新光醫療財團法人
新光吳火獅紀念醫院
SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新 光 藥 訊

113年8月 第190期

抗凝血藥物/抗血小板藥物相關的腸胃道出血處置建議

梁琮偉 蘇連益

一、背景

在本院，抗凝血藥物及抗血小板藥物是藥師出院衛教的主要內容。藥師需要教育病人藥物的重要性和提高藥物順從性，並提醒病人可能發生的副作用及處置方式，病人通常更關注副作用(如皮下出血、血便或血尿)，而忽略藥物的預防效果(如心血管事件的次級預防)。

二、指引概述

美國腸胃道醫學會(American College of Gastroenterology, ACG) 與加拿大腸胃道協會(Canadian Association of Gastroenterology, CAG) 於2022年發佈了最新的指引，針對使用抗凝血藥物/抗血小板藥物的病人在發生腸胃道出血時的處置建議。指引基於特定的臨床問題進行系統性回顧，並使用GRADE方法提供建議，涵蓋急性胃腸道出血和常規內視鏡檢查情境[1]。(1) 討論議題包含：急性胃腸道出血期間抗凝劑和抗血小板藥物的管理、常規內視鏡檢查抗凝劑和抗血小板藥物的管理、(2) 藥物：維生素K拮抗劑 (Vitamin K antagonist, VKA，如：Warfarin)、直接口服抗凝血藥物(Direct oral anticoagulants, DOAC，如：Apixaban, Dabigatran, Edoxaban和Rivaroxaban)、P2Y12受體抑制劑 (P2Y12 receptor inhibitor，如：Clopidogrel, Prasugrel和Ticagrelor) 和Aspirin。

三、急性胃腸道出血期間抗凝劑和抗血小板藥物的管理：

1.發生急性胃腸道出的Warfarin使用者，不建議使

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報

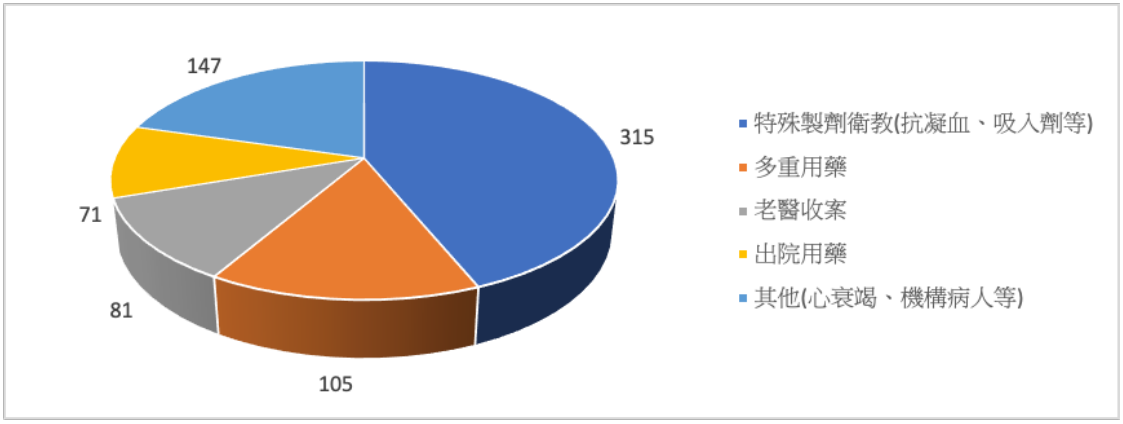
https://www.skh.org.tw/skh/f81aed3515.html

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

本期要目

抗凝血藥物/抗血小板藥物相關的腸胃道出血處置建議.....梁琮偉 藥師 P1
新藥介紹- Pitolisant (Wakix®).....林秉賢 藥師 P8
新光吳火獅紀念醫院113年6月、113年7月藥品異動總覽.....編輯室 P12
藥物不良反應相關公告...編輯室 P15

發行人：吳東進
網址：https://www.skh.org.tw/skh/b9dcb8bd15.html
局版台誌第10144號
發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路95號
電子郵件信箱：T010066@ms.skh.org.tw
執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166



用維生素K或新鮮冷凍血漿 (Fresh frozen plasma, FFP)；如有需要，可考慮使用凝血酶原複合物濃縮物 (Prothrombin complex concentrate, PCC)。但目前證據不足以支持或反對使用 PCC。

