

# 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

黃天祈<sup>1</sup> 林宗憲<sup>1,2</sup> 溫文才<sup>1,2</sup> 賴文德<sup>1,2</sup> 許勝雄<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 高雄醫學大學附設醫院 心臟血管內科

<sup>2</sup> 高雄醫學大學醫學院 內科學科

## 摘要

心房顫動患者中風機會、中風嚴重度都比無心房顫動的患者來得高，歐洲心臟學會 2010 年以及美國心臟學會 2014 年的指引，一致建議針對非瓣膜性心房顫動患者使用 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score 來評估中風危險的程度，若大於等於 2 分則需要使用抗凝血劑治療。然而心房顫動患者合併有冠狀動脈疾病者不少見，若曾接受經皮冠狀動脈介入性治療或發生心肌梗塞，必須合併使用抗血小板藥物，因此會增加患者出血的風險，然則若減少其中一種藥物則可能增加患者血管再栓塞的危險。本篇參考美國和歐洲的心房顫動指引，其中 2014 年美國心房顫動指引建議心房顫動且 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 2$  的患者若有接受冠狀動脈疾病的治療，應使用 clopidogrel 和口服 Vitamin K 抗凝血劑，而 aspirin 則不建議。至於新一代抗凝血劑如何搭配抗血小板藥物使用，目前美國和歐洲指引都沒有給予明確的建議和搭配方式。另外 PIONEER AF-PCI 和 RE-DUAL 試驗正在進行中，希望能給予我們更清楚的答案。

**關鍵詞：**心房顫動 (Atrial fibrillation)  
抗血小板藥物 (Antiplatelet agents)  
抗凝血劑 (Anticoagulant)

## 前言

眾所皆知，心房顫動患者中風的機會比無心房顫動的患者來得高 5 倍<sup>1</sup>，且中風的嚴重度增加，以及相對於無心房顫動的中風，30 天內的死亡率亦增加 (25% 比 14%)<sup>2</sup>。非瓣膜性心房顫動患者，Gage 氏於 2001 年曾率先提出使用 CHADS<sub>2</sub> score 來評估是否要使用抗血小板藥物或抗凝血劑<sup>3</sup>，而在歐洲心臟學會 2010 年以及美國心臟學會 2014 年的指引，一致建議針對

非瓣膜性心房顫動患者使用 Lip 等人於 2009 年所提出的 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score<sup>4</sup> 來評估，更能針對中風的危險做出分析，大於等於 2 分一致建議單靠抗血小板藥物並不足夠，必需使用抗凝血劑治療 (Class I)，而 0~1 分在美國 2014 年版則不需要治療 (0 分：Class IIa、1 分：Class IIb)<sup>5</sup>。除了傳統的抗凝血劑 warfarin 之外，目前也有新一代的抗凝血劑 (New oral anticoagulants, NOAC) 正在如火如荼地研究和上市而可供選擇用於 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 2$  的患者，

例如dabigatran、rivaroxaban、apixaban、或edoxaban。

心房顫動患者合併有冠狀動脈疾病者不在少見，然而由於冠狀動脈疾病若合併使用經皮冠狀動脈介入性治療(percutaneous coronary intervention，簡稱PCI)及支架置放(coronary stenting)，必須同時使用兩種抗血小板藥物，包括aspirin和P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-ADP受體拮抗劑(例如clopidogrel, prasugrel或ticagrelor)，在2011年美國心臟學會的經皮冠狀動脈介入性治療指引更提到，若患者無法使用兩種抗血小板藥物，就不建議支架的置放(Class III)<sup>6</sup>。

若同時使用兩種抗血小板藥物和之前即在使用抗凝血劑，三藥併用(triple therapy)會增加患者出血的風險，然則若減少其中一種藥物改為兩藥併用(dual therapy)，則會增加患者血管再栓塞的機會，底下將逐步探討目前所建議的合併治療方式。

