

三總藥訊

一百零一年九月號

TSGH Pharmacy Newsletter

中華民國 75 年 12 月創刊

三軍總醫院藥事審議會 發行

(76) 國報字第〇〇一號

發行人：孫光煥
主 編：俞志誠

總編輯：黃旭山
編輯群：李權芳、李宜勳、秦亞惠、洪乃勻
王筱萍、簡志豪、葉爵榮

本院近期藥品異動資訊(10107~10108).....	p.1
全民健康保險藥品給付規定修正 (101 年 09 月 01 日生效)	p.4
藥物安全資訊：全國藥物不良反應中心公告	p.6
新藥介紹：新型口服抗凝血藥物簡介.....	p.7

本院近期藥品異動資訊 10107~10108

藥品異動清單 10107~10108

公佈日期	藥品異動品項	院內碼	異動原因	本院同成分其他品項	院內碼
1010808	LIPOVENOES MCT INJ 20% 250 ML (***)	005LIP13	刪除		
1010801	CLARITYNE SYR 1MG/ML 60ML	005CLA06	停產		
1010728	NOVOFINE NEEDLE 30G*8MM	0051NO01	刪除	NOVOFINE NEEDLE 32G*6mm	0051NO04
1010728	ELOXATIN INJ 5 MG/ML 20 ML	005ELO03	刪除	ELOXATIN INJ 5 MG/ML 10 ML	005ELO02
1010724	DIAMIN TAB 80 MG	005DIA47	刪除	MEZIDE TAB 80 MG	005MEZ01
1010808	LIPOVENOES MCT INJ 20% 250 ML (***)	005LIP13	刪除		

新進藥品清單(按藥品建檔日期由近至遠排列) 10107~10108

藥品名稱	院內碼 健保碼	學名	衛生署核准適應症	健保價 (元)	備註
VOMIZ FC TAB 8 MG 莫尼茲 膜衣錠 8 毫克	005VOM02 B024856100	ONDANSETRON HCL DIHYDRATE	細胞毒性化學療法及放射線療法所致之噁心及嘔吐，以及手術引起之噁心、嘔吐。	198.00	註 1
RENVELA FC TAB 800 MG 磷減樂錠	005REN04 衛署藥輸字第 025229 號	ANHYDROUS SEVELAMER CARBONATE	適用於控制接受透析治療的成年慢性腎病患者的高磷血症。	—	註 2
CLINOLEIC EMULSION INJ 20% 100 ML "百特"克林諾利 20%輸注乳劑	005CLI08 B024196255	MIXTURE OF REFINE OLIVE OIL (APPROX 80%) AND REFINE SOYA BEAN OIL (APPROX 20%)	作為採用靜脈輸注營養病人的脂肪來源。	257.00	註 3
XARELTO FC TAB 15 MG (***) 拜瑞妥膜衣錠 15 毫克	005XAR02 衛署藥輸字第 025648 號	RIVAROXABAN	1)用於非瓣膜性心房顫動且有至少一項危險因子(心衰竭，高血壓，年齡大於等於75歲，糖尿病，曾發生腦中風或短暫性腦缺血發作)者成人病患，預防中風及全身性栓塞。2)治療急性有症狀近端深部靜脈血栓及預防急深部靜脈血栓發生後再發性深部靜脈血栓與肺栓塞。	—	註 4
TASIGNA CAP 150 MG (&) 泰息安膠囊 150 毫克	005TAS02 B025317100	NILOTINIB HYDROCHLORIDE MONOHYDRATE	新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病。	660.00	註 5
SMOFLIPID EMULSION INJ 20% 250 ML 斯莫脂肪靜脈輸注射液	005SMO04 B024519265	SOYBEAN OIL REFINED; FISH-OIL RICH IN OMEGA-3 ACIDS; TRIGLYCERIDES MEDIUM CHAIN; OLIVE OIL	當病患口服或經腸營養不可能、不足或禁忌時，作為非經腸營養方式的一部分。	218.00	註 6
NOVOFINE NEEDLE 32G*6mm 胰島素筆型注射器針頭	0051NO04 NAN020632GN R	—	—	3.20	
ELOXATIN INJ 5 MG/ML 10 ML 益樂鉑定注射液	005ELO02 B024563229	OXALIPLATIN	和 5-fluorouracil (5-FU)和 folinic acid (FA)併用，作為 - 第三期結腸癌(Duke's C)原發腫瘤完全切除手術後的輔助療法。-治療轉移性結腸直腸癌。	3698.00	註 7
BYETTA INJ 0.25 MG/ML 2.4 ML "美國"降爾糖注射劑 0.25 毫克/毫升	005BYE01 B025004213	EXENATIDE	第 2 型糖尿病。	3187.00	註 8
HARNALIDGE OCAS PR TAB 0.4 MG (***) 活路利淨 OCAS 持續性藥 效膜衣錠 0.4 毫克	005HAR04 B025413100	TAMSULOSIN HCL	良性前列腺肥大症所伴隨的下泌尿道症狀。	19.50	

