



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：官玫秀

地址：台北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02)2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 3 月 15 號

102 年 12 月第 106 期

本期專題：

1. 新一代口服抗凝血劑：Dabigatran
2. 藥物安全資訊

新一代口服抗凝血劑—Dabigatran

撰稿：蔡蕙安藥師；校稿：李佳利主任

壹、前言

心房顫動 (Atrial Fibrillation, AF) 患者發生中風機率，比一般人高出五倍。¹ 患者心跳異常，容易產生血栓或全身性的栓塞，增加腦中風風險；一旦心房顫動患者中風，死亡率高達兩成，再次中風機率也遠高於一般患者。² 心房顫動所引起的中風風險取決於心血管狀態、冠狀動脈狀態與年齡。³ 一般治療心房顫動的目標是在恢復正常的竇性心律 (sinus rhythm)，需注意的是，不一定就能降低心房顫動患者的中風風險，因此，即使患者接受成功的心臟整流術 (cardioversion)，若心房顫動復發率極高時，仍應接受終身的抗凝血藥物治療。⁴

為減少中風機率，過去臨床上主要使用的抗凝血劑為 heparin 及 warfarin。適當地使用抗凝血劑治療，可以有效降低約 60% 缺血性中風的發生，⁵ 仍而 heparin 需以注射給藥，warfarin 則因治療指數狹窄、易造成嚴重出血副作用、與藥品及食物的交互作用繁多、須每三個月抽血監測 PT (凝血酶原時間) 及 INR (international normalized ratio) 等，使用上較不方便；^{6,7} 2010 年 10 月美國 FDA 正式批准上市的 thrombin inhibitor, dabigatran 即是針對這個問題改善。這項口服抗凝血劑，學名為 dabigatran etexilate，商品名為 Pradaxa® (圖 1、圖 2)，所核准的適應症，是預防非瓣膜性心房顫動病人發生中風與全身性栓塞。⁸



圖 1、Dabigatran 外包裝

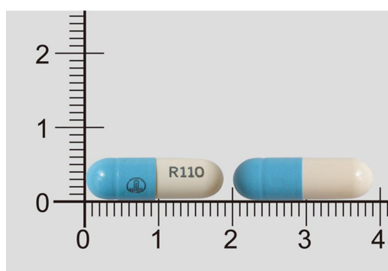


圖 2、Dabigatran 110mg 藥品外觀⁹

貳、Dabigatran的藥理作用機轉及藥品動力學

一、藥理作用機轉^{8,10}

Dabigatran 與其活性代謝產物 acyl glucuronides 為競爭性凝血酶直接抑制劑 (direct thrombin inhibitor)。在凝血反應過程中，凝血酶 (thrombin) 能將纖維蛋白原 (fibrinogen) 轉變為纖維蛋白 (fibrin)，因此抑制凝血酶即可預防血栓發生。游離態凝血酶 (free thrombin) 和與血塊結合的凝血酶 (clot-bound thrombin)，及凝血酶所誘發的血小板聚集，均受這些活性成分所抑制，因此可阻止血栓形成及阻止已形成的血栓進一步擴展。

二、藥品動力學⁸

Dabigatran etexilate 口服後在小腸被吸收，接著經血漿和肝臟內的酯酶 (esterase) 水解轉化成有活性的 dabigatran。Dabigatran 的絕對生體可用率 (absolute bioavailability) 約為 3 至 7%。Dabigatran etexilate 為 P-醣蛋白 (p-glycoprotein) 這種排除轉運蛋白 (efflux transporter) 的受質。在空腹狀態下，口服 dabigatran etexilate 之後，最高血中濃度 (Cmax) 發生於服藥後 1 小時。由於與高脂食物同時服用時，本藥到達 Cmax 的時間會延後大約 2 小時，但對其生體可用率並無影響，所以空腹或飯後服用皆可。在服用不含膠囊外殼的藥物顆粒時，口服 dabigatran etexilate 的生體可用率會較標準膠囊劑型增加 75%；因此，服用前不可將 dabigatran 膠囊弄破、咀嚼或打開。Dabigatran 會被代謝成 4 種不同的 acyl glucuronides，這些代謝物同樣具有活性。本藥經由腸道中 p-glycoprotein 排出，不經由 CYP450 酵素所代謝；80% 由腎臟排除，藥物半衰期約 12-17 小時。由於蛋白質結合率低，本藥可利用透析方式移除，2-3 小時可移除大約 60%。

