

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Articles

การเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา Aspirin ร่วมกับ ยา Clopidogrel เทียบกับยา Aspirin เพียงชนิดเดียวในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน หรือสมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูงเพื่อป้องกันการเกิดสมองขาดเลือดซ้ำ ในโรงพยาบาลปากช่องนานา : การศึกษาย้อนหลัง

Comparison between Aspirin plus Clopidogrel versus Aspirin Alone in Patients with Acute Ischemic Stroke or High Risk Transient Ischemic Attack for Prevention of Recurrent Ischemic Stroke in Pakchongnana Hospital: a retrospective study

วุฒิพงษ์ อัครเพชรกุล, พ.บ.*

Vutipong Usavapetchakul M.D.*

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลปากช่องนานา จังหวัดนครราชสีมา ประเทศไทย 30130

*Department of Internal Medicine, Pakchongnana Hospital, Nakhonratchasima Province, Thailand, 30130

Corresponding author, E-mail address: vutipongu@gmail.com

Received: 06 June 2023 Revised: 08 June 2023 Accepted: 25 Jul 2023

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : โรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor และโรคสมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง (High risk Transient Ischemic Attack) มีความเสี่ยงในการเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำใน 90 วันเท่ากับร้อยละ 8.4 จากการศึกษาทบทวนพบว่า การให้ยาป้องกันการเกาะตัวของเกล็ดเลือด aspirin และ clopidogrel ลดโอกาสเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำได้ร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับได้รับ aspirin อย่างเดียว
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาผลการใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel เปรียบเทียบกับ aspirin อย่างเดียวในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor และโรคสมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง
- วิธีการศึกษา** : วิจัยเชิงวิเคราะห์ย้อนหลัง (Retrospective cohort study) โดยศึกษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor และผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูงเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลปากช่องนานา จำนวน 200 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ได้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel 100 ราย เก็บข้อมูลตั้งแต่ตุลาคม พ.ศ.2563-พฤษภาคม พ.ศ.2565 และ aspirin 100 ราย เก็บข้อมูลตั้งแต่มกราคม พ.ศ.2562-ธันวาคม พ.ศ.2563 ระยะเวลา 90 วัน วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา สถิติ Chi-square test และ odds ratio ใช้สถิติ Chi-square test
- ผลการศึกษา** : การเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำใน 90 วันระหว่างการได้รับยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 3) เปรียบเทียบกับการได้รับยา aspirin อย่างเดียวจำนวน 5 ราย (ร้อยละ 5) (odds ratio, 1.63; confidence interval (CI), 0.20 to 13.49; p=0.36) และไม่พบการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกใน 90 วันทั้งในกลุ่มที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel และกลุ่มที่ได้รับยา aspirin อย่างเดียว
- สรุป** : ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor และ โรคสมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง ที่ได้รับ aspirin และ clopidogrel เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ aspirin

อย่างเดียวไม่พบความแตกต่างในการเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำและการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกใน 90 วัน ดังนั้นจากข้อมูลดังกล่าวอาจจะสามารถรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวโดยอาจเลือกใช้ single หรือ dual antiplatelets ก็จะมีผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน

คำสำคัญ : โรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน แอสไพริน ยาด้านเกล็ดเลือดโคลพิโดเกรล โรคสมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง

ABSTRACT

- Background** : Acute minor ischemic stroke and high risk transient ischemic attack has a risk of developing acute recurrent stroke in 90 days equal to 8.4 percent. A previous study found that taking antiplatelet drugs, aspirin and clopidogrel, reduced the chance of recurring acute ischemic stroke by 20 percent compared to taking aspirin alone.
- Objective** : To study the effects of using aspirin in conjunction with clopidogrel, compare with aspirin alone in acute minor ischemic stroke and high risk TIA patients.
- Methods** : Retrospective cohort study, from recording of patients with acute minor ischemic stroke and high risk TIA in Pakchongnana hospital. 200 peoples. divided into 2 groups. Data from 100 patients were collected between October 2020 and May 2022 for the aspirin-clopidogrel group, while data from another 100 patients were recorded from January 2019 to December 2020 for the aspirin-only group, with both groups being monitored for a period of 90 days. Data analysis using descriptive statistics, the chi-square test, and the odds ratio using Chi-square test statistics
- Results** : Recurrent acute ischemic stroke in 90 days between aspirin combined with Clopidogrel occurred in 3 patients (3 percent) compared to the dose received aspirin alone occurred in 5 patients (5 percent) (odd ratio, 1.63; confidence interval (CI), 0.20 to 13.49; $p=0.36$) and no occurred hemorrhagic stroke in 90 days between groups receiving aspirin with clopidogrel compared to the group receiving aspirin alone.
- Conclusion** : In the study involving patients with minor ischemic stroke or high risk TIA, those who received a combination of aspirin and clopidogrel had a similar risk of recurrent ischemic stroke compared to those who received aspirin alone. Furthermore, the combination therapy showed no increased risk of hemorrhage at the 90-day mark. Therefore, from such data, The management of these patients using either single or dual antiplatelet regimens has been found to exhibit comparable efficacy and side effect profiles.
- Keywords** : Aspirin, Clopidogrel, High Risk TIA, Minor Ischemic Stroke.

หลักการและเหตุผล

ภาวะสมองตีบชั่วคราว (Transient Ischemic Attack, TIA) เป็นสัญญาณเตือนต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง พบว่าร้อยละ 15-20 ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองนั้น เคยมีภาวะสมองตีบชั่วคราวมาก่อน ผู้ป่วยภาวะสมองตีบชั่วคราว มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันใน 7 วันประมาณร้อยละ 6.7 มีโอกาสเป็นโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันใน 1 เดือนประมาณร้อยละ 6.7 และมีโอกาสเป็นโรคสมองขาดเลือดใน 3 เดือนร้อยละ 8.4 ทั้งนี้หนึ่งในสามของผู้ป่วยที่เคยมีภาวะสมองตีบชั่วคราวมาก่อนและไม่ได้รับการรักษาหรือป้องกัน จะเป็นโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันใน 5 ปี^(1,2)

จากการศึกษา หากประเมิน ABCD² score มีคะแนนสูง ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองจะมากขึ้น ซึ่งถ้าคำนวณคะแนน ABCD² Score ของผู้ป่วยได้เป็น 0-3 4-5 6-7 คะแนน จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่ระยะ 2 วัน ร้อยละ 1 4.1 และ 8.1 ตามลำดับ โดยกำหนดให้ High risk TIA คือกลุ่มที่มี ABCD² Score ที่เท่ากับหรือมากกว่า 4 คะแนนขึ้นไป⁽³⁾

การศึกษาของ Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke, POINT) Trial ในปี พ.ศ.2561 ทำการศึกษาในผู้ป่วยผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor และ โรคสมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง จำนวน 4,881 ราย ที่ลงทะเบียนใน 269 แห่ง ผลของการเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันโรคเส้นเลือดหัวใจตีบ การเสียชีวิตจากโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันและโรคหัวใจตีบพบในผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin ร่วมกับ clopidogrel 121 ราย (ร้อยละ 5.0) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin เพียงอย่างเดียว 160 ราย (ร้อยละ 6.5) (Hazard ratio, 0.75; 95% CI, 0.59 to 0.95; p=0.02) โดยมีเลือดออกในสมองในการใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel 23 ราย (ร้อยละ 0.9) เมื่อเทียบกับการใช้ aspirin 10 ราย (ร้อยละ 0.4) (Hazard ratio, 2.32; 95% CI, 1.10 - 4.87; p=0.02)⁽⁴⁾

นอกจากนี้ จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ในกลุ่มที่มี National Institutes of Health Stroke Scale (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) Score $\leq$ 3 หรือในกลุ่ม สมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง มีความเสี่ยงในการเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำ มีการศึกษาในหลายการวิจัยพบว่าในการให้ยาป้องกันการเกาะตัวของเกล็ดเลือดโดยใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel เทียบกับการใช้ aspirin อย่างเดียวนาน 90 วัน ลดโอกาสเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำได้ร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับการให้ aspirin อย่างเดียว⁽⁵⁻⁸⁾

