第一百一十四期 中華民國一百零二年十二月

慈濟藥訊
TZU CHI HOSPITAL PHARMACY BULLETIN

出版單位：花蓮慈濟醫院藥劑部
總 編 輯：劉采艷
執行編輯：陳仲揚
編　　輯：陳怡珊、黃欣怡、黃詠銘、陳鈴潔、彭鳳宜

新藥介紹

新一代抗血小板藥物：ADP受體抑制劑- Ticagrelor

郭子菱 藥師

冠狀動脈疾病（coronary artery disease, CAD）是指冠狀動脈血管內膜因斑塊堆積而使血管內徑縮小，血液流通量減少，因而引起心臟缺血、缺氧。而急性冠心症（acute coronary syndrome, ACS）是由於 CAD 患者血管內斑塊突然破裂，導致血栓形成而使心肌供氧量不足，症狀包含不穩定型心絞痛（unstable angina, UA）及心肌梗塞（myocardiol infarction, MI）。

為了防止 ACS 復發，持續投予口服抗血小板藥物是極為重要的。由圖一顯示出抗血小板藥物透過其抑制血小板凝集的不同路徑，分為六大類：adenosine reuptake inhibitors（如 dipyridamole）、phosphodiestarase inhibitors（如 cilostazol）、thrombine inhibitors（如 UFH、LMWH、dabigatran）、irriversible cyclooxygenase inhibitors（如 aspirin）、glycoprotein IIB/IIIA inhibitors（僅 IV 途徑）（如 abciximab、eptifibatide、tirofiban）、adenosine diphosphate（ADP）receptor inhibitors（如 clopidogrel、ticlopidine、ticagrelor）。

本院新進藥品 ticagrelor（Brilinta®，百無凝）90 mg/tab 為一種 cyclopentyltriazolopyrimidine（CPTP），可與血小板上 $P2Y_{12}$- ADP 受器可逆且非競爭性結合，因而阻斷了由 ADP 調節活化的路徑反應，進一步防止血小板凝集。

目前 ticagrelor 的衛福部核可適應症為：Brilinta 與 Aspirin 併用，可減少急性冠心症（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）患者之栓塞性心血管事件的發生率。與 clopidogrel 相比，Brilinta 可以降低心血管死亡、心肌梗塞發生率。於中風事件上，兩者並無差異。對於接受經皮冠狀動脈介入治療（percutaneous coronary intervention, PCI）者，Brilinta 亦可減少支架栓塞的發生。Brilinta 與 Aspirin 併用時，Aspirin 維持既量應避免每天超過 100 mg。

目前美國 FDA 建議 ticagrelor 用於 ACS 及 PCI 的血栓預防劑量為：給予負荷劑量 180 mg 及 aspirin（通常為 325 mg），而後投予維持劑量 90 mg BID 及 aspirin 75-100 mg QD。

Ticagrelor 經肝代謝，若肝功能不全可能增加出血風險，這是由於凝血蛋白的合成減少了。因此，嚴重肝功能不全是其禁忌，中度肝功能不全則須謹慎使用，輕微者尚不需調整劑量。而腎功能不全不需調整劑量。

Ticagrelor 之活性代謝物藥效約與其相同，而同為 $P2Y_{12}$ 受體抑制劑的 clopidogrel 則需先經 CYP-dependent oxidation enzyme 轉化才有活性。由於 ticagrelor 和其代謝物皆可逆性結合 $P2Y_{12}$ 受體，因此血小板恢復至正常反應必須視二者血中濃度而定。

分別使用 ticagrelor 90 mg BID 和 clopidogrel 75 mg QD 抑制血小板凝集作用（inhibition of platelet aggregation, IPA）的研究顯示：在投予末次劑量後，ticagrelor 組平均的 IPA 明顯高於 clopidogrel 組，並經 24 小時後，兩組仍相似；此外，就單一劑量的研究來看，起始劑量以 ticagrelor 180 mg 和 clopidogrel 600 mg 做比較，在所有投藥後的時間點裡，ticagrelor 組的 IPA 都有較高的效果。

