

國立臺灣大學醫學院臨床藥學研究所



碩士論文

Graduate Institute of Clinical Pharmacy

College of Medicine

National Taiwan University

Master Thesis

臺灣心房顫動患者抗凝血劑使用現況及預測因子

Predictors and Patterns of Warfarin and  
Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulation (NOAC) Use  
in Patients with Atrial Fibrillation in Taiwan

胡慕美

Mu-Mei Hu

指導教授：林慧玲 博士、林珍芳 博士

Advisor : Fei-Lin Lin Wu, Ph.D., Zhen-Fang Lin, Ph.D.

中華民國 104 年 7 月

July, 2015

國立臺灣大學碩士學位論文  
口試委員會審定書

臺灣心房顫動患者抗凝血劑使用現況及預測因子

Predictors and Patterns of Warfarin and  
Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation (NOAC) Use  
in Patients with Atrial Fibrillation in Taiwan

本論文係胡慕美君（學號 R02451007）在國立臺灣大學臨床藥學研究所完成之碩士學位論文，於民國 104 年 7 月 15 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明

口試委員：

林慧玲

（簽名）

（指導教授）

林珍芳

（簽名）

（指導教授）

劉言彬

沈麗娟

系主任、所長

何益芳

（簽名）

## 致謝



在臨藥所的兩年生活終於要畫下句點了！回首過去九個月，一路上接受許多人熱心的幫助，才能如期完成碩士論文。謝謝我的指導老師，林慧玲老師及林珍芳老師，透過無數次的討論提供我許多想法，並一步步帶領我完成研究，讓初次做研究的我累積了許多寶貴經驗。謝謝沈麗娟老師和劉言彬醫師，在論文修改過程中給予許多臨床觀點，讓論文內容更加豐富。謝謝藥劑部蘇錦玲組長，從申請至取得資料的漫長等待過程中，有組長的協助，讓我能完整地做好事前準備工作，不至於忙亂無頭緒。特別感謝流預所王睿提供 SAS 語法教學，我才能以最快的速度上手進行資料分析。謝謝欣儀學姐解答我許多疑問，讓這篇研究能夠順利進行。

經歷了碩一上學期的緊湊課程，及一下至二上的臨床實習，謝謝在當中給予指導的藥師與醫師們，在上課及實習過程中，對藥師的角色有更多深刻的體會！特別感謝美國的吳素珍學姐提供在喬治亞州 Grady Memorial Hospital 見習兩個月的機會，讓我能夠認識美國藥師的養成及工作環境。謝謝 R02 同學們一起走過這兩年的日子，完成了數不盡的考試及報告、臨床實習的挑戰及最後的論文寫作！謝謝臨藥所翊吟助教的溫暖關心並協助處理許多繁雜的文書作業，讓我這兩年能夠專心認真地學習！謝謝麗華姐在研究室的諸多幫忙，讓我的研究生生活能夠順利上軌道！

謝謝我的家人，從過去至今，你們一直是我溫柔有力的後盾！在臨藥所密集修課、實習、論文寫作過程中，你們的包容傾聽與鼓勵，是我完成碩士學位的最大原動力！謝謝上帝在這兩年的保守帶領，給我夠用的恩典，走過這兩年的重重關卡！

慕美

謹誌於臨床藥學研究所

2015 年 7 月

# 中文摘要



## 背景：

心房顫動 (atrial fibrillation; AF) 為臨床上常見之心律不整，且為中風的危險因子。過去治療準則建議使用抗血栓劑 (包含抗血小板劑以及抗凝血劑) 預防中風，其中抗凝血劑僅有 warfarin 可使用。過去文獻指出實際上使用抗血栓劑的比例偏低，warfarin 的使用比例低於三成。目前新一代口服抗凝血劑 (Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation; NOAC) 包括 dabigatran、rivaroxaban、apixaban 已在臺灣上市，國際治療準則也建議這些藥品為 warfarin 之外的替代選項。

## 目的：

目前臺灣仍缺乏 NOAC 的相關研究，藥品上市後的臨床使用情況仍然所知有限。本研究的目的為分析 NOAC 在臺灣的使用現況及其預測因子。

## 研究方法：

本研究屬於回溯性觀察研究，分析民國 96 年 1 月 1 日至 102 年 12 月 31 日臺大醫院門診、住院、急診出現至少三次 AF 診斷 (ICD-9 CM code 427.31) 的非瓣膜性 AF 病人。研究主要分成兩個部分：

- (一) 觀察目前 NOAC 和 warfarin 的使用情況
- (二) 開方因子分析：找出是否使用抗凝血劑、抗凝血劑使用種類、從 warfarin 換藥至 NOAC 的可能影響因素。使用多變項羅吉斯復迴歸模式分析可能影響開方的因子。

## 結果：

最終納入 3662 位病人，平均年齡為 69 歲，主要分布在大於等於 75 歲的年齡層 (38.6%)，女性病人較少 (45.5%)。平均 CHADS<sub>2</sub> score 為 1.4 分、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 2.8 分、HAS-BLED score 為 2.0 分。高血壓是病人最常見的共病，比例為 52.1%，其次為缺血性心臟病 (27.4%)、糖尿病 (20.8%)、血脂異常 (19.2%)。在 1215 位使用抗凝血劑的病人中有 23.6% 使用 NOAC，76.4% 使用 warfarin。在研究期間，warfarin 的使用情況呈現減少趨勢，而 NOAC 則呈現增加趨勢。依據目前治療準則的建議，我們發現本研究 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 兩分以上的病人，32.48% 使用抗凝血劑，以 warfarin 使用者為主 (71.3%)、dabigatran 次之 (26.03%)，rivaroxaban 最少 (2.67%)，未使用抗凝血劑的比例有 67.52%。於 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 一分以上的病人，也有類似的結果。

開方因子分析部分，中風或栓塞史、降血壓藥品、糖尿病藥品、減少出血風險藥品的使用會增加抗凝血劑使用機會，女性、高血壓、缺血性心臟病、癌症、肝疾病、腎疾病、出血史、aspirin 使用則降低抗凝血劑的開方機會。年齡增加、缺血性心臟病、糖尿病、肥厚性心肌病變、周邊血管疾病、癌症、失智症、aspirin 使用會增加 NOAC 開方機會，肝疾病、腎疾病、中風或栓塞史則降低 NOAC 開方機會。年齡增加會增加 warfarin 換藥至 NOAC 的機會，腎疾病、出血史則降低換藥機會。

## 結論：

本研究提供目前臺灣 NOAC 在臺大醫院的使用現況。我們發現 AF 病人使用 NOAC 的比例正在增加，而 warfarin 的比例正在下降。和現行治療準則對照，在建議使用抗凝血劑的族群實際用藥的比例約在 32.5%。中風及栓塞史會增加抗凝血劑開方機會，然而易增加出血風險的共病則減少抗凝血劑開方。健保給付規範在本研究可能影響抗凝血劑使用的種類。年齡增加的 warfarin 使用者有較大機會換藥至 NOAC，腎疾病及有出血史病人較不會換藥。

**關鍵字：**心房顫動；新一代口服抗凝血劑；中風

# Abstract



## Background :

Atrial fibrillation (AF) is one of the risk factors for ischemic stroke. In the past, warfarin had been the drug of choice for pharmacological stroke prevention in AF, especially for those at higher risk of stroke. Previous literatures showed low prescription rate for warfarin in AF patients. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation (NOAC) agents have been approved by FDA for stroke prevention as alternatives to warfarin in non-valvular AF patients and have been available in Taiwan since 2012. So far, there is limited real-world data on how NOAC agents are currently being used and whether current treatment guidelines are followed among health care professionals in Taiwan.

## Objectives :

We aim to provide answers to the following topics :

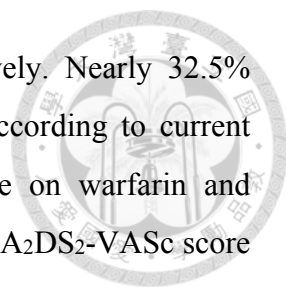
- (1) Patterns of anticoagulants utilization in Taiwanese AF patients
- (2) Factors driving the initiation of anticoagulant treatment (no anticoagulant treatment vs. anticoagulant use) and the selection of and switching between different anticoagulants (warfarin or NOAC).

## Methods :

We used National Taiwan University Hospital (a 2500-bed tertiary medical center) electronic database to include all non-valvular AF patients from 1 January 2007 to 31 December 2013. Multivariate logistic regression models were used to examine factors driving the initiation of anticoagulant treatment and the selection of and switching between different anticoagulants.

## Results :

Of 3662 patients identified in our study, the average age was 69 years, 38.6% of patients were aged  $\geq 75$  years and 45.5% were female. Among study population, hypertension was the most common comorbidities (52.1%) and 27.4% had ischemic heart disease, 20.8% had diabetes and 19.2% had dyslipidemia. Of 1215 anticoagulant



users, 23.6% and 76.4% were on NOAC and warfarin, respectively. Nearly 32.5% patients with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 2$  were on anticoagulant according to current treatment guideline. Among these users, 71.3% and 28.9% were on warfarin and NOACs, respectively. Similar trends were found in patients with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 1$ .

Patients with female gender, hypertension, ischemic heart disease, cancer, hepatic disease, renal disease, bleeding history, aspirin use were less likely to be anticoagulant user while more likely with stroke history (OR 2.64, 95% CI 2.02 to 3.45). Older age, ischemic heart disease, diabetes, peripheral vascular disease were some of the factors associated with NOAC use while hepatic and renal disease showed the opposite results (OR for hepatic disease 0.34, 95% CI 0.12 to 0.99; OR for renal disease 0.27, 95% CI 0.10 to 0.73). Among 928 warfarin users, 18.9% switched to NOAC during study period. Warfarin users with older age were more likely to switch to NOAC and less likely with renal disease and bleeding history (OR for renal disease 0.16, 95% CI 0.04 to 0.69; OR for bleeding history 0.33, 95% CI 0.12 to 0.93).

### **Conclusion :**

Our study provides current patterns of anticoagulant utilization in National Taiwan University Hospital. Among patients initiated anticoagulant treatment, 23.6% used NOAC instead of warfarin. During study period, the prescription rate for NOAC was trending up and in warfarin user we found the opposite trend. Nearly 32.5% patients received anticoagulant prescription according to current treatment guideline. Stroke history was associated with anticoagulant use while comorbidities associated increased bleeding risk showed opposite result. NHI Prescribing recommendations for NOAC may affect the selection for anticoagulants. Warfarin users with older age were more likely to switch to NOAC, whereas renal disease and bleeding history were less likely associated with switching.

### **Keywords :**

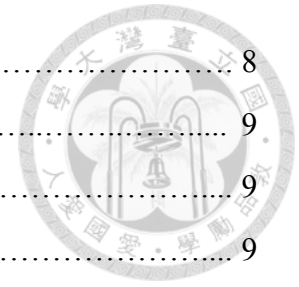
atrial fibrillation; Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulation; NOAC

# 目錄

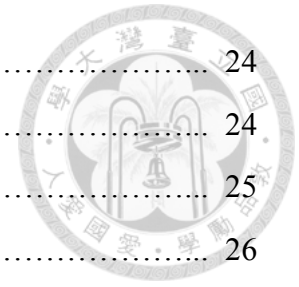


口試委員會審定書.....	I
致謝.....	II
中文摘要.....	III
英文摘要.....	V
目錄.....	VII
圖目錄.....	XI
表目錄.....	XII
第一章 前言.....	1
第二章 疾病簡介.....	2
2.1 流行病學.....	2
2.2 診斷及分類 .....	2
2.3 病理機轉.....	3
2.4 危險因子.....	3
2.5 併發症.....	4
第三章 心房顫動之治療.....	5
3.1 控制心跳.....	5
3.1.1 藥品治療.....	5
3.1.1.1 乙型受體阻斷劑.....	5
3.1.1.2 鈣離子通道阻斷劑.....	6
3.1.1.3 毛地黃.....	6
3.1.2 非藥品治療.....	7
3.2 回復正常心律.....	7
3.2.1 藥品治療.....	7
3.2.1.1 藥品綜述.....	7

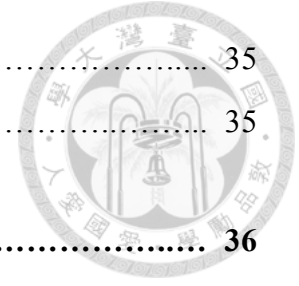




3.2.1.2 Amiodarone 和 dronedarone 比較.....	8
3.2.2 非藥品治療.....	9
3.2.2.1 直流電擊復律術.....	9
3.2.2.2 經導管燒灼術.....	9
3.2.2.3 心臟節律器.....	10
3.2.2.4 迷宮手術.....	10
3.2.2.5 處置前後之栓塞預防.....	10
3.3 栓塞預防.....	11
3.3.1 非藥品治療.....	11
3.3.2 藥品治療.....	12
<b>第四章 文獻探討：抗血栓劑在心房顫動的角色.....</b>	<b>14</b>
4.1 臨床試驗.....	14
4.2 國際治療準則.....	17
4.3 不同抗血栓劑之比較.....	18
4.4 抗血栓劑於心房顫動之臨床使用.....	19
4.4.1 臨床開方情形.....	19
4.4.2 影響處方行為之可能因素.....	20
<b>第五章 研究目的.....</b>	<b>22</b>
5.1 研究動機.....	22
5.2 研究重要性.....	22
<b>第六章 研究方法.....</b>	<b>23</b>
6.1 研究設計.....	23
6.2 資料蒐集.....	23
6.2.1 資料來源.....	23
6.2.2 研究對象.....	24
6.2.2.1 納入條件.....	24



6.2.2.2 排除條件.....	24
6.2.2.3 基本資料.....	24
6.2.2.4 共病史.....	25
6.2.2.5 用藥情況.....	26
6.2.2.6 生化檢驗數值.....	26
6.2.2.7 CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score 計算.....	26
6.2.2.8 HAS-BLED score 計算.....	26
6.3 資料分析.....	27
6.3.1 抗凝血劑使用現況.....	27
6.3.1.1 整體心房顫動病人特性.....	27
6.3.1.2 抗凝血劑之開方趨勢.....	27
6.3.1.3 抗血小板劑開方及後續新開方抗凝血劑比例.....	27
6.3.1.4 不同抗凝血劑使用情形之病人特性.....	28
6.3.1.5 抗凝血劑使用與現行治療準則之對照.....	28
6.3.1.6 開方醫師科別分析.....	28
6.3.2 不同抗凝血劑使用情形之預測因子.....	28
6.4 統計方法.....	29
6.5 研究流程圖.....	29
<b>第七章 結果.....</b>	<b>30</b>
7.1 抗凝血劑使用現況.....	30
7.1.1 整體心房顫動病人特性.....	30
7.1.2 抗凝血劑之開方趨勢.....	31
7.1.3 抗血小板劑開方及後續新開方抗凝血劑比例.....	31
7.1.4 不同抗凝血劑使用情形之病人特性.....	32
7.1.5 抗凝血劑使用與現行治療準則之對照.....	34
7.1.6 開方醫師科別分析.....	34
7.2 不同抗凝血劑使用情形之預測因子.....	35
7.2.1 是否使用抗凝血劑.....	35



7.2.2 抗凝血劑使用種類.....	35
7.2.3 不同抗凝血劑轉換.....	35
<b>第八章 討論.....</b>	<b>36</b>
8.1 抗凝血劑使用現況.....	36
8.1.1 整體心房顫動病人特性.....	36
8.1.2 抗凝血劑之開方趨勢.....	36
8.1.3 抗血小板劑開方及後續新開方抗凝血劑比例.....	37
8.1.4 不同抗凝血劑使用情形之病人特性.....	38
8.1.5 抗凝血劑使用與現行治療準則之對照.....	40
8.1.6 開方醫師科別分析.....	40
8.2 不同抗凝血劑使用情形之預測因子.....	41
8.2.1 是否使用抗凝血劑.....	41
8.2.2 抗凝血劑使用種類.....	42
8.2.3 不同抗凝血劑轉換.....	43
8.3 研究限制.....	44
<b>第九章 結論與未來方向.....</b>	<b>46</b>
<b>參考文獻.....</b>	<b>115</b>

## 圖目錄



圖 1	臺灣心房顫動盛行率在不同年齡層、性別的分布.....	47
圖 2	心房顫動之分類(以發作持續時間區分) .....	48
圖 3	Warfarin 作用機轉.....	49
圖 4	NOAC 作用機轉.....	50
圖 5	研究流程圖.....	51
圖 6	本研究心房顫動病人每年新診斷人數分布.....	52
圖 7	病人性別在各年齡層之分布.....	53
圖 8	全部病人抗凝血劑使用情況之年齡層分布.....	54
圖 9	控制心跳 (rate-control) 藥品使用情況.....	55
圖 10	回復心律 (rhythm-control) 藥品使用情況.....	56
圖 11	2013 年每月新診斷病人數分布.....	57
圖 12	新診斷病人第一筆抗凝血劑處方情形.....	58
圖 13	2013 年單月第一筆抗凝血劑使用種類.....	59
圖 14	各組 CHADS <sub>2</sub> score 分布圖.....	60
圖 15	各組 CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score 分布圖.....	61
圖 16	各組 HAS-BLED score 分布圖.....	62
圖 17	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score 兩分以上病人使用抗凝血劑情形.....	63
圖 18	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score 兩分以上病人使用抗血小板劑情形.....	64
圖 19	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score 一分以上病人使用抗凝血劑情形.....	65
圖 20	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score 一分以上病人使用抗血小板劑情形.....	66
圖 21	開方醫師科別分析.....	67

## 表目錄



表 1	心房顫動的相關危險因子.....	68
表 2	$\beta$ -adrenergic receptor antagonist 比較表.....	69
表 3	Non-dihydropyridine calcium channel blockers 比較表.....	70
表 4	Rhythm control 之心律不整藥品比較(一).....	71
表 5	Rhythm control 之心律不整藥品比較(二) .....	72
表 6	Amiodarone 及 dronedarone 比較表.....	73
表 7	CHADS <sub>2</sub> 及 CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc 評分標準比較.....	74
表 8	HAS-BLED 評分標準.....	75
表 9	口服抗血栓劑使用在心房顫動之臨床試驗整理(一).....	76
表 10	口服抗血栓劑使用在心房顫動之臨床試驗整理(二).....	77
表 11	口服抗血栓劑使用在心房顫動之臨床試驗整理(三) .....	78
表 12	口服抗凝血劑使用在心房顫動之臨床試驗整理(四) .....	79
表 13	抗血小板劑比較.....	80
表 14	口服抗凝血劑比較.....	81
表 15	口服抗凝血劑在臨床試驗之出血事件比較.....	82
表 16	Aspirin 交互作用藥品整理.....	83
表 17	Clopidogrel 交互作用藥品整理.....	84
表 18	Warfarin 交互作用藥品整理.....	85
表 19	Dabigatran 交互作用藥品整理.....	86
表 20	Rivaroxaban 交互作用藥品整理.....	87
表 21	Apixaban 交互作用藥品整理.....	88
表 22	疾病診斷碼.....	89
表 23	術式紀錄.....	90
表 24	主要用藥品項.....	91
表 25	現有新一代口服抗凝血劑及其在臺大醫院開始使用日期.....	94
表 26	本研究之 CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score 操作型定義.....	95
表 27	本研究之 CHADS <sub>2</sub> score 操作型定義.....	96

表 28	本研究之 HAS-BLED score 操作型定義.....	97
表 29	迴歸模式使用變項定義.....	98
表 30	未使用抗凝血劑病人抗血小板劑使用及其占各年齡層比例.....	99
表 31	新診斷病人抗血小板劑開方及後續新開方抗凝血劑比例.....	100
表 32	病人特性.....	101
表 33	預測因子各組病人特性.....	105
表 34	預測是否使用抗凝血劑.....	107
表 35	預測抗凝血劑使用種類.....	108
表 36	預測不同抗凝血劑轉換.....	109
表 37	本研究抗凝血劑處方比例和現行治療準則對照.....	110
表 38	本研究使用抗凝血劑比例和過去研究對照.....	111
表 39	本研究影響抗凝血劑開方相關因子和過去研究對照.....	112
表 40	本研究影響抗凝血劑開方種類相關因子和過去研究對照.....	113
表 41	本研究影響 warfarin 使用者換藥相關因子和過去研究對照.....	114

# 第一章 前言



心房顫動 (atrial fibrillation; 以下簡稱 AF) 病人以老年人為主，多數人伴有心血管疾病史。目前已知中風為 AF 主要的併發症，對病人身心及家庭會造成極大的負荷。過去治療準則建議在評估栓塞風險後，使用藥品預防中風。雖然治療準則建議使用 warfarin 在已經中風的病人做栓塞預防，然而基於出血及其他因素考量，藥品使用仍然無法完全遵照治療準則建議。根據臺灣的研究，在中風後且有 AF 的病人，使用 warfarin 的比率約在三成。<sup>1</sup>

近年來新一代口服抗凝血劑 (Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation; NOAC) 陸續上市。目前國際治療準則建議 AF 病人由過去的 aspirin 及 warfarin，逐漸轉為依據 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 評分得兩分以上者，使用 warfarin 或 NOAC。前述新藥在臨床試驗中發現預防栓塞效果不亞於 warfarin 且發生出血事件機會和 warfarin 差不多或更少。是否新藥上市會改變以往用藥所面臨的困境？目前臺灣尚未有已發表探討新藥使用情形的文獻，未來針對此主題需要再做進一步研究。

## 第二章 疾病簡介



### 2.1 流行病學

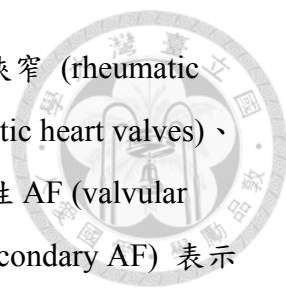
AF 是臨床上常見的一種心律不整。由於在心房出現極為快速且無組織的電氣活動 (約 400-600 跳/分鐘)，房室結 (atrioventricular node) 的電氣傳導功能因此受到影響，進一步使心室跳動不規則，最後影響心輸出量 (cardiac output)。常見的症狀為心悸、喘以及疲累，但由於社會大眾對 AF 的警覺性不足，往往並未因此尋求醫療協助。AF 在美國的盛行率 (prevalence) 約為 0.4%-1%，且受年齡影響 (年齡大於 80 歲者，盛行率約為 8%)。過去從 1980 至 2000 年，其新發率 (incidence) 由每 1000 人年 (person-years) 分之 3.04 增加至 3.68。<sup>2</sup>

在臺灣，過去在 3560 人的社區世代研究中 (1990 年起，平均追蹤 13.8 年)，發現性別影響新發率，男性 (每 1000 人年分之 1.68) 較女性為高 (每 1000 人年分之 0.76)，除了性別之外，也同樣看到年齡的影響 (見圖 1)。在 1997-2002 年健保資料庫研究顯示，住院病人帶有 AF 診斷的比例由 1997 年 91/10<sup>5</sup> 人增為 2002 年 150/10<sup>5</sup> 人。年齡增加帶有診斷的比例也增加 (小於 50 歲為 4/10<sup>5</sup> 人，80 歲以上為 1571/10<sup>5</sup> 人)。兩篇研究皆發現男性較女性易出現 AF (137/10<sup>5</sup> 相較於女性之 116/10<sup>5</sup>，達統計上顯著差異)。<sup>3,4</sup>

### 2.2 診斷及分類

目前偵測 AF 所使用的工具為心電圖 (electrocardiogram; ECG)，特徵為不規則的 R-R interval、沒有明顯重複出現的 P waves。<sup>5</sup> AF 的分類，常見以發作次數及持續時間來區分 (詳見圖 2)。<sup>6</sup> 若發作次數達兩次以上，則為復發性 AF (recurrent AF)。若持續時間小於 7 天，視為陣發性 AF (paroxysmal AF)。超過 7 天，則符合持續性 AF (persistent AF) 定義。初次偵測到的 AF 可能為陣發性或持續性之形式，隨著時間增加，若在非藥品及藥品處置下仍然無法獲得控制，則演變為永久性 AF (permanent AF)。





除前述方法，尚有其他分類方式。若病人有風濕性二尖瓣狹窄 (rheumatic mitral stenosis) 或曾進行瓣膜置換手術 (mechanical or bioprosthetic heart valves)、二尖瓣修復手術 (mitral valve repairment) 等情況，則落入瓣膜性 AF (valvular AF)；<sup>5</sup> 反之則為非瓣膜性 AF (non-valvular AF)。次發性 AF (secondary AF) 表示尚有其他原因導致 AF 出現，如：急性心肌梗塞 (acute myocardial infarction)、心臟胸腔手術、甲狀腺功能亢進 (hyperthyroidism) 等。在前述情形下，更應該優先處理造成 AF 的原因。孤立性 AF (lone AF) 指的是年輕 (小於 60 歲) 且未伴隨心血管相關疾病(如高血壓)、糖尿病的病人。

## 2.3 病理機轉

心血管疾病如高血壓 (hypertension)、冠心病 (coronary artery disease)、瓣膜性心臟病 (valvular heart disease)、心肌病變 (cardiomyopathies)、心臟衰竭 (heart failure) 等，長期造成發炎反應、心肌纖維化、肥大，使心房組織結構異常，提高 AF 發生的機率。文獻指出若在心房出現一處或多處自主 (automatic) 或是被誘發 (triggered)、產生小迴旋波 (microreentrant) 的病灶快速放電，便會驅動 AF 發生。當多重迴旋波留滯在心房內，便會改變原有正常電生理傳導的波形，使 AF 持續存在。前述機轉可能同時並行。<sup>7</sup> 常見放電區域在左心房 (left atrium) 附近，如肺靜脈 (pulmonary vein)。

## 2.4 危險因子

常見會造成 secondary AF 的原因，如急性心肌梗塞、心臟胸腔手術、甲狀腺功能亢進、心包膜炎 (pericarditis)、心肌炎 (myocarditis)、感染，以及酗酒、抽菸等可逆性因子，若能控制好這些情況，AF 便有機會能獲得解決。其他不可逆因子包括年齡、家族史及心臟相關長期病史等。危險因子整理詳見表 1。<sup>5,7</sup>



## 2.5 併發症

過去研究顯示臺灣病人在就醫前七天，有 53% 病人因心悸、喘、疲累、眩暈等症狀而感受到生活品質受影響。<sup>8</sup> 病人的其他共病可能使前述症狀更加嚴重，高血壓為臺灣病人最常見的共病（約六成）。<sup>9,10</sup> 由於 AF 導致心房無法有效收縮，血液在心臟留滯容易造成血栓沉積。一旦血栓進入其他器官便造成器官栓塞，若至腦部便引發心因性中風 (cardioembolic stroke)。心因性中風約佔臺灣缺血性中風 (ischemic stroke) 病人 10.9% 比例。<sup>1</sup> 若合併其他中風危險因子 (如：高血壓、糖尿病、血脂異常)，更會增加病人後續中風機率。AF 合併有風溼性二尖瓣狹窄或是曾置換過人工金屬瓣膜 (mechanical prosthetic valves)，屬於 AF 發生栓塞事件的高危險群。<sup>11</sup>

臺大醫院研究發現心因性中風病患者有 69% 併有 AF，且因心因性中風入院者，其住院死亡率為 21.8%，較非心因性中風者高 (8%)。<sup>12</sup> 馬偕醫院 2005 至 2007 年曾收納因初次中風而入院並伴有 AF 之病人，發現有 41% 造成生活功能嚴重喪失，且入院病人有 11.3% 死亡率。<sup>13</sup> 奇美醫院之前瞻性觀察研究，找出許多影響已中風病人後續再次住院的危險因子，AF 便是其中之一，其風險比值 (hazard ratio) 為 1.39，達統計顯著性。<sup>14</sup>

## 第三章 心房顫動之治療



AF 的處置，不論藥品或非藥品方式，都著重在兩個主軸：

- 一、控制心跳 (rate control) 或回復正常心律 (rhythm control) 以減少病人症狀、改善生活品質。
- 二、降低後續發生栓塞事件的風險。

### 3.1 控制心跳 (rate control)

在 AF 處置上，控制心跳能夠改善病人生活品質、並減少因心跳過快帶給心臟的負荷。在控制心跳時，應考量病人的血行動力學是否穩定及病人的其他共病。

#### 3.1.1 藥品治療

目前可使用的藥品依據 Vaughan-Williams Classification 有乙型受體阻斷劑 ( $\beta$ -blockers; class II)、鈣離子通道阻斷劑 (nondihydropyridine calcium channel blockers; class IV) 及毛地黃 (digoxin)，以下詳述。

##### 3.1.1.1 乙型受體阻斷劑 ( $\beta$ -blockers)

作用在心臟的  $\beta$ -receptor， $\beta$ -blockers 能對竇房結 (sinoatrial node)、房室結傳導並心肌細胞收縮產生抑制效果，調控因 AF 所導致的不規則心室跳動。目前文獻建議的  $\beta$ -blockers 品項臺灣皆有上市，整理見表 2。在選擇  $\beta$ -blockers 時，須注意病人的左心室射出分率 (left ventricular ejection fraction; LVEF)。LVEF 大於 40% 較適合使用  $\beta$ -blockers。<sup>2</sup> 若病人有心臟衰竭病史，血行動力學不穩定的情況下，就不適合使用  $\beta$ -blockers。待穩定後，須謹慎評估再加上藥品。目前使用在心臟衰竭的品項，以 metoprolol、carvedilol、bisoprolol 最具有實證醫學文獻佐證。<sup>15</sup> 若有

氣喘 (asthma) 等呼吸道問題，可以選擇  $\beta$ -blockers 中較未作用在  $\beta_2$ -receptor 者，以減少支氣管痙攣 (bronchospasm) 的副作用出現。



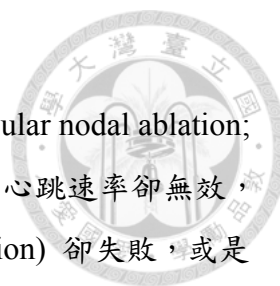
### 3.1.1.2 鈣離子通道阻斷劑 (non-dihydropyridine calcium channel blockers)

鈣離子通道阻斷劑中以非 DHP 型 (non-dihydropyridine calcium channel blockers; Non-DHP-CCB) 會使用在 AF。相較於 DHP 型，非 DHP 型 (diltiazem, verapamil) 除了對周邊血管平滑肌上的受體較不具選擇性外，尚會作用在節律細胞上，降低房室結傳導，延長節律細胞不反應期(refractory period)，調控不規則心室跳動。<sup>16</sup> 非 DHP 型藥品在臺灣皆有上市。 $\beta$ -blockers 及非 DHP 型藥品為常見控制心跳之首選藥品。若無法使用  $\beta$ -blockers，可以考慮使用非 DHP 型藥品，但須注意病人之 LVEF 及血行動力學是否穩定。藥品整理見表 3。

### 3.1.1.3 毛地黃 (digoxin)

digoxin 透過延長不反應期以抑制房室結傳導速率，降低不規則心室跳動。對於心臟衰竭病人，digoxin 還會抑制在心肌細胞上的  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  幫浦，使胞內鈉離子濃度上升，透過  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$  交換幫浦的作用使鈣離子胞內濃度上升，達到增加心肌收縮力的效果。常用在 AF 的口服劑量為 0.125-0.25 mg PO QD。通常 digoxin 會保留給 AF 伴隨心臟衰竭或是 LVEF 差之病人，或是在使用前線控制心跳藥品後的輔助性治療。

## 3.1.2 非藥品治療



除藥品外，非藥品治療部分，尚有房室結電燒術 (atrioventricular nodal ablation; AV node ablation)。對於有症狀的 AF 病人，已經使用過藥品控制心跳速率卻無效，或是無法忍受藥品的副作用，或是曾經做過其他 AF 電燒 (ablation) 卻失敗，或是病人本身不適合作其他電燒術者，便會考慮使用房室結電燒術。術後尚須長期置放心跳節律器 (pacemaker)，因此還需要評估病人後續栓塞的風險，可能需要加上抗血栓劑使用。

