臺北榮總藥訊
Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發 行 人：李發耀　出版：臺北榮民總醫院藥學部　中華民國82年3月創刊
副發行人：陳威明　地址：臺北市石牌路2段201號　電話：02-2875-7289
主　　編：張豫立　網址：https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421
編　　輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千瀅、李婉詩、朱佩欣

109年11月
第 30 卷 第 11 期

版權所有
翻印必究

消息報導
News Watch

系統化抗血栓藥品警示功能

翁如潔、王斯郁、張豫立

規律使用抗血栓藥品病人預定接受侵入性診療前需審慎評估停藥策略，以避免因停藥時間太短發生出血或停藥時間過長發生如中風、支架內再栓塞等事件。自108年7月1日起，本院門診待床輸入及住院手術排程系統已建置病人使用抗血栓藥品提示，逐筆列出本院90天內開立之抗血栓藥品處方。為加強該提示效能，藥學部著手優化警示功能，期待能提供臨床更實用精準資訊，主要優化處說明如下：

一、提升藥品檢核率

抗血栓藥品分抗凝血劑與抗血小板藥品，抗凝血劑包括vitamin K antagonist (如warfarin)、direct thrombin inhibitor (如dabigatran)、factor Xa inhibitor (如apixaban、edoxaban、rivaroxaban)、heparin與low molecular weight heparin (LMWH，如enoxaparin)；抗血小板藥品包括salicylate acid (如aspirin)、P2Y12 inhibitor或antagonist (如clopidoprel、ticagrelor、prasugrel、ticlopidine等)、phosphodiesterase-3 enzyme inhibitor (如cilostazol)、glycoprotein IIb/IIIa inhibitor (如tirofiban) 等。為完整收錄用藥檢核清單，本功能納入所有具國內藥品許可證之藥品，惟為免過度無效警示干擾，經評估並與臨床部科討論後排除heparin與tirofiban，理由如下：(1) heparin半衰期短，需使用輸液幫浦才能維持療效，且常用於維持管路暢通；(2) tirofiban限於高風險急性心肌梗塞單次使用；(3) 口服品項檢核區間回溯90天，考量LMWH藥效短暫，enoxaparin回溯14天。為提升藥品檢核率，此次優化將健保雲端藥歷納入檢核範圍並優化查核邏輯：院內檢核門診、住院、急診用藥並整合同成份品項僅顯示最新開立處方日；院外查核健保VPN與院

- 若病人近期持有抗血栓藥品且入院接受侵入性診療，請指示病人停藥方法。 指導單　參考資料
- 停藥建議僅供參考，請務必權衡病人與侵入性診療之出血風險、停藥產生血栓風險、藥品特性與病人因素 (腎功能、服藥順從性)，審慎評估停藥方法
- 整體出血風險輕微者可考慮不停藥。
- 下列用藥原因，請照會處方開立醫師：心肌梗塞後12個月內、冠狀動脈植入支架後6個月內、中風後3個月內、深部靜脈栓塞後1個月內、頸頸部動脈支架。

日期	科別來源	藥名	建議停藥區間	劑量	單位	頻次	天數	途徑
2020/9/25	CV	Plavix FC tab 75 mg	高出血風險5或7天	1	TAB	QD		NGT
2020/9/25	CV	Ropal * tab 100 mg	高出血風險7-10天	1	TAB	QDCC		NGT
2020/7/30	關渡醫院	Pletaal Tab. 50 ...	高出血風險2-3天			QDAC	28	

圖1、門診待床輸入之抗血栓藥品警示畫面

抗血栓藥品於侵入性檢查或手術前停藥建議

_____先生/女士您好，經醫師評估建議您的停藥計畫如下：

1. 您正在使用的抗血栓藥品：
☐ 艾必克凝 (Eliquis®)　☐ 普栓達 (Pradaxa®)
☐ 里先安 (Lixiana®)　☐ 拜瑞妥 (Xarelto®)