### 心房顫動患者有栓塞危險因子：Warfarin 優於 Clopidogrel + aspirin (ACTIVE W trial)

ACTIVE W這個試驗，一開始是因為warfarin需要頻繁監測血中濃度，而抗血小板藥物不用監測而有的想法。此試驗為大型雙盲，於6706位心房顫動的患者進行試驗，這些患者至少有其中一項危險因子，例如年齡>75歲、高血壓、中風病史、非中樞神經栓塞、左心室收縮分率<45%、周邊血管疾病，若年紀在55-74歲且無上述危險因子，則至少有糖尿病併藥物控制或冠狀動脈疾病。這群患者隨機分配使用clopidogrel合併aspirin或是單獨使用warfarin，追蹤超過一年半後顯示，使用兩種抗血小板藥物無論於中風、心肌梗塞、非中樞神經栓塞、血管原因而死亡的比例都遠比warfarin來得高(p=0.0003)，而出血的比例也明顯增加(p=0.001)，特別是小出血(p=0.0009)。研究上顯示在心房顫動的患者，warfarin是遠優於clopidogrel合併aspirin，也告訴我們在心房顫動且有栓塞危險因子的患者，至少warfarin是必要的<sup>7</sup>。

### 心房顫動合併經皮冠狀動脈介入性治療的患者是否該三者併用：Clopidogrel + warfarin 優於 clopidogrel + aspirin + warfarin (WOEST trial)

經皮冠狀動脈介入性治療或心肌梗塞的患者必須使用兩種抗血小板藥物，為了解決併用抗血小板藥物和抗凝血劑的難題，在Lamberts氏的回溯性研究中收集了12165個心房顫動且因心肌梗塞或經皮冠狀動脈介入性治療的患者，分別接受aspirin、clopidogrel、warfarin的單用、任一兩藥使用或三者併用。結果顯示，相對於三者併用，clopidogrel併warfarin、aspirin併warfarin、aspirin併clopidogrel皆無統計意義的心血管事件差異(風險比分別為0.69、0.96、1.17；信賴區間分別為0.48-1.0、0.77-1.19、0.96-1.42)，但是aspirin併clopidogrel有較高的中風機會(風險比1.50；95%信賴區間1.03-2.20)，而aspirin併warfarin或是aspirin合併clopidogrel相對於三者併用有著較高的死亡率(風險比：1.52、1.60，95%信賴區間：1.17-1.99、1.25 to 2.05)。另外出血部分，clopidogrel併warfarin相對於三者併用並無顯著差異(風險比0.78；95%信賴區間0.55-1.12)，但是aspirin併warfarin或是aspirin併clopidogrel則相對於三者併用較低(風險比：0.69、0.48，95%信賴區間：0.53-0.90、0.38 to 0.61)。這篇研究顯示，因為可以在不增加出血的前提下，維持較少的心血管事件、中風機會或死亡率，clopidogrel併warfarin相對於三者併用或其他組合較被推薦<sup>8</sup>。

WOEST隨機試驗於2013年發表於Lancet，針對15家比利時和荷蘭的醫院針對有使用抗凝血劑(INR控制於2.0)及經皮冠狀動脈介入性治療的573位患者，隨機分配到服用clopidogrel或是服用合併aspirin及clopidogrel，結果發現一年內出血的機會分別為19.44%:44.4% (P<0.0001)，總死亡率分別為2.5%:6.3% (p=0.027)，但是心因性死亡(p=0.207)或非心因性死亡(p=0.069)則沒差。然而心肌梗塞、再次經皮冠狀動脈介入性治療、中風、支架再栓塞則皆無顯著差異。研究上顯示使用warfarin併clopidogrel優點等同於

warfarin 併 clopidogrel 併 aspirin，卻又能大幅減少出血的事件。<sup>9</sup>

### 三者併用轉為可行的方式：控制 INR 更嚴格或是限用於栓塞風險較高 (CHADS<sub>2</sub> ≥ 2 的患者)

三者併用可以減少栓塞但增加出血機會，那麼如何減少出血機會呢？第一個想法是控制 INR 是否可行。Rossini 氏於 2008 年所做的前瞻性研究，雖然不是完全針對心房顫動，但是收案含 102 個必須使用 warfarin (排除金屬瓣膜) 的患者，在置放支架後分別使用 warfarin 併 aspirin 與 clopidogrel 或只有使用兩種抗血小板藥物，追蹤 18 個月後，發現 INR 若控制在 2-2.5 則出血事件無顯著差異 (4.9%:4.9%)，但若 INR>2.6 的患者，則出血機會明顯上升 (危險比 19.2、信賴區間 4.3-44.6、p=0.0003)<sup>10</sup>。

