

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

Comparative Effectiveness of Dual Therapy with Aspirin and Clopidogrel Versus Aspirin Monotherapy for the Treatment of Ischemic Stroke at Takfa Hospital, Nakhon Sawan Province

Wasin Netsuwan

Takfa Hospital, Nakhon Sawan Province

Received: January 08, 2024 | Revised: February 09, 2024 | Accepted: February 09, 2024

Abstract

The purpose of this research was to study the effectiveness of treating ischemic stroke with aspirin combined with clopidogrel, comparing the effectiveness with using aspirin alone. This is a retrospective study, that analyzes causes to outcomes. Studied the incidence rate of stroke, Death due to stroke, Deaths from cerebrovascular causes including cardiovascular disease, and the occurrence of bleeding that requires hospital treatment through fluid administration or blood transfusion within 1 year after receiving treatment in stroke patients treated at Takfa Hospital during the period from 1 January 2018 to 1 January 2022. This research study used a case record form that the researcher created for use in data collection and research studies and passed the test. The accuracy of the content questionnaire (Content Validity) by experts. The data was analyzed using descriptive statistics and inferential statistics, analyzing multiple variables with multiple log – binomial regression analyses or multiple Poisson regression analyses, reported with Risk Ratio (RR) values as appropriate to the data. The results showed that treatment of ischemic stroke with aspirin plus clopidogrel. There was no statistical difference between treatment with aspirin alone.

Correspondence: Wasin Netsuwan

E-mail: wasinnetsuwan@hotmail.com

ประสิทธิภาพของการรักษาโรคสมองขาดเลือดด้วยยา Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel เปรียบเทียบกับการใช้ Aspirin เพียงตัวเดียว โรงพยาบาลตากฟ้า จังหวัดนครสวรรค์

วสิน เนตรสุวรรณ

โรงพยาบาลตากฟ้า จังหวัดนครสวรรค์

วันรับ: 08 มกราคม 2567 | วันแก้ไข: 09 กุมภาพันธ์ 2567 | วันตอบรับ : 09 กุมภาพันธ์ 2567

บทคัดย่อ

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบด้วยยาแอสไพริน (Aspirin) ร่วมกับยาโคลพิโดเกรล (Clopidogrel) เปรียบเทียบประสิทธิภาพกับการใช้แอสไพรินเพียงตัวเดียว เป็นการศึกษาเชิงสังเกตวิเคราะห์จากเหตุไปยังผลลัพธ์แบบย้อนหลัง (Retrospective cohort

study) ศึกษาอัตราอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง การเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหลอดเลือดสมอง การเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหลอดเลือดสมองรวมถึงโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเกิดภาวะเลือดออกที่ต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลโดยการให้สารน้ำหรือการให้เลือดภายใน 1 ปี หลังได้รับการรักษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลตากฟ้าในช่วงเวลาตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ.2561 ถึง 1 มกราคม พ.ศ.2565 การศึกษาวิจัยนี้ได้ใช้แบบบันทึกข้อมูล (Case record form) ที่ผู้วิจัยได้จัดทำขึ้นเพื่อใช้ในการเก็บข้อมูลและการศึกษาวิจัยและผ่านการทดสอบความเที่ยงตรงแบบสอบถามเชิงเนื้อหา(Content validity) โดยผู้ทรงคุณวุฒิ โดยวิเคราะห์ข้อมูลด้วยค่าสถิติเชิงพรรณนา และสถิติเชิงอนุมานวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร(Multivariable analysis) ด้วยการวิเคราะห์ความถดถอยพหุแบบทวินาม (Multiple log-binomial regression analysis) หรือการวิเคราะห์ความถดถอยพหุของ (Multiple Poisson regression analysis) รายงานด้วยค่า Risk ratio (RR) ตามความเหมาะสมของข้อมูล ผลการวิจัยพบว่าการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบด้วยยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรล ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยแอสไพรินเพียงตัวเดียว

ติดต่อผู้พิมพ์: วศิน เนตรสุวรรณ

อีเมล: wasinnetsuwan@hotmail.com

Keywords

Ischemic Stroke

Aspirin

Clopidogrel

คำสำคัญ

โรคหลอดเลือดสมอง

แอสไพริน

โคลพิโดเกรล

บทนำ

ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก⁽¹⁾ และองค์การอนามัยโลก⁽²⁾ พบว่า โรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับที่ 2 ของโลก รองจากโรคหัวใจขาดเลือด เป็นสาเหตุของภาวะทุพพลภาพเป็นอันดับที่ 3 และจากสถิติทั่วโลก 1 ใน 4 ของประชากรผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 25 ปีเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง จำนวนนี้เพิ่มขึ้นร้อยละ 50 ในช่วง 17 ปีที่ผ่านมา (พ.ศ. 2542-2559) ซึ่งเมื่อในอดีตมีเพียง 1 ใน 6 ของประชากรเท่านั้น ในปี พ.ศ.2565 มีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองรายใหม่ทั้งสิ้น 12.2 ล้านคน นับเป็นเวลาทุกๆสามวินาทีจะมีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองรายใหม่เกิดขึ้นหนึ่งรายและผู้ป่วย 6.5 ล้านคน จะเสียชีวิตจากโรคและภาวะแทรกซ้อนของโรคหลอดเลือดสมอง ในขณะนี้ผู้ป่วยจำนวนกว่า 101 ล้านคนทั่วโลกที่ยังเป็นโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นเกือบสองเท่าในช่วง 30 ปีที่ผ่านมา อุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญตามอายุ อย่างไรก็ตาม กว่าร้อยละ 60 ของโรคหลอดเลือดสมองเกิดขึ้นกับผู้ที่อายุต่ำกว่า 70 ในปี พ.ศ.2562 ร้อยละ 63 ของโรคหลอดเลือดสมองเกิดขึ้นในผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 70 ปี และร้อยละ 16 เกิดขึ้นกับผู้ที่มีอายุต่ำกว่า 50 ปี แสดงให้เห็นว่าโรคหลอดเลือดสมองไม่ใช่โรคของผู้สูงอายุอีกต่อไป จากสถิติค่าใช้จ่ายทั้งหมดของการรักษาโดยประมาณทั่วโลกของโรคหลอดเลือดสมองในปี 2560 มีมูลค่า 4.5แสนล้านดอลลาร์ (1.2ล้านล้านล้านบาท) หรือประมาณร้อยละ 0.36 ของมูลค่าผลิตภัณฑ์รวมของโลก⁽¹⁻³⁾ในประเทศไทยโรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 2 รองจากโรคมะเร็ง⁽⁴⁾และโรคหลอดเลือดสมองเป็นยังสาเหตุลำดับที่สองของประชากรไทยในทุกเพศที่สูญเสียปีสุขภาวะจากการตายก่อนวัยอันควร (Years of life lost due to

premature death: YLLs) เพศชายสูญเสียปีสุขภาวะมากที่สุดจากการบาดเจ็บทางถนน คิดเป็นร้อยละ 12 รองลงมา คือ โรคหลอดเลือดสมองคิดเป็นร้อยละ 7.9 ในขณะที่เพศหญิงสูญเสียปีสุขภาวะมากที่สุดจากโรคเบาหวาน โดยคิดเป็นร้อยละ 11.3 จากการสูญเสียทั้งหมด รองลงมา คือ โรคหลอดเลือดสมอง คิดเป็นร้อยละ 8.2⁽⁵⁾ โดยอุบัติการณ์ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองของประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559-2562 คิดเป็นจำนวน 451.39, 467.46, 506.02 และ 542.54 รายต่อประชากรแสนคนของทั้งประเทศตามลำดับ

โดยในเขตสุขภาพที่ 3 (ชัยนาท พิจิตร นครสวรรค์ กำแพงเพชร และอุทัยธานี) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559-2562 คิดเป็นจำนวน 564.24, 580.46, 611.80 และ 666.48 รายต่อประชากรแสนคน โดยที่จังหวัดนครสวรรค์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559-2562 คิดเป็นจำนวน 639.57, 628.026, 649.29 และ 717.03 รายต่อประชากรแสนคน เป็นที่สังเกตว่าอุบัติการณ์โรคหลอดเลือดสมองของจังหวัดนครสวรรค์มีสูงกว่าค่าเฉลี่ยของประเทศ⁽⁶⁾ ข้อมูลจากสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดนครสวรรค์ ปี 2566 ในปีงบประมาณ พ.ศ. 2564-2566 พบว่า สถิติการเกิดโรคหลอดเลือดสมองมีจำนวน 4,887, 4,913 และ 5,644 คน ตามลำดับ และสถิติที่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเสียชีวิต ในปีงบประมาณ พ.ศ. 2564-2566 มีจำนวน 576, 502 และ 423 คน ตามลำดับและสถิติของอำเภอตากฟ้ามีผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่อยู่ในเขตรับผิดชอบของโรงพยาบาลตากฟ้าตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2564-2566 มีจำนวน 37, 79 และ 84 คน ซึ่งมีจำนวนเพิ่มขึ้นทุกปี⁽⁷⁾ แม้ว่าอาจไม่เสียชีวิต ก็อาจจะก่อให้เกิดความพิการในระยะยาว อาจต้องอาศัยความช่วยเหลือจากผู้อื่นตลอดชีวิต ในเรื่องกิจวัตรประจำวันและก่อให้เกิดความเสียหายทางเศรษฐกิจและสังคมแสดงให้เห็นว่าโรคหลอดเลือดสมองเป็นโรคที่มีความรุนแรง และเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญทั้งในประเทศไทยและในระดับโลก

ในปัจจุบันมีคำแนะนำการรักษาในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีอาการน้อยและไม่ได้มีสาเหตุมาจากโรคหัวใจ(minor non cardioembolic ischemic stroke) ที่ไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด การให้ยาต้านเกล็ดเลือดแบบคู่ คือ แอสไพรินกับโคลพิโดเกรล ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการและให้ต่อเนื่องไป 21 วัน จะช่วยลดโอกาสการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำภายในระยะเวลาเก้าสิบวันหลังจากนั้นได้⁽⁸⁾ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาถึงการจับคู่ยาต้านเกล็ดเลือด พร้อมทั้งขนาดยาต่างๆ รูปแบบในการรับประทานอยู่หลายการศึกษาด้วยกัน⁽⁹⁻¹¹⁾

