

高龄非瓣膜性心房颤动患者新型口服抗凝药物的潜在不适当用药研究



王 研, 田薇薇, 朱海斌, 余自成

同济大学附属杨浦医院药学部 (上海 200090)

【摘要】目的 评价新型口服抗凝药物 (NOACs) 在高龄非瓣膜性心房颤动 (NVAF) 患者治疗中的应用, 为临床合理用药提供依据。**方法** 依据 2023 版 Beers 标准, 结合药品说明书及相关指南, 制订 NOACs 在 NVAF 患者中的潜在不适当用药 (PIM) 评价标准, 分析 2023 年 1—12 月在心血管内科住院且年龄 ≥ 80 岁的患者使用 NOACs 时的 PIM 情况。**结果** 共纳入病例 78 例, 共发生 NOACs 相关的 PIM 47 例次, 其中肾功能相关 PIM 1 例次, 药物相互作用相关 PIM 46 例次。72 例患者不符合 2023 版 Beers 标准评价原则。**结论** 更新后的 Beers 标准尚未在临床中普及。高龄 NVAF 患者使用 NOACs 发生较多的 PIM 是药物相互作用。应加强对高龄 NVAF 患者的用药监测, 促进合理用药。

【关键词】 新型口服抗凝药; 高龄患者; 非瓣膜性心房颤动; 潜在不适当用药

【中图分类号】 R 973+2 **【文献标识码】** A

Evaluation of potentially inappropriate medication of novel oral anticoagulant in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation

WANG Yan, TIAN Weiwei, ZHU Haibin, YU Zicheng

Department of Pharmacy, Tongji University Affiliated Yangpu Hospital, Shanghai 200090, China

Corresponding author: YU Zicheng, Email: yzcheng666@qq.com

【Abstract】Objective To evaluate the application of novel oral anticoagulants (NOACs) in the treatment of elderly patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF), and to provide a basis for the rational use of drugs in clinical practice. **Methods** Based on the Beers criteria (2023 edition), combined with drug instructions and relevant guidelines, the potential inappropriate medication (PIM) evaluation criteria of NOACs in NVAF patients were formulated. The medication PIM of patients aged 80 years or older who were hospitalized in the cardiovascular department from January to December 2023 was analyzed when using NOACs. **Results** A total of 78 cases were included, and 47 cases of PIM occurred in NOACs, including 1 case of renal function-related PIM (2.13%), and 46 cases of drug interaction related PIM (97.87%). There were 72 patients who do not meet the evaluation criteria of the 2023 version of the Beers standard. **Conclusion** The updated Beers standard has not yet been widely adopted in clinical practice. The highest incidence of PIM in the use of NOACs in elderly patients with NVAF is due to drug interactions. It is necessary to strengthen drug monitoring in elderly patients with NVAF and promote rational drug use.

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202411064

通信作者: 余自成, 博士, 主任药师, Email: yzcheng666@qq.com

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

【Keywords】 Novel oral anticoagulants; Elderly patient; Non-valvular atrial fibrillation; Potential inappropriate medication

心房颤动是老年患者最常见的疾病，一般人群中发病率为2%，在≥80岁高龄人群中发病率高达10%~12%^[1]。心房颤动可导致缺血性卒中和血栓栓塞风险增加，并由此导致死亡率上升^[2]。抗凝治疗是非瓣膜性心房颤动（non-valvular atrial fibrillation, NVAF）最主要的治疗措施，可有效降低脑卒中和血栓栓塞风险，改善预后。但是，对于高龄NVAF患者来说，因机体功能衰退，多病共存和多重用药问题更普遍，用药更复杂且依从性差，使高龄患者在抗凝治疗过程中出血风险大幅增加。新型口服抗凝药物（novel oral anticoagulants, NOACs）剂量反应关系良好、起效快、半衰期短、药物相互作用少、需监测指标少^[3-4]，已经逐渐取代传统抗凝药物，获得各治疗指南的推荐。但目前针对NOACs的大型临床研究中高龄患者较少，很多结论无法直接推广至高龄患者中^[5-8]，因此高龄患者应用NOACs的合理性仍需要甄别。

