

急性腦梗塞與暫時性腦缺血之抗血小板藥物選擇： 及早掌握機會、快速勝利得分

陳志昊、湯頌君、蔡力凱、鄭建興

臺大醫院 神經部暨腦中風中心

1. 前 言

身為第一線面對急性中風的臨床醫師，應該常會遇到以下的情境，60歲男性，約6小時前突發一側肢體輕微無力，NIHSS是3分，已超過可以施打靜脈血栓溶解劑的適應症，又缺乏大血管阻塞的證據，這時急診科醫師請教您，是否就處方一顆aspirin、生理食鹽水滴注、等待住院即可？你的回答會是什麼呢？根據什麼理由呢？

雖然使用抗血小板藥物(例如：aspirin)來預防缺血性腦中風再發生，幾乎是所有臨床醫師的反射動作，但該用哪種藥、針對哪些病人、以及該用多久卻又是更深一層的學問，對於每日大量處理腦中風的神經科醫師來說特別需要了解。本文特別要討論的是那些發生「輕度急性腦梗塞」(常見定義為NIHSS分數 \leq 3分)或「暫時性腦缺血」(transient ischemic attack, TIA)的病人，因為他們可能並不符合接受急性溶栓治療的條件(無論是靜脈注射血栓溶解劑rt-PA、或者血管內取栓術)，但根據文獻指出，這些病人其實在3個月內再中風的危險機會高達10-15%^{1,2}，而且最好發於前2至7天之間，因此這些病人的早期用藥其實至為重要，有時光是一顆aspirin的保護效果可能不夠，還得考慮併用兩種抗血小板藥物才行，但用太強、或合併

使用太久又怕有出血等副作用，也因此需要大型臨床試驗來回答這些問題。所幸相關研究於這十年內陸續發表，以下就針對急性腦梗塞與暫時性腦缺血的抗血小板藥物臨床試驗做一系列回顧。

2. 臨床研究實證

2-1. 早期Aspirin研究

在急性腦梗塞時馬上使用口服抗血小板藥物，在現在的臨床醫師看來已成共識。但在20年前，其實這答案還未定論，當時甚至有一派說法覺得在急性時可以使用抗凝血劑(例如：heparin)來有效抑制血栓，而對於aspirin應用在急性腦梗塞上的效果是否能如同在急性冠心症上，也還不確定。因此當時同時進行了兩項大型隨機、非盲、介入性研究，分別是由英國主導、在歐美亞非各國收案的International Stroke Trial (IST)³，以及由中國進行的Chinese Acute Stroke Trial (CAST)⁴，都同樣收案將近兩萬人，並且都在腦中風發病後48小時內給予aspirin，在IST中aspirin劑量為每日300毫克、CAST則為每日160毫克。兩研究的設計方法雖有不同，但結論同樣看到使用aspirin者相較安慰劑，可減少病患發病後2至4週內的腦梗塞復發率(IST：

通訊作者：陳志昊醫師 臺大醫院神經部暨腦中風中心
E-mail: antonyneuro@gmail.com

DOI: 10.6318/FJS.201906_1(1).0004

兩週內為2.8%比3.9%， $P < 0.01$ ；CAST：4週內為1.6%比2.1%， $P = 0.01$ ）、並些微降低死亡率(IST：9.0%比9.4%；CAST：3.3%比3.9%， $P = 0.04$)，同時並不會增加出血性腦中風(IST：0.9%比0.8%；CAST：1.1%比0.9%)。

在整合上述CAST及IST的一個統合分析顯示(這兩個試驗佔了98%收納人數)⁵，早期(<14天內)使用aspirin，可以顯著降低死亡與殘障5% (number need to benefit = 79)，下降23%的腦梗塞復發(number need to benefit = 140)，但換來的代價是的卻是會增加23%的症狀性腦出血(number need to harm = 574)。若把缺血及出血性腦中風綜合起來計算的話，則aspirin整體來說可以下降12%的再中風機會(number need to benefit = 200)。幾點值得注意：(1)早期的研究沒有要求一定要在收案前做過腦部電腦斷層(IST 33%、CAST 12%沒做)，因此是否可能誤收治了腦出血的病人其實不得而知；(2)早期研究沒有區分是否為心因性中風，也因此有事後分析發現，在這兩大試驗裡的非心房顫動的病患中，使用aspirin可有效降低中風($P = 0.0003$)，但在已知心房顫動的病患中，使用aspirin與否則沒明顯差異⁶。

無論如何，早年的這兩個研究已為急性腦中風病患使用aspirin奠下明確的實證基礎，而且自2000年以降，靜脈注射血栓溶解劑(rt-PA)成了急性治療的顯學，因此有好一段時間沒有其他大規模的急性抗血小板藥物研究。但觀念仍繼續演變，從一藥通殺的作法進展到「客製化」的研究假說，特別是針對那些較不符合傳統上急性溶栓(施打rt-PA或動脈內取栓)適應症的輕度腦梗塞或暫時性腦缺血的病患，去看哪些藥物對這類型病患族群會更有益。

2-2. 愈早、愈快(FASTER and EARLY)!

