

· 指南与共识 ·

利伐沙班临床应用中国专家建议 ——深静脉血栓形成治疗分册

中华医学会外科学分会血管外科学组

静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)是继缺血性心脏病和卒中之后位列第三的最常见的心血管疾病^[1],包括深静脉血栓形成(deep venous thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。DVT是血液在深静脉内不正常凝结引起的静脉回流障碍性疾病,多发生于下肢;DVT常导致PE和血栓后综合征(post-thrombotic syndrome, PTS),严重者显著影响生活质量甚至导致患者死亡。流行病学数据显示,我国VTE高危人群发病率并不低,与欧美等国家相当^[2]。抗凝是DVT的基本治疗,可抑制血栓蔓延、有利于血栓自溶和管腔再通,从而减轻症状、降低PE发生率和病死率^[3]。

抗凝药物包括传统抗凝药如肝素类、维生素K拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)和新型口服抗凝药物如Xa因子抑制剂等。肝素类抗凝药注射不便、以及有发生如肝素诱导的血小板减少症及骨质疏松症等不良反应的风险;传统口服抗凝药如华法林需要定期监测和调整剂量、且与多种药物/食物存在相互作用。新型口服抗凝药物具有口服、起效迅速、药效可预测、无需常规凝血指标监测、无需常规调整剂量等优势。为了临床医生更好地使用利伐沙班,由《中国血管外科杂志(电子版)》、《中华内科杂志》、《中华心血管杂志》和《中华骨科杂志》联合,邀请血管外科、心内科、骨科专家携手制订了利伐沙班临床应用中国专家建议,旨在帮助我国广大血管外科医师在临床中合理规范使用利伐沙班。

1 利伐沙班的作用机制及药理学特征^[4-8]

Xa因子为内源性凝血途径和外源性凝血途径中重要的作用靶点,是凝血途径共同通路的第一步。每分子Xa因子活化即可产生大约1000分子凝血酶,因此抑制Xa因子比灭活凝血酶具有更强的抑制纤维蛋白形成的能力。与凝血酶比较,Xa因子的作用比较单一,仅有促进凝血、炎症和增殖反应的作用。Xa因子抑制剂减少凝血酶生成,但不影响已生成的凝血酶的催化活性,因此对生理性初级止血功能的影响小。

利伐沙班特异性地直接抑制游离和结合的Xa

因子,阻断了凝血酶生成的爆发而抑制血栓形成。口服吸收迅速,2~4h达到最大峰浓度(C_{max});血浆浓度-时间曲线呈剂量依赖性;绝对生物利用度为80%~100%,血浆蛋白结合率为92%~95%。利伐沙班主要通过细胞色素P450 3A4(CYP3A4)代谢。1/3有活性的原型药物通过肾脏排泄,2/3经肝脏被代谢为无活性产物,分别通过粪便和尿液排泄;平均终末消除半衰期7~11h。

2 DVT急性期及长期治疗的剂量^[8,9]

建议给予利伐沙班15mg 2次/d,共3周,此后20mg 1次/d至少3个月,并根据DVT的危险因素来决定长期治疗的时间。

对于肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl)30~49 ml/min的患者,应进行获益-风险评估。如出血风险超过VTE复发风险,必须考虑将剂量从20mg 1次/d降低为15mg 1次/d。对CrCl 15~29 ml/min的患者应慎用。

对于临床高度怀疑急性DVT同时排除抗凝禁忌的患者,建议立即给予利伐沙班治疗至诊断明确。

3 禁忌证^[8]

利伐沙班禁用于下述患者:对利伐沙班或片剂中任何辅料过敏的患者;有活动性出血的患者;伴有凝血异常和有出血风险的肝损害患者,包括Child-Pugh B和C级的肝硬化患者;孕妇及哺乳期妇女;CrCl<15 ml/min的患者。

4 利伐沙班的实验室检测

临床试验证实利伐沙班的抗凝作用可预测性好,治疗窗宽,多次给药后无蓄积,与药物和食物相互作用少,因此无需进行常规凝血监测^[9-13]。

特殊情况下:如疑似过量、急诊手术、发生血栓栓塞事件或者严重出血事件、需要溶栓或者可疑依从性差,可通过敏感性试剂测定凝血酶原时间(prothrombin time, PT)或测定抗Xa因子活性来评估利伐沙班的抗凝作用^[10]。具体推荐如下。

4.1 PT 建议采用Neoplastin Plus法PT测定评估利伐沙班的抗凝作用。目前临床上常用的检测PT

方法为比浊凝固法,与利伐沙班血药浓度的相关性差。而 Neoplastin Plus 方法使用的检验试剂国际敏感度指数(international sensitivity index, ISI)比较高,与血浆利伐沙班血浆浓度相关性好,呈剂量依赖性^[12, 13]。不建议采用国际标准化比值(international normalized ratio, INR)和活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)监测利伐沙班的抗凝作用^[10]。

