



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：黃勝堅

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：葉馨智

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

107 年 07 月第 160 期

本期專題

1. 新藥介紹：Edoxaban (Lixiana®)
2. 藥物安全資訊：Dolutegravir 增加新生兒神經管缺損風險

新藥介紹：Edoxaban (Lixiana®)

撰稿：王梓容藥師；校稿：官玫秀主任

壹、前言

心房顫動 (atrial fibrillation, AF) 可導致心房血栓的生成，¹ 尤其左心房形成的血栓是造成缺血性中風主要常見的原因，不過血栓也可能經由心臟運送到全身或是肺循環當中。² 傳統用於預防血栓生成的口服抗凝血劑僅有 warfarin，其作用機轉為維生素 K 拮抗劑，藉由抑制維生素 K 環氧還原酶酵素複合體 (vitamin K epoxide reductase complex 1, VKORC1)，以達到干擾凝血因子合成。³ 使用 warfarin 除需監測國際標準化比值 (international normalized ratio, INR) 外，與多種藥物及食物會發生交互作用，增加腸胃道出血及顱內出血風險，^{3,4} 所以使用上的注意事項繁多。

近年來，新型口服抗凝血劑 (new or novel oral anticoagulants, NOACs) 的出現，讓預防血栓生成的口服藥物多了新的選擇，本篇將介紹 NOACs 中的 edoxaban (Lixiana®；里先安膜衣錠)。

貳、機轉與適應症^{5,6}

在凝血連鎖反應 (clotting cascade) 中，第 Xa 凝血因子是最終共同路徑 (final common pathway) 中的絲胺酸蛋白酶 (serine proteinase)，若受到抑制，可減少凝血酶 (thrombin) 的

生成、延長凝血時間，並降低血栓形成的風險。Edoxaban 是一種具有高度選擇性，直接且可逆的第 Xa 凝血因子 (Factor Xa) 抑制劑，可以抑制游離態第 Xa 凝血因子及凝血酶原酶 (prothrombinase) 的活性。本藥在衛生福利部食品藥物管理署所核准的適應症包含：

1. 預防非瓣膜性心房纖維顫動 (non-valvular atrial fibrillation, NVAF)，合併以下至少一項危險因子之病患發生中風及全身性栓塞 (systemic embolism)。危險因子包括：鬱血性心臟衰竭、高血壓、年齡 \geq 75 歲、糖尿病、先前曾發生中風或短暫性腦缺血 (transient ischemic attack, TIA)。
2. 在初始 5 到 10 日的非經腸道抗凝血藥物治療後，edoxaban 可用於治療靜脈栓塞 (venous thromboembolism, VTE)。靜脈栓塞包括深層靜脈栓塞 (deep vein thrombosis, DVT) 及肺栓塞 (pulmonary embolism, PE)。

參、藥物動力學^{5,6}

Lixiana[®] 可在 1-2 小時內迅速產生藥效，並達到最高血中濃度 (C_{max})，生體可用率約 63.1% 至 72.3%。藥物分佈屬於雙相分佈，分佈體積為 107 ± 19.9 升。血漿蛋白結合率約為 55%，然而在每日一次的使用頻率下，穩定態濃度可於 3 天內達到。

原型 Lixiana[®] 為血漿中的主要型態，其代謝途徑包括水解 (hydrolysis)、結合 (conjugation) 或由 CYP3A4 氧化 (<10%)。在三種活性代謝物中，其主要代謝產物為 M-4，經由水解生成仍具有活性，但在健康受試者中，佔原藥物曝露量的不到 10%。其他代謝產物的曝露量則不到 5%。另外，Lixiana[®] 是 P-醣蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 的受質。

在健康受試者中，總清除率估計為 22 ± 3 升/小時，50% 是經由腎臟排出 (11 升/小時)，其他則為代謝作用以及膽道/腸道的排泄作用。經口服的半衰期 (half life, $t_{1/2}$) 為 10-14 小時。

肆、藥物交互作用^{5,6}

Lixiana[®] 主要由上消化道吸收，因此可增加胃排空速率與腸道蠕動的藥物或疾病，可能會降低它的溶解與吸收。由於也是 P 醣蛋白的受質，與 P 醣蛋白抑制劑併用時，將導致 Lixiana[®] 的血漿濃度上升 (如：cyclosporine、dronedarone、erythromycin、ketoconazole、quinidine 或 verapamil 等)。所以，若與 cyclosporine、dronedarone、erythromycin 或 ketoconazole 併用，則須將劑量調降成每日一次 30 毫克；若與 quinidine、verapamil 或 amiodarone 則無需調降劑量。與 P 醣蛋白誘導劑併用，則會降低它的血中藥物濃度-時間曲線下面積 (Area under curve, AUC) 與縮短半衰期，可能減少其作用，相關的誘導劑有：rifampicin、phenytoin、carbamazepine、phenobarbital 及 St. John's Wort。

