



舒栓寧“山德士”膜衣錠75毫克

Clopidogrel Sandoz 75mg Film-coated Tablets

本藥須由醫師處方使用

衛署藥輸字第025114號

【成分名】

Clopidogrel。

【劑型、含量】

每錠含Clopidogrel hydrogen sulphate 97.875 mg (相當於Clopidogrel 75 mg)。

製形劑：請參考“賦形劑”欄。

舒栓寧膜衣錠75毫克為粉紅色、圓形、雙凸、膜衣錠。

【適應症】

Clopidogrel適用於粥狀動脈栓塞事件的次級預防於下列病患：

- 降低近期發生中風、心肌梗塞或周邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人之粥狀動脈栓塞事件(如：心肌梗塞、中風或其他因血管病變引起的死亡)的發生。
- 與aspirin併用降低非ST段上升之急性冠心症(不穩定性心絞痛及非Q波型心肌梗塞)病人(包括經皮冠狀動脈介入性治療後放置支架的患者)之粥狀動脈栓塞事件。
- 與aspirin併用可用於以內科治療的ST段上升之急性心肌梗塞病人。
- 不適合接受Vitamin K antagonists的心房纖維顫動患者，併有至少一個發生血管事件危險因子，且屬於出血危險性低者，可與aspirin併用以預防粥狀動脈栓塞及血栓栓塞事件，包括中風。

【劑量和用法】

成人和老年人：Clopidogrel的建議劑量為每天75 mg，一天一次，可和食物同時服用或分開服用。

有急性冠心症的患者：

非ST段上升的急性冠心症(不穩定性心絞痛或非Q波型心肌梗塞)：

Clopidogrel治療應從單一預載劑量(loader dose) 300 mg開始，之後每天給藥75 mg，並同時服用乙醯水楊酸(aspirin) 75 mg-325 mg，一天一次。由於高劑量的aspirin可能引起出血的危險，建議aspirin的劑量不可超過100 mg。目前clopidogrel最適當的治療期尚未確定，臨床試驗數據可支持使用至12個月，最大效益約在服藥後第三個月出現(請參考“藥效學特性”欄)。

ST段上升之急性心肌梗塞：

不論是否使用血栓溶解劑，clopidogrel應給予每日單一劑量75 mg，開始時可給予或不給予預載劑量(loader dose)，同時併用aspirin。超過75歲的病患開始治療時，不應給予預載劑量。症狀發生後應盡早開始合併療法且應持續使用至少四個星期。併用clopidogrel與aspirin超過四個星期的效益尚未確立。(請參考“藥效學特性”欄)。

患有心房纖維顫動的患者，clopidogrel應給予每日單一劑量75 mg，aspirin(日劑量75-100 mg)應同時給藥並與clopidogrel併用治療之(請參考“藥效學特性”欄)。

藥物基因學：肝臟酵素CYP2C19代謝功能不佳病人會降低clopidogrel之抗血小板反應，雖然提高clopidogrel劑量會增強CYP2C19代謝功能不佳病人之抗血小板反應，惟CYP2C19代謝功能不佳病人之適當給藥劑量尚未完全建立。

兒童：兒童及青少年之療效及安全性尚未建立。

腎臟功能不全之病患：使用於可能有出血體質的中度肝功能不良患者之經驗有限(請參考“警語及注意事項”欄)。

肝臟功能不全之病患：使用於可能有出血體質的中度肝功能不良患者之經驗有限(請參考“警語及注意事項”欄)。

【禁忌】(依文獻記載)

- 對藥品成份或其他非活性成份過敏者。
- 嚴重肝功能不良的患者。
- 正在出血的患者如消化性潰瘍或顱內出血的患者。
- 懷孕及授乳婦(請參考“懷孕和授乳”欄)。

【警語及注意事項】(依文獻記載)

