

心房顫動患者在接受冠狀動脈支架後 抗血栓藥物選擇的最新證據

陳昭佑 李政翰

國立成功大學醫學院附設醫院 心臟血管科

摘 要

心房顫動患者計算 CHA₂DS₂-VASc 分數大於兩分便需要抗凝血藥物來預防中風，當這群病人接受冠狀動脈支架置放後需要抗血小板藥物來減少支架血栓及未來心血管不良事件，如此情況下多重藥物的使用以及出血副作用的問題一直困擾著臨床醫師。在近年各個大型臨床試驗陸續完成後，有足夠的證據顯示支架置放後以新型口服抗凝血藥物 NOAC (Novel oral anticoagulant) 加上一種 P2Y₁₂ 抑制劑這樣雙重治療便可以有可靠的療效，及早停止 aspirin 的使用可以減少出血的副作用。目前北美與歐洲的指引也開始跟著修正，建議若進行的心導管介入並不複雜，僅在置放支架一週內使用 NOAC 加上 DAPT (Dual-antiplatelet therapy) 三種藥物治療，接著僅需使用兩種藥物持續至一年，一年過後就單一使用抗凝血藥物來同時預防中風及其他心血管不良事件。如此減少藥物的策略將同時提供可靠的心血管保護力也兼具減少出血的安全性。

關鍵詞：心房顫動 (Atrial fibrillation)
經皮冠狀動脈介入治療 (Percutaneous Coronary Intervention, PCI)
抗血小板藥物 (Antiplatelet agents)
抗凝血治療 (Antithrombotic therapy)

前 言

心房顫動與冠狀動脈性疾病都是常見的內科疾患，根據 2008 年台灣健保資料庫的分析，在心房顫動的病人中有 38.6% 合併有冠狀動脈疾病¹。而在急性冠心症的患者中，也有 7.3% 存在心房顫動這個問題，另外 7.2% 的病人可能在這次急性冠心症住院的過程中有發生新 (new onset) 的心房顫動²。這樣的合併症常常困擾著

臨床醫師的藥物選擇，要使用一種兩種或者三種抗血小板藥物及抗凝血藥物，怎麼使用才能兼顧有效減少未來心血管不良事件的效果又能減少出血的副作用？近年來隨著新型抗凝血藥物 Novel oral anticoagulant (NOAC) 的問世，以及各項大型隨機分派試驗的完成，才慢慢有清楚的解答。將逐一介紹比較抗血栓藥物治療組合的各臨床試驗，最後再整理國際指引來介紹怎樣的治療方式能兼具效果以及安全性。

抗血小板及抗凝劑三重治療是否必要？(WOEST Trial)

第一個挑戰傳統 aspirin 在置放支架後角色的大型臨床試驗是 2013 年發表在 lancet 上的 WOEST Trial³，收案地點在荷蘭及比利時，是個多中心隨機的開放性試驗。此試驗將 573 位有需要永久使用抗凝藥物且進行心導管支架置放的病人，一比一隨機分配到使用 aspirin/clopidogrel/warfarin 三重治療或者 clopidogrel/warfarin 雙重治療兩組。主要試驗終點在討論病人出血風險的差異，研究顯示三重治療一年內出血的機會為 44.4% 相較於雙重治療的 19.4% 有顯著差異 (Hazard ration (HR): 0.36, $p < 0.0001$)。這個結果或許不讓人意外，因為多使用一種藥物造成出血風險上升可以想像，令人意外的是原先擔心的安全性問題，減少藥物是否會造成死亡，心肌梗塞，中風，血管再阻塞需要重複疏通，或產生支架血栓這個綜合次要療效指標亦顯示雙重治療優於三重治療 (11.1% vs 17.6%, HR 0.60, $p = 0.025$)，其中各細項包括心因性死亡或心肌梗塞等都無顯著差異，好處仍來自於非心因性的死亡，當然由於實驗人數的相對不足，原始樣本檢定力的設定只能用來評估出血風險，我們不能很篤定的說雙重抗凝治療肯定比三重好，但能肯定的是雙重抗凝治療的確可以減少出血的風險。

