



心房顫動抗血栓藥物治療的新進展 - Dabigatran 的角色

謝雅琪 林益卿

前言

心房纖維顫動(Atrial fibrillation, Af)為臨床最常見的心律不整，年紀越大發生率越高，其特徵為快速但無效的心房收縮，此不穩定的血行動力學改變易引起血栓的產生，甚至進一步造成遠處的栓塞及腦中風。根據CHADS2 score(C-H-A-D-S分別代表Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 , Diabetes mellitus 和prior Stroke or transient ischemia attack，有中風史者計2分，其餘4項各佔1分。總分0分表示低風險性、1分為中度風險性，2分以上則為高風險性)，評估Af引起中風的風險，如果大於等於2分，各國的治療指引皆建議開始使用抗凝血劑預防血栓引起之中風。長期以來我們一直在找尋安全又有效的抗凝血劑治療，由先前的實驗可得知clopidogrel併用aspirin的效果優於單用aspirin，但仍比不上warfarin；皮下注射idraparinux雖然效果優於warfarin但其出血風險也高出許

多；同樣也是thrombin抑制劑的ximelagatran效果和安全性都跟warfarin差不多，但卻有肝毒性，因此長期以來，已證實可降低近七成中風機率的warfarin皆為抗凝血劑的第一線選擇。而今，隨著科技的發展，也研發出許多抗凝血藥物，此篇針對2011年7月經衛生署核准使用在「預防非瓣膜性心房顫動患者發生中風與全身性栓塞」的dabigatran整理相關文獻資料加以討論。

抗凝血藥物在預防心房纖維顫動引起之中風上的運用

Warfarin的優缺點

Warfarin使用歷史悠久，臨床醫師使用經驗豐富，且預防Af引起的中風效果明顯，相關的研究數據也很充足，但仍有不少缺點，例如：warfarin因為經由肝臟代謝，易產生藥物或食物之間的交互作用。另外，最令臨床醫師擔心的是warfarin的出血風險，因而需要頻繁的抽血監測凝血功能，不但造成病人的不適與不便，也可能減低藥物順應性而使病人凝血指數(INR)較難控制於理想水平，曾有美國的研究指出，臨床上使用

1 彰化基督教醫院 家庭醫學科 住院醫師

2 彰化基督教醫院 家庭醫學科 主任

關鍵詞：Dabigatran, Atrial fibrillation, Stroke, Warfarin, Direct thrombin inhibitor



患者須符合下列條件之一：	排除標準：
(1) 曾發生中風或全身性栓塞	(1) 病人曾有嚴重心臟瓣膜疾病
(2) 左心室射出分率小於40%	(2) 14 天內發生中風
(3) 有症狀之心臟衰竭：收案前依紐約心臟協會衰竭功能分級為第二級或以上	(3) 收案前的6個月內發生嚴重中風
(4) 年齡75歲(含)以上	(4) 有增加出血風險的情況
(5) 年齡介於65歲至74歲且合併有糖尿病、高血壓或冠狀動脈疾病	(5) 肌酸酐清除率小於 30 mL/min
	(6) 活動性肝病和懷孕

warfarin，因無法適當控制INR值，實際上只能降低Af病人35%的缺血性中風機率(Stroke. 2006; 37: 1070-4.)，而非理想中的60-70%。

Dabigatran

Dabigatran etexilate (Pradaxa®) 為新一代的口服抗凝血劑，於2010年10月經美國食品及藥品委員會(FDA)核准使用於深部靜脈栓塞以及心房纖維顫動的病人，2011年3月ACCF/AHA/HRS(美國心臟學院基金會/美國心臟協會/美國心律學會)也發表更新2006年版預防Af病人發生血栓性栓塞的診療建議指引，針對陣發性至永久性心房顫動病人且具中風或全身性栓塞風險因子者，若沒有人造心臟瓣膜或血流力學上有意義的瓣膜疾病、嚴重腎衰竭(Ccr<15 ml/min)或末期肝臟疾病(基準點凝血功能受損)，建議可使用dabigatran作為替代warfarin預防中風與全身性栓塞之另一選擇(建議強度 class I，證據等級為B)。而2012年6月正式納入台灣全民健保給付的適應症為「預防非瓣膜性心房顫動患者發生中風與全身性栓塞

