

# 2024台灣腦中風學會非維他命K拮抗劑口服抗凝血劑用於心房纖維顫動病人腦中風預防治療指引更新

林雅如<sup>1</sup>、崔百青<sup>1</sup>、蔡欣熹<sup>2</sup>、鍾芷萍<sup>3</sup>、陳柏安<sup>4</sup>、郭書帆<sup>1</sup>、王淳民<sup>5</sup>、  
吳秀娟<sup>6</sup>、宋碧姍<sup>5</sup>、林慧娟<sup>7</sup>、蔡力凱<sup>2,8</sup>、連立明<sup>9</sup>、鄭建興<sup>2</sup>、傅維仁<sup>1</sup>、  
心房纖維顫動預防腦中風治療指引共識小組

<sup>1</sup> 馬偕紀念醫院神經科暨腦中風中心

<sup>2</sup> 臺大醫院神經部暨腦中風中心

<sup>3</sup> 臺北榮民總醫院神經醫學中心神經內科

<sup>4</sup> 臺北市立聯合醫院仁愛院區神經科

<sup>5</sup> 國立成功大學醫學院附設醫院神經部暨腦中風中心

<sup>6</sup> 林口長庚紀念醫院神經部暨腦中風中心

<sup>7</sup> 奇美醫院神經科

<sup>8</sup> 新竹臺大分院神經部

<sup>9</sup> 新光醫院神經科

## 前 言

心房纖維顫動(atrial fibrillation, AF)是最常見的心律不整疾患，亦是導致缺血性腦中風及全身性栓塞的主要危險因子。在台灣和全球隨著社會的高齡化、肥胖的趨勢、心血管疾病治療的進步及診斷率的增加，AF的發生率和盛行率明顯上升<sup>1,2</sup>。其中，AF將增加2.4-5倍缺血性腦中風風險，並且多數造成嚴重腦中風而留下明顯殘疾，因此AF病人腦中風的預防至為重要<sup>1-3</sup>。適當的使用口服抗凝血劑(oral anticoagulant, OAC)不僅可以有效初級預防(primary prevention) AF病人發生腦中風或全身性栓塞，亦可明顯降低再次腦中風(secondary prevention)的比例。2011年台灣衛生福利部核准非維他命K拮抗劑口服抗凝血劑(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC)用於預防非瓣膜性心房纖維顫動(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)病人發生腦中風與全身性栓

塞。因證實其療效與安全性，目前NOAC已成為AF病人預防腦中風的首選抗凝血劑。然而，關於如何在特定的臨床情況下最佳地使用這些藥物，仍然存在許多未解答的問題。

2012年、2016年和2019年台灣腦中風學會治療指引的建議已相繼更新。為指導臨床醫師並提供新的證據，今年台灣腦中風學會治療指引共識小組經過系統性審核和深入討論後更新了治療指引。本治療指引是根據台灣和亞洲族群的數據以及參考歐洲心律學會、美國心臟醫學會、美國心臟病學學院和亞太心律學會的最新建議。

## 1. 非維他命K拮抗劑口服抗凝血劑使用的條件與時機

### 1.1 口服抗凝血劑使用時機的評估

口服抗凝血劑的使用必須經過整體的考量

後給予，包含腦中風風險評估(年發生腦中風率的高低)，是否將可控制的危險因子(modifiable risk factors)如抽菸、喝酒、肥胖/不運動、高血壓、糖尿病等控制良好，AF的負荷量(陣發性或持續性，已知AF或是腦中風後發現AF等)，及病人出血風險的考慮等等，並需與病患或家屬充分溝通教育，以醫病共享決策的模式來進行，以確保良好的醫囑順應性(adherence)<sup>1</sup>。

關於腦中風及全身性栓塞事件的預防，臨床上各大醫學會治療指引建議以CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score作為風險評估的重要依據，以HAS-BLED score作為出血風險的考量。在2019美國AHA/ACC/HRS及台灣腦中風學會的治療指引中<sup>4</sup>，男性2分/女性3分以上視為高風險族群，建議必須使用OAC來預防腦中風的發生，尤其優先建議使用NOAC。但是考量亞洲族群的AF盛行率及腦中風發生率明顯較非亞洲族群高，及根據台灣健保資料庫做的全國性世代研究發現<sup>3,5</sup>，即使是中度風險(intermediate risk)(意即AF加上任一個危險因子)，CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score男性≥1分或女性≥2分，HAS-BLED score≥3(相對較高出血風險)的AF病人，盡早處方NOAC來預防腦中風仍有明顯的好處。2022年 Journal of the American College of Cardiology (JACC: Asia)亞洲版發表的實證聲明即建議亞洲族群的AF病人只要CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score男性≥1分或女性≥2分都必須使用OAC來預防腦中風<sup>3</sup>。

## 1.2 瓣膜性與非瓣膜性心房纖維顫動新證據的再說明

所謂的NVAF，乃是各個NOAC在第三期臨床試驗時列出的納入排除條件。但實際上在各研究族群中仍有20%不等程度的瓣膜性心臟病或是生物瓣膜置換手術後的AF病人加入試驗。且在次族群分析中NOAC仍保有其療效與安全性，所以在2018年以後的各個AF治療指引都不再使用non-valvular這個字眼，這個觀點已在2019年台灣腦中風學會的更新指引中做過論述。

而瓣膜性心房纖維顫動則是專指中度至重度二尖瓣狹窄(大部分是風濕性心臟病所致)及機械瓣膜置換術後的AF病人，目前仍維持建議不要使用NOAC，而是需長期使用warfarin並保持適當的INR以有效預防血管栓塞。其中，機械瓣膜置換後的病人建議使用warfarin而非NOAC來預防腦中風。除了先前的RE-ALIGN trial (Randomized, Phase II Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Oral Dabigatran Etxilate in Patients After Heart Valve Replacement)作為佐證之外，剛發表不久，提早喊停的PROACT Xa臨床試驗<sup>6-8</sup>也發現On-X雙葉式機械式主動脈瓣膜置換後的病人使用apixaban組的年發生栓塞事件率為4.2%，warfarin組則為1.3%，apixaban無法有效預防之外，甚至增加了約3倍的風險。

而關於風濕性心臟病所引起的二尖瓣狹窄病人是否可以使用NOAC的部分，在2020年曾進行了一個名為INVICTUS program (Investigation of Rheumatic AF Treatment Using Vitamin K Antagonists, Rivaroxaban or Aspirin Studies)的跨國性登錄研究計畫<sup>9</sup>，收納4,565位因風濕性心臟病相關AF病人合併CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ≥2，二尖瓣狹窄面積 ≤2 cm<sup>2</sup>，或有左心房自發性超音波影像(spontaneous echo contrast)或左心房血栓的病人，比較rivaroxaban與warfarin的療效。於2022年9月在New England Journal of Medicine (NEJM)發表。結果發現rivaroxaban組有較多的心血管事件及死亡，出血比率則差不多，所以仍維持建議風濕性心臟病併有AF及中度以上二尖瓣狹窄的病人使用vitamin K antagonist (VKA)來預防栓塞事件<sup>6-10</sup>。

若是使用生物瓣膜置換手術後的AF病人，除了部分已包含在各個大型三期試驗研究之外，兩個小型研究包括rivaroxaban (Rivaroxaban for Valvular Heart Disease and Atrial Fibrillation (RIVER) trial, n=1005)<sup>11</sup>及edoxaban (Efficacy and Safety of edoxaban in Patients After Heart Valve Repair or Bioprosthetic valve Replacement)

(ENAVLE) trial, n=220)<sup>12</sup> 皆顯示療效及安全性不亞於VKA，所以在術後8-12週開始使用NOAC是可行的<sup>2</sup>。至於經導管主動脈瓣膜植入術transcatheter aortic valve implantation (TAVI)併有AF的病人或是肥厚性心肌病變併有AF的病人，在小型的randomized control trial (RCT)或觀察性研究中，NOAC療效皆不亞於VKA。但是NOAC不適用於懷孕婦女，亦不適用於18歲以下的病人。另外若AF病人合併抗磷脂質症候群，建議使用warfarin而非NOAC<sup>2, 13</sup>。

### 建議：

- (1) 對於CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score男性≥2分或是女性≥3分的AF病人，建議使用口服抗凝血劑包括：warfarin、dabigatran、rivaroxaban、apixaban、edoxaban。建議優先使用NOAC: dabigatran、rivaroxaban、apixaban、edoxaban (Class I, Level of Evidence A)。
- (2) 對於CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score男性≥1分或是女性≥2分的AF病人，建議使用口服抗凝血劑包括：warfarin、dabigatran、rivaroxaban、apixaban、edoxaban來預防腦中風，建議優先使用NOAC: dabigatran、rivaroxaban、apixaban、edoxaban (Class IIa, Level of Evidence B-NR)。
- (3) 除了中重度二尖瓣狹窄及機械瓣膜置換術後的病人之外，AF病人不論是否有輕度瓣膜型心臟病，肥厚型心肌病變，或是生物瓣膜置換術後3個月，建議優先使用NOAC: dabigatran、rivaroxaban、apixaban、edoxaban (Class I, Level of Evidence B)。
- (4) 機械瓣膜置換的病人建議使用warfarin (Class I, Level of Evidence A)。
- (5) 風濕性心臟病導致之中度以上二尖瓣狹窄的AF病人建議使用warfarin (Class I, Level of evidence BR)。
- (6) 建議使用CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score作為AF腦中風風險評估的指標(Class I, Level of Evidence B)。建議定期(3個月至1年)重新評估AF

病人腦中風與出血風險，以重新檢視口服抗凝血劑之必要與選擇(Class I, Level of Evidence C)。

- (7) 高出血風險(如HAS-BLED score ≥3)並不是單一不開藥或不服用OAC的理由，醫師需檢視並加強控制正接受抗凝血劑治療的AF病人可改變的出血風險因子，並處方適宜的OAC (Class I, Level of Evidence B-R)。
- (8) 在使用NOAC前應先評估病人的肝腎功能，之後建議至少每年檢驗肝腎功能一次(Class I, Level of Evidence B-NR)。
- (9) 懷孕婦女及AF病人合併抗磷脂質症候群，建議使用warfarin而非NOAC (Class III, Level of Evidence C)。

## 2. 非維他命K拮抗劑口服抗凝血劑使用的適宜劑量與劑量錯誤，錯漏的處理

根據四個NOAC的臨床試驗納入及排除條件，用於AF病人腦中風預防的標準劑量及建議的減低劑量情況列如表1。

### 2.1 不適宜的NOAC劑量明顯增加腦中風的風險及死亡

早期利用美國大型資料庫分析2010至2015年間14,865位AF病人使用dabigatran/rivaroxaban/apixaban的研究中發現<sup>14</sup>，使用apixaban的AF病人中，約有28%是使用非建議的低劑量(off-label low dose)，導致腦中風風險明顯升高(hazard ratio, HR: 4.87)；另外於此分析中，1,473位病人應該依照腎功能不全減低藥物劑量，但其中卻有43%的病人未減劑量導致NOAC過量，而增加嚴重出血的比例(HR: 2.19)。而在2019年台北榮總團隊針對院內使用rivaroxaban的AF病人進行之研究分析也發現，不適當的低劑量會增加缺血性腦中風的風險(HR: 2.75)，但並沒有降低出血風險<sup>15</sup>。同樣的情況也在2020年發表的台灣健保資料庫

表1 AF病人腦中風預防的標準劑量及建議的減低劑量情況

	標準劑量	須減量的情況
Dabigatran	150 mg bid /110 mg bid	CrCl 30-49 ml/min: 110 mg bid 腸胃道出血: 110 mg bid 年齡 >75歲: 110 mg bid CrCl <30 ml/min: 不可使用
Rivaroxaban	20(15) mg qd	CrCl: 15-49 ml/min: 10-15 mg qd CrCl 15-30 ml/min: 10 mg qd，建議小心使用 CrCl <15 ml/min: 不可使用
Apixaban	5 mg bid	CrCl: 15-29 ml/min: 2.5 mg bid 或以下符合任兩種情況: 1. 年紀 ≥ 80歲 2. 體重 ≤ 60 kg 3. Cr ≥ 1.5 mg/dL CrCl <15 ml/min: 不可使用
Edoxaban	60 mg qd	CrCl: 15-49 ml/min: 30 mg qd 若有以下任一情況: 1. 體重 ≤ 60 kg 2. CrCl 15-49 ml/min 3. 合併使用P-gp inhibitor CrCl <15 ml/min: 不可使用

中看到<sup>16</sup>。在該研究中約有27%的病人使用off-label low dose, 5%是劑量過高。結果發現使用不適當的低劑量的病人，腦中風風險明顯增加(HR: 1.59)，其中又以rivaroxaban (HR: 2.0)及apixaban (HR: 1.76)更為明顯；而過高的劑量則會明顯增加嚴重出血的比例。

根據GARFIELD-AF (Global Anticoagulant Registry in the FIELD-AF) (2020 JACC)的分析<sup>17</sup>，約23.2%的病人是劑量不夠，3.8%是劑量過高。其中亞洲人，女性，年紀大於65歲是比較會被開立低劑量的族群。這些接受不適宜劑量的病人在追蹤兩年過程中，心血管疾病死亡率明顯高於接受建議劑量的患者(HR: 1.24)。而在腦中風風險及嚴重出血方面，沒有明顯的差異，但過高劑量病人腦中風及出血的比例有增加的趨勢。馬偕醫院團隊蒐集2012年至2016年間AF腦中風病人預後的研究中亦發現<sup>18</sup>，約有27.3%的AF病人在腦中風後仍被處方不適當的低劑量，導致再度腦中風的風險明顯增加(HR: 5.7)。另一個蒐集2008到2020年間106篇研究的

統合分析中發現<sup>19</sup>，不適當的劑量雖然沒有明顯增加腦中風的風險，但是明顯增加任何原因的死亡。其中低劑量的病人出血的比例並沒有比較少，高劑量的病人則是明顯增加嚴重出血的機會。而年紀較大、高血壓、心衰竭及曾有小出血病史或CrCl較低的病人，比較會被開立不適當的低劑量。

總而言之，不適當的高劑量明顯增加出血的比例，不適當的低劑量則會增加死亡率及再度腦中風的比例，但不一定減少出血。所以建議除了要加強病人的教育及服藥順從性之外，醫師在開立NOAC時應該要依循原本的標準建議劑量或是符合條件的低劑量，並時時觀察相關的風險。

## 2.2 未在四大臨床試驗條件中的灰色地帶如何處方

由於亞洲族群有明顯較高的腦中風風險(包含缺血性腦中風及顱內出血)及較高比例(32~38%)的不適當處方(可能基於臨床醫師害怕出血



的疑慮)，由JACC: Asia集合亞洲各國專家(包含日本，南韓，台灣，泰國，香港)針對一些所謂的灰色地帶的情境(不完全符合臨床試驗條件，如年紀大於80歲，體重小於45 kg及腎功能較差等)做了一些討論和建議<sup>20</sup>。原則上如果病人符合臨床試驗的收納條件，建議臨床醫師遵循標準或建議的低劑量來開立NOAC，不要過高或過低；但是如果病人情況複雜，多重共病，虛弱老人或有較高出血風險者(灰色地帶)，則需充分溝通，小心處方。如果病人狀況改善(如腎功能進步，出血風險減少)，原需減量的情況已經消除，則建議改回標準劑量。對於灰色地帶病人正確劑量的選擇還需進一步的研究，而藥物濃度的監測或許也是一個解決的辦法。

### 2.3 藥物錯漏之處理，整理如下<sup>2</sup>

- (1) 忘了服藥如何補救？如果病人服用的是一天早晚兩次的劑型，可以在6小時內補服用(比如早上8點忘了，可以最遲在下午兩點前補)；如果是一天一次的劑型，可以在12小時內補服用。如果時間已經超過就跳過，等預計的下次時間再服用。
- (2) 如果重複服用(double dose)，一天兩次的藥，就跳過一次，然後24小時後再服用(早上9點一次服用了兩顆藥，下次就是隔天再服用)；一天一次的藥服用了兩顆的話，隔天還是照常服用。
- (3) 不確定有沒有服藥？如果是一天兩次的藥就等下次預計的時間(早上似乎忘了服用，則晚上再服用)；如果是一天一次的藥物，病人是高風險腦中風族群( $CHA_2DS_2-VASc$  score  $\geq 3$ )，6-8小時後最好補服用(每天早上9點服藥，不確定服藥了沒，下午4-5點補一顆)；如果是 $CHA_2DS_2-VASc$  score  $\leq 2$ 就等隔天再服用。

## 3. 非維他命K拮抗劑口服抗凝血劑血中濃度測量的時機、方法與限制

NOAC的研發一開始是取其藥物動力學穩定，鮮少與藥物和食物交互作用，且以固定劑量(或依照條件減劑量)使用，不須特別監測調整就能維持相當的抗凝血效果為其特色與優點<sup>21-25</sup>，然而在實際應用後還是會遇到有可能需要知道藥物濃度的高低、適當與否以決定下個步驟的特殊情況。

關於NOAC濃度檢測的方法<sup>26</sup>，2019年版的腦中風學會非維他命K拮抗劑口服抗凝血劑用於心房纖維顫動治療指引中已有描述，這裡主要針對需要監測的時機及臨床應用做討論。簡單來說，目前可以使用特殊的血凝度測量儀(coagulometers)來直接測量NOAC藥物的濃度(一般約需30分鐘)，而一般NOAC在服藥後2-3小時左右會達到藥物最高濃度(peak level)。傳統常規的凝血測驗(PT/aPTT)敏感度不一，不適合作為評估NOAC抗凝血效果的依據。Diluted thrombin time (dTT)和ecarin clotting time (ECT)倒是可以做為評估dabigatran濃度的方式，但較費時，不符緊急需求。另外也可以直接測量第10凝血因子活性(Factor Xa activity)的方法可供參考。(可參閱本期藥師專文)

目前為止尚無研究認為常規的去測量這些NOAC藥物濃度並依照預期來調整藥物劑量會對臨床有什麼好處，所以並不建議常規測量<sup>2</sup>。只有在以下一些特殊情況下測量藥物濃度或許是影響臨床決策的重要時機。一是在緊急狀況時：如病人出現嚴重出血，需要進行緊急手術或侵入性治療或是懷疑藥物過量，以及在服用NOAC期間發生腦中風等；另外也可能是在長期使用後遇到的情況：如多重藥物的交互作用，體重極度過重或過輕，或是嚴重的肝腎功能不全等等。

### 3.1 NOAC藥物濃度測量的價值<sup>25</sup>

- (1) 作為藥物研發的一部分：如前所述，在NOAC第一，第二期試驗期間，測量藥物濃度，了解其藥物動力學及對凝血功能的影響，有助於研發出適合的藥物劑量，並進

人第三期臨床試驗，從而確認這些固定劑量的NOAC的確有足以與VKA媲美的療效及安全性。

- (2) NOAC的藥物動力學參數與臨床預後相關：病人本身的特質與藥物劑量的選擇的確會影響NOAC藥物動力學的參數，濃度過高的確增加出血的風險，太低則可能會腦中風，但是在所有的NOAC臨床試驗中，並沒有所謂的療效範圍(therapeutic range)被建立出來。一方面是抽血的時間就只是那個時間點，並不能代表所有的時間，一方面也是因為濃度範圍相當廣，且與臨床結果不一定是線性相關。
- (3) 病人的特質各有不同，不一定都需要監測藥物濃度：
  - a. 完全符合第三期臨床試驗的收案條件及使用建議劑量，臨床穩定，且無特殊副作用產生的病人，不需監測藥物濃度。
  - b. 病人有特殊狀況可能影響藥物動力學時，可以考慮監測藥物濃度：如腎功能異常，多重藥物交互作用(CYP3A4, P-gp, 後文皆有詳述)，高齡及虛弱老人，極端體重(尤其是體重過輕者)等，要特別注意較高的出血/梗塞風險，不一定要測量濃度，但或可考慮轉換不同藥物或減劑量。
- (4) 緊急特殊狀況，需要測量濃度來釐清殘餘藥物濃度以利後續處置。如遇到藥物使用過量，昏迷的病人需要緊急手術或是腎功能很差又要進行緊急介入治療時，可考慮測量藥物濃度。值得注意的是，藥物殘餘濃度其實不與術中出血的程度呈正相關<sup>27</sup>，所以如果是預定的手術，可以依照建議停藥的時間(後文詳述)後進行，無須常規測量藥物濃度。
- (5) 使用NOAC又腦中風的病人，測量藥物濃度一方面可助於是否進行急性血栓溶解劑治療的決策考量，一方面可以做為預測腦中風預後的參考。在近期台大醫院團隊發表

的研究中顯示<sup>28</sup>，已經使用NOAC又急性缺血性腦中風的病人，如果當下測出的藥物濃度偏低，通常合併腦中風嚴重度較高，且三個月預後明顯較差。

## 3.2 藥物濃度測量的限制與臨床考量

首先是大部分的病人並不需要監測藥物濃度；二則因為NOAC的半衰期很短，有時候很難抽到正確的時間點來確認是否在maximum concentration (Cmax)，三則是測量的方法不一，四是即使測到濃度不對，是否要調整劑量，如何調整或是換藥，目前仍沒有研究提供適當的方法，也無法證實這樣做一定更安全有效；最後是藥物濃度範圍太大，即使病人臨床上是穩定的不同時間點測到的可能有時候太低或太高。

## 3.3 結論

NOAC不比VKA需要一直測量治療濃度來調整劑量，遵循原臨床試驗的條件來處方標準劑量或是有條件的低劑量(on-label low dose)仍是安全有效的方式。遇到病人的多種特殊情況或是緊急時，藥物濃度的測量或許可以提供臨床決策的方向。

# 4. 心房纖維顫動病人腦中風的次級預防

## 4.1 抗凝血劑的建議

大約13-26%的急性缺血性腦中風是與NVAf相關<sup>29</sup>，而OAC在預防心源性腦中風扮演很重要的角色。當考慮使用OAC來預防缺血性腦中風時，應與病人討論可能的益處與潛在的出血風險。

過去曾經腦中風或暫時性腦缺血(transient ischemic attack, TIA)是腦中風再發的強烈預測因子，其風險增加2.2至2.5倍<sup>30</sup>。當使用OAC在過去曾經腦中風或TIA的病人時，應考慮到

這些病人發生腦出血的風險會比沒有腦中風或TIA病史的病人高。之前四個NOAC的關鍵隨機對照試驗中<sup>31-34</sup>，包含了不同數量的有腦中風/TIA病史的AF病人，針對這個族群做了次群組分析顯示，NOAC在有和沒有腦中風/TIA病史的病人之間的療效和安全性相似，這代表病人即使有腦中風/TIA病史，也能安全使用NOAC。

在一個2017年的統合分析研究中納入了20,500位有腦中風/TIA病史的AF病人<sup>35</sup>，結果顯示與warfarin相比，NOAC可以顯著降低腦中風/全身性栓塞[relative risk reduction (RRR): 13.7%, absolute risk reduction (ARR): 0.78%, number needed to treat (NNT): 127]、出血性腦中風(RRR: 50.0%, ARR: 0.63%, NNT: 157)、任何腦中風(RRR: 13.1%, ARR: 0.7%, NNT: 142)、和顱內出血(RRR: 46.1%, ARR: 0.88%, NNT: 113)的風險。

在一個南韓2019年發表的以全國人口為基礎的研究<sup>36</sup>，納入了61,568位有腦中風病史的亞洲AF病人，結果顯示與warfarin相比，NOAC組有較低的腦中風復發率(HR: 0.67; 95% CI: 0.62–0.72)、較少大出血(HR: 0.73; 95% CI: 0.66–0.80)及複合臨床結果(腦中風復發加上大出血)(HR: 0.69; 95% CI: 0.65–0.73)和較低的全因死亡風險(HR: 0.84; 95% CI: 0.80–0.89)相關。因此，在AF相關腦中風的次級預防上，NOAC是優於warfarin的選擇。

## 4.2 心房纖維顫動病人接受OAC治療期間出現急性缺血性腦中風之處置

在服用NOAC的AF病人中，缺血性腦中風的發生率約為每年1-2%<sup>37</sup>。根據之前的觀察性研究<sup>38</sup>，服用OAC而再發生腦中風的病人當中，超過一半的病人有用藥錯誤的情形(用藥錯誤是指沒規則服藥、未依照仿單建議的藥物劑量、以及藥物交互作用降低抗凝血功效等情況)。儘管病人服藥的遵從性良好，仍可能會

發生腦中風，但是與未服用OAC的AF腦中風病人相比，在腦中風發生前有服用NOAC的病人，發生嚴重腦中風的可能性較低(odds ratio, OR: 0.48; 95% CI: 0.27–0.86)<sup>39</sup>。另一篇德國的世代研究<sup>40</sup>，探討NOAC血中藥物濃度高低對於腦中風嚴重程度、大血管阻塞的發生和預後的影響。血中藥物濃度分為低(<50 ng/ml)、中(50–100 ng/ml)、高(>100 ng/ml)。結果顯示低的血中藥物濃度會和比較高的入院美國國家衛生研究院腦中風量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)分數相關(低: median NIHSS = 8; 中: median NIHSS = 4; 高: median NIHSS = 3;  $p < 0.001$ )，而且低的血中藥物濃度是大血管阻塞的獨立預測因子(OR: 3.84; 95% CI: 1.80–8.20;  $p = 0.001$ )。因此，服用NOAC的急性缺血性腦中風病人，其嚴重程度和大血管阻塞的發生與入院時的血中藥物濃度是有相關的。

目前沒有關於服用NOAC的AF病人發生急性缺血性腦中風的急性治療的隨機對照試驗。根據急性缺血性腦中風治療指引和仿單標示(official labeling)，靜脈注射血栓溶解劑rt-PA被核准使用在腦中風症狀發生4.5小時內的病人，但是在使用OAC且作用完全(full anticoagulation)的病人上是禁忌的<sup>41, 42</sup>。主要考慮NOAC的血中濃度半衰期約在12-17小時不等，而根據仿單，靜脈血栓溶解劑rt-PA不能用在24小時內有服用NOAC的病人身上，而且NOAC的半衰期在腎功能不佳的病人、老年人、或其他情況甚至更為延長。因此，目前的腦中風治療指引建議<sup>41, 43</sup>，服用NOAC的病人發生急性缺血性腦中風，若是前一次服用NOAC的時間在48小時內則不應進行靜脈血栓溶解劑(intravenous thrombolysis, IVT)的治療。然而這樣的建議是基於NOAC可能會增加顱內出血風險的假設，但是缺乏支持或反駁此假設的研究證據。

