

Rivaroxaban 用於骨科手術

預防血栓的實證探討

葉盈池 劉人璋

骨科手術會增加病患發生靜脈栓塞的風險，這是個潛在致命的併發症，可能進而誘發肺栓塞。傳統上，許多抗凝血藥物被用於預防術後深部靜脈栓塞 (deep vein thrombosis; DVT)，這些藥物包括肝素 (heparin)、低分子量肝素 (low-molecular weight heparin; LMWH) 或 warfarin，但這些藥物有著需頻繁監測凝血時間、注射帶來的疼痛、個體間藥物動力學變異性大、出血風險較高等壞處。隨著新藥物研發，新作用機轉藥物陸續上市，本文介紹直接凝血因子 Xa (FXa) 抑制劑 rivaroxaban 使用於骨科手術後預防 DVT 的效果。

一、住院患者發生 DVT 的風險

DVT 對住院患者來說，是個常見但可以預防的疾病，據估計，約有 25% 的 DVT 是發生在住院期間¹。在前瞻性研究中，DVT 高風險患者，如果未接受藥物預防，以靜脈顯影 (venography) 偵測血栓，有 10.5% 到 14.9% 的患者發現有 DVT²。

DVT 最致命的併發症為肺栓塞 (pulmonary embolism; PE)，這些研究中，這些患者發生 PE 的機率約為 0.3% 至 1.5%。住院病患的 DVT 經常是沒有症狀，或症狀並不明顯，據推測是因為這些患者大部份時間都躺在床上，沒有下床活動，並沒有感覺到疼痛或是腫脹的問題。有許多危險

因子已經被證實與住院期間發生 DVT 有關，這些危險因子可分為與病患相關或與疾病相關 [見表一]。住院患者中，高齡、長期臥床或手術是非常常見的，對大多數患者來說，這些危險因子並非單獨存在，臨床執業人員們應該在病患可能暴露在特定危險因子之前，進行 DVT 風險評估，這些狀況包括轉入加護病房時或接受外科手術後。根據美國胸腔醫學會於 2008 年發表的治療指引，住院患者發生 DVT 的風險可以分為低風險 (年齡小於 40 歲、接受非複雜性手術或行動力些許受限)、中度風險 (40 歲以上接受一般手術、急性心肌梗塞、罹患慢性疾病、或 40 歲以下但下肢骨折)、高風險 (接受髌骨或膝蓋手術、癌症開刀或 DVT 病史)³。本文探討的骨科手術，例如髌骨或膝蓋手術，屬於 DVT 風險較高的術式，且接受這些手術的經常是高齡患者，針對該族群使用藥物預防 DVT 是個值得探討的議題。

二、預防 DVT 的藥物選擇

目前用於預防住院患者 DVT 的藥物主要為 heparin 與 LMWH (例如 enoxaparin 或 tinzaparin)，根據系統性綜論分析，合併 74 項研究結果顯示低劑量 heparin 可以顯著降低術後靜脈栓塞以及肺栓塞、或因肺栓塞死亡機率，分別相對下降 67%、47% 與

64%⁴。副作用方面，使用 heparin 會上升出血併發症機率達 2%，主要發生在手術部位⁵。這些研究大都以非侵入性的方式偵測血栓形成，通常以無症狀血栓作為主要試驗終點。這樣的作法引起部分爭議，但仍然有研究證實，即使是無症狀的血栓，仍然與之後發生較大的近端血栓以及肺栓塞是有關的⁶。LMWH 有著個體藥物動力學變異性較低、不需頻繁監測凝血時間、給藥較為方便等優點；在綜合分析 (meta-analysis) 中，針對接受一般或骨科手術患者，目前的分析結果認為相較於 heparin，兩者在預防血栓的效果是相當的，在死亡率或嚴重出血機率上，並無顯著差異

