

· 临床研究 ·

超高龄非瓣膜性房颤患者使用利伐沙班抗凝治疗的单中心经验

张婧, 曹钰琨, 李妍妍, 薛恒怡, 方舟, 张海涛*

(空军特色医学中心心血管内科, 北京 100142)

【摘要】 目的 探讨利伐沙班在超高龄非瓣膜性房颤患者治疗中的常用剂量及安全性。**方法** 选择2017年8月至2021年4月于空军特色医学中心心血管内科住院的150例超高龄非瓣膜性房颤患者为研究对象。根据非瓣膜房颤患者出血风险HAS-BLED评分高低确定初始口服利伐沙班剂量, 将患者分为低剂量组(10 mg/d, 78例)与中剂量组(15 mg/d, 72例), 治疗前后监测血常规、凝血功能、肝肾功能等相关指标, 随访1年内的出血事件、不良反应发生率及新发缺血性卒中的发生率。采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。根据数据类型, 分别采用 t 检验、单因素方差分析或 χ^2 检验进行组间比较。**结果** 连续监测1年, 2组患者各有5例患者因肺部感染死亡, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前和治疗后第1、3、6、12个月2组患者血红蛋白、血小板计数、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、D二聚体和肝肾功能比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。所有患者均无再发急性脑梗死或严重出血, 出现轻微出血患者经调整用药剂量后症状消失。**结论** 超高龄老年非瓣膜性房颤患者应用利伐沙班10 mg/d抗凝治疗安全有效。

【关键词】 老年人, 高龄; 心房颤动; 利伐沙班

【中图分类号】 R541.75

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.03.037

Single-center experience of rivaroxaban for anticoagulation in super-elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation

Zhang Jing, Cao Yukun, Li Yanyan, Xue Hengyi, Fang Zhou, Zhang Haitao*

(Department of Cardiology, Air Force Medical Center, Beijing 100142, China)

【Abstract】 Objective To investigate the usual dose and safety of rivaroxaban in super-elderly patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF). **Methods** A total of 150 super-elderly NVAF patients were enrolled as subjects, who were hospitalized in the Department of Cardiology, Air Force Medical Center from August 2017 to April 2021. The initial oral dose of rivaroxaban was determined according to the HAS-BLED score, and the patients were divided into low-dose group (10mg/d; $n=78$) and medium-dose group (15mg/d; $n=72$). Routine blood test results, coagulation, liver functions, and kidney functions were monitored before and after the treatment. The patients were followed up for 12 months for bleeding events, incidence of adverse reactions, and incidents of new ischemic strokes. SPSS statistics 19.0 was used for data analysis. Depending on data types, t test, analysis of variance (ANOVA) or χ^2 test was employed for intergroup comparison. **Results** Five patients died of severe pneumonia in each group during one-year follow-up, the difference being not statistically significant ($P>0.05$). Comparison between the two groups at 1, 3, 6, and 12 months found no statistically significant differences ($P>0.05$) in hemoglobin, platelet counts, plasma prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), D-dimer (DD), liver functions, and kidney functions. Recurrence of acute cerebral infarction and severe bleeding was not recorded. Symptoms with mild bleeding disappeared after adjusting dose. **Conclusion** Rivaroxaban (10 mg/d) is effective and safe for the super-elderly NVAF patients.

【Key words】 aged, advanced; atrial fibrillation; rivaroxaban

This work was supported by the Fund for Distinguished Young Scholars of the Air Force Medical Center (22YXQN024).

Corresponding author: Zhang Haitao, E-mail: kjzht@sina.com

非瓣膜性房颤(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)是老年患者最常见的心律失常。房颤患病率随年龄增长而增加, 在50~59岁人群中房颤发生

率<10%, 年龄每增长10岁, 发病风险升高2倍, >85岁的超高龄老年人中房颤发生率高达11%~18%^[1]。NVAF易形成血栓发生脑卒中, 心源性脑卒中是房颤致

收稿日期: 2022-10-12; 接受日期: 2023-01-29

基金项目: 空军特色医学中心优秀青年基金(22YXQN024)

