

# 新型口服抗凝血劑 - 心房顫動中風預防的新曙光

陳朝欽 雷孟桓

羅東博愛醫院 心臟內科

## 摘要

心房顫動是臨床最常見的心律不整，由於它在全世界的盛行率不斷攀升，使得理想的血栓預防益發重要。雖然 warfarin 預防心房顫動的血栓栓塞併發症效果顯著，但因為畏懼出血副作用，監測困難，難以維持狹窄的治療範圍導致使用率普遍低落。最新發展的口服抗凝血劑包括直接凝血酶抑制劑 dabigatran 和直接抑制 Xa 因子的 apixaban、rivaroxaban 等，因為沒有 warfarin 的許多瑕疵，可望能滿足當前治療選擇上的需求。上述三種藥物在非瓣膜性心房顫動中風預防的第三階段臨床試驗都已完成，與 warfarin 相比這些新型口服抗凝血劑確實有較佳的安全面，且改善了使用的簡便性。本文將回顧這些數據，但在作結論前還需要更多的數據才能確立在心房顫動病人是否可以取代 warfarin。

關鍵詞：心房顫動 (Atrial fibrillation)  
中風預防 (Stroke prevention)  
華法林 (Warfarin)  
RE-LY 試驗 (RE-LY trial)  
ROCKET AF 試驗 (ROCKET AF trial)  
ARRESTOTLE 試驗 (ARRESTOTLE trial)

## 前言

心房顫動對心血管系統的影響是全面性的，其中最讓人懼怕的就是中風。英國近10年(1999-2008年)的中風發生率穩定地下降約30%，中風死亡率減少43%。究其原因在積極的初級和次級預防(如使用降血壓藥物和 statins)。但壞消息是心房顫動造成的中風仍居高不下，占有所有中風的11%，因為在高風險病患的抗凝血治療率沒有提升，自1998年迄今都只維持在28%，雖然多數有給予 aspirin (52%)<sup>1</sup>。心房顫動

病患通常沒有症狀，因此病人不會覺得有立即危險性，較難說服他作長期預防。民眾知道高血壓會引起中風，但不知心房顫動更容易引起中風。warfarin 雖能有效地減少非瓣膜性心房顫動中風及全身性栓塞，但卻有出血併發症的顧慮，尤其是顱內出血。病人因沒給抗凝血治療而發生缺血性中風，醫師心裡多半只有少許愧疚，因為會把中風視為本來就易出現的常態；但如正在接受 warfarin 抗凝血治療的患者不幸發生出血性中風，會是讓醫病雙方都痛心疾首的災難，因為是醫師治療後所產生的結果，即使

國際標準凝血時間比值 international normalized ratio (INR) 在治療目標範圍仍然可能發生腦出血，使醫病雙方陷入紛爭。warfarin 的理想治療目標範圍狹窄，必須反覆抽血監測，造成病人不便或不願配合，所以要維持理想 INR 值對臨床醫師是一大挑戰。此可解釋何以抗凝血治療率長期低迷，需要發展有效的 warfarin 替代藥的原因。針對 warfarin 的缺失，新型的替代性抗凝血劑的必要條件應該是：藥效至少要與 warfarin 相當，口服固定的劑量，作用起始快，消失也快，可預測的效果反應，其次是較寬的有效治療範圍，不需常規監測抗凝血作用，最後是副作用少且不嚴重，不易與藥物和食物產生交互作用<sup>2</sup>。近年來符合這些條件的新型口服抗凝血劑相繼問世，包括直接抑制 Xa 因子的 apixaban、rivaroxaban 和直接凝血酶抑制劑 dabigatran 等，上述三種藥物都已陸續完成第三階段臨床試驗，且有亮麗的結果和進展，安全性好，用藥方案簡單，不需複雜監測。新型口服抗凝血劑所要挑戰的不只是心房顫動，還有所有抗凝血劑的適應症包括靜脈血栓及急性冠心症，是目前最有希望取代 warfarin 的抗凝血藥物。

## 心房顫動是臨床上需要高度關注的疾患

心房顫動是臨床最常見的持續性心律不整，其盛行率約是全人口的 1%，而且超乎預期不斷攀升。年齡老化與心房顫動最有關連，小於 60 歲盛行率僅有 0.5%，依序遞增 60-69 歲 2-3%；70-79 歲 5-6%；大於 80 歲就爬升到 8-10%<sup>3</sup>。更因高血壓、肥胖、老年人口增加，心血管疾病存活率提高，心房顫動的發生率只會增加，不會減少，40 以上的人終身罹患心房顫動的機會高達 25%<sup>4</sup>。成大醫院心臟內科利用全民健保資料庫統計台灣心房顫動的盛行率，平均為每年每十萬人 127 人(平均 73.8 歲)，從 86 年至 91 年期間增加了 1.65 倍<sup>5</sup>。

心房顫動病患發生中風的機會比常人多五倍，心臟衰竭多三倍，死亡率多二倍<sup>6</sup>，對心血管系統的影響是全面性的。其中最讓人擔憂害怕的就是因心房顫動導致的中風，因為腦中風

摧毀的不僅是病患的生活，還包括其家庭及照顧者，對於大部分存活的病患而言，他們面對的是長期的失能與照護需求。心房顫動病患如果沒有作抗血栓初級預防，每年缺血性中風發生率有 5%<sup>6</sup>。高齡患者是高危險群，根據佛拉明罕研究，中風發生率從 50-59 歲的 1.5% 增加到 80-89 歲的 23.5%<sup>7</sup>。心房顫動所發生的中風雖然只占所有缺血性中風的 15%<sup>6</sup>，但比較一般中風，留院時間較長，失能狀況更嚴重，死亡率更高(一年內 50%)，而且更容易再發作<sup>8,9</sup>。因此中風預防是臨床醫師面對心房顫動病患的首要之務。

## Warfarin 在防治非瓣膜性心房顫動導致中風的利弊得失

### 一、Warfarin 是預防心房顫動病人發生缺血性中風的黃金標準

傳統的藥物 warfarin 主要作用在於干擾維他命 K 達成抗凝血的作用，用於臨床抗凝血治療已超過 50 年之久，從 1987 年才開啓中風預防臨床試驗的時代。在 1994 年納入 5 個研究 3691 位非瓣膜性心房顫動病人的一項統合分析顯示，與安慰劑比較 warfarin 可有效減少 68% 血栓事件<sup>10</sup>。到了 2002 年 6 個隨機臨床試驗的病人數據共同分析也呈現，warfarin 比 aspirin 更能有效減少中風，但重大出血每人每年多 0.9% (2.2% 比 1.3%)<sup>11</sup>。同時在 2007 年最大規模結合 29 個研究 28044 位心房顫動病人的一項統合分析顯示，warfarin 能有效降低 64% 的中風及 26% 的全因死亡率，與 aspirin 比較更可有效減少中風 38%<sup>12</sup>。至此無庸置疑地 warfarin 是預防非瓣膜性心房顫動病人發生缺血性中風的黃金標準，雖然它不是完美的治療。

### 二、Warfarin 在臨床應用上的不便與缺失

Warfarin 口服起始作用緩慢，用於治療靜脈血栓或急性冠心症，需要與靜脈注射的 heparin 重疊使用數天。另外為確認藥物在合宜的範圍內，需要定期進行抽血檢驗 INR，對病患來說甚為不便。再加上此藥物容易與食物(如：綠色蔬菜、內臟、酒精等)及多種藥物產生交互作用，在不同人種、年齡、性別，造成 INR 的不

可預期和不穩定性。尤其在老年人因為，容易跌倒，認知功能下降，調整劑量困難及不便，平時服用多種藥物，病人監測INR的穩定度和順從性不佳。如果warfarin沒有維持在治療範圍內，出血併發症，尤其顱內出血就會增加(即使INR維持在2.0-3.0)<sup>13</sup>，造成死亡或嚴重後遺症<sup>14</sup>，因此有許多病人甚至醫師視為畏途。在服用warfarin的臨床試驗小心地監測INR，重大出血率與安慰劑相比，每年從0.3-0.5%，增加到1.0-1.4% (顱內出血增加0.2%)，亦即每年至少有1%會造成嚴重出血<sup>15,16</sup>。在真實世界心房顫動病人INR控制較不嚴謹的情況下，重大出血的發生率約1-5%<sup>17</sup>。所以真實世界的實際效益往往低於臨床試驗的結果，因為INR控制不理想。Fang等追蹤4395個心房顫動warfarin新使用者一年，發現有28%在半年內停藥，停藥者除了較多重大出血外(1.1 vs 0.4%)，前12週INR較低及較少在治療範圍內，顯示INR控制好壞與出血有關<sup>18</sup>。

### 三、如何維持warfarin在治療範圍內是一大挑戰

抗凝血劑預防中風的效果愈好，其出血副作用就愈多，這是普遍接受的觀念，反之劑量不足預防中風的效果就不理想。將INR維持在2.0-3.0是確保使用warfarin效益(預防血栓事件)與風險(出血事件)平衡的不二法門，也是臨床醫師的最大挑戰。INR<2.0會讓預防效果大打折扣，反之，INR>3.5出血風險就會增加，顱內出血在INR 1.5-3.5的發生率平穩，每年約0.3-0.6%，顯示有效治療範圍相對狹窄<sup>19,20</sup>。目前大都採用TTR (time in therapeutic range)如TTR 65%代表患者在治療期間平均有65%的時間維持在治療範圍之內，許多大型試驗利用來評估口服抗凝血劑的治療成果和品質，TTR愈高，中風、出血、死亡的發生率愈低<sup>21</sup>。在品質理想的大型試驗TTR應維持在66%左右，但在歐洲心臟調查(Euro Heart Survey)有超過50%達不到理想的抗凝血治療<sup>22</sup>，真實的臨床實務只有44%的水準，同時在不同國家，甚至同一國家的不同地區存在很大的差異<sup>23,24,25</sup>。以前曾經發生中風或暫時性腦缺血是預測心房顫動病

