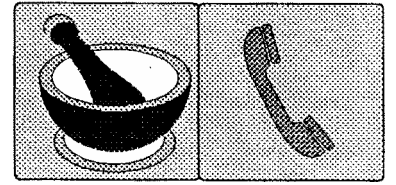


# 台中榮總藥訊

## VGHTC Drug Bulletin



發行人：邵克勇 總編輯：陳本源  
編輯：邱正己、鄭鴻基、吳培基、李興深、吳明芬、黃文龍、劉嫻媚、劉婉香、鄭珮文  
地址：台中市港路三段 160 號 藥劑部 毒藥物諮詢中心  
網址：<http://www3.vghtc.gov.tw:8082/pharmacy/pharmacy1.htm>  
電子信箱：[phar@vghtc.gov.tw](mailto:phar@vghtc.gov.tw)  
創刊日期：八十三年一月二十日

(04)23592539

第二期

### 超級比一比

## Thienopyridine 衍生物 Ticlopidine, Clopidogrel 與 Aspirin

### 對於預防心臟病發作以及其他嚴重血管疾病之比較

陳玉娟 藥師

就心血管疾病的發作(通常是指心臟病發作及心肌梗塞)而言,無論是對病患本身、照顧者或社會經濟都是沈重的負擔,而能降低負擔的有效策略之一就是對此類高危險病患族群,比方說對有嚴重動脈粥狀硬化表現之患者(如曾發生暫時性大腦或眼部缺血,缺血性心臟病發作,心肌梗塞或心絞痛;或未稍動脈疾病),採取有效之血管疾病預防措施。

從最近發表的統合分析(meta-analysis)有關抗血小板治療之報告(Anti-platelet Trialists' Collaboration, 簡稱APT)來看,其資料收集了超過150篇隨機之臨床試驗,人數超過100000人,分析其使用抗血小板凝集藥物與對照控制組或併用其他藥物之治療。結果顯示對於有嚴重動脈粥狀硬化表現之患者,約可降低血管疾病發作發生率約15%。對於腦部、心臟及未稍循環疾病來說,結果也類似。但對其絕對危險(absolute risk)的降低來說,會因各種不同血管疾病的基礎(baseline)發生率而有所不同。譬如說,對曾有發生TIA或缺血性心臟病發作之患者,抗血小板治療約可降低三年之血管疾病發作發

生率22%到18%(即降低22%之相對發生率及4%之絕對發生率),也就是說治療1000個這類的病患三年,約可預防或延緩40個血管疾病發作。

其中約有三分之二的文獻是比較 aspirin 單一治療和對照控制組,結論是 aspirin 約可降低25%之嚴重血管疾病發作(95% CI:21~30%),有效劑量範圍是每天75mg~1500mg。無論是直接或間接之比較,似乎沒有任何一個抗血小板藥物比 aspirin 更有效,其中和 aspirin 比較之下,較為可靠的抗血小板藥物為 ticlopidine。Ticlopidine 和對照控制組比較,約可降低嚴重血管疾病發作33%(95% CI:20~44%),和 aspirin 的25%(95% CI:21~30%)比較之下,似乎 ticlopidine 更好,但並沒有統計上的意義;而且由於是相對性的比較,實驗條件的差異,也影響其可信度。

最近有三個研究是以 ticlopidine 和 aspirin 為對象,針對3471位高危險血管疾病患者治療。結果顯示 ticlopidine 和 aspirin 並無統計上之差異, ticlopidine 之血管疾病發作

降低約 10% (95% CI:-1~ 24%), 但二者都有低發生率之嚴重副作用, aspirin 為腸胃不適和出血, ticlopidine 為骨髓抑制、紅疹和腹瀉。從藥物機轉的角度來看, ticlopidine 似乎較 aspirin 優越, 因為 ticlopidine 完整的抑制整個血小板活化的不同路徑, 首先 ticlopidine 抑制了 adenosine diphosphate 和血小板上的接受體結合, 因此阻止了血小板表面主要和纖維蛋白原結合的接受體 - ADP - glycoprotein b a 複合體的活化, 進而最後抑制了血小板的活化。而 aspirin 則是抑制血小板的 cyclooxygenase 以及 thromboxane 的生成而阻止血小板的活化。然而卻有嚴重的中性白血球減少或血小板減少的副作用發生。

