

达比加群酯在器质性心脏病的心房颤动中的应用进展

张源 综述 王群山 审校

(上海交通大学医学院附属新华医院,上海 200092)

【摘要】心房颤动所致脑卒中的致残率和病死率高。和华法林相比,新型口服抗凝药物达比加群酯已被证明预防心房颤动的脑卒中和栓塞安全有效,无需频繁剂量调整和常规监测,使用更为简便。心房颤动患者常合并器质性心脏病,现就达比加群酯在器质性心脏病的心房颤动抗凝治疗中的最新进展进行综述以指导临床治疗。

【关键词】达比加群酯;器质性心脏病;心房颤动;抗凝治疗

【中图分类号】 R541.7;R973

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.01.008

Advance of Research about Dabigatran Etxeliate in Organic Heart Disease with Atrial Fibrillation

ZHANG Yuan, WANG Qunshan

(Department of Cardiology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University Medicine School, Shanghai 200092, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation is associated with significant morbidity and mortality related to stroke due to thromboembolism. The use

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81270259)

作者简介:张源(1983—),主治医师,在职研究生,在读硕士,主要从事心脑血管病研究。Email: zhangyuan111018@163.com

通信作者:王群山(1973—),主任医师,硕士生导师,博士,主要从事心律失常基础和临床研究。Email: mrqunshanwang@yahoo.com

of warfarin reduces the rate of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation but requires frequent monitoring and dose adjustment. Dabigatran etexilate, a new oral anticoagulant, has been approved for the prevention of thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. Organic heart disease is common in patients with atrial fibrillation. This article summarizes the most recent published data on clinical trials with dabigatran etexilate in atrial fibrillation patients with organic heart disease.

【Key words】 Dabigatran etexilate; Organic heart disease; Atrial fibrillation; Antithrombotic therapy

心房颤动是临床上最常见的心律失常之一,随着年龄增加,其发生率显著增加。和孤立性心房颤动相比,器质性心脏病的心房颤动患者更为多见。这些器质性心脏病如冠心病、急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、心力衰竭、心脏外科手术后,一旦同时合并心房颤动,其栓塞评分(CHADS₂/CHA₂DS₂-VASc 积分)的分值较高,有潜在增高的脑卒中风险,迫切需要抗凝;同时这些患者的出血评分(HAS-BLED 积分)的分值也较高;此外,这些患者还服用多种药物如抗血小板、调脂、降压、强心、利尿等治疗基础心脏病,此类药物和抗凝药物间存在交互作用,影响抗凝药物的效果。对于器质性心脏病的心房颤动患者,亟需选择合理的口服抗凝药物进行抗栓治疗。

最新的心房颤动治疗指南明确推荐,伴有脑卒中风险的心房颤动患者应该接受华法林或者达比加群酯等新型口服抗凝药物治疗,而不是效果逊于上述药物的抗血小板药物治疗,例如阿司匹林。华法林是最早被指南推荐用于心房颤动预防卒中,与安慰剂对比,调整剂量的华法林可使心房颤动发生脑卒中的相对危险降低 64%。然而华法林由于治疗窗窄、半衰期长、易受多种食物及药物影响、需频繁监测凝血酶原国际标准化比值(INR)调整剂量,患者依从性差,临床应用相对受限。2013 年中国心房颤动登记研究(CRAF 研究)结果显示中国心房颤动患者中的华法林使用率为 22%,且口服华法林抗凝患者中 INR 达标率为 31.8%^[1]。

达比加群酯无需频繁进行凝血监测,临床使用更为方便。现就达比加群酯的药物作用机制、药物相互作用、在器质性心脏病的心房颤动中的应用等方面进行综述,以指导临床治疗。

1 药物作用机制及药物相互作用

达比加群是一种可逆的非肽类直接凝血酶抑制剂,其前体达比加群酯经消化道吸收后,在体内酯酶作用下最终水解为达比加群。达比加群因具有直接凝血酶活性,可与凝血酶纤维蛋白结合从而阻断纤维蛋白的裂解使血栓形成受阻发挥抗凝作用。达比加群 80% 以上经由肾脏排泄,半衰期 12~17 h,2 h 后血