備註(健保給付規定及其他說明)：

註 1

胸腔內科上簽零購。

7.2. 止吐劑 Antiemetic drugs

7.2.1. Serotonin antagonists (如 ondansetron、granisetron、tropisetron、ramosetron、palonosetron 等)
(93/2/1、93/9/1、98/9/1、99/5/1、101/4/1)

(發文日期：中華民國 101 年 03 月 15 日,發文字號：健保審字第 1010074993 號)

(發文日期：中華民國 99 年 04 月 15 日,發文字號：健保審字第 0990074249 號)

1. 血液幹細胞移植患者接受高劑量化學治療時。

2. 惡性腫瘤患者及風濕免疫疾病(如紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎、貝西氏症、皮肌炎/多發性肌炎、硬皮症、血管炎等)患者依下述情形使用：(98/9/1、99/5/1)

(1) 前述患者處方高致吐性藥品，可預防性使用 ondansetron 8~32mg、granisetron 1~3mg、tropisetron 5mg、ramosetron 0.3mg 一日劑量。必要時其使用以不得超過五日為原則。若發生嚴重延遲性嘔吐，得直接使用，每療程使用不得超過五日為原則。

(2) 前述患者處方中致吐性藥品，可預防性使用 ondansetron 8~32mg、granisetron 1~3mg、tropisetron 5mg、ramosetron 0.3mg 一日劑量。若發生嚴重延遲性嘔吐，使用 dexamethasone 及 metoclopramide 無效之病例，每療程使用以不得超過五日為原則。病歷需有使用 dexamethasone 及 metoclopramide 無效之記錄。

(3) 血液腫瘤病患接受化學治療，需使用中、高致吐性抗癌藥品時，得依患者接受抗癌藥品實際使用天數使用本類製劑。(93/9/1)

(4) Palonosetron 限於中、高致吐化學治療之前使用。(99/5/1)

3. 接受腹部放射照射之癌症病人，得依下列規範使用 ondansetron、granisetron 等藥品：(93/9/1)

(1) Total body or half body irradiation

(2) Pelvis or upper abdominal region of single irradiation dose> 6 Gy

(3) 腹部放射治療中產生嘔吐，經使用 dexamethasone、metoclopramide 或 rochlorperazine 等傳統止吐劑無效，仍發生嚴重嘔吐之患者。

註 2

腎臟科上簽零購，自費品項。

註 3

小兒部上簽零購。

3.1. 靜脈營養輸液 Parenteral nutritions

3.1.1. fat emulsion 或含 Fat emulsion 之靜脈營養輸液(如含 glucose、lipid、amino acid 及 electrolytes 三合一靜脈營養輸液)：(97/11/1)(98/7/1)限

1. 嚴重燒傷病人，為靜脈營養補充。

2. 使用全靜脈營養者。

3. 重大手術後五至七天仍不能經腸道進食者，每日不超過一瓶為原則。

註 4

心臟外科上簽零購，自費品項。

註 5

血液腫瘤科上簽零購。

※經事前審查核准後使用

9.32. Nilotinib：(98/6/1、99/1/1、101/7/1) 附表九之六

9.32.1. Nilotinib 200mg (如 Tasigna 200mg) (98/6/1、99/1/1)

1. 限用於治療對 imatinib 400MG (含)以上耐受性不良或治療無效的「慢性期或加速期費城染色體(Philadelphia chromosome)陽性的慢性骨髓性白血病(CML)成年患者」。

