

# “政德”可化凝錠 1公絲

## Cofarin Tablets 1mg “Gentle”

(Warfarin Sodium)

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 小時可達最高血中濃度，12 至 24 小時即發現代謝藥物有 97% 與 albumin 結合，經常在 36-72 小時之間誘發出過低的凝血素原減少，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，唯有依靠時抽寫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。

**【成分】** 每錠含

- 主成分：
- Warfarin Sodium Clathrate.....1.09mg (eq.to Warfarin sodium).....1.0mg
- 賦形劑：
- Starch
  - Avicel
  - Lactose
  - Magnesium Stearate
  - New Coccine

**【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，頸裂，腎裂，腦裂和小頭症。

已知 warfarin 會引起自發性流產和死產，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、或精神病或其他無法配合的病人。
- 脊椎穿刺及其他可能引起無法控制的出血的診斷或治療程序。
- 其它：半身癱瘓麻痺，惡性高血壓，和已知對 warfarin 或本品的任何其它成分過敏。

**警語：**  
 很多因素(包括飲食、接受藥物治療、使用中草藥、CYP2C9 和 VKORC1 酵素之基因多型性等)，單獨或合併會影響病人對 warfarin 成分藥品之代謝。亞洲人(包括華人)大多帶有 VKORC1 AA 基因型，會降低 warfarin 的代謝，建議起始治療劑量從較低劑量開始使用。

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；需藉定期測量凝血素原時間(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。  
 全身性粥斑塊子和膽固醇微栓子的存在伴隨有各種徵象與症狀，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、腎索梗塞、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：足趾面與足趾側呈紫色，中掌施壓時變白，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素原時間(prothrombin time,PTs)未見改變；對早產兒的影響未評估。

- 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，故難以評估是否有相同結果。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。

其它：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。  
 腎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。(也請參考該類藥品之仿單)。

**注意事項：**  
 使用本藥品時併服葡萄柚或葡萄汁時，應注意可能產生的藥品相互作用。  
 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時，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
癌症	傳染性肝炎
膠原血管病	黃疸
鬱血性心臟衰竭	甲狀腺功能亢進
下痢	營養不良
發燒	脂漏
	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：

中樞作用腎上腺刺激劑	藥物類別 抗腫瘤藥物*	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	非類固醇消炎藥(NSAID)
抗生素	鳳梨酵素	精神刺激劑
Aminoglycosides (口服)	膽石溶解劑	Pyrazolones
Cephalosporins (注射)	口服糖尿病劑	水楊酸鹽(Salicylates)
Macrolides	利尿劑*	選擇性血清素(Serotonin)
		再攝取抑制劑
其它	全身性抗真菌劑*	類固醇，腎上腺皮質*
Pencillins(靜脈注射，高劑量)	抗胃酸與消化性潰瘍劑*	類固醇，同化 (17-Alkyl Testosterone 衍生物)
Q quinolones(fluoroquinolones)	胃腸道、潰瘍性結腸炎劑	血栓溶解劑
Sulfonamides(長效)	痛風治療劑	甲狀腺用藥
Tetracyclines	血流力學作用劑	結核病用藥*
抗凝血劑	肝毒性藥	尿酸排泄劑
抗癲癇劑*	高血糖劑	疫苗
抗抑鬱劑*	高血壓急救用藥	維生素*
抗癆劑		

特定藥物

acetaminophen	fluconazole	paroxetine
alcohol*	fluorouracil	penicillin G (IV)
allopurinol	fluoxetine	pentoxifylline
aminosalicylic acid	flvoxamine	phenylbutazone
amidarone HCl	glucagon	phenytoin
aspirin	halothane	piperacillin
azithromycin	heparin	piroxicam
cefamandole	ibuprofen	prednisone*
cefazolin	ifosfamide	propafenone
cefopezone	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
chlopropamide	liothronine	simvastatin
cholestyramine	lovastatin	stanozolol
cimetidine	mefenamic acid	streptokinase
<b>ciprofloxacin</b>	methimazole*	sulfamethizole
clarithromycin	methylidopa	sulfamethoxazole
clofibrate	methylphenidate	sulfipyrazone
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
fenofibrate		

又包括：其他影響止血的血液成分藥物

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

特定藥物

alcohol* aminoglutethimide amobarbital azathioprine butabarbital butalbital carbamazepine chloral hydrate* chlorthalidone chloestramine* corticotrophin cortisone	COUMADIN 用量不足 cyclophosphamide* dicloxacillin ethchlorvynol glutethimide griseofulvin haloperidol meprobamate 6-mercaptopurine methimazole* moricizine HCl* nafcillin paraldehyde pentobarbital	phenobarbital phenytoin* prednisone* primidone propylthiouracil* ranitidine* rifampin secobarbital spironolactone sucralfate trazodone 維生素 C(高劑量) 維生素 K
--	--	---

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)和抗癲癇劑(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，包括阿斯匹靈)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(包括阿斯匹靈)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;孕早期勿用本品，而使用本品期間勿受孕(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酶素原時間(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、頭暈、暈眩、或虛弱。本品停止治療時，應告知病人本品的抗凝血效果可能延續二至五天左右。

