

新型口服抗凝药物在老年非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗中的作用

刘艳 刘少稳

【摘要】 心房颤动（房颤）是临床上常见的快速性心律失常，是卒中和栓塞的独立危险因素。大多数非瓣膜性房颤患者超过 65 岁，对老年房颤患者行抗凝治疗可有效预防血栓栓塞事件，降低患者的致残率和致死率。目前指南推荐老年房颤患者使用新型口服抗凝药，该文介绍老年房颤患者抗凝治疗选择。

【关键词】 非瓣膜性房颤；非瓣膜性心房颤动；新型口服抗凝药；卒中；栓塞

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.01.007

心房颤动（房颤）是临床上常见的心律失常，其主要的表现形式是非瓣膜性房颤（NVAf）。Du 等^[1]对中国 2014 年至 2016 年房颤患病现状调查研究发现，≥45 岁人群房颤患病率为 1.8%，≥65 和 ≥75 岁老年人群房颤的患病率分别为 2.8% 和 5.0%。年龄是房颤的独立危险因素，随着中国人口老龄化程度进一步加深，房颤的患病率也会升高，老年房颤患者是血栓及出血的高危人群，平衡抗凝治疗的获益与风险至关重要。

相关数据显示房颤引起的卒中占有所有卒中的 14.7%^[2]。Cowan 等^[3]分析英国国家数据库发现，2006 年至 2011 年房颤相关卒中呈增加趋势，2011 年后房颤相关的卒中发生率下降，这与抗凝药物的使用增加显著相关。维生素 K 拮抗剂（VKA）华法林及非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药（NOAC）可有效预防房颤患者的血栓栓塞事件，并降低全因死亡率^[4]，NOAC 与华法林相比预防老年房颤患者的血栓栓塞事件疗效相似或更优，但出血的风险减少^[5]。目前指南推荐 NOAC 是老年房颤患者抗凝的最佳选择^[4]。

1 中国老年房颤患者抗凝治疗现状

Wei 等^[6]研究发现上海市 60 岁以上老年人房颤患病率 2.3%，患者中仅 5.9% 服用华法林抗凝治

疗，另外 29.6% 服用阿司匹林、2.9% 服用氯吡格雷、0.5% 服用阿司匹林联合氯吡格雷。调查发现担忧出血风险是 NVAf 患者抗凝治疗率低的首要原因。Guo 等^[7-8]的前瞻性多中心研究（ChiOTeAF）显示仅 44.7% 的 65 岁以上房颤患者按照指南推荐处方行抗凝治疗，抗凝治疗率低下独立预测因素为年龄、首次诊断的房颤、慢性肾脏疾病、肝功能不全、痴呆、既往颅内出血和抗血小板药物，并且指出中国老年房颤患者遵循指南进行血栓预防是安全的，可能提高生存率及减少血栓事件^[7-8]。

2 老年房颤患者抗凝获益更大

瑞典 1 项关于房颤患者卒中相关危险因素的队列研究显示，>75 岁使房颤的卒中风险增加 7.3 倍^[9]。Singer 等^[10]的研究提示，年龄是房颤患者血栓栓塞风险增加的一个连续危险因素，如果以 <65 岁作参考，则 65~74 岁、75~84 岁和 ≥85 岁的房颤患者血栓栓塞的风险分别增加 2.38 倍、4.46 倍、8.14 倍。Wang 等^[11]对中国不同地区房颤患者卒中患病率的抽样调查发现，房颤患者卒中患病率随年龄增长而增加，40~49 岁、50~59 岁、60~69 岁以及 ≥70 岁房颤患者的卒中患病率分别为 4.38%、8.02%、10.87%、11.65%。

多项大型队列研究对大出血事件和血栓栓塞事件评估分析发现，85 岁以上房颤患者可以从抗凝治疗中获益^[12-14]。此外，多项研究显示口服抗凝药可为老年房颤患者带来更大的临床净获益。2020 欧洲心脏病学会房颤管理指南提出，即使老

