

中国心房颤动患者卒中防治指导规范

组长：张 澍

成员：杨艳敏 黄从新 黄德嘉 曹克将

朱 俊 彭 斌

国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会

国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会 脑卒中防治系列指导规范编审委员会

主任委员：王陇德

委 员：按笔划顺序

丁燕生	于生元	马长生	王文志	王玉堂	王永炎
王伊龙	王拥军	王茂斌	王金环	王祖禄	王景峰
牛小媛	毛颖	冯晓源	母义明	吉训明	朱俊
华扬	华伟	刘鸣	刘少稳	刘建民	刘新峰
江洪	汤宝鹏	许予明	孙立忠	孙宁玲	纪立农
苏晞	杜怡峰	李玲	李广平	李天晓	李秀华
李坤成	李毅刚	杨莘	杨弋	杨文英	杨杰孚
杨艳敏	杨新春	励建安	吴立群	吴明	邱春光
佟小光	余波	宋彬	张运	张素	张通
张澍	张允岭	张世明	张苏明	张伯礼	张建宁
张鸿祺	张微微	陈方	陈忠	陈生弟	陈林
陈明龙	陈柯萍	武剑	苑纯	范一木	罗柏宁
金征宇	周良辅	周定标	周胜华	单春雷	赵冬
赵钢	赵继宗	胡大一	胡盛寿	姜卫剑	贾建平
贾绍斌	徐克	徐伟	徐如祥	凌锋	高颖
高润霖	高培毅	郭晓蕙	唐其柱	黄燕	黄从新
黄东锋	黄德嘉	黄鹤	曹克将	崔丽英	梁兆光
宿燕岗	彭斌	葛均波	董强	韩雅玲	程敬亮
焦力群	曾进胜	游潮	谢鹏	蒲传强	蔡定芳
缪中荣	樊东升	霍勇			

一、前言

心房颤动（房颤）导致的卒中及体循环栓塞事件，常可危及生命并严重影响患者的生存质量。预防房颤相关卒中的新发与复发应成为房颤患者综合管理策略中的主要内容。其预防及治疗方式与脑动脉粥样硬化所致卒中不同，抗凝治疗是预防和减少房颤所致卒中的有效手段，然而在我国大多数房颤患者未进行抗凝治疗，而接受抗血小板治疗的比率较高^[1,2]。进一步增强对房颤及其并发症危害性的认识、加强血栓栓塞并发症（特别是卒中）的预防对于改善预后、减轻与之相关的社会经济和家庭负担具有重要意义。为更好指导临床做好房颤患者卒中防治，在国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会的组织下特制订此规范。

二、房颤与卒中的流行病学

房颤是最常见的心律失常之一。在人群中的发病率约为1%~2%^[3,4]。根据2004年所发表的数据，我国30岁至85岁居民房颤患病率为0.77%，其中80岁以上人群患病率达30%以上^[1,2]。

非瓣膜病房颤占房颤患者的绝大多数。在瓣膜病中，二尖瓣狭窄患者房颤的患病率最高，约占40%。其次为二尖瓣关闭不全，三尖瓣病变和主动脉瓣病变^[5,6]。在发展中国家，房颤合并瓣膜性心脏病仍较为常见^[7]。

血栓栓塞性并发症是房颤致死、致残的主要原因，而卒中则是最为常见的表现类型。在非瓣膜性房颤患者中，缺血性卒中的年发生率约5%，是无房颤患者的2~7倍。瓣膜病性房颤卒中发生率是无房颤患者的17倍^[8-11]。并且随着年龄的增长，这种风险进一步增高^[12]。发生卒中的风险在不同的房颤的类型（阵发性、持续性、永久性房颤）是类似的。房颤所致卒中占所有卒中的20%。在不明原因的卒中患者中应注意心电监测以明确有否房颤。

房颤相关卒中与非房颤相关的卒中相比：症状更严重，常为致死性卒中；更容易复发；死亡率2倍于非房颤相关的卒中；医疗费用1.5倍于非房颤相关卒中^[13]。

虽然已有确凿研究证据表明，血栓栓塞事件风险高的房颤患者进行规范化抗凝治疗可以显著改善患者预后，但我国大多数房颤患者并未应用抗凝治疗。即使应用华法林的患者中，多数未系统监测国际标准化比值（INR），或INR保持在无效的低水平（ <2.0 ）。导致这一现状的原因是多方面的，其中临床医生对于血栓栓塞性并发症危害性认识不足以及对传统抗凝药物华法林致出血风险增加过度担忧可能是其主要原因。实际上，严格遵照相关指南、正确掌握适应证、动态评估栓塞及出血风险、严密监测凝血功能，房颤患者抗凝治疗的获益远超过其风险。

三、房颤患者卒中风险评估与抗凝策略

合理的抗凝治疗是预防房颤患者卒中的有效措施，但同时亦将增加出血风险。因此，在确定患者是否适于抗凝治疗前应评估其获益与风险，只有预防栓塞事件的获益明显超过出血的风险时方可启动抗凝治疗。

房颤患者发生缺血性卒中的风险与其临床特征密切相关，根据基线特征对患者进行危险分层是制定正确的抗凝策略的基础^[14]。

1. 房颤患者卒中风险评估与抗凝策略

1.1 非瓣膜病房颤卒中的风险评估与抗凝策略

目前CHADS₂评分系统是临床应用最为广泛的评估工具，其计分方法如表1所示。随着CHADS₂评分的增高，房颤患者发生缺血性卒中的风险逐渐增高。若无禁忌证，所有CHADS₂评分 ≥ 2 分，具有中-高度卒中风险患者，应进行长期口服抗凝药物治疗。

若房颤患者CHADS2评分为1分，优先考虑抗凝治疗，也可应用阿司匹林（每次100mg~300mg，每日一次）治疗。CHADS2评分为0分时一般无需抗栓治疗。但在部分低危患者，如果接受抗凝治疗，仍能获益。这部分患者约占非瓣膜病房颤患者的40%，为能识别出真正的低患者，有条件时可使用CHA2DS2-VASC评分系统进一步评估。

表1 CHADS2评分系统

危险因素	评分
心衰 (C)	1
高血压 (H)	1
年龄 (A) >75岁	1
糖尿病 (D)	1
卒中或TA历史 (S)	2
总分	6

CHA2DS2-VASC评分系统详见表2。根据这一评分系统，如果评分 ≥ 2 分，建议抗凝治疗，评分为1分，根据获益与风险衡量，可采用口服抗凝药、或阿司匹林、或不用抗栓药物，优选抗凝治疗。若评分为0分，不用抗栓药物。年龄 < 65 岁的孤立性房颤者，女性性别不作为危险因素^[15-16]。

表2 CHA2DS2-VASC评分系统

危险因素	评分
充血性心衰/左室收缩功能障碍(C)	1
高血压 (H)	1
年龄 ≥ 75 岁 (A)	2
糖尿病 (D)	1
卒中/TIA/血栓栓塞史 (S) 2	2
心、血管疾病 (V)	1
年龄65~74岁 (A)	1
女性 (Sc)	1
最高累计分:	9