追隨著冠狀動脈治療成功的腳步，急性腦梗塞研究也試著想使用雙抗血小板藥物(dual anti-platelet therapy)來治療，其中較有名的研究應該是發表於2004年的MATCH試驗⁷，

其比較連續使用18個月的aspirin 75毫克加上clopidogrel 75毫克、與單用clopidogrel 75毫克兩組的效果，但發現雙抗血小板藥物組並沒有在主要試驗終點(降低腦梗塞、心肌梗塞、血管因子死亡等)明顯優於單一抗血小板藥物組，反倒造成統計上顯著較多的腦出血。此研究最大敗筆可以歸因於「太晚給藥」了，腦中風後復發或惡化之高危險期是在一週之內，但該試驗病人從指標中風事件之後到收案時間之平均時間竟然是26天！也難怪這研究看不到好處，反倒可能因為雙重用藥時間拉長而增加了出血的危險。

有了這樣的「後見之明」，接下來的試驗就著重在「早期給藥」以及「慎選病人」之上(參見表1及表2)。在2007年發表、於加拿大和美國收案進行的Fast Assessment of Stroke and Transient ischaemic attack to prevent Early Recurrence (FASTER)試驗⁸，主要收納40歲以上發生輕度腦梗塞(NIHSS ≤ 3)或暫時性腦缺血(≥ 5 分鐘)者，且須在症狀發生起24小時內接受治療，介入組藥物為每日75毫克之clopidogrel加上81毫克之aspirin，對照組則為每日81毫克之aspirin，同樣使用90天、且同樣在第一日都使用起始劑量(clopidogrel 300毫克、aspirin 162毫克)。本研究一共收納392位病患，平均給藥時間為8小時左右，結果顯示使用雙抗血小板藥物比單一組稍微降低90天內之所有中風(風險比為0.7，95%信賴區間0.3–1.2， $P = 0.19$)，顱內出血的風險稍高1% ($P = 0.5$)，而整體症狀性出血的風險則顯著增加3% ($P = 0.03$)。本研究雖然沒有直接顯示使用雙重抗血小板藥的優勝之處，但至少證明愈早開始、且短期內使用並不會增加腦出血風險，也為之後的更大試驗鋪下道路。

另一項研究則是在2010年發表、於德國46家醫學中心進行的Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY)試驗⁹，研究概念是將一

表1 急性腦梗塞或短暫腦缺血的抗血小板藥物試驗特點比較

	FASTER	CHANCE	POINT	EARLY	TARDIS	SOCRATES
地區	加拿大、美國	中國	北美、歐洲、澳洲、紐西蘭	德國	英國、丹麥、喬治亞、紐西蘭	33國
人數	392	5,170	4,881	543	3,096	13,199
納入條件	≥40歲	≥40歲	≥18歲	≥18歲	≥50歲	≥40歲
年齡	<24小時	<24小時	<12小時	<24小時	<48小時	<24小時
症狀發生至開始治療	腦梗塞：NIHSS≤3 短暫腦缺血：≥5分鐘	腦梗塞：NIHSS≤3 短暫腦缺血：ABCD ² ≥4	腦梗塞：NIHSS≤3 短暫腦缺血：ABCD ² ≥4	腦梗塞：NIHSS≤20	腦梗塞：NIHSS不限 短暫腦缺血：≥10分鐘	腦梗塞：NIHSS≤5 短暫腦缺血：ABCD ² ≥4
男性	52.8%	66.2%	55.0%	62.4%	62.8%	50.9%
平均年齡(歲)	68.1 (13.1)	介入組63 (55-72) 對照組62 (54-71) 平均 13小時	介入組65 (37-96) 對照組65 (56-74) 平均 7小時	介入組68 (27-95) 對照組69 (24-90)	介入組69.1 (9.9) 對照組68.9 (10.3) 中位數29.3 (21.8-39.6)小時	介入組65.8 (11.2) 對照組65.9 (11.4) <12小時：36.5%
症狀發生至開始治療時間	中位數 8.2-9.1小時			--		
急性腦梗塞或短暫腦缺血比例	--	急性腦梗塞：72.1% 短暫腦缺血：27.9%	急性腦梗塞：56.8% 短暫腦缺血：43.2%	--	急性腦梗塞：71.7% 短暫腦缺血：27.1%	急性腦梗塞：73.2% 短暫腦缺血：26.8%
腦梗塞初始NIHSS	中位數1	--	中位數2	中位數3	平均4.0	NIHSS>3: 32.1%
介入組藥物	Clopidogrel第1日300毫克，第2-90日75毫克 Aspirin第1日162毫克，第2-90日81毫克	Clopidogrel第1日300毫克，第2-90日75毫克 Aspirin第1日75-300毫克，第2-21日75毫克	Clopidogrel第1日600毫克，第2-90日75毫克 Aspirin第1-90日50-325毫克(建議第1-5日162毫克，接著每日81毫克)	Aspirin 25毫克 +Dipyridamole長效型200毫克每日2次，第1-90日	Clopidogrel第1日300毫克，第2-90日75毫克 Dipyridamole長效型200毫克每日2次，一般型100毫克每日3-4次 Aspirin第1日300毫克，第2-90日75毫克 選擇Clopidogrel或Aspirin+Dipyridamole(用法同上)	Ticagrelor第1日180毫克，第2-90日90毫克每日2次 Aspirin第1日300毫克，第2-90日100毫克
對照組藥物	Aspirin第1日162毫克，第2-90日81毫克	Aspirin第1日75-300毫克，第2-90日75毫克	Aspirin第1-90日50-325毫克(建議第1-5日162毫克，接著每日81毫克)	Aspirin第1-7日100毫克，第8-90日Aspirin 25毫克+Dipyridamole長效型200毫克每日2次		
主要試驗終點	90日內所有中風	90日內所有中風	90日內所有中風、心肌梗塞、死亡	90日的modified Rankin Scale	90日內所有中風、短暫腦缺血	90日內所有中風、心肌梗塞、死亡
參考文獻	[8]	[10]	[11]	[9]	[13]	[15]

