

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ระบาดวิทยาของโรคหัวใจและหลอดเลือดใน ผู้ป่วยเบาหวาน

การศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างโรคเบาหวานและโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นมากในช่วงหลายสิบปีที่ผ่านมา จาก Framingham study ในปี ค.ศ. 1979 (21) ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยอายุระหว่าง 45 ถึง 74 ปี หลังจากติดตามผู้ป่วยไปเป็นเวลา 20 ปี พบว่าผู้ป่วยเบาหวานมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจโคโรนารีมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานถึง 1.66 เท่าในเพศชาย และ 2.06 เท่าในเพศหญิง โดยได้ปรับลดความเสี่ยงของปัจจัยอื่นตามหลักการทางสถิติแล้ว จาก Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) ในปี ค.ศ. 1993 (2) พบว่าผู้ป่วยเบาหวานที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular risk factors) ซึ่งได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูงและการสูบบุหรี่ จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน (RR = 2.64) และพบว่าผู้ป่วยเบาหวานจะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานถึง 2-4 เท่า

จากการศึกษาของ Haffner SM และคณะในปี ค.ศ. 1998 (22) พบว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเป็นครั้งแรก ซึ่งเกิดร้อยละ 20 สำหรับผู้ป่วยเบาหวาน และร้อยละ 3.5 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน และเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซ้ำ ซึ่งเกิดร้อยละ 45 ในผู้ป่วยเบาหวานและร้อยละ 18.8 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน

จากการศึกษาของ Malmberg K และคณะในปี ค.ศ. 2000 (23) ทำการศึกษาในผู้ป่วย 8,013 คน โดยใช้ข้อมูลจาก the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry ในผู้ป่วยที่มีภาวะปวดเค้นหัวใจแบบไม่คงที่และผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบไม่มี Q-wave พบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานร่วมด้วยมีอัตราการตายมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน คือ พบร้อยละ 18 ในผู้ป่วยเบาหวานและร้อยละ 10 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน (Adjusted RR: 1.57; 95% CI: 1.38-1.81; $p < 0.001$) และพบว่าผู้ป่วยเบาหวานนั้นมีความเสี่ยงเท่ากับผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยเบาหวานเป็นตัวแปรอิสระในการทำนายอัตราการตายในระยะเวลา 2 ปี ผู้ป่วย non-ST elevation acute coronary syndrome ก็พบว่า

โรคเบาหวานเป็นตัวแปรอิสระในการทำนายอัตราการตายด้วยเช่นกัน โดยพบว่าหลังจากติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 30 วัน ผู้ป่วยเบาหวานมีอัตราการตายร้อยละ 5.5 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานมีอัตราการตายร้อยละ 3 ($p < 0.001$) (24)

จากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้นแสดงให้เห็นว่า โรคเบาหวานนั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ด้วยตัวของมันเองหลังจากปรับลดปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ตามวิธีทางสถิติแล้ว ซึ่งปัจจัยอื่นๆ ที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงขึ้น ได้แก่ (25)

1. ไมโครอัลบูมินูเรีย (Microalbuminuria)

ไมโครอัลบูมินูเรีย หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมีการขับอัลบูมินออกทางปัสสาวะ ในอัตรา 0.03 ถึง 0.3 กรัมต่อเดซิลิตร พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และ 2 (26) กลไกที่ไมโครอัลบูมินูเรียมีผลต่ออัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่า ไมโครอัลบูมินูเรีย อาจเกิดจากเยื่อหุ้มชั้นในของหลอดเลือดทำงานผิดปกติ เป็นผลให้ atherogenic lipoproteins สามารถแทรกซึมเข้าไปใน arterial wall ได้มากขึ้น (27) นอกจากนี้ ไมโครอัลบูมินูเรีย ยังเกี่ยวข้องกับปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดอื่นๆ ด้วย ได้แก่ ภาวะที่มีอินซูลินสูง (hyperinsulinemia), ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance), ภาวะอ้วนกลางลำตัว (central obesity) และภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (28)

2. ความผิดปกติของไลโปโปรตีน

เนื่องจากผู้ป่วยเบาหวานมักมีภาวะดื้อต่ออินซูลินร่วมด้วย ความผิดปกติของระดับไขมันในผู้ป่วยเบาหวาน คือ ระดับของ triglyceride สูงขึ้น เนื่องจากภาวะดื้อต่ออินซูลินทำให้การทำงานของเอนไซม์ lipoprotein lipase ลดลง (29) และภาวะน้ำตาลในเลือดสูงทำให้กระบวนการ glycation ของ Apo B เพิ่มขึ้น ทำให้ความจำของ hepatocyte receptors ต่อ LDL สูญเสียไป ทำให้ LDL มีค่าครึ่งชีวิตยาวขึ้น เป็นผลให้มีระดับ LDL สูงขึ้น การเพิ่มกระบวนการ glycation ของ HDL ทำให้มีการขับออกของ HDL เพิ่มขึ้น และค่าครึ่งชีวิตของ HDL ลดลง เป็นผลให้มีระดับ HDL ลดลง (6)

3. การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

ผู้ป่วยเบาหวานมีแนวโน้มที่จะเกิดลิ่มเลือด (thrombosis) ง่ายกว่าคนปกติ เนื่องจากความผิดปกติของการทำงานของเกล็ดเลือดและเยื่อบุชั้นในของหลอดเลือด (vascular endothelium) (30) ดังตารางที่ 1 พบว่าผู้ป่วยเบาหวานจะมีระดับของ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) สูงขึ้น (31) PAI-1 ที่สูงขึ้นนี้จะไปยับยั้งกระบวนการ fibrinolysis และพบว่ามี ความสัมพันธ์กับภาวะอินซูลินสูงและภาวะ triglyceride สูงด้วย (32) การที่ PAI-1 สูงขึ้นนี้ยังทำให้ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายซ้ำได้สูง หรือทำให้ แผลปิดอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยที่ทำการผ่าตัดตกแต่งเส้นเลือด (6)

นอกจากนี้ผู้ป่วยเบาหวานยังมีระดับ antithrombin III, protein C และ protein S (33) ลดน้อยลง ซึ่งเป็นผลให้เกิดลิ่มเลือดได้ง่ายขึ้นอีก

ตารางที่ 1 ความผิดปกติในการทำหน้าที่ของเกล็ดเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน (30)

ความผิดปกติในการทำหน้าที่ของเกล็ดเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน
<ul style="list-style-type: none"> ● เพิ่มการรวมตัวกันของเกล็ดเลือด ● เพิ่มการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ● ลดอายุของเกล็ดเลือด ● เพิ่มการสร้าง Prostanoids ที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว จากเกล็ดเลือด ● เกล็ดเลือดสร้าง Prostacyclin และ Prostanoids อื่นๆ ที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัวลดลง ● เกิดการเปลี่ยนแปลงของภาวะธำรงดุล (Homeostasis) ของ divalent cation ในเกล็ดเลือด เช่น Mg^{2+} ลดลง Ca^{2+} เพิ่มขึ้น ● เพิ่ม Nonenzymatics glycosylation ของโปรตีนในเกล็ดเลือด ● ลดขนาดของ Polyphosphoinositide ในเกล็ดเลือด ● เกล็ดเลือดผลิต Nitric oxide (NO) ลดลง ● เพิ่มกระบวนการ Phosphorylation ที่ myosin แบบ light chain ของเกล็ดเลือด ● เพิ่มการยึดติดของเกล็ดเลือดกับเยื่อบุชั้นในของหลอดเลือด