## 3.2 回復正常心律 (rhythm control)

透過藥品或非藥品的方式，使病人從 AF 回復成正常心律。持續出現 AF 相關症狀，或是無法有效控制心跳、年紀輕、病人的意願皆是會採取回復正常心律方式的可能原因。

### 3.2.1 藥品治療

#### 3.2.1.1 藥品綜述

使用在 AF 回復正常心律的藥品，有 class Ia (disopyramide, quinidine, procainamide)、class Ic (flecainide, propafenone)、class III (amiodarone, dronedarone, dofetilide, sotalol, ibutilide) 等。class I 藥品主要為鈉離子通道阻斷劑，能夠減少心臟細胞在 phase 0 鈉離子流入細胞的速度，減緩細胞去極化，抑制傳導並使不反應期增長。依照抑制時間長短及效價，可以再細分為 Ia、Ib、Ic。使用在 AF 的 class I 藥品主要為 class Ia 及 Ic。Ia 藥品由於副作用多的緣故，目前在臨床較不多使用。class III 藥品抑制鉀離子通道，延長心臟細胞再極化，對鈉離子通道亦有效果，故整體效果能夠延長動作電位期間。

選擇藥品達到正常心律目的時，需考量病人是否有結構性心臟病 (structural

heart disease; SHD)，如：左心室射出功能不佳、冠狀動脈疾病、瓣膜性心臟病、左心室肥大等。前述病人不應該使用 Ic 藥品，因過去研究發現會增加死亡率。<sup>17</sup> 其他考量因素包括病人的肝腎功能、其他共病及使用的藥品、抗心律不整藥品的副作用等。藥品比較表格見表 4、表 5。



### 3.2.1.2 Amiodarone 和 dronedarone 比較

Class III 中的 amiodarone，主要機轉為鉀離子通道阻斷，此外同時有 class I、II、IV 的效果，因此作用範圍包含鈉、鉀、鈣離子通道並  $\beta$ -receptor。廣效的特性讓 amiodarone 在 AF 控制心跳和恢復正常心律上皆有其效果，不過臨床上使用以恢復正常心律為主要目的。若是 AF 伴有預激房室傳導異常 (pre-excitation)，如 Wolff-Parkinson-White 症候群，由於電氣訊號藉由副傳導路徑 (accessory pathway) 傳導，這類病人應選用 amiodarone，拉長副傳導路徑的不反應期。若使用一般抑制房室結傳導藥品 (如 class II、IV、digoxin)，反而會使副傳導路徑的傳導速率增加，可能會產生致命之心室顫動 (ventricular fibrillation)，需特別小心。在使用 amiodarone 需特別注意相關副作用，如：肝、甲狀腺、肺功能異常、心律不整 (如：心跳變慢、QT interval 延長、torsades de pointes)、皮膚 (光過敏、色素沉積) 等。需定期監測相關檢驗數據以確保用藥安全性。

近年來 dronedarone 也成為 amiodarone 外的選擇。由於 dronedarone 相較 amiodarone 少了碘的結構，因此相對於 amiodarone 較不會出現甲狀腺功能異常的副作用。此兩項藥品之整理如表 6。目前 dronedarone 經美國食品藥品管理局 (Food and Drug Administration) 核准之適應症僅限在 paroxysmal AF 或 persistent AF，並不建議使用在 permanent AF。若是重度心臟衰竭 (NYHA class IV) 或是近期曾有代償性心臟衰竭 (decompensated heart failure) 事件發生，特別是左心室射出功能不佳者，不建議使用 dronedarone，因其會增加死亡風險。<sup>18,19</sup>

### 3.2.2 非藥品治療



### 3.2.2.1 直流電擊復律術 (direct-current cardioversion; DCC)

當病人血行動力學不穩定需緊急處理、或使用藥品後仍無法有效控制 AF，並後續出現心肌缺氧 (myocardial ischemia)、低血壓、心臟衰竭等情況時，可以考慮使用直流電擊復律術。<sup>5</sup>

### 3.2.2.2 經導管燒灼術 (catheter ablation)

使用至少一種回復正常心律藥品後仍無效，且 AF 相關症狀影響生活品質時，可以考慮使用經導管燒灼術。其中經導管高頻波燒灼術 (radiofrequency catheter ablation; RFCA)，常用在 paroxysmal AF。由於肺靜脈是目前發現最常引起 AF 的部位，因此經導管燒灼術常針對肺靜脈著手，其他也可能引起 AF 的部位包括上腔靜脈 (superior vena cava)、冠狀竇 (coronary sinus)、Marshall 靜脈 (the vein of Marshall)。肺靜脈燒灼對於 paroxysmal AF 有其效果，但對 persistent AF 的效果便沒有 paroxysmal AF 佳。冷凍燒灼 (cryoballoon ablation)、雷射燒灼 (laser ablation) 等方式也是近來在 RFCA 外的選擇。<sup>7,20</sup>

使用經導管燒灼術於 AF 病人效果是否優於標準藥品治療，目前已有臨床試驗正在進行 (Catheter Ablation vs Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial; CABANA)。另外也有臨床試驗觀察早期使用回復正常心律 (包括藥品以及導管燒灼術) 相較於標準治療對病人的效果是否有差異 (Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial; EAST)，前述兩個臨床試驗預計在 2018 年會有結果。

### 3.2.2.3 心臟節律器 (pacemakers)



AF 病人使用心臟節律器的時機，常見於同時併有病竇症候群 (sick sinus syndrome) 並且心跳過慢 (bradycardia) 的病人。對於這類病人，目前發現雙腔室心臟節律器 (dual-chamber pacemaker) 和右心尖電刺激 (right ventricular pacing) 相較，前者後續出現 AF 的新發率較低。<sup>7,21</sup> 若僅是為了預防 AF 發生，且病人並沒有使用心臟節律器的適應症，目前並不建議放置節律器。

#### 3.2.2.4 迷宮手術 (Maze procedures)

對於使用藥品或是經導管燒灼術仍無效的病人，或是因為其他心臟問題合併 AF 需要進行手術時，可能會考慮使用外科手術方式來處置。迷宮手術會在左、右心房做多重阻隔，限制顫動波的傳導，達到消除 AF 的目的。但在術後長期觀察中，仍需要使用抗心律不整藥品的病人比例仍有 10% 至 35%，且此項術式並未十分廣泛的使用。<sup>7</sup>

#### 3.2.2.5 處置前後之栓塞預防

AF 導致心房收縮不完全，容易使血液鬱積 (stasis)，在心房附著形成血栓 (thrombus)。一旦由 AF 回復至正常心律時，便容易將附著不緊密的血栓隨著循環系統送至全身。因此在使用非藥品方式回復正常心律時，處置前後需特別注意栓塞事件的預防。目前治療指引建議在 AF 持續 48 小時以上或是發作期間未知者，在進行心臟復律術 (cardioversion) 的前三週及後四週需要給予 warfarin 做栓塞預防，或是可以在術前照經食道心臟超音波 (transesophageal echocardiography; TEE) 去偵測是否有血栓存在。在進行導管燒灼術前後，也需要進行栓塞預防。對於無法在經導管燒灼術前後使用抗血栓劑者，不應該進行燒灼術。

### 3.3 栓塞預防 (prevention of thromboembolism)






栓塞為 AF 之顯著併發症，抗血栓劑使用的時機以及合適的用藥對象選擇便格外地重要。除了藥品之外，近年來也發展出非藥品方式作栓塞預防。

### 3.3.1 非藥品治療

AF 造成的血栓，最常出現在左心耳 (left atrial appendage)，因此在非藥品治療上，希望能透過堵住左心耳達到阻止血栓進入全身循環的目的，對於無法使用口服抗凝血劑或是有意願進行左心耳封堵術 (left atrial appendage occlusion; LAAO) 的病人，會是另一個治療選項。使用像降落傘的裝置 (the Watchman device)，透過股靜脈 (femoral vein) 伸入細管，將 Watchman 裝置送至左心耳伴隨裝置後續的擴張，達到預防栓塞的效果。<sup>22</sup>

在臨床試驗 PROTECT AF 中比較 warfarin 和 Watchman 裝置在 non-valvular AF 病人的效果，在 2013 年底，統計數據發現後續中風比率在非藥品組較低 (1.5 相較於 2.2/100 person-years)，但若將術後栓塞風險納入考量，兩組看起來是差不多的。後續臨床試驗 PREVAIL AF 也試圖比較 Watchman 裝置和 warfarin 在前述族群的效果。以複合終點 (composite endpoint)：中風、全身性栓塞、死亡率作為主要試驗終點 (primary endpoint)。發現並未達到不亞於 (non-inferiority) warfarin 的假設。不過若僅看中風和後續全身性栓塞，可發現裝置的效果不亞於 warfarin，且在安全性終點 (裝置栓塞、出血等) 的發生率大約在 2.2%。在未來 Watchman 裝置或許能成為藥品選擇外的治療選項。<sup>23,24</sup> 在 LAAO 術後病人仍需要服用抗凝血劑或抗血小板劑。在 PREVAIL AF 試驗設計中，一旦放入裝置後病人仍須長期使用 aspirin，術後 45 天內或是至裝置完全閉合的期間仍須使用 warfarin，另外術後 45 天至 6 個月內需要併用 clopidogrel。<sup>23</sup> 對於服藥順從性不佳的病人，使用非藥品治療是否真的能達到效果，仍有討論的空間。

### 3.3.2 藥品治療



AF 病人後續栓塞的風險，根據病人所具有的危險因子而定。目前最新的 2014 ACC/AHA/HRS 治療準則建議不論是 paroxysmal 或 persistent 或 permanent AF，都應評估病人後續中風風險 (class IB)。此外 valvular AF 病人後續的栓塞風險比 non-valvular AF 高。許多臨床試驗基於倫理考量，通常不納入 valvular AF 病人進入試驗。目前對於 valvular AF 定義並沒有一個明確共識，不同治療準則及臨床試驗的排除條件也都稍有出入。<sup>25</sup> 詳細討論見 4.2 國際治療準則。

使用藥品前，需先評估病人栓塞風險並決定使用何種抗血栓劑。目前常見的評分標準適用在 non-valvular AF 病人。過去採用 CHADS<sub>2</sub> score，近年來由於 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 更能精準地將栓塞風險量化，因此臨床逐漸採用後者。兩標準的比較見表 7。除評估栓塞風險外，使用 warfarin 時，也有 HAS-BLED bleeding score 來評估病人出血風險，得分在三分以上，視為高出血風險。<sup>26</sup> HAS-BLED bleeding score 內容見表 8。

### 口服抗血栓劑的使用 (antithrombotic therapy)

目前抗血栓劑，包含抗血小板劑 (antiplatelet agents) 及口服抗凝血劑 (oral anticoagulants)。抗血小板劑 aspirin 及 clopidogrel，口服抗凝血劑 warfarin (vitamin K antagonist; VKA) 及 NOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) 較具有實證醫學基礎。以下簡述這些抗血栓劑之藥理機轉。

### Antiplatelet agents

aspirin 不可逆乙酰化血小板上的 cyclooxygenase-1 enzyme (COX-1)，減少 thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 生成，達到抑制血小板聚集的效果。由於不可逆抑制，因此能夠抑制血小板聚集直至新的一批血小板生成 (約 8-10 天)。clopidogrel 的活性代謝物為血小板上 P2Y<sub>12</sub> 受體 ADP (Adenosine diphosphate) 結合位的不可逆抑制劑，進一步抑制血小板上 GPIIb/IIIa 受體的活化，抑制血小板聚集。

### Oral anticoagulants

肝臟生成的凝血因子 (coagulation factors): factors II、VII、IX、X 及 proteins C、proteins S，需在麩胺酸殘基 (glutamic acid residue) 加上羧基 (carboxyl groups) 才能活化，此過程伴隨維生素 K 的氧化。氧化的維生素 K 須仰賴 VKORC1 (vitamin K epoxide reductase complex 1) 作用才能還原成原來型態。Warfarin 藉由競爭抑制 VKORC1，達到凝血因子不活化的目的。Warfarin 機轉見圖 3。NOAC 機轉和 warfarin 不同。dabigatran 為 thrombin (factor IIa) 的抑制劑，能夠抑制 fibrinogen 變成 fibrin (factor Ia)，進而抑制血栓的聚集。rivaroxaban 及 apixaban 則是 factor Xa 的抑制劑，能夠減少由內源途徑 (intrinsic pathway) 和外源途徑 (extrinsic pathway) 的凝血反應繼續傳遞，並同時減少下游的凝血反應。前述機轉詳見圖 4。

## 第四章 文獻探討：抗血栓劑在心房顫動的角色



### 4.1 臨床試驗

使用在 AF 病人的抗血栓劑，以口服藥品為主，相關臨床試驗結果整理見表 9 至 12 及以下詳述，<sup>27-54</sup> 其中 NOAC 的臨床試驗共有四篇。<sup>55-58</sup>

#### 抗血小板劑和安慰劑或不治療或控制組相比

至今有 8 個較具規模的臨床試驗比較抗血小板劑的預防中風效果 (表 9)，其中多以 aspirin 為主，在 7 個比較單用 aspirin 的試驗中，所有試驗皆看到 aspirin 預防中風的效果，不過僅 SPAF I 試驗達到統計上顯著差異。僅 ACTIVE-A 臨床試驗有雙重抗血小板劑 aspirin 加上 clopidogrel 和單用 aspirin 的比較，發現使用雙重抗血小板劑預防中風效果比單用 aspirin 好，但出血風險則顯著增加。除了前述結果，ESPS II 臨床試驗也曾分別比較 dipyridamole、dipyridamole 加上 aspirin 和安慰劑相較的效果，不過試驗未看到顯著差異。此外 SAFT 試驗也曾比較每日低劑量 warfarin 1.25 mg 加上 aspirin 75 mg 和安慰劑相比，並未發現顯著預防中風效果，且出血風險顯著增加。前述 2 試驗由於樣本數的限制，使得試驗結果不足以肯定結論。

#### Warfarin 和安慰劑或不治療或控制組相比

warfarin 自 1950 年代上市後，至今已成為 AF 病人預防中風所使用的常見藥品。過去曾有 6 個臨床試驗比較病人使用 warfarin 和安慰劑或不治療的效果，其中有 4 個臨床試驗結果肯定 warfarin 在預防中風的效果，達統計顯著意義 (表 10)。另外 SPAF III 觀察調整劑量 warfarin 和 warfarin 加 aspirin 的效果，發現單用 warfarin 較佳，且兩組在出血事件上，並未出現顯著差異。



## Warfarin (或 acenocoumarol) 和抗血小板劑相比

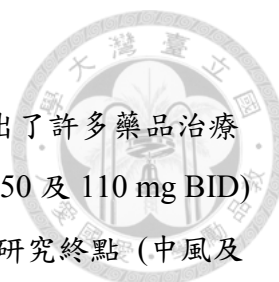
共有 9 個臨床試驗比較 warfarin (或 acenocoumarol) 和抗血小板劑的預防中風效果 (表 11)。其中有 6 個試驗比較 warfarin 和 aspirin 的差異。總結六個試驗數據分析，可以看到 warfarin 較 aspirin 較佳，不過其中僅 1 個臨床試驗看到 warfarin 效果顯著優於 aspirin。除了 warfarin 和 aspirin 比較外，SIFA 和 NASPEAF 試驗也有觀察臺灣沒有的品項 indobufen、acenocoumarol、triflusal。SIFA 試驗發現 warfarin 預防中風的效果優於 indobufen；NASPEAF 則並未看到 acenocoumarol 和 triflusal 之間的效果差異。9 篇臨床試驗中僅有 ACTIVE-W 觀察 warfarin 和雙重抗血小板劑 aspirin 加上 clopidogrel 的效果。此篇試驗發現 warfarin 的效果顯著優於雙重抗血小板劑，出血風險上兩組未發現顯著差異。

## 其他抗血栓劑的比較

除了前述藥品外，過去 ximelagatran (thrombininhibitor) 曾在 3 個 SPORTIF 系列試驗中發現在預防中風事件的效果不亞於 warfarin，且伴隨較少出血事件發生的趨勢。但在 SPORTIF V 試驗中觀察到使用 ximelagatran 的人出現肝功能指標 ALT 上升 3 倍的數目明顯較 warfarin 多 (6%相較 0.8%)，基於安全性考量，並未通過美國食品藥品管理局的許可上市。

另外 FFAACS 試驗也曾比較抗凝血劑 flunidione 和 flunidione 加上 aspirin 的效果，不過受限於研究樣本數限制，無法評估預防中風的效果

## Warfarin 和 NOAC 相比



2009 年後，NOAC 的臨床試驗陸續發表，使得 AF 病人多出了許多藥品治療選項 (表 12)。RE-LY 試驗中，比較兩種不同劑量的 dabigatran (150 及 110 mg BID) 和 warfarin 預防栓塞的效果。試驗指出 110 mg 劑量在預防主要研究終點 (中風及全身性栓塞，以下皆以主要研究終點代替。) 的效果不亞於 warfarin，且嚴重出血風險較低；150 mg 在主要研究終點的效果優於 warfarin，嚴重出血風險則和 warfarin 相似。

2011 年，ROCKET AF 試驗結果發表，發現 rivaroxaban 20 mg QD 和 warfarin 相比，在主要研究終點的表現上，rivaroxaban 不亞於 warfarin，且兩者在嚴重出血的風險相似。同年，ARISTOTLE 試驗發表，發現 apixaban 5 mg BID 相較於 warfarin 在主要研究終點的表現，其效果優於 warfarin，且出血風險較小，病人後續死亡率也較低。2013 年，ENGAGE AF-TIMI 48 試驗發表，發現同樣是 factor Xa 的抑制劑的 edoxaban，發現兩種不同的劑量 (60 mg 或 30 mg QD) 其預防中風及全身性栓塞的效果皆優於 warfarin，並且在後續出血及死亡率都較 warfarin 低。Edoxaban 目前尚未在臺灣上市。

2014 年發表的統合分析 (meta-analysis) 結果，收納前述臨床試驗，顯示 NOAC 在預防中風及全身性栓塞的效果優於 warfarin，在出血性中風、顱內出血、死亡率上皆低於 warfarin，達統計顯著差異。缺血性中風、心肌梗塞部分，和 warfarin 相較則未達顯著差異。在腸胃道出血部分，warfarin 組的事件數則顯著少於 NOAC。

## 小結

總結上述臨床試驗，目前藥品治療選項以 aspirin、aspirin 加 clopidogrel、warfarin、dabigatran、rivaroxaban、apixaban、edoxaban 較具有實證醫學基礎。目前發現 NOAC 效果不亞於 warfarin、warfarin 效果優於抗血小板劑，選擇藥品時仍須考量病人栓塞與出血風險。



## 4.2 國際治療準則

前述提及的藥品治療選項，須特別注意 valvular AF 病人是否合適使用這些藥品。過去文獻指出 valvular AF 後續中風風險比 non-valvular AF 高。許多臨床試驗基於倫理考量，通常不納入 valvular AF 病人進入試驗。目前對於 valvular AF 的定義並沒有一個明確的共識，不同治療準則以及臨床試驗的排除條件也都稍有出入。<sup>25</sup> 根據 2012 年 ESC 準則，AF 伴有風濕性瓣膜疾病 (rheumatic valvular disease)，特別是二尖瓣狹窄或是病人過去曾進行心臟瓣膜置換，為 valvular AF；<sup>26</sup> 2014 ACC/AHA/HRS 準則，AF 伴有風濕性二尖瓣狹窄或曾進行瓣膜置換手術、二尖瓣修復手術等情況為 valvular AF 定義。<sup>5</sup>

過去的藥品選項以 aspirin 和 warfarin 為主。2006 ACC/AHA/ESC 治療準則建議評估病人的栓塞風險。對於所有 AF 病人，沒有危險因子者，建議使用 aspirin 81-325 mg QD；有一個中度危險因子 (年齡  $\geq 75$  歲、高血壓、心臟衰竭、LVEF  $\leq 35\%$ 、糖尿病) 則建議使用 aspirin 81-325 mg QD 或是 warfarin (INR 2-3，目標值 2.5)；兩個以上中度危險因子或是出現任何一個高度危險因子 (過去中風史或是短暫腦缺血或栓塞、二尖瓣狹窄、置換過心臟瓣膜)，建議使用 warfarin (INR 2-3，目標值 2.5)。<sup>6</sup> 後續也發展出 CHADS<sub>2</sub> score 評估 non-valvular AF 病人的栓塞風險，近年來由於 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 更能夠準確預測病人中風危險，故逐漸取代 CHADS<sub>2</sub> score。

在 NOAC 上市後，2012 ESC 建議 valvular AF 病人使用 warfarin。Non-valvular AF 若是年齡小於 65 歲且為 lone AF 或 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 評分 0 分者，不須使用藥品；CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 得分 1 分以上者，須使用 warfarin 或是 NOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban)。2014 ACC/AHA/HRS 則建議 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 得分 2 分以上者可使用 warfarin 或是 NOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban)。不過同 ESC 建議，若病人有金屬瓣膜置換，須使用 warfarin。

目前建議對置換金屬瓣膜的病人，須使用 warfarin，且若病人伴隨 AF，則須調整目標 INR 值至較高範圍。若是置換生物性瓣膜 (bioprosthetic valve) 者，通常在術後會短期使用 warfarin，長期須服用 aspirin，但若病人有二尖瓣置換手術並伴隨 AF，則須長期使用 warfarin。<sup>59</sup>

對於 NOAC 是否能使用在瓣膜置換的病人，目前的治療準則皆不建議使用。主要原因是相關臨床試驗、案例報告數十分稀少，僅有 dabigatran 的使用資訊，且並未看到藥品的效果。2012 年所發表的第二期 (phase II) 臨床試驗 RE-ALIGN，試圖觀察 150~300 mg BID 的劑量和 warfarin 使用在金屬瓣膜置換病人的效果。試驗在納入 252 人後，由於使用 dabigatran 病人後續栓塞及出血的事件數比 warfarin 多，因此提早結束試驗。<sup>60,61</sup> 同期間也有零星案例報告報導瓣膜置換者使用 dabigatran 後出現栓塞事件。<sup>62-64</sup> 總結以上資訊，新一代口服抗凝血劑目前尚未能使用在瓣膜置換者。

### 4.3 不同抗血栓劑之比較

抗血栓劑包含抗血小板劑 (表 13) 以及抗凝血劑 (表 14) 兩類。目前在 AF 較具實證醫學基礎之抗血小板劑有 aspirin 及 clopidogrel。抗凝血劑包含 warfarin、dabigatran、rivaroxaban、apixaban 及 edoxaban。目前 edoxaban 尚未在臺灣上市。





## 4.4 抗血栓劑於心房顫動之臨床使用

### 4.4.1 臨床開方情形

雖然在臨床試驗已證實抗血栓劑在 AF 病人的療效，但是過去的研究卻發現這些藥品實際上的開方率卻不高。過去在美國的研究指出，AF 病人使用 warfarin 的比例約在三成，德國的比例約在四成。<sup>65,66</sup> 中國 AF 病人的開方率也在三成左右，和西方國家的研究沒有太大差異。<sup>67</sup>

臺灣的開方率則比前述研究略低一些。以過去臺灣健保資料庫相關研究，發現 2003 至 2004 年實際上依照治療準則使用抗血栓劑的比例，約為 24%。<sup>68</sup> 使用 2006 至 2008 年臺灣腦中風登錄 (Taiwan Stroke Registry) 資料的分析，也指出 AF 病人使用抗血栓劑的比例，平均約在 28%。<sup>1</sup>

針對臨床上低開方率的現象，後續有些許文獻試著探討低開方率和病人後續中風事件的相關性。德國腦中風登錄 (the Ludwigshafen Stroke Study) 研究的初步結果，以 2006 至 2007 年的資料分析，發現在高栓塞風險病人上，低開方率會增加因 AF 造成的心因性中風機會。<sup>66</sup> 不過臺灣使用健保資料庫 2002 至 2003 年的病人做分析，並未觀察到低開方率會增加後續中風的風險。<sup>69</sup> 另外臺灣也曾有使用病歷回顧的相關研究，使用 2003 至 2005 年在北臺灣一間醫學中心共 1211 名病人的病歷記載，後續追蹤發現 AF 診斷後未使用抗血栓劑的比例約 53%。<sup>70</sup> 過去研究受限於觀察期間短暫、樣本數小、資料來源的限制，目前尚未有一致的結論。

隨著 NOAC 上市，目前丹麥研究已發現 warfarin 在 AF 的使用比例正在下降，而 NOAC 的比例正在攀升。<sup>71,72</sup> 是否這些新藥未來會取代 warfarin？新藥上市後，病人整體使用抗血栓藥品比例 (特別是抗凝血劑) 相較以往是否改變？目前臺灣並未找到已經發表針對 NOAC 進行探討的文獻，故值得對此主題提供臺灣 NOAC 使用的現況。



#### 4.4.2 影響處方行為之可能因素

##### 新一代口服抗凝血劑上市前

針對前述的低開方率現象，許多文獻著手進行抗血栓劑開方預測因子的分析，探討那些因素會影響病人接受抗血栓劑的機會。過去發現影響處方行為的可能因素有：出血事件、較易跌倒族群、服藥順從性不佳、藥品交互作用、其他共病因素 (如肝腎功能不佳、中風史病人、急性冠心症病人等)。除了中風史病人是增加抗血栓劑的開方機會外，其他可能因素則發現和降低處方機會有關。<sup>9,55-58,73-75</sup> NOAC 和 warfarin 在臨床試驗的出血事件摘錄見表 15。

上述可能影響處方行為的因素，解釋了醫療人員在評估病人用藥情況時，所需要面對的種種困難。即使治療準則上建議藥品必須要使用，在實際的情況下，仍須通盤考量療效及副作用的面向，權衡利弊後做出抉擇。以藥師的觀點，在服藥順從性及藥品交互作用部分，能夠協助醫療團隊成員確保病人的用藥安全。以下將針對藥品交互作用部分做相關文獻整理。

抗血栓劑的藥品交互作用結果以出血事件為主 (表 16~21)。過去 warfarin 雖然需要頻繁監測，卻能夠提供臨床人員一個具體指標評估用藥療效及安全性。NOAC 相較 warfarin，有較少的藥品交互作用品項。不過由於 NOAC 並沒有一個可以監測副作用 (出血事件) 的指標，在臨床試驗的環境下，許多病人在經過嚴格的篩選條件後才進入研究，因此在临床上即便病人使用 NOAC，仍需特別評估是否有潛在的交互作用。本篇研究參考藥品仿單及 Thomson Micromedex 資料庫整理抗血栓劑相關的藥品交互作用品項 (以文獻證據等級在 Major 以上或是仿單特別提及且臺灣有的品項納入表格中)。

## 新一代口服抗凝血劑上市後



### 預測影響是否使用抗凝血劑的可能因素

前述的影響因子皆是在 NOAC 上市前所做的開方因子研究。過去非瓣膜性 AF 病人的口服抗凝血劑選擇僅限於 warfarin，如今卻多了 NOAC。大部分的文獻主要聚焦在預測抗凝血劑的使用種類，而沒有去分析目前是否使用抗凝血劑的病人特性相較過去是否有所改變。目前臺灣也尚未找到已發表的文獻去探討這塊議題。

### 預測影響抗凝血劑使用種類的可能因素

目前丹麥已經有敘述性研究描述 NOAC 使用者的特性，並試圖分析有那些可能因素會讓病人使用 NOAC。前述研究指出 NOAC 中 rivaroxaban 和 apixaban 使用者，相較於 warfarin 和 dabigatran 使用者而言，有較高共病比例。另外該篇研究也發現，主要會增加 NOAC 開方機會（以 warfarin 使用者作對照組）的因素有：女性、年齡增加、中風史等。相反地，增加 warfarin 開方機會的因素則有：腎臟疾病、心肌梗塞、心衰竭等。<sup>72</sup> 在美國的文獻則發現，藥品副作用、非類固醇消炎止痛藥 (NSAID) 使用、開方醫師觀察到的藥品效果等三樣因素會增加 NOAC 開方機會，而冠心病、non-paroxysmal AF、藥品花費等因素則和增加 warfarin 開方機會有關。<sup>76</sup> 除共病、藥品使用外，也有文獻試圖使用目前最新的 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 的得分來預測病人使用的抗凝血劑種類，該研究發現 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 越高，病人有較高的機會使用 warfarin。<sup>77</sup>

### 預測影響不同抗凝血劑轉換的可能因素

美國已有敘述性研究使用問卷，從病人觀點分析可能影響從 warfarin 轉換至 NOAC 使用的原因。不須頻繁監測、預防栓塞效果不亞於 warfarin、較少飲食方面限制是三個主要影響病人願意轉換至 NOAC 的原因，然而藥品價格仍是病人願意嘗試新藥的最大障礙。<sup>78</sup> 目前尚未有臺灣文獻探討 warfarin 換藥至 NOAC 的主題，因此值得針對此主題作進一步研究。

## 第五章 研究目的



### 5.1 研究動機

由於過去研究發現臨床上抗血栓劑 (特別是抗凝血劑) 的開方率偏低, 說明治療準則在面對實際的臨床情況時, 適用性仍然有可以探討的空間。NOAC 上市後, 目前在國外已經有許多研究觀察到 NOAC 的使用率正在爬升, 而 warfarin 的使用率則在下降。是否臺灣也有同樣的趨勢? 是否在 NOAC 上市後, 能夠提升使用抗凝血劑的病人比例? 國外已經有文獻探討可能影響抗凝血劑開方種類的因素, 並使用最新的 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 來探討不同得分情形和抗凝血劑使用情況的關聯性。然臺灣目前尚未找到已經發表的相關文獻。

### 5.2 研究重要性

目前尚未找到已經發表的臺灣文獻探討 NOAC 在 AF 病人的使用情況。本研究希望能夠提供目前 AF 病人使用抗凝血劑的相關敘述性資料, 並找出後續能夠進一步深入研究的方向。本研究包含的主題如下:

1. 抗凝血劑使用現況
2. 不同抗凝血劑使用情形之預測因子

## 第六章 研究方法



### 6.1 研究設計

本研究為觀察性研究，提供目前臺灣 AF 病人抗凝血劑使用的敘述性資料。

### 6.2 資料蒐集

由於目前最新可使用的臺灣健保資料庫尚未能購得包含新一代口服抗凝血劑的研究年代，且無法取得病人的生化檢驗數值，因此本研究選擇蒐集臺大醫院電子病歷系統的資料做分析。

#### 6.2.1 資料來源

經申請向臺大醫院資訊室申請 2006 年 1 月 1 日至 2014 年 6 月 30 日臺大醫院門診、住院、急診出現 AF 診斷 (ICD-9 CM code 427.31) 病人之病歷號、出生日期、抽菸史、喝酒史、身高、體重、性別、相關疾病診斷碼 (表 22)、生化檢驗數值 (serum creatinine,  $S_{Cr}$ ; international normalized ratio, INR)、術式紀錄 (表 23)。並使用前述所得之病歷號向藥劑部申請病人於 2006 年 1 月 1 日至 2014 年 6 月 30 日於臺大醫院門診、住院、急診之所有用藥品項開方資訊，並從中擷取主要用藥品項 (表 24)。保留 2006 整年及 2014 年後的資料做蒐集資訊用途，前述兩段期間的 AF 病人不會納入分析。



## 6.2.2 研究對象

### 6.2.2.1 納入條件

2007 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日 (納入期間) 於臺大醫院門診或住院或急診出現至少三次以上之 AF 診斷 (ICD-9 CM code 427.31)，且在 2006 整年中未出現 AF 診斷之病人。

### 6.2.2.2 排除條件

符合納入條件病人若具有以下任一條件便會被排除：

1. 無法取得年齡資訊或是年齡小於 20 歲
2. Valvular AF 病人
3. 進入研究前一年曾進行膝、股關節置換手術
4. 有肺栓塞 (pulmonary embolism; PE) 或深層靜脈栓塞 (deep vein thrombosis; DVT) 病史

各排除條件定義見相關疾病診斷碼 (表 22)、術式紀錄 (表 23)。Valvular AF 在本研究定義為 AF 伴有風濕性心臟病 (rheumatic heart disease)、或是曾進行瓣膜修補術 (valve repairment)、瓣膜置換術 (valve replacement)。PE 或 DVT 則包含在 TE (thromboembolism) 的診斷碼內。

### 6.2.2.3 基本資料

#### 分組依據

在研究期間，NOAC 在臺大醫院所使用的 AF 相關品項僅有 dabigatran (110 mg) 以及 rivaroxaban (20 mg)，現有新一代口服抗凝血劑及其在臺大醫院開始使用日期見表 25。納入病人會依據是否在納入期間使用口服抗凝血劑以及第一筆抗凝血劑的使用種類做分組依據。