2. 經事前審查核准後使用，送審時必須檢附耐受性不良或治療無效的證明。

3. Nilotinib 與 dasatinib 不得合併使用。

9.32.2. Nilotinib 150mg (如 Tasigna 150mg) : (101/7/1)

1. 新確診之慢性期費城染色體陽性的慢性骨髓性白血病。
2. 經事前審查核准後使用。

註 6

藥審會正式品項，健保給付規定參考註 3。註 7

9.10. Oxaliplatin (如 Eloxatin Freeze Dried Power for Infusion 50mg) : (89/7/1、91/10/1、93/8/1、98/2/1)

1. 和 5-FU 和 folinic acid 併用
 - (1) 治療轉移性結腸直腸癌，惟若再加用 irinotecan (如 Campto) 則不予給付。(91/10/1)
 - (2) 作為第三期結腸癌(Duke's C)原發腫瘤完全切除手術後的輔助療法。(98/2/1)
2. 和 Capecitabine 併用可用於局部晚期及復發/轉移性胃癌之治療。惟限使用 Eloxatin (益樂鉑定)、及 Oxalip (歐力普)。(98/2/1、98/3/1、98/7/1)

註 8

5.1.3 Exenatide (如 Byetta)(100/5/1)

1. 限用於已接受過最大耐受劑量的 metformin 及/或 sulfonylurea 類藥物仍無法理想控制血糖之第二型糖尿病患者。
2. 本藥品不得與 insulin、DPP-4 抑制劑 (如 sitagliptin 成分)

全民健康保險藥品給付規定修正規定

(自 101 年 09 月 1 日生效)

第 2 章 心臟血管及腎臟藥物 Cardiovascular-renal drugs

修正後給付規定	原給付規定
<u>2.2.1. (刪除) (101/9/1)</u>	<u>2.2.1. Buflomedil (如 Flodil ; Lofty1) :</u> <u>限</u> <u>1. 糖尿病所併發之末梢血管循環障礙。</u> <u>2. 雷諾氏症候群。</u> <u>3. 間歇性跛行病例使用。</u>

第 4 章 血液治療藥物 Hematological drugs

修正後給付規定	原給付規定
4.1.3. Eltrombopag (如 <u>Revolade</u>) (100/8/1、101/9/1) 限用於成年慢性自發性(免疫性)血小板缺乏紫斑症(ITP)且對於其他治療(例如：類固醇、免疫球蛋白等)失敗患者， <u>需接受計畫性手術或侵入性檢查且具出血危險者，且符合下列條件者：</u> <u>1. 脾臟切除患者：</u> (1) 血小板 < 20000/uL (2) 限用 <u>8</u> 週。 <u>2. 不適合進行脾臟切除患者：</u> (1) 血小板 < 20000/uL。 (2) 限用 <u>8</u> 週，並須經事前審查核准後使用。	4.1.3. Eltrombopag (如 Revolade film-coated tablets) (100/8/1) 限符合下列三項條件 1. 用於脾臟切除後且對於其他治療(例如：類固醇、免疫球蛋白等)失敗之成年慢性自發性(免疫性)血小板缺乏紫斑症(ITP)患者，或對於不適合進行脾臟切除之成年慢性自發性(免疫性)血小板缺乏紫斑症(ITP)患者； 2. 合併血小板嚴重低下 (<20,000/cumm) 且必須接受外科手術治療者。 3. 限用六週，需經事前審查核准後使用。

