

or a current medical history, that they may be abnormal. They include the following.

- (a) A haemoglobin level. A patient with anaemia may have occult bleeding which would be exacerbated by anti-coagulation. A baseline haemoglobin level would also be useful to detect bleeding in the future.
- (b) A platelet level. Platelets are involved in the clotting process and thrombocytopenia would make the patient very prone to bleeding. However, platelet counts can be deceptive, as it is the ability to adhere to one another and not just the number of platelets that determines their activity. This adhesiveness is seldom checked routinely, but such a measurement would detect the anti-platelet activity of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).
- (c) Liver function tests. The liver is involved in both the production of clotting factors and the metabolism of warfarin. Its normal function is therefore essential for safe anti-coagulation.

Mr WS only requires his INR to be measured. Although he may have a history of taking NSAIDs ('painkillers') and there is thus a slight chance he may have had a gastrointestinal bleed, he has given no history of dyspepsia and has no obvious signs of anaemia.

Was the dose and route of heparin prescribed for Mr WS appropriate?

**A3** The route was appropriate but the dose was rather large.

The intravenous route for heparin is preferable to the administration of subcutaneous injections during the active treatment phase when effective anti-coagulation is essential, as it gives much more rapid and controllable results. The subcutaneous route is useful for prophylactic therapy (e.g. during post-operative immobility).

Although, as the British National Formulary suggests, a dose between 20 000 and 40 000 units is commonly required, Mr WS (who is aged 52 and not excessively large) probably requires only a middle-of-the-range starting dose, which should be adjusted appropriately once the effect has been measured. A starting dose of 30 000 units per day may have been more appropriate in his case.

Alternatively, using the patient's weight to adjust the starting dose is a useful way of achieving the target level for anti-coagulation safely and quickly. A dose of 500 units/kg/24 h would, for a 65 kg patient, give a daily dose of 32 500 units (compared to the 40 000 units given

in this case). Most centres now use standard dilutions of heparin, e.g. 1000 units/mL, delivered by a syringe driver and then alter the rate of delivery to achieve appropriate control.

Although bolus doses of heparin are recommended at the start of treatment, they are usually unnecessary. An infusion will result in steady-state levels within three to four hours, as heparin has a half-life of only one to two hours.

How is heparin treatment monitored in the laboratory?

**A4** Heparin activity is estimated by a number of similar methods based on the thrombin time.

We use the APTT, which has a normal range of 25–35 seconds, and which, for effective anti-coagulation, should be elevated to 60–100 seconds. It should be noted that above this level of activity there may be interference of the thrombin time on the prothrombin time tests. For this reason, tests measuring prothrombin time should be adjusted for heparin activity by the addition of protamine in the laboratory.

Heparin acts quickly and, having a short half-life, its activity can be assessed about four hours after an infusion has started, although in practice it is usually checked after about 12 hours. A similar time-scale applies after dose changes. Once-daily monitoring is necessary for patients on heparin therapy, although with some unstable patients monitoring may be increased to twice a day.

Treatment of excessive heparin activity is usually effected by stopping the infusion and ensuring, by repeating the APTT, that the drug's activity is reducing. Protamine is only used for the treatment of haemorrhage following severe heparin overdose. The protamine dose is calculated by assuming that 1 mg protamine will inactivate 80–100 units heparin. Protamine itself has some anti-coagulant activity and this, in addition to its potential for causing anaphylactic reactions, means that care must be taken if it is used.

Would it have been more appropriate to prescribe a low molecular weight heparin for Mr WS?

**A5** At the time of writing there is still insufficient evidence to judge.

The use of low molecular weight heparin (LMWH) has become quite common in the prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT), particularly

in orthopaedic and high-risk surgery, and is covered elsewhere in this book.

At the time of writing, commercially available LMWHs are only just gaining licenses for the therapeutic treatment of DVT. They are claimed to have the advantage of not requiring regular APTT measurements (in fact they have little effect on blood coagulation tests such as APTT) and of having simpler dosage regimens. Our experience in prophylaxis is that they do need some adjustment of dose to suit a patient and a dose linked to a patient's weight seems more effective than a single dose option. Measurement of activity is by assay of plasma-anti-factor Xa, which being an assay is less easy to carry out than routine APTTs.

At present the LMWHs are more expensive on a dose-for-dose basis, although a full and realistic economic evaluation needs to be done to give a true overall cost of each type of therapy.

To date we have not seen direct clinical comparisons of the two treatments in sufficient numbers to justify changing from our current use of heparin.

What loading dose of warfarin would you recommend for Mr WS?  
What factors did you take into account when making this recommendation?

**A6** Warfarin 7 mg daily for three days. This loading dose takes into account the fact that Mr WS has left ventricular failure.

Warfarin is highly protein-bound and has a long half-life. The administration of a loading dose thus reduces the time taken for the drug to achieve steady state.

The standard warfarin loading dose is 10 mg daily for three days. This should be reduced in the presence of conditions which may potentiate the action of warfarin. The following factors should be considered:

- (a) Age. In general, elderly patients are more sensitive to warfarin: it is recommended that a reduced loading dose is given to patients over 60 years of age.
- (b) Body weight. Given that the volume of distribution is at least partially linked to body weight, a reduced loading dose should be given to patients weighing less than 60 kg.
- (c) Plasma protein-binding capacity. This will be reduced in patients with low plasma protein levels or in those already taking drugs that are highly protein-bound. Albumin is the principal plasma protein fraction that binds warfarin.

- (d) Concurrent pathology. Some diseases, such as congestive cardiac failure, reduce the liver's ability to produce clotting factors and to metabolise warfarin effectively.
- (e) Other drugs. Although already mentioned under plasma protein-binding, concurrent drug therapy can also interfere with warfarin activity in many other ways and nearly all types of drug interaction have been reported.

In Mr WS's case his loading dose should be reduced to 7 mg daily for three days on the basis that his left ventricular failure may enhance the activity of warfarin. If he had had two or more of the above factors, then his loading dose should have been reduced to 5 mg daily for three days.

It should be noted that prescribers sometimes reduce the loading dose by giving 10 mg, 5 mg and then 5 mg over the three days. The first dose (10 mg) will often produce an exaggerated response on day 4, which makes calculation of the maintenance dose difficult and can lead to doses being omitted because of the seemingly high INR.

