

ผลของการใช้ยาแอสไพรินเพื่อป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษ:ประสบการณ์ในโรงพยาบาลอุดรธานี

สุรพงษ์ แสนโกชน์ กลุ่มงานสูตินรีเวชกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี

ศรีสุตา ทรงธรรมวัฒน์ กลุ่มงานสูตินรีเวชกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี

เอื้อมพร สุ่มมาตย์ อาจารย์คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยเวสเทิร์น บุรีรัมย์

เมธา ทรงธรรมวัฒน์ กลุ่มงานสูตินรีเวชกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี

บทคัดย่อ

การศึกษาเชิงพรรณน่าย้อนหลัง มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของใช้ในยาแอสไพรินเพื่อป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษ และปัจจัยที่มีผลต่อความสำเร็จของการใช้ในการป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษในโรงพยาบาลอุดรธานี ทำการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติเสี่ยงและได้รับยาแอสไพรินเพื่อป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษโดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนในระหว่างเดือน มกราคม พ.ศ. 2559 ถึงเดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2563 บันทึกข้อมูลทั่วไปทางคลินิก ปัจจัยที่มีอาจมีผล ได้แก่ ข้อบ่งชี้ของการได้รับยา อายุครรภ์ที่เริ่มให้ยา น้ำหนักก่อนตั้งครรภ์ ขนาดยา การคลอดบุตรและผลการเกิดครรภ์เป็นพิษ รวมทั้งผลข้างเคียงของยา นำมาวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ร้อยละ ค่าเฉลี่ย มัชฐาน IQR สถิติวิเคราะห์โดย univariate และ multiple logistic regression

ผลการศึกษาในช่วงเวลาที่ทำการศึกษาพบหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยาแอสไพรินเพื่อป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษทั้งสิ้น 58 ราย โดยมีอายุเฉลี่ย 29.5 ปี (SD 6.8) ค่ามัชฐานของอายุครรภ์ที่เริ่มยาเท่ากับ 19.5 สัปดาห์ โดยมีข้อบ่งชี้ส่วนใหญ่ที่ได้รับยา ได้แก่ การมีประวัติครรภ์เป็นพิษในครรภ์ที่แล้ว ผลการได้รับยาพบว่า ค่ามัชฐานของอายุครรภ์ที่คลอดเท่ากับ 38 สัปดาห์ โดยเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในผู้ที่ได้รับยาแอสไพรินร้อยละ 25.8 น้ำหนักทารกแรกคลอดเฉลี่ย 3003.7 กรัม (SD 650.1) โดยมีทารกที่เกิดภาวะพร่องออกซิเจนแรกคลอดร้อยละ 3.4 ไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากการให้ยา และไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อความสำเร็จของการได้รับยาแอสไพรินเพื่อป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป หญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยาแอสไพรินเพื่อป้องกันการเกิดครรภ์เป็นพิษประมาณหนึ่งในสี่ (ร้อยละ 25.8) ยังคงเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษตามมาโดยพบว่าการเริ่มได้รับยาแอสไพรินมีความล่าช้า และข้อบ่งชี้ยังไม่ครอบคลุมกลุ่มเสี่ยงที่ควรได้รับทั้งหมด จากผลการศึกษาจึงควรมีการพัฒนาระบบการดูแลครรภ์เสี่ยงโดยการให้ยาแอสไพรินเพื่อป้องกันการเกิดครรภ์เป็นพิษให้เป็นแนวทางเดียวกัน และมีการติดตามผลการดูแลต่อไป

คำสำคัญ: แอสไพริน, ครรภ์เป็นพิษ, การป้องกัน, ความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์

Effectiveness of Aspirin in Preeclampsia Prevention: Experience in Udon Thani Hospital

Surapong Saenpoch, Department of Obstetrics and Gynecology, Udon Thani Hospital, Thailand.

Srisuda Songthamwat, Department of Obstetrics and Gynecology, Udon Thani Hospital, Thailand.

Ueamporn Summart, Faculty of Nursing, Western University, Buriram campus, Thailand.

Metha Songthamwat, Department of Obstetrics and Gynecology, Udon Thani Hospital, Thailand.