⁷。除了傳統的 heparin 與 LMWH 之外，注射型的 FXa 抑制劑，fondaparinux 已獲美國食品藥物管理局 (FDA) 核准使用於預防接受髌骨骨折手術、髌骨置換術、膝關節置換術患者發生 DVT。Fondaparinux 是一種合成五蔗糖 (pentasaccharide)，選擇性地抑制凝血因子 Xa。根據一項收納 4 項大型隨機分派研究，共 7,344 位患者的綜合分析，這些病患都是接受重大髌骨或是膝蓋手術，比較術後 6 小時後每日使用 fondaparinux 2.5 mg 皮下注射，發現 fondaparinux 相較於 enoxaparin 可以進一步下降 DVT 發生率 (以雙側靜脈攝影偵測血栓，發生率為 6.8% 相較於 13.7%； $P < 0.001$ ；需治人數 [NNT] 為 15 人)，但使用 fondaparinux 受試者們的重大出血機率也顯著較高 ($P = 0.008$)⁸。因為出血風險較高，特定族羣包括嚴重腎臟功能受損、體重過輕 (<50 公斤)、接受脊柱麻醉患者並不適合使用

fondaparinux。另外一類藥物，稱為直接凝血酶抑制劑 (direct thrombin inhibitor; DTI)，包括 ximelagatran 與 dabigatran，前者已經因為潛在肝臟毒性而下市，後者適用於降低骨科手術後 DVT 風險。

三、預防骨科手術後發生 DVT

新藥，rivaroxaban (Xarelto)

Rivaroxaban 是第一個口服投與的可逆 FXa 抑制劑，其結構式類似另一個抗生素製劑 linezolid，經過結構修飾後，對於 FXa 更具選擇性⁹。研究顯示，rivaroxaban 或其代謝物，並不具對抗微生物活性。Rivaroxaban 具有濃度依賴性抑制凝血酶 (thrombin) 生成的作用，直到 15 mg 的劑量，都是維持線性的抑制關係，重複投與也沒有累積效應。藥物動力學方面，活體投與後作用很快，最高血中濃度在 2-4 個小時後達到；口服吸收率為 80-100% 之間，在血液中，92-95% 與蛋白結合，分佈體積約為 50 L。代謝方面，約有三分之一的藥物以原型藥自尿液排除，其餘的三分之二經過肝臟代謝，透過 CYP3A4、CYP3A5、CYP2J2 以及非 CYP 途徑代謝成無活性代謝物，再經由腎臟或糞便排除。健康受試者服用該藥物的排除半衰期約為 9 小時，高齡族群延長至 12-13 小時。藥效動力學方面，rivaroxaban 具有劑量與反應相關性，5 mg 的劑量下約 8-12 小時後達到最大抑制 FXa 作用，10、20、30 mg 下約為 12 小時。對凝血時間的影響，rivaroxaban 會隨著劑量增加延長凝血酶原時間 (prothrombin time; PT) 與部

分活化凝血活酶時間 (activated partial thromboplastin time; aPTT)，對 PT 的影響多於 aPTT¹⁰。Rivaroxaban 於使用東方人的藥物/藥效動力學並無顯著種族上的差異，一項研究針對 60 歲以上高齡中國患者指出，該藥物口服吸收快速，2-4 小時內即可以達到最高血中濃度，且在 2-3 小時內達到最大凝血因子 Xa 抑制作用，24-48 小時後回到正常範圍¹¹。

因為 rivaroxaban 代謝途徑的關係，有許多藥物交互作用需要注意，包括 CYP450 3A4 抑制劑 (例如 ketoconazole 或 ritonavir) 並不建議與 rivaroxaban 併用，部份學者針對其他可能潛在影響凝血功能藥物或血小板抑制劑與 rivaroxaban 併用進行研究，其中 NSAIDs 類藥物並不會顯著影響 rivaroxaban 作用，但目前並沒有足夠證據證實併用血小板抑制劑，例如 aspirin 或 clopidogrel 是安全且可行的，仍需日後研究提供更多資訊。Rivaroxaban 的建議劑量為每天 10 mg，在術後 6-8 小時後開始投與，根據臨床研究的建議療程，接受髖骨手術患者建議連續使用 31-39 天，膝關節手術則為 10-14 天。因為使用於特定族群患者臨床數據不足，並不建議使用於肝、腎功能嚴重不全 (Clcr. <30 ml/min) 患者。

