



# 臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：林芳郁 出版：臺北榮民總醫院藥劑部 中華民國82年3月創刊

副發行人：陳天雄 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

102年7月  
第23卷第7期

主編：周月卿 網址：www.vghtpe.gov.tw/-pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：張豫立、何沁沁、蔡涵怡、陳奇良、王斯郁、周千澐、李婉詩、王苾如

國內郵資已付  
北投郵局  
許可證  
北台字第2395號

新聞紙類  
新聞局出版業  
登記證局版台誌  
第10352號

版權所有  
翻印必究

藥品新知

Drug Update

## Ticagrelor (Brilinta®) 可逆性P2Y<sub>12</sub>受體拮抗劑

陳慶鴻

心臟疾病為民國100年台灣十大死因第二名。急性冠心症 (acute coronary syndrome, ACS) 是因冠狀動脈血管內膜斑塊 (plaque) 堆積，引起血管局部狹窄而影響血流，引發心肌缺氧症狀。2012年ACC/AHA UA/NSTEMI guidelines，建議ACS病患治療藥品包括抗心肌缺氧藥品 (anti-ischemic agents)、抗凝血藥品、抗血小板藥品及血栓溶解劑等。根據研究結果顯示，ACS病患一年內再度發生栓塞比例高達兩成以上，且復發後30天內死亡率約為4-6%，因此預防ACS之復發十分重要，抗血小板藥品對於預防ACS復發佔有不可或缺的角色。抗血小板藥品依其抑制血小板凝集機制分為以下三種：(1). Cyclooxygenase-1 (COX-1) 抑制劑：藉抑制血小板內COX-1，減少血小板分泌thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)，達到防止血小板凝集作用，如aspirin。(2). Glycoprotein IIb/IIIa (gpIIb/IIIa) 抑制劑：血小板表面的gpIIb/IIIa受體會與血中纖維蛋白原(fibrinogen)結合，進而形成網狀凝集血栓。Abciximab (Reopro®)、eptifibatid (Integrilin®) 和tirofiban (Aggrastat®) 等藥品可藉由與gpIIb/IIIa受體結合，抑制其與血中纖維蛋白原結合，達到抑制血小板凝集作用。(3). ADP (adenosine diphosphate，腺嘌呤二磷酸)受體拮抗劑：ADP會與

血小板表面之P2Y<sub>1</sub>及P2Y<sub>12</sub>兩種受體結合，與P2Y<sub>1</sub>結合時，會導致phosphoinositide水解、TXA<sub>2</sub>形成及蛋白質磷酸化；與P2Y<sub>12</sub>結合時，則會抑制cyclic AMP形成，上述兩種機制均會活化血小板凝集。此外，P2Y<sub>12</sub>受體活化後亦可促進gpIIb/IIIa受體活化，加強血小板凝集反應。Thienopyridine類藥物，如ticlopidine (Licodin®) 和clopidogrel (Plavix®)，兩者皆為不可逆抑制血小板表面P2Y<sub>12</sub>受體，而抑制血小板凝集。目前临床上主要以clopidogrel併用aspirin治療ACS，但clopidogrel屬前趨藥(prodrug)需經由CYP2C19進行氧化反應後形成活性代謝物，約3-7天才可達最大作用，而clopidogrel對P2Y<sub>12</sub>受體因屬不可逆抑制，導致停藥後血小板功能恢復緩慢，可能造成嚴重出血、鼻出血及紫斑症等副作用。Ticagrelor是第一個可逆性的口服P2Y<sub>12</sub>受體拮抗劑，不需經由代謝成活性化合物，即可直接與P2Y<sub>12</sub>受體結合，起始作用較快，可望改善clopidogrel的產品限制，更利臨床使用。

Wallentin等學者為比較clopidogrel與ticagrelor之療效與安全性，進行PLATO (platelet inhibition and patient outcomes) 研究，將罹患ACS病患分為兩組：一組使用ticagrelor (初始劑量180 mg，維持劑量90 mg bid)，另

