

新型選擇性的抑制 第 Xa 因子抗凝血藥品 -Fondaparinux

葉動龍^{1,2} 周柏青¹ 陳逸忠³

¹ 國泰醫療財團法人國泰綜合醫院 心臟內科

² 臺北醫學大學公共衛生暨營養學院 公共衛生學系

³ 國泰醫療財團法人汐止國泰綜合醫院 心臟內科

摘 要

在治療急性冠狀動脈症候群 (acute coronary syndrome, ACS)，抗凝血藥品 (anticoagulant agents) 是主要的一部分。目前有四種注射型的抗凝血藥品分別為傳統肝素 (unfractionated heparin, UFH)、enoxaparin、bivalirudin 及 fondaparinux。Fondaparinux 為合成的 pentasaccharide，可選擇性的抑制第 Xa 因子，在預防骨科下肢手術後引起靜脈血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE)，共有四個多中心、隨機分派、平行及雙盲的研究 (PENTHIFRA、EPHESUS、PENTATHOLON 及 PENTAMAKS) 的結果皆指出 fondaparinux 的療效優於 enoxaparin。而關於 fondaparinux 用於急性冠狀動脈症候群之療效部分，則有兩個大型的臨床研究，分別為 OASIS-5 (針對非 ST 段上升型急性冠狀動脈症候群或不穩定型心絞痛) 及 OASIS-6 (針對 ST 段上升型心肌梗塞)。在 OASIS-5 的研究結果指出，fondaparinux 在主要臨床療效指標部分 (在第九天之死亡、心肌梗塞或復發性的缺血性心臟疾病指標) 不劣於 enoxaparin，而在 OASIS-6 的研究結果指出，和對照組或傳統肝素相比，針對 ST 段上升型心肌梗塞，未接受再灌流 (reperfusion) 治療的患者，使用 fondaparinux 可降低死亡率或再次心肌梗塞的發生率，並且不會增加嚴重出血或中風的比率。結論：fondaparinux 有其使用的方便性，對於急性冠狀動脈症候群的病患，排除接受立即性皮下冠狀動脈侵入性治療手術的病患，fondaparinux 是抗凝血劑的另一個新選擇。

關鍵字：急性冠狀動脈症候群 (Acute coronary syndromes)
選擇性的抑制第 Xa 因子 (Selective inhibitor of factor Xa)
Fondaparinux
OASIS-5
OASIS-6

前言

急性冠狀動脈症候群 (acute coronary syndrome, ACS) 的發生是由於冠狀動脈血管壁上的粥狀硬化斑塊 (atherosclerotic plaque) 破裂，而使得其中組成物質，如：脂質 (lipid)、平滑肌細胞 (smooth muscle)、巨噬細胞 (macrophage) 等裸露出來，進一步引起局部血小板活化凝集，最後導致冠狀動脈內血栓的形成，產生動脈之急性梗塞或阻塞¹。當患者出現與急性冠狀動脈症候群的臨床症狀，例如胸痛和發汗等，應立即檢查並確定病因^{2,3}。一旦確診為急性冠狀動脈症候群時，應進一步分類，確定是屬於 ST 段上升型心肌梗塞 (ST-elevation myocardial infarction, STEMI)、非 ST 段上升型心肌梗塞 (non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI) 或是不穩定型心絞痛 (unstable angina)。不穩定型心絞痛及非 ST 段上升型心肌梗塞的血栓常富含有血小板，造成冠狀動脈部分阻塞，而 ST 段上升型心肌梗塞則富含纖維 (fiber)，且常會造成冠狀動脈完全阻塞。

由上述的病理機制，急性冠狀動脈症候群治療的目標為著重於抑制血小板凝集，抑制凝血機轉活化，使用冠狀動脈血管擴張，及減少心肌氧氣的需求量等方面。另外，在 ST 段上升型心肌梗塞使用血栓溶解劑之後，因為會使血栓溶解而導致凝血酶的產生與釋放，活化凝血機轉，進一步促使血栓形成與血小板活化。因此，同時使用抗血栓的藥物也有其必要性^{1,2}。

約有三分之一的病患在 ST 段上升型心肌梗塞發作後 24 小時內死亡⁴，而有 8-10% 的病患是在住院期間，因再次梗塞而死亡⁴；約 6-7% 的病患則是在出院後 1 個月內死亡⁴。根據 2004 年美國心臟學院及美國心臟協會 (American College of Cardiology / American Heart Association, ACC/AHA) 制定出 ST 段上升型心肌梗塞的治療原則⁵，建議若為 ST 段上升型心肌梗塞，應積極給予再灌注治療 (reperfusion therapy) (如纖維溶解激酶治療術 (fibrinolytic therapy)) 或皮下冠狀動脈侵入性治療 (percutaneous coronary intervention, PCI)，可

