

成大醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：陳志鴻
總編輯：周辰熹
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

如何正確使用 Warfarin

鄭名惠*

Warfarin 是一種口服抗凝血劑，常用於預防或治療栓塞性疾病，例如：靜脈栓塞、預防瓣膜性疾病或心房纖維顫動患者產生中風或是急性心肌梗塞後產生的中風、再發性栓塞、死亡等等。Warfarin抗栓塞之療效監測和出血的副作用與國際標準凝血時間比值(International Normalized Ratio, INR)有密切的相關性；當INR 值 >4 時，出血危險性有顯著的增加；而當INR 值 >5 時，危險性更是急遽的上升。然而warfarin具有以下藥理特性，導致INR值維持不易，(1)個體間對於warfarin 的劑量反應程度不一。(2)會受到基因多型性、藥物、飲食、疾病狀態的影響使INR值上下波動。因此，除了定期抽血監測INR值降低出血副作用的發生外，患者也必須在日常生活上做調整，與醫療人員配合。國外透過藥師主動給予抗凝血劑監測服務，並且針對病患給予藥物衛教，發現可降低warfarin 造成的不良反應；而在國內由朱裕文、張陽所做的研究中，也發現透過藥師的監測及衛教可以增加INR值控制在治療範圍內，並可降低出血或栓塞等不良事件產生。

病患用藥指導

Warfarin的病患用藥指導包含以下項目：(1)藥品外觀；(2)服用目的、服用方法；

(3)需要服用多久；(4)藥品副作用、栓塞以及出血的表現；(5)必須定期抽血監測warfarin的效果；(6)就醫注意事項；(7)藥品、中草藥、健康食品服用原則；(8)飲食注意事項；(9)日常生活注意事項(10)宜提醒生育年齡婦女避孕的重要性；(11)忘記服藥的處理方法。以下分別敘述之。

大部分的患者都是栓塞高危險群，而必須長期服用warfarin以降低中風的危險性，例如：置換人工瓣膜、伴有兩個以上中度中風危險因子的心房顫動患者、僧帽瓣狹窄或復發性中風等等。但部分適應症只需短期服用，例如：置換動物性瓣膜的患者僅需在術後服用三個月左右、深層靜脈栓塞或肺栓塞的患者需服用3個月以上。在服用warfarin的期間應注意栓塞或出血的表現。

疑似中風的表徵有，突然臉部肢體無力或感覺異常、突然單眼或雙眼視力模糊、語言障礙、暈眩、平衡失調等症狀。此時宜將患者立即送醫。靜脈栓塞的表徵有單側下肢腫脹、疼痛、溫度上升；患者還必須注意是否有氣促、胸痛、呼吸困難、心跳過速，以即早發現肺栓塞的發生。出血的表現有：血尿、血便、黑便、瘀青、流血不止、牙齦出血等等。如有以上情形應儘速就診或與醫師、藥師聯絡。

服用warfarin患者宜定期回診抽血監測INR值的變化。由於醫師門診量龐大，容易忽略患者需抽血的時間，因此提醒患者抽血

*鄭名惠為成大臨藥所畢業生

檢查的重要性，若三個月以上沒有檢測「凝血時間」，應主動提醒醫師是否抽血檢查。INR值宜維持在1.5倍至3.5倍之間，過高或過低可能會使栓塞或出血的危險性增高，然而warfarin的效果易受疾病狀況、藥品、飲食所影響，若只靠醫師單方面的監測並無法完全預防warfarin的副作用發生，還必須患者在日常生活上的配合。

日常生活的配合事項大致上可分成：就醫、藥品、中草藥或健康食品服用原則以及飲食注意事項等等。在就醫前，應提醒醫師正在服用抗凝血劑。除了可避免其他處方藥品與warfarin有交互作用以外，另外也可提醒醫療人員，在執行侵入性的醫療處置前後，給予適當的處理，例如：牙醫、或緊急手術等等。然而並非所有的牙醫處置都必需要停止服用warfarin。Wahl 回顧文獻後發現在牙科處置時發生嚴重出血副作用的案例並不多，即使發生出血事件，透過局部處置就能夠控制出血的狀況，但是卻有案例在停止使用warfarin 期間發生嚴重栓塞事件或死亡，因此目前的文獻多建議在洗牙或簡單拔牙時，只需做特別的止血處理，不需要停止服用warfarin（表一）。

服用中草藥、健康食品（以下通稱為補品）是臺灣民眾最常見的用藥問題，尤其是出院、或術後，常會有親朋好友提供各種秘方補元氣，因而引發許多交互作用，增加了出血的危險性。藥師宜提醒患者勿自行購買其他藥品服用，購買前宜與醫師或藥師討論。在飲食方面的注意事項包括：深綠色蔬菜、動物肝臟等食品富含維他命K，最好固定飲食習慣，勿大量增減攝取含維他命K的食物。目前已有報告與warfarin交互作用的藥品或食物(表二)報告，其中進行隨機雙盲臨床試驗的有人蔘(n=20)、聖約翰草

(n=10、12)及Coenzyme Q10，而人蔘與聖約翰草均被證實會降低warfarin的效果，而Coenzyme Q10雖然臨床試驗並未發現與warfarin有交互作用，但已有相關的案例報導，仍須特別注意。倘若一味的禁止患者服用任何藥品，患者配合度可能大大降低，因此宜與患者仔細討論目前的用藥習慣，逐步調整。

