



(OSID码)

· 前沿进展 ·

非维生素 K 口服抗凝药在瓣膜性心房颤动中的应用研究进展

张晓晴^{1,2}, 李树仁², 牛绍乾¹, 唐子健¹, 李文静¹, 郝潇², 陈佳伦³, 吕晓³

【摘要】 瓣膜性心房颤动 (AF) 的定义一直以来饱受争议, 非维生素 K 口服抗凝药 (NOACs) 在瓣膜性 AF 患者中应用的证据尚不足。本文就瓣膜性 AF 定义的演变及目前 NOACs 治疗瓣膜性 AF 患者的有效性及安全性证据进行综述, 指出 NOACs 在中重度风湿性左房室瓣狭窄、机械性人工心脏瓣膜置换术后的 AF 患者中应用证据尚不足, 而其在除此以外的瓣膜病性 AF 患者中的应用有一定疗效与安全性优势, 但仍需大型随机对照试验进一步验证。

【关键词】 心房颤动; 瓣膜性心房颤动; 非维生素 K 口服抗凝药; 综述

【中图分类号】 R 541.75 【文献标识码】 A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.07.003

张晓晴, 李树仁, 牛绍乾, 等. 非维生素 K 口服抗凝药在瓣膜性心房颤动中的应用研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (7): 11-15. [www.syxnf.net]

ZHANG X Q, LI S R, NIU S Q, et al. Research progress of application of non-vitamin K oral anticoagulants in valvular atrial fibrillation [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (7): 11-15.

Research Progress of Application of Non-vitamin K Oral anticoagulants in Valvular Atrial Fibrillation ZHANG Xiaoping^{1,2}, LI Shuren², NIU Shaoqian¹, TANG Zijian¹, LI Wenjing¹, HAO Xiao², CHEN Jialun³, LYU Xiao³

1. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

2. Department of Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, China

3. College of Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China

Corresponding author: LI Shuren, E-mail: LSR64@126.com

【Abstract】 The definition of valvular atrial fibrillation (AF) has long been controversial, and the evidence for the application of non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) in patients with valvular AF is still insufficient. This paper reviewed the evolution of the definition of valvular AF and the evidence for the efficacy and safety of NOACs in patients with valvular AF, and pointed out that there were insufficient evidences for the application of NOACs in AF patients with moderate to severe rheumatic mitral stenosis and mechanical heart valves, and its application in patients with other valvular AF had certain efficacy and safety advantages. However, it still needs to be verified in large-scale RCT.

【Key words】 Atrial fibrillation; Valvular atrial fibrillation; Non-vitamin K oral anticoagulants; Review

1.050017 河北省石家庄市, 河北医科大学研究生院 2.050000 河北省石家庄市, 河北省人民医院心内科 3.063210 河北省唐山市, 华北理工大学研究生院

通信作者: 李树仁, E-mail: LSR64@126.com

2004, 79 (2): 223-229. DOI: 10.4065/79.2.223.

[49] MOJA L, PIATTI A, PECORARO V, et al. Timing matters in hip fracture surgery: patients operated within 48 hours have better outcomes. A meta-analysis and meta-regression of over 190,000 patients [J]. PLoS One, 2012, 7 (10): e46175. DOI: 10.1371/journal.pone.0046175.

[50] 孙凡, 牛平. 围手术期卒中的病理生理机制及预防 [J]. 国际老年医学杂志, 2012, 33 (1): 22-26. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7593.2012.01.008.

SUN F, NIU P. Pathophysiology and prevention of perioperative stroke [J]. Int J Geriatr, 2012, 33 (1): 22-26. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7593.2012.01.008.

[51] HINTERHUBER G, BÖHLER K, KITTLER H, et al. Extended monitoring of hemostatic activation after varicose vein surgery under general anesthesia [J]. Dermatol Surg, 2006, 32 (5): 632-639. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2006.32134.x.

