腦中風危險因子防治指引：心房纖維顫動 2016

台灣腦中風學會

2016 年 11 月 8 日

本版「腦中風危險因子防治指引：心房纖維顫動 2016」取代前版(2012)

「腦中風治療與處理共識」總召集人序

為凝聚治療共識，並傳承臨床經驗，台灣腦中風學會於 2002 年開始推動制定「腦中風治療與處理共識」。希望能夠綜合現代現有的證據醫學，集眾專家之力，分工合作搜尋及閱讀所有相關文獻報告，參考先進國家及學術團體已出版的臨床指引，並集結本土之臨床經驗，將其做系統性的整理，從而歸納出符合台灣地區實際可行的臨床建議及治療方式，以提升台灣腦中風治療品質。

心房纖維顫動 (atrial fibrillation AF) 是臨床上最常見的心律不整疾患，導致 AF 患者死亡或致病殘障最大的因素就是中風或全身性血管栓塞，有鑑於此，台灣腦中風學會邀集專家群經過 1 年多的反覆討論，並徵求各方建議後，於 2012 年制定「腦中風危險因子防治指引：心房纖維顫動」，提供臨床醫師作為治療參考。近年陸續又有新藥上市及新的研究發表，因此由傅維仁醫師、林雅如醫師及其馬偕團隊進行更新，並將更新內容經由電子郵件送小組專家審閱，經彙整專家意見後，制定「腦中風危險因子防治指引：心房纖維顫動 2016」以取代前版 (2012)。本指引從組成發展團隊到編纂完成，過程與先前學會制定其他指引一樣，以實證醫學為基礎，並遵循標準化流程，其方法學、指引範圍、相關聲明亦與已制定之指引一致，請參閱「台灣腦中風防治指引 2008」導言及方法學。

本版本修訂主要在治療藥物部份，例如「心房纖維顫動患者抗血栓治療之證據與建議」、「口服 VKA 與其他新型口服抗凝血劑的比較與轉換」等章節，更新或新增均於內文標注，以利對照使用。

在此感謝參與研擬「腦中風危險因子防治指引：心房纖維顫動」的所有專家群，在繁忙的臨床與研究工作之餘，為此治療共識奉獻心力。

台灣腦中風學會「腦中風治療與處理共識」總召集人
胡漢華
2016.10.31

目　錄

1.前言　P1

傅維仁醫師/胡漢華醫師

2.心房纖維顫動：流行病學、危險因子及患者腦中風的臨床表現　P1

2.1　AF 之盛行率與發生率　P2

2.2　導致 AF 之相關危險因子及其臨床症狀　P2

2.3　AF 的類型　P2

2.4　AF 導致中風之臨床表現　P2

周兆亮醫師/林雅如醫師/傅維仁醫師/陳志弘醫師*/李宗海醫師*

3.心房纖維顫動患者腦中風風險層級評估　P3

3.1　危險因子的評估　P3

3.2　$CHADS_2$ Score P3

3.3　CHA_2DS_2VASc Score P4

3.4　目前建議　P5

3.5　其他危險因子　P5

傅維仁醫師/林雅如醫師/許弘毅醫師*/劉嘉為醫師*

4.心房纖維顫動患者抗血栓治療之證據與建議　P6

4.1　心房纖維顫動患者腦中風的預防　P6

4.1.1　Aspirin 在 AF 患者的治療證據　P6

4.1.2　口服維他命 K 拮抗劑 (VKA) 在 AF 患者的治療證據　P6

4.1.3　口服維他命 K 拮抗劑 (VKA) 與抗血小板藥物的比較　P7

4.1.4　合併使用口服 VKA 與抗血小板藥物　P8

4.1.5　使用口服維他命 K 拮抗劑 (VKA)之理想的 INR 值　P10

4.1.6　新型口服抗凝血劑在 AF 患者的治療證據　P12

4.1.7　特殊情況抗凝血劑的使用　P17

黃英庭醫師/林雅如醫師/傅維仁醫師/連立明醫師*/彭家勛醫師*/鄭建興醫師*

4.2　心房纖維顫動患者急性缺血性腦中風之處理　P18

4.2.1　抗凝血劑在急性中風的治療證據　P18

4.2.2　心房纖維顫動患者使用血栓溶解劑之注意事項　P19

4.2.3　建議　P20

林雅如醫師/黃英庭醫師/傅維仁醫師*/葉守正醫師*

4.3 心房纖維顫動患者使用抗血栓劑導致顱內出血的風險及處置 P20

4.3.1 抗凝血劑引起顱內出血的發生率 P20

4.3.2 抗凝血劑引起顱內出血的誘發因子 P20

4.3.3 抗血栓劑引起嚴重出血的風險評估 P20

4.3.4 處置 P22

4.3.5 口服 VKA (warfarin) 導致出血之處理 P22

4.3.6 直接凝血酶抑制劑導致凝血病變的還原處理 P23

4.3.7 凝血因子 Xa 抑制劑導致凝血病變的還原處理 P24

4.3.8 重新使用抗凝血劑的時機 P24

4.3.9 預後 P24

周兆亮醫師/葉如芬醫師/朱政一醫師/林瑞泰醫師*/林雅如醫師*

4.4 心房纖維顫動患者手術或侵入性治療或檢查之處理 P24

4.4.1 手術前後抗凝血劑的使用 P24

4.4.2 特定的臨床狀況 - AF合併穩定的冠狀動脈疾病或是頸動脈疾病 P26

傅維仁醫師/林雅如醫師/黃英庭醫師

5.口服 VKA (warfarin)與其他新型口服抗凝血劑的比較與轉換 P26

5.1 Warfarin 的優點 P26

5.2 Warfarin 的注意事項 P26

5.3 新型口服抗凝血劑的優點 P27

5.4 新型口服抗凝血劑使用時的注意事項及與使用 warfarin 的差異 P27

5.5 新型口服抗凝血劑與傳統口服抗凝血劑之間的轉換 P28

陳律安醫師/林雅如醫師/傅維仁醫師/陳龍醫師/陳志弘醫師/劉崇祥醫師*/鄭建興醫師*/趙雅琴醫師*

6.結語 P29

傅維仁醫師/胡漢華醫師

參考文獻 P29

附錄：對腦中風病患偵測心房顫動 P38

林雅如醫師/陳龍醫師/傅維仁醫師

註：*為共同召集人

本版「腦中風危險因子防治指引：心房纖維顫動 2016」取代前版(2012)

1. 前言

心房纖維顫動(atrial fibrillation, AF)是臨床上最常見的心律不整疾患，而且隨著年齡增長，發生率亦直線增加。據統計，65 歲老年人中約有 5%患有 AF，但是在大於 80 歲以上的族群中，其盛行率高達 10%。隨著人口老化，AF 的盛行率將會越來越高。

導致 AF 患者死亡或致病殘障最大的因素就是中風或全身性血管栓塞，而這些是可以經由適當使用抗血栓藥物來預防的。雖然我們早已清楚 AF 是中風的高危險因子，也知道預防的必要性，以及口服抗凝血劑的確能有效降低中風的風險，但因為眾多因素，尤其是出血的考量，使得在臨床運用上，各國的統計中，處方適當的抗血栓藥物，尤其是抗凝血劑的比例仍然偏低！據統計，自 1999 年以來西方國家對於 AF 患者處方口服抗凝血劑的比例由 37%到 67%不等。其中 2004 年歐洲 SAFE II 研究中，只有 22.2% 高風險的 AF 患者在中風前已使用口服抗凝血劑；1997 年美國醫院的研究只有 27%，到 2007 年西雅圖研究中抗血栓藥物的使用比例，則約達 59%。根據台灣地區 2003 至 2004 年中央健康保險局資料庫針對 AF 患者處方抗血栓藥物與否的調查結果發現，即使高達 70%以上的患者屬於栓塞高風險群，仍僅約 1/4(24.7%)的患者得到適當的抗血栓治療。而在 2006~2008 年的台灣腦中風登錄資料中顯示，中風合併 AF 的患者出院處方抗凝血劑的比例平均只有 28.28%。隨著明確風險級數評估的建議與相關危險因子(如高血壓、高血脂及糖尿病)的控制，患者照護的進步，以及新型抗凝血藥物的發展，AF 患者中風預防的策略將有重大變革。

本指引將包含下列主題：AF 的盛行率、發生率與危險因子、AF 所致中風的臨床特色；如何正確評估患者的風險級數；AF 導致的中風之急性治療；抗血栓劑使用後出血之風險評估方式與緊急處置；如何使用抗血栓劑做為 AF 患者長期預防 [含抗血小板劑、傳統口服抗凝血劑(warfarin)及新型抗凝血劑治療之證據與建議]；抗凝血劑的藥物交互作用與在準備手術或侵入性檢查時的處理；以及，新型口服抗凝血劑治療與傳統口服抗凝血劑的比較與轉換方式等。希望藉由此準則，整理出目前最及時的實證醫學證據與建議，協助臨床醫師對於 AF 患者中風的預防提供最適當的選擇。

2. 心房纖維顫動：流行病學、危險因子及患者腦中風的臨床表現

AF 是缺血性中風的主要危險因子之一[(1)]，大約佔所有缺血性中風的 12-20%[(2-5)]。根據台灣腦中風登錄資料顯示[(6)]，16.5%的缺血性中風或暫時性腦缺血發作(transient ischemic attack, TIA)個案患有 AF。AF 患者發生中風的機率是正常人的 5 倍以上，若患者合併其他心血管疾病則風險更高[(2)]。對於未服用抗凝血劑之 AF 患者來說，若之前並無中風或 TIA 的病史，則每年發生中風的機率大約是 2.5-4%(臨床試驗的族群中發現每年發生中風的比率大約 4%[(7)]，而在一個大型門診調查中，其風險大約是 2.5%[(8)])。AF 導致之中風經常造成嚴重的神經學症狀，甚至導致死亡，因而耗費龐大的社會成本[(9)]，因此如何在中風發生之前先行積極預防，才是目前最重要的課題。

2.1 AF 之盛行率與發生率

因為人口逐漸老化的結果，導致 AF 的盛行率與發生率快速增加。在抗凝血劑與 AF 危險因子的 ATRIA 研究中發現，估計在美國約有 210 萬名 AF 患者，而且隨年齡增加有明顯上升的趨勢(<55 歲約 0.1%；>80 歲高達 9%)[(10)]，預計到 2050 年這個數字會增加 2.5 倍。而在 Olmsted County 研究中發現，

過去 21 年來 AF 的比例增加 12.6%，所以估計 2050 年時美國將有 1600 萬名 AF 患者[11]。

在以新北市金山社區為基礎所作的前瞻性研究中，3560 名受試者有 1.4%男性及 0.7%女性為 AF，追蹤發現每年每 1 千人發生 AF 的比例，在男性為 1.68，在女性是 0.76[12]。一個利用中央健康保險局資料庫、全國性的觀察研究中也發現，出院診斷為 AF 的患者在研究期間增加了 1.65 倍，由 1997 年每 10 萬人有 91 人，增加到 2002 年每 10 萬人有 150 人之多；其中 ＜50 歲者，每 10 萬人約有 4 人是 AF；但 80 歲以上，每 10 萬人就有 1571 人是 AF 患者，男性比例明顯較女性為高 (137 vs 116/100,000)[13]。

2.2 導致 AF 之相關危險因子及其臨床症狀

最常導致 AF 的病因包括高血壓、症狀性心衰竭、瓣膜性心臟病(30% AF 患者合併瓣膜性心臟病，尤其是二尖瓣及主動脈瓣狹窄或逆流)、缺血性心臟病、糖尿病、甲狀腺功能疾患、先天性心臟病(心房間隔缺損)、肥胖、慢性阻塞性肺病、睡眠呼吸中止症候群、慢性腎病等等。本指引主要討論非瓣膜性心房纖維顫動(non-valvular AF, NVAF)。

AF 臨床上通常沒有症狀，但也可能出現心悸、胸悶、呼吸短促、頭昏甚而暈厥。最簡易辨別的臨床徵兆就是非常不規則的脈搏。有不少患者在發生缺血性中風或下肢血管栓塞或心衰竭時才被診斷出 AF。在一個大型的國際性調查中發現，由有症狀到確定是 AF 而予以處理平均大約延遲了 2.6 年[14]。

2.3 AF 的類型

依照 AF 出現的時程及其表現可分以下 5 種[15]：

1. 初診斷之 AF (first-diagnosed AF)：任何患者首次診斷為 AF 者；
2. 陣發性 AF (paroxysmal AF)：48 小時內會自動回復正常心律者(超過 48 小時者，其自動恢復正常心律的機率偏低，此時應考慮使用抗凝血劑)；
3. 持續性 AF (persistent AF)：AF 出現超過 7 天以上，或需要使用藥物或心臟電擊以回復正常心律者；
4. 長期持續性 AF (long-standing persistent AF)：AF 出現超過 1 年以上，決定考慮採取節律控制(rhythm control)之策略者；
5. 永久性 AF (permanent AF)：當患者與醫師皆認同 AF 已是不可逆的存在，不需再做節律控制的考量時。

2.4 AF 導致中風之臨床表現

AF 患者一旦發生中風通常是心因性的栓塞，約佔所有心因性栓塞的 50-69% [16-18]，導致大血管(例如直接堵塞住 3mm 大小的中大腦動脈近端)的梗塞[19]，會產生較嚴重的臨床症狀，預後也較差。其臨床症狀通常是突然發病而非漸進式的，在一開始發生時最嚴重，常合併意識不清及嚴重偏癱，但症狀也可能很快就改善，此時是早期血管再通之徵象。典型的症狀常出現大腦皮質功能的缺陷，如失語症及視野缺損等等。常常多處不同血管流域同時受到影響，或身體其他血管或器官栓塞。AF 引起的腦梗塞，相較於其它的原因，更容易合併出血性梗塞以及初始時心悸等[20-24]。

根據 Copenhagen Stroke Study[25]，AF 患者發生中風後，有較高的比率出現神智狀態下降，手腳無力，以及吞嚥困難；住院天數也比沒有 AF 的患者增加約 20%，出院可回家的比率約減少 40%，這些患者的死亡率也明顯增高。根據義大利的研究[1]，AF 中風的 5 年死亡率大約是正常心律中風的兩倍，同時也是影響死亡的獨立預測因子。1995 年臺大醫院 SCAN IV 的中風登錄資料顯示，AF 中風患者住院中死亡率約是 21.8%，一個月內的死亡率則約 17.3%，遠比其他非心因性栓塞的患者為高[4]。而在 2005~2007 年馬偕醫院一個小型觀察研究中發現，有 52.4% AF 患者會存留嚴重的功能殘廢甚至死亡，

其中死亡率約是 11.3%[3]。

另外，歐洲 7 國 4462 名患者第一次中風的研究[26]，顯示 AF 患者的預後為失能狀態的風險約比正常心律者增加 50%。而在日本的研究中[27]，根據 16922 名患者中風登錄的資料顯示，僅有 36.6%的心因性栓塞患者有較好的預後。除了往後之生活品質大受影響之外[28]，因各種原因導致死亡的相對風險約是正常心律者的 1.87 倍[29,30]。在 REACH study[31] 中亦發現，AF 患者若同時又合併其他動脈血管硬化危險因子者，追蹤一年的死亡率為 4.3%；沒有 AF 的患者則為 2.3%。

再者，AF 患者不僅發生一次嚴重可能致死之中風而已，比正常心律者也有更高的比例發生再度中風[1]。在奇美醫院中風患者 1 年內再度入院的研究中亦發現 AF 是重要導致再入院的危險因子之一(hazard ratio=1.39，p=0.001)[32]。

3. 心房纖維顫動患者腦中風風險層級評估

3.1 危險因子的評估

非瓣膜性心房纖維顫動患者其中風的風險差異很大，主要與是否曾有中風病史，或合併其他相關疾病，及是否使用抗血栓藥物有關。合宜地使用抗凝血劑治療，可以有效降低約 60%缺血性中風的發生；但使用抗凝血劑治療時，會增加出血的風險，且患者必須定期抽血追蹤調整藥物劑量。所以如何評量 AF 患者未來中風的風險，以判斷誰能從抗凝血劑治療中得到最大的好處，是非常重要的。因此一個準確、客觀且可靠的風險層級表(risk stratification scheme)可以提供患者及醫師更明智地選擇抗血栓治療的種類。若能正確判別低風險的單純 (lone) AF 族群，將可使他們免於使用抗凝血劑造成的出血及不便。目前已有多種風險層級表可使用於 AF 患者身上，如 AFI、SPAF、Framingham Heart Study、ACCP、$CHADS_2$ score 等[33]。這些層級表的建立大部份來自臨床試驗中未使用抗凝血藥物的族群，缺點是其中有些與栓塞相關的危險因子都未被記錄[34]。目前最常用的中風風險層級表是 $CHADS_2$ score[17]。

3.2 $CHADS_2$ Score

$CHADS_2$ score 乃由 AFI (Hypertension, diabetes mellitus, stroke or TIA) 與 SPAF (blood pressure > 160mmHg, recent heart failure, 75 years or older and being female, TIA or stroke) 兩大臨床試驗，針對住院中 AF 患者設計發展組合而來。由於使用上簡單方便，所以被廣泛運用於歐美各個臨床指引中，如 NICE[35]、ACCP[36]、ACC/AHA 及 ESC[37] 等。

$CHADS_2$ score 中的危險因子如下：

1. **C**ongestive heart failure 鬱血性心衰竭(意指最近 100 天內出現之症狀性心衰竭，非僅相關病史)；
2. **H**ypertension 高血壓病史(非原本 SPAF 中的 systolic BP>160mmHg，因為即使是控制良好的高血壓，仍是引發中風的獨立危險因子)；
3. **A**ge 年齡≥75 歲(包括男女性，而非只針對女性，因為兩者風險相當)；
4. **D**iabetes mellitus 糖尿病；
5. **S**troke or TIA 缺血性中風或暫時性腦缺血發作等。

其中缺血性中風或 TIA 患者因再中風風險高，計分為 2 分，其餘 4 項各為 1 分。目前較為大家所接受的為修改版的分級以 score 0 為低風險，1 為中度風險，≥ 2 為高度風險[38](表 1～3)。

危險因子	分數
Congestive heart failure	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	1
Diabetes mellitus	1
Stroke or TIA	2

表 1

風險層級	低度風險	中度風險	高度風險
$CHADS_2$ (原始版)	Score 0	Score 1-2	Score 3-6
$CHADS_2$ (修改版)	Score 0	Score 1	Score 2-6

表2

$CHADS_2$ score	校正後每年中風率 (%) (95% 信賴區間)
0	1.9 (1.2-3.0)
1	2.8 (2.0-3.8)
2	4.0 (3.1-5.1)
3	5.9 (4.6-7.3)
4	8.5 (6.3-11.1)
5	12.5 (8.2-17.5)
6	18.2 (10.5-27.4)

表3

表1～3 The $CHADS_2$ stroke risk stratification score. Adapted from Gage *et al*. 2001

