

血管支架置放術後使用 Clopidogrel(plavix[®])之爭議

A Dispute of Clopidogrel (plavix[®]) Use after Stenting

林昭維 黃瑞仁¹ 謝博生²

台大醫院雲林分院¹ 行政院衛生署全民健康保險爭議審議委員會²

案情摘要

個案為 62 歲男性，於 93 年 1 月 26 日因為胸痛被送至急診治療，心電圖檢查，V2-V6, lead I, & AV_L 有 ST 波段上升。診斷為急性心肌梗塞，有糖尿病、高血壓、高脂血症病史，入住加護病房後，於隔日 93 年 1 月 27 日施行心導管檢查 (12 小時內)，其中左迴旋枝有狹窄；經氣球擴張術治療後，並置放支架，於 93 年 1 月 29 日出院，接受門診治療。主治醫師開立 Acertil、Cardizem、Novonorm、Avandia、Mevalotin、Bokey 及 Plavix 等藥物。原核定機關初、複核皆以「310A 適應症不符該項藥品給付規定」不予給付 Plavix 之費用，申請人不服，認為「93 年元月 26 日 Old MI s/p stenting 使用 Plavix。Plavix 可以使用於支架置放後至少 3 個月，93-4-1 回診應可開立」為由，向爭審會提請審議。

審定結果

原核定撤銷。

審定理由

查所附病歷資料，所載診斷為「糖尿病、慢性缺血性心臟病、類脂質代謝疾患、陳舊性心肌梗塞」，於 93 年 1 月 27 日置放支架，合併使用 Bokey 及 Plavix，符合健保藥品給付規定 2.1.7 第 2 點「經介入性支架置放術時及治療後 3 個月內得與 acetylsalicylic acid(如 Aspirin)合併使用。」，爰將原核定撤銷，所請費用同意給付，其金額由原核定機關依規定核算後補付。

現行健保規範

心臟血管及腎臟藥物抗血小板劑 clopidogrel (如 Plavix)給付規定修訂條文：[15]

2.1.7 clopidogrel(如 Plavix 75mg)：(90/1/1、93/4/1、94/8/1)

一. 限曾發生中風、心肌梗塞或週邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人，並符合下列條件之一者使用。(90/1/1、94/8/1)

1. 對 acetylsalicylic acid(如 Aspirin)過敏。
2. 臨床診斷確定為 acetylsalicylic acid(如 Aspirin)所導致之消化性潰瘍或上消化道出血、穿孔病史者。須於病歷註明發生時間。
3. 最近一年內臨床診斷確定為消化性潰瘍者。病歷上應有明確消化性潰瘍之典型症狀紀錄及發病時間。
4. 最近一年內經上消化道內視鏡檢查或上消化道 X 光攝影檢查證實消化性潰瘍或發生上消化道出血、穿孔病史。須於病歷註明上消化道內視鏡或上消化道 X 光攝影檢查時間。但對 acetylsalicylic acid 無法耐受，且身體狀況無法忍受內視鏡或消化道 x 光攝影檢查者(如中風、心肌梗塞之高齡患者或長期臥床等患者)不在此限。

二. 經介入性支架置放術時及治療後 3 個月內得與 acetylsalicylic acid (如 Aspirin)合併使用。須於病歷註明介入性支架置放手術之日期。(90/1/1、94/8/1)

三. 用於已發作之非 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)而住院的病人時，得與 acetylsalicylic acid (如

Aspirin)合併治療，最長 9 個月。須於病歷註明住院時間。(93/4/1、94/8/1)

Clopidogrel (Plavix[®])簡介

Clopidogrel (Plavix[®])為一新型血小板凝集抑制劑 (platelet aggregation inhibitor)，是屬於 thienopyridine derivative 類的抗血小板藥物；主要是藉由強而專一的抑制 ADP 與血小板上之感受器(platelet receptor)相結合，為一種競爭性不可逆的作用；其機制是經由阻斷 ADP 接受器，以抑制血小板的凝集。

Clopidogrel 的藥物動力學，是經由肝臟代謝後，才具有抑制血小板之作用，為 cytochrome involved oxidative pathway；排除半衰期為 7.7 hrs。口服一天一次 75 mg，3-7 天後達穩定狀態，約可抑制 40-60% ADP-induced platelet aggregation 之作用；以 300 mg loading dose 給藥，可快速於 2-4 小時即達到穩定狀態。

Clopidogrel 在輕至中度肝功能不正常 (Child-Pugh class A 或 B)的病患雖在最高血中濃度上為正常人的數倍，但對代謝產物的血漿濃度，ADP 誘導之血小板凝集和出血時間則與正常人差異不大，因此不必作劑量調整。但如為重度肝功能不正常則宜小心使用。Clopidogrel 之藥物動力學，並不受到腎臟影響，因此腎功能不正常的病患不需調整劑量。

