

· 专家论坛 ·

【编者按】我国心房颤动流行病学调查显示,当前我国心房颤动患者接近2 000万。研究显示,心房颤动可使缺血性卒中风险增加5倍,20%以上的卒中归因于心房颤动,且心房颤动所致卒中具有高致残率、高病死率及高复发率的特点,给患者家庭和社会带来沉重负担。目前全世界指南一致认为,心房颤动患者要优选直接口服抗凝药(DOAC)进行抗凝治疗。抗凝治疗是预防心房颤动相关栓塞的有效措施,也是心房颤动管理的重要策略,能有效降低心房颤动患者的卒中风险,然而其也会给患者带来出血风险。本刊特邀请河北省人民医院李树仁教授、哈尔滨医科大学附属第一医院曹君娴教授、上海健康医学院附属嘉定区中心医院王飞分别就心房颤动患者DOAC治疗新进展、心房颤动患者栓塞风险与抗凝治疗出血风险的评估、心房颤动患者抗凝治疗的出血风险管理及应对策略展开讨论,希望能够为临床同仁提供一些借鉴。

心房颤动抗凝治疗新进展及风险评估与管理

李树仁¹, 曹君娴², 王飞³



扫码二维码
查看原文

【摘要】 研究显示,心房颤动可使缺血性卒中风险增加5倍,20%以上的卒中归因于心房颤动,且心房颤动所致卒中具有高致残率、高病死率及高复发率的特点,给患者家庭和社会带来沉重负担。抗凝治疗是心房颤动综合治疗中的重要环节,且目前全世界指南一致认为,心房颤动患者要优选直接口服抗凝药(DOAC)进行抗凝治疗。但抗凝治疗在减少心房颤动患者血栓栓塞风险的同时会增加其出血风险。本文阐述了心房颤动患者DOAC治疗新进展、心房颤动患者栓塞风险与抗凝治疗出血风险的评估、心房颤动患者抗凝治疗出血的风险管理及应对策略,希望能够为临床心房颤动患者的抗凝治疗提供借鉴。

【关键词】 心房颤动; 抗凝; 直接口服抗凝药; 栓塞; 出血; 风险评估; 疾病管理

【中图分类号】 R 541.75 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.040

Advances and Risk Assessment and Management of Anticoagulant Therapy for Atrial Fibrillation LI Shuren¹, CAO Junxian², WANG Fei³

1. Cardiovascular Medicine, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

2. Department of Medicine, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

3. Department of Critical Care Medicine, Jiading District Central Hospital Affiliated Shanghai University of Medical & Health Sciences, Shanghai 201800, China

【Abstract】 Studies have shown that atrial fibrillation can increase the risk of ischemic stroke by 5 times, more than 20% of strokes are attributed to atrial fibrillation, and stroke caused by atrial fibrillation is characterized by high disability rate, high mortality rate and high recurrence rate, which brings a heavy burden to patients' families and society. Anticoagulant therapy is an important link in the comprehensive treatment of atrial fibrillation. At present, the guidelines all over the world agree that patients with atrial fibrillation should be treated with direct oral anticoagulants (DOAC). However, anticoagulant therapy can reduce the risk of thromboembolism and increase the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation. This article describes the new progress of DOAC treatment in patients with atrial fibrillation, the evaluation of embolism risk and anticoagulation therapy bleeding risk in patients with atrial fibrillation, the risk management and coping strategies of anticoagulation therapy bleeding in patients with atrial fibrillation, hoping to provide reference for anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation.

【Key words】 Atrial fibrillation; Anticoagulation; Direct oral anticoagulants; Embolism; Hemorrhage; Risk evaluation; Disease management

1.050051河北省石家庄市,河北省人民医院心血管内一科 2.150001黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学附属第一医院心内三科
3.201800上海市,上海健康医学院附属嘉定区中心医院重症医学科

