新光醫療財團法人
新光吳火獅紀念醫院
SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新 光 藥 訊

114年12月 第198期

2024台灣腦中風學會 非維他命K拮抗劑口服 抗凝血劑治療指引更新摘要

梁琮偉 蘇連益

一、前言

心房纖維顫動 (atrial fibrillation, AF) 是臨床最常見的心律不整類型，其盛行率與發生率隨著人口高齡化、肥胖盛行、心血管疾病治療進步及篩檢普及而逐年上升，且男性發生率高於女性[1]。根據全球疾病負擔研究 (Global Burden of Disease, GBD) 統計，2010年至2019年間，全球心房顫動患病人數從3,350萬人攀升至5,900萬人，增幅達76% [2]。更值得關注的是，心房顫動使缺血性腦中風風險增加約2.4至5倍[3]，突顯心房顫動病人腦中風預防之迫切性。

適當使用口服抗凝血劑 (oral anticoagulant, OAC) 不僅能有效降低腦中風或全身性栓塞的初發風險，亦可顯著減少腦中風復發機率。近年來，非維他命K拮抗劑口服抗凝血劑 (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC) 憑藉療效佳、安全性高、使用便利等優勢，已成為心房顫動病人預防腦中風的首選藥物。然而，臨床實務中常面臨特殊情境的用藥抉擇，例如：急性腦中風後何時啟用抗凝血劑？發生出血事件後是否恢復用藥？肝、腎功能不全者如何調整劑量？隨著近年大型臨床試驗與真實世界研究相繼發表，這些灰色地帶逐漸獲得釐清。本文旨在彙整2024年台灣腦中風學會所發布之治療指引更新要點[3]，供臨床醫療人員參考應用。

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報
https://www.skh.org.tw/skh/f81aed3515.html
任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

本期要目

2024台灣腦中風學會非維他命K拮抗劑口服抗凝血劑治療指引更新摘要 ..... 梁琮偉藥師 P1
新藥介紹：Fetroja ® (Cefiderocol 1g/vial) ..... 蔡念慈藥師 P10
新光吳火獅紀念醫院114年10月、114年11月藥品異動總覽.....編輯室 P18
藥物不良反應相關公告...編輯室 P21

發行人：吳東進
網址：https://www.skh.org.tw/skh/b9dcb8bd15.html
局版台誌第10144號
發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路95號
電子郵件信箱：T010066@ms.skh.org.tw
執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166

二、口服抗凝血劑的適應症選擇

根據2024年指引建議，絕大多數心房顫動病人應優先選用NOAC進行腦中風預防。具體而言，除中重度二尖瓣狹窄及機械瓣膜置換術後者外，心房顫動病人無論是否合併輕度瓣膜性心臟病、肥厚型心肌病變，抑或生物瓣膜置換術後滿3個月，均建議優先使用NOAC，包括dabigatran、rivaroxaban、apixaban及edoxaban (Class I, Level of Evidence B)。相對地，機械瓣膜置換術後病人應使用warfarin (Class I, Level of Evidence A)；風濕性心臟病導致中度以上二尖瓣狹窄之心房顫動病人亦建議選用warfarin (Class I, Level of Evidence B-R) [3]。

值得注意的是，過去各指引常使用「非瓣膜型心房纖維顫動 (nonvalvular AF, NVAF)」一詞，此源於早期NOAC第三期臨床試驗將特定瓣膜疾病列為排除條件。然而，後續次族群分析顯示，合併瓣膜性心臟病或生物瓣膜置換術後之心房顫動病人使用NOAC，其療效與安全性並不亞於維他命K拮抗劑 (vitamin K antagonist, VKA)。因此，2018年後國際主要指引已不再使用NVAF這一術語，NOAC適應族群隨之擴大。目前僅中重度二尖瓣狹窄及機械瓣膜置換術後兩類病人不建議使用NOAC，須長期服用warfarin並維持適當國際標準化比值 (international normalized ratio, INR) 以預防栓塞[3]。

就次級預防而言，曾發生腦中風或暫時性腦缺血發作 (transient ischemic attack, TIA)為腦中風復發之強力預測因子。四項NOAC關鍵隨機對照試驗之次族群分析顯示，無論病人有無腦中風或TIA病史，NOAC之療效與安全性均維持一致。2017年一項統合分析[4]指出，相較於warfarin，NOAC可顯著降低各類型腦中風復發率，且顱內出血風險較低。2019年南韓全國性人口研究[5]亦證實，NOAC組之腦中風復發率、大出血發生率及全因死亡率均低於warfarin組，支持NOAC作為心房顫動相關腦中風次級預防之優先選擇。