Clopidogrel (Plavix[®])和 aspirin 的比較

Clopidogrel 與 aspirin 有著不同的作用機轉，clopidogrel 是不可逆的抑制 ADP 與其在血小板上的受體結合，可大幅的降低 GP IIb/IIIa 複合體(血小板上的主要 fibrinogen receptor)的活化，而避免血小板栓塞的形成。Aspirin 作用在 cyclo-oxygenase，抑制 thromboxane A₂ (Tx A₂)的產生，進而降低 GP IIb/IIIa 複合體在血小板上與 fibrinogen 結合處的活化，兩者的作用機轉有互相補強的作用。因為此兩者之作用機轉不同，ASA 常見之副作用如腸胃道出血(GI bleeding)，在 clopidogrel 的影響比較小。

與 Clopidogrel (Plavix[®])相關的大型臨床實驗

CLASSICS

CLASSICS 是 Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study 的簡稱。實驗目的主要在評估 clopidogrel (使用或未使用 loading dose) 併用 aspirin 在已經完成冠狀動脈植入術病患預防栓塞的安全性，次要目標才是評估療效。CLASSICS 的是一個多中心(multi-center)隨機雙盲(randomized double-blind)實驗，共 1,020 個病患納入實驗。實驗以 ticlopidine 併用 aspirin 為對照組，clopidogrel 分為在第一天有使用 loading dose 300 mg 或沒有 loading dose 只用 75 mg，也同時都有併用 aspirin。主要目標(endpoint)包括：主要出血 (major bleeding)、中性球缺乏 (neutropenia)、血小板缺乏 (thrombocytopenia)、其他非心疾病之副作用導致需早期停藥；而次要目標(endpoint)包括：整體死亡率及主要心臟事件 (major cardiac events)。使用 clopidogrel 因主要副作用，導致需早期停藥的比例只有 4.56%，顯著低於 ticlopidine 9.12% (p=0.005)；在次要目標的結果，二組並無統計差異存在。CLASSICS 結論為 clopidogrel (併用 aspirin)的安全性及耐受性顯著優於 ticlopidine (併用 aspirin)；clopidogrel 與 ticlopidine 在完成冠狀動脈植入術後預防發生心血管事件療效相當[1]。

CURE

CURE trial 是 Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events 的簡稱。實驗目的，是對不穩定性心絞痛(unstable angina, UA)及非 ST 波段上升型心肌梗塞(non-ST elevation myocardial infarction, NSTEMI)的標準治療以外，再加入了 clopidogrel 治療，來評估其長期及短期的療效及安全性。

主要的實驗納入條件是病患在出現急性冠心症(acute coronary syndrome) 24 小時之內，同時心電圖上的 ST segment 不大於 1 mm。有些病人在進入實驗前已經使用 aspirin 治療，所有的病人在隨機分配時都沒有服用 clopidogrel；而在隨

機分配時開始服用 clopidogrel 或 placebo。對那些之前還沒開始使用 aspirin 的病人，在隨機分配時開始併用 clopidogrel 及 aspirin 或 placebo 及 aspirin。這些病人追蹤最少 3 個月，最長長達一年(平均為 9 個月)。

主要目標(primary endpoint)包括：心血管疾病死亡 (cardiovascular death)，心肌梗塞 (myocardial infarction)，及中風(stroke)。次要目標(secondary endpoint)包括：心血管疾病死亡 (cardiovascular death)，心肌梗塞 (myocardial infarction)，及中風(stroke)及持續性缺血事件 (refractory ischemia)。

CURE 的結果顯示：在主要目標上，控制組有 11.4% 的病患發生不良事件，而 clopidogrel 實驗組只有 9.3%。表示 clopidogrel 長期與原有標準療法併用可以比原有標準療法(包括 aspirin) 顯著的降低相對危險性達 20% (relative risk reduction RRR=20%, $p=0.00009$)。Clopidogrel 的效益可以從投藥後的幾個小時內開始，一直持續增加，直到實驗結束。而在次要目標上，兩者結果一致顯著降低($p=0.0005$)；clopidogrel 的效益在 24 小時內就達到統計上的顯著意義。不論是否為心血管引起的死亡，在 clopidogrel 的治療組比對照組的死亡更少。

因此，clopidogrel 併用標準療法(含 aspirin) 的效益，不論病患的危險程度如何，在 CURE 的病患中都是呈現一致的。CURE 的結果顯示了對 UA 及 NSTEMI 的病患治療，clopidogrel 應該加入成為整個基礎治療的一部分[2]。