药浓度达到高峰^[2]。

达比加群酯几乎不受食物影响,与药物相互作用少。但达比加群酯作为外转运体 P-糖蛋白运载体(P-gp)的底物,与影响 P-gp 的药物同时服用时可发生相互作用,如与酮康唑和决奈达隆配伍禁忌;与胺碘酮、奎尼丁、克拉霉素、利福平和卡马西平等药物同时应用可改变达比加群酯的血药浓度;地高辛虽为 P-gp 底物,与达比加群酯同时服用不产生相互影响^[3]。

2 达比加群酯的循证医学证据

RE-LY 研究显示达比加群酯 150 mg 组抗凝效果明显优于华法林组,而主要出血风险与华法林组无统计学差异,达比加群酯 110 mg 组抗凝效果不劣于华法林组,而主要出血风险明显减少。RELY-ABLE 研究^[4]是 RE-LY 研究的延伸,旨在进一步评估达比加群酯的安全性。RE-LY 研究结束后随访 28 个月,共纳入 5 851 例心房颤动患者,其中 48% 来自于 RE-LY 研究,达比加群酯 150 mg 组和达比加群酯 110 mg 组栓塞年发生率分别为 1.46% 和 1.6%,主要出血年发生率分别为 3.74% 和 2.99%,各自年病死率分别为 3.02% 和 3.10%,心房颤动患者长期服用达比加群酯,具有持久的疗效和安全性。

3 达比加群酯在器质性心脏病的心房颤动中的最新应用进展

3.1 冠心病

3.1.1 稳定性冠心病联合抗血小板和抗凝治疗

心房颤动患者中有 20%~30% 合并有缺血性心脏病。心房颤动合并稳定性冠心病患者是否应用抗凝药物联合抗血小板药物治疗目前存在争议。RE-LY 研究观察发现达比加群酯联合阿司匹林治疗增加颅内出血风险。

应用达比加群酯是否会增加心肌梗死的风险? 2012 年 Hohnloser 等^[5]根据 RE-LY 研究数据发现达比加群酯 110 mg 每日 2 次、150 mg 每日 2 次和调整剂量的华法林组,心肌梗死的年发生率分别为 0.82%、0.81% 和 0.64%,应用达比加群酯的患者心肌梗死的发生率略高于华法林组;同年 Uchino 等^[6]一项荟萃分析提示达比加群酯组发生心肌梗死及 ACS

风险均高于华法林组。有学者认为华法林抑制凝血因子的合成从而预防心肌梗死的发生。但相关研究发现达比加群酯与华法林相比,发生心肌梗死不良事件风险每年仅增长 0.25%,从获益风险角度可继续应用达比加群酯。2014 年美国食品及药物管理局(FDA)完成了一项观察性研究^[7],共纳入 134 000 例患者,服用达比加群酯及华法林的患者发生心肌梗死的风险相似,无统计学意义。达比加群酯是否额外增加患者心肌梗死的发生需进行大规模的临床研究证实。

3.1.2 ACS 和经皮冠状动脉介入术的抗凝治疗

心房颤动合并 ACS, CHADS₂ 评分 < 2 分的患者可考虑双抗治疗,美国和欧洲指南均推荐需长期抗凝治疗的慢性心房颤动或行机械瓣膜置换术的患者可使用三联疗法(华法林、阿司匹林和氯吡格雷)^[8]。当心房颤动合并 ACS 或行经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后需进行三联抗栓治疗时,若华法林不适合应用(如华法林过敏、INR 控制差或患者不配合监测 INR),可考虑达比加群酯,应用剂量为 110 mg 每日 2 次。然而,长期应用三联疗法的安全性有待进一步论证,新指南同时指出心房颤动患者 PCI 后进行二联抗栓(华法林联合氯吡格雷)减少三联疗法的出血风险,血栓性事件未增加。