致癆和致突變作用與生育力受損:未曾進行本品的致癆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、症狀、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;眩暈;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 值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」)。

\*較不常見的副作用包括: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、貧血、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，對並減少更高的 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盡早開始投藥(梗塞後 2-4 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 的範圍的較低限。

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 為其 12 週;對於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。

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 為其 12 週;對於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 顯然無法提供額外治療效益，反倒伴隨有出血風險增高。

初劑量：本品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」)，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，應儘早於前一天補服該劑，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。

實驗室控制：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，醫師應熟習實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，須熟悉實驗室使用的凝血激素試劑敏感度，及其與國際參考製劑(International Reference Preparation - IPR，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於 1983 年由是世界衛生組織(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劑與參考製劑的 PT 比之關係之對數值，INR 係使用國際參考製劑(IPR，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免腦，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 值愈接近 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(INR2.0-3.0)與較強力(INR2.5-3.5)治療範圍的 INR 值對 PT 比的換算表如表 3。

表 3

具不同 ISI(敏感度)的凝血激素之 INR 值 PT 比間之關係  
PTI 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，而本品與肝素重疊 4 至 5 日，直至藉 PT/INR 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 值或凝血酶素原活性時，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較低。

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

# “政德”可化凝錠 5 毫克 Cofarin Tablets 5mg “Gentle”

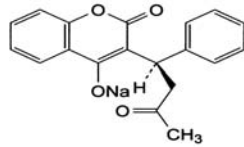
## 抗凝血劑(Warfarin Sodium Tablets)

警語：出血的風險

Warfarin sodium 會造成大出血或致命性出血。出血比較可能發生在剛開始注射藥物期間，以及使用高劑量期間(造成 INR 比較高)。出血的危險因子包括：抗凝血作用太強(INR>4.0)、年紀≥65、INR 變化很大、胃腸出血病史、高血壓、腦血管疾病、嚴重心臟病、貧血、惡性腫瘤、創傷、腎功能不足，同時使用的藥物(請參閱注意事項)、長期 Warfarin 治療等。所有接受治療的病患都要定期檢測 INR。經常檢測 INR、仔細調整劑量使 INR 達到所要的標準和縮短持續治療時間等，都可以對出血高危險群病患有所助益。要教導病患採取一些預防措施，將出血的風險降到最低，以及出現任何出血的症狀和表徵時要立即向醫師報告(請參閱注意事項：病人資訊)。

### 【性狀】

COFARIN (crystalline warfarin sodium) 是一種抗凝血劑，經由抑制維生素 K 依賴型凝血因子發揮作用，化學名 3-( $\alpha$ -acetylbenzyl)-4-hydroxycoumarin 且屬 R 與 S 對掌異構物之外消旋混合物。Crystalline warfarin sodium 是一種 isopropanol clathrate。Warfarin sodium 的結晶體是去除存在於不定形 warfarin 的微量雜質而成的。分子式為  $C_{19}H_{15}NaO_4$ ，結構式如下：



Crystalline warfarin sodium 呈白色，無臭無味結晶粉末，可被光脫色，極易溶於水，可溶解於酒精，極微溶於氯仿和乙醚。

COFARIN 錠劑也含有：

全部劑型：Starch, Avicel, Lactose, Magnesium Stearate, Food yellow color No.5

### 【成分】每錠含

主成分：

Warfarin Sodium Clathrate.....5.45mg  
(eq.to Warfarin sodium).....5.0mg

賦形劑：

Starch  
Avicel  
Lactose  
Magnesium Stearate  
Food yellow color No.5.

### 【臨床藥理方面】

本品和其他 coumarin 抗凝血劑係經由抑制維生素 K 依賴型凝血因子的合成而有抗凝血作用，該等凝血因子包括因子 II, VII, IX 和 X 以及抗凝血蛋白質 C 和 S，此等凝血因子的半衰期如下：因子 II-60 小時，VII-4-6 小時，IX-24 小時，X-48-72 小時，蛋白質 C-8 小時，蛋白質 S-30 小時。在體內抑制該等因子的順序依次為 VII, 蛋白質 C (Protein C)，因子 IX, 蛋白質 S (Protein S)，因子 X 和 II。維生素 K 是維生素 K 依賴型凝血因子的核糖體合成後期的主要輔助因子，維生素 K 可促進蛋白質內 r-carboxyglutamic acid(對生物活性為必要的)殘基的生體合成，相信 warfarin 係經由抑制維生素 K1 環氧化物的再生而干擾凝血因子的合成，而抑制程度係與投藥劑量有關，治療劑量之 warfarin 可減少肝臟製造的各種活性形式的維生素 K 依賴型凝血因子總量達約 30%-50%。

抗凝血效果通常於投藥後 24 小時內產生，但最高抗凝血效果可能延遲 72 至 96 小時，投予單劑量的外消旋性 warfarin 的作用可持續 2 至 5 日，當每日維持劑量疊加上時，本品效果變得更顯著。抗凝血劑對已經產生的血栓栓子並無直接效果，也無法逆轉缺血組織的組織傷害，一旦形成血栓栓子，接受抗凝血劑治療目標是防止已經形成的血塊進一步蔓延，以及預防繼發血栓栓併發症，該等繼發併發症可能導致嚴重、甚至可能致命的後遺症。

