

新型抗血小板藥物 - Ticagrelor

劉佳美 劉人瑋

急性冠心症(Acute coronary syndrome, ACS)的病因與動脈硬化的斑塊破裂啟動一連串凝血機致有關，其中以血小板的活化和聚集為主，因此抗血小板藥物是ACS的主要治療藥物之一，目前以阿斯匹靈及clopidogrel為主。但是clopidogrel需要經過肝臟代謝為活性成分，作用起始時間較長，且部分患者的血小板抑制

效果不佳。近來已發展出新型的抗血小板藥物，提供更穩定的血小板抑制效果，作用起始時間更快，不受到肝臟酵素代謝影響。Ticagrelor (Brilinta)是近年來新發展的抗血小板藥物，與clopidogrel同樣作用於P2Y₁₂接受體，但是在作用機轉、藥物動力學及臨床實驗的效果與clopidogrel有明顯差別，將在下文中簡介。

作用機轉

Ticagrelor化學結構不同於clopidogrel，屬於環戊基三唑嘧啶類(cyclopentyl-triazolopyrimidines, CPTP)。Ticagrelor不須經過肝臟代謝即有活性，但是代謝物AR-C124910XX同樣具有拮抗P2Y₁₂接受體的作用。不同於clopidogrel，ticagrelor對血小板的抑制作用是快速且可逆的，與ADP競爭不同的P2Y₁₂接受體區段。

ADP與P2Y₁₂接受體的核心區段結合，而ticagrelor與P2Y₁₂接受體在血小板穿膜區蛋白的1,2,7區段結合，阻斷ADP引起的接受體構型改變及後續的G-蛋白活化，使P2Y₁₂接受體處於不活化的狀態。在體外試驗中，ticagrelor的接受體親和性相當於prasugrel活性代謝物的87倍，與P2Y₁₂接受體結合達到平衡狀態的時間也顯著較短。

抗血小板效果

Ticagrelor抑制血小板的效果與劑量相關，在健康受試者投與劑量少於30毫克，抑制血小板作用並不明顯，一天投與兩次，抑制血小板效果較為穩定。在健康受試者投與每日一次大於300毫克，或每日二次每次大於100毫克，血小板抑制效果比clopidogrel穩定。

Ticagrelor在冠心症病人的血小板抑制效果較clopidogrel快速，給與起始劑量30分鐘後，ticagrelor組達到血小板抑制的比例顯著高於clopidogrel組(41%與8%)。Ticagrelor達到最大治療效果的時間平均為2.0小時，clopidogrel則是7.8小時。

停藥後4至72小時作用減緩速度ticagrelor為-1.4%/hr，clopidogrel為-0.48%/hr。

在冠心病病人，不論對clopidogrel的反應如何，給與ticagrelor後血小板抑制效果都顯著優於clopidogrel。在clopidogrel反應不佳的病人，給與ticagrelor後血小板凝集達到顯著的抑制，給與最後一次

維持劑量4小時後，75%的病人血小板凝集功能仍然比基線數值低30%以上，clopidogrel組只有13% ($p < 0.05$)。

Ticagrelor不須經過肝臟代謝活化，在不同CYP2C19基因型的受試者，ticagrelor的血小板抑制效果並沒有顯著差別，clopidogrel則會受到影響。

藥物動力學

吸收與分佈：Ticagrelor的生體可用率為36%，達到最高血中濃度 (Cmax) 的時間平均為1.5小時，分佈體積 (Vd) 為87.5L，蛋白質結合率相當高 (>99.7%)，排除半衰期約為7小時。食物對吸收沒有明顯影響，空腹或飯後服用影響不大。

代謝與排除：Ticagrelor經過CYP3A4和CYP3A5代謝後，產生具活性的AR-C124910XX，其他仍有十種代謝產物，但投與ticagrelor後血液中仍以原型藥物和AR-C124910XX為主。Ticagrelor的排除主要經過肝臟代謝，AR-C124910XX則是經過膽道排除。給予健康受試者單一劑量200毫克帶有放射性標記的ticagrelor後，在糞便偵測到58.7%的放射活性，在尿液中偵測到26.5%的放射活性，經過96小時

後糞便中放射活性消失，在尿液則是經過12小時。

特殊族群：腎功能不全 (肌酐清除率低於30 mL/min) 的族群，體內ticagrelor平均Cmax比正常腎功能族群低20%，活性代謝物AR-C124910XX的Cmax則是高出17%。由於血小板抑制效果並沒有顯著差異，不須調整劑量，但是血液透析的族群不建議投與ticagrelor。輕度肝功能不全 (Child-Pugh class A) 的族群，ticagrelor最大濃度比正常受試者高12%，AR-C124910XX則是高17%，但是與血漿蛋白結合率沒有顯著差異，因此血小板抑制效果沒有顯著差異，不需調整劑量。老年人 (年齡大於75歲) 體內ticagrelor及AR-C124910XX的濃度也高於一般人，但不需調整劑量。

