缺血性腦中風的
抗血小板藥物治療指引 2016

台灣腦中風學會

2016 年 5 月 10 日

「腦中風治療與處理共識」總召集人序

為凝聚治療共識，並傳承臨床經驗，台灣腦中風學會於 2002 年開始推動制定「腦中風治療與處理共識」，希望能夠綜合現代現有的證據醫學，集眾專家之力，分工合作搜尋及閱讀所有相關文獻報告，參考先進國家及學術團體已出版的臨床指引，並集結本土之臨床經驗，將其做系統性的整理，從而歸納出符合台灣地區實際可行的臨床建議及治療方式，以提升台灣腦中風治療品質。

在眾多專家學者共同努力下，已先後完成多項腦中風防治議題的共識。隨著許多新的證據浮現，以及新的需求被提出，其中抗血小板製劑在腦中風預防上，有不少新的研究近期發表，如雙抗之用於急性腦中風、血小板製劑阻抗等等，都有頗多的新證據及新觀念，極需腦中風專家團隊聚集一起開會共同溝通，形成共識，並作成臨床推薦及載明其證據強度。

本章節抗血小板藥物治療指引由學會中國醫藥大學劉崇祥主任負責召集，於 2013 年邀集多位專家於台中開會討論更新方向及章節內容，期間舉辦數次研討會與專家共識會議討論，由臺中榮總陳柏霖醫師主筆撰寫。撰寫章節先在小組形成共識，再送所有成員審閱，最後總其成後，彙成定稿，公佈腦中風學會網站供所有會員、非會員指教。

本指引從組成發展團隊到編纂完成，過程與先前學會制定其他指引一樣，以實證醫學為基礎，並遵循標準化流程，其方法學、指引範圍、相關聲明亦與已制定之前共識、指引基本上一致。

最後由衷的感謝，撰寫成員在繁忙的臨床工作之餘，投身於似乎永無休止的文獻回顧與反覆斟酌的文稿編撰，其過程中所付出的時間與心力著實令人感佩、敬仰。

台灣腦中風學會「腦中風治療與處理共識」總召集人

胡漢華

2016.5.10

前言

過去的二十年來各國在制定臨床治療準則上已有長足的進步，目前有嚴格且系統性的標準來檢視實證醫學的強度。 臨床治療準則通常反應出制定此準則的專家特質及臨床醫師的經驗法則，但還有其他的因素需要考慮。這些因素包括病患的實際需要、治療效果的好壞與價值、以及在特定醫療照護體系下醫療資源耗用的優先順序，所以臨床治療準則須考慮不同社會及文化的衝擊。 經由實證醫學所得的建議治療強度並無法直接符合在臨床上的優先順序，尤其是考慮到醫療經濟的因素時，同時牽涉到保險人、被保險人及醫療提供者，因此制定臨床治療準則時必須要有多面向、多層次的考量。

一般在制定臨床治療準則有幾個常見的落差，其一：臨床治療準則無法直接取代在臨床時即時且實境的判斷，因為疾病的病理變化在不同的時段，受到不同的外因影響，而有不同的表現；反之，同樣的臨床表徵可有不同的病理變化。其二：實證醫學的強度無法等同臨床治療的優先順序，因為不同的個人、家庭、社會、文化、經濟等因素均會左右醫師考量他的患者切身所需的優先順序。而且在特定的醫療照護體系下，醫療資源的分配無法符合每一位特殊病患或特殊病況的需求。優先順序的評等是一個共識的結果，並非固定不變的步驟，其中需考慮到不同的倫理及法律層面。其三：在臨床治療上仍有許多實證醫學無法提供的實證，因為現行實證醫學依賴隨機、雙盲、對照組的實驗，同時運用生物統計學上的方法來取得證據等級。例如早期臨床經驗相當有效的藥品，因為不再有人投入高額經費，進行符合現今標準的臨床試驗，反而常常無法找到實證，一些用藥就常有此問題。

因此當實證醫學無法提供建議時，即需專家的經驗來彌補其不足。要發展國家級的臨床治療準則需要投入大量的人力與經費。治療準則制定團隊站在病患立場上感同身受，同時考量生命倫理、實證醫學及現實條件，達成兼具國際宏觀與本土民情的治療準則。

附註：醫療藥物和器材，是我們的武器。但是武器如何使用，什麼病人、什麼時候、什麼情況、什麼劑量，是戰略、是戰術。醫師是戰場上的第一線尖兵，面對急重症，我們多半無法選擇戰場。我們需要最先進，多樣的武器，最完備的資訊，最好的團隊合作，使用最好的戰略和戰術來取得勝利。臨床治療準則提供的證據等級、建議強度是規範、是建議、也是鼓勵醫師，找出對病人最有效的、最安全的治療策略，了解對病人最不利的、無效的、不安全的治療方式，同時是鼓勵和推動醫師進行更深層次研究的方向。

「缺血性中風的抗血小板藥物治療指引 2016」小組主席

劉崇祥

2016.5.10

目　錄

「缺血性腦中風的抗血小板藥物治療指引 2016」小組名單　P1

1. 缺血性腦中風或暫時性腦缺血次級預防　P1

1.1 非心因性缺血性腦中風或暫時性腦缺血次級預防 P1

1.1.1 有關預防非心因性腦中風復發的抗小血板藥物療法的建議　P1

1.1.2 研究證據　P2

1.2 心因性缺血性腦中風或暫時性腦缺血次級預防 P9

1.2.1 有關預防心因性腦中風復發的抗小血板藥物療法的建議　P9

1.2.2 研究證據　P10

2. 急性缺血性腦中風　P11

2.1 有關急性腦中風的抗血小板藥物療法的建議　P11

2.2 研究證據　P12

3. 首次腦中風預防　P14

3.1 有關預防首次腦中風的抗血小板藥物療法的建議　P14

3.2 研究證據　P15

參考文獻　P17

附件 Appendices　P24

「缺血性腦中風的抗血小板藥物治療指引2016」小組名單

總召集人：胡漢華

小組主席：劉崇祥

主筆：陳柏霖

成員：尹居浩、李宗海、李俊泰、林信光、林雅如、林瑞泰、林慧娟、陳志弘、陳柏霖、陳　龍、胡漢華、連立明、張谷州、許弘毅、彭家勛、葉守正、趙雅琴、傅維仁、鄭建興、劉崇祥、劉嘉為、謝鎮陽(依筆劃排序)

1. 缺血性腦中風或暫時性腦缺血次級預防

1.1 非心因性缺血性腦中風或暫時性腦缺血次級預防

1.1.1 有關預防非心因性腦中風復發的抗血小板藥物療法的建議

1. 腦中風病患再次腦中風的危險性增高，因此預防腦中風復發的治療應及早且長期進行。現階段在預防非心因性腦梗塞的復發方法上，建議使用適當的抗血小板藥物來預防缺血性腦中風的復發和其他血管事件的發生(Class I, LOE A)。根據臨床試驗的證據來選擇藥物治療，有以下四種首選的方法可供選擇。
   (1) 使用阿斯匹靈(每日 75–100 毫克)來降低腦中風復發的機會(Class I, LOE A)。(更新)
   (2) Clopidogrel 可以做為預防腦中風復發的治療方法，對於無法使用阿斯匹靈或以阿斯匹靈治療下仍發生綜合血管事件(腦中風、心肌梗塞、死亡及重大出血)的病人，可以選擇使用 clopidogrel(Class IIa, LOE B)。(更新建議等級)
   (3) 合併使用阿斯匹靈(50 毫克)和長效 dipyridamole(200 毫克每天 2 次)可以做為減少腦中風復發風險的治療方法(Class I, LOE B)。
   (4) Cilostazol 可以做為預防腦中風復發的藥物，對於無法使用阿斯匹靈或以阿斯匹靈治療下仍發生綜合血管事件的病人，於排除心衰竭病史後，可使用 cilostazol (100 毫克每日 2 次)減少腦中風復發的風險(Class IIa, LOE B)，特別是腔隙型腦梗塞或高出血性風險的病人(Class IIa, LOE A)。(新增)
2. 有暫時性腦缺血的病人建議使用抗血小板藥物來預防非心因性暫時性腦缺血引發的腦中風(Class I, LOE A)。
3. 有暫時性腦缺血或缺血性腦中風併發不穩定心絞痛或非 Q 波型心肌梗塞的病人(UA/NSTEMI)(Class I, LOE B)或併發 ST 波段上升型心肌梗塞(STEMI) (Class I, LOE B)，建議合併使用 75 毫克的 clopidogrel 和 75 毫克(或 100 毫克)的阿斯匹靈。
4. 首次使用 thienopyridine 類藥物治療的病人可以考慮以 clopidogrel 代替 ticlopidine，因為 clopidogrel 的副作用比較少(Class IIa, LOE B)。
5. 缺血性腦中風或暫時性腦缺血且合併缺血側顱內灌流腦血管狹窄達 50–99%之病患，因證據顯示使用抗凝血劑有較多的出血事件，建議首選抗血小板藥物來預防復發性腦中風(Class I, LOE B)。(新增)

6. 輕度功能受損之近期缺血性腦中風或暫時性腦缺血之病患，且合併缺血側顱內灌流腦血管有單一處狹窄達 70–99%，得經醫師評估利益及風險後，合併使用阿斯匹靈(每日 100–325 毫克)及 clopidogrel(每日 75 毫克)90 天，其後續用單一抗血小板藥物(Class IIb, LOE B)，並配合降血壓治療、血脂控制、血糖控制及生活型態調整，可以預防缺血性腦中風復發。(新增)
7. 長期合併使用阿斯匹靈及 clopidogrel，可能會增加出血風險(Class III, LOE A)。 (新增)
8. 非心因性缺血性腦中風或暫時性腦缺血，合併主動脈弓動脈粥樣硬化之病患，建議以抗血小板藥物治療，以預防復發性腦中風(Class I, LOE A)。(新增)

1.1.2 研究證據

一個包含287項研究的統合分析顯示，曾經有缺血性腦中風或暫時性腦缺血的病人在接受抗血小板藥物治療後，嚴重的血管事件(含非致命的心肌梗塞、非致命的腦中風或血管性死亡)之發生率相對減少達25%；相當於每治療一千名曾有腦中風或暫時性腦缺血的病人達2年，可以預防36宗血管事件，其效益遠超過顱外嚴重出血的絕對風險[1]。另有兩個統合分析認為，使用抗血小板藥物治療，腦中風復發的相對風險能減少13%及15%[2]。目前有五個抗血小板藥物經台灣食品藥物管理署(TFDA)核准使用在缺血性腦中風的治療，包括阿斯匹靈、阿斯匹靈併用長效型dipyridamole、clopidogrel、ticlopidine及cilostazol。

