

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลของการใช้แอสไพรินเพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบ
ปฐมภูมิ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่โรงพยาบาลบางมูลนาก
จังหวัดพิจิตร

ณัฐพล พรรณเชษฐ์, พบ. วว.เวชศาสตร์ครอบครัว

โรงพยาบาลบางมูลนาก จ.พิจิตร

ผู้รับผิดชอบบทความ:

ณัฐพล พรรณเชษฐ์, พบ.,
โรงพยาบาลบางมูลนาก
เลขที่ 2 หมู่ 9 ต.หอไกร
อ.บางมูลนาก จ.พิจิตร 66120,
ประเทศไทย
Email: nua036@gmail.com

Received: June 07, 2024;

Revised: July 04, 2024;

Accepted: August 13, 2024

บทคัดย่อ

ที่มา: การให้แอสไพรินเพื่อป้องกันการป้องกันปฐมภูมิต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนถึงประโยชน์และความปลอดภัย งานวิจัยนี้จึงศึกษาผลของการได้รับแอสไพรินเปรียบเทียบกับการไม่ได้รับแอสไพรินเพื่อป้องกันการป้องกันปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 รวมทั้งผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

แบบวิจัย: เป็นงานวิจัยเชิงการรักษาศึกษา ที่ศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง

วัสดุและวิธีการ: รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่อายุ 40 ปีขึ้นไป และไม่มีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน จากฐานข้อมูลเวชระเบียน ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินและไม่ได้รับแอสไพริน ประเมินผลลัพธ์หลักจากอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นครั้งแรก ส่วนผลลัพธ์ด้านความปลอดภัยประเมินจากอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงเป็นครั้งแรก ติดตามผลลัพธ์ต่าง ๆ จนถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยมีจำนวนทั้งหมด 682 คน ในช่วงคามัยฐานของระยะเวลาการติดตามผลเท่ากับ 4.9 ปี พบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นครั้งแรกระหว่างกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินและกลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพริน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted hazard ratio, 0.93; 95% confidence interval, 0.51-1.71; $p = 0.816$) ในการวิเคราะห์หากลุ่มย่อยพบว่าให้ผลในทิศทางเดียวกัน แต่พบภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับแอสไพริน โดยเฉพาะภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (adjusted hazard ratio, 3.50; 95% CI, 1.47-8.34; $p = 0.005$)

สรุป: การให้แอสไพรินในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ไม่แสดงผลการป้องกันปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร จึงควรมีการทบทวนแนวทางการใช้แอสไพรินเพื่อป้องกันการป้องกันปฐมภูมิ

คำสำคัญ: แอสไพริน โรคเบาหวาน การป้องกันปฐมภูมิ โรคหัวใจและหลอดเลือด

ORIGINAL ARTICLE

Effects of Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Bangmulnak Hospital, Phichit Province

Nathapol Phanachet, MD., Dip., Thai Board of Family Medicine

Bangmulnak Hospital, Phichit, Thailand

Corresponding author :

Nathapol Phanachet, MD.,
Bangmulnak Hospital,
2 Moo 9 Horkrai, Bangmulnak,
Phichit 66120, Thailand,
Email: nua036@gmail.com

Received: June 07, 2024;

Revised: July 04, 2024;

Accepted: August 13, 2024

ABSTRACT

Background: The benefits and safety of prescribing aspirin as primary prevention of cardiovascular diseases are still unclear. This research studied the benefits and side effects of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases compared with non-aspirin use in type 2 diabetes mellitus patients.

Design: Therapeutic retrospective observational cohort research

Methods: The data of type 2 diabetes patients aged 40 years or older without established cardiovascular diseases were collected from the medical record database from January 1, 2014 to December 31, 2018. Patients were categorized into aspirin and non-aspirin groups. The primary outcome was the first cardiovascular event. Safety outcome was the first major bleeding event. All outcomes were followed until December 31, 2021.

Results: A total of 682 patients were recruited. During a median follow-up period of 4.9 years, the incidence of the first cardiovascular event between aspirin and non-aspirin groups was not significantly different (adjusted hazard ratio, 0.93; 95% confidence interval, 0.51-1.71; $p = 0.816$). The effects in subgroup analyses were also in the same direction. Major bleeding events were increased in the aspirin group especially gastrointestinal bleeding (adjusted hazard ratio, 3.50; 95% CI, 1.47-8.34; $p = 0.005$).

Conclusion: In patients with type 2 diabetes mellitus, the use of aspirin did not demonstrate effects in the primary prevention of cardiovascular diseases but was associated with a significantly increased risk of gastrointestinal bleeding. The recommendation of aspirin use for primary prevention should be reconsidered.

Keywords: aspirin, diabetes mellitus, primary prevention, cardiovascular diseases

บทนำ

แอสไพรินเป็นยาที่ใช้แพร่หลายเพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease, CVD) โดยมีข้อมูลชัดเจนที่พบว่า การให้แอสไพรินในผู้ป่วยที่เคยเป็นโรคนี้มาก่อน (secondary prevention) ได้ประโยชน์มากกว่าโทษ แต่การให้แอสไพรินเพื่อการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยเป็นมาก่อน หรือการป้องกันปฐมภูมิ (primary prevention) กลับพบว่ายังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่าจะมีประโยชน์หรือไม่¹

ผู้ป่วยโรคเบาหวานเป็นกลุ่มที่แนะนำให้ได้รับแอสไพรินเพื่อการป้องกันปฐมภูมิ เนื่องจากโรคเบาหวานเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามมา 2-3 เท่า เมื่อเทียบกับคนปกติ² ในปี ค.ศ. 2010 สมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association, ADA) ได้มีคำแนะนำว่าอาจพิจารณาให้แอสไพรินขนาดต่ำ (75-162 มก./วัน) เพื่อการป้องกันปฐมภูมิในผู้ป่วยโรคเบาหวานเพศชาย อายุ 50 ปีขึ้นไป หรือ ในเพศหญิงอายุ 60 ปีขึ้นไป ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (major risk factors) ร่วมด้วยอย่างน้อย 1 อย่าง ได้แก่ การมีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดในครอบครัว ความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่ ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ หรือการตรวจพบอัลบูมินในปัสสาวะ³ ส่วนในประเทศไทยมีคำแนะนำเดียวกันในแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ. 2557⁴ ทำให้มีการใช้ยาแอสไพรินตามแนวทางดังกล่าวมาอย่างต่อเนื่อง