第 8 章 免疫製劑 Immunologic agents

修正後給付規定	原給付規定
<p>8.2.3. 多發性硬化症治療藥品 (91/4/1、92/3/1、92/12/1、93/3/1、94/10/1、96/7/1、97/8/1、<u>99/10/1、100/5/1、100/10/1、101/9/1</u>)</p> <p>8.2.3.1. Interferon beta-1a (略)</p> <p>8.2.3.2. Interferon beta-1b (略)</p> <p>8.2.3.3. Glatiramer acetate (略)</p> <p>8.2.3.4. Natalizumab (略)</p> <p><u>8.2.3.5. Fingolimod 0.5mg(如 Gilenva)：(101/9/1)</u></p> <p><u>1.限用於雖已接受乙型干擾素或 glatiramer 治療，相較於前一年復發率仍不變或反而上升之高度活躍型復發緩解之多發性硬化症病人(highly active relapsing-remitting multiple sclerosis)，但排除使用於：</u></p> <p><u>(1)EDSS (Expanded Disability Status Scale)大於 5.5 之患者。</u></p> <p><u>(2)視神經脊髓炎(neuromyelitis optica,NMO)，包括：</u></p> <p><u>I 有視神經及脊髓發作。</u></p> <p><u>II 出現下列 2 種以上症狀：</u></p> <p><u>i.脊髓侵犯大於 3 節</u></p> <p><u>ii.NMO-IgG or Aquaporin-4 抗體陽性</u></p> <p><u>iii.腦部磁共振造影不符合多發性硬化症診斷標準。</u></p> <p><u>2.須經事前審查核准後使用，每年需重新申請。使用兩年後，年度復發率(average annual relapse)無法減少時，應停止本藥品之治療。</u></p>	<p>8.2.3. 多發性硬化症治療藥品 (91/4/1、92/3/1、92/12/1、93/3/1、94/10/1、96/7/1、97/8/1)</p> <p>8.2.3.1. Interferon beta-1a (略)</p> <p>8.2.3.2. Interferon beta-1b (略)</p> <p>8.2.3.3. Glatiramer acetate (略)</p> <p>8.2.3.4. Natalizumab (略)</p> <p><u>8.2.3.5. (無)</u></p>

第 9 章 抗癌藥物 Antineoplastics drugs

修正後給付規定	原給付規定
<p>9.3. Docetaxel：(87/7/1、92/11/1、93/8/1、95/8/1、96/1/1、99/6/1、100/1/1、<u>101/9/1</u>)</p> <p>1. 乳癌：</p> <p>(1) 局部晚期或轉移性乳癌。</p> <p>(2) 與 anthracycline 合併使用於腋下淋巴結轉移之早期乳癌之術後輔助性化學治療。(99/6/1)</p> <p><u>(3) 早期乳癌手術後，經診斷為三陰性反應且無淋巴轉移的病人，得作為與 cyclophosphamide 併用 doxorubicin 的化學輔助療法。(101/9/1)</u></p> <p>2. 非小細胞肺癌：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。</p> <p>3. 前列腺癌：於荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌。</p> <p>4. 頭頸癌：限局部晚期且無遠端轉移之頭頸部鱗狀細胞癌且無法手術切除者，與 cisplatin 及 5-fluorouracil 併用，作為放射治療前的引導治</p>	<p>9.3. Docetaxel (<u>如 Taxotere</u>)：(87/7/1、92/11/1、93/8/1、95/8/1、96/1/1、99/6/1、100/1/1)</p> <p>1. 乳癌：</p> <p>(1) 局部晚期或轉移性乳癌。</p> <p>(2) 與 anthracycline 合併使用於腋下淋巴結轉移之早期乳癌之術後輔助性化學治療。(99/6/1)</p> <p>2. 非小細胞肺癌：局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。</p> <p>3. 前列腺癌：於荷爾蒙治療失敗之轉移性前列腺癌。</p> <p>4. 頭頸癌：限局部晚期且無遠端轉移之頭頸部鱗狀細胞癌且無法手術切除者，與 cisplatin 及</p>

療，限使用 4 個療程。(100/1/1)	5-fluorouracil 併用，作為放射治療前的引導治療，限使用 4 個療程。(100/1/1)
-----------------------	--

註：藍色劃線部份為新修訂之規定。

藥物安全資訊—全國藥物不良反應中心公告

一、轉載『行政院衛生署』關於ondansetron *成分造成劑量依存相關的QT間隔延長之藥品安全資訊 (101/08/09 公告)

Ondansetron 為高選擇性的5-HT₃接受體拮抗劑(5-HT₃ receptor antagonists)，用於細胞毒性化學療法及放射線療法所致之噁心及嘔吐，以及手術引起之噁心、嘔吐。近期臨床研究資料顯示：單一靜脈注射32 mg 的ondansetron 可能會增加心臟的electrical activity (QT 間隔延長)，進而導致致命性的心律異常，如Torsade de Pointes。醫師處方含該成分藥品前，應謹慎評估病患心臟功能，儘量不要使用在先天性QT 波延長症狀 (long QT syndrome) 之病人或潛在具低心跳之病人 (如鬱(充)血性心臟衰竭、心搏過緩、血中鎂離子及鉀離子較低及正在服用會造成QT 波延長之其他類藥品)，監測病人用藥後之電解質或心電圖檢查，小心監視病人心臟方面之不良反應情形，並提醒病人若服藥後出現心律不整等症狀時，應儘速回診。處方時建議：

