

# 利伐沙班在心血管疾病中应用的临床进展

林莹<sup>1,2</sup> 徐勇<sup>1</sup> 郭新红<sup>1</sup> 刘昱圻<sup>1</sup>

(1. 中国人民解放军总医院心血管内科, 北京 100853; 2. 中国人民解放军总医院海南医院心血管内科, 海南 三亚 572013)

**【摘要】** 利伐沙班与传统抗凝药物疗效相似, 无需常规监测凝血功能, 与药物和食物的相互作用较少, 出血风险小。目前已被广泛用于骨科术后预防静脉血栓形成、深静脉血栓以及肺动脉栓塞、非瓣膜性心房颤动、急性冠脉综合征、外周动脉病等多种血栓栓塞性疾病的治疗及预防。

**【关键词】** 利伐沙班; 抗凝; 心血管疾病; 有效性; 安全性

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.008

## Clinical Progress of Rivaroxaban in Cardiovascular Diseases

LIN Ying<sup>1,2</sup>, XU Yong<sup>1</sup>, GUO Xinhong<sup>1</sup>, LIU Yuqi<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Department of Cardiology, Hainan Hospital of Chinese PLA General Hospital, Sanya 572013, Hainan, China)

**【Abstract】** Rivaroxaban has a similar efficacy to traditional anticoagulants and does not require monitoring coagulation indicators. Furthermore, it has little affected by drugs and food, and has little bleeding risk. At present, rivaroxaban has been widely used in prevention of venous thrombosis after orthopedic surgery and treatment of deep venous thrombosis, pulmonary embolism, nonvalvular atrial fibrillation, acute coronary syndrome, peripheral arterial disease and so on.

**【Key words】** Rivaroxaban; Anticoagulation; Cardiovascular diseases; Efficacy; Safety

抗凝药物已经历了 80 年的发展, 利伐沙班也进入第 20 个年头, 在国内逐渐被推广, 从最初应用于髌/膝关节置换手术后预防静脉血栓形成, 到治疗深静脉血栓以及肺栓塞、非瓣膜性心房颤动(房颤)、急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)等, 现对新型口服抗凝药物(new oral anticoagulants, NOACs)利伐沙班的药理机制特点、临床适应证和药效监测等方面做一综述。

### 1 利伐沙班的作用机制及药理特点

口服的抗凝药物包括传统的华法林和近年出现的 NOACs, 传统口服抗凝药物以华法林为代表, 主要抑制维生素 K 参与的凝血因子 II、VII、IX 和 X 在肝脏的合成, 从而发挥抗凝作用。该类抗凝药疗效确切, 广泛应用于多种疾病的抗凝治疗, 但其治疗窗窄, 个体差异大, 易与药物或食物发生作用, 需长期监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)以调整用量。NOACs 利伐沙班是第一个上市的直接 Xa 因子抑制剂, 通过与其结合直接抑制人类 Xa 因子, 催化凝血酶原转变为凝血酶。该药起效迅速, 给药后

2.5~4.0 h 达到血浆峰浓度, 半衰期为 5.7~9.2 h, 主要经两种途径代谢, 1/3 以原型自尿液排出, 2/3 经肝代谢, 与食物同服, 生物利用度几乎为 100%。有研究表明, 接受华法林治疗的患者, 其达到有效治疗范围水平不足 50%, 而利伐沙班抗凝效果不劣于华法林, 出血并发症少于华法林, 具有良好的安全性, 服用简单, 与药物及食物相互作用少, 无需监测 INR<sup>[1]</sup>。

### 2 利伐沙班的临床适应证

在利伐沙班前期研究中<sup>[2]</sup>, 采用不同剂量(2.5~30 mg 每日 2 次和 30 mg 每日 1 次)利伐沙班预防全髌关节置换术后静脉血栓, 并与依诺肝素(40 mg 每日 1 次)进行比较, 以静脉造影发现静脉血栓为主要终点, 结果两药预防效果无明显差异, 单次给药与多次给药的研究终点一致, 表明单次给药可行, 并推荐 10 mg 每日 1 次为最佳研究剂量。利伐沙班从最初用于成人择期髌/膝关节置换术后预防静脉血栓形成, 到治疗深静脉血栓以及肺动脉栓塞、非瓣膜性房颤等, 在动脉血栓性疾病如 ACS、外周动脉病等, 其疗效和安全性也有循证医学证据。

