



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

國內郵資已付
北投郵局
許可證
北台字第2395號
新聞紙類
新聞局出版業
登記證局版台誌
第10352號

發行人：張德明 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

108年4月
第29卷第4期

主編：張豫立 網址：www.vghtpe.gov.tw/~pharm e址：d-pharm@vghtpe.gov.tw

編輯：周月卿、何沁沁、王斯郁、周千滢、李婉詩、朱佩欣

版權所有
翻印必究

消息報導

News Watch

肝功能不良調降劑量自動查核警示系統

邱子芹、李婉詩、張豫立

藥學部致力於提升病人用藥品質，繼完成建置單次劑量、頻次、每日劑量、終生劑量自動攔截查核功能、腎功能不良調降劑量自動查核警示系統後，再次開發完成肝功能不良調整劑量自動查核警示系統，更進一步確保處方合理性及病人用藥安全。

本部參照熱病 Sanford Guide、Lexicomp、Micromedex等相關文獻資料建置全院所有需依肝功能調整劑量之藥品知識庫，共計800餘項藥品，並於本院門診及住院處方開立系統新增成人(≥18歲)肝功能不良調整劑量自動查核警示功能，依以下三種原則查核警示，分述如下：(一)依Child-Pugh score調整劑量：直接勾選或提供Child-Pugh score試算，顯示對應之建議劑量及說明(如圖1)；(二)依肝功能相關指數包括ALB、ALT、AST、T.B.、ALKP共5項調整劑量：依文獻建議檢核病人相關驗數值及目前處方劑量，若超過設定之最大劑量或頻次則跳出警示，並

提供建議劑量及說明(如圖2)；(三)非依上述兩種原則調整劑量之藥品：顯示「肝」字元，可點入查看建議劑量說明。(如rifampicin考量體重、epirubicin考量BSA、docetaxel考量適應症、aminophylline考量文獻記載差異)。另警示畫面會顯示病人最近一年肝功能相關8項檢驗值包含：ALB、ALT、AST、T.B.、ALKP、INR、PT、APTT及肝疾病相關ICD-10診斷碼含原發性肝惡性腫瘤、肝硬化、肝性昏迷等共24項，供醫師參考。

本系統係現行涵蓋品項最完備之肝功能劑量查核警示系統，預期上線後可有效提醒醫師留意肝功能不良病人進行合宜的劑量調整。惟本系統提供之建議劑量與頻次僅供參考，醫師仍需依據實際臨床病況斟酌決策，以確保病人用藥療效與安全。謹此特別感謝院部長官的支持與資訊室協助程式設計，使本系統於108年4月10日順利上線。

目前處方： Afinitor* tab 5 mg
2 TAB QD PO

DATE	ALB	ALT	AST	BILIT	ALKP	INR	PT
2019-01-18	-	170	184	25.40	-	-	-
2019-01-18	-	-	-	-	-	1.41	15
2019-01-16	2.6	175	162	21.15	100	-	-
2019-01-16	-	-	-	-	-	1.63	17

Child Pugh Score

	+1	+2	+3
T.B.	<input type="radio"/> ≤2	<input type="radio"/> 2-3	<input checked="" type="radio"/> ≥3
Alb(g/dL)	<input type="radio"/> >3.5	<input type="radio"/> 2.8-3.5	<input checked="" type="radio"/> <2.8
INR	<input checked="" type="radio"/> <1.7	<input type="radio"/> 1.7-2.3	<input type="radio"/> >2.3
Ascites	<input type="radio"/> Absent	<input checked="" type="radio"/> Slight	<input type="radio"/> Moderate to severe
Hepatic encephalopathy	<input type="radio"/> None	<input checked="" type="radio"/> Grade I-II (or suppressed with medication)	<input type="radio"/> Grade III-IV (or refractory)

Result: 11

Child pugh A: 5-6
Child pugh B: 7-9
Child pugh C: 10-15

說明 Child-Pugh class A: 7.5 mg QD; if not tolerated, may further reduce to 5 mg QD
Child-Pugh class B: 5 mg QD; if not tolerated, may further reduce to 2.5 mg QD
Child-Pugh class C: 2.5 mg QD

建議 調降為 0.5 TAB QD 每日最多0.5TAB

聯絡人邱藥師 請務必依病情確認劑量及頻次!

分機8911, 8#0470 不修改 刪除此藥 確定修改

圖1、依Child-Pugh score調整劑量查核之警示螢幕

目前處方： Torisel conc. for##inj30mg/1.2ml
25 MG QW IVA

DATE	ALB	ALT	AST	BILIT	ALKP	INR	PT
2019-01-19	2.7	-	-	2.18	487	-	-
2019-01-16	-	66	-	2.31	737	-	-
2019-01-16	-	-	-	-	-	0.98	10
2018-12-27	-	62	110	1.89	615	-	-
2018-11-02	-	45	84	1.60	636	-	-

說明 BILIT >1-1.5 X ULN or AST >ULN with BILIT ≤ULN : 15 mg QW
BILIT >1.5 X ULN : contraindicated

建議 調降為 15 MG QW 每日最多15MG

聯絡人邱藥師 請務必依病情確認劑量及頻次!

