

高警訊藥品-抗凝血劑用藥安全

國立臺灣大學醫學院附設醫院

藥劑部 臨床藥師

林欣儀 (Lin, Shin-Yi) 2019.10.01-2019.10.02

栓塞與出血的難題



台灣大塚製藥

可邁丁錠 (可化凝錠)

- 狹窄的藥物治療範圍
- 複雜而多元的影響因子



藥量不足
無法有效阻止血栓形成

藥量精準
預防血栓形成

用藥過量
將造成非預期性出血

慘痛的經驗

案例陳述

72歲女性
心房纖維顫動
心衰竭
Warfarin 2 mg

急性心衰竭入院
並用Cordarone改善
心律不整

INR:
OPD = 1.47
D1 = 2.12
D5 = 7.28* (血痰)



63歲男性
金屬瓣膜置換
Warfarin 5 mg

健康檢查發現高尿酸
與高膽固醇並開立
Euricon, Lipanthyl

1個月後
意識改變, 嘔吐就醫
INR > 10*
診斷為腦出血



臨床決策支持系統

藥品交互作用警示

您正開立： **Warfarin Sodium (1 Cofarin 1 mg/tab) 1tab PO HS Start on 08/27 23:00**

交互作用結果：Increase risk of bleeding
 處置方式：Monitor PT, INR and adjust wafarin dose
 機轉：displacement of warfarin from albumin-binding sites
 實證資料：Possible

交互作用品項：
 已確認的 Valproate Sodium (針 Depakine Inj 400 mg/vial)
 400mg IF Q12H Start on 08/27 21:00

立即停用左列品項

仍需併用請直接按 [繼續]

交互作用警示

已	擬	階段	藥名(含藥品資訊與健保規範)	劑量	途徑	頻率	天數	加St	自費	記帳別	開始日	時	
消	新增	一般	Warfarin Sodium (1 Cofarin 1 mg/tab)	tab	PO	HS	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	健	0827	23	註

※注意：有開方須知!

商品名	開方須知
1 Cofarin 1 mg/tab	(1)使用warfarin的病人，若同時有感染症或併用其他與warfarin有重大交互作用之藥品，為避免INR控制不佳，導致嚴重出血風險，建議每週監測INR值兩次。(2). Hold medication if INR > 3.0 (3).本品項為每顆1 MG,院內有兩種含量劑型,請再次確認所要開立的品項及劑量。(4).若病人同時開立兩種含量之Cofarin,請加強對病患說明正確的服用方法。(5) CYP2C9與VKORC1基因變異族群因藥品代謝能力較差,使用warfarin會增加出血風險,建議使用較低的起始劑量。

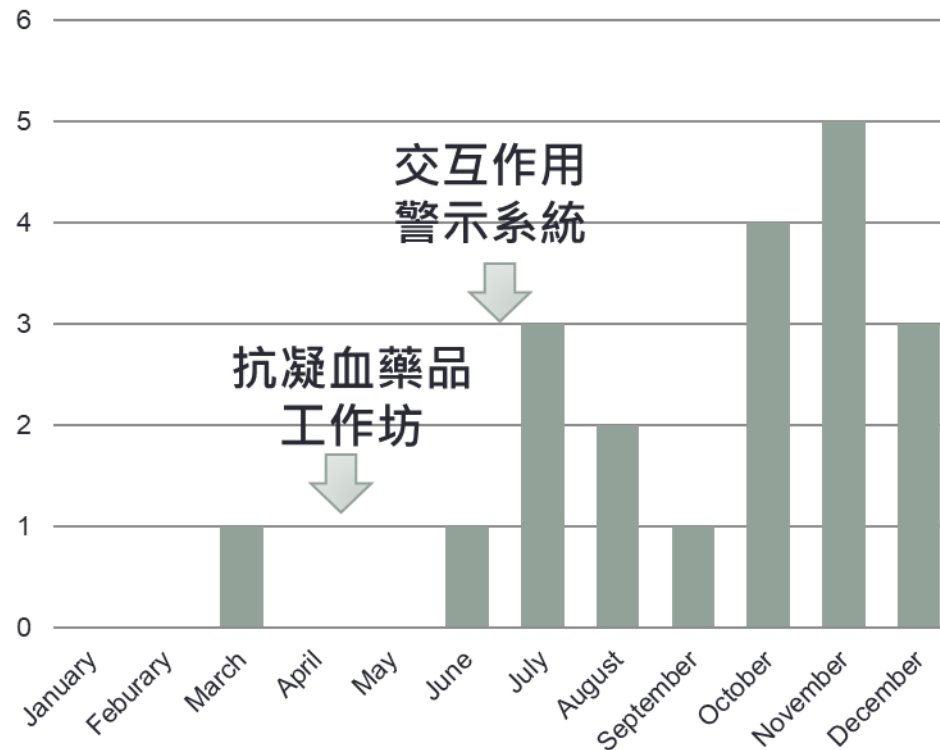
INR監測提醒

教育訓練



抗凝血門診工作坊

問題處方筆數



Benzbromarone + warfarin 交互作用

抗凝血藥品warfarin建議使用準則



國立臺灣大學醫學院附設醫院

文件名稱	抗凝血門診口服抗凝血藥品 warfarin 建議使用準則(standing order)			權責單位	藥劑部
文件編號	15620-2-000002	版次	1	修制訂日期	2013/04/08
				檢視日期	2013/04/08

102年04月08日第217次藥委會通過

- 國內外文獻回顧與比較
- 適應症、治療期間、建議INR目標值
- Warfarin建議起始劑量、維持劑量
- Warfarin建議劑量調整
- INR建議監測準則
- 藥品交互作用之處置

臺灣臨床藥學雜誌 第二十三卷 第三期 (2015年) 189-202頁
FORMOSA JOURNAL OF CLINICAL PHARMACY Vol. 23 No. 3(2015), pp. 189-202

原 著

Warfarin 在亞洲族群之治療目標準則

林欣儀¹ 陳以雯¹ 康皓程¹ 吳宜真¹ 朱蓁蓁¹ 林慧玲^{1,3} 沈麗娟^{1,3} 黃織芬^{1,3,*}

¹ 國立臺灣大學醫學院附設醫院藥劑部

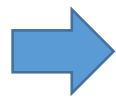
² 國立臺灣大學醫學院臨床藥學研究所

³ 國立臺灣大學藥學專業學院

抗凝血藥品諮詢門診的籌備



人員培訓



指尖INR檢測



諮詢空間



資訊系統

衛教資源

國立台灣大學醫學院
抗凝血藥品藥師諮詢門診 西址(醫
電話: (02)23123456 轉 6787

姓名: _____ 生日: _____ 病歷號: _____

如何服用 Coumadin(warf

分量	顏色	圖片	星期一	星期二	星期三
1 mg	桃紅				
5 mg	粉橘				

星期一 星期二 星期三

每日服用總劑量

下次藥師諮詢門診時間: _____
2012/06/12 藥劑師

一 Mon 二 Tue 三 Wed 四 Thu

臺大醫院 藥師諮詢門診 (02) 23123456轉67870

可邁丁錠
Coumadin®
Warfarin

抗凝血藥品用藥教育手冊
臺大醫院藥劑部 製作

  民國101年1月 第一版

蔬菜類

食物名稱	份量	維生素K含量 (微克)	等級
南瓜	半杯	2	低
玉蜀黍	半杯 (生食)	6	低
馬鈴薯	半杯 (生食)	12	低
青豆	半杯	16	低
番茄	1 粒 (中型)	23	低
蘆筍	半杯 (生食)	27	中
萵苣	1 杯 (生食)	62	中
包心菜	半杯 (生食)	67	中
青花椰菜	半杯	103	高
菠菜	1 杯 (生食)	144	高
芥藍	半杯 (生食)	151	高
花椰菜	1 杯 (生食)	191	高
雞豆	半杯 (乾品)	264	高
蕪菁菜	半杯 (煮熟)	490	高
芽甘藍	半杯 (煮熟)	620-2325	高

青花椰菜



菠菜

芥藍



雞豆



蕪菁菜



芽甘藍

流程再造與標準化

文件名稱	抗凝血門診作業流程	權責單位	藥劑部	頁碼/總頁數	1/8
文件編號	15620-3-000004	版次	5	修制訂日期	2014/08/19
				檢視日期	2014/08/19