我国房颤卒中高危患者（CHADS₂≥2分）口服抗凝药的比例仅为10%左右，远低于欧、美国家（50%~60%）。即使接受华法林抗凝治疗，抗凝达标率（INR2.0~3.0）也低，大多维持INR<2.0。我国现阶段的房颤抗凝治疗率远远不足，亟待改善。

1.2 瓣膜性心脏病合并房颤的卒中风险评估与抗凝策略

瓣膜心脏病性房颤定义为风湿性二尖瓣狭窄、机械瓣或生物瓣置换术后、或二尖瓣修复合并的房颤。瓣膜心脏病性房颤为栓塞的主要危险因素，具有明确抗凝指证。

2. 出血风险评估与抗凝策略

抗凝治疗可增加出血风险，但如很好地控制INR，仔细调整华发林剂量，控制其他出血危险因素如高血压等现代治疗情况下，颅内出血的发生率0.1%~0.6%，比既往有明显降低^[16]。在治疗前以及治疗过程中应注意对患者出血风险动态评估，确定相应的治疗方案。目前有多种评估方法应用于临床，其中HAS-BLED评分系统被认为是最为简便可靠的方案（表3）。评分为0~2分者属于出血低风险患者，评分≥3分出血风险增高。

表3 HAS-BLED出血风险评分系统

危险因素	评分
高血压（H）	1
肾或肝功异常（A）	1或2
卒中史（S）	1
出血（B）	1
INR波动大（L）	1
老年（>65岁）（E）	1
合并用药或酗酒（D）	1或2
最高累计分：	9

表3注：高血压：收缩压>160mmHg；肾功异常：长期肾透

析或肾移植术后，或血清肌酐 $\geq 200 \mu\text{mol/L}$ ；肝功异常：慢性肝病（如肝硬化）或有严重肝功损害的生化指标异常（如胆红素 $>$ 正常高限2倍伴转氨酶 $>$ 正常高限3倍等）；出血：过去有出血史或现有出血倾向；INR波动大：INR值变化大，或INR达到治疗目标范围值时间（TTR） $< 60\%$ ；合并用药或酗酒：同时使用抗血小板药、非甾体抗炎药等。如果肝、肾均异常记2分；如果同时使用增加出血风险的药物并伴酗酒记2分。

出血风险增高者亦常伴栓塞事件风险增高，若患者具备抗凝治疗适应证（CHADS₂评分 ≥ 2 分），但HAS-BLED评分增高时，需对其进行更为审慎的获益风险评估，纠正增加出血风险的可逆性因素，严密监测，制定适宜的抗凝治疗方案。这些患者接受抗凝治疗仍能净获益，因而不应将HAS-BLED评分增高视为抗凝治疗的禁忌证。在非瓣膜病房颤，70%的卒中后果严重，或为致命性，或具有严重的致残性。在抗凝所致大出血并发症中，除颅内出血外，大多数并不具有致命性。对具有一定出血风险而缺血性卒中风险较高的患者，应严密监测下进行抗凝治疗，以减少出血并发症；对出血风险高而卒中风险较低的患者，应十分慎重选择抗栓治疗的方式和强度^[15]，并应考虑患者的意愿。

四、华法林抗凝治疗

华法林是房颤卒中预防及治疗的有效药物。华法林在瓣膜病性房颤中已经成为标准治疗。非瓣膜病房颤患者卒中及血栓栓塞一级、二级预防荟萃分析显示^[10]，华法林与安慰剂对照相比可使卒中的相对危险度降低64%，缺血性卒中相对危险度降低67%。每年所有卒中的绝对风险降低2.7%。全因死亡率显著降低26%。大样本的队列研究显示^[12]：在出血高风险的人群中应用华法林，平衡缺血性卒中与颅内出血后的净效益更大。

1. 华法林的药代动力学特点

华法林有很强的水溶性，口服经胃肠道迅速吸收，生物利用度100%。口服给药后90分钟达血药浓度峰值，半衰期36h~42h。吸收后与血浆蛋白结合率达98%~99%。主要由肺、肝、脾和肾中储积。经肝脏细胞色素P450系统代谢，代谢产物由肾脏排泄^[17]。

华法林的吸收、药物动力学及药效学受遗传和环境因素（例如药物、饮食、各种疾病状态）影响^[18-20]。

1.1 遗传因素的影响：

主要遗传因素包括：（1）华法林相关的药物基因多态性。国内外均有大量研究发现编码细胞色素P450（CYP 2C9）和维生素K环氧化物还原酶复合体亚单位1（VKORC1）某些位点的多态性影响了华法林的代谢清除和维持量，可导致对华法林的需求量减少，增加出血风险^[21-22]。国内外已经将测定华法林剂量有关的基因突变商品化，主要是用于检测CYP2C9和VKORC1的基因多态性。基因多态性可解释30%~60%的华法林个体差异^[23]。但目前尚不推荐对所有服用华法林的患者常规进行基因检测以决定剂量。如有条件，基因型测定将有助于指导华法林剂量的调整。

（2）华法林的先天性抵抗，先天性华法林抵抗的患者需要高出平均剂量5~20倍才能达到抗凝疗效，可能与华法林对肝脏受体的亲和力改变有关。（3）凝血因子的基因突变。

1.2 环境因素的影响：

药物、饮食、各种疾病状态均可改变华法林的药代动力学。服用华法林的患者在加用或停用影响华法林吸收、代谢和清除的药物均会影响华法林的药效学^[24]。

明显增强华法林抗凝作用的药物：保泰松、磺吡酮、甲硝唑及磺胺甲氧嘧啶等抑制华法林S型异构体代谢，胺碘酮是华法林R

型和S型两种异构体代谢清除的强抑制剂，胺碘酮与华法林同时应用的机会较多，应引起注意。

轻度增强华法林抗凝作用的药物：西咪替丁和奥美拉唑等抑制华法林R型异构体的清除，轻度增强华法林对PT的作用。

减弱华法林抗凝作用的药物：巴比妥、利福平、卡马西平等增强肝脏对华法林的清除，减弱华法林的抗凝作用。

增加出血风险的药物：与非甾体抗炎类药物、某些抗生素、抗血小板药物同时服用，增加出血风险。

长期饮酒可增加华法林清除，但是饮用大量葡萄酒却几乎对患者的凝血酶原时间（Prothrombin Time, PT）不产生影响。饮食中摄入的维生素K是长期服用华法林患者的主要影响因素之一，应建议患者保持较为稳定的维生素K摄入量，发生明显变化时应该加强监测，注意调整华法林剂量。

研究发现部分中药对华法林的抗凝作用也有影响，但这方面的研究较为有限。

疾病可以影响华法林作用：肝功能异常、长期腹泻或呕吐、乏氧状态、化疗、发热和甲状腺功能亢进等影响凝血因子合成或代谢，增强华法林的抗凝作用。慢性肾功能不全时华法林的剂量需求也会降低。华法林的清除率随年龄增长而呈现下降的趋势，对于老年患者可能会出现药效增强现象。