How is warfarin treatment monitored in the laboratory?

**A7** Warfarin activity is monitored in the laboratory by measuring the prothrombin time.

The citrate in the blood sample is neutralised with excess calcium ions and thromboplastin is added. The time taken for the sample to clot is then known as the prothrombin time. Comparing this with a sample containing no anti-coagulant will give a prothrombin time ratio.

The thromboplastin used in this test has been standardised so as to allow a patient to be controlled by any laboratory. This standardisation has resulted in the test being named the International Normalised Ratio (INR)

INR values in the range of 2.0 to 4.5 are accepted as being therapeutic, although subgroups within this range are used to cover the various indications for warfarin anti-coagulation. In Mr WS's case a range of 2.0 to 3.0 would be appropriate to prevent an extension of his DVT.

Why is it important that a complete drug history is taken from Mr WS?

**A8** A drug history is essential prior to starting oral anti-coagulation therapy with warfarin or other coumarin derivatives because many drugs can interact with warfarin to a clinically significant extent.

Two important facts were elicited from Mr WS's medication history. Firstly, it was noted that Mr WS has a history of epilepsy. On questioning, he indicated that he had been taking phenytoin some three months earlier. Phenytoin and other drugs that induce warfarin metabolism may exert their effect for up to six weeks after stopping therapy. This demonstrates that not only current medication, but also any other medication taken over the previous six weeks, should be considered in an effort to reduce potential complications of warfarin treatment.

Secondly, Mr WS had referred to 'painkillers' he had taken at home. When questioned further, he said that he usually took Hypon<sup>®</sup> tablets, but as he had run out he had taken some of his wife's Veganin<sup>®</sup>. Both of these over-the-counter products contain aspirin. This means that he should be counselled regarding their future use, as he will need to avoid aspirin and aspirin-containing products while he is taking warfarin. In addition, attention should be given to the possibility that his recent ingestion of aspirin may cause aspirin-induced low platelet activity which may lead to bruising or other minor bleeding, despite normal INRs, or that drug-induced gastrointestinal erosions may cause major bleeding complications.

Outline the key elements of a pharmaceutical care plan for Mr WS.

**A9** This is high risk treatment and a care plan to ensure adequate anti-coagulant control is essential.

All patients starting anti-coagulant therapy should have a clear pharmaceutical care plan which ensures, wherever possible, that the patient is protected from the potential risks of treatment.

Monitoring of heparin activity has already been covered in answer 5, although there is also a need to check Mr WS's platelet count every five days if treatment continues for more than four days. Thrombocytopenia is a recognised problem with heparin therapy and has an incidence of up to 6%.

Warfarin activity monitoring should be planned, with the first significant laboratory result being reported on day 4

after introducing the drug. Thereafter, INRs should be done regularly and with a gradually increasing time interval between tests, as stability is achieved. While Mr WS is undergoing acute treatment in hospital with changing drug regimens, however, frequent monitoring is required.

The care plan should include discharge arrangements and allow time for counselling the patient to ensure he has a good understanding of the treatment and its implications, before discharge.

Mr WS will need to be followed up at the anti-coagulant clinic after leaving hospital and these arrangements (e.g. when and where) along with communications with the clinic should be included in the care plan. In our own hospital these clinics are run by our pharmacists, making the organisation much simpler. We are also using Intermediate Care Centres (or peripheral clinics) to provide a more local service for patients.

The plan should also consider how to communicate with both the patient's GP and, if possible, their community pharmacist. Good communications are essential to reduce the risks to the patient.

What changes in drug therapy would you recommend?

**A10** Reduce his heparin dose to 30 000 units intravenously per day.

Mr WS's APTT is too high, and so a reduction in heparin dose is needed. This is an empirical dosage reduction but experience suggests that it would be expected to give an APTT of around 80 seconds.

It is not necessary to alter Mr WS's analgesic therapy. Co-dydramol should not affect his warfarin activity, unlike co-proxamol (which can enhance warfarin activity).

How long should Mr WS's heparin therapy be continued?

**A11** Heparin therapy should continue until the desired effect of warfarin has been achieved.

The INR value on day 4 is the first indication of warfarin activity and is the level from which the maintenance dose of warfarin can be

calculated. As Mr WS's INR is already in the therapeutic range, his heparin therapy can be stopped in 24 hours, providing that his leg is improving. Some patients can however have high INRs but still have coagulation problems because an imbalance in the clotting process had occurred. This may be seen as a worsening of the DVT. In such cases, heparin should be continued until it is certain that warfarin activity is fully established, which may mean a further two or three days of heparin therapy.

What maintenance dose of warfarin would you recommend?  
 (Mr WS's loading dose had been 7 mg daily for three days.)  
 How should his therapy be monitored after the maintenance dose is initiated?

**A12** Warfarin 2.5 mg daily

This dose is calculated using the method of Dobrzanski, which relates the maintenance dose to the cumulative loading dose over three days (in this case 21 mg, rounded down to 20 mg) and the INR achieved on the fourth day. This relationship is shown in the table. Although many factors can affect this relationship, in general it gives a good conservative estimate of the maintenance dose required.

To use the table, the cumulative loading dose given prior to the time of INR measurement should be calculated.

The horizontal line corresponding to the measured INR should then be followed to the point where it intersects with the vertical column headed by the cumulative loading dose. The value at the point of intersection represents the recommended maintenance dose.

INR	Cumulative warfarin dose (mg)						
	15	20	25	30	35*	40*	45*
2.0	3.5	4	5	5.5	6	7	7.5
2.2	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5
2.5	3	3.5	4	4	4.5	5	5.5
3.0	2.5	3	3.5	3.5	4	4	4
3.5	–	2.5	3	3	3.5	–	–
4.0	–	–	3	3	3	–	–
4.5	–	–	2.5	3	3	–	–
5.0	–	–	2.5	2.5	3	–	–

\* Values of cumulative doses exceeding 30 mg may be found when the INR has not been measured at the correct time. Such values should not normally be used.

Further monitoring should be carried out after two to three days, and then, depending on the results obtained, the interval can be increased, initially to once a week and then to every two, four and even six weeks. If a graph is drawn of INR against time, the slope will indicate the need for more frequent monitoring; for example, a sharp change in the slope of the graph would indicate the need for more frequent monitoring or intervention to prevent values going outside the agreed limits.