第二個想法是如果三者併用僅限於較高風險的患者是否較好。在 Sambola 所發表的 MUSICA 前瞻性研究，則是針對本身有服用抗凝血劑的 405 位患者，在接受經皮冠狀動脈介入性治療或支架置放後，分別接受抗凝血劑併兩種抗血小板藥物、抗凝血劑併一種抗血小板藥物或是只用兩種抗血小板藥物，追蹤 180

天，結果顯示在中度 (CHADS<sub>2</sub>:2-3 或有肺栓塞或左心室血栓)/高度 (CHADS<sub>2</sub>>3、金屬瓣膜、中風) 栓塞風險的患者，三者併用可以得到不增加的出血事件 (p=0.419)、並且相較於其他兩者確實有較低的心血管事件 (p=0.006)，因此建議在栓塞風險較高 (CHADS<sub>2</sub> ≥ 2) 的患者身上可考慮三者併用<sup>11</sup>。

### 2010 年歐洲心臟學會心房顫動指引以及 2014 年美國心臟學會心房顫動指引關於三者併用的建議

在前文引用了許多的研究並且各有利與弊，接著是探討指引的部分。在 2010 年歐洲心臟學會心房顫動指引中，根據 HAS-BLED 分級並建議如表所示，在 2012 年更新版的文中亦維持不變 (表一)。

然而在美國 2014 年心房顫動指引則大幅簡化且有所不同，引用之前 Dewilde 的研究結果<sup>9</sup>，裡面提到心房顫動的患者若需置放心血管支架，應優先考慮置放裸金屬支架來減少同時使用兩種抗血小板藥物的時間 (Class IIb)，並且提到 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ≥ 2 的患者若有接受冠狀動脈的介入性治療，應使用 clopidogrel 和口服抗凝血劑，而 aspirin 則不建議 (Class IIb)。

表一：2010 年歐洲心臟學會心房顫動指引對於有冠狀動脈患者治療的建議

出血機會	心導管治療類型	支架	建議治療
low or intermediate risk (0-2 分)	選擇性	裸金屬支架 (bare metal stent, BMS)	(1) Aspirin+clopidogrel+warfarin 1 個月 (INR:2-2.5) (2) 接著 warfarin (INR:2-2.5)+clopidogrel or aspirin 維持至 1 年 (3) 之後 warfarin 單用 (INR:2-3)
	選擇性	塗藥支架 (drug-eluting stent, DES)	(1) Aspirin+clopidogrel+warfarin 使用 3 (-olimus 類) 至 6 (paclitaxel) 個月 (INR:2-2.5) (2) 接著 warfarin (INR:2-2.5)+clopidogrel or aspirin 維持至 1 年 (3) 之後 warfarin 單用 (INR:2-3)
	急性冠心症	裸金屬/塗藥支架	(1) Aspirin+clopidogrel+warfarin 使用 6 個月 (INR:2-2.5) (2) 接著 warfarin (INR:2-2.5)+clopidogrel or aspirin 維持至 1 年 (3) 之後 warfarin 單用 (INR:2-3)
high risk (≥ 3 分)	選擇性	裸金屬支架	(1) Aspirin+clopidogrel+warfarin 2-4 週 (INR:2-2.5) (2) 之後 warfarin 單用 (INR:2-3)
	急性冠心症	裸金屬支架	(1) Aspirin+clopidogrel+warfarin 使用 4 週 (INR:2-2.5) (2) Warfarin (INR:2-2.5)+clopidogrel or aspirin 維持至 1 年 (3) 之後 warfarin 單用 (INR:2-3)

## 新型口服抗凝血劑(new oral anti-coagulants; NOAC)合併抗血小板藥物：Praxada<sup>®</sup>(dabigatran)、Xarelto<sup>®</sup>(rivaroxaban)、Eliquis<sup>®</sup>(apixaban)