PCI-CURE

PCI-CURE 是預設的 CURE 子實驗，其設計目的在檢視 CURE 實驗中進行穿皮冠狀動脈侵入手術(Percutaneous Coronary Intervention; PCI) 的病患的結果。檢測進行 PCI 前，以 clopidogrel 併用標準療法(含 aspirin)，在 30 天後預防主要缺血事件的效果。PCI-CURE 的次要目標則在檢視進行 PCI 後，再以 clopidogrel 作長期治療(最長達一年之久)，是否比 30 天時的結果帶來更多的效益。

CURE 實驗中 21% 的病人在實驗期間進行

PCI，這些病人(12,562 中的 2,658 人被納入)。兩組的病患數目大約相等(clopidogrel + standard therapy: 1313; standard therapy alone: 1345)。主要目標為評估，在進行 PCI 30 天內發生心血管死亡(CV death)、心肌梗塞、及進行緊急目標血管修復術(urgent target vessel revascularization)之複合事件發生情形。次要目標則評估在進行 PCI 後至實驗結束，發生心血管死亡及心肌梗塞之複合事件發生情形。這些病患的追蹤是根據 CURE 實驗設計 (3-12 個月)，平均追蹤期為 8 個月。

PCI-CURE 的結果在主要目標衡量上，進行 PCI 30 天內發生心血管死亡(CV death)、心肌梗塞、及進行緊急目標血管修復術(urgent target vessel revascularization)之複合事件發生情形，clopidogrel 的治療可使相對危險性減少 30% (relative risk reduction 30%, $p=0.03$)。在次要目標衡量上，發生 CV death、MI 的不良事件從隨機分配(含 PCI 前到 PCI 後)到整個追蹤期結束，以 clopidogrel 長期治療可使相對危險性減少 31% ($p=0.002$)。若從 PCI 後到整個追蹤期結束，以 clopidogrel 併用標準療法治療比標準療法減少 25% 相對危險性 ($p=0.047$) [3]。

CREDO

CREDO 是 Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation 的簡稱。整體實驗設計目的，在評估進行穿皮侵入性治療(PCI; percutaneous coronary intervention) 前使用 clopidogrel loading dose 及穿皮侵入性治療後長期(長達 1 年)以 clopidogrel 治療的效果及安全性。

主要的實驗納入條件為：病患具冠狀動脈疾病症狀且有客觀證據顯示缺血情形 (如：典型心絞痛症狀、耐力試驗結果顯示、心電圖變化顯示)，而受轉診進行穿皮侵入性治療或需緊急穿皮侵入性治療。

患者依隨機分布，於進行穿皮侵入性治療前 3-24 小時服用 clopidogrel 300 mg 或安慰劑。當侵入性治療完成，兩實驗組同樣服用 clopidogrel 75 mg 至第 28 天。所有病患都服用相同標準治療，含 aspirin 325 mg/day。從第 29 天到 365 天：服用過 clopidogrel 300mg 的實驗組繼續服用每

天一次 75mg clopidogrel，對照組則服用每天一次的安慰劑。兩組都繼續服用標準治療，含 aspirin 81-325mg/day。

在第 28 天的研究目的，在評估病患進行穿皮侵入性治療前，不論是否放置 stent，3-24 小時前先行授予 300 mg clopidogrel loading dose 的療效及安全性。在 1 年期的研究目的，在評估病患進行穿皮侵入性治療後，每日 1 次授予 75mg clopidogrel 併用目前治療方式(每天 aspirin 81-325mg)的療效及安全性。

實驗的 endpoint，在第 28 天僅將進行過穿皮侵入性治療的患者納入分析，複合第 28 天內發生所有原因的死亡、心肌梗塞及緊急的目標血管重建術 (urgent target vessel revascularization)。而 1 年後 endpoint 分析，則將所有納入隨機分布後的患者均納入，分析所有複合死亡、心肌梗塞及中風等結果。所有進入實驗中的患者，除了極小部份失去聯絡，都追蹤 1 年時間。

CREDO 共納入 2,116 位患者，其中 1,053 位在 clopidogrel 實驗組，1,063 位在 placebo 組。隨機分布後的患者有 1,815 位進行穿皮侵入性治療，其中 900 位在 clopidogrel 實驗組，915 位在 placebo 組。

CREDO 在第 28 天時的複合結果(所有原因的死亡、心肌梗塞及緊急的目標血管重建術)，clopidogrel 使相對危險性減少 18.5%(6.8% clopidogrel vs. 8.3% placebo, $p=0.23$)。無法達到統計上的顯著意義主要歸因於實際發生的不良事件比率遠低於預估的比率。

1 年的 endpoint(複合死亡、心肌梗塞及中風)分析結果顯示：clopidogrel 可使相對危險性減少 26.9%($p=0.02$)。相對危險降低率在個別分析死亡、心肌梗塞及中風結果一致。並且在所有的分群評估(subgroup analysis)其結果亦呈現一致性。根據 Kaplan-Meier 曲線結果顯示，臨床效益從早期開始持續增加到實驗結束[4]。

