

ผลของยาแอสไพรินต่อการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดวัดโดยวิธีเวอรัฟายนาแอสไพรินในผู้ป่วยโรคไต  
เรื้อรังเปรียบเทียบกับในผู้ใหญ่ที่ไตทำงานปกติ



นางสาวณัททัย ฉัตรสิงห์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)  
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)  
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECT OF ASPIRIN ON PLATELET AGGREGATION MEASURED BY VERIFYNOW ASPIRIN  
METHOD IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE COMPARED TO ADULTS  
WITH NORMAL RENAL FUNCTIONS

Miss Nahathai Chatrasingha



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2015

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของยาแอสไพรินต่อการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดวัดโดย  
วิธีเวอร์ริฟายนาวแอสไพรินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง  
เปรียบเทียบกับในผู้ใหญ่ที่ไตทำงานปกติ  
โดย นางสาวณททัย ฉัตรสิงห์  
สาขาวิชา อายุรศาสตร์  
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย ปรีชาวัฒน์  
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์พลภัทร โรจน์นครินทร์

---

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงปิวิณา สุสันฐิตพงษ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย ปรีชาวัฒน์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์พลภัทร โรจน์นครินทร์)

..... กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประเดิมชัย คงคำ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(แพทย์หญิง ชนัญญา ไชยอำพร)

ฉัตรสิงห์ : ผลของยาแอสไพรินต่อการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดวัดโดยวิธีเวอร์ริฟายนาออสไพรินในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเปรียบเทียบกับในผู้ใหญ่ที่ไตทำงานปกติ (EFFECT OF ASPIRIN ON PLATELET AGGREGATION MEASURED BY VERIFYNOW ASPIRIN METHOD IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE COMPARED TO ADULTS WITH NORMAL RENAL FUNCTIONS) อ.ที่ปริกษานิตยสารแพทยศาสตร์: ผศ. นพ. สมชาย ปรีชาวัฒน์, อ.ที่ปริกษานิตยสารแพทยศาสตร์: ศ. ดร. นพ.พลภัทร วิจารณ์ครินทร์, 45 หน้า.

ที่มาของปัญหาในการวิจัย โรคไตวายเรื้อรังนอกจากเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้ว ยังเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ปัจจุบันการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังโดยการให้ยาต้านเกล็ดเลือดยังแนะนำให้ใช้ยาแอสไพรินเหมือนกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ แต่การศึกษาที่ผ่านมามีความขัดแย้งกันถึงประโยชน์ของยาแอสไพรินต่อการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีไตวายเรื้อรัง และยังมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวายเรื้อรังยังมีโอกาสเกิดภาวะไตต่อยาแอสไพรินได้มากกว่าผู้ป่วยไตปกติ

วัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบภาวะไตต่อยาแอสไพรินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง เทียบกับผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตปกติ

วิธีการวิจัย เป็นการวิจัยแบบติดตามไปข้างหน้า (Prospective non-randomized clinical trial ) โดยคัดเลือกอาสาสมัครที่คลินิกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน 2558 ถึงเดือน มกราคม 2559 จำนวนทั้งหมด 26 ราย อาสาสมัครที่เข้าหลักเกณฑ์การคัดเลือกจะแบ่งเป็นกลุ่มไตปกติเมื่อค่าครีเอตินีนน้อยหรือเท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรหรือค่าอัตราการกรองของเสียมากกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิตรต่อนาทีต่อ1.73ตารางเมตร<sup>2</sup>และกลุ่มไตวายเรื้อรังเมื่อค่าอัตราการกรองของเสียน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 มิลลิตรต่อนาทีต่อ1.73ตารางเมตร<sup>2</sup>ไตปกติ ทั้งสองกลุ่มจะนำไปเจาะเลือดเพื่อการทำงานของเกล็ดเลือดโดยวิธีเวอร์ริฟายนาออสไพริน (VerifyNow Aspirin) ถ้าค่าการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติจะไม่นำมาศึกษาต่อ นำกลุ่มที่การทำงานของเกล็ดเลือดปกติมารับประทานแอสไพริน 81 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลาเจ็ดวัน แล้วนำมาเจาะเลือดดูการทำงานของเกล็ดเลือดซ้ำอีกครั้ง ค่า Aspirin Reaction Units ( ARU) ที่  $\geq 550$  แสดงถึงการต่อยาแอสไพริน นำสัดส่วนการต่อยาแอสไพรินของกลุ่มไตวายเรื้อรังมาเทียบกับกลุ่มไตปกติ โดยใช้วิธี Chi-square test หรือ Fisher's exact test และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย ARU ของทั้งสองกลุ่มโดยใช้ independent sample t-test มีค่านัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการศึกษา ผู้ป่วยจำนวนยี่สิบหกคน แบ่งเป็นกลุ่มไตวายเรื้อรังสิบสามคน กลุ่มไตปกติสิบสามคน เป็นผู้ชาย 69.2 เปอร์เซ็นต์ อายุเฉลี่ยกลุ่มไตวายเรื้อรังและกลุ่มไตปกติเท่ากับ  $67.9 \pm 10.8$  ปีและ  $64.3 \pm 7.8$  ปีตามลำดับ ค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของเสียเท่ากับ  $9.7 \pm 4.5$  มิลลิตรต่อนาทีต่อ1.73ตารางเมตร<sup>2</sup> ในกลุ่มไตวายเรื้อรัง โดยที่ยี่สิบหกคนไม่มีรายใดที่มีค่าเกล็ดเลือดผิดปกติก่อนได้ยาแอสไพริน ค่าเฉลี่ย ARU ก่อนได้แอสไพรินเท่ากับ  $597.1 \pm 37.6$  และ  $610.4 \pm 35.0$  ในกลุ่มไตวายเรื้อรังและกลุ่มไตปกติ ( $p = 0.36$ ) หลังได้รับยาแอสไพรินกลุ่มไตวายเรื้อรังและกลุ่มไตปกติมี การต่อยาแอสไพรินสามราย ( 23.1%) และสองราย ( 15.4%) ตามลำดับ โดยการต่อยาแอสไพรินทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p=1.00$ ) รวมถึงค่าเฉลี่ย ARU หลังได้ยาแอสไพรินก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $453.8 \pm 91.2$ ) ในกลุ่มไตวายเรื้อรัง และ เท่ากับ  $470.8 \pm 88.8$  ในกลุ่มไตปกติ ,  $p = 0.633$ )

สรุปผลการศึกษา ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังมีภาวะไตต่อยาแอสไพรินไม่แตกต่างในผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตปกติ

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ปีการศึกษา 2558

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 5774020830 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: ASPIRIN/CHRONIC KIDNEY DISEASE / PLATELET REACTIVITY/VERIFYNOWASPIRIN

NAHATHAI CHATRASINGHA: EFFECT OF ASPIRIN ON PLATELET AGGREGATION MEASURED BY VERIFYNOW ASPIRIN METHOD IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE COMPARED TO ADULTS WITH NORMAL RENAL FUNCTIONS. ADVISOR: ASST. PROF. SOMCHAI PRECHAWAT, M.D., CO-ADVISOR: PROF. PONLAPAT ROJNUKARIN, M.D., Ph.D., 45 pp.

Background. Chronic kidney disease is considered one of the potential risk factors for cardiovascular diseases with prognostic significance. Current clinical practice guidelines provides no specific recommendation for aspirin use in the chronic kidney disease patients. Conflicting data has been shown from numerous studies in term of cardiovascular benefits of aspirin and more frequent incidence of aspirin resistance in the patients with impaired renal function.

Purpose: To study the effect of low-dose oral aspirin on platelet reactivity in chronic kidney disease patients as compared to patients with normal renal function.

Methods: We conducted a single-center prospective non-randomised clinical trial (n = 26) at King Chulalongkorn Memorial Hospital between November 2015 to January 2016. Thirteen patients chronic kidney disease defined by glomerular filtration rate (GFR)  $\leq 15$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> were recruited to the study group. Age and sex-matched thirteen patients with normal renal function defined by GFR  $\geq 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> or serum creatinine  $\leq 1$  mg/dL were subsequently enrolled into the control group. Initial platelet reactivity was quantified by using VerifyNow Aspirin in order to exclude participants with Aspirin Reaction Units (ARU)  $< 550$ . Oral aspirin 81 mg per day was given to both group for seven consecutive days. Platelet reactivity was reassessed at the end of the study. Aspirin resistance was defined by ARU  $\geq 550$ . Proportion of aspirin resistance was compared as a categorical variable by using Fisher's exact test. Mean ARU values in both group were compared by using independent sample t-test with a significance level of 0.05.

Results: Twenty-six patients were analysed. Male was 69.2% in both groups. Mean age were  $67.9 \pm 10.8$  and  $64.3 \pm 7.8$  year-old, mean GFR were  $9.7 \pm 4.5$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> in study groups. At the end of the study, there were three patients (23.1%) in the study group and two patients (15.4%) in the control group developing aspirin resistance (p = 1.00). Mean ARU measured before using aspirin in the study and control groups were not significantly different ( $597.1 \pm 37.6$  vs  $610.4 \pm 35$ , p = 0.36). There was no significant different in mean ARU after using low-dose aspirin for seven days ( $453.8 \pm 91.2$  vs  $470.8 \pm 88.8$ , p = 0.633). Conclusion: Proportion of aspirin resistance (ARU  $\geq 550$ ) and platelet reactivity after using low-dose aspirin for seven days in the patients with impaired and normal renal function were not different.

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2015

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

Co-Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณาและความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจากผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สมชาย ปรีชาวัฒน์และศาสตราจารย์ ดร.นพ.พลภัทร โรจน์นครินทร์ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลักและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมารวมทั้งคณาจารย์หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ช่วยให้ความเห็นที่มีค่าจนทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอบพระคุณพยาบาลและเจ้าหน้าที่หน่วยงานอายุรศาสตร์แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ช่วยคัดกรองผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์เบื้องต้น ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูล เก็บตัวอย่างเลือดและขอบพระคุณผู้ป่วยและผู้ดูแลทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้าร่วมโครงการครั้งนี้

ขอบคุณนายแพทย์วิพัชร พันธวิมลที่ให้คำปรึกษาแนะนำ รวมถึงเป็นกำลังใจในการทำวิจัยครั้งนี้

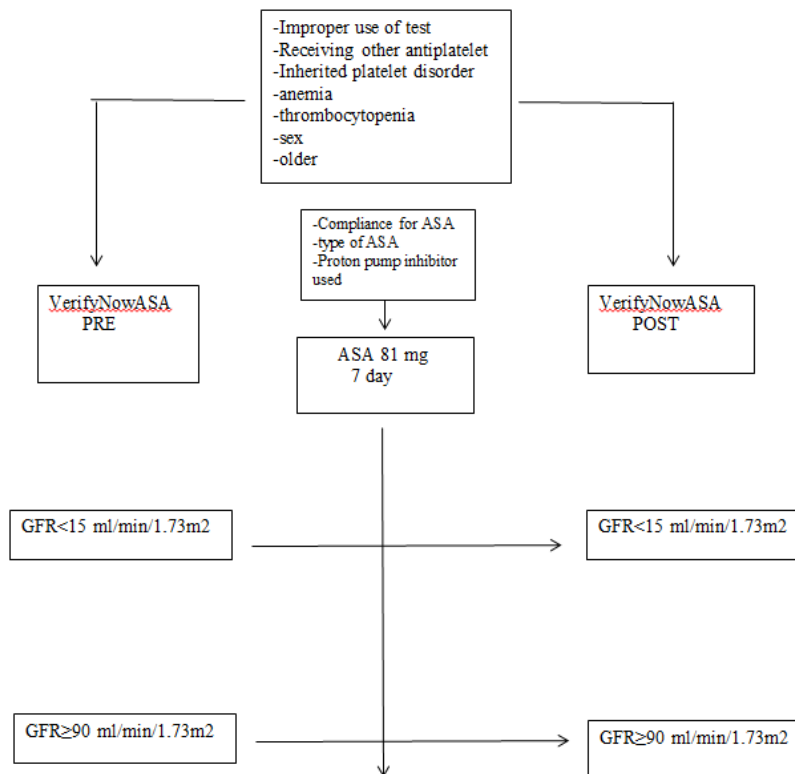
ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมาตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดามารดาที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา

## สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญภาพ .....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ .....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย .....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย .....	3
1.4 สมมติฐาน .....	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4



.....4

1.6 คำนียามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย ..... 4

ผู้ใหญ่ที่การทำงานของไตปกติ คือ ค่าอัตราการกรองของไตโดยใช้สูตร Cockcroft-Gault formula  $\geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$  หรือ serum creatinine  $\leq 1 \text{ mg/dl}$ .....5

1.7 รูปแบบการวิจัย ..... 5

1.8 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ ..... 5

1.9 ปัญหาทางจริยธรรม..... 6

1.10 ข้อจำกัดในการวิจัย..... 7

1.11 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย ..... 8

1.12 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น และมาตรการแก้ไข..... 8

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ..... 9



ภาพที่ 5 แสดงคำแนะนำล่าสุดของ U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement สำหรับ aspirin for primary prevention <sup>(33)</sup> .....	13
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	24
3.1 รูปแบบการวิจัย .....	24
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	24
3.3 ขนาดตัวอย่าง .....	25
3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย .....	26
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	27
3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	28
3.7 การรวบรวมข้อมูล.....	28
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล .....	28
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	29
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล .....	29
ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา.....	32
บทที่ 5 อภิปรายสรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ .....	36
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	36
5.2 อภิปรายผลวิจัยและเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่เคยศึกษา.....	36
รายการอ้างอิง .....	38
รายการอ้างอิง .....	43
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ .....	45

## สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงตารางเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มไตวายเรื้อรังและกลุ่มไตปกติ .....	31
ตารางที่ 2 แสดงค่าเฉลี่ย aspirin reaction units ของคนไข้ไตวายเรื้อรังและคนไข้ไตปกติ และร้อยละของการดื้อยาแอสไพรินของทั้งสองกลุ่ม .....	32



## สารบัญภาพ

ภาพที่ 1 แสดง เกณฑ์การวินิจฉัยโรคไตวายเรื้อรังตาม Kidney disease improving global outcome guideline 2012 <sup>(5)</sup> .....	1
ภาพที่ 2 กรอบแนวคิดในการวิจัย .....	4
ภาพที่ 3 แสดงกลไกการเกิดการแข็งตัวของเลือดโดยเกล็ดเลือด .....	10
ภาพที่ 4 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาแอสไพริน ดัดแปลงมาจาก <sup>(18)</sup> .....	11
ภาพที่ 5 แสดงคำแนะนำล่าสุดของ U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement สำหรับ aspirin for primary prevention <sup>(33)</sup> .....	13
ภาพที่ 6 แสดง post hoc subgroup analysis ของการให้แอสไพรินในคนไข้ความดันโลหิตสูง ดัดแปลงมาจาก <sup>(35)</sup> .....	14
ภาพที่ 7 แสดงหลักการทำงานและการแปรผลการทำงานของเกล็ดเลือดด้วยเครื่อง VerifyNow .....	16
ภาพที่ 8 แสดงเครื่อง VerifyNow Instrument และ VerifyNow Aspirin Test Device.....	17
ภาพที่ 9 แสดงการทำ electronic quality control โดยใส่แผ่นควบคุมคุณภาพ.....	20
ภาพที่ 10 แสดงวิธีการใส่ reagent device เข้าในเครื่องทดสอบ .....	21
ภาพที่ 11 แสดงตัวอย่างค่าทดสอบที่เครื่องรายงาน .....	22
ภาพที่ 12 แสดงการแปรผลค่า aspirin reaction units (ARU) จากเครื่อง VerifyNow Aspirin.....	23
ภาพที่ 13 แสดง สัดส่วนของ aspirin resistant ของกลุ่มคนไข้ไตวายเรื้อรังเทียบกับคนไข้ไตปกติ จากการศึกษาก่อนหน้านี้ <sup>(10)</sup> .....	26
ภาพที่ 14 แสดงจำนวนผู้ป่วยในโครงการวิจัย และวิธีดำเนินงานวิจัย.....	29
ภาพที่ 15 แสดงสัดส่วนของการดื้อยาแอสไพรินของกลุ่มคนไข้ไตวายเรื้อรังและกลุ่มคนไข้ไตปกติหลังได้แอสไพรินเป็นเวลาเจ็ดวัน .....	33
ภาพที่ 16 Box-and-whisker plots แสดงค่าข้อมูล ARU ในกลุ่มคนไข้ไตวายเรื้อรังและกลุ่มคนไข้ไตปกติก่อนและหลังได้รับแอสไพรินเป็นเวลาเจ็ดวัน .....	33