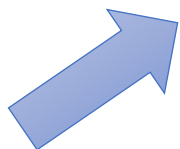
近期開始warfarin
長期用藥但INR不穩
高診次病人
INR不穩而就醫



No pain, no wait

抗凝血門診
藥療照護

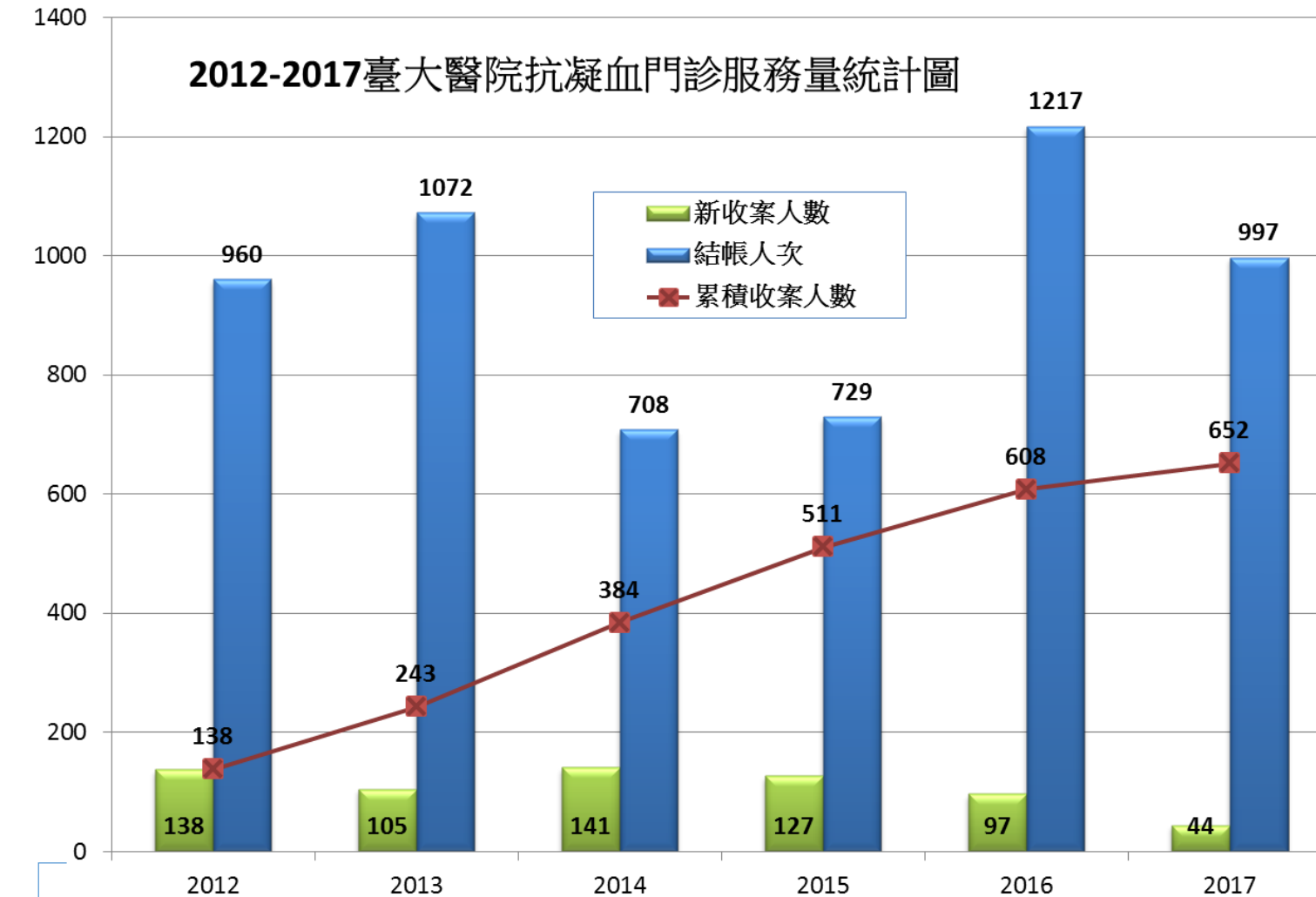
病歷紀錄
個案管理



INR疏於監測
病人被動就醫
錯失介入時機



穩定持續地增加服務量

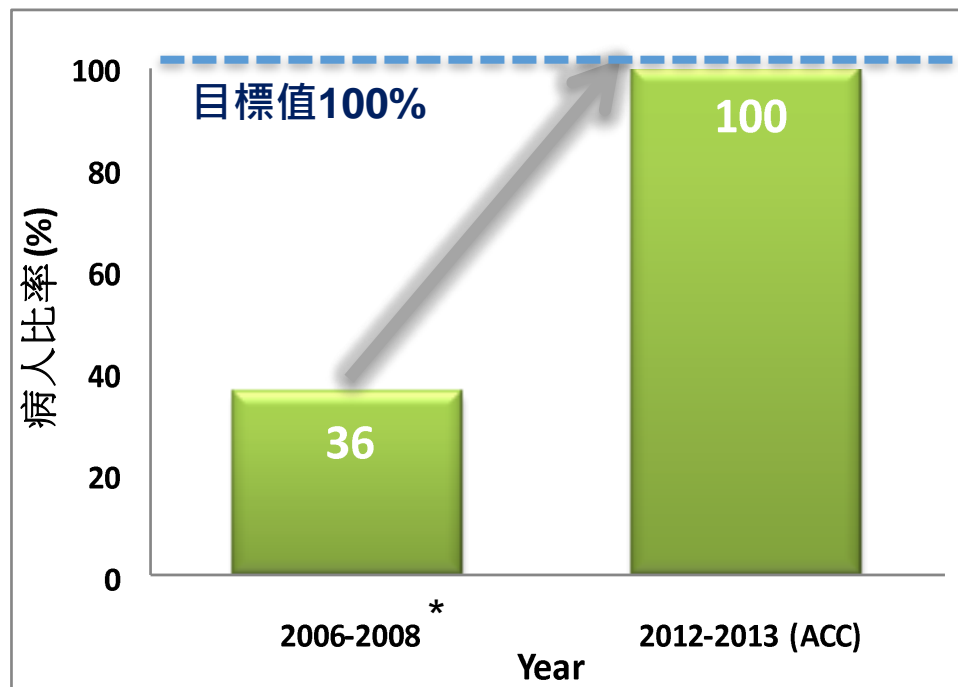


↑ 1st NOAC in formulary

病人接受規律性 INR 檢測比率

$$\text{目標達成率} = \left| \frac{\text{改善前}36 - \text{改善後}100}{\text{改善前}36 - \text{目標值}100} \right| \times 100\% = 100\%$$

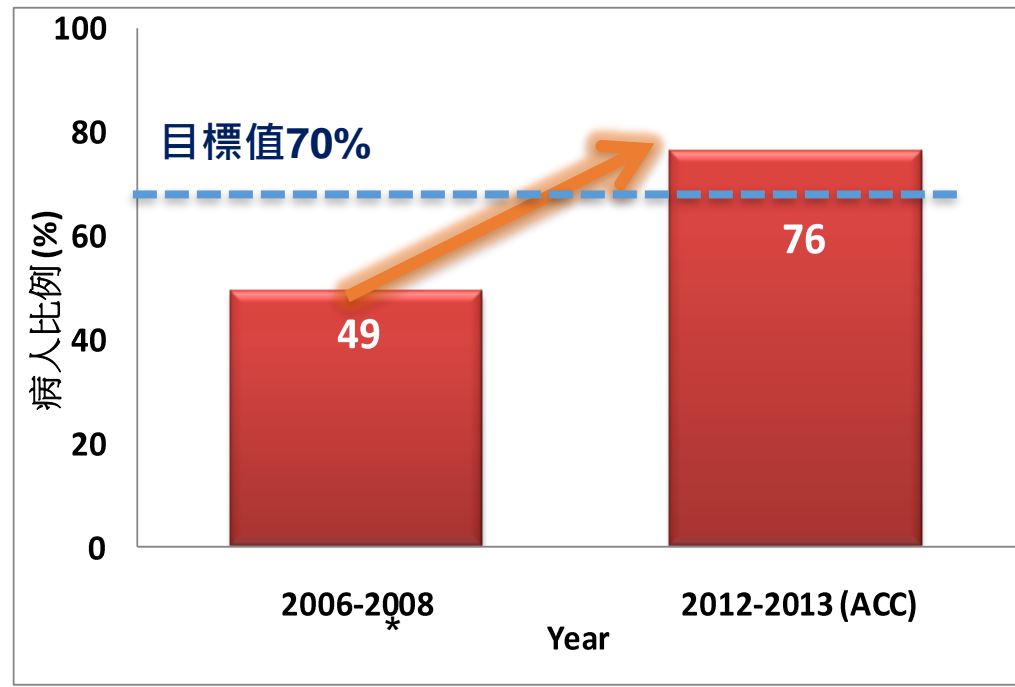
$$\text{進步率} = \left| \frac{\text{改善前}36 - \text{改善後}100}{\text{改善前}36} \right| \times 100\% = 178\%$$



