

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：林 炳 文
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

使用低劑量 Vitamin K 改善口服 抗凝血劑療效案例報告

林嘉音、蘇俊中*、高雅慧*

引言

Warfarin 為口服的抗凝血劑，用於預防原發性(primary)或續發性(secondary)動脈或靜脈血栓的發生及其他導致血栓產生的心血管疾病[1]。約有 50%使用 warfarin 之病人無法控制 International Normalized Ratios(INRs)值在目標範圍內，而增加血栓或出血的風險[2]。為了避免嚴重出血的情況產生，需密切監測 warfarin 使用情形及 INRs 值。根據研究，在密切監測 INRs 值及調整 warfarin 劑量之下，warfarin 所導致的併發症可減少達 85%[3]。但是，即使嚴密監測 INRs 值，只有 60%的病人可以維持在目標範圍內[4]。這些 INRs 值波動的病人，會增加導致出血或血栓的風險[5]。影響 INRs 值穩定性的因素很多，可分為個體差異(inter-individual variability)及體內差異(intra-individual variability)因素。個體差異因素：如 CYP2C9 及 vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1)的變異性[6]；而體內差異因素如酗酒、吸菸、疾病、藥品交互作用及 vitamin K 攝取量等[5]。根據研究，INRs 值對於 vitamin K 攝取量或體內含量的減少相當敏感，每天攝取固定 vitamin K 含量的病人，其 INRs 值較每日攝取較少含量

本期要目

- 使用低劑量 Vitamin K 改善口服抗凝血劑療效案例報告……………林嘉音、蘇俊中、高雅慧
- 鈣質補充與心血管疾病關聯性之探討……………蔡慧盈、何俊杰
- 新藥通知……………藥品諮詢組

vitamin K 者來得穩定[7]。本案例為長期使用 warfarin 之置換心臟瓣膜的病人，有兩次因服用 warfarin 而大量出血住院，可藉以探討低劑量 vitamin K 改善 INRs 值波動情形，並減少 warfarin 所產生的相關併發症。