通信作者: 张海涛, E-mail: kjzht@sina.com

死、致残的主要原因^[2]。因此,抗凝治疗预防卒中和栓塞是 NVAf 治疗的核心策略之一。近年来,新型口服抗凝药利伐沙班在抗凝领域应用较多,高龄老年患者由于高缺血与高出血风险并存,所以临床上多选择低剂量利伐沙班,但对于高龄,尤其是 85 岁及以上超高龄 NVAf 的特殊人群,抗凝治疗安全性及有效性的研究数据有限。本研究通过对超高龄老年 NVAf 患者应用不同剂量的利伐沙班的有效性及安全性进行对比分析,探讨利伐沙班对这部分患者的最佳有效剂量。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2017 年 8 月至 2021 年 4 月于空军特色医学中心心血管内科住院的 150 例超高龄 NVAf 患者为研究对象,年龄(88.0±5.3)岁,其中男性 116 例,女性 34 例。纳入标准:(1)年龄≥85 岁;(2)符合 NVAf 诊断;(3)根据 2011 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)关于房颤的血栓栓塞危险评估 CHA₂DS₂-VASc 评分及抗栓治疗的出血风险评估 HAS-BLED 评分,所有患者 CHA₂DS₂-VASc 评分男性≥2 分,女性≥3 分,HAS-BLED 评分 1~3 分;(4)血肌酐清除率>15 ml/min。排除标准:(1)中/重度二尖瓣狭窄、机械瓣膜置换术后等类型房颤;(2)6 个月内有消化道大出血史;(3)合并血液系统疾病;(4)肝功能异常(转氨酶大于正常 2 倍以上);(5)重度肾衰竭(肌酐清除率<15 ml/min)。

1.2 方法

收集患者临床资料,包括性别、年龄、身高、体质量、吸烟、饮酒及既往慢性病史。抗凝治疗前化验血常规、凝血功能、肝肾功能,检查心电图、下肢超声、心脏超声等。初始口服利伐沙班(德国 Bayer Pharma AG,进口药注册号 H20100464,10 mg/片)剂量:HAS-BLED 评分≤1 分者,15 mg/d;HAS-BLED≥2 分者,10 mg/d。根据患者具体病情再调整。

1.3 观察指标

所有入选患者在医院接受治疗后随访观察 12 个月,治疗前和治疗第 1、3、6、12 个月时门诊、住院或电话随访患者一般状况、有无缺血性事件及出血性事件。化验血常规、凝血功能和肝肾功能相关指标,包括血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板(platelet, PLT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial

thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)和 D 二聚体(D-dimer, DD)、转氨酶及血肌酐。第 3、6、12 个月复查心电图、心脏超声、下肢血管超声,第 6、12 个月复查头颅核磁。

有效性评价:统计有无新发静脉血栓、非致死性肺栓塞、急性脑血管事件(包括缺血性脑卒中、出血性脑卒中、短暂性脑缺血发作)、心血管事件(包括急性冠状动脉综合征、恶性心律失常)及任何原因的死亡。记录脑卒中的症状、结合患者头颅核磁结果,对患者卒中中进行记录并对比。

安全性评价:(1)血液凝血成份的变化;(2)出血诊断标准按照欧洲出血学术研究会(Bleeding Academic Research Consortium, BARC)出血分级标准,出血分为 0~5 型,记录大出血和临床有意义的小出血。临床观察治疗期间有无皮下淤血、牙龈出血、血尿、消化道出血或便潜血阳性、眼结膜出血、肝肾功能严重恶化等不良反应。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床资料比较

比较 2 组患者年龄、性别构成、危险因素和既往病史、血压、心率情况等,差异均无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性(表 1)。

2.2 2 组患者治疗前后实验室检查情况比较

治疗后随访 12 个月,2 组患者血常规、肝肾功能及各凝血指标情况比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);组内观察,治疗前后各指标差异均无统计学意义(*P*>0.05;表 2)。

2.3 主要临床终点事件及安全性评价

临床随访观察 12 个月,所有患者均未出现急性缺血性脑卒中、新发静脉血栓、肺栓塞、急性冠状动脉综合征等缺血性事件,均未发生严重出血。15 mg 利伐沙班组牙龈出血、皮下瘀血情况较 10 mg 组增多,差异有统计学意义(*P*<0.05)。出现牙龈出血、血尿及皮下淤血的患者,经减量或治疗后症状消失;便潜血阳性患者建议胃肠镜检查。2 组患者其他出血性事件及全因死亡情况比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05;表 3)。