藥物交互作用

由於ticagrelor的代謝主要經過CYP3A4，因此會顯著抑制CYP3A4的藥物，例如ketoconazole、clarithromycin、

ritonavir都不可以與ticagrelor並用。Diltiazem、erythromycin、fluconazole也有抑制CYP3A4的作用，但是影響程度

中等，仍然可以與ticagrelor並用。會顯著提升CYP3A4的藥物，例如rifampin、dexamethasone、carbamazepine、phenytoin，會降低ticagrelor血中濃度及效果，因此不建議並用。

Ticagrelor本身是p-glycoprotein的受質，同時具有微弱的抑制效果，並用經

p-glycoprotein排除且治療區間狹窄的藥物（例如digoxin、cyclosporin）可能會造成血中濃度上升，產生不良反應或毒性，因此並用ticagrelor時需要監測藥物血中濃度。不同於clopidogrel，合併使用離子幫浦抑制劑（proton pump inhibitor; PPI）並不會影響ticagrelor血小板抑制效果。

臨床效果

在PLATO (PLAtelet inhibition and patient Outcome) 研究中，直接比較ticagrelor和clopidogrel在急性冠心症病人，預防心血管事件和死亡的效果。PLATO是雙盲 (double-blind)、雙虛擬 (double-dummy)、多中心的隨機分派研究，總共收納18,624位病人，實驗組口服ticagrelor一天兩次，每次劑量90 mg；對照組口服clopidogrel每天一次，每次75 mg，兩組病人都有服用aspirin，研究時間為12個月。研究的主要複合終點 (primary composite endpoint) 是心肌梗塞、中風及死亡，ticagrelor組事件發生率顯著低於

clopidogrel組 (9.8%與11.7%；HR 0.84 [95% CI 0.77-0.92]； $p<0.001$)。死亡率方面，ticagrelor組也顯著低於clopidogrel組 (4.5%與5.9%；HR 0.78 [95% CI 0.69-0.89]； $p<0.001$)，但這項結果還需要進一步的研究加以佐證。在進行CABG的病人，ticagrelor組在手術前7天停藥，相較於clopidogrel組，心血管原因死亡率或整體死亡率的減少都有統計上顯著差異 (心血管原因死亡率ticagrelor 4.1%；clopidogrel 7.9%；HR 0.52 [95% CI 0.32, 0.85]) (整體死亡率ticagrelor 4.7%，clopidogrel 9.7%；HR 0.49 [95% CI 0.32, 0.77])。

安全性與副作用

在安全性終點，發生主要出血 (依據TIMI標準) 的事件率並沒有統計上的顯著差異 (ticagrelor 7.9%，clopidogrel 7.7%；HR 1.03 [95% CI 0.93-1.15])，在CABG相關的主要出血事件同樣沒有統計上的顯著差異 (ticagrelor 5.3%，clopidogrel 5.8%；

HR 0.94 [95% CI 0.82-1.07])。根據PLATO結果進行的次群組分析，年齡、腎功能、糖尿病、CYP2C19或ABCB1基因型、侵入性治療 (primary PCI或CABG)，ticagrelor和clopidogrel的出血機率並沒有統計上的差異。

在副作用方面，ticagrelor組發生呼吸困難的機率高於clopidogrel (Ticagrelor 13.8%，clopidogrel 7.8%; HR 1.84 [95%

CI 1.68-2.02])，但在PLATO的研究中，兩組病人心肺功能指數並沒有顯著差異。其他潛在副作用包括發生心律過慢、肌酐酸和尿酸上升。

適應症

Ticagrelor被核准使用於急性冠心症(包括ST波段上升、非ST波段上升以及不穩定心絞痛)病人，減少缺血性心血管事件的發生。在歐洲心臟醫學會 (European Society of Cardiology, ESC) 2011年版的非ST波段上升急性冠心症處理準則中，建議中度至重度風險病人使用ticagrelor

180 毫克的起始劑量，維持劑量90 毫克一天兩次，無論其原先的治療策略為何，且包含先前曾使用clopidogrel治療 (開始使用ticagrelor時應停用clopidogrel)之患者 (建議等級1，證據強度B)，合併使用阿斯匹靈 (劑量每天75~100 毫克，每日劑量超過100 毫克會降低ticagrelor藥效)。

結語

急性冠心症預防再次發生缺血性心血管事件是很重要的治療目標，現有的prasugrel及clopidogrel都要經過代謝才有活性，ticagrelor本身具有藥理活性且抗血小板的效果起始較快，維持效果也比較

穩定，抗血小板效果更強卻沒有增加出血風險，與離子幫浦抑制劑也沒有交互作用，可以提供冠心症病人更方便且更有效的治療。對於進行冠狀動脈繞道手術的病人，ticagrelor也是相當安全且有效的選擇。

附表：口服抗血小板藥物比較

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
分類	Thienopyridine	Thienopyridine	Triazolopyrimidine
可逆性	不可逆	不可逆	可逆
活化	原形藥物，受代謝影響	原形藥物，不受代謝影響	本身具有藥理活性
作用起始*	2-4小時	30分鐘	30分鐘
持續時間	3-10天	5-10天	3-4天
手術前停藥時間	5天	7天	5天

*達到50%血小板凝集抑制