ผู้วิจัยได้ติดตามและสังเกต ผลการรักษาพบผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและผู้ป่วยกลุ่มที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบชั่วคราวที่ได้รับการรักษาของโรงพยาบาลตากฟ้า กลุ่มที่ 1 ได้ยาแอสไพรินขนาด 81 มิลลิกรัมต่อวันเป็นยาเดี่ยว และกลุ่มที่ 2 ใช้ยาแอสไพริน 81 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับยาโคลพิโดเกรล 75 มิลลิกรัมต่อวัน โดยผู้ป่วยทั้งหมดมีสองส่วน ส่วนแรกคือการเริ่มยารักษาที่โรงพยาบาลตากฟ้านั้นการให้ยาแอสไพรินร่วมกับโคลพิโดเกรลใช้โดยอาศัยลักษณะทางคลินิกที่เป็น minor stroke (NIHSS <4) โดยยึดตามการศึกษาของ Wang Y และคณะ นอกเหนือจากนี้จะใช้การรักษาโดยแอสไพรินเป็นยาเดี่ยว และผู้ป่วยส่วนที่สองเป็นการรับผู้ป่วยกลับมารักษาทันทีต่อจากโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ซึ่งการเลือกให้ยาจะให้โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านอายุรกรรม จากโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ และการมาทบทวนผลการขึ้นสูตรสาเหตุการเสียชีวิตจากแพทย์ในบันทึกเวชระเบียนตั้งแต่ปี 2564 - 2565 ของโรงพยาบาลตากฟ้า และอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง พบว่าการเสียชีวิตและการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือด

เลือดสมองของผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน สอดคล้องกับงานวิจัยของ Hong, K.-S. และคณะ, Hankey, G. J และคณะ, และ Kim, J.-T คณะ⁽¹²⁻¹⁴⁾ ดังนั้นหากการใช้ยาโคลพิโดเกรลร่วมกับแอสไพรินหลังจากเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบแล้วผลการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ หรือลดอัตราการตายไม่แตกต่างจากการใช้ยาแอสไพรินเป็นยาเดี่ยวแล้ว ผลการรักษาจะทำให้ประเทศประหยัดค่าใช้จ่ายต่อผู้ป่วยจากการรับการรักษาแบบการใช้ยาแอสไพริน 81 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับยาโคลพิโดเกรล 75 มิลลิกรัมต่อวัน เสียค่าใช้จ่ายรายละ 295.47 บาท (คิดที่ยาเม็ดละ 14.07 บาทตามราคากลาง⁽¹⁵⁾ * จำนวนวันที่ 21 วัน) ตามข้อมูลในปี 2562 จำนวนผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง 355,671 คน⁽⁶⁾ ประมาณร้อยละ 70⁽¹⁶⁾ เป็นเส้นเลือดสมองตีบ คิดเป็น 248,970 คน จะช่วยประเทศไทยประหยัดเงินงบประมาณประเทศได้ประมาณ 73 ล้านบาทขึ้นไปต่อปี สำหรับผลการรักษาของโรงพยาบาลตากฟ้า ยังไม่มีผลการศึกษาที่ชัดเจนมาก่อน จึงเป็นที่มาของการวิจัยครั้งนี้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงจะศึกษา ประสิทธิภาพของการรักษาโรคสมองขาดเลือดด้วยยาแอสไพรินร่วมกับโคลพิโดเกรลเปรียบเทียบกับการใช้แอสไพรินเพียงตัวเดียว โรงพยาบาลตากฟ้า จังหวัดนครสวรรค์ โดยมีสมมติฐานการวิจัยว่าการให้ยาแอสไพรินเป็นยาเดี่ยวกับการให้ยาแอสไพรินร่วมกับยาโคลพิโดเกรลมีผลทางการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน เพื่อจะได้นำผลการวิจัยมาเป็นข้อเสนอทางนโยบายสำหรับนำไปกำหนดทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในพื้นที่ได้อย่างเหมาะสมและสามารถลดต้นทุนค่าใช้จ่ายที่เหมาะสมสอดคล้องกับผลลัพธ์ทางการรักษาที่เกิดขึ้น

วัสดุและวิธีการศึกษา

การวิจัยในครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงสังเกตวิเคราะห์จากเหตุไปยังผลลัพธ์แบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study) ศึกษาอัตราการอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ (ทั้งโรค (1) หลอดเลือดสมองตีบ เส้นเลือดสมองแตกและโรคหลอดเลือดสมองตีบชั่วคราว) (2) การเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหลอดเลือดสมอง (3) การเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหลอดเลือดสมองรวมถึงโรคหัวใจและหลอดเลือด และ (4) การเกิดภาวะเลือดออกที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลโดยการให้สารน้ำหรือการให้เลือดภายใน 1 ปี หลังได้รับการรักษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลตากฟ้า และศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาโรคสมองขาดเลือดด้วยยา Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel เปรียบเทียบประสิทธิผลกับการใช้ Aspirin เพียงตัวเดียวในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลตากฟ้าในช่วงเวลาตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ.2561 ถึง 1 มกราคม พ.ศ.2565 ประชากรที่ศึกษาในงานวิจัยนี้เป็นผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและหลอดเลือดสมองตีบแบบชั่วคราวที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลตากฟ้า อำเภอตากฟ้า จังหวัดนครสวรรค์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2565 จำนวน 284 คน ซึ่งได้ติดตามผู้ป่วยทุกรายเป็นเวลา 1 ปีเท่ากัน อย่างไรก็ตามมีการประมาณค่าขนาดตัวอย่างจากสูตรคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการประมาณค่าสัดส่วน (Estimating an infinite population proportion) เพื่อให้มั่นใจว่ามีขนาดตัวอย่างที่เพียงพอสำหรับการวิเคราะห์ ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้จากสูตรคำนวณขนาดตัวอย่างมีจำนวนตัวอย่างไม่น้อยกว่า 98 คน และได้ปรับเพิ่มขนาดตัวอย่างเพื่อป้องกันความไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ของข้อมูลร้อยละ 25 จากการคำนวณได้จำนวนตัวอย่าง 131 คน โดยใช้กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบและหลอดเลือดสมองตีบแบบชั่วคราวที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลตากฟ้า อำเภอตากฟ้า จังหวัดนครสวรรค์ จากฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยที่มีการ