在一個2023年瑞士發表的回溯性世代研究<sup>44</sup>，包括了64間在歐洲、亞洲、澳洲和紐西



蘭的醫院，目的是要比較近期服用NOAC的病人(前次服用時間在接受IVT前48小時內)與先前未服用OAC的病人，接受IVT後症狀性顱內出血(symptomatic intracranial hemorrhage, sICH)的風險。除此之外，此研究也探討近期服用NOAC病人接受IVT的不同選擇策略的相對安全性(選擇策略有NOAC血中藥物濃度檢測、使用NOAC反轉劑，和以上兩者皆否)。主要指標是接受IVT後36小時內發生sICH的比例(定義為NIHSS惡化至少4分，並歸因於影像上明顯的顱內出血)，並且根據不同的選擇策略來比較結果。此研究納入了33,207位病人，其中有832位近期服用NOAC的病人，和32,375位先前沒有服用OAC的病人。在近期服用NOAC的病人中，30.3%的病人使用NOAC反轉劑(皆為idarucizumab)，27.0%的病人有檢測NOAC血中藥物濃度，42.7%的病人則是沒有檢測NOAC血中藥物濃度也沒有使用NOAC反轉劑。結果顯示近期服用NOAC的病人sICH的unadjusted rate: 2.5%; 95% CI: 1.6-3.8，而未服用OAC的病人sICH的unadjusted rate: 4.1%; 95% CI: 3.9-4.4。近期服用NOAC與未服用OAC的病人相比較，接受IVT後發生sICH的可能性較低adjusted OR: 0.57; 95% CI: 0.36-0.92。這樣的結果在不同的選擇策略也是一致的(有檢測NOAC血中藥物濃度的sICH, unadjusted rate: 3.1%; 95% CI: 1.3-6.3、使用NOAC反轉劑的sICH, unadjusted rate: 1.2%; 95% CI: 0.2-3.4、沒有檢測藥物濃度也沒有使用反轉劑的sICH, unadjusted rate: 3.1%; 95% CI: 1.6-5.5)。因此在這個研究中，沒有足夠的證據顯示近期服用NOAC而急性缺血性腦中風的病人，使用靜脈血栓溶解劑會有更多的傷害。

Dabigatran有專屬的快速反轉劑idarucizumab。根據紐西蘭的觀察性世代研究<sup>45</sup>結果顯示，使用dabigatran的急性缺血性腦中風病人，在接受idarucizumab反轉之後施打IVT的sICH發生率為3.9%，而其他施打IVT的病人的sICH發生率為3.8% ( $p = 0.97$ )。根據

德國和義大利的病例系列報告顯示<sup>46, 47</sup>，使用dabigatran的急性缺血性腦中風病人，在接受idarucizumab反轉之後，施打IVT似乎是可實行且安全的。而台灣的病例報告顯示<sup>48</sup>，10位使用dabigatran的急性缺血性腦中風病人，在接受idarucizumab反轉後進行IVT，有3位病人出現腦出血(2位無症狀，1位有sICH)。因此專家建議，使用dabigatran的急性缺血性腦中風病人，可考慮在接受idarucizumab反轉且評估凝血功能之後，再施打IVT。對於服用第十因子抑制劑(rivaroxaban、apixaban、edoxaban)的病人，目前尚不清楚給予反轉劑andexanet alfa並隨後進行IVT治療是否安全有效<sup>49</sup>。

根據病例系列報告指出<sup>50</sup>，在血中NOAC藥物濃度較低的病人，施打IVT可能是安全的，但是可靠又快速的NOAC血中藥物濃度檢測方法尚未普及<sup>51-53</sup>。然而，當有快速可靠的NOAC藥物濃度檢測方法，且血中藥物濃度 $<30$  ng/ml(此濃度參考值是根據專家建議訂定，是指在服藥超過4小時後檢測rivaroxaban、apixaban、或edoxaban的血中藥物濃度)，在挑選過的急性缺血性腦中風病人，可以考慮進行IVT治療<sup>2</sup>。目前這個策略的效果及安全性還需要更進一步的臨床試驗。若是NOAC的使用狀況無法確認(例如失語症的病人、無法確認前次服用NOAC的時間、缺乏快速又可靠的NOAC檢測方法等)，則不建議進行IVT治療<sup>2</sup>。正常的aPTT和INR結果不能排除相關的NOAC藥物濃度<sup>42</sup>。

如果大血管阻塞病人因使用OAC而不適合接受IVT治療，可考慮進行動脈內取栓術(endovascular thrombectomy, EVT)。歐洲腦中風組織(European Stroke Organization, ESO)的共識聲明<sup>42</sup>建議服用NOAC或warfarin的急性大血管阻塞的腦中風病人可考慮進行EVT。目前EVT試驗研究的結果是否適用於使用OAC的病人仍有待確定，因為這些試驗排除了或僅包含少數使用NOAC或warfarin的病人。現有研究數據顯示<sup>54, 55</sup>，對於挑選過的服用OAC的病人，EVT可能是安全的，而且EVT對於使用NOAC的病人



似乎比使用warfarin的更為安全，但必須考慮殘留的NOAC藥物濃度對於再灌注相關出血風險的潛在影響。之前的統合分析研究<sup>56</sup>納入了15個觀察性世代研究的數據，結果顯示接受EVT治療的warfarin病人sICH的發生率增加(adjusted OR: 1.62; 95% CI: 1.22-2.17)，但是NOAC病人則沒有增加(adjusted OR: 1.03; 95% CI: 0.60-1.80)。

圖1是修改自2021年European Heart Rhythm Association (EHRA)指引<sup>2</sup>的使用NOAC之AF病人發生急性缺血性腦中風的處置流程。

### 4.3 急性缺血性腦中風後使用抗凝血劑的時機

在AF相關的急性缺血性腦中風，早期復發缺血性腦中風和梗塞後出血的風險在腦中風後

的數天內最高<sup>29</sup>。如果沒有使用OAC，AF相關的缺血性腦中風後14天內的早期復發風險約為每天0.5%~1.3%<sup>57</sup>。然而，這必須與梗塞後出血的風險來共同衡量。腦中風引起的血腦障壁破壞會增加梗塞後出血的風險，在腦中風後第一週，梗塞後出血的風險大約為每天0.4%，並且可能會因為早期使用抗凝血藥物而增加<sup>58</sup>。因此，開始使用OAC的時機必須考量缺血性腦中風的復發風險與梗塞後出血的風險。

急性缺血性腦中風後何時開始使用NOAC的最佳時間點尚不確定，因為之前四個NOAC的關鍵大規模研究排除了近期腦中風(7-30天內)的病人<sup>21-24</sup>。由於證據稀少，目前的國際治療指引主要是基於專家共識意見、觀察性研究、以及前瞻性世代研究的病患資料分析來提出建議。像是在臨床上廣泛使用的“1-3-6-12 days

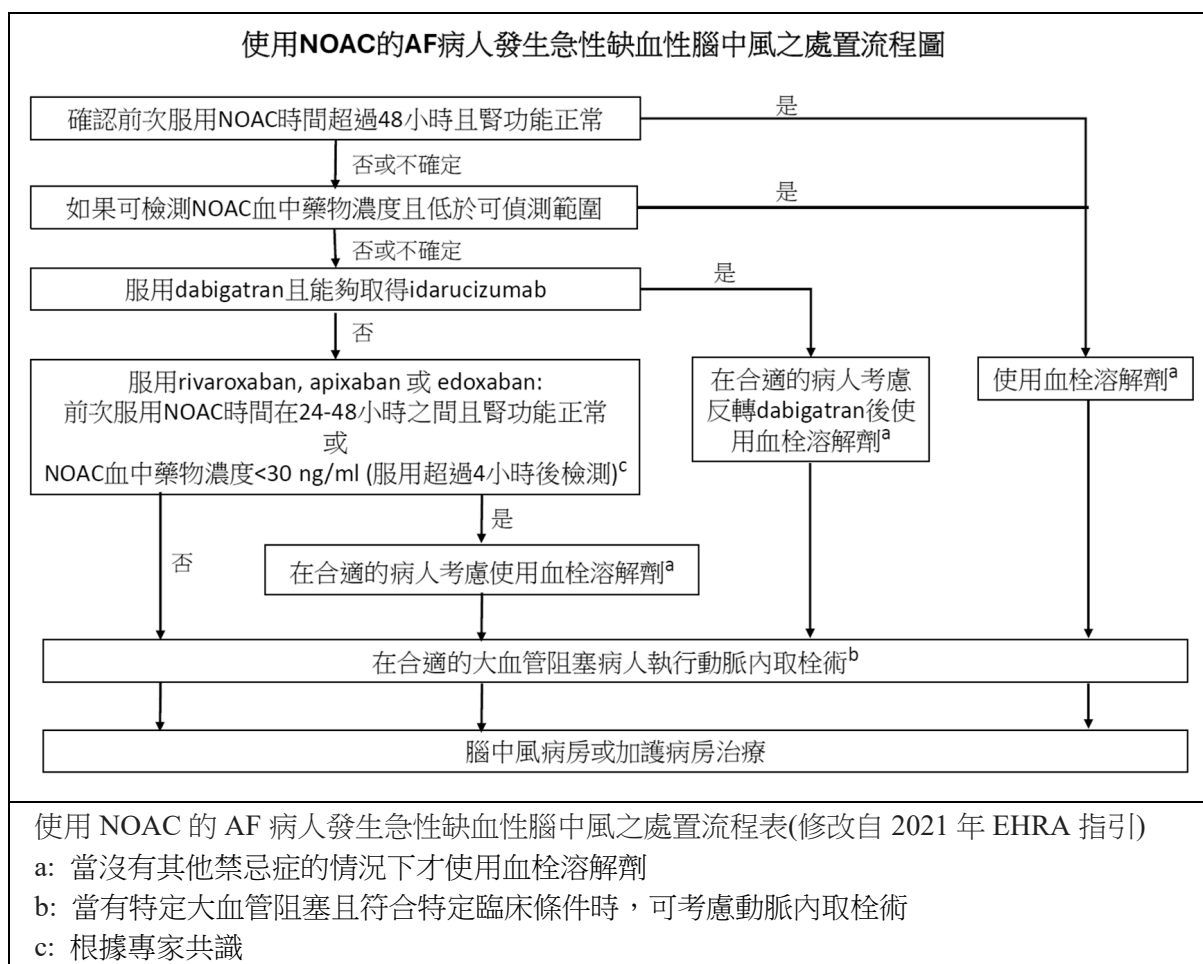


圖1 2021年歐洲心律學會指引使用NOAC的AF病人發生急性缺血性腦中風處置流程

rule”是2013年EHRA指引首次提出<sup>59</sup>，在透過影像檢查排除腦出血或梗塞後出血，並考慮急性缺血病灶的大小及出血風險後，TIA病人可以在1天後開始使用NOAC；輕微腦中風病人(NIHSS<8)可考慮在腦中風3天之後開始使用NOAC；中度腦中風病人(NIHSS 8-16)在追蹤影像排除梗塞後出血後，可考慮在腦中風6天之後開始使用NOAC；嚴重腦中風病人(NIHSS >16)在追蹤影像排除梗塞後出血後，可考慮在腦中風12天之後開始使用NOAC。2018年EHRA指引跟2013年NOAC使用時機建議大致相同<sup>60</sup>，但刪除NIHSS分數的建議。2019年美國AHA/ASA指引建議急性缺血性腦中風發生後的4至14天開始服用OAC是合理的<sup>41</sup>，但針對梗塞後出血的病人，可考慮延後OAC的使用。2020年European Society of Cardiology (ESC)指引建議<sup>61</sup>，若神經學狀況許可，應盡快開始服用OAC(大多數情況下是在兩週內)。2021年AHA/ASA指引建議對於梗塞後出血風險較低的AF腦中風病人<sup>62</sup>，在腦中風發生後2至14天開始使用OAC可能是合理的，以降低腦中風復發的風險；而對於高風險梗塞後出血的AF腦中風病人，將OAC的使用延遲14天以上來降低腦出血的風險是合理的。

2021年EHRA指引建議缺血性腦中風後1至28天之間開始使用OAC<sup>2</sup>，時間點則取決於入院時的腦部影像是否有梗塞後出血以及腦中風嚴重程度。對於入院時腦部影像沒有梗塞後出血的病人，考慮使用NOAC的時間點如下：TIA(腦部影像沒有急性缺血病灶)1天後；TIA(腦部影像有急性缺血病灶)1-3天後；輕微腦中風≥3天後；中度腦中風≥6-8天後；嚴重腦中風≥12-14天後(中度和嚴重腦中風病人在預計用藥前1天內要追蹤腦部影像排除梗塞後出血)。對於入院時腦部影像有梗塞後出血的病人，一旦臨床症狀改善，並且在預計用藥前1天內追蹤影像顯示梗塞後出血明顯減少，則考慮在≥3-28天後使用NOAC。根據專家意見，急性缺血性腦中風病人，可考慮在尚未使用NOAC的這段

時間服用aspirin。急性缺血性腦中風後AF病人用於腦中風次級預防的抗血小板藥物，應該在開始使用NOAC時停止，除非有明確的合併使用的適應症(例如最近進行冠狀動脈或頸動脈支架置放術)。2021年EHRA指引比起2018年多了針對入院時腦部影像有梗塞後出血病人後續使用NOAC的建議，還有在尚未使用NOAC的這段時間，可考慮服用aspirin的建議。

2022年日本發表的世代研究(Practical “1-2-3-4-Day” Rule for Starting Direct Oral Anticoagulants After Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation: Combined Hospital-Based Cohort Study)<sup>63</sup>，目的是想根據急性缺血性腦中風或TIA的嚴重程度，提出新的理想開始使用NOAC的時間點。本研究的衍生測試族群(derivation cohort)來自2個日本的研究數據(SAMURAI-NVAF和RELAXED study)；而為了外部驗證的驗證族群(validation cohort)，則使用其他國家(主要是歐洲國家)的6個研究數據，包含RAF、RAF-NOAC和CROMIS-2 study，以及3個世代研究的數據。收案病人根據之前歐洲治療指引的腦中風症狀嚴重程度來分成四個亞群組：TIA組、輕微腦中風組(NIHSS 0-7分)、中度腦中風組(NIHSS 8-15分)、嚴重腦中風組(NIHSS≥16分)。早期使用組的定義是在每個亞群組中，開始使用NOAC的時間早於NOAC開始使用的中位數日的病人，而晚期使用組的定義則是開始使用NOAC的時間晚於或等於NOAC開始使用的中位數日的病人。主要的療效結果是急性缺血性腦中風/TIA後90天內腦中風(缺血性或出血性)和全身性栓塞的複合結果，而主要安全性結果是急性缺血性腦中風/TIA後90天內發生大出血。測試族群有1,797位病人，NOAC開始使用的中位數是：TIA組2天後使用、輕微腦中風組3天後使用、中度腦中風組4天後使用以及嚴重腦中風組5天後使用。因此早期使用組的定義就是TIA組1天內使用、輕微腦中風組2天內使用、中度腦中風組3天內使用以及嚴重腦中風組4天內使用。研究結果顯

示早期使用組的腦中風或全身性栓塞比晚期使用組少見(1.9% versus 3.9%; adjusted HR: 0.50; 95% CI: 0.27–0.89)，缺血性腦中風也是早期組比晚期組少(1.7% versus 3.2%; adjusted HR: 0.54; 95% CI: 0.27–0.99)。早期組和晚期組的大出血發生率相似(0.8% versus 1.0%; adjusted HR: 0.81; 95% CI: 0.28–2.19)。在驗證族群有2,036位病人，研究結果顯示早期使用組和晚期使用組的缺血性腦中風(2.4% versus 2.2%)和腦出血(0.2% versus 0.6%)的發生率相似。本篇研究提出的“1-2-3-4-Day” Rule，在日本和歐洲族群中，根據腦中風嚴重程度在1、2、3或4天內早期開始使用NOAC，似乎可以降低腦中風復發或全身性栓塞的風險，並且不會增加大出血的風險。“1-2-3-4-Day” Rule在現實世界的臨床環境似乎是可行的，但要注意排除具有較高出血風險的病人，例如大面積梗塞、梗塞後出血、未控制高血壓、顱外出血、和臨床顯著肝腎疾病的病人。然而，考量到觀察性研究固有的偏差和混雜的可能性，因此目前正在進行的隨機對照試驗的數據結果對於臨床實務或指引的改變至關重要。

2022年瑞典發表的TIMING試驗(Timing of Oral Anticoagulant Therapy in Acute Ischemic Stroke With Atrial Fibrillation)<sup>64</sup>是第一個關於AF相關急性缺血性腦中風後何時開始使用NOAC的隨機對照試驗。在腦中風發作後72小時內，隨機分配病人到早期使用組(0-4天)或晚期使用組(5-10天)開始使用NOAC，並進行為期90天的追蹤。主要結果指標是缺血性腦中風的復發、有sICH或腦中風後90天內的全因死亡的複合結果。888名在瑞典的病人被隨機分配到早期使用組或晚期使用組。入院時NIHSS分數的中位數是4(範圍0–26)，平均數是6.1(標準差5.9)。主要複合結果指標發生在早期組6.89%的病人，和晚期組8.68%的病人(absolute risk difference –1.79%; 95% CI: –5.31% to 1.74%; *p* noninferiority = 0.004)。缺血性腦中風復發率為早期組3.11%和晚期組4.57% (risk

difference, –1.46%; 95% CI: –3.98% to 1.07%)，全因死亡率為早期組4.67%和晚期組5.71% (risk difference, –1.04%; 95% CI: –3.96% to 1.88%)。兩組病人均沒有出現sICH。根據研究預先設定的3%的界線(基於之前Pre-TIMING observational study預期有3%的有sICH率)，早期使用OAC在統計上並不劣於晚期使用OAC。然而，此研究並未證明其優越性，且大多數病人是輕度缺血性腦中風。值得注意的是，在TIMING試驗的90天研究期間沒有一個病人有sICH，而且整體嚴重出血的發生率(包括顱內出血)在腦中風後的4週內非常低。

2023年瑞士發表的ELAN試驗(Early versus Late Initiation of Direct Oral Anticoagulants in Post-ischemic Stroke Patients with Atrial Fibrillation randomized trial)<sup>65</sup>是針對近期發生腦中風的AF病人，評估早期使用和晚期使用NOAC的安全性和有效性的隨機對照試驗。ELAN試驗在15個國家收案(包含歐洲、中東、亞洲國家)，將2,013位參與者隨機分組，分成早期使用組(輕度或中度腦中風者在腦中風發作後48小時內開始使用NOAC，嚴重腦中風者則在第6或7天開始使用NOAC)和晚期使用組(輕度腦中風者在腦中風發作後第3或4天開始使用NOAC，中度腦中風者在腦中風發作後第6或7天開始使用NOAC，嚴重腦中風者在腦中風發作後第12至14天開始使用NOAC)。腦中風的嚴重程度是根據腦部CT或MRI影像來定義，輕度腦中風是在前循環或後循環的病灶≤1.5 cm；中度腦中風是病灶位於middle cerebral artery (MCA)的皮質淺分支區域、MCA的深分支區域、MCA的內部邊緣區域、posterior cerebral artery (PCA)的皮質淺分支區域，或是anterior cerebral artery (ACA)的皮質淺分支區域；嚴重腦中風是病灶影響整個MCA、PCA、或ACA區域，或2個MCA的皮質淺分支區域，或MCA的一個皮質淺分支和深分支區域，或大於一條血管的區域範圍，或腦幹或小腦的≥1.5 cm病灶。主要結果指標是隨機分組後30天內缺血性



腦中風的復發、全身性栓塞、嚴重顱外出血、sICH或血管性死亡的複合結果。在腦中風後30天內，主要複合結果指標發生在早期使用組2.9%的病人，和晚期使用組4.1%的病人中(risk difference, -1.18%; 95% CI: -2.84 to 0.47)；30天內缺血性腦中風的復發發生在早期使用組1.4%的病人，和晚期使用組2.5%的病人(OR 0.57; 95% CI: 0.29 to 1.07)；以及90天內缺血性腦中風的復發發生在早期使用組1.9%的病人，和晚期使用組3.1%的病人中(OR 0.60; 95% CI: 0.33 to 1.06)。早期使用組和晚期使用組都有2位病人(0.2%)在30天內發生sICH。ELAN試驗的結果，30天內缺血性腦中風的復發、全身性栓塞、嚴重顱外出血、sICH或血管性死亡的複合發生率，早期使用組比晚期使用組降低2.8%至輕微增加0.5%的範圍。ELAN試驗沒有針對統計假設進行優越性或非劣性的檢驗，此研究結果旨在提供臨床醫生可能有用的數據。

這些研究結果(表2)為早期使用NOAC的療效與安全性提供了一些保證，但仍需要進一步的隨機對照試驗，來確定不同嚴重程度腦中風病人最佳的使用NOAC的時機。目前，數個隨機對照試驗，例如OPTIMAS (NCT03759938)和START (NCT03021928)，針對急性缺血性腦中風後早期與晚期使用NOAC的研究正在進行中，預計未來幾年內會有結果。

隨著越來越多的研究和試驗結果發表，AF病人在急性缺血性腦中風後建議開始使用NOAC的時間點逐漸提早。在臨床實務上，建議根據腦中風症狀和影像嚴重程度，並評估病人個別的梗塞和出血風險，來決定開始使用NOAC的時機。

## 建議：

- (1) AF病人發生急性缺血性腦中風時，靜脈血栓溶解劑rt-PA使用原則：
  1. 服用warfarin的病人，若是INR  $\leq$  1.7，可考慮施打靜脈血栓溶解劑(Class IIb, Level of Evidence B-NR)。

2. 病人如果在腦中風發生前48小時內有服用NOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban)，則不建議施打靜脈血栓溶解劑(Class III, Level of Evidence C-EO)
3. 服用dabigatran的病人，可考慮使用反轉劑idarucizumab後再施打靜脈血栓溶解劑(Class IIb, Level of Evidence C-LD)
4. 服用rivaroxaban、apixaban、edoxaban的病人，如果前次服藥時間在腦中風發生前24至48小時之間且病人腎功能正常，或是服用NOAC超過4小時後血中藥物濃度 $<$  30 ng/ml，則在合適的病人可考慮施打靜脈血栓溶解劑(Class IIb, Level of Evidence C-EO)
5. 如果大血管阻塞病人因使用抗凝血劑而不適合接受靜脈血栓溶解劑治療，可考慮進行動脈內取栓術(Class IIb, Level of Evidence B-NR)。

- (2) 對於輕中度腦中風且梗塞後出血風險較低的病人，符合ELAN或TIMING或“1-2-3-4-Day” Rule試驗的條件，盡早使用NOAC是合理的(Class IIa, Level of Evidence B-R)

## 5. AF病患使用NOAC之出血風險評估與處置

對於AF病人，NOAC的使用雖然比起warfarin顯著下降出血併發症，尤其是腦出血之風險，一旦發生其後果仍相當嚴重<sup>66</sup>。臨床上可以使HAS-BLED量表用來評估服用抗凝血劑之整體出血風險，一般來說HAS-BLED score若 $\geq$  3分則可判斷屬於高出血風險，臨床上需較小心地監控出血的發生<sup>67</sup>。本節指引更新將會針對需要長期使用OAC下之AF病人如何進行腦出血風險評估，對於腦出血倖存者與腸胃道出血後重新使用OAC之考量，以及整理使用NOAC下，導致出血之緊急處置，特別是NOAC之反轉劑的使用。

表2 比較AF相關急性缺血性腦中風後何時開始使用NOAC之研究列表

	樣本數	實驗方法	結果		
1-2-3-4-Day Rule study (世代研究) <sup>40</sup>	衍生測試族群 (日本) n=1797  驗證族群 (歐洲) n=2036	<b>早期使用組</b> TIA: 1天內 輕微腦中風 (NIHSS 0-7分): 2天內 中度腦中風 (NIHSS 8-15分): 3天內 嚴重腦中風 (NIHSS≥16分): 4天內 <b>晚期使用組</b> TIA: 2天後 輕微腦中風 (NIHSS 0-7分): 3天後 中度腦中風 (NIHSS 8-15分): 4天後 嚴重腦中風 (NIHSS≥16分): 5天後	腦中風後90天內 腦中風(缺血或出血性)和全身性栓塞的複合結果	腦中風後90天內 缺血性腦中風復發	腦中風後90天內 大出血
			衍生測試族群: 早期組1.9% vs. 晚期組 3.9% Adjusted HR: 0.50; 95% CI: 0.27 to 0.89	衍生測試族群: 早期組1.7% vs. 晚期組 3.2% Adjusted HR: 0.54; 95% CI: 0.27 to 0.99 驗證族群: 早期組2.4% vs. 晚期組 2.2% Adjusted HR: 1.07; 95% CI: 0.54–2.00	衍生測試族群: 早期組0.8% vs. 晚期組 1.0% Adjusted HR: 0.81; 95% CI: 0.28 to 2.19 驗證族群: 早期組0.2% vs. 晚期組 0.6% Adjusted HR: 0.31; 95% CI: 0.02–1.65
TIMING (隨機對照試驗) <sup>41</sup>	n=888 (瑞典)	<b>早期使用組</b> 腦中風0-4天內 <b>晚期使用組</b> 腦中風5-10天內	腦中風後90天內 缺血性腦中風、sICH、全因死亡的複合結果	腦中風後90天內 缺血性腦中風復發	腦中風後90天內 有sICH
			早期組6.89% vs. 晚期組8.68% Absolute risk difference: -1.79%; 95% CI: -5.31 to 1.74 P noninferiority = 0.004	早期組3.11% vs. 晚期組4.57% Risk difference: -1.46%; 95% C: -3.98% to 1.07%	早期組0% vs. 晚期組0%
ELAN (隨機對照試驗) <sup>42</sup>	n=2013 (歐洲、中東、亞洲國家)	<b>早期使用組</b> 輕度和中度腦中風: 2天內 嚴重腦中風: 第6或7天 <b>晚期使用組</b> 輕度腦中風: 第3或4天 中度腦中風: 第6或7天 嚴重腦中風: 第12至14天 (腦中風嚴重程度根據影像來定義)	腦中風後30天內 缺血性腦中風、全身性栓塞、嚴重顱外出血、sICH和血管性死亡的複合結果	腦中風後30天內 缺血性腦中風復發	腦中風後30天內 有sICH
			早期組2.9% vs. 晚期組4.1% Derived risk difference: -1.18%; 95% CI: -2.84 to 0.47	早期組1.4% vs 晚期組2.5% OR: 0.57; 95% C: 0.29 to 1.07	早期組0.2% vs 晚期組0.2% OR: 1.02; 95% CI: 0.16 to 6.59

### 5.1.1 口服抗凝血劑之腦出血風險評估

在使用抗凝血劑的相關出血當中，顱內出血是最嚴重也是最需要仔細評估的併發症。絕大宗病人發生與抗凝血劑相關的腦出血是由於大腦本身具有小血管疾病(cerebral small vessel disease)<sup>68</sup>，在以歐洲國家為主的登錄資料中(Clinical Relevance of Microbleeds in Stroke-2, CROMIS-2)，對於曾發生過缺血性腦中風的AF病人，若患有腦小血管疾病，在抗凝血劑的使用下每年腦出血的風險為0.56%，但若未有腦小血管疾病，每年的腦出血風險僅有0.01%<sup>68</sup>。

