

新型 Xa 因子抑制剂——依度沙班在心房颤动患者抗凝治疗中的研究进展

张清 综述 罗素新¹ 唐炯² 审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016; 2. 成都市第三人民医院心血管内科, 四川 成都 610031)

【摘要】心房颤动是最常见的心律失常,也是缺血性卒中的主要危险因素之一。一直以来华法林都是心房颤动患者预防脑卒中和系统性血栓的一线抗凝药,但由于其治疗窗窄、药物及食物之间相互作用,需频繁监测国际标准化比值等不足,限制了其在临床上的应用。新型口服抗凝药如达比加群酯、利伐沙班和阿哌沙班目前均已上市,且广泛用于非瓣膜性心房颤动患者预防脑卒中和系统性血栓的治疗中。依度沙班是最新的用于抗凝治疗的 Xa 因子抑制剂,实验结果显示,依度沙班在非瓣膜性心房颤动患者预防脑卒中及系统性血栓事件上效果不亚于华法林,总的出血事件及心血管死亡事件发生率更低。现对依度沙班的临床研究及临床应用进展做一综述。

【关键词】心房颤动;脑卒中;新型口服抗凝药;Xa 因子抑制剂;依度沙班

【中图分类号】R541.7⁺5;R973⁺2

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.02.000

Novel Factor Xa Inhibitors—Edoxaban in Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation

ZHANG Qing, LUO Suxin¹, TANG Jiong²

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】Atrial fibrillation is the most common arrhythmia, and patients with atrial fibrillation are susceptible to developing cardio-embolic stroke. Warfarin has traditionally been used for stroke prevention. Although effective warfarin use has multiple concerns, such as a narrow therapeutic window, drug-drug and drug-food interactions and frequent need of INR monitoring. Novel oral anticoagulant agents (direct thrombin inhibitor dabigatran and factor Xa inhibitors like rivaroxaban and apixaban) have recently become available as viable alternatives for warfarin therapy. Edoxaban is the latest oral direct factor Xa inhibitor studied in the largest novel oral anticoagulant trial so far. Edoxaban was found to be non-inferior to dose-adjusted warfarin in reducing the rate of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation, with a lower incidence of bleeding complications and cardiovascular deaths. This article reviews the clinical trials and progress of clinical application of edoxaban.

【Key words】Atrial fibrillation; Stroke prevention; Novel oral anticoagulants; Factor Xa inhibitors; Edoxaban

心房颤动(房颤)是脑卒中的主要危险因素,大约 20% 的脑卒中归因于房颤,由房颤引起的脑卒中是非房颤患者的 5 倍^[1]。由房颤导致的脑卒中预后更差、复发率更高、病死率更高。合理的抗凝治疗是预防房颤患者脑卒中和系统性血栓的主要措施,华法林一直

是抗凝治疗的首选方案,但是由于其治疗窗窄,药物及食物间相互作用,需频繁监测国际标准化比值(INR)等不足,其在房颤抗凝治疗中的经典地位受到了挑战。新型口服抗凝药(NOACs)如直接凝血酶抑制剂达比加群酯、Xa 因子抑制剂利伐沙班和阿哌沙

基金项目:国家重点基础研究发展计划(2014CB542400);国家自然科学基金面上项目(81170112、81270210);重庆市科委课题(CSTC2012jjA10143);国家临床重点专科建设项目经费资助【财社(2011)170 号】

作者简介:张清(1990—),硕士,主要从事冠心病、心律失常、高血压临床研究。Email: 704493989@qq.com

通信作者:罗素新,主任医师,教授,博士,硕士生导师,主要从事高血压、冠心病、心律失常、心力衰竭临床研究。Email: luosuxin0204@163.com

班,由于其能安全且有效地预防脑卒中及体循环栓塞,并降低出血风险,先后获得 FDA 许可,用于非瓣膜性房颤患者的抗凝治疗。无论 2012 ESC 还是 2014 AHA/ACC/HRS(美国心律学会)心房颤动患者管理指南均推荐在 CHA₂DS₂-VASs 评分 ≥ 2 分的非瓣膜性房颤患者优先考虑 NOACs^[2-3]。在迄今为止最大的非瓣膜性房颤抗凝治疗 ENGAGE AF-TIMI 48 试验中,30 mg 1 次/d 或 60 mg 1 次/d 的依度沙班,在非瓣膜性房颤患者预防脑卒中及系统性血栓事件上表现出不亚于华法林抗凝治疗效果,出血及心血管死亡等不良事件发生率更低^[4]。因此,2015 年 1 月 8 日依度沙班成为第三个被美国 FDA 批准用于非瓣膜性房颤患者脑卒中预防的 Xa 因子抑制剂,从而为房颤患者抗凝治疗注入了新鲜的血液。现就依度沙班的临床研究及临床应用进展做一综述。