CAPRIE

CAPRIE 乃是 Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events 的縮寫。主要是比較 clopidogrel 75mg 與 aspirin 325mg 對缺血

性中風(ischemic stroke)，心肌梗塞(MI)及血管性死亡(vascular death)三者合併相對危險性降低(relative risk reduction)之差別。

總計 19,185 位病患加入此試驗，其中缺血性中風為 6,431 人，心肌梗塞為 6,321 人，周邊血管疾病為 6,452 人，共有 16 個西方國家，將近 400 間醫院同時參與。病人分為兩組，一組使用 clopidogrel 75 mg (9,599 人)，另一組使用 aspirin 325 mg(9,586 人)。CAPRIE 之試驗對象為：1) 發生急性心肌梗塞 35 天內；2) 發生栓塞型中風，一星期至六個月內；3) 有症狀之周邊動脈疾病--間歇性跛行(intermittent claudication)，ABP index<0.85；這三種病患共通點，皆為“動脈血管栓塞症(atherothrombosis)”。

結果顯示 clopidogrel 較 aspirin 更可有效降低 8.7% ($p=0.043$)的相對危險性，因為 aspirin 之相對危險性降低比率原為 25%，也就是每 1,000 人，使用 clopidogrel 每年可以多預防 24 次發生機會，而 aspirin 則只有 19 次。Clopidogrel 較 aspirin 有多 26%之絕對降低比率[5]。

臨床實證與處理準則

一. 不穩定性心絞痛及非ST波段上升型心肌梗塞 (unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction)(UA/NSTEMI)

在急性冠心症(acute coronary syndrome)時使用 clopidogrel(Plavix®)的臨床實證，來自 the CURE(Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events)trial²，這是一個多醫學中心大型雙盲實驗，將 12,562 位病人，隨機分派到“clopidogrel + aspirin”和“placebo(安慰劑)+ aspirin”兩組。CURE trial 的結果顯示，當 clopidogrel 和 aspirin 一起使用，可以減少 20% 主要綜合結果(combined risk of MI, stroke, CV death, and refractory ischemia)的危險性(relative risk reduction: 20%, $p=0.00009$)。實際的事件發生率，在 clopidogrel 組是 9.3%，而控制組是 11.4%。

根據 CURE trial 的結果，the American College of Cardiology (ACC) 和 the American Heart Association (A H A) 在 2002 年修改

UA/NSTEMI guidelines[6]，將clopidogrel列入治療的藥物。於“抗血小板治療”項目之下，增列下述和 clopidogrel 有關的建議 (Class I recommendations)[註1]。

1. 因為過敏或腸胃不適不能使用 aspirin 的住院病人，應給予 clopidogrel [註2]。
2. 若住院病人，不採取早期介入性治療的方式，clopidogrel 應該合併 aspirin，自住院起儘早使用。至少一個月，可長達9個月[註3]。

Clopidogrel 的使用劑量為每天75毫克。若必須快速達到藥效，可以給予 loading dose 300~600毫克。

同時ACC/AHA準則，建議clopidogrel在發生UA/NSTEMI之後，長期使用，亦屬於class I recommendation：

1. 當 aspirin 無法被忍受時(因為過敏或腸胃不適)，每天使用 clopidogrel 75 毫克[註4]。
2. 在 UA/NSTEMI 之後合併使用 aspirin 和 clopidogrel 9個月[註5]。

ACC/AHA 針對女性病人，做出同樣的建議 (class I)：在UA/NSTEMI之後，應合併使用 aspirin 和 clopidogrel 9個月[註6]。

另一方面，歐洲心臟協會(European Society of Cardiology, 2002)，也對 clopidogrel 做出建議：(1)在急性冠心症(UA/NSTEMI)的病人，建議使用；(2)之後並建議使用9至12個月；(3)在不能容忍 aspirin 的病患，以及接受 stent 治療的病患，建議立即並且長期使用 clopidogrel [註7]。

2004年，American College of Chest Physicians (ACCP) 對於“抗血栓治療 (antithrombotic) 及溶血治療 (thrombolytic)”提出實證醫學的治療準則(其grading system[註9])。其中對於 clopidogrel 在 UA/NSTEMI 的建議如下：

1. 在所有“不穩定性心絞痛及非 ST 波段上升型心肌梗塞”病人，對於 aspirin 過敏者，立即給予 clopidogrel 300 mg，之後無限期每天給予 75 mg[註10]。
2. 在所有“不穩定性心絞痛及非 ST 波段上升型心肌梗塞”病人，若心導管檢查被延後，或是心臟繞道手術在5天之內不進行，建議立即給予 clopidogrel 300 mg；並加上 aspirin

