

新型口服抗凝药在治疗非瓣膜性房颤中的研究进展

胡涛桃*, 祝 垚, 林美钦, 宋洪涛# (南京军区福州总医院药学科, 福州 350025)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)08-1139-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.08.43

摘要 目的:为临床合理使用新型口服抗凝药(NOACs)治疗非瓣膜性房颤(NVAF)提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对NOACs在治疗NVAF中的研究进行归纳和分析。结果:凝血酶抑制剂达比加群酯和Xa因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班和贝曲西班等NOACs相较于华法林在NVAF患者中,能显著降低卒中、颅内出血及死亡的发生率。NOACs服用方便、无需检测凝血指标、无需频繁调整剂量,在最新的房颤指南中得到推荐,但临床研究有限,价格昂贵,缺乏有效的拮抗药。结论:NOACs在治疗NVAF中有可观的临床发展前景。

关键词 新型口服抗凝药;非瓣膜性房颤;华法林;药物经济学

非瓣膜性房颤(Non-valvular atrial fibrillation, NVAF)是指除风湿性心脏病以外的其他心脏病所导致的心房颤动,是临床最常见的持续性心律失常,心房附壁血栓的形成是房颤患者主要的病理、生理学特征。随着社会的老齡化趋势,NVAF患者也逐年增多,发生栓塞和卒中的比例升高,对房颤患者的抗凝治疗是其治疗的重要内容。华法林是应用最广的房颤抗凝药物,其药动学特点和临床用药的复杂性,严重影响其使用,也降低了患者的依从性^[1]。近年来,新型抗凝药经过研究验证,在临床上逐渐得到认可。新型口服抗凝药(New oral anticoagulants, NOACs)主要针对血栓形成过程中的重要靶点:凝血酶(凝血因

子IIa)和凝血因子Xa。凝血酶抑制剂主要有达比加群酯(Dabigatran etexilate),Xa因子抑制剂包括利伐沙班(Rivaroxaban)、阿哌沙班(Apixaban)、依度沙班(Edoxaban)和贝曲西班(Betrixaban, APEX)等。本文拟就NOACs在NVAF抗凝治疗中的研究作一综述,旨在为其临床合理使用提供参考。

1 药理学特性

目前,NOACs主要包括希美加群(Ximelagatran)、达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班、APEX等。其中,希美加群因其肝毒性大,发生率达6%,于2006年撤市。常见NOACs的药理学特性^[2-6]见表1。

表1 常见NOACs的药理学特性

药品名称	作用机制	适应证	剂量	生物利用度, %	t_{max} , h	血浆蛋白结合率, %	$t_{1/2}$, h	肾脏清除率, %	代谢
达比加群酯	凝血酶抑制剂,前药	卒中、系统性栓塞预防	150 mg, bid; 75 mg, bid [内生肌酐清除率(Ccr) 15~30 ml/min]	6.5	0.5~2	35	12~17	80	P-糖蛋白(P-gp)
利伐沙班	Xa因子抑制剂,可逆	卒中、系统性栓塞预防、血栓治疗与预防	20 mg, qd; 15 mg, qd (Ccr 15~50 ml/min)	80~90	1~4	92~95	5~13	66	P-gp
阿哌沙班	Xa因子抑制剂	卒中、系统性栓塞预防	5 mg, bid; 2.5 mg, bid [血清肌酐(SCr) ≥ 1.5 mg/dl, 年龄 ≥ 80岁, 体质量 < 60 kg; 至少含2项]	50	1~4	87	8~15	25	P-gp
依度沙班	Xa因子抑制剂	尚未获批	60 mg, qd; 30 mg, qd (肾功能不全患者)	62	1~2	40~59	6~10	35	P-gp
APEX	Xa因子抑制剂,可逆	尚未获批	40, 60, 80 mg, qd	34	3~4	60	20	5~7	P-gp

