

Ximelagatran：一個直接抑制凝血酶的藥物 (An Oral Direct Thrombin Inhibitor)

新光醫院藥劑部 王怡媛 藥師

現今的抗血栓的藥物包含 coumarin 的衍生物：低分子量肝素 (low- molecular-weight heparins, LMWHs), unfractionated heparin (UFH), fondaparinux。其中 UFH, fondaparinux 及 LMWH 的機轉是藉著抗凝血酶為輔助因子而間接抑制 Xa 這個凝血因子，但這些藥物對於形成血塊的凝血酶（第 II 因子）無效。長期口服抗血栓的藥物像 wafarin，因為起始作用慢、需密切監控病人的 INR 值、藥物的交互作用多，造成 wafarin 在使用上很難掌控它的療效。直接抑制凝血酶的藥物可抑制循環及血塊中的凝血酶，第一個在北美 (lepirudina, argatroban, bivalirudin) 被使用的直接抑制凝血酶 (Direct Thrombin Inhibitor, DTI) 的藥物為針劑。Ximelagatran 為一種口服的 DTI，可作為預防或治療血栓性 (thromboembolic) 栓塞症的新選擇。

一、藥理學：

Melagatran 是 DTI 的藥物，當以注射劑型投予可獲得良好的抗凝血效果，但是口服的生體可用率低。Ximelagatran 是 Melagatran 的前驅藥，因為結構含一個氫氧基及酯基，及 pka 為 4.5 使 ximelagatran 的脂溶性及穿透係數增加，而得以穿透上皮細胞。Ximelagatran 代謝成 melagatran 才能吸收 (口服後在肝及其他組織代謝)，Ximelagatran 代謝成 melagatran 的機轉如圖 (一) 所示。DTIs 對凝血酶的抑制程度是多變的，對凝血酶有高度親合力 (例如 $k_i < 10\text{nM}$) 的藥物被使用在需要強效抑制凝血酶的人身上，而低分子量 (429 Da) 及 k_i 為 2 nm 的 melagatran 只結合在凝血酶的有效位子。

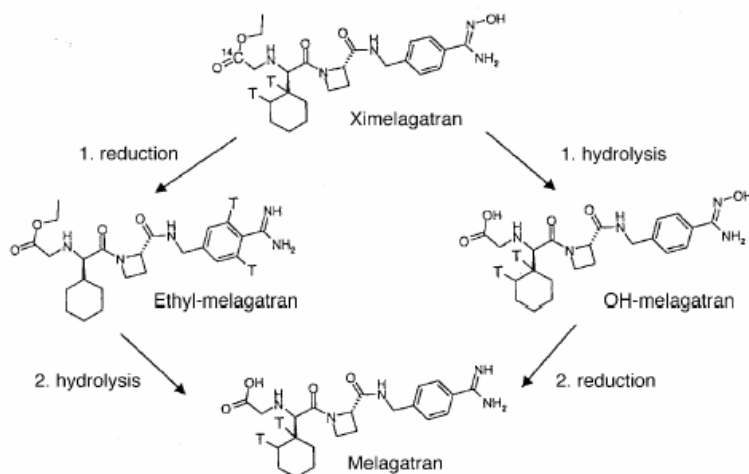


Figure 1. The proposed metabolic pathway of ximelagatran showing the formation of melagatran via 2 intermediate compounds, ethyl-melagatran, by reduction of the OH-group and hydrolysis of the ethyl ester. The ^{14}C - and tritium (T)-labeled positions are indicated. Reprinted with permission.⁴

Cited from William ED, Thomas GV, Bruce AM, Edith AN. Ximelagatran: An Oral Direct Thrombin Inhibitor. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1881-97.

