

· 综述 ·

房颤卒中预防中维生素 K 拮抗剂与直接口服抗凝剂的特点和对比

李娟^{1*}, 刘宏斌², 温庆泽¹, 李彦平³, 靳志涛⁴, 方芳⁵

(¹ 北戴河康复疗养中心干部病房, 秦皇岛 066100; ² 解放军总医院第二医学中心心血管内科, 北京 100853; ³ 解放军 32734 部队门诊部, 天津 300182; ⁴ 中国人民解放军火箭军特色医学中心心血管内科, 北京 100088; ⁵ 解放军第 951 医院心血管内科, 库尔勒 841000)

【摘要】 房颤患者较非房颤患者卒中的风险高 5 倍, 卒中中高风险的房颤患者长期有效的抗凝是至关重要的。本文阐述了维生素 K 拮抗剂与直接口服抗凝剂的药物特点及其优点与不足, 并比较了房颤患者卒中预防中应用维生素 K 拮抗剂与直接口服抗凝剂的安全性及有效性, 从而为患者选择维生素 K 拮抗剂治疗还是转为直接口服抗凝剂治疗提供一些实践指导。

【关键词】 抗凝剂; 房颤; 维生素 K 拮抗剂; X 因子抑制剂; 卒中

【中图分类号】 R541 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.12.200

Characteristics of and comparisons between vitamin K antagonist and direct oral anticoagulants for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation

LI Juan¹, LIU Hong-Bin², WEN Qing-Ze¹, LI Yan-Ping³, JIN Zhi-Tao⁴, FANG Fang⁵

(¹ Cadre's Ward, Beidaihe Rehabilitation and Recuperation Center of PLA, Qinhuangdao 066100, China; ² Department of Cardiology, the Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ³ Outpatient Clinic, 32734 Troops of PLA, Tianjin 300182, China; ⁴ Department of Cardiology, Rocket Force Characteristic Medical Center of PLA, Beijing 100088, China; ⁵ Department of Cardiology, Chinese PLA Hospital No. 951, Korla 841000, China)

【Abstract】 The risk for stroke in the patients with atrial fibrillation (AF) was five folds as high as in those without. Long-term effective anticoagulation is crucial in the AF patients with moderate to high risk for stroke. This article highlights the characteristics, advantages and disadvantages of vitamin K antagonists (VKAs) against direct oral anticoagulants (DOACs), and discusses the safety and effectiveness of VKAs for the prevention of stroke in patients with AF as compared with DOACs. The article then provides practical guidance whether to stay on VKAs or switch from VKAs to DOACs.

【Key words】 anticoagulants; atrial fibrillation; vitamin K antagonists; factor Xa inhibitors; stroke

Corresponding author: LI Juan, E-mail: lijuan5550@sina.com

抗凝药物被用于静脉血栓的预防及治疗, 并减少房颤、急性肺栓塞后、深静脉血栓、髋关节、膝关节置换术患者的卒中风险。抗凝剂大部分临床试验的证据均是源于对房颤人群的研究。维生素 K 拮抗剂已使用了 60 年, 它是抗凝药物中的中坚药物, 但在过去的 8 年中, 它逐渐被一种新型的直接口服抗凝药物 (direct oral anticoagulants, DOACs) 所取代, 包括达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班。特别在医师对华法林应用的局限性 (比如食物、药物间相互作用、出血并发症等) 有所犹豫时, DOACs 的有效性和安全性为房颤患者提

供了一个新的选择。与维生素 K 拮抗剂不同, 这些药物有固定的剂量且不需常规监测国际标准化比值 (international normalized ratio, INR), 而且它们起效及失效较快。目前存在一些对于 DOACs 出血方面安全性的担忧, 本文阐述了维生素 K 拮抗剂与 DOACs 的特点, 并比较了房颤患者卒中预防中应用维生素 K 拮抗剂与 DOACs 的安全性和有效性。