雖然 $CHADS_2$ score 與其他風險層級表有相當的準確度，也能夠分辨出低風險而不需使用抗凝血劑的族群，但仍有其限制[39]。包括將相當大族群的 AF 患者分到中度風險區(61.9% [classic], 34.9% [revised])[33]及未能含括某些血栓栓塞患者之危險因子。所以部分被歸類為低風險族群患者(20.4%)，如果沒有使用抗凝血劑，仍有 1.4%之年中風率。

現階段 AF 患者可以利用之風險層級表對於血栓栓塞事件的預測仍不盡理想[34,40,41]，即使經過多方修飾仍改善有限[40]。區分高風險族群的患者固然重要，但是找出不需使用抗血栓藥物或只要使用 aspirin 的低風險族群更是不容忽視。而對於中度危險的族群，大部分指引的描述都是"可用 warfarin 或 aspirin"[35-37]。但是這樣的建議常常導致許多的不確定性，造成臨床醫師作為不處方 warfarin（華法令/可邁丁）的原因。所以，臨床醫師需要更加確認本來歸類為低風險的患者的確是低風險，不會產生進一步的栓塞事件。因此，為了彌補 $CHADS_2$ score 的不足，Lip 教授提出 $CHA_2DS_2VAS_C$ score[38]。

3.3 CHA_2DS_2VASc Score

此風險分級在原有的 $CHADS_2$ score 危險因子外，再將血管疾病(心肌梗塞、週邊血管疾病或主動脈斑塊)、年齡 65-74 歲及女性等納入風險的計分。每一項增加的危險因子計算為 1 分，且年紀超過 75 歲者改給 2 分[38] (表 4,5)。

危險因子	分數
Congestive heart failure/left ventricular dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75 y	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/transient ischemic attack/thromboembolism	2
Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque)	1
Age 65-74 y	1
Sex **c**ategory (ie female gender)	1

表4

低度風險	中度風險	高度風險
Score 0	Score 1	Score ≥ 2

表5

表4,5 The 2009 Birmingham schema expressed as a point-based scoring system, with the acronym CHA_2DS_2VASc

在 CHA_2DS_2VASc score，0 為低風險，1 為中度風險，≥ 2 為高風險。這個計算方式曾經在以 1084 名 AF 患者追蹤 1 年的 Euro Heart survey 中做過驗證[38]。這個改良的計分系統比 ACCP、$CHADS_2$ score、2006 ACC/AHA/ESC 的風險層級表對於預測栓塞事件表現稍佳(c-statistic 0.61 vs 0.56)，可能是因為只有少部分患者被歸於中等風險(15.1% vs 61.9% by $CHADS_2$ score)之故。當 CHA_2DS_2ASc score 增加時，的確有稍微增加栓塞事件的趨勢(p trend=0.003)；而當 CHA_2DS_2VASc score 分數為 0 者，都沒有出現任何的栓塞事件；對於 1 分而沒有服用抗凝血劑的患者，第 1 年發生栓塞事件的比例是 0.6%。雖然 CHA_2DS_2VASc score 1 分的患者，整體中風的比例並不高(真的只是中度風險)，但是必須注意的是並非每項危險因子的中風風險均同。其中，糖尿病及年紀 65 至 74 歲者有較高的風險。而不管是 $CHADS_2$ 或 CHA_2DS_2VASc score 中 2 分的患者，雖然都是 2 分，事實上其中風風險並不完全一樣，視其 2 分的組成而定，例如其中單是有中風或 TIA 病史者就比任何其他兩項風險相加更高[42]。這個改良式的計分方式的確能更有效區分低風險患者(1 年內沒有任何栓塞事件發生)，但是在進一步廣泛運用此計分系統之前，我們仍然需要更多更大族群，且不同世代的 AF 患者做認證，以反應各式的臨床狀況。

根據 2011ACCF/AHA/HRS 發表之臨床指引將各相關危險因子做以下分類[37] (表 6):

低風險因子(較少證據確認) (less validated or weak risk factors)	中度風險因子 (moderate-risk factors)	高度風險因子 (high-risk factors)
女性	年紀 ≥ 75 歲	曾有中風或 TIA 或 全身性栓塞症病史
年齡 65~74 歲	高血壓	二尖瓣狹窄
冠心病	症狀性心衰竭	人工心瓣膜
甲狀腺機能亢進	左心室射出率 < 30%	
	糖尿病	

3.4 目前建議

在新的 2010 年 ESC 指引中建議先使用 $CHADS_2$ score 評估，當其 $CHADS_2$ score 為 0 到 1 分，或考量需要評估更多相關血管危險因子時，就需要用更詳細的 CHA_2DS_2VASc score[15]。而 Canadian Cardiovascular Society (CCS)的指引只建議使用 $CHADS_2$ score 作為風險層級評估[43]。但是，一項利用健保資料庫(1997~2008 年)之大型統計發現，台灣 AF 患者發生缺血性中風的比例較西方國家低，而且與 $CHADS_2$ 或 CHA_2DS_2VASc score 對照，患者的高血壓與中風的相關性更高[44]，因此，在使用此兩種風險層級表上，東西方可能存在差異。目前臨床上仍建議使用此兩種簡易且可靠的風險層級表。

3.5 其他危險因子

除了上述根據不同的臨床狀況所建立的風險層級表之外，亦有以蛋白尿、血中體液因子(如：NT-proBNP、cTroponin-I 或 D-dimer)，或心臟超音波的特殊表現如：左心房血栓、左心房自發性回音(spontaneous echo contrast)、左心耳血流速度降低(low left atrial appendage velocity)或主動脈內之動脈硬化斑塊等，來判定 AF 患者是否屬於高危險群。然而這些參數的臨床應用價值仍有待進一步驗證。最後，在決定使用抗凝血劑與否時，不僅要考慮栓塞的風險，同時也必須考慮出血的風險(詳見後敘)[42]。

4. 心房纖維顫動患者抗血栓治療之證據與建議

4.1 心房纖維顫動患者腦中風的預防

4.1.1 Aspirin 在 AF 患者的治療證據

綜合分析 8 個大型隨機臨床試驗[45] AFASAK I [46,47]、SPAF I[48]、EAFT[49]、ESPS 2[50]、UK-TIA[51]、LASAF[52]、JAST[53]、SAFT[54]共 4876 名 AF 患者，證實接受抗血小板藥物治療者，比起接受安慰劑治療或不接受治療者，更能有效地減少 AF 患者的血栓栓塞事件。

與安慰劑或不治療者相比，單獨接受 aspirin (50-1300mg/d) 治療的 3990 名 AF 患者，所有類型中風的發生可以降低相對風險 19% (relative risk reduction, RRR: 19%, 95% confidence interval, CI: 1%-35%)。其中，無中風病史之 AF 患者，接受 aspirin 治療者，其每年中風的發生率為 2.1%-2.7%；而有中風病史之 AF 患者，接受 aspirin 治療者，其每年中風的發生率為 2.5%。至於重大的顱外出血事件或死亡率，不論是使用抗血小板藥物或安慰劑或不治療者，皆無明顯差異。雖然各臨床試驗中 aspirin 的劑量差異頗大，但並不影響結果，就藥理作用而言，aspirin 75mg 的劑量，即可有效抑制血小板的功能，況且使用較高劑量的 aspirin，其出血機率也較高，因此低劑量 aspirin (每日 75-100mg) 是臨床合理的使用劑量[15]。

將上述 4 個大型臨床試驗(AFASAK I、SPAF I、ESPS 2、LASAF)綜合分析顯示[45]，所有中風患者中，有 64%為失能性中風。單獨使用 aspirin 僅能降低 AF 患者發生失能性中風的風險 13%(95% CI: 18%-36%)；而降低非失能性中風風險 29% (95% CI: 6%-53%)。若由其中 5 個臨床試驗(AFASAK I、SPAF I、ESPS II、LASAF、JAST)針對 AF 患者發生缺血性中風風險所作的分析顯示[45]，aspirin 治療能降低其風險 21%(CI 95%: 1%-38%)。

此外，年紀大的患者使用 aspirin 並不比使用抗凝血劑更加安全[53]。根據 SPAF I[48] 臨床試驗，年齡＞75 歲的 AF 患者，使用 aspirin 並不能有效預防嚴重中風或中風的復發。2006 年日本的 JAST 研究顯示[53]，單純 AF 患者($CHADS_2$ 0)，無論是接受 aspirin (150-200mg/d)的治療組或不接受任何抗血栓治療的控制組，其發生心血管疾病導致死亡、症狀性腦梗塞及 TIA 的機率(aspirin vs control: 3.1% vs 2.4% per year)，和重大出血的機率(major bleeding: 1.6% vs 0.4% per year, NS)，二組皆無顯著差異。因此 2010 年 ESC[15] guidelines 針對 AF 且 $CHADS_2$ 0 的低風險患者，不建議使用任何抗血栓藥物；然而 2010 年 CCS[43]guideline 則建議有 AF 或心房撲動(atrial flutter)的 $CHADS_2$ 0 患者，應接受 aspirin (75-325mg/d) 做預防性治療。

整體而言，aspirin 治療在 AF 患者的角色其實有限，除非患者有服用抗凝血劑的禁忌症，才考慮做為抗血栓治療的替代性治療。

4.1.2 口服維他命 K 拮抗劑 (Vitamin K Antagonist, VKA)在 AF 患者的治療證據

自 1989 年至 1992 年，共有五個大型隨機臨床試驗，包括 AFASAK I[46,47]、SPAF I[48]、BAATAF[55]、CAFA[56]、SPINAF[57]分別證實：對於 NVAF 患者而言，適量(adjusted-dose) warfarin 治療是有效的初級預防措施[43]。更進一步將上述五個臨床試驗綜合分析[7]發現與對照組相比，口服 VKA 可以降低每年缺血性中風 1.4%-4.5%(RRR=68%; 95% CI: 50%-79%; P<0.001)；重大出血的發生機率為每年 1.3%，而對照組為每年 1%。1993 年 EAFT 的研究[49]，也證實適量 warfarin 的治療，是發生缺血性中風或 TIA 之 AF 患者，最有效的次級預防藥物。上述 5 個初級預防臨床試驗及一個次級預防的臨床試驗綜合分析顯示[45]，使用適量 warfarin 者，未來發生所有類型中風的 RRR 值為 64%(95% CI: 49%-74%)，初級

預防方面的絕對危險降低值(ARR, absolute risk reduction)為每年 2.7% (number needed to treat, NNT for 1 year to prevent 1 stroke=37)，次級預防為每年 8.4% (NNT=12)。若僅考量發生缺血性中風的危險，使用適量 warfarin 者，可以降低 67% 的缺血性中風風險(RRR=67%, 95% CI: 54%-77%)。若進一步分析 NVAF 患者使用適量 warfarin 預防中風的效果顯示，無論是對未來發生失能性或非失能性中風的預防或是中風初級預防和次級預防方面，皆可明顯降低 NVAF 患者中風的危險。

4.1.3 口服維他命 K 拮抗劑 (Vitamin K Antagonist, VKA) 與抗血小板藥物的比較

1989年至2007年間，直接比較適量warfarin治療與aspirin治療的隨機臨床試驗共有9個，包括了AFASAK I[46,47]、AFASAK II[58]、BAFTA[59]、Chinese ATAFS[60]、EAFT[49]、PATAF[61]、WASPO[62]、SPAF II[63]和Vemmos *et al.*[64]，總共納入4620名患者[65]，顯示口服VKA在預防所有類型中風，明顯優於aspirin(RRR=39%, 95% CI: 19%-53%)，對於中風的初級預防每年ARR值為0.9%，而次級預防為7%。

2007年BAFTA研究[59]分析了973名75歲以上AF患者，平均追蹤2.7年，評估患者使用口服VKA (international normalized ratio, INR目標值2-3)或aspirin(每日75mg)，在主要療效指標(primary endpoint)有無差別，包括發生致命、失能性及所有類型的中風、顱內出血和具臨床症狀的動脈血栓等，結果發現口服VKA組明顯優於aspirin組[年危險值 (yearly risk): 1.8% vs 3.8%; 相對危險值(relative risk): 0.48, 95% CI: 0.28-0.80, p=0.003; 年ARR值(yearly ARR): 2%, 95% CI: 0.7-3.2]。在顱外出血的部分，兩者則沒有明顯差別(warfarin vs aspirin=1.4% vs 1.6% yearly)。

若與其他的抗血小板藥物比較時，其結果亦同，可以在SIFA[66]、ACTIVE-W[67]及 NASPEAF[68]的3個臨床試驗中得到證實。如果將上述所有12個相關的臨床試驗，共 12721名患者作綜合分析[69]，顯示結果仍然相同，其RRR值也是39%。

2006年的ACTIVE-W trial[67]，針對使用warfarin作為預防中風用藥的患者，探討若改用aspirin和clopidogrel合併治療是否較warfarin治療具有非劣性的效果(non-inferiority)，並且可以同時降低出血的風險以及增加用藥的便利性？經分析6706名AF併有一個以上中風危險因子的患者，比較warfarin(INR值2.0-3.0)組與aspirin和clopidogrel合併治療組，在中風的發生率、非中樞神經系統的血栓、心肌梗塞及心血管死亡的差異。此試驗因為warfarin組明顯優於aspirin和clopidogrel合併治療組，而被提早終止。在重大出血事件方面，兩組並沒有差異(2.2% per year on warfarin vs 2.4% per year on aspirin plus clopidogrel; RR 1.10, 95% CI: 0.83-1.45)。而且統計學上也顯示，事先已在服用warfarin的患者，比起aspirin和clopidogrel合併治療組的患者，有較低血管事件(3.7% vs 5.5% per year; RR=0.67, 95% CI: 0.55-0.84)，和較低出血風險(2.0% vs 2.6% per year; RR=0.77, 95% CI: 0.56-1.06)的趨勢。

ACTIVE-W trial中次族群(subgroup)的分析發現[70]，無論是接受warfarin或aspirin和clopidogrel合併治療的陣發性AF患者，其未來發生血栓栓塞事件的機會或中風風險下降的程度都與接受warfarin治療的永久性AF患者類似[69]。

ACTIVE-A[71] trial中，針對某些原因無法使用warfarin的患者，合併使用aspirin與clopidogrel比起單獨使用aspirin的治療，更能降低血管事件發生的風險(RR=0.89; 95% CI: 0.81-0.98; P=0.01)，但是重大出血事件風險也顯著增加(2.0% vs 1.3% per year; RR=1.57; 95% CI: 1.29-1.92; P<0.01)。ACCP在2012年二月份發表的最新指引，即針對不適合或選擇不使用抗凝血劑的中高風險群AF患者，建議使用兩種抗血小板劑(Aspirin 75~325 mg + clopidogrel)[72]。關於其他抗血小板藥物，2003年SAFT trial[54]與1997年ESPS 2 trial[50]作了下列3種治療組合與安慰劑的比較：aspirin(75mg/d) plus low dose warfarin(1.25mg/d)、dipyridamole(200mg bid)、dipyridamole(extended-release, 200mg bid) plus

aspirin(25mg bid)，綜合分析上述3組比較之結果，目前並無法得到明確的結論。

4.1.4 合併使用口服VKA與抗血小板藥物

合併使用口服VKA與抗血小板藥物對中風或有心血管事件的患者而言會增加出血的風險。因此，若是已服用口服VKA(INR值2.0-3.0)的患者又再度中風，不建議再加上抗血小板藥物，建議將INR目標值調高至3.0-3.5或是改用其他新型口服抗凝血劑。另外，低劑量warfarin和aspirin的合併治療[73]或固定低劑量warfarin[74-76]，與適量warfarin治療作比較，沒有更加有效。

建議(表7～9)：

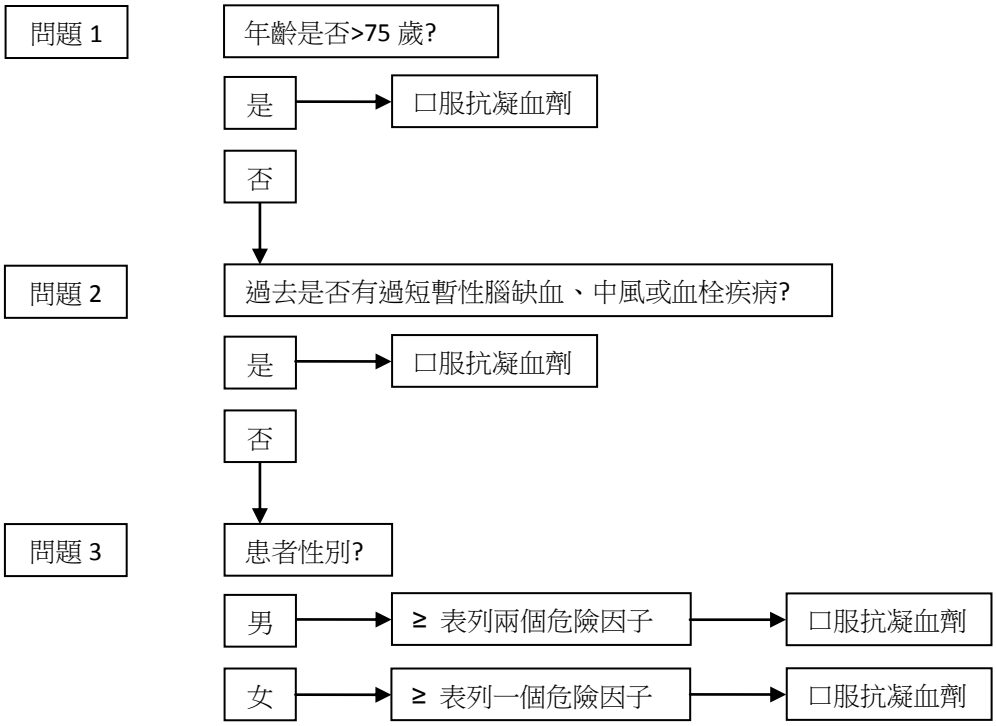
1. 除非是單純 AF 或有禁忌症，所有 AF 患者，都建議處方抗血栓藥物，以預防中風或全身性血栓栓塞**(Class I, Level of Evidence A)**；對於中高風險群 AF 患者($CHADS_2$ ≥1)建議使用口服抗凝血劑**(Class I, Level of Evidence B)**；對於低風險群($CHADS_2$ 0)，建議不治療或考慮使用 aspirin 75-325mg **(Class II, Level of Evidence B)**。
2. 抗血栓藥物的選擇，應該根據個別患者本身缺血性中風與出血的絕對風險之衡量及相對損益做決定**(Class I, Level of Evidence A)**。
3. 對於沒有機械瓣膜，但具有高度中風危險因子(包含之前曾有血栓栓塞病史：如中風、TIA 或其他全身性栓塞症及風濕性心臟病併二尖瓣狹窄者)之 AF 患者，除非有其他禁忌症，建議長期使用口服 VKA，維持 INR 值 2.0-3.0 **(Class I, Level of Evidence A)**。
4. AF 患者合併任一個中度危險因子(如表 6～9)，建議使用口服抗凝血劑**(Class I, Level of Evidence A)**。
5. 對於低度風險的 AF 患者，建議使用 81-325mg aspirin **(Class I, Level of Evidence A)**； 另根據 2016 年歐洲 ESC guidelines, CHA_2DS_2VASc score 為 0 分或是僅為女性 AF 患者而無其他風險者， 建議不使用抗血栓藥物 **(Class III , Level of evidence B)**[156]。**(更新)**
6. 對於具有高風險因子但未曾發生中風或 TIA 之 AF 患者， 若不適合或選擇不使用口服抗凝血劑，建議使用兩種抗血小板劑 (Aspirin 75-325mg + clopidogrel)，但須注意出血的風險**(Class IIb, Level of evidence B)**[149]。**(更新)**
7. 對於已有中風或 TIA 病史之 AF 患者，不論其為陣發性或永久性 AF，皆建議使用口服抗凝血劑**(Class I; Level of Evidence A)**；若不適合或因考量較高之出血風險而選擇不使用口服抗凝血劑者，建議單獨使用 Aspirin **(Class I; Level of Evidence A)**[149]。因為使用兩種抗血小板劑其出血風險等同於使用 VKA**(Class III; Level of Evidence B)**。**(新增)**
8. 若 AF 患者有一個以上之下列危險因子，如年紀在 65-74 歲、女性或冠心病等等，在考量其出血之風險，能否長期適當維持口服 VKA 之治療劑量與患者的喜好，選擇 aspirin 或口服 VKA 來預防血栓栓塞皆可**(Class IIa, Level of Evidence B)**。 另根據 2016 年歐洲 ESC guidelines, CHA_2DS_2VASc score 為 1 分者(非僅因為女性)，建議使用口服抗凝血劑**(Class IIa, Level of Evidence B)**[156]。**(部分更新)**
9. 每隔一段時間應重新評估使用抗凝血劑之必要性**(Class IIa, level of Evidence C)**。
10. 對於年紀＜60 歲的單純 AF 患者，即使不治療，再發生栓塞的風險其實極低，而使用 aspirin 的預防效果及相對出血風險之關聯性，目前未明**(Class IIb, Level of Evidence C)**；不建議長期使用抗凝血劑(口服 VKA)**(Class III, Level of Evidence C)**。

