

# 直接口服抗凝剂在老年非瓣膜性房颤抗凝治疗有效性与安全性方面的最新进展

钟少正, 袁忠明\*

重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2022年11月21日; 录用日期: 2022年12月16日; 发布日期: 2022年12月23日

## 摘要

年龄是心房颤动的独立危险因素, 且老年非瓣膜性房颤患者卒中发病率高。评估老年非瓣膜性房颤患者抗凝治疗的有效性及安全性、制定个体化抗凝治疗方案, 均是临床工作的重点。近年来的研究表明, 直接口服抗凝剂在有效性及安全性方面均优于华法林。不同的直接口服抗凝剂对比, 阿哌沙班在有效性及安全性方面优于达比加群酯和利伐沙班。

## 关键词

老年, 非瓣膜性房颤, 直接口服抗凝剂, 有效性, 安全性

## Recent Advances in the Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulation in Elderly Non-Valvular Atrial Fibrillation

Shaozheng Zhong, Zhongming Yuan\*

The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Nov. 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Dec. 16<sup>th</sup>, 2022; published: Dec. 23<sup>rd</sup>, 2022

## Abstract

A high incidence of stroke in elderly patients with non-valvular AF, age is an independent risk factor for atrial fibrillation. Evaluating the effectiveness and safety of anticoagulant therapy and

\*通讯作者。

**making individualized anticoagulation treatment plan are the focus of clinical work. Recent studies have shown that direct oral anticoagulants were superior to warfarin in terms of effectiveness and safety. By comparing different direct oral anticoagulants, apixaban outperformed dabigatran and rivaroxaban.**

## Keywords

**Old Age, Non-Valvular Atrial Fibrillation, Direct Oral Anticoagulants, Effectiveness, Safety**

Copyright © 2022 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. 引言

心房颤动(简称房颤)以心悸为主要表现,也可表现为胸闷、气促、黑矇、头晕,无典型症状,部分房颤患者可完全无症状。典型体征表现为心脏听诊心律绝对不齐, S1 强弱不等, 脉搏短绌。据欧洲心脏病学会的数据统计成年人房颤的患病率在 2%~4%之间[1]。年龄是心房颤动明确的危险因素, 心房颤动的发病率随着年龄增长而增加。与 51~60 岁人群比较, 71~80 岁人群房颤的发病率增加 5 倍, 80 岁以上的高龄老人房颤的发病率增加 6 倍。我国 80 岁以上老年人群房颤患病率达 30%以上[2] [3]。依据 2020 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)指南, 临床房颤(Clinical Atrial Fibrillation)诊断标准是患者标准十二导联心电图提示没有可识别的 P 波, 且 R-R 间期绝对不规则[1]。临床工作中, 通常将心房颤动分为瓣膜性房颤和非瓣膜性房颤。瓣膜性房颤, 即有中、重度瓣膜狭窄或人工机械瓣膜的房颤, 因抗凝治疗安全性, 仅推荐使用华法林。非瓣膜性房颤, 即除外中、重度瓣膜狭窄或人工机械瓣膜的房颤。据统计, 超过三分之一的老年房颤患者发生卒中事件[4]。临床工作中, 最常使用 CHA2DS2-VASc 评分量表及 HAS-BLED 评分量表分别评估房颤患者卒中及出血的风险, 以发生卒中及出血为结局指标, 评估抗凝治疗的有效性及其安全性[5]。老年患者相比于其他房颤患者, 合并肝肾功能不全、衰弱、肿瘤、凝血功能障碍、消化系统疾病等并发症的风险更高。故评估老年非瓣膜性房颤患者抗凝治疗的有效性及其安全性既是临床工作的重点也是难点。近年来, 直接口服抗凝剂(DOACs)被加拿大、美国和欧洲的临床护理指南推荐用于房颤的抗凝治疗, 直接口服抗凝剂已逐渐替代维生素 K 拮抗剂, 成为老年非瓣膜性房颤抗凝治疗的首选药物[6] [7]。DOACs 是一类通过直接抑制凝血酶或 Xa 因子来抑制血栓形成的新型口服抗凝药, 主要分为两大类, 一类是直接凝血酶抑制剂(DTI), 如达比加群酯, 一类是直接 Xa 因子抑制剂, 如利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班[8]。大量研究发现直接口服抗凝剂用于老年患者抗凝治疗与更低的出血风险相关, 且与维生素 K 拮抗剂华法林相比, 抗凝治疗的有效性相当。近些年的研究还针对不同直接口服抗凝剂的安全性及其有效性进行两两比较。因此, 旨在归纳总结直接口服抗凝剂在老年房颤患者抗凝治疗有效性及其安全性方面的最新研究进展, 综述如下。

