

2020台灣腦中風學會非心因性缺血性腦中風 抗血小板藥物治療指引

陳柏霖^{1*}、陳志昊^{2*}、湯頌君²、連立明³、張谷州⁴、李俊泰⁵、劉崇祥⁶、
陳右緯⁷、陳龍⁸、林雅如⁹、宋碧珊¹⁰、謝鎮陽¹¹、鍾芷萍¹²、鄭建興²、
非心因性缺血性腦中風抗血小板藥物治療指引共識小組

¹ 台中榮民總醫院神經醫學中心腦中風中心

² 台大醫院神經部暨腦中風中心

³ 新光吳火獅紀念醫院神經科

⁴ 高雄長庚紀念醫院神經內科部腦血管科

⁵ 三軍總醫院神經科部

⁶ 中國醫藥大學附設醫院神經部

⁷ 聯新國際醫院中風醫療中心

⁸ 臺北醫學大學醫學院醫學系暨部立雙和醫院神經科

⁹ 馬偕紀念醫院神經科

¹⁰ 成大醫院神經部

¹¹ 台南新樓醫院神經內科

¹² 台北榮民總醫院神經醫學中心神經內科

1. 非心因性缺血性腦中風或 暫時性腦缺血之次級預防

1.1 統合分析研究

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(transient ischemic attack, TIA)的病人在接受抗血小板藥物治療後，嚴重的心血管事件(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1,000名曾有腦中風或TIA的病人達2年，可以預防36次血管事件，其效益遠超過顱外嚴重出血的絕對風險¹。另一個統合分析，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5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

aspirin、clopidogrel、cilostazol、ticlopidine、及 aspirin併用長效型dipyridamole。

1.2 Aspirin

Aspirin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。Aspirin用於腦中風復發的預防，約可減少15%的相對風險³⁻⁶。雖然aspirin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，每日劑量小於75毫克的aspirin對腦中風復發率的影響與安慰劑沒有差異^{1,9}，而每日劑量325毫克相較於81毫克並不會減少更多的心血管疾病事件復發，且每日劑量>100毫克時有較多的出

通訊作者：陳柏霖, 台中榮民總醫院神經醫學中心腦中風中心
E-mail: boringtw@gmail.com

DOI: 10.6318/FJS.202003_2(1).0002

血事件¹⁰。日本則建議aspirin每日劑量為75-150毫克¹¹。Aspirin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)。Aspirin會提高腸胃道出血的風險，而且使用的劑量愈高，風險愈高^{3, 6}；長期使用aspirin每日劑量<325毫克的病人，每年發生嚴重腸胃道出血的風險大約是0.4%，是不使用aspirin族群的2.5倍左右^{3, 6, 12, 13}。此外，雖然很少發生，但aspirin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aspirin的劑量相關，劑量較高則副作用較多，但低劑量aspirin也可能發生副作用。

1.3 Clopidogrel

Clopidogrel是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的嘌呤受體(purinergic receptor P2Y, G-protein coupled 12, P2Y12)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位曾有腦中風、心肌梗塞、或周邊動脈疾病的病人，隨機分配至aspirin每日325毫克或clopidogrel每日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aspirin組是5.83%，而clopidogrel組則為5.32%，相對風險(relative risk, RR)降低了8.7% (95%信賴區間 [confidence interval, CI] = 0.3–16.5% ; P = 0.043)，在預防血管事件上較aspirin稍佳。但是針對有腦中風病史病人的次分析，clopidogrel組每年發生心血管疾病事件

是7.15%，而aspirin組是7.71%，兩組無顯著差異(RR降低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aspirin (1.99%比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病人，隨機分配給予clopidogrel或合併aspirin及dipyridamole的治療，發現合併治療組的腦中風復發率是9.0%，而clopidogrel組是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%比1.0% ; 風險比值 [hazard ratio, HR] = 1.42 ; 95%CI = 1.11–1.83)。因此，對aspirin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aspirin減少較多的心血管事件¹³。

1.4 Cilostazol

Cilostazol選擇性地抑制第三型磷酸二酯酶(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，因此可用於間歇性跛行的治療。在預防腦中風復發也有相關試驗，日本的CSPS試驗¹⁵，納入1,052位缺血性腦中風發生1–6個月的病人，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 stroke)，cilostazol可下降相對風險43.4%的缺血性腦中風復發(95%CI = 3.0%–67% ; P = 0.0373)，而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-2¹⁶，共有2,757位非心因性腦中風病人，超過六成是腔隙性梗

塞，分為cilostazol (100毫克每日2次)或是aspirin (每日81毫克)，經29個月的追蹤，cilostazol組的每年腦中風發生率是2.76%，而aspirin組別是3.71% (HR = 0.74；95%CI = 0.64–0.98；P = 0.04)，顯示cilostazol預防復發性腦中風的效果不輸給aspirin，而且有顯著較低的顱內出血及全身性出血率(每年0.77%比1.78%；HR = 0.46；95%CI = 0.30–0.71；P = 0.0004)。針對腦出血高風險病人的次分析¹⁷，腔隙性梗塞病人的出血性腦中風年發生率在cilostazol低於aspirin (0.36%比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 \geq 140 mm Hg)的病人，cilostazol組的出血性腦中風年發生率顯著低於aspirin組(0.45%比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%缺血性腦中風復發，且出血性腦中風的風險相當；cilostazol相較於aspirin，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CSPS-2試驗藥物的中止比率較高，會影響其信度，cilostazol組有20%病人因副作用而中止用藥，aspirin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。2019年日本治療指引中cilostazol的建議等級為Grade A¹¹，而台灣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，特別是當病人有較高的腦出血風險時，使用cilostazol來預防復發性腦中風是可考慮的選擇。

1.5 其他thienopyridines

1.5.1 Ticlopidine

Ticlopidine是血小板P2Y₁₂ ADP接受器的拮抗劑，與clopidogrel之作用機轉相同。

過去曾在3個隨機試驗中進行¹⁹⁻²¹，這些試驗的病人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¹⁹，但相較於aspirin的結果較為分歧，在Antiplatelet Trialists' Collaboration的統合分析中，ticlopidine比aspirin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組(每日500毫克)比aspirin組(每日1,300毫克)顯著降低21%腦中風的風險²⁰；另一個試驗則顯示與aspirin的效果相當²¹。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的病人須於前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、白血球減少症、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²²，當其他抗血小板藥物不適合使用時，可謹慎使用ticlopidine。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200-500毫克，分2-3次服用)，但建議監測病人血球數。

1.5.2 Ticagrelor

Ticagrelor也是一個P2Y₁₂接受器的可逆性拮抗劑，但不同於clopidogrel的是其為P2Y₁₂ ADP接受器的直接作用藥物，不需要經過代謝活化，因此也不會像clopidogrel一樣受到CYP2C19基因多型性的影響。於急性冠心症病人所進行的PLATO試驗中，ticagrelor相較於clopidogrel²³，雖然有較低的心血管事件，但也有較多的重大出血事件，在PLATO試驗裡針對有腦中風病史的次分析(約占6.2%受試者)中²⁴，ticagrelor與clopidogrel組的心血管事件與出血性事件沒有差異。

1.5.3 Prasugrel

Prasugrel為一種前驅藥物(prodrug)，在轉換為活性代謝物後，透過選擇性且不可逆結合至血小板的P2Y₁₂ ADP受體，相較於clopidogrel，prasugrel可以更快速的抑制血小板凝集作用，而且不受CYP2C19基因多因型的影響^{25, 26}。Prasugrel曾在急性冠心症接受導管介入手術的病人與clopidogrel比較²⁷，prasugrel加上aspirin相較於clopidogrel加上aspirin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，特別是年齡>75歲、體重<60公斤或有腦中風病史的病人。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²⁸。一個以非急性期的非心因性腦中風病人為收案對象的隨機臨床試驗發現²⁹，中低劑量的prasugrel(每日3.75毫克)可以顯著的減少P2Y₁₂的反應單位(prasugrel reaction units, PRU)，而且不受CYP2C19的基因多型性的影響。隨機臨床試驗PRASTRO-I將3,753位非心因性缺血性腦中風的病人於發病後1-26週間隨機分配至prasugrel(每日3.75毫克)或clopidogrel(每日75毫克)，試驗期間為96至104週，發現初級試驗終點(缺血性事件發生率)並沒有顯著差異，兩組的發生率均為4%(RR = 1.05; 95%CI = 0.76–1.44)，兩組之間的各项出血性事件也沒有顯著差異，prasugrel無法達到不劣於(non-inferiority) clopidogrel的假設。

1.6 合併使用aspirin及另血小板藥物

1.6.1 合併使用aspirin及dipyridamole

Dipyridamole的作用機轉是透過抑制phosphodiesterase，刺激血小板之腺核環狀酶(platelet adenylate cyclase)，導致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。Aspirin合併dipyridamole曾經在4個大型的隨機試驗進行，ESPS-1³⁰將2,500位缺血性腦中風病人隨機分配至安慰劑組或合併藥物組(包括325毫克的aspirin及75毫克立即釋放型的dipyridamole每日三次)，經過2年的追蹤，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%(RR = 33%; P < 0.001)。ESPS-2³¹是一項隨機、雙盲之對照研究，共6,602個曾經腦中風或是TIA的病人，分為4個組別，包括：aspirin 25毫克加上緩釋型dipyridamole 200毫克每日兩次、aspirin 25毫克每日兩次、緩釋型dipyridamole 200毫克每日兩次、安慰劑。各組別與安慰劑相較，使用單一aspirin可減少18%的腦中風相對風險(P = 0.013)，使用單一緩釋型dipyridamole可減少16%的腦中風相對風險(P = 0.039)，合併藥物組則可減少37%的腦中風相對風險(P < 0.001)；而相較於單一aspirin，合併藥物組可減少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3個大型試驗是ESPRIT³²，共4,500位在6個月之內曾經有TIA或缺血性腦中風的病人，隨機分派至單一aspirin(30–325毫克)或aspirin加上dipyridamole(200毫克每日兩次)，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。此試驗aspirin的平均劑量是每日75毫克。經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aspirin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³²，aspirin加dipyridamole相較於aspirin，可相對減少18%的綜合性血管事件。第4個大型的試驗是PRoFESS¹⁴，首次對20,332位腦中風病人進行直接比較aspirin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aspirin加上緩釋型dipyridamole複方比clopidogrel有較多的出血事件(4.1%比3.6%; HR = 1.15; 95%CI