Changes in treatment, or in a patient's pathology, also necessitate more frequent monitoring. The overall aim must always be to ensure that sufficient monitoring is undertaken to enable adverse changes to be detected without inconveniencing the patient excessively.

How long should Mr WS's warfarin therapy be continued?

**A13** For six months, providing there is no recurrence of his DVT.

A first DVT with no complications is normally treated with warfarin for a period of three months, although some authorities feel that patients who have suffered a thrombotic episode may be predisposed to this condition for much longer. In the case of Mr WS, his mild heart failure could have been a contributing factor: until this is controlled he will continue to be at risk (it was a spontaneous DVT). We would recommend at least six months' anti-coagulant therapy and, if the DVT should recur, then continuous treatment.

What are the possible causes of Mr WS's high INR?

**A14** There are a number of possible causes of the high INR, including changes in Mr WS's fluid balance (as a result of frusemide therapy), worsening of his heart failure (no clinical signs), drug interaction and failure to take the correct dose. However, the most likely explanation is an interaction between erythromycin and warfarin.

Erythromycin is known to inhibit the enzyme systems involved in warfarin metabolism (as do trimethoprim and ciprofloxacin) and is best avoided in patients anti-coagulated with warfarin. If erythromycin therapy is necessary, a reduction of 50% in the dose of warfarin is required before the antibiotic is started. Weekly monitoring should also be recommended until the effect of the erythromycin is no longer seen, which may be two or three weeks after antibiotic therapy is stopped.



How should Mr WS's high INR be managed?

**A15** Omit one dose then recommence treatment with 1.5 mg warfarin orally daily.

The British National Formulary gives good guidance on the management of excessive anti-coagulation. Mr WS has a high INR but no apparent bleeding, and the probable cause of the increase in INR is known. He should therefore have one dose of warfarin withheld to reduce quickly the risk of a bleed and he should then continue treatment with a lower dose. Reducing the dose to approximately 50% of that previously suggested would be appropriate. His INR should be monitored after a further two days and the dose readjusted if necessary.

When the erythromycin therapy is stopped, Mr WS's hepatic enzyme systems will return to normal. However, this return will not be as sudden as the inhibition: monitoring should therefore continue at least weekly, and his dose of warfarin should be adjusted until he returns to his pre-erythromycin dose.

What points would you cover when counselling Mr WS about his warfarin therapy?

**A16** It is essential to counsel patients who have been prescribed warfarin for the first time. There is a large amount of information to be conveyed to such patients and counselling requires a high level of skill and a substantial amount of time. We take the view that it is unethical for a patient on warfarin to be discharged from hospital without being counselled.

The major points to be covered with Mr WS include the following.

- (a) What warfarin is, and what it does.
- (b) Why Mr WS is taking warfarin and how its action can help.
- (c) How much to take and how the dose can be described (i.e. the colour or strength of the tablet, and how dose changes may involve different combinations of the three strengths of tablet available).
- (d) When to take the dose, what happens if a dose is missed and the importance of regular dosing.
- (e) Factors that affect the action of warfarin. These include food (diets high in vitamin K in particular); social activities (smoking, drinking, travel, exercise); and other medicines, including over-the-counter products and alternative medicines.

- (f) Who Mr WS should tell that he is on anti-coagulant therapy (GP, dentist, pharmacist).
- (g) What symptoms to look for which may indicate too much anti-coagulant activity (e.g. gum bleeding, bruising, blood in urine), what the significance of each might be and what to do about it.
- (h) Who to contact if there are problems or doubts about treatment.
- (i) What to do about diseases that might occur during treatment (for instance, influenza).
- (j) When to come to clinic and why monitoring is important.
- (k) What the treatment goals are (to help Mr WS visualise his therapy and therefore assist compliance and co-operation).

The counselling sessions will also be an opportunity to develop a clinical relationship between Mr WS and the pharmacist which will continue after discharge.

What are the possible causes of Mr WS's low INR?

**A17** His warfarin dose was not increased when his erythromycin therapy was stopped.

This is the most likely cause of Mr WS's low INR. Assuming non-compliance at this stage would be inappropriate. The effect of hepatic enzyme inhibition may take a week or two to be fully reversed, so monitoring and small dose increases (in this case 0.5 mg aliquots) will be required during this time and until the original activity is resumed.

What are the probable causes of Mr WS's problems? What action would you recommend?

**A18** Azapropazone therapy is the most likely cause of his problems. It should be withdrawn and replaced by alternative therapy if needed.

On admission Mr WS was found to have a very high INR (greater than 7.0) which was most probably caused by the addition of azapropazone to his warfarin therapy.

Most NSAIDs have some anti-platelet activity and, as such, can enhance bleeding, although this does not affect the INR. Similarly, although many NSAIDs are protein-bound, the warfarin that is displaced by their concurrent binding is rapidly eliminated by the liver so that, at most, a small transient rise in INR (usually for no longer than a day or two) may be seen. However, as with the classic reaction between phenylbutazone and warfarin, which is now fortunately rarely seen,

azapropazone is not only capable of displacing a significant amount of warfarin from its protein-binding sites, but it can also inhibit hepatic enzyme activity very rapidly. This produces a very profound increase in free warfarin levels and, therefore, in anti-coagulant activity.

The use of azapropazone (or phenylbutazone) must be avoided wherever possible in patients already taking warfarin; however, the data sheet for azapropazone gives good guidance on its use if it is deemed necessary.

NSAIDs also affect the gastrointestinal mucosa, causing damage and some blood loss, and this will be enhanced in the presence of warfarin.

Mr WS's acute symptoms of gout may require an NSAID, but diclofenac would be a more appropriate choice, being potent enough to treat the pain while having no effect on warfarin metabolism and only a small effect on the protein-binding of warfarin.

In our experience we have seen problems with high INRs following the use of colchicine for gout. Whether this is a result of an interaction between colchicine and warfarin or a physiological effect of gout on warfarin therapy is unknown. We would welcome other reports of this potential interaction.

The use of allopurinol for long-term prophylaxis of gout may also be considered, provided that increased monitoring of Mr WS's warfarin therapy is undertaken while allopurinol therapy is being introduced, as this drug is also reported to have an effect on anti-coagulant therapy. An increase in warfarin activity is likely, although the size of the response varies from patient to patient.

