

## 新型口服抗凝药在非瓣膜性房颤中的应用进展

王鹏, 刘玉洁\*

(天津市胸科医院心内科, 天津 300222)

**【摘要】 目的:** 对新型口服抗凝药 (NOACs) 在非瓣膜性房颤抗凝治疗中的临床应用和发展进行探讨。**方法:** 收集最新发表的相关文章, 对新型口服抗凝药的药理学特性、临床试验结果和临床应用进行分析总结。**结果与结论:** 房颤是临床中最常见的心律失常, 对于 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分  $\geq 2$  或既往曾有一过性脑缺血发作 (TIA) 或有卒中史的患者, 应该使用抗凝药物。新型口服抗凝药, 与维生素 K 拮抗剂 (V<sub>K</sub>A) 相比, 有相似甚至更好的抗凝效果、安全性和便利性。它们具有快速起效, 更多可预测的药动学特征, 与其他药物相互作用少, 饮食对其无明显影响, 比华法林导致颅内出血的风险更低。

**【关键词】** 口服抗凝剂; 房颤; 达比加群; 阿哌沙班; 利伐沙班; 系统性栓塞

**【中图分类号】** R973.2

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2016)04-0008-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.04.002

### Progress of novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation

WANG Peng, LIU Yu-jie\*

(Department of Cardiovascular, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China)

**【Abstract】 Objective:** To review the recent progress of new oral anticoagulants in anticoagulation treatment for non-valve atrial fibrillation. **Methods:** We collected the latest researches related to anticoagulation treatment with NOACs, and then gave the analysis and summary. **Results and Conclusion:** Atrial fibrillation is the most frequent arrhythmia in clinical practice. The use of anticoagulants is indicated if CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 2$  or in patients with previous transient ischemic attack or stroke. Recently, novel oral anticoagulants (NOACs) have been introduced, offering similar (or better) effectiveness, safety, and convenience than vitamin K antagonists. They display rapid onset of action, more predictable of pharmacological profile, less interactions with other drugs, lack of significant effects in the diet, and less risk of intracranial hemorrhage than warfarin.

**【Key words】** anticoagulants agents; atrial fibrillation; apixaban; dabigatran; rivaroxaban; systemic embolism

房颤在人群中的患病率约为 2%, 且其发病率随年龄增加而升高, 在 80 岁以上人群中可达 15%。这种心律失常与生活质量和运动能力下降、系统性栓塞、反复住院、心力衰竭相关, 可以导致病死率升高两倍。随年龄增加, 卒中的风险升高 5 倍, 80~89 岁之间的患者卒中风险可达 23.5%<sup>[1-4]</sup>。在发达国家, 大多数房颤患者的类型为非瓣膜性房颤<sup>[5]</sup>。为预防系统性栓塞和或卒中, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分  $\geq 2$  或既往曾患一过性脑缺血发作或卒

中的患者应接受抗凝治疗<sup>[1-2]</sup>。

华法林是一种维生素 K 拮抗剂 (V<sub>K</sub>A), 曾是长期口服抗凝的唯一选择。然而, 华法林和食物、药物、酒精存在许多相互作用, 并且与肝功能、年龄和基因变异相关。使用华法林需要定期监测国际标准化比率 (INR), 并且其有效性和安全性依赖于治疗时间窗。实际上, 许多具有高卒中风险的房颤患者未能充分应用华法林抗凝<sup>[6]</sup> 或平均治疗时间过短<sup>[7]</sup>。近年来, 临床上引入了许多新型口服抗

【收稿日期】 2016-05-31

【基金项目】 天津市卫生计生委攻关计划 (15KG127)

【作者简介】 王鹏, 男, 医学硕士, 主治医师; 研究方向: 冠心病、心律失常、介入治疗; Tel: (022)88185020; E-mail: dr\_rukh@163.com