表 1 2 组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Low-dose group(<i>n</i> = 78)	Medium-dose group(<i>n</i> = 72)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i> value
Age (years, $\bar{x}\pm s$)	88. 5 $\pm$ 7. 6	86. 6 $\pm$ 6. 4	1. 649	0. 101
Male[<i>n</i> (%)]	66(84. 62)	60(83. 33)	0. 496	0. 481
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	24. 56 $\pm$ 3. 2	23. 94 $\pm$ 2. 9	0. 028	0. 981
Smoking[<i>n</i> (%)]	15(19. 23)	10(13. 89)	0. 769	0. 385
Alcohol drinking[<i>n</i> (%)]	10(12. 82)	6(8. 33)	0. 791	0. 374
Basic illness[<i>n</i> (%)]				
Diabetes mellitus	32(41. 03)	28(38. 89)	0. 341	0. 559
Hypertension	58(74. 36)	46(63. 89)	1. 930	0. 165
Coronary heart disease	60(76. 92)	46(63. 89)	3. 069	0. 080
Stroke/TIA	15(19. 23)	10(13. 89)	0. 769	0. 380
Cancer	10(12. 82)	7(9. 72)	0. 358	0. 549
Hemorrhage	3(3. 85)	3(4. 17)	0. 010	0. 920
Persistent atrial fibrillation[<i>n</i> (%)]	48(61. 54)	40(55. 56)	0. 553	0. 457
Renal insufficiency[<i>n</i> (%)]	48(61. 54)	42(58. 33)	0. 160	0. 689
Heart rate(beats/min, $\bar{x}\pm s$)	68. 2 $\pm$ 10. 1	70. 2 $\pm$ 8. 7	1. 294	0. 196
BNP(ng/ml)	450. 2 $\pm$ 100. 3	430. 4 $\pm$ 98. 6	1. 218	0. 225
CHA ₂ DS ₂ -VASc(points, $\bar{x}\pm s$)	5. 0 $\pm$ 1. 3	5. 1 $\pm$ 1. 5	0. 437	0. 662

BMI: body mass index; TIA;transient ischemia attack; BNP; brain natriuretic peptide; CHA₂DS₂-VASc: congestive heart failure, hypertension, age> 75 years (doubled) , diabetes mellitus, stroke (doubled) -vascular disease, age 65-74 and sex category (female) .

3 讨 论

脑卒中是房颤患者致死、致残最主要的原因,而老年房颤患者由于基础疾病多、心血管危险因素多、合并用药种类多,发生卒中的风险也显著增加^[3]。抗凝治疗能够有效减少栓塞风险,尤其对于>75 岁甚至老老年患者(>80 岁)获益更大,并且不增加这部分患者的出血风险,因此,对于高龄老年房颤患者,有效抗凝治疗的获益非常大^[4]。目前多个国家和学会都基于现有的循证医学证据制定了房颤诊疗指南^[5-7],直接口服抗凝药(direct oral anticoagulants, DOACs)是房颤患者预防卒中的首选抗凝剂^[5,8]。

利伐沙班是口服的 Xa 因子抑制剂,可以高度选择性和竞争性地与 Xa 因子活性位点结合,阻断凝血酶生成和血栓形成。与华法林相比,利伐沙班起效快、半衰期短,抗凝效果确切,较少受药物和食物之间相互作用的影响,不需要监测凝血指标,并且临床有特异性拮抗剂^[4],因此,是一种理想的口服抗凝药,更适用于老年,尤其是高龄老年患者。

所有抗凝药均需关注其出血副作用,因此合理的剂量选择成为利伐沙班能否平衡栓塞和出血风险的核心问题。利伐沙班的药物说明书、中国的《心房颤动基层诊疗指南(2019 年)》及 2021 年欧洲指南,均推荐用于非瓣膜性房颤抗凝的利伐沙班剂量为 20mg/d,若肾小球滤过率≤15~49 ml/(min · 1. 73m²),或高龄、低质量,剂量减为 15mg/d^[6-8]。而对于超高龄房颤患者,目前尚无大型的前瞻性研究,也没有明确对

