

บทบาทของการรักษาด้วยยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิด (dual antiplatelet therapy) ในผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่ไม่ได้เกิดจากสิ่งหลุดจากหัวใจ (noncardioembolic ischemic stroke) และภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack)

บทความ การศึกษาต่อเนื่อง

CPE Article

ธรรมรินทร์ แสงอรุณ* และ เจริญ ตรีศักดิ์

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ อ.องครักษ์ จ.นครนายก 26120

* Corresponding author: thummarin@g.swu.ac.th

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2568;20(2):219-242.

Thummarin Saengarun* and Charoen Treesak

Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Ongkharak, Nakhonnayok Thailand 26120

* Corresponding author: thummarin@g.swu.ac.th

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2025;20(2):219-242.

บทคัดย่อ

Abstract

ยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) โดยเฉพาะยา aspirin มีบทบาทสำคัญสำหรับป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ (recurrent ischemic stroke) ในผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่ไม่ได้เกิดจากสิ่งหลุดจากหัวใจ (noncardioembolic ischemic stroke; NCIS) หรือภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack; TIA) ทั้งในระยะเฉียบพลัน (acute treatment) และระยะการป้องกันทุติยภูมิ (secondary prevention) สำหรับบทบาทของการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิด (dual antiplatelet therapy; DAPT) ปัจจุบันแนวทางเวชปฏิบัติแนะนำให้สามารถใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel หรือ ticagrelor แบบระยะสั้น (short-term treatment) ในผู้ป่วย NCIS และ TIA บางกลุ่ม ส่วนการรักษาในช่วง secondary prevention เป็นการให้ DAPT แบบระยะยาว (long-term treatment) สามารถใช้ aspirin ร่วมกับ dipyridamole เป็นทางเลือกของการใช้ aspirin หรือ clopidogrel เพียงชนิดเดียว โดยเฉพาะผู้ที่ต้องการประโยชน์ในการป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน และการใช้ aspirin หรือ clopidogrel ร่วมกับ cilostazol อาจพิจารณาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด recurrent ischemic stroke โดยบทความวิชาการนี้รวบรวมและสรุปบทบาทการใช้ DAPT ในผู้ป่วย NCIS หรือ TIA จากแนวทางเวชปฏิบัติทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศและการศึกษาทางคลินิกที่สำคัญ ซึ่งได้รับการเผยแพร่จนถึงปี พ.ศ. 2567 เพื่อสนับสนุนและสร้างความมั่นใจให้บุคลากรทางการแพทย์สามารถเลือกใช้ DAPT ในข้อบ่งชี้ของการป้องกัน recurrent ischemic stroke ได้อย่างเหมาะสม

Antiplatelet drugs especially aspirin have a major role in preventing recurrent ischemic stroke) in patients with noncardioembolic ischemic stroke (NCIS) or transient ischemic attack (TIA) either as acute treatment or secondary prevention. For the role of dual antiplatelet therapy (DAPT), clinical guidelines recommend aspirin combined with clopidogrel or ticagrelor in a short-term treatment in patients with NCIS and TIA. For secondary prevention, DAPT for long-term treatment is recommended with the use of aspirin with dipyridamole as an alternative of aspirin or clopidogrel alone especially for patients requiring the prevention of thrombosis. The use of aspirin with cilostazol or clopidogrel with cilostazol could be considered optional for patients with a high risk of recurrent ischemic stroke. In this continuing pharmacy education (CPE) article, we identified relevant studies and guidelines including Thailand and international clinical guidelines which have been published up to the end of 2024. We clarified recommendations for the use of DAPT in patients with NCIS or TIA so that healthcare providers could be more confident in the use of appropriate choices of DAPT for the prevention of recurrent ischemic stroke.

Key words: aspirin, cilostazol, clopidogrel, dipyridamole, dual antiplatelet therapy, ischemic stroke, ticagrelor, transient ischemic attack

คำสำคัญ: แอสไพริน; ไซลอสตาซอล; โคลพิโดเกรล; ไตไพริดาโมล; การรักษาด้วยยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิด; ภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือด; ไทคากรีลอร์; ภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดชั่วคราว

Editorial note

Manuscript received in original form: March 10, 2025;

Revision notified: May 13, 2025;

Revision completed: June 1, 2025;

Accepted in final form: June 29, 2025;

Published online: June 30, 2025.

Journal website:

<http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharmindex>

บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

รหัสกิจกรรม 1008-1-000-001-06-2568

จำนวน 3.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 กรกฎาคม 2568

วันที่หมดอายุ: 30 มิถุนายน 2569

บทนำ

ภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดที่ไม่ได้เกิดจากสิ่งหลุดจากหัวใจ (non-cardioembolic ischemic stroke; NCIS) คือ ภาวะที่มีความผิดปกติทางระบบประสาทอย่างเฉียบพลัน ซึ่งสัมพันธ์กับการตายของเนื้อเยื่อ ได้แก่ สมอง ไขสันหลัง หรือจอประสาทตาจากการขาดเลือด (infarction) โดยมีอาการคงอยู่ยาวนานตั้งแต่ 24 ชั่วโมง ส่วนภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack; TIA) คือ ภาวะที่มีความผิดปกติทางระบบ

ประสาทชั่วคราว (< 24 ชั่วโมง) จากภาวะขาดเลือด (ischemic) แต่ไม่มีหลักฐานการตายของเนื้อเยื่อ (without infarction)¹ ผู้ป่วย TIA ประมาณ 10.5% สามารถพัฒนาไปสู่ภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดได้ภายใน 90 วัน โดยผู้ป่วยครึ่งหนึ่งเกิดภาวะดังกล่าวภายใน 48 ชั่วโมง² พยาธิสภาพส่วนใหญ่มีสาเหตุจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (artery atherosclerosis) ที่ทำให้ลิ้มเลือดก่อตัวและอุดตันที่หลอดเลือดสมอง (thrombosis)³ โดยผู้ที่มีภาวะหลอดเลือด

เลือดแดงในกะโหลกศีรษะตีบ (intracranial atherosclerotic stenosis; ICAS)^{4, 5} หรือมีภาวะหลอดเลือดแดงนอกกะโหลกศีรษะตีบ (extracranial atherosclerotic stenosis; ECAS)⁶⁻⁸ จะยังมีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำ (recurrent ischemic stroke) ในอนาคต

การรักษาด้วยยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) โดยเฉพาะ aspirin มีความสำคัญอย่างมากและเป็นหนึ่งในทางเลือกแรกในการรักษาทั้งระยะเฉียบพลัน (acute treatment) และระยะป้องกันทุติยภูมิ (secondary prevention) เนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด recurrent ischemic stroke อีกทั้งมีความปลอดภัยสูง ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี และมีราคาถูก⁹ ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาต้านเกล็ดเลือด 2 ชนิด (dual antiplatelet therapy; DAPT) ในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวมากขึ้น และถูกนำมาใช้เป็นแหล่งอ้างอิงของคำแนะนำ (recommendations) ในแนวทางเวชปฏิบัติทั้งของประเทศไทยและต่างประเทศ¹⁰⁻¹⁴ การรักษาในช่วง acute treatment สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (intravenous thrombolytic; IV thrombolytic) แนะนำให้ใช้ DAPT แบบระยะสั้น (short-term treatment) ไม่เกิน 3 เดือน โดยให้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel หรือ ticagrelor ในผู้ป่วย NCIS หรือผู้ป่วย TIA บางกลุ่ม¹⁰⁻¹⁴ การใช้ ticagrelor ควรระวังในกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกง่าย^{11, 14} จึงอาจใช้เป็นทางเลือกในผู้ป่วยที่สูญเสียฟังก์ชันของ CYP2C19 (CYP2C19 loss-of-function; CYP2C19 LOF) ซึ่งส่งผลให้มีการตอบสนองต่อ clopidogrel ไม่ดี¹⁵ ส่วนการรักษาในช่วง secondary prevention เป็นการรักษาหลังจากผู้ป่วยมีอาการคงที่แล้ว แนะนำให้ใช้ DAPT แบบต่อเนื่องระยะยาว (long-term treatment) ตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป เพื่อป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดซ้ำในอนาคต โดยการใช้ aspirin ร่วมกับ dipyridamole เป็นหนึ่งในทางเลือกที่สามารถพิจารณาให้แก่ผู้ป่วยได้¹⁰⁻¹³ ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด recurrent ischemic stroke อาจพิจารณาใช้ aspirin หรือ clopidogrel ร่วมกับ cilostazol แทนการใช้ antiplatelet เพียงชนิดเดียว¹¹ ในบทความนี้จะขอลำดับถึงบทบาทของการรักษาด้วย DAPT ในผู้ป่วย NCIS หรือ TIA ทั้งการรักษาแบบระยะสั้นและแบบระยะยาว รวมทั้งคำแนะนำตามแนวทางการรักษาในปัจจุบัน

1. บทบาทของ aspirin ร่วมกับ clopidogrel

Aspirin เป็นยา antiplatelet ที่มีกลไกออกฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase-1 (COX-1) แบบไม่ผันกลับ (irreversible) ส่งผลให้กระบวนการสังเคราะห์ thromboxane A2 (TXA2) ลดลง รบกวนการกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือด (platelet activation) และลดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation)¹⁶⁻¹⁸ จากการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่า

aspirin เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา NCIS และ TIA เป็นอย่างมาก อีกทั้งมีความปลอดภัยสูง ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี และมีราคาถูก⁹ จึงทำให้ aspirin ยังคงเป็นยาหลักในการรักษาภาวะดังกล่าวทั้งในช่วง acute treatment และ secondary prevention¹⁰⁻¹³ ส่วน clopidogrel เป็นยา antiplatelet อีกชนิดหนึ่งที่อยู่ในรูป prodrug ต้องถูกเปลี่ยนเป็นรูปที่ออกฤทธิ์ (active form) ผ่านเอนไซม์ CYP2C19 ก่อนไปออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ P2Y12 บนเกล็ดเลือดแบบ irreversible ทำให้ adenosine diphosphate (ADP) ไม่สามารถจับตัวรับ P2Y12 ได้ ส่งผลรบกวนกระบวนการ platelet activation และลดการเกิด platelet aggregation¹⁶⁻¹⁸ โดย clopidogrel เป็นที่นิยมสำหรับใช้เป็นทางเลือกของ aspirin หากทราบว่าผู้ป่วยมีประวัติแพ้ aspirin¹⁰⁻¹³ เนื่องจากมีการศึกษาพบว่ายาทั้ง 2 ชนิดมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกันในการป้องกันการเกิด recurrent ischemic stroke¹⁹ ต่อมาเริ่มมีการศึกษาที่นำ clopidogrel มาใช้ร่วมกับ aspirin เพื่อคาดหวังผลในการป้องกันการเกิด recurrent ischemic stroke ที่ดีกว่าการใช้ antiplatelet เพียงชนิดเดียว

1.1. การใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel แบบ short-term treatment

การศึกษาที่สำคัญของการใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel แบบ short-term treatment สำหรับป้องกันการเกิด recurrent ischemic stroke มีด้วยกัน 2 การศึกษา ได้แก่ การศึกษา CHANCE (2013) และ POINT (2018) ที่เปรียบเทียบระหว่างการให้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel กับ aspirin เพียงชนิดเดียวในช่วงแรกหลังเกิดอาการของผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดเล็กน้อยที่ไม่ได้เกิดจากสิ่งหลุดจากหัวใจ (minor NCIS) ที่ประเมินความรุนแรงด้วย National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score ได้ไม่เกิน 3 คะแนน หรือผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดชั่วคราวที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดในภายหลัง (high-risk TIA) ที่ประเมินความเสี่ยงด้วย ABCD2 score ตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไป ที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย IV thrombolytic^{20, 21}

การศึกษา CHANCE (2013) เป็นการให้ยา clopidogrel ขนาด 300 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 75 mg ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 90 ร่วมกับ aspirin ขนาด 75-300 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 75 mg ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 21 เปรียบเทียบกับการให้ aspirin เพียงชนิดเดียว ขนาด 75-300 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 75 mg ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 90 ซึ่งเริ่มให้ยาภายใน 24 ชั่วโมงหลังผู้ป่วยเกิดอาการและติดตามผลในวันที่ 90 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ DAPT เกิด recurrent stroke (ทั้ง ischemic และ hemorrhagic stroke) ได้น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ aspirin เพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (8.2% และ 11.7% ตามลำดับ, hazard ratio (HR) 0.68; 95%CI (0.57-0.81); P<0.001) และเมื่อ

พิจารณาเพียงการเกิด recurrent ischemic stroke กลุ่มที่ได้รับ DAPT ก็มีรายงานการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวน้อยกว่าเช่นกัน (7.9% และ 11.4% ตามลำดับ, HR 0.67; 95%CI (0.56–0.81); $P<0.001$) ในขณะที่ทั้ง 2 กลุ่มเกิดภาวะเลือดออกระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe bleeding) ไม่ต่างกัน (0.3% และ 0.3% ตามลำดับ; $P=0.73$)²⁰