二、藥動學

Ximelagatran 口服後的藥物動力學參數為一級反應，線性及一室的模式。口服後到達波峰值的時間為 2 至 3 小時 (和食物一起服用會延後一個小時)。生體可用率：1. 年輕健康的男性：單一劑量投予 20 mg，生體可用率為 $22.2 \pm 4.3\%$ ；重複投予 20mg，生體可用率為 $17.4 \pm 2.8\%$ 。2. 無非瓣膜性心房纖維顫動 (nonvalvular atrial fibrillation, NVAF) 的老人 (平均年紀 64 歲) 在口服 ximelagatran 36 mg 後的第 1 及第 6 天的平均生體可用率分別為 22% 及 24%；有 NVAF 的為 21% 及 23%，用於長期

的治療，目前尚無蓄積情形的相關報告。半衰期為 2.6-4.8 小時（腎功能不全的病人約 9 小時）。血漿清除率為 23-34 L/hr（腎功能不全的病人約 48 L/hr）。分布體積為 2-2.5 L/kg。腎功能不全的病人需減低 ximelagatran 的劑量或增加 ximelagatran 的給藥間隔。除了嚴重腎功能不全或體重非常輕的病人外，對於其他像肥胖（大於 141kg），不同種族或年紀大的病人不須減低劑量（這些研究不包含小於 18 歲的）。哺乳：在母乳中只有發現非常少量的 ximelagatran。肝功能不全的病人對 ximelagatran 藥動學及藥效學影響不大。因為目前對嚴重腎臟及肝功能不全的病人服用 ximelagatran 的安全性及有效性缺乏大型的比較試驗，所以針對這一類的病人需要更進一步作劑量的調整。

三、交互作用

藥物/食物: ximelagatran 不會影響腸內的 pH 值。如果藥物和食物一起吃，磨碎混在蘋果汁中或溶在水中用鼻胃管投予都不會影響 ximelagatran 生體可用率。

藥物-藥物：對於有喝酒的人或和 aspirin 一起投予並不會改變 ximelagatran 的藥效及藥動學。可能因為 ximelagatran 對 CYP2C19、3A4、2C2 的代謝途徑沒有影響，所以 ximelagatran 和 diclofenac，nifedipine，diazepam 無明顯的交互作用。

根據某一大型對心房顫動病人所作的試驗: Ximelagatran 和 Digoxin, organic nitrates, Amiodarone, dihydropyridine, calcium channel blockers, ACEI, loop diuretics, verapamil, β -blockers 無明顯交互作用。目前被發現有藥物交互作用的藥物為 Erythromycin 會減低 Ximelagatran 的清除率。雖然 ximelagatran 似乎和食物及藥物沒有交互作用,但因臨床上 ximelagatran 尚未使用普及,所以很多交互作用需等到使用時才會發現(包含草藥)。

四、臨床試驗

靜脈血栓性栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 的治療:

THRIV 各個 phase 的研究：

THRIV I 的目的：比較 Ximelagatran 和 standard (開始投予 Warfarin 3-6 個月治療 VTE 後再投予 UFH 或 LMWH 5-10 天) 或安慰劑對急性深層靜脈血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 的療效。THRIV I 是一個隨機、控制及多重中心的 PHASE II 研究,主要為找出用 Ximelagatran 治療沒有肺栓塞 (pulmonary embolism, PE) 的急性 DVT 病人最適當的劑量,雖然實驗組的 ximelagatran 沒有明顯的劑量反應,但從這個實驗結果大概可以得知 ximelagatran 的治療劑量很廣。

PHASE III 的 THRIVE (II/V) 的研究主要是用來評估投予 36 mg ximelagatran 一天兩次來治療急性 DVT (其中 37% 也有 PE) 和投予 enoxaparin 1mg/kg 一天兩次至少 5 天後再投予 warfarin 超過 6 個月 (INR 控制在 2-3) 的安全性及有效性,結果顯示 ximelagatran 預防急性 DVT (不管有或無 PE) 後 VTE 的再發生效果不比 enoxaparin 合併 warfarin 差。THRIVE III 主要是用來比較低劑量的(24mg) ximelagatran 和安慰劑在投予 6 個月的 standard 後再投予這兩個藥 18 個月預防續發的 VTE 的效果,結果顯示 VTE 的再發生率:安慰劑為 12.6%,而 ximelagatran 為 2.8%。THRIVE III, PREVENT, ELATE 這三個試驗主要是評估在初步治療 VTE 後再長期使用抗凝血劑來預防 VTE 再發的療效 (如: Table 1)