บันทึกไว้ในระบบคอมพิวเตอร์อยู่แล้ว ทั้งหมดที่มีคุณสมบัติเข้าตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง จำนวน 131 คน ดังนั้นจำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้จึงเพียงพอสำหรับการวิเคราะห์และการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective study) ซึ่งใช้ข้อมูลผู้ป่วยจากฐานข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยที่มีการบันทึกไว้ในระบบคอมพิวเตอร์อยู่แล้ว ผู้วิจัยจึงกำหนดขนาดตัวอย่างด้วยจำนวนตัวอย่างทั้งหมดที่มีคุณสมบัติเข้าตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง จึงไม่มีการสุ่มเพื่อเลือกตัวอย่าง

เครื่องมือที่ผู้วิจัยสร้างขึ้นจากการทบทวน ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง การศึกษาวิจัยนี้ได้ใช้แบบบันทึกข้อมูล (Case record form) ที่ผู้วิจัยได้จัดทำขึ้นเพื่อใช้ในการเก็บข้อมูลและการศึกษาวิจัยและผ่านการทดสอบความเที่ยงตรงแบบสอบถามเชิงเนื้อหา (Content validity) โดยผู้ทรงคุณวุฒิจำนวน 5 ท่าน ซึ่งมีประสบการณ์ในด้านการแพทย์ เกสัชวิทยา การทดสอบทางคลินิกและการศึกษาทางข้อมูลและสถิติ ซึ่งใช้ค่าดัชนีความสอดคล้องระหว่างข้อคำถามกับวัตถุประสงค์ (Index of item objective congruence : IOC) โดยผลคะแนนได้ค่า IOC เท่ากับ 0.8 ในทุกคำถาม โดยแบบบันทึกข้อมูล (Case record form) มีรายละเอียดดังนี้

1. ข้อมูลคุณลักษณะทั่วไปและคุณลักษณะทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ เพศ อายุ ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการใช้เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ดัชนีมวลกาย ค่าความดันเลือดซิสโตลิก ค่าความดันเลือดไดแอสโตลิก ประวัติโรคประจำตัว (โรคเบาหวาน, โรคความดันเลือดสูง, โรคหัวใจขาดเลือด, โรคไขมันในเลือดสูง, และโรคหลอดเลือดสมองที่เป็นอยู่เดิม) การได้ยาแอสไพรินภายใน 24 ชั่วโมง การได้ยาแอสไพรินอยู่เดิมก่อนเกิดโรค ประวัติการได้ยาละลายลิ่มเลือดกลุ่มสแตตินก่อนเกิดโรค

2. ข้อมูลการให้ยาแอสไพรินร่วมกับโคลพิโดเกรล และจำนวนวันที่ได้รับโคลพิโดเกรล

3. ข้อมูลการเกิดผลลัพธ์/เหตุการณ์ที่สนใจทางคลินิก ได้แก่ การเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ (ทั้งโรคหลอดเลือดสมองตีบ เส้นเลือดสมองแตกและโรคหลอดเลือดสมองตีบชั่วคราว) การเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหลอดเลือดสมอง การเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหลอดเลือดสมองรวมถึงโรคหัวใจและหลอดเลือด การเสียชีวิตจากสาเหตุอื่น และการเกิดภาวะเลือดออกที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลโดยการให้สารน้ำหรือการให้เลือดภายใน 1 ปี หลังได้รับการรักษา พร้อมข้อมูลวันที่ที่เกิดผลลัพธ์/เหตุการณ์ที่สนใจนั้น ๆ หมายเหตุ แบบบันทึกข้อมูลนี้เป็นแบบบันทึกข้อมูลเวชระเบียนซึ่งเป็นการบันทึกข้อมูลจริงที่รายงานอยู่บนฐานข้อมูลเป็นรูปธรรม สามารถวัดผลได้อย่างชัดเจน และการดำเนินการกระทำโดยผู้วิจัยเพียงคนเดียว จึงไม่มีความจำเป็นในการตรวจสอบความเที่ยงในการบันทึกข้อมูลหรือความเชื่อมั่นของแบบบันทึกข้อมูลนี้แต่อย่างใด

การวิเคราะห์ข้อมูล 1. ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่างวิเคราะห์และรายงานผลการศึกษาดัวยสถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) โดยแบ่งเป็น 2 ส่วน ตามประเภทของข้อมูลดังนี้ 1.1) ข้อมูลเชิงคุณภาพ รายงานด้วยการแจกแจงค่าความถี่และร้อยละ และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาโรคสมองขาดเลือดด้วยยา Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาโรคสมองขาดเลือดด้วยการใช้ Aspirin เพียงตัวเดียวด้วยการทดสอบไคสแควร์ (Chi-square test) หรือการทดสอบของฟิชเชอร์ (Fisher's exact test) ตามความเหมาะสมของข้อมูล และ 1.2) ข้อมูลเชิงปริมาณ รายงานด้วยค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและค่าพิสัยควอไทล์ ตามความเหมาะสมของข้อมูล และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาโรคสมองขาดเลือดด้วยยา Aspirin ร่วมกับ