การศึกษา POINT (2018) เป็นการให้ยา clopidogrel ขนาด 600 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 75 mg ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 90 ร่วมกับ aspirin ขนาด 50-375 mg ตั้งแต่วันแรกถึงวันที่ 90 เปรียบเทียบกับการให้ aspirin เพียงชนิดเดียวขนาด 50-375 mg ตั้งแต่วันแรกถึงวันที่ 90 ซึ่งเริ่มให้ยาภายใน 12 ชั่วโมงหลังผู้ป่วยเกิดอาการและติดตามผลในวันที่ 90 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ DAPT เกิด recurrent ischemic stroke กล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) และเสียชีวิตจากภาวะขาดเลือดในหลอดเลือด (death from ischemic vascular causes) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ aspirin เพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (5.0% และ 6.5% ตามลำดับ, HR 0.75; 95%CI (0.59-0.95; $P=0.02$) และเมื่อพิจารณาเพียงการเกิด recurrent ischemic stroke กลุ่มที่ได้รับ DAPT ก็มีรายงานการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวน้อยกว่าเช่นกัน (4.6% และ 6.3% ตามลำดับ, HR 0.72, 95%CI (0.56–0.92); $P=0.01$) แต่กลุ่มที่ได้รับ DAPT มีรายงานการเกิดภาวะเลือดออกระดับรุนแรง (severe bleeding) มากกว่า (0.9% และ 0.4% ตามลำดับ, HR 2.32; 95%CI (1.10-4.87); $P=0.02$)²¹

นอกจาก 2 การศึกษาข้างต้นพบว่าการศึกษา INSPIRES (2023) มีรูปแบบการศึกษาล้ายกับการศึกษาของ CHANCE (2013) และ POINT (2018) โดยให้ clopidogrel ขนาด 300 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 75 mg ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 90 ร่วมกับ aspirin ขนาด 100-300 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 100 mg ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 21 เปรียบเทียบกับการให้ aspirin เพียงชนิดเดียว ขนาด 100-300 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 100 mg ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 90 แต่มีการขยายกลุ่มผู้เข้าร่วมทดลองให้ครอบคลุมถึงผู้ป่วยภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดเล็กน้อยถึงปานกลางที่ไม่ได้เกิดจากสิ่งหลุดจากหัวใจ (minor to moderate NCIS) ประเมินความรุนแรงด้วย NIHSS score ได้ไม่เกิน 5 คะแนน และขยายช่วงเวลาเริ่มการให้ยาเป็นภายใน 72 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ ซึ่งติดตามผลการทดลองในวันที่ 90 โดยผู้ป่วย 80% มีภาวะ ICAS หรือ ECAS $\geq 50\%$ และ 87% ได้รับยา ระหว่าง 24-72 ชั่วโมง พบว่ากลุ่มที่ได้รับ DAPT เกิด recurrent stroke (ทั้ง ischemic และ hemorrhagic stroke) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ aspirin เพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (7.3% และ 9.2% ตามลำดับ, HR 0.79; 95%CI 0.66 ถึง 0.94; $P=0.008$) และเมื่อพิจารณาเพียงการเกิด recurrent ischemic stroke กลุ่มที่ได้รับ DAPT ก็มีรายงานการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวน้อยกว่าเช่นกัน (7.9% และ 11.4% ตามลำดับ, HR 0.67, 95%CI (0.56–

0.81); $P<0.001$) แต่กลุ่มที่ได้รับ DAPT มีรายงานการเกิด moderate to severe bleeding มากกว่า (0.9% และ 0.4% ตามลำดับ, HR 2.08; 95%CI (1.07-4.04); $P=0.03$) หลังจากการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) เฉพาะผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะ ICAS หรือ ECAS $\geq 50\%$ พบว่าการใช้ DAPT สามารถป้องกันการเกิดโรคซ้ำได้มากกว่าการใช้ aspirin เพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (7.7% และ 9.8% ตามลำดับ, HR 0.77, 95%CI (0.64–0.94))²² แม้ว่าการศึกษาของ INSPIRES (2023) ยังไม่ถูกอ้างอิงไว้ในแนวทางเวชปฏิบัติ เนื่องจากการศึกษานี้เพิ่งจะได้ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2023 แต่อย่างไรก็ตามผู้เรียบเรียงเห็นว่าการศึกษานี้มีแนวโน้มมีอิทธิพลต่อการเลือกใช้ DAPT ในอนาคตจึงทำการทบทวนและสรุปผลการศึกษาไว้ในบทความนี้

จากการศึกษาข้างต้นสรุปได้ว่าการใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel แบบ short-term treatment ในกลุ่มผู้ป่วย minor NCIS (NIHSS score ≤ 3) หรือ high-risk TIA (ABCD2 score ≥ 4) ที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย IV thrombolytic สามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำได้มากกว่าการใช้ aspirin เพียงชนิดเดียว โดยแนะนำให้เริ่ม DAPT ภายใน 24 ชั่วโมงเป็นเวลา 21 วัน ตามแนวทางของการศึกษา CHANCE (2013) เนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกไม่ต่างกับการใช้ aspirin เพียงชนิดเดียว อย่างไรก็ตามจากการศึกษา INSPIRES (2023) อาจพิจารณาให้การรักษานี้ภายใน 72 ชั่วโมงหลังเกิดอาการในผู้ป่วยที่มี NIHSS score ≤ 5 หรือมี ICAS หรือ ECAS $\geq 50\%$ ได้เช่นกันแต่ควรมีการติดตามภาวะเลือดออกที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย ทั้งนี้การเพิ่มขนาดยา clopidogrel ในวันแรกเป็น 600 mg และการขยายเวลาการรักษาด้วย DAPT เป็น 90 วัน ตามการศึกษา POINT (2018) ผลการศึกษาพบว่าสามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำได้เช่นกัน แต่ผู้ป่วยกลับมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้น โดยปัจจัยที่ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก คือ การขยายระยะเวลา DAPT เป็น 90 วัน เนื่องจากมีหลักฐานสนับสนุนชัดเจนว่าการใช้ DAPT ในช่วง 21 วันแรกเป็นช่วงเวลาที่ทำให้ประโยชน์สูงสุดในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ โดยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกน้อยที่สุด²³⁻²⁵ ส่วนปัจจัยที่ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนชัดเจนแต่มีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก ได้แก่ การเริ่มยาช้าลงเป็นภายใน 72 ชั่วโมง²² และการเพิ่มขนาดยา clopidogrel ในวันแรกเป็น 600 mg อย่างไรก็ตามการศึกษา CHANCE (2013) แสดงให้เห็นว่าการให้ clopidogrel ในวันแรกเพียง 300 mg ก็ให้ผลในการรักษาที่ดี ดังนั้นควรให้ aspirin ขนาด 75-300 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 75 mg ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 21 ร่วมกับ clopidogrel ขนาด 300 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 75 mg ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 90 รวมระยะเวลา DAPT ทั้งสิ้น 21 วัน ในผู้ป่วย minor NCIS (NIHSS score ≤ 3) หรือ high-risk TIA (ABCD2 score ≥ 4) ที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย IV thrombolytic

ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ ทั้งนี้สามารถเริ่มยาช้าลงเป็นภายใน 72 ชั่วโมงและอาจพิจารณาใช้กับผู้ป่วยที่มี NIHSS score ≤ 5 หรือมี ICAS หรือ ECAS $\geq 50\%$ ได้เช่นกัน และควรมีการติดตามภาวะเลือดออกอย่างใกล้ชิด

1.2. การใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel แบบ short-term treatment ในผู้ป่วยที่มี ICAS

ภาวะ artery atherosclerosis เป็นพยาธิสภาพหลักของการเกิด ischemic stroke³ โดยผู้ป่วยที่มี ICAS^{4,5} หรือ ECAS⁶⁻⁸ จะมีความเสี่ยงสูงในการเกิด recurrent ischemic stroke ในอนาคต สำหรับภาวะ ECAS สามารถให้การรักษด้วยการผ่าตัดนำคราบไขมันที่อุดตันในหลอดเลือดแดงใหญ่ที่คอออก (carotid endarterectomy) ซึ่งเป็นการรักษาที่ช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด recurrent ischemic stroke ลงได้ แต่ในผู้ป่วยที่มี ICAS ไม่สามารถทำหัตถการดังกล่าวได้ จึงแนะนำให้ใช้ยา antiplatelet ในการรักษา¹¹ จากการศึกษาเบื้องต้น (pilot study) ได้แก่ CARESS (2005) และ CLAIR (2010) ที่ทดลองให้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel นาน 7 วันเปรียบเทียบกับให้ aspirin เพียงชนิดเดียว ในผู้ป่วย NCIS หรือ TIA และติดตามผลในวันที่ 7 หลังเริ่มยา การศึกษา CARESS (2005) ทดลองในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดแดงที่คอตีบ (carotid stenosis) $\geq 50\%$ และเริ่มยาภายใน 3 เดือนหลังเกิดอาการ ส่วนการศึกษา CLAIR (2010) ทดลองในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดสมองหรือหลอดเลือดแดงที่คอตีบ (cerebral or carotid stenosis) $\geq 50\%$ โดยผู้ป่วย 93% มีภาวะ ICAS $\geq 50\%$ และเริ่มยาภายใน 7 วันหลังเกิดอาการ ผลการศึกษาทั้ง 2 สอดคล้องกันพบว่ากลุ่มที่ได้รับ DAPT ตรวจพบลิ่มเลือดขนาดเล็ก (microembolic signal; MES) (34.1% และ 62.3% ตามลำดับ, relative risk (RR) 0.54; 95%CI (0.40-0.75); $P=0.002$) และมีรายงานการเกิด recurrent ischemic stroke (0% และ 5.6% ตามลำดับ, risk difference (RD) -0.06; 95%CI (-0.11 ถึง -0.01); $P=0.03$) น้อยกว่าอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{26, 27} ในด้านความปลอดภัย การศึกษา CARESS (2005) พบรายงานการเกิดภาวะเลือดออกทุกรูปแบบ (any bleeding) ในทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกัน (3.9% และ 1.8% ตามลำดับ; $P>0.05$)²⁶ ส่วนการศึกษา CLAIR (2010) รายงานว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดเกิดภาวะเลือดออกในกะโหลกศีรษะ (intracranial hemorrhage) หรือ severe bleeding แต่กลุ่มที่ได้รับ DAPT มีผู้ป่วย 2 ราย คิดเป็น 4.3% เกิด minor bleeding²⁷

นอกจากนี้ยังมีการศึกษา SAMMPRIS (2011) ที่เป็นการรักษาด้วยการทำบอลลูนที่หลอดเลือดแดงร่วมกับการใส่ขดลวด (percutaneous transluminal angioplasty and stenting; PTAS) ร่วมกับการรักษาทางการแพทย์อย่างเข้มงวด (การใช้ DAPT ด้วย aspirin ขนาด 325 mg ร่วมกับ clopidogrel ขนาด 75 mg แบบ short-term treatment เป็นเวลา 90 วันและตามด้วย aspirin ขนาด 325 mg ต่อเนื่องร่วมกับการควบคุมปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือด

สมอง) เปรียบเทียบกับการรักษาทางการแพทย์อย่างเข้มงวดเพียงอย่างเดียวในผู้ป่วย minor NCIS หรือ TIA ที่มีภาวะ ICAS แบบรุนแรง (หลอดเลือดตีบ 70-99%) โดยเริ่มการรักษาภายใน 30 วันหลังเกิดอาการ พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาทางการแพทย์อย่างเข้มงวดเพียงอย่างเดียวเกิด stroke (ทั้ง ischemic และ hemorrhagic stroke) และการเสียชีวิตน้อยกว่าอีกกลุ่มที่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่เวลา 30 วัน (5.8% และ 14.7% ตามลำดับ; $P=0.002$) และ 1 ปี (12.2% และ 20.0% ตามลำดับ; $P=0.009$) หลังจากเริ่มการทดลอง ส่วนด้านความปลอดภัย กลุ่มที่ได้รับการรักษาทางการแพทย์อย่างเข้มงวดเพียงอย่างเดียวเกิด severe hemorrhage ที่เวลา 1 ปี น้อยกว่าอีกกลุ่มที่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (1.8% และ 9.0% ตามลำดับ; $P<0.001$)²⁸

จากการศึกษาข้างต้นสามารถสรุปได้ว่าการใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel แบบ short-term treatment เป็นเวลา 90 วัน อาจช่วยลดความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำในผู้ป่วยที่มี ICAS แบบรุนแรงได้ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ แม้พ้นช่วง 30 วันหลังเกิดอาการไปแล้ว^{28, 29} อย่างไรก็ตามหลักฐานที่สนับสนุนข้อสรุปดังกล่าวมีอย่างจำกัดและแต่ละการศึกษามีข้อจำกัดหลายประการ เช่น การศึกษา CARESS (2005) และ CLAIR (2010) แม้จะแสดงให้เห็นว่าการใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel มีแนวโน้มป้องกันการเกิด recurrent ischemic stroke ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดแดงตีบได้ โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก แต่ผู้เข้าร่วมการศึกษามีความรุนแรงของ ICAS แตกต่างกัน มีภาวะหลอดเลือดแดงตีบนอกเหนือจาก ICAS มีระยะเวลาดูตามผลเพียง 7 วัน และไม่ได้ใช้ผลลัพธ์ทางคลินิกเป็นเกณฑ์หลักในการประเมินผล ส่วนการศึกษา SAMMPRIS (2011) มุ่งเน้นประเมินผลของการใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel ร่วมกับการควบคุมปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ แต่การใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel นาน 90 วัน ยังคงมีความปลอดภัย ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีภาวะ ICAS 70-99% อาจพิจารณาให้ aspirin ขนาด 325 mg ร่วมกับ clopidogrel ขนาด 75 mg เป็นเวลา 90 วัน และตามด้วย aspirin ขนาด 325 mg ต่อเนื่อง ร่วมกับแนะนำการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมควบคุมปัจจัยเสี่ยง เช่น การควบคุมระดับความดันโลหิต ระดับไขมันในเลือด และระดับน้ำตาลในเลือด รวมถึงการคุมกำเนิดและการออกกำลังกายที่เหมาะสม ทั้งนี้ควรให้การติดตามผลการรักษาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด

1.3. การใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel แบบ long-term treatment

การศึกษา MATCH (2004) เป็นการให้ยา aspirin ขนาด 75 mg ร่วมกับ clopidogrel ขนาด 75 mg เปรียบเทียบกับการให้ clopidogrel เพียงชนิดเดียว ขนาด 75 mg แบบ long-term treatment เป็นเวลา 18 เดือน ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็น ischemic

stroke หรือ TIA ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา พบว่าทั้ง 2 กลุ่มเกิด ischemic stroke, myocardial infarction หรือ death from ischemic vascular causes ไม่ต่างกัน (16% และ 17% ตามลำดับ, absolute risk reduction (ARR) 1.0%; 95%CI (-0.6 ถึง 2.7), relative risk reduction (RRR) 6.4%; 95%CI (-4.6 ถึง 16.3); P=0.244) และเมื่อพิจารณาเพียงการเกิด recurrent ischemic stroke ทั้ง 2 กลุ่มก็มีรายงานการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวไม่ต่างกัน เช่นกัน (8% และ 9% ตามลำดับ, ARR 0.62%; 95%CI (-0.6 ถึง 1.9), RRR 7.1%; 95%CI (-8.5 ถึง 20.4); P=0.353) แต่กลุ่มที่ได้รับ DAPT มีรายงานการเกิดภาวะเลือดออกที่อันตรายถึงชีวิต (life-threatening bleeding) มากกว่า (3% และ 1% ตามลำดับ, mean difference (MD) 1.26%; 95%CI (0.64-1.88); P<0.0001) โดยเฉพาะ intracranial hemorrhage (1% และ <1% ตามลำดับ, MD 0.4%; 95%CI (0.04-0.76); P<0.029)³⁰

การศึกษา CHARISMA (2006) เป็นการให้ยา aspirin ขนาด 75-162 mg ร่วมกับ clopidogrel ขนาด 75 mg เปรียบเทียบกับการให้ aspirin ขนาด 75-162 mg เพียงชนิดเดียว แบบ long-term treatment เป็นเวลา 28 เดือน ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดอุดตัน มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมองภายใน 5 ปี หรือโรคหลอดเลือดส่วนปลาย พบว่าทั้ง 2 กลุ่มเกิด myocardial infarction, recurrent stroke (ทั้ง ischemic และ hemorrhagic stroke) หรือเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดไม่ต่างกัน (6.8% และ 7.3% ตามลำดับ, RR 0.93; 95%CI (0.83-1.05); P=0.22) และเมื่อพิจารณาเพียงการเกิด recurrent ischemic stroke ทั้ง 2 กลุ่มก็มีรายงานการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวไม่ต่างกัน (1.7% และ 2.1% ตามลำดับ, RR 0.81, 95%CI (0.64-1.02); P=0.07) แต่กลุ่มที่ได้รับ DAPT มีรายงานการเกิด moderate bleeding มากกว่า (2.1% และ 1.3% ตามลำดับ, RR 1.62%; 95%CI 0 (1.27-2.08); P<0.001)³¹

การศึกษา SPS3 (2012) เป็นการให้ยา aspirin ขนาด 325 mg ร่วมกับ clopidogrel ขนาด 75 mg เปรียบเทียบกับการให้ aspirin ขนาด 325 mg เพียงชนิดเดียว แบบ long-term treatment เป็นเวลา 3.5 ปี ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก (lacunar stroke) ในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมา พบว่าทั้ง 2 กลุ่มเกิด recurrent stroke (ทั้ง ischemic และ hemorrhagic stroke) ไม่ต่างกัน (2.5% และ 2.7% ต่อปี ตามลำดับ, HR 0.92; 95%CI (0.72-1.16); P=0.48)) และเมื่อพิจารณาเพียงการเกิด recurrent ischemic stroke ทั้ง 2 กลุ่มก็มีรายงานการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวไม่ต่างกัน (2.0% และ 2.4% ต่อปี ตามลำดับ, HR 0.82, 95%CI (0.63-1.09); P=0.13) แต่กลุ่มที่ได้รับ DAPT มีรายงานการเกิด severe bleeding มากกว่า (2.1% และ 1.1% ต่อปีตามลำดับ, HR 1.97, 95%CI (1.41-2.71); P<0.001)³²

จากการศึกษาข้างต้นสามารถสรุปได้ว่าการใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel แบบ long-term treatment มีประสิทธิภาพในการ

ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำไม่ต่างจากการใช้ aspirin เพียงชนิดเดียว แต่การให้ DAPT กลับเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกมากขึ้น โดยเฉพาะ intracranial hemorrhage ขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาใดระบุระยะเวลาที่แน่นอนของการใช้ DAPT แต่จากหัวข้อ 1.1. การศึกษา CHANCE (2013), POINT (2018) และ INSPIRES (2023) แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มระยะเวลา DAPT ให้นานขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อภิมาณ (systematic review and meta-analysis) ที่พบว่าการใช้ DAPT เป็นเวลา 21 วัน 30 วัน และ 90 วัน แม้ว่าผู้ป่วยยังคงได้ประโยชน์จากการใช้ DAPT อยู่ แต่กลับมีรายงานการเกิดภาวะเลือดออกเพิ่มขึ้นตามลำดับ^{23, 33, 34} ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel นานเกิน 90 วัน สำหรับการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ

2. บทบาทของ aspirin ร่วมกับ ticagrelor

Ticagrelor เป็นยา antiplatelet มีกลไกออกฤทธิ์เหมือนกับ clopidogrel โดยการยับยั้งตัวรับ P2Y₁₂ บนเกล็ดเลือด แต่มีข้อแตกต่างตรงที่ ticagrelor ไม่ได้อยู่ในรูปของ prodrug และออกฤทธิ์แบบผันกลับได้ (reversible) ทำให้ยาออกฤทธิ์และหมดฤทธิ์ได้เร็วกว่า clopidogrel¹⁶⁻¹⁸ ไม่แนะนำให้ใช้ ticagrelor แบบเดี่ยวสำหรับป้องกันการเกิด recurrent ischemic stroke เนื่องจากมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ aspirin แต่กลับเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกมากกว่า อย่างไรก็ตามจากการทำ subgroup analysis พบว่าผู้ป่วยที่เคยได้ aspirin มาก่อนแล้วเปลี่ยนมาใช้ ticagrelor มีแนวโน้มได้รับประโยชน์³⁵ จึงเริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ ticagrelor ร่วมกับ aspirin เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด recurrent ischemic stroke เปรียบเทียบกับการใช้ aspirin แบบเดี่ยว

2.1. การใช้ aspirin ร่วมกับ ticagrelor แบบ short-term treatment

การศึกษา THALES (2020) เป็นการให้ยา ticagrelor ขนาด 180 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 90 mg วันละ 2 ครั้ง ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 30 ร่วมกับ aspirin ขนาด 300-325 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 75-100 mg ตั้งแต่วันที่ 2 ถึง 30 เปรียบเทียบกับการให้ aspirin เพียงชนิดเดียว ขนาด 300-325 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 75-100 mg ตั้งแต่วันที่ 2 ถึง 30 ในผู้ป่วย minor to moderate NCIS (NIHSS score ≤5) หรือ high-risk TIA (ABCD2 score ≥6) หรือผู้ที่มีอาการแสดงของภาวะ ICAS หรือ ECAS ≥50% และไม่ได้รับการรักษาด้วย IV thrombolytic โดยเริ่มให้ยาภายใน 24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการและติดตามผลในวันที่ 30 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ DAPT เกิด recurrent stroke (ทั้ง ischemic และ hemorrhagic stroke) หรือเสียชีวิตน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ

aspirin เพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (5.5% และ 6.6% ตามลำดับ, HR 0.83; 95%CI (0.71-0.96); P=0.02) และเมื่อพิจารณาเพียงการเกิด recurrent ischemic stroke กลุ่มที่ได้รับ DAPT ก็มีรายงานการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวน้อยกว่าเช่นกัน (5.0% และ 6.3% ตามลำดับ, HR 0.79; 95%CI (0.68-0.93); P=0.004) แต่กลุ่ม DAPT พบรายงานการเกิด severe bleeding (0.5% และ 0.1% ตามลำดับ, HR 3.99; 95%CI (1.74-9.14); P=0.001) และ intracranial hemorrhage (0.4% และ 0.1% ตามลำดับ, HR 3.33; 95%CI (1.34-8.28); P=0.01) มากกว่า³⁶

การศึกษาต่อมาได้ทำ subgroup analysis โดยใช้ข้อมูลจากการศึกษา THALES (2020) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ aspirin ร่วมกับ ticagrelor เป็นเวลา 30 วันกับกลุ่มที่ได้รับ aspirin เพียงชนิดเดียว ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ ICAS หรือ ECAS $\geq 30\%$ และกลุ่มที่ไม่มีภาวะดังกล่าว โดยติดตามผลในวันที่ 30 พบว่าสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ ICAS หรือ ECAS $\geq 30\%$ กลุ่มที่ได้รับ DAPT เกิด recurrent stroke (ทั้ง ischemic และ hemorrhagic stroke) หรือเสียชีวิตน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ aspirin เพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (8.1% และ 10.9% ตามลำดับ, HR 0.73; 95%CI (0.56-0.96); P=0.023) และเมื่อพิจารณาเพียงการเกิด recurrent ischemic stroke กลุ่มที่ได้รับ DAPT ก็มีรายงานการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวน้อยกว่าเช่นกัน (7.7% และ 10.5% ตามลำดับ, HR 0.72; 95%CI (0.55-0.95); P=0.02) สำหรับการเกิด severe bleeding และ intracranial hemorrhage พบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีรายงานการเกิดภาวะดังกล่าวใกล้เคียงกันมากและไม่สามารถวิเคราะห์ผลทางสถิติได้ โดยกลุ่มที่ได้รับ DAPT เกิดจำนวน 4 ราย (0.4%) และกลุ่มที่ได้รับ aspirin เพียงชนิดเดียวเกิดจำนวน 3 ราย (0.2%) ในส่วนผู้ที่ไม่มีความเสี่ยง ICAS หรือ ECAS กลุ่มที่ได้รับ DAPT เกิด recurrent stroke (ทั้ง ischemic และ hemorrhagic stroke) หรือเสียชีวิต (4.8% และ 5.4% ตามลำดับ, HR 0.89; 95%CI (0.74-1.08); P=0.23) และเกิด recurrent ischemic stroke (4.3% และ 5.1% ตามลำดับ, HR 0.84; 95%CI (0.69-1.02); P=0.085) ไม่ต่างกับกลุ่มที่ได้รับ aspirin เพียงชนิดเดียว แต่กลับมีรายงานการเกิด severe bleeding และ intracranial hemorrhage มากกว่า (0.5% และ 0.1% ตามลำดับ, HR 5.87; 95%CI (2.04-16.9); P=0.001)³⁷

จากการศึกษาข้างต้นสามารถสรุปได้ว่าการใช้ aspirin ร่วมกับ ticagrelor ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ แบบ short-term treatment เป็นเวลา 30 วัน ในกลุ่มผู้ป่วย minor to moderate NCIS (NIHSS score ≤ 5) หรือ high-risk TIA (ABCD2 score ≥ 6) หรือมีอาการแสดงของภาวะ ICAS หรือ ECAS $\geq 50\%$ และไม่ได้รับการรักษาด้วย IV thrombolytic ตามแนวทางของการศึกษา THALES (2020) สามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำได้มากกว่าการใช้ aspirin เพียงชนิดเดียว แต่ควรระวังภาวะเลือดออกที่อาจเกิดขึ้น ภายหลังได้มีการทำ subgroup analysis

โดยอาศัยข้อมูลจากการศึกษา THALES (2020) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ ICAS หรือ ECAS $\geq 30\%$ ก็สามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำได้เช่นกัน โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก ดังนั้นการใช้ aspirin ขนาด 300-325 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 75-100 mg ตั้งแต่วันที่ 2 ถึง 30 ร่วมกับ ticagrelor ขนาด 180 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 90 mg วันละ 2 ครั้ง ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 30 รวมระยะเวลา DAPT ทั้งสิ้น 30 วัน อาจพิจารณาไว้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วย minor to moderate NCIS (NIHSS score ≤ 5) หรือ high-risk TIA (ABCD2 score ≥ 6) หรือมีอาการแสดงของ ICAS หรือ ECAS $\geq 30\%$ แต่ควรมีการติดตามภาวะเลือดออกอย่างใกล้ชิด

2.2. การใช้ aspirin ร่วมกับ ticagrelor ในผู้ที่สูญเสียฟังก์ชันของ CYP2C19 (CYP2C19 loss-of-function; CYP2C19 LOF)

