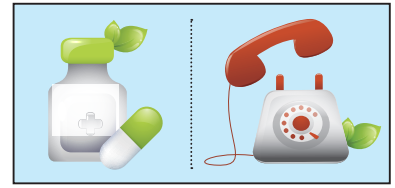


臺中榮總藥訊

VGHTC Drug Bulletin



發行人：李三剛 總編輯：劉文雄
編輯：湯念湖、劉嫻媚、董思妘、周宜菽、李依珊
地址：台中市西屯區臺灣大道四段 1650 號 藥劑部
網址：<http://www3.vghtc.gov.tw:8082/pharmacy/pharmacy1.htm>
電子信箱：phar@vghtc.gov.tw
創刊日期：八十三年一月二十日

(04)23592525

第二期

新藥介紹

Ticagrelor

董思妘 藥師

前言

根據衛福部國民健康署統計，心臟疾病長久以來高居國人十大死因的第二位，其中以冠狀動脈疾病佔最多數，嚴重危害國人健康。

當冠狀動脈因血管內膜斑塊堆積產生粥狀硬化，導致血管內局部狹窄，或是斑塊破裂引發血小板凝集形成血栓，造成血管內部份或完全阻塞，都會減少心臟血流供應導致心肌缺氧，統稱為冠狀動脈疾病 (coronary artery disease, CAD)。當冠狀動脈血管內的斑塊突然破裂，使局部血小板活化凝集形成血栓，稱之為急性冠心症 (acute coronary syndrome, ACS)，若是血栓只阻塞部分血管，使血流量減少但不完全中斷，可能造成不穩定型心絞痛 (unstable angina) 或非 ST 段上升

型心肌梗塞 (non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)；若血栓完全阻斷血流導致心肌缺氧壞死，將引起 ST 段上升型心肌梗塞 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)。

臨床上為治療及預防急性冠心症復發，患者必須持續服用抗血小板藥物來預防血栓的形成，目前常用的包括：不可逆的 cyclooxygenase 抑制劑 (aspirin)、phosphodiesterase 抑制劑 (cilostazol)、P2Y12 adenosine diphosphate (ADP) 受體拮抗劑 (clopidogrel, ticlopidine)、glycoprotein IIB/IIIA receptor 抑制劑 (abciximab, tirofiban)，以及 adenosine reuptake inhibitors (dipyridamole) 等。

而 ticagrelor (Brilinta®) 是新一代抗血小板藥物，於 2013 年 7 月為美國食品藥物管理局 (FDA) 核准上市，適應症為：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發生率。

作用機轉

Ticagrelor 的化學結構屬於 cyclopentyl- triazolo- pyrimidine (CPTP)，是一種具選擇性的 adenosine diphosphate 受體拮抗劑，與血小板表面的 P2Y₁₂ 受體結合，阻斷經由 ADP 調節之醣蛋白 IIb/IIIa 複合物的形成，進而抑制血小板的凝集。由於 ticagrelor 及其活性代謝物與 P2Y₁₂ 受體的結合屬於可逆且非競爭性，因此，血小板恢復至正常反應和二者的血中濃度有關。

藥物動力學

Ticagrelor 的口服生體可用率為 36%，可與食物併服或空腹服用；ticagrelor 及其活性代謝物與人類血漿蛋白廣泛結合 (> 99%)，主要經由肝臟 CYP3A4 代謝，其代謝物的主要排除途徑是透過膽汁分泌排除 (58% 由糞便排除，26% 由尿液排除)，原型藥物平均半衰期 (t_{1/2}) 約 7 小時，活性代謝物約 9 小時。Ticagrelor 不需經由肝臟代謝可直接與受體結合，且活性代謝物約與其等效；而同為 P2Y₁₂ 受體抑制劑的傳統抗血小板藥物 clopidogrel 則屬於前趨藥，必須先經 CYP450 酵素轉化才有活性，故抑制血小

板凝集 (inhibition of platelet aggregation, IPA) 的起始作用時間或達到最高血中濃度時間，ticagrelor 均有較佳的表現。研究發現在第 1 天即給予起始劑量 ticagrelor 180 mg 或 clopidogrel 600 mg 之後，測所有時間點的 IPA，ticagrelor 組都比較高。Ticagrelor 的最大 IPA 效應約在 2 小時達到，並維持至少 8 小時；停藥後亦可迅速恢復，不致影響正常凝血功能。