Abstract

The objective of this retrospective descriptive study was to study the effect of aspirin usage for preeclampsia prevention and the associated factors for successful outcome in Udon Thani Hospital. The medical records of the pregnancy with risk factors, who received aspirin for preeclampsia prevention during January 2016 and May 2020, were reviewed. Clinical characteristics, possible associated factors such as indication, gestational age that aspirin was started, pre-pregnancy body weight, aspirin dosage, pregnancy outcome, preeclampsia result, and complication of drug were recorded then analysed by descriptive statistic and inferential statistic used univariate and multiple logistic regression

Results: During the study period, there were 58 pregnant women who received aspirin for preeclampsia prophylaxis. The mean age was 29.5 years old (SD 6.8) and the median of gestational age that aspirin had started was 19.5 weeks. The most common indications of aspirin prevention were previous pregnancy with preeclampsia. The result of aspirin prophylaxis was 25.8% of cases developed preeclampsia with the median gestation age of delivery was 38 weeks. The mean neonatal birth weight was 3003.7 grams and the neonatal asphyxia was occurred in 3.4%. There was no serious complication from aspirin and there was no statistically significant risk factor for successful outcome.

Conclusion: There was one-fourth of the patients, who received aspirin for preeclampsia prevention, still developed preeclampsia. The gestational age that aspirin was started was late and the indications were not covered all proper indications, there fore preeclamptic risk guideline should be strictly followed for the better prevention result.

Keywords: Aspirin, Preeclampsia, Prevention, Pregnancy induced hypertension

บทนำ

ภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ (hypertensive disorder in pregnancy) เป็นภาวะที่สำคัญทางสูติศาสตร์ โดยมีรายงานพบภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ประมาณร้อยละ 3-10 ของการตั้งครรภ์^{1,2} และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตของมารดาทั่วโลกประมาณ 30,000 รายต่อปี³

ภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) เป็นภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ที่พบร่วมกับการมีโปรตีนในปัสสาวะหรือการมีความผิดปกติของอวัยวะต่างๆ (end organ damage) ซึ่งอาจพบเป็นชนิดรุนแรง (preeclampsia with features of severe disease) และมีโอกาสที่จะเกิดภาวะชัก (eclampsia) ตามมาได้มากกว่าชนิดไม่รุนแรง (preeclampsia without features of severe disease)⁴ ในประเทศไทย รายงานความชุกของภาวะครรภ์เป็นพิษชนิดรุนแรงที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น พบร้อยละ 0.8 ของการคลอด⁵ ในโรงพยาบาลศูนย์อุดรธานีพบความชุกของภาวะครรภ์เป็นพิษในอัตราค่อนข้างสูง จากรายงานของอรัญ ใจกว้างและคณะ⁶ พบความชุกของภาวะครรภ์เป็นพิษชนิดรุนแรง ที่ห้องคลอด โรงพยาบาลอุดรธานีถึงร้อยละ 2.3-4.2 ของการคลอด⁶

มีรายงานการศึกษาถึงวิธีการป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษในหญิงตั้งครรภ์เป็นจำนวนมาก แต่วิธีการหนึ่งที่มีพบว่ามีประสิทธิภาพและได้รับการยอมรับจากหลายสถาบันทั่วโลกได้แก่ การใช้ยาแอสไพริน⁷⁻¹⁰ โดยมีรายงานผลสำเร็จของการใช้ยาแอสไพรินเพื่อลดการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษที่แตกต่างกันไปในแต่ละรายงานการศึกษา¹¹⁻¹² ขนาดที่แนะนำในปัจจุบันคือ 150 มิลลิกรัมและควรให้ตั้งแต่ 12-14 สัปดาห์⁷ ในโรงพยาบาลอุดรธานีได้มีการเริ่มใช้ยาแอสไพรินเพื่อป้องกันภาวะครรภ์เป็นพิษในสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงสูงมาเป็นระยะเวลาหนึ่ง แต่ยังไม่มีการรวบรวมประสิทธิผลและผลข้างเคียงของการใช้ยา เพื่อเป็นข้อมูลในการพิจารณาของแพทย์ผู้ให้การรักษา งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมข้อมูลดังกล่าวเพื่อใช้ประโยชน์ในการดูแลหญิงตั้งครรภ์ต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาร้อยละของการป้องกันการเกิดครรภ์เป็นพิษในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยาแอสไพริน ข้อมูลทั่วไป และข้อมูลความเสี่ยงของหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยา ผลข้างเคียงของยา ผลการคลอดของมารดาและทารกและผลการเกิดครรภ์เป็นพิษ

