



藥訊

Ten-Chan Medical group

健康、真愛、天成心

出版單位：藥劑科
聯絡電話：
4629292-22525

期別 No.10210

探討機械式心臟瓣膜置換病人使用 Dabigatran 及 Warfarin 之比較

一、 背景

心臟瓣膜分為四大瓣膜，由右心房依序右心房接右心室為三尖瓣(tricuspid valve)，右心室接肺動脈為肺動脈瓣(pulmonary valve)，左心房接左心室為二尖瓣(mitral valve)，及左心室接主動脈為主動脈瓣(aortic valve)，四大瓣膜各司其職扮演調整血流的重要角色。當人體逐漸衰老或產生其他疾病影響瓣膜功能，例如：高血壓、冠狀動脈疾病、心臟衰竭、心內膜炎等等，可能就需要瓣膜的修復(valve repair)或者置換(valve replacement)，其中二尖瓣及主動脈瓣最容易產生受損，所以發展出使用其他部位沒有受損的瓣膜替代置換至受傷的二尖瓣或主動脈瓣，其替代處的瓣膜就使用人工瓣膜置換。

人工心臟瓣膜分為三大種類，分別為：機械性瓣膜(Mechanical valve)、宿主性瓣膜(Donor valve)、及組織性瓣膜(Tissue valve，又稱生物性瓣膜 bioprosthetic valve)。機械性瓣膜主要是由一些堅

固的物理材料所組成，優點是為所有瓣膜中最為耐用的一種，可以持續維持在病人的人生中，除非有所意外，否則沒有再開第二次刀的風險；缺點是為了預防血液的凝結結塊，必須終身服用抗凝血劑；歐洲心臟學會也建議，所有進行機械式瓣膜置換的病人，必須終身使用抗凝血劑(anticoagulation drug)以降低栓塞的風險。宿主性瓣膜為人體的瓣膜，是最少用到的瓣膜置換，最常使用就是當人體患了一種疾病影響瓣膜功能時所置換，其功能可持續 10 至 20 年。組織性瓣膜是由動物的瓣膜或強壯且具彈性的組織製作而成，其功能可維持 10 至 20 年。優點是不需要長時間使用藥物，缺點則是可能有開第二次刀的風險，由其是在年輕的病人，因為其壽命通常會比瓣膜壽命來的久，故如組織性瓣膜又受損或老化，則需再開第二次刀。

目前最常使用的抗凝血製劑是 vitamin K 路徑的抑制劑 warfarin，warfarin 為一 vitamin K antagonist，會抑制該路徑的凝血因子 2, 7, 9, 10 進而抑制凝血；但由於治療時容易增加出血機率，而且容易受到食物及藥物的影響，並且需要嚴密的監控，所以在對醫療照護者來說不容易使用。

Dabigatran 為 thrombin 的直接抑制劑，進而抑制 thrombin 誘發的凝血機轉；生體可用率約 3%~7%，血中最高濃度約需 1~6 小

時，和食物併服會影響吸收速率但不會影響總吸收量，蛋白質結合率約 35%；由肝臟的 phase 2 代謝但不影響 phase 1 的酵素如：CYP450，不會誘導或抑制酵素活性，故肝功能異常者不需調整劑量；由腎臟代謝，正常人半衰期約 12~17 小時，輕度腎衰竭(Ccr 50-80 mL/min)病人半衰期約 15 小時，中度腎衰竭(Ccr 30-50 mL/min)病人半衰期約 18 小時，重度腎衰竭(Ccr 15-30mL/min)病人半衰期約 27 小時，洗腎(hemodialysis)病人半衰期約 34.1 小時，故中度以上腎功能不全者(Ccr 小於 50mL/min)就需要調整劑量甚至於不建議使用。

Dabigatran 為一種新型態的抗凝血藥物，在一篇名為 Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation 的報告中有提到，使用 Dabigatran 於心房纖維顫動的病人較 warfarin 有更低的死亡率及住院率，其出血性的副作用也較 warfarin 少，並且不需要常規監測凝血時間，故研究者希望探討在機械式心臟瓣膜置換的病人身上也可以使用 dabigatran 來取代 warfarin 治療。