新型口服抗凝藥物 (NOAC) 及 Pioneer AF-PCI 試驗帶來的曙光

第一個新型口服抗凝藥物 dabigatran (Pradaxa[®]) 在 2010 年被美國 FDA 通過用來作為心房顫動患者中風的預防治療，後續 rivaroxaban (Xarelto[®]), apixaban (Eliquis[®]), edoxaban (Lixiana[®]) 也相繼問世。四家藥廠的 RE-LY⁴, ROCKET-AF⁵, ARISTOTLE⁶ 及 ENGAGE AF-TIMI 48⁷ 等隨機大型臨床試驗顯示了新型口服抗凝藥物在出血性中風，腦出血及重大出血副作用都比傳統 warfarin 來的少。

新型口服抗凝藥物 (NOAC) 的成功很自然地讓我們想到，同時併有心房顫動又有冠狀動

脈疾患需要置放支架因而需要同時服用抗凝血及抗血小板藥物的族群，是否也能用 NOAC 來減少出血的副作用。2016 年底發表在新英格蘭醫學雜誌的 Pioneer AF-PCI 試驗第一個嘗試來回答這個問題⁸，這個跨國多中心的大型臨床試驗收案了 2124 個同時有需要進行冠狀動脈支架置放 (包括急性冠心症和穩定心絞痛) 又有心房顫動的病人，1:1:1 的方式分配到三組，一組以傳統三重治療 aspirin 加上 P2Y12 抑制劑 (主要是 clopidogrel) 及 warfarin，依據臨床醫師根據情況預先決定要治療一個月，六個月或十二個月之後留下 warfarin 及 aspirin，持續追蹤至十二個月，另外一組將 warfarin 替換成低劑量的 rivaroxaban (Xarelto[®]) 2.5mg 早晚各一次，一樣進行三重治療，之後換成 rivaroxaban (Xarelto[®]) 15mg 一天一次合併 aspirin 做治療，第三組則拿掉傳統的 aspirin，有點類似 WOEST Trial 的方式，在做完心導管 72 小時內就直接使用 rivaroxaban (Xarelto[®]) 15mg 加上 clopidogrel 做治療。研究主要終點是要探討出血的副作用是否下降，而次要試驗終點則討論主要心血管不良事件 (MACE) 是否有差異。研究發現臨床顯著的出血事件在傳統三重治療組最高，一年出血的機會是 26.7%，而使用低劑量 rivaroxaban (Xarelto[®]) 的三重治療組是 18.0%，標準劑量 rivaroxaban (Xarelto[®]) 雙重治療組是 16.8%。後兩者對上傳統三重治療都有顯著差異，兩組新治療方式對上傳統方式的需治數 (NNT, Number Need to Treat) 分別為¹² 跟¹¹。至於缺血事件會否因此上升呢？研究的次要試驗終點顯示三組的主要心血管不良事件 (MACE) 或產生支架血栓的機率並沒有差異。

Pioneer AF-PCI 試驗為這群令人擔心出血副作用的病人帶來曙光，卻也留下一些未解的問題。首先，低劑量 rivaroxaban (Xarelto[®]) 2.5mg 早晚使用一次這個劑量並不曾在先前試驗中被驗證可以用來作為心房顫動病人的腦中風預防。即便日本人先前所做的 J-Rocket AF 試驗顯示亞洲人能使用較低劑量的 rivaroxaban 來預防中風⁹，在腎功能正常的人仍需使用一天 15mg，肌酸酐清除率 30-49ml/min 的患者才會

使用一天 10mg。至於雙重治療組優於三重治療組這個效果在 WOEST Trial 也被驗證過³，我們並沒辦法確定，究竟這樣的好處來自於將 warfarin 替換成了 NOAC 或者是減少了 aspirin 帶來的效果。

風起雲湧的各家臨床試驗 (REDUAL-PCI, AUGUSTUS, ENTRUST AF-PCI)

2017 年第二個發表的 REDUAL-PCI 試驗¹⁰也收案了 2725 個病人，以 1:1:1 的方式分配到三組分別是傳統三重治療組 warfarin 以及 DAPT，臨床醫師可以自由選擇 P2Y12 抑制劑是使用 clopidogrel 或 ticagrelor，另外兩組則是不同劑量的一天兩次 dabigatran 110mg 或 150mg 分別加上 P2Y12 抑制劑。這兩種劑量都是在先前 RE-LY 試驗被證實可以用來作為心房顫動中風預防的⁴。REDUAL-PCI 試驗對象排除了嚴重腎功能不全 (肌酸酐清除率小於 30ml/min)，近期有使用血栓溶解劑，近期有嚴重出血或一來就呈現心因性休克的嚴重病人。(dabigatran 150mg 的組別排除了 80 歲以上的年長者，和在日本 70 歲以上病人)