Finally, the diuretics taken by Mr WS should be reviewed to see if improvements in control or choice could be made, as they are the likely cause of his acute episode of gout .

Whichever method is used to control Mr WS's gout, more frequent monitoring of his anti-coagulant treatment must be initiated.

What other drugs should be avoided or prescribed with caution and careful monitoring while Mr WS continues to take warfarin?

**A19** Warfarin and related compounds interact with many different drugs. A comprehensive, but not exhaustive, list of compounds involved can be found in the British National Formulary.

Patients can vary quite markedly in their response to interactions, sometimes making it difficult to predict the outcome. For this reason it is important to:

- (a) Recognise known drug interactions before the interacting medicine is given and initiate treatment changes that will avoid marked disruption of anti-coagulant control
- (b) Ensure that the patient (and their GP and community pharmacist) is aware of the problem of drug interactions and that the clinic is informed before any new medication, including alternative and over-the-counter medicines, is started. As more medicines transfer from prescription only to over-the-counter status, for example cimetidine, the involvement of the community pharmacist becomes essential. Also, regular reminders should be given to the patient that many health store products taken in large doses can also have a marked effect on anti-coagulant control. Ubidecarenone (Coenzyme Q10®), vitamin E and fish oils have all been implicated, the latter two probably affecting platelet activity rather than the INR. Patients often do not equate health store products with medical products.
- (c) Remember that changes in the dose of concurrent medication may influence the anti-coagulant effect
- (d) Use the smaller range of medicines known to be safe in the presence of anti-coagulants
- (e) Monitor patients carefully when medication is being changed.

It is very easy to recognize a drug interaction after a marked change in anti-coagulant control has occurred. It is more beneficial to the patient if that change is anticipated and prevented.

### Further Reading

- Anon. How to anticoagulate. *Drug Ther Bull* 1992; 30: 9–12.
- Bourne JG, Pegg M. Pharmacy contribution to out-patient management of oral anticoagulation. *Pharm J* 1987; 238: 733–755.
- Dobrzanski S. Predicting warfarin dosage. *J Clin Hosp Pharm* 1983; 8: 247–250.
- Hirsh J. *et al.* Optimal therapeutic range for oral anti-coagulants. *Chest* 1989; 95(suppl.): 55–115.
- Mason PA. Diet and drug interactions. *Pharm J* 1995; 255: 94–97.
- Radley AS, Hall J. The establishment and evaluation of a pharmacist-developed anticoagulant clinic. *Pharm J* 1994; 252: 91–92.
- Rivey MP, Peterson JP. Pharmacy-managed, weight-based heparin protocol. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 279–284.
- Spigset O. Reduced effect of warfarin caused by ubidecarenone. *Lancet* 1994; 344: 1372–1373.
- Stockley IH. *Drug Interactions*. 4th edn. The Pharmaceutical Press, London, 1996.
- Taylor P, Acomb C, Simmons AG. *Oral Anti-coagulants – Patient Care and Control*. UK Clinical Pharmacy Association, Leeds University Press, 1994.

# 403 ワルファリンカリウム錠

Warfarin potassium

## ③ 成分名・商品名・剤形



このくすりの名前は  
何ですか。

- 成分はワルファリンカリウムというものです。
- このくすりの名前は商品名ワルファリン錠です。
- 医師の処方せんがなければ薬局では買えません。
- 他の人に渡さないでください。

日本標準商品分類番号：3332(333 血液凝固阻止剤, 3332 ジクマロール系製剤)

薬理学的分類：血液凝固阻止剤

一般名：warfarin(INN), warfarin potassium(JAN), ワルファリンカリウム(JAN)

慣用略語：該当なし

規制区分：要指示医薬品, 第十三改訂日本薬局方収載

製 品：1 mg 錠が1 銘柄, 5 mg 錠が1 銘柄発売されている。(1998年8月)

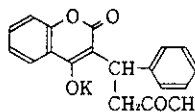
剤形・含有量：

商 品 名	成 分 名	含有量	剤形	色 調	識別コード	備考
ワルファリン錠 1 mg	ワルファリン カリウム	1 mg	素錠	白 色	WF001	注1)
ワルファリン錠 5 mg	ワルファリン カリウム	5 mg	素錠	わずかに赤味をお びた橙色	WF005	注1) 注2)

注1)：割線入り。

注2)：添加物として黄色5号アルミニウムレーキを含有する。

化学構造式：



その他の剤形・含有量：なし

ワルファリンカリウム1 mg 含有錠剤の商品名とメーカー名：

ワルファリン錠1 mg(エーザイ)

ワルファリンカリウム5 mg 含有錠剤の商品名とメーカー名：

ワルファリン錠5 mg(エーザイ)

(1998年8月)

## ④ くすりの概要・効能・効果



このくすりは  
何に効くのですか。

- このくすりは血液を固まりにくくして、血栓の予防や治療に用いられるくすりです。
- ワルファリンは抗凝血薬です。
- 抗凝血薬を服用するとあなたの血液が固まるまでの時間が長くなります。
- ワルファリンは体の血液が固まるための能力を低くします。これは有害な血栓(血液の固まり)

### 【効能・効果】

(ワルファリン錠1 mg・5 mg 添付文書 1998年7月改訂一新様式第1版-のものである)

血栓塞栓症(静脈血栓症, 心筋梗塞症, 肺塞栓症, 脳塞栓症, 緩和に進行する脳血栓症等)の治療及び予防

### 【薬理作用の概略】

#### ○作用機序

ワルファリンカリウム(以下, ワルファリン)は, 循環血液中の血液凝固因子に直接には作用しない。肝臓でビタミンK 依存性凝固因子の第Ⅱ(プロトロンビン), Ⅶ, Ⅸ, X 因子の蛋白合成を阻害することにより抗凝血作用, 血栓形成の予防作用を示す。

ビタミンK 依存性凝固因子は, 肝臓での合成の最終段階で  $\text{KH}_2$ (還元型ビタミンK)およびビタミンK 依存性カルボキシラーゼの存在下で, その凝固因子

ができるのを止めます。

- ワルファリンは出血を止めるのに必要な血液凝固因子が体の中で作られるのを抑え、血液を固まりにくくします。
- 逆に出血しやすく、または血が止まりにくくなる危険も起こってきます。
- しかし病気の原因そのものを治すものではありません。