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเชิงพรรณนา โดยทำการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนในฐานข้อมูลผู้ป่วยของโรงพยาบาลอุดรธานี ในช่วงเดือน มกราคม พ.ศ.2559 ถึงเดือน พฤษภาคม พ.ศ.2563 โดยทำการบันทึกอายุ จำนวนการตั้งครรภ์ จำนวนบุตร น้ำหนัก ส่วนสูง ค่าดัชนีมวลกาย ข้อบ่งชี้ในการรับยา ได้แก่ ประวัติความเสี่ยงต่อการเกิดครรภ์เป็นพิษ เช่น เคยเป็นครรภ์เป็นพิษมาก่อน ประวัติโรคความดันโลหิตสูง ครรภ์แฝด โรคไต และโรคอื่นๆ เช่น SLE (Systemic Lupus Erythematosus) อายุครรภ์ที่เริ่มได้รับยา ขนาดยาที่ได้รับ ผลของการตั้งครรภ์ได้แก่ การเกิดครรภ์เป็นพิษ อายุครรภ์ที่คลอด น้ำหนักทารกแรกคลอด ค่าคะแนน Apgar ที่ 1 และ 5 นาที และภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ

นำข้อมูลมาวิเคราะห์ทดสอบการกระจายของข้อมูลด้วยการทดสอบ skewness และ kurtosis และนำเสนอโดยใช้ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) และพิสัย (range) หรือค่ามัธยฐาน (median) ในกรณีที่การกระจายตัวไม่เป็นไปตามโค้งปกติ และ interquartile range (IQR) ทำการทดสอบปัจจัยต่างๆ ที่อาจมีผลต่อการเกิดครรภ์เป็นพิษแม้ว่าจะได้รับยาแอสไพรินด้วยสถิติ univariate logistic regression และ multiple logistic regression โดยนำเข้าเฉพาะปัจจัยที่ไม่มีความเกี่ยวข้องกันเพื่อไม่ให้เกิด multicollinearity และนำเข้า adjusted ทุกปัจจัยที่พบทวนวรรณกรรมแล้วมีผลกับการเกิดครรภ์เป็นพิษโดยไม่ขึ้นกับค่า p value ที่คำนวณได้จากการวิเคราะห์แบบ univariate

ประมาณขนาดตัวอย่างของการศึกษาโดยใช้สูตรการคำนวณสำหรับการศึกษาเชิงพรรณนา¹³ โดยประมาณค่าความสัดส่วนหญิงตั้งครรภ์ที่รับประทานแอสไพรินแล้วไม่เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษเท่ากับ 0.90¹⁴ และค่าความผิดพลาดเท่ากับ 0.08 ค่า alpha error 0.05 ได้ขนาดตัวอย่างเท่ากับ 55 ราย จึงทำการเก็บตัวอย่างย้อนหลังทั้งหมดในช่วงที่ศึกษา ได้ขนาดตัวอย่าง 58 ราย

ผลการศึกษา

หญิงตั้งครรภ์ส่วนใหญ่มีอายุอยู่ในช่วง 20-34 ปี โดยมีค่าเฉลี่ยอายุอยู่ที่ 29.5 ปี ส่วนใหญ่เป็นการตั้งครรภ์หลังและพบว่าประมาณหนึ่งในสาม (ร้อยละ 34.5) มีค่าดัชนีมวลกายอยู่ในช่วงอ้วน (≥ 30 กก./ตรม.) โดยมีค่าดัชนีมวลกาย

เฉลี่ย (Body mass index; BMI) อยู่ที่ 27.1 กก./ตรม. ค่ามัธยฐานของอายุครรภ์ที่เริ่มยาแอสไพรินอยู่ที่ 19.5 สัปดาห์ โดยมีเพียง 16 ราย (ร้อยละ 27.6) ที่เริ่มยาเมื่ออายุครรภ์ 12-14 สัปดาห์โดยมีผู้ตั้งครรภ์ 28 ราย (ร้อยละ 48.3) เคยมีประวัติการเกิดครรภ์เป็นพิษในครรภ์ก่อนและผู้ตั้งครรภ์ 24 ราย (ร้อยละ 41.4) มีประวัติความดันโลหิตสูงเรื้อรังไม่พบหญิงตั้งครรภ์แฝดได้รับยาแอสไพรินในช่วงที่ทำการรักษา และส่วนใหญ่ ได้รับยาแอสไพรินในขนาด 81 มิลลิกรัม เมื่อทำการวิเคราะห์การกระจายของข้อมูลแล้วพบว่าข้อมูลอายุครรภ์ที่เริ่มยาแอสไพรินและจำนวนการตั้งครรภ์มีการกระจายตัวไม่อยู่ในโค้งปกติ ได้นำเสนอข้อมูลในตารางที่ 1