REDUAL-PCI 試驗顯示不管是以 dabigatran 110mg 或 150mg 進行雙重治療對比以 warfarin 為主的三重治療，都有較低的出血風險，其中 dabigatran 150mg 對上 warfarin 的風險比 (Hazard ratio) 為 0.72 (p=0.002) 而 dabigatran 110mg 更是降到 0.52 (p<0.001)。主要心血管不良事件 (MACE) 加上再次需要做心導管或繞道手術的綜合次要試驗終點也顯示綜合兩個劑量的 dabigatran 在預防缺血事件的效力不亞於 warfarin (HR: 1.04, Non inferiority P=0.005)，值得注意的是若將兩個劑量拆開來看，較低劑量的 dabigatran 110mg 對比 warfarin 在心肌梗塞 (HR:1.51, CI[0.94–2.41], p=0.09) 及支架血栓 (HR:1.86, CI[0.79–4.40], p=0.15) 的事件存在不顯著上升的風險。

緊接著的 AUGUSTUS 試驗¹¹於 2019 年初發表新英格蘭醫學雜誌，共收錄 4614 個病人，以二乘二的方式，以 1:1 分成 apixaban+P2Y12i

和 warfarin+P2Y12i 兩組，每組再 1:1 分成使用 aspirin 或安慰劑兩組進行雙盲試驗。綜合結果以 apixaban 對比使用 warfarin 的，出血風險比為 0.69，95% 信賴區間為 0.58-0.81，有顯著差異 (p<0.001)。而傳統三重治療對上雙重治療風險比更是 1.89，95% 信賴區間為 1.59-2.24 (p<0.001)，若將四個組別放在一起討論，最高出血風險的是 warfarin 為主的三重治療，其次是 apixaban 三重治療，再來是 warfarin 雙重治療，最安全的選項是 apixaban 雙重治療。出血機會最高的 warfarin 三重治療一年的出血風險高達 49.1% 而使用 apixaban 雙重治療僅有 16.8%。此外在次要試驗終點的分析中，使用 apixaban 比上使用 warfarin 有較低的死亡或住院機率 (HR: 0.83, 95% CI[0.74-0.93], p=0.002)，以及較低的中風機率 (HR: 0.50, 95% CI[0.26-0.97], p=0.002)，但拿掉 aspirin 的雙重治療組對比傳統三重治療在支架內血栓的機率上也跟先前 REDUAL-PCI 試驗一樣呈現不顯著上升的風險 (HR:1.92, 95% CI[0.93-4.0])。

第四個 NOAC 使用在心房顫動合併支架置放這個族群的 ENTRUST-AF PCI 試驗¹²於 2019 年 9 月發表於 The Lancet 雜誌，收案了 1506 的病人，比較 edoxaban 加上 P2Y12 抑制劑對上 warfarin 加上 P2Y12 抑制劑以及至少一個月最長 12 個月的 aspirin，其中 warfarin 組的 aspirin 要使用多久由臨床醫師決定。主要臨床試驗終點一樣是比較出血風險。在出血風險上 edoxaban 組的組風險比為 0.83 (95% CI 0.65–1.05) (p value of non-inferiority=0.0010)，只達到不亞於 warfarin 組，卻無法達到較優的統計差異 (p value of superiority=0.1154)。至於預防缺血事件的效力分析則顯示在預防主要心血管不良事件 (MACE) 及支架血栓上 edoxaban 與 warfarin 並無顯著差異。各家臨床試驗的設計及試驗終點比較整理於表一及表二。

隨著更多證據問世逐漸修定的國際指引

隨著各家藥廠大型隨機臨床試驗的完成，也陸續有以這些臨床試驗做統合分析 (Meta-analysis)

