指 引

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患者中風預防治療指引

林雅如[1]、黃英庭[1]、崔百青[1]、蔡力凱[2]、鍾芷萍[3]、郭書帆[1]、宋碧姍[4]、傅維仁[1,5]、心房纖維顫動預防中風治療指引共識小組

[1]馬偕紀念醫院神經科
[2]台大醫院神經部暨腦中風中心
[3]台北榮民總醫院神經醫學中心神經內科
[4]成大醫院神經部
[5]馬偕紀念醫院腦中風中心

前　言

心房纖維顫動(atrial fibrillation, AF)是導致缺血中風最重要的危險因子之一，也是目前為止，能夠有效以口服抗凝血劑藥物作為初級預防(primary prevention)的臨床狀況。詳細的相關治療指引已於2012年發佈，並於2016年更新。有鑑於四種非維他命K拮抗劑口服抗凝血劑(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs)上市以來，陸續有相當多新的醫學實證資料發表，故有本次更新。主要更新原2016指引第四章節：AF患者抗血栓治療之證據與建議，與第五章VKA (warfarin)與NOACs的比較與轉換部分做補充與改寫，主題包含以下數點：(1) 明確定義瓣膜性與非瓣膜性心房纖維顫動，並依照患者高低風險層級(high /low risk burden)的評估給予抗凝血藥物建議；(2) 四種NOACs: dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban適宜劑量的選擇與建議；(3) AF患者如何預防再中風(secondary stroke prevention)：包含急性缺血性中風時的處置、何時適合開始使用或用回口服抗凝血劑，以及若是腦出血後，再用口服抗凝血劑的時機；(4) AF患者使用抗凝血劑導致嚴重出血的風險及處置；(5) AF患者特定臨床狀況的處置：包含年長者、懷孕、惡性腫瘤、合併肝臟疾病、腎臟疾病及動脈粥狀硬化/顱血管狹窄等；(6) 使用NOACs的注意事項(含藥物交互作用、進行侵入性檢查或手術的停藥與再用藥時機之建議等)、傳統口服抗凝血劑與NOACs之間的轉換，及用量錯誤的處理；(7) 不明原因中風及對中風患者AF的偵測等。

本次指引實證引用，根據AHA/ACC/HRS依建議之強度分為Class I、IIa、IIb、III及依證據品質分為Level of Evidence (LOE) A、B-R、B-NR、C-LD、C-EO。

1. 瓣膜性與非瓣膜性AF患者高低風險層級評估的抗凝血藥物建議

1.1 瓣膜性與非瓣膜性AF疑義之釐清

以往關於AF容易造成腦血管梗塞及其他全身栓塞事件，建議使用口服抗凝血劑來預防的相關研究，皆註明為非瓣膜性心房纖維顫動(non-valvular AF, NVAF)。這個名詞似乎指是不能有任何心臟瓣膜相關問題，但實際

通訊作者：傅維仁, 馬偕紀念醫院腦中風中心
E-mail: hlp.4129@mmh.org.tw
DOI: 10.6318/FJS.202009_2(3).0001

臨床狀況並非如此，反易造成誤解。2016年歐洲心臟學會之AF治療指引(ESC guideline for the management of AF patients)中，即不再使用“non-valvular AF”這個名詞。在各個第三期NOACs臨床試驗的受試者，仍有近20%患者合併有各式瓣膜性心臟病或是曾做過瓣膜成型術或換過生物瓣膜，在這些患者的次分析顯示NOACs仍保有相當的效果與安全性，所以反而是令人混淆的名稱。而後2018 EHRA、2019 AHA/ACC/HRS更新的AF治療指引，都不再使用non-valvular AF[1-5]。現今瓣膜性心房纖維顫動(valvular AF)專指中度至重度二尖瓣狹窄(moderate to severe mitral stenosis，很可能需進行瓣膜手術)及機械瓣膜(mechanical valve)置換者[1-3]。這些患者建議需長期使用warfarin並保持適當的INR以有效預防血管栓塞。而對其中機械瓣膜置換患者(不含生物瓣膜或瓣膜成形術)特別強調建議使用VKA (warfarin)而非NOACs才能確保有效預防腦梗塞的發生，根據RE-ALIGN trial (Randomized, Phase II Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Oral Dabigatran Etexilate in Patients After Heart Valve Replacement)的結果顯示，在主動脈瓣或是二尖瓣機械瓣膜置換患者中使用dabigatran，再中風及出血風險明顯高於warfarin組。而rivaroxaban、apixaban以及edoxaban尚無相關的研究證據[1]。以下關於NOACs的建議皆排除中重度二尖瓣狹窄及機械瓣膜置換患者。

1.2 AF患者風險層級的評估

AF患者風險層級的評估方式，一直有很多相關的研究與爭議，除了AF本身導致的左心房擴大與血流速率改變產生的栓子外，更多是AF患者常合併有多重共病(如高血壓、糖尿病、冠心病、心衰竭等)，使得中風風險大為增加[6]。各風險因子的影響程度不一，在2012/2016年的台灣腦中風學會指引中已做過討論。誠如之前所討論的，2010年提出的CHA_2DS_2VASc score (0-9)比$CHADS_2$ score (0-6)，除了較佳的栓塞事件預測之外，更能區分出真正的低風險患者(CHA_2DS_2VASc score 0分的風險為0.78%/人-年，對比$CHADS_2$ score 0分的風險為1.67%/人-年)[6]。自2016年各國的治療指引，包括ESC、Canadian guideline、2018 ACCP、NHFA CSANZ等，皆建議使用CHA_2DS_2VASc score作為基本的評估工具[1-5, 7]。其中傳統以1分為中度風險的概念，在使用CHA_2DS_2-VASc score時需要將性別因子特別提出討論。在最近的研究中發現，雖然女性AF患者有較高的中風比率，但其實這風險是隨著年紀增加(尤其是≥75歲者)或是因為合併兩種以上的風險因子而增加的[1, 6]。當女性AF患者沒有其他相關風險因子存在時(女性CHA_2DS_2VASc score 1分)，其中風風險與男性(男性CHA_2DS_2VASc score 0分)是一樣的。可見女性只能算是AF患者中風風險的加強因子(risk modifier)且是與年紀相關的(age-dependent)而非獨立的危險因子[2, 3, 6]。所以在歐美治療指引中，關於評估中風/全身性栓塞事件，若男性CHA_2DS_2VASc score≥2分，女性≥3分，視為高風險；男性 CHA_2DS_2VASc score 1分，女性2分視為中度風險[1-3, 5]。但是根據台灣健保資料庫的研究[8, 9]，CHA_2DS_2VASc score 0-4的台灣AF患者發生中風的比例明顯高於瑞典的發生率，甚至是CHA_2DS_2VASc score 0分的年中風率亦可高達1.1% (CHA_2DS_2VASc score 1者約2.7%)，對於國人AF中風預防藥物的選擇需要更積極慎重的考慮。

NOACs相關臨床試驗資料顯示，亞洲AF族群比非亞洲族群有更高比例的中風/栓塞事件的風險，且使用warfarin出血事件明顯較多[9]。而實際用於台灣/亞洲地區的健保資料庫資料顯示[9-11]，不管是在缺血性中風的預防、重大出血的發生，或是顱內出血的比例，NOACs都明顯優於warfarin。

以下是針對AF患者評估其中風與出血風險後，對於抗凝血藥物選擇的綜合建議[1-4]：

(1) 對於CHA_2DS_2VASc score男性≥2分或是女性≥3分的AF患者，建議使用口服抗凝血劑

包括：warfarin、dabigatran、rivaroxaban、apixaban、edoxaban (Class I, Level of Evidence A)。

(2) 除了是中至重度二尖瓣狹窄或機械瓣膜置換之AF患者外，其他AF患者建議優先使用NOACs (dabigatran、rivaroxaban、apixaban、edoxaban) (Class I, Level of Evidence A)。

(3) 建議使用CHA_2DS_2VASc score作為AF中風風險評估的指標(Class I, Level of Evidence B)。

(4) 機械瓣膜置換的患者建議使用warfarin (Class I, Level of Evidence B)。

(5) 不論患者是何種形式的AF (paroxysmal、persistent、permanent)抗凝血劑的選擇是依其中風栓塞風險而定 (Class I, Level of Evidence B)。

(6) 在使用NOACs前應先評估患者的肝腎功能，之後建議至少每年檢驗肝腎功能一次(Class I, Level of Evidence B-NR)。

(7) 在選擇使用口服抗凝血劑時，應依患者個別狀況評估說明其中風與出血風險，尊重其自主意願，並與病人/家屬共同決定治療的方向(shared decision making) (Class I, Level of Evidence C)。

(8) 心房撲動(atrial flutter)患者，建議比照AF患者風險評估，使用口服抗凝血劑(Class I, Level of Evidence C)。

(9) 定期重新評估AF患者中風與出血風險，以重新檢視口服抗凝血劑之必要與選擇(Class I, Level of Evidence C)。

(10) 對於CHA_2DS_2VASc score男性1分或女性2分之AF患者，使用口服抗凝血劑預防中風栓塞事件是合理的選擇(Class IIb, Level of Evidence C-LD)。

(11) 除非是中至重度二尖瓣狹窄或機械瓣膜置換外的AF患者，若CHA_2DS_2VASc score男性0分或是女性1分，可選擇不使用口服抗凝血劑(Class IIa)。

2. 四種NOACs適宜劑量的選擇與建議

2.1 NOACs作用機轉與藥物代謝(參見表1)

2.2 與warfarin相比各NOACs的效果與安全性在各臨床試驗的統計資料(參見表2)

2.3 NOACs須減量使用的情況(參見表3)

表1　NOACs作用機轉與藥物代謝

藥物特性	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
藥理作用標的	第二因子	第十因子	第十因子	第十因子
前驅藥物	是	否	否	No否
服用方式	一天兩次	一天一次	一天兩次	一天一次
生體可用率	6%	80%	60%	62%
半衰期	12-17 小時	5-13小時	9-14小時	10-14小時
腎臟廓清率	80%	~33%	~27%	~50%
血中最高濃度	3小時	2-4小時	3-4小時	1-2小時
藥物交互作用	P-gp inhibitors	Strong inhibitors of CYP3A4 and p-gp	Strong inhibitors of CYP3A4 and p-gp	P-gp inhibitors
隨餐服用吸收率	沒有影響	增加39%	沒有影響	增加6-22%
隨餐服用之建議	不建議	必須隨餐服用	不建議	不建議

CYP3A4, intestinal cytochrome P450 3A4; P-gp, P-glycoprotein.

表2　與warfarin相比各NOACs的效果與安全性在各臨床試驗的統計資料

NOAC	Warfarin	Dabigatran 150 mg	Dabigatran 110 mg	Warfarin	Rivaroxaban	Warfarin	Apixaban	Warfarin	Edoxaban 60 mg	Edoxaban 30 mg
	事件年發生率 %/year	事件年發生率 %/year	事件年發生率 %/year	事件年發生率 %/year	事件年發生率 %/year	事件年發生率 %/year	事件年發生率 %/year	事件年發生率 %/year	事件年發生率 %/year	事件年發生率 %/year
中風與全身性栓塞事件	1.72	1.12	1.54	2.40	2.10	1.60	1.27	1.80	1.57	2.04
缺血性中風	1.22	0.93	1.34	1.42	1.34	1.05	0.97	1.25	1.25	1.77
出血性中風	0.38	0.10	0.12	0.44	0.26	0.47	0.24	0.47	0.26	0.16
心肌梗塞	0.64	0.81	0.82	1.12	0.91	0.61	0.53	0.75	0.70	0.89
重大出血事件	3.61	3.40	2.92	3.45	3.60	3.09	2.13	3.43	2.75	1.61
腦出血	0.77	0.32	0.23	0.74	0.49	0.80	0.33	0.85	0.39	0.26
腸胃道出血	1.09	1.60	1.13	1.24	2.00	0.86	0.76	1.23	1.51	0.82

表3　NOACs須減量使用的情況

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
CrCl 30-49 mL/min	110 mg 一天兩次	15 (20) mg 一天一次	5 mg一天兩次 2.5 mg一天兩次 若以下任兩個條件存在: 年齡≥ 80歲 體重≤ 60 kg Creatinine ≥ 1.5mg/dL	30 mg 一天一次
CrCl 15-30 mL/min	不可使用	10 mg 一天一次	2.5 mg 一天兩次	30 mg 一天一次
CrCl < 15 mL/min	不可使用	不可使用	不可使用	不可使用
腸胃道出血	110 mg 一天兩次		5 mg一天兩次 2.5 mg一天兩次 若以下任兩個條件存在: 年齡≥ 80歲 體重≤ 60 kg Creatinine ≥ 1.5 mg/dL	60 mg一天一次 若以下任一條件存在, 劑量需減半: 體重≤ 60 kg CrCl: 15-50 ml/min 同時使用P-gp inhibitor
年齡 >75	110 mg 一天兩次	15 (20) mg 一天一次	5 mg一天兩次 2.5 mg一天兩次 若以下任兩個條件存在: 年齡≥ 80歲 體重≤ 60 kg Creatinine ≥ 1.5 mg/dL	60 mg一天一次 若以下任一條件存在, 劑量需減半: 體重≤ 60 kg CrCl: 15-50 ml/min 同時使用P-gp inhibitor

3. AF患者急性缺血性腦中風之處置

AF患者發生急性心因性中風之後的2週內，容易因為血栓栓塞而再度中風，早期的觀察性研究報告顯示，發生機率約10-20%[12]，雖然近期的研究發現，急性期再發率已明顯降低至3.9%[13]，但仍較其他非心因性中風的再發率高。而且因為心因性中風容易合併梗塞後出血(hemorrhagic transformation)的併發症[14]，再加上研究指出早期使用抗凝血劑，可能與症狀性腦出血或是梗塞後出血相關[15, 16]。故一般而言，抗凝血劑在AF患者急性中風治療上的角色，仍存在許多爭議。目前並沒有隨機臨床研究資料建議AF患者發生急性缺血性中風之後，何時是開始使用口服抗凝血劑的適當時機，問題的關鍵在於血栓栓塞的復發與可能出血的風險和利益評估不明。美國AHA/ASA guidelines建議在缺血中風發生後的4-14天開始服用口服抗凝血劑，但針對梗塞後出血的患者，可考慮延後口服抗凝血劑的使用[17]。歐洲ESC guidelines的專家意見則根據中風程度與相關風險來決定服用口服抗凝血劑的時間[5]。

3.1 抗凝血劑在急性缺血性中風的治療證據

一些隨機臨床試驗資料[13, 18, 19]結果，並不支持在AF缺血性中風的急性期使用抗凝血藥物。International Stroke Trial[18]評估將近2萬名，48小時內發生缺血性中風的患者，分成使用肝素、aspirin、兩者皆使用或兩者皆不使用共四組。其中的18,451名患者有相關的心臟節律資料，當中共有3,169名患者[13] (約佔17%)有AF，分析這些具有AF的急性缺血性中風患者，使用肝素與否，似乎對於兩週後的死亡或中風復發的影

響並無差別(11.7%比12.0%)。另外，肝素的使用的確可以降低新的缺血性中風發生(2.3%比4.9%)，但是同時也增加了出血性中風的發生(2.8%比0.4%)。

