

噻吩並吡啶類抗血小板藥品在我國全民健康保險 藥品給付規定於缺血性腦中風之探討

An Investigation of the Regulations of Thienopyridine Antiplatelet Drug Payment for Ischemic Stroke by Global Health Budget in Taiwan

陳偉熹^{1,2,3}、周敏雄²、林宏昇^{1,2}

¹長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院神經科系腦血管科

²國立高雄第一科技大學科技法律研究所

³財團法人中華民國消費者文教基金會高屏分會

摘 要

依據世界衛生組織統計，全球腦中風之死亡率是僅次於心臟冠狀血管疾病和癌症，也是全球成年人和老人導致中/重度肢體殘廢的第二原因。腦中風亦為我國重要之疾病，其死亡率由 1982 年以前之第一位，之後至今仍高居第二位，因此有效地預防腦中風再發生應將減少我國肢體殘廢之發生率和增加壽命，減輕社會醫療負擔。目前預防缺血性腦中風常用之藥品為 aspirin 和噻吩並吡啶類抗血小板藥品，包括 ticlopidine 和 clopidogrel。由於噻吩並吡啶類抗血小板藥品價格不菲，至少為 aspirin 的 8.0 至 39.7 倍，且在最近統計資料發現 clopidogrel 快速成長，超出正常分佈，在審查時常常發生對給付規定諸多爭議，因此有必要探討爭議內容並重新制訂清楚，改善缺失。本文從 aspirin、ticlopidine 和 clopidogrel 在我國中央健康保險局給付規定中之適格性、納入條件和排除條件探討實務上發生審查爭議之部分，並分析爭議之原因和可能改善之方向。結果共有十處為可能發生爭議之處，其中七處涉及共識，而另外三處為規定之不足。吾人建議應建立共識之內容為近期之定義、粥狀動脈硬化確定方法、aspirin 無法忍受主觀之標準、aspirin 禁忌之範圍、典型消化性潰瘍症狀之內容、無法忍受消化道檢查之評估、整合無法忍受和無法耐受名詞；規定不足處為先前符合但書在身體恢復後是否要將 clopidogrel

換回 aspirin 等、ticlopidine 無法耐受須轉換 clopidogrel 之方法、非典型消化道疾病卻因身體不適無法接受消化道治療。無論如何，清楚之條例可以減少爭議和降低成本，對民眾、醫療供給者和政府皆有利益。

關鍵詞：抗血小板藥品；全民健康保險；給付規定；噻吩並吡啶；缺血性腦中風

壹、前言

依據世界衛生組織最新統計，2004 年全球腦中風之死亡率是僅次於心臟冠狀血管疾病和癌症，它們分別佔整體之 9.7%、12.2% 和 12.6% [1]。腦中風也是全球成年人和老人導致中/重度肢體殘廢的第二原因，尤其是在已開發之工業國家 [2]。腦中風亦為我國重要之疾病，在 1982 年以前為死亡原因之首位，之後至今雖然被癌症取代，但是仍然位居第二位。由流行病學資料顯示，我國國民大於 35 歲者之腦中風的年齡標準化校正後發生率為每年每十萬人有 328 位 [3]，而盛行率則為每十萬人有 1,428 位 [4]，缺血性腦中風佔所有腦中風類型 70% [3,5]。約以全國在 2006 年 35 歲成年人共有 11,719,843 人（佔全國人口 51.2%）計算 [6]，我國社會中應有 167,359 位國民患有腦中風。

造成腦中風之原因很多，常見為高血壓、糖尿病、心臟病、代謝性症候群，較少見如凝血蛋白缺乏 [7]，新興原因如抗磷脂抗體 [8] 等，除了控制這些致病原因外，醫學研究已經證實服用抗血小板/抗凝血藥品可以有效減少缺血性腦中風之再發生率 [9,10]，所以藥物預防為缺血性腦中風一

個重要的工作。目前預防缺血性腦中風之抗血小板藥物除了阿士匹林 (aspirin) 外，亦有抗纖維蛋白原（例如 pentoxifylline）、抑制磷酸二酯酶（例如阿士匹林和雙嘧太莫混合之 aggrenox、cilostazol 等）、和抑制腺苷酸環化酶/G 蛋白（噻吩並吡啶類藥品 ticlopidine 和 clopidogrel）等之藥品 [10,11]。由於這些藥品價格差異非常大，甚至達到 50 倍以上，因此在維護治療品質和節省成本支出兩者之間找出平衡點實非易事，學者和臨床醫師基於研究數據甚至批評全民健康保險給付規定，認為有損民眾權益。本文主要目的為探討我國全民健康保險對於預防缺血性腦中風之高單價抗血小板藥品給付規定中的爭議點，並作出分析和建議。

貳、我國全民健康保險藥品給付之抗血小板藥品

目前經我國衛生署核准之抗血小板藥品，依中央健康保險局公佈共有八大類，分別為 acetylsalicylic acid (aspirin)、ticlopidine、tirofiban hydrochloride、abciximab、tinzaparin sodium、cilostazol、clopidogrel、和 eptifibatide [12]。其中 tirofiban hydrochloride、abciximab、和

eptifibatide 只適用在心臟冠狀疾病，cilostazol 在週邊血管疾病，和 tinzaparin sodium 在靜脈栓塞，只有 aspirin、ticlopidine、和 clopidogrel 三類適用在預防缺血性腦中風，亦可在心臟冠狀和週邊血管疾病。因此本文所指的抗血小板藥品只包括 aspirin、ticlopidine、和 clopidogrel 三種，其他並不在討論範圍之中。噻吩並吡啶類 prasugrel 在目前在臺灣並沒有上市。

一、給付價格

按中央健康保險局資料庫中查出目前適用在預防缺血性腦中風有給付之 aspirin 藥品共有 49 種、ticlopidine 藥品有 13 種、clopidogrel 藥品有 5 種[13]。Acetylsalicylic acid 之口服腸溶微粒膠，每顆價格最低價和最高價分別為 1.0 元和 1.50 元，最高和最低差額是 0.5 元或 0.5 倍。