## บทที่ 1

## บทนำ

## 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ปัจจุบันโรคไตวายเรื้อรังเป็นปัญหาที่สำคัญทั่วโลก ผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวายเรื้อรังมีปริมาณมากขึ้นทั้งในประเทศไทยและทั่วโลก โดยในประเทศไทยพบว่าในปี พศ. 2549 มีการศึกษาในบุคลากรกองทัพอากาศและครอบครัว<sup>(1)</sup> พบความชุกของโรคไตวายเรื้อรังระยะ 3-5 ร้อยละ 4.6 ซึ่งจากการศึกษาในปี พศ. 2553 ที่ทำการศึกษาโดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย<sup>(2)</sup> พบอุบัติการณ์ของโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ร้อยละ 8.6 หรือคิดเป็นประชากรประมาณ 5.2 ล้านคน และการศึกษาล่าสุดที่ทำโดยสมาคมโรคไตปี พศ. 2555<sup>(3)</sup> มีผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะที่ห้าซึ่งต้องรักษาด้วยการฟอกไตและผ่าตัดปลูกถ่ายไตรวมทั้งสิ้น 58,385 คน โดยมีค่าใช้จ่ายในการล้างไตเฉลี่ย 1,989 บาทต่อคนต่อครั้ง คิดเป็นจำนวนมากกว่าปีละ 10,000 ล้าน โดยอาจสรุปได้ว่าโรคไตวายเรื้อรังเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย

โรคไตวายเรื้อรังหมายถึงโรคไตที่มีความผิดปกติติดต่อกันนานเกินสามเดือน<sup>(4)</sup> ตามรูปภาพที่ 1 โดยแบ่งเป็น

1. มีค่าอัตราการกรองของไต(Glomerular filtration rate) น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73m<sup>2</sup> นานเกินสามเดือน โดยจะมีหรือไม่มี ความผิดปกติเชิงคุณภาพของไตก็ได้
2. มีความผิดปกติในเชิงคุณภาพอย่างใดอย่างหนึ่งเกินสามเดือน โดยไม่คำนึงว่าระดับอัตราการกรองของเสียจะเป็นเท่าไร

**Criteria for CKD (either of the following present for > 3 months)**

Markers of kidney damage (one or more)	Albuminuria (AER $\geq$ 30 mg/24 hours; ACR $\geq$ 30 mg/g [ $\geq$ 3 mg/mmol]) Urine sediment abnormalities Electrolyte and other abnormalities due to tubular disorders Abnormalities detected by histology Structural abnormalities detected by imaging History of kidney transplantation
Decreased GFR	GFR $<$ 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (GFR categories G3a-G5)

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

ภาพที่ 1แสดง เกณฑ์การวินิจฉัยโรคไตวายเรื้อรังตาม Kidney disease improving global outcome guideline 2012<sup>(5)</sup>

โรคไตวายเรื้อรังเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดถ้ามีภาวะไตวายร่วมด้วยจะทำให้อัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้น<sup>(6-9)</sup> ปัจจุบันการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังโดยการให้ยาต้านเกล็ดเลือดยังแนะนำให้ใช้ยาแอสไพรินเหมือนกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ<sup>(5)</sup> แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีไตวายเรื้อรังการให้ยาแอสไพรินมีการศึกษาที่ขัดแย้งกันถึงประโยชน์ของยาแอสไพรินต่อการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดว่าสามารถป้องกันหรือลดอัตราการตายได้จริงหรือไม่ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวายเรื้อรังยังมีโอกาสเกิดภาวะดื้อต่อยาแอสไพรินได้มากกว่าผู้ป่วยไตปกติ<sup>(10)</sup> โดยในการศึกษานี้มีรายงานการเกิดภาวะดื้อต่อยาแอสไพริน (โดยใช้เครื่อง VerifyNow Aspirin) ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสามและสี่ มากถึงร้อยละ 25 และผู้ป่วยที่ต้องล้างไตร้อยละ 46 เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ตรวจเฉพาะค่าการทำงานของเกล็ดเลือดหลังใช้ยาซึ่งทำให้ไม่สามารถแยกได้ว่าผู้ป่วยมีค่าการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติตั้งแต่ก่อนใช้ยาหรือไม่ รวมทั้งการศึกษานี้ไม่ได้ติดตามคู่อัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในคนไข้ที่มีภาวะดื้อต่อยาแอสไพริน ซึ่งมีการศึกษาอื่นที่พบว่าในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีภาวะดื้อต่อยาแอสไพรินจะมีอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดสมองมากกว่า(ร้อยละ38 เทียบกับร้อยละ 16 ด้วยอัตราความเชื่อมั่นเท่ากับ 0.034)อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(11)</sup> นอกจากนี้เรายังสามารถพบภาวะเลือดออกง่ายได้มากขึ้นเช่นกัน(uremic bleeding) ดังนั้นการศึกษาค่าการทำงานของเกล็ดเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจึงเป็นสิ่งที่ผู้วิจัยสนใจต้องการศึกษาเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีภาวะดื้อต่อยาแอสไพรินเทียบกับผู้ป่วยใหญ่ที่ค่าไตปกติ โดยตรวจยืนยันค่าการทำงานของเกล็ดเลือดทั้งก่อนและหลังได้ยาแอสไพรินว่ามีเกล็ดเลือดปกติจริงก่อนได้ยา

## 1.2 คำถามของการวิจัย

### คำถามหลัก (Primary Question)

ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังมีอัตราการตรวจพบภาวะดื้อต่อยาแอสไพรินมากกว่าในผู้ป่วยใหญ่ที่มีการทำงานของไตปกติ หรือไม่

Proportion of aspirin resistance in Chronic Kidney Disease patients with tested normal platelet function is greater than in patient with normal kidney function after taking Aspirin for 7 days?

### คำถามรอง (Secondary research question)

ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังก่อนได้รับยาแอสไพรินจะมีความผิดปกติของการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดโดยมีอัตราการตรวจพบค่า ARU น้อยกว่า 550 โดยการใช้เครื่อง VerifyNowAspirin เป็นร้อยละเท่าไร

What proportion of platelet dysfunction defined by Aspirin Reaction Units (ARU) less than 550 using VerifyNowAspirin In Chronic Kidney Disease patients?

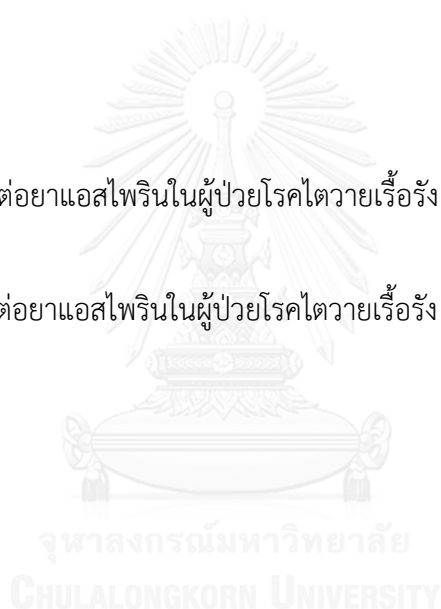
#### 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบภาวะดื้อต่อยาแอสไพรินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง เทียบกับผู้ป่วยใหญ่ที่มึการทำงาน  
ของไตปกติ

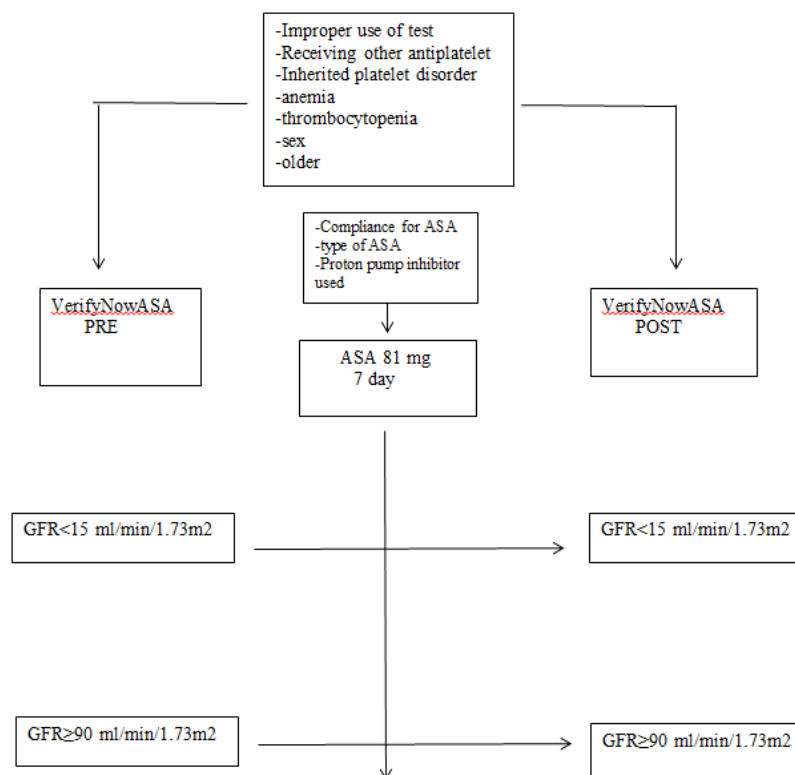
#### 1.4 สมมติฐาน

Ho: พบภาวะดื้อต่อยาแอสไพรินในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง ไม่ต่างจากในผู้ป่วยใหญ่ที่ไตทำงาน  
ปกติ

H1: พบภาวะดื้อต่อยาแอสไพรินในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง มากกว่าที่พบในผู้ป่วยใหญ่ที่ไตทำงาน  
ปกติ



### 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



W H U L A L O N G K O R N U N I V E R S I T Y

ภาพที่ 2 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

VerifyNowASA( PRE-POST)= measurement

$GFR < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2, GFR \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$  = population

Aspirin(81 mg) 7 day= intervention

### 1.6 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

1.โรคไตวายเรื้อรัง ให้คำจำกัดความตาม Kidney disease improving global outcome guideline 2012

## 2. ระยะของโรคไตวายเรื้อรัง ให้คำจำกัดความตาม KDIGO 2012

GFR categories in CKD		
GFR category	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Terms
G1	≥ 90	Normal or high
G2	60-89	Mildly decreased*
G3a	45-59	Mildly to moderately decreased
G3b	30-44	Moderately to severely decreased
G4	15-29	Severely decreased
G5	< 15	Kidney failure

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

\*Relative to young adult level

In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD.

ภาพที่ 3 แสดง ระยะของโรคไตวายเรื้อรังตาม Kidney disease improving global outcome guideline 2012<sup>(5)</sup>

โดยคำนวณค่าอัตราการกรองของไตโดยใช้สูตรของ Cockcroft-Gault formula

$$eC_{Cr} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Mass (in kilograms)} \times [0.85 \text{ if Female}]}{72 \times \text{Serum Creatinine (in mg/dL)}}$$

ผู้ใหญ่ที่การทำงานของไตปกติ คือ ค่าอัตราการกรองของไตโดยใช้สูตร Cockcroft-Gault formula ≥ 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup> หรือ serum creatinine ≤ 1 mg/dl

## 3. ภาวะต้านแอสไพรินเมื่อค่าของ ARU ที่วัดได้จากเครื่อง VerifyNow Aspirin ≥ 550

### 1.7 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยแบบติดตามไปข้างหน้า (experimental clinical trial)

### 1.8 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

- 1) กระบวนการคัดเลือกอาสาสมัครที่มีไตวายเรื้อรัง โดยคัดเลือกจากคลินิกผู้ป่วยนอก โรคไต และคลินิกอายุรกรรมทั่วไปโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยการศึกษาจากเวชระเบียนผู้ป่วย และคัดเลือกอาสาสมัครที่มีค่าไตปกติจากคลินิกอายุรกรรมทั่วไป โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์โดยอิงตามอายุ (ต่างจากกลุ่มศึกษาไม่เกินสิบปี) และเพศของกลุ่มศึกษา โดยอาสาสมัครที่เข้าเกณฑ์แต่มีเกณฑ์การคัดออกจะถูกคัดออกจากการศึกษา ที่เหลือจะดำเนินการตามข้อสองต่อไป



- 2) กระบวนการขอความยินยอมจากอาสาสมัคร โดยผู้ทำการวิจัยจะชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัยอย่างละเอียด สิทธิในการออกจากโครงการวิจัยโดยสมัครใจ และเปิดโอกาสให้ซักถามข้อสงสัยต่างๆ ให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนจะลงนามในเอกสารแสดงความยินยอม โดยทั้งหมดนี้จะดำเนินการที่ แผนกผู้ป่วยนอกอายุรกรรม รพ.จุฬาลงกรณ์
- 3) เมื่ออาสาสมัครลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว จะทำการซักประวัติ ประเมินประวัติโรคประจำตัว ยาที่ใช้ในอดีตและปัจจุบัน ตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผ่านมา
- 4) อาสาสมัครกลุ่มไตวายเรื้อรังที่เข้าร่วมในงานวิจัยจากการคัดเลือกตาม inclusion และ exclusion criteria นำอาสาสมัครไปตรวจเลือดเพื่อตรวจ platelet function test โดยวิธี VerfyNowAspirin โดยแบ่งอาสาสมัครตามผลการตรวจเลือดจะแบ่งเป็นกลุ่มที่มีค่าน้อยกว่า 550 ARU และ มากกว่าหรือเท่ากับ 550 ARU ถ้าตรวจได้ค่าน้อยกว่า 550 ARU จะไม่นำมาให้ยาแอสไพรินแต่เก็บข้อมูลเป็นอัตราการพบการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติ
- 5) เก็บอาสาสมัครที่มีค่าการทำงานของไตปกติ ทำเหมือนอาสาสมัครไตวายในข้อสาม
- 6) จากนั้น อาสาสมัครจะได้รับยาแอสไพริน 81 mg non enteric coated รับประทานวันละครั้ง หลังจากนั้นอีก 1 สัปดาห์ (ในการศึกษาต่าง ๆ <sup>(12, 13)</sup> เวลา 24 ชั่วโมงก็เพียงพอในการยับยั้งเกล็ดเลือด แต่เพื่อต้องการให้ยาเข้าถึงระดับคงที่ (steady state) ซึ่งเป็นปริมาณหนึ่งอาทิตย์) อาสาสมัครจะได้รับการประเมินถึงความสม่ำเสมอในการรับประทานยา ผลข้างเคียงของยา โดยจะได้รับการบันทึกโดยละเอียดไว้ในแฟ้มประวัติผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะถูกคัดออกหากไม่รับประทานยาสม่ำเสมอทุกวันหรือขอลอนตัวออกจากงานวิจัยได้ตามความสมัครใจ
- 7) ทำการเจาะเลือดค่าการทำงานของเกล็ดเลือดโดยใช้วิธี VerfyNowAspirin หลังได้ aspirin ครบหนึ่งอาทิตย์ก่อนนำข้อมูลทั้งหมดไปประมวลผลอีกครั้ง

### 1.9 ปัญหาทางจริยธรรม

ใช้หลักจริยธรรมพื้นฐานอ้างอิงตาม Belmont Report<sup>(14)</sup> ได้แก่ การเคารพในบุคคล (Respect for person), หลักการให้คุณประโยชน์ (Beneficence) และหลักความเป็นธรรม (Justice)

