

# 新藥介紹-Dabigatran(Pradaxa®)

張為筑 陳宏毅

## 一、前言

血栓栓塞事件通常為心血管患者發病甚至死亡的主要原因，然而這卻只能依靠長期的抗凝血治療才能有效的預防。如今市面上已存在各種有效的抗凝血劑(Anticoagulants)如 Heparin 等，但在最直接的凝血酶抑制劑(Direct thrombin inhibitor)，卻只有注射劑型沒有口服劑型，且通常不適合長期使用。

口服的維生素 K 拮抗劑-Wafarin 已大量應用在長期抗凝血治療上行有多年，雖然，Wafarin 可有效減少血栓栓塞事件，但在使

用上卻有諸多限制。除了其狹窄的治療範圍之外，效果呈現緩慢，病人的療效變異性大，以及與多數藥物或中草藥以及食品上的交互作用等眾多層出不窮的問題，使得使用上頗受限制。因此，使用 Warfarin 的患者通常需要長期監測，以確保最佳的療效以及藥物的安全性。近年來，大家一直致力於開發新的口服抗凝血劑，希望可以進一步建立明確的藥物動力學資訊，讓藥物的使用可以限制更小，安全性更高。Dabigatran 就在這樣的期待下開發出來。

## 二、Dabigatran 作用機轉及藥物動力學

Dabigatran 結構裡的葡萄糖醛酸的醯基(acyl glucuronides)是直接競爭抑制凝血酶，因此可以預防血栓的形成；此外，Dabigatran 也可抑制游離的，已凝結成血塊的或是凝血酶誘導造成的血小板聚集。一般在建議劑量下使用，Dabigatran etexilate 會延長 aPTT，以及 Thrombin time，相較於其他凝血機制，Dabigatran 為直接凝血酶抑制劑，與凝血因子 Xa 較無關係。Dabigatran etexilate 在口服之後

會迅速轉化為活性形式 Dabigatran。在健康受試者統計出的藥物動力學中，達到血中的最高濃度時間為兩小時以內 (Tmax < 2hr)，絕對生體可用率為 3.5%-5%。此外，Dabigatran 主要是與活化的葡萄糖醛酸(glucuronic acid)結合形成一個 acylglucuronide conjugate，再經由腎臟系統代謝。代謝途徑不包括 CYP450，且研究過程中 Dabigatran 也沒有抑制或是誘導 CPY450 的活性。

【表一】Dabigatran 的藥物動力學特性

吸收方式	口服
達到最高血中濃度所需時間	<2 小時
半衰期	12 小時
最終半衰期	14-17 小時
代謝方式	與 CYP450 酵素無關
排除方式	腎臟
解毒劑	無
監測	出血徵兆或症狀，肝功能監測，Ecarin 凝血時間

Reference: Di Nisio M, Middeldorp S, Buller HR. *N Engl J Med* 2005;353(10):1028-1040

### 三、不良反應

RE-LY 試驗裡，用了兩種劑量的 Pradaxa 以及 Warfarin 分組去建立安全性的資料。試驗過程中，因不良反應而中斷試驗的 Pradaxa 150mg 組有 21%，Warfarin 則有 16%，其中 Pradaxa 組因不良反應而導致中斷試驗的最常見原因為出血以及腸胃道方面症狀(如消化不良，噁心，上腹部疼痛，消化道出血或是腹瀉等)。尤其在 Pradaxa 150mg 的組別，更導致了比 Warfarin 更高的消化道或腸胃道出血的機

率。若是患者年齡 $\geq 75$  歲，Pradaxa 組別嚴重出血的機率也是大於 Warfarin 組。另外，也提到 Pradaxa 150mg 組也有較高的腸胃道不良反應。包括常見的消化不良反應(腹部疼痛，上腹疼痛或是腹部不適)以及腸胃發炎症狀(包括胃食道逆流，食道炎，胃炎或是消化道潰瘍)等。除此之外，服用 Praxada 藥物裡 $< 0.1\%$  的患者有發生藥物過敏反應。

### 四、藥物交互作用

由於 Dabigatran 主要是與活化的葡萄糖醛酸(P-gp)結合再經由腎臟代謝，因此，應該避免與活化型醣蛋白誘導劑 P-gp inducer(如 Rifampin)併用。併用活化型醣蛋白抑制劑時仍

須小心，但以下藥物卻無須特別調整劑量，如 Ketoconazole，Verapamil，Amiodarone，Quinidine 或是 Clarithromycin。

### 五、建議劑量

用在心房纖維性顫動或是預防血栓栓塞的使用上的建議劑量為 150mg 一天兩次，且需根據患者的腎功能作劑量上的調整。患者的肌酐清除率(CrCl)  $> 30$  mL/min，建議劑量為每次 150mg，一天兩次；若肌酐清除率(CrCl) 為 15~30 mL/min，建議劑量減半改為每次 75mg，一天兩次；另外，肌酐清除率(CrCl)  $< 15$  mL/min 或是血液透析患者則無法提供相關數據。