使用劑量

用於減少急性冠心症患者之栓塞性心血管事件之發生，ticagrelor 起始劑量為 180 mg 加上 aspirin 325mg，12 小時後給予維持劑量 ticagrelor 90mg BID 及低劑量 aspirin 每天 75-100mg，建議至少使用 12 個月。Ticagrelor 與 aspirin 併用時，aspirin 維持劑量應避免每天超過 100 mg。

注意事項

1. Ticagrelor 最常見的副作用為出血事件 (8.7%，重大出血及輕微出血)、頭痛 (6.5%)、呼吸困難 (13.8%)，以及血清肌肝酸酐上升 (7.4%)。
2. 在腎臟或輕度肝臟疾病患者均不需調整劑量，但若肝功能不全可能增加出血風險，中度肝功能不全應謹慎監測，嚴重肝功能不全患者則不適用。
3. 若病患有活動性出血情形 (如：消化性潰瘍或顱內出血)，ticagrelor 屬禁忌症，不可以使用。懷孕用藥分級為 C 級，是否使用須由醫師評估。
4. 由於 ticagrelor 是 CYP3A4 受質

和 P-glycoprotein 的抑制劑，故應避免與強效 CYP3A4 抑制劑 (如 atazanavir、clarithromycin、indinavir、itraconazole、ketokonazole、voriconazole 等)，誘導劑 (如 rifampin、phenytoin、carbamazepine、phenobarbital 等) 或 P-glycoprotein 受質併用，以減少交互作用的發生。

5. 與 aspirin 併用時，Aspirin 的維持劑量應從避免每天超過 100mg。因在 PLATO 試驗中，Aspirin 維持劑量超過 100mg 時會減低 ticagrelor 的有效性。
6. 對於將接受外科手術的病人，建議在術前五天停用 ticagrelor。

與 Clopidogrel 之比較

根據一個第三期的臨床試驗 (PLATO) 研究結果發現，在療效上，與 clopidogrel 相比，ticagrelor 可以降低心血管死亡率 (4.0% vs. 5.1%; hazard ratio 0.79; 95% CI 0.69~0.91)，降低心肌梗塞發生率 (5.8% vs. 6.9%; hazard ratio 0.84; 95% CI 0.75~0.95)；但在預防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，ticagrelor 與 clopidogrel 相比除了降低心血管死亡、心肌梗塞發生率外，亦可減少支架栓塞的發生 (2.8% vs. 3.8%; hazard ratio 0.73; 95% CI 0.59~0.92)。

在安全性上，若依照試驗所給予之主要出血 (major bleeding) 定義，ticagrelor 與 clopidogrel 相比兩組的表現並無顯著


性差異 (11.6% vs. 11.2%; $p=0.43$)，但在致死性的顱內出血 (fatal intracranial bleeding)，ticagrelor 相較於 clopidogrel 則有較高的出血傾向 (0.1% vs. 0.01%; $p=0.02$)。Ticagrelor 常見不良反應除了增加出血風險外，包括呼吸困難 (小於 14%)、心房纖維顫動 (4%)、高血壓 (4%)、週邊水腫 (3%)，尤以引起呼吸困難 (根據 PLATO trial) 比率比 clopidogrel 高出許多，醫師開立處方前仍須謹慎評估選擇適當的用藥。

結語

Ticagrelor 是新一代的抗血小板藥物，可選擇性拮抗血小板表面 P2Y₁₂ adenosine diphosphate 受體作用。Ticagrelor 不須經過肝代謝即可與受體結合，發揮作用時間快；不論單一劑量或是維持劑量所產生的 IPA 效果也都優於 clopidogrel。另外，停藥後血小板功能也恢復較快。Ticagrelor 上市確實提供了急性冠心症患者較佳的用藥新選擇；但易與強效 CYP3A4 抑制劑或誘導劑產生交互作用，對於併用多種藥物的病人應有整合性的評估，以免影響藥效，產生不良反應。

