

抗凝固薬について

循環器科

吉川和歌子

2014年4月22日 CCセミナー

抗血小板薬 → 血栓形成における血小板の凝集を抑制

主に動脈硬化に基づく血栓症（脳梗塞、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症など）の治療・予防に用いる

動脈系の血栓に使用

抗凝固薬 → 凝固因子の働きを抑えフィブリン血栓の形成を抑制

血液の停滞によって生じる血栓が原因で起こる血栓症や塞栓症（静脈血栓塞栓症、心原性脳塞栓症など）の治療・予防に用いる

血流の遅いところで起こる血栓に使用

抗凝固薬

ワーファリン

新規抗凝固薬 (NOAC)

ワーファリンの問題点

- 効果発現や中止後の効果消失に時間を要する
(導入・用量調節に時間がかかる)
- 用量の個人差 (投与量の予測が困難,
薬剤抵抗性の問題)
- 種々の薬物相互作用と食物相互作用
(併用薬による用量調節・食事制限)
- 治療域の狭さ
(PT-INRでのモニタリングが必要)

新規抗凝固薬 (NOAC) novel oral anti coagulants

プラザキサ (ダビガトラン) 2011年発売

イグザレルト (リバーロキサバン) 2012年発売

エリキュース (アピキサバン) 2013年発売

リクシアナ (エドキサバン) 2011年発売

抗凝固薬の適応について

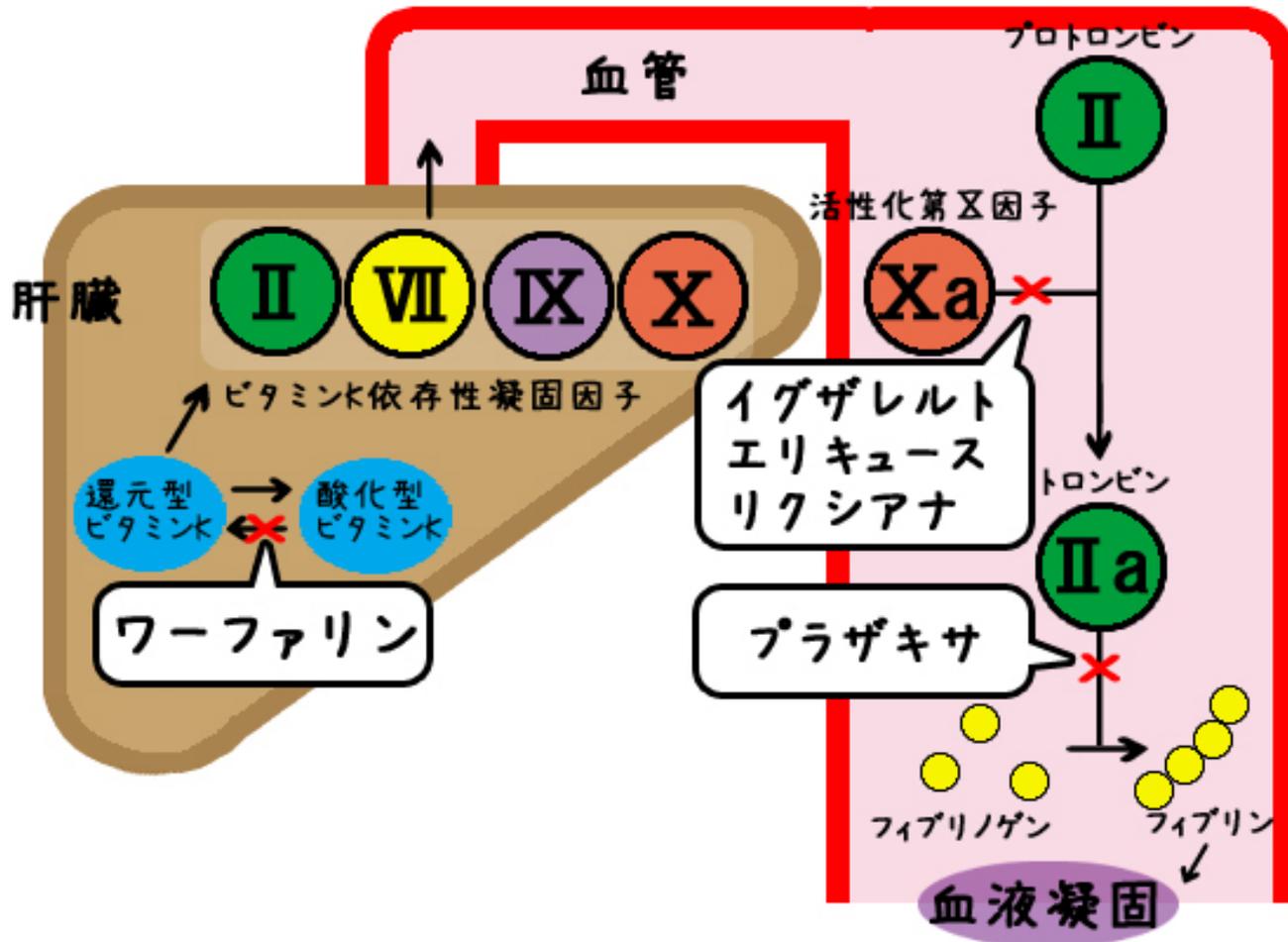
ワーファリン

肺血栓塞栓症 深部静脈血栓症 心房細動
治療及び予防

NOAC

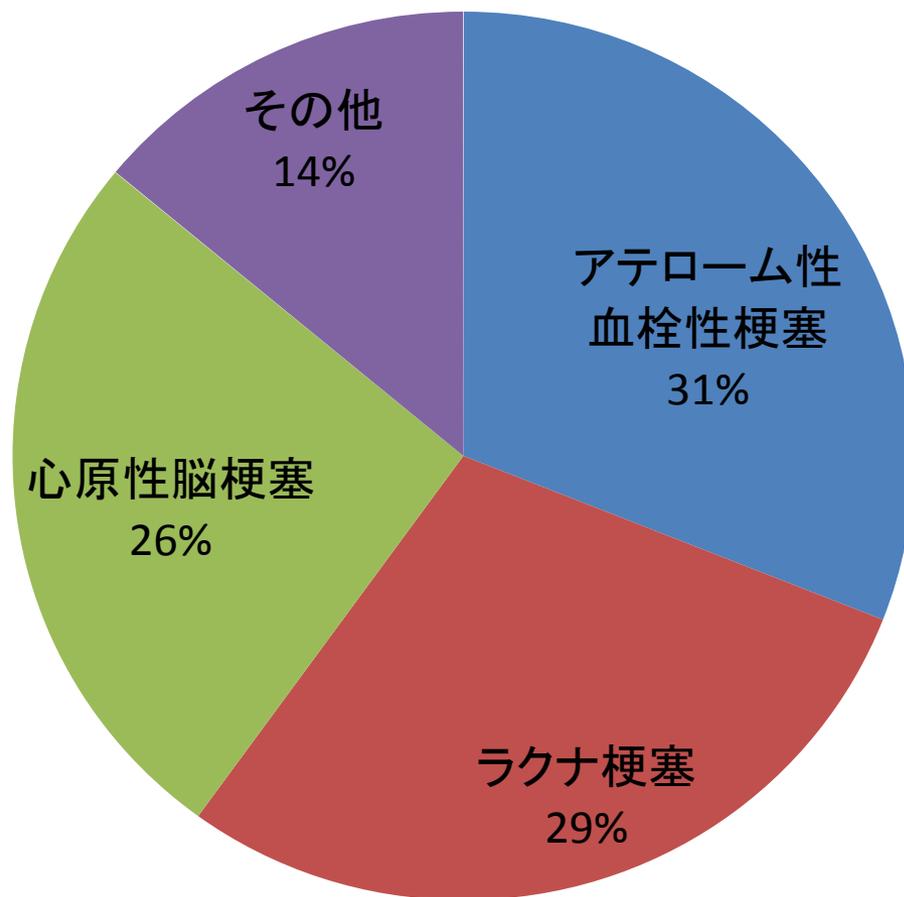
非弁膜症性心房細動における血栓塞栓症の予防

リクシアナは整形領域DVT予防

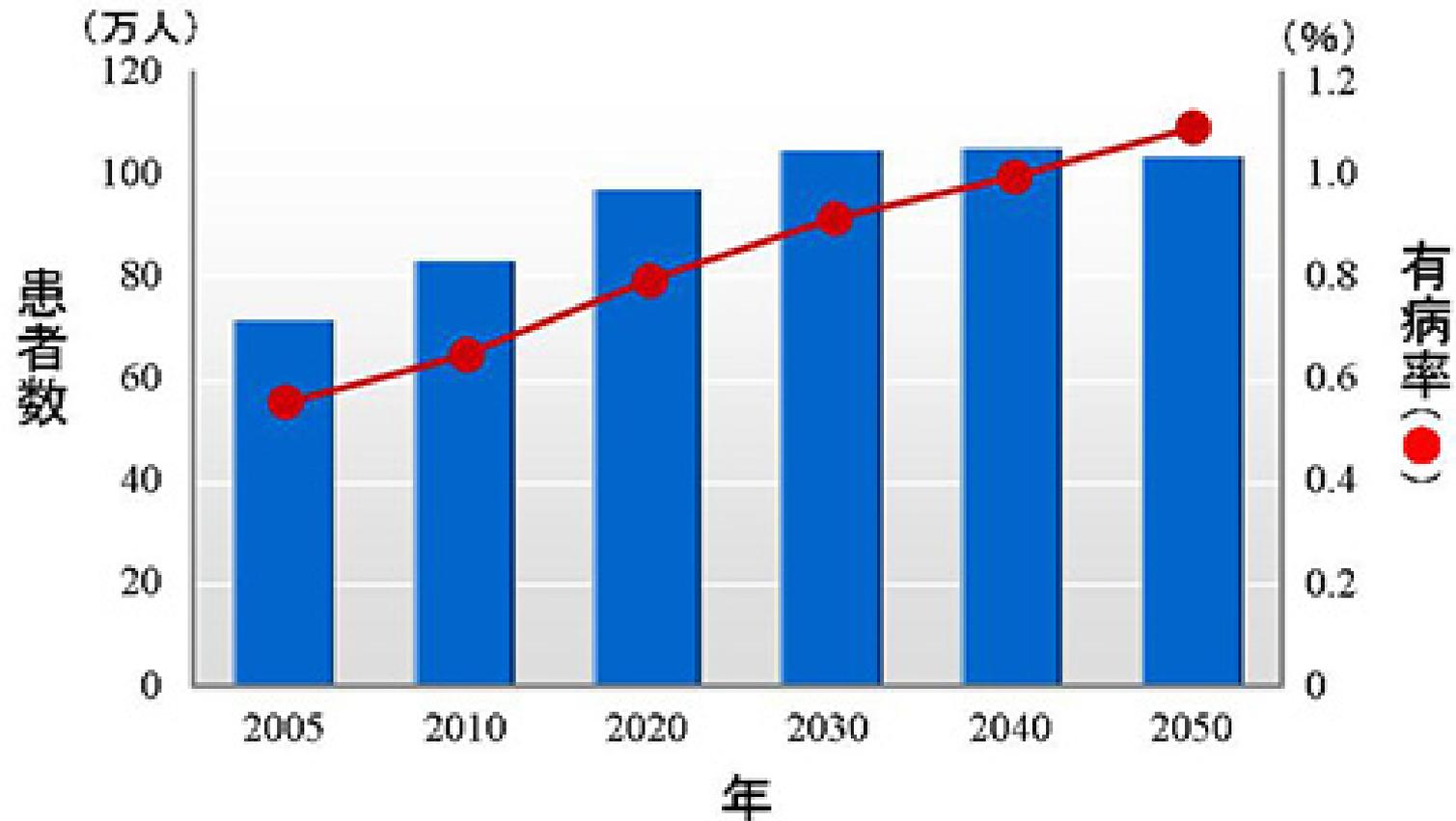


抗凝固剤は結局フィブリンが形成される前のどこかの段階で止めればよい

脳梗塞内訳



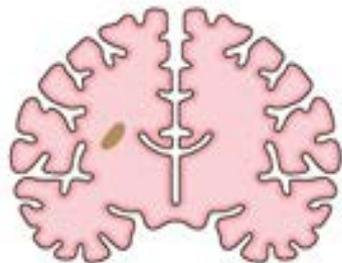
心房細動患者数と有病率の将来予測



梗塞巣の大きさや血管のつまり方

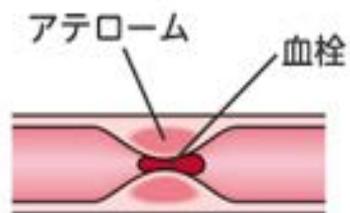
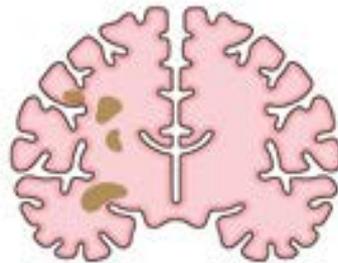
ラクナ梗塞

梗塞巣は小さい
(1.5cm以下)



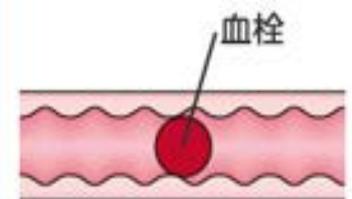
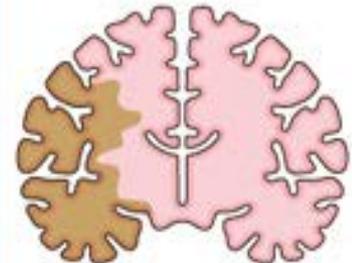
アテローム血栓性梗塞

ラクナ梗塞よりも
大きな梗塞巣



心原性脳梗塞

大きな梗塞巣



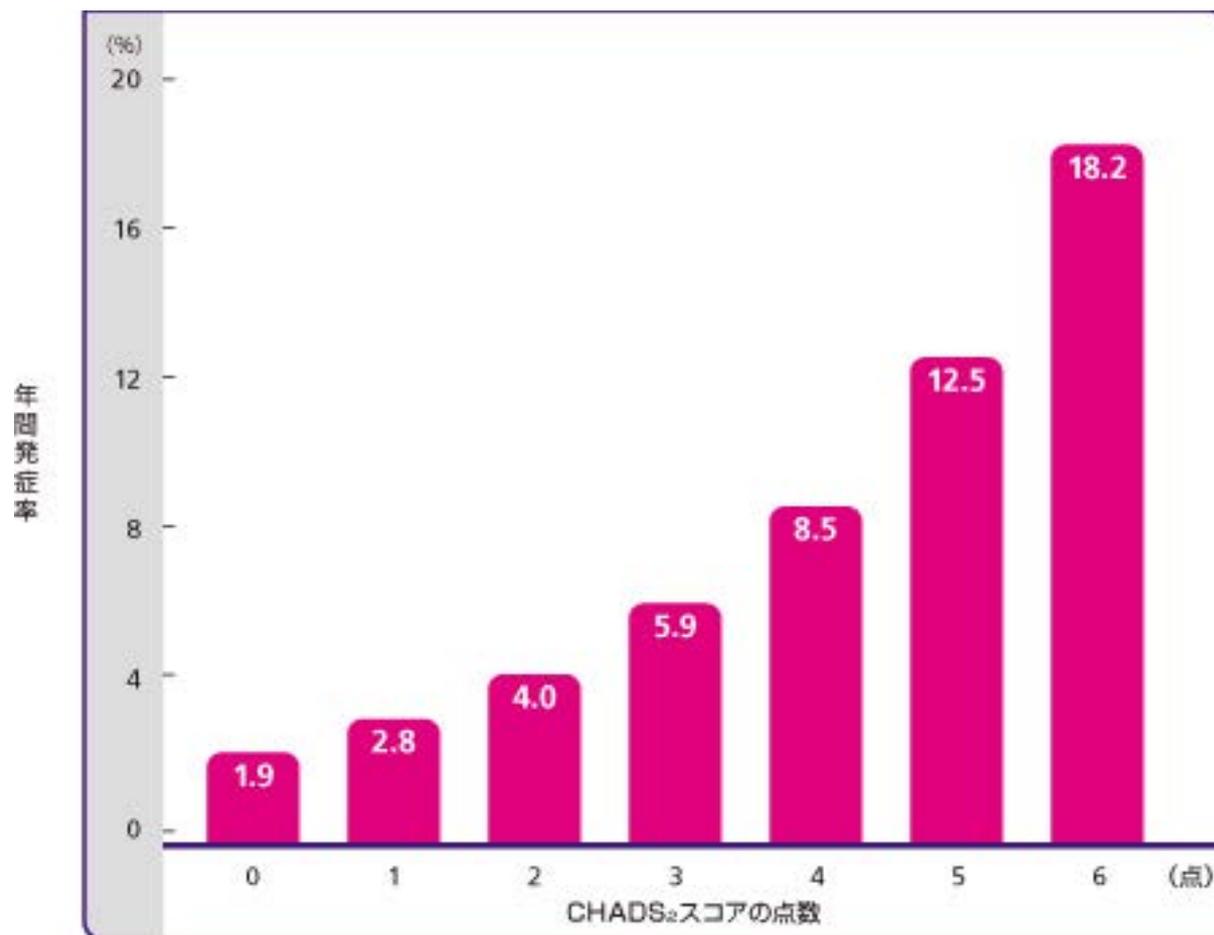
心房細動における抗凝固ガイドライン

CHADS2 スコア

記号	疾患	点数
C	C ongestive heart failure(心不全)	1
H	H ypertension(高血圧) *治療中も含む	1
A	A ge(75歳以上)	1
D	D iabetes Mellitus(糖尿病)	1
S2	S troke/TIA(脳梗塞・TIAの既往)	2

脳梗塞発症リスクを算出する方法

脳卒中発生率



日本循環器学会ガイドライン

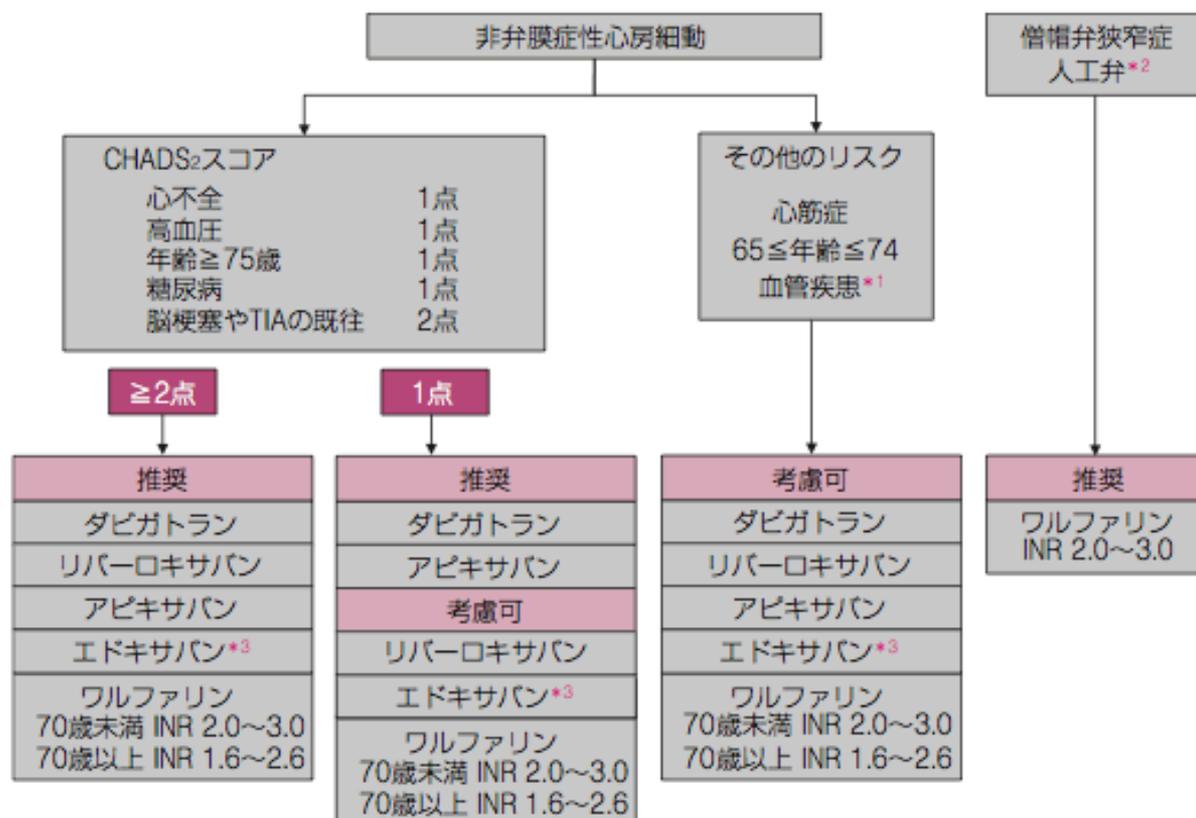


図1 心房細動における抗血栓療法

同等レベルの適応がある場合、新規経口抗凝固薬がワルファリンよりも望ましい。

*1：血管疾患とは心筋梗塞の既往、大動脈プラーク、および末梢動脈疾患などをさす。

*2：人工弁は機械弁、生体弁をともに含む。

*3：2013年12月の時点では保険適応未承認。

NOACにおける心房細動脳卒中予防試験 デザイン

	RE-LY	ARISTOTLE	ROCKET AF	ENGAGE AF-TIMI 48
試験薬	ダビガトラン	アピキサバン	リバーロキサ バン	エドキサバン
対象患者数	18113	18206	14264	21000
design	PROBE*	二重盲検	二重盲検	二重盲検
CHADS ₂ スコア	≥ 1	≥ 1	≥ 2	≥ 2

*: prospective, randomized, open, blinded endpoints

AHA ガイドライン

2014年1月改定

(推奨グレードIIaまでのもの)

人工弁(機械弁、生体弁)使用患者においてはワーファリン推奨

ワーファリン内服開始時は週1回 PT-INR測定 維持期は月1回

ワーファリンでINR治療域を維持できない場合はNOACを

NOAC開始時は腎機能チェック その後も年一回はチェックを

CKD末期患者(Ccr15ml/分未満) およびHD中の方は
ワーファリンが妥当

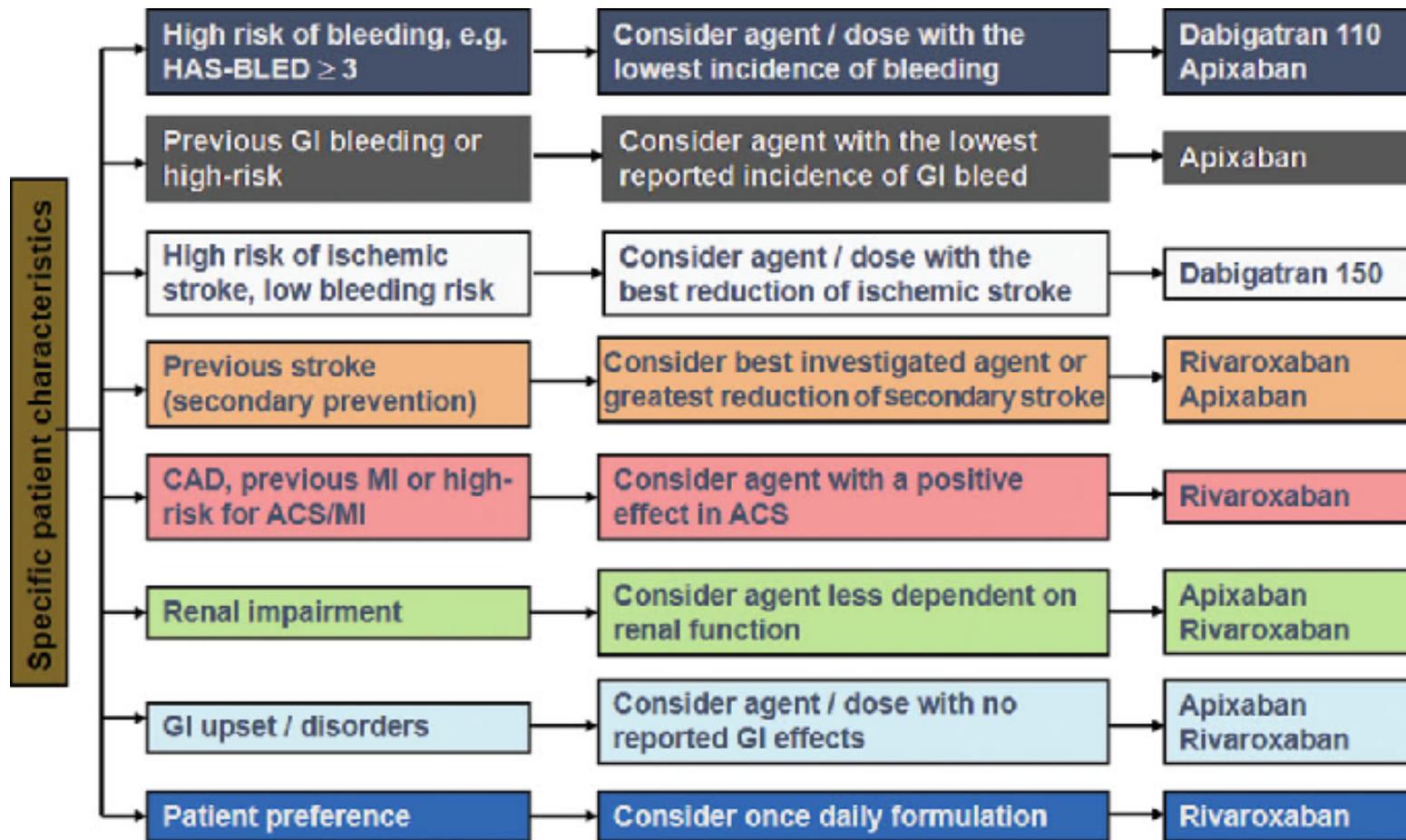
ワーファリンおよびNOAC比較表

	ワーファリン	プラザキサ (ダビガトラン)	イグザレルト (リバーロキサバン)	エリキュース (アピキサバン)
作用	ビタミンK拮抗薬	直接抗トロンビン作用	Xa阻害薬	Xa阻害薬
服薬法	一日1回	一日2回	一日1回	一日2回
薬価	1mg 9.6円	75mg 132.6円 110mg 232.7円	10mg 372.4円 15mg 530.4円	2.5mg 144.9円 5mg 265.2円
排泄	腎排泄1%未満	腎排泄85%	腎排泄33%	腎排泄27%
Ccrにおける禁忌	なし	<Ccr30ml/min	<Ccr15ml/min	<Ccr15ml/min
モニタリング	PT -INR	APTT?	なし	なし

NOAC比較表

	プラザキサ	イグザレルト	エリキュース
併用禁忌	イトラコナゾール	フロコナゾール除くアゾール系抗真菌薬 HIVプロテアーゼ阻害薬	なし
減量が必要な場合	Ccr30-49mL/min P糖蛋白阻害剤併用 70歳以上 消化管出血既往	Ccr15-49mL/min フルコナゾール、クラリスロマイシン、エリスロマイシン	80歳以上 体重60kg以下 血清Cr1.5以上 フロコナゾール除くアゾール系抗真菌薬 HIVプロテアーゼ阻害薬
生物学的利用率	6.5%	80%以上	約50%
その他	カプセルが大きく酒石酸の影響があり胃の症状訴える方多い 一包化不可	体格差あるため日本人投与量少ない 肝硬変(Child-pugh B.C)禁忌 間質性肺炎の報告あり(13例)	排泄経路が複数ある(胆汁、糞中) 凝固障害伴う肝障害禁忌

Practical Considerations for Using Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation



患者の特徴



HAS-BLEDによる出血発現率

頭文字	臨床像		スコア
H	Hypertension	高血圧 ^{※1}	1
A	Abnormal renal and liver function	腎・肝機能異常 (各1点) ^{※2}	1~2
S	Stroke	脳卒中	1
B	Bleeding	出血 ^{※3}	1
L	Labile INRs	国際標準比 (INR) ^{※4}	1
E	Elderly	高齢者 (65歳以上)	1
D	Drugs or alcohol	薬剤とアルコール (各1点) ^{※5}	1~2
			最大9

※1 収縮期血圧160mmHg以上

※2 腎機能異常：慢性透析や腎移植、血清クレアチニン2.26mg/dL(200μmol/L)以上
肝機能異常：慢性肝障害（肝硬変など）または検査値異常（正常上限2倍超のビリルビン値、AST/ALT/ALP正常上限の3倍超など）

※3 過去の出血歴または出血傾向（出血素因、貧血など）

※4 不安定な/高値INRまたは時間域の管理不良（60%未満など）

※5 抗血小板薬や非ステロイド性抗炎症薬などの併用、またはアルコール依存症など

スコア3以上は高リスク

図2 HAS-BLED出血リスクスコアと心房細動患者の年間大出血率



抗凝固薬の休薬期間

ワーファリン

3-5日間

ダビカトラン

Ccr \geq 50 24-48時間
Ccr < 50 48-96時間

休薬12時間後から
ヘパリン置換

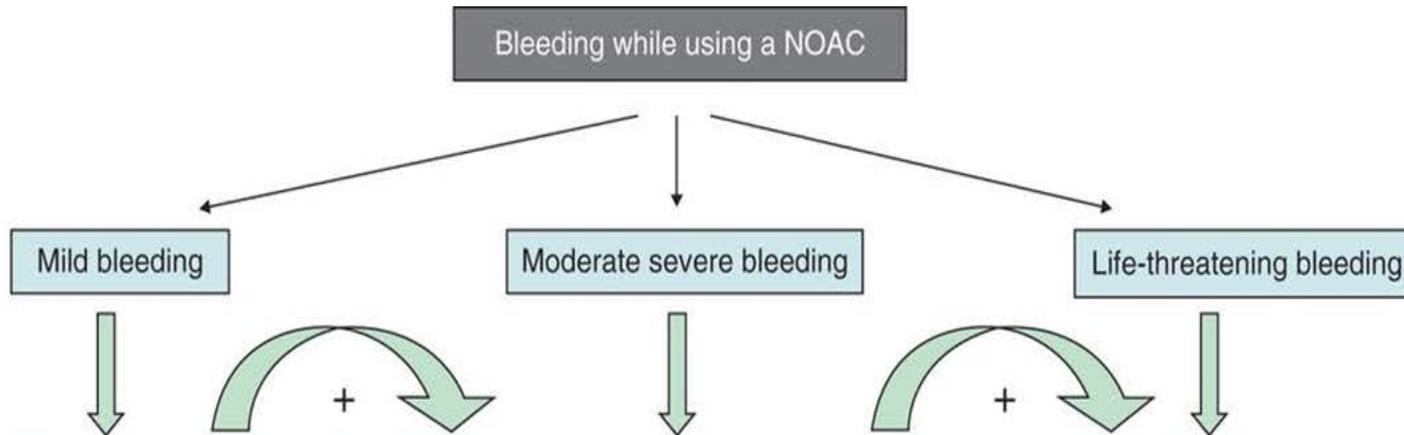
リバーロキサバン

24時間以上

アピキサバン

24-48時間

出血時における対応



- Delay or discontinue next dose
- Reconsider concomitant medication

- Supportive measures:
- Mechanical compression
 - Surgical hemostasis
 - Fluid replacement (colloids if needed)
 - RBC substitution if needed
 - Fresh frozen plasma (as plasma expander)
 - Platelet substitution (if platelet count $\leq 60 \times 10^9/L$)
- For dabigatran:
- Maintain adequate diuresis
 - Consider hemodialysis
 - ((charcoal haemoperfusion?: await more data))

- Consider:
- PCC (e.g. CoFact[®]) 25 U/kg; repeat 1x/2x if indicated
 - aPCC (Feiba[®]) 50IE/kg; max 200 IE/kg/day
 - (rFVIIa (NovoSeven[®]) 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ no data about additional benefit)

ただし、動物や健常人を対象としたデータで、臨床データとしてはまだ不十分

NOACにおける出血時における対応

必ず行うこと

NOACには特異的解毒剤はない

1. 休薬
2. 止血処置
3. 輸液によるバイタルの安定

必要に応じて考慮すること

1. 第IX因子複合体やFFPの投与(凝固因子を補充するため)
2. 透析、活性炭、利尿剤(ダビガトランのみ)
3. 輸血

NOACまとめ

- 服用後速やかに抗凝固作用を発現する。
- 食事により効果が左右されない。
- 服用に当たり、腎機能の評価は必須。高齢者は特に注意。
- 基本的に凝固能のモニタリングは不要だが、安全性の指標となるものが必要では。
- リバーズする薬がない。今後の開発が待たれる。