

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ	MRG55
ชื่อโครงการ	ผลของการใช้ยาแอสไพรินในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจหลังการตัดม้าม
ชื่อนักวิจัย	รองศาสตราจารย์นงนุช สิริชัยนันท์ สาขาวิชาโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
E-mail address	nongnuch.sir@mahidol.ac.th
ระยะเวลาโครงการ	2 ปี

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของ aspirin resistance ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ หลังการตัดม้าม
2. เพื่อศึกษาผลการเปลี่ยนแปลงของตัวบ่งชี้การแข็งตัวของเลือด และการทำงานของเกล็ดเลือด ได้แก่ bleeding time, thrombin antithrombin complex, prothrombin fragment และ D-dimer ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจหลังการตัดม้าม เปรียบเทียบก่อน และหลังให้ยา aspirin

วิธีการศึกษา

การศึกษาแบบ prospective cohort ประชากรที่ศึกษา แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มผู้ป่วยที่ตัดม้าม คือกลุ่มผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีอาการรุนแรง ได้รับการตัดม้าม และเคยมีภาวะเกล็ดเลือดสูงมากกว่า 800,000/ลบ.มม. และกลุ่มผู้ป่วยควบคุม คัดจากกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจไม่ตัดม้ามที่รุนแรงที่ได้รับเลือดเป็นประจำ หลังจากนั้นจึงเก็บเลือด และปัสสาวะก่อนและหลังให้รับประทานยา aspirin เริ่มต้น 2 มก./กก./วันเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ในกลุ่มโรคหลอดเลือดหัวใจที่ตัดม้าม และกลุ่มผู้ป่วยควบคุม โดยมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ bleeding time, CBC, platelet aggregation test ต่อ arachinodic acid, ระดับ thromboxane B₂ ในเลือด และปัสสาวะ, ระดับ thrombin-antithrombin complex (TAT), ระดับ prothrombin fragment (F1+2) และระดับ D-dimer ภาวะดื้อยา aspirin พิจารณาจากการตอบสนองของการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่ > 20% หลังได้รับการกระตุ้นด้วย arachinodic acid ในกลุ่มที่ดื้อยาจะมีการเพิ่มขนาดยาเป็น 4 มก./กก./วัน และ 300 มก./วัน ตามลำดับ พร้อมทั้งตรวจทางห้องปฏิบัติการทุกครั้ง

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยเข้าร่วมทั้งสิ้น 46 ราย แบ่งเป็นกลุ่มธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม 25 ราย โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับยา aspirin อยู่แล้วก่อนการศึกษา 24 ราย และผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา aspirin มาก่อน 1 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่กินยาไม่สม่ำเสมอและขาดการตรวจติดตาม 1 ราย และกลุ่มธาลัสซีเมียที่ไม่ตัดม้าม 21 ราย ทั้งนี้ อายุ เพศ ชนิดของธาลัสซีเมีย ความเข้มข้นเลือด ของกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามและไม่ตัดม้าม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นระดับเกล็ดเลือด ระดับ thromboxane B₂ ในเลือด และระดับ D-dimer ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตัดม้าม ที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม 24 ราย ผู้ป่วยจำนวน 23 รายหยุดยา aspirin นาน 2-4 สัปดาห์ หลังจากนั้นจะได้รับยา aspirin ในขนาด 2 มก./กก./วัน หรือค่าเฉลี่ยราว 97.0±28.6 มก./วัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม 17 ราย ตอบสนองหลังได้ยา aspirin และผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้าม 7 ราย ไม่ตอบสนองต่อ aspirin ในขนาด 2 มก./กก./วัน พบภาวะดื้อยาคิดเป็นร้อยละ 29.2 ระดับ thromboxane B₂ ในเลือด [46.2 (8.7-262.3) ไมโครกรัม/มล.] มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ตอบสนองต่อ aspirin ($p<0.001$) และมีค่าลดลงจนใกล้เคียงกับกลุ่มที่ไม่ได้ตัดม้าม [4.8 (1.6-137.3) ไมโครกรัม/มล.] อย่างไรก็ตามไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับ thromboxane B₂ ในปัสสาวะ และ bleeding time อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามที่ดื้อยา aspirin 7 ราย ไม่พบว่าการลดระดับของ thromboxane B₂ ในเลือด และปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้มีการเพิ่มยา aspirin เป็น 4 มก./วัน หรือโดยเฉลี่ย 179.0±73.4 มก./วัน พบว่ามีผู้ป่วยที่ตอบสนองเพิ่ม 3 ราย และ 1 ราย ที่มีเลือดออกในทางเดินอาหารจากหลอดเลือดดำที่ตับอุดตัน (portal vein thrombosis) และในกลุ่มที่ดื้อยาที่เหลืออีก 3 รายได้มีการเพิ่มขนาดยาเป็น 300 มก./วัน เท่าขนาดยาในผู้ใหญ่ พบว่ามีผู้ป่วยที่ตอบสนอง 1 ราย

ส่วนการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของภาวะการแข็งตัวของเลือดหลังการให้ aspirin ขนาด 2 มก./กก. นั้นพบว่าการลดลงของระดับ thrombin-antithrombin complex (TAT) (7.2±4.0 และ 5.3±1.9 ไมโครกรัม/ล.) และ D-dimer (326.0 (77.2-3,640.6) และ 243.2 (47.9-1,254.4) นาโนกรัม/ล.) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.036$ และ 0.037 ตามลำดับ แต่ D-dimer ยังคงมีค่าสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่ได้ตัดม้าม และเมื่อเปรียบเทียบภาวะการแข็งตัวของเลือดหลังการให้ aspirin ขนาด 2 มก./กก. ในกลุ่มที่ตอบสนอง และกลุ่มที่ดื้อยา ไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับ TAT [5.5 (3.2-9.3) และ 4.8 (2.8-59.7)] ไมโครกรัม/ล., ระดับ F1+2 [74.3 (40.8-191.2) และ 59.0 (34.8-103.0)] พิโคโมล/ล. และระดับ D-dimer [239.5 (47.9-563.6) และ 503.0 (149.0-1,254.1)] ไมโครกรัม/ล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p=0.21$, 0.23 และ 0.17 ตามลำดับ

ข้อสรุปและวิจารณ์ผลการทดลอง

พบอุบัติการณ์การเกิดการดื้อ aspirin ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามถึงร้อยละ 29.2 กลไกการเกิด aspirin resistance ในผู้ป่วยกลุ่มนี้น่าจะเกิดจากการที่ผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดปริมาณมากกว่าปกติ และเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นมากกว่าปกติ จากที่ตรวจพบระดับ thromboxane B₂ ในกลุ่มที่ตัดม้ามเทียบกับกลุ่มควบคุม ในกลุ่มผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามระดับ thromboxane B₂ ในเลือดลดลงแสดงถึงการตอบสนองต่อ aspirin และ aspirin สามารถลดเรื่องการเกิดการแข็งตัวของเลือดได้โดยแสดงจากระดับ TAT และ D-dimer ที่ลดลง

ข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต

ควรการศึกษาเพิ่มเติมถึงปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการดื้อ aspirin นอกเหนือจากปัจจัยที่ได้ศึกษาไปแล้ว เช่น glycoprotein IIIa polymorphism ต่อไป

คำหลัก: ธาลัสซีเมียหลังตัดม้าม แอสไพริน การดื้อยา