心房颤动患者直接口服抗凝药 (direct oral anticoagulants, DOAC) 治疗新进展

抗凝治疗是心房颤动综合治疗中的重要环节, 研究表明, DOAC预防心房颤动患者发生卒中的效果不劣于维生素K拮抗剂 (vitamin K antagonists, VKA), 且出血风险较低^[1]。目前国内外指南均推荐非瓣膜性心房颤动 (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) 患者优先使用DOAC进行抗凝治疗^[2-3]。但心房颤动患者的抗凝管理仍有许多问题亟待解决, 如不同类型、剂量DOAC对心房颤动患者的临床获益及风险以及患者存在不同并发症时如何选择抗凝治疗策略等, 近期的临床研究得出了一些结果, 现概括如下。

1 不同类型、剂量DOAC对心房颤动患者的临床获益及风险

1.1 卒中/系统性栓塞 (systemic embolism, SE) 风险

关于DOAC与华法林对心房颤动患者卒中/SE风险影响的对比研究发现, 与华法林相比, DOAC降低心房颤动患者卒中风险的效果更好^[4-8]。研究显示, 不同类型DOAC (达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班) 降低心房颤动患者血栓事件发生率的效果类似^[9-11], 但FRALICK等^[12]研究发现, 阿哌沙班和达比加群比利伐沙班降低心房颤动患者卒中/SE风险的效果好。CARNICELLI等^[13]研究发现, 在心房颤动患者中, 接受标准剂量DOAC治疗者卒中/SE年发生率低于接受华法林治疗者, 接受低剂量NOAC治疗者卒中发生率高于接受华法林治疗者。丹麦一项研究发现, 标准剂量与低剂量DOAC在降低心房颤动患者卒中/SE发生率方面并没有明显差异^[14]。因此, 关于不同类型、剂量DOAC对心房颤动患者卒中/SE风险的影响, 需要更多高质量的临床试验进一步评价。

1.2 全因死亡率 既往研究证明, 接受阿哌沙班治疗的心房颤动患者全因死亡率低于接受华法林治疗的患者, 而接受其他类型DOAC (达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班) 治疗的患者全因死亡率与接受华法林治疗的患者比较无差异^[10-11]。RAY等^[15]研究显示, 接受利伐沙班治疗的心房颤动患者死亡率高于接受阿哌沙班治疗的患者。TALMOR-BARKAN等^[16]分别采用利伐沙班和阿哌沙班治疗心房颤动患者, 结果显示, 利伐沙班组全因死亡率低于阿哌沙班组; 针对年龄 < 70岁患者的亚组分析发现, 利伐沙班可明显降低患者死亡率。但各研究纳入人群、药物的使用情况等均有不同, 需要更多的头对头试验对不同药物的临床获益及风险进行评估。

1.3 出血风险 有RCT结果显示, 接受DOAC治疗的心房颤动患者出血风险明显低于接受华法林治疗的患者^[4-7]。FRALICK等^[12]、RAY等^[15]及一项荟萃分



专家简介: 李树仁, 河北省人

民医院心内科二级教授、主任医师。

河北省有突出贡献的中青年专家, 河北省省管优秀专家。中国中药协会微

循环用药专业委员会常委、中华医学

会心血管病学分会精准心血管病学学

组委员、中国医师协会心血管分会委

员、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。主要研究方向是冠心病介入和心力衰竭。近年来, 主持了三十余项省级科研课题, 发表科技论文200余篇, 获河北省科技进步奖励五项。其中, 以第一主研人获河北省科技进步二等奖一项、三等奖三项。

析^[11]结果均显示, 接受阿哌沙班治疗的心房颤动患者比接受利伐沙班治疗的患者出血风险低。TALMOR-BARKAN等^[16]研究发现, 接受阿哌沙班治疗的心房颤动患者颅内出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 风险高于接受利伐沙班治疗的患者, 胃肠道出血 (gastrointestinal bleeding, GIB) 风险低于接受利伐沙班治疗的患者。MENICHELLI等^[11]研究首次发现, 在心房颤动患者中, 接受艾多沙班治疗者比接受阿哌沙班治疗者GIB风险高, 且接受标准剂量和低剂量阿哌沙班治疗的心房颤动患者的安全性均较好。因此, 阿哌沙班可能是伴有较大出血和GIB的心房颤动患者抗凝治疗的首选药物。

