

脓毒症患者新发心房颤动的研究现状及进展

杜海娜¹, 刘宇鹏^{2*}, 单泓达¹

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²秦皇岛市第一医院急诊科, 河北 秦皇岛

收稿日期: 2024年12月17日; 录用日期: 2025年1月11日; 发布日期: 2025年1月22日

摘要

心房颤动是脓毒症患者病程中最常见的新发心律失常, 脓毒症患者并发心房颤动时治疗更复杂, 预后更差, 不仅延长住院时间, 还会增加患者卒中和死亡的风险。本综述旨在总结分析当前关于脓毒症相关新发心房颤动的研究状况与最新进展, 探讨脓毒症患者新发心房颤动的生理机制、风险因素、抗凝治疗及临床结局, 以期更全面地理解如何预防心房颤动对脓毒症患者造成的不良影响, 并寻求更好的临床治疗决策。

关键词

脓毒症, 心房颤动, 卒中, 抗凝治疗

Research Status and Progress of New Atrial Fibrillation in Patients with Sepsis

Haina Du¹, Yupeng Liu^{2*}, Hongda Shan¹

¹Department of Postgraduate, Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Emergency Department, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao Hebei

Received: Dec. 17th, 2024; accepted: Jan. 11th, 2025; published: Jan. 22nd, 2025

Abstract

Atrial fibrillation is the most common new-onset arrhythmia in patients with sepsis, and patients with sepsis complicated by atrial fibrillation are more complicated to treat, have a worse prognosis, prolong hospital stays, and increase the risk of stroke and death. The purpose of this review is to summarize and analyze the current research status and latest progress on sepsis-related new-onset atrial fibrillation, and to explore the physiological mechanism, risk factors, anticoagulation therapy

*通讯作者。

文章引用: 杜海娜, 刘宇鹏, 单泓达. 脓毒症患者新发心房颤动的研究现状及进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1226-1231. DOI: 10.12677/acm.2025.151162

and clinical outcomes of new-onset atrial fibrillation in patients with sepsis, in order to understand more comprehensively how to prevent the adverse effects of atrial fibrillation on patients with sepsis, and to seek better clinical treatment decisions.

Keywords

Sepsis, Atrial Fibrillation, Stroke, Anticoagulant Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 脓毒症中新发心房颤动的流行病学

脓毒症(Sepsis)被定义为“由机体对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍。”[1]由于脓毒症高死亡率和高发病率的特点,如今已成为一个重要的全球公共卫生问题[2]。在一项全面的全球流行病学调查中,心血管疾病已成为全球范围内导致死亡率和发病率的主要原因之一[3]。心房颤动(atrial fibrillation, AF)的特点是发病率高、致残率高、复发率高,是临床心律失常最普遍的疾病,与心力衰竭、卒中、痴呆和死亡的风险显著升高有关[4]。脓毒症是人类健康的主要威胁,据估计占全球总死亡人数的 19.7% [5]。尽管脓毒症治疗取得了进展,但脓毒症相关的并发症发生率和死亡率在 ICU 中仍然普遍存在。脓毒症引起的炎症可引起心肌坏死和肌细胞电不稳定,从而导致各种心律失常,尤其是心房颤动[6]。Kuipers S 等[7]研究发现脓毒症患者重症监护病房(ICU)期间容易发生新发 AF,报告的发病率为 5%~42%。Induruwa I 等[8]研究发现脓毒症与发生 AF 的风险高出 6 倍,最常见于入院后的前 3 天。从长远来看,估计高达 50% 的患者在脓毒症发作后 1 年内复发 AF。另外,与没有 AF 的脓毒症患者相比,脓毒症驱动的 AF 还可以使个体住院患者卒中的风险增加近 3 倍,在脓毒症初次发作后至少 4 年内增加 2 倍。在一项针对高收入国家 13 项研究的系统评价和荟萃分析中[9]发现,合并新发心房颤动(new-onset atrial fibrillation, NOAF)与脓毒症患者的医院死亡率增加 1.69 倍相关。由此可见,新发心房颤动常与脓毒症患者 ICU 和住院时间更长、死亡率较高、心房颤动复发以及脑卒中风险增加有关[6]。

