มีอายุเฉลี่ย 32.08 ± 6.15 ปี BMI เฉลี่ย $28.86 \pm 6.25 \text{ kg/m}^2$ ส่วนใหญ่มีโรคประจำตัวก่อนตั้งครรภ์ คือโรคความดันโลหิตสูง ร้อยละ 40.00 รองลงมาโรคเบาหวาน ร้อยละ 10.34 และระหว่างตั้งครรภ์ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวาน ร้อยละ 55.17 Primigravida ร้อยละ 28.97 Primipara ร้อยละ 42.07 ประวัติตั้งครรภ์ในอดีต Previous stillbirths ร้อยละ 20.69 Previous Miscarriages ร้อยละ 17.24 ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบข้อมูลคุณลักษณะส่วนบุคคลในกลุ่มที่ได้รับ/ไม่ได้รับรับยา Aspirin

คุณลักษณะส่วนบุคคล	ได้รับ Aspirin	ไม่ได้รับ Aspirin	p-value
อายุ (ปี) (Mean±SD)	31.50 ± 6.26	32.08 ± 6.15	0.433
BMI (Mean±SD)	28.83 ± 6.56	28.86 ± 6.25	0.971
โรคประจำตัวก่อนตั้งครรภ์			
- ความดันโลหิตสูง	19(13.10%)	58(40.00%)	<0.001**
- ไต	2(1.38%)	0(0.00%)	0.156
- SLE	4(2.76%)	1(0.69%)	0.176
- เบาหวาน	24(16.55%)	15(10.34%)	0.121
Previous hypertension in pregnancy	31(21.38%)	0(0.00%)	<0.001**
Hypertension in pregnancy	29 (20.0%)	51 (35.17%)	0.004**
โรคประจำตัวระหว่างตั้งครรภ์			
- เบาหวาน	66(45.52%)	80(55.17%)	0.100
Primigravida	26(17.93%)	42(28.97%)	0.027*
Primipara	63(43.45%)	61(42.07%)	0.812
ประวัติตั้งครรภ์ในอดีต			
Previous stillbirths	29(20.00%)	30(20.69%)	0.884
Previous Miscarriages	35(24.14%)	25(17.24%)	0.147

*p-value < 0.05, **p-value < 0.01

2. ข้อมูลผลการตั้งครรภ์ จากการศึกษาสตรีตั้งครรภ์ความเสี่ยงปานกลาง-สูง ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของผลการตั้งครรภ์ทั้งสองกลุ่ม พบว่าปัจจัยที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ Vaginal delivery (p-value = 0.033), Cesarean section (p-value = 0.048) ดังตารางที่ 2 และมีรายละเอียดข้อมูลผลการตั้งครรภ์ ดังนี้

- กลุ่มที่ได้รับ Aspirin duration of pregnancy เฉลี่ย 37.14 ± 1.75 สัปดาห์ มีทารกที่คลอดก่อน 37 สัปดาห์ ร้อยละ 19.31 Vaginal delivery ร้อยละ 31.72 Cesarean section ร้อยละ 67.59 Postpartum hemorrhage, PPH ร้อยละ 1.38 Neonatal body weight at birth $3,003.64 \pm 661.89$ กรัม มีทารกน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ ร้อยละ 17.24 Apgar score 1 min ≤ 7 ร้อยละ 8.28 Apgar score 5 min ≤ 7 ร้อยละ 2. Transfer to NICU ร้อยละ 3.45 ดังตารางที่ 2

- กลุ่มที่ไม่ได้รับ Aspirin duration of pregnancy เฉลี่ย 37.07 ± 2.03 สัปดาห์ มีทารกที่คลอดก่อนกำหนด 37 สัปดาห์ ร้อยละ 21.38 Hypertension in pregnancy ร้อยละ 35.17 Vaginal delivery ร้อยละ 20.69 Cesarean section ร้อยละ 77.93 Neonatal body weight at birth $3,112.93 \pm 677.98$ กรัม มีทารกน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ ร้อยละ 15.17 ทารกแรกคลอดมีน้ำหนัก $\geq 4,500$ กรัม ร้อยละ 1.38 Apgar score 1 min ≤ 7 ร้อยละ 11.03 Apgar score 5 min ≤ 7 ร้อยละ 4.14 Transfer to NICU ร้อยละ 4.14 postpartum hemorrhage, PPH ร้อยละ 2.07 ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบข้อมูลผลการตั้งครรภ์ในกลุ่มที่ได้รับ/ไม่ได้รับรับยา Aspirin