2000年的HAEST研究[19]，納入449名有AF的急性缺血性中風患者，在中風後30小時內，比較使用低分子量肝素dalteparin或aspirin的治療效果，結果發現兩者在14天內缺血性中風復發的機率相似(8.5%比7.5%)，在症狀性腦出血的機率也相似(2.7%比1.8%)，兩組患者在3個月後的死亡率，與生活依賴程度也沒有明顯差異(66%比65%)。

2007年的一篇系統性回顧與統合分析的研究(包含7個隨機臨床試驗)指出，若是在缺血性中風後的48小時內使用未分化肝素(UFH)、低分子量肝素(LMWH)或類肝素(heparinoids)，和aspirin或安慰劑做比較，結果發現早期使用抗凝血劑不能減少缺血性中風的復發率，但會增加腦出血的風險，而且死亡率或致殘率並沒有減少[20]。相對來說，其他小型研究顯示，早期使用VKA (在中風後第七天達到治療效果)，有較低的缺血性中風復發率，能減少死亡率和致殘率，而且沒有增加腦出血的發生[21-24]。其他觀察性的研究指出，使用LMWH來銜接(bridging)口服抗凝血劑的方式，會有較高的出血風險[25-28]。

數篇觀察性的研究顯示，缺血性中風後的14天內使用NOAC可能是安全的[21, 25, 29, 30]。日本的SAMURAI-NVAF研究指出，在中風後平均4天的時間加上NOAC，能改善結果且無早期腦出血[31, 32]。另一個觀察性的研究RAF-NOAC包含1,127名急性缺血性中風的AF患者，顯示在缺血性中風2天內開始服用NOAC的患者，其中風復發及腦出血的綜合機率為12.4%；在3至14天內開始服用NOAC的患者，其綜合機率為2.1%；在14天後開始服用NOAC的患者，其綜合機率為9.1%[33]。目前並無大型隨機的NOAC研究有納入缺血性中風後7-14天內的患者，但有一個小型的隨機試驗Triple AXEL收了195位的AF患者，在輕微急性缺血性中風的五天內，隨機分配使用rivaroxaban或warfarin，結果發現使用rivaroxaban或warfarin的患者，其中風復發和腦出血的機率都相似，但是使用rivaroxaban的患者的住院天數較短[34]。

2018年歐洲EHRA guidelines[2]對於急性缺血中風或TIA後，使用口服抗凝血劑時機的建議大致與2016年ESC guidelines相同，但使用時機更為彈性：TIA發生1天以後，考慮使用口服抗凝血劑；輕微中風發生3天以後，考慮使用口服抗凝血劑；中度中風發生6-8天以後，排除梗塞後出血，考慮使用口服抗凝血劑；嚴重中風發生12-14天以後，排除梗塞後出血，考慮使用口服抗凝血劑(圖1)。除此之外，應考量其他相關臨床風險來決定是否提早或延後使用口服抗凝血劑。

以上建議皆為專家共識意見，目前有數個大型隨機對照臨床試驗進行中，探討AF導致急性缺血性中風的患者，早期或晚期使用NOAC的結果與預後，分別如下：ELAN (NCT03148457；瑞士)，OPTIMAS (EudraCT, 2018-003859-38；英國)，TIMING (NCT02961348；瑞典)，以及START (NCT03021928；美國)。成果預計於2021年後陸續發表。

3.2 新診斷或未使用口服抗凝血劑的AF患者發生急性缺血性中風之處置

美國AHA/ASA guidelines[17]建議AF或心房撲動患者，發生中風之後，若腦部電腦斷層無出血且無其他禁忌症，在4.5小時內，可考慮靜脈注射血栓溶解劑rt-PA並至少在24小時之內不可服用任何抗血栓藥物。若沒有注射rt-PA，可考慮使用抗血小板藥物治療，並且依患者中風程度及相關風險在中風後4-14天改用口服抗凝血劑作次級預防，但是針對梗塞後出血的患者，可能考慮延後口服抗凝血劑的使用。

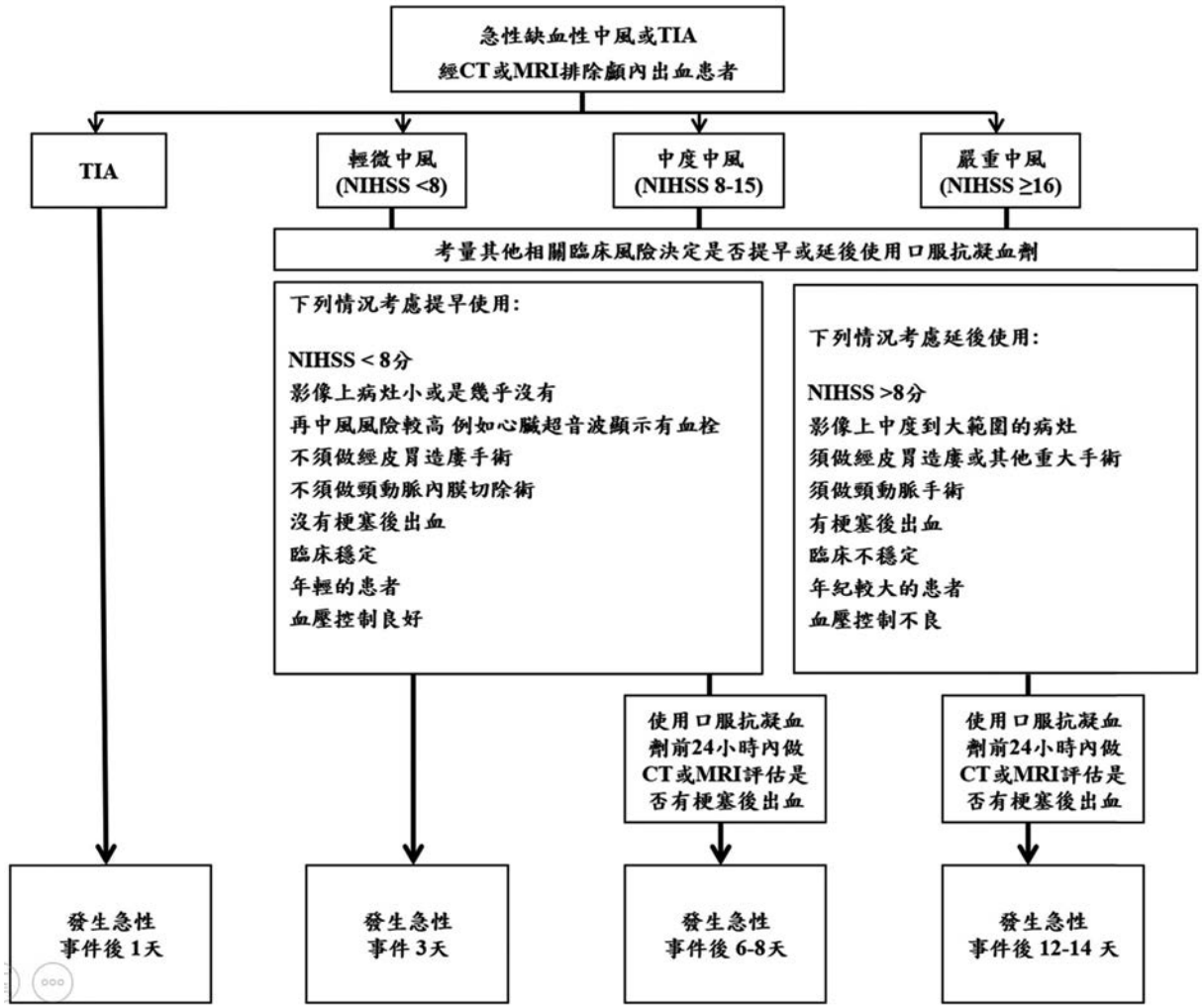


圖1　綜合2016及2018年歐洲心臟學會指引對於急性缺血中風/短暫腦缺血後使用口服抗凝血劑的時機流程圖

3.3 使用口服抗凝血劑的AF患者發生急性缺血性中風之處置

根據之前的研究顯示，使用口服抗凝血劑的AF患者，缺血性中風的發生率仍然有每年1-2%。當治療使用口服抗凝血劑卻中風的AF患者時，醫師必須要評估患者服藥順從性，以及藥物種類劑量的選擇是否合理[35]。除此之外，應該要評估其他可能的中風原因。

3.3.1 使用靜脈血栓溶解劑rt-PA之注意事項

根據2018年美國AHA guidelines建議，服用warfarin的患者，在缺血性中風症狀發生3小時內，若是INR ≤ 1.7或PT值低於15秒時，可進行靜脈血栓溶解劑rt-PA治療，若是INR > 1.7則不可使用。

使用NOAC的患者，發生急性缺血性中風是否可使用靜脈血栓溶解劑rt-PA，目前尚未被確認但可能是有害的[17]。根據2018 EHRA guidelines，靜脈血栓溶解劑不可使用於前次服用NOAC時間小於24小時的患者身上，這是因為NOAC的血中濃度半衰期，而半衰期在腎功能不佳的患者、老年人、和其他情況甚至更為延長[2]。2018美國AHA/ASA guidelines建議，使用NOAC的患者不應接受靜脈血栓溶解劑治療，除非患者於過去48小時內並未服用NOAC且有正常腎功能，或是血液檢查顯示正常的相

關凝血指標(如PT INR/aPTT/platelet count/ecarin clotting time/thrombin time/ factor Xa activity等)[17]。

然而使用常規的PT或aPTT來評估NOAC的藥效，偽陰性的機會非常高，只有thrombin time (TT)對dabigatran很敏感，即使很低濃度的dabigatran也會使TT延長，所以正常的TT可以排除dabigatran的藥效存在[2]，但TT檢查大多無法迅速得到結果。

Dabigatran目前已有專屬的反轉劑idarucizumab。根據德國和紐西蘭的病例報告顯示，使用dabigatran的急性缺血性中風患者，在接受idarucizumab且評估凝血功能之後，施打靜脈血栓溶解劑似乎是可實行且安全的[36, 37]。而台灣的病例報告顯示，10位使用dabigatran的急性缺血性中風患者，在接受idarucizumab後進行血栓溶解劑治療，有3位患者出現腦出血(2位無症狀，1位有症狀性腦出血)[38]。因此專家建議，使用dabigatran的急性缺血性中風患者，可考慮在接受idarucizumab後再施打靜脈血栓溶解劑治療[39]。

根據病例系列報告指出，在血中NOAC藥物濃度較低的患者，施打靜脈血栓溶解劑可能是安全的[40, 41]。在某些服用NOAC的急性缺血性中風患者，當有可靠的NOAC檢測方法又不耽誤時間，並且血中藥物的濃度< 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)，可以考慮施打靜脈血栓溶解劑治療[42]。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。儘管如此，可靠敏感又快速的NOAC血中藥物濃度檢測方法在台灣尚未廣泛使用。若是NOAC的使用狀況無法確認(例如失語症的患者，無法確認前次服用NOAC的時間，還有缺乏快速又可靠的NOAC檢測方法)，則不建議施打靜脈血栓溶解劑。

3.3.2 動脈內血栓移除(endovascular thrombectomy EVT)

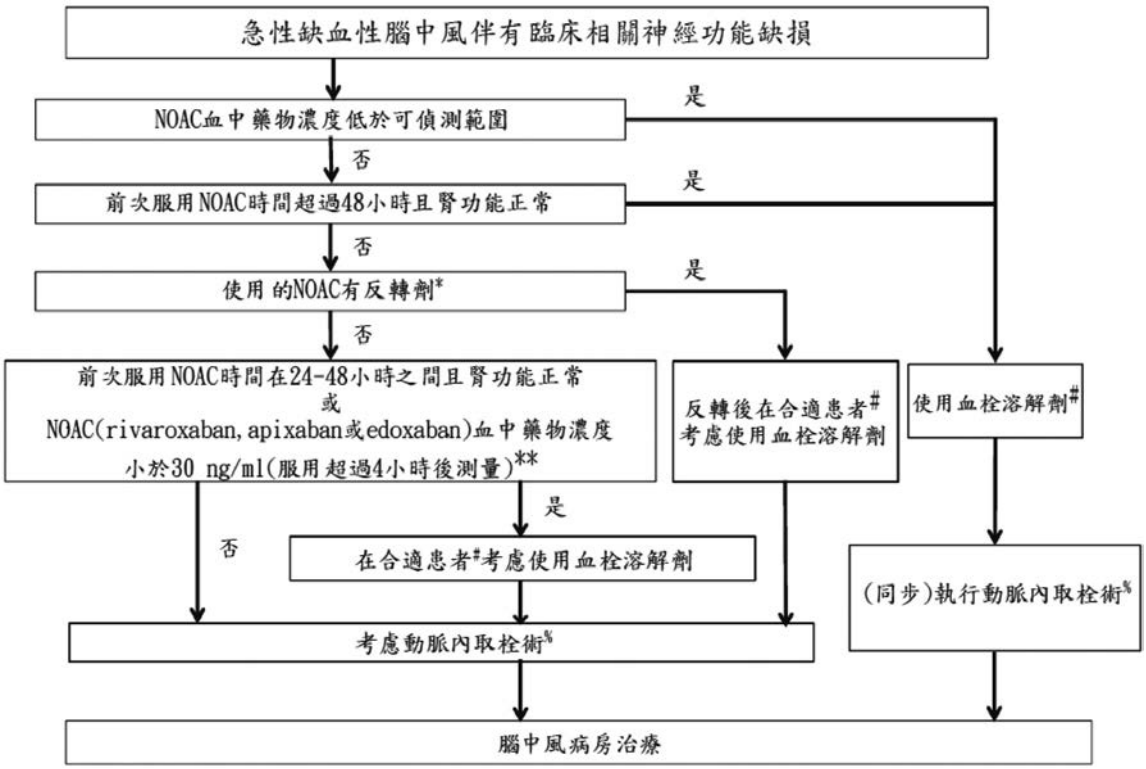
急性缺血中風發作6小時內，在經過篩選且沒有服用抗凝血劑的患者，若是有內頸動脈阻塞或是中大腦動脈近端阻塞，動脈內血栓移除已被證實是有效[43]。兩個多中心隨機對照試驗證實，急性缺血中風發作後6-16與6-24小時內，選擇特定臨床條件及腦部影像條件的前循環中風患者，動脈內血栓移除仍有助於患者的神經功能恢復[44, 45]。

目前歐洲腦中風組織(European Stroke Organization)建議，對於無法施打靜脈血栓溶解劑的患者，動脈內血栓移除是首選的治療方式，而美國AHA目前對於這類患者沒有特別的建議[17, 46]。雖然這些動脈內血栓移除的研究，有些是排除服用抗凝血劑的患者，有些只包含少數服用抗凝血劑的患者，但是這少數的研究結果指出，服用抗凝血劑的患者，施行動脈內血栓移除也可能是安全的。在一篇西班牙的前瞻性觀察研究顯示，若患者使用抗凝血劑時接受了動脈內血栓移除，和無使用抗凝血劑的患者相比，症狀性腦出血(16.7%比8.3%，$p = 0.13$)或三個月死亡率(6.7%比19%，$p = 0.08$)皆無顯著差異[47]。因此，若患者因使用抗凝血劑而不適合接受靜脈血栓溶解劑治療，可考慮進行動脈內血栓移除。2018 EHRA guidelines[2] 提出使用NOAC的AF患者發生急性缺血性中風之處置流程表如圖2。