人中風最強的獨立因子<sup>26</sup>，如無藥物預防，每年再發率高達12% (即使給aspirin也有10%)<sup>27</sup>，warfarin能有效減少三分之二的發生率，如何讓高風險病患持續服藥且在理想範圍內，不是件容易的事。在臨床登錄研究因再次中風住院的心房顫動病人(60%失能，20%死亡)，住院前只有40%已使用warfarin (其中3/4病人的INR<2.0)，30%使用aspirin，29%沒給予抗血栓治療，因此僅有10% INR在理想範圍(>2.0)<sup>28</sup>。儘管好處已被確立，「台灣中風登錄」僅有28%給予病人warfarin次級預防<sup>29</sup>，可見真實世界與臨床試驗存在差異，在高風險病患仍有很大的改善空間。次級預防如此，初級預防的Warfarin處方率更低。一項數據顯示有47%該給治療而沒給，即使給予，許多病人在幾個月後就終止，時間愈長終止率逐步增加，繼續給予的INR也多半沒達到目標，即使給予warfarin治療沒能維持INR目標病人的預後仍然不佳，甚至栓塞事件是達成INR目標病人的4倍<sup>30</sup>，出血事件和死亡率也增加<sup>31</sup>。在台灣符合準則需要使用warfarin的心房顫動病患高達90%，然而處方率只有24.7%，排除了出血的高危險群後，也僅有26.2%<sup>32</sup>。可見在防治非瓣膜性心房顫動導致的中風台灣處於嚴重落後的窘境。

### 四、Warfarin劑量應隨種族差異而有所調整

Warfarin的效果和安全性是在INR 2-3的範圍，但是眾所周知這是以白人為主的試驗結果，多數人同意warfarin的劑量有種族差異(Ethnic differences)。一項研究數據顯示：維持INR在2-3的平均劑量在亞洲人、白種人和黑種人分別為3.4mg、5.1mg和6.1mg<sup>33</sup>。除了劑量warfarin的出血風險也存在不同種族，台灣一個納入563個置換金屬瓣膜病患(一般建議INR在2.5-3.5)的研究發現INR>2和<2比較，其血栓栓塞危險沒有差異<sup>34</sup>。另一香港華人研究認為最低出血和血栓栓塞風險的INR值是在1.8到2.4間<sup>35</sup>。還有一個667位非瓣膜性心房顫動病人的日本研究顯示INR≥2.27發生重大出血的勝算比即高達4.33<sup>36</sup>。因此普遍認為東方人較易出血且較不易栓塞，而傾向將INR控制得較低。東方人對此藥物比歐美人種敏感可能來自基因的差

異，台灣中央研究院發現 VKORC1 及 CYP2C9 基因型的變異會影響 warfarin 劑量表現，利用此基因檢測的方式可預測高達七成的適當劑量<sup>37</sup>。warfarin 藥物基因學是一個典型個人化醫療 (Personalized Medicine) 和轉譯醫學 (Translational Medicine) 的例子，未來可望在使用 warfarin 前，先鑑定患者的基因型，然後選擇最適當的維持劑量，就可以達到最佳的治療效果並且避免重大出血事件。

#### 五、心房顫動病患缺血性中風與出血風險分級

由於心房顫動病患發生中風的差異性很大，每年從小於2%到大於10%不等，所以中風危險性必須作分級。雖然已有許多風險分級的方案，源於「心房顫動中風預防研究」Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) 結合五項危險因子：心臟衰竭、高血壓、年齡 $\geq 75$ 歲、糖尿病、中風或暫時性腦缺血<sup>38</sup>，由超過11,000名心房顫動病患登錄並加以認證的 CHADS<sub>2</sub> (C = congestive heart failure; H = hypertension; A = older than age 75 years; D = diabetes mellitus; S<sub>2</sub> = prior stroke or history of transient ischemic attack  $\times 2$ 分)，記分由0分到6分，中風發生率從1.9%到18.2%，將病人分為低度風險(0分)，中度風險(1分)和高度風險( $\geq 2$ 分)，容易計算且好記，是目前最廣為接受及實施的評估工具<sup>39</sup>。2010年歐洲心房顫動準則建議高度風險應給予 warfarin，中度風險給予 aspirin 或 warfarin，低

度風險可給予 aspirin 或都不用藥<sup>40</sup>。但此分類方法存在許多限制包括一大部分病人被歸類在中度風險，可能刪略一些仍有臨床意義的危險因子等。年齡老化與心房顫動及中風關係最密切，大部分研究都以 $\geq 75$ 歲為界定，不過 $>65$ 歲就有顯著影響<sup>41</sup>。「歐洲心臟調查」驗證過程增加了65-74歲、女性和其他心血管疾病病史，構成 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc，計分由0分到9分(見表一)，用以輔助 CHADS<sub>2</sub> 的預測效能<sup>42</sup>。著重在 $\geq 75$ 歲與中風病史的風險都算2分，CHADS<sub>2</sub> 記分 $\geq 2$ 分就視為高風險需要給 warfarin。CHADS<sub>2</sub> 記分0分者就以 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 再行計分，如是1分才代表「真正的中度風險」，約占15.1%(如果是 CHADS<sub>2</sub> 分類就有61.9%)；CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 記分0分給予 warfarin 就沒有好處(約占9.2%是真正的低度風險)<sup>42</sup>，因為發生血栓栓塞的風險最低(0.78每100人年)，除此之外的病人都是 warfarin 的適應症。

在給予病人抗凝血治療之前有許多評估出血風險的方法，「歐洲心臟調查」成功地將 HAS-BLED 計分應用在真實世界的病患<sup>43</sup>，並有丹麥全國性世代研究加以驗證<sup>44</sup>，2010年歐洲心房顫動準則也建議利用此簡便的計分方法協助臨床使用抗凝血劑的出血風險判斷<sup>40</sup>。綜合中風與出血風險，ATRIA 觀察性研究把每年預防缺血性中風和其他栓塞事件的絕對發生率減去顱內出血發生率(乘上適當比重如1.5)來

表一：CHADS<sub>2</sub> 和 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 記分的中風風險分級圖表

CHADS <sub>2</sub>	Score	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Score
<u>C</u> ongestive heart failure	1	<u>C</u> ongestive heart failure/LV dysfunction	1
<u>H</u> ypertension	1	<u>H</u> ypertension	1
<u>A</u> ged $\geq 75$ years	1	<u>A</u> ged $\geq 75$ years	2
<u>D</u> iabetes mellitus	1	<u>D</u> iabetes mellitus	1
<u>S</u> troke/TIA/TE	2	<u>S</u> troke/TIA/TE	2
		<u>V</u> ascular disease (prior MI, PAD or aortic plaque)	1
		<u>A</u> ged 65–74 years	1
		<u>S</u> ex category (i.e. female gender)	1
Maximum score	6	Maximum score	10

TIA：暫時性腦缺血 TE：血栓栓塞症 MI：心肌梗塞 PAD：周邊動脈疾病

評估純臨床效益 (Net clinical benefit)，結果顯示 CHADS<sub>2</sub> 計分 ≥ 2 分給予 warfarin 對病人才有純臨床效益 (CHADS<sub>2</sub> 2 分和 4-6 分每年可防止 1 個和 2.2 個事件)<sup>45</sup>。另一類似研究進一步顯示 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 計分 ≥ 1 分便無負面臨床效益；只有 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 0 分才有負面效益，此研究並發現純效益最高的族群，出血的風險也最高 (HAS-BLED 計分 ≥ 3)，因為中風風險最高所以絕對效益仍高於出血風險<sup>46</sup>。

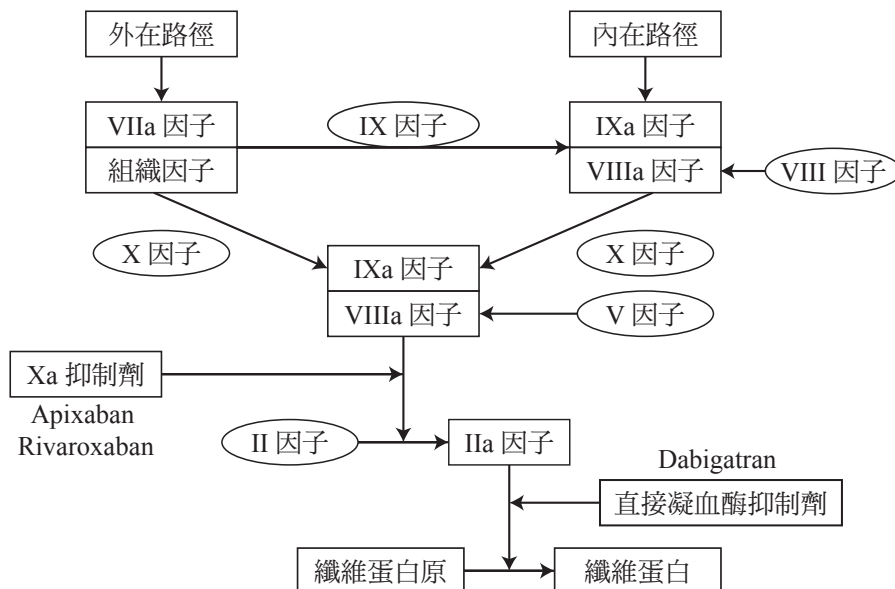
### 五、Aspirin 在防治因非瓣膜性心房顫動導致中風的角色

以往認為老年人出血風險高，而 aspirin 較安全可用來作為 warfarin 替代藥。但伯明罕老年人心房顫動治療試驗 (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment in the Aged trial ; BAFTA) 的結論顯示大於 75 歲的患者，aspirin 在效果和安全性沒有比 warfarin 好<sup>47</sup>。早期的唯一結果有利於 aspirin 的「心房顫動中風預防研究」(SPAF-1)，在大於 75 歲老年人也看不出好處<sup>48</sup>，至此 aspirin 就無正面的研究支持。日本心房顫動中風試驗 (Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial) 認為在低度風險的心房顫動病患給予 aspirin 並無助益<sup>49</sup>。2010 年歐洲心房顫動準則已加以修正為，CHADS<sub>2</sub> 計分 1 分者可給予 aspirin 或 warfarin，但偏向於使用後者。Aspirin 不只效果

不理想，而且不一定安全。在最新的丹麥大型世代研究<sup>46</sup>，發現 aspirin 毫無淨臨床效益，再一次否定了一般人認為 aspirin 較安全可用來作為 warfarin 替代藥的觀念，即使在低風險族群。此篇作者認為 aspirin 在單純心房顫動已沒有任何角色，即使合併穩定性冠心病也不一定要加上 aspirin。