4. เยื่อชั้นในของหลอดเลือดทำงานผิดปกติ

ผู้ป่วยเบาหวานจะมีการทำงานของเอนไซม์ lipoprotein lipase ที่เซลล์เยื่อชั้นในของหลอดเลือดลดลง การเปลี่ยน VLDL ไปเป็น LDL จึงลดลง ซึ่งเป็นผลเสียต่อเซลล์เยื่อชั้นในของหลอดเลือด และภาวะน้ำตาลในเลือดสูงยังทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างของเยื่อชั้นในของหลอดเลือด โดยทำให้ชั้นเยื่อหนาตัวขึ้นเนื่องจากการสังเคราะห์ collagen และ fibronectin มากขึ้น (34,35) การเปลี่ยนแปลงการทำงานของเยื่อชั้นในของหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานแสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของเยื่อชั้นในของหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน (30)

การเปลี่ยนแปลงของเยื่อชั้นในของหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน
<ul style="list-style-type: none"> ● เพิ่มระดับของ Von Willebrand factor ในเลือด ● การแสดงออก การสังเคราะห์และระดับของ Endothelin-1 ในเลือดสูงขึ้น ● การปลดปล่อย Prostacyclin ลดลง ● ลดการปลดปล่อยของ Endothelium-derived relaxing factor NO และลดการตอบสนองต่อ NO ● การทำงานของ Fibrinolytic ลดลง ● เพิ่ม Thrombomodulin ที่ผิวของเซลล์เยื่อชั้นในของหลอดเลือด ● เพิ่มการเกิดลิ่มเลือดที่เซลล์เยื่อชั้นในของหลอดเลือด ● ลดการสลาย Glycosylated fibrin โดย Plasmin ● เพิ่มระดับของ Advanced glycosylated end products ● เพิ่มการสร้าง Anion generation และการทำลาย NO ● เพิ่มบทบาทของโมเลกุลที่ทำหน้าที่ยึดเกาะ

5. ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (Insulin resistance: IR)

ภาวะอินซูลินสูงหรือภาวะดื้อต่ออินซูลินเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยภาวะดื้อต่ออินซูลินมีความสัมพันธ์กับการเกิดไขมันในเลือดสูง ภาวะอ้วนกลางลำตัว และความดันโลหิตสูง การที่ภาวะอินซูลินสูงทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นนั้นอาจเป็นผลจากระบบประสาท sympathetic ทำงานมากผิดปกติเป็นเวลานาน ทำให้การเก็บกลับของโซเดียมที่ท่อไตเพิ่มขึ้น เกิดการเปลี่ยนแปลงการขนส่งของ cation หรือเกิดการเหนี่ยวนำให้เกิดการหนาตัวขึ้นของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (36) นอกจากนี้ ภาวะดื้อต่ออินซูลินยังทำให้ระดับของ HDL ลดลง เนื่องจากมีการทำงานของเอนไซม์ lipoprotein lipase ลดลง (37)

6. ความดันโลหิตสูง

ผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วยจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยพบว่าทุกๆ 5 mmHg ของ diastolic หรือ systolic blood pressure ที่เพิ่มขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดร้อยละ 20-30 (38) จาก United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ในปี ค.ศ. 1998 (39) พบว่าการลด systolic blood pressure ลงทุกๆ 10 mmHg จะสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายได้ร้อยละ 11 สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวกับหลอดเลือดขนาดใหญ่ (macrovascular) ได้ร้อยละ 13 และลดอัตราการตายที่เกี่ยวข้องกับเบาหวานได้ร้อยละ 15

7. การสูบบุหรี่

ผู้ชายที่สูบบุหรี่จะมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจโคโรนารี การเกิดโรคหัวใจโคโรนารีและการตายจากสาเหตุอื่นๆ มากกว่าผู้ชายที่ไม่สูบบุหรี่ (RR=2.11, 1.48, 1.96 ตามลำดับ) (40) โดยเฉพาะผู้ป่วยเบาหวานที่สูบบุหรี่ร่วมด้วย พบว่าความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวกับหลอดเลือดขนาดใหญ่และขนาดเล็ก (microvascular) จะเพิ่มขึ้นมาก (41)

8. ภาวะน้ำหนักเกินหรือภาวะอ้วน

มีหลักฐานว่าภาวะน้ำหนักเกินเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจโคโรนารี โดยพบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะอ้วนกับอัตราการตายจากโรคหัวใจโคโรนารีจากหลายการศึกษา ได้แก่ Framingham Heart Study, Nurses' Health Study, Buffalo Health study และ Cancer Prevention Study (42)

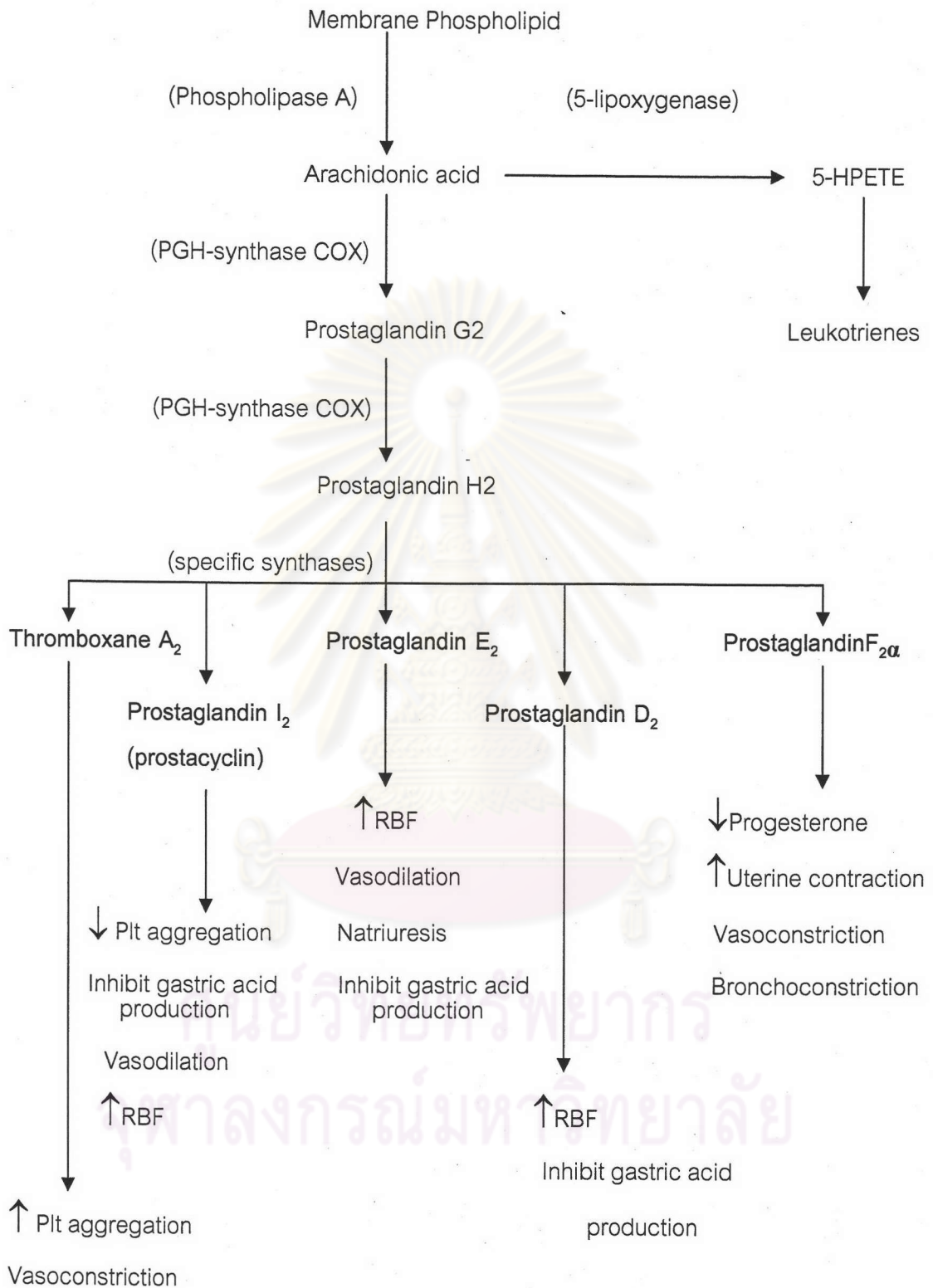
กลไกการออกฤทธิ์ของแอสไพริน (43)

