



醫藥新知 — 直接口服抗凝劑用於治療腦靜脈血栓

血栓(thrombus)及血栓形成(thrombosis)可分為動脈血栓與靜脈血栓兩大類，兩類血栓形成的機制雖有重疊，但形成「起始」點卻有差異，通過些微不同的途徑進行凝塊形成。在血液滯留(stasis)或高凝狀態(hypercoagulable states)下，「靜脈血栓形成」在一般凝血過程發動之初即被激活，主要是由於受傷後-組織因子(tissue factors)的暴露；導致凝血酶(thrombin)的形成，隨後纖維蛋白原(fibrinogen)轉化為纖維蛋白(fibrin)。在動脈中，也有凝血酶形成，透過血小板-粘附(adhesion)到受損血管內皮並由暴露的細胞外基質刺激促進血栓形成。

依病生理學，動脈血栓常因血管壁受損或粥樣硬化，致使血小板先被活化而形成血栓，血栓成分主要為血小板、纖維蛋白、變性白血球和少量紅血球，它們共同形成網狀結構而疊附於受傷的動脈壁上，常發生於血流較快處，主要影響為阻止動脈血流動，因

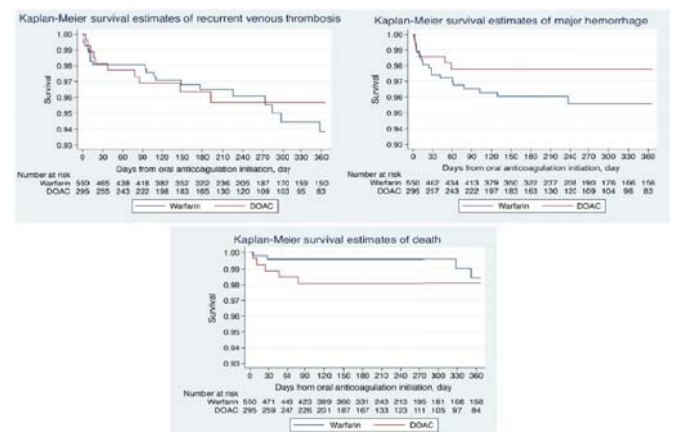
此可能導致組織細胞缺血或梗塞。相對地，靜脈血栓的主成分主要為紅血球、纖維蛋白及少量血小板，常出現於血流滯留的地方，尤其好發於下肢靜脈。促成靜脈血栓的因素尚包括：血漿中凝固因子活化後不易被抑制或稀釋、某些血漿蛋白異常等，靜脈血栓與血管壁的黏附較不穩定，容易被血流沖走而形成栓子(emboli)。

腦部靜脈血栓(cerebral venous thrombosis, CVT)是一種少見但嚴重的腦中風，通常影響年輕族群。目前可能引起CVT的機轉與腦靜脈或硬腦膜竇(dural sinus)血栓形成阻礙腦組織血液引流，導致腦實質病變(如中風)或功能障礙，並導致靜脈和毛細血管壓力升高，破壞血腦障壁，或硬腦膜竇阻塞導致腦脊液(cerebrospinal fluid, CSF)吸收減少，顱內壓升高。臨床表徵包括頭痛、視力喪失、局部或全身性癲癇發作、意識模糊和昏迷等。CVT與遺傳易血栓形成，懷孕、感染和惡性腫瘤有關。急性期後腦靜脈血栓確診後，應立即給予抗凝血劑(anticoagulants)。

CVT 治療以疏通阻塞的硬腦膜竇/靜脈、防止血栓擴散，預防身體其他部位靜脈血栓形成，特別是肺栓塞及預防 CVT 復發。

急性期治療以皮下 LMWH (low molecular weight heparin) 或靜脈注射 heparin 為主，亞急性期則涉及抗凝血劑和抗癲癇藥物的使用。持續使用抗凝血劑是為了防止 CVT 復發，復發風險約 2% 至 4%，CVT 後其他部位靜脈血栓發作風險為 4% 至 7%。對大多數患者而言，急性期後抗凝血劑的使用以 warfarin 或直接口服抗凝劑 (direct oral anticoagulants, DOACs) 為主。與 warfarin 相比，DOACs 因不需頻繁進行血液監測、劑量調整且藥物交互作用較少、沒有飲食限制，因此可能更適合大多數患者使用。關於 DOACs，尤其是 Xa 因子抑制劑的使用結果數據有限。在 2017 年，RE-SPECT 試驗結果發佈之前，歐洲不建議使用 DOACs 預防 CVT 後靜脈血栓復發，然而，RE-SPECT 試驗結果亦不足以顯示 DOACs 的有效性及安全性與 warfarin 有差異，在當時，對於預防 CVT 患者血栓復發，仍無法確定 DOACs 比 warfarin 安全且有效。直到 2022 年，一項於多國、多中心進行的回溯性 (Anticoagulation in the Treatment of Cerebral Venous Thrombosis, ACTION-CVT) 研究發佈，此研究納入 845 名 CVT 患者，平均年齡 44.8 歲。這些患者接受了 warfarin (52%)、DOACs (33%，主要是 apixaban) 或在不同時間接受過 warfarin 及 DOACs (15%) 進行抗凝血治療，在大約一年時間，病人的