### 凝血連鎖反應 coagulation cascade

傳統的凝血機轉通常分為內在路徑和外路徑，外在凝血路徑是指從組織因子活化到第 X 因子活化的過程。內皮損傷後，暴露的第 III 因子 (組織因子) 立即與第 VII 因子結合形成複合物，然後活化凝血因子 IX，接著是凝血因子 Xa，同時連接內在和外路徑。內在凝血路徑是指從第 XIIa、XIa、IXa 因子活化一直到第 X 因子活化的過程。凝血因子 Xa 則是凝血酶 (thrombin) 形成的速率決定步驟，在 VIIIa 因子的輔助下迅速活化纖維蛋白原為纖維蛋白原。凝血酶扮演血栓形成的中心角色，使纖維蛋白原 (fibrinogen) 轉換成纖維蛋白纖維蛋白原 (fibrin)，最後纖維蛋白分子交叉鍵結形成穩定血塊 (圖一)<sup>50</sup>。另外凝血酶能夠幫助凝血因子 V，VIII, XI, XIII 活化及其他血小板蛋白酶接受體 protease activated receptors (PAR-1 和 PAR-4) 活



圖一：新型口服抗凝血劑在凝血連鎖反應的作用位置<sup>50</sup>。

化<sup>51</sup>。

新型抗凝血劑是應用基因重組技術改良的藥物，選擇性地阻斷凝血路徑中的一個特殊酵素或步驟作為標的。近年來由於 warfarin 實際應用的種種限制與出血風險，選擇性抑制單一特定凝血因子的新型口服抗凝血劑相繼問世。主要包括直接抑制 Xa 因子的 apixarban、rivaroxaban 和直接凝血酶抑制劑 dabigatran 等。和 warfarin 相比，這些新型藥物具有起效快，劑量固定，無需監測，半衰期短，不受食物和藥物影響等優點(表二)<sup>50</sup>。

### 新型口服抗凝血劑在防治心房顫動導致中風的三項大型試驗

自2009年開始 dabigatran、rivaroxaban 和 apixarban 陸續通過第三期藥物試驗，這三個都是多中心、跨國性、隨機對照的大型研究，總共超過五萬名使用者，證實其療效及安全性，可望獲准在臨床使用。

#### 一、RE-LY 試驗<sup>52</sup> The Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy trial：抗凝血治療的里程碑

(一) 試驗設計：隨機化、開放性研究，分為 warfarin 組(病人數目 n=6022) dabigatran 110

mg bid 組 (n=6015) 和 dabigatran 150mg bid 組 (n = 6070)，然而兩組不同劑量的給予是採取雙盲的設計。

(二) 主要目的：與 warfarin 相比 (INR 2.0~3.0) 達到非劣勢效果 (noninferiority 即試驗藥物效果不亞於對照組藥物的設計分析)

(三) 收錄條件：18,113 例有 ≥1 個中風風險 (依據 CHADS<sub>2</sub>)、無抗凝血劑禁忌證的非瓣膜性心房顫動患者

(四) 觀察時間：平均 2 年

(五) 主要終點：所有中風和全身性栓塞

(六) 安全性評估：治療期間的出血。除顱內出血，重大出血的定義：血紅蛋白下降 ≥2 g/L 或輸血 ≥2 U 或關鍵部位出血

(七) RE-LY 試驗結果顯示：(RR: relative risk 相對風險, CI: confidence interval 信賴區間)

1. 所有中風或全身性栓塞的發生率：與 warfarin 相比，dabigatran 110 mg bid (1.53% vs. 1.69%，RR 0.91；95%CI：0.74~1.11，非劣勢效果分析 P<0.001，優效性 (superiority) P=0.34)；dabigatran 150 mg bid (1.11% vs. 1.69%，RR 0.66；95%CI：0.53~0.82，非劣勢效果分析 P<0.001，優效性 P<0.001)。
2. 缺血性中風的發生率：與 warfarin 相比，

表二：新型口服抗凝血劑與 warfarin 的藥理特性比較<sup>50</sup>

性質	warfarin	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
作用標的	Vitamin K dependent coagulation factors	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa
給藥途徑	口服	口服	口服	口服
給藥間隔	每日一次	每日二次	每日一次	每日二次
半衰期	40小時	14-17小時	9小時	9-14小時
藥物達尖峰時間	72-96小時	2小時	3小時	3小時
生體可用率	>99%	3-7% (為 prodrug)	80-100%	50%
血漿蛋白結合	99%	35%	> 80%	> 50%
藥物交互作用	CYP2C9,1A2,3A4	P-glycoprotein inhibitors	Potent CYP3A4 & P-glycoprotein inhibitors	Potent CYP3A4 & P-glycoprotein inhibitors
腎臟排除	92%	80%	66%	25%
藥物監測	INR 調整	不需要	不需要	不需要
解毒劑	Vitamin K	無	無	無

dabigatran 110 mg bid (1.34% vs. 1.20% ; RR 1.11 ; 95%CI : 0.89~1.40 , P=0.35) 無統計學差異 ; dabigatran 150 mg bid (0.92% vs. 1.20% , RR 0.76 ; 95%CI : 0.60~0.98 , P=0.03) 有意義降低缺血性中風。

3. 出血性中風的發生率：與 warfarin 相比，dabigatran 110 mg bid (0.12% vs. 0.38% , RR 0.31 ; 95%CI : 0.17~0.56 , 優效性 P<0.001) ; dabigatran 150 mg bid (0.10% vs. 0.38% , RR 0.26 ; 95%CI : 0.14~0.49 , 優效性 P<0.001) , 相對風險分別下降 69% 和 74%。
4. 重大出血的發生率：與 warfarin 相比，dabigatran 110 mg bid (2.71% vs. 3.36% , RR 0.80 ; 95%CI : 0.69~0.93 , 優效性 P=0.003) 重大出血明顯降低 ; dabigatran 150 mg bid (3.11% vs. 3.36% , RR 0.93 ; 95%CI : 0.81~1.07 , 優效性 P=0.31) 無統計學差異。
5. 顱內出血的發生率：與 warfarin 相比，dabigatran 110 mg bid (0.23% vs. 0.74% , RR 0.31 ; 95%CI : 0.20~0.47 , P<0.001) ; dabigatran 150 mg bid (0.30% vs. 0.74% , RR 0.40 ; 95%CI : 0.27~0.60 , P<0.001) 顱內出血的發生率均顯著降低。
6. 心肌梗塞的發生率：在 dabigatran 110 mg 和 150 mg bid 分別為 0.72% 和 0.74% , 與 warfarin 0.53% 相比 (P=0.07 和 0.048) 後者有意義增加。

總結：主要終點與 warfarin 相比，所有中風和全身性栓塞 dabigatran 110 mg bid 達到非劣效性，dabigatran 150 mg bid 達到優效性。兩者皆能減少顱內出血，但僅 dabigatran 110 mg bid 可減少重大出血。所以 dabigatran 110 mg bid 的療效與 warfarin 相比無統計學差異，但安全性更佳；dabigatran 150 mg bid 的安全性與 warfarin 相似，且療效更佳。RE-LY 試驗中 warfarin 組的出血發生率 0.74%/年偏高 (約為近期試驗的二倍)，作者解釋因為較多病人 (約 40%) 合用 aspirin，同時重大出血定義與其他試驗不盡相同<sup>53</sup>。

## 二、ROCKET AF 試驗<sup>54</sup> Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared

with vitamin K antagonist for the prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

- (一) 試驗設計：雙盲隨機研究，分為 warfarin (n = 7133) 和 rivaroxaban 20mg Qd 組 (n=7131)
- (二) 主要目的：與 warfarin 相比 (INR 2.0~3.0) 達到非劣勢效果
- (三) 收錄條件：14,264 例有 ≥2 個風險因子的非瓣膜性心房顫動患者
- (四) 觀察時間：平均 2 年 (最少 1 年，最長 3 年)
- (五) 主要終點：所有中風和非中樞神經全身性栓塞
- (六) 安全性評估：治療期間的出血。除顱內出血，重大出血的定義：血紅素下降大於 2mg/dl 需要輸血，危急性出血或致命性出血
- (七) ROCKET AF 試驗結果顯示：

1. 所有中風和非中樞神經全身性栓塞：與 warfarin 相比，rivaroxaban (1.7% vs. 2.2% , RR 0.79 ; 95%CI : 0.66~0.96 , 非劣勢效果分析 P<0.001)。但在意向性治療分析 (intention-to-treat analysis) 與 warfarin 相比，rivaroxaban (2.1% vs. 2.4% , RR 0.88 ; 95%CI : 0.74~1.03 , 非劣勢效果分析 P<0.0001 ; 未達優勢效果)。缺血性中風的發生率：rivaroxaban 20mg Qd 與 warfarin 相比無統計學差異。
2. 重大出血的發生率：rivaroxaban 20mg Qd 與 warfarin 相比無統計學差異。其中致死性出血，與 warfarin 相比，rivaroxaban (0.2% vs. 0.5% , RR 0.50 ; 95%CI : 0.31~0.79 ; P=0.02) , 危急性出血，與 warfarin 相比，rivaroxaban (0.8% vs. 1.2% , RR 0.69 ; 95%CI : 0.53~0.91 ; P=0.003)
3. 顱內出血的發生率：與 warfarin 相比，rivaroxaban (0.5% vs. 0.7% , P=0.02) , 顱內出血的發生率顯著降低。

總結：與 warfarin 相比，rivaroxaban 在所有中風和非中樞神經全身性栓塞達非劣勢效果，未達優勢性。rivaroxaban 在出血安全性的好處主要在顱內出血、致死性出血和危急性

出血；其他出血則與 warfarin 相同。試驗結束 rivaroxaban 停藥 (恢復吃 warfarin) 28 天中風發生率，rivaroxaban (4.7% vs. 4.3%，RR 1.10； $p=0.58$ )，rivaroxaban 的半衰期不長 (甚至比 apixaban 短)，每日 20mg 劑量不足，或許是試驗終止期間中風發生率驟升的導因。

### 三、ARISTOTLE 試驗<sup>55</sup> The Apixaban for Reduction In STroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation trial