了解以上药物、食物与疾病对华法林的影响固然重要，但更重要的是患者在合并用药、饮食或疾病变化时，及时监测INR并调整剂量。

2. 华法林药理作用特点^[25-27]

凝血因子II、VII、IX、X前体需要在还原型维生素K作用下其N-末端谷氨酸残基发生 γ -羧化后才具备促凝生物活性，羧化

作用使凝血因子发生钙离子依赖性构象改变，从而提高凝血辅因子结合到磷脂表面的能力，加速血液凝固。华法林通过抑制环氧化维生素K还原酶从而抑制环氧化维生素K还原为维生素K，并抑制维生素K还原为还原型维生素K，而使凝血因子前体部分羧基化或脱羧基化受到影响而发挥抗凝作用。此外华法林还可因抑制抗凝蛋白调节素S和C的羧化作用而具有促凝血作用。当开始使用华法林治疗使活化抗凝蛋白C和S水平减少并且在促凝血因子未下降以前，血液中的促凝和抗凝平衡被打破从而发生短暂的凝血功能增强。华法林对已经活化的凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ无作用，体内已经活化的凝血因子代谢后方能发挥抗凝作用，凝血因子Ⅱ的半衰期最长60h~72h，其它凝血因子Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的半衰期为6h~24h。服用华法林后2天~3天起效。停药后，随着以上各凝血因子的合成而恢复凝血，需多日后逐渐恢复。

3. 华法林抗凝治疗及监测：

由于华法林本身的代谢特点及药理作用使其应用较复杂，加之很多因素也会影响到华法林的抗凝作用，需要密切监测凝血指标、反复调整剂量。

3.1 华法林初始剂量

建议中国人的初始剂量为1mg~3mg（国内华法林主要的剂型为2.5mg和3mg），可在2周~4周达到目标范围。某些患者如老年、肝功能受损、充血性心力衰竭和出血高风险患者，初始剂量可适当降低。如果需要快速抗凝，给予普通肝素或低分子肝素与华法林重叠应用5天以上，在给予肝素的第一天或第二天即给予华法林，当国际标准化比值(INR)达到目标范围后，停用普通肝素或低分子肝素。

与西方人比较，亚洲人华法林肝脏代谢酶存在较大差异，中

国人的平均华法林剂量低于西方人。中国房颤抗栓研究中华法林的维持剂量大约在 $3\text{mg}^{[28]}$ 。为减少过度抗凝，通常不建议给予负荷剂量。随华法林剂量不同大约口服2天~7天后开始出现抗凝作用。

3.2 华法林抗凝作用监测

华法林的有效性和安全性同其抗凝效应密切相关，而剂量-效应关系在不同个体有很大差异，因此必须密切监测防止过量或剂量不足。

3.2.1 监测指标：PT是最常用于监测华法林抗凝强度的指标。PT反映凝血酶原、VII因子、X因子的抑制程度。国际标准化比值INR是不同实验室测定的PT经过凝血活酶的国际敏感指数(international sensitivity index, ISI)校正后计算得到的。INR可使不同实验室测定凝血指标具有可比性。

3.2.2 抗凝强度：在应用华法林治疗过程中，应定期监测INR并据此调整华法林剂量。华法林最佳的抗凝强度为INR $2.0\sim 3.0$ ，此时出血和血栓栓塞的危险均最低^[29]。INR达到治疗目标范围值时间(Time in Therapeutic Range, TTR) $>60\%$ 的疗效最佳。虽然一些学者认为老年患者应用华法林时宜采用较低的INR目标值(1.8~2.5)，但这一观点缺乏大型临床研究证据。队列研究提示，接受华法林治疗的房颤患者INR在1.5~2.0范围时卒中风险增加2倍，推荐老年患者应与一般成年人采取相同的INR目标值(2.0~3.0)。植入人工机械瓣膜的患者，根据不同类型的人工瓣膜以及伴随血栓栓塞的危险来进行抗凝。主动脉瓣置换术后INR目标为2.0~3.0，而二尖瓣置换术后建议INR目标为2.5~3.5，植入两个瓣膜的患者，建议INR目标为2.5~3.5^[30]。我国正在进行“十二五”国家科技支撑计划项目《瓣膜病术后抗凝个体化和低抗凝标准研究》，将会给出中国机械瓣置换术后合理的抗凝强度的数据。

3.2.3 监测频率：首次服用华法林后2天~3天监测INR；治疗监测的频率应该根据患者的出血风险和医疗条件而定。

住院患者口服华法林2天~3天后开始每日或隔日监测INR，直到INR达到治疗目标并维持至少两天。此后，根据INR结果的稳定性数天至1周监测1次，根据情况可延长，出院后可每4周监测1次。

门诊患者剂量稳定前应数天至每周监测一次，当INR稳定后，可以每4周监测1次。如果需调整剂量，应重复前面所述的监测频率直到INR再次稳定。

由于老年患者华法林清除减少，合并其他疾病或合并用药较多，应加强监测。合用可能影响华法林作用的药物或发生其他疾患，则应增加监测频度，并视情况调整华法林剂量。

长期服用华法林患者INR的监测频率受患者依从性、合并疾病、合并用药、饮食调整以及对抗凝药物反应的稳定性等因素影响。服用华法林INR稳定的患者最长可以3个月监测一次INR^[31]。

3.3 剂量调整：

初始剂量治疗1周INR不达标时，可按照原剂量5%~20%的幅度调整剂量并连续(每3天~5天)监测INR，直至其达到目标值(INR2.0~3.0)。

一次INR轻度升高或降低可以不急于改变剂量，但应寻找原因，并在短期内复查。许多研究证实[32-34]，INR超出目标值范围明显增加不良事件。但单次INR超出范围，不良事件的发生率相对较低[35]。如果两次INR位于目标范围之外应调整剂量。可升高或降低原剂量的5%~20%，调整剂量后注意加强监测。

华法林剂量调整幅度较小时，可以采用计算每周剂量，比调整每日剂量更为精确。

下列情况下暂不宜应用华法林治疗：1) 围手术期（含眼科

与口腔科手术)或外伤;2)明显肝肾功能损害;3)中重度高血压(血压 $\geq 160/100$ mmHg);4)凝血功能障碍伴有出血倾向;5)活动性消化性溃疡;6)两周之内大面积缺血性卒中;7)妊娠;8)其他出血性疾病。

4. 对于INR异常升高及/或出血并发症的处理

影响INR值有如下因素:INR检测方法的准确性、维生素K摄入的变化、华法林的吸收、代谢变化、维生素K依赖的凝血因子合成、代谢的变化、其它药物治疗的变化、华法林服药的依从性等。INR超出治疗范围时应注意查找上述因素,并根据升高程度及患者出血危险采取不同的方法。