2 NOACs的临床研究

2.1 达比加群酯

RE-LY试验^[7]为达比加群酯的长期抗凝治疗的评价研究,是目前最大的房颤转归临床试验,由44个国家的951个临床中心共同参与,纳入18 113例至少含1项其他卒中风险因素的NVAF患者,随机接受达比加群酯(110 mg, bid)、达比加群酯(150 mg, bid)及华法林[国际标准化比值(INR)2.0~3.0]治疗,随访2年,以卒中与系统性栓塞为终点事件。结果显示,华法林组、达比加群酯110 mg组、达比加群酯150 mg组终点事件的年发生率分别为1.69%、1.53% [相对危险度(RR)=0.91, $P<0.001$]、1.11% (RR=0.66, $P<0.001$),大出血事件发生率为3.36%、2.71% ($P=0.003$)、3.11% ($P=0.31$),出血性卒中发生率为0.38%、0.12% ($P<0.001$)、0.10% ($P<0.001$),年死亡率为4.13%、3.75% ($P=0.13$)、3.64% ($P=0.051$)。提示达比加群酯110 mg组降低脑卒中、系统性栓塞的发生率均优于华

法林组,且比华法林有更低的大出血事件发生率;达比加群酯150 mg组相比华法林组能显著降低脑卒中、系统性栓塞的发生率,大出血事件的发生率与华法林相当。

为进一步验证达比加群酯在房颤高危患者中的有效性,RE-LY试验的亚组^[8]研究了有既往卒中病史、且CHADS2评分≥3分的患者。结果显示,达比加群酯150 mg组在卒中预防方面优于华法林组,且与房颤类型无关。Eikelboom JW等^[9]研究指出,给予达比加群酯150 mg, bid,在≥80岁的患者中表现出更好的安全性,在肾功能不全患者中需减少剂量使用。通过CKD-EPI公式评估肾小球滤过率,当肾小球滤过率估值≥80 ml/min时,达比加群酯能显著减少房颤患者大出血的风险^[10]。

2013年,达比加群酯获国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准用于成年NVAF患者的卒中和系统性栓塞预防,为我国房颤患者预防卒中和系统性栓塞提供了新的药物选择。

2.2 利伐沙班

利伐沙班与华法林卒中预防比较的ROCKET AF试验^[11]是一项随机双盲III期临床试验,旨在比较有卒中病史或至少2项额外独立卒中风险因素的NVAF患者应用利伐沙班与华法

* 药师。研究方向:临床药理学。电话:0591-22859783。E-mail: 412456139@qq.com

通信作者:主任药师,博士生导师,博士。研究方向:药剂学、临床药理学。电话:0591-22859459。E-mail: sohoto@vip.163.com

林的有效性,纳入超过45个国家1100个地区的14264例患者,分别给予利伐沙班(20 mg, qd)和华法林(INR 2.0~3.0),主要终点事件为卒中或系统性栓塞,中位随访时间为707 d。结果显示,利伐沙班组和华法林组发生主要终点事件的患者分别为188、241例,发生率为1.7%、2.2%(HR=0.88, $P<0.001$);发生大出血及临床相关的非大出血事件为1475、1449例,发生率为14.9%、14.5%(HR=1.03, $P=0.44$);颅内出血(0.5% vs. 0.7%, $P=0.02$)及致死性出血(0.2% vs. 0.5%, $P=0.003$)方面,利伐沙班组明显少于华法林组。提示在NVAF患者中,利伐沙班预防卒中及系统性栓塞方面明显优于华法林,而在颅内出血及大出血方面有更低的发生率,具有更好的安全性。ROCKET AF亚组^[12]分析表明,在存在卒中病史或卒中风险如短暂性脑缺血发作(TIA)病史的患者中,利伐沙班的有效性及安全性不劣于华法林。

2011年11月,美国食品与药品管理局(FDA)批准利伐沙班用于NVAF所致卒中和系统性栓塞的预防,但在我国上市的利伐沙班(拜瑞妥)尚无该适应证,且价格相对昂贵,约84元/片。