参考

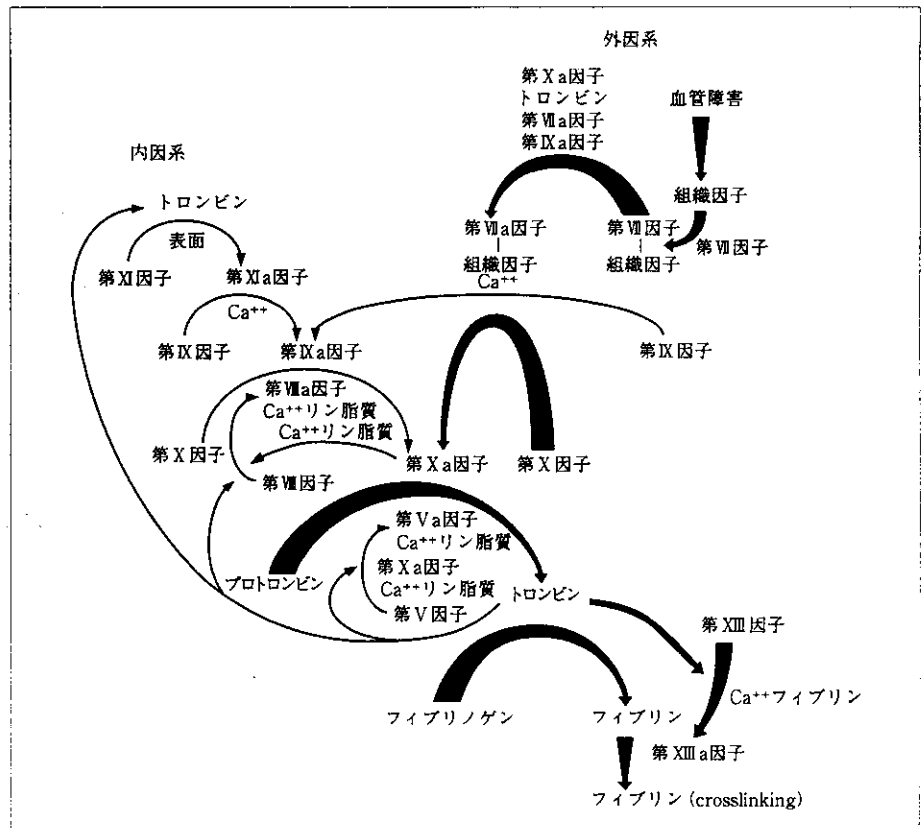
1)心筋梗塞の患者

心筋梗塞では、動脈硬化などで血管の内側の壁が団子状に膨らんで血管が狭くなったり、血管の内側の壁が傷んで荒くなっ

前駆体分子のアミノ末端側のグルタミン酸(Glu)残基が、 $\gamma$ -カルボキシグルタミン酸(Gla)残基に変換され、正常な機能を持った糖蛋白となる。プロトロンビン、VII、IX、X因子は、このGla残基を有することにより $Ca^{2+}$ と結合することが可能となり、血液中で凝血作用を発現することができる。ワルファリンはこのビタミンK代謝サイクルのなかのビタミンK依存性エポキシドレダクターゼとビタミンKキノンレダクターゼ(またはDT-ジアフォラーゼ)の両酵素活性を不可逆的に強く阻害し、その結果として凝固活性を有しない(Glu残基のままの)凝固因子(PIVKA-Protein Induced by Vitamin K Absence or antagonist)を増加させることにより抗凝血作用、血栓形成の予防作用を示す<sup>1)</sup>(図1、2)。

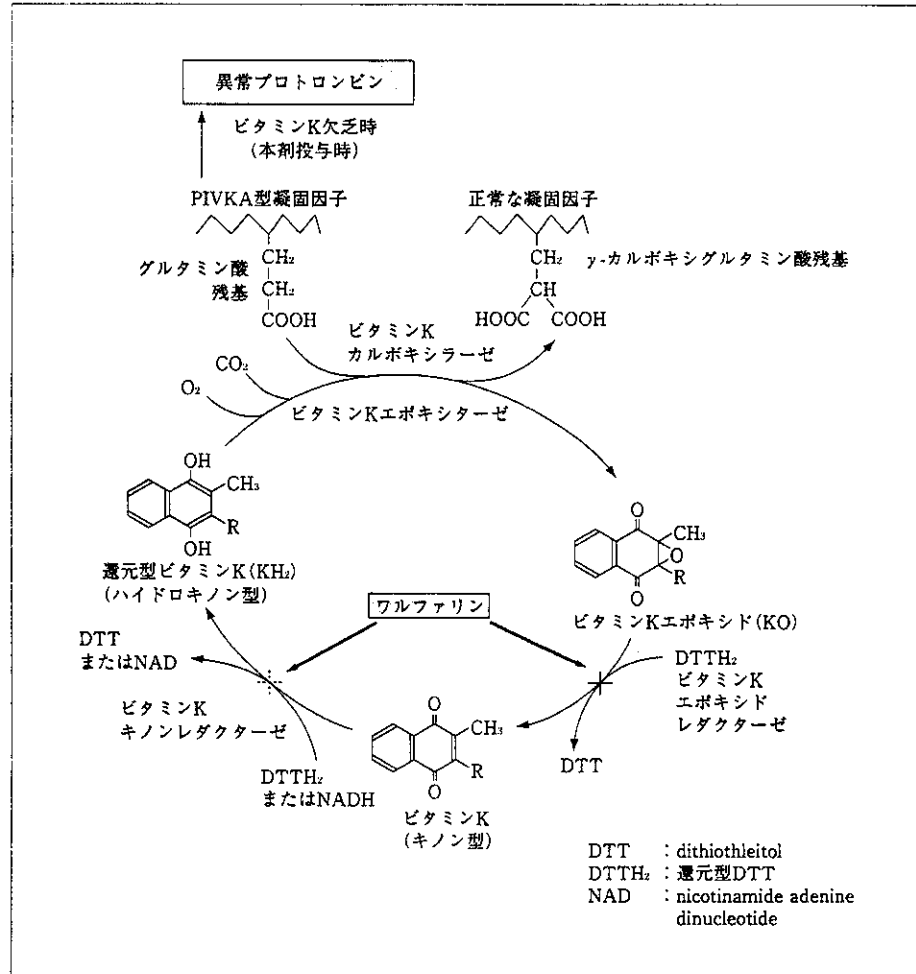
ワルファリンは、ビタミンKの代謝サイクルを阻害し、ビタミンKの肝における再利用を止めることによって、効果を発揮する。そのため、効果発現が遅く、かつ *in vivo* でしか効果を発揮しない。

