

# 新藥介紹-Prasugrel

陳冠韡 柯榮川

## 一. 前言

衛生福利部統計去年國人死因前三名為惡性腫瘤、心臟疾病、肺炎，並且死亡人數有上升之情形，其中心臟疾病死亡人數上升4.5%<sup>1</sup>。心血管疾病中，不論動脈粥狀硬化的致病機轉或急性血栓形成均涉及血小板，間接證實了抗血小板藥物在血管疾病中的重要角色，因此，抗血小板的治療不斷發展改新，重點在於最佳化抗血小板治療以利患有血管疾病及接受血管手術的病患<sup>2</sup>。

根據研究顯示，接受血管重建（Percutaneous coronary intervention, PCI 或 Coronary artery bypass graft, CABG）的急性冠狀動脈症候群（Acute coronary syndrome,

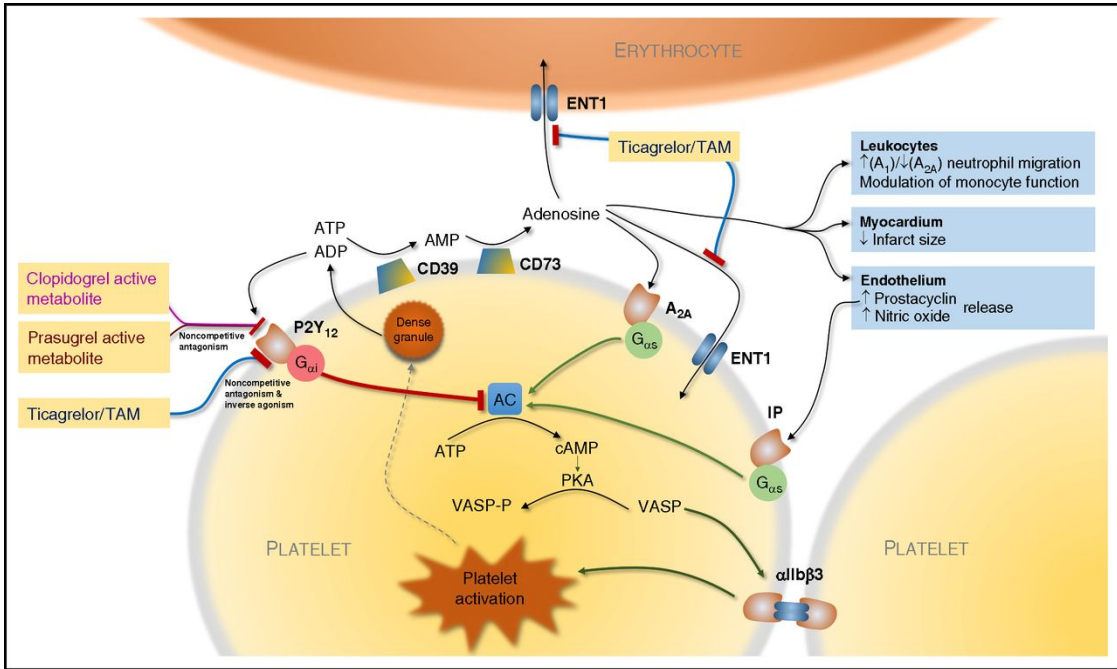
ACS）病患，其使用雙重抗血小板藥物（Dual Antiplatelet Therapy, DAPT）：Aspirin合併P2Y<sub>12</sub>抑制劑，可減少缺血性事件及支架血栓形成<sup>3</sup>。DAPT通常是使用Aspirin及Clopidogrel，Clopidogrel為一前驅藥，需透過體內CYP 2C19將其代謝為活性產物，然而，某些族群具有CYP 2C19的基因多型性或是服用抑制CYP 2C19的藥品都會造成抗血小板的效果降低，此時可改用與Clopidogrel相似的Prasugrel，新的ADP P2Y<sub>12</sub>抑制劑，在體內經過水解和CYP 2B6, 3A4的氧化作用成為活性代謝產物，因此並不會與Clopidogrel一樣會有抗血小板效果降低的狀況<sup>3</sup>。