分機8911, 8#0470 不修改 刪除此藥 確定修改

圖2、依肝功能指數調整劑量查核之警示螢幕

藥品交互作用

Drug Interaction

Warfarin併用 Oseltamivir可能導致INR延長

黃聿璿

案例：93歲男性，162公分，55公斤，有冠狀動脈疾病、高血壓、慢性腎臟疾病、痛風性關節炎與十二指腸潰瘍病史，2004年因主動脈瓣狹窄進行機械性瓣膜置換手術，術後長期以warfarin預防血栓，近期處方為warfarin 1 mg qd PO。隨後病人出現流感症狀，檢測為A型流感病毒陽性，因病人腎功能不佳 (Scr=3.43 mg/dL, eGFR=17 mL/min)，因此給予oseltamivir 75 mg 0.5 cap qd po使用。Oseltamivir 5日療程結束後檢測INR，發現INR值從併用oseltamivir前為2.31延長至8.41，Hb=7.9 g/dL，糞便檢測有潛血反應 (OB=4+)，藥師與醫師討論後，建議立即停用warfarin，並給予phytomenadione (Vitamin K) inj 10 mg 1 AMP IVA stat、tranexamic acid inj 250 mg IVA stat與1單位的新鮮冷凍血漿 (fresh frozen plasma, FFP)，並觀察病人的臨床情形。病人在停藥2日後監測INR，數值已回到目標範圍內 (INR range=1.5~2.5)。由於病人後續發生肝性腦病變，臨床情況不穩定，故與醫師討

論後決定暫不重新使用warfarin，持續觀察病人情形。

摘要：Oseltamivir phosphate (Tamiflu[®]，克流感) 臨床上用於流行性感冒病毒之治療，若與口服抗凝血劑warfarin併用，可能導致INR延長，增加出血之風險。此交互作用嚴重程度屬重度，發生速度為延遲，文獻佐證資料可。

機轉：Oseltamivir phosphate為前驅藥，經肝臟的carboxylesterase 1A1轉化後形成活性態的oseltamivir carboxylate。Oseltamivir carboxylate是流行性感冒病毒A和B型之neuraminidase抑制劑，neuraminidase係位於流行性感冒病毒表面的重要蛋白質，它會促使新形成的病毒從宿主細胞中釋放，當neuraminidase被抑制後，即可阻斷病毒從感染細胞釋出。Warfarin為vitamin K antagonist，干擾氧化態vitamin K轉換為還原態，影響凝血因子 (coagulation factors) II, VII, IX, X、protein C和protein S的生成，在臨床上廣泛用於各種栓塞疾病的預防與治療。1999年1月到2005年10

月間，加拿大衛生部 (Health Canada) 收到19件併用oseltamivir導致warfarin抗凝血效果增加的報告，在歐洲也有併用兩者發生出血事件的案例報告。2012年Lee等人發表一篇回溯型研究，15位長期使用warfarin且維持穩定INR數值的病人之中，7位病人 (46.7%) 併用oseltamivir後，INR顯著延長 (併用前INR： 2.08 ± 0.46 ，併用後INR： 5.15 ± 2.00)，INR延長的事件發生在併用oseltamivir療程的第2天到第9天之間，其中有3位病人因出血事件住院。

Warfarin與oseltamivir之間的交互作用機轉目前尚未確立。2010年Davies等人的研究表示，在藥物動力學與藥效學上都未發現oseltamivir會增強warfarin抗凝血的效果。有研究推論可能是oseltamivir與vitamin K之間產生交互作用：(1) oseltamivir影響腸道菌叢，造成腸道產生的vitamin K₂減少，(2) oseltamivir抑制肝臟的apolipoprotein E receptor，導致肝臟減少對vitamin K的吸收，(3) oseltamivir作用在VKORC1及 γ -glutamyl-carboxylase (GGCX) 或CYP4F2上，影響vitamin K的清除率，(4) oseltamivir影響到人體內凝血因子的消耗等，進而影響warfarin的抗凝血效果。然這些推論目前都沒有相關的資料

佐證，需進行更多研究來探討其機轉。

建議：雖然warfarin與oseltamivir之間交互作用的機轉仍然未明，但臨床上陸續有案例報告二者併用可能導致INR延長。建議warfarin併用oseltamivir前應測INR數值，併用期間應密切監測INR，完成流感治療後追蹤病人INR數值直至穩定。當併用期間發現病人的INR數值明顯延長，且發生出血事件，應立即停用warfarin，給予反轉劑vitamin K或FFP，並按臨床狀況給予輸血、出血部位止血等輔助治療，密集追蹤INR數值至病人的INR回到目標範圍內且不再異常出血，再以較低劑量開始使用warfarin，續調整劑量至目標INR範圍。

參考資料：

1. Lee SH, Kang HR, Jung JW, et al. Effect of oseltamivir on bleeding risk associated with warfarin therapy: a retrospective review. *Clin Drug Investig* 2012;32:131-7.
2. Wagner J, Abdel-Rahman SM. Oseltamivir-warfarin interaction in hypoplastic left heart syndrome: case report and review. *Pediatrics* 2015;135:e1333-6.
3. Davies BE, Aceves Baldo P, Lennon-Chrimes S, et al. Effect of oseltamivir treatment on anticoagulation: a crossover study in warfarinized patients. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:834-43.