【通讯作者】 \* 刘玉洁, 女, 主任医师; 研究方向: 冠心病介入治疗; E-mail: yujieLiu2011@126.com

凝药 (novel oral anticoagulants, NOACs), 这些药物可以提供与华法林相近的 (或更好的) 疗效、安全性, 且使用更加方便, 不需要实验室监测。艾卓肝素是一种皮下给药的长效 Xa 因子抑制剂, 但因为显著增加出血风险而同样未被批准在临床使用<sup>[8]</sup>。达比加群、利伐沙班和阿哌沙班是临床上被证实可有效预防非瓣膜性房颤患者发生栓塞事件的 3 种 NOACs。其中, 达比加群是一种直接凝血酶抑制剂, 利伐沙班和阿哌沙班均为 Xa 因子抑制剂。

## 1 达比加群

基于 RE-LY 试验的结果, 达比加群是第一种在多个国家 (于 2008 年被欧盟批准, 于 2010 年 10 月被美国 FDA 批准) 被证实可预防因房颤导致的卒中和血栓事件的 NOACs<sup>[9-11]</sup>。这种直接凝血酶抑制剂可与凝血酶可逆的结合, 并且具有高度的特异性和亲和性, 在与凝血酶解离的同时可使纤维蛋白多聚体失活。由于高度的极性和亲脂性, 达比加群不容易经肠道吸收。而达比加群酯是一种包含有酒石酸微丸的口服制剂, 可以产生酸性微环境而利于肠道吸收。因此, 达比加群酯在肠道被迅速吸收并被肠道、血浆和肝脏中普遍存在的非特异性酯酶彻底水解为活性产物达比加群。达比加群可以空腹或餐后服用, 并且血药浓度于服药后 2~3 h 达峰。药物的主要排泄途径为肾脏, 占有途径排泄物的 80%。但是, 在老年女性中, 达比加群的暴露量较老年男性高 20%~30%。达比加群酯是 P-糖蛋白转运体的底物, 影响该系统的药物将会对达比加群的药代动力学产生影响<sup>[12-13]</sup>。因此, 以下药物不能与达比加群酯同时服用: P-糖蛋白的抑制剂 (环孢菌素、伊曲康唑、全身性酮康唑、他克莫司、决奈达隆), P-糖蛋白的诱导物 (苯妥英、卡马西平、利福平、圣约翰草 - 贯叶连翘) 和蛋白酶抑制剂。与其他强效 P-gp 抑制剂 (如: 胺碘酮、奎尼丁、维拉帕米) 联合使用时应谨慎。与胺碘酮、奎尼丁、维拉帕米联合使用时, 将达比加群的剂量减至 110 mg 每日 2 次, 可减少潜在的药物相互作用。抑酸剂和质子泵抑制剂可降低达比加群的血浆药物浓度。因此, 达比加群应在使用这些药物 2 h 前服用<sup>[14]</sup>。消化不良是达比加群最常见的不良反应, 这可能与胶囊中的酒石酸相关<sup>[13-14]</sup>。

RE-LY 试验 (18 113 名患者, 平均年龄 71.5 岁, 男性占 63.5%, 平均 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> 评分 2.1) 显示, 以 110 mg 每日 2 次的剂量给药时, 达比加群预防非瓣膜性房颤患者卒中和系统性栓塞的效果不劣于华法林<sup>[9]</sup>。以 150 mg 每日 2 次的剂量给药时, 达比加群减少系统性栓塞和卒中的效果优于华法林 (终点事件的年化事件率为 1.1%,  $P<0.001$ )<sup>[9]</sup>。与初次使用华法林治疗的患者相比, 达比加群的出血几率无明显升高。达比加群 (110 mg, 每日 2 次) 导致的严重出血现象较华法林更少 (达比加群组出血风险年化事件率为 2.71%, 华法林组出血风险年化事件率为 3.36%,  $P=0.003$ )<sup>[9]</sup>。而达比加群组 (150 mg, 每日 2 次) 的严重出血风险与华法林组之间无明显差异 (达比加群组出血风险年化事件率为 3.11%,  $P=0.31$ )<sup>[9]</sup>。

在 RE-LY 研究中, 达比加群酯组的心肌梗死年化事件率为 0.82% (达比加群酯 110 mg、每日 2 次) 和 0.81% (达比加群酯 150 mg、每日 2 次), 华法林组为 0.64%<sup>[9]</sup>。在大规模的队列研究中, 与华法林相比, 达比加群在初次应用维生素 K 拮抗剂的患者中并无明显的降低心肌梗死发生率趋势。并且, 在既往曾应用过华法林的患者中, 达比加群也无明显增加心肌梗死发生率趋势<sup>[15]</sup>。