2. 脓毒症中新发心房颤动的潜在机制

目前有许多关于心房颤动发病机制的理论,特别是受到广泛关注的局灶激动、多波折返与转子理论,导致不受控制、杂乱无章、毫无规律的电生理活动。在脓毒症背景下,新发心房颤动的具体发病机制尚不完全清楚,但研究表明,这一复杂过程可能与炎症的快速重塑、器官功能障碍以及由此引发的电解质紊乱等密切相关,这些因素相互关联,共同促进了房颤的出现和进展。

2.1. 炎症: 核心驱动因素

越来越多的证据表明,炎症与心房颤动的发生密切相关,炎症会促进心房重塑,从而导致涉及构成疾病基础的心肌结构和电生理的改变。脓毒症从本质上说是一种严重的全身性炎症性疾病,通过产生大量炎症因子和白细胞介素等可直接作用于心肌细胞,促进心律失常的发生。Meirehenrich 等人发现,在脓毒症诱导的 AF 发作之前, C 反应蛋白(CRP)水平显著升高[10]; Klouwenberg 等人发现,与未发生脓毒症驱动的 AF 的患者相比,发生脓毒症驱动的 AF 的患者具有更高的 CRP ($P < 0.0001$) [8] [11]; Yao C 等人证明,在心房颤动患者中,心房心肌细胞中 NLRP3 (NOD-、LRR-和 pyrin 结构域的蛋白 3)炎症小体的

活性显著增强。NLRP3 炎症小体的上调促进了损伤相关分子模式(DAMPs)的释放,从而导致心肌成纤维细胞的激活[12][13]。另外有研究发现,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10 等都与房颤等心律失常的发生有关[14]。如上所述,说明脓毒症、炎症和心房颤动之间存在必然的联系。

2.2. 器官功能障碍：炎症的继发效应

脓毒症中的器官功能障碍可能是炎症反应的继发效应,同时也是心房颤动发生的潜在促进因素。在脓毒症中首次诊断的心房颤动是否是一般器官功能障碍的标志,或者 AF 本身是否驱动或导致器官功能障碍尚不清楚[8]。Downes M 等人发现入住重症监护期间发生 NOAF 更常见于已有心血管疾病、急性肾功能衰竭和急性呼吸衰竭的患者[15]; Bosch NA 等人研究发现血管加压药,特别是多巴胺和肾上腺素具有变时效应,可导致心房异位放电增加,从而引发新的心房颤动[16];另外有研究发现,心室负荷增加会导致细胞膜拉伸以及心肌细胞中的离子通道和电活动发生变化,从而引起机械电反馈并诱发心律失常[17];脓毒症休克导致低血容量时,大容量液体复苏会导致左心室舒张末期压力急剧升高,随后导致左心房拉伸。这种综合机制提供了一种解剖基质,因此脓症患者可能会发生心房颤动[18]。

2.3. 电解质失衡：炎症与器官功能障碍的共同结果

电解质紊乱是脓症患者常见的并发症之一,同时也是心房颤动发生的重要风险因素。在脓毒症期间,由于炎症反应的持续存在和器官功能障碍的加重,患者容易出现电解质失衡,如低钠、低钾、低镁和高磷酸盐水平等。这些电解质紊乱不仅直接干扰心肌细胞的电生理活动,还可能通过影响心脏传导系统的功能,进一步增加房颤的发生风险。冷一鸣等人发现较低水平的钠和钾通过诱导窦房结功能障碍和肺静脉去极化,从而促进 AF 的发生[19]。吴洋等人发现低钾、低镁和高磷酸盐水平会增加 AF 的风险[20]。Induruwa I 等人研究分析,镁通过调节钾和钙通道,低镁血症可以降低心律失常的阈值,在脓毒症期间很常见并可导致室性心律失常和房性心律失常,另外还发现脓症患者中低磷血症的患病率很高,这与新发心律失常(包括心房颤动)的发展有关[8][19][21]。