1.1.2.1 阿斯匹靈

阿斯匹靈的作用主要是抑制cyclooxygenase，使血小板無法生成thromboxane A2(TXA2)。TXA2有很強的血小板凝集與血管收縮的作用，當TXA2生成被抑制時，血小板的凝集也就被抑制。阿斯匹靈用於腦中風復發的預防，約可減少15% 的相對風險[3-6]。雖然阿斯匹靈也會些微增加出血性腦中風的風險，但是可以顯著減少缺血性腦中風復發的風險，因此會帶來顯著的總體好處[7,8]。直接比較不同劑量的研究發現，每日劑量不足75毫克的阿斯匹靈對腦中風復發率的影響與安慰劑沒有差異[1,9]，而劑量高於每日100毫克時有較多的出血事件[10]。日本則建議阿斯匹靈每日劑量為75至150毫克[11]。阿斯匹靈可能的副作用包括：延長出血時間(特別是每天喝3杯以上的酒精飲料，或是已有出血問題的患者)、腸胃道刺激(如腸胃道出血、活動性潰瘍)。阿斯匹靈會提高胃腸道出血的風險，而且使用的劑量愈高，風險愈高[3,6];長期使用阿斯匹靈每日劑量在325毫克以下的個案，每年發生嚴重胃腸道出血的風險大約是0.4%，是不使用阿斯匹靈族群的2.5倍左右[3,6,12,13]。此外，雖然很少發生，但阿斯匹靈可能導致嚴重的蕁麻疹(3.5%)，血管水腫(4.5%;腫脹可能發生在唇、舌、喉嚨，甚至會影響呼吸)，或是支氣管收縮(氣喘發作)。很多副作用與阿斯匹靈的劑量相關，劑量較高則副作用較多，但低劑量阿斯匹靈也可能發生副作用。

1.1.2.2 Clopidogrel

Clopidogrel 為一強而專一的血小板凝集抑制劑。Clopidogrel 的作用為選擇性抑制血小板上 ADP 受體與 ADP 之結合，如此便會抑制經由 ADP 媒介的醣蛋白 IIb/IIIa 複合體的活化作用，進而抑制血小板凝集，此作用是不可逆的。因此，凡接觸到 clopidogrel 的血小板，在其

壽命期間均會受到影響。雖然 clopidogrel 不曾在復發性腦中風試驗中與安慰劑做過比較，clopidogrel 曾經在兩個臨床試驗中單獨與其他藥物做過對比性的研究。其中 CAPRIE 試驗[13]，包括了 19,185 位曾經有過腦中風、心肌梗塞、或周邊動脈疾病的個案，隨機分配至阿斯匹靈每天 325 毫克或 clopidogrel 每天 75 毫克，追蹤 2 年。結果顯示整體心血管疾病事件發生率(包括缺血性腦中風、心肌梗塞及血管事件造成的死亡)在阿斯匹靈組是 5.83%，而 clopidogrel 組則為 5.32%，相對風險下降了 8.7% (RRR, 8.7%; 95% CI, 0.3–16.5%; P=0.043)，在預防血管事件上較阿斯匹靈稍佳。但是針對有腦中風病史的個案所做的次分析，clopidogrel 組別每年發生整體心血管疾病事件發生率是 7.15%，而阿斯匹靈組別是 7.71%，兩組並無顯著差異(RRR, 7.3%; 95% CI, -5.7–18.7%; P=0.26)。而胃腸方面整體而言，服用 clopidogrel 的胃腸道出血發生率顯著低於阿斯匹靈(1.99% vs 2.66%, P<0.05)。另一項 PRoFESS 試驗[14]，共有 20,332 位非心因性缺血性腦中風個案，隨機分配給予 clopidogrel 或合併阿斯匹靈及 dipyridamole 的治療，發現合併治療組的腦中風復發率是 9.0%，而使用 clopidogrel 組則是 8.8%，兩組沒有差別，但是合併治療組有顯著較高的顱內出血發生率(1.4% vs 1.0%; HR, 1.42; 95% CI, 1.11–1.83)。因此，對阿斯匹靈有禁忌症或產生不良影響的病人，可以選用 clopidogrel。對於有更高風險(即曾有腦中風、周邊動脈病變、病徵性冠心病或糖尿病)或冠狀動脈手術後的病人，服用 clopidogrel 可能比阿斯匹靈減少較多的心血管事件[13]。

1.1.2.3 Cilostazol

Cilostazol選擇性地抑制第三型磷酸二酶(phosphodiesterase)，導致血小板環狀腺嘌呤核單磷酸(cAMP)的濃度增加，進一步增加蛋白激酶A(protein kinase A)活化型態，而抑制血小板的凝集。蛋白激酶A也會抑制肌球蛋白輕鏈激酶(myosin light-chain kinase)的活化，抑制平滑肌收縮，造成血管擴張的效果，因此可以用在間歇性跛行的治療上。在預防腦中風復發也有相關試驗，日本的CSPS試驗[15]，對象是收案前1至6個月內發生缺血性腦中風的病人，共有1,052位個案隨機分配至cilostazol治療組(100毫克每日2次)或安慰劑組。安慰劑組每年腦梗塞復發率是5.78%，而cilostazol組則是3.37%，相對風險下降達41.7%(95% CI, 9.2–62.5; P=0.015)。以缺血性腦中風亞型來說，如果病人是腔隙性梗塞(lacunar infarct)，cilostazol可下降43.4%的缺血性腦中風復發相對風險(95% CI, 3.0–67; P=0.0373)，而且出血性事件沒有顯著增加。10年後發表的另一個日本試驗CSPS-2[16]，總共有2,757位非心因性腦中風的個案，其中超過六成是腔隙性梗塞。這些個案接受cilostazol 100毫克每日2次或是阿斯匹靈每日81毫克，經過29個月的追蹤，cilostazol組別的每年腦中風發生率是2.76%，而阿斯匹靈組別是3.71% (HR, 0.74; 95% CI, 0.64–0.98; P=0.0357)，顯示cilostazol預防復發性腦中風的效果不輸給阿斯匹靈，而且有顯著較低的顱內出血及全身性出血率(每年0.77% vs 1.78%; HR, 0.46; 95% CI, 0.30–0.71; P=0.0004)。在針對腦出血高風險個案所做的次分析[17]，發現腔隙性梗塞病人的出血性腦中風年發生率在cilostazol組比阿斯匹靈組低(0.36% vs 1.20%; HR, 0.35; 95% CI, 0.18–0.70; P<0.01)。此外，在血壓控制不佳(收縮壓≥ 140 mm Hg)的個案，cilostazol組的出血性腦中風年發生率顯著低於阿斯匹靈組(0.45% vs 1.44%, P=0.02)，因此腦出血高風險個案可考慮使用cilostazol。在一篇統合分析的報告中[18]，cilostazol相較於安慰劑，可顯著減少42%缺血性腦中風的相對復發風險，

且出血性腦中風的風險相當; cilostazol相較於阿斯匹靈，有減少15% 缺血性腦中風復發相對風險的趨勢(RR, 0.85; 95% CI, 0.65–1.10; P=0.22)，另可顯著減少出血性腦中風的風險達61% (RR, 0.39; 95% CI, 0.25–0.61; P<0.0001)，但是CSPS-2試驗藥物的中止比率過高，影響它的信度，其中cilostazol組有20%個案因副作用而中止用藥，阿斯匹靈組則有12%因副作用而中止用藥。Cilostazol組有顯著較多的副作用，例如頭痛、腹瀉、心悸及頭暈等。在2013年韓國及2015年日本治療指南已將cilostazol提高建議等級至Grade A，而TFDA已於2015年核准cilostazol使用在缺血性腦中風的次級預防，因此亞洲的缺血性腦中風族群，特別是當個案有較高的腦出血風險時，使用cilostazol來預防復發性腦中風是可以考慮的選擇。

1.1.2.4 合併使用 clopidogrel 及阿斯匹靈

Clopidogrel合併阿斯匹靈在近期缺血性腦中風或暫時性腦缺血個案的復發預防效果，曾經在一個著名的隨機雙盲試驗(MATCH)裡做過對比性的研究[19]。這個試驗共納入7,599位在3個月內曾有缺血性腦中風或暫時性腦缺血的個案，平均收案時間是腦中風後26.5天，隨機分組至雙抗血小板藥物(clopidogrel及阿斯匹靈)或單一clopidogrel，追蹤了18個月後，發現雙抗血小板藥物的使用相較於單一clopidogrel無法減少心血管事件或腦中風的發生，而且雙抗血小板藥物的重大出血性事件顯著地增加，致死性出血事件增加了1.3%，且原發性腦出血發生率也顯著增加(P=0.029)，因此MATCH試驗顯示在過了急性期的缺血性腦中風病人使用雙抗血小板藥物(clopidogrel及阿斯匹靈)，相較於單一clopidogrel，並無法帶來更好的效益。至於雙抗血小板藥物(clopidogrel及阿斯匹靈)與阿斯匹靈的比較，曾經在三個大型隨機試驗做過研究，其中在2006年發表的隨機雙盲研究CHARISMA[20]，包含了15,603位曾經有心血管疾病或是有多重危險因子的高風險個案，分別使用阿斯匹靈(每日劑量為75至162毫克)合併clopidogrel(每日劑量為75毫克)或單獨使用阿斯匹靈，經過28個月的追蹤，雙抗血小板藥物治療組的綜合心血管事件發生率是6.8%，而單一阿斯匹靈治療組的發生率是7.3% (RR, 0.93; 95% CI, 0.83–1.05; P=0.22)，並沒有達到顯著的統計學差異。在對曾經有腦中風的個案進行的次分析顯示，雙抗血小板藥物相較於單一阿斯匹靈，不僅無法減少腦中風風險，反而增加出血的風險。SAMMPRIS試驗[21]則是將30日內有輕微缺血性腦中風或暫時性腦缺血，且合併有顱內腦動脈狹窄達70–99%的個案納入研究，每位病人均使用雙抗血小板藥物(clopidogrel每日75毫克及阿斯匹靈每日325毫克)至90日，且積極地治療危險因子，再將病人隨機分配至接受顱內腦動脈支架治療或不接受支架治療。結果顯示接受支架治療組別的原發事件(腦中風或死亡)發生率顯著高於僅接受雙抗血小板藥物治療的組別。相對地，在另外一個大型隨機試驗SPS3[22]，收案對象是在6個月內以腦磁振造影證實的腔隙性梗塞病患，共有3,026位病患被隨機分配到雙抗血小板藥物的組別(每日clopidogrel 75毫克及阿斯匹靈325毫克)或單一使用阿斯匹靈每日325毫克的組別，平均追蹤3.4年，結果顯示雙抗血小板藥物治療無法減少腦中風事件發生率，雖然缺血性腦中風的發生率有些微下降，但是出血性腦中風的發生率也上升。雙抗血小板藥物治療組的腦中風年發生率為2.5%，而單一阿斯匹靈治療組則為2.7%，無統計差異，而且雙抗血小板藥物治療有顯著較高的死亡率(HR, 1.52; 95% CI, 1.14–2.04; P=0.004)及重大出血事件(HR, 1.97; 95% CI, 1.41–2.71; P<0.001)，特別是胃腸道出血(HR, 2.14; 95% CI, 1.36–3.36;