Ticagrelor 有以下注意事項：

一、併用 aspirin 時，aspirin 劑量不宜超過 100 mg，因會降低 ticagrelor 藥效。

二、若進行手術，必須在術前 5 天停用 ticagrelor。

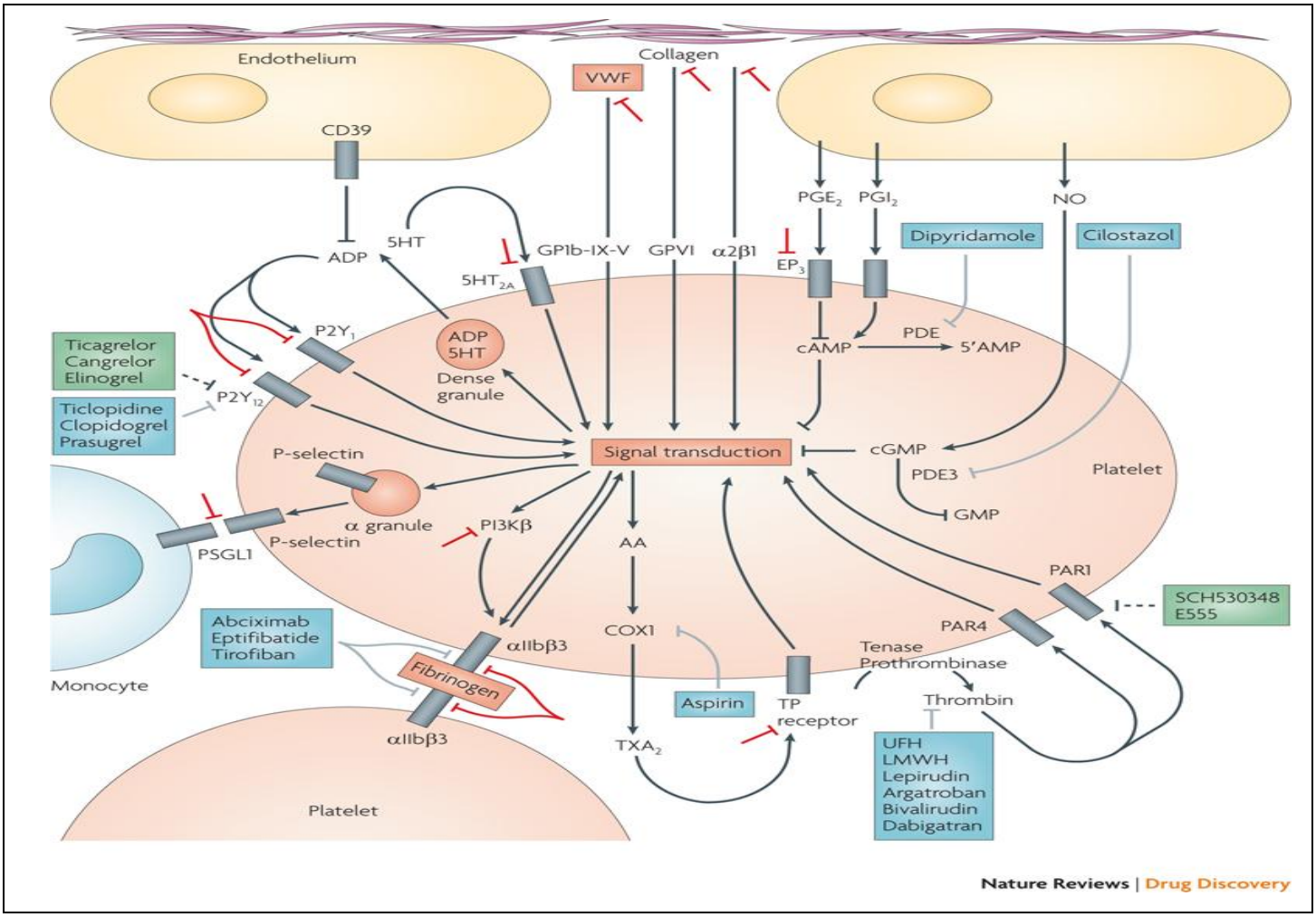
三、Ticagrelor 主要經 CYP3A4 代謝，因此應避免使

用 CYP3A 抑制劑（如 ketoconazole、itraconazole、voriconazole、clarithromycin、nefazodone、ritonavir、atazanavir...等），及 CYP3A 誘導劑（如 rifampin、dexamethasone、phenytoin、cabamazepine 和 phenobarbital）。