3. 脓毒症中新发心房颤动的危险因素

新发 AF 的发病率在脓毒症危重患者中差异很大,但随着疾病从较轻阶段进展到休克阶段,发病率始终上升,有研究表明患者病情越重,新发房颤的可能性越大。这可能是由于脓毒症所致的全身炎症综合反应、自主神经功能障碍、电解质紊乱、血管内容积的变化、循环应激激素水平升高相关[22]。目前造成脓症患者新发心房颤动的已知的危险因素有以下几点,如刘奕伟等人研究发现脓毒症中 NOAF 的几个独立危险因素,包括高龄、高血压、心力衰竭、冠状动脉疾病、瓣膜病和机械通气需求。随着年龄的增长,心肌会发生解剖学和电生理学的变化,心房心肌可能失去肌纤维之间的侧向电连接,窦房结、房室结和心房的电传导可能减少,有研究将高龄描述为 65 岁脓症患者发生 AF 的主要危险因素。心力衰竭和冠状动脉疾病易发生结构重塑,机械通气表明疾病的严重程度更高,从而促进心房颤动[18][23][24]。Walkey AJ 等人发现与脓毒症期间新诊断的心房颤动其他相关的因素包括白种人、急性器官功能障碍、重症监护病房收治、右心导管插入术、心内膜炎的诊断和冠状动脉旁路移植手术[25]。根据 Schwartz A 等人总结发现,脓症患者新发房颤还与性别(男性)、高血压病史和 ICU 的 SOFA 评分高于 12 分有关[24]。袁新等人研究发现,入院时体温、国际标准化比值(INR)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)是脓毒症新发心律失常的独立影响因素[26]。

4. 脓毒症中新发心房颤动的不良结局

既往研究表明,在脓症患者中,心律失常(尤其是 NOAF)的发生与疾病严重程度密切相关,并且与

发病率、心源性栓塞事件、心力衰竭和住院时间延长有关[18]。Myers LC 等人在 82,748 例因脓毒症住院的成人中研究发现, 3992 例为新发 AF (中位年龄: 80 岁, 中位 CHA2DS2-VASc 评分: 4 分) 存活至出院, 其中 70 例(2.1%)出现卒中或 TIA 结局, 1393 例(41.0%) 在脓毒症后 1 年内死亡[27]。肖方平等荟萃分析中发现, 脓毒症期间 NOAF 同时与院内死亡率(OR = 2.09, 95%CI: 1.53~2.86, $P < 0.001$)、出院后死亡率(OR = 2.44, 95%CI: 1.81~3.29, $P < 0.001$)和卒中(OR = 1.88, 95%CI: 1.13~3.14, $P < 0.05$)的几率增加有关。结果还表明, 新发 AF 的发生率从轻度脓毒症的 1.9%到脓毒性休克的 46.0%不等。此外, 与没有心房颤动的人相比, 新发心房颤动患者在 ICU 和住院时间更长, 心房颤动的复发率也更高[6]。Induruwa I 等人系统分析中发现, 有研究报道, 在脓毒症期间首次诊断为 AF 的患者中, 心力衰竭的累积发病率为 11%, 5 年死亡率为 75%, 显著高于无 AF 的患者($P < 0.001$), 另外研究表明, 脓毒症相关的 AF 除了缺血性卒中之外还有其他显著的不良影响[8]。