若要從 Warfarin 轉換至 Dabigatran etexilate mesylate 的話，需在 INR  $< 2$  的情形；若是要從 Dabigatran etexilate mesylate 轉換至 Warfarin 的話，則須依照腎功能做調整。調整方式如下：肌酐清除率(CrCl)  $> 50$  mL/min，建議在中斷 Dabigatran etexilate mesylate 前三天開始使用 Warfarin；肌酐清除率(CrCl) 31-50 mL/min，建議在中斷 Dabigatran etexilate mesylate 前兩天開始使用 Warfarin；肌酐清除率(CrCl) 15-30 mL/min，建議在中斷 Dabigatran etexilate mesylate 前一天開始使用 Warfarin；肌酐清除率(CrCl)  $< 15$  mL/min 者，則無相關建議用法。

另外，若在治療過程需要實施侵入性或其他外科手術，則需由醫師評估停用的時間。一般建議在術前停用 1 到 2 天(肌酐清除率 CrCl  $> 50$  mL/min 的患者)，或是 3-5 天(肌酐清除率 CrCl  $< 50$  mL/min 者)以減少出血不止的風險。若是需要進行更大的手術如脊椎穿刺，脊椎置換，硬膜外導管或端口等情形，則應考慮停用更長的時間。手術結束後，抗凝血治療應該在最快的時間內重新開始。

藥物的吸收與食物沒有關連，因此併服食物或是空腹使用皆可，另外需指導病人吞下整顆膠囊，咀嚼或是咬破都可能導致藥物吸收不均的風險。

## 六、警示或注意事項

### 禁忌

Pradaxa 禁用於病理性出血者，或是對 Pradaxa 結構中的任一曾有過高度過敏反應患者(如：發生過過敏性休克或其他嚴重過敏反應症狀等)。

### 注意事項

嚴重的出血事件可能致命，尤其在併用抗血小板凝集藥物，肝素，血栓溶解劑，或是長期使用非類固醇類消炎藥(NSAIDs)等，更有可能提高出血的風險，應該謹慎小心。另外，應避免與醣蛋白誘導劑 P-gp inducer(如 Rifampin)同時使用。此外，若是因侵入性或外科手術而中斷抗凝血療程的話，則可能會導致中風風險提高。

### 病患衛教

使用 Pradaxa 的病人需按照醫師指示定期服用，若無醫師指示亦不可以隨意停用。服用時不建議咀嚼或是打開膠囊，也不需配飲料使用，白開水即可。此外，應告知病人他們可能更容易出血，或是出血時間更長，如有以下出血症狀則需要小心，因為這可能是一個嚴重出血的警訊：

1. 不明原因引起的淤青(或是越來越大)
2. 粉紅色的尿液或是褐色尿
3. 血便或是黑便
4. 咳血
5. 吐血或是嘔吐出褐色物

另外也應指導病患在遇到以下任何出血跡象或是症狀，如關節疼痛，腫脹或不適；頭痛，頭暈，或虛弱；反覆不停的流鼻血，牙齦異常出血；或是需要很長的時間小傷口的血流才會停止；月經出血量異常或不正常陰道出血；以及其他的腸胃道不良反應：消化不良，腸胃有燃燒或噁心的感覺；腹部疼痛或不適；上腹部不適，胃食道逆流(消化不良)等情形，應於下次回診告知醫師，以提供及時的醫療照顧。

使用前需請病人列出所有他正在使用的處方藥，非處方藥，營養補充品或其他中草藥，讓醫師評估他的出血風險(例如阿司匹林或 NSAIDs 等)或與 Pradaxa 的作用關係。最後也需指導病人如果他們必須進行任何侵入性手術(包括拔牙等)，必須告訴醫師他們正在規律服用 Pradaxa 治療，以便醫師評估患者狀況，做適度藥物調整。

## 七、結論

在過去數十年裡，預防血栓凝結的藥物一直在做更新及研發，並且進步飛速，遺憾的是仍有許多患者凝血功能控制不佳，或是受到許多使用上的設限。Pradaxa 是一個直接作用於血栓的口服劑型，提供醫師更多的用藥選擇。可惜目前依然欠缺臨床預後研究結果，除了標準治療外，是否可以提供凝血控制異常患者更多實際上的好處仍需觀察。另外，Pradaxa 不能由 PT/INR 值來監測患者血中濃度，只能由 clotting time 來做追蹤，對現有環境設備而

言，都還需再更新；且 Pradaxa 的臨床試驗多為西方人種以及健康人種的資料，與亞洲人種，或是其他心衰竭，肝病等不同族群而言都不盡相同，因此都需再作研究才能確立；再者，台灣腎病族群偏高，Pradaxa 又是經由腎臟代謝，調整藥物或是監測結果等等都是還須努力的目標，因此期待未來有更多大型研究評估 Pradaxa 用於心房纖維性顫動或是預防血栓栓塞的有效性與安全性。

參考文獻

1. MICROMEDEX: Dabigatran
2. Pradaxa Prescribing Information. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
3. Di Nisio M, Middeldorp S, Buller HR. *N Engl J Med* 2005;353(10):1028-1040
4. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-2352.
5. Paris Abrams, Nino Marzella. Dabigatran(Rendix): A Promising New Oral Direct Thrombin Inhibitor. *Drug Forecast* 2007;32(5)271-275