參考資料

1. UpToDate 2014. Ticagrelor: Drug information
2. Anderson SD, Shah NK, Tim J, and Epstein BJ. Efficacy and safety of Ticagrelor: A reversible P2Y₁₂ receptor antagonist. The Annals of Pharmacotherapy. 2010 Mar.; 44: 524-537
3. Ticagrelor 藥品仿單

 專題報導

認識胰島素製劑

周宜萩 藥師

前言

胰島素療法可用於治療所有類型的糖尿病，而患者對於胰島素的需求主要視其胰島素分泌以及對胰島素阻抗性之間的平衡而定。對於第一型糖尿病的患者，除非接受胰臟移植，否則將需要終身使用胰島素治療；而對於第二型的患者，因其 beta 細胞功能會隨時間逐漸下降，最後可能需要胰島素療法。目前院內胰島素製劑品項多種，因此本文將針對各種品項做一簡介；包括各類胰島素劑型、藥物動力學、藥效決定因素以及胰島素給藥方式。

胰島素製劑種類

因人類胰島素製劑 (NPH [Neutral Protamine Hagedorn] 及 regular insulin) 通常無法複製內生性基礎胰島素在餐後的分泌情況，而有胰島素類似物 (lispro, aspart, glulisine, glargine, detemir, degludec) 被研發。胰島素製劑最常見的分類方式是依其作用發生、作用高峰和作用持續時間來做分類 (如表一)。速效 (rapid-acting) 胰島素類似物相較於常規型 (regular insulin) 具有快速到達作用高峰以及作用時間短的特性；而長效型胰島素比起 NPH 則具有更長且平坦的血中濃度，用於提供 24 小時基礎胰島素。(如圖一)

為了避免形成六聚合物或高分子聚合物而減緩吸收及作用時間，因此速效型胰島素在人類胰島素的結構上做了些小改變。例如 insulin aspart 是在 B 鏈 B28 位以 aspartic acid 取代 proline，而有更快

速的作用及更短的作用時間。長效胰島素 Insulin glargine 則是在 A 鏈 A21 的位置以 glycine 取代 asparagine，並在 B 鏈尾端 B31、B32 處增加兩個 arginine；此改變使得 Insulin glargine 於酸性環境才能完全溶解 (Lantus 注射液的 pH 值約為 4)，注入皮下組織後，酸性溶液會被中和而形成微細沉澱物 (六聚合體)，持續釋出少量的 Insulin glargine，因而有平穩無尖峰的藥物血中濃度，且作用時間長。另一種長效製劑 Insulin detemir，是 B 鏈 B29 的 lysine 上加以醯基化 (acylation)，並除去 B30 的 threonine；藉由脂肪端側鏈和白蛋白結合而使作用時間增長。(胰島素胺基酸序列差異如表二)

影響胰島素藥效之決定因素

影響胰島素藥效的因素包括：胰島素類型、給藥途徑、皮下組織多寡、注射技巧、注射部位以及皮下組織的血流等。

- 一、胰島素類型：胰島素的吸收不論在個體內或個體間其差異性都很大，甚至每天的吸收程度也不同，有多達 25 – 50% 的差異，因此有時會造成血糖的波動難以解釋。以吸收的變異性而言，在長效的胰島素其變異性較大，短效或速效 (如 regular、lispro、aspart) 的變異性則較小。
- 二、給藥途徑：靜脈注射比起肌肉注射及皮下注射其起效時間較快而且作用時間較短 (IV>IM>SC)。

三、改變胰島素清除率的因子：例如腎功能，胰島素抗體及甲狀腺功能等。腎功能變差則會降低胰島素的清除率，因而可能延長或加強內生性及外源性胰島素的作用。IgG 抗體會與胰島素結合之後緩慢釋放，因此會延遲和（或）延長胰島素的作用。甲狀腺功能亢進會增加胰島素清除率，但也會增強胰島素的作用，使得血糖更加難以控制；當患者甲狀腺功能恢復正常血糖的控制則會逐漸穩定。