5. 脓毒症中新发心房颤动是否抗凝治疗

脓症患者 NOAF 的抗凝治疗一直是有争议的, 是一项重大的临床挑战, 目前没有预防性抗凝治疗的循证依据。既往研究发现, 多器官功能障碍、凝血功能障碍和弥散性血管内凝血在严重脓毒症和感染性休克期间很常见。对于脓毒症发作期间的 AF 患者, 应谨慎使用肠外抗凝治疗, 因为这些研究报道的出血风险较高[18]。Walkey AJ 靶向试验模拟分析未表明, 出院后启动或继续使用口服抗凝治疗可有效降低脓毒症期间新发 AF 后 1 年卒中风险[28]。Quon MJ 等人研究发现, 在与脓毒症相关的 NOAF 患者中, 抗凝剂的使用与降低缺血性卒中的风险无关, 同时, 抗凝剂的使用与患者的出血风险较高有关[29]。Darwish OS 等人发现在脓毒症的情况下, 对 CHADS2 评分为 2 分或更高的老年患者进行抗凝治疗可能与抗凝相关并发症(如出血、肝素诱导的血小板减少症)的风险增加有关[30]。Induruwa I 等人研究后建议, 在脓毒症急性期之后, 对于每位脓毒症驱动的心房颤动患者, 临床医生应使用缺血性卒中的风险 CHA2DS2-VASc 评分和评估出血风险, 并在仔细评估个体后, 提供抗凝治疗。对于那些卒中风险真正低或决定不进行抗凝治疗的患者, 可以选择延长心脏监测, 进行密切的门诊随访, 如果心房颤动复发, 请重新考虑抗凝治疗[8]。

从临床经验和现有研究来看, 对于脓毒症期间出现的心房颤动(AF)患者, 是否采取抗凝治疗需要谨慎考虑, 这主要是因为脓毒症本身可能导致出血风险升高。脓毒症可引起凝血功能障碍、弥散性血管内凝血(DIC)和多器官功能衰竭, 这些因素均会增加出血的风险。部分研究表明, 在脓毒症期间开始或继续使用抗凝治疗并不能显著降低新发 AF 后的卒中风险, 反而可能增加抗凝相关并发症的风险。然而, 这并不意味着抗凝治疗在脓毒症 AF 患者中完全不可取。对于脓毒症急性期后的患者, 医生应根据患者的出血风险和缺血性卒中风险(通过 CHA2DS2-VASc 评分评估)进行综合考量。对于卒中风险较高且出血风险相对可控的患者, 可以在个体化决策的基础上考虑抗凝治疗。而对于卒中风险较低或出血风险较高、或决定不接受抗凝治疗的患者, 可以考虑不进行抗凝治疗, 而是通过延长心脏监测和密切的门诊随访来监测 AF 的复发情况, 并在必要时重新评估抗凝治疗的必要性。综上所述, 脓毒症期间新发 AF 的抗凝治疗应根据患者的具体情况进行个体化决策。在缺乏明确的预防性抗凝治疗循证依据的情况下, 医生需要综合考虑患者的出血风险、卒中风险以及抗凝治疗的潜在利弊, 以做出最合理的治疗选择。同时, 对于接受抗凝治疗的患者, 应密切监测其出血并发症的风险, 并采取相应的预防措施以确保治疗的安全性。

6. 小结

新发心房颤动在脓症患者中发病率较高, 研究发现可能与炎症的快速重塑、器官功能障碍、电解质紊乱等相关。脓症患者新发心房颤动会加重病情, 增加了缺血性卒中、心力衰竭、死亡的风险, 延