## 進入研究時間

未使用口服抗凝血劑者以納入期間所有 AF 診斷中最早診斷的日期進入研究，使用口服抗凝血劑者則以納入期間第一筆抗凝血劑開方的日期進入研究。

## 基本資料變項

基本資料變項包含年齡、抽菸史、喝酒史、身高、體重、BMI (body mass index)、性別、術式紀錄等九項。操作型定義如下：

1. 年齡：進入研究時間 - 出生日期
2. 抽菸史：進入研究日前一年的所有記錄中，最靠近進入研究日的門診或住院詢問記錄。有抽菸或已戒菸視為抽菸者 (smoker)，沒有抽菸經驗者為未抽菸者 (never smoker)。
3. 喝酒史：進入研究日前一年的所有記錄中，最靠近進入研究日的住院詢問記錄。有喝酒或已戒酒視為喝酒者 (drinker)，若沒有喝酒經驗者視為未喝酒者 (never drinker)。
4. 身高：進入研究日前一年的所有記錄中，最靠近進入研究日的門診測量身高 (一筆)。身高小於 100 公分或是大於 200 公分者不納入計算 BMI。
5. 體重：進入研究日前一年的所有記錄中，最靠近進入研究日的門診測量體重 (一筆)。若門診測量體重不可得，則改以最靠近進入研究日的住院測量體重代替。體重小於 30 公斤或是大於 200 公斤者不納入計算 BMI。
6. BMI： $\text{體重}/(\text{身高}/100)^2$
7. 術式紀錄：進入研究日前一年內，曾出現相關術式代碼 (表 23) 者視為曾進行相關術式。

### 6.2.2.4 共病史

以病人進入研究日前一年內，曾出現過相關疾病診斷碼作為共病史 (表 22)。



#### 6.2.2.5 用藥情況

以病人進入研究前一年內，在門診、住院、急診曾出現最少一筆開方紀錄的藥品，視為藥品使用者。AF 相關用藥 (rate control、rhythm control)，則以病人第一次診斷 AF 的時間，往後尋找在門診、住院、急診曾出現最少一筆開方紀錄的藥品，視為 AF 相關藥品使用。主要用藥品項見表 24。

#### 6.2.2.6 生化檢驗數值

蒐集進入研究前一年內，最靠近進入研究日的一筆  $S_{Cr}$  作為代表。Warfarin 使用者會納入第一筆開方至 2014 年 6 月 30 日所有 INR 值分析病人的 TTR (time in therapeutic range)，以臺大醫院抗凝血門診 warfarin 建議使用準則 (standing order) 對於 non-valvular AF 之 INR 維持目標為標準 (INR target: 1.8~3.0)。病人的  $S_{Cr}$  會使用 Cockcroft-Gault 公式計算  $C_{Cr}$  (creatinine clearance)。TTR 及  $C_{Cr}$  計算如下：

$TTR = \text{觀察期間 INR 值落在 INR 維持目標之總次數} / \text{INR 總測量次數}$

$C_{Cr} = (140 - \text{年齡}) * \text{體重} / (72 * S_{Cr})$ ；女性需再乘以 0.85

#### 6.2.2.7 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 計算

除計算 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 外 (表 26)，也會同時計算 CHADS<sub>2</sub> score (表 27)。

#### 6.2.2.8 HAS-BLED score 計算

HAS-BLED score 定義見表 28。





## 6.3 資料分析

### 6.3.1 抗凝血劑使用現況

#### 6.3.1.1 整體心房顫動病人特性

統計研究期間 AF 病人之人數，並且依據年齡及性別分組作圖。並初步觀察，將全部病人抗凝血劑使用情況對照病人年齡作圖。未使用抗凝血劑者，則會依據抗血小板劑種類、病人年齡作圖。除了整體患者特性外，額外觀察控制心跳及回復心律藥品在下述三種情況的使用情形：

1. 整體 AF 病人 (total AF patient)
2. 未使用口服抗凝血劑 (no anticoagulant treatment)
3. 使用口服抗凝血劑 (anticoagulant)

此外並進一步將控制心跳及回復心律藥品進一步細分藥品品項，觀察藥品的使用情形。

#### 6.3.1.2 抗凝血劑之開方趨勢

以研究期間使用口服抗凝血劑的第一筆開方情況、種類對時間作圖。統計 2013 年每月臺大醫院新診斷 AF 的人數，並觀察 NOAC 開始在臺大醫院使用前後，所有新診斷 AF 病人的第一筆口服抗凝血劑開方情況及單月第一筆抗凝血劑使用種類 (warfarin, dabigatran, rivaroxaban) 占單月使用者的比例。

#### 6.3.1.3 抗血小板劑開方及後續新開方抗凝血劑比例

觀察納入研究的 AF 病人，在初次 AF 診斷後至 2013 年 12 月 31 日止第一筆抗血小板劑開方種類 (並且開方日要在第一筆抗凝血劑開方日前) 及其後續出現新開方抗凝血劑的比例。



#### 6.3.1.4 不同抗凝血劑使用情形之病人特性

依據前述方法蒐集到的病人基本資料、共病、用藥情況、生化檢驗數值、CHADS<sub>2</sub> score、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score、HAS-BLED score 分布情況作圖。

#### 6.3.1.5 抗凝血劑使用與現行治療準則之對照

使用目前治療準則建議之 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score，探討 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ≥ 2 分、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ≥ 1 分病人實際使用抗凝血劑及抗血小板劑的情形。

#### 6.3.1.6 開方醫師科別分析

分析不同種類抗凝血劑的開方醫師科別。主要分為心臟內外科 (cardiology)、神經內外科 (neurology)、其他 (other)。

### 6.3.2 不同抗凝血劑使用情形之預測因子

本研究欲探討的抗凝血劑使用情形有三：

1. 是否使用抗凝血劑 (no anticoagulant treatment, anticoagulant)
2. 抗凝血劑使用種類 (warfarin, NOAC)
3. 不同抗凝血劑轉換 (warfarin 換至 NOAC)

使用多變項羅吉斯複迴歸分析 (multiple logistic regression analysis) 分析影響上述三種抗凝血劑使用情形之預測因子，計算各 X 變項和 Y 變項之間的勝算比 (odds ratio; OR)。當勝算比之 p 值小於 0.05，視該 X 變項和 Y 變項有統計上顯著之關聯性。本研究迴歸模式各變項的定義見表 29。各迴歸模式概念略述如下：

情況一： $Y_{(\text{ref: no anticoagulant treatment})} = \text{intercept} + X_{1(\text{年齡})} + X_{2(\text{女性})} + X_{3\sim 20(\text{共病})} + X_{21\sim 27(\text{藥品})}$

情況二： $Y_{(\text{ref: warfarin})} = \text{intercept} + X_{1(\text{年齡})} + X_{2(\text{女性})} + X_{3\sim 20(\text{共病})} + X_{21\sim 27(\text{藥品})}$

情況三： $Y_{(\text{ref: no switching})} = \text{intercept} + X_{1(\text{年齡})} + X_{2(\text{女性})} + X_{3\sim 20(\text{共病})} + X_{21\sim 27(\text{藥品})}$



## 6.4 統計方法

最終統計蒐集到的病人基本資料、共病、用藥情況、生化檢驗數值、CHADS<sub>2</sub> score、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score、HAS-BLED score 在各組間的分布差異，依據變項的性質以及比較組數選擇對應統計方法。連續變項 (continuous variables) 使用 Student's t-test 及 ANOVA (analysis of variance)，類別變項 (categorical variables) 則使用 Chi-square test 及 Fisher's exact test。此外以 Cochran-Armitage test 分析 2013 年單月第一筆抗凝血劑開方中，warfarin 和 dabigatran 所占比例隨月份變化的趨勢。分析結果之 p 值小於 0.05 時，視為統計上之顯著差異。

不同抗凝血劑使用情形之預測因子使用多變項羅吉斯複迴歸分析 (細節見前述)。以上統計分析使用 SAS® 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) 軟體，其餘作圖使用 Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA)。

## 6.5 研究流程圖

研究流程圖詳見圖 5。

## 第七章 結果



### 7.1 抗凝血劑使用現況

#### 7.1.1 整體心房顫動病人特性

最終共有 3662 位 non-valvular AF 病人納入研究。每年新診斷病人數呈現增長趨勢 (圖 6)，平均年齡為 69 歲，主要分布在大於等於 75 歲的年齡層 (38.6%)。女性病人較少 (45.5%)，但在大於等於 75 歲的年齡層以女性居多 (52.97%)。女性占病人的比例隨年齡增長呈現遞增趨勢，而男性則呈現遞減趨勢 (圖 7)。所有病人的平均 CHADS<sub>2</sub> score 為 1.4 分、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 2.8 分、HAS-BLED score 為 2.0 分。高血壓是病人最常見的共病，比例為 52.1%，其次為缺血性心臟病 (27.4%)、糖尿病 (20.8%)、血脂異常 (19.4%)。

依據抗凝血劑使用情況及種類來看，3662 位中有 2447 人未使用抗凝血劑 (66.8%)、1215 人使用抗凝血劑 (33.2%)。928 人使用 warfarin (25.4%)、287 人使用 NOAC (7.8%)。259 人使用 dabigatran 110 mg (7.0%)、28 人使用 rivaroxaban 20 mg (0.8%)。年齡越高，病人不使用抗凝血劑的比例逐漸遞增。有使用抗凝血劑的病人，warfarin 使用比例隨年齡遞減，而 NOAC 的使用比例隨年齡遞增 (圖 8)。

觀察未用抗凝血劑者抗血小板劑的使用情況 (表 30)，可以發現 aspirin 為這些病人主要使用的抗血小板劑 (45.0%)，其次為 clopidogrel (10.2%)。將抗血小板劑的使用依年齡做分層，則可以看到 aspirin 隨年齡增加，使用比率呈增加趨勢。年齡越高，其他主要的抗血小板劑 (clopidogrel, dipyridamole, cilostazol) 之使用比例隨年齡遞增。

整體來看，病人在控制心跳的藥品使用以 beta blocker 為主 (約 70%)，Non-DHP-CCB 及 digoxin 的使用率約在 30%。回復心律藥品的使用，可以看到 50%

左右病人使用 Class III AAD，約 30%病人使用 Class IC AAD，使用比例最少的是 Class IA AAD。不論病人有無使用抗凝血劑，都觀察到同樣的趨勢 (圖 9~10)。



### 7.1.2 抗凝血劑之開方趨勢

NOAC 藥品在臺大啟用時間分別為 2013 年 2 月 (dabigatran 110 mg) 及 2013 年 11 月 (rivaroxaban 20 mg)。觀察 2012 年 8 月至 2013 年 12 月的單月新診斷 AF 人數 (圖 11~12)，可以看到當月新診斷者從初診斷至 2013 年 12 月止，在當月就開出第一筆抗凝血劑處方的比例較低，不過隨著 NOAC 在臺大開始使用，我們觀察到初診斷當月便開出第一筆抗凝血劑處方的比例有增加的趨勢 (2013 年 2 月前皆在 10%以下，2 月開始大部分時間皆在 10%以上)。即使沒有在初診斷當月便使用抗凝血劑，這些病人至 2013 年 12 月底後續有使用抗凝血劑的比例至少有 50%。

統計新診斷病人第一筆使用抗凝血劑的情況 (圖 13)，觀察 2013 年期間，各種類抗凝血劑佔當月新開方抗凝血劑的比例 (已歸人，同一人不會重複計算)。在 2013 年 2 月前可看到使用抗凝血劑者的人僅有 warfarin 的選項。Dabigatran 出現後，可看到占單月新開方抗凝血劑的比例呈現增加趨勢，且在啟用第二個月便占單月使用者的 90%。從啟用至 2013 年 12 月，雖然中間有數度波動，但可看到整體的 dabigatran 比例呈現增加趨勢 (皆在 40%以上)，而 warfarin 則呈現下降趨勢 (由原來 100%降至最低 10%左右)。以 Cochran-Aemitage test 檢定 2013 年 warfarin 和 dabigatran 使用比例隨月分的變化趨勢，也得到統計上顯注意義 ( $p\text{-value} < 0.01$ )。Rivaroxaban 由於觀察時間僅兩個月，僅看得到啟用前兩個月分別占當月開方人數的 30%及 40%左右。

### 7.1.3 抗血小板劑開方及後續新開方抗凝血劑比例

觀察 3662 位新診斷者在初次診斷後使用的第一筆抗血小板劑種類 (且此筆開方在第一筆口服抗凝血劑使用之前) 和後續新開方抗凝血劑的比例 (表 31)。最多使用的是 aspirin (1695 人)，其他依序為 clopidogrel (201 人)、dipyridamole (64 人)、

cilostazol (35 人)。在 aspirin 及 clopidogrel 使用者後續出現抗凝血劑開方的比例約在 20%。縮小範圍觀察 dabigatran 在臺大啟用後新診斷的 AF 病人，也看到同樣的趨勢。



#### 7.1.4 不同抗凝血劑使用情形之病人特性

本研究各組病患特性 (表 32)，可看到未使用抗凝血劑組的年齡分布以大於等於 75 歲的年齡層為主 (40.3%)。使用抗凝血劑組則在各年齡層分布差不多，但若依據抗凝血劑種類作細分，可以觀察到使用 NOAC 的兩組明顯以大於等於 75 歲的年齡層為主 (dabigatran 56.8%及 rivaroxaban 53.6%)。女性在各組的分布比例較男性低，唯在 rivaroxaban 組略高 (53.6%)。各組以高血壓為最大比例之共病 (約在 50%左右)，而 NOAC 兩組則高達 55%以上。缺血性心臟病各組比例約占 20%左右，而 dabigatran 組則高達 36%。血脂異常、糖尿病也占各組的 20%左右，唯 NOAC 兩組糖尿病比例相較其他組高 (25%以上)。另外可看到中風或栓塞史比例在使用抗凝血劑組為 11.5%，為未用藥組之 2.2 倍 (5.2%)。

在癌症、肝疾病、腎疾病三項，則觀察到未用藥組別的比例分別為使用抗凝血劑組的 1.4、1.7、2.1 倍。將抗凝血藥品細分，可看到 NOAC 組別癌症比例較高 (為 warfarin 組之 1.9~3.7 倍)，但肝、腎疾病的比例較低 (為 warfarin 組的 0.7、0.43 倍，rivaroxaban 組為 0%)。過去出血史部分，同樣看到未用抗凝血劑組的比例較高 (7.7%比抗凝血劑組 5.6%)，且 NOAC 組過去出血史比例較 warfarin 組高 (dabigatran 7.7%、rivaroxaban 10.7%比 warfarin 4.9%)。失智症在是否使用抗凝血劑兩組未看見差異，然在 NOAC 兩組的比例比 warfarin 高 (dabigatran 5.0%、rivaroxaban 3.6%比 warfarin 1.4%)。

藥品使用情形，可以看到降血壓藥品及降血脂藥品、降低出血風險藥品在使用抗凝血劑組別皆比未用抗凝血劑組高。未用抗凝血劑組有 45.0%使用 aspirin。在其他抗血小板劑使用狀況，各組的分布情況是相似的。Warfarin 組的 INR 值分析，62.4% INR 值落在小於 1.8 範圍內，27.7%在 1.8~3.0 範圍，9.9%在大於 3.0 範圍。



### CHADS<sub>2</sub> score 分布

由表 32，CHADS<sub>2</sub> score 在是否使用抗凝血劑、warfarin 等三組平均值相近（未使用抗凝血劑及 warfarin 組 1.4、使用抗凝血劑組 1.5），然在 NOAC 兩組的平均值則略高（dabigatran 1.8、rivaroxaban 1.6）。由圖 14，可明顯看到 NOAC 兩組不論在 CHADS<sub>2</sub> score 1 分或 2 分以上的比例皆較其他組別來的高。在使用抗凝血劑組裡，有 24.12% CHADS<sub>2</sub> score 為 0 分、32.18% CHADS<sub>2</sub> score 為 1 分。

### CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 分布

由表 32，CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 在是否使用抗凝血劑、warfarin 三組平均值相近（是否使用抗凝血劑兩組皆為 2.8、warfarin 組 2.6），在 NOAC 兩組的平均值則明顯較高（dabigatran 3.5、rivaroxaban 3.3）。由圖 15，是否使用抗凝血劑兩組和整體病人的 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 分布相近。將抗凝血劑細分，則看到 NOAC 兩組不論在 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 1 分或 2 分以上的比例皆較其他組別來的高。在使用抗凝血劑組有 8.72% CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 為 0 分、17.28% CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 為 1 分。

### HAS-BLED score 分布

由表 32，HAS-BLED score 在未使用抗凝血劑組的平均較抗凝血劑組高（2.0 比 1.9），NOAC 兩組的平均較 warfarin 組高（dabigatran 2.4、rivaroxaban 2.2、warfarin 1.8）。由圖 16，可看到在較低出血風險（HAS-BLED 0~2 分）部分，在未用抗凝血劑組較使用抗凝血劑組低（64.2% 比 68.0%），相對地較高出血風險（HAS-BLED 3 分以上）在前組比例較高。若將抗凝血劑細分，則看到 NOAC 兩組和 warfarin 在高出血風險的分布以 NOAC 組較高（dabigatran 42.5%、rivaroxaban 42.9%、warfarin 28.7%）。



### 7.1.5 抗凝血劑使用與現行治療準則之對照

以 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 評分，分別觀察在兩分、一分以上之抗凝血劑、抗血小板劑使用情況 (圖 17~20)。在 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 兩分以上的病人，32.48% 使用抗凝血劑，以 warfarin 使用者為主 (71.3%)、dabigatran 次之 (26.03%)，rivaroxaban 最少 (2.67%)。由於未使用抗凝血劑者的比例有 67.52%，因此進一步觀察兩分以上病人抗血小板劑使用情形。藥品使用以 aspirin 最多 (48.45%)、clopidogrel 次之 (11.99%)，其他較常使用的藥品還有 dipyridamole (3.94%) 及 cilostazol (2.28%)。使用 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 一分以上病人分析，也得到類似的發現。

### 7.1.6 開方醫師科別分析

整體看來，心臟內外科為主要開方抗凝血劑的科別 (71.88% warfarin 開方、88.8% dabigatran 開方、96.43% rivaroxaban 開方)。其他科別 (扣除心臟及神經內外的其餘科別) 在 warfarin 的開方比例較高 (其他科別 15.3%；神經內外科 12.82%)，NOAC 則以神經內外科開方比例較高 (dabigatran 5.79% 比 5.41%、rivaroxaban 3.57% 比 0.0%)。分析在 2013 年 2 月後的新開方 warfarin，心臟內外科的開方比例下降 (60.75%)，其他科別則上升 (神經內外科 14.95%、其他科別 24.3%)。





## 7.2 不同抗凝血劑使用情形之預測因子

預測因子各組之病人特性見表 33。

### 7.2.1 是否使用抗凝血劑

以未使用抗凝血劑為參考組，我們發現十二個統計上顯著影響開方抗凝血劑的因子 (表 34)。四個增加抗凝血劑使用機會的因子，依勝算比由高至低為中風或栓塞史、降血壓藥品使用、糖尿病藥品使用及降低出血風險藥品使用。其他八個因子則顯著降低病人使用抗凝血劑的機會，依據影響程度由高至低為腎疾病、肝疾病、癌症、出血史、女性、aspirin 使用、高血壓、缺血性心臟病。

### 7.2.2 抗凝血劑使用種類

以使用 warfarin 為參考組，共十一個因子在統計上顯著影響開方抗凝血劑種類 (表 35)。八個會增加 NOAC 使用機會的因子，依勝算比由高至低為肥厚性心肌病變、周邊血管疾病、失智症、糖尿病、癌症、aspirin 使用、缺血性心臟病、年齡增加。其他三個因子則顯著降低病人使用 NOAC 的機會，依據影響程度由高至低依序為腎疾病、中風或栓塞史。

### 7.2.3 不同抗凝血劑轉換

觀察 warfarin 使用者，我們發現四個因子在統計上顯著影響是否換藥至 NOAC (表 36)。兩個增加換藥至 NOAC 的因子，依勝算比由高至低依序為消化性潰瘍、年齡增加。兩個因子顯著降低病人換至 NOAC 的機會，依影響程度由高至低依序為腎疾病、出血史。

## 第八章 討論



### 8.1 抗凝血劑使用現況


#### 8.1.1 整體心房顫動病人特性

本研究 and 過去台灣文獻相較，結果相近。病人以老年人族群、男性為主。在 75 歲以上族群則以女性為主。高血壓為最常見共病，其他如缺血性心臟病、糖尿病、血脂異常等也是過去文獻提及的常見共病。和過去使用臺大醫院資料的研究相較，也得到相似的結論。<sup>3,4,79</sup> 相較國外文獻，所有病人的平均 CHADS<sub>2</sub> score、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score、HAS-BLED score 和國外文獻相近。不過在缺血性心臟病、糖尿病卻較國外文獻高，<sup>72</sup> 由於臺大醫院為規模約 2500 床的醫學中心，每日門診看診人數約 9000 人，所收納病人本身的疾病複雜程度會較其他國內外醫療院所高。

在本研究中，控制心跳相較於回復心律藥品之使用比例高。在控制心跳藥品部分，以 beta blocker 為主，且比例高於 Non-DHP-CCB，和過去臺灣文獻的研究結果類似。在回復心律藥品的使用，本研究觀察到 class III AAD 使用較 class IA AAD 高，且 class IA AAD 在所有回復心律藥品的使用比例最低，此現象也和過去文獻的結論相似。<sup>8,80</sup> 受限於本研究無法區分 AF 病人的發作次數及持續時間，因此無法再針對不同 AF 型態做細部探討。

#### 8.1.2 抗凝血劑之開方趨勢

由於 AF 的處置會先以控制心跳或回復心律為先，若有其他造成 AF 的原因，會同時處理這些因子。若是 AF 仍無法控制，便需要依據個別情況評估栓塞風險考慮使用藥品做預防。本研究設計已盡可能納入新診斷病人，但我們仍然無法得知 AF 的嚴重程度，且第一筆抗凝血劑的用藥時機有可能比初診斷日再延遲一段時間，故我可以看到初診斷當月便開出第一筆抗凝血劑處方的比例是低的。



我們發現在 dabigatran 110 mg 在臺大啟用後，單月新使用抗凝血劑的總人數整體呈現增長趨勢，且 dabigatran 的使用者在啟用幾個月內達到最高峰，和國外的研究有同樣的現象。<sup>71,72</sup> 不過由於單月新使用人數會受許多因素（如：當月就診人次）影響而有波動，故無法更精準地呈現 NOAC（主要為 dabigatran）如何影響 warfarin 的使用率。我們改以當月總使用抗凝血劑人數為 100%，觀察每個月不同抗凝血劑占當月新使用者的比例。

整體觀察新診斷病人第一筆抗凝血劑的選擇，dabigatran 的使用比例呈上升趨勢，而 warfarin 則呈現下降趨勢，以統計方法檢定也同樣發現兩種藥品的使用比例隨月份變化是有顯著意義的。在 2013 年 9 月左右可看到 dabigatran 曾一度下降至當月使用者 50% 下，而 warfarin 雖自 2013 年 3 月使用比例大降，後續則由低慢慢爬升至 50% 以上。我們推測造成此一現象可能原因有許多。如：當月病人的特性可能不適合使用 dabigatran（如腎功能不佳），其他可能原因包括健保給付條件、病人意願、醫師先前使用 dabigatran 的經驗、藥品副作用考量（如腸胃不適）、出血風險等。在 2013 年 11 月 rivaroxaban 20 mg 在臺大啟用，可觀察到後續幾個月內 warfarin 和 dabigatran 的使用比例呈現稍減趨勢，受限於研究時間，目前我們無法進一步分析 rivaroxaban 的變化趨勢。

### 8.1.3 抗血小板劑開方及後續新開方抗凝血劑比例

過去文獻已提及出血風險是 AF 病人是否能開出抗凝血劑的影響因子，特別是 AF 病人合併急性冠心症或周邊血管疾病者。<sup>74,75,81-83</sup> 由於抗血小板劑會影響抗凝血劑的使用與否。因此我們分析了不同抗血小板劑使用者後續有使用抗凝血劑的比例，以最常使用的 aspirin 和 clopidogrel 來看，後續有新處方抗凝血劑的比例在本研究約 20%。目前未找到文獻探討 AF 病人不同抗血栓劑轉換的主題，未來可待後續研究做深入探討。

### 8.1.4 不同抗凝血劑使用情形之病人特性



本研究未使用抗凝血劑的平均年齡以大於等於 75 歲的年齡層為主，過去臺灣文獻指出此年齡層會降低病人使用抗凝血劑的機會。<sup>9</sup> 使用 NOAC 兩組明顯以大於等於 75 歲的年齡層為主，由於本研究約 1.1% 為自費 (NOAC 中 dabigatran 自費比例小於 2%、rivaroxaban 小於 4%) 使用抗凝血劑，因此健保給付規範和病人之用藥選擇會有關聯性。除了年齡較高，NOAC 兩組可以觀察到高血壓、糖尿病、缺血性心臟病的比例較其他組高。依據現行健保給付規範，使用 NOAC 病人須年滿 75 歲以上或是 65 歲至 74 歲併有糖尿病、高血壓或冠狀動脈疾病，因此可以解釋前述現象。

中風或栓塞史比例在使用抗凝血劑組為未用藥組之 2.2 倍。不論是過去評估病人栓塞風險的指標，或是 CHADS<sub>2</sub> score、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score，中風栓塞史皆為其中的危險因子，可和前述狀況呼應。在癌症、肝疾病、腎疾病、過去出血史等方面，未用藥組別的比例較抗凝血劑組高。由於這些情況會增加病人出血風險，因此可能造成病人無法順利使用抗凝血劑。NOAC 組失智症、癌症比例較 warfarin 組高，由於本研究 NOAC 組的年齡較 warfarin 組大，而這些疾病都是在老人族群易出現的共病，因此可以解釋此現象。在肝腎疾病方面，NOAC 組的比例較 warfarin 低。由於 NOAC 在肝腎功能不佳的病人，目前並未有足夠證據顯示 NOAC 在這些病人的使用適當性，且 NOAC 並不像 warfarin 一樣能夠監測 INR 值確保用藥安全，因此可以解釋為何 NOAC 使用者肝腎功能相較 warfarin 組來的好一些。

降血壓藥品及降血脂藥品在抗凝血劑組的使用比例較高，反映了這群病人比較積極接受治療的特性，不過本研究為單一醫學中心，若病人在其他醫療院所就診處理其他共病，我們不得而知。Warfarin 組的 INR 值主要在小於 1.8 範圍內，雖然建議目標值為 1.8~3.0，但臨床醫師可能有其他考量，基於不同醫師使用 warfarin 的經驗及病人對藥品的反應，最後的 INR 目標不見得會和醫院的建議完全吻合。本研究採取病人自開方 warfarin 後至研究結束期間所有 INR 值分析，當 INR 值穩定後，監測的頻率會較起初用藥時來的低，因此若我們分析到的數值以起初用藥時為主，不穩定且尚在調整中的抽血數值也會影響分析結果。



## CHADS<sub>2</sub> score 分布

NOAC 兩組的平均值較其他組高 (dabigatran 1.8、rivaroxaban 1.6)。基於前述病患特性分析，NOAC 使用者的特性同時也是 CHADS<sub>2</sub> score 的計分項目，因此能夠解釋為何明顯看到 NOAC 兩組不論在 CHADS<sub>2</sub> score 1 分或 2 分以上的比例皆較其他組別來的高。另一可能原因為本研究 NOAC 使用者相較其他組來的少，因此可能會放大變項的效果。

## CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 分布

由於 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 基於 CHADS<sub>2</sub> score 的基礎再將年齡細分並加上女性、血管疾病等危險因子給分，另外 NOAC 使用者年齡較老，因此可以明顯看到 NOAC 使用者 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 平均較其他組多出快 1 分。同前段 CHADS<sub>2</sub> score 分析，NOAC 使用者的特性也是 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 的計分項目，因此同樣看到 NOAC 組在 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 1 分或 2 分以上的比例皆較其他組別來的高。

不論是 CHADS<sub>2</sub> score 或是 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score，仍有部分病人即使得分為 0 分仍然使用抗凝血劑，有些人得分很高卻仍未使用抗凝血劑。扣除出血風險的考量，這是否顯示 CHADS<sub>2</sub> score 及 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 在臺灣族群的適用性還有探討空間？過去曾有臺灣的研究試圖發展出新的評分標準，並試圖討論不同得分和是否使用抗凝血劑的關係，不過目前看起來似乎還是以最新的 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 預測力最好。<sup>10,84</sup> 此外 CHADS<sub>2</sub> score 或是 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 0 分的比例在 warfarin 組似乎是較高的，年齡分布也以 warfarin 組較為年輕。由於本研究無法得知病人在 AF 的非藥品處置紀錄，有可能較年輕的患者有較高比例接受經導管燒灼術，並且使用 warfarin 做栓塞預防。

## HAS-BLED score 分布



未使用抗凝血劑組平均值較高，高出血風險的分布比例也較高，和臨床上會碰到的情境是吻合的。在 NOAC 組的平均值及高出血風險的分布比例也較 warfarin 高，顯示在 NOAC 啟用一年內，較高出血風險病人第一筆處方使用 NOAC 的現象。不過相較 warfarin，NOAC 沒有較好的療效及副作用監測指標，在使用 NOAC 後仍須謹慎評估並追蹤出血事件的發生。

### 8.1.5 抗凝血劑使用與現行治療準則之對照

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 在兩分以上有 32.48% 使用抗凝血劑，以 warfarin 使用者為主 (71.3%)。使用 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 一分以上病人分析，也呈現相似的情況 (表 37)。過去臺灣曾有文獻提及因 AF 中風入院的病人 (依照 CHADS<sub>2</sub> score 評分，也屬於兩分以上病人)，出院時使用 warfarin 的比例約在 28%。<sup>1</sup> 本研究新使用抗凝血劑病人比例相較過去文獻則稍微提高一些 (表 38)，且在 NOAC 啟用後觀察到 NOAC 占整體使用比例的 57.7%，顯示抗凝血劑使用情況在 NOAC 啟用後有增長趨勢。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 兩分以上使用抗血小板劑的情形，有 48.45% 病人使用 aspirin、11.99% 使用 clopidogrel、3.94% 使用 dipyridamole、2.28% 使用 cilostazol。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 一分以上病人分析也呈現相似的情況，顯示 AF 病人在使用抗凝血劑前，已有大部分人使用會增加出血風險的藥品。

### 8.1.6 開方醫師科別分析

從抗凝血劑的開方醫師科別分析，可以觀察到 NOAC 開方，有較高比例為心臟內外及神經內外科。除了醫師對於新藥的熟悉度會影響開方科別比例，這兩種科別也有較大機會處理栓塞方面的事件。在研究期間醫院 NOAC 的開方權限也限制於心臟內外及神經內外科，其他科別則較晚開放，因此可以看到占 NOAC 開方科別的比例偏低。

## 8.2 不同抗凝血劑使用情形之預測因子




### 8.2.1 是否使用抗凝血劑

本研究找到影響使用抗凝血劑與否的可能因子，在過去文獻大部分皆已提及(表 39)，以下詳述。中風或栓塞史會增加抗凝血劑的開方機會，此發現和過去文獻及治療指引建議是一致的。<sup>5,9,26</sup> 降血壓藥品及糖尿病藥品使用也會增加抗凝血劑開方機會(降血壓藥勝算比 1.94, 95% CI: 1.55~2.44; 糖尿病藥品勝算比 1.37, 95% CI: 1.03~1.82)。使用降血壓藥及糖尿病藥品在抗凝血劑組的比例較高，由於本研究僅限於單一醫學中心，因此若病人在其他醫療院所就診領藥，我們無法得到相關資料。此外降低出血風險藥品也會增加抗凝血劑開方機會，根據本研究定義，降低出血風險藥品包含氫離子幫浦抑制劑 (proton pump inhibitor) 及 H<sub>2</sub> 受體阻斷劑 (H<sub>2</sub> blockers) 等，抗凝血劑組有較高比例的消化性潰瘍，使用前述藥品的比例也較高。由於發生出血事件是開方時不可或缺的考量，有可能使用這些降低出血風險的藥品會增加病人接受抗凝血劑的處方機會。