Ticlopidine 分 100 mg 和 250 mg 二種劑量；在 100 mg 方面，每顆價格最低價和最高價分別為 4.77 元和 6.30 元，最高和最低差額是 1.67 元或 0.32 倍。在 250 mg 方面，每顆價格最低價和最高價分別為 5.9 元和 6.0 元，最高和最低差額是 0.1 元或 0.017 倍。

Clopidogrel 只有 75 mg 一種劑型，每顆價格最低價和最高價分別為 39.7 元和 56.0 元，最高和最低差額是 16.3 元或 0.41 倍。

如果以最低價格之 aspirin、ticlopidine、和 clopidogrel 比較，若每日劑量分別為 100 mg、500 mg 和 75 mg 計算，

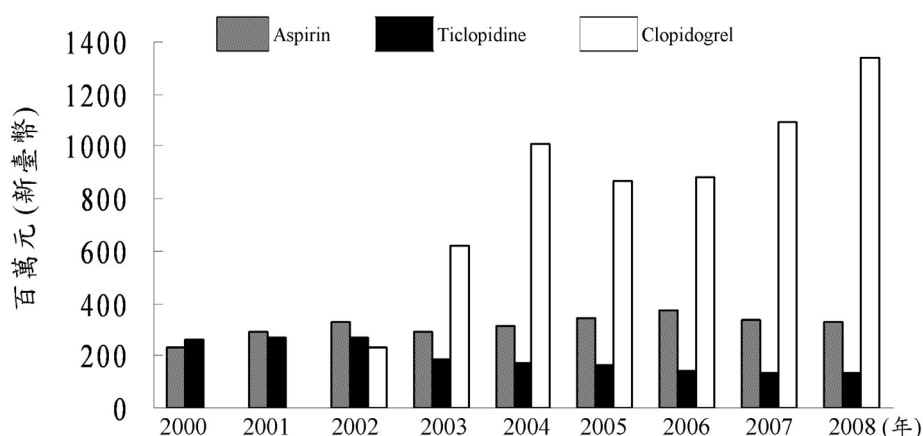
其每日藥品最低成本分別為新臺幣 1.0 元、11.8 元、和 39.7 元 (1:11.8:39.7)，而最高成本分別為新臺幣 1.5 元、12.0 元、和 56.0 元 (1:8.0:37.3)。使用噻吩並吡啶類藥品在預防缺血性腦中風之藥品每日成本至少為 8.0 至 39.7 倍於 aspirin，而由 ticlopidine 轉為 clopidogrel 則為 3.16 至 4.96 倍。若以全國有 160,000 位腦中風病友，其中有 70% 是屬於缺血性腦中風需要抗血小板藥品作預防，若分別使用 aspirin (100 mg/day)、ticlopidine (500 mg/day)、和 clopidogrel (75 mg/day) 時其每月最低醫療成本為 16 萬元、381.6 萬元(以 100 mg 計算)/188.8 萬元(以 250 mg 計算)、和 635.2 萬元，(1:23.85/11.8:39.7)；而最高醫療成本為 24 萬元、504 萬元(以 100 mg 計算)/192 萬元(以 250 mg 計算)、和 896 萬元 (1:21.0/8.125:37.4)。若有 aspirin 需轉用噻吩並吡啶類藥品時，若只基於價格考量以 ticlopidine 為優先之選擇，但是病人安全和需要才是最重要之條件。

二、使用情形

依據中央健康保險局統計在 2000 年不分疾病，aspirin 和 ticlopidine 之藥品申報金額分別為 23,169 萬元和 25,829 萬元。在 2002 年 clopidogrel 被核准上市後，aspirin、ticlopidine、和 clopidogrel 之藥品申報金額分別為 32,853 萬元、26,837 萬元、和 23,495 萬元。由 2002 年至 2008 年，aspirin、ticlopidine、和 clopidogrel 之藥品申報金額增減分別為 +409 萬元 (+1.25%)、-13,228 萬元 (-49.29%)、和

+110,150 萬元 (+468.82%) (圖一)。Ticlopidine 在 2000 年至 2002 年每年藥品申報金額皆在 25,829 萬元至 26,837 萬元之間，2003 年減少為 18,713 萬元 (-30.27%) 後開始逐年下降，而 clopidogrel 在 2002 年上市後至 2003 年增加為 62,412 萬元 (+165.64%) 後開始逐年上升，至於 aspirin 藥品申報金額在 2003 年稍有下降但在 2004 年恢復往常水平 (表一) [14]。若 clopidogrel 取代 ticlopidine，在 2008 年 ticlopidine 藥品申報金額較 2007 年增加 51

萬元，而 clopidogrel 亦增加 24,180 萬元，表示在 2002 年 clopidogrel 剛核准初期有取代 ticlopidine，但是近年來卻有市場自行擴大的趨勢[14]。若以所有腦中風病友皆使用 clopidogrel 作預防其每年金額亦推測只有 7,622.4 萬至 10,752 萬元，佔 2008 年整體申報金額 133,645 萬元 5.7%-8.1%。這些數據顯示 clopidogrel 逐漸取代 ticlopidine 且有擴大的情形，且並非主要使用在缺血性腦中風之預防上，而 aspirin 仍然維持其消費族羣之市場。



圖一 我國 aspirin、ticlopidine、和 clopidogrel 每年藥品申報金額，可見 clopidogrel 在上市後快速成長。

三、研究方向

本文為探討我國全民健康保險對於預防缺血性腦中風之高單價抗血小板藥品 (ticlopidine 和 clopidogrel) 給付規定[15] 中之爭議，分析衝突原因，並利用實證醫學方法作建議以期解決爭議，因此內容依序分為四部分：

(一)分析我國全民健康保險對 ticlopidine

和 clopidogrel 之給付規定的適格性、納入條件、排除條件；

(二)依據給付規定的適格性、納入條件、排除條件列出規定中在審查經驗上出現之爭議；

(三)利用實證醫學分析爭議內容；

(四) 提出解決方法和建議。

參、給付規定的適格性、納入條件、排除條件

本文中所稱「適格性」是指被保險人（病友）之資格，「納入條件」是指使用藥品之構成條件（亦是成立要件），「排除條件」是指不能使用藥品之構成條件。本文為方便比較，亦會相同討論 aspirin。

