

# 抗凝血藥物的研究進展

葉盈池 劉人璋

許多心臟疾病病人需要使用抗凝血藥物，使用這些藥物的目的包括預防心房顫動引起的血栓疾病、接受機械性瓣膜置換、心肌梗塞以及預防再次靜脈血栓。過去 60 年來，口服維生素 K 拮抗劑，尤其是 warfarin，在這個領域扮演著吃重的角色，但是它在預防血栓疾病上的好處，卻因為許多重要的限制以及安全性上的問題而降低，這些限制包括起始作用時間長、個體間抗凝血效果差異大、治療區間狹窄、存在許多藥物與食物交互作用，這些限制都顯著影響臨床上使用 warfarin 的品質，根據研究統計，應該使用抗凝血藥物預防血栓疾病的病人中，僅有 50% 至 70% 接受抗凝血藥物治療。

學者專家們不斷嘗試研發新一代的抗凝血藥物，第一個口服凝血酶抑制劑 (oral thrombin inhibitor) ximelagatran 就被用於臨床

試驗中評估抗凝血以及預防血栓疾病的效果，第三期隨機分派研究證實，這個藥物的效果並沒有比 warfarin 差，但因為無法接受的肝臟毒性而停止研發。

一直到了 dabigatran etexilate 的研發，這是一個低分子量的原型藥物，在口服吸收後轉換為具藥理活性的代謝物 dabigatran，是個強效、競爭性且可逆的口服凝血酶抑制劑，相較於間接凝血酶抑制劑，dabigatran 會直接與凝血酶活化位置結合，去活化結合與游離態的凝血酶，這點與間接凝血酶抑制劑例如 heparin 不同，heparin 只能去活化游離態的凝血酶，可能讓結合態的凝血酶繼續產生凝血的連鎖效應。透過抑制凝血酶，dabigatran 避免纖維蛋白酶原 (fibrinogen) 轉換為纖維蛋白酶 (fibrin)，進一步抑制了凝血作用。

## Dabigatran etexilate 的藥物動力學

口服後，dabigatran etexilate 快速吸收，透過腸胃道、肝臟以及血漿中的非特異性酯酶完全水解成活化態 dabigatran。因為轉化的過程主要發生在腸道，因此當藥物到達肝門靜脈時，已經包含原型藥與活化態。Dabigatran etexilate 的口服吸收僅有 6.5%，所以要達到足夠的血漿濃度，必須服用較大的劑量。Dabigatran etexilate 的血漿濃度及抗凝血作用與劑量相關，血中最高濃度發生在口服 0.5 到 2 小時間 (平均為 1.5 小時)。需要三天才能達到血中濃度穩定狀態，到達穩定狀態時，在臨床研究中，罹患心房顫動病人使用 150 mg 每天兩次劑量的血中濃度最高約為 180 ng/ml，最低為 90 ng/ml。

Dabigatran etexilate 主要在肝臟代謝，約

20% 會與葡萄糖醛酸結合，透過膽囊系統排除。Dabigatran etexilate 並不會透過肝臟酵素 P450 系統代謝，但是為 p 糖蛋白 (p-glycoprotein) 的受質。肝功能不佳的病人使用 dabigatran etexilate，其血漿曲線下面積 (area under curve) 與健康對照組受試者相當。

單次服用 dabigatran 的平均半衰期大約是 8 小時，多次服用後，半衰期介於 12 至 14 小時。高齡病人服用 dabigatran 的半衰期並未顯著延長，大約是 13 小時，但腎功能不全患者 (肌酐廓清率低於 30 ml/min)，半衰期會超過 24 小時。Dabigatran 主要透過腎臟排除，高達 80% 以及少部分的 dabigatran 葡萄糖醛酸結合物會經由腎臟排除，因此，腎功能不全將會顯著地增加 dabigatran 的血中濃度且延長其

半衰期。

## Dabigatran etexilate 的交互作用

Dabigatran etexilate (而非 dabigatran) 是葡萄糖運輸蛋白受質，這些運輸蛋白廣泛存在於小腸與腎臟，會將許多分子包括藥物從細胞內打出，因此，併用葡萄糖運輸蛋白抑制劑，例如 ketoconazole、amiodarone 以及 verapamil 會顯著增加 dabigatran etexilate 的血中濃度。而葡萄糖運輸蛋白誘發劑，例如 rifampicin 會

透過增加葡萄糖運輸蛋白的再吸收作用而降低 dabigatran 血中濃度。併用其他抗凝血藥物應特別注意，因為這將增加出血風險。併用質子幫浦阻斷劑，例如 pantoprazole，會些許降低 dabigatran 的曲線下面積與血漿濃度，但並未證實具臨床效應。