[52] FUTIER E, LEFRANT J Y, GUINOT P G, et al. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 318 (14): 1346-1357. DOI: 10.1001/jama.2017.14172.

(收稿日期: 2020-04-17; 修回日期: 2020-05-20)

(本文编辑: 陈素芳)

心房颤动 (AF) 是一种以快速、无序心房电活动为特征的室上性快速性心律失常^[1]。肺静脉异常电活动是触发 AF 的重要作用机制, 为肺静脉前庭电隔离治疗 AF 奠定了理论基础, 而目前 AF 的维持机制尚未完全明确, 但存在多发性波折返、局灶激动、转子样激动学说等多个理论假说^[2]。AF 患者脑卒中发生风险较高, 若未进行抗凝治疗则存在血栓栓塞的可能^[3], 而维生素 K 拮抗剂 (VKA) 是预防 AF 并发脑卒中的常见药物^[4]。凝血因子 II、VII、IX、X 经羧基化后才具有生物活性, 而羧基化可促进凝血因子结合到磷脂表面, 进而加速血液凝固, 且这一过程需要维生素 K 的参与。VKA 可通过抑制维生素 K 及其环氧化物的相互转化及凝血因子羧基化过程而达到抗凝作用^[5]。近年非维生素 K 口服抗凝药 (NOACs) 也广泛用于 AF 患者脑卒中的预防。关于对比 NOACs 与 VKA 治疗 AF 的临床试验均排除了伴有左房室瓣狭窄或机械性心脏瓣膜致血栓栓塞高危患者^[6-9], 故导致 NOACs 在临床中的应用是否安全有效仍存在争议, 如何区分瓣膜性 AF 与非瓣膜性 AF 也尚有争议^[10]。本文就不同指南对瓣膜性 AF 与非瓣膜性 AF 的定义及 NOACs 治疗瓣膜性 AF 的安全性、有效性进行综述。

1 瓣膜性 AF 及非瓣膜性 AF

2012 年欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) AF 指南将瓣膜性 AF 定义为风湿性心脏瓣膜病 (VHD)、人工瓣膜置换术后发生的 AF^[11]; 2016 年 ESC AF 指南进一步指出, 瓣膜性 AF 主要诱因包括 VHD (以左房室瓣狭窄为主)、机械性人工心脏瓣膜置换术^[12]; 2017 年欧洲心律协会 (European Heart Rhythm Association, EHRA) /ESC VHD 相关性 AF 抗栓治疗共识文件提出了 EHRA I 级 VHD, 即需要采用 VKA 治疗的 VHD 相关性 AF, 主要诱因包括中重度风湿性左房室瓣狭窄、机械性人工心脏瓣膜置换术; EHRA II 级 VHD 相关性 AF 指需要 VKA 或 NOACs 治疗的 VHD 相关性 AF, 主要诱因包括左房室瓣反流、左房室瓣修复术、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣反流、右房室瓣反流、右房室瓣狭窄、肺动脉瓣反流、肺动脉瓣狭窄、生物性人工瓣膜置换术、经导管主动脉瓣置入术 (TAVI), 同时也应考虑心房颤动患者发生脑卒中风险评分 (CHA2DS2-VASc 评分) 相关危险因素^[13]。2014 年美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) /美国心脏病学会 (American College of Cardiology, ACC) /心律协会 (Heart Rhythm Society, HRS) AF 指南指出, 非瓣膜性 AF 是在未合并风湿性左房室瓣病变及未行机械性 /生物性人工瓣膜置换术、左房室瓣成形术的情况下而出现的 AF^[14]; 2019 年 AHA/ACC/HRS AF 指南对此进行了更新, 特指出非瓣膜性 AF 是合并中重度左房室瓣狭窄或机械性人工心脏瓣膜置换术后出现的 AF^[15]。