四、由於 ticagrelor 是 CYP3A4/5 和 P-glycoprotein (P-gp) inhibitor，會使 simvastatin 和 lovastatin（由 CYP3A4 代謝）的血中濃升高，因此投予以上降血脂藥劑量應避免大於 40 mg。若併用 digoxin（受 P-gp 影響清除率），則進行任何藥物變更，要監測 digoxin 血中濃度。

Ticagrelor 常見的不良反應為：呼吸困難 (13.8%)、頭痛、咳嗽、頭暈、噁心、心房纖維顫動、高血壓、非心因性胸痛。要特別注意的是：常見副作用中有部分比 clopidogrel 有更高發生機會，尤其呼吸困難有最顯著差異（clopidogrel 為 8.7%）。

美國食品藥物管理局於 2011 年 7 月 20 日核准 ticagrelor 用於降低 ACS 血栓事件的發生。以優勢來講，ticagrelor 不經過肝代謝即有藥性，因此作用時間比 clopidogrel 快；且不論是投予單一劑量還是維持劑量，其所產生的 IPA 效果也較高。然而，ticagrelor 所引起的呼吸困難機率卻高於 clopidogrel，因此在藥物選擇上還需醫師審慎評估。



圖一、抗血小板藥物機轉（圖片來源：Nature Reviews Drug Discovery 9, 154-169 (Feb. 2010)）

參 考 資 料

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. Circula¬tion. 2010; 121(7): 948-54
2. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, et al. Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. The GUSTO-IIb Inves¬tigators. Circulation 1998; 98:1860-8
3. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized Double-Blind Assessment of the ONSET and OFFSET of the Antiplatelet Effects of Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Artery Disease: The ON¬SET/OFFSET Study, Circulation, 2009;120(25): 2577-85.
4. Jeffrey I. Weitz, Hemostasis, Thrombosis, Fibrinolysis and Cardiovascular Disease. In: Robert O. Bonow, MD, Douglas L. Mann, MD, FACC, Douglas P. Zipes, , et al. Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed 2011: p1853-54.
5. Kunapuli SP, Dorsam RT, Kim S, et al. Platelet purinergic receptors. Curr Opin Pharmacol. 2003;3(2):175-80
6. Schömig A: Ticagrelor-is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field? N Engl J Med. 2009; 361(11): 1108-11
7. Gaglia MA Jr, Waksman R, Overview of the 2010 Food and Drug Administration Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting Regarding Ticagrelor, Circulation, 2011, 123(4): 451-6
8. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes, N Engl J Med, 2009, 361(11): 1045-57.
9. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al: Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. Circulation, 2011; 124: 544-54
10. Brilinta®中文仿單。

