

口服抗凝血劑～ 50年發展的里程碑與現況

◎高雄長庚藥劑部藥師 許茜甯

◎長庚醫療財團法人藥材管理部高專 蔡春玉 校閱

使用超過 60 年的口服抗凝血劑 Warfarin（可邁丁或可化凝），能有效預防血管栓塞發生，但作用機轉、藥品特性以及不同族群基因型的表現差異，需要定期監測，依個人條件調整劑量，才能達到最大治療效果並避免出血的副作用。

Warfarin 問世後 50 年，不同作用機轉的新型口服抗凝血劑（New Oral Anti-Coagulants, NOAC）才研發成功問世。NOAC 雖然沒有 warfarin 使用上的複雜，卻無法取代 warfarin 的臨床用途。全球使用 NOAC 經驗至今仍然有限，藥品安全性與監測依然是治療重點，本篇將介紹抗凝血劑的發展、臨床使用與病人配合醫囑的重要性。

● 抗凝血劑的發展

藥品與其臨床用途的發明，可能純屬偶然。1939 美國威斯康辛州大學研究學者分離出發酵過的苜蓿含有 warfarin 前驅物－Coumarin dicoumarol，確認牛群因為食用含有此成分飼料，出現嚴重出血甚至導致死亡。1948 實驗室合成 WARFARIN 正式被命名，取 Wisconsin Alumni Research Foundation（贊助研究

的單位）與成分名 coumARIN 合為一個字。當時上市以滅鼠為用途，直到 1954 年取得美國食品藥物管理局核准用於人類預防血栓。

至今 warfarin 是全世界最多人使用的口服抗凝血劑。半世紀後，第一種新型口服抗凝血劑（ximelagatran）於 2004 在歐洲上市；但因嚴重肝毒性，兩年後即停止販售。2014 年之後，NOAC 在台灣先後核准上市並取得健保給付：dabigartan（Pradaxa®，普栓達）、rivaroxaban（Xarelto®，拜瑞妥）、apixaban（Eliquis®，艾必克凝）、edoxaban（Lixiana®，里先安）。

● Warfarin 臨床使用

人體內凝血過程中，維生素 K 是活化凝血因子 II (2)、VII (7)、IX (9) 及 X (10) 的輔助因子。Warfarin 抑制維生素 K 相關的凝血因子活性，大幅下降凝血的效率，而達到抗凝血的效果。因此，服用期間，對於富含維生素 K 食物的攝取若不能維持恆定，藥效即出現波動。

為達到相同抗凝血效果，個人之間及人種之間所需 warfarin 的劑量也有極大差異。目前了解這與體內存在的

warfarin 代謝酶 (CYP2C9)、維生素K 環氧化物還原酶 (VKORC1) 的基因型表現不同有關。

因為上述因素，病人需要配合醫師與藥師的建議：服用 warfarin 期間，定期追蹤凝血功能，並維持可能影響藥效因素的穩定，包括：按時服藥、併用其它藥品 (中西藥) 與健康食品、調整生活飲食型態，才能有效避免發生出血 (藥效太過) 或栓塞 (藥效不足) 事件發生。

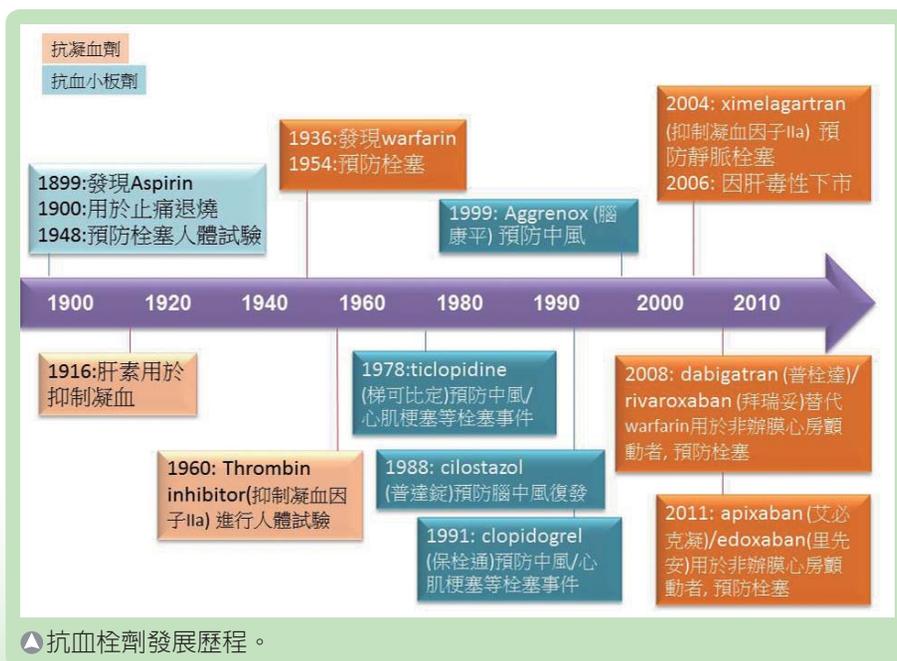
● 新型口服抗凝血劑 (NOAC)