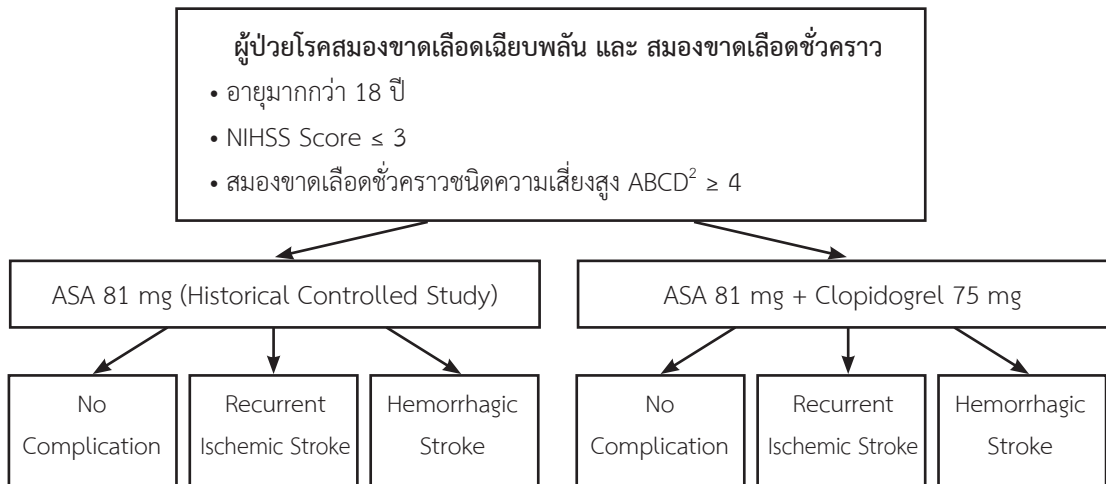
กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลปากช่องนานา ให้ยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel กับผู้ป่วยที่เป็นโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor และ สมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง แต่เนื่องจากการให้ aspirin และ clopidogrel นาน 90 วัน พบว่าเพิ่มความเสี่ยงที่อาจทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกได้ ทางผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการใช้ร่วมกันของ aspirin กับ clopidogrel เทียบกับการใช้ aspirin อย่างเดียว เพื่อลดโอกาสเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำและลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกใน 90 วัน หลังเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันในโรงพยาบาลปากช่องนานา

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลการใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel เปรียบเทียบกับการใช้ aspirin ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor และ สมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง ในโรงพยาบาลปากช่องนานา

รูปแบบการศึกษา

กรอบแนวคิดการวิจัย



ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดในการวิจัย

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาเชิงวิเคราะหย้อนหลัง (Retrospective analytic study) โดยศึกษาข้อมูลย้อนหลัง จากเวชระเบียน ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor ที่มี NIHSS Score ≤ 3 และผู้ป่วยสมองขาดเลือดชั่วคราวชนิด ความเสี่ยงสูง ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลปากช่อง นานา ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ.2562 - พฤษภาคม พ.ศ.2565 ผู้วิจัยดำเนินการวิจัยเก็บรวบรวมข้อมูลโดยตนเอง โดยมี ลำดับขั้นตอนในการดำเนินงานดังนี้

1. เลือกกลุ่มตัวอย่าง โดยกำหนดเกณฑ์การ คัดเข้า (Inclusion criteria) ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือด เฉียบพลันชนิด minor ที่มี NIHSS Score ≤ 3 และใน กลุ่มสมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง ABCD² ≥ 4 ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และเกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง ที่มี atrial fibrillation และผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ ทาน warfarin โดยเป็นกลุ่มที่มาโรงพยาบาลภายใน 24 ชั่วโมง ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลปากช่องนานา แบ่งกลุ่มโดยผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin ร่วมกับ clopidogrel เก็บข้อมูล ตั้งแต่ตุลาคม พ.ศ.2563 - พฤษภาคม พ.ศ.2565 และผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin อย่างเดียวจะเป็นการศึกษา