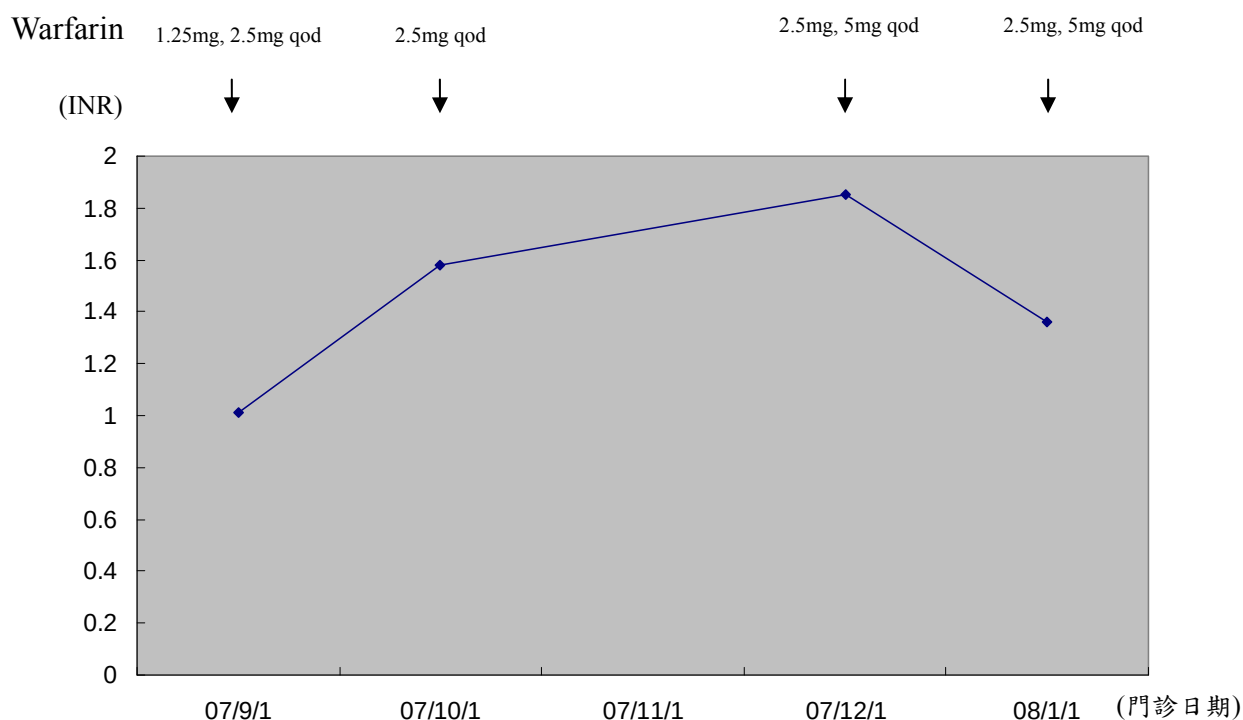
案例報告

一位 73 歲男性裝有機械心臟瓣膜患者，併有心衰竭(嚴重左心室機能不全：左心室射出分率為 18~31%)、抗磷脂抗體症候群(antiphospholipid antibody syndrome)、良性攝護腺肥大及疑似紅斑性狼瘡。患者在 1998 年因心衰竭導致嚴重主動脈瓣逆流及狹窄，進行心臟瓣膜置換手術，病人選擇機械瓣膜裝置，並且開始服用 warfarin。患者自 2007 年 6 月起 warfarin 的給藥方式為 5 mg、2.5 mg QOD 使用，在同年 8 月因患者身上出現多處大範圍瘀血，並於住院期間發生肺出血的情況。當時 INRs 值為 16.24，懷疑與服用的 warfarin 有關。經過 warfarin 的調整劑量及其他臨床處置之後，患者在 8 月底出院。之後在門診追蹤其 warfarin 使用情形，INRs 值皆呈現較低的情