的文章發表。其中 2019 年 Renato D. Lopes 等人發表在 JAMA cardiology 的統合分析¹³ 整理了 WOEST, PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI 以及 AUGUSTUS 試驗總共 10026 位病案，研究顯示 NOAC 加上 P2Y12 抑制劑的雙重治療對上傳傳統三重治療產生嚴重出血的勝算比 (Odds ratio) 為 0.49 (95% 信賴區間為 0.30-0.82) 間，腦出血的勝算比 (Odds ratio) 為 0.26 (95% 信賴區間為 0.08-0.79)，都有達到統計上的顯著差異。反之不管是主要心血管不良事件 (MACE)，總死亡率，心血管死亡率，心肌梗塞，中風的機會使用何者治療皆未達顯著差異。其中的支架血栓

部分，雖然數字上有些許上升，雙重治療對上三重治療的勝算比 (Odds ratio) 為 1.41 (95% 信賴區間為 0.71-2.76)，未達顯著差異。

另一篇 Marco Valgimigli 的統合分析¹⁴ 則收錄了完整四家藥廠的大型臨床試驗 (PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS 以及 ENTRUST-AF PCI)，並在 2019 的歐洲心臟學年會及年底的歐洲心臟雜誌上發表，在嚴重出血的部分使用 NOAC 為主的雙重治療比上傳傳統 warfarin 為主三重治療的風險比為 0.59 (95% 信賴區間為 0.41-0.83) 而腦出血為 0.33 (95% 信賴區間為 0.17-0.65)，皆達統計差異，尤其以腦出

表一：NOAC 於心房顫動併冠狀動脈介入治療的隨機大型臨床試驗比較表

| | Pioneer AF-PCI Rivaroxaban (Xarelto®) | REDUAL-PCI Dabigatran (Pradaxa®) | AUGUSTUS Apixaban (Eliquis®) | ENTRUST AF-PCI Edoxaban (Lixiana®) |
|----------------|--|--|---|---|
| 試驗分組 | 1:1:1 | 1:1:1 | 2x2 (1:1:1:1) | 1:1 |
| 試驗組別 * | DAPT+VKA Aspirin+Riva 2.5mg BID Riva 15mg QD | DAPT VKA P2Y12i +Dabi 150mg BID P2Y12i +Dabi 110mg BID | VKA vs. Api 5mg QD Aspirin vs. Placebo | DAPT + VKA P2Y12i+Edo 60mg QD |
| 收錄人數 | 2124 | 2725 | 4614 | 1506 |
| 試驗設計 | 開放性 | 開放性 | 於 VKA vs. Api 上屬開放性，於 aspirin 使用與否層次雙盲 | 開放性 |
| 藥物劑量調整 | CCR 30-50ml/min 使用 Riva 10mg | Dabi 150mg 排除 80 歲以上年長者 (在日本排除 70 歲以上) | 符合兩項以上：80 歲以上，60 公斤以下，Creatinine 大於 1.5mg/dl 使用 Api 2.5mg BID | 任一符合：CCR 15-50ml/min，60 公斤以下，合併使用 P-glycoprotein 抑制劑使用 Edo 30mg |
| 隨機分配 / 收案時間 | 動脈鞘管移除後 72 小時 | PCI 後 120 小時內 | PCI 後 14 天內 | 動脈鞘管移除後 4 小時至 5 天 |
| 追蹤時間 | 12 個月 | 12 個月 | 6 個月 | 12 個月 |
| 主要試驗組平均年齡 | 70.4 | 68.6(150mg) 71.5(110mg) | 70.4 | 69 |
| CHADS2-VASc 分數 | 3.7 | 3.3(150mg) 3.7(110mg) | 3.9 | 4.0 |
| HAS-BLED 分數 | NA | 2.6(150mg) 2.7(110mg) | 2.9 | 3.0 |
| 主要試驗終點 | 臨床顯著出血 | ISTH 定義重大出血或臨床顯著出血 | ISTH 定義重大出血或臨床顯著出血 | ISTH 定義重大出血或臨床顯著出血 |
| 次要試驗 MACE 終點定義 | 心血管死亡 / 心肌梗塞 / 中風 | 心肌梗塞 / 中風 / 系統性栓塞 / 死亡 / 未預期需要再次進行心導管或繞道手術 | 死亡 / 中風 / 心肌梗塞 / 支架血栓 / 緊急需要再次心導管疏通 | 心血管死亡 / 中風 / 系統性栓塞 / 心肌梗塞 / 支架血栓 |

