

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：沈 孟 儒
總編輯：鄭 靜 蘭
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06) 2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

新藥介紹：Ticagrelor

施羽桓、陳弘益

前言

Ticagrelor 60 mg/tab (Brilinta[®], 中文商品名:百無凝膜衣錠)為一種抗血小板藥物,作用機轉是藉由可逆性結合 P2Y₁₂-Adenosine diphosphate (ADP) 受體進而阻斷 ADP 活化,防止血小板活化與凝集。台灣健保給付規範為:限用於已發作之急性冠心症(包括不穩定型心絞痛、非 ST 段上升型心肌梗塞或 ST 段上升型心肌梗塞)而住院的病人時,得與 acetylsalicylic acid 合併治療,最長 9 個月。

藥品特性

Ticagrelor 膜衣錠共有 60 mg 及 90 mg 兩種劑量,本院目前有 60 mg 與 90 mg。Ticagrelor 在急性冠心症(ACS)與心肌梗塞(MI)的建議劑量為初始劑量(loading dose)180 mg,接續 90 mg 每日兩次。除非臨床上建議停藥,否則建議合併 aspirin 治療持續 12 個月。Ticagrelor 60 mg 每日兩次則建議在有一年以上 MI 病史合併有高風險發生動脈血栓事件的病人需要延長治療時使用。Aspirin 與 ticagrelor 併用時,Aspirin 維持劑量應避免每天超過 100 mg[1]。與其他 P2Y₁₂ 抑制劑比較, ticagrelor 是可逆性抑制 P2Y₁₂ ADP 受體,且不属于前驅藥物

(prodrug),不需經代謝活化。與 clopidogrel 相比, ticagrelor 藥效較快速,也因為非經由 CYP2C19 代謝途徑,因此不會像 clopidogrel 受到 CYP2C19 基因多型性影響,而較有藥效上的差別。院內的 P2Y₁₂ 抑制劑比較整理於表一。

相關文獻

依據 PLATO 試驗結果得知,針對發生急性冠心症(ACS)而住院的病人, ticagrelor 相比 clopidogrel 可以顯著降低綜合因心血管疾病、心肌梗塞或中風導致死亡的發生率 (9.8 % VS. 11.7 %, HR=0.84, 95 %CI 0.77-0.92, p<0.001); 安全性部分在重大出血事件兩者也沒有顯著差異(11.6%VS.11.2%, HR=1.04, 95 %CI 0.95-1.13, p=0.43)[2]。另一篇 PEGASUS-TIMI 54 試驗則是針對過去 1-3 年曾經發生 MI 的病人,且具下列至少一項心血管事件危險因子:年齡 65 歲以上、糖尿病、發生第二次心肌梗塞超過一年以上、多血管性冠心症、肌酸酐清除率小於<60 mL/min, 分成三組各給予 ticagrelor 90 mg 一日兩次、ticagrelor 60 mg 一日兩次與安慰劑進行比較,三組皆併用 aspirin 75-150 mg。結果顯示在心血管死亡率、心肌梗塞或中風的風險,不論是 aspirin 併用 ticagrelor 90 mg 或 60 mg,與單用 aspirin 相比皆可顯著降低風險(90 mg ticagrelor VS. placebo:7.85% VS. 9.04%, HR=0.85, 95 %CI 0.75-0.96, p=0.008;

60 mg ticagrelor VS. placebo : 7.77% VS. 9.04%, HR=0.84, 95 %CI 0.74-0.95, p=0.004) 。安全性部分則是 ticagrelor 90 mg 或 60 mg 合併 aspirin 與單用 aspirin 相比，其出血風險雖然增加(2.6% : 2.3% : 1.06%)，但在顱內出血、出血性中風與致命性出血部分沒有顯著差異[3]。

注意事項

Ticagrelor 60 mg/tab 劑型為口服膜衣錠，一日服用兩次。若病人無法吞嚥，可將 ticagrelor 膜衣錠壓碎後混入水中並喝下。如果錯過一次劑量，應於下次服藥時間僅服用一顆錠劑 [1]。Ticagrelor 經由 CYP3A4 代謝，因此與強 CYP3A4 抑制劑（例如：ketoconazole、clarithromycin、ritonavir）併用會增加不良事件發生的風險；與 CYP3A4 誘導劑（例如：rifampin、phenytoin、carbamazepine、phenobarbital）則會減低 ticagrelor 的療效。此外 ticagrelor 會抑制 P-糖蛋白轉運子(P-gp)，併用 P-gp 受質（例如：digoxin、cyclosporin）會增加其血中濃度，須留意療效及不良反應。服用 ticagrelor 可能會導致傷口不容易止血，應避免受傷；此外於服藥期間須留意是否有不正常出血的情形；若須接受牙科處置或者手術介入，務必告知醫療人員正服用此藥物且依醫師指示服藥或停藥[1]。

不良反應[4]