一組使用clopidogrel (初始劑量300 mg，維持劑量75 mg qd)，兩組皆併用aspirin 75-100 mg qd，持續治療6-12個月(平均療程277天)。結果顯示，ticagrelor組之整體死亡率顯著低於clopidogrel組(9.8% vs. 11.7%,  $p<0.001$ )。其中因血管與心肌梗塞等病因之死亡率，ticagrelor組亦低於clopidogrel組(血管因素：4.0% vs. 5.1%,  $p=0.001$ ；心肌梗塞：5.8% vs. 6.9%,  $p=0.005$ )，但因中風造成之死亡率，兩者無明顯差異(1.5% vs. 1.3%,  $p=0.22$ )。安全性方面，病患發生嚴重出血之比率，兩組並無顯著差異(11.6% vs. 11.2%,  $p=0.43$ )。由此可知，ticagrelor相較於clopidogrel有較好的療效，但安全性兩藥相當。

美國FDA於2011年7月20日核准ticagrelor上市；台灣衛生署亦於2012年5月11日核准用於「與aspirin併用，減少急性冠心症患者之栓塞性心血管事件的發生」。健保局自2013年7月1日開始給付，其規定為「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，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」。Ticagrelor建議初始劑量為180 mg，維持劑量為90 mg bid，與aspirin併用時，aspirin維持劑量應避免每日超過100 mg；該藥口服後可快速吸收，約1.5小時達到最高血中濃度，生體可用率約36%，主要經由CYP3A4代謝，故建議避免和CYP3A4抑制劑或誘導劑合併使用，蛋白質結合率高達99%以上，平均半衰期7小時，58%藥品藉由糞便排除，對於腎功能不良及輕至中度肝功能不良病患無須調整劑量，但嚴重肝功能不全病患禁用。臨床上常見副作用有呼吸困難、嚴重出血、頭痛及肌酸酐上升等。據研究顯示，使用ticagrelor者發生呼吸困難之副作用明顯高於使用clopidogrel者(13.8% vs. 7.8%,  $p<0.001$ )，若病患於治療期間出現新發生、長時間或惡化性的呼吸困難，須先排除可能之其他疾病，若確定與ticagrelor相關則不需停藥，因症狀通常會自行緩解。此外，因ticagrelor會抑制尿酸於腎臟排除，故曾有高尿酸血症及痛風性關節炎者需小心使用。曾有顱內出血病史、或正有出血情形(如消化性潰瘍、顱內出血)者禁用。若病患需進行手術且有嚴重

表、本院P2Y<sub>12</sub>受體拮抗劑之比較

學名	Ticlopidine	Clopidogrel	Ticagrelor
英文商品名	Licodin <sup>®</sup>	Plavix <sup>®</sup>	Brilinta <sup>®</sup>
中文商品名	利血達	保栓通	百無凝
劑型含量	Tab, 250 mg	Tab, 75 mg	Tab, 90 mg
與受體結合	不可逆	不可逆	可逆
衛生署適應症	適用於曾發生完成性栓塞型中風(completed thrombotic stroke) 及有中風前兆(stroke precursors)且不適於使用aspirin之患者。	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栓塞事件的發生	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
劑量頻次	250 mg bid	初始：300 mg 維持：75 mg, qd	初始：180 mg 維持：90 mg, bid
代謝	CYP3A4	CYP2C19	CYP3A4
腎功能不全	無需調整	無需調整	無需調整；洗腎病患慎用
肝功能不全	無需調整	輕至中度：無需調整 重度：禁用	小心使用
懷孕分級	B	B	C
健保單價	5.3元	54元	32.5元

出血風險，建議於術前五天停用ticagrelor。

2012年ACC/AHA UA/NSTEMI guidelines指出，ticagrelor和clopidogrel均可用於ACS，但ticagrelor達到最大作用的時間較快，且由目前研究顯示療效可能優於clopidogrel。但因該藥核准上市時間較短，相關研究有限，

未來尚待更多研究來證實其長期療效與安全性。

#### 參考資料：

1. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
2. Husted S, van Giezen JJ. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist. *Cardiovasc Ther* 2009;27:259-74.