基金项目：上海申康医院发展中心临床三年行动计划项目（SHDC2020CR6012）

作者单位：200080 上海交通大学医学院附属上海市第一人民医院心内科

通信作者：刘少稳，Email: shaowen.liu@hotmail.com

年房颤患者抗凝治疗出血风险有所增加,合并症及跌倒风险增加,也不能抵消抗凝治疗带来的益处,大型随机对照研究和队列研究以及相关荟萃分析证据均支持老年房颤人群可以从抗凝治疗中获益^[4,15]。

3 NOAC在预防老年房颤患者血栓栓塞中的作用

3.1 NOAC较VKA更安全有效

在已发表的比较 NOAC(达比加群、利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班)与华法林预防房颤患者血栓栓塞风险有效性和安全性的 4 个大型随机对照研究中,合计有 27 000 例老年房颤患者接受了 NOAC 抗凝治疗^[4,15-16]。老年房颤患者中,NOAC 与 VKA 相比可降低卒中发生率,且卒中风险下降^[4,15]。Kim 等^[17]的荟萃分析显示,与华法林相比,NOAC 可显著降低 ≥ 75 岁房颤患者卒中和体循环栓塞的风险,标准治疗剂量的 NOAC 也可明显降低 >80 岁房颤患者的血栓栓塞事件和全因死亡率。对台湾地区接受抗凝治疗的房颤患者分析发现,与华法林相比,NOAC 显著降低卒中、颅内出血、大出血和其他不良事件的风险,虽然在不同年龄组存在一定差异,但总体上 NOAC 疗效及安全性均仍优于华法林,即便是 >90 岁的房颤患者服用 NOAC 也可获益^[18-19]。

2020 年 ESC 房颤管理指南推荐对于房颤患者卒中预防首选 NOAC,高龄房颤患者抗凝治疗也应首选 NOAC^[16]。亚洲房颤人群的卒中和出血风险较高,NOAC 与华法林相比可能安全性更高,且疗效相当,因此 2021 年欧洲心脏节律协会建议,NOAC 应作为亚洲房颤患者抗凝治疗的首选^[4,15]。

3.2 NOAC与华法林相比有利于延缓肾功能减退

老年房颤患者中肾功能不全者较常见。Fehrman-Ekholm 等^[20]研究发现随着年龄增长,肾单位数量减少,肌酐清除率逐步下降,研究中 70 岁以上的老年人肌酐清除率以每年 1.05 mL/min 的速率下降。Posch 等^[21]回顾性分析结果显示 VKA 的应用与房颤患者肌酐清除率下降相关。Chan 等^[22]的研究中 41 425 例进行血透的 NVAf 患者中,8.3% 服用华法林抗凝治疗,结果显示华法林抗凝治疗与死亡率增加 27% 有一定的关系。Brodsky 等^[23]研究发现接受华法林抗凝治疗的 NVAf 患者,国际标准化比值(INR) >3 可能造成肾小球出血,进而

引起急性肾损伤,研究中相关患者肾脏活检结果显示,肾小球出血或持续的红细胞管型加速慢性肾病进展,长期 INR >3 的患者连续肾脏活检发现进行性肾脏间质纤维化和肾小管萎缩并伴有肾小管内红细胞管型闭塞。

在已发表的评估使用 NOAC 预防房颤患者血栓栓塞风险有效性和安全性的 4 个随机对照研究研究中,入选了 15%~21% 的中度肾功能不全(肌酐清除率 30~49 mL/min)房颤患者,荟萃分析发现在肾功能中度受损的房颤患者中,标准剂量(达比加群)或适当降低剂量的 NOAC(利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班)带来的抗凝获益也优于华法林^[17]。Yao 等^[24]回顾性分析服用 NOAC 和华法林对肾功能的影响,结果发现与华法林相比,达比加群可降低急性肾功能损伤和肌酐清除率减少 $\geq 30\%$ 的风险,利伐沙班可降低急性肾功能损伤、血肌酐倍增和肌酐清除率减少 $\geq 30\%$ 的风险,但阿哌沙班没有显著降低肾脏不良事件的作用。在终末期肾病(肌酐清除率 <15 mL/min)房颤患者中,抗凝治疗的获益并不确定,有研究提示抗凝不减少卒中或死亡风险,却增加出血住院率或颅内出血风险^[25]。