ผลการตั้งครรภ์	ได้รับ Aspirin	ไม่ได้รับ Aspirin	p-value
duration of pregnancy (week) (mean $\pm$ SD)	37.14 ± 1.75	37.07 ± 2.03	0.733
duration of pregnancy < 37 week (n%)	28(19.31%)	31(21.38%)	0.662
preeclampsia	11 (7.59)	15 (10.34)	0.411
Mode of delivery			
- Vaginal delivery	46(31.72%)	30(20.69%)	0.033*
- Cesarean section	98(67.59%)	113(77.93%)	0.048*
- Other	1(0.69%)	2(1.38%)	0.562
Postpartum hemorrhage, PPH	2(1.38%)	3(2.07%)	0.652
body weight at birth (gram) (mean $\pm$ SD)	$3,003.64 \pm 661.89$	$3,112.93 \pm 677.98$	0.165
LBW < 2,500 (gram)	25(17.24)	22(15.17)	0.633
Fetal macrosomia $\geq 4,500$ (gram)	0(0.00%)	2(1.38%)	0.156
Apgar score 1 min ≤ 7	12(8.28%)	16(11.03%)	0.426
Apgar score 5 min ≤ 7	4 (2.76%)	6 (4.14%)	0.520
Transfer to NICU	5 (3.54%)	6 (4.14%)	0.759

*p-value < 0.05, **p-value < 0.01

3. ผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ของมารดาและทารกแรกเกิด วิเคราะห์รายตัวแปร พบว่าการได้รับยา Aspirin ส่งผลให้ ลดการเกิดความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ได้ (RR = 0.56; 95%CI = 0.38-0.84) คลอดทาง Vaginal delivery เพิ่มขึ้น (RR = 1.53; 95%CI = 1.02-2.28) และ Cesarean section ลดลง (RR = 0.86; 95%CI = 0.75-0.99) ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ของมารดาและทารกแรกเกิด (รายตัวแปร)

ผลลัพธ์มารดาและทารกแรกเกิด	Crude Risk ratio (95% CI)	p-value
duration of pregnancy < 37 week	1.02 (0.91-1.15)	0.662
Preeclampsia	0.73 (0.34-1.54)	0.413
Gestational hypertension	0.56 (0.38-0.84)	0.003
Mode of delivery		
- Vaginal delivery	1.53 (1.02-2.28)	0.035*
- Cesarean section	0.86 (0.75-0.99)	0.049*
- Other	0.50 (0.45-5.45)	0.570
PPH	0.66 (0.11-3.93)	0.654
Neonatal body weight at birth < 2,500 g	1.13 (0.67-1.92)	0.633
Apgar score 1 min ≤ 7	0.75 (0.36-1.52)	0.428
Apgar score 5 min ≤ 7	0.66 (0.19-2.31)	0.523
Preterm birth	0.96 (0.61-1.52)	0.884
Transfer to NICU	0.83 (0.26-2.66)	0.759

*p-value < 0.05

ผลการวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์หลายตัวแปร พบว่า การได้รับ Aspirin ส่งผลให้ลดการเกิด ความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ได้ (adjust RR = 0.04; 95%CI = 0.01-0.31) คลอดทาง Vaginal delivery เพิ่มขึ้น (adjust RR = 1.70; 95%CI = 1.11-2.62) และ Cesarean section ลดลง (adjust RR = 0.72; 95%CI = 0.64-0.80)

ตารางที่ 4 ผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ของมารดาและทารกแรกเกิด วิเคราะห์แบบพหุตัวแปร

ผลลัพธ์มารดาและทารกแรกเกิด	Adjust risk ratio (95% CI)	p-value
duration of pregnancy < 37 week	1.06 (0.91-1.22)	0.426
Preeclampsia	0.53 (0.23-1.19)	0.125
Gestational hypertension	0.04 (0.01-0.31)	0.002
Mode of delivery		
- Vaginal delivery	1.70 (1.11-2.62)	0.01
- Cesarean section	0.72 (0.64-0.80)	<0.001
- Other	0.33 (0.32-3.84)	0.393
PPH	0.61 (0.09-3.90)	0.605
Neonatal body weight at birth < 2,500 g	1.17 (0.69-1.97)	0.548
Apgar score 1 min $\leq$ 7	0.63 (0.30-1.33)	0.232
Apgar score 5 min $\leq$ 7	0.74 (0.20-2.75)	0.664
Transfer to NICU	0.77 (0.23-2.57)	0.683

