

· 综述 ·

## 非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药治疗房颤的新进展

杨 洁, 王晓明

(空军军医大学西京医院老年病科, 陕西 西安 710032)

**摘要:**房颤(atrial fibrillation, AF)是临床上最常见的一种快速心律失常,可引起血栓栓塞,脑卒中等严重并发症,这也是导致患者致残、致死的直接原因。因此,抗凝预防血栓治疗是目前国际公认的主要措施。华法林作为传统口服抗凝药物,其有效性和安全性都得到了公认,但因其治疗窗窄,需频繁监测等诸多不足限制了临床应用,影响了医患双方的信心。非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs),主要包括凝血酶抑制剂(达比加群酯)和凝血因子 Xa 抑制剂(利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班),近年来新的研究证据支持其为 AF 初始抗凝治疗的优先选择。本文将就 NOACs 的药物特性及在 AF 患者治疗中的研究进展作一综述。

**关键词:**房颤;华法林;非维生素K拮抗剂口服抗凝药

中图分类号: R541.7

文献标识码: A

文章编号: 1009-7236(2019)05-0597-05



DOI: 10.12125/j.chj.201905043

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

网络出版地址: <http://www.heartj.cn/article/doi/10.12125/j.chj.201905043>

## Research progress of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in treatment of patients with atrial fibrillation

YANG Jie, WANG Xiao-ming

(Department of Geriatrics, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China)

**Abstract:** Atrial fibrillation (AF) is one of the most common rapid arrhythmias in clinical practice and it can bring about thromboembolism, stroke and other serious complications, which can be the direct causes of disability and death of patients. Therefore, prevention of thrombosis is currently the main recognized measure internationally. Warfarin, as a traditional oral anticoagulant, has been recognized for its efficacy and safety. However, its narrow therapeutic window, frequent monitoring and other deficiencies of Warfarin have limited its clinical application and the popularity among both doctors and patients. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs), mainly including thrombin inhibitor (dabigatran etexilate) and blood coagulation factor X inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) have been used as the preferred initial anticoagulant therapy for atrial fibrillation in recent years. In this article we provide a brief overview of the drug characteristics of NOACs and research progress of NOACs in the treatment of AF patients.

**Key words:** atrial fibrillation; warfarin; non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

近年来,随着全球人口老龄化进程的不断加剧,房颤(atrial fibrillation, AF)的发生率呈现逐年增加的趋势。资料显示,2010年全球大约有3350万AF患者,预计到2050年全球AF人数将增加一

倍。在死亡率排名前10的心血管疾病,与13年前相比,AF的死亡率增长是最高的达300%<sup>[1]</sup>。其主要危害是引起脑卒中及血栓栓塞、心衰、心肌梗死、痴呆、肾功能不全疾病等,大约1/5的缺血性脑卒中是房颤引起,且与非AF引起的卒中相比更加严重,死亡率更高<sup>[2]</sup>。因此,受到了全球心血管领域的高度重视,目前,抗凝治疗已成为预防血栓主要的治疗手段。

通讯作者:王晓明,教授,主要从事心血管疾病基础与临床研究 Email: [xmwang@fmmu.edu.cn](mailto:xmwang@fmmu.edu.cn)

作者简介:杨洁,博士生 Email: [jieer1226@163.com](mailto:jieer1226@163.com)

维生素 K 拮抗剂华法林是经典的抗凝药物,通过竞争性对抗维生素 K,减少凝血因子 II、VII、IX、X 的合成和活性发挥作用,在瓣膜性及非瓣膜性房颤(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)中都可作为抗栓治疗发挥重要疗效<sup>[3]</sup>。但该药存在诸多问题:如一过性高凝倾向;药物动力学不可预测,需频繁监测;受多种食物、药物作用影响;治疗窗窄,有潜在严重出血并发症;起效、失效时间较长等。因此,人们一直在寻求着新药的研发,近 10 余年来,涌现出一批新型的口服抗凝药,称为非维生素 K 拮抗剂口服

抗凝药(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOACs),成为抗栓治疗领域的热点,特别是近年来一些新的循证医学证据的出现,为指导临床工作提供了重要的依据,在此就 NOACs 做一综述。

## 1 NOACs 的药代动力学及临床试验概述

目前,临床上常用的 NOACs 主要包括达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班,其药代动力学特征见表 1<sup>[4]</sup>,下面将关于它们的大型临床试验结果分述如下。