P<0.001)。一篇統合分析顯示[23]，如果缺血性腦中風的病人長期(一年以上)使用雙抗血小板藥物(clopidogrel加阿斯匹靈或阿斯匹靈加dipyridamole)相較於單一clopidogrel，會有較高的腦出血風險。另一方面，雖然證據不充分，美國治療指引[24]建議於進行頸動脈支架手術之前，就應開始使用雙抗血小板藥物，即阿斯匹靈(每日81–325毫克)加上clopidogrel (每日75毫克)，並於術後持續使用至少30天(AHA建議等級Class I, LOE C)。總結之，近期缺血性腦中風的個案，如臨床判斷必需使用clopidogrel及阿斯匹靈的雙抗血小板藥物，應避免長期使用。

1.1.2.5 合併使用阿斯匹靈及 dipyridamole

Dipyridamole的作用機轉是透過抑制磷酸二酶(phosphodiesterase)，刺激血小板之腺核環狀酶(platelet adenylate cyclase)，導致血小板環狀腺嘌呤核單磷酸(cAMP)的濃度增加，進一步抑制血小板致活因子(platelet activating factor)、膠原(collagen)、腺嘌呤核二磷酸(ADP)等所引起的血小板凝集作用。此外，腺苷(adenosine)具有血管擴張的作用，此亦為dipyridamole產生血管擴張作用的機制之一。阿斯匹靈合併dipyridamole曾經在四個大型的隨機試驗當中做過研究，第一次歐洲預防腦中風研究(ESPS-1)[25]將2,500位缺血性腦中風個案隨機分配至安慰劑組或合併藥物組(包括325毫克的阿斯匹靈以及75毫克立即釋放型的dipyridamole)每日3次，經過兩年的觀察之後，合併藥物組的腦中風或死亡的發生率是16 %，而安慰劑組是25%(RRR, 33%; P<0.001)。第二次歐洲預防腦中風研究(ESPS-2)[26]是一項隨機、雙盲之對照研究，共6,602例曾經腦中風或是暫時性腦缺血的個案，分為四個組別：(1)阿斯匹靈25毫克加上緩釋型dipyridamole 200毫克每日2次；(2)阿斯匹靈25毫克每日2次；(3)緩釋型dipyridamole 200毫克每日2次；(4)安慰劑。各組別與安慰劑相較，使用單一阿斯匹靈治療的組別可以減少約18%的腦中風相對風險(P=0.013)，使用緩釋型dipyridamole的組別可以減少16%的腦中風相對風險(P=0.039)，使用合併藥物的組別可以減少37 %的腦中風相對風險(P<0.001);而相較於單一使用阿斯匹靈治療的組別，使用合併藥物的組別可以減少23 %的腦中風相對風險(P=0.006)，而且出血事件並沒有顯著增加，但是頭痛症狀的確會增加。第三個大型的研究是ESPRIT[27]，共4,500位在6個月之內曾經有暫時性腦缺血或缺血性腦中風的個案，隨機分派至單一使用阿斯匹靈(30–325毫克)或阿斯匹靈加上dipyridamole(200毫克每日2次)，觀察兩組治療在預防腦中風復發、心肌梗塞、血管性死亡或是其他重大出血的效果。在這個試驗當中，阿斯匹靈的平均劑量是每日75毫克。經過3.5年的追蹤，總體血管事件發生率在合併藥物組是13%，在單一阿斯匹靈治療組是16 % (HR, 0.80; 95% CI, 0.66–0.98)。上述三個試驗的統合分析發現[27]，阿斯匹靈加上dipyridamole相較於阿斯匹靈，可相對減少18%的綜合性血管事件。第四個大型的試驗是PRoFESS[14]，首次對20,332位腦中風病患進行直接比較阿斯匹靈加上緩釋型dipyridamole複方與clopidogrel對於預防腦中風復發的藥效和安全性。研究顯示雖然阿斯匹靈加上緩釋型dipyridamole複方比clopidogrel有較多的出血事件(4.1% vs 3.6%; 1.15, 1.00–1.32; P=0.057)及較高的顱內出血機率(1.4% vs 1.0%; 1.42, 1.11–1.83)，但整體之風險與效益評估，阿斯匹靈加上緩釋型dipyridamole複方與clopidogrel在腦中風復發或出血事件上是相似的(11.7% vs 11.4%)。由於dipyridamole之血管擴張作用，可能會造成低血壓、熱潮紅與心搏加速。Dipyridamole之副作用通常是暫時且輕微，曾觀察到的副作用包括嘔吐(3%)、腹瀉(2%)，以及

下列症狀如暈眩(5%)、噁心(6%)、頭痛(10%)，長期以dipyridamole治療時，這些副作用通常會消失。

1.1.2.6 Ticlopidine 及其他 thienopyridine

Ticlopidine 是血小板 ADP 接受器的拮抗劑，與 clopidogrel 之作用機轉相同。過去曾經在三個隨機試驗中進行試驗[28-30]，這些試驗的個案有腦血管疾病的病史，結果顯示 ticlopidine 相較於安慰劑，可以降低腦中風的發生率[28]，但相較於阿斯匹靈的結果較為分歧，在 Antiplatelet Trialists' Collaboration **(**APT**)**的統合分析中，ticlopidine 比阿斯匹靈雖能降低 10%心血管疾病的風險，卻無顯著差異[4]；Ticlopidine Aspirin Stroke Study (TASS)的報告中指出，ticlopidine 實驗組(每日 500 毫克)比起阿斯匹靈實驗組(每日 1300 毫克)，能顯著地降低 21%腦中風的風險[29]；另一個試驗則顯示與阿斯匹靈的效果相當[30]。此外，ticlopidine 相較於其他抗血小板藥物，有較多的不良事件風險，如顆粒球減少症(初期症狀：發熱、咽喉痛、倦怠感等)、再生不良性貧血、血小板減少症、腦出血、消化道出血、黃疸等嚴重副作用[4]，因此使用 ticlopidine 的患者須於前 3 個月內每 2 週做一次血液監測。對於出血患者(血友病、微血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、咳血、晶狀體出血等)、嚴重肝病患者、白血球減少症患者、服用 ticlopidine 引起白血球減少症與過敏患者應禁止服用。美國 2014 年的治療指引建議[31]，當其他抗血小板藥物不適合使用時，可謹慎使用 ticlopidine，但 2015 年日本仍建議 ticlopidine(每日 200 毫克，建議等級 Grade B)為預防缺血性腦中風復發的使用藥物。目前 ticlopidine 在台灣 TFDA 也仍保有預防缺血性腦中風復發的適應症(每日劑量 200–500 毫克，分 2–3 次服用)，但建議監測病人血球數。其他 thienopyridine，如 prasugrel 曾在急性冠心症接受導管介入手術的個案中與 clopidogrel 比較[32]，prasugrel 加上阿斯匹靈相較於 clopidogrel 加上阿斯匹靈有較低的心臟缺血事件，但兩者的腦中風發生率沒有差異，而且 prasugrel 有較多的重大出血事件，特別是 75 歲以上、體重不足 60 公斤或有腦中風病史的個案。在 2015 年的統合分析也顯示 prasugrel 相較於 clopidogrel 無法下降腦中風發生率，而且有較高的出血風險[33]。至於急性冠心症個案中，ticagrelor 相較於 clopidogrel[34]，雖然有較低的心血管事件，但也有較多的重大出血事件，但在針對有腦中風病史的次分析中[35]，ticagrelor 與 clopidogrel 組的心血管事件與出血性事件沒有差異。

1.1.2.7 口服抗血小板藥物的選擇

以上的證據顯示阿斯匹靈、ticlopidine 及合併使用阿斯匹靈與 dipyridamole 可有效的預防腦中風的復發，雖然沒有任何的腦中風試驗將 clopidogrel 與安慰劑在復發性腦中風的預防上做比較，無法清楚的指出它是否比其他的藥物來得有效， 但是根據 CAPRIE[36]及 PRoFESS[14]這兩個試驗的生存曲線來看，clopidogrel 在腦中風復發的預防效果可能與阿斯匹靈或合併使用阿斯匹靈及 dipyridamole 一樣有效，特別是當病人服用阿斯匹靈時發生過敏或胃腸道副作用時，clopidogrel 是一個適當的選擇。但要注意曾有研究顯示使用氫離子幫浦抑制劑(PPI)，如 omeprazole，可能會降低 clopidogrel 的抑制血小板效果[37,38]，雖然沒有證據顯示會因此增加血管事件發生率[39]，但仍建議使用 clopidogrel 的個案如需使用制酸劑時，應優先考慮使用 H2 受體阻抗劑。如果病人仍需要使用 PPI，首選藥物建議使用 pantoprazole，儘可能避免使用

omeprazole，因為 omeprazole 會抑制 CYP2C19 P-450 cytochrome 的作用。目前的證據顯示合併使用阿斯匹靈及 dipyridamole，相較於單一使用阿斯匹靈，在預防腦中風復發[26]及綜合性事件(腦中風、心肌梗塞、死亡及重大出血)[27]上可能更為有效。如果使用 dipyridamole 的病人發生頭痛時，可以選擇使用單一阿斯匹靈或是 clopidogrel。於輕度功能受損之近期缺血性腦中風或暫時性腦缺血之病患且合併顱內灌流腦動脈狹窄達 70–99%的個案，可以短期合併使用阿斯匹靈及 clopidogrel。目前沒有證據支持長期合併使用的效益及安全性，但腦中風的病人如同時合併急性冠心症或接受冠狀動脈血管支架的情況下，可以考慮長期合併使用阿斯匹靈及 clopidogrel[40, 41]。至於 ticlopidine 在預防腦中風復發上可能比阿斯匹靈來得有效[29]，但是安全性的疑慮限制了它的臨床應用。此外，於亞洲族群，cilostazol 可以作為預防腦中風復發的藥物；對於無法使用阿斯匹靈或以阿斯匹靈治療下仍發生綜合血管事件的病人，於排除心衰竭病史後，可使用 cilostazol (100 毫克每日 2 次)於次級腦中風預防，特別是腔隙型腦梗塞或高出血性風險的病人。