- (一) 試驗設計：雙盲隨機研究，分為 warfarin 組 (n=9081)，apixaban 5mg bid (n=9120)。
- (二) 主要目的：與 warfarin 相比 (INR 2.0~3.0) 達到非劣勢效果
- (三) 收錄條件：18,201 例有  $\geq 1$  個中風風險的非瓣膜性心房顫動患者
- (四) 觀察時間：平均 1.8 年
- (五) 主要終點：缺血性中風或出血性中風與全身性栓塞
- (六) 安全性評估：治療期間的出血。除顱內出血，重大出血的定義，依據國際血栓與止血學會 International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH)：明顯出血使血紅蛋白下降  $\geq 2$  g/L 或須輸血  $\geq 2$  U 或關鍵部位出血或導致死亡<sup>56</sup>。
- (七) ARISTOTLE 試驗結果顯示：
  1. 所有中風或全身性栓塞的發生率降低：與 warfarin 相比，apixaban (1.27% vs. 1.60%，RR 0.79；95%CI：0.66~0.95，非劣勢效果分析  $P<0.001$ ；優勢效果分析  $P=0.01$ )
  2. 缺血性中風或原因未定的中風發生率：與 warfarin 相比，apixaban (0.97% vs. 1.05%，RR 0.92；95%CI：0.74~1.13， $P=0.42$ )
  3. 重大出血的發生率：與 warfarin 相比，apixaban (2.13% vs. 3.09%，RR 0.69；95%CI：0.60~0.80， $P<0.001$ )
  4. 出血性中風的發生率：與 warfarin 相比，apixaban (0.24% vs. 0.47%，RR 0.51；95%CI：0.35~0.75， $P<0.001$ )，出血性中風的發生率顯著降低。
  5. 死亡率：與 warfarin 相比，apixaban (3.52% vs. 3.94%，RR 0.89；95%CI：0.80~0.99，

$P=0.047$ )，有統計學意義。

總結：在這 3 種新型抗凝劑中，apixaban 是唯一在重大出血事件和全因死亡率方面都表現出顯著優勢的藥物。與 warfarin 相比，apixaban 可將主要終點 (缺血性或出血性中風或全身性栓塞) 的風險降低 21%，並將出現重大出血事件的風險降低 31%，中風/出血效益介於 dabigatran 110 mg 和 150mg bid 之間。此外，apixaban 還與全因死亡率下降 11% 相關，差異剛好達到統計學意義 (95% CI：0.80~0.99， $P=0.047$ )。在 1.8 年間每 1000 名患者可減少 6 個中風 (4 個出血性中風，2 個缺血性中風)，15 個重大出血，8 個死亡。

## 新型口服抗凝血劑三項大型試驗的差異處 (見表三) 與亞組分析

### 一、優效性與非劣勢效果釋疑

3 種新型口服抗凝血劑預防缺血性中風的效果都與 warfarin 相當，而且減少出血性中風都優於 warfarin。相較於 dabigatran 和 apixaban 在主要試驗終點的優效性表現，rivaroxaban 在 ROCKET AF 有 intention-to-treat (意圖治療) 和 per protocol (依計劃治療) 的不同分析結果，可能是高達 25% 的病人中止治療 (恢復服用 warfarin) 影響意圖治療分析的結果<sup>54</sup>。意圖治療分析指無論是否完成該項試驗的治療/安慰劑組，都應該被放進治療組/對照組中分析。在主要終點為非劣勢效果的試驗，可以接著作依計劃治療分析，但如想要達到優效性，達到意圖治療分析的結果是黃金標準，dabigatran 在 RELY 試驗意圖治療的正面結果，即能加強其優效性<sup>52</sup>。有人會在乎與 warfarin 相比的優效性或非劣勢效果；但也有人評論重要的是這三種藥物的效果都不亞於 warfarin，都能明顯減少顱內出血，不需拘泥於統計學上的差異。用於防止威脅生命或無法復原疾患 (如中風，冠心病發) 的新藥，它的效益必須不遜於已通過的同類型藥物，是美國食品藥物管理局 US Food and Drug Administration (FDA) 的原則。鑑於 dabigatran 在 RELY 研究已豎立的標竿，要證明其他新型抗凝血劑的效益不亞於 dabigatran 是否必要？或者優



表三：新型口服抗凝血劑三項大型試驗的比較表

	RELY Dabigatran 150mg/110mg bid	ROCKET-AF Rivaroxaban 20mg bid	ARISTOTLE Apixaban 5mg bid
試驗藥物商品名	Pradaxa	Xarelto	Eliquis
起始劑量調整	無	20mg, 15mg*	5mg, 2.5mg**
控制組	Warfarin (INR 2-3)	Warfarin (INR 2-3)	Warfarin (INR 2-3)
試驗設計	開放性	雙盲	雙盲
收錄人數(人)	18113	14269	18201
參與國家(個)	44	45	39
追蹤時間(年)	2	1.94	1.8
平均年齡(歲)	72	73	70
收錄條件	一個危險因子	二個或二個以上危險因子	一個危險因子
CHADS <sub>2</sub> 平均	2.1	3.5	2.1
CHADS <sub>2</sub> ≥ 3 (%)	30	87	32
Center TTR (%)	68	55	62
主要試驗終點	複合終點：中風/全身性栓塞	複合終點：中風/非中樞神經全身性栓塞	複合終點：中風/全身性栓塞
重大出血定義	血紅蛋白下降 ≥ 2 g/L 或輸血 ≥ 2 U 或關鍵部位出血	1. 血紅素下降大於 2mg/dl 2. 需要輸血 3. 危急性出血 4. 致命性出血	依據國際血栓與止血學會的定義

\* CCr 30-49mL/min 起始劑量調整為每天 15mg。

\*\* 年齡 (≥ 80), 體重 (≤ 60kg), sCr (≥ 1.5 mg/dL) 起始劑量調整為每天 2.5mg。

於 warfarin 的試驗結果 (如 Dabigatran 150mg bid, apixaban) 更好或是必要的，仍無定論。

## 二、收錄病人臨床風險不一

在 RE-LY 和 ARISTOTLE 試驗中受試者只須有另外一項中風的危險因素，而 ROCKET AF 試驗則納入了風險更高 (至少有二項中風的危險因素，87% CHADS<sub>2</sub> 計分 ≥ 3) 的患者人群<sup>54</sup>。CHADS<sub>2</sub> 計分雖有不同，但三個試驗的亞組分析都沒有顯示差異，亦即高、低風險族群都有相同的好處，雖然 CHADS<sub>2</sub> 計分高風險的出血風險也增加，但是絕對效益更高。在低度和中度風險人群中，dabigatran 150 mg bid 相對於 warfarin 的淨臨床獲益似乎更為顯著 (交互 P 值 = 0.04)<sup>52</sup>。所以無論 CHADS<sub>2</sub> 計分風險高低均適合 dabigatran 150 mg bid，只有在 HAS-BLED 出血風險高 (≥ 3 分) 者需要考慮減量 (如 dabigatran 110mg bid)。

## 三、開放性與雙盲試驗設計

dabigatran 的 RE-LY 試驗是一項開放性試驗，而 ROCKET AF 和 ARISTOTLE 試驗均為雙盲試驗。開放性試驗在實證醫學因會產生醫病雙方的偏見 (bias)，證據力較雙盲試驗薄弱，RE-LY 試驗作為標竿性的試驗是有瑕疵的，但一般認為不致影響到顱內出血和死亡率，開放性試驗更能反映真實世界中與 warfarin 使用的比較。

## 四、中心 TTR 值

中心 TTR 值 (INR 控制品質) 在 RE-LY 試驗為 66%，ARISTOTLE 試驗為 62%，相較於 ROCKET AF 試驗只有 58%，納入風險更高的患者人群 (CHADS<sub>2</sub> 計分平均 3.5)，被認為是影響 TTR 的主因。雖然研究對象風險較高，必須排除 TTR 偏低對試驗結果的影響，如此才有利於藥品上市的申請。Gallagher 等追蹤 41,000

個心房顫動 warfarin 使用者3年，停藥率高達50%，發現與高CHADS<sub>2</sub>分數和同時服藥數量相關，不只遵醫囑性受影響，也增加藥物交互作用機會。TTR在65%以上就有明顯的效益，小於50% warfarin (與 aspirin+clopidogrel 相比) 就沒有好處<sup>57</sup>。因此TTR值越差，預後越不好；TTR值越好可能會削弱新型口服抗凝血劑的好處，包括中風和顱內出血的減少。在RELY試驗亞組作四分位數TTR分析，發現dabigatran在TTR表現最差的地區效益較佳，反之在INR控制較好的地區(TTR>72.6%)，將dabigatran替換warfarin較無好處<sup>58</sup>。但在ARISTOTLE試驗針對TTR作亞組分析，發現TTR高低沒有影響到病人預後，warfarin TTR高(65-72%或>72%)組，何以相對在apixaban組預後也相對好？原因可能是TTR控制品質高的國家(如瑞典)的心血管用藥與照顧品質也較好的緣故<sup>55</sup>。另外在三個試驗已使用過warfarin或沒有使用經驗的兩組預後也都沒差別，似乎沒有重要性。

#### 五、心肌梗塞和全因死亡率結果有差異

Apixaban是這三個試驗中唯一有意義降低全因死亡率的藥物(HR, 0.89; 95% CI, 0.80-0.99; P=0.047)，因此分析師們已經開始將apixaban視為這三種新型抗凝劑中的勝者。然而dabigatran、rivaroxaban和warfarin比較也有這樣的趨勢，大致上在全因死亡率三者平均都有10%的降幅。心肌梗塞在dabigatran RE-LY試驗有意義地增加，其病生理原因未知，可能是warfarin具有預防心肌梗塞的效果<sup>59</sup>，但是無法解釋在ROCKET AF試驗和ARISTOTLE試驗

為何沒有增加，是否因為抑制凝血酶較會產生反彈現象，而引起不預期的栓塞事件，但第一個口服凝血酶抑制劑ximelagatran在SPORTIF試驗並無此發現<sup>60</sup>。實際上每千人dabigatran只比warfarin多2個心肌梗塞，而且血管死亡率減少，所以臨床意義不大，心肌梗塞的議題在急性冠心症的情況較為重要。