四、Rivaroxaban 的臨床研究結果

目前共有 4 項 (RECORD 1~4) 大型前瞻性隨機分派第三期臨床研究，使用 rivaroxaban 預防術後 DVT，這些術式包括膝關節置換 (total knee

replacement; TKR) 與髖骨置換 (total hip replacement; THR)¹²⁻¹⁵。這些研究多在比較術後 6-8 小時開始，每天投與 10 mg 的 rivaroxaban，相較於術前 12 小時或術後 12-24 小時開始投與 enoxaparin，對 DVT 發生率的影響。試驗終點方面，皆採用綜合試驗終點 (composite endpoints)，包括 DVT、非致命性 PE、或治療期間任何原因死亡事件。副作用方面主要針對出血發生率。偵測 DVT 方面，這些研究均使用雙側靜脈攝影，PE 則是以斷層掃描、灌流通氣掃描等標準診斷方法。詳細研究設計、收納族群、試驗終點請見表二。這些研究結果均顯示，rivaroxaban 相較於 enoxaparin，可以顯著下降綜合試驗終點發生率。在死亡與非致命性 PE 方面，因為事件數目過少，並未發現有顯著差異。在收納 THR 的研究中 (RECORD 1 與 2)，近端 DVT 在兩組之間有顯著差異，但在收納 TKR 患者的研究 (RECORD 3 與 4) 則沒有明顯差異。不良反應方面，重大出血 (定義為致命性或發生在重要器官、臨床上顯著、血紅素值下降超過 2 g/dL、或需要輸血) 發生率介於 0.1-0.7% 之間，且並無顯著差異。常見的與治療相關的不良反應包括噁心、嘔吐、發熱，這些事件發生率在不同組別之間沒有太大差別。治療期間肝臟酵素 (ALT) 上升超過上限值 3 倍的比例，enoxaparin 組顯著高於 rivaroxaban 組，作者們假設這與可能與試驗藥物無關，而是手術併發症，或與術中使用的麻醉藥物、麻醉導致的低血壓、或輸血有關；目前，這些受試者在停藥追蹤期間，肝臟酵素皆回到正常範圍，沒有留下任何肝

臟相關後遺症。

End point	Randomization arm	SHARP study (N=602)			Asia-Pacific study (N=226)		
		Median (months)	Hazard ratio (95% CI)	P value	Median (months)	Hazard ratio (95% CI)	P value
OS	Sorafenib	10.7	0.69 (0.55-0.87)	<0.001	6.5	0.68 (0.50-0.93)	0.014
	Placebo	7.9			4.2		
TTSP	Sorafenib	4.1	1.08 (0.88-1.31)	NS	3.5	0.90 (0.67-1.22)	NS
	Placebo	4.9			3.4		
TTP	Sorafenib	5.5	0.58 (0.45-0.74)	<0.001	2.8	0.57 (0.42-0.79)	<0.001
	Placebo	2.8			1.4		

CI, confidence interval; NS, not significant; OS, overall survival; SHARP, Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Randomized Assessment Protocol; TTP, time-to-tumour progression; TTSP, time-to-symptomatic progression. Reproduced with permission [9,21].