1 依度沙班的药代动力学及药效动力学

依度沙班作为 Xa 因子抑制剂家族的一员,抗凝效果具有可逆性,更重要的是依度沙班具有剂量依赖的抗凝效果。依度沙班口服后经胃肠道吸收,服药后经 1~2 h 达到血药峰值的质量浓度,其在健康人群中的生物利用度是 62%,最大半衰期为 10~14 h^[5-8],依度沙班经吸收入血后,血浆蛋白的结合率为 40%~59%,依度沙班的这些特点并不受饮食、种族、年龄、性别的影响^[6,9]。大约有 70% 的药物经原形排出,只有不到 4% 的药物经细胞色素 P450 代谢,在血液中药通过 P-糖蛋白转运^[6,10]。代谢物经粪便及尿液排出体外,但仅有 35% 的药物通过肾脏代谢(也有研究显示通过肾脏的代谢率可达 50%)^[5-7,11]。依度沙班在服用后 1.5 h 达最大药效,抗凝效果可持续 24 h^[12]。

2 依度沙班剂量及服药方案的探索

一项探究依度沙班(30 mg 1 次/d,30 mg 2 次/d,60 mg 1 次/d,60 mg 2 次/d)与华法林在 1 146 例非瓣膜性房颤患者中抗凝治疗安全性的 II 期实验中,经 12 周随访,华法林组的主要出血事件及临床相关的非主要出血事件的发生率为 3.2%。依度沙班 60 mg 2 次/d 和 30 mg 2 次/d 组的出血事件发生率较高,分别为 10.6% ($P=0.002$) 和 7.8% ($P=0.029$);依度沙班 60 mg 1 次/d 和 30 mg 1 次/d 组出血事件的发生率相对较低,分别为 3.8% 和 3.0%^[13]。研究显示由依度沙班导致的出血与药物的血药质量浓度波动的最低值密切相关,而不是药物的总暴露剂量和峰值质量浓度。因此导致实验中 60 mg 2 次/d 和 30 mg 2 次/d 组的出血事件发生率较高的原因可能是 1 次/d 的依度沙班在剂量不变的情况下,分成 2 次/d 服用增加了

药物的波谷质量浓度,从而导致了出血事件的增加。Song 等^[14]研究发现 30 mg 2 次/d 相比于 60 mg 1 次/d 拥有更高的出血事件的发生率。以上数据表明,依度沙班在非瓣膜性房颤患者的治疗中应该采用的给药方式是 1 次/d,而不是 2 次/d 的服药方案。依度沙班是目前为止唯一在 II 期实验中找到最佳剂量的 1 次/d 的适合非瓣膜性房颤患者的口服抗凝药。

3 依度沙班与其他药物间的相互作用

依度沙班进入血液后与 P-糖蛋白结合转运。P-糖蛋白抑制剂如维拉帕米、决奈达隆、奎尼丁分别会使依度沙班的血药质量浓度升高 53%、85% 和 77%。当依度沙班与这些药物同时服用时需剂量减半;胺碘酮仅使依度沙班的血药质量浓度升高 40% 而无需减量^[15]。研究显示同时服用阿托伐他汀或地高辛对依度沙班血药质量浓度的影响极小^[15-16]。其他药物如大环内酯类抗生素(红霉素、阿奇霉素及克拉霉素)、唑类抗真菌药物(酮康唑、伊曲康唑)和强 P-糖蛋白抑制剂会明显升高依度沙班的血药质量浓度^[6],当患者服用依度沙班时这些药物是禁忌的。