### 三種新型口服抗凝血劑孰優孰劣？

#### 一、新型口服抗凝血劑藥理學特性比較

早在新型抗凝血劑發展初期(使用在靜脈血栓防治)，即有人提出抑制凝血酶或凝血因子Xa何者較佳的問題。從藥理機轉討論，凝血酶雖是凝血的最終共同路徑，但有其他影響凝血的途徑而可能節外生枝。凝血因子Xa被稱為凝血連鎖反應的守門員，抑制一分子凝血因子Xa進而可抑制50分子以上的凝血酶，似乎更有效率，作用單純可以保留正常止血的生理機制。還有抑制凝血酶較會產生反彈現象，引起不預期的栓塞事件<sup>61,62</sup>，這在RELY試驗何以心肌梗塞增加，曾被質疑。

#### 二、減少顱內出血是新型口服抗凝血劑成功的關鍵

這三個類似的大型試驗都呈現出相似的結論，與warfarin比較Apixaban, dabigatran和rivaroxaban均能明顯且有意義地減少顱內出血，事實上這也是這三個試驗包括缺血性與出血性中風的主要試驗終點都有統計學意義的主因。其中只有dabigatran 150mg bid與warfarin相比能夠降低缺血性中風，最有利於高度風險

表四：新型口服抗凝血劑在三項大型試驗的主要結果

	RELY		ROCKET-AF	ARISTOTLE
與 warfarin 比較項目	Dabigatran 150mg bid	Dabigatran 110mg bid	Rivaroxaban 20mg bid	Apixaban 5mg bid
主要試驗終點效果	優效性	非劣勢效果	非劣勢效果	優效性
缺血性中風	減少	相同	相同	相同
出血性中風	減少	減少	減少	減少
重大出血	相同	減少	相同	減少
心肌梗塞	增加	相同	相同	相同
全因死亡率	相同	相同	相同	減少

者。根據 ATRIA 研究 78% 的顱內出血發生 INR 在治療範圍內<sup>13</sup>，亦即使用 warfarin 很難避免顱內出血(每 200-300 便會出現一例)，減少顱內出血似乎是新型抗凝血劑的最大優勢。究其原因可能是選擇性抑制凝血路徑相較 warfarin 的廣泛性抑制，或作用於大腦中特殊的凝血因子，dabigatran 無法通過 blood-brain barrier (血腦屏障)可能是原因之一<sup>63</sup>。

### 三、不同藥物在不同的試驗無法間接作比較

這三個主要試驗中主要試驗終點效果，與 warfarin 相比只有 dabigatran 和 apixaban 達優效性，而且只有 dabigatran 150mg 能夠降低缺血性中風。在安全性評估雖都能降低顱內出血發生率，只有 dabigatran 110mg 和 apixaban 可以減少重大出血(見表四及圖二)。此外，apixaban 還可降低全因死亡風險 11%，在 FDA 對資料進行審查之後是否還能站得住腳，目前還不能確定其在死亡率方面優勢的原因。不同藥物在不同的試驗無法間接作比較，研究設計，收錄病人條件都有很大的差異。目前認為孰優孰劣唯一方法是將這些藥物直接作比較，但目前開發藥廠似乎認為時機未到。

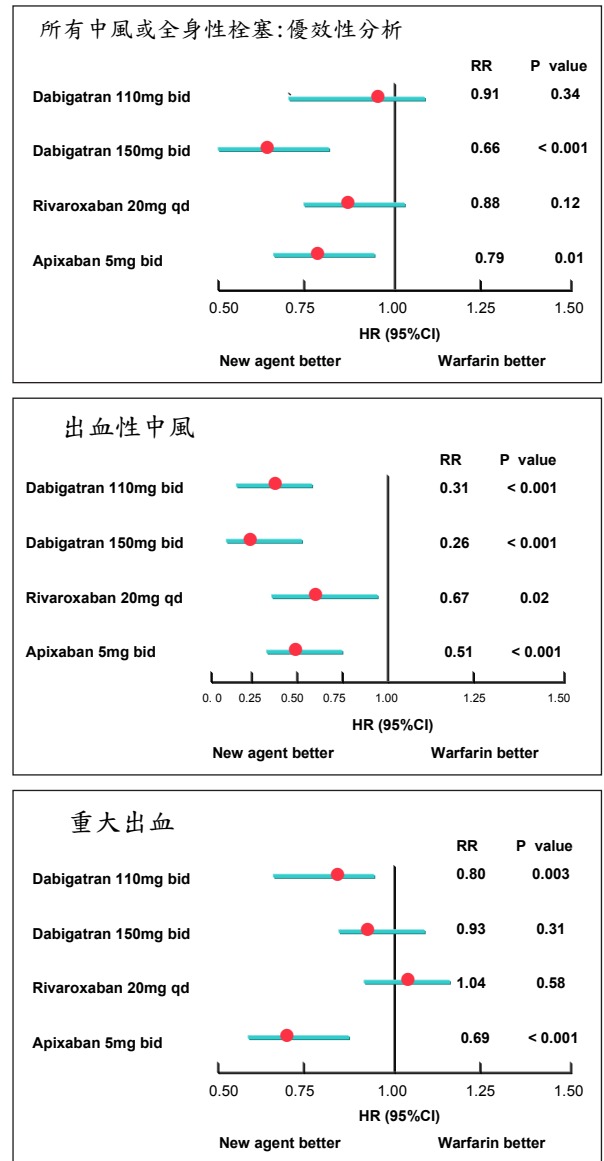
### 四、須同時關注藥理特性與藥物的安全性和耐受性

RELY 試驗有 20% 病患因故停藥，包括 11% 消化不良症狀，雖然不是嚴重副作用，病人可能因而停藥。同樣機轉的藥物也有不同的藥物動力學與藥效動力學，更可能出現特異的副作用(如 ximelagratran 的肝毒性)<sup>64</sup>，所以不必只容許一種新型口服抗凝血劑存在。ROCKET AF 試驗終止 28 天過渡期中風發生率驟升的原因，是否因為 Rivaroxaban 的半衰期過短，而此時 warfarin 的抗凝作用尚未完全，rivaroxaban 的半衰期並沒有比 Apixaban 長，但何以前者 Qd 後者 bid 使用? ROCKET-AF 試驗是即刻停止，RELY 和 ARISTOTLE 試驗有繼續贊助服藥到藥品上市，所以沒有上述問題。

### 五、何種情況適合那種新型口服抗凝血劑

因三種藥物未同時上市，也無從比較孰優孰劣，所以並無何種情況適合那種新型口服抗凝血劑的建議。目前最佳劑型應是 dabigatran

150mg bid，既能減少缺血性中風，顱內出血亦可減少，好處遠大於其腸胃出血增加。但有高出血風險(HAS-BLED 計分 $\geq 3$ )、腸胃道出血病史者應選擇較低劑量。醫師可以考量中風與出血風險選擇 dabigatran 150mg (高中風與低出血風險)或 110mg (低中風與高出血風險，老年或脆弱病患)，加拿大和巴西已核准 dabigatran 110mg



3 種新型口服抗凝血劑預防缺血性中風的效果優於或與 warfarin 相當，而且減少出血性中風都優於 warfarin。在重大出血方面 rivaroxaban 及 dabigatran 150 mg 與 warfarin 相當，但是 apixaban 及 dabigatran 110 mg 則優於 warfarin。

圖二：新型口服抗凝血劑在三項大型試驗主要結果的間接比較圖表。

上市。apixaban的效果和安全性介於 dabigatran 150mg 和 dabigatran 110mg 之間，rivaroxaban 有 87% 屬高風險 CHADS<sub>2</sub> 計分  $\geq 3$ 。所以似乎在低中風險選擇 dabigatran、apixaban，中高風險則可選擇 rivaroxaban、dabigatran。rivaroxaban 一日一次給藥有其優勢；一日二次有服藥順從性缺點，病人會因長期沒有症狀而忽略遺漏，但較能保持穩定的藥物血中濃度。至於在中風或暫時性腦中風的次級預防，已有 ROCKET AF 和 RELY 試驗的亞組分析肯定其效果<sup>63,65</sup>。

2010年10月FDA核准 Dabigatran 150mg bid 用於心房顫動病人中風及全身性栓塞的預防；75mg bid 適用於嚴重腎功能衰竭者 (CCr: 15-30)，並未核准 110mg bid 上市<sup>66</sup>。雖然在 RE-LY 試驗中 dabigatran 的總體療效優於 warfarin，但 FDA 審查專家認為不應該在產品說明書的適應症部分聲稱該藥優於 warfarin，因為之所以得到了這樣的試驗結果完全是由於 warfarin 組患者的 INR 沒有得到良好的控制。2011年11月FDA又核准 Rivaroxaban 上市<sup>67</sup>，顯然在效果和安全性不亞於 warfarin 的試驗結果 (ROCKET-AF 研究) 便符合上市的必要條件，Rivaroxaban 一日只要服藥一次無疑是極大優勢，但強調要叮嚀病人除非和醫師商量過，否則一定不能間斷服藥。至於治療劑量是否足夠和試驗終止期間中風發生率驟升的因素須留待藥物上市後的監測機制去追蹤。Apixaban 在 2011 年 9 月發表的結果也令人振奮，未來可能同時出現三種或更多取代 warfarin 的藥物，即將開啓這些藥品在效果和安全性相互比較競爭的年代。

## 新型口服抗凝血劑存在的缺失與疑問

### 一、劑量的考量與年齡和腎功能的關係

劑量是決定試驗成功與否的關鍵，抗凝血劑預防中風的效果愈好，其出血副作用就愈多，即 trade-off (在不可同時得兼的條件下的平衡) 這是普遍接受的觀念，反之劑量不足預防中風的效果就不理想，所以劑量的選擇是決定新型抗凝血劑研究成敗的重要因素。三大試驗只有 dabigatran 有第二階段試驗：持續性心