由於有血液學方面的不良反應和出血的危險，在治療期間應檢驗血球計數，且當出現有出血的臨床症狀時應立即進行適當的檢查(請參考“不良反應”欄)。和其他抗血小板製劑一樣，clopidogrel應小心使用於可能有出血危險的病人，例如：創傷、手術、其他病理狀況或接受aspirin、肝素、glycoprotein IIb/IIIa抑制劑、非固醇類抗炎止痛劑(NSAID)包括Cox-2抑制劑、或選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)。病人應小心注意任何可能的出血徵兆，包括隱匿性的出血，特別是在治療開始的第一週及手術或侵入性心臟檢查後。由於可能會增加出血的危險，clopidogrel不建議與口服抗凝血劑併用(請參考“交互作用”欄)。

若病人選擇手術治療並且不希望在手術期間有抗血小板作用，應於手術進行前7天停止使用clopidogrel。在進行任何手術或增加其他新的藥品前，病人應告知醫師或牙醫師目前有服用clopidogrel。Clopidogrel會延長出血時間，應小心使用於有出血傾向的病人(特別是有潛在性胃腸道和眼內出血的病人)。

服用clopidogrel(無論是單獨服用或和aspirin併用)的病人應被告知當受傷時，傷口止血所需要的時間可能會比平常長一些，若發現任何不正常出血狀況時，應立即看醫師。

近期曾發生暫時性腦缺血發作(TIA)或缺血性中風

近期曾發生暫時性腦缺血發作或缺血性中風的患者為缺血性事件復發的高風險者，併用ASA和clopidogrel已顯示會增加大出血的機率。因此，若要併用這兩種藥物，應小心評估且證實其實質的益處。

服用clopidogrel後有極少數血栓性血小板減少性紫斑症(TTP)的病例被報告(有時發生在服藥初期)，其特徵為血小板減少及微血管病變性溶血性貧血，有時併有神經學症狀、腎功能不良或發燒。TTP是一種須立即治療的病症，治療方式包括換血治療(plasmapheresis)。

服用clopidogrel後曾有後天性血友病的病例被報告。對於確認為單獨的部分凝血活酶時間(aPTT)延長伴隨有/無出血的患者，需被考慮為後天性血友病。被確診為後天性血友病的病患應經由專科醫師管理及治療，並且應停止服用clopidogrel。

藥物基因學：若以clopidogrel之建議劑量授予CYP2C19代謝功能不佳者，其產生clopidogrel活性代謝物的濃度會較低，因此抗血小板的功能會變差。患有急性冠心症或接受經皮冠狀動脈介入性治療且其CYP2C19代謝功能不佳的患者，若接受clopidogrel之建議劑量治療，其發生心血管事件的機率會高於CYP2C19代謝功能正常者。目前有一些檢驗可用來確認患者的CYP2C19基因型；這些檢驗有助於治療方式的選擇。若確定患者為CYP2C19代謝功能不佳者，可考慮給予較高劑量的clopidogrel(請參考“劑量和用法”欄之藥物基因學)。

Clopidogrel主要透過cytchrome P450酵素系統代謝成活性代謝物，尤其是藉由肝臟酵素CYP2C19。由臨床試驗顯示，當以clopidogrel之一般建議劑量投予肝臟酵素CYP2C19代謝功能不佳者，其產生clopidogrel活性代謝物之血中濃度會降低，抗血小板凝聚之功能亦會變差。

患有急性冠心症(Acute Coronary Syndromes; ACS)或接受經皮冠狀動脈介入性治療

(Percutaneous Coronary Intervention; PCI)且其肝臟酵素CYP2C19代謝功能不佳病人，若接受clopidogrel一般建議劑量治療，其發生心血管事件之風險會高於肝臟酵素CYP2C19代謝功能正常者。

目前已檢驗方法可用於確認病人之肝臟酵素CYP2C19基因型。若確認病人為肝臟酵素CYP2C19代謝功能不佳者，可考慮調整clopidogrel藥品劑量或選擇其他治療方式。