2. 請遵循停藥醫囑：
☐ 無需停藥
☐ 上打叉為停藥日，該期間請暫停服藥

手術/檢查日期

前4日 > 前3日 > 前2日 > 前1日 > 手術/檢查日

1. 您正在使用的抗血栓藥品：
☐ 歐服寧/可化凝 (Warfarin)
☐ 保栓通 (Plavix®)　☐ 百無凝 (Brilinta®)
☐ 抑凝安 (Efient®)　☐ 普達/普益達 (Cilostazol)
☐ 安心平/伯基/阿斯匹林 (Aspirin)
☐其他_____

2. 請遵循停藥醫囑：
☐ 無需停藥
☐ 上打叉為停藥日，該期間請暫停服藥

手術/檢查日期

前7日 > 前6日 > 前5日 > 前4日 > 前3日 > 前2日 > 前1日 > 手術/檢查日

• 請配合停藥醫囑：停藥時間太短可能發生出血，過長可能中風或栓塞。
• 停藥期間若出現中風、栓塞或心肌梗塞等不適症狀，請儘速至急診就醫。
• 侵入性檢查或手術結束後，請依指示恢復使用抗血栓藥品。

滿意度調查

醫師簽章

臺北榮民總醫院 預祝您檢查/手術順利、平安健康

2020.09.24 v3版

圖2、圖示化停藥指導單

內整合後，於門診之科別來源欄位顯示開立來源，於住院顯示於雲端藥歷項下。若院外查核顯示「無資料或查無抗血栓藥品，請查詢健保VPN或與病人再次確認」，可能為病人未簽署雲端藥歷同意書、資料上傳空窗期或非預約掛號而未能先行下載比對，請醫師直接以病人健保卡至健保VPN網頁查詢。

二、新增停藥建議與停藥評估注意事項

以實證手法進行文獻搜尋與評讀，整合2016年中華民國心臟學會、2017年美國心臟學會與亞太心律醫學會、2018年歐洲心律學會與日本消化道內視鏡學會等多國最新治療指引、Lexicomp藥品資料庫、仿單等資料擬定抗血栓藥品之停藥天數建議區間。依術式出血風險及藥品特性考量停藥區間，直接口服抗凝血劑(dabigatran、apixaban、edoxaban與rivaroxaban)需另評估病人腎功能；warfarin則需以近期INR值進行評估。初稿於109年8月19日經醫品中心下設之用藥安全評估小組審查會議徵詢專家意見，會後依會議決議再會辦心臟內科、心臟外科、神經內科、神經外科、放射線部與麻醉部，確認評估停藥重要考量並列出高栓塞風險族群，輔助侵入性診療端醫師評估停藥方法與是否再會診原處方醫師，警示畫面如圖1。

三、新增圖示化停藥指導單

為加強病人遵循停藥指示，現階段於警示畫面提供圖示化停藥指導單連結，供列印紙本如圖2。本單張依停藥日數將抗血栓藥品分為兩類，醫師可勾選病人目前規律用藥 (可複選)，再提供對應停藥方法，如無需停藥或以打叉示意停藥日數，輔助病人理解停藥方法。本部於109年8月與11月於門診大廳及候藥區進行抗血栓藥品之民眾用藥安全宣導，高達97%的民眾同意圖示化指導單能幫助病人正確依醫囑停藥，並支持推廣此單張以維護病人用藥安全。故鼓勵醫療人員善用此指導單輔助說明停藥醫囑以增進醫病友善溝通，利於病人正確遵循停藥指示。

分析門診待床輸入之抗血栓藥品檢核功能啟用後1個月成效，預約入院病人有6789人，其中有1076人持有抗血栓藥品處方，持有處方比例約15.8%。其中65%病人的處方為院內開立，35%病人含院外開立處方 (32%皆院外處方、3%兼具院內與院外處方)，顯示進行侵入性診療前檢核院內外抗血栓藥品之必要性。為擴大檢核覆蓋率，後續將依臨床部科需求逐步於侵入性檢查設置抗血栓藥品檢核功能，祈能更進一步提升用藥安全。謹此特別感謝院部長官支持、實證中心、資訊室與相關臨床部科協助，使相關功能於109年10月順利上線。

