

## · 老年问题研究 ·

## 中国老年心房颤动患者抗凝治疗现状及分析

闫静静, 秦明照\*

【摘要】 心房颤动(房颤)是老年人常见的一种心律失常,是缺血性卒中重要的独立危险因素之一,随着年龄的增长,房颤的患病率及卒中的发病率均逐渐增加。血栓栓塞所致的缺血性卒中是房颤患者致残、致死的主要原因。规范的抗凝治疗可显著降低卒中及全身血栓栓塞事件的发生。但目前我国抗凝治疗现状不尽如人意,尤其是老年房颤患者。本文对老年非瓣膜病房颤患者的抗凝治疗现状及影响规范化抗凝治疗的因素进行综述,旨在提高各界对抗凝治疗的认识和重视。

【关键词】 心房颤动;老年人;抗凝药;综述

【中图分类号】 R 541.7 【文献标识码】 A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.079

闫静静, 秦明照. 中国老年心房颤动患者抗凝治疗现状及分析[J]. 中国全科医学, 2018, 21(27): 3285-3289. [www.chinagp.net]

YAN J J, QIN M Z. Anticoagulation therapy for Chinese elderly patients with atrial fibrillation[J]. Chinese General Practice, 2018, 21(27): 3285-3289.

Anticoagulation Therapy for Chinese Elderly Patients with Atrial Fibrillation YAN Jing-jing, QIN Ming-zhao\*

Department of Geriatrics, Beijing Tongren Hospital, CMU, Beijing 100730, China

\*Corresponding author: QIN Ming-zhao, Professor, Chief physician, Master supervisor; E-mail: qinmingzhao58@163.com

【Abstract】 Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia in the elderly, which is an important independent risk factor of ischemic stroke (IS). Both the prevalence of AF and the incidence of IS related with AF are increasing with age. Moreover, thrombosis-related IS is a major cause of mortality and disability of AF patients. Thankfully, it is accepted that anticoagulation therapy can reduce the incidence of IS and systemic thromboembolism related with AF, but an unsatisfactory status was reported in China, especially in the elderly patients. We analyzed the status and associated factors of anticoagulation therapy in elderly patients with non-valvular AF in China, with a view to improving physicians and patients' understanding of the importance of anticoagulation therapy.

【Key words】 Atrial fibrillation; Aged; Anticoagulants; Review

心房颤动(简称房颤)是一种临床上最常见的且与年龄相关的持续性心律失常。人口老龄化与心血管疾病后生存率的提高导致房颤发病率显著增加。卒中和全身血栓栓塞事件是临床上房颤患者致死、致残的严重并发症。基于多项临床研究、荟萃分析结果,虽各大指南明确推荐抗凝治疗是房颤患者预防卒中的有效策略,但卒中发生率高及抗凝治疗率低仍是目前我国房颤患者抗凝治疗现状。充分了解老年房颤患者自身特有的临床特点及抗凝治疗现状,分析抗凝治疗不足的影响因素,采取有效的干预措施,对提高老年房颤患者规范化抗凝治疗水平有重要意义。

## 1 房颤的流行病学

1.1 全球房颤流行病学特点 2014年发表的《全球房颤流行病学》显示,至2010年,世界房颤患者总数约3 350万人,其中男2 090万人,女1 260万人<sup>[1]</sup>。欧洲房颤流行病学研究结果显示,预计至2030年,欧洲房颤患者将达1 400~1 700万人,每年新确诊的房颤患者12.0~21.5万人<sup>[2]</sup>。美国房颤发病率和患病率的预测研究结果显示,预计至2030年,美国房颤患者将达1 210万人<sup>[3]</sup>。研究显示,预计至2050年,亚洲房颤患者将达7 200万人,其中290万人可能患有房颤相关性卒中<sup>[4]</sup>。2013年公布的《亚洲房颤卒中预防》研究数据显示,预计至2050年,我国年龄>60岁的老年人中房颤患者约830万,其中男520万、女310万<sup>[5]</sup>。