表 1 华法林与 NOACs 的药代动力学比较

	维生素K拮抗剂	达比加群酯	利伐沙班	阿哌沙班	依度沙班
作用靶点	维生素K环氧化物还原酶	凝血酶	Xa因子	Xa因子	Xa因子
口服生物利用度	99%	6%-7%	80%	50%	62%
血浆浓度达峰时间	48-72 h	2-3 h	2.5-4 h	3-4 h	1-2 h
半衰期	40/144 h	14-17 h	5-9 h(年轻人) 11-13 h(老年人)	8-15 h	9-10 h
代谢途径	经CYP-450酶系代谢	P-糖蛋白转运,80%经肾脏排泄	30%经CYP-450酶系代谢,P-糖蛋白转运,33%经肾脏排泄	15%经CYP-450酶系代谢,27%经肾脏排泄50%经肾脏排泄	经CYP-450酶系代谢,P-糖蛋白转运,
剂量监测	INR	不需要aPTT	不需要抗Xa因子活性监测	不需要抗Xa因子活性监测	不需要抗Xa因子活性监测
药物食物	VCORCI/CYP2C9	P-糖蛋白抑制剂/	P-糖蛋白抑制剂/	P-糖蛋白抑制剂/	P-糖蛋白抑制剂/
相互作用	抗生素、抗真菌药物、阿司匹林、萘普生等	感受器,质子泵抑制剂	感受器CYP 3A4-CYP 2J2 抑制剂/感受器	感受器CYP 3A4-CYP 2J3抑制剂/感受器	感受器CYP 3A4-CYP 2J4抑制剂/感受器
服用剂量	INR 2-3	150 mg 2次/天  110 mg 2次/天,用于年龄≥80岁,同时服用异搏定,胃肠道出血风险增加等	20 mg 1次/天  15 mg 1次/天,用于CrCl≤50 mL/min	5 mg 2次/天  2.5 mg 2次/天,用于以下三项中存在两项:体重≤60 kg 年龄≥80岁,血肌酐133 mmol/L或CrCl 15-29 mL/min	60 mg 1次/天  30 mg 1次/天,如果体重≤60 kg CrCl≤50 mL/min 同时服用强效P-糖蛋白抑制剂

**1.1 直接凝血酶抑制剂 (direct thrombin inhibitor, DTI)** 抗凝作用通过特异性阻滞凝血酶的活性,阻止纤维蛋白原分解成纤维蛋白,不需要辅助因子参与,呈现浓度依赖性作用。代表性口服药物主要是达比加群酯(Dabigatran),该药属于前体药,口服后迅速吸收,在肠道和肝脏水解为活性代谢物达比加群,常见的副作用为消化不良,这可能与胶囊中的酒石酸相关。需要注意的是服用该药后心梗的发生率较高,可能是因为减少了对病理性血栓形成的抑制过程。RE-LY 研究<sup>[5]</sup>结果显示,与华法林相比,达比加群酯 110 mg 组发生卒中和血栓栓塞性疾病的发生率几乎相当,但出血风险大大降低;达比加群酯 150 mg 组显著降低卒中和全身性栓塞风险 55%,而不增加出血风险。

**1.2 直接 Xa 因子抑制剂 (direct factor Xa inhibitor)** 通过抑制组织因子介导的凝血酶生成,不仅可用于预防血栓形成,对已经形成的血栓也有治疗作用。目前常用的有利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班。

**1.2.1 利伐沙班** 慎用于肝、肾功能不全患者,多次用药后无蓄积,一般建议患者随晚餐服用,主要副作用为贫血和出血。ROCKET-AF 研究<sup>[6]</sup>显示,与华法林相比,利伐沙班在预防脑卒中及血栓性疾病方面差异无统计学意义,出血风险相当;但是颅内出血及大出血发生率更低,安全性好;而胃肠道出血风险却较常见,也许是因为激活了肠道内的抗凝剂;但心肌梗死的发生率较低,这可能是由于 Xa 因子可以抑制炎症前状态,改善动脉粥样硬化。

1.2.2 阿哌沙班(Apixaban) 主要以原型存在于血液中,大部分经粪便排泄,常见不良反应是血尿、鼻出血,肠道及眼部出血等。主要研究有 AVERROES 研究和 ARISTOTLE 试验。AVERROES 研究<sup>[7]</sup> 结果显示,与阿司匹林相比,阿哌沙班可使脑卒中或全身性栓塞风险下降 55%,而不增加出血风险;因心血管原因的住院率也较低,耐受性好,停药者较少。更为大型的 ARISTOTLE 试验<sup>[8]</sup> 显示,阿哌沙班与华法林相比,可使卒中或系统性栓塞风险减少 21%,颅内出血风险减少 58%,严重出血事件减少 31%;显著降低卒中死亡及大出血发生率,且在肾功能不全患者中大出血减少的程度更明显;全因死亡率减少 11%,耐受性好;消化道出血发生率两者相似。