อย่างไรก็ตามในปี ค.ศ. 2018 ได้มีการศึกษาที่ทำการทดลองแบบสุ่มโดยมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ขนาดใหญ่ 3 การศึกษา เกี่ยวกับการให้แอสไพรินเพื่อการป้องกันปฐมภูมิในกลุ่มประชากรที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ในการศึกษา effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus (ASCEND) ที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวาน พบว่าการให้แอสไพรินช่วยลดความเสี่ยงการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้เล็กน้อย โดยระบุอุบัติการณ์เปรียบเทียบการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจระหว่างกลุ่มที่ได้แอสไพรินและยาหลอกอยู่ที่ร้อยละ 8.5 และ 9.6 ตามลำดับ ($p = 0.01$)⁵ ในขณะที่การศึกษา use

of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE) ศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน แต่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในระดับปานกลาง⁶ และการศึกษา effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly (ASPREE) ศึกษาในกลุ่มผู้สูงอายุที่มีสุขภาพดี⁷ พบว่าการให้แอสไพรินไม่สามารถป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยเป็นมาก่อน นอกจากนี้ทั้ง 3 การศึกษายังพบว่ากลุ่มที่ได้รับแอสไพรินเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพรินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการศึกษาสำคัญเหล่านี้ทำให้เห็นว่าการให้แอสไพรินตามแนวทางที่เคยปฏิบัติมาอาจได้ประโยชน์ไม่มากนัก ในขณะที่เดียวกันกลับพบผลข้างเคียงแก่ผู้ป่วยมากขึ้น

ปัจจุบันการศึกษาเรื่องนี้ในประเทศไทยยังมีน้อย และการควบคุมปัจจัยรบกวนในแต่ละการศึกษาอาจไม่ครบถ้วน ทำให้ไม่เห็นผลการป้องกันการเกิดโรคตามแนวทางที่แนะนำ^{8,9} การศึกษาเพิ่มเติมในประชากรไทยจะทำให้สามารถพัฒนาแนวทางการใช้แอสไพรินในเวชปฏิบัติได้ดีขึ้น งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการได้รับแอสไพรินเพื่อการป้องกันปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเปรียบเทียบกับการไม่ได้รับแอสไพรินในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ของประเทศไทยรวมทั้งผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

วัตถุประสงค์และวิธีการ

รูปแบบงานวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเชิงการรักษา (therapeutic research) ที่ทำการศึกษาเชิงสังเกตจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective observational cohort) เพื่อประเมินผลของการใช้แอสไพรินขนาดต่ำ (75-162 มก./วัน) ในการป้องกันปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินกับกลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพริน โดยดำเนินการที่โรงพยาบาลบางมูลนาก จังหวัดพิจิตร

งานวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดพิจิตร

เลขที่โครงการวิจัย 4/2565 มีการขออนุญาตเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลบางมูลนาก และได้ทำการลงทะเบียนใน www.thaiclinicaltrials.org หมายเลขลงทะเบียน TCTR20240328011

กลุ่มประชากร

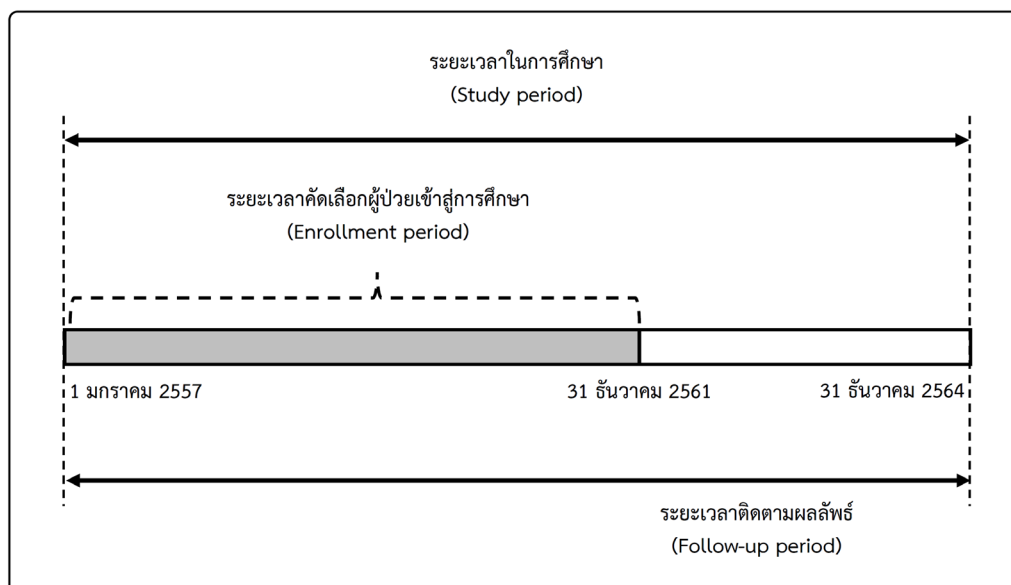
รวบรวมข้อมูลเพื่อเข้าสู่การศึกษา (enrollment period) ในช่วงเวลาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 (รูปที่ 1) โดยเกณฑ์คัดเข้าคือ ผู้ป่วย อายุ 40 ปีขึ้นไป ที่มารักษาที่โรงพยาบาลบางมูลนาก และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (ICD-10: E11.0-E11.9) ในฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาล

เกณฑ์คัดออก คือ มีประวัติการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมอง (nonfatal stroke, ICD-10: I63-I64, I69) โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (nonfatal myocardial infarction, ICD-10: I21-I25) ภาวะเจ็บหน้าอกเฉียบพลันหรือแบบไม่คงที่ (unstable angina, ICD-10: I20) ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack, ICD-10: G45) โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease, ICD-10: I70.2-I70.4, I70.9, I73.8, I73.9) หรือการเสียชีวิตจากโรคทางหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death, ICD-10: I46) โดยไม่นับรวมภาวะเลือดออก

ในสมอง (intracranial hemorrhage, ICD-10: I60-I62) ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการให้แอสไพริน หรือมีประวัติแพ้ยาแอสไพริน ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับแอสไพรินในขนาดมากกว่า 162 มก./วัน ผู้ป่วยที่เข้าด้านการแข็งตัวของเลือด ยาต้านเกล็ดเลือดชนิดอื่น ๆ หรือใช้ร่วมกันกับแอสไพริน ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามข้อมูลการรักษาจากฐานข้อมูลเวชระเบียนได้ และผู้ป่วยที่ข้อมูลไม่ครบถ้วนในการศึกษา

การเก็บข้อมูล

ใช้แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ผู้วิจัยสร้างขึ้น เก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเมื่อเริ่มเข้าสู่การศึกษา ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย การสูบบุหรี่ ความดันโลหิต โรคประจำตัว เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง การใช้ยาในกลุ่ม statins และ proton pump inhibitors (PPIs) มีการรวบรวมผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องเมื่อเริ่มเข้าสู่การศึกษา ได้แก่ ระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสม (HbA1C) อัตราการกรองของไต (eGFR) การพบโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ เป็นต้น ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการคำนวณความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะเวลา 10 ปี (10-year ASCVD risk) ซึ่งคำนวณโดยใช้ Thai CV risk score¹⁰ การศึกษานี้กำหนดให้วันที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย หรือมีข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลเป็นครั้งแรก เป็นวันที่เริ่มเข้าสู่การศึกษา



รูปที่ 1. แผนภาพแสดงระยะเวลาในการศึกษา

การได้รับแอสไพริน

การได้รับแอสไพรินของผู้ป่วยแต่ละรายพิจารณาจากข้อมูลในวันที่ผู้ป่วยเริ่มเข้าสู่การศึกษา จากนั้นแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับแอสไพรินและกลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพริน หากผู้ป่วยมีข้อมูลทั้งช่วงที่ได้รับและไม่ได้รับแอสไพริน ให้เลือกช่วงที่ได้รับแอสไพรินเป็นหลัก หากการเริ่มได้รับแอสไพรินเกิดขึ้นในช่วงหลังจากช่วงรวบรวมข้อมูลเพื่อเข้าสู่การศึกษาไปแล้ว ให้ถือว่าผู้ป่วยรายนั้นจัดอยู่ในกลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพริน เมื่อได้สมาชิกแต่ละกลุ่มแล้ว ใช้วิธีการสุ่มตัวอย่างแบบง่าย (simple random sampling) ในแต่ละกลุ่มเพื่อให้ได้จำนวนผู้ป่วยตามต้องการ

ผลลัพธ์และการติดตาม

ผลลัพธ์ในการศึกษานี้แบ่งเป็นผลลัพธ์หลักและผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย เก็บข้อมูลผลลัพธ์จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย โดยดูจากการระบุการวินิจฉัยของแพทย์หรือการให้รหัสกลุ่มโรค (ICD-10) ที่แพทย์ได้บันทึกไว้ในฐานข้อมูลเวชระเบียนประกอบกับผลการตรวจทางรังสีวิทยาและผลทางห้องปฏิบัติการ

ผลลัพธ์หลัก ประเมินจากอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นครั้งแรก ซึ่งคือผลรวมของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (nonfatal stroke, ICD-10: I63-I64, I69) โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (nonfatal myocardial infarction, ICD-10: I21-I25) ภาวะเจ็บหน้าอกเฉียบพลันหรือแบบไม่คงที่ (unstable angina, ICD-10: I20) ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack, ICD-10: G45) โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease, ICD-10: I70.2-I70.4, I70.9, I73.8, I73.9) หรือการเสียชีวิตจากโรคทางหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death, ICD-10: I46) โดยไม่นับรวมภาวะเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage, ICD-10: I60-I62)

ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย ประเมินจากอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงเป็นครั้งแรก ซึ่งคือผลรวมของภาวะเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage, ICD-10: I60-I62) ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (gastrointestinal hemorrhage, ICD-10: K92) หรือภาวะเลือดออกที่รุนแรงอื่น ๆ เช่น ภาวะเลือดออกที่

ต้องให้เลือด นอนโรงพยาบาล หรือทำให้เสียชีวิต

การติดตามผลลัพธ์ ใช้วิธีการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยทีละราย ติดตามข้อมูลจนกระทั่งผู้ป่วยเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นครั้งแรก หากผู้ป่วยไม่ได้เกิดโรค จะมีการติดตามจนกระทั่งถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 (รูปที่ 1) ส่วนการเกิดภาวะเลือดออก จะติดตามข้อมูลตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยเริ่มเข้าสู่การศึกษา จนกระทั่งเกิดภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงเป็นครั้งแรก หากไม่เกิดภาวะเลือดออก จะติดตามข้อมูลจนกระทั่งสิ้นสุดการเก็บข้อมูลผลลัพธ์หลัก ในกรณีที่ผู้ป่วยขาดการติดตามการรักษา หรือมีการเปลี่ยนกลุ่มการได้รับแอสไพริน จะเก็บข้อมูลตั้งแต่แรกเข้าการทดลองจนถึงวันที่มาตรวจติดตามครั้งสุดท้าย หรือจนถึงวันที่ผู้ป่วยมีการปรับเปลี่ยนการได้รับแอสไพริน