หมายเหตุ : วิเคราะห์ข้อมูลโดย adjust ตัวแปร อายุ, BMI, โรคประจำตัวก่อนตั้งครรภ์, Previous hypertension in pregnancy, Hypertension in pregnancy, โรคประจำตัวระหว่างตั้งครรภ์, Primigravida, Primipara และประวัติตั้งครรภ์ในอดีต

อภิปรายผล

แอสไพรินขนาดต่ำ (Low Dose ASA) ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ⁹ แอสไพรินช่วยเพิ่มการไหลเวียนของเลือดและลดการอักเสบ และการกิน Aspirin (ASA) ระหว่างตั้งครรภ์แสดงให้เห็นว่าช่วยเพิ่มการเจริญเติบโตของเยื่อโพรงมดลูกและการสร้างหลอดเลือด¹⁰ ซึ่งส่งผลให้ทารกมีอัตราการเกิดมีชีพที่สูงขึ้น และความเสี่ยงของการคลอดก่อนกำหนดลดลง¹¹ ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อถักพบว่าการให้ยาแอสไพรินขนาดต่ำ หลังอายุครรภ์ 12 สัปดาห์ สามารถลดความเสี่ยงต่อภาวะครรภ์เป็นพิษ ภาวะทารกในครรภ์เจริญเติบโตช้า การคลอดก่อนกำหนด และภาวะแทรกซ้อนอื่นๆได้⁷

การศึกษาครั้งนี้พบว่า มารดาที่ใช้ ASA ระหว่างตั้งครรภ์ พบภาวะครรภ์เป็นพิษ ต่างกันร้อยละ 2.75 (ASA = 7.59% vs No ASA = 10.34%) อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างทางนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับ Li Lin และคณะ¹² ที่ทำการศึกษาในประเทศจีนในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงและพบว่า มีอุบัติการณ์ภาวะครรภ์เป็นพิษต่ำกว่าในกลุ่มที่ใช้ ASA แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เป็นไปได้ว่าการศึกษาครั้งนี้มีความหลากหลายของ

อายุครรภ์ที่เริ่มให้ยา aspirin ในครั้งแรก และการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้ทำการเก็บข้อมูล การรับประทานยา อย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่อง ช่วงเวลาการรับประทานยา ซึ่งอาจส่งผลปัจจัยกวนในการวิเคราะห์ครั้งนี้ รวมถึงคำแนะนำของการเลือกขนาดยาแอสไพริน 150 มก. ต่อวัน โดยพิจารณาจากการรวบรวม meta-analysis ของ Stéphanie Roberge และคณะ¹³ ที่พบว่าประโยชน์ในการป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษขึ้นอยู่กับขนาดยาแอสไพริน และคำแนะนำที่ให้ผู้เข้าร่วมรับประทานแอสไพรินในเวลากลางคืนแทนในระหว่างวัน ซึ่งการทดลองแบบสุ่ม (RCT) ของ Diana E Ayala¹⁴ พบว่าการรับประทานยาในเวลากลางคืนอาจดีกว่าในการลดอัตราภาวะครรภ์เป็นพิษได้

การศึกษานี้พบว่า การคลอดก่อนกำหนด <37 สัปดาห์ ไม่มีความแตกต่างระหว่างผู้ใช้ยา ASA ซึ่งสอดคล้องกับ Daniel L. Rolnik และคณะ¹⁵ ที่ตีพิมพ์วารสาร The New England Journal of Medicine พบว่า การได้รับ ASA ไม่มีความแตกต่างของการคลอดก่อนกำหนด < 37 week อย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกับ Robert M Silver และคณะ¹⁶ ที่ทำการศึกษาแบบ RCT พบว่า แอสไพรินขนาดต่ำก่อนตั้งครรภ์ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับอัตราการคลอดก่อนกำหนด ซึ่ง American College of Obstetricians and Gynecologists¹⁷ ได้ระบุว่าหลักฐานในปัจจุบันไม่สนับสนุนการใช้ยาแอสไพรินขนาดต่ำในการป้องกันโรคเพื่อป้องกันการสูญเสียการตั้งครรภ์ระยะแรก fetal growth restriction และการคลอดก่อนกำหนด นอกจากนี้ การศึกษานี้พบว่า การได้รับ Aspirin ส่งผลให้ลดการเกิดความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ได้ (RR = 0.04; 95%CI = 0.01-0.31) ต่างกับการศึกษา Daniel L. Rolnik และคณะ¹⁵ ที่ตีพิมพ์วารสาร The New England Journal of Medicine พบว่า การได้รับ ASA ไม่สามารถป้องกันความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ได้ และนอกจากนี้ L Viinikka และคณะ¹⁷ พบว่า ASA ไม่ได้ป้องกันการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตสูงในมารดา แต่ช่วยปรับปรุงสมรรถภาพการไหลเวียนโลหิตของทารกในครรภ์ และลดความจำเป็นในการดูแลทารกแรกเกิดยับยั้งการผลิต thromboxane A2 ของมารดา อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าในอนาคต