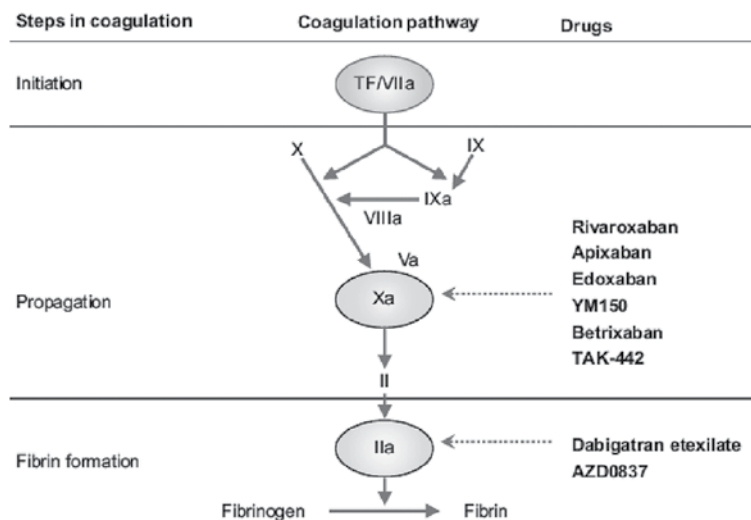
」，且須符合上述表列條件。

Dabigatran為thrombin的直接抑制劑，佔據thrombin的活性位後阻止thrombin將fibrinogen活化成fibrin，除了抑制自由態thrombin(unbound thrombin)的活性，dabigatran也能抑制已經和fibrin作用的thrombin(fibrin-bound thrombin)，比只能抑制自由態thrombin的低分子量肝素效果還好，其作用在凝血路徑的下游，可阻止血栓的形成及已形成血栓的進一步擴展(圖一)。

Dabigatran etexilate經口服在小腸吸收後，約只有6-7%的生物可利用率，吸收後在血清中會轉化為有活性的dabigatran，其藥物成分均勻的包覆在酸性微粒上(tartaric acid core)可幫助藥物的吸收率，同時使用質子幫浦抑制劑並不影響藥物的效果或安全性，但可能也因此造成胃部不適及增加腸胃出血的風險。此藥物主要經由腎臟代謝(80%)，因此在腎功能異常的患者需要調整劑量，Ccr介於30~50 mL/min的患者藥量應考慮降低至一天兩次110mg的dabigatran etexilate，Ccr介於15~30 mL/min的患者



圖一 Dabigatran之作用機轉



藥量則需減半至一天兩次75mg，Ccr小於15 mL/min或接受透析的病人則不建議使用(台灣健保規範Ccr<30ml/min者即不建議使用)。藥物的半衰期約12到17小時，因此建議服用頻率為一天兩次。此外，藥物不經由肝臟的cytochrome P450 isoenzyme代謝，因此藥物之間的交互作用較少，但在嚴重肝功能異常已影響到凝血功能的患者，藥物仿單上也不建議使用此藥。除此之外，某些特定藥物包括 verapamil, dronedarone, amiodarone, quinidine和ketoconazole會抑制P-glycoprotein而減少dabigatran被排出的量，進而提高其在血清中的藥物濃度，如果腎功能較差的患者(Ccr 30~50 mL/min)同時使用較強的P-glycoprotein inhibitor(如dronedarone或ketocanazole)，則建議藥量減半至一天兩次75mg，腎功能更差者

