

## · 前沿进展 ·

## 新型口服抗凝药预防心房颤动相关卒中的研究进展

王丹, 张家美

**【摘要】** 心房颤动是常见的心律失常之一, 可导致卒中, 且心房颤动相关卒中的危害严重。口服华法林是预防心房颤动患者发生卒中的有效措施, 但华法林治疗窗窄, 且易与多种食物、药物发生相互作用。新型口服抗凝药 (达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班、贝曲西班) 克服了华法林的一些缺点, 且能更好地降低心房颤动患者卒中及出血风险, 有望成为临床预防心房颤动患者卒中事件的新选择。

**【关键词】** 心房颤动; 抗凝药; 华法林; 达比加群酯; 利伐沙班; 阿哌沙班; 依度沙班; 贝曲西班

**【中图分类号】** R 541.75 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2015.08.001

王丹, 张家美. 新型口服抗凝药对预防心房颤动卒中的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23 (8): 1-4. [[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

Wang D, Zhang JM. Research progress on new oral anticoagulants for prevention of atrial fibrillation associated stroke [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2015, 23 (8): 1-4.

**Research Progress on New Oral Anticoagulants for Prevention of Atrial Fibrillation Associated Stroke** WANG Dan, ZHANG Jia - mei. Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China

**【Abstract】** Atrial fibrillation is one kind of common arrhythmia, may cause stroke, and atrial fibrillation associated stroke can lead to severe consequences. Oral warfarin is an effective measure to prevent stroke in patients with atrial fibrillation, but its therapeutic window is narrow, is easy to interact with a variety of foods and drugs. New oral anticoagulants including dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban overcome many shortcomings of warfarin, have better effect on reducing the risk of stroke and hemorrhage in patients with atrial fibrillation, is possible to become the new choice for clinical prevention of stroke in patients with atrial fibrillation.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Anticoagulants; Warfarin; Dabigatran etexilate; Rivaroxaban; Apixaban; Edoxaban; Betrixaban

心房颤动是最常见的心律失常之一<sup>[1]</sup>, “中国心血管病报告 2010”指出, 心内科住院患者中心律失常占 26.8%, 其中心房颤动患者所占比例最高 (35.0%)。血栓栓塞是心房颤动患者致残致死的主要原因, 其中以卒中最为常见。心房颤动患者的卒中风险是无心房颤动患者的 4~5 倍, 约 15% 的卒中可能与心房颤动有关<sup>[2]</sup>。过去 10 年间, 临床可能由于口服抗凝药及高血压的有效控制而使心房颤动患者卒中的发生率降低, 但是随着我国人口老龄化进程的加快和心房颤动发病率的增高, 预计到 2020 年, 心房颤动所导致的卒中事件将会比 1990 年增加 80%<sup>[3]</sup>。

“心房颤动抗凝治疗中国专家共识”指出, 合理的抗凝治疗能有效降低心房颤动患者缺血性卒中发生率<sup>[4]</sup>。在过去的半个多世纪, 维生素 K 拮抗剂——华法林一直是预防心房颤动患者发生卒中的有效治疗措施, 且疗效也已得到循证医学的证实, 但由于口服华法林需要实验室频繁监测国际标准化比值 (international normalized ratio, INR), 其容易与多种食物和药

物发生相互作用, 且存在安全窗窄、起效慢、出血率高等缺点, 使患者的服药依从性较差。近年出现的新型口服抗凝药 (new oral anticoagulants, NOACs) 为心房颤动患者抗凝治疗提供了更多的临床选择。本文就 NOACs 预防心房颤动相关卒中的研究进展作一综述。