## 2.1 治疗非瓣膜性房颤

《中国心血管报告 2016》显示,中国房颤患病率约为 0.77%,其中男性 0.78%,女性 0.76%,且房颤患病率随年龄增长而明显增加。35~59 岁人群房颤患病率为 0.42%,而 60 岁以上人群为 1.83%<sup>[3]</sup>。在评价利伐沙班治疗房颤的疗效与安全性(ROCKET-AF)Ⅲ期研究中<sup>[4]</sup>,结果显示,利伐沙班组主要疗效终点事件相对风险降低 21%,大出血和临床相关的非大出血事件发生率与华法林组相当,但重要器官出血、颅内出血和致死性出血的相对风险较华法林组减少(分别减少 31%、33% 和 50%)。而且,在 XANTUS Ⅳ期研究中<sup>[5]</sup>,大出血发生率为 2.1%,致死性出血发生率为 0.2%,颅内出血发生率为 0.4%,卒中和体循环栓塞发生率 0.8%,较华法林组低,同样充分证实了利伐沙班在非瓣膜性房颤患者中的安全性和有效性。

此外,在房颤患者中,超过 30% 伴发肾功能不全,而肾功能不全又显著增加房颤患者的血栓栓塞和出血风险<sup>[6]</sup>。一项研究汇总了 ROCKET-AF 和 ATRIA 研究<sup>[7]</sup>,评估肾功能不全是否为房颤患者发生卒中的独立危险因素,结果显示肌酐清除率每下降 10 mL/min,卒中或全身性栓塞风险增加 11.5%。欧洲指南已表示在房颤患者卒中的预防方面倾向于优先应用 NOACs 而不是华法林<sup>[8]</sup>。Chiang 等<sup>[9]</sup>研究证实,NOACs 可显著降低亚洲人群的出血和颅内出血相对风险,特别适用于亚洲人群。尤其是利伐沙班,在一项与达比加群非头对头研究中,达比加群酯在患者中度和重度肾功能不全时,血药浓度呈翻倍的增加,波动变化非常大,而利伐沙班在肾功能不全患者中,血药浓度的变化相对平稳<sup>[10]</sup>。

利伐沙班抗凝治疗明显降低血栓栓塞事件且不增加出血风险,尤其对老年人合并肾功能不全同样适用。但上述研究均将终末期肾病或透析患者排除在外,需更深入的研究确定其疗效和安全性。

## 2.2 在房颤复律和消融的治疗

根据 ESC 指南<sup>[11]</sup>,房颤持续 >48 h(或持续时间不详)的患者准备进行房颤复律,需在复律前给予有效的口服抗凝治疗至少 3 周,也可行经食管超声除外左房血栓。复律后,不论 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分多少,必须继续口服抗凝药物 4 周。利伐沙班应用于房颤患者的复律基于 X-VERT 研究<sup>[12]</sup>,该研究入组 1 584 例持续时间 >48 h 或持续时间不明确的房颤患者,比较利伐沙班与剂量调整的华法林(INR 2.0~3.0)之间的疗效和安全性。结果显示,与华法林相比,大出血发生率减少,而且降低卒中/短暂性脑缺血发作、体循环栓塞、心肌梗死和心血管死亡风险。

对需行房颤射频导管消融术患者,目前国际性的

共识推荐不中断华法林治疗<sup>[13]</sup>。目前已有许多服用 NOACs 的房颤患者行射频消融治疗的报道,但多数为小的系列研究。荟萃分析显示<sup>[14]</sup>,不中断利伐沙班和不中断华法林治疗相比,血栓栓塞发生率相似,出血发生率低。VENTURE-AF 研究也同样证实射频消融围术期持续利伐沙班治疗与维生素 K 拮抗剂治疗的疗效和安全性相当<sup>[15]</sup>。