在腦小血管症的相關表現中，腦微出血(cerebral microbleed)是最為重要也具有最多證據顯示其與腦出血的發生有密切關係<sup>69</sup>。有腦微出血的病人，發生抗凝血劑相關腦出血的機率約會增加三倍<sup>70, 71</sup>，而且出血的風險與微出血的數量有關<sup>72</sup>。近期發表的一個合併分析，利用38個觀察性研究、一共20,322位使用抗血

栓藥物的缺血性腦中風病人，發展出以微出血為基礎並且涵蓋其他風險的腦出血預測量表(MICON-ICH，表3)，發現其對於腦出血的預測力顯著高於過去其他出血風險預測量表，如HAS-BLED、ATRIA、ORBIT等<sup>73</sup>。需要注意的是，微出血本身亦是缺血性腦中風或TIA的風險因子，若AF病人有微出血，發生缺血性腦中風的絕對風險仍高於腦出血<sup>72</sup>，也因此對於有腦微出血的AF病人，使用抗凝血藥物的好處仍多過於其造成之腦出血風險；然而針對微出血數量高，或是微出血分佈侷限在大葉(lobar)區，顯示其為腦類澱粉血管症之病人，在使用抗凝血劑之前，仍建議利用目前之量表審慎評估其利弊。

### 5.1.2 腦出血倖存者之口服抗凝血劑使用

抗凝血劑使用會增加腦出血之風險，對於腦出血後存活之AF病人，是否適合重新開始使用抗凝血劑是一大臨床難題；隨著口服抗凝血劑

表3 MICON score評分表

危險因子	得分	
微出血數量	<5顆	3
	5-10顆	5
	11-19顆	6
	≥20顆	9
微出血使用T2* GRE sequence造影	是	2
年紀	70-79歲	3
	≥80歲	4
東亞種族(包含台灣)	是	2
過去有缺血性腦中風	是	1
過去有出血性腦中風	是	5
抗血栓藥物使用	僅使用抗血小板藥物	1
	使用VKA	1
	僅使用NOAC	0
總分	0-24分	

預測5年內腦出血風險：0-4分 1.0%；5-7分 2.3%；≥8分 6.5%



的使用率增加，抗凝血相關之腦出血倖存者的數量也逐年提高<sup>74, 75</sup>。從過去的世代資料來看，約莫20%的腦出血倖存者患有AF<sup>76</sup>，而這些病人分別的缺血性腦中風與出血性腦中風風險，會因其腦出血所在位置而有所不同。根據近期發表的一篇統合分析，比起深部腦出血，大葉型腦出血病人的腦出血再發風險較高，但兩者的缺血性腦中風風險相等；然而對於患有AF之病人，不論腦出血所在位置，其缺血性腦中風風險仍大於與腦出血再發風險<sup>77</sup>。有相當多的回溯性資料在探討腦出血倖存AF病人重新使用抗凝血藥物之狀況<sup>78-80</sup>，雖然整體看來重新使用抗凝血劑可減少缺血性事件且並無增加腦出血再發率，但這些資料大部分評估的是早期使用VKA之病人，也沒有統一重新使用抗凝血劑的原則與時間點，此外回溯性研究也可能有病人選擇偏差，因此解讀上要特別小心。

近期有兩篇針對患有AF之腦出血倖存者抗凝血劑使用的二期隨機分派臨床試驗發表<sup>81, 82</sup>。在英國進行的SoSTART試驗納入了203位病人，平均使用抗凝血劑的時間點為腦出血後115天，追蹤1.2年下來，使用抗凝血劑組有8%發生腦出血再發，未使用抗凝血劑組有4%發生腦出血再發(aHR: 2.4; 95% CI: 0.72-8.09;  $p = 0.152$ )，無法證明對於腦出血存活患者使用口服抗凝血藥物之不劣性(non-inferiority)<sup>81</sup>。同時期於荷蘭進行的APACHE-AF試驗則納入了101位腦出血倖存者，平均使用抗凝血劑時間點為腦出血後46天，使用apixaban組別與不使用抗凝血劑組別腦中風或血管相關死亡的機率並無差異(24% vs. 26%, aHR: 1.05; 95% CI: 0.62-2.0;  $p = 0.90$ )。後續於2023年發表的一篇由個別受試者資料進行的統合分析(COCROACH)中，除了納入這兩篇二期臨床試驗外，也收錄了其他臨床試驗的次族群或較小規模的研究，比較腦出血後的AF病人，使用OAC (99%為NOAC)與避免使用OAC (其中33%改為使用單一抗血小板藥物)，發現OAC顯著減少重大缺血性心血管事件(4% vs. 19%, HR: 0.27; 95% CI: 0.13-0.56)，

且兩組之間的出血性不良事件、死亡率、或重度依賴比率皆無差別<sup>83</sup>。整體而言目前對於腦出血倖存者之抗凝血劑使用仍未有明確定論，需更多三期臨床試驗確認其利弊，也因此需根據每一位病人之風險與益處再進行臨床評估；若決定要開始使用抗凝血藥物，美國2022年更新的腦出血指引建議腦出血後7天至8週可使用<sup>82</sup>，而歐洲心臟學會2021年針對AF病人發表的臨床指引則建議，若心源性腦中風風險高於腦出血再發風險，可考慮於腦出血後4週至8週後使用抗凝血藥物<sup>2</sup>。針對因高出血風險無法長期使用OAC的病人，則可考慮以心導管進行左心耳封閉手術<sup>84</sup>。

### 5.1.3 口服抗凝血劑相關之腸胃道出血

腸胃道出血是使用OAC之下需要注意的重要不良反應，當病人發生腸胃道出血時，可能會導致醫師必須中斷或停用OAC。2020年有一篇涵蓋10篇針對AF病人患有抗凝血相關腸胃道出血之回溯性世代研究的統合分析發表，其中包括2,080位病人在腸胃道出血後恢復使用抗凝血藥物(大部分為warfarin)，2,296位病人停用抗凝血藥物，結果顯示恢復使用抗凝血藥物會導致較高的腸胃道出血復發風險(OR: 1.646; 95% CI: 1.035–2.617)，但可顯著減少栓塞性事件(OR: 0.340; 95% CI: 0.178–0.652)與整體死亡率(OR: 0.499; 95% CI: 0.419–0.595)<sup>85</sup>。較近期一篇於美國進行的大型回溯性資料分析，納入2,991位因抗凝血劑相關腸胃道出血而住院的病人，後續恢復使用warfarin的病人比起停用抗凝血藥物的病人會有較高的腸胃道出血復發風險(HR: 2.12; 95% CI: 1.43-3.14)，但恢復使用NOAC的病人則與停用抗凝血藥物的病人出血風險無顯著差異(HR: 1.43; 95% CI: 0.81-2.52)<sup>86</sup>。

目前並無良好的臨床試驗探討對於這些病人恢復使用OAC的最佳時機。有小規模研究顯示若是恢復warfarin使用，考量病人再度出血的風險，最佳時間點可能為出血後3至6

週<sup>87</sup>；但也有研究認為腸胃道出血後1-2週恢復使用可以減少發生栓塞性事件的機會<sup>88, 89</sup>。針對恢復NOAC使用的時機點則尚無相關研究發表。總結而言，使用OAC之下若發生症狀性腸胃道出血，恢復使用OAC是合理的，但需考量是否能找到明確腸胃道出血病因、出血位置與其嚴重度、以及消化道是否有血管異常增生(angiodyplasia)等，而使用時機點需根據每一位病人發生栓塞性事件與腸胃道出血復發的風險來做評估，也需要參考多科團隊(multidisciplinary team)的治療意見<sup>1, 2, 89</sup>。

## 5.2 NOAC導致出血之緊急處置

若病人使用OAC之下發生出血事件，緊急處置包括生命徵象量測、釐清出血嚴重度、了解相關病史與使用藥物種類劑量，若允許的話可考慮血漿藥物濃度測量(請參考本指引3.1章節)。針對一般緊急評估與處置之原則見圖2，也可參考2019年台灣腦中風學會非維他命K拮抗劑口服抗凝血劑用於心房纖維顫動病人腦中風預防治療指引4.2.1章節。除了一般處置之外，需根據藥物種類來評估是否給予相對應之

反轉劑。本次指引將會特別針對反轉劑對於顱內出血的效果來進行更新。

### 5.2.1 Dabigatran反轉劑： Idarucizumab

Idarucizumab為一種單株抗體，可高親和力結合dabigatran並且中和其效用，因此作為dabigatran之專一反轉劑。在包含502位病人使用dabigatran後發生危急性出血或需緊急手術的大型臨床試驗中，Idarucizumab可達到快速並持續的反轉dabigatran的抗凝血效果<sup>91</sup>。在此試驗中收錄了98位顱內出血之病人(其中52位為大腦實質出血)，但缺少完整的影像學或臨床預後資料，因此難以評估使用idarucizumab對於dabigatran相關之腦出血穩定的效果。

近年來陸續有較大樣本數的真實世界使用資料發表；於德國進行含27位dabigatran相關之腦出血病人的分析，使用idarucizumab後有3位(11.1%)發生有意義的血塊擴大，但大部分病人腦中風嚴重度皆有進步<sup>46</sup>；另外一個在美國進行的全國性回溯資料分析，收錄了329位dabigatran相關顱內出血的病人，其中

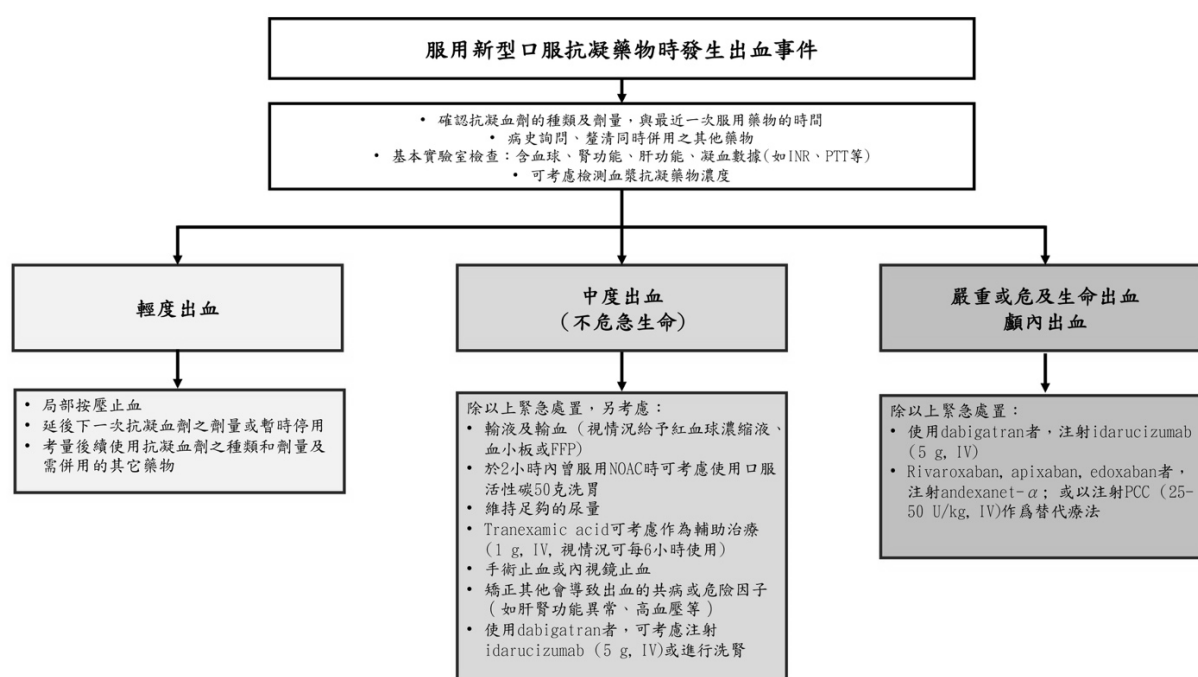


圖2 服用新型口服抗凝藥物時發生(中重度)出血事件時之建議處置流程

112位接受idarucizumab之個案，比起未接受idarucizumab之個案反而有較高之院內死亡率(11.6% vs. 2.8%)，值得一提的是在此報告中也包含了dabigatran相關之腸胃道出血的個案，其院內死亡率並未因是否接受idarucizumab而有所不同<sup>92</sup>。

整體來說，這些針對dabigatran相關顱內出血之真實世界臨床報告中，使用idarucizumab後的死亡率與栓塞性事件發生率與臨床試驗類似，應可作為相關顱內出血個案之治療選項。因此對於接受dabigatran而發生嚴重出血的病人，包含顱內出血，需盡快給與經靜脈注射idarucizumab 5 g之治療。然而不論臨床試驗或是真實世界分析，由於皆缺乏良好之控制組或是完整顱內出血影像資料，其臨床效益目前還尚未完全明確。

## 5.2.2 第十因子抑制藥物之專一反轉劑：Andexanet- $\alpha$

Andexanet- $\alpha$  為不具有抗凝血效果之第十因子調整衍生物，其可和第十因子抑制藥物(rivaroxaban, apixaban, edoxaban等)競爭第十因子而達到專一反轉效果。在健康族群的臨床試驗中，發現使用andexanet- $\alpha$  可在數分鐘內下降超過92%的第十因子抑制活性(anti-factor Xa activity)<sup>93</sup>。ANEXA-4試驗於2023年完成，其中納入了479位因使用第十因子抑制藥物而產生急性重大出血(主要為顱內出血與腸胃道出血)之個案，使用andexanet- $\alpha$  可達到與健康受試者類似的效果，且80%的個案可以達成有效凝血穩定(effective hemostasis)，但要注意在安全性分析中有10%的個案發生栓塞性事件<sup>94, 95</sup>。Andexanet- $\alpha$  的使用劑量會根據病人服用的藥物種類與最後服用時間而有所不同，在收錄病人中，服用apixaban的個案其第十因子抑制活性平均下降93%、rivaroxaban個案下降94%、edoxaban個案則下降71%。值得一提的是，ANEXA-4一共收錄了227位顱內出血之病人進行安全性分析，其中171位收案時第十因子抑

制活性 $\geq 75$  ng/mL的個案則進入到療效分析(包含99位自發性顱內出血與72位創傷性腦出血)，在治療後12小時，78.6%自發性出血的個案與82.9%創傷性出血的個案可以達到好的凝血穩定，且腦血塊大小與厚度皆無顯著增加；在安全性分析中，30天內的死亡率為15%，栓塞性事件的發生率則為9.3%<sup>96</sup>。

目前Andexanet- $\alpha$  已通過美國與歐洲核准使用於第十因子抑制劑相關的嚴重出血併發症，但台灣尚未核准上市，因此在andexanet- $\alpha$  仍無法使用的情形下，需考慮以4因子凝血酶原複合濃縮物(4 factors prothrombin complex concentrate, 4F-PCC)作為替代的反轉藥物<sup>97, 98</sup>。

## 5.2.3 4因子凝血酶原複合濃縮物作為第十因子抑制藥物之反轉劑：與andexanet- $\alpha$ 之比較

4F-PCC含有第二、七、九、十因子、以及Protein C和Protein S，被發現能夠反轉口服第十因子抑制藥物(含rivaroxaban, apixaban及edoxaban)，並且達到凝血穩定的效果<sup>99, 100</sup>。對於抗凝血相關出血，雖然尚無大規模之臨床試驗，陸續有回溯觀察性資料發表，特別是針對4F-PCC或是活性型PCC (activated PCC)治療於第十因子抑制藥物相關之顱內出血。Panos等人進行了一項美國多中心回溯性世代研究，收錄了663位發生rivaroxaban或apixaban相關的顱內出血病人進行療效與安全性分析，病人平均接受到PCC的時間為2.6小時；其中81.8%的病人可達到好的凝血穩定，3.8%的病人發生了栓塞性事件，且絕大部分都發生於PCC注射後兩週內<sup>101</sup>。

4F-PCC與andexanet- $\alpha$  治療於抗凝血藥物導致之顱內出血的療效與安全性比較，僅有小規模的臨床研究或是間接的世代研究可供參考。雖然各研究結果有些差異，且目前並無系統性之統合分析研究發表。整體來說使用PCC之效果與安全性與使用andexanet- $\alpha$  在大部分的報告中皆類似<sup>97, 98, 102-104</sup>，除了顱內出血之



外，對於第十因子抑制劑導致的腸胃道出血，4F-PCC的止血效果與栓塞風險也與adexanet- $\alpha$ 沒有顯著差異<sup>105</sup>，但要小心目前只有小型的回溯性報告可供參考。若不特別針對顱內出血或腸胃道出血，從較大型的真實世界使用經驗來看，則觀察到使用adexanet- $\alpha$ 比起4F-PCC會有較低的住院或30天死亡率<sup>106, 107</sup>。

除了PCC之外，傳明酸(tranexamic acid)為一種抗纖維蛋白溶解藥物，近期也有臨床試驗探討此藥是否可以作為NOAC相關之腦出血之治療方式。於2023年發表的TICH-NOAC二期隨機分派試驗，納入了63位使用NOAC而發生腦出血的病人，於出血發生12小時之內使用tranexamic acid治療，研究結果發現tranexamic acid比起安慰劑，無法有效減少腦血塊體積擴大的比例，但也未增加栓塞性事件的機會<sup>108</sup>。因此，目前並無實證支持使用tranexamic acid治療於NOAC相關之腦出血病人，而未來仍須更大規模、或是針對腦出血更急性期時間窗之臨床試驗來證實其療效。

## 建議：

- (1) 對於發生口服抗凝血藥物相關之顱內出血個案，應立刻停止口服抗凝血藥物，並且盡快使用反轉藥物(Class I, Level of Evidence C-LD)。
- (2) 接受dabigatran而發生顱內出血或嚴重出血的病人，應考慮經靜脈注射idarucizumab 5 g反轉dabigatran的抗凝血效果(Class I, Level of Evidence B-NR)。
- (3) 接受第十因子抑制劑 (rivaroxaban, apixaban, edoxaban等)而發生顱內出血或其他危急生命之嚴重出血的病人，應考慮經靜脈注射adexanet- $\alpha$ 反轉其抗凝血效果(Class I, Level of Evidence B-NR)，而以4F-PCC作為替代的反轉劑是合理的選擇(Class IIa, Level of Evidence C-LD)。
- (4) 於發生顱內出血的AF病人後續是否恢復使用口服抗凝血劑，需根據每一位病人之風

險與益處再進行臨床評估。其使用的時間點目前尚無定論，在衡量臨床風險後可考慮於顱內出血數週後(如4-8週)加上抗凝血劑(Class IIb, Level of Evidence B-R)。

## 6. 心房纖維顫動病人特定臨床狀況的處置

### 6.1 特定的臨床狀況 – AF的孕婦

在孕期對於抗凝血劑種類的選擇主要考量的是藥物穿透胎盤的能力，2019年至今並無更新相關實證，2024年有關於AF孕婦的指引沿用“2019台灣腦中風學會非維他命K拮抗劑口服抗凝血劑用於心房纖維顫動病人腦中風預防治療指引”。

### 6.2 特定的臨床狀況 – AF合併惡性腫瘤

惡性腫瘤同時帶來血栓與出血的高風險，合併惡性腫瘤的AF病人和無惡性腫瘤的AF病人相比，有同樣、甚至更高風險的血栓缺血與出血事件<sup>109, 110</sup>。目前已發表對於惡性腫瘤病人的抗凝血劑臨床試驗多是針對腫瘤病人靜脈栓塞的發生及預防<sup>111-113</sup>，而不是針對合併AF時的腦中風預防。因此目前對於AF合併有惡性腫瘤病人之腦中風預防，並沒有特定的準則。建議和神經科、心臟科與腫瘤專科醫師一起合作照護，要考量的方面包括腫瘤的型態與嚴重度、特定腫瘤相關的血栓與出血風險評估、手術需要與否、腫瘤用藥與抗凝血劑之間的交互作用、腫瘤用藥是否造成血液凝集異常(如血小板低下)等等。

臨床日常的資料觀察到，臨床醫師於惡性腫瘤病人的抗凝血劑選擇仍是以low molecular weight heparin (LMWH)為主，這是因為LMWH是惡性腫瘤病人預防與治療靜脈栓塞併發症的準則用藥之一<sup>114</sup>。但是LMWH用在合併有惡性腫瘤的AF病人是否可以預防和AF相關的缺血

性腦中風並沒有證據。有一個前瞻性多中心登錄觀察共納入了320名罹患惡性腫瘤的AF病人<sup>115</sup>，其中有192名病人接受了NOAC治療，而110名病人接受了LMWH治療。在NOAC組別中，中風或全身性栓塞的發生率為每年1.0%，而在LMWH組別中則為每年7.2% ( $p < 0.05$ )；出血率在兩組之間則沒有統計學上的差異<sup>115</sup>。另一個單中心的觀察研究共收納566名合併惡性腫瘤的AF病人，接受LMWH的病人與warfarin相比，腦中風風險顯著增加(aHR: 2.4; 95% CI: 1.0–5.6;  $p = 0.04$ )，死亡風險增加(aHR: 4.5; 95% CI: 2.8–7.2;  $p < 0.001$ )<sup>116</sup>。這些研究顯示，在罹患惡性腫瘤的AF病人中，使用LMWH可能並非預防腦中風的最佳選擇。

觀察性研究在分析NOAC用於惡性腫瘤的效果與安全性時，發現在AF合併惡性腫瘤時，NOAC也許是一個合理的抗凝血劑選項。丹麥一個大型研究比較有惡性腫瘤與無惡性腫瘤的AF病人使用NOAC的一年血栓與出血風險，結果發現在NOAC的使用之下，有惡性腫瘤者並沒有比較多的血栓與出血事件<sup>117</sup>。美國另一個大型研究則是比較NOAC與warfarin在AF合併惡性腫瘤病人身上使用後的血栓與出血情形，結果發現NOAC的使用和warfarin相比，有較低的出血事件與相似的缺血性腦中風事件風險<sup>118</sup>。

我們也可以參考重要NOAC臨床試驗中針對惡性腫瘤病人的次分析結果，但要注意這些證據還不夠充分，因為大多數惡性腫瘤病人都被排除在這些重要研究之外。來自ENGAGE AF-TIMI 48研究的次分析數據顯示，包括了1,153名有惡性腫瘤的AF病人，在接受每日一次60 mg edoxaban的病人中，腦中風和全身性栓塞率為每年1.4%，接受每日一次30 mg edoxaban的病人中為每年2.0%，接受warfarin的病人中則為每年2.4%，edoxaban兩種劑量與warfarin之間在預防腦中風的療效與出血的安全性上皆沒有統計學上的差異，但若是將所有缺血事件納進來看，60 mg edoxaban和warfarin在患有惡性腫瘤和無惡性腫瘤AF病人中治療「缺血性

腦中風/全身性栓塞/心肌梗塞」的療效比較，在患有惡性腫瘤的AF病人中，使用高劑量的edoxaban相較於使用warfarin，其效果較好(HR: 0.54; 95% CI: 0.31-0.93)，而在沒有惡性腫瘤的AF病人中，兩者的療效相當(HR: 1.02; 95% CI: 0.88-1.18) (有無惡性腫瘤兩族群的interaction  $p = 0.026$ )<sup>119</sup>。另一個臨床試驗(ARISTOTLE)的次分析於1,236名罹患惡性腫瘤的AF病人，顯示對於有惡性腫瘤的AF病人以及沒有惡性腫瘤的AF病人，apixaban與warfarin的效果均一致，在有活性癌症(active cancer)的AF病人中，apixaban相較於沒有癌症的AF病人更顯示出較大的益處，包括腦中風/全身性栓塞、心肌梗塞和死亡的綜合指標(HR: 0.30; 95% CI: 0.11-0.83)，這些不同病人群體之間有顯著的治療相互作用(interaction  $p = 0.0028$ )<sup>120</sup>。

2020年一篇包含3項來自臨床試驗(ROCKET AF, ARISTOTLE以及 ENGAGE AF-TIMI 48)以及6項回溯性觀察研究，納入分析有AF的惡性腫瘤病人，涉及46,424位NOAC使用者與182,797位warfarin使用者，NOAC的使用相較於VKA，全身性栓塞或任何腦中風的風險較低(RR: 0.65; 95% CI: 0.52–0.81;  $p = 0.001$ )，缺血性腦中風的風險也較低(RR: 0.84; 95% CI: 0.74–0.95;  $p = 0.007$ )，出血性腦中風的風險更是減少(RR: 0.61; 95% CI;  $p = 0.00001$ )<sup>121</sup>。結果也顯示，NOAC的使用明顯降低主要出血的風險(RR: 0.68; 95% CI: 0.50–0.92;  $p = 0.01$ )，以及顱內或胃腸道出血的風險(RR: 0.64; 95% CI: 0.47–0.88;  $p = 0.006$ )<sup>121</sup>。這些觀察性研究與臨床試驗的次分析結果支持NOAC使用在AF合併有惡性腫瘤病人之腦中風預防是合理的，至於其種類的選擇則需要更多的研究資料來決定。

## 建議：

- (1) AF合併惡性腫瘤的病人建議和神經科、心臟科與腫瘤專科醫師一起合作照護決定治療方針，要考量的方面包括腫瘤的型態與嚴重度、特定腫瘤相關的血栓與出血風險

評估、手術需要與否、腫瘤用藥與抗凝血劑之間的交互作用、腫瘤用藥是否造成血液凝集異常(如血小板低下)等(Class I, Level of Evidence C-EO)。

- (2) 對於大多數患有AF和惡性腫瘤的病人來說，選擇NOAC而非VKA來降低AF相關的腦中風風險是合理的(Class IIa, Level of Evidence B-NR)。

### 6.3 特定的臨床狀況 – AF合併肝臟疾病

過去認為當肝臟疾病已造成凝血功能低下時也許帶來較低的血栓栓塞情形，這個論點已經被許多新興的證據推翻<sup>122</sup>。臨床研究發現，嚴重的肝臟疾病所造成的血液異常，是會同時增加血栓栓塞與出血的風險<sup>123</sup>。AF合併肝臟疾病的病人擬定腦中風的預防策略時，要考量的除了血栓與出血風險評估之外，亦包括所選擇藥物的藥物動力學，是否經肝臟酵素代謝或活化<sup>122</sup>。

由於缺少相關的臨床試驗，目前對於AF合併肝臟疾病者之腦中風預防，並沒有特定的準則。台灣多中心回溯性研究顯示，在≥65歲的AF合併肝臟疾病(AST或是ALT大於正常值上限的兩倍或是total bilirubin大於正常值上限的1.5倍)病人(n = 633)之中，使用NOAC與使用warfarin的人相比，其腦中風與其他血栓事件、嚴重出血以及腸胃道出血事件的風險沒有差異，而有顯著較低的死亡率<sup>124</sup>。