腎疾病、肝疾病、癌症、出血史、女性、高血壓會降低病人使用抗凝血劑的機會，和過去臺灣研究的結論一致。<sup>9</sup> 過去文獻曾針對使用 warfarin 後續因出血事件而入院的病人做詳細的病歷閱覽，分析出血部位以及出血診斷碼的準確性。最常見的部位為腸胃道出血 (約 62%)。其他出血部位包括腦出血、泌尿生殖道出血、其他部位 (如鼻、咽喉、關節等)。<sup>73</sup> 過去臺灣文獻發現有出血史的病人 (相較沒有出血史者)，使用 warfarin 勝算比為 0.82 (95% CI: 0.74~0.91)，<sup>9</sup> 明顯可以看到出血事件會影響開方的機會。本研究相較過去文獻，加入使用 NOAC 病人分析，出血史仍然顯著影響是否開方抗凝血劑 (勝算比 0.65, 95% CI: 0.47~0.88)。Aspirin 的使用及缺血性心臟病會降低抗凝血劑開方機會。過去已有文獻探討到心房顫動病人合併急性冠心症或周邊血管疾病，在用藥時所碰到的困難。由於急性冠心症病人視需要可能要併用兩種抗血栓劑 (dual antiplatelets) 若是再合併 AF，出血風險考量便是一個問題。

其他過去研究所提及會降低抗凝血劑開方的因素，包括較易跌倒族群 (如失智



症、阿茲海默症、帕金森氏症、癲癇等)、服藥順從性不佳 (如精神疾病病人無法確認是否有好的服藥順從性、出現出血以外的藥品副作用、warfarin 的食物、藥品交互作用、密切監測 INR 值須定期就醫回診抽血) 等。<sup>9,74</sup> 本研究試著將失智症、精神疾病列入分析，然而由於樣本數較小的緣故，並未看到這兩個因素的影響。另外，服藥順從性、出血以外的藥品副作用，無法透過本研究蒐集的資料進行分析，尚須更細緻的研究方法如問卷、訪談、病歷回顧等會較為合適。

## 8.2.2 抗凝血劑使用種類

影響抗凝血劑開方種類相關因子和過去研究對照 (表 40)，肥厚性心肌病變、周邊血管疾病、失智症、糖尿病、癌症、缺血性心臟病、年齡增加會使 NOAC 開方機會增加。僅「年齡增加」和過去文獻結果相符，周邊血管疾病、糖尿病則未在過去文獻看到影響，缺血性心臟病則減少 NOAC 開方機會，肥厚性心肌病變、失智症、癌症、aspirin 使用則未出現在過去文獻中。<sup>72</sup> 可能影響本研究結果相異於過去研究的可能因素有樣本數少、健保給付規範及本研究 NOAC 使用者之病人特性。由於本研究中自費使用比例低，且由於 NOAC 病人年齡主要落在 75 歲以上族群，健保給付規範中的冠狀動脈疾病屬於缺血性心臟病範疇，因此可推測糖尿病、失智症、癌症、缺血性心臟病為增加 NOAC 開方的影響因子 (見病人特性詳述)。Aspirin 使用在本研究中發現會增加 NOAC 的開方機會，由於 NOAC 病人缺血性心臟病的比例較高，可能因此造成 aspirin 使用比例增加。

延續 8.2.1 討論，過去討論在周邊血管疾病、缺血性心臟病病人合併 AF 之治療藥品選擇相關文獻，皆提到目前仍缺乏 NOAC 合併使用抗血小板劑的證據。若心房顫動病人合併須接受冠狀動脈介入性治療，clopidogrel 加上 warfarin 使用可能會是較佳的選擇，而周邊血管疾病病人合併心房顫動，較不建議使用 aspirin，clopidogrel 會是較佳選擇，不過尚需後續研究確認。<sup>75,81,82,85</sup> 目前關於 NOAC 和抗血小板劑併用的臨床試驗，有 PIONEER AF-PCI 及 REDUAL-PCI，兩個試驗仍在進行中。

我們發現腎疾病、肝疾病、中風或栓塞史會降低 NOAC 開方機會。由於目前



並不建議肝腎功能不佳 ( $C_{Cr} < 30 \text{ mL/min}$  或是活動性肝病病人) 使用 NOAC, 因此前兩個因子的結果是合理的。而中風或栓塞史會降低 NOAC 開方機會 (相對地增加 warfarin 開方機會), 此發現仍待後續研究確認。由於目前 NOAC 使用人數相較 warfarin 組較少, 因此中風或栓塞史的比例在兩組容易出現差異, 導致分析結果受影響。

### 8.2.3 不同抗凝血劑轉換

本研究發現消化性潰瘍和年齡增加會上升 warfarin 使用者後續換藥至 NOAC 的機會。本研究的 NOAC 為 dabigatran 110 mg 及 rivaroxaban 20 mg, 且主要為 dabigatran 使用。在 RE-LY 試驗中, dabigatran 110 mg 在腸胃道出血的風險和 warfarin 沒有差異, 且其他出血事件的風險皆不比 warfarin 高。由於消化性潰瘍及年齡增加都是容易出現腸胃道出血的危險因子, 腸胃道出血為 warfarin 使用禁忌症, 因此有可能腸胃道出血風險較高的病人會使用 NOAC。不過從統計結果來看, 換藥至 NOAC 的勝算比在消化性潰瘍的 95% 信賴區間相當寬, 且是否換藥兩組的人數仍有差異, 有可能使分析結果受影響。此外, 我們的分析僅止於新開方 warfarin 者後續換藥的分析, 且研究期間主要在 NOAC 剛啟用的第一年, 故此結果僅能反應新藥剛啟用時的使用情況。

另外, 藥品交互作用以及使用 warfarin 後出現出血事件是臨床上可能考慮換藥的因素。我們曾試圖將使用「和 warfarin 有藥品交互作用藥品」及「使用 warfarin 後在換藥前出現出血事件」放入模式中觀察和換藥的相關性, 以目前使用的羅吉斯迴歸模式卻無法得到估計勝算比。我們推測可能由於本研究樣本數太小, 無法估計這些因素的影響, 病歷回顧或許是更好的方式來確立藥品併用以及出血事件的時序性。其他因素如非出血外之藥品副作用 (如腸胃道不適等)、病人偏好、服藥順從性等可能影響換藥至 NOAC 的因素, 也需要更適當的研究方法來探討這些議題, 過去探討換藥的相關文獻主要使用問卷及病歷回顧方式 (表 41)。

腎疾病及過去出血史會降低 warfarin 換藥至 NOAC 的機會。同 8.2.2 抗凝血劑使用種類討論，腎疾病降低換藥至 NOAC 的機會符合我們的預測。過去出血史也會降低換藥至 NOAC 的機會，由於 NOAC 目前仍缺少監測副作用的指標，因此在這些 warfarin 使用者，有 INR 監測較能確保用藥安全性，故會降低換藥至 NOAC 的機會。

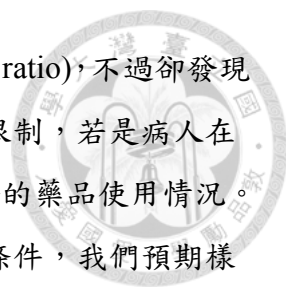
### 8.3 研究限制

本研究試圖提供 NOAC 在臺灣使用現況的相關資訊。由於目前最新的健保資料庫尚無法購得，因此我們使用醫院資料庫做分析。所得之樣本數較小，結果僅限於單一醫學中心之使用現況，若要外推至其他臺灣病人，未來需要更大的資料庫才能分析。

另外，本研究無法確認 AF 的確診。由於我們僅能取得疾病診斷碼，無法得到醫師判斷心電圖的結果，因此實際上 AF 的確診以及嚴重情形，我們無法得知。為了改善前述疑慮，本研究以「納入期間在門診、住院、急診加總至少三次以上 AF 診斷」為納入條件，過去健保資料庫研究主要以門診或住院加總兩次診斷便納入病患，因此事實上本研究的納入條件是較嚴格的。未來醫院資料庫進行 AF 主題相關研究，可以針對此限制做進一步改善。

本研究試圖提供在診斷碼、藥品使用外之生化檢驗數值及病人基本特性。過去使用健保資料庫，由於無法取得上述資料，因此無法提供更多的臨床相關資訊。雖然本研究所取得之前述資料仍在部分病人有缺漏，但是我們所提供的資訊會較接近病人真實的狀況。

在藥品使用部分，醫院資料庫相較健保資料庫能夠提供自費使用者的資訊。雖然本研究自費使用抗凝血劑的病人僅 1.1%，所得結果還是受到健保給付規範影響。未來若有更大的樣本數，可以再進行後續分析。我們曾試圖定義藥品使用者，



計算 DDD (Defined daily dose) 以及 MPR (Medication possession ratio), 不過卻發現前述兩個指標值都偏低。推測原因可能為單一醫學中心之資料限制, 若是病人在其他醫療院所領藥, 便無法得到開方資訊, 因此能低估病人實際的藥品使用情況。由於本研究樣本數不大, 若在三次診斷下再嚴格限制藥品使用條件, 我們預期樣本數會太小無法進行分析。另一可能原因為藥品使用者以第一次處方之抗凝血劑種類做分析, 由於我們無法提供病人進行經導管燒灼術的紀錄, 因此在藥品使用的分組上, 可能納入短期使用 warfarin 的病人。不過, 栓塞風險評估, 根據目前最新的 2014 ACC/AHA/HRS 治療準則建議不論是 paroxysmal 或 persistent 或 permanent AF, 都應評估病人後續中風風險, 因此即便進行經導管燒灼術的處置, 後續抗凝血劑的使用仍依據非藥品方式的處置結果而定, 不應僅以此原因便排除這些病人進入研究。

在開方預測因子部分, 由於臺灣族群和西方病人栓塞、出血風險不會完全相同, 臨床醫師在開方時的考量因素並不會僅限於 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 或是 HAS-BLED score, 本研究僅能針對現有資料做分析, 實際上會影響開方的相關因素, 仍需要更細緻的研究方法來處理。

NOAC 在目前算是較新的研究主題, 我們在研究過程曾試圖分析不同抗凝血劑使用種類 (warfarin, dabigatran) 和後續中風、出血事件的相關性。然而由樣本數差距太大, 且 NOAC 和 warfarin 使用者在許多中風、出血危險因子的分布比例仍有明顯差距, 因此以目前的資料, 我們仍無法進行上述分析, 提出有力的研究結果。未來待樣本數增加, 會是一個值得研究的主題。

## 第九章 結論與未來方向



本研究提供目前臺灣 NOAC 在臺大醫院的使用現況。我們分析新診斷 non-valvular AF 病人第一筆抗凝血劑處方，發現 NOAC 的使用比例正在增加，而 warfarin 的使用比例正在下降。和現行治療準則對照，在建議使用抗凝血劑的族群實際用藥的比例約在 32.5%。本研究發現中風及栓塞史會增加抗凝血劑開方機會，然而易增加出血風險的共病則減少抗凝血劑開方。健保給付規範在本研究可能影響抗凝血劑使用的種類。消化性潰瘍及年齡增加的 warfarin 使用者有較大機會換藥至 NOAC，腎疾病及有出血史病人則較不會換藥，然消化性潰瘍的發現仍需後續研究進一步探討。

我們觀察到仍有一部分病人較偏向不使用抗凝血劑，由於許多共病（如肝腎功能不佳、冠狀動脈疾病）因素，病人更需要在通盤考量後才能安全地使用藥品，未來在這些族群身上值得做進一步研究。

NOAC 由於相對 warfarin 沒有可以監測療效及安全性的指標，因此值得提供臺灣病人使用的相關經驗。目前受限於樣本數及觀察時間限制，我們還無法做後續中風、出血事件的相關研究。未來待資料筆數更大時，會是一個值得研究的主題。

除藥品使用外，評估栓塞的工具如 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 在臺灣病人的適用性仍然有探討空間，目前臺灣已有幾篇文獻探討類似議題。由於臺灣族群和西方病人栓塞、出血風險不會完全相同，後續若要進行相關研究勢必需要較大型的資料庫會較可行。

# 圖表

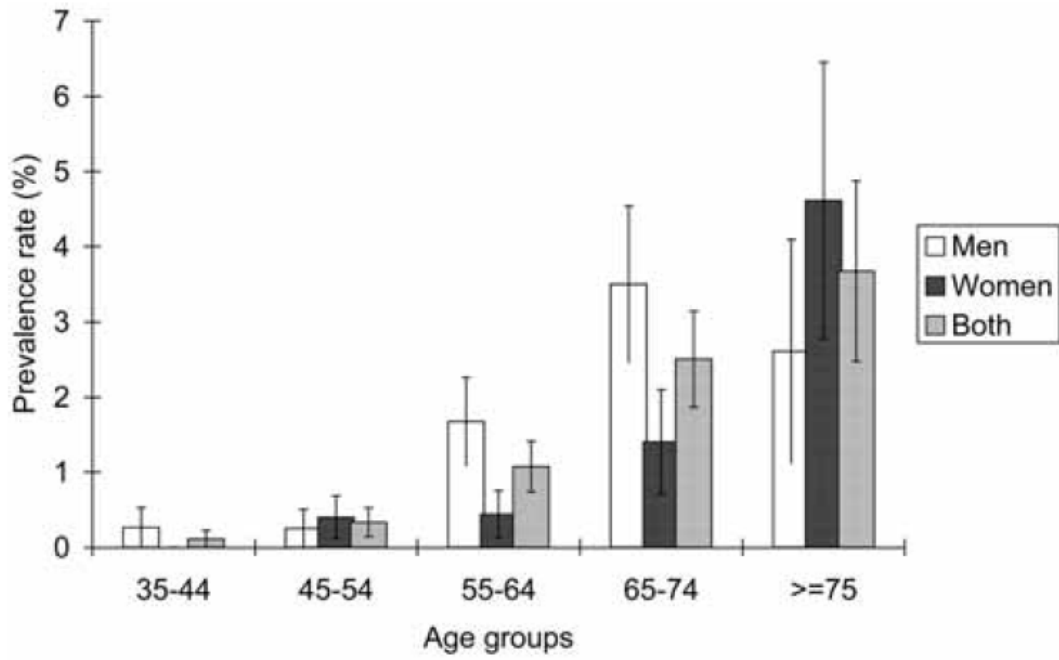


圖 1：臺灣心房顫動盛行率在不同年齡層、性別的分布

註：引用自 *Int. J. Cardiol.* 2010;139: 173-180.

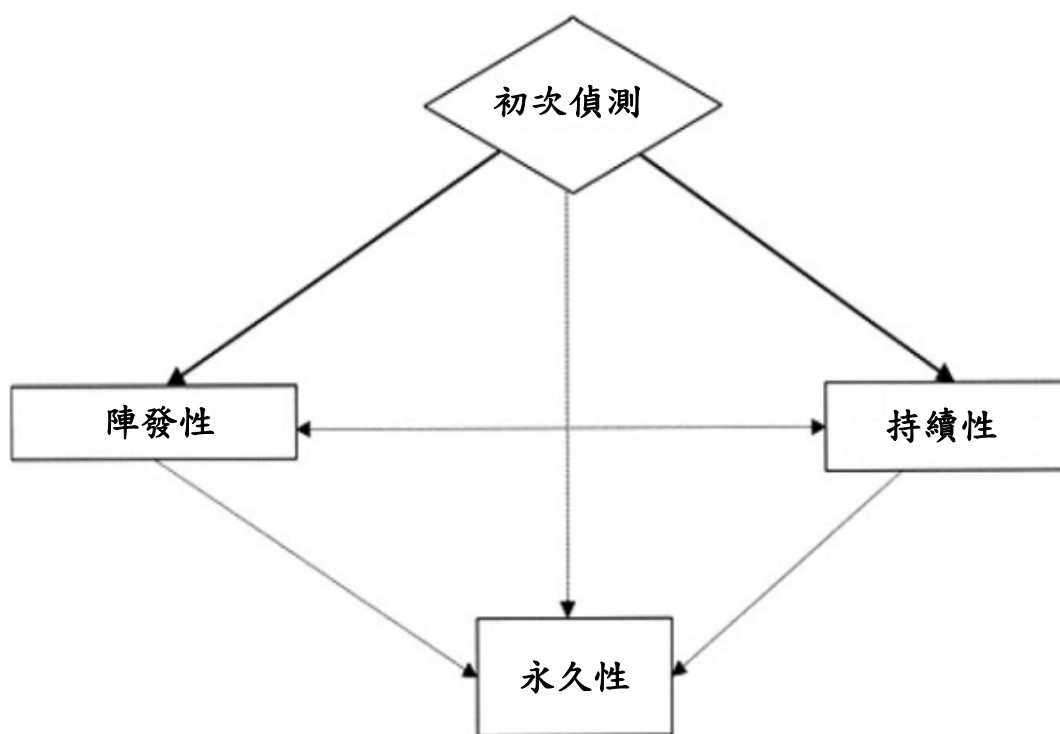
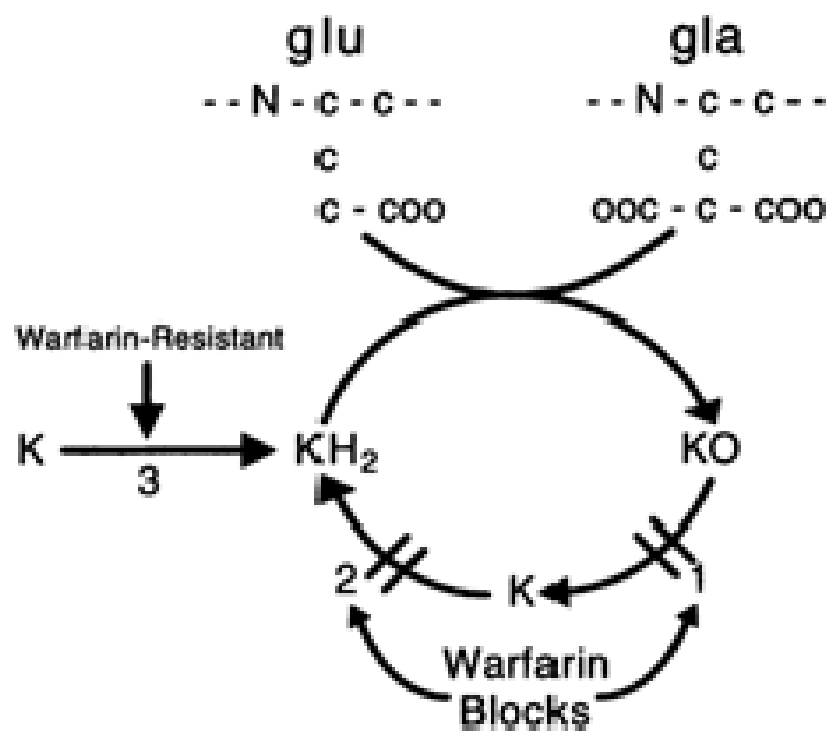


圖 2：心房顫動之分類(以發作持續時間區分)

註：引用自 2006 ACC/AHA/ESC 治療準則



- 1. KO - reductase - warfarin sensitive
- 2. K - reductase - warfarin sensitive
- 3. NADH dependent reductase - not affected by warfarin

圖 3：Warfarin 作用機轉

註：引用自 *Chest Journal*. 2001;119(1\_suppl):8S-21S.