用藥新警訊

Medication Watch

2019年2月藥物安全警訊

王苾如、周千濤、張豫立

表、美國FDA發佈MedWatch藥物安全警訊

日期	摘要	說明
2/21	美國FDA發佈警訊，根據一項大型臨床試驗結果顯示，febuxostat相較於allopurinol可能增加心血管相關死亡及全死因死亡(all-cause mortality)風險。美國FDA評估上述風險後，限縮febuxostat使用於經allopurinol治療無效或使用allopurinol發生嚴重副作用之病人，並將上述風險新增於仿單最高風險警示(Boxed Warning)。	Febuxostat為選擇性xanthine oxidase inhibitor，可降低尿酸，核准用於治療慢性痛風病人高尿酸血症，不建議用於無症狀高尿酸血症，另核准用於腫瘤溶解症候群(Tumor Lysis Syndrome)的中度至高度風險成年病人，以預防和治療高尿酸血症。美國FDA於核准febuxostat時要求廠商執行上市後安全性臨床試驗(CARES trial)，評估心血管安全性。該試驗納入6,190名受試者，使用febuxostat或allopurinol。主要試驗終點為綜合心血管不良事件，包含心血管相關死亡、非致死性心肌梗塞、非致死性中風與不穩定型心絞痛，結果顯示febuxostat和allopurinol於主要試驗終點無顯著差異，但個別分析卻發現，febuxostat相較於allopurinol可能增加心血管相關死亡(Hazard Ratio: 1.34, 95% CI: 1.03-1.73)及全死因死亡(Hazard Ratio: 1.22, 95% CI: 1.01-1.47)。美國FDA評估上述風險後，限縮febuxostat使用，限用於經allopurinol治療無效或使用allopurinol發生嚴重副作用之病人，並於仿單最高風險警示新增上述風險。美國FDA提醒病人若有心臟疾病或中風病史，應告知醫療人員，以評估使用febuxostat治療之利弊風險。醫療人員應告知病人可能之心血管風險，若出現相關症狀(如：胸痛、呼吸短促、心跳快速或不規則、單側肢體麻痺或無力、頭暈、說話困難、突發性劇烈頭痛)，應立即就醫。若有用藥疑問應諮詢醫療人員，切勿自行停藥。經查現行TFDA核准之含febuxostat藥品中文仿單已於「警語及注意事項」刊載心血管事件相關警語，惟未提及「增加心血管相關死亡及全死因死亡的風險」，是否更新上述安全資訊，TFDA現正評估中。本院現有品項為Feburic [®] FC tab 80 mg。
2/25	美國FDA發佈警訊指出，於一項進行中的安全性試驗發現，類風濕性關節炎病人使用較高劑量tofacitinib時，可能增加肺部血栓與死亡風險。	Tofacitinib為JAK inhibitor (Janus associated kinase inhibitor)，2012年起陸續核准用於類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis, RA)、乾癬性關節炎(psoriatic arthritis)和潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis, UC)。美國FDA核准用於RA之劑量為5 mg bid，而10 mg bid則核准用於治療UC。美國FDA於首次核准tofacitinib時，要求廠商執行RA病人使用該藥品之安全性臨床試驗，納入試驗之病人均大於50歲且至少有一個心血管相關危險因子，試驗合併methotrexate治療，分成10 mg bid和5 mg bid兩組，以評估心臟相關事件、癌症以及伺機性感染等風險。近期分析結果發現，RA病人使用10 mg bid相較於5 mg bid或使用TNF抑制劑，可能增加肺部血栓與死亡的風險。該試驗持續進行中，預計於2019年底結束，服用10 mg bid之病人會轉換為5 mg bid繼續治療，美國FDA將持續進行追蹤調查。美國FDA提醒醫療人員，應依核准適應症及對應之建議劑量處方，並留意病人是否出現肺栓塞症狀，建議病人當發生相關症狀(如突發性呼吸短促、呼吸困難、胸痛或背痛、咳血、過度流汗、皮膚濕黏或發青)時，應立即就醫。經查，TFDA核准tofacitinib用於治療RA之建議劑量為5 mg bid(持續性藥效錠劑量為11 mg qd)，用於潰瘍性結腸炎之建議劑量為10 mg bid。TFDA表示將持續追蹤該試驗最終結果。本院現有品項包括Xeljanz [®] FC * tab 5 mg和Xeljanz [®] XR ER * tab 11 mg。