接受 Warfarin 治療的急性胃腸道出血病人服用維生素 K 可預防進一步出血。但維生素 K 的起效時間較慢，無法在急性出血情況下迅速控制出血。此外，沒有足夠的證據顯示，是否給予維生素 K 會影響血栓栓塞的風險，如中風或靜脈血栓形成。一項 2019年的研究INR 過高但無出血症狀的 Warfarin 使用患者的統合分析顯示，使用維生素 K 與死亡率 (RR 1.24; 95% CI: 0.62–2.47) 和血栓事件 (RR 1.29; 95% CI: 0.35–4.78) 的小幅增加相關但不顯著[2]。

雖然FFP可逆轉Warfarin的效果，但證據品質低且同時可能導致體液過載 (fluid overload) 和血栓栓塞事件。專家建議FFP不應常規使用，但可在危及生命的出血或 INR 顯著超標時考慮使用；不希望大量輸血的病人也可考慮。

與 FFP 相比，PCC 對服用Warfarin的病人進一步胃腸道出血的影響尚不明確；然而，由於PCC比起FFP可以更快速且可靠地校正INR3,4，儘管證據品質非常低，但專家們認為，與 FFP 相比，PCC 的預期益處大於急性胃腸道出血病人的不良效果。因此，專家小組得出的結論是，雖然大多數服用Warfarin的急性胃腸道出血病人不需要使用PCC，但對於危及生命的胃腸道出血病人或INR 顯著超出治療範圍的病人，可以考慮使用PCC。

2. 對於使用直接口服抗凝血藥物 (Direct oral anticoagulants, DOAC) 的病人，在發生急性胃腸道出血時，建議不要使用PCC；如果病人使用的是Dabigatran，建議不要使用Idarucizumab；如果病人使用的是Rivaroxaban 或 Apixaban，建議不要使用Andexanet alfa。

一項2020年的回顧性研究，納入因Dabigatran引起的重大胃腸道出血或顱內出血住院的病人。在這些胃腸道出血病人中(159 例使用 idarucizumab 與 1124 例未使用 idarucizumab)，在死亡率 (OR：1.39，95% CI：0.51-3.45) 和靜脈血栓栓塞 (OR：0.35，95% CI：0.08-1.58) 方面未見顯著差異[5]。鑑

於 Idarucizumab 的益處證據有限且成本較高，專家小組認為不應建議常規使用 idarucizumab。然而，對於在過去 24 小時內服用Dabigatran且發生危及生命的胃腸道出血病人，選擇性使用可能是合適的。

Andexanet alfa能夠結合並抑制Apixaban和Rivaroxaban的活性，一項2019年的前瞻性研究 (缺乏對照組) 對352名在服用凝血因子Xa抑制劑後18小時內出現重大出血的患者進行了研究，在 62 名胃腸道出血的患者中，使用 andexanet alfa 輸注 12 小時後，有 85% (95% CI：76-94) 的患者顯示出優良或良好的止血效果。值得注意的是，在 andexanet alfa 治療期間，止血效果與凝血因子 Xa 活性降低之間沒有顯著關係。不良事件的報告顯示 9.7% 的血栓事件和 13.9% 的 30 天死亡率6。同時，該逆轉劑成本高昂，因此，專家小組不建議常規使用 Andexanet alfa。然而，對於過去 24 小時內曾服用Apixaban或Rivaroxaban的住院病人，如果出現危及生命的胃腸道出血，則可以考慮使用。

3.使用抗血小板藥物的病人不建議輸注血小板。

2017年一項研究顯示，與未輸注組相比，輸注血小板的病人死亡率顯著增加 (OR = 5.57)。進一步出血和血栓事件的增加雖不顯著，但仍有上升[7]。專家建議非血小板減少症的病人不應進行血小板輸注。

4. 對於使用Aspirin (指低劑量81–325 mg/day) 進行心臟疾病次級預防的病人，建議不要暫停使用；但如果Aspirin已經中斷，建議在內視鏡確認止血的當天恢復使用Aspirin。