= 1.00–1.32 ; P = 0.057)及較高的顱內出血機率(1.4%比1.0% ; HR = 1.42 ; 95%CI = 1.11–1.83) , 但整體之風險與效益評估 , aspirin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%比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。

1.6.2 合併使用aspirin及clopidogrel

過去幾年有數個大型臨床試驗 , 試圖探討長期合併使用clopidogrel及aspirin能否有效降低中風復發。MATCH試驗收納7,599位在3個月內曾有缺血性腦中風或TIA的病人³³ , 平均收案時間是中風後26.5天 , 隨機分組至雙抗血小板藥物(clopidogrel及aspirin)或單一clopidogrel , 追蹤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(aspirin及clopidogrel) , 相較於單一使用clopidogrel , 並無法帶來更好的效益。CHARISMA試驗納入15,603位曾有心血管疾病或多重危險因子的高風險病人³⁴ , 分別為併用aspirin (每日75-162毫克)與clopidogrel (每日75毫克)或單獨使用aspirin , 經過28個月的追蹤 , 雙抗血小板藥物組的綜合心血管事件發生率是6.8% , 而單方aspirin組的發生率是7.3% (RR = 0.93 ; 95%CI = 0.83–1.05 ; P = 0.22) , 未達統計顯著 ; 而針對曾有中風個案的次分析 , 雙抗血小板藥物相較於單方aspirin , 不僅無法減少腦中風的風險 , 反而增加出血的風險。在另外一個大型隨機試驗SPS3³⁵ , 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人 , 共有3,026位病人被隨機分配到雙抗血小板藥物組(每日clopidogrel 75毫克及aspirin 325毫克)或單方使用aspirin (每日325毫克)組 , 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% , 而單方aspirin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³⁶ , 如果缺血性腦中風的病人長期(> 1年)使用雙抗血小板藥物(clopidogrel加aspirin或aspirin加dipyridamole)相較於單方clopidogrel , 會有較高的腦出血風險。總結 , 缺血性腦中風病人應避免長期合併使用clopidogrel及aspirin的雙抗血小板藥物 , 因為相較於使用單一抗血小板藥物 , 預防中風效果並沒有比較好、且會增加出血風險。

1.6.3 合併使用aspirin及cilostazol

雖然長期使用clopidogrel合併aspirin的風險多於益處 , cilostazol合併aspirin則有較為不同的結果。首先是TOSS研究³⁷ , 發現在有明顯症狀性顱內動脈狹窄(中大腦動脈及基底動脈)的病人 , 給予aspirin (每日100毫克)合併cilostazol (每日200毫克)使用6個月 , 相較使用單方aspirin組 , 血管狹窄繼續惡化的比例顯著較少(7%比29% ; P = 0.008) 。之後類似設計的TOSS-2研究³⁸ , 則是一組給予cilostazol合併aspirin、另一組則給予clopidogrel合併aspirin , 結果顯示使用cilostazol雖然有較低的狹窄惡化風險 , 但並無統計差異(9.5%比15.5% ; P = 0.092) , 而且兩組的血管事件也沒有差異。之後進行的CATHARSIS試驗³⁹ , 則發現使用aspirin合併cilostazol者 , 相較單一aspirin者 , 有數字上較

高但統計不顯著的血管狹窄惡化比例(9.6%比5.6%； $P = 0.53$)，不過次級試驗終點的所有血管事件或中風事件則明顯較低(勝算比〔*odds ratio, OR*〕=0.37； $P = 0.04$)。

於2019年發表的CSPS.com研究乃是一項於日本收案之多中心隨機對照臨床試驗⁴⁰，收納1,884位急性中風發生8-180天之病人，收案標準為高風險的非心因性中風病人，其高風險定義為：(1) $\geq 50\%$ 之顱內外大血管狹窄；或(2) 兩種以上的血管危險因子(包括年紀 ≥ 65 歲、高血壓、糖尿病、慢性腎病、周邊動脈疾病、有本次除外之缺血性中風病史、缺血性心臟病、或持續抽菸者)。將收案病人隨機分為兩組，一組投以cilostazol為主幹之雙重抗血小板藥(cilostazola每日200毫克，加上aspirin每日81或100毫克或clopidogrel每日50或75毫克)，另一組則用標準之單方抗血小板藥(aspirin或clopidogrel)，並長期服用至少6個月以上。結果在平均1.4年的追蹤時間內，使用cilostazol之雙抗血小板藥組，其發生缺血性中風的風險明顯降低了一半(3%比7%； $HR = 0.49$ ； $95\%CI = 0.31-0.76$)，綜合性血管事件也同樣降低一半(4%比8%； $HR = 0.52$ ； $95\%CI = 0.35-0.77$)，而且其嚴重出血或顱內出血(1%比1%； $HR = 0.66$ ； $P = 0.35$)之比例並沒有上升，唯獨因為不適反應而停藥之比例仍較高(66人比12人)。此研究乃是目前所有中風族群使用雙抗血小板藥當中，唯一的一個長期服用有明顯好處且不會增加出血的試驗結果。雖然此研究僅在日本進行，其臨床效力外推至其他人種或許仍有疑慮，但cilostazol在亞洲中風病人族群的治療效益已有多篇研究證實，故病人病情若符合CSPS.com之收案標準，則可考慮在亞急性期後改用以cilostazol為主幹之雙抗血小板藥物以預防再中風。

1.7 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

⁴¹，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^{42, 43}。2005年美國WASID雙盲隨機試驗的收案對象是缺血性腦中風或TIA，且合併有顱內腦動脈狹窄達50–99%的569位病人，隨機分配至warfarin (INR控制在2–3)或aspirin (每日1,300毫克)⁴⁴。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warfarin組的死亡率及重大出血發生率比aspirin組顯著增高。由於WASID試驗的次分析發現⁴⁵，顱內腦動脈狹窄 $\geq 70\%$ 的病人發生中風復發的比率顯著高於 $< 70\%$ 的病人，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病人，進行登錄研究⁴⁶，每位病人均合併使用clopidogrel(每日75毫克)及aspirin (每日81–325毫克) 4–12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%的發生率相似，顯示雙抗血小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⁴⁷，納入30日內有輕微缺血性腦中風或TIA且合併有顱內腦動脈狹窄達70–99%的451位病人，每位病人均使用雙抗血小板藥物(clopidogrel每日75毫克及aspirin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(支架組)或不接受支架治療(藥物組)。結果顯示接受支架組的原發事件(腦中風或死亡)發生率顯著高於僅使用藥物組；而且在此試驗2年以上之長期追蹤結果也顯示⁴⁸，單純藥物組再中風風險並不會比支架組高，證實藥物本身的效果可以延續下去、而顱內支架並沒辦法在長期提供更多的好處。

此外，在下一章中會提到的CHANCE試驗，其中一個次分析顯示⁴⁹，顱內腦動脈狹窄達50–99%的病人，使用雙抗血小板藥物(clopidogrel及aspirin)的組別相對於aspirin，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注顱內腦動脈狹窄的病人，短期使用雙抗血小板藥物(clopidogrel及aspirin)，可能減少腦中風復發。上文提過之TOSS³⁷、TOSS-2³⁸、CATHARSIS³⁹試驗中，發現cilostazol能稍微改善顱內動脈狹窄惡化之風險或減少心血管事件，在CSPS.com試驗中⁴⁰，真正因顱內動脈>50%狹窄而收案者占了30%左右，此族群使用cilostazol之雙抗血小板藥亦可顯著降低再中風風險(4.0%比9.2%；HR=0.47；95%CI=0.23–0.95)。綜言之，證據顯示針對顱內腦動脈粥狀硬化的病人，aspirin目前仍為建議之首選抗血小板藥物，並可考慮在急性期或亞急性期，以短期雙抗血小板藥物(aspirin加clopidogrel)來預防缺血性腦中風復發，但以不使用超過90天為原則；針對梗塞高風險且符合CSPS.com收案條件之病人，可考慮長期使用以cilostazol為基礎之雙抗血小板藥物來預防腦中風。

1.8 頸部動脈剝離

頸部動脈(頸動脈、脊椎動脈)剝離導致的中風約占有腦中風的1-2%，但卻是年輕型中風的重要成因，可高達10-25%⁵⁰。在血管剝離處形成的血栓往遠端阻塞，被推測是造成中風的主因，因此過往有學者提倡使用抗凝血劑可能比較有效，但亦有一派說法覺得單純使用抗血小板藥物也行，且比較不會惡化血管壁內的出血(mural hematoma)。過去有一篇根據40篇觀察性研究所作的統合分析發現⁵¹，使用抗血小板藥物或抗凝血藥對於再中風(2.6%比1.8%；OR=1.49)或死亡率(1%比0.8%；OR=1.27)均沒有顯著差異。但直到2019年發表的CADISS試驗⁵²，才首次使用隨機分配之臨床試驗來比較此兩種療法，對象是250位在7天內發生頸部動脈(頸動脈或脊椎動脈)剝離所導致缺血性中風或TIA病人(平均年齡約49歲)，126位分配到抗凝血劑(急性期使用標準heparin或低分子量heparin，接著長期使用warfarin並將INR控制在2-3)，另外124位則分配到抗血小板藥(可使