综合上述原因,基于依度沙班有 35% 的药物通过肾脏代谢及药物间的相互作用,当肌酐清除率为 15~50 mL/min 及同时伴服用强 P-糖蛋白抑制剂时,1 次/d 的依度沙班剂量需减半^[17]。中度以上肾功能不全的患者需要药物剂量减半,而对于同时服用 P-糖蛋白抑制剂时,仅建议在治疗深静脉血栓及肺栓塞患者时减量,而并未针对非瓣膜性房颤患者。另一方面,服用依度沙班时应避免同时服用 P-糖蛋白诱导剂,例如利福平,当依度沙班与阿司匹林同时服用时,推荐阿司匹林的剂量为 100 mg/d,避免更高的剂量^[6,18]。另外,研究显示依度沙班与替普生同时服用时,凝血酶原时间、活化部分凝血酶原时间、INR、Xa 因子固有活性不受影响^[18]。

4 依度沙班在非瓣膜性房颤患者中的抗凝疗效

前述研究中依度沙班 30 mg 2 次/d 和 60 mg 2 次/d 组与华法林组相比出血事件发生率更高;而依度沙班 30 mg 1 次/d 和 60 mg 1 次/d 组与华法林组表现出了相似的安全性^[13]。另一项 235 例亚洲非瓣膜性房颤患者(CHADS₂ 评分 ≥ 1 分)的研究中,患者被随机分配到依度沙班 30 mg 1 次/d、60 mg 1 次/d 组和华法林组。经过 3 个月的随访,依度沙班 30 mg 1 次/d、60 mg 1 次/d 组总的出血事件的发生率明显低于华法林组(20.3%、23.8% vs 29.3%)。进一步分析发现体质量 ≤ 60 kg 的患者出血的风险增加^[19],在一项依度沙班安全性的随机双盲实验中,536 例日本非瓣膜性房颤患者(CHADS₂ 评分 ≥ 1 分)被随机分配到依度

沙班 30 mg 1 次/d、45mg 1 次/d、60 mg 1 次/d 组和华法林组。经过 12 周的随访,总出血事件(主要出血事件、临床相关的出血事件及微小出血事件)的发生率分别为 18.5%、22.4%、27.7% 及 20.0%,组间比较未见明显统计学差异,但低体质量患者(≤ 60 kg)出血风险仍很高^[20]。

目前关于依度沙班在非瓣膜性房颤患者中应用的安全性及有效性研究最多、最可靠的研究为 ENGAGE AF-TIMI 48 实验,实验共纳入 21 105 例患者,所有纳入患者被随机分配到依度沙班 30 mg 1 次/d、60 mg 1 次/d 和华法林组,平均随访 2.8 年^[4]。

主要有效终点事件(脑卒中或系统性血栓),华法林组、依度沙班高剂量组和低剂量组的年发生率分别是 1.50%、1.18% 和 1.61%。依度沙班高剂量组优于华法林组(HR 0.79, 95% CI 0.63 ~ 0.99; $P < 0.001$)。依度沙班低剂量组不及华法林组(HR 1.07, 95% CI 0.87 ~ 1.31; $P = 0.005$)。依度沙班高剂量和低剂量出血性卒中的发生率(分别为 0.26%、0.16%)明显低于华法林组(0.47%)。心血管死亡事件上依度沙班高剂量组(HR 0.86, 95% CI 0.77 ~ 0.97; $P = 0.01$)和低剂量组(HR 0.85, 95% CI 0.76 ~ 0.96; $P = 0.008$)要明显低于华法林组。总之,与华法林组相比,低剂量的依度沙班拥有更低的出血性脑卒中、心血管死亡事件以及全因死亡事件的发生率,但却有更高的缺血性卒中的发生率^[21]。

主要安全终点事件(主要出血事件),华法林组、依度沙班高剂量组和低剂量组的年发生率分别为 3.43%、2.75% 和 1.61%(依度沙班高剂量组优于华法林组, HR 0.80, 95% CI 0.71 ~ 0.91; $P < 0.001$)。依度沙班低剂量组同样优于华法林组(HR 0.47, 95% CI 0.41 ~ 0.55; $P < 0.001$)。无论是高剂量还是低剂量的依度沙班组的致死性出血事件、所有颅内出血事件、危及生命的出血事件以及主要的或临床相关的非主要出血事件的发生率均低于华法林组。但与华法林组相比,高剂量的依度沙班组胃肠道出血的发生率更高,而低剂量组依度沙班胃肠道出血的发生率相对较低,三组间由药物引起的不良反应组间比较未见明显差异^[21]。