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ในการศึกษานี้ใช้การทดสอบสมมติฐานแบบสองทาง การคำนวณขนาดกลุ่มผู้ป่วยกำหนดความคลาดเคลื่อนประเภทที่ 1 (type 1 error) และความคลาดเคลื่อนประเภทที่ 2 (type 2 error) เท่ากับ 0.05 และ 0.2 ตามลำดับ ใช้ค่าสัดส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับแอสไพรินต่อกลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพริน เท่ากับ 1:2 เนื่องจากการสำรวจข้อมูลผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในโรงพยาบาลบางมูลนากย้อนหลัง 8 ปี พบว่าสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับแอสไพรินเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพริน อยู่ที่ประมาณ 1:2 และคาดการณ์ว่าแอสไพรินจะช่วยลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (relative risk reduction) ที่ร้อยละ 20.0 ใช้วิธีการคำนวณเพื่อหาจำนวนผู้ป่วยสำหรับการเปรียบเทียบตาม survivor functions log-rank test (Freedman method) จำนวนผู้ป่วยที่คำนวณได้เท่ากับ 665 คน และประมาณการข้อมูลที่อาจขาดหายไปไว้ที่ร้อยละ 10.0 ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยที่ต้องการคือ 732 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับแอสไพริน 244 คน และกลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพริน 488 คน

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เป็นข้อมูลแบบกลุ่ม (categorical data) จะแสดงเป็นจำนวนและร้อยละ ทำการทดสอบความแตกต่างด้วย Fisher's exact test ส่วน

ข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) จะแสดงด้วยค่าเฉลี่ย (mean) ร่วมกับส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) หรือค่ามัธยฐาน (median) ร่วมกับค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range: IQR) และทดสอบความแตกต่างของข้อมูลด้วยสถิติ two sample t-test หรือ Wilcoxon rank-sum test ตามการกระจายตัวของข้อมูล

การคำนวณหาผลของแอสไพรินในการลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ทำการวิเคราะห์ในรูปแบบ time-to-event analyses และใช้วิธี multivariable cox proportional hazard models ในการคำนวณเพื่อแสดงอุบัติการณ์สะสมในแต่ละกลุ่ม การเปรียบเทียบความแตกต่างของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดระหว่างกลุ่ม การหาค่า hazard ratio และ 95% confidence interval (CI) โดยควบคุมปัจจัยรบกวนระหว่างกลุ่ม คือ เพศ อายุ การสูบบุหรี่ การเป็นโรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง ระดับ HbA1C อัตราการกรองของไต และการพบโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ ซึ่งเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามข้อมูลการศึกษาก่อนหน้านี้¹¹ รวมทั้งเป็นปัจจัยสำหรับพิจารณาการให้แอสไพรินตามแนวเวชปฏิบัติของประเทศ ไทยในช่วงดังกล่าว⁴ ควบคุมตัวแปรการได้รับยาในกลุ่ม statins ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการควบคุมระดับไขมันในเลือดเพื่อการป้องกันปฐมภูมิในผู้ป่วยโรคเบาหวาน¹² นอกจากนี้ยังมีการควบคุมตัวแปร 10-year ASCVD risk เนื่องจากเป็นปัจจัยหนึ่งที่ใช้พิจารณาในการให้แอสไพริน¹³

การศึกษานี้มีการวิเคราะห์กลุ่มย่อย เพื่อศึกษาผลของเพศ กลุ่มอายุ การสูบบุหรี่ การเป็นโรคความดันโลหิตสูง การเป็นโรคไขมันในเลือดสูง ระดับ HbA1C อัตราการกรองของไต การพบโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ การได้รับยาในกลุ่ม statins และ 10-year ASCVD risk โดยทำการวิเคราะห์ interaction analyses ในแต่ละกลุ่มย่อยเพื่อหาความไม่เป็นเอกพันธ์ (heterogeneity)

การวิเคราะห์ผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก ใช้วิธี multivariable cox proportional hazard models โดยควบคุมปัจจัยรบกวนที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะเลือดออก คือ เพศ อายุ การสูบบุหรี่ การเป็นโรคความดันโลหิตสูง และการใช้ยาในกลุ่ม PPIs^{11,14}

การวิเคราะห์ทางสถิติต่าง ๆ ในการศึกษา ใช้ระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

จากฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลบางมูลนาก ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 - 31 ธันวาคม พ.ศ. 2561 มีผู้ป่วยอายุ ≥ 40 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 จำนวน 1,529 คน หลังจากพิจารณาตามเกณฑ์การคัดเลือกและการสุ่มผู้ป่วยเพื่อให้ได้สัดส่วนขนาดตัวอย่างในการศึกษา ได้จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 682 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับแอสไพริน 229 คน และไม่ได้รับแอสไพริน 453 คน (รูปที่ 2) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการติดตามผลเท่ากับ 4.9 (3.2-6.8) ปี และขนาดของแอสไพรินที่ผู้ป่วยได้รับ คือ 81 มก./วัน