表2 急性腦梗塞或短暫腦缺血的抗血小板藥物試驗結果比較

	FASTER	CHANCE	POINT	EARLY	TARDIS	SOCRATES
主要試驗終點	所有中風的風險： 0.70 (P=0.19)	所有中風的風險： 0.68 (P<0.001)	所有中風、心肌梗塞、死亡的風險： 0.75 (P=0.02)	90日的modified Rankin Scale為0-1之差距： 4.1% (P=0.45)	所有中風、短暫腦缺血的風險： 0.90 (P=0.47)	所有中風、心肌梗塞、死亡： 0.89 (P=0.07)
次要試驗終點	所有中風、心肌梗塞、心血管死亡的風險： 0.70 (P=0.28)	所有中風、心肌梗塞、心血管死亡的風險： 0.69 (P<0.001)	所有中風的風險： 0.74 (P=0.01)	所有中風、心肌梗塞、主要出血、死亡的風險： 0.73 (P=0.20)	所有中風的風險： 1.05 (P=0.79)	所有中風的風險： 0.86 (P=0.03)
		腦梗塞中風的風險： 0.67 (P<0.001)	腦梗塞中風的風險： 0.72 (P=0.01)		腦梗塞中風的風險： 0.89 (P=0.56)	腦梗塞中風的風險： 0.87 (P=0.046)
		心肌梗塞的風險： 0.97 (P=0.94)	心肌梗塞的風險： 1.44 (P=0.46)		死亡的風險： 0.89 (P=0.69)	心肌梗塞的風險： 1.20 (P=0.55)
		死亡的風險： 0.69 (P<0.001)	血管疾病死亡的風險： 0.74 (P=0.01)			血管疾病死亡的風險： 1.18 (P=0.48)
出血事件	顱內出血增加1% (P=0.5)	腦出血的風險： 1.01 (P=0.98)	腦出血的風險： 1.68 (P=0.47)		顱內出血的風險： 3.14 (P=0.026)	顱內出血的風險： 0.68 (P=0.30)
	症狀性出血增加3% (P=0.03)	嚴重出血風險： 0.94 (P=0.94)	嚴重出血風險： 2.32 (P=0.02)		嚴重出血風險： 2.23 (P=0.0063)	嚴重出血風險： 0.84 (P=0.70)

組分為早期組、前24小時內就直接使用雙抗血小板藥物(每日25毫克aspirin與每日兩次200毫克緩釋型dipyridamole 200毫克)，與晚期組、前7天先單用每日100毫克aspirin、第8天再改成上述雙抗血小板藥物，同樣使用90天之後，看臨床上有較佳預後者之比例。其收納條件較寬，只要是中風嚴重程度在NIHSS \leq 20分者皆可納入，但最終收案之平均NIHSS僅為3分。此研究結果發現早期組比晚期組多4.1%的較佳預後(56.4%比52.4%， $P=0.45$)，在綜合終點(所有中風、心肌梗塞、主要出血、死亡等)上，早期組相較晚期組的風險比為0.73 ($P=0.20$)，但兩組在一周之後發生事件曲線就明顯拉開，暗示早期用藥組在一周之後的長期好處較為明顯。不過早期用藥組換來的代價是副作用較多，特別是前一周發生的頭痛，這也和臨床上我們給病人使用經驗上頗像，只要能夠忍受過前幾天的副作用，之後長期吃即尚可適應。

總的來說，這兩試驗主要終點雖然沒達到顯著，但都顯示出早期使用雙抗血小板的安全性。而且一項把EARLY與FASTER合起來的統合分析顯示，雙抗血小板比起單用aspirin，在綜合終點上都有保護作用(風險比0.68， $P=0.01$)，雖然主要效果是由FASTER試驗所貢獻的⁹。

2-3. 抓住大好機會(CHANCE)

如上所述，到底aspirin與clopidogrel併用能否在急性中風帶來好處仍未得到強而有力的證據，也因此於2013年發表的Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Nondisabling Cerebrovascular Events (CHANCE)試驗的成功¹⁰，就帶給臨床工作者一劑強心針。但CHANCE之所以會成功，並非只是“by chance”，而是有精心調配後的概念，也值得臨床工作者仔細參考。