ผลการตั้งครรภ์และการคลอดพบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยาแอสไพรินมีการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 25.8) โดยเป็นการเกิดครรภ์เป็นพิษชนิดรุนแรง (preeclampsia with features of severe disease) จำนวน 14 ราย และชนิดไม่รุนแรง (preeclampsia without features of severe disease) จำนวน 1 ราย โดยมีหญิงตั้งครรภ์ 10 ราย (ร้อยละ 17.2) คลอดก่อนกำหนด (อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์) และทารก 11 ราย (ร้อยละ 19.0) มีน้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่า 2,500 กรัม โดยหญิงตั้งครรภ์จำนวน 7 ราย ได้รับการรักษาให้ยุติการตั้งครรภ์เนื่องจากข้อบ่งชี้เป็นครรภ์เป็นพิษชนิดรุนแรง อีก 3 รายเป็นการคลอดก่อนกำหนดที่เกิดขึ้นเอง โดยหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นครรภ์เป็นพิษมีการคลอดก่อนกำหนดถึงร้อยละ 46.7 และมีทารกน้ำหนักน้อยกว่า 2,500 กรัม พบร้อยละ 33.3 โดยพบภาวะแทรกซ้อนจากการรับประทานยาแอสไพรินในหญิงตั้งครรภ์ 7 ราย มีอาการปวดแสบท้องมากที่สุด (ร้อยละ 8.6) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐาน ผลการตั้งครรภ์การคลอด และภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาแอสไพริน (N=58)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)	Mean (SD)	Range [min-max] Median (IQR)
I. ข้อมูลพื้นฐาน			
อายุ (ปี)		29.5 (6.8)	[18-47]
20-34	43 (74.1)		
<20	1 (1.7)		
≥35	14 (24.1)		
น้ำหนักก่อนตั้งครรภ์ (กก.)		70.0 (18.4)	[39-110]
น้ำหนักวันคลอด (กก.)		81.6 (18.4)	[46-120]
น้ำหนักเพิ่มขณะตั้งครรภ์ (กก.)		11.9 (5.2)	[3.7-30]
ส่วนสูง (ซม.)		159.3 (6.4)	[145-176]
BMI (กก./ตรม.)		27.1 (6.6)	[16.9-41.9]
18.5-22.9	16 (27.6)		
<18.5	4 (6.9)		
23.0-24.9	6 (10.3)		
25.0-29.9	12 (20.7)		
≥30	20 (34.5)		
อายุครรภ์ที่เริ่มยาแอสไพริน (สัปดาห์)			19.5 (14-24)
11-14	16 (27.6)		
15-20	13 (22.41)		
>20	29 (50.0)		
จำนวนการตั้งครรภ์			2 (2-3)
ไม่เคยตั้งครรภ์มาก่อน	6 (10.3)		
ไม่เคยมีบุตรมาก่อน	7 (12.1)		
ประวัติเสี่ยง (บางรายมีมากกว่า 1 ข้อ)			
มีประวัติครรภ์เป็นพิษ	28 (48.3)		
SLE	8 (13.8)		
ความดันโลหิตสูงเรื้อรัง	24 (41.4)		
ขนาดยาแอสไพริน (มก.)			
81	42 (72.4)		
120	16 (27.6)		
II. ผลการตั้งครรภ์และการคลอด			
การเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ			
เกิด	15 (25.8)		
ไม่เกิด	43 (74.1)		
อายุครรภ์ที่คลอด (สัปดาห์)			38 (37-39)
≥37 สัปดาห์	48 (82.8)		
<37 สัปดาห์	10 (17.2)		
น้ำหนักทารก (กรัม)		3,003.7 (685.1)	[790-4,820]
≥2,500 กรัม	47 (81.0)		
<2,500 กรัม	11 (19.0)		
ค่าคะแนน Apgar ที่ 1 นาที			9 (9-9)
7-10	56 (96.5)		
4-6	1 (1.7)		
<3	1 (1.7)		

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐาน ผลการตั้งครรภ์การคลอด และภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาแอสไพริน (N=58) (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน (ร้อยละ)	Mean (SD)	Range [min-max] Median (IQR)
II. ผลการตั้งครรภ์และการคลอด (ต่อ)			
ภาวะแทรกซ้อน			
ไม่มี	51 (87.9)		
มี	7 (12.1)		
ปวดแสบท้อง	5 (8.6)		
คลื่นไส้อาเจียน	1 (1.7)		
วิงเวียนศีรษะ	1 (1.7)		