จากการศึกษา CHANCE (2013) และ POINT (2018) ที่กล่าวไว้ในหัวข้อ 1.1. แสดงให้เห็นว่าการใช้ DAPT ด้วย aspirin ร่วมกับ clopidogrel แบบ short-term treatment มีประสิทธิภาพที่ดีกว่าการใช้ aspirin เพียงชนิดเดียวในผู้ป่วย minor NCIS หรือ high-risk TIA^{20, 21} แต่ clopidogrel เป็นยาที่อยู่ในรูป prodrug จำเป็นต้องถูกเปลี่ยนเป็น active form ผ่านเอนไซม์ CYP2C19 ก่อนไปออกฤทธิ์ ทำให้ผู้ป่วยที่สูญเสียฟังก์ชันของ CYP2C19 (CYP2C19 LOF) ตอบสนองต่อการให้ clopidogrel ลดลง เมื่อทำ subgroup analysis เฉพาะกลุ่มที่มี CYP2C19 LOF โดยใช้ข้อมูลจากการศึกษา CHANCE (2013) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ aspirin ร่วมกับ clopidogrel สามารถป้องกัน recurrent ischemic stroke ไม่ต่างจากกลุ่มที่ได้รับ aspirin เพียงชนิดเดียว³⁸ ซึ่งภาวะ CYP2C19 LOF สามารถพบในชาวเอเชียได้ประมาณ 60%³⁹ และในคนไทยพบได้ประมาณ 11-12%⁴⁰

การศึกษา PRINCE (2019) เป็นการให้ยา ticagrelor ขนาด 180 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 90 mg วันละ 2 ครั้ง ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 90 เปรียบเทียบกับการให้ clopidogrel ขนาด 300 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 75 mg ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 90 โดยทั้ง 2 กลุ่มได้รับ aspirin ขนาด 100-300 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 100 mg ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 21 ในผู้ป่วย minor NCIS (NIHSS score ≤ 3) หรือ high-risk TIA (ABCD2 score ≥ 4) โดยเริ่มให้ยาภายใน 24 ชั่วโมงหลังผู้ป่วยเกิดอาการและติดตามผลในวันที่ 90 ซึ่งผู้ป่วยประมาณ 58% มีภาวะ CYP2C19 LOF พบว่ากลุ่มที่ได้รับ ticagrelor ร่วมกับ aspirin มีการทำงานของเกล็ดเลือด (platelet activity) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ clopidogrel ร่วมกับ aspirin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (12.5% และ 29.7% ตามลำดับ, HR 0.40%; 95%CI (0.28-0.56); P<0.001) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่มีภาวะ CYP2C19 LOF (10.8% และ 35.4% ตามลำดับ, HR 0.31%; 95%CI (0.18-0.49); P<0.001)⁴¹

การศึกษา CHANCE-2 (2021) เป็นการให้ยา ticagrelor ขนาด 180 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 90 mg วันละ 2 ครั้ง ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 90 เปรียบเทียบกับการให้ clopidogrel ขนาด 300 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 75 mg ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 90 โดยทั้ง 2 กลุ่มได้รับ aspirin ขนาด 75-300 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 75 mg ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 21 ในผู้ป่วย minor NCIS (NIHSS score ≤ 3) หรือ high-risk TIA (ABCD2 score ≥ 4) ที่มี CYP2C19 LOF โดยให้ยาภายใน 24 ชั่วโมงหลังผู้ป่วยเกิดอาการและติดตามผลในวันที่ 90 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ ticagrelor ร่วมกับ aspirin เกิด recurrent stroke (ทั้ง ischemic และ hemorrhagic stroke) ได้น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ clopidogrel ร่วมกับ aspirin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (6.0% และ 7.6% ตามลำดับ, HR 0.77%; 95%CI (0.64-0.94); P=0.008) และเมื่อพิจารณาเพียงการเกิด recurrent ischemic stroke กลุ่มที่ได้รับ ticagrelor ร่วมกับ aspirin ก็มีรายงานการเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวน้อยกว่าเช่นกัน (5.9% และ 7.4% ตามลำดับ, HR 0.78; 95%CI (0.65-0.95)) ในขณะที่โอกาสเกิด moderate to severe bleeding ของทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกัน (0.3% และ 0.3% ตามลำดับ, HR 0.82; 95%CI (0.34-1.98); P=0.66) แต่หากพิจารณาการเกิด any bleeding พบว่ากลุ่มที่ได้รับ ticagrelor ร่วมกับ aspirin เกิดมากกว่า (5.3% และ 2.5% ตามลำดับ, HR 2.18; 95%CI (1.66-2.85))¹⁵

จากการศึกษาข้างต้นสามารถสรุปได้ว่าการใช้ aspirin ร่วมกับ ticagrelor เป็นเวลา 21 วัน ในผู้ป่วย minor NCIS (NIHSS score ≤ 3) หรือ high-risk TIA (ABCD2 score ≥ 4) ที่มี CYP2C19 LOF และเริ่มยาภายใน 24 ชั่วโมง สามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำได้ดี ดังนั้นอาจพิจารณาเลือกใช้ ticagrelor แทน clopidogrel ได้ ในผู้ป่วยที่มีภาวะ CYP2C19 LOF ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อ clopidogrel ไม่ดี สำหรับผู้ป่วยที่เกิดโรคซ้ำขณะได้รับ clopidogrel การเปลี่ยนมาใช้ ticagrelor แทน อาจช่วยป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำในอนาคตได้ ซึ่งแสดงให้เห็นจากการศึกษา PRINCE (2019) ที่พบว่ากลุ่มที่ได้รับ aspirin ร่วมกับ ticagrelor มีการทำงานของ platelet activity น้อยกว่า แต่การศึกษาดังกล่าวมีผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งเท่านั้นที่มีภาวะ CYP2C19 LOF และไม่ได้ใช้ผลลัพธ์ทางคลินิกเป็นเกณฑ์ในการประเมินผล ดังนั้นการนำไปปรับใช้กับผู้ป่วยที่เกิดโรคซ้ำขณะได้รับ clopidogrel ควรติดตามผลการรักษาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่ชัดเจนแม้ว่าการใช้ aspirin ร่วมกับ ticagrelor แทนการใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel ในผู้ป่วย CYP2C19 LOF จะยังไม่ถูกอ้างอิงไว้ในแนวทางเวชปฏิบัติ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยชาวไทยที่มีภาวะ CYP2C19 LOF สามารถพบได้รูปแบบ intermediate และ poor metabolizer⁴⁰ ซึ่งส่งผลให้ clopidogrel นั้นไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ ดังนั้นการใช้ยา aspirin ขนาด 75-300 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 75 mg ตั้งแต่

วันที่ 2 ถึงวันที่ 21 ร่วมกับ ticagrelor ขนาด 180 mg ในวันแรกและตามด้วยขนาด 90 mg วันละ 2 ครั้ง ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 90 รวมระยะเวลา DAPT ทั้งสิ้น 21 วัน ในผู้ป่วย minor NCIS (NIHSS score ≤ 3) หรือ high-risk TIA (ABCD2 score ≥ 4) ที่มี CYP2C19 LOF ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ จึงอาจเป็นทางเลือกในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำได้

2.3. การใช้ aspirin ร่วมกับ ticagrelor แบบ long-term treatment

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ aspirin ร่วมกับ ticagrelor ในรูปแบบ long-term treatment จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าผู้ป่วยจะได้ประโยชน์หรือโทษมากกว่ากัน อย่างไรก็ตามหากพิจารณาจากหัวข้อก่อนหน้า ได้แก่ หัวข้อ 1.3. ที่พบว่าการใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel แบบ long-term treatment เกิดโทษมากกว่าประโยชน์ ก็เป็นไปได้ว่าการใช้ ticagrelor แทน clopidogrel อาจให้ผลคล้ายกัน และจากหัวข้อ 2.1. ที่พบว่าการใช้ aspirin ร่วมกับ ticagrelor เป็นเวลา 30 วัน ส่งผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก ดังนั้นจึงยังไม่แนะนำให้ใช้ aspirin ร่วมกับ ticagrelor ทั้งแบบ short-term treatment ที่นานเกิน 30 วัน และแบบ long-term treatment นานเกิน 90 วัน จนกว่าจะมีการศึกษาเพิ่มเติมที่ยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยของแนวทางนี้

3. บทบาทของ aspirin ร่วมกับ dipyridamole

Dipyridamole เป็นยาในกลุ่ม antiplatelet ที่มีกลไกออกฤทธิ์ในการยับยั้งการเก็บ adenosine เข้าเซลล์และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ phosphodiesterase ทำให้ระดับ cAMP และ cGMP ในเซลล์เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilation) และลดการเกิด platelet aggregation¹⁶⁻¹⁸ จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าการใช้ dipyridamole รูปแบบทยอยปลดปล่อยตัวยา (extended release) เพียงชนิดเดียวสามารถป้องกันการเกิด recurrent stroke ได้ แต่เมื่อนำมาใช้ร่วมกับ aspirin ขนาดต่ำ พบว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด recurrent stroke มากกว่าการใช้ antiplatelet ชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงชนิดเดียว⁴² การศึกษาต่อมาจึงนำยาทั้ง 2 ชนิดมาใช้ร่วมกันแบบเม็ดเดี่ยว (single-pill combination) ซึ่งประกอบไปด้วย aspirin ขนาด 25 mg ซึ่งเป็นขนาดยาที่ต่ำกว่าปกติ และ extended release dipyridamole ขนาด 200 mg โดยให้วันละ 2 ครั้ง เพื่อคาดหวังผลในการป้องกันการเกิด recurrent stroke ที่ดียิ่งขึ้น

3.1. การใช้ aspirin ร่วมกับ dipyridamole แบบ short-term treatment

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ aspirin ร่วมกับ dipyridamole แบบ short-term treatment จึงไม่สามารถสรุปได้ว่า

ผู้ป่วยจะได้ประโยชน์หรือโทษมากกว่ากัน การศึกษาที่ผ่านมา มุ่งเน้นการใช้แบบ long-term treatment เพื่อสำหรับเป็น secondary prevention ซึ่งผลการรักษาจะแสดงประสิทธิภาพ อย่างชัดเจนหลังใช้ยาไปนานระยะเวลาหนึ่ง ทั้งนี้จะกล่าวถึง รายละเอียดต่อไปในหัวข้อ 3.2. ดังนั้นจึงยังไม่แนะนำให้ใช้ aspirin ร่วมกับ dipyridamole แบบ short-term treatment ในช่วง acute treatment จนกว่าจะมีการศึกษาเพิ่มเติมที่ยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยของแนวทางนี้

3.2. การใช้ aspirin ร่วมกับ dipyridamole แบบ long-term treatment

การศึกษา ESPRIT (2006) เป็นการให้ยา aspirin ขนาด 30-325 mg ต่อวันร่วมกับ extended release dipyridamole ขนาด 200 mg วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับการให้ aspirin เพียงชนิดเดียว ขนาด 30-325 mg ต่อวัน แบบ long-term treatment นาน 5 ปี ในผู้ป่วย ischemic stroke หรือ TIA โดยเริ่มให้ยาภายใน 6 เดือน หลังเกิดอาการ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ aspirin ร่วมกับ dipyridamole มีผู้เสียชีวิตโดยมีสาเหตุจากหลอดเลือด (death from all vascular causes) มีอาการโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่อันตรายถึงชีวิต (non-fatal stroke) หรืออาการโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่อันตรายถึงชีวิต (non-myocardial infarction) น้อยกว่า กลุ่มที่ได้รับ aspirin เพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (10.9% และ 13.9% ตามลำดับ, HR 0.78; 95%CI (0.63-0.97)) แต่ทั้ง 2 กลุ่มเกิด recurrent ischemic stroke (7.0% และ 8.4% ตามลำดับ, HR 0.84; 95%CI (0.64-1.10)) และ severe bleeding (2.6% และ 3.8% ตามลำดับ, HR 0.67; 95%CI (0.44-1.03)) ไม่ต่างกัน กลุ่มที่ได้รับ aspirin ร่วมกับ dipyridamole มีการหยุดยามากกว่า โดยส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากการปวดศีรษะ ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ของ dipyridamole^{43, 44}

การศึกษา PROFESS (2008) เป็นการให้ single-pill combination ที่ประกอบไปด้วย aspirin ขนาด 25 mg และ extended release dipyridamole ขนาด 200 mg วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับการให้ clopidogrel เพียงชนิดเดียว ขนาด 75 mg ต่อวัน แบบ long-term treatment นาน 2.5 ปี ในผู้ป่วย ischemic stroke หรือ TIA โดยเริ่มให้ยาภายใน 90 วันหลังเกิดอาการ พบว่า ทั้ง 2 กลุ่มเกิด recurrent stroke (9.0% และ 8.8% ตามลำดับ, HR 1.01; 95%CI (0.92-1.11)) recurrent ischemic stroke (7.7% และ 7.9% ตามลำดับ, HR 0.97; 95%CI (0.88-1.07)) และ severe bleeding (4.1% และ 3.6% ตามลำดับ, HR 1.15; 95%CI (1.00-1.32)) ไม่ต่างกัน แต่กลุ่มที่ได้รับ aspirin ร่วมกับ dipyridamole มีการหยุดยามากกว่า โดยส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากการปวดศีรษะ ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ของ dipyridamole^{44, 45}

จากการศึกษาข้างต้นสรุปได้ว่าการใช้ aspirin ร่วมกับ dipyridamole แบบ long-term treatment มีประสิทธิภาพและความ