แอสไพริน ออกฤทธิ์โดยการไปรบกวนกระบวนการสังเคราะห์ทางชีวภาพ (biosynthesis) ของ cyclic prostanoids ได้แก่ thromboxane A_2 (TXA_2), prostacyclin, และ prostaglandins อื่นๆ ซึ่ง prostanoids เหล่านี้ได้มาจาก membrane phospholipids (รูปที่ 1) เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน โดยเอนไซม์ phospholipase A ได้เป็น arachidonic acid จากนั้น arachidonic acid ถูกเปลี่ยนเป็น prostaglandin G_2 และ prostaglandin H_2 ตามลำดับ โดยเอนไซม์ PGH-synthase แล้ว prostaglandin H_2 จะถูกเปลี่ยนเป็น prostaglandins E_2 , D_2 , $F_{2\alpha}$, I_2 (prostacyclin) และ TXA_2 ซึ่งเป็นสารที่เกี่ยวข้องกับการทำหน้าที่ต่างๆ ของเซลล์ต่อไป

เอนไซม์ PGH-synthase อาจเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า COX (cyclooxygenase) ซึ่งมี 2 isoforms ได้แก่ COX-1 พบในสภาวะปกติของร่างกาย ทำหน้าที่สังเคราะห์ prostaglandins ที่เกี่ยวกับการทำงานของเซลล์ในสภาวะปกติ เช่น การปกป้องเซลล์เยื่อของกระเพาะอาหาร การควบคุมการไหลเวียนของเลือดที่ไตและควบคุมการทำงานของเกล็ดเลือด ส่วน COX-2 ไม่พบในสภาวะปกติ จะพบเมื่อร่างกายเกิดการอักเสบขึ้นเพื่อทำหน้าที่สร้าง prostaglandins ที่ตอบสนองต่อการอักเสบ

แอสไพรินยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PGH-synthase / COX แบบถาวร โดยทำให้เกิดปฏิกิริยา acetylation ที่ตำแหน่ง serine 530 ของเอนไซม์ COX-1 และที่ตำแหน่ง serine 516 ของเอนไซม์ COX-2 พบว่าแอสไพรินสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX-1 ได้แรงกว่าเอนไซม์ COX-2 ถึง 170 เท่า ผลจากการที่แอสไพรินยับยั้งการทำงานของทั้งเอนไซม์ COX-1 และเอนไซม์ COX-2 นี้ทำให้ arachidonic acid ไม่สามารถเปลี่ยนไปเป็น PGH_2 มีผลให้การสร้าง prostaglandins และ TXA_2 ลดลง

เมื่อมีสิ่งต่างๆ มากกระตุ้นเกล็ดเลือด เช่น collagen, thrombin และ adenosine diphosphate (ADP) เกล็ดเลือดจะสร้าง TXA_2 และไปกระตุ้นให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น ร่วมกับเกิดการหดตัวของหลอดเลือด ดังนั้นเมื่อแอสไพรินไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PGH-synthase / COX จึงทำให้มีการสร้าง TXA_2 ลดลง และมีผลยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้ ถึงแม้ว่าแอสไพรินจะทำให้การสร้าง PGI_2 ลดลงด้วย ในขณะที่ PGI_2 นั้นมีฤทธิ์ตรงกันข้ามกับ TXA_2 คือ ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ทำให้หลอดเลือดเกิดการขยายตัวและเพิ่มการไหลเวียนของเลือด แต่พบว่าแอสไพรินมีผลยับยั้งการสร้าง TXA_2 ได้เด่นกว่า จึงทำให้แอสไพรินมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้



รูปที่ 1 การสร้าง Prostaglandins จาก arachidonic acid และ physiological effects ของ Prostaglandins (43)

ยังมีอีกหลายกลไกที่ทำให้แอสไพรินมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้ เช่น แอสไพรินช่วยให้ neutrophils ไปยับยั้งการกระตุ้นเกล็ดเลือดผ่านกระบวนการ NO/cGMP-dependent (44) และแอสไพรินยังไปยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์ prostacyclin จากเซลล์เยื่อชั้นในของหลอดเลือด มีผลให้มีการสร้าง NO เพิ่มขึ้น (45) นอกจากนี้ยังพบว่าแอสไพรินอาจมีส่วนช่วยลดการเกิดกระบวนการ atherosclerosis โดยการปกป้อง LDL จากการเกิดปฏิกิริยา ออกซิเดชัน (46)

มีหลายกลไกที่ใช้อธิบายประโยชน์ของแอสไพรินในการเป็น antioxidant เช่น แอสไพรินยับยั้งการเปลี่ยน hydroxyl radicals ไปเป็นอนุพันธ์ของ 2,3- และ 2,5-dihydroxybenzoate ได้โดยตรง และยับยั้งการเกิด Oxy-radical flux (47) และยังไปทำปฏิกิริยา acetylate ที่ ϵ -amino groups ของ lysine residues ในโปรตีน จึงป้องกันการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของ lipoprotein และ fibrinogen เพราะการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ทำให้ fibrin รวมตัวกันมากขึ้น (48) และการเกิดกระบวนการ acetylation ของ lysine จะเพิ่มการเกิดกระบวนการ fibrinolysis (49) อาจเป็นไปได้ว่าผลจากการเกิดกระบวนการเหล่านี้ร่วมกัน มีส่วนช่วยลดการตอบสนองต่อการอักเสบในผู้ป่วยโรคหัวใจโคโรนารีได้ (50)

เภสัชจลนศาสตร์ของแอสไพริน

แอสไพรินรูปแบบออกฤทธิ์เร็ว เช่น ชนิดน้ำ ชนิดเม็ดตอก จะมีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ประมาณร้อยละ 50 แอสไพรินชนิดเม็ดเคลือบมีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ลดลง คือ ประมาณร้อยละ 25 จากการศึกษาในอาสาสมัครที่สุขภาพดี พบว่าเมื่อให้แอสไพรินชนิดน้ำ ขนาด 325 มิลลิกรัม ครั้งเดียว แอสไพรินสามารถยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดได้ภายใน 30 นาที แอสไพรินถูกดูดซึมที่บริเวณทางเดินอาหารส่วนต้น และสามารถยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดได้ ก่อนที่จะสามารถตรวจวัดระดับของแอสไพรินในเลือดได้ สาเหตุเกิดจากแอสไพรินยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX ในระหว่างที่แอสไพรินสัมผัสกับเกล็ดเลือดใน portal circulation ก่อนที่จะถูก metabolize ไปเป็น salicylate ในกระแสเลือด เมื่อให้แอสไพรินชนิดน้ำ ขนาด 40-80 มิลลิกรัมต่อวัน แอสไพรินจะสามารถยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดได้มากกว่าร้อยละ 95 หลังจากให้แอสไพรินเป็นเวลา 4-5 วัน และเมื่อให้แอสไพรินชนิดเม็ดเคลือบ ขนาด 80-100 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าแอสไพรินสามารถยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดได้มากกว่าร้อยละ 95 ภายใน 3-5 วัน (51)

บทบาทของยาแอสไพรินในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด

แอสไพริน หรือ salicylic acid เป็นสารที่สกัดได้จากเปลือกของต้น Willow เป็นที่รู้จักกันมานานกว่า 200 ปี ซึ่งในอดีตใช้ยาแอสไพรินเพื่อลดไข้ แก้ปวด และลดการอักเสบ จนกระทั่งประมาณ 70 ปีที่ผ่านมา จึงได้เริ่มรู้จักฤทธิ์ในการต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของแอสไพรินขึ้น ทำให้มีการศึกษาเกิดขึ้นมากมาย

การใช้แอสไพรินในโรคหัวใจโคโรนารี

1. การรักษาในกรณีเฉียบพลัน (Acute therapy)

1.1 ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายอย่างเฉียบพลัน

จาก Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) ในปี ค.ศ. 1988 (52) ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 17,187 ราย ที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายอย่างเฉียบพลันภายใน 24 ชั่วโมง แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับ streptokinase ขนาด 1.5 MU โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดใน 1 ชั่วโมง กลุ่มที่ได้รับแอสไพรินขนาด 162.5 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 30 วัน กลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 2 ชนิด และกลุ่มที่ไม่ได้รับยาทั้ง 2 ชนิด ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 5 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินอย่างเดียว สามารถลดการตายจากโรคหลอดเลือดได้ร้อยละ 23 และลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายซ้ำและหลอดเลือดสมองอุดตันแบบไม่เป็นอันตรายถึงชีวิตได้ร้อยละ 50 โดยไม่เพิ่มภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวกับการมีเลือดออก รวมทั้งภาวะเลือดออกในสมอง กลุ่มที่ได้ streptokinase อย่างเดียว มีอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดลดลงร้อยละ 25 และร้อยละ 42 ในกลุ่มที่ได้รับยาทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน และเมื่อติดตามไปเป็นเวลา 10 ปี พบว่าแอสไพรินยังสามารถลดอัตราการตายได้อย่างน้อย 10 ปี (53)

1.2 การใช้แอสไพรินในผู้ป่วยที่มีอาการปวดเค้นหัวใจแบบไม่คงที่และกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบ non-ST-segment elevation อย่างเฉียบพลัน

มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการใช้แอสไพรินในการรักษาอาการปวดเค้นหัวใจแบบไม่คงที่ เช่น VA Cooperative study ในปี ค.ศ. 1983 (54) , Canadian multicenter trial ในปี ค.ศ. 1985 (55) , RISC ในปี ค.ศ. 1991 (56) และการศึกษาของ Théroux และคณะในปี ค.ศ. 1988 (57) โดยใช้แอสไพรินขนาดต่างๆ กัน ตั้งแต่ 75-1300 มิลลิกรัมต่อวัน

และระยะเวลาในการให้ยาเริ่มจากมีอาการครั้งแรก คือระยะเวลาตั้งแต่ ต่ำกว่า 24 ชั่วโมงถึง ต่ำกว่า 8 วัน การศึกษาเหล่านี้ให้ผลลัพธ์ไปในทางเดียวกัน คือ แอสไพรินสามารถลดอัตราการตายและลดอัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบไม่เป็นอันตรายถึงชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ในการศึกษาของ Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden (RISC) trial ในปี ค.ศ. 1990 (58) พบว่าการรักษาด้วยแอสไพรินขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดการเกิดอาการปวดแสบหัวใจอย่างรุนแรงชนิดที่ต้องใช้ท่อหรือสายสวน (catheterization) ที่หัวใจได้ถึงร้อยละ 40 ในช่วงเวลา 3 เดือน และร้อยละ 29 ในช่วงเวลา 12 เดือน

การให้แอสไพรินขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวัน ยังสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด และลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดเลือด (ischemia) แบบไม่มีอาการ จากการทดสอบแบบ treadmill หลังจากเกิดภาวะเจ็บหน้าอกแบบไม่คงที่หรือโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบ non-Q-wave (59)

จากการศึกษาในผู้ป่วย 4000 รายที่มีภาวะเจ็บหน้าอกแบบไม่คงที่ เมื่อให้การรักษาด้วยแอสไพรินเปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่าแอสไพรินสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแบบไม่เป็นอันตรายถึงชีวิต (nonfatal stroke) หรือหัวใจขาดเลือดหรือการตายจากโรคทางหลอดเลือดได้ร้อยละ 5 (absolute risk reduction = 5%) (4)

จากการศึกษาแบบ meta-analysis เกี่ยวกับการให้ heparin ร่วมกับแอสไพรินในการรักษาภาวะเจ็บหน้าอกแบบไม่คงที่ หรือโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบ non-Q-wave พบว่าประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายและการลดอัตราการตายในผู้ป่วยไม่ต่างจากการให้แอสไพรินอย่างเดียว (60)

2 การใช้แอสไพรินเพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบ

ทุติยภูมิ

การใช้แอสไพรินหลังจากเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย

จากการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Antiplatelet Trialist ในปี ค.ศ.1994 พบว่าในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายอย่างเฉียบพลัน

ผู้ป่วยที่ผ่านการทำ coronary revascularization มาก่อน ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง ผู้ป่วยที่สมองมีภาวะขาดเลือดไปเลี้ยงชั่วคราว ผู้ป่วยที่หัวใจเต้นแผ่วระรัว (atrial fibrillation) ผู้ป่วยโรคลิ้นหัวใจผิดปกติ (valvular heart disease) หรือผู้ป่วยโรคหลอดเลือดส่วนปลาย พบว่าแอสไพรินสามารถลดการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบไม่เป็นอันตรายถึงชีวิตได้ประมาณ 1 ใน 3 ลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแบบไม่เป็นอันตรายถึงชีวิตได้ประมาณ 1 ใน 3 และลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดได้ประมาณ 1 ใน 6 (4)

ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นกล้ามเนื้อหัวใจตายมาก่อน พบว่าแอสไพรินสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ที่เกี่ยวกับหลอดเลือด ในระยะเวลา 2 ปี ได้ถึง 36 เหตุการณ์ ในผู้ป่วย 1,000 รายที่ได้รับการรักษาด้วยแอสไพริน (4)

ผลจากการศึกษาแสดงให้เห็นถึงประโยชน์จากการใช้แอสไพรินเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน ในทุกๆ กลุ่ม ไม่ว่าจะแบ่งตามอายุ เพศ ผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงหรือผู้ป่วยเบาหวานก็ตาม (4)

3. การใช้แอสไพรินเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบ

ปฐมภูมิ

มีการศึกษาแบบ randomized ขนาดใหญ่ที่ทำการศึกษาถึงการใช้แอสไพรินเพื่อป้องกันเกิดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิ ได้แก่ U.S. Physicians' Health Study ในปี ค.ศ. 1989 (8) ทำการศึกษาโดยให้แอสไพริน 325 มิลลิกรัมแบบวันเว้นวัน เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ชายจำนวน 22,071 ราย ที่ไม่เคยมีประวัติโรคหลอดเลือดมาก่อน ติดตามผลเป็นเวลา 5 ปี พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับแอสไพรินสามารถป้องกันหรือลดความเสี่ยงจากการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายได้ร้อยละ 44 (RR = 0.56 , 95% CI 0.45-0.70, p < 0.00001) เมื่อแยกวิเคราะห์เฉพาะผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานจำนวน 533 ราย พบว่า แอสไพรินสามารถป้องกันหรือลดความเสี่ยงในการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายได้ร้อยละ 66 (RR = 0.39)