1. หลักการเคารพในบุคคล (respect for person) ต้องมีการขอความยินยอมโดยให้อิสระในการตัดสินใจ (Respect for free and informed consent) กระบวนการขอความยินยอมต้องปราศจากการบังคับขู่เข็ญ หรือ เข้าเป็นอาสาสมัครโดยความเกรงใจ ให้ความและโอกาสในการไตร่ตรองก่อนอาสาเข้าร่วมการวิจัย ไม่ให้เงินหรือของกำนัลแก่บุคคลจนบุคคลนั้นอาสาเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยไม่คำนึงถึงความปลอดภัยของตน ข้อมูลที่ให้กับผู้เข้าร่วมงานวิจัย มีความครบถ้วนตามแนวปฏิบัติสากล และใช้ภาษาที่เข้าใจได้ มีการลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมอย่างเป็นทางการเป็นลายลักษณ์อักษร ทั้งนี้ ในใบยินยอมต้องไม่มีข้อความที่อ้างให้ผู้วิจัยหรือสังกัดพันผิดหากเกิดอันตรายกับอาสาสมัคร และต้องไม่มีข้อความที่ให้อาสาสมัครยกสิทธิของตนให้กับผู้วิจัย เคารพความเป็นส่วนตัว (Respect for privacy) เช่น ไม่รูกล้ำร่างกาย หรือไม่ถามเรื่องส่วนตัวโดยไม่จำเป็นต่อการวิจัย เก็บรักษาความลับของอาสาสมัคร (Respect for confidentiality) โดยการแสดงวิธีการเก็บรักษาเอกสารหรือข้อมูลของอาสาสมัคร มาตรการเก็บรักษาเอกสารหรือข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วยจากบุคคลที่ไม่เกี่ยวข้อง มาตรการทำลายเอกสารหรือข้อมูลหลังเสร็จสิ้นการวิจัย ไม่มีส่วนลบลู่ความเชื่อ ศาสนา ประเพณีและวัฒนธรรมใด ๆ ในโครงการวิจัยหลักการและเหตุผลที่ต้องทำวิจัย

2. หลักการให้คุณประโยชน์ (Beneficence) ได้แก่การออกแบบวิจัยให้ได้มาซึ่งคำตอบต่อคำถามการวิจัยได้อย่างถูกต้อง (Scientific merit) ประเมินความเสี่ยงหรืออันตราย ต้องครอบคลุมทั้งผลเสียทางกายและจิตใจ เช่น อาการเจ็บจากการเจาะเลือด หรือ ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นทางกาย อื่นๆ ความเครียดที่เกิดขึ้นในระหว่างการวิจัย ผลเสียต่อฐานะทางการเงินและสถานะทางสังคมของอาสาสมัคร ผลเสียต่อสถานะสังคม การจ้างงาน ของอาสาสมัคร

3. หลักของความยุติธรรม (Justice) ต้องไม่แบ่งแยกกลุ่มตัวอย่างตามเพศ ฐานะ เชื้อชาติ สีผิว เพื่อให้การกระจายประโยชน์และความเสี่ยงเป็นไปอย่างเที่ยงธรรมโดยวิธีสุ่มเข้ากลุ่มศึกษา มีเกณฑ์การคัดเข้าและออกชัดเจน ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการชี้แจงเกี่ยวกับงานวิจัยโดยละเอียดในเอกสารคำอธิบายประกอบหนังสือยินยอมเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจในการเข้าร่วมการศึกษาวิจัย และเซ็นชื่อยินยอมในเอกสารยินยอมรับการรักษาและเข้าร่วมโครงการวิจัย การปกปิดความลับของผู้ป่วย ทำโดยเก็บเอกสารงานวิจัยไว้ในตู้เอกสารที่ผู้เปิดได้มี เพียงผู้ทำวิจัยและอาจารย์ที่ปรึกษางานวิจัยเท่านั้น

#### 1.10 ข้อจำกัดในการวิจัย

1. กลุ่มผู้ป่วยเป็นเฉพาะผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังซึ่งเป็นผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เท่านั้นทำให้ได้ข้อจำกัดในการเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังทั่วไป

2.ไม่สามารถทราบได้ว่าผู้ป่วยได้ใช้ยาแอสไพรินอย่างสม่ำเสมอจริง

3.ผลการศึกษาวัดเฉพาะการติดต่อยาแอสไพริน แต่ไม่ได้วัดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและอัตราการตายโดยรวม

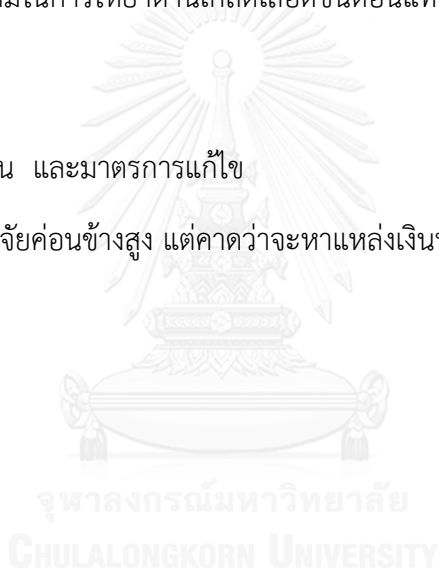
4.ค่า VerifyNowAspirin ที่ 550 ใช้สำหรับตรวจค่าการทำงานของเกล็ดเลือดในคนปกติ ไม่มีการศึกษาว่าค่านี้ในคนไตวายสามารถทำนายอัตราการตายหรืออัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้เหมือนคนที่ค่าไตปกติ

#### 1.11 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

ถ้าภาวะติดต่อยาแอสไพรินมีจริงและมีสัดส่วนมากในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังเทียบกับผู้ใหญ่ไตปกติ อาจพิจารณาความเหมาะสมในการให้ยาต้านเกล็ดเลือดชนิดอื่นแทนในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังซึ่งต้องอาศัยการศึกษาต่อไป

#### 1.12 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น และมาตรการแก้ไข

ค่าใช้จ่ายในงานวิจัยค่อนข้างสูง แต่คาดว่าจะหาแหล่งเงินทุนได้



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การทำงานของเกล็ดเลือดเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เกิดการอุดตันของเส้นเลือดหัวใจและสมอง โดยการทำงานของเกล็ดเลือดจะเริ่มขึ้นเมื่อมีการบาดเจ็บต่อหลอดเลือด โดยการแข่งขันตัวใน primary hemostasis ที่ใช้เกล็ดเลือดแบ่งเป็นสามระยะ ดังภาพที่ 4 ดังนี้

1. Platelet adhesion โดยปกติเกล็ดเลือดจะไม่เกาะกับผนังหลอดเลือดหรือเกาะกันเอง แต่เมื่อเกิดอันตรายต่อหลอดเลือด บริเวณนั้นจะไม่มีเซลล์ endothelium ที่ยับยั้งกระบวนการแข่งขันตัวของเลือด และมีการ exposure ของชั้น subendothelial ของหลอดเลือดกับเลือด ทำให้เกล็ดเลือดมาเกาะติดกับ collagen ที่อยู่ใน subendothelial ของหลอดเลือด เรียกกระบวนการนี้ว่า platelet adhesion

2. Platelet activation โดยหลังจากเกล็ดเลือดจับกับ collagen จะเกิดการส่งสัญญาณภายในเกล็ดเลือด ทำให้ เกล็ดเลือดเปลี่ยนรูปร่างจากรูปร่างกลมเป็นรูปร่างที่มีขายื่นออกไป (pseudopod) ทำให้พื้นที่ของเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นช่วยในการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด

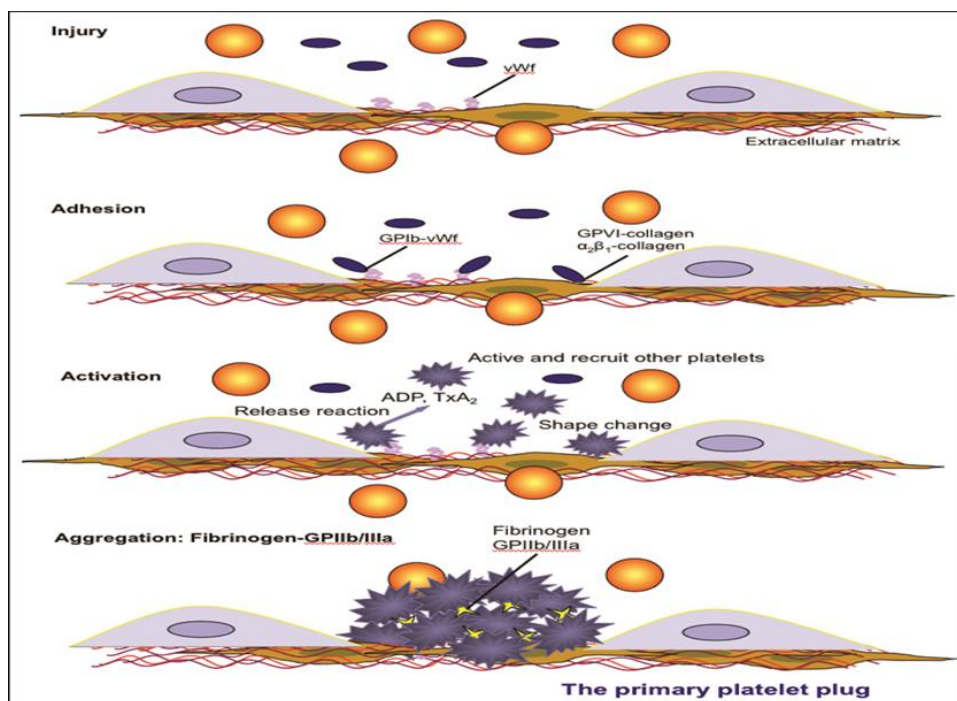
2.2เกิดการหลั่งสารใน granule ของเกล็ดเลือดเช่น  $Ca^{2+}$ , serotonin, ADP ซึ่งสารเหล่านี้ช่วยในการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดและเกิดการแข็งตัวของเลือด

2.3เกล็ดเลือดมีการสร้างและปล่อย  $TXA_2$  ไปกระตุ้น  $TXA_2$  receptor เพื่อให้เกิดการจับตัวของเกล็ดเลือดอย่างถาวร นอกจากนั้น  $TXA_2$  ยังมีผลเป็น potent vasoconstrictor<sup>(15)</sup> และยังกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือด แต่ในทางตรงข้าม prostacycline จาก vascular endothelial cells จะออกฤทธิ์ยับยั้งการจับตัวของเกล็ดเลือดโดยออกฤทธิ์ผ่านทาง  $PGI_2$  receptor<sup>(15)</sup> และทำให้เกิด vasodilatation<sup>(15)</sup> ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ โดย  $TXA_2$  เป็น prostanoid ที่สร้างมาจาก COX-1 activity จากเกล็ดเลือดเป็นหลัก โดยการสังเคราะห์  $TXA_2$  จะไว้มากต่อการถูกยับยั้งจากยาแอสไพริน โดย  $PGI_2$  สร้างผ่าน COX-2 activity เป็นส่วนใหญ่จึงถูกยับยั้งจากแอสไพรินได้ยากกว่า โดยเฉพาะการใช้ lowdose aspirin

2.4กระตุ้นให้มีการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของ GPIIb/IIIa โดยเปลี่ยนโครงสร้างเป็น active form แล้ว จับกับ fibrinogen และ von willebrand factor(vWF) ในเลือดได้แน่นหนาขึ้น

3. Platelet aggregation หลังจาก GPIIb/IIIa ในเกล็ดเลือด จับกับ fibrinogen และ vWF ในเลือดและทำหน้าที่เชื่อมโยงเกล็ดเลือดเข้าด้วยกัน ทำให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเกิดเป็น

platelet plug มาอุดบริเวณที่เกิดอันตรายต่อหลอดเลือด ซึ่งทำให้เกิดการห้ามเลือดใน primary hemostasis

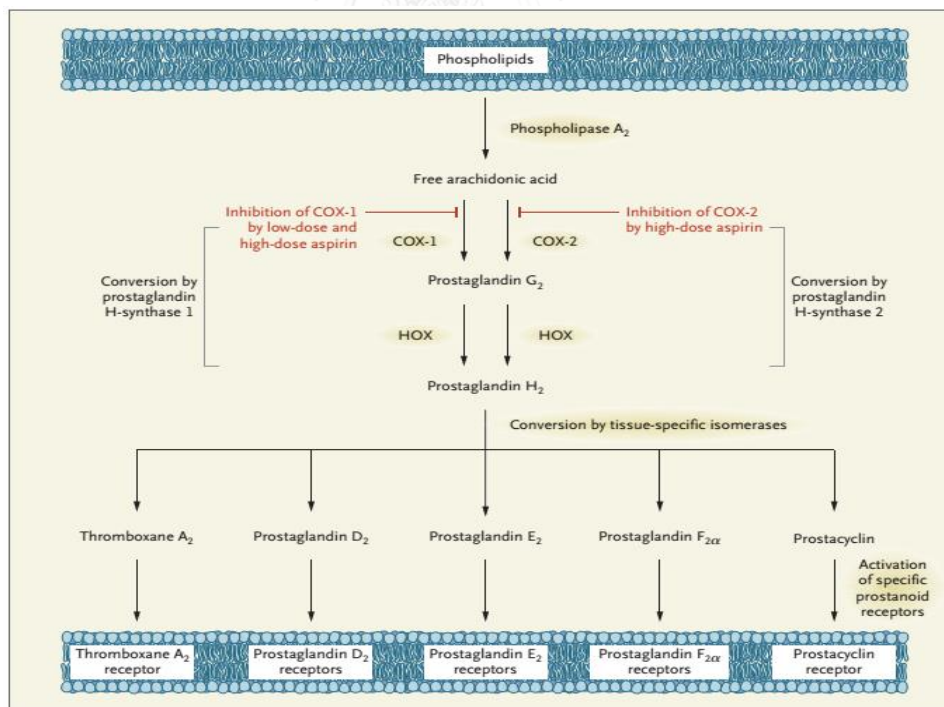


ภาพที่ 3 แสดงกลไกการเกิดการแข็งตัวของเลือดโดยเกล็ดเลือด

แอสไพริน คือยาต้านเกล็ดเลือดที่มีการนำมาใช้ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งการป้องกันปฐมภูมิและทุติยภูมิโดยแอสไพรินเป็นกลุ่มของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ซึ่งมีส่วนประกอบหลักคือกรดซาลิซิลิก (acetylsalicylic acid) ออกฤทธิ์ยับยั้งการ acetylation ของเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) หรือ prostaglandin H (PGH) synthase 1 และ synthase 2 หรือที่เรียกว่า COX-1 และ COX-2 อย่างถาวรซึ่งเอนไซม์นี้ทำการเปลี่ยน arachidonic acid ซึ่งมาจาก phospholipid membrane ของเกล็ดเลือด ไปเป็น prostaglandin  $H_2$  (PGH<sub>2</sub>) ซึ่งเป็นขั้นตอนแรกของการสังเคราะห์สาร prostenoid หัวชนิด ซึ่งรวมถึง thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) และ prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการสร้าง thromboxane A<sub>2</sub> ซึ่งเป็นสารสำคัญที่ทำให้เกิดการเกาะตัวของเกล็ดเลือด ดังภาพที่ 5

Endothelium cells ของหลอดเลือดจะมีทั้ง COX-1 และ COX-2 และ COX-2 ของหลอดเลือดนี้จะเป็นส่วนสำคัญในการสร้าง prostacyclin (PGI<sub>2</sub>)<sup>(16)</sup> โดยเกล็ดเลือดจะอาศัยกระบวนการที่เกิด prostaglandin H<sub>2</sub> เพื่อสร้าง thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) แต่หลอดเลือดจะสร้าง prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) เป็นหลัก

แอสไพรินขนาด low dose ออกฤทธิ์ผ่านการยับยั้ง Platelet COX-1 เป็นหลัก และมีผลต่อเนื่องจากการยับยั้งเกล็ดเลือด เช่น การลด inflammatory cytokines, oxygen free radicals, growth factors และอื่นๆ<sup>(17)</sup> โดยการออกฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดของแอสไพรินไม่แตกต่างกันในเพศชายหรือเพศหญิง แอสไพรินถูกดูดซึมโดยวิธี passive diffusion ได้จากกระเพาะและลำไส้เล็กส่วนบน ถ้ารับประทานแอสไพรินชนิดไม่เคลือบเมือ (non-enteric-coated) จะได้ระดับยาในพลาสมาสูงสุดที่เวลา 30-40 นาทีหลังรับประทาน แต่ถ้าหากรับประทาน aspirin ชนิดเคลือบเมือ (enteric-coated) จะใช้เวลาถึง 3-4 ชั่วโมงถึงจะได้ระดับยาสูงสุด และถ้าจะให้ยาออกฤทธิ์ได้เร็วต้องเคี้ยวหรือบดให้ละเอียดก่อน แอสไพรินจะถูก hydrolyze ด้วยเอนไซม์ esterase ที่ทางเดินอาหารและที่ตับ ได้เป็น salicylic acid แอสไพรินชนิดไม่เคลือบเมือจะมี oral bioavailability ประมาณร้อยละ 40 ถึงร้อยละ 50 แต่แอสไพรินชนิด enteric-coated ,ชนิดออกฤทธิ์นาน หรือชนิด microencapsulated จะมี bioavailability ต่ำกว่านี้ แอสไพรินมี plasma half life เพียงสิบห้านาทีถึงยี่สิบนาที แต่มีผลต้านเกล็ดเลือดตลอดอายุของเกล็ดเลือดที่สัมผัสกับแอสไพริน เนื่องจากฤทธิ์ของแอสไพรินที่มีต่อเอนไซม์ของเกล็ดเลือดจะเกิดขึ้นถาวรด้วยจึงหมดฤทธิ์ไปได้ด้วยการที่ร่างกายสร้างเกล็ดเลือดขึ้นมาใหม่ ด้วยเหตุนี้จึงสามารถให้แอสไพรินได้โดยให้เพียงวันละหนึ่งครั้งแม้แอสไพรินจะมี half-life ที่สั้นมาก