三、腦中風與出血風險評估

啟用抗凝血治療前，臨床醫師須審慎評估腦中風與出血風險之平衡。指引建議採用CHA2DS2-VASc評分作為腦中風風險分層工具 (Class I, Level of Evidence B)，並建議每3個月至1年定期重新評估，以檢視抗凝血治療之必要性與藥物選擇 (Class I, Level of Evidence C) [3]。

特別強調的是，高出血風險 (HAS-BLED評分≥3) 並非拒絕處方抗凝血劑之單一理由。臨床醫師應積極辨識並控制可矯正之出血風險因子，如未控制之高血壓、併用非類固醇消炎藥或抗血小板藥物、過量飲酒等，同時選擇適宜之抗凝血劑 (Class I, Level of Evidence B-R)。就用藥時機而言，CHA2DS2-VASc評分男性≥2分或女性≥3分者，強烈建議使用抗凝血劑且優先選擇NOAC

(Class I, Level of Evidence A)；男性≥1分或女性≥2分者，亦建議使用抗凝血劑並優先選擇NOAC (Class IIa, Level of Evidence B-NR)[3]。

鑒於亞洲族群心房顫動盛行率及腦中風發生率均高於西方族群，台灣健保資料庫之全國性世代研究[6]發現，即使是高出血風險(HAS-BLED評分≥3) 之中度腦中風風險心房顫動病人，及早處方NOAC仍具顯著臨床效益。2022年JACC: Asia共識聲明[7]更進一步評分男性≥1分或女性≥2分，即應接受抗凝血建議，亞洲心房顫動病人只要CHA2DS2-VASc劑治療以預防腦中風，反映出亞洲族群可能需要更積極之抗凝血策略。

此外，NOAC使用前應評估肝腎功能，並建議至少每年追蹤一次 (Class I, Level of Evidence B-NR)。懷孕婦女及合併抗磷脂質症候群之心房顫動病人則應選用warfarin而非NOAC (Class III, Level of Evidence C)。妊娠期間，低分子量肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 為較安全之選擇；產後哺乳期間，VKA及LMWH均可考慮使用[3]。

四、劑量調整原則

正確的劑量選擇攸關NOAC療效與安全性，藥師應熟悉各藥品之標準劑量與減量條件。以下彙整四種NOAC於心房顫動腦中風預防之劑量建議[3]：

Dabigatran標準劑量為每次150 mg或110 mg，每日兩次。若肌酸酐清除率 (creatinine clearance, CrCl) 介於30至49 mL/min、有腸胃道出血病史、或年齡逾75歲，建議減為每次110 mg，每日兩次；CrCl低於30 mL/min者禁用。

Rivaroxaban標準劑量為每次20 mg，每日一次。CrCl介於15至49 mL/min者，建議減為每次15 mg，每日一次；CrCl介於15至30 mL/min者，可考慮每次10 mg，每日一次；CrCl低於15 mL/min者禁用。

Apixaban標準劑量為每次5 mg，每日兩次。CrCl介於15至29 mL/min者，或同時符合下列三項條件中之任兩項 (年齡≥80歲、體重≤60公斤、血清肌酸酐≥1.5 mg/dL)，建議減為每次2.5 mg，每日兩次；CrCl低於15 mL/min者禁用。

Edoxaban標準劑量為每次60 mg，每日一次。CrCl介於15至49 mL/min、體重≤60公斤、或併用P-glycoprotein (P-gp) 抑制劑者，建議減為每次30 mg，每日一次；CrCl低於15 mL/min者禁用。

劑量不當可能嚴重影響治療結果。2020年台灣健保資料庫研究[8]顯示，不當使用低劑量者相較於適當劑量者，腦中風風險顯著增加 (校正後風險比 adjusted hazard ratio, aHR = 1.59)；而劑量過高者則大幅增加嚴重出血風險 (aHR = 2.01)。此結果提醒臨床人員，即使病人未完全符合臨床試驗納入條件，仍應依據仿單建議選用標準劑量或適當減量，切忌任意調整。