* 各組共通藥物：P2Y12 抑制劑 (主要皆為 clopidogrel)。

血部分所有臨床試驗達到很好的一致性，異質性分析 I^2 值為 0%。缺血性風險部分，一樣不管是主要心血管不良事件 (MACE) 或心血管死亡都顯示雙重治療對上三重治療並無任何差異，這點在四個大型臨床試驗中也毫無異質性。值得注意的是在這篇統合分析中，之前唯一令人擔心的支架內血栓風險，在綜合四個大型臨床試驗的資料後顯示雙重治療的確可能帶來較高的風險，風險比為 1.59 (95% 信賴區間為 1.01-2.50)，恰好呈現出了統計學上的差異性 ($p=0.04$)

因應越來越足夠的證據支持我們在有心房顫動的病人，置放完冠狀動脈支架後直接使用 NOAC 加上 P2Y12 抑制劑雙線來做治療，一些國際臨床指引也跟著做修正¹⁵⁻¹⁹。於 2018 年發表在 *Circulation* 的北美專家共識意見¹⁷ (圖一) 就指出，假設病人符合應該使用 NOAC 的組群，那麼三重治療 NOAC 加上雙重抗血小板藥物 (DAPT) 將僅在放置支架的那幾天使用，之後

就可以雙線治療也就是拿掉 aspirin 這個藥物並持續 12 個月，之後再僅留下 NOAC 做終身的單線治療。

那究竟三重治療的期限要使用多久，各隨機分配試驗使用的長度不一，PIONEER AF-PCI 是 3 天，REDUAL-PCI 與 ENTRUST AF-PCI 是 5 天，而 AUGUSTUS 則長達 14 天。儘管在 2018 年的北美專家意見中沒有定義明確時間，但 2019 年歐洲心臟醫學會的慢性冠心症指引¹⁹ 則有明確指出，在非複雜性的心導管介入治療後，只要覺得支架急性血栓的風險相對低或者對於出血的擔心高過於血栓形成的擔心，那麼不管使用什麼支架都可以在一個禮拜內就把 aspirin 停掉留下 NOAC 及 clopidogrel 這樣雙重治療。這樣的建議等級為 IIa，而證據強度為 level B。

當然這些指引也保留但書，假設病人本身進行較複雜的心導管介入²⁰⁻²¹，例如分叉病灶

表二：NOAC 為主雙重治療與傳統 warfarin 三重治療臨床試驗的各終點比較 *

| | Pioneer AF-PCI Rivaroxaban (Xarelto [®]) | REDUAL-PCI Dabigatran (Pradaxa [®]) | AUGUSTUS Apixaban (Eliquis [®]) | ENTRUST AF-PCI Edoxaban (Lixiana [®]) |
|------------------------------------|---|--|--|--|
| 重大出血風險比 (95% 信賴區間)** | 0.56[0.36-0.89] | 0.57[0.43-0.76] | 0.36[0.23-0.58] | 0.94[0.64-1.40] |
| 重大出血或臨床顯著 出血風險比 (95% 信賴區間)** | 0.66[0.53-0.81] | 0.65[0.56-0.75] | 0.39[0.31-0.50] | 0.85[0.68-1.05] |
| 腦出血風險比 (95% 信賴區間) | 0.43[0.11-1.65] | 0.23[0.07-0.72] | 0.25[0.03-2.19] | 0.45[0.14-1.44] |
| 總死亡風險比 (95% 信賴區間) | 1.23[0.60-2.54] | 1.00[0.71-1.41] | 1.10[0.80-1.50] | 1.25[0.82-1.90] |
| 心血管死亡風險比 (95% 信賴區間) | 1.37[0.63-2.95] | 1.05[0.69-1.62] | 1.09[0.76-1.58] | 1.07[0.54-2.10] |
| 試驗定義 MACE 風險比 (95% 信賴區間) | 1.14[0.74-1.76] | 1.03[0.84-1.25] | 1.13[0.91-1.40] | 1.07[0.73-1.58] |
| 中風風險比 (95% 信賴區間) | 1.14[0.42-3.14] | 1.13[0.58-2.18] | 0.95[0.51-1.78] | 0.84[0.36-1.93] |
| 心肌梗塞風險比 (95% 信賴區間) | 0.91[0.49-1.67] | 1.36[0.89-2.08] | 1.24[0.90-1.69] | 1.27[0.74-2.17] |
| 支架內血栓風險比 (95% 信賴區間) | 1.25[0.34-4.64] | 1.55[0.69-3.46] | 1.91[0.92-3.95] | 1.34[0.47-3.84] |