Clopidogrel 為一個新的 thienopyridine 衍生物, 化學性質類似 ticlopidine。其抗血小板作用機轉是藉由其選擇性及不可逆的阻止 ADP 和血小板上的接受體結合。在 1993 年, Hebert 等學者進行的血小板凝集研究中發現 Clopidogrel 每天 75mg 所產生之抑制 ADP 誘

發性的血小板凝集反應和 ticlopidine 250mg 每天二次相當。由 CAPRIE (A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events) 研究進行之隨機及雙盲試驗, 經過平均 1.91 年治療 19185 個具有缺血性心臟病發作及心肌梗塞和末稍動脈疾病危險之病患, 每天使用 clopidogrel 75mg 和 aspirin 325mg 之對照研究發現, 平均每年缺血性發作發生率 clopidogrel 約為 5.3%, aspirin 則為 5.8% (p=0.02)。相較之下似乎 clopidogrel 的治療效果較 aspirin 好; 然而 clopidogrel 優於 aspirin 的好處中, 75% 是來自於末稍動脈疾病, 因此 clopidogrel 應使用於對 aspirin 無法耐受或者是 aspirin 治療無效的病患, 尤其是具有末稍動脈疾病危險之患者。(Gorelick et al, 1999)。在藥物安全性的統計上, clopidogrel 和 aspirin 並無顯著的不同, 特別的是使用 clopidogrel 的患者並無嚴重的中性白血球減少或血小板減少的副作用發生。

#### 下表詳列 aspirin, ticlopidine 及 clopidogrel 之各性質及健保相關規定:

	Aspirin(100mg)	Ticlopidine(100mg)	Clopidogrel(75mg)
分類	Nonsteroidal anti-inflammatory salicylate	Thienopyridine platelet aggregation inhibitor	Thienopyridine platelet aggregation inhibitor
機轉	Irreversible inhibition of platelet cyclooxygenase.	Decreases platelet aggregation, circulating platelet aggregates, and prolongs bleeding time	Selective, irreversible inhibition of adenosine diphosphate (ADP)-induced platelet aggregation; with no significant effect on thromboxane A2 or prostacyclin synthesis, or phospholipase A activity
劑量	Antipyretic: Ped. doses are 65 mg/kg/day orally MI: 81 mg to 325 mg aspirin every day is used to reduce mortality	Coronary artery stenting: 250mg bid for 30 days with aspirin. usual adult dosage of ticlopidine is 250 mg orally bid.	Acute coronary syndrome (unstable angina, non-q wave myocardial infarction): started with a oral loading dose of 300 mg, followed by 75 mg qd with aspirin 75 mg to 325 mg QD Atherosclerotic vascular disease (recent ischemic stroke, recent myocardial infarction, symptomatic peripheral vascular disease): 75 mg QD
Onset	1~7.5min(Platelet inhibition)	6hr	2hr
Duration	4~6hr	4~10days	5 days
生體可用率	Variable	80% to 90%	50%
食物影響	Delayed absorption	-20% with antacid, +20%with high-fat	none
蛋白質結合率	50~80%	98%	94% to 98%
代謝	Liver	Liver	Liver, extensive
排泄	Renal excretion: 5.6~35.6%	Renal excretion: 60%, Feces, 23%	Renal excretion: 50%
半衰期	4.7~9hr	12.6 hrs	7~8 hrs
禁忌症	Bleeding disorders Hypersensitivity to salicylate Children and teenagers for	Neutropenia or thrombocytopenia Severe liver impairment	Intracranial hemorrhage, peptic ulcer or other active pathological bleeding