เมื่อทำการวิเคราะห์ตามกลุ่มความเสี่ยง พบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่เคยมีประวัติครรภ์เป็นพิษในครรภ์ก่อนเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษแม้ว่าจะได้ยาแอสไพริน มีจำนวน 6 ใน 28 ราย (ร้อยละ 21.4) พบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่มีโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูงเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษแม้ว่าจะได้ยาแอสไพริน 8 ราย ใน 24 ราย (ร้อยละ 33.3) และหญิงตั้งครรภ์ที่มีโรคประจำตัวเป็น systemic lupus erythematosus (SLE) เกิดภาวะครรภ์เป็นพิษแม้ว่าจะได้ยาแอสไพริน 2 ราย ใน 8 ราย (ร้อยละ 25.0) (ตารางที่ 2)

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลกับการเกิดครรภ์เป็นพิษแม้ว่าจะได้รับยาแอสไพรินเพื่อป้องกันการเกิดครรภ์เป็นพิษพบว่าไม่มีปัจจัยใดมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการเกิดครรภ์เป็นพิษในผู้ที่ได้รับยาแอสไพริน รายละเอียดแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดครรภ์เป็นพิษในผู้ได้รับยาแอสไพรินป้องกัน

ข้อมูล	N	ครรภ์เป็นพิษ				Odd ratio (95%CI)	Adjusted Odd ratio (95%CI)	P-value
		เกิดครรภ์เป็นพิษ		ไม่เกิดครรภ์เป็นพิษ				
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)			
อายุ (ปี)	58	15	28.5 (6.8)	43	29.8 (6.8)	0.97 (0.89-1.06)	0.98 (0.88-1.09)	0.50
น้ำหนักก่อนตั้งครรภ์ (กก.)	58	15	74.0 (15.3)	43	66.7 (19.4)	1.02 (0.98-1.05)	-	0.34
ส่วนสูง (ซม.)	58	15	159.3 (7.4)	43	159.3 (6.2)	1.00 (0.91-1.10)	-	0.98
ดัชนีมวลกายก่อนตั้งครรภ์ (กก/ม ²)	58	15	29.0 (5.1)	43	26.5 (7.0)	1.06 (0.97-1.16)	1.04 (0.92-1.19)	0.22
<18.5	4	0	-	4	100%	NA	-	NA
18.5-22.9	16	3	18.8%	13	81.2%	Reference	-	
23.0-24.9	6	1	16.7%	5	83.3%	0.87 (0.07-10.4)	-	0.91
25.0-29.9	12	4	33.3%	8	66.67%	2.17 (0.38-12.3)	-	0.38
≥30	20	7	35.0%	13	65.0%	2.33 (0.49-11.1)	-	0.29
อายุครรภ์ที่เริ่มยาแอสไพริน (สัปดาห์)	58	15	19.2 (7.3)	43	21.3 (13.2)	0.98 (0.91-1.05)	0.96 (0.86-1.07)	0.57
11-14	16	5	31.2%	11	68.8%	Reference		
15-20	13	3	23.1%	10	76.9%	0.66 (0.13-3.50)		0.63
>20	29	7	24.1%	22	75.9%	0.70 (0.18-2.72)		0.61

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดครรภ์เป็นพิษในผู้ได้รับยาแอสไพรินป้องกัน (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	N	ครรภ์เป็นพิษ				Odd ratio (95%CI)	Adjusted Odd ratio (95%CI)	P-value
		เกิดครรภ์เป็นพิษ		ไม่เกิดครรภ์เป็นพิษ				
		n	Mean (SD)	n	Mean (SD)			
จำนวนการตั้งครรภ์ (G)	58	15	2.53 (1.30)	43	2.47 (1.14)	1.05 (0.64-1.72)	-	0.84
ไม่เคยตั้งครรภ์มาก่อน (n,%)	6	3	50.0%	3	50.0%	3.33 (0.59-18.7)	-	0.15
ไม่เคยมีบุตรมาก่อน (n,%)	7	4	57.1%	3	42.9%	0.20 (0.04-1.06)	0.27 (0.04-1.69)	0.06
ประวัติเสี่ยง (บางคนมีหลายปัจจัยเสี่ยง)								
เคยเป็นครรภ์เป็นพิษ, n (%)	28	6	21.4%	22	78.6%	0.64 (0.19-2.10)	1.00 (0.15-6.62)	0.46
SLE, (n,%)	8	2	25.0%	6	75.0%	0.95 (0.17-5.30)	1.21 (0.10-14.3)	0.95
ความดันโลหิตสูงเรื้อรัง (n,%)	24	8	33.3%	16	66.7%	1.93 (0.59-6.33)	1.64 (0.33-8.08)	0.28
ขนาดยาแอสไพริน (มก.)								
81 (n,%)	42	10	23.8%	32	76.2%	Reference	Reference	NA
120 (n,%)	16	5	31.2%	11	68.8%	1.46 (0.41-5.20)	1.47 (0.32-6.74)	0.56