一項觀察性研究顯示，心肌梗塞病人持續服用Aspirin的死亡率有下降趨勢[8]。內視鏡止血後立即恢復Aspirin使用，顯著降低高風險潰瘍性出血病人的死亡率[9]。如果已暫停Aspirin，建議在內視鏡止血後24小時內恢復使用。雖然觀察性研究未顯示持續使用Aspirin會增加出血風險，但隨機對照試驗指出，早期恢復使用Aspirin可能提高高風險潰瘍病人的再出血風險。

四、常規內視鏡檢查抗凝劑和抗血小板藥物的管理：

1. 對於使用Warfarin的病人，建議繼續使用；如果因高風險手術需要暫停，除非病人有機械心臟瓣膜 (Mechanical heart valve)，否則不需進行橋接 (Bridging) 抗凝血治療 (如：Heparin)。

常規手術類型 (見下表一) 及其相關的術後出血風險和病人本身的栓塞風險將影響建議。對於是否繼續使用Warfarin主要取決於兩方面：(1) 益處 (繼續使用是否減少栓塞風險)：一項小型研究未對干擾因子進行調整，報告顯示持續使用與中斷使用相比，血栓栓塞事件的減少無顯著差異，分別為0/43和1/19 (RR 0.15; 95% CI: 0.006–3.56)10、(2) 壞處 (繼續使用是否增加出血風險)：指引中提到的5項研究顯示在239例持續使用Warfarin患者中未出現出血事件。因此，對於須接受常規內視鏡胃腸道手術且正在服用Warfarin的病人，建議繼續使用，除非他們進行的是高風險內視鏡手術，這可能會導致更高的手術出血風險，在這種情況下，需暫時中斷

Warfarin 5天，但無需橋接Heparin。

手術前暫停Warfarin進行橋接Heparin的做法，缺乏減少血栓栓塞的證據，且可能增加術後出血的風險。橋接Heparin可能適用於機械瓣膜病人、CHADS2 評分大於5 的心房顫動病人或有血栓栓塞史的病人，這些高風險病人應諮詢心臟科專家和血液專家。

2. 對於接受直接口服抗凝血藥物 (DOAC) 的病人，建議暫時停止使用。

PAUSE研究提供了標準化的DOAC中斷方案、完整的隨訪和有效的結果評估。胃腸道出血的發生率為2.5% (95% CI：1.4%–4.2%) ，其中35.7%的胃腸道出血事件被認為是重大出血事件。30天的血栓栓塞發生率為0.7% (95% CI：0.3%–1.8%) ，死亡率為0.5% (95% CI：0.2%–1.6%) ，這些數據在暫時中斷DOAC的情況下並無顯著差異。在進行的556例內鏡手術，手術前DOAC的中斷時間為2.0 ± 0.5天(其中只有8.1%的患者中斷DOAC超過2天)。在內鏡止血完成後，DOAC的恢復時間為手術後的1.9 ± 1.5天，手術期間總共中斷的時間為3.9 ± 1.6天[11]。

術前暫時停用藥物 1 至 2 天(不包括手術當天) 通常會有較良好的結果，這能在最短的藥物停藥時間內平衡出血和血栓栓塞風險。由於藥物的起始時間快和半衰期短，預計停用後的血栓形成風險將低於停用Warfarin。

3. 對於次級預防而接受雙重抗血小板治療 (Dual antiplatelet therapy, DAPT) 的病人，建議暫時停用P2Y12受體抑制劑 (P2Y12 receptor inhibitor)，同時繼續Aspirin。

Clopidogrel的患者進行常規內視鏡檢查 (其中216名需進行瘜肉切除)，在前7日依據過去指引建議停用Clopidogrel，其中106名被分派到繼續使用Clopidogrel，110名分派到使用安慰劑。研究結果顯示：Clopidogrel組檢查後30天出血為3.8%，安慰劑組為3.6%，在瘜肉切除術後立即出血 (8.5%對5.5%；P = .380) 和心血管血栓事件 (1.5%對2%；P = .713) 方面沒有顯著差異[12]。

一項2009年針對觀察性研究所做的系統性回顧，主要整理形成支架血栓個案的文獻，共有161例支架血栓事件，經分析後結果顯示：如果患者同時停止 thienopyridine 和 Aspirin，事件發生的中位時間為 7 天。如果患者先前已停止 thienopyridine 且未出現不良反應，隨後停止 Aspirin，則事件發生的中位時間也是從停止 Aspirin 開始算起的 7 天。如果僅停止 thienopyridine 而繼續使用 Aspirin，事件發生的中位時間為 122 天[13]。