1 维生素 K 拮抗剂的特点

不同的维生素 K 拮抗剂 (如: 华法林、苯丙香豆

素、醋硝香豆素)的药学特点与其各自的优点和局限性有关。

1.1 维生素 K 拮抗剂的优点

维生素 K 拮抗剂有很多内在的优点。(1)维生素 K 拮抗剂不会被肾脏清除,因此,可被用于严重肾功能损害的患者。(2)定期的 INR 监测也增加了医患交流,向医师咨询可以使患者从药物观察方面获益。但没有证据表明定期的医师咨询可增加患者的依从性,较差的药物依从性常与多重内在因素有关^[1]。(3)在维生素 K 拮抗剂使用剂量不足的情况下,患者近期血栓事件的风险较使用 DOACs 药物剂量不足者小,不遵医嘱的患者可因其药物失效较慢而获益。但(与初始治疗相似)中断维生素 K 拮抗剂治疗后再次开始治疗实际上会导致很强的前血栓状态^[2]。(4)在接受器械植入的患者中,有一个共识,即不间断维生素 K 拮抗剂治疗的患者其血栓和出血率较低,至少在栓塞风险增加的患者中是这样^[3]。风湿性二尖瓣狭窄生物瓣植入术后的患者,虽然术后二尖瓣血流恢复正常,但心房仍然很大且病变严重,因此,这类患者应优先选择维生素 K 拮抗剂^[4]。

1.2 维生素 K 拮抗剂的不足

第一,维生素 K 拮抗剂的抗凝作用是间接的,其损害数个维生素 K 依赖的凝血因子,导致抗凝剂起效和失效减慢^[4]。维生素 K 拮抗剂应用之初相当于是一个内在的血栓前期(常被内科医师忽视),因为其抑制天然抗凝剂蛋白 C 和 S 的速度快于凝血因子 X、IX、VII 和 II;这个短暂的失衡有利于前凝血因子发挥作用^[2]。超过 70 000 例房颤患者的病例对照研究显示,开始治疗的前 30 天,华法林增加了 71% 的卒中风险^[2]。因此,在维生素 K 拮抗剂治疗之初,应用快速、非肠道抗凝剂(如依诺肝素、普通肝素)的桥接治疗是很有必要的。外科手术或其他介入操作,药物缓慢失效会延缓操作进程,操作后应用快速抗凝剂的桥接治疗也是必要的,以保证有效的抗凝。

第二,维生素 K 拮抗剂的治疗窗很窄,因此,一些患者需要规律的凝血监测和剂量调整,以保证在治疗窗内的抗凝强度。数据显示应用维生素 K 拮抗剂的患者其治疗窗内时间(time within therapeutic range, TTR)百分比约为 60%,在一些国家可能会更少^[5]。

第三,由于维生素 K 拮抗剂存在很多食物或药物间的相互作用,这些因素会严重的影响患者的日常生活,如会花费很长的时间来监测凝血和限制食谱。

第四,虽然维生素 K 拮抗剂的药物花费低于 DOACs 药物花费,但规律的抗凝监测带来了额外的费用或经济损失:检测本身的花费、行程费、护理费,误工及医师和其他医疗保健人员增加的工作量。

第五,尽管维生素 K 是维生素 K 拮抗剂直接有效逆转剂,达到标准的 INR 通常大约需要 24 h 以上,这无助于重要的临床出血事件,比如颅内出血。

2 直接口服抗凝药物的特点

2.1 直接口服抗凝药物的优点

与维生素 K 拮抗剂比较,DOACs 的药学特点有很多实在的优势。(1)DOACs 直接作用目标为 X 因子或血栓,这与维生素 K 拮抗剂通过多种抗凝因子间接抗凝的情况截然不同。DOACs 可以在 0.5~4 h^[6-8]内发挥更快更有效的抗凝效果,并且其半衰期短,抗凝作用消除的快,停药 12~24 h 后凝血功能即可改善。(2)DOACs 如利伐沙班的药代动力学很像那些低分子肝素依诺肝素。因此,DOACs 与维生素 K 拮抗剂比较,用非肠道抗凝剂进行桥接抗凝治疗不是必需的。DOACs 的半衰期很短,使得在介入及外科操作时不需要桥接治疗^[9]。(3)DOACs 有可预测的药代动力学和药效学以及可能性很小的食物和药物间的相互反应^[10-13]。因此,这些药物可以给予固定的剂量安排,不需要有饮食限制或者定期的凝血监测。但无需定期的凝血监测并不能就此取消内科医师的随诊,患者应该按计划进行随诊。尽管随诊的频次由出血风险(HAS-BLED 评分)、年龄及肾功能决定,但仍建议患者必须每 3 个月对他们的治疗方案进行回顾。抗凝疗效和(或)药物水平的评估有助于一定的临床决策,比如疑似药物超量、出血事件发生时、外科手术前、肾功能恶化的患者或决定给予溶栓时。