长了住院时间。回顾研究发现脓毒症中有很多潜在危险因素驱动心房颤动的发生, 而是否预防性抗凝治疗存在很大争议, 大多数认为出血风险可能更大于抗凝后的获益。有研究建议, 通过控制相关危险因素降低脓毒症期间心房颤动的发病率和死亡率, 针对不同患者全面系统评估缺血性卒中和出血的风险, 进行个体化抗凝治疗。脓毒症患者的安全抗凝范围难以实现, 还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., *et al.* (2021) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Medicine*, **47**, 1181-1247.
- [2] Fang, J., Kong, B., Shuai, W., Xiao, Z., Dai, C., Qin, T., *et al.* (2021) Ferroportin-Mediated Ferroptosis Involved in New-Onset Atrial Fibrillation with LPS-Induced Endotoxemia. *European Journal of Pharmacology*, **913**, Article ID: 174622. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174622>
- [3] Chu, C., Yang, C., Wang, X., Xie, T., Sun, S., Liu, B., *et al.* (2020) Early Intravenous Administration of Tranexamic Acid Ameliorates Intestinal Barrier Injury Induced by Neutrophil Extracellular Traps in a Rat Model of Trauma/Hemorrhagic Shock. *Surgery*, **167**, 340-351. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.10.009>
- [4] Xiang, J., Cao, J., Wang, X., Shao, S., Huang, J., Zhang, L., *et al.* (2024) Neutrophil Extracellular Traps and Neutrophil Extracellular Traps-Related Genes Are Involved in New-Onset Atrial Fibrillation in LPS-Induced Sepsis. *International Immunopharmacology*, **138**, Article ID: 112550. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112550>
- [5] Rudd, K.E., Johnson, S.C., Agesa, K.M., Shackelford, K.A., Tsoi, D., Kievlan, D.R., *et al.* (2020) Global, Regional, and National Sepsis Incidence and Mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, **395**, 200-211. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32989-7)
- [6] Xiao, F., Chen, M., Wang, L., He, H., Jia, Z., Kuai, L., *et al.* (2021) Outcomes of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 225,841 Patients. *The American Journal of Emergency Medicine*, **42**, 23-30. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.062>
- [7] Kuipers, S., Klouwenberg, P.M.K. and Cremer, O.L. (2014) Incidence, Risk Factors and Outcomes of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients with Sepsis: A Systematic Review. *Critical Care*, **18**, Article No. 688. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0688-5>
- [8] Huang, M., Cai, S. and Su, J. (2019) The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 5376. <https://doi.org/10.3390/ijms20215376>
- [9] Corica, B., Romiti, G.F., Basili, S. and Proietti, M. (2022) Prevalence of New-Onset Atrial Fibrillation and Associated Outcomes in Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Personalized Medicine*, **12**, Article No. 547. <https://doi.org/10.3390/jpm12040547>
- [10] Meierhenrich, R., Steinhilber, E., Eggermann, C., Weiss, M., Voglic, S., Bögelein, D., *et al.* (2010) Incidence and Prognostic Impact of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients with Septic Shock: A Prospective Observational Study. *Critical Care*, **14**, R108. <https://doi.org/10.1186/cc9057>
- [11] Klein Klouwenberg, P.M.C., Frencken, J.F., Kuipers, S., Ong, D.S.Y., Peelen, L.M., van Vught, L.A., *et al.* (2017) Incidence, Predictors, and Outcomes of New-Onset Atrial Fibrillation in Critically Ill Patients with Sepsis. A Cohort Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **195**, 205-211. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0618oc>
- [12] Yao, C., Veleva, T., Scott, L., Cao, S., Li, L., Chen, G., *et al.* (2018) Enhanced Cardiomyocyte NLRP3 Inflammasome Signaling Promotes Atrial Fibrillation. *Circulation*, **138**, 2227-2242. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.035202>
- [13] Sagris, M., Vardas, E.P., Theofilis, P., Antonopoulos, A.S., Oikonomou, E. and Tousoulis, D. (2021) Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 6. <https://doi.org/10.3390/ijms23010006>
- [14] 唐念中, 刘芬. 脓毒症休克快速心律失常研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(11): 1328-1336.
- [15] Downes, M., Welters, I.D. and Johnston, B.W. (2023) Study Protocol: A Systematic Review and Meta-Analysis Regarding the Influence of Coagulopathy and Immune Activation on New Onset Atrial Fibrillation in Patients with Sepsis. *PLOS ONE*, **18**, e0290963. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290963>
- [16] Bosch, N.A., Cimini, J. and Walkey, A.J. (2018) Atrial Fibrillation in the ICU. *Chest*, **154**, 1424-1434. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.03.040>
- [17] Li, Z., Pang, M., Li, Y., Yu, Y., Peng, T., Hu, Z., *et al.* (2022) Development and Validation of a Predictive Model for New-Onset Atrial Fibrillation in Sepsis Based on Clinical Risk Factors. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article ID: 968615. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.968615>

