

การใช้ยาต้านเกร็ดเลือดในโรคสมองขาดเลือด (Antiplatelet Drugs in Ischemic Stroke)

พาวุฒิ เมฆวิชัย, พ.บ.*

ในปัจจุบันแม้ว่าการรักษาโรคหลอดเลือดสมองจะก้าวหน้าเพียงใดก็ตาม ผู้ป่วยถ้าไม่เสียชีวิตก็มักจะมี ความพิการตามมาเสมอ ดังนั้นการป้องกันไม่ให้เกิดโรคขึ้นจึงเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการดูแลผู้ป่วย การใช้ยาต้านเกร็ดเลือดเป็นวิธีหนึ่งที่นิยมกันมากในการป้องกันโรคสมองขาดเลือด (ischemic stroke)

ในปัจจุบันมียาในกลุ่มนี้มากมายหลายตัว ในบทความนี้จะกล่าวถึงบทบาทของยาในกลุ่มนี้ใน 3 แห่ง คือ การใช้ในขณะที่เกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (acute ischemic stroke) การป้องกันก่อนที่จะเกิดโรคสมองขาดเลือด (primary prevention) และการป้องกันหลังจากเกิดโรคสมองขาดเลือดแล้ว (secondary prevention)

การใช้ในขณะที่เกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (acute stroke)

ผู้ป่วยที่เป็นโรคสมองขาดเลือดนั้นพบว่ามีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสมองขาดเลือด (recurrent ischemic stroke) ร้อยละ 13 ใน 2 สัปดาห์แรกหลังจากเกิดอาการ จึงได้มีการศึกษาถึงการให้ aspirin (ASA) ว่า จะสามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสมองขาดเลือดได้หรือไม่ ซึ่งมีการศึกษาใหญ่ ๆ อยู่ 2 การศึกษาดังนี้

International Stroke Trial (IST)⁽¹⁾ เป็นการศึกษาแบบเปิด (open label) ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันจำนวน 19,435 ราย โดยได้รับ ASA 300 มิลลิกรัมต่อวันเทียบกับยาหลอก ภายใน 48 ชั่วโมง

* แพทย์ประจำกลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา นครราชสีมา 30000

หลังจากเกิดอาการ โดยการศึกษาไม่ได้จำกัดว่าผู้ป่วยนั้นต้องได้รับการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองเพื่อแยกผู้ป่วยกลุ่มเลือดออกในสมองออกไป พบว่าอัตราการตายใน 2 สัปดาห์แรกนั้น ในกลุ่มที่ได้รับ ASA นั้นน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 9.0 และร้อยละ 9.4 ตามลำดับ) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ อัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสมองขาดเลือด ใน 14 วันแรกนั้น กลุ่มที่ได้รับ ASA น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 2.8 และร้อยละ 3.9 ตามลำดับ) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ส่วนเรื่องผลแทรกซ้อนนั้นพบว่าไม่มีความแตกต่างในภาวะเลือดออกในสมอง

Chinese Acute Stroke Trial (CAST)⁽²⁾ เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันชาวจีน จำนวน 21,106 ราย โดยได้รับ ASA 160 มิลลิกรัมต่อวันเทียบกับยาหลอก ภายใน 48 ชั่วโมง หลังจากเกิดอาการ โดยการศึกษาผู้ป่วยนั้นต้องได้รับการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองเพื่อแยกผู้ป่วยกลุ่มเลือดออกในสมองออกไปก่อน พบว่าอัตราการตายใน 4 สัปดาห์แรกในกลุ่มที่ได้รับ ASA น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 3.3 และร้อยละ 3.9 ตามลำดับ, $p=0.04$) ส่วนอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสมองขาดเลือด กลุ่มที่ได้รับ ASA น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกเช่นกัน (ร้อยละ 1.6 และร้อยละ 2.1 ตามลำดับ) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผลแทรกซ้อนในเรื่องเลือดออกในสมองนั้นพบว่ากลุ่มที่ได้รับ ASA พบมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 1.1 และร้อยละ 1.9 ตามลำดับ) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ต่อมาได้มีการรวมการศึกษาทั้งสองแบบ meta-analysis พบว่าอัตราการตายในกลุ่มที่ได้รับ ASA นั้นลดลงร้อยละ 0.5 ส่วนอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสมองขาดเลือดก็ลดลงร้อยละ 0.7 โดยทั้งคู่นั้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบเลือดออกในสมองนั้นเพิ่มขึ้นร้อยละ 0.2

ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าการใช้ ASA ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันลดอัตราการตายและอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคสมองขาดเลือดเล็กน้อยโดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อคิดถึงจำนวนของผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีปริมาณมากมายหลายแสนคนทั่วโลกก็จะพบว่ามิได้มีผู้ได้รับประโยชน์มากมาย รวมทั้งราคาของยา ASA นั้นถูกมากเมื่อเทียบกับค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือด ฉะนั้นจึงควรให้ ASA ขนาด 160-300 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดทุกรายถ้าไม่มีข้อห้าม ส่วนยาต้านการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดตัวอื่น ๆ นั้นไม่มีการศึกษาในโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน⁽³⁾

การป้องกันก่อนที่จะเกิดโรคสมองขาดเลือด (primary prevention)

การใช้ยาต้านการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดในกรณีนี้มีการศึกษาอยู่ 2 รายงานดังนี้ การศึกษาแรกนั้นทำการศึกษาในชาวอังกฤษจำนวน 5,135 รายในปี พ.ศ. 2531 โดยให้ ASA ในขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 6 ปี เทียบกับยาหลอกพบว่าในกลุ่มที่ได้รับ ASA นั้นไม่ได้มีอัตราการเกิดโรคสมองขาดเลือดลดลงแต่อย่างใด⁽⁴⁾ ต่อมาในปี พ.ศ. 2532 ได้มีการศึกษาในแพทย์ชายของประเทศสหรัฐอเมริกาจำนวน 22,701 ราย โดยใช้ ASA ขนาด 325 มิลลิกรัมต่อวัน โดยรับประทานวันเว้นวันเทียบกับยาหลอกเป็นเวลานานเฉลี่ยประมาณ 5 ปี พบว่าการศึกษารั้งนี้ต้องหยุดลงกลางคัน เนื่องจากพบว่า ASA นั้นมีความสามารถในการลดอัตราการตายจากการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การใช้ ASA ไม่พบว่าสามารถป้องกันโรคสมองขาดเลือดได้ดีกว่ายาหลอกแต่อย่างใด นอกจากนี้ยังพบว่าในกลุ่มที่รับ ASA นั้นมีภาวะเลือดออกในสมอง (hemorrhagic stroke) 23 ราย มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่พบเพียง

แค่ 12 ราย ซึ่งคิดเป็น 2.14 เท่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁵⁾

จากการศึกษาทั้งสองจึงสรุปได้ว่าการใช้ ASA ในการป้องกันก่อนที่จะเกิดโรคสมองขาดเลือดนั้นไม่มีที่ใช้ในปัจจุบัน ส่วนยาต้านการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดตัวอื่น ๆ นั้น ไม่มีการศึกษาแต่อย่างใด

การป้องกันหลังจากเกิดโรคสมองขาดเลือดแล้ว (secondary prevention)

Aspirin (ASA)

พบว่ามีการศึกษาในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดมากมายในหลายประเทศจนกระทั่งปี พ.ศ. 2531 มีการรวบรวมการศึกษาเกี่ยวกับยา ASA ทั่วโลกแบบ meta-analysis ในผู้ป่วยที่ได้รับ ASA รวมทั้งหมดกว่าแสนราย พบว่า ASA นั้นมีผลในการลดอัตราเสี่ยงของโรคสมองขาดเลือดถึงร้อยละ 22 และมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับประโยชน์จากการรักษา หนึ่งคนในเวลาหนึ่งปี (number needed to treat) เท่ากับ 50 ราย⁽⁶⁾

แต่จากแต่ละการศึกษานั้นพบว่ามีการใช้ขนาดของ ASA นั้นแตกต่างกันไปตั้งแต่ 50-1,200 มิลลิกรัมต่อวันดังนั้น จึงมีคำถามว่าการใช้ ASA ในขนาดเท่าใดจึงจะมีประสิทธิภาพมากที่สุดจึงได้มีการวิจัยเกี่ยวกับเรื่องนี้เกิดขึ้น ซึ่งสามารถสรุปได้ดังนี้

United Kingdom Transient Ischaemic Attack (UK-TIA) aspirin trial⁽⁷⁾ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบ ASA ขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวัน กับขนาด 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 4 ปี พบว่าทั้งสองขนาดมีประสิทธิภาพในการป้องกัน โรคสมองขาดเลือดได้เท่ากัน

Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group (ISIS-2)⁽⁸⁾ ทำการศึกษาในขนาด 160 เทียบกับขนาด 300 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทั้งในแง่ของประสิทธิภาพในการป้องกัน โรคสมองขาดเลือดและผลข้างเคียง