ปลอดภัยสำหรับใช้ในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ ไม่ต่างจากการใช้ aspirin หรือ clopidogrel ตัวใดตัวหนึ่งเพียงชนิดเดียว แต่จากการศึกษา ESPRIT (2006) พบว่าการใช้ aspirin ร่วมกับ dipyridamole มีฤทธิ์ช่วยป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันได้ดีกว่า aspirin เพียงชนิดเดียว ดังนั้นสำหรับการรักษาช่วง secondary prevention อาจพิจารณาการใช้ aspirin ขนาด 25 mg ร่วมกับ extended release dipyridamole ขนาด 200 mg รูปแบบ single-pill combination วันละ 2 ครั้ง ว่าเป็นอีกทางเลือกหนึ่งแทนการใช้ aspirin หรือ clopidogrel ตัวใดตัวหนึ่งเพียงชนิดเดียว โดยเฉพาะผู้ที่ต้องการประโยชน์ในการป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน ทั้งนี้ควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของ dipyridamole ที่พบได้บ่อย คือ อาการปวดศีรษะ

4. บทบาทของ aspirin หรือ clopidogrel ร่วมกับ cilostazol

Cilostazol มี กลไก ออกฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์ phosphodiesterase-3 ทำให้ระดับ cAMP ในเซลล์เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิด vasodilation และลดการเกิด platelet aggregation^{17, 18} จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การใช้ cilostazol แบบ long-term treatment สามารถป้องกันการเกิด recurrent ischemic stroke ได้ใกล้เคียงกับการใช้ aspirin แต่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกน้อยกว่า⁴⁶ ส่งผลให้ cilostazol เป็นตัวเลือกที่น่าสนใจสำหรับนำมาศึกษาผลของการใช้ร่วมกับ aspirin หรือ clopidogrel เพื่อคาดหวังประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด recurrent ischemic stroke

4.1. การใช้ aspirin หรือ clopidogrel ร่วมกับ cilostazol แบบ short-term treatment

การศึกษา ADS (2019) เป็นการให้ยา aspirin ขนาด 81-200 mg ตั้งแต่วันแรกถึงวันที่ 14 ร่วมกับ cilostazol ขนาด 200 mg ตั้งแต่วันแรกถึงวันที่ 90 เปรียบเทียบกับการให้ aspirin ขนาด 81-200 mg ตั้งแต่วันแรกถึงวันที่ 14 และตามด้วย cilostazol ขนาด 200 mg ตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 90 ในผู้ป่วย NCIS หรือ TIA โดยเริ่มให้ยาภายใน 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการและติดตามผลในวันที่ 14 และ 90 พบว่าทั้ง 2 กลุ่มสามารถลดการเกิด recurrent ischemic stroke หรือ TIA และอาการทางระบบประสาทที่แย่ลง (neurological deterioration) ไม่ต่างกัน ในวันที่ 14 (11% และ 11% ตามลำดับ, HR 1.04; 95%CI (0.72-1.50); P=0.829) และ วันที่ 90 (13% และ 13% ตามลำดับ; P=0.999) รวมถึงทั้ง 2 กลุ่มเกิดภาวะเลือดออกไม่ต่างกัน ในวันที่ 14 (0.3% และ 0.2% ตามลำดับ; P=0.624) และวันที่ 90 (0.4% และ 1% ตามลำดับ; P=0.999) แต่กลุ่มที่ได้รับ aspirin ร่วมกับ cilostazol มีรายงานอาการปวดศีรษะมากกว่า (5% และ 1% ตามลำดับ; P<0.001)⁴⁷

จากการศึกษาข้างต้นสรุปได้ว่าการใช้ cilostazol ร่วมกับ aspirin แบบ short-term treatment ในผู้ป่วย NCIS หรือ TIA

สามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ อาการทางระบบประสาท และภาวะเลือดออกไม่ต่างจากการใช้ aspirin เพียงชนิดเดียว แต่กลุ่มที่ได้รับ cilostazol ร่วมกับ aspirin มีอาการใจสั่นและปวดศีรษะมากกว่า ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ cilostazol ร่วมกับ clopidogrel แบบ short-term treatment ในผู้ป่วย NCIS หรือ TIA จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าผู้ป่วยจะได้ประโยชน์หรือโทษมากกว่ากัน ดังนั้นผู้เรียบเรียงจึงให้ความเห็นว่าการรักษาในช่วง acute treatment ยังไม่ควรเลือกใช้ cilostazol ร่วมกับ aspirin แบบ short-term treatment ในผู้ป่วย NCIS และ TIA เนื่องจากประสิทธิภาพไม่ต่างจากการใช้ aspirin เพียงชนิดเดียว ส่วนการใช้ cilostazol ร่วมกับ clopidogrel ก็ยังไม่แนะนำเช่นกัน เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนทั้งด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

4.2. การใช้ aspirin หรือ clopidogrel ร่วมกับ cilostazol แบบ long-term treatment

ก่อนหน้านี้มีการศึกษาหลายฉบับได้ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ cilostazole ขนาด 200 mg ต่อวันร่วมกับ antiplatelet ชนิดอื่น เช่น aspirin หรือ clopidogrel แบบ long-term treatment ในผู้ป่วย NCIS หรือ TIA ที่มีภาวะ ICAS จากการศึกษา TOSS-1 (2005) พบว่าการให้ cilostazole ขนาด 200 mg ต่อวัน ร่วมกับ aspirin สามารถชะลอการดำเนินไปของโรค ICAS ได้มากกว่าการใช้ aspirin เพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (6.7% และ 28.8% ตามลำดับ; $P=0.008$)⁴⁸ ในขณะที่ TOSS-2 (2011) พบว่าการให้ cilostazole ขนาด 200 mg ต่อวัน ร่วมกับ aspirin สามารถชะลอการดำเนินไปของโรค ICAS (9.3% และ 15.5% ตามลำดับ, odd ratio (OR) 0.61; $P=0.092$) และรายงานการเกิด severe bleeding (0.9% และ 2.6% ตามลำดับ; $P=0.163$) ไม่ต่างจากการใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel⁴⁹ ส่วนการศึกษา CATHARSIS (2015) พบว่าการให้ cilostazole ขนาด 200 mg ต่อวัน ร่วมกับ aspirin มีแนวโน้มป้องกันภาวะขาดเลือดในหลอดเลือดทั้งหมด (all vascular event) และภาวะสมองขาดเลือดที่ไม่มีอาการ (new silent brain infarcts) ได้มากกว่าการใช้ aspirin เพียงชนิดเดียว (10.7% และ 25.0% ตามลำดับ; OR 0.37; 95%CI (0.14-0.97); $P=0.04$) ในขณะที่ทั้ง 2 กลุ่มมีรายงานการเกิด severe bleeding ใกล้เคียงกัน (4.8% ราย และ 3.8% ตามลำดับ)⁵⁰

การศึกษา CSPS.com (2019) เป็นการให้ยา cilostazol ขนาด 100 mg วันละ 2 ครั้งร่วมกับ aspirin ขนาด 81-100 mg ต่อวัน หรือ clopidogrel ขนาด 50-75 mg ต่อวัน เปรียบเทียบกับการให้ aspirin ขนาด 81-100 mg ต่อวันหรือ clopidogrel ขนาด 50-75 mg ต่อวัน เพียงชนิดใดชนิดหนึ่ง แบบ long-term treatment นาน 3.5 ปี ในผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันว่าเป็น NCIS ด้วย MRI และมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด recurrent ischemic stroke ได้แก่ ผู้ที่มี

ภาวะ ICAS หรือ ECAS $\geq 50\%$ หรือมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 2 ข้อ ได้แก่ อายุ 65 ปีขึ้นไป โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรัง โรคหลอดเลือดส่วนปลาย ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด ประวัติเคยเป็นโรคหัวใจขาดเลือด และผู้ที่สูบบุหรี่ในปัจจุบัน โดยเริ่มยาภายใน 8-180 วัน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ DAPT เกิด recurrent ischemic stroke น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ antiplatelet เพียงชนิดเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3% และ 7% ตามลำดับ, HR 0.49; 95%CI (0.31-0.76); $P=0.0010$) ในขณะที่รายงานการเกิด intracranial hemorrhage ไม่ต่างกัน (1% และ 1% ตามลำดับ, HR 0.66; 95%CI (0.27-1.60); $P=0.35$) โดยสาเหตุส่วนใหญ่ที่ทำให้ผู้ป่วย DAPT ออกจากการทดลอง คือ อาการใจสั่น (31%) และปวดศีรษะ (10%) ที่เป็นอาการไม่พึงประสงค์จาก cilostazol^{51, 52}

จากการศึกษาข้างต้นสรุปได้ว่าการใช้ cilostazol ร่วมกับ aspirin หรือ clopidogrel แบบ long-term treatment ในผู้ป่วย NCIS หรือ TIA ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด recurrent ischemic stroke ตามเกณฑ์ของการศึกษา CSPS.com (2019) สามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำได้มากกว่าการใช้ antiplatelet เพียงชนิดเดียว ในขณะที่ความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกไม่ต่างกัน โดย cilostazol มีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ อาการใจสั่นและปวดศีรษะ ทั้งนี้การศึกษา CSPS.com (2019) ศึกษาเกี่ยวกับประชากรในภูมิภาคเอเชียเป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นสำหรับการรักษาในช่วง secondary prevention อาจพิจารณาการใช้ aspirin ขนาด 81-100 mg ต่อวันหรือ clopidogrel ขนาด 50-75 mg ต่อวัน ร่วมกับ cilostazol ขนาด 100 mg วันละ 2 แบบ long-term treatment ในผู้ป่วย NCIS และ TIA ชาวไทยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด recurrent ischemic stroke ได้แก่ ผู้ที่มีภาวะ ICAS หรือ ECAS $\geq 50\%$ หรือมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 2 ข้อ ได้แก่ อายุ 65 ปีขึ้นไป โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรัง โรคหลอดเลือดส่วนปลาย ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด ประวัติเคยเป็นโรคหัวใจขาดเลือด และผู้ที่สูบบุหรี่ในปัจจุบัน ไว้เป็นอีกทางเลือกหนึ่ง ทั้งนี้ควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของ cilostazol ที่พบได้บ่อย คือ อาการใจสั่นและปวดศีรษะ อย่างไรก็ตามหากต้องการนำแนวทางนี้ไปปรับใช้กับผู้ป่วย เชื่อชาติอื่นควรมีการติดตามผลการรักษาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด

5. บทบาทของการรักษาด้วย DAPT ในผู้ป่วย NCIS และ TIA ในปัจจุบันและอนาคต

แนวทางเวชปฏิบัติที่บุคลากรทางการแพทย์ในประเทศไทย นิยมนำมาใช้อ้างอิงสำหรับดูแลรักษาผู้ป่วย NCIS และ TIA ได้แก่ American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) guideline, European Stroke Organization (ESO) guideline และแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันสำหรับแพทย์โดยสถาบันประสาทวิทยากรมการแพทย์ โดย

การรักษาในช่วง acute treatment ในผู้ป่วย minor NCIS (NIHSS score ≤ 3) หรือ high-risk TIA (ABCD2 score ≥ 4) ควรเริ่ม DAPT ด้วย aspirin ร่วมกับ clopidogrel ภายใน 12-24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ โดยทั่วไปมักให้ร่วมกันนาน 21 วันและตามด้วย clopidogrel เพียงชนิดเดียวจนครบ 90 วัน แต่ในผู้ป่วยมีภาวะ ICAS แบบรุนแรง (หลอดเลือดตีบ 70-99%) อาจพิจารณาการรักษาด้วย aspirin ร่วมกับ clopidogrel ภายใน 30 วันหลังเกิดอาการเป็นเวลา 90 วัน ส่วนการใช้ aspirin ร่วมกับ ticagrelor สามารถพิจารณาใช้กับผู้ป่วยบางรายที่มี minor to moderate NCIS (NIHSS score ≤ 5) หรือ high-risk TIA (ABCD2 score ≥ 6) หรือมีภาวะ ICAS หรือ ECAS $\geq 30\%$ ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ เป็นเวลา 30 วัน ส่วนคำแนะนำการรักษาในช่วง secondary prevention การใช้ aspirin ในขนาดต่ำร่วมกับ extended release dipyridamole เป็นอีกหนึ่งทางเลือกของการใช้ aspirin หรือ clopidogrel เพียงชนิดเดียว ส่วนการใช้ aspirin หรือ clopidogrel ร่วมกับ cilostazol สามารถพิจารณาใช้กับผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะ ICAS 50-99% ได้ แต่ไม่แนะนำให้ใช้ aspirin ร่วมกับ clopidogrel นานกว่า 90 วัน เนื่องจากเกิดโทษมากกว่าประโยชน์

ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับการรักษาด้วย DAPT ในผู้ป่วย NCIS และ TIA ออกมาอย่างต่อเนื่อง เช่น การศึกษา INSPIRES (2023) ที่มีรูปแบบการศึกษาล้ำงับการศึกษาของ CHANCE (2013) และ POINT (2018) แต่ขยายกลุ่มผู้ป่วยให้ครอบคลุมถึงผู้ที่มีความรุนแรงของโรคที่มากขึ้น (NIHSS ≤ 5) หรือมีภาวะ ICAS หรือ ECAS $\geq 50\%$ และจากการศึกษา CHANCE-2 (2020) ที่เสนอให้ใช้ aspirin ร่วมกับ ticagrelor แทน clopidogrel ในผู้ป่วยที่มีภาวะ CYP2C19 LOF ซึ่งพบในคนไทยได้ประมาณ 11-12% ซึ่งได้กล่าวไว้แล้วในบทความนี้ อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังมีการศึกษาอีกหลายฉบับที่ยังไม่ได้กล่าวถึงหรืออยู่นอกขอบเขตของบทความนี้ เช่น การศึกษาที่เปรียบเทียบระหว่างการใช้ DAPT กับการรักษาด้วย IV thrombolytic ในช่วง acute treatment^{53, 54} และการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ DAPT หลังจากได้รับการรักษาด้วย IV thrombolytic⁵⁵ แม้ว่าการศึกษาเหล่านี้ยังไม่ถูกรวบรวมไว้ในแนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบัน แต่การศึกษาเหล่านี้ก็สะท้อนถึงแนวโน้มที่อาจนำไปสู่การปรับเปลี่ยนคำแนะนำการรักษาผู้ป่วย NCIS และ TIA ด้วย DAPT ในอนาคต

บทสรุปและอภิปราย

จากการศึกษาที่กล่าวมาแสดงให้เห็นว่า DAPT สามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำในผู้ป่วย NCIS และ TIA ได้มากกว่าการใช้ antiplatelet เพียงชนิดใดชนิดหนึ่ง แต่ควรเลือกใช้ในผู้ป่วยเพียงบางกลุ่มและใช้ในระยะเวลาที่เหมาะสม เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกที่อาจเกิดขึ้น ทำให้การใช้

DAPT กลายเป็นคำแนะนำสำหรับรักษาผู้ป่วย NCIS หรือ TIA ในแนวทางเวชปฏิบัติ ทางผู้เรียบเรียงมีความประสงค์ว่าการทบทวนครั้งนี้จะช่วยสนับสนุนและสร้างความมั่นใจให้บุคลากรทางการแพทย์สามารถเลือกใช้ DAPT ในรูปแบบต่างๆ ทั้งในการรักษาแบบ short-term treatment และ long-term treatment ในผู้ป่วย NCIS และ TIA ได้อย่างเหมาะสม ทั้งนี้ผู้เรียบเรียงได้สรุปข้อมูลการศึกษาที่เกี่ยวข้องไว้ในตารางที่ 1 และสรุปบทบาของ DAPT ในผู้ป่วย NCIS และ TIA ไว้ในตารางที่ 2

สำหรับผู้ป่วย minor NCIS (NIHSS score ≤ 3) หรือ high-risk TIA (ABCD2 score ≥ 4) และไม่ได้ได้รับการรักษาด้วย IV thrombolytic แนะนำให้ใช้ aspirin ขนาด 81-325 mg ในวันแรกตามด้วย 81 mg ในวันที่ 2 ถึงวันที่ 21 ร่วมกับ clopidogrel ขนาด 300 mg ในวันแรก ตามด้วย 75 mg ในวันที่ 2 ถึงวันที่ 90 รวมระยะเวลาการใช้ DAPT นาน 21 วัน และอาจพิจารณาใช้กับผู้ที่ NIHSS score ≤ 5 หรือมี ICAS หรือ ECAS $\geq 50\%$ ได้เช่นกัน แต่สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ ICAS แบบรุนแรงอาจพิจารณาเพิ่มขนาดยา aspirin เป็น 325 mg ร่วมกับ clopidogrel ขนาด 75 mg นาน 90 วัน พร้อมทั้งแนะนำให้ผู้ป่วยปรับเปลี่ยนพฤติกรรม โดยควบคุมระดับความดันโลหิต ไขมันในเลือด น้ำตาลในเลือด และน้ำหนักให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม รวมถึงออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ เพื่อลดปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมอง และควรติดตามประเมินผลการรักษาอย่างใกล้ชิด ส่วนการใช้ aspirin ขนาด 300-325 mg ในวันแรก ตามด้วย 81 mg ในวันที่ 2 ถึงวันที่ 30 ร่วมกับ ticagrelor ขนาด 180 mg ในวันแรก ตามด้วย 90 mg วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 2 ถึงวันที่ 30 รวมระยะเวลาการใช้ DAPT นาน 30 วัน สามารถพิจารณาในผู้ป่วย minor to moderate NCIS (NIHSS score ≤ 5) หรือ high-risk TIA (ABCD2 score ≥ 6) หรือมีอาการแสดงของภาวะ ICAS หรือ ECAS $\geq 30\%$ และอาจพิจารณาเลือกใช้แทน clopidogrel ได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ CYP2C19 LOF หรือผู้ป่วยที่เกิดโรคซ้ำขณะได้รับ clopidogrel แต่ควรมีการติดตามภาวะเลือดออกโดยเฉพาะการเกิด intracranial hemorrhage ที่อาจเกิดขึ้น หากเกิดภาวะดังกล่าว ควรหยุดการรักษาด้วย DAPT ทันที รักษาภาวะเลือดออกอย่างเหมาะสม และปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อประเมินความจำเป็นของการใช้ DAPT ต่อ หรือปรับเปลี่ยนเป็น antiplatelet เพียงชนิดเดียว⁵⁶ สำหรับการรักษาแบบ long-term treatment การใช้ aspirin ขนาด 25 mg ร่วมกับ extended release dipyridamole ขนาด 200 mg รูปแบบ single-pill combination วันละ 2 ครั้ง เป็นอีกหนึ่งทางเลือกของการใช้ aspirin หรือ clopidogrel เพียงชนิดเดียว โดยเฉพาะผู้ที่ต้องการประโยชน์ในการป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน⁵⁷ และการใช้ aspirin ขนาด 81 mg วันละครั้ง หรือ clopidogrel ขนาด 75 mg วันละครั้ง ร่วมกับ cilostazol ขนาด 200 mg ต่อวัน อาจพิจารณาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด recurrent ischemic stroke ได้แก่ ผู้ที่มีภาวะ ICAS หรือ ECAS $\geq 50\%$ หรือมีปัจจัย

เสี่ยงอย่างน้อย 2 ข้อ ได้แก่ อายุ 65 ปีขึ้นไป โรคความดันโลหิตสูง
โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรัง โรคหลอดเลือดส่วนปลาย ประวัติเคย
เป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด ประวัติเคยเป็นโรคหัวใจขาด
เลือด และผู้ที่สูบบุหรี่ในปัจจุบัน

ตารางที่ 1: แสดงข้อมูลการศึกษาในบทความที่เกี่ยวข้องกับการใช้ DAPT ในผู้ป่วย NCIS และ TIA

Study	Population	DAPT/intervention vs. control	Efficacy result: DAPT/intervention vs. control	Safety result
ASA + CLO				
CARESS (2005) ²⁶ Size: N=107	Stroke or TIA with $\geq 50\%$ carotid stenosis Time to start: ≤ 3 months onset	<u>DAPT (N=51):</u> CLO: Day 1: 300 mg CLO: Day 2-7: 75 mg ASA: Day 1-7: 75 mg <u>Control (N=56):</u> ASA: Day 1-7: 75 mg	MES positive, at 7 days: 21 (43.8%) vs. 40 (72.7%), RRR 39.8% (13.8-58.0); P=0.005	- Any bleeding: 2 (3.9%) vs. 1 (1.8%); P>0.05 - No events of life-threatening, major or intracranial hemorrhage in each group
CHANCE (2013) ²⁰ Size: N=5,170	Acute minor stroke (NIHSS ≤ 3) or high-risk TIA (ABCD2 ≥ 4) Time to start: ≤ 24 hours onset	<u>DAPT (N=2,584):</u> CLO: Day 1: 300 mg CLO: Day 2-90: 75 mg ASA: Day 1: 75-300 mg ASA: Day 2-21: 75 mg <u>Control (N=2,586):</u> ASA: Day 1: 75-300 mg ASA: Day 2-90: 75 mg	- Recurrent stroke (ischemic or hemorrhagic), at 90 days: 212 (8.2%) vs. 303 (11.7%), HR 0.68 (0.57–0.81); P<0.001 - Ischemic stroke, at 90 days: 204 (7.9%) vs. 295 (11.4%), HR 0.67 (0.56–0.81); P<0.001	- Severe bleeding: 4 (0.2%) vs. 4 (0.2%), HR 0.94 (0.24-3.79); P=0.94 - Moderate bleeding: 3 (0.1%) vs. 4 (0.2%), HR 0.73 (0.16-3.26); P=0.68
CHARISMA (2006) ³¹ Size: N=15,603	Multiple atherothrombotic risk factors, documented coronary disease, documented cerebrovascular disease (previous 5 years), or documented symptomatic PAD	<u>DAPT (N=7,802):</u> CLO: 75 mg ASA: 75-162 mg <u>Control (N=7,801):</u> ASA: 75-162 mg	- Composite of myocardial infarction, stroke (of any cause), or death from cardiovascular causes, at 28 months: 534 (6.8%) vs. 573 (7.3%), RR 0.93 (0.83–1.05); P=0.22 - Ischemic stroke (non-fatal), at 28 months: 132 (1.7%) vs. 163 (2.1%), RR 0.81 (0.64-1.02); P=0.07	- Severe bleeding: 130 (1.7%) vs. 104 (1.3%), RR 1.25 (0.97-1.61); P=0.09 - Intracranial hemorrhage: 26 (0.3%) vs. 27 (0.3%), RR 0.96 (0.56-1.65); P=0.89 - Moderate bleeding: 164 (2.1%) vs. 101 (1.3%), RR 1.62 (1.27–2.08); P<0.001

Study	Population	DAPT/intervention vs. control	Efficacy result: DAPT/intervention vs. control	Safety result
CLAIR (2010) ²⁷ Size: N=100	Acute ischemic stroke or TIA with $\geq 50\%$ cerebral or carotid artery stenosis (93% of them had ICAS) <u>Time to start:</u> ≤ 7 days onset	<u>DAPT (N=47):</u> CLO: Day 1: 300 mg CLO: Day 2-7: 75 mg ASA: Day 1-7: 75-160 mg <u>Control (N=53):</u> ASA: Day 1-7: 75-160 mg	MES positive, at 7 days: 10 (23%) vs. 26 (51%), RRR 54.4% (16.4-75.1); P=0.006 <u>Pooled analysis with CARESS (2005)</u> - MES positive, at 7 days: 31 (34.1%) vs. 66 (62.3%), RR 0.54 (0.40-0.75); P=0.0002 - Recurrent stroke, at 7 days: 0 vs. 6 (5.6%), RD -0.06 (-0.11 to -0.01); P=0.03	- Adverse events: similar between the two groups - No events of intracranial or severe systemic hemorrhage in each group
INSPIRES (2023) ²² Size: N=6,100	Acute minor to moderate stroke (NIHSS ≤ 5) or high-risk TIA (ABCD2 ≥ 4) with $\geq 50\%$ ICAS or ECAS <u>Time to start:</u> ≤ 72 hours onset	<u>DAPT (N=3,050):</u> CLO: Day 1: 300 mg CLO: Day 2-90: 75 mg ASA: Day 1: 100-300 mg ASA: Day 2-21: 100 mg <u>Control (N=3,050):</u> ASA: Day 1: 100-300 mg ASA: Day 2-90: 100 mg	- Recurrent stroke (ischemic or hemorrhagic), at 90 days: 222 (7.3%) vs. 279 (9.2%), HR 0.79 (0.66–0.94); P=0.008 - Ischemic stroke, at 90 days: 208 (6.8%) vs. 274 (9.0%), HR 0.75 (0.63–0.90)	- Moderate to severe bleeding: 27 (0.9%) vs. 13 (0.4%), HR 2.08 (1.07–4.04); P=0.03 - Intracranial hemorrhage: 17 (0.6%) vs. 8 (0.3%), HR 2.13 (0.92-4.93)
MATCH (2004) ³⁰ Size: N=7,599	Ischemic stroke or TIA <u>Time to start:</u> ≤ 3 months onset	<u>DAPT (N=3,797):</u> CLO: 75 mg ASA: 75 mg <u>Control (N=3,802):</u> CLO: 75 mg	- Composite of ischemic stroke, myocardial infarction, vascular death (including hemorrhagic death of any origin), or rehospitalization, at 18 months: 596 (16%) vs. 636 (17%), ARR 1.0% (-0.6 to 2.7), RRR 6.4% (-4.6 to 16.3); P=0.244 - Ischemic stroke, at 18 months: 309 (8%) vs. 333 (9%), ARR 0.62% (-0.6 to 1.9), RRR 7.1% (-8.5 to 20.4); P=0.353	- Life-threatening bleeding: 96 (3%) vs. 49 (1%), MD 1.26% (0.64-1.88); P<0.0001 - Major bleeding: 73 (2%) vs. 22 (1%), MD 1.36 (0.86-1.86); P<0.0001