2 NOACs 在瓣膜性 AF 中的应用

2.1 NOACs 在 EHRA I 级 VHD 相关性 AF 中的应用

EHRA I 级 VHD 相关性 AF 患者是血栓栓塞高危人群, 但关于 NOACs 与 VKA 治疗 AF 的临床试验均排除了此类患者^[6-9], 因此 NOACs 在此类患者中的应用颇受争议。研究表明, NOACs 有望用于预防合并左房室瓣狭窄的 AF 患者血栓栓塞^[16-18]。

本研究创新点:

本文按照 2017 年欧洲心律协会 (European Heart Rhythm Association, EHRA) /欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 心脏瓣膜病 (VHD) 相关性心房颤动 (AF) 抗栓治疗共识文件提出的瓣膜性 AF 定义, 将 VHD 相关性 AF 分为 EHRA I 级、EHRA II 级, 并对 NOACs 在其中的应用证据分别进行总结发现 NOACs 在 EHRA I 级 VHD 相关性 AF 患者中应用证据尚不足, 而其在 EHRA II 级 VHD 相关性 AF 患者中应用有一定疗效与安全性优势, 但仍需在随机对照试验中进一步验证。

RE-ALIGN 研究表明, NOACs 成为所有置入机械性人工心脏瓣膜患者的禁忌药^[19]。

KIM 等^[16]选取了 2 230 例合并左房室瓣狭窄的 AF 患者, 采用 NOACs 与华法林治疗, 主要终点事件为缺血性脑卒中或全身栓塞, 安全终点事件为颅内出血, 结果显示, NOACs 组患者血栓栓塞事件年发生率为 2.22%, 华法林组为 4.19% [调整 HR=0.28, 95%CI (0.18, 0.45)]; NOACs 组患者颅内出血发生率为 0.49%, 华法林组为 0.93% [调整 HR=0.53, 95%CI (0.22, 1.26)], 表明 NOACs 可预防合并左房室瓣狭窄的 AF 患者血栓栓塞, 但该研究存在一定局限性: 首先, 并未明确患者左房室瓣狭窄严重程度, 故研究结论是否适用于所有左房室瓣狭窄患者存在争议; 其次, 该研究 NOACs 为非适应证应用; 本研究中 NOACs 疗效提高较既往研究^[17]更明显, 可能是由于该研究华法林组国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 控制较差, 多数患者未达到目标 INR; 最后, 该研究排除了接受左房室瓣手术患者, 结论可能存在偏倚。因此该研究结论还需更多随机临床试验进一步验证。

MOON 等^[18]选取 611 例 EHRA I 级 VHD 患者 (其中 245 例接受 NOACs 治疗, 366 例接受华法林治疗), 以 6 个临床结局 [包括缺血性脑卒中、颅内出血、因消化道出血住院、因大出血住院、全因死亡和复合结局] 分析 NOACs 的有效性和安全性, 结果显示, NOACs 组与华法林组在缺血性脑卒中、颅内出血、全因死亡及复合结局上结果相似, 但 NOACs 组因大出血住院、因消化道出血住院率低于华法林组, 表明 NOACs 具有较高的安全性和临床获益, 但该研究纳入样本量少, 因此结论仍需进一步研究证实。

RE-ALIGN 研究^[19-20]为评估达比加群酯在心脏瓣膜置换术后患者中的安全性而进行了 II 期临床试验, 其纳入了机械性左房室瓣或主动脉瓣置换术后 7 d 内及术后 3 个月患者, 均采用达比加群酯 (根据患者肾功能选择性服用 150、220、300 mg, 2 次/d) 或华法林 (目标 INR 为 2.0~3.0 或 2.5~3.5, 具体剂量根据血栓栓塞风险而定) 治疗, 该试验由于试验中期达比加群酯过量所造成的脑卒中和出血事件而提前终止, 但在持续 140 d 的平均随访中, 达比加群酯组患者出现缺血性或不明原因脑卒中 9 例 (5%), 华法林组无脑卒中事件发生, 达比加群酯组患者出现大出血 7 例 (4%), 华法林组为 2 例 (2%), 因此 NOACs 在这一领域的研究已停止, 分析原因为: 首先, RE-ALIGN 研究中所使用的达比加群酯剂量并