Algra และคณะ⁽⁹⁻¹⁰⁾ ได้ทำการรวบรวมการศึกษาของ ASA ในขนาดต่าง ๆ แบบ meta-analysis พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของ ASA และประสิทธิภาพในการป้องกันโรคสมองขาดเลือด นอกจากนี้ยังพบว่าผลแทรกซ้อนในเรื่องของเลือดออกในสมองนั้น เมื่อได้รับ ASA ในขนาดสูงมีแนวโน้มว่าจะมีปัญหาเรื่องนี้มากขึ้น แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

แต่จากการศึกษาใน UK-TIA นั้นพบว่าแต่พบว่าในขนาด 1,200 มิลลิกรัมต่อวันมีผลแทรกซ้อนต่อระบบทางเดินอาหารมากกว่าขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในการศึกษาอื่น ๆ ก็มีแนวโน้มเช่นเดียวกัน ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า “ไม่ว่า ASA ในขนาดเท่าใดผลการป้องกันโรคสมองขาดเลือดและผลแทรกซ้อนเรื่องเลือดออกในสมองนั้นไม่แตกต่างกัน แต่ในขนาดที่สูงจะพบผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารได้มากกว่า” และด้วยเหตุผลนี้เององค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาจึงแนะนำให้ใช้ ASA ในขนาด 50-325 มิลลิกรัมต่อวันในการป้องกันโรคสมองขาดเลือด⁽³⁾

Ticlopidine

มีคุณสมบัติแตกต่างจาก ASA โดยออกฤทธิ์เป็นตัวยับยั้งของ adenosine diphosphate pathway และจะทำให้การเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดเสียไปโดยที่ไม่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งเอนไซม์ใน cyclo-oxygenase pathway

มีการศึกษา 2 การศึกษาใหญ่ ๆ ที่ยืนยันประสิทธิภาพของ ticlopidine คือ The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in throm-boembolic stroke (CATS study)⁽¹¹⁾ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบกันระหว่าง ticlopidine กับยาหลอก พบว่า ticlopidine นั้นสามารถลดอัตราเสี่ยงของโรคสมองขาดเลือดได้ร้อยละ 24 ($p=0.02$) จึงนับได้ว่า ticlopidine นั้นมีผลดีกว่ายาหลอกจริง

ต่อมาได้มีการศึกษา ticlopidine ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวันเปรียบเทียบกับ ASA 1,300 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่า ticlopidine นั้นมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคสมองขาดเลือดดีกว่า ASA ร้อยละ 12⁽¹²⁾ แต่มีผู้วิจารณ์ว่าการศึกษานี้ขนาดของ ASA ที่ใช้นั้นสูงเกินไป นอกจากนั้นยังพบว่ามี ท้องเสีย (ร้อยละ 20) ผื่นผิวหนัง (ร้อยละ 12) และคลื่นไส้ อาเจียน จนทำให้ผู้ป่วยต้องถูกตัดออกจากการศึกษาเป็นจำนวนมากและถ้าได้มีการรวบรวมผู้ป่วยเหล่านั้นเข้ามาด้วยจะพบว่า ประสิทธิภาพในการป้องกันโรคสมองขาดเลือดไม่ได้แตกต่างจาก ASA⁽¹³⁾

ผลข้างเคียงที่สำคัญของ ticlopidine คือ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำขั้นรุนแรง (severe neutropenia) ซึ่งพบได้ร้อยละ 2 ถึงแม้ว่าเมื่อหยุดยาแล้วจะกลับมาเป็นปกติก็ตาม แต่ก็ยังเป็นภาวะที่เป็นอันตรายสามารถทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ นอกจากนั้นยังพบว่ามีรายงานการเกิดภาวะ thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) ซึ่งมักพบภายใน 1 เดือนหลังจากที่ได้รับยานี้ และมีอัตราการตายถึงร้อยละ 24 ปัจจุบันมีรายงานการเกิด TTP จำนวน 60 ราย ทั่วโลกจากการใช้ยานี้⁽¹³⁾

จากข้อมูลข้างต้นนั้นสามารถสรุปได้ว่า ticlopidine นั้นสามารถป้องกันโรคสมองขาดเลือดได้จริง แต่ไม่ได้ดีกว่า ASA ดังนั้น ticlopidine ควรใช้ในรายที่มีข้อห้ามในการใช้ ASA เท่านั้น โดยการใช้ยานี้ในช่วง 3 เดือนแรกนั้นต้องตรวจดูจำนวนเม็ดเลือดขาวเป็นระยะ ๆ เนื่องจากผลข้างเคียงที่เกี่ยวกับจำนวนเม็ดเลือดขาว