3.4 缺血性中風急性後期的處置

目前並沒有隨機對照的研究證據顯示某種NOAC優於另一種NOAC，或是當患者服用NOAC但又再次中風時要換成別種NOAC。適當的NOAC劑量以及患者本身的條件都需要被仔細評估[4, 48, 49]。關於AF患者在TIA或是急性缺血性中風後，何時要加回NOAC的大規模研究數據是缺乏的。

因此，目前的建議是根據專家共識意見，而且加回NOAC的臨床狀況應該與warfarin類似。在急性缺血性中風後加回NOAC，必須要衡量再次中風與梗塞後出血的風險[5, 33]。建議如



*目前台灣只有dabigatran有反轉劑(idarucizumab)
#當沒有其他禁忌症的情況下才使用血栓溶解劑
%當有特定血管阻塞且符合特定臨床條件時，可考慮動脈內血栓移除
**根據專家共識

圖2　2018年歐洲心律學會指引使用NOAC的AF病人發生急性缺血中風之處置流程圖

同前面提到的2018 EHRA guidelines[2]，根據中風程度及其他相關風險來決定加回NOAC的時間。

建議：

(1) AF患者發生急性缺血性中風時，不建議於中風早期(小於48小時)常規使用肝素及低分子量肝素(Class III No Benefit, Level of Evidence A)。

(2) 對於大部分發生急性缺血性中風的AF患者，於症狀發生後14天內開始使用口服抗凝血劑是合理的(Class IIa, Level of Evidence B-NR)。

(3) AF患者發生急性缺血性中風時，靜脈血栓溶解劑rt-PA使用原則：

A. 服用warfarin的患者，症狀發作3小時內，若INR≤1.7，可考慮施打血栓溶解劑(Class IIb, Level of Evidence B-NR)。

B. 患者若在中風發生前48小時內曾服用NOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban)，則不建議施打血栓溶解劑(Class III, Level of Evidence C-EO)，而此類患者若懷疑有特定大血管阻塞時，可考慮進行動脈內取栓術(Class IIb, Level of Evidence B-NR)。至於服用dabigatran的患者，可考慮使用反轉劑idarucizumab後再施打血栓溶解劑(Class IIb, Level of Evidence C-EO)。

4. AF患者使用抗凝血劑導致嚴重出血的風險及處置

AF的患者多需長期使用口服抗凝血劑以預防未來缺血性中風的發生，雖然warfarin和

NOAC皆有發生嚴重出血事件甚至顱內出血的風險，但由於使用口服抗凝血劑對患者的整體好處明顯大於壞處，因此符合適應症的AF患者皆應考慮長期使用。但若發生嚴重出血性併發症時，正在使用抗凝血劑的患者，會使出血更加難以控制，因此當此類患者發生嚴重出血時之緊急處置及後續治療便相當重要。以下所謂腦內出血，不包含梗塞後出血，AF的病患發生梗塞後出血，雖然目前尚無臨床試驗提供最佳的抗凝血劑使用原則，但多建議先以腦梗塞的嚴重度決定使用抗凝血劑的時機，再另視腦出血的嚴重度給予適度延遲[2]。

4.1 使用抗凝血劑導致嚴重出血之風險

使用warfarin及NOAC發生嚴重出血副作用的風險分別約為每年3.1-3.4%和1.6-3.6%[50-53]，而顱內出血為其中最嚴重的併發症(46-74%為腦內出血)，其發生的風險分別為每年0.7-0.85%和0.23-0.5%，發生顱內出血後一個月內的死亡率分別為35-50%和38-48%[54-57] (表4)，意味著雖然NOAC比warfarin的使用有較低的顱內出血發生率，但一旦發生顱內出血，兩者的預後皆不理想。台灣單一中心研究亦顯示，口服抗凝血劑相關的自發性腦內出血之死亡率和預後在warfarin及NOAC兩組是類似的[58]。然而若能於服用口服抗凝劑而發生顱內出血的患者緊急使用適當的抗凝血劑之反轉劑，其死亡率可大幅由35-48%下降至14-19%[57, 59, 60] (表4)。

使用口服抗凝血劑而發生顱內出血的危險因子包括年紀、高血壓、中風病史、肝腎功能不良、出血病史、合併惡性腫瘤、酗酒、抗凝血劑的藥物劑量、腦實質內的微小出血(microbleeds)、腦白質病變、類澱粉性腦血管病變(amyloid angiopathy)、合併抗血小板藥物使用(如aspirin)等[5, 54, 55]。HAS-BLED score為評估使用口服抗凝血劑之出血風險的指標[61]，是目前歐洲心律學會及美國心臟學會較建議使用的參考指標[2, 62]，分數為0-9分(表5)，HAS-BLED score若≥3分則屬於高出血風險的患者，臨床上可能需較小心地監控出血的發生，而抗血栓藥物的種類和劑量的選擇亦可予以參考。

4.2 使用抗凝血劑導致嚴重出血之緊急處置

使用口服抗凝血劑若發生出血併發症，緊急處置的原則主要取決於出血的嚴重度，並考量口服抗凝血劑的種類及劑量、最近一次服用藥物的時間、腎功能狀態、抽血檢驗結果(如INR、PTT及hemoglobin等)、及患者再發生血栓事件的風險等。若發生危急生命的嚴重出血(如顱內出血)，除一般緊急處置外，多需使用口服抗凝血劑的反轉劑(表6)[2, 5, 63]。然而以上處置需平衡患者原罹患之AF發生後續血栓事件的風險，進行整體考量以作出決策，並和患者及家屬說明和討論。

表4　口服抗凝血劑之出血率及顱內出血死亡率

	Warfarin	Dabigatran (150/110 mg)	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban (60/30 mg)
嚴重出血(%/年)	3.1-3.4	3.1/2.7	3.6	2.1	3.8/1.6
顱內出血(%/年)	0.7-0.85	0.3/0.23	0.5	0.33	0.39/0.26
顱內出血一個月死亡率(%)	35 vs. 19 (FFP vs. PCC)	38 vs. 16* (無vs.使用idarucizumab)	48 (rivaroxaban), 45 (apixaban) vs. 14* (無vs.使用andexanet alpha)		

* 非於臨床試驗中直接比較。FFP, fresh frozen plasma; PCC, prothrombin complex concentrate.

表5　HAS-BLED score評分表

出血危險因子	分數
Hypertension: 未控制的高血壓，SBP>160mmHg。	1
Abnormal renal and liver function (1 point each): 腎功能異常包括慢性洗腎、腎臟移植或肌酐酸>200 mmol/L (約2.26 mg/dL)；肝功能異常包括慢性肝臟疾病或黃疸高於正常值2倍以上或肝指數高於正常值3倍上。	1 or 2
Stroke: 過去有中風病史，尤其注意小間隙梗塞。	1
Bleeding history or predisposition: 過去有出血的病史或具出血傾向。	1
Labile INRs: 不穩定的INR (使用 warfarin 時)，TTR < 60%。	1
Elderly: 年齡 > 65歲。	1
Drugs or alcohol (1 point each) 同時合併使用可能容易導致出血的藥物(如抗血小板或非類固醇消炎藥物等)或過量飲酒。	1 or 2

INR, international normalized ratio; TTR, time in therapeutic range.

表6　口服抗凝血劑相關出血併發症之緊急臨床處置

出血併發的嚴重度	緊急臨床處置
輕度	局部按壓止血 延後下一個抗凝血劑之劑量或暫時停用 考量後續使用抗凝血劑之種類和劑量及需併用的其它藥物
中度	除以上緊急處置，另考慮： 輸液及輸血 (視情況給予紅血球濃縮液、血小板或FFP) 於2小時內曾服用NOAC時可考慮使用口服活性碳50克洗胃 維持足夠的尿量 之前使用warfarin者，可考慮注射vitamin K (1-10 mg, IV) 之前使用dabigatran者，可考慮注射idarucizumab (5 g, IV)或進行洗腎 Tranexamic acid可考慮作為輔助治療 (1 g, IV, 視情況可每6小時使用) 手術止血或內視鏡止血
重度	除以上緊急處置，另可使用相關抗凝血劑之反轉劑 warfarin：考慮注射vitamin K (10 mg, IV) + PCC (25-50 U/kg, IV) dabigatran：考慮注射idarucizumab (5 g, IV) rivaroxaban, apixaban, edoxaban：考慮注射PCC (25-50 U/kg, IV)*

4.2.1 一般緊急評估及處置

一旦發生口服抗凝血劑之出血併發症，除了釐清出血的嚴重度，應快速了解相關病史，如所使用藥物的種類及劑量、時間、是否合併使用其它相關藥物(如抗血小板藥物等)、可能的出血原因(如外傷等)及是否有腎功能不良的病史。身體檢查除了生命徵象及意識功能，應視出血的部位進行不同的評估。抽血檢驗包括以下項目：PT/aPTT/INR、CBC/DC、troponin、肝腎功能及電解質檢驗等。如果是使用warfarin的患者，則以PT/INR了解藥物的濃度狀況；而使用dabigatran的患者，檢測aPTT及TT是目前較容易使用的定性方法。

對於輕度出血併發症(如表皮外傷或牙齦出血等)，除了可進行局部按壓止血，可在評估出血及血栓風險後，延後或暫停下一個抗凝血劑之劑量。針對不同出血的位置，可進行相關

的治療及後續檢查，如胃出血，可給予proton pump inhibitor (PPI)，並視情形考慮是否安排內視鏡檢查。若患者重覆發生出血，替換不同種類的口服抗凝血劑是合理的[2, 5]，且需注意是否有腸胃道腫瘤的可能性(約占腸胃道出血患者的8%)[64]。

對於中度出血者，其處置除以上原則外，還包括止血(出血點壓迫、內視鏡止血、手術止血等)、輸液支持(輸液、輸血等)及降低抗凝血劑影響之相關治療。若有需要，輸血可包括紅血球濃厚液(packed RBC)、血小板(若血液血小板濃度<60000/uL或有血小板功能異常)或FFP。若患者服用抗凝血藥物尚於2小時內，可考慮使用口服活性碳50克洗胃。而保持足夠的尿液量可幫助藥物的代謝。於使用warfarin的患者，可考慮經靜脈注射vitamin K (1-10 mg)；而於使用dabigatran的患者，可考慮經靜脈注射idarucizumab (5 g)或進行洗腎以降低dabigatran藥物濃度。此外，雖然目前研究證據有限，以注射tranexamic acid作為輔助治療是合理的選擇(1 g，視情況可每6小時使用)[2]。

4.2.2 使用抗凝血劑之反轉劑

針對重度甚至危及生命之出血，除以上處置外，多需使用相對應的反轉劑。使用warfarin的患者，考慮經靜脈注射vitamin K合併PCC；使用dabigatran的患者，考慮經靜脈注射idarucizumab；使用第十因子抑制劑(rivaroxaban, apixaban, edoxaban)的患者，在其專一反轉劑andexanet alpha短期內還尚未能使用的情況下，可考慮經靜脈注射PCC。

Warfarin反轉劑

使用經靜脈vitamin K注射治療(10 mg)可反轉warfarin的效果，注射應超過20-30分鐘以減少過敏的風險，而經口或經皮下/肌肉注射分別偶有服用困難及吸收不穩定的問題而較不建議。但即使如此，vitamin K需要6-12小時才能矯正INR，因此另需合併凝血因子製劑的治療。FFP為過去常用的製劑，其缺點是需大量輸液灌注及治療耗時。且近年來研究發現，4-factor PCC (含第2、7、9、10因子)較FFP的療效佳：於50位warfarin相關之顱內出血患者的分析結果發現，vitamin K合併4-factor PCC治療和vitamin K合併FFP治療相比，4-factor PCC能快速矯正INR (3小時，64%比9%，p = 0.0003)及減少顱內出血量的增加(8比22 ml，p = 0.018)較FFP顯著[57]。另於202位warfarin相關之嚴重出血患者分析顯示，4-factor PCC相對較plasma能快速矯正INR (30分鐘，62%比10%)，但兩組達到止血目標的比率(72%比65%)相似[65]。因此，使用warfarin患者當發生危急生命之嚴重出血，應以合併使用靜脈輸注vitamin K (10 mg)及4-factor PCC (如Beriplex、Feiba，25-50 U/kg)為首選，台灣目前健保署針對此適應症已有給付，但使用上仍需注意發生栓塞事件的可能性。而單純第七因子製劑(NovoSeven)因療效有限[66]，且亦可能發生栓塞事件，目前不建議常規使用。

Dabigatran反轉劑

Idarucizumab是dabigatran的專一反轉劑，其為人類化抗體(humanized antibody)的片段，能精準結合dabigatran而使其失去作用。於大型臨床試驗REVERSE-AD之503位患者發現[54]，無論是服用dabigatran後發生危急性出血(301人)或需緊急手術(202人)的狀況，idarucizumab的使用可快速、有效且持續(12-24小時)地反轉dabigatran的抗凝效果。患者在15分鐘內接受兩劑各2.5 g的idarucizumab經靜脈注射後，分析結果顯示於注射四小時內完全矯正dabigatran效果的中位數比率為100%。試驗患者中有98人為顱內出血患者，其30天死亡率為16.4%[54]，對比之前dabigatran臨床試驗(未使用idarucizumab)的顱內出血患者死亡率37.5%[50]，idarucizumab的使用似有降低出血死亡率的比例。後續發表的德國12例顱內出血之案例分析發現，使用idarucizumab後的死亡率為8.3%[37]。而於台灣的5例顱內出血並接受idarucizumab治療之案例亦

顯示，所有患者皆無後續出血擴大的情形[67]。因此於接受dabigatran而發生嚴重出血的患者，盡快經靜脈注射idarucizumab 5 g為目前首選的治療方式。在施打idarucizumab而止血後，重新使用dabigatran仍能達到其抗凝效果；而若後續需再次使用idarucizumab，仍能保持其反轉療效[68]。

Rivaroxaban, apixaban, edoxaban反轉劑

Andexanet-α為由第十因子經調整功能基所得之衍生物，其可和第十因子抑制劑(rivaroxaban, apixaban, edoxaban等)競爭第十因子而達到反轉效果之反轉劑。ANNEXA-4試驗針對352位使用第十因子抑制劑(rivaroxaban 36%, apixaban 55%)而發生嚴重出血之患者進行分析，其結果顯示[60]，使用andexanet-α可降低第十因子活性達92% (rivaroxaban或apixaban)，且85%腸胃道出血及80%顱內出血的患者於andexanet-α使用12小時後可達到良好的止血狀態。於使用rivaroxaban (距最近服藥時間超過7小時以上)及apixaban的患者，andexanet-α的劑量為400 mg快速輸注(15-30分鐘)，再於2小時中緩慢滴注480 mg (4 mg/min)；於使用rivaroxaban (距最近服藥時間小於7小時或時間不明者)及edoxaban的患者，其劑量為800 mg快速輸注(15-30分鐘)，再於2小時中緩慢滴注960 mg。須注意的是andexanet-α的反轉效果於停止滴注後4小時之時，僅剩能降低第十因子活性達42% (rivaroxaban)及32% (apixaban)[69]，代表其效果無法持續。