2.3 阿哌沙班

Granger CB等^[13]比较了阿哌沙班与华法林减少房颤患者卒中及栓塞事件风险的效果,纳入18201例至少有1项其他卒中风险因素的房颤患者,分别接受阿哌沙班(5 mg, bid, 老年、肾功能不全者减半)和华法林(INR 2.0~3.0)治疗,平均随访1.8年,终点事件为卒中或系统性栓塞的发作。结果显示,阿哌沙班组和华法林组终点事件年发生率分别为1.27%、1.60%(HR=0.79, $P<0.001$),大出血发生率为2.13%、3.0%(HR=0.69, $P<0.001$),颅内出血发生率为0.33%、0.88%($P<0.001$),死亡率为3.52%、3.94%($P=0.047$)。提示在房颤患者中,阿哌沙班在预防卒中、预防系统性栓塞、降低大出血、降低颅内出血及减少死亡等方面均明显优于华法林。该研究是目前NOACs在房颤患者中取得的最好效果,阿哌沙班是第一个明确能同时降低卒中、出血及死亡率的NOACs。李庆勇等^[14]的一项Meta分析同样证实了此项结果。

AVERRONES研究^[15]是一项随机双盲对照试验,旨在评价阿哌沙班在存在卒中风险而不愿进行或不适合维生素K拮抗药(Vitamin K antagonist, VKA)治疗的NVAF患者中的抗栓效果,纳入5599例卒中高危房颤患者,分别接受阿哌沙班(5 mg, bid)、阿司匹林(81~324 mg/d)治疗,随访1.1年,终点事件为卒中或系统性栓塞的发作。该试验因阿哌沙班相较于阿司匹林的显著优势提前终止。阿哌沙班组和阿司匹林组的终点事件发生率分别为1.6%、3.7%(HR=0.45, $P<0.001$),死亡率为3.5%、4.4%(HR=0.79, $P=0.07$),大出血发生率为1.4%、1.2%(HR=1.13, $P=0.57$),发生颅内出血11、13例,因心血管疾病住院率为12.6%、15.9%($P<0.001$)。提示不能进行VKA抗凝治疗的NVAF患者使用阿哌沙班较阿司匹林能明显降低卒中及系统性栓塞的风险,且不增加大出血或颅内出血的风险。AVERRONES研究的亚分析^[16]指出,在有卒中病史或存在卒中高危风险如TIA病史的患者中,服用阿哌沙班治疗可能会获得更大收益。

欧洲药物管理局(EMA)与FDA分别于2012年11月、12月批准阿哌沙班用于房颤患者卒中和全身性栓塞的预防,其

应用前景良好。

2.4 依度沙班

ENGAGE AF-TIMI 48研究^[17]是一项随机双盲Ⅲ期临床试验,旨在评价依度沙班与华法林在NVAF患者中的有效性及安全性,纳入了21105例中高危NVAF患者,分别接受依度沙班(60 mg, qd)、依度沙班(30 mg, qd)和华法林(INR 2.0~3.0)治疗,中位随访2.8年,终点事件为卒中或系统性栓塞,主要安全终点为大出血。结果显示,依度沙班60 mg组、依度沙班30 mg组、华法林组终点事件年发生率分别为1.18%(HR=0.79, $P<0.001$)、1.61%(HR=1.07, $P=0.005$)、1.50%,大出血发生率为2.75%(HR=0.80, $P<0.001$)、1.61%(HR=0.47, $P<0.001$)、3.43%;因心血管事件死亡率为2.74%(HR=0.86, $P=0.01$)、2.71%(HR=0.85, $P=0.008$)、3.17%;卒中、系统性栓塞或死亡等心血管混合事件发生率为3.85%(HR=0.87, $P=0.005$)、4.23%(HR=0.95, $P=0.32$)、4.43%;依度沙班60 mg组在降低终点事件发生率上优于华法林(HR=0.87, $P=0.08$),而依度沙班30 mg组则相反(HR=1.13, $P=0.10$)。数据表明,依度沙班的两个剂量组在预防卒中及系统性栓塞方面均明显优于华法林组,且在降低因心血管事件出血及死亡方面均优于华法林组。

依度沙班已在日本获批上市,用于全膝或全髋关节置换术和髋关节术后静脉血栓栓塞的预防,在我国及欧美尚未获批应用于临床,但在近期FDA的心血管和肾脏咨询委员会会议上,依度沙班获得9:1的投票被支持用于房颤患者的卒中治疗。