**藥物動力學方面：**本品是 R 與 S 對掌異構物之外消旋混合物，用於人體時 S 異構物之抗凝血活性是 R 異構物的 2 至 5 倍，但通常更快速清除。

**吸收：**口服後大致完全吸收，一般於四小時內達到濃度峰值。

**分佈：**靜脈投予和口服單劑量 warfarin 溶液後，分佈容積並無差異，分佈容積相當小，約 0.14L/kg。於快速靜脈投予或口服 warfarin 水溶液後其分佈期可持續 6 至 12 小時；使用單一隔間模式且假定具有完全生體可用率，R-warfarin 和 S-warfarin 之分佈容積相似，且與外消旋混合物相似。胎兒血漿濃度接近母體血漿濃度值，但 warfarin 不會出現於人乳中(參見「警語-哺乳」)，該藥物與血漿蛋白之結合率約 99%。

**代謝：**本品的清除幾乎完全靠代謝作用，本品中肝臟微粒體酵素(胞色素 P-450)進行立體選擇性代謝轉成無活性之羥基代謝物，此乃主要代謝途徑，以及由還原酵素代謝成還原代謝物(warfarin 醇類)；warfarin 醇類的抗凝血活性極低。代謝產物主要排泄於尿液，次要排泄於膽汁。已經鑑別出來的 warfarin 代謝產物包括 dehydrowarfarin，兩種非對掌類異構物，4'-6-,7-,8-和 10-hydroxywarfarin。Warfarin 代謝作用相關的胞色素 P-450 等位酵素包括 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 和 3A4。2C9 可能是活體內調控 warfarin 抗凝血活性的人體肝臟胞色素 P-450 之主要形式。

**排泄：**單劑量 warfarin 的最終半衰期約一週，但有效半衰期介於 20 至 60 小時之範圍，平均約 40 小時；R-warfarin 之廓清率通常為 S-warfarin 之半，故當分佈容積類似時，R-warfarin 之半衰期比 S-warfarin 之半衰期更長，R-warfarin 之半衰期介於 37-89 小時之範圍，而 S-warfarin 之半衰期介於 21-43 小時之範圍；使用放射性標記藥物進行研究，驗證高達 92% 口服劑量回收於尿液；但極少呈原形排泄於尿液，warfarin 呈代謝物形式排泄於尿液。

**老年人：**60 歲或 60 歲以上老年人對 warfarin 抗凝血效果顯然具有比預期更高的 PT/INR 反應值。老年人對 warfarin 抗凝血作用增強的原因仍然未明，但有可能與藥物動力學和藥效學等因素相關。消旋 warfarin 的廓清率可能隨年齡增加而降低或不變。少數資料顯示 S-warfarin 之廓清率於老年人與年輕人間並無顯著差異，但老年人 R-warfarin 之廓清率比年輕人略為減低。因此，隨著病患年齡的增加，較低劑量的 warfarin 通常即可達到抗凝血療效的濃度。

**亞洲人：**亞洲病患可能只需要較低的 warfarin 起始及維持劑量。一納入 151 位門診中國病患的無對照組研究顯示，warfarin 平均每日所需劑量為  $3.3 \pm 1.4$ mg，以達到 2.0-2.5 之 INR 值。這些病人都能穩定地以 warfarin 治療不同的適應症。對於中國病患，年齡是決定 warfarin 所需劑量的最重要因子，應隨年齡增加而逐漸降低 warfarin 的劑量。

**腎臟功能不全：**腎臟廓清率對 warfarin 抗凝血反應的決定性影響較小，故腎衰竭病人無需調整劑量。

**肝臟功能不全：**肝臟功能不全時由於凝血因子的合成障礙與 warfarin 代謝降低，故對 warfarin 的反應增高。

### 【臨床試驗】

**心房纖維顫動(Atrial Fibrillation, AF):**在五個隨機分配且有對照的臨床試驗中，共研究 3711 位非風濕性心房纖維顫動病人，本品可顯著降低全身性血栓栓塞的風險(包括中風在內)(參見表 1)，風險降低百分率介於 60% 至 86% 之範圍，除一個試驗以外(CAFA: 45%)，該試驗由於上述五個試驗中已有兩個正面的結果，故提早中止。試驗中出血發生率介於 0.6% 至 2.7% 之範圍(參見表 1)；試驗研究中，分析顯示：於中高 INR 值(2.0-4.5)或於低 INR 值(1.4-3.0)時，本品降低血栓栓塞(包括中風)發生的效果類似；於低 INR 值時本品可顯著減少出血。由瓣膜性心房纖維顫動病人的臨床試驗研究尚未獲得類似資料結果。