參、用法用量和藥物交互作用^{8,11}

Dabigatran 建議使用劑量為每次口服 110~150 mg，一天兩次，於空腹或飯後服用皆可；若將膠囊剝開服用，生體可用率將會增加 75%，所以不建議剝開膠囊或咬碎服用。

75 歲以上的老人、CHADS2 分數 ≥ 3 、體重 < 50 公斤、之前有胃腸出血等，具有出血風險

的患者，及中度腎功能不全患者（Clcr=30~50 ml/min）宜使用劑量為每次口服 110 mg，一天兩次；嚴重腎功能不全者（Clcr<30 ml/min）者不建議使用。

使用注射型抗凝血劑者可直接轉換為 dabigatran，但使用 warfarin 的患者應等待 INR 降至 2 以下才可開始使用 dabigatran。若是由 dabigatran 換成 warfarin，則依腎功能決定停止使用 dabigatran 三天（Clcr>50 ml/min）或兩天（Clcr=30~50 ml/min）後，再開始使用 warfarin。主要原因為 dabigatran 可能導致 INR 升高，因此在停用至少 2 天之後，INR 才能較正確地反映 warfarin 的作用。若是由 dabigatran 換成注射型抗凝血劑，在服用最後一劑之後，須等待 12 小時（CrCl ≥30 mL/min）或 24 小時（CrCl <30 mL/min），才能進行注射型抗凝血劑治療。

與強效的 P-醣蛋白（P-glycoprotein）誘發劑 rifampin 併用，由於會減少 dabigatran 的曲線下面積（AUC）和最高血中濃度各 66% 和 67%，所以應避免併用。與 P-醣蛋白抑制劑 quinidine/ketoconazole 藥物之交互作用，會增加 dabigatran 的暴露量，增加出血風險。¹²

肆、藥物不良反應和禁忌症

一、藥物不良反應

一般最常見的是出血和胃腸道不良反應，如胃腸道的消化不良，包括腹部疼痛、腹部不適、和上腹不適；胃炎樣症狀，包括胃食管反流性食管炎、糜爛性胃炎、胃癌出血、出血性胃炎、出血性糜爛性胃炎、胃腸道潰瘍等。^{8,13}

二、禁忌症⁸

Dabigatran 不可用於有下列狀況的病人，若須使用，應謹慎投予，並定期追蹤肝功能：

1. 活躍的病理性出血；
2. 曾對 dabigatran 產生嚴重過敏反應；
3. 重度腎功能受損（肌酸酐清除率 < 30 mL/min）；
4. 出血性癥候、出血傾向、自發性或藥物性止血功能障礙之病人；
5. 具出血風險之器質性病變患者；
6. 目前有裝置人工心臟瓣膜者¹³；
7. 肝功能不全病人。

伍、警語與注意事項：

Dabigatran 會增加出血風險，而引發嚴重且有時可能致命的出血，¹⁴ 出血的危險因子包括使用會增加出血風險的藥物（例如抗血小板劑、肝素、纖維溶解性療法與長期使用 NSAIDs）、陣痛、與分娩。出現任何失血的病徵或症狀，例如血紅素及/或血球容積比下降，或低血壓時，均應立即進行評估。發生活躍性病理性出血的病人，則應立即停用 dabigatran。身體如有出現不正常瘀青或紅斑、出血不止、解黑便或紅棕色尿液等情形，就要儘速回診進行評估，不可擅自停藥，因為中風所造成的傷害和死亡風險更為嚴重。⁷