2.5 APEX

Explore-X a研究^[18]是一项随机双盲Ⅱ期临床研究,旨在评估APEX在预防NVAF患者卒中的安全性及有效性,纳入508例至少含一项中风风险因素的NVAF患者,随机给予APEX 40、60、80 mg, qd,以及华法林(INR 2.0~3.0),终点事件为大出血或临床上相关的非大出血,随访147 d。纳入患者的CHADS2评分为2.2分,87%曾接受VKA治疗,期间服用华法林的占63.4%。结果显示,APEX 40 mg组、60 mg组、80 mg组和华法林组终点事件发生例数分别为1、1、5、7例;APEX 40 mg组有最低的终点事件发生率(HR=0.14, $P=0.04$),其余APEX组与华法林组相近;APEX 60 mg组和80 mg组各有1例发生缺血性脑卒中,APEX 40 mg组和华法林组各有1例血栓性死亡事件;APEX相较于华法林更容易引发腹泻,主要发生于60 mg和80 mg组。

该研究规模较小,需要扩大样本含量进一步研究,才能确定APEX的安全及有效性,其Ⅲ期临床试验尚在进行中。APEX相较于其他NOACs有更低的肾脏及肝脏清除率,可能促使其在肝脏或肾脏损伤患者中无需调整剂量使用^[19],有更大的优势。

2.6 NOACs的综合研究

Ariel D等^[20]的一项荟萃分析比较了阿司匹林、阿司匹林+氯吡格雷、VKA、达比加群酯110 mg、达比加群酯150 mg、利伐沙班、阿哌沙班及安慰剂分别在NVAF患者中的疗效,纳入20项研究共79808例患者,采用多重处理比较法,在贝叶斯框架随机性效应模型内使用马尔科夫链蒙特卡罗模拟法评估其比值比(OR)及95%置信区间(CI),多重终点包括卒中、栓

塞、死亡及出血。结果显示,与安慰剂相比,达比加群酯 150 mg 有最低的卒中风险[OR=0.25,95%CI(0.15,0.43)]、最低的缺血性卒中或系统性栓塞[OR=0.26,95%CI(0.12,0.54)]与最低的病死率[OR=0.53,95%CI(0.28,0.88)],阿司匹林+氯吡格雷有最高的大出血风险[OR=3.65,95%CI(1.22,13.56)]。NOACs 相较于抗血小板药物及 VKA 等在预防房颤患者卒中、缺血性卒中或系统性栓塞及各种原因所导致的死亡等方面有更好的疗效。

Christian TR 等^[21]比较了 RE-LY、ROCKET AF、ARISTOTLE、ENGAGE AF-TIMI 48 研究中华法林与 NOACs 的疗效与安全性,纳入 71 683 例患者,其中 42 411 例接受某一种 NOACs 治疗,29 272 例接受华法林治疗,主要终点事件为卒中及系统性栓塞混合事件、缺血性卒中、溢血性卒中、全因死亡、心肌梗死、大出血、颅内出血及胃肠道出血,预测各个终点事件 RR 及 95% CI。亚组分析评估患者或试验内容是否会影响结果,采用随机性效应模型比较混合的结果及测定异质性。结果显示,NOACs 组与华法林组相比,卒中及系统性栓塞事件发生率降低 19% [RR=0.81,95%CI(0.73,0.91), $P<0.000 1$],其中主要为溢血性卒中减少 [RR=0.49,95%CI(0.38,0.64), $P<0.000 1$];NOACs 降低了全因死亡率 [RR=0.90,95%CI(0.85,0.95), $P=0.000 3$]及颅内出血 [RR=0.48,95%CI(0.39,0.59), $P<0.000 1$],但会增加胃肠道出血风险 [RR=1.25,95%CI(1.01,1.55), $P=0.04$]。亚组分析显示,NOACs 亚组在降低卒中及系统性栓塞事件发生率上无异质性,而治疗范围的中心时间<66%的患者相比≥66%的患者,大出血发生率有明显减少 [RR=0.69,95%CI(0.59,0.81) vs. RR=0.93,95%CI(0.76,1.13); $P=0.022$]。低剂量疗法在减少卒中及系统性栓塞事件方面的效果与高剂量疗法相似 [RR=1.03,95%CI(0.84,1.27), $P=0.74$],出血风险减小 [RR=0.65,95%CI(0.43,1.00), $P=0.05$],缺血性卒中风险增大 [RR=1.28,95%CI(1.02,1.60), $P=0.045$]。数据显示,NOACs 有良好的风险效益比,相较华法林能显著降低卒中、颅内出血及死亡发生率,大出血风险相似,但会增加胃肠道出血风险。