之外，同時連續 9 到 12 月每天給予 clopidogrel 75 mg[註11]。

3. 若“不穩定性心絞痛及非 ST 波段上升型心肌梗塞”病人，在24小時之內要進行心導管檢查，建議在確立冠狀動脈的解剖型態之後，再給予 clopidogrel[註12]。
4. 在計畫內的心臟繞道手術前5天，停用 clopidogrel[註13]。
5. 若病人不適合使用 aspirin 時，建議無限期每天給予 clopidogrel 75 mg[註14]。

二. 冠狀動脈支架放置(stent implantation)

臨床實證支持 clopidogrel，在冠狀動脈支架放置前後，與 aspirin 合併使用。PCI-CURE study[3] 為 CURE trial 的子研究，選取 UA/NSTEMI 的病人中有接受導管治療者(其中 clopidogrel + aspirin 有 1,313 人，placebo + aspirin 有 1,345 人)。在進行心導管之前平均接受 10 天的抗血小板治療；並在心導管之後仍繼續使用 8 個月。結果發現，合併使用 clopidogrel 和 aspirin 可以減少心因性死亡，心肌梗塞，緊急血管重建的合併危險性。其相對危險性，降至 70% (95% 信賴區間 50%~97%， $p=0.03$)。因此，急性冠心症，在導管治療前後，合併使用 clopidogrel 和 aspirin，可以降低心血管疾病的併發症。

此外，比較早期的研究，曾經評估 aspirin 和 ticlopidine 合併使用(較舊型的 thienopyridine derivative)，在放置支架的病人的效果(例如 STARS[9], ISAR[10], FAN TASTIC[11], and MATTIS[12] studies)；這些臨床實驗的結論包括：

1. aspirin 和 ticlopidine 合併使用，可以預防支架血栓(stent thrombosis)，效果比 aspirin 單獨使用為好。
2. 出血及血管併發症較少。
3. 住院時間較短。

另一方面，clopidogrel 已被證明安全性較 ticlopidine 為高。CLASSICS study[1] 結果顯示這兩種藥物有相似的效果，但 clopidogrel 比較不會造成顆粒性白血球缺乏症 agranulocytosis 及血栓性血小板缺乏性紫斑 thrombotic thrombocytopenic purpura。

根據以上臨床實證，ACC/AHA 在 2004 年修

訂的“ST波段上升型心肌梗塞(STEMI)”的準則中建議[13]：所有病人接受支架放置之後，應該同時給予clopidogrel和低劑量的aspirin(75～162毫克)。

在此一臨床準則中，針對clopidogrel的建議(class I recommendations) 還包括下列數則：

1. 若病人因過敏或腸胃不適，不能使用 aspirin，應給予clopidogrel[註15]。
2. 若計畫做心導管，則clopidogrel應開始使用。若放置一般支架，clopidogrel需在手術後持續使用一個月以上；若使用塗藥支架，則需使用3個月(sirolimus)或6個月(paclitaxel)；若病人出血的危險性不大，可以用到12個月[註16]。

而在2004年 ACCP 的準則[8]中，亦建議在放置支架前，給予 clopidogrel；若超過術前6小時之前，應給予 loading dose 300 mg；若在術前6小時內，則給 loading dose 600 mg。在支架放置之後，則建議同時給予 aspirin 和 thienopyridine (而非抗凝血劑)；此外建議 clopidogrel 而不是 ticlopidine。除了 aspirin 之外，合併 clopidogrel 的劑量建議為每天 75 mg，連續9到12個月。若為單一的冠狀動脈病灶，在放置一般的金屬支架後，clopidogrel 至少使用二星期；若為 sirolimus 類塗藥支架，建議使用 clopidogrel 二至三月；而 paclitaxel 類塗藥支架，建議使用 clopidogrel 六個月[註17]。

三. 動脈硬化血管疾病

CAPRIE study[5] 提供 clopidogrel 抗血栓的新臨床實證。此實驗收集動脈硬化血管疾病的病人，包括最近心肌梗塞 (recent myocardial infarct)，缺血性中風 (recent ischemic stroke) 及周邊血管疾病 (peripheral vascular disease)。總共有 19,185 位病人，9,599 位給予 clopidogrel (75mg qd)，9,586 位給予 aspirin (325mg qd)。平均追蹤 1.9 年後，發現與 aspirin 相比較，clopidogrel 可以減少缺血性中風，心肌梗塞，及血管疾病造成的死亡達 8.7% (p=0.043)。這個結果顯示 clopidogrel 至少跟 aspirin 一樣有效，甚至更為有效。