CHANCE試驗是由中國主導進行的多中心臨床試驗，招募40歲以上發生輕度腦梗塞(NIHSS \leq 3)或暫時性腦缺血(ABCD²分數

≥ 4)者，且須在症狀發生起24小時內接受治療，介入組藥物為前21日使用每日75毫克之clopidogrel加上75毫克之aspirin、第22至90天單用每日75毫克之clopidogrel，對照組則為每日均使用75毫克之aspirin共90日，兩組都在第一日使用起始劑量(clopidogrel 300毫克、aspirin 75至300毫克之間)。試驗終點為90日內所有新發生中風事件(缺血及出血)。本研究共收納5,170人，有28%是因暫時性腦缺血而收案，而平均給藥時間為症狀發生後13小時。在結果面來看，雙抗血小板組可顯著下降32%的中風復發(8.2%比11.7%，number need to treat = 29)，而且並不會增加腦出血(0.3%比0.3%)或嚴重出血(0.2%比0.2%)的風險。

本研究有幾點特別值得注意。首先，本研究掌握了「早期給藥」以及「慎選病人」的兩大原則，在指標事件發生後24小時內馬上速效給藥，也因此中風復發在兩試驗組中差異最明顯的時期就是前幾天(first few days)，之後兩組就保持穩定差距了，而且在次分析上，平均給藥時間 >12 小時組，在數據上仍比 <12 小時組有稍高之再中風率(雖未達統計上顯著)，這些暗示著就算在輕微腦梗塞或暫時性腦缺血的病人，前幾天、甚至前幾小時乃是動脈硬化斑塊最不穩定、最容易在製造出血栓的時期，因此及早投藥仍是有好處的。此外在慎選病人上，此試驗收納的都是症狀較輕者，故比較不會發生腦梗塞後出血性變化，這點也是和之前一些研究的不同之處。再者，本研究試驗組真正使用雙抗血小板用藥的時期只有21天，不像之前動輒連續3個月、甚至一年半載，因此沒有增加出血風險，這點或許可以和下面的POINT試驗相比較。

2-4. 是否來到決勝點(POINT)?

雖然有了CHANCE試驗振奮人心的結果，但畢竟實務考量上，這研究完全在中國境內執行，其中風照顧體系、以及中風危險因子的控制程度與西方國家不盡相同，此外，CYP2C19

是讓clopidogrel此一前驅藥轉換成活性成分的酵素，而由於基因多型性之故，東亞人相較西方人有較高比率其CYP2C19功能較差，進而降低其抑制血小板的能力。因此學者們就會對此試驗的外推性存疑，需等待更大規模的跨國研究來相呼應，而在2018年發表的Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT)試驗就可作為重要的比較¹¹。

POINT是由北美、歐洲、紐澳等地進行的多中心臨床試驗，招募18歲以上發生輕度腦梗塞(NIHSS \leq 3)或暫時性腦缺血(ABCD²分數 \geq 4)者，且須在症狀發生起12小時內接受治療，共服藥90日，介入組藥物為每日使用75毫克之clopidogrel (首日起始劑量600毫克)、加上50–325毫克(建議前1–5日162毫克、6–90日為81毫克)之aspirin，對照組則為每日均單用aspirin (與介入組建議劑量相同)。試驗終點為90日內所有重大缺血事件(腦梗塞、心肌梗塞和死亡)。本研究共收納4,881人，有43%是因暫時性腦缺血而收案，而平均給藥時間為症狀發生後7小時。在結果面來看，雙抗血小板組可顯著下降25%的重大缺血事件(5.0%比6.5%，風險比0.75，P=0.02)，但卻付出了超過兩倍的重大出血風險(0.9%比0.4%，風險比2.32，P=0.02)。

雖然表面上看來這研究有利有弊互相抵銷，很難證明雙抗血小板用藥的好處，但解讀上卻需要仔細留意。首先，在好處上，絕大多數被預防的事件都是腦梗塞，這也是神經科醫師最關注的重點，因此可視為有臨床上重要好處。另一方面，雖然安全事件定義為重大出血，但其中大多數為全身性出血而非顱內出血，真正的腦出血在兩組之間並無顯著差異(0.2%比0.1%，P=0.47)。再者，經分析後也發現，雙抗用藥的好處在前7天內、或前30天內更為明顯，但出血風險則是在8–90天才比較明顯。這點可以拿來和上述的CHANCE作比較，很可能因為CHANCE只有合併用藥21天，因此並無增加出血的風險。POINT雖有較

高的clopidogrel起始劑量(600毫克)，但根據文中表示出血是在後期比較明顯，則可推測可能是因為雙抗用藥合併使用較長(POINT 90天、CHANCE 21天)，才導致出血風險較高。

之前有人質疑的CYP2C19帶因比率不同導致的藥物代謝差異，在先前CHANCE試驗的事後分析發現，不管是否loss-of-function不會影響合併用藥對於出血的風險¹²，而在本POINT試驗裡並無預先設定好了CYP2C19次族群，只能從種族之次族群分析中並無明顯交互作用稍微推論，或許這並不是明顯的影響因子。另外，POINT試驗裡有將近一半病患收案指標事件是暫時性腦缺血，而且整個試驗的終點事件發生率(5~6%)比之前CHANCE (8~11%)較低，因此也要小心或許有一部份收案病患並沒有實際發生腦缺血，而是stroke mimic。整體來說，POINT試驗仍提供了很有價值的資料，讓臨床醫師能更針對病患作個別化醫療，慎選病人、小心用藥。