表一、 Comparison of sorafenib efficacy in the phase III SHARP and Asia-Pacific studies (Peck-Radosavljevic et al., 2010)

表一 住院患者發生 DVT 危險因子¹⁶

與疾病相關	急性感染 慢性心臟衰竭 急性心肌梗塞 急性呼吸疾病 中風 風濕性疾病(例如風濕性關節炎) 發炎性腸疾病
與患者相關	高齡(特別是年齡高於 75 歲) 過去有 DVT 病史 最近接受手術或重大外傷 長期臥床或行動不良 肥胖(BMI >30) 植入中央靜脈導管 先天或後天易栓塞體質 使用雌性激素

五、Rivaroxaban 的治療定位

目前國內外治療指引尚未對 rivaroxaban 做出使用建議，但根據臨床研究結果，rivaroxaban 適用於接受 THR 或 TKR 手術患者，術後開始使用用於預防 DVT。該藥物相較於 enoxaparin，在降低臨床研究綜合終點 (DVT、非致命性 PE、或治療期間任何原因死亡事件) 上有更好的效果，且

重大出血機率並未高於 enoxaparin。除此之外，方便投與且不需要密集地監測將是 rivaroxaban 最大的優點。目前的研究限制仍多，包括與其他預防選擇藥物的比較，例如 fondaparinux 與 warfarin，都仍在進行當中。隨著 rivaroxaban 使用於其他適應症，包括非瓣膜性心房顫動、急性冠心症、預防缺血性中風等研究發表之後，都將給臨床執業人員更多資訊。

表二 Rivaroxaban 的第三期隨機分派臨床試驗研究結果

臨床試驗	收納族群(實驗組/對照組人數)	使用藥物	主要終點			
			綜合終點	死亡	非致命 PE	近端 DVT
RECORD 1	THR(1595/1558)	RVX 10 mg	18(1.1%)*	4 (0.3%)	4 (0.3%)	1 (0.1%)
		PO QD	58(3.7%)	4 (0.3%)	1 (0.1%)	31 (2.0%)
		ENX 40 mg				
		SQ QD				
RECORD 2	THR(864/869)	RVX 10 mg	17(2.0%)*	2 (0.2%)	1 (0.1%)	5 (0.6%)
		PO QD	81(9.3%)	6 (0.7%)	4 (0.5%)	44 (5.1%)
		ENX 40 mg				
		SQ QD				
RECORD 3	TKR(824/878)	RVX 10 mg	79 (9.6%)*	0	0	9 (1.1%)
		PO QD	166 (18.9%)	2 (0.2%)	4 (0.5%)	20 (2.3%)
		ENX 40 mg				
		SQ QD				
RECORD 4	TKR(965/969)	RVX 10 mg	67 (6.9%)*	2 (0.2%)	4 (0.4%)	3 (0.3%)
		PO QD	97 (10.1%)	3 (0.3%)	8 (0.8%)	13 (1.4%)
		ENX 30 mg				
		SQ BID				

RVX 為 rivaroxaban 簡稱，ENX 為 enoxaparin 簡稱；*代表 $P < 0.05$

六、參考文獻

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. III. Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 1994;308:235-246.
2. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006;332:325-329.
3. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
4. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):381S-453S.

5. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al; Reduction in fatal pulmonary embolism and venous randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988;318:1162-1173.
6. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:Suppl I:I-22.
7. Koch A, Bouges S, Ziegler S, et al; Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg*. 1997;84(6):750-9.
8. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al; Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med*. 2002;9;162(16):1833-40.
9. Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, et al; Discovery of the novel antithrombotic Agent 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl) thiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Med Chem*. 2005;48(19):5900-8.
10. Graff J, von Hentig N, Misselwitz F, et al; Effects of the oral, direct factor xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(11):1398-407.
11. Jiang J, Hu Y, Zhang J, et al; Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban - an oral, direct factor Xa inhibitor - in elderly Chinese subjects. *Thromb Haemost*. 2010;103(1):234-41.
12. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2765-75.
13. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9632):31-9.
14. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2776-86.
15. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al; RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009;373(9676):1673-80.
16. Francis CW. Clinical practice. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med*. 2007;356(14):1438-44.