

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：葉 鳳 英
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://nckupharmacy.hosp.ncku.edu.tw/NewHomePage/index.asp>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物介紹：Apixaban

陳彥佐¹、李宗達

前言

由於心房纖維顫動(atrial fibrillation, AF)患者心肌細胞收縮不協調，導致心房收縮不完整，使血液在心房滯留，造成血行動力學紊亂，增加心房血栓塊的生成風險。血栓若經主動脈離開心臟進入全身性血液循環，則可能引發中風或全身性栓塞。AF 患者發生中風的機率是正常人的五倍以上，若患者合併其他心血管疾病則風險更高。因此，AF 患者需評估是否服用抗凝血劑以預防中風或全身性栓塞。目前 AF 治療指引中，新型口服抗凝血劑(novel oral anticoagulant, NOAC)治療地位日益提升，目前已上市的 NOAC 包含 apixaban、dabigatran、edoxaban 及 rivaroxaban。

機轉與適應症

人體的凝血反應可分成外在路徑(extrinsic pathway)和內生性路徑(intrinsic pathway)，兩路徑皆負責凝血因子 Xa 的活化。凝血因子 Xa 催化凝血酶(thrombin)的活化，使其執行活化纖維蛋白(fibrin)、聚集血小板等工作，導致血栓塊的生成。Apixaban 藉由抑制凝血因子 Xa，干擾凝血酶活化而達到抗凝血效果。

Apixaban 適應症可分成兩大類：

- 一、用於成人非瓣膜性心房纖維顫動(nonvalvular AF, NVA) 病患，且有以下至少一項危險因子者，預防發生中風與全身性栓塞：
 1. 心衰竭 (NYHA Class $\geq$ II)
 2. 高血壓
 3. 年齡大於或等於 75 歲
 4. 糖尿病
 5. 曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作
- 二、治療成人深層靜脈血栓(deep vein thrombosis, DVT)與肺栓塞(pulmonary embolism, PE)，及預防深靜脈血栓與肺栓塞復發。

用法用量

1. NVA 的使用劑量為 5 mg BID。
2. DVT 與 PE 的治療劑量為開始治療之 7 天內服用 10 mg BID，7 天後轉換為 5 mg BID；而在預防復發上，經過至少 6 個月治療後，可改以 2.5 mg BID 預防復發。
3. Apixaban 生體可用率不受食物影響。
4. Apixaban 可以磨粉，故可用於管灌患者。

劑量調整

1. 腎功能：
 - (1) NVA 患者：當有下列任兩項特徵時，劑量建議調降為 2.5 mg BID：年齡 $\geq$ 80、體重 $\leq$ 60 公斤或 Scr $\geq$ 1.5 mg/dL。

¹ 中國醫藥大學藥學系實習生

- (2) DVT 與 PE 患者：不需進行劑量調整。
2. 肝功能：重度肝功能不全患者 (Child-Pugh score C) 禁止使用。

特殊族群之使用考量：

1. 懷孕哺乳：Apixaban 的懷孕用藥分級為 B 級，不過由於會增加懷孕或分娩期間的出血風險，故使用時應審慎評估；使用 apixaban 期間不建議哺乳。
2. 老年人：根據 Beers Criteria，CrCl <25 mL/min 之 65 歲以上患者，由於出血風險增加，故應避免使用 apixaban。

藥物動力學和交互作用

Apixaban 生體可用率 50%，主要經糞便排除，排除半衰期約為 12 小時。由於是高度蛋白結合的藥物(蛋白質結合率達 87%)，因此服藥過量時，透析無法顯著降低藥物血中濃度。

Apixaban 是 CYP3A4 和 P-glycoprotein (P-gp) 受質，故併用同時影響這兩個酵素代謝的藥物時，視情況須降低劑量或避免併用。(見表一)