ภาพที่ 4 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาแอสไพริน ดัดแปลงมาจาก<sup>(18)</sup>

แอสไพรินเป็นยาต้านเกล็ดเลือดที่สำคัญในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยจำนวนหนึ่งเกิดภาวะดื้อต่อยาแอสไพริน (aspirin resistance) โดยภาวะดังกล่าวทำให้อัตราการเกิดโรคเส้นเลือดสมองและอัตราการอุดตันของเส้นเลือดหัวใจหลังผ่าตัดบายพาสมากขึ้น<sup>(19-21)</sup> โดยปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะดื้อต่อยาแอสไพริน มีทั้งจาก พันธุกรรม<sup>(22, 23)</sup> ความสม่ำเสมอของการใช้ยา<sup>(24)</sup> ชนิดของแอสไพริน<sup>(25)</sup> การใช้ยายับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะ (proton pump inhibitor)<sup>(26)</sup> และ เพศโดยเพศหญิงจะมีโอกาสเกิดมากกว่าเพศชายรวมทั้งอายุที่มากขึ้น<sup>(10, 27)</sup> และที่สำคัญโรคไตวายเรื้อรัง ก็พบภาวะนี้มากขึ้นอีกด้วย<sup>(10)</sup> ซึ่งสาเหตุในโรคไตวายเรื้อรัง อาจเกิดจากที่โรคไตวายเรื้อรังจะมีภาวะอักเสบในร่างกายร่วมด้วย<sup>(28)</sup> ทำให้การเปลี่ยน สาร arachidonic acid เป็น thromboxaneA2 มากขึ้นรวมทั้งมีการใช้ pathway อื่นที่ยาแอสไพรินไม่สามารถยับยั้งได้และ สารอนุพันธ์ของ arachidonic acid คือ isoprostane ที่ทำหน้าที่คล้าย thromboxaneA2 เพิ่มขึ้นอีกด้วย

การใช้ยาแอสไพรินในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด มีบทบาททั้งในคนที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อนแล้ว และคนที่ไม่เคยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน โดยในคนที่เคยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด มีหลายการศึกษาซึ่งยืนยันว่าแอสไพรินสามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด โรคเส้นเลือดสมอง ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นการศึกษาที่เป็น meta-analysis<sup>(29)</sup> ในผู้ป่วยที่เคยหรือกำลังเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่ายาต้านเกล็ดเลือดซึ่งส่วนใหญ่คือยาแอสไพริน ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่มี ความแตกต่างกันในขนาดที่ให้ระหว่างขนาดสูง(160-325 mg) หรือขนาดต่ำ( 75-150 mg) ส่วนในคนที่ไม่เคยมีโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน มีการศึกษาที่สนับสนุนการให้แอสไพริน เช่น meta-analysis<sup>(30)</sup> เปรียบเทียบการให้ยาแอสไพรินและ placebo พบว่าแอสไพรินสามารถลดการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด และโรคเส้นเลือดสมอง ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เพิ่มโอกาสการเกิดเลือดออกรุนแรงในทางเดินอาหารและเลือดออกที่ไม่ใช่ในสมอง โดยผลลัพธ์ที่เป็นประโยชน์จะมากกว่าผลเสียที่เกิดจากเลือดออกจะพบในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงโดยใน guideline ที่กล่าวถึงการให้แอสไพรินในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด American Heart Association<sup>(31)</sup> แนะนำให้ใช้แอสไพรินในผู้ชายที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในเวลา 10 ปี ตั้งแต่ร้อยละ 10ขึ้นไป แนวทางของ American college of chest physicians<sup>(32)</sup> ได้แนะนำแอสไพรินขนาดต่ำ ในผู้ที่ไม่เคยเป็นโรคหัวใจที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปเป็นคำแนะนำระดับ IIb และคำแนะนำล่าสุดจาก US Preventive Service Task Force 2016<sup>(33)</sup> แนะนำให้ใช้ในผู้ใหญ่อายุ 50-69 ปีที่มีความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่า 10% ในสิบปี ดังภาพที่ 6 แต่ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมีข้อมูลที่สนับสนุนไม่มาก การศึกษา meta-analysis ที่ทำในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ใช้ยาต้านเกล็ดเลือด<sup>(34)</sup> ซึ่งส่วนใหญ่คือยาแอสไพรินเพื่อป้องกันโรคหัวใจ

และหลอดเลือด แสดงให้เห็นว่ายาด้านเกล็ดเลือดสามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจขาดเลือดเมื่อเทียบกับคนที่ไม่ได้ยา(17การศึกษา, RR 0.87, 95%CI 0.76-0.99) แต่ยาด้านเกล็ดเลือดก็เพิ่มโอกาสเกิดเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย โดยไม่มีผลในการลดการเกิดโรคเส้นเลือดสมองและอัตราการตายโดยรวม(30 การศึกษา, RR 0.93, 95%CI 0.80-1.06) โดยผลทั้งหมดเหมือนกันในโรคไตวายเรื้อรังทุกระยะ มีการศึกษาถึงผลของการให้ยาแอสไพรินในกลุ่มผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีภาวะไตวายเรื้อรังร่วมด้วย พบว่ายาด้านเกล็ดเลือดสามารถลดอัตราการตายในกลุ่มที่ไตวายมากได้ดีกว่ากลุ่มที่มีไตวายน้อยกว่า<sup>(35)</sup> ดังภาพที่ 7 คำแนะนำจาก Kidney disease improving global outcome guideline 2012<sup>(5)</sup> จึงแนะนำให้ยาแอสไพรินในคนที่ความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าความเสี่ยงจากเลือดออก โดยให้เป็นคำแนะนำระดับ IIb

## Annals of Internal Medicine

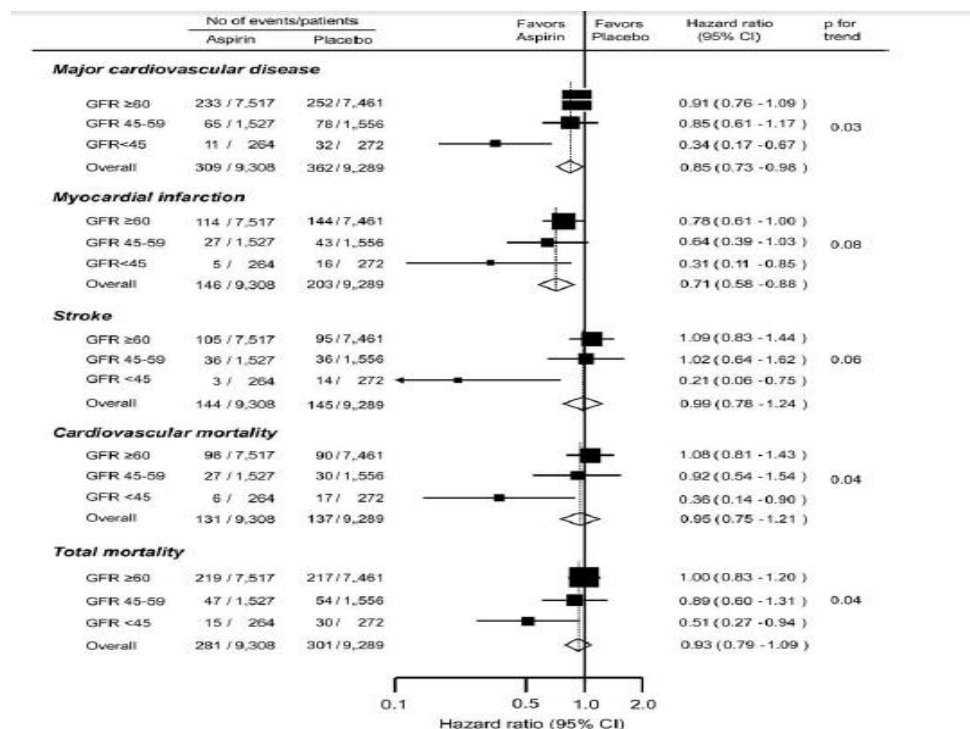


Population	Adults aged 50 to 59 y with a $\geq 10\%$ 10-y CVD risk	Adults aged 60 to 69 y with a $\geq 10\%$ 10-y CVD risk	Adults younger than 50 y	Adults aged 70 y or older
Recommendation	Initiate low-dose aspirin use. Grade: B	The decision to initiate low-dose aspirin use is an individual one. Grade: C	No recommendation. Grade: I (insufficient evidence)	No recommendation. Grade: I (insufficient evidence)
Risk Assessment	Primary risk factors for CVD are older age, male sex, race/ethnicity, abnormal lipid levels, high blood pressure, diabetes, and smoking. Risk factors for GI bleeding with aspirin use include higher aspirin dose and longer duration of use, history of GI ulcers or upper GI pain, bleeding disorders, renal failure, severe liver disease, and thrombocytopenia. The USPSTF used a calculator derived from the ACC/AHA pooled cohort equations to predict 10-y risk for first atherosclerotic CVD event.			
Preventive Medication	Aspirin's anticlotting effect is useful for primary and secondary CVD prevention because it potentially decreases the accumulation of blood clots that form as a result of reduced blood flow at atherosclerotic plaques, thereby reducing hypoxic damage to heart and brain tissue. The mechanisms for inhibition of adenoma or colorectal cancer development are not yet well-understood but may result from aspirin's anti-inflammatory properties.			
Treatment and Dosage	A reasonable approach consistent with the evidence is to prescribe 81 mg/d (the most commonly prescribed dose in the United States), and assess CVD and bleeding risk factors starting at age 50 y and periodically thereafter, as well as when CVD and bleeding risk factors are first detected or change.			
Balance of Benefits and Harms	The benefits of aspirin use outweigh the increased risk for bleeding by a moderate amount.	The benefits of aspirin use outweigh the increased risk for bleeding by a small amount.	The evidence on aspirin use is insufficient and the balance of benefits and harms cannot be determined.	The evidence on aspirin use is insufficient and the balance of benefits and harms cannot be determined.
Other Relevant USPSTF Recommendations	The USPSTF has made recommendations on smoking cessation and promoting a healthful diet and physical activity, as well as screening for carotid artery stenosis, coronary heart disease, high blood pressure, lipid disorders, obesity, diabetes, peripheral artery disease, and colorectal cancer. These recommendations are available on the USPSTF Web site ( <a href="http://www.uspreventiveservicestaskforce.org">www.uspreventiveservicestaskforce.org</a> ).			

For a summary of the evidence systematically reviewed in making this recommendation, the full recommendation statement, and supporting documents, please go to [www.uspreventiveservicestaskforce.org](http://www.uspreventiveservicestaskforce.org).

ภาพที่ 5 แสดงคำแนะนำล่าสุดของ U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement สำหรับ aspirin for primary prevention<sup>(33)</sup>





ภาพที่ 6 แสดง post hoc subgroup analysis ของการให้แอสไพรินในคนไข้ความดันโลหิตสูง ดัดแปลงมาจาก<sup>(35)</sup>

นอกจากนั้นการที่ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังมีภาวะเลือดออกได้มากกว่าคนปกติโดยถือว่าเป็นภาวะแทรกซ้อนรุนแรงที่พบได้บ่อยสาเหตุของภาวะเลือดออกง่ายมีจากหลายปัจจัย สาเหตุหลักเนื่องจากรวมมีการทำงานที่ผิดปกติในการทำงานของเกล็ดเลือด (platelet-platelet interaction)<sup>(36)</sup> และความบกพร่องในกระบวนการทำงานของเกล็ดเลือดกับหลอดเลือด (platelet -endothelial interaction) การทำงานที่ผิดปกติของเกล็ดเลือดเกิดจากหลายปัจจัย เช่นการทำงานที่ผิดปกติของ glycoprotein IIb/IIIa<sup>(37)</sup> ความผิดปกติของการปล่อยสารและการสร้าง ADP หรือ serotonin จากตัวเกล็ดเลือด<sup>(38)</sup> ทำให้ลดการสร้าง thromboxane A2 ความผิดปกติของ metabolism ของ arachidonic acid<sup>(39)</sup> โดยลักษณะเป็น ความผิดปกติทางหน้าที่ของ cyclooxygenase ความผิดปกติในตัวโครงสร้างของเกล็ดเลือด นอกจากนี้ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดการดำเนินงานผิดปกติของเกล็ดเลือดที่สำคัญคือ uremic toxins เนื่องจากการล้างไตสามารถลดภาวะเลือดออกผิดปกติได้และการเอาเกล็ดเลือดของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังไปใส่ใน plasma คนปกติ แล้วเกล็ดเลือดสามารถทำงานได้ปกติ<sup>(40)</sup> แสดงว่า uremic toxin น่าจะมีบทบาทสำคัญที่ทำให้เกิดเลือดออกผิดปกติในโรคไตวายมี uremic toxins หลายตัวที่เชื่อว่าขัดขวางการทำงานของกลไกการห้ามเลือดในระยะปฐมภูมิ เช่น urea, guanidinosuccinic acid, methylguanidine<sup>(41)</sup> นอกจากนี้ปริมาณเม็ดเลือดแดงที่ต่ำ หรือการเพิ่มขึ้นของ nitric oxide ซึ่งเกิดเนื่องจากการคั่งของ urea ทำให้มี L-arginine เพิ่มขึ้น และ

เนื่องจาก L-arginine เป็นสารตั้งต้นของ Nitric oxide ซึ่งสาร Nitric oxide ป้องกันการจับตัวของเกล็ดเลือดกับหลอดเลือดดังนั้นก็เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกง่ายในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

การตรวจการยับยั้งเกล็ดเลือดมีหลายวิธี<sup>(42)</sup> เช่นการนับจำนวนเกล็ดเลือดเองซึ่งต่อมาก็ใช้เครื่องอัตโนมัติในการนับเกล็ดเลือด ทั้ง automated cell counter methods, flow cytometric method เป็นต้น การดูลักษณะของเกล็ดเลือด การดูการทำงานของเกล็ดเลือดเบื้องต้นเช่น bleeding time, activated clotting timeหรือการดูplatelet aggregometry ซึ่งการดู platelet aggregation มีหลายวิธี<sup>(42)</sup> เช่น