RE-DEEM 研究^[9]是 ACS 患者在使用双联抗血小板基础上联合应用达比加群酯观察其抗凝疗效的 II 期随机双盲临床试验,分为不同剂量的达比加群酯组(50 mg、75 mg、110 mg、150 mg 每日 2 次)和安慰剂组,心肌梗死发生率分别为 2.4%、2.2%、1.7%、2.3% 和 1.1%。该研究表明随着达比加群酯剂量增加,ACS 患者出血风险有所增加,但预防缺血性事件疗效不明确。目前缺乏新型口服抗凝药物联合阿司匹林及氯吡格雷治疗的大规模 III 期临床研究。

长期服用达比加群酯抗凝治疗的心房颤动患者,发生急性心肌梗死后,由于考虑可并发出血风险,溶栓后介入治疗需谨慎,目前相关研究报道较少。Shavadia 等^[10]报道,1 例 69 岁心房颤动患者长期服用达比加群酯 150 mg 每日 2 次抗凝治疗,因胸痛确诊为 ST 段抬高型心肌梗死,口服阿司匹林 160 mg、氯吡格雷 300 mg、替奈普酶静脉溶栓治疗后予以 PCI 治疗。RE-DUAL PCITM研究是针对 PCI 后的非瓣膜性心房颤动患者和正在进行药物治疗(如阿司匹林)且将行 PCI

的患者,评估达比加群酯疗效和安全性的 III 期临床试验,该试验尚未结束。

3.2 心力衰竭合并心房颤动抗凝治疗

心力衰竭是各种心脏疾病的严重和终末阶段,发病率高,是当今最重要的心血管病之一,心房颤动可加重心力衰竭,同时增加栓塞风险。

RE-LY 试验的一个亚组研究^[11],共纳入 18 113 例心房颤动患者,其中 4 904 例患者伴有心力衰竭, NYHA II 级为 3 645 例, NYHA III 级为 1 140 例, NYHA IV 级为 119 例。心力衰竭患者中华法林组、达比加群酯 110 mg 每日 2 次和 150 mg 每日 2 次组脑卒中或栓塞发生率分别为 1.92%、1.90% 和 1.44% 及 3 组的主要出血发生率分别是 3.90%、3.26% 和 3.10%; 随访 2 年,无论使用何种抗凝药物,心力衰竭和非心力衰竭缺血性卒中或全身栓塞年发生率分别为 1.75% 和 1.35%、病死率分别为 4.69% 和 1.67%、年住院率 22.41% 和 19.35%,主要出血年发生率分别为 3.42% 和 3.19%,心力衰竭患者栓塞的年发生率明显高于非心力衰竭患者,但经校正后无统计学意义,达比加群酯预防心房颤动合并心力衰竭栓塞疗效与 RE-LY 试验研究结果一致。

该研究同时表明心力衰竭患者,特别是失代偿心力衰竭,由于神经激素、异常血流动力学和药物(利尿剂、血管扩张剂)等作用可导致肾功能恶化,需定期复查肾功能,根据肾功能的肌酐清除率(CrCl)调整应用达比加群酯剂量。

3.3 心脏植入器械

随着心血管植入型电子器械(CIED)包括心脏起搏器、植入型心律转复除颤器(ICD)和心脏再同步治疗起搏器等在心血管疾病(如心动过缓、心动过速和心力衰竭等)的应用,围手术期口服抗凝药物如何调整剂量,是否肝素桥接管理存在争议。

2013 年 Birnie 等^[12]研究发现植入心律调整器或 ICD 围手术期不间断使用华法林组的出血并发症比使用肝素桥接组减少 3.5%。2014 年 Du 等^[13]就 CIED 围手术期抗凝治疗进行了一项荟萃分析,共纳入 3 744 例患者,该研究发现肝素桥接组出血风险高于口服抗凝药物组($RR=3.10, 95\% CI 2.02 \sim 4.76, P < 0.000 01$)而栓塞风险低于口服抗凝药物组($RR 1.16, 95\% CI 1.16 \sim 0.36, P=0.81$)。围手术期间断口服抗凝药物组和不间断口服抗凝药物组的出血发生率和栓塞发生率无统计学意义。该研究表明植入 CIED 围手术期