副作用

常見副作用(>10%)包含出血、貧血、瘀青、血腫等。可能的出血有鼻出血、咳血、牙齦出血、胃腸道出血、血尿及月經過多 (hypermenorrhea)。

注意事項

1. 衛教：

首先，應讓病人了解自己正在服用 apixaban，並提醒病人就醫時主動告知醫師目前正服用本藥；另外，亦需說明服藥期間不可擅自停用 apixaban，否則可能增加栓塞風險。最重要的是，需告知患者出現危及生命的出血或貧血症狀等異常出血狀況時，需立刻停藥並且就醫。

2. Apixaban 和其他藥物間的轉換：

- (1) 從 warfarin 轉換成 apixaban：先停 warfarin，待患者的 INR 低於 2 時才開始使用 apixaban。
- (2) 從 apixaban 轉換成 warfarin：於原本欲服用下一劑量 apixaban 時同時投與 warfarin 和一注射用抗凝血劑，直到 INR

表一、Apixaban 藥物交互作用比較表

交互作用的藥物	處理方法
強效的細胞色素 CYP3A4 與 P-gp 雙重抑制劑 Ketoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycin	已接受超過 2.5 mg BID 的患者，建議減少一半的劑量
	已接受 2.5 mg BID 的患者應避免 apixaban 和強效的 CYP3A4 與 P-gp 雙重抑制劑合併使用。
強效的細胞色素 CYP3A4 與 P-gp 雙重誘導劑 Rifampin, carbamazepine, phenytoin, St. John's wort	應避免與 apixaban 合併使用。

達到可接受的範圍時，再停用注射用抗凝血劑。

- (3) Apixaban 和非 warfarin 抗凝血劑間的轉換：於排定原本要服用下一劑 apixaban 的時間停用 apixaban，改使用欲轉換的藥物。

3. 服藥過量時的處置：

Apixaban 目前並沒有解毒劑^{【註】}，服藥過量時應先停藥，預期作用在最後一劑後會持續至少 24 小時；給予患者口服活性炭可減少 apixaban 的吸收。發生危及生命的出血時，可優先考慮選擇凝血酶原複合濃縮物 (prothrombin complex concentrate)、活化凝血酶原複合濃縮物 (activated prothrombin complex concentrate) 或基因重組凝血因子 VIIa (recombinant factor VIIa)。不過，由於使用上述三者可能增加血栓生成風險，且相關研究僅證實在實驗模型中使用有效，臨床證據還不充分，故除非患者處於極度危險的狀態，否則不建議使用。

4. 手術前停藥：

中度或高度出血風險手術應停用 apixaban 至少 48 小時；低度出血風險手術應停用 apixaban 至少 24 小時。

臨床試驗

ARISTOTLE Trial 為第三期、隨機、雙盲、雙虛擬臨床試驗，比較 apixaban 5 mg BID 和 warfarin (調整劑量使 INR 維持在 2~3 之間) 發生中風及全身性栓塞的風險差異。收納族群為心房纖維顫動患者且需具備至少一個下列的危險因子：心衰竭或左心射率不足 40%、高血壓、年齡大於或等於 75 歲、糖尿病、曾發生腦中風、短暫性腦缺血

發作或全身性栓塞。結果顯示，服用 apixaban 病人於追蹤期間發生中風或全身性栓塞的風險比 warfarin 組減少 21% (hazard ratio, 0.79; 95% CI, 0.66-0.95; P = 0.01)，主要出血 (major bleeding) 發生風險減少 31% (hazard ratio, 0.69; 95% CI, 0.60 - 0.80; P<0.001)，死亡率降低 11% (hazard ratio, 0.89; 95% CI, 0.80 - 0.99; P = 0.047)。

結論

Apixaban 是新型口服抗凝血劑，藉由抑制凝血因子 Xa 達到抗凝血效果。藥師的角色包含評估藥物交互作用以及衛教患者。衛教時除了提醒患者主動告知醫師目前正在使用本藥之外，應叮嚀患者服藥期間不可擅自停藥以免增加栓塞風險；遇到嚴重出血時則應停藥並馬上就醫。

