

Warfarin 治療監測

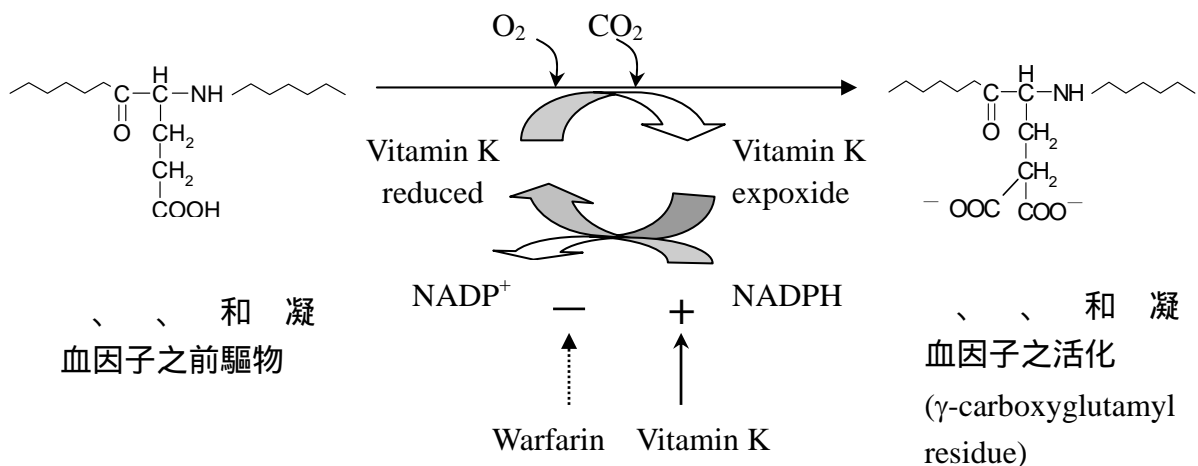
- 一、臨床用途與適應症
- 二、藥理作用機轉
- 三、藥物動力學參數
- 四、用法與劑量
 - 4.1 起始劑量
 - 4.2 維持劑量
- 五、INR 監測
 - 5.1 理想之 INR 值
 - 5.2 INR 值升高之處理原則
 - 5.3 INR 值之計算
- 六、影響血中濃度的因素
 - 6.1 疾病-藥物
 - 6.2 藥物-藥物
 - 6.3 食物-藥物
- 七、副作用
 - 7.1 劑量
 - 7.2 特異體質
- 八、過量/毒性處理
- 九、病患須知
- 十、參考資料

一、臨床用途及適應症^{1,2}

1. 預防及治療靜脈血栓栓塞(包括肺栓塞)
2. 心肌梗塞後之預防及治療
3. 心房纖維顫動
4. 左心室功能不全
5. 輔助性之心臟瓣膜

二、藥理作用機轉^{2,3}

幾個蛋白質因子(包括：凝血因子 II、VII、IX、X)在肝臟中的合成皆需要維生素 K 當作輔助因子才能完成凝血反應。這些因子經由維生素 K 轉譯後修飾，使得一些穀胺基團(glutamic acid)進行羧化形成 γ -carboxyglutamic acid 基團(圖一)。在這些反應中，維生素 K 依賴型之脫羧 會將二氧化碳固定在穀胺酸上已形成新的羧基團，而還原狀態之維生素 K 則轉化成維生素 K epoxide。維生素 K 則會經由維生素 K epoxide 還原 從 epoxide 再生，warfarin 主要是抑制此還原 而達到抗凝血之作用。



圖一、Warfarin 之作用機轉

三、藥物動力學參數^{1,4}

參數	數值
生體可用率	100 %
抗凝血之起始作用時間	36-72 hr
排除相半衰期	37 ± 15 hr (消旋) ; 43 ± 14 hr (R)-Warfarin 32 ± 12 hr (S)-Warfarin
全身清除率	0.0027 ± 0.0014 L/hr/kg
分布體積	0.14 ± 0.06 L/kg
血漿蛋白之結合率	99 %
治療濃度範圍	2-5 µg/ml
代謝及排泄	主要是經由肝臟 P450 代謝。 (R)-Warfarin 經由 CYP1A2; (S)-Warfarin 經由 CYP2C 只有 < 2 % 是以原型排到尿中。

四、用法及劑量^{1,2}

4.1 起始劑量

若使用大劑量可能造成出血及其他之併發症，而無法提供更快速防止栓塞因子的保護作用。

(1)口服：

嬰幼兒：0.05-0.35 mg/kg/day，

成人：初劑量剛開始用 5 mg/day (若是老年人、鬱血性心衰竭、營養不良、肝病或有高度出血危險之患者應考慮用較低之劑量)，持續給予 2-5 天。

(2)靜脈注射：2-5 mg/day

4.2 維持劑量

病人的劑量、時間間隔及治療時間需依照 PT/INR 之反應決定。通常維持劑量為 2-10 mg/day。

五、INR 值之監測

5.1 理想之 INR 值^{2,5}

(1) 各種適應症之 INR 範圍

適應症		理想之 INR 範圍	監控時間	
心房纖維顫動	病患 >65 歲	2.0-3.0	長期	
	病患 <65 歲具有暫時性之缺血、高血壓、糖尿病、心臟血管疾病、甲狀腺毒症、鬱血性心衰竭	2.0-3.0	長期	
	心臟手術前(心房纖維顫動發作 >48 小時)	2.0-3.0	三週	
	心臟手術後	2.0-3.0	四週	
心栓塞性中風	重度中風	2.0-3.0	長期	
	輕微-中度中風	2.0-3.0	長期	
	儘管有抗凝血之作用仍發生栓塞之情形	2.5-3.5	長期(或 2.0-3.0 合併抗血小板劑治療)	
左心室功能不全	噴出血量 < 30 %	2.0-3.0	長期	
	短暫而持續性之心肌梗塞	2.5-3.5	三個月	
	儘管有抗凝血之作用仍發生栓塞之情形	2.5-3.5	長期(或 2.0-3.0 合併抗血小板劑治療)	
心肌梗塞	持續性之心肌梗塞	2.5-3.5	三個月	
	內因性心肌梗塞合併血栓栓塞之危險	心房顫動、鬱血性心衰竭、左心室功能不全、心壁血栓、血栓栓塞	2.5-3.5	三個月
	心肌梗塞合併危險因子	心房顫動、左心室功能不全、心壁血栓	2.0-3.0	長期

(2) 各種適應症之 INR 範圍^{2,5}

適應症		理想之 INR 範圍	監控時間	
血栓栓塞	治療/預防復發	2.0-3.0	三個月	
	在適當之抗凝血治療期間復發	2.5-3.5	長期	
	合併危險因子存在 AT-III、蛋白質 C 或 S 缺乏、 抗凝血劑惡化之狼瘡	2.0-3.0	長期	
心臟瓣膜疾病	主動脈瓣疾病	二尖瓣疾病 心房纖維顫動或 全身性之栓塞	2.0-3.0	長期
	二尖瓣環狀鈣化	具有心房纖維顫動或全身性 之栓塞	2.0-3.0	長期
	二尖瓣下垂	具有心房纖維顫動或全身性 之栓塞	2.0-3.0	長期
		儘管有 aspirin 治療仍有短暫 缺血性發作之病史	2.0-3.0	長期
		儘管有抗凝血之作用仍發生 栓塞之情形	2.5-3.5	長期(或 2.0-3.0 合併抗血小板 劑治療)
	風濕性二尖瓣 疾病	具有心房纖維顫動或全身性 之栓塞	2.0-3.0	長期
		儘管有抗凝血之作用仍發生 栓塞之情形	2.5-3.5	長期(或 2.0-3.0 合併抗血小板 劑治療)
	人工瓣膜	機械型瓣膜	2.5-3.5	長期
機械型瓣膜合併全身性栓塞		2.5-3.5	長期(合併抗血 小板劑治療)	
組織型瓣膜		2.0-3.0	三個月	
組織型瓣膜合併全身性栓塞		2.0-3.0	3-12 個月	
組織型瓣膜合併心房顫動、血栓或節律器		2.0-3.0	長期	

5.2 INR 值升高之處理原則^{1,6}

INR 值	病人之狀況	處理原則
> 3 及 ≤ 5	無出血或需要迅速之回復情況時	省略 warfarin 下個服用劑量，直到 INR 回復到理想之範圍再開始投予最低劑量。
>5and <9	無出血或需要迅速之回復情況時	省略下個服用劑量，時常監測其 INR 值，直到 INR 回復到理想之範圍再開始投予最低劑量或省略劑量及口服給予維生素 K ₁ 1-2.5 mg (若病患有出血之危險時使用)
	無出血但需要在 24 小時內進行外科或牙科手術時	口服投予維生素 K ₁ 2-4 mg (預期 24 小時內恢復)；若在 24 小時內 INR 值仍偏高可額外給予 1-2 mg
>9and <20	無出血	停用 warfarin，口服給予維生素 K ₁ 3-5 mg；持續監控 INR
≥ 20	嚴重出血或 warfarin 過量	停用 warfarin，靜脈緩慢輸注維生素 K ₁ 10 mg。可以每 12 小時投予維生素 K ₁ ，若有必要時，給予新鮮之全血或 IX 因子複合物。

5.3 INR 值之計算^{2,7}

$$INR = (\text{病人之 PT 值} / \text{正常人平均之 PT 值})^{ISI}$$

INR (International Normalized Ratio)：國際規度化之比值

PT (Prothrombin time)：凝血 原時間

ISI (International Sensitivity Index)：

國際敏感度指標，此數值是針對各個抗凝血藥品與參考試劑之 PT 的校正指數，一般數值為 1。

六、影響抗凝血之因素

6.1 疾病-藥物^{2, 8, 9}

疾病	影響 warfarin 之情形	影響機制
發燒 甲狀腺亢進 維生素 K 缺乏 肝功能不全	↑抗凝血反應	增加維生素 K 依賴型凝血因子之分解及代謝或破壞凝血因子之合成

6.2 藥物-藥物⁹⁻¹⁵

藥物	影響 warfarin 之情形	管理方法
減少吸收： Cholestyramine Colestipol Sucralfate	↓抗凝血反應	若兩者藥物間隔 3-6 小時服用可將交互作用減到最低
Acetaminophen	↑抗凝血反應	限制 acetaminophen 之攝取量 ≤ 2 g/day。監控攝取量 > 2 g/day 病人之抗凝血反應
Androgen Oral contraceptives	↑抗凝血反應	反應是顯著的，有些病人會產生嚴重之出血情形。
酵素誘導劑： Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin Primidone Rifampin	逐漸↓抗凝血反應	穩定之抗凝血反應時間取決於誘導劑之半衰期。監控 INR 值 1-2 次/週直到穩定反應達到時才停止。在開始治療時 phenytoin 之反應是多變的。
酵素抑制劑： Allopurinol Aminodarone Cimetidine Ciprofloxacin Erythromycin Isoniazid Fluconazole Ketoconazole Metronidazole Propafenone Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	↑抗凝血反應	反應之程度取決於誘導劑本身。可能要服用 7-10 天才會達到新的穩定狀態抗凝血反應。合併這些藥物使用時應慎選 warfarin 之劑量。Aminodarone 在超過一週之期間內才會造成 INR 值上升(約 50-100 %)，warfarin 之劑量應降低約 50 %。因為 aminodarone 之起始作用時間相當緩慢，每週監控 INR 值 1-2 次，連續三個月。Aminodarone 停用時仍要繼續監控。Fluconazole ≥ 400 mg 有較大之反應。Omeprazole 之反應也是取決於劑量相關性(omeprazole > 20 mg 時有較大之反應)。

藥物	影響 warfarin 之情形	管理方法
Gemfibrozil	↑抗凝血反應	機轉不明，會發生嚴重之出血。
NSAIDs	↑抗凝血反應	NSAIDs 會抑制血小板及引起胃潰瘍之情形進而增加胃腸出血之危險。NSAIDs 之治療>2-3 天時會有較大之危險。NSAIDs 中對 warfarin 反應影響最小：diclofenac、ibuprofen、naproxen
Salicylates	↑抗凝血反應	Aspirin 即使小劑量使用也會抑制血小板凝集而增加 warfarin 病人出血之危險。若劑量>2-3 g/day，aspirin 會增加其抗凝血反應。若需要服用 salicylates，可以選用 non-acetylate salicylates(例如：magnesium salicylate 或 choline salicylate)，因為此類對於血小板之作用較小且引起胃腸出血之情形也較少。若是用在止痛方面，可以改用 acetaminophen，但是大劑量使用時同樣會增加 warfarin 之抗凝血反應。
Thyroid hormones	↑抗凝血反應	當 thyroid 開始加入穩定之 warfarin 治療時會有較大之反應，此反應超過 2-3 週。若是 warfarin 加入穩定之 thyroid 治療時則危險性較小。
Oral antibiotics	↑/↓ INR	在病人開始服用抗生素後，三天檢查其 INR 值，然後根據 INR 值調整 warfarin 之劑量。

6.3 食物-藥物^{1,10}

食物	影響情形
酒精	大量間歇性之劑量會引起酵素抑制作用而增加 warfarin 之效果。長期大量之濫用酒精則會誘導 warfarin 之代謝，應避免大量使用酒精；然而，中度之使用酒精(2-3 杯/天)未必會影響 warfarin 之作用。
維生素 K	高含量之維生素 K 食物(例如：牛肝、綠茶及綠色蔬菜)會抑制抗凝血作用，warfarin 治療之期間不需要特別改變飲食習慣
維生素 E	會增加 warfarin 之作用，warfarin 治療之期間不需要特別改變飲食習慣或補充維他命。

七、副作用¹

7.1 劑量相關

皮膚方面：皮膚受損、皮膚壞死、紫色足趾症候群

血液方面：出血、嗜中性白血球減少症、因抗凝血作用而無法辨認其他病症所造成之出血位置。

胃腸方面：食慾不振、腹瀉、噁心、嘔吐、胃部抽

其他：發燒、肝毒性、腎損傷及口腔潰瘍

7.2 特異體質

(3) 蛋白質 C 或 S 缺乏之病人會增加皮膚壞死之危險

(2) 若有以下疾病之患者禁用 warfarin：

對 warfarin 產生過敏者、嚴重之肝、腎疾病、胃腸潰瘍、懷孕、進行外科手術者

八、過量及毒性處理¹

若發生藥物過量之情形時，應立即停用 warfarin 並且給予維生素 K₁ 解毒，一般剛開始劑量可以緩慢輸注給予 10 mg，若有必要 12 小時後再給予，成人最大靜脈注射劑量為 25 mg。當發生再次出血時，可以輸血 200 至 500 毫升之新鮮全血或新鮮之冷凍血漿，或給予 IX 因子複合物。

九、病患須知¹

(1) 若有以下之任何症狀請立即告知醫生或護士：

有發燒或其他疾病(包括嘔吐、嚴重腹瀉或感染之情形)、流鼻血、陰道出血、紅或暗紅色尿液、紅或黑色糞便、刷牙時有出血之情形。

(2) 若有嚴重之外傷時請立即告知醫生。

(3) 避免服用大量之酒精。

(4) 不要任意增加或停用任何之藥物，若有增加新藥請告知醫生或藥師。

(5) 若病人要進行侵入性之外科手術時應告知醫生，在手術之前三天應停用 warfarin 且手術前還需檢查 INR 值。

十、參考資料

1. Drug Information Handbook 9th ed., 1287-1290 (2001-2002).
2. Hirsh J. Dalen J. Anderson DR. Poller L. Bussey H. Ansell J. Deykin D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 119 (1 Suppl): 8S-21S, 2001.
3. Fasco MJ, Hildebrandt EF, Suttie JW. Evidence that warfarin anticoagulant action involves two distinct reductase activities. *J Biol Chem*. 257: 11210–11212, 1982.
4. Benet LZ et al. Design and optimization of dosage regimens; pharmacokinetic data. In, Hardman JG et al., eds. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill: 170–92, 1996.
5. Hirsh J. Dalen J. Guyatt G. American College of Chest Physicians. The sixth (2000) ACCP guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. American College of Chest Physicians. *Chest*. 119(1 Suppl): 1S-2S, 2001.
6. Ansell J. Hirsh J. Dalen J. Bussey H. Anderson D. Poller L. Jacobson A. Deykin D. Matchar D. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest*. 119(1 Suppl): 22S-38S, 2001.
7. Poller L, Taberner DA. Dosage and control of oral anticoagulants: an international survey. *Br J Haematol*. 51: 479–485, 1982.
8. Richards RK. Influence of fever upon the action of 3,3-methylene bis-(4- hydroxycoumarin). *Science*. 97: 313–316, 1943.
9. Owens JC, Neely WB, Owen WR. Effect of sodium dextro-thyroxine in patients receiving anticoagulants. *N Engl J Med*. 266: 76–79, 1962.
10. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, et al. The interaction of warfarin with drugs and food: a critical review of the literature. *Ann Intern Med*. 121:676–683, 1994.
11. Hansten PD, Horn JR. *Drug interactions and updates quarterly*. Vancouver, WA: Applied Therapeutics; 2001. Updated quarterly.
12. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, et al. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA*. 279: 657–662, 1998.
13. Dale J, Myhre E, Loew D. Bleeding during acetylsalicylic acid and anticoagulant therapy in patients with reduced platelet reactivity after aortic valve replacement. *Am Heart J*. 99: 746–751, 1980.
14. Bechtold H, Andrassy K, Jahnchen E, et al. Evidence for impaired hepatic vitamin K1 metabolism in patients treated with N-methyl-thiotetrazole cephalosporins. *Thromb Haemost*. 51: 358–361, 1984.
15. Weitkamp M, Aber R. Prolonged bleeding times and bleeding diathesis associated with moxalactam administration. *JAMA*. 249: 69–71, 1983.