有數篇相關的統合分析發表<sup>125-127</sup>，納入的文獻大都是回溯性觀察研究，這些研究的肝臟疾病族群也大都是輕中度(Child-Pugh A/B)的肝疾。一項回顧性的研究比較了9,056名併有肝硬化且CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc分數≥2的AF病人的抗血小板藥物(30.6%)、warfarin (8.3%)和無藥物治療(61.1%)的療效<sup>127</sup>，warfarin組患有缺血性腦中風率顯著降低，而抗血小板或無藥物治療組的缺血性腦中風率相似。對於腦出血，研究組間沒有觀察到差異。另一項在對肝硬化和AF病人

進行的回顧性研究中，warfarin與無藥物治療相比降低了缺血性腦中風的風險(每年1.8% vs. 4.7%;  $p = 0.01$ )，然而，肝硬化程度較重的病人(Child-Pugh B/C)出血風險明顯增加(每年14.5% vs. 4.9%;  $p \leq 0.001$ )<sup>128</sup>。此外，在最近對美國全國數據庫進行的關於AF合併肝臟疾病回顧性分析中，warfarin與無抗凝血劑相比，所有因素死亡率較低(HR: 0.65; 95% CI: 0.55-0.76)<sup>129</sup>。而在NOAC比較warfarin對於AF合併肝臟疾病的統合分析中顯示，與warfarin相比，NOAC於缺血性腦中風和全身性栓塞事件的發生率相似(OR: 0.82; 95% CI: 0.36-1.88;  $p = 0.64$ )，但明顯降低了出血事件的風險(OR: 0.54; 95% CI: 0.38-0.75;  $p = 0.0003$ )，以及降低了腦出血的風險(OR: 0.35; 95% CI: 0.23-0.53;  $p \leq 0.0001$ )<sup>126</sup>。另一個統合分析顯示，在僅患有輕度至中度肝硬化(Child-Pugh分級A-B)的病人中，與VKA相比，NOAC的使用與缺血性腦中風風險降低有關(HR: 0.62; 95% CI: 0.10-0.90)，主要出血風險亦降低(HR: 0.64; 95% CI: 0.57-0.72)，且顱內出血風險也降低(HR: 0.49; 95% CI: 0.40-0.59)<sup>130</sup>。

若評估利弊後，認為需要開立抗凝血劑，美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)與歐洲藥品管理局(European Medicines Agency, EMA)提供依肝臟疾病嚴重度(表4)與各個NOAC藥力動力學不同所建議的抗凝血劑開立方法如表5，開立NOAC之前須先評估病人的肝臟功能，開立NOACs之後至少每年一次替病人評估其肝臟功能。

### 建議：

- (1) 嚴重的肝臟疾病所造成的血液異常，同時帶來血栓栓塞與出血的高風險。在替AF合併肝臟疾病的病人擬定腦中風的預防策略時，要考量的除了肝臟疾病的嚴重度與血栓/出血風險平衡評估之外，還包括所選擇的藥物其需經肝臟酵素代謝或活化的藥物動力學(Class I, Level of Evidence C-EO)。
- (2) AF合併輕中度肝臟疾病(Child-Pugh A/B)



表4 Child-Pugh Score以及肝臟疾病嚴重度評量

Child-Pugh Score			
Measure	1 point	2 points	3 points
Total bilirubin, mg/dL	< 2	2-3	>3
Serum albumin, g/dL	>3.5	2.8-3.5	< 2.8
INR	< 1.7	1.7-2.3	> 2.3
Ascites	None	Mild	Mod/Severe
Encephalopathy	None	Grade I-II	Grade III-IV
Liver Disease Severity			
Severity	Child-Pugh A	Child-Pugh B	Child-Pugh C
Points	5-6	7-9	10-15

表5 依肝臟疾病嚴重度的抗凝血劑用法建議

Child-Pugh category	Warfarin		Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban		Edoxaban	
	FDA	EMA	FDA	EMA	FDA	EMA	FDA	EMA	FDA	EMA
A (5-6分)	INR 2-3	INR 2-3	劑量不需調整	AST/ALT > 2X ULN或會影響存活率的肝臟疾病時不建議使用	劑量不需調整	劑量不需調整	劑量不需調整	謹慎使用劑量不需調整	劑量不需調整	劑量不需調整 AST/ALT > 2X ULN或TB > 1.5X ULN時謹慎使用
B (7-9分)	INR 2-3	INR 2-3	劑量不需調整	AST/ALT > 2X ULN或會影響存活率的肝臟疾病時不建議使用	不建議使用	不建議使用	謹慎使用劑量不需調整	謹慎使用劑量不需調整	不建議使用	劑量不需調整 AST/ALT > 2X ULN或TB > 1.5X ULN時謹慎使用
C (10-15分)	INR 2-3	INR 2-3	不建議使用	AST/ALT > 2X ULN或會影響存活率的肝臟疾病時不建議使用	不建議使用	不建議使用	不建議使用	不建議使用	不建議使用	不建議使用

且評估有高栓塞風險時，建議使用口服抗凝血劑(warfarin或是NOAC)來預防腦中風(Class I, Level of Evidence B-NR)。

- (3) AF合併輕中度肝臟疾病(Child-Pugh A/B)且評估有高栓塞風險時，開立NOAC(Child-Pugh A：任何NOAC；Child-Pugh

B：apixaban、dabigatran或edoxaban)而非VKA是合理的(Class IIa, Level of Evidence B-NR)。

- (4) 開立NOAC之前須先評估病人的肝臟功能以及藥物本身經肝臟代謝的情形，開立NOAC之後至少一年一次替病人評估其肝功能

(Class I, Level of Evidence B-NR)。

## 6.4 特定的臨床狀況 – AF合併腎臟疾病

腎臟疾病會增加AF病人血栓栓塞事件的發生率，但是中重度的腎臟疾病也是出血的危險因子之一，必須在同時有栓塞與出血的風險下取得平衡。另外，抗凝血劑或多或少都需要腎臟代謝，這些都是治療AF合併腎臟疾病時須考量的因素<sup>131</sup>。

輕至中度的腎臟疾病病人(肌酸酐清除率creatinine clearance, CrCl 30-89 ml/min；apixaban：25-89 ml/min)在四個NOAC的AF臨床試驗中都有被納入，結果顯示，NOAC和warfarin在輕中度腎臟疾病病人之預防腦中風的效力與安全性的比較結果和在正常腎臟功能的病人是相似的<sup>132-137</sup>，甚至ARISTOTLE (apixaban)的試驗結果顯示，CrCl越低的情形下，apixaban的安全性表現就越顯著優於warfarin<sup>134-138</sup>。因此，AF合併輕中度的腎臟疾病病人開立NOAC的考量應和正常腎功能的病人無異。另外，在ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxaban)的研究結果中發現，CrCl > 95 ml/min的AF病人使用edoxaban和warfarin相比，有較高的腦中風比例<sup>24, 135</sup>。

2021年一個系統性回顧納入8個RCTs與46個觀察性研究中170,059位AF合併腎臟疾病(GFR < 60 ml/min)的受試者<sup>139</sup>，結果顯示AF合併GFR為15-60 ml/min的慢性腎病變病人，NOAC在預防血栓事件方面優於warfarin (HR: 0.86; 95% CI: 0.78-0.95)，而在降低出血事件的風險方面(HR: 0.81; 95% CI: 0.66-0.99)，NOAC也優於warfarin<sup>139</sup>。另外，COMBINE AF (A Collaboration Between Multiple Institutions to Better Investigate Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Use in Atrial Fibrillation)利用RCTs資料庫(RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE以及ENGAGE AF-TIMI 48; n = 71683)<sup>140</sup>，以個別病人層次的網絡統合分析(individual patient-level

network meta-analysis)在連續CrCl下，NOACs與warfarin的安全性和效果，於2023年發表的結果中，除了發現腦中風/全身性栓塞、重大出血、顱內出血和死亡的發生率隨腎功能惡化而顯著增加之外，也顯示了NOAC相較於warfarin在慢性腎病變CrCl低至25 ml/min的病人中都是更安全、更有效的選擇<sup>140</sup>。

許多研究(包括台灣健保資料庫分析)顯示，嚴重腎臟疾病病人的AF發生率比正常人高<sup>131, 141</sup>，在這群AF病人的腦中風預防策略上沒有特定的準則，需評估病人栓塞與出血的風險，以及所選擇的藥物經由腎臟代謝的狀況來決定治療策略。丹麥的一個大型國家醫療資料庫分析研究顯示<sup>142</sup>，在AF合併慢性腎臟病(n=11,128)且CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ≥2的病人，使用warfarin者和沒有使用的人相比，其發生致命腦中風與致命出血、心血管疾病導致死亡以及任何原因造成死亡之風險較低，而AF合併末期腎臟病需洗腎(n=1,728)且CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ≥2的病人，使用warfarin的人有較低的任何原因造成死亡之風險。另一個美國的大型國家醫療資料庫分析研究<sup>143</sup>，比較apixaban和warfarin在AF合併末期腎臟病需洗腎的病人身上的表現，研究顯示apixaban組(n=2,351)和warfarin組(n=23,172)相比，腦中風與血栓事件差不多，但是嚴重出血事件顯著較低；此外，apixaban 5 mg組，不管是和2.5 mg組或是warfarin組相比，皆有顯著較低的腦中風與血栓事件與死亡率。因此，根據上述兩個研究結果，2019年美國AHA的治療指引建議<sup>4</sup>，在AF合併末期腎臟病需洗腎的病人且CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ≥2時，使用warfarin或是apixaban是可以考慮的。

2020年一個臺灣本土健保資料庫研究分析12,500位AF合併末期腎臟病<sup>144</sup>，從2012年6月1日至2017年12月31日，共有3,237名病人接受口服抗凝血劑治療(490人接受NOAC，2747人接受warfarin)，使用傾向分數配對方法(兩組各2,977位)來比較NOAC與warfarin組別時顯

示，NOAC與warfarin相比，在缺血性腦中風/栓塞和重大出血風險方面差異不大(缺血性腦中風/全身性栓塞事件：NOAC: 6.67/100人年versus warfarin: 5.30/100人年，HR: 1.21，0.76–1.92；顱內出血事件：NOAC: 1.08 /100人年versus warfarin: 1.34 /100人年，HR: 0.78，0.29–2.10；重大出血事件：NOAC: 7.07/100人年versus warfarin: 7.15 events/100人年，HR: 0.98，0.64–1.51)<sup>144</sup>。接著，2020年發表的統合分析納入16個觀察性研究包括71,877位AF合併長期洗腎病人<sup>145</sup>，研究結果發現與無抗凝血劑相比，apixaban和warfarin皆未顯示出與腦中風和/或全身性栓塞顯著減少的相關性(apixaban 5mg HR: 0.59，0.30-1.17; apixaban 2.5 mg HR: 1.00，0.52-1.93；warfarin HR: 0.91，0.72-1.16)，但是apixaban 5 mg有明顯較低的死亡風險(與warfarin相比HR: 0.65，0.45-0.93；與apixaban 2.5 mg相比HR: 0.62，0.42-0.90；與無抗凝血劑相比 HR: 0.61，0.41-0.90)。而warfarin的重大出血風險明顯高於apixaban 5/2.5 mg和無抗凝血劑(與apixaban 5 mg相比HR: 1.41，1.07-1.88；與apixaban 2.5 mg相比HR: 1.40，1.07-1.82；與無抗凝血劑相比 HR: 1.31，1.15-1.50)<sup>145</sup>。2022年發表的統合分析則包括了5個研究總共34,516名AF合併慢性洗腎病人<sup>146</sup>，觀察的結果包括重大出血、缺血性腦中風、全身性栓塞、出血性腦中風、胃腸道出血、輕微出血和死亡。這些病人中，有31,472人(91.2%)接受了warfarin治療，而3,044名病人接受了NOAC治療(8.8%)。NOAC與warfarin在出血性腦中風、重大出血、血液透析通道出血、缺血性腦中風和胃腸道出血的發生率方面沒有顯著差異，然而，在接受NOAC治療的病人中，全身性栓塞、輕微出血和死亡事件的發生率較warfarin組高(分別為3.39% vs. 1.97%， $p=0.02$ )、(6.78% vs. 2.2%， $p=0.02$ )、以及(11.38% vs. 5.12%， $p<0.006$ )<sup>146</sup>。這些不一致的結果需要接下來的RCTs來驗證，以找到處理AF合併末期腎病變病人所增加的血栓事件和出血風險的最佳策略。

目前apixaban使用在AF合併末期腎臟病需洗腎的病人有兩個隨機臨床試驗，AXADIA Study (NCT02933697)以及RENAL-AF Study (NCT02942407)<sup>147, 148</sup>，皆於2023年發表，兩個研究都因為緩慢收案導致收案樣本數目太少而達不到足夠統計強度的顯著結果。RENAL-AF試驗比較了在接受血液透析且CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc分數≥2的AF病人中，apixaban與warfarin的療效。病人被隨機分配為1：1接受apixaban 5 mg bid (對於年齡≥80歲、體重≤60公斤或兩者兼具的病人，劑量調整為2.5 mg bid)或warfarin治療。從2017年1月至2019年1月，共有154名病人被隨機分配至apixaban (n=82)或warfarin (n=72)組，由於招募困難，試驗提前終止。Warfarin治療病人的time in therapeutic range (TTR) (INR 2.0–3.0)為44% (四分位距，23%–59%)。apixaban組和warfarin組1年重大或臨床相關非重大出血率分別為32%和26% (HR: 1.20，0.63–2.30)，而腦中風或全身性栓塞的1年發生率分別為apixaban組和warfarin組的3.0%和3.3%。死亡是apixaban組(21名病人[26%])和warfarin組(13名病人[18%])中最常見的主要事件。RENAL-AF試驗缺乏足夠的統計強度來得出任何結論，但在這群接受抗凝血治療的AF合併洗腎病人中發現，臨床相關出血事件的發生頻率約為腦中風或全身性栓塞的10倍值得關注。AXADIA-AFNET 8則是從2017年6月至2022年5月將患有AF且接受慢性血液透析的病人隨機分配到apixaban (2.5 mg bid)或VKA (phenprocoumon; INR 2.0至3.0)治療。主要安全結果是由第一次重大出血、臨床相關非重大出血或全因死亡事件所構成的綜合結果。主要有效性結果是缺血性腦中風、全因死亡、心肌梗塞以及深靜脈血栓形成或肺栓塞的綜合結果。試驗共有39個研究地點隨機分配了97名病人(30%女性；平均年齡75歲；平均CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc分數為4.5)：48位接受apixaban，49位接受VKA。追蹤時間的中位時間分別為429天(範圍，37至1,370天)和506天(範圍，101至1,379天)。44名apixaban



用藥的病人中有超過80%的依從性；在VKA中的TTR中位數為50.7%。Apixaban組的綜合主要安全結果事件發生率為22例(45.8%)，VKA組為25例(51.0%) (HR: 0.93, 0.53–1.65;  $p$ 非劣效=0.157)。Apixaban組的綜合主要有效性結果事件發生率為10例(20.8%)，VKA組為15例(30.6%) ( $p = 0.51$ ; log rank)。在各項單一結果方面沒有顯著差異(全因死亡: 18.8% vs 24.5%; 重大出血: 10.4% vs 12.2%; 非重大出血: 20.8% vs 18.4%; 腦中風: 0 vs 2%; 心肌梗塞: 4.2% vs 6.1%)。AXADIA-AFNET 8試驗在AF進行長期血液透析的病人apixaban與VKA進行比較的隨機試驗中，同樣未觀察到安全性或有效性結果方面的差異，也同樣發現AF合併洗腎病人服用抗凝血劑後的高出血事件機率，且即使在OAC治療下，接受血液透析的AF病人仍然處於高心血管事件風險中。

另一個在AF合併末期腎臟病需洗腎的病人有進行RCT的NOAC為rivaroxaban<sup>149</sup>。這個在比利時的PI-initiated試驗收入了132位AF合併末期腎臟病需洗腎的病人(33%女性；平均年齡80歲；平均CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc分數為4.7)，進行rivaroxaban 10 mg qd與VKA的比較，在追蹤時間中位數1.9年後，致命與非致命心血管事件的發生率兩組相比有顯著差異，rivaroxaban組

為23.6%人年、VKA組為63.8%人年(HR: 0.37;  $p = 0.0001$ )，在安全性的重大出血事件比較中，rivaroxaban組和VKA相比也顯現顯著性的優勢，rivaroxaban組為19.3%人年、VKA組為38.6%人年(HR: 0.44;  $p = 0.02$ )。這三個針對AF合併末期腎臟病需洗腎病人的RCTs統合分析顯示<sup>150</sup>，NOAC相比於VKA對於這群病人的缺血性事件效益與安全性是不相上下的(efficacy outcome RR: 0.79, 0.45-1.37;  $p = 0.39$ ; safety outcome RR: 0.81, 0.28-0.88;  $p = 0.36$ )。

服用抗凝血劑的AF病人，開立前要評估病人腎功能，開立後至少每半年檢驗一次腎功能，視需要來調整藥物種類或劑量。台灣健保署對於NOAC根據腎臟功能的給付標準，除了倚賴各個NOAC的隨機雙盲試驗結果之外，也考量其藥物動力學、經腎臟代謝情形和腎臟功能之間關係的實驗結果如表6。表7則為依腎臟疾病嚴重度不同美國FDA所建議的抗凝血劑開立方法。

### 建議：

- (1) 開立NOAC前須先評估腎臟功能，開立NOAC後至少每一年評估一次腎臟功能 (Class I, Level of Evidence B-NR)。
- (2) AF合併輕中度的腎臟疾病(CrCl 30-60 ml/

表6 各個NOAC試驗中和腎臟功能相關的資料與台灣健保署根據腎功能的排除標準

	Dabigatran (RE-LY)	Rivaroxaban (ROCKET-AF)	Apixaban (ARISTOTLE)	Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48)
腎臟廓清率	80%	35%	25%	50%
隨機雙盲臨床試驗中慢性腎病排除條件 (CrCl)	< 30 ml/min	< 30 ml/min	< 25 ml/min	< 30 ml/min
慢性腎病劑量調整建議	無	15 mg一天一次 若CrCl 30-49 ml/min	2.5 mg一天兩次 若serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL	30 mg一天一次 若CrCl 30-49 ml/min
健保局適應症有關腎功能的排除條件	< 30 ml/min	< 15 ml/min	< 15 ml/min	< 15 ml/min或是 > 95 ml/min

表7 美國FDA依腎臟疾病嚴重度不同所建議的NOACs開立方法

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
CrCl $\geq$ 50 ml/min	150 mg bid	20 mg qd	5 mg bid 若下列任二情形存在時則2.5 mg bid: 年齡 $\geq$ 80歲 體重 $\leq$ 60公斤 Creatinine $\geq$ 1.5mg/dL	60 mg qd
CrCl 30-49 ml/min	150 mg bid	15 mg qd	5 mg bid 若下列任二情形存在時則2.5 mg bid: 年齡 $\geq$ 80歲 體重 $\leq$ 60公斤 Creatinine $\geq$ 1.5mg/dL	30 mg qd
CrCl 15-29 ml/min	75 mg bid***	15 mg qd	5 mg bid 若下列任二情形存在時則2.5 mg bid: 年齡 $\geq$ 80歲 體重 $\leq$ 60公斤 Creatinine $\geq$ 1.5mg/dL	30 mg qd
CrCl $<$ 15 ml/min or under dialysis	不建議使用	15 mg qd**	5 mg bid 若下列任二情形存在時則2.5 mg bid: 年齡 $\geq$ 80歲 體重 $\leq$ 60公斤	不建議使用

\*CrCl  $>$  95 ml/min時不可使用；\*\*此標準主要是依據藥物動力學資料

min)的病人評估需要開立抗凝血劑時，建議優先選擇NOAC (Class I, Level of Evidence B-R)。

- (3) AF合併重度腎臟疾病(CrCl 15-29 mL/min)的病人應根據其血栓/出血的風險評估，決定是否開立warfarin或是NOAC，當選擇抗凝血劑時，開立NOAC而非VKA是合理的(Class IIa, Level of Evidence B-NR)。
- (4) 末期腎臟疾病(CrCl  $<$ 15 mL/min)需要洗腎的病人，應根據其血栓/出血的風險評估，決定是否開立抗凝血劑(warfarin, apixaban, rivaroxaban) (Class IIb, Level of Evidence A)。

## 6.5 特定的臨床狀況 – AF的年長者

這裡的年長者定義為 $\geq$ 75歲，高齡也是一個同時會增加血栓栓塞與出血風險的特定狀況。由於AF的年長者其血栓栓塞風險的上升顯著高於出血風險的上升，而使用OAC可以有效預防血栓栓塞，故即使比年輕病人有偏高的出血風險，但是和沒有使用藥物相比，OAC在AF的年長者總效益(net benefit: efficacy/bleeding safety balance)的上升是多於年輕者的<sup>151-156</sup>。又至今的許多包括RCTs與觀察性研究的統合分析顯示NOAC的總效益在AF的年長者是優於warfarin的<sup>157-166</sup>，不只在 $\geq$ 75歲，證據顯示在 $\geq$ 80歲及 $\geq$ 85歲的年長者都是如此的結論。

表8為包括四種NOAC主要試驗的RCTs，可以看到對於AF的年長者，warfarin的效力與安全性優於抗血小板藥物。而在NOAC與warfarin的比較中可以看到，優於warfarin的效力同樣在AF的年長者顯現，其中以apixaban的效力最顯著；在安全性方面，四種NOAC相較warfarin都有較低的腦出血事件，但rivaroxaban與dabigatran顯示出較高機率的重大出血事件，且在dabigatran 150 mg達到統計學上的顯著性，值得注意的是，這些和warfarin相比有較高的出血風險只限於顱外出血的部分，主要是腸胃道出血。Apixaban在AF的年長者的表現，則是不管在血栓栓塞事件的預防效力與出血安全性，都是優於warfarin組的，因此其總效益在年長者是優於較年輕者的，需注意的是在ARISTOTLE試驗中，若有下列任兩個因子存在：年經≥80歲，體重≤60公斤，或是血中creatinine ≥1.5 mg/dL，Apixaban劑量是減半的(2.5 mg bid)。另一個在年長者出血安全性表現較warfarin佳的藥物是 edoxaban。

2020年發表的另一個重要NOAC RCT: ELDERCARE AF (表8)<sup>164</sup>，納入984名年齡超過80歲且不符合常規劑量口服抗凝血治療規定的日本AF病人中，將15 mg edoxaban每日一次與安慰劑進行比較。在選擇納入條件中，所謂不符合常規劑量口服抗凝血治療規定的原因為：CrCl: 15-30 ml/min、有重要器官出血或胃腸道出血的病史、體重過輕(≤45公斤)、持續使用非類固醇抗炎藥(NSAIDs)，或目前正在使用抗血小板藥物。且納入的病人中，有16%的失智症與40%的衰弱症(frail)年長者。共有681名病人完成了試驗，兩組中止試驗的病人數量相似。Edoxaban組的腦中風或全身性栓塞的每年發生率為2.3%，安慰劑組為6.7% (HR: 0.34, 0.19-0.61;  $p \leq 0.001$ )，而edoxaban組的主要出血每年發生率為3.3%，安慰劑組為1.8% (HR: 1.87, 0.90-3.89;  $p = 0.09$ )，Edoxaban組的消化道出血事件明顯多於安慰劑組。在任何原因的死亡方面，兩組之間沒有差異(edoxaban組為9.9%，安

慰劑組為10.2%；HR: 0.97, 0.69-1.36)。在537名年齡超過86歲的病人(佔55%)，與安慰劑相比的次族群分析則發現，每日使用15 mg edoxaban可將腦中風/全身性栓塞的發生降低64% (HR: 0.36, 0.17-0.73)，而不增加主要出血的風險 (HR: 1.49, 0.67-3.29)。

一個台灣健保資料庫研究分析≥90歲的AF病人的腦中風風險及口服抗凝血劑的效益<sup>167</sup>，結果顯示≥90歲合併AF (n=11,064)和非AF的病人(n=14,658)相比，有顯著較高的缺血性腦中風但相似的腦出血風險，而在≥90歲合併AF的病人中，使用warfarin (n=617)和無使用者相比，有顯著較低的缺血性腦中風與相似的腦出血風險。另外，不管是和沒有使用任何抗血栓藥物，或是使用抗血小板藥物者相比，使用warfarin者其總效益是上升的。而在≥90歲合併AF的病人，使用NOAC (n=978)和使用warfarin (n=768)的比較分析結果進一步顯示，使用NOAC組有顯著較低的腦出血與相似的缺血性腦中風。

種種證據顯示NOAC在AF的年長者是一個有效又安全的選擇，惟在老年人常發生的腎臟功能或肝功能下降，需列入藥物種類與劑量選擇的考量。

## 建議：

- (1) ≥75歲的AF病人，若無NOAC禁忌症，建議使用NOAC來預防腦中風，並將老年人常合併的腎臟功能下降，列入藥物種類與劑量選擇的考量；若是高腸胃道出血風險的病人，建議選擇apixaban或是edoxaban (Class I, Level of Evidence B-R)。
- (2) ≥80歲的AF病人，若不符合常規劑量口服抗凝血治療規定，使用edoxaban 15 mg是合理的(Class IIa, Level of Evidence B-R)。

## 6.6 特定的臨床狀況 – AF合併動脈粥狀硬化疾病

症狀性動脈粥狀硬化疾病以及動脈支架置



表8 各個藥物在大型AF隨機臨床試驗中對年長者的表現

	BAFTA	SPAF II	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE-AF	ELDERCARE AF
Patient number	973	385	7,258	6,229	5,678	8,474	984
Subgroup analyses for elderly	≥ 75 years	≥ 75 years	≥ 75 years	≥ 75 years	≥ 75 years	≥ 75 years	≥ 80 years 且包含以下任一 項：肌酸酐清除 率低(15-30 ml/ min)、有重要器 官出血或胃腸道 出血的病史、 體重過輕(≤45公 斤)、持續使用 非類固醇抗炎藥 (NSAIDs)，或目 前正在使用抗血 小板藥物
Comparison	Warfarin vs. aspirin 75 mg	Warfarin vs. aspirin 325 mg	Dabigatran 110/150 mg vs. warfarin	Rivaraxaban 20 mg vs. warfarin	Apixaban 5 mg vs. warfarin	Edoxaban 60 mg vs. warfarin	Edoxaban 15 mg vs. placebo
Follow-up	2.7 years	2.7 years	2 years	2 years	1.8 years	2.8 years	1.3 years
Primary outcomes	Stroke/ systemic embolism/ ICH	Stroke/ systemic embolism	Stroke/ systemic embolism	Stroke/ systemic embolism	Stroke/ systemic embolism	Stroke/ systemic embolism	Stroke/systemic embolism
Relative risk of primary outcome	RR: 0.48 (0.28-0.80)	3.6% year vs. 4.8% year	110 HR: 0.67 (0.63-1.02) 150 HR: 0.67 (0.63-1.02)	HR 0.80 (0.63-1.02)	HR 0.71 (0.53-0.95)	HR 0.83 (0.66-1.04)	HR 0.34, (0.19-0.61)
Major bleeding events	1.9%-year vs 2.0%-year $p = 0.09$	D 110/D 150/warfarin 4.4/5.1/4.4%-year D 110 $p = 0.89$ D 150 $p = 0.07$	4.9%-year vs 4.4%-year HR 1.11 (0.92-1.34)	3.3%-year vs 5.2%-year $p = < 0.05$	4.0%-year vs 4.8%-year $p = < 0.05$	3.3%-year vs 1.8%-year HR 1.87 (0.90-3.89) $p = 0.09$	