病人達到 INR 目標值比率

$$\text{目標達成率} = \left| \frac{\text{改善前}49 - \text{改善後}76}{\text{改善前}49 - \text{目標值}70} \right| \times 100\% = 129\%$$

$$\text{進步率} = \left| \frac{\text{改善前}49 - \text{改善後}76}{\text{改善前}49} \right| \times 100\% = 55\%$$



* 臺大臨藥所碩士論文 (周等人)

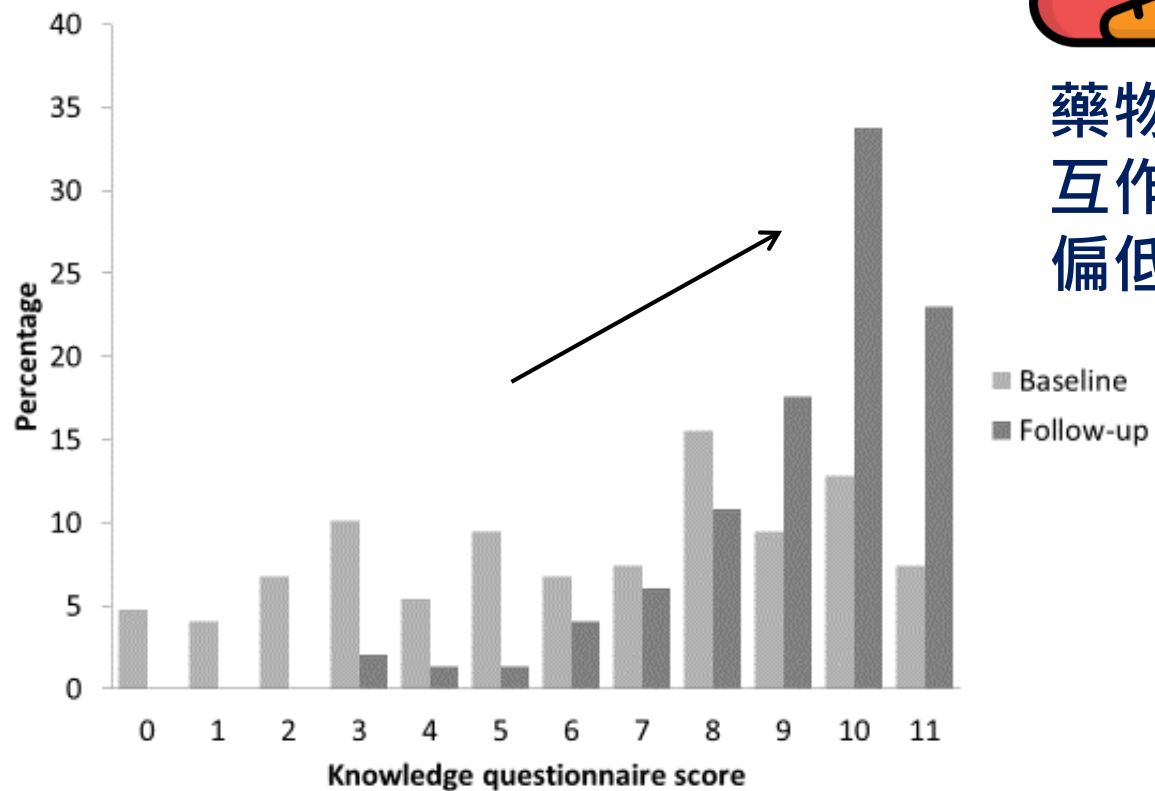
問卷評估(n=259)

疾病與warfarin認知程度

衛教前後問卷分數

6.3±3.2 → 9.2±1.8 (11)

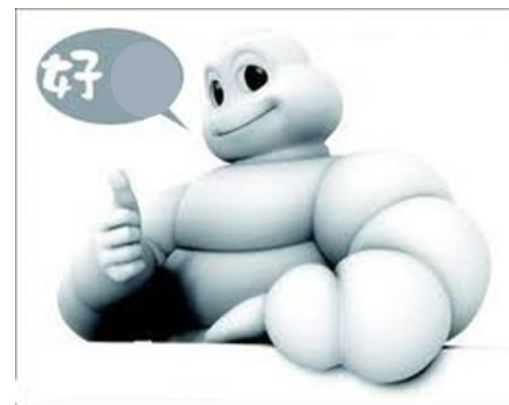
↑ 26.5%



藥物食物交互作用知識偏低

抗凝血門診滿意度

平均分數55.0±5.4 (60)



諮詢費用滿意度偏低

經濟效益



International Journal for Quality in Health Care, 2017, 29(6), 817–825
doi: 10.1093/intqhc/mzx109
Advance Access Publication Date: 22 August 2017
Article

Article

Cost-effectiveness of the pharmacist-assisted warfarin monitoring program at a Medical Center in Taiwan

**JEN-YU CHANG^{1,†}, CHI-CHUAN WANG^{2,3,†}, HAO-CHENG KANG²,
LI-JIUAN SHEN^{1,2,3}, and CHIH-FEN HUANG^{2,3}**

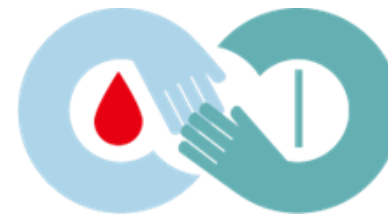
¹Graduate Institute of Clinical Pharmacy, College of Medicine, National Taiwan University, 33, Linsen S. Rd, Taipei 10050, Taiwan, ²Department of Pharmacy, National Taiwan University Hospital, 7, Chung-Shan S. Rd, Taipei 10002, Taiwan, and ³School of Pharmacy, College of Medicine, National Taiwan University, 33, Linsen S. Rd, Taipei 10050, Taiwan

Pharmacist-assisted warfarin monitoring (PAWM) versus usual care.

Average quality-adjusted life-years (QALYs) gained and cost increments per patient, and incremental cost-effectiveness ratios (ICERs).

The PAWM program resulted in an average of 0.13 QALYs gained and a cost increment of NT\$53 850 (US\$1683) per patient. **As the ICER (NT\$410 749 [US\$12 836]) was less than the gross domestic product per capita (NT\$631 142 [US\$19 723]), the PAWM was considered to be very cost-effective.**

抗凝圈:創新的服務模式 跨團隊的有效合作



台北市醫療安全品質提案
銀牌獎



醫療品質獎
主題類主題改善 銀獎

抗凝血劑的新時代



普栓達膠囊 (dabigatran)



拜瑞妥錠 (rivaroxaban)



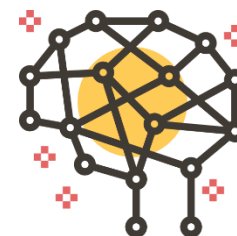
艾必克凝錠 (apixaban)



里先安錠 (edoxaban)



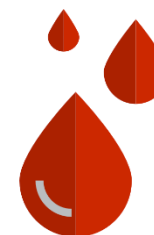
作用精準



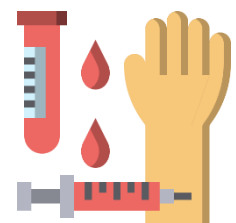
療效相當
(或更好)



固定劑量



較少出血
(或相當)



不需監測



較少藥物食物
交互作用



The perfect drug?





無懈可擊的抗凝藥物?