與抗凝血劑、血小板抑制劑併用，會使出血風險上升。與非類固醇消炎藥併用，會使出血風險上升，因此長期服用非類固醇消炎藥之病患不建議併用 Lixiana[®]。

伍、用法用量^{5,6}

Lixiana[®]用於預防中風及全身性栓塞，建議劑量為每日一次，每次 60 毫克；治療深層靜脈栓塞及肺栓塞，建議劑量為接受至少 5 日非經腸道抗凝血劑（parenteral anticoagulant）注射治療後，開始每日一次，每次 60 毫克。

如合併下列一項或多項臨床因素，建議劑量為每日一次，每次 30 毫克：（1）中度或重度腎功能不全，如肌酸酐清除率（creatinine clearance, CrCL）是 15 - 50 毫升/分鐘；（2）體重≤60 公斤；（3）併用 P 醣蛋白抑制劑，如：cyclosporine、dronedarone、erythromycin 或 ketoconazole。

對於重度肝功能不全的病人，不建議使用 Lixiana[®]。另外，罹患肝病合併凝血功能障礙，且具有出血風險的病患亦不得使用。輕度至中度肝功能不全病人建議每日一次，每次 60 毫克，肝臟酵素（AST/ALT）高或總膽紅素高的病人，應謹慎使用。

陸、副作用^{5,6}

常見不良反應包括貧血（用於預防 NVAF 及 DVT 各是 9.6%、1.7%）、皮疹（3.6%-4.2%）、搔癢、肝功能檢驗值異常及出血。

由於 edoxaban 的抗凝血作用，使用時可能會增加任何組織器官的出血風險，而引起出血後貧血。其出血可發生於任何部位，如：流鼻血、皮膚軟組織出血、陰道以及消化道出血等。出血併發症可能包括無力、蒼白、頭暈、頭痛或不明原因腫脹、呼吸困難與休克。對於出血風險較高的病患，都應謹慎使用。發生嚴重出血時，應停用藥物。

柒、懷孕分級與授乳^{5,6}

孕婦服用 edoxaban 的安全性及療效尚未確立，動物實驗曾顯示具有生殖毒性。因 edoxaban 具潛在的生殖毒性、出血風險，以及可通過胎盤的證據，所以禁止用於懷孕婦女，具有生育能力的女性應避免於接受 edoxaban 治療期間懷孕。

哺乳中的女性服用 edoxaban 的安全性及療效尚未確立，動物研究的資料顯示會被分泌至乳汁中，因此禁止於哺乳期間使用，使用者必須在停止哺乳或停用/停止治療之間擇一。

捌、健保給付規範⁷

衛生福利部中央健康保險署規定，Lixiana[®]限用於

1.非瓣膜性心房纖維顫動病患：

(1)須符合下列條件之一：

I.曾發生中風或全身性栓塞。

II.左心室射出分率小於 40%。

III.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。

IV.年齡 75 歲(含)以上。

V.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。

(2)每日 1 次，每次限 1 顆。

(3)排除標準：

- I.病人曾有嚴重心臟瓣膜疾病。
- II.14 天內發生中風。
- III.收案前的 6 個月內發生嚴重中風。
- IV.有增加出血風險的情況。
- V.肌酸酐清除率小於 15 mL/min，或大於 95 mL/min。
- VI.活動性肝病和懷孕。

2.治療深部靜脈血栓與肺栓塞：

- (1)須經影像學或血管超音波檢查診斷。
- (2)接受至少 5 日非經腸道抗凝血劑注射治療後，開始每日 1 次，每次限 1 顆，每 6 個月評估一次。

玖、結論

國內目前共有四種成分的 NOACs，Lixiana[®] 於 2016 年引進，由於其藥理作用機轉，使用上仍需注意其出血風險；中度至重度腎功能不全、體重過輕的病人需注意劑量調整；在藥物藥物交互作用方面，併用 P 醣蛋白抑制劑者需注意是否需要調整劑量。也不可與其他抗凝血劑、抗血小板藥物及非類固醇消炎藥併用。

衛生福利部所核准的適應症包含預防非瓣膜性心房纖維顫動及治療深部靜脈血栓與肺栓塞。於健保給付規範中，特別需要注意肌酸酐清除率小於 15 mL/min，或大於 95 mL/min 者不適用於本藥，亦不符合健保給付範圍。