四、改變胰島素皮下吸收的因子：當皮下血流增加，常規型胰島素吸收速率也會隨之上升，但對中效或長效型胰島素影響並不大。

- (1)注射部位－皮下注射時以腹部的吸收最快，其次手臂，再次之臀部，大腿最慢。此種差異較少見於第二型糖尿病患者；以胰島素類型而言，lispro insulin 也較少有此差異。
- (2)注射部位的運動－在注射後一小時內，注射部位奮力運動會增加常規型胰島素的吸收速率，但對中效型胰島素的影響則不大。
- (3)周圍溫度－在高溫的環境下如：天氣熱、熱水浴、蒸汽浴會提高吸收速率；環境冷則相反。
- (4)局部按摩－按摩注射部位 30 分鐘，會增加常規型和長效胰島素的吸收率。
- (5)抽菸－仍有爭議，血管收縮可能使吸收率下降。
- (6)脂肪增生－會導致胰島素吸收延遲。
- (7)胰島素製劑－可溶性佳的胰島素吸收較快且作用時間較短。人類胰島素較動物性胰島素作用短。

(8)胰島素混合物－若速效型胰島素和 NPH insulin 混合，其短效的作用可能會消失。

(9)胰島素濃度－較稀者（例如 U-40, U-10）比較濃者（例如 U-100, U-500）吸收更快。

(10)胰島素劑量－小劑量比大劑量的吸收快且作用期間較短。

胰島素的臨床使用

胰島素的療法有以下幾種方式：

- 1.基礎胰島素療法 (Basal insulin regimen)：使用中效或長效胰島素一天注射一次至兩次，起始劑量為 0.5~1.0 單位 / 公斤 / 天。目的是提供基礎胰島素以抑制肝醣、葡萄糖製造及維持空腹血糖接近正常值，但常需與口服降血糖藥或其他胰島素製劑併用。
- 2.餐時胰島素療法 (Prandial insulin regimen)：使用速效或短效胰島素，於三餐飯後注射，起始劑量為 0.1~0.5 單位 / 公斤 / 每餐；或以每單位胰島素控制 10-15 公克的糖估算。因此作用時間快，適用於控制餐後高血糖。
- 3.預混型胰島素療法 (Pre-mixed insulin regimen)：混搭不同劑型胰島素早晚注射，亦即傳統胰島素注射法 (conventional insulin therapy)。一般以 2/3 劑量於早餐前，1/3 於晚餐前。（短效與中效胰島素比率一般為 1:1 或 1:2）
- 4.強化性或積極胰島素療法 (Intensive insulin therapy or Basal-bolus therapy)：每日多次（ ≥ 3 次）的注射法，是所有第一型糖尿病患的建議療法；目前也常用於第二型糖尿病患。三餐前或早、晚睡前搭配速效或短效胰島素於餐前及中、長效胰島素於睡前與其他時機使用，如此可避免清晨兩點到四點之低

血糖發生，有助於控制黎明現象 (dawn phenomenon)，改善早上五點至十點，腎上腺素及生長激素釋放所致之高血糖。

結語

隨著醫藥科技的進步，胰島素製劑也不斷推陳出新，目前本院的胰島素製劑共 9 種（如表三），由於胰島素製劑是屬於高警訊藥品，若使用不當會造成病人的嚴

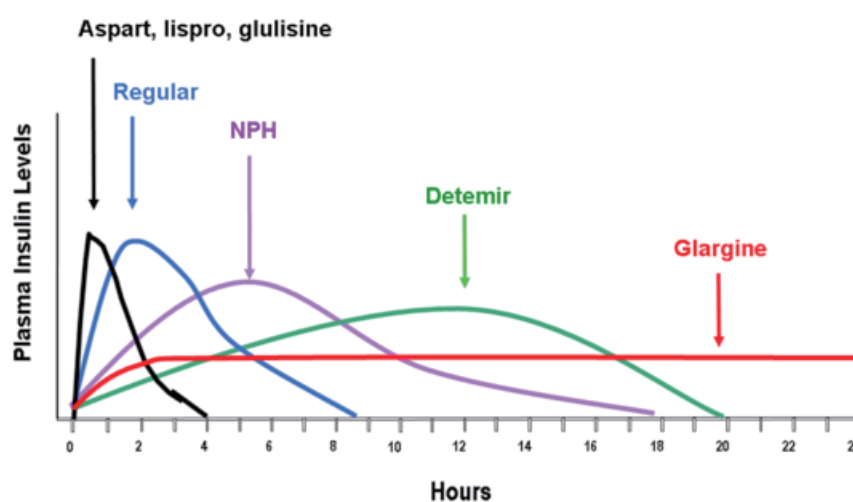
重傷害，因此藥師對於各種胰島素製劑的特性及其正確使用方式都應深入了解，才能提供病人正確的用藥知識，確保用藥安全。