### 處方討論

#### Rx Focus

## 使用Pemetrexed (Alimta®) 治療 應定期補充葉酸及維他命B12

林欣怡

**案例：**C先生，57歲，為右上肺葉大細胞癌病人 (病理分期pT2aN0，stage IB)，經胸腔內視鏡輔助手術後，已接受4次輔助性化學治療，然追蹤時發現有肋骨轉移現象，醫師遂決定改以cisplatin 108 mg st IVA 及 pemetrexed (Alimta®，愛寧達，100 mg/vial；500 mg/vial) 990 mg st IVA 搭配放射線作為下一階段治療方式，本次入院前已於門診施打一針vitamine B12針劑，入院後經臨床藥師評估病人用藥，建議開立folic acid (Folica®，葉酸，5 mg/tab) 0.5# qd 作為常規補充以降低pemetrexed骨髓抑制及腹瀉等相關副作用發生率。

**討論：**Pemetrexed為抗代謝 (antimetabolite) 抗腫瘤藥品，可單獨或與含鉑類 (cisplatin或carboplatin) 藥品合併用於治療非小細胞肺癌，常用劑量為500 mg/m<sup>2</sup>，每21天為一療程。

Pemetrexed主要抑制TS (thymidylate synthase)、DHFR (dihydrofolate reductase) 及GARFT (glycinamide ribonucleotide formyltransferase) 三種葉酸依賴型酵素 (folate-dependent

enzyme)，而干擾癌細胞DNA、RNA的轉錄、轉譯過程，進一步抑制purine與pyrimidine的合成，達到毒殺癌細胞之效。常見副作用為骨髓抑制及腸胃道副作用 (如腹瀉及黏膜炎等)，且此類副作用和病人體內homocysteine濃度呈高度相關，據研究分析，發生嚴重白血球低下或腹瀉的病人體內homocysteine濃度較高，此乃因負責代謝homocysteine之酵素methionine synthetase量降低之故。由於此酵素作用時需以5-methyltetrahydrofolic acid為受質，並以維他命B12為輔助因子，因此可藉由補充葉酸及維他命B12以提升methionine synthetase之作用，而減少pemetrexed之副作用發生。Latz等人分析收錄13個研究共279病人所作的群體藥物動力學/藥效學分析，結果顯示常規補充葉酸及維他命B12之病人相較於未補充者，較不易發生嚴重血液及腸胃道相關副作用 ( $p < 0.001$ )，其絕對嗜中性白血球數目 (absolute neutrophil count, ANC) 較高且回復期較短。

因此，施打第一劑pemetrexed前7天內，病人需肌肉注射一劑維他命B12 (建議劑量1000 mcg)，之後每3個療程均應再肌肉注射一劑，且於首次療程前一星期內至少服用5天葉酸 (建議劑量400-1000 mcg/day)，並持續服用至最後一

劑pemetrexed投藥後21天，以降低發生血液方面副作用，此外，每次施打pemetrexed前一天起連續3天口服dexamethasone 4 mg bid以降低發生嚴重皮膚過敏反應。本例醫師接受臨床藥師建議開立葉酸，病人經治療後出院，且於一週後門診追蹤時未產生腹瀉及白血球低下問題(WBC=6600 /mm<sup>3</sup>)。

#### 參考資料：

1. Niyikiza C, Baker SD, Seitz DE, et al. Homocysteine and methylmalonic acid: markers to predict and avoid toxicity from pemetrexed therapy. *Mol Cancer Ther* 2002;1:545-52.
2. Latz JE, Schneck KL, Nakagawa K, et al. Population pharmacokinetic/ pharmacodynamic analyses of pemetrexed and neutropenia: effect of vitamin supplementation and differences between Japanese and Western patients. *Clin Cancer Res* 2009;15:346-54.