Study	Population	DAPT/intervention vs. control	Efficacy result: DAPT/intervention vs. control	Safety result
POINT (2018) ²¹ Size: N=4,881	Acute minor stroke (NIHSS ≤ 3) or high-risk TIA (ABCD2 ≥ 4) <u>Time to start:</u> ≤ 12 hours onset	<u>DAPT (N=2,432):</u> CLO: Day 1: 600 mg CLO: Day 2-90: 75 mg ASA: Day 1-90: 50-325 mg <u>Control (N=2,449):</u> ASA: Day 1-90: 50-325 mg	- Composite of ischemic stroke, myocardial infarction, or death from an ischemic vascular event, at 90 days: 121 (5.0%) vs 160 (6.5%), HR 0.75 (0.59-0.95); P=0.02 - Ischemic stroke, at 90 days: 112 (4.6%) vs. 155 (6.3%), HR 0.72 (0.56–0.92); P=0.01	Major hemorrhage: 23 (0.9%) vs 10 (0.4%), HR 2.32 (1.10-4.87); P=0.02
SAMMPRIS (2011) ²⁸ Size: N=451	Ischemic stroke or TIA with 70-99% ICAS <u>Time to start:</u> ≤ 30 days onset	<u>Aggressive Medical Management (N=227):</u> DAPT (CLO: Day 1-90: 75 mg + ASA: 325 mg) with risk factor management (HT, DM, cholesterol levels, smoking, excess weight, and insufficient exercise) <u>PTAS procedure (N=224):</u> PTAS procedure with Aggressive Medical Management	- Stroke or death, at 30 days: 13 (5.8%) vs. 33 (14.7%); P=0.002 - Stroke or death, at 1 year: 12.2% vs. 20.0%; P=0.009	Major hemorrhage: 1.8% vs. 9.0%; P<0.001
SPS3 (2012) ³² Size: N=3,020	Lacunar stroke <u>Time to start:</u> ≤ 180 days onset	<u>DAPT (N=1,517):</u> CLO: 75 mg ASA: 325 mg <u>Control (N=1,503):</u> ASA: 325 mg	- Recurrent stroke (ischemic or hemorrhagic), at 3.4 years: 125 (2.5% per year) vs. 138 (2.7% per year), HR 0.92 (0.72-1.16); P=0.48 - Ischemic stroke, at 3.4 years: 100 (2.0% per year) vs. 124 (2.4% per year), HR 0.82 (0.63-1.09); P=0.13	- Major hemorrhage: 105 (2.1% per year) vs. 56 (1.1% per year), HR 1.97 (1.41-2.71); P<0.001 - Intracranial hemorrhage: 22 (0.42% per year) vs. 15 (0.28% per year), HR 1.52 (0.79-2.93); P=0.21

Study	Population	DAPT/intervention vs. control	Efficacy result: DAPT/intervention vs. control	Safety result
ASA + TIC				
CHANCE-2 (2021) ¹⁵ Size: N=6,412	Acute minor stroke (NIHSS ≤ 3) or high-risk TIA (ABCD2 ≥ 4) with CYP2C19 loss-of-function allele <u>Time to start:</u> ≤ 24 hours onset	<u>TIC+ASA (N=3,205):</u> TIC: Day 1: 180 mg TIC: Day 2-90: 90 mg twice daily ASA: Day 1: 75-300 mg ASA: Day 2-21: 75 mg <u>CLO+ASA (N=3,207):</u> CLO: Day 1: 300 mg CLO: Day 2-90: 75 mg ASA: Day 1: 75-300 mg ASA: Day 2-21: 75 mg	- Strokes (ischemic or hemorrhagic), at 90 days: 191 (6.0%) vs. 243 (7.6%), HR 0.77 (0.64-0.94); P=0.008 - Ischemic stroke, at 90 days: 189 (5.9%) vs. 238 (7.4%), HR 0.78 (0.65–0.95)	- Severe or moderate bleeding: 9 (0.3%) vs. 11 (0.3%), HR 0.82 (0.34-1.98); P=0.66 - Intracranial hemorrhage: 3 (0.1%) vs. 6 (0.2%), HR 0.49 (0.12-1.96)
PRINCE (2019) ⁴¹ Size: N=675	Acute minor stroke (NIHSS ≤ 3) or high-risk TIA (ABCD2 ≥ 4) with CYP2C19 loss-of-function allele carriers <u>Time to start:</u> ≤ 24 hours onset	<u>TIC+ASA (N=336):</u> TIC: Day 1: 180 mg TIC: Day 2-90: 90 mg twice daily ASA: Day 1: 100-300 mg ASA: Day 2-21: 100 mg <u>CLO+ASA (N=339):</u> CLO: Day 1: 300 mg CLO: Day 2-90: 75 mg ASA: Day 1: 100-300 mg ASA: Day 2-21: 100 mg	- High platelet activity, at 90 days: 35 (12.5%) vs. 86 (29.7%), HR 0.40 (0.28-0.56); P<0.001 - Ischemic stroke, at 90 days: 18 (5.4%) vs. 28 (8.3%), HR 0.64 (0.35-1.16); P=0.14	- Major bleeding: 5 (1.5%) vs 4 (1.2%), HR 1.27 (0.34-4.72); P=0.72 - Intracranial hemorrhage: 3 (0.9%) vs. 2 (0.6%), HR 1.27 (0.34-4.72); P=0.72

Study	Population	DAPT/intervention vs. control	Efficacy result: DAPT/intervention vs. control	Safety result
THALES (2020) ³⁶ Size: N=11,016	Acute minor to moderate stroke (NIHSS ≤ 5) or high-risk TIA (ABCD2 ≥ 6) or $\geq 50\%$ ICAS or ECAS <u>Time to start:</u> ≤ 24 hours onset	<u>DAPT (N=5,523):</u> TIC: Day 1: 180 mg TIC: Day 2-30: 90 mg twice daily ASA: Day 1: 300-325 mg ASA: Day 2-30: 75-100 mg <u>Control (N=5,493):</u> ASA: Day 1: 300-325 mg ASA: Day 2-30: 75-100 mg	- Stroke (ischemic or hemorrhagic) or death, at 30 days: 303 (5.5%) vs. 362 (6.6%), HR 0.83 (0.71–0.96); P=0.02 - Ischemic stroke, at 30 days: 276 (5.0%) vs. 345 (6.3%), HR 0.79 (0.68–0.93); P=0.004	- Severe bleeding: 28 (0.5%) vs 7 (0.1%), HR 3.99 (1.74-9.14); P=0.001 - Intracranial hemorrhage: 20 (0.4%) vs 6 (0.1%), HR 3.33 (1.34-8.28); P=0.01
ASA + DIP				
ESPRIT (2006) ⁴³ Size: N=2,739	Ischemic stroke or TIA <u>Time to start:</u> ≤ 6 months onset	<u>DAPT (N=1,363):</u> ER-DIP: 200 mg twice daily ASA: 30-325 mg <u>Control (N=1,376):</u> ASA: 30-325 mg	- Composite of death from all vascular causes, non-fatal stroke, non-fatal myocardial infarction, at 5 years: 149 (10.9%) vs. 192 (13.9%), HR 0.78 (0.63-0.97) - Composite of death from all vascular causes, non-fatal stroke, at 5 years: 132 (9.7%) vs. 171 (12.4%), HR 0.78 (0.62-0.97) - Ischemic stroke, at 5 years: 96 (7.0%) vs. 116 (8.4%), HR 0.84 (0.64-1.10)	Major bleeding: 35 (2.6%) vs. 53 (3.9%), HR 0.67 (0.44-1.03)
PRoFESS (2008) ⁴⁵ Size: N=20,332	Ischemic stroke or TIA <u>Time to start:</u> ≤ 90 days onset	<u>DAPT (N=10,181):</u> ER-DIP: 200 mg twice daily ASA: 25 mg twice daily <u>Control (N=10,151):</u> CLO: 75 mg	- Recurrent stroke (any type), at 2.5 years: 919 (9.0%) vs. 898 (8.8%), HR 1.01 (0.92-1.11) - Ischemic stroke, at 2.5 year: 789 (7.7%) vs. 807 (7.9%), HR 0.97 (0.88-1.07)	- Major bleeding: 419 (4.1%) vs. 365 (3.6%), HR 1.15 (1.00-1.32) - Discontinuation due to headache: 593 (5.9%) vs. 87 (0.9%)

Study	Population	DAPT/intervention vs. control	Efficacy result: DAPT/intervention vs. control	Safety result
ASA/CLO + CIL				
ADS (2019) ⁴⁷ Size: N=1,201	Acute ischemic stroke or TIA <u>Time to start:</u> ≤ 48 hours onset	<u>DAPT (N=600):</u> ASA: Day 1-14: 80-200 mg CIL: Day 1-90: 200 mg <u>Control (N=601):</u> ASA: Day 1-14: 80-200 mg CIL: Day 15-90: 200 mg	- Composite of neurological deterioration, recurrent ischemic stroke, and TIA, at 14 days: 66 (11%) vs. 64 (11%), HR 1.04 (0.72-1.50); P=0.829 - Composite of neurological deterioration, recurrent ischemic stroke, and TIA, at 90 days: 74 (13%) vs. 76 (13%); P=0.999 - Recurrent ischemic stroke, at 14 days: 6 (1%) vs. 8 (1%); P=0.789	- Intracerebral and subarachnoid hemorrhage: 2 (0.3%) vs. 1 (0.2%); P=0.624 - Headache: 32 (5%) vs. 7 (1%); P<0.001
CATHARSIS (2015) ⁵⁰ Size: N=163	Ischemic stroke with ≥50% ICAS <u>Time to start:</u> 2-weeks to 6-months onset	<u>DAPT (N=83):</u> CIL: 200 mg ASA: 100 mg <u>Control (N=80):</u> ASA: 100 mg	- Progression of ICAS, at 2 years: 7 (9.6%) vs. 4 (5.6%); P=0.53 - Ischemic stroke, at 2 years: 4 (5.1%) vs. 6 (8.2%); P=0.31 - All vascular events and new silent brain infarcts, at 2 years: 8 (10.7%) vs. 16 (25.0%), OR 0.37 (0.14-0.97); P=0.04	Major hemorrhage: 4 (4.8%) vs. 3 (3.8%)
CSPS.com (2019) ⁵¹ Size: N=1,879	Ischemic stroke or TIA with high risk of stroke recurrence (≥50% ICAS or ECAS or ≥2 of vascular risk factors: age ≥65, HT, DM, CKD, PAD, history of ischemic stroke, history of IHD, and current smoking) <u>Time to start:</u> 8-180 days onset	<u>DAPT (N=932):</u> CIL: 100 mg twice daily ASA: 81-100 mg or CLO: 50-75 mg <u>Control (N=947):</u> ASA: 81-100 mg or CLO: 50-75 mg	- Ischemic stroke, at 3.5 years: 29 (3%) vs. 64 (7%), HR 0.49 (0.31-0.76); P=0.001 - Composite of stroke, myocardial infarction, and vascular death, at 3.5 years: 38 (4%) vs. 78 (8%), HR 0.52 (0.34-0.77); P<0.001 - All vascular events, at 3.5 years: 47 (5%) vs. 90 (10%), HR 0.56 (0.39-0.80); P=0.001	- Intracranial hemorrhage: 8 (1%) vs. 13 (1%), HR 0.66 (0.27-1.60); P=0.35 - Discontinuation due to palpitations: 28 (31%) vs. 0 - Discontinuation due to headache: 9 (10%) vs. 0

Study	Population	DAPT/intervention vs. control	Efficacy result: DAPT/intervention vs. control	Safety result
TOSS-1 (2005) ⁴⁸ Size: N=135	Ischemic stroke with ICAS <u>Time to start:</u> ≤ 2 weeks onset	<u>DAPT (N=67):</u> CIL: 100 mg twice daily ASA: 100 mg <u>Control (N=68):</u> ASA: 100 mg	- Progression of ICAS, at 6 months: 3 (6.7%) vs. 15 (28.8%); P=0.008 - No events of stroke or TIA in each group, at 6 months	Serious adverse events: 22 (32.8%) vs. 16 (23.5%); P=0.229
TOSS-2 (2011) ⁴⁹ Size: N=457	Ischemic stroke with ICAS <u>Time to start:</u> ≤ 2 weeks onset	<u>CIL+ASA (N=232):</u> CIL: 100 mg twice daily ASA: 75-150 mg <u>CLO+ASA (N=225):</u> CLO: 75 mg ASA: 75-150 mg	- Progression of CAS, at 7 months: 20 (9.3%) vs. 32 (15.5%), OR 0.61; P=0.092 - Ischemic stroke event, at 7 months: 15 (6.5%) vs. 11 (4.9%); P=0.299 - New ischemic lesions, at 7 months: 34 (18.7%) vs. 23 (12.0%); P=0.078	Major hemorrhage: 2 (0.9%) vs. 6 (2.6%); P=0.163

ABCD2: (age, blood pressure, clinical features, duration of symptoms, and diabetes) score; ASA: aspirin; ARR: absolute risk reduction; CKD: chronic kidney disease; CIL: cilostazol; CLO: clopidogrel; DAPT: dual antiplatelet therapy; DM: diabetes mellitus; ECAS: extracranial atherosclerotic stenosis; ER-DIP: extended-release dipyridamole; HT: hypertension; HR: hazard ratio; IHD: ischemic heart disease; ICAS: intracranial atherosclerotic stenosis; MD: mean difference; MES: microembolic signals; NCIS: noncardioembolic ischemic stroke; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; OR: odd ratio; PAD: peripheral artery disease; P: p-value; PTAS: percutaneous transluminal angioplasty and stenting; RD: risk difference; RR: relative risk; RRR: relative risk reduction; TIA: transient ischemic attack; TIC: ticagrelor.