2 DOAC在伴有不同并发症的心房颤动患者中应用的新证据

2.1 肾功能不全 在心房颤动合并慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者中, 与华法林相比, DOAC可明显降低其缺血性卒中、大出血发生率及全因死亡率^[17]。WETMORE等^[18]研究发现, 在心房颤动合并CKD患者中, 标准剂量阿哌沙班可明显降低其全因死亡率, 而接受低剂量阿哌沙班与华法林治疗的患者全因死亡率没有明显差异。AXADIA-AFNET 8研究和RENAL-AF研究分别采用2.5、5.0 mg阿哌沙班及华法林治疗心房颤动合并重度肾功能不全患者, 结果显示, 2.5、5.0 mg阿哌沙班及华法林在降低患者大出血风险及全因死亡率方面均没有明显差异^[19-20]。因此, 对于合并肾功能不全的心房颤动患者, DOAC的药物选择及剂量调整需要进一步研究。

2.2 冠心病 研究显示, 在心房颤动合并冠心病患者的抗栓治疗方案中, 与三联抗栓治疗 (triple

antithrombotic therapy, TAT)策略相比, 双联抗栓治疗(double antithrombotic therapy, DAT)策略能明显降低患者出血风险, 而不增加患者缺血风险〔不论是急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者还是慢性冠脉综合征(chronic coronary syndrome, CCS)患者〕^[21]。AFIRE研究发现, 在心房颤动合并稳定型冠心病患者中, 利伐沙班单独治疗与利伐沙班联合单一抗血小板药物治疗在预防卒中和降低总死亡率方面没有明显差异; 此外, 接受利伐沙班单独治疗的患者大出血发生率较低^[22]。LEE等^[23]对心房颤动合并冠心病患者随访3年发现, 接受利伐沙班治疗的患者复合临床结局事件发生风险低于接受利伐沙班联合单一抗血小板药物治疗的患者, 提示利伐沙班单药治疗能为患者带来长期

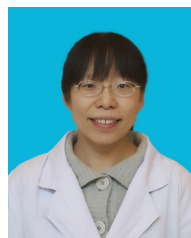
临床获益。对于心房颤动合并不同时期冠心病患者, 基于出血和血栓风险评分的个性化抗血栓方案值得进一步研究。

2.3 糖尿病 一项Meta分析结果显示, 心房颤动和糖尿病并存可增加血栓发生风险, 无论心房颤动患者是否合并糖尿病, DOAC均比华法林安全有效^[24]。研究显示, 与华法林相比, DOAC可降低心房颤动患者新发糖尿病的发生风险^[25]。LIP等^[26]表示, 在心房颤动合并糖尿病患者中, 与华法林相比, 阿哌沙班与利伐沙班可降低患者SE风险, 阿哌沙班与达比加群可降低患者出血风险; 在不同类型DOAC中, 阿哌沙班的出血风险最低, 利伐沙班的出血风险最高。因此, 对于心房颤动合并糖尿病患者, 推荐优先选用阿哌沙班进行抗凝治疗。

心房颤动患者栓塞风险与抗凝治疗出血风险的评估

1 心房颤动患者栓塞风险的评估

对于心房颤动患者卒中风险的评估, 相关指南一致推荐基于临床风险因子的CHA₂DS₂-VASc评分系统(除了中至重度二尖瓣狭窄或植入机械心脏瓣膜的患者)(推荐级别 I, B)^[27-28]。该评分系统总结了临床中常见的卒中危险因素, 且得到了广泛应用, 见表1^[28]。吸烟或肥胖与心房颤动患者卒中风险的关系存在争议, 故该评分系统未纳入吸烟与肥胖。对于CHA₂DS₂-VASc评分≥2分(男性)或≥3分(女性)的心房颤动患者, 推荐口服抗凝药(oral anticoagulant, OAC)进行抗凝治疗以预防血栓栓塞(推荐级别 I, A); CHA₂DS₂-VASc评分为0分(男性)或1分(女性)的患者始终具有较低的缺血性卒中发生率或死亡率(<1%/年), 不需要进行任何卒中预防治疗^[29]。但对于中间人群, 即CHA₂DS₂-VASc评分为1分(男性)或2分(女性)的患者是否需要抗凝治疗, 目前仍无明确结论。研究显示, 相比于有0个非性别相关CHA₂DS₂-VASc危险因素〔CHA₂DS₂-VASc评分为0分