Thienopyridines類藥物的交叉反應(cross-reactivity)

應評估患者對thienopyridines類藥物的過敏史(如：ticlopidine, prasugrel)，曾有thienopyridines類藥物的交叉反應報告。Thienopyridines類藥物可能造成輕微至嚴重的過敏反應如紅疹、血管性水腫、或血液學反應包含血小板減少及嗜中性白血球減少。曾對任一thienopyridines類藥物發生有過敏反應及/或血液學反應的病患可能有較高的風險產生對其他thienopyridines類藥物的(不)相同反應。建議須監測交叉反應。

Clopidogrel使用於腎功能不良患者之經驗有限，應小心使用於此病人群(請參考“劑量和用法”欄)。

Clopidogrel使用於可能有出血體質的中度肝功能不良患者之經驗有限，應小心使用於此病人群(請參考“劑量和用法”欄)。

【交互作用】(依文獻記載)

與出血風險有關之藥物：由於潛在加乘效應可能增加出血的危險。與出血風險有關之藥物併用時應小心。

口服抗凝血劑：由於可能增加出血的危險，與warfarin併用時應小心。請參考“警語及注意事項”欄。

Glycoprotein IIb/IIIa抑制劑：clopidogrel與glycoprotein IIb/IIIa抑制劑併用可能增加創傷、外科手術或其他病理狀況出血的危險，併用時應小心。請參考“警語及注意事項”欄。

乙醯水楊酸(aspirin)：Aspirin並不會改變clopidogrel對血小板凝聚的抑制作用，但clopidogrel會加強aspirin對collagen-induced血小板凝聚的抑制效應。然而，一天內服用aspirin 500 mg一天兩次，並不會顯著增加因服用clopidogrel導致的出血時間延長。由於clopidogrel和aspirin併用產生藥效學上的交互作用是可能的，會導致出血的危險性增加，因此併用時應小心(請參考“警語及注意事項”欄)。Clopidogrel和aspirin在臨床上併用長達一年以上的時間(請參考“藥效學特性”欄)。

乙醯水楊酸(aspirin)：Aspirin並不會改變clopidogrel對血小板凝聚的抑制作用，但clopidogrel會加強aspirin對collagen-induced血小板凝聚的抑制效應。然而，一天內服用aspirin 500 mg一天兩次，並不會顯著增加因服用clopidogrel導致的出血時間延長。由於clopidogrel和aspirin併用產生藥效學上的交互作用是可能的，會導致出血的危險性增加，因此併用時應小心(請參考“警語及注意事項”欄)。

乙醯水楊酸(aspirin)：Aspirin並不會改變clopidogrel對血小板凝聚的抑制作用，但clopidogrel會加強aspirin對collagen-induced血小板凝聚的抑制效應。然而，一天內服用aspirin 500 mg一天兩次，



天)、最近發生缺血性中風(介於7天到6個月內)或確定有周邊動脈疾病(PAD)的病人：病人以隨機分配方式分成兩組，一組每天服用75 mg的clopidogrel，另一組每天服用325 mg的aspirin，追蹤1-3年。在心肌梗塞組，大部分的病人在急性心肌梗塞後數天內開始服用aspirin。

和aspirin比較，clopidogrel明顯降低新的血管缺血事件的發生率(心肌梗塞、缺血性中風或其他因血管病變引起的死亡之總合)。對所有參與本試驗病人分析(intention to treat analysis)，clopidogrel組共發生939個缺血事件，aspirin組共發生1020個缺血事件(其相對危險性降低8.7%；[95%CI:0.2 to 16.4]； $p=0.045$)；相當於在每1000名治療兩年的病人中可多防止10位病人發生新的缺血事件[CI:0 to 20]。總死亡率分析在clopidogrel治療組(5.8%)和aspirin治療組(6.0%)間並無明顯差異。