临床常采用潜在不适当用药（potentially inappropriate medication, PIM）评估老年患者用药风险，通过干预减少药品不良事件发生。美国老年医学会发布的Beers标准是目前评价老年患者PIM的常用工具。2023版Beers标准对部分条例进行了更新，其中老年人应避免的PIM列表中将利伐沙班用于NVAF长期治疗的建议由“谨慎使用”改为“避免”，老年人应谨慎使用的药物列表中提出要谨慎选择达比加群酯用于长期治疗NVAF^[9]。本研究基于2023版Beers标准，结合NOACs相关药品说明书，以及《2021 EHRA 实践指南：非维生素K拮抗剂口服抗凝药物在房颤患者中的应用指南》^[10]、《老年人非瓣膜性心房颤动诊治中国专家建议（2016）》^[11]、《心房颤动：目前的认识和治疗建议（2021）》^[12]等指南和专家共识，制订NOACs类药物利伐沙班片和达比加群酯胶囊的PIM评价标准，并对我院心血管科高龄NVAF住院患者用药的PIM情况进行回顾性分析，为保障高龄NVAF患者安全合理使用NOACs提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例来源

通过同济大学附属杨浦医院医院信息系统

（HIS）收集2023年1—12月心血管内科高龄NVAF住院患者的电子病历，纳入标准：①诊断为NVAF；②年龄≥80岁；③住院时间>24h；④正在接受NOACs治疗；⑤多次入院患者仅选取首次入院病历。排除标准：①服用华法林进行抗凝；②住院信息记录不全；③住院期间死亡。记录病历号、性别、年龄、体重、住院时长、临床诊断、NOACs使用情况、血肌酐浓度、肝功能等相关信息，对患者使用NOACs的PIM进行评价。本研究经上海市杨浦区中心医院伦理委员会批准（编号：LL-2024-LW-029），豁免患者知情同意。

1.2 PIM评价标准的建立

本研究基于2023版Beers标准，结合国家药品监督管理局批准的利伐沙班片和达比加群酯胶囊的药品说明书，以及房颤治疗相关指南^[10-12]，制订NOACs在高龄NVAF住院患者中的PIM评价标准，并依据此标准对纳入病例进行分析评价。制订PIM评价标准的专家组成员包括药学部主任、全科临床药师、心内科专科临床药师3人。PIM评价标准由全科临床药师参考各类资料初拟，提交心内科专科临床药师和药学部主任审核修改，最终拟定相关PIM评价标准，包括以下内容：①NOACs剂量基于肾功能调整的PIM评价标准（表1）；②NOACs剂量基于肝功能调整的PIM评价标准（表2）；③NOACs药物相互作用PIM评价标准（表3）；④2023版Beers标准老年人应避免的PIM：避免将利伐沙班用于NVAF长期治疗，可使用更安全的抗凝药；在NVAF时长期治疗，谨慎选择达比加群酯。

采用Cockcroft-Gault公式计算肌酐清除率（creatinine clearance rate, Ccr），评价患者的肾功能水平^[13]， $Ccr (mL \cdot min^{-1}) = [(140 - 年龄) \times 体重 (kg)] / [0.818 \times 肌酐 (\mu mol \cdot L^{-1})]$ ，女性按计算结果 $\times 0.85$ 。肝功能水平参考Child-Pugh评价量表细则^[14]。

1.3 PIM评价方法

由全科临床药师按照制订的NOACs的PIM评价标准对纳入病例逐一进行点评，点评结果由心内科临床药师进行复核，若双方持不同意见，则交由药学部主任判定。

表1 NOACs剂量基于肾功能调整的PIM 评价标准
Table 1. PIM criteria of NOACs use based on renal function

Ccr (mL · min ⁻¹)	达比加群酯	利伐沙班
50~<80	无需剂量调整	无需剂量调整
30~<50	150mg, bid 110 mg, bid (高出血风险 ^a)	15mg, qd
15~<30	禁用	15mg, qd
<15	禁用	禁用

注：^a表示 HAS-BLED 评分≥3分。

表2 NOACs剂量基于肝功能调整的PIM评价标准
Table 2. PIM criteria of NOACs use based on liver function