1.1.2.8 顱內腦動脈粥狀硬化

顱內腦動脈粥狀硬化是造成腦中風的主因，病人發生復發性腦中風的風險也非常高[42]，特別是亞洲族群，顱內腦動脈粥狀硬化的盛行率比歐美族群高[43,44]。2005 年美國 WASID 雙盲隨機試驗的收案對象是缺血性腦中風或暫時性腦缺血個案，且合併有顱內腦動脈狹窄達 50–99%的 569 位個案，隨機分配至維他命 K 拮抗劑(PT INR 2–3)或阿斯匹靈(每日 1300 毫克)[45]。結果發現缺血性腦中風、腦出血及其他血管疾病造成的死亡沒有差異，但是維他命 K 拮抗劑組的死亡率及重大出血發生率比阿斯匹靈顯著增高。由於 WASID 試驗的次分析發現[46]，顱內腦動脈狹窄≥70%的個案發生中風復發的比率顯著高於< 70%的個案， 2008 年美國國家衛生院針對顱內腦動脈狹窄 70–99%且合併缺血性腦中風的個案，進行登錄研究[47]，每位個案均合併使用 clopidogrel(每日 75 毫克)及阿斯匹靈(每日 81–325 毫克)4 週至 12 週，並接受顱內腦動脈支架治療，發現 6 個月的事件發生率(包括任何腦中風及 30 日內死亡)為 14.0%，與前述的 WASID 試驗中顱內腦動脈狹窄 70–99%個案的發生率相似，顯示雙抗小血板藥物合併顱內腦動脈支架治療效果可能不亞於抗血栓藥物。隨後美國的 SAMMPRIS 試驗[21]將 30 日內有輕微缺血性腦中風或暫時性腦缺血且合併有顱內腦動脈狹窄達 70–99%的 451 位個案納入研究，每位病人均使用雙抗血小板藥物(clopidogrel 每日 75 毫克及阿斯匹靈每日 325 毫克)至 90 日，且積極地治療危險因子，病人隨機分配至接受顱內腦動脈支架治療或不接受支架治療。結果顯示接受支架治療組別的原發事件(腦中風或死亡)發生率顯著高於僅接受雙抗血小板藥物治療的組別。而 CHANCE 試驗的一個次分析顯示[48]，顱內腦動脈狹窄達 50–99%的個案，使用雙抗血小板藥物(clopidogrel 及阿斯匹靈)的組別相對於阿斯匹靈，減少了 21%的腦中風風險(HR, 0.79; 95% CI, 0.47–1.32)，雖然沒有顯著差異，卻顯示近期腦缺血合併同側灌流顱內腦動脈狹窄的個案，短期使用雙抗血小板藥物(clopidogrel 及阿斯匹靈)，可能減少腦中風復發。在 TOSS 試驗中[49]，則是將 2 週內非心因性缺血性腦中風且合併有近端中大腦動脈狹窄或基底動脈狹窄的個案隨機分配至 cilostazol (每日 200 毫克)加上阿斯匹靈(每日 100 毫克)或單一阿斯匹靈(每日 100 毫克)，觀察 6 個月後顱內動脈狹窄情況，發現 cilostazol 加上阿斯匹

靈有顯著較少的狹窄惡化比率，但兩組都沒有腦中風復發的個案。TOSS-2 則是將 457 位 2 週內非心因性缺血性腦中風且合併有近端中大腦動脈狹窄或基底動脈狹窄的個案隨機分配至 cilostazol (每日 200 毫克)加上阿斯匹靈(每日 75–100 毫克)或 clopidogrel(每日 75 毫克)加上阿斯匹靈(每日 75–150 毫克)[50]，觀察 7 個月後顱內動脈狹窄情況，雖然 cilostazol 相較於 clopidogrel 有較低的狹窄惡化風險，但並沒有統計差異(OR, 0.61; P=0.092)，而且兩組的血管事件也沒有差異。另有一個針對顱內腦動脈狹窄或血管事件高風險個案的試驗 CSPS.com 正在進行中[51]，隨機分配至單一抗血小板藥物(阿斯匹靈或 clopidogrel)或雙抗血小板藥物，其中雙抗血小板藥物包括 cilostazol 加上阿斯匹靈或加上 clopidogrel。綜言之，證據顯示使用抗凝血劑的病患，相較於阿斯匹靈，不會減少腦中風，且有較多的出血事件，故應經利益風險評估後，謹慎使用抗血栓藥物來預防復發性腦中風。目前仍建議首選抗血小板藥物，也可以考慮在急性期或亞急性期，以短期雙抗血小板藥物來預防缺血性腦中風復發。

1.1.2.9主動脈粥狀硬化斑塊

許多證據指出，主動脈弓或胸主動脈的粥狀硬化斑塊與缺血性腦中風的風險上升有關係[52,53]，特別是腦中風的風險與主動脈的粥狀硬化斑塊嚴重度有相關[54]，當粥狀硬化斑塊的厚度大於4 mm時，腦中風的風險是1 mm以下者的13.8倍。另外，除了厚度，其他特徵也代表了嚴重主動脈的粥狀硬化斑塊，例如有血栓、潰瘍、或大的脂肪核(lipid core)，都有較高的腦中風風險[55,56]，很顯然的，嚴重的主動脈弓粥狀硬化斑塊是腦中風的危險因子。至於抗血栓藥物在主動脈弓粥狀硬化斑塊的治療研究相當有限且結果分歧[57-59]，而使用statin的患者，相較於沒有使用者，則可能會有較低的死亡率或減少腦中風及其他栓塞事件[59,60]。目前有一個隨機試驗ARCH[61]，對象是有缺血性腦中風、暫時性腦缺血或周邊性栓塞事件，且合併有胸主動脈粥狀斑塊厚度大於4 mm的病人，隨機分配至雙抗血小板藥物(阿斯匹靈每日75–150毫克加clopidogrel每日75毫克)或口服抗凝血劑warfarin(目標PT INR 2–3)，但因收案困難，僅納入349位個案，平均追蹤3.4年，雙抗血小板藥物組每年的綜合性血管事件發生率是2.2%，而抗凝血劑組是3.5%，雙抗血小板藥物相對減少24%風險 (HR, 0.76; 95% CI, 0.36–1.61; P=0.5)，雖然沒有統計差異，但發現雙抗血小板藥物組顯著地減少血管性死亡發生率(P=0.013)。因此，缺血性腦中風或暫時性腦缺血合併有主動脈弓動脈粥樣硬化的病患，仍建議以單一抗血小板藥物為首選治療來預防復發性腦中風。至於抗凝血劑或雙抗血小板藥物則需要進一步的研究證據。

1.1.2.10 服用抗血小板藥物的情況下仍發生腦中風

當一個已經在服用抗血小板藥物的病人仍發生腦中風時，轉換抗血小板藥物是否能減少未來腦中風復發的機率是一個常見的臨床問題。有一篇研究利用台灣健保資料庫[65]，分析使用阿斯匹靈情況下仍發生腦中風的病人，轉換為 clopidogrel 或維持使用阿斯匹靈對未來腦中風發生率的差異，結果顯示轉換為 clopidogrel 的病人有較低的綜合事件發生率(HR,0.54, 95% CI, 0.43–0.68, P<0.001)及較低的腦中風復發率(HR, 0.54, 95% CI, 0.42–0.69, P<0.001)。另外，在一個韓國的登錄研究中[66]，對於已服用阿斯匹靈仍發生缺血性腦中風的個案，如替換至其他抗血小板藥物的單一治療(clopidogrel 佔 80.5%)或加上另一抗血小板藥物的雙抗血小板藥物

治療(阿斯匹靈併用 clopidogrel 佔 87.1%)，1 年內會有較低的心血管及死亡事件，且雙抗血小板藥物治療的病人有較低的腦中風發生率(HR, 0.45; 95% CI, 0.25–0.83)。該研究沒有統計出血性事件發生率，也不清楚持續使用雙抗血小板藥物治療的時間。雖然有以上兩個觀察性研究的結果支持，目前並沒有隨機臨床試驗證實，當病人使用阿斯匹靈情況下仍發生缺血性腦中風，轉換或加上第二類抗血小板藥物是否有效。因此，服用單一抗血小板藥物的情況下仍發生腦中風，應同時考量病人的危險因子是否已經控制得宜，經整體評估好處及壞處後，可以考慮轉換抗血小板藥物或短期加上第二類抗血小板藥物。

至於實驗室中抗血小板藥物的抗藥性檢驗，有報告指出冠狀動脈疾病的病患如果對阿斯匹靈或是 clopidogrel 的抗血小板反應較差，可能會有較多的缺血性血管事件或是死亡事件[(62)]。雖然臨床上可以將這些具有抗藥性的個案轉換成其他替代藥物或再加上第二種抗血小板藥物，但這樣的做法其實有風險，因為目前並沒有研究證據支持這樣的作法。有一個試驗利用實驗室檢查來判定接受冠狀動脈支架治療的病人是否對服用中的抗血小板藥物為不反應者，並據此來調整藥物，發現曾經調整藥物的病人雖然有較高的心血管事件發生率，但沒有顯著的統計差異[(63)]。而另外一個研究[(64)]，包含了缺血性腦中風或暫時性腦缺血的病人，利用血小板凝集測試來決定病人是否對抗血小板藥物有反應性，也發現曾接受抗血小板藥物調整的個案有較高的死亡率、出血及缺血性事件(HR, 2.24, 95% CI, 1.12–4.47; P=0.02) 。除了藥物本身，病人服藥的遵從性、合併症、或危險因子也可能影響抗血小板藥物的抗藥性檢驗結果[(62)]，而且抗藥性檢驗的數值尚未標準化，因此以目前的證據而言，例行性檢測血小板凝集功能並不能用來當作是否調整抗血小板藥物治療的參考。

1.2 心因性缺血性腦中風或暫時性腦缺血次級預防

1.2.1 有關預防心因性腦中風復發的抗血小板藥物療法的建議(新增)

1. 缺血性腦中風合併急性心肌梗塞及左心室血栓(含左心室壁血栓)的病人，除了抗血小板藥物外，建議使用抗凝血劑治療至少 3 個月來減少腦中風復發(Class I, LOE C)。
2. 缺血性腦中風的個案如合併左心房或左心室血栓，建議以抗凝血劑治療至少 3 個月來預防腦中風復發(Class I, LOE C)。
3. 缺血性腦中風合併擴張型心肌病變(例如左心室射出率≤35%)的個案，如為竇性節律者，研究證實抗凝血劑的預防腦中風復發效果優於抗血小板藥物，但有較多的重大出血事件，建議個別考量病人的整體風險以決定是否使用抗凝血劑(Class IIb, LOE B)。
4. 缺血性腦中風病人如合併風濕性二尖瓣疾病，可以考慮長期使用抗凝血劑來預防腦中風復發(Class IIb, LOE C)，但不建議合併使用抗血小板藥物(Class III, LOE C)。
5. 缺血性腦中風病人如合併非風濕性二尖瓣疾病，但沒有心房顫動，建議以抗血小板藥物來預防腦中風復發(Class I, LOE C)。
6. 缺血性腦中風病人如有金屬性心臟瓣膜，如無抗凝血劑禁忌症，建議使用抗凝血劑來預防腦中風復發(Class I, LOE C)。生體性心臟瓣膜的病人，如果沒有其他抗凝血劑藥物的適應症，建議長期使用抗血小板藥物來預防腦中風復發(Class I, LOE C)。

1.2.2 研究證據

1.2.2.1 心房顫動[此部分的建議請參照「腦中風危險因子防治指引：心房纖維顫動」]