专家简介: 曹君娟, 哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 主任医师, 教授, 博士后, 硕士研究生导师, 黑龙江省医疗保健国际交流促进会心衰学会常务委员, 黑龙江省老年医学学会营养与食品安全专业委员会委员, 《实用心脑血管病杂志》青年编委, 获得国家自然科学基金等多项科研基金, 多次获省及卫生厅科技进步奖及新技术奖。

(男性)或1分(女性)〕的心房颤动患者, 有1个非性别相关CHA₂DS₂-VASc危险因素〔CHA₂DS₂-VASc评分为1分(男性)或2分(女性)〕的心房颤动患者随访期间发生严重心血管事件的风险增加^[30]。

理想的心房颤动患者卒中风险评分系统是在精确评估的基础上, 兼具简单易操作性和实用性。除了常规的CHA₂DS₂-VASc评分系统外, 现阶段一些包括生物标志物在内的评分系统正在探索中, 且已在部分RCT中获得了验证^[31-34]。其中ATRIA量表^[31-32]、Intermountain风险评分(Intermountain Mortality Risk Score, IMRS)^[33]以及ABC-卒中风险评分^[34]均对卒中风险有较好的预测价值。ABC-卒中风险评分包含了年龄、既往卒中/短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)史、超敏肌钙蛋白T(hypersensitive troponin T, hs-TnT)、N末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)等指标, 其预测心房颤动患者卒中风险的有效性已被证实^[35-37]。此外, 还有一些RCT正在进行中, 如ABC-AF研究(NCT03753490)。目前的研究结果提示, 对于

表1 CHA₂DS₂-VASc评分系统
Table 1 CHA₂DS₂-VASc scoring system

危险因素	积分(分)
充血性心力衰竭/左心室功能不全(C)	1
高血压(H)	1
年龄≥75岁(A)	2
糖尿病(D)	1
卒中/TIA/血栓栓塞(S)	2
血管疾病(V)	1
年龄65~74岁(A)	1
性别(女性)(Sc)	1
总积分	9

注: TIA=短暂性脑缺血发作

CHA₂DS₂-VASc评分最初定为低风险和具有单一非性别相关CHA₂DS₂-VASc危险因素的心房颤动患者，生物标志物可进一步细化、区分其卒中风险，从而有助于该类患者抗凝治疗决策的选择。

相关指南推荐，心房颤动患者抗凝治疗的选择应基于栓塞风险的评估，而不管心房颤动是首次发病、阵发性、持续性、长期持续性还是永久性的（推荐级别I，B）^[27]。女性是一个与年龄有关的卒中风险调整因素，且研究发现，女性心房颤动患者卒中发生风险增加，特别是>75岁的老年女性患者；然而，如果没有其他危险因素，仅女性并不会增加卒中发生风险^[30]。老年心房颤动患者有多种共病且经常变化，因而其卒中风险需要在每次临床回顾中重新评估。此外，对于最初卒中风险较低的心房颤动患者，应在风险评估后4~6个月重新评估其卒中风险（推荐级别II a，B）^[28]。

2 心房颤动患者抗凝治疗出血风险的评估

抗凝治疗前，需要评估心房颤动患者潜在的出血风险。对于心房颤动患者抗凝治疗出血风险的评估，目前的指南均推荐HAS-BLED量表，见表2，指南同时指出，高出血风险不应成为OAC的禁忌证，因为OAC的净临床效益在这类患者中甚至更大^[28]。

应用HAS-BLED量表需要注意以下几点：首先，应识别出血高风险（HAS-BLED量表评分>3分）患者，以便早期和更频繁地进行临床复查和随访（推荐级别II a）；而具有不可改变的出血风险因素的高危患者，应在抗凝治疗后4周而不是抗凝治疗后4~6个月进行复诊。其次，应鉴别心房颤动患者不可改变的和可改变的出血风险因素，并帮助其控制可改变的出血风险因素，且应在每次接触患者时重新评估出血风险因素并进行管理。再次，不可改变的和可能改变的出血风险因素与可改变的出血因素协同作用是出血事件的重要驱动因素，因此，还要考虑可改变的和不可改变的出血风险因素间的相互作用。最后，心房颤动患者出血风险是动态变化