4. 在常規內視鏡檢查中，缺乏明確證據建議使用單一 P2Y12 抑制劑的病人暫時中斷 P2Y12 受體抑制劑。

一項研究評估了1,050名接受抗血小板治療的患者在進行瘜肉切除術，這些患者中包括37名接受P2Y12抑制劑治療的患者，研究報告顯示，18名中斷P2Y12抑制劑治療的患者中有3名發生出血，而在19名繼續治療的患者中無人發生出血[14]。

5. 如果使用Aspirin單一療法進行心臟疾病次級預防，建議不要暫停使用。

一項前瞻性觀察研究顯示，在內鏡活檢後，持續使用Aspirin的142名患者中無人發

生出血事件，而中斷Aspirin的61名患者中有1人 (1.6%) 發生出血事件，需進行內鏡止血。在一項比較clopidogrel與Aspirin的健康志願者隨機對照試驗中，對接受活檢的患者，Aspirin組的280次活檢均未導致出血事件。

目前已知Aspirin 對預防次級心血管事件的重要益處，以及在非內視鏡外科手術的隨機對照試驗中，觀察到血栓事件減少的可能性。因此，專家小組有條件地建議在內視鏡手術前繼續使用Aspirin。然而，鑑於內視鏡手術的出血風險存在顯著差異，且病人之間的心血管風險也不同，因此不能對所有手術和病人提出統一的建議。

診斷性內視鏡手術、活組織切片檢查 (Biopsies) 和大多數瘜肉切除術中的出血風險非常低。但是，當切除較大或較複雜的瘜肉，或進行其他出血風險高的手術時，專家小組認為可以考慮暫時中斷停用Aspirin。另外，對於使用Aspirin 進行初級預防的病人，應在高風險內視鏡手術之前停用 Aspirin，因為出血風險超過了心血管益處。

表一、常規內視鏡手術出血風險分級	
高出血風險手術 (30 天內大出血風險 >2%)	低/中度出血風險手術 (30 天內大出血風險≤2%)
瘜肉切除術 (≥1 公分)	有/無切片的食道胃十二指腸鏡檢查
經皮內視鏡胃造口術 (PEG, percutaneous endoscopic gastrostomy) 經皮內視鏡空腸造口 (PEJ, percutaneous endoscopic jejunostomy)	有/無切片的大腸鏡檢查
內視鏡逆行性胰膽管攝影 (ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography) 膽道或胰臟括約肌切開術	軟式乙狀結腸鏡檢查 (有/無切片)
內視鏡黏膜切除術 (EMR, endoscopic mucosal resection) 內視鏡黏膜下剝離術 (ESD, endoscopic submucosal dissection)	內視鏡逆行性胰膽管攝影術，置入支架 (膽管或胰管) 或乳頭球囊擴張，無需括約肌切開術
細針抽吸的超音波內視鏡 (EUS-FNA) (EUS, endoscopic ultrasound) (FNA, fine-needle aspirate)	非細針抽吸的超音波內視鏡
內視鏡止血 (不包括氬氣等離子凝固)(APC, argon plasma coagulation)	推動式小腸鏡檢查及診斷球囊輔助小腸鏡檢查
射頻灼燒術 (Radiofrequency ablation)	腸內支架置入
經口內視鏡肌切開術 (POEM, peroral endoscopic myotomy)	氬離子凝固
靜脈曲張的治療 (包括靜脈曲張套紮術)	球囊擴張治療管腔狹窄
治療性球囊輔助腸鏡檢查	瘜肉切除術 (<1 cm)
腫瘤消融	無需膽道或胰臟括約肌切開術的內視鏡逆行性胰膽管攝影
膀胱胃造口術	標記 (包括剪裁、電凝和刺青) (clipping, electrocoagulation, and tattooing))
壺腹切除術	膠囊內視鏡(Video capsule)檢查
氣動或探條擴張	
雷射消融凝固	

五、內視鏡檢查後恢復抗凝血的時機：

對於接受選擇性內視鏡胃腸道手術而停用Warfarin、DOAC或P2Y12受體抑制劑的病人，現有的證據不足以明確建議手術當天或術後 1-7 天恢復使用藥物。

六、討論

當病人發生較嚴重的出血且已知正在服用特定的抗凝血或抗血小板藥物時，醫療人員可能會立即考慮是否有相應的逆轉劑(Reversal agents)，然而，雖然逆轉劑可以逆轉抗凝血效果，但同時也會增加栓塞的風險。