不间断口服抗凝药物治疗可能较肝素桥接管理及间断口服抗凝药物好。

目前,关于达比加群酯在心脏植入器械围手术期的研究较少。Kosiuk 等^[14]报道了一项病例对照研究,共纳入 236 例心房颤动植入心脏节律器械患者,术后随访 30 d,分为达比加群酯组 118 例和不间断华法林组 118 例,达比加群酯组出血并发症(3 例)发生率和严重程度均低于不间断华法林组(9 例,其中 2 例需手术治疗)。由于该研究纳入的患者年龄均 < 80 岁且排除肾功能不全患者,达比加群酯的安全性有待于进一步研究;2015 年 Terrovitis 等^[15]研究发现达比加群酯可作为 HeartMate II 左心室辅助装置的二线抗凝药物,但该研究纳入病例数仅为 14 例,需进行大规模的随机前瞻性临床研究进一步证实其疗效和安全性。

3.4 瓣膜性心脏病和机械性人工瓣膜置换术后

2013 年 Eikelboom 等^[16]报道了一项比较达比加群酯和华法林在治疗机械性瓣膜心脏病患者有效性的 II 期临床试验(RE-ALIGN 试验),与华法林组相比,达比加群酯组出血事件(达比加群酯组 7 例,华法林组 2 例)和栓塞事件(达比加群酯组 9 例,华法林组 0 例)发生率明显增加,该实验提前终止。同年 Kuwauchi 等^[17]报道 1 例达比加群酯治疗机械性瓣膜患者发生血栓栓塞。达比加群酯禁用于心脏机械瓣膜置换手术后和瓣膜性心脏病的患者。

但 Sharma 等^[18]就 RE-ALIGN 试验结论提出疑问:(1)相关研究发现服用达比加群酯的心房颤动患者有左心房血栓形成可能,相对于服用华法林更易发生栓塞事件;(2)服用达比加群酯的机械性瓣膜病患者出血和栓塞事件均增加,可能与达比加群酯目前无监测其血药浓度的特异性指标有关;(3)部分华法林组患者联合服用阿司匹林以减少栓塞事件发生。目前缺乏达比加群酯可用于机械性心脏瓣膜置换术的临床证据^[19]。

3.5 心肌病

肥厚型心肌病患者常合并有心房颤动,血栓栓塞发生率高,需抗凝治疗,但目前临床上关于达比加群酯应用于心肌病治疗的相关报道较少。2013 年 Kaku 等^[20]报道 1 例患者,52 岁时诊断为阵发性心房颤动合并肥厚型梗阻性心肌病,55 岁时植入 ICD,术后未采取任何抗凝治疗。59 岁时行超声心动图提示心尖部血栓形成,口服达比加群酯治疗 3 周后复查彩超提示血栓消失,达比加群酯在心房颤动合并心肌病抗凝疗效有待于进一步临床研究。

3.6 外科手术

3.6.1 心脏手术后心房颤动

术后心房颤动是指术前未发生持续性或阵发性心房颤动而在术后出现的心房颤动,是心脏手术后最常见并发症之一。在冠状动脉搭桥术、瓣膜置换术和冠状动脉搭桥联合瓣膜置换术后心房颤动发生率分别为 30%、30% ~ 40% 和 40% ~ 60%^[21]。术后心房颤动增加心脑血管事件风险,尤其是脑卒中的风险。术后心房颤动持续时间 > 48 h 和既往有栓塞病史的患者需进行抗凝治疗。Fieland 等^[22]报道 1 例阵发性心房颤动患者冠状动脉搭桥术后 2 d 转变为持续性心房颤动,术后第 4 天起服用达比加群酯 150 mg 每日 2 次,门诊随访未见出血或栓塞并发症。