陸、臨床試驗^{15, 16}

在一項長期使用抗凝血治療之評估 (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant Therapy, RE-LY) 試驗中，共有 18,113 名 AF 患者被隨機分配接受 dabigatran 110mg bid、dabigatran 150mg bid、或適量 warfarin (INR 2.0~3.0) 的治療，追蹤時間平均 2 年。其中 warfarin 治療組為開放式 (open-label) 設計，而另二組的 dabigatran 治療組，則為雙盲設計。此試驗目的在比較 dabigatran 及 warfarin 兩種治療，在預防中風 (缺血性與出血性) 與全身性栓塞事件發生率的差異，且 dabigatran 的治療效果必須超過 50% warfarin 作用。結果顯示，相較於 warfarin 與 dabigatran 110 mg bid，dabigatran 150mg bid 可顯著減少中風與全身性栓塞的發生率。不同劑量的 dabigatran 顯著性均不劣於 warfarin ($p < 0.001$)，且 dabigatran 150 mg 優於 warfarin ($p < 0.001$)。Dabigatran 110 mg、dabigatran 150 mg、warfarin 組之出血性中風發生率分別為 0.12% (RR: 0.31; $P < 0.001$)、0.10% (RR: 0.26; $P < 0.001$)、0.38%。任何原因之死亡發生率分別為 3.75% (RR: 0.91; $P = 0.13$)、3.64% (RR: 0.88; $P = 0.051$)、4.13%。心肌梗塞發生率分別為 0.72% (RR: 1.35; $P = 0.07$)、0.74% (RR: 1.38; $P = 0.048$)、0.53%；重大出血發生率分別為 2.71% (RR, 0.80; $P = 0.003$)、3.11% (RR, 0.93; $P = 0.31$)、3.36%。危及生命出血、顱內出血、嚴重或輕微出血，warfarin 的發生率皆顯著高於 dabigatran。

柒、Dabigatran 導致凝血病變的還原處理¹⁷

Dabigatran 導致的凝血病變無立即有效還原的藥物 (antidote) 可使用，但是因為其半衰期只有 12-17 小時，通常只需馬上停藥就足以降低其抗凝血之活性。腎功能不全者可以使用超分層的透析洗腎降低血漿濃度。若出現危及生命之出血情況，可以考慮盡快補充其他凝血因子，如 factor VIIa 或 PCC (prothrombin complex concentrate) / FFP (Fresh Frozen Plasma) 處理。

服用 dabigatran 患者出現出血徵象時，依據出血程度進行的處置方法如下：

- 一、輕度出血：延後下一個劑量或暫停使用。
- 二、中重度出血：1. 症狀治療；2. 局部加壓；3. 手術止血；4. 適當的體液補充及維持血流動力學穩定；5. 適當輸血；6. 若剛服用 dabigatran 不久 (< 2 小時) 可利用活性碳洗胃；7. 必要時洗腎。
- 三、危及生命出血：1. 考慮輸注基因重組活化型第七凝血因子 (Recombinant Coagulation Factor VIIa, rFVIIa)、或凝血酶原複合物濃縮劑 (prothrombin complex concentrate, PCC)；2. 活性碳過濾。

捌、結論

研究顯示抗凝血劑對於預防AF導致的中風是有效的，但是我們仍須評估患者的相關危險因子，治療可能產生的副作用（尤其是出血）與成本效益，以決定使用的藥物種類。2011年美國心臟學院基金會/美國心臟協會/心律醫學會（American College of Cardiology Foundation, ACCF/ American Heart Association, AHA/ Heart Rhythm Society, HRS）的治療指引指出，對於具有陣發性到永久性AF合併有中風危險因子，但沒有嚴重腎衰竭（CrCl<15 mL/min）、嚴重肝臟疾病（凝血功能已異常）或嚴重心臟瓣膜疾病者，建議以dabigatran為warfarin的替代性用藥，以預防中風或全身性栓塞事件（class I /level B）。¹⁸ 國家健康與臨床卓越研究院（The National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE）在2011年10月也提出關於使用dabigatran的規範，提到對於非瓣膜性心房顫動患者，有一個或一個以上危險因子時，建議本藥可做為預防中風或全身性栓塞的選擇。¹⁹

長久之來，warfarin 一直是AF患者之抗凝血藥物的標準治療選擇，但是warfarin需要定期的血液監測、與多種藥物或食物的交互作用，往往在臨床使用上造成不便，因此，有許多研究努力開發新藥。Dabigatran在臨床試驗中，的確發現輕微出血增加，上市後也陸續有相關的警示報告提出，^{20, 21} 未來我們仍然需要更多的研究，建立合適且標準化的風險評估表，以選擇適合患者使用的抗凝血劑。

捌、參考資料:

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22:983-8.
2. Yip PK, Jeng JS, Lee TK, et al. Subtypes of ischemic stroke: A hospital-based stroke registry in Taiwan (SCAN-IV). Stroke 1997; 28:2507-12.
3. Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. Lancet Neurol. 2007; 6(11):981-993.
4. Lip GY, Tse HF. Management of atrial fibrillation. Lancet. 2007; 370(9587):604-618.
5. 腦中風危險因子防治指引：心房纖維顫動 Available at http://www.stroke.org.tw/download/guideline/guideline_001.pdf
Accessed on 2012/05/16.
6. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. Ann Int Med. 1999; 131(9):688-695.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007; 146(12):857-867.
8. Pradaxa 仿單 Available at [http://www.boehringer-ingenheim.com.tw/content/dam/internet/opu/tw_ZH/documents/CV/Pradaxa_201010\(Chinese\).pdf](http://www.boehringer-ingenheim.com.tw/content/dam/internet/opu/tw_ZH/documents/CV/Pradaxa_201010(Chinese).pdf), Accessed on 2010/10.
9. 臺北市立聯合醫院西藥電子處方集: Dabigatran. Available at http://10.200.250.24:8080/ESMC/tpech/detail.jsp?odr_code=OPRAD1, Accessed on 2013/08/16.

10. Eline AD, Adam FC. New Drug Mechanisms: Dabigatran etexilate. *Br J Clin Pharmacol*, 2010 ;70(1):14-15.
11. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, et al. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ*, 2011;343: 1-14.
12. FDA Drug Safety: Medication Guide Pradaxa. Available at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM231720.pdf>
Accessed on 2011/04.
13. Dabigatran 成分藥品安全資訊溝通表 Available at <http://www.fda.gov.tw/upload/133/Content/2013062717355462394.docx> °
Accessed on 2013/06/27. °
14. FDA Drug Safety Communication: Update on the risk for serious bleeding events with the anticoagulant Pradaxa (dabigatran). Available at <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm326580.htm> Accessed on 2011/12/07.
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363:1875-6.
17. Van RJ, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate- a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemosta* 2010; 103:1116-27.
18. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(11):1330-7.
19. NICE project team. Final appraisal determination-Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. Oct 2011. Available at <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12225/56899/56899.pdf>. Accessed on 2013/05/23
20. TGA Safety Information: Dabigatran (Pradaxa) and risk of bleeding: Information for health professionals. Available at <http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-dabigatran-111005.htm>
Accessed on 2013/05/23.
21. Mary RS, Marsha ER, Ellis F. Dabigatran and Postmarketing Reports of Bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368:1272-1274 April 4, 2013DOI: 10.1056/NEJM p1302834.

藥物安全資訊

撰稿：官玫秀藥師；校稿：楊淑瑜組主任

壹、 移除含 rosiglitazone 成分藥品之處方及調劑限制

第二型糖尿病會造成嚴重的併發症及早發性死亡，rosiglitazon 是一個治療選擇，病人應該與醫療人員密切合作來找出最適合的治療藥物。

美國藥物食品管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 於 11 月 25 日根據最新研究資料結果，確認含 rosiglitazon 成分之藥品，與 metformin 及 sulfonylurea 比較，並不會增加心臟病發機率。因此，美國 FDA 決定移除於 2010 年對於含 rosiglitazon 成分之藥品所做的處方及調劑限制。這個決定是根據一個大型、長期的臨床試驗，這個臨床試驗由美國杜克大學臨床試驗中心 (Duke Clinical Research Institute, DCRI) 執行，且經全面性之專家再評估。¹

美國 FDA 在 rosiglitazon 上市後，持續評估其安全性及療效，之前的研究結果來自一個大型合併幾個短期隨機試驗，顯示 rosiglitazon 會增加心臟病發的機率，因此需要執行風險評估暨管控計畫 (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS)，叫做 Rosiglitazone REMS program。這個計畫限制 rosiglitazon 的使用，以確認治療的好處是否勝過風險。²

雖然還是有一些專家不確定 rosiglitazon 對心血管的安全性，但經過新的再評估試驗：Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes (RECORD)，美國 FDA 對 rosiglitazon 的疑慮減輕，也決定修正 Rosiglitazone REMS 計畫之規範。² 新的 RECORD 試驗比較 rosiglitazon 與 metformin 或 sulfonylurea 併用，及 metformin 與 sulfonylurea 併用的心臟病發生率，發現兩者並沒有統計學上的差異；同時也確認原始的 RECORD 試驗，使用 rosiglitazon 並沒有較高的心臟病發生率。²