1.2 中国房颤流行病学特点 一项纳入中国西南地区2001—2012年471 446名医保人群(年龄≥20岁,其中921人确诊房颤)的观察性研究显示,房颤发病率为

基金项目:北京市科学技术委员会首都临床特色应用研究专项资助课题(Z161100000116079);北京市保健科研课题(京15-8号)100730北京市,首都医科大学附属北京同仁医院老年医学科

\*通信作者:秦明照,教授,主任医师,硕士生导师;

E-mail: qinmingzhao58@163.com

0.05/100 人年,在这 11 年的时间里,房颤患病率增加了 20 倍,年龄  $\geq 55$  岁的中国成年人患房颤的风险约为 1/5; 51~60、61~70、71~80、 $\geq 81$  岁人群房颤患病率分别为 0.13%、0.28%、0.60%、0.77%; 与 51~60 岁人群相比,71~80 岁的人群房颤患病率增加约 5 倍, $\geq 81$  岁的人群房颤患病率增加 6 倍<sup>[6]</sup>。2015 年发表的一项纳入了年龄  $\geq 60$  岁的 3 922 名自然人群的前瞻性研究显示,男性房颤患病率为 2.0%,女性为 1.6%;房颤患病率呈随年龄增长而增加的趋势;平均随访 3.8 年,房颤发生率为 4.9/1 000 人年<sup>[7]</sup>。而随着我国人口老龄化速度的加快,老年人群的房颤发病率及患病率将逐年增多。

## 2 房颤的主要风险

卒中是房颤患者最常见也是最严重的并发症,致死、致残率高,是房颤患者的主要死因。中国大规模房颤流行病学研究显示,房颤患者卒中患病率较非房颤患者升高约 5 倍(12.95% vs. 2.28%)<sup>[8]</sup>。一项基于北美洲及欧洲人群的缺血性卒中研究显示,20% 的缺血性卒中来自房颤患者血栓栓塞导致的心源性卒中,且发生心源性卒中的房颤患者多为年龄较大的老年人群<sup>[9]</sup>。近期基于大量人群的卒中注册研究显示,在老年人中,至少 1/4~1/3 的房颤患者合并缺血性卒中,其中超过 80% 的缺血性卒中为心源性卒中<sup>[10]</sup>,这意味着房颤与卒中的关联性较强。

年龄增长是房颤发生的重要因素。2016 年欧洲心脏病学会(ESC)房颤指南曾公布年龄与房颤的关系,50~59 岁人群发生房颤的 HR 为 1.0,60~69、70~79、80~89 岁人群发生房颤的 HR 分别为 4.98、7.35 和 9.33,明显高于其他危险因素(如高血压、心力衰竭等)<sup>[11]</sup>。年龄增长是房颤患者缺血性卒中发生的危险因素,也是抗凝治疗后再出血的独立危险因素<sup>[12]</sup>。老年房颤患者通常合并多种疾病,老年共病可增加患者的血栓及出血风险,虽有研究表明老年房颤患者接受抗凝治疗的净获益更大<sup>[12]</sup>。老年房颤患者的血栓事件常表现为多系统、多部位的“复杂血栓”<sup>[13]</sup>。老年房颤患者易发生“双向事件”(即血栓及出血),尤其是高龄老年患者,随着年龄的增长,其出血风险接近卒中风险。实际在临床治疗过程中,老年房颤患者的抗凝治疗率低、依从性差,因此难以维持有效的抗凝治疗<sup>[14-15]</sup>。

## 3 老年房颤患者华法林抗凝治疗情况

3.1 华法林个体剂量与基因多态性的关系 目前维生素 K 拮抗剂(VKAs)华法林仍是我国最主要的抗凝治疗药物,其广泛用于房颤后发生卒中或血栓栓塞的高危患者。有研究显示,亚洲人群较白种人群颅内出血风险高 4 倍<sup>[16]</sup>。在遗传因素方面,2017 年《临床药理学协会(CPIC)药效学指导华法林定量指南》<sup>[17]</sup>显示,细

