

老年患者抗凝药物使用进展

李文欣¹, 李兴升²

¹重庆医科大学, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院, 重庆

收稿日期: 2021年11月21日; 录用日期: 2021年12月11日; 发布日期: 2021年12月24日

摘要

随着社会老龄化越来越明显, 65岁以上老年人口越来越多, 而老年患者常常合并房颤、深静脉血栓或其他心血管疾病, 这些疾病都需要长期口服抗凝药。抗凝药物的使用率虽越来越高, 但仍有许多患者因为害怕出血而导致抗凝不足, 从而增加了致死性卒中的发生率。本文拟从老年人凝血功能、抗凝药物的种类及其特点、与其他药物之间的相互作用展开, 从一些老年常见疾病的抗凝药使用情况出发, 讨论老年患者抗凝药物的选择和剂量使用, 并提出口服小剂量抗凝药物的安全性和可行性, 为临床医师个性化地为老年患者选择合适种类和剂量的抗凝药物提供依据。

关键词

老年患者, 抗凝药物, 房颤, 深静脉血栓, 剂量

Progress in the Use of Anticoagulant Drugs in Elderly Patients

Wenxin Li¹, Xingsheng Li²

¹Chongqing Medical University, Chongqing

²The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Nov. 21st, 2021; accepted: Dec. 11th, 2021; published: Dec. 24th, 2021

Abstract

As society is becoming more and more aging, there is an increasing number of elderly people over 65 years old, and elderly patients often have atrial fibrillation, deep vein thrombosis, or other cardiovascular diseases, all of which require long-term oral anticoagulants. Although the use rate of anticoagulant drugs is increasing, there are still many patients who are afraid of bleeding and

lead to insufficient anticoagulation, which increases the incidence of fatal stroke. This article intends to start from the coagulation function of the elderly, the types and characteristics of anti-coagulant drugs, and the interaction with other drugs. It will review the use of anticoagulants for some common diseases in the elderly, and discuss the selection of anticoagulant drugs for elderly patients, which dosage is used, and the safety and feasibility of oral small-dose anticoagulant drugs are proposed, which provides a basis for clinicians to personally select appropriate types and dosages of anticoagulant drugs for elderly patients.

Keywords

Elderly Patients, Anticoagulant Drugs, Atrial Fibrillation, Deep Vein Thrombosis, Dose

Copyright © 2021 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

年龄是血栓事件发生的危险独立因素, 越来越多老年人患需口服抗凝药物治疗的疾病。口服抗凝药的选择多种多样, 新型口服抗凝药作为老年患者的首选, 多个临床试验证明口服抗凝药物能提高老年房颤或深静脉血栓患者的临床净获益, 特殊的生理特点和同时在服的其他药物使得老年人凝血功能差、出血和栓塞风险均高, 临床上最安全的给药方式是充分考虑每个老年人的生理特点, 个性化地给药, 并重视各种不同抗凝药与其他药物之间的相互作用, 适当增减抗凝药用量, 以达到最好的临床获益。本文列出了老年房颤合并多种疾病、老年深静脉血栓患者可选择的抗凝药物, 提出了小剂量口服抗凝药在老年房颤、深静脉血栓、心衰患者中的治疗作用及降低心血管不良事件发生率的优势, 并就以上问题展开综述。