Clopidogrel กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาโรคสมองขาดเลือดด้วยการใช้ Aspirin เพียงตัวเดียวด้วยสถิติ Independent samples t-test หรือ Mann-Whitney U test ตามความเหมาะสมของข้อมูล

2. การเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ (ทั้งโรคหลอดเลือดสมองตีบ เส้นเลือดสมองแตกและโรคหลอดเลือดสมองตีบชั่วคราว) (2) การเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหลอดเลือดสมอง (3) การเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหลอดเลือดสมองรวมถึงโรคหัวใจและหลอดเลือด และ (4) การเกิดภาวะเลือดออกที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลโดยการให้สารน้ำหรือการให้เลือดภายใน 1 ปี หลังได้รับการรักษา รายงานด้วยการแจกแจงค่าความถี่และร้อยละ (อัตราอุบัติการณ์) พร้อมช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% Confidence interval) จำแนกตามการรักษาโรคสมองขาดเลือดด้วยยา Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel และการใช้ Aspirin เพียงตัวเดียว

3. การศึกษาประสิทธิผลของการรักษาโรคสมองขาดเลือดด้วยยา Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel ต่อ (1) การเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ (ทั้งโรคหลอดเลือดสมองตีบ เส้นเลือดสมองแตกและโรคหลอดเลือดสมองตีบชั่วคราว) (2) การเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหลอดเลือดสมอง (3) การเสียชีวิตจากสาเหตุโรคหลอดเลือดสมองรวมถึงโรคหัวใจและหลอดเลือด และ (4) การเกิดภาวะเลือดออกที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลโดยการให้สารน้ำหรือการให้เลือดภายใน 1 ปี หลังได้รับการรักษา ใช้การวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร(Multivariable analysis) ด้วยการวิเคราะห์ความถดถอยพหุแบบทวินาม (Multiple log-binomial regression analysis) หรือการวิเคราะห์ความถดถอยพหุตัวของ (Multiple Poisson regression analysis) รายงานด้วยค่า Risk Ratio (RR) และช่วงแห่งความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% Confidence interval) ตามความเหมาะสมของข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป R version 4.2.2 และ R studio for windows โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ผลการศึกษา

การศึกษาประสิทธิผลของการรักษาโรคสมองขาดเลือดด้วยยา Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel เปรียบเทียบกับการใช้ Aspirin เพียงตัวเดียว โรงพยาบาลตากฟ้า จังหวัดนครสวรรค์ ผลการศึกษามีรายละเอียดดังนี้ กลุ่มประชากรที่นำมาศึกษาส่วนใหญ่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่มตัวอย่าง ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทางประชากรและทางคลินิกเมื่อเริ่มรับการรักษาในโรงพยาบาลตากฟ้าจังหวัดนครสวรรค์

Characteristics	Total (n = 131)		Clopidogrel and Aspirin (n = 39)		Aspirin (n = 92)		p-value
			No. (%)		No. (%)		
Sex							
Female	48	(36.6)	15	(38.5)	33	(35.9)	0.778 ^c
Male	83	(63.4)	24	(61.5)	59	(64.1)	
Age (years), Mean±SD	67.14±12.59		69.13±10.85		66.29±13.22		0.240 ^t
Min. – Max.	(39 – 91)		(47 – 85)		(39 – 91)		
<65	51	(38.9)	13	(33.3)	38	(41.3)	0.392 ^c
≥65	80	(61.1)	26	(66.7)	54	(58.7)	

Characteristics	Total (n = 131)		Clopidogrel and Aspirin (n = 39)		Aspirin (n = 92)		p-value
			No. (%)		No. (%)		
Smoking(current smoker)	40	(30.5)	12	(30.8)	28	(30.4)	0.970 ^c
Alcohol(current alcohol drinking)	28	(21.4)	9	(23.1)	19	(20.7)	0.757 ^c
BMI (kg/m ²), Mean±SD	24.12±4.33		24.00±4.49		24.17±4.29		0.840 ^t
Min. – Max.	(16.20 – 39.21)		(16.20 – 39.21)		(16.65 – 38.00)		
Normal	57	(43.5)	17	(43.6)	40	(43.5)	0.991 ^c
Overweight	21	(16.0)	6	(15.4)	15	(16.3)	
Obesity	53	(40.5)	16	(41.0)	37	(40.2)	
SBP (mmHg), Mean±SD	159.89±31.00		163.56±26.14		158.34±32.86		0.380 ^t
Min. – Max.	(102 – 262)		(107 – 243)		(102 – 262)		
<140	38	(29.0)	6	(15.4)	32	(34.8)	0.025 ^c
≥140	93	(71.0)	33	(84.6)	60	(65.2)	
DBP (mmHg), Mean±SD	86.35±20.65		85.64±19.45		86.65±21.24		0.799 ^t
Min. – Max.	(40 – 174)		(53 – 171)		(40 – 174)		
<90	86	(65.6)	25	(64.1)	61	(66.3)	0.808 ^c
≥90	45	(34.4)	14	(35.9)	31	(33.7)	
Comorbidity	94	(71.8)	33	(84.6)	61	(66.3)	0.033 ^c
HT	88	(67.2)	31	(79.5)	57	(62.0)	0.051 ^c
MI	8	(6.1)	5	(12.8)	3	(3.3)	0.051 ^f
CHF	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(2.2)	1.000 ^f
DM	38	(29.0)	18	(46.2)	20	(21.7)	0.005 ^c
DLP	64	(48.9)	27	(69.2)	37	(40.2)	0.002 ^c
Old CVA	14	(10.7)	8	(20.5)	6	(6.5)	0.028 ^f
CT result							
Normal result	8	(6.1)	2	(5.1)	6	(6.5)	0.129 ^c
Small vessel stroke (e.g. Lacunar infarction)	105	(80.2)	28	(71.8)	77	(83.7)	
Large vessel stroke (e.g. MCA infarction)	18	(13.7)	9	(23.1)	9	(9.8)	
Definite							
TIA	8	(6.1)	2	(5.1)	6	(6.5)	1.000 ^f
Stroke	123	(93.9)	37	(94.9)	86	(93.5)	