150 mg 每日 2 次的剂量被证实可应用于肌酐清除率  $> 30$  mL/min 的患者, 75 mg 每日 2 次的剂量被证实可应用于肌酐清除率在 15~30 mL/min 之间的患者。而肌酐清除率低于 15 mL/min 的患者不能使用达比加群。年龄在 75~80 岁之间的患者, 有中度肾损害的患者和其他有较高出血风险的患者也可考虑使用较低剂量的达比加群。有轻到中度肾损害的患者或年龄  $> 75$  岁的老年患者应至少每年监测一次肾功能<sup>[2,10-11]</sup>。

## 2 利伐沙班

基于 ROCKET AF 试验的结果 (14 264 名患者, 男性占 60.3%, 中位数年龄 73 岁, 平均 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> 评分 3.47), 利伐沙班是第二种被欧洲药监局和美国 FDA 批准的 NOACs<sup>[1-2,16]</sup>。在这项双盲试验中, 主要终点年化事件率在利伐沙班组为 1.7% (20 mg, 每日 1 次), 在华法林组为 2.2% ( $P<0.001$ , 非劣效性)<sup>[16]</sup>。主要和非主要临床相关出血事件

发生率, 华法林组为每年 14.5%, 利伐沙班组为 14.9%。利伐沙班组的致命性出血 (0.2% vs 0.5%,  $P=0.003$ ) 和颅内出血 (0.5% vs 0.7%,  $P=0.02$ ) 发生率较华法林组显著降低<sup>[16]</sup>。

利伐沙班是一种 Xa 因子抑制剂, 可与 Xa 因子活化位点可逆性结合, 具有高度的特异性, 并且其作用独立于内源性抗凝血酶。因此, 他可抑制新凝血酶的生成, 而对血浆中已经存在的凝血酶的活性没有明显影响。利伐沙班吸收迅速, 服用后 2~4 h 达到最大浓度。利伐沙班有两种消除方式, 有 2/3 通过代谢降解, 其中一半通过肾脏排出, 另外一半通过粪便途径排出。其余 1/3 用药剂量以活性药物原型的形式直接通过肾脏在尿液中排泄, 主要是通过肾脏主动分泌的方式。利伐沙班在肝脏通过细胞色素 P450 系统而非依赖 CYP 机制进行代谢。同时也是 P-糖蛋白的底物<sup>[12-14,17]</sup>。因此, 该药不能与细胞色素 P450 3A4 和 P-糖蛋白 (唑类抗真菌药和人类免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂) 的强效抑制剂以及决奈达隆同服。与细胞色素 P450 3A4 的强效诱导剂, 如利福平、卡马西平和苯妥英同服时应慎重。利伐沙班与质子泵抑制剂无相互作用。

利伐沙班的主要副作用为贫血和出血。肌酐清除率在 15~50 mL/min 之间的患者推荐应用利伐沙班 15 mg·d<sup>-1</sup>。肌酐清除率在 > 50 mL/min 的患者推荐剂量为 20 mg·d<sup>-1</sup>。与达比加群相同, 利伐沙班不能用于肌酐清除率在 15 mL/min 以下的患者。

### 3 阿哌沙班

阿哌沙班是第 3 种被美国 FDA 和欧洲药监局批准的新型口服抗凝药, 其证据来源于 ARISTOTLE 试验<sup>[2,18]</sup>。该试验是一项阿哌沙班 (5 mg, 每日 2 次) 与调整剂量的华法林 (INR 2.0~3.0) 对比的随机双盲对照试验。共入选 18 201 名至少有一项卒中风险因素的房颤患者, 临床随访 1.8 年。阿哌沙班降低系统性栓塞和卒中风险达 21%, 降低主要出血风险达 31%, 降低死亡率 11%, 且阿哌沙班组的停药率较华法林组更低 (25.3% vs 27.5%,  $P=0.001$ )<sup>[18]</sup>。

阿哌沙班也是一种可逆性 Xa 因子抑制剂, 口服后快速吸收, 半衰期可达 15 h, 且进食不影响药物生物利用度, 35% 的药物经肾脏排泄<sup>[12-14,17]</sup>。