心房纖維顫動病人的中風預防:

許多多重中心的試驗證實有心房纖維顫動的病人為中風的高危險群,中風的機率高於有下列這些危險因子像鬱血性心衰竭、左心室肥大、冠狀動脈疾病、高血壓、老人、糖尿病,用 warfarin 治療且 INR 小於 2 的病人或有暫時性缺血性中風病史的病人。導致心房纖維顫動病人中風的危險因子為缺乏抗血栓藥物的治療,但很不幸地目前很多有心房顫動的病人 (42 - 65%) 並沒有在服用抗血栓的藥物;而其它有接受 warfarin 治療的病人,若沒有將控制 INR 小於 2,則導致中風的機率也相

當高。以上這些種種顯示提供給心房纖維顫動病人及其照顧者一個簡單且有效的抗血栓藥物來預防中風是很重要的。SPORTF 這個研究主要是用來比較 ximelagatran 及 warfarin 用於有慢性 NVAF 及至少有另一項中風危險因子 (約 75% 大於 2) 中風的預防效果。SPORTF II 是一個 PHASE II dose-guiding 的研究，主要是用來比較在中至高危險性會腦血管疾病 (cerebral vascular accident, CVA) 的心房顫動病人身上投予不同劑量的 ximelagatran 及 warfarin (INR 控制 2-3) 的耐受性及安全性，結果顯示沒有全身性的栓子產生，但有 4 個神經方面的案例，包括服用 ximelagatran 一天兩次，一次 60 mg 治療的族群中，有一個缺血性中風及 1 個暫時性缺血性中風；用 warfarin 治療的族群中有 2 個暫時性缺血性中風。SPORTF IV 是接在 SPORTF II 後的小型研究，結果顯示在治療 NVAF 方面，投予 ximelagatran 一天兩次，一次 60 mg 和 warfarin 比較是安全且有效的。

SPORTF III 是在慢性心房纖維顫動病人的身上投予 ximelagatran 36 mg 及 warfarin (INR2-3) 比較的大型，PHASE III，隨機，開放的多國試驗，初級結果顯示，對於中風及全身性栓子的預防，ximelagatran 的效果沒有比 warfarin 差。次級結果顯示，用 ximelagatran 治療的族群中，死亡、中風或大量出血的結果比用 warfarin 治療的族群低。SPORTF V 的實驗設計和 SPORTF III 相似，差別在於 SPORTF V 是雙盲試驗，結果顯示，用 ximelagatran 及用 warfarin 治療造成大出血及死亡的機率相似。總括而言，由 SPORTF 這個實驗可以得知對於中風的預防，ximelagatran 及 warfarin 的效果具有相等性。

Parameter	THRIVE III		PREVENT		ELATE ⁵¹	
Agent	ximelagatran	placebo	W: INR 1.5–2	placebo	W:INR 1.5–2	W: INR 2–3
Pts. (n)	612	611	255	253	369	369
Mean age (y) ^b	56	58	53	53	57	57
Idiopathic/unprovoked	NR	NR	all	all	all ^a	all ^a
DVT only (%)	66	64	NR	NR	68	62
PE only (%)	17	15	NR	NR	32	38
>1 VTE (%)	13	16	40	36.8	71	67
Initial length of therapy (mo)	6	6	6.5	6.5	3–4	3–4
Onset after treatment phase	<7 days	<7 days	1.4-mo delay	2.0-mo delay	none	none
Mean follow-up	18 mo ^b	18 mo ^b	2.1 y	2.1 y	2.3 y	2.3 y
VTE recurrence ^c	1.3 ^d	7.7	2.6 ^d	7.2	1.9	0.7 ^d
Major bleeding ^c	0.65	0.55	0.9	0.4	1.1.	0.9

DVT = deep vein thrombosis; INR = international normalized ratio; NR = not reported; PE = pulmonary embolism;
VTE = venous thromboembolism; W = warfarin.
^aPts. only with unprovoked VTE were included.
^bMedian.
^cYearly event rate.
^dp < 0.05.