3.6.2 普通外科手术

围手术期脑卒中是指普通外科手术(不包括心脏和/或颈动脉手术)后 3 ~ 30 d 内发生的缺血性或出血性卒中,发生率低,但致残率及病死率高。围手术期抗凝过量出血风险增加,抗凝不足并发栓塞风险,临床工作中需权衡利弊。小手术无需停药达比加群酯,大手术应根据出血风险和肾功能情况,停药达比加群酯 1 ~ 5 d^[23]。

4 特殊人群的应用

患者年龄越大,抗凝治疗出血风险越高。达比加群酯主要经肾脏排泄,CrCl < 15 mL/min 或进行透析治疗的患者不推荐使用。尽管美国 FDA 批准达比加群酯 75 mg 每日 2 次可用于中度肾功能不全患者,但临床缺乏相关安全数据。2013 年 Shafi 等^[24]报道 1 例 79 岁老年男性患者,因患有心房颤动服用达比加群酯 6 周后出现急性肾功能损害。2015 年 Lee 等^[25]报道了 1 例 87 岁女性患者,肾功能不全(CrCl 27.2 mL/min),服用达比加群酯 110 mg 每日 2 次,2 d 后出现全身多处皮肤淤青伴有鼻出血,并发凝血功能障碍。老年和肾功能不全患者使用达比加群酯需谨慎。

5 监测与拮抗

抗凝治疗是把双刃剑,抗凝不足预防栓塞效果差,过度抗凝易致达比加群酯血药浓度聚集增加出血风险、肾功能损害。在临床应用中,监测凝血功能有助于评价用药安全性,如监测 INR 控制在 2 ~ 3 范围调整华法林的治疗剂量,但目前达比加群酯无特异性监测指标。Hapgood 等^[26]研究发现,活化部分凝血酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)与达比加群酯血药浓度存在相关性,当达比加群酯血药浓

度 <50 ng/mL 时,APTT 基本在正常范围。

达比加群酯半衰期短,当发生少量出血时,停药同时予以机械压迫、补液等支持治疗;当发生大出血危及患者生命时需采取紧急措施抵消达比加群酯抗凝作用。理论上,血液透析被推荐用于清除体内达比加群酯,但目前尚无大规模临床试验。2014 年 Grottko 等^[27]研究发现凝血酶原复合物和活化凝血酶原能有效减少达比加群酯的抗凝作用而达比加群酯的特定解毒剂(a specific antidote to dabigatran, Dabi-Fab)^[28]能逆转达比加群酯的抗凝活性,重组活化因子 VII 则被证明无效。

6 展望

新型口服抗凝药物达比加群酯剂量固定、起效快、作用时间短、无需常规监测凝血指标、临床使用方便。对于冠心病、ACS、心力衰竭等合并心房颤动的患者,应用达比加群酯抗栓治疗安全有效;心脏植入器械和心脏外科围手术期,达比加群酯未增加出血风险;目前在心房颤动合并心肌病、肺源性心脏病、先天性心脏病等器质性心脏病应用经验相对较少。随着达比加群酯在临床上的广泛应用及特异抗体 aDabi-Fab 及检测指标等进一步研发,达比加群酯将为器质性心脏病的心房颤动患者抗凝治疗提供更多选择。

【参考文献】

- [1] 中国老年学学会心脑血管专业委员会. 非瓣膜病心房颤动患者应用新型口服抗凝药物中国专家共识. 中国心房颤动抗凝的现状与未来[J]. 中国心血管病研究, 2014, 12(9): 769-770.
- [2] Madan S, Shan S, Partovi S, et al. Use of novel anticoagulant agents in atrial fibrillation; current evidence and future perspective[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2014, 4(4): 314-323.
- [3] Huber K, Connolly SJ, Kher A, et al. Practical use of dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation[J]. Int J Clin Pract, 2013, 67(6): 516-526.
- [4] Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study[J]. Circulation, 2013, 128(3): 237-243.
- [5] Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial[J]. Circulation, 2012, 125(5): 669-676.
- [6] 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.
- [7] U. S. Food and Drug Administration [J/OL]. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm396470.htm>. Accessed April 16, 2014.
- [8] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 ACCF/AHA/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Prac-