目前andexanet-α已通過美國FDA使用於第十因子抑制劑相關的嚴重出血併發症，但台灣及歐盟皆尚未核准。在andexanet-α仍無法使用的情形下，考慮以PCC作為替代的反轉劑是合理的選擇，但目前台灣健保署尚無給付於此類患者。於NOAC使用下發生嚴重出血時，PCC的療效尚無大型臨床試驗結果證實，而近期兩觀察性研究顯示，於281位及84位使用NOAC且發生嚴重出血之患者，PCC (約25-50 U/Kg)的使用分別有81%及69%的患者可達完全或部分止血的效果[70, 71]。一個第一期臨床試驗證實，PCC (50 U/Kg)能有效反轉edoxaban的抗凝效果[72]。然而另一研究回溯分析146位使用NOAC發生腦內出血的患者，發現PCC的使用與是否發生腦出血擴大、死亡率及預後皆無顯著相關[73]，因此NOAC專一的反轉劑仍應為未來的首選藥物。另一反轉劑ciraparantag能透過氫鍵和所有不同類型的NOAC結合，進而反轉抗凝劑的作用，其已於第一期臨床試驗證實單一劑量靜脈注射可反轉edoxaban的抗凝血作用[74]，目前此藥物還在進行後續臨床試驗研究。

4.3 AF患者使用抗凝血劑導致嚴重出血的後續處置

一旦患者因嚴重出血而停止使用抗凝血劑甚至接受反轉劑治療後，AF造成血栓事件的機會即會增加。於REVERSED-AD及ANNEXA-4臨床試驗中，嚴重出血患者於接受專一反轉劑後1個月內，分別有4.6%及10%的患者發生了栓塞事件，而多數患者皆尚未開始使用抗凝血劑[59, 60]。然而患者若曾因之前使用抗凝血劑而發生了嚴重出血(尤其是腦內出血)，是否所有患者皆需再次使用抗凝血劑，目前仍有討論空間。一個包含2,452位患者的統合分析顯示，於發生顱內出血的AF患者，後續使用warfarin分別和使用抗血小板藥物及無使用藥物相較，皆可下降發生缺血性中風的機會(相對風險：0.45及0.47，p = 0.002及0.002)，但無顯著增加再次發生顱內出血的風險(相對風險：1.34及0.93)[75]。另一包含1,012位患者的統合分析亦顯示，於發生腦內出血的患者，無論是腦葉或深部出血，後續使用口服抗凝血劑皆可顯著改善死亡率、預後及再中風(缺血加上出血性中風)的風險($p < 0.005$)，且不增加腦出血發生的機率[76]。針對此類複雜的臨床情境，目前已有多個大型臨床試驗正在進行中(APACHE-AF、SoSTART、NASPAF-ICH、A3ICH、STATICH、ASPIRE、

PRESTIGE-AF)。

針對使用抗凝血劑發生嚴重出血的患者，在相關研究尚未有結論之前，臨床決策應仔細考量每位具AF患者，之前嚴重出血的類型和原因，以及未來發生血栓事件和出血併發症風險的機會高低。對於顱內出血的患者，適合再加回抗凝血劑的情形包括：外傷型出血、基底核出血、年紀較輕、蜘蛛網膜下出血且動脈瘤已經手術或栓塞處置、之前使用warfarin或超量的抗凝血劑、良好的血壓控制、無或輕微的腦白質病變及高度缺血性中風的風險等。而相對不適合再使用抗凝血劑的因素包括：老年人、腦葉出血(lobar hemorrhage)、診斷為大腦類澱粉血管病變、多量的腦內微小出血數目(≥ 5)、後續血壓控制困難、另需使用抗血小板藥物(如同時接受支架治療)及出血的原因無法解決等[2, 5]。若決定再次使用口服抗凝血劑，其加回的時間點目前尚無定論，歐洲指引建議於顱內出血後1-2個月再加回抗凝血劑[2, 5]。而對於發生嚴重腸胃道出血的患者，若需再次使用口服抗凝血劑，歐洲指引建議於4-7天後使用[2]。針對無法長期使用口服抗凝血劑的AF患者，以心導管進行左心房心耳(left atrial appendage, LAA)封閉手術是合理的選擇，目前台灣健保署已有給付，雖然LAA封閉手術可顯著下降一般AF患者發生中風及血栓事件的風險[77]，但是否於發生過嚴重出血的患者，LAA封閉手術可用以取代口服抗凝血劑，仍需後續研究證實。

建議：

(1) 使用warfarin的患者若發生危急生命之嚴重出血，應考慮合併使用靜脈輸注vitamin K (10 mg)及4-factor PCC (25-50 IU/kg)反轉warfarin的抗凝血效果(Class IIa, Level of Evidence A)。

(2) 接受dabigatran而發生嚴重出血的患者，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等)而發生危急生命之嚴重出血的患者，應考慮經靜脈注射andexanet-α反轉其抗凝血效果(Class I, Level of Evidence B-NR)，而以PCC作為替代的反轉劑是合理的選擇(Class IIb, Level of Evidence C-LD)。

(4) 於發生顱內出血的AF病患若決定使用口服抗凝血劑，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 C-EO)。

(5) 針對無法長期使用口服抗凝血劑的患者，以心導管進行LAA封閉手術是合理的選擇(Class IIb, Level of Evidence B-NR)。

5. AF患者特定臨床狀況的處置

5.1 特定的臨床狀況-AF的孕婦[2, 3, 5]

孕期對血液的影響造成容易凝血的狀態(hypercoagulable state)，因此和未懷孕的AF女性相比，懷孕的AF女性造成缺血性中風或其他血栓事件的危險增加了3-4倍[78, 79]。但由於抗凝血劑具有對孕婦以及胎兒的潛在危險性，在懷孕期間如何使用抗凝血劑是一個具挑戰性的議題。由於缺少相關的臨床試驗，目前對於合併有AF的孕婦之中風預防，並沒有特定的準則。合併有AF的產婦應被視為高危險妊娠，建議和神經科、心臟科、產科與小兒科專科醫師一起合作照護。若評估認為抗凝血劑的開立利大於弊時，以下是抗凝血劑選擇的建議：

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，NOAC的AF臨床試驗皆排除了懷孕者。且NOAC擁有較小的分子量，大鼠實驗發現其擁有穿透胎盤的能力[80]，因此在懷孕期間不建議使用NOAC。

VKA可穿透胎盤並可能造成流產，胎兒出血以及畸胎。胎兒畸形通常是在第一孕期時使用VKA產生[78]，因此通常建議懷孕6-12週時避

免VKA的使用，尤其是VKA的劑量大於5 mg/日[81]。另外，VKA在生產前四周時也應避免使用，因其有造成胎兒出血的危險性，LMWH在這幾個時期是一個比較安全的選項[78]。

LMWH並不會穿透胎盤，而且並無資料顯示其會造成畸胎或增加胎兒出血風險。另外，由於LMWH在懷孕時代謝速度變快，可能需要時時根據體重與anti-Xa的血中濃度(目標是注射4-6小時之後達到0.8-1.2 U/mL)來增加劑量。

UFH也不會穿透胎盤，但是UFH有造成血小板低下與骨質疏鬆的風險，而且同樣有需要時時根據aPTT的數值(目標是注射6小時之後達正常aPTT值的兩倍)來增加劑量。

產後哺乳方面，資料顯示VKA或是LMWH對哺乳嬰兒是安全的[82, 83]。由於缺乏NOACs相關資料，故不建議在產後哺乳期間使用。

建議：

(1) 合併有AF的產婦應被視為高危險妊娠，建議和神經科、心臟科、產科與小兒科專科醫師一起合作照護決定治療方針(Class I, Level of Evidence C-EO)。

(2) 需要使用抗凝血劑治療的婦女在懷孕期間及在產後哺乳期間，不建議使用NOAC (Class III, Level of Evidence C-LD)。

(3) 需要使用抗凝血劑治療的產婦在懷孕6-12週以及36週後，不建議使用VKA (Class III, Level of Evidence C-LD)。

(4) 需要使用抗凝血劑治療的婦女在懷孕期間，LMWH是比較安全的抗凝血劑選擇(Class IIb, Level of Evidence C-LD)。

(5) 需要使用抗凝血劑治療的婦女在產後哺乳期間，VKA以及LMWH是比較安全的抗凝血劑選擇(Class IIb, Level of Evidence C-LD)。

5.2 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。目前已發表對於惡性腫瘤患者的抗凝血劑臨床試驗多是針對靜脈栓塞的發生及預防[2, 84-87]，而不是針對合併AF時的中風預防。因此目前對於AF合併有惡性腫瘤患者之中風預防，並沒有特定的準則[2]。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[88, 89]。

由於NOAC使用在惡性腫瘤患者身上的證據較少，目前對於惡性腫瘤患者的標準抗凝血劑選擇仍是以VKA或是LMWH為主。但是一些觀察性研究在分析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患者使用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[90]。美國另一個大型研究則是比較NOAC與warfarin在AF合併惡性腫瘤患者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中風事件風險[91]。

抗凝血劑使用與否以及其種類的選擇用在AF合併有惡性腫瘤患者之中風預防，需要更多的研究資料來決定。

建議：

(1) AF合併惡性腫瘤的患者建議和神經科、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)。

5.3 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可以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[92]。臨床研究發現，嚴重的肝臟疾病所造成的血液異常，是會同時帶來血栓栓塞與出血的高風險[93]。AF合併肝臟疾病的患者擬定中風的預防策略時，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[92]。

由於缺少相關的臨床試驗，目前對於AF合併肝臟疾患者之中風預防，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)患者(n = 633)之中，使用NOAC與使用warfarin的人相比，其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，且有顯著較低的死亡率[94]。

若評估利弊後，認為需要開立抗凝血劑，美國FDA (Food and Drug Administration)與歐盟EMA (European Medicines Agency)有依肝臟疾病嚴重度(表7)不同所建議的抗凝血劑開立方法如表8[92]，開立NOACs之前須先評估患者的肝臟功能，開立NOACs之後至少每年一次替患者評估其肝功能[1]。

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合併肝臟疾病的患者擬定中風的預防策略時，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) 開立NOAC之前須先評估患者的肝臟功能，開立NOAC之後至少每年一次替患者評估其肝功能(Class I, Level of Evidence B-NR)。

5.4 特定的臨床狀況－AF合併腎臟疾病

腎臟疾病會增加AF患者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[3, 95, 96]。

輕至中度的腎臟疾病患者(CrCl 30-89 mL/min; apixaban: 25-89 mL/min)在四個NOACs的AF臨床試驗中都有被納入(表3)，結果顯示，NOACs和warfarin在輕中度腎臟疾病患者之預防中風的效力與安全性的比較結果和在正常腎臟功能的患者是相似的[97-102]，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[99-103]。因此，AF合併輕中度的腎臟疾病患者開立NOAC的考量應和正常腎功能

表7　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8　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目標值 2-3	INR目標值 2-3	劑量不需調整	若AST / ALT > 2X ULN或肝臟疾病預計會影響存活率不建議使用	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	劑量不需調整謹慎使用特別是ASL / ALT > 2X ULN或總膽紅素 > 1.5X ULN
B (7-9分)	INR目標值 2-3	INR目標值 2-3	謹慎使用劑量不需調整	若AST / ALT > 2X ULN或肝臟疾病預計會影響存活率不建議使用	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	劑量不需調整謹慎使用特別是ASL / ALT > 2X ULN或總膽紅素 > 1.5X ULN
C (10-15分)	INR目標值 2-3	INR目標值 2-3	不建議使用	若AST / ALT > 2X ULN或肝臟疾病預計會影響存活率不建議使用	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

的患者無異。另外，在ENGAGE AF-TIMI 48 (edoxaban)的研究結果中發現，CrCl > 95 mL/min的AF患者使用edoxaban和warfarin相比，有較高的中風比例[53, 100]。

台灣健保署對於NOACs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和腎臟功能之間關係的實驗結果，如表9。

許多研究包括台灣健保資料庫分析顯示嚴重腎臟疾病患者的AF發生率比正常人高[3, 104]，但是由於抗凝血劑在重度腎臟疾病(CrCl < 30 mL/min)、末期腎臟疾病(CrCl < 15 mL/min)和需要洗腎的AF患者目前還沒有大型的隨機雙盲試驗結果發表，因此在這群AF患者的中風預防策略上沒有特定的準則，需評估患者栓塞與出血的風險，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[105]，在AF合併慢性腎臟病(n = 11,128)且CHA_2DS_2VASc score ≥ 2的患者，和沒有使用的人相比，使用warfarin者發生致命中風與致命出血、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_2DS_2VASc score ≥ 2的患者，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[106]則是比較apixaban和warfarin在AF合併末期腎臟病需洗腎的患者身上的表現。研究顯示apixaban組(n = 2,351)和warfarin組(n = 23,172)相比，中風與血栓事件差不多，但是嚴重出血事件顯著較低；另外，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的治療指引指示[1]，在AF合併末期腎臟病需洗腎的患者且CHA_2DS_2VASc score ≥ 2時，使用warfarin或是apixaban是可以考慮的。目前apixaban使用在AF合併末期腎臟病需洗腎的患者有兩個正進行中的隨機臨床試驗，AXADIA Study (NCT02933697)以及RENAL-AL Study (NCT02942407)。

服用抗凝血劑的AF患者，開立前要評估患者腎功能，開立後至少每年檢驗一次腎功能，視需要來調整藥物種類或劑量。表10為依腎臟疾病嚴重度不同所建議的抗凝血劑開立方法[2, 5, 9]。

建議：

(1) 開立NOAC前須先評估腎臟功能，開立NOAC

表9　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
台灣健保署給付根據腎功能的排除標準(CrCl)*	< 30 mL/min	< 15 mL/min	< 15 mL/min	< 15 or > 95 mL/min

*此標準主要是依據各個藥物和腎功能相關的藥物動力學資料

表10　依腎臟疾病嚴重度不同所建議的NOACs開立方法

Creatinine Clearance	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
腎臟廓清率 CrCl ≥ 50 mL/min	150 mg 一天兩次	15/20 mg 一天一次	5 mg 一天兩次 2.5 mg 一天兩次 若以下任兩個條件存在: 年齡 ≥ 80歲 體重 ≤ 60 kg Creatinine ≥ 1.5 mg/dL	60 mg 一天一次* 若以下任一條件存在，劑量需減半: 體重 ≤ 60 kg CrCl: 15-50 ml/min 同時使用P-gp inhibitor藥物
腎臟廓清率 CrCl 30-49 mL/min	110 mg 一天兩次 Or 150 mg 一天兩次	10/15 mg 一天一次	5 mg 一天兩次 2.5 mg 一天兩次 若以下任兩個條件存在: 年齡 ≥ 80歲 體重 ≤ 60 kg Creatinine ≥ 1.5 mg/dL	30 mg 一天一次
腎臟廓清率 CrCl 15-29 mL/min	不可使用	10/15 mg 一天一次	2.5 mg 一天兩次	30 mg 一天一次
腎臟廓清率 CrCl < 15 mL/min or under dialysis	不可使用	不可使用	不可使用	不可使用

* 若 > 95 mL/min不可使用

後每年至少評估一次腎臟功能(Class I, Level of Evidence B-NR)。

(2) AF合併中重度的腎臟疾病(CrCl 30-49 mL/min; apixaban: serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL)的患者開立NOAC時，建議選擇較低的劑量(Class IIb, Level of Evidence B-R)。

(3) AF合併重度腎臟疾病(CrCl < 30 mL/min)、末期腎臟疾病(CrCl < 15 mL/min)和需要洗腎的患者，應根據其血栓/出血的風險評估，決定是否開立warfarin或是apixaban (Class IIb, Level of Evidence B-NR)。