房顫動病人的血栓和栓塞預防試驗 Prevention of Embolic and Thrombotic events in patients with persistent AF (PETRO)<sup>68</sup>，先確立預防血栓效果最佳，出血風險最小的劑量 (150 mg bid)，而且與 aspirin 合用出血事件不致增加，第三階段 RE-LY 試驗即選用此劑量。加拿大核准 Dabigatran (150 mg bid) 用於非瓣膜性心房顫動中風預防的適應症，並同意 Dabigatran 110 mg bid 用於 80 歲以上或高出血風險的病人<sup>69</sup>，此建議雖無證據支持，基於血栓預防或安全性考量可選取不同劑量。RELY 試驗中比較兩種劑量 (110-mg 和 150-mg)，雖然引發一些爭論議題，但讓我們可以透過這些數據知道年齡、體重、腎功能和劑量的關係。FDA 並未核准 110-mg 劑量引發熱烈的爭論，雖然無論年齡多寡 dabigatran 150 mg 和 110-mg 劑量兩者都能有效減少顱內出血。一項 RELY 試驗的事後分析顯示，150 mg 的顱外重大出血雖與 warfarin 一樣多，主要出現在 75 歲以上的老年人，75 歲以下與 110-mg 劑量一樣還是有意義減少<sup>70</sup>。因此建議 FDA 考慮 dabigatran 110-mg 劑量適用於 75 歲以上病患的適應症，此劑量同樣適用於腎功能不全的病患。另外 RELY 試驗分析體重的差距，分成 <50 公斤、50-99 公斤和 >100 公斤，三組在重大出血並沒差異，所以不必調整劑量。ARISTOTLE 試驗卻有不同作法，將大於 80 歲、體重小於 60 公斤、Cr 大於 1.5mg/dL 都減半劑量 (apixaban 2.5 mg bid)。ROCKET AF 試驗僅把 CCr 30-49 ml/min 的病患減量給予 (rivaroxaban 15mg Qd)。這三大試驗排除腎功能衰竭病患的標準不一，RELY、ROCKET 和 ARISTOTLE 試驗分別是 CCr<15、<30 和 <25mL/min (見表五)，在 CCr<15 的病人 warfarin 仍是唯一選擇。RELY 試驗也把 CCr>80、50-79、<50mL/min 三組加以分析，結果重大出血也沒差異。然而 dabigatran 有 80% 經由腎臟排除，所以出血副作用必然受腎功能影響，這也是老年人 (腎功能衰減) 要減少劑量的原因，建議 75mg bid 劑量是依據藥物動力學的推論。ROCKET AF 亞組分析中度腎功能不全 (CCr 30-49 mL/min，2950 位占 20.7%) 與 CCr>50 mL/min 的病患比較，年齡較大 (平均 79

表五：新型口服抗凝血劑在腎功能不全的劑量調整

藥物	口服劑量
Dabigatran	CCr >30mL/min: 150mg bid CCr 15-29mL/min: 75mg bid CCr <15mL/min: not recommended
Rivaroxaban	CCr $\geq$ 50mL/min: 20mg daily CCr 30-49mL/min: 15mg daily CCr <30mL/min: excluded from ROCKET AF
Apixaban	5 mg bid Dose adjusted to 2.5mg bid based on age ( $\geq$ 80), Wt ( $\leq$ 60kg), sCr ( $\geq$ 1.5 mg/dL) in ARISTOTLE, CCr <25mL/min excluded

歲比73歲)，中風及全身性栓塞和出血事件更常見，但給予 rivaroxaban 15mg Qd的效益仍有意義優於 warfarin<sup>71</sup>。ARISTOTLE試驗的出血預後亞組分析，發現沒有糖尿病及中到嚴重腎功能不全兩個亞組出血的發生率更低。在中重度腎功能不全患者 (CCr 30-49ml/min, 3005位占16.7%)與輕度腎功能不全 (CCr 50-80 ml/min)和腎功能正常 (CCr>80 ml/min)比較，重大出血較少見 (p=0.03)，可能是 apixaban 劑量減半 (2.5 mg bid)的好處，另外 apixaban 只有25%經由腎臟排除。

慢性腎臟病佔總人口的十分之一<sup>72</sup>，是心血管疾病的高危險群，包括缺血性中風和其他全身性栓塞<sup>73</sup>。心房顫動也好發於腎功能不全病患<sup>74</sup>。然而因為腎功能衰竭病患使用 warfarin 更常出現出血副作用<sup>75</sup>，所以大多沒有接受抗凝血治療<sup>76</sup>。新型口服抗凝血劑大部分由腎臟排除，會延長其半衰期而增加出血風險，上述三個研究的次族群分析，如能適當調整劑量，仍然是中度腎功能不全 (CCr 30-49 mL/min)的心房顫動病人中風預防的新希望。

## 二、新型抗凝血劑不需要監測到底是好是壞？

新型口服抗凝血劑因為很少會與食物和藥物作用，血中濃度穩定，所以不需作血中濃度監測，但如果缺乏監測凝血作用強度 (過度治療或治療不夠未知)，將使病人失去更多追蹤的機會，教育病患的機會隨之減少，無法早期發現問題 (如病人出現易出血狀況，肝腎功能變化或合併服用抗血小板藥物)，萬一 warfarin 發

生栓塞事件還可從 INR 去檢討原因。另外因為要病人長期或終身服藥，在有很多共病，吃很多藥，認知有障礙的老人家恐怕會有服藥順從性的問題。所以如果有監測的方法適當使用未嘗沒有好處，由此能得知病人的服藥持續性，確定治療足夠否，用以向病人保證 (藥物有作用)。同時可以偵測藥物有無蓄積過量，計算緊急手術的時間，診斷出血的原因。半衰期短的藥物病人服藥順從性要更好 (warfarin 半衰期40小時，有時遺漏一兩個劑量沒關係)，一日服用二次的劑型會影響醫囑遵循，一旦誤失一兩個劑量易發生彈回現象。

## 三、藥物價格與成本效益分析

即便把 INR 監測費用也考慮在內，預計新型抗凝血劑的價格仍會遠遠高於非專利藥 warfarin，目前 dabigatran 在美國的售價為每天 \$6.75 元。成本效益的考量相對較為複雜，也牽涉到藥物價格的論定，基本上可從純臨床獲益及 (Number needed to treat) NNT/NNH (Number needed to harm) 來計算，或者依據 Quality Adjusted Life Year (QALY) 來評估，一個人生活品質很完好的活一年，稱為一個 QALY。由 RELY 試驗的數據，運用馬可夫決定模式 (Markov decision model) 分析，成本定義為 \$50,000/QALY，在中高度中風及/或出血風險者 (CHADS<sub>2</sub>  $\geq$  2 + 每年6%出血率或 CHADS<sub>2</sub>  $\geq$  3 + 任何出血率)，除非 INR 控制得宜 (但實際上很困難)，dabigatran 150 mg bid 達到效益高於成本的閾值 (8.65 QALYs；相較於 dabigatran 110 mg bid 8.54 QALYs 及 warfarin

8.40 QALYs)。在此標準下 dabigatran 150 mg bid 每年的花費須 <\$1800，將每日合理藥費定在 \$7 元<sup>77</sup>。dabigatran 110 mg 則未符合任何中風/出血風險的條件。另外從 INR 控制來具體分析，在 CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 TTR 需 <57.1% 才有成功效益；TTR 達到 RELY 試驗最高四等分 >72.6% dabigatran 均無好處；CHADS<sub>2</sub> 0 或 1 分 dabigatran 亦無好處。warfarin 在中度風險符合效益高於成本，除非 INR 控制得太差。更多關於成本效益的資料很可能會進一步影響政府衛生當局的決策。無論保險制度如何，價格會是臨床醫師最大的考量，對病人而言藥物價格昂貴，沒有症狀卻要終身服用，也會因經濟因素而偶而間斷，萬一服藥期間仍舊發生栓塞事件較難交代。因此，雖然口服直接凝血酶抑制劑和 Xa 因素抑制劑有一定的吸引力，但 warfarin 很可能會繼續廣泛應用於多數的心房顫動患者<sup>78,79</sup>。

四、warfarin 的地位不可撼動，目前仍無可取代嗎？

近年來使用 warfarin 在自我監測和藥物基因體學 (Pharmacogenomics) 均有進展，warfarin 作為一個歷經多年驗證的老牌抗凝血劑，對於瓣膜性心臟病和瓣膜置換後的病人仍是唯一選擇。臨床醫生出於各種臨床情況和藥價因素的考慮，可能不會很快改用這些新型抗凝血劑。對於多年以來在使用 warfarin 期間 INR 一直控制得很好的患者而言，可能沒有必要改用新的抗凝血劑，同時 warfarin 對下列病人仍然是合理有效的選擇：

- (一) 服用新型口服抗凝血劑仍舊發生栓塞事件者
- (二) 服藥順從性不佳的病人
- (三) 腎功能不好的病人 (在 CCr<15 的病人 warfarin 仍是唯一選擇)
- (四) 新型口服抗凝血劑雖和 warfarin 多由肝臟代謝，雖無肝毒性，但在已造成凝血障礙的肝病變應避免使用，嚴重肝衰竭兩者皆不適用。
- (五) 服用新型口服抗凝血劑無法耐受者，例如 dabigatran 常見消化不良的副作用 (至少 11%)，因內含 tartaric acid 以利於在酸性環境

吸收，較大劑量易造成消化道出血，所以耐受性略差，一年內有 15% 停藥 (warfarin 10%)。

五、術前停藥與出血的處置目前沒有標準答案

有報告建議在侵襲性檢查或手術前，dabigatran 應停藥一天，出血風險高者可停藥兩天。另外須依照腎功能作調整，如高出血風險加上 CCr<30，最多應停藥五天<sup>80</sup>。更重要的如果發生大出血，又沒有解毒劑使用怎麼辦？尤其使用者發生急性外傷時，這是創傷科醫師最擔心的狀況。另外在有高出血風險的病患，雖然顱內出血減少了，但要注意腸胃道出血並沒有減少，所以仍然無法放心大膽地使用。病人在服藥期間發生出血事件可以視其嚴重性作處理，雖然目前只有 dabigatran 上市，也無標準處理程序。出血輕微，腎功能正常者僅需停藥，中重度出血應加以局部、機械性或手術止血，給予足夠水分 (加速由腎臟排除) 及輸血，Fresh-frozen plasma 幫助不大。重度出血或腎功能衰竭可施行血液透析 (dabigatran 與血漿蛋白結合低可透析)<sup>81</sup>。因缺乏解毒劑，有人建議的重組活性第七因子 Recombinant activated factor VII 或凝血酶原複合濃縮物 Prothrombin complex concentrates (含凝血第二、七、九、十因子)，多為動物實驗數據，效果尚未建立。近期有一個隨機、雙盲、對照性的人體研究，雖然只在 12 個健康人，卻是個重要發現，凝血酶原複合濃縮物可望能消轉 rivaroxaban 的抗凝血作用，但在此報告中對 dabigatran 卻無效果<sup>82</sup>。

