

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：沈 孟 儒
總編輯：鄭 靜 蘭
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

新藥介紹：Rivaroxaban 2.5 mg

李 莘、李宗達

前言

Rivaroxaban 2.5mg/tab (Xarelto[®], 中文商品名：拜瑞妥[®]膜衣錠 2.5 毫克) 為選擇性直接凝血因子 Xa 抑制劑，藉由選擇性與凝血因子 Xa 結合，阻斷血小板活化及減少凝血酶的生成，延長凝血時間，降低血栓形成的風險。衛福部已核可 20 毫克、15 毫克與 10 毫克用於血栓性疾病，如非瓣膜性心房纖維顫動、治療與預防再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。108 年 10 月核可 rivaroxaban 2.5 毫克與 aspirin(乙醯水楊酸)併用，可用於發生缺血事件高危險群之冠狀動脈疾病 (CAD)或症狀性周邊動脈疾病(PAD)病人，以預防動脈粥狀硬化血栓形成事件，並於 110 年 7 月納入健保給付。

藥品特性

根據衛福部資料顯示，台灣地區 109 年十大死因中，約 20%屬於動脈硬化相關疾病。動脈粥狀硬化是造成心血管疾病的重要關鍵要素之一，初級預防包括戒菸、飲食控制、保持運動的規律生活，以及控制血脂濃度，首選藥物為 statin 類降血脂藥品，合併使用 aspirin 抗血小板製劑。次級預防除了降低風險因子（如：血壓、血脂、血糖、肥胖），

還需使用抗血小板製劑以預防二次栓塞[3]。2021 ESC 指引建議，對於高缺血性風險且無出血性風險者，應考慮使用 aspirin 合併第二種抗血栓藥物（如 P2Y₁₂ 抑制劑或低劑量 rivaroxaban）作為長期次級預防[4]。

相關文獻

COMPASS 是一個多中心，雙盲，隨機分派試驗，總共收入 27,395 位患有冠狀動脈疾病或症狀性周邊動脈疾病患者，以 1:1:1 比例隨機分配接受每天二劑 rivaroxaban 2.5 mg 合併 aspirin 100 mg、每天一次 aspirin 100 mg、或每天二劑 rivaroxaban 5 mg[5,6]。追蹤時間中位數為 23 個月，綜合評估結果，心血管相關事件(中風、心肌梗塞、或心血管事件死亡)發生率，一天兩次 rivaroxaban 2.5 mg 合併 aspirin 的發生率顯著低於單獨使用 aspirin(4.1% vs 5.4%; HR 0.76, 95% CI 0.66-0.86; P<0.001)。重大出血事件中，rivaroxaban 2.5mg BID 併用低劑量 aspirin 較單用 aspirin 發生率高 (3.1% vs 1.9%; HR 1.70, 95% CI 1.40-2.05; P<0.001)，但大多為腸胃道出血 (1.5% vs 0.7%; HR 2.15 95% CI 1.60- 2.89; P<0.001)，致命出血事件發生率則相似(0.2% vs 0.1%; HR 1.49, 95% CI 0.67- 3.33; P=0.32)。

在穩定冠狀動脈疾病(CAD)患者中，使用低劑量 rivaroxaban 合併 aspirin 相較單用 aspirin 能顯著減少重大心血管事件 26%，包

括中風 44%，以及死亡率 23%。在症狀性周邊動脈疾病 (PAD) 患者中，使用低劑量 rivaroxaban 合併 aspirin 相較單用 aspirin 能顯著減少重大心血管事件 28%，重大不良下肢事件 46%(包括急性下肢缺血、慢性下肢缺血、截肢)。在綜合評估中，預防重大心血管事件、或重大不良下肢事件的淨效益，低劑量 rivaroxaban 合併 aspirin 優於單獨使用 aspirin(HR 0.72, 95% CI 0.59-0.87, $p=0.0008$)。COMPASS 證實了 Xarelto 在心血管事件死亡、心肌梗塞、中風複合性預防的療效與安全性。

症狀性周邊動脈疾病患者接受下肢血管重建手術後，發生嚴重肢體和心血管事件風險很高。VOTAGER PAD 是一個多中心，雙盲，隨機分派試驗，共收錄 6,564 位周邊動脈疾病且 10 日內成功接受下肢血管重建手術者，以 1:1 的方式，隨機分派接受每天二劑 rivaroxaban 2.5 mg 合併 aspirin 100 mg，或是每天一次 aspirin 100 mg 合併安慰劑使用。追蹤時間中位數為 28 個月。綜合評估結果，急性下肢缺血、血管性原因的截肢、中風、心肌梗塞、或心血管事件死亡發生率，一天兩次 rivaroxaban 2.5 mg 合併 aspirin 顯著低於單獨使用 aspirin (17.3% vs 19.9%; HR 0.85; 95% CI 0.76-0.96; $P=0.009$)。此外，TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) 大出血的發生率在各組之間沒有顯著差異 (HR 1.43; 95% CI 0.97-2.10) [7]。結果顯現低劑量 rivaroxaban 在血管重建手術後，依然具有心血管保護效力。

注意事項 [1]

1. 肝功能不全者會顯著降低 rivaroxaban 清除率，因此中至重度肝功能不全者不建議使用。

2. 重度腎功能不全 ($\text{CrCl}: 15\text{-}30 \text{ mL/min}$) 族群中，rivaroxaban 血漿濃度顯著增加。因此，本品應避免使用在 CrCl 介於 $15\text{-}30 \text{ mL/min}$ 的病人， $\text{CrCl} < 15 \text{ mL/min}$ 之病人禁止使用本品。