用aspirin、clopidogrel、dipyridamole、或雙重抗血小板藥)，於病發後平均3.26天收案，使用藥物至少3個月、並追蹤1年，結果發現在同側血管範圍內僅有6次再中風事件(1年2.4%)，其中抗血小板藥組有4位、抗凝血藥組有2位，並沒有達到統計上差異(抗凝血藥相較抗血小板藥組之HR=0.56；95%CI=0.10–3.21；P=0.51)，且對於追蹤的血管攝影上是否有血管再通(recanalization)也沒有差異(OR=1.04；95%CI=0.69–3.37；P=0.09)。此研究顯示，對於頸部動脈剝離導致的缺血性中風，使用抗凝血藥或抗血小板藥並不會對預後有明顯的差異，因此兩種藥物皆可考慮使用。

1.9 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^{53, 54}，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⁵⁵，當粥狀硬化斑塊的厚度>4 mm時，腦中風的風險是<1 mm者的13.8倍。另外，除了厚度，其他特徵也可代表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^{56, 57}，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⁵⁸⁻⁶⁰，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^{60, 61}。在ARCH臨床試驗中⁶²，收案對象是有缺血性腦中風、TIA或周邊性栓塞事件，且合併有胸主動脈粥狀斑塊厚度>4 mm的病人，隨機分配至雙抗血小板藥物(aspirin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位病人，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TIA合併有主動脈弓動脈粥狀硬化的病人，仍建議以單方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。

1.10 來源不明之栓塞型中風

來源不明之栓塞型中風(Embolic stroke of undetermined source, ESUS)於2014年由Hart等人提出⁶³，乃一愈發被重視之缺血性中風亞型。相比於以往之隱源性腦中風(cryptogenic stroke)，其診斷上有更明確的定義，經過詳細的腦部影像學及心臟檢查之後，確認不是小血管堵塞、不是超過50%以上大動脈粥狀硬化狹窄、不是常見的心因性栓塞、也沒有其他特定少見的病因，則可稱之為ESUS。在治療層面上，由於病理學研究發現ESUS之血栓成分與心因性栓塞類似⁶⁴，且屬於ESUS的可能原因包括了陣發性心房顫動、卵圓孔未閉合、輕微風險之心血管疾病、或癌症相關之中風等，皆暗示ESUS可能如同心因性栓塞一樣，對於抗凝血劑治療反應較好，故衍生出針對ESUS病人、比較直接口服抗凝血劑(direct oral anticoagulant, DOAC)與抗血小板藥物治療的大型臨床試驗。目前已發表的有兩項，但結果使用DOAC都未能比抗血小板藥物為佳。其一為2018年發表的NAVIGATE ESUS臨床試驗⁶⁵，比較使用rivaroxaban(每日15毫克)與aspirin(每日100毫克)於7,372位50歲以上ESUS病人之療效，在追蹤11個月當中，每年腦中風或全身性栓塞復發的比率分別為5.1%與4.8% ($HR=1.07$ ； $95\%CI=0.87-1.33$ ； $P=0.52$)，且使用rivaroxaban者嚴重性出血明顯上升(1.8%比0.7%； $HR=2.72$ ； $95\%CI=1.68-4.39$ ； $P<0.001$)。另一個臨床試驗則是2019年發表的RE-SPECT ESUS⁶⁶，比較使用dabigatran(每日150或110毫克)與aspirin(每日100毫克)於5,390位ESUS病人之療效，追蹤19個月下，每年腦中風復發比率為4.0%與4.7%

($HR=0.85$ ； $95\%CI=0.69-1.03$ ； $P=0.10$)，而重大出血比率則為1.7%與1.4% ($HR=1.19$ ； $95\%CI=0.85-1.66$)。綜合來說，這兩試驗都無法支持於ESUS病人身上使用DOAC會優於aspirin，且還可能有增加出血的風險。因此，在有更多臨床試驗結果(例如進行中的ATTICUS與ARCADIA試驗，皆為比較apixaban與aspirin，但皆須有較嚴格與心臟危險因子相關的收案條件)出來之前，針對臨床上懷疑ESUS的病人，目前仍不建議使用抗凝血劑來治療，而可先使用抗血小板藥物來預防中風。

1.11 口服抗血小板藥物的選擇

以上的證據顯示aspirin、ticlopidine、cilostazol、及合併使用aspirin與dipyridamole可有效的預防腦中風的復發，雖然沒有任何的腦中風隨機雙盲試驗將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CAPRIE⁶⁷及PROFESS¹⁴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aspirin或合併使用aspirin及dipyridamole一樣有效，特別是當病人服用aspirin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^{68,69}，雖然沒有證據顯示會因此增加血管事件發生率⁷⁰，但仍建議使用clopidogrel的病人如需使用制酸劑時，應優先考慮使用H2受體阻劑，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aspirin及dipyridamole，相較於單方使用aspirin，在預防腦中風復發³¹及綜合性事件(腦中風、心肌梗塞、死亡及重大出血)³²上可能更為有效。如果使用dipyridamole的病人發生頭痛時，可以選擇使用單方aspirin或是clopidogrel。於輕度功能受損之近期缺血性腦中風或TIA之病人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aspirin及clopidogrel至3個月。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aspirin及clopidogrel^{71, 72}。至於ticlopidine在預防腦中風復發上可能比aspirin來得有效²⁰，但是安全性的疑慮(尤其是顆粒球減少症的副作用)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aspirin或以aspirin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毫克每日兩次)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；對於高風險族群，例如明確的顱內外大血管狹窄，或有多項血管危險因子之病人，亦可考慮使用以cilostazol為主、加上aspirin或clopidogrel之雙重抗血小板藥物。

1.12 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⁷³，分析使用aspirin情況下仍發生腦中風的病人，轉換為clopidogrel或維持使用aspirin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⁷⁴，對於已服用aspirin仍發生缺血性腦中風的病人，如替換至其他抗血小板藥物的單方治療(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(aspirin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aspirin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，服用單方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人如果對aspirin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⁷⁵。雖然臨床上可以將這些具有抗藥性的病人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⁷⁶。而另外一個研究⁷⁷，包含了缺血性腦中風或TIA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⁷⁵，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。

1.13 服用抗血小板藥物的情況下發生腦出血

另一種臨床上棘手的情況則是，當一個已經在服用抗血小板藥物的病人發生了腦出血、特別是自發性腦出血時，抗血小板藥物

是否該繼續加回去，以及該選擇哪種用藥。首先，PICASSO試驗試圖探討哪種抗血小板藥物較為安全⁷⁸，此試驗收納了1,534位近期內發生缺血性腦中風、但又有腦出血高度風險之病人，高風險定義為曾有腦出血之病史或影像證據，或者腦部核磁共振發現至少有兩個以上的微出血點(cerebral microbleeds)，其中一組使用cilostazol(每日200毫克)，另一組使用aspirin(每日100毫克)。結果發現使用cilostazol組每年發生腦出血的機會相較aspirin稍低、但沒有達到統計顯著(0.61%比1.20%；HR = 0.51；95%CI = 0.20–1.27)，而綜合性血管事件則是不劣於aspirin(4.27%比5.33%；HR = 0.80；95%CI = 0.57-1.11；P = 0.0077)。故針對曾有腦出血之病人，仍可考慮使用抗血小板藥來預防，唯須注意此試驗中收案病人真正發生過腦出血的僅佔約40%。

另一項於2019年發表的RESTART研究為一隨機、非雙盲(但有獨立評估者判斷預後)臨床試驗⁷⁹，收納了537位在服用抗血小板藥物之下產生自發性腦出血之病人，其腦出血體積平均為4毫升，並在發生出血後平均76天左右隨機分配，一組重新加回抗血小板藥(包括aspirin或clopidogrel)，另一組則不加回藥物，結果發現在將近4年的追蹤過程中，使用抗血小板藥物組有較低的腦出血復發率(4%比9%；HR = 0.51；95%CI = 0.25–1.03；P = 0.06)，所有梗塞性血管事件則不相上下(HR = 1.02；95%CI = 0.65–1.60；P = 0.92)；在次族群分析當中，不論是病人年齡、腦出血部位、使用哪一種抗血小板藥物、加藥回去的時間、甚至腦部微出血點(cerebral microbleeds)的數量多寡及位置等，均沒有明顯的組間差異。由此可見，針對有使用抗血小板藥物適應症之病人，就算發生過自發性腦出血，倘若出血量不大且預期預後不差，待血塊吸收後，於適當時間點加回抗血小板藥物是可接受的。

建議：

1. 腦中風病人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aspirin(每日75–100毫克)來降低腦中風復發的機會(Class I、LOE A)。(無更動)
 - (2) Clopidogrel可以作為預防腦中風復發的治療方法，對於無法使用aspirin或以aspirin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-R)。(無更動)
 - (3) 合併使用aspirin(每日50毫克)和長效dipyridamole(200毫克每日2次)可以做為減少腦中風復發風險的治療方法(Class I、LOE B-R)。(無更動)
 - (4) Cilostazol可以作為預防腦中風復發的藥物；對於無法使用aspirin或以aspirin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毫克每日兩次)減少腦中風復發的風險(Class IIa、LOE B-R)，特別是腔隙型腦梗塞或高出血性風險的病人(Class IIa、LOE A)。(無更動)
2. 有TIA的病人建議使用抗血小板藥物來預防非心因性TIA引發的腦中風(Class I、LOE A)。(無更動)
3. 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-NR)。(無更動)
4. 輕度功能受損之近期缺血性腦中風或TIA之病人，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aspirin(每日100-325毫克)及

clopidogrel (每日75毫克) 90天，其後續用單方抗血小板藥物(Class IIb、LOE B-R)，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。(無更動)