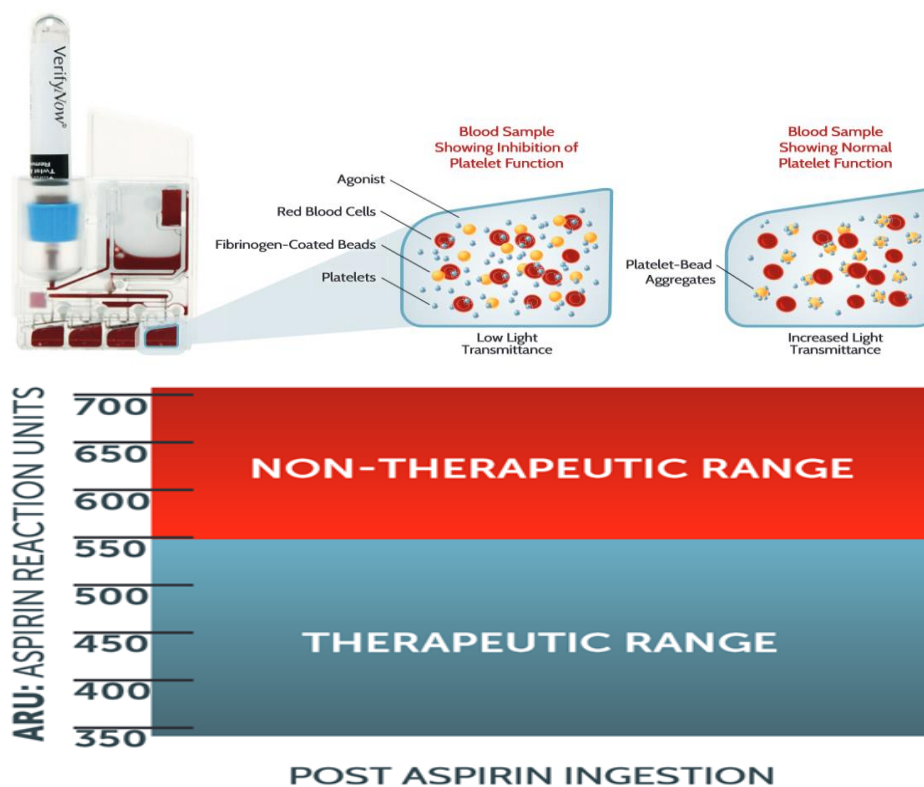
1. Light transmission aggregometer วัดความขุ่น ในพลาสมาที่ปั่นแยก เอาเม็ดเลือดแดงออก เรียกว่า platelet-rich plasma ซึ่งเริ่มต้นมีความขุ่นมาก โดยตั้งค่าเป็น 0% aggregation และปรับเครื่องให้พลาสมาที่ปั่นแยกเกล็ดเลือดออกแล้ว( platelet- poor plasma, PPP) เป็น 100% aggregation

เมื่อใส่สารกระตุ้นเกล็ดเลือดต่างๆลงไป พร้อมกับมีการกวนให้เข้ากันด้วย stirrer เกล็ดเลือดจะเกาะกลุ่มกันทำให้พลาสมาใสขึ้น แสงผ่านมากขึ้น โดยเครื่องจะพล็อตร้อยละของแสงที่ผ่านได้ในแกน Y ต่อช่วงเวลาในแกน X การตรวจชนิดนี้ถือเป็น gold standard ของการตรวจเกล็ดเลือด เนื่องจากมีการใช้อย่างกว้างขวางและใช้กันมานาน

2. Whole blood aggregometer วัดการเกาะกลุ่มในเลือดทั้งหมดซึ่งมีความขุ่นตลอดเวลา แต่เมื่อใส่สารกระตุ้นลงไป เกล็ดเลือดจะมาเกาะกับ electrode ทำให้เกิดการต้านทานการนำไฟฟ้า ทำให้สามารถวัดได้ การตรวจนี้พัฒนาขึ้นมาหลังการตรวจแรกมีข้อดีกว่าคือไม่ต้องปั่นเลือดทำให้ประหยัดเวลา ใช้ปริมาณเลือดน้อยกว่า

3. VerifyNow aspirin มีข้อดีคือสะดวกรวดเร็ว ทำได้ข้างเตียงคนไข้ ใช้เพื่อวัดการตอบสนองของเกล็ดเลือดต่อสารกระตุ้น arachidonic acid แล้วดูแสงที่ผ่านจากการวัดความขุ่นในเลือด โดยหลักการที่ว่า aspirin ยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดโดยยับยั้งเอนไซม์ COX1 ที่เปลี่ยน arachidonic acid เป็น thromboxaneA2 ทำให้เกิด platelet aggregation ดังนั้นถ้าแอสไพรินสามารถยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดได้ก็จะไม่เกิด platelet aggregation โดยใส่ agonist arachidonic acid กระตุ้นแล้วดูความสามารถของเกล็ดเลือดในการเกาะกลุ่มกันและจับกับ fibrin microparticle ถ้าเกล็ดเลือดเกิด aggregationและจับกับ fibrinogen- coated beadsจะทำให้แสงผ่านมากขึ้น โดย VerifyNow Aspirin จะคำนวณอัตราการเปลี่ยนแปลงของแสงที่ผ่านแล้วแสดงผลเป็น Aspirin Reaction Unit( ARU) ค่าที่เครื่องรายงานจะอยู่ระหว่าง 350-700 ARU โดยมีค่า cut off ที่ 550 ARU ตามมาตรฐานที่มีการศึกษากำหนดไว้<sup>(43, 44)</sup> โดยถ้ามากกว่าหรือเท่ากับ 550 ARU แสดงว่าแอสไพรินไม่สามารถยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดได้ซึ่งการตรวจด้วยวิธีดังกล่าวนี้ มีความ

สะดวก ถูกต้องแม่นยำ และเป็นที่ยอมรับในการประเมินการทำงานของเกล็ดเลือดได้เป็นอย่างดี การศึกษานี้จึงเลือกการตรวจเกล็ดเลือดโดยวิธีนี้



ภาพที่ 7 แสดงหลักการทำงานและการแปรผลการทำงานของเกล็ดเลือดด้วยเครื่อง VerifyNow

อุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจ VerifyNow

1. VerifyNow Instrument with Electronic Quality Control (EQC)
2. VerifyNow Aspirin Test Device (reagent device) โดยเก็บที่อุณหภูมิห้อง (2 องศาเซลเซียส ถึง 25 องศาเซลเซียส (36°-77°F) ถ้าแช่เย็นก่อนทดสอบต้องวางที่อุณหภูมิห้อง (18-25 องศาเซลเซียส )



ภาพที่ 8 แสดงเครื่อง VerifyNow Instrument และ VerifyNow Aspirin Test Device

3. หลอดสุญญากาศเก็บตัวอย่างเลือดฝาสีฟ้า 2-3 ซีซี ซึ่งมีสารกันเลือดแข็งตัวคือ 3.2% sodium citrate
4. อุปกรณ์เจาะเลือด หัวเข็มขนาด 21G หรือใหญ่กว่า

#### การเก็บตัวอย่าง

ตัวอย่างเลือดที่ใช้สามารถเก็บได้จากทั้งหลอดเลือดแดงหรือดำ โดยหลังเจาะต้องนำเลือดใส่ในหลอดเก็บตัวอย่างเลือดทันทีโดยให้ปริมาณถึงขีดสีดำข้างหลอดคือประมาณสองซีซี โดยตัวอย่างควรจะเก็บระหว่าง 2 ถึง 30 ชั่วโมงหลังการรับประทานยาแอสไพริน และเลือดต้องตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง อย่างน้อย 30 นาที แต่ไม่นานกว่า 4 ชั่วโมงก่อนจะนำไปตรวจด้วยเครื่อง VerifynowAspirin

### วิธีการเก็บตัวอย่าง

1. ใช้เลือดที่เจาะจากหลอดเลือดแดงหรือดำ โดยใช้หัวเข็มขนาด 21 หรือใหญ่กว่า ในการเจาะเลือด

2. หลังเจาะเลือดให้ทิ้งเลือดที่เจาะส่วนแรกอย่างน้อย 2 ซีซี และหากจะเก็บตัวอย่างเลือดด้วยหลอดบรรจุสารกันเลือดแข็งชนิดอื่น โดยเฉพาะ EDTA ให้ทำหลังจากเก็บเลือดเพื่อใช้ทดสอบ VerifyNow ครบแล้ว

3. เก็บเลือดให้ได้ปริมาณที่เหมาะสมในหลอดสุญญากาศ ค่อยๆเขย่าหลอดเก็บสุญญากาศ ประมาณ 5 ครั้งเพื่อผสมเลือดกับสารกันการแข็งตัวภายในหลอด

4. ตัวอย่างต้องเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง ไม่แช่เย็นหรือแช่แข็ง

5. ห้ามใช้เลือดที่มีลักษณะแข็งตัวแล้วในการทดสอบ

### การเก็บรักษาตัวอย่าง

ตัวอย่างเลือดจะต้องเก็บที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาทีก่อนที่จะมีการทดสอบแต่ไม่เกินสี่ ชั่วโมงหลังจากเก็บเลือด โดยต้องเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง( 18-25 C)

### สารที่มีผลรบกวนการตรวจ

P2Y12 inhibitor: อาจทำให้การตรวจการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติได้ อาจมีผลลดค่า ARU

ของการตรวจ VerifynowAspirin จึงต้องหยุดยาเหล่านี้ก่อนการตรวจ

- Plavix หยุดอย่างน้อย 5 วัน
- Ticlid หยุดอย่างน้อย 5 วัน
- Prasugrel หยุดอย่างน้อย 10 วัน

ยาด้านเกล็ดเลือดอื่นๆซึ่งมีผลลดค่า ARU ได้จึงต้องหยุดก่อนทำการตรวจ โดย

- Aggrenox หยุดอย่างน้อย 10วัน
- Persantine หยุดอย่างน้อย 12 ชั่วโมง
- Pletal / Cilostazol หยุดอย่างน้อย 12 ชั่วโมง

NSAIDs สามารถยับยั้งเกล็ดเลือดได้เหมือนยาแอสไพริน แต่ต่างกันตรงที่ NSAIDS ไม่สามารถยับยั้งเกล็ดเลือดได้ถาวร

- Ibuprofen หยุดอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
- Naproxen หยุดอย่างน้อย 24 ชั่วโมง
- Diclofenac (Voltaren, Cataflam) หยุดอย่างน้อย 24 ชั่วโมง
- Indocin หยุดอย่างน้อย 24 ชั่วโมง
- Feldene หยุดอย่างน้อย 50 ชั่วโมง

GP IIb / IIIa inhibitor: ผู้ป่วยที่ได้รับยา tirofiban (Aggrastat®) หรือ eptifibatide (Integrilin®) ภายในสองวันหรือ abciximab (ReoPro®) ภายในสองสัปดาห์ไม่ควรได้รับการทดสอบ

#### ค่าทางห้องปฏิบัติการที่สามารถทดสอบได้

ค่าความเข้มข้นเลือด (Hematocrit) ระหว่าง 29-56%

เกล็ดเลือด  $\geq 92,000$  ต่อไมโครลิตร

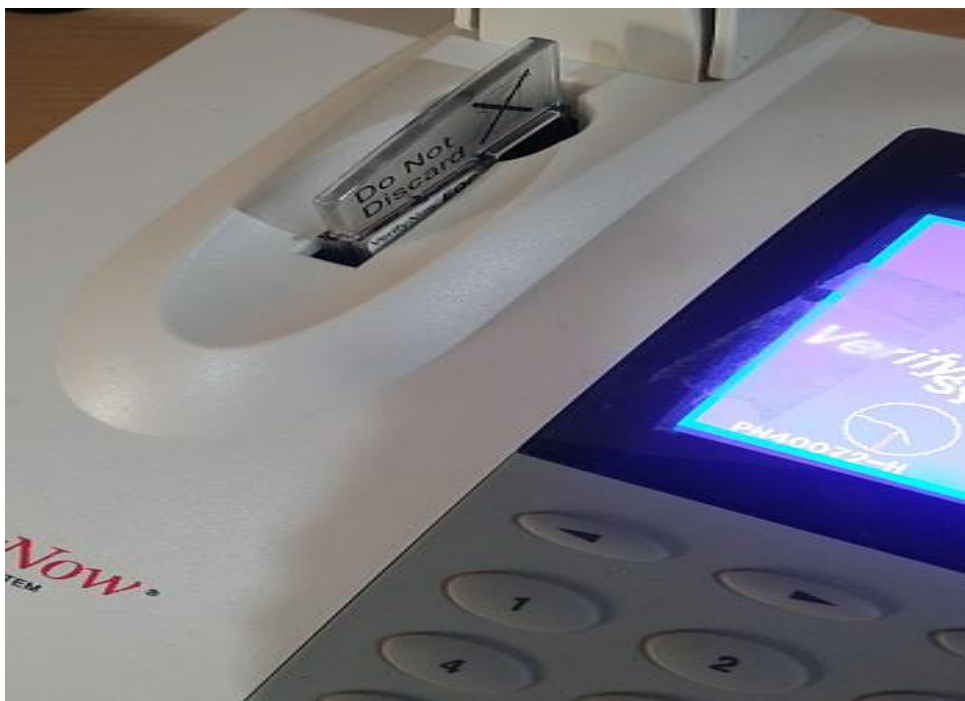
ไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 577 mg / dL

ระดับ fibrinogen ระหว่าง 164-529 mg / dL

#### การทดสอบตัวอย่างผู้ป่วย

1. เปิดเครื่อง เพื่อเริ่มต้นการทดสอบ
2. ทำ electronic quality control โดยใส่แผ่นควบคุมคุณภาพ เพื่อตรวจสอบการทำงานของเครื่อง

ของเครื่อง



ภาพที่ 9 แสดงการทำ electronic quality control โดยใส่แผ่นควบคุมคุณภาพ

3.เปิดช่อง VerifyNow Aspirin Test Device (reagent device) ถอดปลอกเข็ม และใส่เข้าช่องทดสอบในเครื่อง



ภาพที่ 10 แสดงวิธีการใส่ reagent device เข้าในเครื่องทดสอบ

4. กลับหลอดเก็บตัวอย่างเลือดไปมาห้าครั้ง ก่อนนำหลอดเก็บเลือดใส่ที่เข็มตรวจที่อยู่ในเครื่อง

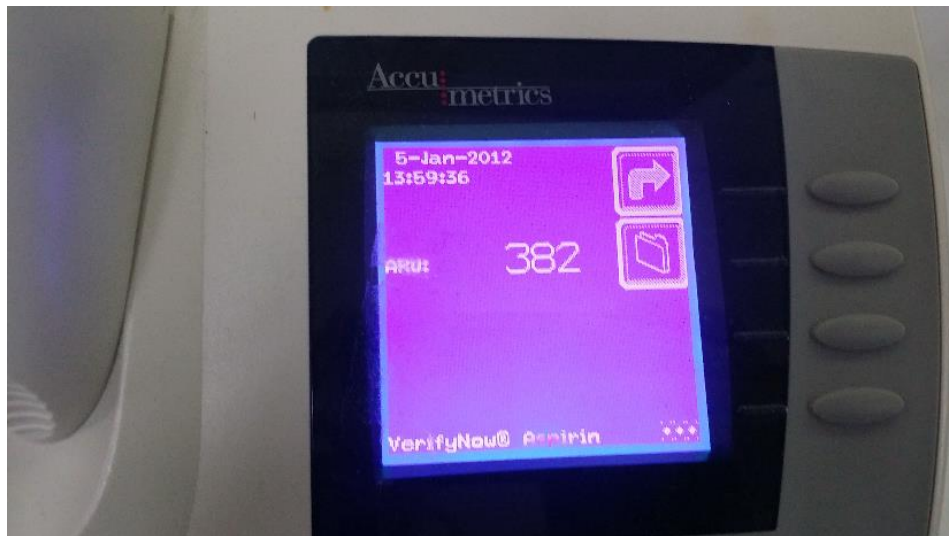
แล้วปิดฝา

5. ห้ามเปิดฝาคครอบหรือกดปุ่มใดๆจนกว่าเครื่องจะทดสอบเสร็จและรายงานผล

6. เครื่องมือที่จะใช้ทดสอบและแสดงผลในเวลาน้อยกว่าห้านาที

7. บันทึกหรือพิมพ์ผลตัวอย่าง





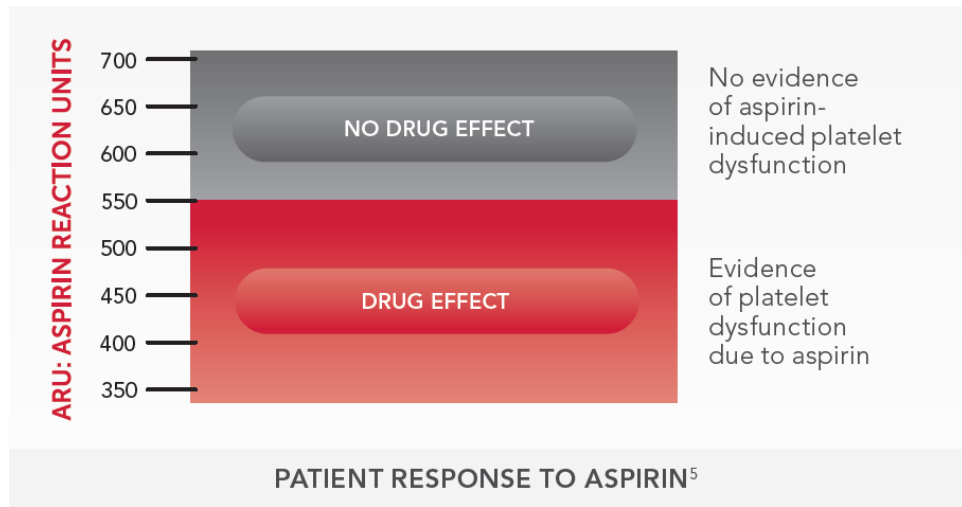
ภาพที่ 11 แสดงตัวอย่างค่าทดสอบที่เครื่องรายงาน