4 不同NOAC预防老年房颤患者血栓栓塞的有效性与安全性

4.1 达比加群酯

长期抗凝治疗试验发现对于 <75 岁的房颤患者,达比加群颅内出血风险低于华法林^[26-27],75岁以上服用达比加群抗凝的房颤患者颅内出血的风险也较华法林降低,颅内出血事件不减少(其中消化道出血风险增加)^[26],但在亚洲房颤患者中,达比加群与华法林相比并未增加消化道出血风险^[27]。Chan 等^[27]分析台湾地区 75 岁至 84 岁老年房颤患者抗凝治疗的有效性和安全性,发现达比加群与华法林相比可减少 50% 缺血性卒中、55% 颅内出血、41% 大出血住院率,并可降低总死亡率 51%。总体而言,达比加群预防卒中的疗效与华法林相似(110 mg)或更优(150 mg),但出血风险更低,尤其是颅内出血风险。

4.2 利伐沙班

利伐沙班抑制 Xa 因子,研究示利伐沙班减少老年房颤患者卒中和体循环栓塞事件的有效性与华法林相似,且颅内出血风险较低^[28]。该研究发现,75 岁以上房颤患者中利伐沙班与华法林相比非临

床相关大出血风险增加,但两者大出血的发生率没有显著差异^[28]。日本四国岛的 1 项利伐沙班试验回顾性分析利伐沙班在 80 岁以上房颤患者中的安全性和有效性,发现与小于 80 岁房颤患者相比,两组间卒中事件无明显差异,虽然高龄组总出血事件增加,但两组间颅内出血和胃肠道出血事件无显著差异^[15]。Hanon 等^[29]研究显示,80 岁以上房颤患者利伐沙班治疗组颅内出血发生率明显低于华法林治疗组,缺血性卒中发生率两组间无明显差异。

4.3 阿哌沙班

Granger 等^[30]的 1 项阿哌沙班对于房颤患者卒中及其他栓塞作用的研究显示,与 VKA 相比,阿哌沙班减少卒中及其他栓塞事件 21%,总的出血风险 31%。ARISTOTLE 研究中超过 75 岁的 NVAf 患者占 31%,在 75 岁以上 NVAf 患者中,阿哌沙班减少卒中及其他栓塞事件风险 29%,总的出血风险 36%^[31-32]。此外,Shah 等^[33]应用 Markov 状态转换模型评估房颤患者使用阿哌沙班和华法林相对未治疗组在质量调整生命年方面的净获益,结果显示阿哌沙班在 92 岁以上的房颤患者抗凝治疗中产生的净获益最小,并且随着年龄增长,阿哌沙班在房颤患者抗凝治疗的净获益降低,死亡风险增加是影响老年房颤患者抗凝治疗净获益的首要因素。多项临床研究显示阿哌沙班较其他 NOAC 消化道出血风险更低^[34-35]。关于 NOAC 与颅内出血风险相关分析发现,老年房颤患者应用阿哌沙班或艾多沙班抗凝有显著的临床获益,而应用利伐沙班及达比加群获益微小^[32]。

4.4 艾多沙班

Kato 等^[36]对下一代 Xa 因子有效抗凝治疗心房颤动-心肌梗死溶栓研究结果显示,75 岁以上房颤患者使用艾多沙班与华法林,卒中和血栓栓塞事件发生相似,艾多沙班组大出血的风险明显低于华法林组;此外,在 80 岁或 85 岁以上房颤患者中,艾多沙班较华法林的有效性和安全性与其他年龄段相似。ELDERCARE-AF 研究^[37]入选 80 岁以上因肾功能不全(肌酐清除率 15~30 mL/min)、低体重(≤ 45 kg)、关键器官/部位出血或联合应用抗血小板/非甾体类消炎止痛药而不适合标准剂量口服抗凝药物治疗的老年房颤患者,评估每日艾多沙班 15 mg 与安慰剂相比的有效性和安全性,发现低剂量艾多沙班预防卒中和体循环栓塞优于安慰剂($HR=0.34$, $95\%CI:0.19\sim0.61$, $P<0.001$),

大出血风险较安慰剂增加,但不具有统计学意义($HR=1.86$, $95\%CI:0.90\sim3.89$, $P=0.09$),低剂量艾多沙班治疗老年房颤患者的研究为不适合标准剂量抗凝治疗的老年房颤患者,提供了一种治疗选择。