### 1 NOACs

1.1 达比加群酯 达比加群酯是一种新型的用于口服的前体药物, 经胃肠道吸收后很快转变为具有直接抗凝血活性的达比加群, 达比加群可特异性、可逆地阻断凝血酶, 从而阻断凝血“瀑布反应”, 达到抗凝效果<sup>[5]</sup>。达比加群酯口服达峰时间为 1~3 h,  $t_{1/2}$  为 14~17 h, 90%~95% 经肾脏排泄, 5%~10% 经粪便排泄<sup>[6]</sup>。达比加群酯摄入人体后很快转化为具有活性结构, 在肝脏内通过特殊酯酶类进行转化, 而不经细胞色素 P<sub>450</sub> (CYP<sub>450</sub>) 代谢, 从而降低了与多种药物间的相互作用。但 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 诱导剂如利福平可降低其抗凝效果, 而 P-gp 转运抑制剂如胺碘酮、维拉帕米和奎尼丁可增加其血药浓度。应用较强的 P-gp 抑制剂如酮康唑和决奈达隆时, 达比加群酯应减量至 75 mg, 2 次/d<sup>[7]</sup>。该药已于 2010-10-19 获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用

作者单位: 233004 安徽省蚌埠市, 蚌埠医学院 (王丹); 上海市中西医结合医院 (张家美)

于心律不齐或心房颤动患者减少卒中风险的治疗,并于2013年5月在中国上市。

RE-LY 试验是由全球 44 个国家共 951 个医学研究中心参与的一项非劣效性、随机、开放性、前瞻性的 III 期临床试验<sup>[8]</sup>。该试验选取两种剂量达比加群酯 (110 mg 和 150 mg, 均 2 次/d) 以及华法林 [调整剂量使 INR 保持在 2.0~3.0], 旨在比较达比加群酯与华法林对心房颤动患者卒中的预防效果, 主要终点事件为脑卒中或体循环栓塞事件。结果显示, 华法林组、达比加群酯 150 mg 组、达比加群酯 110 mg 组患者主要终点事件发生率分别为 1.69%、1.11%、1.53%, 严重出血事件发生率分别为 3.36%、3.11%、2.71%, 出血性脑卒中发生率分别为 0.38%、0.10%、0.12%。研究表明, 达比加群酯 (110 mg, 2 次/d) 在降低脑卒中和体循环栓塞发生率方面的作用不劣于华法林, 且较华法林更能降低出血事件发生率; 达比加群酯 (150 mg, 2 次/d) 能明显降低脑卒中和体循环栓塞发生率, 其严重出血事件发生率则与华法林相当。RE-LY 研究结果发现, 使用达比加群酯的患者消化不良和心肌梗死发生率均略高于华法林组。2012 年一项纳入 30 514 例患者的荟萃分析结果显示, 达比加群酯存在较高的心肌梗死及急性冠脉综合征发生风险<sup>[9]</sup>。

1.2 利伐沙班 利伐沙班为新型小分子口服型 Xa 因子直接抑制剂, 对游离的或结合的 Xa 因子均具有很强的抑制作用, 口服吸收迅速, 2~4 h 内可达到峰值,  $t_{1/2}$  为 3~9 h, 生物利用度 >80%, 约 66% 通过肾脏代谢, 其中 36% 以原型从尿中排出, 故肾功能不全者应慎用此药<sup>[7]</sup>。利伐沙班为 P-gp 的底物, 且在代谢中需要 CYP3A4 和 CYP2J2 的作用, 因此该药不可与强作用的 P-gp 及 CYP3A4 抑制剂共用。该药于 2008-09-30 获得欧盟许可上市, 2009 年在中国上市。

ROCKET-AF 研究为一项前瞻性、随机化、双盲的研究, 共有来自 45 个国家的 1 178 家医疗机构参加, 纳入受试者 14 264 例, 旨在证明利伐沙班在预防非瓣膜性心房颤动患者卒中事件方面的疗效不劣于华法林<sup>[10]</sup>。受试者被随机分为利伐沙班组 [利伐沙班 20 mg/d (肾功能中度受损, 肌酐清除率为 30~49 ml/min 时减至 15 mg/d)] 和华法林组 (调整剂量 INR 保持在 2.0~3.0)。该项研究随访 3 年, 非劣效性分析和治疗优效性分析均显示, 与调整剂量的华法林组患者相比, 利伐沙班组患者主要有效性终点事件 (卒中与非中枢神经系统栓塞事件) 发生率降低了 21%, 心房颤动患者服用利伐沙班 20 mg/d 较调整剂量的华法林组具有更好的预防脑卒中或者全身性栓塞疾病的效果 (1.7% 比 2.2%,  $P < 0.001$ ), 大出血事件发生率间无差异 (14.9% 比 14.5%,  $P = 0.440$ ), 而颅内出血发生率较华法林组低 (0.5% 比 0.7%,  $P = 0.003$ )。