五、服用抗凝血劑之病人發生急性缺血性腦中風之處置

1. 靜脈血栓溶解治療之考量

服用warfarin之病人若INR≤1.7，可考慮施打靜脈血栓溶解劑 (Class IIb, Level of Evidence B-NR)。然而，若病人於腦中風發生前48小時內曾服用NOAC，基於顱內出血風險之顧慮，目前不建議施打靜脈血栓溶解劑 (Class III, Level of Evidence C-EO)[9,10]。值得注意的是，2023年瑞士回溯性世代研究[11]發現，近期服用NOAC之病人接受靜脈血栓溶解治療 (intravenous thrombolysis, IVT) 後，症狀性顱內出血 (symptomatic intracranial hemorrhage, sICH) 發生率反而較低 (校正後勝算比 adjusted odds ratio, aOR = 0.57)，此發現挑戰既有認知，有待後續研究驗證。

針對服用dabigatran之病人，可考慮先給予專一性反轉劑idarucizumab後再施打靜脈血栓溶解劑 (Class IIb, Level of Evidence C-LD)。紐西蘭觀察性世代研究[12]、德義兩國病例系列[13,14]及台灣病例報告[15]均顯示，以idarucizumab反轉dabigatran效果後施行IVT似屬安全可行。然而，對於服用第十凝血因子抑制劑 (rivaroxaban、apixaban、edoxaban)之病人，使用反轉劑andexanet alfa後進行IVT之安全性與有效性尚未確立。

對於服用第十凝血因子抑制劑之病人，若前次服藥時間距腦中風發生已達24至48小時且腎功能正常，或服藥逾4小時後血中藥物濃度低於30 ng/mL，可於合適病人考慮施打靜脈血栓溶解劑 (Class IIb, Level of Evidence C-EO)[16]。此外，大血管阻塞病人若因抗凝血狀態不適合接受IVT，可考慮進行動脈內取栓術 (endovascular thrombectomy, EVT) (Class IIb, Level of Evidence B-NR)[17]。

2. 急性腦中風後抗凝血劑啟用時機

隨著近年關鍵試驗陸續發表，急性腦中風後啟用NOAC之時機有逐漸提早之趨勢。對於輕中度腦中風且梗塞後出血轉化風險較低之病人，若符合ELAN[18]、TIMING[19]或「1-2-3-4-Day Rule[20]」試驗之條件，及早啟用NOAC屬合理選擇 (Class IIa, Level of Evidence B-R)。

由於四項NOAC關鍵試驗均排除近期腦中風病人，目前最適啟用時機尚無定論，現行建議多基於專家共識與觀察性研究。2021年AHA/ASA腦中風指引[21]建議，出血風險較低之心房顫動病人可於腦中風後2至14天內啟用抗凝血劑；高出血風險者則建議延至14天以上。2021年EHRA指引[22]沿用其2013年提出之1-3-6-12天原則，惟更強調個體化風險評估。2022年日本「1-2-3-4-Day Rule」世代研究[20]、瑞典TIMING隨機對照試驗[19]，以及2023年瑞士ELAN試驗[18]，均為臨床決策提供重要實證依據，支持在審慎評估下可較傳統建議更早啟用NOAC，惟多數試驗仍排除極高出血風險病人，臨床仍須個別化判斷。

六、抗凝血相關出血事件之處置

發生抗凝血劑相關顱內出血時，應立即停藥並儘速給予反轉劑 (Class I, Level of Evidence C-LD)。接受dabigatran治療而發生顱內出血或危及生命之出血者，應考慮靜脈注射idarucizumab 5 g以反轉其抗凝血效果 (Class I, Level of Evidence B-NR)[23]。接受第十凝血因子抑制劑治療而發生嚴重出血者，可考慮使用andexanet alfa或四因子凝血酶原複合濃縮劑 (four-factor prothrombin complex concentrate, 4F-PCC) (Class IIb, Level of Evidence C-LD)[24-27]。

出血事件後是否恢復抗凝血治療，須權衡栓塞與再出血風險。對於自發性顱內出血後之心房顫動病人，在適當情況下可考慮恢復抗凝血劑以降低後續腦中風風險 (Class IIb, Level of Evidence B-R)[28,29]。至於腸胃道出血後，統合分析顯示恢復抗凝血劑治療與栓塞事件及死亡率降低相關，一般認為出血後約7天可考慮重新啟用[30-33]。臨床決策應綜合考量出血原因、是否已矯正、再出血風險及栓塞風險，並與病人充分溝通後共同決定。