Characteristics	Total (n = 131)		Clopidogrel and Aspirin (n = 39) No. (%)		Aspirin (n = 92) No. (%)		p-value
ASA in 24 hr							
No	36	(27.5)	4	(10.3)	32	(34.8)	0.004 ^c
Yes	95	(72.5)	35	(89.7)	60	(65.2)	
Pior ASA							
No	105	(80.2)	26	(66.7)	79	(85.9)	0.012 ^c
Yes	26	(19.8)	13	(33.3)	13	(14.1)	
Pior Statin							
No	74	(56.5)	14	(35.9)	60	(65.2)	0.002 ^c
Yes	57	(43.5)	25	(64.1)	32	(34.8)	
Clopidogrel (day)							
0	92	(70.2)	0	(0.0)	92	(100)	<0.001 ^f
<21	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
21	7	(5.3)	7	(17.9)	0	(0.0)	
22–90	13	(9.9)	13	(33.3)	0	(0.0)	
>90	19	(14.5)	19	(48.7)	0	(0.0)	

Abbreviations: NA, data not applicable; BMI, Body Mass Index; SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; HT, Essential hypertension; MI, Myocardial infarction; CHF, Congestive heart failure; DM, Diabetic mellitus; DLP, Dyslipidemia;. Data are presented as number (%), mean $\pm$ standard deviation or median (interquartile range). P-value corresponds to ^aIndependent samples t-test, ^bMann-Whitney U test, ^cChi-square test or ^fFisher's exact test.

ผลการวิเคราะห์ที่แสดงในตารางที่ 2 และ 3 พบว่าการรักษาโรคสมองขาดเลือดด้วยการให้ยาาร่วมกันนั้นพบการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำภายใน 1 ปี มากกว่าการใช้แอสไพรินเป็นยาเดี่ยวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติส่วนการเสียชีวิตและการพบผลข้างเคียงเรื่องเลือดออกนั้นไม่แตกต่างกัน ทั้งนี้ยังไม่ได้นำปัจจัยทางคลินิกอื่นมาวิเคราะห์ผลร่วมด้วย แต่ผลการวิเคราะห์ประสิทธิผลของการรักษาโรคสมองขาดเลือดด้วยยา Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel เปรียบเทียบกับการใช้ Aspirin เพียงตัวเดียว โดยใช้การวิเคราะห์แบบพหุตัวแปรด้วยการวิเคราะห์ความถดถอยพหุปัจจัย เพื่อควบคุมอิทธิพลของปัจจัยอื่นในการวิเคราะห์พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคสมองขาดเลือดด้วยยา Aspirin ร่วมกับ Clopidogrel มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำภายใน 1 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ Aspirin เพียงตัวเดียว อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่กลับพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคสมองขาดเลือดด้วยการให้ยาาร่วมกันมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือดมาเลียงซ้ำครวภายใน 1 ปี หลังได้รับการรักษา 14.76 เท่า (Adjusted RR = 14.76, 95%CI: 2.91, 74.93) เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ Aspirin เพียงตัวเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.001) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ประสิทธิภาพของการใช้แอสไพรินร่วมกับโคลพิโดเกรลเทียบกับแอสไพรินชนิดเดียวในการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบ

Outcome	Clopidogrel and Aspirin (n = 39)		Aspirin (n = 92)		RR†	95%CI	p-value
	no.	%	no.	%			
Recurrence of stroke	6	15.4	3	3.3	4.72	(1.24, 18.01)	0.023*
Death from stroke or myocardial infarction	4	10.3	5	5.4	1.89	(0.53, 6.69)	0.325
Ischemic	4	10.3	2	2.2	4.72	(0.90, 24.86)	0.067
Hemorrhagic	0	0.0	0	0.0	–	–	NA
Transient ischemic attack	2	5.1	1	1.1	4.72	(0.44, 50.99)	0.201
Myocardial infarction	1	2.6	0	0.0	–	–	NA
Death from cardiovascular causes	0	0.0	0	0.0	–	–	NA
Death from other causes	2	5.1	1	1.1	4.72	(0.44, 50.99)	0.201
Bleeding	2	5.1	6	6.5	0.79	(0.16, 3.75)	0.763

Abbreviations: CI, confidence interval; RR, risk ratio; NA, data not applicable.

†Crude risk ratio estimated by Poisson regression with robust standard errors.