4. การใช้แอสไพรินในโรคหลอดเลือดสมอง (Cerebrovascular disease: CVA)

4.1 การรักษาอย่างเฉียบพลัน (Acute therapy)

มีการศึกษาขนาดใหญ่ 2 การศึกษา ที่เป็นการศึกษาแบบ randomized ทำการศึกษาการใช้แอสไพรินในโรคสมองขาดเลือดอย่างเฉียบพลัน ได้แก่ Chinese Stroke Trial ในปี ค.ศ. 1997 (61) และ International Stroke Trial ในปี ค.ศ. 1997 (62) พบว่าการให้แอสไพรินภายใน 48 ชั่วโมงสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำ อุบัติการณ์การเสียชีวิต และโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่เป็นอันตรายถึงชีวิต ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแบบที่มีเลือดออก (hemorrhagic stroke) ทั้ง 2 การศึกษาให้ผลการศึกษาที่ไปในทางเดียวกันคือ ในผู้ป่วย 1,000 ราย ที่ใช้แอสไพรินจะสามารถลดการเกิดโรคซ้ำหรือลดการเสียชีวิตได้ 10 คน และการให้ heparin ร่วมกับแอสไพรินไม่ได้ประโยชน์เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้แอสไพรินอย่างเดียว แต่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อน คือ การมีเลือดออก

4.2 การป้องกันโรคหลอดเลือดสมองแบบทุติยภูมิและแบบปฐมภูมิ

การศึกษาแบบ meta-analysis จากการศึกษาแบบ randomized จำนวน 10 การศึกษา มีผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองรวม 9,172 คน พบว่าการให้แอสไพรินในระยะเวลายาว เพื่อการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองแบบทุติยภูมิ สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ ได้ร้อยละ 13 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (63)

จาก British Physician Study ในปี ค.ศ. 1988 พบว่าการให้แอสไพรินเพื่อการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองแบบปฐมภูมิ สามารถลดอุบัติการณ์เกิดภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (64)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้แอสไพริน

เนื่องจากแอสไพรินยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandins ที่ตอบสนองต่ออาการอักเสบ และยังยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandins ที่พบในสภาวะร่างกายปกติ ซึ่งมีหน้าที่ในการ

ปกป้องเซลล์เยื่อที่กระเพาะอาหาร ควบคุมการไหลเวียนของเลือดที่ไตและควบคุมการทำงานของเกล็ดเลือดด้วย ดังนั้นจึงทำให้เกิดอาการข้างเคียง ดังนี้

1. อาการข้างเคียงที่กระเพาะอาหารและลำไส้

แอสไพรินยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX-2 ทำให้สูญเสียหน้าที่ด้านการปกป้องของ PGE₂ ที่เซลล์เยื่อบริเวณกระเพาะอาหาร จึงทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่กระเพาะอาหารและลำไส้

อาการข้างเคียงที่กระเพาะอาหารและลำไส้แบบไม่รุนแรงที่พบ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน แสบท้องและอาหารไม่ย่อย พบได้ประมาณร้อยละ 5.2 ถึงร้อยละ 40 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้แอสไพริน และร้อยละ 0.7 ถึงร้อยละ 34 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (8,55,58,65) พบแผลที่กระเพาะอาหาร (peptic ulcer) ร้อยละ 0.8 ถึงร้อยละ 2.6 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับแอสไพริน และพบร้อยละ 0 ถึงร้อยละ 1.2 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (45,64) พบเลือดออกในกระเพาะอาหารอย่างรุนแรง น้อยกว่าร้อยละ 1 ในทั้ง 2 กลุ่ม (39,44,46,66 67) พบเลือดออกแบบไม่รุนแรงและไม่ต้องการการรักษาพิเศษ เช่น เลือดกำเดา ปัสสาวะมีเลือดปน อุจจาระดำและจ้ำเลือด ในกลุ่มที่ได้รับแอสไพรินมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (6,51)

จากการศึกษาของ United Kingdom Transient Ischemic Attack (UK-TIA) ในปี ค.ศ. 1988 (65) พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้แอสไพรินขนาดสูง (1,200 มิลลิกรัมต่อวัน) จะพบอาการข้างเคียงที่กระเพาะอาหารมากกว่ากลุ่มที่ได้แอสไพรินขนาดต่ำ (300 มิลลิกรัมต่อวัน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าอาการข้างเคียงที่กระเพาะอาหารนั้นขึ้นกับขนาดของแอสไพริน และอาการเหล่านี้ลดน้อยลงเมื่อใช้แอสไพรินแบบเม็ดเคลือบ ในขนาด 75-325 มิลลิกรัมต่อวัน (68)

2. ภาวะเลือดออกในสมอง

ภาวะเลือดออกในสมองเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ แต่พบน้อย จากการศึกษาระบบ meta-analysis โดยรวบรวมจาก 16 การศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 55,462 ราย พบว่าการใช้แอสไพรินเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.84; p<0.001) ในผู้ป่วย 10,000 ราย ที่ได้รับแอสไพรินจะพบภาวะเลือดออกในสมองจำนวน 12 ราย (69)

3. อาการข้างเคียงอื่นๆ

การใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) ร่วมกับแอสไพริน พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตบกพร่อง (renal insufficiency) และอาจทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น เนื่องจาก แอสไพรินไปยับยั้ง prostaglandin ที่มีหน้าที่ทำให้หลอดเลือดที่ไตขยาย (70) แต่การใช้แอสไพรินเพื่อการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดในขนาดต่ำนั้นพบว่าฤทธิ์ในการยับยั้ง prostaglandin ที่มีหน้าที่ทำให้หลอดเลือดที่ไตขยายนั่นอ่อนมาก แอสไพรินจึงไม่มีผลต่อการทำงานของไตและการควบคุมความดันโลหิต (71) อย่างไรก็ตามการใช้แอสไพรินขนาดสูง (1,500 มิลลิกรัมต่อวัน) จะลดการขับออกของโซเดียมที่ไตในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ. (72)

มีรายงานว่าแอสไพรินอาจลดฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดแดง และทำให้ประโยชน์เกี่ยวกับการลดอัตราการตายของ enalapril ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวลดน้อยลง (73,74,75) แต่จากการศึกษา Captopril and Thrombolytic Study ในปี ค.ศ. 1998 ที่เป็นการศึกษาแบบ Post hoc analysis ไม่พบว่าแอสไพรินมีผลลดประโยชน์ของ Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (76) และจากการรวบรวมข้อมูลทางวิชาการพบว่าการใช้แอสไพรินขนาดต่ำ (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อวัน) มีผลต่อฤทธิ์ของยากลุ่ม ACEI น้อยมาก ในขณะที่การใช้แอสไพรินขนาดสูง จะมีผลลดประสิทธิภาพของ ACEI ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงหรือ ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว (77)

