



(扫描二维码查看原文)

· 述评 ·



专家介绍: 李树仁, 河北省人民医院内科住培基地主任、心内一科主任、心血管内科学科主任。医学博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师。河北省有突出贡献的中青年专家, 河北省第八批省管优秀专家。中国中药协会微循环用药专业委员会常委、中国微循环学会瘀滞专业委员会委员、中华医学会心血管病学分会精准心血管病学组委员、中国医师协会心血管分会委员、河北省药学会第八届理事会常务理事、河北省药学会微循环用药多学科协作专业委员会主任委员、河北省医学会心血管分会副主委、河北省医学会心电生理和起搏学会副主任委员、河北省高血压防治协会常委、河北省介入质控专家、河北省预防医学会心血管病防治专业委员会副主任委员、河北省医师协会心律学医师分会常务委员、河北省突发事件卫生应急专家咨询委员会委员、河北省康复学会心血管康复学会常委、石家庄市心血管学会副主委。

1987年开始在河北省人民医院从事心血管内科临床及基础研究。曾在“日本国立长野病院、大阪国立循环器中心”专修临床心血管介入。主要研究方向是冠心病介入和心力衰竭。近年来, 主持了20余项省级科研课题研究, 发表科技论文180余篇, 主编著作3部, 参编著作4部, 获河北省科技进步奖励5项。其中, 河北省科技厅科技进步二等奖1项、三等奖4项。

基于指南的非维生素 K 拮抗剂类口服抗凝药在 心房颤动中的临床应用

李树仁¹, 赵文静²

【摘要】 心房颤动 (AF) 是最常见的一种心律失常类型, 其并发症的防治尤为重要。脑卒中是 AF 最严重且常见的并发症, 因此抗凝治疗已成为 AF 的首要治疗策略。非维生素 K 拮抗剂类口服抗凝药 (NOACs) 在各国指南中已成为预防 AF 患者发生脑卒中的首选抗凝药物, 目前其在临床中也已得到广泛应用。本文基于目前各指南的建议, 对 NOACs 的临床应用进行归纳, 以期为临床医生对 NOACs 的临床使用提供指导。

【关键词】 心房颤动; 非维生素 K 拮抗剂类口服抗凝药; 指南

【中图分类号】 R 541.75 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.186

李树仁, 赵文静. 基于指南的非维生素 K 拮抗剂类口服抗凝药在 心房颤动中的临床应用 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (10): 1-8. [www.syxnf.net]

LI S R, ZHAO W J. Clinical application of NOACs in atrial fibrillation based on the guidelines [J]. Practica Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (10): 1-8.

Clinical Application of NOACs in Atrial Fibrillation Based on the Guidelines LI Shuren¹, ZHAO Wenjing²

1. Department of Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

2. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: LI Shuren, E-mail: lsr6412@163.com

【Abstract】 Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmias type, and the prevention and treatment of its complications is particularly important. Stroke is the most serious and common complication of AF, so anticoagulation therapy has become the primary treatment strategy for AF. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) has become the first choice in preventing stroke in AF patients in national guidelines, and now NOACs has been widely used clinically. This article describes the clinical application of NOACs based on the recommendations of current guidelines, in order to provide guidance for clinicians on the clinical use of NOACs.

【Key words】 Atrial fibrillation; Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; Guidebooks

1.050051 河北省石家庄市, 河北省人民医院心内一科

2.050000 河北省石家庄市, 河北医科大学研究生学院

通信作者: 李树仁, E-mail: lsr6412@163.com

截至 2010 年, 全球心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 患者估测约有 3 350 万例; 校正年龄后患病率男性为 0.60%, 女性为 0.37%; 40 岁以上者 AF 患病终生风险男性和女性分别为 26% 和 23%^[1]。AF 的患病率及发病率均随年龄增长逐渐

增加,且各年龄段男性均高于女性^[2-3]。AF的常见并发症包括脑卒中、血栓栓塞、心力衰竭、心肌梗死、认知功能下降和肾功能损伤等,其中AF患者缺血性脑卒中及体循环动脉栓塞的发生率分别为1.92%和0.24%,其缺血性脑卒中的发生风险是非AF患者的4-5倍,且将导致近20%的致死率及近60%的致残率^[4]。AF持续发病48h以上即可发生左心房附壁血栓,而左心耳是最常见的血栓附着部位,另外,即使持续性AF恢复窦性心律后左心房的的功能仍需4周以上才能恢复,在此期间仍有形成附壁血栓和引起栓塞的风险。因此,抗凝治疗对于AF患者而言尤为重要。在抗凝药物的选择上,包括传统抗凝药物维生素K拮抗剂(vitamin K antagonists, VKA)如华法林以及非维生素K拮抗剂类口服抗凝药(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOACs)如直接凝血酶抑制剂(达比加群酯)和Xa因子抑制剂(阿哌沙班、利伐沙班、艾多沙班)。与华法林相比,NOACs具有起效快、 $t_{1/2}$ 短、药物间相互作用少、无需监测药物抗凝强度、安全性更高等优点^[5]。目前,NOACs已被多个国家和地区食品药品监督管理局批准应用于非瓣膜性AF的抗凝治疗^[5-8]。

欧洲心律协会(European Heart Rhythm Association, EHRA)在2013年首次发行了关于NOACs对AF抗凝治疗的指南^[8]。2021-04-25, EHRA根据最新临床循证证据进行第3次修订,最新发布了《2021 EHRA心房颤动患者使用非维生素K拮抗剂类口服抗凝药的实用指南》^[7](以下简称《2021 EHRA实用指南》),其目的是通过提供更多科学证据来补充和完善欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)及其他国际指南^[9-12],为在临床实践中安全有效地使用NOACs提供证据支持,进而促进NOACs的规范化临床应用。本文归纳了各指南关于NOACs的使用原则和具体使用方法,以期为临床医生对NOACs的临床使用提供指导。

