

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
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

藥物介紹：Ticagrelor

林彥君¹、黃千惠

作用機轉

Ticagrelor 是一直接作用於 P2Y₁₂ 受體的拮抗劑，藉由可逆性地結合血小板表面的 P2Y₁₂ 受體，阻斷強效的血小板致效劑 ADP (Adenosine diphosphate) 活化，進而防止血小板活化血栓形成。

治療用途

2011 年 FDA 核准 Ticagrelor 用於急性冠心症及接受經皮冠狀動脈介入治療的患者。衛生福利部於 2012 年 5 月 11 日核准 Brilinta® 使用，其適應症為：與 Aspirin 併用，可減少急性冠心症患者之栓塞性心血管事件的發生率。另外，對於接受經皮冠狀動脈介入治療者，Ticagrelor 亦可減少支架栓塞的發生。而 Ticagrelor 與 Aspirin 併用時，Aspirin 維持劑量應避免每天超過 100 mg。

健保給付規範使用規定：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（如 Aspirin）合併治療，最長 9 個月。需於病歷註明住院時間。

藥物動力學特性

Ticagrelor 口服吸收迅速，約 2 小時可達最高血中濃度。不需經肝臟活化即有活性。其絕對生體可用率約 36 %，分佈體積為 88 L，血中蛋白質結合率高達 99 %。CYP3A4 是負責 Ticagrelor 代謝及其活性代謝物形成的主要酵素。原型藥與代謝物主要都從糞便排出，半衰期約 7 小時。

劑量用法

Ticagrelor 治療應從起始劑量 180 mg 開始，維持劑量為每天 2 次的，每次 90 mg，可與食物併服或空腹服用。使用時必須與低劑量的 Aspirin 同時併用，Aspirin 起始劑量為 325 mg，接著 Aspirin 的維持劑量為每天 75-100 mg。

不良反應及禁忌

常見副作用為呼吸困難（13.8 %）、出血（8.7 %）、頭痛（6.5 %）、頭暈（4.5 %）、噁心（4.3 %）、血清中的肌酸酐濃度上升（7.4 %）。禁用於顱內出血病史、嚴重肝功能不全、活動性出血（例如消化性潰瘍）及對 Ticagrelor 過敏的病人。

注意事項

研究顯示，Ticagrelor 與維持劑量超過 100 mg 的 Aspirin 併用會減低其有效性。因此建議給予 Aspirin 起始劑量後，與 Ticagrelor 併用時，Aspirin 維持劑量應為 75-100 mg。另

¹ 中國醫藥大學藥學系實習生

外，Ticagrelor可能增加出血風險，可以的話，建議在手術前5天停用。

藥物交互作用

Ticagrelor主要由肝臟酵素CYP3A4代

謝，因此避免與強效CYP3A4抑制劑（如：Clarithromycin、葡萄柚汁等）及強效CYP3A4誘導劑（如：抗癲癇藥、Rifampin等）併用，會影響其血中濃度。

表一、本院antiplatelet中ADP receptor antagonist比較表

	Ticagrelor	Clopidogrel
商品名	Brilinta	Plavix
劑量	90mg/tab	75mg/tab
投與途徑	口服	
初始劑量	180mg	300mg
一般建議劑量	90 mg BID	75 mg QD
每日最大劑量	180mg	75mg
作用機轉	可逆	不可逆
衛福部核准適應症	1.與 Aspirin 併用，減少急性冠心症患者心血管事件的發生率。 2. 對於接受經皮冠狀動脈介入治療者，減少支架栓塞的發生。	1. 與 Aspirin 併用，用於急性冠心症及經皮冠狀動脈介入性治療的患者 2. 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
Activation	Active drug	Prodrug, 受代謝酵素 CYP2C19 限制
腎功能調整劑量	不需調整劑量	
肝功能調整劑量	禁忌症：嚴重肝功能不全、輕中度不需調整劑量	不需調整劑量
藥物動力學		
BA	36%	>50%
Onset	30 min	2-4 hr
T _{1/2}	7 hr	6 hr
Protein binding	>99%	98%
Duration	8hr	72 hr
代謝途徑	CYP3A4	CYP2C19
活性代謝物	有	有
Excretion pathway (%)	Urine 50%、Feces 46 %	Urine 26%、Feces 58 %
副作用	呼吸困難、出血、頭痛、咳嗽、頭暈、噁心、心室停歇、血清尿酸、肌酸酐上升	出血（血尿、流鼻血、瘀青）胃腸道潰瘍
懷孕分級	C	B
藥品交互作用	Carbamazepine, Phenytoin Phenobarbital, Rifampin Grapefruit Juice	Omeprazole, Esomeprazole、NSAIDs, SSRIs, Fluconazole
Potency	++	+
健保價（元）	31.9	51
每日花費（元）	63.8	51

此外，Ticagrelor亦為CYP3A4和P-gp的抑制劑，會使Simvastatin和Lovastatin的血清濃度升高。因此併用時，Simvastatin和Lovastatin的劑量避免超過40 mg。而當併用Digoxin時，則要定期監測Digoxin濃度。

臨床療效

對Ticagrelor有效性的臨床證據來自PLATO試驗，其為在急性冠心症的患者中進行的隨機雙盲研究，比較Ticagrelor (N=9333) 與Clopidogrel (N=9291)，分別併用Aspirin (75-325 mg) 和其他標準治療。治療期間至少6個月，最長為12個月。研究結果顯示Ticagrelor與Clopidogrel相比，在療效方面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 %與11.7 %, HR=0.84, 95 %CI 0.77-0.92, $p < 0.001$)，其中以個別事件分析，此藥在降低心肌梗塞、心血管因素導致死亡事件顯著優於Clopidogrel，但在中風事件無顯著差異。在安全性方面，重大出血事件兩組並沒有顯著差異 (11.6 %與11.5 %， $p=0.88$)，但Ticagrelor組的非CABG相關重大出血 (4.5 %與3.8 %， $p=0.03$) 與致命性顱內出血 (0.1 %與0.01 %， $P=0.02$) 機率均較Clopidogrel組高。

院內同類藥品比較

與本院同類藥品 antiplatelet (屬於ADP

受體之拮抗劑，用於冠心症治療)之比較表參見表一。

結論

抗血小板藥物在治療急性冠心症扮演重要的角色，Ticagrelor 本身具有活性，不似Clopidogrel 會受代謝酵素CYP2C19的影響。此外，Ticagrelor 抑制血小板作用比Clopidogrel 迅速且抑制作用強，可顯著降低因心血管死亡、中風及心肌梗塞的發生率。但安全性方面，Ticagrelor 需注意呼吸困難和心悸徐緩等副作用，發生比例較Clopidogrel 高，因此仍須由醫師評估以選擇對病人最適當的用藥。Ticagrelor 的上市讓急性冠心症患者的用藥選擇增加，尤其是對Clopidogrel 反應不佳的病人。

參考資料

1. Ticagrelor (Brilinta®)藥品仿單。
2. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2009; 361:1045-57.
3. World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI Levine, G. N. et al. Nat. Rev. Cardiol. 11, 597-606 (2014).