8. ทิ้งอุปกรณ์ทดสอบทั้งหมด / หลอดตัวอย่างในภาชนะขยะติดเชื้อที่เหมาะสม

#### ผลที่ได้รับรายงาน

ผลการทดสอบจะมีการรายงานเป็นแอสไพรินปฏิกิริยาหน่วย (ARU) ดังภาพที่ 13 แปลความหมายของผลทดสอบ:

- $\geq 550$  ARU – ทดสอบไม่พบความผิดปกติของเกล็ดเลือดที่สอดคล้องกับการได้รับยาแอสไพริน
- $< 550$  – ทดสอบพบความผิดปกติของเกล็ดเลือดจากยาแอสไพริน



ภาพที่ 12 แสดงการแปรผลค่า aspirin reaction units (ARU) จากเครื่อง VerifyNow Aspirin



## บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

### 3.1 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยแบบติดตามไปข้างหน้า (experimental clinical trial)

### 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

#### ประชากรเป้าหมาย(Target population)

ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง

#### ประชากรที่ใช้ในการศึกษา(Study population)

ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังและผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตปกติที่มารับการรักษาในโรงพยาบาล

จุฬาลงกรณ์

#### กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

- 1.อาสาสมัครทั้งชายและหญิงอายุตั้งแต่ 18 -80ปี
- 2.เป็นโรคไตวายเรื้อรังคือ  $GFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  ส่วนอาสาสมัครที่ค่าการทำงานของไตปกติ คือ  $GFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  หรือค่าครีอะตินินน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- 3.มี indication ในการให้ ASA for primary prevention สำหรับป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยการคำนวณ โดยใช้Framingham 10-year risk score in men and women<sup>(45)</sup> โดยจะเลือกอาสาสมัครที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดหัวใจในเวลา 10 ปีตั้งแต่ร้อยละ 10 ขึ้นไป โดยอาสาสมัครที่มีค่าไตปกติจะเลือกให้ match เพศกับอายุโดยอายุจะ match ให้อยู่ในช่วง 10 ปี กับกลุ่มอาสาสมัครไตวายเรื้อรัง

### กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. อาสาสมัครที่ไม่สมัครใจเข้าร่วมการศึกษา
2. อาสาสมัครที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก
  - เคยมีประวัติเลือดออกทางเดินอาหารมาก่อนภายในหกเดือน
  - เคยมีประวัติเลือดออกในศีรษะ หรือเส้นเลือดในสมองแตกมาก่อน
  - เคยมีประวัติเส้นเลือดสมองตีบในเวลาหกเดือน
  - มีประวัติอุบัติเหตุ ผ่าตัด ในระยะเวลาหนึ่งเดือน
  - ใช้อย่างน้อยหนึ่งตัวของยาต้านเกล็ดเลือดชนิดอื่น ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยาแก้ปวดชนิด NSAIDS และหยุดก่อนเข้าการวิจัยน้อยกว่าสิบวัน
  - มีเกล็ดเลือดต่ำกว่า 150000/mm<sup>3</sup> ค่าผลเลือดมีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด, Hb < 9 g/dl
  - ตรวจ stool occult blood แล้วเกิดผลบวก
3. อาสาสมัครเคยแพ้ยาแอสไพรินมาก่อน
4. อาสาสมัครตั้งครรภ์
5. มีโรคประจำตัวอื่นที่ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติ เช่นโรคตับวายเรื้อรัง รุนแรง โรคเกล็ดเลือดต่ำ โรคทางเม็ดเลือด โรคมะเร็งหรือโรคมะเร็งหรือโรคมะเร็งที่ต้านทานตนเอง (Autoimmune disease) เป็นต้น

### 3.3 ขนาดตัวอย่าง

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องมีการศึกษา<sup>(10)</sup> ที่ดูภาวะต้านเกล็ดเลือดในคนไข้ไตวายเรื้อรังเทียบกับผู้ใหญ่ไตปกติ ซึ่งสัดส่วนของภาวะต้านต่อแอสไพรินในคนไข้ไตวาย = 0.46 ส่วนในผู้ใหญ่ไตปกติ = 0.16

FREQUENCY OF ASPIRIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE AND CONTROLS

	Chronic renal failure group (n=245)		Control group (n=130)	p Value*
	Hemodialysis (n=115)	Stage 3-4 CKD (n=130)		
Aspirin resistance, no. (%)		85 (34.7)	22 (16.9)	<0.001
	53 (46.1)	32 (24.6)		<0.001 <sup>a,b</sup>
Aspirin reaction unit, ARU		511 ± 76	479 ± 72	<0.001
	549 ± 60	478 ± 74		<0.001 <sup>a,b</sup>
Median aspirin dose, mg/day		100	100	NS
	100	100		NS
Aspirin duration, months		27 ± 42	36 ± 67	NS
	18 ± 29	35 ± 50		0.009 <sup>c,d</sup>

ภาพที่ 13 แสดง สัดส่วนของ aspirin resistant ของกลุ่มคนไข้ไตวายเรื้อรังเทียบกับคนไข้ไตปกติ จากการศึกษาก่อนหน้านี้<sup>(10)</sup>

โดยใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับเปรียบเทียบสัดส่วนของสองกลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน โดย match อาสาสมัครกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

$$\frac{[Z_{\alpha}\sqrt{p_1(1-p_1)} + Z_{\beta}\sqrt{p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$\alpha = 0.05, \beta = 0.2$$

$$Z_{\alpha/2}=1.64$$

$$Z_{\beta}=0.84$$

$$p_1 = \text{สัดส่วนของคนไข้ไตวายที่มีการดื้อต่อแอสไพริน} = 0.46$$

$$p_2 = \text{สัดส่วนของคนปกติที่มีการดื้อต่อแอสไพริน} = 0.16$$

N=13 คนต่อกลุ่ม รวมทั้งหมด 26 คน

### 3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

1) กระบวนการคัดเลือกอาสาสมัครที่มีไตวายเรื้อรัง โดยคัดเลือกจากคลินิกผู้ป่วยนอกโรคไต หรือคลินิกอายุรกรรมทั่วไปโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยการศึกษาจากเวชระเบียนผู้ป่วย และคัดเลือกอาสาสมัครที่มีค่าไตปกติจากคลินิกอายุรกรรมทั่วไปโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์โดยอิงตามอายุ

และเพศของอาสาสมัคร โดยอาสาสมัครที่เข้าเกณฑ์แต่มีเกณฑ์การคัดออกจะถูกคัดออกจากการศึกษาที่เหลือจะดำเนินการตามข้อสองต่อไป

2) กระบวนการขอความยินยอมจากอาสาสมัคร โดยผู้ทำการวิจัยจะชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัยอย่างละเอียด สิทธิในการออกจากโครงการวิจัยโดยสมัครใจ และเปิดโอกาสให้ซักถามข้อสงสัยต่างๆ ให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนจะลงนามในเอกสารแสดงความยินยอม โดยทั้งหมดนี้ จะดำเนินการที่ แผนกผู้ป่วยนอกอายุรกรรม รพ.จุฬาลงกรณ์

3) เมื่ออาสาสมัครลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว จะทำการซักประวัติ ประเมินประวัติโรคประจำตัว ยาที่ใช้ในอดีตและปัจจุบัน ตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผ่านมา

4) อาสาสมัครที่เข้าร่วมในงานวิจัยจากการคัดเลือกตาม inclusion และ exclusion criteria นำอาสาสมัครไปตรวจเลือดเพื่อตรวจ platelet function test โดยวิธี VerifyNowAspirin โดยแบ่งอาสาสมัครตามผลการตรวจเลือดจะแบ่งเป็นกลุ่มที่มีค่าน้อยกว่า 550 ARU และ มากกว่าหรือเท่ากับ 550 ARU ถ้าตรวจได้ค่าน้อยกว่า 550 ARU จะไม่นำมาให้ยาแอสไพรินแต่เก็บข้อมูลเป็นอัตราการพบ

5) เก็บอาสาสมัครที่มีค่าการทำงานไตปกติ ทำการเจาะเลือดเหมือนอาสาสมัครไตวายในข้อสาม

6) จากนั้น อาสาสมัครจะได้รับยาแอสไพริน 81 mg non enteric coated รับประทานวันละครั้ง หลังจากนั้นอีก 1 สัปดาห์( ในการศึกษาต่างๆ <sup>(12, 13)</sup> เวลา 24 ชั่วโมงก็เพียงพอในการยับยั้งเกล็ดเลือด แต่เพื่อต้องการให้ยาเข้าถึงระดับคงที่(steady state) ซึ่งเป็นประมาณหนึ่งอาทิตย์) อาสาสมัครจะได้รับการประเมินถึง ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา ผลข้างเคียงของยา โดยจะได้รับการบันทึกโดยละเอียดไว้ในแฟ้มประวัติผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะถูกคัดออกหากไม่รับประทานยาสม่ำเสมอทุกวันหรือขอลงตัวออกจากงานวิจัยได้ตามความสมัครใจ

7) ทำการเจาะเลือดค่าการทำงานของเกล็ดเลือดโดยใช้วิธี VerifyNowAspirin หลังได้ aspirin ครบหนึ่งอาทิตย์ก่อนนำข้อมูลทั้งหมดไปประมวลผลอีกครั้ง

### 3.5 การรวบรวมข้อมูล

#### วิธีการเก็บข้อมูล

ข้อมูลส่วนตัว ประวัติโรคประจำตัว ยาที่ใช้ร่วมกัน การตรวจร่างกายปัญหาที่ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาแอสไพรินได้ ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา ผลข้างเคียงของยาแอสไพริน โดยข้อมูลทั้งหมดจะทำการบันทึกลงแบบฟอร์มเก็บข้อมูลในระหว่างเข้าร่วมงานวิจัย

### 3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย

1. กลุ่มผู้ป่วยเป็นเฉพาะผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังซึ่งเป็นผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เท่านั้นทำให้ได้ข้อจำกัดในการเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังทั่วไป

2. ไม่สามารถทราบได้ว่าผู้ป่วยได้ใช้ยาแอสไพรินอย่างสม่ำเสมอจริง

3. ผลการศึกษาวัดเฉพาะการต่ออายุแอสไพริน แต่ไม่ได้วัดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและอัตราการตายโดยรวม

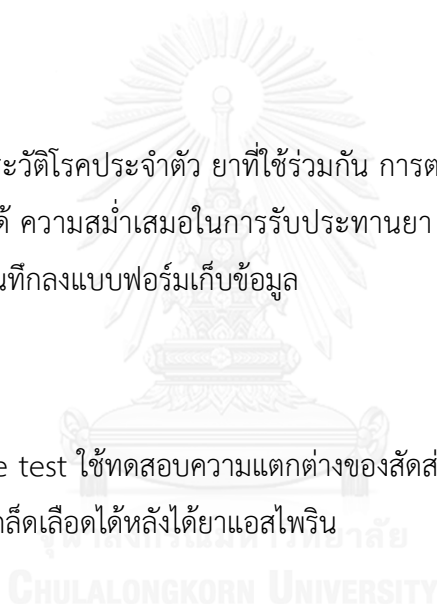
4. ค่า VerifyNowAspirin ที่ 550 ใช้สำหรับตรวจค่าการทำงานของเกล็ดเลือดในคนปกติ ไม่มีการศึกษาว่าค่านี้ในคนไตวายสามารถทำนายอัตราการตายหรืออัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ เหมือนคนที่ค่าไตปกติ

### 3.7 การรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลส่วนตัว ประวัติโรคประจำตัว ยาที่ใช้ร่วมกัน การตรวจร่างกายปัญหาที่ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาแอสไพรินได้ ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา ผลข้างเคียงของยาแอสไพริน โดยข้อมูลทั้งหมดจะทำการบันทึกลงแบบฟอร์มเก็บข้อมูล

### 3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้ Chi square test ใช้ทดสอบความแตกต่างของสัดส่วนระหว่างกลุ่มไตวายและกลุ่มที่ค่าไตปกติที่สามารถยับยั้งเกล็ดเลือดได้หลังได้ยาแอสไพริน

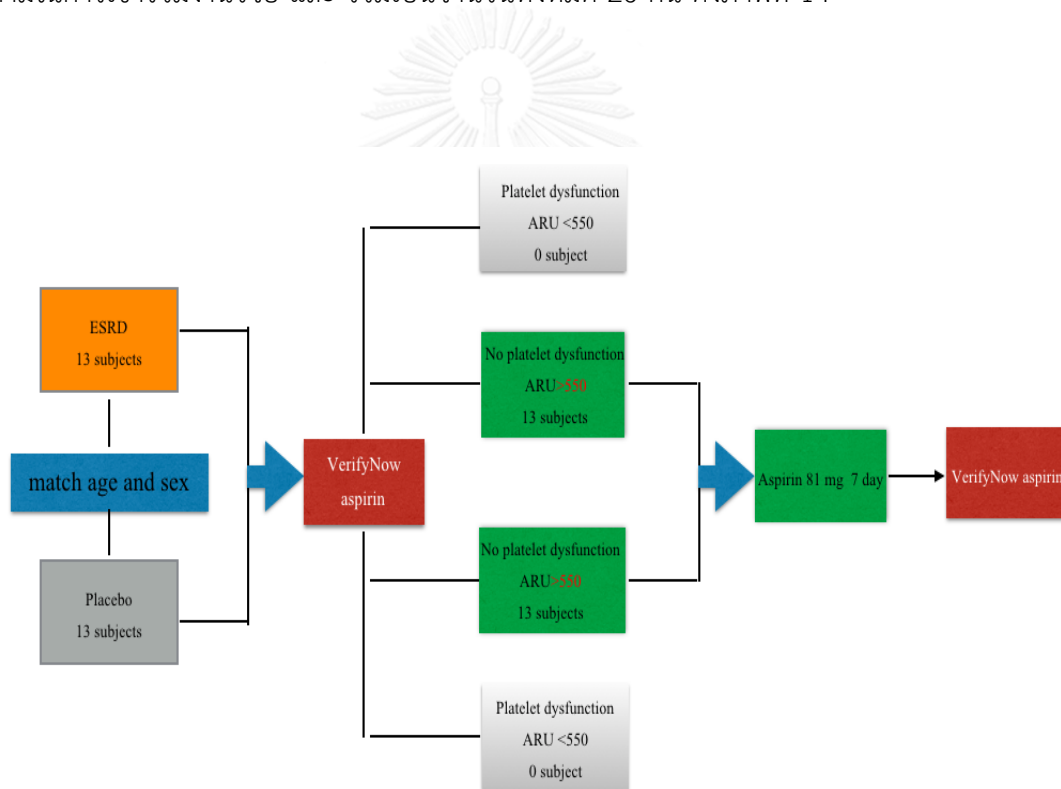


## บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

#### 1. ประชากรที่นำมาศึกษา

การศึกษาทำในระหว่างช่วงเดือน พฤศจิกายน 2558 ถึง มกราคม 2559 โดยผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังจำนวน 13 คนและผู้ป่วยที่ไตปกติจำนวน 13 คน ที่มารักษาที่คลินิกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่อยู่ในเกณฑ์การเข้าร่วมศึกษารวมถึงยินยอมเข้าร่วมวิจัย และไม่มีข้อห้ามในการเข้าร่วมงานวิจัย และ รวมเป็นจำนวนทั้งหมด 26 คน ดังภาพที่ 14