未在Ⅱ期针对性研究中得到验证,而是从RE-LY研究^[21]中获得,且达比加群酯剂量高于RE-LY研究中用量,如果在试验前进一步确定达比加群酯的合理剂量可能会减少终点事件发生;其次,入选的80%为术后3~7 d患者,其出血和血栓栓塞发生风险较大,如随机选取术后3个月患者,可能会得到达比加群酯的真实疗效;最后,该研究对象多为置入机械性左房室瓣的患者,其瓣膜血栓形成风险是置入机械性主动脉瓣患者的2~3倍,如果增加置入机械性主动脉瓣患者占比,结果可能会有所不同。因此合适的患者(如主动脉瓣置换术后至少3个月,出血风险低及无AF等促凝因素存在的患者)采用合理的NOACs剂量治疗(经过充分Ⅱ期研究的剂量),NOACs治疗置入机械性人工心脏瓣膜患者的疗效与VAK可能无较大差异^[20]。综上所述,NOACs在轻度左房室瓣狭窄合并AF患者中应用已有一定证据支持,而其中重度左房室瓣狭窄合并AF及机械性心脏瓣膜置换术后患者中的应用仍需进一步研究。

2.2 NOACs在EHRAⅡ级VHD相关性AF中的应用
NOACs预防非瓣膜性AF患者脑卒中/全身栓塞的有效性和安全性在大型随机对照试验中得到了验证^[6-9],这些试验虽排除了EHRAⅠ级VHD相关性AF患者,但纳入了其他类型VHD相关性AF患者。目前关于NOACs与华法林在VHD相关性AF患者中的疗效与安全性需要进一步研究证实。

RE-LY研究^[21]是一项多中心、前瞻性随机试验,纳入了18 113例AF患者,其中VHD患者3 950例,疾病类型包括左房室瓣关闭不全、轻度左房室瓣狭窄、主动脉瓣关闭不全、主动脉瓣狭窄及右房室瓣关闭不全,排除人工心脏瓣膜、严重左房室瓣狭窄和需要干预的VHD患者,患者均随机采用达比加群酯110/150 mg,2次/d或华法林治疗,与非VHD患者相比,VHD患者大出血发生风险较高[$HR=1.32$,95% $CI(1.16,1.50)$], $P<0.05$],但脑卒中或系统性栓塞发生风险与之相似[$HR=1.09$,95% $CI(0.88,1.33)$], $P<0.05$];接受达比加群酯110 mg治疗的伴VHD的AF患者[$HR=0.73$,95% $CI(0.56,0.95)$]或不伴VHD的AF患者[$HR=0.84$,95% $CI(0.71,0.99)$]大出血发生风险低于华法林($P=0.38$),伴VHD的AF患者[$HR=0.97$,95% $CI(0.65,1.45)$]或不伴VHD的AF患者[$HR=0.88$,95% $CI(0.70,1.10)$]脑卒中或系统性栓塞风险与华法林相似($P=0.65$);接受达比加群酯150 mg治疗伴VHD的AF患者[$HR=0.82$,95% $CI(0.64,1.06)$]或不伴VHD的AF患者[$HR=0.98$,95% $CI(0.83,1.15)$]大出血风险与华法林相似($P=0.25$),伴VHD的AF患者[$HR=0.59$,95% $CI(0.37,0.93)$]或不伴VHD的AF患者[$HR=0.67$,95% $CI(0.52,0.86)$]脑卒中或系统性栓塞风险低于华法林($P<0.05$),以上亚组分析结果表明,VHD相关性AF患者应用达比加群酯安全、有效。