放術，通常需使用抗血小板藥物來預防血栓栓塞事件或支架內的血栓形成。觀察研究顯示，合併頸動脈粥狀硬化會增加AF病人缺血性腦中風的風險<sup>168, 169</sup>，而AF也增加頸動脈狹窄介入與手術治療時的併發症<sup>170</sup>。在顱內動脈粥狀硬化的觀察研究則發現，當AF的腦中風病人合併有顱內動脈硬化疾病時，未來的血管併發症與死亡率皆會上升<sup>171-173</sup>。

然而大部分AF合併動脈粥狀硬化疾病的藥物治療之研究證據與相關指引都侷限在冠狀動脈疾病，AF合併頸動脈與顱內動脈粥狀硬化疾病如何開立抗血栓藥物的證據有待未來更多的研究。因此，此處列的建議是根據心臟相關研究結果以及台灣/美國/歐洲心臟相關學會出版關於“AF合併穩定的冠狀動脈疾病”，“AF合併急性冠狀動脈疾病”以及“AF合併需進行心導管檢查或經皮冠狀動脈介入治療時”之治療指引<sup>1, 4, 60, 131, 174</sup>。

### 6.6.1 顱外頸動脈狹窄與血管再通

一個芬蘭的多中心回溯性研究<sup>175</sup>，899名缺血性腦中風或TIA的AF病人，165名(18.3%)同時合併≥50%的症狀性頸動脈狹窄，與缺乏頸動脈狹窄的病人相比，平均追蹤3.5年，其缺血性腦中風復發的風險更高(21.2%比12.7%;  $p=0.005$ )，也有較高的CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores (4.3比3.3;  $p\leq 0.001$ )，多變數分析顯示，對於有缺血性腦中風或TIA的AF病人，合併≥50%的症狀性頸動脈狹窄是缺血性腦中風復發與30天死亡率的獨立危險因子。目前針對此狀況的臨床處置缺乏臨床證據與大型研究，根據2018年歐洲心臟學會建議<sup>60</sup>，針對AF病人為有症狀的頸動脈狹窄時，除了給予statin治療外，可考慮衡量個別病人利益風險後，出血風險相對較小的病人可考慮短期使用單一抗血小板藥物加上NOAC，但仍缺乏臨床證據並需要更進一步研究，目前並不建議長期同時給予抗凝血劑與抗血小板藥物，因其會增加病人出血風險。

頸動脈狹窄的血管再通療法包括頸動脈內

膜剝除術(carotid endarterectomy, CEA)與頸動脈支架置放(carotid stenting, CAS)，根據Cochrane文獻回顧<sup>176</sup>，AF合併症狀性嚴重頸動脈狹窄病人，血管再通的方式較建議使用CEA，相較於CAS，能避免病人必須在OAC之外，額外使用雙重抗血小板藥物進而增加重大出血事件的風險。

目前接受CAS的AF病人，仍缺乏臨床證據與大型研究提供治療建議，心臟科領域則已有RE-DUAL PCI (dabigatran 110/150 mg)<sup>177</sup>、PIONEER AF-PCI (rivaroxaban 15/10 mg)<sup>178</sup>及AUGUSTUS (apixaban 5/2.5 mg)<sup>179</sup>大型的RCTs發表其結果，針對急性冠心症病人或接受冠狀動脈支架置放病人置放後使用NOAC與單一P2Y<sub>12</sub>抑制抗血小板藥物(NOAC雙抗組;通常是clopidogrel)或傳統VKA加上雙重抗血小板藥物(VKA三抗組)的效果與安全性的比較。合併這三個臨床試驗的統合分析結果顯示<sup>180</sup>，在9,463名病人中(其中53%患有急性冠心症)，NOAC雙抗與VKA三抗組相比，任何出血事件呈現明顯減少(OR: 0.598; 95% CI: 0.491-0.727;  $p\leq 0.001$ )，而任何NOAC-based regimen和任何VKA-based regimen相比同樣有顯著較低的任何出血事件(OR: 0.577; 95% CI: 0.477-0.698;  $p\leq 0.001$ )。腦中風和死亡率則NOAC雙抗與VKA三抗組相似，但在心肌梗塞方面，NOAC雙抗組存在著趨勢性但統計上不顯著的風險增加(OR: 1.211; 95% CI: 0.955 - 1.535;  $p=0.115$ )，且存在明顯更高的支架血栓形成風險(OR: 1.672; 95% CI: 1.022 - 2.733;  $p=0.041$ )。最後在2019年發表的ENTRUST-AF PCI (edoxaban 60/30 mg)<sup>181</sup>共有1,506名病人參與並隨機分配到edoxaban雙抗組( $n=751$ )或VKA三抗組( $n=755$ )。在edoxaban組中，有128位病人(annual event rate 20.7%)，而在VKA組中，有152位病人(annual event rate 25.6%)出現任何出血事件(OR: 0.83 non-inferiority; 95% CI: 0.65-1.05;  $p=0.001$ )，並且在缺血性事件方面沒有顯著差異<sup>181</sup>。

## 6.6.2 顱內動脈粥狀動脈狹窄

一項韓國的研究<sup>182</sup>，780名平均69.5歲的AF腦中風病人，231名(29.6%)合併≥50%顱內動脈狹窄，CHADS<sub>2</sub> score與顱內狹窄的動脈數目有正相關( $r=0.187$ ;  $p\leq 0.001$ )。AF病人發生缺血性腦中風的機轉不全然來自心臟狀況(心房內栓子、低左心耳血流、左心房自發性回音)，也可能與血管粥狀動脈硬化有關，包含顱內狹窄<sup>182</sup>、主動脈弓斑塊<sup>183</sup>、頸動脈狹窄<sup>184</sup>。另一個韓國回溯性研究，401名缺血性腦中風病人合併有已知或新診斷AF<sup>185</sup>，將腦中風機轉分為心臟相關與非心臟相關危險因子，發現隨著CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score分數增加，兩者的危險因子數目皆增加，心臟相關危險因子與持續型AF、身體質量指數、心衰竭、左心房的volume index相關；而非心臟相關危險因子年齡、高血壓、糖尿病、冠狀動脈鈣化指數相關，過去研究的確顯示有部分已服用OAC的NVAf病人再發生缺血性腦中風是與非心因性危險因子有關，包含顱內動脈狹窄<sup>186</sup>。

目前針對非心因性缺血性腦中風的預防是使用抗血小板藥物，但面對缺血性腦中風且合併有顱內動脈狹窄的AF病人，目前仍缺乏臨床證據與大型研究，同時給予OAC與抗血小板藥物作為預防用藥，長期使用會增加出血風險，應考量個別病人血栓風險與出血風險後再調整用藥。

治療決策思考的重點包括：AF造成血栓栓塞的風險與合併抗血小板劑時出血風險的平衡評估；動脈粥狀硬化疾病是穩定或非穩定(急性或慢性)的；以及併用抗血小板藥物的持續時間。

由於相關研究結果中的血栓栓塞事件太少，以至於統計效力不足以確定藥物效力，只能確定藥物的出血安全性。目前的證據顯示：

(a) OAC (包括warfarin、rivaroxaban、dabigatran或apixaban)併用一種抗血小板藥物(clopidogrel)要比併用兩種抗血小板藥物

來的安全，出血風險較低。

- (b) 若抗凝血劑需併用一種抗血小板藥物時，clopidogrel是比aspirin安全的選擇。
- (c) 抗凝血劑需併用aspirin時，選擇低劑量75-100 mg是比較安全的選擇。
- (d) 抗凝血劑併用兩種抗血小板藥物時，盡量不要超過4-6週，以免增加出血的風險。
- (e) 較新的抗血小板藥物，如ticagrelor以及prasugrel與抗凝血劑併用的出血安全性還沒有足夠的證據來證明其安全性。

### 建議：

- (1) AF合併動脈粥狀硬化疾病的病人，若CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ 分時，應開立OAC來預防血栓事件(Class I, Level of Evidence B-R)。
- (2) AF合併症狀性動脈粥狀硬化疾病或是需進行動脈狹窄介入治療的病人，在開立抗血小板藥物後，評估需使用抗凝血劑時，併用NOAC會比併用VKA來的安全，有較低的出血風險；並建議早期停用aspirin (1-4週)，並持續使用OAC和P2Y<sub>12</sub>受體拮抗劑的雙抗治療，相較於三重治療(OAC、P2Y<sub>12</sub>受體拮抗劑和aspirin)，可降低臨床上相關出血的風險(Class I, Level of Evidence A)。

## 6.7 特定的臨床狀況 – AF合併認知功能障礙或失智症

認知功能障礙或失智症常見於老年族群，AF為失智症的危險因子之一<sup>187</sup>。在AF的病人中，OAC被認為可以降低失智症的風險，此好處在年長者族群更為明顯<sup>188-190</sup>；至於AF病人使用VKA與NOAC對於失智風險的降低效果孰優孰劣，近期數個觀察性研究顯示在AF的病人中NOAC相較於使用warfarin或不使用抗凝血劑的病人有較低的失智發生率<sup>191-193</sup>，且失智病人使用VKA達到標準治療區間的時間明顯不足，且有較高的出血風險<sup>194,195</sup>。



相較於非失智病人，腦血管事件對失智病人可能造成認知功能下降、喪失自主能力，並增加住院風險<sup>196</sup>。因此，失智症病人合併AF需要嚴格的腦中風預防。病人對於NOACs使用的順從性十分重要，年齡、失智症、多重用藥以及每日兩次(bid)的給藥都已被證實可能影響NOAC的順從性，進而導致出血或血栓事件<sup>197, 198</sup>。照護人員的監督、遠距醫療或其他輔助技術可提高失智族群對藥物的順從性<sup>2</sup>。建議定期評估老年AF病人的認知功能，尤其是藥物使用的順從性。

### 建議：

- (1) 失智且合併AF的病人可考慮使用NOAC，其安全性較VKA高，且對失智風險的降低效果較佳(Class IIa, Level of Evidence B-NR)。

## 6.8 特定的臨床狀況 – AF合併體重過高和低體重

體重和體重指數(body mass index, BMI)是影響藥物分布、藥物血中濃度與清除的重要變項，在極端體重的情况下，NOAC可能會出現劑量過量或不足的情況。肥胖的人的腎絲球過濾率與腎臟血流量會上升，進而導致OAC的清除增加<sup>199</sup>。過去的研究也證實肥胖的病人需要使用更長的時間和更高的VKA劑量才能達到治療目標值<sup>200</sup>。

在真實世界數據的分析中，使用固定劑量的NOAC並不因BMI上升(範圍13.7–57.2 kg/m<sup>2</sup>)而影響其安全性和療效<sup>201</sup>。一個系統性回顧和薈萃分析以及回溯性研究顯示，與VKA相比，在病態性肥胖(BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>)的AF病人和低體重(BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>)的AF病人中，NOACs仍保留了有效性和安全性<sup>202, 203</sup>。最近發表的一個小型回顧性研究針對體重超過140公斤或BMI ≥ 50的AF病人，使用NOACs (n=80)與warfarin (n=205)兩族群的安全性和效力沒有差異(出血事件：17.5% vs 17.1%;  $p \geq 0.05$ )<sup>204</sup>；綜合RE-

LY、ROCKET-AF、ARISTOTLE和ENGAGE-AF TIMI 48試驗對於肥胖次族群的薈萃分析，建議BMI ≥ 40的AF病人考慮使用warfarin作為治療策略<sup>205</sup>。一項利用韓國健保資料庫對於低體重族群(≤60公斤)進行NOAC和warfarin效力與安全性比較的研究，涵蓋了兩萬多名病人，其中72%的病人體重介於50至60公斤之間。研究結果顯示，在體重<60公斤及體重<50公斤的病人中，NOAC皆較warfarin有更好的淨臨床效益(HR for composite outcome: 0.660, 95% CI: 0.606 to 0.717; 0.665, 95% CI: 0.581 to 0.762, respectively)<sup>206</sup>。

在RE-LY trial中雖然體重低於50公斤的病人血中藥物波谷濃度(trough concentrations)分別較體重介於50-99公斤和≥100公斤的病人高出21%和53%<sup>207</sup>。然而，這三組病人使用dabigatran的安全性和保護效果均優於warfarin，組間差異不顯著<sup>21</sup>。儘管如此，有個案報告指出，在極度肥胖的病人(BMI ≥ 40)可能因血漿藥物濃度過低而導致治療失敗<sup>208</sup>。此外，使用dabigatran時，若BMI越低，則與較高的重大出血發生率相關，尤其合併慢性腎病變時，dabigatran就不是理想的選擇<sup>2, 209</sup>。

藥物動力學試驗顯示，在體重>120公斤的病人中，不會影響rivaroxaban的C<sub>max</sub>，但在體重≤50公斤的病人中，C<sub>max</sub>可能增加24%；然而，area under curve (AUC)不受體重或性別的影響。臨床上rivaroxaban的安全性與耐受性不受體重的影響<sup>210, 211</sup>。

Apixaban在體重≥120公斤的病人中可能會降低其C<sub>max</sub>及AUC，而在體重≤50公斤的病人中可能會增加C<sub>max</sub>及AUC。然而，CrCl及耐受性則不受體重的影響<sup>212</sup>。在ARISTOTLE試驗的事後分析中，相對於warfarin，apixaban在各種體重區間(≤60公斤、60~120公斤、>120公斤)都顯示出在療效和安全性方面的優勢，不過值得注意的是，研究中超過80%的參與者的體重介於60至120公斤之間。此外，重大出血事件的發生率在≤60公斤的病人中仍較>120公斤的病

人高<sup>213</sup>。在低BMI組(BMI: 18.5-25)相對於肥胖組(BMI ≥ 30)有較高的死亡率<sup>214</sup>。

在ENGAGE AF-TIMI 48試驗中，Edoxaban的藥物動力學和藥效學特性在體重≤55公斤(低體重)、79.8-84公斤(中體重)和≥120公斤(高體重)這三組中保持一致。在腦中風和全身性栓塞事件的預防方面，與warfarin相比，這三組均表現出相當的效果。在低體重組中，重大出血風險和淨臨床結果顯著優於warfarin，而整體出血風險(主要或非主要出血)在低體重和中體重組中均顯著低於warfarin<sup>215</sup>。BMI與結果分析指出，在edoxaban的療效和安全性方面，其在BMI 18.5至40以上的區間中表現一致<sup>216</sup>。一項針對日本族群的臨床試驗納入可能不適合使用抗凝血劑的年長(≥80歲)AF病人，包括具有重要器官出血病史(例如，顱內或腸胃道出血)、體重極輕(≤45 kg)以及需長期使用NSAIDs或抗血小板製劑的病人。該試驗發現，與安慰劑相比，使用edoxaban低劑量(15 mg)每年可顯著降低腦中風/全身性栓塞的絕對風險(edoxaban組：2.3%與placebo組：6.7%; HR: 0.34; 95% CI: 0.19 to 0.61;  $p \leq 0.001$ )，而重大出血風險的絕對風險每年則增加1.5% (未達顯著差異，HR: 1.87; 95% CI: 0.90 to 3.89)<sup>164</sup>。

## 建議：

- (1) 體重介於60~120公斤的病人使用NOAC是有效且安全(Class 1, Level of Evidence A)。
- (2) 體重小於60公斤的病人可優先考慮NOAC的減藥條款(Class IIa, Level of Evidence B-R)。
- (3) 體重極輕(≤45 kg)的病人在使用NOAC時需謹慎或監測藥物濃度(Class IIa, Level of Evidence B-NR)。
- (4) 體重介於120~140公斤的病人在使用NOAC時需謹慎或監測藥物濃度，或考慮使用VKA(Class IIb, Level of Evidence B-NR)。
- (5) 體重大於140公斤的病人可考慮轉換為VKA，或監測NOAC的藥物濃度(Class IIb, Level of Evidence C-LD)。

## 7. NOAC的藥物交互作用

使用VKA時需考慮多種食物和藥物的交互作用。NOAC的交互作用較少，但處方NOAC時仍需考慮共病症以及與其代謝有關的併用藥物。

NOAC在吸收、分佈、代謝和排泄上略有差異。對大多數NOAC而言，影響其在血液中濃度的關鍵是P-glycoprotein (P-gp)和CYP450酶。P-gp在腸道中影響NOAC的吸收，在腎臟則參與了NOAC的主動排泄。肝臟中的CYP450酶則影響NOAC的代謝。其他蛋白如調節細胞攝取(organic anion-transporter polyprotein, OATP)和外排轉運蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)也與NOAC的藥物濃度有關<sup>2, 217</sup>。現行常用的四種NOAC和機轉的關係如表9所列<sup>2, 217-221</sup>。

一般而言，不建議與會抑制或誘導P-gp和/或CYP3A4的藥物同時使用NOAC。誘導P-gp或CYP3A4的活性(如rifampicin、carbamazepine等)<sup>222, 223</sup>會顯著地降低血液中NOAC濃度，進而增加血栓生成風險；反之，抑制P-gp或CYP3A4的活性則可能增加出血風險<sup>2, 224</sup>。目前只有一個三期前瞻性研究針對併用強效P-gp抑制劑提出減藥建議，即ENGAGE-AF研究中接受強效P-gp inhibitors如quinidine或dronedronone治療的病人須降低edoxaban劑量<sup>24</sup>。

### 7.1 NOAC和抗癲癇藥物

抗癲癇藥物(antiseizure medication, ASM)如phenytoin, phenobarbital, carbamazepine等會誘導CYP3A4且會誘導或競爭P-gp轉運蛋白，進而影響NOAC血中濃度，故2021年歐洲心臟學會建議避免上述ASM與NOAC同時使用或謹慎使用<sup>2, 226, 227</sup>。Oxcarbazepine則是輕度誘導CYP3A4活性，降低部分種類NOAC的效力。Valproic acid對CYP3A4酶與P-gp活性的影響存在爭議，但已知其會影響凝血(chemostasis)功能，例如引起血小板低下、血小板功能不良，

表9 NOAC代謝機轉

機轉	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
CYP450 enzymes - 藥物代謝的關鍵 - CYP450 enzymes： CYP1A2 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4 CYP3A5	Not a substrate, inhibitor, or inducer of CYP450 enzymes	CYP3A4 (~18%)	CYP3A4 (~25%); 亦經由CYP1A2, CYP2J2, CYP2C8, CYP2C9, 和 CYP2C19	CYP3A4 (<4%)
P-gp外排轉運蛋白(efflux transporter protein)，影響藥物在腸道吸收與腎臟排泄	Substrate	Substrate	Substrate	Substrate
BCRP 參與藥物代謝和攝取的外排轉運蛋白	No activity	Substrate	Substrate	No activity
OATP流入轉運蛋白	Weak inhibitory effect	Substrate	No activity	Weak inhibitory effects

CYP450：cytochrome P450; P-gp：permeability glycoprotein；BCRP：breast cancer resistance protein; OATP：organic anion-transporter polyprotein.

以及降低血漿中纖維蛋白原(fibrinogen)等。綜合以上原因，不建議同時使用NOAC和valproic acid<sup>228</sup>。

Levetiracetam並不影響CYP3A4活性，但對於P-gp活性的影響仍有爭議。在動物實驗中發現使用levetiracetam會使腦內的P-gp substrate 濃度降低<sup>229</sup>；在人體的個案報告中顯示，併用levetiracetam與rivaroxaban會使其血中濃度降低，可能導致血栓事件<sup>230</sup>。因此，臨床上應謹慎考慮與NOAC併用，或注意可能降低NOAC血中藥物濃度的情況。

Topiramate雖不影響P-gp活性，但會誘導CYP3A4活性，進而導致NOAC (apixaban, rivaroxaban)濃度下降，兩者在併用時須謹慎考慮。而zonisamide, gabapentin, pregabalin, lamotrigine藥物機轉上與P-gp及CYP3A4酶活

性無關，故與NOAC併用時藥物交互作用風險低。

第三代ASM brivaracetam，目前已知不會抑制或誘導CYP1A2與CYP3A4的活性，也不會影響轉運蛋白如P-gp、BCRP與OATP的活性<sup>231, 232</sup>；另一第三代ASM，lacosamide，藥理上不影響P-gp活性，也不會抑制或誘導CYP450酶的活性(除了CYP2C19)<sup>233, 234</sup>。因此，brivaracetam及lacosamide與NOAC併用時藥物交互作用風險低。

大多數針對NOAC和ASM之間的藥物交互作用證據多來自體外(in vitro)或生物體內(in vivo)研究。最近一篇pilot study，納入了31名同時使用NOAC和ASM的病人。研究發現，酵素誘導型ASM會降低NOAC的血漿濃度，進而增加血栓事件的風險，其中rivaroxaban的血漿濃度受



到的影響最大(OR: 0.00; 95% CI: 0.00-0.62)。相反地，非誘導型ASM，如brivaracetam, lacosamide, lamotrigine, zonisamide，與NOAC合併使用較不會影響其濃度<sup>235</sup>。期待後續更多人體的研究報告，提供更高的證據等級。

### 建議：

- (1) 避免NOAC與誘導肝臟酵素ASM如carbamazepine, phenobarbital和phenytoin併用，會增加血栓風險(Class III, Level of Evidence B-NR)。
- (2) NOAC與valproic acid併用會增加出血風險(Class III, Level of Evidence B-NR)。

## 7.2 NOAC和抗心律不整藥物

Amiodarone是CYP3A4和P-gp的抑制劑，並且以不同程度抑制CYP1A2、CYP2C9和CYP2D6<sup>217</sup>。一個以台灣健保資料庫分析的回溯性世代研究顯示<sup>236</sup>，兩者併用相較於單獨使用NOAC (dabigatran, rivaroxaban或apixaban)會顯著增加重大出血發生率(rate difference: 13.94; 99% CI: 9.76-18.13 per 1000 person-years)。

Dabigatran和amiodarone併用會使dabigatran濃度上升，在CrCl >50 ml/min的病人上是安全的；但在治療深層靜脈栓塞或肺栓塞的腎功能中度受損的病人(CrCl <50 ml/min)，或CrCl < 30 ml/min的NVAf病人，應避免使用此組合<sup>2, 217</sup>。腎功能不全的病人(CrCl <80 ml/min)如併用rivaroxaban和amiodarone，會增加rivaroxaban的血液中藥物濃度<sup>237, 238</sup>，且會增加出血風險(OR: 1.68; 95% CI: 1.14-2.49)與住院天數(rate difference: 28.0 events; CI: 18.4-37.6 events per 1000 person-years)<sup>226, 239</sup>。Edoxaban在併用amiodarone時不需要調整劑量，而ENGAGE AF trial顯示低劑量edoxaban (30 mg)併用amiodarone可以降低缺血事件，同時不會顯著增加重大出血事件<sup>240</sup>。在一近期大型(N=91590)回溯式世代研究顯示apixaban與amiodarone併用相較於flecainide或sotalol併用有較高的出血風

險(rate difference: 9.1 events; CI: 2.8-15.3 events per 1000 person-years)<sup>239</sup>。

Dronedarone是CYP3A4和P-gp的中度抑制劑。Dabigatran併用dronedarone會顯著增加dabigatran的藥物濃度<sup>241</sup>，但dabigatran並無三期研究去驗證減少劑量的標準；JACC建議dabigatran與dronedarone至少間隔2小時給予。對於CrCl介於30至50 ml/min的病人，dabigatran的劑量應減至75 mg bid<sup>217</sup>。Rivaroxaban的藥物濃度會受到dronedarone的影響，可能增加出血風險<sup>237, 242, 243</sup>，目前EHRA與JACC均不建議兩者併用，特別是對於腎功能不全者。Edoxaban與dronedarone併用會使其濃度顯著上升，目前只有edoxaban有前瞻性的三期研究針對併用藥物的劑量減少標準，即當與dronedarone併用時，建議將edoxaban的劑量減少50%<sup>24</sup>。Apixaban與dronedarone併用時可能會增加重大出血機會，但目前無明確指引建議劑量調整<sup>242</sup>。

Digoxin是P-gp轉運蛋白的受質，與上述四種NOAC併用時不會影響其濃度<sup>2</sup>。真實世界數據資料庫的分析上亦未顯示兩者併用會增加重大出血風險<sup>236</sup>。

### 建議：

- (1) NOAC與amiodarone併用時需注意潛在的出血風險，特別是在腎功能不全的病人(Class IIb, Level of Evidence B-NR)。
- (2) Dabigatran或rivaroxaban與dronedarone併用會增加出血風險，不建議此併用(Class III, Level of Evidence B-NR)。
- (3) Edoxaban與dronedarone併用時建議將edoxaban的劑量減少50% (Class IIa, Level of Evidence B-R)。
- (4) Digoxin與NOAC併用時不會影響其濃度 (Class IIb, Level of Evidence B-NR)。

## 7.3 NOAC和鈣離子通道阻斷劑藥物

Diltiazem和verapamil是弱到中效的P-gp和CYP3A4抑制劑。Verapamil與dabigatran的交互

作用取決於verapamil的劑型與給藥時間；緩釋劑型、分散劑量給予，或是與dabigatran間隔兩小時給予可以降低藥物的交互作用<sup>217</sup>，仿單建議兩者併用時降低dabigatran劑量至110 mg bid。Diltiazem則被認為不會影響dabigatran的藥物濃度。

Diltiazem會增加apixaban的AUC和Cmax<sup>244</sup>，但目前缺乏apixaban與verapamil併用的藥物動力學數據。目前認為apixaban和diltiazem或verapamil併用是安全的<sup>2, 217</sup>。Verapamil會增加rivaroxaban的全身暴露與出血

風險(OR: 2.18; 95% CI: 1.07-4.40)，尤其是在腎功能不全者更為明顯<sup>226, 245, 246</sup>。因此，兩者併用時需謹慎小心。而diltiazem不會顯著影響rivaroxaban的藥物濃度<sup>2, 245</sup>。

Verapamil會增加edoxaban的AUC達52.7%<sup>247</sup>，雖然藥物仿單無減量的建議，但兩者併用仍需謹慎小心<sup>2</sup>。目前無edoxaban與diltiazem併用的藥物動力學數據，但併用可能是安全的<sup>2, 217</sup>。常見藥物與NOAC交互作用和對血漿濃度的影響如表10所列。