一、Aspirin (Acetylsalicylic acid)

目前給付規定是民國 89 年 2 月 1 日修訂之版本[15]，只有「如用於抗血小板凝集，以每日一粒為原則」，沒有列舉適格性、納入條件和排除條件。

二、Ticlopidine

目前給付規定是民國 90 年 1 月 1 日修訂之版本[15]，共分二項，分別為使用條件、合併 aspirin 使用特殊條件。由於後項是針對冠狀動脈支架植入術之病友而非缺血性腦中風病友，在本文以下將不再討論。

- (一) 適格性：需使用抗血小板製劑之病患。
- (二) 納入條件：限無法忍受 aspirin 或對 aspirin 有禁忌。

(三) 排除條件：沒有列舉。

三、Clopidogrel

目前給付規定是民國 96 年 10 月 1 日修訂之版本[15]，共分三項，分別為使用條件、合併 aspirin 使用特殊條件、合併 aspirin 使用特殊條件但書。按照給付規定 clopidogrel 使用在缺血性腦中風之條件包括：

- (一) 適格性：限近期發生中風、心肌梗塞或週邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化

病人

(二) 納入條件：

1. 對 aspirin 過敏。
2. 臨床診斷確定為 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 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 X 光攝影檢查時間。但對 aspirin 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。

(三) 排除條件：本給付規定並沒有列舉排除條件。

四、小結

給付規定在預防缺血性腦中風方面 aspirin 幾乎沒有使用限制，ticlopidine 為 aspirin 第二線替代藥品，而 clopidogrel 則受最嚴格限制。吾人比較 aspirin、ticlopidine 和 clopidogrel 之給付規定可以看出 clopidogrel 在有消化道疾病上、aspirin 過敏或無法耐受時採取較寬鬆之態度。若在一年內有典型消化性潰瘍被臨床確認，或曾經發生確認為 aspirin 引起之消化道疾病時，即不用接受消化道內視鏡或 X 光攝影檢查；若典型消化性潰瘍症狀超

過一年以上或消化性潰瘍症狀不典型時，則須有檢查提出證實；若沒有消化性潰瘍症狀，除非有 aspirin 禁忌或無法耐受，否則只能使用 aspirin。

肆、目前給付規定中之爭議

由於 ticlopidine 和 clopidogrel 屬昂貴藥物，其治療效果屬於與 aspirin 325 mg 相當，為節省成本支出，有效運用健康保險經費，在給付時必須謹慎審查；以消費者立場，病友亦希望得到較優勢之品質和服務，最大效益和最少副作用的藥品。因此，必須了解爭議之處才能找出解決之道。

一、適格性

Aspirin 之給付規定並沒有明示適格性，但是條文中「如用於抗血小板凝集」可以解釋代表使用本藥品之適格性為「需要抗血小板凝集之病友」，而 ticlopidine 之適格性是需使用抗血小板製劑之病友。

Clopidogrel 是「限近期發生中風、心肌梗塞或週邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人」，則適格性包含三個構成要件，分別為(1)近期發生（時間）、(2)中風疾病、和(3)粥狀動脈硬化。構成要件之中風疾病並無爭議，惟「近期」是一個不確定的時間觀念，在專業審查會議中「近期」之定義亦是最常發生爭論。另外，「粥狀動脈硬化」究竟所指的動脈位置和硬化程度之標準亦無共識。

二、納入條件

Aspirin 之給付規定並沒有明示納入條件。

Ticlopidine 之納入條件是「限無法忍受 aspirin 或對 aspirin 有禁忌」者，明白表示 ticlopidine 屬於 aspirin 之替代藥品，替代構成要件為無法忍受或有禁忌。然而，所謂「無法忍受」是指主觀或客觀之結果來評估？例如病友主觀上抱怨服用 aspirin 後胃部不適影響生活，或例行檢查糞便有潛血，抑或客觀上胃鏡檢查有潰瘍或出血不能再繼續 aspirin 使用，可是病友卻沒有症狀？「無法忍受」所指範圍包含多廣和程度多深並不清楚。另外，所謂「禁忌」應包括何者亦並沒有列舉說明，原則是否可以解釋為使用 aspirin 之「contraindication」？如給付規定中並沒有列舉是否以醫學常規解釋即可？

至於 clopidogrel 之納入條件整理如下：

(一) Aspirin 過敏之替代藥品

「2.1.7-1(1)對 aspirin 過敏」指示若對 aspirin 有過敏之副作用可容許更換或使用 clopidogrel，而這項規定若比較 ticlopidine 必須對 aspirin 「無法忍受」或「禁忌」才能更換之情形，則如果出現非過敏之「禁忌」，或「無法忍受」但是無典型消化道症狀或檢查結果佐證有消化性潰瘍、上消化道出血、穿孔病史者，aspirin 可能因此無法更換為 clopidogrel 明顯較為嚴苛。例如若服用 aspirin 出現出血副作用或雷氏症候群，由於非屬於過敏將無法直接更換為 clopidogrel。

(二) Aspirin 無法耐受替代之但書

對 aspirin 無法耐受基本上可改用 ticlopidine，也在特定條件下改用 clopidogrel，即給付規定第四款但書「但 aspirin 無法耐受，...不在此限。」。

(三) 消化道疾病

Clopidogrel 在三種消化道疾病（消化性潰瘍、上消化道出血、穿孔病史）情形下不需經過 aspirin 即可以使用，評估之方法有臨床診斷和檢查二種。

1. 臨床診斷

如果為 aspirin 所導致或是最近一年內典型之消化性潰瘍，在病歷上註明發生時間和典型症狀紀錄。「最近一年內之消化性潰瘍」指在最近一年內出現之潰瘍應無爭論。所以若 aspirin 所導致者無時間限制，其他原因限制在一年內。