胞色素 P450C9(CYP2C9)、维生素 K 环氧化物还原酶复合物 1(VKORC1)、细胞色素 P450F2(CYP4F2)和 rs12777823 基因多态性是影响华法林用量个体差异的主要因素。一项由中山大学附属第一医院开展的共纳入 408 名房颤患者的研究显示,CYP2C9、CYP4F2、VKORC1 基因多态性影响接受抗凝治疗患者的华法林使用剂量<sup>[18]</sup>。因此,华法林个体用量需综合考虑药物遗传学特点及临床复杂因素,进而改善华法林治疗的准确性及有效性。

### 3.2 华法林抗凝治疗国际标准化比值(INR)目标值

目前我国关于老年房颤患者华法林抗凝治疗 INR 目标值尚缺乏足够的循证医学证据,我国房颤患者华法林抗凝治疗 INR 目标值的制定多基于国际指南的推荐。欧洲 2016 年 ESC/EACTS<sup>[11]</sup>、加拿大 2016 年 CCS<sup>[19]</sup>、美国 2014 年 AHA/ACC/HRS<sup>[20]</sup> 房颤指南均指出华法林抗凝治疗 INR 目标值为 2.0~3.0。但现有的大多数大型临床研究不纳入老年人群,尤其是高龄老年人。华法林抗凝治疗相关性出血风险与年龄关系密切,年龄每增加 10 岁,出血风险增加 40%<sup>[21]</sup>。各大指南对老年非瓣膜病房颤(NVAF)患者华法林抗凝治疗 INR 目标值的推荐不尽相同。日本人群房颤节律控制注册研究(J-RHYTHM)结果显示,华法林抗凝治疗 INR 目标值为 1.6~2.6 时对血栓栓塞事件预防效果最佳,尤其是年龄  $\geq 70$  岁的老年患者<sup>[22]</sup>。我国目前尚缺乏关于华法林抗凝治疗强度的大规模临床研究证据。《心房颤动:目前的认识和治疗建议——2015》<sup>[23]</sup>不建议将老年人的抗凝治疗 INR 目标值调整为  $<2.0$ ,建议为 2.0~3.0。《中国心房颤动患者卒中预防规范》<sup>[24]</sup>也推荐老年患者应与一般成年人采取相同的华法林抗凝治疗 INR 目标值(2.0~3.0)。《老年人非瓣膜性心房颤动诊治中国专家建议(2016)》<sup>[25]</sup>推荐年龄  $\geq 75$  岁、出血风险高危的房颤患者华法林抗凝治疗 INR 目标值为 1.6~2.5。

3.3 华法林抗凝治疗疗效的评估 合理的抗凝治疗应准确评估患者出血及血栓栓塞事件风险,既要防止过度抗凝治疗后发生严重出血,也要避免抗凝治疗不充分造成血栓栓塞。抗凝治疗 INR 目标值是评估华法林抗凝治疗有效性的监测指标,良好的华法林抗凝治疗质量控制不仅要求单次抗凝治疗 INR 目标值达标,还需要对抗凝治疗进行全程监测,即对治疗窗内时间(TTR)进行控制。TTR 越短,华法林抗凝治疗预防卒中的疗效越差,卒中发生风险越高。有研究提出,SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>评分(女性、 $<60$  岁、合并症  $>2$  种、采用含胺碘酮等相互作用的药物治疗,各 1 分;近 2 年内吸烟史、非白种人,各 2 分)可尽早有效预测 TTR,共计 8 分,若评分  $\geq 2$  分预测患者应用华法林抗凝治疗的 TTR 短<sup>[26]</sup>。亚洲人仅人种方面已得 2 分,因此我国房颤患者应用华法



林抗凝治疗达标方面更具挑战。SAMe-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>评分有助于早期识别应用华法林抗凝治疗效果不佳的房颤患者,可进一步指导干预或换用新型口服抗凝药物,以有效预防房颤患者发生血栓栓塞事件。