* 數據節錄自 Marco Valgimigli 的統合分析¹⁴，風險比為雙重治療相對於三重治療之風險。

** 重大出血係根據國際血栓止血學會 (ISTH) 定義的 major bleeding，臨床顯著出血為 ISTH 定義的 clinically relevant non-major bleeding。

| 自心導管介入治療後 | 數天 | 一個月 | 三個月 | 六個月 | 十二個月 | 一年後 |
|----------------|----------|----------|-----|-----|------|-----|
| 標準治療 | OAC+DAPT | OAC+SAPT | | | OAC | |
| 高缺血/栓塞風險但低出血風險 | OAC+DAPT | OAC+SAPT | | | OAC | |
| 低缺血/栓塞風險但高出血風險 | OAC+DAPT | OAC+SAPT | | | OAC | |

OAC: 口服抗凝血藥物，如果沒有禁忌症選擇 NOAC 應優先於 warfarin。

SAPT: 單線抗血小板治療，選擇 P2Y12 抑制劑優先於 aspirin。

☆ 當選擇 P2Y12 制劑做雙重治療時，主要優先選擇 clopidogrel，但 ticagrelor 仍可在高缺血 / 栓塞風險併低出血風險的病人時考慮，不建議使用 prasugrel。

圖一：2018 年北美專家針對心房顫動患者進行心導管介入治療後藥物使用的共識意見¹⁷。

並在主幹及分支都需放置支架，治療三處以上病變，置放三隻支架以上，總置放支架長度大於 60mm，進行左主幹 (Left main) 或慢性完全阻塞 (Chronic total occlusion, CTO) 的處理，或病人本身有較高血栓風險，則可以考慮延長 NOAC 加 DAPT 三線治療至一個月，之後再拿掉 aspirin。

至於合併使用 P2Y12 抑制劑的選擇，原則上以出血風險較低的 clopidogrel 為主。根據 2020 年發表在 Heart 的統合分析²²綜合了近年幾個大型隨機分配試驗以及一些觀察性研究，在合併 NOAC 使用時 ticagrelor 相較於 clopidogrel 的出血風險比是 1.36 (95% 信賴區間 1.18-1.57)，prasugrel 相較於 clopidogrel 的出血風險比是 2.11 (95% 信賴區間 1.34-3.30)。然而在 MACE 上，不管是 ticagrelor 對比 clopidogrel (RR:1.03, 95% 信賴區間 0.65-1.62) 或 prasugrel 對比 clopidogrel (RR:1.49, 95% 信賴區間 0.69-3.24) 都沒有達到顯著差異。由此看來，使用這種強效 P2Y12 抑制劑仍帶來較大的流血風險，而是否有比較好的預防缺血效力目前缺乏實證，也因此國際上專家共識仍舊以 clopidogrel 作為雙重治療的 P2Y12 抑制劑的首選。

嚴重腎功能不全或洗腎患者的藥物選擇

在心房顫動中風預防這部分研究剩下的一塊缺角便是嚴重腎功能不全或洗腎患者。因為目前 NOAC 無論是 rivaroxaban, apixaban 或 edoxaban 能使用的最低腎功能都是肌酸酐排除率 15ml/min，而 dabigatran 則是肌酸酐排除率 30ml/min。雖然 apixaban 在美國 FDA 有被允許用在洗腎病人，但仍舊是根據藥物動力學的資料給予通過的，並無大型研究佐證其在洗腎病人上的效力與安全性。即便是傳統使用的 warfarin，在洗腎病人使用上的好處是否優於壞處都是充滿爭議。在 2018 年的 circulation 期刊，有篇根據美國腎臟病資料登錄系統做的回溯性世代研究²³，其中顯示使用 apixaban 5 mg 一天兩次對比 warfarin，有較低的中風及全身性栓塞 (風險比 0.64, 95% 信賴區間 0.42-0.97) 與較低的重大出血 (風險比 0.71, 95% 信賴區間 0.53-0.95) 以及死亡 (風險比 0.63, 95% 信賴區間 0.46-0.85)，如果使用 apixaban 2.5 mg 一天兩次對比 warfarin，一樣有較低的重大出血 (風險比 0.71, 95% 信賴區間 0.56-0.91)，而在中風，全身性栓塞或死亡則無顯著差異 (風險比 1.11, 95% 信賴區間 0.82-1.50)。