AF 患者臨床表現		處置	證據等級
年齡＜75 歲	無危險因子(註) 亦無心臟疾病	Aspirin (81-325 mg/d) 或不治療	Class I
	有心臟疾病但無危險因子(註)	Aspirin (81-325 mg/d)	Class I
	有一個危險因子(註)	Aspirin (81-325 mg/d) 或 口服抗凝血劑(INR 2.0-3.0)	Class I
	有一個以上危險因子(註)	口服抗凝血劑(INR 2.0-3.0)	Class I
年齡≥ 75 歲	無危險因子(註)	Aspirin (81-325 mg/d) 或 口服抗凝血劑(INR 2.0-3.0)	Class I
	有一個危險因子(註)	口服抗凝血劑(INR 2.0-3.0)	Class I
風濕性心臟病 (僧帽瓣狹窄)		口服抗凝血劑(INR 2.0-3.0)	Class I
人工心臟瓣膜		口服抗凝血劑(INR 2.0-3.0 或更高)	Class I
過去有中風, TIA 或血栓栓塞疾患		口服抗凝血劑(INR 2.0-3.0 或更高)	Class I
經食道超音波證實有持續的心房血栓		口服抗凝血劑(INR 2.0-3.0 或更高)	Class IIa
註：危險因子包括心衰竭或左心室射出分率＜35%、高血壓病史、糖尿病			

表 7 根據 $CHADS_2$ score AF 患者使用抗血栓劑之建議

AF 患者臨床表現		處置	證據等級
年齡＜65 歲	無危險因子(註)	Aspirin (81-325 mg/d) 或不治療	Class I
	有一個危險因子(註)	Aspirin (81-325 mg/d) 或口服抗凝血劑(INR 2.0-3.0)	Class I
	有一個以上危險因子(註)	口服抗凝血劑(INR 2.0-3.0)	Class I
年齡 65 歲-74 歲	無危險因子(註)	Aspirin (81-325 mg/d) 或口服抗凝血劑(INR 2.0-3.0)	Class I
	有一個或以上危險因子(註)	口服抗凝血劑(INR 2.0-3.0)	Class I
年齡≥75 歲	有或無危險因子(註)	口服抗凝血劑(INR 2.0-3.0)	Class I
過去有中風或 TIA 疾患		口服抗凝血劑(INR 2.0-3.0 或更高)	Class I
註：危險因子包括心衰竭或左心室射出分率<35%、高血壓病史、糖尿病、女性、血管疾病(心肌梗塞、週邊血管疾病或主動脈斑塊)			

表 8 根據 CHA_2DS_2VASc score AF 患者使用抗血栓劑之建議



危險因子：
年齡介於 65 歲至 74 歲
高血壓
血管疾病(心肌梗塞、周邊動脈疾病或主動脈斑塊)
心衰竭
心室射出分率下降
糖尿病

表 9 AF 患者使用抗血栓劑之簡易流程[15]

4.1.5 使用口服維他命 K 拮抗劑(Vitamin K Antagonist, VKA)之理想的 INR 值

INR 是患者血酶原時間(prothrombin time)與標準血清血酶原時間的比值。當患者使用口服 VKA 時，可以利用 INR 的監控來減少出血的風險，在衡量預防中風效果與出血風險的情況下，維持 INR 2.0-3.0，是最理想的治療範圍[36,77]，可以有效預防 NVAF 患者中風及全身性栓塞的發生，又不會造成出血風險的增加。INR 值在起始治療時，須每週監測，待劑量穩定之後，可至少每 4 到 6 週監測一次。

在一個大型的世代研究中發現[78]，若 INR 值在 1.5-1.9 之間，缺血性中風的發生與其嚴重程度和死亡率會明顯增加，但是顱內出血的風險在 INR 值超過 3.9 之後才會明顯上升。最近曾有 TIA 或輕微中風的患者，INR 值維持在 2.0-3.5，目標值為 3.0 的情況下，可以有較大好處[15,77,79]。若是患者有較高的出血風險，且年齡＞75 歲，經利益／風險評估後，可考慮將 INR 值維持在 1.6-2.5，目標值為 2.0[77]。必須注意當 INR 介於 1.5~2 時中風風險將會增加兩倍[15,77]。

許多大型臨床試驗中，患者維持在有效治療範圍(INR值2.0-3.0)之內的時間(time in therapeutic range, TTR)平均有60%-65%，但是實際臨床使用經驗TTR常低於50%。事實上，口服VKA要發揮預防中風效果必須至少有60%以上的時間在治療範圍內[15]。

然而，每位患者服用口服VKA後的效果程度不一，也會與許多食物、藥物及酒精產生交互作用。除此之外，口服VKA的藥物基因學，也會影響到藥物治療的維持、安全與效果，尤其是cytochrome P450 2C9 gene (CYP2C9)與vitamin K epoxide reductase complex 1 gene (VKORC1)有基因多型性，導致不同人體內有不同的酵素活性，進而影響warfarin在體內的代謝速率，以致每位患者使用warfarin劑量時，有極大的差異性。因為評估每位患者的基因表現，需要耗費相當高額的金錢，故無法建議對所有服用口服VKA的患者都作基因檢測[43]，但是對於具有高出血風險又必須使用抗凝血劑的患者，評估相關基因表現，在成本效益上可能是正面的[15]。

當 INR 值超出治療範圍，美國 ACCP[36]guidelines 作以下的建議：

1. INR 值<5.0，且患者無任何臨床明顯出血症狀，沒有因為手術要作快速矯正的情形下：可適當降低劑量或是先暫停下 1 次藥物使用；等到 INR 值恢復到理想範圍之後再以較低劑量重新處方使用。
2. INR 值> 5.0 但仍< 9.0，且患者無明顯出血症狀：
   a. 患者無其他出血危險因子：可暫停 1 次到 2 次的 warfarin 使用，更頻繁地監控 INR 值，等到 INR 值恢復到治療範圍之後，再以較低劑量重新處方使用。
   b. 患者有其他出血危險因子：暫停下 1 次 warfarin 使用，且給予口服維他命 K_1 使用(1.5-2.0mg)。
   c. 患者因為手術或拔牙需要快速矯正：給予口服維他命 K_1 使用(2-4mg)，若 24 小時之後 INR 值仍然很高，則額外再給予口服維他命 K_1 (1-2mg)。
3. INR 值>9.0，且患者無臨床明顯出血症狀：給予口服維他命 K_1 使用(3-5mg)，嚴密監控 INR 值，如果 INR 值在未來的 24 小時沒有持續下降，則再重複給予相同劑量的口服維他命 K_1。如果患者已經有嚴重的出血或是嚴重的 warfarin 過量(例如 INR 值>20.0)，則需要快速矯正患者的抗凝血狀態，此時需要使用靜脈慢速滴注維他命 K_1(10mg)，且視臨床狀況合併使用新鮮冷凍血漿或凝血酶原複合物濃縮劑(prothrombin complex concentrate, PCC)。患者可能需要每 12 小時接受 1 次維他命 K_1 注射。
4. 威脅生命的出血或是 warfarin 過量：使用 PCC 與維他 K_1 (10mg)靜脈慢速滴注。視 INR 值情況重複以上處置。
5. 當患者接受高劑量的維他命 K_1 之後要繼續 warfarin 的使用：使用 heparin 作為過渡性治療直到維他命 K_1 的效果消失且患者開始對 warfarin 有反應。

建議：

1. 在起始治療時，INR 值必須每週監測，待抗凝血劑劑量穩定時，則可每月監測**(Class I, Level of Evidence A)**。
2. 對於有機械瓣膜之 AF 患者，其抗凝劑之劑量目標，依不同之人工瓣膜而定，但是至少要維持 INR 值>2.5 **(Class I, Level of Evidence B)**。
3. 對於年紀＞75 歲以上，出血風險較高但並無其他禁忌症，或有中度危險因子又無法適當忍受並維持標準之抗凝血劑劑量(INR2-3)者，為預防中風或全身性栓塞發生，可以將 INR 目標值設低一些(目標值 2.0，範圍：1.6-2.5)**(Class IIb, Level of Evidence C)**。
4. 若 AF 患者，在使用抗凝血劑治療，且 INR 值保持在 2-3 之間，又發生缺血性中風時，比較合理的做法是將抗凝血劑劑量提高至 INR 值 3-3.5，而非加上抗血小板劑**(Class IIb, Level of Evidence C)**，或改用其他口服抗凝血劑。

4.1.6 新型口服抗凝血劑在 AF 患者的治療證據

長久以來，warfarin 一直是 AF 患者之抗凝血藥物的標準治療選擇，但是 warfarin 需要定期的血液監測以及與多種藥物或食物的交互作用，卻往往帶給臨床醫師使用上的不便。因此，有許多研究正努力開發新藥，希望能帶給患者更便利及更安全的治療。

理想的抗凝血藥物應該具備下列幾項條件[80]：

1. 能夠有效預防中風。
2. 安全性，出血的風險性不大。
3. 有寬廣的治療區間(therapeutic window)，且不需要血液監測凝血指數。
4. 不易與其他藥物交互作用。
5. 有口服劑型便於使用，且不需要常調整劑量。

2011 年美國心臟學會發表新的指引[81]，建議將 dabigatran 列為 AF 患者抗凝血治療的另一個選擇，這是近 50 年來，首度有新的口服抗凝血劑得以進入中風預防的臨床使用。除了 dabigatran 之外，尚有數種新藥已完成大型 phase III 臨床試驗並發表結果。新發展的藥物大多作用在凝血途徑中單一的凝血因子(圖 1)，例如 dabigatran 作用於 thrombin(factor IIa)，其他新藥則是抑制 factor Xa 為主。Factor Xa 在 prothrombin 變成 thrombin 過程中扮演關鍵角色，同時也是目前開發中藥物機轉的重要目標，以下將一一介紹各個藥物。

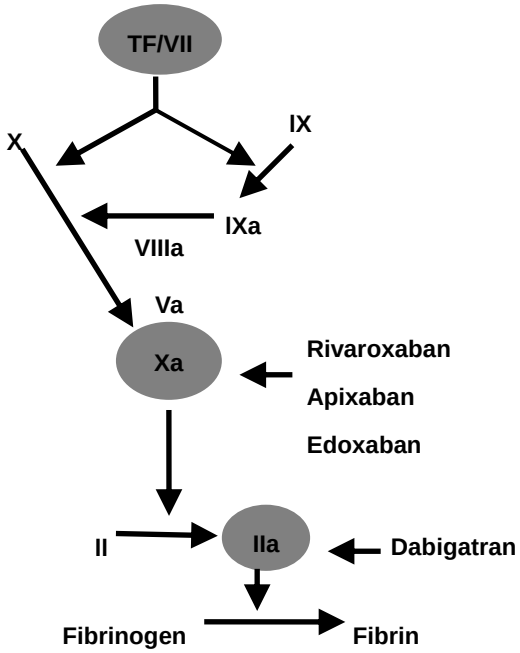


圖 1 新型口服抗凝血劑藥物機轉

4.1.6.1 Dabigatran

Dabigatran etexilate 是 dabigatran 的前驅藥物，本身不具有抗凝血酶活性(antithrombin activity)，但是會在血清當中很快的被轉換成 dabigatran，它是一個競爭性且可逆的凝血酶抑制劑，口服之後約 0.5-2 小時，血清裡的藥物濃度會達到高峰，其呈現二次冪的分佈(biexponential distribution)且半衰期在 12-17 小時，約 80%的藥物以原型從腎臟排出。平均絕對生體可用率(average absolute bioavailability)是 6.5%，從藥物動力學以及藥效動力學來看，dabigatran 可以固定劑量服用且不用監控凝血狀態。

在 RE-LY[82-83] trial 中，共有 18113 名 AF 患者被隨機分配接受 dabigatran 110mg bid、dabigatran

150mg bid 或適量 warfarin(INR 2.0~3.0)的治療，其中 warfarin 治療組為開放標籤(open-label)設計，而另二組的 dabigatran 治療組，則為雙盲設計。結果發現出血性、梗塞性、所有類型中風或非中樞神經系統血栓的發生率，在 warfarin 組每年為 1.71%，dabigatran 110mg 治療組每年為: 1.54% (RR=0.90, 95% CI: 0.74-1.10)，而 dabigatran 150mg 治療組每年為 1.11% (RR=0.65, 95% CI: 0.52-0.81, p<0.001)。Dabigatran 150mg 治療組相較於 110mg 治療組，在所有中風與非中樞神經系統血栓的 RRR 為 0.73 (95% CI : 0.58-0.91, P=0.005)。重大出血發生比率，在 warfarin 治療組為每年 3.57%、dabigatran 110mg 為每年: 2.87 % (RR vs warfarin: 0.8, P=0.003)、dabigatran 150mg 治療組為每年: 3.32% (RR vs warfarin: 0.93, P=0.32)。在顱內出血方面 warfarin 0.76%其中出血性中風為 0.38%；dabigatran 110mg 為 0.23% / 0.12 %；dabigatran 150mg: 0.32% / 0.10 %。若是將所有臨床事件綜合起來比較，包括所有類型中風、全身性血栓、肺部栓塞、心肌梗塞、死亡及主要出血事件的發生率，使用 warfarin 治療組為每年 7.91%、dabigatran 110mg 治療組為每年 7.34% (p=0.09)，而 dabigatran 150mg 治療組為每年 7.11% (p=0.02)。在次族群分析中，dabigatran 在中風的初級與次級預防也有相同的效果。此外，次分析其中的 326 名日本患者，其各項統計結果與整體 RE-LY trial 結果類似[84]。

RE-LY 研究結果顯示，原先符合 warfarin 治療適應症的患者，若接受 dabigatran 110mg bid 治療，對預防所有類型中風或全身性血栓疾病的效果與 warfarin 治療組類似，並且有比較低的出血風險。若這樣的患者接受 dabigatran 150mg bid 治療，其對預防所有類型中風或全身性血栓疾病的效果更加顯著，而且出血風險與使用 warfarin 治療組相當。比較 dabigatran 兩種不同劑量，150mg 治療組對於預防所有類型中風或全身性血栓疾病的效果較佳，但重大出血事件的風險比 110mg 組稍高。現階段的臨床追蹤發現 dabigatran 治療組相較於 warfarin 治療組，並沒有特別明顯的肝毒性，但仍需要後續更長期的追蹤才能確定。在不良反應方面，與 warfarin 治療組相比較，使用 dabigatran 治療的患者，較容易出現腸胃不適(dyspepsia)，腸胃道出血的機率也比較高，尤其是 dabigatran 150mg 組[85]，患者在用藥第一年因而停藥的比率也比較高。此外，使用 dabigatran 的患者，發生心肌梗塞的機率，比使用 warfarin 治療的患者稍高，尤其在 dabigatran 150mg 的治療組。這樣的結果可能與早期研究發現 warfarin 治療可以降低心肌梗塞的風險[86]有關。但是在 2010 年修正的資料[83]中發現三者相當，無統計上之差異。

美國 FDA 在 2010 年 10 月 19 日，通過 dabigatran 在 NVAF 患者的使用，以降低中風及全身性栓塞的風險。而在劑量上的選擇則本於預防腦中風事件的發生及可能發生出血事件的綜合風險利益比。根據 RE-LY trial 針對不同特殊族群患者的事後分析資料發現，年紀大於 75 歲的患者(n=7238)，使用 dabigatran 150mg bid 比起使用 110mg 者，中風發生率的減少與重大出血風險增加比率相近。但一般認為一個缺血性中風造成的臨床後果遠大於一個非致死性出血事件，因此仍然認為年紀大於 75 歲的患者使用 dabigatran 150 mg 有較佳的風險利益比；此外，RE-LY trial 當中針對 3343 位腎臟功能不全的患者(腎臟肌酸酐清除率 creatinine clearance, CrCl=30-50mL/min)的次分析也發現，使用 dabigatran 150mg 的病患發生中風事件比率(1.3%/year)明顯優於 warfarin，而且約為 dabigatran 110mg 的一半(2.4%/year)，而重大出血事件的比例三組無明顯差異[85,87]；再者，針對 $CHADS_2 \geq 3$ 的高度中風風險(≧5.9%/year)與高出血風險患者的分析也發現，dabigatran 150mg 更能明顯降低腦中風風險(D150:1.88%, D110: 2.12%, W: 2.73%)，且發生重大出血風險的比率與 warfarin 相當，雖然 110mg 這組的出血風險較 warfarin 及 150mg 兩組來的低，但未達統計上的差異[88]。因此綜合上述各項次分析，美國 FDA 審查小組最終通過 dabigatran 兩種劑型：150mg bid (CrCl>30mL/min)和 75mg bid (CrCl=15-30mL/min)[87]。

2010 年，CCS guidelines[43]率先建議 $CHADS_2 \geq 1$ 的 AF 患者，應使用 warfarin 或 dabigatran 作為預

防性用藥，除了較容易腸胃不適或腸胃道出血的患者，或是有較高冠心症風險的患者，建議使用 warfarin，其餘患者則建議使用 dabigatran。Dabigatran 劑量使用方面，除了體重過低、腎功能差或有主要出血之高風險患者，建議使用 dabigatran 110mg bid 外，其他患者仍建議使用 dabigatran 150mg bid[43]。