新型口服抗凝血劑合併抗血小板藥物的研究還在進行中，目前惟一有證據可和抗血小板藥物使用的藥物，僅RE-LY試驗有提到使用dabigatran 110 mg (1天2次)或150 mg (1天2次)的患者相較於使用warfarin的患者有略多但無統計意義的心肌梗塞機會(分別為0.82%, 0.81%, 0.64%，110 mg的p值=0.09，150 mg的p值=0.12)。該族群患者分別有使用aspirin、clopidogrel或兩者併用<sup>12</sup>。雖然rivaroxaban 2.5 mg或5 mg (1天2次)也有研究顯示對於急性冠心症患者有幫忙<sup>13</sup>，但是rivaroxaban用在心房顫動的劑量需為20 mg則無相關研究。Apixaban的研究顯示使用預防中風的劑量5 mg (1天2次)在急性冠心症的患者並且合併aspirin及clopidogrel，心血管事件無法減少並增加大出血的機會(風險比2.59、95%信賴區間1.50-4.46、p=0.001)<sup>14</sup>。

## 心房顫動合併經皮冠狀動脈介入性治療的患者：新型抗血小板藥物如Brilinta<sup>®</sup>(ticagrelor)和Effient<sup>®</sup>(prasugrel)所扮演的角色

Prasugrel或ticagrelor這2個藥物分別在TRITON-TIMI 38<sup>15</sup>和PLATO<sup>16</sup>被證實在急性心肌梗塞效果優於clopidogrel，雖這兩種藥物並未如同clopidogrel在預防心房顫動引起的中風有研究的證據(ACTIVA A<sup>17</sup>、ACTIVE W<sup>7</sup>)，但是在急性冠心症或心絞痛經塗藥支架置放，合併心房顫動、左心室血栓、機械性瓣膜、肺栓塞或深層靜脈栓塞而使用三者併用的患者(aspirin, clopidogrel, warfarin)，使用prasugrel來代替clopidogrel，結果會增加大出血和小出血的機會，卻不會改善中風、支架栓塞、或心肌梗塞的機會<sup>18</sup>。Ticagrelor部分，目前也有類似的大型隨機試驗正在進行中(NCT02206815)，預計

收案至2016年，針對心房顫動並接受冠狀動脈介入治療的患者，比較ticagrelor + warfarin或是clopidogrel + aspirin + warfarin，經1.5年後，何者會有較低的出血機會。

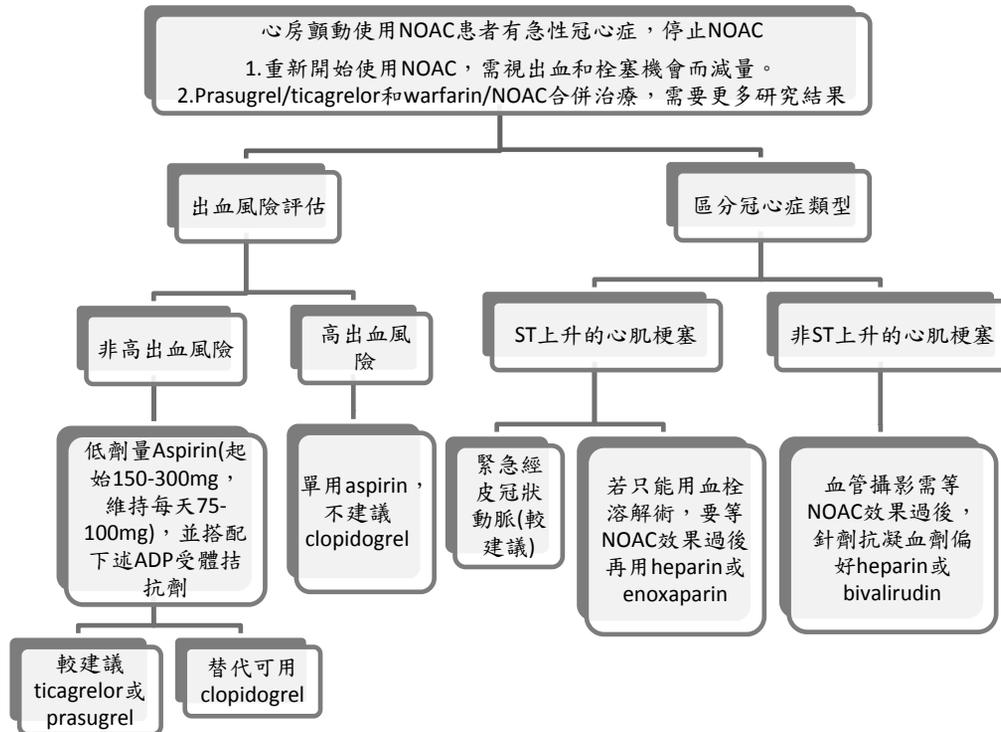
## 2013年歐洲心臟學會非瓣膜性心房顫動合併新型口服抗凝血劑(new oral anticoagulants; NOAC)的指引