表 1 Warfarin 用於非風濕性心房纖維顫動病人之臨床研究\*

研究名稱	病患數(N)	PT Ratio	INR	血栓性栓塞症	p-value	大出血事件百分比 (%Major Bleeding)	
						使用 Warfarin 治療之病患	對照組之病患
AFASAK	335	1.5-2.0	2.8-4.2	60	0.027	0.6	0.0
SPAF	210	1.3-1.8	2.0-4.5	67	0.01	1.9	1.9
BAATAF	212	1.2-1.5	1.5-2.7	86	<0.05	0.9	0.5
CAFA	187	1.3-1.6	2.0-3.0	45	0.25	2.7	0.5
SPINAF	260	1.2-1.5	1.4-2.8	79	0.001	2.3	1.5

\*全部 warfarin 相對於對照組的研究結果皆基於意圖治療分析法，包括缺血性中風和全身性血栓栓塞，但不包括出血和暫時性缺血性中風。

**心肌梗塞：**WARIS (The Warfarin Re-Infarction Study) 是雙盲式隨機分配的研究，共研究 1214 位心肌梗塞後 2 至 4 週的病人，使用 warfarin 治療至目標 INR=2.8 到 4.8(注意：獲得的 INR 值較低，當 INR 高於 4.0 時出血的可能性增加；參見「用法用量」)。最初之評估點為總死亡率與梗塞復發的組合；第二評估點為評估腦血管病變，病人追蹤時間平均 37 個月，各個終點結果(包括分析血管性死亡)列於下表：

表 2

事件	Warfarin 組 (N=607)	安慰劑組 (N=607)	RR(95%CI)	風險降低百分比 (%Risk Reduction) (p-value)
----	-----------------------	-----------------	-----------	---

所追蹤之病人年總數(Total Patient Years of Follow-up)	2018	1944		
總死亡(Total Mortality)	94(4.7/100py)	123(6.3/100py)	0.76(0.60, 0.97)	24(p=0.030)
血管性死亡(Vascular Death)	82(4.1/100py)	105(5.4/100py)	0.78(0.60, 1.02)	22(p=0.068)
復發性心肌梗塞(Recurrent MI)	82(4.1/100py)	124(6.4/100py)	0.66(0.51, 0.85)	34(p=0.001)
腦血管疾病(Cerebrovascular Event)	20(1.0/100py)	44(2.3/100py)	0.46(0.28, 0.75)	54(p=0.002)

RR=Relative risk(相對危險性)；Risk reduction(危險性降低)=(1-RR)；CI=信賴區間(confidence interval)；MI=Myocardial Infarction(心肌梗塞)；py=patient years(病人年)

WARIS II(Warfarin、Aspirin 再度梗塞研究)是一項公開標記的隨機研究，其對象是 3630 位住院接受 warfarin 治療的急性心肌梗塞病患，出院前的 INR 目標：每日 Aspirin 160 mg 是 2.8 到 4.2，或 warfarin 加每日 Aspirin 75mg 是 2.0 到 2.5。在發生大出血事件方面，有接受 warfarin 的兩組是 Aspirin 單一治療組的 4 倍。雖然 aspirin 加 warfarin 合併治療組的大出血事件，並不比 warfarin 單一治療組常見，但是合併治療組的小出血事件卻比較多。首要終點是綜合死亡、非致死性再度梗塞或血栓性中風。平均觀察時間大約 4 年。下表是 WARIS II 的結果。

表 3 WARIS II—各治療組之各事件發生率\*

事件	Aspirin 組 (N=1206)	Warfarin 組 (N=1216)	Aspirin 加 Warfarin 組 (N=1208)	發生率比例 (Rate Ratio) (95% CI)	p-value
		No. of Events			
再梗塞 (Reinfarction)	117	90	69	0.56(0.41-0.78) <sup>a</sup> 0.74(0.55-0.98) <sup>b</sup>	< 0.001 0.03
血栓性中風 (Thromboembolic Stroke)	32	17	17	0.52(0.28-0.98) <sup>a</sup> 0.52(0.28-0.97) <sup>b</sup>	0.03 0.03
大出血 <sup>c</sup> (Major Bleeding <sup>c</sup> )	8	33	28	3.35 <sup>a</sup> (ND) 4.00 <sup>b</sup> (ND)	ND ND
小出血 <sup>d</sup> (Minor Bleeding <sup>d</sup> )	39	103	133	3.21 <sup>a</sup> (ND) 2.55 <sup>b</sup> (ND)	ND ND
死亡 (Death)	92	96	95		0.82

\*CI 為 Confidence interval(信賴區間)之縮寫。

<sup>a</sup>發生率比例的計算方式為由 aspirin 組加 warfarin 組，與 aspirin 組比較。

<sup>b</sup>發生率比例的計算方式為 warfarin 組比較 aspirin 組。

<sup>c</sup>大出血事件為非致死性腦出血或需要手術治療之出血事件。

<sup>d</sup>小出血事件為不需要手術輸血之非腦性出血。

ND= not determined(未計算)

人工與生物修補型心臟瓣膜：一項針對 254 位病人之隨機分配開放式之對照試驗研究(Mok et al, 1985)中，帶有人工心臟瓣膜病人未出現血栓性中風時間，於單獨使用 warfarin 治療時，比使用 dipyridamole-aspirin (p<0.005)和 pentoxifylline-aspirin (p<0.005)治療組病人顯著加大，這三組病人的血栓性中風發生率分別為 2.2, 8.6, 7.9/100 病人年，大出血比率分別為 2.5, 0.0, 0.9/100 病人年。

