

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
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

Rivaroxaban： 預防心房顫動引起之中風

康盈盈¹、蔡慧珊

前言

心房顫動 (Atrial fibrillation, AF) 是臨床上心律不整疾病中常見的問題，根據統計，台灣約有20至25萬名心房顫動患者。心房顫動患者比起其他心血管疾病患者 (例如：高血壓、冠狀動脈疾病、心衰竭) 更容易有發生中風的危險性，其原因在於病患心房失去有效的收縮能力，使原本應完全射出的血液滯留在心房，增加了血栓形成的機會，進而導致中風。歐洲每年有超過50萬人因靜脈栓塞死亡，僅次於因心肌梗塞和中風而死亡的人數。為防止心房顫動患者發生血栓栓塞而導致中風的情形，可選用抗凝血藥物來預防及治療。

目前最常用的口服抗凝血劑為warfarin。Warfarin可以降低心房顫動病患發生缺血性中風和全身性血栓栓塞的風險，但因為藥品交互作用多，治療範圍狹窄，需要密切地監控INR (International normalized ratio)，並且亞洲人使用warfarin的出血風險比其他人種高，因此臨床上的使用有所限制。Rivaroxaban (Xarelto[®]) 為一新型的口服抗凝血劑 (New oral anticoagulant, NOAC)，其作用機轉為直接抑制Xa凝血因子來達到抗凝血的作用；比起warfarin有較少的副作用與藥品交互作用，

本期要目

- Rivaroxaban：預防心房顫動引起之中風……
……………康盈盈、蔡慧珊
- 藥物介紹：Denosumab (Prolia[®]) ……………
……………嚴婉萍、吳其諦
- 新藥通知……………藥品諮詢組

使心房顫動患者在預防中風的用藥上多了另一種選擇。

治療用途

Rivaroxaban 健保給付規定限用於：

1. 靜脈血栓高危險 (符合下列條件之一) 病患，接受人工髖或膝關節置換術或再置換術時，預防其術後之靜脈血栓栓塞症 (VTE)，限用 10 mg 錠劑，每日一粒，人工髖關節手術術後治療，最多 5 週；人工膝關節手術術後治療，最多 2 週：
 - (1) 曾發生有症狀之靜脈血栓症病史 (須於病歷詳細說明發生之時間與診療過程) 之病患。
 - (2) 經靜脈超音波檢查 (Venous ultrasonography)、靜脈攝影 (Venography) 或血中 D-dimer 檢測，診斷為靜脈血栓症之病患。
2. 非瓣膜性心房纖維顫動病患，限用 15 mg 及 20mg 錠劑且須符合下列條件之一：
 - (1) 曾發生中風或全身性栓塞。
 - (2) 左心室射出分率小於 40 %。
 - (3) 有症狀之心臟衰竭：收案前依紐約心臟

¹ 中國醫藥大學藥學系實習生

協會衰竭功能分級為第二級或以上。

(4) 年齡 75 歲(含)以上。

(5) 年齡介於 65 歲至 74 歲且合併有糖尿病、高血壓或冠狀動脈疾病。

以下內容將針對 rivaroxaban 用於非瓣膜性心房顫動病患，預防中風及全身性栓塞 (systemic embolism) 來做討論。

作用機轉

Rivaroxaban 是 oxazolidinone 的衍生物，可以高度選擇性地作用在第十凝血因子，且不需其他的輔酶 (cofactor) 活化即可發揮作用。第十凝血因子在血液凝集瀑布 (coagulation cascade) 中為外因性路徑和內生性路徑的共同路徑。藉由第十凝血因子的抑制作用，rivaroxaban 使凝血酶原 (prothrombin, factor II) 無法變成凝血酶 (thrombin, factor IIa)，進而抑制血小板活化和血塊的形成 (fibrin clot formation)，另外 rivaroxaban 不會直接作用於血小板的凝集 (platelet aggregation)，所以並不會干擾止血反應 (stypsis)。

藥物動力學特性

Rivaroxaban 的藥物動力學個體間的差異小，口服吸收速率高，2 至 4 小時後即可達到尖峰血中濃度，分佈體積約 50 L，血清蛋白結合率高達 92-95%。約有 67% 經由肝臟酵素 CYP3A4、CYP3A5 和 CYP2J2 代謝，另外 33% 以原型藥的形式從尿液中排出。由肝臟代謝後的無活性代謝物分別由肝膽排除和腎臟排除各一半。健康成人的半衰期約 5-9 小時，老年人為 11-13 小時，平均半衰期為 7-11 小時。