	Aspirin(100mg)	Ticlopidine(100mg)	Clopidogrel(75mg)
禁忌症	viral infections, with or without fever (risk of Reye's Syndrome)		
注意事項	Chronic alcohol users Asthma, nasal polyps, severe carditis, hemophilia or telangiectasis G-6-PD deficiency Gout Preexisting hypoprothrombinemia and vitamin K deficiency, renal or hepatic dysfunction, and in patients concurrently receiving anticoagulants Third trimester of pregnancy	Gastric or duodenal ulcers Underlying hematologic disorders Concomitant oral anticoagulant therapy or nonsteroidal antiinflammatory agents Ticlopidine should be discontinued if the absolute neutrophil count falls below 1200/mm <sup>3</sup> or if the platelet count falls below 80,000/mm <sup>3</sup> If possible, ticlopidine should be discontinued 10 to 14 days prior to surgery Increase in total cholesterol level	Concomitant use of drugs that might induce gastrointestinal bleeding Gastrointestinal bleeding has occurred Hepatic impairment Patients at risk of increased bleeding
副作用	Blood loss, gastritis, and esophagitis; nephropathy, renal function abnormalities, hepatotoxicity, hearing loss, tinnitus, and inhibition of platelet aggregation	Neutropenia/Agranulocytosis and thrombotic thrombocytopenic purpura (TPP).	headache, dizziness, depression, fatigue, hypercholesterolemia, abdominal pain, dyspepsia, diarrhea, rash, arthralgia and back pain
懷孕分級	C/D	B	B
藥物交互作用	Acetazolamide(↑salicylate toxicity ,vomiting, tachycardia, hyperpnea, mental confusion) Alendronate(GI distress) Antacids ( ↓salicylate effectiveness ) Betamethasone(↑increased risk of bleeding) Calcium ( ↓salicylate effectiveness ) ACEI ( ↓ACEI effectiveness ) Celecoxib(↑risk of bleeding) Chlorpropamide(hypoglycemia) Diltiazem(prolongation of bleeding time) Fluoxetine(↑fluoxetine allergic reaction) Heparin(↑risk of bleeding) Insulin(hypoglycemia ,CNS depression, seizures) Phenytoin(↓phenytoin concentrations) Ticlopidine(↑risk of bleeding) Warfarin(↑risk of bleeding)	Aluminum hydroxide (↓Ticlopidine level) Aspirin (↑bleeding) Calcium (↓Ticlopidine level) Carbamazepine (↑CBZ toxicity) Cimetidine (↑bioavailability) Cyclosporine (↑CsA level) Digoxin (+/- oral digoxin level) Magnesium oxide (↓Ticlopidine level) Omeprazole (↑omeprazole bioavailability) Phenytoin (↑risk of phenytoin toxicity) Theophylline (↑theophylline toxicity) Warfarin (↑bleeding)	Anticoagulants(increased risk of bleeding) Aspirin (↑bleeding) Atorvastatin(↓ antiplatelet activity of clopidogrel) COENZYME Q10(↓effectiveness of anticoagulants) Nsaids (↑risk of bleeding) PAPAYA (↑risk of bleeding) Phenytoin (↑risk of phenytoin toxicity) Tamoxifen(↑risk of tamoxifen toxicity) Vitamin A(↑bleeding)
健保給付規定	如用於抗血小板凝集，以每日一粒為原則	1.限無法忍受 aspirin 或對 aspirin 有禁忌而需使用抗血小板製劑之病患使用(88/09/01)。 2.原則上本類製劑與 acetylsalicylic acid 不宜合併使用，僅於冠狀動脈支架植入術後三個月內，得依病情需要合併使用。申報費用時須註明放置支架(stent)之日期	1.限無法忍受 aspirin 或對 aspirin 有禁忌而需使用抗血小板製劑之病患使用(88/09/01)。 2.原則上本類製劑與 acetylsalicylic acid 不宜合併使用，僅於冠狀動脈支架植入術後三個月內，得依病情需要合併使用。申報費用時須註明放置支架(stent)之日期

## 參考資料：

Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients (Cochrane Review). Reviewer(s): Hankey GJ; Sudlow

CLM; Dunbabin DW. Review Group: Cochrane Stroke Group; *The Cochrane Database of Systematic Reviews*; Substantively amended: 24 August 1999; unmodified this issue. (AN: **CD001246**)



## Ribavirin ( Robotrol<sup>®</sup> ) 200mg/cap

宋承恩 藥師

Ribavirin 為一合成的嘌呤核苷酸化合物，結構類似 Neucleoside guanosine，在體外試驗中能表現出對抗某些 RNA 病毒與 DNA 病毒的活性；包括呼吸道融合性病毒 (RSV)、副流行性感冒病毒 (PIV)、流行性感冒病毒 (IV)、漢他病毒 (HV)、拉沙病毒 (LV)等。