的，与基线时出血风险相比，实时出血风险具有更高的大出血事件预测能力。

除HAS-BLED量表外，基于生物标志物的ABC-出血风险评分（包括年龄、生物标志物〔生长分化因子15（growth differentiation factor 15，GDF-15）、超敏心肌肌钙蛋白T（hypersensitive cardiac troponin T，hs-cTnT）、血红蛋白〕和临床病史（既往出血史））也可用于评估心房颤动患者的出血风险，且有研究者认为ABC-出血风险评分优于HAS-BLED量表^[37]。但也有研究认为，相比于HAS-BLED量表，ABC-出血风险评分在区分高出血风险的心房颤动患者方面并无明显优势，而HAS-BLED量表可以更好地识别低出血风险（即HAS-BLED量表评分为0~2分）患者^[38]。

总之，对于心房颤动患者，无论是栓塞风险还是抗凝治疗出血风险，指南均建议定期重新评估，以调整治疗策略（如对于卒中低风险变为卒中中高风险的患者进行OAC治疗），同时注意控制潜在的可改变的出血风险因素（推荐级别I）^[28]。

表2 HAS-BLED量表
Table 2 HAS-BLED Scale

危险因素	评分(分)
高血压(SBP>160 mm Hg)(H)	1
肾功能及肝功能异常(透析、移植、血肌酐>200 mmol/L、肝硬化、胆红素>参考范围上限值的2倍、AST/ALT/ALP>参考范围上限值的3倍)(各1分)	1或2
卒中史	1
出血史/倾向(贫血或严重血小板减少)	1
INR不稳定(口服VKA, TTR<60%)	1
老年(年龄>65岁)	1
药物(合并应用抗血小板药物或NSAID)和/或饮酒(>14单位/周)(各1分)	1或2
总分	9

注：SBP=收缩压，AST=天冬氨酸氨基转移酶，ALT=丙氨酸氨基转移酶，ALP=碱性磷酸酶，INR=国际标准化比值，VKA=维生素K拮抗剂，TTR=国际标准化比值在治疗范围内的时间百分比，NSAID=非甾体抗炎药；1 mm Hg=0.133 kPa

心房颤动患者抗凝治疗出血风险管理及应对策略

抗凝治疗是心房颤动患者的基础及关键治疗手段，然而其不可避免地会增加患者的出血风险。研究发现，接受抗凝治疗的心房颤动患者新发出血事件发生率为19.7%（646/3 277），临床相关非大出血事件发生率为12.8%（418/3 277），大出血事件发生率为9.1%（297/3 277），而复发性出血事件发生率为8.65/100名患者·年，且在接受DOAC治疗的患者中，同时使用地尔硫草与较高的出血风险相关^[39-40]。心房颤动患者抗凝治疗后发生出血事件的影响因素较多，除了不可控因素（如年龄和既往合并大出血、卒中、肾移植、肝硬

化、恶性肿瘤及基因等），若对一些可控的危险因素进行管理，如控制血压、应用华法林时监测国际标准化比值（international normalized ratio，INR）、联合使用抗血小板药物或非甾体类药物、控制饮酒等，同时纠正一些潜在的可控因素，如贫血、肝肾功能不全、血小板减少或血小板功能不全等，则可能降低患者出血风险^[41-42]。目前有多种评估心房颤动患者出血风险的工具，包括HEMORR2HAGES量表、ATRIA量表、ORBIT量表、ABC量表、HAS-BLED量表及新的风险预测模型等^[43]，但没有一个量表被证实能够较为精准地预测患



专家介绍: 王飞, 医学博士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 上海健康医学院附属嘉定区中心医院重症医学科行政副主任。致力于重症感染与继发性心肌损伤等方面的临床与基础研究。主持及参与上海市科委自然科学基金项目、上海健康医学院及嘉定区科委、卫健委等项目