肝功能	达比加群酯	利伐沙班
Child-Pugh A级	推荐剂量	推荐剂量
Child-Pugh B级	慎用	禁用
Child-Pugh C级	禁用	禁用

1.4 统计学分析

使用 Microsoft Excel 软件对患者基本信息及点评结果进行描述性分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料以频数或百分数表示。

2 结果

2.1 患者基本资料

共纳入使用 NOACs 的高龄 NVAf 患者 78 例, 其中男性 26 例, 女性 52 例; 年龄 80~85 岁的患者 38 例, 86~90 岁 29 例, > 90 岁 11 例, 平均年龄 (86.12 ± 4.52) 岁; 住院时长以 8~14 d 居多, 为 41 例, > 14 d 有 16 例, ≤ 7 d 有 21 例, 平

均住院时长 (11.36 ± 7.24) d; 罹患 6~10 种疾病的患者 42 例, >10 种疾病的患者 2 例, ≤ 5 种疾病的患者 34 例, 患者平均罹患疾病 (5.81 ± 2.09) 种; 患者用药品种 ≤ 5 种 25 例, 6~10 种 43 例, > 10 种 10 例, 平均用药品种数为 (7.27 ± 3.13) 种。患者的 Ccr 水平 50~ < 80 mL · min⁻¹ 有 16 例, 30~ < 50 mL · min⁻¹ 有 44 例, 15~ < 30 mL · min⁻¹ 有 18 例, 无 Ccr < 15 mL · min⁻¹ 的患者, 平均 Ccr 为 (39.43 ± 13.85) mL · min⁻¹。肝功能 Child-Pugh A 级患者 4 例, 其余患者肝功能均正常。平均 CHA2DS2-VASc 评分为 (4.87 ± 1.47) 分, 其中 ≤ 2 分 3 例, ≥ 3 分 75 例; 平均 HAS-BLED 评分为 (2.28 ± 0.75) 分, 其中 ≤ 2 分 50 例, ≥ 3 分 28 例。78 例患者中, 接受利伐沙班片抗凝治疗的有 72 例, 接受达比加群酯胶囊抗凝治疗的 6 例。见表 4。

2.2 NOACs 剂量基于肾功能调整的 PIM

1 例患者药物剂量基于肾功能调整不符合 PIM 评价标准, 该患者在接受利伐沙班治疗, Ccr 为 26.43 mL · min⁻¹, CHA2DS2-VASc 评分 2 分, HAS-BLED 评分 1 分。依据标准, Ccr 15~30 mL · min⁻¹ 时, 利伐沙班的推荐剂量为 15 mg, qd, 该患者使用剂量为 20 mg, qd, 容易增加出血风险。

2.3 NOACs 药物相互作用的 PIM

34 例患者存在药物相互作用相关的 PIM, 共发生 46 例次。其中, 涉及胺碘酮的药物相互作用 PIM 有 17 例次 (36.96%)。NOACs 与抗血小

表3 NOACs 药物相互作用 PIM 评价标准

Table 3. PIM criteria of NOACs drug interaction

药物相互作用	达比加群酯	利伐沙班
联合应用致血药浓度升高	胺碘酮, 决奈达隆, 奎尼丁, 维拉帕米, 替格瑞洛, 克拉霉素, 红霉素, 利托那韦, 伊曲康唑, 泊沙康唑, 萘普生, SSRI, SNRI, 伊马替尼, 凡德他尼, 舒尼替尼, 阿比特龙, 恩扎卢胺, 他莫昔芬, 环孢素, 他克莫司	胺碘酮, 决奈达隆, 奎尼丁, 维拉帕米, 替格瑞洛, 克拉霉素, 红霉素, 利托那韦, 氟康唑, 伊曲康唑, 伏立康唑, 泊沙康唑, 萘普生, SSRI, SNRI, 多西他赛, 长春新碱, 长春瑞滨, 依托泊苷, 柔红霉素, 异环磷酰胺, 环磷酰胺, 洛莫司汀, 伊马替尼, 尼洛替尼, 拉帕替尼, 达沙替尼, 凡德他尼, 舒尼替尼, 阿比特龙, 恩扎卢胺, 比卡鲁胺, 他莫昔芬, 阿那曲唑, 环孢素, 地塞米松, 他克莫司, 西罗莫司
联合应用致血药浓度降低	利福平, 长春碱, 多柔比星, 卡马西平, 左乙拉西坦, 苯巴比妥, 苯妥英, 丙戊酸	利福平, 紫杉醇, 长春碱, 多柔比星, 维莫非尼, 泼尼松, 卡马西平, 左乙拉西坦, 奥卡西平, 苯巴比妥, 苯妥英, 托吡酯, 丙戊酸
联合应用可能增加出血风险	伴随抗血小板药物、NSAIDs、糖皮质激素全身治疗; 其他抗凝药物	