* Significant at p-value < 0.05

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการใช้แอสไพรินร่วมกับโคลพิโดเกรลเทียบกับแอสไพรินชนิดเดียวในแบบตัวแปรเดี่ยวและแบบหลายตัวแปรสำหรับการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบ

Outcome	Univariable analysis			Multivariable analysis		
	RR†	95%CI	p-value	RR‡	95%CI	p-value
Recurrence of stroke	4.72	(1.24, 18.01)	0.023*	3.34	(0.64, 17.56)	0.154
Death from stroke or myocardial infarction	1.89	(0.53, 6.69)	0.325	1.38	(0.29, 6.62)	0.686
Ischemic	4.72	(0.90, 24.86)	0.067	3.13	(0.65, 15.2)	0.156
Hemorrhagic	–	–	NA	–	–	NA
Transient ischemic attack	4.72	(0.44, 50.99)	0.201	14.76	(2.91, 74.93)	0.001*
Myocardial infarction	–	–	NA	–	–	NA
Death from cardiovascular causes	–	–	NA	–	–	NA
Death from other causes	4.72	(0.44, 50.99)	0.201	4.30	(0.83, 22.24)	0.082

Outcome	Univariable analysis			Multivariable analysis		
	RR†	95 %CI	p-value	RR‡	95 %CI	p-value
Bleeding	0.79	(0.16, 3.75)	0.763	1.20	(0.15, 9.71)	0.864

Abbreviations: CI, confidence interval; RR, risk ratio; NA, data not applicable.

†Crude risk ratio estimated by Poisson regression with robust standard errors.

‡Adjusted risk ratio estimated by Poisson regression with robust standard errors adjusting for sex, age, smoking, alcohol, body mass index, systolic pressure, comorbidity, CT result, ASA in 24 hrs, prior ASA and prior statin.

* Significant at p-value < 0.05

วิจารณ์

ผลการศึกษาที่พบว่า การให้ยาแอสไพรินเป็นยาเดี่ยวนั้นไม่แตกต่างกับการให้ยา ร่วมกับโคลพิโดเกรล ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองภายใน 1 ปี หลังจากได้รับการรักษาเป็นไปตาม สมมุติฐานที่ตั้งไว้ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Diener H-C และคณะ⁽¹⁷⁾ จึงได้ทำการศึกษาลุ่มตัวอย่าง เปรียบเทียบในกลุ่มผู้ป่วย 7599 รายที่ได้รับวินิจฉัยว่าเป็น Ischemic stroke หรือ TIA ระหว่างการให้ยา แอสไพรินขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับโคลพิโดเกรล 75 มิลลิกรัมต่อวัน เมื่อเทียบกับยาหลอก โดย รักษาและติดตามผลภายใน 18 เดือนในการกลับเป็นซ้ำของโรคสมองขาดเลือดหรือโรคสมองขาดเลือด แบบชั่วคราว หรือโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด พบว่าการให้แอสไพรินร่วมกับโคลพิโดเกรลในผู้ป่วยจะลด โอกาสการเกิดผลดังกล่าวได้อย่างไม่มีนัยสำคัญแต่เพิ่มโอกาสเลือดออกรุนแรงจนถึงแก่ชีวิตได้ และ งานวิจัยของ Hankey GJ และคณะ⁽¹³⁾ ในปีค.ศ. 2011 ได้ทำการศึกษาลุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบ เช่นเดียวกันกับการวิจัยของ Diener โดยทำในกลุ่มผู้ป่วยจำนวน 4320 คน พบว่ายังไม่สามารถพิสูจน์ได้ อย่างชัดเจนว่าการให้ยาโคลพิโดเกรลร่วมกับแอสไพรินนั้นมีประสิทธิผลและความปลอดภัยเหนือกว่าการ ใช้แอสไพรินเป็นยาเดี่ยว และการศึกษาของ Hong KS และคณะในปีค.ศ. 2016 ซึ่งทำการศึกษา เปรียบเทียบแบบสุ่มในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีสาเหตุมาจากการอุดตันของหลอดเลือดใหญ่ พบว่า การให้ยาแอสไพรินคู่กับโคลพิโดเกรลเมื่อติดตามผลในการตรวจสอบด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าภายหลัง การรักษาสลบวัน ยังคงเกิดลักษณะการขาดเลือดใหม่ที่ไม่แตกต่างกับการให้ยาแอสไพรินเป็นยา เดี่ยวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสอดคล้องกับงานวิจัยของ Kim J และคณะอีกงานหนึ่งในปีค.ศ. 2019⁽¹⁹⁾ ที่ทำการวิจัยในกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอาการภายใน 24 ชั่วโมงและมี NIHSS 4 ถึง 15 คะแนน ซึ่งเป็นความผิดปกติทางระบบประสาทแบบรุนแรงปานกลาง (non minor ischemic stroke) โดยศึกษาลุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบผู้ป่วย 4461 คน โดยผลการศึกษาพบว่า การให้ยาด้านเกล็ดเลือดโคลพิ โดเกรลคู่กับแอสไพรินไม่แตกต่างจากการให้แอสไพรินเป็นยาเดี่ยวในการลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือด สมองซ้ำและอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวเช่นกัน

ข้อเสนอแนะ ควรมีการศึกษาต่อโดยเก็บรวบรวมจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้น เพื่อศึกษาประสิทธิผลของ การให้ยาดังกล่าวจะได้ชัดเจนมากขึ้น การศึกษาแบบ Retrospective study นี้จะมีข้อจำกัดเรื่องจำนวน ตัวอย่างต่อจำนวนการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจที่ค่อนข้างน้อย ซึ่งส่งผลกระทบต่ออำนาจการทดสอบ (Power of test) ในส่วนนี้จะส่งผลต่อค่า 95%CI ที่อาจจะมีช่วงที่กว้างกว่าที่ควรจะเป็น และค่าระดับนัยสำคัญทาง สถิติอยู่บ้าง จึงทำการวิเคราะห์แบบหัตถ์แปร (Multivariable analysis) ซึ่งย่อมมีความคลาดเคลื่อนที่