10项, 以第一作者及通信作者发表论文40余篇, 其中SCI收录21篇, 副主译《临床急救医学》专著1部, 获实用新型专利2项。获上海市青年岗位能手、上海市卫生计生行业五四青年奖章、上海市嘉定区青年领军人才、上海健康医学院“优秀教学先进个人”及“优秀论文指导老师”等荣誉称号。社会兼职: 上海市医学会危重病专科分会青年委员、上海市中医药学会危重病分会青年委员、上海市中西医结合学会灾害医学专委会青年委员、上海市中西医结合学会甲状腺疾病专委会青年委员、上海市嘉定区医学会急诊与重症医学专科分会委员兼秘书、上海市嘉定区急诊ICU质控组秘书、《实用心脑血管病杂志》及*Intensive Care Research*青年编委, 担任多个SCI杂志审稿人。

者服用抗凝药物后的出血风险^[44]。基于已有研究中各量表预测出血的准确性^[45-47]、DOAC临床应用的广泛性及临床的可推广性等多方面因素, 研究者主要推荐采用HAS-BLED量表评估心房颤动患者抗凝治疗后的出血风险^[28, 41, 48], 且在该量表基础上, 结合其他相关指标(如基因及生物学标志物等)进行综合判断更合理^[41]。此外, 尤其需要重视HAS-BLED量表评分 ≥ 3 的心房颤动患者抗凝治疗后的出血风险^[28]。

对于心房颤动患者抗凝治疗后出血事件的精准应对策略仍在进一步探索中, 而控制可能的危险因素是预防出血事件的首要措施。对于已经发生的出血事件, 应在暂停目前抗凝治疗的基础上, 结合血红蛋白、血小板、凝血功能、血肌酐及血浆药物水平^[49]等情况, 对出血的严重程度进行评估, 寻找并治疗基础病因, 采用机械压迫、内镜或外科止血、药物(如氨甲环酸、DOAC拮抗剂、凝血酶原复合物等)及输血等一系列治疗措施控制出血, 在明确出血原因及控制出血后重启抗凝治疗; 对于大出血患者, 在明确且纠正出血原因的基础上, 权衡血栓风险和再出血风险后, 再考虑重启抗凝治疗; 但出血原因不明时, 应考虑多学科讨论并制定个体化的抗凝治疗策略, 从而降低血栓及再出血风险^[50]。

总之, 对于接受抗凝治疗的心房颤动患者, 在控制相关出血危险因素的基础上, 动态评估及实时监测其出血风险, 及时采取相应的出血应对措施, 之后评估血栓

和再出血风险, 并重启抗凝治疗, 可能是现阶段最有效的出血风险管理及应对策略。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] CHIANG C E, CHAO T F, CHOI E K, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: a scientific statement of JACC: Asia (Part 1) [J]. *JACC Asia*, 2022, 2 (4): 395-411. DOI: 10.1016/j.jacasi.2022.05.005.
- [2] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会, 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议(2021) [J]. *中华心律失常学杂志*, 2022, 26 (1): 15-88. DOI: 10.3760/cma.j.cn113859-20211224-00264.
- [3] Corrigendum to: 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (5): 507. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa798.
- [4] 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.
- [5] GRANGER C B, ALEXANDER J H, MCMURRAY J J V, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (11): 981-992. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.
- [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] 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.
- [8] CAMM A J, AMARENCO 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.
- [9] RUTHERFORD O C W, JONASSON C, GHANIMA W, et al. Comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in atrial fibrillation: a nationwide cohort study [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2020, 6 (2): 75-85. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz086.
- [10] VAN GANSE E, DANCHIN N, MAHÉ I, et al. Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: the NAXOS study [J]. *Stroke*, 2020, 51 (7): 2066-2075. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.028825.
- [11] MENICHELLI D, DEL SOLE F, DI ROCCO A, et al. Real-world safety and efficacy of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 605 771 patients [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021, 7 (F11): f11-19. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvab002.
- [12] FRALICK M, COLACCI M, SCHNEEWEISS S, et al.