在美國 FDA 對 Rosiglitazone REMS 修正計畫下：¹

1. Rosiglitazone 的販售不再受到限制 (原藥局不能販售)；第二型糖尿病患者使用 rosiglitazon，可以搭配飲食或運動來控制血糖；
2. 醫師、藥師及病人不需加入 Rosiglitazone REMS 計畫即可處方、調劑及使用 rosiglitazon；
3. 作為 Rosiglitazone REMS 的一部份，贊助商會確認可能開立 rosiglitazon 的醫師受到足夠的訓練，了解 rosiglitazone 對於心血管風險的最新資訊。廠商也會發 “Dear Healthcare Provider and Dear Professional Society letters”，教育處方者新的資訊。

在台灣，衛福部於 2010 年 10 月 26 日公告「含 rosiglitazone 成份藥品之再評估結果相關事宜」，將商品名為梵帝雅 (Avandia) 及梵帝美 (Avandamet) 限縮為最後一線用藥以外，並要求藥廠在一個月內提出「風險評估暨管控計畫書」，內容包括「用藥評估暨篩選表」、「藥師諮詢訓練手冊」、「病患同意書」與「用藥須知」等。

貳、本院備藥品項

Avandia FC tablet (osiglitazone Maleate 4mg)

Avandamet FC tablet (each tablet contains Rosiglitazone Maleate 2mg, Metformin HCl 500mg)

參、參考資料

1. FDA Drug Safety Communication: Rosiglitazone-containing Diabetes Medicines: Drug Safety Communication - Removal of Some Prescribing and Dispensing Restrictions. US Food and Drug Administration. FDA Safety Information. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm376683.htm> Accessed 11/26/2013
2. FDA Drug Safety Communication: FDA requires removal of some prescribing and dispensing restrictions for rosiglitazone-containing diabetes medicines. US Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability. Available at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm376389.htm> Accessed 11/26/2013

藥物安全資訊

撰稿：官玫秀藥師；校稿：楊淑瑜組主任

壹、 Regadenoson 及 adenosine 有罕見但嚴重的心臟病發及死亡的不良反應

美國藥物食品管理局於 11 月 20 日發出警訊，核子醫學心臟檢查試劑（cardiac nuclear stress agents），regadenoson 及 adenosine 有導致罕見但嚴重的心臟病發及死亡的風險。美國 FDA 因此變更該類藥品之仿單，廠商必須註明相關警訊及使用建議。¹

原本警訊及注意事項就已經有說明心臟病發及死亡的風險，但近期的嚴重藥物不良反應通報資料，及相關文獻促使仿單的變更。美國 FDA 分析了 2008 年 1 月 24 日至 2013 年 4 月 10 日的 regadenoson，及 1995 年 5 月 18 日至 2013 年 4 月 10 日的 adenosine 藥物不良反應通報資料，大多的不良反應發生於給藥後六小時內，症狀包括有心跳停止、心肌梗塞、失去意識、呼吸停止、肺水腫、心室顫動、心室頻脈、ST 波下降等。² 目前沒有足夠的資料可以知道 regadenoson，或是 adenosine 有較高的心臟病發及及死亡的不良反應發生率。

Regadenoson 及 adenosine 被核准為核子醫學心臟檢查試劑，用來診斷冠狀動脈疾病，其作用機轉來自擴張心臟動脈血管，及增加血流協助找出阻塞的地方。因為此類藥品會讓血流流向較健康沒有阻塞的血管，如此會減少阻塞處之血流，而在某些病人若血流減少，則會導致心臟病發，嚴重的話還有致命的危險。因此建議本類藥品應避免使用於不穩定心絞痛，或是心血管不穩定的病人，因為這類的病人有較高的嚴重心血管不良反應發生率。使用此類藥品前，應確認有心肺復甦急救設備，及受過急救訓練之人員在場。

其他可使用來做為核子醫學心臟檢查試劑包括靜脈注射型 dipyridamole（FDA-核准核子醫學心臟檢查試劑）及 dobutamine（非 FDA 核准核子醫學心臟檢查試劑）。

貳、 本院備藥品項

Adenocor injection（Adenosine 3mg/ml, 2ml/amp）

參、 參考資料

1. FDA Drug Safety Communication: Lexiscan (regadenoson) and Adenoscan (adenosine): Drug Safety Communication - Rare but Serious Risk of Heart Attack and Death. US Food and Drug Administration. FDA Safety Information. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm375981.htm> Accessed 11/26/2013
2. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of rare but serious risk of heart attack and death with cardiac nuclear stress test drugs Lexiscan (regadenoson) and Adenoscan (adenosine). US Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability. Available at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm375654.htm> Accessed 11/26/2013