1.2.3 依度沙班(Edoxaban) 主要不良反应为出血、肝功异常等。大型临床研究 ENGAGEAF-TIMI48<sup>[9]</sup> 的结果显示,与华法林相比,依度沙班高剂量组脑卒中和系统性栓塞风险下降 21%;低剂量组与华法林组相似,但脑出血发生率下降 67%,全因死亡率降低 13%。两个剂量组在降低心血管事件、出血及死亡方面均显著优于华法林。Zelniker 等<sup>[10]</sup> 进一步分析了该试验中并发有冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)患者的情况,研究发现,与华法林相比,高剂量依度沙班可显著降低 AF 并发 CAD

患者缺血性事件的发生,而出血发生率的下降与是否并发 CAD 无关;低剂量依度沙班组的有效性和安全性均与是否并发 CAD 无关。这个结果也进一步为临床医生的选择提供了依据:在 AF 并发 CAD 的患者,高剂量依度沙班是比华法林更优的选择。

通过对 RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE 及 ENGAGE AF-TIMI 48 研究进行 Meta 分析<sup>[11]</sup> 显示,与华法林相比,NOACs 可降低卒中或系统性栓塞事件 19%,全因死亡率 10%,颅内出血 52%,但却增加 25% 的胃肠道出血风险;各个药物的有效性及安全性见表 2<sup>[12]</sup>。虽然 NOACs 的临床试验总体效果良好,但有时结果也不一致。例如一项在丹麦注册的前瞻性研究<sup>[13]</sup>,纳入 6 1 678 例初次使用 NOACs 的患者,按标准剂量服用一年,结果显示:与利伐沙班或华法林相比,达比加群和阿哌沙班均显著降低颅内出血、大出血和胃肠道出血及全因死亡率的风险。而在意大利进行的一项前瞻性研究<sup>[14]</sup>,对 196 例 NVAf 患者进行追踪,有 178 例完成了 1 年的随访,其中 87 例服用达比加群酯,91 例服用利伐沙班。两组的有效性没有显著差异,然而相比利伐沙班,达比加群酯非出血性事件的发生率更高,时间更早,治疗满意度评分更低。

表 2 NOACs 的主要效果及安全性结果(与华法林比较)

	效果		安全性		死亡率
	卒中和系统性栓塞	大出血	胃肠道出血	颅内出血	
达比加群 110 mg 2次/d	不劣于	下降	类似	下降	类似
达比加群 150 mg 2次/d	优于	类似	增加	下降	类似
达比加群的合并数据	优于	下降	类似	下降	下降
利伐沙班	不劣于	类似	增加	下降	类似
阿哌沙班	优于	下降	类似	下降	下降
依度沙班 30 mg 1次/d	不劣于	下降	下降	下降	类似
依度沙班 60 mg 1次/d	不劣于	下降	增加	下降	类似

那么在真实世界,情况又是怎样的呢?有学者对 17 个观察性研究进行 Meta 分析发现,与达比加群酯相比,利伐沙班在预防卒中和系统性栓塞、引起急性心梗和颅内出血方面,二者没有统计学差异;然而利伐沙班却增加了大出血、胃肠道出血和全因死亡率的风险<sup>[15]</sup>。Balsam 等<sup>[16]</sup> 得出的结论有所不同,他们对 CRAFT 试验中的 3528 例 NVAf 患者进行回顾性研究发现,相比于华法林和达比加群酯,利伐沙班导致栓塞和出血的风险更高;而低剂量达比加

群酯和利伐沙班也显著增加栓塞和出血的风险。另有研究者进行分析发现,与华法林相比,达比加群酯 150 mg 降低脑卒中的发生及死亡率效果最显著;阿哌沙班降低出血效果最显著,并在净临床结果中,其估计的减少率最高<sup>[17]</sup>。

## 2 特殊人群的用药

2.1 老年人用药 AF 所致卒中的危险性随年龄而增加,80~89 岁的老龄患者发生率高达 23.5%,同时



增加了出血、失能和死亡的风险。Kailas 等<sup>[18]</sup>对比了 NOACs 的分析显示,对于年龄>65 岁的患者来说,NOACs 的系统性栓塞及颅内出血发生率均低于华法林,且 110 mg 达比加群、5 mg 阿哌沙班、60 mg 依度沙班均可降低大出血事件发生率;而 150 mg 达比加群和 20 mg 利伐沙班则增加大出血风险,因此应尽量避免在老年患者中使用。Amin 等<sup>[19]</sup>进行的一项观察性研究则发现,对于年龄 65 岁以上的老年 NVAF 患者,相比于华法林、达比加群酯和利伐沙班,阿哌沙班能显著降低全因死亡风险,脑卒中/系统性栓塞和主要出血相关性住院及医疗开支,降低了全因医疗费用。由此可见,当权衡抗凝的风险和利弊时,老年人获得了更大的治疗净临床效益。