INR升高明显(5.0~10.0)时,暂停华法林1天或数天,重新开始用药时调整剂量并密切监测。如果患者有高危出血倾向或者发生出血,则需要采取更积极的措施迅速降低INR,包括应用维生素K1、输注新鲜冰冻血浆、凝血酶原浓缩物或重组凝血因子VIIa。应用维生素K1,避免剂量过高,应使其能迅速降低INR至安全范围而不应低于治疗水平,避免重新应用华法林时产生抵抗。维生素K可以静脉、皮下或口服应用,静脉注射可能会发生过敏反应。口服应用安全,但起效较慢。当INR范围在5.0~10.0时,可予维生素K11.0mg~2.5mg,当INR在10.0以上时,则需用更大剂量的维生素K1(5.0mg)。当需要迅速逆转抗凝作用时,可静脉内缓慢注射维生素K1。当大剂量应用维生素K1后,继续进行华法林治疗时,可以给予肝素直至维生素K1的作用被逆转,恢复对华法林治疗的反应。

服用华法林出现轻微出血而INR在目标范围内时,不必立即停药或减量,应寻找原因并加强监测。患者若出现与华法林相关的严重出血,首先立即停药,输注凝血酶原复合物迅速逆转抗凝,静脉注射维生素K1 5.0mg~10.0mg。

5. 不良反应

5.1 出血

抗凝治疗可增加患者出血风险，因此在治疗前以及治疗过程中应注意对患者出血风险进行评估，并确定相应的治疗方案。华法林导致出血事件的发生率因不同治疗人群而不同。在非瓣膜病心房颤动患者的前瞻性临床研究中，华法林目标为INR 2~3时严重出血的发生率为每年1.4%~3.4%，颅内出血的发生率为0.4%~0.8%^[36]。出血可以表现为轻微出血和严重出血，轻微出血包括鼻出血、牙龈出血、皮肤粘膜瘀斑、月经过多等；严重出血可表现为肉眼血尿、消化道出血，最严重的可发生颅内出血。

服用华法林患者的出血风险与抗凝强度、抗凝管理、INR的稳定性等相关；与患者相关的出血危险因素为既往出血史、年龄、肿瘤、肝脏和肾脏功能不全、卒中史、酗酒、合并用药尤其是抗血小板药物及非甾体抗炎药等。

5.2 非出血不良反应

除了出血外，华法林还有罕见的不良反应：急性血栓形成，包括皮肤坏死和肢体坏疽。通常在用药的第3-8天出现，可能与蛋白c和蛋白S缺乏有关。此外华法林还能干扰骨蛋白的合成，导致骨质疏松和血管钙化。

6. 抗凝治疗的管理

虽然华法林有很多局限性，剂量调整和监测都比较繁琐，但通过专业门诊对患者随访和教育并进行系统化管理能够明显增强患者的依从性和用药的安全性。INR即时检测技术（point-of-care test, POCT），简化了抗凝治疗的检测流程，为门诊、急诊快速检测以及家庭监测INR提供便利。临床研究显示，与每月进行一次中心实验室的检测相比，服用华法林的患者应用POCT进行家庭自我监测至少同样安全、有效^[37]。有条件的医院应该成

立抗凝门诊，以便对使用抗凝药的患者进行系统化的管理。

五、新型口服抗凝药

由于华法林在药代动力学和使用方面的特点，在非瓣膜病房颤中的应用始终不甚理想。新型口服抗凝药的研发主要是为了克服华法林的缺点。经过药代动力学和临床研究，目前已经在国内外上市的几种新型口服抗凝药在疗效和安全性方面取得了满意的结果，而且使用简单，不需常规凝血指标的监测，较少食物和药物相互作用。这些药物在临床实践中需要注意的问题与华法林有很大的不同。

1. 新型口服抗凝药的品种，药代动力学和药效学特点：

1.1 目前新型口服抗凝药均作用在凝血瀑布中的单靶点，主要是活化的因子X（Xa）和因子II（凝血酶原），分别为Xa抑制剂和直接凝血酶抑制剂。

1.2 目前在非瓣膜心房颤动中经过临床试验取得循证医学证据的药物有直接凝血酶抑制剂达比加群酯[38]，Xa抑制剂利伐沙班[39]和阿派沙班[40]。另一个因子Xa抑制剂依度沙班刚刚公布临床试验的结果。目前仅有达比加群酯获得我国食品药品监督管理局的批准，用于非瓣膜病房颤的血栓栓塞预防。

1.3 上述所有新型口服抗凝药在与华法林比较的大规模临床试验中，均证实其疗效不劣于华法林（达比加群酯110mg bid和利伐沙班），甚至优于华法林（达比加群酯150mg bid和阿派沙班），大出血不多于华法林（达比加群酯150mg bid和利伐沙班），或少于华法林（达比加群酯110mg bid和阿派沙班）^[38-40]。所有新型口服抗凝药均明显减少颅内出血。

1.4 上述所有新型抗凝药的半衰期均较短，服用简单，不需

常规凝血化验监测，不需常规调整剂量，较少食物或药物相互作用，安全性较好。

1.5 与华法林全部经肝脏代谢不同，新型口服抗凝药有程度不同的肾脏排泄，因此所有新型口服抗凝药的临床试验均未入选严重肾功能不全的患者。

1.6 应了解每种新型口服抗凝药的药代动力学特点，以及可能发生的药物相互作用，以利于临床选择并进行随访。影响新型口服抗凝药的主要代谢途径涉及到P-糖蛋白和CYP3A4。凡是经过这些途径代谢的药物理论上有可能与新型抗凝药发生相互作用，但品种较华法林少得多。

2 适用人群：

2.1 所有新型口服抗凝药仅适用于具有危险因素的非瓣膜病心房颤动患者。凡是具有抗凝指征的非瓣膜病房颤患者都可使用新型口服抗凝药。由于其疗效，安全性和使用方便等特点，可以优先于华法林使用。

2.2 对于CHADS₂或CHA₂DS₂-VASc评分为1分的患者，应根据出血风险的评估和患者的意愿决定是否应用新型口服抗凝药。

2.3 新型口服抗凝药尚无用于瓣膜病房颤的证据。达比加群酯不能用于机械瓣置换术患者。

2.4 新型口服抗凝药原则上不可用于严重肾功能不全的患者。每种药物所适用的肌酐清除率有所不同，其中利伐沙班，阿派沙班可用于肌酐清除率不低于15ml/min的患者，达比加群酯可用于不低于30ml/min的患者。

3 起始用药和剂量选择^[41]：

3.1 所有患者在开始服用新型口服抗凝药之前，都应进行

CHADS₂或CHA₂DS₂-VASc、HAS-BLED评分，对抗凝治疗指征及风险进行评估。

3.2 根据患者的具体情况确定是否使用新型口服抗凝药及其种类。要按照我国食品药品监督管理局批准的适应证使用，不应超适应证范围应用。应给患者建立服药卡片，以利抗凝管理。