目前,NOACs 拮抗药的研究相对较少,Lu G 等^[22]研究指出,可以用重组因子 Xa 逆转阿哌沙班等抗凝作用,其他拮抗药的研究暂处在空白阶段,也缺乏 NOACs 之间安全性及疗效的对比研究。

3 NOACs 指南推荐

在最新的房颤管理指南中,NOACs 的地位逐渐上升。2012 年,欧洲心脏病学会(ESC)的房颤诊治指南^[23]建议,当房颤患者不能使用剂量调整的 VKA (INR 2.0~3.0),难以将 INR 控制在治疗范围、出现 VKA 的副作用或不能进行 INR 检测的,推荐使用 NOACs。基于患者的净临床效益,评估具有抗凝适应证的 NVAf 患者的血栓和出血风险,应优先选择 NOACs,而非矫正剂量的 VKA。使用 NOACs 时,应在用药前后定期评估肾脏功能,伴中度肾功能损害的患者,评估频率为 2~3 次/年;伴严重肾功能损害(Ccr<30 ml/min)的患者,不推荐使用。

2014 年,美国心脏协会(AHA)、美国心脏病学会(ACC)、美国心律学会(HRS)联合发布的房颤管理指南^[24]并未强烈推

荐 NOACs,指出口服华法林病情控制良好的患者可继续使用华法林,无需换用 NOACs;颅内出血风险较高的患者,可考虑给予达比加群、利伐沙班或阿哌沙班治疗。此外,对于不愿意或无法定期监测 INR 的患者,应给予 NOACs;需要抗凝治疗但胃肠道出血风险较高的患者可考虑阿哌沙班;不适宜用华法林的患者首选阿哌沙班,其次为其他新型抗凝药,也可给予阿司匹林+氯吡格雷。

2014 年,加拿大房颤管理指南^[25]指出,具备口服抗凝药治疗适应证的 NVAf 患者首选达比加群、利伐沙班、阿哌沙班或依度沙班,而非华法林。我国专家建议(2014 年版)^[26]指出,所有适合抗凝治疗的患者均可考虑给予 NOACs,但需考虑肾功能、患者依从性等因素。充分评估出血风险的前提下,建议 CHADS₂ 评分>1 分的患者均可选择 NOACs。

4 NOACs 药物经济学分析

NOACs 在成本效益方面表现出优越性。Amanda RH 等^[27]用 Markov 决策分析模型评估 NOACs 与华法林在 NVAf 患者中的质量调整生命年(QALYs)及成本-效果,该模型假定人群为 70 岁房颤患者,CHADS₂≥1 分,Ccr≥50 ml/min,对抗凝药无禁忌证。结果显示,华法林组费用最低\$(77 813±2 223),其次为利伐沙班 20 mg 组\$(78 738±1 852)、达比加群 150 mg 组\$(82 719±1 959)、阿哌沙班 5 mg 组\$(85 326±1 512),QALYs 分别为(7.97±0.04)、(8.26±0.06)、(8.41±0.07)、8.47。在 Monte Carlo 概率敏感性分析中,4 组的成本-效果分别为 0、0.15、0.40、0.45,表明 NOACs 在有卒中风险的 NVAf 患者中的成本-效果高于华法林。Rognoni C 等^[28]的研究支持该结论。

5 结语

综上所述,NOACs 在疗效、风险及成本-效果等方面均不劣于华法林等其他抗凝药物,优势包括服用方便、无需检测凝血指标、无需频繁调整剂量及减少颅内出血风险等^[29]。在最新的房颤推荐指南中,NOACs 受到临床青睐。但是,NOACs 仅在有限的 NVAf 患者中进行评估,部分临床问题尚未明确,临床应用证据不足,且价格昂贵、缺乏有效的拮抗药,如达比加群酯 110 mg 约 20 元/片、阿哌沙班 2.5 mg 约 46 元/片,治疗成本分别达 40、90 元/d。

