



藥訊

Ten-Chan Medical group

健康、真愛、天成心

出版單位：藥劑科
聯絡電話：
4629292-22525

期別 No.10206

淺談新型抗凝血劑

壹、前言

臨床上常用 warfarin 作為預防心房顫動病人中風的用藥，但 warfarin 不僅與許多藥品、食物產生交互作用，病人也需定期回診抽血檢測 INR (international normalizedratio)，造成使用上的不便。最新發展的口服抗凝血劑包括直接凝血酶抑制劑 dabigatran 和直接抑制 Xa 因子的 apixaban、rivaroxaban 等，因為沒 warfarin 的許多瑕疵，可望能滿足當前治療選擇上的需求。

貳、作用機轉

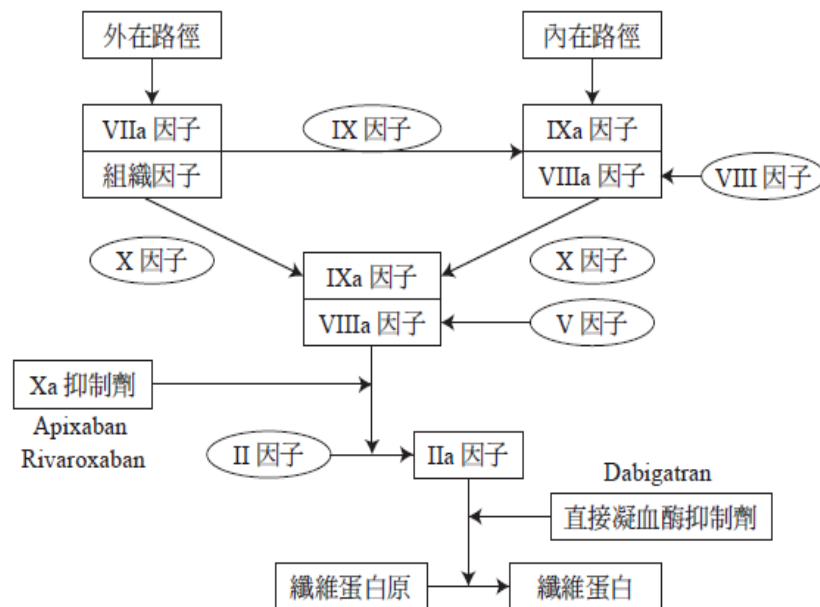
1. Rivaroxaban

Rivaroxaban 的作用機轉為直接抑制凝血因子 Xa，而凝血因子 Xa 為凝血反應 (Coagulation Cascade) 中重要的關鍵點，因為它可以同時被外在 (extrinsic) 與內在路徑 (intrinsic pathway) 活化。凝血過程中，凝血因子 Xa 會結合血小板表面上被活化的凝血因子 V 後形成 prothrombinase 複合物，此複合物會使 prothrombin (凝血因子

II)轉變成 thrombin(凝血因子 IIa)，而每個凝血因子 Xa 估計可催化產生將近 1000 個以上的 thrombin 的分子。

2. Dabigatran、apixaban

Dabigatran 為直接抑制 thrombin，而 thrombin 對於凝血作用的放大和 fibrin 的形成扮演重要的角色。Thrombin 抑制劑不僅可抑制被活化和與 fibrin 結合狀態的 thrombin，亦可預防凝血反應中的自我回饋和 fibrinogen 轉換成 fibrin，進而阻止血栓擴大。



圖一：新型口服抗凝血劑在凝血連鎖反應的作用位

http://pharm.cch.org.tw/paper/pdf/66_1.pdf

參、新型抗凝血劑與 Wafarin 的比較

1. 自 2009 年開始 dabigatran、rivaroxaban 和 apixaban 陸續通過第三期藥物試驗，這三個都是多中心、跨國性、隨機對照的大型研

究，總共超過五萬名使用者，證實其療效及安全性，可望獲准在臨床使用。

2. 著名的新型口服抗凝血劑在防治心房顫動導致中風的三項大型試驗(圖二):

一、 RE-LY 試驗 52 The Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy trial : 抗凝血治療的里程碑。

二、 ROCKET AF 試驗 54 Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonists for the prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation。

三、 ARISTOTLE 試驗 55 The Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation trial。

	RELY Dabigatran 150mg/110mg bid	ROCKET-AF Rivaroxaban 20mg bid	ARISTOTLE Apixaban 5mg bid
試驗藥物商品名	Pradaxa	Xarelto	Eliquis
起始劑量調整	無	20mg,15mg*	5mg, 2.5mg**
控制組	Warfarin (INR 2-3)	Warfarin (INR 2-3)	Warfarin (INR 2-3)
試驗設計	開放性	雙盲	雙盲
收錄人數(人)	18113	14269	18201
參與國家(個)	44	45	39
追蹤時間(年)	2	1.94	1.8
平均年齡(歲)	72	73	70
收錄條件	一個危險因子	二個或二個以上危險因子	一個危險因子
CHADS2 平均	2.1	3.5	2.1
CHADS2 ≥ 3 (%)	30	87	32
Center TTR (%)	68	55	62
主要試驗終點	複合終點：中風/全身性栓塞	複合終點：中風/非中樞神經全身性栓塞	複合終點：中風/全身性栓塞
重大出血定義	血紅蛋白下降≥2 g/L 或輸血≥2 U或關鍵部位出血	1. 血紅素下降大於2mg/dl 2. 需要輸血 3. 危急性出血 4. 致命性出血	依據國際血栓與止血學會的定義