注: SSRI, 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor); SNRI, 5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor); NSAIDs, 非甾体类抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)。

表4 患者的基线特征

Table 4. Baseline characteristics of patients

指标	利伐沙班 (n=72)	达比加群酯 (n=6)	合计 (n=78)
性别(男/女)	25/47	1/5	26/52
年龄(岁)	86.08 ± 4.61	86.50 ± 3.62	86.12 ± 4.52
CHA2DS2-VASc 评分	4.85 ± 1.50	5.17 ± 1.17	4.87 ± 1.47
HAS-BLED评分	2.24 ± 0.74	2.83 ± 0.75	2.28 ± 0.75
Ccr (mL · min ⁻¹)	39.07 ± 13.66	43.65 ± 16.70	39.43 ± 13.85
Child-Pugh分级			
正常	68	6	74
A级	4	0	4
平均疾病种类	5.83 ± 2.12	5.50 ± 1.87	5.81 ± 2.09
平均用药品种数	7.11 ± 3.18	9.17 ± 1.72	7.27 ± 3.13
平均住院日(d)	11.28 ± 7.34	12.33 ± 6.41	11.36 ± 7.24

板药物及NSAIDs等发生相互作用的共有14例次(30.44%)，其中涉及氯吡格雷8例次，阿司匹林4例次，替格瑞洛和吲哚布芬各1例次。肠外抗凝药物(如低分子肝素钠、那屈肝素钙)与NOACs桥接联用共发生15例次(32.61%)。

2.4 基于Beers标准老年人应避免的PIM

2023版Beers标准中提到避免将利伐沙班用于NVAf长期治疗，可使用更安全的抗凝药物，谨慎选择达比加群酯用于NVAf长期治疗。与“避免”相比，“谨慎使用”表示该药相对安全。纳入的病例中，接受利伐沙班片进行抗凝治疗的患者有72例，接受达比加群酯胶囊抗凝治疗的患者有6例，绝大部分都选择利伐沙班作为长期抗凝治疗药物，需要注意对患者用药的安全监测。

3 讨论

高龄NVAf患者通常合并高血压、糖尿病、卒中病史、心力衰竭等潜在高危因素，具有更高的卒中、致死和致残风险。对于NVAf患者，指南推荐CHADS2-VASc评分≥1分的男性和≥2分的女性均应接受长期抗凝治疗^[7]。本研究纳入的病例年龄均≥80岁，在CHADS2-VASc评分中至少获得2分，因此均有抗凝治疗指征；在采用HAS-BLED评分评价出血风险时，年龄作为风险因素，高龄患者至少获得1分，因此抗凝出血风险相对更高，但是同不接受抗凝治疗相比，其接受抗凝治疗获益更大^[15]。NOACs由于其独特的优势在高龄NVAf患者中应用广泛，然而他们在使用过程中容易发生PIM，本研究发现占比较高

的PIM为药物间相互作用及遴选药品不适宜。

NOACs药物相互作用涉及的主要机制是联合用药对P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)和CYP3A4酶抑制或诱导作用^[6]。高龄NVAf患者在服用NOACs抗凝治疗同时，通常还需服用抗心律失常药物，而这类药物很多是P-gp抑制剂，例如维拉帕米、胺碘酮、奎尼丁等，它们能够竞争性抑制P-gp，导致NOACs血浆水平升高^[10, 16]。本研究纳入的患者中存在这类相互作用的发生率高达36.96%，药物均为胺碘酮，胺碘酮对达比加群酯血药浓度影响较大，而对利伐沙班的影响较小^[10, 17]，值得引起关注。除药动学相互作用外，NOACs与其他抗凝药物、抗血小板药物(如阿司匹林、氯吡格雷、噻氯吡定、普拉格雷、替格瑞洛等)和NSAIDs合用也会增加出血风险^[6]。另外，肠外抗凝剂(如低分子肝素钠、那屈肝素钙等)与NOACs桥接使用也会导致患者出血风险增加。在临床用药过程中要对患者做充分评估，谨慎使用，必要时采取积极的预防出血措施。

多项研究^[18-21]表明，利伐沙班和达比加群酯均能够有效预防卒中和血栓栓塞，两者在有效性方面没有显著差异。但达比加群酯能够显著降低重大出血或有临床意义出血的风险，安全性较好。2023版Beers标准针对利伐沙班使用的建议也从“谨慎使用”更新为“避免”用于NVAf的长期治疗，主要是因为有研究发现利伐沙班在老年人中导致大出血及胃肠道出血风险似乎高于其他NOACs。Beers标准针对达比加群酯的推荐为“谨慎选择”，表明该药相对安全^[9]。高龄患者有更高的出血风险，要避免长期使用利伐沙班进行抗凝治疗。本研究纳入的患者年龄均≥80岁，然而超过90%的患者选用利伐沙班进行长期抗凝，分析原因可能是：①利伐沙班服用方便，每天仅需服用一次，年龄因素不直接影响药物的使用；而一般情况下，年龄≥80岁的NVAf患者，达比加群酯推荐剂量为每天2次，每次110mg^[22-23]，给药频次增加会导致高龄患者的用药依从性下降；②利伐沙班经济性更好。进口的利伐沙班和达比加群酯价格均较高，然而他们的国产仿制药在价格上具有很大的优势，尤其是利伐沙班，减轻了长期需要服药患者的经济压力。Beers标准在评价老年患者PIM方面有重要的价值，临床人员需要不断学习，关注其更新变化，

结合实际情况,考虑高龄患者的用药安全问题,选择适当的药物。

NOACs 抗凝治疗的剂量需要根据患者的肝肾功能进行调整。临床上约有 40%~50% 的房颤患者合并有慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) [24]。房颤合并 CKD 时,卒中和血栓栓塞风险进一步增加 [25],规范抗凝治疗至关重要。CKD 患者药物清除能力下降,口服抗凝治疗在不同 CKD 分期患者的临床效益不同。对于轻度 CKD 患者,利伐沙班和达比加群酯均不需要调整剂量,中度 CKD 患者需要适当降低 NOACs 剂量,对于重度 CKD 患者,仍可以减量使用利伐沙班,但达比加群酯禁用。阿哌沙班是目前美国食品药品监督管理局批准用于长期血液透析、终末期肾病患者的唯一相对安全的 NOACs [26]。

肝功能受损时,肝脏合成的促凝和抗凝因子发生改变。既往认为肝硬化患者凝血因子合成障碍,出血风险增加 [27],然而目前研究 [28] 证实,肝硬化患者抗凝因子合成的减少程度超过凝血因子合成的减少程度,血栓形成风险反而增加。由于 NOACs 用于治疗房颤合并肝硬化患者的安全性数据极少,对抗凝药物疗效的影响也不明确,此类患者使用 NOACs 要权衡利弊,注意加强对患者的安全性监测。本研究纳入的患者肝功能多数属于正常,仅有 4 例患者达到 Child-Pugh A 级肝硬化,肝脏代偿功能较强无明显症状,利伐沙班和达比加群酯均可使用正常的推荐剂量。