図1 血液凝固カスケード反応<sup>2)</sup>



注1)内因系：血液中の因子で反応が開始する。  
 注2)外因系：血液以外の要素(通常は血中に存在しない組織因子)が原因で反応が開始する。現在、外因系凝固も第IX因子を介して合流していることがわかっている。

図2 ビタミンK 依存性凝固因子の生成におけるビタミンK サイクルに対するワルファリンの作用部位<sup>1)</sup>



注) ビタミンKキノン体からハイドロキノン体への還元反応のワルファリンによる阻害は、別の還元酵素で代替えされていると考えられる。

て血液が固まりやすくなっています。

2) 心房細動の患者

心房細動のような不整脈では血液の流れが停滞して固まりやすくなっています。

3) 人工弁置換術後の患者

手術によって心臓の弁を人工弁に置き換えた場合では、体に入った異物(人工弁)の表面で血液が固まりやすくなっています。

4) 静脈血栓症の患者など

血液の流れが悪くなったり、

◇効力を裏づける試験成績

①抗凝血作用

本薬は、ウサギに 2 mg/kg を経口投与した後 6 ~ 18 時間にわたってプロトロンビン時間の延長が認められた<sup>3)</sup>。

②血栓形成抑制作用

家兔の頸動脈を結紮して血栓を形成させ、本薬 13 ~ 20 mg/kg/週 の用量で 14 ~ 30 日間投与し、血栓成長に及ぼす影響を検討した結果、プロトロンビン活性が 15% 以下に抑制された例では血栓重量が有意に減少した<sup>4)</sup>。

◇ワルファリン®の光学異性体と抗凝固効果

ワルファリン®錠は R-体と S-体が、1 : 1 で混合したラセミ体として存在しており、両異性体間には体内動態、生理活性が異なることが知られている<sup>42)</sup>。抗凝固効果は、S-体が R-体よりも 3 ~ 5 倍強いとされている<sup>43)</sup>。

血液そのものの異常で、血液が固まりやすくなっています。

③ 処方・薬歴管理上の留意点

一患者へのチェック

(以下の内容についてチェック)

◇年齢は？

◇くすりによるアレルギーの経験

・このくすりによるアレルギーの経験

・その他のくすりによるアレルギーの経験

◇食べ物によるアレルギーの経験

◇くすりによる副作用の経験

◇妊娠中、妊娠の予定

◇授乳中

◇大衆薬、家庭薬をのんでいるか

◇他の医療機関にかかっているか

◇他の医療機関でくすりをもらっているか

□ 次のような患者については特に注意して確認

◇出血および出血の可能性

◇重篤な肝障害・腎障害

◇中枢神経系の手術または外傷後日が浅い

◇本剤に対し過敏症の既往歴

◇妊婦または妊娠している可能性

◇肝炎、下痢、脂肪の吸収不全、慢性アルコール中毒、うっ血性心不全、敗血症、遷延性低血圧症、新生児のビタミンK 欠乏時

◇ビタミン K 摂取時

◇悪性腫瘍

◇産褥婦

◇甲状腺機能亢進症、または甲

【使用上の注意】

(ワルファリン錠 1mg・5mg 添付文書 1998年7月改訂一新様式第1版一)

警告：添付文書に記載なし

禁忌(次の患者には投与しないこと)：

- ①出血\*している患者(血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等)[本剤を投与するとその作用機序より出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。]
- ②出血する可能性のある患者(内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等)[出血している患者同様に血管や内臓等の障害箇所に出血が起こることがある。]
- ③重篤な肝障害\*・腎障害のある患者[ビタミンK 依存性凝固因子は肝臓で産生されるので、これが抑制され出血することがある。また、本剤の代謝・排泄の遅延で出血することがある。  
ビタミン K 依存性血液凝固因子(プロトロンビン、第Ⅶ、第Ⅸ、第Ⅹ因子)は肝臓で産生されるが、肝障害時には、これら凝固因子の産生が抑制され出血傾向になる。このような状態時にこれら凝固因子の肝での生合成抑制作用を有する本剤の投与は、致命的な出血を招くおそれがある。重篤な腎障害時には、本剤の排泄が遅延し作用が長時間持続するので出血の危険が増大するおそれがある。]
- ④中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者[出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。]
- ⑤本剤に対し過敏症\*の既往歴のある患者
- ⑥妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦・産婦・授乳婦等」の項参照)

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)：

- ①肝炎、下痢、脂肪の吸収不全、慢性アルコール中毒、うっ血性心不全、敗血症、遷延性低血圧症のある患者及び新生児のビタミンK 欠乏時等[本剤の作用が増強されることがある。]  
・肝炎や肝機能障害ではビタミンK 依存性凝固因子の産生が低下する。  
・脂肪の吸収不全(下痢を含む)ではビタミンK の吸収が低下する。  
・うっ血性心不全では肝代謝酵素活性低下により、また肝のうっ血が進行し凝固因子の産生が低下することにより、本剤の感受性が亢進する。  
・敗血症では出血傾向の状態にある。  
・慢性アルコール中毒では本剤とアルコールの相互作用以上に、服薬遵守の監督ができないことや、治療に非協力的であるなどの理由が大きい。
- ②ビタミンK 摂取時等[本剤の作用が減弱されることがある。]
- ③悪性腫瘍の患者[病態から凝血能の亢進状態になることがある。]  
悪性腫瘍の患者では一般に血液凝固能が亢進状態にあるといわれている。



甲状腺機能低下症

一方、悪性腫瘍の患者はDIC<sup>(注)</sup>の可能性も秘めており出血に対する注意も必要である。

注)DIC(Disseminated intravascular coagulation)：播種性血管内凝固症候群

- ④産褥婦[出血しやすく、出血量が多くなることもある。]
- ⑤甲状腺機能亢進症、又は甲状腺機能低下症の患者[甲状腺機能異常の患者では、病態の変化又は治療過程で甲状腺機能が正常化し、凝血能が変化することがある。その結果として本剤の作用が見かけ上減弱、又は増強するおそれがある。]