針對中草藥、健康食品的衛教原則為：避免服用活血化瘀、或增加出血危險性的藥品。計畫長期服用的補品，例如：綜合維他命可以繼續服用，但如果要停止服用的時候必須告知醫師，並且避免間歇性服用任何補品。如需在藥局購買止痛藥品時，宜避免非類固醇類止痛劑(NSAIDs)及阿斯匹靈，迫切需要時，以acetaminophen為較佳的取代藥品。最重要的是，提醒患者在服用這些藥品期間，如果有栓塞、或出血的表徵應立即回診就醫。

日常生活習慣的小改變，也可以降低warfarin出血的危險性。例如：改用軟毛牙刷，降低牙齦出血的危險性；老年人由坐姿或臥姿改變姿勢時，宜緩慢進行，避免因姿態性低血壓造成頭暈而跌倒；男性刮鬍刀可改用電動式，避免刮傷；運動宜以緩和的運動取代激烈運動，降低患者因跌倒或碰撞，誘發顱內出血的危險性。

若忘記服藥且超過12小時才想起來，則當次劑量省略，不宜在下一次服藥時間補服，以避免服用雙倍劑量。另外，最好能夠紀錄當月忘記服藥的次數及日期，或是就診時告訴醫師，在抽血檢查前5-7天忘記服藥的次數，以便醫療人員評估目前劑量的適當性，同時可避免醫師誤以為劑量不足而加大劑量，導致出血危險性增加。

Warfarin 會穿過胎盤，可能增加胎兒出

血或致畸胎的危險性。根據調查，在懷孕期間服用 warfarin 的婦女，約有30%以上的比例產下不正常的胎兒，自動流產或死產機率高於30%以上。在懷孕前三個月服用 warfarin 可能導致胎兒骨鈣化、鼻軟骨發育不良，其中以懷孕第6-12週服用 warfarin 危險性最高。因此生育年齡的婦女若必須服用抗凝血劑，必須做好避孕的措施。

案例分享

一位七十多歲的男性病患，因置換瓣膜而必須長期服用 warfarin，近幾個月持續有黑便的情形，但不以為意，直到因貧血昏倒送醫後才知道自己有胃腸道出血的情況。另一位年輕人，因為反覆深層靜脈栓塞，長期在診所拿 warfarin，從來沒有監測過 INR 值；由於情況仍未改善，朋友推薦他服用納豆激酶改善靜脈栓塞的問題，但納豆激酶與 warfarin 併用，卻可能增加出血的危險性。經由詢問藥師，而避免交互作用增加出血的危險。以上的案例顯示患者對於 warfarin 的瞭解程度不足，可能會造成嚴重的後果。

結語

由於 warfarin 具有獨特藥理特性，導致 INR 值維持不易，且個體間對於 warfarin 的劑量反應程度不一，再者其會受到基因多型性、藥物、飲食、疾病狀態的影響使 INR 值上下波動，透過藥師主動給予抗凝血劑監測

服務，並且針對病患給予藥物衛教，發現可降低 warfarin 造成的不良反應。未來藥師應積極投入 warfarin 藥物衛教，希望能夠增加患者對於栓塞或出血表現的警覺性，在日常生活上與醫師做各方面的配合，將副作用的危險性降到最低。

參考文獻

1. Hirsh J et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. J Am Coll Cardiol. 2003;41(9):1633-52.
2. Holbrook AM et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med 2005;165(10):1095-106.
3. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. Arch Intern Med 1998;158(15):1610-6.
4. 朱裕文. 藥事照顧對抗凝血治療門診病人之影響 [碩士論文]. 國防醫學院; 2000.
5. 張陽. 藥師對門診病患進行口服抗凝血劑衛教之成效探討 [碩士論文]. 台北醫學院 2000.
6. Heck AM et al. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. Am J Health Syst Pharm 2000;57(13):1221-7; quiz 8-30.

表一、牙科處置前抗凝血劑之建議使用原則

	處置	建議
低度出血危險性	牙齦上結石刮除(supragingival scaling) 補牙(simple restorations) 局部麻醉注射	不需中斷 Warfarin 治療 使用局部處置來預防/控制出血
中度出血危險性	牙齦上結石刮除(supragingival scaling) 需做上牙齦處置的補牙 簡單拔牙 (simple extraction) 標準根管治療(standard root canal therapy) 面積較大的局部麻醉注射	不需中斷 Warfarin 治療 使用局部處置來預防/控制出血 照會牙醫師，決定如何使用局部處置來預防出血
高度出血危險性	手術 齒根尖切除(apicoectomy) 骨頭切除(alveolar surgery) 拔多顆牙齒(multiple extractions)	需使 INR 值降低到正常範圍

表二、與warfarin有交互作用的藥品或食物

	藥品	食物
增加出血危險性	深海魚油(Fish oil) 銀杏(Ginkgo) 木瓜酵素 維他命 E (>400U/d) 維他命A 丹參 當歸 常葉枸杞(Lycium barbarum L) 魔鬼爪 (Devil's claw) PC-SPES (一種針對攝護腺癌的中草藥)	芒果 葡萄柚汁 生薑 蔓越莓汁 大蒜 飲酒且伴有肝臟疾病
降低warfarin效果	富含維他命K的綜合維他命 Coenzyme Q10 人蔘 聖約翰草(St. John's Wort)(貫葉連翹)	富含維他命K的食物 綠茶 豆漿 含海藻的壽司