美國心臟學會的2014心房顫動指引<sup>5</sup>在這個部分仍提到證據不足無法建議，但是歐洲心臟學會於2013年已有較詳細的指引可供參考<sup>19</sup>，雖然仍傾向未有足夠定論。

(圖一)和(表二)為歐洲心臟學會2013年關於心房顫動患者已有使用NOAC患者，若發生急性冠心症的處置流程圖，以及血管處置部分的補充說明。建議先停NOAC，若是ST上升之心肌梗塞建議做緊急經皮冠狀動脈擴張術優於血栓溶解術，若為非ST上升之心肌梗塞則需等NOAC藥效過後方可施行血管攝影。高出血風險者建議先單用aspirin，clopidogrel不被建議，低出血風險者仍需使用兩種抗血小板藥物，aspirin必備外，需加上ticagrelor、prasugrel或clopidogrel(其中ticagrelor或prasugrel較被建議)。之後穩定性若要加回NOAC，需視出血和栓塞可能而調整劑量。

(圖二)和(表三)則為歐洲心臟學會2013年關於已經有冠心症患者，若發生新的心房顫動的治療建議，也有包含NOAC的部分。冠心症為最近一年之內，CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ≥ 2分、HAS-BLED ≥ 3分且為輕度/中度栓塞風險之患者，若無置放塗藥支架，1-3個月後可單線用Vitamin K抗凝血劑，若有置放塗藥支架則至少要等到6個月以上才能使用Vitamin K抗凝血劑，而高栓塞風險患者又HAS-BLED < 3分則可考慮再加上clopidogrel。冠心症大於一年則單線用Vitamin K抗凝血劑而不用任何抗血小板藥物，NOAC若要當替代選擇則以dabigatran優先。

目前在這個領域上仍有新的研究，例如知名的PIONEER AF-PCI試驗，針對心房顫動且有支架置放的患者，使用rivaroxaban併用aspirin



圖一：歐洲心臟學會 2013 年關於心房顫動併使用 NOAC 患者，若有急性冠心症的處置流程圖。

表二：歐洲心臟學會 2013 年關於心房顫動併使用 NOAC 患者，若有急性冠心症關於血管處置的補充說明

1. 若患者的血管可執行經皮冠狀動脈介入術
  - (a) 建議繞動脈介入
  - (b) 如果符合只用氣球擴張的適應症，能不用支架就不用，減少三者藥物併用的機會
  - (c) 儘量放置裸金屬支架，減少兩者或三者藥物併用的時間
  - (d) 需開始針劑抗凝血劑（不管 NOAC 的最後一劑為何時）
  - (e) Bivalirubin 半衰期短且出血機會低，可在心導管過程術中給予，術後則停用
  - (f) 避免使用 glycoprotein IIb/IIIa
2. 若患者的血管有多處需要被處理，建議冠狀動脈繞道手術，減少三者藥物併用的時間