參考資料

1. General principles of insulin therapy in diabetes mellitus. Uptodate online, 2014.
2. Irl B. Hirsch, M.D. Insulin Analogues. N Engl J Med 2005; 352:174-183.
3. 糖尿病衛教核心教材 2014. 中華民國糖尿病衛教學會編印

表一、胰島素製劑之藥物動力學比較

胰島素製劑	作用開始 (小時)	作用高峰 (小時)	有效作用時間 (小時)	最長作用時間 (小時)
速效 (Rapid acting) Lispro、aspart、glulisine	0.2~0.5	0.5~1.5	3~4	4~6
短效 (Short acting) Regular insulin	0.5~1	2~3	3~6	6~8
中效 (Intermediate acting) NPH	2~4	6~10	10~16	14~18
長效 (Long acting) Insulin Glargine、 Insulin Detemir	1.1 1-2	- -	24 24	24+ 24+
預混型 (Premixed suspension) 70/30,50/50, 75/25	0.5~1	雙峰	10~16	14~18



圖一：胰島素作用時間圖

表二：不同胰島素製劑胺基酸序列差異比較

胰島素	A 鏈		B 鏈		
	A21	B30	B29	B28	其他
人類	Asn	Thr	Lys	Pro	
Lisopro	Asn	Thr	Pro	Lys	
Aspart	Asn	Thr	Lys	Asp	
Glargine	Gly	Thr	Lys	Pro	B 鏈末端加上兩個 Arg
Detemir	Asn	去除	Myristic acid	Pro	

註：胺基酸之全名：Ala(Alanine)、Arg(Arginine)、Asn(Asparagine)、Asp(Aspartate)、Gly(Glycine)、Lys(Lysine)、Pro(Proline)、Thr(Threonine)

表三、本院胰島素製劑一覽表

胰島素類型	胰島素種類	保存條件	外觀	廠牌	圖片
速效	<u>Insulin aspart</u> NOVORAPID penfill 諾和瑞筆型胰島素	< 30°C / 28 天	澄清	NovoNordisk	
短效	<u>Regular Insulin</u> ACTRAPID 愛速基因人體胰島素	< 25°C / 42 天	澄清	NovoNordisk	
中效	<u>Isophane Insulin suspension (NPH)</u> INSULATARD 因速來達胰島素注射液	< 25°C / 42 天	混濁	NovoNordisk	
混合	<u>Insulin Asp.30+Prot.70</u> NOVO-MIX 30 penfill 諾和密斯 30 筆型胰島素	< 30°C / 28 天	混濁	NovoNordisk	
	<u>50% Insulin lispro + 50% Insulin lispro protamine suspension</u> Humalog Mix 50 Kwikpen 優泌樂筆 - 混合型 50	< 30°C / 28 天	混濁	EliLilly	
	<u>25% Insulin lispro + 75% Insulin lispro protamine suspension</u> Humalog Mix 25 Kwikpen 優泌樂筆 - 混合型 25	< 30°C / 28 天	混濁	EliLilly	
	<u>Humulin N7/R3 inj</u> 優泌林 - 混合型 70/30 注射劑	< 25°C / 28 天	混濁	EliLilly	
長效	<u>Insulin glargine</u> LANTUS SoloStar 蘭德仕注射劑	< 25°C / 28 天	澄清	Aventis	
	<u>Insulin detemir</u> Levemir FlexPen 瑞和密爾諾易筆	< 30°C / 42 天	澄清	NovoNordisk	