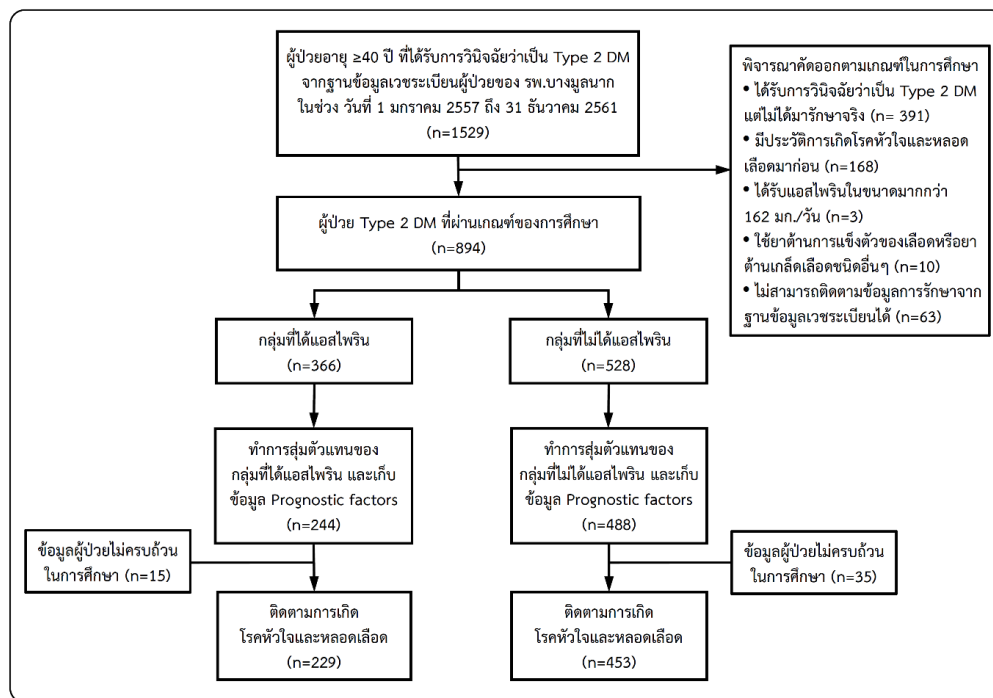
ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในการศึกษา คือ 60.1 ± 10.5 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง มีภาวะอ้วน ไม่เคยสูบบุหรี่ และไม่สามารถควบคุมระดับ HbA1C เมื่อแรกเข้าการศึกษาได้ ($\text{HbA1C} \geq 7.0\%$) โดยมีโรคความดันโลหิตสูงและโรคไขมันในเลือดสูงเป็นโรคร่วมที่พบบ่อยในทั้งสองกลุ่ม ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอัตราการกรองของไตมากกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. แต่ผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 3 ของการศึกษาพบภาวะโปรตีนอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่ได้รับยาในกลุ่ม statins และมีผู้ป่วยครึ่งหนึ่งของการศึกษาที่มี 10-year ASCVD risk มากกว่าร้อยละ 20.0

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินและไม่ได้รับแอสไพริน พบความแตกต่างในเรื่อง เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย การมีโรคร่วมเป็นโรคความดันโลหิตสูง ระดับ HbA1C อัตราการกรองของไต การได้รับยาในกลุ่ม statins การได้รับยาในกลุ่ม PPIs และ 10-year ASCVD risk ส่วนข้อมูลอื่น ๆ พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ผลของแอสไพรินในการป้องกันปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

พบการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งหมด 53 ราย (ร้อยละ 7.8) แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับแอสไพริน 20 ราย



รูปที่ 2. แนวทางการดำเนินการศึกษา (study flow diagram)

ตารางที่ 1. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ลักษณะที่ศึกษา	กลุ่มที่ได้แอสไพริน (n=229) จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มที่ไม่ได้แอสไพริน (n=453) จำนวน (ร้อยละ)	p-value
เพศ			
ชาย	96 (41.9)	149 (32.9)	0.023
อายุ (ปี), mean (±SD)	63.7±10.1	58.3±10.2	<0.001
40-49	15 (6.6)	102 (22.5)	
50-59	75 (32.7)	160 (35.3)	
60-69	72 (31.4)	128 (28.3)	
≥ 70	67 (29.3)	63 (13.9)	
ดัชนีมวลกาย (กก./ม. ²), mean (±SD)	25.3±4.7	26.1±4.5	0.029
กำลังสูบหรือเคยสูบบุหรี่มาก่อน	34 (14.9)	50 (11.1)	0.175
ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว* (มม.ปรอท), mean (±SD)	131.2±15.3	130.8±16.1	0.787
โรคร่วม			
โรคความดันโลหิตสูง	199 (86.9)	349 (77.0)	0.002
โรคไขมันในเลือดสูง	220 (96.1)	427 (94.5)	0.457
HbA1c (%), median (IQR)	7.3 (6.6-8.3)	7.4 (6.6-8.9)	0.049
อัตราการกรองของไต (มล./นาที/1.73 ตร.ม.), median (IQR)	64.9 (49.8-80.4)	82.7 (64.0-99.7)	<0.001
ภาวะโปรตีนอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ	95 (42.8)	162 (36.5)	0.129
ได้รับยาในกลุ่ม statins	196 (85.6)	356 (78.6)	0.030
ได้รับยาในกลุ่ม proton pump inhibitors	32 (14.0)	33 (7.3)	0.008
10-year ASCVD risk* (ร้อยละ)			
< 10.0	21 (9.2)	123 (27.1)	
10.0-20.00	56 (24.4)	138 (30.5)	
> 20.0	152 (66.4)	192 (42.4)	
ระยะเวลาที่ติดตามผล (ปี), median (IQR)	4.6 (3.1-6.9)	5.0 (3.4-6.7)	0.321

*ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว = systolic blood pressure, 10-year ASCVD risk คำนวณโดยใช้ Thai CV risk score

(ร้อยละ 8.7) และกลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพริน 33 ราย (ร้อยละ 7.3) เมื่อปรับปัจจัยรบกวนระหว่างกลุ่มพบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นครั้งแรก ระหว่างกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินและกลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพรินไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.816$, รูปที่ 3) และความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นครั้งแรกเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม (adjusted hazard ratio) เท่ากับ 0.93 (95% CI, 0.51-1.71) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่พบในการศึกษานี้ ได้แก่ ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว โรคหลอดเลือดสมอง โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งเมื่อวิเคราะห์แยกในแต่ละภาวะไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