二、 方法

此實驗是一個前瞻性(prospective)、隨機性(randomized)、第二期(phase 2)、開放式(open label)的試驗，並且遮蔽了最終的結果。此實驗為一個跨國家的實驗，包含了 10 個國家中的 39 個中心。

在一群 18 到 75 歲的病人間設計兩組病人，分別為族群 A 及族群 B；族群 A 為 7 天內在主動脈瓣或二尖瓣或兩者皆接受機械式瓣膜植入的病人，也就是手術後住院期間，族群 B 為超過 3 個月以上在二尖瓣接受機械式瓣膜植入但不一定接受主動脈瓣機械式瓣膜植入的病人；在這兩族群中分別投與 dabigatran 或 warfarin。

在 dabigatran 這組的劑量調整是經由腎功能做調整，並且要維持血中谷底(trough)濃度至少 50ng 以防止瓣膜血栓。劑量分別投與為 150mg BID(Ccr<70 mL/min)，220mg BID (Ccr 70-109 mL/min)，300mg BID (Ccr>110 mL/min)，並且測量給予後的血中濃度以確保血中谷底濃度至少 50ng。

在 warfarin 這組，其目標值為測量 international normalized ratio(INR)；當病人除了機械性主動脈瓣置入外沒有其他危險因子時，INR 值設定為 2-3，當病人除了機械性主動脈瓣置入外，還有其他危險因子或者二尖瓣瓣膜置入，INR 設定為 2.5-3.5。

此實驗最主要的結果是由高性能的液相色譜 - 串聯質譜法測定觀察血中波谷濃度，其額外療效及安全性的結果包含中風、系統性栓塞、短暫性腦缺血、瓣膜血栓形成、出血、靜脈血栓、心肌梗塞、及死亡。

三、 結果

此實驗原預計自 2011 年 11 月 2 號收納 405 人，以隨機分配分為 2:1 兩組，但由於在 dabigatran 組出現過多的血栓栓塞及出血現象，經諮詢及督導委員會建議，於 2012 年 11 月 28 日終止此實驗。

此實驗收納 252 位病人，以隨機分配方式給予 dabigatran 組及 warfarin 組 2:1 人數，分別為 168 人及 84 人；其中瓣膜位置在主動脈瓣者有 172 人(68%)，二尖瓣者有 71 人(28%)，兩者皆有者為 9 人(4%)。蒐集人員資料於下表 1。其 dabigatran 組的維持在最低血中濃度的時間或者停止使用藥物及血中相關濃度分別於下列表 2 及表 3。在臨床結果中，在安全性及有效性的分析比較於下列表 4。

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Dabigatran (N=168)	Warfarin (N=84)
Male sex — no. (%)	107 (64)	56 (67)
Age		
Mean — yr	56.0±9.4	55.7±10.4
<50 yr — no. (%)	34 (20)	20 (24)
Creatinine clearance — ml/min	107.8±39.9	106.4±34.4
Use of aspirin or clopidogrel after surgery — no. (%)		
One agent or both	51 (30)	25 (30)
Both agents	3 (2)	1 (1)
Geographic region — no. (%)		
North America (Canada only)	15 (9)	9 (11)
Western Europe	98 (58)	42 (50)
Central Europe	55 (33)	33 (39)
Type of valve-replacement surgery — no. (%)		
Aortic	113 (67)	59 (70)
Mitral	49 (29)	22 (26)
Aortic and mitral	6 (4)	3 (4)
Baseline thromboembolic risk — no. (%)†		
Low	51 (30)	23 (27)
Intermediate or high	117 (70)	61 (73)
Population group — no. (%)		
Population A (surgery during current hospital stay)	133 (79)	66 (79)
Population B (≥3 mo after surgery)	35 (21)	18 (21)
Medical and surgical history — no. (%)		
Coronary artery disease	39 (23)	24 (29)
Previous myocardial infarction	9 (5)	7 (8)
Previous CABG	5 (3)	4 (5)
Atrial fibrillation	37 (22)	22 (26)
Atrial flutter	7 (4)	5 (6)
New York Heart Association class ≥II	62 (37)	29 (35)
Left ventricular ejection fraction ≤40%	11 (7)	4 (5)
Hypertension	101 (60)	53 (63)
Diabetes mellitus	27 (16)	13 (15)
Hyperlipidemia	75 (45)	42 (50)
Previous stroke	5 (3)	5 (6)
Previous transient ischemic attack	4 (2)	3 (4)
Hypercoagulable condition	3 (2)	2 (2)
Logistic EuroSCORE‡	2.3±1.9	2.3±1.8
Society of Thoracic Surgeons risk score§	2.0±2.3	1.8±1.7

* Plus-minus values are means ±SD. There were no significant differences between the two study groups. CABG denotes coronary-artery bypass grafting.