合併心房顫動的缺血性腦中風或暫時性腦缺血個案的腦中風復發率相當高，目前各國治療指引多建議以抗凝血劑來預防腦中風復發[11,67-69]。雖然阿斯匹靈或雙抗血小板藥物(clopidogrel 併用阿斯匹靈)對心房顫動個案也有預防腦中風的效果，但其效果遠低於抗凝血劑[70,71]，因此合併心房顫動的腦缺血事件個案，如果沒有抗凝血劑禁忌症，建議首選抗凝血劑來預防腦中風復發;合併使用抗凝血劑及抗血小板藥物的治療處置較常發生在病人同時合併心房顫動及冠狀動脈疾病的情況[72]，但是合併使用抗凝血劑以及抗血小板藥物會為病人帶來較多的出血性事件，而且研究顯示口服抗凝血劑，如維他命 K 拮抗劑，在預防心肌梗塞的效果上並不亞於抗血小板藥物[73,74]。因此除非在近期曾經接受冠狀動脈支架的置放[75]，合併心房顫動及慢性冠狀動脈疾病的病人，仍建議單一使用口服抗凝血劑。

1.2.2.2 急性心肌梗塞

大片的急性前壁心肌梗塞如合併有左心室射出率≤ 40%或心臟壁運動障礙(akinesia或dyskinesia)，較容易產生左心室血栓。研究發現急性心肌梗塞合併有左心室射出率≤40%的個案，有27 %會合併有心臟壁血栓(mural thrombus)[76-78]。在一個隨機分配、開放性的臨床試驗中[79]，共有3,630位急性心肌梗塞個案，將其隨機分配使用抗凝血劑、阿斯匹靈、或合併抗凝血劑及阿斯匹靈，平均追蹤4年後，相較於使用阿斯匹靈的個案，使用抗凝血劑的個案可顯著地減少19 %原發性事件相對風險(包括死亡、非致死性心肌梗塞及腦中風)，而合併使用抗凝血劑及阿斯匹靈的組別可以減少29 %的原發性事件相對風險。1993年的一個統合分析[80]，包括11個研究，共856位急性前壁心肌梗塞病人，結果顯示使用抗凝血劑的個案，相較於不使用抗凝血劑的個案，可顯著減少左心室血栓(含左心室壁血栓)的形成率(OR, 0.32; 95% CI, 0.20–0.52)，也可以顯著減少有左心室血栓個案的栓塞事件發生率(OR, 0.14; 95% CI, 0.04–0.52)，而使用抗血小板藥物則無法減少左心室血栓形成率。但是目前心肌梗塞的治療指引只建議接受冠狀動脈支架手術的個案應服用雙抗血小板藥物，這樣的個案是否再加上抗凝血劑，必須同時衡量長期併用抗血栓藥物的出血風險。因此建議缺血性腦中風的個案如合併急性前壁心肌梗塞及左心室血栓，可考慮短期合併使用抗凝血劑及雙抗血小板藥物[31]。

1.2.2.3 心肌病變

擴張型心肌病變個案有較高的中風發生率。研究顯示左心室射出率≤35%的病人，每年發生腦中風的發生率約1.7%[81]。在WARCEF的試驗中[82]，共2,305位竇性節律但其左心室射出率≤35 %的病人，隨機分配至阿斯匹靈(每日325毫克)或抗凝血劑(PT INR 2–3.5)，結果發現兩組的原發性事件(任何原因的死亡、缺血性腦中風及出血性腦中風)沒有差異(抗凝血劑的HR, 0.93; 95% CI, 0.79–1.10; P=0.40)。雖然抗凝血劑的組別有顯著較低的缺血性腦中風發生率(HR, 0.52; 95% CI, 0.33–0.82; P=0.005)，而且腦出血的發生率並沒有顯著增加，但卻會有較多的重大出血事件(每年發生率1.78 % vs 0.87 %; P<0.001)。一篇包含3,663位竇性節律的心臟衰竭病人的統合分析顯示[83]，抗凝血劑相較於阿斯匹靈，綜合性原發事件沒有差異(RR, 0.94; 95% CI, 0.84–1.06; P=0.31)，雖然有顯著較低的腦中風發生率(RR, 0.56; 95% CI, 0.38–0.82; P=0.003)及

缺血性腦中風發生率(RR, 0.45; 95% CI, 0.24–0.86; P=0.02)，但卻有顯著較高的重大出血事件發生率(RR, 1.95; 95% CI, 1.37–2.76; P=0.0002)，因此缺血性腦中風且合併擴張型心肌病變的個案，如果沒有合併心房顫動或左心室血栓，必須考量個案的缺血性腦中風及出血事件風險，以決定選擇抗凝血劑或抗血小板藥物。

1.2.2.4 瓣膜性心臟病

1.2.2.4.1 二尖瓣狹窄

二尖瓣狹窄的病人如果合併心房顫動、年老、左心房擴張、心臟衰竭或栓塞事件等病史，會有較高的腦中風風險[84,85]。雖然抗血栓藥物在二尖瓣狹窄的個案並沒有臨床試驗的證據支持，但大部分的臨床指引及研究建議[31,86,87]，如果二尖瓣狹窄個案合併心房顫動或左心房血栓，可以考慮使用抗凝血劑來預防腦中風。此外，如果左心房的直徑大於 55 mm，也可以考慮使用抗凝血劑，但不建議合併使用抗凝血劑及抗血小板藥物。

1.2.2.4.2 人工瓣膜疾病

接受金屬性瓣膜的個案有較高的腦中風風險，研究顯示抗凝血劑可以顯著減少腦中風發生率[88,89]。生體心臟瓣膜個案的腦中風發生率比金屬性瓣膜者低，一般建議以抗血小板藥物來預防腦中風[31,87]。但生體瓣膜的個案如果有腦中風病史、嚴重的左心室功能障礙或易凝血體質，可考慮使用抗凝血劑來預防腦中風。

1.2.2.4.3 其他心臟瓣膜疾病

其他心臟瓣膜疾病[90-93]，如二尖瓣逆流、二尖瓣脫垂、二尖瓣環狀鈣化及主動脈瓣疾病，目前的研究並沒有證實這些心臟瓣膜疾病會增加腦中風的風險。

2. 急性缺血性腦中風

2.1 有關急性腦中風的抗血小板藥物療法的建議

1. 在急性腦中風發作 48 小時內，如無抗血小板藥物禁忌症，建議考慮使用阿斯匹靈(160–300 毫克)來預防急性缺血性腦中風的復發(Class I, LOE A)。
2. 即使腦中風發作已超過 48 小時，仍建議考慮使用阿斯匹靈來預防缺血性腦中風的復發(Class I, LOE A)。
3. 暫時性腦缺血($ABCD^2$ score ≥4)或急性輕微缺血性腦中風(NIHSS ≤ 3)，可合併使用阿斯匹靈及 clopidogrel 三週 (Class IIa, LOE B)，並考慮續用 clopidogrel 至 90 日(Class IIa, LOE B)。(新增)
4. 無法使用阿斯匹靈或阿斯匹靈治療無效的病人可考慮使用 clopidogrel(Class IIa, LOE C)。
5. 於缺血性腦中風急性期使用 aspirin/extended-release dipyridamole (25 毫克/200 毫克每日兩次)，可能減少整體不良預後的機會(Class IIb, LOE B)。(新增)
6. 無法使用阿斯匹靈的急性缺血性腦中風病人，基於血管性事件預防效果及安全性的考量，可以使用 cilostazol (每日 200 毫克) (Class IIb, LOE B)。(新增)
7. 在急性腦中風發作後，只要病患有機會使用 rt-PA 治療，不應考慮以阿斯匹靈來代替(Class

III, LOE B)。

8. 不建議在急性腦中風發作已使用溶栓治療的 24 小時內，接續使用阿斯匹靈(Class I, LOE A)。

2.2 研究證據

2.2.1 口服抗血小板藥物

口服抗血小板藥物中，阿斯匹靈是研究最廣泛的藥物，1997年及1999年完成的兩項大型隨機、非盲、介入性研究(Chinese Acute Stroke Trial, International Stroke Trial)的結果顯示[94,95]，在腦中風病發後48小時內給予阿斯匹靈(300毫克或160毫克)能些微地減少腦梗塞病患在發病後14天內腦中風的復發率和死亡率，已達到統計學上的意義，而且不會增加出血性腦中風。而在整合上述CAST及IST的一個統合分析顯示，早期使用阿斯匹靈，可以顯著地減少腦中風，這好處可能是來自於減少了腦中風復發。不過，在發病6個月後的死亡或功能預後方面，和未用藥的群組之間並未出現有意義的差距。阿斯匹靈雖然對於腦部之外的其他部位有出血性合併症的問題，但未併用肝素(heparin)的群組，則未顯示有意義地增加。由此結果看來，還是建議在缺血性腦中風發病後儘早使用阿斯匹靈。

對於無法使用阿斯匹靈或阿斯匹靈治療無效的病人，是否能使用clopidogrel及dipyridamole，過去實證經驗有限。有研究顯示給病人300–600毫克的clopidogrel可以快速的抑制血小板凝集效應。在一個有20位急性缺血性腦中風病人的小型研究中[96]，於發病25個小時內給予病人600毫克的clopidogrel，並追蹤預後，發現這些病人並沒有出現神經學惡化或是腦出血的情況。

另外一個藥物cilostazol也曾在一個小型隨機試驗中與阿斯匹靈[97]比較，共458位NIHSS ≤ 15的急性缺血性腦中風個案，於發病48小時內分別使用cilostazol或阿斯匹靈，結果顯示在第90天的良好預後比率兩者相當，而且不良事件發生率，包括腦中風及出血，兩者也無差別。此外，cilostazol在另一個共507個案的小型隨機試驗中與安慰劑比較[98]，所有個案都服用抗血小板或抗血栓藥物，隨機分配至cilostazol或安慰劑，結果顯示早期腦中風惡化的風險沒有差別。以上兩個研究的缺點是個案較少，證據等級略為不足。雙抗血小板藥物使用於急性缺血性腦中風的效果也有相關試驗[99-102]。其中EARLY[99]是一個隨機多中心試驗，收案對象是24小時之內急性缺血性腦中風、排除活動性腸胃道潰瘍或出血性疾病、且NIHSS≤ 20的病人，共有543位個案分成二組，其中一組接受每日100毫克的阿斯匹靈單一治療7天，並於7天後轉換成25毫克的阿斯匹靈加上200毫克的dipyridamole每日兩次的合併治療，另外一組則於第一天就接受25毫克的阿斯匹靈及200毫克的dipyridamole每日兩次的合併治療，評估第90天的功能預後，結果顯示合併治療的組別有56 %病人有良好的預後，而使用阿斯匹靈單一治療的組別有52 %有良好預後，兩組無明顯差異(絕對值差異4.1%; 95% CI,-4.5–12.6; P=0.45)，綜合性事件發生率(死亡、腦中風、心肌梗塞及重大出血)在早期使用雙抗血小板藥物的組別較低，但也沒有統計差異(HR, 0.73; 95% CI, 0.44–1.19; P=0.20)。