#### 4 我国老年房颤患者抗凝治疗现状及分析

**4.1 我国老年房颤患者抗凝治疗现状** 我国房颤患者接受抗凝治疗的现状仍不理想。我国房颤患者抗凝治疗率低,尤其是卒中高危房颤患者的抗凝治疗严重不足,且接受维生素K拮抗剂治疗的患者INR达标率低,而接受抗血小板治疗率仍较高。2014年GARFIELD研究显示,中国CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分≥2分的房颤患者约80.0%,仅有28.3%接受抗凝治疗,其中服用新型口服抗凝药物的患者占7.1%;超过1/2的患者接受抗血小板治疗,仍有1/5的患者未接受抗栓治疗<sup>[27]</sup>。2016年中国房颤患者抗凝治疗现状注册研究(CAFR)显示,2011—2014年中国NVAH高危患者抗凝治疗比例明显升高,CHADS<sub>2</sub>评分≥2分房颤高危患者抗凝治疗比例由2011年的31.3%升至2014年的64.5%;CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分≥2分房颤高危患者抗凝治疗比例由2011年的30.2%升至2014年的57.7%,其中2013年8月—2014年8月房颤高危患者抗凝治疗比例改善最为显著,CHADS<sub>2</sub>评分≥2分的患者由37.9%增加到64.5%,CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分≥2分的患者由38.1%增加到57.7%,以华法林抗凝治疗为主<sup>[28]</sup>。2016年GLORIA-AF全球注册研究I期结果显示,中国房颤患者的抗凝治疗率低于欧洲患者,其中服用维生素K拮抗剂抗凝治疗比例明显低于欧洲(20.3% vs. 64.1%)<sup>[29]</sup>。2016年发表的一项纳入了北京地区666例老年NVAH患者的抗凝治疗现况的调查显示,患者的抗凝治疗率为24.2%,且45.8%的房颤患者应用单一抗血小板治疗,22.2%的患者未予任何抗栓治疗<sup>[30]</sup>。可见目前我国老年房颤患者抗凝治疗严重不足。

#### 4.2 抗凝治疗不足的原因分析

**4.2.1 担心出血** 对于不同卒中风险分层的房颤患者,口服抗凝药物预防缺血性卒中的效果均优于未治疗或使用阿司匹林的患者,即使是老年人<sup>[31]</sup>。然而中国房颤患者口服抗凝药物的使用不足或过早终止仍较常见,其中担心抗凝治疗后出血是中断或终止口服抗凝药物最常见的原因<sup>[32-33]</sup>。医生过分担心抗凝治疗后出血而不建议患者进行抗凝治疗。有研究显示,对出现过出血的患者,医生再次为其开具处方华法林的可能性减少21%<sup>[34]</sup>。同时,鉴于应用华法林抗凝治疗的亚洲人群颅内出血风险增加1.5~3.9倍<sup>[4]</sup>,部分医生对抗凝治疗存在疑惑。患者担心抗凝治疗后的不良反应,尤其是曾有出血的患者,因过于担心再次出血而抵触应用抗凝药物。

**4.2.2 患者依从性差** 一项关于房颤患者应用华法林停药情况的ATRIA研究共纳入了4188例患者,中位随访时间4.6年,患者平均年龄71.8岁,结果显示,在随访的第1、2、3年内,患者停用华法林的比例分别为26.3%、8.0%、3.6%,INR控制不佳的患者更容易在第1年内停药<sup>[35]</sup>。另一项研究结果显示,在随访的3个月内、1年内、2年内,患者停用华法林的比例分别为22.1%、44.4%、57.6%<sup>[36]</sup>。使用华法林治疗的房颤患者依从性差是导致我国房颤抗凝治疗率低的重要原因,考虑患者抗凝治疗依从性差的可能原因:患者抗凝治疗意识不足,即对抗凝治疗的目的认识不清,不了解抗凝治疗的重要性;因不能定期监测INR而不接受抗凝治疗或自行停药。有调查显示,35.71%的患者不能定期监测INR<sup>[37]</sup>。