Cited from William ED, Thoamas GV, Bruce AM, Edith AN. Ximelagatran: An Oral Direct Thrombin Inhibitor. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1881-97.

五、其他試驗及未來藥物的申請

心血管疾病續發性的預防:

急性冠狀動脈疾病抗凝血的治療方法是依據多種因子，目前被接受用來作為心肌性疾病的續發性預防為抗血小板的藥物。PHASE II 的 ESTEEM 試驗建議合併 Ximelagatran 及 aspirin 比 aspirin 單獨使用較有可能減低心血管疾病的死亡率或血栓。

六、副作用

使用 ximelagatran 最常見的副作用為出血。在 ximelagatran 試驗中，大部分安全性的分析及出血評估是來自治療中的族群，增加出血風險重要的獨立因素包括最近的手術，放血術，術後投予藥物的時機，及監測血液流失的密集度，其他會影響出血的因素為是否併用抗血小板藥物，在 SPORTIF III 及急性心肌梗塞後的 PHASE II ESTEEM 試驗中可以看到併用 aspirin 而出血的機率較高，沒有藥物可以立即拮抗使用 ximelagatran 而造成的出血，但對腎功能正常的病人而言，ximelagatran 抗凝血的作用時間相當短。使用 Vitamine k，新鮮血漿或合併 V II a 凝血因子來拮抗 DTIs 的效果沒有預期的好。在許多的試驗中，發現使用 ximelagatran 會增加肝功能指數值 (尤其會上升 3 倍以上正常的 ALT 上限值) (Table2)，ALT 值上升最常見的是在治療的前 2 至 6 個月及劑量大於 36 mg。Golwell 發現 5% 用 enoxaparin 的人，上升 ALT 正常上限值 3 倍的機率比 0.7% 用 ximelagatran 治療的族群高，在肝指數上升時，ximelagatran 允許可繼續使用，而且在持續使用一段時間後肝指數上升的情況會消除，使用 ximelagatran 造成肝損傷的嚴重性目前還不知道，唯一知道的是醫師必須在治療的前 12 個月密切監控病人的 ALT 及 LFT 值。

Trial	Agent	ALT >3× ULN (%)	Comment
THRIVE T	ximelagatran	9.8	
	enoxaparin/warfarin	2.0	
THRIVE III	ximelagatran	6.0	median time course of ALT to decline to normal when ximelagatran was continued (84 days) or discontinued (129 days) estimated cumulative incidence rate of 5.4% at 4 mo and 6.4% at 18 mo; enzyme levels normalized in all but 4 pts.
	placebo	1.0	
SPORTIF III	ximelagatran	6.0	Increase most commonly seen in the first 2-6 mo of therapy; 55% of the ximelagatran pts. with ALT >3 times ULN continued treatment and 93% returned to normal; of the 45% where treatment was stopped, only 8% of the pts. ALTs did not completely normalize
	warfarin	0.08 p < 0.0001	
SPORTIF V	ximelagatran	6.0	
	warfarin	0.08 p < 0.001	
SPORTIF III/V	ximelagatran	6.1	
	warfarin	0.8 p < 0.001	
ESTEEM	ximelagatran	4	incidence 2;V3 times or 3;V5 times ULN was 4;V5% in all ximelagatran dosing arms; >5 times ULN more common with doses .36 mg (7;V9%) vs 24 mg (3%); peak time of elevation was 2-4 mo and returned to normal within continuation or discontinuation
	placebo	1	

Cited from William ED, Thoamas GV, Bruce AM, Edith AN. Ximelagatran: An Oral Direct Thrombin Inhibitor. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1881-97.