2. 老年人凝血功能特点及各种抗凝药物机制

2.1. 老年人的凝血功能特点

老年人的栓塞风险和出血风险均高: 由于动脉粥样硬化所致血管壁硬化, 使之对凝血级联反应的调节能力较弱, 动脉壁中的胶原蛋白和淀粉样蛋白沉积会削弱血管弹性, 凝血因子增加、炎症因子反应、内皮细胞功能障碍均使栓塞风险增高[1], 而血小板活性降低、聚集减少、贫血及虚弱状态, 易导致出血[2]; 慢性疾病, 包括肝肾功能不全、癌症、长期使用非甾体抗炎药、卧床等都是增加老年患者血栓和出血发生的因素, 虚弱状态如: 跌倒、下肢无力、认知障碍、使用精神药物、严重关节炎也使凝血功能发生改变[3]。几乎每一种抗凝药物都在一定程度上通过肾脏消除: 达比加群 80%, 依多沙班 50%, 利伐沙班 33%, 阿哌沙班 27% [4]。随着年龄增长肾功能也会随着年龄降低, 药物在老年人体内代谢减慢, 在口服给药后 2~4 小时血浆中出现峰值, 成人的半衰期为 5~9 小时, 65 岁以上患者的半衰期延长至 11~12 小时, 三分之二的药物由肝脏代谢, 其余三分之一由肾脏排泄[5]。老年人常常同时服用其他多种药物, 其中, 影响 CYP 3A4、CYP 2C9 或 P-gp 活性的药物都会影响口服抗凝药的浓度, 一项回顾性队列研究表明: 与单独使用 NOAC 相比, 同时使用胺碘酮、氟康唑、利福平、红霉素、洛哌丁胺、维拉帕米等患者的出血率增加, PPI 会降低达比加群效果, 而卡马西平、苯巴比妥等使利伐沙班浓度降低[6]。在为老年患者选择抗凝药物时, 应该特别注意在服药物与抗凝药之间的相互作用关系, 个体化地为老年患者选择抗凝药。

2.2. 各种抗凝药的特点、机制和比较

目前临床使用的口服抗凝药主要包括维生素 K 拮抗剂-VKAs 如华法林, FII、FXa 因子抑制剂和直接凝血酶抑制剂。其中 FII、FXa 因子抑制剂和直接凝血酶抑制剂被称为新型口服抗凝药物(Novel Oral Anticoagulants, NOACs)。华法林有以下缺点: 治疗窗窄、存在较大的食物药物相互作用、需频繁监测 INR; 新型口服抗凝药物的特点: 起效时间短、治疗窗宽、与药物食物相互作用较少、无需频繁监测和剂量调整、可用于肝肾功能异常患者及老年和肥胖患者、出血事件(尤其是颅内出血)较少等优点[7]。广泛应用于非瓣膜性房颤(NVAF)的抗凝治疗, 也用于深静脉血栓、卒中以及老年多种合并症的治疗。直接凝血酶抑制剂既能抑制游离的凝血酶, 也能抑制与血凝块结合的凝血酶, 无血小板减少的危险; Xa 因子抑制剂仅抑制游离的凝血酶原, 而不会影响体内现有凝血酶水平, 对基本的凝血过程不会有较大影响[8]。针对内源性凝血因子(FXII、FXI 和 FIX)的各种抑制剂正在研究中, 从海参中提取的某种低聚糖可能是一种潜在的 FX 因子抑制剂, 在小鼠实验中显示出抗血栓作用, 其活性位点与肝素及 NOAC 不同, 可能代表一种新的抗血栓机制[9]。FXII 抑制剂可以有效且安全地预防医疗器械表面诱发的血栓形成, 有助于形成稳定的血栓, 从而防止一些并发症[10]。NOAC 与血浆蛋白的非特异性结合较少, 达比加群能够抑制游离 FII 因子和纤维蛋白结合 FIIa, 利伐沙班, 阿哌沙班, 能抑制凝血酶原中的游离 FX 因子[11]。

NOAC 缺乏特定拮抗剂, 活性炭和凝血酶原复合物可能成为拮抗剂, 食品和药物管理局(FDA)批准唯一可用解毒剂是抑制达比加群的是抗体片段伊达鲁单抗, 而逆转其抑制剂作用的因子 Xa 类似物仍在开发中[12]。