ตารางที่ 2: แสดงบทบาทของ DAPT ในผู้ป่วย NCIS และ TIA

ลักษณะผู้ป่วย	ระดับความรุนแรง/เกณฑ์คัดเลือก	แผนการรักษาด้วย DAPT
Short-term treatment (ระยะเวลาใช้ DAPT ≤ 3 เดือน)		
Minor to moderate NCIS หรือ high-risk TIA มีอาการภายใน 24 ชม. และไม่ได้รับการรักษาด้วย IV thrombolytic	NIHSS ≤3 หรือ ABCD2 ≥4 (อาจเริ่มรักษาภายใน 72 ชม. หลังมีอาการ)	ASA: 81-325 mg วันแรก ตามด้วย 81 mg วันที่ 2-21
	NIHSS ≤5 หรือ ABCD2 ≥4 ร่วมกับมี ICAS หรือ ECAS ≥50% (อาจเริ่มรักษาภายใน 72 ชม. หลังมีอาการ)	ร่วมกับ CLO: 300 mg วันแรก ตามด้วย 75 mg วันที่ 2-90
	มีภาวะ ICAS 70-99%* (เริ่มรักษาภายใน 30 วันหลังมีอาการ)	ASA: 325 mg วันที่ 1-90 ร่วมกับ CLO: 75 mg วันที่ 1-90
	NIHSS ≤5, ABCD2 ≥6 หรือมีอาการแสดงของ ICAS หรือ ECAS ≥30%	ASA: 300-325 mg วันแรก ตามด้วย 81 mg วันที่ 2-30 ร่วมกับ TIC: 180 mg วันแรก ตามด้วย 90 mg วันละ 2 ครั้ง วันที่ 2-30
Minor NCIS หรือ high-risk TIA ที่ไม่ตอบสนองต่อ clopidogrel มีอาการภายใน 24 ชม.	NIHSS ≤3 หรือ ABCD2 ≥4 ที่มี CYP2C19 LOF	ASA: 81-325 mg วันแรก ตามด้วย 81 mg วันที่ 2-21 ร่วมกับ TIC: 180 mg วันแรก ตามด้วย 90 mg วันละ 2 ครั้ง วันที่ 2-90
Long-term treatment (ระยะเวลาใช้ DAPT > 3 เดือน)		
NCIS หรือ TIA	ทางเลือกของ ASA หรือ CLO เช่น ต้องการฤทธิ์ป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน	ASA+DIP-ED: 25+200 mg วันละ 2 ครั้ง
	มีภาวะ ICAS หรือ ECAS ≥50% หรือมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 2 ข้อ ได้แก่ อายุ ≥65 ปี, โรคความดันโลหิตสูง, โรคเบาหวาน, โรคไตเรื้อรัง, โรคหลอดเลือดส่วนปลาย, ประวัติเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด, ประวัติเคยเป็นโรคหัวใจขาดเลือด และผู้ที่สูบบุหรี่ในปัจจุบัน**	ASA: 81 mg ต่อวัน หรือ CLO: 75 mg ต่อวัน ร่วมกับ CIL: 200 mg ต่อวัน
	ไม่แนะนำ	ASA + CLO/TIC

*ร่วมกับแนะนำการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมควบคุมปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมอง เช่น การควบคุมระดับความดันโลหิต ระดับไขมันในเลือด และระดับน้ำตาลในเลือด รวมถึงการคุมกำเนิดและการออกกำลังกายที่เหมาะสม

** ศึกษาเกี่ยวกับประชากรในภูมิภาคเอเชียเป็นส่วนใหญ่ การปรับใช้กับผู้ป่วยเชื้อชาติอื่นควรติดตามผลการรักษาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด

ABCD2: (age, blood pressure, clinical features, duration of symptoms, and diabetes) score; ASA: aspirin; CIL: cilostazol; CLO: clopidogrel; DAPT: dual antiplatelet therapy; DIP-ER: dipyridamole extended release; ECAS: extracranial arterial stenosis; ICAS: intracranial arterial stenosis; IV: intravenous; LOF: loss of function; NCIS: noncardioembolic ischemic stroke; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale score; TIA: transient ischemic attack; TIC: ticagrelor.

คำย่อของแต่ละการศึกษา

ADS (2019) ⁴⁷	Acute Aspirin Plus Cilostazol Dual Therapy for Non-Cardiogenic Stroke Patients Within 48 Hours of Symptom Onset
CATHARSIS (2015) ⁵⁰	Cilostazol-Aspirin Therapy against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis
CARESS (2005) ²⁶	Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis
CHANCE (2013) ²⁰	Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events
CHANCE-2 (2021) ¹⁵	Ticagrelor or Clopidogrel with Aspirin in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events II
CHARISMA (2006) ³¹	Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance
CLAIR (2010) ²⁷	Clopidogrel plus Aspirin for Infarction Reduction in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Patients with Large Artery Stenosis and Microembolic Signals
CSPS.com (2019) ⁵¹	Cilostazol Stroke Prevention Study for Antiplatelet Combination
INSPIRES (2023) ²²	Intensive Statin and Antiplatelet Therapy for Acute High-Risk Intracranial or Extracranial Atherosclerosis
MATCH (2004) ³⁰	Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients
POINT (2018) ²¹	Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke
PRINCE (2019) ⁴¹	Platelet Reactivity in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack
PRoFESS (2008) ⁴⁵	Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes
SAMMPRIS (2011) ²⁸	Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent stroke in Intracranial Stenosis
SPS3 (2012) ³²	Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes
THALES (2020) ³⁶	Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Ticagrelor and Acetylsalicylic Acid for Prevention of Stroke and Death
TOSS-1 (2005) ⁴⁸	Trial of Cilostazol in Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis I
TOSS-2 (2011) ⁴⁹	Trial of Cilostazol in Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis II

1. Ryan M, Nestor M. Stroke. In: DiPiro JT, Yee GC, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod VL, Posey LM, editors. *DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 12th Edition. New York, NY: McGraw Hill; 2023.
2. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *Jama*. 2000;284(22):2901-6.
3. Derdeyn CP. Mechanisms of ischemic stroke secondary to large artery atherosclerotic disease. *Neuroimaging Clin N Am*. 2007;17(3):303-11, vii-viii.
4. Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, Pandey DK. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke*. 2008;39(8):2396-9.
5. Ovbiagele B, Cruz-Flores S, Lynn MJ, Chimowitz MI. Early stroke risk after transient ischemic attack among individuals with symptomatic intracranial artery stenosis. *Arch Neurol*. 2008;65(6):733-7.
6. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*. 2004;62(4):569-73.
7. Gulli G, Khan S, Markus HS. Vertebrobasilar stenosis predicts high early recurrent stroke risk in posterior circulation stroke and TIA. *Stroke*. 2009;40(8):2732-7.
8. Marquardt L, Kuker W, Chandratheva A, Geraghty O, Rothwell PM. Incidence and prognosis of > or = 50% symptomatic vertebral or basilar artery stenosis: prospective population-based study. *Brain*. 2009;132(Pt 4):982-8.
9. Minhas JS, Chithiramohan T, Wang X, Barnes SC, Clough RH, Kadicheeni M, et al. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;1(1):Cd000029.
10. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418.
11. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364-e467.
12. สถาบันประสาทวิทยากรมการแพทย์. แนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันสำหรับแพทย์ พ.ศ. 2562. กรุงเทพฯ: บริษัท ธนาเพรส จำกัด; 2562.
13. Dawson J, Béjot Y, Christensen LM, De Marchis GM, Dichgans M, Hagberg G, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J*. 2022;7(3):i-ii.
14. Dawson J, Merwick Á, Webb A, Dennis M, Ferrari J, Fonseca AC. European Stroke Organisation expedited recommendation for the use of short-term dual antiplatelet therapy early after minor stroke and high-risk TIA. *Eur Stroke J*. 2021;6(2):Clxxxvii-cxci.
15. Wang Y, Meng X, Wang A, Xie X, Pan Y, Johnston SC, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in CYP2C19 Loss-of-Function Carriers with Stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2021;385(27):2520-30.
16. Weitz JI. Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs. In: Brunton LL, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 14th Edition. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2023.
17. Kruidering-Hall M, Katzung BG, Tuan RL, Vanderah TW. Drugs Used in Coagulation Disorders. *Katzung's Pharmacology Examination & Board Review*, 14th Edition. New York, NY: McGraw Hill; 2024.
18. Zehnder JL. Drugs Used in Disorders of Coagulation. In: Vanderah TW, editor. *Katzung's Basic & Clinical Pharmacology*, 16th Edition. New York, NY: McGraw-Hill; 2024.
19. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329-39.

20. 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.
21. 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.
22. Gao Y, Chen W, Pan Y, Jing J, Wang C, Johnston SC, et al. Dual Antiplatelet Treatment up to 72 Hours after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2023;389(26):2413-24.
23. Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, Foroutan F, Siemieniuk RAC, Guyatt G. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;363:k5108.
24. Johnston SC, Elm JJ, Easton JD, Farrant M, Barsan WG, Kim AS, et al. Time Course for Benefit and Risk of Clopidogrel and Aspirin After Acute Transient Ischemic Attack and Minor Ischemic Stroke. *Circulation*. 2019;140(8):658-64.
25. Pan Y, Elm JJ, Li H, Easton JD, Wang Y, Farrant M, et al. Outcomes Associated With Clopidogrel-Aspirin Use in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: A Pooled Analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trials. *JAMA Neurol*. 2019;76(12):1466-73.
26. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005;111(17):2233-40.
27. Wong KS, 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;9(5):489-97.
28. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2011;365(11):993-1003.
29. Liu L, Wong KS, Leng X, Pu Y, Wang Y, Jing J, et al. Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAS: Subgroup analysis of CHANCE. *Neurology*. 2015;85(13):1154-62.
30. 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. *Lancet*. 2004;364(9431):331-7.
31. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706-17.
32. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012;367(9):817-25.
33. Kheiri B, Osman M, Abdalla A, Haykal T, Swaid B, Ahmed S, et al. Clopidogrel and aspirin after ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2019;47(2):233-47.
34. Patti G, Sticchi A, Bisignani A, Pelliccia F, Pasceri V, Speciale G, et al. Meta-Regression to Identify Patients Deriving the Greatest Benefit from Dual Antiplatelet Therapy after Stroke or Transient Ischemic Attack Without Thrombolytic or Thrombectomy Treatment. *Am J Cardiol*. 2019;124(4):627-35.
35. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;375(1):35-43.
36. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2020;383(3):207-17.
37. Amarenco P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S, Knutsson M, et al. Ticagrelor Added to Aspirin in Acute Nonsevere Ischemic Stroke or Transient Ischemic

- Attack of Atherosclerotic Origin. *Stroke*. 2020;51(12):3504-13.
38. Wang Y, Zhao X, Lin J, Li H, Johnston SC, Lin Y, et al. Association Between CYP2C19 Loss-of-Function Allele Status and Efficacy of Clopidogrel for Risk Reduction Among Patients With Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *Jama*. 2016;316(1):70-8.
39. Pan Y, Chen W, Xu Y, Yi X, Han Y, Yang Q, et al. Genetic Polymorphisms and Clopidogrel Efficacy for Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2017;135(1):21-33.
40. Sukasem C, Tunthong R, Chamnanphon M, Santon S, Jantararoungtong T, Koomdee N, et al. CYP2C19 polymorphisms in the Thai population and the clinical response to clopidogrel in patients with atherothrombotic-risk factors. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2013;6:85-91.
41. Wang Y, Chen W, Lin Y, Meng X, Chen G, Wang Z, et al. Ticagrelor plus aspirin versus clopidogrel plus aspirin for platelet reactivity in patients with minor stroke or transient ischaemic attack: open label, blinded endpoint, randomised controlled phase II trial. *BMJ*. 2019;365:l2211.
42. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143(1-2):1-13.
43. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9523):1665-73.
44. Lindgren A, Husted S, Staaf G, Ziegler B. Dipyridamole and headache--a pilot study of initial dose titration. *J Neurol Sci*. 2004;223(2):179-84.
45. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1238-51.
46. Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(1):Cd008076.
47. Aoki J, Iguchi Y, Urabe T, Yamagami H, Todo K, Fujimoto S, et al. Acute Aspirin Plus Cilostazol Dual Therapy for Noncardioembolic Stroke Patients Within 48 Hours of Symptom Onset. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(15):e012652.
48. Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, Bae HJ, Lee YS, Hong KS, et al. Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke*. 2005;36(4):782-6.
49. Kwon SU, Hong KS, Kang DW, Park JM, Lee JH, Cho YJ, et al. Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *Stroke*. 2011;42(10):2883-90.
50. Uchiyama S, Sakai N, Toi S, Ezura M, Okada Y, Takagi M, et al. Final Results of Cilostazol-Aspirin Therapy against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis (CATHARSIS). *Cerebrovasc Dis Extra*. 2015;5(1):1-13.
51. Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, Easton JD, Kimura K, Hoshino H, et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(6):539-48.
52. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e89S-e119S.
53. Chen HS, Cui Y, Zhou ZH, Zhang H, Wang LX, Wang WZ, et al. Dual Antiplatelet Therapy vs Alteplase for Patients With Minor Nondisabling Acute Ischemic Stroke: The ARAMIS Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2023;329(24):2135-44.
54. Viana P, Relvas JH, Cabral TDD, Persson JE, Menegaz de Almeida A, Persson M, et al. Dual Antiplatelet Therapy vs Alteplase in Adult Patients with Acute Minor Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2024;57(6):929-35.
55. Zeng J, Xin W, Tang S, Xiang C, Zeng C. Dual antiplatelet therapy after intravenous thrombolysis for patients with

minor ischemic stroke : A meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2024;238:108176.

56.Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European

Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018;39(3):213-60.

57.Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e601S-e36S.