(本院新型口服抗凝血劑比較如表二)

參考文獻

1. Eliquis 仿單
2. UpToDate
3. Micromedex
4. Christopher B et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. (ARISTOTLE Trial). N Engl J Med. 2011;365:981-92.
5. Chiang CE et al. 2016 Guidelines of the Taiwan Heart Rhythm Society and the Taiwan Society of Cardiology for the management of atrial fibrillation. Journal of the Formosan Medical Association. 2016;115:893-952.

【註】Andexanet-α (andexanet) 是針對凝血因子 Xa 抑制劑的解毒劑，目前尚未上市，仍在進行 phase 3b-4 study。

表二、本院新型口服抗凝血劑比較表

學名	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Dabigatran
商品名	Eliquis	Xarelto	Lixiana	Pradaxa
劑型規格	5 mg/tab	15 mg/tab 10 mg/tab	60 mg/tab	150 mg/cap 110 mg/cap
藥理作用	抑制 factor Xa	抑制 factor Xa	抑制 factor Xa	抑制 thrombin
適應症及建議劑量				
預防 NVAf 患者發生中風和全身性栓塞	5 mg bid	15-20 mg qd	60 mg qd*	110-150 mg bid
治療 DVT 與 PE	最初 7 天為 10 mg bid，之後 5 mg bid x 至少 6 個月	前三週 15 mg bid，之後 20 mg qd x 至少 6 個月	60 mg qd* [#]	150 mg bid x 6 個月 [#]
預防 DVT 與 PE 復發	2.5 mg bid	10 mg qd 或 20 mg qd	--	--
預防下肢重大骨科術後之 VTE	--	10 mg qd	--	術後 1-4 hr 內服用 110 mg，之後 220 mg qd 服用 10 天(膝關節)；或服用 28-35 天(髖關節)
是否可以管灌	是	是	是 [†]	不建議打開膠囊
是否可由洗腎移除	否	否	否	是
腎功能調量 (參考 MDX)	SCr $\geq$ 1.5 mg/dL: 2.5 mg bid (NVAf)	CrCl 15-50 mL/min: 15 mg qd (NVAf) CrCl < 30 mL/min: 避免使用 (DVT/PE)	CrCl > 95 mL/min: 不要使用 (NVAf) [§] CrCl 15-50 mL/min: 30 mg qd (NVAf/ DVT/ PE) CrCl < 15 mL/min: 不建議使用 (NVAf/DVT/PE)	CrCl 15-30 mL/min: 75 mg bid (NVAf; 健保排除 CrCl < 30 mL/min 者) CrCl $\leq$ 30 mL/min (DVT/ PE) 或 CrCl < 15 mL/min (NVAf): 不建議使用
肝功能調量	Child-Pugh class C: 不建議使用	Child-Pugh class B、C 或凝血相關之肝病: 避免使用	Child-Pugh class B、C: 不建議使用	謹慎投予並定期追蹤肝功能
健保價	32.1	15 mg: 63 10 mg: 63	80	110 mg: 44.7 150 mg: 44.7
每日藥價	64.2	63-126	80	44.7-89.4

NVAf: nonvalvular atrial fibrillation, 非瓣膜性心房纖維顫動

DVT: deep vein thrombosis, 深層靜脈血栓

PE: pulmonary embolism, 肺栓塞

VTE: venous thromboembolism 靜脈血栓栓塞症

(*) 體重 $\leq$ 60 kg 者，edoxaban 建議劑量為 30 mg qd; CCr > 95 mL/min 者，無法提供 edoxaban 建議劑量

(#) 於接受至少 5 日抗凝血劑注射治療後開始服用

(†) 參考 Savaysa® 英文仿單

(§) 顯著增加缺血性中風的風險