表10 常見藥物對非維生素K拮抗劑口服抗凝血劑血漿濃度的影響

	機轉	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
抗癲癇藥					
Oxcarbazepine	CYP3A4 induction; P-gp competition	O	謹慎	謹慎	O
Carbamazepine	Strong CYP3A4/P-gp induction	禁忌	禁忌	謹慎	謹慎
Phenobarbital	Strong CYP3A4/possible P-gp induction	謹慎	禁忌	謹慎	謹慎
Phenytoin	Strong CYP3A4/P-gp induction	禁忌	禁忌	謹慎	謹慎
Valproic acid	CYP3A4/P-gp induction/inhibition	禁忌	禁忌	禁忌	禁忌
Topiramate	CYP3A4 induction	O	謹慎	謹慎	O
Lamotrigine	P-gp competition	O	O	O	O
Zonisamide	CYP3A4 competition; weak P-gp inhibition	O	O	O	O
Gabapentin	-	O	O	O	O
Pregabalin	-	O	O	O	O
Levetiracetam	P-gp induction; P-gp competition	謹慎	謹慎	謹慎	謹慎
Lacosamide	-	O	O	O	O
Brivaracetam	-	O	O	O	O
抗心律不整藥					
Amiodarone	Moderate P-gp inhibition	謹慎	謹慎	謹慎	謹慎
Dronedarone	P-gp and CYP3A4 inhibition	禁忌	禁忌	謹慎	仿單建議 30 mg qd
Digoxin	P-gp competition	O	O	O	O
鈣離子通道阻斷劑					
Diltiazem	Weak P-gp and CYP3A4 inhibition	O	O	O	O
Verapamil	P-gp inhibition; weak CYP3A4 inhibition	仿單建議 110 mg bid	謹慎	O	謹慎

## 建議：

- (1) Diltiazem與NOAC併用無預期相關的交互作用(Class IIa, Level of Evidence C-LD)。
- (2) Verapamil與dabigatran併用時宜分散給藥時間，或降低dabigatran劑量(Class IIa, Level of Evidence C-LD)。
- (3) Verapamil會增加rivaroxaban和edoxaban的藥物濃度，併用時需謹慎(Class IIb, Level of Evidence C-LD)。

## 8. 服用NOAC的遵從性與持續性

遵從性(Adherence)根據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)的定義為「病人的行為與醫療提供者所商議相符的程度」<sup>248</sup>。當我們聚焦於使用藥物的遵從性時，就包含了使用藥物的劑量和使用頻率；而持續性(persistence)指的則是持續用藥的時間<sup>249</sup>。服藥的遵從性與持續性都非常重要，尤其是NOAC比起VKA的半衰期更短，藥效在12-24小時後就會退去。不遵從醫囑用藥會使得發生栓塞的機率上升。一篇系統性回顧文獻指出，遵從性不佳的族群腦中風的風險顯著地上升了39% (HR: 1.39; 95% CI: 1.06–1.81)，然而出血的風險並不比遵從醫囑服藥的族群低(HR: 1.04; 95% CI: 0.97–1.11)<sup>250</sup>。

在過去的回顧性研究中，NOAC藥物遵從性數據範圍相當廣，從38%到99%都有，原因是各研究對於遵從性的定義與方法學不盡相同<sup>2</sup>。近期一篇義大利多中心的回溯性研究<sup>251</sup>，評估接受NOAC治療的AF病人在現實中，第三年的藥物遵從性分別為rivaroxaban 87%，apixaban 86%，dabigatran 72%，而持續性則為rivaroxaban 85%，apixaban 85%，dabigatran 64%。這樣的結果基本上與台灣本土數據差不多，一個利用台灣健保資料庫<sup>252</sup>與數個台灣本土小型觀察性研究報導<sup>253-255</sup>，NOAC藥物遵從性分別為：rivaroxaban 65-85%，apixaban 74-86%，dabigatran

58%，edoxaban 85%。Dabigatran藥物的遵從性及持續性低於其他NOAC，原因可能與其腸胃道副作用、不可磨粉、依賴腎臟排泄有關。也有些研究指出，一天一次比起一天兩次的NOAC藥物遵從性會更好<sup>256</sup>。

服藥持續性會隨著時間下降，一個比利時國家資料庫的資料顯示，使用NOAC一年後約只有70%的人持續服藥，五年後只剩下44%<sup>198</sup>。雖然NOAC藥物的優點是不需監測藥物濃度，但是持續回診追蹤病人服藥情形是必要的。同時此研究亦指出，使用NOAC的遵從性及持續性優於VKA<sup>198, 257</sup>，加上NOAC相較VKA的種種優點，NOAC仍是較好的抗凝血藥物選擇。

根據一篇英國的病歷回溯性研究指出，年輕、腎功能較差、以及CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc分數較低的病人，較容易中斷NOAC使用<sup>258</sup>。為了提高這些病人服藥的遵從性與持續性，醫師除了向病人強調藥物的重要性，同時一些實際的臨床技巧，或可增加病人服藥的正確性<sup>2, 259</sup>，例如：

### 1. 病人教育

在開始使用藥物前，充分的教育病人使用NOAC的必要性是很重要。醫師可以用一些工具輔助衛教，例如衛教單張、藥物小卡(圖3)。也可以利用一些問卷了解病人對於藥物的認識程度，再針對病人不清楚的地方加強教育。一些常見的問題，例如：如果忘記服藥時怎麼辦、要進行手術時是否應該停藥，也應該給予教育。

### 2. 家人的參與

家人應該也要了解NOAC使用的注意事項，並了解遵從醫囑用藥的重要性，特別是在年紀較大或認知功能不佳的病人，家人的參與更重要。

### 3. 定期的回診追蹤

定期的門診追蹤重點包括：是否有發生栓塞/出血事件、藥物副作用、是否有按時服藥、服用劑量是否正確等藥物諮詢。以及是





表11 NOAC仿單針對抗凝劑轉換之建議

Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Switch from VKA to NOAC</b>			
<p>停掉warfarin之後只要 INR &lt; 2.0 則可儘速開始使用dabigatran</p>	<p>停掉warfarin之後只要INR &lt; 3.0則可儘速開始使用rivaroxaban</p>	<p>停掉warfarin之後只要INR &lt; 2.0則可儘速開始使用apixaban。</p>	<p>停掉warfarin之後只要INR &lt; 2.5則可儘速開始使用edoxaban。</p>
<b>Switch from NOAC to VKA</b>			
<p>在停用dabigatran前幾天就開始加上warfarin併用數天，依照病人腎功能不同而調整：CrCl ≥ 50 ml/min：併用warfarin 3天。CrCl 30-49 ml/min：併用warfarin 2天。</p>	<p>在下次原訂給藥時間，同時併用warfarin與抗凝劑(heparin或LMWH)做過渡性治療，直至達到適宜的INR時，即可停止抗凝劑的使用。</p>	<p>在下次原訂給藥時間，同時併用warfarin與抗凝劑(heparin或LMWH)做過渡性治療，直至達到適宜的INR時，即可停止抗凝劑的使用。</p>	<p>將原edoxaban劑量減半後與適當劑量的warfarin併用，直到INR ≥ 2.0時即停用 edoxaban。</p>
<b>Switch from LMWH/UFH to NOAC</b>			
<p>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，並直接停用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。</p>	<p>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rivaroxaban，並直接停用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。</p>	<p>排定的下一劑打針時間停用針劑，並開始使用apixaban即可。</p>	<p>排定的下一劑打針時間停用針劑，並開始使用edoxaban即可。</p>
<b>Switch from NOAC to LMWH/UFH</b>			
<p>排定的下一劑吃藥時間停用dabigatran，並開始使用抗凝劑即可</p>	<p>排定的下一劑吃藥時間停用rivaroxaban，並開始使用抗凝劑即可</p>	<p>排定的下一劑吃藥時間停用apixaban，並開始使用抗凝劑即可</p>	<p>排定的下一劑吃藥時間停用edoxaban，並開始使用抗凝劑即可</p>

## 10. NOAC於手術或檢查前後之使用

- (1) 緊急手術或檢查：必須立即施行，不能延後的手術，否則將會危及性命、造成器官不可逆的損壞。在REVERSE-AD91研究中，使用idarucizumab反轉dabigatran的作用，收案的條件包括急性出血以及需要緊急手術的病人。然而在ANNEXA-4的試驗中<sup>94</sup>，使用andexanet alfa反轉Factor Xa inhibitor，收案條件只有急性出血並沒有包括需要緊急手術的病人。即便如此，Andexanet alfa用於需要緊急手術或檢查的情況，應該是合理的，但目前在台灣andexanet alfa尚未核准使用，使用rivaroxaban, apixaban, edoxaban的病人，可考慮以PCC 25-50 U/kg替代<sup>260, 261</sup>。
- (2) 擇期手術或檢查：手術前必須同時考量病人的栓塞風險與手術的出血風險，綜合考量病人的年紀、出血病史、用藥史等等情況，打造個別化的停藥計畫。並在停藥前給予病人完整的衛教，最好能以格式化的表單清楚註明停藥與再開始服藥的時間。此停藥計畫書除了給予病人本人，也應該交付給負責手術的外科醫師及麻醉醫師知曉。

根據手術出血的風險及出血的後果，一般將手術歸類為高風險、低風險以及極低風險三個類別。表12整理文獻中的手術風險分類以資參考，但建議與實際手術的外科醫師溝通以了解個別病人的出血風險<sup>2, 262, 263</sup>。

在2021年EHRA治療指引中，認為治療AF心導管燒灼術前不需要暫停NOAC使用。雖然心導管檢查有潛在的動脈穿刺處出血及心臟出血等風險，但同時也增加栓塞性腦中風的可能性0.5%-1%<sup>264</sup>。近年國際治療指引也建議不停止抗凝血劑的使用<sup>265-269</sup>，因此將心導管燒灼術等非複雜心臟介入治療納入極低出血風險類別，術前不需暫停抗凝血劑。

腰椎穿刺可能帶來脊髓血腫的風險，但相關文獻並不多。文獻上較多著墨的是硬膜外或是脊髓內麻醉造成脊髓血腫的發生率，從1/1300到1/200000都曾被報導<sup>270</sup>，凝血功能異常會增加脊髓血腫的風險<sup>271</sup>。雖然出血的量不大，但血腫壓迫脊髓神經可能帶來嚴重的殘障。因此大部分的麻醉指引皆建議在神經軸麻醉之前幾天暫停抗凝血劑<sup>270, 272, 273</sup>。然而在緊急需要腰椎穿刺的情況下，例如腦膜炎，衡量出血風險與栓塞風險後，先給予反轉劑如idarucizumab, andexanet alfa, PCC再進行腰椎穿刺可能是安全的<sup>274</sup>。

- A. 若手術屬於極低出血風險，一般不需停止服用NOAC，手術當天早上跳過一次服藥，手術完成後6小時沒有明顯出血便可以繼續正常服藥。
- B. 若手術屬於低出血風險或高出血風險，建議停用各種NOAC的時間與病人腎功能對照如表13。根據2019年PAUSE study，這樣的停藥時間計畫表是相對安全的，大出血事件的發生率介於0.9-1.85%，栓塞事件的發生率介於0.16-0.6%<sup>263</sup>。但停藥時間仍須參考每個病人的情形調整，若同時併用會增加NOAC濃度的藥物例如：amiodarone, dronedarone, verapamil，則可建議多停藥12-24小時。低出血風險手術於6-24小時後無繼續出血即可正常服藥。高出血風險手術則等到48小時後開始正常服藥。

## 11. 口服抗凝血劑用於未知來源之栓子腦中風的角色

未知來源之栓子腦中風(embolic stroke of undetermined source, ESUS)為經過常見病因學調查後(包括腦部影像檢查、短期心律監測、心臟超音波檢查、頭頸部血管影像檢查及抽血檢查)，仍未能找到造成腦梗塞之栓子來源的腦中風<sup>275</sup>。ESUS約佔腦中風病人的17% (範圍為9-25%)<sup>276</sup>，其可能的原因包括主動脈動脈斑



表12 手術出血風險

高出血風險 (2日內大出血風險 ≥2%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 手術時間&gt;45分鐘的手術</li> <li>• 癌症腫瘤切除手術</li> <li>• 心臟手術(冠狀動脈繞道手術、瓣膜換置)</li> <li>• 主動脈重建手術(動脈瘤修復)</li> <li>• 複雜侵入性心臟治療(移除節律器導線、心外膜心室頻脈電燒)</li> <li>• 神經手術(顱內、脊髓內手術)</li> <li>• 腹腔手術(肝臟、腎臟、胃腸切除，含肝臟腎臟切片)</li> <li>• 胸腔手術</li> <li>• 泌尿道手術(經尿道攝護腺刮除、體外震波碎石)</li> <li>• 骨科手術(關節換置手術)</li> <li>• 硬膜外麻醉、腰椎穿刺</li> <li>• 複雜性內視鏡切除治療(多處大腸息肉切除、ERCP括約肌切開術)</li> </ul>
低出血風險(2日內大出血風險 <2%，或出血不致產生嚴重後果)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 複雜性牙科治療、多顆牙齒拔牙(&gt;3顆)</li> <li>• 膽囊切除</li> <li>• 內視鏡切片(腸胃道、膀胱、支氣管鏡)</li> <li>• 乳房、甲狀腺、攝護腺切片</li> <li>• 小型骨科手術(手掌、腳掌、關節鏡)</li> <li>• 疝氣修補</li> <li>• 痔瘡手術</li> </ul>
極低出血風險(2日內大出血風險 <2%，且出血後果影響輕微)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 單純拔牙(1-3顆)、植牙、根管治療等牙科治療</li> <li>• 白內障手術、青光眼手術</li> <li>• 內視鏡檢查(無切片)</li> <li>• 皮膚表淺手術</li> <li>• 非複雜性心臟節律器或植入式去顫器裝置</li> <li>• 非複雜性心臟電生理檢查、經導管燒灼術</li> <li>• 非緊急性冠狀動脈心導管檢查</li> </ul>

表13 擇期手術及檢查前建議停藥時間

CrCl (mL/min)	低出血風險手術或檢查		高出血風險手術或檢查	
	Dabigatran	Factor Xa inhibitor	Dabigatran	Factor Xa inhibitor
≥80	24小時	24小時	48小時	48小時
50-79	36小時	24小時	72小時	48小時
30-49	48小時	24小時	96小時	48小時
15-29	不建議使用	36小時	不建議使用	48小時
<15	不建議使用	不建議使用	不建議使用	不建議使用

塊剝落、左心房及左心室疾病、右心至左心分流、心臟瓣膜疾病等<sup>277</sup>。由於ESUS的病因在早期被認為應有一定比例為隱蔽性AF (covert

AF)，因此臨床試驗開始嘗試於ESUS病人使用NOACs做為腦中風次級預防。

NAVIGATE-ESUS (New Approach

Rivaroxaban Inhibition of Factor Xa in a Global Trial Versus Aspirin to Prevent Embolism in Embolic Stroke of Undetermined Source)試驗為一個跨國性RCT<sup>278</sup>。該試驗納入了7,213位50歲以上的ESUS病人，於腦中風7天至6個月內，被隨機分配接受每日rivaroxaban 15 mg或aspirin 100 mg的治療。所有病人至少需接受20小時心律監測，並以此排除6分鐘以上的AF。該試驗原預計追蹤約2年，但在追蹤中位數約11個月時提前被終止。原因是在主要療效指標部分(腦中風復發或全身性栓塞事件)，治療組和對照組無統計差異(年發生率 rivaroxaban 5.1% vs. aspirin 4.8%; HR: 1.07; 95% CI: 0.87-1.33;  $p=0.52$ )，且主要安全指標(重大出血事件)在治療組顯著較高(年發生率rivaroxaban 1.8% vs. aspirin 0.7%; HR: 2.72; 95% CI: 0.87-1.33;  $p=0.004$ )。其他次要安全指標，如症狀型顱內出血、致命性出血和非重大出血事件發生率，均於rivaroxaban組中顯著較高。在次族群分析中，在年齡小於60歲、亞洲人以及腎功能較佳( $eGFR > 80$  ml/min)的族群中，aspirin皆較有優勢。

RE-SPECT ESUS (Randomized, Double-Blind, Evaluation in Secondary Stroke Prevention Comparing the Efficacy and Safety of the Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxilate Versus Acetylsalicylic Acid in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source)試驗是另一項跨國性RCT<sup>279</sup>。該試驗納入了5,390位ESUS病人，且合併心血管疾病風險因子。病人同樣需接受至少20小時心律監測以排除6分鐘以上的AF。病人被隨機分派接受每天兩次的dabigatran 150 mg/110 mg或每天一次的aspirin 100 mg。在追蹤中位數約19個月後，兩組在主要療效指標(所有腦中風)方面並無統計上差異(dabigatran 6.6% vs. aspirin 7.7%; HR: 0.85; 95% CI: 0.69-1.03;  $p=0.10$ )，次要療效指標(缺血性腦中風、非致死性腦中風、非致死性心肌梗塞及心血管疾病相關致死)未顯示統計學上差異。重大出血事件在兩組之間同樣無統計差異(dabigatran 2.9% vs.

aspirin 2.4%, HR: 1.19; 95% CI: 0.85-1.66)，但是在次要安全指標方面，dabigatran組在臨床有意義的非重大出血事件(clinically relevant non-major bleeding; HR: 1.44; 95% CI: 1.12 to 1.85)及總和出血事件(HR: 1.73; 95% CI: 1.17 to 2.54)方面有顯著較高的發生風險；在顱內出血及危及生命之出血方面則未顯示統計差異。

許多學者懷疑，NOAC在以上兩個試驗中顯示的無效，可能來自於收錄族群AF比例較低。為了解決這個問題，後續的兩篇RCTs因此著重在挑選更可能發展出AF的族群，例如同時有左心房病變之生物標記(biomarkers)、心房頻脈事件(atrial high rate episodes)、或較高CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VaSc分數等病人。

ARCADIA (AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In Prevention After Cryptogenic Stroke)試驗為一個北美洲的多中心RCT<sup>280</sup>，收錄45歲以上、6個月內發生ESUS的病人，且有以下三項左心房病變生物標記之一：心電圖上左心房異常(P-wave terminal force  $>5000 \mu V \times ms$  in ECG lead V<sub>1</sub>)、心臟超音波中的左心房異常(left atrial diameter index  $\geq 3$  cm/m<sup>2</sup>)以及血液檢查中NT-proBNP濃度過高( $\geq 250$  pg/ml)。實驗預計收錄1,100位病人，比較使用每天兩次apixaban 5/2.5 mg和每天一次aspirin 85 mg的治療結果。然而，由於期中結果在1,046位病人中顯示，在主要療效指標(所有腦中風)和次要療效指標(梗塞性腦中風及全身性栓塞、腦中風及全因死亡)方面，兩組之間無顯著差異，因此試驗提前終止<sup>281</sup>。而安全性方面，兩組在症狀性腦出血、重大出血、全因死亡等皆無差異。

ATTICUS (Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source)試驗為一個德國的RCT<sup>282</sup>，原計畫收錄500位28天內發生ESUS的病人，且有心因性栓塞的風險因子[left atrium (LA) size  $>45$  mm, spontaneous echo contrast in LA appendage, LA appendage flow velocity  $\leq 0.2$  cm/s, atrial high rate episodes, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-

VASc score  $\geq 4$ , patent foramen ovale]，同樣比較apixaban和aspirin兩組治療。該試驗主要指標為治療12個月後，追蹤腦部磁振造影中新發現的腦中風病灶(含T2 weighted FLAIR imaging及Diffusion-weighted imaging)；次要指標包含梗塞性腦中風復發、出血性腦中風、全身性栓塞、主要不良心血管事件等。然而，該試驗同樣在期中分析後提早結束。收錄的352位病人中於治療組和對照組在主要指標上沒有統計上的差異，影像新發現的腦中風病灶分別為13.6%和16% ( $p = 0.57$ )。在ATTICUS試驗中，儘管加上了更多的心因性腦中風的生物標記作為篩選條件，在追蹤過程中也有25.6%病人發現AF<sup>283</sup>，但試驗未能證明NOAC在該族群中預防腦中風方面優於aspirin。

總結來看，不論是純粹的ESUS或伴有心因性梗塞風險的生物標記的病人，目前四篇RCT均未能證明NOAC有較好的預防腦中風療效，且出血風險相較於aspirin可能較為增加。

## 建議：

- (1) 針對ESUS病人，使用aspirin作為腦中風的次級預防是合理的(Class I, Level of Evidence: A)。
- (2) 針對ESUS病人，使用NOAC作為腦中風的次級預防，療效未被證實且可能增加出血風險(Class III, Level of Evidence: A)。

### 11.1 口服抗凝血劑用於有心房高速頻脈事件或亞臨床心房纖維顫動病人的建議

根據2020歐洲心臟學會<sup>61</sup>及2023美國心臟學會AF診斷及治療指引<sup>1</sup>，心房高速頻脈事件(Atrial high rate episodes, AHREs)指的是在植入式心律紀錄裝置中，心房節率高過裝置設定閾值(通常為每分鐘 $\geq 175$ 下，持續時間 $\geq 5$ 分鐘)的事件。而亞臨床心房纖維顫動(subclinical atrial fibrillation)則是無症狀且先前沒有心電圖紀錄過AF的病人，在植入式或可攜式心律紀錄裝

置所偵測的AF。心臟科學界及對於AHREs及subclinical AF的定義有些許出入，且有時候會有混用<sup>284</sup>。一篇系統性文獻回顧及統合分析發現，植入式心律紀錄裝置偵測到的AHREs/subclinical AF會增加2.4倍的腦中風風險<sup>285</sup>。

在ASSERT (The Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial)研究中發現，若subclinical AF的時間超過24小時，對比 $< 24$ 小時的組別，會顯著增加缺血性腦中風及全身性栓塞的風險(aHR: 3.24; 95%CI: 1.51-6.95;  $p = 0.003$ )<sup>286</sup>。另一個植入式電子裝置的資料庫研究發現，缺血性腦中風及全身性栓塞風險，會隨著AHREs時間增長及CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc分數增加而提高，且AHREs的時間和CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc分數兩者有交互作用<sup>287</sup>。在AHRE時間為6-23.5小時的病人，CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc分數 $\geq 3$ 分時，年腦中風的風險將會 $> 1\%$  (3-4分, 1.28%;  $\geq 5$ 分, 2.21%)。而當AHRE時間為23.5小時以上時，CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc分數 $\geq 2$ 分時，年腦中風的風險將會高過1% (2分, 1.52%; 3-4分, 1.77%;  $\geq 5$ 分, 1.68%)。過去使用NOAC的經驗上，認為至少要在年腦中風率1%以上的病人上使用較為合理，因此2023年美國心臟學會AF診斷及治療指引建議，在AHRE小於5分鐘的病人不建議使用OAC (class of recommendation, COR; level of evidence, LOE; COR: III, LOE: B-NR)；AHRE在5分鐘到24小時病人，當CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc分數 $\geq 3$ 分時，可謹慎考慮使用OAC (COR IIb, LOE: B-NR)；AHRE $\geq 24$ 小時病人，當CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc分數 $\geq 2$ 分時，使用OAC是合理的(COR IIa, LOE: B-NR)。然而，近期的兩篇RCTs的結果，和該指引對於AHRE病人的建議似乎略有出入。

首先，NOAH-AFNET 6 (Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial High Rate Episodes)為一個歐洲多中心RCT<sup>288</sup>，收錄65歲以上在植入式裝置(起搏器、去顫器及心律監測裝置)兩個月後偵測到AHREs



的病人且需至少有以下一個腦中風風險因子—心臟衰竭、高血壓、糖尿病、過去腦中風病史、心血管或周邊血管疾病、年齡75歲以上—意即CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc分數≥2的受試者。受試者隨機分派到一天一次edoxaban 60/30 mg和一天一次安慰劑(placebo)或aspirin 100 mg。最終收錄2,536受試者進入最終分析，平均年齡為77.5歲，CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc分數中位數為4，AHREs持續時間的中位數為2.8小時，且多數事件快於每分鐘200下。該試驗在追蹤中位數約21個月時提早終止。其主要療效指標(發生心血管相關死亡、腦中風或全身性栓塞)顯示，治療組和對照組無統計上差異(edoxaban, 3.2% vs. placebo/aspirin 4%; HR: 0.81; 95% CI: 0.6-1.08;  $p = 0.15$ )。在梗塞性腦中風方面亦無明顯差別。但在主要安全指標(死亡及重大出血事件)則在治療組顯著較高(edoxaban, 5.9% vs. placebo/aspirin 4.5%; HR: 1.31; 95% CI: 1.02-1.67;  $p = 0.03$ )，其中主要差異來自於重大出血事件(edoxaban, 2.1% vs. placebo/aspirin 1.0%; HR: 2.1; 95% CI: 1.30-3.38;  $p = 0.002$ )。在NOAH-AFNET 6的次分析中，259位(11%)病人為AHRE ≥ 24小時的受試者，平均年齡及CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc分數和母群體相似，使用edoxaban的組別腦中風比率为4.3%/人年，placebo/aspirin組別的6.9%/人年。以24小時為切分點的分組交互作用分析，在療效指標( $p$ -interaction = 0.65)和安全指標( $p$ -interaction = 0.98)部分皆未達統計顯著。以AHRE時間做為連續變相的分析亦確認此現象。

最新發表的ARTESIA (Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation)試驗為一個跨國多中心的RCT<sup>289</sup>，收錄在植入式裝置中(起搏器、去顫器及心律監測裝置)記錄到至少一次6分鐘至24小時的subclinical AF，且CHAD<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-VASc ≥ 3分的病人，隨機分配到使用一天兩次apixaban (5/2.5) mg及一天一次aspirin 75 mg兩組。共收錄4,012位病人，平均年紀約77歲，平均CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc分數為3.9，平均

最長的subclinical AF為1.47小時。兩組各約有24%病人，在中位數約18.3個月時，發展成大於24小時的subclinical AF或clinical AF，並開始使用抗凝血劑(開放標記族群, open-label)。在主要療效指標(腦中風及全身性栓塞)顯示，治療組有顯著較低的發生率(apixaban, 0.78% vs. aspirin 1.24% per patient-year, HR: 0.63; 95%CI: 0.45-0.88;  $p = 0.007$ )。在缺血性腦中風(HR: 0.62; 95%CI: 0.43-0.91)及所有腦中風(HR: 0.64; 95%CI: 0.46-0.90)部分，治療組同樣有顯著較低的風險。腦中風嚴重度部分，apixaban組有顯著較低的比例造成失能或死亡。在主要安全指標(重大出血事件)部分，治療組有較高的風險(apixaban, 1.71% vs. aspirin 0.94% per patient-year, HR: 1.8; 95% CI: 1.26-2.57;  $p = 0.001$ )。但造成血液動力學不穩的狀況較少，大部分僅需保守治療(如輸血)。其他在致死性出血、症狀性顱內出血等兩組並無差別。