一項開放式臨床試驗研究中，對 258 位帶有人工心臟瓣膜病人進行中強度(INR=2.65)對高強度(INR=9.0, PT ratio 2.5) warfarin 治療比較，兩組病人的血栓性中風發生率相似(分別是 4.0 和 3.7 次/100 病人年，大出血於高強度組較常見(2.1 次/100 病人年)，而中強度組=0.95 次/100 病人年。

對 210 位病人進行隨機試驗研究，比較於組織心臟瓣膜替換後，使用兩種強度 warfarin (INR= 2.0-2.25 比較 INR=2.5-4.0) 治療為期三個月，兩組之血栓性中風發生率類似(大出血發生率分別是 2.0%相對於 1.9%，而小出血發生率為 10.8%相對於 10.2%)；大出血併發症於高強度組較常見，發生率為 4.6%，相對地，低強度組為零。

#### 【適應症】

- 1.預防及/或治療靜脈栓塞症及其相關疾病，以及肺栓塞。
- 2.預防或治療因心房纖維顫動及/或更換心臟瓣膜引起之血栓性栓塞症。

## 【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，與其他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，頸裂，腎裂，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。  
無法監測的病人並且為老人、酗酒、或精神病或其他無法配合的病人。  
脊椎穿刺及其他可能引起無法控制的出血的診斷或治療程序。

**其它：**半身癱瘓麻痺，惡性高血壓，和已知對 warfarin 或本品的任何其它成分過敏。

**【警語】**  
很多因素(包括飲食、接受藥物治療、使用中草药、CYP2C9 和 VKORC1 酶素之基因多型性等)，單獨或合併會影響病人對 Warfarin 成分藥品之代謝。亞洲人(包括華人)大多帶有 VKORC1 AA 基因型，會降低 Warfarin 的代謝，建議起始治療劑量從較低劑量開始使用。

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(請參閱警語)；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；需穩定劑量凝血酶素原時間(PT)/國際規格化比值(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。

授予本品於有出血，壞死或壞疽風險增高病例，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，脊髓梗塞，心臟炎，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：足趾面與足趾側呈紫色，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。

肝素誘發性血小板減少症：本品應小心使用於患有肝素誘發性血小板症和深部靜脈栓塞症之病患。肢端靜脈缺血，壞死和壞疽的報告曾在肝素療程結束與本品銜接階段期間發生於肝素誘發性血小板減少症和深部靜脈栓塞症病患。某些病患的併發症更可能導致截肢或死亡(Warkentin et al, 1997)。

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授予抗凝血劑，需基於抗凝血劑治療風險與效益的臨床判定：

**哺乳：**極有限的資料顯示在接受 warfarin 治療之婦女乳汁中未測得 warfarin，相同的文獻也提出接受 warfarin 治療的母親以母乳餵哺嬰兒，某些嬰兒的凝血酶素時間延長，但並不會像母親一樣的長。是否親自哺育母乳必須經過謹慎評估其他替代方式後，才可採用。親自授乳且以 warfarin 控制抗凝血作用的婦女應該謹慎監視 PT/INR 值不超過建議值範圍內。需哺育母乳前，必須審慎進行嬰兒的凝血時間測試和維生素 K 狀態與出血傾向之危險性評估。早產兒的影響尚未建立。

**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傷口表面。**  
**置置或導管。**  
**重度至中度高血壓。**

已知或懷疑由蛋白質 C 缺乏所引發的抗凝血劑反應：先天或後天缺乏蛋白質 C 或其輔因子蛋白質 S 者授予 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，故難以評估是否有相同結果。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。

**其它：**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。(也請參考該類藥品之仿單)。

**【注意事項】**  
使用本藥品時併服葡萄柚或葡萄汁時，應注意可能產生的藥品相互作用。

定期測量 PT/INR 值或其它適當凝血試驗是必要的。(請參閱用法用量：檢驗室控制)

**藥物-藥物和藥物-疾病交互作用**

包括、飲食改變、與用藥、包括草藥等多種因素，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、包括草藥、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時，可能造成 PT/INR 反應增高：