1. 避免單一靜脈注射 32 mg 之ondansetron；因其可能增加延長QT 間隔的風險，且與劑量成正相關性，特別最常發生於單一靜脈注射32 mg ondansetron 時。
2. 避免使用該藥品於有鬱血性心衰竭、bradyarrhythmias、或併用其它可能延長QT 間隔藥物的病人。
3. 電解質異常(如低血鉀或低血鎂)者，於靜脈注射該藥品前宜先審慎評估。
4. 較低劑量之靜脈注射 (0.15 mg/kg every 4 hours for three doses) 可用於成人因化療引起之噁心嘔吐；不建議單一靜脈注射 >16mg，因其有增加QT 間隔延長的風險。

網址：<http://adr.doh.gov.tw/manage/Data/B01/20120809085235.pdf>

*本院含ondansetron成分品項：

005VOM01 VOMIZ INJ 2 MG/ML 4 ML

005VOM02 VOMIZ FC TAB 8 MG

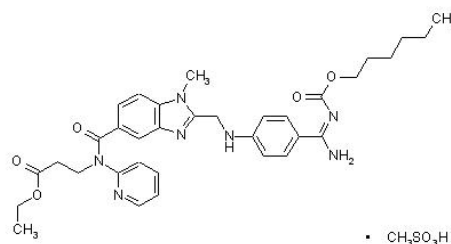
新藥介紹—新型口服抗凝血藥物簡介

引言:

在歐洲每年超過50萬人死於靜脈栓塞，包含深部靜脈栓塞和肺栓塞等相關疾病，僅次於心肌梗塞和中風¹。臨床上用於預防或治療的傳統抗凝血劑有肝素 (heparin) 及其類似物如皮下注射的低分子量肝素和warfarin。然而，由於這些藥品在使用上有兩大限制，包括治療指數狹窄和藥物使用劑量與預期療效的個體變異性大，需要藉由實驗室檢查來監測療效及其副作用等，這些限制在臨床上皆會造成治療處置上的困擾。除了heparin和warfarin外，目前已有許多分子量小之抗凝血藥物開發上市，有凝血酶直接抑制劑(direct thrombin inhibitor)，如dabigatran (Pradaxa[®])，以及凝血因子Xa直接抑制劑 (direct factor Xa inhibitor)，如rivaroxaban (Xarelto[®])和apixaban (Eliquis[®])，分別簡介如下。

Dabigatran etexilate mesylate (Pradaxa[®])³

口服的凝血酶直接抑制劑，用於預防和治療各種臨床上常見的靜脈和動脈血栓性疾病。Dabigatran etexilate mesylate(化學結構如圖一所示)口服後以dabigatran etexilate ester的型態吸收，然後經水解釋出dabigatran，dabigatran為此藥的活性部分。Dabigatran與其acylglucuronide活性代謝物對於游離凝血酶、已與血塊結合的凝血酶、凝血酶誘導的血小板凝集都有抑制作用，適用於預防非瓣膜性心房纖維顫動引起之中風和術後栓塞發生。Dabigatran與血漿蛋白結合率約 35%，身體可用率 3-7%，於服藥後1-3小時內達到尖峰血中濃度，食物會延遲達到最高血中濃度的時間，但對生體可用率則無顯著影響。需注意的是，若Pradaxa[®]膠囊破損或不完整，將導致生體可用率增加75%，因此廠商說明Pradaxa[®]必須整顆吞服，服用前不可將膠囊打開或是弄破。口服後，大部分具活性的dabigatran經腎排出。腎功能正常者，dabigatran半衰期為12-17小時，年紀及腎功能是影響藥物排出的主要因素，老年人半衰期為14-17小時，輕至中度腎功能不良者半衰期為15-18小時，嚴重腎功能不良者半衰期為28小時，dabigatran可藉血液透析排出。部分國家如加拿大或英國及其他歐盟國禁用於腎清除率< 30 mL/min的病人，於美國則禁忌使用於腎清除率< 15 mL/min或洗腎病人。Dabigatran藥物動力學不受cytochrome p450 系統影響，然而dabigatran是P-glycoprotein (P-gp)轉運蛋白的受質，當併用其它具P-gp抑制或誘導特性的藥物時則會改變dabigatran的生體可用率 (bioavailability)，與其他藥物產生的藥物動力學上的交互作用如表一所示。