2. 上消化道內視鏡檢查或上消化道 X 光攝影檢查佐證

「最近一年內有接受檢查證實有消化性潰瘍、上消化道出血、穿孔病史」者，以文字解釋為在最近一年內有檢查且證實有發生消化性潰瘍、上消化道出血、穿孔之證據，最常在專業審查中出現爭議之處在於只要證實曾經有發生消化性潰瘍等變化即完成，抑或需要急性或亞急性之外觀或病理變化才符合規定？如果對照上述「最近一年內臨床診斷確定為消化性潰瘍者」之規

定，本條規定目的應為利用檢查方法證實一年以內曾經有發生消化性潰瘍、上消化道出血、穿孔、或臨床上無法確定有典型消化性潰瘍症狀者。

(四) 小結

Clopidogrel 在原則上亦是 aspirin 之替代藥品，在使用 aspirin 有典型消化性潰瘍症狀、過敏或「無法耐受」時有條件下方得轉換。但是在臨床上常見爭議為當病友鼻胃管中有潛血反應的物質而沒有典型消化性潰瘍症狀、或病友/家屬對檢查恐慌時是否必須由檢查證實才能轉換 clopidogrel，遺憾在本給付規定中並沒有明確指示。另外當病友因生病當時記載有 aspirin 無法耐受且無法忍受檢查而在他院使用 clopidogrel，在恢復後改至本院接續治療時是否須改回 aspirin，亦需要說明。

另外，「無法忍受」(2.1.2.-1)和「無法耐受」(2.1.7.-1(4))兩者意義有何差別，又「過敏」(2.1.7.-1(1))應該獨立存在、或可以歸納在「無法忍受」或「無法耐受」中亦不明確。

三、排除條件

Aspirin、ticlopidine、和 clopidogrel 之給付規定皆沒有列舉排除條件，由給付規定中看出，得由不能符合納入條件間接或違反適應症再排除使用之可能。

四、轉換藥物

Aspirin 可在條件下轉換為 ticlopidine

或 clopidogrel，但是在 ticlopidine 產生副作用時可能因無法符合給付規定而影響預防工作。

五、爭議內容小結

由上述得知在本給付規定中之爭議幾乎集中在 clopidogrel 和 ticlopidine 之使用，整理後如下：

(一) 適格性

1. 「近期」的時間定義 (clopidogrel)
2. 「粥狀動脈硬化」的動脈位置和硬化程度之標準 (clopidogrel)

(二) 納入條件

1. 「無法忍受」是指主觀或客觀之評估 (aspirin)
2. 「禁忌」之內容 (ticlopidine)
3. 「無法忍受」、「無法耐受」、和「過敏」之定義和關係
4. 「臨床診斷確定為消化性潰瘍」之認知
5. 「無法忍受內視鏡或消化道 X 光攝影檢查者」是指主觀或客觀之評估 (clopidogrel)

(三) 其他

1. 換藥條件，包含 aspirin 和 ticlopidine 副作用之處理
2. 先前符合但書在身體恢復後是否要 clopidogrel 換回 aspirin
3. 非典型消化道潰瘍、出血或穿孔情形但身體狀況無法承受檢查

伍、爭議探討

國家、醫療人員、病友分別站在供應

者和消費者之立場，必須依賴醫學證據去解決問題，藥品經人體試驗證實其效益後由國家核發上市許可，因此在上述之給付規定爭議內容，可以從當初申請上市許可的報告和往後之醫學研究結果中找出答案。

一、適格性爭議

(一) 「近期」之定義

在我國核准 clopidogrel 之適應症為「降低近期發生中風、心肌梗塞或週邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人之粥狀動脈硬化事件的發生」(衛署藥輸字第 022932 號；有效期間 2000/07/03-2010/07/03) [16]，美國和我國核准 clopidogrel 上市皆是基於 Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) 研究之正面結果而作出的決定[17]。CAPRIE 是一個跨國的臨床研究，比較 clopidogrel 75mg/day 和 aspirin 325mg/day 在預防不同型態血管阻塞性疾病之效益，該研究包括 384 個中心收集 19,185 人，其中 9,577 人接受 clopidogrel 而 9,566 人接受 aspirin 治療 1 至 3 年，結果是服用 clopidogrel 病友較服用 aspirin 病友之再次發生缺血性腦中風的相對危險下降 7.8%，故接受 clopidogrel 75 mg/day 之效益至少與 aspirin 325mg/day 相當。在該研究中，缺血性腦中風病友必須在其中風發生後一週至六個月內才被收錄，也可以解釋說缺血性腦中風發生在六

個月內若接受 clopidogrel 75mg/day 作預防性治療，其效益至少與 aspirin 325mg/day 相當，「近期」應該是指中風發生後六個月內稱之乃恰當。

在 CAPRIE 後於 2004 年研究人員發表 MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke) [18]，內容是比較二組曾發生缺血性腦中風或暫時性缺血性攻擊之病友接受 clopidogrel 75 mg/day 或 clopidogrel 75 mg/day + aspirin 75 mg/day，在追蹤治療 18 個月後再次發生腦中風之差別。本研究中用「recent」之標題而病友之缺血性腦中風或暫時性缺血性攻擊是發生在三個月以內，較 CAPRIE 之六個月更快。

在 2006 年發表之 CHARISMA (Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events) [19]，它是比較腦心臟血管疾病合併多種傳統血管硬化危險因子之病友，接受 clopidogrel 75 mg/day 或低劑量 aspirin 75-162 mg/day，在追蹤治療 28 個月後發生血管栓塞之差別。該研究收錄缺血性腦中風或暫時性缺血性攻擊是發生在腦中風後五年以內之病友，但是並沒有註明是「recent」infarction。

(二)「粥狀動脈硬化」之定義

美國食物和藥品管理局核准 clopidogrel 之適應症為「reduction of atherosclerotic events in patients with atherosclerosis documented by recent myocardial infarctions, recent stroke, or established peripheral arterial disease」[20]，在我國核准之適應症為「降低近期發生中風、心肌梗塞或週邊動脈血管疾病的粥狀動脈硬化病人之粥狀動脈硬化事件」[16]。因此病友之缺血性腦中風必須為「atherosclerosis」相關所導致（即「粥狀動脈硬化事件」），諸如心臟血栓性疾病、非粥狀動脈硬化性血管疾病、其他原因或不明原因之缺血性腦中風，照文字解釋將不在 clopidogrel 之給付範圍。