阿哌沙班对细胞色素 P450 系统的影响较小, 循环中无活性代谢产物, 因此潜在的药物间相互作用较少。但是当阿哌沙班与细胞色素 P450 和 P-糖蛋白的双重强效抑制剂同时服用时, 仍推荐减少阿哌沙班的给药剂量<sup>[19]</sup>。

阿哌沙班的常见不良反应是鼻出血、血尿和肠道及眼部出血。其批准的常规剂量是 5 mg 每天两次, 对年龄大于 80 岁或体重低于 60 kg 的患者, 应降低剂量至 2.5 mg 每日 2 次。有严重肝肾功能损害或终末期肾病的患者不能应用此药<sup>[2]</sup>。

### 4 新型口服抗凝药 (NOACs) 的安全性和有效性

尽管 NOACs 的试验设计和入选 / 排除标准相似, 但是对它们的有效性仍无法进行头对头的比较。NOACs 具有更多可预测的药理学特性, 药物间相互作用更少, 饮食对其无明显影响, 且与华法林相比颅内出血的风险更低。对于进行长期抗凝治疗的因接受侵入性操作而需短暂停用抗凝药的患者, 再次启动应用 NOACs 时不需要应用其他抗凝剂作为过渡。但是, 短暂停用这些药物仍可能导致血栓栓塞的风险增加, 因此, 仍推荐使用其他的抗凝剂, 如肝素, 作为替代。尽管在慢性肾脏疾病患者和低体重患者中需要调整剂量, 但是这些新兴抗凝药物不需要常规监测 INR 或 APTT<sup>[2]</sup>。

### 5 NOACs 的实际应用

在应用新型口服抗凝药前需要了解患者的饮食状态和其他治疗的影响。需要充分的了解新药物的相关医学知识, 与药物的相互作用及出血并发症的风险。心脏复律、消融和外科介入治疗等因素也应该考虑在内。基线血红蛋白水平、肝肾功能是用药前必须要了解的指标, 并且至少每年重新评估一次肾功能水平。

到目前为止, 由于缺乏头对头的临床试验, 临床上没有关于如何在不同 NOACs 之间进行转换的可操作的指南。比较合理的方法是, 如果患者采用的是每日 2 次给药的 NOACs (如达比加群), 则可以直接转换为每天 1 次用药的 NOACs (如利伐沙班)。而如果是从每天 1 次用药的 NOACs (如利伐沙班), 建议患者在 24 h 后再开始服用新的 NOACs。对于大部分具有较高出血风险的患者,

当 INR 降至 2.0 以下时即可开始应用 NOACs; 在 NOACs 与  $V_KA$  重叠应用时, 应监测 INR, 并在末次给药后 24 h 再次检测 INR; 在用药的最初 1 个月, 推荐监测 INR 直至达到稳定的指标, 如果 INR 在 2.0~2.5 之间, NOACs 应在隔天给予; 对于 INR>2.5 的患者, 需要考虑 VKA 的半衰期对 INR 的影响以评估 INR 何时能回落到 2.5 以下<sup>[1-2,20-22]</sup>。不推荐给予负荷剂量的 NOACs<sup>[20]</sup>。

## 6 应用 NOACs 时需考虑的特殊情况

在应用 NOACs 时, 某些特殊操作如心脏复律、消融术和外科手术的影响需要被考虑。由于没有试验证明在心脏复律前 3 周应用 NOACs 的有效性, 因此必须事先确定患者对治疗的依从性, 并且应该在给予抗凝剂之前考虑进行经食道超声心动检查<sup>[20]</sup>。通过分析 ARISTOTLE 试验的数据, 最近的一项研究<sup>[23]</sup>表明, 心脏复律后的房颤患者的主要心血管事件发生率在阿哌沙班组和华法林组是近似的。现有的资料表明, 对于心脏复律应用来说, 阿哌沙班应至少不劣于华法林, 但是现有的数据并不能给出确定的答案, 因此仍需要进一步的研究<sup>[24]</sup>。