圖一、Dabigatran etexilate mesylate化學結構

表一、Dabigatran etexilate的藥物動力學交互作用

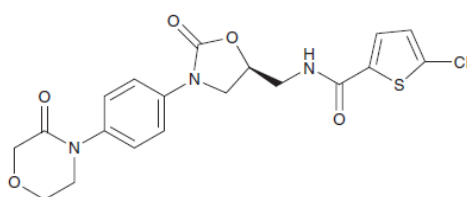
交互作用的藥物或藥物分類	對 dabigatran 影響	處置建議
制酸劑、H ₂ 接受體阻斷劑、氫離子幫浦抑制劑 (PPI)	血中濃度降低	服用制酸劑前 2 小時投予 dabigatran etexilate mesylate 或 監測治療。
P-gp 抑制劑：amiodarone、atorvastatin、duloxetine、grapefruit juice、tamoxifen、ketoconazole、cyclosporine、itraconazole、tacrolimus...等。	血中濃度增加	避免同時使用 ketoconazole、cyclosporine、itraconazole 和 tacrolimus 或監測抗凝血是否有過度反應或副作用徵兆出現。
P-gp 誘導劑：carbamazepine、prazosin、rifampin、trazodone...等。	血中濃度降低	儘可能避免同時使用。

服用 dabigatran etexilate mesylate 者不需規律性的檢測凝血試驗，對於有出血風險的病人建議必要時監測凝血酶時間(thrombin time, TT) 和活化的部份血栓形成激酶時間(activated partial thromboplastin, aPTT)。

美國或歐洲藥物管理局針對 dabigatran 上市後藥品不良反應通報內容進行分析，結果顯示有出血不良反應者，年齡中位數為 80 歲，顯示對於老年人或腎功能不佳者，使用 dabigatran etexilate mesylate 時需多加監測藥物反應。

Rivaroxaban (Xarelto®)⁴

為一口服、高度選擇性的凝血因子 Xa (FXa) 直接競爭性抑制劑，與 FXa 的活化位置結合，可逆性的阻斷 FXa 與凝血酶原間的交互作用，對於游離的 FXa 與已嵌入 prothrombinase complex 或血塊中的 FXa，都能結合產生不活化的作用。Rivaroxaban 化學結構如圖二所示。口服吸收快速，2.5-4 小時後達尖峰血中濃度，蛋白結合率高 (92-95%，特別是白蛋白)，生體可用率依使用劑量有所不同 (10 mg: ~80%-100%，20 mg: ~66% (隨餐服用則會增加生體可用率)。Rivaroxaban 由 cytochrome P450 CYP3A4/5 和 CYP2J2 代謝及經 P-gp 系統轉運，與其他藥物之交互作用列於表二。Clcr < 30 mL/min 者不建議使用 rivaroxaban，Clcr < 15 mL/min 以及嚴重肝功能不良者(Child – Pugh B 和 C 級)則視為禁忌使用對象。Rivaroxaban 半衰期約 5-9 小時，老年人則為 11-13 小時。Rivaroxaban 具潛在生育毒性，妊娠婦女禁忌使用。第三期人體試驗結果顯示每日服用 rivaroxaban 10 mg 可有效預防骨科手術後深部靜脈栓塞發生，Rivaroxaban 深部靜脈栓塞之治療使用劑量則為 20-40 mg。臨床試驗研究結果顯示，進行腕關節置換術之患者，使用 rivaroxaban 和 enoxaparin，術後產生深部靜脈栓塞的發生率分別為 1.1% 和 3.7%，嚴重出血發生率則為 0.3% 和 0.1%。進行全膝關節置換術者，使用 rivaroxaban 和 enoxaparin，術後產生深部靜脈栓塞的發生率分別為 9.6% 和 18.9%，嚴重出血發生率則為 0.6% 和 0.5%。Rivaroxaban 使用期間不需規律進行實驗室檢查，但必要時仍可監測 prothrombin time (PT)，aPTT 或計量抗 FXa 的活性。



圖二、Rivaroxaban 化學結構

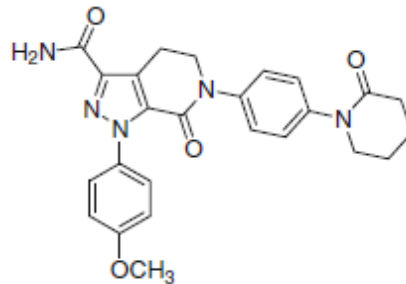
表二、Rivaroxaban的藥物動力學交互作用

交互作用的藥物或藥物分類	對 rivaroxaban 影響	處置建議
P-gp & 強力 CYP3A4 抑制劑： Ketoconazole、itraconazole、 voriconazole...等。	血中濃度增加(影響效果顯著)	腎功能不良者避免合併使用左列藥品，若需合併使用則需嚴密監測是否有過度抗凝血反應或副作用徵兆出現。
中度 CYP3A4 抑制劑： amiodarone、azithromycin、 clarithromycin、erythromycin、 cyclosporine、diltiazem、 felodipine、fluconazole、grapefruit juice、nicardipine、tamoxifen、 verapamil...等。	血中濃度增加(影響效果溫和)	腎功能不佳者避免合併使用左列藥品，若需合併使用則需嚴密監測是否有過度抗凝血反應或副作用徵兆出現。
P-gp & 強力 CYP3A4 誘導劑： carbamazepine。 P-gp 誘導劑： prazosin、trazodone、doxorubin、 vinblastine...etc. 強力 CYP3A4 誘導劑： Oxcarbazepine、penobarbital、 phenytoin、primidone、rifabutin... 等。	血中濃度降低	避免合併使用左列藥品。 停止 P-gp & 強力 CYP3A4 誘導劑使用，對 rivaroxaban 影響仍可持續達數天之久。

Apixaban (Eliquis®)⁵

Apixaban，為口服、選擇性、可逆的凝血因子Xa 直接非競爭性抑制劑，與 rivaroxaban 相同，對於游離的FXa與已嵌入prothombinase complex或血塊中的FXa，都能結合產生不活化的作用，apixaban化學結構如圖三所示。Apixaban口服後吸收快，1-3小時到達尖峰血中濃度，於3-4小時內開始作用，主要經由CYP3A4/5 代謝。此外，apixaban 也是 P-gp 的受質，因此交互作用與 rivaroxaban 相似。Apixaban 生體可用率約 50%，於體內蛋白結合率約 87%，無法由血液中透析排出，27%的 apixaban 由尿液以原型排出，25%由糞便以代謝物型態排出。半衰期為 8-15 小時。腎清除率 < 15 mL/min 或洗腎病人不建議使用，嚴重肝功能不良(Child-pugh C)者不建議使用，並禁忌使用於肝功能不良合併出血風險者。

血中濃度在治療範圍內對PT，INR，或aPTT影響甚小。髖關節術後12-24小內開始服用，每天二次，每次2.5 mg，連續服用32-38天。膝關節術後則以相同劑量連續服用10-14天。



圖三、Apixaban 化學結構

新型抗凝血藥物如 dabigatran, rivaroxaban、apixaban 與 enoxaparin 或 warfarin 之療效及安全性比較：

一系統性統合分析研究，分析髖或膝關節置換術後使用新型抗凝血藥物 dabigatran, rivaroxaban 和 apixaban 在預防靜脈栓塞上的臨床結果。納入分析條件為研究方法為隨機對照研究，對照組為使用 enoxaparin 者，比較髖或膝關節置換術後在預防靜脈栓塞上的效果差異。本分析共納入 16 個試驗，38,747 名患者，相較於 enoxaparin，rivaroxaban 產生具症狀之靜脈栓塞的風險較低 (RR: 0.48, 95% CI 0.31-0.75)，dabigatran 和 apixaban 也有相似的結果，RR 分別為 0.71, 95% CI 0.23-2.12 和 0.82, 95% CI 0.41-1.64，在出血風險上，相較於 enoxaparin，rivaroxaban 有較高的出血風險 (RR: 1.25, 95% CI 1.05-1.49)，dabigatran 也有類似的結果 (RR: 1.12, 95% CI 0.94-1.35)，但 apixaban 出血風險則較低 (RR: 0.82, 95% CI 0.69-0.98)⁶。另外一個統合分析研究，則分析心房纖維顫動(atrial fibrillation, AF)病人，使用新型抗凝血藥物 dabigatran, rivaroxaban 和 apixaban，相較於使用 warfarin 者，在有效性和安全性上的差異，納入分析條件為研究方法同樣是隨機對照研究，對照組為使用 warfarin 者，比較在預防中風(包含出血性中風)、全身性栓塞以及心肌梗塞的差異；安全性上，則比較出血風險(包含胃腸道出血和顱內出血)。本統合分析最後納入 3 個試驗，44,563 名患者，22,327 名使用新型口服抗凝血藥物，22,236 名使用 warfarin，追蹤治療天數範圍為 657-730 天，平均年齡範圍為 70-73 歲，相較於 warfarin，使用新型口服抗凝血藥物，在中風和全身性栓塞上，相對風險降低 22% (RR: 0.78, 95% CI 0.67-0.92)，梗塞和不明確的中風之風險也同時降低 (RR: 0.87, 95% CI 0.77-0.99)。就安全性大出血分析，相較於 warfarin，RR 為 0.88, 95% CI 0.71-1.09，胃腸道出血，RR 為 1.25, 95% CI 0.91-1.72，但在顱內出血上，新型口服抗凝血藥物相較於 warfarin，出血風險明顯降低 (RR: 0.49, 95% CI 0.36-0.66)⁷。