Clopidogrel

จากการศึกษา Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE)⁽¹⁴⁾ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง ASA ขนาด 325 มิลลิกรัมต่อวันเปรียบเทียบกับ clopidogrel ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยที่มี โรคสมองขาดเลือด โรคหลอดเลือดหัวใจ และโรคหลอดเลือดส่วนปลาย

(peripheral vascular disease) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ clopidogrel นั้นมีอัตราการตายลดลงในทุกโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.043$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ ASA แต่เมื่อทำการศึกษาแยกกลุ่มโรคจะพบว่า มีอัตราการตายลดลงในโรคสมองขาดเลือดร้อยละ 7.3 ($p=0.26$) ในโรคหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 3.7 ($p=0.66$) และในโรคหลอดเลือดส่วนปลายร้อยละ 23.8 ($p=0.0028$) ดังนั้นเมื่อเปรียบเทียบกับ ASA ในโรคสมองขาดเลือดแล้ว clopidogrel ไม่ได้มีประสิทธิภาพเหนือกว่า ASA

ในแง่ของผลข้างเคียงนั้นไม่ได้แตกต่างจาก ASA นอกจากพบว่ามีผื่นผิวหนังมากกว่าเล็กน้อย ส่วนภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำพบน้อยกว่า ticlopidine ชัดเจน (น้อยกว่าร้อยละ 0.1) จึงไม่จำเป็นต้องตรวจจำนวนเม็ดเลือดขาวระหว่างที่ใช้ยานี้

ต่อมาได้มีการศึกษาการใช้ clopidogrel ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับ ASA ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวันเปรียบเทียบกับการใช้ clopidogrel ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวันเพียงอย่างเดียวในการป้องกันโรคสมองขาดเลือดในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อโรคสมองขาดเลือด พบว่าในด้านการป้องกันโรคสมองขาดเลือด 1 นั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนั้นยังพบว่ามีอัตราการเกิดเลือดออกในสมองมากกว่ากลุ่ม clopidogrel เพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 2.6 และร้อยละ 1.3 ตามลำดับ)⁽¹⁵⁾

ดังนั้น clopidogrel ในโรคสมองขาดเลือดนั้น มีข้อบ่งชี้ในการใช้เช่นเดียวกับ ticlopidine คือใช้ในรายที่ไม่สามารถให้ ASA ได้ และมีความปลอดภัยในการใช้มากกว่า ticlopidine หรืออาจเลือกให้เป็นยาตัวแรกในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีโรคหลอดเลือดส่วนปลายร่วมด้วย

Dipyridamole

มีกลไกในการต้านการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด

โดยยับยั้งเอนไซม์ cyclic nucleotide phosphodiesterase จากการศึกษา European Stroke Prevention Study Group (ESPS)⁽¹⁶⁾ นั้นพบว่าการใช้ dipyridamole เพียงตัวเดียวนั้นไม่ได้ดีกว่า ASA ในการป้องกันโรคสมองขาดเลือด จึงมีการศึกษา European Stroke Prevention Study Group-II (ESPS-II)⁽¹⁷⁾ ซึ่งเป็นการใช้ dipyridamole ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวันควบคู่กับ ASA ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน เทียบกับยาหลอก และ ASA ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน แต่เพียงอย่างเดียวเทียบกับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา dipyridamole ควบคู่กับ ASA มีอัตราการเกิดโรคสมองขาดเลือดลดลง ร้อยละ 37 เมื่อเทียบกับยาหลอก ($p=0.001$) และมีอัตราการเกิดโรคสมองขาดเลือดลดลงร้อยละ 18 ในกลุ่มที่ได้ ASA แต่เพียงอย่างเดียวเมื่อเทียบกับยาหลอก ($p=0.013$) จึงอาจจะกล่าวได้ว่าการใช้ dipyridamole ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวันควบคู่กับ ASA ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวันนั้น ได้ผลดีกว่าการใช้ ASA แต่เพียงอย่างเดียวแม้ว่าไม่มีการศึกษาที่เปรียบเทียบกันโดยตรงก็ตาม

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของยาดังกล่าวคือ อาการปวดศีรษะซึ่งทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยาในการศึกษาถึงร้อยละ 8 นอกจากนี้พบว่ามีอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้ ส่วนปัญหาเรื่องเลือดออกนั้นไม่แตกต่างจาก ASA