將CAPRIE試驗分組分析[將心肌梗塞、缺血性中風和周邊動脈疾病三組病人分組分析]，clopidogrel對於周邊動脈疾病組(特別是對於有心肌梗塞病史的病人)治療效果最好(達到統計上明顯有效P=0.003；相對危險性降低23.7%；CI:8.9 to 36.2)，對於缺血性中風組治療效果次之(和aspirin治療組相比在統計上無明顯差異；相對危險性降低7.3%；CI:-5.7 to 18.7)。對於本試驗所納入近期發生心肌梗塞的病人，clopidogrel之療效數據較差，但在統計上和aspirin治療組無差別(相對危險性降低-4.0%；CI:-22.5 to 11.7)。此外，依年齡分組分析，clopidogrel的療效對57歲以下的病人比75歲以上的病人佳。

由於CAPRIE的研究並不是針對分組分析來設計的，其在統計上之效力不足，因此無法依此分組分析結果來定斷各組之療效。

急性冠心症

CURE試驗研究12,562位非ST段上升之急性冠心症(不穩定性心絞痛和非Q波型心肌梗塞)且其胸痛或缺血症狀發生於24小時內的病人，病人須符合心電圖檢查顯示有新的缺血事件或心臟酵素或troponin I或troponin T升高至少達正常值的兩倍以上。病人隨機分配至clopidogrel治療組(預載劑量300 mg，之後每天給藥75 mg；共6259位病人)或安慰劑治療組(共6303位病人)；兩組病人併用aspirin(一天一次，每次75-325 mg)和其他標準治療。病人最長治療一年。在CURE試驗中，有823(6.6%)位病人接受GPIIb/IIIa受體拮抗劑的治療。超過90%的病人在治療期間有注射肝素，其相對出血機率在clopidogrel治療組和安慰劑治療組間並未受併用肝素之影響。

發生心血管病變導致死亡、心肌梗塞或中風(primary endpoint)的病人在clopidogrel治療組共有582(9.3%)位，在安慰劑治療組共有719(11.4%)位；在clopidogrel治療組其相對危險性降低20%(95% CI of 10%-28%； $p=0.00009$)對於保守治療的病人其相對危險性降低17%；對於採取氣球擴張術治療的病人[不論是否安置血管支架]其相對危險性降低29%；對於採取冠狀動脈繞道手術治療的病人其相對危險性降低10%。在治療期0-1、1-3、3-6、6-9和9-12個月時，其相對危險性降的百分率分別為22%(CI:8.6, 33.4)、32%(CI:12.8, 46.4)、4%(CI:-26.9, 26.7)、6%(CI:-33.5, 34.3)和14%(CI:-31.6, 44.2)。因此，治療超過3個月以上時，clopidogrel+aspirin組的療效不再增加，但出血的危險性仍存在(請參考“警語及注意事項”欄)。

在CURE試驗中使用clopidogrel可降低血栓溶解劑(其相對危險性降低43.3%；CI:24.3%，57.5%)及GPIIb/IIIa抑制劑(其相對危險性降低18.2%；CI:6.5%, 28.3%)治療的需求。

發生心血管病變導致死亡、心肌梗塞、中風或缺血事件復發(co-primary endpoint)的病人在clopidogrel治療組共有1035(16.5%)位，在安慰劑治療組共有1187(18.8%)位；在clopidogrel治療組其相對危險性降低14%(95% CI of 6%-21%； $p=0.005$)。對於心肌梗塞發生率的降低最明顯[clopidogrel治療組共有287(4.6%)位，在安慰劑治療組共有363(5.8%)位]。對於不穩定性心絞痛的再住院率則未觀察到有任何影響。