藥品評估
Drug Evaluation

Tamoxifen用於包囊性腹膜硬化症之治療

盧孟穗

根據國際腹膜透析學會 (International Society of Peritoneal Dialysis, ISPD) 定義，包囊性腹膜硬化症 (encapsulating peritoneal sclerosis, EPS) 為一種持續或間歇之瀰漫性腹膜沾黏引起的腸阻塞綜合症，屬於長期腹膜透析病人極為罕見卻嚴重的併發症，發生率約0.7-7.3%。長期進行腹膜透析之病人其腹膜因長期發炎促使表皮細胞產生間質化變性、纖維化及血管增生，最終導致腹膜鈣化增厚及纖維化，纖維化的組織包覆在腸道外引起腸阻塞及腹膜超濾 (ultrafiltration) 失敗轉而進展為EPS，死亡率可能高達五成。當懷疑病人有EPS症狀時，首先要評估及治療潛在性疾病，之後可考慮是否將腹膜透析轉為血液透析。針對處於急性發炎期或有腹水情況之病人，目前文獻建議藥物治療可依病人臨床症狀選用類固醇如methylprednisolone、prednisolone，免疫調節劑如azathioprine、 mycophenolate mofetil、cyclosporine或選擇性雌激素受體調節劑 (selective estrogen receptor modulators, SERMs) 如tamoxifen等來緩解發炎情況，但無一致的標準治療劑量及療程；當病人已進展至腸道完全阻塞時，則只能採取外科的腸黏連分離術 (enterolysis) 並配合全靜脈營養補充等療法，但由於外科手術耗時且難度性高，容易產生腸阻塞復發、廔管 (fistulas) 或腸壁穿孔等併發症，約有25%病人甚至需再手術治療。EPS屬於臨床上極為罕見且致死率高的併發症，致病機轉不明且鑑別診斷不易，病人一旦發生EPS對照護團隊來說是相當棘手的問題，本文旨在探討tamoxifen對於EPS療效之相關實證文獻，俾供臨床醫師治療決策之參考。

Tamoxifen為一種選擇性雌激素受體調節劑 (selective estrogen receptor modulators, SERMs)，目前核准用於轉移性乳癌及乳癌術後之輔助療法。過去有少數研究顯示，tamoxifen對於一些組織纖維化的疾病有療效，可能機轉為藉由抑制乙型轉化生長因子 (transforming growth factor beta receptors, TGF β) 及細胞激素 (cytokine) 過度活化來拮抗上皮細胞間質化過程，最終減少腹膜纖維化及血管增生，因而有助於改善EPS病人整體存活率。針對tamoxifen與EPS治療相關文獻並不多，迄今共四篇，最早為2005年Summers等人所發表的一篇單中心回溯性個案分析，共納入被診斷EPS病人共27位 (嚴重者16位、輕至中度11位)，平均接收腹膜透析72.6 ± 39.7個月，其中13位接受手術治療，10位有使用tamoxifen治療 (僅4名使用tamoxifen病人有註記劑量為10 mg qd)，27名個案最終有8位死亡，整體死亡率29.6%。在嚴重組使用tamoxifen治療的存活率高於未使用tamoxifen組 (60% *vs*. 45.4%)，但在輕至中度病人中不管有無使用tamoxifen存活率皆100%，但此篇已看出tamoxifen對於較嚴重的EPS病人可能有好處。2009年Balasubramaniam等人發表較大型回溯性病例研究，分析111名EPS病人治療策略及存活期的相關性，研究結果顯示，腹膜透析時間越長死亡率有升高的趨勢；而藥物治療則分為使用tamoxifen組、免疫抑制劑組 (含azathioprine, cyclosporin, mycophenolate mofetil, tacrolimus) 及兩類併用組，三組存活中位數分別為15個、12個月、21個月，本文雖未針對個別病人使用tamoxifen的劑量療程有詳細的說明，但作者認為不論選用何種藥物治療策略，14個月的整體存活率皆可達到53%，顯示這些藥品治療對於EPS皆有一定的益處。