103年1-3月上線新藥

李依珊 藥師

項次	上線日期	新藥藥名	製造廠	藥碼	健保價	適應症
1	103.01.08	Eylea inj 4mg (Aflibercept)	臺灣 拜耳	EYL01	36500.0 (自費)	適用於治療非息肉狀脈絡膜血管病變(PCV)的血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變。
2	103.01.08	Zyprexa zydis tab 5mg (Olanzapine)	臺灣 禮來	ZYP01	82.0	精神分裂症及其他明顯有正性及/或負性之精神病,雙極性疾患之躁期發作,預防雙極性疾患之復發。
3	103.01.08	Axitinib tab 1 mg (Inlyta)	輝瑞	INL10	620.0 (自費)	治療已接受過 sunitinib 或 cytokine 治療失敗的晚期腎細胞癌病患。
4	103.01.08	Jevtana inj 60mg (Cabazitaxel)	賽諾菲	JEV01	210000.0 (自費)	與 preanison 或 preanisolone 併用治療對荷爾蒙無效的轉移性前列腺癌且已接受過 docetaxel 治療者。
5	103.02.21	Duodart 0.5/0.4mg (Dutasteride/Tamsulosin)	荷商 葛蘭素史克	DUO01	43.6	具有症狀且攝護腺增大之攝護腺肥大症的第二線治療。
6	103.02.21	Ropinirole PD tab 8mg (Requip)	荷商 葛蘭素史克	REQ30	87.0	治療帕金森氏症。
7	103.02.21	Urosan cap 100mg (Pentosan)	泰宗 生技	URO01	48.6	使用於因間質性膀胱炎引起的膀胱疼痛或不適的解除。
8	103.03.21	Sevikar HCT 5/20/12.5mg (Amlodipine/Olmesartan/ HCT)	第一 三共	SEV01	15.5	治療高血壓。本品適用於以 Olmesartan、Amlodipine、Hydrochlorothiazide 其中兩種成分合併治療,仍無法有效控制血壓的高血壓病患。
9	103.03.31	Brilinta tab 90mg (Ticagrelor)	阿斯特 捷利康	BRI01	32.5	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。
10	103.03.31	Exelon cap 6mg (Rivastigmine)	諾華	EXE01	40.2	輕度至中度阿滋海默氏病的癡呆(失智)症。與帕金森氏症相關的輕度至中度癡呆(失智)症。
11	103.03.31	Jakafi tab 5mg (Ruxolitinib)	諾華	JAK01		治療骨髓纖維化(myelofibrosis)之藥物。
12	103.03.31	Decapeptyl inj 3.75mg (Triptorelin)	輝凌	DEC10	4810.0	攝護腺癌之輔助療法,子宮內膜異位症,子宮肌瘤切除手術前縮減子宮肌瘤體積之輔助治療,中樞性早熟、女性不孕症在體外受精及胚胎植入(IVF-ET)之輔助治療。
13	103.03.31	Duratocin inj 100mcg (Carbetocin)	輝凌	DUR01	1590.0 (自費)	預防在硬膜外或脊髓麻醉下剖腹產後子宮收縮乏力。
14	103.03.31	Nplate inj 375mcg (Romiplostim)	協和 酸醇麒麟	NPL01	18816.0	用於治療在脾臟切除後且對於其他治療(例如:類固醇、免疫球蛋白等)失敗之成年慢性自發性(免疫性)血小板缺乏紫斑症(ITP)患者,或對於不適合進行脾臟切除之成年慢性自發性(免疫性)血小板缺乏紫斑症(ITP)患者之第二線治療。
15	103.03.31	Cutivate cream 0.05% (Fluticasone propionate)	荷商 葛蘭素史克	CUT01	44.9	緩解皮膚病之發炎以及搔癢症狀。如:溼疹、包括異位性、初期和盤狀溼疹;結節性癢疹;乾癬(不包括廣泛性板塊之乾癬)、神經性皮炎、包括單純苔癬、扁平苔癬、脂漏性皮炎、接觸性過敏反應、圓盤狀紅斑性狼瘡、一般性紅皮症全身性類固醇治療之輔助治療、螫刺症、汗疹(痱子)。
16	103.03.31	Unasyn tab 375mg (Sultamicillin tosylate)	輝瑞	UNA01	14.8	鏈球菌、葡萄球菌、大腸桿菌、克雷氏菌、沙雷氏菌、流行感冒嗜血桿菌、陰性變形桿菌屬、檸檬酸菌屬及厭氧性細菌(Bacteroides fusobacterium, Clostridium difficile)引起之感染症。