因此,利伐沙班可安全地用于电复律和射频消融的患者,但目前尚无更大规模的前瞻性研究来证实其安全性。

## 2.3 静脉血栓栓塞的治疗

肺血栓栓塞症是肺栓塞的一种特殊且最常见类型,其栓子来源于静脉系统或右心系统,以下肢深静脉居多,和深静脉血栓形成统称为静脉血栓栓塞症。据文献报道,全球肺栓塞的年发病率为 1.5‰,死亡率为 15%,而中国死亡率为 20%~30%,以老年患者居多,仅次于肿瘤和心肌梗死,占全部死亡原因的 3 位<sup>[16]</sup>。抗凝治疗是静脉血栓栓塞的基石,贯穿整个治疗阶段。许多研究表明,利伐沙班单药治疗不亚于肺栓塞标准治疗<sup>[17]</sup>。例如,EINSTEIN 研究中<sup>[18]</sup>,分为利伐沙班单药组与标准治疗(依诺肝素序贯华法林)组,比较治疗深静脉血栓形成或肺栓塞疗效,得出利伐沙班单药组与标准治疗组疗效相似,未增加出血风险。此外,Wang 等<sup>[19]</sup>通过对中国人群的深静脉血栓形成或肺栓塞患者同样分为利伐沙班单药组与标准治疗组,结果也显示,利伐沙班单药组与标准治疗组疗效相似,而出血风险比标准治疗组低,表明中国人群对利伐沙班也有很好的耐受性,且该药有望成为抗凝治疗的首选。

## 2.4 ACS 的治疗

ACS 临床推荐双联抗血小板治疗。但既往研究显示,应用标准抗血小板治疗的 ACS 患者中,仍有约 10% 再发心血管不良事件<sup>[20]</sup>。可能与 ACS 患者在急性发病后有持续的大量凝血酶形成有关,抗凝是预防纤维蛋白沉积的辅助治疗<sup>[21]</sup>。因此,抗凝治疗是治疗和预防 ACS 的重要手段。既往研究显示,长期服用阿司匹林联合华法林可明显降低心血管事件的发生率,但剂量难于把握以及出血发生率高,影响华法林在临床中的应用<sup>[22]</sup>,因此,选择高效和治疗窗更宽的抗凝药物至关重要。在 ATLASACS2-TIMI 51 Ⅲ期研究中<sup>[23]</sup>,随机分 3 组(利伐沙班 5 mg 每日 2 次组、2.5 mg 每日 2 次组和安慰剂组),评估心血管事件风险。结果显示,利伐沙班组与安慰剂组相比,显著降低 ACS 患者心血管事件和死亡风险,在安全性方面,利伐沙班组增加了非冠状动脉旁路移植术相关的大出血及颅内出血风险,但致死性出血风险尚未增加,而

且低剂量组发生率低于高剂量组。Ohman 等<sup>[24]</sup>在 GEMINI-ACS-1 II 期研究中的结果显示,与双联抗血小板相比,利伐沙班联合 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> 受体抑制剂治疗 ACS 患者,非冠状动脉旁路移植术相关的 TIMI 临床显著出血发生率相似,缺血性复合终点也相似,无论选择氯吡格雷或替格瑞洛,联合利伐沙班或阿司匹林,对大出血或探索性缺血性终点结果无影响。提示利伐沙班联合 P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> 抑制剂双联治疗也许会成为治疗 ACS 的新方案。

本研究进一步证实利伐沙班在冠状动脉领域的优势,预示着利伐沙班向 ACS 患者治疗领域的进一步迈进。目前欧盟已批准利伐沙班(2.5 mg 每日 2 次)与标准抗血小板药物联用,用于生物标志物升高的成人 ACS 患者的二级预防。但仍需进一步的研究,检验这种新型抗栓治疗方法的疗效和安全性。