*adjusted โดยอายุ, ดัชนีมวลกายก่อนตั้งครรภ์, อายุครรภ์ที่เริ่มยา, ไม่เคยตั้งครรภ์มาก่อน, ประวัติเคยเป็นครรภ์เป็นพิษ, SLE, ความดันโลหิตสูงเรื้อรัง และขนาดยา

วิจารณ์

จากการวิจัยนี้พบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงและได้รับยาแอสไพรินเพื่อป้องกันการเกิดครรภ์เป็นพิษในโรงพยาบาลอุดรธานี 58 ราย ยังคงเกิดครรภ์เป็นพิษถึงร้อยละ 25.8 ตามแผนการรักษาจำเป็นต้องยุติการตั้งครรภ์เมื่ออายุครรภ์ก่อนกำหนดผลทำให้เกิดทารกคลอดก่อนกำหนดและทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยตามมา จากข้อมูลพบว่าอายุครรภ์ที่เริ่มได้รับยาแอสไพรินค่อนข้างล่าช้า และข้อบ่งชี้ที่ให้ยาได้แก่ การเกิดครรภ์เป็นพิษในครรภ์ก่อน การพบโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูงและ SLE ร่วมกับการตั้งครรภ์ ขนาดของยาที่ใช้ส่วนใหญ่เป็นขนาด 81 มิลลิกรัม ซึ่งขนาดที่แนะนำในปัจจุบันเป็น 150 มิลลิกรัมและควรให้ตั้งแต่ 12-14 สัปดาห์⁷ และการวิเคราะห์ถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดครรภ์เป็นพิษในกลุ่ม หญิงตั้งครรภ์ได้รับยาแอสไพรินไม่พบปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การให้ยาแอสไพรินในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงระดับปานกลางถึงสูง ต่อการเกิดครรภ์เป็นพิษ สามารถลดอัตราการเกิดครรภ์เป็นพิษ

และภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรมเช่น การคลอดก่อนกำหนด และทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์ลงได้ประมาณร้อยละ 10-20¹¹⁻¹² โดยกลไกการออกฤทธิ์ของแอสไพรินเชื่อว่าการลดของการสร้าง thromboxane ของเกล็ดเลือด และช่วยควบคุมการสร้าง prostacyclin ของผนังหลอดเลือด ป้องกันไม่เกิดภาวะการอักเสบ¹⁵ การศึกษาโดย Rolnik DL, et al.¹⁶ พบว่าการให้แอสไพรินลดอัตราการเกิดครรภ์เป็นพิษในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกจากร้อยละ 4.3 เป็นร้อยละ 1.6 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับผลการวิจัยนี้จะพบว่าการเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษในการวิจัยนี้มีอุบัติการณ์สูงกว่ามาก ซึ่งน่าจะมีสาเหตุมาจากข้อบ่งชี้ในการใช้ อายุครรภ์ที่เริ่มใช้ยา และขนาดยาที่ใช้

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยาแอสไพรินในโรงพยาบาลอุดรธานี พบว่า ส่วนมากการให้ยามีข้อบ่งชี้ได้แก่ การมีภาวะครรภ์เป็นพิษมาก่อน ภาวะความดันโลหิตสูงเรื้อรัง และโรค SLE ขณะตั้งครรภ์ ซึ่งในกลุ่มดังกล่าวจะมีโอกาสเกิดครรภ์เป็นพิษซ้ำสูง ส่วนข้อบ่งชี้อื่นๆ ตามคำแนะนำของ US Preventive Service Task Force

(USPSTF) และ American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) เช่น กลุ่มครรภ์แฝด, กลุ่มเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2, โรคไตเรื้อรัง ซึ่งพบว่าในกลุ่มดังกล่าวจะมีอัตราการเกิดครรภ์เป็นพิษซ้ำมากกว่าร้อยละ 8 ขึ้นไป¹⁷⁻¹⁸ และการมีระดับความเสี่ยงปานกลางตั้งแต่สองข้อขึ้นไป ได้แก่ อายุที่มากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี, ครรภ์แรก, อ้วน (ดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กก./ตร.ม.), ประวัติครรภ์เป็นพิษในมารดาหรือพี่สาวน้องสาว, เศรษฐฐานะไม่ดี, และประวัติการคลอดอื่นๆ เช่น ทารกน้ำหนักน้อย ทารกตายคลอด หรือระยะห่างการมีบุตรมากกว่า 10 ปี จากการศึกษาพบว่า ในกลุ่มเหล่านี้ยังคงไม่ได้รับการให้ยาแอสไพรินในโรงพยาบาลอุดรธานี