重要な基本的注意：

- ①血液凝固能検査等出血管理を十分に行いつつ使用すること。
- ②初回量及び維持量は血液凝固能検査等の結果に基づき慎重に決定すること。
- ③急に投与を中止した場合、血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。

本剤を長期に投与していて急に中止すると、低下していた血液凝固能が急速に亢進して、リバウンド現象が起こり、血栓が生じやすくなるのではないかとの考えと、一方、リバウンドは生じないとの考えもあり、明らかなことはわからない。したがって、本剤を中止する時は、緊急を要しない限り漸減するのが無難である。漸減の一般的方法には、1週間単位で半減し、2～4週間かけて中止する方法がある<sup>(2)</sup>。

- ④出血等の副作用のため本剤の抗凝血作用を急速に減少する必要がある場合には投与を中止するとともに、ビタミンK剤の投与を要することがある。この場合にも血栓再発に対し十分注意すること。

本剤はビタミンKと拮抗するので、出血などの副作用や、緊急に抗凝固作用を中和したい時には、ビタミンK剤を用いる。

- ⑤ビタミンK製剤を投与中の患者には本剤の効果が発現しないので、本剤の治療を要する場合は、止血目的以外のビタミンK製剤(グラケー<sup>®</sup>等)を投与しないこと。

一般的にビタミンK製剤は、低プロトロンビン血症など、出血傾向の改善や止血を目的として使用される。しかし、ビタミンKを含有する骨粗鬆症の治療に用いられるグラケー<sup>®</sup>(メナテトレノン15mg)等は、止血目的以外のビタミンK製剤に該当する。

副作用の発症機序、その対策に関する参考資料および上記\*については【副作用等の解説】の項参照

高齢者：本剤は、血漿アルブミンとの結合率が高く(【薬物動態】の項参照)、高齢者では血漿アルブミンが減少していることが多いため、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがある。用量に留意し慎重に投与すること。

小児等：小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

妊婦・産婦・授乳婦等：

- ①妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[点状軟骨異栄養症等の奇形及び出血による胎児死亡の症例報告がある。]

ワルファリンは胎盤を通過するため胎児への影響がある。妊婦の抗凝血薬療法では、妊娠中、分娩時の母体出血、胎児の先天異常、胎児死亡、新生児死亡などのリスクがある。

催奇形性には、大きく2通りが知られている<sup>5)</sup>。

①軟骨形成不全

1つは軟骨形成不全で鼻形成不全、異常顔貌、短首、低身長、隔離症などの特徴がみられる<sup>5)~11)</sup>。

機序は骨代謝に関わるビタミンK依存性タンパクであるオステオカルシンが、ワルファリンの作用により欠乏するためと考えられている<sup>5)</sup>。

②中枢神経系の異常

もう1つは、中枢神経系の異常で、これは胎児期の出血が原因で起こる二次的なものと考えられている<sup>5)</sup>。Dandy-Walker 症候群などがその一つである<sup>12)</sup>。

妊娠3カ月まで：軟骨発育不全

妊娠4～6カ月まで：中枢神経系への影響

妊娠7～9カ月まで：中枢神経系への影響、周産期出血と新生児出血

②本剤投与中の授乳婦には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中に移行し、新生児に予期しない出血があらわれることがある。〕

本剤はわずかであるが母乳中に排泄される可能性がある。臨床例では、本剤を服用している授乳婦において乳汁移行を検討したが、母乳中に本剤は検出されなかったとの報告がある。ただし、新生児は元来ビタミンK欠乏状態であることや、母乳中の濃度が低くても哺乳量は大量になるので、本剤服用下の授乳は新生児の低プロトロンビン血症の誘因となる可能性はある。本剤を服用させている患者の授乳には注意をすべきであり、乳児には低プロトロンビン血症に注意し、必要に応じてビタミンKシロップの投与をすべきである<sup>42)</sup>。

適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するように指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

④ 服用方法、保存方法およびその注意事項



このすりの  
のみ方は

- あなたに合った量を決めていますので、必ず指示されたとおりに服用してください。決して自己判断で量の調節をしないでください。
- 毎日同じ時間にのむよう心掛けてください(生活リズムの中でもっとも忘れられない時間を主治医や薬剤師と相談して決める)

【用法・用量】

(ワルファリン錠 1mg・5mg 添付文書 1998年7月改訂-新様式第1版-)

投与量や投与回数コントロールに用いられるのは、Quick1段法によるプロトロンビン時間の測定やトロンボテストである。

治療域は前者では正常値に対する比が2倍前後、活性に換算して15～30%とするものが多く、後者では10%前後とするものが多い。

投与法は、ワルファリンカリウムとして、成人初回20～40mgを経口投与し、1両日休業して凝固能が治療域に入ったのを確認して1～5mg程度の維持量を毎日1回経口投与する方法と、初めから5～6mgを毎日1回経口投与し、数日間をかけて治療域に入れ、以後維持量を経口投与する方法とがある。

ワルファリンに対する感受性には個体差が大きく、同一個人でも変化することがあるので、プロトロンビン時間測定、トロンボテストなどを特に治療初期には頻回行い、治療域を逸脱しないよう努力する。

抗凝固効果の発現を急ぐ場合には、初回投与時へパリンを併用することがある。

とよいでしょう)。

- 定期的に診察を受け、凝血能検査(トロンボテストやプロトロンビン時間)を必ずしてもらってください。この検査の結果によって、あなたの量を決めます。
- 手術や抜歯をする時は、事前に主治医に相談してください。
- 他院や他科に受診の際は、本剤の服用を医師、歯科医師、または薬剤師に知らせてください。
- 山血しやすくなっていますので、創傷を受けやすい仕事に従事しないでください。また、打撲や転倒などしないように気をつけてください。
- 歯ぐきからの出血、鼻血が続く場合や、ケガをしてタオルで抑えても血液が止まらない場合、ぶつけてもいないのに内出血が起こったり、拡がってしまう場合、血尿、血便など体の異常に気がついたらすぐに主治医の診察を受けてください。
- 納豆およびクロレラ食品は本剤の抗凝血作用を減弱するので控えてください。

本剤の投与量の決定とコントロールは、血液凝固能をプロトロンビン時間(PT)またはトロンボテスト(TT)で測定することによって、患者ごとに行われることが原則である。以下、導入から維持量決定の期間における血液凝固能測定の基本的なスケジュールを示す<sup>42)</sup>。