华法林时代之后,NOACs 成为了使用方便、效果相当的替代品,有着可观的临床发展前景,但需要注意其肾功能损害及颅内出血的风险。临床工作人员应密切关注国内外 NOACs 的临床研究,以求 NOACs 为 NVAf 患者带来最大获益与最小风险。

参考文献

- [1] 朱宁.我国非瓣膜病房颤抗凝的现状与思考[J].医学与哲学:临床决策论坛版,2009,30(3):13.
- [2] Jochen G, Sebastian H. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment[J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2013,52(4):243.
- [3] Maria IA, Ruth SK, William DF. New anticoagulants (dabigatran, apixaban, rivaroxaban) for stroke prevention in atrial fibrillation[J]. *Neurol Clin*, 2013,31(3):659.

- [4] Giulia R, Raffaele DC. The new oral anticoagulants in atrial fibrillation: once daily or twice daily?[J]. *Vasc Pharmacol*, 2013,59(3/4):53.
- [5] Sprynger M. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism[J]. *Rev Med Liège*, 2013,68(10):548.
- [6] Noel CC, Jack H, Jeffrey SG, *et al.* Betrixaban (PRT054021): pharmacology, dose selection and clinical studies[J]. *Future Cardiol*, 2014,10(1):43.
- [7] 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.
- [8] Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, *et al.* Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial[J]. *Lancet Neurol*, 2010,9(12):1157.
- [9] Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, *et al.* Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial[J]. *Circulation*, 2011,123(21):2363.
- [10] Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, *et al.* Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2014,129(9):961.
- [11] Patel MR, Mahafey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011,365(10):883.
- [12] Graeme JH, Manesh P, Susanna RS, *et al.* Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF[J]. *Lancet Neurol*, 2012,11(4):315.
- [13] 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.
- [14] 李庆勇,牛锁成,何贵生,等.阿哌沙班治疗非瓣膜性房颤有效性和安全性Meta分析[J].*重庆医学*,2014,43(4):437.
- [15] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, *et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011,364(9):806.
- [16] Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2012,11(3):225.
- [17] Robert PG, Christian T, Ruff, *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2013,369(22):2093.
- [18] Connolly SJ, Eikebloom J, Dorian P, *et al.* Betrixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: results of a phase2, randomized, dose-ranging study (Explore-Xa)[J]. *Eur Heart J*, 2013,34(20):1498.
- [19] Chan NC, Hirsh J, Ginsberg JS, *et al.* Betrixaban (PRT054021): pharmacology, dose selection and clinical studies[J]. *Future Cardiol*, 2014,10(1):43.
- [20] Ariel D, Ernesto P, Robert PG. Current and new oral anti-thrombotics in nonvalvular atrial fibrillation: a network meta-analysis of 79 808 patients[J]. *Heart*, 2014,100(5):396.
- [21] Christian TR, Robert PG, Eugene B, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet*, 2014,383(9921):955.
- [22] Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, *et al.* A specific antidote for reversal anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa[J]. *Nat Med*, 2013,19(4):446.
- [23] Carom AJ, Lip GY, 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]. *Europace*, 2012,14(10):1385.
- [24] January CT, Wann LS, Alpert JS, *et al.* 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
- [25] Atul V, John ACL, Brent M, *et al.* 2014 focused update of the Canadian cardiovascular society guidelines for the management of atrial fibrillation[J]. *Canadian Cardiovascular Society*, 2014,30(9):1114.
- [26] 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中国专家建议[J].*中华心血管病杂志*,2014,42(5):362.
- [27] Amanda RH, Edward PA, Paul EN, *et al.* Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation[J]. *Stroke*, 2013,44(6):1676.
- [28] Rognoni C, Marchetti M, Quaglini S, *et al.* Apixaban, dabigatran and rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cost-effectiveness analysis[J]. *Clin Drug Investig*, 2014,34(1):9.
- [29] Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants[J]. *J Intern Med*, 2014,275(1):1.

(收稿日期:2015-04-14 修回日期:2015-06-19)

(编辑:陶婷婷)