對於不同族群(如：不穩定性心絞痛或非Q波型心肌梗塞、病人危險程度的高低、糖尿病、是否須進行血管再造手術、年齡、性別等)的分析結果和整體分析結果一致。特別針對放置有血管支架(stent-Cure試驗的2,172名患者)與CURE總族群的17%所作的事後分析顯示，clopidogrel相對於安慰劑在發生心血管病變導致死亡、心肌梗塞、中風(co-primary endpoint)的事件上，clopidogrel之相對危險性降低了26.2%，在心血管病變導致死亡、心肌梗塞、中風或缺血事件復發(second co-primary endpoint)上，clopidogrel的相對危險性也下降了23.9%。此外，clopidogrel的安全性在這些族群患者的身上並無特別需要注意之處。因此，這個子試驗的結果可被視為與整體試驗的結果一致。Clopidogrel的治療效益與其他的緊急和長期心血管藥物治療無關(如：肝素/低分子量肝素、GPIIb/IIIa抑制劑、降血脂藥物、beta阻斷劑和ACE抑制劑)。Clopidogrel的療效與aspirin的劑量無關(一天一次，每次75 mg-325 mg)。

Clopidogrel使用於急性ST段上升之心肌梗塞患者的安全性及療效，已於兩個隨機分組、有安慰劑對照組，及雙盲設計的臨床試驗(CLARITY及COMMIT)中做過評估。

在CLARITY試驗中總共收納了3,491名患者，他們於12小時內會發生ST段上升之心肌梗塞，並且計劃接受血栓溶解劑之治療。病患接受的藥物為clopidogrel(預載劑量為300 mg，之後每天給藥75 mg；共1,752位病人)或安慰劑(共1,739位病人)，這兩組皆併用aspirin(預載劑量為150-325 mg，之後則每天給藥75-162 mg)，另加上一種纖維蛋白溶解劑，如果須要的話，還會再加上肝素。病患會接受30天的追蹤。試驗的主要終點為在出院前的血管攝影中發現梗塞的動脈發生綜合性閉塞的現象、或死亡、或在冠狀動脈血管攝影前有心肌梗塞復發的情況。若病患沒有作血管攝影，則試驗的主要終點為死亡、或在試驗的第8天前或出院前出現心肌梗塞復發。病人中有19.7%為女性，年齡>65歲者則占了29.2%。接受纖維蛋白溶解劑治療的病患共占了99.7% (fibrin specific: 68.7%, non-fibrin specific: 31.1%)，89.5%接受肝素，78.7%接受beta阻斷劑，54.7%接受ACE抑制劑以及63%接受statins藥物治療。

Clopidogrel治療組及安慰劑組的病人達到主要終點的比例分別為15%及21.7%，這代表相對於安慰劑組，clopidogrel組達到主要終點的絕對比例降低了6.7%，也就是說，兩組達到主要終點的差異，clopidogrel組比安慰劑組降低了36%(95% CI: 0.53, 0.76； $p<0.001$)。可降低動脈發生綜合性閉塞的現象。這項利益與病患的年齡、性別、心肌梗塞的部位、使用纖維蛋白溶解劑的種類或使用肝素與否均無關。

在2x2階乘設計的COMMIT試驗中，共收納了45,852名患者，他們在24小時內出現過疑為心肌梗塞的發作，並有心電圖的不正常情形(例如，ST段上升、ST段受壓抑、或左束分支被阻斷)，病患會接受clopidogrel(每日劑量為75 mg，共22,961位病人)或安慰劑(共22,891位病人)，同時併用aspirin治療(每日劑量為162 mg)，共治療28天或直到出院為止。共同的主要終點為任何原因所造成的死亡、第一次出現心肌梗塞復發、中風或死亡。這些病人中有27.8%為女性、58.4%其年齡>60歲(>70歲者占26%)、54.5%有接受纖維蛋白溶解劑治療。

Clopidogrel組可有效降低因任何原因所造成的死亡之相對危險性達7%($p=0.029$)，可降低心肌梗塞及中風或死亡的整體相對危險性達9%($p=0.002$)，絕對比例分別降低0.5%及0.9%，這項利益與病患的年齡、性別、及是否有使用纖維蛋白溶解劑無關，且在治療後的24小時內即見到效果。