2.2 直接口服抗凝药物的不足

与维生素 K 拮抗剂不同,DOACs 经肾消除,许多患者高龄或存在一定程度的肾损害,肾损害会导致出血或增加出血风险。不同的 DOACs 其肾脏清除速度不同。首次使用 DOACs 的患者评估肾功能至关重要,体内 DOACs 的肾脏清除率,阿哌沙班大约 27%^[12]、利伐沙班约 35%^[8]、艾多沙班约 50%^[13]、达比加群 >80%^[14]。基于这些药物特点,阿哌沙班、利伐沙班、艾多沙班不推荐用于肌酐清除率 <15 ml/min 的房颤患者^[10,12,13],达比加群禁用于肌酐清除率 <30 ml/min 的房颤患者^[11]。应用利伐沙班时,如果肌酐清除率在 15~50 ml/min 之间,应使用每日 15 mg 的剂量。此外,艾多沙班慎用于因肌

酞清除率高而降低药效的患者^[12]。在美国,艾多沙班不被应用于肌酐清除率 >95 ml/min 的患者^[14]。

对于出血不良事件,目前仅有少量的 DOACs 逆转剂,且目前应用 DOACs 逆转剂的临床经验有限。多数的临床情况中,因 DOACs 的半衰期短,很少会需要用到 DOACs 特效逆转剂。特殊的情况(如威胁生命的出血或出血风险高的外科急症),需要考虑使用凝血因子如凝血酶原复合物、活化的凝血酶原复合物或重组 VIIa 因子^[10-13]。一项队列研究显示,凝血酶原复合物常应用于 DOACs 治疗后胃肠道出血患者,DOACs 组较维生素 K 拮抗剂组使用氨甲环酸的概率高(28.4%和 7.4%, $P<0.001$)^[15]。Idarucizumab 是逆转达比加群抗凝活性的单克隆抗体片段,已于 2015 年被美国 FDA 和欧洲药品管理局批准使用,Idarucizumab 能和达比加群快速特异结合,并呈剂量依赖性的逆转达比加群的抗凝作用,不增加血栓风险。Andexanet α 是一种改良重组人 Xa,但不具有 Xa 的活性,在健康个体中进行的研究显示,给药数分钟即可逆转利伐沙班等 Xa 拮抗剂的抗凝作用^[3]。但如果止血剂如凝血酶原复合物或重组 VIIa 因子在抗凝剂血浆浓度低的情况下使用时,会增加血栓栓塞的风险。因此使用这些药物需平衡其凝血收益及血栓风险^[3]。

DOACs 药物的半衰期短,随意停药会增加血栓风险,目前所有 DOACs 的患者不依从率约为 30%。有研究显示,应用 DOACs 的中国房颤患者的持续治疗率低于华法林^[16],这些数据均提示在应用 DOACs 药物治疗的同时需要加强对患者的教育以确保患者了解坚持服药的重要性。

3 维生素 K 拮抗剂的效果和安全性

3.1 对卒中及全身性栓塞的预防

在预防卒中及全身性栓塞方面,华法林早已显示了较安慰剂或乙酰水杨酸更好的疗效。临床研究中大量的 Meta 分析数据显示,华法林较安慰剂或乙酰水杨酸使卒中及全身性栓塞的风险降低了 62%。一项加拿大房颤患者真实世界的研究显示,经华法林治疗的门诊患者较没有接受任何抗凝治疗的患者卒中的风险明显降低(风险比 0.31)。

3.2 治疗窗内时间

控制性临床研究的 TTR 结果比日常实践中的长,这源于其严格的研究计划及规律的患者随访。而且,日常实践中 TTR 控制的好坏也有赖于患者是否在接受专业的抗凝管理,如全科医师、心脏科医师、神经科医师的管理^[17]。在 GARFIELD 房颤注册