七、實驗數據監測

因為 melagatran 主要是由腎排除，所以監測實驗值可以預測抗凝血劑是否過量或不足。對於某些族群（腎衰竭、有症狀的心衰竭、體重輕的、高出血風險的病人）建議的給藥間隔為一天一次。治療範圍可以用來評估可能造成栓塞或出血的危險性，但目前尚未建立治療範圍。Melagatran 可以延長凝血酶素時間（prothrombin time, PT）、活化的部分血栓形成質時間（activated partial thromboplastin time, aPTT），PT 值為以 ximelagatran 治療時用來評估纖維蛋白酶原含量的值，PT 值和 Ximelagatran 的濃度呈線性關係。

八、治療及劑量投予

使用規範如下表所示：

Inclusion criteria

1. Presence of at least one of the following risk factors for stroke:
 - a. History of hypertension
 - b. Age of ≥ 75 years
 - c. Previous stroke or transient ischemic attack
 - d. Left ventricular dysfunction (either left ventricular ejection fraction of $< 40\%$ or symptomatic congestive heart failure)
 - e. Age of ≥ 65 years and diabetes mellitus
 - f. Age of ≥ 65 years old and coronary artery disease

Exclusion criteria

1. Stroke within the previous 30 days or any history of significant disabling stroke
 2. Conditions associated with an increased risk of bleeding, such as
 - a. History of intracranial, intraocular, spinal, retroperitoneal, or atraumatic intraarticular bleeding
 - b. Overt gastrointestinal bleeding in the previous year
 - c. Endoscopically verified ulcer disease within the 30 days before baseline
 - d. Hemorrhagic disorder
 - e. Major surgery or trauma within the previous 30 days
 3. Valve replacement or valve disease
 4. Long-term use of nonsteroidal antiinflammatory drugs (aspirin ≤ 100 mg/day allowed)
 5. Need for anticoagulation therapy for any reason other than atrial fibrillation
 6. Renal insufficiency (creatinine clearance of < 30 mL/min)
 7. Active liver disease or persistent elevation of liver enzymes to two or more times the upper limit of the normal range.
-

Cited from Burkiewicz JS. Potential effect of ximelagatran use on an anticoagulation clinic. *AJHP*, 2004; 61: 2490-2.

頻次及劑量：

頻次：一天 2 次。劑量：依據適應症或血栓後的投予時間或在下列這些情況需特別作調整的病人，如老人、體重非常輕的及明顯腎或心功能不全的病人。手術後的預防，心房纖維顫動或 VTE 的初始治療建議的給藥方式為 36 mg，一天兩次；血栓性栓塞的病人長期的預防：24 mg，一天兩次，Table 3 為 ximelagatran 和其他抗凝血劑的劑量轉換考量。

Table 3. Dosing Considerations when Switching to or from Ximelagatran to Other Anticoagulants

Switch	Treatment	Prophylaxis	Comment
. From ximelagatran to			
UFH infusion	at next ximelagatran dose or earlier	at next ximelagatran dose or earlier	earlier depending on bleeding/thrombosis risk
UFH sc b	4 h prior to next ximelagatran dose	0–4 h prior to next ximelagatran dose	
LMWH q12h	at next ximelagatran dose	at next ximelagatran dose	
LMWH q24h b	at next ximelagatran dose	at next ximelagatran dose	
fondaparinux b	at next ximelagatran dose	at next ximelagatran dose	
DTI infusion b	at next ximelagatran dose	at next ximelagatran dose	sooner if HITTS is suspected
warfarin	begin warfarin and evaluate any need to bridge	begin warfarin and evaluate any need to bridge	may depend on INR rise with warfarin and thrombosis risk (atrial fibrillation vs acute thromboembolism); ximelagatran may falsely elevate INR
withhold prior to invasive procedure	12–24 h prior depending on risks of thrombosis vs bleeding	12–24 h prior depending on risks of thrombosis vs bleeding	ximelagatran effects will dissipate between 12–18 h after a dose; longer effects may be seen in pts. with low body weight, cardiac or renal insufficiency
To ximelagatran from			
UFH iv	2–6 h after infusion stopped	2–6 h after infusion stopped	the measured intensity of the heparin effect by aPTT may guide how long to wait before switch
UFH sc b	at next UFH dose	at next UFH dose	
LMWH q12h	at next LMWH dose	at next LMWH dose	
LMWH q24h b	at next LMWH dose	at next LMWH dose	
fondaparinux b	at next fondaparinux dose	at next fondaparinux dose	
DTI infusion b	0–4 h after infusion stopped	0–4 h after infusion stopped	0–4 h: bivalirudin/argatroban (no hepatic impairment) 2–6 h: lepirudin (no renal impairment); longer if DTI clearance prolonged (high/target aPTT at low infusion rates)
warfarin	INR <2.0	INR <2.0	note that falling INR values may represent a greater degree of anticoagulation since factor II takes longer to replace option: low-dose vitamin K reversal
after invasive procedure			initiate therapy in the same way an LMWH would be started; anticoagulation effects will occur within 1 h