† Patients who underwent aortic-valve replacement and had no additional risk factors were classified as being at low thromboembolic risk; those who underwent aortic-valve replacement and had additional risk factors (i.e., atrial fibrillation or flutter, left ventricular dysfunction, previous thromboembolism, or a hypercoagulable condition) and those who underwent mitral-valve replacement, regardless of whether they had additional risk factors, were classified as being at intermediate or high risk.¹⁵

‡ The logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE), which measures risk at the time of cardiovascular surgery, is calculated with the use of a logistic-regression equation. A score of more than 20 indicates a very high surgical risk.

§ The Society of Thoracic Surgeons score measures risk at the time of cardiovascular surgery. A score of more than 10 indicates a very high surgical risk.

Table 2. Patients Requiring Dose Escalation or Discontinuation of Dabigatran and Mean Percentage of Time above the Target Trough Plasma Level of Dabigatran.*

Dabigatran Dose	Population A (N=127)		Population B (N=35)		All Patients (N=162)	
	Patients Requiring Dose Escalation or Discontinuation† <i>no./total no. (%)</i>	Percent of Time above Target Level‡	Patients Requiring Dose Escalation or Discontinuation† <i>no./total no. (%)</i>	Percent of Time above Target Level‡	Patients Requiring Dose Escalation or Discontinuation† <i>no./total no. (%)</i>	Percent of Time above Target Level‡
All doses	47/127 (37)	84	5/35 (14)	96	52/162 (32)	86
150 mg twice daily	4/11 (36)	99	2/13 (15)	98	6/24 (25)	98
220 mg twice daily	32/71 (45)	84	1/16 (6)	100	33/87 (38)	87
300 mg twice daily	11/45 (24)	79	2/6 (33)	83	13/51 (25)	79

* Shown are the numbers of all patients who received at least one dose of dabigatran who required a dose escalation or discontinuation, divided by the total number of patients receiving the initial dose level. The target trough plasma level of dabigatran was 50 ng per milliliter or more. Data are from the initial 12-week treatment period.

† Doses were increased from 150 mg twice daily to 220 mg twice daily and from 220 mg twice daily to 300 mg twice daily if the steady-state trough level of dabigatran was less than 50 ng per milliliter. Among patients receiving an initial dose of 300 mg twice daily, dabigatran was discontinued if repeated measurement of the trough level was less than 50 ng per milliliter.

‡ The percentage of time above the target level was calculated with the use of the Rosendaal method on the basis of trough levels of dabigatran, as measured on high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. Excluded from this calculation were three patients for whom no measurements were available during the initial study period.

Table 3. Trough Plasma Levels of Dabigatran, According to Treatment Duration and Population.*

Treatment Duration	Population A			Population B			All Patients		
	No. of Patients	Geometric Mean Trough Dabigatran Level	Geometric Coefficient of Variation	No. of Patients	Geometric Mean Trough Dabigatran Level	Geometric Coefficient of Variation	No. of Patients	Geometric Mean Trough Dabigatran Level	Geometric Coefficient of Variation
		<i>ng/ml</i>	%		<i>ng/ml</i>	%		<i>ng/ml</i>	%
1 wk	105	66	73	27	123	55	132	75	76
2 wk	18	69	71	7	115	33	25	79	67
4 wk	100	98	62	27	125	45	127	103	60
End of treatment	50	107	102	11	125	75	61	110	97

Table 4. Adjudicated Efficacy and Safety Outcomes in the Initial and Extended Trials in the Intention-to-Treat Population.*

Outcome	Population A		Population B		All Patients		Hazard Ratio (95% CI)†	P Value‡
	Dabigatran (N=133)	Warfarin (N=66)	Dabigatran (N=35)	Warfarin (N=18)	Dabigatran (N=168)	Warfarin (N=84)		
	<i>number of patients (percent)</i>							
Death	1 (1)	2 (3)	0	0	1 (1)	2 (2)	0.25 (0.02–2.72)	0.26
Stroke	9 (7)	0	0	0	9 (5)	0	NA	NA
Systemic embolism	0	0	0	0	0	0	NA	NA
Transient ischemic attack	2 (2)	2 (3)	1 (3)	0	3 (2)	2 (2)	0.75 (0.13–4.49)	0.75
Myocardial infarction	1 (1)	0	2 (6)	0	3 (2)	0	NA	NA
Death, stroke, systemic embolism, or myocardial infarction	11 (8)	2 (3)	2 (6)	0	13 (8)	2 (2)	3.37 (0.76–14.95)	0.11
Death, stroke, transient ischemic attack, systemic embolism, or myocardial infarction	12 (9)	4 (6)	3 (9)	0	15 (9)	4 (5)	1.94 (0.64–5.86)	0.24
Valve thrombosis without symptoms	2 (2)	0	3 (9)	0	5 (3)	0	NA	NA
Bleeding								
Any	35 (26)	8 (12)	10 (29)	2 (11)	45 (27)	10 (12)	2.45 (1.23–4.86)	0.01
Major	7 (5)	2 (3)	0	0	7 (4)	2 (2)	1.76 (0.37–8.46)	0.48
Major with pericardial location	7 (5)	2 (3)	0	0	7 (4)	2 (2)	1.76 (0.36–8.45)	0.48

四、 討論

此實驗的目的是為了找出 dabigatran 相關的劑量準則可以使用在預防機械性瓣膜的病人產生血栓栓塞的併發症，但是由於和 warfarin 相比，過多的血栓栓塞及出血而停止實驗。在出血方面發現，dabigatran 比 warfarin 有明顯的差異性，分別為 45 人(27%)和 10 人(12%)。在血栓栓塞方面，可能因為 dabigatran 藥物血中濃度不足或者和 warfarin 機轉不同所影響。

我們可以發現在族群 A 的病人在手術後前幾星期內的 dabigatran 血中濃度比後來穩定後的血中濃度來的低，所以在術後的低血中濃度狀態下即有可能導致早期的血液凝結，導致在中風和系統性血栓風險。然而，血栓栓塞也出現在術後較高血中濃度的病人或是術後至少三個月的穩定病人身上，所以以低血中濃度預期會增加血栓栓塞風險的建議並不能完全解釋。

從凝血機轉來說，在裝置機械式心臟瓣膜病人，由於手術時傷害組織而釋出組織因子(tissue factor)所導致在術後早期的血栓栓塞風險增加；而且，凝血酶可能由於血液接觸人工瓣膜的表面或人工環所導致凝血路徑的活化而產生。多數的血栓是從人工環處出現，而且是在術後數星期未有內皮化現象的地方；一旦內皮組織在周圍形成後，血栓就較少形成。Warfarin 的作用機轉

與 dabigatran 不一樣，除了可以抑制組織因子誘導的凝血路徑外，也可以抑制一般路徑的第九凝血因子和第十凝血因子，進而抑制凝血酶。如果接觸的型態很強烈，那凝血酶的型態就會壓過 dabigatran 的效果，最終造成在人工瓣膜表面上的血栓和引起栓塞的情況。

五、 結論

基於研究結果及安全性，此研究並不建議機械式瓣膜置換的病人使用 dabigatran 取代 warfarin。原因是 dabigatran 用在預防機械式瓣膜置換病人引起的中風、栓塞等，並無明顯益處，並且會增加出血的風險。未來可能會使用其他類抗凝血藥物如：第十因子抑制劑 rivaroxaban 等來嘗試。

六、 資料來源

1. John W. Eikelboom, M.D., Stuart J. Connolly, M.D., Martina Brueckmann, M.D., et al. Dabigatran versus warfarin in patient with mechanical heart valve. *N Engl J Med* 2013;369:1206-14.
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51. [Erratum, *N Engl J Med* 2010;363:1877.]