3. Rivaroxaban 主要透過細胞色素 P450 媒介(CYP 3A4、CYP 2J2)的肝代謝廓清及腎臟的原形藥排泄，此與 P-醣蛋白(P-gp)/乳癌抗藥性蛋白(Bcrp) 轉運蛋白系統有關。因此不建議併用 CYP 3A4 及 P-gp 強效抑制劑，避免增加出血風險。而併用 CYP 3A4 及 P-gp 強效誘導劑時，會導致 rivaroxaban 藥品血中濃度下降，須謹慎使用。

4. 如果必須接受侵入性手續或手術介入，基於醫師臨床判斷，於該治療至少 12 小時前停用 Xarelto 2.5 毫克。

5. 依據健保給付規定，對於發生急性血栓事件或接受血管手術且需要雙重抗血小板藥物治療的病人，rivaroxaban 2.5 毫克每日兩次不適合併用於雙重抗血小板藥物治療。

不良反應

1. 出血(5-28%)：鼻出血，胃腸道出血(2%)，血尿，術後出血，大出血(<4%)。
2. 皮膚：搔癢(2%)。
3. 胃腸道：腹部疼痛(3%)，消化不良，噁心，便秘。
4. 肝功能異常：肝臟轉胺酶上升(2%)。
5. 神經系統：頭暈(2%)，失眠(2%)，疲累(1%)。
6. 肌肉骨骼：後背痛(3%)，下肢痛(2%)。

結論

診斷出 CAD 或 PAD 的病人，低劑量 rivaroxaban 併用 aspirin 能顯著降低病患心血

管相關事件及死亡率。依據試驗追蹤結果，使用低劑量rivaroxaban雖然會增加出血風險，但出血風險會隨著使用時間增加而減少，且長遠效益分析顯示，併用rivaroxaban長期治療的效益大於風險，其治療應持續進行。

參考文獻

1. Xarelto 2.5 毫克藥品仿單。
2. 衛福部 109 年國人死因統計結果
<https://www.mohw.gov.tw/cp-5017-61533-1.html>
3. Dawn O. Kleindorfer, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52: e364-e467.
4. Frank L J Visseren, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337.
5. Stuart J Connolly, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 205-18.
6. Sonia S Anand, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391: 219-29.
7. Marc P Bonaca, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med.* 2020;382(21):1994-2004.

表一、成大醫院相同適應症藥品比較表(粥狀動脈栓塞事件的次級預防)

學名	Rivaroxaban	Aspirin	Clopidogrel	Ticlopidine	Cilostazol
商品名	Xarelto	Bokey	Plavix、Clopidogrel Sandoz	Licodin	Pletaal
規格	2.5 mg/tab	100 mg/cap	75 mg/tab	250 mg/tab	100 mg/tab
機轉	factor Xa inhibitor	COX-1,2 inhibitor	P2Y12 antagonist	P2Y12 antagonist	PDE-3 inhibitor
適應症	與乙醯水楊酸併用，可用於發生缺血事件高危險群之冠狀動脈疾病或症狀性周邊動脈疾病病人，以預防動脈粥狀硬化血栓形成事件	預防心肌梗塞、預防血栓性栓塞症、短暫性缺血性發作	適用於粥狀動脈栓塞事件的次級預防	適用於曾發生完成性栓塞型中風及有中風前兆且不適用於使用 Aspirin 者	使用於無休息時疼痛及周邊組織壞死之間歇性跛行病人(周邊動脈疾病 Fontaine stage II)，用於增加最大及無痛行走距離。用於無法耐受 ASA 且屬非心因性栓塞之腦梗塞患者，以預防腦梗塞之再復發
建議劑量	2.5 mg bid 併用 aspirin 100 mg qd	100 mg qd	75 mg qd	200-300 mg bid max. 1000 mg/天	100 mg bid
食物併服	不影響	最好於飯前並服用大量水	不影響	隨餐	空腹服用
肝功能劑量調整	Child- Pugh class B or C: 不建議	Child- Pugh class C: 不建議	不需調整	不需調整	不需調整
腎功能劑量調整	CrCl< 15 mL/ min: 禁止使用	不需調整	不需調整	不需調整	不需調整
代謝途徑	CYP 3A4 (major)	Hydrolysis	CYP 2C19 to active form Hydrolyze to inactive form	多種代謝酶代謝	CYP 3A4 (major)
排除	尿液 66%;糞便 28%	尿液 66%	尿液 50%;糞便 46%	尿液 60%;糞便 23%	尿液 74%;糞便 20%
健保價(元)	22	2	34.4	3.94	12.3
單日花費(元)	46 (aspirin 2 元)	2	34.4	7.88	24.6
副作用	出血、肝功能異常、貧血、搔癢、噁心	過敏、嘔吐、噁心、失眠、胃痛、胃腸道潰瘍、貧血	血尿、流鼻血、胃腸道潰瘍、瘀青	胃腸不適、倦怠、喉嚨痛、顆粒球減少	咽喉炎、腹瀉、頭痛、頭暈、心悸
禁忌	1. 臨床上有嚴重進行性出血的病人（例如顱內出血、腸胃道出血），禁止使用本品 2. 嚴重肝功能不良或凝血異常者 3. 懷孕及授乳婦女	1. 嚴重肝腎疾病、血友病或其他進行性出血者 2. 懷孕第三期婦女	1. 嚴重肝功能不良的病人 2. 正在出血的病人如消化性潰瘍或顱內出血的病人 3. 懷孕及授乳婦女	1. 嚴重肝病或出血者 2. 白血球減少症	1. 禁止使用於任何嚴重度心衰竭病人 2. 具有凝血性疾病或活動性出血者 3. 具有心室性心律不整或 QTc 間隔延長病史者 4. 不穩定心絞痛，且近 6 個月內有心肌梗塞或接受冠狀動脈治療者 5. 懷孕婦女