aPTT = activated partial thromboplastin time; DTI = direct thrombin inhibitor; HITTS = heparin-induced thrombocytopenia thrombosis syndrome; INR= international normalized ratio; LMWH = low-molecular-weight heparin; UFH = unfractionated heparin.

^a The risk of thrombosis and bleeding should be considered prior to determining the optimal time to start, overlap, or stop anticoagulation. The suggested times for converting between agents is based on the approaches used in the ximelagatran clinical trials, current practical approaches when switching between twice-daily LMWHs and other anticoagulants, or the expected onset/offset of anticoagulant activity between agents. b No data on conversion suggestions.

Cited from William ED, Thomas GV, Bruce AM, Edith AN. Ximelagatran: An Oral Direct Thrombin Inhibitor. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1881-97.

病患資訊：

病患在慢性抗凝血治療期間，忘記服藥可以在下次服藥時間再吃即可；但治療急性 VTE 或血栓高危險群的病患忘記服藥時，病患應儘可能在最短時間內補吃，但隔天服藥的計劃表需重新再建立以避免藥物的血中濃度太高或太低，而且需告訴病患服藥時間肝功能受損的臨床表徵。體內的導管可能會增加出血的風險，所以如果要移除導管必須在服用 ximelagatran 後至少 8 小時，在移除導管後的 1 至 2 小時才能再投予 ximelagatran，而且應該監測病人包含出血併發症在內的任一種神經的改變。

九、總結

理想的抗凝血藥物的劑量並沒有明顯確定，但 ximelagatran 有許多吸引人的特質，例如：所有髖部矯正後降低 VTE 的機率比 enxaparin 高，到目前為止的臨床試驗顯示 ximelagatran 和目前使用的口服 coumarin 類或 Heparin 相關的藥物在各種抗凝血適應症的效果相似。Ximelagatran 臨床使用必須小心評估，目前為止對於 $Cl_{cr} < 30 \text{ ml/min}$ ，急性生理改變（例如：急性腎衰竭），抗凝血程度，拮抗劑沒有相關的研究數據。其他需注意的事項包括病患衛教、病人服藥順從性，眾多注意事項中最需要注意的為病人是否正確地服用藥物及在治療期間對 ximelagatran 的耐受性。總括來說 ximelagatran 是過去 50 年來第一個口服的抗凝血酶藥物，更能提供服用抗凝血藥病人的方便性及有效性。

參考文獻

1. William ED, Thoamas GV, Bruce AM, Edith AN. Ximelagatran: An Oral Direct Thormbin Inhibitor. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1881-97.
2. MICROMEDEX, Thomson Healthcare.
3. Thompson CA. Ximelagatran data fail to impress FDA. *AJHP* 2004; 61: 2472, 2474-5, 2480.
4. Burkiewicz JS. Potential effect of ximelagatran use on an anticoagulation clinic. *AJHP*, 2004; 61: 2490-2.
5. Nutesu EA, Spyropoulos AC, Cranmrrer KW. Oral Anticoagulation: Preparing for Change. *Journal of the American Medical Directors Association* 2004; 5: 2-10.