ในผู้ป่วยเดิม (Historical controlled study) เก็บข้อมูล ในช่วง มกราคม พ.ศ.2562 - ธันวาคม พ.ศ.2563

2. กรรมวิธีการรักษาหรือการดำเนินการวิจัย แบ่งกลุ่มเป็น 2 กลุ่ม

- 1) ผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin ร่วมกับ clopidogrel จำนวน 90 วัน ผู้ป่วยจะได้รับ aspirin 300 มิลลิกรัม ร่วมกับ clopidogrel 300 มิลลิกรัมภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากเริ่มมีอาการ หลังจากนั้นได้รับ aspirin 81 มิลลิกรัม ร่วมกับ clopidogrel 75 มิลลิกรัม ต่อจนครบ 90 วัน

- 2) ผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin จำนวน 90 วัน ผู้ป่วยจะได้รับ aspirin 300 มิลลิกรัมภายใน 24 ชั่วโมง แรกหลังจากเริ่มมีอาการ และทานจนครบ 2 สัปดาห์หลัง จากนั้นได้รับ aspirin 81 มิลลิกรัมต่อจนครบ 90 วัน

3. เก็บรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วย โรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor ที่มี NIHSS Score ≤ 3 และผู้ป่วย สมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความ เสี่ยงสูง ซึ่งประกอบด้วย เพศ อายุ พฤติกรรมการสูบบุหรี่ และดื่มสุรา โรคประจำตัว การใช้ยา aspirin ก่อนวินิจฉัย โรคหลอดเลือดสมอง การประเมิน NIHSS Score ใน

ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor และ ABCD² Score ในผู้ป่วย สมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง Time from presentation ระยะเวลาที่มาโรงพยาบาล (Time from presentation: Interval), Primary Efficacy Outcome: PEO (Composite of Ischemic Stroke, Myocardial Infarction or Death from Ischemic Vascular Causes), Secondary Efficacy Outcome: SEO (Ischemic stroke, Myocardial infarction), Primary Safety Outcome: PSO (Major hemorrhage) และ Other Safety Outcomes: OSO (Minor hemorrhage, Death from any cause) โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive) ความถี่ ค่า Median ค่าเฉลี่ย ($\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน), mean($\pm$ SD)

4. วิเคราะห์ข้อมูล เปรียบเทียบ ผลลัพธ์ด้านการรักษาโดยใช้สถิติ Chi-square test โดยค่า p-value < 0.05 ถือว่ามีนัยยะสำคัญทางสถิติ การคิดค่า Odds ratio ใช้ Chi-square test

5. การวัดผลของการวิจัย (Outcome measurement)

1) การเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำภายใน 90 วัน

2) การเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกภายใน 90 วัน

จริยธรรมการวิจัย

ขอรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ที่สำนักงานจริยธรรมวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์โรงพยาบาลชัยภูมิ กระทรวงสาธารณสุข เลขที่ COE No. 027/2565 เนื่องจากในตอนที่ยังไม่มีสำนักงานจริยธรรมวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์

ผลการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor และ สมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง ที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel พบว่าส่วนใหญ่เป็นเพศชายร้อยละ 60 อายุเฉลี่ย 60.2($\pm$ 12.2) ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น minor stroke ร้อยละ 79 ระดับ ABCD² Score for TIA Median เท่ากับ 4 ระดับ NIHSS Score สำหรับ minor stroke Median เท่ากับ 2 ระยะเวลาที่แสดงอาการ (Time from presentation) เฉลี่ย 7.8($\pm$ 6.6) ชั่วโมง ระยะเวลาที่มาโรงพยาบาล (Time from presentation: Interval) ส่วนใหญ่มากกว่าและเท่ากับ 6 ชั่วโมง เท่ากับร้อยละ 56