高劑量 (15、20 毫克) rivaroxaban 若在空中下服用會減少藥物的吸收，使口服生體可用率減至 66%，但當與食物一併服用時，觀察發現其平均曲線總面積 (AUC) 比空腹服藥時之 AUC 增加 39%，顯示本藥幾乎可完全

吸收且口服生體可用率提高，故建議高劑量的 rivaroxaban 應隨餐服用。

研究顯示，rivaroxaban 無論是整顆服用、磨粉服用或經由以磨粉後溶成的懸浮液經由鼻胃管給予，到達尖峰血中濃度的時間和曲線總面積都相似，因此本藥品可以剝半、磨粉或管灌。

劑量用法

Rivaroxaban 仿單建議用於肌酸酐廓清率 (CrCl) $>50 \text{ mL/min}$ ，非瓣膜性心房顫動病患，預防中風及全身性栓塞，建議劑量為每天一次，每次 15 至 20 毫克。對 CrCl 介於 30-50 mL/min 者，則建議每天一次 15 毫克。在預計時間忘記服藥時，應於同一天內儘速服用。

一篇日本的研究 (J-ROCKET AF)，在 $\text{CrCl} >50 \text{ mL/min}$ 受試者，劑量為每天一次，每次 15 毫克； CrCl 介於 30-50 mL/min 者，每天一次使用 10 毫克。結果顯示，日本人使用較低劑量即可與 ROCKET AF 研究的受試者達到相當的臨床療效。

另外針對急性深部靜脈血栓起始治療的建議劑量是前三週每日兩次 15 毫克，接著每日一次 20 毫克，作為持續性治療以及預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。對於 CrCl 介於 30-50 mL/min 患者的建議劑量為前三週每日兩次 15 毫克，之後減為每天一次 15 毫克。

臨床療效

在 ROCKET AF 試驗中，納入 14,264 位平均年齡為 73 歲且有至少 2 個危險因子的非瓣膜性心房顫動患者分成兩組，一組接受 warfarin (7,133 人)，並控制 INR 在 2-3 之間，另一組 (7,131 人) 接受一天一次 20 毫克，或在 CrCl 介於 30-50 mL/min 的受試者給予 15 毫克 rivaroxaban (此試驗未納入嚴重腎功能不全患者)。試驗進行 14-48 個月，觀察時間平

均為 1.94 年。

試驗結果顯示，在所有中風和非中樞神經全身性栓塞的發生率，rivaroxaban 與 warfarin 相比為 1.7 % vs. 2.2 % (RR 0.79; 95%CI: 0.66-0.96, 非劣勢效果分析 $P < 0.001$)，但在意向性治療分析兩者相比為 2.1 % vs. 2.4 % (RR 0.88; 95%CI: 0.74-1.03, 非劣勢效果分析 $P < 0.0001$)，未達優勢效果。而缺血性中風的發生率兩者無統計學上差異。

重大出血的發生率，整體比較 rivaroxaban 和 warfarin 是沒有統計學上的差異，其中致死性出血，rivaroxaban 和 warfarin 相比為 0.2 % vs. 0.5 % (RR 0.50; 95%CI: 0.31-0.79, $P = 0.02$)；危急性出血則為 0.8 % vs. 1.2 % (RR 0.69; 95% CI: 0.53-0.91, $P = 0.003$)；顱內出血的發生率，rivaroxaban 明顯低於 warfarin (0.5% vs. 0.7%, $P = 0.02$)。

從這項研究可看出，心房顫動病患服用 rivaroxaban 預防中風或全身性栓塞的效果不劣於 warfarin。Rivaroxaban 在顱內出血、致死性出血及危急性出血比 warfarin 的發生機率少，但其他出血發生率則與 warfarin 相當。

特殊族群

嚴重腎功能不全 ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) 病患服用本藥品，會使血漿濃度明顯上升 1.6 倍，因此禁止使用。罹患嚴重肝病且與凝血異常有關而會導致臨床相關出血風險的病患，以及在服用期間發生急性腎衰竭的患者也都禁止使用本品。目前尚未確立 18 歲以下青少年及兒童的臨床療效與安全性，對於此類病患須審慎使用。

目前無孕婦、授乳婦女使用本品的安全性與有效性資料可供參考。動物資料顯示，rivaroxaban 可穿過胎盤障壁、分泌至母乳中。若有需要抗凝血藥品的孕婦或授乳婦女，建議可改用低分子量肝素 (LMWH)。