3.3 用药前应进行必要的检查，特别是血常规、凝血指标和肝肾功能。

3.4 应使用新型口服抗凝药在房颤抗凝临床试验中的所证实的有效剂量，即达比加群酯每次150mg 每日2次或每次110mg 每日2次，利伐沙班每次20mg 每日1次，阿派沙班每次5mg 每日2次。

3.5 以下情况应考虑使用低剂量：

3.5.1 对高龄（>80岁），或肌酐清除率30ml/min-49ml/min，或HAS-BLED评分≥3分，或同时使用有相互作用的药物（如维拉帕米）者，达比加群应使用每次110mg，每日2次；

3.5.2 对肌酐清除率30 ml/min~49ml/min，或HAS-BLED评分≥3分者利伐沙班应使用15mg qd；

3.5.3 具备高龄（>80岁），血肌酐≥1.5mg（133umol/L），体重≤60kg中2项者，阿派沙班应使用2.5mg bid。

3.5.4 其他出血高危的患者。

3.5.5 因病情需要联合抗血小板药物治疗的患者。

3.6 已经使用华法林抗凝治疗的患者，停用华法林后，若INR<2.0，可立即换用新型口服抗凝药；INR2.0~2.5之间，最好第2日给药；INR>2.5，应监测INR变化，待<2.5后按上述办法换药。

4 与其它抗栓药的桥接：

使用普通肝素抗凝的患者，可在停用肝素后立即使用新型口服

抗凝药，肾功能不好者可延迟数小时；使用低分子量肝素者，可在下次应该用药时换用新型口服抗凝药；使用口服抗血小板药物者，可直接换用新型口服抗凝药。

5 用药依从性和随访监测：

5.1. 新型口服抗凝药半衰期短，用药后12h~24h作用即可消失，因此必须保证患者服药的依从性，以免因药效下降而发生血栓栓塞。应进行适当的宣教，加强患者及其亲友对按时服药重要性的认识。

5.2 如果发生漏服，每日一次用药的药物漏服12h以内，每日二次用药的药物漏服6h以内，应该补服前次漏服的剂量。超过此期限，不再补服，而且下一次仍使用原来剂量，不要加倍。

5.3 如果忘记是否已经服用，每日一次的药物应立即服用一次，以后按原常规时间和剂量服用；每日二次的药物下次按常规时间和剂量服用。

5.4 如果不慎服用了2倍的剂量，每日一次的药物可按原计划在24h后继续服用原剂量；每日2次的药物，停服一次，在24h后开始按原剂量服用。

5.5 严重超量服用新型口服抗凝药 (>2倍)，需要立即到医院就诊，以便严密观察有无出血发生。

5.6 服用新型口服抗凝药不需常规进行有关凝血的化验检查。但若发生严重出血，血栓事件，需要急诊手术，肝肾功能不全，怀疑药物相互作用或过量服用时，可进行相应检测。服用达比加群酯者，aPTT>2倍正常上限，服用利伐沙班者，PT（需用敏感试剂）>2倍正常上限，说明出血风险增加。

5.7 服用新型口服抗凝药需对患者进行定期随访，至少每3个月一次。每次随访应了解是否有血栓栓塞和出血事件，药物不

良反应，用药依从性和合并用药。

5.8 对正常肾功能者每年进行一次血常规和肝肾功能检查，对肌酐清除率 $30\text{ml}/\text{min}\sim 60\text{ml}/\text{min}$ 的患者半年进行一次检查，肾功能进一步下降需加密检查，必要时停药（或换为华法林）。当使用正常剂量的患者肾功能下降时，应按照上述原则调整为低剂量。

6 出血的处理：

6.1 发生出血后应立刻了解患者前次口服抗凝药的时间和种类。

6.2 由于新型口服抗凝药的半衰期都很短，所以停药时间越长，药物作用越弱。停药 $12\text{h}\sim 24\text{h}$ 后可基本恢复正常凝血功能。但若肾功能减低，这一时间会相应延长。

6.3 目前所有的新型口服抗凝药都没有直接的拮抗剂。

6.4 如果是小出血，可以延迟或暂停一次药物，观察出血情况，确定以后是否继续服用。注意是否同时应用具有相互作用的药物。

6.5 发生非致命性大出血，应立即采用压迫止血或外科止血，补充血容量，必要时给予补充红细胞，血小板或新鲜血浆。对达比加群酯还可采用利尿和透析。

6.6 发生危及生命的大出血，除上述措施外，可考虑给予凝血酶原复合物浓缩剂，活化因子VIIa等药物。

6.7 出血以后是否恢复抗凝治疗要因人因病而异。要仔细评估血栓栓塞和出血的风险。原则上，如果发生了危及生命的大出血，将视为抗凝治疗的禁忌症。

六、抗血小板治疗

阿司匹林在房颤患者的卒中预防的疗效一直备受争议。但在

临床实践中应用比例较高，尤其在老年患者。

1 抗血小板治疗在房颤卒中预防的疗效：

荟萃分析显示^[42]：与安慰剂相比抗血小板治疗减少了22%的卒中。其中，阿司匹林与安慰剂组或无抗栓治疗对照组相比，降低19%的卒中发生率。大于75岁房颤患者中，随着年龄的增加，华法林的净获益明确，阿司匹林降低卒中的作用明显降低^[8]。华法林组与阿司匹林组大出血风险没有显著性差异^[43]。

2 双联抗血小板在房颤卒中中的疗效

双联抗血小板治疗（阿司匹林与氯吡格雷联合）与单独使用阿司匹林相比，能明显降低包括卒中、体循环栓塞、心肌梗死、血管死亡的主要终点事件风险28%，但是大出血风险显著增加^[44]。与华法林相比，降低主要终点事件发生率明显劣于华法林，而两者的大出血风险类似^[45-46]。

3 阿司匹林与新型口服抗凝药在房颤卒中预防的比较

新型口服抗凝药阿哌沙班与阿司匹林对房颤卒中的预防研究（AVERROES）显示：与阿司匹林相比，阿哌沙班能明显降低患者的卒中发生率，且不增加大出血的风险^[47]，其临床净效益好于阿司匹林。在既往有卒中史、肾功能不全的亚组分析中，均得出同样结论^[48-49]。因此，对于不能或不愿使用华法林的中高危房颤患者，阿哌沙班优于阿司匹林。

4 抗血小板治疗的安全性

阿司匹林在房颤卒中预防方面净获益差，大出血风险不比华法林少，尤其是在老年人群中。

5 房颤患者卒中预防的抗血小板治疗应用建议

5.1 瓣膜病性房颤卒中预防：应选择抗凝药物，而不建议应用抗血小板制剂。对已规范口服抗凝药物的风湿性瓣膜病或人工瓣膜置换术后患者，仍出现复发性栓塞事件，而无出血高风险，可在华法林基础上可加阿司匹林每日100mg，保持INR2.0~3.0。