Original Article

Similar outcomes between vitamin K and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants associated intracerebral hemorrhage

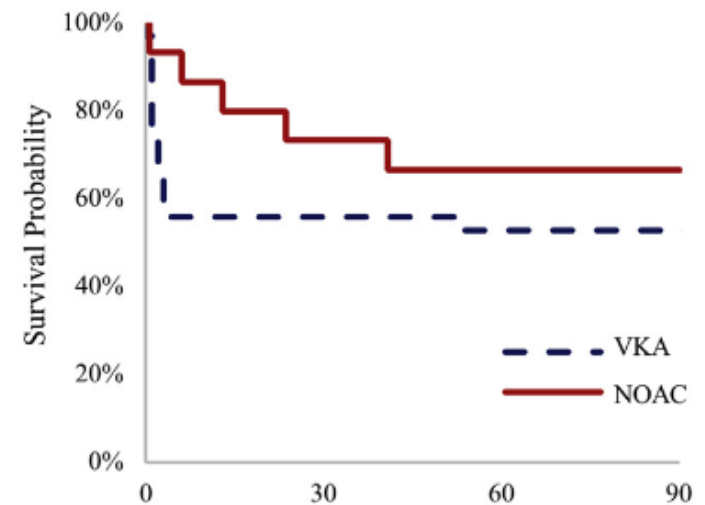
Szu-Ju Chen ^{a,b}, Shin-Joe Yeh ^a, Sung-Chun Tang ^a, Shin-Yi Lin ^c, Li-Kai Tsai ^{a,*}, Jiann-Shing Jeng ^a

NOAC (n=15):

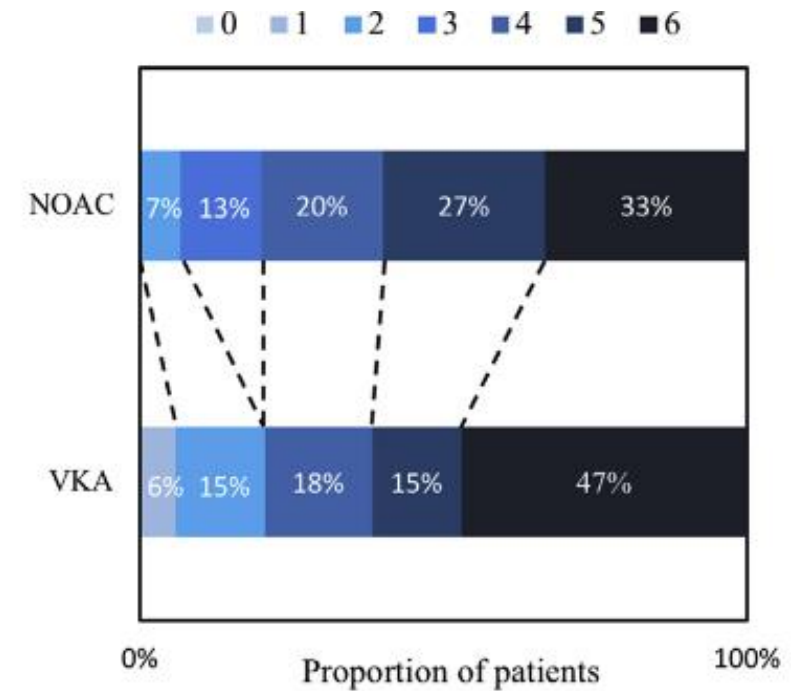
dabigatran2, rivaroxaban8, apixaban5

Warfarin (n=34)

Similar initial ICH volume

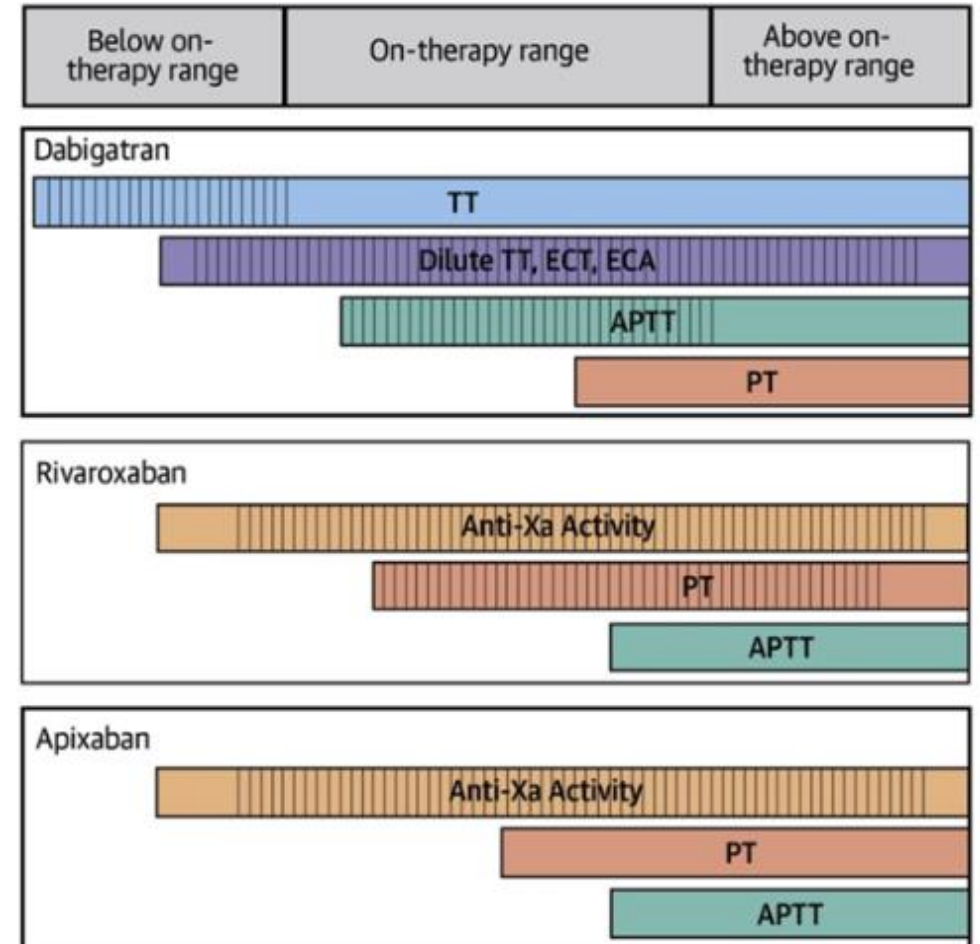
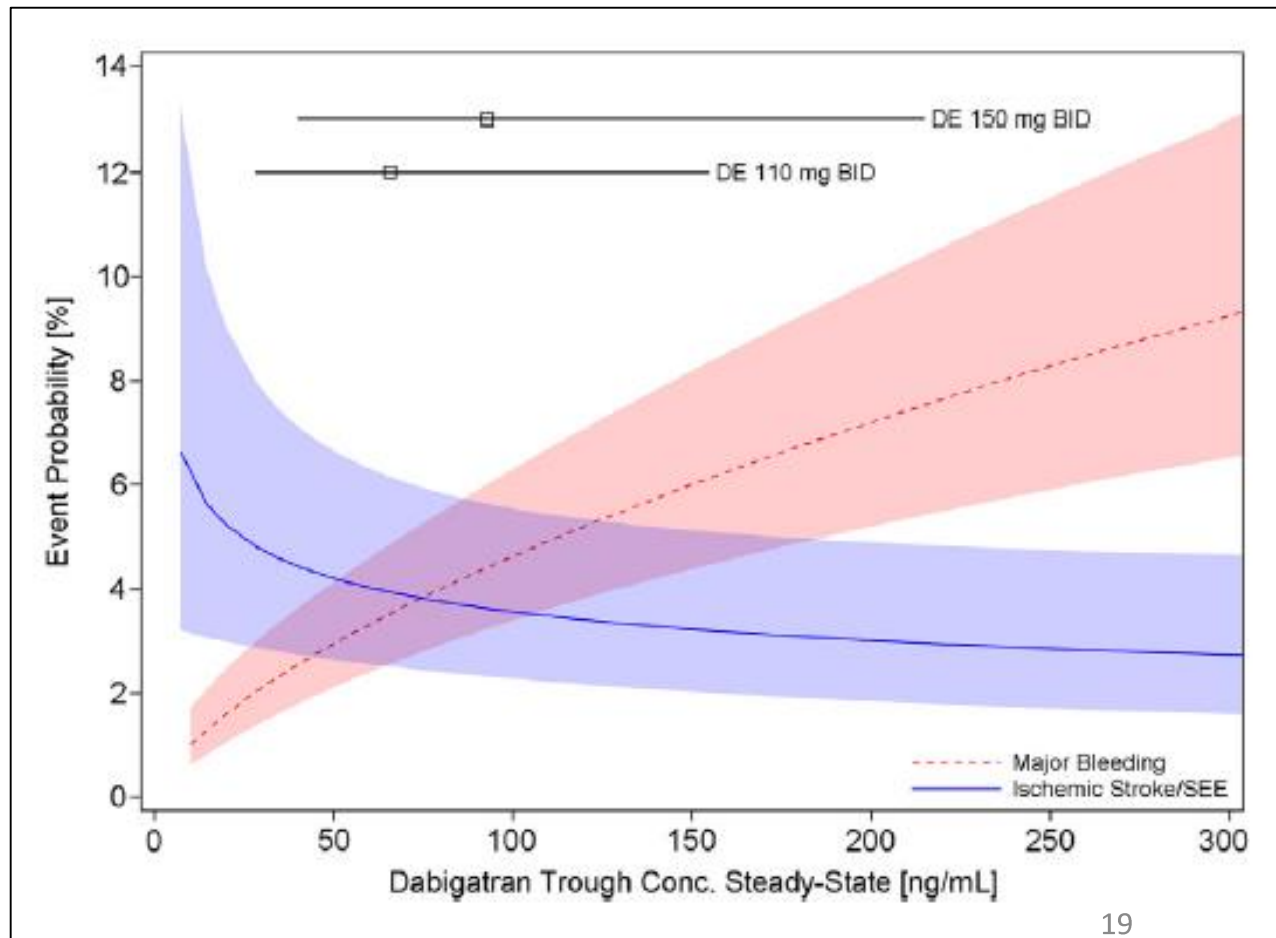


	Follow-up (days)			
Number at risk	0	30	60	90
NOAC	14	11	10	10
VKA	33	19	18	18



One size fits all?