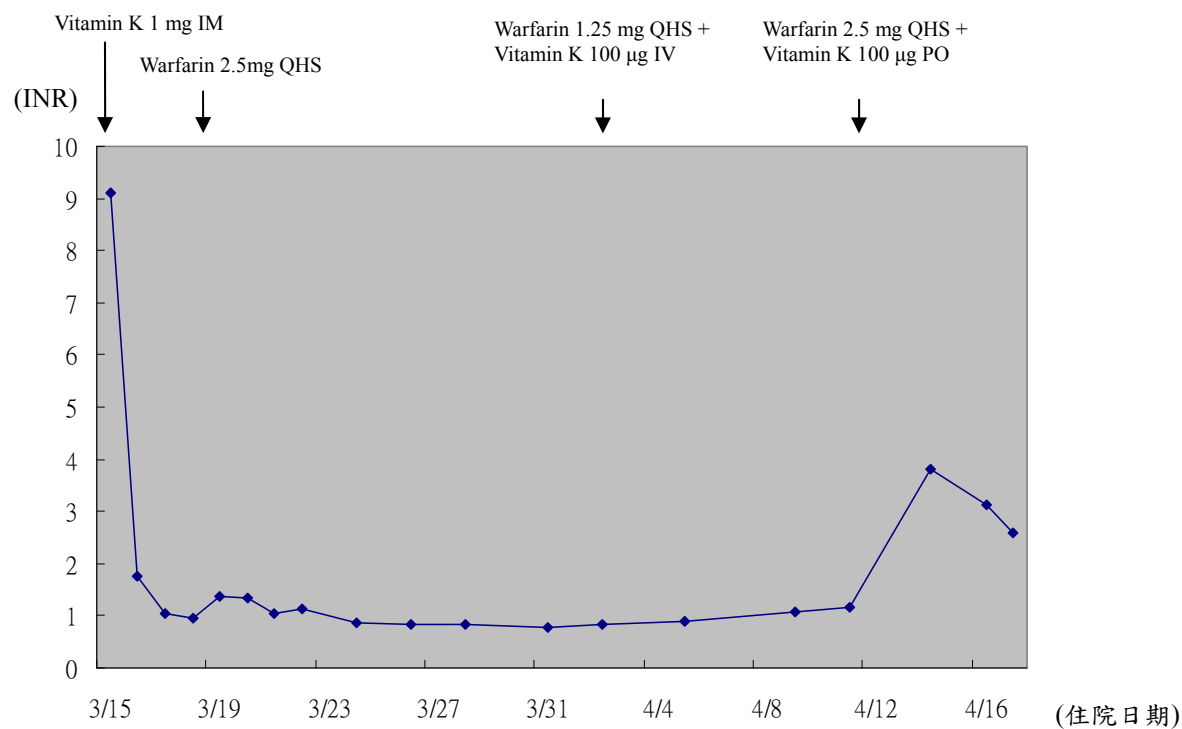
況，在這段期間皆沒有發生出血或栓塞的情況(如圖一)。

在 2008 年 3 月 15 日，患者突然出現咳血的情況，並伴隨心跳加快及呼吸困難而住院。當時咳血量約為 100~200 毫升，INRs 值為 9.11，因此停止使用 warfarin 並給予輸血、冷凍血漿及 vitamin K 1 mg IM。另外，患者發生低血氧及休克的情況，分別給予插管及 dopamine 處置。隔天 INRs 值降至 1.77，但血小板及血紅素仍繼續下降，因此給予血小板、紅血球輸注及 tranexamic acid 止血。3 月 18 日因 INRs 值已降至 0.94，為了避免血栓的情況發生，患者開始使用 warfarin 2.5 mg HS。在服用 warfarin 八天之後，其 INRs 值仍是小於 1.0。由於病人於 2007 年 8 月和此次住院皆出現嚴重出血的情況，醫師認為患者在 warfarin 的劑量是屬於比較難調整的，根據國外相關文獻，考慮使用低劑量口服 vitamin K