Ribavirin 的作用機制還不清楚，抗病毒之活性係藉由抑制病毒蛋白質之合成，其作用機轉可能是與病毒形成訊息 RNA(m-RNA)之一的胺基酸 Guanosine 產生競爭作用，干擾酵素的作用，使之無法完成甲基化 (Methylation)，而破壞病毒蛋白質的構造，達到抑制的作用。

Ribavirin 的生體可用率約為 64%，口服吸收後 3 小時可達血中最高濃度，只有少許的 Ribavirin 會經由肝臟 P450 酵素代謝，因此，受到 P450 酵素干擾的機會相當輕微，Ribavirin 的半衰期約為 298 小時。

在臨床上，Ribavirin 最初用於治療嬰兒呼吸道融合細胞病毒(respiratory syncytial virus)感染或用來治療流行性感冒等上呼吸道病毒感染之疾病，漢他病毒造成的出血熱及拉沙病毒造成的拉沙氏熱；此外，1990 年代初期的研究發現，ribavirin 可以降低慢性 C 型肝炎病人的血中 ALT 值，但對血中病毒的濃度沒有作用，較晚期的研究則發現，如果在 interferon  $\alpha$ 2a 或  $\alpha$ 2b 治療當中增加使用 ribavirin，無論 6 或 12 個月的治療期間與治療後反應率都可以明顯的改善。因此，這種組合療法目前被廣泛的使用。根據 2001 年衛生署對 ribavirin 200mg 膠囊所核准的適應症為與 interferon- $\alpha$ (干擾素)併用來治療 C 型肝炎。而最近全球因冠狀病毒引起的嚴重急性呼吸道症候群 (SARS)，其治療也是以本品為首選藥物。

目前市面上 Ribavirin 製劑有口服、注射、鼻腔或口腔吸入劑等劑型，治療呼吸道融合性病毒所造成的病毒性肺炎主要是以吸入方式來治療，但對 SARS 病患卻使用口服膠囊而

不以吸入劑，因 SARS 病患往往需使用呼吸器，而吸入劑與呼吸器同時使用時，其沉澱物會影響呼吸器之安全及效益，同時也易造成病毒之擴散，另外注射劑則使用於嚴重感染且無法吞服口服藥之病患。

以口服或針劑投予 Ribavirin 後可能產生的副作用包括貧血及因貧血產生之心臟及肺臟副作用，心臟方面副作用包括心律不整(以心搏變慢為主)、低血壓、毛地黃鹼毒性症狀、及心跳停止；肺臟方面副作用如呼吸困難、肺部浸潤、肺組織炎、及化學性肺炎。經由呼吸道投予 Ribavirin 後，一般以現存之呼吸道問題急劇惡化之不良反應表現，此外亦有心臟血管及血液學方面等副作用，心臟血管副作用如前述；血液學方面副作用為貧血(可逆性)、網狀細胞增生；另外，也有病例報告發現接受 ribavirin 吸入性治療長達 1-2 週之病患曾有發生溶血性貧血之現象，一般在停用 Ribavirin 4-8 週後恢復正常。

Ribavirin 使用時必須留意： 1. 具有先前已存在的嚴重心血管病史，包括先前的六個月中曾發生不穩定或未受控制的心血管疾病。 2. 異常血色素疾病 (如：地中海貧血、鐮刀型貧血)。 3. 嚴重的身體虛弱狀況，包括長期腎衰竭或肌酸酐清除率小於 50ml/min。 4. 懷孕、計劃懷孕或可能發生懷孕的男女也需注意 (可能有致畸胎性，因此，ribavirin 的懷孕用藥分級為 X)。

治療慢性 C 型肝炎口服 Ribavirin 之建議劑量為每日 1-1.2 公克，分兩次給予共治療 24-48 週，並與 interferon 合併使用；若與 peginterferon alfa-2b 合併使用時，則為每日 800 毫克分兩次給予。至於治療 SARS 之起始劑量可一次給予 200 毫克，之後十天的維持劑量為體重超過 75 公斤者每日 1200 毫克(一天兩次，每次 600 毫克)，體重不超過 75 公斤者每日 1000 毫克(上午每次 400 毫克，下午每次 600 毫克)，建議用餐後服用。

### 參考資料：

MICROMEDEX<sup>®</sup> Healthcare Series, Thomson MICROMEDEX,

Greenwood Village, Colorado (Edition expires [2002/08/15]).