拾、參考資料

1. UpToDate: Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent embolization. Available at https://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-anticoagulant-therapy-to-prevent-embolization?search=edoxaban&source=search_result&selectedTitle=6~88&usage_type=default&display_rank=8 Accessed 05/2018
2. UpToDate: Stroke in patients with atrial fibrillation. Available at https://www.uptodate.com/contents/stroke-in-patients-with-atrial-fibrillation?topicRef=1031&source=see_link Accessed 05/2018
3. 藥品仿單：可化凝[®]錠 Cofarin[®] Tablets。政德製藥股份有限公司
4. Micromedex: Warfarin. Accessed 05/2018
5. 藥品仿單：里先安[®] 膜衣錠 Lixiana[®] F.C Tablets。第一三共株式會社授權使用註冊商標。2015年4月
6. Micromedex: Edoxaban. Accessed 05/2018
7. 健保用藥品項查詢。衛生福利部中央健康保險署。Available at <https://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx> Accessed 05/2018
8. 台灣腦中風學會 2016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_腦中風危險因子防治指引心房纖維顫動_20161108.pdf Accessed 05/2018

藥物安全資訊

撰稿：黃怡瑄藥師 校稿：許馨丰藥師

Dolutegravir 增加新生兒神經管缺損風險

壹、美國食品藥物管理局對懷孕婦女使用 HIV 用藥 dolutegravir 發佈警訊

一、背景

Dolutegravir 於 2013 年在美國 FDA 核准使用於人類免疫不全病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV) 感染治療，臺灣衛生福利部的核准適應症為「與其他抗反轉錄病毒藥物合併用於治療成人及 12 歲以上青少年的人類免疫不全病毒感染症」。Dolutegravir 透過阻斷 HIV 的整合酶 (integrase) 來防止 HIV 病毒繁衍，減少 HIV 病毒在體內的數量。Dolutegravir 為單一成分的藥物有 Tivicay[®] (汰威凱膜衣錠)，另與其他抗反轉錄病毒藥物合併的複方有 Triumeq[®] (三恩美膜衣錠)。

FDA 提醒患有人類免疫缺陷病毒的懷孕婦女接受 dolutegravir 的治療，已有大腦，脊柱和脊髓的神經管缺損 (neural tube defects, NTDs) 的嚴重病例報告。神經管缺損是種先天性的缺損，可能發生在胚胎早期階段，導致新生兒不同程度的神經系統疾病 (如無腦兒、脊柱裂等)。今年 5 月 18 日美國 FDA 指出，位於非洲南部的 Botswana 有一項進行中的研究，初步結果發現在懷孕初期階段接受 dolutegravir 治療的婦女，新生兒神經管缺損的風險增高。這項觀察同時發現，在懷孕後期開始使用 dolutegravir 的懷孕婦女，至今未有產出患有神經管缺損嬰兒的報告，相關的安全性議題，FDA 仍在觀察及評估中。

二、病人應注意事項

1. 已懷孕的患者，直接停止含有 dolutegravir 成分的治療療程而沒有轉換其他治療 HIV 的藥物時，可能會造成 HIV 數量增加，並會感染給胎兒。
2. 正在接受 dolutegravir 治療的患者有懷孕的打算，或是在懷孕前三個月時使用 dolutegravir，則胎兒可能有新生兒神經管缺損的風險。新生兒神經管缺損通常發生在懷孕前期，甚至在女性知道懷孕之前就可能發生。因此在生育年齡的女性須諮詢醫療人員其他不含 dolutegravir 的抗反轉錄病毒藥物。
3. 已經懷孕或準備懷孕應告知醫療人員，醫療人員則會考慮選擇其他不含 dolutegravir 的藥物進行治療。
4. 在生育年齡的婦女若決定要使用含 dolutegravir 治療療程，應與醫療人員討論有效的避孕模式。
5. 當決定使用含有 dolutegravir 的治療療程，應先確認是否已經懷孕。
6. 患者不應該在未告知開立處方醫師而自行停用 dolutegravir，因為停藥可能會導致 HIV 感染惡化。

三、醫療人員應注意事項：

應告知在生育年齡的婦女關於懷孕期使用 dolutegravir 會造成新生兒神經管缺損的風險，除此之外：

1. 醫療人員應評估在生育年齡婦女使用 dolutegravir 的風險，與考慮使用替代 dolutegravir 的藥物。討論其他適當的替代抗反轉錄病毒藥物的相對風險與益處。
2. 若確定使用含有 dolutegravir 的藥物治療，醫療人員應加強衛教避孕的重要性。
3. 需在生育年齡的女性病患使用 dolutegravir 前先確認病人是否為懷孕狀態。

貳、院內品項

處置代碼	商品名	成分
OTIVII	Tivicay 50mg tab /汰威凱膜衣錠 50 毫克	Dolutegravir
OTRIU1	Triumeq 50/600/300mg/三恩美膜衣錠	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine

參、資料來源

1. FDA Drug Safety Communication: FDA to evaluate potential risk of neural tube birth defects with HIV medicine dolutegravir (Juluca, Tivicay, Triumeq). Available at <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608112.htm> Accessed 06/2018