(4) AF合併末期腎臟疾病(CrCl < 15 mL/min)和需洗腎的患者，不建議開立dabigatran、rivaroxaban、或是edoxaban (Class III, Level of Evidence C-EO)。

5.5 特定的臨床狀況－AF的年長者

這裡的年長者定義為≥ 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，而使用口服抗凝血劑可以有效預防血栓栓塞，故即使的確比年輕患者有偏高的出血風險，但是和沒有使用藥物相比，口服抗凝血劑在AF的年長者總效益(net benefit: efficacy/bleeding safety balance)的上升是多於年輕者的[107-112]。又NOAC的總效益在AF的年長者是優於warfarin的(表11)[113-118]。

表中可以看到對於AF的年長者，抗凝血劑的效力與安全性優於抗血小板藥物；而NOAC又優於warfarin。值得注意的是，dabigatran 150 mg和warfarin相比有較高的出血風險只限於顱外出血的部分，而腦出血的風險在110和150 mg兩個劑量都是低於warfarin組的。Apixaban在AF的年長者的表現，則是不管在血栓栓塞事件

表11　各個藥物在大型AF隨機臨床試驗中針對年長者的表現

試驗名稱	BAFTA	SPAF II	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF
病人數	973	385	7,258	6,229	5,678	8,474
年齡(年)	≥ 75	≥ 75	≥ 75	≥ 75	≥ 75	≥ 75
藥物比較	Warfarin vs. aspirin 75 mg	Warfarin vs. aspirin 325 mg	Dabigatran 110/150 mg vs. warfarin	Rivaroxaban 20 mg vs. warfarin	Apixaban 5 mg vs. warfarin	Edoxaban 60 mg vs. warfarin
追蹤時間	2.7年	2.7年	2年	2年	1.8年	2.8年
主要結果	中風/全身性栓塞事件/顱內出血	中風	中風/全身性栓塞事件	中風/全身性栓塞事件	中風/全身性栓塞事件	中風/全身性栓塞事件
主要結果之相對風險	RR 0.48 (0.28-0.80)	3.6%年vs. 4.8%年 $p = 0.39$	D110 HR 0.88 (0.66-1.17) D150 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)
重大出血事件	1.9%年vs. 2.0%年 $p = 0.90$		D110/150/warfarin 4.4/5.1/4.4%年 D110 $p = 0.89$ D150 $p = 0.07$	4.9%年vs. 4.4%年 HR 1.11 (0.92-1.34)	3.3%年vs. 5.2%年 $p < 0.05$	4.0%年vs. 4.8%年 $p < 0.05$

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：年紀≥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)。另一個在年長者安全性表現較warfarin佳的藥物是edoxaban。

一個台灣健保資料庫研究分析≥90歲的AF患者的中風風險及口服抗凝血劑的效益[119]，結果顯示≥90歲合併AF (n = 11,064)和非AF的患者(n = 14,658)相比，有顯著較高的腦梗塞中風但相似的腦出血風險．而在≥90歲合併AF的患者中，使用warfarin (n = 617) 和無使用者相比，有顯著較低的腦梗塞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的患者，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腦梗塞中風。

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要記得列入藥物選擇的考量。

建議：

(1) ≥75歲的AF患者，應考慮使用口服抗凝血劑(warfarin或是NOAC)來預防中風，並將老年人常合併的腎臟功能下降，列入藥物與劑量選擇的考量(Class I, Level of Evidence A)。

5.6 特定的臨床狀況－AF合併動脈粥狀硬化疾病

動脈粥狀硬化疾病以及動脈支架置放術，

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患者缺血性中風的風險[120, 121]，而AF也增加頸動脈狹窄介入與手術治療時的併發症[122]。在顱內動脈粥狀硬化的觀察研究則發現，當AF的中風患者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[123-125]。

然而大部分AF合併動脈粥狀硬化疾病的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[1-3, 9, 84]。

5.6.1 顱外頸動脈狹窄與血管再通 (Extracranial carotid stenosis and revascularization)

一個芬蘭的多中心回溯性研究[126]，899名缺血中風或TIA的AF患者，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患者相比，平均追蹤3.5年，其缺血性中風復發的風險更高(21.2%比12.7%，$p = 0.005$)，也有較高的CHA_2DS_2VASc scores (4.3比3.3，$p < 0.001$)，多變數分析顯示，對於有缺血性中風或TIA的AF患者，合併≥ 50%的症狀性頸動脈狹窄是缺血中風復發與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[2]，若患者僅合併無症狀頸動脈狹窄，可視為合併有穩定冠心症的患者，給予statin與單一口服抗凝血劑。針對有症狀的頸動脈狹窄，除了給予statin治療外，可考慮衡量個別患者利益風險後，出血風險相對較小的患者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一進步研究，目前並不建議長期同時給予抗凝血劑與抗小板藥物，因其會增加患者出血風險。

頸動脈狹窄的血管再通療法包括頸動脈內膜剝除術(carotid endarterectomy)與頸動脈支架置放(carotid stenting)，根據Cochrane文獻回顧[127]，急性中風患者合併AF與症狀性嚴重頸動脈狹窄，血管再通的方式較建議使用頸動脈內膜剝除術，相較於頸動脈支架置放，能避免患者必須在口服抗凝血劑之外，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。目前接受頸動脈支架置放的AF患者，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)[128]、PIONEER AF-PCI (rivaroxaban 15/10 mg)[129]及AUGUSTUS (apixaban 5/2.5 mg)[130]三個大型的前瞻性研究發表其結果(edoxaban的EDOX-APT trial還未發表結果)，針對急性冠心症患者進行冠狀動脈支架置放後使用NOAC與單一抗血小板藥物(通常是clopidogrel)或傳統VKA加上雙重抗血小板藥物的效果與安全性的比較。NOAC組在出血事件的安全性上均優於傳統三合一或雙抗治療，且發生栓塞事件的風險相當。

5.6.2 顱內動脈粥狀動脈狹窄 (Intracranial atherosclerotic stenosis)

一項韓國的研究[131]，780名平均69.5歲的AF中風患者，231名(29.6%)合併≥ 50%顱內動脈狹窄，$CHADS_2$ score與顱內狹窄的動脈數目有正相關($r = 0.187$，$p < .001$)。AF患者發生缺血性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[131]、主動脈弓斑塊[132]、頸動脈狹窄[133]。另一個韓國回溯性研究，401名缺血中風患者合併有已知或新診斷AF[134]，將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_2DS_2VASc scores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口服抗凝血劑的NVAF患者再發生缺血性中風是與非心因性危險因子有關，包含顱內動脈狹窄[135]。

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

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[1-3, 9, 84, 128-131]：

(a) 口服抗凝血劑(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，像是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患者，若CHA2DS2VASc ≥ 2分時，應開立口服抗凝血劑來預防血栓事件(Class I, Level of Evidence B-R)。
(2) AF合併動脈粥狀硬化疾病或是需進行動脈狹窄介入治療的患者，warfarin併用clopidogrel一種抗血小板藥物，會比併用兩種抗血小板藥物(clopidogrel + aspirin)來的安全，有較低的出血風險(Class IIa, Level of Evidence B-R)。
(3) AF合併動脈粥狀硬化疾病或需進行動脈狹窄介入治療的患者，rivaroxaban、dabigatran或apixaban併用clopidogrel一種抗血小板藥物，會比併用兩種抗血小板藥物(clopidogrel + aspirin)來的安全，有較低的出血風險(Class IIa, Level of Evidence B-R)。

6. NOACs使用時的注意事項與warfarin的差異

在原始的四篇臨床研究(表12)，NOAC在預防中風及全身性栓塞事件的效果，除了低劑量edoxaban 30 mg，其餘皆不劣於甚至優於warfarin。在安全性的方面，NOAC造成重大出血事件的風險也低於或不劣於warfarin，出血性中風的風險則呈現一致性的優於warfarin。基於以上理由，AHA 2019 focus update for management of patients with atrial fibrillation[1]建議無心臟機械瓣膜置換及無中重度二尖瓣狹窄的AF患者，使用NOAC作為優先的預防栓塞藥物。雖然NOAC在安全性上優於warfarin，但NOAC易出現腸胃不適的副作用，發生腸胃道出血的風險在使用dabigatran 150 mg、rivaroxaban、edoxaban 60 mg顯著高於warfarin。

在台灣本地的研究，兩篇利用健保資料庫數據的回溯性研究[10, 136]，進行了台灣族群使用NOACs與warfarin的比較。在缺血性中風與全身性栓塞事件、出血性中風、重大出血事件、腸胃出血、死亡率表現皆優於或不亞於

表12　各NOACs之安全性與有效性的相對風險比率

藥物	中風與全身性栓塞事件	缺血性中風	出血性中風	心肌梗塞	重大出血事件	腦出血	腸胃道出血
Dabigatran 150 mg	0.65* (0.52-0.81)	0.76* (0.59-0.97)	0.26* (0.14-0.49)	1.27 (0.94-1.71)	0.94 (0.82-1.08)	0.42* (0.29-0.61)	1.48* (1.19-1.86)
Dabigatran 110 mg	0.89* (0.73-1.09)	1.10 (0.88-1.37)	0.31* (0.17-0.56)	1.29 (0.96-1.75)	0.80* (0.70-0.93)	0.29* (0.19-0.45)	1.04 (0.82-1.33)
Rivaro-xaban	0.88* (0.75-1.03)	0.94 (0.75-1.17)	0.59* (0.37-0.93)	0.81 (0.63-1.06)	1.04 (0.90-2.30)	0.67* (0.47-0.93)	1.61* (1.30-1.99)
Apixaban	0.79* (0.66-0.95)	0.92 (0.74-1.13)	0.51* (0.35-0.75)	0.88 (0.66-1.17)	0.69* (0.60-0.80)	0.42* (0.30-0.58)	0.89 (0.70-1.15)
Edoxaban 60 mg	0.87* (0.73-1.04)	1.00 (0.83-1.19)	0.54* (0.38-0.77)	0.94 (0.74-1.19)	0.80* (0.71-0.91)	0.47* (0.34-0.63)	1.23* (1.02-1.50)
Edoxaban 30 mg	1.13* (0.96-1.34)	1.41* (1.19-1.67)	0.33* (0.22-0.50)	1.19 (0.95-1.49)	0.47* (0.41-0.55)	0.30* (0.21-0.43)	0.67* (0.53-0.83)

* $p < 0.05$, Dabigatran (RR), 其餘為(HR)。

warfarin，這樣的結果支持了使用NOAC作為優先選擇的論點。

值得注意的是，雖然NOAC在臨床試驗中有優於warfarin的安全性與相似的預防中風效果，但不代表所有已使用warfarin的患者都須轉換為NOAC，warfarin的time in therapeutic range (TTR)應該列為考慮因素。在原始的隨機臨床試驗中，RE-LY的TTR為64%，ROCKET-AF為55%，ARISTOTLE為62%，ENGAGE為65%，有些專家認為若能維持穩定且良好的TTR (≥65%)，NOAC不一定明顯優於warfarin[137, 138]，因此在INR控制良好的病患，可以考慮繼續使用warfarin。

NOAC是否比warfarin容易發生心肌梗塞，仍舊是一個具爭議的問題。根據RE-LY的研究結果顯示，使用dabigatran發生心肌梗塞的可能性略高於warfarin (RR = 1.38，1.00-1.91)，而在其他的factor Xa inhibitor中並無顯著的統計意義。然而在FDA 2014年利用Medicare database進行的族群分析顯示，使用dabigatran與warfarin的心肌梗塞發生率沒有統計上的差異(HR = 0.92，0.78-1.08)。但後續的多篇研究與統合分析對於NOAC是否比warfarin容易發生心肌梗塞仍舊眾說紛紜，所以在心肌梗塞高風險的患者使用NOAC仍需特別注意。

雖然NOAC與其他藥物交互作用比warfarin少，但有些藥物使用時仍必須小心。根據2018年EHRA治療指引[3]列舉合併使用會造成NOAC濃度變化的藥物(表13)。

抗癲癇藥是中風患者常會與NOAC併用的藥物，許多抗癲癇藥會促進CYP3A4及p-glycoprotein的作用，使NOAC血中濃度下降。目前並無臨床試驗資料，但根據各家仿單與專家意見，carbamazepine、oxcarbazepine、topiramate、levetiracetam、phenobarbital、phenytoin、valproic acid都會降低NOAC藥物濃度，併用時應該小心或避免。根據2018年EHRA治療指引列舉抗癲癇藥與NOAC的交互作用(表14)。

Dabigatran使用時必須整粒吞服，不可將膠囊弄破、咀嚼或打開，否則生體可用率會較標準膠囊劑型增加75%，而rivaroxaban, apixaban,

表13　藥物合併使用會造成NOAC濃度變化

	顯著增加藥物濃度，不應併用	顯著減少藥物濃度，不應併用	會增加藥物濃度，應減少藥物劑量並小心使用
Dabigatran	dronedarone, ketoconazole, itraconazole, voriconazole	rifampin, St John's wort	amiodarone, quinidine, verapamil, clarithromycin, erythromycin
Rivaroxaban	dronedarone, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir (anti-HIV藥物)	rifampin, St John's wort	amiodarone, quinidine, verapamil, clarithromycin, erythromycin
Apixaban	ritonavir, ketoconazole, itraconazole, voriconazole	rifampin, St John's wort	amiodarone, dronedarone, diltiazem, clarithromycin, erythromycin, naproxen
Edoxaban		St John's wort (可能可以與rifampin併用)	dronedarone, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycin, erythromycin

表14　抗癲癇藥與NOAC的交互作用

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Carbamazepine	禁忌	禁忌	謹慎或避免	謹慎或避免
Oxcarbazepine		謹慎或避免	謹慎或避免	
Ethosuximide				
Gabapentin				
Pregabalin				
Lamotrigine				
Levetiracetam	禁忌	禁忌	禁忌	禁忌
Phenobarbital	禁忌	禁忌	謹慎或避免	謹慎或避免
Phenytoin	禁忌	禁忌	謹慎或避免	謹慎或避免
Topiramate		謹慎或避免	謹慎或避免	
Valproic acid	禁忌	禁忌	禁忌	禁忌
Zonisamide				

註：目前並無臨床或藥物動力學資料，以上建議是根據各家仿單與專家意見

edoxaban是可以磨粉及管灌的。由於許多中風患者必須使用鼻胃管灌食，使用上必須注意。

若服用NOAC的患者出現出血或是需要進行緊急手術時，dabigatran的反轉劑idarucizumab已經上市，而factor Xa inhibitor的反轉劑andexanet alpha在台灣尚未核可臨床使用，在反轉劑無法立即取得的情況下，可以考慮使用PCC。若是進行非緊急的預定手術時，NOAC的停用時間與手術術式、腎功能有關係，根據2018年EHRA治療指引建議如下[2]：

(a) 出血風險極低的手術(minor bleeding risk)

包括拔牙、植牙等牙科手術、白內障手術、青光眼手術、內視鏡檢查、皮膚表淺手術等等。這些手術前幾天不用停止服用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) 低出血風險的手術(low bleeding risk)

包括內視鏡切片、攝護腺切片、心導管電生理檢查或燒灼、傳統血管攝影檢查、心臟節律器裝置等等。根據腎功能不同，停藥建議時間如表15。若有合併用藥會增加NOAC藥物濃度，例如：amiodarone、dronedarone、verapamil，則可建議多停藥24小時。