結論:

當病人接受全膝關節或髖關節置換術時，易引起靜脈栓塞，術後無使用抗凝血藥物者，於 7-14 天後，深部靜脈栓塞和肺栓塞發生率分別為 41-85% 及 $\leq 30\%$ ，而致死性的肺栓塞發生率為 0.1-2.0%⁸。過去二十年來，抗凝血劑的常規預防性使用包括低分子量 heparin (LMWHs)、維生素 K 拮抗劑(warfarin)及 fondaparinux sodium 等是預防靜脈栓塞的標準方法。LMWHs 及其衍生物具較高的陰離子性和低脂溶性且必須由非腸道方式投與，因此，並不方便病人使用，且少數使用案例有 heparin 引起的血小板減少症。Warfarin 起始作用慢，治療指數窄，且有多起因不良反應導致病人住院事件。新型抗凝血藥物不論在藥效起始作用、半衰期、藥物與藥物間的交互作用，和例行性監測等均與 warfarin 不同，是否使用新型抗凝血藥物，需要將其與舊有的抗凝血藥物在使用上對病人造成之利益和風險納入考量。若病人因為心房纖維顫動已服用 warfarin，且 INR 已控制在極佳的範圍，可能就不需要轉換成 rivaroxaban 或 dabigatran。對於有心房纖維顫動及冠狀動脈疾病者，使用 dabigatran 時需小心使用，因為有些證據顯示 dabigatran 可能會增加心肌梗塞的風險或造成急性冠狀動脈症狀。基於病人服藥配合度的考量，由於 dabigatran 通常需要每日服用二次，若病人過去對每日僅使用一次的 warfarin 配合度已不佳，是否改用 dabigatran 必須更加謹慎考慮，rivaroxaban 可能也有同樣的問題。對於腎功能不佳，清除率低於 30mL/min 者，建議優先選用 warfarin。過去曾有胃腸道疾病，特別是有出血病史者，也許並不適合以 rivaroxaban 或 dabigatran 治療。過去以 warfarin 治療，但控制不佳，INR 並無法達理想有效治療範圍者，則可考慮改用新型抗凝血藥物。因無可避免的藥物交互作用存在，如抗生素使用或多種藥物同時使用，則可考慮使用新型抗凝血藥物。任何一種抗凝血劑都可能造成或增加出血的風險，然傳統抗凝血劑如 warfarin 有相對應的解毒劑使用，而新型抗凝血劑則無，考慮個別病人的情況，包括經濟狀況，因應藥物的使用，做適當的療效與安全性監測，才能讓病人得到安全有效的治療。

參考資料：

1. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature* 2008;451:914-8.
2. <http://www.uptodate>. Anticoagulants other than heparin and warfarin.
3. <http://www.uptodate>. Dabigatran: Drug information
4. <http://www.uptodate>. Rivaroxaban: Drug information
5. <http://www.uptodate>. Apixaban: Drug information
6. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. *BMJ*. 2012;344:e3675.
7. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Fillion KB, Eisenberg MJ. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):453-60.
8. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. *Chest*. 2008;133(6 Suppl):844S-886S.