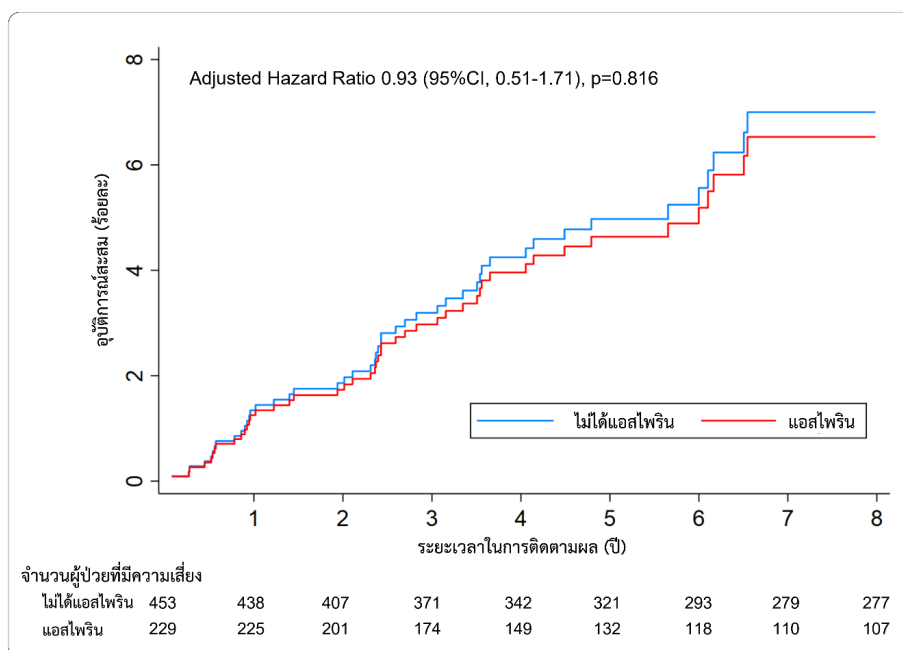
ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อย

การวิเคราะห์กลุ่มย่อย โดยศึกษาผลของ เพศ กลุ่มอายุ การสูบบุหรี่ การเป็นโรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง ระดับ HbA1C อัตราการกรองของไต การพบโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ การได้รับยากลุ่ม statins และ 10-year ASCVD risk พบว่าไม่แสดงผลการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง

กลุ่มที่ได้รับแอสไพรินและกลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพริน และเมื่อทำการวิเคราะห์แบบ interaction analyses พบ heterogeneity ในปัจจัยการสูบบุหรี่ (p -value for interaction = 0.036) และการได้รับยากลุ่ม statins (p -value for interaction = 0.009) ส่วนในกลุ่มย่อยอื่น ๆ ไม่พบ heterogeneity ของผลการศึกษา (รูปที่ 4)

การเกิดภาวะเลือดออก

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกมีจำนวนทั้งหมด 28 ราย (ร้อยละ 4.1) เกิดในกลุ่มที่ได้รับแอสไพริน 19 ราย (ร้อยละ 8.3) และเกิดในกลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพริน 9 ราย (ร้อยละ 2.0) เมื่อปรับปัจจัยรบกวนระหว่างกลุ่มพบว่า กลุ่มที่ได้รับแอสไพรินมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกเป็นครั้งแรกมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับแอสไพรินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted hazard ratio=3.73, 95% CI, 1.66-8.40; $p = 0.001$) ประเภทของภาวะเลือดออกรุนแรงที่พบคือ ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ภาวะเลือดออกในสมอง และภาวะเลือดออกในทางเดินปัสสาวะ โดยพบว่าการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารมีความแตกต่างระหว่างกลุ่มการทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted hazard ratio=3.50, 95% CI, 1.47-8.34 ; $p = 0.005$) (ตารางที่ 3)

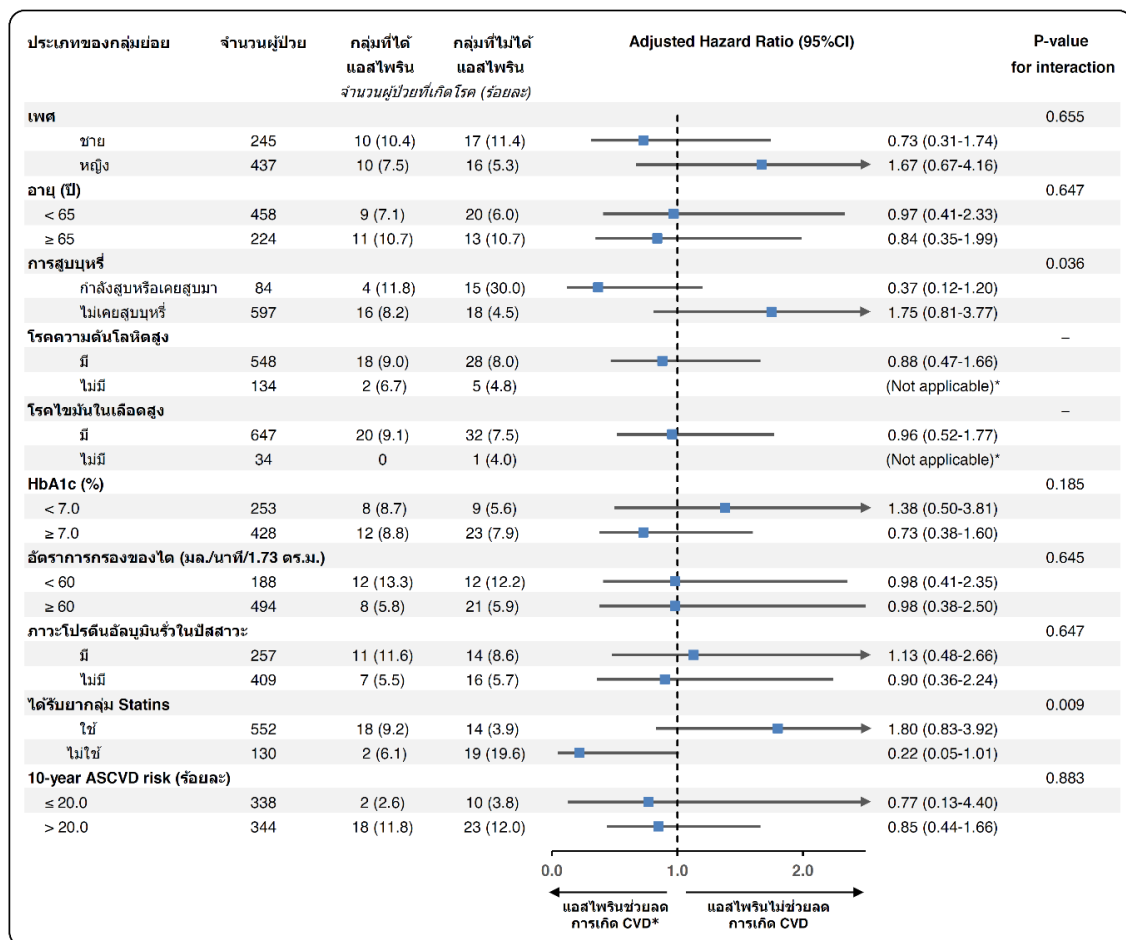


รูปที่ 3. ผลของการให้แอสไพรินเพื่อป้องกันปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