表15　低出血風險手術NOAC停藥建議時間

CrCl	Dabigatran	Factor Xa inhibitor
≥ 80 mL/min	24小時以上	24小時以上
50–79 mL/min	36小時以上	24小時以上
30–49 mL/min	48小時以上	24小時以上
15–29 mL/min	不建議使用	36小時以上
< 15 mL/min (X)	不建議使用	不建議使用

(c) 高出血風險的手術(high bleeding risk)

包括複雜性內視鏡切除治療、硬膜外麻醉、腰椎穿刺、胸腔腹腔手術、肝臟腎臟切片、經尿道攝護腺刮除、體外震波碎石、骨科手術等等。根據腎功能不同，停藥建議時間如表16。

表16　高出血風險手術NOAC停藥建議時間

CrCl	Dabigatran	Factor Xa inhibitor
≥ 80 mL/min	48小時以上	48小時以上
50–79 mL/min	72小時以上	48小時以上
30–49 mL/min	96小時以上	48小時以上
15–29 mL/min	不建議使用	48小時以上
< 15 mL/min (X)	不建議使用	不建議使用

(d) 手術後再次用回NOAC的時間

低出血風險的手術於6-24小時後無繼續出血即可正常服藥。高出血風險的手術則等到48小時後開始正常服藥。

6.1 NOACs與傳統口服抗凝血劑之間的轉換[2]

2018 EHRA guideline建議只要INR < 2就可以立即從warfarin轉換為NOACs，每一NOAC在藥物轉換的細則略有不同，以下參考各家仿單列於下：

Dabigatran	
從warfarin換成dabigatran	停掉warfarin之後只要INR < 2.0 則可儘速開始使用dabigatran
從dabigatran換成warfarin	在停用dabigatran的前幾天就開始加上warfarin併用數天，併用天數依照病人腎功能不同而調整： CrCl > 50 mL/min：前3天就開始併用。 CrCl = 31-50 mL/min：前2天開始併用。
從抗凝血針劑換成dabigatran	如果是LMWH，則建議在原訂下一次施打針劑時間的前兩個小時內服用dabigatran，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。
從dabigatran換成抗凝血針劑	最後一次dabigatran投藥後12小時，再轉換針劑型抗凝血劑。
Rivaroxaban	
從warfarin換成rivaroxaban	停掉warfarin之後只要INR < 3.0則可儘速開始使用rivaroxaban
從rivaroxaban換成warfarin	在下一次原訂給藥時間，同時併用warfarin與抗凝血針劑(heparin或LMWH)做過渡性治療，直至達到適宜的INR時，即可停止抗凝血針劑的使用。
從抗凝血針劑換成rivaroxaban	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，之後直接停用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。

從rivaroxaban換成抗凝血針劑	原訂下一次口服rivaroxaban時直接換用針劑抗凝血劑即可。
Apixaban	
從warfarin換成apixaban	停掉warfarin之後只要INR < 2.0則可儘速開始使用apixaban。
從apixaban換成warfarin	在下一次原訂給藥時間，同時併用warfarin與抗凝血針劑(heparin或LMWH)做過渡性治療，直至達到適宜的 INR時，即可停止抗凝血針劑的使用。
從抗凝血針劑換成apixaban	排定的下一劑打針時間停用針劑，並開始使用apixaban即可。
從apixaban換成抗凝血針劑	排定的下一劑吃藥時間停用apixaban，並開始使用抗凝血針即可。
Edoxaban	
從warfarin換成edoxaban	停掉warfarin之後只要INR < 2.5則可儘速開始使用edoxaban。
從edoxaban換成warfarin	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。
從抗凝血針劑換成edoxaban	排定的下一劑打針時間停用針劑，並開始使用edoxaban即可。
從edoxaban換成抗凝血針劑	排定的下一劑吃藥時間停用edoxaban，並開始使用抗凝血針即可。

6.2 NOACs用量使用錯誤[2]

Dabigatran及apixaban一天需吃2次，患者容易忘記，一旦忘記兩個劑量(含)以上，就容易增加栓塞的風險。同樣的，rivaroxaban及edoxaban只要忘記一個劑量(含)以上，也會增加栓塞的風險。為避免患者忘記吃藥、或是忘記已經服用過藥物而過量使用，鼓勵患者使用預先分裝好的藥物盒，可減少患者使用藥物的錯誤。

6.2.1 遺漏服藥

若錯過服藥時間，是否要補服錯過的一劑藥物？2018 EHRA NOAC guideline建議若還在藥物服用間隔的50%區間內，則可以補服忘記的一劑藥物(也就是說dabigatran, apixaban錯過服藥時間6小時內，rivaroxaban, edoxaban錯過服藥時間12小時內)。超過了這個時間，則應該跳過忘記的這一劑，等下一個服用藥物時間到再吃藥。對於栓塞高風險且出血低風險的患者，可以考慮延長補用藥物的容許時間。

6.2.2 重複用藥

2018 EHRA NOAC guideline建議使用dabigatran及apixaban的患者，若忘記已服用藥物而不小心服用了兩倍劑量，則跳過下一次藥物服用，也就是24小時後再次服藥。使用rivaroxaban和edoxaban的患者，則隔天照常服藥。

6.2.3 不確定是否服用過藥物

2018 EHRA NOAC guideline建議使用dabigatran及apixaban的患者，若不確定是否已服用過藥物，患者應等待下一次吃藥時間到再正常用藥。使用rivaroxaban和edoxaban的患者，則根據患者發生栓塞的風險，風險高的($CHA_2DS_2VASc \geq 3$)則建議立即服用一劑，風險低的($CHA_2DS_2VASc < 3$)則建議等隔天的吃藥時間再服用藥物。

7. 不明原因中風及對中風患者偵測AF

7.1 陣發性AF與不明原因中風簡介

大約有25%~30%的缺血性中風患者以及半數的TIA患者，即使經過標準的診斷檢查，仍然無法確認中風的原因，因此歸類於不明原因中風(cryptogenic stroke)[139]。有些研究顯示，這些極可能與不明來源的血栓(embolus of

unknown source)有關，這類患者在2014年被歸類為不明來源的血栓型中風(embolic stroke of undetermined source, ESUS)。ESUS的血栓來源，包括未經發現的陣發性AF (paroxysmal atrial fibrillation, PAF)，其他原因包含瓣膜結構問題，左心室問題，癌症相關，血管斑塊(包含頸動脈斑塊及主動脈弓斑塊)，及來自於開放性卵圓孔(patent foramen ovale, PFO)或其他心房間隔構造異常造成的奇異栓塞(paradoxical embolism)等原因[140]。PAF是以間歇性方式出現，大多都是沒有徵兆的，一般常規醫療不容易檢查出PAF，也導致被診斷時機可能延遲，以致高風險患者延誤早期使用抗凝血劑以預防中風或全身性栓塞事件發生的時機[141, 142]。 所以早期診斷AF是很重要的。由於技術的創新，讓心血管篩檢與偵測可以更深入並長期累積，提高了對於無症狀PAF的篩檢比率。本文概述這些用於長期心血管監控的新技術，使用這技術來改善整體AF檢測方式，並描述這些檢測模式診斷AF的重要性。

7.2 目前偵測AF的方法

7.2.1 傳統脈診方式

目前，偵測AF最常用的方式是在量血壓的時候，用傳統的手診脈搏來進行篩檢[143, 144]。但以此方法篩檢AF，因高度仰賴檢查者個人的感覺而會有偏差，準確性有其限制。一個系統化回顧3個研究共有2,385位患者，使用脈診來篩檢AF，其篩檢檢出的敏感度為94% (95% CI: 84-97%)，特異性是72% (95% CI: 69-75%)[145]。Hobbs等人在SAFE臨床研究(≥ 65歲的患者共4,933位)，採用脈診來偵測AF，敏感度是87% (95% CI: 82-91%)，特異性是81% (95% CI: 80-83%)[146]。依據上述的結果，遵照醫學指引的醫療工作人員採用脈診來做AF篩檢工具其特異性比較不理想[147]，但脈診卻是最方便又便宜的AF篩檢工具。

7.2.2 12導程心電圖

12導程心電圖通常被心血管專家認定為偵測AF的黃金標準[146]。雖然急性缺血中風患者也可用12導程心電圖直接觀察到AF，但沒觀察到AF，無法排除AF不是造成急性缺血中風的原因。據估計中風的患者大約有30%的AF是間歇性的[148]，PAF的出現被單次或雙重的12導程心電圖記錄機會是很小的。

7.2.3 24小時或更長時間使用連續型心電圖監測

連續性的心電圖監測包含24小時到7天的Holter，event-recorder及external loop recorder。Kirchhof等人在2007年發現Holter或event-recorder可以在AF患者增加70%的診斷率。而Holter偵測時間越長，不論是症狀性或無症狀性的AF被發現的機率越高[149]。而external loop recorder一般裝置的時間為1-4週，可根據內建的偵測心律不整的診斷步驟或患者自發性啟動將有問題時的心電圖記錄下來，因此相當適合主動性強配合度高的患者。同時也可協助醫師確認患者的臨床症狀與PAF之間的關聯性。

7.2.4 使用AF血壓計在診間或居家篩檢AF

英國NICE (National Institute for Health and Care Excellence)的『高血壓診斷與評定』(“Diagnosis and assessment of hypertension”)中建議可使用WatchBP Home A血壓計[150]。該血壓計在量血壓時，可同時進行篩檢AF。針對AF偵測準確性的幾個臨床研究，它對AF偵測的敏感度達97-100%，特異性89-90%[151, 152]。對≧65歲使用此款血壓計進行日常血壓量測，其結果比起以往推薦的脈診方式篩檢AF為佳，對於中風的預防並節省健保花費有顯著幫助[150]。在一個基層治療單位對≧75歲的1,000民眾所做的比較實驗，也證實該血壓計的高特異性(90%)，可減少轉介以及再使用12導程心電圖做篩檢[152]。

Wiesel等人針對139例的患者(其中有14位已知有AF)，研究居家使用WatchBP Home A血壓計的可行性。合計共3,316天使用該血壓計篩檢及心電圖的讀值。與event-trigger recorder相比，它對AF偵測的敏感度是99%，特異性是93%。其中2例原無AF病史，經過篩檢被檢測出有PAF，作者建議居家量測血壓時可同時進行AF篩檢，無症狀的AF有可能被篩檢出來[153]。

7.2.5 智慧型穿戴裝置偵測AF[154]

手腕穿戴之智慧型穿戴裝置利用photoplethysmography (PPG)偵測微血管系統中的血量變化，並以此計算心跳速度。2018年度由Teh等人針對102位住院患者，同時使用連續性心電圖監測及穿戴FitBit (FB)及Apple watch (AW) 30分鐘，比較FB及AW偵測心律不整時心跳速度的準確度。實驗發現在正常心律族群中，三者心跳速度吻合度相當高，在心房心律不整患者，AW與心電圖吻合度高於FB。心房撲動患者，FB及AW心跳速度吻合度皆與心電圖幾近相同，誤差皆小於一個心跳(1 beat)，但在AF患者FB及AW心跳速度偵測皆劣於心電圖所偵測之速度(FB = -28 beats; AW = -8 beats)，但若心跳高於100下/分鐘時，智慧型穿戴裝置所偵測到的心跳速度，98%的數值與ECG所偵測的數值落差皆在10下之內。智慧型穿戴裝置在偵測正常心律及心房撲動的心跳數時，有一定的準確度；但是AF，智慧型穿戴裝置所偵測的心跳速度可能有低估的狀況。因此，智慧型穿戴裝置若有偵測到心搏過速(大於100下/分鐘)的狀況，需要小心有心房心律不整，需要更小心的評估患者是否有潛在的心律不整。

7.2.6 針對一般患者(無症狀或健康民眾)AF篩檢建議

無症狀AF在臨床上是常見的狀況。一系統性回顧統合30篇過去文獻發現，隨機篩檢AF可提升65歲以上患者AF盛行率由篩檢前的2.3%提升至4.4%，而其中有67%患者皆為中風高風險患者，代表這些患者可因發現AF，提早使用抗凝血劑而達到預防中風發生的效果[155]。歐洲心臟學會於2017年所發表的針對AF篩檢的共識[156]，建議65歲以上患者，隨機使用傳統脈診或是12導程心電圖檢測方式篩檢AF。若患者的CHA_2DS_2VASc分數較高(≥ 2)，開始篩檢年紀可降為55歲以上。若為75歲以上患者或為高中風風險患者，則建議每位患者皆接受12導程心電圖檢測方式篩檢AF。

7.3 不明原因中風或曾有中風患者AF篩檢方式

美國心臟與腦中風學會建議，可對急性缺血中風的患者進行至少24小時以上的心律監控[157]。研究證明，對已患有缺血性中風住院治療的患者，採用24小時Holter ECG記錄，可以額外增加5-16%診斷患者因PAF而導致缺血性中風或TIA的機會[158-161]。FIND-AF研究對229例急性缺血中風患者採用Holter ECG進行7天的監控，7天後確定13%具有PAF。經過48小時後，約半數PAF (n = 14)患者被偵測出來，另一半是在48-168小時被偵測出來[162]。另一個德國多中心的研究[163]，針對1,135位還不知是否有AF的非特定性中風或TIA患者，進行72小時Holter ECG監控，49位(4.3%)患者被偵測出有AF。29位(2.6%)是在前24小時被檢測出AF，其他20位患者是在後48小時被偵測出AF。另一篇由加拿大的Sposato研究發現，中風後被偵測到的AF，若中風後患者接受持續性心臟節律追蹤，平均發現患者有AF的時間為中風後2天內[161]；而Sposato在統合性研究也發現，中風後AF持續的時間，56.3%患者時間不超過30秒[164]。因此在中風後也許考慮極早期且持續性的監測，較能發現此類中風後AF的出現。

7.3.1 其他的監測方式

儘管研究已經確認使用24或48小時心電圖監測有其優點，然而這個方法還是不足於檢測出所有具有PAF的患者。Bang等人在他們的評

論中提及，利用改良的新技術以及將篩檢時程加長，將可診斷出更多具有PAF的患者[165]。而2014年的兩個重要的臨床試驗EMBRACE[166]及CRYSTAL AF[167]支持以上的發現。

EMBRACE研究顯示[166]，30天的event-triggered recorder比傳統24小時Holter ECG能偵測更多AF。572位≧55歲具原因不明的缺血性中風或TIA患者，相較於24小時holtrer ECG，event-triggered recording能有效提升AF的偵測率(提升5倍)[168]。在42位使用30天event-triggered recorder偵測有AF患者，前21位是在第1週就被偵測出，其餘21位是在後3週期被偵測出AF。

另一個以100位缺血性中風而無AF病史的試驗顯示，在中風後14天內，以standard practice (SP)僅有2%的患者被偵測到AF，而接受SP合併event-recorder偵測的患者有18%被發現有AF ($P < 0.05$)[169]。Tayal等人採用回溯性分析中發現，56位患者使用event-triggered recorder監測21天，找出了23%的不明原因中風患者具有PAF，第一次偵測到AF的中間時間點是7天(範圍2-19天)[170]。