1 NOACs的适应证

NOACs主要用于非瓣膜性AF的抗凝治疗。非瓣膜性AF是指没有人工机械心脏瓣膜或中至重度左房室瓣狭窄(通常由风湿性原因导致)的AF。而其他轻、中度瓣膜病(如退行性主动脉瓣狭窄、左房室瓣狭窄、左房室瓣反流)以及生物瓣膜/瓣膜修复(术后>3个月)、经导管主动脉瓣植入、肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)也可使用NOACs治疗。

有3项研究均纳入了退行性瓣膜性心脏病患者,结果显示,在有瓣膜病和没有瓣膜病的患者中,NOACs显示出与华法林相当的有效性和安全性(除ROCKET-AF试验外)^[13-15]。因此,NOACs可用于大多数类型的瓣膜性心脏病合并AF患者。ROVER试验^[16]纳入了1 005例AF或心房扑动和生物左房室瓣植入患者,结果显示,服用利伐沙班患者与服用华法林患者的终点事件(死亡、主要心血管事件、1年后大出血)发生率无统计学差异。NOACs已成为接受生物瓣膜或瓣膜修复术患者的一个有效治疗方案,尤其是术后8-12周^[7]。对于经导管主动脉瓣置入术(transcatheter aortic valve implantation, TAVI)后有抗凝指征(如AF)的患者,小样本随机对照试验^[17]支持使用

NOACs,目前ATLANTIS试验^[18]、ENVISAGE-TAVI AF试验^[19]等大型临床试验正在探讨不同抗凝策略在TAVI后患者中的有效性和安全性。重要的是,AF患者TAVI后可考虑使用口服抗凝药(包括NOACs)单药治疗,但是在没有明确抗凝指征的患者中,目前尚不建议使用口服抗凝药^[20]。在HCM患者中,AF同样与较高的血栓栓塞发生率有关;且越来越多的观察性研究表明,NOACs在合并HCM的AF患者中使用可能是安全和有效的^[21-22]。因此,HCM患者也是NOACs的适应证。

相反,对于植入人工机械心脏瓣膜的AF患者,尤其是机械左房室瓣置换术者不支持使用NOACs治疗^[9],除非新的证据推翻了现有的数据,即NOACs在预防血栓栓塞方面不劣于VKA。对于中重度左房室瓣狭窄患者,相关的3期临床试验将NOACs排除在外^[7],因此没有充分的证据支持或不支持NOACs可用于该类患者。目前,中重度左房室瓣狭窄患者仍然使用华法林进行抗凝治疗。

另外,妊娠期妇女是使用NOACs的禁忌证,所以在使用NOACs前,必须对育龄期妇女采取可靠的避孕措施。同样,儿童也不建议使用NOACs,但体质量>50kg且发育完全的青少年可以考虑使用NOACs。研究表明,在急性静脉血栓栓塞患儿中,与标准抗凝药相比,按体质量调整的利伐沙班治疗3个月以上是安全、有效的^[23]。非瓣膜性AF合并抗磷脂综合征患者应使用华法林进行抗凝治疗,而不是NOACs,有试验表明,利伐沙班治疗者血栓栓塞事件和大出血的发生率高于华法林治疗者^[24]。

2 NOACs的具体用药方案

确定口服抗凝药物的适应证后,在所有符合NOACs适应证的患者中,NOACs优先于VKA。然而,NOACs的具体用药方案需要结合实际情况而定。

2.1 用药前评估 在启动NOACs治疗前要进行肾功能、肝功能、出血风险等的评估,以便进行下一步的药物选择和确定药物剂量。其中肾功能的评估通常使用Cockcroft-Gault公式,即肌酐清除率(creatinine clearance rate, CrCl) = $[(140 - \text{年龄}) \times \text{体质量}(\text{kg})] / [72 \times \text{血清肌酐}(\text{mg/dl})]$,女性则为计算结果 $\times 0.8$ 。而肾脏病饮食改良(modification of diet in renal disease, MDRD)和慢性肾脏病流行病学合作研究公式(chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI)等公式可能会高估患者的肾功能,尤其是老年和低体质量患者^[25]。对于肝功能的评价,目前尚未有详细说明,但《2021 EHRA实用指南》中已有肝病患者可以使用NOACs的证据,一项纳入152 116例患者的Meta分析表明,直接凝血酶抑制剂达比加群酯和Xa因子抑制剂不会导致肝毒性增加^[7]。临床常使用HAS-BLED评分评估出血风险。然而,出血风险增加并不是不使用抗凝药物或减少NOACs剂量的原因。对于出血风险高(如HAS-BLED评分 ≥ 3 分)的患者,应尽早确定并解决可改变的增加出血风险的因素,同时服用药物后应积极进行临床随访,明确药物效果及不良反应。

2.2 NOACs的药物选择和用药剂量 临床常用的4种NOACs(阿哌沙班、达比加群酯、艾多沙班、利伐沙班)的适应证、

使用剂量和剂量减少标准均有所不同,因而临床工作中识别正确的剂量变得更加复杂。在选择 NOACs 药物时,要结合患者具体情况,如年龄、体质量、有无合并症(冠心病、恶性肿瘤、慢性肾脏病、肝脏疾病等)以及患者是否同时服用其他药物,需考虑联合用药情况和药物相互作用。为了预防 AF 患者发生脑卒中,目前常用的 NOACs 药物的标准剂量及剂量调整标准见表 1。