于 85 岁甚至 90 岁及以上超高龄患者的最佳应用剂量。考虑到种族的差异,高龄老年人肝肾功能的减退以及出血风险的增加,是否应用低剂量利伐沙班就能达到有效的抗凝效果仍有待研究。既往研究发现,80~90 岁患者栓塞和出血发生率为 18. 4%和 14. 6%,≥90 岁患者栓塞和出血发生率均为 21. 2%^[9,10],而肾小球滤过率随年龄增长而降低,加上老年人体内药物半衰期延长^[11],所以高龄不仅是血栓性疾病也是出血性疾病的重要危险因素。因此,对于高龄非瓣膜性心房颤动患者的治疗,在保证血栓治疗效果的前提下,减少出血应予以重点关注。目前临床上常采取减少利伐沙班剂量的方法来降低出血不良事件的发生^[12]。本实验的研究对象为超高龄老年人,并且大部分为 90 岁及以上超高龄患者,结合本课题组的临床经验,15 mg/d 可能会增加高龄人群出血风险,因此,本研究出于预防性疾病的安全性考虑进行了上述分组,根据出血评分决定起始剂量。

本研究应用低剂量(10mg/d)和中等剂量(15 mg/d)利伐沙班进行抗凝治疗,随访 1 年期间,2 组患者均未发生急性脑栓塞等血栓事件,2 组预防血栓性疾病的有效性未见明显差异。安全性方面,我们看到,利伐沙班治疗后不良反应均为一般出血,主要为牙龈出血和皮下瘀血,通过药物减量可减少出血发生率。其他出血发生概率 2 组均无明显差异,均未出现危及生命的出血事件。本研究结果还显示利伐沙班在使用过程中并不引起血红蛋白、血小板、凝血功能和肝肾功能的明显变化,无需密切监测。

表 2 2 组患者治疗前后实验室指标比较

Table 2 Comparison of laboratory results before and after treatment between two groups ($\bar{x}\pm s$)				
Item	Low-dose group (<i>n</i> = 78)	Medium-dose group(<i>n</i> = 72)	<i>t</i>	<i>P</i> value
PT(s)				
Baseline	12.42±1.98	11.89±2.06	1.606	0.110
1 month	12.51±2.01	12.85±1.88	1.068	0.287
3 months	13.20±2.35	13.51±2.55	0.774	0.439
6 months	13.01±2.08	12.80±1.98	0.632	0.528
12 months	12.80±2.21	13.21±2.23	1.130	0.260
APTT(s)				
Baseline	28.50±3.22	29.25±2.63	1.555	0.122
1 month	29.30±2.53	30.02±2.01	0.616	0.530
3 months	29.53±1.98	30.18±2.21	1.900	0.059
6 months	30.62±2.02	30.76±1.98	0.428	0.669
12 months	30.32±2.65	31.12±2.56	0.496	0.639
FIB(g/L)				
Baseline	2.37±0.92	2.35±1.20	0.115	0.908
1 month	2.35±1.02	2.32±1.04	0.178	0.858
3 months	2.32±1.08	2.23±0.98	0.533	0.594
6 months	2.26±1.12	2.14±1.04	0.678	0.498
12 months	2.20±1.23	2.08±1.15	0.616	0.538
D-D(μg/ml)				
Baseline	260.15±124.83	278.12±120.85	0.894	0.373
1 month	256.21±131.23	287.22±124.68	1.481	0.141
3 months	258.93±124.48	276.31±126.67	0.847	0.398
6 months	255.15±128.64	270.14±153.18	0.651	0.516
12 months	250.82±124.89	260.18±124.76	0.459	0.647
PLT(×10 ⁹)				
Baseline	206.85±56.28	210.16±64.78	0.334	0.739
1 month	198.12±54.83	201.20±64.82	0.315	0.753
3 months	200.34±60.32	204.74±56.65	0.459	0.646
6 months	201.16±56.83	203.21±49.82	0.234	0.815
12 months	198.31±64.80	189.23±54.83	0.926	0.356
Hb(g/L)				
Baseline	124.43±10.75	125.34±12.37	0.482	0.631
1 month	122.24±18.27	124.45±11.92	0.869	0.386
3 months	121.54±12.57	123.52±10.67	1.041	0.299
6 months	123.36±13.75	124.46±12.43	0.513	0.609
12 months	122.64±12.56	123.16±11.95	0.259	0.796
eGFR[(ml/min · 1.73 m ²)]				
Baseline	51.25±12.72	52.57±12.34	0.644	0.520
1 month	50.32±11.65	52.64±11.72	1.215	0.226
3 months	49.45±19.51	51.53±23.56	0.591	0.556
6 months	50.42±18.72	49.13±16.57	0.445	0.657
12 months	50.06±16.35	48.86±11.62	0.514	0.608
ALT(U/L)				
Baseline	26.25±10.32	28.45±8.56	1.415	0.159
1 month	25.98±10.21	28.15±9.02	1.432	0.154
3 months	26.74±9.76	27.25±9.38	0.326	0.745
6 months	26.87±9.56	29.31±10.01	1.414	0.159
12 months	27.25±9.87	27.84±9.12	0.379	0.705