Cilostazol

ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ cyclic AMP phosphodiesterase ของเกร็ดเลือด มีรายงานถึงประสิทธิภาพของการใช้ cilostazole ในผู้ป่วย 1,095 ราย ซึ่งปรากฏว่าได้ผลดี⁽¹⁸⁾ แต่ก็มีผู้โต้แย้งว่าจำนวนผู้ป่วยนั้นน้อยเกินไป

สรุป

ใช้ยาต้านเกร็ดเลือดในการป้องกันหลังจากเกิดโรคสมองขาดเลือดแล้วนั้นมียาที่ใช้ได้หลายตัวแต่ไม่มีตัวใดเลยที่มีประสิทธิภาพดีกว่า ASA อย่างชัดเจน

ยกเว้นการใช้ dipyridamole ควบคู่กับ ASA เท่านั้น โดยเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกแล้วได้ผลดีกว่า ASA ดังนั้นการป้องกันหลังจากเกิดโรคสมองขาดเลือดแล้ว จึงควรใช้ ASA เป็นอันดับแรกหากไม่มีข้อห้าม

จากข้อมูลข้างต้นเราสามารถสรุปการใช้ยาต้านเกร็ดเลือดในการป้องกันโรคสมองขาดเลือดได้ดังนี้

1. ในขณะที่เกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (acute ischemic stroke) ใช้ ASA ขนาด 160-300 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนยาตัวอื่น ๆ นั้น ไม่มีการศึกษาในภาวะนี้
2. การป้องกันก่อนที่จะเกิดโรคสมองขาดเลือด (primary prevention) จากข้อมูลในปัจจุบัน ไม่มีการใช้ในภาวะนี้
3. การป้องกันหลังจากเกิดโรคสมองขาดเลือดแล้ว (secondary prevention) ใช้ ASA ขนาด 50-325 มิลลิกรัมต่อวันเป็นยาตัวแรก ส่วนยาตัวอื่น ๆ ได้แก่ ticlopidine ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวันและclopidogrel ขนาด 75 มิลลิกรัมต่อวันนั้น จากการศึกษาต่าง ๆ ไม่ได้มีประสิทธิภาพเหนือ ASA ในการป้องกันโรคสมองขาดเลือด จึงใช้ในกรณีที่ไม่สามารถให้ ASA ได้ ส่วน dipyridamole ถ้าใช้เพียงตัวเดียวนั้นด้อยกว่า ASA แต่ถ้าใช้ในขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับ ASA ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวันนั้น ได้ผลดีกว่า ASA เมื่อเทียบกับยาหลอก ส่วน cilostazol นั้นข้อมูลในโรคสมองขาดเลือดนั้นยังน้อยเกินไป

References

1. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-81.
2. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative

- Group. *Lancet* 1997; 349: 1641-9.
3. Diener HC. Stroke prevention: antiplatelet and antithrombotic therapy. In: Morgenstern LB, editor. Philadelphia: WB Saunder company; 2000. p. 475-94.
 4. Peto R, Grey R, Collins R. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 1988; 296: 313-16.
 5. Steering Committee of the Physicians' Health Study. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-35.
 6. Antiplatelet trialist collaborative group. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 1988; 294: 320-31.
 7. United Kingdom Transient Ischaemic Attack (UK-TIA) aspirin trial: Final results. UK-TIA Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1991; 54: 1044-54.
 8. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12(6 Suppl A): 3A-13A.
 9. Algra J, Gijn V. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 197-9.
 10. Algra J, Gijn V. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 255.
 11. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis OJ, Hachinski VC, Harbison JW, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 1: 1215-20.
 12. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 501-7.
 13. นิพนธ์ พวงวรินทร์, อุดลย์ วิริยเวชกุล. Acute stroke management. ในนิพนธ์ พวงวรินทร์ บรรณาธิการ. โรคหลอดเลือดสมอง. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: เรือนแก้วการพิมพ์; 2544. หน้า 467-94.
 14. A randomised blinded trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
 15. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. MATCH investigators. 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: 331-7.
 16. The European Stroke Prevention Study (ESPS): Principle end-points. *Lancet* 1987; 2: 1351-4.
 17. Sivenius J, Cunha L, Diener HC, Forbes C, Laakso M, Lowenthal A, et al. Second European Stroke Prevention Study: antiplatelet therapy is effective regardless of age. ESPS2 Working Group. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 54-60.
 18. Gotoh F, Tohgi H, Hirai S. Cilostazole Stroke Prevention study: a placebo-controlled double blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 147-57.