2.3 用药剂量错误的处理 实际情况中,患者在服用药物时由于依从性差等原因会出现服药错误,《2021 EHRA 实用指南》详细给出了用药剂量出现错误时的处理原则。

2.3.1 漏服 漏服的剂量在服药间隔期的一半时间内均可以补服。例如每日 2 次的药物,在预定服药时间之后的 6 h 内可按原剂量补服 1 次;每日 1 次的药物,在漏服后的 12 h 内可按原剂量补服。如果超出上述时间,则忽略本次服药,按照原来的时间继续按原方案服药^[7]。

2.3.2 重复服用 对于每日 2 次的药物,如果服用双倍剂量,则跳过下一次服药(即 12 h 后)后按照原方案服药;对于每日 1 次的药物,如果服用双倍剂量,无需跳过下一次服药,继续按原时间服药^[7]。

2.3.3 不确定是否服药 对于每日给药 2 次的患者不建议此次给药,等到下一次给药时间(即间隔 12 h)后继续按原方案给药。对于每日给药 1 次的患者,需要根据血栓栓塞风险 CHA₂DS₂-VASc 评分而定,如 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 3 分,则在此次服药时间点后间隔 6~8 h 以原剂量服用 1 次药物,之后按原方案服药;如 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≤ 2 分,则不论此次是否服药,均等到下一次服药时间再服用药物,避免发生出血事件^[7]。

2.4 抗凝药物的转换 在实际临床工作中,抗凝药物的使用不会一成不变,需要根据患者的病情、依从性、经济条件等转换药物,由于不同药物的起效时间和 $t_{1/2}$ 不同,故需要严格按照指南要求根据国际标准化比值(international normalized ratio, INR)进行药物转换,具体为:(1) VKA 转换 NOACs。如果 INR ≤ 2.0,立即采用 NOACs 进行治疗;如果 2.0 < INR < 2.5,立即或第 2 天采用 NOACs 进行治疗;如果 2.5 ≤ INR < 3.0,1~3 d 内复查 INR;如果 INR ≥ 3.0,则推迟使用 NOACs,直至 INR 降至 2.5 以下。(2) NOACs 转换 VKA。由于华法林的起效时间为 3~5 d,从 NOACs 到 VKA 的转换不当会增加脑卒中发生风险^[26],因此 NOACs 过渡至 VKA 时需联合用药至 INR 达标(INR 为 2.0~3.0)后再

完全替换为 VKA;另外,由于 NOACs 与 VKA 联合使用时会干扰 INR,不能正确评价抗凝效果,所以应在服用 NOACs 前抽血取样。具体转换方案为继续服用 NOACs(艾多沙班服用半量)的同时服用 VKA,3~5 d 后查 INR(在服用 NOACs 前抽血);若 INR < 2.0,继续服用 NOACs(艾多沙班服用半量),1~3 d 后复查 INR(在服用 NOACs 前抽血);若 INR > 2.0,停用 NOACs 后 1 d 复查 INR。(3)普通肝素(unfractionated heparin, UFH)转换 NOACs。停用 UFH 2~4 h 后可服用 NOACs。(4) NOACs 转换 UFH。最后一次服用 NOACs 后 12~24 h,服用 UFH(若 NOACs 为 2 次/d,则停药 12 h;若 NOACs 为 1 次/d,则停药 24 h);若患者有其他服用 UFH 的适应证,如发生急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS),也可提前服用 UFH。

3 NOACs 在 AF 合并其他心脑血管疾病患者中的应用

3.1 AF 患者择期经皮冠状动脉介入治疗(PCI)或合并 ACS AF 患者合并冠心病是临床中常见的情况,其抗凝治疗和抗血小板治疗在临床工作中尤为重要。一段时间的双抗治疗(即阿司匹林和 P2Y₁₂受体拮抗剂)对于预防 ACS 和/或 PCI 后支架血栓形成或再发是必要的,但这对于预防脑卒中是不够的。相反,NOACs 对于脑卒中的预防是必不可少的,但其本身又不足以预防 ACS 或 PCI 后发生新的冠状动脉事件。因此,抗血栓药物组合的选择是临床面临的难题,需要权衡利弊,充分考虑冠状动脉事件、脑卒中、出血事件的发生风险。

根据术前停用抗凝药物的原则,择期 PCI 患者术前停用 NOACs ≥ 24 h,合并 ACS 的患者入院前停用 NOACs,术后要在停止皮下注射 UFH 后才能重新服用 NOACs,之后采用降级的方案进行抗栓治疗,在减少冠状动脉事件的基础上降低出血风险^[7]。《2021 EHRA 实用指南》给出了 AF 患者择期 PCI 或合并 ACS 的抗凝治疗方案,见图 1。