- [18] Arunachalam, K., Kalyan Sundaram, A., Jha, K., Thakur, L. and Pond, K. (2020) Evaluation of Anticoagulation Practice with New-Onset Atrial Fibrillation in Patients with Sepsis and Septic Shock in Medical Intensive Care Unit: A Retrospective Observational Cohort Study. *Cureus*, **12**, e10026. <https://doi.org/10.7759/cureus.10026>
- [19] Leng, Y., Li, Y., Wang, J., Deng, P., Wang, W., Wu, J., *et al.* (2023) Sepsis as an Independent Risk Factor in Atrial Fibrillation and Cardioembolic Stroke. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1056274. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1056274>
- [20] Wu, Y., Kong, X., Ji, Y., Fan, J., Ji, C., Chen, X., *et al.* (2024) Serum Electrolyte Concentrations and Risk of Atrial Fibrillation: An Observational and Mendelian Randomization Study. *BMC Genomics*, **25**, Article No. 280. <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10197-2>
- [21] Schwartz, A., Brotfain, E., Koyfman, L., Kutz, R., Gruenbaum, S.E., Klein, M., *et al.* (2014) Association between Hypophosphatemia and Cardiac Arrhythmias in the Early Stage of Sepsis: Could Phosphorus Replacement Treatment Reduce the Incidence of Arrhythmias? *Electrolytes & Blood Pressure*, **12**, 19-25. <https://doi.org/10.5049/ebp.2014.12.1.19>
- [22] 罗文治, 高敏, 刘晶晶, 等. 脓毒症患者新发房颤的相关危险因素分析[J]. 实用休克杂志(中英文), 2020, 4(3): 151-154.
- [23] Liu, Y., Wang, Y., Chen, Y., Dong, R., Li, S., Peng, J., *et al.* (2024) A Nationwide Study on New Onset Atrial Fibrillation Risk Factors and Its Association with Hospital Mortality in Sepsis Patients. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 12206. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62630-x>
- [24] Schwartz, A., Brotfain, E., Koyfman, L. and Klein, M. (2015) Cardiac Arrhythmias in a Septic ICU Population: A Review. *The Journal of Critical Care Medicine*, **1**, 140-146. <https://doi.org/10.1515/jccm-2015-0027>
- [25] Walkey, A.J., Greiner, M.A., Heckbert, S.R., Jensen, P.N., Piccini, J.P., Sinner, M.F., *et al.* (2013) Atrial Fibrillation among Medicare Beneficiaries Hospitalized with Sepsis: Incidence and Risk Factors. *American Heart Journal*, **165**, 949-955.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.03.020>
- [26] 袁新, 阿布力克木·阿布拉, 程浩东, 等. 脓毒症新发心律失常的影响因素分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(3): 63-67.
- [27] Myers, L.C., Peltan, I.D., Thai, K.K., Kipnis, P., Desai, M., Devis, Y., *et al.* (2024) Predicting Stroke Risk after Sepsis Hospitalization with New-Onset Atrial Fibrillation. *Journal of Hospital Medicine*, **19**, 565-571. <https://doi.org/10.1002/jhm.13343>
- [28] Walkey, A.J., Myers, L.C., Thai, K.K., Kipnis, P., Desai, M., Go, A.S., *et al.* (2023) Practice Patterns and Outcomes Associated with Anticoagulation Use Following Sepsis Hospitalizations with New-Onset Atrial Fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, **16**, e009494. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.122.009494>
- [29] Quon, M.J., Behloul, H. and Pilote, L. (2018) Anticoagulant Use and Risk of Ischemic Stroke and Bleeding in Patients with Secondary Atrial Fibrillation Associated with Acute Coronary Syndromes, Acute Pulmonary Disease, or Sepsis. *JACC: Clinical Electrophysiology*, **4**, 386-393. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.08.003>
- [30] Darwish, O.S., Strube, S., Nguyen, H.M. and Tanios, M.A. (2013) Challenges of Anticoagulation for Atrial Fibrillation in Patients with Severe Sepsis. *Annals of Pharmacotherapy*, **47**, 1266-1271. <https://doi.org/10.1177/1060028013500938>