有兩個大型急性缺血性腦中風試驗合併使用阿斯匹靈及clopidogrel[100,101]。第一個是加拿

大及美國的FASTER試驗[100]，收案對象是392位於24小時以內發生急性輕微缺血性腦中風(NIHSS≤ 3)或者是暫時性腦缺血的病人，隨機分配到雙抗血小板藥物(clopidogrel每日75毫克及阿斯匹靈每日81毫克)或單一阿斯匹靈治療共90天，對於沒有接受過clopidogrel或阿斯匹靈的病人，首日的初始劑量是clopidogrel 300毫克，而阿斯匹靈是162毫克。雖然這個試驗因收案困難而提早結束，但結果顯示於腦中風急性期使用雙抗血小板藥物有減少缺血性事件發生率的趨勢，接受合併藥物治療的組別是7.1%，接受阿斯匹靈單一治療的組別是10.8%，可下降腦中風的風險3.8 %，但差異不顯著(P=0.19)。雖然無症狀性的出血事件顯著增加 (30.8% vs 13.9%; 95% CI, 8.8–25.0; P=0.0001)，但重大出血事件沒有差異，只會增加約1%無統計差異的症狀性腦出血。另一個試驗是在中國進行的CHANCE試驗[101]，收案對象是5,170位於24小時內發生急性輕微缺血性腦中風(NIHSS≤ 3)或者是高風險的暫時性腦缺血($ABCD^2$≥ 4)的40歲以上病人，隨機分配至單一阿斯匹靈治療(初始劑量75–300毫克，其後每日75毫克)或雙抗血小板藥物(阿斯匹靈加上clopidogrel初始劑量300毫克及每日75毫克)，其中雙抗血小板藥物組使用兩種抗血板藥物21天，其後使用單一clopidogrel至90天，結果顯示雙抗血小板藥物組在第90天的腦中風發生率是8.6%，而接受單一阿斯匹靈治療組的發生率是11.7% (HR, 0.68; 95% CI, 0.57–0.81)，有顯著的好處;兩組的出血性腦中風發生率都是0.3%，而且中重度出血性事件是相似的。CHANCE另外發現，追蹤這些病人至1年時，雙抗血小板藥物組仍維持較低的腦中風發生率(10.6% vs 14.0%, HR, 0.98; 95% CI, 0.65–0.93; P=0.006);阿斯匹靈加上clopidogrel的雙抗血小板藥物組合也曾經在CLAIR試驗中測試[102]，收案對象是100位有急性缺血性腦中風或暫時性腦缺血且有腦動脈或頸動脈狹窄的病人，隨機分配至7天的阿斯匹靈加上clopidogrel雙抗血小板藥物或是單一阿斯匹靈，並以穿顱超音波觀察對小栓子訊號的影響，發現雙抗血小板藥物組別的栓子發生比率是33%，而單一阿斯匹靈組是65% (P=0.022)。以上雙抗血小板藥物的研究顯示[99-102]，如果急性輕微缺血性腦中風的病人沒有接受血栓溶解劑治療，證據顯示合併使用兩種抗血小板藥物治療來預防腦中風復發是安全的處置;目前的研究證據也顯示，在輕微缺血性腦中風或暫時性腦缺血發生後的24小時內早期且短期合併使用阿斯匹靈及clopidogrel，相較於單一使用阿斯匹靈，可以有效的減少90天內的腦中風發生率。目前正在進行的POINT試驗是一個前瞻性、隨機、雙盲的多中心研究[103]，計畫收案對象是12小時內發作的急性輕微缺血性腦中風或暫時性腦缺血病人，將個案隨機分配至clopidogrel (初始劑量600毫克及每日劑量75毫克)或安慰劑，所有的個案均使用阿斯匹靈(建議劑量為前5天每日162毫克，其後每日81毫克)，並觀察第90天的腦中風復發，其結果可以為雙抗血小板藥物的治療提供更多的訊息與更強的證據。此外，ticagrelor也是一個P2Y12接受器的可逆性拮抗劑，但不同於clopidogrel的是不需要經過代謝活化。SOCRATES試驗[104]是一個隨機、雙盲的多國家試驗，研究對象是24小時內發作的急性輕微缺血性腦中風或高風險的暫時性腦缺血病人，病人隨機分配至ticagrelor(初始劑量180毫克及每日劑量90毫克每日2次)或阿斯匹靈(初始劑量300毫克及每日劑量100毫克)，各組均加上相對應的安慰劑，並觀察第90天的腦中風復發，這是預計收案人數13,600位的大型試驗，可以提供急性缺血性中風病人使用ticagrelor的療效及安全性的相關證據。

2.2.2 靜脈注射抗血小板藥物

一個 phase III 的急性缺血性腦中風治療研究[105]，以 glycoprotein IIb/IIIa receptor 抑制劑 abciximab 治療睡醒時腦中風(wake-up stroke)，結果卻顯示相較於安慰劑，使用 abciximab 的個案，出血的風險會增加。另外一個多中心隨機試驗當中[106]，兩組研究對象都在接受靜脈血栓溶解劑(alteplase)治療的 24 小時以後接受口服阿斯匹靈治療，其中一組在開始注射靜脈血栓溶解劑後 90 分鐘內給予靜脈注射阿斯匹靈。但是該研究發現，使用靜脈注射阿斯匹靈治療的組別有較高的症狀性腦出血發生率(4.3% vs 1.6 %, P=0.04)，因此目前不建議以靜脈注射抗血小板藥物治療急性缺血性腦中風。

2.2.3 結論

急性缺血性腦中風發生後 48 小時以內，給予口服較高初始劑量的阿斯匹靈可以顯著地減少死亡率以及不良預後，好處可能是來自於減少了早期的腦中風復發;證據也顯示於急性輕微缺血性腦中風或高風險的暫時性腦缺血個案，短期合併使用 clopidogrel 與阿斯匹靈，可以減少腦中風復發，並不會增加腦出血及重大出血事件發生率。

3. 首次腦中風預防

3.1 有關預防首次腦中風的抗血小板藥物療法的建議

1. 雖然證據顯示阿斯匹靈可能減少首次缺血性腦中風發生率，但也可能增加出血事件的風險(Class III, LOE A)。(新增)
2. 高心血管疾病風險的個案，醫師於衡量益處與風險後，可以考慮使用阿斯匹靈來預防首次心血管疾病或腦中風(Class I, LOE A)。(新增)
3. 低心血管疾病風險的個案，目前證據不足以顯示阿斯匹靈可以減少整體腦中風風險(Class III, LOE A)。(新增)但有證據顯示阿斯匹靈能夠減少男性心肌梗塞的危險(Class IIb, LOE A)，及些微減少女性罹患首次腦中風的危險(Class IIb, LOE B)。(更新)
4. 糖尿病但無合併其他心血管危險因子的族群，阿斯匹靈無法有效預防首次腦中風(Class III, LOE A)。(新增)
5. 抗血小板藥物使用於無症狀性周邊血管疾病(如異常 ankle brachial index < 1.0)，無法預防首次腦中風(Class III, LOE B)。(新增)
6. 於症狀性周邊血管疾病病人可使用抗血小板藥物(如阿斯匹靈、clopidogrel 或 cilostazol)來預防首次腦中風(Class IIb, LOE B)。(新增)
7. 無法使用阿斯匹靈或阿斯匹靈治療無效的病人，clopidogrel、dipyridamole、cilostazol 和 ticlopidine 未曾在無病徵人士中進行研究，因此尚未能建議用作預防首次腦中風(Class IIb, LOE C)。(更新)
8. 患有無病徵性內頸動脈狹窄(≥ 50%)的病人，建議治療心血管疾病危險因子，並考慮使用抗血小板藥物來預防首次腦中風(Class I, LOE C)。(更新)
9. 患有代謝症候群的病人應根據其危險因子採用藥物治療，包括血壓、血糖與血脂肪的控

制、蛋白尿的治療及使用抗血小板藥物(如阿斯匹靈) (Class IIa, LOE B)。

3.2 研究證據

在2000年，一個包括5項研究[107-111]的統合分析[112]，比較了52,251名服用和不服用阿斯匹靈的受試者，平均追蹤達4.6年，發現阿斯匹靈對腦中風發病率沒有影響。另一項2001年針對有心血管疾病危險因子個案的研究，發現每天服用100毫克阿斯匹靈能夠減少腦中風達33%，但在統計學上還未達到顯著的差異[113]。在一個包含了6個試驗共95,000例個案的統合分析中(Antithrombotic Trialists' Collaboration)[114]，阿斯匹靈相較於安慰劑，無法減少腦中風的發生率，且會增加出血事件。2011年在一個包含了9個試驗[115]，共100,076位研究個案的統合分析顯示阿斯匹靈可以減少主要心血管事件(RR, 0.88; 95% CI, 0.83–0.94)及缺血性腦中風(RR, 0.86; 95% CI, 0.75–0.98)，但卻會增加出血性腦中風(RR, 1.36; 95% CI, 1.01–1.82)及重大出血事件(RR, 1.66; 95% CI, 1.41–1.95)。這些研究結果顯示，一般大眾使用阿斯匹靈沒有顯著的整體好處。

但是1989年，在一個以65歲以上的健康男性為試驗對象的隨機試驗中[108,116]，共有22,071位男性隨機分配至使用阿斯匹靈(每2日使用325毫克)，經過5年追蹤，雖然沒有降低腦中風發生率，卻可以顯著減少約16%的心臟血管事件風險。而在2005年發表的WHS試驗[117]，包含39,876個從未有心血管疾病及腦中風病史的45歲以上女性，分別給予阿斯匹靈(100毫克每2日1次)或安慰劑，經過10年追蹤，發現可以些微減少9%的心血管疾病相對風險，沒有統計學差異，但是卻可以顯著地減少17%的腦中風相對風險，其中包括減少24%缺血性腦中風的相對風險，而且出血性腦中風的風險並不會顯著增加，顯示阿斯匹靈可以減少女性罹患首次腦中風的風險，但會些微增加胃腸道重大出血的發生率(RR, 1.40; 95% CI, 1.07–1.83; P=0.02)。此外，年紀大於或等於65歲以上的女性，使用阿斯匹靈可以減少26 %心血管事件風險，也可以減少30 %的缺血性腦中風風險。在同篇報告中結合多篇試驗中的女性個案所做的統合分析也顯示[117]，阿斯匹靈可減少女性罹患首次腦中風的風險，而阿斯匹靈於男性則無法預防首次腦中風。因此美國的US Preventive Services Task Force(USPSTF)指出[118]，在45歲到79歲男性使用每日75毫克的阿斯匹靈，可以預防心肌梗塞，但不能預防腦中風，而在55歲到79歲的女性使用阿斯匹靈可以預防腦中風，但不能預防心肌梗塞。但是USPSTF也建議，如果病人是10年心血管疾病高風險族群(≥10%)，就可以使用阿斯匹靈來預防心血管事件。