## 2. 抗凝治疗有效性及其安全性评估

目前对于非瓣膜性房颤患者抗凝方案的评估, 首先进行 CHA2DS2-VASc 评分及 HAS-BLED 评分, 根据 CHA2DS2-VASc 评分,  $\geq 2$  分的男性和  $\geq 3$  分的女性存在卒中高风险, 对其启动抗凝治疗。

研究认为 HAS-BLED 评分是预测出血风险的最佳指标[9], 研究表明 HAS-BLED 评分量表可有效预

测 65% 以上的出血事件[10]。其次评估不同抗凝药物的有效性及安全性, 研究通常以缺血性卒中、出血性卒中、系统性栓塞为结局指标评估其安全性, 以颅内出血、消化道出血、其他大出血、临床相关非大出血及全因死亡为结局指标评估其安全性。老年患者因常合并衰弱、低体重、肾功能不全、多病共存及多重用药等情况, 相比于普通成年非瓣膜性房颤患者存在更多混杂因素。Marco Trevisan 等人的研究是基于斯德哥尔摩肌酐测量项目的一项回顾性队列研究, 纳入了 2011 年~2018 年期间居住在斯德哥尔摩地区且启动 DOACs 或华法林抗凝治疗的非瓣膜性房颤患者 32699 例, 以大出血、卒中、系统性栓塞、死亡、急性肾损伤、慢性肾脏病进展为结局指标评估抗凝治疗的疗效及安全性[11]。Madeleine 等人开展了一项基于加拿大人群的观察性多中心队列研究, 通过 2009 年~2017 年加拿大 7 省的医疗保健数据库纳入 128,273 例非瓣膜性房颤患者, 将启动 DOACs 抗凝的患者与启动华法林抗凝的患者匹配, 以缺血性卒中及系统性栓塞的复合终点为主要有效性结局指标, 安全性方面, 以大出血风险为主要观察指标, 以心肌梗死和卒中、系统性栓塞、大出血、全因死亡率的复合风险为次要观察指标[12]。上述结局指标能较好的衡量 DOACs 及华法林在老年房颤患者抗凝治疗过程中的有效性及安全性。目前的临床研究虽使用上述结局指标评估抗凝方案的有效性, 但对同一结局指标的定义不同, 例如大出血这一结局指标, Marco Trevisan 和 Madeleine 等人的研究[11] [12]虽然均以大出血为评估抗凝治疗安全性的主要观察指标, 但对大出血的定义有所不同, Marco Trevisan 的研究所定义的大出血包括颅内出血、出血性卒中、消化道及其他类型的出血, 而 Madeleine 等人的研究定义的大出血包括需要住院治疗或急诊处理的颅内出血、消化道出血、眼部出血及其他出血。国际血栓与止血学会(ISTH) [13] [14]对卒中、大出血、临床相关非大出血及小出血等抗凝治疗疗效及安全性结局指标均已提出明确定义。其中定义大出血为符合以下三条标准中至少一条的明显出血: 1) 致命性出血; 2) 腹膜后、颅内、眼内、鞘内、关节内或心包出血, 或伴有筋膜室综合征的肌肉内出血; 3) 临床明显出血且需要输血, 血红蛋白降低大于 2.0 g/dL [15]。各类研究尚需对老年患者抗凝治疗有效性及安全性结局指标进行统一, 以此增强研究结论的说服力。