2-5. TARDIS能否突破時空？

TARDIS這字詞對台灣人或許比較陌生，但這其實是英國長青科幻電視劇「Doctor Who」裡的時間機器和太空飛行器，能將乘客輸送到任何時間中宇宙裡的任何一處，因此也成了該電視劇的經典象徵之一。或許這正是為何英國研究者以此命名本臨床試驗(Triple Antiplatelets for Reducing Dependency after Ischaemic Stroke, TARDIS)：如果雙抗血小板用藥有效，那三種合併(aspirin、dipyridamole、clopidogrel)能否更強而有力地突破限制、預防中風呢？

TARDIS是由英國、丹麥、喬治亞及紐西蘭等地進行的多中心臨床試驗¹³，納入40歲以上發生腦梗塞(不限制NIHSS)或暫時性腦缺血(症狀超過10分鐘)者，在症狀發生起48小時內接受治療，共服藥30日(介於CHANCE與POINT之間)，介入組藥物為每日使用75毫克之clopidogrel (首日起始劑量300毫克)、400毫

克之dipyridamole以及75毫克(首日起始劑量300毫克)之aspirin；對照組則根據規範，單用clopidogrel、或者aspirin合併dipyridamole，簡單概念就是三重用藥對上標準療法。試驗終點為90日內任何中風(出血及缺血)以及暫時性腦缺血事件。本研究共收納3,096人，有27%是因腦梗塞而收案，而平均給藥時間為症狀發生後29小時、比前面幾個試驗都來的長，而且本試驗可以納入施打過rt-PA的病患。在結果面來看，三重用藥組並沒有比標準療法明顯降低再中風(6%比7%，勝算比為0.90， $P=0.47$)，但卻顯著增加了兩倍致命或嚴重出血(3%比1%，風險比2.23， $P=0.006$)以及三倍腦出血的風險(1%比<1%，風險比3.14， $P=0.03$)，最後若把再中風和致病或嚴重出血綜合起來當作終點的話，則兩組就沒有明顯差異(6%比5%，風險比1.24， $P=0.19$)。

簡單來說，這個試驗顯示三重用藥並不能有效降低再中風、反倒會增加出血風險，因此不建議常規使用。本研究有幾點特別值得注意。首先，本研究並不符合上述成功試驗的「慎選病人」，反倒有11%病人有較嚴重的腦梗塞(NIHSS>6)、也有10%病人接受過血栓溶解劑，這都是可能造成腦出血的危險因子，而且本研究中也發現施打rt-PA與出血事件有明顯交互作用，再度證實這點，沒有慎選病人可能是導致此研究失敗的最大原因。另一點就是本研究也不算「及早用藥」，畢竟有將近70%病患是在24–48小時內才投藥，這段期間是中風後、血腦屏障最不穩定的時期，此時授予高劑量且多種抗血小板藥物，無意更易導致出血，這點也可從兩組之間出血風險是從剛開始投藥、至前14天之間最明顯一事得證。在進一步的探索分析中發現，若是在24小時內用藥者，三重用藥組可比標準用藥組顯著降低在中風風險，但若是超過24小時才用藥者則沒有此保護效應，這樣的觀察再度呼應CHANCE及POINT試驗的「及早用藥」原則¹⁴。總之很可惜地，TARDIS並沒有辦法突破限制、顯現出合併三重用藥在

急性中風的益處。

2-6. 蘇格拉底的審判(SOCRATES)

以上各試驗幾乎都是在比較合併多種抗血小板藥物與單用aspirin的差別，但是否有考慮直接換另外一種、非aspirin機轉的抗血小板藥物呢？特別是前文提到，clopidogrel因為是前驅藥物(prodrug)、需要經體內代謝轉換成有活性藥物，因此在每個人體內實際藥效可能差異頗大。此時，另一種可逆性血小板P2Y₁₂受體抑制劑ticagrelor就提供了替代選項。Acute Stroke Or Transient Ischaemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes (SOCRATES)試驗就嘗試回答這問題。只不過，若用搜尋網站輸入“SOCRATES trial”時，反倒會出現一整面的關於蘇格拉底的審判(Trial of Socrates)事件，倒也頗有趣味。