七、特殊臨床族群之用藥考量

針對合併不同共病症之心房顫動病人，指引提供具體建議以利臨床應用。肝功能方面，Child-Pugh A或B級且具高栓塞風險者可使用抗凝血劑預防腦中風，其中Child-Pugh B級病人建議優先選用apixaban、dabigatran或edoxaban，並應至少每年監測肝功能一次。腎功能方面，CrCl 30–59 mL/min病人，建議優先選用NOAC預防腦中風 (Class I, Level of Evidence B-R)。CrCl 15–29 mL/min時，應個別評估血栓與出血風險後決定是否給予NOAC；若選擇抗凝血治療，開立NOAC而非VKA為較佳選擇 (Class IIa, Level of Evidence B-NR)。末期腎臟疾病 (CrCl <15 mL/min) 且需透析者，則應依個別血栓／出血風險評估是否抗凝，若需抗凝，可考慮warfarin、apixaban 或 rivaroxaban (Class IIb, Level of Evidence A)，並應至少每年監測腎功能一次[3]。

高齡族群方面，75 歲以上合併高腸胃道出血風險者，建議選用apixaban或edoxaban以降低出血併發症。對於80歲以上且因腎功能不全、體重過低或既往重度出血等因素而不適合使用常規劑量NOAC者，可參考ELDERCARE-AF試驗，審慎考慮以edoxaban 15 mg每日一次作為替代方案，並需權衡栓塞預防與出血風險[3]。

體重方面，體重<60公斤者，可依各藥品仿單考量使用減量劑量之NOAC。對於極端體重族群，指引綜合RCT與真實世界研究顯示：在 BMI 13.7–57.2 kg/m² 的範圍內，固定劑量NOAC整體安全性與療效並不因BMI上升而明顯惡化；然而病態性肥胖 (BMI ≥40 kg/m²，部分研究以體重 >120–140 公斤或 BMI ≥50 為界) 的病人，藥物動力學資料較

有限，部分薈萃分析建議可考慮改用warfarin作為治療策略；因此，對於BMI ≥40 kg/m² 或體重極端偏高（例如 >140 公斤）之病人，臨床應個別化評估，審慎選擇NOAC或VKA，並非一律必須轉換為VKA[3]。

心房顫動合併冠狀動脈疾病或周邊動脈疾病 (CHA2DS2-VASc≥2)，或需接受經皮冠狀動脈介入治療者，若須併用抗血小板藥物與抗凝血劑，建議優先選用NOAC而非VKA，並儘早 (1至4週內) 停用aspirin，採用抗凝血劑加P2Y12受體抑制劑之雙重抗栓策略，以降低出血風險同時維持栓塞預防效果[3]。

八、結語

2024年台灣腦中風學會治療指引更新確立NOAC為心房顫動病人腦中風預防之首選藥物。此次更新整合國際最新治療指引、大型隨機對照試驗、專家共識及真實世界研究證據，針對亞洲族群特性提出適切之劑量建議與風險管理策略，並強調個體化評估與共病症考量之重要性，有助於釐清過往臨床實務中的灰色地帶。

展望未來，仍需持續累積亞洲族群長期真實世界數據，並發展以病人為中心之數位化用藥管理工具，以實現精準抗凝血治療之目標。臨床藥師於NOAC之處方審核、劑量調整建議、用藥諮詢、交互作用評估及不良反應監測等環節扮演關鍵角色。熟稔最新治療指引並應用於實務，將有助於提升心房顫動病人之用藥安全與治療成效，彰顯藥事照護之專業價值。

九、參考文獻

1. Spragg D. Epidemiology, risk factors, and prevention of atrial fibrillation. UpToDate 2024. Retrieved on May 1, 2024, from: https://www.uptodate.com
2. Linz D, Gawalko M, Betz K, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, screening and digital health. Lancet Reg Health Eur 2024;37:100786.
3. 林雅如, 崔百青. 2024台灣腦中風學會非維他命K拮抗劑口服抗凝血劑用於心房纖維顫動病人腦中風預防治療指引更新. 台灣中風醫誌 2024;6 (1) :1-65. doi: 10.6318/FJS.202403_6 (1) .0001
4. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, et al. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Stroke 2017;12:589-96.