No need to check or no way to check?





Dear doctor letter

臺大醫院藥事委員會用藥安全小組通知

2015年12月

僅提供近期3件在院內發生的藥品不良反應案例，敬供酌參。本小組希望下列資訊可以提高院內醫療人員的警覺，以預防更多類似的案例發生。

1. Apixaban related MCA aneurysmal subarachnoid hemorrhage/ICH

提醒醫師於開立apixaban時，應注意aneurysm rupture的副作用。

- (1) 根據上述案例與文獻報告，雖然apixaban未有證據指出會增加aneurysm rupture的風險，但會使嚴重程度增加。
- (2) 使用apixaban時，既使在正常的劑量下，若病人具有多項aneurysm的危險因子，包含高血壓、抽菸、家族史等，醫師可評估是否安排檢查排除aneurysm的可能性。

AF病人rivaroxaban一般建議劑量為 20 mg/day，並依腎功能調整劑量，當CrCl 15 ~ 50 mL/min時，建議劑量調整為15 mg/day。病人的CrCl為30 mL/min，劑量已調整為10 mg/day，仍引起出血不良反應。(審稿醫師：林提醒醫師注意rivaroxaban即使在建議劑量範圍中，仍需小心監測出血的風險。

開方系統

Edoxaban? Endoxan?

×	學名	商品名	常用劑量	單位	常用頻率	常用途徑	常用天數
選	Edoxaban	30 Lixiana F.C. 30 mg/tab		tab	QD	PO	
選	Edoxaban	Lixiana F.C. 60 mg/tab		tab	QD	PO	
選	Edoxaban	<試> Lixiana-201806033MIPB 60 mg/tab		tab	QD	PO	

藥名：

選	Cyclophosphamide	免疫 Endoxan 50 mg/tab		tab	QDPC	PO	
---	------------------	----------------------	--	-----	------	----	--

第241次藥委會決議比照 Lixiana 60 mgq 設定開方權限，包括心臟內外科、小兒心臟科、神經內外科、復健科、血液科、老醫部、創傷醫學部、家庭醫學部、胸腔內科、急診醫學部、腫瘤醫學部、免疫風濕過敏科等，限總醫師以上之特定醫師。不符合健保給付的適應症，則由病人自費使用。

健保給付規範

×	學名	商品名	常用劑量	單位	常用頻率	常用途徑	常用天數
選	Edoxaban	30 Lixiana F.C. 30 mg/tab		tab	QD	PO	
選	Edoxaban	Lixiana F.C. 60 mg/tab		tab	QD	PO	
選	Edoxaban	<試> Lixiana-201806033MIPB 60 mg/tab		tab	QD	PO	

藥名：

健保規定限用於：**(1)非瓣膜性心房纖維顫動病患，限每日1次，每次1粒，另請務必確認是否具有健保規定之下列排除標準：**
1.病人曾有嚴重心臟瓣膜疾病。2. 14天內發生中風。3.收案前的6個月內發生嚴重中風。4.有增加出血風險的情況。5.肌酸酐清除率小15 mL/min，或大於95 mL/min。6.活動性肝病和懷孕。以免遭健保核刪。
(2)治療深部靜脈血栓與肺栓塞，須經影像學或血管超音波檢查診斷，注意：接受至少5日非經腸道抗凝血劑注射治療後，開始每日1次，每次限1顆，每6個月評估一次。
 請輸入符合規定之用藥原因：

- (1)【非瓣膜性心房纖維顫動病患】曾發生中風或全身性栓塞，且不具健保規定之排除標準。
- (2)【非瓣膜性心房纖維顫動病患】左心室射出分率小於40%，且不具健保規定之排除標準。
- (3)【非瓣膜性心房纖維顫動病患】有症狀之心臟衰竭：收案前依紐約心臟協會衰竭功能分級為第二級或以上，且不具健保規定之排除標準。
- (4)【非瓣膜性心房纖維顫動病患】年齡75歲(含)以上，且不具健保規定之排除標準。
- (5)【非瓣膜性心房纖維顫動病患】年齡介於65歲至74歲且合併有糖尿病、高血壓或冠狀動脈疾病，並且不具健保規定之排除標準。
- (6)【深部靜脈血栓症(DVT)與肺栓塞】須經影像學或血管超音波檢查診斷。
- (7) 不符合健保規範，同意自費使用。

藥物引起自發性腦出血的處置



國立臺灣大學醫學院附設醫院

文件名稱	抗凝血/血小板藥品相關之腦出血治療建議	權責單位	藥劑部	頁碼/ 總頁數	1/5
文件編號	15600-3-000005	版次	1	修制訂日期	2019/4/25
				檢視日期	2019/4/25

108年4月25日第243次藥事委員會通過

一、目的：

國立臺灣大學醫學院附設醫院（以下簡稱本院）為針對抗凝血/血小板藥品相關之腦出血，及時給予適切治療，特制定抗凝血/血小板藥品相關之腦出血治療建議。

二、範圍：

本院所有抗凝血/血小板藥品相關之腦出血病人。

- 抗凝血劑
 - 口服、注射
- 抗血小板劑
- 血栓溶解劑



...半、磨粉。

...用一次。

...睡前或每日的固定時間服用。

...生素 K 的合成。

...K 含量高的食物如深綠色蔬菜、動物內臟
固定的量。

...是供醫師您的其他用藥。

...期監測國際標準化凝血酶原時間比，
international normalized ratio, INR，做為調整劑
量。

...可能需要停用可邁丁錠，請主動詢問您的
如何處理。

...生素 K 以拮抗可邁丁錠的抗凝血作用。

...行瓣膜置換。

...瓣膜性心臟病。

...能或管灌飲食病人。

...醫丁期間 INR 控制穩定。

...合可邁丁錠須遵守的飲食計畫。

...RADAXA(dabigatran) 中文仿單

...瀋百靈佳服格翰 PRDAXA Guidebook

...英格蘭雜誌 (New England Journal of Medicine)

...09 年出版，第 361 冊，頁 1139-51

12 可邁丁錠與普栓達膠囊的比較

台大醫院抗凝血門診

拜
瑞
妥
膜
衣
錠

Xarelto®



11 可邁丁錠與拜瑞妥膜衣錠的比較

拜瑞妥膜衣錠與可邁丁錠皆可有效預防中風、全身性
栓塞以及治療靜脈血栓 (包含深層靜脈血栓以及肺栓
塞)，也同樣有出血的風險，若您曾有腸胃道潰瘍而出
血的病史請主動告知您的醫師，醫師會依照您的狀
況選擇最適合的藥品。

	拜瑞妥膜衣錠	可邁丁錠
是否可以剝半使用	★可以剝半、磨粉。 ★管灌飲食：磨碎後與 50 毫升白開水混和 均勻後服用。混和後 4 個小時內用完。	★可以剝半、磨粉。
如何服藥	★每天一至兩次。	★通常每天一次。
何時服藥	★10 毫克：飯後或空腹服用。 ★15 毫克與 20 毫克：建議於晚餐飯後服用。	★建議於睡前或每日的固定時間服用。
如何發揮作用	★直接抑制凝血因子 Xa。	★干擾維生素 K 的合成。
與食物的交互作用	★與食物的交互作用較少。	★維生素 K 含量高的食物如深綠色蔬菜、動物內 臟需食用固定的量。
與藥物、中草藥與健康食品的交互作用	★較少。 ★須主動提供醫師您的其他用藥。	★較多。 ★須主動提供醫師您的其他用藥。
是否須定期抽血監測	★不需要。☺	★需要定期監測國際標準化凝血酶原時間比， international normalized ratio, INR，做為調整 劑量的依據。
手術前是否需停藥	★手術前可能需要停用拜瑞妥膜衣錠，請主 動詢問您的醫師該如何處理。	★手術前可能需要停用可邁丁錠，請主動詢問您的 醫師該如何處理。
藥物過量如何處理	★停藥。 ★臨床支持療法 (如輸血)	★給予維生素 K 以拮抗可邁丁錠的抗凝血作用。
適用族群	★不會忘記吃藥 ★沒有嚴重的腎功能異常 ★沒有嚴重的肝功能異常 ★不曾進行瓣膜置換 ★沒有嚴重的瓣膜性心臟病	★服用可邁丁錠期間 INR 控制穩定 ★可以配合可邁丁錠需遵守的飲食計畫 ★曾經進行瓣膜置換 ★嚴重的瓣膜性心臟病