5.2 非瓣膜病房颤卒中预防：非瓣膜病房颤患者CHA₂DS₂-V_{ASc}评分≥1分，应优先选择新型口服抗凝药物或华法林。拒绝应用抗凝药物的患者，可考虑应用抗血小板制剂，对于出血风险小的患者可应用阿司匹林每日75mg~150mg联合氯吡格雷每日75mg，如出血风险高，可单用阿司匹林每日75mg~325mg（疗效相对差）。

5.3 应用剂量：阿司匹林每日75mg从药理学角度已经近乎达到血小板完全抑制，并且低剂量的阿司匹林（<100mg）安全性好于高剂量（如300mg），高剂量出血风险明显增加，合理剂量应为75-100mg/日。

七、特殊人群的抗凝治疗

1 慢性肾脏疾病合并房颤患者的抗凝治疗

慢性肾脏疾病(CKD)：CKD指多种病因导致的肾脏结构或功能改变，伴或不伴肾小球滤过率(GFR)下降，可表现为肾脏损伤指标异常或病理检查异常。

CKD会影响患者血小板聚集能力和凝血功能，同时肾脏排泄能力减低又会影响到经肾脏代谢的药物。CKD既是出血危险因素又是血栓事件的危险因素。

1.1 华法林

1.1.1 适应证选择：华法林治疗可显著降低CKD患者的卒中或血栓栓塞风险，但也显著增加出血风险。需仔细评估华法林治

疗带来的净临床效应^[50,51]。对于透析患者尽管未证实华法林会使患者获益，但是华法林可能是目前较合适的选择。

1.1.2 剂量：华法林几乎完全通过肝脏代谢清除，代谢产物仅有微弱抗凝作用，通过肾脏排泄，肾功能不全患者不必调整剂量。

1.1.3 监测：由于CKD患者出血风险增加，需要监测INR。透析患者由于营养不良、频繁使用抗生素以及胆固醇代谢异常导致的维生素K缺乏可能会出现对华法林的治疗反应波动，需要加强监测。

1.2 新型口服抗凝药物 (NOACs)

1.2.1 适应证：

对房颤合并轻或中度CKD患者，可以选择新型口服抗凝药。

1.2.2 剂量调整：

NOACs部分通过肾脏清除，CKD患者需要根据肌酐清除率调整剂量。达比加群酯：80%通过肾脏清除，肾功能的波动可能对药物的清除有潜在影响，达比加群酯不推荐用于肌酐清除率 $<30\text{ml}/\text{min}$ 的患者。阿哌沙班27%通过肾脏清除，利伐沙班35%通过肾脏清除，阿哌沙班和利伐沙班不推荐用于肌酐清除率 $<15\text{ml}/\text{min}$ 的患者。所有NOACs不能用于透析患者。剂量调整及检测详见五新型口服抗凝药物。

2 围手术期或介入操作患者的抗凝治疗

2.1 华法林

术前：

正在接受华法林治疗的房颤患者在手术或介入性操作前需暂时停药。若非急诊手术，一般需要在术前5天左右（约5个半衰期）停用华法林，并使INR降低至1.5以下。若INR >1.5 但患者需要及早手术，可予患者口服小剂量（ $1\text{mg}\sim 2\text{mg}$ ）维生素K，

使INR尽快恢复正常。

服用华法林治疗的心房颤动患者，如存在较高血栓栓塞风险，建议桥接治疗^[16]。中度血栓栓塞风险的患者，术前应用低剂量普通肝素（UFH）5000U皮下注射或预防剂量的低分子肝素（LMWH）皮下注射，具有高度血栓栓塞风险的患者，当INR下降时（术前2日），开始全剂量UFH或LMWH治疗。术前持续静脉内应用UFH，至术前6h停药，或皮下注射UFH或LMWH，术前24h停用。

术后：

根据手术出血的情况，在术后12h~24h重新开始抗凝治疗，出血风险高的手术，可延迟到术后48h~72h再重新开始抗凝治疗，术后起始可用UFH或LMWH与华法林重叠。华法林抗凝达标后，停用UFH或LMWH。

2.2 新型口服抗凝药物

服用NOAC的患者，由于其可预测的抗凝效果，起效快，半衰期较短，停药后作用消除快，在手术前短期停药和手术后重新服用时无需桥接治疗。

术前：

根据出血风险及肾功能状态决定NOAC停用的时间。

当无临床重要出血危险，且即使出血也可进行适当的局部压迫治疗时，如一些口腔科的手术或白内障、青光眼手术，可以在NOAC抗凝治疗的谷值浓度时进行手术（如最近一次服药12h或24h之后，根据其是每日两次或每日一次服药而定）。

有轻微出血风险的择期手术，肾功能正常的患者推荐在手术前24h停服NOAC。

对有大出血风险的手术，推荐末次服用NOAC后至少48h方可手术。

服用利伐沙班且肌酐清除率在15ml/min~30 ml/min的患者，无论出血风险属于低危或高危，均推荐至少停药24h以上，出血风险低危及高危停药时间分别为36h或48h。

服用达比加群酯的患者，无论操作出血风险的高低，主要依据患者肾功能的情况，术前24h至96h停药。

术后：

如果手术后即刻能够完全止血，可在6h~8h后开始服用NOAC。大多数外科手术后48h~72h再重新开始抗凝治疗。

3. 房颤射频消融、植入器械围术期抗凝治疗

射频消融术前：房颤持续时间不详或 ≥ 48 h的患者，需应用华法林达标或新型口服抗凝药物至少3周或行经食道超声排除心房内血栓。华法林抗凝达标者术前无需停药，维持INR2.0~3.0。新型口服抗凝药物术前12h~24h停用。

射频消融术中：术中房间隔穿刺前或穿刺后即刻给予普通肝素，并维持ACT在300s~400s。

射频消融术后：术后：拔除鞘管后当晚或次日早晨恢复使用新型口服抗凝药物或华法林。消融后根据栓塞的危险因素应用华法林或新型口服抗凝药抗凝治疗至少2个月。

植入器械围术期：对于植入器械（如起搏器）者，近年来的研究报道，围术期不停用华法林，可减少出血及心血管事件。

4. 房颤合并冠心病的抗栓治疗

4.1 房颤合并稳定性冠心病或颈动脉与外周动脉疾病

房颤患者合并稳定性冠心病、颈动脉粥样硬化性疾病或外周动脉疾病时，其最佳抗凝治疗策略尚有待探讨。虽然一些学者建议为此类患者联合应用抗血小板药（特别是阿司匹林）与华法林，但现有研究提示在华法林治疗基础上加用阿司匹林并不能进