ACCF/AHA/HRS 指引編輯委員會，也隨即在 2011 年，加入了 dabigatran 相關的使用指引[81]：對於具有陣發性到永久性 AF 合併有中風危險因子，但沒有嚴重腎衰竭(CrCl<15mL/min)、嚴重肝臟疾病(凝血功能已異常)或嚴重心臟瓣膜疾病者，建議 dabigatran 可做為 warfarin 的替代性用藥，以預防中風或全身性栓塞事件。

NICE 在 2011 年 10 月也提出關於使用 dabigatran 的規範[89]：對於 NVAF 患者有一個或一個以上危險因子時，建議 dabigatran 可做為預防中風或全身性栓塞的選擇。

ACCP[72] 及 CCS[89]在 2012 年最新的 AF 抗血栓治療指引中根據這些新型抗凝血劑臨床試驗的結果，皆提出當患者必須使用口服抗凝血劑又無嚴重腎功能不全時，優先建議使用 dabigatran[72, 90]、rivaroxaban[90]或 apixaban[90]。

目前台灣衛生福利部針對重度腎功能不全患者(CrCl<30mL/min)或須使用鼻胃管灌食者不建議使用 dabigatran，對於以下狀況則建議宜使用 110mg：年齡≧75 歲、中度腎功能不全(CrCl=30-50mL/min)、體重小於 50 公斤、$CHADS_2$≧3 或高出血風險病患。但臨床醫師必須與患者充分討論 dabigatran 與 warfarin 兩者比較下中風預防與發生出血事件的優劣；已使用 warfarin 的患者，可依其 INR 值控制的穩定與否來討論更換藥物可能潛在的風險與益處，並依照病患實際狀況做劑量的選擇與建議。

建議：

1. 對於陣發性或持續性 AF 患者，有中風或血栓栓塞風險，但無嚴重瓣膜性心臟疾病、無嚴重腎功能不全(註：嚴重腎功能不全於美國係指 CrCl<15mL/min；但台灣仿單註明 CrCl<30mL/min 不建議使用)或肝功能異常者，dabigatran 是 warfarin 之外，在預防中風發生上，另一個有效的選擇**(Class I, Level of Evidence B)**[81]。**(更新)**
2. 對於建議使用口服抗凝血劑之 AF 患者且無重度腎功能不全(CrCl<30mL/min)者，推薦優先使用 dabigatran 150mg 每日兩次[72]**(Class II, Level of evidence B)**；而年紀≧75 歲、中度腎功能不全(CrCL=30-50mL/min)、之前曾有腸胃道出血病史及高出血風險者，建議使用 dabigatran 110mg bid **(Class II, Level of evidence C)**。
3. 處方藥物之前必須先檢測患者之腎功能，並依臨床需要隨時再評估。所有正在使用新型口服抗凝血劑的患者至少必須每年檢測一次腎功能以適時調整其劑量。**(Class I, Level of evidence B)**[151]**(更新)**

4.1.6.2 Rivaroxaban(更新)

Rivaroxaban 為一直接抑制活化態第十凝血因子(Factor Xa inhibitor)的口服抗凝血藥物，是活化態第十凝血因子抑制劑中，唯一核准可用於關節置換手術後預防深部靜脈栓塞的口服抗凝血藥物[91]。口服錠劑 2 至 4 小時後，可迅速吸收而達到最高血中濃度。其口服生體可用率約 70~80%，因空腹會使藥物吸收率與生體可用率下降，所以建議應隨餐服用。此藥品可以磨碎後混和食物泥或磨碎後懸浮於水中經胃管給藥，半衰期約 5-9 小時，但老年人可能長達 11-13 小時；主要由 CYP3A4 系統代謝，使用時須注意與此類藥物之交互作用，約 2/3 由腎臟排泄(新增)。關於 rivaroxaban 用於中風預防的研究，有一雙盲、隨機的大型跨國研究 ROCKET AF study[92]，收案 14264 名 AF 患者(平均 $CHADS_2$ 3.5，平均追蹤 1.9 年)，結果顯示 rivaroxaban 在 NVAF 患者的中風預防效果不比 warfarin 差 (2.2% vs 1.7% RR=0.79; $p<0.001$ for non-inferiority，2.4% vs 2.1% for ITT，RR=0.88; p=0.12 for superiority)，重大出

血比率兩者分別為每年 3.4%(warfarin) vs 3.6%(rivaroxaban), RR=1.04；其中 rivaroxaban 有較多的消化道出血；而在總出血率上兩者無太大差別，但在腦出血及致命性出血等嚴重併發症方面，rivaroxaban 明顯低於 warfarin(RRR=0.67，0.5 respectively，P<0.001)[92]。藥物不良反應發生比率分別為 81.4% vs 83.4%；大部分是輕微流鼻血及血尿。在 ROCKET AF 試驗的次族群分析中，rivaroxaban 在中風的初級與次級預防有相同的效果。另一個針對日本人使用較低劑量 rivaroxaban(15mg)的研究，同為 phase III 隨機雙盲試驗(J-ROCKET AF study)，在中風發生率與出血率沒有統計上差異，但 rivaroxaban 有較少的腦出血機率的趨勢[93]。而在東亞族群(含中國、香港、南韓及台灣)共 942 位 NVAF 患者的次族群分析中發現，rivaroxaban 比起 warfarin 可減少 22%相對風險，並大幅減少腦出血及致命性出血的比例(hazard ratio(HR)分別是 0.24 和 0.28)。可知 rivaroxaban 可以成為 NVAF 患者預防中風的另外一個選擇。除此之外，檢測 PT 可以約略了解其抗凝血活性，且 INR 值如果升高可能意味著嚴重出血的風險增加，但 INR 值並不與其活性成正比。FDA 在 2011 年 11 月 4 日通過核准 rivaroxaban 適用於 NVAF 患者中風之預防[94]，雖然 FDA 於 2011 年 9 月 8 日 cardiovascular and renal drugs committee 中資料顯示，一天兩次的劑量，似乎較能維持血液中良好的藥物動力學，但最後綜合現有臨床實證資料佐證，仍然建議一天使用一次劑量。其建議用法根據 CrCl 而有所差異：CrCl>50mL/min 的患者，每天晚餐時口服 20mg 一次；CrCl 介於 15-50 mL/min 的患者，建議用量減少為每天晚餐口服 15mg 一次；CrCl<15mL/min 的患者，不建議使用。使用在關節置換術後的深部靜脈栓塞預防，rivaroxaban 用量只需 10mg 一天一次即可。如果使用 rivaroxaban 後發生急性腎功能惡化，應立刻停藥。

特別要提醒的是，如果沒有適當地接續使用其他有效抗凝血劑，突然停用rivaroxaban會提高中風的發生率，尤其是在INR數值未達理想治療範圍的期間直接把rivaroxaban轉換成warfarin使用，有極高的中風風險。故FDA亦發出警語，當AF患者非因出血而須停用rivaroxaban時，會增加栓塞事件(腦中風)發生的風險，此時應考慮給予其他口服抗凝血劑。

整體而言，rivaroxaban 對於 NVAF 患者，預防腦中風的效果並不亞於 warfarin，甚至比 warfarin 更不易造成致命性出血，在東亞族群病患也有較低的腦出血風險，且不用時常抽血檢查，但也因此無法精確地監測凝血功能，也沒有有效的拮抗藥物。使用時要根據病人腎功能調整劑量。

建議：(新增)

1. 對於曾經中風之 NVAF(無論是陣發性或永久性)患者，rivaroxaban 是預防再度中風的合理選擇 **(Class IIa, Level of evidence B)**[149,150]。
2. 對於具有中高風險(如曾經中風或 TIA、全身性栓塞病史，及兩種以上危險因子(CHA $_2$ DS $_2$VASc score≧2)之 NVAF 患者，rivaroxaban 是除了 warfarin 之外，預防中風發生的另一個選擇**(Class I, Level of evidence B)**[151]。
3. 建議用量、給藥方法和頻率：對於 CrCl>50mL/min 的患者，建議的 rivaroxaban 劑量為口服每天 1 次 15~20mg，於晚餐時隨餐服用。CrCl 介於 15 至 50mL/min 間的患者，建議每天口服劑量 1 次 10~15mg，於晚餐時隨餐服用。CrCl<15mL/min 之患者禁止使用。
4. 處方藥物之前必須先檢測患者之腎功能，並依臨床需要隨時再評估。所有正在使用新型口服抗凝血劑的患者至少必須每年檢測一次腎功能以適時調整其劑量，服用期間若發生急性腎衰竭的患者應停止使用。**(Class I, Level of evidence B)** [151]

4.1.6.3 Apixaban(更新)

Apixaban 亦為一直接、專一抑制凝血因子Xa的口服抗凝血藥物，劑量為5mg每日2次使用，此藥

物效果不受維他命K的影響，且無明顯藥物交互作用。其口服生體可用率約50%，半衰期約8-15小時；主要由CYP3A4系統代謝，使用時須注意與此類藥物之交互作用，約25%原型由腎臟排泄，50%原型由糞便排除(新增)。在一跨國多中心、雙盲的大型研究中AVERROES study，收案5599名有AF但不適合使用warfarin的中高風險患者，分為兩組各別使用apixaban與aspirin(81~324mg)，結果顯示1年後發生中風或其他血栓事件機率分別為1.6%與3.7%(HR=0.45, P<0.001)，每年死亡率分別為3.5%及4.4% (HR=0.79, p=0.07)。主要出血率在apixaban與aspirin分別為每年1.4%與1.2%，未達統計顯著意義[95]。而根據不同$CHADS_2$ score患者族群的次分析中發現：在$CHADS_2$ score 2或3以上的患者使用apixaban比aspirin更加明顯降低中風或全身性血管栓塞事件的風險(2.1% vs 3.7%; 1.9% vs 6.3%)；但若是$CHADS_2$ score 0-1者，則兩者之安全性與效用相當(新增)。所以臨床上不適合使用warfarin的中高風險患者，apixaban較aspirin為較有效且安全的替代選擇。

直接以apixaban與warfarin比較的ARISTOTLE study，在這一隨機雙盲的大型研究共收案18201名有AF與合併一個危險因子以上的患者，平均追蹤1.8年，apixaban與warfarin的每年發生中風與全身性栓塞事件分別為1.27%與1.60%(HR=0.79, P<0.001 for non-inferiority, P=0.01 for superiority)。其最大效益似乎來自於大幅(49%)降低出血性中風的比例。主要出血事件為2.13%與3.09%(HR=0.69, P<0.001) 死亡率分別為3.52%與3.94% (HR=0.89, P=0.047)，出血性中風機率各為0.24%與0.47%(HR=0.51, P<0.001)，可知apixaban使用在AF的患者上，在中風發生率、出血率以及死亡率上皆優於warfarin[96]。FDA於2012年12月28日(台灣衛生福利部於2013年8月)核准apixaban適用於NVAF患者中風之預防。**(新增)**

建議：(新增)

1. 對於具有一個或以上危險因子但不適合使用VKA之AF患者，apixaban是比aspirin較有效且安全的替代選擇**(Class I; Level of Evidence B)**[149]。
2. 對於曾經中風之 NVAF(無論是陣發性或永久性)患者，apixaban 是預防再度中風的另一個選擇**(Class I, Level of evidence A)**[150]。
3. 對於具有中高風險(如曾經中風或 TIA、全身性栓塞病史，及兩種以上危險因子(CHA_2DS_2VASc score ≧2)之 NVAF 患者，apixaban 是除了 warfarin 之外，預防中風發生的另一個選擇**(Class I, Level of evidence B)**[151]。
4. 劑量與用法建議：apixaban 5mg 口服每天 2 次。但若有下列任兩種情況：年齡≧80 歲，體重≦60 公斤，肌酸酐 Cr≧1.5 者，劑量應減半(2.5mg 口服每天 2 次)。**(Class IIb; Level of Evidence C)**
5. 處方藥物之前必須先檢測患者之腎功能，並依臨床需要隨時再評估。所有正在使用新型口服抗凝血劑的患者至少必須每年檢測一次腎功能以適時調整其劑量，服用期間若發生急性腎衰竭的患者應停止使用**(Class I, Level of evidence B)**[151]。
6. CrCl<15mL/min 或正在接受洗腎治療之患者，因目前並無任何研究的資料，因此不建議使用[151]。

4.1.6.4 Edoxaban[152-154] (更新與新增)

Edoxaban 同樣為一具有高度選擇性、直接且可逆之第 Xa 凝血因子抑制劑。在人體吸收時，約在 1～2 小時內達到藥效。生體可用率約為 62%。可在搭配食物或未搭配食物的條件下使用。半衰期約 10-14 小時；其代謝途徑包括水解(由羧酸酯酶 1)、結合(conjugation)或氧化(由 CYP3A4/5 執行)(<10%)。50%是經由腎臟排出(11 升/小時)。腎臟所排出的量約佔服用劑量的 35%。其他藥量的清除方式則為代謝作用以及膽道/腸道的排泄作用。小型 phase II 試驗顯示 edoxaban 30mg 或 60mg 每日 1 次服用，比起 warfarin 安全性相當且不具肝毒性[97]。另一針對亞洲人安全性的 phase II 試驗則顯示 edoxaban 30mg

有比 warfarin 更少出血的趨勢[98]。**(更新)**

Phase III 試驗 ENGAGE AF-TIMI 48 study 為一大型跨國、多中心、隨機、雙盲、雙虛擬、平行分組的不劣性試驗。分成 edoxaban 低劑量(E30mg)、高劑量(E60mg)以及 warfarin 三組，進行至少 2 年的追蹤分析[99]，於 2013 年發表其結果[152]。

ENGAGE AF-TIMI 48 研究共收案 21105 名有 NVAF 合併中高風險因子($CHADS_2$ score≧2, 平均 2.8 分)的患者，平均追蹤 2.8 年[152]。結果顯示 edoxaban 高劑量、低劑量與 warfarin 的每年發生中風與全身性栓塞事件分別為 1.18%、1.61%與 1.5%(HR=0.79; CI, 0.63 to 0.99; P<0.001 for (E60) noninferiority; HR=1.07; CI: 0.87 to 1.31; P=0.005 for noninferiority)。雖然在 ITT 族群(優越性分析)中有較利於高劑量 edoxaban(E60)的趨勢(HR=0.87; CI, 0.73 to 1.04; P=0.08)，但是低劑量 edoxaban(E30)效果較差(HR=1.13; CI: 0.96 to 1.34; P=0.10)。在安全性方面，每年主要出血事件的發生率 edoxaban 比例明顯較低：其中 warfarin 3.43%；E60 2.75%(HR=0.80; CI: 0.71 to 0.91; P<0.001)；E30 則是 1.61% (HR=0.47; CI: 0.41 to 0.55; P<0.001)；但是在腸胃道出血方面 E60 比 warfarin 有較高的風險[1.51% /year vs 1.23 %/year(HR=1.23, 95% CI: 1.02-1.50; P=0.03)]而 E30 則明顯較低[0.82%/year vs 1.23%(HR=0.67, 95% CI: 0.53-0.83; P=0.001)]。而相對心血管事件死亡率分別是 warfarin 3.17%; E60 2.74%(HR=0.86; CI: 0.77 to 0.97; P=0.01), E30 2.71% (HR=0.85; 95% CI: 0.76 to 0.96; P=0.008)；淨臨床預後(首次中風、全身性栓塞事件、重大出血或所有成因死亡事件)是以 edoxaban 顯著較佳[E60: 7.26 %, HR(95% CI): 0.89(0.83, 0.96), p=0.003; E30:6.79%, HR(95% CI): 0.83 (0.77, 0.90); p<0.001][153]。整體而言，對於中風與全身性栓塞事件的預防，不同劑量的 edoxaban 不劣於 warfarin，同時顯著降低出血事件的發生及心血管疾病的死亡率。FDA 於 2015 年 1 月 8 日(台灣衛生福利部於 2016 年 2 月 2 日)核准 edoxaban 適用於 NVAF 患者中風之預防。**(新增)**

在使用 edoxaban 治療病患前，應計算 CrCL 以評估病患的腎功能，並依據病患腎功能給予正確建議劑量: CrCL 50~80mL/min 建議劑量為 60mg，每日 1 次；CrCL 15~50 mL/min: 30mg，每日 1 次。因 ENGAGE AF-TIMI 48 樞紐臨床試驗中顯示，使用 edoxaban 每日 60mg 相對於 warfarin，在 CrCL 大於 95mL/min 的 NVAF 病患中有顯著增加缺血性中風的風險，因此無法提供 CrCL 大於 95mL/min 的 NVAF 患者之建議使用劑量。末期腎病(ESRD)(CrCL <15mL/min)或接受透析的病患不建議使用。**(新增)**

4.1.7 特殊情況抗凝血劑的使用

4.1.7.1 陣發性 AF

根據 SPAF[48] trial，發現陣發性 AF 與慢性 AF 患者，每年缺血性中風發生率相似(3.2% and 3.3% respectively)。在 ACTIVE-W[67]試驗中，共計有 1202 名陣發性 AF 與 5495 名持續性或永久性 AF 患者，此兩族群發生血栓栓塞事件的機會相似。陣發性 AF 患者，發生中風的風險與持續性或永久性 AF 患者並無不同[100]。因此，陣發性 AF 患者與其他 AF 患者處理方式無異，仍要先根據相關危險因子分類，以決定是否使用口服抗凝血劑。然而，若是患者出現 AF 的時間十分短暫(<1 天)，其發生中風的風險可能較低[19]。近期新發生的 AF(recent-onset AF)患者，短期內中風的風險，比已發生 1-2 年以上的 AF 患者來的高[101,102]。

4.1.7.2 心房撲動

一項針對年長住院患者的大型回溯性分析發現，心房撲動與 AF 患者心血管風險的差別極小(risk ratio: atrial flutter 1.4 and AF 1.6)[103]。經過 8 年的追蹤，有超過半數的心房撲動患者發展成 AF。因此心房撲動患者的相關處置與 AF 患者的處置原則相同。

4.1.7.3 建議：

1. 對於心房撲動患者，抗血栓藥物之選擇，視同於 AF 患者**(Class I, Level of Evidence C)**。
2. 不論是哪一種類型(陣發性、持續性或永久性)AF，抗血栓藥物選擇的標準皆同**(Class IIa, Level of evidence B)**。

4.2 心房纖維顫動患者急性缺血性腦中風之處理

AF 患者發生急性心因性中風之後的 2 週內，容易因為血栓栓塞而再度中風，早期的觀察性研究報告顯示，發生機率約是 10-20%[104]，雖然近期的研究發現，急性期再發率已明顯降低至 3.9%[105]，但是仍較其他非心因性腦梗塞再發率高。而且因為心因性中風容易合併出血性梗塞的併發症[106]，再加上研究指出早期使用抗凝血劑，可能與症狀性顱內出血或是出血性梗塞相關[107,108]。故一般而言，抗凝血劑在 AF 患者急性中風治療上的角色，仍存在許多爭議。目前並沒有隨機臨床研究資料建議 AF 患者發生急性缺血性中風之後，何時是開始使用口服抗凝血劑的適當時機，問題的關鍵在於血栓栓塞的復發與可能出血的風險／利益評估不明。在 EAFT[49]中有將近一半的患者都是在中風發生後 14 天內，開始使用口服抗凝血劑。美國 AHA guidelines[109]也建議在缺血性中風發生後的 2 週內開始服用口服抗凝血劑，但是針對大範圍梗塞或血壓控制不良的患者，建議延後口服抗凝血劑的使用[150]。