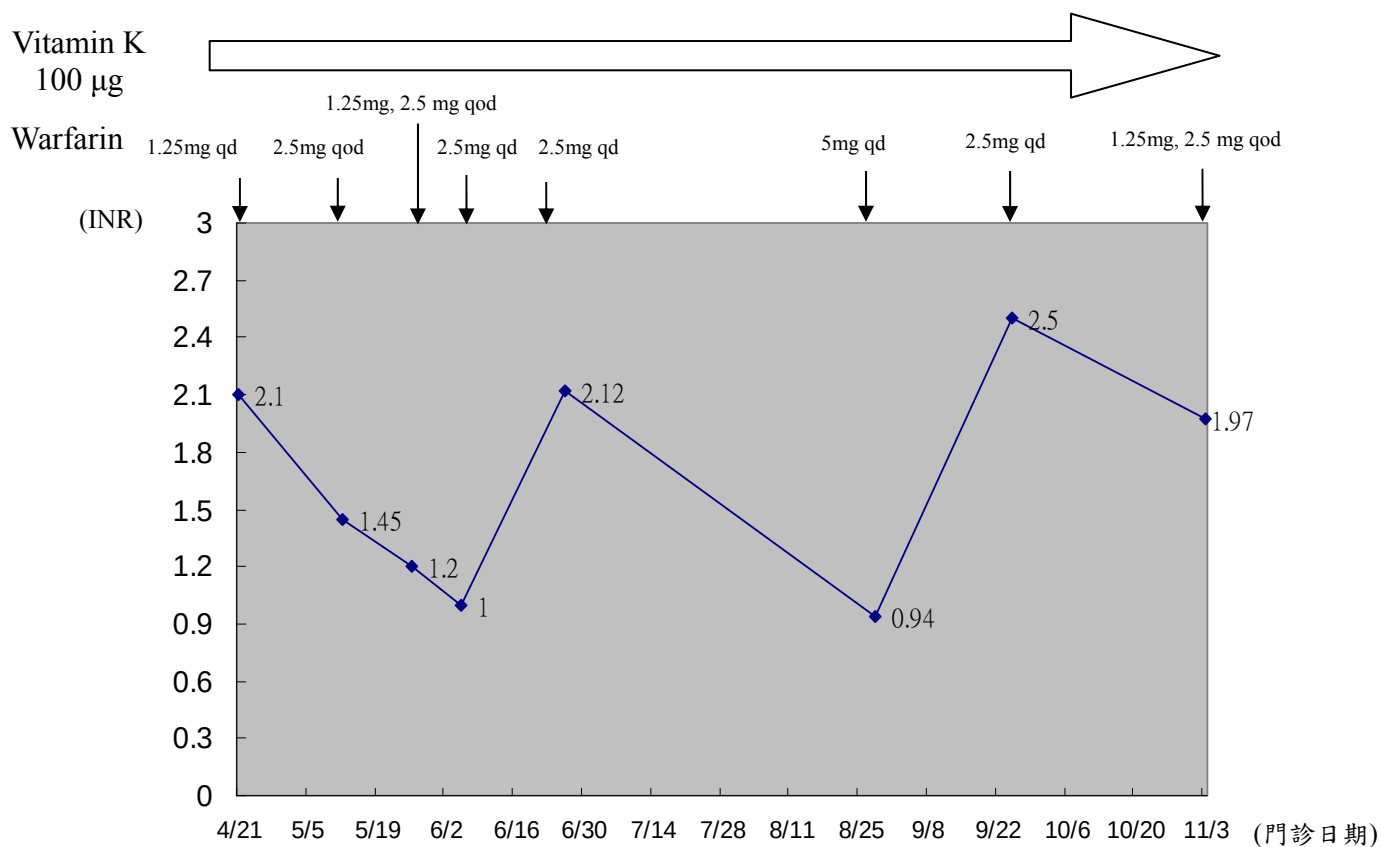
製劑與 warfarin 併用以穩定 INRs 值波動的情形。除此之外，在這段期間也將胸血吸出，血紅素及血小板數值也逐漸上升。在 4 月 3 日開始低劑量 vitamin K 合併 warfarin 的療法，使用方式為 vitamin K 100 µg/day 直接靜脈注射及 warfarin 1.25 mg HS。因為合併療法需要長期使用，由於本院並無口服 vitamin K 製劑，因此本院藥師找到複方維生素顆粒之製劑，含有 vitamin K 200 µg；但是，本案例 vitamin K 每日只需 100 µg，因此再由藥師將藥品製備成每包 100 µg 以供患者使用。其後，從 4 月 12 日至 4 月 17 日，患者使用 100 µg/day vitamin K 合併 warfarin 2.5 mg QHS 治療，且 INRs 值皆在 1.0 至 3.0 的範圍內，並未發生任何出血的情況，因此病患於 4 月 18 日出院(此次住院期間 INRs 值之變化如圖二)。後續門診追蹤 INRs 值大多能維持在小於 2.0，也沒有發生嚴重出血情況(如圖三)。



圖一、病人 2007 年 9 月至 2008 年 1 月門診使用 warfarin 及 INRs 值之情形



圖二、病人 2008 年 3~4 月住院期間之 INRs 值變化



圖三、病人 2008 年 4~11 月門診期間之 INRs 值變化

討論

根據流行病學研究，不同病人使用 warfarin 的劑量達到 INRs 值的範圍之差異性可高達 120 倍之多[8]。並且，置換機械性心臟瓣膜患者所使用的 warfarin 之劑量，個體之間也有高達 20 倍的差異[9]。另外，患者每天攝取 vitamin K 的不同、年齡增長導致代謝或排除的能力下降、體重或疾病狀態[10]等，也是使 INRs 值產生波動之因素[11]。