3.2 AF 合并脑血管疾病患者 在接受 NOACs 治疗的 AF 患者中,缺血性脑卒中的发生率每年为 1%~2%,尽管患者的药物依从性较好,但其也可能发生脑卒中,而 NOACs 血浆浓度可能与脑卒中的严重程度和大血管闭塞有关^[27]。

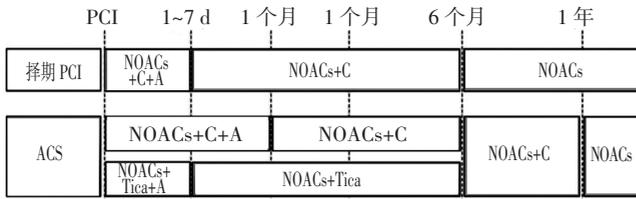
在接受 NOACs 治疗的短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)或缺血性脑卒中患者中,目前没有 RCT 证据支持哪种 NOACs 效果更优,目前的建议主要基于共识意见^[28-29]、观察性研究^[30-32]和对前瞻性队列研究的个体患者数据分析^[33]。2020 年 ESC 关于 AF 的指南中指出,从神经学的角度来看,患者应该尽快服用 NOACs^[10]。2019 年美国

表 1 NOACs 的标准剂量及剂量调整标准

Table 1 Standard dose and dose adjustment standard of NOACs

药物名称	标准剂量	剂量调整标准
阿哌沙班	5 mg, 2 次/d	符合以下条件中的 2 条,剂量减少为 2.5 mg、2 次/d: 体质量 ≤ 60 kg, 年龄 ≥ 80 岁, 血清肌酐 ≥ 133 mmol/L (1.5 mg/dl) CrCl 为 15~29 ml/min 时, 剂量减少为 2.5 mg、2 次/d
达比加群酯	150 mg, 2 次/d	符合以下条件剂量减少为 110 mg、2 次/d: 年龄 ≥ 80 岁, 同时使用维拉帕米, 出血风险升高
艾多沙班	60 mg, 1 次/d	体质量 ≤ 60 kg、CrCl 为 15~49 ml/min 或同时使用强效 P-Gp 抑制剂治疗, 剂量减少为 30 mg、1 次/d
利伐沙班	20 mg, 1 次/d	CrCl 为 15~49 ml/min, 剂量减少为 15 mg、1 次/d

注: CrCl=肌酐清除率, P-Gp=P 糖蛋白



注：PCI= 经皮冠状动脉介入，NOACs= 非维生素 K 拮抗剂类口服抗凝药，C= 氯吡格雷，A= 阿司匹林，ACS= 急性冠脉综合征，Tica= 替格瑞洛

图 1 AF 患者择期 PCI 或合并 ACS 的抗凝治疗方案

Figure 1 Anticoagulation therapy after elective PCI or ACS in patients with AF

心脏协会 (American Heart Association, AHA) / 美国卒中协会 (American Stroke Association, ASA) 指南指出，对于大多数合并急性缺血性脑卒中的 AF 患者，在神经症状出现 4~14 d 内服用 NOACs 是合理的^[29]。

对于 TIA 患者，在通过影像学检查排除脑出血或继发性出血之后，可以继续服用 NOACs 或在第 2 天开始服用 NOACs，但需同时考虑急性缺血性病灶的大小；如果预计梗死面积不会大幅增加轻度脑卒中患者的出血风险，则可以在 3 d 后开始服用 NOACs；中、重度脑卒中患者在重复脑影像学检查排除继发性出血后于 6~8 d 后或 12~14 d 后开始抗凝治疗^[7]。

对于 AF 合并轻中度颈动脉粥样硬化狭窄患者，无需应用抗血小板药物，有症状的重度颈动脉狭窄并 AF 患者最好接受颈动脉内膜切除术 (carotid endarterectomy, CEA)，因为颈动脉支架置入术患者除需采用 NOACs 外还需要进行抗血小板治疗，出血风险更高^[34]。

4 NOACs 治疗下出血的处理

NOACs 抗凝效果稳定，与其他药物和食物的相互作用较小，一般不需要常规进行凝血功能监测。Ⅲ期临床试验表明，与华法林相比，NOACs 引起的颅内出血及其他危及生命的出血事件发生率更低，而且 NOACs 治疗下出现大出血 (特别是颅内出血) 患者的预后优于 VKA 治疗下出现大出血的患者^[35-38]。随着 NOACs 在临床的广泛应用，出血事件逐渐增多，应该评估患者可改变的出血风险因素，包括控制欠佳的高血压、较差的肾功能、过量饮酒、进行抗血小板治疗、使用非甾体抗炎药、使用糖皮质激素等^[9]。

在 RE-VERSE-AD 研究中，依达赛珠单抗已成功用于服用达比加群酯后出现大出血、危及生命的出血或需要紧急手术的患者，依达赛珠单抗在几分钟内可完全逆转达比加群酯的抗凝活性，因此被认为是此类情况下的一线治疗药物^[39]。其他拮抗剂的相关研究也成效显著，在 ANNEXA-4 研究中，Andexanet alfa (拮抗 Xa 因子抑制剂) 被成功地用于大出血或危及生命的出血的止血，其可以有效拮抗 NOACs 的抗凝作用^[40]。

另外，目前已有动物实验和对健康志愿者的研究表明，凝血酶原复合物浓缩剂 (prothrombin complex concentrate, PCC) 和活化的 PCC (activated PCC, aPCC) 在 NOACs 治疗下有潜在的止血作用^[41-43]。几项针对大出血患者的观察性研

究表明，PCC 或 aPCC 在止血方面似乎是有效的^[44-48]。因此，如果需要立即止血，特别是在没有特定拮抗剂的情况下，可以考虑在有危及生命的出血患者中使用 PCC 或 aPCC。