即使有 CAPRIE 的實證，目前 ACC/AHA 在

2002年對於穩定性心絞痛(chronic aspirin為絕對禁忌時，應使用clopidogrel(class IIa)[14][註18]。

2004年 ACCP 準則[8]，亦針對 clopidogrel 對於不同的動脈硬化疾病，提供個別的建議：

1. 穩定性心絞痛

在穩定性心絞痛的病人，若其危險性可能導致心肌梗塞，建議長期同時使用 aspirin 和 clopidogrel [註 19]。

2. 缺血性中風

對於缺血性中風的病患，每天使用 75 mg clopidogrel，和單獨使用 aspirin 或合併使用 aspirin 及 dipyridamole 一樣，都是可以接受的第一線治療。惟 ACCP 建議 aspirin 加上長效型的 dipyridamole 優於其他兩個選項。若病人對 aspirin 過敏，則使用 clopidogrel [註 20]。

3. 周邊血管疾病

雖然使用 clopidogrel 比沒有使用抗血小板藥物有效，但 ACCP 建議使用 aspirin 而非 clopidogrel [註 21]。

Clopidogrel (Plavix®) 的安全性

臨床上使用 clopidogrel 的安全性，以及其併發症的產生，可以由下列幾個角度來探討：

1. clopidogrel 和 ticlopidine 的比較

在 CLASSICS 中主要目標的結果，clopidogrel 無論有沒有使用 loading dose，整體發生主要出血、嗜中性白血球過少、血小板數目過少、其他非心疾病之副作用導致需早期停藥的比例只有 4.56%，顯著低於 ticlopidine 9.12% (p=0.005)。在次要目標的結果(整體死亡率及主要心臟事件)，三組並無統計差異存在。因此，clopidogrel (併用 aspirin) 的安全性及耐受性顯著優於 ticlopidine (併用 aspirin) [1]。

2. clopidogrel 和 aspirin 單獨使用的比較

在 CAPRIE 中直接比較 clopidogrel 和 aspirin。Clopidogrel 最常見的嚴重副作用為皮疹 (0.26%) 及腹瀉 (0.23%)，較 aspirin 高 0.1% 左右 (p<0.05)。而 aspirin 最常見之副作用為 GI bleeding，當與 clopidogrel 相比之比率為 0.71% : 0.49% (p<0.05)。其他併發症，包括：對於血小板數目過少 (血小板數目 < 100 * 10³ / mm³) 之比率為

0.26% : 0.26% ; 對於嗜中性白血球過少 ($<1200/\text{mm}^3$) 之比率為 0.10% : 0.17%。此結果顯示: clopidogrel 有較高之腹瀉及皮疹, 而 aspirin 有著較高比率的出血機會[5]。

3. clopidogrel 合併 aspirin 和 aspirin 單獨使用的比較

CURE 中, 在標準治療(包括 aspirin)之外, 再加上 clopidogrel 和 placebo 的比較。其中, 出血被定義為”主要出血”(major bleeding)及”次要出血”(minor bleeding)。”主要出血”包括: 1) 威脅生命的出血 (定義為: 致命的出血, 血紅素下降超過 5g/dl, 持續低血壓而需以靜脈輸注強心劑治療(iv inotropic therapy), 需進行血管修復以外的手術, 顱內出血, 輸血超過 4 單位以上); 及 2) 其他主要出血(定義為: 顯著影響行動功能, 眼球內出血導致顯著影響視覺, 需要 2-3 單位的輸血)。而”次要出血”則被定義為需要調整治療方式的任何其他出血情形。

Clopidogrel 治療組及對照組在威脅生命的出血上: 包括致命性出血, 顱內出血, 無統計之明顯差異($p=0.13$); 治療組及對照組在主要出血上有統計之明顯差異(3.7% vs. 2.7%, $p=0.001$), 發生主要出血的主要部位在腸胃道及注射部位; clopidogrel 治療組在次要出血上有統計之明顯差異(包含了 aspirin, $p<0.001$), 發生部位有鼻出血, 注射部位及腸胃道。

在 CURE 中的出血比例, 事實上小於其他實驗中使用 IV GP IIb/IIIa inhibitor 30 天的出血比例。此外, 整體出血性中風的比例相當低 ($<0.1\%$), 兩組比較無顯著差異。另外, clopidogrel 治療組進行 CABG 的病患發生主要出血的比例並無顯著增加: 對那些手術五天前停藥的病患 ($n=910$), 主要出血比例並無增加(clopidogrel: 4.4%, standard therapy alone: 5.3%); 對那些手術五天內仍繼續使用藥物治療的病患($n=912$), 主要出血比例 clopidogrel 組為 9.6%, 僅用標準治療組為 6.3% ($p=0.06$)。