ROCKET AF研究^[22]是对14 264例AF患者采用利伐沙班与华法林治疗的多中心、随机双盲试验,包括2 003例VHD患者,排除血流动力学明显的左房室瓣狭窄及置入人工心脏瓣膜和计划进行侵入性干预而又无法控制出血危险的患者,患者均随机给予利伐沙班20 mg,1次/d(肌酐清除率

30~49 ml/min者15 mg,1次/d)或华法林治疗,与非VHD相关性AF患者相比,VHD相关性AF患者系统性栓塞发生风险较高[$HR=2.02$,95% $CI(1.00,4.08)$], $P=0.05$],大出血或临床相关非主要出血发生风险较高[$HR=1.14$,95% $CI(1.03,1.25)$], $P=0.01$];利伐沙班相较于华法林预防脑卒中或系统性栓塞的优势在伴VHD的AF患者[$HR=0.83$,95% $CI(0.55,1.27)$]或不伴VHD的AF患者[$HR=0.89$,95% $CI(0.75,1.07)$]中一致($P=0.76$);VHD患者经利伐沙班治疗出血发生风险高于华法林[伴VHD的AF患者 $HR=1.25$,95% $CI(1.05,1.49)$;不伴VHD的AF患者 $HR=1.01$,95% $CI(0.94,1.10)$]; $P_{交互}=0.034$],以上分析结果表明,利伐沙班预防伴或不伴VHD的AF患者脑卒中的疗效与华法林相同,但伴VHD的AF患者出血发生风险相对较高,后者是真实存在还是对数据的多重事后分析导致尚存在争议。

ARISTOTLE研究^[23]是对18 201例AF患者进行阿哌沙班与华法林对比的多中心、随机双盲试验,包括4 808例VHD相关性AF患者,排除EHRAⅠ级VHD相关性AF患者,患者均随机给予阿哌沙班5 mg,2次/d或华法林治疗,结果显示,VHD相关性AF患者脑卒中或系统性栓塞发生率高于非VHD相关性AF患者[$HR=1.34$,95% $CI(1.10,1.62)$], $P<0.05$],大出血发生率也较高但二者差异无统计学意义[$HR=1.11$,95% $CI(0.95,1.29)$], $P=0.21$];阿哌沙班与华法林在减少脑卒中或系统性栓塞的优势在伴VHD的AF患者[$HR=0.70$,95% $CI(0.51,0.97)$]或不伴VHD的AF患者[$HR=0.84$,95% $CI(0.67,1.04)$]中一致($P=0.38$);在减少大出血方面,二者的优势也是一致的[伴VHD的AF患者 $HR=0.79$,95% $CI(0.61,1.04)$;不伴VHD的AF患者 $HR=0.65$,95% $CI(0.55,0.77)$], $P=0.23$],亚组分析结果表明,尽管VHD患者脑卒中或系统性栓塞发生率较高,但阿哌沙班在此类患者中应用仍可获得与不伴VHD的AF患者相似的预防脑卒中或系统性栓塞的疗效。

ENGAGE AF-TIMI 48研究^[24]也是多中心、随机双盲试验,入选了21 105例AF患者,包括2 824例VHD相关性AF患者,排除中重度左房室瓣狭窄、姑息性心房黏液瘤及人工心脏瓣膜植入术患者,患者分别给予依度沙班60/30 mg,1次/d或华法林治疗,伴VHD的AF患者脑卒中或系统性栓塞发生率与不伴VHD的AF患者相似[$HR=0.94$,95% $CI(0.78,1.14)$], $P=0.56$],大出血发生率较高[$HR=1.21$,95% $CI(1.03,1.42)$], $P=0.02$],VHD并未对依度沙班在AF患者疗效和安全性上的优势产生影响,如在减少脑卒中或系统性栓塞上[伴VHD的AF患者 $HR=0.69$,95% $CI(0.44,1.07)$;不伴VHD的AF患者 $HR=0.91$,95% $CI(0.77,1.07)$]; $P=0.26$],在减少大出血上[伴VHD的AF患者 $HR=0.74$,95% $CI(0.53,1.02)$;不伴VHD的AF患者 $HR=0.82$,95% $CI(0.71,0.94)$]; $P=0.57$];亚组分析结果表明,依度沙班在伴VHD的AF患者中预防栓塞或减少出血方面仍较华法林有优势,肯定了依度沙班在伴VHD的AF患者中的应用价值。