ภาพที่ 14 แสดงจำนวนผู้ป่วยในโครงการวิจัย และวิธีดำเนินงานวิจัย



## 2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

แบ่งตามค่าการกรองของเสียของไตคำนวณ (Glomerular filtration rate, GFR) โดยวิธี Cockcroft-Gault formula หรือใช้ค่า creatinine โดยถ้า  $GFR \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$  หรือ  $creatinine \leq 1 \text{ mg/dl}$  ให้เป็นกลุ่มไตปกติ และถ้า  $GFR \leq 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$  ให้เป็นกลุ่มไตวายเรื้อรัง โดยได้กลุ่มไตปกติ 13 ราย ซึ่งทั้ง 13 ราย มี  $GFR < 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  แต่ค่า creatinine  $\leq 1 \text{ mg/dl}$  ส่วนกลุ่มไตวายเรื้อรังมีคนที่ล้างไตอยู่ทั้งหมด 2 คนโดยทั้งสองคนล้างไตโดยผ่านทางหลอดเลือด รายแรกเป็นผู้ชายอายุ 43 ปีล้างไตผ่านทางหลอดเลือดมาประมาณ 6 ปีโดยล้างไตอาทิตย์ละสามครั้ง ส่วนอีกรายเป็นผู้หญิงอายุ 43 ปีล้างไตผ่านทางหลอดเลือดมาประมาณสามปี ล้างไตอาทิตย์ละสามครั้ง

โดยทั้งสองกลุ่มสามารถรับประทาน aspirin ได้จนครบการศึกษา คือ เจ็ดวัน

กลุ่มไตวายเรื้อรังมีอายุเฉลี่ย  $67.9 \pm 10.8$  ปี เป็นเพศชาย 9 คน (69.2%) เพศหญิง 4 คน (30.8%) ส่วนกลุ่มไตปกติ มีอายุเฉลี่ย  $64.3 \pm 7.8$  ปี เป็นเพศชาย 9 คน (69.2%) เพศหญิง 4 คน (30.8%) กลุ่มโรคไตวายเรื้อรัง เป็นความดันโลหิตสูง 13 คน (100%) เป็นเบาหวาน 6 คน (46.2%) เป็นโรคไขมันในเส้นเลือด 10 คน (76.9%) เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ 3 คน (23.1%) ส่วนกลุ่มไตปกติ มีโรคประจำตัว เป็นความดันโลหิตสูง 11 คน (84.6%) เป็นเบาหวาน 3 คน (23.1%) เป็นโรคไขมันในเส้นเลือด 10 คน (76.9%) เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ 1 คน (7.7%) กลุ่มไตวายเรื้อรังไม่มีคนสูบบุหรี่ กลุ่มไตปกติสูบบุหรี่ 1 คน (7.7%) กลุ่มไตวายเรื้อรังมีประวัติการใช้ยาแอสไพรินมาก่อน 9 คน (69.2%) กลุ่มไตปกติมีประวัติการใช้ยาแอสไพรินมาก่อน 2 คน (15.4%)

ดัชนีมวลกายเฉลี่ย (body mass index) กลุ่มไตวายเรื้อรัง คือ  $23.2 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$  กลุ่มไตปกติ คือ  $25.9 \pm 1.8 \text{ kg/m}^2$  ค่าเฉลี่ยความดันซิสโตลิกและไดแอสโตลิกกลุ่มไตวายเรื้อรัง คือ  $134.6 \pm 14.4 \text{ mmHg}$  และ  $71.1 \pm 13.3 \text{ mmHg}$  ตามลำดับ ส่วนกลุ่มไตปกติ คือ  $146.3 \pm 10.4 \text{ mmHg}$  และ  $80.3 \pm 9.3 \text{ mmHg}$  ตามลำดับ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าเฉลี่ย Bun และค่าเฉลี่ย creatinine กลุ่มไตวายเรื้อรัง คือ  $31.8 \pm 13.4 \text{ mg/dl}$  และ  $3.8 \pm 3.6 \text{ mg/dl}$  ตามลำดับ กลุ่มไตปกติ คือ  $10.9 \pm 1.9 \text{ mg/dl}$  และ  $0.82 \pm 0.1 \text{ mg/dl}$  ตามลำดับ ค่าการกรองของไต (GFR) เฉลี่ยของกลุ่มไตวายเรื้อรัง คือ  $9.7 \pm 4.5 \text{ ml/min/1.73m}^2$  กลุ่มไตปกติคือ  $39.69 \pm 8.03 \text{ ml/min/1.73m}^2$  ค่าเฉลี่ย Cholesterol ของกลุ่มไตวายเรื้อรังคือ  $190.4 \pm 48.3 \text{ mg/dl}$  กลุ่มไตปกติ คือ  $193.7 \pm 42.5 \text{ mg/dl}$  ค่าเฉลี่ย HDL ของกลุ่มไตวายเรื้อรังคือ  $44.2 \pm 11.2 \text{ mg/dl}$  กลุ่มไตปกติ คือ  $47.4 \pm 9.5 \text{ mg/dl}$  ค่าเฉลี่ย triglyceride ของกลุ่มไตวายเรื้อรังคือ  $141.7 \pm 43 \text{ mg/dl}$  กลุ่มไตปกติ คือ  $161.2 \pm 100.6 \text{ mg/dl}$  ค่าเฉลี่ย LDL ของกลุ่มไตวายเรื้อรังคือ  $111.46 \pm 33.6 \text{ mg/dl}$  กลุ่มไตปกติ คือ  $121.5 \pm 31.5 \text{ mg/dl}$  ค่าฮีโมโกลบินเฉลี่ยกลุ่มไตวายเรื้อรังคือ  $12.2 \pm 1.5 \text{ g/dl}$  กลุ่มไตปกติ คือ  $13.5 \pm 1.3 \text{ g/dl}$  ค่าเฉลี่ยของเกล็ดเลือด

ในกลุ่มไตวายเรื้อรังคือ  $242,230 \pm 66777$  /m<sup>3</sup> กลุ่มไตปกติ คือ  $272,923 \pm 57990$  /mm<sup>3</sup> ค่า 10-year risk ในการเกิด CHD โดยใช้ Framingham risk scoring กลุ่มไตวายเรื้อรัง คือ  $16.3 \pm 6.5\%$  กลุ่มไตปกติคือ  $15.3 \pm 4\%$

โดยสรุป พบว่าไม่มีความแตกต่างทางนัยสำคัญทางสถิติของอายุ (p=0.348) , เพศ(p=1.00) โรคความดันโลหิตสูง(p=0.480),โรคเบาหวาน(p=0.411), โรคไขมันในเส้นเลือด(p=1.00), โรคหลอดเลือดหัวใจ(p=0.593), การสูบบุหรี่(p=1.00) ,ค่าความดันไตเอสโทลี (p=0.053) ,ค่า cholesterol (p=0.855) ,ค่า HDL( p=0.447), ค่า triglyceride (p=0.529),, ค่าเกล็ดเลือด (p=0.223), ค่า 10-yr risk by Framingham (p=0.644) ของทั้งสองกลุ่ม

และพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ของดัชนีมวลกาย(p=0.032),ประวัติการใช้ยาแอสไพรินมาก่อน( p=0.005), ค่าความดันซิสโทลี( p=0.026), ค่า BUN( p=0.0001), ค่า creatinine(p=0.011), ค่า GFR( p=0.0001), ค่าฮีโมโกลบิน(p=0.026) ของกลุ่มไตวายเรื้อรังและกลุ่มไตปกติ

ตารางที่ 1 แสดงตารางเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มไตวายเรื้อรังและกลุ่มไตปกติ

Characteristic	ESRD(n = 13)	Control (n = 13)	p-value
Age – yr.	67.9±10.8	64.3±7.8	0.348
Gender male– no.(%)	9 (69.2)	9 (69.2)	1.00
BMI( kg/m <sup>2</sup> )	23.2±3.9	25.9±1.8	0.032
SBP( mmHg)	134.6±14.4	146.3±10.4	0.026
DBP( mmHg)	71.1±13.3	80.3±9.3	0.053
HT(%)	100	84.6	0.480
DM(%)	46.2	23.1	0.411
DLP(%)	76.9	76.9	1.00
IHD(%)	23.1	7.7	0.593
Smoking( %)	0	7.7	1.00
Prior ASA used(%)	69.2	15.4	0.005
BUN(mg/dl)	31.8±13.4	10.9±1.9	0.0001
Creatinine(mg/dl)	3.8±3.6	0.82±0.1	0.011
GFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	9.7±4.5	39.69±8.03	0.0001
Cockcroft-gault formula			
GFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	23.77±12.29	89.85±7.65	0.0001
MDRD equation			
Cholesterol(mg/dl)	190.4±48.3	193.7±42.5	0.855
HDL(mg/dl)	44.2±11.2	47.4±9.5	0.447
Triglyceride(mg/dl)	141.7±43.0	161.2±100.6	0.529
LDL(mg/dl)	111.46±33.6	121.5±31.5	0.438
Hb(g/dl)	12.2±1.5	13.5±1.3	0.026
Platelet counts(/mm <sup>3</sup> )	242,230±66777	272,923±57990	0.223
10-yr-risk(%)	16.3±6.5	15.3±4.0	0.644

### ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา

กลุ่มไตวายเรื้อรังและกลุ่มไตปกติ ตรวจค่า ARU ก่อนได้รับ aspirin ไม่มีค่าน้อยกว่า 550 ซึ่งแสดงว่าไม่มีความผิดปกติของเกล็ดเลือดก่อนได้รับแอสไพริน โดยกลุ่มไตวายเรื้อรัง มีค่าเฉลี่ย ARU ก่อนได้รับแอสไพรินเท่ากับ  $597.1 \pm 37.6$  ส่วนกลุ่มไตปกติมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $610.4 \pm 35$  ซึ่งไม่ต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.36$ )

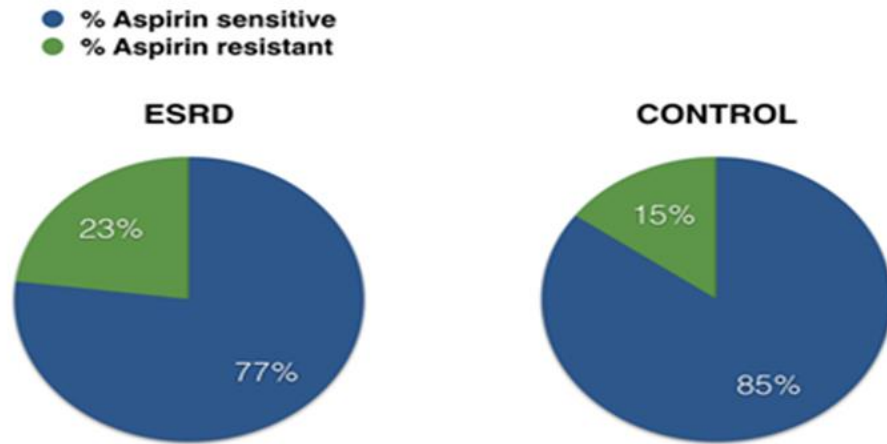
หลังได้รับแอสไพรินกลุ่มไตวายเรื้อรังมีค่าเฉลี่ย ARU เท่ากับ  $453.8 \pm 91.2$  กลุ่มไตปกติ มีค่าเฉลี่ย ARU เท่ากับ  $470.8 \pm 88.8$  ซึ่งไม่ต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.633$ )

เนื่องจากค่า ARU มีค่า cut off ที่ 550 หมายถึงว่าถ้าค่า  $ARU \geq 550$  แสดงว่าแอสไพรินไม่สามารถออกฤทธิ์ได้อย่างเหมาะสม

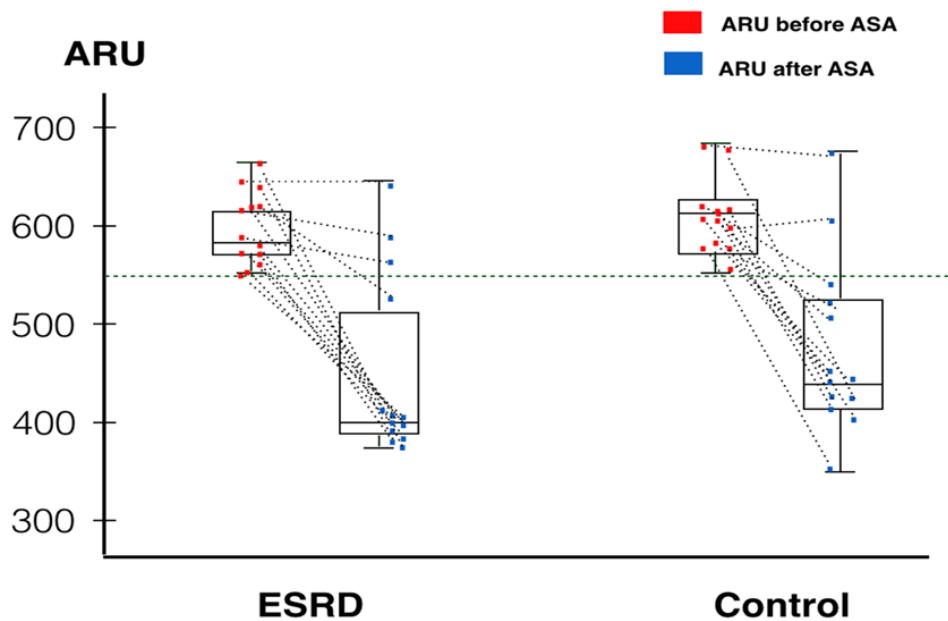
โดยกลุ่มไตวายเรื้อรังหลังจากรับประทานแอสไพรินแล้วมีค่า  $ARU \geq 550$  จำนวนสามคน คิดเป็น 23.1% ส่วนกลุ่มไตปกติมีจำนวน 2 คนคิดเป็น 15.4% ซึ่งไม่ต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=1.00$ )

ตารางที่ 2 แสดงค่าเฉลี่ย aspirin reaction units ของคนไข้ไตวายเรื้อรังและคนไข้ไตปกติ และร้อยละของการดื้อยาแอสไพรินของทั้งสองกลุ่ม

Characteristic	ESRD	control	P value
ARU pre aspirin	$597.1 \pm 37.6$	$610.4 \pm 35.0$	0.36
ARU post aspirin	$453.8 \pm 91.2$	$470.8 \pm 88.8$	0.63
Aspirin resistance-number (%)	3(23.1)	2(15.4)	1.00



ภาพที่ 15 แสดงสัดส่วนของการดื้อยาแอสไพรินของกลุ่มคนไข้ไตวายเรื้อรังและกลุ่มคนไข้ไตปกติ หลังได้แอสไพรินเป็นเวลาเจ็ดวัน



ภาพที่ 16 Box-and-whisker plots แสดงค่าข้อมูล ARU ในกลุ่มคนไข้ไตวายเรื้อรังและกลุ่มคนไข้ไตปกติก่อนและหลังได้รับแอสไพรินเป็นเวลาเจ็ดวัน

ในกลุ่มไม่โตปกติ มีหนึ่งรายหลังทานยามีอาการมึนหัว หนึ่งรายแสบท้อง หนึ่งรายไอบามาก แต่ทั้งสามรายสามารถทานยาได้ครบหนึ่งอาทิตย์โดยไม่ต้องหยุดยาในกลุ่มไตวายเรื้อรัง ไม่มีผลข้างเคียงของการรับประทานยาแอสไพริน

โดยข้อมูลของกลุ่มที่ดื้อยาแอสไพริน มีดังนี้

### กลุ่มไตวายเรื้อรัง

รายที่ 1 คนไข้ผู้ชายอายุ 56 ปี น้ำหนัก 71 กิโลกรัม สูง 167 เซนติเมตร ค่า BMI=25 kg/m<sup>2</sup> ไม่เคยได้รับยาแอสไพรินมาก่อน มีโรคประจำตัว คือความดันโลหิตสูง โรคไตวายเรื้อรังล้างไตทางเส้นเลือดมาห้าปี ล้างไตสามวันต่ออาทิตย์สม่ำเสมอ ไม่ได้สูบบุหรี่ ตรวจวัดความดันได้ 160/90 mmHg ค่า Bun/cr=62/13.9 mg/dl คำนวณ GFR ได้ 3 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ค่า cholesterol 141 mg/dl ค่า HDL 28 mg/dl ค่า tryglcride 117 mg/dl ค่า LDL 83 mg/dl ค่า hemoglobin 10 g/dl ค่า platelet 173,000/mm<sup>3</sup> ได้ค่า Aspirin reaction units (ARU) ก่อนกินแอสไพริน 580 หลังกินแอสไพริน 563