1.3 阿哌沙班 阿哌沙班是口服型 Xa 因子抑制剂, 口服达峰时间为 3~4 h,  $t_{1/2}$  为 8~15 h, 生物利用度约为 50%<sup>[11]</sup>。阿哌沙班部分经 CYP3A4 代谢, 约有 25% 经肾脏排泄。该药在与强作用 P-gp 及 CYP3A4 诱导剂共用时需慎重。阿哌沙班已于 2012-12-28 正式获得 FDA 批准上市, 并于 2013 年 4 月在中国上市。

ARISTOTLE 试验为一项随机化、双盲、非劣效性研究,

比较了阿哌沙班 (5 mg, 2 次/d) 与华法林 (调整剂量使 INR 保持在 2.0~3.0) 对心房颤动患者卒中及其他栓塞事件的预防效果, 所得结果肯定了阿哌沙班良好的抗凝优势<sup>[12]</sup>。该项试验纳入了来自于 39 个国家 1 034 家医疗中心的 18 201 例心房颤动患者, 研究结果显示, 与华法林相比, 阿哌沙班可使心房颤动患者卒中发生风险下降 21%, 大出血风险下降 31%, 全因病死率下降 11%, 出血性卒中风险下降 49%, 颅内出血风险下降 58%。ARISTOTLE 试验在心房颤动 NOACs 的治疗中取得了较好的阳性结果, 是第 1 个明确的同时降低卒中、出血和病死率的 NOACs。

1.4 依度沙班 依度沙班为高特异性 Xa 因子直接抑制剂, 对 Xa 因子的选择性较凝血酶高 1 万倍, 无明显肝脏毒性, 其生物利用度为 50%, 达峰时间为 1~2 h, 约 35% 通过肾脏代谢, 其余通过粪便排泄。该药于 2015 年 1 月经 FDA 批准用于非瓣膜性心房颤动患者卒中和血栓栓塞事件的预防。

ENGAGE AF-TIMI 48 试验为一项随机、双盲、III 期临床试验, 该项试验共纳入了 21 105 例中危至高危心房颤动患者, 随机分为 3 组, 应用两种剂量依度沙班 (60 mg 或 30 mg, 1 次/d) 与华法林 (调整剂量使 INR 为 2.0~3.0), 比较三者对心房颤动患者卒中或系统性栓塞的预防疗效<sup>[13]</sup>。大剂量依度沙班组、小剂量依度沙班组和华法林组的卒中或系统性栓塞的年发生率分别为 1.18%、1.61%、1.50%, 大出血年发生率分别为 2.75%、1.61%、3.43%, 心血管疾病年病死率分别为 2.74%、2.71%、3.17%, 卒中、系统性栓塞或心血管死亡的复合发生率分别为 3.85%、4.23%、4.43%, 表明大剂量依度沙班较华法林具有更好的临床疗效, 而出血风险相似; 小剂量依度沙班与华法林具有相同的临床疗效, 而出血风险较低。

1.5 贝曲西班 贝曲西班为可逆性 Xa 因子抑制剂,  $t_{1/2}$  为 20 h, 达峰时间为 3~4 h, 生物利用度约为 34%, 血浆蛋白结合率为 60%, 大部分以原形通过胆汁排泄, 约 17% 通过肾脏代谢<sup>[14]</sup>。目前该药尚未上市, 但已完成的临床试验结果显示, 其具有良好的应用前景。

EXPLORE-Xa 试验是一项 II 期临床试验, 采用不同剂量贝曲西班预防心房颤动患者卒中的效果, 其将患者随机分为贝曲西班 40 mg、60 mg、80 mg 组及对照组 (华法林, 调整剂量使 INR 保持在 2.0~3.0), 结果显示, 贝曲西班 40 mg 组卒中终点发生率低于华法林组, 其余两组则与华法林组相近, 贝曲西班 40 mg 组引起丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 升高超过 2 倍正常值上限的发生率为 2.4% (与华法林组的 2.4% 相同), 贝曲西班常见的不良反应为恶心、呕吐、腹泻等, 主要发生于贝曲西班 60 mg 组和 80 mg 组<sup>[15]</sup>。与其他 NOACs 研究相比, 贝曲西班是唯一纳入肾功能不全患者的口服抗凝药。