**2.2 慢性肾脏疾病** AF 患者中有 10%~15% 都并发有慢性肾脏疾病,此时发生血栓和出血的风险都会增加。Andò 等<sup>[20]</sup>对 5 项随机对照试验的 Meta 分析,发现阿哌沙班和依度沙班对于该类患者有更好的净临床获益。Zhang 等<sup>[21]</sup>汇总分析发现,相比华法林组,达比加群酯、利伐沙班和阿哌沙班组患者肾功能损伤的发生率更低,依度沙班则没有显著差异,当然这也许和样本量、统计方法等有关。对严重的终末期肾衰竭患者,依然推荐华法林。但也有学者认为透析患者使用维生素 K 拮抗剂的证据并不充分,有些研究甚至发现华法林可能造成损害;而目前的指南禁止终末期肾衰竭患者使用 NOACs,因此,我们期待更多的临床试验提供可靠的证据支持<sup>[22]</sup>。

**2.3 冠心病及使用抗血小板药物** AF 患者中约 20%~40% 并发有冠心病,急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是导致患者死亡的主要原因,常通过双重抗血小板药物治疗。Cavallari 等<sup>[23]</sup>的 Meta 分析证实,一种抗血小板药物联合口服抗凝药物相对于三联抗栓,可明显降低出血风险而不增加卒中、心肌梗死等事件发生率。而 AFIRE 研究<sup>[24]</sup>纳入了近 2 200 个伴有 CAD 的 NVAF 患者,发现在预防心血管事件方面,单用利伐沙班并不劣于利伐沙班联合一种抗血小板药物,并且出血的发生率更低。

### 3 药物的选择、剂量及相互转换

药物的选择要充分考虑到患者的年龄、肝肾功能、并发症等情况,当患者吞咽困难使用鼻饲管时,则选用利伐沙班,因为达比加群和阿哌沙班直接经鼻饲管给药不安全<sup>[12]</sup>。在实际应用中,使用高剂量会增加全因死亡率;但由于医生往往过于担心出血风险,忽略了疾病进展所带来的卒中、栓塞等问题常导致剂量不足。有意思的是,体质量指数(BMI)的

升高与 NOACs 的效力及安全性下降并没有相关性,反而伴随更高的存活率<sup>[25]</sup>。药物间相互转换时要注意在保持抗凝作用的同时兼顾减少出血的风险。Huang 等<sup>[26]</sup>在香港的调查研究认为,当治疗范围内的时间(time in therapeutic range, TTR) < 65% 时就应该考虑将华法林转变为 NOACs。华法林向 NOACs 转换时,如 INR ≤ 2.0,可立即转换;2.0 < INR < 2.5,最好第 2 天起开始;INR > 2.5 时视具体药物而定。NOACs 向华法林转换时,需合用直至 INR 达到适当范围。两种 NOACs 转换时,可直接替换<sup>[27]</sup>。

### 4 NOACs 存在的不足及优势

近年来随着 NOACs 的广泛使用,也发现存在一些问题:大多数临床试验数据来自于国外,存在种族差异;有一定的肝、肾毒性及药物蓄积,长期使用的安全性还有待进一步观察;缺乏常规手段有效监测指标;价格偏贵,漏服后血栓风险增高等。其优势也非常突出:药代动力学特性稳定,与食物的相互作用较少;安全性好,无需监测凝血功能;特异性高,起效与失效速度快;颅内出血风险较低等。

综上所述,NOACs 的疗效不劣于甚至优于华法林,安全性也更高<sup>[28]</sup>,而且亚洲人群效果更显著。Waks 等<sup>[29]</sup>通过无线设备远程监测,根据 AF 负荷的实际情况适时调整,指导药物的使用剂量,大大增加了安全性。相信随着信息技术的广泛应用,NOACs 个体化应用的改进,一定会获得最佳的临床应用。

### 参考文献:

- [1] Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study[J]. *Circulation*, 2014, 129(8): 837 - 847.
- [2] Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarcARE Consortium(Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe)[J]. *Circulation*, 2017, 136(17): 1588 - 1597.
- [3] Pan KL, Singer DE, Oviagele B, et al. Effects of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7). doi: 10.1161/JAHA.117.005835.
- [4] Russo V, Carbone A, Rago A, et al. Direct Oral Anticoagulants in Octogenarians With Atrial Fibrillation: It Is Never Too Late[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73(4): 207 - 214.
- [5] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139 - 1151.
- [6] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 883 - 891.