急性冠心症(ACS)以P2Y₁₂抑制劑降階治療

於急性冠心症(ACS)急性期之後，將較強效P2Y₁₂受體抑制劑改換成clopidogrel且併用aspirin治療已在兩項隨機性、由試驗醫師發起的試驗(ISS)-試驗TOPIC及試驗TROPICAL-ACS中進行評估並已取得臨床數據。

較強效P2Y₁₂抑制劑ticagrelor及prasugrel之臨床效益在樞紐試驗中已證實能顯著減少復發性缺血事件(包括急性和亞急性支架內血栓(ST)、心肌梗塞(MI)及緊急血管重新灌流)。雖然在第1年期間對於缺血事件的效益具一致性，但較大幅度減少ACS之後缺血的復發仍在治療開始後的數天。相對地，事後分析證實，較強效P2Y₁₂抑制劑會顯著增加出血的風險，這主要發生在維持期，意即在急性冠心症(ACS)發生後的一個月之後。TOPIC試驗及TROPICAL-ACS試驗乃為了探討如何在維持療效的情況下，減少出血事件的發生。

TOPIC試驗(急性冠心症發生後抑制血小板的時間點)

這是一項由試驗醫師發起的隨機性、開放性試驗，納入對象為需要進行經皮冠狀動脈介入治療(PCI)的急性冠心症(ACS)患者。病患正接受aspirin及一種較強效P2Y₁₂阻斷劑治療且在一個月內不曾出現不良事件，這些患者會被分派至更換藥物為固定劑量之aspirin加上clopidogrel(雙重抗血小板藥物(DAPT)降階治療)或持續接受原有的藥物治療(DAPT不變)。

整體來說，在646名有ST段上升之心肌梗塞(STEMI)或非ST段上升之心肌梗塞(NSTEMI)或不穩定心絞痛的病患中有645名進入分析(DAPT降階治療組(322名)；DAPT不變組(323名))。DAPT降階治療組有316名患者(98.1%)及DAPT不變組有318名患者(98.5%)被迫追蹤一年。兩組的追蹤時間中位數為359天。兩組在試驗中的病患特性相近。

主要指標涵蓋了ACS後1年内發生心血管事件、死亡、中風、緊急血管重新灌流，以及出血學術研究協會(BARC)所定義的出血等級≥2之綜合結果，這些事件發生於DAPT降階治療組有43名(13.4%)及DAPT不變組有85名(26.3%)($p<0.01$)。此具統計意義之顯著差異主要來自於較少的出血事件，但缺血性指標並無差異($p=0.36$)，BARC等級≥2的出血事件發生率為DAPT降階治療組(4.0%)低於DAPT不變組(14.9%)($p<0.01$)。所有BARC定義之出血事件發生於DAPT降階治療組有30名(9.3%)，DAPT不變組有76名(23.5%)($p<0.01$)。

TROPICAL-ACS試驗(急性冠心症接受長期抗血小板治療之血小板抑制反應檢測)

這是一項由試驗醫師發起的隨機性、開放性試驗，納入對象為2,610名成功接受經皮冠狀動脈介入治療(PCI)且生物標記呈陽性的急性冠心症(ACS)患者。病患經隨機分配給予prasugrel 5或10 mg/d(0-14天)(1306名)，或給予prasugrel 5或10 mg/d(0-7天)之後降階改為clopidogrel 75 mg/d(8-14天)(1304名)，兩者皆併用ASA(<100 mg/day)。第14天時進行血小板功能測定(PFT)。僅使用prasugrel的患者繼續接受11.5週prasugrel之治療。