PT: prothrombin time; APTT: activated partial thromboplastin time; FIB: fibrinogen; DD: D-dimer;PLT: platelet; Hb: hemoglobin; eGFR: estimated glomerular filtration rate;ALT:alanine aminotransferase.

表 3 2 组患者治疗期间不良反应发生情况比较

Table 3 Comparison of adverse reactions between two groups during treatment [<i>n</i> (%)]				
Item	Low-dose group(<i>n</i> = 78)	Medium-dosegroup(<i>n</i> = 72)	χ^2	<i>P</i> value
Gingival bleeding	3(3.85)	12(16.67)	5.246	0.022
Hematuria	5(6.41)	4(5.56)	0.048	0.826
Ecchymoma	4(5.13)	12(16.67)	5.231	0.021
Gastrointestinal bleeding	0(0.00)	1(1.39)	1.077	0.299
Fecal occult blood test	8(10.26)	5(6.94)	0.519	0.471
Conjunctival hemorrhage	1(1.28)	0(0.00)	0.929	0.335
All-cause death	5(6.41)	5(6.94)	0.017	0.895

就临床结局而言,低剂量利伐沙班组与中等剂量组比较未发现明显的全因死亡率增加,2 组患者死亡原因主要为肺部感染、呼吸衰竭,这与老年患者的相关基础疾病、免疫功能下降及呼吸系统功能减退相关^[13]。

根据说明书及现有的指南汇总推荐的利伐沙班抗凝治疗房颤的标准剂量来看,10 mg/d 属于剂量不足的不合理用药处方,也有多个学者提出为错误医嘱,不推荐常规使用,无论在我国还是国外,均没有批准利伐沙班 10 mg/d 的剂量用于非瓣膜性房颤抗凝,也缺乏较高的循证医学证据。但本研究结果显示,10 mg/d 利伐沙班预防血栓性疾病的有效性不劣于 15 mg/d,出血性和栓塞风险均在可接受范围。

综上所述,我们认为,利伐沙班 10 mg/d 可能是更为适合中国超高龄非瓣膜性房颤患者的剂量选择,尤其是根据 HAS-BLED 评分评估出血风险较高的患者。可能与超高龄患者体质量指数偏低、肝肾功能减退、多种基础疾病、多种用药、出血风险增加等因素相关^[14-16]。

由于本研究为单中心回顾性研究,样本量较小,随访时间较短,随访期间虽然进行了心脏超声和头颅核磁检查,考虑患者高龄、检查风险及耐受性,未能进行经食道超声检查和自显影检查,临床证据的完善性和充分性受到一定影响。在后续研究中,我们准备进一步扩大样本量,有条件的情况下开展多中心前瞻性随机研究,增加经食道心脏超声检查,延长随访时间等,以更好地进行临床指导。在本研究结论的基础上,为了完善结果的严谨性,我们准备进一步深入研究,比如在入组时即进行随机剂量分组,然后对比不同剂量的出血风险,再亚组分析 HAS-BLED 评分对不同剂量组出血事件的影响。