比較令人意外的是，對於使用 Warfarin 且發生出血事件的病人，醫療人員常把維生素K 當作第一線治療，因為直觀上認為藥理作用可以相互拮抗，且價格低廉又容易取得。但在指引中建議，除非 INR 顯著超標，否則不應僅因病人使用Warfarin而使用維生素K。

對於抗血小板藥物，不論是 Aspirin 或是 P2Y12 受體抑制劑 (例如 Clopidogrel、Prasugrel 等)，都沒有專一性的逆轉劑，因此，是否有可以通過輸注血小板來逆轉這些藥物作用 ？但在指引中提到，針對腸胃道出血，除非併發嚴重血小板低下，否則不建議輸注血小板來逆轉抗血小板藥物作用。甚至有證據等級低的小型研究顯示，這種方式還可能增加死亡風險。

至於何時恢復使用抗凝血或抗血小板藥物，指引中並沒有建議明確的時間，主要因為手術的出血風險和病人的個別栓塞風險各不相同，所以建議與心臟科專家和血液學專家討論。

七、參考資料

1. Abraham, N. S., Barkun, A. N., Sauer, B. G., Douketis, J., Laine, L., Noseworthy, P. A., ... & Leontiadis, G. I. (2022). American College of Gastroenterology-Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Management of Anticoagulants and Antiplatelets During Acute Gastrointestinal Bleeding and the Periendoscopic Period. The American Journal of Gastroenterology, 117(4), 542-558.
2. Khatib, R., Ludwikowska, M., Witt, D. M., et al. (2019). Vitamin K for reversal of excessive vitamin K antagonist anticoagulation: A systematic review and meta-analysis. Blood Advances, 3(5), 789–796.
3. Sarode, R., Milling, T. J. Jr., Refaai, M. A., et al. (2013). Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: A randomized plasma-controlled phase IIIb study. Circulation, 128(11), 1234–1243.

4. Steiner, T., Poli, S., Griebe, M., et al. (2016). Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): A randomised trial. The Lancet Neurology, 15(6), 566–573.
5. Singh, S., Nautiyal, A., Belk, K. W. (2020). Real world outcomes associated with idarucizumab: Population-based retrospective cohort study. American Journal of Cardiovascular Drugs, 20(2), 161–168.
6. Connolly, S. J., Crowther, M., Eikelboom, J. W., et al. (2019). Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. The New England Journal of Medicine, 380(14), 1326–1335.
7. Zakko, L., Rustagi, T., Douglas, M., et al. (2017). No benefit from platelet transfusion for gastrointestinal bleeding in patients taking antiplatelet agents. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 15(1), 46–52.
8. Cheung, J., Rajala, J., Moroz, D., et al. (2009). Acetylsalicylic acid use in patients with acute myocardial infarction and peptic ulcer bleeding. Canadian Journal of Gastroenterology, 23(9), 619–623.
9. Sung, J. J., Lau, J. Y., Ching, J. Y., et al. (2010). Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: A randomized trial. Annals of Internal Medicine, 152(1), 1–9.
10. Yanagisawa, N., Nagata, N., Watanabe, K., et al. (2018). Post-polypectomy bleeding and thromboembolism risks associated with warfarin vs direct oral anticoagulants. World Journal of Gastroenterology, 24(14), 1540–1549.
11. Douketis, J. D., Spyropoulos, A. C., Duncan, J., et al. (2019). Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. JAMA Internal Medicine, 179(11), 1469–1478.
12. Chan, F. K. L., Kyaw, M. H., Hsiang, J. C., et al. (2019). Risk of post-polypectomy bleeding with uninterrupted clopidogrel therapy in an industry-independent double-blind randomized trial. Gastroenterology, 156(4), 918–925.e1.
13. Eisenberg, M. J., Richard, P. R., Libersan, D., et al. (2009). Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. Circulation, 119(12), 1634–1642.
14. Watanabe, K., Nagata, N., Yanagisawa, N., et al. (2021). Effect of antiplatelet agent number, types, and pre-endoscopic management on post-polypectomy bleeding: Validation of endoscopy guidelines. Surgical Endoscopy, 35(1), 317–325.