2011年Korte學者發表一篇多中心回溯性病例研究，納入63名被診斷EPS病人，分為單用類固醇治療組及併用tamoxifen 10 mg qd- 20 mg bid至少4週兩組，結果顯示使用tamoxifen治療可顯著降低死亡率 (45.8% *vs*. 74.4%, p=0.03)，經多變量回歸分析校正病程時間、年齡、是否接受腎移植、是否使用全靜脈營養輸注療法等干擾因子後，兩組病人存活期無統計上差異 (HR 0.39, p=0.056)。最新的一篇2014年Sousa-Amorim發表的回溯性病歷研究，納入20名EPS病人及14名高風險EPS病人 (稱為EPS-prone)，腹膜透析中位期分別為77.96個月及54.05個月，兩組中皆有病人使用tamoxifen 40 mg qd至少12個月之治療，結果顯示使用tamoxifen治療相較於未使用的病人整體死亡率較低 (22% *vs*. 71%, p<0.03)。

因EPS發生率極低，目前相關實證文獻均為回溯性病例分析為主，缺乏更大型的前瞻性研究來證實tamoxifen對於EPS之療效。當前的研究結果大多支持tamoxifen對於EPS病人存活率可能有益處，但仍沒有明確而一致的建議劑量及療程，大部分的研究使用劑量範圍在每天10 mg至40 mg之間，可單用或併用其他免疫抑制劑，療程則為一個月至一年左右，長期使用tamoxifen仍需注意子宮內膜癌或靜脈栓塞等相關副作用。

參考資料

1. Danford CJ, Lin SC, Smith MP, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis. World J Gastroenterol. 2018;24:3101-11.
2. Korte MR, Fieren MW, Sampimon DE, et al. Tamoxifen is associated with lower mortality of encapsulating peritoneal sclerosis: results of the Dutch Multicentre EPS Study. Nephrol Dial Transplant. 2011;26:691-7.

用藥新警訊 Medication Watch

2020年10月藥物安全警訊

許櫻寶、周千瀅

表、美國FDA發佈藥物安全警訊

日期	摘要	說明
10/15	美國FDA發佈警訊，妊娠20週左右或妊娠後期使用非類固醇抗發炎藥 (NSAIDs) 恐導致胎兒罕見但嚴重的腎臟問題，進而引發羊水過少和妊娠併發症，應避免服用。FDA要求藥品仿單應載明相關警語。	非類固醇抗發炎藥 (NSAIDs) 具有抗發炎、鎮痛及解熱的作用，廣泛用於關節炎、經痛、頭痛、感冒、流感等，此類藥品包括aspirin、ibuprofen、naproxen、diclofenac及celecoxib等，因對胎兒心臟的影響，目前建議妊娠30週以上應避免服用。美國FDA回顧不良事件通報資料庫 (FAERS) 及醫學文獻，發現2017年共有35件懷孕期間服用NSAIDs導致羊水過少或胎兒腎臟問題，其中包括2名新生兒死亡，均確認有腎功能衰竭和羊水不足，另有3名新生兒死亡，其腎功能衰竭但無羊水不足情形。羊水約自妊娠20週後主要由胎兒腎臟負責製造，其除了可作為胎兒的安全護墊，亦有助胎兒肺功能、消化系統及肌肉的成熟，若胎兒腎臟異常，羊水量會明顯減少。羊水過少的現象，可能會在懷孕婦女服用NSAIDs 48小時或數週後出現，且停藥後3至6天，多數胎兒的不良狀況皆有改善。FDA提醒醫療人員，妊娠20週左右或後期應限制使用NSAIDs，倘若依臨床需求，應處方最低有效劑量，並作為期最短的治療，療程超過48小時即考慮安排超音波檢測羊水量，但低劑量 (81 mg) aspirin不在此次建議的範圍內。FDA則提醒懷孕婦女，應了解懷孕期間服用NSAIDs的益處和風險。