ปฏิกริยาระหว่างยา

แอสไพรินมีรายงานว่าเกิดปฏิกริยาระหว่างยากับยา (78) ดังต่อไปนี้

Anticoagulants ได้แก่ warfarin พบว่าการใช้ร่วมกับแอสไพรินจะเพิ่มฤทธิ์ของ anticoagulants เมื่อใช้แอสไพรินขนาดมากกว่า 3 กรัมต่อวัน เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกมากขึ้นเมื่อใช้แอสไพรินขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวัน แต่เพิ่มความเสี่ยงเพียงเล็กน้อยเมื่อใช้ยาในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน การใช้แอสไพรินขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับ warfarin ในขนาดต่ำ (International Normalized Ratio; INR = 1.5) เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกมากขึ้นเพียงเล็กน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้แอสไพรินหรือ warfarin เพียงอย่างเดียว

Ketorolac พบว่าแอสไพรินสามารถแย่งจับโปรตีนกับ ketorolac ทำให้มียาอิสระ (free drug) ของ ketorolac มากขึ้น จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า แอสไพรินขนาด 300 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งเป็นขนาดรักษาอาการอักเสบ จะทำให้ความเข้มข้นของ ketorolac ในรูปยาอิสระเพิ่มสูงขึ้นประมาณ 2 เท่า ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงจาก ketorolac ได้ ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ร่วมกัน

Methotrexate จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า แอสไพรินทำให้ methotrexate จับกับโปรตีนใน plasma ลดลงได้ร้อยละ 20 ถึงร้อยละ 60 การให้แอสไพรินแบบหยดเข้าหลอดเลือด (infusion) พบว่าทำให้ methotrexate ถูกขับออกลดลงได้มากกว่าร้อยละ 35 ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็ง การศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จำนวน 9 ราย พบว่า choline-magnesium salicylate ไปเพิ่ม methotrexate ในรูปแบบอิสระและลดการขับออกของ methotrexate ร้อยละ 24 และการใช้ methotrexate ร่วมกับแอสไพรินในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินหรือผู้ป่วยมะเร็ง จะเพิ่มความเป็นพิษของ methotrexate เช่น การพร่องของเม็ดเลือดทุกชนิด (pancytopenia) ผิวน้ำตาย (epidermal necrosis) และพิษต่อระบบกระเพาะอาหารและลำไส้

Carbonic anhydrase inhibitor (CAI) เช่น acetazolamide พบว่าแอสไพรินแย่งกันจับโปรตีนใน plasma กับ CAI และยับยั้งการขับออกของ CAI ทำให้เกิดการสะสมของ CAI และเกิดพิษขึ้น เช่น การกดระบบประสาทส่วนกลาง และ metabolic acidosis มีรายงานการใช้แอสไพรินเพื่อการรักษาโรคข้ออักเสบในขนาดสูง (แอสไพรินมากกว่า 8 กรัมต่อวัน หรือ salicylate 3 กรัมต่อวัน) ร่วมกับ CAI เพื่อรักษาต่อหินในผู้ป่วยสูงอายุ พบผู้ป่วย 3 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 5 ราย เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ ภาวะง่วงงุน (lethargy) สับสน อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร กลั้วปัสสาวะไม่อยู่ อึดหายใจเร็วและ hyperchloremic metabolic acidosis

Corticosteroids พบว่า corticosteroids อาจกระตุ้นกระบวนการ metabolism ของแอสไพรินที่ตับ และเพิ่มการขับแอสไพรินออกที่ไต ทำให้ระดับของ salicylate ในเลือดลดลง และอาจจะลดประสิทธิภาพของ salicylate การหยุดใช้ corticosteroids อาจทำให้ระดับของ salicylate ในเลือดเพิ่มขึ้น การศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 10 ราย ที่ได้รับแอสไพรินแบบเม็ดเคลือบขนาด 1.3-4.6 กรัมต่อวัน ร่วมกับ corticosteroid ฉีดเข้าข้อ พบระดับของ salicylate ในเลือด เมื่อระดับยาคงที่แล้ว ลดลงร้อยละ 29

Heparin เนื่องจากแอสไพรินยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด เป็นสาเหตุให้เกิดเลือดออก ซึ่งอาจไปเพิ่มฤทธิ์ในการละลายลิ่มเลือดของ heparin และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด

เลือดออก จากการสำรวจผู้ป่วยจำนวน 376 รายที่มีเลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้ พบว่า ร้อยละ 1.2 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับ heparin อย่างเดียว ร้อยละ 0.3 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับแอสไพรินอย่าง เดียว และร้อยละ 0.7 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับ heparin ร่วมกับแอสไพริน และจากการศึกษาในผู้ป่วยโรค สมองขาดเลือด ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดร่วมกับแอสไพริน แบบระยะสั้น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดเพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม Walker (79) และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 2,656 รายที่ได้รับ heparin พบว่าการใช้ แอสไพรินร่วมด้วยจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกแบบไม่รุนแรง (RR=1.5) และแบบรุนแรง (RR=2.4) และจากการศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วยภาวะเจ็บแน่นหน้าอกแบบไม่คงที่ที่ ได้รับแอสไพรินขนาด 75-325 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ heparin แบบฉีดเข้าหลอดเลือดใน ระยะเวลา 2-7 วัน พบว่าสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายได้ร้อยละ 33 ในขณะที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกแบบรุนแรง (RR=1.89) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ ได้รับแอสไพรินอย่างเดียว แต่การใช้แอสไพรินร่วมกับ heparin ยังคงแนะนำให้ใช้เนื่องจากมี ประโยชน์การรักษา (80)

อินซูลิน พบว่าการใช้แอสไพรินขนาดสูงจะเพิ่มความเข้มข้นของอินซูลินที่หลัง ออกมาทั้งในสภาวะปกติและสภาวะมีกลูโคสในเลือดสูง ซึ่งอาจทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำลง ดังนั้นหากใช้แอสไพรินขนาดสูงร่วมกับอินซูลินควรมีการติดตามระดับน้ำตาลในเลือดอย่างใกล้ชิด และระวังการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

Sulfonylureas พบว่า salicylates ลดระดับกลูโคสในเลือดได้ในสภาวะปกติ และ เพิ่มการหลั่งอินซูลิน การยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin อาจมีผลยับยั้งการตอบสนองของ อินซูลินต่อกลูโคส และยังแย่งจับโปรตีนใน plasma กับ sulfonylureas จึงเพิ่มโอกาสเกิดภาวะ น้ำตาลในเลือดต่ำ จากการศึกษาในผู้ป่วยสุขภาพดี 21 ราย พบว่าการให้แอสไพรินขนาด 3.2 กรัม ต่อวัน เป็นเวลา 3 วัน จะเพิ่มระดับของอินซูลินในสภาวะปกติ เพิ่มการหลั่ง arginine-stimulated insulin และ tobutamide-stimulated insulin ซึ่งมีผลให้น้ำตาลในเลือดลดลง (81) ดังนั้นหาก ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับแอสไพรินขนาดสูงร่วมกับ sulfonylureas ควรมีการติดตามระดับน้ำตาลใน เลือดอย่างใกล้ชิด หากเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ควรลดขนาดของ sulfonylurea ลงหรือ เปลี่ยนไปใช้ acetaminophen หรือยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์แทน

Valproic acid พบว่า salicylates แย่งกับ valproic acid ในการจับกับโปรตีนใน plasma และเปลี่ยนแปลง metabolic pathways ของ valproic acid ทำให้มีปริมาณของ valproic

acid อีตระเพิ่มมากขึ้นซึ่งอาจทำให้เกิดพิษจาก valproic acid ได้ ดังนั้นการให้แอสไพรินร่วมกับ valproic acid ควรติดตามระดับ valproic acid ในเลือด อาการพิษของ valproic acid และการทำงานของตับ

ยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดชนิดอื่นๆ

แม้ว่าแอสไพรินจะมีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันการเกิดภาวะ atherosclerotic แต่แอสไพรินยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเพียงบางส่วนเท่านั้น อาจกล่าวได้ว่าแอสไพรินเป็นยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่อ่อนแอ แอสไพรินไม่สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ TXA_2 ได้อย่างสมบูรณ์ (82) และในขณะเดียวกันสารกระตุ้นการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดอื่นๆ ที่ไม่ขึ้นกับ TXA_2 (non- TXA_2 -dependent activators) เช่น ADP, thrombin และ collagen ยังสามารถยับยั้งการทำงานของแอสไพรินและทำให้เกล็ดเลือดเกาะกลุ่มกันได้ ยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดชนิดใหม่ๆ จะมีฤทธิ์ยับยั้งสารกระตุ้นเหล่านี้ หรือรบกวนที่ Glycoprotein IIb/IIIa receptor ซึ่งเป็นขั้นตอนสุดท้ายของการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ซึ่งอาจทำให้มีประสิทธิภาพเป็นสารต้านการเกิดลิ่มเลือด (antithrombotic agent) ได้ดีกว่าแอสไพริน (83)

Antiplatelet Trialists' overview ได้ทำการประเมินยาต้านการเกิดลิ่มเลือดหลายชนิด ได้แก่ ticlopidine, sulfipyrazone หรือ แอสไพริน เมื่อให้เป็นยาเดี่ยว และการให้แอสไพรินร่วมกับ dipyridamole พบว่าประสิทธิภาพในการลดการเกิดเหตุการณ์ต่างๆ ที่เกิดจากหลอดเลือดไม่แตกต่างกัน (4)

Ticlopidine และ Clopidogrel

Ticlopidine และ clopidogrel เป็นอนุพันธ์ของ thienopyridine ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง ADP จึงไปขัดขวางการจับกันของ fibrinogen และเกล็ดเลือด ซึ่งเป็นขั้นตอนที่สำคัญในการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (84)

จากการศึกษาแบบ randomized ในผู้ป่วยที่เป็นโรคสมองขาดเลือด หรือ TIA พบว่าการให้ ticlopidine ขนาด 250 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิด

โรคหัวใจขาดเลือด โรคสมองขาดเลือดและการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดรวมกันได้ ร้อยละ 23.3 ($p = 0.02$) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (85) และลดความเสี่ยงในการเกิดโรคสมองขาดเลือดได้ ร้อยละ 21 ($p = 0.024$) และลดความเสี่ยงในการเกิดโรคสมองขาดเลือดแบบไม่เป็นอันตรายถึงชีวิตและการเสียชีวิตรวมกันได้ร้อยละ 12 ($p = 0.048$) เมื่อเปรียบเทียบกับแอสไพริน อย่างไรก็ตามพบว่า ticlopidine ทำให้เกิดภาวะ neutropenia อย่างรุนแรงได้ประมาณร้อยละ 1 (86)

การศึกษาที่เปรียบเทียบแอสไพรินกับ clopidogrel ได้แก่ Clopidogrel versus Aspirin in Patient at Risk for Ischemic Event (CAPRIE) study ในปี ค.ศ. 1996 (87) ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของแอสไพรินขนาด 325 มิลลิกรัมต่อวัน กับ clopidogrel ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่เป็นโรคสมองขาดเลือด โรคหัวใจขาดเลือดหรือผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดส่วนปลายแบบมีอาการ จำนวน 19,185 ราย ติดตามผลเป็นเวลา 2 ปี พบว่า clopidogrel ลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคสมองขาดเลือด หัวใจขาดเลือดหรือการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดได้ดีกว่าแอสไพรินร้อยละ 8.7 ($p = 0.043$) อาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม ในกลุ่มที่ได้ clopidogrel พบว่ามีภาวะ neutropenia น้อยมาก คือ พบร้อยละ 0.1 เท่านั้น และพบว่าผู้ป่วยเบาหวานได้รับประโยชน์จาก clopidogrel มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน (88)

Dipyridamole

Dipyridamole เป็นอนุพันธ์ของ pyrimidopyrimidine ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ cyclic nucleotide phosphodiesterases และขัดขวางการ uptake ของ adenosine ทำให้ cytosolic calcium ในเกล็ดเลือดลดลง เป็นผลให้การกระตุ้นเกล็ดเลือดถูกยับยั้ง (89)

จากการศึกษา European Stroke Prevention-2 ในปี ค.ศ. 1996 (90) ทำการศึกษาในผู้ป่วย 6,602 รายที่มีโรคสมองขาดเลือดแบบไม่รุนแรงหรือ TIA ติดตามผลเป็นเวลา 2 ปี พบว่า กลุ่มที่ได้รับแอสไพรินและกลุ่มที่ได้รับ dipyridamole เป็นยาเดี่ยว สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคสมองขาดเลือดได้ไม่แตกต่างกัน (RR reduction = 18% ในกลุ่มที่ได้รับแอสไพริน $p=0.013$ และ RR reduction = 16% ในกลุ่มที่ได้รับ dipyridamole $p=0.039$) และพบว่าการให้แอสไพรินร่วมกับ dipyridamole จะได้ประโยชน์มากยิ่งขึ้นในการลดความเสี่ยงในการเกิดโรคสมองขาดเลือด (RR reduction = 37% $p<0.01$ และจากการทบทวนการศึกษาแบบ randomized 15 การศึกษาพบว่าการให้ dipyridamole ร่วมกับแอสไพรินจะสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ต่างๆ ที่เกี่ยวกับหลอดเลือด ได้มากกว่าการให้แอสไพรินเป็นยาเดี่ยวถึงร้อยละ 15 (91)

Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors

ขั้นตอนสุดท้ายของการกระตุ้นการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดคือ การกระตุ้น glycoprotein IIb/IIIa ซึ่งเป็น platelet fibrinogen receptor สารที่ยับยั้งการทำงานของ receptor นี้ได้แก่ monoclonal antibodies สารกลุ่ม peptide และ nonpeptide-derived agents พบว่าเมื่อให้ monoclonal antibodies c7E3 (abciximab) ร่วมกับยามาตรฐานคือ แอสไพริน ขนาด 325 มิลลิกรัม และ heparin แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยที่ผ่านการทำ percutaneous revascularization พบว่า abciximab สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการขาดเลือดได้ร้อยละ 35 ($p=0.008$) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีทำศัลยกรรมตกแต่งหลอดเลือดที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ภาวะเจ็บหน้าอกแบบไม่คงที่ กล้ามเนื้อหัวใจตายอย่างเฉียบพลัน หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด coronary morphology (92) และลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการขาดเลือดได้ร้อยละ 56 ($p=0.001$) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำ percutaneous revascularization แบบฉุกเฉิน (93) พบว่า tirofiban ซึ่งเป็นสารกลุ่ม nonpeptide IIb/IIIa inhibitors ที่ได้จากการสังเคราะห์ ก็สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการขาดเลือดได้เช่นกัน หลังจากการทำศัลยกรรมตกแต่งหลอดเลือดที่มีความเสี่ยงสูง (94) การให้ integrilin ซึ่งเป็นสารกลุ่ม peptide IIb/IIIa inhibitor ร่วมกับ heparin แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในการรักษาภาวะเจ็บแน่นหน้าอกแบบไม่คงที่ พบว่าสามารถลดอัตราการเกิดและลดระยะเวลาในการเกิดภาวะขาดเลือดที่พบจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram: EKG) แบบ 24 ชั่วโมงได้เมื่อเทียบกับการให้แอสไพรินเพียงอย่างเดียว (95) และพบว่าเมื่อให้ tirofiban ร่วมกับแอสไพรินขนาด 325 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยภาวะเจ็บแน่นหน้าอกแบบไม่คงที่หรือผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายแบบไม่มี Q-wave สามารถลดอัตราการตาย การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายหรือการเกิดภาวะขาดเลือดได้ร้อยละ 38 ภายหลังการรักษาเป็นเวลา 48 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับการให้ heparin ($P=0.01$) (96)