当进行消融术时, 为了预防血栓栓塞, 现有的共识是应该在导管射频消融的围术期进行抗凝治疗。推荐在术中应用普通肝素并在术后应用至少两个月的口服抗凝药<sup>[1-2,20]</sup>。对服用达比加群的患者, 可以采用较短的停药时间的策略。可在术前 12~24 h 停药, 并在术后 4~8 h 恢复用药。对于服用利伐沙班患者, 少量的研究显示, 继续用药具有与持续应用华法林相似的有效性和安全性。上述策略的应用仍需要进一步的试验来证实<sup>[25]</sup>。

对于计划接受外科手术的患者, 应该在末次服药 18~24 h 后再进行手术。对于具有较低出血风险的患者, 应在术前 24 h 停用 NOACs。对于有高出血风险的操作, 应至少提前 48 h 停用 NOACs。可以在术后 6~8 h 开始服用 NOACs<sup>[20]</sup>。肌酐清除率 < 50 mL/min 的患者, 应在术前 3 d 停用达比加群。有中度到高度出血风险的患者应在术前 48 h 停用阿哌沙班<sup>[21]</sup>。如果需进行急诊手术, 应立即停用 NOACs。如果有条件, 手术或介入操作应推迟至少 12 h, 更理想的是末次服药后 24 h。

接受永久起搏器或 ICD 植入术的患者, 如果动

脉栓塞的年化事件率 > 5%, 应在术后 24 h 给予首剂达比加群。对于系统性栓塞风险较低 (<5%) 的患者, 专家的意见是在器械植入术期间停药 3~7 d<sup>[26]</sup>。

## 7 出血事件的紧急处理

NOACs 发生出血特别是颅内出血发生率较低, 其原因可能是由于 NOACs 在凝血瀑布中的作用位点以及不直接影响 VII a 因子。尽管应用 NOACs 的总体出血风险较低, 其发生率仍可达每年 3.6%<sup>[27]</sup>。

一旦出血发生, 应立即停用抗凝剂。由于达比加群的半衰期较短 (12~14 h), 因此在非急症情况中, 可以考虑停药 2~4 d 以逆转其药理作用<sup>[28]</sup>。如果末次给药在 2 h 以内, 推荐给予活性炭进行治疗。近期的一项试验表明, “idarucizumab” 可以作为一种达比加群的特效解毒剂<sup>[29]</sup>。如遇严重出血情况, 可考虑给予四因子凝血酶原复合体浓缩物 (4F-PCC)、重组活化 VII 因子或者采用透析的方法清除达比加群。

对于利伐沙班来说, 尽管并不需要检测血药浓度, 但是在某些情况下检测 Xa 因子相关抗体、凝血酶原时间和 INR 仍然是有用的。可能逆转利伐沙班药理作用的物质是 4F - PCC 和活化的凝血酶原复合物。

阿哌沙班的药物活性可以通过监测凝血酶原时间、aPTT、INR 和 Xa 因子相关抗体来进行了解。与其它 NOACs 类似, 阿哌沙班也没有特定的解毒剂, 通常需要停药 3 d 已逆转其药理作用。一旦发生严重出血, 推荐应用 4F - PCC 或活化的凝血酶原复合物进行治疗。

Andexanet Alpha (PRT4445) 是一种重组 Xa 因子蛋白, 可以在一定程度上逆转 Xa 因子抑制剂的活性作用<sup>[30]</sup>。正在进行相关的临床试验以评估其作为利伐沙班和阿哌沙班解毒剂的可行性<sup>[31]</sup>。

## 8 结论

新型口服抗凝剂具有许多理想抗凝剂的特征。均为固定剂量的口服药, 不需要常规监测药物浓度, 可快速起效, 具有可预测的药效学和药代动力学特性, 并且提供的治疗窗口较宽。但是对于肾功能和肝功能受损的患者, 仍需调整 NOACs 的用药剂量。不能用于终末期肾病患者、价格较高和缺乏特效解