**4.2.3 多病共存及衰弱** 老年房颤患者常存在多病共存的现象,而多病共存是衰弱的重要危险因素。老年房颤与衰弱存在多种共同危险因素(如年龄增长、共病状态、炎症过度激活等),且常同时存在。目前老年房颤伴衰弱患者是否该进行抗凝治疗存在较大争议,大部分研究结果认为衰弱是导致老年房颤患者抗凝治疗不足及抗凝治疗中断的重要原因<sup>[38-40]</sup>。此外,高龄老年房颤患者的认知功能障碍、跌倒风险、营养状况、预期寿命有限及患者个人意愿等也是影响抗凝治疗不足的重要原因。

**4.2.4 新型口服抗凝药物的经济负担** 目前我国常用的新型口服抗凝药物包括直接凝血酶抑制剂(达比加群酯胶囊)和Xa因子抑制剂(利伐沙班片),其不劣于华法林的卒中预防效果,且可减少出血事件。近年来,随着国际各大指南对NVAH患者优先选择新型口服抗凝药物进行抗凝治疗推荐力度的加大<sup>[11]</sup>,新型口服抗凝药物在临床上的应用情况有所改善。但当患者存在华法林口服禁忌证且家庭经济条件一般时,房颤患者常自行中断或终止新型口服抗凝药物。目前由于我国国情及医疗保险政策,新型口服抗凝药物经济负担重,尤其是对无医保或仅有部分医保的房颤患者。这也是目前房颤患者抗凝治疗不足的常见原因之一。

**4.2.5 缺乏完善的抗凝治疗医疗服务系统** 抗凝治疗不足是世界各国均存在的共同问题,但我国尤为明显,分析原因主要是缺乏更完善的抗凝治疗医疗服务系统。系统化的抗凝治疗医疗服务包括定期对医师及护士进行房颤抗凝治疗知识培训,提高医护人员专业水平;建立完整的个体化抗凝治疗方案,需经医师充分评估出血及卒中风险后制定;需定期对房颤患者进行健康教育,如抗凝治疗的重要性、食物及药物对抗凝治疗的影响、应用华法林的出血风险、血栓栓塞监测的重要性等;专职人员定期电话随访房颤患者,以提高患者应用抗凝药物的依从性;使用更加方便、快捷的凝血功能监测方法,即

INR 床旁检测的普及,有助于降低停药率、提高有效抗凝治疗率,减少房颤并发症。目前我国二级以上医院能在一定程度上达到上述要求,但仍与理想的系统化抗凝治疗管理有较大差距。

## 5 小结

尽管新型口服抗凝药物是极具潜力的华法林抗凝治疗的替代品,但由于价格因素,在很长一段时间内华法林依然是我国老年房颤患者的首选药物。老年房颤患者华法林抗凝治疗相关出血风险高、药动学特点及“复杂血栓”及“双向事件”的特点,导致华法林在亚洲人群中应用更具挑战。目前缺乏老年房颤患者的华法林抗凝治疗强度及 INR 目标值的研究证据。因此需进一步了解老年房颤患者抗凝治疗现状,分析其潜在抗凝治疗不足的原因,探讨更适合我国老年房颤患者的抗凝治疗策略。