ตารางที่ 2. ประเภทของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นครั้งแรกในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

ประเภท	กลุ่มที่ได้แอสไพริน (n=229) จำนวนที่เกิดโรค (ร้อยละ)	กลุ่มที่ไม่ได้แอสไพริน (n=453) จำนวนที่เกิดโรค (ร้อยละ)	Adjusted hazard ratio (95% CI)	p-value
ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack)	1 (0.4)	0 (0.0)	(Not applicable)*	-
โรคหลอดเลือดสมอง (nonfatal stroke)	9 (3.9)	17 (3.8)	0.84 (0.35-2.00)	0.690
โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (nonfatal myocardial infarction)	6 (2.6)	9 (2.0)	0.89 (0.29-2.76)	0.837
โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease)	2 (0.9)	5 (1.1)	0.55 (0.77-3.95)	0.553
การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death)	2 (0.9)	2 (0.4)	1.27 (0.06-25.38)	0.876
โรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งหมด (total first cardiovascular events)	20 (8.7)	33 (7.3)	0.93 (0.51-1.71)	0.816

*เนื่องจากเกิดอุบัติการณ์ในการศึกษาน้อยมาก จนข้อมูลไม่เพียงพอที่จะวิเคราะห์ได้



รูปที่ 4. การวิเคราะห์ข้อมูลของกลุ่มย่อยแต่ละประเภทต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

*2 กลุ่มย่อยที่ไม่สามารถวิเคราะห์ได้ คือ การมีโรคร่วมเป็นโรคความดันโลหิตสูง และโรคไขมันในเลือดสูง เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยไม่เพียงพอ CVD, cardiovascular diseases กล้องสี่เหลี่ยมสีฟ้าในรูป แสดงค่า adjusted hazard ratio ของแต่ละกลุ่มย่อย และหัวลูกศรที่ปรากฏ แสดงว่า 95% confidence interval มีค่าเกินกว่ามาตราส่วนที่แสดงไว้

ตารางที่ 3. ประเภทของการเกิดภาวะเลือดออกรุนแรงเป็นครั้งแรกในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

ประเภท	กลุ่มที่ได้แอสไพริน (n=229) จำนวนที่เกิดโรค (ร้อยละ)	กลุ่มที่ไม่ได้แอสไพริน (n=453) จำนวนที่เกิดโรค (ร้อยละ)	Adjusted hazard ratio (95% CI)	p-value
ภาวะเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage)	2 (0.9)	1 (0.2)	1.75 (0.11-27.50)	0.691
ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (gastrointestinal hemorrhage)	16 (7.0)	8 (1.8)	3.50 (1.47-8.34)	0.005
ภาวะปัสสาวะเป็นเลือด (gross hematuria)	1 (0.4)	0 (0.0)	(Not applicable)*	-
ภาวะเลือดออกทั้งหมด (total first major bleeding)	19 (8.3)	9 (2.0)	3.73 (1.66-8.40)	0.001

*เนื่องจากเกิดอุบัติการณ์ในการศึกษาน้อยมาก จนข้อมูลไม่เพียงพอที่จะวิเคราะห์ได้

วิจารณ์

ผลการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่เคยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน การได้รับแอสไพรินในขนาด 81 มก./วัน ด้วยมัธยฐานระยะเวลาของการติดตาม 4.9 ปี ไม่ส่งผลต่อความเสี่ยงการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะเดียวกันพบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารของกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินเพิ่มสูงขึ้น 3.5 เท่า

ผลลัพธ์ที่พบสอดคล้องไปในทางเดียวกันกับการทบทวนการวิเคราะห์ห่อหุ้ม (meta-analysis) ของผู้ป่วยโรคเบาหวานและผู้ป่วยกลุ่มอื่นที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานที่รวมผลจากทั้ง 3 การศึกษาหลัก คือ ASCEND⁵ AR-RIVE⁶ และ ASPREE⁷ โดยพบว่าทำให้แอสไพรินให้ผลในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้เล็กน้อย และในบางการศึกษาพบว่าไม่สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดโรคได้ ในขณะที่เดียวกันกลับพบความเสี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับแอสไพริน โดยเฉพาะการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร^{15,16}

สาเหตุที่ทำให้ไม่เห็นผลของแอสไพรินในการป้องกันปฐมภูมิที่ชัดเจนเช่นเดียวกับการศึกษาในช่วงก่อน ปี ค.ศ. 2000^{17, 18} อาจเกิดจากแนวทางในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานในปัจจุบันที่เปลี่ยนแปลงไป เช่น การมุ่งควบคุมระดับไขมันในเลือดโดยใช้ยาในกลุ่ม statins การควบคุมความดันโลหิตสูงอย่างเข้มข้น และแนวทางการลดสูบบุหรี่ที่พัฒนาขึ้น

ซึ่งช่วยลดความเสี่ยงการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ทำให้บดบังผลของแอสไพริน