3. 老年患者常见疾病的抗凝药物选择

3.1. 老年房颤及其合并症患者的抗凝药物选择情况

由于老年患者的比例不断增加, 预计房颤的患病率在未来几十年将上升, 与健康受试者相比, 房颤患者发生缺血性卒中的风险高 5 倍, 血栓栓塞事件的发生率更高。指南建议对几乎所有 65 岁及以上的患者进行全身抗凝治疗, 但实际上高达 50% 的老年患者未接受抗凝治疗[13]。近期 meta 分析提示: 与华法林相比, 阿哌沙班是唯一显著降低系统性栓塞、大出血和颅内出血三种结局的 NOAC。在老年患者非瓣膜性房颤的治疗中, DOAC 比华法林更安全、更有效。对于患有房颤和跌倒史或跌倒风险增加的 80 岁老人, 应首先考虑使用阿哌沙班或依多沙班替代 VKA [14]。

房颤合并肾功能损害患者, 在肌酐清除率值为 30~50 mL/min 是, NOAC 比 VKAs 更加安全有效。肌酐清除率 15~30 ml/min, 栓塞及出血风险均高, NOAC 可使用, 阿哌沙班和利伐沙班也曾用于 5 期慢性肾脏疾病, 应该对肾功能减退及低体重患者酌情减量, 如每天服用两次 2.5 毫克阿哌沙班[15]。

对透析患者来说, He W, Zhang H 等人研究表明: 抗凝治疗可降低老年非透析房颤患者的死亡风险, 但增加老年透析患者的出血风险。由于出血风险随着肾功能恶化的进展而增加, VKA 对于透析患者可能也是一种选择[16]。

房颤合并痴呆患者, 房颤增加了阿尔茨海默病和血管性痴呆的发生风险, 而抗凝治疗可能通过减少轻微的亚临床血栓性事件来防止认知能力下降[17]。新型口服抗凝药优于华法林, 这还需要更多临床试验证明。

房颤合并胃肠道疾病患者: 如果内镜表明再出血的风险较低且无活动性出血, 则在 1~2 天内重启抗凝治疗。对于静脉曲张大出血或大溃疡等出血风险较高的病变, 可能在 1~2 周重启抗凝治疗, 后续合用质子泵抑制剂进行长期治疗, 尽量不合用非甾体类药物[18]。首选阿哌沙班 5 mg, 每日两次、达比加群 110 mg 每日两次或利伐沙班 20 mg 每日一次, 控制出血因素、根治幽门螺杆菌后应尽快启动抗凝可以预防胃肠道大出血后血栓事件的发生[19]。

房颤合并卒中患者, 目前隐源性卒中约占缺血性卒中的四分之一, 抗血小板药物仍然是隐源性卒中患者的一线治疗; 短暂性脑缺血发作或中风后, 抗凝启动建议符合 1~3~6~12 天规则: 即排除脑出血后的第 1 天可开始抗凝。对于轻度中风和小缺血灶的患者, 可以从第 3 天开始口服抗凝, 中度中风患者的应延迟 6 天抗凝, 重度中风患者应在 12~14 天后恢复抗凝治疗[20]。用利伐沙班进行抗凝治疗在减少中风和系统性栓塞方面与华法林一样有效, 阿哌沙班在 80 岁以上老年患者中有更低的卒中事件及颅内出血发生率[21]。

3.2. 老年患者静脉血栓栓塞与抗凝

由于老年人特有的凝血功能和栓塞风险高的特点, 以及合并手术、卧床、癌症、心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病和糖尿病等危险因素, 在社区, 超过 60% 的老年患者静脉血栓栓塞(Venous Thromboembolism in Elderly Patients, 简称 VTE)事件发生在 65 岁及以上的患者。以前, VTE 患者的金标准治疗是低分子肝素或磺达肝癸钠加华法林, 现在研究表明, 利伐沙班具有新型口服抗凝药的特点, 已经逐渐成为 VTE 的一线治疗, 对普通患者具有良好的疗效和安全性[22]。EINSTEIN-PE 大型随机临床试验比较了口服利伐沙班和 VKA 治疗 VTE 患者 3、6 或 12 个月后的疗效, 与华法林相比, 利伐沙班具有同等的效果和安全性, 使用利伐沙班下肢深静脉血栓复发率较低, 对于 75 岁以上低体重肾功能不全患者: 小剂量如 10 mg qd/bid 的利伐沙班有更好的疗效和更高的安全性[23]。接受大型骨科手术的患者中, DOAC 可以被认为是预防 VTE 的有效药物, 且比低分子肝素更有效也更安全, 在老年人、癌症患者和肾功能减退患者中, 合并静脉血栓栓塞应首选 DOACs 进行治疗[24]。