六、仍須留意少數藥物交互作用

新型口服抗凝血劑均不從 cytochrome p450 代謝，與 atorvastatin (CYP3A4), diclofenac (CYP2C9) 等藥物合用無安全性考慮，藥物交互作用雖比 warfarin 少很多，但仍需注意少數藥物。Dabigatran etexilate (非 dabigatran) 是醣蛋白在細胞膜 (腎臟和腸道最多) 內外運輸的受質，quinidine, ketoconazole, amiodarone, 與 verapamil 抑制此通透作用使 dabigatran 血中濃度增加；反之促進此通透作用的 rifampicin 則使 dabigatran 血中濃度減少，上述藥物統稱為 p-glycoprotein 抑制或促進劑<sup>83</sup>。

## 七、新型口服抗凝血劑與抗血小板藥物併用的問題

冠心病的危險因子多數同時也是心房顫動的危險因子，如高血壓、糖尿病和肥胖等，心房顫動患者有20%罹患冠心病<sup>84</sup>。10%的急性冠心症 acute coronary syndrome (ACS)和5%的PCI病患合併有心房顫動或已服用 warfarin 的疾患<sup>85,86</sup>。更重要地在急性心肌梗塞又發生心房顫動的病人預後很差<sup>87</sup>。ACS或施行PCI後，勢必面對同時使用雙重抗血小板藥物，和出血併發症增加的問題。從BAFTA研究已得知在有心房顫動的冠心病患者，只用 aspirin 是不行的<sup>47</sup>，即使合併 aspirin 和 clopidogrel 也不值得鼓勵<sup>88</sup>。aspirin 在心房顫動的角色已日漸式微，除非合併冠心病。但有人主張在服用 warfarin 的心房顫動病人又有穩定性心血管疾病(包括冠心病、末梢血管疾病)時，不需要再給予 aspirin，既無益於缺血事件且徒增出血風險<sup>89,90</sup>。在RELY試驗 warfarin 與 aspirin 合用，出血副作用多了43%<sup>91</sup>；另一大型登錄研究增加80%，如果和雙重抗血小板療法合用更增到370%<sup>92</sup>。然而可觀察到低劑量 dabigatran 與 aspirin 合用，顱內出血甚至低於單獨使用 warfarin (無合併 aspirin)<sup>93</sup>。低劑量 dabigatran 是否適於合併抗血小板藥物仍需隨機試驗支持，目前從新型口服抗凝血劑應用於ACS的研究可以先一窺究竟。

抗血小板藥物是ACS的基本治療，但即使在血管重建術後給予 aspirin 及 clopidogrel (雙重療法)，殘餘風險仍高。因為ACS發生時的高凝血狀態更勝於心房顫動，所以有研究認為加上 warfarin (三重療法)有一定的幫助<sup>94,95,96</sup>，然而出血風險太高<sup>97</sup>。放置支架的病人一旦發生重大出血預後更差，給藥時又難以駕馭INR，因此多數醫師不敢嘗試。含 warfarin 三重抗血栓治療的使用要取得病人中風、出血風險、支架型式(支架血栓風險)和處於ACS或穩定型心絞痛(心肌缺血再發風險)等條件之間的平衡。在ACS到底雙重療法還是三重療法較理想一直都有爭論，出血風險讓醫師視為畏途才是關鍵。新型口服抗凝血劑因有減少出血風險的優點，於是就有這方面的研究。在APPRAISE-2

(Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events-2)試驗中，apixaban 5 mg bid 與 aspirin 及 clopidogrel 合用，比較的是安慰劑而不是 warfarin。究竟是劑量不夠高或是因對象是ACS不是心房顫動，結果缺血性中風並沒減少，副作用反而隨劑量增加而遞增，但如果去除與 clopidogrel 部分的出血副作用，出血便有意義減少。結論是 apixaban 效益與劑量相關，也與合用的抗血小板藥物種類有關<sup>98</sup>。因此在新型口服抗凝血劑與抗血小板藥物合用的效果(研究終點還包括冠心病事件)和安全性是個缺乏研究的議題。dabigatran 第二階段 RE-DEEM 試驗在ACS患者，與雙重抗血小板劑併用6個月，就出現出血呈劑量依賴性升高2-4倍的情況，雖然顯著降低凝血活性，但第三階段研究因為有 apixaban 在 APPRAISE-2 試驗的前車之鑑，就沒有繼續進行<sup>99</sup>。近期發表的 ATLAS 2 TIMI-51 試驗(除標準療法加上抗 Xa 因子治療用於 ACS- 心肌梗塞血栓溶解治療-51 患者以減少心血管事件試驗；Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to standard therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction-51 trial)<sup>100</sup>，卻出乎預料成功了。ATLAS 2 TIMI-51 試驗收錄15,526個ACS病人，排除曾有腦中風病史者，在使用低劑量 aspirin 的和 clopidogrel 的基礎，平均在ACS發生4.6天後給予 rivaroxaban 2.5或5 mg bid，追蹤13個月。兩種劑量均有意義減少主要終點：心血管死亡/心肌梗塞/中風(8.9 vs 10.7%, p=0.008)，因與安慰劑(非 warfarin)比較，顱內和重大出血有意義增加是預期的結果；但2.5mg劑量有較佳表現，全死亡率減少32% (2.9% vs 4.5%, P=0.002)，心血管死亡率下降34% (2.7% vs 4.1%, P=0.002)，顱內和重大出血較5 mg 輕微，相對於出血，死亡率減少得多於失。而且致死性出血沒有增加，即使發生出血性或缺血性中風，病情較輕。這是在ACS首次抗凝血劑加入 aspirin 和 clopidogrel，能改善死亡率的試驗，但何以未見中風和心肌梗塞(2.5mg劑量)減少？是否歸功於防止猝死和支架血栓(2.3% vs 2.9%, HR 0.69; CI 0.51-0.93; P=0.02)的緣故。

ATLAS 2 TIMI-51 試驗無疑是一大進展，此時需要規範醫師那些病患適合給予 rivaroxaban，應該不是常規給予，而是選擇高血栓低出血風險的病例。APPRAISE-2 試驗後，一般人認為此類試驗很難有成，ATLAS 2 TIMI-51 試驗成功的秘訣可能是先期 ATLAS -1 顯示心血管死亡/心肌梗塞/中風可減少 30%，讓研究成員認為值得一試，並從 5-20mg 比較出最有效益的劑量提供參考<sup>101</sup>。另外是排除有腦中風病史者，收錄高風險較易獲益對象，出血風險較大的大於 75 歲 (9%)，女性 (20%)，腎功能異常 (25%) 只占少數，與真實臨床 ACS 病人有些差異。因此未來 dabigatran 或 apixaban 要通過 ACS 的適應症，勢必要嘗試低劑量試驗，並慎選病人。

#### 八、臨床試驗結果是否可完全在臨床實務施行

新型口服抗凝血劑試驗是重大突破，對於不適合或不願意服用 warfarin 的病患無疑是一大利多，但是臨床試驗藥物在上市初期使用經驗很少，是否真的適合臨床實務，長期的藥效和安全性是否一樣理想，各個不同族群和不同共病的藥物劑量是否需要調整，需要一段磨合期和上市後監測。目前不會有人報告 warfarin 相關的出血副作用，但新藥上市勢必眾所矚目競相舉報，近期在許可上市國家初期使用報告中，出現不少出血副作用，如澳洲治療產品管理局就特別提出因有更多患者開始使用 dabigatran 後，出血相關不良事件增多的警告<sup>102</sup>，雖然較常見的出血部位是胃腸道，但無臨床使用發生率數據參照，且給多少病人總數未知，無法反映出血事件真的比較多。其次新藥使用往往會先給風險高或較複雜的病例(如高齡、腎功能異常、體重過輕)，甚至用在非仿單適應症 off-label use(如瓣膜置換病人)，所以出現高於預期的出血副作用。而且凝血酶(Thrombin)不只在凝血有作用，在免疫反應、感染、血管新生、內皮細胞功能及腫瘤生長也都有角色<sup>57</sup>，所以 dabigatran 更長期使用的安全性值得注意，期待 RELY-ABLE 試驗完成後給我們答案<sup>103</sup>。

## 結論

心房顫動相關中風是可以預防的，在真實的臨床實務目前存在的隔閡(gap)是，許多病患中風後才發現心房顫動，60% 病人應該給 warfarin 而沒給，無論初級或次級預防臨床處方率都低，即使在高風險病人亦然，即使有給予 warfarin 亦存在很高比例的停藥率，總計只有 10% 高風險病人 warfarin 控制在理想治療範圍內。台灣在這方面表現尤其遠遠落後，懼怕出血副作用又難以達到理想治療範圍內是使用 warfarin 最大的挑戰，所以迫切需要更理想、更安全、符合效果與安全平衡點的新抗凝血劑。而新型抗凝血劑試驗的成果無疑給了醫病雙方更大的使用信心，我們可以樂觀地跟病人解釋，使用新型口服抗凝血劑能有效降低七成顫內出血機會，所以過去別無選擇，又害怕使用的 warfarin，終於有了替代藥物，最適合 INR 值變動性大或無法達到目標，住偏遠地區不便監測的患者，讓更多需要的病人使用，雖然眼前存在藥品價格和健保給付的問題。然而我們也需要提醒病人固定劑量的新型口服抗凝血劑，依然會出現出血不良反應，尤其在高齡、腎功能異常、體重過輕等患者。對於新藥上市，部分醫師或許仍抱持懷疑的態度而裹足不前；部分則欣然接受，不管如何，醫師本身必須熟讀仿單謹守使用規範，不宜用在非仿單適應症，因此今後更須加強醫師與病人在心房顫動中風防治的教育。

warfarin 已在臨床應用超過 50 年，除了抗凝血作用沒有出血以外的重大副作用也未發現在服用多年後對器官系統或生理過程有所影響，但對新藥而言我們毫無所悉，在臨床實務使用是否效果如同試驗一樣，將來會出現什麼意想不到的難題，需要嚴格的上市後監控。新型口服抗凝血劑是多家大藥廠積極開發的兵家必爭之地，我們衷心希望透過學者不偏不倚的研究與評價，共同為後 warfarin 時代構築出抗凝血治療的「美麗新世界」。最後更重要的是再理想的藥物都需要三個條件：效益 Efficacy、貫