5. 非心因性缺血性腦中風病人，合併顱內外大血管>50%以上狹窄，或有兩項以上心血管疾病危險因子(年經≥65歲、高血壓、糖尿病、慢性腎病、周邊動脈疾病、缺血性中風病史、缺血性心臟病史、或持續抽菸者)，得經醫師評估利益及風險後，合併使用cilostazol (每日200毫克)及aspirin (每日81或100毫克)或cilostazol (每日200毫克)及clopidogrel (每日50或75毫克)，可以預防缺血性腦中風復發(Class IIb、LOE B-R)。(新增)
6. 長期合併使用aspirin及clopidogrel相較於單一抗血小板藥物，可能會增加出血風險(Class III、LOE A)。(無更動)
7. 顱外動脈剝離(頸動脈或脊椎動脈)合併缺血性中風或TIA，為預防再中風，可選擇使用抗血小板藥物或抗凝血藥物治療(Class IIb、LOE B-R)。(新增)

2. 急性缺血性腦中風

2.1 單一口服抗血小板藥物

口服抗血小板藥物中，aspirin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 [CAST]、International Stroke Trial [IST])的結果顯示^{80, 81}，在腦中風病發後48小時內給予aspirin (300毫克或160毫克)能些微地減少腦梗塞病人在發病後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。整合上述CAST及IST的一個統合分析顯示⁸²，早期使用aspirin，可以顯著地減少14天內的缺血性腦中風復發，而且療效在開始治療後第2-3天最為顯著(HR = 0.37；95%CI

= 0.25–0.57；P < 0.0001)。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。aspirin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aspirin。不過該分析也發現，aspirin對不同嚴重程度的急性缺血性腦中風於減少缺血性腦中風復發上有不同程度的效果，aspirin於輕度及中度嚴重度的病人可分別減少14天內缺血性中風復發風險達49%以及35%，但對於重度嚴重度的病人則無顯著預防復發的效果，因此於嚴重急性缺血性腦中風病人是否使用aspirin，包括是否使用較高的起始劑量，須同時考量病人發生缺血性及出血性事件風險的整體利弊，來做最適當的選擇。

至於接受靜脈血栓溶解劑治療(intravenous thrombolysis, IVT)的病人，基於臨床試驗的設計及實證醫學⁸³，各國指引建議使用aspirin的時機為IVT施打結束後24小時^{84, 85}。至於給予IVT後24小時內是否可給予抗血小板藥物，目前仍沒有定論。根據韓國的單一醫學中心的回溯性的研究⁸⁶，分析於IVT後24小時內給予抗血栓藥物的安全性，其中51%使用單一抗血小板藥物、36%使用雙抗血小板藥物、13%使用抗凝血劑，發現提早投藥並不會增加症狀性腦出血的風險(OR = 0.85；95%CI = 0.35–2.10)，而且有較少的出血性轉變(hemorrhagic transformation；OR = 0.56；95%CI = 0.35–0.89)，但該研究有許多無法排除的干擾因子，因此實務上應就病人個別情況，考量IVT後抗血小板藥物的投藥時機。

對於無法使用aspirin或aspirin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⁸⁷，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aspirin⁸⁸比較，共458位急性缺血性腦中風病人，美國國家衛生研究院腦中風量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) ≤ 15 、且於發病48小時內分別使用cilostazol或aspirin，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⁸⁹，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。

2.2 併用兩種口服抗血小板藥物

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⁹⁰⁻⁹³。其中EARLY⁹⁰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位病人分成二組，一組接受每日100毫克的aspirin單方治療7天，並於7天後轉換成25毫克的aspirin加上200毫克的dipyridamole每日兩次的合併治療，另一組則於第1天就接受25毫克的aspirin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aspirin單方治療的組別有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3個大型急性缺血性腦中風試驗合併使用aspirin及clopidogrel^{91, 92, 94}。第一個是加拿大及美國的FASTER試驗⁹¹，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TIA的病人，隨機分配到雙抗血小板藥

物(clopidogrel每日75毫克及aspirin每日81毫克)或單方aspirin治療共90天，對於沒有接受過clopidogrel或aspirin的病人，首日的初始劑量是clopidogrel 300毫克，而aspirin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，合併藥物治療組是7.1%，aspirin單方治療組是10.8%，腦中風的風險下降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%比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。第二個試驗是在中國進行的CHANCE試驗⁹²，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TIA (ABCD2 ≥ 4)的40歲以上病人，隨機分配至單一aspirin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(aspirin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小板藥物21天，其後使用單方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aspirin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%比14.0%；HR = 0.98；95%CI = 0.65–0.93；P = 0.006)，次分析顯示⁴⁹，顱內動脈顯著狹窄(50–99%)且分配至雙抗血小板藥物組的病人，相較於單方aspirin組，有相對較低但無統計差異的腦中風復發率(HR = 0.79；95%CI = 0.47–1.32)，另一個影像次分析顯示⁹⁵，CHANCE試驗中影像呈現多發性腦中風型態者的腦中風復發率高於單一腦中風型態者，且多發性腦中風型態者，使用雙抗血小板藥物者的腦中風復發率顯著低於使用單方aspirin者(HR = 0.5；95%CI = 0.3–0.96；P = 0.04)，又

多發性腦中風型態者的中風分類顯示高達65%的病人屬於大血管粥狀硬化分型。Aspirin加上clopidogrel的雙抗血小板藥物組合也曾經在CLAIR試驗中測試⁹³，收案對象是100位急性缺血性腦中風或TIA且有腦動脈或頸動脈狹窄的病人，隨機分配至7天的aspirin加上clopidogrel雙抗血小板藥物或是單一aspirin，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aspirin組是65% (P = 0.022)。以上證據指出雙抗血小板藥物(aspirin加上clopidogrel)在急性缺血性腦中風併有同側腦動脈顯著狹窄時，可能更高的效益^{49, 93, 95}。已發表的POINT試驗是一個前瞻性、隨機、雙盲的多中心研究⁹⁴，主要的研究焦點也是雙抗血小板藥物對急性缺血性腦中風或TIA病人預後的影響，但研究架構與CHANCE試驗有部份差異(表1)，收案對象是12小時內發作的急性輕微缺血性腦中風或TIA病人，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，所有病人均使用每日50–325毫克的aspirin (試驗建議劑量為前5天每日162毫克，其後每日81毫克)，並觀察90天內的腦中風復發，結果顯示雙抗血小板藥物組相較於單方aspirin組，可顯著減少綜合性血管性事件(HR = 0.75；95%CI = 0.59–0.95；P = 0.02)，分別相對減少26%腦中風復發風險(HR = 0.74；95%CI = 0.58–0.94；P = 0.01)及28%缺血性腦中風復發風險(HR = 0.72；95%CI = 0.56–0.92；P = 0.01)，但會顯著增加90天的重大出血事件(HR = 2.32；95%CI = 1.10–4.87；P = 0.02)。綜合CHANCE與POINT兩大試驗，適當的雙抗血小板藥物(aspirin加上clopidogrel)使用時間應避免超過21天，至於是否能再進一步縮短雙抗血小板藥物的使用時間？根據CHANCE試驗的時間軸分析⁹⁶，缺血性腦中風復發事件有高達3/4發生於中風後第1週，且相較於單一aspirin組，雙抗血小板藥物所減少的缺血性腦中風事件，於中風10天後並沒有差異。POINT試驗針對時間軸的分析也發現⁹⁴，在中風後7天

內，雙抗血小板藥物可顯著減少缺血性事件發生率(HR = 0.74；95%CI = 0.55–0.99；P = 0.04)，但無法減少第8-90天的缺血性事件發生率(HR = 1.03；95%CI = 0.70–1.53；P = 0.88)。一項包含FASTER、CHANCE及POINT等3個試驗的統合分析，將中風後時間軸分為三段⁹⁷，即第0-10天、11-21天及22-90天，分析不同時間段的雙抗血小板藥物療效，顯示雙抗血小板藥物減少中風後10天內的腦中風復發率絕對值達2% (OR = 0.64；95%CI = 0.55–0.76)，第11-21天的風險下降則沒有顯著差異(OR = 0.73；95%CI = 0.47–1.13)，至於第22-90天，雙抗血小板幾乎不可能有好處(OR = 1.47；95%CI = 0.84–2.56)。而結合CHANCE與POINT兩大試驗的統合分析顯示⁹⁸，於隨機分配後21天內，雙抗血小板藥物可顯著減少重大缺血性事件的發生率(5.2%比7.8%；HR = 0.66；95%CI = 0.56–0.77；P < 0.001)，而且好處主要來自於隨機分配後10天內(4.7%比7.1%；HR = 0.65；95%CI = 0.55–0.77；P < 0.001)，至於第22至90天，CHANCE和POINT試驗都沒有達到顯著統計差異，而分段統計後的重大出血事件，雖然雙抗血小板藥物組在POINT試驗中的第22-99天高於aspirin組，但沒有達到顯著差異(0.6%比0.2%；HR = 2.63；95%CI = 0.93–7.40；P = 0.07)。

雖然clopidogrel加上aspirin的雙抗血小板藥物組合的療效有研究證據支持，要注意clopidogrel代謝的基因多型性也會影響雙抗血小板藥物的療效，有研究指出，使用clopidogrel預防腦中風的病人，帶有CYP2C19失去功能等位基因(loss-of-function alleles：*2、*3、*8)者有較高的腦中風發生率(RR = 1.92；95%CI = 1.57–2.35；P < 0.001)⁹⁹。CHANCE試驗顯示¹⁰⁰，失去功能等位基因(*2、*3)會影響雙抗血小板藥物的療效(P = 0.02 for interaction)，相較於單一aspirin組，雙抗血小板藥物無法降低此類病人的腦中風發生率(HR = 0.93；95%CI = 0.69–1.26)，反之，雙抗血小板藥物則可顯著降低不帶失去功能等位基因者的腦中風風險