①本剤投与開始前

患者ごとの基準値を知る。必要に応じて2回以上測定する。

②本剤投与開始後1週間、原則として毎日測定する。

③本剤投与開始後第2週、隔日～3日に1回測定する。

④維持量が決定し、血液凝固能が安定するまでの投与開始後第3週～第4週は、週に1～2回測定する。

⑤血液凝固能が治療域内で安定した外来通院時では、原則として1カ月に1回測定で血液凝固能をチェックし、必要に応じて用量調節を行う。

注)②～③の時期に維持量を決定するが、原則として入院にて行うのが安全である。

(参考)<sup>42)</sup>

(1)INR

INR(International Normalized Ratio)は、1977年にWHOが標準品としたヒト脳トロンボプラスチンを用いた場合のPT比に換算した値である。(1979年には、二次標準品としてウシ脳トロンボプラスチンも作られている。)

$$INR = (\text{患者血漿のPT(秒)} / \text{正常血漿のPT(秒)})^{ISI}$$

ISI: International Sensitivity Index

(2)トロンボテスト(TT)とINRの相関

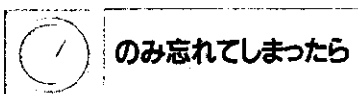
TT(%)	INR	TT(%)	INR
100	1.00	16	2.1
90	1.00	15	2.1
80	1.00	14	2.2
70	1.00	13	2.3
60	1.00	12	2.5
50	1.00	11	2.6
45	1.00	10	2.8
40	1.00	9	3.0
35	1.00	8	3.3
30	1.00	7	3.6
25	1.00	6	4.2
20	1.00	5	4.8
19	1.00	4	5.9
18	1.00	3	7.5
17	1.00		

【薬物動態】

最高血中濃度到達時間<sup>13)</sup>: 3～9時間(健康成人 n=3に1.5 mg/kg 経口投与時: 外国人データ)

最高血中濃度: 該当資料なし

有効血中濃度: 該当資料なし



のみ忘れてしまったら

のみ忘れたときの対応を医師に確認しておくことが大切です。

- くすりののみ忘れに気づいたら、できるだけ早くのんでください(半日以内であれば)。
- のみ忘れた分を一度にまとめてのむこと(2回分, 3回分)は絶対にしないでください。
- しかし、翌日まで気がつかなかった時は、忘れた分は抜いて、その日の分だけを指示どおりにのんでください。
- のみ忘れたことを受診時に担当の医療従事者に正直にお伝えください。
- 症状が変わったり不安になった場合には主治医か調剤してもらった薬剤師にご相談ください。



**まちがって一度に多く  
のんでしまったら**

- ① 2～3回分ののんでしまったら
  - あなたに合った量が決められているので、まちがって多く飲んでしまったら、すぐ主治医に連絡してください。
- ② (故意に)大量にのんだ場合
  - 中毒に関する一般的状況を確認し、医師に報告する。  
一般的には以下のような内容を確認
    - ・ 年齢(乳幼児, 小児か)
    - ・ のんだ量
    - ・ 他に一緒にのんだものがあるか(アルコール等)
    - ・ いつのんだのか
    - ・ 現在の患者の様子

半減期<sup>14), 15)</sup>: 36.3 ± 3.5 時間 (Mean ± S. D.) (健康成人 n=12 に 0.75 mg/kg 単回投与時: 外国人データ)。

分布容積<sup>16)</sup>: 若年者(20-40 歳)193 mL/kg, 高齢者(65 ~ 94 歳)200 mL/kg(外国人データ)

血漿蛋白結合率<sup>13)</sup>: 97%(外国人データ)

初回通過効果: 該当資料なし

臨床で見られた作用発現時間と持続時間<sup>15)</sup>: 作用発現時間 12-24 時間, 作用持続時間 48 ~ 72 時間(外国人データ)

吸収<sup>13)</sup>: 上部消化管からきわめて良く吸収され、血中では血漿蛋白アルブミンと 97% が結合して存在する(外国人データ)。

代謝: ワルファリンは、肝のチトクローム P-450 系によって、不活性化化合物に代謝される。ヒトでは、acetyl 基の還元によるワルファリンアルコール、6 および 7 ヒドロキシワルファリンが主な代謝物である<sup>17)</sup>(外国人データ)。本剤(光学異性体の S 体)の代謝に関与する主な分子種は CYP2C9 である<sup>18)</sup>。

排泄:

排泄部位<sup>13)</sup>: 尿中および胆汁を介して糞便中に排泄される。胆汁を介して排泄されたものは一部再吸収され腸肝循環する(外国人のデータ)。

排泄率<sup>13)</sup>: 尿中には投与量の約 1/3 が排泄されるが、未変化体はほとんどない。ヒトに経口投与した場合、その 90% は 96 時間以内に、99% は 144 時間以内に排泄される(外国人のデータ)。

クリアランス<sup>16)</sup>: 若年者(20 ~ 40 歳)3.8 mL/kg/hr, 高齢者(65 ~ 94 歳)3.26 mL/kg/hr(外国人データ)

**【過量服用・多量投与例】**

本剤過量投与による出血には、ビタミン K 剤の静脈内投与が奏効し、一般的には数時間以内で回復する。

[症 状]<sup>44)</sup>

初期症状: 悪心, 嘔吐, 腹痛

実際の中毒では下記の症状はまれである。

鼻出血, 皮下出血, 肘・膝関節の出血, 歯齦出血, 血尿, 血痰, 直腸出血, 四肢の腫脹(筋肉内への出血のため), 麻痺(中枢神経への出血のため), 出血が持続すると出血性ショックとなる, 発声困難, 嚥下困難, 呼吸困難

検査	プロトロンビン活性低下	} 重篤度の指標
	プロトロンビン時間の延長	
	凝固時間の延長	

[処 置]<sup>44)</sup>

乳幼児が少量誤飲した程度では問題ない。

100 mg 以上服用した場合は下記の処置を行う。

① 胃洗浄

② 吸着剤 活性炭(40 ~ 60 g → 水 200 mL)

③ 下 剤 硫酸マグネシウム(30 g → 水 200 mL)

または,

マグコロール® P(1 包 → 水 200 mL)