死亡和復發性血栓的結果相似(圖一)。然而，使用 DOAC 與大出血風險降低相關(調整後的風險比為 0.35, 95% CI 0.15-0.82)²，結果顯示在預防 CVT 血栓復發上，DOAC 是合理的替代治療選擇。抗凝血劑合理治療時間尚未明確，但目前建議使用 3 至 12 個月，視病人本身是否有促血栓風險 (prothrombotic risk) 存在而調整。



圖一、一年追蹤期，Kaplan Meier 存活分析。
左圖：靜脈血栓復發，右圖：重大出血，下圖：死亡。

參考資料：

1. Coutinho, J. M. (2015). Cerebral venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13, S238-S244.
2. Yaghi, S., Shu, L., Bakradze, E., Salehi Omran, S., Giles, J. A., Amar, J. Y., & Furie, K. (2022). Direct oral anticoagulants versus warfarin in the treatment of cerebral venous thrombosis (ACTION-CVT): a multicenter international study. *Stroke*, 29(2), 728-738.

本院新進藥品— Symproic® (Naldemedine Tosylate)

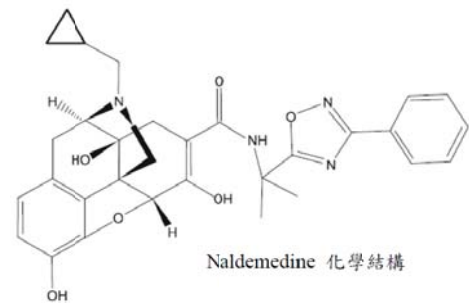
對於中重度慢性疼痛者，鴉片類止痛藥物是一個很重要的治療選項，然而臨床療效總伴隨一些副作用如噁心、便秘、中樞症狀及嚴重呼吸抑制。鴉片類藥物引起便秘 (opioid-induced constipation, OIC) 與腸道神經系統 (enteric nervous system, ENS) 中的 μ (μ) 鴉片受體被激活有關，當受體受到活化後，便會降低腸道運動，增加肌肉張力，減少液體及電解質分泌，此副作用與使用劑量有關，但於低劑量時也可能發生。高達 60% 慢性非癌症疼痛 (chronic non-cancer pain, CNCP) 及 80% 癌症疼痛患者有 OIC 的問題，且於使用鴉片類藥物治療期間持續存在。OIC 的第一線治療是瀉劑合併高纖飲食，然而這項治療並無法有效解決 OIC，且還會有脹氣、噁心、腹瀉、腹痛等副作用。治療 OIC 需要一個可選擇性作用在腸道 μ 型類鴉片受體，逆轉 OIC 的專一性治療。

周邊 μ (μ) 型類鴉片受體拮抗劑

Naldemedine (Symproic®, 適秘效®) 是由塩野義製藥公司研發上市之口服周邊 μ 型類鴉片受體拮抗劑 (peripherally-acting opioid receptor antagonists, PAMORAs)，是第一個用於治療成人 OIC 的藥物。

Naldemedine 化學結構與 naltrexone 相似，但在結構上加入 (2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-yl) acetamide 側鏈，修飾結構後，分子量及表面

極性變大，此結構讓 naldemedine 穿越血腦障壁的能力降低，減少其對中樞的影響。



Naldemedine 與人類血漿蛋白結合率為 93% 至 94%，平均分布體積 (Vd) 為 155 L，到達血漿最高濃度的時間 (t_{max}) 約 45 分鐘，排泄半衰期 ($t_{1/2}$) 約 11 小時。主要經由肝臟酵素 CYP3A4 代謝成 nor-naldemedine。併用 CYP3A 抑制劑 (itraconazole、fluconazole) 可能會使本藥血中濃度上升；併用 CYP3A 誘導劑 (rifampicin) 可能會使本藥血中濃度下降，而降低藥效；併用 p-glycoprotein 抑制劑可能會使本藥血中濃度上升，而出現不良反應。成人建議劑量為每日口服 1 次，每次 0.2 mg，空腹或與食物併服皆可，一旦停止使用鴉片類藥物後，也應停止使用 naldemedine。

Naldemedine 的治療效果

Naldemedine 治療鴉片類藥物引起便秘的療效主要是透過三個 (COMPOSE 1, 2 及 4) 隨機、雙盲在多中心執行的三期臨床試驗中評估 (表一)。COMPOSE 1, 2 是針對非癌症疼痛患者，COMPOSE 4 則是對癌症疼痛者進行研究。研究中病人開始投與本藥 0.2 mg 或安慰劑組的前 14 日間，其類鴉片藥物投藥