ENGAGE AF-TIMI 48 实验亚组分析发现,无论依度沙班高剂量组或低剂量组脑血管事件的发生率均明显低于华法林组。两种剂量依度沙班组的出血性卒中及其他颅内出血事件的发生率均明显低于华法林组^[22]。另一个亚组分析显示,既往有过缺血性卒中及短暂性脑缺血发作病史的非瓣膜性房颤患者再发缺血性卒中及颅内出血的风险较高,两种剂量的依度

沙班都可以显著地降低颅内出血的发生率^[23]。对该实验依度沙班与华法林组有效性及安全性的分析,发现其出血的风险不受年龄的影响,而且与华法林相比,年龄越大的患者使用依度沙班获益越显著^[24]。有的非瓣膜性房颤的患者因各种原因会同时服用抗血小板药,这会极大地增加出血的风险。而在 ENGAGE AF-TIMI 48 实验中,那些伴服用抗血小板药的患者,与华法林组相比两种剂量的依度沙班都明显降低了出血事件的发生率^[25]。

最近一项比较依度沙班与华法林在非瓣膜性房颤患者中抗凝治疗有效性及安全性的 meta 分析(4 项随机临床实验共计 23 001 例患者)显示:依度沙班在非瓣膜性房颤患者脑卒中及系统性血栓的预防效果不亚于华法林(RR 1.00, 95% CI 0.88 ~ 1.13; $Z = 0.01$; $P = 0.99$)。在安全性方面,依度沙班在主要出血事件、临床相关的非主要出血事件及微小出血事件要优于华法林($P < 0.000 01$)。在剂量选择方面,30 mg 1 次/d 组比 60 mg 1 次/d 组拥有更低的所有出血事件(RR 0.79; 95% CI 0.75 ~ 0.83; $Z = 9.07$; $P < 0.000 01$),但与 60 mg 1 次/d 相比,30 mg 1 次/d 预防脑卒中及系统性血栓的效果较差(RR 1.31; 95% CI 1.13 ~ 1.51; $Z = 3.56$; $P = 0.000 4$)。因此认为依度沙班在有效性方面不亚于华法林,在安全性方面要优于华法林;依度沙班的抗凝作用与剂量相关,在有效性上 60 mg 1 次/d 的依度沙班效果更佳,而 30 mg 1 次/d 的出血事件的发生率更低^[26]。

5 逆转依度沙班导致出血的研究

虽然依度沙班极大地降低了出血事件的发生率,但是各类出血事件仍有发生。然而遗憾的是目前没有逆转依度沙班抗凝效果的特效药^[6,27]。正处于研究的一些新药如 prohemostatic agents 显示出可以起到一定的逆转依度沙班的抗凝效果,一项以小鼠为模型的实验发现重组 VIIa 因子(rFVIIa)、活化的凝血酶原复合物(Feiba)和凝血酶原复合物有部分逆转依度沙班的抗凝作用^[28]。Karen 等在一项研究 III-因子凝血酶原复合物(3F-PCC)对依度沙班抗凝效果的逆转作用的实验中发现,3F-PCC 对依度沙班导致凝血酶原时间(PT)的延长无明显逆转作用^[29]。Hamim 等在一项 V 因子凝血酶原复合物(4F-PCC)对依度沙班抗凝效果的逆转作用的研究中发现,4F-PCC 具有剂量依赖的逆转依度沙班(60 mg)的抗凝作用,可以完全逆转出血时间(BT)和内源性凝血酶原能力,50 IU/kg 的 4F-PCC 可以部分逆转 PT。依度沙班与 4F-PCC 之间耐受性良好。50 IU/kg 的 4F-PCC 也许适合作为依度沙班

抗凝作用的逆转剂^[30]。其他几个特异的逆转依度沙班抗凝效果的药物(包括 Xa 因子抑制剂 andexanet alfa、Xa 因子和凝血酶抑制剂 PER977)正处于研究中,都达到了预期的效果^[31]。但是值得注意的是,依度沙班的最大半衰期为 10~14 d,绝大多数情况下,使用逆转其抗凝效果的药物没有必要。