接受降階治療的病患則進行血小板高反應性(HPR)檢測。若HPR<46單位，則病患升階改回接受prasugrel 5或10 mg/d 11.5個月之治療；若HPR<46單位，則病患持續接受clopidogrel 75 mg/d 治療11.5個月。因此，引導降階組的病患或為接受prasugrel(40%)或接受clopidogrel(60%)之治療。所有病患都持續使用aspirin且追蹤1年。

主要指標為第12個月時的心血管事件死亡、心肌梗塞(MI)、中風及BARC出血等級≥2之合併發生率。試驗達到符合非劣性之主要指標，事件出現於引導降階組有95名(7%)及控制組有118名(9%) (非劣性P值=0.0004)。引導降階組並未提高缺血事件的合併風險(引導降階組為2.5%，控制組為3.2%；非劣性P值=0.0115)，BARC出血等級≥2的關鍵次要指標風險亦未見提高(引導降階組為5%，控制組為6%；非劣性P值=0.23)。所有出血事件(BARC等級1-5)的累積發生率於引導降階組為9% (114事件)相對於控制組為11% (137事件) ($p=0.14$)。

心房纖維顫動

ACTIVE-W及ACTIVE-A分別為ACTIVE試驗中的兩個試驗，收納的患者中包括至少帶有一項心血管事件危險因子的心房纖維顫動患者。根據病患之收納標準，ACTIVE-W試驗的患者必須為可以接受維他命K拮抗劑(例如warfarin)治療者。ACTIVE-A試驗的患者為不能或不願接受維他命K拮抗劑治療者。

ACTIVE-W試驗顯示，維他命K拮抗劑的治療效果優於clopidogrel與aspirin之併用效果。

ACTIVE-A試驗(共7,554位病人)為比較clopidogrel 75 mg/day+ASA (3,772名患者)相對於安慰劑+ASA (3,782名病人)之療效的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照之試驗。Aspirin的建議劑量為75-100 mg/day。病患接受治療的時間長達5年。

ACTIVE試驗中進入隨機分組的患者為確定有心房纖維顫動者，他們有可能為永久性的心房纖維顫動，或是在過去6個月內至少少次間歇性發作過2次心房纖維顫動，且至少帶有一項危險因子，例如年齡≥75歲，或年齡介於55-74歲之間但有需要治療的糖尿病或之前確實有過心肌梗塞或證實有冠狀動脈疾病者；接受高血壓治療者；之前曾有過中風、暫時性腦缺血發作(TIA)或非中樞神經系統栓塞；左心室功能不全且左心室射出率<45%；或確實有周邊血管疾病者。CHADS2的平均分數為2.0 (範圍介於0-6)。

試驗主要排除條件包括：近期6個月內有內消化性潰瘍紀錄者、曾有顱內出血、顯著血小板減少症(血小板計數<50 x 10⁹/l)、需服用clopidogrel或口服抗凝血劑(OAC)、對clopidogrel或ASA之任一者無法耐受的患者。

ACTIVE-A試驗中有73%的患者因醫師評估後認為不適合接受維他命K拮抗劑之治療、無法遵從國際標準凝血時間比(INR)之監測、容易跌倒或造成頭部外傷者，或有出血的特殊危險者而被納入本試驗；至於另外26%患者則是本人沒有服用維他命K拮抗劑的意願，因此醫師尊重其決定。

病患有41.8%為女性。平均年齡為71歲，其中41.6%的患者年齡≥75歲。所有的患者中有23.0%接受抗心律不整藥物之治療，52.1%接受乙型阻斷劑(beta-blocker)之治療，54.6%接受血管加壓素轉換酶抑制劑(ACE-I)之治療，25.4%接受statin類藥物之治療。

Clopidogrel+ASA組的患者達到主要療效終點(至首次發生中風、心肌梗塞、非中樞神經系統栓塞或因血管事件而死亡的時間)的人數為832人(22.1%)，安慰劑+ASA組為924人(24.4%)相對風險降低了11.1%，95% CI: 2.4%-19.1%， $p=0.013$ 。