4.2.1 抗凝血劑在急性中風的治療證據

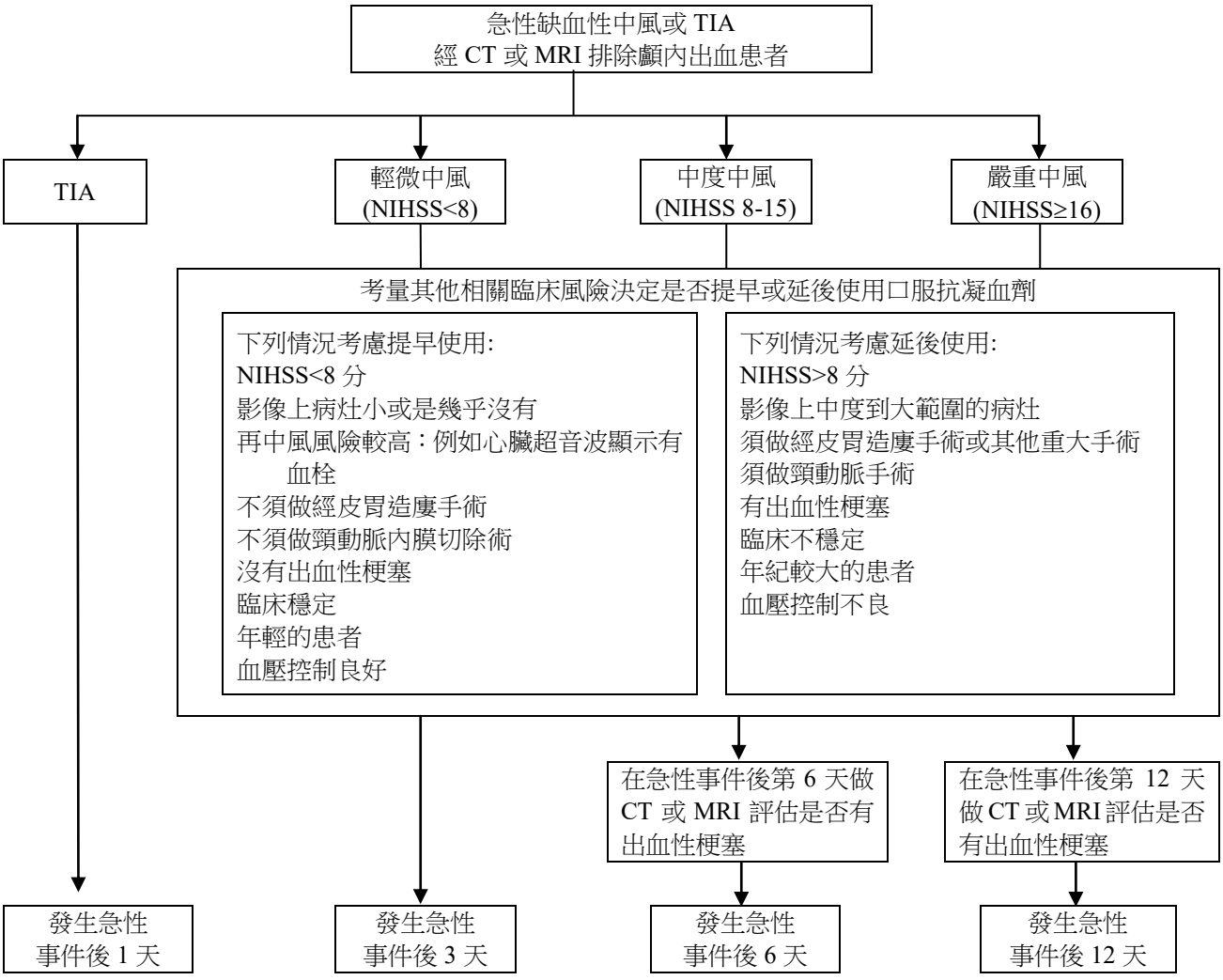
有些隨機臨床試驗資料[110,111]結果，並不支持在缺血性中風的急性期使用靜脈滴注的抗血栓藥物。International Stroke Trial[112]評估將近 2 萬名，48 小時內發生缺血性中風的患者，分成使用肝素、aspirin、兩者皆使用或兩者皆不使用共四組。其中的 18451 名患者有相關的心臟節律資料，當中共有 3169 名患者(約佔 17%)有 AF，分析這些具有 AF 的急性缺血性中風患者，使用肝素與否，似乎對於 2 週後的死亡或中風復發的影響並無差別(11.7% vs 12.0%)。另外，肝素的使用的確可以降低新的缺血性中風發生(2.3% vs 4.9%)，但是同時也增加了出血性中風的發生(2.8% vs 0.4%)，因此整體來說，使用肝素治療並沒有明顯好處。綜觀目前各項臨床研究沒有足夠證據建議急性缺血性中風的 AF 患者，常規使用未分化肝素(unfractionated heparin)或低分子量肝素(low molecular weight heparin)。

2000年的HAEST[113]研究，納入449名有AF的急性缺血性中風患者，在中風後30小時內，比較使用低分子量肝素dalteparin或aspirin的治療效果，結果發現兩者在14天內缺血性中風復發的機率相似(8.5% vs 7.5%)，在症狀性腦出血的機率也相似(2.7% vs 1.8%)，兩組患者在3個月後的死亡率，與生活依賴程度也沒有明顯差異(66% vs 65%)。

然而，萬一在中風急性期，經食道心臟超音波確認患者有心房血栓，的確會有較高的血栓栓塞風險，經驗上會偏向使用靜脈滴注抗凝血劑作為預防[114]。但是，目前並無建議針對剛發生中風的 AF 患者，常規性地作心臟超音波檢查，也沒有針對這樣臨床狀況的完整研究[15]。

根據 2010 年歐洲 ESC guidelines[15]，AF 患者若發生急性中風或 TIA，在給予抗血栓治療前，應先處理未控制的血壓，並且安排腦部影像學檢查，排除腦部出血的情形。一旦沒有出血，抗凝血劑應該在 2 週後開始給予，如果有出血則不要給予抗凝血劑。若是 AF 患者有 TIA 的症狀，而影像上沒有新的腦梗塞或腦出血，應該盡快給予抗凝血劑作預防。

2016 年歐洲 ESC guidelines 對於急性缺血性中風或 TIA 後，使用口服抗凝血劑時機的建議更新如下[156]：**(新增)**



4.2.2 心房纖維顫動患者使用血栓溶解劑之注意事項

根據 2007 年美國急性缺血性腦中風治療準則建議，即使患者正在服用 warfarin，只要 INR≤1.7，在 3 小時的治療黃金時間內仍可以使用 rt-PA[109]。而根據 2009 年的增補建議在 3 到 4.5 小時的治療黃金時間內，只要有服用口服抗凝血劑，不論 INR 數值都不建議使用 rt-PA[115]。而關於服用新型口服抗凝血劑，發生急性缺血性中風是否可使用 rt-PA 目前只有數個個案報告。專家目前仍建議正在服用 dabigatran 的患者不應使用 rt-PA，除非最近 48 小時未服用 dabigatran、有正常的腎功能(CrCl＞50mL/min)、aPTT、PT、血小板數值正常才能使用[116]。

2010 年加拿大 CCS guidelines[43] 建議 AF 或心房撲動患者，發生中風之後，比照美國 AHA/ASA 指引處理。若腦部電腦斷層無出血，在 3 小時內，仍可考慮靜脈注射 rt-PA 並至少在 24 小時之內不可服用任何抗血栓藥物。若沒有注射 rt-PA，患者應立刻接受抗血小板藥物治療，並且在 14 天後改用抗凝血劑作預防，但若梗塞範圍不大且患者血壓正常，可以考慮提早使用。如果患者臨床證據與影像學都符合 TIA 診斷，則立即給予肝素治療是可接受的。若是患者本身發生中風的同時已在服用抗凝血藥物，應優先排除腦部出血的可能。若無出血，則應該在 INR 值<1.5 之後開始使用 aspirin 325mg daily，且在 14 天後，改用抗凝血劑作預防，若梗塞範圍不大且患者血壓正常，可考慮提早使用。

4.2.3 建議：

1. AF 患者，發生急性缺血性中風時，不建議於中風早期常規使用抗凝血藥物(包括：肝素、低分子量肝素及口服抗凝血劑)。若神經症狀穩定，沒有腦出血，且血壓正常，可考慮提早或兩週內使用口服抗凝血劑做次級預防。**(Class III, Level of Evidence B)**
2. AF 患者，發生急性缺血性中風時，血栓溶解劑使用原則：
   a. 症狀發作 3 小時內，已服用 VKA(warrfarin)者，INR ≤1.7 方可施打；服用新型口服抗凝血劑者，目前不建議施打血栓溶解劑。**(專家意見)**
   b. 症狀發作 3-4.5 小時者，已服用任一種口服抗凝血劑之患者均不可施打血栓溶解劑。**(專家意見)**

4.3 心房纖維顫動患者使用抗血栓劑導致顱內出血的風險與處置

4.3.1 抗凝血劑引起顱內出血的發生率

顱內出血是抗凝血劑治療常見之最嚴重的併發症。研究顯示，顱內出血之絕對發生率每年為 0.3%到 0.6%[117]，這包括腦內出血(ICH 70%)，硬腦膜下出血(SDH 20%)，及蜘蛛網膜下出血(SAH 少見)。由於抗凝血劑(warfarin)可能會產生嚴重出血的風險，以致即使是曾經中風的 AF 患者被處方的比例仍然偏低，尤其是年長者(26.7%) [118]。最近幾個新型口服抗凝血劑與 warfarin 療效之比較研究顯示，抗凝血劑使用在年長的患者，其顱內出血的年發生率卻比以往還低，介於 0.1%到 0.6%之間[119]。根據之前的研究，與 warfarin 治療相關的顱內出血大約佔全部的顱內出血患者的 6%至 16%[120]，特別是具有基因型 cytochrome P450 CYP2C9 variant 者，其風險會增加 2-10 倍。

4.3.2 抗凝血劑引起顱內出血的誘發因子

綜合來說，高齡、高血壓、抗凝血劑的藥物強度[121,122]、腦實質內的微小出血、腦白質病變[123]、先前有過中風病史(小間隙梗塞)、類澱粉性腦血管病變(amyloid angiopathy)[124]、合併抗血小板藥物使用(如 aspirin)等，都會增加服用抗凝劑治療時發生出血的風險。當 INR 值超過 2-3 的治療區間，顱內出血風險也會增加，尤其是 INR 值超過 3.5-4.5[122]；若 INR 值超過 4.5 時，則每超過 0.5 風險就會加倍[125]。儘管如此，抗凝血劑引起之顱內出血，大部分卻發生在 INR 值在治療範圍內[121]。此外，INR 的數值和血塊的擴大與預後也有關。

4.3.3 抗血栓劑引起嚴重出血的風險評估

患者開始使用抗凝血劑之前，出血風險評估相當重要。出血風險的高低與患者使用的藥物種類跟劑量，還有患者個人因素息息相關，出血風險最低的是單獨使用 aspirin(75mg-325mg/d)或 clopidogrel(75mg/d)，接下來依序是 aspirin(75mg-325mg/d)加 clopidogrel(75mg/d)、dabigatran 110mg bid，而以 dabigatran 150mg bid 與口服 VKA 出血的風險最高[43]。對於目前四種新型口服抗凝血劑的出血風險之比較其順序如下：doxaban 30 mg/d (HR .47), apixaban 5 mg BID (HR:069), dabigatran 110 mg bid (RR 0.80), edoxaban 60 mg/d (HR 0.80), dabigatran 150 mg bid (RR: 0.93), rivaroxaban 20 mg/d (HR: 1.04) [157]。

在一項預測口服 VKA 造成重大出血風險的研究中[126](表 10,11)(註：major bleeding 定義為出血需要輸血兩個單位紅血球濃縮液或出血在危險的解剖位置如腹腔出血、顱內出血等)，總共分出 5 個獨立變數：貧血(3 分)、嚴重腎功能不佳(如腎絲球過濾率 glomerular filtration rate, GFR<30mL/min，或需依賴洗腎；3 分)、年紀>75 歲(2 分)、過去有過出血病史(1 分)、高血壓(1 分)。結果發現，重大出血的比率從每年 0.4%(0 分)到 17.3%(10 分)。若將風險分為 3 群，其重大出血的比率分別為：0-3 分為

低風險群(發生比率 0.76%)，4 分為中度風險群(2.6%)，5-10 分為高度風險群(5.76%)。因此，臨床上可利用此 5 個危險因子來做為口服抗凝血劑 VKA 引起嚴重出血的風險評估。

危險因子	分數
Anemia	3
Renal disease	3
Age ≥ 75	2
Prior bleeding	1
Hypertension	1

表 10

	低度風險	中度風險	高度風險
分數	0-3	4	5-10
年出血率	0.76%	2.62%	5.76%

表 11

表 10, 11 ATRIA Hemorrhage Risk Score. Adapted from Fang *et al*. 2011

此外，用來評估 AF 患者發生出血風險的評估表還有 HEMORR$_2$HAGES scheme[127] (表 12,13)，這包括下列評分項目：(1)肝腎疾病各 1 分。肝功能異常包括肝硬化及肝指數高於正常值 2 倍以上。腎功能異常指 CrCl<30mL/min；(2)過量飲酒 1 分；(3)惡性腫瘤 1 分；(4)年齡>75 歲 1 分；(5)血小板數量減少或功能不全 1 分。(血小板數量<75000、功能不全的情況包括規律服用抗血小板藥物或非類固醇消炎藥物、血性惡液質 [blood dyscrasia])；(6)曾經有過出血病史(rebleeding) 2 分；(7)高血壓控制不良(SBP >160mmHg) 1 分；(8)貧血(最近血紅素<10g/dL 或血容積<30g/dL) 1 分；(9)基因(具有 CYP2C9*2 and/or CYP2C9*3) 1 分；(10)罹患具有跌倒風險的疾病(包括阿茲海默症、帕金森氏症、精神分裂症或其它容易造成重複跌倒的因素) 1 分；(11)中風(腦部影像證實過去曾有缺血性中風或梗塞) 1 分。其中 0~1 為低風險，2~3 為中度風險，≥ 4 為高風險。

出血危險因子	分數
Hepatic or renal disease (1 point each)	1or 2
Ethanol abuse	1
Malignancy	1
Older (age > 75 y)	1
Reduced platelet count or function	1
Rebleeding risk	2
Hypertension (uncontrolled)	1
Anemia	1
Genetic factors	1
Excessive fall risk or neuropsychiatric disease	1
Stroke	1

表 12

低度風險	中度風險	高度風險
0-1	2-3	≥ 4

表 13

表 12, 13 HEMORR$_2$HAGES score

2010 年歐洲 ESC guidelines 改採用 HAS-BLED score 來預測患者出血的風險[15]，接著加拿大 CCS guidelines[43]也建議使用該量表來替代較複雜的 HEMORR$_2$HAGES scheme。Pisters et al.[128](表 14)從 The Euro Heart Survey 當中選出 3978 名有 AF 患者，發展出一個簡單的量表 HAS-BLED score，包括：

1. 高血壓 1 分。未控制的高血壓，SBP>160mmHg。
2. 異常的肝功能或腎功能，肝腎功能各 1 分。腎功能異常包括了慢性洗腎、腎臟移植或肌酐酸 >200mmol/L(約 2.26mg/dL)；肝功能異常包括了慢性肝臟疾病或黃疸高於正常值 2 倍以上或肝指數

高於正常值 3 倍以上。

3. 過去有中風或出血的病史，中風及出血各 1 分，尤其注意小間隙梗塞。
4. 不穩定的 INR，TTR<60%，1 分。
5. 年齡>65 歲，1 分。
6. 同時合併使用可能容易導致出血的藥物或過量飲酒，飲酒或使用藥物各 1 分。藥物如抗血小板或非類固醇消炎等。

若分數≥ 3 分則屬於高危險族群，不管使用抗血小板或是抗凝血劑都要特別小心。

出血危險因子	分數
Hypertension	1
Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
Stroke	1
Bleeding history or predisposition	1
Labile INRs	1
Elderly (> 65 years)	1
Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2

表 14

表 14 Clinical characteristics composing the HAS-BLED bleeding risk score. Adapted from Pisters et al. 2010

4.3.4 處置

4.3.4.1 臨床評估

身體理學檢查(特別注意血壓是否有升高和發燒現象)及完整的神經學檢查(特別是心智功能是否受損)，還有頭痛、嘔吐等症狀(顱內出血比缺血性中風更為常見)。若是意識改變或腦室出血的患者，建議視病況放置腦內壓監測器(intracranial pressure, ICP monitor)，並需連續監測血壓和心臟心律功能變化。

4.3.4.2 檢驗室檢查

所有患者應抽血檢驗以下項目：PT/aPTT/INR、CBC/DC、troponin、biochemistry、Mg、Ca、Phosphorus、liver function test；部分患者需加驗：D-dimer、fibrinogen、toxicology screen、bleeding time。如果是使用 dabigatran 的患者，檢測 aPTT 及 TT (thrombin clotting time)是目前最容易使用的定性方法[129]。

4.3.4.3 影像檢查

不加顯影劑之電腦斷層掃描，另可考慮 CTA 或 MRA。

4.3.5 口服 VKA (warfarin)導致出血之處理

處理口服 VKA(warfarin)相關的顱內出血，首先要先停止 warfarin 並快速的矯正凝血功能障礙。使用靜脈注射 vitamin K_1 10mg[130]，為首選治療，但須注意靜脈注射偶而會發生過敏。Vitamin K_1 單獨使用需要 6 小時才能矯正 INR[131]**(Class I, level of evidence B)**。通常都同時注射 FFP，建議劑量為 10-20ml/kg **(Class IIb, level of evidence B)**，但 FFP 每包所含的凝血因子可能有些差異。研究顯示，輸注完 FFP 之後，很多患者體內 Factor IX 仍然缺乏[132]，再加上大量輸液灌注需耗時數小時(有血塊擴大的風險)，反而可能造成心臟衰竭或體液過多[133]，當顱內出血已經危及生命時，可能緩不濟急。

可行的替代方案有以下幾種：

1. rFVIIa：從一個只登錄 7 名患者的小規模研究中，單 1 次注射 15-90μg/kg 的 rFVIIa 可快速矯正 INR 數值[134]，但由於半衰期太短(2.6 小時)[135]，通常需要反覆的注射以維持它的效果。另一個「自發性