5 老年房颤患者肾功能与抗凝选择

NVAf 患者肌酐清除率 >50 mL/($\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2$),推荐使用利伐沙班每日 1 次、每次 20 mg,艾多沙班每日 1 次、每次 60 mg,达比加群酯每日 2 次、每次 150 mg;NVAf 患者肌酐清除率 30~49 mL/($\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2$),推荐使用利伐沙班每日 1 次、每次 15 mg,艾多沙班每日 1 次、每次 30 mg 或达比加群酯每日 2 次、每次 150 mg 或每日 2 次、每次 110 mg;NVAf 患者肌酐清除率 15~29 mL/($\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2$),艾多沙班每日 1 次、每次 30 mg,慎用利伐沙班,禁用达比加群酯;NVAf 患者肌酐清除率 <15 mL/($\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2$)及透析状态,禁用利伐沙班、艾多沙班及达比加群酯。

6 老年房颤患者抗凝治疗随访

食物或药物等因素可影响抗凝药物的血药浓度和抗凝强度,口服抗凝药治疗的患者需定期监测随访,评估患者是否有血栓栓塞事件及出血事件发生,了解血红蛋白、凝血指标及肝肾功能情况,并根据患者的肝肾功能情况合理调整抗凝药物的剂量。对于有轻微出血的抗凝治疗房颤患者需加强随访,在保证预防卒中的基础上酌情调整药物剂量或换用不同种类的口服抗凝药,一般不需要停用抗凝药物。欧洲心脏节律协会建议,服用 NOAC 的人群在肌酐清除率 <60 mL/min 时,重复评估肾功能的时间间隔应为肌酐清除率除以 $10^{[38]}$,比如肌酐清除率为 50 mL/min,那么重复评估肝肾功能的间隔时间为 5 个月。

7 小结

目前已有多项研究数据显示老年房颤患者遵循指南进行血栓预防是安全的,可能提高生存率及减少血栓事件。华法林是传统的口服抗凝药,其血药浓度受多种药物和食物影响,需频繁监测 INR。多项研究显示 NOAC 在房颤患者中抗凝治疗的有效性不低于和优于华法林,引起的出血风险尤其是颅内出血风险明显低于华法林,老年房颤患者服用 NOAC 抗凝治疗获益显著,且 NOAC 受药物食物影响小,无需频繁监测凝血指标。NOAC 与华法林相比也可减缓老年房颤患者肾功能的减退,另外有观察性研究显示,NOAC 与华法林相比可显著降