ภาวะการเกิดครรภ์เป็นพิษในครรภ์ก่อนเป็นความเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดครรภ์เป็นพิษครั้งนี้ จากรายงานของ Sibai BM, et al.¹⁹ พบอัตราการครรภ์เป็นพิษซ้ำในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาแอสไพรินประมาณร้อยละ 40, รายงานของ Bramham K, et al.²⁰ พบอัตราการเกิดครรภ์เป็นพิษซ้ำร้อยละ 23 รายงานการศึกษาการใช้แอสไพรินเพื่อป้องกันการเกิดครรภ์เป็นพิษซ้ำตามคำแนะนำของ USPSTF โดย Tocher MC, et al.²¹ พบอัตราเกิดครรภ์เป็นพิษซ้ำลดลงจากร้อยละ 32.4 เหลือร้อยละ 16.5 ซึ่งต่ำกว่าจากรายงานการวิจัยนี้ที่พบอัตราการเกิดครรภ์เป็นพิษซ้ำหลังให้ยาแอสไพรินเท่ากับร้อยละ 21.4

ส่วนภาวะความดันโลหิตสูงเรื้อรังนั้น รายงานการศึกษาโดย Poon LC, et al.¹⁴ พบอัตราการเกิดครรภ์เป็นพิษร้อยละ 10.2 ในกลุ่มที่เป็นความดันโลหิตสูงและได้รับยาแอสไพริน¹⁴ ซึ่งต่ำกว่ารายงานการวิจัยนี้ที่พบอัตราการเกิดครรภ์เป็นพิษในกลุ่มที่มีภาวะความดันโลหิตสูงและได้รับยาแอสไพรินร้อยละ 33.3 ส่วนในผู้ป่วย SLE ในหญิงตั้งครรภ์รายงานการศึกษาโดย Schramm AM, et al.²² ประเมินการใช้แอสไพรินจะสามารถลดการเกิดครรภ์เป็นพิษจากร้อยละ 15.0 ลงเหลือร้อยละ 12.0 ซึ่งต่ำกว่าจากรายงานการวิจัยนี้ที่พบการเกิดครรภ์เป็นพิษในผู้ป่วย SLE และได้รับยาแอสไพริน ร้อยละ 25.0

นอกจากนี้ผลการศึกษายังพบว่าในการศึกษานี้อายุครรภ์เฉลี่ยที่เริ่มให้ยาแอสไพรินอยู่ที่ 19-21 สัปดาห์ซึ่งค่อนข้างล่าช้า โดยมีเพียงร้อยละ 27.6 ที่เริ่มยาก่อนอายุครรภ์ 14 สัปดาห์ ซึ่ง International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) แนะนำให้เริ่มยาที่

อายุครรภ์ 11-14 สัปดาห์⁷ เนื่องจากการเริ่มยาแอสไพรินเร็วจะช่วยป้องกันพยาธิสภาพของโรคซึ่งเชื่อว่าจะเกิดขึ้นตั้งแต่ในระยะแรกของการตั้งครรภ์¹⁶ แต่อย่างไรก็ตามพบว่าการเริ่มยาแอสไพรินหลังจากนั้นก็พบว่ามีประโยชน์²³

สำหรับขนาดของยาแอสไพรินในการวิจัยนี้ส่วนใหญ่เป็นการใช้ยาในขนาด 81 มิลลิกรัม โดยขนาดยาที่เหมาะสมยังไม่เป็นที่สรุปแน่นอน มีรายงานการใช้ยาตั้งแต่ขนาด 50-150 มิลลิกรัมต่อวัน ในการป้องกันครรภ์เป็นพิษ^{16,24} โดยในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของขนาดยาที่ใช้ต่ออุบัติการณ์การเกิดครรภ์เป็นพิษ อย่างไรก็ตามมีรายงานการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่ายาแอสไพรินจะได้ผลในป้องกันครรภ์เป็นพิษเมื่อให้ก่อนอายุครรภ์ 16 สัปดาห์และขนาดยามากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป²⁵