## 2 NOACs 的临床选择

Skjoth 等<sup>[16]</sup>采用间接比较分析法比较了依度沙班和达比加群酯、利伐沙班以及阿哌沙班在疗效和安全性上的差异, 得出大剂量依度沙班 (60 mg, 1 次/d) 与达比加群酯 (110 mg, 2 次/d) 在安全性和疗效上相似; 达比加群酯 (150 mg, 2 次/d) 的卒中 [ $HR = 0.73$ , 95%  $CI$  (0.55~0.96)]、卒中/全

身性栓塞 [HR = 0.75, 95% CI (0.56 ~ 0.99)]、出血性卒中 [HR = 0.48, 95% CI (0.23 ~ 0.99)] 的发生率低于依度沙班; 利伐沙班与大剂量依度沙班的有效终点事件发生率、病死率间无差异, 但利伐沙班主要及临床相关非主要出血发生率较高; 阿哌沙班与大剂量依度沙班在有效终点事件发生率、心肌梗死发生率、病死率以及主要出血事件发生率间无明显差异, 但阿哌沙班胃肠道出血 [HR = 0.72, 95% CI (0.53 ~ 0.99)] 和主要及临床相关非主要出血发生率 [HR = 0.79, 95% CI (0.70 ~ 0.90)] 均较低。与小剂量依度沙班 (30 mg, 1 次/d) 相比, 小剂量达比加群酯 (110 mg, 2 次/d) 与其有效终点事件发生率间无明显差异, 但小剂量达比加群酯增加了患者主要出血和胃肠道出血发生率; 而大剂量达比加群酯 (150 mg, 2 次/d) 和利伐沙班均较依度沙班的卒中/全身性栓塞和缺血性卒中发生率低, 但出血发生率高; 阿哌沙班卒中/全身性栓塞 [HR = 0.70; 95% CI (0.55 ~ 0.89)] 以及缺血性卒中 [HR = 0.65, 95% CI (0.50 ~ 0.89)] 发生率较低, 但主要出血事件的发生率较高 [HR = 1.47, 95% CI (1.20 ~ 1.80)]。

NOACs 的间接比较结果并不一致, 这些研究并没有经过统计学校正, 不同研究入选患者的特征差异较大, 对照组华法林的 INR 控制质量也不同。在缺乏头对头研究的情况下, 很难对不同的 NOACs 做出推荐<sup>[17]</sup>。可以依据患者的临床特征、药物耐受性、医疗费用等选择个体化药物治疗, 如血栓栓塞风险很高同时出血风险很低的患者可以选择达比加群酯 (150 mg, 2 次/d) 或阿哌沙班; 肾功能不全或合并消化系统疾病的患者可优先考虑 Xa 因子抑制剂; 伴心肌梗死病史的患者可选择利伐沙班; 出血风险较高的患者可以选择达比加群酯 (110 mg, 2 次/d) 或阿哌沙班; 卒中二级预防患者可以选择 Xa 因子抑制剂或达比加群酯 (150 mg, 2 次/d); 依从性差的患者, 利伐沙班和依度沙班可以选择 1 次/d 的给药方法。