1.「粥狀動脈硬化」之構成要件：狹窄程度

「粥狀動脈硬化 (atherosclerosis)」在學理上是指血管由內皮層堆積脂肪開始至動脈粥樣化 (atheroma，又稱粉瘤) 破裂、血栓產生或出血等情況，組織學上由內皮細胞變化 (Type I)、輕微脂肪排 (Type II) 至動脈粥樣化形成 (Type V) 和破裂、血栓產生或出血等 (Type VI) 共有六個型態 [21-23]。「Atherosclerosis」代表血管狹窄使末端血流灌注減少而增加中風之機會，依據流行病學研究顯示初次中風和再次中風之發生率皆與頸動脈狹窄有正相關之密切關連

[24-29]，尤其是在 70% 或以上狹窄。因此，本給付規定的「粥狀動脈硬化」究竟是否有限定「atherosclerosis」狹窄至甚麼程度才符合標準？

在 CAPRIE 研究中所收錄之缺血性腦中風病友之中風原因為「focal neurological deficit likely to be of atherothrombotic origin」[17]，但是原研究中並沒將「atherothrombotic」之定義說明。Hart 氏分類[30]「atherothrombotic」中風包含二點：(i)影像學排除非缺血病灶和小於直徑 2 公分皮質下病灶；(ii)動脈影像學證明有大於 50% 狹窄。在其他知名研究如 TOAST 分類[31]「atherothrombotic」亦是指其血管狹窄面積大於 50% 之意思。至於在小管徑血管方面，CAPRIE[16]亦包括「lacunar infarction (隙洞型栓塞)」之病友，且在最後分析結果顯示曾患中風、糖尿病、和高膽固醇病友接受 clopidogrel 治療之效益更高。因此，「粥狀動脈硬化」至少包括大/中管徑動脈狹窄 $\geq 50\%$ 和小管徑動脈狹窄 (以 lacunar infarction 表現) 二種情況。但是，若大/中管徑動脈 $< 50\%$ 狹窄是否應被排除在外呢？

2. 國外指引內容

在美國心臟和腦中風學會 2006 年發表指引更新中[32]，提出

aspirin (50 to 325 mg/d)、aggrenox、和 clopidogrel 皆可用為預防非心臟血栓之缺血性腦中風的選擇對象。European Stroke Organization 2009 年更新指引[33]中指出次發性預防應執行並使用抗血小板藥包括 aggrenox、clopidogrel、aspirin 或 trifusal。日本腦中風指引[34]將預防分為心臟血栓和非心臟血栓二羣，在非心臟血栓羣 (atherothrombotic 和 lacunar infarction) 建議首用 aspirin，而 ticlopidine 和 cilostazol 為替代藥品 (clopidogrel 和 aggrenox 在指引成立時仍然未核准上市)。這些指引中並沒有特別將「粥狀動脈硬化」獨立分類和限定狹窄程度，而是以致病機轉屬於 cardioembolic 或 noncardioembolic 作分別，如此不單只包含「atherothrombotic」、「lacunar infarction」，連不明原因和其他原因之中風事件亦包括在內。

3. 內皮壁厚度

「粥狀動脈硬化」由內皮細胞改變開始，超音波可見內皮壁厚度不均和增加。雖然在外觀上動脈管徑並沒有狹窄，但是從廣大研究得知內皮壁厚度增加與缺血性腦中風發生率上升有相關。由多個研究系統分析發現總頸動脈內皮壁厚度每一標準差改變其年齡和性別校正之中風相對危險為 1.32，或每 0.10 釐

米標準差改變則為 1.18 [35]。因此，「粥狀動脈硬化」由早期開始即增加以後中風之危險性，尤其在先前曾有中風病史之危機更高，爰此理應有「內皮壁厚度增加」之證據即可符合「粥狀動脈硬化」構成要件。

4.如何證據確定粥狀動脈硬化

在實務上確定「粥狀動脈硬化」可用影像學方法，唯有二個限制：(i)在較大口徑之頸動脈或近端顱內動脈之內皮壁，若屬於更早期之變化可能無法清楚顯示內皮上構造；(ii)較小口徑之顱內遠端動脈或穿透性(perforating artery)/深入性動脈(penetrating artery)則由於技術限制無法檢測。

「粥狀動脈硬化」傳統上被認為由於「粥狀動脈硬化危險因子」所造成之傷害，所以若有「粥狀動脈硬化危險因子」存在可推測有「粥狀動脈硬化」存在，這在診斷 lacunar infarction 時一個重要方法。所以若將合併「粥狀動脈硬化危險因子」存在視為有「粥狀動脈硬化」，即可解決大/中口徑動脈早期硬化無法測定之情形，唯此舉之缺點為如何界定何者屬於「粥狀動脈硬化危險因子」和無「粥狀動脈硬化危險因子」即非「粥狀動脈硬化」之困境。

5.解決困擾之方法

由於衛生署核准許可証和中央健康保險局給付規定中對 clopidogrel 有「粥狀動脈硬化」之適格性有嚴格限制[16]，所以「粥狀動脈硬化」之構成要件益顯重要，這種適應症和實務上互相矛盾之情形並非少見，亦為臨床醫療人員和中央健康保險局人員常常忽略。

吾人試圖解決此困境，首先了解使用抗凝血或抗血小板劑是基於致病機轉之證實醫學而來，實務上將致病機轉分類可以分為粥狀動脈硬化、心臟血栓、非粥狀動脈硬化血管疾病、其他已知原因和不明原因(類似 TOAST 分類) [31]，則吾人可以從強化「粥狀動脈硬化」之構成要件或排除「粥狀動脈硬化」之外其他原因來定義「粥狀動脈硬化」，可以產生共識為：

[i]影像檢查有內皮壁厚度增加或血管狹窄；或 [ii]影像檢查無內皮壁厚度增加或血管狹窄，但有已知動脈硬化危險因子(廣義解釋動脈硬化危險因子)，或已經排除心臟血栓或非粥狀動脈硬化血管疾病