### 3. 直接口服抗凝剂与华法林对比

近年来的多个队列研究比较了直接口服抗凝剂与华法林在老年房颤患者抗凝治疗过程中的安全性及有效性。Marco Trevisan 等人的研究[11]发现目前对于老年非瓣膜性房颤患者的抗凝治疗, 直接口服抗凝剂已逐渐代替维生素 K 拮抗剂。与维生素 K 拮抗剂相比, 安全性方面, 直接口服抗凝剂的大出血风险显著降低 23% (HR 0.77, 95% CI 0.67~0.89), 而有效性方面, 患者发生卒中、系统性栓塞和死亡的可能性相当。Madeleine 等人的研究[12]也得出了相同的结论, 该研究将利伐沙班、阿哌沙班和达比加群酯三种直接口服抗凝剂与华法林进行比较。直接口服抗凝剂治疗组发生缺血性卒中及系统性栓塞的风险与华法林组相比没有明显差异(HR 1.02, 95% CI 0.87~1.19), 但出血(HR 0.81, 95% CI 0.69~0.97)及全因死亡的风险(HR 0.81, 95% CI 0.78~0.85)更低。Adam S. Potter 等人的研究[16]发现具有活动期肿瘤的非瓣膜性房颤患者抗凝治疗有效性及安全性与非肿瘤患者表现不同。对于具有活动期肿瘤的非瓣膜性房颤患者, 接受华法林治疗与直接口服抗凝剂相比, 脑血管意外、消化道大出血以及颅内出血的发生率没有明显差异(HR: 1.151, 95% CI 0.645~2.054)。GLORIA-AF 研究[17]是一项全球性的前瞻性观察性研究, 纳入了存在卒中风险的非瓣膜性房颤新确诊患者, GLORIA-AFIII 期临床试验表明在预防卒中的有效性方面直接口服抗凝剂优于维生素 K 拮抗剂, 但对于肾功能受损的患者, 维生素 K 拮抗剂优于新型口服抗凝药。ARISTOPHANES 研究[18]是一项大型回顾性观察研究, 纳入了 285,292 例启动抗凝治疗的非瓣膜性房颤患者, 旨在对比直接口服抗凝剂与华法林对非瓣膜性房颤患者卒中及大出血的影响。该研究发现, 在有效性方面, 利伐沙班(HR 0.75, 95% CI 0.69~0.82)、达比加群酯(HR 0.80, 95% CI 0.68~0.94)、阿哌沙班(HR 0.61, 95% CI 0.54~0.69)三种直接口服抗凝剂分别与华法林相比, 均与更低的卒中或系统性血栓发生率相关。安全性方面, 达比

加群酯(HR 0.73, 95% CI 0.66~0.81)以及阿哌沙班(HR 0.58, 95% CI 0.54~0.62)与华法林相比, 与更低大出血的发生率相关, 而利伐沙班与华法林相比, 与更高的大出血发生率相关(HR 1.07, 95% CI 1.02~1.13)。ARISTOPHANES 研究还将卒中这一有效性结局指标分为缺血性卒中和出血性卒中, 将大出血这一安全性结局指标分为颅内出血及消化道出血。针对分类后的结局指标进一步分析直接口服抗凝剂药与华法林的有效性及安全性, 与华法林相比, 所有的 DOACs 均与更低的大出血性卒中发生率相关, 利伐沙班及阿哌沙班与更低的缺血性卒中发生率相关。安全性方面, 与华法林相比, 达比加群酯、阿哌沙班、利伐沙班组的颅内出血风险均更低。阿哌沙班与华法林相比消化道出血风险更低(HR 0.59, 95% CI 0.54~0.66), 而利伐沙班与华法林相比消化道出血风险更高(HR 1.25, 95% CI 1.16~1.34)。对于严重肾功能不全即估算肾小球滤过率(eGFR)小于等于 30 ml/min 的患者, 目前仍缺乏使用直接口服抗凝剂直接获益证据。对于存在更高出血风险的老年患者, Christian T Ruff 的研究[19]指出低剂量的直接口服抗凝剂在有效性方面与华法林相当, 安全性方面明显优于华法林, 目前尚缺乏大样本的前瞻性队列研究。因此, 对于常合并肾功能不全、高出血风险的老年房颤患者而言, 还需进一步探讨其个体化抗凝治疗方案的选择。

#### 4. 直接口服抗凝剂互相对比

最新的相关研究表明直接口服抗凝剂在多数条件下明显优于华法林, 目前的临床诊疗中, 直接口服抗凝剂也逐步代替华法林, 成为老年房颤患者抗凝治疗的首选药物[20] [21] [22]。近年来, 随着直接口服抗凝剂相关的临床试验逐渐增多, 在对比新型口服抗凝剂与华法林的有效性及安全性时, 部分研究将不同类型的新型口服抗凝剂分组进行对比, 为老年房颤患者的抗凝个体化治疗方案, 提供了更多的理论依据, 方便临床医生为患者选择最佳的抗凝药物。艾多沙班因作为最晚上市直接口服抗凝剂, 仍缺乏关于艾多沙班和其他直接口服抗凝剂对比的大样本观察性研究, 但 ELDERCARE-AF 研究[23]指出以下三个危险因素与老年房颤患者口服 15 mg/qd 艾多沙班抗凝治疗的大出血风险增加相关(HR 7.15, 95% CI 1.92~26.71), 分别为: 基线血红蛋白 < 12.3 g/dL、凝血酶原时间  $\geq$  12.7 s、肌酐清除率 < 30 mL/min。ARISTOPHANES 研究[18]针对不同的直接口服抗凝剂的卒中及出血风险进行两两比较。研究发现不仅在预防卒中及系统性栓塞的有效性方面, 阿哌沙班优于利伐沙班(HR 0.80, 95% CI 0.71~0.91)以及达比加群酯(HR 0.69, 95% CI 0.56~0.84), 在安全性方面, 阿哌沙班发生大出血的风险低于利伐沙班(HR 0.55, 95% CI 0.51~0.59)及达比加群酯(HR 0.77, 95% CI 0.68~0.87)。达比加群酯与利伐沙班相比, 有相似的卒中发生率(HR 1.15, 95% CI 0.96~1.37), 但大出血的风险更低(HR 0.70, 95% CI 0.63~0.77)。除卒中及大出血两个主要有效性及安全性结局指标外, Bernadetta Bielecka 等人的研究[24]表明, 对于年龄大于 75 岁的非瓣膜性心房颤动老年患者, 年龄、心脏电子设备植入病史及合并症也将影响患者对直接口服抗凝剂的选择。该研究纳入了 2011 年至 2019 年于波兰凯尔采心脏中心住院的非瓣膜性心房颤动老年患者共 1443 例, 其中 22.8% 的患者接受阿哌沙班治疗, 42.8% 的患者接受达比加群酯治疗, 34.4% 的患者接受利伐沙班治疗。通过其研究发现, 年龄及出血史是影响阿哌沙班使用的独立因素, 具有心脏植入式电子设备也将减少阿哌沙班的使用; 年龄增长将会减少患者对达比加群酯的使用; 高血压及出血病史将会减少利伐沙班的应用。但目前仍缺乏其他比较非瓣膜性老年房颤患者使用 NOACs 有效性及安全性的大样本前瞻性研究, ARISTOPHANES 以及 Bernadetta Bielecka 等人的研究[18] [24], 因其回顾性研究及样本量不足的特点, 上述结果均只能得出统计相关性, 而无法得出因果结论。由于研究数据来自不同的临床研究及数据库, 使用不同口服抗凝药物的患者可能存在系统差异以及其他不可测量的因素, 存在潜在混杂因素。此外, 因 ARISTOPHANES 研究[18]未能获取口服华法林患者的国际标准化比值, 无法确定患者处于华法林治疗时间窗内的情况, 证据等级不足。因此, 在探索不同直接口服抗凝剂有效性及安全性对比的问题上, 期待更多纳入国际标准化比值的大样本前瞻性队列研究。

## 5. 小结

直接口服抗凝剂在老年房颤患者抗凝治疗的安全性方面明显优于华法林, 在预防卒中及系统性栓塞方面相比华法林效果更佳。结合上述的研究结论, 对于特定患者群体, 华法林仍然为首选用药, 例如对于肾功能不全的患者, 华法林仍优于新型口服抗凝剂, 对于存在消化道出血高风险的老年患者, 华法林优于利伐沙班。不同的直接口服抗凝剂相比, 阿哌沙班在有效性剂安全性方面由于利伐沙班和达比加群酯, 达比加群酯和利伐沙班预防卒中的有效性相似, 但达比加群酯的出血风险较利伐沙班更低。由于目前仍缺乏直接口服抗凝剂两两比较有效性及安全性的大样本前瞻性队列研究, 上述结论仍证据等级不足, 仅为临床医生为老年非瓣膜性房颤患者指定个体化抗凝方案提供参考。