高龄房颤患者血栓栓塞和出血风险均增加,NOACs 的有效性和安全性和传统的口服抗凝药相比相对较好,但是仍要根据患者的实际情况合理应用。尤其需要关注高龄患者的肝肾功能,需要注意根据肝肾功能调整抗凝剂量。多病共存和多重用药也是老年患者尤其是高龄患者常见问题,药物相互作用对抗凝治疗效果的影响也需要引起足够重视。本研究基于 Beers 标准,结合药品说明书以及相关指南对 NOACs 使用的合理性进行评价,发现高龄房颤患者容易发生药物剂量不适宜,药物间相互作用的 PIM。本研究也存在一定局限性,由于纳入的样本量较少,结果可能无法充分反映高龄 NVAf 患者使用 NOACs 时 PIM 的主要特征,提示今后应在此基础上通过开展更大规模的研究来验证。尽管如此,本研究仍然反映出 NOACs 在高龄 NVAf 患者的临床应用中存在

问题,应注意加强用药安全监测,制订个体化给药方案,减少不良事件发生。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, et al. Atrial fibrillation: pathogenesis, predisposing factors, and genetics[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 6. DOI: [10.3390/ijms23010006](https://doi.org/10.3390/ijms23010006).
- 2 Calsolaro V, Okoye C, Antognoli R, et al. Long-term effectiveness and safety of anticoagulation therapy in oldest old, frail people with atrial fibrillation[J]. *Eur J Intern Med*, 2021, 86: 91-97. DOI: [10.1016/j.ejim.2021.01.020](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.01.020).
- 3 Bhatia HS, Hsu JC, Kim RJ. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: a review of options for therapeutic anticoagulation to reduce thromboembolism risk[J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(10): 1395-1402. DOI: [10.1002/clc.23085](https://doi.org/10.1002/clc.23085).
- 4 Gunawardena T. Direct oral anticoagulants: a review for the non-specialist[J]. *Hematol Rep*, 2021, 13(4): 9239. DOI: [10.4081/hr.2021.9239](https://doi.org/10.4081/hr.2021.9239).
- 5 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-1151. DOI: [10.1056/NEJMoa0905561](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561).
- 6 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 Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF)[J]. *Circulation*, 2014, 130(2): 138-146. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008).
- 7 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981-992. DOI: [10.1056/NEJMoa1107039](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039).
- 8 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. DOI: [10.1161/JAHA.116.003432](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003432).
- 9 张倩, 李沫, 李朋梅, 等. 美国老年医学会老年人潜在不适当用药 Beers 标准 2023 版解读 [J]. *中国全科医学*, 2023, 26(35): 4372-4381. [Zhang Q, Li S, Li PM, et al. Interpretation of the 2023 AGS Beers criteria: potentially inappropriate medication use in older adults[J]. *Chinese General Practice*, 2023, 26(35): 4372-4381.] DOI: [10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0336](https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0336).
- 10 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 atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2021, 23(10): 1612-1676. DOI: [10.1093/europace/euab065](https://doi.org/10.1093/europace/euab065).
- 11 《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, 中国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. [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](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.09.001).
- 12 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会, 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议(2021)[J]. 中华心律失常学杂志, 2022, 26(1): 15–88. [Chinese Society of Pacing and Electrophysiology, Chinese Society of Arrhythmias, Atrial Fibrillation Center Union of China. Current knowledge and management of atrial fibrillation: consensus of Chinese experts 2021[J]. Chinese Journal of Cardiac Arrhythmias, 2022, 26(1): 15–88.] DOI: [10.3760/cma.j.cn113859-20211224-00264](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn113859-20211224-00264).
- 13 Wang Y, Hu G. Which renal function equation should be used for prescribing DOACs in patients with atrial fibrillation?[J]. JACC Asia, 2022, 2(1): 59–61. DOI: [10.1016/j.jacasi.2021.12.004](https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2021.12.004).
- 14 Peng Y, Qi X, Guo X, et al. Child–Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: a systematic review and Meta-analysis of observational studies[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(8): e2877. DOI: [10.1097/MD.0000000000002877](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002877).
- 15 Aggarwal R, Ruff CT, Virdone S, et al. Development and validation of the DOAC score: a novel bleeding risk prediction tool for patients with atrial fibrillation on direct-acting oral anticoagulants[J]. Circulation, 2023, 148(12): 936–946. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064556](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064556).