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor และ สมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง ที่ได้รับยา aspirin อย่างเดียว พบว่าส่วนใหญ่เป็นเพศชายร้อยละ 60 อายุเฉลี่ย 57.9($\pm$ 13.6) ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น minor stroke ร้อยละ 88 ระดับ ABCD² Score for TIA Median เท่ากับ 4 ระดับ NIHSS Score สำหรับ minor stroke Median เท่ากับ 2 ระยะเวลาที่แสดงอาการ (Time from presentation) เฉลี่ย 10.6($\pm$ 9.5) ชั่วโมง ระยะเวลาที่มาโรงพยาบาล (Time from presentation: Interval) ส่วนใหญ่มากกว่าและเท่ากับ 6 ชั่วโมง เท่ากับร้อยละ 51

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน minor stroke และ สมองขาดเลือดชั่วคราวชนิด
 ความเสี่ยงสูงที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel และได้รับยา aspirin

ข้อมูลทั่วไป	Aspirin+ Clopidogrel (n=100), n(%)	Aspirin (n=100), n(%)	p-value
เพศ			
ชาย	60 (60.0%)	60 (60.0%)	0.67
หญิง	40 (40.0%)	40 (40.0%)	
อายุ (ปี)	60.2±12.2	57.9±13.6	0.22
การวินิจฉัย			
TIA	21 (21.0%)	12 (12.0%)	0.08
Minor Stroke	79 (79.0%)	88 (88.0%)	
พฤติกรรม			
ไม่สูบบุหรี่ ไม่ดื่มสุรา	47 (47.0%)	46 (46.0%)	0.72
ไม่สูบบุหรี่	9 (9.0%)	14 (14.0%)	
ไม่ดื่มสุรา	9 (9.0%)	9 (9.0%)	
สูบบุหรี่และดื่มสุรา	35 (35.0%)	31 (31.0%)	
ประวัติโรคประจำตัว			
ไม่มี	27 (27.0%)	17 (17.0%)	0.48
เบาหวาน	3 (3.0%)	4 (4.0%)	
ความดันโลหิตสูง	22 (22.0%)	24 (24.0%)	
โรคหลอดเลือดหัวใจ	0 (0%)	1 (1.0%)	
โรคไขมันในเลือด	1 (1.0%)	1 (1.0%)	
โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ	1 (1.0%)	0 (0%)	
โรคหลอดเลือดสมอง	1 (1.0%)	1 (1.0%)	
โรคประจำตัวมากกว่า 1 โรค	45 (45.0%)	52 (52.0%)	
ยาที่ใช้ก่อนวินิจฉัย			
ไม่มียาที่ใช้ประจำ	91 (91.0%)	91 (91.0%)	0.60
ใช้ Aspirin	9 (9.0%)	9 (9.0%)	
ABCD ² Score for TIA (Median)	4	4	
NIHSS for Minor Stroke (0-3) (Median)	2	2	
Time from Presentation: Mean Time, Mean (±SD)	7.8 (±6.6)	10.6 (±9.5)	0.04*
ระยะเวลาที่มาโรงพยาบาล (Time from Presentation: Interval)			
< 6 hrs.	44 (44.0%)	49 (49.0%)	0.57
> 6 hrs.	56 (56.0%)	51 (51.0%)	
Primary Efficacy Outcome: PEO			
Composite of Ischemic Stroke, Myocardial Infarction or Death from Ischemic Vascular Causes	3 (3.0%)	8 (8.0%)	0.88
Secondary Efficacy Outcome: SEO			
Ischemic Stroke	3 (3.0%)	5 (5.0%)	0.36
Myocardial Infarction	0 (0.0%)	2 (2.0%)	
Primary Safety Outcome: PSO			
Major Hemorrhage	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Other Safety Outcome: OSO			
No Complication	100 (100.0%)	100 (100.0%)	

จากตารางที่ 1 กลุ่มตัวอย่างของผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor NIHSS Score ≤ 3 และสมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ aspirin และ clopidogrel เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ aspirin อย่างเดียว พบว่า เพศชายและหญิงไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.67$) อายุเฉลี่ยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.22$) การวินิจฉัยโรค TIA และ Minor Stroke ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.08$) ระยะเวลาที่มาโรงพยาบาล (Time from presentation: Interval) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.57$) Median Qualifying Neurological Score (IQR) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.11$)

ข้อมูลพื้นฐานที่พบว่ามีผลแตกต่างกัน ระยะเวลาที่แสดงอาการ (Time from Presentation) ในกลุ่มที่ได้รับ aspirin และ clopidogrel เท่ากับ $7.8(\pm 6.6)$ และกลุ่มที่ได้รับ aspirin อย่างเดียวเท่ากับ $10.6(\pm 9.5)$ พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.04$)

จากตารางที่ 1 Primary Efficacy Outcome: PEO ในกลุ่มที่ได้รับ aspirin และ clopidogrel พบโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำใน 90 วัน เท่ากับ 3 ราย (ร้อยละ 3) และกลุ่มที่ได้รับ aspirin อย่างเดียวเท่ากับ 8 ราย (ร้อยละ 8) (ในการศึกษา 90 วันหลังได้ยา พบ

โรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำ เท่ากับ 5 ราย โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ 2 ราย และภาวะหัวใจล้มเหลวจากโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ 1 ราย) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio, 0.88; confidence interval (CI), 0.18 to 4.29; $p=0.88$) Secondary Efficacy Outcome: SEO พบโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำใน 90 วัน ในกลุ่มที่ได้รับ aspirin และ clopidogrel เท่ากับ 3 ราย (ร้อยละ 3) และกลุ่มที่ได้รับ aspirin อย่างเดียวเท่ากับ 5 ราย (ร้อยละ 5) (odd ratio, 1.63; confidence interval (CI), 0.20 to 13.49; $p=0.36$) พบโรคหลอดเลือดหัวใจตีบใน 90 วัน ในกลุ่มที่ได้รับ aspirin และ clopidogrel เท่ากับ 0 ราย และกลุ่มที่ได้รับ aspirin อย่างเดียวเท่ากับ 2 ราย (ร้อยละ 2) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.36$)

Primary Safety Outcome: PSO ในกลุ่มที่ได้รับ aspirin และ clopidogrel เท่ากับ 0 และกลุ่มที่ได้รับ aspirin อย่างเดียวเท่ากับ 0 โดยไม่พบโรคหลอดเลือดสมองแตกในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor NIHSS Score < 3 และ สมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง ภายใน 90 วันหลังได้รับการรักษา Other Safety Outcome: OSO ในกลุ่มที่ได้รับ aspirin และ clopidogrel เท่ากับ 0 และกลุ่มที่ได้รับ aspirin อย่างเดียวเท่ากับ 0 โดยไม่พบภาวะแทรกซ้อนอื่น

ตารางที่ 2 ผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างการได้รับยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel เปรียบเทียบกับการได้รับยา aspirin ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง minor stroke และสมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง

ข้อมูลทั่วไป	Aspirin+ Clopidogrel (n=100), n(%)	Aspirin (n=100), n(%)	p-value
1. No Complication	97 (97.0%)	95 (95.0%)	0.36
2. Recurrent Ischemic Stroke	3 (3.0%)	5 (5.0%)	
3. Hemorrhagic Stroke	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

จากตารางที่ 2 พบว่าผลลัพธ์ทางคลินิกในการรักษาผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor และสมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง พบการเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำใน 90 วันระหว่างการได้รับยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel จำนวน 3 ราย

(ร้อยละ 3) เปรียบเทียบกับการได้รับยา aspirin อย่างเดียวจำนวน 5 ราย (ร้อยละ 5) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio, 1.63; confidence interval (CI), 0.20 to 13.49; $p=0.36$)

ผลลัพธ์ทางคลินิกไม่พบการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกใน 90 วัน ระหว่างผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor และ สมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง ที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel เปรียบเทียบกับการได้รับยา aspirin ในการรักษา

อภิปรายผล

ผลลัพธ์ทางคลินิกจากการวิจัยพบว่า การรักษาผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor และ สมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง ที่ได้รับยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel เปรียบเทียบกับการได้รับยา aspirin อย่างเดียว ในระยะเวลา 90 วัน พบการเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำ จำนวน 3 ราย (ร้อยละ 3) และ จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 5) ตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.36$) และ ไม่พบโรคหลอดเลือดสมองแตกระหว่างการรักษา 90 วัน

การศึกษาของ POINT Trial ในปี พ.ศ.2561 ทำการศึกษาในผู้ป่วย 4,881 รายที่ลงทะเบียนใน 269 แห่ง จากการวิจัยผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin ร่วมกับ clopidogrel จำนวน 90 วัน ผู้ป่วยจะได้รับ aspirin 300 มิลลิกรัม ร่วมกับ clopidogrel 600 มิลลิกรัมภายใน 12 ชั่วโมงแรกหลังจากเริ่มมีอาการ หลังจากนั้นได้รับ aspirin 50-235 มิลลิกรัม ร่วมกับ clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อจนครบ 90 วัน เมื่อเทียบกับ ผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin จำนวน 90 วัน ผู้ป่วยจะได้รับ aspirin 300 มิลลิกรัมภายใน 12 ชั่วโมงแรกหลังจากเริ่มมีอาการ หลังจากนั้นได้รับ aspirin 50-325 มิลลิกรัมต่อจนครบ 90 วัน ได้ทำการหยุดงานวิจัยก่อนหลังจากดำเนินการไปร้อยละ 84 เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor และ สมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง พบอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกในกลุ่มที่ได้รับ aspirin ร่วมกับ clopidogrel 23 ราย (ร้อยละ 0.9) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ aspirin อย่างเดียว 10 ราย (ร้อยละ 0.4) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio, 2.32; 95% CI, 1.10-4.87; $p=0.02$) และพบผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำในกลุ่มที่ได้รับ aspirin ร่วมกับ clopidogrel 121 รายจาก

ผู้ป่วย 2,432 ราย (ร้อยละ 5.0) น้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ aspirin อย่างเดียว 160 รายจากผู้ป่วย 2,449 ราย (ร้อยละ 6.5) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio, 0.75; 95% CI, 0.59-0.95; $p=0.02$)⁽⁶⁾

การศึกษาของ Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events, CHANCE) Trial ในปี พ.ศ.2556 ผู้ป่วย 5,170 ราย จำนวน 114 แห่ง จากการวิจัยผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin ร่วมกับ clopidogrel ผู้ป่วยจะได้รับ aspirin 75 มิลลิกรัม ร่วมกับ clopidogrel 300 มิลลิกรัมภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากเริ่มมีอาการ หลังจากนั้นได้รับ aspirin 75 มิลลิกรัม 21 วัน โดยให้ clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อจนครบ 90 วัน เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ aspirin จำนวน 90 วัน ผู้ป่วยจะได้รับ aspirin 75 มิลลิกรัมภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากเริ่มมีอาการ หลังจากนั้นได้รับ aspirin 75 มิลลิกรัมต่อจนครบ 90 วัน พบผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองซ้ำในกลุ่มที่ได้รับ aspirin ร่วมกับ clopidogrel 212 รายจากผู้ป่วย 2,584 ราย (ร้อยละ 8.2) น้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ aspirin อย่างเดียว 303 รายจากผู้ป่วย 2,586 ราย (ร้อยละ 11.7) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio, 0.68; 95% CI, 0.57-0.81; $p<0.001$) ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor และสมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง พบอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกในกลุ่มที่ได้รับ aspirin ร่วมกับ clopidogrel 8 รายจากผู้ป่วย 2,584 ราย (ร้อยละ 0.3) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ aspirin อย่างเดียว 8 รายจากผู้ป่วย 2,586 ราย (ร้อยละ 0.3) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Hazard ratio, 1.01; 95% CI, 0.38-2.70; $p=0.98$)⁽⁷⁾

การศึกษาของ POINT Trial พบว่าการให้ aspirin 300 มิลลิกรัม ร่วมกับ clopidogrel 600 มิลลิกรัมภายใน 12 ชั่วโมงแรก อาจเป็นสาเหตุทำให้อุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกเพิ่มขึ้น