จากหลักฐานทางวิชาการดังกล่าว ในปี ค.ศ. 1997 สมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (ADA) ได้รับรองการใช้แอสไพรินเพื่อการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงสูง เป็นครั้งแรก (11) และในปี ค.ศ. 2003 ADA ก็ได้ให้แนวทางในการใช้แอสไพรินเพื่อการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน (12) ดังนี้ คือ แนะนำให้ใช้แอสไพรินขนาด 81-325 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยเบาหวาน ในกรณีต่อไปนี้

1. ใช้เพื่อการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบทุติยภูมิ ในผู้ป่วยเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และ 2 ที่มีประวัติ เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับเส้นเลือดขนาดใหญ่ ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจตาย ผู้ป่วยที่ผ่านกระบวนการเพิ่มทางลัดให้หลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง หรือ อาการสมองขาดเลือดไปเลี้ยงชั่วคราว ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดส่วนปลาย ผู้ป่วยที่มีอาการกระแผลก และ/หรือมีอาการปวดเค้นหัวใจ และผู้ป่วยต้องไม่มีข้อห้ามในการใช้แอสไพริน

2. ใช้เพื่อการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิ ในผู้ป่วยเบาหวานทั้งประเภทที่ 1 และ 2 ที่ไม่มีข้อห้ามในการใช้ยาแอสไพรินและเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดดังต่อไปนี้ อย่างน้อย 1 ข้อ

2.1 มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจโคโรนารี

2.2 อ้วน (น้ำหนักมากกว่าร้อยละ 120 ของน้ำหนักที่ต้องการในคนปกติ

(desirable weight); Body Mass Index (BMI) $\geq 27.8 \text{ kg/m}^2$ ในผู้ชายหรือ BMI $\geq 27.3 \text{ kg/m}^2$ ในผู้หญิง)

2.3 ความดันโลหิตสูง

2.4 สูบบุหรี่

2.5 มีอัลบูมินในปัสสาวะ

2.6 ไขมันในเลือดสูง :

- Cholesterol $\geq 200 \text{ mg/dl}$

- LDL $\geq 100 \text{ mg/dl}$

- HDL $< 45 \text{ mg/dl}$ ในผู้ชาย และ HDL $< 55 \text{ mg/dl}$ ในผู้หญิง

- Triglyceride $> 200 \text{ mg/dl}$

2.7 อายุมากกว่า 30 ปี

ข้อห้ามในการใช้แอสไพริน ตามที่ ADA ได้กำหนดไว้ ได้แก่

1. ผู้ป่วยแพ้แอสไพริน

2. ผู้ป่วยที่มีแนวโน้มในการเกิดเลือดออก

3. ผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับการผ่าตัดเมื่อไม่นานมานี้

4. ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้เมื่อไม่นานมานี้

5. ผู้ป่วยโรคตับในภาวะกำเริบ

ล่าสุดในปี ค.ศ. 2004 สมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกาได้ให้คำแนะนำในการใช้ยา แอสไพรินเพื่อการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน คล้ายกับในปี ค.ศ. 2003 แต่เปลี่ยนแปลงขนาดของแอสไพรินที่แนะนำ และได้กำหนดคุณภาพของหลักฐานไว้ ดังนี้ (13)

1. ใช้แอสไพริน (ขนาด 75- 162 มิลลิกรัมต่อวัน) เพื่อเป็นการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบทุติยภูมิ ในผู้ป่วยเบาหวานทั้งเพศหญิงและชาย ที่มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจตาย ผู้ป่วยที่ผ่านกระบวนการเพิ่มทางลัดให้หลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง หรือ อาการสมองขาดเลือดไปเลี้ยงชั่วคราว ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดส่วนปลาย ผู้ป่วยที่มีอาการกระเมลัก และ/หรือมีอาการปวดเค้นหัวใจ (คุณภาพของหลักฐานระดับ A)
2. ใช้แอสไพริน (ขนาด 75- 162 มิลลิกรัมต่อวัน) เพื่อเป็นการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งเพศหญิงและชาย ที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 40 ปี หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงโรคต่อหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด สูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง ไชมันโนเลือดผิดปกติและผู้ป่วยที่มีอัลบูมินในปัสสาวะ (คุณภาพของหลักฐานระดับ A)
3. ใช้แอสไพริน (ขนาด 75- 162 มิลลิกรัมต่อวัน) เพื่อเป็นการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ทั้งเพศหญิงและชาย ที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 40 ปี หรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด สูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง ไชมันโนเลือดผิดปกติและผู้ป่วยที่มีอัลบูมินในปัสสาวะ (คุณภาพของหลักฐานระดับ C)
4. ผู้ป่วยที่มีแนวโน้มในการเกิดเลือดออก ผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับการผ่าตัดเมื่อไม่นานมานี้ ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้เมื่อไม่นานมานี้ ผู้ป่วยโรคตับในภาวะกำเริบไม่ควรใช้ยาแอสไพริน ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงสูงควรพิจารณาเลือกยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดชนิดอื่นๆ (คุณภาพของหลักฐานระดับ E)

5. ไม่แนะนำให้ใช้แอสไพรินในผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 21 ปี เพราะอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด Reye's syndrome และยังไม่มีการศึกษาการใช้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 30 ปี (คุณภาพของหลักฐานระดับ E)

แนวทางในการใช้แอสไพรินเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานของสมาคมโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา นั้นใกล้เคียงกับแนวทางจาก Evidence-Based Clinical Practice Guideline ทางอายุรกรรม ของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (97) ซึ่งได้กำหนดคุณภาพของหลักฐานและระดับของคำแนะนำไว้ ดังนี้

1. การให้แอสไพริน (75-325 มิลลิกรัมต่อวัน) ในผู้ป่วยเบาหวานทุกรายที่มีโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดขนาดใหญ่ เพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบทุติยภูมิ (ถ้าไม่มีข้อห้ามในการใช้) (คุณภาพของหลักฐานระดับ A, ระดับของคำแนะนำระดับ 1A)

2. การให้แอสไพริน (75-325 มิลลิกรัมต่อวัน) เพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิในผู้ป่วยเบาหวานที่มีอายุมากกว่า 40 ปี ที่มีอย่างน้อยอีก 1 ปัจจัยเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือด (คุณภาพของหลักฐานระดับ C, ระดับของคำแนะนำระดับ 1C)

สำหรับการวิจัยครั้งนี้จะใช้แนวทางการใช้ยาแอสไพรินของ ADA ในปี ค.ศ. 2003 เนื่องจากขณะเริ่มทำการวิจัยนั้นแนวทางในการใช้ยาแอสไพรินของ ADA ปี ค.ศ. 2004 ยังไม่ออก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย