กรมควบคุมโรค
Department of Disease Control
ISSN 2985–1823 (Online)
วารสารวิชาการสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 จังหวัดนครราชสีมา
Homepage: https://he02.tci-thaijo.org/index.php/ODPC9
ปีที่ 30 ฉบับที่ 3 ( กันยายน – ธันวาคม 2567 ) หน้า [43-53]

# ประสิทธิผลในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำของยา Clopidogrel และยาลดกรด Omeprazole ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด โรงพยาบาลนางรอง อำเภอนางรอง จังหวัดบุรีรัมย์

# The Effectiveness of Clopidogrel and Omeprazole in Preventing Recurrent of Ischemic Stroke among Ischemic Stroke Patients at Nangrong Hospital, Narong District, Buriram Province

จักรกฤษณ์ บรรจง
Jakkrid Banjong
กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลนางรอง
Department of Internal Medicine, Nangrong Hospital
Corresponding author: ellipsisjang@gmail.com
(Received: Jan 2, 2024 / Revised: Feb 8, 2024 / Accepted: Mar 13, 2024)

## บทคัดย่อ

โรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด เป็นโรคที่ก่อให้เกิดความพิการและเสียชีวิตเป็นจำนวนมาก หากสามารถป้องกันการเกิดโรคซ้ำโดยใช้ยาที่มีประสิทธิภาพ จะช่วยให้แพทย์วางแผนการรักษาได้อย่างเหมาะสม การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำของยา Clopidogrel ร่วมกับยา Omeprazole โดยมีรูปแบบการวิจัยเป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลังจากผลไปหาเหตุ ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ในโรงพยาบาลนางรองจังหวัดบุรีรัมย์ ซึ่งได้รับยา Clopidogrel เพื่อป้องกันการเป็นโรคซ้ำ เก็บข้อมูลย้อนหลัง 5 ปี ตั้งแต่ 1 ม.ค. 2561 ถึง 31 ธ.ค. 2565 โดยกลุ่มทดลองคือ ผู้ที่ได้รับวินิจฉัยเป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำภายในระยะเวลา 1 ปีแรก กลุ่มควบคุมคือผู้ที่ไม่ป่วยเป็นโรคซ้ำใน 1 ปีแรก มีการ match อายุและเพศของทั้งสองกลุ่ม และมีสัดส่วนประชากรเท่ากัน คิดเป็นอัตราส่วน 1:1 ผลการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดที่ได้รับยา Clopidogrel จำนวน 1,118 คน มีผู้ป่วยเกิดโรคซ้ำภายใน 1 ปีแรกจำนวน 139 คนเป็นกลุ่มทดลอง และผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคซ้ำภายใน 1 ปี จำนวน 139 คนเป็นกลุ่มควบคุม มีผู้ป่วยที่ได้รับยา Omeprazole ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม จำนวน 116 คน (ร้อยละ 83.4) และ 126 คน (ร้อยละ 90.6) ตามลำดับ จากการวิเคราะห์โดยใช้สถิติพหุตัวแปร พบว่า การรับประทานยา Clopidogrel ร่วมกับยา Omeprazole ไม่ส่งผลต่ออัตราการเป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำโดยมีค่า adjusted OR = 0.55, (95% CI = 0.25–1.22) ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า การได้รับยา Clopidogrel ร่วมกับยา Omeprazole ไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำ

**คำสำคัญ:** การเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำ, ยา Clopidogrel, ยาลดกรด Omeprazole

**Abstract**

Ischemic stroke is a common condition among elderly people that can lead to various health problems and even death. Preventing recurrent ischemic stroke is crucial for physicians to improve patient treatment and reduce mortality. This study aims to evaluate the effectiveness of Clopidogrel and Omeprazole in preventing recurrent ischemic strokes. An analytical retrospective case-control study was conducted on ischemic stroke patients who were given Clopidogrel to prevent recurrence. The study included residents of Nangrong aged 18 and older who were newly treated with Clopidogrel following an ischemic stroke between January 1, 2018, and December 31, 2022, at Nangrong Hospital in Buriram province. The case patients were those who were readmitted within a year following their initial diagnosis of ischemic stroke. Control patients were individuals who had remained stroke-free for at least one year and were matched with case patients in terms of age and gender at a 1:1 ratio. The results showed that among the 1,118 patients who received newly initiated Clopidogrel treatment for ischemic stroke, 139 cases were readmitted for the same condition within one year. We matched these cases with 139 controls and found that 116 patients (83.4%) in the case group and 126 patients (90.6%) in the control group were also treated with Omeprazole. After conducting multivariable analysis, we determined that the concurrent use of Omeprazole and Clopidogrel did not significantly increase the risk of recurrent ischemic stroke. The adjusted odds ratio was0.55 (95% CI = 0.25–1.22). Therefore, we can conclude that the simultaneous administration of Omeprazole and Clopidogrel is not associated with an elevated risk of recurrent ischemic stroke.

**Keywords**: Recurrent ischemic stroke, Clopidogrel, Omeprazole

**บทนำ**

โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) เป็นโรคที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ ก่อให้เกิดความพิการ และมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงถึงร้อยละ 10 ถึง 11 ซึ่งเป็นปัญหาที่สำคัญของสาธารณสุขไทยและทั่วโลก โดยอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ในประชากรอายุ 15 ปีขึ้นไปของประเทศไทยมี แนวโน้มเพิ่มสูงมากขึ้นในช่วง 6 ปีที่ผ่านมา (ปี 2560–2565) เท่ากับ 278.49, 303.2, 318.89, 328.01, 330.22 และ 330.72 ต่อแสนประชากรตามลำดับ โดยแบ่งเป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด 222.19 ต่อแสนประชากร และโรคหลอดเลือดสมองชนิดเลือดออก คือ 88.38 ต่อแสนประชากร[1] การรักษาในปัจจุบัน ได้แก่ การวินิจฉัยที่รวดเร็ว เพื่อให้ยาสลายลิ่มเลือด (Thrombolytic drugs) การรักษาที่หอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (stroke unit) การให้ยาต้านเกล็ดเลือด(Antiplatelet) ยาลดไขมัน(Statins) การควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่างๆในการเกิดโรค และทำกายภาพบำบัด[2] ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดในประเทศไทย พบว่ามีอัตราการเป็นซ้ำประมาณร้อยละ 16.9[3] ซึ่งยาต้านเกล็ดเลือดทั้ง Aspirin และ Clopidogrel ได้รับการพิสูจน์ว่าสามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำได้จริง[4,5] โดยมีการศึกษาในบางกลุ่มพบว่า Clopidogrel สามารถลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด ได้ดีกว่า Aspirin[6]

ยาต้านเกล็ดเลือด Clopidogrel เป็นยาที่ยังไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ในทันที (prodrug) จะต้องถูกเปลี่ยนสภาพ(biotransformation) จากโปรตีนในร่างกายชื่อ ไซโตโครมพี-450 (cytochrome P-450) ในตับ เพื่อให้กลายเป็นยาที่ออกฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดได้ (active drug) โดยไซโตโครมที่มีส่วนในการเปลี่ยนสภาพยาได้แก่ CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4/5[7] และเนื่องจากยามีฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือด ทำให้เกิดผลข้างเคียงคือ เลือดออกง่าย เช่น มีเลือดออกในสมอง และเลือดออกในทางเดินอาหาร ดังนั้นจึงมักมีการรับประทาน Clopidogrel คู่กับยาลดกรดในกระเพาะ เพื่อลดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ ผู้ที่มีโรคกระเพาะเรื้อรัง มีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร ผู้ที่มีการทำงานของตับ ไตผิดปกติ หรือได้รับยาต้านเกล็ดเลือดสองชนิดเป็นต้น[8] อย่างไรก็ตาม มีการศึกษามากมายที่แสดงให้เห็นถึงอันตรกิริยา (drug interaction) ระหว่างยาลดกรดในกระเพาะและ Clopidogrel[9,10] ส่งผลให้ระดับยา Clopidogrel ที่ทำงานได้ (active form) มีระดับลดลงในกระแสเลือด เชื่อว่าเกิดจากยาลดกรดไปยับยั้งการทำงานของไซโตโครมในตับ ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนสภาพยา Clopidogrel ให้กลายเป็น active form[11,12]

จากแนวทางปฏิบัติของสมาคมโรคหัวใจแห่งยุโรป (European Society of Cardiology 2023)[13] ที่มีคำแนะนำเกี่ยวกับการห้ามใช้ Clopidogrel คู่กับยาลดกรด Omeprazole เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าทำให้เพิ่มอัตราการเกิดโรคหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดที่ผ่านการใส่ขดลวด อย่างไรก็ตาม โรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด ยังไม่ได้มีแนวทางปฏิบัติออกมาชัดเจนเกี่ยวกับการใช้ยาทั้งสองชนิดนี้คู่กัน ดังนั้นทางผู้ทำวิจัยจึงต้องการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการใช้ยาลดกรด Omeprazole และ Clopidogrel ในด้านประสิทธิผลการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำ

**วัตถุประสงค์การวิจัย**

เพื่อศึกษาประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำ ของยา Clopidogrel และยาลดกรด Omeprazole

**รูปแบบการศึกษาวิจัย**

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ย้อนหลังจากผลไปหาเหตุ(Analytical Retrospective case control study)

**ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง**

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมอง

ชนิดขาดเลือดในโรงพยาบาลนางรองจังหวัดบุรีรัมย์ เป็นโรงพยาบาลทั่วไประดับ S ขนาด 350 เตียง ให้บริการจริง 428 เตียง (พ.ศ. 2565)[14] ช่วงระยะเวลา 5 ปีย้อนหลังตั้งแต่ 1 ม.ค. 2561 ถึง 31 ธ.ค. 2565

**เกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion criteria)**

- ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด
- รักษาด้วยยา Clopidogrel หลังจากวินิจฉัยโรค และรักษาในโรงพยาบาลนางรอง จังหวัดบุรีรัมย์
- อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีขึ้นไป

**เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria)**

- ไม่สามารถค้นหาข้อมูลจากเวชระเบียนได้ครบถ้วน

**กลุ่มตัวอย่าง**

ได้จากการคำนวณขนาดตัวอย่างด้วยสูตรดังแสดง โดยกำหนดให้กลุ่มทดลองคือ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซึ่งรับประทานยา Clopidogrel และถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำใน 1 ปีแรก (recurrent ischemic stroke) และกลุ่มควบคุมคือ ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซึ่งรับประทานยา Clopidogrel และไม่เป็นโรคซ้ำใน 1 ปีแรก โดยใช้ค่าความชุกของการไม่เกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำ ที่รับประทานยาลดกรด Omeprazole จากงานวิจัยก่อนหน้า (control group) มีค่าเท่ากับร้อยละ 29 (P0=0.29)[15] มาช่วยในการคำนวณ พบว่าจะต้องใช้ ขนาดกลุ่มทดลอง (sample size) ทั้งหมดคือ 278 คน แบ่งเป็น case 139 คน และ control 139 คน ที่ถูกทำการคัดเลือกโดย consecutive method กำหนดให้มีเพศและอายุ (ต่างกันไม่เกิน 1 ปี) ใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่ม

สูตรคำนวณ

sample size for case-control 1:1

$$n\,(each\ group) = \frac{(p_0 q_0 + p_1 q_1)\left(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}\right)^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

$P_0$ = อัตราส่วน control ที่ใช้ Omeprazole

$P_1$ = อัตราส่วน case ที่ใช้ Omeprazole

$q_0$ = (1- P0)

$q_1$ = (1- P1)

$Z_{1-alpha/2}$ = ค่าการกระจายตัวพื้นฐานแอลฟ่าสองทิศทางที่มาค่าความเชื่อมั่น 95% CI มีค่าเท่ากับ 1.96

$Z_{1-beta}$ = ค่าการกระจายตัวพื้นฐานเบต้า ที่งานวิจัยมีกำลังร้อยละแปดสิบ มีค่าเท่ากับ 0.84

**เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย**

แบบบันทึกข้อมูลการวิจัยประกอบด้วย 3 ส่วนได้แก่ 1.ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยได้แก่ เพศ อายุ อาชีพ ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัว การดื่มสุรา การสูบบุหรี่ ยาที่ใช้ประจำ 2.ข้อมูลการรักษาได้แก่ ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด (NIHSS) สัญญาณชีพ ระยะเวลานอนโรงพยาบาล ยาที่ได้รับขณะนอนโรงพยาบาล 3.ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการได้แก่ ค่าไขมัน LDL และ ค่าน้ำตาลสะสม (HbA1C)

**ข้อพิจารณาทางจริยธรรม**

การวิจัยในครั้งนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลนางรอง รหัสโครงการ 11/2023 เมื่อวันที่ 18 ตุลาคม 2566

**การเก็บรวบรวมข้อมูล**

หลังจากได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ผู้วิจัยทำการรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาเวชระเบียนย้อนหลัง โดยใช้โปรแกรม HOSxP เพื่อเก็บข้อมูลย้อนหลัง 5 ปี จากนั้นบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูลการวิจัยและนำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์ทางสถิติเพื่อสรุปและอภิปรายผล การนำเสนอในส่วนของข้อมูลทั้งหมดของผู้ป่วยเป็นความลับ ไม่เปิดเผยรายชื่อ นำเสนอข้อมูลและสรุปการวิจัยเป็นภาพรวม

**การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)**

นำข้อมูลที่ได้จากการศึกษามาวิเคราะห์โดยการบรรยายลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดในสมองชนิดขาดเลือด ใช้ค่าสถิติแบบพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ ความถี่ ค่าเฉลี่ย ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน การวิเคราะห์เปรียบเทียบหาความสัมพันธ์ของตัวแปรตั้งแต่สองกลุ่มขึ้นไป ใช้สถิติเชิงอนุมานคือ Chi-squared test and Fisher's exact (สำหรับข้อมูลชนิดจัดกลุ่ม), t-test (สำหรับข้อมูลชนิดต่อเนื่องเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม) การหาปัจจัยร่วมใช้ Binary logistic regression analysis (สำหรับตัวแปรตามที่เป็นตัวแปรเชิงคุณภาพแบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อยและตัวแปรอิสระเป็นตัวแปรเชิงปริมาณหรือตัวแปรเชิงคุณภาพ)

วิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาความสัมพันธ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำระหว่างการรับประทานยาลดกรด Omeprazole ร่วมกับยา Clopidogrel และการรับประทานยา Clopidogrel เพียงชนิดเดียว โดยแสดงผลการวิจัยเป็นค่า Odd ratio มีการ match ข้อมูล อายุ และเพศ ของทั้งสองกลุ่ม และนำปัจจัยอื่นๆที่อาจส่งผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด ได้แก่ โรคประจำตัว ยาที่ใช้ประจำ และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (HbA1C, LDL-cholesterol)[16] มาวิเคราะห์ทางสถิติ (adjusted) เพื่อให้ข้อมูลของทั้งสองกลุ่มมีค่าใกล้เคียงกันมากที่สุด แสดงผลเป็นค่า Adjusted odds ratio โดยมีค่า 95% confidence interval แสดงช่วงความเชื่อมั่นของข้อมูล

**ผลการศึกษา**

จากการเก็บข้อมูลย้อนหลังเป็นระยะเวลา 5 ปี พบว่ามีผู้ป่วยวินิจฉัยเป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดที่ได้รับยา Clopidogrel อย่างน้อย 30 วันหลังจากจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล จำนวน 1,118 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่มตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ (consecutive method) เพื่อให้ได้ประชากรกลุ่มทดลอง (case) และกลุ่มควบคุม (control) กลุ่มละ 139 คน ลักษณะทั่วไปของประชากรทั้งสองกลุ่ม แสดงดังตารางที่ 1 พบว่า ค่ามัธยฐานอายุ มีค่าเท่ากันคือ 67 ปี เพศชาย 58 คน (41.7%) เพศหญิง 81 คน (58.3%) เท่ากันทั้งสองกลุ่ม โรคร่วมได้แก่ โรคหัวใจขาดเลือด กลุ่มทดลอง 8 คน (5.75%) กลุ่มควบคุม 1 คน (0.72%) พบว่ากลุ่มทดลอง มีปริมาณสัดส่วนที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p$=0.018) ส่วนโรคร่วมอื่นๆ ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวานและไขมันในเลือดสูง มีจำนวนใกล้เคียงกันและไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

**ตารางที่ 1** แสดงลักษณะทั่วไปของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม จำแนกตามการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำ

| ปัจจัย | Case (N = 139 คน) | Control (N = 139 คน) | P-value |
|---|---|---|---|
| **เพศ** | | | 1.000 |
| ชาย | 58 (41.7%) | 58 (41.7%) | |
| หญิง | 81 (58.3%) | 81 (58.3%) | |
| **อายุ** (ปี) (mean ± SD (min–max)) | 66.67±12.69 (34–91) | 66.61±12.69 (34–91) | |

**ตารางที่ 1** แสดงลักษณะทั่วไปของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม จำแนกตามการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำ (ต่อ)

| ปัจจัย | Case (N = 139 คน) | Control (N = 139 คน) | P-value |
|---|---|---|---|
| **สูบบุหรี่** | | | 0.607 |
| สูบ | 7 (5.04%) | 9 (6.47%) | |
| ไม่สูบ | 132 (94.6%) | 130 (93.53%) | |
| **โรคความดันโลหิตสูง** | | | 0.185 |
| มี | 82 (58.99%) | 71 (51.08%) | |
| ไม่มี | 57 (41.01%) | 68 (48.92%) | |
| **โรคเบาหวาน** | | | 0.365 |
| มี | 40 (28.77%) | 47 (33.81%) | |
| ไม่มี | 99 (71.23%) | 92 (66.19%) | |
| **โรคไขมันในเลือดสูง** | | | 0.620 |
| มี | 50 (35.97%) | 54 (38.84%) | |
| ไม่มี | 89 (64.03%) | 85 (61.16%) | |
| **โรคหัวใจขาดเลือด** | | | 0.018* |
| มี | 8 (5.75%) | 1 (0.72%) | |
| ไม่มี | 131 (94.25%) | 138 (99.28%) | |
| **ระดับ Hb A1C** | | | 0.192 |
| น้อยกว่าหรือเท่ากับ 7% | 47 (33.81%) | 37 (26.62%) | |
| มากกว่า 7% | 92 (66.19%) | 102(73.39%) | |
| **ระดับ LDL-cholesterol** | | | 0.034* |
| น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 มก./ดล. | 107 (76.98%) | 91 (65.47%) | |
| มากกว่า 100 มก./ดล. | 32 (23.02%) | 48 (34.53%) | |
| **Beta blocker** | | | 0.409 |
| ได้ยา | 4 (2.88 %) | 2 (1.44%) | |
| ไม่ได้ยา | 135 (97.12%) | 137 (98.56%) | |

**ตารางที่ 1** แสดงลักษณะทั่วไปของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม จำแนกตามการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำ (ต่อ)

| ปัจจัย | Case (N = 139 คน) | Control (N = 139 คน) | P-value |
|---|---|---|---|
| **Thiazide diuretic** | | | 1.000 |
| ได้ยา | 1 (0.72%) | 1 (0.72%) | |
| ไม่ได้ยา | 138 (99.28%) | 138 (99.28%) | |
| **Loop diuretic** | | | 0.156 |
| ได้ยา | 4 (2.87%) | 9 (6.47%) | |
| ไม่ได้ยา | 135(97.12%) | 130 (93.52%) | |
| **Simvastatin** | | | <0.001** |
| ได้ยา | 89 (64.02%) | 115 (82.73%) | |
| ไม่ได้ยา | 50 (35.97%) | 24 (17.27%) | |
| **ยารับประทานรักษาเบาหวาน** | | | 0.163 |
| ได้ยา | 29 (20.86%) | 39 (28.06%) | |
| ไม่ได้ยา | 110 (79.14%) | 100 (71.94%) | |
| **Insulin** | | | 0.780 |
| ได้ยา | 33 (23.74%) | 35 (25.18%) | |
| ไม่ได้ยา | 106 (76.26%) | 104 (74.82%) | |
| **Enalapril** | | | 0.090 |
| ได้ยา | 7 (5.04%) | 2 (1.44%) | |
| ไม่ได้ยา | 132 (94.96%) | 137 (98.56%) | |
| **Losartan** | | | 0.652 |
| ได้ยา | 3 (2.16%) | 2 (1.44%) | |
| ไม่ได้ยา | 136 (97.84%) | 137 (98.56%) | |
| **Ca channel blocker** | | | 0.494 |
| ได้ยา | 22 (15.83%) | 18 (12.95%) | |
| ไม่ได้ยา | 117 (84.17%) | 121 (87.05%) | |

**ตารางที่ 1** แสดงลักษณะทั่วไปของกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม จำแนกตามการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำ (ต่อ)

| ปัจจัย | Case (N = 139 คน) | Control (N = 139 คน) | P-value |
|---|---|---|---|
| **Aspirin** | | | 0.834 |
| ได้ยา | 127 (91.37%) | 126 (90.65%) | |
| ไม่ได้ยา | 12 (8.63%) | 13 (9.35%) | |
| **Warfarin** | | | 0.251 |
| ได้ยา | 2 (1.44%) | 5 (3.59%) | |
| ไม่ได้ยา | 137 (98.56%) | 134 (96.40%) | |

ยาโรคประจำตัวที่ใช้ได้แก่ยา, ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม Beta blocker, Thiazide diuretic, Loop diuretic, ยารักษาเบาหวานชนิดรับประทาน, ยาฉีดลดน้ำตาลในเลือด Insulin, ยาต้านเกล็ดเลือด Aspirin และยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด warfarin พบว่าการใช้ยาของทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยาลดไขมัน Simvastatin ในกลุ่มทดลองได้รับยาจำนวน 89 คน(64.02%) กลุ่มควบคุมได้รับยาจำนวน 115 คน (82.73%) พบว่ากลุ่มทดลองมีปริมาณการได้รับยาน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p$=0.001)

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการณ์ พบว่า ค่า LDL-cholesterol ที่มากกว่า 100 มก./ดล. ในกลุ่มทดลองมีจำนวน 107 คน (76.98%) กลุ่มควบคุมมีจำนวน 91 คน (65.47%) พบว่าค่า LDL-cholesterol ทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p$=0.034) ส่วนค่า HbA1C ของทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน

จากผลการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดที่ได้ยา Clopidogrel และยา Omeprazole ร่วมกัน พบว่า มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำ Adjusted odd ratio 0.55 เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา Omeprazole โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI = 0.25–1.22) ดังแสดงในตารางที่ 2

**สรุปและอภิปรายผล**

จากแนวทางปฏิบัติของสมาคมโรคหัวใจแห่งยุโรป (European Society of Cardiology 2023)[13] ที่มีคำแนะนำเกี่ยวกับการห้ามใช้ Clopidogrel คู่กับยาลดกรด Omeprazole เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าทำให้เพิ่มอัตราการเกิดโรคหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดที่ผ่านการใส่ขดลวด จากงานวิจัยที่ศึกษาผลกระทบของการใช้ยา Omeprazole ร่วมกับยา Clopidogrel ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน[17] พบว่าผู้ที่ได้รับยาทั้งสองชนิดร่วมกันมีอัตราการนอนโรงพยาบาลซ้ำมากกว่าโดยที่อัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกันกับผู้ที่ได้รับ Clopidogrel เพียงชนิดเดียว (adjusted hazard ratio 1.27; 95% CI, 1.10-1.46) จึงทำให้เกิดคำถามการศึกษาในครั้งนี้ขึ้น

จากการศึกษาในครั้งนี้สามารถสรุปได้ว่า การรับประทานยา Omeprazole ร่วมกับยา Clopidogrel ไม่ส่งผลต่ออัตราการเป็นซ้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด ซึ่งไม่เป็นไป

**ตารางที่ 2** แสดงผลเปรียบเทียบการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำของกลุ่มที่ได้รับยา Clopidogrel ร่วมกับยา Omeprazole และกลุ่มที่ไม่ได้รับยา Omeprazole

| ปัจจัย | โรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด | | | | P-value | Unadjusted Odd ratio (95% CI) | Adjusted Odd ratio (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | เกิดซ้ำ | | ไม่เกิดซ้ำ | | | | |
| | n | % | n | % | | | |
| ได้รับยา Omeprazole | 116 | 83.4 | 126 | 90.6 | 0.140 | 0.52 (0.25–1.07) | 0.55 (0.25–1.22) |
| ไม่ได้รับยา Omeprazole | 23 | 16.6 | 13 | 9.4 | | | |
| รวมทั้งหมด | 139 | 100.0 | 139 | 100.0 | | | |

ในแนวทางเดียวกันกับงานวิจัยในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันและแนวทางปฏิบัติของสมาคมโรคหัวใจแห่งยุโรปที่กล่าวไปข้างต้น โดยผลการศึกษาที่แตกต่างนั้นอาจเกิดจากกลุ่มประชากรที่ใช้ในการศึกษามีความแตกต่างกัน ซึ่งชาติพันธุ์ที่แตกต่าง อาจส่งผลต่อการตอบสนองต่อยาที่ไม่เหมือนกัน แต่อย่างไรก็ตามพบว่าเมื่อศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด พบว่ามีผลการวิจัยที่สอดคล้องไปในทางเดียวกัน โดยมีงานวิจัยที่ศึกษา เกี่ยวกับอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำ ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดกรดกลุ่ม proton pump inhibitor และยา Clopidogrel เป็นการศึกษาแบบเคสคอนโทรล (case control study)[15] ผลการศึกษาพบว่าการได้รับยาลดกรดในกระเพาะร่วมกับยา Clopidogrel ไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อีกทั้งยังมีงานวิจัยขนาดใหญ่ในประเทศจีนจัดทำขึ้นเพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ของ การรับประทานยาลดกรดและยา Clopidogrel ร่วมกันเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำของผู้ป่วย ที่ตรวจพบการทำงานของ CYP2C19 ผิดปกติ[18] เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective cohort study) แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกรักษาด้วยยา Clopidogrel และยาลดกรด Proton-pump inhibitor กลุ่มที่สองรักษาด้วยยา Clopidogrelโดยไม่มียาลดกรด ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจยีนส์ CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19*2, CYP2C19*3 เก็บข้อมูลวิจัยเป็นระยะเวลา 1 ปี ผลการศึกษาพบว่า อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดในสมองชนิดขาดเลือด อัตราการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด และอัตราการเสียชีวิต ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม แต่กลับพบว่ามีอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเพิ่มสูงขึ้น ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบยีน CYP2C19*3 ผิดปกติ

จากการศึกษาข้างต้นที่กล่าวมา จะเห็นว่าระยะเวลาการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด Clopidogrel ร่วมกับยาลดกรดกลุ่ม Proton-pump inhibitor ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันมีระยะเวลาที่ใช้ยาร่วมกันยาวนานกว่าคือประมาณ 1 ปี ต่างจากผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดที่มีระยะเวลาการใช้ยาทั้งสองชนิดนี้ร่วมกันส่วนใหญ่ไม่เกิน 90 วัน จึงอาจเกิดคำถามในการศึกษาที่จะต่อยอดในครั้งถัดไป เรื่องของระยะเวลาที่ใช้ยาร่วมกันที่มากขึ้น จะมีผลต่อประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดซ้ำหรือไม่

งานวิจัยนี้ยังพบว่าในกลุ่มทดลองมีอัตราการได้รับยาลดไขมัน Simvastatin น้อยกว่าในกลุ่มควบคุม อีกทั้งมีค่า LDL-cholesterol มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับ

งานวิจัยก่อนหน้าที่พบว่าค่า LDL-cholesterol ส่งผลต่ออัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือด[16]

ในงานวิจัยพบว่ามีข้อจำกัดบางประการ ได้แก่ 1. เนื่องจากเป็นการศึกษาย้อนหลัง อาจทำให้มีความคลาดเคลื่อนของข้อมูลจากการบันทึกในระบบ HOSxP 2. ในการศึกษาไม่สามารถ ตรวจสอบความสม่ำเสมอของการรับประทานยาทั้ง 2 ชนิดได้

**ข้อเสนอแนะเพื่อการศึกษาครั้งต่อไป**

1. ควรศึกษาในประเด็นเดียวกันนี้ในรูปแบบการศึกษาไปข้างหน้า (Cohort study) ซึ่งจะลดข้อจำกัดดังกล่าวและยืนยันผลการศึกษาครั้งนี้

2. ควรมีการศึกษาเพิ่มเติม ที่แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่รับประทานยาทั้งสองชนิดร่วมกันนานมากขึ้น

3. ทำการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับ ปัจจัยเสี่ยงด้านไขมัน LDL-cholesterol และการได้รับยา Simvastatin ที่ส่งผลต่ออัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองชนิดขาดเลือดเพิ่มเติมได้ในอนาคต

**กิตติกรรมประกาศ**

ขอขอบพระคุณบุคลากร และเจ้าหน้าที่ผู้มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่านของโรงพยาบาลนางรอง จังหวัดบุรีรัมย์ ที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูลเป็นอย่างดี

**เอกสารอ้างอิง**

1. สมศักดิ์ เทียมเก่า. อุบัติการณ์โรคหลอดเลือดสมอง ประเทศไทย. วารสารประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย. 2023;29:39–46.
2. Vorasoot N, Kasemsap N, Kongbunkiat K, Peansukwech U, Tiamkao S, Sawanyawisuth K. Impact of Hospital Level on Stroke Outcomes in the Thrombolytic Therapy Era in Northeast Thailand: A Retrospective Study. Neurol Ther. 2021;10(2):727–737.
3. Tiamkao S. Recurrent ischemic stroke in Srinagarind Hospital. North-Eastern Thai Journal of Neuroscience. 2557;6(3):31–8. (in Thai).
4. 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.
5. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. The Lancet. 1997;349(9065):1569–81.
6. Dennis M. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. The Lancet. 1996;348(9038):1329–1339.
7. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. Drug Metab Dispos. 2010;38(1):92–9.
8. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump

inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol. 2010;56(24):2051–66.

9. Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. J Am Coll Cardiol. 2008;51(3):256–60.
10. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. Thromb Haemost. 2009;101(4):714–9.
11. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ. 2009;180(7):713–8.
12. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA. 2009;301(9):937–44.
13. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023;44(39):4043–140.
14. โรงพยาบาลนางรอง. ข้อมูลทั่วไป โรงพยาบาลนางรอง [อินเตอร์เน็ต]. 2565 [เข้าถึงเมื่อ 2567 กุมภาพันธ์7]. เข้าถึงได้จาก: http://gishealth.moph.go.th/healthmap/info_history.php?maincode=10897.
15. David N. Juurlink, Tara Gomes, Muhammad M. The Safety of Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel in Patients After Stroke. StrokeAHA. 2010;128–132.
16. Chaveepojnkamjorn W, Boonrasri W, Chukiat Viwatwongkasem, Sukhontha Siri, Warakorn Kriengkaisakda. Blood Cholesterol and Acute Ischemic Stroke Among Type-2 Diabetic Patients. J Sci Technol MSU. 2019;38:68–80.
17. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. JAMA. 2009;301(9):937–44.
18. Yi X, Han Z, Zhou Q, Cheng W, Lin J, Wang C. Concomitant use of proton-pump inhibitors and clopidogrel increases the risk of adverse outcomes in patients with ischemic stroke carrying reduced-function CYP2C19*2. Clin Appl Thromb Hemost. 2018;24(1):55–62.