中心,在抗凝诊所治疗的患者较其他的患者 TTR 高(TTR $>60\%$ 患者比例为 57.1% : 46.2%)^[18]。在使用华法林抗凝的患者中,那些接受抗凝诊所管理的 TTR 中位数为 68% 的患者,其致死率和主要出血事件低(分别为 0.25%/年和 1.1%/年)^[17]。有证据显示,使用维生素 K 拮抗剂的患者,理想的平均 TTR 值($>75\%$)预防卒中是有效的^[17]。一般情况下,应尽量使其 TTR $>65\%$ 。

TTR 控制不佳的情况也有报道,在加拿大卒中网登记的患者中,74% 的房颤患者在发生缺血性卒中时使用了低剂量的抗凝药物^[19]。源于 GARFIELD 房颤注册中心的数据显示,在维生素 K 拮抗剂治疗的患者中仅有 29% 可以很好地进行抗凝控制(TTR $\geq 70\%$),大量服用酒精与较差的抗凝控制(TTR $\leq 60\%$)有关^[20]。抗凝控制差的患者较那些 TTR $>60\%$ 的患者死亡风险($HR = 2.87$, 95% CI 1.97 ~ 4.19)、卒中和全身性栓塞的风险($HR = 1.98$, 95% CI 1.13 ~ 3.47)会明显增高^[18]。

3.3 出血风险

临床实践中的出血风险较临床研究中报道的数据高。一项针对房颤患者的大型队列研究显示,在华法林治疗的最初 30d,出血风险较高(每年 11.8%);随机对照实验远高于报道的 1%~3% 的概率^[20]。华法林联合抗血小板药物治疗的三联方案和两联方案相比,华法林联合氯吡格雷的两联抗栓治疗出血事件明显减少,但血栓栓塞事件并不增多,安全性及有效性更高^[4]。

3.4 国际标准化比值

如果可以保持 INR 在 2.0~3.0,维生素 K 拮抗剂可以仅表现为临床优势。较差的 INR 控制可增加血栓风险(INR <2.0)或出血(INR >3.0)^[21]。有研究试图通过降低 INR 目标范围至 1.5~2.5 来优化维生素 K 拮抗剂的利益风险比,但未成功,与标准药物剂量相比,治疗有效性降低,但出血风险一致^[22]。

4 DOACs 的有效性和安全性

世界范围内房颤患者的 III 期临床试验包括 RE-LY、ROCKET AF、ARISTOTLE、ENGAGE-AF-TIMI-48 这 4 项大规模的研究,这些随机研究的荟萃分析结果显示,所有 DOACs 至少和华法林的有效性一样,并且有相似或更低的出血率^[23-26]。韩国国家全民健康保险数据库的低体质量(≤ 60 kg)房颤患者接受口服抗凝药物治疗中,DOACs 的有效性和安全性优于华法林^[27]。另有研究显示,年龄 ≥ 65 岁

的合并缺血性卒中的房颤患者,出院时使用 DOACs 与华法林相比具有更好的长期疗效^[28]。目前的多项研究对比了现实生活中维生素 K 拮抗剂和 DOACs 的有效性和安全性(主要是达比加群或利伐沙班与华法林比较,阿哌沙班的数据目前也有一些)。一项房颤患者预防卒中或全身性血栓方面的 III 期试验的 Meta 分析显示,DOACs 相比华法林,减少了 51% 的出血性卒中风险和 52% 的颅内出血风险^[29]。这一好的收益风险描述扩展至很多亚组及种族,包括亚洲人群,其颅内出血率被降低 80% (同其他地方评论一致)。XANTUS 研究第 IV 期的证据显示,接受利伐沙班治疗的患者卒中和主要出血事件率都低。Dresden NOAC 注册中心的数据表明,使用利伐沙班、阿哌沙班、达比加群治疗的患者,其主要出血事件的概率较维生素 K 拮抗剂治疗患者低^[30-33]。并且,这些数据显示现实生活中使用利伐沙班的出血概率与 ROCKET AF 的结果相似^[26,31]或更低^[34]。但最近发表的一项研究显示,在日本,年龄较小的房颤患者应用华法林和 DOACs 总的出血风险没有明显的差别^[35]。