น้อยกว่าผลการวิเคราะห์แบบหุ้ตัวเดี่ยว (Univariable analysis) ซึ่งผลในนี้ที่นั้หมายความว่าถึงค่า RR ที่รายงานในผลการวิจัย แม้มีข้อจำกัดเรื่องจำนวนตัวอย่างส่งผลต่อความเคลื่อนไหวในการประมาณค่า 95% CI และผู้วิจัยก็เชื่อมั่นว่าความเคลื่อนไหวนี้มีน้อยในจุดที่ยอมรับได้ในทางสถิติด้วยข้อจำกัดของการศึกษา

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณดร.สำราญ สิริภคมงคล ที่ให้ความอนุเคราะห์และคำแนะนำตลอดระยะเวลาการทำวิจัยในครั้งนี้ และ ขอขอบคุณ นพ.จิตติชัย วงศ์ศิริอำนวย, นพ.เสฏฐวุฒิ เรืองศิริสุนทร, นพ.ศุภชีพ ยอดพนไพร และภญ.ทรัพย์ทวี สิงห์หา ที่ให้คำปรึกษา และ อำนวยความสะดวกในการวิจัยนี้บรรลุล่วงตามที่ได้ตั้งไว้

เอกสารอ้างอิง

1. World Stroke Organization Annual Report 2022 [Internet]. [cited 2023 Aug 12]. Available from: https://www.world-stroke.org/assets/downloads/WSO_Annual_Report_2022_-_online.pdf
2. World Stroke Organization. The top 10 causes of death [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death#.YhJBDXoc8HO>
3. WSO Global Stroke Fact Sheet 2022 [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://www.world-stroke.org/news-and-blog/news/wso-global-stroke-fact-sheet-2022>
4. Ministry of Public Health strategy and planning division. Statistic of public health 2021. (in Thai)
5. Ministry of Public Health International Health Policy Program. Disability-Adjusted Life Year report 2019 [Internet]. Nonthaburi 11130: Handy press corporation 17/2 Bang Khanun Bang Kruai; 2023 [cited 2023 Aug 12]. (in Thai) Available from: <https://bit.ly/3GLtpsA>
6. Ministry of Public Health Division of non communicable disease. Number and rate of death-illness 2016 – 2019 [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 26]. (in Thai) Available from: <https://bit.ly/48nRi54>
7. Ministry of Public Health Nakhonsawan Provincial Public Health Office. Rate of Stroke illness in Nakhonsawan [Internet]. [cited 2023 Aug 12]. (in Thai) Available from: <https://bit.ly/47WDLBQ>
8. FAST method for screening stroke [Internet]. 2017 [cited 2023 Aug 12]. (in Thai) Available from: <https://www.hfocus.org/content/2017/10/14801>
9. Wong KSL, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol.* 2010 May;9(5):489–97.

10. Geeganage CM, Diener HC, Algra A, Chen C, Topol EJ, Dengler R, et al. Dual or Mono Antiplatelet Therapy for Patients With Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2012 Apr;43(4):1058–66.
11. 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. *New England Journal of Medicine*. 2013 Jul 4;369(1):11–9.
12. Hong KS, Lee SH, Kim EG, Cho KH, Chang D Il, Rha JH, et al. Recurrent Ischemic Lesions After Acute Atherothrombotic Stroke. *Stroke*. 2016 Sep;47(9):2323–30.
13. Hankey GJ, Johnston SC, Easton JD, Hacke W, Mas JL, Brennan D, et al. Effect of Clopidogrel plus ASA vs. ASA Early after TIA and Ischaemic Stroke: A Substudy of the CHARISMA Trial. *International Journal of Stroke*. 2011 Feb 4;6(1):3–9.
14. Kim JT, Park MS, Choi KH, Cho KH, Kim BJ, Park JM, et al. Comparative Effectiveness of Dual Antiplatelet Therapy With Aspirin and Clopidogrel Versus Aspirin Monotherapy in Acute, Nonminor Stroke. *Stroke*. 2019 Nov;50(11):3147–55.
15. Thai government gazette book 139 chapter 171. Announcement of National medical committee Average price of medicine [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 26]. (in Thai) Available from: <https://dmsic.moph.go.th/index/download/876>
16. Ministry of Public Health Department of Medical services Neurological institute of Thailand. Stroke Handbook for Thai. 2013 [cited 2023 Jul 26];1–2. (in Thai) Available from: https://www.dms.go.th/backend//Content/Content_File/Old_Content/dmsweb/publish/publish28062019100655.pdf
17. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2004 Jul;364(9431):331–7
18. Hankey GJ, Johnston SC, Easton JD, Hacke W, Mas JL, Brennan D, et al. Effect of Clopidogrel plus ASA vs. ASA Early after TIA and Ischaemic Stroke: A Substudy of the CHARISMA Trial. *International Journal of Stroke*. 2011 Feb 4;6(1):3–9.
19. Hong KS, Lee SH, Kim EG, Cho KH, Chang D Il, Rha JH, et al. Recurrent Ischemic Lesions After Acute Atherothrombotic Stroke. *Stroke*. 2016 Sep;47(9):2323–30.
20. Kim JT, Park MS, Choi KH, Cho KH, Kim BJ, Park JM, et al. Comparative Effectiveness of Dual Antiplatelet Therapy With Aspirin and Clopidogrel Versus Aspirin Monotherapy in Acute, Nonminor Stroke. *Stroke*. 2019 Nov;50(11):3147–55.