肝素仍有价值: 有试验结果表明对于癌症合并血栓性疾病的患者, DOACs 的疗效和安全性与低分子量肝素没有区别。故 DOAC 成为这些患者的优先选择。然而, 对于高出血风险的癌症患者, 如那些需要仔细监测出血风险的胃肠道和泌尿生殖道癌症患者, 低分子肝素应该是治疗的首选, 此外, 肝素还是孕妇、急性 VTE 肥胖患者的首选[25]。

最近 Bangsheng Hu 等人纳入七项研究的 meta 分析表示: 阿司匹林和利伐沙班在预防全髋关节置换术或髋部骨折术后静脉血栓栓塞方面无显著差异。表明阿司匹林可能是预防 VTE 安全、有效且廉价的替代品[26]。

4. 低剂量抗凝药的应用

心力衰竭患者心排量低, 右侧充盈压升高, 凝血激活增加整个心血管系统血流缓慢及氧化应激使之容易形成血栓, 小剂量抗凝药用于心衰患者能减少心血管不良事件[27]。

口服抗凝药除了在预防静脉和动脉血栓栓塞方面的作用外, 还能被用于预防冠心病患者的缺血性复发, 患有冠心病或外周动脉疾病的患者服用 2.5 利伐沙班加 100 mg 阿司匹林对于即使射血分数减低患者也有效, 不良心血管事件发生风险降低[28], 甚至对急性冠脉综合征患者来说, 小剂量抗凝药加单一抗血小板药物也能减少卒中发生率。对于老年房颤患者, ENGAGE AF-TIMI 48 第 3 期试验中表示每天服用一次艾多沙班(高剂量 60 毫克、减少剂量 30 毫克或小剂量 15 毫克)在预防非瓣膜性心房颤动患者卒中或致死性栓塞方面效果不劣于华法林, 大出血事件发生率低于华法林[29]。另一项 RCT 证实患有动脉粥样硬化(排除房颤、1 个月内缺血性或出血性卒中、有症状的腔隙性脑梗死), 低剂量利伐沙班 2.5 mg 每日两次, 加阿司匹林比常规剂量利伐沙班效果更好, 降低了所有缺血性卒中的风险, 并可显著降低系统性动脉粥样硬化性疾病患者的心源性卒中的发生率[30]。

5. 总结

由于老年人健康知识有限, 与年龄相关的认知能力下降、同时服用多种药物使得他们使用抗凝药物

依从性降低, 作为医师可以登记需要口服抗凝药物患者的信息, 给他们明确地讲解药品说明、并使用服药提醒器, 还可给患者发邮件或电话指导患者服药[31], 必要时家庭医生可上门家访宣教。尽管 NOACs 的引入让抗凝药的使用率增加, 但在老年患者中, 依然存在使用不足的问题, 费用偏高是一个原因, 更重要的原因在于害怕出血。其实大多数高出血风险的老年患者更不应拒绝抗凝治疗, 因为大量临床随机试验证明出血风险高的患者也能从抗凝治疗中获益最大。作为临床医生应该集中精力解决可改变的不良事件发生因素, 如: 控制好高血压患者的血压、改善肝肾功能、避免和增加出血风险的药物合用, 如: 抗血小板药物和非甾体抗炎药等[32]。还可以根据患者个人特点(家庭、背景、其他在服药物等), 个性化地选择抗凝药物种类及剂量, 相信在临床医师的专业指导下, 会有越来越多的老年人从口服抗凝药中获益。