5 NOACs 在特殊人群中的应用

5.1 肾功能不全患者 AF 和慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 不仅是常见的并存疾病，而且是相互作用的疾病，AF 可加重 CKD 的病情，反之亦然^[49-52]。AF 和 CKD 患者均存在血栓栓塞和严重出血的风险。目前可用的 4 种 NOACs 均部分经肾脏消除，因此应根据患者肾功能决定是否应用 NOACs 以及是否减少剂量。多项观察性研究报告了在终末期肾病 (CrCl < 15 ml/min) 患者中使用 VKA 和 NOACs 的效果和出血方面相互矛盾的结果，没有明确的数据表明抗凝药物有利，其有效性和安全性尚不清楚，目前仍在研究中^[53-56]。在美国，达比加群酯 75 mg、2 次/d 已被批准用于重度 CKD 患者 (CrCl 为 15~29 ml/min)^[10]。在欧洲，利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班 (除达比加群酯) 被批准用于重度 CKD 患者 (CrCl 为 15~29 ml/min)，并按表 1 方案减少剂量^[7]。

5.2 肝功能不全患者 对于肝功能不全患者，主要根据其出血风险决定是否服用 NOACs。活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 较正常人延长 > 9 s 者不建议使用任何 NOACs 药物；延长 7~9 s 者，可以考虑服用利伐沙班、艾多沙班、阿哌沙班，但需要调整服用剂量，服用过程中监测凝血参数以及血浆药物浓度，防止出血事件的发生；延长 < 7 s 者，4 种 NOACs 药物均可以正常剂量服用^[7]。

5.3 围术期患者 对于需要紧急手术的患者，即刻停止服用 NOACs，抽血进行凝血检测并评估患者凝血状态，这些指标决定是否应用特异性或非特异性凝血药物，对随后几个小时的进一步治疗有重要影响。

对于择期手术的情况，《2021 EHRA 实用指南》按照不同出血风险等级将手术、操作等进行分类：轻微出血风险患者术前无出血迹象时无需停用 NOACs；低出血风险患者术前 24 h 停用 NOACs；高出血风险患者术前 48 h 停用 NOACs，当患者伴有不同程度的肾功能减退时需要按照肾功能情况调整末次服药时间，见表 2、3。《2021 EHRA 实用指南》指出，服用 NOACs 的患者围术期不宜使用低分子肝素或 UFH 桥接。

对于即时完全止血的手术，可在术后 6~8 h 重新服用 NOACs。对于其他手术，在确保止血完全的情况下，可在术后 48~72 h 应用 NOACs，然而有些手术患者在术后 48~72 h 内恢复全剂量抗凝药可能会增加出血风险，这一风险甚至超过了 AF 相关栓塞的风险。在这种情况下，可以考虑术后 6~8 h 使用预防剂量的低分子肝素来预防血栓形成，并推迟 NOACs 的服用 (> 48~72 h)^[7]。同时，对于不能服用 NOACs 的患者 (如人工通气、术后恶心呕吐、肠梗阻等) 应考虑使用肝素；对于接受外科手术的患者，术后使用减少剂量的 NOACs (如用于预防髋关节或膝关节置换后静脉血栓栓塞症) 的安全性和有效性尚无相关数据证实。目前暂没有证据表明术后应该减量使用 NOACs。

5.4 高龄和极端体质量患者 老年 AF 患者的脑卒中预防非常重要，因为脑卒中的风险随着年龄的增长而极大增加^[57]。

与 VKA 相比, NOACs 降低卒中绝对风险的效果更好^[58-60]。因此老年 AF 患者的抗凝治疗首选 NOACs, 同时使用 NOACs 过程中应定期监测患者肾功能、凝血功能, 密切观察有无出血迹象, 虽然老年患者由于活动不利, 更易合并 CKD 以及脑血管疾病, 但虚弱、跌倒、意识障碍以及痴呆均不是不使用 NOACs 的理由。

肥胖 (BMI > 30.0 kg/m²) 会增加 AF 的风险和成功消融后 AF 复发的风险^[61-62]。肥胖影响药物的药代动力学, 包括药物的分布容积 (特别是亲脂性药物) 以及药物清除率^[63]。低体质量患者可能会更大程度上暴露于 NOACs, 因此与正常体质量的患者相比, 其出血风险也会增加^[64-65]。另外, 由于低体质量人群的肌肉量相对较少, 因此其肾功能可能被高估, 从而影响药物代谢, 增加出血风险。BMI < 40.0 kg/m² 和 > 17.5 kg/m² 的 AF 患者可以常规剂量 NOACs 进行抗凝治疗^[7]。不同 BMI 患者 NOACs 使用方案见表 4。

5.5 合并恶性肿瘤患者 类似于 AF, 癌症在老年患者中较常见。癌症和癌症治疗药物可能会诱发 AF, 而年龄和恶性肿瘤均是血栓形成和出血的独立危险因素^[7]。根据 RCT 的少数可用数据以及癌症相关静脉血栓栓塞症治疗的推断, NOACs 抗

凝治疗似乎是 AF 和恶性肿瘤患者的有效选择^[7]。患有恶性肿瘤的 AF 患者的抗血栓治疗需要多学科团队一起完成^[66]。特别是当患者计划进行化疗或放疗时, 需要考虑血小板计数、肾/肝功能和出血体征来评估是否需要暂时减少 NOACs 的剂量或停止使用 NOACs, 所有计划进行化疗或放疗的患者应考虑使用质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 或 H₂-受体阻滞剂进行胃保护。