6 依度沙班的优势

依度沙班的最大优势在于 1 次/d 的服药方案,研究显示在获得同样效果的前提下,1 次/d 比 2 次/d 引起出血事件发生率小^[13]。1 次/d 的方案比 2 次/d 的方案要增加患者 26% 的依从性^[32]。与华法林相比,30 mg 1 次/d 的依度沙班如同其他新型口服抗凝药一样拥有更低的出血事件的发生率。因此依度沙班 30 mg 1 次/d 特别适用于那些有高度缺血性卒中风险同时又伴有高出血风险的非瓣膜性房颤患者。一项关于依度沙班在非瓣膜性房颤患者抗凝治疗中临床净效益的研究显示:与没有抗凝治疗组相比,两种剂量的依度沙班在 CHADS2 评分 ≥ 2 和 CHA2DS2-VASc 评分 ≥ 2 的非瓣膜性房颤患者中的净临床效益都比华法林更好,与没有抗凝治疗组相比,依度沙班 60 mg 1 次/d 要比依度沙班 30 mg 1 次/d 及华法林的临床净效益好。当出血风险 HAS-BLED 评分 ≥ 3 时,两种剂量的依度沙班在血栓形成风险评分 CHADS2 或 CHA2DS2-VASc ≥ 2 的患者中都较华法林有更好的临床净效益^[33]。意大利的一项关于非瓣膜性房颤患者服用依度沙班及华法林成本效益的研究结果显示,在患者自愿支付门槛费 25 万欧元每年来提高生活质量的实验中,92.3% 的患者认为依度沙班的成本效益要优于华法林^[34]。一项德国的研究显示依度沙班在所有口服抗凝药中的自愿支付门槛费最低^[35]。

7 小结及展望

Xa 因子抑制剂依度沙班拥有起效快、抗凝效果具有可逆性、具有剂量依赖的效果等特点。1 次/d 的服药方式以及无需频繁监测 INR 的优点大大增加了患者的依从性。与华法林相比具有较好的临床净效益,同时比其他新型口服抗凝药具有更优的成本效益。Hokusai-VTE 实验结果还显示依度沙班在预防深静脉血栓复发及肺栓塞的抗凝治疗中显示出不亚于华法林的有效性及更低的主要出血事件或者临床相关的非主要出血事件的发生率^[36]。基于 ENGAGE AF-TIMI 48 实验和 Hokusai-VTE 实验的研究结果, FDA 于 2015 年 1 月 8 日批准依度沙班用于非瓣膜性房颤患者脑卒中及系统性栓塞、急性静脉血栓患者深静脉血栓和肺栓塞的预防及治疗^[5]。2015 年 4 月 23 日依度沙班获得欧洲药品管理局的认可,用于非瓣膜性房

颤患者脑卒中及系统性栓塞、复发性静脉血栓的预防及治疗。瑞士药品管理局也已经同意依度沙班用于预防非瓣膜性房颤患者脑卒中及系统性栓塞的抗凝治疗。但依度沙班仍有其不足之处,虽然一定程度上减少了出血事件的发生率,但出血事件仍有发生,而且在 ENGAGE AF-TIMI 48 实验中消化道出血事件的发生率较华法林更高。虽然重组 rF VIIa、Feiba 和 4F-PCC 显示出了可以部分逆转依度沙班的抗凝作用,目前其证据尚且有限,仍需进一步的研究。虽然依度沙班在预防非瓣膜性房颤患者脑卒中及系统性栓塞、急性静脉血栓患者、深静脉血栓和肺栓塞的抗凝治疗中都显示出了不亚于华法林的有效性,同时拥有更低出血事件的发生率,但目前其临床应用时间较短,经验有限,仍需进一步探索。

[参考文献]