## 2.5 稳定性冠心病和外周动脉疾病的治疗

利伐沙班应用于稳定性冠心病和外周动脉疾病的治疗是源于大型的 COMPASS 临床研究<sup>[25]</sup>,该研究共纳入 27 395 例慢性冠状动脉疾病(91%)或外周动脉疾病(27%)患者,评估利伐沙班的安全性和有效性,随机分成 3 组(利伐沙班 2.5 mg 每日 2 次 + 阿司匹林 100 mg 每日 1 次组;利伐沙班 5.0 mg 每日 2 次组;阿司匹林 100 mg 每日 1 次组)。结果显示,3 组在复合疗效方面,心血管性死亡、脑卒中和心肌梗死的发生率分别为 4.1%、4.9% 和 5.4%,而且利伐沙班 2.5 mg 每日 2 次 + 阿司匹林 100 mg 每日 1 次组治疗较阿司匹林 100 mg 每日 1 次组,显著降低主要心血管不良事件(下降 24%)。在单一终点事件发生率方面,脑卒中发生率下降 42%,心血管性死亡下降 22%;在安全性终点方面,与单独使用阿司匹林组相比,大出血发生率增加 70%,但颅内出血、重要器官出血或致命性出血未增加。在临床净获益方面(心血管死亡、卒中、心肌梗死、致死性出血或症状性出血进入关键器官),总发生率较阿司匹林组降低 20%,且差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。此外,COMPASS 研究还对外周动脉疾病进行了亚组分析<sup>[26]</sup>,结果显示,利伐沙班 2.5 mg 每日 2 次 + 阿司匹林组在减少主要心血管不良事件(心血管死亡、卒中或心肌梗死)或主要肢体血管不良事件(需进行干预的血管成形术、旁路移植术、溶栓、严重肢体缺血以及由于血管原因导致足部以上截肢)或大截肢方面明显优于单用阿司匹林组(RRR 31%),虽增加大出血,但致命性或重要器官出血无明显增加。而 CAPRIE、CHARISMA、TRA2P-TIMI 50、DAPT 和 PEGASUS 等研究分别探索了氯吡格雷、沃拉帕沙(vorapaxar)、双联抗血小板、普拉格雷对稳定性冠心病/外周动脉疾病的获益,均无对死亡的

获益<sup>[27]</sup>。

COMPASS 研究覆盖了高危人群,是血栓栓塞性心血管疾病的重要进步,是唯一对稳定性冠心病患者死亡有获益的抗栓探索,也为利伐沙班在稳定性冠心病和外周动脉疾病治疗中提供了循证医学证据。2018 年 8 月 24 日,欧盟药品管理机构批准利伐沙班用于慢性冠心病及周围血管病患者,为抗栓治疗开启了一个新时代。

## 3 利伐沙班的药效监测与拮抗

### 3.1 利伐沙班的药效监测

利伐沙班常规不需监测凝血功能,剂量和服药间隔都不随着凝血指标的变化而调整。可是在一些紧急情况下,药物浓度和抗凝作用需定量评估,例如:严重出血和栓塞事件,需急诊手术,或一些特殊的临床情况如患者出现肾功能或肝功能不全,可能发生药物相互作用或超量等,可采取抗 Xa 因子活性显色底物法测定利伐沙班血浆浓度来评估抗凝强度和风险<sup>[11]</sup>。然而,抗 Xa 因子活性显色底物法设备要求高,需校正和标准化,目前国际上利伐沙班安全有效浓度范围尚未进行统一标准<sup>[11]</sup>。利伐沙班对凝血酶原时间的影响依赖于检测方法和 Xa 因子抑制本身,且易受其他因素影响(如肝损害、恶性肿瘤所致的维生素 K 缺乏),但凝血酶原时间检测能提供一些定量信息<sup>[28]</sup>。利伐沙班对延长活化部分凝血活酶时间的能力较弱,检测变异性大,低药物浓度时结果互相矛盾,所以活化部分凝血活酶时间不能对利伐沙班提供任何有意义的评估<sup>[29]</sup>。

### 3.2 利伐沙班的拮抗

目前,NOACs 面临相同的情况,缺乏特异性和快速(或常规)定量检测其抗凝效果的方法。随着越来越多的患者开始应用 NOACs,出血相关事件的数量随之增加。利伐沙班的半衰期短,使得停药时间成为最重要的“拮抗剂”,当发生出血时,根据出血的严重程度采取相应的治疗措施<sup>[11]</sup>。轻度出血,延迟或停止一次剂量,同时需强调寻找其他因素:如服用剂量、末次服药的精确时间、影响血药浓度的因素(如慢性肾脏病、抗血小板药物等);非致命性大出血,给予按压,如胃肠道出血可予以内镜止血,或手术止血,补充血容量,将血小板恢复到正常范围;致命性出血,可给予利伐沙班拮抗剂 Andexanet alpha, Andexanet alpha 是一种重组修饰的凝血因子 Xa,可与凝血因子 Xa 抑制剂如利伐沙班或阿哌沙班结合,从而发挥促凝血作用,该药已于 2018 年 5 月 3 日获得 FDA 批准上市,用于拮抗利伐沙班或阿哌沙班引起的危及生命的出血。此外,在致命性出血时,还可补充凝血酶原复合物(prothrombin complex concentrates, PCC)。2017 年在