表1 CHANCE試驗與POINT試驗比較表

試驗名稱	CHANCE	POINT
研究設計	多中心、隨機、雙盲	多中心、隨機、雙盲
納入標準/族群	高風險暫時性腦缺血(ABCD2 \geq 4)或輕度缺血性腦中風(NIHSS \leq 3)，發病小於24小時/中國	高風險暫時性腦缺血(ABCD2 \geq 4)或輕度缺血性腦中風(NIHSS \leq 3)，發病小於12小時/歐美為主
納入人數	5,170	4,881
研究分組	DAPT vs aspirin	DAPT vs aspirin
給藥方法	DAPT組 Day 1 : clopidogrel 300毫克 + aspirin 75-300毫克； D 2-21 : clopidogrel 75毫克/日 + aspirin 毫克/日； Day 22-90 : clopidogrel 75毫克/日 Aspirin組 Day 1 : 75-300毫克； Day 2-90 : 75毫克/日	DAPT組 Day 1 : clopidogrel 600毫克 + aspirin 50-325毫克 D2-90 : clopidogrel 75毫克/日 + aspirin 50-325毫克/日 Aspirin組 Day 1-90 : 50-325毫克/日
追蹤時間	90日	90日
主要療效終點	腦中風事件：8.2%比11.7%；HR = 0.68 (0.57-0.81)	綜合性缺血性事件：5%比6.5%；HR = 0.75 (0.59-0.95)
其他療效終點結果	綜合性缺血性事件：8.4%比11.9%；HR = 0.69 (0.58-0.82) 缺血性腦中風：7.9%比11.4%；HR = 0.67 (0.56-0.81) 死亡：0.4%比0.4%；HR = 0.97 (0.40-2.33)	腦中風：4.8%比6.4%；HR = 0.74 (0.58-0.94) 缺血性腦中風：4.6%比6.3%；HR = 0.72 (0.56-0.92) 死亡：0.7%比0.5%；HR = 1.51 (0.73-3.13)
安全性終點	重大出血事件：0.2%比0.2%；HR = 0.94 (0.24-3.79) 出血性腦中風：0.3%比0.3%；HR = 1.01 (0.38-2.70)	重大出血事件：0.9%比0.4%；HR = 2.32 (1.10-4.87) 出血性腦中風：0.2%比0.1%；HR = 1.68 (0.40-7.03) 症狀性腦內出血：0.1%比0.1%；HR = 1.01 (0.14-7.14)

DAPT: dual antiplatelets.

(HR=0.51；95%CI=0.35–0.75)。

2.3 併用三種口服抗血小板藥物

有關急性缺血性腦中風病人同時使用三種抗血小板藥物，目前研究顯示此作法沒有比標準治療更好。TARDIS是一個隨機臨床試驗¹⁰¹，該試驗將急性缺血性腦中風或TIA的病人於發病後48小時內隨機分配至三抗血小板藥物組別(包含aspirin每日75毫克，clopidogrel每日75毫克及dipyridamole每日300–400毫克)或

標準治療(包含單一clopidogrel或合併aspirin與dipyridamole)，結果顯示組間的療效沒有顯著差異，而且三抗血小板藥物組有較多的重大出血事件(OR = 2.54；95%CI = 2.05–3.16；P < 0.0001)。

2.4 其他口服抗血小板藥物

Ticagrelor也是一個P2Y₁₂ ADP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試驗是一個隨

機、雙盲的多國家試驗¹⁰²，研究對象是24小時內發生的急性輕微缺血性腦中風(NIHSS ≤ 5)或高風險的TIA (ABCD2 ≥ 4或同側腦動脈顯著狹窄)病人，隨機分配至ticagrelor (初始劑量180毫克及90毫克每日二次)或aspirin (初始劑量300毫克及每日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，收案人數為13,199位，雖然初級試驗終點(包含腦中風、心肌梗塞及死亡)沒有達到顯著統計差異(HR = 0.89；95%CI = 0.78–1.01；P = 0.07)，但是次級試驗終點「缺血性腦中風」達到顯著的風險下降(HR = 0.87；95%CI = 0.76–1.00；P = 0.046)，因此ticagrelor仍被視為具有預防缺血性腦中風復發的潛力。SOCRATES試驗的次分析顯示¹⁰³，如腦中風合併同側血管顯著粥狀硬化狹窄(≥ 50%)，ticagrelor不僅可顯著降低初級試驗終點(HR = 0.68；95%CI = 0.53–0.88；P = 0.003)，且可降低缺血性腦中風風險(HR = 0.73；95%CI = 0.56–0.95；P = 0.02)。另外SOCRATES的亞洲族群分析顯示¹⁰⁴，相較於aspirin，ticagrelor能顯著減少亞洲人的初級試驗終點(HR = 0.81；95%CI = 0.67–0.99；P = 0.04)，且減少缺血性腦中風(HR = 0.81；95%CI = 0.66–0.99；P = 0.04)。而ticagrelor是否適合與aspirin併用以預防腦中風復發？次分析¹⁰⁵顯示於中風前1週曾經使用aspirin的病人，如被分配至ticagrelor組別，則相較於繼續使用aspirin的組別，不僅可顯著減少初級試驗終點(HR = 0.76；95%CI = 0.61–0.95；P = 0.02)，也可顯著降低缺血性腦中風復發風險(HR = 0.78；95%CI = 0.62–0.99；P = 0.04)，而且重大出血事件風險並未顯著增加(HR = 1.58；95%CI = 0.68–3.65；P = 0.28)。THALES是一個大型隨機試驗¹⁰⁶，收案對象是輕度急性缺血性腦中風(NIHSS ≤ 5)或高風險TIA (ABCD2 ≥ 6或同側腦動脈顯著狹窄)病人，預訂收案數約13,000人，將發病24小時內的病人隨機分配至ticagrelor組(初始劑量180毫克及90毫克每日二次)或安慰劑組，兩組均使用aspirin (初始劑量300–325毫克及每日75–100毫

克)，追蹤時間為30天，初級試驗終點為腦中風與死亡，次級試驗終點為缺血性腦中風及mRS > 1，該試驗將提供aspirin加上ticagrelor的雙抗血小板藥物組合對腦中風的療效是否優於單一aspirin使用。

另外一個治療非心因性急性缺血性腦中風的雙抗血小板藥物的組合是aspirin加上cilostazol¹⁰⁷，ADS試驗將非心因性急性缺血性腦中風的病人於發病後48小時內隨機分配至雙抗血小板藥物組別(n = 600，前14日使用aspirin每日81–200毫克加上cilostazol每日200毫克，第15天至3個月使用單一cilostazol每日200毫克)或aspirin組別(n = 601，前14日使用aspirin每日81–200毫克，第15天至3個月使用單一cilostazol每日200毫克)，該試驗NIHSS score的中位數僅2分，療效的初級試驗終點為14天內的神經學症狀惡化、症狀性復發性腦中風或TIA事件，結果顯示兩組間並無顯著差異(11%比11%；HR = 1.04；95%CI = 0.72–1.50；P = 0.829)，顱內出血事件的發生率也沒有顯著差異(雙抗血小板藥物組比單方aspirin組為0.3%比0.2%；P = 0.624)，因此目前沒有證據支持於非心因性急性缺血性腦中風的病人合併使用aspirin及cilostazol的好處。

2.5 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¹⁰⁸，以醣蛋白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的病人出血的風險會增加。另外一個多中心隨機試驗當中¹⁰⁹，兩組研究對象都在接受IVT治療24小時後接受口服aspirin治療，其中一組在開始IVT後90分鐘內給予靜脈注射aspirin。但是該研究發現，使用靜脈注射aspirin治療的組別有較高的症狀性腦出血發生率(4.3%比1.6%；P = 0.04)。雖然在一個納入260位48小時內急性缺血性腦中風病人的隨機試驗¹¹⁰，以標準治療為基礎，加上tirofiban並不會增加出血風險，但目前仍不

建議以靜脈注射抗血小板藥物治療急性缺血性腦中風。此外，醣蛋白IIb/IIIa receptor抑制劑於動脈血栓移除治療中的角色則未有定論，在一個回溯性的研究中顯示¹¹¹，動脈血栓移除治療併用半劑量的abciximab (0.125毫克/公斤)不會增加症狀性腦出血的風險。另一個回溯性的研究¹¹²，分析120位因脊椎或基底動脈阻塞的急性缺血性腦中風病人(平均NIHSS為32分)，合併醣蛋白IIb/IIIa receptor抑制劑(包括abciximab或tirofiban)及動脈內血栓溶解治療，顯示動脈成功再通率為81%，症狀性腦出血的比例為9%，3個月後的mRS 0-3的比例為41%。另一個前瞻性研究則顯示¹¹³，於動脈粥狀硬化分型的急性缺血性腦中風病人，合併動脈血栓移除治療及tirofiban，可顯著減少住院中發生腦出血風險(OR=0.38；95%CI=0.18–0.81)，且可以改善長期功能預後(OR=3.05；95%CI=0.97–9.60)。醣蛋白IIb/IIIa receptor抑制劑在急性缺血性腦中風治療的角色定位需要未來更多大型研究提供進一步的證據。

2.6 結論

非心因性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aspirin (160-300毫克)可以顯著地減少死亡率及不良預後，好處可能是來自於減少了早期的腦中風復發；證據也顯示於符合試驗納入標準的急性輕微缺血性腦中風或高風險的TIA病人，儘早且短期合併使用aspirin與clopidogrel，可顯著減少腦中風復發，並不會增加腦出血及重大出血事件發生率。

建議：

1. 在急性缺血性腦中風發作48小時內，如無抗血小板藥物禁忌症，建議使用aspirin，如病人接受靜脈rt-PA治療，可於注射結束24小時後使用抗血小板藥物(Class I、LOE A)。(更動)
2. 非心因性高風險TIA (ABCD2 score \geq 4)或急

性輕微缺血性腦中風(NIHSS \leq 3)發作24小時內，如無抗血小板藥物禁忌症，建議合併使用aspirin及clopidogrel，使用時間可至21天(Class I、LOE A)。(更動)