ข้อมูลจากการวิจัยนี้สามารถนำไปช่วยในการให้ความรู้และวางแผนในการใช้ยาแอสไพรินในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์เสี่ยงต่อภาวะครรภ์เป็นพิษให้ครอบคลุมทุกข้อบ่งชี้และการให้ยาเร็วขึ้นกว่าเดิม อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของการวิจัยนี้ได้แก่จำนวนผู้ป่วยยังมีน้อย เนื่องจากการใช้ยาแอสไพรินเพื่อป้องกันภาวะการเกิดครรภ์เป็นพิษเพิ่งเริ่มมีการใช้แพร่หลายในโรงพยาบาลอุดรธานี จึงควรต้องมีการรวบรวมข้อมูลต่อไปถึงปัจจัยต่างๆ ที่มีผลกับความสำเร็จของการให้ยาเช่น ขนาดยาและผลของอายุครรภ์ที่เริ่มให้ยารวมทั้งผลการใช้ยาในข้อบ่งชี้ต่างๆ ต่อไป

สรุป

หญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยาแอสไพรินเพื่อป้องกันการเกิดครรภ์เป็นพิษประมาณหนึ่งในสี่ (ร้อยละ 25.8) ยังคงเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษตามมาโดยพบว่าการเริ่มได้รับยาแอสไพรินมีความล่าช้า และข้อบ่งชี้ยังไม่ครอบคลุมกลุ่มเสี่ยงที่ควรได้รับทั้งหมด จากผลการศึกษาจึงควรมีการพัฒนาระบบการดูแลครรภ์เสี่ยงโดยการให้ยาแอสไพรินเพื่อป้องกันการเกิดครรภ์เป็นพิษให้เป็นแนวทางเดียวกัน และมีการติดตามผลการดูแลต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. Lancet 2016; 387(10022): 999-1011.

2. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376 (9741): 631-44.
3. Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, Shackelford KA, Steiner C, Heuton KR, et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384(9947): 980-1004.
4. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Dashe J, Hoffman B, Casey B, et al. *Williams Obstetrics*. 25th ed. New York: McGraw-hill; 2018.
5. Kongwattanakul K, Saksiriwuttho P, Chaiyarach S, Thepsuthammarat K. Incidence, characteristics, maternal complications, and perinatal outcomes associated with preeclampsia with severe features and HELLP syndrome. *Int J Womens Health* 2018; 10: 371-7.
6. Jaikwang O SM, Anusornteerakul S, Srisaeng P. Factors affecting subtherapeutic serum magnesium levels in severe pre-eclampsia pregnant women treated with magnesium sulfate. *Journal of Nursing and Health* 2014; 38(2): 65-74.
7. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet* 2019; 145 Suppl 1: 1-33.
8. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019; 133(1): e1-e25.
9. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S, et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 341: c2207.
10. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia [Internet]. 2020 [cited 2020 July 30]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/1/9789241548335_eng.pdf
11. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019; 2019(10).
12. August P, Jeyabalan AJ. Preeclampsia: Prevention. In: UpToDate, Lockwood CJ and Barss VA (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on July 31, 2020.) Available from: <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-prevention#H20>
13. Wayne W. Biostatistics: A Foundation of Analysis in the Health Sciences. 6th ed. New York: Wiley&Sons; 1995.
14. Poon LC, Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Tsokaki T, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *AJOG* 2017; 217(5): 585 e1- e5.
15. Cadavid AP. Aspirin: The Mechanism of Action Revisited in the Context of Pregnancy Complications. *Frontiers in immunology* 2017; 8: 261.
16. 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. *NEJM* 2017; 377 (7): 613-22.

17. LeFevre ML, Force USPST. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann int med* 2014; 161(11): 819-26.

18. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 132(1): e44-e52.

19. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *AJOG* 1991; 165 (5 Pt 1): 1408-12.

20. Bramham K, Briley AL, Seed P, Poston L, Shennan AH, Chappell LC. Adverse maternal and perinatal outcomes in women with previous preeclampsia: a prospective study. *AJOG* 2011;204 (6): 512 e1-9.

21. Tolcher MC, Chu DM, Hollier LM, Mastrobattista JM, Racusin DA, Ramin SM, et al. Impact of USPSTF recommendations for aspirin for prevention of recurrent preeclampsia. *AJOG* 2017; 217(3): 365 e1- e8.

22. Schramm AM, Clowse ME. Aspirin for prevention of preeclampsia in lupus pregnancy. *Autoimmune diseases* 2014; 2014: 920467.

23. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *AJOG* 2017; 216(2): 121-8 e2.

24. 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. *AJOG* 2017; 216(2): 110-20 e6.

25. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *AJOG* 2018; 218(3): 287-93 e1.