作者贡献:闫静静进行文章的构思与设计,文献收集、整理,撰写论文;秦明照进行文章的可行性分析、论文的修订、文章的质量控制及审校,对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
- [2] ZONI-BERISSO M, LERCARI F, CARAZZA T, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective [J]. *Clin Epidemiol*, 2014, 6: 213-220. DOI: 10.2147/CLEP.S47385.
- [3] COLILLA S, CROW A, PETKUN W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112 (8): 1142-1147. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.063.
- [4] CHIANG C E, WANG K L, LIP G Y. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111 (5): 789-797. DOI: 10.1160/TH13-11-0948.
- [5] TSE H F, WANG Y J, AHMED AI-ABDULLAH M, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation—an Asian stroke perspective [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10 (7): 1082-1088. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.03.017.
- [6] GUO Y, TIAN Y, WANG H, et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation [J]. *Chest*, 2015, 147 (1): 109-119. DOI: 10.1378/chest.14-0321.
- [7] LI L H, SHENG C S, HU B C, et al. The prevalence, incidence, management and risks of atrial fibrillation in an elderly Chinese population: a prospective study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15: 31. DOI: 10.1186/s12872-015-0023-3.
- [8] ZHOU Z, HU D. An epidemiological study on the prevalence of atrial fibrillation in the Chinese population of mainland China [J]. *J Epidemiol*, 2008, 18 (5): 209-216. DOI: 10.2188/jea.JE2008021.
- [9] HART R G, DIENER H C, COUTTS S B, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13 (4): 429-438. DOI: 10.1016/S1474-4422 (13) 70310-7.
- [10] YIHN G S, HOWARD D P, PAUL N L, et al. Recent time trends in incidence, outcome and pre-morbid treatment of atrial fibrillation-related stroke and other embolic vascular events: a population-based study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88 (1): 12-18. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311947.
- [11] KIRCHHOFF 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.
- [12] 马长生. 老年心房颤动患者的华法林抗凝治疗 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2006, 8 (10): 649-651. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2006.10.001.
- [13] 郭豫涛. 中国老年心房颤动临床流行病学和抗栓管理现状及变化 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19 (9): 988-990. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.09.024.
- GUO Y T. Clinical epidemiology and antithrombotic management status and changes of atrial fibrillation in the elderly in China [J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2017, 19 (9): 988-990. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.09.024.
- [14] GUO Y, WANG H, TIAN Y, et al. Time trends of aspirin and warfarin use on stroke and bleeding events in Chinese patients with new-onset atrial fibrillation [J]. *Chest*, 2015, 148 (1): 62-72. DOI: 10.1378/chest.14-2018.
- [15] GUO Y, PISTERS R, APOSTOLAKIS S, et al. Stroke risk and suboptimal thromboprophylaxis in Chinese patients with atrial fibrillation: would the novel oral anticoagulants have an impact? [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168 (1): 515-522. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.187.
- [16] VAN ASCH C J, LUITSE M J, RINKEL G J, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (2): 167-176. DOI: 10.1016/S1474-4422 (09) 70340-0.
- [17] JOHNSON J A, CAUDLE K E, GONG L, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102 (3): 397-404. DOI: 10.1002/cpt.668.
- [18] ZENG W T, XU Q, LI C H, et al. Influence of genetic polymorphisms in cytochrome P450 oxidoreductase on the variability in stable warfarin maintenance dose in Han Chinese [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72 (11): 1327-1334. DOI: 10.1007/s00228-016-2098-x.
- [19] MACLE L, CAIRNS J, LEBLANC K, et al. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32