5. Park J, Lee SR, Choi EK, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulant for secondary prevention in Asians with atrial fibrillation. J Clin Med 2019;8:2228.
6. Chao TF, Joung B, Takahashi Y, et al. Should oral anticoagulants still be prescribed to patients with atrial fibrillation with a single stroke risk factor but at high bleeding risk? A nationwide cohort study. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2022;8:588-95.
7. Chiang CE, Okumura K, Zhang S, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: a scientific statement of JACC: Asia (Part 1) . JACC Asia 2022;2:395-411.
8. Chan YH, Lee HF, See LC, et al. Off-label dosing of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and clinical outcomes in Asian patients with atrial fibrillation. Heart Rhythm 2020;17:2102-10.
9. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines. Stroke 2019;50:e344-418.
10. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. Eur Stroke J 2021;6:I-LXII.
11. Meinel TR, Branca M, De Marchis GM, et al. Intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke and recent ingestion of direct oral anticoagulants. JAMA Neurol 2023;80:233-43.
12. Barber PA, Wu TY, Ranta A. Stroke reperfusion therapy following dabigatran reversal with idarucizumab in a national cohort. Neurology 2020;94:e1968-72.
13. Kermer P, Eschenfelder CC, Guzman R, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany-updated series of 120 cases. Int J Stroke 2020;15:609-18.
14. Giannandrea D, Caponi C, Mengoni A, et al. Intravenous thrombolysis in stroke after dabigatran reversal with idarucizumab: case series and systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019;90:619-23.
15. Fang CW, Tsai LK, Chien LN, et al. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke after idarucizumab reversal of dabigatran effect: analysis of the cases from Taiwan. J Stroke Cerebrovasc Dis 2019;28:815-20.
16. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris A, et al. Management of patients with stroke treated with direct oral anticoagulants. J Neurol 2018;265:3022-33.

17. Ahmed N, Audebert H, Turc G, et al. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11-13 November 2018. Eur Stroke J 2019;4:307-17.
18. Fischer U, Koga M, Strbian D, et al. Early versus later anticoagulation for stroke with atrial fibrillation. N Engl J Med 2023;388:2411-21.
19. Oldgren J, Asberg S, Hijazi Z, et al. Early versus delayed nonvitamin k antagonist oral anticoagulant therapy after acute ischemic stroke in atrial fibrillation (TIMING) : a registry-based randomized controlled noninferiority study. Circulation 2022;146:1056-66.
20. Kimura S, Toyoda K, Yoshimura S, et al. Practical "1-2-3-4-day" rule for starting direct oral anticoagulants after ischemic stroke with atrial fibrillation: combined hospital-based cohort study. Stroke 2022;53:1540-9.
21. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2021;52:e364-467.
22. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Europace 2021;23:1612-76.
23. Singh S, Nautiyal A, Belk KW. Real world outcomes associated with idarucizumab: population-based retrospective cohort study. Am J Cardiovasc Drugs 2020;20:161-8.
24. Ammar AA, Ammar MA, Owusu KA, et al. Andexanet alfa versus 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of factor Xa inhibitors in intracranial hemorrhage. Neurocrit Care 2021;35:255-61.
25. Barra ME, Das AS, Hayes BD, et al. Evaluation of andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for reversal of rivaroxaban- and apixaban-associated intracranial hemorrhages. J Thromb Haemost 2020;18:1637-47.
26. Costa OS, Connolly SJ, Sharma M, et al. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhage: a propensity score-overlap weighted analysis. Crit Care 2022;26:180.
27. Lipski M, Escoda O, Alonso A, et al. Comparison of 4-factor prothrombin complex concentrate and andexanet alfa for reversal of apixaban and rivaroxaban in the setting of intracranial hemorrhage. J Thromb Thrombolysis 2023;55:519-26.

28. Al-Shahi Salman R, Dennis MS, Murray GD, et al. Effects of oral anticoagulation in people with atrial fibrillation after spontaneous intracranial haemorrhage (COCROACH) : prospective, individual participant data meta-analysis of randomised trials. Lancet Neurol 2023;22:1140-9.
29. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2022;53:e282-361.
30. Tapaskar N, Marwaha N, Li M, et al. Resuming anticoagulation following hospitalization for gastrointestinal bleeding is associated with reduced thromboembolic events and improved mortality: results from a systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci 2021;66:554-66.
31. Tapaskar N, Pang A, Werner DA, et al. Restarting warfarin vs direct oral anticoagulants after major gastrointestinal bleeding and associated outcomes in atrial fibrillation: a cohort study. Clin Gastroenterol Hepatol 2022;20:381-9.
32. Majeed A, Wallvik N, Engstrom G, et al. Optimal timing of vitamin K antagonist resumption after upper gastrointestinal bleeding. A risk modelling analysis. Thromb Haemost 2017;117:491-9.
33. Qureshi W, Mittal C, Patsias I, et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. Am J Cardiol 2014;113:662-8.