對急性期及長期整體而言, 發生主要出血的比例在兩組中都不高。不過正如預期的, 在 clopidogrel 的治療組中因為使用兩種抗血小板製劑, 發生主要出血及次要出血的比例會略高於對

照組。發生主要出血及次要出血的情形在早期 (<30 day)及長期(>30 day)都有增加, 但在長期的階段比例較低。因此, 根據危險/效益的比例 (risk/benefit ratio), 仍支持 clopidogrel 併用現有療法對急性冠心症的病人從急性期到長期使用的效益。

至於其他的併發症, 在 CURE 實驗中的 6,259 個 clopidogrel 治療組病患中沒有 TTP 的病例發生; 除了出血以外, 沒有其他的副作用導致需要停藥, 顯示 clopidogrel 併用標準療法; 包含 aspirin 的整體耐受性良好。在嗜中性白血球過少、血小板數目過少的副作用上, CURE 的兩組的發生率都很低, 發生的個案數目相近且沒有統計上的差異[2]。

結論

根據已完成的臨床實證, 在“不穩定心絞痛及非ST波段上升型心肌梗塞”及“放置冠狀動脈支架”的病人, 應合併使用 clopidogrel 及 aspirin。此外, clopidogrel 可以做為心肌梗塞、缺血性腦中風, 及周邊血管疾病之後的次級預防; 其效果和 aspirin 相當或是更好。至於在穩定性心絞痛或“ST波上升型心肌梗塞”的病人, 若對 aspirin 有禁忌(如過敏或腸胃不適), clopidogrel 應視為第二線藥物。

此案例中之病患, 因為”ST波段上升型心肌梗塞”接受緊急心導管檢查及支架治療; 依 ACC/AHA 準則及現行健保規範, 應合併使用 clopidogrel 及 aspirin。

推薦讀物

1. Bertrand ME, Ruppercht HJ, et al: Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. *Circulation* 2000;102:624-9.
2. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients

- with acute coronary syndromes without ST-elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
3. Mehta SR, Yusuf S, and et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
 4. The CREDO Investigators. Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention – A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;20: 2411-20.
 5. CAPRIE Steering Committee: A randomized, blinded trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events. *Lancet* 1996;348:1329-39.
 6. Braunwald, E, et al: ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction – 2002: Summary Article. *Circulation*, 2002:1893-900.
 7. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2002;23:1809-40.
 8. The 7th ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* (126) 3: Supplement.
 9. Leon MB, Bailey SR, Gordon PC, et al: Clinical and angiographic results from the Stent Anticoagulation Regime Study STARS. *Circulation* 1996;94:4002A.
 10. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al: A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084 –1089.
 11. Bertrand ME, Legrand V, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. *Circulation* 1998;98:1597-603.
 12. Urban P, Macaya C, et al: Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients. The Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation* 1998;98:2126-32.
 13. Elliott M. Antman, Daniel T. Anbe, and et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2004 110: e82 - e292
 14. Raymond J. Gibbons, Jonathan Abrams, and et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina—Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003 107:149 – 158.
 15. 「全民健康保險藥品給付規定」修正「全民健康保險藥品給付規定—心臟血管及腎臟藥物，抗血小板劑 2.1.7 clopidogrel(如 Plavix 75mg)」部分規定，並自 94 年 8 月 1 日生效。

註解

- 1 Class I: Conditions for which there is evidence or general agreement that a given procedure or treatment is useful and effective.
Class II: Conditions for which there is conflicting evidence or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a procedure or treatment.
Class IIa: Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy.