交互作用

Rivaroxaban 經由肝臟 CYP450 代謝且為 p-glycoprotein 的受質，與同時具有強效 CYP 3A4 和 p-glycoprotein 抑制劑 (ketoconazole、itraconazole 等 azole 類抗黴菌藥；lopinavir、ritonavir 等蛋白酶抑制劑) 併用，可能會同時降低肝臟和腎臟的清除率而顯著增加血中濃度；也會與 CYP3A4 誘發劑 (rifampin、phenytoin、金絲桃草等) 有交互作用，使得 rivaroxaban 血中濃度降低，因此須謹慎使用。若與抗血小板藥物 (例如：aspirin, clopidogrel)、其他抗血栓藥品和非類固醇類止痛消炎藥品 (NSAIDs) 併用也會增加出血風險，若需併用應謹慎。

若需使用 azole 類的抗黴菌藥品，可使用中效的 CYP3A4 抑制劑如：fluconazole，fluconazole 使 AUC 增加 1.4 倍以及 C_{max} 增加 1.3 倍。此增加落在 AUC 和 C_{max} 的正常變化範圍之內，因此認定與臨床表現無關。

不良反應及注意事項

常見的副作用包括噁心、肝功能異常與搔癢，另外也有出血的副作用，因此不能於同一天內加倍服藥，且須小心監測出血徵狀。本品目前沒有特別的解藥 (antidote)，同時因為血漿蛋白結合率高，因此無法經由透析將藥品自體內清除；但對於任何的新型口服抗凝血劑而言，使用活性炭可以減低過量藥品的吸收。若突然停用、或患者忘記服用，中風的發生率會提高，為此美國食品與藥品管理局 (FDA) 也發出警語：心房顫動患者非因出血停用此藥時，會增加栓塞事件的風險。

臨床管理

一、抗凝血藥品之間的轉換：

1. 從 warfarin 轉換到 rivaroxaban：須依 INR 值決定 (如表一)。

2. 從 rivaroxaban 轉換到 warfarin：有以下兩種方法。第一種為使用低分子量肝素（LMWH）作為轉換時的橋樑，使用的方式為停止使用 rivaroxaban 的當天就給予 LMWH。依 rivaroxaban 半衰期 5-13 小時推算，約 3 天後，rivaroxaban 可自體內完全排除；之後可接著使用 warfarin，當 INR ≥ 2 時，停用 LMWH。第二種為停止使用 rivaroxaban 之前就給予 warfarin，依據肌酸酐清除率決定在幾天前開始給予 warfarin（如表二）。
3. 從 rivaroxaban 轉換到 LMWH、傳統肝素（UFH）、皮下注射的第十因子抗凝血劑（例如：fondaparinux），在停止 rivaroxaban 當天即可開始給藥。
4. 從新型的口服抗凝血劑轉換到另一個新型的口服抗凝血劑，例如從 dabigatran 轉換

到 rivaroxaban，則可以在下一次需要服用原本藥品的時間改服用新的藥品。

5. 從 rivaroxaban 轉換到抗血小板凝集藥品（例如：aspirin、clopidogrel），或是從抗血小板凝集藥品轉換到 rivaroxaban，可以立即轉換使用。

二、需進行外科手術或其他侵入性手術時，使用 rivaroxaban 的方式如表三。

院內同類藥品比較

Rivaroxaban 不僅在藥物與藥物間、食物與藥物間的交互作用比 warfarin 少，而且也不需密切監測凝血時間，劑量調整上方便許多，因此在預防中風和靜脈血栓，為另一個可選擇的用藥。有關院內的同類藥物比較詳如表四。

表一、從 warfarin 轉換至 rivaroxaban

INR	轉換時間
≤ 2	可立即轉換
2-3	應於一天後轉換
> 3	應在兩天後再測一次 INR 後決定

表二、從 rivaroxaban 轉換至 warfarin

肌酸酐廓清率	幾天前開始給予 warfarin
CrCl > 50 mL/min	4 天前
CrCl: 31-50 mL/min	3 天前
CrCl ≤ 30 mL/min	2 天前