3. 無法使用aspirin的非心因性急性缺血性腦中風病人，可考慮使用clopidogrel (Class IIa、LOE C-LD)或cilostazol (Class IIa、LOE B-R)。(更動)
4. 於非心因性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-R)。(無更動)
5. 在急性缺血性腦中風發作後，只要病人有機會接靜脈rt-PA治療，不應考慮以aspirin抗血小板藥物來代替(Class III、LOE B-R)。(無更動)
6. 非心因性急性缺血性腦中風病人不建議使用三抗血小板藥物治療(aspirin、clopidogrel及dipyridamole)(Class III、LOE B-R)。(新增)

3. 首次腦中風預防

大部份有關aspirin用於心血管疾病初級預防的研究¹¹⁴⁻¹¹⁷，顯示aspirin對腦中風發病率沒有影響。其中包含了6個試驗共95,000位個案的統合分析(Antithrombotic Trialists' Collaboration)¹¹⁷，aspirin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年一個包含了9個試驗¹¹⁸，共100,076位個案的統合分析，aspirin雖然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aspirin沒有顯著的整體好處。

但是在2005年發表的WHS試驗¹¹⁹，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，隨機分配至aspirin (100毫克每兩

日一次)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aspirin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)。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¹¹⁹，aspirin可減少女性罹患首次腦中風的風險，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aspirin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。因此多個針對初級預防的治療指引指出¹²⁰⁻¹²²，如果推估病人的10年心血管疾病風險≥10%，於衡量益處與風險後，可以考慮使用aspirin來預防首次心血管疾病。

但是針對未曾腦中風的糖尿病病人所進行的研究卻指出^{123, 124}，使用aspirin並不能顯著減少綜合性血管事件腦中風發生率。一個包含7個試驗，共11,618位糖尿病病人的統合分析¹²⁴，發現使用aspirin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)。因此，aspirin於心血管疾病初級預防的角色及使用時機仍不清楚。尤其是隨著時代的進展，過去數十年間，各國針對心血管疾病危險因子的控制及藥物使用的普及，使各國腦中風發生率逐年下降¹²⁵⁻¹²⁸，可能間接影響aspirin於心血管疾病初級預防的角色。

ASPREE是一個大型的隨機臨床試驗¹²⁹，對象是不曾有心血管病史、且年紀≥70歲以上的健康老人共19,114人，隨機分配至aspirin組(每日100毫克)或安慰劑組，平均追蹤時間為4.7年，其中約74%的個案有高血壓病史，約19%的病人有癌症病史，結果發現aspirin組的死亡率顯著高於安慰劑組(HR = 1.14；95%CI =

1.01–1.29)，分析其中的死亡原因，發現aspirin組有較高的癌症相關死亡風險(HR = 1.31；95%CI = 1.01–1.56)，進一步分析癌症相關死亡原因的癌症類別顯示，aspirin組有較高的大腸直腸癌症相關的死亡風險(HR = 1.77；95%CI = 1.02–3.06)。另外一個初級預防的隨機試驗ASCEND¹³⁰，將≥40歲的糖尿病病人隨機分配至aspirin組(每日100毫克)或安慰劑組，平均追蹤時間為7.4年，發現aspirin組有較低的嚴重血管事件發生率(8.5%比9.6%；RR = 0.88；95%CI = 0.79–0.97；P = 0.01)，但aspirin組也有較高的重大出血事件發生率(4.1%比3.2%；RR = 1.29；95%CI = 1.09–1.52；P = 0.003)，因此aspirin所減少的重大心血管事件的大部分好處被重大出血性事件所抵消，而且加入試驗前推估為較高心血管事件風險的病人，重大出血性事件的發生率也隨之上升。另外一個初級預防的隨機試驗是ARRIVE¹³¹，研究對象為排除高出血風險及糖尿病後，10年冠心病風險介於10–20%的男性(≥50歲)或女性(≥60歲)，個案的平均10年風險約14%，其中約65%的個案服用高血壓治療用藥，將個案隨機分配至aspirin組(每日100毫克)或安慰劑組，平均追蹤時間為60個月，結果發現兩組的心血管事件的發生率沒有差異(4.29%比4.48%；HR = 0.96%；95%CI = 0.81–1.13；P = 0.604)，且aspirin組有顯著較高的胃腸道出血事件發生率(0.97%比0.46%；HR = 2.11；95%CI = 1.36–3.28；P = 0.0007)。

在2019年，一個包含13個使用aspirin於初級預防的臨床試驗¹³²⁻¹⁴⁴之統合分析¹⁴⁵，收納了共164,225位沒有明顯心血管疾病的受試者，其中47.2%為男性、預期10年心血管風險為10.2% (2.6–30.9%)，平均追蹤5年，主要觀察結果為綜合性心血管事件(包含心血管死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風)。結果發現使用aspirin能夠有效減少綜合性心血管事件(HR = 0.89；95%CI = 0.84–0.94)，也可降低缺血性中風達19% (1.27%比1.47%；HR = 0.81；95%CI = 0.76–0.81)，但須注意其降低之絕對風險為0.19%

(0.06–0.30%)，代表平均要在540位病人使用 aspirin 才能得到1次中風降低的保護效果(需治療病人數 [number need to treat, NNT] = 540)。相對來說，在這些受試者身上使用 aspirin 相較於安慰劑，會顯著增加出血事件，包含重大出血(HR = 1.43；95%CI = 1.30–1.56；需被傷害病人數 [number need to harm, NNH] = 210)、顱內出血(HR = 1.34；95%CI = 1.14–1.57；NNH = 927)、以及嚴重腸胃道出血(HR = 1.56；95%CI = 1.38–1.78；NNH = 334)。若以十年心血管風險10%為切點，在低風險族群(< 10%)中，使用 aspirin 雖可降低綜合性心血管事件(HR = 0.87；95%CI = 0.79–0.95)，但降低缺血性中風的效益並不顯著(HR = 0.83；95%CI = 0.69–1.06)、且仍會顯著增加重大出血、顱內出血及腸胃道出血；在高風險族群(≥ 10%)者，降低綜合性心血管事件(HR = 0.91；95%CI = 0.84–0.98)或缺血性中風(HR = 0.88；95%CI = 0.76–1.02)的程度也類似，但顱內出血風險則是不顯著地提高(HR = 1.19；95%CI = 0.89–1.60)；在未曾中風的糖尿病人中，同樣可以降低綜合性心血管事件(HR = 0.90；95%CI = 0.82–1.00)，無法顯著地降低缺血性中風(HR = 0.70；95%CI = 0.36–1.37)，而會增加重大出血(HR = 1.29；95%CI = 1.11–1.51)及顱內出血(HR = 1.35；95%CI = 1.05–1.75)。

在2019年也發表了另一篇統合分析¹⁴⁶，試圖探討在過往沒有症狀性心血管疾病史者，使用低劑量(每日< 100毫克) aspirin 造成顱內出血的危險，收納了13個試驗共134,446位受試者，結果發現低劑量 aspirin 相較於對照組，會顯著增加任何顱內出血的風險(HR = 1.37；95%CI = 1.13–1.66)，換算起來相當在每1,000人使用會發生2個顱內出血；若細分顱內出血的型態，則以硬腦膜下(subdural)或硬腦膜外(epidural)出血的風險最高(HR = 1.53；95%CI = 1.08–2.18)，腦內出血次之(HR = 1.23；95%CI = 0.98–1.54)；在次族群分析當中，以亞洲病人或身體質量指數較低者(body mass index [BMI] < 25)風險較高(HR = 1.84；95%CI = 1.04–3.27)。這些研究

顯示，對於沒有明確心血管疾病病史的病人來說，aspirin 的初級預防效果並不明確，但卻會明顯增加腦出血風險，特別是在亞洲族群或 BMI 較低者，在這些人身上使用要格外小心。

Aspirin 也曾在周邊血管疾病的病人做過試驗。在一個包含9個隨機試驗的統合分析¹⁴⁷，共有3,019位症狀性或無症狀性周邊血管疾病病人，結果顯示使用 aspirin 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)，且不會增加重大出血事件的風險。但在AAA試驗中¹⁴⁸，3,350位無症狀性周邊動脈疾病病人(踝肱指數，[ankle-brachial index, ABI] ≤ 0.95，平均0.86)，隨機分配至使用 aspirin 或安慰劑，追蹤8.2年後，發現 aspirin 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¹⁴⁹，收錄了1,276位糖尿病且無症狀性周邊動脈疾病(ABI ≤ 0.99)的病人，過去也無心血管疾病病史，隨機給予 aspirin 或安慰劑，結果顯示 aspirin 無法減少整體的心血管事件及冠狀血管疾病或腦中風所導致死亡，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病人，aspirin 並無顯著益處。

在CAPRIE試驗中¹³，症狀性周邊動脈疾病病人(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 aspirin 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位周邊動脈疾病病人的統合分析顯示¹⁵⁰，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病人，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%的病人停止試驗用藥，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人可能可以預防腦中風。

於2002年的一項世代研究結果顯示¹⁵¹，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%的病人，平均追蹤34個月，發現每年同側腦梗塞或TIA發生率是3.1%¹⁵²。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^{153, 154}。在2010年的一個世代研究¹⁵⁴，觀察無症狀性頸動脈狹窄50–99%的病人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，研究顯示每年同側缺血性腦中風或TIA的發生率是2.1%。在一個觀察性研究¹⁵⁵，追蹤477位頸動脈狹窄70–99%的病人至少2年，使用抗血小板藥物能顯著較低腦中風風險($HR=0.45$ ； $95\%CI=0.31-0.66$)。因此針對無症狀性頸動脈狹窄的病人，除了治療腦中風危險因子外，也應給予aspirin預防腦中風^{121, 156}。