- Class IIb: Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.
- Class III: Conditions for which there is evidence and/or general agreement that the procedure/treatment is not useful/effective and in some cases may be harmful. [6]
- 2 “Clopidogrel should be administered to hospitalized patients who are unable to take ASA because of hypersensitivity or major gastrointestinal intolerance.”
 - 3 “In hospitalized patients in whom an early noninterventional approach is planned, clopidogrel should be added to ASA as soon as possible on admission and administered for at least 1 month and for up to 9 months.”
 - 4 “Clopidogrel 75 mg daily (in the absence of contraindications) when ASA is not tolerated because of hypersensitivity or gastrointestinal intolerance.”
 - 5 “The combination of ASA and clopidogrel for 9 months after UA/NSTEMI.”
 - 6 “Women with UA/NSTEMI should be managed in a manner similar to men. Specifically, women, like men with UA/NSTEMI, should receive ASA and clopidogrel. Indications for noninvasive and invasive testing are similar in women and men.”
 - 7 “In ACS patients clopidogrel is recommended for acute treatment and for longer term treatment for at least 9-12 months (evidence level B). Beyond this level of evidence, treatment will depend on the risk status of the patient and individual clinical judgement. Clopidogrel should be given to ACS patients scheduled for angiography unless there is a likelihood that the patient will proceed to urgent surgery (within 5 days). Clopidogrel may also be recommended for immediate and long-term therapy in patients who do not tolerate aspirin (CAPRIE), and is recommended in patients receiving a stent (level of evidence: B).”^{註8} [7]
 - 8 Level of Evidence A: Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analysis
Level of Evidence B: Data derived from a single randomized trial or non-randomized studies
Level of Evidence C: Consensus of opinion of the experts[7]
 - 9 GRADES 1 & 2:
Grade 1 : Experts are very certain that benefits do, or do not, outweigh risks*
Grade 2 : Experts are less certain of the trade-off between benefit and risks
If downsides of treatment as reflected by toxicity, inconvenience or costs are such that the benefits of the treatment are offset by the downsides, a grade 1 is downgraded to grade 2
Grade A, B, C & C+:
Grade A: Recommendations are based on randomized trials with consistent results
Grade B: Recommendations are based on randomized trials:
With consistent results BUT sample size is small or event rates are low, OR
With inconsistent results, OR
With substantial methodological weaknesses/poor quality
Grade C: Recommendation is based on observational studies or on generalization from randomized trials from one group of patients to a different group
Grade C+: Experts consider the generalization from randomized trials is secure, or
Data from observational studies are overwhelming: [8]
 - 10 “For all NSTEMI ACS with ASA allergy, we recommend immediate treatment with clopidogrel, 300mg bolus, followed by 75mg

- daily indefinitely (Grade 1A) “
- 11 “In all NSTEMI ACS patients in whom diagnostic catheterization will be delayed or when coronary bypass surgery will not occur until > 5 days following angiography, we recommend clopidogrel be given immediately as bolus therapy (300mg), followed by 75mg daily for 9 to 12 months in addition to ASA (Grade 1A) “
- 12 “In NSTEMI ACS patients in whom angiography will take place rapidly (< 24h), we suggest beginning clopidogrel after coronary anatomy has been determined (Grade 2A)”
- 13 “For patients who have received clopidogrel and are scheduled for coronary bypass surgery, we recommend discontinuing clopidogrel for 5 days prior to the scheduled surgery (Grade 2A)”
- 14 “For patients in whom ASA is contraindicated or not tolerated we recommend clopidogrel for long term administration (75 mg daily) (Grade 1A) [8]”
- 15 “A thienopyridine (preferably clopidogrel) should be administered to patients who are unable to take aspirin because of hypersensitivity or major gastrointestinal intolerance.”
- 16 “In patients who have undergone diagnostic cardiac catheterization and for whom PCI is planned, clopidogrel should be started and continued for at least 1 month after bare metal stent implantation, for several months after drug-eluting stent implantation (3 months for sirolimus, 6 months for paclitaxel), and up to 12 months in patients who are not at high risk for bleeding.”
- 17 “Prior to stenting, we recommend a LD of 300mg clopidogrel given at least 6 hours prior to planned PCI (Grade 1B), if clopidogrel is started less than 6 hours prior to PCI, we suggest a 600mg LD of clopidogrel (Grade 2C) “
- “After stenting, we recommend the combination of ASA and a thienopyridine (ticlopidine or clopidogrel) over anticoagulation therapy (Grade 1A). We recommend clopidogrel over ticlopidine (Grade 1A) “
- “After PCI, we recommend that in addition to ASA , clopidogrel (75mg daily) for at least 9 to 12 months (Grade 1A) “
- “In patients with isolated coronary lesions, we recommend clopidogrel :
- For at least 2 weeks after a bare metal stent (Grade 1A)
- For 2 to 3 months after placement of a sirolimus-eluting stent (Grade 1C+)
- For 6 months after placement of a paclitaxel-eluting stent (Grade1C) “[8]
- 18 “Clopidogrel when aspirin is absolutely contraindicated.”
- 19 “For patients with stable, chronic CAD with a risk profile indicating a likelihood of development of AMI, we suggest chronic therapy with clopidogrel in addition to ASA (Grade 2C)”
- 20 “We recommend treatment with antiplatelet agent (Grade 1A).
- ASA at a dose of 50 to 325mg daily or
- the combination of ASA, 25mg and extended-release dipyridamole, 200mg bid, or
- Clopidogrel (75mg qd)
- All are acceptable options for initial therapy
- We suggest use of the combination of ASA and extended-release dipyridamole (25/200mg bid) over ASA (Grade 2A) and clopidogrel over ASA (Grade 2B)
- For patients who are allergic to ASA, we recommend clopidogrel (Grade 1C+)”
- 21 “We recommend clopidogrel in comparison with no antiplatelet therapy (Grade 1C+) but suggest that ASA be used instead of

clopidogrel (Grade 2A)⁸⁴