参考文献

- [1] Iyer Krishna, S. and Dayal, S. (2020) Modulators of Platelet Function in Aging. *Platelets*, **31**, 474-482. <https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1665641>
- [2] Veltkamp, R., Rizos, T. and Horstmann, S. (2013) Intracerebral Bleeding in Patients on Antithrombotic Agents. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **39**, 963-971. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1357506>
- [3] Potpara, T.S., Ferro, C.J. and Lip, G.Y.H. (2018) Use of Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *Nature Reviews Nephrology*, **14**, 337-351. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2018.19>
- [4] Eikelboom, J.W., Connolly, S.J., Gao, P., Paolasso, E., De Caterina, R., Husted, S., O'Donnell, M., Yusuf, S. and Hart, R.G. (2012) Stroke Risk and Efficacy of Apixaban in Atrial Fibrillation Patients with Moderate Chronic Kidney Disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **21**, 429-435. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.007>
- [5] Kubitz, D., Becka, M., Wensing, G., Voith, B. and Zuehlendorf, M. (2005) Safety, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of BAY 59-7939—An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor—After Multiple Dosing in Healthy Male Subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **61**, 873-880. <https://doi.org/10.1007/s00228-005-0043-5>
- [6] Stöllberger, C. and Finsterer, J. (2021) Update on Drug Interactions with Non-Vitamin-K-Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Elderly Patients. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **14**, 569-581. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1908124>
- [7] da, S.R.M. (2014) Novel Oral Anticoagulants in Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, **12**, 3-8. <https://doi.org/10.2174/187152571201141201091848>
- [8] McBride, B.F. (2005) A Preliminary Assessment of the Critical Differences between Novel Oral Anticoagulants Currently in Development. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **45**, 1004-1007. <https://doi.org/10.1177/0091270005278084>
- [9] Lin, L.S., Zhao, L.Y., Gao, N., et al. (2020) From Multi-Target Anticoagulants to DOACs, and Intrinsic Coagulation Factor Inhibitors. *Blood Reviews*, **39**, Article ID: 100615. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100615>
- [10] Kuijpers, M.J., van der Meijden, P.E., Feijge, M.A., Mattheij, N.J., May, F., Govers-Riemslog, J., et al. (2014) Factor XII Regulates the Pathological Process of Thrombus Formation Unruptured Plaques. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **34**, 1674-1680. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303315>
- [11] Kakkos, S.K., Kirkilesis, G.I. and Tsolakis, I.A. (2014) Efficacy and Safety of the New Oral Anticoagulants Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, and Edoxaban in the Treatment and Secondary Prevention of VTE: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase III Trials. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **48**, 565-575. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.05.001>
- [12] Pollack, C.V., Reilly, P.A., Eikelboom, J., et al. (2015) Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 511-520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502000>
- [13] Patti, G., Cavallari, I., Hanon, O., et al. (2018) The Safety and Efficacy of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation in the Elderly. *International Journal of Cardiology*, **265**, 118-124. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.02.066>
- [14] Malik, A.H., Yandrapalli, S., Aronow, W.S., et al. (2019) Meta-Analysis of Direct-Acting Oral Anticoagulants Compared with Warfarin in Patients >75 Years of Age. *American Journal of Cardiology*, **123**, 2051-2057. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.02.060>
- [15] Zathar, Z., Karunatileke, A., Fawzy, A.M., et al. (2019) Atrial Fibrillation in Older People: Concepts and Controversies. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **6**, 175. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00175>