## 二. Prasugrel作用機轉

Aspirin, Thienopyridines, Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors 在患有冠心病患者的治療與預防上扮演著極重要的角色，Prasugrel為第三代的Thienopyridines，作用為腺嘌呤核苷二磷酸（Adenosine diphosphate, ADP）P2Y<sub>12</sub>受體的抑制劑，與Clopidogrel相似都必須經肝臟轉化成活性代謝物，其活性產物會不可逆抑制ADP P2Y<sub>12</sub>受體而達到抗血小板作用<sup>4</sup>。

當血小板活化後緻密顆粒（Dense granules）會釋放出Adenosine triphosphate

（ATP）和ADP，ADP結合P2Y<sub>12</sub>後透過鍵結Inhibitory G protein  $\alpha$  subunit(G $\alpha$ i)來減少Vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP)的磷酸化，進而增加glycoprotein IIb/IIIa complex ( $\alpha$ IIb $\beta$ 3) 對纖維蛋白原的親和力並活化後續血小板凝集反應<sup>4</sup>(圖一)。因此血小板的P2Y<sub>12</sub>成為了抗血小板治療中一個重要的標靶，而本文所提之Prasugrel 正是能夠非競爭性結合ADP P2Y<sub>12</sub>受體而抑制由ADP所調節之Glycoprotein IIb/IIIa complex來減少血小板凝集。



圖一、口服P2Y12抑制劑作用機轉圖<sup>5</sup>

### 三. 適應症及用法用量

適用於需要冠狀動脈介入性治療(PCI)的急性冠狀動脈症候群(ACS; 不穩定型心絞痛(UA)、非ST段上升之心肌梗塞(NSTEMI)或ST段上升之心肌梗塞(STEMI))<sup>6</sup>。

美國FDA核准建議用法用量<sup>7</sup>: 起始劑量為60mg立即服用, 最晚需於PCI後一小時內服用; 維持劑量則為10mg 每日一次(合併Aspirin), 然而, 當STEMI患者在使用纖維蛋白特定血栓溶解劑(Fibrin-specific thrombolytic)治療後的24小時後再進行PCI也可以給予起始劑量。對於體重較輕的族群(<60kg)因其使用Prasugrel之出血機率較高, 建議維持劑量應5mg每日一次。劑量

轉換部分, 若病患欲從Clopidogrel轉換為Prasugrel, 須於最後一次服用Clopidogrel 24小時後開始服用Prasugrel 10mg每日一次或者先給予60mg的起始劑量, 再於24小時內給予10mg的維持劑量, 每日一次。劑量調整方面, 雖然在肝、腎功能不良病患不需調整劑量, 但中度至重度腎功能不良患者以及嚴重肝功能不良(Child-Pugh class C)患者使用上需注意其出血風險增加。

根據日本臨床試驗之台灣仿單建議用法用量<sup>8</sup>: 因台灣核准劑量為5mg及3.75mg, 故使用上劑量建議為: 建議起始劑量20mg, 維持劑量則3.75mg每日一次。對於體重較輕族群的定義則下降為<50kg。

#### 四. 不良反應與注意事項<sup>7,8</sup>

常見不良反應 (1-10%) 包括心血管疾病：高血壓 (8%)、低血壓 (4%)、心房顫動 (3%)、心跳過緩 (3%)、周邊水腫 (3%)；中樞神經系統：頭痛 (6%)、頭暈 (4%)、疲勞 (4%)、非心因性胸痛 (3%)；內分泌及代謝系統：高膽固醇血症 ( $\leq 7\%$ )、高脂血症 ( $\leq 7\%$ )；腸胃道方面：噁心 (5%)、腸胃道出血 (2%)；血液腫瘤方面：白血球減少 (3%)、出血 (2%)、貧血 (2%)；呼吸系統：鼻出血 (6%)、呼吸困難 (5%)、咳嗽 (4%) 等。上市後曾有罕見 (<1%) 的不良反應報告，如：肝功能檢查異常、血管水腫、血腫、有症狀的顱內出血、血小板減少症、血栓性血小板低下性紫斑症等。