SOCRATES是由藥廠發起、於全球33國多中心進行之臨床試驗¹⁵，納入50歲以上發生腦梗塞(NIHSS ≤ 5)或暫時性腦缺血(ABCD²分數 ≥ 4、或有症狀性顱內外大血管狹窄)者，在症狀發生起24小時內接受治療，共服藥90日，介入組藥物為每日使用180毫克之ticagrelor，對照組藥物則為每日使用100毫克之aspirin(首日起始劑量300毫克)。試驗終點為90日內所有中風、心肌梗塞和死亡事件。本研究收納13,199人，有73%是因腦梗塞而收案、其中三分之一病患之NIHSS>3，另外有32%病患在收案前已經在吃aspirin。在結果面來看有點可惜，ticagrelor組只能稍微、但沒達統計上顯著地降低主要終點事件(6.8%比7.5%，風險比0.89， $P=0.07$)，不過若單看預防所有再中風(6.0%比6.8%，風險比0.86， $P=0.03$)或腦梗塞(5.9%比6.6%，風險比0.87， $P=0.04$)則都能達到統計上顯著，且並不會增加顱內出血(0.2%比0.3%， $P=0.30$)或嚴重出血的風險(0.5比0.6%， $P=0.45$)。在副作用上，雖然ticagrelor不會增加嚴重出血，但呼吸不順(dyspnea)以及任何小出血卻是使病患無法耐受的主要原因，也使得

ticagrelor組停藥比率稍高(17.5%比14.7%)。

本研究因為收案人數很多、又有許多事先設定好的次族群分析，因此以下幾點仍值得注意：(1) 本研究中有近1/3受試者之前即在常規服用aspirin，這群人若納入ticagrelor組之後，能比繼續使用aspirin來的更有保護效果(6.5%比8.3%，風險比0.76， $P=0.02$)¹⁶，這些人或許因為體內之前有常規維持的aspirin濃度，在急性中風且收案後幾天內達到了某種程度的雙抗血小板藥效，因而達到好處。(2) 本研究中的亞洲族群(佔29%受試者)相較於歐美族群，竟有高達兩倍風險發生再中風等終點事件(10.6%比5.7%， $P<0.01$)! 但若單看亞洲族群裡，使用ticagrelor者的保護效果亦比aspirin來的有效(9.7%比11.6%，風險比0.81， $P=0.04$)¹⁷，但這不確定是真的因為亞洲人生理上較有效，或只是因為發生比率高而檢力較強、或甚至是因為亞洲人平常危險因子控制較差之故。(3) 本研究中屬於動脈硬化致因者(atherosclerotic origin，包括同側顱內或顱外大血管狹窄、有主動脈血栓或斑塊)，使用ticagrelor明顯比aspirin來的有效(6.7%比9.6%，風險比0.68， $P=0.003$)，但若是小血管疾病者(small vessel disease)則沒有差別¹⁸，因此再度呼籲要為腦梗塞病人作詳細檢查找出病因、才更能對症下藥。不過話說回來，本研究一開始即是設定分層式檢定(hierarchical testing)，也就是只要主要試驗終點沒達到顯著，其他次要終點及次族群分析都只能當作參考用而已。

總結來說，SOCRATES試驗無法顯示出單用ticagrelor比aspirin用在輕微中風病人上的優勝處，但至少是一樣安全，不過也有可能歸咎於其設定的主要終點包含太廣之故、又或者要使用到合併雙抗血小板用藥才更有效，因此「蘇格拉底的審判」一如其最終下場，無法宣告成功(保住性命)。這正是目前還在進行當中的THALES (Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Treated With TicAgreLor and ASA for PrEvention of Stroke and Death)試驗想回答的問

題，此試驗將比較合併ticagrelor與aspirin是否能優於單用aspirin、在30天內降低再中風及死亡的風險。

3. 臨床應用

回到文章一開頭所提及的個案，根據上述文獻回顧之後，讀者會選用什麼藥物治療方式呢？在此之前，可先參考一下國內外的抗血小板藥物指引，特別著重在急性預防部分。在台灣腦中風學會2016年出版的「缺血性腦中風的抗血小板藥物治療指引」¹⁹當中指出：(1) 在急性腦中風發作48小時內，如無禁忌症則建議考慮使用aspirin (160至300毫克)來預防復發。(2) 暫時性腦缺血(ABCD²分數 ≥ 4)或急性輕微缺血性腦中風(NIHSS ≤ 3 ，可合併使用aspirin及clopidogrel三週，並考慮續用clopidogrel至90日。(3) 無法使用aspirin或aspirin治療無效的病人可考慮使用clopidogrel。在美國心臟學會與腦中風學會出版的「2018年急性缺血性腦中風早期治療指引」²⁰當中也提到：(1) 除了施打血栓溶解劑病患以外，建議可在發作24至48小時內給予aspirin (160至300毫克)。(2) 在輕度中風病患，發作24小時內開始給予雙重抗血小板藥物(clopidogrel及aspirin)至21天。(3) 在輕度中風病患不建議使用ticagrelor。以上兩篇文章都是在POINT試驗尚未發表前出版的，因此只以CHANCE試驗作主要參考提出建議。

最近有一篇統合分析來討論合併clopidogrel與aspirin與單用aspirin在輕度急性腦梗塞或暫時性腦缺血的效果，經過篩選之後其收納的文章就是FASTER、CHANCE與POINT試驗，共10,447位病患²¹。整體來說，在症狀發生24小時內就合併用藥可以降低近三成的再中風風險(4.4%比6.3%，絕對差異為1.9%，number need to benefit = 53，風險比0.70，95%信賴區間0.61–0.80)，同時不會增加死亡率(0.6%比0.5%，風險比1.27，95%信賴區間0.73–2.23)或非致命性出血(0.5%比0.3%，風險比1.71，95%信賴區間