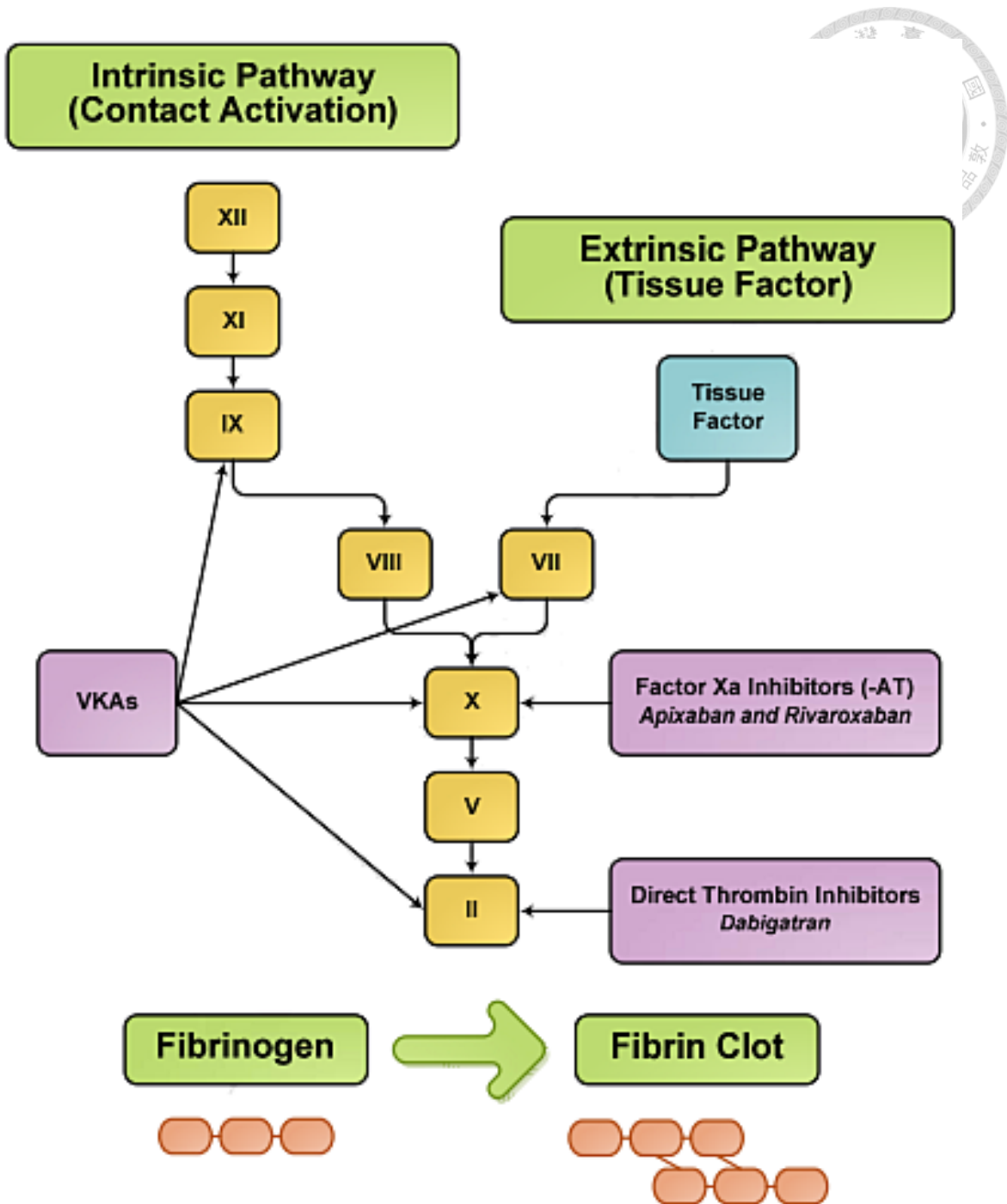


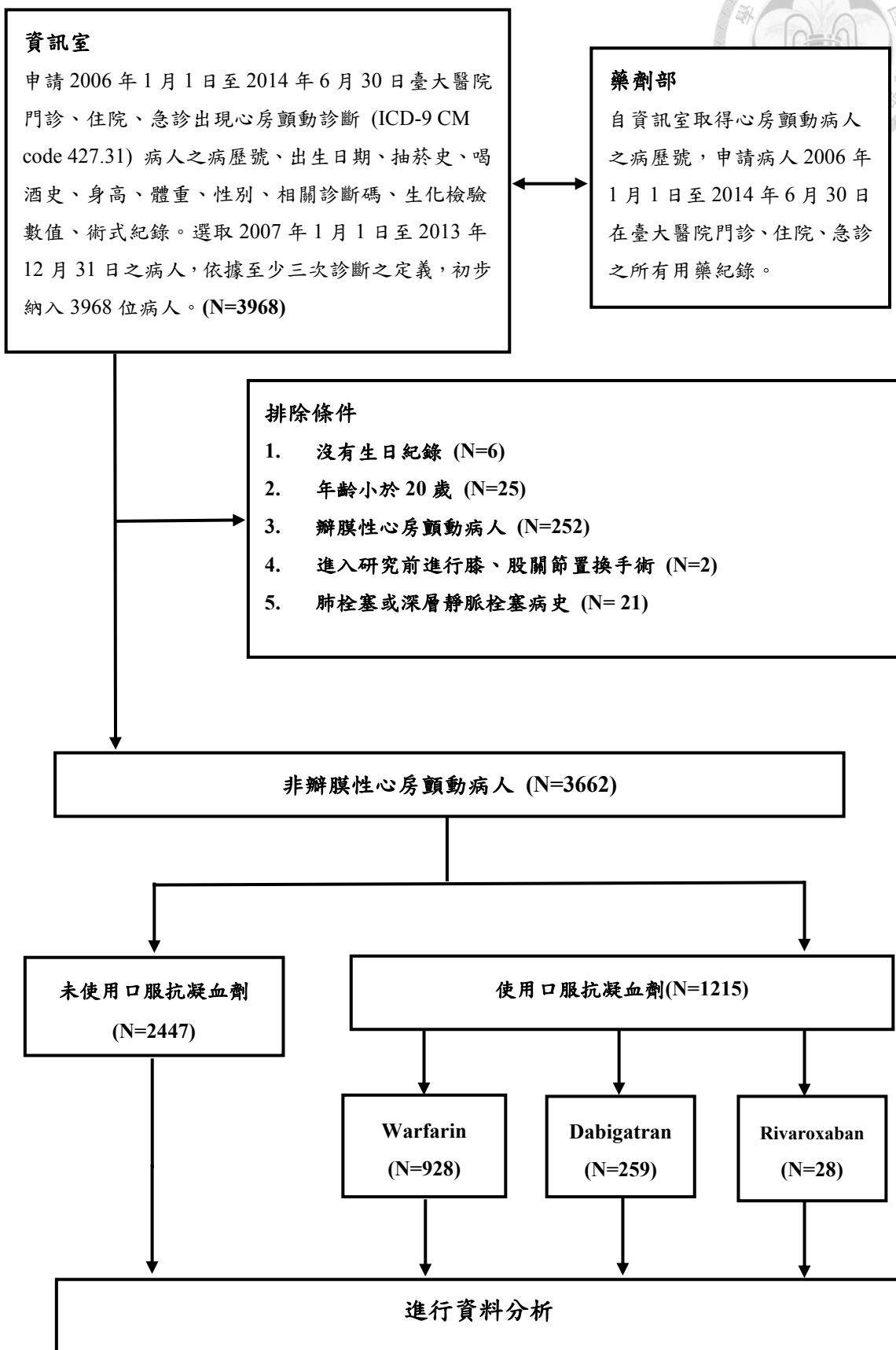
圖 4：NOAC 作用機轉

註：引用自 2014 ACC/AHA/HRS 治療準則





圖 5：研究流程圖



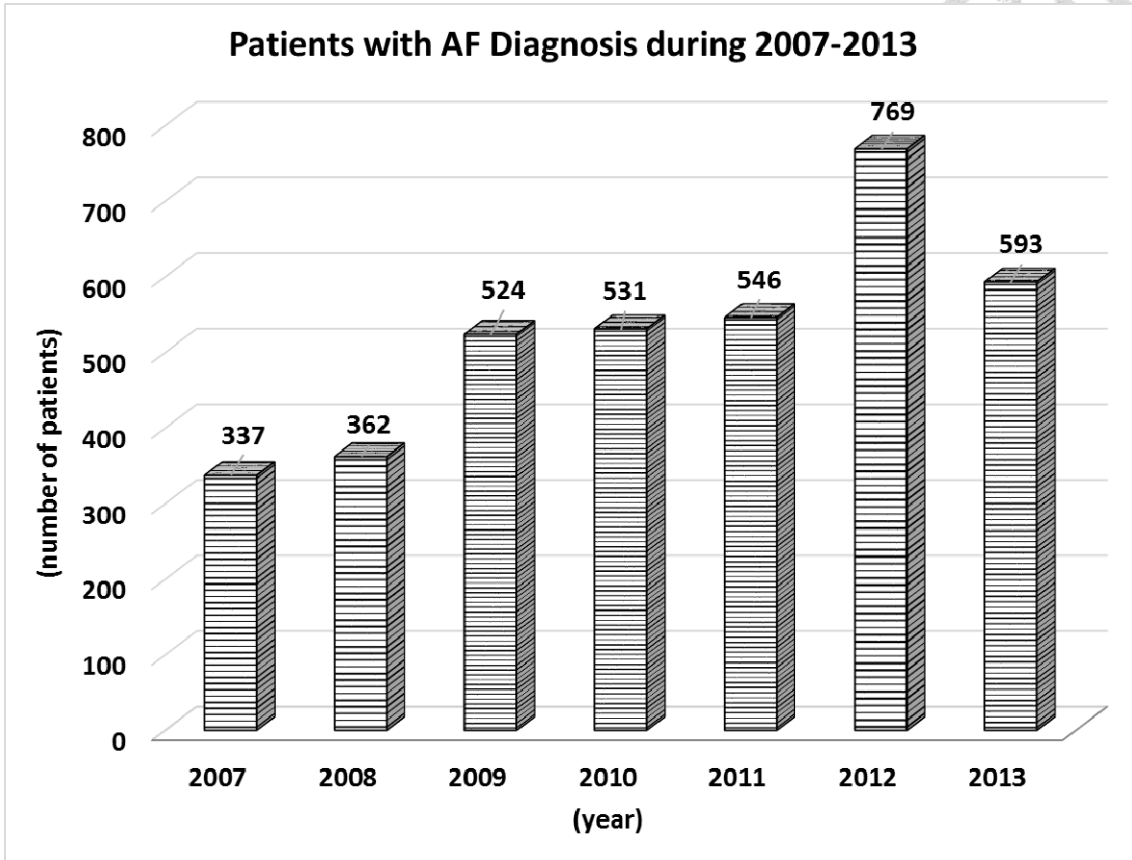


圖 6：本研究心房顫動病人每年新診斷人數分布

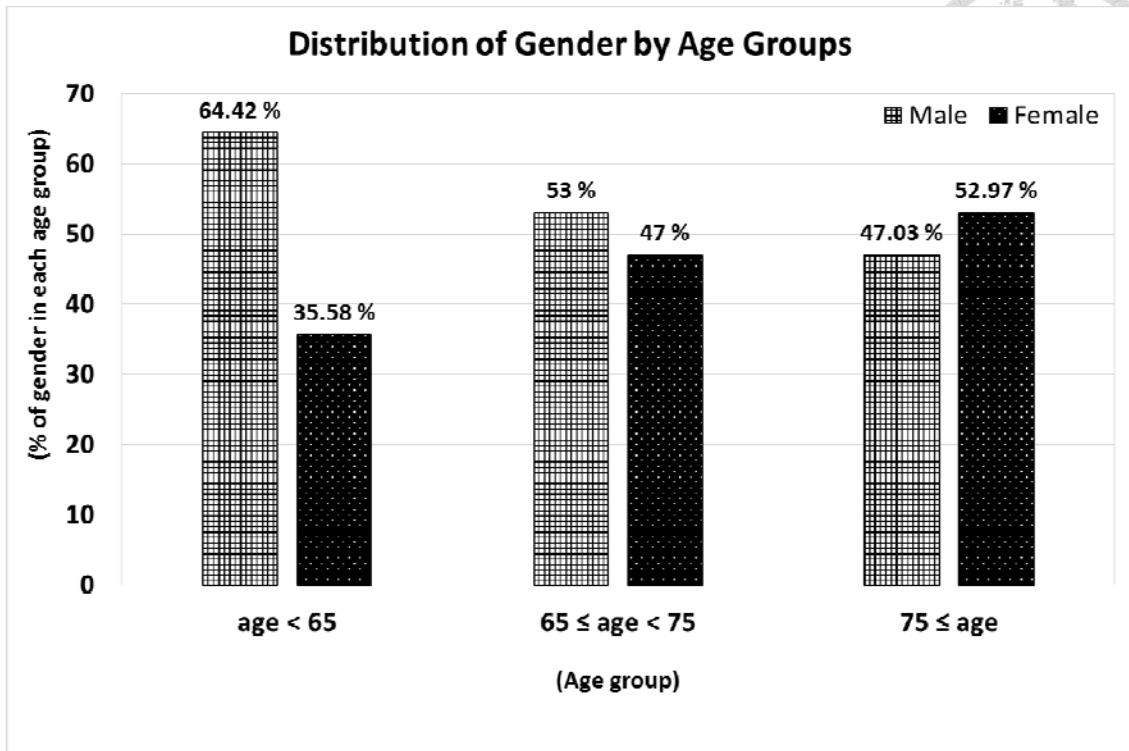


圖 7：病人性別在各年齡層之分布

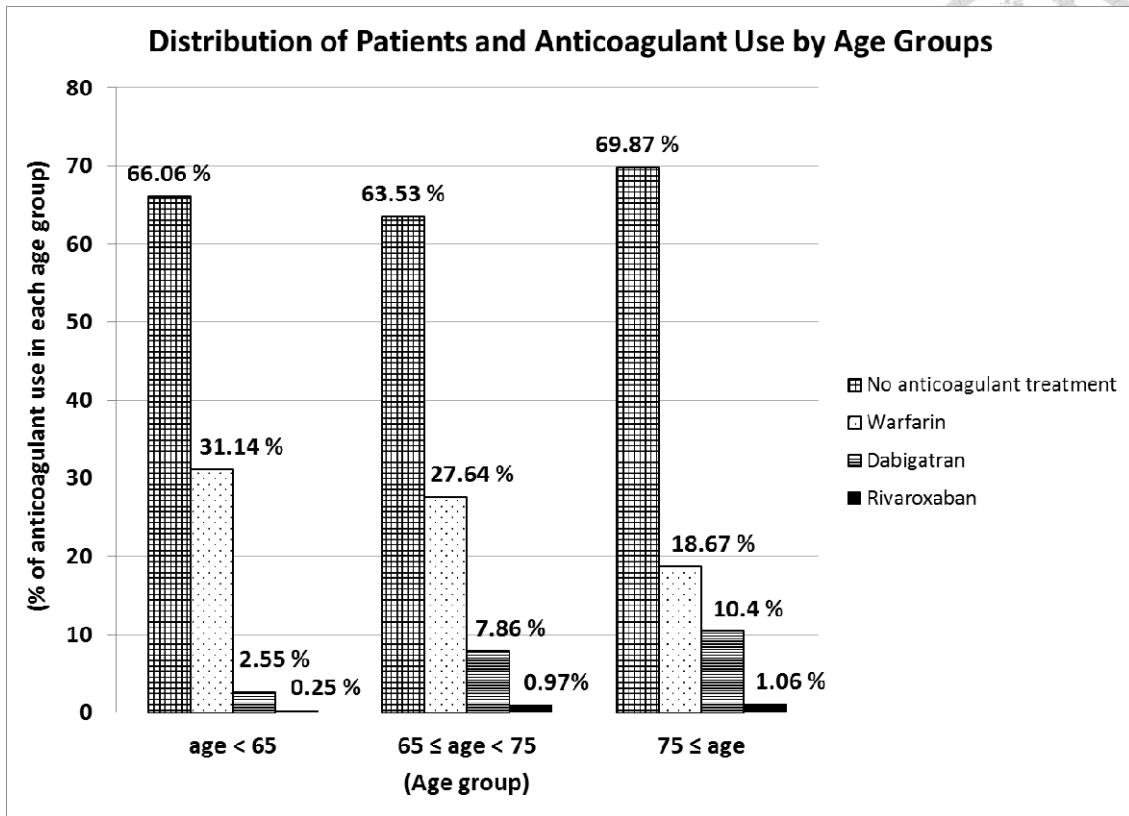
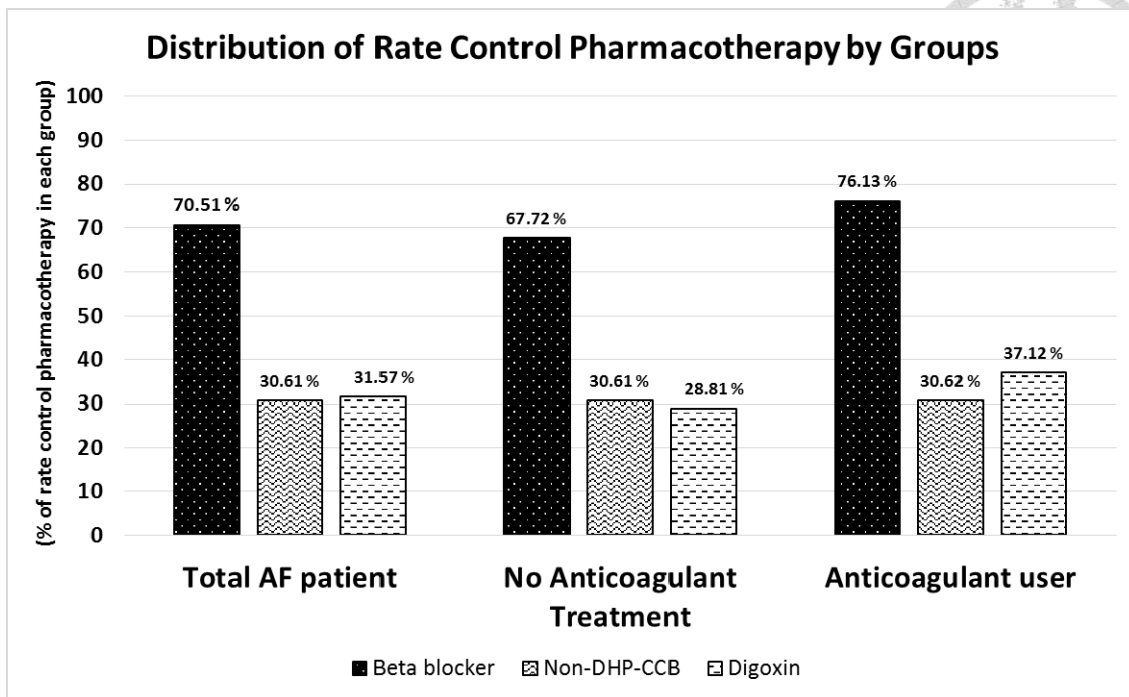


圖 8：全部病人抗凝血劑使用情況之年齡層分布



**圖 9：控制心跳 (rate-control) 藥品使用情況**

註：Beta blocker : metoprolol, atenolol, esmolol, propranolol, nadolol, carvedilol, bisoprolol  
 Non-DHP-CCB (non-dihydropyridine calcium channel blocker) : diltiazem, verapamil

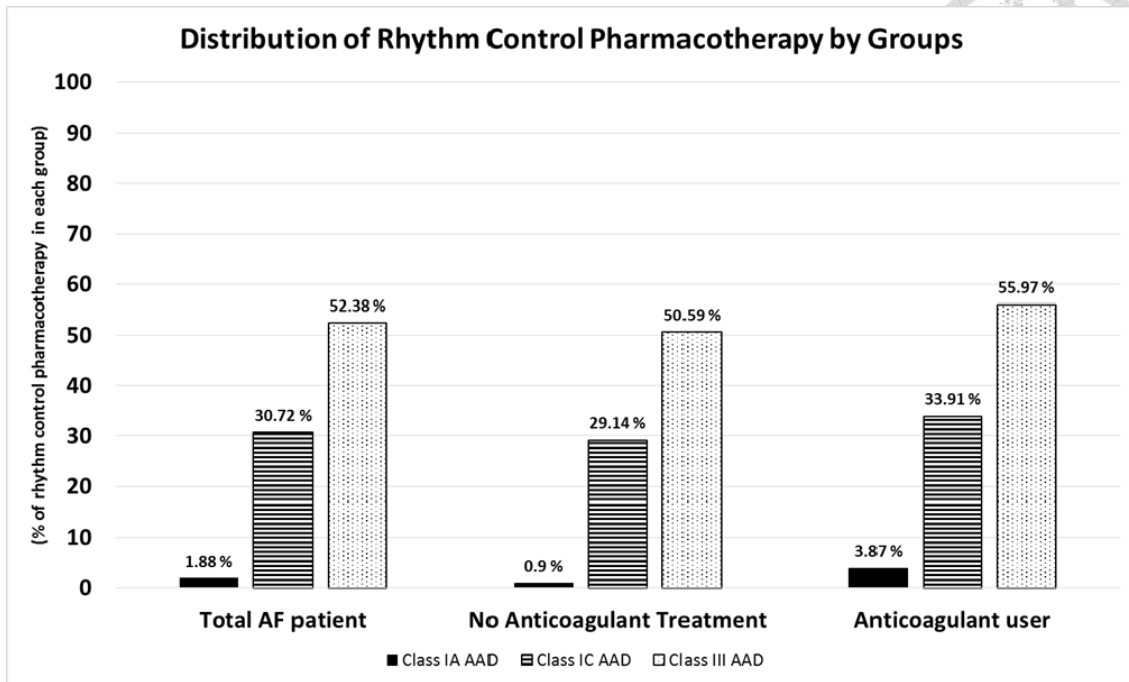


圖 10：回復心律 (rhythm-control) 藥品使用情況

註：Class IA AAD (antiarrhythmic drug) : disopyramide, quinidine, procainamide

Class IC AAD : flecainide, propafenone

Class III AAD : amiodarone, dronedarone, sotalol

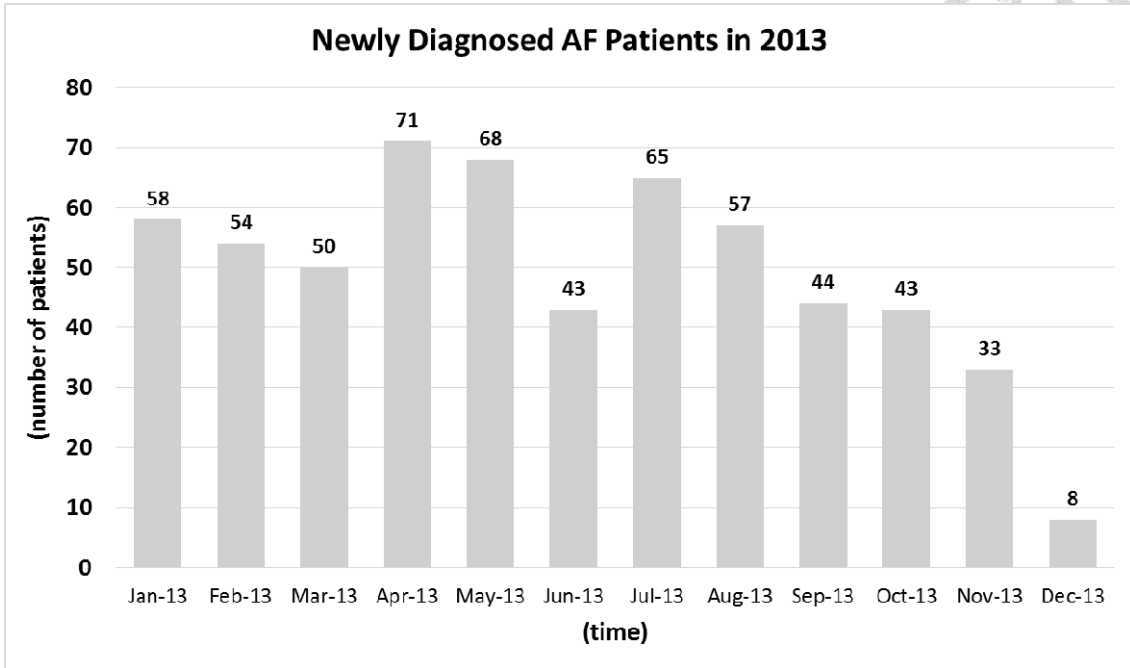


圖 11：2013 年每月新診斷病人數分布

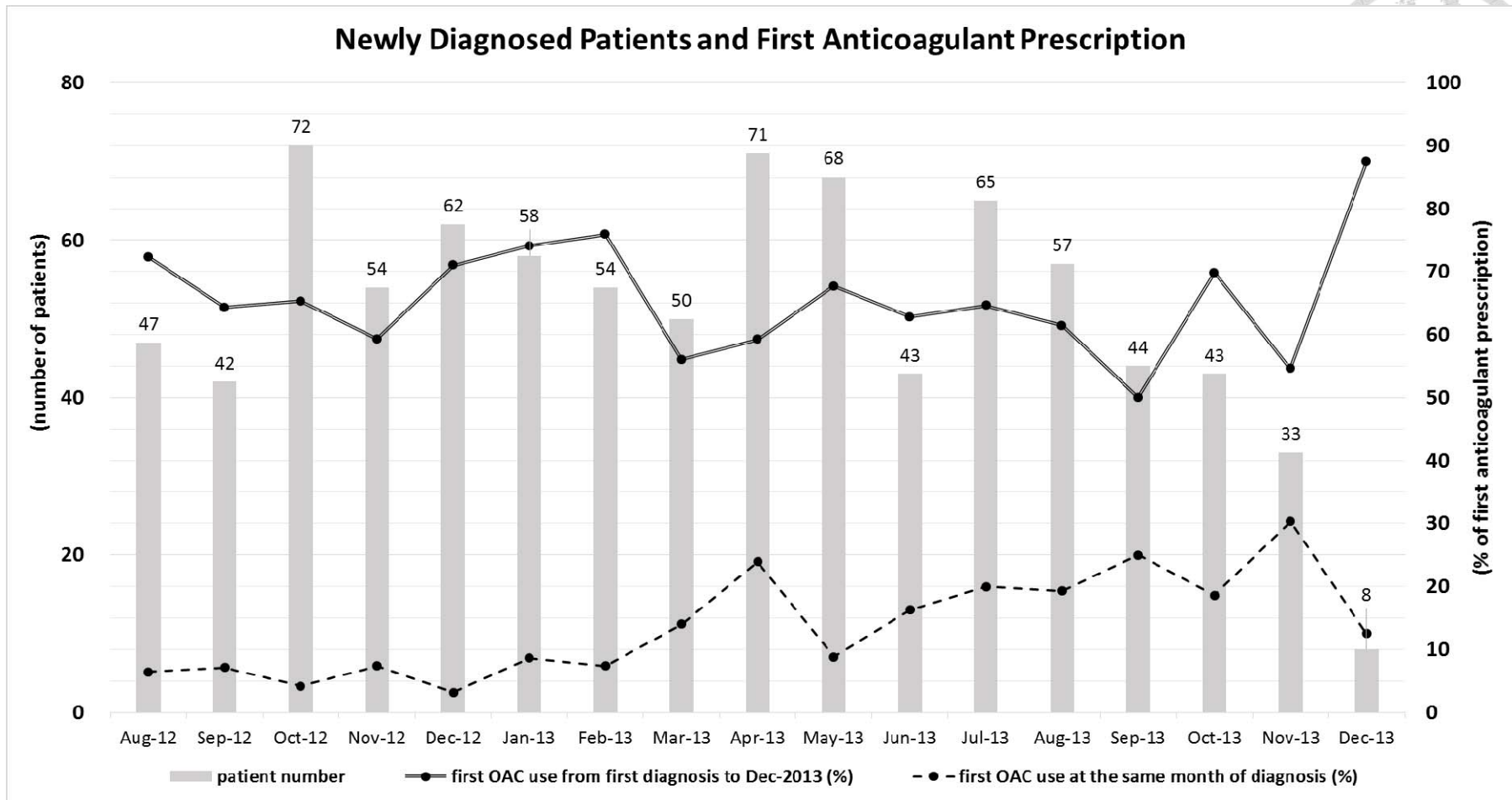


圖 12：新診斷病人第一筆抗凝血劑處方情形  
 註：OAC (oral anticoagulation)



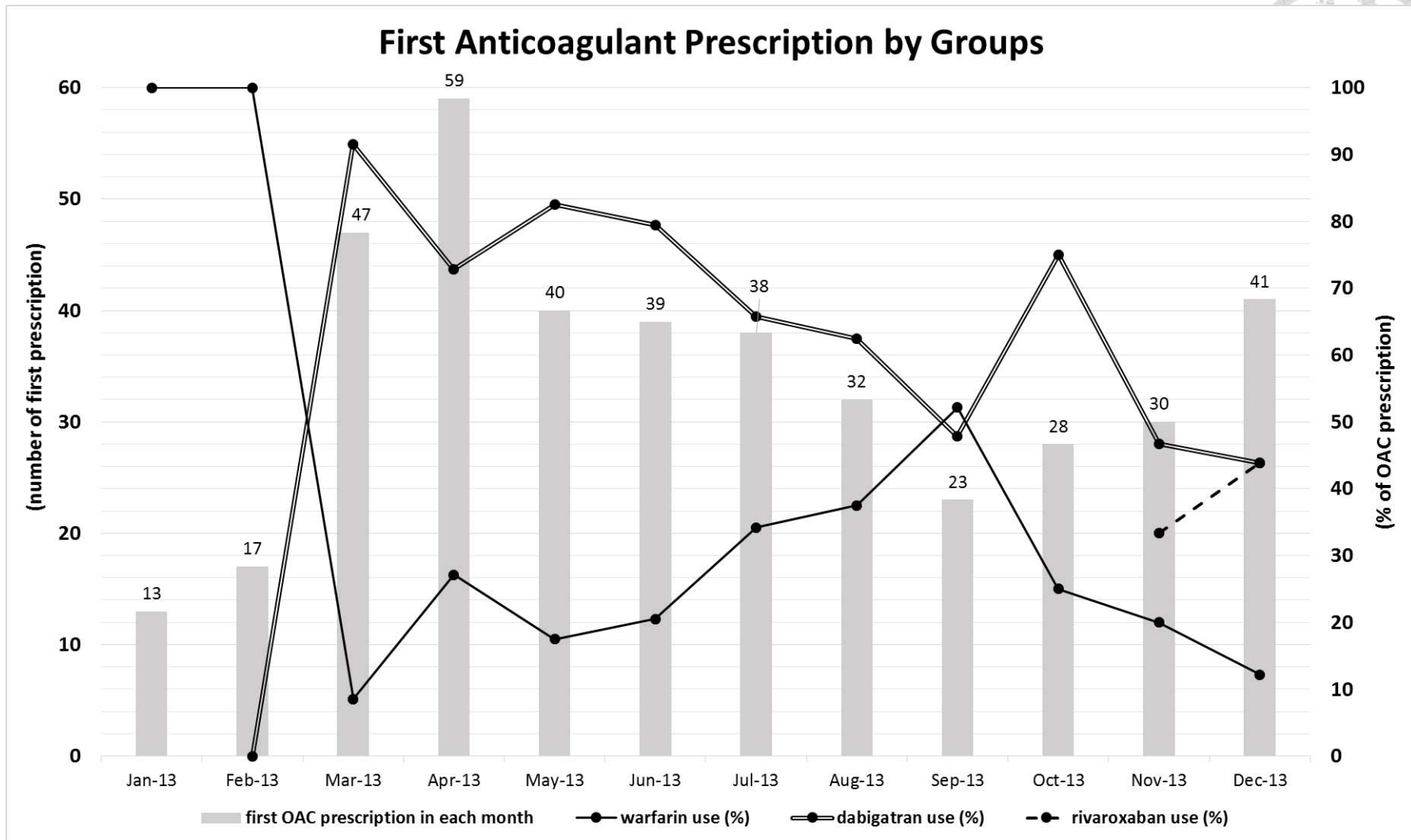


圖 13：2013 年單月第一筆抗凝血劑使用種類

註：OAC (oral anticoagulation); Cochran-Armitage test for trends in warfarin vs. dabigatran use : p-value < 0.01