根據目前研究，使用 warfarin 之所以產生個體的差異性可能來自於 CYP2C9 及 VKORC1 的基因多型性，由於存在這樣多型性的特色，進而影響 warfarin 的敏感性及產生出血或血栓的情形[6]。在 CYP2C9 基因多型性方面，CYP2C9 分為數種次單元(subunits)，目前已確立有超過 12 種次單元[11]。其中亞洲人以 CYP2C9*1 為最多，佔 95~98.3%，少部份亞洲人具有 CYP2C9*3 的基因型(1.7~5%)[1]，具有這類基因型的病人代謝 warfarin 的程度較差，增加 warfarin 在體內的時間，並且需要較長的時間才能達到比較穩定的 warfarin 劑量[6]。根據研究，具有 CYP2C9*2 及 CYP2C9*3 基因型患者長期使用 warfarin，相較於 CYP2C9*1 (野生型，wild-type)的患者來說，較易產生出血的情況，因此需要降低 warfarin 之劑量[11]。根據 Oldenburg 等人的文獻回顧，具有 CYP2C9*3 的基因型的患者需降低 warfarin 一般劑量(5 mg/day)的 40%，以減少出血事件的發生[7]。在 VKORC1 基因多型性方面，warfarin 為 vitamin K epoxide reductase 拮抗劑，藉由抑制此酶，以減少 vitamin K-dependent coagulation factors 的合成，如凝血因子 II、VII、IX 及 X，而 VKORC1 基因多型性的差異會影響 warfarin 的敏感性及抗性。根據研究，亞洲人以 VKORC1*1 同型合子(homozygous)為主(95%)，但華人以 VKORC1*1 異型合子(heterozygous)為主

(95%)，由於這兩種基因型使酵素活性較低，因此需減低使用劑量，分別需降低 warfarin 原本劑量(5 mg/day)的 50%及 25%，以減低出血的風險[7]。綜合以上所述，CYP2C9 及 VKORC1 的基因多型性對於 warfarin 的使用劑量有相當的影響，但這兩者又以 VKORC1 的基因多型性影響較大[12]，主要原因可能來自於其為 vitamin K 生成循環的重要媒介。