◗◗藥物不良反應

表：102 年 9 月至 102 年 11 月花蓮慈院 ADR 通報案件　　=臨床藥學科整理=

	可疑藥品	不良反應	嚴重度	相關性
1	Allopurinol	DRESS syndrome	重度	確定
2	Cetazine® (Ceftazidime)	皮疹	中度	確定
3	Gadopentetate Dimeglumine	皮膚癢	中度	確定
4	Penicillin-V 250 mg/tab	皮膚瘙癢和皮疹	中度	極有可能
5	UFO® 2000 mg/vial (Fosfomycin)	皮疹	中度	極有可能
6	Tapimycin® 4.5 g/vial (Piperacillin+Tazobactam)	皮疹	中度	極有可能
7	Warfarin	Warfarin 過量並伴隨血尿	中度	極有可能
8	Flumarin® 1000 mg/vial (Flomoxef Sodium)	皮疹	中度	極有可能
9	Ceftriaxone or Spironolactone	皮疹	中度	極有可能
10	Sintrix® 1 g/vial (Ceftriaxone Na)	皮膚瘙癢	中度	可能
11	Stocrit® 600 mg/tab (Efavirenz)	皮疹	輕度	確定
12	Piroxim® 10 mg/cap (Piroxicam)	皮膚紅腫、起疹子	輕度	確定
13	Omnipaque® 350 mg/mL (Iohexol)	噁心、嘔吐、心跳加速	輕度	確定
14	Omnipaque® 350 mg/ml ,100 ml/vial (Iohexol)	局部蕁麻疹及皮膚癢	輕度	確定
15	Tracleer® 125 mg/tab (Bosentan)	無症狀的 GOT/GPT 上升	輕度	極有可能
16	Vancomycin HCl 500 mg/vial	頭暈、噁心感、胃部不適、皮膚癢	輕度	極有可能
17	Stocrit® 600 mg/tab (Efavirenz)	頭暈	輕度	極有可能
18	Kaletra® 200&50 mg/tab (Lopinavir & Ritonavir)	噁心、嘔吐	輕度	極有可能
19	Reyataz® 200 mg/cap (Atazanavir)	心悸、胸部和腹部不適	輕度	可能
20	麻黃	失眠	-	-
21	附子、四逆湯 (含附子)	舌麻	-	-
22	寧嗽丸	皮疹	-	-

※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 3297、3097 電話通報。

6 項短效型β-agonists 藥品可能對母親和胎兒造成嚴重心血管副作用風險

歐盟 EMA 發布有關 fenoterol, hexoprenaline, isoxsuprine, ritodrine, salbutamol, terbutaline 等 6 項成分之短效型β-agonists 藥品療效及安全性再評估結果，認為該等藥品應用於產科相關適應症時，其心血管之風險大於效益，故建議限縮其使用。

◎ 藥品安全有關資訊分析及描述：

1. 歐盟 EMA 依據國外臨床試驗、上市後通報及文獻指出，前開 6 項成分之短效型β-agonists 藥品用於產科相關適應症可能會對母親和胎兒造成嚴重的心血管副作用風險，尤其是於長時間的使用下（超過 48 小時）。
2. 有關該等成分之短效型β-agonists 藥品，經歐盟 EMA 評估其用於產科相關適應症之臨床效益及風險：
   (1) 口服與栓劑劑型藥品：經評估其風險高於其效益，故歐盟 EMA 建議不應再用於產科相關適應症，如:預防早產或緩解子宮過度收縮。
   (2) 注射劑型：於特定適應症下之效益仍高於其心血管風險，故歐盟 EMA 限用於可於密切監控下短時間（不超過 48 小時）用於孕期第 22 至 37 週期間預防早產、體外頭位轉移術（external cephalic version）及緊急或特殊情況。
3. 歐盟 EMA 將修訂仿單加強心血管風險之警語。此外，含該等成分之口服劑型和栓劑藥品，若僅核有產科相關適應症時，將撤離市場。

◎ 食品藥物管理署後續措施：

1. 經查，我國核准短效型β-agonists 類藥品中，Fenoterol、Isoxsuprine 及 Ritodrine 核准於先兆性流產或早、流產等相關適應症，其餘成分則未核准於產科相關適應症。
2. 食品藥物管理署將彙整國內外相關資訊，進行含該成分藥品之臨床效益與風險再評估。

本院品項：Anpo® 50 mg/5 ml/amp (Ritodrine HCl)
Anpo® 10 mg/tab (Ritodrine HCl)
Berotec® N Metered Aerosol 0.1 mg/puff, 200 dose/b (Fenoterol HBr)
Bricanyl® Turbuhaler 瓶裝 0.5 mg/dose (Terbutaline)
Terbutaline® 5 mg/2 ml/pill (Bricanyl Nebulizer)
Ventolin® Nebules 2 mg/ml, 2.5 ml/pill (Salbutamol)