內生因素：

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

5-lipoxygenase inhibitor 中樞作用腎上腺刺激劑 戒酒劑 止痛劑 吸入性麻醉劑 抗雄性素 抗心律不整劑* 抗生素 胺基配糖體類 (口服) 頭孢子菌素類 (注射) 四環素類 其它 盤尼西林(靜脈注射，高劑量) Quinolones (fluoroquinolones) 磺胺類(長效) 四環素類 抗凝血劑 抗癩藥劑* 抗抑鬱劑* 抗癩劑 抗癌藥物*	抗寄生蟲/抗微生物劑 抗血小板藥/影響 抗甲狀腺藥* β-腎上腺阻斷劑 膽石溶解劑 口服糖尿病劑 利尿劑* 全身性抗真菌劑* 抗胃酸與消化性潰瘍劑* 胃腸蠕動促進劑、 潰瘍性結腸炎劑 痛風治療劑 血流力學作用劑 肝毒性藥 高血糖劑 高血壓急救用藥 安眠劑* 降血脂劑* 膽酸結合樹脂 纖維酸衍生物 HMG-CoA 還原酵素抑制劑*	白三烯受體阻斷劑 單胺氧化酵素(MAO)抑制劑 長效麻醉藥 非類固醇消炎藥(NSAID) 氫離子幫浦抑制劑 精神刺激劑 Pyrazolones 水楊酸鹽(Salicylates) 選擇性血清素再攝取抑制劑 (SSRI) 腎上腺皮質類固醇* 同化類固醇 (17-A1ky1 Testosterone 衍生物) 血栓溶解劑 甲狀腺用藥 結核病用藥* 尿酸排泄劑 疫苗 維生素*
---	---	---

**特定藥物**

acetaminophen alcohol* allopurinol aminosalicilic acid amiodarone HCl argatroban aspirin/aspirin atenolol atorvastatin* azithromycin bivalirudin capecitabine cefamandole cefazolin cefoperazone cefotetan cefoxitin ceftriaxone celecoxib cerivastatin chenodiol chloramphenicol chloral hydrate* chlopropamide cholestyramine* cimetidine ciprofloxacin cisapride clarithromycin clofibrate COFARIN 用藥過量 cyclophosphamide* danazol dextran dextrothyroxine diazoxide diclofenac dicumarol diflunisal disulfiram doxycycline erythromycin ethacrynic acid ezetimibe fenofibrate	fenoprofen fluconazole flououracil fluoxetine flutamide fluvastatin flvoxamine gemfibrozil glucagon halothane heparin ibuprofen ifosfamide indomethacin 流行性感感冒病毒疫苗 itraconazole ketoprofen ketorolac lansoprazole lepirudin levamisole levofloxacin levothyroxine liothronine lovastatin mefenamic acid methimazole* methyl dopa methylphenidate methylsalicylate 軟膏劑(局部外用) metronidazole miconazole (陰道內的，全身性) moricizine HCl* nalidixic acid naproxen neomycin norfloxacin ofloxacin olsalazine omeprazole oxaprozin oxymetholone	paroxetine penicillin G (IV) pentoxifylline phenylbutaz phenytoin* piperacillin piroxicam pravastatin prednisone* propafenone propoxyphene propranolol propylthiouracil* quinidine quinine rabepazole ranitidine* rofecoxib sertraline simvastatin stanozolol streptokinase sulfamethizole sulfamethoxazole sulfapyrazone sulfisoxazole sulindac tamoxifen tetracycline thyroid ticarcillin ticlopidine 組織胺素原活化劑(t-PA) tolbutamide tramadol trimethoprim/ sulfamethoxazole urokinase valdecoxib valproate 維生素 E Zafirlukast zileuton
--	--	--

又包括：其他影響止血的血液成分藥物

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時，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 制酸劑 抗焦慮劑 抗心律不整劑* 抗生藥* 抗癱瘓劑* 抗抑鬱劑* 抗組織胺劑 抗腫瘤劑*	抗精神作用藥 抗甲狀腺藥* 巴比妥酸鹽 利尿劑* 腸道營養補充劑 全身性抗真菌用藥* 抗胃酸與消化性潰瘍用藥*	安眠劑* 降血脂劑* 膽酸結合樹脂 HMG-CoA 酵素還原抑制劑 免疫抑制劑 口服避孕藥，含動情素 選擇性雌激素接受器調節劑 腎上腺皮質類固醇* 抗結核病劑* 維生素*
---	---	--

特定藥物

alcohol* aminoglutethimide amobarbital atorvastatin* azathioprine butabarbital butalbital carbamazepine chloral hydrate* chlordiazepoxide chlorthalidone chloestramine* corticotrophin cortisone	COFARIN 用量不足 cyclophosphamide* dicloxacillin ethchlorvynol glutethimide griseofulvin haloperidol meprobamate 6-mercaptopurine methimazole* morizine HCl* nafcillin paraldehyde pentobarbital	phenobarbital phenytoin* pravastatin* prednisone* primidone propylthiouracil* raloxifene ranitidine* rifampin secobarbital spironolactone sucralfate trazodone 維生素 C(高劑量) 維生素 K
---	---	---

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。

**中草藥：**服用本品如併用其他中藥應格外謹慎。少數適當且控制良好的研究正在評估中草藥與本品的代謝與藥理交互作用。由於中草藥之製程缺乏標準化，其中有效成分之含量可能不同，這可能進一步干擾交互作用的評估與抗凝血作用的效果。最好進行額外的 PT/INR 檢測，以偵測病患的反應。

已報告特定會影響本品的中草藥如下：

鳳梨酵素，黨參，當歸(Angelica sinensis)，大蒜，銀杏，人蔘及小紅莓產品常常會加強本品之作用。輔酶 Q 10 (ubidecarenone)，貫葉連翹(St. John's wort)常多半會降低本品之作用。