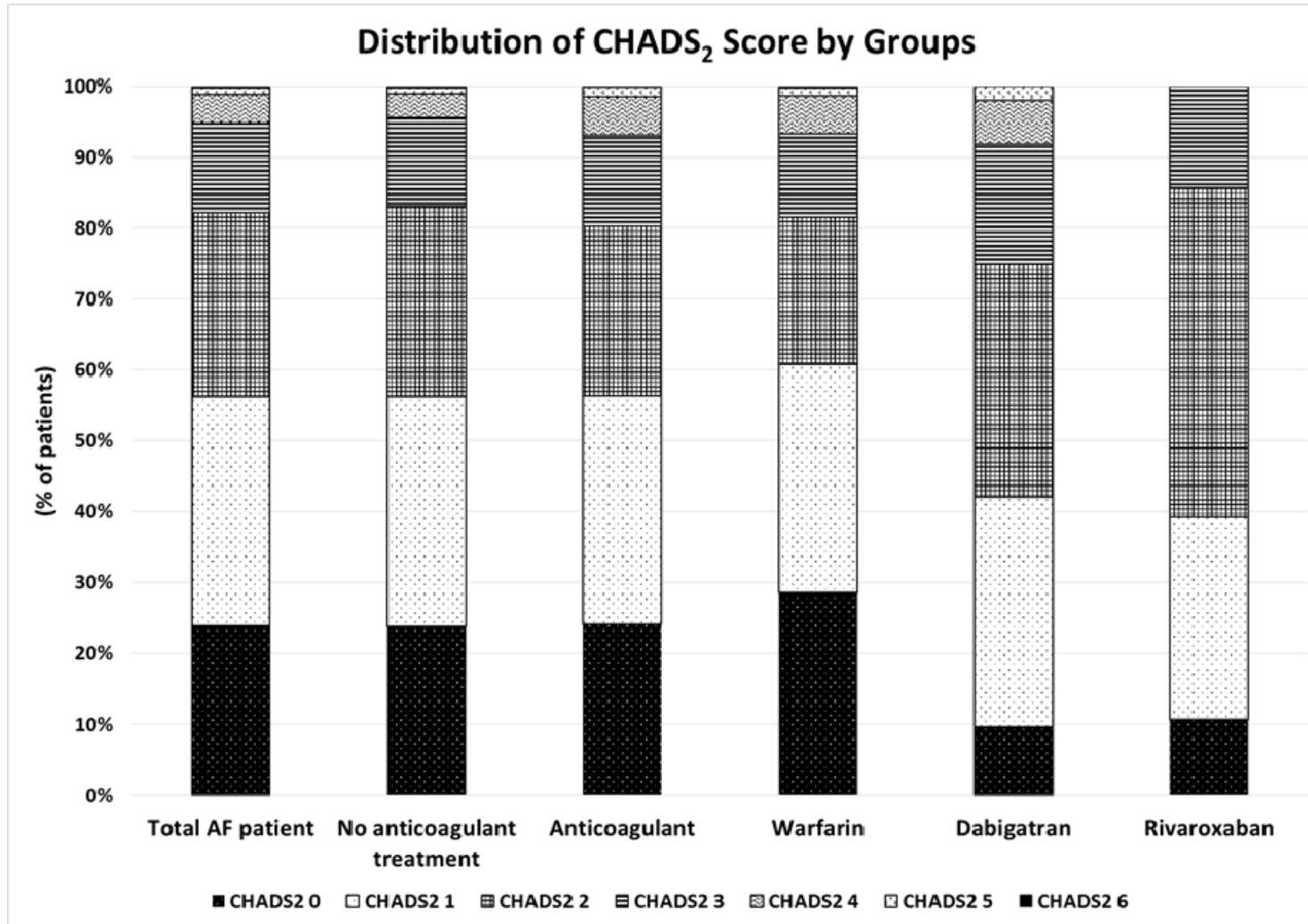


圖 14：各組 CHADS<sub>2</sub> score 分布圖

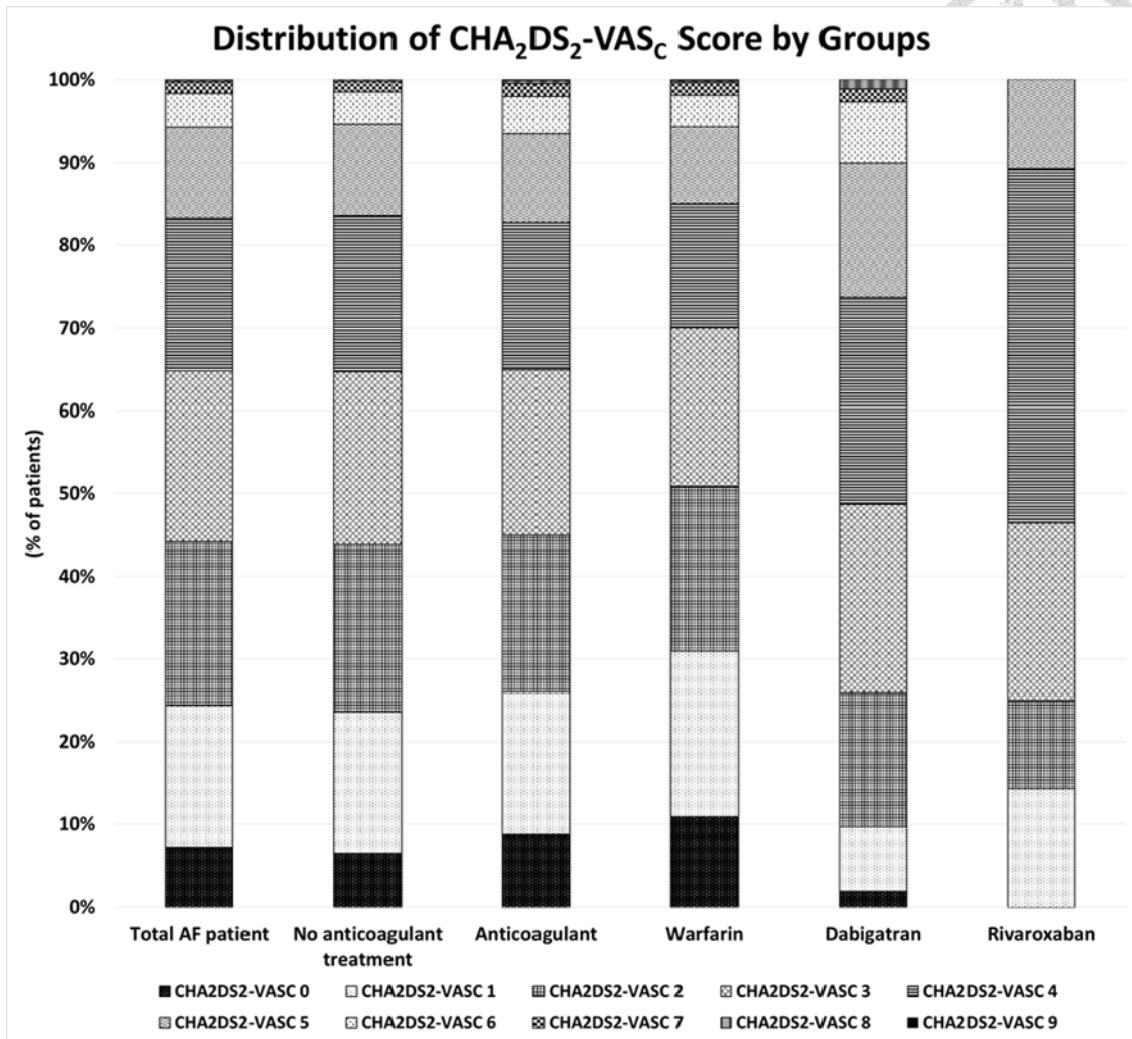


圖 15：各組 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> score 分布圖

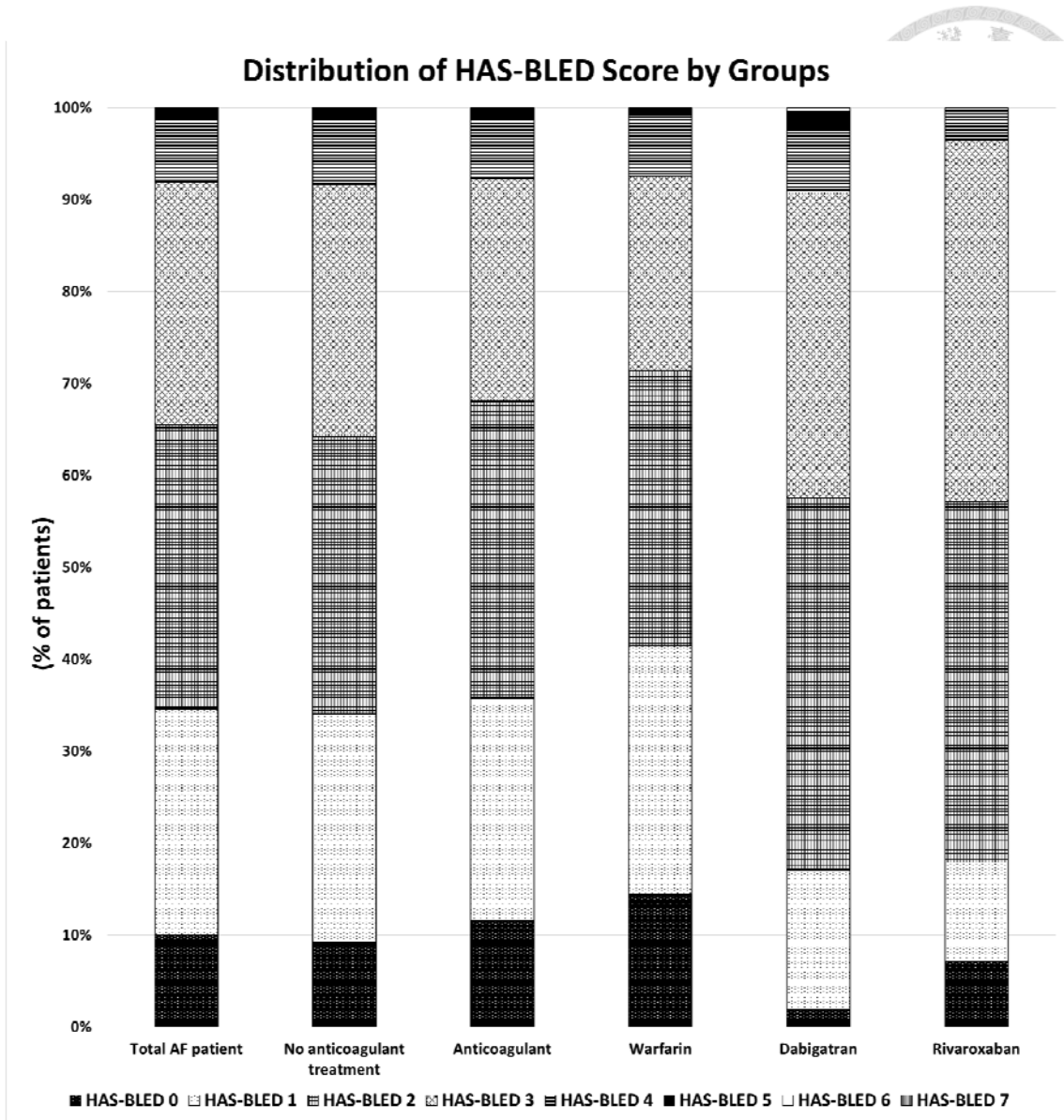


圖 16：各組 HAS-BLED score 分布圖

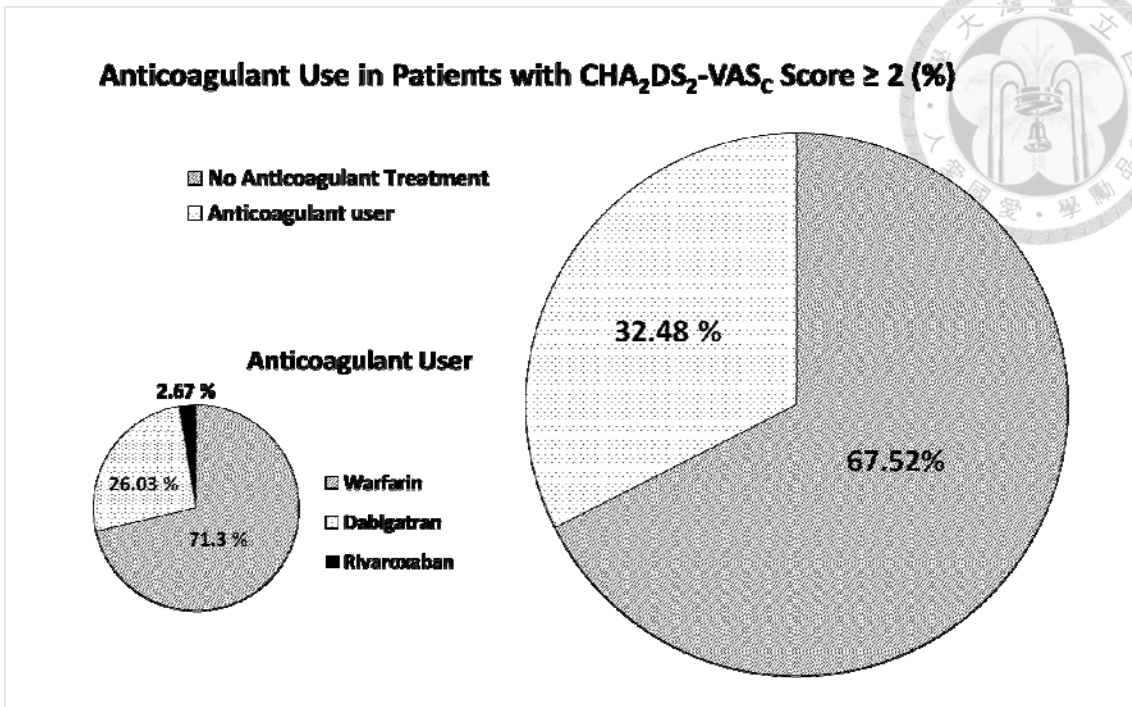


圖 17：CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 兩分以上病人使用抗凝血劑情形

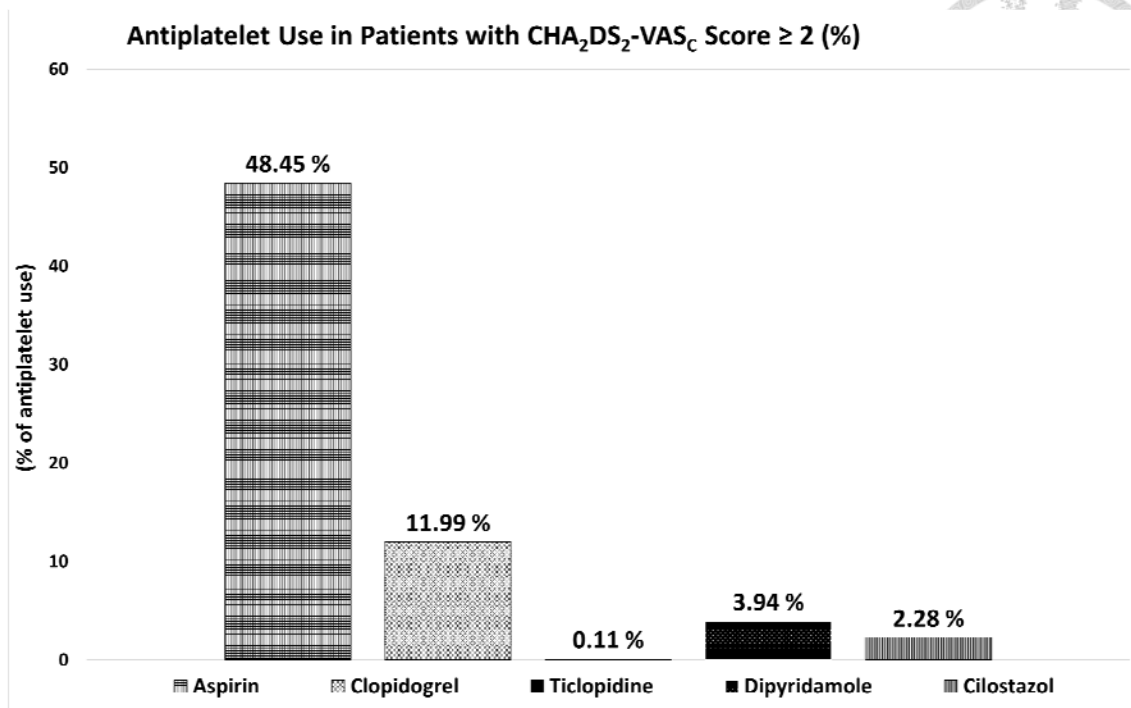


圖 18：CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 兩分以上病人使用抗血小板劑情形

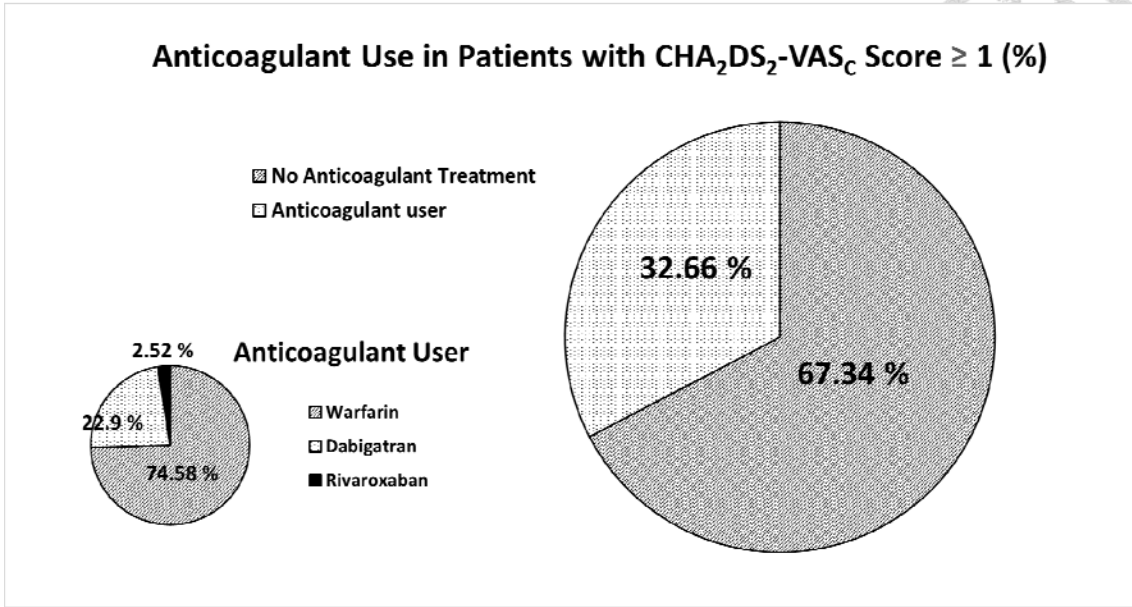


圖 19：CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAS<sub>c</sub> score 一分以上病人使用抗凝血劑情形

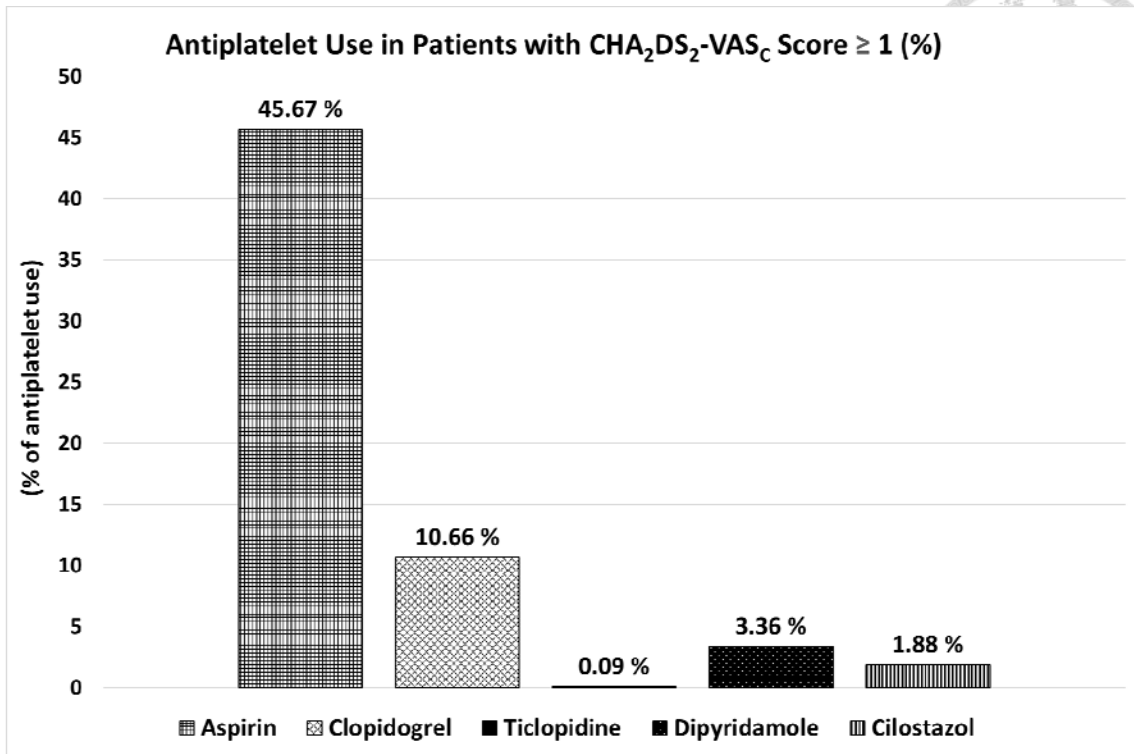


圖 20：CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 一分以上病人使用抗血小板劑情形



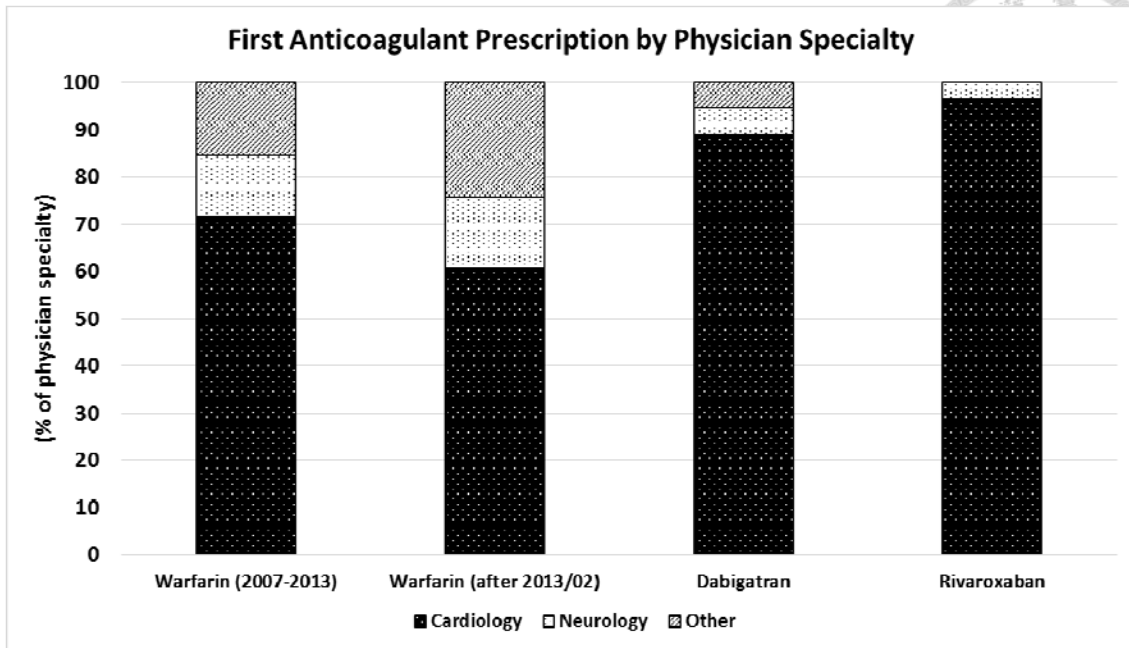


圖 21：開方醫師科別分析

表 1：心房顫動的相關危險因子

疾病或患者特性	檢驗數值結果
年齡 (age)	左心室肥大 (LV hypertrophy)
肥胖 (obesity)	左心房擴大 (LA enlargement)
抽菸 (smoking)	CRP 上升 (Increased CRP)
酗酒 (alcohol use)	BNP 上升 (Increased BNP)
家族史 (family history)	
心臟衰竭 (heart failure)	
高血壓 (hypertension)	
糖尿病 (diabetes)	
肥大性心肌病變 (hypertrophic cardiomyopathy)	
睡眠呼吸中止症 (obstructive sleep apnea)	
瓣膜性心臟病 (valvular heart disease)	
甲狀腺亢進 (hyperthyroidism)	
心肌梗塞 (myocardial infarction)	
心臟胸腔手術 (cardiothoracic surgery)	

註：修改自 2014 ACC/AHA/HRS 治療準則

\* LV : left ventricle; LA : left atrium; CRP : C-reactive protein; BNP : B-type natriuretic peptide



表 2： $\beta$ -adrenergic receptor antagonist 比較表

藥名	受體選擇性			劑量
	$\beta_1$	$\beta_2$	$\alpha$	
<b>atenolol</b>	+			25-100 mg PO QD
<b>bisoprolol</b>	+			2.5-10 mg QD
<b>carvedilol</b>	+	+	+	3.125-25 mg BID
<b>esmolol</b>	+			0.5 mg/kg LD then 0.05-0.3 mg/kg/min IV
<b>metoprolol</b>	+			25-100 mg PO BID
<b>nadolol</b>	+	+		10-240 mg PO QD
<b>propranolol</b>	+	+		10-40 mg PO TID or QID

註：修改自 2014 ACC/AHA/HRS 治療準則、Drug Facts and Comparisons (2014 版本)

表 3：Non-dihydropyridine calcium channel blockers 比較表

藥名	diltiazem	verapamil
劑量	0.25 mg/kg IV bolus, then 5-15 mg/hr;  120-360 mg PO QD (extended release)	0.075-0.15 mg/kg IV bolus, may give an additional 10 mg after 30 min if no response, then 0.005 mg/kg/min IF;  180-480 PO QD (extended release)
<b>心電圖變化</b>		
heart rate	0 -↓	±
QRS complex	nd	nd
PR interval	↑	↑
QT interval	nd	nd
<b>血行動力學</b>		
myocardial contractility	0 -↓	↓↓
cardiac output	0 -↑	±
peripheral vascular resistance	↓↓	↓↓

註：修改自 2014 ACC/AHA/HRS 治療準則、Drug Facts and Comparisons (2014 版本)

\*±：影響可忽略；nd：缺乏資料；↑或↓：輕微影響；↓↓：中度影響



表 4：Rhythm control 之心律不整藥品比較(一)

藥理分類 學名	Ion Channel					Receptor $\beta$	Electrophysiologic Characteristics						
	Na(F)	Na(M)	Na(S)	K	Ca		APD	ERP	CV	Sinus rate	PR	QRS	QT
<b>Class Ia</b>													
disopyramide		H		I			↑	↑	↓	0	0	↑	↑
quinidine		H		I			↑	↑	↓	0	0	↑	↑
procainamide		H		I			↑	↑	↓	-	0	↑	↑
<b>Class Ic</b>													
flecainide			H	L			0	↑	↓↓	0	↑	↑	↑
propafenone		H		L		I	0	↑	↓↓	0	↑	↑	↑
<b>Class III</b>													
amiodarone	L			H	I	I	↑	↑	↓	↓	↑	↑	↑
dronedarone	L			H	I	I	↑	↑	↓	↓	↑	↑	↑
dofetilide				H			↑	↑	-	↓	-	-	↑
sotalol				H		H	↑	↑	-	↓	0	-	↑
ibutilide		activator		L			↑	↑	-	↓	0	-	↑

註：修改自 Braunwald's Heart Disease (2015 版本)

\* APD=action potential duration ; ERP=effective refractory period ; CV=conduction velocity

\* ion block : F(fast) 、 M(medium) 、 S(slow) ; potency : L(low) 、 I(intermediate) 、 H(high)

\* electrophysiologic characteristics : ↑=increase; ↓=decrease; - = no change; 0=slight or inconsistent increase or decrease



表 5：Rhythm control 之心律不整藥品比較(二)

學名	劑量	副作用	臺灣品項
disopyramide	(目前臨床上多不使用)	口乾、尿液滯留、便秘、視力模糊、噁心、TdP、惡化 HF	+
quinidine	(目前臨床上多不使用)	腸胃不適、TdP、低血壓	
procainamide	(目前臨床上多不使用)	低血壓、TdP、惡化 HF	+
flecainide	Oral : 50-200 mg Q12H (不可使用在 SHD*患者)	視力模糊、暈眩、噁心、惡化 HF、心室頻脈	+
propafenone	Oral : (immediate release tablet) 150-300 mg Q8H; (extended release tablet) 225-425 mg Q12H (不可使用在 SHD*患者)	暈眩、疲勞、噁心、嘔吐、惡化 HF、心室頻脈	+
amiodarone	Oral : 400–600 mg daily in divided doses for 2-4 wk; maintenance typically 100-200 mg QD IV : 150 mg over 10 min; then 1 mg/min for 6 h、0.5 mg/min for 18 h or change to oral dosing; after 24 h, consider decreasing to 0.25 mg/min	噁心、嘔吐、便秘、肺纖維化、TdP、肝功能異常、甲狀腺功能異常、光敏感、低血壓	+
dronedarone	Oral : 400 mg BID	噁心、嘔吐、腹瀉、血清肌肝酸濃度上升、TdP	+
dofetilide	Oral : 125-500 mcg BID	頭痛、暈眩、TdP	-
sotalol	Oral : 40-160 mg BID	暈眩、疲勞、噁心、嘔吐、腹瀉、TdP、惡化 HF	+
ibutilide	IV : 1mg over 10 min, may repeat 1 mg (or equal strength) once if needed. (< 60 kg : 0.01 mg/kg)	頭痛、TdP、低血壓	-

註：修改自 2014 ACC/AHA/HRS 治療準則。\*SHD：structural heart disease；HF：heart failure；TdP：torsade de pointes



表 6：Amiodarone 及 dronedarone 比較表

	amiodarone	dronedarone
劑量	Oral : 400-600 mg daily in divided doses; maintenance dose typically 100-200 mg/day.  IV : 150 mg (over 10 mins); then 1 mg/min for 6 hrs; then 0.5 mg/min for 18 hrs (or switch to oral use); consider 0.25 mg/min if IV use over 24 hrs	400 mg once every 12 hrs
副作用	cardiac, hepatic, thyroid, pulmonary, dermatologic, ophthalmologic side effects	cardiac, dermatologic, gastrointestinal side effects  lacks iodine moieties of amiodarone (less likely thyroid-related disorders)
注意		should not be used for rate control in permanent AF and ventricular rate control in patients with HF and LV systolic dysfunction

註：修改自 2014 ACC/AHA/HRS 治療準則

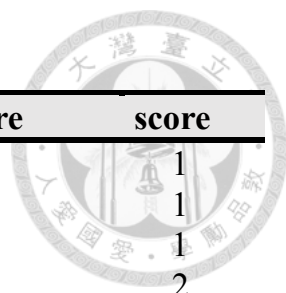


表 7：CHADS<sub>2</sub> 及 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 評分標準比較

CHADS <sub>2</sub> score	score	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	score
Congestive HF	1	Congestive HF	1
HTN	1	HTN	1
DM	1	DM	1
Stroke/TIA/TE	2	Stroke/TIA/TE	2
Age ≥ 75 y	1	Age ≥ 75 y	2
		Age 65-74 y	1
		female	1
		Vascular disease	1
<b>Max. score</b>	<b>6</b>	<b>Max. score</b>	<b>9</b>

註：修改自 2014 ACC/AHA/HRS 治療準則

\* HF: heart failure; HTN: hypertension; DM: diabetes mellitus; TIA: transient ischemic stroke; TE: thromboembolism; Vascular disease: prior MI、peripheral artery disease、aortic plaque



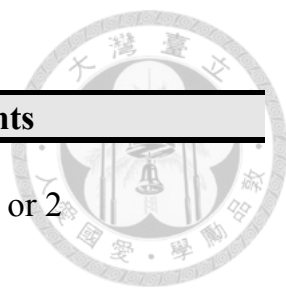


表 8：HAS-BLED 評分標準

Clinical Characteristics	points
hypertension	1
abnormal liver/renal function (1 point each)	1 or 2
stroke	1
bleeding history or predisposition	1
labile INR	1
elderly	1
drugs /alcohol (1 point each)	1 or 2
<b>Max. 9 points</b>	

註：修改自 2014 ACC/AHA/HRS 治療準則、UpToDate

\* hypertension : SBP > 160 mm Hg ; abnormal liver function : bilirubin > 2X ULN plus one or more liver enzymes > 3X ULN ; abnormal renal function : chronic dialysis 、renal transplantation or Scr ≥ 2.26 mg/dL ; bleeding : bleeding disorder or previous episodes requiring hospitalization or transfusion ; labile INR : INR < 60% in therapeutic range ; elderly : age > 65 y ; drugs : concomitant antiplatelet agents (aspirin 、clopidogrel 、ticlopidine 、NSAIDs)



表 9：口服抗血栓劑使用在心房顫動之臨床試驗整理(一)\*

臨床試驗	年分	病患數 (antiplatelets)	追蹤年 (平均)	抗血栓劑	中風/患者數/ 追蹤人年	註
AFASAK I	1989	672	1.2	aspirin 75 mg/day	16/336/409 (aspirin) 19/336/398	ARR 0.9% per y
SPAF I	1991	1120	1.3	aspirin 325 mg/day	25/552/723 (aspirin) 44/568/734	ARR 2.5% per y aspirin 較佳
EAFT	1993	782	2.3	aspirin 300 mg/day	88/404/853 (aspirin) 90/378/734	ARR 1.9% per y
ESPS II	1997	211	1.2	aspirin 50 mg/day	17/104/123 (aspirin) 23/107/111	ARR 6.9% per y
LASAF	1997	195 181	1.5	aspirin 125 mg/day aspirin 125 mg QOD	4/104/145 (aspirin QD) 1/90/148 (aspirin QOD) 3/91/135	ARR -0.5% per y ARR 1.5% per y
UK-TIA	1999	28 36	4.0	aspirin 300 mg/day aspirin 1200 mg/day	3/13/52 (aspirin 300) 5/21/84 (aspirin 1200) 4/15/60	ARR 0.9% per y ARR 0.7% per y
JAST	2006	871	2.1	aspirin 150 mg/day	20/426/895 (aspirin) 19/445/935	ARR -0.2% per y
ACTIVE-A**	2009	3782 (aspirin) 3772 (aspirin + clopidogrel)	3.6	aspirin 75-100 mg/day aspirin 75-100 mg/day + clopidogrel 75 mg	408 stroke/3.3% per y (aspirin) 296 stroke/2.4% per y	aspirin+clopidogrel 較 佳，但出血事件較單 用 aspirin 多。

註：修改自 *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-867、*N Engl J Med* 2009;360:2066-78

\* antiplatelet vs. placebo/no treatment/control; ARR : absolute risk reduction

\*\*ACTIVE-A 使用 active control



表 10：口服抗血栓劑使用在心房顫動之臨床試驗整理(二)\*

臨床試驗	年分	病患數 (warfarin)	追蹤年 (平均)	中風/患者數/追蹤人年	註
AFASAK I	1989	671	1.2	9/335/413 (warfarin) 19/336/398	ARR 2.6% per y
BAATAF	1990	420	2.2	3/212/487 (warfarin) 13/208/435	ARR 2.4% per y warfarin 較佳
SPAF I	1991	421	1.3	8/210/263 (warfarin) 19/211/245	ARR 4.7% per y warfarin 較佳
CAFA	1991	378	1.3	6/187/237 (warfarin) 9/191/241	ARR 1.2% per y
SPINAF	1992	571	1.7	7/281/489 (warfarin) 23/290/483	ARR 3.3% per y warfarin 較佳
EAFT	1993	439	2.3	20/225/507 (warfarin) 50/214/405	ARR 8.4% per y warfarin 較佳
SPAF III**	1996	1044	1.1	14/523/581 (warfarin) 48/521/558 (warfarin + aspirin)	ARR 6.2% per y 調整劑量 warfarin 較佳

註：修改自 *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-867

\* warfarin vs. placebo/no treatment/control; ARR : absolute risk reduction

\*\* SPAF III 使用調整劑量 warfarin (INR target 2-3) 和低劑量 warfarin (INR target 1.2-1.5) 加 aspirin 325 mg/day

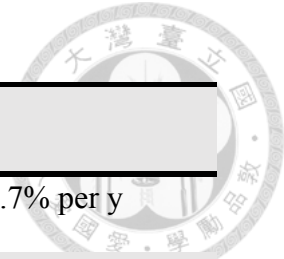


表 11：口服抗血栓劑使用在心房顫動之臨床試驗整理(三)\*

臨床試驗	年分	病患數 (warfarin)	追蹤年 (平均)	抗血栓劑	中風/患者數/ 追蹤人年	註
AFASAK I	1989	671	1.2	warfarin aspirin	9/335/413 (warfarin) 16/336/409	ARR 1.7% per y
EAFIT	1993	455	2.3	warfarin aspirin	20/225/507 (warfarin) 52/230/477	ARR 7.0% per y warfarin 較佳
SPAF II	1994	[age ≤ 75 y] 715	2.8	warfarin aspirin	[age ≤ 75 y] 19/358/1099 (warfarin) 21/357/1083	ARR 0.2% per y
		[age > 75 y] 385			[age > 75 y] 20/197/394 (warfarin) 21/188/377	ARR 0.5% per y
SIFA	1997	916	1.0	warfarin indobufen	18/454/450 (warfarin) 23/462/460	ARR 1.0% per y 臺灣無品項
AFASAK II	1998	339	2.2	warfarin aspirin	11/170/355 (warfarin) 9/169/365	ARR -0.6% per y
PATAF	1999	272	2.7	warfarin aspirin	3/131/401 (warfarin) 4/141/392	ARR 0.3% per y
NASPEAF	2004	479	2.3	triflusal acenocoumarol	6/237/556 (acenocoumarol) 11/242/576	ARR 0.8% per y 臺灣無品項
Chinese ATAFS	2006	704	1.6	warfarin aspirin	9/335/530 (warfarin) 17/369/583	ARR 1.2% per y
ACTIVE-W	2006	6706	1.3	warfarin aspirin + clopidogrel	65/3371/4200 (warfarin) 106/3335/4108	ARR 1.0% per y warfarin 較佳

註：修改自 *Ann Intern Med.* 2007;146(12):857-867

\* warfarin 或 acenocoumarol vs. antiplatelets; ARR : absolute risk reduction

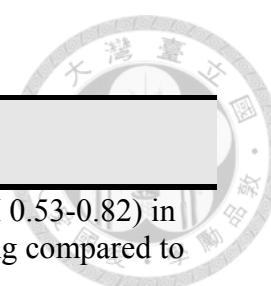


表 12：口服抗凝血劑使用在心房顫動之臨床試驗整理(四)\*

臨床試驗	年分	病患數 (warfarin)	追蹤年 (平均)	抗凝血劑	中風或栓塞事件/ 患者數	註
<b>RE-LY</b>	2009	6022	2.0	warfarin dabigatran 150 mg BID dabigatran 110 mg BID	199/6022 (warfarin) 134/6076 (150 mg) 182/6015 (110 mg)	RR 0.66 (95% CI 0.53-0.82) in dabigatran 150 mg compared to warfarin  150 mg 較 warfarin 佳；110 mg 不亞於 warfarin。
<b>ROCKET-AF</b>	2011	7133	1.9	warfarin rivaroxaban 20 mg QD	306/7090 (warfarin) 269/7081	RR 0.88 (95% CI 0.75-1.03) compared to warfarin  rivaroxaban 不亞於 warfarin
<b>ARISTOTLE</b>	2011	9081	1.8	warfarin apixaban 5 mg BID	265/9081 (warfarin) 212/9120	RR 0.80 (95% CI 0.67-0.95) compared to warfarin  apixaban 較 warfarin 佳
<b>ENGAGE AF-TIMI 48</b>	2013	7036	2.8	warfarin edoxaban 60 mg QD edoxaban 30 mg QD	337/7036 (warfarin) 296/7035 (60 mg) 383/7034 (30 mg)	RR 0.88 (95% CI 0.75-1.02) in edoxaban 60 mg compared to warfarin  臺灣無品項 兩個劑量皆不亞於 warfarin

註：修改自 *The Lancet*. 2014;383(9921):955-962、*N Engl J Med*. 2009; 361: 1139–51.、*N Engl J Med*. 2013; 369: 2093–104.

\*warfarin vs. NOAC; RR :relative risk



表 13：抗血小板劑比較

	<b>aspirin</b>	<b>clopidogrel</b>
建議劑量	81-325 mg QD	不在治療準則建議 臨床試驗使用 75 mg QD
腎功能調整劑量	C <sub>Cr</sub> < 10 ml/min 避免使用	不須調整劑量
洗腎使用劑量	無資料	無資料
肝功能調整劑量	無資料	無資料

註：引用自 2014 ACC/AHA/HRS 治療準則及

Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA.  
Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 22/06/2015).

C<sub>Cr</sub> (Creatinine clearance) 單位：ml/min

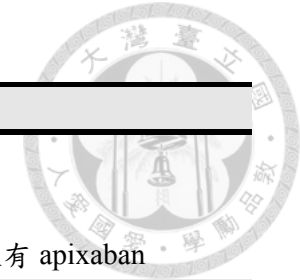


表 14：口服抗凝血劑比較

	warfarin	dabigatran	rivaroxaban	apixaban
建議劑量	依 INR target 調整劑量	150 mg PO BID (ESC、ACC)  110-150 mg BID (NTUH)	20 mg PO QD 隨餐服用 (ESC、ACC)	5 mg PO BID (ACC) *2012 ESC 沒有 apixaban
腎功能 調整劑量	不須調整劑量，但須 密切監測出血事件的 發生。	110 mg BID (ESC : C <sub>Cr</sub> 30-49)  75 mg or 110 mg BID (ACC : C <sub>Cr</sub> 15-30) ACC : C <sub>Cr</sub> < 15 不建議使用  NTUH : C <sub>Cr</sub> < 30 不建議使用  * 2012 ESC : NOAC 在 C <sub>Cr</sub> < 30 不建議使用	15 mg QD 隨餐服用 (ESC : C <sub>Cr</sub> 30-49)  15 mg QD 隨餐服用 (ACC : C <sub>Cr</sub> 15-49) ACC : C <sub>Cr</sub> < 15 不建議使用  NTUH : C <sub>Cr</sub> 30-50 : 15 mg QD C <sub>Cr</sub> < 30 避免使用	apixaban 2.5 mg BID 若出現以下任兩條件： S <sub>Cr</sub> ≥ 1.5 mg/dL, 年齡 ≥ 80 歲 體重 ≤ 60 kg (ACC、NTUH)  NTUH : C <sub>Cr</sub> < 15 避免使用
洗腎 使用劑量	血液/腹膜透析: 無資料	不建議使用		
肝功能 調整劑量	不須調整劑量，但須 密切監測出血事件的 發生。	不建議使用在肝功能不佳患者	不能使用在肝功能不佳患者	不建議使用在肝功能不佳患者
監測	INR	No need for routine monitoring (無法監測)		
交互作用 剝半磨粉	Diet/drug interaction	No diet interaction 剝半、打開膠囊、磨粉、 管餵：不可 (↑75%生體可用率)	剝半、磨粉、管餵：可	剝半、磨粉：可

註：引用自 2014 ACC/AHA/HRS 治療準則、2012 ESC 準則、臺大醫院藥劑部 [Internet] [cited 2015 June 22]  
Available at: <http://140.112.125.99/phar/intranet/druginfo/index.asp>、C<sub>Cr</sub> (Creatinine clearance) 單位：ml/min



表 15：口服抗凝血劑在臨床試驗之出血事件比較\*

臨床試驗	年分	病患數	抗凝血劑 (warfarin)	出血事件風險分析
<b>RE-LY</b>	2009	6022	warfarin dabigatran 150 mg BID dabigatran 110 mg BID	Major bleeding RR : 0.94 (95% CI 0.82-1.07) in 150 mg compared to warfarin  dabigatran 150 mg GI bleeding 較 warfarin 高，life threatening/minor /intracranial bleeding 較 warfarin 低(統計上兩組有差異)；110 mg 在 major /life threatening/ minor bleeding/ intracranial bleeding 皆較 warfarin 低(統計上兩組有差異)
<b>ROCKET-AF</b>	2011	7133	warfarin rivaroxaban 20 mg QD	Major bleeding RR : 1.03 (95% CI 0.90-1.18) compared to warfarin  rivaroxaban 在 major bleeding 中的 decrease in hemoglobin $\geq 2$ g/dl 和 transfusion 的風險較 warfarin 高；critical/fatal bleeding、intracranial hemorrhage 較 warfarin 低(統計上兩組有差異)
<b>ARISTOTLE</b>	2011	9081	warfarin apixaban 5 mg BID	Major bleeding RR : 0.71 (95% CI 0.61-0.81) compared to warfarin  除了 GI bleeding 兩者沒差異之外，其他類型的出血事件皆較 warfarin 低(統計上兩組有差異)
<b>ENGAGE AF-TIMI 48</b>	2013	7036	warfarin edoxaban 60 mg QD edoxaban 30 mg QD	Major bleeding RR : 0.80 (95% CI 0.71-0.90) in 60 mg compared to warfarin  edoxaban 60 mg 在 GI bleeding 較 warfarin 高、blood loss of $\geq 2$ g/dl 和 warfarin 沒差異，其他類型的出血事件皆較 warfarin 低(統計上兩組有差異)；30 mg 除了 upper GI bleeding 和 warfarin 沒差異，其他類型的出血事件皆較 warfarin 低(統計上兩組有差異)

臺灣無品項

註：摘錄自 *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139–51.、*N Engl J Med* 2011;365:883-91.、*N Engl J Med* 2011;365:981-92.、*N Engl J Med.* 2013; 369: 2093–104.