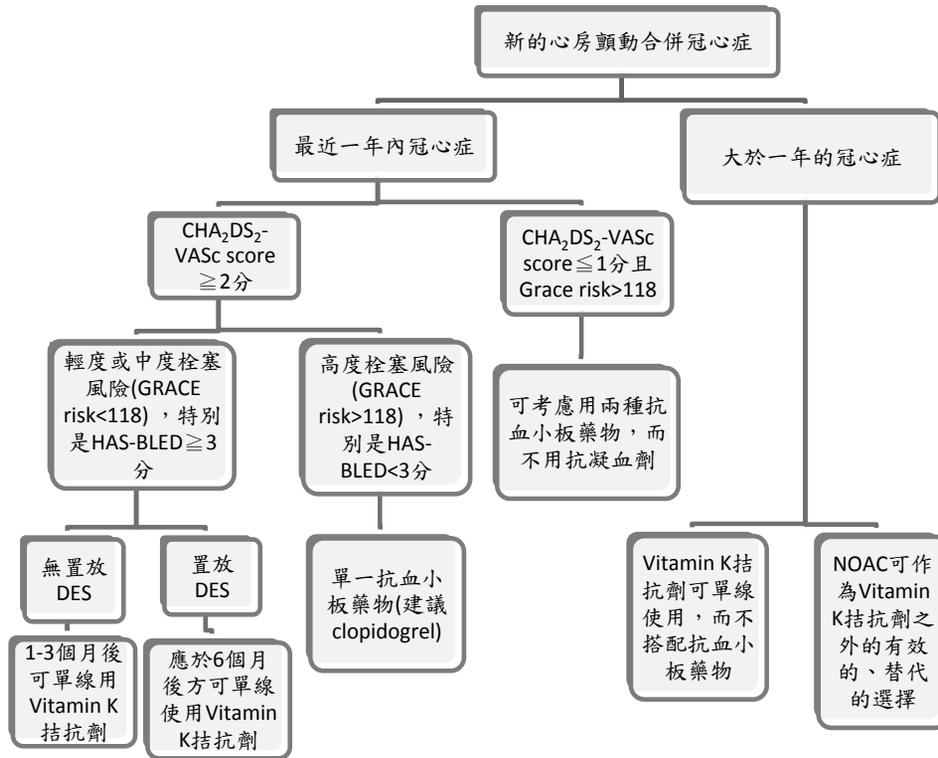
與 clopidogrel。另外尚有 RE-DUAL PCI 試驗，針對心房顫動且有接受經皮冠狀動脈介入術的患者，比較使用 dabigatran 加上 clopidogrel 或 ticagrelor 與三種藥物併用 (aspirin 併 warfarin 併 clopidogrel/ticagrelor) 的效果。

### 亞洲族群的心房顫動患者於治療上的差異

合併抗血小板及抗凝血藥物的研究其實不多，而亞洲族群的相關資料又更少。由北京安貞醫院費氏所發表的前瞻性研究，共有 622 位心房

顫動經塗藥支架置放的患者，比較出院時已使用抗血小板藥物的狀況下，有無使用抗凝血劑的差異 (INR 控制在 1.8~2.5)，結果發現有使用抗凝血劑的患者，有稍高的出血機會 (p=0.035)、較低的心臟或腦血管事件 (p=0.007)、較低的中風機會 (p=0.029) 和無差別的總死亡率、心肌梗塞、以及支架栓塞的機會<sup>20</sup>。

另外由京都大學後藤氏所做的回溯性研究，次族群中共收錄 1057 位做過第一次冠狀動脈介入治療合併心房顫動的患者，必須使用抗血小板藥物。經過五年的追蹤，相較於出院



圖二：歐洲心臟學會 2013 年關於冠心病合併新的心房顫動治療建議。

表三：冠心病合併新的心房顫動(配合 NOAC 使用)

<p>1. 最近一年內的冠心病</p> <p>(a) NOAC 若要用，雖然會小量但無統計意義地增加心肌梗塞的風險，仍然優先建議使用 dabigatran。</p> <p>(b) Dabigatran 若要用，建議 110 mg，並搭配低劑量 aspirin 或 clopidogrel。</p> <p>(c) 在心房顫動的患者身上，低劑量的 rivaroxaban (2.5 mg 或 5 mg，1 天 2 次) 結合兩種抗血小板藥物並沒有研究</p>
<p>2. 大於一年的冠心病</p> <p>(a) 對比於 warfarin，雖然 dabigatran 會稍微但無統計意義地增加心肌梗塞的風險，目前並不偏好使用哪一個 NOAC，</p> <p>(b) 在患者有高栓塞風險伴隨低出血風險，如果要用 dabigatran，低劑量(110 mg，1 天 2 次)加上低劑量的 aspirin 可作為一個選項(若 aspirin 過敏可考慮 clopidogrel)</p>

