

抗栓治療的新展望

(亞東紀念醫院心臟血管中心) 邱冠明 醫師

早在十九世紀 Virchow 就提出血栓形成的三個基本要素：內皮細胞受損、血液滯留、以及容易凝血的狀態。當上述三個條件出現時，容易導致血栓的形成而阻塞血流。血液凝固的開始，起因於血管的受傷，血管首先出現收縮以求減少血流量，接著誘發血小板附著、活化的凝集過程，以達到初級止血。再經由一系列凝血因子的活化，產生凝血酶和纖維蛋白，用來鞏固凝集的血小板，稱為次級止血。

血栓可大別為兩類：動脈血栓和靜脈血栓。動脈血栓的致病機轉，以血小板的活化和凝集為主，輔以粥狀動脈硬化的斑塊破裂，而導致急性冠心症或是中風。靜脈血栓的機轉，以血液滯留、出現容易凝血狀態為主，而導致腿部或骨盆的深部靜脈栓塞，甚至進一步脫落產生肺動脈栓塞。

動脈血栓的治療，以急性冠心症最為典型，無法在九十分鐘之內以經皮冠脈介入術治療的患者，在抵院三十分鐘內給予血栓溶解劑（thrombolytic therapy），可以有效改善預後。給予抗血小板藥物《如：aspirin，clopidogrel》或抗凝血劑《heparin，low-molecule-weight heparin》都對疾病有正面的幫助。

其他如 Thrombin inhibitor，Glycoprotein IIb/IIIa 拮抗劑，受限於靜脈劑型，多半只有在心導管室或加護病房內使用。類似的用藥選擇在致病機轉相似的中風和周邊血管疾病也逐漸普及。

靜脈血栓疾病（venous thromboembolism, VTE）是僅次於缺血性心臟病和中風，高居世界第三位的心血管疾病，在美國造成每年近三十萬人死亡¹，在歐洲更高達五十萬人，甚至高於愛滋病、乳癌、攝護腺癌和交通意外致死的總和²。靜脈血栓包括深部靜脈栓塞和肺栓塞，深部靜脈栓塞可能源自於小腿、大腿或骨盆腔。可能產生腳痠、抽痛、壓痛或紅腫，但大部份可能因症狀不明確而不易診斷。深部靜脈栓塞可能造成局部瓣膜的破壞，導致靜脈逆流、或栓塞後症候群，產生長期腫痛及皮膚潰瘍。也可能形成移動的栓子，導致慢性肺栓塞，造成肺動脈高壓、右心衰竭。急性肺栓塞則是更危急的狀況，患者因肺動脈血流受阻，使得氧氣交換不足，出現低血氧，又因為右心室後負載增加，而造成心輸出量減少，可能產生的症狀包括胸痛，咳血，呼吸急促，甚至猝死。肺栓塞也成為醫院內非預期死亡的重要原因之一。而

且因為病因未能完全解決，再發率也是值得注意的，深部靜脈栓塞發生後，一年內復發率為 10%，而肺栓塞一年內復發率為 2.5%²。因此靜脈血栓的治療，除了減輕當下症狀之外，更因注意減少復發機會和長期的合併症。

靜脈血栓的診斷，並非總是明顯易辨，在沒有特異性的症狀下，臨床醫師首先要存在這個鑑別診斷，保持高度的懷疑，理學檢查的特異性並不高，目前建議的實驗室診斷是 D-D dimer，以及靜脈超音波，如果疑似肺栓塞，以台灣的醫療環境而言，使用顯影劑的電腦斷層會為最簡單的確診方式，當然血管攝影或肺部換氣 / 灌注的核醫檢查也具有高度的鑑別能力。

靜脈血栓初期的治療目標是減少血栓總量並避免肺栓塞的發生；次級預防的重點則是減少復發和降低栓塞後症候群（post-thrombotic syndrome）和慢性栓塞所導致的肺高壓。目前最廣為接受的治療準則是在 2008 年由美國胸腔醫師學會所訂定，初期治療為靜脈或皮下注射肝素，低分子量肝素或戊糖（Fondaparinux）至少五天，並在抗凝血針劑使用 24 小時內，開始給予口服抗凝劑（Warfarin），在持續 overlap 治療後，INR 在連續 2 天大於 2.0 的情況下，停用針劑，並持續使用口服抗凝劑至少三個月³。

目前臨床使用的抗凝血劑，普遍存在許多缺點（如附表），肝素需要注射，抽血監測，調整劑量，可能導致血小板降低，但較短的半衰期，卻使急重症患者的處置增加應

變的空間。低分子量肝素可依體重調整劑量，且不需抽血監測，但注射劑型與可能造成血小板降低仍是現存的缺點。Fondaparinux，這種合成肝素，也是注射型，需要 Anti-thrombin III 為輔助因子間接作用於第十因子的新型抗凝血劑，幾乎具備所有的優點，但“針劑”本身卻是患者接受度的障礙。過去 50 年以來，臨床上使用唯一的口服抗凝血劑是 Warfarin，是一種 Vitamin K 的拮抗劑，它最大的優點是口服劑型，且不影响血小板數量，但缺點卻很多：起始作用慢、半衰期長、劑量調控不易、需抽血監測、常有重大的藥物交互作用，且與食物的交互作用也很多，也正因缺點多，也常在藥害事件中名列前茅，使得許多臨床醫師不是不用、少用，就是提心吊膽地使用。