Warfarin 上市半個世紀後，跨越里程碑的第一個 NOAC – ximelagatran，2004 在歐洲上市，短期使用來預防骨科手術後的靜脈栓塞；但因為嚴重肝臟毒性 2006 年即停止販售。直到 2008，普栓達及拜瑞妥經歐盟核准替代 warfarin，用於非瓣膜性心房顫動 (nonvalvular atrial fibrillation, NVAF) 病人，長期

使用預防腦中風與血管栓塞。2010 年普栓達與 2011 年拜瑞妥也先後在美國獲准用於 NVAF 病人。2010 至今，普栓達與拜瑞妥獲准更多臨床用途：重大骨科手術後的靜脈栓塞預防、深層靜脈血栓或肺栓塞的治療與預防。

目前有 4 項 NOAC 在台灣上市，依據國內外人體試驗結果，健保署給付的條件隨 NOAC 使用劑量與適應症而不同。雖然歐美及台灣治療指引將 NOAC 列為 NVAF 預防栓塞的第一線用藥，有些情況仍需使用 warfarin，例如：金屬瓣膜置換或二尖瓣膜狹窄以及腎功能太差的病人。

不同於 warfarin，NOAC 不涉及廣泛的維生素K 相關凝血因子，直接對特定凝血因子作用，故稱為新型或直接作用的口服抗凝血劑 (NOAC)。根據特定凝血因子，NOAC 可以區分兩種：抑制 thrombin (IIa, 2) 的普栓達，及



抑制凝血因子 Xa (10)：拜瑞妥、艾必克凝、里先安。雖然大型研究及上市後追蹤資料都顯示 NOAC 出血風險低於 warfarin，臨床上使用 NOAC 最大的限制是無法監測藥物活性及缺乏快速解藥。2015 年核准的解毒劑 idarucizumab (Praxbind) 僅對普栓達發生的急性出血有效，其它三種 NOAC 的解毒劑仍未核准上市。

● 抗血栓劑 (anti-thrombotic drugs)

臨床上預防血栓形成的藥品分為兩大類：抗凝血劑（抑制凝血因子）以及抗血小板劑。除了 Warfarin 及 NOAC，抗凝血劑還包括靜脈注射的肝素（heparin）及皮下注射的低分子量肝素。至於抗血小板劑則藉由是透過減弱血小板活性或抑制凝集而達到預防血栓

效果。

第一個抗血小板劑是阿斯匹靈（aspirin），用於止痛歷史超過 100 年，直到 1980 年阿斯匹靈的抗血小板作用才廣被應用在預防血栓形成。常用的口服抗血小板劑還有 clopidogrel（保栓通）、dipyridamole（維諾心）／cilostazol（普達錠）等，建議單獨或併用阿斯匹靈。以上藥品主要用在冠心病及腦中風的預防，醫師會依據病人病情選用適當藥物。

腦中風、心肌梗塞等全身性栓塞疾病不僅深深影響病人與其家庭，也帶給社會與健保系統莫大負擔。為有效預防血栓，除了審慎評估藥品療效實證，選擇適合個人的藥品；更重要的是，唯有病人配合醫囑，參與自我用藥管理，才能獲得研究發明帶給人類健康的益處。☺



▲「台灣醫療典範獎」是藉由表揚在醫療工作中有特殊貢獻的醫師，來彰顯默默奉獻、堅守崗位、濟世救人的醫者情懷，以期重塑醫師仁心仁術的美好專業形象，爭取社會大眾對醫師的認同與信賴，進而改善醫病關係，提升我國醫療品質，增進民眾健康福祉。