## Dabigatran etexilate 的臨床證據

在預防靜脈血栓疾病方面，BISTRO (Boehringer Ingelheim Study in Thrombosis) 研究顯示 dabigatran etexilate 可以有效預防靜脈血栓疾病，兩種不同劑量 (150 mg 或 220 mg) 被用於臨床試驗中評估膝蓋或髖骨手術後預防靜脈血栓的效果，另外兩項臨床研究 RE-MODEL (The Dabigatran Etexilate 150 mg or 220 mg Once Daily Versus Enoxaparin 40 mg Once Daily for Prevention of Thrombosis After Knee Surgery) 與 RE-NOVATE (Dabigatran Etexilate Compared With Enoxaparin in Prevention of VTE Following Total Hip Arthroplasty) 比較術後使用 dabigatran 與 enoxaparin 在預防靜脈血栓上的效果差異，RE-MODEL 研究收納 2101 位接受膝蓋手術的病人，結果發現 dabigatran etexilate 的效果與 enoxaparin 相當 (發生靜脈血栓疾病的比例：dabigatran 150 mg 為 40.5%、enoxaparin 為 37.7%、220 mg dabigatran 為 36.4%)，發生重大出血的比例並沒有顯著差異。RE-NOVATE 研究收納 3494 位接受髖骨手術病人，接受 dabigatran etexilate 治療 28 到 35 天，結果發現預防靜脈血栓的效果與 enoxaparin 相當，發生重大出血的風險同樣無顯著差異。後續有一項綜合分析 (meta-analysis) 收納 4 項隨機分派研究結果顯示，使用 dabigatran etexilate 220

mg 每天口服一次相較於 enoxaparin 40 mg 每天皮下注射一次，在預防靜脈栓塞疾病與降低死亡率風險上，無顯著差異 (風險比值 [RR] 為 1.03; 95% 信賴區間 [confidence interval; CI] 介於 0.93~1.15)，造成重大出血比例也無顯著差異 (RR 為 1.09; 95% CI 介於 0.74~1.61)。研究中，使用 dabigatran etexilate 最常見的副作用發生在腸胃道，少數病患會發生肝臟酵素過高的現象，但並未觀察到顯著的劑量反應關係。

Dabigatran etexilate 另一個具潛力的臨床用途是預防心房顫動病患發生血栓疾病，目前最大型的第三期臨床研究 RE-LY (The Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy)，這是項多中心、前瞻性隨機分派單盲研究，主要研究假設是使用 dabigatran etexilate 在預防心房顫動病人發生血栓疾病上，效果並不劣於 warfarin。這項研究總共收納了 18113 位非瓣膜性心房顫動疾病病患，這些病患必須有一個以上的中風危險因子，這項受試者來自 44 個國家的 951 個中心，被隨機分派接受固定劑量的 dabigatran (110 mg 或 150 mg 每天兩次) 或 warfarin (INR 調整至介於 2~3)。研究結果顯示，相較於 warfarin，dabigatran etexilate 150 mg 每天兩次可以顯著地降低主要試驗終點發生率，中風

(包括出血性中風)或全身性栓塞事件(使用 warfarin 的受試者為每年 1.71%; dabigatran 150 mg 每天兩次為每年 1.11%; RR 為 0.65; 95% CI 介於 0.52 ~ 0.81), 也可以顯著降低心因性死亡風險 (RR 為 0.85; 95% CI 介於 0.72 ~ 0.99)。但使用較低劑量的 dabigatran etexilate (110 mg 每天兩次), 其效果與 warfarin 並無顯著差異, 但較低劑量的 dabigatran etexilate 發生重大出血機率顯著低於 warfarin (warfarin 為每年 3.57%; dabigatran 110 mg 每天兩次為

每年 2.87%; RR 為 0.80; 95% CI 為 0.70 ~ 0.93)。但 dabigatran 劑量增加到 150 mg 每天兩次時, 發生重大出血風險則與 warfarin 無顯著差異。進一步分析, 使用 dabigatran 受試者發生顱內出血風險較 warfarin 低 (RR 為 0.30; 95% CI 為 0.19 ~ 0.45), 但發生腸胃道出血風險較高 (RR 為 1.48; 95% CI 為 1.18 ~ 1.85)。併用 aspirin 會提升重大出血風險, 且避免中風與其它血管事件的好處並未顯著增加。

## Dabigatran etexilate 的安全性

在臨床研究中, dabigatran etexilate 並未發現有顯著的肝臟毒性, 比起 warfarin, dabigatran etexilate 引起腸胃道不適的機率較高, 被認為與 dabigatran etexilate 膠囊中的酒石酸 (tartaric acid) 有關。在臨床研究中, 其

他常見的非特異性副作用包括嗜睡、頭痛、呼吸急促、週邊水腫、疲倦、咳嗽、背痛、腹瀉與噁心嘔吐等。目前為止, 並沒有長期使用(超過兩年) dabigatran etexilate 的研究數據, 因此, 長期效應目前未知。

## Dabigatran etexilate 的經濟學考量

在國外正式的經濟效益研究中, 使用 dabigatran 的優勢, 相較於 warfarin, 會在 dabigatran 價格超過每天 13.70 美元時抵銷。

雖然不需定期監測 INR 節省了人力物力與醫療資源, 但過高的藥價仍然是個問題。

## Dabigatran etexilate 的建議劑量

Dabigatran etexilate 用於預防心房顫動病患中風的核准劑量為 150 mg 每天兩次, 腎功能不全病患需調整劑量, 肌酐廓清率介於

15~30 ml/min 應降低至 75 mg 每天兩次, 低於 15 ml/min 目前並沒有劑量建議。

## 結論

Dabigatran etexilate 相較於 warfarin 具有許多優點, 但要注意, 發生重大出血的風險並沒有顯著下降且過量時並沒有解毒劑, 長期安

全性仍需要目前正在進行的臨床研究與上市後追蹤來進一步確認。

## 參考文獻

1. Bovio JA, Smith SM, Gums JG. Dabigatran etexilate: a novel oral thrombin inhibitor for thromboembolic disease. *Ann Pharmacother.* 2011; 45(5): 603-14.
2. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation.* 2011; 123(13): 1436-50.