* CCr 30-49mL/min 起始劑量調整為每天15mg。

** 年齡(≥80), 體重(≤60kg), sCr(≥1.5 mg/dL) 起始劑量調整為每天2.5mg。

圖二：新型口服抗凝血劑三項大型試驗的比較表

<http://www.tsim.org.tw/journal/jour23-2/01.PDF>

3. 新型口服抗凝血劑在三項大型試驗的主要結果(圖三)

	RELY		ROCKET-AF	ARISTOTLE
與 warfarin 比較項目	Dabigatran 150mg bid	Dabigatran 110mg bid	Rivaroxaban 20mg bid	Apixaban 5mg bid
主要試驗終點效果	優效性	非劣勢效果	非劣勢效果	優效性
缺血性中風	減少	相同	相同	相同
出血性中風	減少	減少	減少	減少
重大出血	相同	減少	相同	減少
心肌梗塞	增加	相同	相同	相同
全因死亡率	相同	相同	相同	減少

圖三：三項大型試驗的主要結果

<http://www.tsim.org.tw/journal/jour23-2/01.PDF>

4. 新型口服抗凝血劑與 warfarin 的藥理特性比較(圖四)

性質	warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
作用標的	Vitamin K dependent coagulation factors	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa
給藥途徑	口服	口服	口服	口服
給藥間隔	每日一次	每日二次	每日一次	每日二次
半衰期	40小時	14-17小時	9小時	9-14小時
藥物達尖峰時間	72-96小時	2小時	3小時	3小時
生體可用率	>99%	3-7% (爲 prodrug)	80-100%	50%
血漿蛋白結合	99%	35%	> 80%	> 50%
藥物交互作用	CYP2C9,1A2,3A4	P-glycoprotein inhibitors	Potent CYP3A4 & P-glycoprotein inhibitors	Potent CYP3A4 & P-glycoprotein inhibitors
腎臟排除	92%	80%	66%	25%
藥物監測	INR 調整	不需要	不需要	不需要
解毒劑	Vitamin K	無	無	無

圖四：口服抗凝血劑的比較

<http://www.tsim.org.tw/journal/jour23-2/01.PDF>

肆、新型抗凝血劑的缺失

劑量是決定成功與否的關鍵，抗凝血劑預防中風的效果愈好，其出血副作用就愈多，即 trade-off（在不可同時得兼的條件下的平衡）這是普遍接受的觀念，反之劑量不足預防中風的效果就不理想，新型口服抗凝血劑在腎功能不全的劑量需要調整，所以劑量的選擇是決定新型抗凝血劑研究成敗的重要因素。（圖五）

藥物	口服劑量
Dabigatran	CCr >30mL/min: 150mg bid CCr 15-29mL/min: 75mg bid CCr <15mL/min: not recommended
Rivaroxaban	CCr ≥ 50mL/min: 20mg daily CCr 30-49mL/min: 15mg daily CCr <30mL/min: excluded from ROCKET AF
Apixaban	5 mg bid Dose adjusted to 2.5mg bid based on age (≥ 80), Wt (≤ 60kg), sCr (≥ 1.5 mg/dL) in ARISTOTLE, CCr <25mL/min excluded

圖五：新型口服抗凝血劑在腎功能不全的劑量調

<http://www.tsim.org.tw/journal/jour23-2/01.PDF>

伍、結論

warfarin 作為一個歷經多年驗證的老牌抗凝血劑，對於瓣膜性心臟病和瓣膜置換後的病人仍是唯一選擇。臨床醫生出於各種臨床情況和藥價因素的考慮，可能不會很快改用這些新型抗凝血劑。對於多年以來在使用 warfarin 期間 INR 一直控制得很好的患者而言，可能沒有必要改用新的抗凝血劑，同時 warfarin 對下列病人仍然是合理有效的選擇：

- (一) 服用新型口服抗凝血劑仍舊發生栓塞事件者
- (二) 服藥順從性不佳的病人
- (三) 腎功能不好的病人(在 CCr<15 的病人 warfarin 仍是唯一選擇)
- (四) 新型口服抗凝血劑雖和 warfarin 多由肝臟代謝，雖無肝毒性，但在已造成凝血障礙的肝病變應避免使用，嚴重肝衰竭兩

者皆不適用。

(五) 服用新型口服抗凝血劑無法耐受者，例如 dabigatran 常見消化不良的副作用(至少 11%)，因內含 tartaric acid 以利於在酸性環境吸收，較大劑量易造成消化道出血，所以耐受性略差，一年內有 15%停藥(warfarin 10%)。