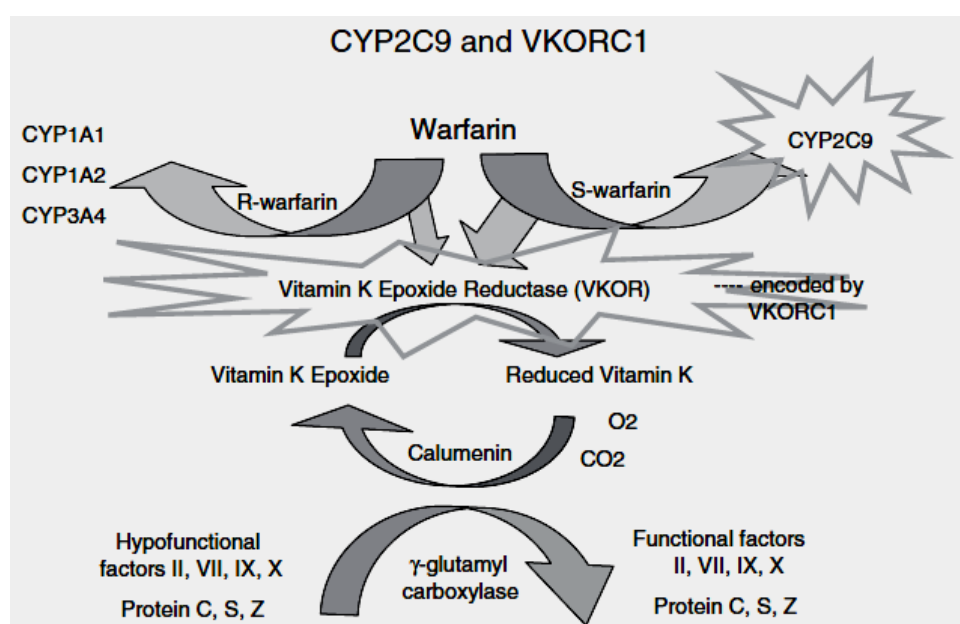
由於 VKORC1 的基因多型性導致不易調整 warfarin 的劑量，而增加出血相關風險，而此酵素與 vitamin K 的生成循環有關(如圖四)，所以研究者利用較低劑量的 vitamin K 製劑合併 warfarin 以降低嚴重出血事件發生。雖然兩者的併用之下，以藥理機轉來看，屬於互相拮抗的藥品交互作用，但從另一個角度來說，或許可以用低劑量的 vitamin K 穩定體內 vitamin K 儲存量，進而穩定 INRs 值，減少嚴重出血風險[7]。根據 Reese 等人的回溯性研究，觀察八位 45~79 歲的病人(三位男性及五位女性)，這些病人長期接受 warfarin 的治療(平均約 21.7 個月)，每位病人皆有 INRs 值波動不穩定的情況發生，給予 100 µg/day 的口服 vitamin K，追蹤 8~72 週不等的時間，發現明顯降低 INRs 值的標準差(standard deviation, SD)，也就是降低 INRs 值波動的情形。除此之外，此研究也發現投予低劑量的 vitamin K 可增加維持 INRs 值在目標值範圍(INRs：2.5~4.0)內時間[5]。另外，根據 Sconce 等人的隨機、雙盲及安慰劑控制的臨床試驗，共收錄 70 位在過去六個月中改變 warfarin 劑量三次以上及 INRs 值之 SD 大於 0.5 以上的心房顫動之病人。一組給予 warfarin 合併投予六個月口服 vitamin K 150 µg/day，另一組則沒有合併投予 vitamin K。研究結果發現合併給予 vitamin K 組的病人相較於另一組，明顯降低 INRs 值的標準差(0.24 ± 0.14 vs. 0.11 ± 0.18 ； $p < 0.001$)，並且增加維持 INRs 值在目標值範

圍內時間(INRs: 2.0~3.0, $28\% \pm 20\%$ vs. $15\% \pm 20\%$; $p < 0.01$)[2]。由以上兩文獻資料可知，對於 INRs 值長期不穩定的病人，每日給予低劑量的 vitamin K (100~150 $\mu\text{g/day}$) 合併 warfarin 的治療可以有效降低或穩定 INRs 值的波動情形。

本案例在 2007 年曾經因嚴重出血而住院，出院之後其 INRs 值呈現過低的狀況。於 2008 年又因咳血而住院，經由本院藥師訪視詢問之下，本案例在日常生活上皆是均衡飲食，沒有服用中草藥或其他醫療診所的藥品，也沒有藥品或食物交互作用。然而，本來長期服用含有 25 μg vitamin K 的健康食品，在發生第一次嚴重出血之前換成另一種不含 vitamin K 的健康食品，推測可能由於如此的轉換，造成體內 vitamin K 儲存量的下降，使得本案例對 warfarin 的敏感性增加，造成病人兩次因嚴重出血而住院。病人使用 100 μg vitamin K 口服製劑合併 warfarin 之後，確可穩定其 INRs 值波動的情形。由此可見服用 warfarin 抗凝血藥物的病人，藥師協助評估其治療時併用的藥物外，也需留意其飲食或保健食品的異動，特別是 INRs 值波動較大的病人。

另外，臨床醫師在評估病人 warfarin 劑量調整後 INRs 值仍起伏很大時或在飲食及服用保健食品上有相當程度的變化時，可根據 Sconce 等人的 RCT 的研究，六個月中改變 warfarin 劑量三次以上及 INRs 值之 SD 大於 0.5 以上，建議考慮加上低劑量 vitamin K[2]。因此若是在一般常人，平常沒有太大的飲食變化，或服用含有 vitamin K 的藥品之下，無須考慮體內 vitamin K 含量造成 INRs 波動的問題，遵照一般的臨床使用 warfarin 的準則即可。