### 3 抗凝药间的相互转换

临床上还会遇到 NOACs 与其他抗凝药之间相互转换的问题, 在不同抗凝药物转换过程中还需保证抗凝不中断, 且尽量减少出血风险<sup>[18]</sup>。从华法林转换为 NOACs 时需注意监测停用华法林后的 INR, 当 INR < 2.0 时, 立即采用 NOACs。从 NOACs 转换为华法林时, 两者需合用直至 INR 达到目标范围, 换药后 1 个月内密切监测以确保 INR 稳定 (至少 3 次 INR 在 2.0 ~ 3.0)。服用达比加群酯的患者, 因其主要通过肾脏代谢, 应根据患者肾功能情况评估给药时间, 肌酐清除率  $\geq 50$  ml/min 的患者, 给予华法林 3 d 后停用达比加群酯; 肌酐清除率为 30 ~ 49 ml/min 的患者, 给予华法林 2 d 后停用达比加群酯; 肌酐清除率为 15 ~ 29 ml/min 的患者, 给予华法林 1 d 后停用达比加群酯。从一种 NOACs 转换为另外一种 NOACs 时, 需要注意肾功能不全患者可能需要延迟给药。NOACs 与肝素之间的转换: 从注射用抗凝药物转换为 NOACs, 普通肝素停药后即可服用 NOACs; 低分子肝素则在下次注射低分子肝素时服用 NOACs。从 NOACs 转换为注射用抗凝药物时, 在下次服药时给予注射用抗凝药物。慢性肾脏病患者 NOACs  $t_{1/2}$  延长, 需延迟给药。阿司匹林或者氯吡格雷停药后即可服用

NOACs。

### 4 小结

NOACs 的问世为临床提供了更便捷、安全、有效的抗凝治疗手段。药物治疗最关键的是保证用药安全性和有效性。最新的临床试验结果显示, NOACs 在抗凝效果以及出血风险方面优于华法林, 虽然关于 NOACs 的研究已取得了突破性的进展, 为血栓栓塞疾病的治疗提供了更多选择<sup>[19]</sup>, 但随着 NOACs 不断更新, 其取代华法林仍有许多问题需要解决, 如缺乏抗凝活性的实验测试、无特异性拮抗剂、抗凝效果难以评估和逆转, 且对中重度肾功能损害及老年患者的应用资料不足, 长期用药的安全性和有效性尚待研究; 同时由于 NOACs 价格较贵, 在我国大规模使用尚需要时间, 但应密切关注国内外临床经验, 以期心房颤动患者带来更多福音。

#### 【名词解释】

头对头试验 (Head to Head) 是“非安慰剂对照”的试验, 是以临床上已使用的治疗药物或治疗方法为对照的临床试验, 仅指两种已经确认有效的治疗方法的比较。“头对头”研究的目的是研究药物是否有效, 而是对药物疗效或安全性进行更加细致的研究, 即直接比较研究。后期的临床试验大部分是“头对头”试验, 一般要求试验组与对照组的均衡性、可比性更强, 使研究目的所针对的问题能够在尽可能单纯的条件下进行比较。

### 参考文献

- [1] Leithäuser B, Park JW. Cardioembolic stroke in atrial fibrillation - rationale for preventive closure of the left atrial appendage [J]. Korean Circ J, 2009, 39 (11): 443 - 458.
- [2] Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. Probability of stroke; a risk profile from the Framingham Study [J]. Stroke, 1991, 22 (3): 312 - 318.
- [3] Arya A, Kircher S, Müsiggbrodt A, et al. Clinical implications of recent trials on anticoagulation in patients with atrial fibrillation [J]. Res Cardiovasc Med, 2012, 1 (1): 3 - 9.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 心律失常联盟 (中国). 心房颤动抗凝治疗中国专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2012, 51 (11): 916 - 921.
- [5] Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate [J]. Clin Pharmacokinet, 2008, 47 (5): 285 - 295.
- [6] Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects [J]. Br J Clin Pharmacol, 2007, 64 (3): 292 - 303.
- [7] Bauer KA. Pros and cons of new oral anticoagulants [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013 (2013): 464 - 470.
- [8] 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.

# 高同型半胱氨酸血症与颈动脉粥样硬化关系的研究进展

宋 今, 金 娟, 邹国良, 刘 莉

**【摘要】** 高同型半胱氨酸血症作为动脉粥样硬化的独立危险因素已受到广泛重视, 其主要通过损伤血管内皮、影响脂质代谢、促进血栓形成等途径引起动脉粥样硬化。大量研究证实, 高同型半胱氨酸血症患者更易出现颈动脉内中膜增厚、狭窄及斑块形成, 加速动脉粥样硬化进程。本文就高同型半胱氨酸血症与颈动脉粥样硬化关系的研究进展进行综述。

**【关键词】** 高同种半胱氨酸血症; 动脉粥样硬化; 危险因素; 综述

**【中图分类号】** R 589.3 R 543.5 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2015.08.002

宋今, 金娟, 邹国良, 等. 高同型半胱氨酸血症与颈动脉粥样硬化关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23 (8): 4-6. [www.syxnf.net]

Song J, Jin J, Zou GL, et al. Research progress on relationship between hyperhomocysteinemia and carotid atherosclerosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2015, 23 (8): 4-6.