毒剂是上述药物的局限所在。在未来的数年内,当临床医生逐渐熟悉 NOACs 的疗效、安全性和不良反应, NOACs 的优势将逐步显现出来。

#### 【参考文献】

- [1] Camm A J, Lip G Y, de Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association[J]. Eur Heart J, 2012, 33(21):2719-2747.
- [2] January C T, Wann L S, Alpert J S, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. J Am Coll Cardiol, 2014 Mar 28. [Epub ahead of print].
- [3] Davis R C, Hobbs F D, Kenkre J E, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study[J]. Europace, 2012, 14(11):1553-1559.
- [4] Wolf P A, Abbott R D, Kannel W B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study[J]. Stroke, 1991, 22(8):983-988.
- [5] Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF)[J]. Europace, 2014, 16(1):6-14.
- [6] Ogilvie I M, Newton N, Welner S A, et al. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review[J]. Am J Med, 2010, 123(7):638-645.
- [7] Connolly S J, Pogue J, Eikelboom J, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range[J]. Circulation, 2008, 118(20):2029-2037.
- [8] Harburger J M, Aronow W S. Newer anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2012, 5(5):469-480.
- [9] Connolly S J, Ezekowitz M D, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2009, 361(12):1139-1151.
- [10] Beasley B N, Unger E F, Temple R. Anticoagulant options-why the FDA approved a higher but not a lower dose of dabigatran[J]. N Engl J Med, 2011, 364(19):1788-1790.
- [11] Katsnelson M, Sacco R L, Moscucci M. Progress for stroke prevention with atrial fibrillation: emergence of alternative oral anticoagulants[J]. Circulation, 2012, 125(12):1577-1583.
- [12] Gallego P, Roldán V, Lip G Y. Novel oral anticoagulants in cardiovascular disease[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2014, 19(1):34-44.
- [13] Harder S, Graff J. Novel oral anticoagulants: Clinical pharmacology, indications and practical considerations[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69(9), 1617-1633.
- [14] Potpara T S, Lip G Y. Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2013, 26(2):115-129.
- [15] Larsen T B, Rasmussen L H, Gorst-Rasmussen A, et al. Myocardial ischemic events in 'real world' patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin[J]. Am J Med, 2014, 127(4):329-336.
- [16] Patel M R, Mahaffey K W, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2011, 365(10):883-891.
- [17] Boos C J, Nam M, Camm A J. Novel oral anticoagulants and stroke prevention in atrial fibrillation and chronic heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2014, 19(3):391-401.
- [18] Granger C B, Alexander J H, McMurray J J, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2011, 365(11):981-992.
- [19] deWald T A, Becker R C. The pharmacology of novel oral anticoagulants[J]. J Thromb Thrombolysis, 2014, 37(2):217-233.
- [20] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. Europace, 2013, 15(5):625-651.
- [21] Deitelzweig S. Practical considerations in the use of novel oral anticoagulants for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation[J]. Cardiovasc Ther, 2014, 32(2):74-81.
- [22] Haas S, Bode C, Norrving B, et al. Practical guidance for using rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: balancing benefit and risk[J]. Vasc Health Risk Manag, 2014, 10:101-114.
- [23] Flaker G, Lopes R D, Al-Khatib S M, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(11):1082-1087.
- [24] Reynolds M R. Cardioversion With Novel Oral Anticoagulants. Reconfirming a 50-Year-Old Standard[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(11):1088-1089.
- [25] Weitz J I, Healey J S, Skanes A C, et al. Periprocedural management of new oral anticoagulants in patients undergoing atrial fibrillation ablation[J]. Circulation, 2014, 129(16):1688-1694.
- [26] Birnie D H, Healey J S, Essebag V. Management of anticoagulation around pacemaker and defibrillator surgery[J]. Circulation, 2014, 129(20):2062-2065.
- [27] Siegal D M, Crowther, M A. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants[J]. Eur Heart J, 2013, 34(7):489-498b.
- [28] Knepper J, Horne D, Obi A, et al. A systematic update on the state of novel anticoagulants and a primer on reversal and bridging[J]. J Vasc Surg, 2013, 1(4):418-426.
- [29] Glund S, Moschetti V, Norris S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran[J]. Thromb Haemost, 2015, 113(5):943-951.
- [30] Lu G, De Guzman F R, Hollenbach S J, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa[J]. Nat Med, 2013, 19(4):446-451.
- [31] Siegal D M, Curnutte J T, Connolly S J, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity[J]. N Engl J Med, 2015, 373(25):2413-2424.