ในกลุ่มที่ได้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel ในขณะที่การศึกษาของ CHANCE Trial ผู้ป่วยจะได้รับ aspirin 75 มิลลิกรัม ร่วมกับ clopidogrel 300 มิลลิกรัมภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากเริ่มมีอาการ หลังจากนั้นได้รับ aspirin 75 มิลลิกรัม 21 วัน โดยให้ clopidogrel 75 มิลลิกรัมต่อจนครบ 90 วัน ไม่พบอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตก ที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทางผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาโดยมีการปรับลด clopidogrel 600 มิลลิกรัม เป็น 300 มิลลิกรัม และเพิ่มระยะเวลาในการให้เป็น 24 ชั่วโมงแรกหลังจากเริ่มมีอาการ เพื่อศึกษาว่าการลด clopidogrel ในช่วง 24 ชั่วโมงแรก ทำให้การเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกลดลง และสามารถทำให้ลดการเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำใน 90 วันได้หรือไม่

พบว่าการเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำใน 90 วัน และโรคหลอดเลือดสมองแตกระหว่างการได้รับยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel เปรียบเทียบกับการได้รับยา aspirin อย่างเดียว ในการรักษาผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor และสมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูง ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เนื่องจากมีข้อจำกัดของการศึกษาในเรื่องของลักษณะกลุ่มประชากรที่ศึกษามีเฉพาะในอำเภอปากช่อง จังหวัดนครราชสีมาและจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษามีปริมาณจำกัด การเพิ่มสถานที่ในการทำการศึกษา และประชากรที่ศึกษาเพิ่มขึ้น จะช่วยให้ได้รับผลการศึกษาที่ชัดเจนขึ้น

สรุป

ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชนิด minor และ สมองขาดเลือดชั่วคราวชนิดความเสี่ยงสูงที่ได้รับ aspirin และ clopidogrel เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ aspirin อย่างเดียว ไม่พบความแตกต่างในการเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันซ้ำใน 90 วัน และการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกใน 90 วันขณะได้รับยา

ข้อเสนอแนะ

ในการศึกษานี้ยังไม่พบความแตกต่างจากการให้ยา aspirin ร่วมกับ clopidogrel เปรียบเทียบกับการให้ยา aspirin อย่างเดียว หากต้องการทราบผลความแตกต่างที่ชัดเจนขึ้น ควรทำเป็น randomized control trial multicenter study ในอนาคต จะทำให้ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลปากช่องนานา จังหวัดนครราชสีมา ที่ให้การสนับสนุนในการทำวิจัย หอผู้ป่วยหลอดเลือดสมอง (Stroke Unit) โรงพยาบาลปากช่องนานา และ ศ.ดร.นพ.ชยันตร์ธรปทุมานนท์ ภาควิชาโรคหลอดเลือดสมองและสรีรศาสตร์คลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ช่วยให้คำแนะนำในการทำวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. รุ่งโรจน์ พิทยศิริ, อีรธร พูลเกษ, กนกวรรณ บุญญพิสิษฐ์, สมบัติ มุ่งทวีพงษา. ตำราประสาทวิทยาคลินิก เล่ม 1. กรุงเทพฯ : สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย ; 2557 : 149-55.
2. รุ่งโรจน์ พิทยศิริ, อีรธร พูลเกษ, กนกวรรณ บุญญพิสิษฐ์, สมบัติ มุ่งทวีพงษา. ตำราประสาทวิทยาคลินิก เล่ม 1. กรุงเทพฯ : สมาคมประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย ; 2557 : 156-66.
3. ชนบูรณ์ วรกิจธำรงชัย, ทศนีย์ ตันติฤทธิศักดิ์, สุชาติ หาญชัยพิบูลย์กุล. ABCD2 Score and risk of stroke in transient ischemic attack (TIA) patients. จุลสารสมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย 2555;11(1):8-15.
4. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. N Engl J Med 2018;379(3):215-25. doi: 10.1056/NEJMoa1800410.

5. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369(1):11-9. doi: 10.1056/NEJMoa1215340.
6. Rahman H, Khan SU, Nasir F, Hammad T, Meyer MA, Kaluski E. Optimal Duration of Aspirin Plus Clopidogrel After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2019; 50(4):947-53. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023978.
7. Hackam DG, Spence JD. Antiplatelet Therapy in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2019;50(3):773-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023954.
8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.