6 AF 患者在新型冠状病毒肺炎疫情期间服用 NOACs 的注意事项

高危 AF 患者在新型冠状病毒暴露和传播的情况下不可避免会成为新型冠状病毒肺炎的高危人群, 这可能主要与 AF 患者本身伴随的危险因素有关^[67-69]。越来越多的证据表明, 服用 NOACs 的患者感染了新型冠状病毒后, 特别是在严重感染需要住院的情况下, 持续服用 NOACs 进行抗凝治疗有利于避免新型冠状病毒肺炎并发症的发生^[70]。新型冠状病毒肺炎疫苗通常于三角肌部位进行肌肉注射, 对于服用 NOACs 的患者, 应遵循择期手术的小风险处理原则: (1) 在疫苗注射前早上停用 1 次 NOACs; (2) 使用细针头注射; (3) 注射后用力按压 2~5 min, 防止出血; (4) 对于需要服用 NOACs 1 次/d 的患者, 注射疫苗后 3 h 补服晨起的药物剂量 (尤其是卒中高风险患者); (5) 对于需要服用 NOACs 2 次/d 的患者, 等到下一次用药时间按原方案服药^[7]。

7 小结与展望

随着循证医学证据的日益丰富, NOACs 比 VKA 的优势越发增多, 其精准应用使临床获益更多, 自 2013 年 EHRA 发布 NOACs 实用指南^[8]以来, NOACs 在抗凝治疗中的地位逐渐提升, 同时也提高了用药的有效性和安全性。本文结合最新发布的《2021 EHRA 实用指南》以及近年来的临床试验数据, 对 NOACs 在 AF 治疗中的应用进行解读及总结, 包括其适应症、具体使用方案、特殊人群的使用、合并心脑血管疾病的应用、出血的处理以及新型冠状病毒肺炎疫情期间的注意事项, 给出了一些具体的临床使用建议, 更重视临床实用性及方便性, 为临床医生使用 NOACs 进行抗凝治疗提供了便利。但所有药物的临床试验数据来自国外, 缺少国内的数据, 且缺乏 NOACs 药物之间相互比较的临床研究, 无法直接比较各种新型抗凝药物之间疗效的差异性, 有待后续研究进一步证实。

作者贡献: 李树仁进行文章的构思与设计, 撰写与修订论文, 负责文章的质量控制与审校, 并对文章整体负责、监督管理; 赵文静进行文献收集、整理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] LLOYD-JONES D M, WANG T J, LEIP E P, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study [J]. *Circulation*, 2004, 110 (9): 1042-1046. DOI: 10.1161/01.cir.0000140263.20897.42.
- [2] CHUGH S S, 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.

表 2 不同出血风险等级的手术分类

Table 2 Classification of elective surgical interventions according to bleeding risk

出血风险	手术名称
轻微出血风险	拔 1-3 颗牙、牙周手术、龈下刮除/清洁、白内障或青光眼操作、无活检或切除的内镜检查、浅层手术、起搏器或 ICD 植入术、电生理检查或导管消融、选择性冠状动脉/外周动脉介入治疗、肌肉注射
低出血风险	复杂牙科手术、小型骨科手术、简单活检的内镜检查
高出血风险	心脏外科手术、外周动脉血运重建手术如血管搭桥术、复杂的心脏介入治疗、神经外科手术、腰麻或硬膜外麻醉、腰椎穿刺、复杂的内镜检查、腹部手术、胸外科手术、重大泌尿科手术、体外冲击波碎石术、大型骨科手术

注: ICD= 埋藏式心律转复除颤器

表 3 择期手术前末次服用 NOACs 至手术的时间

Table 3 Timing of last NOAC intake before elective surgery

CrCl	达比加群酯		阿哌沙班、艾多沙班、利伐沙班	
	低风险	高风险	低风险	高风险
≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h		
50~79 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	
30~49 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h		≥ 48 h
15~29 ml/min	无适应症		≥ 36 h	
< 15 ml/min	无适应症			

表 4 不同 BMI 患者 NOACs 使用方案

Table 4 NOACs use plan for patients with different BMI

BMI (kg/m ²)	《2021 EHRA 实用指南》建议
< 12.5	NOACs 血浆水平监测, 考虑 VKA
12.5~17.5	阿哌沙班、艾多沙班按照标准减少剂量, 达比加群酯、利伐沙班血浆水平监测
> 17.5~40.0	按照常规剂量服用 NOACs
> 40.0	NOACs 血浆水平监测, 考虑 VKA