有些中草藥在單獨服用時，可能產生出血反應者(例如：大蒜與銀杏)，也可能會有抗凝血、抗血小板或纖維蛋白溶解性質，這些性質可能對本品的抗凝血作用有加成效果。反言之，其他中草藥在單獨服用時，具凝血性質者，或有可能降低本品之作用。

茲摘錄可能影響凝血的中草藥如下僅供參考，但並不囊括所有相關之中草藥。許多中草藥具有數個俗名與學名，僅列出最常見的中草藥名稱。

中草藥含 coumarins 具有抗凝血作用：

苜蓿芽菜 當歸 洋茴香 山金車 阿魏 睡菜(Bogbean) <sup>1</sup> Boldo 布枯葉 辣椒 <sup>2</sup> 肉桂(Cassia) <sup>3</sup>	西芹菜 洋甘菊(德國和羅馬) 蒲公英 <sup>3</sup> 葫蘆巴 七葉樹果 山葵 甘草 <sup>3</sup> 繡線菊草 <sup>1</sup> 蒺藜	荷蘭芹 西番蓮 花椒(Northern) 苦木 紅花苜蓿(Red clover) 甜苜蓿(Sweet clover) 香車草(Sweet Woodruff) 香豆(Tonka Beans) 野葫蘆 益母草(Wild lettuce)
--	--	---

其他中藥具有抗凝血作用：

氣胞海藻(Bladder Wrack) (墨角藻屬植物 Fucus)	保哥果(Pau d'arco)
---------------------------------------	-----------------

中草藥含水楊酸鹽和/或抗血小板特性：

龍芽草 <sup>4</sup> 蘆薈凝膠 白楊(Aspen) 黑升麻 Black Haw 睡菜(Bogben) <sup>1</sup> 肉桂(Cassia) <sup>3</sup> 丁香	蒲公英 <sup>3</sup> 小白菊 大蒜 <sup>5</sup> 德國洋菝契 薑 銀杏 人蔘 <sup>5</sup> 甘草 <sup>3</sup>	繡線菊草 <sup>1</sup> 洋蔥 <sup>5</sup> Pilocosanol 白楊木(Poplar) 遠志(Senega) 羅望子果 柳 冬青
---	--	---

中草藥含纖維蛋白溶解特性：

鳳梨酵素 辣椒 <sup>2</sup>	大蒜 <sup>5</sup> 人蔘 <sup>5</sup>	Inositol Nicotinate 洋蔥 <sup>5</sup>
-------------------------	------------------------------------	--

中草藥含凝血特性：

龍芽草 <sup>4</sup> 北美蒼蓮	槲寄生 西洋蒼草
--------------------------	-------------

1. 含 Coumarin 和水楊酸鹽
2. 含 Coumarin 和纖維蛋白溶解特性
3. 含 Coumarin 和抗血小板特性
4. 水楊酸鹽和凝血特性
5. 具有抗血小板和纖維蛋白溶解特性

**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)和抗癱瘓劑(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。

肌肉注射(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，包括阿斯匹靈)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(包括阿斯匹靈)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「COFARIN 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。應避免時用小紅莓汁及其他小紅莓產品, 如果這些產品是正常飲食的一部分, 應告知醫師。有下痢、感染或發燒等病時時即刻向醫師報告; 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、紅色或黑色糞便、頭暈、或虛弱。本品停止治療時, 應告知病人本品的抗凝血效果可能延續二至五日左右。應告知病人所有 warfarin sodium, usp 的產品皆代表相同的藥物, 不應同時服用, 以免過量。致癱和致突變作用與生育力受損; 未曾進行本品的致癱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。

**用於老年人:** 60 歲或更高齡的病患服用本品, 可能出現超過預期 PT/INR 值的抗凝血作用(參見臨床藥理方面)。本品禁用於未在適當監測下的高齡病患。應小心監測授予本品給可能增加出血情況危險的高齡病患。建議對高齡病患施予較低的起始和維持劑量(參見用法用量)。

**「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、症狀、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: 癱瘓; 感覺異常; 頭痛, 胸痛, 腹痛, 關節痛, 肌肉痛, 或其它疼痛; 眩暈; 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原因的抱怨時, 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 值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」)。

\*較不常見的副作用包括: 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, 低血壓, 血管炎, 水腫, 貧血, 蒼白, 發燒, 發疹, 皮膚炎包括水泡性發疹, 蕁麻疹, 狹心症, 胸痛, 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, 失去意識, 昏厥, 昏迷, 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: 無論伴有或沒有出血, 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; 恢復授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, 或授予市售 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酵素原之血漿濃度, VII 因子和 X 因子濃度如同 IX 因子濃度般, 也被 COFARIN 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】** 本藥須由醫師處方使用