美國FDA加框警語 (Boxed warning)<sup>7</sup>：

1. 出血：可能導致嚴重甚至致命的出血情形，對暫時性腦缺血 (Transient ischemic attack, TIA)、中風或活動病理性出血患者禁用，導致出血的其他危險因子包含體重 <60kg、有出血傾向 (例如：近期創傷、手術、復發性腸胃出血、活動性消化性潰瘍、嚴重肝功能不全、中至重度腎功能不良等) 以及合併使用會增加出血風險之藥物 (例如：Warfarin, Heparin, 纖維蛋白溶解治療、長期使用非類固醇消炎止痛藥等)，

若病患在使用Prasugrel情況下發生低血壓與接受過冠狀動脈血管攝影、PCI、冠狀動脈繞道手術或其他外科手術者，均應懷疑有出血情形，此時，建議盡可能控制出血並維持使用Prasugrel，否則在發生ACS後的最初幾週突然停用Prasugrel可能會增加發生心血管事件的風險。

2. 老年患者：當病患年紀高於75歲時，不建議使用Prasugrel，因其會增加致命和顱內出血風險且效益不明確，然而若預期用在高風險病患 (糖尿病或心肌梗塞病史) 身上有更大效益時，可以考慮使用Prasugrel。

3. 手術病患停藥時機：盡可能在病患進行任何手術前停用Prasugrel七天以上，尤其禁用於可能會進行緊急冠狀動脈繞道手術的病患。

台灣仿單注意事項<sup>8</sup>：

1. 出血：對於美國加框警語所提之易致出血的各風險因子與病症，要求醫師謹慎使用此藥、注意出血風險增加。

2. 老年患者：僅提醒醫師謹慎使用於老年病患，並觀察其使用狀況。

3. 手術病患停藥時機：在病患手術前停用Prasugrel十四天以上，手術後欲重新使用Prasugrel前請先確認手術部位已止血。

#### 五. 交互作用

Prasugrel在使用上會與某些藥品產生交互作用，列出下表藥品交互作用提供參考 (見

表一)。

Lexicomp交互作用等級	藥物	發生機轉
X ( 避免併用 )	Urokinase	可能加強Urokinase抗凝血作用。 ( 當Urokinase全身性給予時才有可能發生此交互作用 )
D ( 考慮調整藥物使用 )	Apixaban	可能加強Apixaban毒性或不良反應，特別是出血風險。
	Dabigatran	可能加強Dabigatran毒性或不良反應，特別是出血風險。
	Edoxaban	可能加強Edoxaban毒性或不良反應，特別是出血風險。
	Rivaroxaban	可能加強Rivaroxaban毒性或不良反應，特別是出血風險。
	Enoxaparin	可能加強Enoxaparin抗凝血作用。
	Heparin	可能加強Heparin抗凝血作用。
	Morphine	可能降低Prasugrel血中濃度，造成抗血小板作用下降。

## 六. 討論

當初，美國FDA核准Prasugrel上市前，主要參考TRITON-TIMI 38 ( 支持Prasugrel上市的主要研究 )，TRITON-TIMI 38為一雙盲研究，收納13608位患有ACS並計畫PCI的受試者(10074例中及高危不穩定心絞痛或NSTEMI和3534例STEMI)，將其隨機分成兩組，一組使用Prasugrel 60mg負荷劑量、10mg維持劑量；另一組使用Clopidogrel 300mg負荷劑量、75mg維持劑量，兩組均須合併使用Aspirin，主要療效指標為死於心血管因素，但不為致死性心肌梗塞或中風的死亡率，結果顯示使用Prasugrel的心血管死亡率顯著降低(風險比：0.82; 95%信賴區間：0.73-0.93; P=0.002)。在3146例糖尿病患者中，Clopidogrel組主要療效終點發生率17.0%；Prasugrel組主要療效終點發生率