至於未曾腦中風的糖尿病個案，也有抗血小板藥物的相關試驗。日本的JPAD試驗[119]，2,539位從來沒有心血管疾病或腦中風病史紀錄的糖尿病個案，隨機分配至阿斯匹靈(每日81或100毫克)或安慰劑，追蹤4.37年，結果顯示使用阿斯匹靈並不能顯著減少綜合性血管事件(HR, 0.80; 95% CI, 0.58–1.10; P=0.16)及腦中風發生率(HR, 0.84; 95% CI, 0.53–1.32; P=0.44)。一個包含7個試驗，共11,618位糖尿病個案的統合分析[120]，發現使用阿斯匹靈可以些微減少約9%的主要心血管事件(RR, 0.91; 95% CI, 0.82–1.00)，但是並無法減少腦中風的發生率(RR, 0.83; 95% CI, 0.63–1.10)。但是，在之前提過的WHS試驗中，次分析發現女性有心血管疾病危險因子，如更年期、高血壓、高血脂、糖尿病、10年的心血管疾病高風險、或任兩個危險因子者，

使用阿斯匹靈可以顯著地減少腦中風的風險，特別是糖尿病人及10年心血管疾病高風險者。在JPAD的次族群分析則顯示，使用阿斯匹靈的老年人(≥ 65歲)綜合性血管事件顯著下降(HR, 0.68; 95% CI,0.46–0.99)，而且次分析發現[121]，對於有糖尿病以及控制不良的高血壓(例如收縮壓高於140 mm Hg或者是舒張壓大於90 mm Hg)，沒有使用阿斯匹靈時，腦中風發生率顯著高於血壓控制良好的病人，但高血壓控制不良的族群如使用阿斯匹靈，腦中風事件發生率與血壓控制良好的族群在統計分析上沒有顯著差異(HR, 1.64; 95% CI, 0.83–3.29)，顯示在較高風險的族群，阿斯匹靈可以預防首次腦中風。其他如高血壓合併慢性腎衰竭的病人也是高風險族群，例如estimated glomerular filtration rate <45 mL/min/1.73 m^2的個案，使用阿斯匹靈可以減少腦中風的風險(HR, 0.21; 95% CI, 0.06–0.75)，而且減少整體及心血管事件的死亡率[122]。因此美國的AHA治療指引建議[123]，如果病人是10年心血管疾病高風險者，於衡量益處與風險後，可以考慮使用阿斯匹靈來預防首次心血管疾病。2014年美國也針對女性的心血管疾病治療指引建議，在高風險的女性，例如10年心血管疾病高風險或65歲以上的女性有高血壓病史，且在高血壓控制良好的情況下，如經過評估使用阿斯匹靈預防心肌梗塞及腦中風的好處高於胃腸道出血的風險，則可以使用阿斯匹靈[124]。

阿斯匹靈也曾在周邊血管疾病的病人身上做過試驗。在一個包含了9個隨機試驗的統合分析中[125]，共有3,019位症狀性或無症狀性周邊血管疾病個案，結果顯示使用阿斯匹靈可減少36%非致死性腦中風的相對風險(RR, 0.64; 95% CI, 0.42–0.99; P=0.04)，而且不會增加重大出血事件的風險。但在AAA試驗中[126]，3,350位無症狀性周邊動脈疾病個案(ABI ≤0.95，平均0.86)，隨機分配至使用阿斯匹靈或安慰劑，追蹤8.2年後，發現阿斯匹靈無法減少心肌梗塞或腦中風。另外， POPADA試驗是一個雙盲的隨機研究[127]，收錄了1,276位糖尿病且無症狀性周邊動脈疾病(ABI≤ 0.99)的個案，這些個案從來沒有心血管疾病病史，隨機給予阿斯匹靈或安慰劑，結果仍顯示阿斯匹靈無法減少整體的心血管事件及冠狀血管疾病或腦中風所造成的死亡，也無法減少致死性腦中風，雖然可降低29%非致死性腦中風的相對風險，但結果並不顯著(RR, 0.71; 95% CI, 0.44–1.14; P=0.15)。因此，在無症狀的周邊動脈疾病個案，阿斯匹靈無顯著好處。

在CAPRIE試驗中[13]，症狀性周邊動脈疾病個案(6%曾有缺血性腦中風病史)的分析結果則顯示，clopidogrel組每年的整體心血管事件發生率是3.71%，而阿斯匹靈組為4.86%，相對風險下降23.8% (95% CI, 8.9–36.2; P=0.0028)，但是這個好處主要是來自於心肌梗塞及其他血管事件相關死亡的下降，腦中風的發生率沒有差別。

有關於cilostazol在預防首次腦中風的證據，一個包含了3,782位周邊動脈疾病個案的統合分析顯示[128]，cilostazol使用在周邊動脈疾病個案可以顯著地減少腦血管事件的風險(RR, 0.58; 95% CI, 0.43–0.78; P<0.001)，而且不會增加嚴重出血的併發症(RR, 1.00; 95% CI, 0.66–1.51; P=0.996)。這個分析的主要試驗是CASTLE試驗，共1,435位症狀性周邊動脈疾病個案，其中90%沒有腦中風病史，隨機分配至cilostazol每日兩次100毫克或安慰劑，經過36個月後，有超過60%的個案停止試驗用藥，卻可發現cilostazol的腦中風發生率是3.2%，而安慰劑組則是6.1% (P<0.05)，顯示cilostazol在症狀性的周邊動脈疾病的病患可能可以預防腦中風。

於2002年，一項世代研究結果顯示[129]，無症狀性頸動脈狹窄是腦中風的高風險族群，狹窄程度0–49 %者的同側腦中風每10年發生率為5.7%，而狹窄程度50–99 %者的同側腦中風每10年發生率高達9.3%。另一世代研究追蹤無症狀性頸動脈狹窄程度達60–99 %的個案，平均追蹤時間為34個月，發現每年同側腦梗塞或暫時性腦缺血發生率是3.1%[130]。近年隨著藥物治療的進展，例如降血壓藥物、statin及抗血小板藥物等，無症狀性的頸動脈狹窄發生腦中風的機會已逐年下降[131,132]。在2010年的一個世代研究[132]，觀察無症狀性頸動脈狹窄程度達50–99 %的個案發生血管事件的風險，其中90%以上服用抗血小板藥物，80%以上服用statin及降血壓藥。該研究顯示每年同側缺血性腦中風或暫時性腦缺血的發生率是2.1%。在一個觀察性研究中[133]，追蹤477位頸動脈狹窄70–99%的個案計至少兩年，使用抗血小板藥物的個案有顯著較低的腦中風風險(HR, 0.45; 95% CI, 0.31–0.66)。因此在美國AHA的治療指引指出[123]，針對無症狀性頸動脈狹窄的個案，除了治療腦中風危險因子外，也應給予阿斯匹靈預防腦中風。

美國國家膽固醇教育計畫(NCEP ATP III)[134]及聯合國家委員會(JNC7)[135]建議積極控制造成代謝症候群的各項危險因子應包括生活習慣的改變及藥物的使用。日本的研究指出，美國人冠心病的發生率是亞洲人的4倍，服用阿斯匹靈預防冠心病的效益較高，但亞洲人出血性腦中風的發生率為美國人的3至4倍，預防性服用阿斯匹靈恐增加出血機會，發生出血事件的風險大約是未使用者的1.5倍[136]。因此，在考量預防首次腦中風的抗血小板藥物療法時，應該與目前所知心血管疾病初級預防的證據合在一起檢視，並考慮可能的副作用風險與人種間的差異。

參考文獻

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324(7329):71-86.
2. Algra A, van Gijn J. Aspirin at any dose above 30 mg offers only modest protection after cerebral ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60(2):197-9.
3. Farrell B, *et al*. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(12):1044-54.
4. Antiplatelet Trialists' Collaboration.Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308(6921):81-106.
5. Johnson ES, *et al.* A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999;159(11):1248-53.
6. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325(18):1261-6.
7. Gorelick, P.B. and S.M. Weisman, *Risk of hemorrhagic stroke with aspirin use: an update.* Stroke, 2005. **36**(8): p. 1801-7.
8. He J, *et al*. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;280(22):1930-5.
9. Campbell CL, *et al*. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. JAMA 2007;297(18):2018-24.
10. Serebruany VL, *et al.* Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. Am J Cardiol 2005;95(10):1218-22.

11. Shinohara Y, *et al.* II. Cerebral infarction/transient ischemic attack (TIA). *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20(4 Suppl):S31-73.
12. Weisman SM, Graham DY. *Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. Arch Intern Med* 2002;162(19):2197-202.
13. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348(9038):1329-39.
14. Sacco RL, *et al.* Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359(12):1238-51.
15. Gotoh F, *et al.* Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000;9(4):147-57.
16. Shinohara Y, *et al.* Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010;9(10):959-68.
17. Uchiyama S, *et al.* Benefit of cilostazol in patients with high risk of bleeding: subanalysis of cilostazol stroke prevention study 2. *Cerebrovasc Dis* 2014;**37**(4):296-303.
18. Kim JS, *et al.* Cilostazol research in Asia: can it be applied to European and American patients? *Int J Stroke* 2015;10(Suppl 1):1-9.
19. Diener HC, *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.
20. Bhatt DL, *et al.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354(16):1706-17.
21. Derdeyn CP, *et al.* Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 2014; 383(9914):333-41.
22. The SPS3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367(9):817-25.
23. Lee M, *et al.* Risk-benefit profile of long-term dual- versus single-antiplatelet therapy among patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159(7):463-70.
24. Brott TG, *et al.* 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Stroke* 2011;42(8):e464-540.
25. The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study (ESPS): Principal end-points. *Lancet* 1987;2(8572):1351-4.
26. Diener HC, *et al.* European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143(1-2):1-13.
27. The ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9523):1665-73.
28. Gent M, *et al.* The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1(8649):1215-20.
29. Hass WK, *et al.* For Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989;321(8):501-7.
30. Gorelick PB, *et al.* Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: a randomized trial. *JAMA* 2003;289(22):2947-57.
31. Kernan WN, *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(7):2160-236.
32. Wiviott SD, *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001-15.
33. Bavishi C, *et al.* Meta-Analysis of Comparison of the Newer Oral P2Y12 Inhibitors (Prasugrel or Ticagrelor) to

Clopidogrel in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2015;116(5):809-17.
34. Wallentin L, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045-57.
35. James SK, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2012;125(23):2914-21.
36. Durand-Zaleski I, Bertrand M. The value of clopidogrel versus aspirin in reducing atherothrombotic events: the CAPRIE study. *Pharmacoeconomics* 2004;22(Suppl 4):19-27.
37. Pezalla E, *et al.* Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(12):1038-9; author reply 1039.
38. Gilard M, *et al.* Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(3):256-60.
39. Yano H, *et al.* Influence of omeprazole and famotidine on the antiplatelet effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes: a prospective, randomized, multicenter study. *Circ J* 2012;76(11):2673-80.
40. Steinhubl SR, *et al.* Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(19):2411-20.
41. Yusuf S, *et al.* Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345(7):494-502.
42. Gorelick PB, *et al.* Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke* 2008;39(8):2396-9.
43. De Silva DA, *et al.* Intracranial large artery disease among OCSP subtypes in ethnic South Asian ischemic stroke patients. *J Neurol Sci* 2007;**260**(1-2):147-9.
44. Wang Y, *et al.* Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study. *Stroke* 2014;45(3):663-9.
45. Chimowitz MI, *et al*. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. N Engl J Med 2005;352(13):1305-16.
46. Kasner SE, *et al.* Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006;113(4):555-63.
47. Zaidat OO, *et al.* The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis. *Neurology* 2008;70(17):1518-24.
48. Liu L, *et al.* Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAS: Subgroup analysis of CHANCE. *Neurology* 2015;85(13):1154-62.
49. Kwon SU, *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.
50. Kwon SU, et al. Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *Stroke* 2011;42(10):2883-90.
51. Toyoda K, *et al.* Protocol for Cilostazol Stroke Prevention Study for Antiplatelet Combination (CSPS.com): a randomized, open-label, parallel-group trial. *Int J Stroke* 2015;10(2):253-8.
52. Di Tullio MR, *et al*. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996;335(19):1464; author reply 1464-5.
53. Cohen A, *et al.* Aortic plaque morphology and vascular events: a follow-up study in patients with ischemic stroke. FAPS Investigators. French Study of Aortic Plaques in Stroke. *Circulation* 1997;96(11):3838-41.
54. Kronzon I, Tunick PA. Aortic atherosclerotic disease and stroke. *Circulation* 2006;114(1):63-75.
55. Amarenco P, *et al*. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992;326(4):221-5.
56. Yoshimura S, *et al.* Ulcerated plaques in the aortic arch contribute to symptomatic multiple brain infarction. *J*

Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81(12):1306-11.
57. Dressler FA, *et al.* Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):134-8.
58. Ferrari E, *et al.* Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(5):1317-22.
59. Nishiga M, *et al.* Effects of medical treatment on the prognosis and risk of embolic events in patients with severe aortic plaque. *J Atheroscler Thromb* 2013;20(11):821-9.
60. Tunick PA, *et al.* Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 2002;90(12):1320-5.
61. Amarenco P, *et al.* Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke* 2014;45(5):1248-57.
62. Bonello L, *et al.* Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(12):919-33.
63. Collet JP, *et al.* Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;367(22):2100-9.
64. Depta JP, *et al.* Clinical outcomes using a platelet function-guided approach for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2012;43(9):2376-81.
65. Lee M, *et al.* Is clopidogrel better than aspirin following breakthrough strokes while on aspirin? A retrospective cohort study. *BMJ Open* 2014;4(12):e006672.
66. Kim JT, *et al.* Different Antiplatelet Strategies in Patients With New Ischemic Stroke While Taking Aspirin. *Stroke* 2016;47(1):128-34.
67. January CT, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130(23):2071-104.
68. Camm AJ, *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33(21):2719-47.
69. 台灣腦中風學會. 腦中風危險因子防治指引：心房纖維顫動. 2012. The article is availabe at http://www.stroke.org.tw/download/guideline/guideline_001.pdf.
70. Singer DE, *et al.* Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;**133**(6 Suppl):546S-92S.
71. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360(20):2066-78.
72. Hylek EM, *et al.* Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115(21):2689-96.
73. Hansen ML, *et al.* Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170(16):1433-41.
74. Fisher M, Loscalzo J. The perils of combination antithrombotic therapy and potential resolutions. *Stroke* 2011;42(2):278-81.
75. Heidbuchel H, *et al.* Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17(10):1467-507.
76. Osherov AB, *et al.* Incidence of early left ventricular thrombus after acute anterior wall myocardial infarction in the primary coronary intervention era. *Am Heart J* 2009;157(6):1074-80.
77. Solheim S, *et al.* Frequency of left ventricular thrombus in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2010;106(9):1197-200.
78. Schwalm JD, *et al.* Warfarin after anterior myocardial infarction in current era of dual antiplatelet therapy: a randomized feasibility trial. *J Thromb Thrombolysis* 2010;30(2):127-32.

79. Hurlen M, *et al*. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347(13):969-74.
80. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4):1004-9.
81. Freudenberger RS, *et al.* Risk of thromboembolism in heart failure: an analysis from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation* 2007;115(20):2637-41.
82. Homma S, *et al.* Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012;366(20):1859-69.
83. Lee M, et al. Risk-benefit profile of warfarin versus aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm: a meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2013;6(2):287-92.
84. Szekely P. Systemic Embolism and Anticoagulant Prophylaxis in Rheumatic Heart Disease. *Br Med J* 1964;1(5392):1209-12.
85. Coulshed N, *et al.* Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J* 1970;32(1):26-34.
86. Silaruks S, *et al.* A prognostic model for predicting the disappearance of left atrial thrombi among candidates for percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**(5):886-91.
87. Bonow RO, *et al.* 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 2008;118(15):e523-661.
88. Mok CK, *et al.* Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *Circulation* 1985;72(5):1059-63.
89. Cannegieter SC, *et al.* Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89(2):635-41.
90. Nkomo VT, *et al.* Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368(9540):1005-11.
91. Nishimura RA, *et al.* Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 1985;313(21):1305-9.
92. Avierinos JF, *et al.* Cerebral ischemic events after diagnosis of mitral valve prolapse: a community-based study of incidence and predictive factors. *Stroke* 2003;34(6):1339-44.
93. Kizer JR, *et al.* Mitral annular calcification, aortic valve sclerosis, and incident stroke in adults free of clinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Stroke* 2005;36(12):2533-7.
94. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349(9066):1641-9.
95. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349(9065):1569-81.
96. Suri MF, *et al.* Safety and tolerability of 600 mg clopidogrel bolus in patients with acute ischemic stroke: preliminary experience. *Med Sci Monit* 2008;14(10):PI39-44.
97. Lee YS, *et al.* Cilostazol in Acute Ischemic Stroke Treatment (CAIST Trial): a randomized double-blind non-inferiority trial. *Cerebrovasc Dis* 2011;32(1):65-71.
98. Shimizu H, *et al.* Cilostazol for the prevention of acute progressing stroke: a multicenter, randomized controlled trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22(4):449-56.
99. Dengler R, *et al.* Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9(2):159-66.
100. Kennedy J, *et al.* Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007;6(11):961-9.
101. Wang Y, *et al.* Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*

2013;369(1):11-9.
102. Wong KS, *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.
103. Johnston SC, *et al.* Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) trial: rationale and design. *Int J Stroke* 2013;8(6):479-83.
104. Johnston SC, *et al.* Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes (SOCRATES) trial: rationale and design. *Int J Stroke* 2015;10(8):1304-8.
105. Adams HP Jr, *et al*. Treating patients with 'wake-up' stroke: the experience of the AbESTT-II trial. *Stroke* 2008;39(12):3277-82.
106. Zinkstok SM, Roos YB, on behalf of the ARTIS investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9843):731-7.
107. Peto R, *et al.* Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6618):313-6.
108. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321(3):129-35.
109. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268(10):1292-300.
110. Hansson L, *et al.* for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351(9118):1755-62.
111. Meade T. Low dose warfarin and aspirin in preventing IHD. *Practitioner* 1998;242(1592):799-803.
112. Hart RG, *et al.* Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol* 2000;57(3):326-32.
113. Collaborative Group of the Primary Prevention Project(PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001;357(9250):89-95.
114. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849-60.
115. Raju N, *et al.* Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 2011;124(7):621-9.
116. Robinson JG, *et al.* Benefits associated with achieving optimal risk factor levels for the primary prevention of cardiovascular disease in older men. *J Clin Lipidol* 2012;6(1):58-65.
117. Ridker PM, *et al.* A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352(13):1293-304.
118. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150(6):396-404.
119. Ogawa H, *et al.* Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(18):2134-41.
120. Butalia S, *et al.* Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:25.
121. Soejima H, *et al.* Aspirin reduces cerebrovascular events in type 2 diabetic patients with poorly controlled blood pressure. Subanalysis from the JPAD trial. *Circ J* 2012;76(6):1526-32.
122. Jardine MJ, *et al.* Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(12):956-65.
123. Meschia JF, *et al.* Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(12):3754-832.
124. Bushnell C, *et al.* Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from

the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(5):1545-88.

125. Berger JS, *et al*. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009;301(18):1909-19.
126. Fowkes FG, *et al*. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303(9):841-8.
127. Belch J, *et al*. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
128. Uchiyama S, *et al*. Stroke prevention by cilostazol in patients with atherothrombosis: meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;18(6):482-90.
129. Nadareishvili ZG, *et al*. Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Arch Neurol* 2002;59(7):1162-6.
130. Abbott AL, *et al*. Embolic signals and prediction of ipsilateral stroke or transient ischemic attack in asymptomatic carotid stenosis: a multicenter prospective cohort study. *Stroke* 2005;36(6):1128-33.
131. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke* 2009;40(10):e573-83.
132. Marquardt L, *et al*. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study. *Stroke* 2010;41(1):e11-7.
133. King A, *et al*. The effect of medical treatments on stroke risk in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2013;44(2):542-6.
134. Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
135. Chobanian AV, *et al*. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
136. De Berardis G, *et al*. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012;307(21):2286-94.

附件 Appendices

美國心臟協會（American Heart Association）證據等級及建議強度認定標準

SIZE OF TREATMENT EFFECT

ESTIMATE OF CERTAINTY (PRECISION) OF TREATMENT EFFECT	CLASS I *Benefit >>> Risk* Procedure/Treatment **SHOULD** be performed/administered	CLASS IIa *Benefit >> Risk* *Additional studies with focused objectives needed* **IT IS REASONABLE** to perform procedure/administer treatment	CLASS IIb *Benefit ≥ Risk* *Additional studies with broad objectives needed; additional registry data would be helpful* Procedure/Treatment **MAY BE CONSIDERED**	CLASS III *No Benefit* or CLASS III *Harm* Procedure/Test / Treatment COR III: No benefit — Not Helpful / No Proven Benefit COR III: Harm — Excess Cost w/o Benefit or Harmful / Harmful to Patients
LEVEL A Multiple populations evaluated* Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses	■ Recommendation that procedure or treatment is useful/effective ■ Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses	■ Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective ■ Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses	■ Recommendation's usefulness/efficacy less well established ■ Greater conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses	■ Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful ■ Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses
LEVEL B Limited populations evaluated* Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies	■ Recommendation that procedure or treatment is useful/effective ■ Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies	■ Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective ■ Some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies	■ Recommendation's usefulness/efficacy less well established ■ Greater conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies	■ Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful ■ Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies
LEVEL C Very limited populations evaluated* Only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care	■ Recommendation that procedure or treatment is useful/effective ■ Only expert opinion, case studies, or standard of care	■ Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective ■ Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care	■ Recommendation's usefulness/efficacy less well established ■ Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care	■ Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful ■ Only expert opinion, case studies, or standard of care
Suggested phrases for writing recommendations	should is recommended is indicated is useful/effective/beneficial	is reasonable can be useful/effective/beneficial is probably recommended or indicated	may/might be considered may/might be reasonable usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established	COR III: No Benefit is not recommended is not indicated should not be performed/administered/other is not useful/beneficial/effective COR III: Harm potentially harmful causes harm associated with excess morbidity/mortality should not be performed/administered/other
Comparative effectiveness phrases†	treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B treatment A should be chosen over treatment B	treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B it is reasonable to choose treatment A over treatment B		

資料來源: Methodology Manual and Policies From the ACCF/AHA Task Force on Practice Guidelines 2010.