\*warfarin v.s. NOAC; RR :relative risk; GI : gastrointestinal



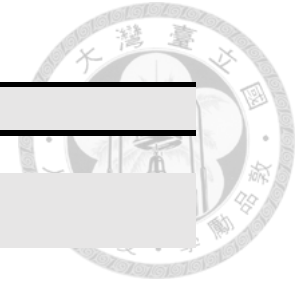


表 16：Aspirin 交互作用藥品整理

藥品分類	學名			
<b>SSRIs</b>	fluoxetine	citalopram	paroxetine	escitalopram
<b>NSAIDs</b>	ketoprofen ketorolac	naproxen dipyron		
<b>Anticoagulants</b>	apixaban tinzaparin enoxaparin heparin	dalteparin protein C warfarin phenindione	nadroparin fondaparinux dabigatran rivaroxaban	phenindione low-molecular-weight heparins
<b>Antiplatelet agents</b>	abciximab ticagrelor ticlopidine	eptifibatide clopidogrel cilostazol	tirofiban anagrelide	dipyridamole
<b>CNS drugs</b>	venlafaxine duloxetine	fluvoxamine milnacipran	sertraline	
<b>Cardiovascular drugs</b>	pentoxifylline			
<b>Others</b>	cyclosporine methotrexate	ginkgo erlotinib	tacrolimus pemetrexed	pentosan polysulfate sodium

註：修改自藥品仿單及 Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 27/03/2015).

\*Aspirin : substrate of CYP2C9 (minor)

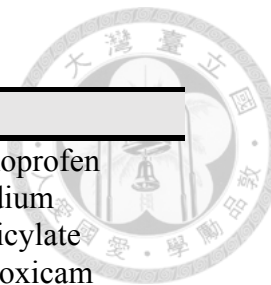


表 17：Clopidogrel 交互作用藥品整理

藥品分類	學名				
<b>NSAIDs</b>	ketoprofen	celecoxib	tolfenamic acid	ibuprofen	fenoprofen
	flurbiprofen	meclofenamate	niflumic acid	propyphenazone	sodium
	tiaprofenic acid	diflunisal	indomethacin	meloxicam	salicylate
	ketorolac	sulindac	tolmetin	naproxen	tenoxicam
	etodolac	piroxicam	acemetacin	phenylbutazone	dipyrene
	etoricoxib	diclofenac	aceclofenac	mefenamic acid	nimesulide
	flufenamic acid	nabumetone	salsalate		
<b>Anticoagulants</b>	enoxaparin	dabigatran	fondaparinux	heparin	
	dalteparin	rivaroxaban	protein C	warfarin	
	tinzaparin	apixaban	nadroparin	phenindione	
<b>Antiplatelet agents</b>	anagrelide	ticlopidine	aspirin		
	eptifibatide	cilostazol	dipyridamole		
<b>CNS drugs</b>	milnacipran	paroxetine	escitalopram	duloxetine	bupropion
	sertraline	citalopram	venlafaxine	fluvoxamine	
<b>CYP2C19 inhibitors</b>	omeprazole	rabeprazole	fluoxetine	ketoconazole	
	esomeprazole	cimetidine	voriconazole	fluconazole	
<b>CYP3A inhibitors</b>	amlodipine	diltiazem	nicardipine	verapamil	
	nifedipine	nimodipine	isradipine	felodipine	

註：修改自藥品仿單及 Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 27/03/2015).

\*Clopidogrel : Substrate of CYP2C19 (major), CYP3A4 (minor)

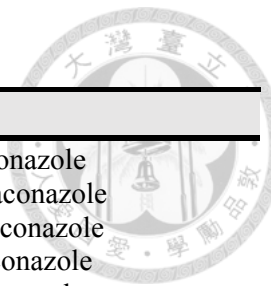


表 18：Warfarin 交互作用藥品整理

藥品分類	學名						
<b>Anti-infectives</b>	nalidixic acid	penicillin G	sulfamethoxazole	clarithromycin	cefadroxil	cefixime	fluconazole
	ofloxacin	penicillin V	sulfisoxazole	telithromycin	cephapirin	ceftibuten	posaconazole
	enoxacin	oxacillin	metronidazole	erythromycin	cephalexin	cefotaxime	ketoconazole
	norfloxacin	dicloxacillin	dapsone	azithromycin	cephradine	ceftizoxime	itraconazole
	ciprofloxacin	ampicillin		roxithromycin	cephalothin	cefpodoxime	miconazole
	levofloxacin	amoxicillin				cefepime	voriconazole
	moxifloxacin	ticarcillin				ceftazidime	econazole
	gemifloxacin	piperacillin					oseltamivir
		carbenicillin					
<b>CNS drugs</b>	mirtazapine	fluvoxamine	paroxetine	ropinirole	valproic acid		
	sertraline	milnacipran	venlafaxine	entacapone			
<b>Cardiovascular drugs</b>	amiodarone	dronedarone	simvastatin	fenofibrate			
<b>NSAIDs</b>	naproxen	ketoprofen	celecoxib				
<b>Anticoagulants</b>	rivaroxaban	apixaban	dabigatran	tinzaparin	enoxaparin	dalteparin	phenindione
<b>Antiplatelet agents</b>	aspirin	clopidogrel	dipyridamole	ticlopidine	tirofiban	treprostinil	
	eptifibatide	sulfinpyrazone	abciximab	iloprost			
<b>Fibrinolytic agents</b>	streptokinase	urokinase	tenecteplase				
<b>Others</b>	ginkgo	capecitabine	methotrexate	etoposide	mercaptopurine	noscapine	deferasirox
	tamoxifen	imatinib	doxorubicin	vincristine	carboplatin	testosterone	pentosan polysulfate
	fluorouracil	procarbazine	erlotinib	citalopram	aprepitant	tegafur	sodium
		cyclophosphamide	leflunomide	fluoxetine	escitalopram	nitisinone	nandrolone

註：修改自藥品仿單及 Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 27/03/2015).

\*Warfarin : Substrate of CYP1A2 (minor), CYP2C19 (minor), CYP2C9 (major), CYP3A4 (minor)



表 19：Dabigatran 交互作用藥品整理

藥品分類		學名			
<b>p-gp inducers</b>	rifampin				
<b>p-gp inhibitors</b>	amiodarone	quinidine	ticagrelor	verapamil	
	dronedarone	clarithromycin	ketoconazole	itraconazole	
<b>NSAIDs</b>	naproxen	nabumetone	nimesulide	meloxicam	sulindac
	phenylbutazone	sodium salicylate	etoricoxib	flufenamic acid	piroxicam
	mefenamic acid	diclofenac	tolfenamic acid	etodolac	ketoprofen
	fenoprofen	meclofenamate	acemetacin	celecoxib	flurbiprofen
	salsalate	tenoxicam	aceclofenac	diflunisal	propyphenazone
	ibuprofen	dipyron	ketorolac	indomethacin	
	tolmetin	tiaprofenic acid	niflumic acid		
<b>Anticoagulants</b>	heparin	dalteparin	protein C	phenindione	apixaban
	warfarin	tinzaparin	fondaparinux	enoxaparin	rivaroxaban
<b>Antiplatelet agents</b>	treprostinil	eptifibatide	anagrelide	clopidogrel	iloprost
	aspirin	sulfinpyrazone	tirofiban	ticlopidine	dipyridamole
<b>Fibrinolytic agents</b>	streptokinase	tenecteplase	urokinase		
<b>Others</b>	fluoxetine	nilotinib	fenofibrate	pentosan polysulfate sodium	

註：修改自藥品仿單及 Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 27/03/2015).

\*Dabigatran : P-gp substrate



表 20：Rivaroxaban 交互作用藥品整理

藥品分類	學名				
<b>p-gp inhibitors</b>	nilotinib				
<b>CYP3A4 inhibitors</b>	saquinavir	voriconazole	posaconazole		
<b>CYP3A4 inducers</b>	dexamethasone				
<b>p-gp &amp; CYP3A4 inducers</b>	primidone				
<b>p-gp &amp; CYP3A4 inhibitors</b>	itraconazole	cimetidine	verapamil	amiodarone	
	fluconazole	ketoconazole	ritonavir	dronedarone	
	erythromycin	clarithromycin	diltiazem	chloramphenicol	
<b>p-gp &amp; CYP3A4 inducers</b>	carbamazepine	rifampin	phenytoin		
<b>Fibrinolytic agents</b>	streptokinase	urokinase	tenecteplase		
<b>NSAIDs</b>	sodium salicylate	meloxicam	tolfenamic acid	diflunisal	salsalate
	tenoxicam	etodolac	celecoxib	niflumic acid	ibuprofen
	dipyron	ketoprofen	tolmetin	flufenamic acid	indomethacin
	nimesulide	flurbiprofen	sulindac	naproxen	etoricoxib
	acemetacin	tiaprofenic acid	piroxicam	phenylbutazone	
	aceclofenac	ketorolac	diclofenac	mefenamic acid	
	propyphenazone	nabumetone	meclofenamate	fenoprofen	
<b>Antiplatelet agents</b>	abciximab	phenindione	eptifibatide	ticlopidine	ticagrelor
	dipyridamole	aspirin	cilostazol	tirofiban	sulfinpyrazone
<b>Anticoagulants</b>	warfarin	tinzaparin	apixaban	fondaparinux	protein C
	enoxaparin	heparin	dalteparin	dabigatran	
<b>CNS drugs</b>	fluoxetine	phenobarbital			
<b>Cardiovascular drugs</b>	fenofibrate				

註：修改自藥品仿單及 Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 27/03/2015). \*Rivaroxaban : P-gp substrate and CYP3A4 substrate

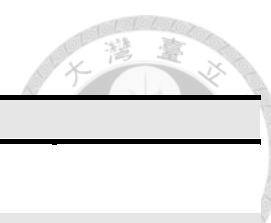


表 21：Apixaban 交互作用藥品整理

藥品分類	學名					
<b>CYP3A4 inhibitors</b>	voriconazole	telithromycin	ciprofloxacin	fosaprepitant	fluconazole	
	posaconazole	saquinavir	imatinib	aprepitant		
<b>CYP3A4 inducers</b>	bosentan	pentobarbital	modafinil	oxcarbazepine	dexamethasone	
	amobarbital	secobarbital	rifabutin	prednisolone	mitotane	
<b>p-gp inhibitors</b>	quinidine	carvedilol	felodipine	azithromycin	cyclosporine	
	doxorubicin	sunitinib	captopril			
<b>CYP3A4 &amp; p-gp inducers</b>	phenytoin	rifampin	carbamazepine	primidone		
<b>CYP3A4 &amp; p-gp inhibitors</b>	phenobarbital	dronedarone	diltiazem	erythromycin	abiraterone	
	ketoconazole	clarithromycin	itraconazole	verapamil	ritonavir	
<b>SSNRIs</b>	venlafaxine	duloxetine	milnacipran			
<b>SSRIs</b>	fluoxetine	fluvoxamine	citalopram	escitalopram	sertraline	paroxetine
<b>Fibrinolytic agents</b>	streptokinase	urokinase	tenecteplase			
<b>Anticoagulants</b>	heparin	dabigatran	rivaroxaban	protein C	fondaparinux	
	warfarin	phenindione	enoxaparin	tinzaparin	dalteparin	
<b>Antiplatelet agents</b>	clopidogrel	aspirin	ticlopidine	treprostnil	iloprost	
	eptifibatide	sulfipyrazone	anagrelide	dipyridamole	tirofiban	
<b>NSAIDs</b>	tolfenamic acid	meclofenamate	nimesulide	celecoxib	nabumetone	fenoprofen
	flufenamic acid	acemetacin	diflunisal	niflumic acid	sodium salicylate	salsalate
	etoricoxib	aceclofenac	etodolac	tolmetin	tenoxicam	ibuprofen
	sulindac	propyphenazone	ketoprofen	naproxen	mefenamic acid	indomethacin
	piroxicam	meloxicam	flurbiprofen	phenylbutazone		
	diclofenac	dipyron	tiaprofenic acid	ketorolac		
<b>Others</b>	fenofibrate	pentosan polysulfate sodium				

註：修改自藥品仿單及 Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 27/03/2015). \*Apixaban : P-gp substrate and CYP3A4 substrate

表 22：疾病診斷碼

疾病	ICD-9 CM code
Atrial fibrillation	427.31
Hypertension	401.xx, 402.xx, 403.xx, 404.xx, 405.xx
Heart failure	428.xx
Ischemic heart disease	410.xx, 411.xx, 412.xx, 413.xx, 414.xx
Dyslipidemia	272.xx
Diabetes	250.xx
Hyperthyroidism	242.xx
Sick sinus syndrome	427.81
Hypertrophic cardiomyopathy	425.1x
Peripheral vascular disease	443.xx
Stroke/	Stroke: 433.xx, 434.xx
Transient ischemic attack (TIA)/	TIA: 435.xx
Thromboembolism (TE)	TE: 453.xx, 415.xx
Cancer	140.xx~208.xx
Hepatic disease	570.xx~573.xx
Renal disease	580.xx~589.xx
Peptic ulcer disease	531.xx~534.xx
Thrombocytopenia	287.5
Rheumatic heart disease	393.xx~398.xx
Bleeding history	Definite bleeding: 531.0x, 531.2x, 531.4x, 531.6x, 532.0x, 532.2x, 532.4x, 532.6x, 533.0x, 533.2x, 533.4x, 533.6x, 534.0x, 534.2x, 534.4x, 534.6x, 535.01, 535.11, 535.21, 535.31, 535.41, 535.51, 535.61, 537.83, 456.0, 456.20, 530.7, 530.82, 578.0, 455.2, 455.5, 455.8, 562.02, 562.03, 562.12, 562.13, 568.81, 569.3, 569.85, 578.1, 578.9, 593.81, 599.7, 623.8, 626.2, 626.6, 430, 431, 432, 432.0, 432.1, 432.9, 852.0, 852.2, 852.4, 853.0, 423.0, 459.0, 568.81, 719.1x, 784.7, 784.8, 786.3  Critical site bleeding: 430, 431, 432, 852.0, 852.2, 852.4, 853.0, 336.1, 363.6, 372.72, 376.32, 377.42, 379.23, 719.1, 729.92, 729.97, 423.0, 593.81, 772.5, 866.01, 866.02, 866.11, 866.12
Dementia	290.xx
Psychiatric disease	295.xx

註：Bleeding history 參考 *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:560-66

表 23：術式紀錄

項目	臺大醫院 術式代碼	臺大醫院醫令碼				
膝關節置換手術	64164B00					
股關節置換手術	64162B00					
瓣膜修補術 (valve repairment)		68015B00 20360207 20360206	68029BZS 69033B00 68029B00	68029B0S 20360204		
瓣膜置換術 (valve replacement)	68016A00	20360144 20360143 20360139 20360146 20360110	20360150 20360142 20360113 20360112 20360114	68017B00 20360148 68016B00 20360303 68018B00	20360130 20360131 20360141 20360147 20360149	20360300 20360111 20360304 20360302

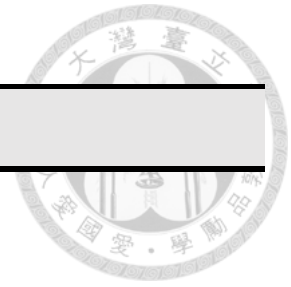
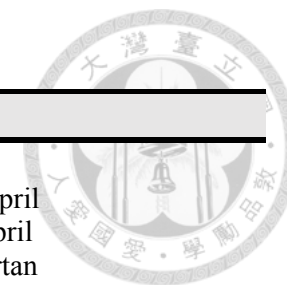
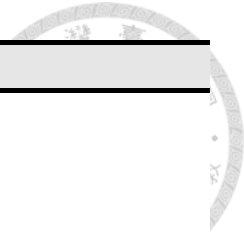




表 24：主要用藥品項



藥品變項	學名			
<b>Antihypertensive agents</b>				
<b>ACEI</b>	captopril	lisinopril	benazepril	fosinopril
	enalapril	ramipril	cilazapril	imidapril
<b>ARB</b>	losartan	irbesartan	telmisartan	azilsartan
	valsartan	candesartan	olmesartan	
<b>Beta blocker</b>	metoprolol	propranolol	bisoprolol	acebutolol
	atenolol	nadolol	sotalol	betaxolol
	esmolol	carvedilol	carteolol	labetalol
<b>DHP-CCB</b>	amlodipine	isradipine	nifedipine	barnidipine
	felodipine	nicardipine	nimodipine	lercanidipine
<b>Non-DHP-CCB</b>	diltiazem	verapamil		
<b>Diuretics</b>	acetazolamide	indapamide	bumetanide	eplerenone
	trichlormethiazide	furosemide	spironolactone	
<b>Aliskiren</b>	aliskiren			
<b>Alpha1blocker</b>	prazosin	doxazosin	terazosin	
<b>Antidyslipidemic agents</b>				
<b>Ezetimibe</b>	ezetimibe			
<b>Fibrate</b>	bezafibrate	gemfibrozil	fenofibrate	
<b>Statin</b>	simvastatin	pravastatin	atorvastatin	pitavastatin
	lovastatin	fluvastatin	rosuvastatin	
<b>Antidiabetic agents</b>				
<b>Sulfonylurea</b>	glibenclamide (glyburide)	gliquidone	glimepiride	
	glipizide	gliclazide		
<b>Meglitinide</b>	repaglinide	nateglinide		



藥品變項	學名			
<b><math>\alpha</math>-glucosidase inhibitor</b>	acarbose			
<b>Biguanide</b>	metformin			
<b>TZD</b>	rosiglitazone	pioglitazone		
<b>DPP-4 inhibitor</b>	sitagliptin	vildagliptin	saxagliptin	linagliptin
<b>Insulin</b>	insulin lispro insulin aspart insulin glulisine	regular insulin NPH lente insulin	ultralente insulin insulin glargine	insulin detemir regular 30% + NPH 70%
<b>Rate control</b>				
<b>Beta blocker</b>	metoprolol atenolol	esmolol propranolol	nadolol carvedilol	bisoprolol
<b>Non-DHP-CCB</b>	diltiazem			
<b>Digoxin</b>	digoxin			
<b>Rhythm control</b>				
<b>Class IA AAD</b>	disopyramide	quinidine	procainamide	
<b>Class IC AAD</b>	flecainide	propafenone		
<b>Class III AAD</b>	amiodarone	dronedarone	sotalol	
<b>Antiplatelet use</b>				
	clopidogrel ticlopidine	ticagrelor dipyridamole	tirofiban	cilostazol
藥品變項	學名			

---

**Medications associated with increased bleeding tendency**

<b>Anticancer agents with bleeding risk</b>	azathioprine cyclophosphamide carboplatin cytarabine dalteparin	pemetrexed 5-FU (5-fluorouracil) hydroxyurea 6-MP (mercaptopurine) enoxaparin	vinblastine MTX (methotrexate) imatinib dasatinib heparin	nilotinib sorafenib sunitinib bevacizumab
<b>Anticoagulants (except for warfarin, dabigatran, rivaroxaban)</b>				
<b>Antiplatelets (except for aspirin)</b>	clopidogrel ticlopidine ticagrelor	dipyridamole eptifibatide tirofiban	cilostazol anagrelide	iloprost sulfinpyrazone
<b>NSAID</b>	diclofenac etodolac ibuprofen indomethacin meclofenamate	meloxicam nabumetone naproxen piroxicam sulindac	tiaprofenic acid ketorolac acemetacin celecoxib	rofecoxib etoricoxib sulindac tenoxicam tiaprofenic acid
<b>Fibrinolytic agents</b>	streptokinase	urokinase		
<b>Steroids</b>	betamethasone cortisone	dexamethasone fludrocortisone	hydrocortisone methylprednisolone	prednisolone triamcinolone
<b>Ginkgo, Pentoxifylline, Piracetam</b>	ginkgo, pentoxifylline, piracetam			

---

**Medications associated with decreased bleeding tendency**

<b>Coagulation factor</b>	factor IX Complex, factors II,VII,IX,X,PCC	anti-inhibitor-coagulant complex (Factor II, VIIa, IX, X)	plasma protein fraction	coagulation factor VIIa
<b>Tranexamic acid</b>	tranexamic acid			
<b>H2 blocker</b>	cimetidine ranitidine	famotidine	nizatidine	roxatidine
<b>PPI</b>	omeprazole pantoprazole	lansoprazole rabeprazole	esomeprazole	dexlansoprazole
<b>Vitamin.K</b>	vitamin. K			

---

表 25：現有新一代口服抗凝血劑及其在臺大醫院開始使用日期

學名	商品名	開機時間
Rivaroxaban	Xarelto 10 mg/tab	2012.11
<b>Rivaroxaban</b>	<b>Xarelto 20 mg/tab</b>	<b>2013.11</b>
<b>Dabigatran</b>	<b>Pradaxa 110 mg/cap</b>	<b>2013.02</b>
Dabigatran	Pradaxa 150 mg/cap	2014.11
Apixaban	Eliquis 5 mg/tab	2014.12

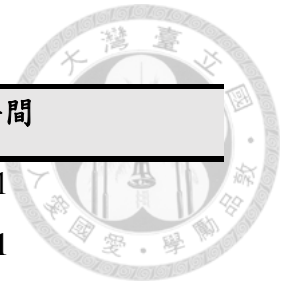


表 26：本研究之 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 操作型定義

項目	定義	score
<b>Congestive HF</b>	HF(ICD-9 CM code 428.xx)	1
<b>HTN</b>	HTN (ICD-9 CM code 401.xx, 402.xx, 403.xx, 404.xx, 405.xx)	1
<b>DM</b>	DM (ICD-9 CM code 250.xx)	1
<b>Stroke/TIA/TE</b>	Ischemic stroke (ICD-9 CM code 433.xx, 434.xx) or TIA (ICD-9 CM code 435.xx) or TE (ICD-9 CM code 453.xx, 415.xx)	2
<b>Age ≥ 75 y</b>	Age ≥ 75 year	2
<b>Age 65-74 y</b>	Age 65-74 year	1
<b>female</b>	gender : female	1
<b>Vascular disease</b>	Peripheral vascular disease (ICD-9 CM code 443.xx) or prior MI (ICD-9 CM code 410.xx, 411.xx, 414.xx)	1

表 27：本研究之 CHADS<sub>2</sub> score 操作型定義

項目	定義	score
<b>Congestive HF</b>	HF(ICD-9 CM code 428.xx)	1
<b>HTN</b>	HTN (ICD-9 CM code 401.xx, 402.xx, 403.xx, 404.xx, 405.xx)	1
<b>DM</b>	DM (ICD-9 CM code 250.xx)	1
<b>Stroke/TIA/TE</b>	Ischemic stroke (ICD-9 CM code 433.xx, 434.xx) or TIA (ICD-9 CM code 435.xx) or TE (ICD-9 CM code 453.xx, 415.xx)	2
<b>Age ≥ 75 y</b>	Age ≥ 75 year	2

表 28：本研究之 HAS-BLED score 操作型定義

項目	定義	points
<b>hypertension</b>	HTN (ICD-9 CM code 401.xx, 402.xx, 403.xx, 404.xx, 405.xx)	1
<b>abnormal liver/renal function (1 point each)</b>	Hepatic disease (見表 22) Renal disease (見表 22)	1 or 2
<b>stroke</b>	Ischemic stroke (ICD-9 CM code 433.xx, 434.xx)	1
<b>bleeding history or predisposition</b>	definite or critical site bleeding	1
<b>labile INR</b>	未計算	1
<b>elderly</b>	age > 65 year	1
<b>drugs /alcohol (1 point each)</b>	concomitant antiplatelet agents、aspirin、NSAIDs (見主要用藥品項)/喝酒史未計算	1 or 2

表 29：迴歸模式使用變項定義

	Y	X <sub>1</sub> (年齡)	X <sub>2</sub> (女性)	X <sub>3</sub> ~20(共病)	X <sub>21</sub> ~27(藥品)
模式 變項	1. 是否使用抗凝血劑 (參考組：未使用抗凝血劑) 2. 抗凝血劑使用種類 (參考組：開方 warfarin) 3. 不同抗凝血劑轉換 (參考組：warfarin 組未換藥)	連續 變項	參考組 (男性)	1. Hypertension 2. Heart failure 3. Ischemic heart disease 4. Dyslipidemia 5. Diabetes 6. Hyperthyroidism 7. Sick sinus syndrome 8. Hypertrophic cardiomyopathy 9. Peripheral vascular disease 10. Stroke/TIA/TE 11. Cancer 12. Hepatic disease 13. Renal disease 14. Peptic ulcer disease 15. Thrombocytopenia 16. Bleeding history 17. Dementia 18. Psychiatric disease	1. Antihypertensive agents 2. Antidyslipidemic agents 3. Antidiabetic agents 4. Medications associated with increased bleeding tendency 5. Medications associated with decreased bleeding tendency 6. Aspirin 7. Clopidogrel



表 30：未使用抗凝血劑病人抗血小板劑使用及其占各年齡層比例

Antiplatelets	Total (%)	Age < 65 (%)	65 ≤ Age < 75 (%)	75 ≤ Age (%)
Aspirin	45.0	42.4	43.7	47.9
Clopidogrel	10.2	6.0	11.0	13.1
Ticlopidine	< 0.1	0.0	0.0	0.1
Ticagrelor	0.0	0.0	0.0	0.0
Dipyridamole	3.2	1.5	3.1	4.7
Tirofiban	0.0	0.0	0.0	0.0
Cilostazol	1.9	0.6	1.4	3.2

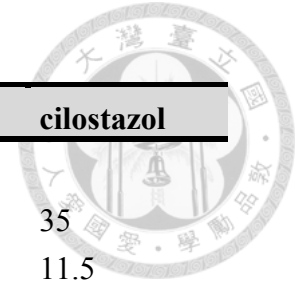


表 31：新診斷病人抗血小板劑開方及後續新開方抗凝血劑比例

	aspirin	clopidogrel	ticlopidine	ticagrelor	dipyridamole	tirofiban	cilostazol
<b>2007-2013</b>							
patient number (n)	1695	201	2	0	64	0	35
anticoagulant (%)	19.3	20.9	100.0	0.0	15.7	0.0	11.5
warfarin (%)	11.4	10.9	100.0	0.0	9.4	0.0	2.9
dabigatran (%)	6.9	10.0	0.0	0.0	6.3	0.0	8.6
rivaroxaban (%)	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
no anticoagulant (%)	80.7	79.1	0.0	0.0	84.3	0.0	88.5
<b>After 2013/02</b>							
patient number (n)	179	30	0	0	11	0	2
anticoagulant (%)	16.8	20.0	0.0	0.0	9.1	0.0	50.0
warfarin (%)	3.9	3.3	0.0	0.0	0.0	0.0	50.0
dabigatran (%)	12.3	16.7	0.0	0.0	9.1	0.0	0.0
rivaroxaban (%)	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
no anticoagulant (%)	83.2	80.0	0.0	0.0	90.9	0.0	50.0

表 32：病人特性

Variables	(1) Total patient (n=3662)	(2) No anticoagulant treatment (n=2447)	(3) Anticoagulant (n=1215)	(4) Warfarin (n=928)	(5) Dabigatran (n=259)	(6) Rivaroxaban (n=28)	P-value (2,3)	P-value (2,4,5,6)
<b>Age, mean (SD)</b>	69.9 (12.8)	70.3 (13.0)	69.1 (12.3)	67.1 (12.4)	75.7 (9.7)	75.5 (8.4)	0.01	< 0.01
Age < 65, n (%)	1217 (33.2)	804 (32.9)	413 (34.0)	379 (40.8)	31 (12.0)	3 (10.7)	< 0.01	< 0.01
Age 65-74, n (%)	1031 (28.2)	655 (26.8)	376 (31.0)	285 (30.7)	81 (31.2)	10 (35.7)		
Age ≥ 75, n (%)	1414 (38.6)	988 (40.3)	426 (35.0)	264 (28.5)	147 (56.8)	15 (53.6)		
<b>BMI, mean (SD/n)*</b>	24.3 (4.2/1516)	23.8 (4.0/939)	25.0 (4.2/577)	25.2 (4.2/402)	24.6 (4.2/156)	23.6 (4.6/19)	< 0.01	< 0.01
< 24, n (%)	742 (49.27)	499 (53.2)	243 (42.1)	162 (40.3)	71 (45.5)	10 (52.6)	< 0.01	< 0.01
24-27, n (%)	436 (29.0)	251 (26.7)	185 (32.1)	137 (34.1)	42 (26.9)	6 (31.6)		
> 27, n (%)	338 (21.73)	189 (20.1)	149 (25.8)	103 (25.6)	43 (27.6)	3 (15.8)		
<b>Female, n (%)</b>	1667 (45.5)	1147 (46.9)	520 (42.8)	386 (41.6)	119 (46.0)	15 (53.6)	0.02	0.04
<b>Smoking status, n*</b>	232	112	120	65	48	7		
Smoker, n (%)	29 (12.5)	18 (16.1)	11 (9.2)	8 (12.3)	3 (6.3)	0 (0)	0.11	0.26
Never smoker, n (%)	203 (87.5)	94 (83.9)	109 (90.8)	57 (87.7)	45 (93.7)	7 (100.0)		
<b>Alcohol use, n*</b>	226	111	115	63	44	8		
Drinker, n (%)	16 (7.1)	6 (5.4)	10 (8.7)	5 (7.9)	5 (11.4)	0 (0)	0.44	< 0.01
Never drinker, n (%)	210 (92.9)	105 (94.6)	105 (91.3)	58 (92.1)	39 (88.6)	8 (100.0)		
<b>CHADS2 score, mean (SD)</b>	1.4 (1.2)	1.4 (1.1)	1.5 (1.2)	1.4 (1.2)	1.8 (1.1)	1.6 (0.9)	0.19	< 0.01
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc score, mean (SD)</b>	2.8 (1.7)	2.8 (1.6)	2.8 (1.7)	2.6 (1.7)	3.5 (1.6)	3.3 (1.2)	0.60	< 0.01
<b>HAS-BLED score, mean (SD)</b>	2.0 (1.1)	2.0 (1.1)	1.9 (1.1)	1.8 (1.2)	2.4 (1.0)	2.2 (1.0)	0.03	< 0.01
<b>Creatinine clearance, mean (SD/n)*</b>	56.0 (30.3/1470)	53.5 (31.4/953)	60.6 (27.8/517)	62.1 (28.9/348)	58.7 (25.5/151)	48.2 (18.6/18)	< 0.01	< 0.01
C <sub>Cr</sub> > 50 mL/min, n (%)	785 (53.4)	477 (50.0)	308 (59.6)	218 (62.6)	82 (54.3)	8 (44.4)	< 0.01	< 0.01
C <sub>Cr</sub> 30-50 mL/min, n (%)	454 (30.9)	295 (30.9)	159 (30.8)	95 (27.3)	57 (37.8)	7 (38.9)		
C <sub>Cr</sub> < 30 mL/min, n (%)	232 (15.7)	182 (19.1)	50 (9.7)	35 (10.1)	12 (7.9)	3 (16.7)		