二、納入條件爭議

(一)「無法忍受」 aspirin 主觀或客觀評估

「無法忍受」可翻譯為「intolerance」，主觀上之「無法忍受」是由於病友自覺使用藥品後產生不良反應至無法再繼續使用系藥品，客觀

上之「無法忍受」是病友非自覺性之原因。在 CATS[36]和 TASS[37]研究中，有 53.2%病友接受 aspirin 後出現副作用，而其中 14.5%病友因「無法忍受」而停止治療。最常見主觀上副作用依序為消化困難(9.0%)、嘔心(6.0%)、消化道疼痛(5.6%)和腹瀉(5.2%)，而最常見因主觀上副作用「無法忍受」而停止服用依序為眩暈(80.0%)、嘔吐(64.3%)、食慾不振(60.0%)、紅疹(53.4%)、消化道疼痛(48.2%)、腹瀉(34.6%)、嘔心(30.1%)等；客觀上副作用「無法忍受」而停止服用為肝功能異常(100%)。

在我國舊有醫療文化仍然盛行之下[38]，主觀上之「無法忍受」容易成為病友、醫師或利益團體企圖使用更昂貴藥品之藉口，唯在無法客觀性佐證之下，除非列舉主觀上「無法忍受」之項目、或客觀上的範圍，但是此舉將有必要針對每一個情況訂定一個規範，增加繁複審查程序，得不償失，因此實務上只有賴道德規範來遏止濫用。客觀上之「無法忍受」則可依其數據或發現而訂出合理之標準或原則，例如肝酵素異常上升、或支氣管痙攣事件等。

(二) Aspirin「禁忌」之內容

依據 SIGN 列舉 aspirin 之「禁忌 (contraindication)」 [39]有已知過敏、12 歲以下、活動性消化道潰瘍、最近發生之消化道出血、最近發生之

顱內出血、出血性疾病包括血友病、von Willebrand 氏病、血小板過低和嚴重肝病等，以一般醫學實務對「禁忌」之認知應無困難。

(三)「無法忍受」、「無法耐受」、和「過敏」之定義和關係

「無法忍受」和「無法耐受」在意義上皆是代表對系藥品使用後因出現不適情形，嚴重至無法再繼續而必須停止服用；在時間上可以在先前或最近發生，因此二者應為相同。「過敏」是一種狀況，屬於「無法忍受」/「無法耐受」之一種併發症，也同時由於若再使用可能出現傷害不宜繼續使用，亦屬於一種「禁忌」。所以，「無法忍受」和「無法耐受」可以劃一名稱。至於在「(2.1.2.-1)限無法忍受 aspirin 或對 aspirin 有禁忌」中之「禁忌」應包含「過敏」在內。

在「(2.1.7.-1(1))對 aspirin 過敏」容易爭議除了「過敏」之外其他狀況皆不合適，雖然在同項第四款 2.1.7-1(4)但書中亦有 aspirin「無法耐受」一詞，但是必須符合但書之構成要件後才成立。若則 2.1.7.-1(1)的「過敏」是否改為「禁忌」才對病友更有保障？假設 2.1.7.-1(1)更改為「對 aspirin 有禁忌」，則 aspirin 可以在有「禁忌」之下合理地轉換為 ticlopidine 或 clopidogrel。以目前研究結果所知，clopidogrel 較 ticlopidine 少些許副作用而效益相當。在考量效益和成

本之下，實無必要將所有「禁忌」、「無法忍受」、「無法耐受」等直接轉換為 clopidogrel，所以在給付規定中設有若對 aspirin「無法忍受」或有「禁忌」可轉用 ticlopidine，而接下來便是可以在需要時讓 ticlopidine 轉換為 clopidogrel 之管道。

(四)「臨床診斷確定為消化性潰瘍」之認知

由於醫療人員對消化性潰瘍診斷之認知差異很大，因此所謂「臨床診斷確定為消化性潰瘍」是以核心症狀、綜合症狀、或症狀輔以檢查來診斷，且達到「確定」之程度，審查時須有共識。

(五)「無法忍受內視鏡或消化道 X 光攝影檢查者」是指主觀或客觀之評估

由於 clopidogrel 為 aspirin 之替代藥品，更換條件為有消化道潰瘍、出血或穿孔情況或病史，若有典型消化道潰瘍、出血或穿孔症狀可直接使用或更換為 clopidogrel，若無典型症狀者須有內視鏡或消化道 X 光攝影檢查證明有消化道潰瘍、出血或穿孔，方可使用或更換。在規定中加入但書「無法忍受內視鏡或消化道 X 光攝影檢查者」為例外，則病友主觀上對檢查排斥或因恐慌症而拒絕檢查或檢查失敗是否可得接受為「無法忍受」？在審查時必須有共識。客觀化則如但書中之如中風、心肌梗塞之高齡患者或長期臥床等患者，表示若一定之危險性

存在且達必須注意時則才可免除檢查。

安排內視鏡或消化道 X 光攝影檢查為佐證有消化性潰瘍或發生上消化道出血、穿孔病史之方法，若有存在 aspirin 可得轉換至 clopidogrel。內視鏡之併發症為 0.13%，死亡率為 0.004% [40]，而 aspirin 之併發症為 3.5%，死亡率為 0.2% [41]，明顯較內視鏡為高。所以若有懷疑消化性潰瘍或發生上消化道出血、穿孔病史，接受內視鏡檢查，其利益遠較使用 aspirin 之危險為高，應向病友說明。由於病友是主觀上不接受內視鏡或消化道 X 光攝影檢查而非客觀上無法進行，吾人認為中央健康保險局並沒有義務為此將使用 clopidogrel 之條件下降。

陸、規定中其他疑問之處

除了上述所提及在審查上常見的爭議外，本規定中亦有其他疑問包括：

一、當 ticlopidine 有「無法忍受」或「禁忌」時是否可以轉換至 clopidogrel？

Ticlopidine 為 aspirin 之替代藥品，若出現「無法忍受」或「禁忌」時理應可以轉換至 clopidogrel，雖然 clopidogrel 被認為較 ticlopidine 少副作用，但是由於 ticlopidine 和 clopidogrel 同屬於噻吩並吡啶類抗血小板藥品，必須注意二者可能有共通之「無法忍受」或「禁忌」。唯基於病

友利益，當 ticlopidine 有「無法忍受」或「禁忌」得可以轉換至 clopidogrel 較為合乎醫療人權。

二、當病友因但書之原因消失是否應改回 aspirin?