量穩定，受試者每日 1 次，投予 0.2 mg naldemedine，連續 12 週，主要療效指標「Response」之定義為病人自發性排便 (spontaneous bowel movements, SBMs) 次數為每週至少 3 次，及相對於基線(baseline, BL)每週至少增加 1 次的病人比例，且 12 週療程中至少前 9 週，及後 4 週中至少持續 3 週有「Response」。這三個試驗結果顯示，相對於安慰劑組，naldemedine 組改善幅度較大(48% vs 35%，53% vs 34%，71% vs 34%)，且皆具統計意義。在基線平均改變上，不論是在每週自發性排便、自發排便且有完整清

除感或無壓力自發排便上均有明顯改善效果。試驗結果顯示，naldemedine 具有良好耐受性，常見不良反應以胃腸消化系統異常為主，如腹瀉，腹痛，噁心，嘔吐等，因曾有胃腸道穿孔的案例報導，故禁用於已知或疑似腸胃道阻塞或腸胃道穿孔之病人，或可能具復發性腸胃道阻塞風險之病人。Naldemedine 與其他瀉劑同時使用可增加療效。

參考資料：

- 1) Blair, H. A. (2019). Naldemedine: a review in opioid-induced constipation. *Drugs*, 79(11), 1241-1247.

表一、口服 naldemedine 用於治療阿片類引起便秘之效果

Study	Treatment (mg/day)	No. of pts	Response rate ^{a,b} (% pts)	Mean change from BL (BL value)		
				SBMs/week	CSBMs/week	SBMs/week without straining
In pts with chronic non-cancer pain						
COMPOSE 1	NAL 0.2	273	48*	+3.42*** (1.3)	+2.58*** (0.4)	+1.46** (0.1)
	PL	272	35	+2.12 (1.3)	+1.57 (0.4)	+0.73 (0.1)
COMPOSE 2	NAL 0.2	276	53***	+3.56*** (1.2)	+2.77*** (0.4)	+1.85* (0.1)
	PL	274	34	+2.16 (1.2)	+1.62 (0.4)	+1.10 (0.1)
In pts with cancer pain						
COMPOSE 4	NAL 0.2	97	71***	+5.16*** (1.01)	+2.76*** (0.52)	+3.85**
	PL	96	34	+1.54 (1.10)	+0.71 (0.48)	+1.17

BL baseline, CSBMs complete SBMs, NAL naldemedine, PL placebo, pts patients, SBMs spontaneous bowel movements

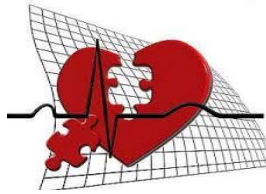
* $p < 0.01$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$ vs. PL

^a Primary endpoint

^b Response was defined as ≥ 3 SBMs/week and an increase from BL of ≥ 1 SBM for ≥ 9 of the 12 treatment weeks and ≥ 3 of the last 4 weeks

專題—ST 上升型心肌梗塞之緊急治療

急性冠心症是與心臟血流突然減少有關的疾病，包含急性心肌梗塞及不穩定型心絞痛(unstable angina, UA)。急性心肌梗塞依據心電圖 ST 段變化及症狀又分為 ST 上升型心肌梗塞(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)及非 ST 上升型心肌梗塞。相較於 ST 上升型，非 ST 上升型之住院率較低，但最終結果可能是相似的。急性心肌梗塞是已開發國家的主要死因之一；根據行政院衛生署的統計資料，國人的十大死因中，心臟疾病自 2004 年起便一直維持在第二名，僅次於惡性腫瘤。在 2013 年，共有 17,694 人死於心臟疾病，佔所有死亡人數的 11.5%。在所有的心臟疾病中，又以冠狀動脈疾病比例最高。



由於缺氧，心肌梗塞會對心肌造成不可逆的損害，導致收縮和舒張功能受損，並使患者出現心律失常及其他嚴重併發症，因此，所有胸痛或不適患者，應於就醫時進行初步評估(如心電圖、病史、生理檢查)，快速確認或排除 ST 上升型心肌梗塞診斷及治療處置。降低死亡和與心肌梗塞相關的永久性心臟損傷程度的風險是 STEMI 主要治療目標。

每延遲一分鐘，STEMI 患者的治療效果就會隨之下降，因此，盡快透過再灌注治療(如經皮冠狀動脈介入治療(percutaneous coronary intervention, PCI)、纖維蛋白分解