- Effectiveness and safety of apixaban compared with rivaroxaban for patients with atrial fibrillation in routine practice: a cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172 (7): 463–473. DOI: 10.7326/M19-2522.
- [13] CARNICELLI A P, HONG H, CONNOLLY S J, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation: patient-level network meta-analyses of randomized clinical trials with interaction testing by age and sex [J]. *Circulation*, 2022, 145 (4): 242–255. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056355.
- [14] STAERK L, GERDS T A, LIP G H, et al. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study [J]. *J Intern Med*, 2018, 283 (1): 45–55. DOI: 10.1111/joim.12683.
- [15] RAY W A, CHUNG C P, STEIN C M, et al. Association of rivaroxaban vs apixaban with major ischemic or hemorrhagic events in patients with atrial fibrillation [J]. *JAMA*, 2021, 326 (23): 2395–2404. DOI: 10.1001/jama.2021.21222.
- [16] TALMOR-BARKAN Y, YACOVZADA N S, ROSSMAN H, et al. Head-to-head efficacy and safety of rivaroxaban, apixaban, and dabigatran in an observational nationwide targeted trial [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2022, 9 (1): 26–37. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvac063.
- [17] RHEE T M, LEE S R, CHOI E K, et al. Efficacy and safety of oral anticoagulants for atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 885548. DOI: 10.3389/fcvm.2022.885548.
- [18] WETMORE J B, WEINHANDL E D, YAN H, et al. Apixaban dosing patterns versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving dialysis: a retrospective cohort study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2022, 80 (5): 569–579. DOI: 10.1053/j.ajkd.2022.03.007.
- [19] POKORNEY S D, CHERTOW G M, AL-KHALIDI H R, et al. Apixaban for patients with atrial fibrillation on hemodialysis: a multicenter randomized controlled trial [J]. *Circulation*, 2022, 146 (23): 1735–1745. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054990.
- [20] REINECKE H, ENGELBERTZ C, BAUERSACHS R, et al. A randomized controlled trial comparing apixaban to the vitamin K-antagonist phenprocoumon in patients on chronic hemodialysis: the AXADIA-AFNET 8 study [J]. *Circulation*, 2022. [Online ahead of print]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062779.
- [21] SUO N, YANG Y M, WANG J, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with nonvalvular atrial fibrillation and acute coronary syndrome or underwent percutaneous coronary intervention in China: a cross-sectional study [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 846803. DOI: 10.3389/fcvm.2022.846803.
- [22] AKAO M, YASUDA S, KAIKITA K, et al. Rivaroxaban monotherapy versus combination therapy according to patient risk of stroke and bleeding in atrial fibrillation and stable coronary disease: afire trial subanalysis [J]. *Am Heart J*, 2021, 236: 59–68. DOI: 10.1016/j.ahj.2021.02.021.
- [23] LEE S R, JUNG J H, CHOI E K, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy for atrial fibrillation patients with stable coronary artery disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 991293. DOI: 10.3389/fcvm.2022.991293.
- [24] PLITT A, ZELNIKER T A, PARK J G, et al. Patients with diabetes mellitus and atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: meta-analysis of eight outcomes in 58 634 patients across four randomized controlled trials [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2021, 7 (F11): f40–49. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa120.
- [25] HUANG H K, LIU P P S, LIN S M, et al. Risk of developing diabetes in patients with atrial fibrillation taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants or warfarin: a nationwide cohort study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23 (2): 499–507. DOI: 10.1111/dom.14243.
- [26] LIP G Y H, KESHISHIAN A V, KANG A L, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and diabetes mellitus [J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95 (5): 929–943. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.05.032.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] FRIBERG L, BENSON L, ROSENQVIST M, et al. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study [J]. *BMJ*, 2012, 344: e3522. DOI: 10.1136/bmj.e3522.
- [30] FAUCHIER L, CLEMENTY N, BISSON A, et al. Should atrial fibrillation patients with only 1 nongender-related CHA₂DS₂-VASc risk factor be anticoagulated? [J]. *Stroke*, 2016, 47 (7): 1831–1836. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013253.
- [31] ZHU W G, FU L H, DING Y, et al. Meta-analysis of ATRIA versus CHA₂DS₂-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227: 436–442. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.015.
- [32] SINGER D E, CHANG Y, BOROWSKY L H, et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2 (3): e000250. DOI: 10.1161/JAHA.113.000250.