【参考文献】

- [1] Veenis JF, Brunner-La Rocca HP, Linssen GCM, *et al.* Atrial fibrillation in chronic heart failure patients with reduced ejection fraction: the CHECK-HF registry[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 308: 60–66. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.001.
- [2] January CT, Wann LS, Alpert JS, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a resport of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Circulation*, 2014, 130(23): 2071–2104. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000040.
- [3] 张天凤, 张国辉, 郭继群. 缺血性脑卒中患者房颤的预测因子分析[J]. *中国现代医药杂志*, 2018, 20(5): 29–32. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2018.05.008.
Zhang TF, Zhang GH, Guo JQ. Predictors of atrial fibrillation in patients with ischemic stroke[J]. *Mod Med J China*, 2018, 20(5): 29–32. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2018.05.008.
- [4] 俞梦越. 新型口服抗凝药在老年患者中的应用[J]. *中国心血管杂志*, 2020, 25(1): 4–8. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2020.01.002.
Yu MY. Application of new oral anticoagulants in elderly patients[J]. *Chin J Cardiovasc Med*, 2020, 25(1): 4–8. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2020.01.002.
- [5] Ioannou A, Metaxa S, Kassianos G, *et al.* Anticoagulation for the prevention of stroke in non-valvular AF in general practice: room for improvement[J]. *Drugs Context*, 2016, 5: 212295. DOI: 10.7573/dic.212295.
- [6] Steffel J, Collins R, Antz M, *et al.* 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with fibrillation[J]. *Europace*, 2021, 23(10): 1612–1676. DOI: 10.1093/europace/eaab065.
- [7] January CT, Wann LS, 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 resport of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society in the collaboration with the Society of Thoracic Surgeons[J]. *Circulation*, 2019, 140(2): e125–e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665.
- [8] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 心房颤动基层诊疗指南(2019年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(6): 465–473. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20191118-00838.
Chinese Medical Association, Journal of Chinese Medical Association, Chinese Society of General Practice, *et al.* Guideline for primary care of atrial fibrillation(2019)[J]. *Chin J Gen Pract*, 2020, 19(6): 465–473. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20191118-00838.
- [9] Chong DT, 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.
- [10] 李瑾, 郭豫涛, 王春江. 老年心房颤动患者年龄相关的卒中/出血风险及临床特点[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(11): 927–930. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2013.11.007.
Li J, Guo YT, Wang CJ. Clinical features and risk factors of stroke/thromboembolism and bleeding in the elderly patients with atrial fibrillation[J]. *Chin J Cardiol*, 2013, 41(11): 927–930. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2013.11.007.
- [11] 《老年人房颤诊治中国专家建议》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.
Writing Committee for Expert Consensus on the Management of Atrial Fibrillation in Elderly Population, Chinese Geriatric Society, Editorial Board of Chinese Journal of Geriatrics. Expert consensus on the management of atrial fibrillation in elderly population(2016)[J]. *Chin J Geriatr*, 2016, 35(9): 915–928. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.09.001.
- [12] Weir MR, Berger JS, Ashton V, *et al.* Impact of renal function on ischemic stroke and major bleeding rates in nonvalvular atrial fibrillation patients treated with warfarin or rivaroxaban: a retrospective cohort study using real-world evidence[J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(10): 1891–1900. DOI: 10.1080/03007995.2017.1339674.
- [13] 王海明, 赵芸漳, 刘子凡, 等. 不同剂量利伐沙班治疗老年非瓣膜性房颤的疗效及安全性评估[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2021, 20(7): 481–487. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.07.101.
Wang HM, Zhao YZ, Liu ZF, *et al.* Efficacy and safety of different doses of rivaroxaban in treatment of elderly non-valvular atrial fibrillation[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2021, 20(7): 481–487. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.07.101.
- [14] 王倩, 张丽, 黄俊. 利伐沙班在老年非瓣膜性心房颤动患者中的常用剂量及预后分析[J]. *岭南心血管病杂志*, 2019, 25(6): 638–641. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9688.2019.06.10.
Wang Q, Zhang L, Huang J, *et al.* Usual dose and prognosis of rivaroxaban in octogenarians with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *South China J Cardiovasc Dis*, 2019, 25(6): 638–641. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9688.2019.06.10.
- [15] 任杰峰, 司全金. 不同方案利伐沙班防治高龄老年血栓栓塞性疾病的有效性和安全性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(4): 367–370. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2018.04.008.
Ren JF, Si QJ. Effectiveness and safety of different rivaroxaban medications in prevention and treatment of thromboembolic disease in very old patients[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2018, 20(4): 367–370. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2018.04.008.
- [16] Lin YC, Chien SC, Hsieh YC, *et al.* Effectiveness and safety of standard and low-dose rivaroxaban in Asians with arterial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(5): 477–485. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.084.