- 16 Ersoy I. Novel drug interaction index and risk of mortality in older patients with atrial fibrillation receiving non-vitamin K oral anticoagulants (NOEL Drug)[J]. Clin App Thromb Hemost, 2021, 27: 10760296211038685. DOI: [10.1177/10760296211038685](https://doi.org/10.1177/10760296211038685).
- 17 魏安华, 李文静, 黄妍. 某三甲医院达比加群酯潜在药物相互作用的回顾性研究[J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(11): 1243–1249. [Wei AH, Li WJ, Huang Y. A retrospective study of potential drug–drug interactions of dabigatran etexilate in a tertiary hospital[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2023, 32(11): 1243–1249.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202311007](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202311007).
- 18 Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, et al. Comparison of the novel oral anticoagulants apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban in the initial and long-term treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0144856. DOI: [10.1371/journal.pone.0144856](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144856).
- 19 Bai Y, Deng H, Shantsila A, et al. Rivaroxaban versus dabigatran or warfarin in real-world studies of stroke prevention in atrial fibrillation: systematic review and Meta-analysis[J]. Stroke, 2017, 48(4): 970–976. DOI: [10.1161/STROKEAHA.116.016275](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016275).
- 20 Lip GYH, Kotalczyk A, Teutsch C, et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonists for atrial fibrillation in clinical practice: GLORIA-AF registry[J]. Clin Res Cardiol, 2022, 111(5): 560–573. DOI: [10.1007/s00392-022-01996-2](https://doi.org/10.1007/s00392-022-01996-2).
- 21 Deitelzweig S, Keshishian A, Li X. Comparisons between oral anticoagulants among older nonvalvular atrial fibrillation patients[J]. J Am Geriatr Soc, 2019, 67(8): 1662–1671. DOI: [10.1111/jgs.15956](https://doi.org/10.1111/jgs.15956).
- 22 程芳, 郝倩, 司海娇, 等. 高龄老年非瓣膜性房颤患者应用新型口服抗凝药物的情况分析[J]. 空军医学杂志, 2020, 36(4): 355–357. [Cheng F, Hao Q, Si HJ, et al. Analysis of the application of novel oral anticoagulants in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. Medical Journal of Air Force, 2020, 36(4): 355–357.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-3402.2020.04.024](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-3402.2020.04.024).
- 23 Schäfer A, Flierl U, Berline D. Anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation in elderly patients[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2020, 34(4): 555–568. DOI: [10.1007/s10557-020-06981-3](https://doi.org/10.1007/s10557-020-06981-3).
- 24 Magnocavallo M, Bellasi A, Mariani MV, et al. Thromboembolic and bleeding risk in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: role of anticoagulation therapy[J]. J Clin Med, 2020, 10(1): 83. DOI: [10.3390/jcm10010083](https://doi.org/10.3390/jcm10010083).
- 25 Carrero JJ, Trevisan M, Sood MM, et al. Incident atrial fibrillation and the risk of stroke in adults with chronic kidney disease: the Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) project[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2018, 13(9): 1314–1320. DOI: [10.2215/CJN.04060318](https://doi.org/10.2215/CJN.04060318).
- 26 王凯, 刘元生, 高伟波, 等. 肾功能衰竭患者心房颤动的抗凝治疗进展[J]. 中国血液净化, 2018, 17(7): 472–475. [Wang K, Liu YS, Gao WB, et al. Progress in anticoagulant therapy for atrial fibrillation in patients with renal failure[J]. Chinese Journal of Blood Purification, 2018, 17(7): 472–475.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-4091.2018.07.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-4091.2018.07.010).
- 27 Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG, et al. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis: possibilities and caveats[J]. J Hepatol, 2013, 59(2): 358–366. DOI: [10.1016/j.jhep.2013.03.027](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.027).
- 28 Fuentes A, Gordon-burroughs S, Hall JB, et al. Comparison of anti-Xa and activated partial thromboplastin time monitoring for heparin dosing in patients with cirrhosis[J]. Ther Drug Monit, 2015, 37(1): 40–44. DOI: [10.1097/FTD.0000000000000105](https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000105).

收稿日期: 2024年11月22日 修回日期: 2025年01月03日
 本文编辑: 洗静怡 周璐敏