註：拜瑞妥膜衣錠不需定期追蹤抗凝血效果。特殊情況可透過
檢查凝血酶原時間 (prothrombin time, PT) 評估藥物
對於凝血功能影響。目前沒有一般常規的實驗室檢查

參考資料 XARELTO(rivaroxaban) 中文仿單。
新英格蘭雜誌 (New England Journal of Medicine)
2011 年出版，第 363 冊，頁 993-1000

衛教單張

9 手術及就醫的注意事項

- ★當您就醫時，請讓所有照顧您的醫療人員知道您正在服用拜瑞妥膜衣錠。
- ★在計劃進行手術、拔牙或侵入性檢查 (如胃鏡與大腸鏡) 前，請主動告知醫師及牙醫師您正在使用拜瑞妥膜衣錠。
- ★某些出血風險較高的手術，手術前可能需停用拜瑞妥膜衣錠，手術後再開始服用。請主動詢問您的醫師該如何處理，不可以在未經醫師同意下自行停藥。



10 服用拜瑞妥膜衣錠治療期間導致嚴重出血時，有甚麼治療方式

- ★拜瑞妥膜衣錠作用時間短，通常立即停藥就有緩和效果。腎功能異常、肝功能異常或年紀較大的病人，需要更久的時間才能夠將拜瑞妥膜衣錠排除。
- ★臨床支持性療法，如輸血、手術止血。



濃度檢測



Factors affecting serum concentration of dabigatran in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation

Shin-Yi Lin ^{a,b}, Sung-Chun Tang ^{c,*}, Ching-Hua Kuo ^b,
Li-Kai Tsai ^c, Shin-Joe Yeh ^c, Li-Jiuan Shen ^{b,d},
Jiann-Shing Jeng ^c

Trough concentration was **higher** in patients aged ≥ 75 years, body weight ≤ 60 kg, CrCL ≤ 50 mL/min, CHA₂DS₂-VASc score > 3 points, and HAS-BLED score ≥ 3 points.

Drug adherence was the only independent factor associated with low trough concentration

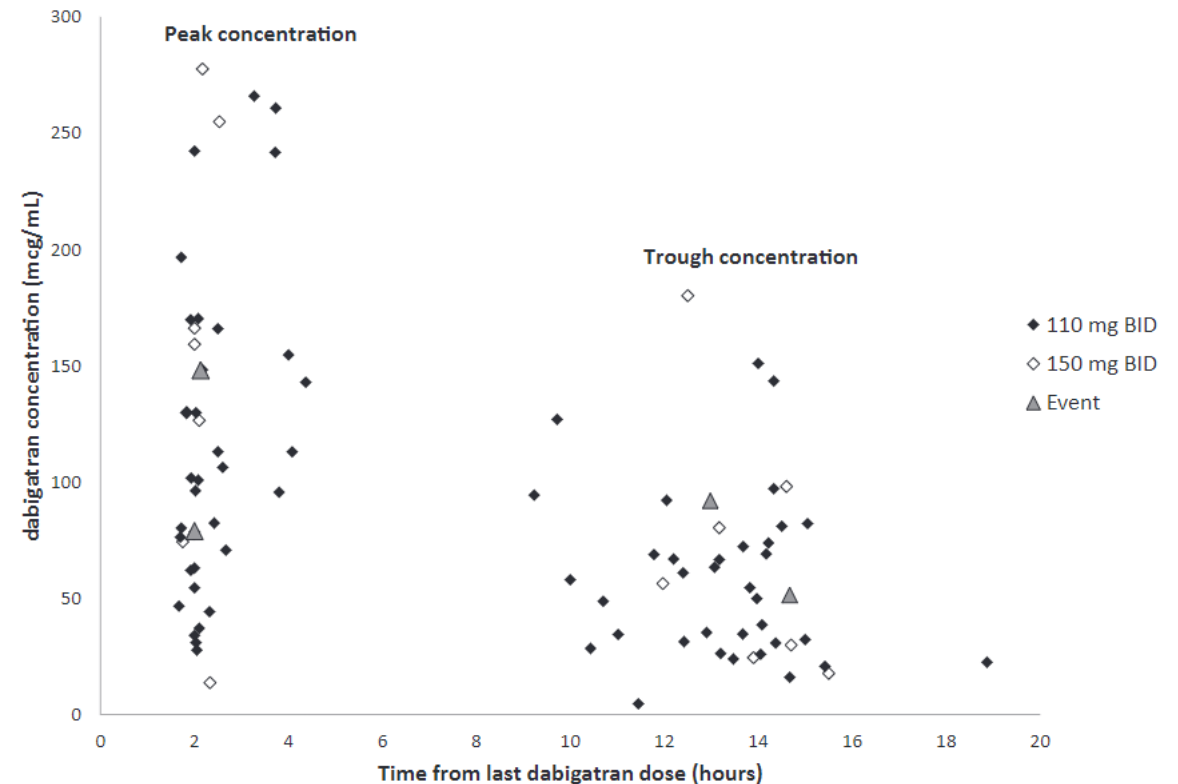
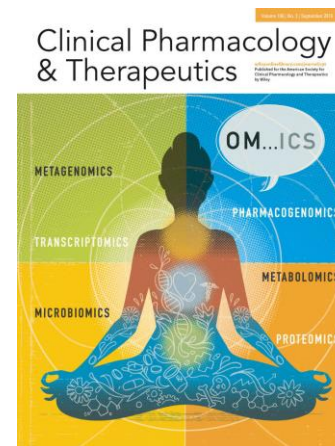


Figure 1 The distribution for plasma trough and peak dabigatran concentrations.

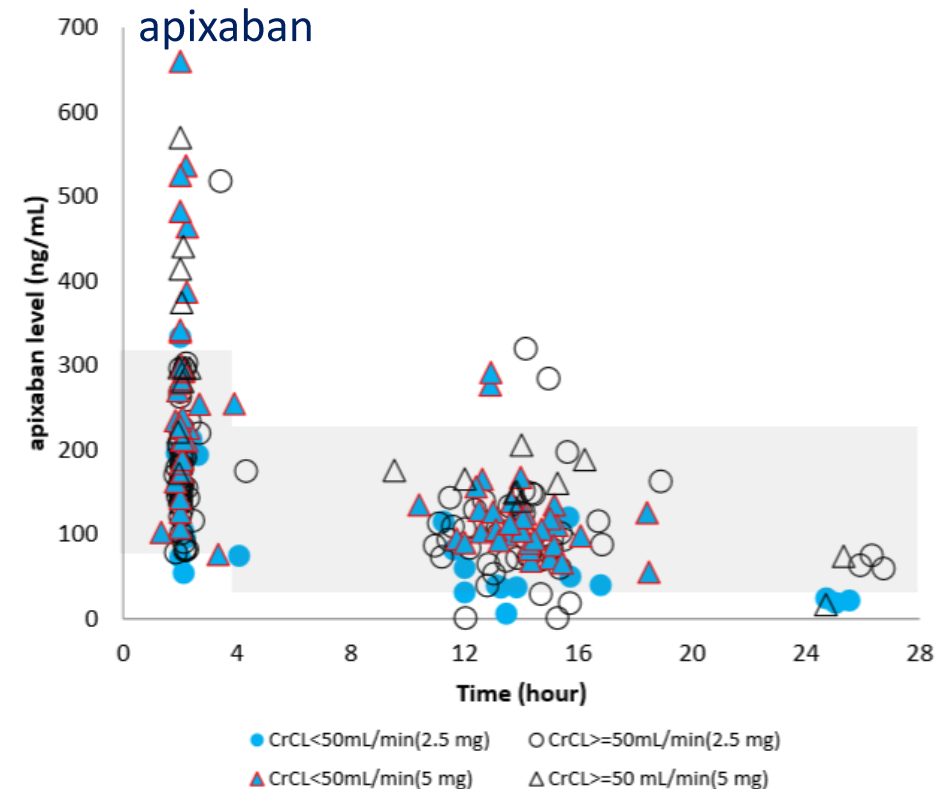
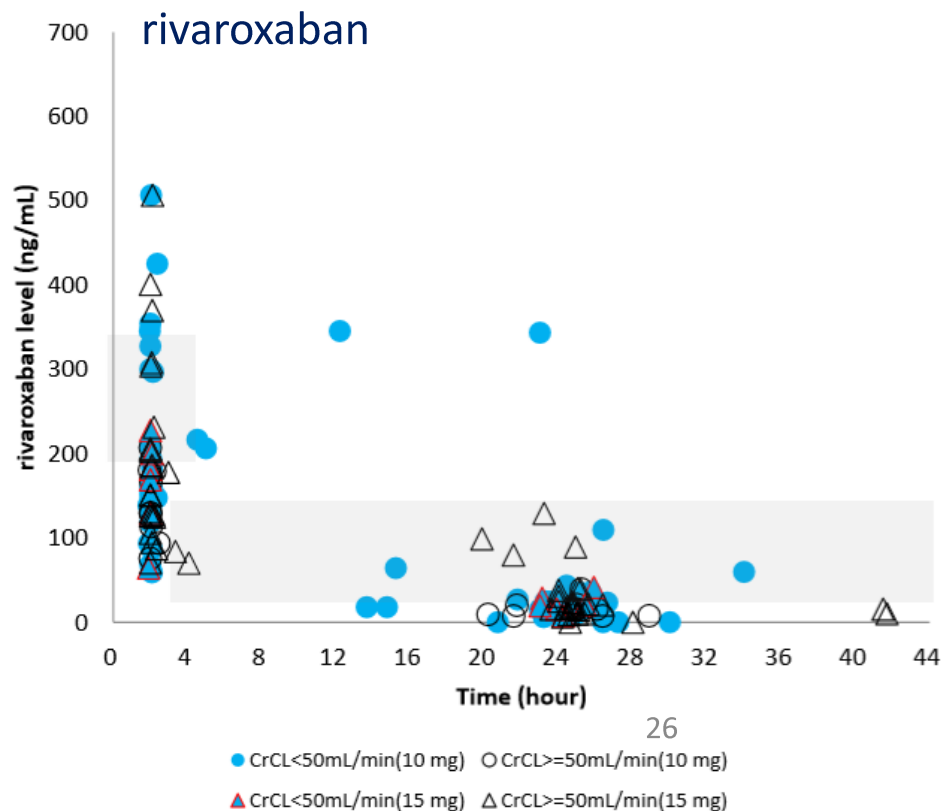
濃度檢測