อีกทั้งการศึกษานี้พบว่า การได้รับ Aspirin ส่งผลให้คลอด Vaginal delivery เพิ่มขึ้น (adjust RR = 1.70; 95%CI = 1.11-2.62) และ Cesarean section ลดลง (adjust RR = 0.72; 95%CI = 0.64-0.80) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ v souter และคณะ¹⁸ พบว่า เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยา ASA สามารถลดการผ่าคลอดได้ร้อยละ 13.9 (No ASA =28.3% vs ASA=42.2%) ซึ่งเมื่อดูจาก L Viinikka และคณะ¹⁷ พบว่า ASA ช่วยปรับปรุงสมรรถภาพการไหลเวียนโลหิตของทารกในครรภ์ ซึ่งอาจเป็นปัจจัยส่งเสริมให้มีการคลอด Vaginal delivery ระหว่างที่มารดาคลอด โดยทารกไม่พบข้อบ่งชี้ หรือภาวะฉุกเฉินทางสูติศาสตร์ ที่จำเป็นต้องได้รับการคลอดอย่างเร่งด่วน ด้วยวิธี Cesarean section เช่น Fetal distress อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป ต่างกับการศึกษาของ Allison A. Eubanks และคณะ¹⁹ ที่ได้ทำการศึกษาความปลอดภัยของแอสไพรินขนาดต่ำที่ส่งผลต่อรูปแบบการคลอด พบว่า Low dose aspirin ไม่เกี่ยวข้องกับรูปแบบการคลอดบุตร

จากการศึกษาครั้งนี้ มารดาที่ใช้ ASA ระหว่างตั้งครรภ์ พบว่าภาวะตกเลือดหลังคลอด (postpartum hemorrhage, PPH) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับ Jillian T Henderson และคณะ²⁰ ที่รวบรวมการทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม (RCTs) ทั้งหมด 23 ฉบับ ปริมาณแอสไพรินอยู่ระหว่าง 50 มก./วัน ถึง 150 มก./วัน พบว่า ไม่มีความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญของการใช้ยาแอสไพรินกับความเสี่ยงของการตกเลือดหลังคลอด (pooled RR, 1.03 [95% CI, 0.94-1.12]; 9 RCTs [n = 23,133]; I2 = 0%) ต่างจากการศึกษาของ V. Souter พบว่า มารดาที่ไม่ได้ ASA ระหว่างตั้งครรภ์สามารถเกิดภาวะตกเลือดหลังคลอด (postpartum hemorrhage, PPH) ได้ 1.21 เท่า (1.05–1.39)

การศึกษาครั้งนี้เมื่อศึกษาผลลัพธ์ในการเกิดภาวะแทรกซ้อนในเด็กที่คลอดกับมารดาที่มีภาวะเสี่ยงปานกลาง-สูง พบว่ามารดาที่ใช้ ASA ระหว่างตั้งครรภ์และเมื่อคลอดบุตร พบว่า บุตรน้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย (ASA = 3,003.64 $\pm$ 661.89 vs No ASA = 3,112.93 $\pm$ 677.98) และเมื่อคลอดบุตร พบว่า Apgar score 1 min $\leq$ 7 ต่างกันร้อยละ 2.75 (ASA = 8.28% vs No ASA = 11.03%) และ Apgar score 5 min $\leq$ 7 ต่างกัน 1.38% (ASA = 2.76% vs No ASA = 4.14%) และเมื่อคลอดบุตร พบว่า Preterm birth ต่างกันร้อยละ 2.07 (ASA = 19.31% vs No ASA = 21.38%) อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างทางนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับ Li Lin และคณะ¹² ที่ทำการศึกษาในประเทศจีนในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงพบว่า การใช้ ASA ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติต่อภาวะแทรกซ้อนในเด็ก อีกทั้งการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์การใช้ aspirin สามารถลดการย้ายไปหน่วยห้องอภิบาลทารกแรกเกิดวิกฤต (NICU)