### 用藥新警訊

### Medication Watch

## 2013年5月藥物安全警訊

翁如潔、張豫立、周月卿

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
5.06	美國FDA建議同時使用Kadcyla® (ado-trastuzumab emtansine) 之商品名及學名以避免與Herceptin® (trastuzumab) 混淆，造成醫療疏失；並建議在電腦資訊系統設立攔截措施，以防止疏失。	Kadcyla® (ado-trastuzumab emtansine) 是將trastuzumab連結至微管抑制劑 (microtubule inhibitor) 來增加癌細胞選擇性，美國FDA於二月核准其使用於先前已接受Herceptin®加taxane化療之晚期HER2 (+) 乳癌。Kadcyla®建議劑量及最大劑量為3.6 mg/kg，每三週施打一次，而Herceptin®最大劑量可達8 mg/kg (作為起始劑量)，維持劑量為6 mg/kg，每三週施打一次。Kadcyla®尚未輸入台灣。
5.06	NEAD (neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs) 研究旨在比較懷孕婦女使用抗癲癇藥品之安全性，結果顯示使用valproate類藥品者所生之幼兒6歲智商顯著低於其他類藥品使用者；IQ平均下降8-11分。美國FDA建議該類藥品用於治療偏頭痛之懷孕分級由D級改為X級，用於癲癇發作或躁鬱症躁期之懷孕分級維持D級，該警訊將列入仿單。	屆生育年齡之女性使用valproate類藥品應避孕，正在使用此類藥品的懷孕婦女應諮詢醫療人員考慮取代療法，不可自行停藥以避免嚴重或致命後果，並可補充葉酸降低神經管閉合不全的風險。本院品項有valproic acid (Convulex® cap 300 mg)、valproate sodium (Depakine® tab 200 mg及500 mg、inj 400 mg/4 mL)。
5.08	近期美國FDA稽查The Compounding Shop發現其無菌操作流程拙劣，建議醫療院所清查所有無菌製劑，若源於該公司則停止使用，以避免感染的風險，亦建議該公司考量民眾健康最大利益，應回收所有無菌製劑。	該公司已進行產品回收。經查該公司配製品項皆未輸入台灣。
5.14	繼1月美國FDA建議降低zolpidem起始劑量，今日發佈此建議已列入仿單。	仿單已列入zolpidem建議睡前起始劑量一般劑型從10 mg降低至5 mg，長效劑型則從12.5 mg降低至6.25 mg，以避免隔日嗜睡的副作用，並建議隔日避免開車等需清醒意識的活動。
5.21	因例行品管作業發現留存樣品有微粒物質，Sandoz製藥公司自主回收兩批流通於美國及波蘭境內的methotrexate sodium (25 mg/mL, 40 mL)，批號為CL0996及CJ4948。	Methotrexate為抑制葉酸合成的抗代謝藥品，用於治療癌症、乾癬 (psoriasis) 及類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis)。不慎注射含微粒物質藥品至體內可能導致栓塞等不良反應。
5.30	美國FDA不建議連續注射MgSO <sub>4</sub> 超過5至7天防止孕婦早產，因使用超過5-7天可能造成胎兒體內鈣含量低下及骨質異常，如骨質疏鬆或骨折。該警訊已列入美國USP藥品標示。	MgSO <sub>4</sub> 僅核准於預防子癇前症之癲癇發作，用於安胎為適應症外使用。懷孕分級由目前的A級改為D級，目前無法確知對胎兒造成傷害的最短給藥時間，建議臨床使用前需告知孕婦此藥對胎兒的風險。
5.30	因品管發現無法確保製劑無菌，Olympia Pharmacy製劑公司主動回收效期至今年9月25日之前之所有流通於美國境內的無菌製劑。	使用污染製劑可能導致嚴重或危急生命的感染。