## 参考文献

- [1] Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., *et al.* (2021) 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. *European Heart Journal*, **42**, 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Macle, L., Cairns, J., Leblanc, K., *et al.* (2016) 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Canadian Journal of Cardiology*, **32**, 1170-1185. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.07.591>
- [5] Chang, S.H., Chou, I.J., Yeh, Y.H., *et al.* (2017) Association between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants with and without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA*, **318**, 1250-1259. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.13883>
- [6] January, C.T., Wann, L.S., Calkins, H., *et al.* (2019) 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*, **16**, e66-e93. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.01.024>
- [7] Leyva, F. and Plummer, C.J. (2015) National Institute for Health and Care Excellence 2014 Guidance on Cardiac Implantable Electronic Devices: Health Economics Reloaded. *Europace*, **17**, 339-342. <https://doi.org/10.1093/europace/euu384>
- [8] Chong, D.T., Andreotti, F., Verhamme, P., *et al.* (2021) 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. *European Cardiology*, **16**, e23. <https://doi.org/10.15420/ecr.2020.43>
- [9] Proietti, M., Rivera-Caravaca, J.M., Esteve-Pastor, M.A., *et al.* (2018) Predicting Bleeding Events in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation: A Comparison between the HAS-BLED and GARFIELD-AF Bleeding Scores. *Journal of the American Heart Association*, **7**, e009766. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009766>
- [10] Wastesson, J.W., Morin, L., Tan, E.C.K., *et al.* (2018) An Update on the Clinical Consequences of Polypharmacy in Older Adults: A Narrative Review. *Expert Opinion on Drug Safety*, **17**, 1185-1196. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1546841>
- [11] Trevisan, M., Hjemdahl, P., Clase, C.M., *et al.* (2022) Cardiorenal Outcomes among Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants. *American Journal of Kidney Diseases*. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.07.017>
- [12] Durand, M., Schnitzer, M.E., Pang, M., *et al.* (2020) Comparative Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants versus Vitamin K Antagonists in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Canadian Multicentre Observational Cohort Study. *CMAJ Open*, **8**, E877-E886. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20200055>
- [13] Carrier, M., Khorana, A.A., Zwicker, J., *et al.* (2013) Management of Challenging Cases of Patients with Cancer-Associated Thrombosis Including Recurrent Thrombosis and Bleeding: Guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **11**, 1760-1765. <https://doi.org/10.1111/jth.12338>
- [14] James, P.D., Connell, N.T., Ameer, B., *et al.* (2021) ASH ISTH NHF WFH 2021 Guidelines on the Diagnosis of Von Willebrand Disease. *Blood Advances*, **5**, 280-300. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003265>

- 
- [15] Okumura, K., Akao, M., Yoshida, T., *et al.* (2020) Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 1735-1745. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012883>
- [16] Potter, A.S., Patel, A., Khawaja, M., *et al.* (2022) Outcomes by Class of Anticoagulant Use for Nonvalvular Atrial Fibrillation in Patients with Active Cancer. *JACC: CardioOncology*, **4**, 341-350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.004>
- [17] Beier, L., Lu, S., Franca, L.R., *et al.* (2022) Evolution of Antithrombotic Therapy for Patients with Atrial Fibrillation: The Prospective Global GLORIA-AF Registry Program. *PLOS ONE*, **17**, e0274237. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274237>
- [18] Lip, G.Y.H., Keshishian, A., Li, X., *et al.* (2018) Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*, **49**, 2933-2944. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020232>
- [19] Ruff, C.T., Giugliano, R.P., Braunwald, E., *et al.* (2014) Comparison of the Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomised Trials. *The Lancet*, **383**, 955-962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
- [20] Graham, D.J., Baro, E., Zhang, R., *et al.* (2019) Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The American Journal of Medicine*, **132**, 596-604.e11. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.023>
- [21] Pan, K.L., Singer, D.E., Ovbiagele, B., *et al.* (2017) Effects of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, **6**, e005835. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005835>
- [22] Sun, B., Chen, R.R., Gao, C., *et al.* (2022) Comparison of Outcomes between Novel Oral Anticoagulants and Warfarin Monotherapy in Patients with Left Atrial Appendage Closure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article ID: 1023941. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1023941>
- [23] Mikami, T., Hirabayashi, K., Okawa, K., *et al.* (2022) Laboratory Test Predictors for Major Bleeding in Elderly ( $\geq 80$  Years) Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Treated with Edoxaban 15 mg: Sub-Analysis of the ELDERCARE-AF Trial. *Journal of the American Heart Association*, **11**, e024970. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.024970>
- [24] Bielecka, B., Gorczyca-Glowacka, I. and Wozakowska-Kaplon, B. (2022) Nine-Year Trends in Prevention of Thromboembolic Complications in Elderly Patients with Atrial Fibrillation Treated with NOACs. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, Article No. 11938. <https://doi.org/10.3390/ijerph191911938>