- tice Guidelines, and the Heart Rhythm Society[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 4(21): e1-e76.
- [9] Lee A, Rajaratnam R. The current and future role of the novel oral anticoagulants-indications beyond atrial fibrillation[J]. Heart Lung Circ, 2014, 23(1): 2-9.
- [10] Shavadia J, Welsh RC. Acute management of ST-elevation myocardial infarction patients taking dabigatran[J]. Can J Cardiol, 2013, 29(11): 1531. e13-e14.
- [11] Ferreira J, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial[J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(9): 1053-1061.
- [12] Birnie DH, Healey S, Wells GA, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation[J]. N Engl J Med, 2013, 368(22): 2084-2093.
- [13] Du L, Zhang Y, Wang W, et al. Perioperative anticoagulation management in patients on chronic oral anticoagulant therapy undergoing cardiac devices implantation: a meta-analysis[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2014, 37(11): 1573-1586.
- [14] Kosiuk J, Koutalas E, Doering M, et al. Comparison of dabigatran and uninterrupted warfarin in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac rhythm device implantations. Case-control study[J]. Circ J, 2014, 78(10): 2402-2407.
- [15] Terrovitis JV, Ntalianis A, Kapelios CJ, et al. Dabigatran etexilate as second-line therapy in patients with a left ventricular assist device[J]. Hellenic J Cardiol, 2015, 56(1): 20-25.
- [16] Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves[J]. N Engl J Med, 2013, 369(13): 1206-1214.
- [17] Kuwachi S, Watanabe S, Abe K, et al. Thromboembolism in a patient with a mechanical mitral valve during anticoagulation with dabigatran etexilate[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 96(5): 1863-1864.
- [18] Sharma S, Singh S, Sandhu R, et al. Case report series of left atrial thrombus formation in patients on dabigatran therapy[J]. Am J Ther, 2014, 21(3): e71-e74.
- [19] Gasparovic H, Petricevic M, Biocina B. Dabigatran in patients with mechanical heart valves[J]. N Engl J Med, 2014, 370(4): 383.
- [20] Kaku B. Intra-cardiac thrombus resolution after anticoagulation therapy with dabigatran in a patient with mid-ventricular obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a case report[J]. Med Case Rep, 2013, 7: 238.
- [21] Omae T, Kanmura Y. Management of postoperative atrial fibrillation[J]. J Anesth, 2012, 26(3): 429-437.
- [22] Fieland D, Taylor M. Dabigatran use in a postoperative coronary artery bypass surgery patient with nonvalvular atrial fibrillation and heparin-PF4 antibodies[J]. Ann Pharmacother, 2012, 46(1): e3.
- [23] Macellari F, Paciaroni M, Agnelli G, et al. Perioperative stroke risk in nonvascular surgery[J]. Cerebrovasc Dis, 2012, 34(3): 175-178.
- [24] Shafi ST, Negrete H, Roy P, et al. A case of dabigatran-associated acute renal failure[J]. WMJ, 2013, 112(4): 173-175.
- [25] Lee MJ, Jang HM, Jeong WK, et al. The need for a coagulation assay after initiation of new oral anticoagulants in patients with renal dysfunction: a case report[J]. J Clin Neurol, 2015, 11(4): 395-397.
- [26] Hapgood G, Butler J, Malan E, et al. The effect of dabigatran on the activated partial thromboplastin time and thrombin time as determined by the Hemoclot thrombin inhibitor assay in patient plasma samples[J]. Thromb Haemost, 2013, 110(2): 308-315.
- [27] Grottko O, van Ryn J, Spronk HM, et al. Prothrombin complex concentrates and a specific antidote to dabigatran are effective ex-vivo in reversing the effects of dabigatran in an anticoagulation/liver trauma experimental model[J]. Crit Care, 2014, 18(1): R27.
- [28] Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization[J]. Blood, 2013, 121(18): 3554-3562.

收稿日期: 2015-08-12 修回日期: 2015-10-27