徹 Penetration 和持續性 Adherence，三者缺一不可。

## 參考文獻

1. Lee S, Shafe AC, Cowie MR. UK stroke incidence, mortality, and cardiovascular risk management from 1999-2008: Time-trend analysis from the General Practice Research Database. *BMJ* 2011; DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000359.
2. Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation: the case for ximelagatran. *Eur Heart J* 2005; 7:21-5.
3. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1561-4.
4. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6.
5. Lee C-H, Liu P-Y, Tsai L-M, et al. Characteristics of Hospitalized Patients with Atrial Fibrillation in Taiwan: A Nationwide Observation. *Am J Med* 2007; 120: 819e1-e7.
6. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. The prevalence of atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155:469-73.
7. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983-8.
8. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. the Framingham Study. *Stroke* 1996;27: 1760-4.
9. Steger C, Pratter A, Martinek BM, et al. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke Registry. *Eur Heart J* 2004; 25: 1734-40.
10. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-57.
11. Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2441-8.
12. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
13. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. Should patient characteristics influence target anticoagulation intensity for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation? the ATRIA study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 297-304.
14. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med* 2007; 120: 700-5.
15. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008; 133: 257-98.
16. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation. A systematic review and meta- analysis. *Chest* 2004; 126: 1938-45.
17. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001; 119: 108-21.
18. Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. ATRIA Study Group Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 810-5.
19. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019-26.
20. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age anticoagulation intensity and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004; 141: 745-52.
21. Wan Y, Heneghan C, Rafael P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008; 1: 84-91.
22. Nieuwlaar R, Capucci A, Lip GY. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27: 3018-26.
23. Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. *Arch Intern Med* 2000; 160: 967-73.
24. Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ, Oddone EZ, Jurgelski AE. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med* 2002; 113: 42-51.
25. Kalra L, Yu G, Perez I, Lakhani A, Donaldson N. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *Br Med J* 2000; 320: 1236-9.
26. Hart RG, Pearce L, Koudstaal PJ. Transient ischemic attacks in patients with atrial fibrillation: implications for secondary prevention: the European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Trial. *Stroke* 2004; 35: 948-51.
27. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993; 342: 1255-62.
28. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009; 40: 235-40.
29. Hsieh FI, Lien LM, Chen ST, et al. Get With The Guidelines-Stroke Performance Indicators: Surveillance of Stroke Care in the Taiwan Stroke Registry. *Circulation* 2010; 122: 1116-23.
30. Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, et al. Warfarin

- anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2004; 126: 1938-45.
31. White HD, Gruber M, Feyzi J, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med* 2007; 167: 239-45.
  32. Lin LJ, Cheng MH, Lee CH, et al. Compliance with antithrombotic prescribing guidelines for patients with atrial fibrillation—a nationwide descriptive study in Taiwan. *Clin Ther* 2008; 30: 1726-36.
  33. Dang MT, Hambleton J, Kayser SR. The influence of ethnicity on warfarin dosage requirement. *Ann Pharmacother*. 2005; 39: 1008-12.
  34. Yu HY, Liu CH, Chen YS, Wang SS, Chu SH, Lin FY. Relationship of international normalized ratio to bleeding and thromboembolism rates in Taiwanese patients receiving vitamin K antagonist after mechanical valve replacement. *J Formos Med Assoc*. 2005; 104: 236-43.
  35. You JH, Chan FW, Wong RS, Cheng G. Is INR between 2.0 and 3.0 the optimal level for Chinese patients on warfarin therapy for moderate-intensity anticoagulation? *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 59: 582-7.
  36. Suzuki S, Yamashita T, Kato T, et al. Incidence of major bleeding complication of warfarin therapy in Japanese patients with atrial fibrillation. *Circ J* 2007; 71: 761-5.
  37. M-S Wen1, MTM Lee, J-J Chen, et al. Prospective study of warfarin dosage requirements based on CYP2C9 and VKORC1 genotypes. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2008; 84: 83-9.
  38. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators*. *Stroke* 1999; 30: 1223-9.
  39. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-70.
  40. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
  41. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285: 2370-5.
  42. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-72.
  43. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-100.
  44. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR, et al. Bleeding risk in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1460-7.
  45. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 151: 297-305.
  46. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106: 739-49.
  47. Mant J, Hobbs R, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493-503.
  48. The SPAF Investigators. A differential effect of aspirin on prevention of stroke in atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 181-8.
  49. 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.
  50. Gross PL, Weitz JI. New Antithrombotic Drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86: 139-46.
  51. Nutescu EA, Shapiro NL, Chevalier A. New anticoagulant agents: Direct thrombin inhibitors. *Cardiol Clin* 2008; 26: 169-87.
  52. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al, for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51.
  53. Moia M, Mannucci PM. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2672.
  54. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
  55. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2011; 365: 981-92.
  56. Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in nonsurgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692-4.
  57. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centres and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008; 118: 2029-37.
  58. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke

- prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975-83.
59. Lip GY, Lane DA. Does Warfarin for Stroke thromboprophylaxis protect against MI in Atrial Fibrillation patients. *Am J Med* 2010; 123: 785-9.
  60. Olsson SB, 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): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691-8.
  61. Bauer KA. New anticoagulant. Anti IIa vs Anti Xa-Is one better? *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 67-72.
  62. Weitz JI. Factor Xa or thrombin: is thrombin a better target? *J Thromb Hemost* 2007; 5: 65-7.
  63. Diener HC, Connolly S, Ezekowitz MD. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9:1157-63.
  64. 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.
  65. Hacke W, Hankey G, for the ROCKET-AF Committees. Rivaroxaban versus warfarin in patients with AF and prior cerebrovascular disease: Results from the ROCKET-AF trial. 201 European Stroke Conference; May 24-27 2011; Hamburg, Germany.
  66. Boehringer Ingelheim. US FDA Approves Pradaxa (dabigatran etexilate—a breakthrough treatment for stroke risk reduction in non-valvular atrial fibrillation. October 20, 2010.
  67. Food and Drug Administration. FDA approves Xarelto to prevent stroke in people with common type of abnormal heart rhythm. November 4, 2011.
  68. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1419-26.
  69. Canadian Cardiovascular Society (CCS) Atrial Fibrillation Guidelines Symposium at Canadian Cardiovascular Congress (CCC) 2010, 25 October 2010, Montréal, Canada.
  70. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2011; 123: 2363-72.
  71. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387-94.
  72. Coresh J, Selvin E, Stevens LA. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-47.
  73. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al, for the ATRIA study investigators. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation. *Circulation* 2009; 119: 1363-9.
  74. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation. The Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 2011; 123: 2946-53.
  75. Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 705-11.
  76. Piccini JP, Hernandez AF, Zhao X, et al. Quality of care for atrial fibrillation among patients hospitalized for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1280-9.
  77. Shah SV, Gage BF. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation* 2011; 123: 2562-70.
  78. Avorn J. The relative cost-effectiveness of anticoagulants: Obvious, except for the cost and the effectiveness. *Circulation* 2011; 123: 2519-21.
  79. Phillips KW, Ansell J. New oral anticoagulants: will the potential advantages be achieved? *Thromb Haemost.* 2010; 103: 34-9.
  80. van Ryn J, Standier J, Liesenfeld K-H, et al. Dabigatran etexilate: a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116-27.
  81. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open label, parallel group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 259-68.
  82. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573-9.
  83. Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wienen W, Clemens A, van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1885-9.
  84. Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ, et al. European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422-34.
  85. Rossini R, Musumeci G, Lettieri C, et al. Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1618-23.
  86. Wang TY, Robinson LA, Ou FS, et al. Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry. *Am Heart J* 2008; 155: 361-8.
  87. Pizzetti F, Turazza FM, Franzosi MG, et al. GISSI-3 Investigators. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data. *Heart* 2001; 86: 527-32.
  88. Connolly S, Pogue J, Hart R et al. ACTIVE Writing Group 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-12.
  89. Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined

- aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 117-24.
90. Lip GY. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation. *BMJ* 2008; 336: 614-5.
91. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-72.
92. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1433-41.
93. Dans AL. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin (a sub-study from RE-LY). Presented European Congress of Cardiology: Paris, August 2011.
94. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai G, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 519-26.
95. Testa L, Zoccai GB, Porto I, et al. Adjusted indirect meta-analysis of aspirin plus warfarin at international normalized ratios 2 to 3 versus aspirin plus clopidogrel after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1637-42.
96. Ruiz-Nodar JM, Marín F, Hurtado JA, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 818-25.
97. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374:1967-74.
98. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009; 119: 2877-85.
99. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2781-9.
100. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMoa1112277.
101. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374: 29-38.
102. Therapeutic Goods Administration. Dabigatran (Pradaxa): Risk of bleeding relating to use. October 5, 2011.
103. RELY-ABLE long term multi-center extension of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation who completed RE-LY trial. [http:// www.clinicaltrials.gov/ ct2/show/NCT00808067](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00808067) October 6, 2010.

# **Novel Oral Anticoagulants: New Aurora for the Prevention of Stroke in Atrial Fibrillation**

Chao-Chin Chen, and Meng-Huan Lei

*Division of Cardiology, Department of Medicine,  
Poh-Ai Hospital, Lo-Tung, I-Lan, Taiwan*

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia encountered in clinical practice. The growing prevalence of AF in the world makes optimal thromboprophylaxis of paramount importance. Although warfarin is an effective therapy for the prevention of thromboembolic complications of AF, it is inadequately used because of fear of hemorrhagic adverse effects and the difficulties associated with monitoring and maintenance of a narrow therapeutic range. Emerging oral anticoagulants include direct thrombin antagonists such as dabigatran or factor Xa inhibitors such as rivaroxaban, apixaban are free from many of warfarin's drawback and might potentially address unmet needs in current therapeutic options for prophylaxis in atrial fibrillation. This paper will review data from completed phase III clinical trials of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban for the prophylaxis and treatment of stroke in patients with nonvalvular AF. Indeed, novel oral anticoagulants probably have demonstrated better safety profiles and may improve the ease of use compared with warfarin. Additional data are necessary before conclusions can be drawn on the potential for these new anticoagulant drugs to replace warfarin in patients with AF. (J Intern Med Taiwan 2012; 23: 77-97)