當「無法忍受內視鏡或消化道 X 光攝影檢查」之原因消失後，病友服用 clopidogrel 之權利是否隨之自動消失將涉及病友之醫療權利，必須謹慎應對。例如當時因病友意識不清、或使用呼吸器等情形下予以 clopidogrel，當病人隨後恢復並可以接受檢查時應否重新評估或繼續使用？若按照給付規定之精神應該按照使用原則由 aspirin 開始，除非有其他排除要件存在，唯中央健康保險局應該討論並訂出方法，並注意消滅期限。

三、非典型消化道潰瘍、出血或穿孔症狀但身體狀況無法承受檢查時

當病友出現非典型消化道潰瘍、出血或穿孔症狀但是身體由於疾病無法承受內視鏡或消化道 X 光攝影檢查時，是繼續堅持必須有消化道疾病證據才能轉換至 clopidogrel，或比照 aspirin 無法耐受模式處理。按接受檢查之目的為減少 aspirin 所帶來消化道傷害之風險，若在有非典型消化道症狀卻因無法檢查而繼續使用 aspirin，明顯增加消化道更大傷害之風險。基於無法檢查為病友非意願，復醫療行為不應無故增加病友負擔和風險，比照 aspirin 無法耐受模式應為較可被接受之方法，故可在規定中加上「或疑有消化性潰瘍或上消化道出血、穿孔」。

柒、建議和結論

在上述探討本給付規定中有爭議的適格性、納入條件、排除條件、和其他情形之問題，幾乎皆與 clopidogrel 和 ticlopidine 能否使用有關，在利益團體鼓吹之下，消費面力量勢必施壓供給面獲得其要求。醫療人員夾在政府和人民中間其壓力不可言喻，訂定更詳細之給付規定對醫療人員、政府和民眾更有保障和空間。

給付規定中共有十個爭議之處，分析內容後其中七個是屬於共識，另外三個屬於規定之不足。所以，審查醫師會議非常重要，可以形成共識，減少紛爭。吾人認為中央健康保險局對審查醫師要求既有專業和能力之外，審查醫師亦必須出席共識會議，更應避免個人主觀想法加諸在審查上。

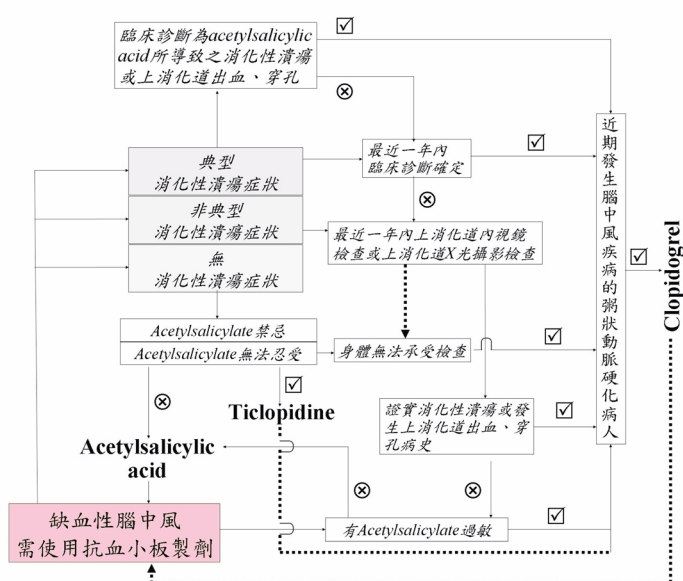
吾人建議應建立共識之內容為近期之定義、粥狀動脈硬化確定方法、aspirin 無法忍受主觀之標準、aspirin 禁忌之範圍、典型消化性潰瘍症狀之內容、無法忍受消化道檢查之評估、整合無法忍受和無法耐受名詞；規定不足處為先前符合但書在身體恢復後是否要將 clopidogrel 換回 aspirin 等、ticlopidine 無法耐受須轉換 clopidogrel 之方法、非典型消化道疾病卻因身體不適無法接受消化道治療。

吾人以上述探討分析後將給付規定修改如附件，流程整理在圖二。其優點在於：(一)讓 ticlopidine 出現副作用時有替代藥品，保護病友健康，維護醫療人權；(二)

減少名稱爭議；(三)減少無法檢查之病友醫療傷害。

Clopidogrel 和 ticlopidine 在我國被大量使用在預防血管栓塞再發生上，按照 CAPRIE 結果 clopidogrel 75mg 之預防效果與 aspirin 325mg 相當。Clopidogrel 近年來在我國藥品市場中使用量大幅上升，除

了可能源於灰色地帶外，應注意違反給付規定之行為，並確保醫療品質和費用合理支出。噻吩並吡啶類抗血小板藥品在我國全民健康保險藥品給付規定中，爭議主要是有多處不確定之觀念，因此形成共識才是解決之道。



圖二 缺血性腦中風使用 aspirin、ticlopidine、和 clopidogrel 修改不確定的概念後之新臨床途徑。(✓代表「是」、⊗代表「不是」；虛線為規定不足之處修改後之途徑)

參考文獻

1. World Health Organization: The global burden of disease: 2004 update (2008), Part 2, p.8-26. From: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_part2.pdf (last visit at October 11, 2009)
2. World Health Organization: The global burden of disease: 2004 update (2008), Part 3, p.31-37. From: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_part3.pdf (last visit at October 11, 2009)
3. Hu HH, Sheng WY, Chu FL, Lan CF,