低房颤患者老年痴呆的风险^[39],这还需更多大型前瞻性临床研究证实。

对于老年房颤患者抗凝治疗应结合患者的具体情况综合评估获益与风险,根据已有的询证医学证据和指南推荐,选择合适的口服抗凝药物。大多数情况下 NOAC 是首选,但还应结合患者的个体特征调整药物剂量,定期随访,监测肝肾功能,评估出血和血栓栓塞风险,为老年房颤患者提供最佳的抗凝治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Du X, Guo LZ, Xia SJ, et al. Atrial fibrillation prevalence, awareness and management in a nationwide survey of adults in China[J]. *Heart*, 2021, 107(7):535-541.
- [2] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study[J]. *Arch Intern Med*, 1987, 147(9):1561-1564.
- [3] Cowan JC, Wu JH, Hall M, et al. A 10 year study of hospitalized atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(32):2975-2983.
- [4] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha 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.
- [5] Ruff CT, Giugliano RP, 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.
- [6] Wei Y, Xu J, Wu HQ, et al. Survey of antithrombotic treatment in rural patients (>60 years) with atrial fibrillation in east China[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):6830.
- [7] Guo YT, Kotalczyk A, Imberti JF, et al. Poor adherence to guideline-directed anticoagulation in elderly Chinese patients with atrial fibrillation. A report from the Optimal Thromboprophylaxis in Elderly Chinese Patients with Atrial Fibrillation (ChiOTEAF) registry[J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2021:qcab054.
- [8] Guo YT, Kotalczyk A, Imberti JF, et al. Poor adherence to guideline-directed anticoagulation in elderly Chinese patients with atrial fibrillation. A report from the Optimal Thromboprophylaxis in Elderly Chinese Patients with Atrial Fibrillation (ChiOTEAF) registry[J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(6):661-668.
- [9] Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial fibrillation cohort study[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(12):1500-1510.
- [10] Singer DE, Chang Y, Borowsky LH, 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.
- [11] Wang XJ, Fu Q, Song FJ, et al. Prevalence of atrial fibrillation in different socioeconomic regions of China and its association with stroke: results from a National stroke screening survey[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 271:92-97.
- [12] Bassand JP, Virdone S, Goldhaber SZ, et al. Early risks of death, stroke/systemic embolism, and major bleeding in patients with newly diagnosed atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2019, 139(6):787-798.
- [13] Patti G, Lucerna M, Pecena L, et al. Thromboembolic risk, bleeding outcomes and effect of different antithrombotic strategies in very elderly patients with atrial fibrillation: a sub-analysis from the PREFER in AF (PREvention of thromboembolic events- European Registry in a trial Fibrillation)[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7):e005657.
- [14] Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(5):297-305.
- [15] Bando S, Nishikado A, Hiura N, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in extreme elderly patients with atrial fibrillation: analysis of the Shikoku Rivaroxaban Registry Trial (SRRT)[J]. *J Cardiol*, 2018, 71(2):197-201.
- [16] 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.
- [17] Kim IS, Kim HJ, Kim TH, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants have better efficacy and equivalent safety compared to warfarin in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cardiol*, 2018, 72(2):105-112.
- [18] Chao TF, Chiang CE, Liao JN, et al. Comparing the effectiveness and safety of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in elderly Asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study[J]. *Chest*, 2020, 157(5):1266-1277.
- [19] Chao TF, Liu CJ, Lin YJ, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study[J]. *Circulation*, 2018, 138(1):37-47.
- [20] Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L. Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iothexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance[J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2004, 38(1):73-77.
- [21] Posch F, Ay C, Stöger H, et al. Exposure to vitamin K antagonists and kidney function decline in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2019, 3(2):207-216.

- [22] Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, et al. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(4):872-881.
- [23] Brodsky SV, Collins M, Park E, et al. Warfarin therapy that results in an international normalization ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease[J]. *Nephron Clin Pract*, 2010, 115(2):c142-c146.
- [24] Yao AA, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(21):2621-2632.
- [25] Pokorney SD, Black-Maier E, Hellkamp AS, et al. Oral anticoagulation and cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and end-stage renal disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(11):1299-1308.
- [26] Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial[J]. *Circulation*, 2011, 123(21):2363-2372.
- [27] Chan YH, Yen KC, See LC, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks of dabigatran in asians with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Stroke*, 2016, 47(2):441-449.
- [28] Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xainhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF)[J]. *Circulation*, 2014, 130(2):138-146.
- [29] Hanon O, Vidal JS, Pisica-Donose G, et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation[J]. *Heart*, 2021, 107(17):1376-1382.
- [30] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11):981-992.
- [31] Halvorsen S, Atar D, Yang HQ, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the Aristotle trial[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(28):1864-1872.
- [32] Schäfer A, Flierl U, Berliner D, et al. Anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation in elderly patients[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(4):555-568.
- [33] Shah SJ, Singer DE, Fang MC, et al. Net clinical benefit of oral anticoagulation among older adults with atrial fibrillation[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2019, 12(11):e006212.
- [34] Lip GYH, Keshishian A, Li XY, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients[J]. *Stroke*, 2018, 49(12):2933-2944.
- [35] Hohnloser SH, Basic E, Hohmann C, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K oral anticoagulants in comparison to phenprocoumon: data from 61,000 patients with atrial fibrillation[J]. *ThrombHaemost*, 2018, 118(3):526-538.
- [36] Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(5):e003432.
- [37] Okumura K, Akao MSH, Yoshida T, et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(18):1735-1745.
- [38] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(27):2137-2149.
- [39] Kim D, Yang PS, Jang E, et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2021, 23(2):184-195.

(收稿:2021-12-21 修回:2022-12-08)

(本文编辑:王雨婷)