一步降低卒中与心肌梗死发生率，却显著增加出血事件风险。冠心病患者单独应用华法林进行二级预防至少与阿司匹林等效，因此建议此类患者仅应用华法林治疗。

4.2 房颤合并急性冠状动脉综合征和/或经皮冠状动脉介入术后的抗栓治疗

当房颤患者合并急性冠状动脉综合征和/或经皮冠状动脉介入术后，在华法林治疗基础上加用双联抗血小板药物治疗可减少房颤卒中及冠脉事件的发生，但增加出血风险。现有证据提示，与仅应用双联抗血小板药物治疗者相比，短期（如4周）加用华法林并不会显著增加出血事件风险，具有可接受的获益/风险比，但长期应用三联抗栓药物的安全性尚有待论证。WOEST[52]研究显示华法林加氯吡格雷组的心血管事件与华法林加双联抗血小板组相比无增加，且前者出血更少。

房颤合并急性冠脉综合征患者应尽可能避免使用药物洗脱支架，以减少对三联抗栓治疗的需求。

植入金属裸支架的房颤患者可短期（4周）进行三联抗栓治疗，随后应用华法林与一种抗血小板药物（阿司匹林或氯吡格雷）长期治疗。

植入药物洗脱支架后需要更长时间的三联抗栓治疗（西罗莫司、依维莫司和他克莫司洗脱支架应治疗 ≥ 3 个月，紫杉醇洗脱支架应治疗至少6个月），之后给予华法林加氯吡格雷（每日75mg）或阿司匹林（每日75mg~100mg）治疗至急性冠脉综合征后和/或经皮冠状动脉介入术后1年，必要时可联用质子泵抑制剂或H₂受体拮抗剂。

5 房颤合并肥厚型心肌病的抗凝治疗

肥厚型心肌病合并房颤血栓栓塞事件发生高，无需进行

CHA2DS₂-VASC评分，均应抗凝治疗^[14]。

6 房颤复律时的抗凝治疗

在房颤持续时间>48h或持续时间不明的患者中，拟行择期心脏复律前应使用剂量调整的华法林（INR2.0~3.0）或新型口服抗凝药进行至少3周的抗栓治疗。或经食道超声检查无左心房或心耳血栓，在抗凝治疗下，提前进行转律治疗（不必等待3周的抗凝）。复律后继续进行4周的抗凝治疗。

房颤发作<48h的患者在应用普通肝素或低分子肝素或NOAC治疗下可直接进行心脏复律。转律后，具有卒中危险因素的患者，继续长期抗凝治疗。无血栓栓塞危险因素者停用抗凝药物。

房颤发生>48h且伴血流动力学不稳定（心绞痛、心肌梗死、休克或肺水肿）应立即进行心脏复律，尽快启动抗凝治疗。复律后继续抗凝治疗。口服抗凝治疗的持续时间（4周或长期）取决于患者是否存在卒中的危险因素。

7.房颤患者发生卒中后的抗凝治疗

抗凝治疗可有效预防房颤患者发生卒中。但目前对房颤患者卒中后的急性期抗凝治疗的安全性和有效性尚不明确。

抗凝治疗可以减少急性期卒中复发，但即使服用抗凝药物，仍有约1%~4%房颤患者发生卒中事件。

卒中后1天~4天出血性转化的发生率约为15%~45%。大多数出血转化表现为点状出血，没有占位效应，临床表现轻微。部分表现为脑实质血肿，通常较大，临床表现明显，预后差。

抗凝治疗可显著增加房颤卒中出血的风险。出血是抗凝治疗最严重并发症。静脉肝素治疗可使症状性脑出血发生率增加3

倍，出血等严重并发症可在一定程度上抵消抗凝带来的获益。

荟萃分析显示房颤患者卒中治疗中，急性期使用抗凝治疗并不优于阿司匹林，出血风险显著增加。

房颤发生卒中后急性期的抗栓治疗建议：

(1)房颤卒中后急性期不推荐使用华法林、肝素等抗凝治疗，一般在2周后根据患者病情权衡利弊开始使用抗凝治疗。

(2)房颤患者卒中急性期推荐使用抗血小板药物，阿司匹林每日150mg~300mg。

(3)复发心源性栓塞风险高的患者（如有心房内血栓形成、机械瓣膜置换术后卒中患者），应结合患者情况个体评估，在小卒中或无脑出血证据情况下可考虑早期抗凝治疗。可先使用低分子肝素，2周后过渡为华法林抗凝治疗。

(4)新型抗凝药物达比加群、阿哌沙班、利伐沙班在房颤卒中后早期使用尚缺乏循证医学证据。

八、左心耳封堵在房颤卒中预防的应用

左心耳是房颤血栓栓塞的主要来源^[53]，90%~100%的非风湿性心脏病房颤患者血栓来源于左心耳，封闭左心耳是预防房颤患者栓塞并发症的有效途径之一。

目前最成熟的左心耳介入封闭方法有两种。第一种是经皮植入器械达到隔离或封堵左心耳的目的。封堵左心耳的器械包括WATCHMAN装置和Amplatzer心脏封堵装置。早期研究显示，对于卒中、体循环栓塞和心血管死亡的符合终点事件，WATCHMAN不劣于华法林。但是10%的患者发生早期不良事件（包括心包积血）。后续的注册研究证实，对于不能接受华法林治疗的患者，WATCHMAN装置出血等不良事件未见明显增加^[54]。第二种是使用一种捕捉器将左心耳结扎，需要用诸如

LARIAT装置。初步结果显示，97%的左心耳腔闭合并且安全性良好^[55]。尚不明确LARIAT装置的长期结果，因此需要随机对照来证实其减少卒中的风险和安全性。这种装置从剑突下进入心包，在心包粘连的情况下操作可能不易成功，也可发生心包炎，并且这种装置不适合所有的左心耳解剖。尚不明确使用LARIAT装置封堵左心耳能否降低卒中额风险。

九、房颤卒中预防的总体治疗建议

在房颤卒中预防治疗推荐等级上，本规范采用国内外指南常用方法，即I类：有充分证据证明符合该适应证的患者能获益；II a类有较充分证据证明患者能获益；II b类该类适应证的患者可能获益，但证据尚不充分或有争议；III类，该类适应证患者不能获益或有害，证据等级也按惯例分为A，B，C三类。A：大量的临床随机对照试验数据提供了充分一致的证据。B：临床随机对照试验提供了充分的证据，但临床试验数据（包括试验个数和病例数）有限尚未达到A级的标准。C：专家共识。

I类推荐：

(1) 根据发生血栓栓塞风险选择抗栓治疗（B）。

(2) CHADS₂评分 ≥ 2 或有卒中或TIA病史，在充分风险评估并与患者沟通后可选择：①华法林（INR2.0~3.0）（A）；②达比加群酯（B）；③利伐沙班（B）；④阿哌沙班（B）。

(3) 有抗凝治疗适应证，在使用华法林治疗时难以控制INR达到目标治疗范围（2.0~3.0）或不能常规监测INR（每月至少一次）、或华法林严重副作用及其它禁忌时，可选用新型口服抗凝药（B）。