凝血機制是個複雜的過程，但在內因性與外因性路徑的誘發之後，會在第十因子與第二因子出現共同路徑，第二因子是大家耳熟能詳的（凝血酶原 Prothrombin → 凝血酶 thrombin），這是凝血機制的最後一步，利用凝血酶，使纖維蛋白原變成纖維蛋白，進而鞏固血小板凝塊，達到止血。而第十因子是第二因子活化的上游步驟，它扮演著守門員的角色，因為第十因子活化後對整個凝血機制，具有相當重要的“放大”（Amplification）效果，進而產生更多的凝血酶，因此上述兩種因子自然而然而為過去 20 年以來，新型口服抗凝血劑最重要的目標。

早在 2004 年，第一種口服凝血酶抑制劑

(thrombin inhibitor) Ximelagatran 研發成功上市，但卻在 2006 年因為肝毒性而黯然下市。直到 2008 年，新一代的凝血酶抑制劑 Dabigatran etexilate 才重新站穩腳步；相差一年左右，口服直接第十因子抑制劑也相繼上市，獨佔五十年以上的口服抗凝血劑 Warfarin 終於有了對手，而臨床醫師也終於有了新的選項。不同於過去 Vitamin K 拮抗劑，作用於第二、七、九、十等凝血因子，隨著科技的發展，新一代的口服抗凝血劑，則是單一因子的抑制劑，而且不同於肝素類的注射型抗凝血劑，新一代的藥物是直接作用而不需要輔助因子 (Anti-thrombin III)，因此，已和纖維蛋白結合的凝血酶，肝素類的注射型抗凝血劑無法作用，但口服的凝血酶抑制劑卻有效果⁴。同理，當活化的第十和第五因子結合為凝血酶原複合物時，肝素類的注射型抗凝血劑無法作用，但口服第十因子抑制劑仍然具有效用⁵，從藥理作用的角度而言，新一代口服的抗凝血劑效果甚至優於注射型肝素類的抗凝血劑。

新一代口服抗凝血劑發展的過程歷時久遠，目前在臨床上的推展也如履薄冰，希望用成功的臨床試驗，一步一步地取得更多的適應症，進而取代 Vitamin K 拮抗劑。整個臨床試驗的推展是從靜脈血栓 / 肺栓塞的預防開始，目前凝血酶抑制劑 Dabigatran etexilate 已完成 Renovate⁶，Remodel⁷ 等臨床試驗，證實口服凝血酶抑制劑在髖、膝關節置換或是髖部骨折等重大骨科手術後，對深部靜脈栓

塞或肺栓塞的預防效果並不亞於注射型的低分子量肝素 (enoxaparin)。相同的，口服第十因子抑制劑 Rivaroxaban 也發表了 Record Study (I~IV)⁸⁻¹¹，更進一步證實髖 / 膝關節置換術後，針對深部靜脈栓塞或肺栓塞的預防效果更優於低分子量肝素 (enoxaparin)；Dabigatran etexilate 也在去年 9 月在 NEJM 上發表 RELY Study 時被證實針對心房顫動的患者預防動脈栓塞的效果，優於傳統口服抗凝血劑 Warfarin，且出血風險也低於 Coumadin¹²；此外，去年十二 NEJM 發表的 Recover Study，在急性靜脈栓塞的治療，Dabigatran etexilate 再被證實其效果不亞於傳統口服抗凝血劑 Warfarin¹³。後續延伸的相關藥品相繼出籠，且如火如荼地進行大規模的臨床試驗，除了 VTE prophylaxis in major orthopedic surgery 之外，VTE treatment，Stroke prevention in AF，Acute coronary syndrome，及 critically ill patients in ICU，都是此類新一代口服抗凝血劑在最近 2~3 年內會完成的臨床試驗，進而重大地改變臨床醫師對藥物的選擇。

以現有的資料來看，新一代的口服抗凝血劑，無論是凝血酶抑制劑或是第十因子抑制劑，都有方便使用，快速作用，沒有明顯藥物交互作用，沒有明顯與食物的交互作用，可預期的抗凝血作用，無須抽血監測，也不會產生血小板數量變化，都是令人滿意的優點，但可預期的是經由長期研發，大量臨床試驗所累積的成本，新藥的價格將是臨床使

用上最大的障礙。

在可預期的未來，口服抗凝血劑將會有重大的突破，除了比現行 Vitamin K 拮抗劑更方便，安全之外，甚至比現行通用的注射型肝素類的抗凝血劑更專一，更強效；這些進展將大大改變臨床醫療，也將是最近 20 年來最重要的藥物突破之一。

參考文獻：

1. Heit JA, et al *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2005;106:910.
2. Cohen AT, et al. *Thromb Haemost*. 2007;98:756-764.
3. Kearon C, et al. *Chest*. 2008;133:454S-545S.
4. Di Nisio M, et al. *N Engl J Med*. 2005;353:1028-1040.
5. Turpie AG, et al. *N Engl J Med*. 2001;344:619-625.
6. Eriksson BI, et al. *Lancet*. 2007;370:949-56.
7. Eriksson BI, et al. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2178-85.
8. Eriksson BI, et al. *N Engl J Med*. 2008;358:2765-75.
9. Kakkar AK, et al. *Lancet*. 2008;372:31-9.
10. Lassen MR, et al. *N Engl J Med*. 2008;358:2776-86.
11. Turpie AG, et al *Lancet*. 2009;373:1673-80.
12. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
13. Schulman S, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-52.

附表：

	Oral	No significant Drug-drug interaction	No significant Drug-food interaction	Predictable response	No monitoring	Fixed dosing	No heparin-induced thrombocytopenia
Heparin		○	○				
LMWH		○	○	○	○	○	
Fondaparinux		○	○	○	○	○	○
Coumadin	○						○
Dabigatran E	○	○	○	○	○	○	○
Rivaroxaban	○	○	○	○	○	○	○

LMWH: low-molecule-weight heparin, Dabigatran E: Dabogatran etexilate