ข้อสรุป

การใช้ยาแอสไพรินในสตรีตั้งครรภ์ความเสี่ยงปานกลาง-สูง สามารถช่วยลดอุบัติการณ์ครรภ์เป็นพิษได้ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่า การได้รับ ASA ยังสามารถช่วยลดการเกิดความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ เพิ่มการคลอดตามปกติและลดการผ่าคลอดลงได้

เอกสารอ้างอิง

1. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. *J Clin Med*. 2019 Oct 4;8(10):1625.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Advisory on Low-Dose Aspirin and Prevention of Preeclampsia: Updated Recommendations. Available at: [https:// www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Practice-Advisories/Practice-AdvisoryLow-Dose-Aspirin-and-Prevention-of-Preeclampsia-Updated-Recommendations](https://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Practice-Advisories/Practice-AdvisoryLow-Dose-Aspirin-and-Prevention-of-Preeclampsia-Updated-Recommendations). Retrieved Sep 7, 2017
3. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs*. 2017 Nov 1;77(17):1819–31.
4. Wang Y, Guo X, Obore N, Ding H, Wu C, Yu H. Aspirin for the prevention of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Nov 9;9:936560.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Quality statement 2: Antenatal assessment of pre-eclampsia risk. In: Hypertension in pregnancy. Manchester: NICE; 2013. p.16-9. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs35/resources/hypertension-in-pregnancy-2098607923141>. Retrieved Sep 7, 2017.
6. ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย. แนวทางการปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทยเรื่อง การดูแลภาวะครรภ์เป็นพิษ 2558 [Internet]. 2558 [cited 2024 Jan 9]. Available from: <https://externinternguide.files.wordpress.com/2018/03/og6-preeclampsia-eclampsiaexin.pdf>
7. Xu T, Zhou F, Deng C, Huang G, Li J, Wang X. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens*. 2015 Apr 2;17(7):567–73.
8. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010 Aug;116(2 Pt 1):402–14.
9. Henderson JT, O'Connor E, Whitlock EP. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia. *Ann Intern Med*. 2014 Oct 21;161(8):613–4.

10. Subtil D, Goeusse P, Puech F, Lequien P, Biaisque S, Breart G, et al. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Régional Aspirine Mère-Enfant study (Part 1). *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2003 May;110(5):475–84.
11. Schisterman EF, Silver RM, Leshner LL, Faraggi D, Wactawski-Wende J, Townsend JM, et al. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2014 Jul 5;384(9937):29–36.
12. Lin L, Huai J, Li B, Zhu Y, Juan J, Zhang M, et al. A randomized controlled trial of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in women at high risk in China. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2):251.e1-251.e12.
13. 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 Feb;216(2):110-120.e6.
14. Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int.* 2013 Mar;30(1–2):260–79.
15. 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 Aug 17;377(7):613–22.
16. Silver RM, Ahrens K, Wong LF, Perkins NJ, Galai N, Leshner LL, et al. Low-dose aspirin and preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2015 Apr;125(4):876–84.
17. Viinikka L, Hartikainen-Sorri AL, Lumme R, Hiilesmaa V, Ylikorkala O. Low dose aspirin in hypertensive pregnant women: effect on pregnancy outcome and prostacyclin-thromboxane balance in mother and newborn. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993 Sep;100(9):809–15.
18. Souter V, Painter I, Sitcov K, Khalil A. Propensity score analysis of low-dose aspirin and bleeding complications in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024;63(1):81–7.
19. Eubanks AA, Nobles CJ, Mumford SL, Kim K, Hill MJ, Decherney AH, et al. The Safety of Low-Dose Aspirin on the Mode of Delivery: Secondary Analysis of the Effect of Aspirin in Gestation and Reproduction Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol.* 2022 Apr;39(6):658–65.



20. Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2021 Sep 28;326(12):1192–206.