Ticagrelor 常見副作用：呼吸困難 (14-21%)、心電圖異常(心室停頓 2-6%)、痛風 ($\leq 2\%$)、噁心感(4%)、出血(重大:4%;輕微:4%)、頭暈(5%)、血液肌酸酐上升(7%;暫時性，機轉未明確)。

結論

與其他 P2Y₁₂ 抑制劑相比，ticagrelor

具有藥效迅速、不需經代謝即有活性，也不像 clopidogrel 會受到 CYP2C19 基因多型性影響藥效等特點。目前本院 ticagrelor 共有 60 mg 與 90 mg 兩種劑量，其中 ticagrelor 60 mg 建議過去 1-3 年曾發生心肌梗塞，且具下列至少一項心血管事件危險因子：年齡大於等於 65 歲、糖尿病、發生第二次心肌梗塞超過一年以上、多血管性冠心症、肌酸酐清除率小於 <60 mL/min，若已接受雙重抗血小板藥物治療(DAPT)一年考慮延長使用，可以使用 ticagrelor 60 mg 每日兩次合併 aspirin 75-150 mg 作為 DAPT 治療藥物。然目前健保並未給付 ticagrelor 60 mg/tab，病人需自費使用，且考慮延長 DAPT 時務必權衡病人出血與栓塞風險，選擇適當的病人使用才能帶來臨床上的好處。

參考資料

1. Ticagrelor (Brilinta[®])109 年藥品仿單
2. Wallentin L et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-1057.
3. Bonaca MP, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. N Engl J Med.2015;372(19):1791-1800.
4. UpToDate. Lexicomp Drug Information [database on the Internet]. Waltham (MA): UpToDate. [cited 2020 Sep 23]. Available from: <http://www.uptodate.com>
5. Angiolillo DJ, et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y₁₂ Receptor-Inhibiting Therapies. Circulation. 2017;136(20):1955-1975.
6. Becker RC, et al. Platelet P2Y₁₂ receptor antagonist pharmacokinetics and

pharmacodynamics: A foundation for
distinguishing mechanisms of bleeding and

anticipated risk for platelet-directed therapies.
Thromb Haemost. 2010;103(3):535-44.

表一、本院 P2Y₁₂ 抑制劑比較

學名	Ticagrelor	Clopidogrel	Prasugrel
商品名	Brilinta(百無凝)	Plavix(保栓通)	Efient(抑凝安)
劑量規格	60 mg、90 mg/tab	75 mg/tab	3.75、5 mg/tab
途徑	口服		
建議劑量	速效劑量：180 mg 維持劑量：90 mg bid 發生急性冠心症 1 年以上：60mg bid	速效劑量：300/600 mg 維持劑量：75 mg 每日一次	亞洲族群 速效劑量：20 mg 維持劑量：3.75 mg qd
兒童劑量	安全性及療效尚未建立	嬰兒與小於 24 個月孩童：0.2 mg/kg/dose qd 大於兩歲孩童與青少年：1 mg/kg qd	安全性及療效尚未建立
腎功能不佳劑量	不須調整		
肝功能不佳劑量	Child-Pugh class A：不須調整 Child-Pugh class B：小心使用 Child-Pugh class C：禁忌	不須調整	Child-Pugh class A：不須調整 Child-Pugh class B：不須調整 Child-Pugh class C：小心使用
藥物動力學			
是否為前驅藥物	否	是	是
與 P2Y ₁₂ ADP 受體作用	異位*、非競爭性、可逆**	競爭性、不可逆	競爭性、不可逆
生體可用率	30-42%	至少 50%	≥79%
代謝途徑	肝臟: CYP3A4/5	肝臟：主要為 CYP2C19 氧化為有活性的硫醇代謝物	經小腸的羧酸酯酶水解後由肝臟的 CYP3A 與 CYP 2B6 代謝成活性代謝物
排除	尿液(26%) 糞便(58%)	尿液(50%) 糞便(46%)	尿液(~68%) 糞便(~27%)
健保價(元)	60 mg(自費)：28.8 90 mg：29.4	36.1	3.75 mg：38.5 5 mg：46.1
每日藥費(元)	60 mg(自費)：57.6 90 mg：58.8	36.1	3.75 mg：38.5 5 mg：46.1
副作用(>3%)	出血、呼吸困難、噁心感、血中肌酸酐增加	出血	高血壓、高血脂、背痛、頭痛、出血

*註一：Clopidogrel 與 prasugrel 是不可逆地結合 P2Y₁₂ 受體的 ADP 結合位，藉以抑制 P2Y₁₂ 受體；ticagrelor 則是藉由異位(allosteric)機轉可逆地結合 P2Y₁₂ 受體的其他位置，阻斷 ADP 與 P2Y₁₂ 受體結合後造成受體之構型改變與 G 蛋白介導的訊息傳遞[5]。

**註二：可逆地抑制 P2Y₁₂ 受體特性可能允許 ticagrelor 能在更接近侵入性手術的時間前再停止治療，降低再栓塞事件與手術期間出血的風險[6]。