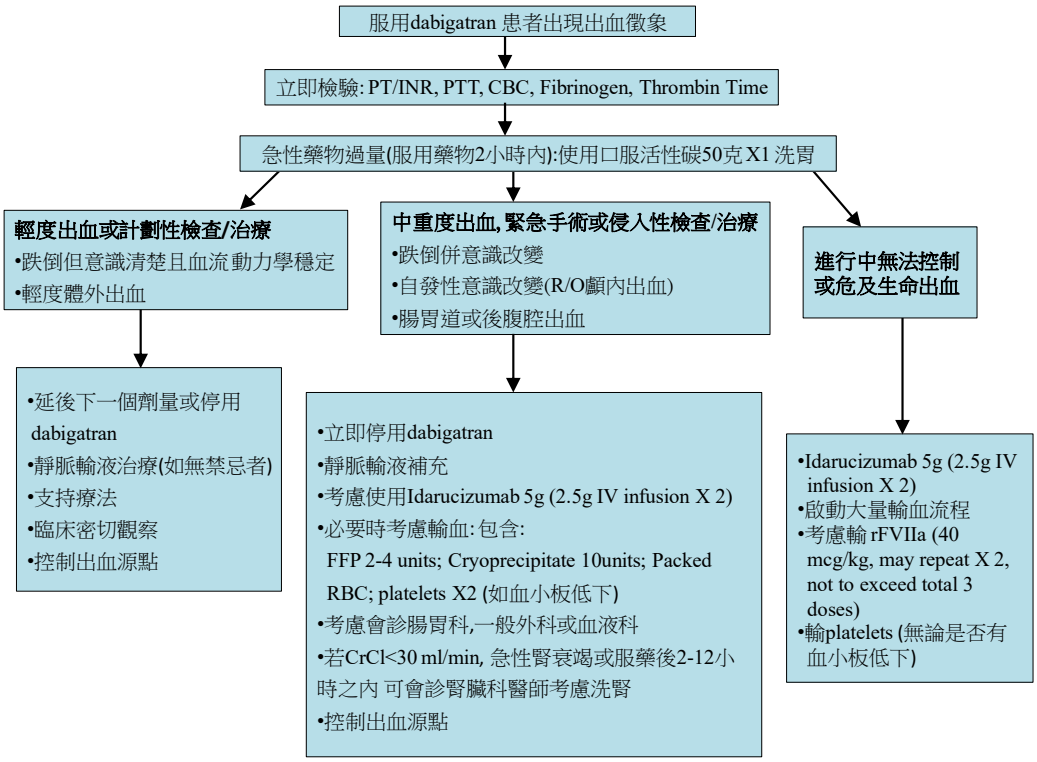
腦出血」的研究中發現，這樣重複注射反而會大幅增加血栓的風險(7% vs 2%與對照組比較)[136]，故 rFVIIa 的臨床應用仍需更多隨機臨床試驗。

2. PCC 富含高單位 factor II, VII, X；或 factor IX complex concentrate 富含高單位 factor II, VII, IX, X：這兩種藥品都是一種血液再製劑，用法為 25~50IU/kg，小量輸液就能達到快速矯正 INR 的效果[137]，但會有靜脈炎、靜脈栓塞、肺動脈栓塞、動脈血栓與瀰漫性血管內凝固症(disseminated intravascular coagulation, DIC)的風險。因為這些製劑都有嚴格篩檢的機制，病毒感染的風險很小。德國某項研究中指出，PCC 明顯比 FFP 或 Vitamin K_1 可以更快速且有效的矯正 INR 進而減少血塊的擴大[138]。總之，rFVIIa, PCC 和 factor IX complex concentrate 小劑量使用都能達到快速矯正 INR 的效果，但會增加血栓的風險。**(Class IIb, level of evidence B)**。英國的治療指引中，傾向於建議使用 factor concentrate 而非 FFP**(Class III, Level of evidence B)**。

4.3.6 直接凝血酶抑制劑[Direct thrombin inhibitor (dabigatran)]導致凝血病變的還原處理[129](新增與更新)

1. FDA 與歐盟分別於 2015 年 10 月與 11 月核准 idarucizumab 為 dabigatran 之還原劑(reversal agent)。主要用於以下緊急狀況：
   (1) 危及生命或嚴重無法控制的活躍性出血；
   (2) 需緊急手術或侵入性檢查/治療；
   (3) 明顯服藥過量等而須立即將 dabigatran 之抗凝血活性逆轉者。但因 dabigatran 半衰期短只有 12-17 小時，對於輕度的出血或計劃性的手術/侵入性檢查，通常只需停藥就足以降低其抗凝血之活性。
2. 腎功能不全者可以使用超分層的透析洗腎來降低血漿濃度。另外出現危及生命之出血情況，可以考慮盡快補充其他凝血因子如 factor VIIa 或 PCC/FFP。

根據 Reardon DP et al. Critical Pathways in Cardiology 2016 急性出血處理流程表(圖 2)如下。**(新增)**



潛在風險警語：使用 dabigatran 的患者原就屬於高風險栓塞的族群，若因緊急手術或嚴重出血而必須使用還原劑(Idarucizumab)治療者，待出血狀況已控制或完成緊急手術或檢查後，建議應考慮儘早重新使用口服抗凝血劑，以免增加再度中風的風險。

4.3.7 凝血因子 Xa 抑制劑[Factor Xa inhibitor (rivaroxaban, apixaban, edoxaban)]導致凝血病變的還原處理[94] (新增)

使用 rivaroxaban 預防腦中風的患者，如果發生嚴重出血時，目前沒有有效拮抗藥物，因為 rivaroxaban 極容易和蛋白質結合，也無法透過血液透析清除，因為作用機轉是抑制凝血因子 Xa，所以傳統的維他命 K 及硫酸魚精蛋白注射液(protamine sulfate)是無法使用的，只能嘗試使用 PCC、活化型凝血酶複合濃縮物(Activated protrhombin complex concentrate)、基因重組活化凝血因子七(recombinant factor VIIa)，只是目前沒有足夠的臨床研究證實以上三種方法可以有效拮抗 rivaroxaban 的藥效。

目前並無 apixaban 的解毒劑，在過量使用或意外服用 apixaban 時，投予活性碳可能會有幫助，因為可使 apixaban 的血中濃度較為快速地下降。

目前 edoxaban 並無可拮抗其藥效作用的專一特定解毒劑。藥物過量時可考慮早期給予活性碳，以減少吸收。

4.3.8 重新使用抗凝血劑的時機

1. AF 併中風和機械性心臟瓣膜置換，及具高血栓風險者：如僧帽瓣逆流(mitral valve regurgitation, MVR)和 caged-ball valves 的患者需考量重新使用口服抗凝血劑，對於此類高風險血栓的患者(尤其是機械性瓣膜與 AF 合併先前中風)，根據前文提到的 3 個研究，在使用 FFP 矯正 INR 並停用 warfarin 7 至 10 天後，約有 5%血栓的機率(6/117)，在 7 至 10 天時再使用 warfarin 則只有 0.8%的再出血率(1/117)[139-141]。故對於高風險患者，若只是腦深處的小出血，本身已有 AF 者，如果再發生中風的風險每年大於 7%，且 $CHADS_2$>4，顱內出血後 7-10 天，再重新使用口服抗凝血藥物來預防缺血性中風，應屬於合適的處置[142] **(Class IIb, Level of Evidence B)**。
2. 若是腦葉出血者，尤其是高齡的患者發生大範圍多處的腦葉出血(通常要考慮 cerebral amyloid angiopathy)，或 MRI 出現腦實質內微小出血的患者，還有低風險中風的 AF 患者，顱內出血後暫停使用口服抗凝血劑改而選用抗血小板藥物不失為兼顧合乎風險與效益的考量[143] **(Class IIb, Level of evidence B)**。
3. 非常嚴重的神經功能受損者：抗血小板藥物是可考慮的選擇[144]。

4.3.9 預後

在使用口服抗凝血劑的情況下，顱內出血相關的死亡率超過 50%[130,138]。某些研究顯示血塊體積的增加和抗凝血劑的強度(發生當時的 INR 值)和較高的死亡率有關。發生顱內出血 24 小時以內，若經過治療 INR 值仍＞2，大概可預估血塊會變大。若無法儘速將 INR 值降到 1.4 以下，預後會惡化[144]。

4.4 心房纖維顫動患者手術或侵入性治療或檢查之處理

4.4.1 手術前後抗凝血劑的使用

當患者需要接受有重大出血風險的手術或侵入性治療或檢查時，在停用或降低抗血栓藥物的劑量

之前，都要作仔細的風險/利益評估。服用口服 VKA 的患者，在接受治療或檢查之前想達成 INR 值<1.5 甚至在正常範圍內，以 warfarin 為例，因其半衰期是 36-42 小時，患者必須在 5 天前就得停止使用藥物，才能達到 INR 的目標值。

根據 2010 年加拿大 CCS guidelines 的建議[43]，若患者是屬於低到中度中風風險($CHADS_2$≤2)，應該事先停用抗血栓藥物[aspirin 或 clopidogrel，約 7-10 天前停用；INR 值已在 2.0-3.0，warfarin 5 天前停用；dabigatran 為 2 天前停用(若患者腎功能不全 CrCl<50mL/min 則需要停藥 4 天)]，一旦該治療或檢查結束且止血完成(約 24 小時)，隨即恢復抗血栓藥物的使用。但若是該項手術或侵入性治療或檢查出血的風險極低時，臨床醫師可以考慮繼續服用抗血栓藥物而不須中途停用。相反的，若是具有中風高風險的患者，譬如裝有機械性瓣膜或其他心瓣膜疾病、最近剛發生中風或 TIA 或 $CHADS_2$≥3 的患者，則須要進一步考慮即將進行的手術或檢查的出血風險來作進一步處置：

1. 若是出血風險相對較低，則患者應該繼續使用口服抗凝血劑或是考慮在術前停用口服抗凝血劑而在手術期間改用低分子量肝素或肝素作為過渡性治療(bridging therapy)。
2. 若是出血風險相對較高，應該先停用口服抗凝血劑，然後改用低分子量肝素或肝素作為過渡性治療，直到術前 12-24 小時才停用，待手術結束且止血完成約 24 小時後，恢復低分子量肝素或肝素的過渡性治療。

2010 年歐洲 ESC guidelines[15]也提及當患者要接受一個具有出血風險的手術或檢查時，最久 48 小時處於治療範圍以下的抗凝血狀態，造成較低血栓栓塞風險的情況是可接受的處置。口服 VKA 應該在手術過後的當天傍晚或隔天早上恢復平常的維持劑量，不需要再給予起始劑量。如果患者要接受手術，但 INR 值仍>1.5，可以考慮給予低劑量的口服維他命 K(1-2mg)。有機械性瓣膜的患者或具有高風險血栓栓塞的 AF 患者，則要考慮在停用口服 VKA 後，使用低分子量肝素或肝素作為過渡性治療。

美國 ACCP guidelines[36]針對血栓栓塞風險高低將患者依臨床狀況的不同分成兩群：

1. 低血栓栓塞風險：如單純 AF；瓣膜性心臟病有或沒有主動脈瓣人工瓣膜；陳舊性的靜脈栓塞或肺動脈栓塞。
2. 高血栓栓塞風險：AF 合併腦中風病史；人工瓣膜，尤其是僧帽瓣置換；最近發生的靜脈栓塞或肺動脈栓塞。

低出血風險的處置，包括牙科治療、皮膚切片或切開引流術及白內障手術等；高出血風險的處置包括重大的胸、腹腔或骨盆手術、腦部或脊髓手術、腰椎穿刺或脊椎麻醉、及由大腸鏡進行的瘜肉切除術等。

其建議高出血風險的處置，都應將 INR 值調整至正常範圍，若患者有高栓塞風險則額外使用足量的肝素作預防；若患者屬於低栓塞風險，則可以不使用其他藥物，或是額外使用低劑量肝素、調整劑量肝素或足量肝素作預防。若是低出血風險的處置，不必將 INR 值調整至正常範圍，且針對高栓塞風險患者應將 INR 值維持在治療範圍或是其範圍下限；低栓塞風險患者則可考慮將 INR 值調整至治療範圍下限，甚至更低。

其他新型口服抗凝血劑患者手術或侵入性檢查前之處理[155]:**(新增)**

1. Rivaroxaban：預備作侵入性檢查時，建議 24 小時前停用；若是即將進行高出血風險或任何涉及中樞神經系統相關的手術，則必須在 36-48 小時前停藥。
2. Apixaban：低出血風險的計畫性手術，建議 24 小時前停藥；中高度出血風險之手術或侵入性檢查，則建議至少 48 小時前停用。
3. Edoxaban：患者預備作計畫性手術或侵入性檢查前，建議至少 24 小時前停藥；但若需進行緊急手

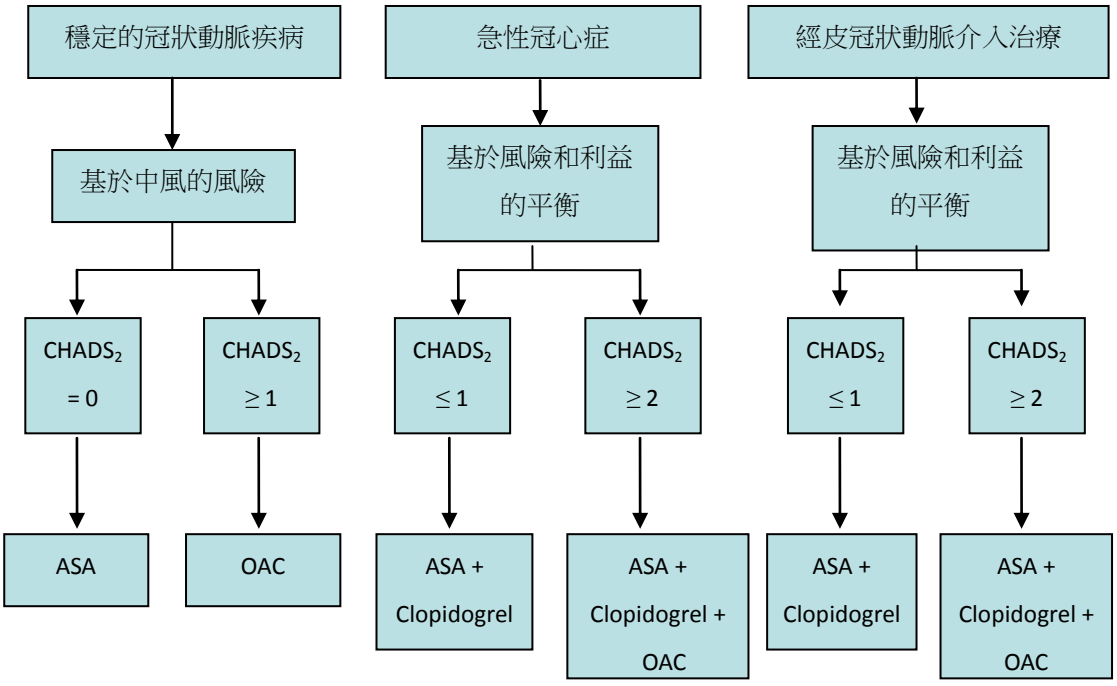
術或治療，可依臨床出血風險的評估與治療之急迫性權衡其輕重。

4.4.2 特定的臨床狀況 – AF 合併穩定的冠狀動脈疾病或是頸動脈疾病

(註:AF 患者併有急性冠狀動脈疾病或須進行心導管檢查、經皮冠狀動脈介入治療時相關抗血栓藥物的使用，在此不另詳述，請參考中華民國心臟學會出版之治療指引。)

許多服用口服抗凝血劑的患者同時也有穩定的冠狀動脈疾病或是頸動脈疾病，常見的治療用藥是口服 VKA 再加上一種抗血小板藥物(如 aspirin)。根據歐洲 2010 年 ESC guidelines[15]，aspirin 加口服 VKA 並不會降低中風或是心血管事件(包括心肌梗塞)的發生，反而會增加出血的風險。因此若患者已有一年以上未發生任何急性心血管事件，則建議單一使用口服 VKA。另外，2010 年加拿大 CCS guidelines 建議[43]，穩定的心血管疾病患者且 $CHADS_2 \geq 1$，應採用 warfarin 作為口服抗血栓劑的單一治療，而非使用 dabigatran。

根據 2012ACCP[72]及 CCS[90]guideline AF 患者併有冠狀動脈疾病時抗血栓藥物的使用簡易流程表(圖 3)



5. VKA(warfarin)與其他新型口服抗凝血劑的比較與轉換

5.1 Warfarin 的優點[145]：

1. 藥效已經十分為大眾所了解並建立
2. 適當的療效/安全比例
3. 可以使用維他命 K 作為解藥
4. 價格低廉
5. 如果能有效控制在安全治療範圍內，則副作用少

5.2 Warfarin 的注意事項[145]：

1. Warfarin 需要經常做血液的監測以維持適當的 INR
2. 治療的有效安全範圍非常窄
3. 起始作用時間較慢，常需 3 至 6 天才能達到治療劑量
4. 與多種食物與藥物有交互作用
5. 因為基因多型性(polymorphism)的存在，導致某些患者對 warfarin 十分敏感或出現抗藥性
6. 手術前必須停藥的過程相當困難
7. 半衰期很長
8. PT (INR)雖是評估 warfarin 劑量調整的好工具，但仍然不盡理想
9. 需要特殊的專科門診及團隊照護來控制適當的劑量
10. 年紀大出血風險增加

5.3 新型口服抗凝血劑的優點[145]：

1. 固定劑量
2. 不需定期驗血監測（需後續追蹤研究）
3. 藥物交互作用較少
4. 與食物沒有交互作用

5.4 新型口服抗凝血劑使用時的注意事項及與使用 warfarin 的差異[145]：(更新)

1. 一天需吃 2 次，患者容易忘記。一旦忘記兩個劑量(含)以上，就容易增加血液凝固的風險。(dabigatran, apixaban)
2. Rivaroxaban 及 edoxaban 只需一天吃 1 次，一旦忘記一個劑量(含)以上，就容易增加血液凝固的風險。
3. 易因腸胃不適而導致停藥(以 RE-LY, ROCKET AF , ARISTOTLE 及 ENGAGE AF-TIMI 48 四個研究中試驗組停藥的比例分別為: dabigatran: 21%, rivaroxaban: 23.9%, apixaban: 25.3 %, edoxaban 33-34%）。
4. 雖然風險低，仍有心肌梗塞的可能性(其之間的關係尚未建立)(dabigatran)。在 RE-LY 2010 年的新資料顯示 MI 發生率沒有統計上的差異[82-83]，所以美國 FDA 及衛生福利部仿單沒有特別加註警語。
5. 若患者出現出血或是需要進行緊急手術時，目前沒有解藥可以中和轉化其抗凝功能。(rivaroxaban, apixaban and edoxaban)
6. 沒有適當的檢驗項目來評估其抗凝功能是否在治療範圍內(dabigatran 可考慮使用 ECT(ecarin clotting time)，TT 及 aPTT 做定性之檢測[129]; rivaroxaban 可能以 PT 做指標，但都無法適當定量檢測)。
7. 腎功能不全的患者必須小心使用，目前建議應該減量或停藥。(相關劑量建議請見前文)
8. 在第三期臨床試驗中的確發現輕微出血增加(尤其是 dabigatran 150mg 的劑型及 rivaroxaban，胃腸道出血的發生率較高)，關於這個部分有待上市後第四期之資料提供更明確的危險級數。
9. 與某些藥物亦有交互作用，使用時必須小心。(dabigatran:包含 PPI, quinidine, dronedarone, amiodarone and rifampin; Factor Xa inhibitor 應避免與 combined P-gp and strong CYP3A4 inhibitors 一起使用 (e.g., ketoconazole, itraconazole, lopinavir/ritonavir, ritonavir, indinavir/ritonavir, and conivaptan, clarithromycin, erythromycin, carbamazepine, phenytoin, rifampin, St John's wort)
10. 無法得知患者是否謹遵醫囑服藥。