Clopidogrel+ASA組之主要血管事件發生風險下降的主要原因是因為中風的發生率大幅下降。發生中風的患者人數在clopidogrel+ASA組有296人(7.8%)，安慰劑+ASA組則為408人(10.8%)相對風險降低了28.4%，95% CI: 16.8%-38.3%， $p=0.00001$)。

Clopidogrel+ASA組的缺血性中風之發生率明顯地低於安慰劑+ASA組(6.2% vs. 9.1%；相對風險降低了34.2%，95% CI: 20.2%-42.7%)。

接受clopidogrel+ASA治療會降低任何嚴重度之中風的風險。此外，clopidogrel+ASA組發生非癥性中風的患者人數比安慰劑+ASA組少了46人，至於癥性或致死性中風的人數則為clopidogrel+ASA組比安慰劑+ASA組少了69人。

Clopidogrel+ASA組的心肌梗塞發生率有下降的趨勢(相對風險降低了21.9%，95% CI: -3%~40.7%， $p=0.08$)。兩組在非中樞神經系統栓塞或因血管事件死亡的發生率上相當。

藥動學特性

吸收：單次及多次劑量給予口服的clopidogrel 75 mg，clopidogrel會被迅速吸收。原藥clopidogrel最高血漿濃度(單次口服75 mg約2.2-5.6 mg)約在服藥後45分鐘內達到。

分佈：Clopidogrel和其主要循環於血液中的(非活性)代謝產物在體外與人體血漿蛋白的結合為可逆性的，其結合率分別為98%和94%。在體外濃度極廣的範圍內，其與人體血漿蛋白的結合為非飽和性的。

代謝：Clopidogrel在肝臟進行廣泛的代謝。在體內和體外clopidogrel依2個主要代謝路徑：一是藉由esterase水解成無活性carboxylic acid衍生物(佔循環中代謝產物85%)，另一是藉由多重CYP450酵素代謝。Clopidogrel首先代謝成2-oxo-clopidogrel中間代謝物，接著2-oxo-clopidogrel中間代謝物形成活性代謝物，Clopidogrel的thiol衍生物。活性代謝物主要由CYP2C19和其他CYP酵素包含CYP3A4、CYP1A2和CYP2B6作為媒介。此活性thiol代謝產物已在體外被分離出來，會迅速且不可逆的與血小板受體結合，來抑制血小板凝集。

授予clopidogrel 300 mg單一預載劑量後，其活性代謝物所達到的最高濃度(C_{max})為給予75 mg維持劑量4天後之活性代謝物濃度的兩倍。C_{max}大約會在給藥後的30-60分鐘內達到。

排泄：人類口服¹⁴C標記的clopidogrel，在服藥120小時後，約有50%經由尿液排除，約46%經由糞便排除。口服單一劑量75 mg給藥後，clopidogrel半衰期約6小時。單一劑量或多次劑量給藥後，其主要循環於血液中的非活性代謝產物(the main circulating metabolite)排除半衰期為8小時。

藥物基因學：CYP2C19與活性代謝物及中間代謝物-2-oxo-clopidogrel的生成有關。依據CYP2C19基因型不同，Clopidogrel活性代謝物藥動學和抗血小板作用，在不同的體內

血小板凝集試驗測量中呈現不同的反應。CYP2C19*1對偶基因相當於全功能代謝，而CYP2C19*2和CYP2C19*3對偶基因則不具功能性。CYP2C19*2和CYP2C19*3對偶基因在白種人功能減少的對偶基因中佔大多數(85%)，於亞洲代謝功能不佳者中佔99%。其他不具代謝功能或代謝功能較差的對偶基因則較不常見，包括CYP2C19*4、*5、*6、*7、*8 (但不限於此)。代謝功能不佳的患者會具備兩個如上述所定義之不具功能性對偶基因。CYP2C19代謝功能不佳之患者之基因型出現頻率在白