CRYSTAL-AF[167]納入441位以24小時心電圖偵測無AF的不明原因中風患者，相較於傳統的監測方式，長時間的植入式心臟監控器(insertable cardiac monitor, ICM)偵測出較多的AF (6個月追蹤，19位比3位，$P < 0.001$；12個月的追蹤，29位比4位，$P < 0.001$)。36個月追蹤，ICM的AF偵測率達30% (傳統式監控為3%)[171]，以ICM偵測到AF的平均時間為中風後8.4個月，81%的AF為無症狀性的AF。結果顯示傳統式的追蹤監控對於偵測AF有相當限制。

Ziegler等人以一個小群組分析TRENDS實驗(一項具前瞻性的觀察實驗)，也證明使用ICM長期記錄的價值[172]。在139例具有血栓栓塞事件中，經過1.1年的監測，有45位病患(28%)發現有AF。大多數的患者在前30天都沒被檢測出來，表示只採用30天的event-triggered recorder來偵測PAF是不夠的[173]。

值得注意的是，在CRYSTAL AF試驗中，實驗組更有效的偵測到AF，病人被偵測到AF時也有較高比例轉換治療成抗凝血劑(14.7%比6.0%，$p = 0.007$)，實驗組之一年再中風風險也略低於傳統監測方式組別(7.1%比9.1%)，但CRYSTAL AF試驗並沒有特別統計兩組間再中風風險是否有統計學上之差異[171]。

7.3.2 不明原因腦中風合併潛在性AF的預測因子

EMBRACE研究延伸在24小時的心律監測中發現，心房提早搏動(atrial premature beats)的數量與未來發現潛在性AF，包含30天、90天及2年偵測出AF有直接關係[174]。CRYSTAL AF研究也發現，年紀及延長的PR interval 是患者後來被發現有AF最主要的預測因子[175]。2018年由Martini等人所做的回顧性研究發現，比較222位不明原因中風患者住院時的心電圖及住院7天內的連續性心電圖監測，發現有P-wave dispersion或是不正常的P-wave axis是患者可能被偵測到有潛在性AF的危險因子[176]。但到目前為止，此類的預測因子尚未有一定的定論。

7.4 成本效益

針對成本效益分析的相關文獻做統合分析研究結果顯示，對已發生缺血中風的門診患者進行持續性心臟偵測，可額外發現4.4%患者有AF或是PAF，這是具有正向成本效益的[177]。假設以患者診斷出AF並接受warfarin及beta-blockers的治療，計算每一QALY (Quality Adjusted Life Year; QALY)成本大約為1.3萬美元，低於每一QALY 1.5萬美元的門檻，依照美國成本效益的標準，這是具有成本效益的。所以從成本效益的觀點來說，必須要正確診斷及治療AF或PAF，才有最佳的QALY。

7.5 結語

對於不明原因的中風患者使用24小時心電圖監測以診斷心因性血栓的可能已有研究佐證。約3-6%的患者被偵測到有AF[159, 160, 166]。

EMBRACE研究證實30天的event-triggered recorder改善了AF的偵測，比起僅使用24小時心電圖，可得到大於5倍(大約16%)的效果[166]。使用ICM至少30天以上可進一步增加AF的偵測，三年的偵測率是30%[171]。2014及2018年美國心臟與中風學會治療指引建議[17, 178]，『對於曾經有急性缺血性中風或沒有其他明顯原因的TIA患者，長期心率監測(~30天)來偵測AF是合理的考量』。但究竟需要做多密集或多長時間的心率監測，目前仍未有定論。

建議：

(1) 12導程心電圖為偵測AF的黃金標準(Class I, Level of Evidence B)。大於65歲、或CHA_2DS_2VASc分數較高(≥ 2)的患者考慮自55歲以上開始，可隨機使用脈診或是心電圖篩檢AF (Class I, Level of Evidence B)。但年紀較大族群(如> 75歲)或AF罹患風險較高患者(如中風)，應考慮使用12導程心電圖作為篩檢工具(Class IIa, Level of Evidence B)。

(2) 對中風患者，特別是不明原因中風患者，可考慮進行長期及較密集的心率監測，可能會有更多的患者被檢測出AF。心率監測時間建議至少24小時甚至更長(如72小時) (Class I, Level of Evidence B-NR)。中風患者可考慮使用更長時間的心率監測，如非侵入性的心率監測儀器或侵入性的心率監測儀器，以提高AF偵測(Class IIb, Level of Evidence B-R)。但目前尚無特定推薦的偵測模式及策略。

附錄NOAC的檢測

常規凝血檢驗(PT和aPTT)無法準確評估NOAC的抗凝血效果，但可以透過特殊的凝血檢驗來定量NOAC血漿藥物濃度，進而評估NOAC的抗凝血效果[179-181]。大多數的血凝度測量儀(coagulometers)可在30分鐘內測量出NOAC血漿藥物濃度，因此醫療院所可以考慮全天候提供這些檢驗來用於緊急情況[182]。反之，目前尚未對服用NOAC的患者提供定點照護檢驗(point-of-care tests)[183]。

呈色分析法(anti-FXa chromogenic assays)可用來測量第十因子抑制劑(FXa inhibitors)的血漿濃度，如果測量結果顯示無anti-FXa activity，則表示藥物濃度低到不具有臨床意義。而diluted thrombin time (dTT)與ecarin chromogenic assay (ECA)則和dabigatran的濃度呈現直接線性關係，所以適合用來定量評估dabigatran的濃度[182]。然而，這些特殊的凝血檢驗需要被認證，而且費時又不能廣泛被使用，因此減少了在緊急情況下的用處。

選用適合的檢驗方式可以用來評估各種NOAC的血漿濃度，雖然臨床試驗中是用液相層析質譜儀(HPLC/MS)來測量濃度，但可以概略用校準過的dTT/ECA assay來監測dabigatran，或用chromogenic anti-FXa assay來監測FXa inhibitors的藥物濃度。建議主要使用血漿濃度而不是anti-Xa activity或dTT來做NOAC濃度的定量評估。表17顯示服用NOAC後預期的藥物波峰和波谷濃度[182]。判讀服用NOAC患者的凝血試驗結果時，知道服藥時間和抽血時間距離多久是很重要的。NOAC對凝血試驗的最大影響會出現在血漿濃度最高時，大約在服用藥物2-3小時後[179]。

Dabigatran

PTT可提供dabigatran藥物濃度和抗凝血作用的定性評估。Dabigatran和aPTT呈曲線相關[184]，正常的aPTT無法排除dabigatran濃度在療效範圍的可能性，但可以排除超過療效濃度的可能性。Dabigatran在正常療效濃度對PT和INR影響不大，所以這些檢查不適合用來評估dabigatran的抗凝血作用[183]。Thrombin time (TT)對dabigatran很敏感，即使很低濃度的dabigatran也會使TT延長，所以正常的TT可以排除dabigatran的藥效存在。TT不適合用來定量評估在臨床療效濃度範圍內的dabigatran，相反地，dTT和ECA可用來評估在臨床療效濃度範圍內

表17　患者服用NOAC的血漿藥物濃度和凝血試驗

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
治療AF患者的預期NOACs血漿濃度 (dabigatran根據dTT/ECA而Xa inhibitors根據anti-FXa activity)				
在標準劑量下預期的波峰血漿濃度(ng/mL)	64-443	184-343	69-321	91-321
在標準劑量下預期的波谷血漿濃度(ng/mL)	31-225	12-137	34-230	31-230
NOACs對常規凝血試驗的預期影響				
PT	↑	↑↑(↑)	(↑)	↑(↑)
aPTT	↑↑(↑)	↑	(↑)	↑
ACT	↑(↑)	↑	↑	↑
TT	↑↑↑↑	-	-	-

備註：試劑會影響PT對FXa inhibitors及aPTT對dabigatran的敏感度，當選用敏感的檢驗時，正常的aPTT可排除dabigatran超過療效濃度，正常的PT可排除rivaroxaban和edoxaban超過療效濃度，但無法用在使用apixaban治療的患者。定點照護檢驗所使用的INR測量儀器可用來監測warfarin但無法準確評估服用NOAC患者的抗凝血狀態。
ACT, activated clotting time; aPTT, activated partial thromboplastin time; dTT, diluted thrombin time; ECA, ecarin clotting assay; INR, international normalized ratio; PT, prothrombin time.

的dabigatran[182]。

第十因子抑制劑Factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, and edoxaban)

不同的第十因子抑制劑對PT和aPTT的影響程度不一樣，aPTT無法用來有意義地評估FXa的抑制效果。雖然第十因子抑制劑的濃度和PT的延長相關，但影響程度會和測量方法及不同第十因子抑制劑有關。此外，PT不具有專一性，會受其他因素影響(例如肝功能損傷或維他命K缺乏)[185]。對apixaban來說，PT無法用來評估其抗凝血效果。而對rivaroxaban及edoxaban(較少程度上)來說，PT或許能提供一些定量評估，但敏感性取決於所選擇的試劑[180]，因此強烈建議要先評估所使用的PT試劑對於第十因子抑制劑的敏感度。重要的是，將PT轉換為INR反而增加了變異性，INR無法可靠地評估第十因子抑制劑的效果。當要將NOAC換成使用warfarin時，NOAC造成的PT/INR延長可能會造成誤導，所以轉換藥物時需要小心地執行。

參考文獻

1. January CT, Wann SL, Calkins H, *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.
2. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, *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.
3. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, *et al*. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation:

CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018; 154: 1121-1201.

4. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, *et al*. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J* 2017; 38: 860-868.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, *et al*. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016; 18: 1609-1678.
6. Killu AM, Granger CB, Gersh BJ, *et al*. Risk stratification for stroke in atrial fibrillation: a critique. *Eur Heart J* 2019; 40: 1294-1302.
7. 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.
8. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, *et al*. Using the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in 'low-risk' Asian patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1658-1665.
9. Chiang CE, Wu TJ, Ueng KC, *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.
10. Chan YH, See LC, Tu HT, *et al*. Efficacy and safety of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin in Asians with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008150.
11. Cha MJ, Choi EK, Han KD, *et al*. Effectiveness and aafety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2017; 48: 3040-3048.
12. Cardiogenic brain embolism. The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989; 46: 727-743.
13. Saxena R, Lewis S, Berge E, *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.
14. Jorgensen L, Torvik A. Ischaemic cerebrovascular diseases in an autopsy series. 2. Prevalence, location, pathogenesis, and clinical course of cerebral infarcts. *J Neurol Sci* 1969; 9: 285-320.
15. Immediate anticoagulation of embolic stroke: brain hemorrhage and management options. Cerebral Embolism Study Group. *Stroke* 1984; 15: 779-789.
16. Cardioembolic stroke, early anticoagulation, and brain hemorrhage. Cerebral Embolism Study Group. Arch Intern Med 1987; 147: 636-40.
17. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, *et al*. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46-e110.
18. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349: 1569-1581.
19. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, *et al*. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised

study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet* 2000; 355: 1205-1210.

20. Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, *et al*. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007; 38: 423-430.
21. Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B, *et al*. Association of improved outcome in acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation who receive early antithrombotic therapy: analysis from VISTA. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1048-1055.
22. Palm F, Kraus M, Safer A, *et al*. Management of oral anticoagulation after cardioembolic stroke and stroke survival data from a population based stroke registry (LuSSt). *BMC Neurol* 2014; 14: 199.
23. Chamorro A, Vila N, Ascaso C, *et al*. Heparin in acute stroke with atrial fibrillation: clinical relevance of very early treatment. *Arch Neurol* 1999; 56: 1098-1102.
24. Hahn C, Hill MD. Early anti-coagulation after ischemic stroke due to atrial fibrillation is safe and prevents recurrent stroke. *Can J Neurol Sci* 2015; 42: 92-95.
25. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, *et al*. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: The RAF Study. *Stroke* 2015; 46: 2175-2182.
26. Hallevi H, Albright KC, Martin-Schild S, *et al*. Anticoagulation after cardioembolic stroke: to bridge or not to bridge? *Arch Neurol* 2008; 65: 1169-1173.
27. Kim TH, Kim JY, Mun HS, *et al*. Heparin bridging in warfarin anticoagulation therapy initiation could increase bleeding in non-valvular atrial fibrillation patients: a multicenter propensity-matched analysis. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 182-190.
28. Audebert HJ, Schenk B, Tietz V, *et al*. Initiation of oral anticoagulation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack: timing and complications of overlapping heparin or conventional treatment. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 171-177.
29. Paciaroni M, Agnelli G, Ageno W, *et al*. Timing of anticoagulation therapy in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2016; 116: 410-416.
30. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, *et al*. Early start of DOAC after ischemic stroke: Risk of intracranial hemorrhage and recurrent events. *Neurology* 2016; 87: 1856-1862.
31. Toyoda K, Arihiro S, Todo K, *et al*. Trends in oral anticoagulant choice for acute stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation in Japan: the SAMURAI-NVAF study. *Int J Stroke* 2015; 10: 836-842.
32. Arihiro S, Todo K, Koga M, *et al*. Three-month risk-benefit profile of anticoagulation after stroke with atrial fibrillation: The SAMURAI-Nonvalvular Atrial Fibrillation (NVAF) study. *Int J Stroke* 2016; 11: 565-574.
33. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, *et al*. Early recurrence and major bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation treated with non-vitamin-K oral anticoagulants (RAF-NOACs) study. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e007034.
34. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, *et al*. Rivaroxaban vs warfarin sodium in the ultra-early period after atrial fibrillation-related mild ischemic stroke: A randomized clinical

trial. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1206-1215.

35. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, *et al*. Coagulation testing in acute ischemic stroke patients taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Stroke* 2017; 48: 152-158.
36. Tse DM, Young L, Ranta A, *et al*. Intravenous alteplase and endovascular clot retrieval following reversal of dabigatran with idarucizumab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 549-550.
37. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, *et al*. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany - A national case collection. *Int J Stroke* 2017; 12: 383-391.
38. Fang CW, Tsai YT, Chou PC, *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.
39. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, *et al*. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. *Int J Stroke* 2017; 12: 9-12.
40. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris AA, *et al*. Intravenous thrombolysis in patients with stroke taking rivaroxaban using drug specific plasma levels: Experience with a standard operation procedure in clinical practice. *J Stroke* 2017; 19: 347-355.
41. Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, *et al*. Use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute ischemic stroke who take non-vitamin K antagonist oral anticoagulants before stroke. *Circulation* 2017; 135: 1024-1035.
42. Drouet L, Bal Dit sollier C, Steiner T, *et al*. Measuring non-vitamin K antagonist oral anticoagulant levels: When is it appropriate and which methods should be used? *Int J Stroke* 2016; 11: 748-758.
43. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, *et al*. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: A meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 1279-1288.
44. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, *et al*. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11-21.
45. Albers GW, Marks MP, Kemp S, *et al*. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018; 378: 708-718.
46. Wahlgren N, Moreira T, Michel P, *et al*. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN. *Int J Stroke* 2016; 11: 134-147.
47. Benavente L, Larrosa D, Garcia-Cabo C, *et al*. Safety and efficacy of mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke of anticoagulated patients-a prospective observational Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 2093-2098.
48. Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, *et al*. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017; 356: j510.
49. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, *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.

50. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al*. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
51. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al*. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
52. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, *et al*. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.
53. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, *et al*. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104.
54. Hart RG, Diener HC, Yang S, *et al*. Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke* 2012; 43: 1511-1517.
55. Hankey GJ, Stevens SR, Piccini JP, *et al*. Intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin or rivaroxaban: the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. *Stroke* 2014; 45: 1304-1312.
56. Held C, Hylek EM, Alexander JH, *et al*. Clinical outcomes and management associated with major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with apixaban or warfarin: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 1264-1272.
57. Steiner T, Poli S, Griebe M, *et al*. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. Lancet Neurol 2016; 15: 566-573.
58. Chen SJ, Yeh SJ, Tang SC, *et al*. Similar outcomes between vitamin K and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants associated intracerebral hemorrhage. *J Formos Med Assoc*, 2019 (in press).
59. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, *et al*. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431-441.
60. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, *et al*. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380: 1326-1335.
61. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, *et al*. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-1100.
62. January CT, Wann LS, Alpert JS, *et al*. 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 Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e1-76.
63. Steiner T, Weitz JI, Veltkamp R. Anticoagulant-associated intracranial hemorrhage in the era of reversal agents. *Stroke* 2017; 48: 1432-1437.
64. Flack KF, Desai J, Kolb JM, *et al*. Major gastrointestinal bleeding often is caused by occult malignancy in patients receiving warfarin or dabigatran to prevent stroke and systemic embolism from atrial fibrillation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 682-690.
65. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, *et al*.

Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013; 128: 1234-1243.

66. Skolnick BE, Mathews DR, Khutoryansky NM, *et al*. Exploratory study on the reversal of warfarin with rFVIIa in healthy subjects. *Blood* 2010; 116: 693-701.
67. Tsai LK, Lin HJ, Chua SK, *et al*. Real-world experience with idarucizumab to reverse anticoagulant effect in dabigatran-treated patients: report of 11 cases from Taiwan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: e27-e33.
68. Glund S, Stangier J, van Ryn J, *et al*. Restarting dabigatran etexilate 24 h after reversal with idarucizumab and redosing idarucizumab in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1654-1656.
69. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, *et al*. Andexanet alfa for the reversal of factor xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413-2424.
70. Albaladejo P, Samama C-M, Sie P, *et al*. Management of severe bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants: an observational registry analysis. *Anesthesiology* 2017; 127: 111-1120.
71. Majeed A, Agren A, Holmstrom M, *et al*. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017; 130: 1706-1712.
72. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, *et al*. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2015; 131: 82-90.
73. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, *et al*. Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2018; 83: 186-196.
74. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, *et al*. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Haemost* 2017; 117: 238-245.
75. Korompoki E, Filippidis FT, Nielsen PB, *et al*. Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *Neurology* 2017; 89: 687-696.
76. Biffi A, Kuramatsu JB, Leasure A, *et al*. Oral Anticoagulation and Functional Outcome after Intracerebral Hemorrhage. *Ann Neurol* 2017; 82: 755-765.
77. Tereshchenko LG, Henrikson CA, Cigarroa J, *et al*. Comparative effectiveness of interventions for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5e003206.
78. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, *et al*. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e691S-e736S.
79. Goland S, Elkayam U. Anticoagulation in pregnancy. *Cardiol Clin* 2012; 30: 395-405.
80. Conti E, Zezza L, Ralli E, *et al*. Pulmonary embolism in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 37: 251-70.
81. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, *et al*. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the

Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 3147-3197.

82. Orme ML, Lewis PJ, de Swiet M, *et al*. May mothers given warfarin breast-feed their infants? *Br Med J* 1977; 1: 1564-1565.
83. McKenna R, Cole ER, Vasan U. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? *J Pediatr* 1983; 103: 325-327.
84. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, *et al*. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615-624.
85. Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, *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.
86. Brunetti ND, Gesuete E, De Gennaro L, *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.
87. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. Oncologist 2014; 19: 82-93.
88. Russo V, Rago A, Papa AA, *et al*. Use of Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with malignancy: clinical practice experience in a single institution and literature review. *Semin Thromb Hemost* 2018; 44: 370-376.
89. Asnani A, Manning A, Mansour M, *et al*. Management of atrial fibrillation in patients taking targeted cancer therapies. *Cardio-Oncology* 2017; 3: 2.
90. Ording AG, Horvath-Puho E, Adelborg K, *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.
91. Shah S, Norby FL, Datta YH, *et al*. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv* 2018; 2: 200-209.
92. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, *et al*. Oral anticoagulation in patients with liver disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2162-2175.
93. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, *et al*. Changing concepts of cirrhotic coagulopathy. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 274-281.
94. Wang CL, Wu CV, Kuo CF, *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.
95. Feldberg J, Patel P, Farrell A, *et al*. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 265-277.
96. Boriani G, Savelieva I, Dan GA, *et al*. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making-a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* 2015; 17: 1169-1196.

97. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, *et al*. 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; 129: 961-970.
98. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, *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.
99. Hohnloser SH, hijazi Z, Thomas L, *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.
100. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, *et al*. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation* 2016; 134: 24-36.
101. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, *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.
102. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, *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.
103. Steffel J, Hindricks G. Apixaban in renal insufficiency: successful navigation between the Scylla and Charybdis. *Eur Heart J* 2012; 33: 2766-2768.
104. Liao JN, Chao TF, Liu CJ, *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.
105. Bonde AN, Lip GY, Kamper AL, *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.
106. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, *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.
107. Wolf PA, Abbott RD, Kannel KB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.
108. 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.
109. Bai Y, Guo SD, Deng H, *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.
110. Fumagalli S, Potpara TS, Bjerregaard Larsen T, *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.
111. Wehling M, Collins R, Gil VN, *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.

112. Cavallari I, Patti G. Efficacy and safety of oral anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol* 2018; 19: 67-71.
113. Mant J, Hobbs FD, Fletcher k, *et al*. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493-503.
114. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-691.
115. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, *et al*. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-2372.
116. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, *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.
117. Halvorsen S, Atar D, Yang H, *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.
118. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, *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: e003432.
119. Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, *et al*. Oral Anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Circulation* 2018; 138: 37-47.
120. Becattini C, Dentali F, Camporese G, *et al*. Carotid atherosclerosis and risk for ischemic stroke in patients with atrial fibrillation on oral anticoagulant treatment. *Atherosclerosis* 2018; 271: 177-181.
121. Bekwelem W, Jensen PN, Norby FL, *et al*. Carotid atherosclerosis and stroke in atrial fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2016; 47: 1643-1646.
122. Watanabe M, Chaudhry SA, Adil MM, *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.
123. Kim YD, Cha MJ, Kim J, *et al*. Long-term mortality in patients with coexisting potential causes of ischemic stroke. *Int J Stroke* 2015; 10: 541-546.
124. Hoshino T, Sissani L, Labreuche J, *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.
125. Sun W, Li G, Zeng X, *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.

126. Lehtola H, Airaksinen KEJ, Hartikainen P, *et al*. Stroke recurrence in patients with atrial fibrillation: concomitant carotid artery stenosis doubles the risk. *Eur J Neurol* 2017; 24: 719-725.
127. Orrapin S, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD001081.
128. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, *et al*. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513-1524.
129. Gibson CM, Mehran R, Bode C, *et al*. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423-2434.
130. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, *et al*. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509-1524.
131. Kim YD, Cha MJ, Kim J, *et al*. Increases in cerebral atherosclerosis according to CHADS2 scores in patients with stroke with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 2011; 42: 930-934.
132. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, *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.
133. Chang YJ, Ryu SJ, Lin SK, Carotid artery stenosis in ischemic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13: 16-20.
134. Yang PS, Pak HN, Park DH, *et al*. Non-cardioembolic risk factors in atrial fibrillation-associated ischemic stroke. *PLoS One* 2018; 13: e0201062.
135. Nakamura A, Kuroda J, Ago T, *et al*. Causes of ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2016; 42: 196-204.
136. Chan YH, Lee HF, See LC, *et al*. Effectiveness and safety of four direct oral anticoagulants in asian patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Chest* 2019; 156: 529-543.
137. Själander S, Sjogren V, Renlund H, *et al*. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. *Thrombosis Research* 2018; 167: 113-118.
138. Trusler M. Well-managed warfarin is superior to NOACs. *Can Fam Physician* 2015; 61: 23-24.
139. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, *et al*. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014; 129: 2094-2099.
140. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, *et al*. Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: a descriptive analysis. *Stroke* 2015; 46: 176-181.
141. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: Cd000185.
142. 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.
143. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance, in Hypertension: The Clinical Management of Primary

Hypertension in Adults: Update of Clinical Guidelines 18 and 34. London: Royal College of Physicians (UK) National Clinical Guideline Centre, 2011.

144. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, *et al*. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-2219.
145. Cooke G, Doust J, Sanders S. Is pulse palpation helpful in detecting atrial fibrillation? A systematic review. *J Fam Pract* 2006; 55: 130-134.
146. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, *et al*. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study. *Health Technol Assess* 2005; 9: iii-iv, ix-x, 1-74.
147. Wingfield D, Pierce M, Feher M. Blood pressure measurement in the community: do guidelines help? *J Hum Hypertens* 1996; 10: 805-809.
148. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, *et al*. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 183-187.
149. Kottkamp H, Tanner H, Kobza R, *et al*. Time courses and quantitative analysis of atrial fibrillation episode number and duration after circular plus linear left atrial lesions: trigger elimination or substrate modification: early or delayed cure? *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 869-877.
150. Willits I, Keltie K, Craig J, *et al*. WatchBP Home A for opportunistically detecting atrial fibrillation during diagnosis and monitoring of hypertension: a NICE Medical Technology Guidance. *Appl Health Econ Health Policy* 2014; 12: 255-265.
151. Wiesel J, Fitzig L, Herschman Y, *et al*. Detection of atrial fibrillation using a modified microlife blood pressure monitor. *Am J Hypertens* 2009; 22: 848-852.
152. Kearley K, Selwood M, Van den Bruel A, *et al*. Triage tests for identifying atrial fibrillation in primary care: a diagnostic accuracy study comparing single-lead ECG and modified BP monitors. *BMJ Open* 2014; 4: e004565.
153. Wiesel J, Abraham S, Messineo FC. Screening for asymptomatic atrial fibrillation while monitoring the blood pressure at home: trial of regular versus irregular pulse for prevention of stroke (TRIPPS 2.0). *Am J Cardiol* 2013; 111: 1598-1601.
154. Koshy AN, Sajeev JK, Nerlekar N, *et al*. Smart watches for heart rate assessment in atrial arrhythmias. *Int J Cardiol* 2018; 266: 124-127.
155. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, *et al*. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost* 2013; 110: 213-222.
156. Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, *et al*. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Europace*

2017; 19: 1589-1623.

157. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr., *et al*. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870-947.
158. Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, *et al*. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004; 35: 1647-1651.
159. Liao J, Khalid Z, Scallan C, *et al*. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2007; 38: 2935-2940.
160. Lazzaro MA, Krishnan K, Prabhakaran S. Detection of atrial fibrillation with concurrent holter monitoring and continuous cardiac telemetry following ischemic stroke and transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 89-93.
161. Sposato LA, Klein FR, Jauregui A, *et al*. Newly diagnosed atrial fibrillation after acute ischemic stroke and transient ischemic attack: importance of immediate and prolonged continuous cardiac monitoring. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 210-216.
162. Wachter R, Weber-Kruger M, Seegers J, *et al*. Age-dependent yield of screening for undetected atrial fibrillation in stroke patients: the Find-AF study. *J Neurol* 2013; 260: 2042-2045.
163. Grond M, Jauss M, Hamann G, *et al*. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 2013; 44: 3357-3364.
164. Sposato LA, Cipriano LE, Riccio PM, *et al*. Very short paroxysms account for more than half of the cases of atrial fibrillation detected after stroke and TIA: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2015; 10: 801-807.
165. Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS. Evaluation of cryptogenic stroke with advanced diagnostic techniques. *Stroke* 2014; 45: 1186-1194.
166. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, *et al*. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370: 2467-2477.
167. Sanna T, Diener HC, Passman RS, *et al*. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370: 2478-86.
168. Stergiou GS, Karpettas N, Protogerou A, *et al*. Diagnostic accuracy of a home blood pressure monitor to detect atrial fibrillation. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 654-658.
169. Higgins P, MacFarlane PW, Dawson J, *et al*. Noninvasive cardiac event monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke* 2013; 44: 2525-2531.
170. Tayal AH, Tian M, Kelly KM, *et al*. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology* 2008; 71: 1696-1701.
171. Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, *et al*. Uncovering atrial fibrillation beyond short-term monitoring in cryptogenic stroke patients: three-year results from the Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e003333.
172. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, *et al*. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable

device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 474-480.

173. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, *et al*. Incidence of newly detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events. *Stroke* 2010; 41: 256-260.
174. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, *et al*. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke* 2015; 46: 936-941.
175. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, *et al*. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology* 2016; 86: 261-269.
176. Acampa M, Lazzerrini PE, Guilderi F, *et al*. Electrocardiographic Predictors of Silent Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke. Heart Lung Circ 2018.
177. Kamel H, Hegde M, Johnson DR, *et al*. Cost-effectiveness of outpatient cardiac monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke. *Stroke* 2010; 41: 1514-1520.
178. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, *et al*. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160-2236.
179. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, *et al*. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemos* 2018; 16: 209-219.
180. Douxfils J, Mullier F, Loosen C, *et al*. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res* 2012; 130: 956-966.
181. Douxfils J, Mullier F, Robert S, *et al*. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012; 107: 985-997.
182. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, *et al*. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non- Mullier F,vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace* 2018; 20: 1231-1242.
183. van Ryn J, Baruch L, Clemens A. Interpretation of point-of-care INR results in patients treated with dabigatran. *Am J Med* 2012; 125: 417-420.
184. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, *et al*. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116-1127.
185. Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, *et al*. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 673-679.

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[1], Ying-Ting Huang[1], Pai-Ching Tsui[1], Li-Kai Tsai[2], Chih-Ping Chung[3], Shu-Fan Kuo[1], Pi-Shan Sung[4], Helen L. Po[1, 5], and Taiwan Stroke Society Guideline Consensus Group

[1]Department of Neurology, MacKay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.
[2]Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.
[3]Department of Neurology, Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan.
[4]Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan.
[5]Stroke Center, MacKay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.

ABSTRACT

Between 2011 and 2016, four non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs), dabigatran (a direct thrombin inhibitor), rivaroxaban, apixaban, and edoxaban (direct factor Xa inhibitors) were approved by Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) for stroke prevention in atrial fibrillation (AF). The introduction of NOACs has changed the approach of stroke prevention in patients with AF and have emerged as the preferred choice especially in patients newly started on anticoagulation. Increased use of NOACs is a result of improved efficacy and safety, predictable anticoagulant effect without need for routine coagulation monitoring, simplified regimens, and fewer food and drug interactions compared with warfarin.

The purpose of this current guideline is to update the 2012 and 2016 Taiwan Stroke Society (TSS) Guideline particularly in areas for which new evidence has emerged since its publication. The TSS Guideline Consensus Group revised the guideline 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 Chest Physician and Asia Pacific Heart Rhythm Society. This guideline deals with the definition of nonvalvular AF (NVAF), the use of NOACs in patients with acute ischemic stroke (AIS), the management of bleeding under NOACs, how to deal with NOACs in specific clinical situations, how to deal with dosing errors, when to stop NOACs when undergoing a planned invasive procedure or surgery, and screening for AF.

Keywords: atrial fibrillation, stroke prevention, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

Corresponding author: HL Po, Stroke Center, MacKay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan
E-mail: hlp.4129@mmh.org.tw