- (10): 1170-1185. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.07.591.
- [20] 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]. *Circulation*, 2014, 130 (23): e199-267. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000041.
- [21] LIP G Y. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33 (2): 147-149. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr431.
- [22] INOUE H, OKUMURA K, ATARASHI H, et al. Target international normalized ratio values for preventing thromboembolic and hemorrhagic events in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: results of the J-RHYTHM registry [J]. *Circ J*, 2013, 77 (9): 2264-2270.
- [23] 中国医师协会心律失常专业委员会心房颤动防治专家工作委, 中华医学会心电生理和起搏分会. 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.
- [24] 张澍, 杨艳敏, 黄从新, 等. 中国心房颤动患者卒中预防规范 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2015, 19 (3): 162-173. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-6638.2015.03.002.
- ZHANG S, YANG Y M, HUANG C X, et al. Guideline of stroke prevention in Chinese patients with atrial fibrillation [J]. *Chinese Journal of Cardiac Arrhythmias*, 2015, 19 (3): 162-173. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-6638.2015.03.002.
- [25] 《老年人心房颤动诊治中国专家建议》写作组, 中华医学会老年医学分会, 中华老年医学杂志编辑委员会. 老年人非瓣膜性心房颤动诊治中国专家建议 (2016) [J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35 (9): 915-928. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.09.001.
- [26] APOSTOLAKIS S, SULLIVAN R M, OLSHANSKY B, et al. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score [J]. *Chest*, 2013, 144 (5): 1555-1563. DOI: 10.1378/chest.13-0054.
- [27] 孙艺红, 胡大一. 非瓣膜病心房颤动患者全球抗凝注册研究中国亚组基线数据分析 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42 (10): 846-850. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.10.011.
- SUN Y H, HU D Y. Chinese subgroup analysis of the global anticoagulant registry in the FIELD GARFIELD registry in the patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2014, 42 (10): 846-850. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.10.011.
- [28] CHANG S S, DONG J Z, MA C S, et al. Current status and time trends of oral anticoagulation use among Chinese patients with nonvalvular atrial fibrillation: the Chinese Atrial Fibrillation Registry Study [J]. *Stroke*, 2016, 47 (7): 1803-1810. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.012988.
- [29] HUISMAN M V, MA C S, DIENER H C, et al. Antithrombotic therapy use in patients with atrial fibrillation before the era of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: the Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) Phase I cohort [J]. *Europace*, 2016, 18 (9): 1308-1318. DOI: 10.1093/europace/euw073.
- [30] 秦明照, 张雪松, 赵森, 等. 666 例老年非瓣膜病心房颤动抗凝治疗现状调查 [J]. *北京医学*, 2016, 38 (10): 975-979. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2016.10.003.
- QIN M Z, ZHANG X S, ZHAO S, et al. Survey on anticoagulation therapy in 666 elderly patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Beijing Medical Journal*, 2016, 38 (10): 975-979. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2016.10.003.
- [31] DONZÉ J, CLAIR C, HUG B, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy [J]. *Am J Med*, 2012, 125 (8): 773-778. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.01.033.
- [32] FRANKEL D S, PARKER S E, ROSENFELD L E, et al. HRS/NSA 2014 survey of atrial fibrillation and stroke: gaps in knowledge and perspective, opportunities for improvement [J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12 (8): e105-113. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.04.039.
- [33] GORST-RASMUSSEN A, SKJØTH F, LARSEN T B, et al. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13 (4): 495-504. DOI: 10.1111/jth.12845.
- [34] LIN L J, CHENG M H, LEE C H, et al. Compliance with antithrombotic prescribing guidelines for patients with atrial fibrillation—a nationwide descriptive study in Taiwan [J]. *Clin Ther*, 2008, 30 (9): 1726-1736. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.09.010.
- [35] FANG M C, GO A S, CHANG Y, et al. Warfarin discontinuation after starting warfarin for atrial fibrillation [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3 (6): 624-631. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.937680.
- [36] WANG Z Z, DU X, WANG W, et al. Long-term persistence of newly initiated warfarin therapy in Chinese patients with nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2016, 9 (4): 380-387. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002337.
- [37] 徐宇红, 孙勇. 临床路径在心房颤动患者华法林抗凝治疗及健康教育中的应用 [J]. *中国实用护理杂志*, 2008, 24 (12): 13-15. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2008.12.006.
- [38] LEFEBVRE M C, ST-ONGE M, GLAZER-CAVANAGH M, et al. The effect of bleeding risk and frailty status on anticoagulation patterns in octogenarians with atrial fibrillation: the FRAIL-AF Study [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32 (2): 169-176. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.05.012.
- [39] BERTOZZO G, ZOPPELLARO G, GRANZIERA S, et al. Reasons for and consequences of vitamin K antagonist discontinuation in very elderly patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14 (11): 2124-2131. DOI: 10.1111/jth.13427.
- [40] MAZZONE A, BO M, LUCENTI A, et al. The role of comprehensive geriatric assessment and functional status in evaluating the patterns of antithrombotic use among older people with atrial fibrillation [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2016, 65: 248-254. DOI: 10.1016/j.archger.2016.04.008.

(收稿日期: 2018-04-09; 修回日期: 2018-06-13)

(本文编辑: 毛亚敏)