สอดคล้องกับผลในการศึกษานี้ที่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มย่อยในปัจจัยการสูบบุหรี่ และการได้รับยา กลุ่ม statins โดยในกลุ่มที่สูบบุหรี่หรือเคยสูบบุหรี่ และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา statins มีแนวโน้มที่จะเห็นผลของแอสไพรินในการป้องกันปฐมภูมิ แม้ว่าจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 4) นอกจากนี้ในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 50.4 มีค่า 10-year ASCVD risk มากกว่าร้อยละ 20.0 เมื่อแรกเข้าสู่การศึกษา แต่เกิดอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดร้อยละ 7.8 ซึ่งต่ำกว่าแนวโน้มที่พบจากการคำนวณ 10-year ASCVD risk จึงอาจจะเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ไม่เห็นผลของการได้รับแอสไพริน และแสดงให้เห็นว่าการประเมินความเสี่ยงโดยใช้ CVD risk calculator มีแนวโน้มจะแสดงความเสี่ยงที่สูงเกินความเป็นจริงเช่นเดียวกับที่พบในการศึกษาอื่น ๆ¹⁹

ผลจากการศึกษาทำให้เห็นว่าการให้แอสไพรินเพื่อป้องกันการปฐมภูมิในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จะต้องมีความระมัดระวัง เพราะผลดีที่ได้รับไม่ชัดเจน แต่ผลข้างเคียงคือภาวะเลือดออกนั้นเกิดเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่อาจได้รับประโยชน์คือ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (มี major risk factor) ที่ไม่ได้รับการรักษาตามแนวทางในปัจจุบันเพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน หรือรักษาแล้วไม่สามารถควบคุมโรคได้ และเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือด

ออกอย่างรุนแรง อย่างไรก็ตามควรต้องมีการปรึกษาร่วมกับผู้ป่วย โดยแจ้งถึงข้อดีและข้อเสียที่จะได้รับก่อนการเริ่มยา ในอนาคตการพัฒนาแนวทางใหม่ในการพิจารณาให้แอสไพริน เช่น การตรวจการทำงานของเกล็ดเลือด อาจช่วยให้ได้รับผลดีและลดผลข้างเคียงของแอสไพรินได้²⁰

จุดเด่นของงานวิจัยนี้คือ การแสดงให้เห็นผลของการให้แอสไพรินเพื่อการป้องกันปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และผลข้างเคียงในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ตามบริบทที่เกิดขึ้นจริงในเวชปฏิบัติ มีระยะเวลาในการติดตามผลลัพธ์ที่ยาวนาน และมีการวิเคราะห์โดยควบคุมปัจจัยรบกวนต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อการเกิดผลลัพธ์ที่ศึกษา แต่ยังพบข้อจำกัดในงานวิจัย คือ ข้อมูลที่ใช้วิเคราะห์เป็นข้อมูลที่เก็บย้อนหลัง ทำให้ข้อมูลที่มีผลต่อพยากรณ์โรคบางอย่างเก็บได้ไม่สมบูรณ์หรือขาดหายไป เช่น ระยะเวลาในการเป็นโรคเบาหวานของผู้ป่วย การเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน รวมทั้งปัญหาความแม่นยำ และความน่าเชื่อถือของข้อมูลที่ถูกบันทึกในเวชระเบียน เป็นต้น หากจะพัฒนาเพิ่มเติมอาจวางแผนการเก็บข้อมูลให้ครบถ้วนเป็นการศึกษาไปข้างหน้า (prospective study)

สรุป

การให้แอสไพรินในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ไม่แสดงผลการป้องกันปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร จึงควรมีการทบทวนแนวทางการใช้แอสไพรินเพื่อการป้องกันปฐมภูมิ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณกลุ่มงานสุขภาพจิตจิตัล โรงพยาบาลบางมูลนาก ที่อำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูล ศ.ดร. นพ.ชยันตร์ธร ปทุมานนท์ และ หน่วยระบาดวิทยาคลินิก และสถิติศาสตร์คลินิก คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่ให้คำปรึกษาการออกแบบงานวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูล และ พญ.ศิริวรรณ พรรณเชษฐ์ สำหรับการตรวจทานต้นฉบับงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849-60.
2. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
3. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes-2010. *Diabetes Care*. 2010;33(Supplement_1):S11-S61.
4. สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย, สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย, กรมการแพทย์, สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. แนวทางการป้องกันและรักษาภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมอง. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน 2557. กรุงเทพมหานคร: ศรีเมืองการพิมพ์; 2557. หน้า 73-8.
5. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379:1529-39.
6. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036-46.
7. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379:1519-28.
8. Pawich Paktipat PP, Suratchada Chanasopon, Sirin Bhongchirawattana, Rattayaporn Jaikusol, Penporn Pararat. 5-years Follow-up after primary prevention of cardiovascular events with aspirin in patients with type ii diabetes mellitus. *Thai Journal of Pharmacy Practice*. 2019;12:151-62.
9. Wannakon Chuemongkon KB, Kamonwan Tumpoo. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients. *Srinagarind Medical Journal* 2019;34:184-9.
10. Sritara P, Tatsanavivat P, Tulyadachanon S, Sangwatanaroj S, Yamwong S, Vathesatogkit P. Thai CV risk score [Internet]. 2015 [cited 2023 Oct 1]. Available from: https://med.mahidol.ac.th/cardio_vascular_risk/thai_cv_risk_score/
11. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients

- with type 2 diabetes mellitus: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Circulation*. 2017; 135:659-70.
12. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168-209.
 13. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive services task force. aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: u.s. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2016;164:836-45.
 14. Langsted A, Nordestgaard BG. Smoking is associated with increased risk of major bleeding: a prospective cohort study. *Thromb Haemost*. 2019;119:39-47.
 15. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2019;40:607-17.
 16. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Perdue LA, Bean SI, Senger CA. Aspirin use to prevent cardiovascular disease and colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the us preventive services task force. *JAMA*. 2022;327:1585-97.
 17. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet*. 1998;351(9098):233-41.
 18. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351(9118):1755-62.
 19. Marquis-Gravel G, Roe MT, Harrington RA, Muñoz D, Hernandez AF, Jones WS. Revisiting the role of aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2019;140:1115-24.
 20. Berger JS. Aspirin for Primary prevention-time to rethink our approach. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2210144. PubMed PMID: 35471577