- Chang BN: Incidence of stroke in Taiwan. *Stroke* 1992; **23**:1237-41.
4. Huang ZS, Chiang TL, Lee TK: Stroke prevalence in Taiwan. Findings from the 1994 National Health Interview Survey. *Stroke* 1997; **28**:1579-1584.
 5. Burke TA, Venketasubramanian RN. The epidemiology of stroke in the East Asian region: a literature-based review. *Int J Stroke* 2006; **1**:208-215.
 6. 內政部戶政司：戶籍人口統計資料-中華民國九十五年各縣市人口數按性別及五歲年齡組分。取自 <http://www.ris.gov.tw/ch4/static/y0s109700.xls> (最後查閱日期：2009/10/11)
 7. Chen WH, Lan MY, Chang YY, Chen SS, Liu JS: The prevalence of protein C, protein S, and antithrombin III deficiency in non-APS/SLE Chinese adults with noncardiac cerebral ischemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; **9**:155-162.
 8. Chen WH, Kao YF, Lan MY, Chang YY, Chen SS, Liu JS: The increase of blood anticardiolipin antibody depends on the underlying etiology in cerebral ischemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; **12**:69-676.
 9. Sherman DG, Dyken ML Jr, Gent M, Harrison JG, Hart RG, Mohr JP: Antithrombotic therapy for cerebrovascular disorders. An update. *Chest* 1995; **108**(4 Suppl):444S-456S.
 10. Weimar C, Weber R, Diener HC: Antithrombotic medication for stroke prevention. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; **7**:1245-1254.
 11. De Schryver EL, Algra A: Secondary stroke prevention with antithrombotic drugs. *Curr Vasc Pharmacol* (in press)
 12. 衛生署：西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢作業。取自 <http://203.65.100.151/DO8180.asp> (最後查閱日期：2009/10/11)
 13. 中央健康保險局：健保用藥品項查詢。取自 http://www.nhi.gov.tw/inquire/query1.asp?menu=3&menu_id=58&WD_ID=148 (最後查閱日期：2009/10/11)
 14. 中央健康保險局：藥品使用量分析。取自 http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.asp?menu=3&menu_id=56&webdata_id=2922&WD_ID= (最後查閱日期：2009/10/11)
 15. 中央健康保險局：藥品給付規定，第二章：心臟血管及腎臟藥物。取自 http://www.nhi.gov.tw/02hospital/hospital_file/chap2.doc (最後查閱日期：2009/10/11)
 16. 藥政處：(Plavix)許可証詳細資料。取自 <http://203.65.100.151/DO8180T.asp?Type=Lic&LicId=02022932> (最後查閱日期：2009/10/11)
 17. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of

- Ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348: 1329-1339.
18. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH investigators: Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent Ischemic stroke or transient Ischemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
 19. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *New England Journal of Medicine* 2006;354:1706-177.
 20. U.S. Food and Drug Administration: (Plavix) History of Approval. 取自 <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (last visit at October 11, 2009)
 21. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW: A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Special report. *Circulation* 1992;85:391-405.
 22. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer A, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW: A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Special report. *Arterioscler Thromb* 1994;14:840-856.
 23. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-1374.
 24. Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM: Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology* 2005; 65: 371-375.
 25. Autret A, Pourcelot L, Saudeau D, Marchal C, Bertrand P, de Boisvilliers S: Stroke risk in patients with carotid stenosis. *Lancet* 1987; 1:888-890.
 26. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM,

- Chambers BR: Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22:1485–1490.
27. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, Barnett HJ: The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 2000;342:1693-1700.
28. Hennerici M, Hulsbomer HB, Hefter H, Lammerts D, Rautenberg W: Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease: results of a long-term prospective study. *Brain* 1987;110:777–791.
29. O'Holleran LW, Kennelly MM, McClurken M, Johnson JM: Natural history of asymptomatic carotid plaque: five year follow-up study. *Am J Surg* 1987;154: 659–662.
30. Hart RG, Pearce LA, Miller VT, Anderson DC, Rothrock JF, Albers GW, Nasco E: Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:39-43.
31. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
32. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA; AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute: AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113:2363-2372.
33. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack 2008. From: http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO%20Guidelines_update_Jan_2009.pdf (last visit at October 11, 2009)
34. Shinohara Y, Yamaguchi T: Outline of the Japanese Guidelines for the Management of Stroke 2004 and subsequent revision. *Int J Stroke* 2008;3: 55-62.
35. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M: Prediction of clinical cardiovascular events with

- carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-467.
36. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AG: The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215-1220.
37. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B: 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.
38. 賴美淑。全民健保改革綜論-第二章：二代健保改革之背景。行政院衛生署，2004年，12-48頁。
39. Scottish Intercollegiate Guidelines Network : Antithrombotics: indications and management (2009). From: <http://www.sign.ac.uk/pdf/Antithrombotics-draft.pdf> (last visit at October 11, 2009)
40. Silvis SE, Nebel O, Rogers G, Sugawa C, Mandelstam P. Endoscopic complications. Results of the 1974 American Society for Gastrointestinal Endoscopy Survey. *JAMA* 1976;235:928-930.
41. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Frequency of major complications of aspirin, warfarin, and intravenous heparin for secondary stroke prevention. A population-based study. *Ann Intern Med* 1999;130):14-22.

附件 (對目前抗血小板劑之給付規定建議，劃線處為新增建議)

第 2 章 心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

2.1. 抗血小板劑 Antiplatelet agents

2.1.1. Acetylsalicylic acid (Aspirin) 製劑
如用於抗血小板凝集，以每日一粒為原則。

2.1.2. Ticlopidine

1. 限對 acetylsalicylic acid (Aspirin) 無法耐受或有禁忌而需使用抗血小板製劑之病患使用。

2.1.7. Clopidogrel (如 Plavix)

1. 限近期發生中風、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。

- (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 無法耐受或疑有消化性潰瘍或上消化道出血、穿孔，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卧床等患者）不在此限，應將無法檢查之原因和評估結果記載在病歷上。唯在身體狀況無法忍受之原因消滅後仍須重新評估，並須於病歷註明評估時間和結果。

(5) 對 ticlopidine 無法耐受且對 aspirin 無法耐受或有禁忌者。