說明

本品用法用量須依個別病人的 PT/INR 反應個別調整。目前可得的最有效資料支持下列 COFARIN 給藥劑量建議。

靜脈血栓栓塞(包括深部靜脈血栓(DVT)和肺栓塞(PE)): 對於暫時性(可恢復)的危險因子續發的第一次 DVT 或 PE 事件, 建議病患接受 warfarin 治療 3 個月。對於第一次不明原因的 DVT 或 PE 事件, 建議病患接受 warfarin 治療至少 6 到 12 個月。對於兩次或更多次有歷記紀錄的 DVT 或 PE 事件, 建議 warfarin 無限期治療。對於第一次 DVT 或 PE 事件的病患, 如果病歷記錄有抗磷脂抗體(antiphospholipid antibody)或有兩次或更多次容易出現血栓的情況, 建議治療 12 個月, 同時也會建議無限期治療。對於第一次 DVT 或 PE 事件的病患, 如果病歷記錄有抗凝血酶(antithrombin)、C 蛋白質、S 蛋白質缺乏, 或第 V Leiden 因子或凝血酶原(prothrombin)20210 基因突變, 或同胱氨酸血症(homocystinemia)、或高濃度第 VIII 因子(> 正常的第 90 百分位數)時, 建議治療 6 到 12 個月, 同時也會對不明原因的血栓症, 建議無限期治療。接受抗凝血劑無限期治療的病患, 要定期評估風險及效益。所有持續治療的時間, Warfarin 的劑量都要調整, 以保持在 INR 目標 2.5(INR 範圍 2.0 到 3.0)。這些建議得到第 7 屆 ACCP 指引的支持。

**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。目前沒有進行過心房顫動和心瓣膜心臟病患者的適當、良好對照的研究。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。

我們建議中風高危險群的持續性心房顫動(AF)或陣發性 AF 病患, 要接受口服 warfarin 抗凝血劑治療。中風高危險是指有下列因子: 先前有過缺血性中風、暫時性缺血發作或全身插栓、>75 歲、左心室收縮功能中度或嚴重障礙/或鬱血性心臟衰竭、高血壓病史、或糖尿病等。對於持續性 AF 或陣發性 AF 病患, 年紀 65 到 75 歲, 沒有其他危險因子, 但是有中等程度的中風危險性時, 建議給予口服 warfarin 或每日 aspirin 325mg 的抗血栓治療。對於同時罹患 AF 和二尖瓣狹窄的病患, 建議給予口服 warfarin 的抗凝治療(第 7 屆 ACCP)。對於有 AF 和人工心臟瓣膜的病患, 應該使用口服 warfarin 的抗凝治療, INR 目標可以高一些, 並且由瓣膜類型和位置, 以及病患條件, 決定要不要添加 aspirin。

**人工與生物修補型心臟瓣膜:** 對所有機械人工心臟瓣膜的病患, 都建議使用 warfarin。對於在主動脈位置裝 St. Jude Medical(聖保羅, 明尼蘇達)雙葉(bicaflet)瓣膜的病患, 建議的 INR 目標是 2.5(範圍 2.0 到 3.0)。對於在二尖瓣位置裝傾斜盤(tilting disk)瓣膜和雙葉機械瓣膜的病患, 第 7 屆 ACCP 建議的 INR 目標是 3.0(範圍 2.5 到 3.5)。對於裝籠內球(caged ball)或籠內盤(caged disk)瓣膜的病患, 建議的 INR 目標是 3.0(範圍 2.5 到 3.5)再加 aspirin 每日 75 到 100mg。對於裝生物性人工瓣膜的病患, 如果瓣膜是二尖瓣位置, 建議給予 warfarin 治療, 而 INR 目標是 2.5(範圍 2.0 到 3.0); 如果瓣膜是在主動脈位置, 則建議在安裝瓣膜後前 3 個月給予治療。對大多數病人而言, INR 值高於 4.0 顯然無法提供任何額外的治療效益, 反倒伴隨有出血風險增高。

**初劑量:** 本品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」), 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而定。

**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, 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, 應向醫師求救。

**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; 世界衛生組織於 1983 年引進了一套口服抗凝控制的標準化凝血酶原時間(PT)系統。這一套系統是檢測國際標準化比值(International Normalized Ratio, INR), 以提供一個共同的準則, 以傳達 PT 結果和判讀治療範圍。

開始授予初劑量後, 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」)。

Warfarin 治療的安全性和有效性, 可以經由提升檢驗室檢測的控制品質來改善。一些報告指出, 一般的照護監測下, 病患只有 33% 到 64% 的時間是在治療範圍內。在抗凝治療專科診所治療、能夠自我檢測和自我監測的病患、和使用電腦程式協助管理的病患, 在治療範圍內的時間會明顯的多很多(56% 到 93%)。自我檢測的病患出血事件比一般照護的病患少。

**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最低限, 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, 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, 而本品與肝素重疊 4 至 5 日, 直至以 PT/INR 測量達到治療反應。當本品達到理想的 PT/INR 值或凝血酵素原活性時, 可停用肝素。本品可提高 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試驗意義較低。

由於肝素會影響 PT/INR 值, 故同時接受肝素與 COFARIN 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授予肝素後 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。

室溫(15-30°C)下避光貯存, 置於包裝盒內至需用時方取用。

製造廠: 政德製藥股份有限公司

地址: 雲林縣大埤鄉嘉興村豐田路 2 號

電話: (05)5911101