11.價格昂貴。

12.Dabigatran 必須整粒吞服，不可將膠囊弄破、咀嚼或打開，否則生體可用率會較標準膠囊劑型增加 75%。

13.使用新型口服抗凝血劑的 AF 患者，一旦發生急性缺血性腦中風時，若其藥物抗凝血活性仍存在，不應使用血栓溶解劑。若考慮使用血栓溶解劑，必須檢測藥物的抗凝血作用(dabigatran: thrombin time；rivaroxaban 或 apixaban: antifactor Xa assay)或測量藥物濃度。PT(INR)和 aPTT 無法排除抗凝血作用存在與否[146]。

隨著最新臨床試驗結果發表，已有證據支持新型口服抗凝血劑可以成為 warfarin 的替代藥物。必須注意的是，雖然新型口服抗凝血劑在臨床試驗中有優於 warfarin 的安全性與預防中風的效果，但是不代表所有使用 warfarin 的患者都必須轉換為新型口服抗凝血劑。若患者能維持穩定的 INR 值，建議應該繼續使用 warfarin。因為新型口服抗凝血劑於實際臨床應用的經驗仍未完善建立，我們仍須等待這些新藥上市後，後續療效與安全性的報告。另外，對於即將進行 cardioversion 或人工機械瓣膜的 AF 患者而言，新型口服抗凝劑的角色仍然不確定。

5.5 新型口服抗凝血劑與傳統口服抗凝血劑之間的轉換

5.5.1 Dabigatran

若要從 warfarin 轉換至 dabigatran，目前建議停掉 warfarin 之後只要 INR<2.0 則可直接開始使用 dabigatran。但若要從 dabigatran 換成 warfarin，則須在停用 dabigatran 的前幾天就開始加上 warfarin 併用數天，否則會無法及時達到 warfarin 的適當治療區間[116]，但 dabigatran 的抗凝血效果與腎功能相關，故仿單建議 dabigatran 與 warfarin 的併用天數會依照病人腎功能不同而調整[147]。在 CrCl>50mL/min 的患者，warfarin 應在停用 dabigatran 前 3 天就開始併用；CrCl=31-50mL/min 的患者則應在停用 dabigatran 前 2 天開始併用；CrCl=15-30mL/min 的患者則只須併用 1 天；CrCl<15 mL/min 則無法建議。另外值得注意的是，為了避免 INR 受到 dabigatran 影響，應停用 dabigatran 2 天之後再開始驗 INR 來監測 warfarin 的治療效果。

仿單亦有建議如何從抗凝血針劑轉換成 dabigatran：如果是 LMWH，則建議在原訂下一次施打針劑時間的前兩個小時內服用 dabigatran，之後可直接停用 LMWH。若為連續靜脈滴注的 heparin 針劑，則在停用 heparin 的同時就可開始服用 dabigatran。若要從 dabigatran 換成 LMWH，建議 CrCl>30mL/min 的患者在最後一次服用 dabigatran 的 12 小時後開始使用 LMWH，CrCl<30mL/min 的患者則建議延後為最後一次服用 dabigatran 的 24 小時後再開始使用。

5.5.2 Rivaroxaban[94]

若要從 warfarin 轉換至 rivaroxaban，仿單建議只要 INR<3.0 則可直接轉換成 rivaroxaban。至於從 rivaroxaban 轉換回 warfarin，目前則沒有明確臨床試驗的資料告知應如何轉換，又因 rivaroxaban 會影響 INR，故同時併用 warfarin 與 rivaroxaban 時無法用 INR 來監測 warfarin 的效果。美國 FDA 仿單建議，停用 rivaroxaban 之後，在下一次原訂給藥時間同時併用 warfarin 與抗凝血針劑(heparin 或 LMWH)做過渡性治療[94]。歐洲藥物管理局(European Medicine Agency)仿單則建議若要從 rivaroxaban 轉換回 warfarin，則兩者應併用至 INR>2.0 後，再停用 rivaroxaban[148]。

如果要從針劑的 LMWH 換成 rivaroxaban，則建議在原訂下一次施打針劑時間的前兩個小時內服用 rivaroxaban，之後可直接停用 LMWH。若為連續靜脈滴注的 heparin 針劑，則在停用 heparin 的同

時就可開始服用 rivaroxaban。若要從 rivaroxaban 換成抗凝血針劑，則在原訂下一次口服 rivaroxaban 時直接換用針劑抗凝血劑即可。

5.5.3 Apixaban (新增)

若要從 warfarin 轉換至 apixaban，仿單建議只要 INR< 2.0 即可直接轉換成 apixaban。至於從 apixaban 轉換回 warfarin，因為這些第十凝血胺原因子抑制劑會影響 INR，故同時併用 warfarin 與 apixaban 時無法用 INR 來監測 warfarin 的效果。 美國 FDA 仿單建議，停用 apixaban 後，在下一次原訂給藥時間，同時併用 warfarin 與抗凝血針劑(heparin 或 LMWH)做過渡性治療，直至達到適宜的 INR 時，即可停止抗凝血針劑的使用。

5.5.4 Edoxaban (新增)

若要從 warfarin 轉換成 edoxaban，停用 VKA，並於 INR ≤ 2.5 時開始服用 edoxaban。至於從 edoxaban 轉換成 warfarin，轉換期間可能會有抗凝血不足的情況。在轉換至使用任何其他抗凝血劑期間，應確保持續具有足夠的抗凝血作用。使用 60mg 劑量的病患，應以每日 1 次 edoxaban 30mg 併用適當劑量的 VKA。使用 30mg 劑量的病患(如合併下列一項或多項臨床因素:中度至重度腎功能障礙(CrCL=15-50mL/min)，體重偏低，併用某些 P 醣蛋白抑制劑)，應以每日 1 次的 edoxaban 15mg 併用適當劑量的 VKA。在合併治療的頭 14 日期間，每日服用 edoxaban 前建議測量 INR 至少 3 次，以減少 edoxaban 對於 INR 測量值的影響。INR ≥2.0 時即停用 edoxaban。

6. 結語

要減少中風帶來的社會成本與負擔，最有效的方式就是要預防中風的發生。除了適當地控制相關的危險因子外，抗血栓藥物對於中風的預防佔有極重要的角色。新型抗凝血藥物的發展，讓我們臨床醫師多了一些選擇。但是臨床醫師可能會問幾個重要問題：什麼樣的患者可以不必使用抗凝血劑？如果一定要用，哪些患者可以得到最大的好處？雖然多項的研究及治療指引均顯示抗凝血劑對於預防 AF 導致的中風是相當有效的，但是我們仍須依照患者的相關危險因子、治療可能產生的副作用（尤其是出血）與成本效益來決定。到底 AF 患者要選擇什麼樣的預防策略，實在是臨床醫師的一大挑戰！

雖然大家都明瞭中風相關的危險因子與預防的重要，但是在實際臨床上卻遠遠不足。即使近年來多種危險因子評估表不斷的修正與提醒抗血栓藥物的必要性，實際使用抗凝血劑的比例仍然偏低。因此我們需要一個整合性的團隊合作，包括：心臟科、神經科及家庭醫學科醫師一起照護這些患者。一方面控制心律，一方面積極預防中風的發生。據統計，AF 患者最大的問題與醫療的花費，在於經常的入院與藥物處方的困難，所以我們需要更多的研究以建立合適且標準化的風險評估表，並選擇適當的患者使用適當的抗凝血劑。

參考文獻

1. Marini C, De Santis F, Sacco S *et al*. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115-9.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
3. Po HL, Lin YJ. Antithrombotic treatment before stroke onset and stroke severity in patients with atrial fibrillation

and first-ever ischemic stroke: An observational study. *Neurology Asia* 2010;15:11-7.
4. Yip PK, Jeng JS, Lee TK, *et al*. Subtypes of ischemic stroke: A hospital-based stroke registry in Taiwan (SCAN-IV). *Stroke* 1997;28:2507-12.
5. Lin YT, Lo YK, Kuo HC, *et al*. Stroke registry in Kaohsiung Veterans General Hospital. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2002;65:307-13.
6. Hsieh FI, Lien LM, Chen ST, *et al.* Get with the guidelines-stroke performance indicators: surveillance of stroke care in the Taiwan Stroke Registry, get with the guidelines-stroke in Taiwan. *Circulation* 2010;122:1116-23.
7. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1949-57.
8. Go AS, Hylek EM, Chang Y, *et al*. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003;290:2685-92.
9. Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol* 2007;6:981-93.
10. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, *et al*. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-75.
11. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, *et al*. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-25.
12. Chien KL, Su TC, Hsu HC, *et al*. Atrial fibrillation prevalence, incidence, and risk of stroke and all-cause death among Chinese. *Int J Cardiol* 2010;139:173-80.
13. Lee CH, Liu PY, Tsai LM, *et al*. Characteristics of hospitalized patients with atrial fibrillation in Taiwan: a nationwide observation. *Am J Med* 2007;120:819.e1-7.
14. AF AWARE. AF AWARE cardiology groups call for greater awareness and better education on atrial fibrillation. Press release. 2009. http://www.world-heart-federation.org/press/press-releases/detail/article/af-aware-cardiology-groups-call-for-greater-awareness-and-better-education-on atrial-fibrillation/. Accessed February 2011.
15. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, *et al*. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
16. Bogousslavsky J, Cachin C, Regli F, *et al*. Cardiac sources of embolism and crebral infarction– clinical consequences and vascular concomitants: the Lausanne Stroke Registry. *Neurology* 1991;41:855-9.
17. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, *et al*. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
18. Schneck M, Lei X. Cardioembolic stroke. eMedicine Neurology 2008. 2008.http://emedicine.medscape.com/article/1160370-overview. Accessed February 2011.
19. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, *et al*. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-7.
20. Minematsu K, Yamaguchi T, Omae T. 'Spectacular shrinking deficit': rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. *Neurology* 1992;42:157-62.
21. Ramirez-Lassepas M, Cipolle RJ, Bjork RJ, *et al*. Can embolic stroke be diagnosed on the basis of neurologic clinical criteria? *Arch Neurol* 1987;44:87-9.
22. Caplan LR, Hier DB, D'Cruz I. Cerebral embolism in the Michael Reese Stroke Registry.*Stroke* 1983;14:530-6.
23. Arboix A, Oliveres M, Massons J, *et al*. Early differentiation of cardioembolic from atherothrombotic cerebral infarction: a multivariate analysis. *Eur J Neurol* 1999;6:677-83.
24. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol* 2003;2:177-88.
25. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, *et al*. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996;27:1765-9.
26. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, *et al*. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke* 2001;32:392-8.

27. Kimura K, Kazui S, Minematsu K, *et al*. Hospital-based prospective registration of acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2004;13:1-11.
28. Thrall G, Lane D, Carroll D, *et al*. Quality of life in patients with atrial fibrillation:a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448.e1-19.
29. Ohsawa M, Okayama A, Okamura T, *et al*. Mortality risk attributable to atrial fibrillation in middle-aged and elderly people in the Japanese general population: nineteen-year follow-up in NIPPON DATA80. *Circ J* 2007;71:814-9.
30. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980–1998. *Am J Epidemiol* 2002;155:819-26.
31. Goto S, Bhatt DL, Rother J, *et al*. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J* 2008;156:855-63.
32. Lin HJ, Chang WL, Tseng MC. Readmission after stroke in a hospital-based registry: risk, etiologies, and risk factors. *Neurology* 2011;76:438-43.
33. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2008;39:1901-10.
34. Fang MC, Go AS, Chang Y, *et al*; ATRIA Study Group. Comparison of risk stratifications schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:810-15.
35. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Atrial Fibrillation: National Clinical Guideline for Management in Primary and Secondary Care. London: Royal College of Physicians; 2006.
36. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, *et al*; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):546S-92S.
37. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, *et al*. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:e269-367.
38. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, *et al*. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
39. Karthikeyan1 G, Eikelboom JW. The $CHADS_2$ score for stroke risk stratification in atrial fibrillation – friend or foe? *Thromb Haemost* 2010;104:45-8.
40. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, *et al*. Stroke risk in atrial fibrillation patients on warfarin. Predictive ability of risk stratification schemes for primary and secondary prevention. *Thromb Haemost* 2009;101:367-72.
41. Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, *et al*. Chronic atrial fibrillation: incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack ($CHADS_2$) risk stratification scheme. *Am Heart J* 2008;156:57-64.
42. Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, *et al*. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
43. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, *et al*; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011;27:74-90.
44. Lin LY, Lee CH, Yu CC, *et al*. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation—A nation wide database analysis *Atherosclerosis* 2011;217:292-5.
45. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
46. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, *et al*. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175-9.

47. Petersen P, Boysen G. Prevention of stroke in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323:482.
48. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84:527-39.
49. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62.
50. Diener HC, Cunha L, Forbes C, *et al*. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
51. Benavente O, Hart R, Koudstaal P, *et al*. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. In: Warlow C, Van Gijn J, Sandercock P, eds. Stroke Module of the Cochrane Database of Systematic Reviews. Oxford, UK: The Cochrane Collaboration; 1999.
52. Posada IS, Barriales V. Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. LASAF Pilot Study Group. *Am Heart J* 1999;138:137-43.
53. Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial Group. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006;37:447-51.
54. Edvardsson N, Juul-Möller S, Omblus R, *et al*. Effects of low-dose warfarin and aspirin versus no treatment on stroke in a medium-risk patient population with atrial fibrillation. *J Intern Med* 2003;254:95-101.
55. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1990;323:1505-11.
56. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, *et al*. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-55.
57. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, *et al*. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:1406-12.
58. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen TS, *et al*. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted -dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second CopenhagenAtrial fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998;158:1513-21.
59. Mant J, Hobbs R, Fletcher K, *et al*. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study, BAFTA): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
60. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Study Group. [The randomized study of efficiency and safety of antithrombotic therapy in nonvalvular atrial fibrillation: warfarin compared with aspirin]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2006;34:295-8.
61. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, *et al*. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;319:958-64.
62. Rash A, Downes T, Portner R, *et al*. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151-6.
63. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-91.
64. Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, *et al*. Primary prevention of arterial thromboembolism in the oldest old with atrial fibrillation-a randomized pilot trial comparing adjusted-dose and fixed low-dose Coumadin with aspirin. *Eur J Intern Med* 2006;17:48-52.
65. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.
66. Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, *et al*. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke* 1997;28:1015-21.
67. ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral

anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.

68. NASPEAF Investigators. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1557-66.
69. HankeyGJ, Eikelboom JW. Antithrombotic drugs for patients with ischaemic stroke and transient ischaemic attack to prevent recurrent major vascular events. *Lancet Neurol* 2010;9:273-84.
70. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, *et al*. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fi brillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2156-61.
71. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, *et al*. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
72. You JJ, Singer DE, Howard PA, *et al*. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2)(Suppl):e531S-75S.
73. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-91.
74. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, *et al*. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs. adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998;158:1513-21.
75. Pengo V, Zasso A, Barbero F, *et al*. Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:433-7.
76. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, *et al*. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomized controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;319:958-64.
77. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, *et al*. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Circulation* 2006;114:257-354.
78. Hylek EM, Go AS, Chang Y, *et al*. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-26.
79. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:5-10.
80. Turpie AGG. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2007;29:155-65.
81. Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, *et al*. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): a report of American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(11):1330-7.
82. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al*. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
83. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al*. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-6.
84. Hori M, Connolly SJ, Ezekowitz MD, *et al*; RE-LY Investigators. Efficacy and safety of dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation-sub-analysis in Japanese pupolation in RE-LY trial. *Circ J* 2011;75:800-5.
85. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, *et al*. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: An analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-72.
86. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, *et al*. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-74.
87. Beasley BN, Unger EF, Temple R. Anticoagulant option-why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran. *N Engl J Med* 2011;364:1788-90.

88. Oldgren J, Alings M, Darius H. Risks for Stroke, Bleeding, and Death in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Dabigatran or Warfarin in Relation to the CHADS2 Score: A Subgroup Analysis of the RE-LY Trial. *Ann Intern Med* 2011;155:660-7.
89. NICE project team. Final appraisal determination-Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. Oct 2011
90. Skanes AC, Healey JF, Cairns JA, *et al*. Focused 2012 update of the Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and/rhythm/rate control. *Canadian J Cardiol* 2012;28:125-36.
91. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, *et al*. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10:61-75.
92. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al*. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
93. The Bayer press server. Phase III J-ROCKET AF Study of Bayer's Xarelto® (rivaroxaban) Meets Primary Endpoint http://www.press.bayer.com/baynews/baynews.nsf/ID/2011-0387-e. Accessed September 2011.
94. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm278646.htm and http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202439s001lbl.pdf
95. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, *et al*. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
96. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, *et al*. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
97. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, *et al*. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010;104:633-41.
98. Chung N, Jeon HK, Lien LM, *et al*. Safety of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thrombosis and Haemostasis* 2010;105:535-44.
99. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, *et al*. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: Design and rationale for the Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation–Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF–TIMI 48). *American Heart Journal* 2010;160:635-41.e2.
100. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967-75.
101. Petersen P, Godtfredsen J. Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke* 1986;17:622-6.
102. Wolf PA, Kannel WB, McGee DL, *et al*. Duration of atrial fibrillation and eminence of stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1983;14:664-7.
103. Biblo LA, Yuan Z, Quan KJ, *et al*. Risk of stroke in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001;87:346-9.
104. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism—the second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989;46:727-43.
105. Saxena R, Lewis S, Berge E, *et al*; for International Stroke Trial Collaborative Group. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 2001;32:2333-7.
106. Jørgensen L, Torvik A. Ischaemic cerebrovascular disease in an autopsy series—2: prevalence, location, pathogenesis, and clinical course of cerebral infarcts. *J Neurol Sci* 1969;9:285-320.
107. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: brain hemorrhage and management options. *Stroke* 1984;15:779-89.
108. Cerebral Embolism Study Group. Cardioembolic stroke, early anticoagulation, and brain hemorrhage. *Arch Intern Med* 1987;147:636-40.

109. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, *et al*. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:1655-711.
110. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1265-72.
111. Saxena R, Lewis S, Berge E, *et al*; for International Stroke Trial Collaborative Group. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 2001;32:2333-7.
112. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-81.
113. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, *et al*. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomized study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet* 2000;355:1205-10.
114. Maud A, Anderson DC. 10 questions on atrial fibrillation. *Neurologist* 2008;14:390-4.
115. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, *et al*. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke* 2009;40:2945-8.
116. Alberts MJ, Bernstein RA, Naccarelli GV, *et al*. Using Dabigatran in Patients With Stroke : A Practical Guide for Clinicians. *Stroke* 2012;43:271-9.
117. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005;36:1588-93.
118. Lin YJ, Po HL. Use of oral anticoagulant for secondary prevention of stroke in very elderly patients with atrial fibrillation: an observational study. *International Journal of Gerontology* 2011;5:45-8.
119. Ahrens I, Lip GY, Peter K. "What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation?" *Thromb Haemost* 2011;105:574-8.
120. Punthakee X, Doobay J, Anand SS. Oral-anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Thromb Res* 2002;108:31-6.
121. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage: facts and hypotheses. *Stroke* 1995;26:1471-7.
122. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, *et al*. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141:745-52.
123. Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, *et al*. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology* 2002;59:193-7.
124. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, *et al*. Warfarin associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000;55:947-51.
125. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997;42:857-65.
126. Fang MC, Go AS, Chang Y. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:395-401.
127. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, *et al*. "Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF)." *Am Heart J* 2006;151:713-9.
128. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, *et al*. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
129. Reardon DP, Owusu K. Idarucizumab for Dabigatran Reveral Guideline. *Crit pathways in Cardiol* 2016;15:33-35
130. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke* 2006;37:256-62.
131. Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *Br J Haematol* 1998;101:374-87.
132. Makris M, Greaves M, Phillips WS, *et al*. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions

of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997;77:477-80.
133. Schulman S. Clinical practice: care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003;349:675-83.
134. Freeman WD, Brott TG, Barrett KM, *et al*. Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1495-500.
135. Lindley CM, Sawyer WT, Macik BG, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:638-48.
136. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, *et al*; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777-85.
137. Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, *et al*. Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate. *J Thromb Haemost* 2006;4:967-70.
138. Huttner HB, Schellinger PD, Hartmann M, *et al*. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke* 2006;37:1465-70.
139. Butler AC, Tait RC. Restarting anticoagulation in prosthetic heart valve patients after intracranial haemorrhage: a 2-year follow-up. *Br J Haematol* 1998;103:1064-6.
140. Wijdicks EF, Schievink WI, Brown RD, *et al*. The dilemma of discontinuation of anticoagulation therapy for patients with intracranial hemorrhage and mechanical heart valves. *Neurosurgery* 1998;42:769-73.
141. Phan TG, Koh M, Wijdicks EF. Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage at high thromboembolic risk. *Arch Neurol* 2000;57:1710-3.
142. Estol CJ, Kase CS. Need for continued use of anticoagulants after intracerebral hemorrhage. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2003;5:201-9.
143. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, *et al*. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke* 2003;34:1710-6.
144. Hart RG, Boop BS, Anderson DC, *et al*. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage: facts and hypothesis. *Stroke* 1995;26:1471-7.
145. Altman R, Vidal HO. Battle of oral anticoagulants in the field of atrial fibrillation scrutinized from a clinical practice (the real world) perspective. *Thrombosis Journal* 2011;9:12.
146. Dempfle C-E, Hennerici MG. Fibrinolytic treatment of acute ischemic stroke for patients on new oral anticoagulant drugs. *Cerebrovascular Dis* 2011;32:616-9.
147. FDA labeling and full prescribing information for dabigatran. Revised 01/2012.
148. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000430-PIP01-08-M02/pip_000339.jsp&mid=WC0b01ac058001d129&jsenabled=true
149. Furie KL, Goldstein LB, Albers GA, *et al*. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:3442-53.
150. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, *et al*. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236.
151. January CT, Wann S, Alpert JS, *et al*. 2014AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American college of cardiology/American hert association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(21):2246-80.
152. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, *et al*. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
153. Acharya T, Deedwania T. An evidence-based review of edoxaban and its role in stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Core Evidence* 2015;10:63-73.

154. FDA Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC) October 30, 2014. Reference ID: 3642117.
155. Patal A, Goddeau RP, Henninger M. Newer oral anticoagulants: stroke prevention and pitfalls. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2016;10(suppl-1,M4)94-104.
156. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESCEndorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal* (2016) 37, 2893–2962
157. Schulman S. New oral anticoagulant agents - general features and outcomes in subsets of patients. *Thrombo Haemost* 2014 111: 575-582

附錄：對腦中風病患偵測心房顫動

1. 陣發性心房顫動與不明原因腦中風簡介

大約有 25%~30%的缺血性腦中風患者以及半數的暫時性腦缺血發作(Transient Ischemic Attack, TIA)患者，即使經過標準的診斷檢查，仍然無法確認腦中風的原因，因此歸類於不明原因腦中風(cryptogenic stroke)[1]。有些研究顯示，這些極可能與不明來源的血栓(embolus of unknown source)有關，尤其是未經發現的陣發性心房顫動(Paroxysmal Atrial Fibrillation, PAF)。PAF 是以間歇性方式出現，大多都是沒有徵兆的，一般常規醫療不容易檢查出 PAF，也導致被診斷時機延遲，以致高風險患者失去早期使用抗凝血劑以預防中風或全身性血管事件發生的時機[2,3]。所以早期診斷 AF 是很重要的。由於技術的創新，讓心血管篩檢與偵測可以更深入並長期累積，提高了對於無症狀陣發性心房顫動(PAF)的篩檢比率。本文概述這些用於長期心血管監控的新技術，使用這技術來改善整體心房顫動檢測方式，並描述這些檢測模式診斷心房顫動的重要性。

2. 目前偵測心房顫動的方法

A. 傳統脈診方式

目前，偵測 AF 最常用的方式是在量血壓的時候，用傳統的手診脈搏來進行篩檢[4,5]。但是以這種方法來篩檢 AF 因為高度仰賴檢查者個人的感覺而會有偏見，所以準確性有其限制[6]。依據一個系統化回顧(systematic review)中在三個研究共有 2,385 個病患，使用脈診來篩檢 AF，其篩檢檢出的敏感度為 94% (95% CI: 84-97%)，而特異性是 72% (95% CI: 69-75%)[6]。Hobbs 等人在他們的 SAFE 臨床研究(65 及 65 歲以上的基層病患共 4,933 位)採用脈診來偵測 AF，敏感度是 87% (95% CI: 82-91%)，特異性是 81% (95% CI: 80-83%)[7]。依據上述的結果，遵照醫學指引的醫療工作人員採用脈診來做 AF 篩檢工具其特異性比較不理想[8]，但脈診卻是最方便又最便宜的 AF 篩檢工具。

B. 12 導程心電圖

12 導程心電圖通常被心血管專家認定為偵測 AF 的黃金標準[7]。雖然急性缺血性腦中風患者也許可用 12 導程心電圖直接觀察到 AF，但沒觀察到 AF，並不能排除 AF 不是造成這個急性缺血性腦中風的原因。據估計，中風的患者大約有 30% AF 現象是間歇性的[9]，PAF 的出現被單次或雙重的 12 導程心電圖記錄機會是很小的。

C. 24 小時或更長時間使用連續型心電圖監測(Holter ECG)

美國心臟與腦中風學會建議，可對急性缺血性腦中風的患者進行至少 24 小時以上的心律監控[10]。研究證明，對已患有缺血性腦中風住院治療的病患，採用 24 小時 Holter ECG 記錄，可以額外增加 5~6%診斷因陣發性 AF 而導致缺血性中風或暫時性腦缺血(TIA)病患的機會[11-13]。在 Wachter 等人的 FIND-AF 臨床研究中，他們對 229 例急性缺血性腦中風患者採用 Holter ECG 進行 7 天的監控。7 天後確定 29 位病患(13%)具有 PAF。經過 48 小時後，大約有半數具有 PAF(n=14)的病患被偵測出來，而剩下的另一半是在 48 到 168 小時之間被偵測出來的[14]。另一個德國多醫學中心的群組研究中[15]，針對 1,135 位還不知道是否有 AF 的非特定性腦中風倖存者或是 TIA 病患，進行 72 小時 Holter ECG 監控(平均年齡 67 歲，45%為女性，29%為 TIA)。從這 1,135 位中，有 49 位病患(4.3%)

被偵測出來具有 AF。在第一個 24 小時內使用 ECG 監測，有 29 位病患(2.6%)被檢測出有 AF；其他 20 位病患則是在隨後的 72 小時連續監控中被偵測出來[15]。

成本效益

針對成本效益分析的相關文獻做統合分析研究結果顯示，對已發生缺血性中風的門診病患進行持續性心臟偵測，可額外發現 4.4%病患有 AF 或是 PAF，這是具有正向成本效益的[16]。假設以病患診斷出 AF 並接受 Warfarin 及 Beta-blockers 的治療，計算每一 QALY (Quality Adjusted Life Year, QALY)成本大約為 1.3 萬美元，低於每一 QALY 1.5 萬美元的門檻，依照美國成本效益的標準，這是具有成本效益的。所以從成本效益的觀點來說，必須要正確診斷及治療 AF 或 PAF，才有最佳的 QALY。

3. 其他的監測方式

儘管研究已經確認使用 24 或 48 小時 ECG 監測有其優點，然而新的證據顯示，這個方法還是不足於檢測出所有具有 PAF 的病患。Bang 和其他同事在他們的評論中提及，利用改良的新技術以及將篩檢時程加長，將可診斷出更多具有 PAF 的病患[17]。而 2014 年有兩個重要的隨機性臨床實驗結果已經公佈並支持以上的發現，這兩個臨床實驗就是 EMBRASE[18]及 CRYSTAL[19]臨床研究。

A. 30 天的 Event-Trigger Recording (EMBRASE)

EMBRASE 臨床研究的結果顯示，用 30 天的 event-triggered recorder 比起傳統的 24 小時連續型心電圖監測(Holter ECG)，能診斷出更多的 AF。在 572 位 55 歲以及年齡更高的病患中，對不明原因的缺血性中風或 TIA，但還不知道是否有 AF 的患者，使用 30 天的 event-triggered recording 能有效提升 AF 的偵測率，相對於使用傳統 24 小時 Holter ECG，可得到 5 倍的效果[280 位使用 event-triggered recorder 的病患中 45 位(16.1%)，相對於 277 位使用 24 小時 Holter ECG 病患中 9 位有偵測到 AF(3.2%), p<0,001[18]]。從 42 位使用 30 天 event-triggered recorder 偵測到有 AF 的病患中，21 位是在第一個星期就被偵測出來，其餘的 21 位病患則是在之後的三個星期內被偵測出來。

另一個以 7 天內有缺血性中風發作症狀的 100 位沒有 AF 病史的病患進行初步試驗，以隨機的方式分配兩組患者，一組用標準操作方式(standard practice, SP)，另一組則以 SP 加上另外的 7 天 event-recorder(SP plus additional monitoring, SP-AM)來偵測 AF。主要目標是偵測出所謂的"持續的 AF 發作" (在此定義為：event recorder 啟動記錄後，AF 被完整的記錄在一個 20 秒節律區間裡)。在中風後的 14 天內，採用 SP-AM 的患者，有 18%的病患被偵測到 AF；相對於採用 SP 的方式，則僅有 2%的病患被偵測到(P<0.05)。在任何發作區間，採用 SP-AM 的方式，有 44%被偵測出來；相對地，使用 SP 的方式，偵測率只有 4%而已(P<0.001)[20]。

Tayal 等人採用回溯性分析中發現，56 位病患使用心臟 event-triggered recorder 監測 21 天，找出了 23%的不明原因中風病患具有 PAF。第一次偵測到 AF 的中間時間點(median time)是 7 天(範圍在 2~19 天)。此外作者也提出，85%的無症狀 AF 發作均小於 30 秒[21]。

B. 侵入性的心臟監控 (CRYSTAL)[19]

CRYSTAL 實驗是一個隨機的臨床實驗，是以 441 例無法用 24 小時 ECG 偵測到 AF 的不明原因腦中風患者做隨機分配。一組採用一般傳統的監測方式，另一組則採用長時間的植入式心臟監控器(insertable cardiac monitor, ICM)來偵測。其結果顯示，使用 ICM 監控，比採用一般傳統式的追蹤監

控，得出更多的 AF 被檢出的案例(6 個月追蹤結果為 19 位病患比 3 位病患，P<0.001；12 個月的追蹤監控結果為 29 位病患比 4 位病患，P<0.001)。因此證實這是偵測 AF 更有效的方法[19]。

Ziegler 和他的同事以一個小群組分析 TRENDS 實驗(一項具前瞻性的觀察實驗)，也證明使用 ICM 長期記錄的價值[22]。在 139 例具有血栓栓塞事件中，經過 1.1 年的監測，有 45 位病患(28%)發現有 AF。大多數的患者在第一個 30 天都沒被檢測出來，這表示採用 30 天的 event-triggered recorder 來偵測 PAF 是不夠的[23]。

C. 使用心房顫動血壓計在診間或居家篩檢 AF

英國 NICE(National Institute for Health and Care Excellence)在它們所發行的『高血壓診斷與評定』("Diagnosis and assessment of hypertension") 中建議可使用 WatchBP Home A 血壓計[24]。該血壓計具有獨特的專利演算法，在量血壓的時候，可同時進行篩檢 AF。NICE 的推薦是基於臨床實驗所得出的結果。針對 AF 偵測演算法的準確性所做的幾個臨床研究，它對 AF 偵測的敏感度是 97~100%，特異性是 89~90%[25-27]。根據 NICE，對 65 歲或是年齡更長者使用此款血壓計進行日常血壓量測，其結果比起以往推薦的脈診方式篩檢 AF，對於中風的預防以及節省一般健保的成本花費有顯著的幫助[24,28]。此外，在基層治療單位針對 75 歲及更年長者的 1000 例所做的比較實驗中，也證實在基層醫療單位裡，該血壓計比其他 AF 篩檢儀器設備以及脈診篩檢方式都還要好，因為它的高特異性(90%)，避免了不必要的轉介以及不必再使用 12 導程 ECG 做篩檢[27]。

Wiesel 等人針對 139 例的病患(其中有 14 位病患是已知有 AF)，研究居家使用 WatchBP Home A 血壓計的可行性。合計共有 3,316 天使用該血壓計篩檢的讀值以及心電圖的讀值。與 event-trigger recorder 相比，證實它對 AF 偵測的敏感度是 99%，特異性是 93%。其中有兩例原本是沒有 AF 病史的，經過這樣的篩檢，被檢測出具有 PAF。因此，作者總結，居家量測血壓時，需同時進行篩檢 AF，如此，無症狀的 AF 是可以被準確的篩檢出來的[29]。

4. 結語

對於不明原因的腦中風病患使用 24 小時 Holter ECG 監測以診斷心因性血栓的可能已有研究佐證。約 3~6%的這些病患被偵測到有 AF[12,13,18]。EMBRASE 研究證實 30 天的 event-triggered recorder 改善了 AF 的偵測，比起僅使用 24 小時 ECG，可得到大於 5 倍(大約 16%)的效果[18]。再者，使用 ICM 至少 30 天以上的時間，可進一步改善 AF 的偵測，其三年後的偵測率是 30%[19]。是故 2014 年美國心臟與腦中風學會醫學治療指引建議[30]，『對於曾經有急性缺血性中風或沒有其他明顯原因的 TIA 患者，長期心率監測(~30 天)來偵測 AF 是合理的考量』。

5. 建議

1. 對不明原因腦中風患者宜進行長期以及更密集的心律監測，這可能會有更多的病患被檢測出 AF (從使用 24 小時 Holter ECG 的 5%，到經過 3 年 ICM 偵測的 30%)。
2. 第一次缺血性腦中風發生之前進行 AF 的篩檢，可以讓這些潛在 AF 的病患及早預防中風的發生。使用新式非侵入性儀器，可以在測量血壓同時篩檢 AF。對年齡大於 65 歲或已經 50 歲並且有 2 個或更多的 AF 危險因子包括高血壓、糖尿病或冠心病患者，建議密集量測血壓並篩檢心房顫動。

References

1. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. Circulation 2014;129:2094-9.
2. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. The Cochrane database of systematic reviews 2004:Cd000185.
3. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994;154:1449-57.
4. NICE. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. CG127 http://guidanceniceorguk/CG127/Guidance/pdf/English 2011.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013.
6. Cooke G, Doust J, Sanders S. Is pulse palpation helpful in detecting atrial fibrillation? A systematic review. J Fam Pract 2006;55:130-4.
7. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, et al. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. Health Technol Assess 2005;9:iii-iv, ix-x, 1-74.
8. Wingfield D, Pierce M, Feher M. Blood pressure measurement in the community: do guidelines help? J Hum Hypertens 1996;10:805-9.
9. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol 2000;35:183-7.
10. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke; a journal of cerebral circulation 2013;44:870-947.
11. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. Stroke; a journal of cerebral circulation 2004;35:1647-51.
12. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. Stroke; a journal of cerebral circulation 2007;38:2935-40.
13. Lazzaro MA, Krishnan K, Prabhakaran S. Detection of Atrial Fibrillation With Concurrent Holter Monitoring and Continuous Cardiac Telemetry Following Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2012;21:89-93.
14. Wachter R, Weber-Kruger M, Seegers J, et al. Age-dependent yield of screening for undetected atrial fibrillation in stroke patients: the Find-AF study. Journal of neurology 2013;260:2042-5.
15. Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. Stroke; a journal of cerebral circulation 2013;44:3357-64.
16. Kamel H, Hegde M, Johnson DR, Gage BF, Johnston SC. Cost-effectiveness of outpatient cardiac monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke. Stroke; a journal of cerebral circulation 2010;41:1514-20.

17. Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS. Evaluation of cryptogenic stroke with advanced diagnostic techniques. Stroke; a journal of cerebral circulation 2014;45:1186-94.
18. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. N Engl J Med 2014;370:2467-77.
19. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. N Engl J Med 2014;370:2478-86.
20. Higgins P, MacFarlane PW, Dawson J, McInnes GT, Langhorne P, Lees KR. Noninvasive cardiac event monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke: a randomized, controlled trial. Stroke; a journal of cerebral circulation 2013;44:2525-31.
21. Tayal AH, Tian M, Kelly KM, et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. Neurology 2008;71:1696-701.
22. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. Circulation Arrhythmia and electrophysiology 2009;2:474-80.
23. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, et al. Incidence of newly detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events. Stroke; a journal of cerebral circulation 2010;41:256-60.
24. NICE. Diagnosis and assessment of hypertension. http://pathwaysniceorguk/pathways/hypertension 2013.
25. Wiesel J, Fitzig L, Herschman Y, Messineo FC. Detection of atrial fibrillation using a modified microlife blood pressure monitor. Am J Hypertens 2009;22:848-52.
26. Stergiou GS, Karpettas N, Protogerou A, Nasothimiou EG, Kyriakidis M. Diagnostic accuracy of a home blood pressure monitor to detect atrial fibrillation. J Hum Hypertens 2009;23:654-8.
27. Kearley K, Selwood M, Van den Bruel A, et al. Triage tests for identifying atrial fibrillation in primary care: a diagnostic accuracy study comparing single-lead ECG and modified BP monitors. BMJ open 2014;4:e004565.
28. NICE. WatchBP Home A for opportunistically detecting atrial fibrillation during diagnosis and monitoring of hypertension. http://guidanceniceorguk/MTG13 2013.
29. Wiesel J, Abraham S, Messineo FC. Screening for asymptomatic atrial fibrillation while monitoring the blood pressure at home: trial of regular versus irregular pulse for prevention of stroke (TRIPPS 2.0). Am J Cardiol 2013;111:1598-601.
30. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke; a journal of cerebral circulation 2014;45:2160-236.