表三、進行外科手術或其他侵入性手術使用 rivaroxaban 的方式

	排程刀（Planned surgery）		急診刀（Emergency surgery）	
手術前	CrCl ≥ 50 mL/min	正常出血風險（standard bleeding risk）：24 小時前停用	低出血風險	可以續用 rivaroxaban
	CrCl: 30-49 mL/min	低出血風險：36 小時前停用 高出血風險：48 小時前停用且須注意 PT*	高出血風險	評估 PT* 並需計算肌酸酐清除率後再依據臨床考量決定
手術後	1. 手術至少 12 小時過後，即可依據病患的發生血栓和出血風險和進行的手術，決定何時開始重新服用。 2. 建議從較低劑量（15 或 10 mg/day）開始服用。 3. 當手術後病患無法口服 rivaroxaban 時，可以先以 LMWH 代替，當病患可以口服時，應馬上重新服用 rivaroxaban。		當手術後病患無法口服 rivaroxaban 時，可以先以 LMWH 代替，當病患可以口服時，應馬上重新服用 rivaroxaban。	

*Prothrombin time : 凝血酶原時間

表四、院內同類藥品比較表

學名	Rivaroxaban	Dabigatran etexilate	Warfarin
商品名	Xarelto	Pradaxa	Coumadin
劑型規格	10 mg/tab；15mg/tab	110 mg/cap；150 mg/cap	5mg/tab
生體可用率	80-100 %	6 %	100 %
使用方式	隨餐服用	空腹或飯後服用	空腹或飯後服用
作用機轉	直接競爭性抑制第十凝血因子	直接競爭性抑制 thrombin	抑制 Vitamin K 依賴型凝血因子的合成而有抗凝血作用
劑量	(1) Nonvalvular atrial fibrillation：15-20 mg/day (2) Deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE)：Initial, 15 mg bid for 3 weeks followed by 20 mg qd. (3) Postoperative thromboprophylaxis：10 mg qd	110-150 mg bid	Induction dose：2-5 mg/day Maintenance dose：2-10 mg/day
肝功能調量	中至重度肝功能不全禁用	肝功能不全者需監測	肝功能不全者需監測
腎功能調量	CrCl <30 mL/min 禁用	CrCl <30 mL/min 禁用	無
優點	較少藥物和食物的交互作用及不需監測凝血時間	不需特別監測凝血時間，半衰期短，出血發生率較低	可藉由監測 INR 預設療效與預防出血的發生
副作用	AST/ALT 升高、出血、貧血、噁心	出血、貧血、噁心、胃腸道疾病	不尋常出血如：流鼻血、牙齦流血、瘀血、血便
衛福部核准適應症	(1) 用於非瓣膜性心房顫動 (non-valvular atrial fibrillation) 且有下列至少一項危險因子者成人病患，預防中風及全身性栓塞 (systemic embolism)。危險因子例如：心衰竭、高血壓、年齡 ≥ 75 歲、糖尿病、曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作 (transient ischemic attack)。 (2) Rivaroxaban 用於靜脈血栓高危險群 (曾發生有症狀之靜脈血栓症) 病患，以預防其於接受下肢重大骨科手術後之靜脈血栓栓塞症 (VTE)。	預防非瓣膜性心房纖維顫動病患發生中風與全身性栓塞	(1) 預防及/或治療靜脈栓塞症及其相關疾病，以及肺栓塞。 (2) 預防或治療因心房纖維顫動及/或更換心臟瓣膜引起之血栓性栓塞症。
健保價(元)	98/tab	51/cap	4.98/tab

結論

Rivaroxaban 為新型的口服抗凝血劑，可以針對非瓣膜性心房顫動病患預防發生中風和全身性栓塞的風險。Rivaroxaban 的服藥順從性尤其重要，通常是影響是否能達到成功預防的關鍵之一，因此病患的用藥指導十分重要。研究顯示，本藥品的交互作用與 warfarin 相比較少，也不需監測凝血時間，固定劑量給予即可達有效的治療效果，另外其療效及安全性也不劣於 warfarin，因此就療效、安全性，及方便性而言為一個可考慮的用藥選擇。

參考資料

1. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10):883-91.
2. The Relative Bioavailability of Single-Dose Rivaroxaban, a Novel Oral Selective Direct Factor Xa Inhibitor Anticoagulant, Administered Orally (as a Whole or Crushed Tablet Food Mix) and via Nasogastric Tube (as a Crushed Tablet Suspension) Pharmacotherapy 2012;32(10) e185-6.
3. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with nonvalvular AF. Europace. 2013;15(5):625-51.
4. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J ROCKET AF study. Circ J. 2012; 76(9): 2104-11.
5. Clinical management of rivaroxaban treated patients. Expert Opin Pharmacother. 2013;14(5):655-67.