- [33] GRAVES K G, MAY H T, KNOWLTON K U, et al. Improving CHA₂DS₂-VASc stratification of non-fatal stroke and mortality risk using the Intermountain Mortality Risk Score among patients with atrial fibrillation [J]. *Open Heart*, 2018, 5 (2): e000907. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000907.
- [34] HIJAZI Z, LINDBÄCK J, ALEXANDER J H, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (20): 1582-1590. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw054.
- [35] HIJAZI Z, LINDAHL B, OLDGREN J, et al. Repeated measurements of cardiac biomarkers in atrial fibrillation and validation of the ABC stroke score over time [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 (6): e004851. DOI: 10.1161/JAHA.116.004851.
- [36] OLDGREN J, HIJAZI Z, LINDBÄCK J, et al. Performance and validation of a novel biomarker-based stroke risk score for atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2016, 134 (22): 1697-1707. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022802.
- [37] BERG D D, RUFF C T, JAROLIM P, et al. Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48 [J]. *Circulation*, 2019, 139 (6): 760-771. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038312.
- [38] ESTEVE-PASTOR M A, RIVERA-CARAVACA J M, ROLDAN V, et al. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of the HAS-BLED and ABC-bleeding risk scores. The Murcia Atrial Fibrillation Project [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117 (10): 1848-1858. DOI: 10.1160/TH17-07-0478.
- [39] MEYRE P B, BLUM S, HENNINGS E, et al. Bleeding and ischaemic events after first bleed in anticoagulated atrial fibrillation patients: risk and timing [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43 (47): 4899-4908. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac587.
- [40] XU Y W, CHANG A R, INKER L A, et al. Concomitant use of diltiazem with direct oral anticoagulants and bleeding risk in atrial fibrillation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11 (14): e025723. DOI: 10.1161/JAHA.122.025723.
- [41] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTTECHA D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 50 (5): e1-88. DOI: 10.1093/ejcts/ezw313.
- [42] KARIO K, HASEBE N, OKUMURA K, et al. Home blood pressure can predict the risk for stroke/bleeding events in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation from the ANAFIE registry [J]. *Hypertension*, 2022, 79 (12): 2696-2705. DOI: 10.1161/hypertensionaha.122.19810.
- [43] BARNETT-GRINNESS O, STEIN N, KOTLER A, et al. Novel bleeding prediction model in atrial fibrillation patients on new oral anticoagulants [J]. *Heart*, 2022, 108 (4): 266-273. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-319702.
- [44] CARR B W, WOOSTER M E, NEMANI L A, et al. CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores do not accurately stratify risk for stroke or bleed in fall victims with atrial fibrillation [J]. *Am J Emerg Med*, 2022, 51: 119-123. DOI: 10.1016/j.ajem.2021.10.008.
- [45] APOSTOLAKIS S, LANE D A, GUO Y T, et al. Performance of the HEMORR (2) HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60 (9): 861-867. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.019.
- [46] SENOO K, LIP G Y H. Predictive abilities of the HAS-BLED and ORBIT bleeding risk scores in non-warfarin anticoagulated atrial fibrillation patients: an ancillary analysis from the AMADEUS trial [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 379-382. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.100.
- [47] BORRE E D, GOODE A, RAITZ G, et al. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118 (12): 2171-2187. DOI: 10.1055/s-0038-1675400.
- [48] WOLFES J, ELLERMANN C, FROMMEYER G, et al. Evidence-based treatment of atrial fibrillation around the globe: comparison of the latest ESC, AHA/ACC/HRS, and CCS guidelines on the management of atrial fibrillation [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2022, 23 (2): 56. DOI: 10.31083/j.rcm2302056.
- [49] FERRI N, COLOMBO E, TENCONI M, et al. Drug-drug interactions of direct oral anticoagulants (DOACs): from pharmacological to clinical practice [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14 (6): 1120. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061120.
- [50] CHONG D T, ANDREOTTI F, VERHAMME P, et al. Direct oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation: consensus recommendations by the Asian Pacific Society of Cardiology on strategies for thrombotic and bleeding risk management [J]. *Eur Cardiol*, 2021, 16: e23. DOI: 10.15420/ecr.2020.43.

(收稿日期: 2022-11-23; 修回日期: 2022-12-20)

(本文编辑: 崔丽红)