0.92–3.20)，另外可以稍微改善以改良式Rankin量表評估之臨床功能障礙(相對風險0.90，95%信賴區間0.81–1.01)、並提升生活品質(相對風險0.81，95%信賴區間0.66–1.01)。另一篇統合分析研究²²，納入10個隨機試驗的15,434位病人，探討短期(≤1個月)、中期(≤3個月)與長期(>3個月)使用雙抗血小板藥物(clopidogrel與aspirin)與單用aspirin的比較，結果是長期使用不會明顯減少缺血中風發生但增加出血事件，中期使用可減少缺血中風發生但還是增加出血事件，短期使用減少缺血中風發生且不增加出血事件，因此最佳策略為短期(≤1個月)使用雙抗血小板藥物。

要記得的是，這三篇文章只有CHANCE是合併使用21天、其他兩個都是使用90天，但在臨床效益之上，兩組病患從第1天開始再中風發生率就顯著拉開，到第10天後則發生曲線就變成平行、兩組差距不再改變。相較來說，出血風險雖然統計上沒有達顯著差異，但卻是從第1天開始、雙抗血小板藥組一直比單方組較高且逐漸拉開，一直到試驗結束的第90天。在數據上看，這一萬多人當中90天內所有再發生之腦梗塞事件有786件、腦出血則只有23件，因此就絕對數字標準來說，使用雙抗血小板藥在臨

床上還是利大於弊。

另外，藥物動力學及基因多型性的影響也須納入考量，特別是亞洲族群裡有較高比率者帶有功能不強的CYP2C19，會對clopidogrel反應較差。雖然臨床規範並不建議常規檢測，但在亞洲人或許可以視情況檢測此基因多型性、站在個人化醫療角度來選擇較佳之抗血小板用藥，比如針對loss-of-function者給予更高劑量的clopidogrel、或是換成ticagrelor。當然這種做法的效果、可行性及成本效益仍需經由嚴謹的臨床試驗才可得知¹⁴。

從以上各篇文獻以及統合分析可以得知，合併使用雙抗血小板藥物因為其容易出血的危險性，因此要小心衡量利弊之後，慎選病人、及早用藥、並勿使用太久。以下彙整出文獻證據並供臨床使用參考(圖1)。