※ 資料來源：全國藥物不良反應通報系統

※ 提醒醫療人員，若有任何藥物不良反應，請由醫囑、護囑系統通報，或撥打 3297、3097 電話通報。

◗◗健保給付規定修正

5.2.2.1 Finasteride （如 Proscar）; dutasteride（ 如 Avodart ）(86/1/1、87/4/1、93/10/1、101/3/1、102/12/1)

自一百零二年十二月一日生效

1. 限良性前列腺肥大且有阻塞症狀，經直腸超音波前列腺掃描（TRUS of prostate）或經腹部超音波測量（ 僅限無法實施直腸超音波前列腺掃描者 ）前列腺大於 30 mL 或最大尿流速（Qmax）小於 15 mL/sec 之病人，前列腺特異抗原（ PSA ）高於正常參考值之病人，需經病理診斷無前列腺癌，無法接受切片檢查者，應於病歷詳載原因方可使用。(102/12/1)
2. 服藥後第一年，每半年需作直腸超音波前列腺掃描或腹部超音波測量（ 僅限無法實施直腸超音波前列腺掃描者 ）或尿流速儀（uroflow-metry）檢查，需證明前列腺有縮小或尿流速有增加，方得繼續使用。(102/12/1)

本院品項：Avodart® 0.5 mg/cap (Dutasteride)

5.2.2.2. Dutasteride + tamsulosin（ 如 Duodart) (101/3/1、102/12/1)

自一百零二年十二月一日生效

1. 限良性前列腺肥大且有阻塞症狀，經直腸超音波前列腺掃描（TRUS of prostate）或經腹部超音波測量（ 僅限無法實施直腸超音波前列腺掃描者 ）前列腺大於 30 mL 或最大尿流速（Qmax）小於 15 mL/sec 之病人，前列腺特異抗原（PSA）高於正常參考值之病人，需經病理診斷無前列腺癌，無法接受切片檢查者，應於病歷詳載原因，且已使用其他攝護肥大症之藥品但症狀沒有改善或無法耐受之病人方可使用。(102/12/1)
2. 服藥後第一年，每半年需作直腸超音波前列腺掃描或腹部超音波測量（ 僅限無法實施直腸超音波前列腺掃描者 ）或尿流速（uroflow-metry）檢查，需證明前列腺有縮小或尿流速有增加，方得繼續使用。(102/12/1)

本院品項：Duodart® 0.5 mg & 0.4 mg/cap (Dutasteride & Tamsulosin)

9.10. Oxaliplatin :(89/7/1、91/10/1、93/8/1、98/2/1、98/3/1、98/7/1、102/9/1、102/12/1)

自一百零二年十二月一日生效

1. 和 5-FU 和 folinic acid 併用
   (1) 治療轉移性結腸直腸癌，惟若再加用 irinotecan（ 如 Campto ）則不予給付。(91/10/1)
   (2) 作為第三期結腸癌（Duke`s C）原發腫瘤完全切除手術後的輔助療法。(98/2/1)
2. 與 capecitabine 併用，可用於局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療。 ~~惟限使用 Eloxatin (益樂鉑定)、Oxalip (歐力普) 及 Oxitan Injection(歐思廷注射液)。~~(98/2/1、98/3/1、98/7/1、102/9/1、102/12/1)

本院品項：Eloxatin® 50 mg/10 ml/vial (Oxaliplatin)

◗◗藥品異動

102 年 11 月新進藥品

成分名	藥品名稱	外觀/劑型	用途/適應症	注意事項	健保價
Dexamethasone 4 mg/2 mL/amp (2 mg/mL)	Decan 特佳 (永信) 衛署藥製字第 011477 號	針劑/注射	急、慢性風濕、風濕性關節炎、急性痛風性關節炎、肌炎、皮膚炎、濕疹、癬症、過敏性皮膚炎、炎症性眼疾。	取代 Unisone。規格含量不同。 (1021105公告)	15 元
Zoster Virus Vaccine 19,400 units/ 0.65 mL/ syringe (Single dose)	Zostavax 伏帶疹 (MERCK) 衛署菌疫輸字第 000873 號	針劑/注射	預防50~79歲之成人帶狀疱疹。	冷藏儲存。泡製後應立即皮下注射使用。 (1021114公告) ※感染科、 臨採新藥、， 限病患使用。	自費價 6000 元