注: EHRA= 欧洲心律协会, VKA= 维生素 K 拮抗剂

- DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- [3] SCHNABEL R B, YIN X, GONA P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study [J]. *Lancet*, 2015, 386 (9989): 154–162. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61774-8.
- [4] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议——2018 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2018, 32 (4): 315–368. DOI: 10.13333/j.cnki.cjpe.2018.04.001.
- [5] JANUARY C T, WANN L S, ALPERT J S, 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (21): e1–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
- [6] HEIDBUCHEL H, VERHAMME P, ALINGS M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 (27): 2137–2149. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw058.
- [7] 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 [J]. *Europace*, 2021. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/europace/euab065.
- [8] 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 [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (27): 2094–2106. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl134.
- [9] HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (5): 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- [10] JANUARY C T, WANN L S, 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74 (1): 104–132. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.011.
- [11] VERMA A, CAIRNS J A, MITCHELL L B, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of atrial fibrillation [J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30 (10): 1114–1130. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.08.001.
- [12] CHIANG C E, OKUMURA K, ZHANG S, et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation [J]. *J Arrhythm*, 2017, 33 (4): 345–367. DOI: 10.1016/j.joa.2017.05.004.
- [13] PAN K L, SINGER D E, OVBIAGELE 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): e005835. DOI: 10.1161/JAHA.117.005835.
- [14] RENDA G, RICCI F, GIUGLIANO R P, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69 (11): 1363–1371. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.038.
- [15] NOSEWORTHY P A, YAO X, SHAH N D, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 209: 181–183. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.005.
- [16] GUIMARÃES H P, LOPES R D, DE BARROS E SILVA P G M, et al. Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation and a bioprosthetic mitral valve [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (22): 2117–2126. DOI: 10.1056/NEJMoa2029603.
- [17] NIJENHUIS V J, BROUWER J, DELEWI R, et al. Anticoagulation with or without clopidogrel after transcatheter aortic-valve implantation [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (18): 1696–1707. DOI: 10.1056/NEJMoa1915152.
- [18] COLLET J P, BERTI S, CEQUIER A, et al. Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: the randomized ATLANTIS trial [J]. *Am Heart J*, 2018, 200: 44–50. DOI: 10.1016/j.ahj.2018.03.008.
- [19] NICOLAS V M, MARCO V, ROXANA M, et al. Edoxaban versus standard of care and their effects on clinical outcomes in patients having undergone transcatheter aortic valve implantation in atrial fibrillation—rationale and design of the ENVISAGE-TAVI AF trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (18): B163.
- [20] DANGAS G D, TIJSSEN J G P, WÖHRLE J, et al. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (2): 120–129. DOI: 10.1056/nejmoa1911425.
- [21] JUNG H, YANG P S, JANG E, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation with hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide cohort study [J]. *Chest*, 2019, 155 (2): 354–363. DOI: 10.1016/j.chest.2018.11.009.
- [22] LEE H J, KIM H K, JUNG J H, et al. Novel oral anticoagulants for primary stroke prevention in hypertrophic cardiomyopathy patients with atrial fibrillation [J]. *Stroke*, 2019, 50 (9): 2582–2586. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026048.
- [23] MALE C, LENSING A W A, PALUMBO J S, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7 (1): e18–27. DOI: 10.1016/s2352-3026(19)30219-4.
- [24] PENGO V, DENAS G, ZOPPELLARO G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome [J]. *Blood*, 2018, 132 (13): 1365–1371. DOI: 10.1182/

- blood-2018-04-848333.
- [25] CHAN Y H, CHAO T F, LEE H F, et al. Impacts of different renal function estimation formulas on dosing of DOACs and clinical outcomes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76 (15): 1808-1810. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.025.
- [26] PATEL M R, MAHAFFEY K W, GARG J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (10): 883-891. DOI: 10.1056/nejmoa1009638.
- [27] MACHA K, MARSCH A, SIEDLER G, et al. Cerebral ischemia in patients on direct oral anticoagulants [J]. *Stroke*, 2019, 50 (4): 873-879. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023877.
- [28] KIRCHHOFF P, BENUSSI S, KOTECHEA D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (38): 2893-2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- [29] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2019, 50 (12): e344-418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211.
- [30] MIZOGUCHI T, TANAKA K, TOYODA K, et al. Early initiation of direct oral anticoagulants after onset of stroke and short- and long-term outcomes of patients with nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Stroke*, 2020, 51 (3): 883-891. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028118.
- [31] SEIFFGE D J, WERRING D J, PACIARONI M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (1): 117-126. DOI: 10.1016/s1474-4422 (18) 30356-9.
- [32] ESCUDERO-MARTINEZ I, MAZYA M, TEUTSCH C, et al. Dabigatran initiation in patients with non-valvular AF and first acute ischaemic stroke: a retrospective observational study from the SITS registry [J]. *BMJ Open*, 2020, 10 (5): e037234. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-037234.
- [33] SEIFFGE D J, PACIARONI M, WILSON D, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists after recent ischemic stroke in patients with atrial fibrillation [J]. *Ann Neurol*, 2019, 85 (6): 823-834. DOI: 10.1002/ana.25489.
- [34] WANG Z, KORANTZOPOULOS P, LIU T. Carotid atherosclerosis in patients with atrial fibrillation [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21 (12): 55. DOI: 10.1007/s11883-019-0808-4.
- [35] HYLEK E M, HELD C, ALEXANDER J H, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: the ARISTOTLE trial (apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation): predictors, characteristics, and clinical outcomes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63 (20): 2141-2147. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.549.
- [36] PICCINI J P, GARG J, PATEL M R, et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (28): 1873-1880. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu083.
- [37] GIUGLIANO R P, RUFF C T, WIVIOTT S D, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban or warfarin: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial [J]. *Am J Med*, 2016, 129 (8): 850-857. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.02.028.
- [38] KAWABORI M, NIIYA Y, IWASAKI M, et al. Characteristics of symptomatic intracerebral hemorrhage in patient receiving direct oral anticoagulants: comparison with warfarin [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27 (5): 1338-1342. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.020.
- [39] POLLACK C V, REILLY P A, VAN RYN J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort analysis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (5): 431-441. DOI: 10.1056/nejmoa1707278.
- [40] CONNOLLY S J, CROWTHER M, EIKELBOOM J W, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor X a inhibitors [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (14): 1326-1335. DOI: 10.1056/NEJMoa1814051.
- [41] ZAHIR H, BROWN K S, VANDELL A G, et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate [J]. *Circulation*, 2015, 131 (1): 82-90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013445.
- [42] SONG Y, WANG Z, PERLSTEIN I, et al. Reversal of apixaban anticoagulation by four-factor prothrombin complex concentrates in healthy subjects: a randomized three-period crossover study [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15 (11): 2125-2137. DOI: 10.1111/jth.13815.
- [43] LEVI M, MOORE K T, CASTILLEJOS C F, et al. Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12 (9): 1428-1436. DOI: 10.1111/jth.12599.
- [44] ALBALADEJO P, SAMAMA C M, SIÉ P, et al. Management of severe bleeding in patients treated with direct oral anticoagulants: an observational registry analysis [J]. *Anesthesiology*, 2017, 127 (1): 111-120. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001631.
- [45] MAJEED A, ÅGREN A, HOLMSTRÖM M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study [J]. *Blood*, 2017, 130 (15): 1706-1712. DOI: 10.1182/blood-2017-05-782060.
- [46] SCHULMAN S, GROSS P L, RITCHIE B, et al. Prothrombin complex concentrate for major bleeding on factor X a inhibitors: a prospective cohort study [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118 (5): 842-851. DOI: 10.1055/s-0038-1636541.
- [47] XU Y, SCHULMAN S, DOWLATSHAHI D, et al. Direct oral anticoagulant- or warfarin-related major bleeding: characteristics, reversal strategies, and outcomes from a multicenter observational study [J]. *Chest*, 2017, 152 (1): 81-91. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.009.
- [48] ZADA I, WANG S, AKERMAN M, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of direct oral anticoagulants [J]. *J Intensive Care Med*, 2021, 36 (1): 58-62. DOI:

- 10.1177/0885066619882909.
- [49] BANSAL N, ZELNICK L R, ALONSO A, et al. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis of the Jackson heart study, the multi-ethnic study of atherosclerosis, and the cardiovascular health study [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12 (9): 1386–1398. DOI: 10.2215/cjn.01860217.
- [50] GO A S, FANG M C, UDALTSOVA N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study [J]. *Circulation*, 2009, 119 (10): 1363–1369. DOI: 10.1161/circulationaha.108.816082.
- [51] SOLIMAN E Z, PRINEAS R J, GO A S, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) [J]. *Am Heart J*, 2010, 159 (6): 1102–1107. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.03.027.
- [52] WATANABE H, WATANABE T, SASAKI S, et al. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study [J]. *Am Heart J*, 2009, 158 (4): 629–636. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.06.031.
- [53] OLESEN J B, LIP G Y, KAMPER A L, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (7): 625–635. DOI: 10.1056/nejmoa1105594.
- [54] BONDE A N, LIP G Y, KAMPER A L, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64 (23): 2471–2482. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.051.
- [55] FRIBERG L, BENSON L, LIP G Y. Balancing stroke and bleeding risks in patients with atrial fibrillation and renal failure: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 (5): 297–306. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu139.
- [56] SHAH M, TSADOK M A, JACKEVICIUS C A, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis [J]. *Circulation*, 2014, 129 (11): 1196–1203. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004777.
- [57] WOLF P A, ABBOTT R D, KANNEL W B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study [J]. *Stroke*, 1991, 22 (8): 983–988. DOI: 10.1161/01.str.22.8.983.
- [58] HALPERIN J L, HANKEY G J, WOJDYLA D M, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF) [J]. *Circulation*, 2014, 130 (2): 138–146. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
- [59] HALVORSEN S, ATAR D, YANG H Q, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (28): 1864–1872. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu046.
- [60] LAUW M N, EIKELBOOM J W, COPPENS M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation [J]. *Heart Br Cardiac Soc*, 2017, 103 (13): 1015–1023. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-310358.
- [61] LAVIE C J, PANDEY A, LAU D H, et al. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis: effects of weight loss and exercise [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (16): 2022–2035. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.002.
- [62] SIVASAMBU B, BALOUCH M A, ZGHAIB T, et al. Increased rates of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation in overweight and obese patients [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29 (2): 239–245. DOI: 10.1111/jce.13388.
- [63] WANG S Y, GIUGLIANO R P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant for atrial fibrillation in obese patients [J]. *Am J Cardiol*, 2020, 127: 176–183. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.04.016.
- [64] BRAEKKAN S K, VAN DER GRAAF Y, VISSEREN F L J, et al. Obesity and risk of bleeding: the SMART study [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14 (1): 65–72. DOI: 10.1111/jth.13184.
- [65] PARK C S, CHOI E K, KIM H M, et al. Increased risk of major bleeding in underweight patients with atrial fibrillation who were prescribed non-vitamin K antagonist oral anticoagulants [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14 (4): 501–507. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.12.036.
- [66] ZAMORANO J L, LANCELLOTTI P, MUÑOZ D R, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (36): 2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
- [67] SANCHIS-GOMAR F, PEREZ-QUILIS C, LAVIE C J. Should atrial fibrillation be considered a cardiovascular risk factor for a worse prognosis in COVID-19 patients? [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (32): 3092–3093. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa509.
- [68] BAE S G, KIM S R, KIM M N, et al. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis [J]. *Heart Br Cardiac Soc*, 2021, 107 (5): 373–380. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317901.
- [69] HARRISON S L, FAZIO-EYNULLAYEVA E, LANE D A, et al. Atrial fibrillation and the risk of 30-day incident thromboembolic events, and mortality in adults ≥ 50 years with COVID-19 [J]. *J Arrhythm*, 2021, 37 (1): 231–237. DOI: 10.1002/joa3.12458.
- [70] NADKARNI G N, LALA A, BAGIELLA E, et al. Anticoagulation, bleeding, mortality, and pathology in hospitalized patients with COVID-19 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76 (16): 1815–1826. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.041.

(收稿日期: 2021-05-29; 修回日期: 2021-07-15)

(本文编辑: 崔丽红)