減少栓塞的大小 (infarct size) 及改善病患的存活率。在臺灣，根據中華民國心臟學會於 2007 年針對“ST 節段上升急性心肌梗塞治療指引”中⁶，對所有的急性心肌梗塞患者，建議快速評估再灌注治療之選擇及相關藥品的治療有詳盡的說明。其中，在抗血栓藥品治療中，建議：

一、給予靜脈注射藥品傳統肝素 (unfractionated heparin, UFH) 或皮下注射低分子量肝素 (low molecular weight heparin, LMWH)，特別是對於發生栓塞 (embolism) 的高為險群 (如大片或是前壁梗塞、心房震顫、之前已有栓塞、已知的左心室血栓或心因性休克) (Class I, Level C)。

二、若無抗血栓藥品的禁忌，必須使用靜脈或皮下傳統肝素或皮下低分子量肝素至少 48 小時 (Class II a, Level C)⁶。

Fondaparinux 為合成的 pentasaccharide，可選擇性的抑制第 Xa 因子⁷。其與傳統肝素及低分子量肝素比較如表一。Fondaparinux 於 2001 年美國 FDA⁸ 或澳洲核准通過的適應症或給付條件皆局限於骨科下肢手術或腹部手術之靜脈血栓高危險群 (曾發生有症狀之靜脈血栓症) 患者發生深部靜脈栓塞 (DVT) 及與 warfarin 合併治療深部靜脈栓塞或急性肺部栓塞 (acute pulmonary embolism, PE)⁹。

在臺灣，fondaparinux 核准通過的適應症為“預備接受骨科下肢手術 (髓骨骨折，膝關節或髖關節置換手術) 之靜脈血栓高危險群 (曾發生有症狀之靜脈血栓症) 患者發生靜脈血栓栓塞事件 (VTE)。治療 ST 段升高型心肌梗塞的急性冠狀症候群，藉以預防使用血栓溶解劑治療，或原先即不準備接受任何其它型式之再灌注治療的患者發生死亡和心肌再度梗塞”¹⁰，本篇報告主要為整理 fondaparinux 於“急性冠狀症候群”的二個大型雙盲、隨機分派研究 (OASIS 6、OASIS 5)。

Fondaparinux 急性冠狀動脈症候群臨床研究

關於 fondaparinux 於急性冠狀動脈症候群的相關療效研究有兩個多中心、雙盲、隨機分派、頭對頭 (head to head) 直接比較之樞紐試驗 (pivotal studies)，分別為 OASIS-6 Trial¹¹⁻¹³ 及

表一：Fondaparinux 與傳統肝素及低分子量肝素之藥理比較整理表⁷

特質	傳統肝素	低分子量肝素	Fondaparinux
來源	動物	動物	合成
半衰期	約 3 小時	約 4 小時	17-21 小時
生體可用率 (bioavailability) (皮下注射)	30%	>90%	100%
排除 (elimination)	網狀內皮及腎臟 (reticuloendothelial and renal)	腎臟	腎臟
引發肝素引起之血小板低下 (HIT*)	2-5%	1-2%	沒有報導 (not observed)
監測 (monitoring)	活化部分凝血活酶時間試驗 (aPTT**), 血小板數目測量	測定 anti-Xa 活性	無
逆轉 (reversal)	凝血蛋白酶原 (protamine)	凝血蛋白酶原	新鮮冷凍血漿 (FFP***)

*HIT: heparin induced thrombocytopenia.