《Blood》发表的一项前瞻性研究<sup>[30]</sup>, 纳入 84 例使用利伐沙班/阿哌沙班发生大出血的患者, 观察使用 PCC 的拮抗作用和拮抗后血栓发生率, 结果显示使用 PCC 后血栓事件发生率低, 与不用拮抗剂而直接停止抗凝相当, 而且 PCC 有效止血率为 69.1%。

#### 4 小结

利伐沙班无需常规监测凝血功能, 与药物、食物作用少, 出血风险小, 服用简单, 已广泛用于骨科术后预防静脉血栓, 以及深静脉血栓、肺栓塞、非瓣膜性房颤、ACS 和外周动脉疾病等多种血栓栓塞性疾病的治疗和预防, 是所有 NOACs 中适应证最多的一个。当然, 利伐沙班在临床应用中依然面临许多问题, 尚不能完全取代传统抗凝药物, 比如利伐沙班不推荐应用于机械瓣膜置换术后、中至重度二尖瓣狭窄、终末期肾病或透析患者。此外, 利伐沙班在动脉系统中虽取得了一些证据, 但尚未覆盖所有动脉血栓栓塞性疾病, 需进一步研究及完善。

#### 参考文献

- [1] Scowcroft AC, Lee S, Mant J. Thromboprophylaxis of elderly patients with AF in the UK: an analysis using the General Practice Research Database (GPRD) 2000-2009[J]. *Heart*, 2013, 99(2):127-132.
- [2] Laux V, Perzborn E, Kubitz D, et al. Preclinical and clinical characteristics of rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2007, 33(5):515-523.
- [3] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2016》概要[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(6):521-530.
- [4] 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.
- [5] Kirchhof P, Radaideh G, Kim YH, et al. Global prospective safety analysis of rivaroxaban[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(2):141-153.
- [6] 裴豆豆, 贾锋鹏. 心房颤动合并慢性肾脏病患者抗凝治疗现状及研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(2):168-173.
- [7] Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, et al. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(3):170-176.
- [8] 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.
- [9] Chiang CE, Wang KL, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective[J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(5):789-797.
- [10] Rosenstein R, Parra D. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24):2334.
- [11] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(16):1330-1393.
- [12] Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(47):3346-3355.
- [13] Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2012, 3(2):171-257.
- [14] Aryal MR, Ukaigwe A, Pandit A, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin or dabigatran in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(4):577-582.
- [15] Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(28):1805-1811.
- [16] 刘晓鹏, 王在义. 抗凝药物在肺栓塞治疗中的应用进展[J]. *心血管病学进展*, 2014, 35(6):703-706.
- [17] 李汝芳, 赵芝焕. 利伐沙班在肺动脉栓塞治疗中的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(9):1548-1549.
- [18] EINSTEIN-PE Investigators, Buller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(14):1287-1297.
- [19] Wang Y, Wang C, Chen Z, et al. Rivaroxaban for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in Chinese patients: a subgroup analysis of the EINSTEIN DVT and PE studies[J]. *Thromb J*, 2013, 11(1):25.
- [20] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(3):267-315.
- [21] Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(1):17-28.
- [22] 赵正春, 邓平. 利伐沙班在心血管病的研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2012, 28(23):3599-3600.
- [23] Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(1):9-19.
- [24] Ohman EM, Roe MT, Steg PG, et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10081):1799-1808.
- [25] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14):1319-1330.
- [26] Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10117):219-229.
- [27] Bhagirath VC, Eikelboom JW, Anand SS. Low-dose rivaroxaban plus aspirin for the prevention of cardiovascular events: an evaluation of COMPASS[J]. *Future Cardiol*, 2018, 14(6):443-453.
- [28] Douxfils J, Mullier F, Loosen C, et al. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature[J]. *Thromb Res*, 2012, 130(6):956-966.
- [29] Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, et al. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations[J]. *Ther Drug Monit*, 2010, 32(6):673-679.
- [30] Majeed A, Ågren A, Holmström M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study[J]. *Blood*, 2017, 130(15):1706-1712.

收稿日期: 2019-09-16