Real World Rivaroxaban and Apixaban Levels in Asian Patients with Atrial Fibrillation

Shin-Yi Lin, Ching-Hua Kuo, Shin-Joe Yeh, Li-Kai Tsai, Yen-Bin Liu, Chih-Fen Huang, Sung-Chun Tang ✉, Jiann-Shing Jeng

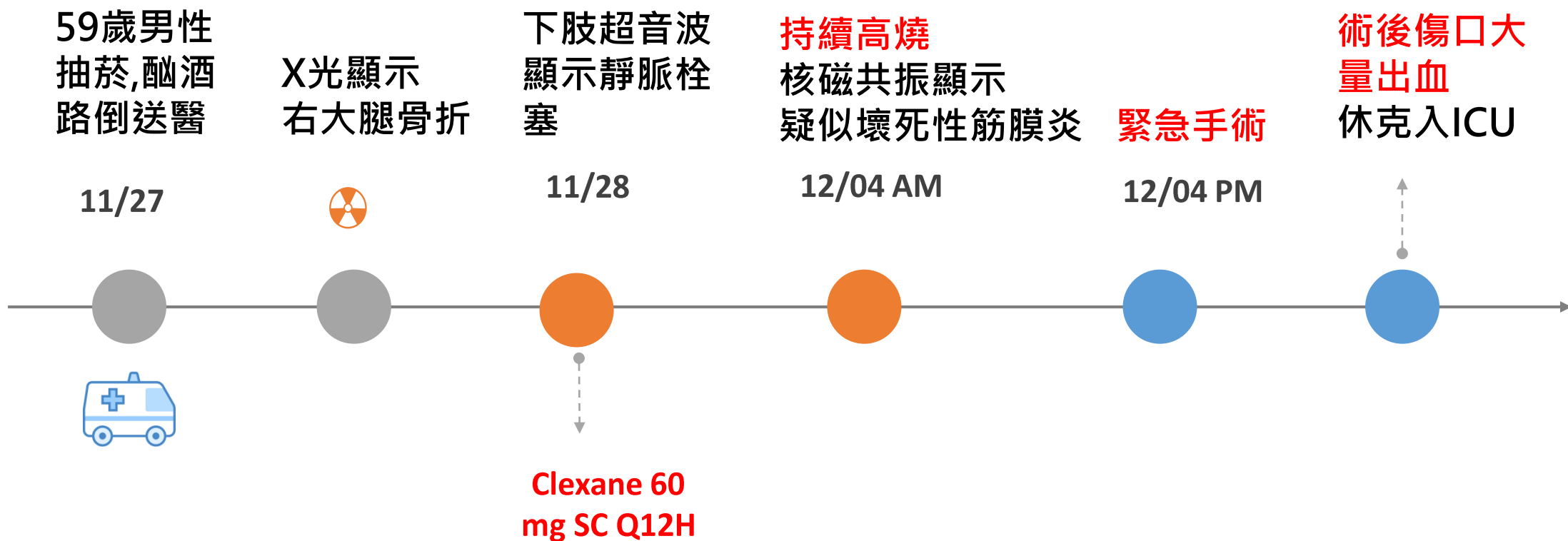


Asian patients taking rivaroxaban are more likely to have out-of-expected drug levels than those taking apixaban.





手術與檢查



院內診療指引的建立



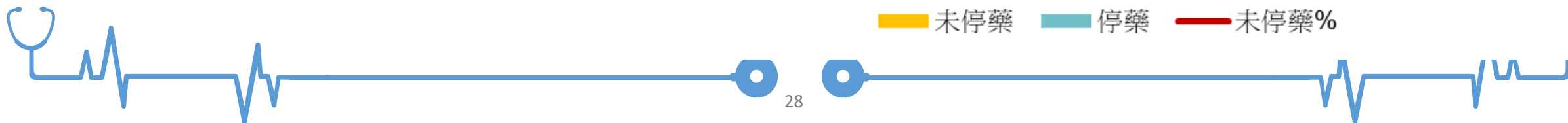
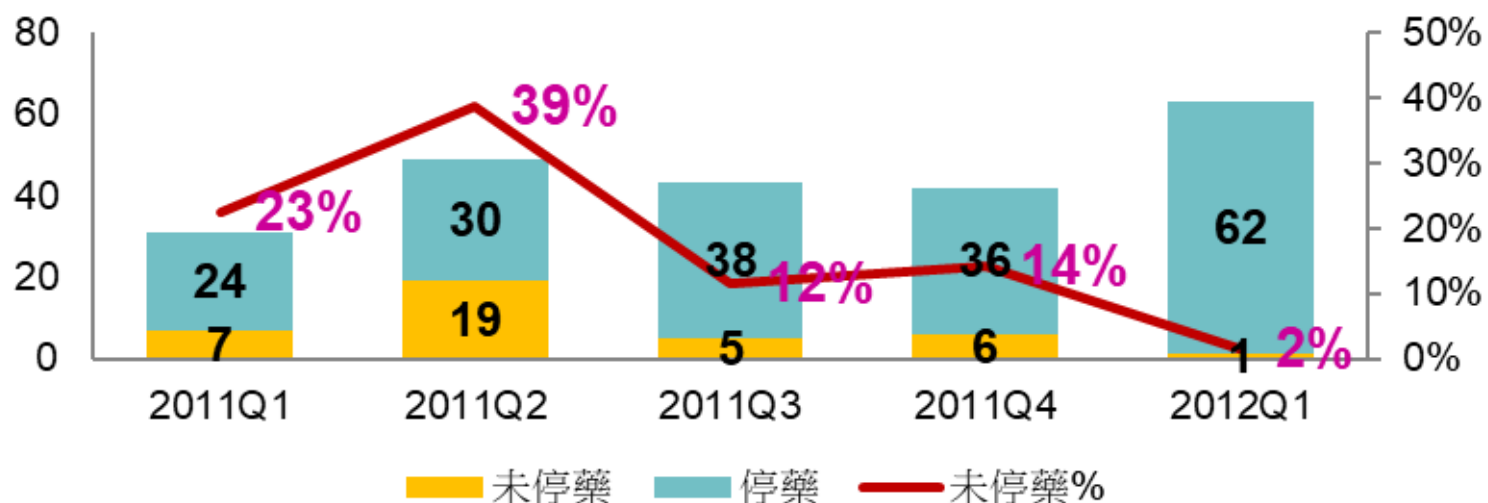
國立臺灣大學醫學院附設醫院

文件名稱	進行常規手術病人使用抗凝血劑之建議(急診、緊急手術不在此限)		權責單位	藥劑部	頁碼/總頁數	1/6
文件編號	15650-2-000022	版次	4	修制訂日期	2018/01/25	
				檢視日期	2019/02/27	