沒加上抗凝血劑，出院有用抗凝血劑的患者有較低的心肌梗塞(p=0.001)，較低的支架再栓塞(p=0.03)，對於總死亡率、大出血、缺血或出血性中風則均無影響。但是也發現在使用口服抗凝血劑的患者中，若能有 65% 以上的時間將 INR 能控制在 1.6~2.6 之間，不但有益於預防缺血性中風(p=0.01)和改善總死亡率(p=0.02)，甚至連大出血機會都有無統計意義的下降(p=0.06)，且不增加出血性中風的機會<sup>21</sup>。

### 結語

心房顫動且 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score ≥ 2 的患者若有接受冠狀動脈的介入性治療，可能可以考慮只使用 clopidogrel 和 warfarin。至於新一代抗凝血劑如何搭配抗血小板藥物使用，雖然目前美國和歐洲指引都沒有給予肯定的建議和搭配方式，希望 PIONEER AF-PCI 和 RE-DUAL PCI 試驗的研究結果出來後，能給予我們更多的答案。

## 參考文獻

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
2. Lin H-J, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27: 1760-4.
3. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-70.
4. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. 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.
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; S0735-1097: 01740-9.
6. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011; 124: e574-e651.
7. ACTIVE. 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.
8. Lamberts M, Gislason GH, Olesen JB, et al. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 981-9.
9. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, 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. *Lancet* 2013; 381: 1107-15.
10. 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.
11. Sambola A, Ferreira-González I, Angel J, et al. Therapeutic strategies after coronary stenting in chronically anticoagulated patients: the MUSICA study. *Heart* 2009; 95: 1483-8.
12. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012; 125: 669-76.
13. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9-19.
14. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 699-708.
15. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-15.
16. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.
17. Investigators TA. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066-78.
18. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2060-6.
19. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013; 34: 2094-106.
20. Gao F, Zhou YJ, Wang ZJ, et al. Comparison of different antithrombotic regimens for patients with atrial fibrillation undergoing drug-eluting stent implantation. *Circ J* 2010; 74: 701-8.
21. Goto K, Nakai K, Shizuta S, et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014; 114: 70-8.

# Update in the Combination of Antiplatelet and Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation

Tien-Chi Huang<sup>1</sup>, Tsung-Hsien Lin<sup>1,2</sup>, Wen-Chol Voon<sup>1,2</sup>,  
Wen-Ter Lai<sup>1,2</sup>, and Sheng-Hsiung Sheu<sup>1,2</sup>

*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital<sup>1</sup>;  
Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, College of Medicine,  
Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan<sup>2</sup>*

The possibility and severity of stroke in patients with atrial fibrillation are higher than those without atrial fibrillation. Both European Society of Cardiology (ESC) and American Heart Association (AHA) guidelines recommend the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score to evaluate the risk of stroke for patients with the non-valvular atrial fibrillation. If the score is greater than or equal to 2 points, we should prescribe anticoagulant therapy. However, patients with atrial fibrillation and coronary artery disease are not uncommon. If they had ever received percutaneous coronary stenting or had a history of acute coronary syndrome, the guideline would suggest to combine two antiplatelet agents with anticoagulant which would increase the risk of bleeding. Discontinuation of one of 3 drugs may increase the risk of vascular thrombosis. The guideline favors the combination of clopidogrel and oral vitamin K antagonist in patients with CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 2$  and coronary artery disease. As for how to combine the new oral anticoagulants with antiplatelet agents, the current AHA and ESC guidelines do not give clear recommendations. The ongoing PIONEER AF-PCI and RE-DUAL trials will answer the questions. (J Intern Med Taiwan 2014; 25: 381-388)