**aPTT: activated partial thromboplastin time.

***FFP: Fresh frozen plasma.

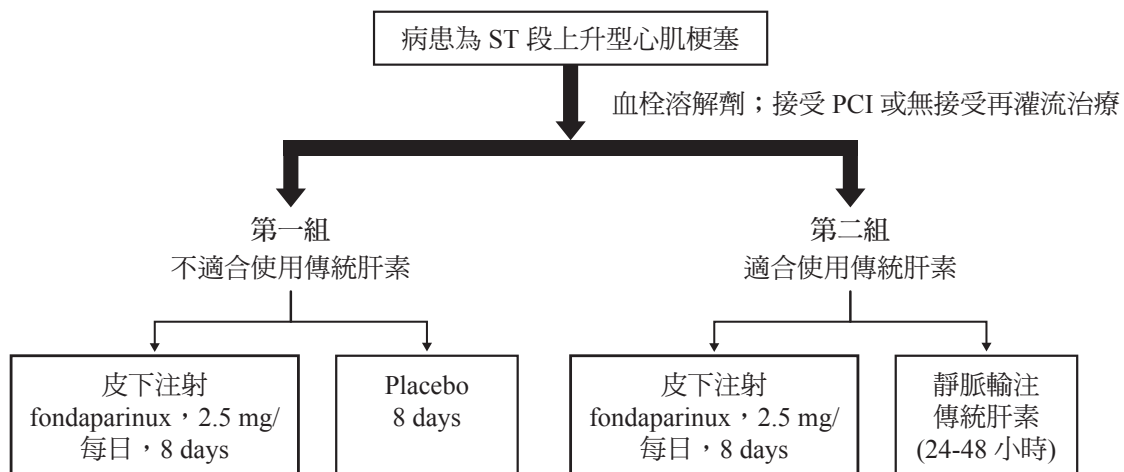
OASIS-5 Trial¹⁴，但在 OASIS-5 Trial (以 enoxaparin 為比較品) 中所收納的病患族群為不穩定心絞痛或非 ST 段上升型心肌梗塞之急性冠狀動脈症候群患者，與 fondaparinux 在我國內所核可的適應症不同。

以下摘要 OASIS-6 Trial (以傳統肝素為比較品) 與 OASIS-5 Trial (以低分子量肝素 enoxaparin 為比較品) 重點結果摘要：

OASIS 6 trial¹¹⁻¹³

一項雙盲、隨機分派研究 (OASIS 6) 針對 12092 位 ST 段上升型心肌梗塞患者 (within 24 (reduced to 12 in mid trial) hours of symptom

onset)¹¹⁻¹³，評估以每日投予一次 fondaparinux 2.5 毫克之安全性及療效，和一般療法 (安慰劑 (47%) 或傳統肝素 (53%) 進行比較，使用期間最多至 8 天。所有的患者都依研究人員的判斷接受 ST 段上升型心肌梗塞的標準治療，包括以立即性皮下冠狀動脈侵入性治療手術 (primary percutaneous coronary intervention, primary PCI) (28.9%) 或血栓溶解劑 (45.0%)。接受血栓溶解劑中，有 4561 位 (37.7%) 的患者投予非纖維蛋白特定血栓溶解劑 (non-fibrin specific thrombolytics, NFS)，其中以 streptokinase 為主要，約占 73%。另外，23.7% 未進行再灌流治療。



圖一：OASIS-6 研究中，藥品之組合及劑量¹⁵。

研究者將病患分為兩組 (如圖一)，分別為第一組 (stratum 1)：不適合使用傳統肝素 (共有 5658 病患)，此組為與安慰劑比較；及第二組 (stratum 2)：此組為與傳統肝素比較，共收納 6434 病患。

主要的臨床療效指標 (main outcome measure) 為 30 日內所發生的死亡及再復發心肌梗塞 (reinfarction)。30 日內所發生的死亡率及再復發心肌梗塞之發生率顯著從對照組的 11.1% 減少到使用 fondaparinux 的 9.7% (hazard ratio [HR], 0.86; 95% confidence interval [CI], 0.77, 0.96; P=0.008) (表二)¹¹。

對於第一組 (fondaparinux vs placebo)，30 日內所發生的死亡率及再復發梗塞之發生率顯著從對照組的 14.0% 減少到使用 fondaparinux 的 11.2% (hazard ratio [HR], 0.79; 95% confidence interval [CI], 0.68, 0.93; P=.003)；對於第二組 (fondaparinux vs 傳統肝素)，30 日內所發生的死亡率及再復發梗塞之發生率，fondaparinux 與傳統肝素無顯著差異，分別為 8.3% 與 8.7% (hazard ratio [HR], 0.96; 95% confidence interval [CI],

0.81, 1.13)¹²。

但若將第二組患者 (fondaparinux vs 傳統肝素) (再分為接受血栓溶解劑 (thrombolytic) 或未進行其它再灌注治療之子研究群 (subgroup analyses) (如未接受立即性皮下冠狀動脈侵入性治療手術之患者)，30 日內所發生的死亡率及再復發梗塞之發生率從對照組的 13.8% 減少到使用 fondaparinux 的 11.5% (hazard ratio [HR], 0.82; 95% confidence interval [CI], 0.66, 1.02; P=0.08)¹¹。

在未使用灌注治療之患者，其 30 日內所發生的死亡率及再復發梗塞之發生率顯著從對照組的 15.1% 減少到使用 fondaparinux 的 12.2% (hazard ratio [HR], 0.81; 95% confidence interval [CI], 0.67, 0.97, p=0.003) (表三)^{11, 13, 15}。

一開始的再灌注治療選擇 (initial reperfusion therapy)

在一開始的再灌注治療選擇使用血栓溶解劑進行再灌注治療之患者，在第 30 天時，發生死亡與發生心肌梗塞的發生率由對照組的 13.6% (傳統肝素或對照組) 降低到 10.9% (hazard ratio

表二：Fondaparinux 臨床療效與 30 日內所發生的死亡率及再復發梗塞之發生率¹¹

	對照組或傳統肝素 (n=6056) No. (%)	Fondaparinux (n=6036) No. (%)	Absolute Difference (%)	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	P value
死亡或再復發心肌梗塞之發生率					
第 9 天	537 (8.9)	444 (7.4)	93 (-1.5)	0.83 (0.73, 0.94)	0.003
第 30 天	677 (11.2)	585 (9.7)	92 (-1.5)	0.86 (0.77, 0.96)	0.008
研究終止時 (3-6 個月)	857 (14.8)	756 (13.4)	101 (-1.5)	0.88 (0.79, 0.97)	0.008
死亡					
第 9 天	425 (7.0)	368 (6.1)	57 (-0.9)	0.87 (0.75, 1.00)	0.04
第 30 天	540 (8.9)	470 (7.8)	70 (-1.1)	0.87 (0.77, 0.98)	0.03
研究終止時 (3-6 個月)	674 (11.6)	598 (10.5)	75 (-1.0)	0.88 (0.79, 0.99)	0.03
再復發心肌梗塞					
第 9 天	136 (2.3)	92 (1.6)	44 (-0.7)	0.67 (0.52, 0.88)	0.004
第 30 天	175 (3.0)	142 (2.5)	31 (-0.5)	0.81 (0.65, 1.01)	0.06
研究終止時 (3-6 個月)	245 (4.6)	200 (3.8)	45 (-0.8)	0.81 (0.67, 0.97)	0.03

[HR], 0.80; 95% confidence interval [CI], 0.69 , 0.93, p=0.003) (表三)¹¹。

在選擇以立即性皮下冠狀動脈侵入性治療手術進行再灌注治療的患者中，到第 30 天時，fondaparinux 組與對照組中死亡率及再復發心肌梗塞 (re-MI) 事件的發生率較高，但無統計上的差異 (fondaparinux 組為 6.0%；對照組為 4.9%；(hazard ratio [HR],1.24; 95% confidence interval [CI], 0.95 , 1.63, p=0.12) (圖一)¹¹。

在第九天時，患者出血事件 (bleeding at 9 Days)

在第九天時，fondaparinux 治療組 (1.0%)

與對照組 (placebo 或傳統肝素) (1.3%) 患者經歷嚴重出血 (severe hemorrhage)。未接受再灌注治療的患者，使用 fondaparinux 治療者中的嚴重出血事件發生率為 1.3%，較對照組為 1.5% 低；選擇以血栓溶解劑進行治療的患者，使用 fondaparinux 治療中出現嚴重出血的發生率為 1.3% 較對照組為 2.0% 低；在接受立即性皮下冠狀動脈侵入性治療手術患者，使用 fondaparinux 治療者中的嚴重出血事件發生率為 0.7% 較對照組則為 0.3% 高 (hazard ratio [HR], 2.18; 95% confidence interval [CI], 0.83 , 5.74, p=0.11) (表