則不建議併用藥物；相反的，會促進P-glycoprotein的rifampin則會降低dabigatran在血清中的濃度。

目前可用來監測dabigatran抗凝血功能的方法包括敏感度最高的為thrombin clotting time(TT)，其次為ecarin clotting time(ECT)，再來才是aPTT，可惜的是，前兩者在一般的實驗室還無法常規使用，後者則無法精確定量出藥物的抗凝血作用。而根據研究結果dabigatran不需要常規的監測凝血功能，和使用warfarin比起來，雖然不用藉由抽血監測PT(INR)的值而去調整藥物劑量，但另一方面也有其潛在的風險，因為在發生較嚴重的出血事件時，相較於warfarin過量可給vitamin K，heparin過量可給protamine，此藥物並沒有解藥。在服用dabigatran過量造成的輕微出血可先嘗試加壓止血，大量失血



造成的血小板低下或患者長期併用抗血小板藥物可考慮使用血小板濃厚液(platelet concentrate)，但要注意新鮮冷凍血漿(fresh-frozen plasma)並無法逆轉dabigatran造成的抗凝血效果，如果上述的方法都效果不彰時可考慮血液透析，將分子量小的dabigatran過濾出體外，平均兩小時可過濾出體內六成的藥物。預定接受侵襲性治療的病人建議依據腎功能調整停藥時間，Ccr ≥ 50 mL/min的病人接受常規手術建議至少停藥24-48小時，但年紀大、接受大手術、預期出血量較多、脊椎穿刺、Ccr < 50 mL/min、合併服用其他抗凝血或抗血小板藥物的患者則建議至少停藥3到5天。另外，由於此藥物易潮解，需存放於原包裝中。

Dabigatran的臨床試驗

針對Dabigatran在臨床上的使用比較，主要有以下幾項較大型的臨床試驗：

- (1) 針對預防心房顫動引發的腦中風及全身性栓塞主要為RE-LY(Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial；
- (2) 針對預防深部靜脈栓塞的試驗則有和皮下注射Enoxaparin比較的RE-MODEL、RE-NOVATE、RE-MOBILIZE、RE-NOVATE II；
- (3) 治療深部靜脈栓塞的試驗則為和warfarin比較的RE-COVER trial。

RE-LY trial：此臨床試驗分析了來自44個國家，951個醫學研究中心，總共

18,113位同時有心房顫動及一項以上中風危險因子的受試者，隨機分為三組：(1) 使用warfarin並將凝血指數(INR)控制於理想水平2.0-3.0；(2) 每天服用兩次110毫克dabigatran；(3) 每天服用兩次150毫克dabigatran。在不同劑量的dabigatran組可做到雙盲，但在warfarin及dabigatran兩組間，因前者需要抽血監測凝血功能，因此無法做到雙盲測試。此臨床試驗平均治療期為2年，主要療效指標為預防中風或全身性栓塞事件的功效，安全性的主要指標則為出血性中風，其他的次要指標則包括心肌梗塞、全死因年發生率、及各項出血事件（重大出血、腸胃道及顱內出血）(如表一)。使用warfarin的患者平均有64%的時間其INR控制在目標內，在主要療效指標，每日2次dabigatran150毫克或110毫克的效果均不比warfarin差；和warfarin相比，dabigatran 150毫克組能減低中風風險及全身性栓塞達35%；重大出血事件和warfarin無統計學上的差異；輕微增加心肌梗塞的機率，但未達統計學差異；增加腸胃道出血機率高達50%；另外，dabigatran 110毫克組所引致的中風及全身性栓塞機率與warfarin治療的效果差不多，但能減少重大出血事件的風險達20%；dabigatran 150毫克組及110毫克組均能減低出血性中風分別達74%及69%的機率；三組受試者在全死因的死亡率則無統計學上的差異。對於降低出血風險的原因，有學者



提出可能是因為warfarin對凝血路徑中有較多步驟的干擾(inhibiting factor II, VII, IX, X, and protein C, S)，相對的dabigatran則是單純的去抑制thrombin，對於其他的凝血機制干擾較少。

在RE-LY試驗中針對其中的326位日本籍受試者去做分析發現，不管在中風、全身性的栓塞事件甚至是各項出血事件上日本籍的受試者和原本的試驗統計結果差不多。另外，依據健保藥物小組會議參考資料，彙整台灣13個醫學中心，共計355位病人參與RE-LY試驗，數據分析顯示台灣族群與整體族群在中風或全身性栓塞綜合指標以及重大出血事件年發生率的表現型態有不一致的現象，唯受試人數不多，因此仍需更多資料及長期追蹤療效與安全性。