102 年 11 月換廠藥品

成分名	換廠前		換廠後		用途/適應症	注意事項	健保價
	藥品名稱	外觀/劑型	藥品名稱	外觀/劑型			
Varicella Virus Vaccine 0.5 mL/vial	Varilrix 美瑞克 (SmithKline) 衛署菌疫輸字第 000450 號	針劑/注射	Varivax 伏痘敏 (MSD) 衛署菌疫輸字第 000480 號	針劑/注射	水痘之主動免疫。	避光冷藏儲存。 (1021111公告) ※廠商缺貨	自費價 1320 元
Lactulose 666 mg/mL 60 mL/bot	Cosily 舒暢液 (明德製藥) 衛署藥製字第 032625 號	口服/溶液劑	Lactul 樂多糖漿 (杏輝) 衛署藥製字第 039701 號	口服/溶液劑	患病期慢性便秘、門系肝腦病變、肝昏迷前期、肝昏迷。	以瓶發藥。 (1021112公告) ※廠商缺貨	26.3 元

成分名	換廠前		換廠後		用途/適應症	注意事項	健保價
	藥品名稱	外觀/劑型	藥品名稱	外觀/劑型			
Betamethasone Eye Solution 0.1% 5 mL/bot	Rinderon 臨得隆 (鹽野義) 衛署藥製字第 045914 號	外用/眼藥水	Betame 倍特明 (麥迪森) 衛署藥製字第 057832 號	外用/眼藥水	眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、鞏膜炎、虹彩炎等之炎症性眼科疾患。	開封後一個月內用完，避光儲存。兩種以上眼藥水同時使用時需間隔5分鐘。 (1021122公告) ※廠商停產	35.6 元
Glipizide 5 mg/tab	Glidiab 泌樂得 (中國化學) 衛署藥製字第 021640 號	白色 圓形 口服/錠劑 刻痕	Glipizide 泌得贊 (中化裕民) 衛署藥製字第 057921 號	白色 圓形 口服/錠劑 刻痕	糖尿病。	建議飯前使用。 新舊廠外觀相同。 (1021122公告) ※廠商停產	1.5 元

102 年 11 月停用藥品

成分名	藥品名稱	外觀/劑型	用途/適應症	注意事項	健保價
Calcitonin Nasal Spray 200 IU/puff ; 14 puff/bt	Miacalcic 密鈣息 (NOVARTIS) 衛署藥輸字第 022448 號	外用/鼻噴劑	高血鈣症危象，骨髓的帕哲特氏病 (PAGET'S DISEASE OF THE BONE) 、停經後 (POSTMENOPAUSAL) 引起的骨質疏鬆。	※廠商停產。 (1021029公告)	1204 元
Dexamethasone 8 mg/2 mL/amp (4 mg/mL)	Unisone 力確多寧 (聯邦化學) 衛署藥製字第 17687 號	針劑/注射	過敏性疾、氣喘、滑液囊炎、腱炎、風濕病、皮膚炎、天巴蒼、火傷、手術時休克。	廠商停產。 (1021105公告) ※另有下列藥品可供取代： Decan 4 mg/2 mL/amp (2 mg/mL)	15.2 元

成分名	藥品名稱	外觀/劑型	用途/適應症	注意事項	健保價
Glycerol 10% 300 mL/bot	Glycetose 葛林縮斯注射液 (信東生技) 衛署藥製字第 023733 號	針劑/注射	降低顱內壓，腦水腫。	(1021105公告) ※院內尚有： Mannitol 20% 500 mL/bot 可供取代	71 元
Netilmicin Sulfate 150 mg/1.5 mL/amp	Netrocin 耐妥新 (信東) 衛署藥製字第 040059 號	針劑/注射	大腸菌、克雷白氏菌ㄧ腸桿菌ㄧ色雷氏菌族、枸櫞酸菌、變形桿菌、葡萄球菌及其他具有感染性細菌引起之感染症。	※院內尚有下列同類藥品： 1. Amikacin (Acemycin®) 500 mg/vial 2. Gentamicin (Gentamycin®) 80 mg/2 mL/vial、 3. Isepamicin (Exacin®) 100 mg/mL, 2 mL/amp	117 元