合併上述研究，目前NOAC用於AHRE或subclinical AF的相關證據尚未能在療效部分有一致的結果，且比上對照組皆有增加出血風險的趨勢，未來還有待更多研究來回答此臨床情境。

## 建議：

- (1) 針對植入式監測裝置所偵測到的AHREs及subclinical AF病人，需個別化地考量AHRE/subclinical AF的持續時間及CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc分數。使用NOAC以預防梗塞性腦中風及全身性栓塞也許為合理的考量(Class IIb, Level of Evidence B-R)。

## 12. 左心耳封堵術在腦中風預防的角色

AF是臨床上最常見的心律不整，約佔總人口的0.5–1%。患有AF的病人得到腦中風的機率是正常人的5倍<sup>290</sup>，需要長期服用抗凝血劑來預防腦中風<sup>62</sup>。然而不管是服用warfarin或

NOAC，根據研究約有三成病人在服藥二年後藥物順從性就會開始降低<sup>291</sup>。OAC的RCT顯示，AF病人即使服用抗凝血劑，每年仍約有0.7% (針對初級預防)至2% (次級預防)的腦中風風險。另有部分病人因與抗凝血劑相關之重複出血、高跌倒風險、藥物交互作用、腎功能差、或年紀大，造成病患無法安全、長期地使用抗凝血劑預防AF所造成的腦中風。

AF產生的心內血塊，約有90%都形成於左心耳(Left atrial appendage, LAA)<sup>292, 293</sup>。此發現也鼓勵了各種可能排除LAA之左心耳封堵術(Left atrial appendage closure, LAAC或Left atrial appendage occlusion, LAAO)的研究發展，包含經導管LAAO或外科方法進行之縫合、縫釘、或切除。一項針對近5,000名AF病人因其他因素接受開心手術，隨機分配術中是否同時封堵LAA的臨床試驗(LAAOS III trial)顯示：經過平均3.8年的追蹤，開心術中同時接受LAAO者比起未接受封堵者有意義地降低了近四成的腦中風發生率以及四成術後30天內缺血性腦中風及全身性血栓發生率；兩組的術後出血以及30內死亡率則沒有差異<sup>294</sup>。此試驗顯示AF病人若因其他原因進行開心手術，術中一併施行LAAO對於腦中風的預防有加成效果<sup>294</sup>。然而此試驗中之AF病人於開心手術後仍有超過四分之三的人持續服用OAC，因此無法從此試驗得知AF病人接受LAAO後是否不須服用OAC就可預防腦中風。

## 12.1 左心耳封堵裝置

相較於開胸手術進行LAAO或切除，近年可經導管放置之LAAO裝置亦迅速發展。目前在台灣使用的LAAO裝置包括荷商波士頓科技有限公司(Boston Scientific Co.)所研發之Watchman系統<sup>295, 296</sup>以及聖猷達醫療用品有限公司(St. Jude Medical Co.)所開發的Amplatzer Amulet Cardiac Plug系統<sup>297</sup>。最早期的三個臨床試驗以比較了LAAO裝置與OAC的效益及安全性：PROTECT AF以及PREVAIL兩個臨

床試驗主要比較Watchman系統與warfarin，而PRAGUE-17則是比較兩種LAAO裝置與NOAC於高血栓風險(平均CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc分數4.7分)且高出血風險(平均HAS-BLED分數3分) AF病人使用的效益及安全性<sup>84, 295, 296</sup>。這些經導管LAAO的RCT以及後續之網絡統合分析顯示：LAAO與OAC有相當接近的預防腦中風效果，但可降低嚴重危及生命的出血<sup>298, 299</sup>。比起因OAC造成出血而停止服用任何抗血栓藥，LAAO可降低62%的死亡率以及76%的腦中風或全身性血栓的風險<sup>299, 300</sup>。

近期前瞻性研究發現OAC失敗的可能原因包括其他並存之腦中風機制如大血管或小血管病變(24%)、服藥順從性降低或抗凝血劑劑量不足(32%)、以及AF本身相關血栓(即排除前述機制)(44%)<sup>301</sup>。針對高腦中風風險(CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc分數 $\geq$ 2/3分)且OAC失敗之AF病人，在排除或控制住其他非AF之腦中風危險因子後，或是高出血風險之AF病人(如OAC後腦出血或有其他無法矯正之高風險出血因素)，經導管LAAO或可成為OAC失敗或無法長期使用OAC時之另一種選擇。這兩種LAAO裝置在安全與效益上目前無明顯差別<sup>297</sup>。但因此術式施行數量仍低，目前美國心臟學會2023年以及歐洲心臟學會2020年針對AF最新的治療準則將經導管LAAO列為IIa至IIb建議等級(參閱表14)<sup>1, 61</sup>。近期美國心臟學會針對亞洲AF病人<sup>302</sup>以及美國心血管攝影及介入學會針對經導管LAAO<sup>303</sup>各自發表之共識聲明則指出：經導管LAAO針對高血栓風險、高出血風險、以及無法長期使用OAC之AF病人，是為適當之替代治療法(參閱表15)。另外AF病人若因其他原因進行開心手術，術中一併施行LAAO對於腦中風的預防亦有加成效果<sup>294</sup>。

## 12.2 經導管左心耳封堵術可能的併發症

經導管LAAO除了一般心導管手術的風險外(如：腦中風、血管傷害、心臟破裂或其他需

表14 各國腦中風或心房顫動最新治療準則針對左心耳封堵術部分之建議

學會名稱/作者	準則標題/年分	建議內容
American Heart Association, American College of Cardiology and Heart Rhythm Society Joglar <i>et al</i> 2023 <sup>1</sup>	2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation	1. 針對中至高腦中風風險且長期使用OAC因不可逆原因有禁忌之AF病人，採用經皮左心耳封堵術來預防腦中風是合理的(COR: IIa, LOE: B-NR) 2. 針對中至高腦中風風險且有高出血風險之AF病人，若考量病人喜好、小心衡量術式風險、且已了解OAC比起LAAO有更廣泛的證據，則經皮LAAO相較於OAC可能是合理的預防腦中風替代治療。(COR: IIb, LOE: B-R)
American Heart Association, American College of Cardiology and Heart Rhythm Society Kleindor <i>et al</i> <sup>62</sup>	2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/ American Stroke Association	Watchman裝置之臨床試驗顯示經導管LAAO比起傳統OAC稍增加無統計意義之血栓風險，但有意義地降低了腦出血、致殘/致死性腦中風、心血管/無法解釋死亡、所有原因死亡、以及術後出血 <sup>17</sup> 。根據臨床試驗目前Watchman裝置封堵術後使用warfarin及aspirin 45天，接著使用雙抗血小板藥至滿6個月，最後長期使用aspirin <sup>14, 23-25</sup> 。
Asian Pacific Heart Rhythm Society Chao <i>et al</i> <sup>309</sup>	2021 Focused update of the 2017 consensus guidelines of the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) on stroke prevention in atrial fibrillation	針對使用OAC有高出血風險的病人，LAAO在與傳統OAC有相當的預防腦中風效果之外，可降低長期出血。
Canadian Cardiovascular Society Andrade <i>et al</i> <sup>310</sup>	The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation	LAAO可考慮用於對於長期使用OAC有明顯禁忌之AF病人(如：不可逆之腦出血原因)
European Society of Cardiology Hindricks <i>et al</i> <sup>61</sup>	2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)	針對中至高腦中風風險且使用OAC有絕對禁忌之AF病人，可考慮經導管LAAO。(COR：弱，LOE：弱)
American Heart Association, American College of Cardiology and Heart Rhythm Society January <i>et al</i> <sup>4</sup>	2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society	對於有長期抗凝血治療禁忌症且高腦中風風險的AF病人，可考慮經皮LAAO。(COR: IIb, LOE: B-NR)
American College of Chest Physicians Lip <i>et al</i> <sup>131</sup>	Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation CHEST Guideline and Expert Panel Report (2018)	對於有高腦中風風險但使用OAC有絕對禁忌的AF病人，建議使用經皮LAAO。(COR: 弱, LOE: 弱)
Cardiac Society of Australia and New Zealand Brieger <i>et al</i> <sup>311</sup>	National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation 2018	針對中至高腦中風風險且使用OAC有禁忌之AF病人，可考慮使用LAAO來預防腦中風 (COR: IIb, LOE: B)



表15 經導管左心耳封堵術共識聲明比較

學會名稱/作者	準則標題/年分	建議內容
Society for Cardiovascular Angiography & Interventions and Heart Rhythm Society Saw <i>et al</i> <sup>303</sup>	SCAI/HRS Expert Consensus Statement on Transcatheter Left Atrial Appendage Closure (2023)	針對高血栓風險、無法長期使用OAC、且最低餘命至少一年且經由術式可改善生活品質之AF病人，經導管LAAO是為適當之替代治療法。此術式應由醫病共享決策後為之。
American College of Cardiology Foundation Chiang <i>et al</i> <sup>302</sup>	Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Scientific Statement of JACC: Asia (Part 2) (2022)	1. 針對使用OAC有絕對禁忌或使用OAC仍重複發生腦中風或全身性栓塞之AF病人，可考慮使用經皮LAAO預防腦中風。 2. 病人進行開心手術時，術中一併施行外科封堵或切除左心耳，對於腦中風的預防亦有加成效果。 3. 針對使用OAC有絕對禁忌之亞洲AF病人，微創胸腔鏡LAAO可能為預防腦中風之替代策略。

緊急手術之必發症)，常見的術中併發症有心包膜積液和封堵裝置脫落，發生率為1-2%；心包膜積液經由緊急心包膜抽取術可處理，而對於封堵裝置脫落可經由導管方式取出，除非裝置脫落很罕見地掉入左心室並影響到二尖瓣則需要外科手術來處理(參閱表16)<sup>303,304</sup>。

### 12.3 術後之抗血栓治療

經導管LAAO術後仍應使用抗血栓治療，

但不同封堵裝置目前選用不同抗血栓治療方式。Watchman系統於術後併用warfarin及aspirin 45天，接著使用雙抗血小板藥至滿6個月，最後長期使用aspirin<sup>84, 304-306</sup>。Amplatzer Amulet Cardiac Plug系統則於術後使用雙抗血小板藥6個月，最後是否長期使用單一抗血小板藥(如aspirin)則由醫師視臨床狀況決定<sup>307</sup>。研究指出這兩種封堵裝置不同的抗血栓治療選擇，其裝置相關之血栓風險並無差異<sup>297</sup>。大部分相關研

表16 經導管左心耳封堵術併發症(節錄自美國心血管攝影及介入學會)<sup>305</sup>

Periprocedural complications	Postprocedural complications
死亡(<0.2%)	晚期心包膜積水和心包填塞(~1%)
腦中風(<0.2%)： 缺血性：空氣或血栓 出血性	封堵裝置周圍洩漏： 經食道超音波上偵測為 >5 mm: 1%-3% 經食道超音波上偵測為 >3 mm : 10%-25%
全身性栓塞(罕見)	封堵裝置相關血栓(3%-5%)
心包膜填塞(~1%)	晚期封堵裝置遷移/栓塞(不常見)
裝置栓塞(~0.2%)	封堵裝置侵蝕(罕見)
血管性併發症：腹膜後出血、動靜脈瘻管、假性動脈瘤	醫源性心房中隔缺損(很少需要干預治療)
其他：大出血、腎衰竭、呼吸衰竭、敗血症、心肌梗塞、氣管內/食道損傷、干擾周圍結構、封堵裝置/顯影劑過敏、心包膜炎	



究均最晚在術後6個月改成長期使用aspirin<sup>308</sup>，不過目前研究仍不足以建議統一的經導管LAAO術後抗血栓治療法，應由醫病共享決策後為之，術後抗血栓藥物選擇以及治療時間長短需依照個別封堵裝置以及病人出血風險做最佳調整與選擇。

### 建議：

- (1) 針對有高血栓風險或高出血風險、以及無法長期使用口服抗凝血劑之AF病人，可考慮經導管左心耳封堵術做為替代治療法 (Class IIb, Level of evidence B-NR)。

### 參考文獻

1. Joglar JA, *et al.* 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024;149:e1-e156.
2. Steffel J, *et al.* 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:1612-1676.
3. Chiang CE, *et al.* Stroke prevention in atrial fibrillation: a scientific statement of JACC: Asia (Part 1). *JACC Asia* 2022;2:395-411.
4. January CT, *et al.* 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019;140:e125-e151.
5. Chao TF, *et al.* Should oral anticoagulants still be prescribed to patients with atrial fibrillation with a single stroke risk factor but at high bleeding risk? A nationwide cohort study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;8:588-595.
6. Eikelboom JW, Weitz JI. Warfarin faring better: vitamin K antagonists beat rivaroxaban and apixaban in the INVICTUS and PROACT Xa trials. *J Thromb Haemost* 2023;21:3067-3071.
7. Jawitz OK, *et al.* Rationale and design of PROACT Xa: A randomized, multicenter, open-label, clinical trial to evaluate the efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with a mechanical On-X Aortic Heart Valve. *Am Heart J* 2020;227:91-99.
8. Wang TY, *et al.* Apixaban or Warfarin in Patients with an On-X Mechanical Aortic Valve. *NEJM Evid* 2023;2:EVIDoA2300067.
9. Karthikeyan G, *et al.* The INVICTUS rheumatic heart disease research program: Rationale, design and baseline characteristics of a randomized trial of rivaroxaban compared to vitamin K antagonists in rheumatic valvular disease and atrial fibrillation. *Am Heart J* 2020;225:69-77.
10. Connolly SJ, *et al.* Rivaroxaban in rheumatic heart disease-associated atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2022;387:978-988.
11. Guimarães HP, *et al.* Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve. *N Engl J Med* 2020;383:2117-2126.
12. Shim CY, *et al.* Efficacy and safety of edoxaban in patients early after surgical bioprosthetic valve implantation or valve

- repair: A randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2023;165:58-67.e54.
13. Bejjani A, et al. When direct oral anticoagulants should not be standard treatment: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:444-465.
  14. Yao X, et al. Non-vitamin k antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2779-2790.
  15. Cheng WH, et al. Low-dose rivaroxaban and risks of adverse events in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2019;50:2574-2577.
  16. Chan YH, et al. Off-label dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and clinical outcomes in Asian patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2020;17:2102-2110.
  17. Camm AJ, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation receiving nonrecommended doses of direct oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1425-1436.
  18. Po HL, Lin YJ. Factors predicting stroke recurrence in stroke patients with atrial fibrillation. *International Journal of Gerontology* 2022;16.
  19. Caso V, et al. Outcomes and drivers of inappropriate dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2023;109:178-185.
  20. Chao TF, et al. Direct oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation: an Asian perspective. *JACC Asia* 2023;3:707-723.
  21. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
  22. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
  23. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
  24. Giugliano RP, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
  25. Van der Linden L, Hias J, Vanassche T. The value and limitations of new oral anticoagulant plasma level assessments. *Eur Heart J Suppl* 2022;24:A32-a41.
  26. Douxfils J, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost* 2018;16:209-219.
  27. Tafur AJ, et al. Predictors of bleeding in the perioperative anticoagulant use for surgery evaluation study. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e017316.
  28. Lin SY, et al. The association between direct oral anticoagulant concentration upon acute stroke and stroke outcome. *Eur J Intern Med* 2023;113:31-37.
  29. Seiffge DJ, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet Neurol* 2019;18:117-126.
  30. 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;154:1449-1457.
  31. Rost NS, et al. Outcomes with edoxaban versus warfarin in patients with previous cerebrovascular events: findings from ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With factor Xa Next

- Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Stroke* 2016;47:2075-2082.
32. Hankey GJ, *et al.* Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11:315-322.
33. Easton JD, *et al.* Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11:503-511.
34. Diener HC, *et al.* Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157-1163.
35. Ntaios G, *et al.* Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2017;12:589-596.
36. Park J, *et al.* Effectiveness and safety of direct oral anticoagulant for secondary prevention in Asians with atrial fibrillation. *J Clin Med* 2019;8.
37. Almutairi AR, *et al.* Effectiveness and safety of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analyses. *Clin Ther* 2017;39: 1456-1478.e1436.
38. Purrucker JC, *et al.* Etiology of ischemic strokes of patients with atrial fibrillation and therapy with anticoagulants. *J Clin Med* 2020;9.
39. Hellwig S, *et al.* Non-vitamin K-dependent oral anticoagulants have a positive impact on ischaemic stroke severity in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2018;20:569-574.
40. Macha K, *et al.* Cerebral ischemia in patients on direct oral anticoagulants. *Stroke* 2019;50: 873-879.
41. Powers WJ, *et al.* Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 Guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e344-e418.
42. Ahmed N, *et al.* Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11-13 November 2018. *Eur Stroke J* 2019;4:307-317.
43. Berge E, *et al.* European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021;6:I-lxii.
44. Meinel TR, *et al.* Intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke and recent ingestion of direct oral anticoagulants. *JAMA Neurol* 2023;80:233-243.
45. Barber PA, Wu TY, Ranta A. Stroke reperfusion therapy following dabigatran reversal with idarucizumab in a national cohort. *Neurology* 2020;94:e1968-e1972.
46. Kermer P, *et al.* Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany-Updated series of 120 cases. *Int J Stroke* 2020;15:609-618.
47. Giannandrea D, *et al.* Intravenous thrombolysis in stroke after dabigatran

- reversal with idarucizumab: case series and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:619-623.
48. Fang CW, *et al.* Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke After Idarucizumab Reversal of Dabigatran Effect: Analysis of the Cases From Taiwan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:815-820.
49. Shahjouei S, *et al.* Safety of intravenous thrombolysis among patients taking direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-Analysis. *Stroke* 2020;51:533-541.
50. Seiffge DJ, *et al.* Management of patients with stroke treated with direct oral anticoagulants. *J Neurol* 2018;265:3022-3033.
51. Ebner M, *et al.* Emergency coagulation assessment during treatment with direct oral anticoagulants: limitations and solutions. *Stroke* 2017;48:2457-2463.
52. Ebner M, *et al.* Point-of-care testing for emergency assessment of coagulation in patients treated with direct oral anticoagulants. *Crit Care* 2017;21:32.
53. Purruicker JC, *et al.* Coagulation testing in acute ischemic stroke patients taking non-vitamin k antagonist oral anticoagulants. *Stroke* 2017;48:152-158.
54. Liu M, Zheng Y, Li G. Safety of recanalization therapy in patients with acute ischemic stroke under anticoagulation: a systematic review and meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27:2296-2305.
55. L'Allinec V, *et al.* MT in anticoagulated patients: Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists. *Neurology* 2020;94:e842-e850.
56. Meinel TR, *et al.* Endovascular stroke treatment and risk of intracranial hemorrhage in anticoagulated patients. *Stroke* 2020;51:892-898.
57. Hart RG, Coull BM, Hart D. Early recurrent embolism associated with nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective study. *Stroke* 1983;14:688-693.
58. Saxena R, *et al.* 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;32:2333-2337.
59. Heidbuchel H, *et al.* EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34:2094-2106.
60. Steffel J, *et al.* The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-1393.
61. Hindricks G, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The task force for the diagnosis and 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 ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
62. Kleindorfer DO, *et al.* 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52:e364-e467.
63. Kimura S, *et al.* Practical "1-2-3-4-day" rule for starting direct oral anticoagulants after ischemic stroke with atrial fibrillation:



- combined hospital-based cohort study. *Stroke* 2022;53:1540-1549.
64. Oldgren J, *et al.* Early versus delayed non-vitamin k antagonist oral anticoagulant therapy after acute ischemic stroke in atrial fibrillation (TIMING): a registry-based randomized controlled noninferiority study. *Circulation* 2022;146:1056-1066.
65. Fischer U, *et al.* Early versus later anticoagulation for stroke with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2023;388:2411-2421.
66. Katsanos AH, *et al.* Fatal oral anticoagulant-related intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2018; 25:1299-1302.
67. Pisters 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;138:1093-1100.
68. Seiffge DJ, *et al.* Small vessel disease burden and intracerebral haemorrhage in patients taking oral anticoagulants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:805-814.
69. Best JG, Jesuthasan A, Werring DJ. Cerebral small vessel disease and intracranial bleeding risk: Prognostic and practical significance. *Int J Stroke* 2023;18:44-52.
70. Wilson D, *et al.* Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol* 2018;17:539-547.
71. Marti-Fabregas J, *et al.* MRI predicts intracranial hemorrhage in patients who receive long-term oral anticoagulation. *Neurology* 2019;92:e2432-e2443.
72. Wilson D, *et al.* Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol* 2019;18:653-665.
73. Best JG, *et al.* Development of imaging-based risk scores for prediction of intracranial haemorrhage and ischaemic stroke in patients taking antithrombotic therapy after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol* 2021;20:294-303.
74. Lovelock CE, *et al.* Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol* 2007; 6:487-493.
75. Bejot Y, *et al.* Intracerebral haemorrhage profiles are changing: results from the Dijon population-based study. *Brain* 2013;136:658-664.
76. Gabet A, Olie V, Bejot Y. Atrial Fibrillation in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage, Dijon Stroke Registry (2006-2017). *J Am Heart Assoc* 2021;10:e020040.
77. Li L, *et al.* Risks of recurrent stroke and all serious vascular events after spontaneous intracerebral haemorrhage: pooled analyses of two population-based studies. *Lancet Neurol* 2021;20:437-447.
78. Kuramatsu JB, *et al.* Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015;313:824-836.
79. Murthy SB, *et al.* Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017;48:1594-1600.

80. Chao TF, *et al.* Use of oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation who have a history of intracranial hemorrhage. *Circulation* 2016;133:1540-1547.
81. So SC. Effects of oral anticoagulation for atrial fibrillation after spontaneous intracranial haemorrhage in the UK: a randomised, open-label, assessor-masked, pilot-phase, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2021;20:842-853.
82. Greenberg SM, *et al.* 2022 Guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2022;53:e282-e361.
83. Al-Shahi Salman R, *et al.* Effects of oral anticoagulation in people with atrial fibrillation after spontaneous intracranial haemorrhage (COCROACH): prospective, individual participant data meta-analysis of randomised trials. *Lancet Neurol* 2023;22:1140-1149.
84. Osmancik P, *et al.* Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:3122-3135.
85. Tapaskar N, *et al.* Resuming anticoagulation following hospitalization for gastrointestinal bleeding is associated with reduced thromboembolic events and improved mortality: results from a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2021;66:554-566.
86. Tapaskar N, *et al.* Restarting warfarin vs direct oral anticoagulants after major gastrointestinal bleeding and associated outcomes in atrial fibrillation: a cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:381-389.
87. Majeed A, *et al.* Optimal timing of vitamin K antagonist resumption after upper gastrointestinal bleeding. A risk modelling analysis. *Thromb Haemost* 2017;117:491-499.
88. Qureshi W, *et al.* Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;113:662-668.
89. Kido K, Scalese MJ. Management of oral anticoagulation therapy after gastrointestinal bleeding: whether to, when to, and how to restart an anticoagulation therapy. *Ann Pharmacother* 2017;51:1000-1007.
90. Schulman S, *et al.* Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-694.
91. Pollack CV, Jr., *et al.* Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-441.
92. Singh S, Nautiyal A, Belk KW. Real world outcomes associated with idarucizumab: population-based retrospective cohort study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020;20:161-168.
93. Siegal DM, *et al.* Andexanet alfa for the reversal of factor xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015;373:2413-2424.
94. Connolly SJ, *et al.* Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019;380:1326-1335.
95. Milling TJ, Jr., *et al.* Final study report of andexanet alfa for major bleeding with factor Xa Inhibitors. *Circulation* 2023;147:1026-1038.
96. Demchuk AM, *et al.* Hemostatic efficacy and

- anti-FXa (Factor Xa) reversal with andexanet alfa in intracranial hemorrhage: ANNEXA-4 substudy. *Stroke* 2021;52:2096-2105.
97. Ammar AA, *et al.* Andexanet alfa versus 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of factor Xa inhibitors in intracranial hemorrhage. *Neurocrit Care* 2021;35:255-261.
98. Barra ME, *et al.* Evaluation of andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for reversal of rivaroxaban- and apixaban-associated intracranial hemorrhages. *J Thromb Haemost* 2020;18:1637-1647.
99. Dzik WH. Reversal of oral factor Xa inhibitors by prothrombin complex concentrates: a re-appraisal. *J Thromb Haemost* 2015;13 Suppl 1:S187-194.
100. Luo C, *et al.* Prothrombin complex concentrates and andexanet for management of direct factor Xa inhibitor related bleeding: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25:2637-2653.
101. Panos NG, *et al.* Factor Xa inhibitor-related intracranial hemorrhage: results from a multicenter, observational cohort receiving prothrombin complex concentrates. *Circulation* 2020;141:1681-1689.
102. Costa OS, *et al.* Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhage: a propensity score-overlap weighted analysis. *Crit Care* 2022;26:180.
103. Parsels KA, *et al.* Andexanet alfa effectiveness and safety versus four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) in intracranial hemorrhage while on apixaban or rivaroxaban: A single-center, retrospective, matched cohort analysis. *Am J Emerg Med* 2022;55:16-19.
104. Lipski M, *et al.* Comparison of 4-factor prothrombin complex concentrate and andexanet alfa for reversal of apixaban and rivaroxaban in the setting of intracranial hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis* 2023; 55:519-526.
105. Singer AJ, *et al.* Treatment of factor-Xa inhibitor-associated bleeding with andexanet alfa or 4 factor pcc: a multicenter feasibility retrospective study. *West J Emerg Med* 2023; 24:939-949.
106. Dobesh PP, *et al.* Lower mortality with andexanet alfa vs 4-factor prothrombin complex concentrate for factor Xa inhibitor-related major bleeding in a U.S. hospital-based observational study. *Res Pract Thromb Haemost* 2023;7:102192.
107. Sutton SS, *et al.* Real-world clinical outcomes among US Veterans with oral factor xa inhibitor-related major bleeding treated with andexanet alfa or 4-factor prothrombin complex concentrate. *J Thromb Thrombolysis* 2023;56:137-146.
108. Polymeris AA, *et al.* Tranexamic acid for intracerebral hemorrhage in patients on non-vitamin k antagonist oral anticoagulants (TICH-NOAC): a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Stroke* 2023;54:2223-2234.
109. Fradley MG, *et al.* Patterns of anticoagulation use in patients with cancer with atrial fibrillation and/or atrial flutter. *JACC Cardio Oncol* 2020;2:747-754.
110. Chu G, *et al.* Atrial fibrillation in cancer: thromboembolism and bleeding in daily practice. *Res Pract Thromb Haemost* 2023;7: 100096.
111. Raskob GE, *et al.* Edoxaban for the

- treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-624.
112. Posch F, *et al.* Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 2015;136:582-589.
113. Brunetti ND, *et al.* Direct oral anti-coagulants compared with vitamin-K inhibitors and low-molecular-weight-heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A meta-analysis study. *Int J Cardiol* 2017;230:214-221.
114. Lyman GH, *et al.* American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5:927-974.
115. Pritchard ER, *et al.* Single-center, retrospective evaluation of safety and efficacy of direct oral anticoagulants versus low-molecular-weight heparin and vitamin K antagonist in patients with cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25:52-59.
116. Chai-Adisaksopha C, *et al.* Impact of type of anticoagulant on clinical outcomes in cancer patients who had atrial fibrillation. *Sci Rep* 2023;13:10937.
117. Ording AG, *et al.* Thromboembolic and bleeding complications during oral anticoagulation therapy in cancer patients with atrial fibrillation: a Danish nationwide population-based cohort study. *Cancer Med* 2017;6:1165-1172.
118. Shah S, *et al.* Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv* 2018;2:200-209.
119. Fanola CL, *et al.* Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: analysis of the ENGAGE AF - TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008987.
120. Melloni C, *et al.* Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE trial. *Am J Med* 2017;130:1440-1448.e1441.
121. Mariani MV, *et al.* Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and cancer a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:419-429.
122. Qamar A, *et al.* Oral anticoagulation in patients with liver disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2162-2175.
123. Tripodi A, *et al.* Changing concepts of cirrhotic coagulopathy. *Am J Gastroenterol* 2017;112:274-281.
124. Wang CL, *et al.* Efficacy and safety of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with impaired liver function: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009263.
125. Karapedi E, *et al.* Anticoagulation in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol* 2022;35:557-567.
126. Chen S, *et al.* Anticoagulation in atrial fibrillation and liver disease: a pooled-analysis of >20000 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022;8:336-345.
127. Kuo L, *et al.* Liver cirrhosis in patients with atrial fibrillation: would oral anticoagulation have a net clinical benefit for stroke prevention? *J Am Heart Assoc* 2017;6.
128. Lee SJ, *et al.* The safety and efficacy of vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation and liver cirrhosis. *Int J Cardiol*



- 2015;180:185-191.
129. Serper M, *et al.* Mortality and hepatic decompensation in patients with cirrhosis and atrial fibrillation treated with anticoagulation. *Hepatology* 2021;73:219-232.
130. Lee ZY, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of direct oral anticoagulants and vitamin k antagonists in patients with atrial fibrillation and concomitant liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2022;22:157-165.
131. Lip GYH, *et al.* Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018;154:1121-1201.
132. Hijazi Z, *et al.* Response to letter regarding article, "Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial analysis". *Circulation* 2014;130:e195.
133. Fox KA, *et al.* Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387-2394.
134. Hohnloser SH, *et al.* Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821-2830.
135. Bohula EA, *et al.* Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2016;134:24-36.
136. Hijazi Z, *et al.* Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:451-460.
137. Fordyce CB, *et al.* On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET AF. *Circulation* 2016;134:37-47.
138. Steffel J, Hindricks G. Apixaban in renal insufficiency: successful navigation between the Scylla and Charybdis. *Eur Heart J* 2012; 33:2766-2768.
139. Su X, *et al.* Oral anticoagulant agents in patients with atrial fibrillation and CKD: A systematic review and pairwise network meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2021;78:678-689.e671.
140. Harrington J, *et al.* Direct oral anticoagulants versus warfarin across the spectrum of kidney function: patient-level network meta-analyses from COMBINE AF. *Circulation* 2023;147:1748-1757.
141. Liao JN, *et al.* Incidence and risk factors for new-onset atrial fibrillation among patients with end-stage renal disease undergoing renal replacement therapy. *Kidney Int* 2015;87: 1209-1215.
142. Bonde AN, *et al.* Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2471-2482.
143. Siontis KC, *et al.* Outcomes associated with apixaban use in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation in the United States. *Circulation* 2018;138:1519-1529.
144. See LC, *et al.* Effectiveness and Safety of Direct oral anticoagulants in an asian

- population with atrial fibrillation undergoing dialysis: a population-based cohort study and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021; 35:975-986.
145. Kuno T, *et al.* Oral anticoagulation for patients with atrial fibrillation on long-term hemodialysis. *J Am Coll Cardiol* 2020;75: 273-285.
146. Elfar S, *et al.* Direct oral anticoagulants vs. warfarin in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9: 847286.
147. Reinecke H, *et al.* A randomized controlled trial comparing apixaban with the vitamin K antagonist phenprocoumon in patients on chronic hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 study. *Circulation* 2023;147:296-309.
148. Pokorney SD, *et al.* Apixaban for patients with atrial fibrillation on hemodialysis: a multicenter randomized controlled trial. *Circulation* 2022;146:1735-1745.
149. De Vriese AS, *et al.* Safety and efficacy of vitamin k antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a multicenter randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:1474-1483.
150. Chao T, Lip GYH, Chen SA. Safety and efficacy of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants compared to warfarin in patients with atrial fibrillation and end stage renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal* 2023;44.
151. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983-988.
152. Fohtung RB, Novak E, Rich MW. Effect of new oral anticoagulants on prescribing practices for atrial fibrillation in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:2405-2412.
153. Bai Y, *et al.* Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *Age Ageing* 2018;47:9-17.
154. Fumagalli S, *et al.* Frailty syndrome: an emerging clinical problem in the everyday management of clinical arrhythmias. The results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2017;19:1896-1902.
155. Wehling M, *et al.* Appropriateness of oral anticoagulants for the long-term treatment of atrial fibrillation in older people: results of an evidence-based review and international consensus validation process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging* 2017;34:499-507.
156. Cavallari I, Patti G. Efficacy and safety of oral anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol* 2018;19: 67-71.
157. Grymonprez M, *et al.* Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2020;11: 583311.
158. Mant J, *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 randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
159. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-691.
160. Eikelboom JW, *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;123:2363-2372.
161. Halperin JL, *et al.* Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130:138-146.
162. Halvorsen S, *et al.* Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35:1864-1872.
163. Kato ET, *et al.* Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
164. Okumura K, *et al.* Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020;383:1735-1745.
165. Goldhaber SZ, *et al.* Clinical outcomes in older patients with atrial fibrillation: insights from the GARFIELD-AF registry. *Am J Med* 2024;137:128-136.e113.
166. Kang F, *et al.* Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients ( $\geq 80$  years of age) with atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* 2023;53:1524-1532.
167. Chao TF, *et al.* Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Circulation* 2018;138:37-47.
168. Becattini C, *et al.* Carotid atherosclerosis and risk for ischemic stroke in patients with atrial fibrillation on oral anticoagulant treatment. *Atherosclerosis* 2018;271:177-181.
169. Bekwelem W, *et al.* Carotid Atherosclerosis and Stroke in Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2016;47:1643-1646.
170. Watanabe M, *et al.* The effect of atrial fibrillation on outcomes in patients undergoing carotid endarterectomy or stent placement in general practice. *J Vasc Surg* 2015;61:927-932.
171. Kim YD, *et al.* Long-term mortality in patients with coexisting potential causes of ischemic stroke. *Int J Stroke* 2015;10:541-546.
172. Hoshino T, *et al.* Prevalence of systemic atherosclerosis burdens and overlapping stroke etiologies and their associations with long-term vascular prognosis in stroke with intracranial atherosclerotic disease. *JAMA Neurol* 2018;75:203-211.
173. Sun W, *et al.* Clinical and imaging characteristics of cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation combined with cerebral artery stenosis. *J Atheroscler Thromb* 2018;25:720-732.
174. Chiang CE, *et al.* 2016 Guidelines of the Taiwan Heart Rhythm Society and the Taiwan Society of Cardiology for the management of atrial fibrillation. *J Formos Med Assoc* 2016;115:893-952.
175. Lehtola H, *et al.* Stroke recurrence in patients with atrial fibrillation: concomitant carotid artery stenosis doubles the risk. *Eur J Neurol* 2017;24:719-725.

176. Orrapin S, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:Cd001081.
177. Cannon CP, *et al.* Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-1524.
178. Gibson CM, *et al.* Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-2434.
179. Lopes RD, *et al.* Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-1524.
180. Potpara TS, *et al.* Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace* 2020;22:33-46.
181. Vranckx P, *et al.* Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1335-1343.
182. Kim YD, *et al.* Increases in cerebral atherosclerosis according to CHADS2 scores in patients with stroke with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2011;42:930-934.
183. Zabalgoitia M, *et al.* Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-1626.
184. Chang YJ, Ryu SJ, Lin SK. Carotid artery stenosis in ischemic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:16-20.
185. Yang PS, *et al.* Non-cardioembolic risk factors in atrial fibrillation-associated ischemic stroke. *PLoS One* 2018;13:e0201062.
186. Nakamura A, *et al.* Causes of ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2016;42:196-204.
187. Singh-Manoux A, *et al.* Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J* 2017;38:2612-2618.
188. Friberg L, Andersson T, Rosenqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation. *Eur Heart J* 2019;40:2327-2335.
189. Mongkhon P, *et al.* Oral anticoagulant and reduced risk of dementia in patients with atrial fibrillation: A population-based cohort study. *Heart Rhythm* 2020;17:706-713.
190. Rahman AA, *et al.* Oral anticoagulants and the risk of dementia in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a population-based cohort study. *Neurology* 2023;100:e1309-e1320.
191. Bezabhe WM, *et al.* Oral anticoagulant treatment and the risk of dementia in patients with atrial fibrillation: a population-based cohort study. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e023098.
192. Grymonprez M, *et al.* Comparing the risk of dementia in subjects with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: a Belgian nationwide cohort study. *Age Ageing* 2023;52.
193. Kim D, *et al.* Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients



- with atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:184-195.
194. Bunch TJ, *et al.* Atrial fibrillation patients treated with long-term warfarin anticoagulation have higher rates of all dementia types compared with patients receiving long-term warfarin for other indications. *J Am Heart Assoc* 2016;5.
195. Fanning L, *et al.* Prevalence, safety, and effectiveness of oral anticoagulant use in people with and without dementia or cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2018;65:489-517.
196. Garcia-Ptacek S, *et al.* Prestroke mobility and dementia as predictors of stroke outcomes in patients over 65 years of age: a cohort study from the Swedish Dementia and Stroke Registries. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:154-161.
197. Emren SV, *et al.* Drug adherence in patients with nonvalvular atrial fibrillation taking non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in Turkey: NOAC-TR. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24:525-531.
198. Grymonprez M, *et al.* Adherence and persistence to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A Belgian nationwide cohort study. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:994085.
199. Chagnac A, *et al.* Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278:F817-822.
200. Wallace JL, *et al.* Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:96-101.
201. Tittl L, *et al.* Impact of BMI on clinical outcomes of NOAC therapy in daily care - Results of the prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119). *Int J Cardiol* 2018;262:85-91.
202. Grymonprez M, *et al.* Non-vitamin k antagonist oral anticoagulants (NOACs) versus warfarin in patients with atrial fibrillation and (Morbid) Obesity or low body weight: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2022;36:749-761.
203. Barakat AF, *et al.* Outcomes of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients across different body mass index categories. *JACC Clin Electrophysiol* 2021;7:649-658.
204. Lorenz MA, Linneman TW. Comparing safety and efficacy of direct oral anticoagulants versus warfarin in extreme obesity. *J Pharm Pract* 2023;36:1375-1382.
205. Brar T, Chua D. Direct-acting oral anticoagulant choice for stroke prevention in obese patients with atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2021;37:1489-1492.
206. Lee SR, *et al.* Direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and low body weight. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:919-931.
207. Reilly PA, *et al.* The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321-328.
208. Breuer L, *et al.* Ischemic stroke in an obese patient receiving dabigatran. *N Engl J Med* 2013;368:2440-2442.
209. Lee CH, *et al.* Body mass index is an independent predictor of major bleeding in

- non-valvular atrial fibrillation patients taking dabigatran. *Int J Cardiol* 2017;228:771-778.
210. Kubitzka D, *et al.* Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007;47:218-226.
211. Balla SR, *et al.* Relation of risk of stroke in patients with atrial fibrillation to body mass index (from patients treated with rivaroxaban and warfarin in the rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin k antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation trial). *Am J Cardiol* 2017;119:1989-1996.
212. Upreti VV, *et al.* Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:908-916.
213. Hohnloser SH, *et al.* Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and extremes in body weight. *Circulation* 2019;139:2292-2300.
214. Sandhu RK, *et al.* The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation) trial. *Eur Heart J* 2016;37:2869-2878.
215. Boriani G, *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation at the extremes of body weight: an analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Thromb Haemost* 2021;121:140-149.
216. Boriani G, *et al.* Relationship between body mass index and outcomes in patients with atrial fibrillation treated with edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J* 2019;40:1541-1550.
217. Wiggins BS, *et al.* Select drug-drug interactions with direct oral anticoagulants: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1341-1350.
218. Mikkaichi T, *et al.* Edoxaban transport via P-glycoprotein is a key factor for the drug's disposition. *Drug Metab Dispos* 2014;42:520-528.
219. Galgani A, *et al.* Pharmacokinetic Interactions of Clinical Interest Between Direct Oral Anticoagulants and Antiepileptic Drugs. *Front Neurol* 2018;9:1067.
220. Gnoth MJ, *et al.* In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338:372-380.
221. Wang L, *et al.* In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos* 2010;38:448-458.
222. Sennesael AL, *et al.* The impact of strong inducers on direct oral anticoagulant levels. *Am J Med* 2021;134:1295-1299.
223. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol* 2010;8: 254-267.
224. Grymonprez M, *et al.* Impact of P-glycoprotein and CYP3A4-interacting drugs on clinical outcomes in patients with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a nationwide cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023; 9:722-730.
225. Stöllberger C, Finsterer J. Interactions between non-vitamin K oral anticoagulants

- and antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2016; 126:98-101.
226. Gronich N, Stein N, Muszkat M. Association between use of pharmacokinetic-interacting drugs and effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants: nested case-control study. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:1526-1536.
227. Candeloro M, *et al.* Carbamazepine, phenytoin, and oral anticoagulants: Drug-drug interaction and clinical events in a retrospective cohort. *Res Pract Thromb Haemost* 2022;6:e12650.
228. Wang CL, *et al.* Assessing major bleeding risk in atrial fibrillation patients concurrently taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and antiepileptic drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020;6: 147-154.
229. Moerman L, *et al.* Antiepileptic drugs modulate P-glycoproteins in the brain: a mice study with (11)C-desmethylloperamide. *Epilepsy Res* 2011;94:18-25.
230. Paciullo F, Costa C, Gresele P. Rivaroxaban plasma levels and levetiracetam: a case report. *Ann Intern Med* 2020;173:71-72.
231. Stockis A, Watanabe S, Scheen AJ. Effect of brivaracetam on CYP3A activity, measured by oral midazolam. *J Clin Pharmacol* 2015; 55:543-548.
232. Moseley BD, *et al.* A review of the drug-drug interactions of the antiepileptic drug brivaracetam. *Epilepsy Res* 2020;163:106327.
233. Zhang C, *et al.* Potential role for human P-glycoprotein in the transport of lacosamide. *Epilepsia* 2013;54:1154-1160.
234. Cawello W. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of lacosamide. *Clin Pharmacokinet* 2015;54:901-914.
235. Ranzato F, *et al.* Pilot study on the probability of drug-drug interactions among direct oral anticoagulants (DOACs) and antiseizure medications (ASMs): a clinical perspective. *Neurol Sci* 2024;45:277-288.
236. Chang SH, *et al.* Association between use of non-vitamin K oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation. *Jama* 2017;318:1250-1259.
237. Cheong EJ, *et al.* Application of static modeling --in the prediction of in vivo drug-drug interactions between rivaroxaban and antiarrhythmic agents based on in vitro inhibition studies. *Drug Metab Dispos* 2017; 45:260-268.
238. Cheong EJY, *et al.* Rivaroxaban with and without amiodarone in renal impairment. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1395-1397.
239. Ray WA, *et al.* Risk for bleeding-related hospitalizations during use of amiodarone with apixaban or rivaroxaban in patients with atrial fibrillation : a retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 2023;176:769-778.
240. Steffel J, *et al.* Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J* 2015;36:2239-2245.
241. Boriani G, *et al.* Safety and efficacy of dronedarone from clinical trials to real-world evidence: implications for its use in atrial fibrillation. *Europace* 2019;21:1764-1775.
242. Wen HN, *et al.* Predicting drug-drug interactions with physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and optimal dosing of apixaban and rivaroxaban with dronedarone co-administration. *Thromb Res* 2022;218:24-34.

243. Leow JWH, Ang XJ, Chan ECY. Development and verification of a physiologically based pharmacokinetic model of dronedarone and its active metabolite N-desbutyldronedarone: Application to prospective simulation of complex drug-drug interaction with rivaroxaban. *Br J Clin Pharmacol* 2023;89: 1873-1890.
244. Frost C, *et al.* Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:476-487.
245. Kim M, *et al.* Effects of verapamil and diltiazem on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban. *Pharmaceutics* 2019;11.
246. Greenblatt DJ, *et al.* Impaired rivaroxaban clearance in mild renal insufficiency with verapamil coadministration: potential implications for bleeding risk and dose selection. *J Clin Pharmacol* 2018;58:533-540.
247. Mendell J, *et al.* Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013; 13:331-342.
248. NA C. Adherence to long-term therapies evidence for action. *Ann Saudi Med* 2004;24: 221-222.
249. Cramer JA, *et al.* Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11:44-47.
250. Ozaki AF, *et al.* Real-world adherence and persistence to direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020;13:e005969.
251. Romagnoli A, *et al.* Adherence, persistence and switching rates of apixaban, dabigatran and rivaroxaban in non-valvular atrial fibrillation: a multicentre real-life analysis at 3 years. *Eur J Hosp Pharm* 2024;31:156-161.
252. Chan YH, *et al.* Thromboembolic, bleeding, and mortality risks of rivaroxaban and dabigatran in Asians with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1389-1401.
253. Lin SY, *et al.* Real-world rivaroxaban and apixaban levels in Asian patients with atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther* 2020;107: 278-286.
254. Lin SY, *et al.* Factors associated with edoxaban concentration among patients with atrial fibrillation. *Front Pharmacol* 2021;12: 736826.
255. Lin SY, *et al.* Association between apixaban concentration and clinical outcomes in Asians with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2022;15:e010693.
256. Coleman CI, *et al.* Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* 2012;28:669-680.
257. Patti G, *et al.* Anticoagulant treatment adherence and persistence in German patients with atrial fibrillation. *Cardiol Ther* 2023;12: 371-391.
258. Ruigómez A, *et al.* Discontinuation of non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: a population-based cohort study using primary care data from The Health Improvement Network in the UK. *BMJ Open* 2019;9: e031342.
259. Jimmy B, Jose J. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman*



- Med J* 2011;26:155-159.
260. Panos NG, *et al.* Factor Xa inhibitor-related intracranial hemorrhage: results from a multicenter, observational cohort receiving prothrombin complex concentrates. *Circulation* 2020;141:1681-1689.
261. Majeed A, *et al.* Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017;130:1706-1712.
262. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012; 120:2954-2962.
263. Douketis JD, *et al.* Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med* 2019;179:1469-1478.
264. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:265-270.
265. Calkins H, *et al.* 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017;14: e275-e444.
266. Kirchhof P, *et al.* Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J* 2018;39:2942-2955.
267. Calkins H, *et al.* Uninterrupted dabigatran versus warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;376:1627-1636.
268. Hohnloser SH, *et al.* Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J* 2019;40:3013-3021.
269. Cappato R, *et al.* Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:1805-1811.
270. Gogarten W, *et al.* Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:999-1015.
271. Dodd KC, *et al.* Periprocedural antithrombotic management for lumbar puncture: Association of British Neurologists clinical guideline. *Pract Neurol* 2018;18:436-446.
272. Horlocker TT, *et al.* Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:263-309.
273. Domingues R, *et al.* Lumbar puncture in patients using anticoagulants and antiplatelet agents. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74:679-686.
274. Braemswig TB, Eschenfelder CC, Nolte CH. Emergency LP in a patient receiving dabigatran after antagonization with idarucizumab. *Am J Emerg Med* 2017;35:662.e663-662.e664.
275. Hart RG, *et al.* Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *The Lancet Neurology* 2014;13:429-438.
276. Hart RG, *et al.* Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke* 2017;48:867-872.
277. Ntaios G. Embolic stroke of undetermined source: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology* 2020;75:333-340.
278. Hart RG, *et al.* Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *New England Journal of Medicine* 2018;378:2191-2201.

279. Diener H-C, *et al.* Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *New England Journal of Medicine* 2019;380:1906-1917.
280. Kamel H, *et al.* The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *International Journal of Stroke* 2019;14:207-214.
281. Poli S, *et al.* Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS) randomized trial—update of patient characteristics and study timeline after interim analysis. *European Heart Journal* 2021;42:ehab724. 2070.
282. Geisler T, *et al.* Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): rationale and study design. SAGE Publications Sage UK: London, England; 2017.
283. Poli S, *et al.* The ATTICUS randomized controlled trial-subgroup analyses. *Stroke* 2023;54:A31-A31.
284. Kreimer F, Mügge A, Gotzmann M. How should I treat patients with subclinical atrial fibrillation and atrial high-rate episodes? Current evidence and clinical importance. *Clin Res Cardiol* 2022;111:994-1009.
285. Mahajan R, *et al.* Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018; 39:1407-1415.
286. Van Gelder IC, *et al.* Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J* 2017;38:1339-1344.
287. Kaplan RM, *et al.* Stroke Risk as a Function of Atrial Fibrillation Duration and CHA(2) DS(2)-VASc Score. *Circulation* 2019;140: 1639-1646.
288. Becher N, *et al.* Anticoagulation with edoxaban in patients with long atrial high-rate episodes  $\geq 24$  h. *Eur Heart J* 2024;45:837-849.
289. Healey JS, *et al.* Apixaban for stroke prevention in subclinical atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2024;390:107-117.
290. Wolf PA, *et al.* Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28: 973-977.
291. Martinez C, *et al.* Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC. A cohort study. *Thromb Haemost* 2016;115:31-39.
292. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755-759.
293. Johnson WD, *et al.* The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17:718-722.
294. Whitlock RP, *et al.* Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke. *N Engl J Med* 2021;384:2081-2091.
295. Reddy VY, *et al.* Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *Jama* 2014;312:1988-1998.
296. Holmes DR, Jr., *et al.* Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1-12.
297. Lakkireddy D, *et al.* Amplatzer Amulet left

- atrial appendage occluder versus Watchman device for stroke prophylaxis (Amulet IDE): a randomized, controlled trial. *Circulation* 2021;144:1543-1552.
298. Hanif H, *et al.* Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2018;59:128-139.
299. Sahay S, *et al.* Efficacy and safety of left atrial appendage closure versus medical treatment in atrial fibrillation: a network meta-analysis from randomised trials. *Heart* 2017;103:139-147.
300. Reddy VY, *et al.* 5-year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2964-2975.
301. Polymeris AA, *et al.* Aetiology, secondary prevention strategies and outcomes of ischaemic stroke despite oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93:588-598.
302. Chiang CE, *et al.* Stroke prevention in atrial fibrillation: a scientific statement of JACC: Asia (Part 2). *JACC Asia* 2022;2:519-537.
303. Saw J, *et al.* SCAI/HRS expert consensus statement on transcatheter left atrial appendage closure. *Heart Rhythm* 2023;20:e1-e16.
304. Freeman JV, *et al.* The NCDR left atrial appendage occlusion registry. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1503-1518.
305. Fauchier L, *et al.* Device-related thrombosis after percutaneous left atrial appendage occlusion for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1528-1536.
306. Dukkipati SR, *et al.* Device-related thrombus after left atrial appendage closure: incidence, predictors, and outcomes. *Circulation* 2018;138:874-885.
307. Kirchhof P, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893-2962.
308. Chen M, *et al.* Double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial to evaluate the effect of ASPIRIN discontinuation after left atrial appendage occlusion in atrial fibrillation: protocol of the ASPIRIN LAO trial. *BMJ Open* 2021;11:e044695.
309. Chao TF, *et al.* 2021 Focused update of the 2017 consensus guidelines of the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) on stroke prevention in atrial fibrillation. *J Arrhythm* 2021;37:1389-1426.
310. Andrade JG, *et al.* The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2020;36:1847-1948.
311. Brieger D, *et al.* National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation 2018. *Heart Lung Circ* 2018;27:1209-1266.

# 2024 Update of the 2019 Taiwan Stroke Society Guideline on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation

Ya-Ju Lin<sup>1</sup>, Pai-Ching Tsui<sup>1</sup>, Hsin-Hsi Tsai<sup>2</sup>, Chih-Ping Chung<sup>3</sup>, Bo-An Chen<sup>4</sup>,  
Shu-Fan Kuo<sup>1</sup>, Chun-Min Wang<sup>5</sup>, Hsiu-Chuan Wu<sup>6</sup>, Pi-Shan Sung<sup>5</sup>, Huey-Juan Lin<sup>7</sup>,  
Li-Kai Tsai<sup>2, 8</sup>, Li-Ming Lien<sup>9</sup>, Jiann-Shing Jeng<sup>2</sup>, Helen L. Po<sup>1</sup>, and  
Taiwan Stroke Society Guideline Consensus Group

<sup>1</sup>Stroke Center and Department of Neurology, MacKay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.

<sup>2</sup>Stroke Center and Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

<sup>3</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan.

<sup>4</sup>Department of Neurology, Taipei City Hospital, Ren-Ai Branch, Taipei, Taiwan.

<sup>5</sup>Stroke Center and Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan.

<sup>6</sup>Stroke Center and Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou Medical Center, Taoyuan, Taiwan.

<sup>7</sup>Department of Neurology, Chi Mei Hospital, Tainan, Taiwan.

<sup>8</sup>Department of Neurology, National Taiwan University Hospital Hsinchu Branch, Hsinchu, Taiwan.

<sup>9</sup>Department of Neurology, Shin Kong Wu Ho Su Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.

## ABSTRACT

The incidence and prevalence of atrial fibrillation (AF) are increasing in Taiwan and globally. It is the most common sustained cardiac arrhythmia. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) have become the anticoagulants of choice for preventing stroke in patients with AF. However, there are still many unanswered questions about how to optimally use these drugs in specific clinical situations. Recommendations from the 2012, 2016, and 2019 Taiwan Stroke Society (TSS) guidelines have been updated to provide new evidence to guide clinicians. The TSS Guidelines Consensus Group updated the guideline after a systematic review and in-depth discussion. This guideline is based on the data of the Taiwanese and Asian populations and the recent guidelines of the European Heart Rhythm Association, American Heart Association, American College of Cardiology and Asia Pacific Heart Rhythm Society.

**Keywords:** stroke prevention, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, atrial fibrillation, left atrial appendage occlusion, ESUS.