100年10月27日第211次藥事委員會通過
 101年1月12日第212次藥事委員會修正通過
 105年5月21日第227次藥事委員會修正通過
 107年1月25日第238次藥事委員會修正通過

第一版於2012.01.03發佈

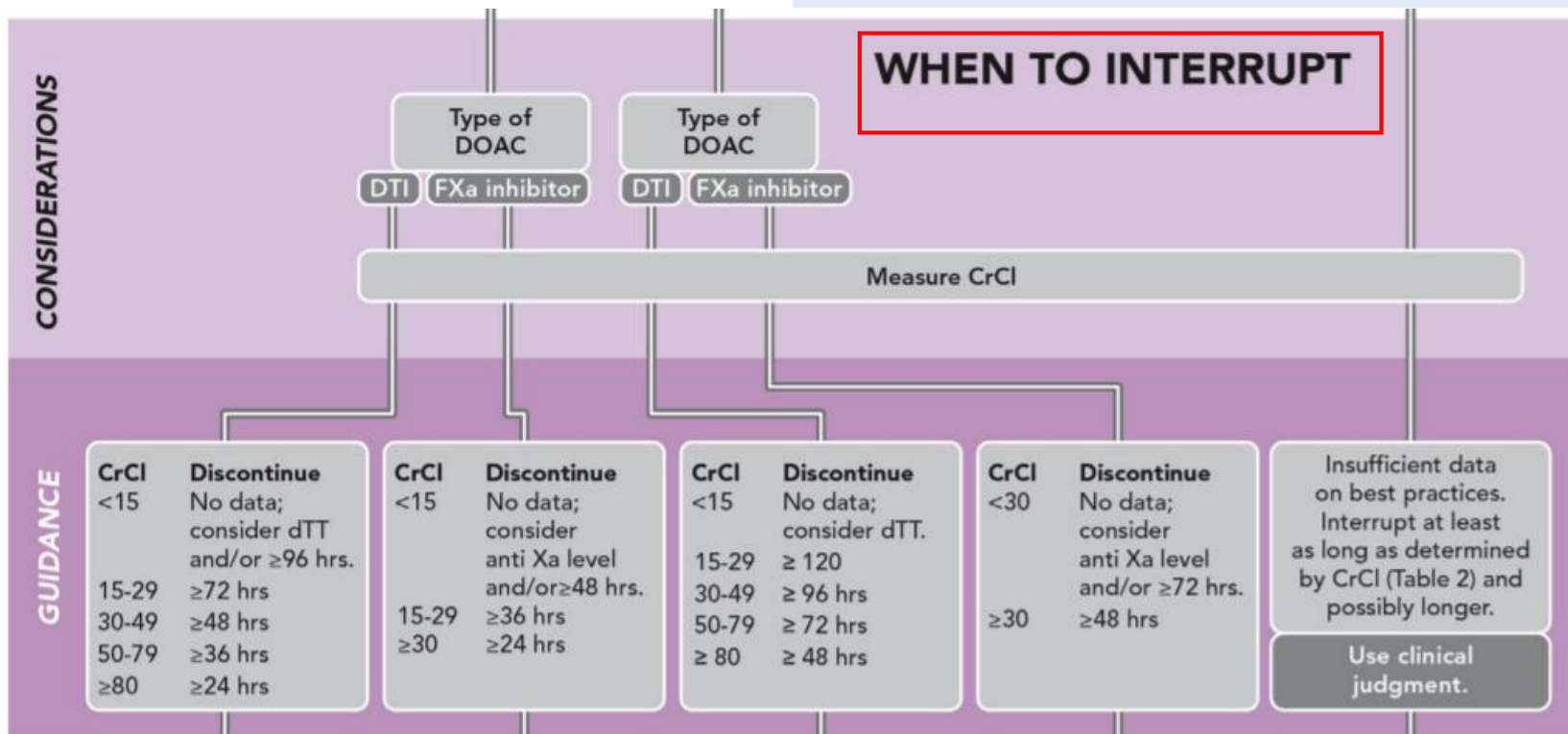
電子處方集設立連結



2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation

NOAC?

I. 是否需停藥：
手術出血風險
VS
停藥栓塞風險



II. 停藥的時機與腎功能的好壞有關 (CrCL)

CrCl — creatinine clearance
DTI — direct thrombin inhibitor (dabigatran)
dTT — dilute thrombin time assay
DOAC — direct oral anticoagulant

FXa inhibitor — Factor Xa inhibitor (apixaban, edoxaban, rivaroxaban)
ICH — intracranial hemorrhage
INR — international normalized ratio
VKA — vitamin K antagonist

PARENTERAL BRIDGING NOT INDICATED FOR DOACS.
Perform the procedure and continue to "How to Restart."



持續更新

Warfarin

NOAC

注射型抗凝劑 (heparin, LMWH)

文件名稱	進行常規手術病人使用抗凝血劑之建議(急診、緊急手術不在此限)		權責單位	藥劑部	頁碼/ 總頁數	1/6
文件編號	15650-2-000022	版次	4	修制訂日期	2018/01/25	
				檢視日期	2019/02/27	

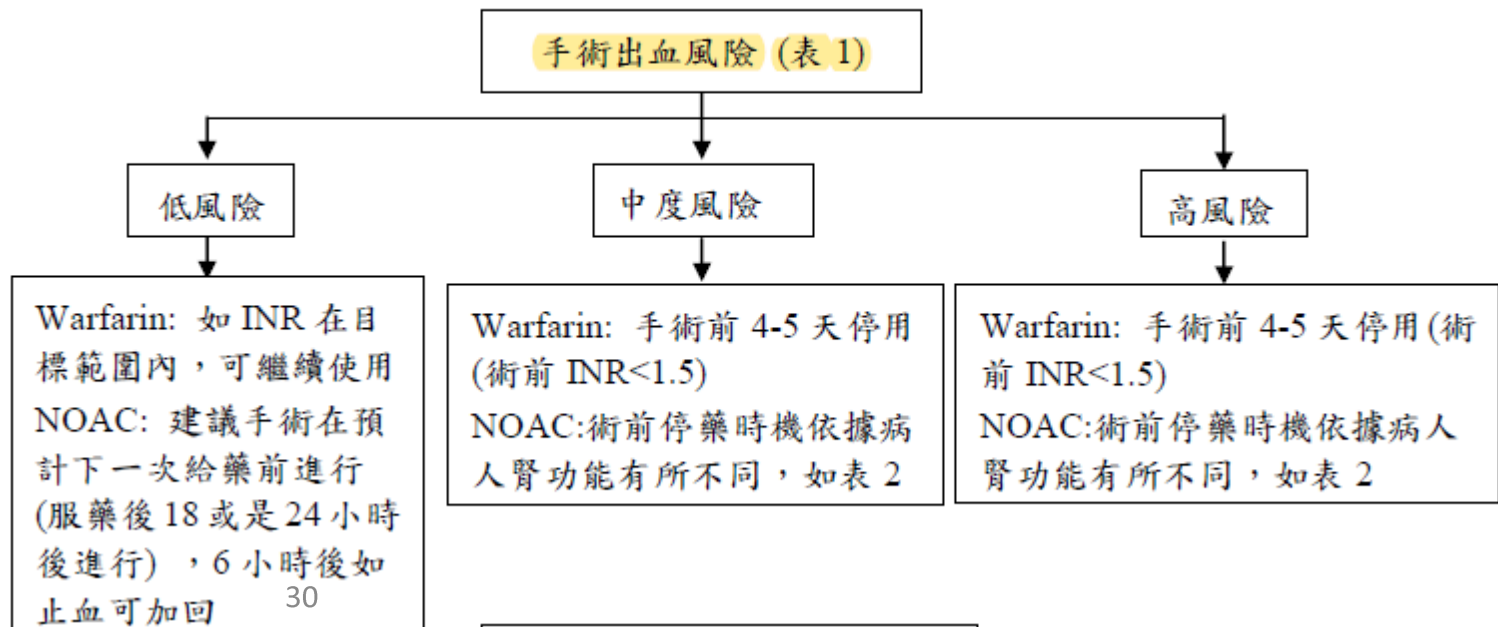
100年10月27日第211次藥事委員會通過

101年1月12日第212次藥事委員會修正通過

105年5月21日第227次藥事委員會修正通過

107年1月25日第238次藥事委員會修正通過

一、長期使用口服抗凝血劑(Oral anticoagulant, 包含 warfarin 以及新型口服抗凝血劑 novel oral anticoagulant, NOAC)病人之用藥建議¹⁻⁸





謝謝聆聽!