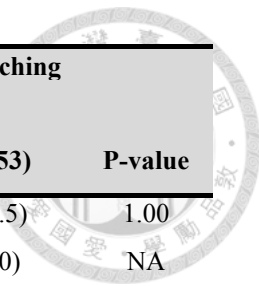
Variables	(1) Total patient (n=3662)	(2) No anticoagulant treatment (n=2447)	(3) Anticoagulant (n=1215)	(4) Warfarin (n=928)	(5) Dabigatran (n=259)	(6) Rivaroxaban (n=28)	P-value (2,3)	P-value (2,4,5,6)
<b>Co-morbidities, n (%)</b>								
Hypertension	1908 (52.1)	1309 (53.5)	599 (49.3)	435 (46.9)	147 (56.8)	17 (60.7)	0.02	< 0.01
Heart failure	661 (18.1)	425 (17.4)	236 (19.4)	178 (19.2)	53 (20.5)	5 (17.9)	0.13	0.46
Ischemic heart disease	1002 (27.4)	695 (28.4)	307 (25.3)	207 (22.3)	94 (36.3)	6 (21.4)	0.04	< 0.01
Dyslipidemia	709 (19.4)	461 (18.8)	248 (20.4)	176 (19.0)	66 (25.5)	6 (21.4)	0.26	0.08
Diabetes	762 (20.8)	509 (20.8)	253 (20.8)	172 (18.5)	74 (28.6)	7 (25.0)	0.99	0.01
Hyperthyroidism	114 (3.1)	75 (3.1)	39 (3.2)	33 (3.6)	6 (2.3)	0 (0.0)	0.81	0.56
Sick sinus syndrome	174 (4.8)	117 (4.8)	57 (4.7)	37 (4.0)	18 (7.0)	2 (7.1)	0.90	0.23
Hypertrophic cardiomyopathy	19 (0.5)	9 (0.4)	10 (0.8)	5 (0.5)	5 (1.9)	0 (0.0)	0.07	0.01
Peripheral vascular disease	59 (1.6)	42 (1.7)	17 (1.4)	7 (0.8)	10 (3.9)	0 (0.0)	0.47	< 0.01
Stroke/TIA/TE	266 (7.3)	126 (5.2)	140 (11.5)	112 (12.1)	27 (10.4)	1 (3.6)	< 0.01	< 0.01
Cancer	343 (9.4)	255 (10.4)	88 (7.2)	54 (5.8)	28 (10.8)	6 (21.4)	< 0.01	< 0.01
Hepatic disease	140 (3.8)	108 (4.4)	32 (2.6)	27 (2.9)	5 (1.9)	0 (0.0)	0.01	0.04
Renal disease	242 (6.6)	196 (8.0)	46 (3.8)	41 (4.4)	5 (1.9)	0 (0.0)	< 0.01	< 0.01
Peptic ulcer disease	177 (4.8)	113 (4.6)	64 (5.3)	41 (4.4)	21 (8.1)	2 (7.1)	0.39	0.07
Thrombocytopenia	9 (0.3)	6 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.8)	0 (0.0)	0.99	0.29
Bleeding history	256 (7.0)	188 (7.7)	68 (5.6)	45 (4.9)	20 (7.7)	3 (10.7)	0.02	0.03
Dementia	89 (2.4)	62 (2.5)	27 (2.2)	13 (1.4)	13 (5.0)	1 (3.6)	0.56	0.01
Psychiatric disease	4 (0.1)	4 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.31	0.58

Variables	(1) Total patient (n=3662)	(2) No anticoagulant treatment (n=2447)	(3) Anticoagulant (n=1215)	(4) Warfarin (n=928)	(5) Dabigatran (n=259)	(6) Rivaroxaban (n=28)	P-value (2,3)	P-value (2,4,5,6)
<b>Concomitant pharmacotherapy , n (%)</b>								
Antihypertensive agents	3109 (84.9)	2027 (82.8)	1082 (89.1)	813 (87.6)	243 (93.8)	26 (92.9)	< 0.01	< 0.01
Antidyslipidemic agents	677 (18.5)	424 (17.3)	253 (20.8)	185 (19.9)	64 (24.7)	4 (14.3)	0.01	0.02
Antidiabetic agents	697 (19.0)	445 (18.2)	252 (20.7)	182 (19.6)	64 (24.7)	6 (21.4)	0.06	0.08
Medications associated with increased bleeding tendency	1463 (40.0)	972 (39.7)	491 (40.4)	370 (39.9)	112 (43.2)	9 (32.1)	0.69	0.59
Medications associated with decreased bleeding tendency	865 (23.6)	548 (22.4)	317 (26.1)	241 (26.0)	69 (26.6)	7 (25.0)	0.01	0.10
aspirin	1629 (44.5)	1100 (45.0)	529 (43.5)	377 (40.6)	137 (52.9)	15 (53.6)	0.42	< 0.01
clopidogrel	368 (10.1)	249 (10.2)	119 (9.8)	86 (9.3)	32 (12.4)	1 (3.6)	0.72	0.32
ticlopidine	3 (0.1)	1 (< 0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.26	0.36
ticagrelor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
dipyridamole	118 (3.2)	78 (3.2)	40 (3.3)	35 (3.8)	5 (1.9)	0 (0.0)	0.87	0.36
tirofiban	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
cilostazol	64 (1.8)	46 (1.9)	18 (1.5)	13 (1.4)	5 (1.9)	0 (0.0)	0.39	0.76
<b>AF-related pharmacotherapy, n (%)</b>								
<b>Rate control</b>								
Beta blocker	2582 (70.5)	1657 (67.7)	925 (76.1)	691 (74.5)	212 (81.9)	22 (78.6)	< 0.01	< 0.01
Non-DHP-CCB	1121 (30.6)	749 (30.6)	372 (30.6)	302 (32.5)	61 (23.6)	9 (32.1)	1.00	0.05
Digoxin	1156 (31.6)	705 (28.8)	451 (37.1)	379 (40.8)	64 (24.7)	8 (28.6)	< 0.01	< 0.01

Variables	(1) Total patient (n=3662)	(2) No anticoagulant treatment (n=2447)	(3) Anticoagulant (n=1215)	(4) Warfarin (n=928)	(5) Dabigatran (n=259)	(6) Rivaroxaban (n=28)	P-value (2,3)	P-value (2,4,5,6)
<b>Rhythm control</b>								
Class IA AAD	69 (1.9)	22 (0.9)	47 (3.9)	41 (4.4)	6 (2.3)	0 (0.0)	< 0.01	< 0.01
Class IC AAD	1125 (30.7)	713 (29.1)	412 (33.9)	306 (33.0)	90 (34.8)	16 (57.1)	< 0.01	< 0.01
Class III AAD	1918 (52.4)	1238 (50.6)	680 (56.0)	514 (55.4)	145 (56.0)	21 (75.0)	< 0.01	< 0.01
<b>TTR (1.8-3.0) (%/n)</b>	NA	NA	NA	27.7/695	NA	NA	NA	NA
<b>TTR (&lt; 1.8) (%/n)</b>	NA	NA	NA	62.4/695	NA	NA	NA	NA
<b>TTR (&gt;3.0) (%/n)</b>	NA	NA	NA	9.9/695	NA	NA	NA	NA
<b>Switching to other oral anticoagulants, n (%)</b>	NA	NA	219 (18.0)	175 (18.9)	42 (16.2)	2 (7.1)	NA	0.2

表 33：預測因子各組病人特性

Variables	Anticoagulant treatment			Warfarin			NOAC			Switching from warfarin		No Switching	
	No anticoagulant treatment (n=2447)	(n=1215)	P-value	(n=928)	(n=287)	P-value	(N=175)	(N=753)	P-value		P-value		
Age, mean (SD)	70.3 (13.0)	69.1 (12.3)	0.01	67.1 (12.4)	75.7 (9.5)	< 0.01	70.8 (9.7)	66.2 (12.7)	< 0.01				
Female, n (%)	1147 (46.9)	520 (42.8)	0.02	386 (41.6)	134 (46.7)	0.13	74 (42.3)	312 (41.4)	0.84				
<b>Co-morbidities, n (%)</b>													
Hypertension	1309 (53.5)	599 (49.3)	0.02	435 (46.9)	164 (57.1)	< 0.01	93 (53.1)	342 (45.4)	0.07				
Heart failure	425 (17.4)	236 (19.4)	0.13	178 (19.2)	58 (20.2)	0.70	31 (17.7)	147 (19.5)	0.58				
Ischemic heart disease	695 (28.4)	307 (25.3)	0.04	207 (22.3)	100 (34.8)	< 0.01	48 (27.4)	159 (21.1)	0.07				
Dyslipidemia	461 (18.8)	248 (20.4)	0.26	176 (19.0)	72 (25.1)	0.02	42 (24.0)	134 (17.8)	0.06				
Diabetes	509 (20.8)	253 (20.8)	0.99	172 (18.5)	81 (28.2)	< 0.01	39 (22.3)	133 (17.7)	0.16				
Hyperthyroidism	75 (3.1)	39 (3.2)	0.81	33 (3.6)	6 (2.1)	0.22	8 (4.6)	25 (3.3)	0.42				
Sick sinus syndrome	117 (4.8)	57 (4.7)	0.90	37 (4.0)	20 (7.0)	0.04	12 (6.9)	25 (3.3)	0.03				
Hypertrophic cardiomyopathy	9 (0.4)	10 (0.8)	0.07	5 (0.5)	5 (1.7)	0.06	0 (0.0)	5 (0.7)	0.59				
Peripheral vascular disease	42 (1.7)	17 (1.4)	0.47	7 (0.8)	10 (3.5)	< 0.01	2 (1.1)	5 (0.7)	0.62				
Stroke/TIA/TE	126 (5.2)	140 (11.5)	< 0.01	112 (12.1)	28 (9.8)	0.28	26 (14.9)	86 (11.4)	0.21				
Cancer	255 (10.4)	88 (7.2)	< 0.01	54 (5.8)	34 (11.9)	< 0.01	15 (8.6)	39 (5.2)	0.08				
Hepatic disease	108 (4.4)	32 (2.6)	0.01	27 (2.9)	5 (1.7)	0.28	7 (4.0)	20 (2.7)	0.34				
Renal disease	196 (8.0)	46 (3.8)	< 0.01	41 (4.4)	5 (1.7)	0.04	2 (1.1)	39 (5.2)	0.02				
Peptic ulcer disease	113 (4.6)	64 (5.3)	0.39	41 (4.4)	23 (8.0)	0.02	14 (8.0)	27 (3.6)	0.01				
Thrombocytopenia	6 (0.3)	3 (0.3)	0.99	1 (0.1)	2 (0.7)	0.14	0 (0.0)	1 (0.1)	1.00				
Bleeding history	188 (7.7)	68 (5.6)	0.02	45 (4.9)	23 (8.0)	0.04	5 (2.9)	40 (5.3)	0.17				



Variables	No anticoagulant treatment (n=2447)	Anticoagulant treatment (n=1215)	P-value	Warfarin (n=928)	NOAC (n=287)	P-value	Switching from warfarin (N=175)	No Switching (N=753)	P-value
Dementia	62 (2.5)	27 (2.2)	0.56	13 (1.4)	14 (4.9)	< 0.01	2 (1.1)	11 (1.5)	1.00
Psychiatric disease	4 (0.2)	0 (0.0)	0.31	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
<b>Concomitant pharmacotherapy , n (%)</b>									
Antihypertensive agents	2027 (82.8)	1082 (89.1)	< 0.01	813 (87.6)	269 (93.7)	< 0.01	157 (89.7)	656 (87.1)	0.35
Antidyslipidemic agents	424 (17.3)	253 (20.8)	0.01	185 (19.9)	68 (23.7)	0.17	36 (20.6)	149 (19.8)	0.82
Antidiabetic agents	445 (18.2)	252 (20.7)	0.06	182 (19.6)	70 (24.4)	0.08	37 (21.1)	145 (19.3)	0.57
Medications associated with increased bleeding tendency	972 (39.7)	491 (40.4)	0.69	370 (39.9)	121 (42.2)	0.49	73 (41.7)	297 (39.4)	0.58
Medications associated with decreased bleeding tendency	548 (22.4)	317 (26.1)	0.01	241 (26.0)	76 (26.5)	0.86	45 (25.7)	196 (26.0)	0.93
aspirin	1100 (45.0)	529 (43.5)	0.42	377 (40.6)	152 (53.0)	< 0.01	76 (43.4)	301 (40.0)	0.4
clopidogrel	249 (10.2)	119 (9.8)	0.72	86 (9.3)	33 (11.5)	0.27	20 (11.4)	66 (8.8)	0.27



表 34：預測是否使用抗凝血劑

Variables	Odds ratio (95% CI)
Age	0.99 (0.98, 1.00)
Gender (female)	0.81 (0.70, 0.94)**
Hypertension	0.82 (0.70, 0.96)**
Heart failure	1.14 (0.95, 1.37)
Ischemic heart disease	0.83 (0.69, 0.99)**
Dyslipidemia	1.09 (0.87, 1.37)
Diabetes	0.83 (0.63, 1.09)
Hypertrophic cardiomyopathy	2.07 (0.82, 5.22)
Hyperthyroidism	0.98 (0.65, 1.48)
Peripheral vascular disease	0.78 (0.43, 1.41)
Sick sinus syndrome	1.13 (0.81, 1.58)
Cancer	0.61 (0.47, 0.80)**
Hepatic disease	0.57 (0.38, 0.86)**
Renal disease	0.43 (0.31, 0.60)**
Peptic ulcer disease	1.22 (0.87, 1.71)
Thrombocytopenia	1.06 (0.26, 4.38)
Bleeding history	0.67 (0.49, 0.92)**
Dementia	0.83 (0.51, 1.34)
Psychiatric disease	NA (NA)
Stroke/TIA/TE	2.64 (2.02, 3.45)**
Antihypertensive agents	1.94 (1.55, 2.44)**
Antidyslipidemic agents	1.19 (0.94, 1.50)
Antidiabetic agents	1.37 (1.03, 1.82)**
Medications associated with increased bleeding tendency	1.02 (0.86, 1.21)
Medications associated with decreased bleeding tendency	1.25 (1.03, 1.50)**
Aspirin	0.82 (0.70, 0.95)**
Clopidogrel	0.89 (0.68, 1.17)

\* Anticoagulant vs. No anticoagulant treatment (reference); NA : not available

\*\* considered statistically significant

表 35：預測抗凝血劑使用種類

Variables	Odds ratio (95% CI)
Age	1.07 (1.05, 1.09)**
Gender (female)	0.96 (0.71, 1.30)
Hypertension	1.00 (0.73, 1.37)
Heart failure	0.92 (0.63, 1.34)
Ischemic heart disease	1.44 (1.03, 2.01)**
Dyslipidemia	1.20 (0.77, 1.86)
Diabetes	1.95 (1.13, 3.34)**
Hypertrophic cardiomyopathy	4.24 (1.05, 17.16)**
Hyperthyroidism	0.81 (0.31, 2.13)
Peripheral vascular disease	4.22 (1.42, 12.59)**
Sick sinus syndrome	1.19 (0.65, 2.19)
Cancer	1.87 (1.13, 3.09)**
Hepatic disease	0.34 (0.12, 0.99)**
Renal disease	0.27 (0.10, 0.73)**
Peptic ulcer disease	1.68 (0.90, 3.12)
Thrombocytopenia	5.62 (0.40, 78.24)
Bleeding history	1.41 (0.76, 2.63)
Dementia	2.55 (1.06, 6.10)**
Psychiatric disease	NA (NA)
Stroke/TIA/TE	0.52 (0.31, 0.87)**
Antihypertensive agents	1.46 (0.82, 2.60)
Antidyslipidemic agents	1.01 (0.64, 1.58)
Antidiabetic agents	0.60 (0.34, 1.05)
Medications associated with increased bleeding tendency	0.74 (0.52, 1.05)
Medications associated with decreased bleeding tendency	0.87 (0.61, 1.25)
Aspirin	1.59 (1.17, 2.15)**
Clopidogrel	1.04 (0.61, 1.78)

\* NOAC vs. Warfarin (reference); NA : not available

\*\* considered statistically significant

表 36：預測不同抗凝血劑轉換

Variables	Odds ratio (95% CI)
Age	1.03 (1.02, 1.05)**
Gender (female)	0.86 (0.60, 1.24)
Hypertension	1.16 (0.80, 1.69)
Heart failure	0.89 (0.56, 1.41)
Ischemic heart disease	1.23 (0.81, 1.86)
Dyslipidemia	1.73 (1.00, 2.98)
Diabetes	1.38 (0.73, 2.60)
Hypertrophic cardiomyopathy	NA (NA)
Hyperthyroidism	1.87 (0.79, 4.41)
Peripheral vascular disease	1.55 (0.27, 9.00)
Sick sinus syndrome	1.58 (0.74, 3.34)
Cancer	1.33 (0.69, 2.59)
Hepatic disease	1.07 (0.41, 2.75)
Renal disease	0.16 (0.04, 0.69)**
Peptic ulcer disease	2.59 (1.22, 5.51)**
Thrombocytopenia	NA (NA)
Bleeding history	0.33 (0.12, 0.93)**
Dementia	0.39 (0.08, 1.96)
Psychiatric disease	NA (NA)
Stroke/TIA/TE	1.41 (0.83, 2.41)
Antihypertensive agents	1.12 (0.63, 2.01)
Antidyslipidemic agents	0.68 (0.39, 1.19)
Antidiabetic agents	0.80 (0.42, 1.52)
Medications associated with increased bleeding tendency	0.93 (0.61, 1.41)
Medications associated with decreased bleeding tendency	0.89 (0.58, 1.36)
Aspirin	1.01 (0.70, 1.47)
Clopidogrel	1.32 (0.70, 2.51)

\* Switching to NOAC vs. No switching (reference); NA : not available

\*\* considered statistically significant

表 37：本研究抗凝血劑處方比例和現行治療準則對照

Anticoagulant user (%)	2007-2013	After introduction of dabigatran to NTUH
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score $\geq$ 2 (ACC/AHA)	32.5	37.0
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score $\geq$ 1 (ESC)	32.7	37.7

表 38：本研究使用抗凝血劑比例和過去研究對照

(%)	Hsieh, et al. (2010)	Current study	
		2007-2013	After introduction of dabigatran to NTUH
<b>CHADS<sub>2</sub> score ≥ 2 Anticoagulant user</b>	28.8	33.1	40.2
<b>NOACs use in total anticoagulant user</b>	-	31.4	57.7



表 39：本研究影響抗凝血劑開方相關因子和過去研究對照

	Lin, et al. (2008)	Hickey, et al. (2012)	Rosanio, et al. (2014)	Current study
<b>Increase anticoagulant use</b>	Previous thromboembolism Heart failure Mitral stenosis Prosthetic heart valve Other cardiovascular disease	nil	nil	Stroke/TIA/TE Antihypertensive agents Antidiabetic agents Medications associated with decreased bleeding tendency
<b>Decrease anticoagulant use</b>	Female Hypertension Cancer Cirrhosis Renal dialysis Previous hemorrhage Older age Coronary artery disease Thyrototoxicosis Predisposition to falls History of peptic ulcer Psychiatric disease	Previous hemorrhage Older age Adherence High risk for falls Frequent INR monitoring Dietary restrictions	Renal failure The elderly Acute coronary syndrome	Female Hypertension Ischemic heart disease Cancer Hepatic disease Renal disease Bleeding history Aspirin

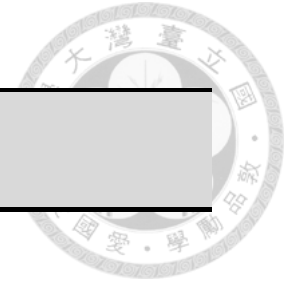


表 40：本研究影響抗凝血劑開方種類相關因子和過去研究對照

	Gupta, et al. (2014)	Olesen, et al. (2015)	Current study
<b>Increase NOACs use</b>	Improved side effect profile NSAID use Perceived efficacy	Older age Stroke/thromboembolism Bleeding Alcohol abuse Renin-angiotensin system inhibitors	Older age Ischemic heart disease Diabetes Hypertrophic cardiomyopathy Peripheral vascular disease Cancer Dementia Aspirin
<b>Decrease NOACs use</b>	Coronary artery disease Non-paroxysmal AF Lower costs	Male Myocardial infarction Ischemic heart disease Heart failure Chronic kidney disease Liver failure Dipyridamole Beta-blockers Calcium channel blockers Loop diuretics Amiodarone	Hepatic disease Renal disease Stroke/TIA/TE

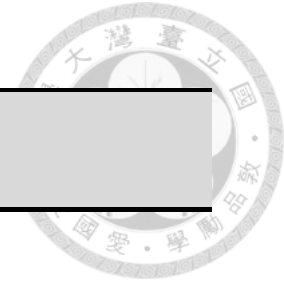


表 41：本研究影響 warfarin 使用者換藥相關因子和過去研究對照

	Yap, et al. (2014)	Elewa, et al. (2014)	Current study
<b>Increase switching</b>	Patient preference Health-care provider recommendation INR not in therapeutic range Convenience (blood taking) Bleeding due to warfarin Allergic to warfarin Gastritis on warfarin Diet restrictions on warfarin	Diet restrictions Patient preference Convenience (clinic visit)	Older age Peptic ulcer disease
<b>Decrease switching</b>		Cost	Renal disease Bleeding history



## 參考文獻



1. Hsieh FI, Lien LM, Chen ST, et al. Get With the Guidelines-Stroke performance indicators: surveillance of stroke care in the Taiwan Stroke Registry: Get With the Guidelines-Stroke in Taiwan. *Circulation* 2010;122:1116-23.
2. Sanoski CA, Bauman JL. *The Arrhythmias. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 8 th ed New York: McGraw-Hill; 2011:273-94.
3. Lee CH, Liu PY, Tsai LM, et al. Characteristics of hospitalized patients with atrial fibrillation in Taiwan: a nationwide observation. *Am J Med* 2007;120:819 e1-7.
4. Chien KL, Su TC, Hsu HC, et al. Atrial fibrillation prevalence, incidence and risk of stroke and all-cause death among Chinese. *Int J Cardiol* 2010;139:173-80.
5. 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-e76.
6. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006;8:651-745.
7. Morady F, Zipes DP. Atrial Fibrillation : Clinical Features, Mechanisms, and Management. In: Douglas L. Mann DPZ, Peter Libby, Robert O. Bonow ; founding editor and online editor Eugene Braunwald, ed. *Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine*. Tenth edition ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015:798-820.
8. Wang KL, Wu CH, Huang CC, et al. Complexity of atrial fibrillation patients and management in Chinese ethnicity in routine daily practice: insights from the RealiseAF Taiwanese cohort. *J Cardiol* 2014;64:211-7.
9. Lin LJ, Cheng MH, Lee CH, Wung DC, Cheng CL, Yang YHK. Compliance with antithrombotic prescribing guidelines for patients with atrial fibrillation – a nationwide descriptive study in Taiwan. *Clin Ther* 2008;30:1726-36.
10. 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;64:1658-65.
11. Halperin JL, Hart RG. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas. *Stroke* 1988;19:937-41.
12. Yip PK, Jeng JS, Lee TK, et al. Subtypes of ischemic stroke: A hospital-based

stroke registry in Taiwan (SCAN-IV). *Stroke* 1997;28:2507-12.

13. Po HL, Lin YJ. Antithrombotic treatment before stroke onset and stroke severity in patients with atrial fibrillation and first-ever ischemic stroke: An observational study. *Neurology Asia* 2010;15:11-7.

14. Lin HJ, Chang WL, Tseng MC. Readmission after stroke in a hospital-based registry: risk, etiologies, and risk factors. *Neurology* 2011;76:438-43.

15. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:e240-e327.

16. Opie LH, Gersh BJ. *Drugs For The Heart*. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2009.

17. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-8.

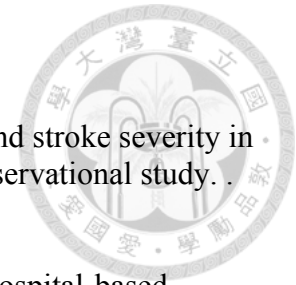
18. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedaronone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268-76.

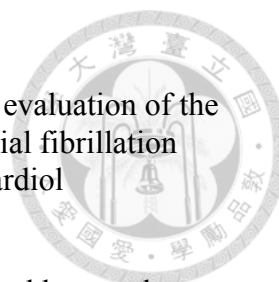
19. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-87.

20. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2012;9:632-96 e21.

21. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e6-75.

22. Maisel WH. Left atrial appendage occlusion--closure or just the beginning? *N Engl J Med* 2009;360:2601-3.





23. Holmes DR, Jr., Kar S, Price MJ, 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.
24. Whisenant B, Kar S, Bunch TJ. Left atrial appendage occlusion addresses the tremendous unmet needs of stroke prevention in atrial fibrillation that persist despite recent advances in anticoagulation therapy. *Circulation* 2014;130:1516-23.
25. De Caterina R, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J* 2014;35:3328-35.
26. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
27. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175-9.
28. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:349-55.
29. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84:527-39.
30. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1991;323:1505-11.
31. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992:1406-12.
32. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-62.
33. Harenberg J, Weuster B, Pfitzer M, et al. Prophylaxis of embolic events in patients with atrial fibrillation using low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost* 1993;19 Suppl 1:116-21.
34. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-91.
35. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial

fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *The Lancet* 1996;348:633-8.

36. Diener HC, Lowenthal A. Antiplatelet therapy to prevent stroke: risk of brain hemorrhage and efficacy in atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 1997;153:112.

37. Morocutti C, Amabile G, Fattapposta F, et al. Indobufen versus warfarin in the secondary prevention of major vascular events in nonrheumatic atrial fibrillation. SIFA (Studio Italiano Fibrillazione Atriale) Investigators. *Stroke* 1997;28:1015-21.

38. Gulløv AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Fixed minidose warfarin and aspirin alone and in combination vs adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998;158:1513-21.

39. Pengo V, Zasso A, Barbero F, et al. Effectiveness of fixed minidose warfarin in the prevention of thromboembolism and vascular death in nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82:433-7.

40. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999;319:958-64.

41. Posada IS, Barriales V. Alternate-day dosing of aspirin in atrial fibrillation. LASAF Pilot Study Group. *Am Heart J* 1999;138:137-43.

42. Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a multicenter, prospective, randomized trial. Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolic Secondary Prevention Cooperative Study Group. *Stroke* 2000;31:817-21.

43. FFAACS (Fluindione FA, Aspirin et Contraste Spontane') Investigators,. Anticoagulant (fluindione)-aspirin combination in patients with high-risk atrial fibrillation. A randomized trial (Fluindione, Fibrillation Auriculaire, Aspirin et Contraste Spontane'; FFAACS). *Cerebrovasc Dis* 2001;12:245-52.

44. Edvardsson N, Juul-Møller S, Omblus R, Pehrsson K. Effects of low-dose warfarin and aspirin versus no treatment on stroke in a medium-risk patient population with atrial fibrillation. *J Intern Med* 2003;254:95-101.

45. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691-8.

46. Petersen P, Grind M, Adler J, Investigators. XI. Ximelagatran Versus Warfarin for Stroke Prevention in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation SPORTIF II: A Dose-Guiding, Tolerability, and Safety Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1445-51.



47. Perez-Gomez F, Alegria E, Berjon J, et al. Comparative effects of antiplatelet, anticoagulant, or combined therapy in patients with valvular and nonvalvular atrial fibrillation: a randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1557-66.
48. SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:690-8.
49. ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
50. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Study Group. The randomized study of efficiency and safety of antithrombotic therapy in nonvalvular atrial fibrillation: warfarin compared with aspirin. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za* 2006;34:295-8.
51. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A, et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006;37:447-51.
52. Vemmos KN, Tsvigoulis G, Spengos K, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in the oldest old with atrial fibrillation--a randomized pilot trial comparing adjusted-dose and fixed low-dose coumadin with aspirin. *Eur J Intern Med* 2006;17:48-52.
53. Rash A, Downes T, Portner R, Yeo WW, Morgan N, Channer KS. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing* 2007;36:151-6.
54. The ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
55. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2009;361:1139-51.
56. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2011;365:883-91.
57. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2011;365:981-92.
58. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
59. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the

management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57-185.

60. Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J* 2012;163:931-7 e1.

61. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013;369:1206-14.

62. Chu JW, Chen VH, Bunton R. Thrombosis of a mechanical heart valve despite dabigatran. *Ann Intern Med* 2012;157:304.

63. Price J, Hynes M, Labinaz M, Ruel M, Boodhwani M. Mechanical valve thrombosis with dabigatran. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1710-1.

64. Stewart RA, Astell H, Young L, White HD. Thrombosis on a Mechanical Aortic Valve whilst Anti-coagulated With Dabigatran. *Heart Lung Circ* 2012;21:53-5.

65. Zimetbaum PJ, Thosani A, Yu HT, et al. Are atrial fibrillation patients receiving warfarin in accordance with stroke risk? *Am J Med* 2010;123:446-53.

66. Palm F, Kleemann T, Dos Santos M, et al. Stroke due to atrial fibrillation in a population-based stroke registry (Ludwigshafen Stroke Study) CHADS(2) , CHA(2) DS(2) -VASc score, underuse of oral anticoagulation, and implications for preventive measures. *Eur J Neurol* 2013;20:117-23.

67. Liu B, Liu LZ, Xuan J, et al. Treatment patterns associated with stroke prevention in patients with atrial fibrillation in three major cities in the People's Republic of china. *Int J Gen Med* 2013;7:29-35.

68. 鄭明惠. 心房顫動病患使用抗血栓劑之處方型態分析[碩士論文]. 國立成功大學 2007.

69. 王敏如. 心房顫動病患使用抗血栓劑符合準則與否和心血管事件發生關聯性探討[碩士論文]. 國立成功大學 2008.

70. Yu HC, Tsai YF, Chen MC, Yeh CH. Underuse of antithrombotic therapy caused high incidence of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Int J Stroke* 2012;7:112-7.

71. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2264-73.

- 
72. Olesen JB, Sorensen R, Hansen ML, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulation agents in anticoagulant naive atrial fibrillation patients: Danish nationwide descriptive data 2011-2013. *Europace* 2015;17:187-93.
73. Cunningham A, Stein CM, Chung CP, Daugherty JR, Smalley WE, Ray WA. An automated database case definition for serious bleeding related to oral anticoagulant use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:560-6.
74. Hickey K. Anticoagulation management in clinical practice: preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Heart & lung : the journal of critical care* 2012;41:146-56.
75. 黃天祈、林宗憲、溫文才、賴文德、許勝雄. 目前心房顫動患者合併抗血小板藥物和抗凝血劑治療的醫學證據. *內科學誌* 2014;25:381-8.
76. Gupta M, Ha AC, Cox JL, et al. Factors Associated with New Oral Anticoagulant Versus Vitamin K Antagonist Use in a Contemporary, National, Real-World Observational Registry: Insights from the Stroke Prevention and Rhythm Interventions in Atrial Fibrillation (Sprint-Af) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:A331.
77. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G. Factors driving anticoagulant selection in patients with atrial fibrillation in the United States. *Am J Cardiol* 2015;115:1095-101.
78. Elewa HF, DeRemer CE, Keller K, Gujral J, Joshua TV. Patients satisfaction with warfarin and willingness to switch to dabigatran: a patient survey. *J Thromb Thrombolysis* 2014;38:115-20.
79. 黃淑萍. 某醫學中心心房纖維顫動病患特性與其抗血栓劑處方型態之研究[碩士論文]. 國立臺灣大學 2005.
80. Chiang CE, Zhang S, Tse HF, Teo WS, Omar R, Sriratanasathavorn C. Atrial fibrillation management in Asia: from the Asian expert forum on atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2013;164:21-32.
81. Bjerring Olesen J, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Lip GY. Atrial fibrillation and vascular disease—a bad combination. *Clin Cardiol* 2012;35:S15-S20.
82. Violi F, Lip GY, Basili S. Peripheral artery disease and atrial fibrillation: a potentially dangerous combination. *Intern Emerg Med* 2012;7:213-8.
83. Rosanio S, Keyhani AM, D'Agostino DC, DeLaughter CM, Vitarelli A. Pharmacology, benefits, unaddressed questions, and pragmatic issues of the newer oral anticoagulants for stroke prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation and proposal of a management algorithm. *Int J Cardiol* 2014;174:471-83.
84. Lin LY, Lee CH, Yu CC, et al. Risk factors and incidence of ischemic stroke in Taiwanese with nonvalvular atrial fibrillation - a nation wide database analysis. *Atherosclerosis* 2011;217:292-5.

85. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet* 2013;381:1107-15.