RENTA等^[25]、SIONTIS等^[26]及PAN等^[27]均对以上4项临床研究进行Meta/荟萃分析,以脑卒中或系统性栓

塞及大出血等为临床结局, 达比加群酯及依度沙班均以较高剂量亚组进行分析, Meta 分析关于 NOACs 与华法林相比在 EHRA II 级 VHD 相关性 AF 与不伴 VHD 的 AF 患者中均能降低脑卒中或系统性栓塞的发生结论一致; 关于大出血事件, NOACs 与华法林在伴或不伴 VHD 的 AF 患者中结论也一致。CALDEIRA 等^[28]、MALIK 等^[29]通过 ARISTOTLE、ENGAGE AF 及 DAWA 研究(达比加群酯及华法林在 AF 合并生物性人工瓣膜患者疗效对比研究, 由于样本量小而提前终止)综合分析验证了 NOACs 在置入或不置入生物性人工心脏瓣膜的 AF 患者(BPHV)中与华法林有相似的疗效与安全性, 但由于样本量仅为 280 例, 其结论仍需进一步研究验证。该 Meta 分析存在一定局限性, 其汇总了已发表数据, 而不是个别病例资料, 可能会受到不同研究间 VHD 定义、抗凝治疗、结果定义或判定等的限制; 其次, 各研究在大出血上具有明显异质性, 反映了 4 个临床研究疗效与安全性结果间存在异质性; 此外, NOACs 在合并 BPHV 的 AF 患者中证据尚不足。NOACs 在 TAVI 合并 AF 患者中的应用尚无预期数据, 可能需要与 1 或 2 种抗血小板聚集药物联合使用^[30]。因此 NOACs 在 EHRA II 级 VHD 相关性 AF 中的应用, 尚需大型随机对照试验进一步验证。

2.3 NOACs 在瓣膜性 AF 中的应用 NOACs 临床试验排除了 EHRA I 级 VHD (中重度左房室瓣狭窄和/或置入机械性人工心脏瓣膜)相关性 AF 患者, 因其为血栓栓塞高危人群, 虽有相关研究为轻度左房室瓣狭窄患者应用 NOACs 提供了证据支持, 但由于入选人群的限制, 其研究结论尚不能推广至中重度左房室瓣狭窄患者; NOACs 在置入机械性人工心脏瓣膜患者中仍为禁忌药。因此 NOACs 在 EHRA I 级 VHD 相关性 AF 患者中的应用证据目前尚不足。

3 小结

EHRA II 级 VHD 相关性 AF 患者的临床试验亚组分析及 Meta 分析强化了 NOACs 在此类患者中应用的疗效与安全性优势, 但不同临床试验疗效与安全性结局间存在异质性。此外, NOACs 在合并 BPHV 及 TAVI 的 AF 患者中应用证据不足或尚无预期数据, 因此 NOACs 在 EHRA II 级 VHD 相关性 AF 患者中的应用需在随机对照试验中进一步验证。