รายที่ 2 คนไข้หญิงอายุ 77 ปี น้ำหนัก 40 กิโลกรัม สูง 146 เซนติเมตร ค่า BMI=18 kg/m<sup>2</sup> เคยได้รับยาแอสไพรินมาก่อน for primary prevention แต่หยุดไปมากกว่าเจ็ดวันเพื่อทำฟัน มีโรคประจำตัว คือความดันโลหิตสูง เบาหวาน และไขมันสูง โรคไตวายเรื้อรังไม่ได้ล้างไต ไม่ได้สูบบุหรี่ ตรวจวัดความดันได้ 135/75 mmHg ค่า Bun/cr=32/2.2 mg/dl คำนวณ GFR ได้ 6 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ค่า cholesterol 222 mg/dl ค่า HDL 62 mg/dl ค่า tryglcride 119 mg/dl ค่า LDL128 mg/dl ค่า hemoglobin 11 g/dl ค่า platelet 133,000/mm<sup>3</sup> ได้ค่า Aspirin reaction units (ARU) ก่อนกินแอสไพริน 612 หลังกินแอสไพริน 588

รายที่ 3 คนไข้ชายอายุ 58 ปี น้ำหนัก 58 กิโลกรัม สูง 166 เซนติเมตร ค่า BMI=21 kg/m<sup>2</sup> เคยได้รับยาแอสไพรินมาก่อน for primary prevention แต่หยุดไปมากกว่าเจ็ดวันเนื่องจากขาดยา มีโรคประจำตัว คือความดันโลหิตสูง และไขมันสูง โรคไตวายเรื้อรังไม่ได้ล้างไต ไม่ได้สูบบุหรี่ ตรวจวัดความดันได้ 145/90 mmHg ค่า Bun/cr=30/2 mg/dl คำนวณ GFR ได้ 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ค่า cholesterol 200 mg/dl ค่า HDL 59 mg/dl ค่า tryglcride 103 mg/dl ค่า LDL126 mg/dl ค่า hemoglobin 12 g/dl ค่า platelet 273,000/mm<sup>3</sup> ได้ค่า Aspirin reaction units (ARU) ก่อนกินแอสไพริน 648 หลังกินแอสไพริน 646

### ในกลุ่มคนไข้ไตปรกติ

รายที่ 1 คนไข้ชายอายุ 56 ปี น้ำหนัก 76 กิโลกรัม สูง 162 เซนติเมตร ค่า BMI=29 kg/m<sup>2</sup> ไม่เคยได้รับยาแอสไพรินมาก่อน มีโรคประจำตัว คือความดันโลหิตสูง และไขมันสูง ไม่ได้สูบบุหรี่ ตรวจวัดความดันได้ 140/92 mmHg ค่า Bun/cr=11/0.9 mg/dl คำนวณ GFR ได้ 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ค่า cholesterol 228 mg/dl ค่า HDL 46 mg/dl ค่า tryglcride 390 mg/dl ค่า LDL108 mg/dl ค่า hemoglobin 15 g/dl ค่า platelet 205,000/mm<sup>3</sup> ได้ค่า Aspirin reaction units (ARU) ก่อนกินแอสไพริน 583 หลังกินแอสไพริน 589

รายที่ 2 คนไข้หญิง อายุ 63 ปี น้ำหนัก 69 กิโลกรัม สูง 153 เซนติเมตร ค่า BMI=29 kg/m<sup>2</sup> เคยได้รับยาแอสไพรินมาก่อน for primary prevention หยุดกินเจ็ดวันเพื่อส่องกล้องทางเดินอาหาร มีโรคประจำตัว คือความดันโลหิตสูง และไขมันสูง ไม่ได้สูบบุหรี่ ตรวจวัดความดันได้ 160/70 mmHg ค่า Bun/cr=13/0.7 mg/dl คำนวณ GFR ได้ 41 ml/min/1.73m<sup>2</sup> ค่า cholesterol 250 mg/dl ค่า HDL 48 mg/dl ค่า tryglcride 66 mg/dl ค่า LDL101 mg/dl ค่า hemoglobin 14 g/dl ค่า platelet 324,000/mm<sup>3</sup> ได้ค่า Aspirin reaction units (ARU) ก่อนกินแอสไพริน 670 หลังกินแอสไพริน 666

## บทที่ 5

### อภิปรายสรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษานี้พบว่า การให้แอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลาเจ็ดวัน ในคนไข้ไตวายเรื้อรังเทียบกับคนไข้ที่ไตปกติ มีสัดส่วนของการดื้อแอสไพริน (aspirin resistance) ไม่แตกต่างกัน

#### 5.2 อภิปรายผลวิจัยและเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่เคยศึกษา

จากการศึกษาแบบ single-center, non-randomized clinical, controlled study เก็บคนไข้ในคลินิกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยคนไข้ทั้งหมด 26 คน แบ่งเป็นกลุ่มไตวายเรื้อรัง 13 คน และ กลุ่มไตปกติ 13 คน

จากการศึกษาพบว่า ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยได้แก่ อายุ, เพศ, โรคประจำตัว ซึ่งคือ โรคความดันโลหิตสูง, โรคเบาหวาน, โรคไขมันในเส้นเลือด, โรคหลอดเลือดหัวใจ, การสูบบุหรี่, ค่าความดันไต แอสโทล, ค่า cholesterol, ค่า HDL, ค่า triglyceride, ค่า HDL, ค่าเกล็ดเลือด, ค่า 10-yr risk by Framingham ของทั้งสองไม่มีความแตกต่างทางนัยสำคัญทางสถิติของทั้งสองกลุ่ม ปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อแอสไพรินจากการศึกษาที่ผ่านมา เช่น อายุ เพศ<sup>(10, 27)</sup> มีค่าเท่ากันในทั้งสองกลุ่ม (เนื่องจากต้องการ match สองปัจจัยนี้ให้เท่ากันในทั้งสองกลุ่มจึงกำหนดให้สองปัจจัยนี้เท่ากัน) ส่วนค่าดัชนีมวลกาย ประวัติการใช้ยาแอสไพรินมาก่อน, ค่าความดันซิสโตล, ค่า BUN, ค่า creatinine, ค่า GFR, ค่าฮีโมโกลบิน มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของทั้งสองกลุ่ม

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรก ที่นำคนไข้โรคไตเรื้อรังและคนไข้ที่ไตทำงานปกติมาประเมินค่าการทำงานของเกล็ดเลือด (platelet reactivity) ด้วยเครื่อง verifyNow Aspirin เพื่อประเมินภาวะเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติก่อนที่จะนำมาให้ยาแอสไพริน เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาที่ดูสัดส่วนการดื้อของแอสไพรินในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง<sup>(10)</sup> พบว่ากลุ่มที่มีไตวายเรื้อรังเทียบกับคนไข้ที่ไตทำงานปกติ มีสัดส่วนการดื้อต่อยาแอสไพรินมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะในกลุ่มคนไข้ที่ล้างไต ส่วนในกลุ่มที่ไตวายเรื้อรังระยะที่สามและที่สี่พบว่าสัดส่วนการดื้อยาแอสไพรินไม่ต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เนื่องจากคนไข้ไตวายเรื้อรังมักมีการทำงานของเกล็ดเลือดผิดปกติอยู่แล้ว อาจทำให้ไม่สามารถบอกได้อย่างแน่ชัดว่าสัดส่วนของคนไข้ไตวายที่ดื้อต่อยาแอสไพรินอาจจะมากกว่าที่ตรวจพบได้จริงจากการศึกษาก่อนหน้านี้

ผลการศึกษาในการศึกษานี้พบว่าไม่ต่างกันของสัดส่วนการดื้อยาแอสไพรินของทั้งสองกลุ่ม อาจเนื่องจาก

1. ค่า sample size ของงานวิจัยนี้ถูกคำนวณมาจากความแตกต่างของสัดส่วนคนไข้ที่มี aspirin resistance ระหว่าง คนไข้ไตวายเรื้อรัง ที่ล้างไตกับคนปกติ<sup>(10)</sup> แต่ กลุ่มศึกษาในการศึกษานี้ เป็น คนไข้โรคไตวายเรื้อรัง เช่นกัน แต่มีคนไข้ที่ล้างไตแค่สองคนจากสิบสามคนซึ่งการทำงานของไตในการศึกษานี้จะดีกว่า คนไข้ที่นำมาคำนวณจากการศึกษาก่อนหน้านี้ ทำให้ผลการศึกษาจึงอาจไม่นัยสำคัญได้เหมือนกับการศึกษาก่อนหน้านี้

2. ค่า GFR ของการศึกษานี้ใช้วิธี Cockcroft- Gault Formula ไม่ใช่ MDRD เหมือน การศึกษาต้นฉบับที่นำมาคำนวณ sample size และเมื่อใช้วิธี MDRD มาคำนวณค่า GFR ในกลุ่ม ศึกษาทั้งหมดสิบสามคนในการศึกษานี้ พบว่า mean GFR จากเดิม 9.7 ml/min/1.73m<sup>2</sup> เปลี่ยนเป็น 23.7 ml/min/1.73m<sup>2</sup> นั่นแปลว่า คนไข้ทั้งหมดสิบสามคนใน การศึกษาที่คัดเลือกเข้า การศึกษา ค่าการทำงานของไตไม่ได้ต่ำเท่าการศึกษาก่อนหน้านี้

3. ถึงแม้จะมี inclusion criteria ชัดเจน ว่า GFR น้อยกว่าสิบห้าและ exclusion ในเรื่อง ของ bleeding แต่ ก็อาจเกิด selection bias ขึ้นได้



## รายการอ้างอิง

1. Chittinandana A, Chailimpamontree W, Chaloeiphap P. Prevalence of chronic kidney disease in Thai adult population. *J Med Assoc Thai.* 2006;89 Suppl 2:S112-20.
2. Ingsathit A, Thakkinstian A, Chaiprasert A, Sangthawan P, Gojaseni P, Kiattisunthorn K, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(5):1567-75.
3. nephrothai. TRT registry [cited 2015 10 jan ]. Available from: [http://www.nephrothai.org/trt/trt.asp?type=TRT&news\\_id=418](http://www.nephrothai.org/trt/trt.asp?type=TRT&news_id=418).
4. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
5. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2014;63(5):713-35.
6. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, Morrow DA, Hobbach HP, Wiviott SD, et al. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *Journal of the American College of Cardiology.* 2003;42(9):1535-43.
7. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Annals of internal medicine.* 2002;137(7):555-62.
8. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;106(8):974-80.
9. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *The New England journal of medicine.* 2004;351(13):1285-95.

10. Tanrikulu AM, Ozben B, Koc M, Papila-Topal N, Ozben T, Caymaz O. Aspirin resistance in patients with chronic renal failure. *Journal of nephrology*. 2011;24(5):636-46.
11. Kilickesmez KO, Kocas C, Abaci O, Okcun B, Gorcin B, Gurmen T. Follow-up of aspirin-resistant patients with end-stage kidney disease. *International urology and nephrology*. 2013;45(4):1097-102.
12. Patrono C, Ciabattini G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation*. 1985;72(6):1177-84.
13. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *The Journal of clinical investigation*. 1982;69(6):1366-72.
14. Protection of human subjects; Belmont Report: notice of report for public comment. *Fed Regist*. 1979;44(76):23191-7.
15. Moncada S, Vane JR. Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *The New England journal of medicine*. 1979;300(20):1142-7.
16. Topper JN, Cai J, Falb D, Gimbrone MA, Jr. Identification of vascular endothelial genes differentially responsive to fluid mechanical stimuli: cyclooxygenase-2, manganese superoxide dismutase, and endothelial cell nitric oxide synthase are selectively up-regulated by steady laminar shear stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(19):10417-22.
17. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.
18. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *The New England journal of medicine*. 2005;353(22):2373-83.
19. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular

- death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*. 2002;105(14):1650-5.
20. Eikelboom JW, Hankey GJ, Thom J, Bhatt DL, Steg PG, Montalescot G, et al. Incomplete inhibition of thromboxane biosynthesis by acetylsalicylic acid: determinants and effect on cardiovascular risk. *Circulation*. 2008;118(17):1705-12.
21. Gluckman TJ, McLean RC, Schulman SP, Kickler TS, Shapiro EP, Conte JV, et al. Effects of aspirin responsiveness and platelet reactivity on early vein graft thrombosis after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(9):1069-77.
22. Voora D, Horton J, Shah SH, Shaw LK, Newby LK. Polymorphisms associated with in vitro aspirin resistance are not associated with clinical outcomes in patients with coronary artery disease who report regular aspirin use. *Am Heart J*. 2011;162(1):166-72 e1.
23. Postula M, Kaplon-Cieslicka A, Rosiak M, Kondracka A, Serafin A, Filipiak KJ, et al. Genetic determinants of platelet reactivity during acetylsalicylic acid therapy in diabetic patients: evaluation of 27 polymorphisms within candidate genes. *J Thromb Haemost*. 2011;9(11):2291-301.
24. Kolandaivelu K, Bhatt DL. Overcoming 'resistance' to antiplatelet therapy: targeting the issue of nonadherence. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(8):461-7.
25. Grosser T, Fries S, Lawson JA, Kapoor SC, Grant GR, FitzGerald GA. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation*. 2013;127(3):377-85.
26. Charlott M, Grove EL, Hansen PR, Olesen JB, Ahlehoff O, Selmer C, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *Bmj*. 2011;342:d2690.
27. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*. 2001;88(3):230-5.

28. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney international*. 2004;65(3):1009-16.
29. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj*. 2002;324(7329):71-86.
30. Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*. 2012;172(3):209-16.
31. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*. 2002;106(3):388-91.
32. Executive Summary Correction: Correction to Recommendation in: Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2014;146(6):1694.
33. Bibbins-Domingo K, Force USPST. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of internal medicine*. 2016.
34. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD008834.
35. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(12):956-65.

36. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*. 2012;125(21):2649-61.
37. Benigni A, Boccardo P, Galbusera M, Monteagudo J, De Marco L, Remuzzi G, et al. Reversible activation defect of the platelet glycoprotein IIb-IIIa complex in patients with uremia. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1993;22(5):668-76.
38. Eknoyan G, Brown CH, 3rd. Biochemical abnormalities of platelets in renal failure. Evidence for decreased platelet serotonin, adenosine diphosphate and Mg-dependent adenosine triphosphatase. *American journal of nephrology*. 1981;1(1):17-23.
39. Remuzzi G, Benigni A, Dodesini P, Schieppati A, Livio M, De Gaetano G, et al. Reduced platelet thromboxane formation in uremia. Evidence for a functional cyclooxygenase defect. *The Journal of clinical investigation*. 1983;71(3):762-8.
40. Altschuler G, Marcus AJ, Ullman HL. Platelets and platelet phosphatides in uremia. *Blood*. 1960;16:1439-46.
41. Maejima M, Takahashi S, Hatano M. [Platelet aggregation in chronic renal failure--whole blood aggregation and effect of guanidino compounds]. *Nihon Jinzo Gakkai shi*. 1991;33(2):201-12.
42. พลภัทร วจนน์ครินทร์. การตรวจหน้าที่ของเกล็ดเลือดและการตรวจ Von Willebrand factor ทางห้องปฏิบัติการ. In: นภชาญ เชื้อประเสริฐ, editor. *Diagnosis approach in hematology: laboratory interpretation and clinical correlation*. กรุงเทพมหานคร: คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2555. p. 192-200.
43. Accumetrics. *VerifyNow Aspirin Package Insert*. 1-9-2006.
44. Nielsen HL, Kristensen SD, Thygesen SS, Mortensen J, Pedersen SB, Grove EL, et al. Aspirin response evaluated by the VerifyNow Aspirin System and light transmission aggregometry. *Thrombosis research*. 2008;123(2):267-73.
45. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.

## รายการอ้างอิง





## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาวณททัย ฉัตรสิงห์

วัน เดือน ปีเกิด 16 ธันวาคม พ.ศ.2527

ภูมิลำเนา จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษาและทำงาน

นิสิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2545-2550

แพทย์เพิ่มพูนทักษะที่โรงพยาบาลโยธธรร จังหวัดยโสธร)

2550-2551

แพทย์เพิ่มพูนทักษะที่โรงพยาบาลศรีรัตน์ จังหวัดศรีสะเกษ(สามเดือน

แพทย์ประจำโรงพยาบาลสนม จังหวัดสุรินทร์

2551-2553

แพทย์ประจำบ้าน สาขาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

2553-2557

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดหน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2557-ปัจจุบัน

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับ 1 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2550

วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์

2557

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย



