

"政德" 可化凝錠 1公絲

Cofarin Tablets 1mg "Gentle" (Warfarin Sodium)

衛署藥製字第 043862 號 G-7160

由於副作用及毒性，直至最近人們才逐漸接受使用 Warfarin 作為抗凝血劑治療血栓方面的疾病。發生作用的機序主要是干擾與 Vitamin K 有關之凝血因子在肝臟中生成，藉由抑制還原酶的活性，干擾肝臟中 Vitamin K 的再循環過程，使得凝血因子的產生受到抑制，直接影響凝血反應的形成，達成抗凝血的效果。不論是口服或注射均可被完全吸收，初次給藥，6 小時有達最高血中濃度，12 至 24 小時即發現代謝物有 97% 與 albumin 結合，經常在 36~72 小時之間誘發出過低的凝血酵素原減少，且會持續 4~5 天，口服吸收代謝後約九天再經由尿液排除。過量使用會出現出血現象，施以 Vitamin K 靜脈注射治療。具有血栓形成抑制作用，抗凝血劑並不直接作用在血栓或局部缺血的組織傷害而是當血栓發生時避免進一步擴張成為血塊或嚴重而可能致死的第二級更複雜的血栓阻塞，病人在服用 Warfarin 後並無法明確預期 Warfarin 劑量與反應間的關係，唯有依靠時抽血偵測病人的血中濃度落在安全範圍之內，且須教導病人正確而有效的服用。

「成份」：每錠含

Warfarin Sodium 1mg

「適應症」：

靜脈栓塞症。本藥須由醫師處方使用。

「禁忌」：

抗凝血劑禁用於局部或全面生理狀況或個人情況，其出血風險可能高於抗凝血劑潛在臨床效果的病例，例如：

懷孕：本品禁用於孕婦或可能懷孕的婦女，原因是藥物可通過胎盤障壁，造成子宮內胎兒的致命性出血；此外，孕期接受 warfarin 治療之孕婦所生嬰兒有先天畸形之報告。

孕婦於孕期前三個月使用 warfarin，曾有胚胎病變之

報告，特徵是：鼻發育不全，有或無彩點軟骨(穿孔性軟骨成形不良)；也有中樞神經系統異常報告，包括：背側中線發育不良，特徵是胼胝體發育不全，Dandy-Walker 畸形，與中線小腦萎縮；腹側中線發育不良，特徵是視神經萎縮與眼球異常。懷孕中期和後期使用 warfarin，有造成智能遲滯，失明，與其它中樞神經系統異常之報告。胎兒於子宮內暴露於 warfarin，引起致畸胎之報告罕見，包括：尿路發育異常，例如，單一腎臟，無脾臟，無腦症，脊柱裂，顱神經麻痺，水腦症，心臟缺陷與先天性心臟病，多指，趾畸形，橫膈疝氣，角膜白斑，顎裂，脣裂，腦裂和小頭症。

已知 warfarin 會引起自發性流產與死產，胎兒死亡率增高，出生時體重較輕與生長發育遲滯。

育齡婦女如果需要使用抗凝血劑治療時，應作審慎評估且與病人確切討論；如果用藥期間病人受孕，則應告知病人對胎兒可能造成的風險，由於此等風險之故，也需與病人討論中止妊娠的可能。

出血傾向或血性惡病質。

新近接受或即將接受手術：(1)中樞神經系統；(2)眼部；(3)外傷手術而導致須切開大部分之表皮。

活動性潰瘍或明顯出血的傾向：(1)胃腸道，生殖泌尿道或呼吸道；(2)腦血管出血；(3)腦動脈瘤，主動脈剝離；(4)心包炎與心包滲出；(5)細菌性心內膜炎。

迫切流產，子癩和子癩前症。

檢驗設備不足。

無法監測的病人伴有年老、酗酒、或精神病或其它無法配合的病人。

脊椎穿刺及其它可能引起無法控制的出血的診斷或治療程序。

其它：半身腰椎麻醉，惡性高血壓，和已知對 warfarin 或本品的任何其它成分過敏。

「警語」：

使用本品進行抗凝血治療，最嚴重的風險是任一種組織或器官出血；而發生率較低(<0.1%)的風險是皮膚和其它組織壞死和(或)壞疽。出血風險與抗凝血劑治療強度和治療時間有關，有些病例報告出血與壞死會造成死亡或永久性殘廢；壞死通常出現於使用抗凝血劑治療開始的數日內，因局部血栓所引起；較嚴重壞死病例需要擴創術治療或截除患部組織、肢體、乳房、或陰莖。需審慎診斷壞死是否因潛在疾病引起，當懷疑 warfarin 治療是發生壞死的可能起因時需停藥，可使用肝素(heparin)作為替代抗凝血劑治療。雖然曾經嘗試使用多種治療，但沒有任一種療法對壞死有一致的效果(參見下文有關好發情況之資訊)；這些抗凝血劑治療造成的風險必須與未接受治療病例發生血栓或栓塞風險權衡輕重。

不可過份強調每個病人的治療是一種高度個別化情況，本品的治療範圍(治療指數)窄，可能受其它藥物和飲食攝取維生素 K 影響；須藉定期測量凝血酶原時間(PT)/國際規度化比值(INR)或其它適當凝血試驗來控制劑量；測量全血凝固時間與出血時間並非有效的測量控制手段。肝素會延長一階段的 PT，故當併用肝素與本品時，須參考「由肝素治療轉換」一節。投予本品於有出血或壞死風險增高病例，或有好發情況存在時應審慎。

使用本品進行抗凝血治療，會促進釋放粥瘤斑塊栓子，因而增高全身性膽固醇微小栓塞併發症，包括「紫色足趾症候群」風險，此時建議停藥。

全身性粥瘤栓子和膽固醇微栓子的存在伴隨有多種徵象與症狀，包括：紫色足趾症候群，網狀青斑，發疹，壞疽，腿、腳或足趾突發劇痛，腳潰瘍，肌痛，陰莖壞疽，腹痛，腰或背痛，血尿，腎功能不全，高血壓，腦缺血，脊索梗塞，胰臟炎，類似多動脈炎症狀，或任何其它栓子梗塞造成血管損傷的後遺症。影響最大的內臟器官是腎臟，接著分別是胰臟、脾臟和肝臟；有些病例甚至惡化至壞死或死亡。

紫色足趾症候群是口服抗凝血劑的併發症，以腳趾呈暗紫色或斑駁色彩為其特徵，通常發生於 warfarin 或相關藥物治療的 3 至 10 週內或更晚。紫色足趾症

候群的主要特點包括：足蹠面與足趾側呈紫色，中等施壓時變白，而腿抬高時褪色；足趾疼痛與壓痛；顏色隨時間改變。雖然有報告指出紫色足趾症候群為可逆性，但有些病例惡化至壞疽或壞死，而需施行患部擴創術或甚至導致截肢。

活化部分凝血激素時間(activated partial thromboplastin time, aPTT)嚴重升高(>50 秒)而 PT/INR 值保持於期望範圍內，為術後出血風險增高的指標。

決定對下列情況是否投予抗凝血劑，需基於抗凝血劑治療風險與效益的臨床判定：

哺乳：本品呈無活性形式出現於母乳；使用本品之授乳婦哺乳的嬰兒的凝血酶原時間(prothrombin times, PTs)未見改變；對早產兒的影響未曾評估。

重度至中度肝或腎功能不全。

感染症或腸道菌叢干擾；熱帶口瘡，抗生素治療。

創傷而可能導致內出血。

手術或創傷而導致暴露大片組織面。

留置式導管。

重度至中度高血壓。

已知或懷疑由蛋白質 C 所媒介的抗凝血劑反應缺乏；先天或後天缺乏蛋白質 C 或其輔因子蛋白質 S 者投予 warfarin 會引起組織壞死，但非全部有此缺陷之病人皆會發生壞死；有些無此缺陷病人也會出現組織壞死。

許多靜脈血栓栓塞的病人也帶有先天對活化蛋白質 C 的抗性，但未曾評估此種蛋白質 C 抗性是否是組織壞死的危險因子；此等情況有關復發血栓與副作用的風險。

因每個病人情況不同，故難以評估是否有想同結果。有關試驗與治療判斷應依個別病例而定。開始接受本品治療時併用肝素 5-7 日，據報導可減低組織壞死的發生率；當懷疑 warfarin 治療是發生壞死的可能起因時需停藥，可使用肝素作為替代抗凝血劑治療。

其他：真性紅血球增多症，血管炎和嚴重糖尿病。

曾有輕度和嚴重過敏反應之報告。

先天或後天對 warfarin 具有抗性病人使用本品治療

的效果減低，而另有些病人對本品的反應過高。

鬱血性心臟衰竭病人對本品的反應可能比預期的

PT/INR 反應更高，故需更經常檢驗、監測與減低用藥

PT/INR 反應更高，故需更經常檢驗、監測與減低用藥

PT/INR 反應更高，故需更經常檢驗、監測與減低用藥

劑量。

抗凝血劑不推薦與鏈激酶(streptokinase)或尿激酶(urokinase)併用，因可能有危險。(也請參考該類藥界之仿單)。

「注意事項」：

定期測量 PT/INR 值或其它適當凝血試驗是必要的。包括旅行、飲食改變、環境、身體狀況與用藥等多種因素，單獨或合併皆可能影響病人對抗凝血劑的反應；建議病人於出院後、或於開始使用其它藥物、或停藥、或不規則用藥時，須同時額外測量 PT/INR 值。列舉

影響因素如下供參考，但其它因素也可能影響抗凝血劑反應。

藥物可經由藥效學或藥物動力學機轉而與本品產生交互作用，因藥效學機轉所產生的藥物交互作用有協同增效作用(破壞血液穩定性，凝血因子合成減少)、競爭拮抗作用(維生素 K)、以及維生素 K 代謝的生理控制回路改變(先天抗性)；藥物交互作用之藥物動力學機轉主要包括：酵素誘導作用、酵素抑制作用和血漿蛋白結合作用減低。須注意某些藥物的交互作用可能多於一種機轉。

下列因素單獨或合併可能造成 PT/INR 反應增高：

內生因素：

血性惡病質(參見「禁忌」)	肝病
	傳染性肝炎
	黃疸
癌症	
膠原血管病	甲狀腺功能亢進
鬱血性心臟衰竭	營養不良
下痢	脂漏
發燒	維生素 K 缺乏

外生因素：

依藥物類別和特定藥物分別列舉可能與本品產生交互作用的藥物如下：

藥物類別

中樞作用腎上腺刺激劑	抗腫瘤劑*	安眠劑*
戒酒製劑	抗寄生蟲/抗微生物劑	降血脂劑*
止痛劑	抗血小板藥/影響	單胺氧化酵素(MAO)抑制劑
吸入性麻醉劑	抗甲狀腺藥*	長效麻醉藥
抗心律不整劑*	β -腎上腺遮斷劑	非類固醇抗炎藥(NSAID)
抗生素	鳳梨酵素	
Aminoglycosides(口服)	膽石溶解劑	
Cephalosporins(注射)	口服糖尿病劑	精神刺激劑
Macrolides		Pyrazolones
	利尿劑*	水楊酸鹽(Salicylates)
其它		選擇性血清素(Serotonin)
Pencillins(靜脈注射，全身性抗真菌劑*		再攝取抑制劑
高劑量)		類固醇，腎上腺皮質*
	抗胃酸與消化性潰瘍劑*	

Quinolones (fluoroquinolones)		類固醇，同化(17-Alkyl Testosterone 衍生物)
Sulfonamides(長效)	胃腸道，潰瘍性結腸炎劑	
Tetracyclines	痛風治療劑	血栓溶解劑
抗凝血劑	血流力學作用劑	甲狀腺用藥
抗痙攣劑*	肝毒性藥	結核病用藥*
抗抑鬱劑*	高血糖劑	尿酸排泄劑
抗瘡劑	高血壓急救用藥	疫苗
		維生素*

特定藥物

acetaminophen	Fluconazole	paroxetine
alcohol*	Fluorouracil	penicillin G(IV)
allopurinol	Fluoxetine	pentoxifylline
aminosalicylic acid	flvoxamine	phenylbutazone
amiodarone Hcl	glucagon	phenytoin
aspirin	halothane	piperacillin
azithromycin	heparin	piroxicam
cefamandole	ibuprofen	prednisone*
cefazolin	ifosfamide	propafenone
cefoperazone	indomethacin	propoxyphene
cefotetan	流行性感冒病毒疫苗	propranolol
cefoxitin	itraconazole	propylthiouracil*
ceftriaxone	ketoprofen	quinidine
chenodiol	ketorolac	quinine
chloramphenicol	levamisole	ranitidine*
chloral hydrate*	levothyroxine	sertraline
chlorpropamide	liothyronine	simvastatin
cholestyramine	lovastatin	stanozolol
cimetidine	mefanamic acid	streptokinase
ciprofloxacin	methimazole*	sulfamethizole
clarithromycin	methyl dopa	sulfamethoxazole
clofibrate	methylphenidate	sulfinpyrazone
COUMADIN 用藥過量	methylsalicylate 軟膏劑 (局部用)	sulfisoxazole
cyclophosphamide*	metronidazole	sulindac
danazol	miconazole	tamoxifen
dextran	morizine Hcl*	tetracycline
dextrothyroxine	nalidixic acid	thyroid

diazoxide	naproxen	ticarcillin
diclofenac	neomycin	ticlopidine
dicumarol	norfloxacin	組織胞質素原活化劑(t-PA)
diflunisal	ofloxacin	tolbutamide
disulfiram	olsalazine	trimethoprim/ sulfamethoxazole
doxycycline	omeprazole	urokinase
erythromycin	oxaprozin	valproate
ethacrynic acid	oxymetholone	維生素 E
fenoprofen		

又包括：其他影響止血的血液成份藥物

膳食缺陷

長時間天候過熱

PT/INR 測量值不可靠

*包含 PT/INR 增高或降低之兩種報告。

下列因素單獨或合併可能造成 PT/INR 反應下降：

內生因素：

水腫 血脂過高 腎病症候群	先天 coumarin 抗性 甲狀腺機能低下
---------------------	---------------------------

外生因素：

依藥物類別和特定藥物分別列舉可能與本品產生交互作用的藥物如下：

藥物類別

腎上腺皮質類固醇抑制劑	抗精神作用藥	安眠劑*
制酸劑	抗甲狀腺藥*	降血脂*
抗焦慮劑	巴比妥酸鹽	免疫抑制劑
抗心律不整劑*	利尿劑*	口服避孕藥，含動情素
抗生素*	腸道營養補充劑	腎上腺皮質類固醇*
抗劑學劑*	全身性抗真菌用藥*	抗結核病劑*
抗抑鬱劑*	抗胃酸與消化性潰瘍用藥*	維生素*
抗組織胺劑		
抗腫瘤劑*		

特定藥物

alcoliol*	COUMADIN 用量不足	phenobarbital
aminogluteliimide	cyclophosphamide*	phenytoin*
amobarbital	dicloxacillin	prednisone*
azatlioprine	ethchlorvynol	primidone
butabarbital	glutethimide	propylthiouracil*

butalbital	griseofulvin	ranitidine*
carbamazepine	haloperidol	rifampin
cliloral hydrate*	meprobamate	secobarbital
chlordiazepoxide	6-mercaptopurine	spironolactone
chlorthalidone	metliimazole*	sucralfate
chloestryamine*	moricyzine HCl*	trazodone
corticotropin	nafcillin	維生素 C(高劑量)
cortisone	paraldehyde	維生素 K
	pentobarbital	

又包括:飲食中維生素 K 含量過高

PT/INR 測量值不可靠

*包含 PT/INR 增高或降低之兩種報告。

由於病人可能暴露於多種前述因素的組合，故無法預測本品對 PT/INR 反應的淨影響，所以應更頻繁地監測 PT/INR 值；投予與本品交互作用未知的藥物時應審慎，此等藥物之用藥開始或停藥時應更頻繁地監測 PT/INR 值。

同時投予本品與 ticlopidine 曾有引起膽汁鬱滯性肝炎之報告。

對其它藥物的影響:Coumarins 也可能影響其它藥物作用，出於干擾降血糖劑(chlorpropamide 和 tolbutamide)和抗痙攣劑(phenytoin 和 phenobarbital)的代謝或排泄，而使此等藥物蓄積於體內。

風險高的病人:本品的治療範圍(治療指數)窄，故當本品投予某些病人時應審慎，例如，老年或虛弱病人，或當投予有任何出血性風險的情況。

肌內注射(IM)合併用藥時應侷限於上肢，如此易以人工加壓止血，易檢查出血情況，與使用加壓止血帶。當本品(或 warfarin)與非類固醇消炎藥(NSAID，也括阿斯匹靈)合併用藥時應審慎，且應確定是否需要改變抗凝血劑劑量，NSAID(也括阿斯匹靈)除了藥物交互作用可能改變 PT/INR 值外，也可能引起胃腸出血、消化性潰瘍和(或)穿孔。

如果每日需使用大劑量才能將病人的 PT/INR 值維持於正常治療範圍內，則需懷疑是否患有後天或先天 warfarin 抗性。

病人資訊:抗凝血治療的目的是在避免自發性出血的

前提下減低血液凝固能力，以防止血栓；欲獲得有效治療濃度並將併發症減至最低，部分需依靠病人與醫師有效溝通，接受正確指導與充分合作。應告知病人：一絕對遵循醫師處方的用法用量；若未經醫師同意，勿任意服用或停用任何其它藥物(包括水楊酸鹽，例如，阿斯匹靈和局部止痛劑)和其它成藥；避免飲酒；孕期勿用本品，而使用本品期間慎勿受孕(參見「禁忌」)；避免從事可能造成創傷的活動或運動；應定期看診並作凝血酵素原時間(PT)試驗以監測療效；配戴「COUMADIN 使用中」的識別卡；若忘記服藥，需即刻與醫師連絡；當天即刻服用忘記服用的該劑，切勿於次日服用加倍劑量來彌補；食物中的維生素 K 含量可能影響本品的效果；食用正常均衡膳食，維持穩定維生素 K 攝取量；避免飲食習慣劇變，例如，食用大量綠色蔬菜；有下痢、感染或發燒等病痛時即刻向醫師報告；如果有任何不尋常出血或症狀時即刻告知醫師，出血徵象與症狀包括：疼痛、腫脹或不適、傷口出血時間延長、月經流量增加或陰道出血、流鼻血、刷牙時齒齦出血、不尋常的出血或瘀青、紅色或暗褐色尿、紅色或焦黑色糞便、頭痛、暈眩、或虛弱。本品治療停止時，應告知病人本品的抗凝血效果可能延續二至五日左右。

致癌和致突變作用與生育力受損:未曾進行本品的致癌與致突變作用試驗研究，也未曾評估本品對生殖能力方面的影響。

用於孕婦:懷孕用藥類別 X(參見「禁忌」)。

用於兒童:未曾於隨機對照臨床試驗研究中確立本品用於 18 歲以下病人的安全性和效果，但本品用於小兒科病人治療與預防血栓栓塞已有明確文獻記載；用

於兒童難以獲得與維持 PT/INR 治療範圍，因本品需要量可能改變，應更頻繁地測定 PT/INR 值。

「副作用」：

本品可能引發的副作用包括：

*任何組織或器官的致命性或非致命性出血，此乃因抗凝血劑作用結果。出血徵象、徵狀、或嚴重程度將依出血部位或出血程度而異。出血的併發症有：麻痺；感覺異常；頭痛，胸痛，腹痛，關節痛，肌肉痛，或其它疼痛；暈眩；呼吸急促，呼吸或吞嚥困難；不明原因的腫脹；虛弱；低血壓；或不明原因的休克。因此，當接受抗凝血治療病人有任何無明確診斷病因的抱怨時，則應評估病情有出血的可能。

接受抗凝血治療期間，出血情況不一定與 PT/INR 值相關(參見「用藥過量-治療」)。

*當 PT/INR 位處於治療範圍而發生出血時，必須詳加診斷，可能揭露出過去未懷疑的病灶，例如，腫瘤、潰瘍等。

*皮膚和其它組織壞死(參見「警語」)。

*較不常見的副作用也括：過敏反應，全身性膽固醇微小栓塞，紫色足趾症候群，肝炎，膽汁鬱滯性肝臟傷害、黃疸，肝臟酵素數值增高，血管炎，水腫，發燒，發疹，皮膚炎包括水泡性發疹，蕁麻疹，腹痛包括絞痛，胃腸積氣/脹氣，倦怠，嗜睡，不適，衰弱無力，噁心，嘔吐，腹瀉，疼痛，頭痛，暈眩，味覺倒錯，搔癢，禿髮，不耐寒冷和感覺倒錯包括感覺寒冷和寒顫。

長期接受 Warfarin 治療曾有引起氣管或支氣管鈣化之報導，但罕見，其臨床意義未明。

抗凝血治療曾引起異常勃起，但原因尚待確立。

「用藥過量」：

徵象與症狀：懷疑或過量異常出血，例如，糞便或尿液帶血，血尿，月經出血量過大，黑糞，瘀點，過度瘀青，或表層創傷持續滲出，乃抗凝血劑作用超過滿意安全限度的早期表徵。

治療：無論伴有或未伴有出血，過度抗凝血作用可藉停藥控制，如有需要，可口服或注射維生素 K1(使用前請先參考維生素 K1 的說明書)。

使用維生素 K1 可能降低隨後對本品的治療反應，快

速逆轉長期的 PT/INR 值，病人可能回復治療前的血栓狀態；恢復投予本品可逆轉維生素 K1 的影響，藉由小心調整劑量可再度獲得治療性 PT/INR 值。若需快速抗凝血作用，則使用肝素開始治療較為適當。

如果小出血惡化成大出血，則注射 5-25mg(罕見高達 50mg)維生素 K1；重度出血的緊急情況，輸血 200 至 500cc 新鮮全血或新鮮冷凍血漿，或投予市售 IX 因子複合體，即可使凝血因子回復正常。

使用這些血液製品可能有感染肝炎或其它病毒性疾病的風險；IX 因子複合體也有可能引起血栓的風險，因此，這些製劑僅能用於本品用藥過量而繼發之大量或有生命危險的出血情況。

IX 因子純製劑不可使用，原因是純製劑無法升高凝血酶素原之血漿濃度，VII 因子和 X 因子濃度如同 IX 因子濃度般，也被 COUMADIN 治療抑制；如果嚴重失血也可給予紅血球。老年病人或心臟病人輸血或輸注血漿時應小心監測以防肺水腫。

「用法用量」：

本品用法用量須依個別病人的 PT/INR 反應個別調整(參見下文「檢驗控制」有關 INR 值更完整的討論)。靜脈血栓栓塞(包括肺栓塞)：現有臨床證據指出 INR=2.0-3.0 足夠預防與治療靜脈血栓栓塞，並減少更高的 INR 值造成的出血風險。

心房纖維顫動：最近五次臨床試驗研究中，評估 warfarin 用於非瓣膜性心房纖維顫動(AF)病人的效果，對試驗研究結果分析顯示 warfarin 減少血栓栓塞(包括中風)發生率，於中高 INR 值(2.0-4.5)或低 INR 值(1.4-3.0)的效果類似；於低 INR 值時，小出血顯著減少。用於瓣膜性心房纖維顫動病人的臨床試驗研究無法獲得類似資料；非瓣膜性心房纖維顫動試驗研究結果證實美國胸腔醫師學院(ACCP)推介：INR=2.0-3.0 適用於 AF 病人長期接受 warfarin 治療。

心肌梗塞後：本品用於心肌梗塞後病人應儘早開始投藥(梗塞後 2 至 4 週)且應調整劑量，使 INR 值長期維持於 2.5-3.5。這項推薦係基於 WARIS 研究結果，如果病人有出血併發症的風險或正在服用阿斯匹靈，則推薦將本品劑量維持於 INR 範圍的較低限。

人工與生物修補型心臟瓣膜：用於人工心臟瓣膜病人，

推薦使用本品長期治療使 INR 值維持於 2.5-3.5;而基於生物修補型心臟瓣膜病人的資料有限,美國胸腔醫師學院(ACCP)推介於植入瓣膜後,使用本品治療維持 INR=2.0-3.0 為期 12 週;對於帶有額外風險因子的病人,例如,心房纖維顫動或過去曾患血栓栓塞病人則應考慮更長期治療。

復發全身性栓塞:用於血栓栓塞風險較高之病人,例如,復發全身性栓塞病人需要較高之 INR 值。

對大多數病人而言,INR 值高於 4.0 顯然無法提供任何額外治療效益,反倒伴隨有出血風險增高。

初劑量:本劑量須依個別病人對本品的敏感度,依 PT/INR 值指示決定;使用大劑量可能造成出血或其它併發症,而無法提供更快速防止栓子形成的保護效果,故不推薦使用大劑量;老年病人、虛弱病人和(或)對本品反應可能高於 PT/INR 預期值的病人,推薦以低劑量開始投藥(參見「警語 J」)初劑量由每日 2mg 至 5mg 開始使用,並依 PT/INR 測量值調整劑量。

維持劑量:多數病人以每日 2mg 至 10mg 劑量皆可獲得滿意的維持效果,可藉錠劑刻痕分成半錠來彈性調整劑量,個別病人的劑量與時間間隔須依凝血酵素原反應決定。

治療時間:治療時間長短須依個別病人調整,但一般而言,抗凝血治療須持續至血栓與栓塞發生的危險期結束為止。

忘記服藥:本品的抗凝血效果持續 24 小時以上,如果病人於規定時間忘記服藥,則應儘早於同一天補服該劑,病人不可藉著加倍服藥來補足忘記服用的藥量,應向醫師求教。

檢驗室控制:PT 可反映維生素 K 依賴型因子 VII, X 和 II 受抑制;一階段 PT 有多種,醫師應熟習檢驗室使用的特定方法;特定 PT 範圍指示的抗凝血程度會受使用的凝血激素的種類影響,故適當治療範圍須由各個檢驗室的經驗決定。開始投予初劑量後,即應每日測量

PT,直至 PT/INR 值穩定於治療範圍為止;隨後測量 PT/INR 值的間隔時間須由醫師判定病人對本品的反應決定,使個別病人維持於治療範圍內。在得知穩定用法用量後,通常以 1 至 4 週間隔測量 PT/INR 值即可;當其它 warfarin 製劑與本品互換使用時或當併用其它藥物時,為確保充分控制,應進行額外 PT 試驗(參見「注意事項」)。

不同凝血激素試劑會改變 warfarin sodium 作用於 PT 的敏感度,欲建立適當治療計畫,須熟悉檢驗室使用的凝血激素試劑敏感度,及其與國際參考製品(International Reference Preparation, IRP, 由人腦製成的敏感凝血激素試劑)的關係。

標準化 PT 用於控制口服抗凝血劑系統係於 1983 年由世界衛生組織(WHO)引介,基於 INR 提供溝通 PT 結果與闡明治療範圍的共通基準;INR 報告系統係基於試驗製品與參考製品的 PT 比間之關係之對數值,INR 係使用國際參考製品(IRP, ISI = 1.0)進行試驗所得 PT 比。早期口服抗凝血劑的臨床試驗研究係使用敏感的人腦凝血激素,得到推薦治療範圍 = 1.5-2.5x 對照正常 PT 平均值。今日 PT 檢定分析常用敏感度較低的兔腦,則需反映此種靈敏度的降低,調整目標 PT 範圍。INR 可如下式求出: $INR = (PT \text{ 比觀察值})^{ISI}$

式中,ISI(International Sensitivity Index, 國際敏感度指數)是對個別試劑與參考製劑之 PT 比的校正因數,且為特定凝血激素對減低維生素 K 依賴型凝血因子的敏感度測量值;ISI 愈低,則該試劑愈敏感,求出的 INR 愈接近 PT 比觀察值。

1992 年國家抗血栓治療會議議程與推薦內容綜論並評估有關口服抗凝血劑治療論文與凝血激素試劑敏感度,對界定適當治療計畫提供額外指南。

ACCP 對其一範圍 ISI 值的凝血激素,推薦用於較非強力(INR 2.0-3.0)與較強力(INR 2.5-3.5)治療範圍的 INR 值對 PT 比的換算如表 3。

具不同 ISI 值(敏感度)的凝血激素之 INR 值與 PT 比間之關係

PT 比

	ISI 1.0	ISI 1.4	ISI 1.8	ISI 2.3	ISI 2.8
INR=2.0-3.0	2.0-3.0	1.6-2.2	1.5-1.8	1.4-1.6	1.3-1.5
INR=2.5-3.5	2.5-3.5	1.9-2.4	1.7-2.0	1.5-1.7	1.4-1.6

牙科與外科手術期間的治療:病人接受牙科或外科手術時需要臨床醫師與外科醫師和牙醫師間的密切配合,手術前須進行 PT/INR 值測量。用於低侵襲性手術的病人,可於手術前、中或後接受抗凝血治療,調整劑量使 PT/INR 值維持於治療範圍的低限,即可安全地繼續接受抗凝血治療,手術部位限於可有效採用局部止血之處,此種情況下,可進行牙科或小手術而無不當的出血風險;有些手術可能需要停藥,但即使短時間停用本品,也需慎重考量風險效益。

由肝素治療轉換:因本品的抗凝血效果較慢,故最初較適合使用肝素獲得快速抗凝血效果;轉換成本品治療可與肝素同時開始或延遲 3 至 6 日才開始;欲確保連續抗凝血效果,建議仍持續使用全劑量肝素治療,而本品與肝素治療重疊 4 至 5 日,直至藉 PT/INR 值測量得知 COUMADIN 已經產生所需治療反應時為止。當本品已經產生所需 PT/INR 值或凝血酵素原活性時,

可停用肝素。

本品可增高 aPTT 試驗反應,即使無肝素存在亦如此;初期使用本品治療時,干擾肝素抗凝血作用的臨床意義極低。

由於肝素會影響 PT/INR 值,故同時接受肝素與 COUMADIN 治療病人至少於下述時間應採血測量 PT/INR 值:

- *最後一次大劑量靜脈投予肝素後 5 小時;或
- *連續靜脈輸注肝素結束後 4 小時;或
- *最後一次皮下注射肝素後 24 小時。

「包裝」:

1000 錠以下瓶裝及盒裝。



政德製藥股份有限公司

雲林縣大埤鄉嘉興村豐田路2號