作者贡献: 张晓晴、牛绍乾进行文章的构思与设计; 唐子健、李文静进行文章的可行性分析; 郝潇、陈佳仑、吕晓进行文献/资料收集; 张晓晴撰写论文; 李树仁进行论文的修订, 负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议——2015 [J]. 中华心律失常学杂志, 2015, 19 (5): 321–384.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-6638.2015.05.001.
- [2] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗的建议——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.
- [3] OLESEN J B, LIP G Y, HANSEN M L, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study [J]. *BMJ*, 2011, 342: d124.DOI: 10.1136/bmj.d124.
- [4] CANN A J, KIRCHHOF P, LIP G Y, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Europace*, 2010, 12 (10): 1360–1420.DOI: 10.1093/europace/euq350.
- [5] 孙艺红. 华法林抗凝治疗的中国专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52 (1): 76–82.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.01.027.
- [6] CONNOLLY S J, EZEKOWITZ M D, 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.
- [7] PATEL M R, MAHAFFEY K W, GARG J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (24): 2333–2335.DOI: 10.1056/nejmc1112233.
- [8] GRANGER C B, ALEXANDER J H, MCMURRAY J J, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (11): 981–992.DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.
- [9] GIUGLIANO R P, RUFF C T, 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.
- [10] FAUCHIER L, PHILIPPART R, CLEMENTY N, et al. How to define valvular atrial fibrillation? [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2015, 108 (10): 530–539.DOI: 10.1016/j.acvd.2015.06.002.
- [11] CANN A J, LIP G Y, DE CATERINA R, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association [J]. *Europace*, 2012, 14 (10): 1385–1413.DOI: 10.1093/europace/eus305.
- [12] KIRCHHOF P, BENUSI S, KOTECHE 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.
- [13] LIP G Y H, COLLET J P, CATERINA R, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the ESC Working Group on Valvular Heart Disease, Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), South African Heart (SA heart) Association and Sociedad Latinoamericana de Estimulación

- Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE) [J]. *Europace*, 2017, 19 (11): 1757-1758. DOI: 10.1093/europace/eux240.
- [14] 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.
- [15] Writing Group Members, JANUARY C T, WANN L S, 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]. *Heart Rhythm*, 2019, 16 (8): e66-93. DOI: 10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
- [16] KIM J Y, KIM S H, MYONG J P, et al. Outcomes of direct oral anticoagulants in patients with mitral Stenosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73 (10): 1123-1131. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.047.
- [17] RUFF C T, GIUGLIANO R P, 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.
- [18] MOON I, LEE S R, CHOI E K, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease [J]. *J Clin Med*, 2019, 8 (10): E1624. DOI: 10.3390/jcm8101624.
- [19] AIMO A, GIUGLIANO R P, DE CATERINA R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for mechanical heart valves: is the door still open? [J]. *Circulation*, 2018, 138 (13): 1356-1365. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035612.
- [20] EIKELBOOM J W, CONNOLLY S J, BRUECKMANN M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (13): 1206-1214. DOI: 10.1056/NEJMoa1300615.
- [21] EZEKOWITZ M D, NAGARAKANTI R, NOACK H, et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY trial (randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy) [J]. *Circulation*, 2016, 134 (8): 589-598. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020950.
- [22] BREITHARDT G, BAUMGARTNER H, BERKOWITZ S D, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (47): 3377-3385. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu305.
- [23] AVEZUM A, LOPES R D, SCHULTE P J, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial [J]. *Circulation*, 2015, 132 (8): 624-632. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014807.
- [24] DE CATERINA R, RENDA G, CARNICELLI A P, et al. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69 (11): 1372-1382. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.031.
- [25] 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.
- [26] SIONTIS K C, YAO X X, GERSH B J, et al. Direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease other than significant mitral stenosis and mechanical valves: a meta-analysis [J]. *Circulation*, 2017, 135 (7): 714-716. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026793.
- [27] 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.
- [28] CALDEIRA D, DAVID C, COSTA J, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2018, 4 (2): 111-118. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvx028.
- [29] MALIK A H, YANDRAPALLI S, ARONOW W S, et al. Oral anticoagulants in atrial fibrillation with valvular heart disease and bioprosthetic heart valves [J]. *Heart*, 2019, 105 (18): 1432-1436. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-314767.
- [30] STEFFEL J, VERHAMME P, POTPARA T S, 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]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (9): 1383-1398. DOI: 10.5603/KP.2018.0180.
- (收稿日期: 2020-03-10; 修回日期: 2020-05-25)
(本文编辑: 李越娜)