因此決定是否使用aspirin來做初級預防之前，應該與病人詳細地討論利弊得失之後再做決定，特別是心血管疾病危險因子無法控制良好的病人¹⁵⁷。

建議

1. 40–70歲的動脈硬化血管疾病高風險病人，於衡量益處與風險後，可以考慮使用低劑量aspirin (每日75–100毫克)來預防首次心血管

- 疾病或腦中風(Class IIb、LOE A)。(更動)
- 70歲以上的病人不應常規使用aspirin來預防首次心血管疾病或腦中風(Class III、LOE B-R)。(新增)
 - 高出血風險病人不應常規使用aspirin來預防首次心血管疾病或腦中風(Class III、LOE C-LD)。(新增)
 - 於症狀性周邊血管疾病的病人可使用抗血小板藥物(如aspirin、clopidogrel或cilostazol)來預防首次腦中風(Class IIa、LOE B-R)。(更動)
 - 患有無病徵性內頸動脈狹窄($\geq 50\%$)的病人，建議積極治療血管疾病危險因子，並可考慮使用抗血小板藥物來預防首次腦中風(Class I、LOE C-LD)。(更動)

參考文獻

- Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
- 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: 197-199.
- Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack (UK-TIA) aspirin trial: Final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 1044-1054.
- 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. Antiplatelet trialists' collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
- Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, 3rd,

- Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1248-1253.
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: 1261-1266.
 7. Gorelick PB, Weisman SM. Risk of hemorrhagic stroke with aspirin use: An update. *Stroke* 2005; 36: 1801-1807.
 8. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998; 280: 1930-1935.
 9. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: A systematic review. *JAMA* 2007; 297: 2018-2024.
 10. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, 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: 1218-1222.
 11. 脳卒中ガイドライン委員会：日本脳卒中治療ガイドライン2015〔追補2019対応〕。株式会社協和企画；2019。
 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: 2197-2202.
 13. CAPRIE steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
 14. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1238-1251.
 15. Gotto F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 147-157.
 16. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): An aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 959-968.
 17. Uchiyama S, Shinohara Y, Katayama Y, et al. Benefit of cilostazol in patients with high risk of bleeding: Subanalysis of Cilostazol Stroke Prevention Study 2. *Cerebrovasc Dis* 2014; 37: 296-303.
 18. Kim JS, Kwon SU, Uchiyama S. Cilostazol research in Asia: Can it be applied to European and American patients? *Int J Stroke* 2015; 10 Suppl 1: 1-9.
 19. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 1: 1215-1220.
 20. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Jr., 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: 501-507.
 21. Gorelick PB, Richardson D, Kelly M, et al. Aspirin and ticlopidine for prevention of recurrent stroke in black patients: A randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2947-2957.
 22. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, 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: 2160-2236.
23. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-1057.
 24. James SK, Storey RF, Khurmi NS, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2012; 125: 2914-2921.
 25. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, *et al.* Cytochrome p450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: Relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009; 119: 2553-2560.
 26. Ogawa H, Isshiki T, Kimura T, *et al.* Effects of CYP2C19 allelic variants on inhibition of platelet aggregation and major adverse cardiovascular events in Japanese patients with acute coronary syndrome: The PRASFIT-ACS study. *J Cardiol* 2016; 68: 29-36.
 27. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.
 28. Bavishi C, Panwar S, Messerli FH, Bangalore S. 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: 809-817.
 29. Kitazono T, Ikeda Y, Nishikawa M, Yoshida S, Abe K, Ogawa A. Influence of cytochrome p450 polymorphisms on the antiplatelet effects of prasugrel in patients with non-cardioembolic stroke previously treated with clopidogrel. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 46: 488-495.
 30. The ESPS group. The European Stroke Prevention Study (ESPS): Principal end-points. *Lancet* 1987; 2: 1351-1354.
 31. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
 32. Group ES, Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): Randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665-1673.
 33. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, *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: 331-337.
 34. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, *et al.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-1717.
 35. Investigators SPS, Benavente OR, Hart RG, *et al.* Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012; 367: 817-825.
 36. Lee M, Saver JL, Hong KS, Rao NM, Wu YL, Ovbiagele B. 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: 463-470.

37. Kwon SU, Cho Y-J, Koo J-S, *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: 782-786.
38. Kwon SU, Hong K-S, Kang D-W, *et al.* Efficacy and safety of combination antiplatelet therapies in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *Stroke* 2011; 42: 2883-2890.
39. Uchiyama S, Sakai N, Toi S, *et al.* Final results of cilostazol-aspirin therapy against recurrent stroke with intracranial artery stenosis (CATHARSIS). *Cerebrovasc Dis Extra* 2015; 5: 1-13.
40. Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, *et al.* Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in japan: A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 539-548.
41. Gorelick PB, Wong KS, Bae HJ, Pandey DK. Large artery intracranial occlusive disease: A large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke* 2008; 39: 2396-2399.
42. De Silva DA, Woon FP, Pin LM, Chen CP, Chang HM, Wong MC. Intracranial large artery disease among OCSF subtypes in ethnic South Asian ischemic stroke patients. *J Neurol Sci* 2007; 260: 147-149.
43. Wang Y, Zhao X, Liu L, *et al.* Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: The Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) study. *Stroke* 2014; 45: 663-669.
44. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, *et al.* Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305-1316.
45. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, *et al.* Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006; 113: 555-563.
46. Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, *et al.* The NIH registry on use of the wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis. *Neurology* 2008; 70: 1518-1524.
47. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, *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: 333-341.
48. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, *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: 333-341.
49. Liu L, Wong KS, Leng X, *et al.* Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAS: Subgroup analysis of CHANCE. *Neurology* 2015; 85: 1154-1162.
50. DeBette S, Leys D. Cervical-artery dissections: Predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol* 2009; 8: 668-678.
51. Kennedy F, Lanfranconi S, Hicks C, *et al.* Antiplatelets vs anticoagulation for dissection: CADISS nonrandomized arm and meta-analysis. *Neurology* 2012; 79: 686-689.
52. Markus HS, Levi C, King A, Madigan J, Norris J, Investigators of CADiSS. Antiplatelet therapy vs anticoagulation therapy in cervical artery dissection: The cervical artery dissection in stroke study (CADISS) randomized clinical trial final results. *JAMA Neurol* 2019; 76: 657-

- 664.
53. Di Tullio MR, Sacco RL, Homma S. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 335: 1464.
54. Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Chauvel C, Bousser MG, Amarenco P. 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: 3838-3841.
55. Kronzon I, Tunick PA. Aortic atherosclerotic disease and stroke. *Circulation* 2006; 114: 63-75.
56. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, Henin D, Bousser MG, Hauw JJ. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992; 326: 221-225.
57. Yoshimura S, Toyoda K, Kuwashiro T, *et al.* Ulcerated plaques in the aortic arch contribute to symptomatic multiple brain infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1306-1311.
58. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: Efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 134-138.
59. Ferrari E, Vidal R, Chevallier T, Baudouy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: Benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1317-1322.
60. Nishiga M, Izumi C, Matsutani H, *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: 821-829.
61. Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, *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: 1320-1325.
62. Amarenco P, Davis S, Jones EF, *et al.* Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke* 2014; 45: 1248-1257.
63. Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, *et al.* Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429-438.
64. Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, *et al.* Thrombus histology suggests cardioembolic cause in cryptogenic stroke. *Stroke* 2016; 47: 1864-1871.
65. Hart RG, Sharma M, Mundl H, *et al.* Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2018; 378: 2191-2201.
66. Diener H-C, Sacco RL, Easton JD, *et al.* Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2019; 380: 1906-1917.
67. 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.
68. Pezalla E, Day D, Pulliadath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1038-1039.
69. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, *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: 256-260.
70. Yano H, Tsukahara K, Morita S, 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: 2673-2680.
 71. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-2420.
 72. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, 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: 494-502.
 73. Lee M, Wu YL, Saver JL, et al. Is clopidogrel better than aspirin following breakthrough strokes while on aspirin? A retrospective cohort study. *BMJ open* 2014; 4: e006672.
 74. Kim JT, Park MS, Choi KH, et al. Different antiplatelet strategies in patients with new ischemic stroke while taking aspirin. *Stroke* 2016; 47: 128-134.
 75. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 919-933.
 76. Collet JP, Cuisset T, Range G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012; 367: 2100-2109.
 77. Depta JP, Fowler J, Novak E, 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: 2376-2381.
 78. Kim BJ, Lee E-J, Kwon SU, et al. Prevention of cardiovascular events in asian patients with ischaemic stroke at high risk of cerebral haemorrhage (PICASSO): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2018; 17: 509-518.
 79. Collaboration R. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): A randomised, open-label trial. *Lancet* 2019; 393: 2613-2623.
 80. 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.
 81. 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.
 82. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener HC, Norrving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: Time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016; 388: 365-375.
 83. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.
 84. 腦卒中医療向上社会保険委員会：日本静注血栓溶解(rt-PA)療法，適正治療指針，第三版。
 85. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of

- patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50: e344-e418.
86. Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, Han MK, Bae HJ, Lee SH. Stroke outcomes with use of antithrombotics within 24 hours after recanalization treatment. *Neurology* 2016; 87: 996-1002.
 87. Suri MF, Hussein HM, Abdelmoula MM, Divani AA, Qureshi AI. Safety and tolerability of 600 mg clopidogrel bolus in patients with acute ischemic stroke: Preliminary experience. *Med Sci Monit* 2008; 14: PI39-44.
 88. Lee YS, Bae HJ, Kang DW, *et al.* Cilostazol in acute ischemic stroke treatment (CAIST trial): A randomized double-blind non-inferiority trial. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 65-71.
 89. Shimizu H, Tominaga T, Ogawa A, *et al.* Cilostazol for the prevention of acute progressing stroke: A multicenter, randomized controlled trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 449-456.
 90. Dengler R, Diener HC, Schwartz A, *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.
 91. 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.
 92. Wang Y, Zhao X, Liu L, *et al.* Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369: 11-19.
 93. Wong KS, Chen C, Fu J, *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: 489-497.
 94. 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.
 95. Jing J, Meng X, Zhao X, *et al.* Dual antiplatelet therapy in transient ischemic attack and minor stroke with different infarction patterns: Subgroup analysis of the chance randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 711-719.
 96. Pan Y, Jing J, Chen W, *et al.* Risks and benefits of clopidogrel-aspirin in minor stroke or TIA: Time course analysis of CHANCE. *Neurology* 2017; 88: 1906-1911.
 97. Hao Q, Tampi M, O'Donnell M, Foroutan F, Siemieniuk RA, Guyatt G. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 363: k5108.
 98. Pan Y, Elm JJ, Li H, *et al.* Outcomes associated with clopidogrel-aspirin use in minor stroke or transient ischemic attack: A pooled analysis of clopidogrel in high-risk patients with acute non-disabling cerebrovascular events (CHANCE) and platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) trials.