(4) 机械瓣术后，建议应用华法林抗凝，INR目标值根据瓣膜类型及部位来决定（B）。

(5) 使用直接凝血酶抑制剂或Xa因子抑制剂前应评估肾功能，此后每年至少一次重新评估(B)。

(6) 定期再评估卒中和出血的风险及药物的副作用，并据此调整原抗凝治疗方案(C)。

IIa类推荐：

(1) 有抗凝治疗适应证，颅内出血风险较高的患者，可选用新型口服抗凝药(B)。

(2) 有抗凝治疗适应证，伴终末期肾病（肌酐清除率 $<15\text{ml}/\text{min}$ ）或透析治疗的患者，可用华法林抗凝(B)。

(3) 有抗凝治疗适应证，拒绝应用抗凝药物（包括华发林及新型口服抗凝药），可选用抗血小板药物(B)。

III类推荐：

(1) 服用华法林后，INR控制较好，且无明显副作用，应推荐继续使用华法林而无必要更换为NOAC(C)。

(2) 对严重肾功能损害（肌酐清除率 $<15\text{ ml}/\text{min}$ ）者，不应使用新型口服抗凝药(C)。

参考文献

- [1] 周自强, 胡大一, 陈捷, 等. 中国心房颤动现状的流行病学研究. 中华内科杂志 2004,43:491
- [2] Hu D and Sun Y. Epidemiology, Risk Factors for Stroke, and Management of Atrial Fibrillation in China. J Am Coll Cardiol 2008, 52: 865
- [3] Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL; American Heart Association/American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. J Am Coll Cardiol. 2003 ;41(9):1633–1652.
- [4] The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. The stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. [No authors listed] Circulation 1991;84:527–39.
- [5] Carabello B A. Modern Management of mitral stenosis Circulation 2005; 112: 432–437
- [6] Diker E, Aydogdu S, Ozdemir M et al. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. Am J cardiol 1996; 77: 96–98
- [7] Nguyen T.N, Hilmer S N, Cumming R G. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries International J Cardiol 2013; 167: 2412–2420
- [8] Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. for the College of French Cardiologists Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: The ALFA study. Circulation 1999, 99: 3028
- [9] Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. Am J Med 1995, 98: 476
- [10] Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994, 154: 1449
- [11] Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. Lancet 1987,1: 526

- [12] Friberg L, Rosenqvist M, Lip G. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: A report from the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Circulation* 2012;125:2298-2307.
- [13] Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehs109.
- [14] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation; *J Am Coll Cardiol*. 2014 Mar 28. pii: S0735-1097(14)01740-9. doi: 10.1016
- [15] Camm A J, Lip GYH, Caterina R D, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation *Euro Heart J* 2012;33:2719-2747
- [16] Camm A J, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation *Euro Heart J* 2010; 31: 2369-2429
- [17] Breckenridge A. Oral anticoagulant drugs: pharmacokinetic aspects. *Semin Hematol*. 1978;15:19-26.] .[O' Reilly RA. Vitamin K and other oral anticoagulant drugs. *Annu RevMed*. 1976;27:245-261.
- [18] O' Reilly RA, Pool JG, Aggeler PM. Hereditary resistance to coumarin anticoagulant drugs in man and rat. *Ann N Y Acad Sci*. 1968;151:913-931.
- [19] O' Reilly RA, Aggeler PM, Hoag MS, et al. Hereditary transmission of exceptional resistance to coumarin anticoagulant drugs. *N Engl J Med*. 1983;308:1229-1230.
- [20] Alving BM, Strickler MP, Knight RD, et al. Hereditary warfarin resistance: investigation of a rare phenomenon. *Arch Intern Med*. 1985;145:499-501.
- [21] Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005;352:2285-2293.
- [22] Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717-9.
- [23] Manolopoulos VG, Ragia G, Tavridou A. Pharmacogenetics of coumarinic oral anticoagulants. *Pharmacogenomics* 2010; 11:493-6.

- [24] Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. American College of Chest Physicians. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl): e44S-88S.
- [25] Wessler S, Gitel SN. Warfarin: from bedside to bench. N Engl J Med.1984;311:645-652.
- [26] Zivelin A, Rao LV, Rapaport SI. Mechanism of the anticoagulant effect of warfarin as evaluated in rabbits by selective depression of individual procoagulant vitamin-K dependent clotting factors. J Clin Invest. 1993;92:2131-2140.
- [27] Patel P, Weitz J, Brooker LA, et al. Decreased thrombin activity of fibrin clots prepared in cord plasma compared to adult plasma. Pediatr Res.1996;39:826-830.
- [28] 胡大一, 张鹤萍, 孙艺红, 姜立清, 代表卫生部心房颤动研究课题协作组. 华法林与阿司匹林预防非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞的随机对照研究. 中华心血管病杂志; 2006, 34 (4) : 295-298
- [29] Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. Lancet 1996;348:633-638.
- [30] Keeling DI, Baglin T, Tait C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin fourth edition. British Journal of Haematology, 2011,154, 311-324.
- [31] Schulman S, Parpia S, Stewart C, et al. Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011;155(10):653-659
- [32] White HD, Gruber M, Feyzi J, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. Arch Intern Med. 2007; 167 (3): 239

- [33] Cannegieter S C, Rosendaal F R, Wittzen A R, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves . *N Engl J Med* . 1995 ; 333 (1): 11 – 17 .
- [34] Hylek EM , Skates SJ , Sheehan MA ,et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* . 1996 ; 335 (8): 540 – 546 .
- [35] Garcia DA , Regan S , Crowther M , et al. The risk of hemorrhage among patients with warfarin-associated coagulopathy . *J Am Coll Cardiol* . 2006 ; 47 (4): 804 – 808 .
- [36] Agarwal S, Hachamovitch R, Menon V. Current trial-associated outcomes with warfarin in prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012 Apr 23;172(8):623–631.
- [37] Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, et al. THINRS Executive Committee and Site Investigators. Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1608–1620.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] Hein Heidbuchel, Peter Verhamme, Marco Alings, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* (2013) 15, 625 651
- [42] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007;146:857–867
- [43] van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke

- prevention therapy in patients with atrial fibrillation: The atrial fibrillation investigators. *Stroke, a journal of cerebral circulation*. 2009;40:1410–1416
- [44] Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;360:2066–2078
- [45] Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (active w); A randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903–1912
- [46] Quinn TJ, Paolucci S, Sunnerhagen KS, et al. Evidence-based stroke r–ehabilitation: An expanded guidance document from the european stroke organisation (eso) guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2009;41:99–111
- [47] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;364:806–817
- [48] Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ, et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: A predefined subgroup analysis from averroes, a randomised trial. *Lancet neurology*. 2012;11:225–231
- [49] Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2012;21:429–435
- [50] Olesen JB, Lip GYH, Kamper A–L, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–35.
- [51] Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation; implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am CollCardiol* 2011;57:1339–48.
- [52] Dewilde WJ1, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or

without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107–1115

- [53] Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:755–9.
- [54] Reddy VY, Mobius-Winkler S, Miller MA, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2551–6.
- [55] Bartus K, et al. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 ;62(2):108–118.