除此之外，因本病例為裝置機械性心臟瓣膜之病人，根據美國胸腔醫學會會議 (American College of Chest Physicians Conference; 簡稱 ACCP) 指出，建議可將 INRs 值控制在 2.0~2.5，以減少嚴重出血的相關風險[1]。但根據 Yu 等人的回溯性研究，發現裝置機械性心臟瓣膜並且服用 warfarin 之台灣人，相較 INRs 值控制在大於 2.0 的病人，INRs 值控制在小於 2.0 的病人，並無增加血栓或出血的風險[13]。這樣的研究結果或許因為 CYP2C9 或 VKORC1 的基因多型性的緣故，使台灣人對於 warfarin 的使用較為敏感。因



圖四、Warfarin 代謝途徑 (Phillips 等人提供[11])

此，本案例需持續使用低劑量 vitamin K 合併 warfarin 使用，穩定 INRs 值波動情形，並控制 INRs 值不超過 2.0，以減少嚴重出血風險。在之後的門診追蹤，雖然有調整 warfarin 劑量，但其 INRs 值皆在 2.0 之內。

結語

由於亞洲人在 CYP2C9 及 VKORC1 是屬於須調整 warfarin 劑量之基因多型性，因此在給予 warfarin 時，須調低劑量，以減少出血風險，但仍有少數患者不易控制 INRs 值至目標值範圍。面對這樣的臨床狀況，可考慮使用低劑量 vitamin K (100~150 µg/day) 合併 warfarin 治療改善 INRs 值不穩定的情況，以降低 warfarin 相關出血之風險發生。

參考文獻

1. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl): 204S-233S.
2. Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood* 2007; 109: 2419-23.
3. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, Jacobson A, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119(1 Suppl): 22S-38S.
4. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C, Nalysnyk L. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2004; 126: 1938-45.
5. Reese AM, Farnett LE, Lyons RM, Patel B, Morgan L, Bussey HI. Low-dose vitamin K to augment anticoagulation control. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1746-51.
6. Meckley LM, Wittkowsky AK, Rieder MJ, Rettie AE, Veenstra DL. An analysis of the relative effects of VKORC1 and CYP2C9 variants on anticoagulation related outcomes in warfarin-treated patients. *Thromb Haemost* 2008; 100: 229-39.
7. Oldenburg J, Bevens CG, Fregin A, Geisen C, Müller-Reible C, Watzka M. Current pharmacogenetic developments in oral anticoagulation therapy: the influence of variant VKORC1 and CYP2C9 alleles. *Thromb Haemost* 2007; 98: 570-8.
8. Linder MW. Genetic mechanisms for hypersensitivity and resistance to the anticoagulant Warfarin. *Clin Chim Acta* 2001; 308: 9-15.
9. Kim HS, Lee SS, Oh M, Jang YJ, Kim EY, Han IY, Cho KH, Shin JG. Effect of CYP2C9 and VKORC1 genotypes on early-phase and steady-state warfarin dosing in Korean patients with mechanical heart valve replacement. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 103-12.
10. Oldenburg J. Vitamin K intake and stability of oral anticoagulant treatment. *Thromb Haemost* 2005; 93: 799-800.
11. Phillips KW, Dobesh PP, Haines ST. Considerations in using anticoagulant therapy in special patient populations. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65(15 Suppl 7): S13-21.

12. Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 - rationale and perspectives. *Thromb Res* 2007; 120: 1-10.
13. Yu HY, Liu CH, Chen YS, Wang SS, Chu SH, Lin FY. Relationship of international normalized ratio to bleeding and thromboembolism rates in Taiwanese patients receiving vitamin K antagonist after mechanical valve replacement. *J Formos Med Assoc* 2005; 104: 236-43.