給誰用？ 非心因性輕度腦梗塞(通常指NIHSS≤3)或高危險群(通常指ABCD²≥4)之暫時性腦缺血病患。

用甚麼藥？ clopidogrel首日起始劑量300毫克、維持劑量每日75毫克；aspirin每日75至325毫克之間皆可。

何時開始？ 理想狀況在症狀發生24小時內、且有影像證據支持之下(排除腦出血)即可

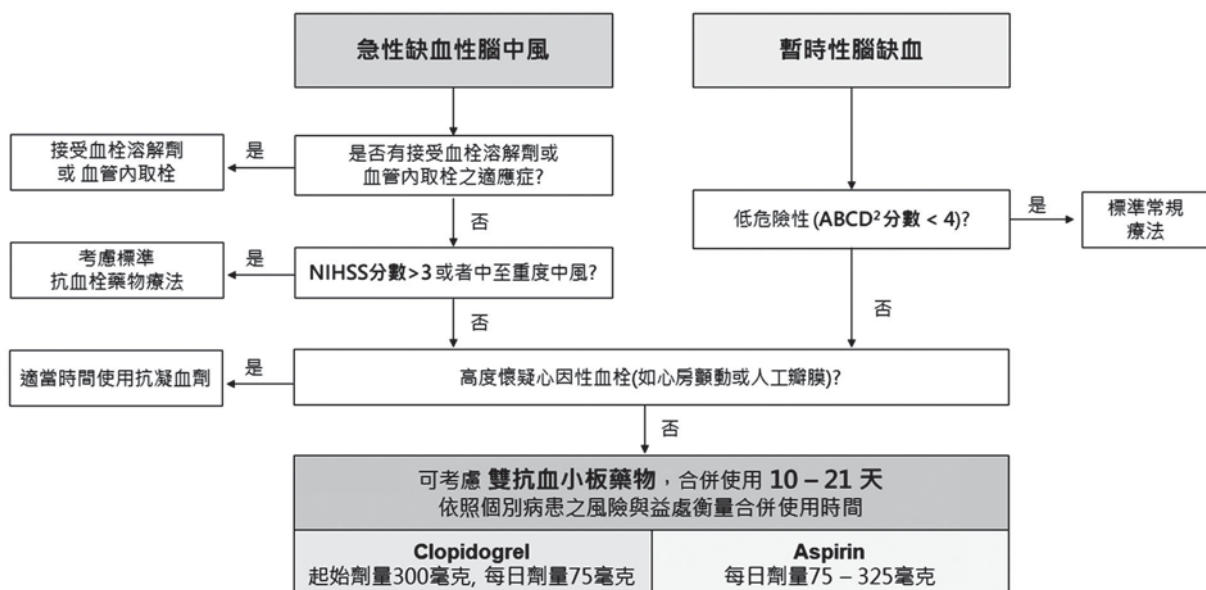


圖1 使用高強度雙抗血小板藥物之建議評估流程圖

使用。

用多久? 兩者合併使用21天，之後換回單方(可考慮以clopidogrel為主)。若擔心出血風險，甚至可考慮只要合併使用10天即可。

當然，還有許多問題無法依照目前的文獻回答，例如有一定要嚴格限定NIHSS \leq 3分嗎？畢竟左右半球、甚至前後循環之中風在NIHSS上的比重都不盡相同，若是擔心出血，是否可以納入MRI中風大小來當參數決定呢？又或者，若單用clopidogrel是否也能達到跟雙抗用藥同樣的好處？使用ticagrelor與aspirin的效果又如何？對於同時有顱內血管狹窄的病患，是否可以在急性期開始後持續使用更久(一如SAMMPRIS試驗²³)呢？對於腦部有較多小血管病變及微出血的病患，使用雙抗用藥是否較容易出血？如此林林總總的不確定，實證醫學文獻能回答的範圍畢竟有限，臨床上很大一部分還是要靠醫療團隊與病患溝通討論後、斟酌選擇出最適合的藥物，使用方式也會因人時地而異，如此才能朝向精準醫療的方向邁進。

參考文獻

- Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007; 6:1063-1072.
- Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284: 2901-2906.
- The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349:1569-1581.
- 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: 1641-1649.
- Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;Cd000029, doi: 10.1002/14651858. CD000029.pub3.
- Lip GY, Beevers DG. Interpretation of IST and CAST stroke trials. International Stroke Trial. Chinese Acute Stroke Trial. *Lancet* 1997;350: 442-443.
- Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, *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;364:331-337. doi: 10.1016/S0140- 6736 (04)16721-4.
- Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, *et al*. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007;6:961-969. doi: 10.1016/S1474-4422(07) 70250-8.
- 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;9:159-166.
- Wang Y, Wang Y, Zhao X, *et al*. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-19. doi: 10.1056/NEJMoa1215340.
- Johnston SC, Easton JD, Farrant M, *et al*. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379:

- 215-225. doi: 10.1056/NEJMoa1800410
12. Yin X, Wang D. Antiplatelet agents in acute stroke and TIA. *N Engl J Med* 2018;379:e29. doi: 10.1056/NEJMc1811048.
 13. Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, *et al.* Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2018;391:850-859. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32849-0.
 14. Wang Y, Johnston SC, Bath PM, *et al.* Acute dual antiplatelet therapy for ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *BMJ* 2019;364:l895. doi: 10.1136/bmj.l895.
 15. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, *et al.* Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016; 375:35-43. doi: 10.1056/NEJMoa1603060.
 16. Wong KSL, Amarenco P, Albers GW, *et al.* Efficacy and safety of ticagrelor in relation to aspirin use within the week before randomization in the SOCRATES Trial. *Stroke* 2018;49:1678-1685. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020553.
 17. Wang Y, Minematsu K, Wong KS, *et al.* Ticagrelor in acute stroke or transient ischemic attack in Asian patients: From the SOCRATES Trial (Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated With Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes). *Stroke* 2017;48:167-173. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014891.
 18. Amarenco P, Albers GW, Denison H, *et al.* Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16:301-310. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30038-8.
 19. 台灣腦中風學會：缺血性腦中風的抗血小板藥物治療指引|2016，2016.
 20. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *et al.* 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46-e110. doi: 10.1161/str.0000000000000158.
 21. Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, *et al.* 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. doi: 10.1136/bmj.k5108.
 22. Rahman H, Khan SU, Nasir F, Hammad T, Meyer MA, Kaluski E. Optimal duration of aspirin plus clopidogrel after ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2019;50:947-953. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023978.
 23. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, *et al.* Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011;365:993-1003. doi: 10.1056/NEJMoa1105335.

Beyond Aspirin: EARLY CHANCE, FASTER Winning POINT!

Chih-Hao Chen, Sung-Chun Tang, Li-Kai Tsai, Jiann-Shing Jeng

Stroke Center & Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

ABSTRACT

In the era of reperfusion therapy, timely and proper antithrombotic agents can still protect acute ischemic stroke patients from early recurrent events, especially in those who are initially “too good” for thrombolysis or thrombectomy. Aspirin monotherapy, although commonly used, can only provide limited benefit for secondary prevention. More intensive antiplatelet regimens, such as short-term dual antiplatelet therapy, has been proved to be effective in selective patient group. The results of FASTER, CHANCE and POINT trials demonstrated that early administration (within 24 hours) of short-term clopidogrel and aspirin can prevent at least 30% recurrent stroke in patients with minor ischemic stroke (NIHSS \leq 3) or high risk transient ischemic attack, while that prolonged combination use of antiplatelet therapy beyond 21 days may bring up unwanted risk of hemorrhage. Other antiplatelet agents, such as dipyridamole and ticagrelor need to prove their clear benefits in early secondary stroke prevention. Clinicians should be aware of these possible therapeutic choices and tailor their management according to individual’s condition to achieve maximum benefit over risk.

Keywords: acute ischemic stroke, transient ischemic attack, antithrombotic, antiplatelet