关于达比加群(150 mg, 2 次/d)、艾多沙班(60 mg, 1 次/d)、利伐沙班(20 mg)的出血事件^[23-26,29,36]的报告显示,DOACs 较华法林的胃肠道出血率高 25%。最近一项前瞻性开放队列研究显示,与华法林相比,阿哌沙班降低了大出血、颅内出血和胃肠出血的风险^[37]。针对颅内出血患者的研究显示,先前应用 DOACs 者较先前应用华法林的患者院内死亡率低^[38]。另有研究显示,在伴有肝脏疾病的房颤患者中,DOACs 的有效性及安全性优于华法林,在活动性肝脏疾病患者中同样如此^[39]。PIONEER AF-PCI 研究了 PCI 术后的房颤患者,将其随机分为 3 组:单一抗血小板制剂+利伐沙班(15 mg, 1 次/d)、双联抗血小板制剂+利伐沙班(2.5 mg, 2 次/d)、华法林+双联抗血小板,结果显示利伐沙班组出血风险明显低于华法林组,而 3 组间死亡率、卒中率无显著差异^[40]。

在 NOACs 治疗时,需监测肾功能,如果肾功能受损(如肌酐清除率 ≤ 60 ml/min),建议进行更频繁的评估。与华法林相比,在关键的 NOACs 试验的各个亚组分析中,4 种 NOACs 在轻度至中度慢性肾脏病(chronic kidney diseases, CKD)患者中与非 CKD 患者中表现出一致的有效性和安全性。此外,ARISTOTLE 的试验数据分析显示,在肌酐清除率值较低时,阿哌沙班对出血的获益比华法林明显增加,而减少卒中的获益不变。相比之下,在肌酐清除

率 < 50 ml/min 的患者中,110 mg 达比加群比华法林对出血的获益消失,而与维生素 K 拮抗剂相比,相似的卒中风险减少^[41]。

总之,目前更多真实世界的证据显示,DOACs 与华法林有相似的疗效,并且其有效性、安全性更好。特别是当医师因其局限性(如频繁的抗凝监测及剂量调整、食物及药物间的相互作用、对于出血并发症的担忧)而犹豫是否选择维生素 K 拮抗剂时,DOACs 的安全性和有效性可为众多房颤患者提供一个更好的药物选择。

【参考文献】

- [1] Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: Who cares? [J]. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86(4): 304-314. DOI: 10.4065/mcp.2010.0575.
- [2] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141: e44S-e88S. DOI: 10.1378/chest.11-2292.
- [3] 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.
- [4] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary [J]. *Europace*, 2018, 20(8): 1231-1242. DOI: 10.1093/europace/euy054.
- [5] Mearns ES, White CM, Kohn CG, et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression [J]. *Thromb J*, 2014, 12(1): 14. DOI: 10.1186/1477-9560-12-14.
- [6] Frost C, Wang J, Nepal S, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single-dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(2): 476-487. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04369.x.
- [7] Mendell J, Noveck RJ, Shi M. A randomized trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, following a switch from warfarin [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(4): 966-978. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04409.x.
- [8] Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(1): 1-16. DOI: 10.1007/s40262-013-0100-7.
- [9] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2013, 15(5): 625-651. DOI: 10.1093/europace/eut083.
- [10] Bayer Pharma AG (2016) Xarelto[®] (rivaroxaban) Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Accessed 21 Sept 2016.
- [11] Boehringer Ingelheim International GmbH (2016) Pradaxa[®] (dabigatran etexilate) Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/

- EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Accessed 21 Sept 2016.
- [12] Bristol-Myers Squibb, Pfizer (2016) Eliquis®(apixaban) Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf. Accessed 21 Sept 2016.
- [13] Daiichi Sankyo Europe GmbH (2016) Lixiana®(edoxaban) Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf. Accessed 21 Sept 2016.
- [14] Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, *et al.* Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran [J]. *Am Heart J*, 2009, 157(5): 805-810. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.02.005.
- [15] Müller M, Eastline J, Nagler M, *et al.* Application of prothrombin complex concentrate for reversal of direct oral anticoagulants in clinical practice: indications, patient characteristics and clinical outcomes compared to reversal of vitamin K antagonists[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2019, 27(1): 48. DOI: 10.1186/s13049-019-0625-3.
- [16] Liu C, Du X, Jiang C, *et al.* Long-term persistence with Newly-Initiated Warfarin or Non-VKA Oral Anticoagulant (NOAC) in patients with non-valvular atrial fibrillation; insights from the prospective China-AF registry [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2649-2657. DOI: 10.12659/MSM.915875.
- [17] Molteni M, Cimminiello C. Warfarin and atrial fibrillation: from ideal to real warfarin affair [J]. *Thromb J*, 2014, 12(1): 5. DOI: 10.1186/1477-9560-12-5.
- [18] Haas S, Ten Cate H, Accetta G, *et al.* Quality of vitamin K antagonist control and 1-year outcomes: a global perspective from the GARFIELD-AF registry [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164076. DOI: 10.1371/journal.pone.0164076.
- [19] Gladstone DJ, Bui E, Fang J, *et al.* Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated [J]. *Stroke*, 2009, 40(1): 235-240. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.516344.
- [20] Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, *et al.* Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation [J]. *Can Med Assoc J*, 2013, 185: E121-E127. DOI: 10.1503/cmaj.121218.
- [21] Amouyel P, Mismetti P, Langkilde LK, *et al.* INR variability in atrial fibrillation: a risk model for cerebrovascular events [J]. *Eur J Intern Med*, 2009, 20(1): 63-69. DOI: 10.1016/j.ejim.2008.04.005.
- [22] Perret-Guillaume C, Wahl DG. Low-dose warfarin in atrial fibrillation leads to more thromboembolic events without reducing major bleeding when compared to adjusted-dose — a meta-analysis [J]. *Thromb Haemost*, 2004, 91(2): 394-402.
- [23] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561.
- [24] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(22): 2093-2104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907.
- [25] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.
- [26] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638.
- [27] Lee SR, Choi EK, Park CS, *et al.* Direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and low body weight [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(8): 919-931. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.051.
- [28] Xian Y, Xu H, O'Brien EC, *et al.* Clinical effectiveness of direct oral anticoagulants vs warfarin in older patients with atrial fibrillation and ischemic stroke: Findings From the Patient-Centered Research Into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) study [J]. *JAMA Neurol*, 2019, 22. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2099. [Epub ahead of print].
- [29] 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(9921): 955-962. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
- [30] Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Frster K, *et al.* Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(6): 1247-1257. DOI: 10.1160/TH14-11-0954.
- [31] Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, *et al.* Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry [J]. *Blood*, 2014, 124(6): 955-962. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563577.
- [32] Beyer-Westendorf J, Werth S, Tittel L, *et al.* Real life efficacy and safety of apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation — results of the prospective NOAC registry (NCT01588119)? [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13: 35. DOI: 10.1111/jth.12973.
- [33] Michalski F, Tittel L, Werth S, *et al.* Selection, management, and outcome of vitamin K antagonist-treated patients with atrial fibrillation not switched to novel oral anticoagulants. Results from the Dresden NOAC registry [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(5): 1076-1084. DOI: 10.1160/TH15-02-0116.
- [34] Camm AJ, Amarencio P, Haas S, *et al.* XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(14): 1145-1153. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv466.
- [35] Yokoyama S, Tanaka Y, Nakagita K, *et al.* Bleeding risk of Warfarin and direct oral anticoagulants in younger population: a historical cohort study using a Japanese claims database [J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(14): 1686-1693. DOI: 10.7150/ijms.28877.
- [36] Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, *et al.* Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial [J]. *Circulation*, 2011, 123(21): 2363-2372. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747.
- [37] Vinogradova Y, Coupland C, Hill T, *et al.* Risks and benefits of direct oral anticoagulants versus warfarin in a real world setting: cohort study in primary care [J]. *Brit Med J*, 2018, 362: k2505. DOI: 10.1136/bmj.k2505.
- [38] Inohara T, Xian Y, Liang L, *et al.* Association of intracerebral hemorrhage among patients taking non-vitamin K antagonist vs vitamin K antagonist oral anticoagulants with in-hospital mortality [J]. *JAMA*, 2018, 319(5): 463-473. DOI: 10.1001/jama.2017.21917.
- [39] Lee SR, Lee HJ, Choi EK, *et al.* Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and liver disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(25): 3295-3308. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.052.
- [40] Gibson CM, Mehran R, Bode C, *et al.* Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(25): 2423-2434. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594.