12.2%，風險比0.70; P <0.001，顯示出Prasugrel於此族群有更優異的表現，另外，與Clopidogrel組相比下，Prasugrel的明確或可能的支架血栓形成率顯著降低，分別為68例(1.1%)和142例(2.4%)。然而，安全性指標也指出Prasugrel的致命性TIMI(Thrombolysis in myocardial infarction)大出血發生率(0.4%)顯著高於Clopidogrel(0.1%)，而其非致命性的出血發生率更高(風險比1.25; 95%信賴區間：0.87-1.81; P=0.23)。

其實，當年美國FDA審查Prasugrel時，Public Citizen ( 美國非營利的捍衛人民權益組織 ) 即寄信給美國FDA要求停止Prasugrel審查，所提出的要點如下：首先，TRITON-TIMI 38中設計Prasugrel劑量不當

，認為研究中Prasugrel 所使用的劑量效力為Clopidogrel的2.5倍，第二，Prasugrel的安全疑慮，包含所帶來的出血與癌症，在此研究中顯示Prasugrel的致命性出血風險都比Clopidogrel高，此結果還是已經排除高出血風險的患者所做出的，第三，對於Prasugrel

療效與安全性結果抱持懷疑，整體來說，Prasugrel雖在此研究中能減少心血管事件發生，但卻帶有出血風險增加<sup>11</sup>。期許對Prasugrel有更多進一步的研究，使其能在最佳利用下，將出血風險降至最低並評估在特殊族群使用下的療效與安全性概況。

表二、三種P2Y12抑制劑的比較<sup>12, 13</sup>

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
分類	Thienopyridines	Thienopyridines	Triazolopyrimidine
可逆性	不可逆	不可逆	可逆
活化	前驅藥，受代謝限制	前驅藥，不受代謝限制	不須經代謝即為活性藥物
起始作用時間	2-4小時	30分鐘	30分鐘
藥品作用時間	3-10天	5-10天	3-4天
手術前停藥天數	5天	7天	5天
頻次	每日一次	每日一次	每日兩次
藥物基因體變異	有	無	無
與質子幫浦抑制劑有交互作用	可能	無	無

## 七. 參考資料

1. 衛生福利部107年國人死因統計
2. Nicholas B Norgard, Mazen Abu-Fadel. Comparison of prasugrel and clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Vasc Health Risk Manag. 2009; 5: 873–882.
3. Shreya Patel. Comparison of Clopidogrel and Prasugrel for Prevention of Ischemic Events in Acute Coronary Syndrome. American College of Cardiology. Jun 22, 2017.
4. Dominick Angiolillo, Dr. Davide Capodanno, Dr. Corrado Tamburino, FESC. Update on novel P2Y12 inhibitors: Focus on Prasugrel, Ticagrelor, Cangrelor and Elinogrel. e-Journal of Cardiology Practice. Vol. 8, N° 22 - 10 Feb 2010.
5. William A. E. Parker, Robert F. Storey. Ticagrelor: agonising over its mechanisms of action. Blood. 2016, 128:2595-2597.
6. 衛生福利部食品藥物管理署西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢-Prasugrel
7. Uptodate-Prasugrel
8. Prasugrel台灣仿單

9. Lexicomp-Prasugrel
10. Stephen D. Wiviott, M.D., Eugene Braunwald, M.D., et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357:2001-2015.
11. Public Citizen- Letter Urging the FDA to Halt its Review of Prasugrel (Effient).
12. Biotransformation and Mode of Action of Clopidogrel, Prasugrel and Ticagrelor Schomig AS. *New Eng J Med* 2009; 361(11): 1108-1111.
13. James J Nawarskas Stanley S Snowden. Critical appraisal of ticagrelor in the management of acute coronary syndrome. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2011:7.