(fibrinolysis)、冠狀動脈繞道手術(Coronary Artery Bypass Graft, CAGB)，恢復阻塞的冠狀動脈血流為治療首要策略。

再灌注治療後，STEMI 患者都會接受常規性治療，以緩解冠狀動脈血栓形成的進展，減少心肌損傷的程度及症狀治療。

常規性治療

- 1) **阿司匹靈(aspirin)**：所有 STEMI 患者應儘快接受 aspirin 治療。使用立即釋放劑型的 aspirin 之速效劑量(loading dose)為 162 mg~325 mg，首次給藥應先將錠劑予以咀嚼或壓碎，快速提升藥物血中濃度，非腸溶劑型吸收更快。投與速效劑量後，每日給予 75 mg~81 mg。對 aspirin 過敏者，目前僅單獨予以 P2Y12 受體阻斷劑，相較於 clopidogrel, prasugrel 或 ticagrelor 也許更有效。
- 2) **硝酸鹽類(nitrates)**：Nitrates 透過擴張冠狀動脈和小動脈，增加梗塞區血流灌注，舒張靜脈系統，減少前負荷(preload)、心室容積和肺毛細血管楔壓(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)。另外，也可減少後負荷(afterload)。Nitrates 可降低胸痛、心衰竭症狀以及治療高血壓，然應避免用於收縮壓低於 90 mmHg 或降低幅度大於基礎值 30 mmHg 以上、心跳過低(<50 跳/分)或心跳過速(>100 跳/分)、24 小時內使用過用於勃起功能障礙之磷酸二酯酶抑制劑(如 sildenafil)者；

nitrates 偶爾可能會造成使用者發生顯著性低血壓，導致心肌受損區血流動力代償失調，對於右心室心肌梗塞、主動脈瓣狹窄者，會因血壓驟降，導致心血管衰竭(cardiovascular collapse)。

- 3) **β 受體阻斷劑**：無休克、心衰竭、心搏過緩或心臟傳導受阻之 STEMI 患者傳統上可加入口服劑型 β 受體阻斷劑如 metoprolol 或 atenolol 作為初步治療措施之一。Metoprolol、atenolol 初始劑量前者為每 6 小時~12 小時給予 25 mg~50 mg，後者為每日 2 次，每次 25 mg~50 mg。初期首選短效 β 受體阻斷劑，以便根據患者的血壓和心率反應可更快速地調整劑量，理想血壓。出院時，轉換成每日服用一次長效 β 受體阻斷劑。雖然 β 受體阻斷劑有效持續使用時間尚未清楚，但有研究顯示使用超過一年的患者，有較低的全因死亡風險(HR: 0.81, 95% CI 0.72-0.91)，三年後 HR 為 0.87，但 95% CI 為 0.73-1.03，不具統計學意義。另外，值得注意的是許多曾經歷心肌梗塞(Myocardial infarction, MI)的患者因心衰竭、無症狀之左心室收縮功能障礙、高血壓或心絞痛而需持續使用 β 受體阻斷劑。
- 4) **抗凝血劑和抗血小板劑**：大部分 STEMI 患者需給予抗凝血劑和 P2Y₁₂ 阻斷劑(clopidogrel、prasugrel、ticagrelor)，然而這些藥物的使用和選擇取決於再灌流策

略和病人本身特質。接受血栓溶血劑治療且年齡在 75 歲以下者，予以 clopidogrel 速效劑量 300 mg，75 歲以上則降低為 75 mg；未接受再灌流治療者，予以 ticagrelor 180 mg 速效劑量；直接給予 PCI 者，投予 ticagrelor 180 mg 或 prasugrel 60 mg 速效劑量，無法使用此二者，可改用 clopidogrel 600 mg。術後再予以 12 個月 aspirin 加上 P2Y₁₂ 阻斷劑雙重抗血小板治療(dual antiplatelet therapy)，若病人出血風險高，則可以三個月 ticagrelor 單一治療替代。

- 5) **Statins**：對於尚未服用 statins 的 STEMI 患者，建議於入院後即開始服用高強度(high-intensity) statins，如 rosuvastatin、atovastatin，兩藥降低 LDL-C 程度及每日使用劑量分別為 52%-63% (10-40 mg/dL) 及 38-54%(10-80 mg/dL)，已使用高強度 statins 者，則加入 ezetimibe (10 mg/dL)，甚至加入 PCSK9 抑制劑。所有急性冠心症(acute coronary syndrome, ACS)患者，建議 LDL-C 降至 50 mg/dL 為目標。
- 6) **Morphine 和氧氣**：這項治療對 STEMI 的效益並不清楚，morphine 的使用目前僅建議用於對 nitrates 和其他藥物治療無效的胸痛症狀。對於血氧飽和度大於 94% 且無呼吸窘迫徵狀的 STEMI 患者不建議使用。

參考資料：

Guy S Reeder, Harold L Kennedy. Overview of the acute

management of ST-elevation myocardial infarction.(2022).

UpToDate.