目前還沒有好的隨機分配試驗來研究這群既容易出血又容易有心血管疾病的族群。在2019的美國心臟學會年會 Pokorney 等人發表了 RENAL-AF 試驗 23，這個隨機臨床試驗比較 apixaban 跟 warfarin 在總共 154 個洗腎患者上中風預防的成效，儘管結果顯示不管在流血事件或缺血事件兩者沒有差異。然而，這個試驗因為資金問題而提早終止，未能收到原定的受試者數目 760 人。此外，在這個試驗中 warfarin 有達到治療 INR 目標的時間 (Time in Therapeutic Range, TTR) 僅 44%，也很難提供真正有意義的比較。因此洗腎患者是否能使用 NOAC 來進行中風預防，假設洗腎患者有心房顫動又遇到需要支架置放後藥物要怎麼使用，只能有待未來進一步的研究。

結語

根據近年的多個大型隨機分配臨床試驗，統合性分析以及國際臨床指引，當我們遇到同時有心房顫動需要抗凝血藥物來進行中風預防又必須進行心導管介入治療置放支架的病人時，如進行非複雜性的心導管介入，可考慮在放置支架後一週內同時使用雙重抗血小板治療和口服抗凝劑（如果病患無 NOAC 的禁忌症，應列為首選），之後使用單線抗血小板劑 (P2Y₁₂ 抑制劑) 和 NOAC 做雙線治療至一年即可。這樣減少藥物的策略，可以為病人帶來更好的安全性，也持續給予足夠預防未來心血管事件及腦中風的保護力。

參考文獻

1. Lin LJ, Cheng MH, Lee CH, Wung DC, Cheng CL, Kao Yang YH. Compliance with antithrombotic prescribing guidelines for patients with atrial fibrillation--a nationwide descriptive study in Taiwan. *Clin Ther* 2008;30:1726-36.
2. Wang CL, Chen PC, Juang HT, Chang CJ. Adverse Outcomes Associated with Pre-Existing and New-Onset Atrial Fibrillation in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Cardiol Ther* 2019;8:117-27.
3. 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. *The Lancet* 2013;381:1107-15.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
7. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
8. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-34.
9. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation - the J-ROCKET AF study. *Circ J* 2012;76:2104-11.
10. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513-24.
11. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-24.
12. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet* 2019;394:1335-43.
13. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Safety and Efficacy of Antithrombotic Strategies in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA Cardiol* 2019;4:747-55.
14. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019;40:3757-67.
15. Lip GYH, Collet JP, Haude M, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace* 2019;21:192-93.
16. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.

17. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A North American Perspective-2018 Update. *Circulation* 2018;138:527-36.
18. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:104-32.
19. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77.
20. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, et al. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1851-64.
21. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020; ehaa575.
22. Lupercio F, Giancaterino S, Villablanca PA, et al. P2Y12 inhibitors with oral anticoagulation for percutaneous coronary intervention with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2020;106:575-83.
23. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation* 2018;138:1519-29.
24. Sean D. Pokorney, et al. Presented at the American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2019), Philadelphia, PA, November 16, 2019.

Current Evidence of Combining Antithrombotic and Antiplatelet Therapy on Patient with Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

Chao-Yu Chen, and Cheng-Han Lee

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan

International guidelines suggested stroke prevention with oral anticoagulant in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc score over or equal to 2 points. If patient underwent percutaneous coronary intervention (PCI), then dual antiplatelet is traditionally needed to prevent stent thrombosis and major adverse cardiac events. However, triple therapy may carry greater bleeding events. After several large randomized controlled trials were completed, the answer became clear. The dual therapy with one novel oral anticoagulant plus a P2Y12 inhibitor provides reliable anti-ischemic efficacy and reduced bleeding adverse events. The 2018 North American expert consensus and 2019 ESC chronic coronary syndrome guideline also recommend triple therapy should only be used during peri-PCI period then keep dual therapy for one year after uncomplicated PCI. One year after, single oral anticoagulant should be kept for further stroke prevention. Such reducing medication strategy demonstrate a good balance between efficacy and safety issues. (*J Intern Med Taiwan* 2021; 32: 305-312)