- [16] He, W., Zhang, H., Zhu, W. and Xue, Z. (2019) Effect of Anticoagulation Therapy in Older Patients with Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e17628. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017628>
- [17] Diener, H.C., Hart, R.G., Koudstaal, P.J., Lane, D.A. and Lip, G.Y.H. (2019) Atrial Fibrillation and Cognitive Function: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 612-619. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.077>
- [18] Chai-Adisaksopha, C., Hillis, C., Monreal, M., Witt, D.M. and Crowther, M. (2015) Thromboembolic Events, Recurrent Bleeding and Mortality after Resuming Anticoagulant Following Gastrointestinal Bleeding. A Meta-Analysis. *Thrombosis and Haemostasis*, **114**, 819-825. <https://doi.org/10.1160/TH15-01-0063>
- [19] Diener, H.C., Aisenberg, J., Ansell, J., Atar, D., Breithardt, G., Eikelboom, J., Ezekowitz, M.D., Granger, C.B., Halperin, J.L., Hohnloser, S.H., Hylek, E.M., Kirchhof, P., Lane, D.A., Verheugt, F.W.A., Veltkamp, R. and Lip, G.Y.H. (2017) Choosing a Particular Oral Anticoagulant and Dose for Stroke Prevention in Individual Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: Part 2. *European Heart Journal*, **38**, 860-868. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw069>
- [20] Heidbuchel, H., Verhamme, P., Alings, M., Antz, M., Diener, H.C., Hacke, W., Oldgren, J., Sinnaeve, P., Camm, A.J. and Kirchhof, P. (2015) Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Anticoagulants Inpatients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Europace*, **17**, 1467-1507. <https://doi.org/10.1093/europace/euv309>
- [21] Bando, S., Nishikado, A., Hiura, N., *et al.* (2018) Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Extreme Elderly Patients with Atrial Fibrillation: Analysis of the Shikoku Rivaroxaban Registry Trial (SRRT). *Journal of Cardiology*, **71**, 197-201. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2017.08.005>
- [22] Zhang, X., Cai, Q.Y., Wang, X.H., Liao, K., Hu, C.C. and Chen, H. (2021) Current Use of Rivaroxaban in Elderly Patients with Venous Thromboembolism (VTE). *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **52**, 863-871. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02415-5>
- [23] The EINSTEIN-PE Investigators (2012) Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *The New England Journal of Medicine*, **366**, 1287-1297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572>
- [24] Giustozzi, M., Franco, L., Vedovati, M.C., *et al.* (2019) Safety of Direct Oral Anticoagulants versus Traditional Anticoagulants in Venous Thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **48**, 439-453. <https://doi.org/10.1007/s11239-019-01878-x>
- [25] Brenner, B., Arya, R., Beyer-Westendorf, J., *et al.* (2019) Evaluation of Unmet Clinical Needs in Prophylaxis and Treatment of Venous Thromboembolism in At-Risk Patient Groups: Pregnancy, Elderly and Obese Patients. *Thrombosis Journal*, **17**, 24. <https://doi.org/10.1186/s12959-019-0214-8>
- [26] Hu, B.S., Jiang, L.X., Tang, H.X., Hu, M.Z., Yu, J. and Dai, Z.P. (2021) Rivaroxaban versus Aspirin in Prevention of Venous Thromboembolism Following Total Joint Arthroplasty or Hip Fracture Surgery: A Meta-Analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **16**, Article No. 135. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02274-z>
- [27] Zannad, F., Stough, W.G., Regnault, V., *et al.* (2013) Isthrombosis a Contributor to Heart Failure Pathophysiology? Possible Mechanisms, Therapeutic Opportunities, and Clinical Investigation Challenges. *International Journal of Cardiology*, **167**, 1772-1782. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.018>
- [28] Eikelboom, J.W., Connolly, S.J., Bosch, J., *et al.* (2017) Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 1319-1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>
- [29] Giugliano, R.P., Ruff, C.T., Braunwald, E., *et al.* (2013) Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, **369**, 2093-2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>
- [30] Perera Kanjana, S., Ng Kelvin, K.H., Nayar, S., *et al.* (2020) Association between Low-Dose Rivaroxaban with or without Aspirin and Ischemic Stroke Subtypes: A Secondary Analysis of the Compass Trial. *JAMA Neurology*, **77**, 43-48. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2984>
- [31] Yiu, A. and Bajorek, B. (2019) Patient-Focused Interventions to Support Vulnerable People Using Oral Anticoagulants: A Narrative Review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, **10**. <https://doi.org/10.1177/2042098619847423>
- [32] Chan, N.C. and Eikelboom, J.W. (2019) How I Manage Anticoagulant Therapy in Older Individuals with Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism. *Blood*, **133**, 2269-2278. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-01-846048>