表一 RE-LY試驗的主要結果

試驗終點	Warfarin	一天服用兩次Dabigatran 150 mg			一天服用兩次Dabigatran 110 mg		
	(%/年)	(%/年)	和warfarin比的相對風險	P 值	(%/年)	和warfarin比的相對風險	P 值
中風或全身性栓塞	1.71	1.11	0.65	<0.001	1.54	0.90	0.30
出血性中風	0.38	0.10	0.26	<0.001	0.12	0.31	<0.001
心肌梗塞	0.64	0.81	1.27	0.12	0.82	1.29	0.09
全死因年發生率	4.13	3.64	0.88	0.051	3.75	0.91	0.13
重大出血事件	3.57	3.32	0.93	0.32	2.87	0.80	0.003
腸胃道出血	1.02	1.51	1.5	<0.001	1.12	1.10	0.43
顱內出血	0.74	0.30	0.4	<0.001	0.23	0.31	<0.001
輕微出血事件	16.37	14.84	0.91	0.005	13.16	0.79	<0.001

結論

Dabigatran為新一代的抗凝血藥，我國衛生署於2011年7月核准上市，2012年6月開始有條件給付。其主要作用為抑制thrombin的活性，進而減少血栓的形成，目前針對warfarin和dabigatran去比較在預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞的主要研究為RE-LY試驗，根據試驗的結果發現比起傳統的抗凝血藥物warfarin，一天服用兩次的150毫克dabigatran效果較好，但有較高的腸胃道出血風險；一天服用兩次的110毫克dabigatran，其效果和warfarin差不多，但能減少重大出血事件的比例；兩個劑量的dabigatran在預防出血性中風上則都明顯優於warfarin。比起warfarin，dabigatran在藥物及食物的交互作用較少，不需抽血



監測凝血功能，缺點則是過量時沒有解毒劑，且新藥還沒有長期的追蹤報告。在副作用上，高達三成服用dabigatran的受試者有消化道不適的症狀，是服用warfarin受試者的近1.5倍。藥物劑量調整的部分：具出血風險的患者(75歲以上老人、CHADS2 score ≥ 3 、Ccr介於30-50ml/min)、體重 < 50 公斤、之前有腸胃道出血、同時併用強效P醣蛋白抑制劑者，建議減低劑量，使用110mg(一天兩次)的劑型，另外，在末期腎病變(Ccr < 30 ml/min)、嚴重肝功能異常已影響到凝血功能、正要接受侵襲性治療及手術的患者都不建議使用dabigatran。就藥事經濟學角度分析，國外的研究指出，僅150mg劑型的dabigatran用於腦中風高危險族群或使用warfarin無法將INR控制在標準治療區間的病人族群才有明顯的優勢。

參考資料

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEJM. 2009; 361:1139-51.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L: Newly identified events in the RE-LY trial. NEJM. 2010; 363:1875-6.
3. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al: Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Lancet Neurol 2010; 9:1157-63.
4. Hankey GJ, Eikelboom JW: Dabigatran Etexilata - A New Oral Thrombin Inhibitor. Circulation. 2011; 123:1436-50.
5. Tran A, Cheng-Lai A: Dabigatran Etexilata-The First Oral Anticoagulant Available in the United States Since Warfarin. Cardiol Rev 2011; 19:154-61.
6. 全民健康保險藥事小組會議參考資料：普栓達膠囊(Pradaxa Capsules)150毫克、110毫克 醫藥科技評估報告。
7. Ehrlich JR, Hammwöhner M, Goette A : Dabigatran for prophylaxis of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. Research Reports in Clinical Cardiology 2012;3:11-21
8. Dahl OE : New oral antithrombotics : focus on dabigatran, an oral, reversible direct thrombin inhibitor for the prevention and treatment of venous and arterial thromboembolic disorder. Vasc Health Risk Manage. 2012;8:45-57