表三：子研究群在第 30 日時所發生的主要的臨床療效指標如死亡及再復發梗塞率¹¹

病患特性	病患數目	傳統肝素或 placebo (%)	Fondaparinux (%)	Hazard Ratio, 95% CI
組別				
不適合使用傳統肝素	5658	396 (14.0)	317 (11.2)	0.80 [0.70, 0.92]
適合使用傳統肝素	6434	281 (8.7)	268 (8.3)	0.95 [0.81, 1.12]
病患發生 ST 段上升型心肌梗塞至隨機分派後給藥的時間				
小於 3 小時	3008	141 (9.5)	110 (7.2)	0.76 [0.60, 0.96]
3 至小於 6 小時	4300	224 (10.3)	203 (9.6)	0.93 [0.78, 1.12]
6 至小於 12 小時	3290	318 (13.3)	196 (11.9)	0.89 [0.75, 1.07]
大於等於 12 小時	1460	92 (12.5)	73 (10.1)	0.81 [0.60, 1.08]
接受再灌注治療與否				
無接受再灌注治療	2867	212 (15.1)	178 (12.2)	0.81 [0.67, 0.97]
接受血栓溶解劑	5436	372 (13.6)	293 (10.0)	0.80 [0.69, 0.93]
Primary PCI	3789	93 (4.9)	114 (8.0)	1.22 [0.94, 1.60]
性別				
女性	3345	287 (16.9)	246 (15.0)	0.89 [0.76, 1.04]
男性	8746	390 (9.0)	339 (7.7)	0.86 [0.74, 0.98]
年齡				
小於 62 歲	5980	170 (5.6)	149 (5.1)	0.91 [0.74, 1.13]
大於等於 62 歲	6106	507 (16.8)	436 (14.1)	0.84 [0.75, 0.94]
GRACE Score				
小於 112	5958	130 (4.3)	136 (4.0)	1.07 [0.85, 1.35]
大於等於 112	6134	547 (18.0)	449 (14.5)	0.81 [0.72, 0.90]
在隨機分派前是否已接受過傳統肝素				
無	10304	609 (11.8)	527 (10.3)	0.87 [0.78, 0.97]
有	1787	68 (7.7)	58 (6.4)	0.83 [0.59, 1.17]

四)¹¹。

小結

在 OASIS 6 trial (如表五)¹⁶，病患若為 ST 段升高型心肌梗塞的急性冠狀症候群，未接受再灌流治療或使用血栓溶解劑治療後，使用 7 天的 fondaparinux，在追蹤至第 30 天時，病患發生死亡與心肌梗塞的發生率明顯較對照組 (傳統肝素或 placebo) 低，且嚴重出血事件發生率也較對照組低^{11,16}；若病患為接受再灌流治療或使用血栓溶解劑治療，病患發生死亡與心肌梗塞的發生率較對照組 (傳統肝素) 高，且嚴重出

血事件發生率也較對照組 (傳統肝素) 高，但未達統計上顯著意義。

OASIS-5 trial¹⁴

OASIS-5 為一項雙盲、隨機分派研究臨床研究，主要針對 20,078 位急性冠狀動脈症候群患者，病患為不穩定型心絞痛或非 ST 段升高型心肌梗塞的急性冠狀症候群；分為兩組，一組為使用每日 fondaparinux 2.5 毫克和另一組為每日兩次 enoxaparin (1 毫克 / 公斤，藥品劑量依體重調整)，平均使用期間為 6 天。在 OASIS 5 的研究設計為不劣性試驗 (noninferiority trial)，而主要臨床療效指標：第九天之死亡、心肌梗

表四：在第九天時，受試者出血事件整理¹¹

	對照組或傳統肝素 (n=6056) No. (%)	Fondaparinux (n=6036) No. (%)	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	P value
嚴重出血				
所有受試者	79 (1.3)	61 (1.0)	0.77 (0.55, 1.08)	0.13
死亡	49 (0.8)	35 (0.6)	0.72 (0.47, 1.10)	0.13
顱內出血	10 (0.2)	11 (0.2)	1.10 (0.47, 2.60)	0.82
腹膜出血	2 (0.0)	0 (0.0)		
心包填塞 (cardiac tamponade)	48 (0.8)	28 (0.5)	0.59 (0.37, 0.93)	0.02
血色素 (hemoglobin) 減少大於等於 5 g/dL	17 (0.3)	19 (0.3)	1.12 (0.58, 2.15)	0.74
第一組 (vs placebo)	44 (1.6)	28 (1.0)	0.63 (0.40, 1.02)	0.06
第二組 (vs 傳統肝素)	35 (1.1)	33 (1.1)	0.95 (0.59, 1.52)	0.82
No PCI	29 (2.2)	20 (1.5)	0.69 (0.39, 1.22)	0.20
PCI	6 (0.3)	13 (0.7)	2.18 (0.83-5.74)	0.11

表五：OASIS-6 主要結果整理¹⁶

臨床指標 (endpoint)	Fondaparinux (%)	Placebo or 傳統肝素 (%)	P value
死亡 (第 30 天)	7.80	8.90	0.03
死亡或心肌梗塞 (第 30 天)	9.70	11.20	0.008
第一組 (vs placebo)	11.20	14.00	<0.05*
第二組 primary PCI (vs 傳統肝素)	6.10	5.10	0.19
第二組 no primary PCI (vs 傳統肝素)	11.50	13.80	0.08
嚴重出血 (第九天)	1.00	1.30	0.13
第一組 (vs placebo)	1.00	1.60	0.06
第二組 primary PCI (vs 傳統肝素)	0.70	0.30	0.11
第二組 no primary PCI (vs 傳統肝素)	1.50	2.20	0.2

* 精確的 P 值無法取得。

塞或持續性缺血事件 (refractory ischemia)；並且評估嚴重出血的比率 (major bleeding)；次要的臨床療效指標為追蹤至第 30 天及第六個月的死亡、心肌梗塞或持續性缺血事件及嚴重出血的比率 (major bleeding)。

結果如表六¹⁴，第九天時，fondaparinux 之死亡、心肌梗塞或持續性缺血事件之發生率或死亡或心肌梗塞之發生率，不劣於 enoxaparin (P value for noninferiority <0.01)；而在嚴重出血的比率方面，fondaparinux 組 (2.2%) 顯著低於 enoxaparin 組 (4.1%) ($p<0.001$)¹⁴；且在追蹤至第 30 天及 6 個月 (180 天) 時，死亡或心肌梗塞之發生率及嚴重出血的比率，fondaparinux 組皆顯著低於 enoxaparin 組 ($p<0.05$)¹⁴。

討論

在治療急性冠狀動脈症候群 (acute coronary syndrome, ACS)，抗凝血藥品 (anticoagulant agents) 是主要的一部分¹⁷。目前有四種注射型的抗凝血藥品分別為傳統肝素、enoxaparin、bivalirudin 及 fondaparinux¹⁷。Fondaparinux 為合成的 pentasaccharide，可選擇性的抑制第 Xa 因子⁷，在預防骨科下肢手術後引起靜脈血栓塞 (venous thromboembolism, VTE)，共有

四個多中心、隨機分派、平行及雙盲的研究 (PENTHIFRA¹⁸、EPHESUS¹⁹、PENTATHOLON²⁰ 及 PENTAMAKS²¹)，這四個大型的研究結果皆指出 fondaparinux 的療效優於 enoxaparin。而關於 fondaparinux 用於急性冠狀動脈症候群之療效部分，則有兩個多中心、雙盲、隨機分派、頭對頭 (head to head) 直接比較之臨床研究，分別為 OASIS-6 Trial 及 OASIS-5 Trial，但在 OASIS-5 Trial (以 enoxaparin 為比較品) 中所收納的病患族群為不穩定型心絞痛或非 ST 段上升型心肌梗塞之急性冠狀動脈症候群患者，與 fondaparinux 在我國內的適應症不同。Fondaparinux 於 2001 年美國 FDA 或澳洲核准通過的適應症或給付條件皆局限於骨科下肢手術或腹部手術之靜脈血栓高危險群 (曾發生有症狀之靜脈血栓症) 患者發生深部靜脈栓塞 (deep vein thrombosis, DVT) 及與 warfarin 合併治療深部靜脈栓塞或急性肺部栓塞 (acute pulmonary embolism, PE)⁸；在澳洲，基於與 enoxaparin 比較的成本效果分析，2004 年七月，PBAC 建議 fondaparinux 納入給付的條件為“必須取得授權 (authority-required listing)”，且限於預防髖關節手術及膝關節置換手術後的靜脈血栓^{9,22}。

在 OASIS-5 Trial (fondaparinux vs enoxaparin)

表六：在第九天時，主要療效及藥品安全性指標¹⁴

	Enoxaparin (n=10,021) No. (%)	Fondaparinux (n=10,057) No. (%)	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	P value for Superiority	P value for Noninferiority
第九天					
死亡、心肌梗塞或持續性缺血事件之發生率	573 (5.7)	579 (5.8)	1.01 (0.90, 1.13)	NA	0.007
死亡或心肌梗塞	412 (4.1)	409 (4.1)	0.99 (0.86, 1.13)	NA	0.005
死亡	186 (1.9)	177 (1.8)	0.95 (0.77, 1.17)	NA	-
心肌梗塞	264 (2.7)	263 (2.6)	0.99 (0.84, 1.18)	NA	-
持續性缺血事件	188 (1.9)	194 (1.9)	1.03 (0.84, 1.26)	NA	-
中風 (stroke)	45 (0.5)	37 (0.4)	0.82 (0.53, 1.27)	NA	-
嚴重出血	412 (4.1)	217 (2.2)	0.52 (0.44, 0.61)	<0.001	-
死亡、心肌梗塞、持續性缺血事件或嚴重出血	905 (9.0)	737 (7.3)	0.81 (0.73, 0.89)	<0.001	-
死亡、心肌梗塞或中風	446 (4.5)	435 (4.3)	0.97 (0.85, 1.11)	0.67	-

研究結果指出，針對不穩定型心絞痛或非 ST 段上升型心肌梗塞之急性冠狀動脈症候群患者，在投予藥品後，追蹤的第九天，fondaparinux 之死亡、心肌梗塞或持續性缺血事件之發生率或死亡或心肌梗塞之發生率，不劣於 enoxaparin (P value for noninferiority<0.01)；而在嚴重出血的比率方面，fondaparinux 組 (2.2%) 顯著低於 enoxaparin 組 (4.1%) ($p<0.001$)¹⁴；且在追蹤至第 30 天及 6 個月 (180 天) 時，死亡或心肌梗塞之發生率及嚴重出血的比率，fondaparinux 組皆顯著低於 enoxaparin 組 ($p<0.05$)¹⁴。OASIS-6 Trial (fondaparinux vs placebo 或傳統肝素) 則主要為針對 ST 段上升型心肌梗塞患者，研究結果指出，若病患未接受再灌流治療或使用血栓溶解劑治療後，使用 7 天的 fondaparinux，在追蹤至第 30 天時，病患發生死亡與心肌梗塞的發生率明顯較對照組 (傳統肝素或 placebo) 低，且嚴重出血事件發生率也較對照組低^{11,16}；若病患為接受再灌流治療或使用血栓溶解劑治療，病患發生死亡與心肌梗塞的發生率較對照組 (傳統肝素) 高，且嚴重出血事件發生率也較對照組 (傳統肝素) 高，但未達統計上顯著意義。

因 OASIS-5 及 OASIS-6 的研究結果，歐洲心臟病學會 (European Society of Cardiology, ESC) 及北美心臟病學院和心臟病協會 / 美國胸腔科醫師學會 (American College of Cardiology and American Heart Association/ American College of Chest Physicians, ACC-AHA/ACCP) 針對 ST 段上升型心肌梗塞²³ 或非 ST 段上升型之急性冠狀動脈症候群^{3,24,25} 患者的相關治療指引皆將 fondaparinux 更新於指引內容中，2008 年歐洲心臟病學會針對 ST 段上升型心肌梗塞患者的治療指引中提及，若病患接受立即性皮下冠狀動脈侵入性治療手術，則不建議使用 fondaparinux；若病患為接受血栓溶解劑治療 (fibrinolytic therapy)，則建議可以合併使用 fondaparinux 抗凝血劑；在非 ST 段上升型之急性冠狀動脈症候群，ACC-AHA 指引建議，對於接受保守治療的病患 (conservative strategy)，建議可以使用 fondaparinux (實證等級：Grade 1A)。

雖然，在 OASIS-5 及 OASIS-6 的研究結果

皆指出 fondaparinux 具有正面的臨床價值，但在歐洲急性冠狀動脈症候群登錄研究 (the European Heart Survey ACS III registry) 中，只有 3% 的病患使用 fondaparinux，比起 43% 使用傳統肝素或 53% 使用 enoxaparin 來得低¹⁷，目前，只有少數的臨床使用 fondaparinux 的經驗發表²⁶，且對於患者若使用 fondaparinux 產生出血，缺乏解毒劑 (antidote) 也是一個原因¹⁷。

結論

Fondaparinux 為合成的 pentasaccharide，可選擇性的抑制第 Xa 因子，有其使用的方便性 (包括一天使用一次，每次一劑的劑量及不需監測等)。在兩個大型的隨機分派、隨機及雙盲的臨床研究，OASIS-5 及 OASIS-6，皆指出對於急性冠狀動脈症候群的病患，排除接受立即性皮下冠狀動脈侵入性治療手術的病患，fondaparinux 在死亡、心肌梗塞或持續性缺血事件之發生率或嚴重出血的比率方面皆優於對照組。雖然，在歐洲急性冠狀動脈症候群登錄研究中，只有 3% 的病患使用 fondaparinux，但對於不適使用傳統肝素的急性冠狀動脈症候群患者，fondaparinux 是抗凝血劑的另一個新選擇。

參考資料

1. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and High-Risk Plaque: Part I: Evolving Concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 937-54.
2. Miller KL PCJ, Peterson ED. Moving from Evidence to Practice in the Care of Patients Who Have Acute Coronary Syndrome. *Cardiol Clin* 2006; 24: 87-102.
3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e1-157.
4. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With

- ST-Elevation Myocardial Infarction--Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110: 588-636.
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction--Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 671-719.
 - 中華民國心臟學會. ST 節段上升急性心肌梗塞治療指引. 2007.
 - Comp PC. Selective factor Xa inhibition improves efficacy of venous thromboembolism prophylaxis in orthopedic surgery. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 772-87.
 - Drugs@FDA. Available from URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>. [Accessed 2010 Aug 18].
 - PBAC Outcomes by Meeting. Recommendations made by the PBAC September 2003. Available from URL: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-pbs-general-listing-pbacrec-sep03-reject1-fonda1.htm> [Accessed 2010 Aug 13].
 - 行政院衛生署藥政處西藥、醫療器材、化粧品許可證查詢網頁. Available from URL: <http://203.65.100.151/DO8180A.asp>. [Accessed 2010 Aug 05].
 - The OASIS-6 Trial Group*. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The OASIS-6 Randomized Trial. *JAMA* 2006; 295: 1519-30.
 - Peters RJG, Joyner C, Bassand J-P, et al. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 324-31.
 - Oldgren J, Wallentin L, Afzal R, et al. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment. *Eur Heart J* 2008; 29: 315-23.
 - Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464-76.
 - Turpie AGG. Fondaparinux in the management of patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 371-8.
 - Alexander JH, Harrington RA. Advances in antithrombotic therapy in acute myocardial infarction: the ExTRACT-TIMI 25 and OASIS-6 Trials. *Curr Cardiol Rep* 2006; 8: 279-81.
 - Schiele F. Fondaparinux and acute coronary syndromes: update on the OASIS 5-6 studies. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 179-87.
 - Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1298-304.
 - Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AGG. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *The Lancet* 2002; 359: 1715-20.
 - Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *The Lancet* 2002; 359: 1721-6.
 - Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001; 345: 1305-10.
 - PBAC Outcomes by Meeting. Recommendations made by the PBAC July 2004. Available from URL: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F1D0040099FA337CCA256F180046C46D/\\$File/positive_jul04.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F1D0040099FA337CCA256F180046C46D/$File/positive_jul04.pdf) [Accessed 2010 July 13].
 - Members ATF, Van de Werf F, Bax J, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.
 - Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
 - Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, et al. Antithrombotic therapy for non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Chest* 2008; 133: 670S-707S.
 - Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, et al. Routine use of fondaparinux in acute coronary syndromes: A 2-year multi-center experience. *Am Heart J* 2010; 159: 190-8.

New Selective Inhibitor of Factor Xa Anticoagulant Drug-Fondaparinux

Hseng-Long Yeh^{1,2}, Po-Ching Chou¹, and I-Chung Chen³

¹*Division of Cardiology, Cathay General Hospital, Taipei, Taiwan;*

²*School of Public Health, College of Public Health and Nutrition,
Taipei Medical University, Taipei, Taiwan;*

³*Division of Cardiology, Sijhih Cathay General Hospital, Taipei, Taiwan*

Anticoagulant therapy is a major component in the management of acute coronary syndromes (ACS). Four anticoagulant agents are currently commercially available for ACS, namely unfractionated heparin (UFH), enoxaparin, bivalirudin and fondaparinux. Fondaparinux is a synthetic pentasaccharide, selective indirect inhibitor of factor Xa. Based on the four multicenter studies were conducted as randomized, parallel-group, double-blind clinical trials (PENTHIFRA、EPHESUS、PENTATHOLON 及 PENTAMAKS), fondaparinux was shown to be efficacious in the prevention of venous thromboembolism (VTE) versus enoxaparin. Two pivotal studies have demonstrated the efficacy of fondaparinux as an anticoagulant in the setting of ACS, namely OASIS-5 in non-ST elevation ACS, and OASIS-6 in ST elevation myocardial infarction (MI). In OASIS-5, fondaparinux was shown to be noninferior to enoxaparin in terms of death, MI or refractory ischemia at 9 days. In conclusion, ST-elevation myocardial infarction (STEMI) patients who were not receiving reperfusion treatment, fondaparinux is a convenient and alternative anti-coagulation therapy. (J Intern Med Taiwan 2011; 22: 81-90)