- [1] Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates [J]. *Am J Cardiol*, 1998, 82: 2N-9N.
- [2] 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]. *Eur Heart J*, 2012, 33(21): 2719-2747.
- [3] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: 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, 64(21): e1-76.
- [4] Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48) [J]. *Am Heart J*, 2010, 160(4): 635-641.
- [5] Partida RA, Giugliano RP. Edoxaban: pharmacological principles, preclinical and early-phase clinical testing [J]. *Future Cardiol*, 2011, 7(4): 459-470.
- [6] Bounameaux H, Camm AJ. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor [J]. *Drugs*, 2014, 74(11): 1209-1231.
- [7] Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(7): 743-753.
- [8] Yin OQ, Tetsuya K, Miller R. Edoxaban population pharmacokinetics and exposure-response analysis in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(11): 1339-1351.
- [9] Mendell J, Tachibana M, Shi M, et al. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51(5): 687-694.
- [10] Mikkaichi T, Yoshigae Y, Masumoto H, et al. Edoxaban transport via P-glycoprotein is a key factor for the drug's disposition [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(4): 520-528.
- [11] Plitt A, Giugliano RP. Edoxaban: review of pharmacology and key phase I to III clinical trials [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014, 19(5): 409-416.
- [12] Zafar MU, Vorchheimer DA, Gaztanaga J, et al. Antithrombotic effects of factor Xa inhibition with DU-176b: phase-I study of an oral, direct factor Xa inhibitor

- using an ex-vivo flow chamber[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(4):883-888.
- [13] Weitz JI, Connolly SJ, Patel I, et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(3):633-641.
- [14] Song S, Kang D, Halim AB, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling analysis of intrinsic FXa and bleeding from edoxaban treatment [J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(8):910-916.
- [15] Mendell J, Zahir H, Matsushima N, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2013, 13(5):331-342.
- [16] Mendell J, Noveck RJ, Shi M. Pharmacokinetics of the direct factor Xa inhibitor edoxaban and digoxin administered alone and in combination[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 60(4):335-341.
- [17] Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, et al. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(5):925-936.
- [18] Mendell J, Lee F, Chen S, et al. The effects of the antiplatelet agents, aspirin and naproxen, on pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anticoagulant edoxaban, a direct factor Xa inhibitor [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 62(2):212-221.
- [19] Chung N, Jeon HK, Lien LM, et al. Safety of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105(3):535-544.
- [20] Yamashita T, Koretsune Y, Yasaka M, et al. Randomized, multicenter, warfarin-controlled phase II study of edoxaban in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Circ J*, 2012, 76(8):1840-1847.
- [21] 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.
- [22] Giugliano RP, Ruff CT, Rost NS, et al. Cerebrovascular events in 21 105 patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban versus warfarin: Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48 [J]. *Stroke*, 2014, 45(8):2372-2378.
- [23] Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and safety of edoxaban vs. warfarin in high-risk patients: the ENGAGEAF-TIMI 48 trial [C]. Presented at 9TH World Stroke Congress 22-25 October, Istanbul Turkey, Abstract WSC-1119 2014.
- [24] Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and safety of edoxaban for the management of elderly patients with atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48 [J]. *Circulation*, 2014, 130:A16612.
- [25] Xu H, Ruff CT, Giugliano RP, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with edoxaban or warfarin in patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial [J]. *Circulation*, 2014, 130:A19119.
- [26] Chen JY, Zhuang XD, Long M, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Non-valvular Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(12):2710-2719.
- [27] Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, 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.
- [28] Fukuda T, Honda Y, Kamisato C, et al. Reversal of anticoagulant effects of edoxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, with haemostatic agents [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(2):253-259.
- [29] Brown KS, Wickremasingha P, Dolly A, et al. The impact of a three-factor prothrombin complex concentrate on the anticoagulatory effects of the factor Xa inhibitor edoxaban [J]. *Thromb Res*, 2015, 136(4):825-831.
- [30] Zahir H, Brown KS, Vandell A, et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate [J]. *Circulation*, 2015, 131(1):82-90.
- [31] Ansell JE, Bakhru SH, Lailicht BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(22):2141-2142.
- [32] Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P, et al. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients [J]. *Adv Ther*, 2012, 29(8):675-690.
- [33] Blann AD, Banerjee A, Lane DA, et al. Net clinical benefit of edoxaban versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 201:693-698.
- [34] Rognoni C, Marchetti M, Quaglini S, et al. Edoxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: a cost-effectiveness analysis [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 39(2):149-154.
- [35] Krejczyk M, Harenberg J, Wehling M, et al. Cost-effectiveness of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation with edoxaban compared to warfarin in Germany [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:876923.
- [36] Hokusai-VTE Investigators. Büller HR, Décousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(15):1406-1415.

收稿日期:2015-11-10