- [7] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, *et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(9): 806 – 817.
- [8] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981 – 992.
- [9] Giugliano RP, Pinar JI, Ruzyllo W, *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(22): 2093 – 2104.
- [10] Zelniker TA, Ruff CT, Wiviott SD, *et al.* Edoxaban in atrial fibrillation patients with established coronary artery disease: Insights from ENGAGE AF-TIMI 48[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2019, 8(2): 176 – 185.
- [11] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 383: 955 – 962.
- [12] Farmakis D, Davlouros P, Giamouzis G, *et al.* Direct Oral Anticoagulants in Nonvalvular Atrial Fibrillation: Practical Considerations on the Choice of Agent and Dosing[J]. *Cardiology*, 2018, 140: 126 – 132.
- [13] Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, *et al.* Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study[J]. *BMJ*, 2016, 353: i3189.
- [14] Schiavoni M, Margaglione M, Coluccia A. Use of dabigatran and rivaroxaban in non-valvular atrial fibrillation: one-year follow-up experience in an Italian centre[J]. *Blood Transfus*, 2018, 16(2): 209 – 214.
- [15] Bai Y, Deng H, Shantsila A, *et al.* Rivaroxaban versus dabigatran or warfarin in realworld studies of stroke prevention in atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2017, 48: 970 – 976.
- [16] Balsam P, Ozieranski K, Tyminska A, *et al.* Comparison of clinical characteristics of real-life atrial fibrillation patients treated with vitamin K antagonists, dabigatran, and rivaroxaban: results from the CRAFT study[J]. *Kardiologia Polska*, 2018, 76(5): 889 – 898.
- [17] Esteve-Pastor MA, Rivera-Caravaca JM, Rold V, *et al.* Estimated absolute effects on efficacy and safety outcomes of using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in ‘real-world’ atrial fibrillation patients: A comparison with optimally acenocoumarol anticoagulated patients[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 254: 125 – 131.
- [18] Kailas SD, Thambuluru SR. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in prevention of thromboembolic events among elderly patients with atrial fibrillation[J]. *Cureus*, 2016, 8(10): e836.
- [19] Amin A, Keshishian A, Trocio J, *et al.* A Real-World Observational Study of Hospitalization and Health Care Costs Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients Prescribed Oral Anticoagulants in the U. S. Medicare Population[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2018, 24(9): 911 – 920.
- [20] Andò G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 231: 162 – 169.
- [21] Zhang C, Gu ZC, Ding Z, *et al.* Decreased risk of renal impairment in atrial fibrillation patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A pooled analysis of randomized controlled trials and real-world studies[J]. *Thromb Res*, 2019, 174: 16 – 23.
- [22] Młodawska E, Lopatowska P, Malyszko J, *et al.* Atrial fibrillation in dialysis patients: is there a place for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants?[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50: 1633 – 1642.
- [23] Cavallari I, Patti G. Meta-analysis comparing the safety and efficacy of dual versus triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121(6): 718 – 724.
- [24] Yasuda S, Kaikita K, Ogawa H, *et al.* Atrial fibrillation and ischemic events with rivaroxaban in patients with stable coronary artery disease (AFIRE): Protocol for a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel group study[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 265: 108 – 112.
- [25] Tittl L, Endig S, Marten S, *et al.* Impact of BMI on clinical outcomes of NOACS therapy in daily care -Results of the prospective Dresden NOACS Registry (NCT01588119)[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 262: 85 – 91.
- [26] Huang D, Wong CL, Cheng KW, *et al.* Impact of provision of time in therapeutic range value on anticoagulation management in atrial fibrillation patients on warfarin[J]. *Postgrad Med J*, 2018, 94(1110): 207 – 211.
- [27] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, *et al.* Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(16): 1330 – 1393.
- [28] Chen ST, Patel MR. Comparison of Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation-Novels Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2018, 60(4-5): 514 – 523.
- [29] Waks JW, Passman RS, Matos J, *et al.* Intermittent anticoagulation guided by continuous atrial fibrillation burden monitoring using dual-chamber pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: Results from the Tailored Anticoagulation for Non-Continuous Atrial Fibrillation (TACTIC-AF) pilot study[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(11): 1601 – 1607.

(收稿日期: 2019-05-16; 接受日期: 2019-07-15)