- JAMA Neurol* 2019 Aug 19. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2531.
99. Pan Y, Chen W, Xu Y, *et al.* Genetic polymorphisms and clopidogrel efficacy for acute ischemic stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2017; 135: 21-33.
 100. Wang Y, Zhao X, Lin J, *et al.* Association between cyp2c19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack. *JAMA* 2016; 316: 70-78.
 101. 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.
 102. 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.
 103. 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.
 104. 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.
 105. 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.
 106. Johnston SC, Amarenco P, Denison H, *et al.* The acute stroke or transient ischemic attack treated with ticagrelor and aspirin for prevention of stroke and death (THALES) trial: Rationale and design. *Int J Stroke* 2019; 14: 745-751.
 107. Aoki J, Iguchi Y, Urabe T, *et al.* Acute aspirin plus cilostazol dual therapy for noncardioembolic stroke patients within 48 hours of symptom onset. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e012652.
 108. Adams HP, Jr., Leira EC, Torner JC, *et al.* Treating patients with 'wake-up' stroke: The experience of the abestt-ii trial. *Stroke* 2008; 39: 3277-3282.
 109. Zinkstok SM, Roos YB, investigators A. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: A randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 731-737.
 110. Siebler M, Hennerici MG, Schneider D, *et al.* Safety of tirofiban in acute ischemic stroke: The SATIS trial. *Stroke* 2011; 42: 2388-2392.
 111. Delgado F, Oteros R, Jimenez-Gomez E, Bravo Rey I, Bautista MD, Valverde Moyano R. Half bolus dose of intravenous abciximab is safe and effective in the setting of acute stroke endovascular treatment. *J Neurointerv Surg* 2019; 11: 147-152.
 112. Ernst M, Butscheid F, Fiehler J, *et al.* Glycoprotein iib/iiiA inhibitor bridging and subsequent endovascular therapy in vertebrobasilar occlusion in 120 patients. *Clin Neuroradiol* 2016; 26: 169-175.
 113. Sun C, Li X, Zhao Z, *et al.* Safety and efficacy of tirofiban combined with mechanical

- thrombectomy depend on ischemic stroke etiology. *Front Neurol* 2019; 10: 1100.
114. Robinson JG, Rahilly-Tierney C, Lawler E, Gaziano JM. Benefits associated with achieving optimal risk factor levels for the primary prevention of cardiovascular disease in older men. *J Clin Lipidol* 2012; 6: 58-65.
 115. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering committee of the Physicians' Health Study research group. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-135.
 116. Hart RG, Halperin JL, McBride R, Benavente O, Man-Son-Hing M, Kronmal RA. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: Meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol* 2000; 57: 326-332.
 117. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, *et al.* Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-1860.
 118. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med* 2011; 124: 621-629.
 119. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, *et al.* A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-1304.
 120. Force USPST. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150: 396-404.
 121. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, *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: 3754-3832.
 122. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, *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: 1545-1588.
 123. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, *et al.* Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2134-2141.
 124. Butalia S, Leung AA, Ghali WA, Rabi DM. 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.
 125. Carandang R, Seshadri S, Beiser A, *et al.* Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *JAMA* 2006; 296: 2939-2946.
 126. Kubo M, Hata J, Doi Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y. Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. *Circulation* 2008; 118: 2672-2678.
 127. Yu NC, Su HY, Chiou ST, *et al.* Trends of abc control 2006-2011: A national survey of diabetes health promotion institutes in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 112-119.
 128. Lee M, Wu YL, Ovbiagele B. Trends in incident and recurrent rates of first-ever ischemic stroke in Taiwan between 2000 and 2011. *J Stroke* 2016; 18: 60-65.
 129. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, *et al.*

- Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1519-1528.
130. Group ASC, Bowman L, Mafham M, *et al.* Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379: 1529-1539.
131. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, *et al.* Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1036-1046.
132. Peto R, Gray R, Collins R, *et al.* Randomised trial of prophylactic daily aspirin in british male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313-316.
133. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research G. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-135.
134. Thrombosis prevention trial: Randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The medical research council's general practice research framework. *Lancet* 1998; 351: 233-241.
135. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. Hot study group. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
136. de Gaetano G, Collaborative Group of the Primary Prevention P. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: A randomised trial in general practice. Collaborative group of the primary prevention project. *Lancet* 2001; 357: 89-95.
137. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, *et al.* A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293-1304.
138. Belch J, MacCuish A, Campbell I, *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.
139. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, *et al.* Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2134-2141.
140. Fowkes FGR, Price JF, Stewart MCW, *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: 841-848.
141. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, *et al.* Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: A randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 2510-2520.
142. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379: 1529-1539.
143. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, *et al.* Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1036-1046.
144. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, *et al.*

- Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018; 379: 1519-1528.
145. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019; 321: 277-287.
146. Huang WY, Saver JL, Wu YL, Lin CJ, Lee M, Ovbiagele B. Frequency of intracranial hemorrhage with low-dose aspirin in individuals without symptomatic cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019 May 13. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1120.
147. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009; 301: 1909-1919.
148. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, *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: 841-848.
149. Belch J, MacCuish A, Campbell I, *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.
150. Uchiyama S, Demaerschalk BM, Goto S, *et al.* Stroke prevention by cilostazol in patients with atherothrombosis: Meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009; 18: 482-490.
151. Nadareishvili ZG, Rothwell PM, Beletsky V, Pagniello A, Norris JW. Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Arch Neurol* 2002; 59: 1162-1166.
152. Abbott AL, Chambers BR, Stork JL, Levi CR, Bladin CF, Donnan GA. Embolic signals and prediction of ipsilateral stroke or transient ischemic attack in asymptomatic carotid stenosis: A multicenter prospective cohort study. *Stroke* 2005; 36: 1128-1133.
153. 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: e573-583.
154. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: A prospective, population-based study. *Stroke* 2010; 41: e11-17.
155. King A, Shipley M, Markus H, Investigators A. The effect of medical treatments on stroke risk in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2013; 44: 542-546.
156. Murphy SJX, Naylor AR, Ricco JB, *et al.* Optimal antiplatelet therapy in moderate to severe asymptomatic and symptomatic carotid stenosis: A comprehensive review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 57: 199-211.
157. Ridker PM. Should aspirin be used for primary prevention in the post-statin era? *N Engl J Med* 2018; 379: 1572-1574.

2020 Taiwan Stroke Society Guideline on Antiplatelet Therapy for Noncardioembolic Ischemic Stroke

Po-Lin Chen¹, Chih-Hao Chen², Sung-Chun Tang², Li-Ming Lien³, Ku-Chou Chang⁴,
Jiunn-Tay Lee⁵, Chung-Hsiang Liu⁶, Yu-Wei Chen⁷, Lung Chan⁸, Ya-Ju Lin⁹,
Pi-Shan Sung¹⁰, Sheng-Yang Hsieh¹¹, Chih-Ping Chung¹², Jiann-Shing Jeng²,
Taiwan Stroke Society Guideline Consensus Group

¹Stroke Center, Department of Neurology, Neurological Institute, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan.

²Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

³Department of Neurology, Shin Kong WHS Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.

⁴Division of Cerebrovascular Diseases, Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan.

⁵Department of Neurology, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan.

⁶Department of Neurology, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan.

⁷Department of Neurology, Landseed International Hospital, Taoyuan, Taiwan.

⁸Department of Neurology, Taipei Medical University Shuang-Ho Hospital, New Taipei City, Taiwan.

⁹Department of Neurology, MacKay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.

¹⁰Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan.

¹¹Department of Neurology, Tainan Sin Lau Hospital, Tainan, Taiwan.

¹²Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan.

ABSTRACT

In the past 7 years, several important antiplatelet trials have been completed with pivotal findings. These results were significant and have been already changing the daily practice of treatment for ischemic stroke (IS). One of the most important findings is the concept of dual antiplatelet therapy for acute noncardioembolic IS or transient ischemic attack. The timing and duration of antiplatelet therapy also have significant impact on the outcomes of IS. In addition to traditional antiplatelets, such as aspirin or clopidogrel, other antiplatelets, including cilostazol, ticagrelor, and prasugrel have also been investigated for the efficacy and safety in the treatment for IS. Another important issue is the use of antiplatelet therapy in primary prevention of cerebro- and cardio-vascular events, the results of several large clinical trials have shown the antiplatelet therapy in specific populations with various estimated risks.

The purpose of this current guideline is to update the 2016 Taiwan Stroke Society (TSS) Guideline on Antiplatelet Therapy for Noncardioembolic Ischemic Stroke particularly in areas for which new evidence has emerged since its publication. The TSS Guideline Consensus Group revised the guideline based on the data of several studies which are important and influential. This guideline focuses on three major topics, including secondary prevention, acute management, and primary prevention for noncardioembolic ischemic stroke. Recommendations and reviews of the evidences are provided.

Keywords: acute stroke, antiplatelet, ischemic stroke, noncardioembolic, prevention