同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是一种含硫基氨基酸, 主要来源于饮食摄取的蛋氨酸, 是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的中间产物之一, 其本身并不参加蛋白质的合成。我国高血压防治指南将空腹血浆 Hcy 水平 > 10 μmol/L 定义为高同型半胱氨酸血症<sup>[1]</sup>。近年研究表明, 高同型半胱氨酸血症与动脉粥样硬化、心脑血管疾病的发生和发展密切相关, 是动脉

粥样硬化的独立危险因素, 可增加心脑血管疾病尤其是脑卒中的发生率和病死率。近年来我国高同型半胱氨酸血症发病率不断增高, 因此, 及早发现血浆 Hcy 水平升高并采取积极有效的防治措施对有效地控制心脑血管疾病具有重要现实意义。本文就高同型半胱氨酸血症与动脉粥样硬化关系的研究进展进行综述, 分析其在颈动脉粥样硬化发生、发展中的作用。

## 1 血浆 Hcy 水平与高同型半胱氨酸血症

Hcy 是一种血管损伤反应性氨基酸, 1932 年首次由 Vigneaud 发现。血浆 Hcy 水平受到酶、辅助因子、甲酰四氢叶酸利用度等因素调节。高同型半胱氨酸血症是一种病理状态, 饮食缺乏维生素 B、遗传缺陷、对 Hcy 代谢起主要作用的酶如胱硫醚-β-合成酶 (CBS) 活性减低等均可引起高同型半胱

作者单位: 150040 黑龙江省哈尔滨市, 黑龙江中医药大学 (宋今); 黑龙江中医药大学附属第一医院 (金娟, 邹国良, 刘莉)

通信作者: 刘莉, 150040 黑龙江省哈尔滨市, 黑龙江中医药大学附属第一医院; E-mail: 842325591@qq.com

[9] Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events; meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials [J]. Arch Intern Med, 2012, 172 (5): 397-402.

[10] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2011, 365 (10): 883-891.

[11] Scaglione F. New oral anticoagulants; comparative pharmacology with vitamin K antagonists [J]. Clin Pharmacokinet, 2013, 52 (2): 69-82.

[12] 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.

[13] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. N Engl J Med, 2013, 369 (22): 2093-2104.

[14] Chan NC, Hirsh J, Ginsberg JS, et al. Betrixaban (PRT054021): pharmacology, dose selection and clinical studies [J]. Future Cardiol, 2014, 10 (1): 43-52.

[15] Connolly SJ, Eikelboom J, Dorian P, et al. Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase 2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa) [J]. Eur Heart J, 2013, 34 (20): 1498-1505.

[16] Skjoth F, Larsen TB, Rasmussen LH, et al. An indirect comparison analysis [J]. Thromb Haemost, 2014, 111 (5): 981-988.

[17] Giorgi MA, Cohen Arazi H, Gonzalez CD, et al. Changing anticoagulant paradigms for atrial fibrillation: dabigatran, apixaban and rivaroxaban [J]. Expert Opin Pharmacother, 2011, 12 (4): 567-577.

[18] 中华心血管病杂志血栓循证工作组. 非瓣膜病心房颤动患者应用新型口服抗凝药物中国专家建议 [J]. 中国医刊, 2014, 42 (8): 41.

[19] Ahrens I, Peter K, Lip GY, et al. Development and clinical applications of novel oral anticoagulants. Part II. Drugs under clinical investigation [J]. Discov Med, 2012, 13 (73): 445-450.

(收稿日期: 2015-06-12; 修回日期: 2015-08-13)

(本文编辑: 毛亚敏)