4.2 抗 Xa 因子活性测定 建议采用显色底物法抗 Xa 因子活性测定利伐沙班血浆浓度^[10]。由于 Xa 因子活性的抑制程度与利伐沙班血浆浓度密切相关,所以该方法测定利伐沙班血浆浓度特异性强且灵敏度高^[14-17]。

5 利伐沙班在 DVT 急性期和预防 VTE 复发中的临床研究证据

利伐沙班在 DVT 急性期和长期治疗中的两项期研究为剂量选择及期研究奠定了基础。大规模期研究证实了利伐沙班用于 DVT 治疗及 VTE 复发中的疗效和安全性。

两项期研究——ODIXa-DVT 研究和 EINSTEIN-DVT 期确定了利伐沙班 DVT 最佳治疗方案,并进一步经过期临床研究证实^[18,19]。EINSTEIN-DVT 期临床研究^[20]是一项非劣效设计的多中心研究,共纳入约 3449 例急性症状性下肢 DVT 但不伴 PE 的患者,比较利伐沙班和标准治疗(低分子肝素桥接华法林)用于急性 DVT 治疗的疗效和安全性。结果显示,利伐沙班的疗效(症状性复发性 VTE)与标准治疗相当,而大出血及致死性出血发生率,利伐沙班临床净获益显著优于标准治疗。

EINSTEIN EXT 研究^[20]对抗凝治疗 6~12 个月的确证症状性 VTE 患者,评估利伐沙班与安慰剂预防 VTE 复发的长期疗效。结果显示,利伐沙班显著降低 VTE 复发风险达 82%,而大出血发生率与安慰剂组相当。

6 利伐沙班用于 DVT 急性期及长期治疗在特殊情况下的处理

6.1 长期抗凝治疗患者的围手术期建议^[10, 21] 由于血栓栓塞和出血的危险常受手术过程的影响,应按术前和术后分别考虑抗凝方案。

6.1.1 术前 长期接受利伐沙班治疗的患者拟行择期手术时,包括中度(如腹部手术、泌尿生殖系统手术、大范围口腔手术、胸科手术、关节置换术)及高度出血风险大手术(如神经外科、复杂眼科、复杂心脏及血管外科手术),建议应在末次给药 24 h 后

行;包括接受治疗剂量和预防剂量治疗的患者。

对于术中需要肝素/低分子肝素抗凝的心脏/大血管手术,在术前按手术需求进行利伐沙班与非口服抗凝药物桥联抗凝(见 6.3.3 节)。

如需急诊手术,术前应监测凝血功能并给予凝血酶原复合物(prothrombin complex concentrates, PCC)或新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)。

低出血风险手术时,如体表脓肿切开或简单拔牙,无需停药。如可能,避免在利伐沙班给药后 2~4 h 进行有创操作。

6.1.2 术后 手术(择期或急诊手术)或有创操作后,如果临床情况稳定且止血充分的情况下,应在术后 6~10 h 恢复利伐沙班给药。

术中使用肝素/低分子肝素抗凝的手术,术后止血充分且临床情况稳定后,可按 6.3.3 节所述在术后 12~24 h 恢复利伐沙班给药。

对于高出血风险的患者,在术后 24 h 后重新开始利伐沙班给药。尽可能在术后大出血风险降低后开始抗凝。

手术后重新开始利伐沙班给药时不需要其他抗凝药物进行桥接。

对于术后需要禁食时间较长不能口服且有中到高度血栓栓塞风险的患者(如腹部手术),可以先使用非口服抗凝药物直到可以开始口服利伐沙班(药物转换参考 6.3.3 节)。

6.1.3 轴索麻醉(包括脊柱和硬膜外麻醉) 在采用轴索麻醉(脊柱/硬膜外麻醉)或脊柱/硬膜外穿刺时,抗凝可增加硬膜外或硬膜下血肿的风险。因此,应密切监测神经受损的体征和症状。

目前尚无利伐沙班长期抗凝治疗患者采用轴索麻醉的证据,如可能可考虑全麻等其他麻醉方式。如果实施有创性脊柱穿刺(如腰穿),利伐沙班给药需延迟 24 h。

6.1.4 硬膜外留置导管 术后使用硬膜外留置导管的患者如同时抗凝有发生硬膜外或硬膜下血肿的风险,不推荐同时使用利伐沙班。拔出留置的导管后至少 6 h 后才可给予利伐沙班。

6.2 特殊患者的建议^[8,10]

6.2.1 高龄 高龄既是血栓栓塞也是出血的重要风险因素之一^[22, 23]。年龄也与肾功能密切相关,肾小球滤过率随着年龄增加而降低。老年人利伐沙班的半衰期(11~13 h)与年轻人(5~9 h)相比延长。因此,对于高龄 DVT 患者需要口服利伐沙班抗凝治疗

的,建议根据患者肾功能情况调整治疗剂量。

6.2.2 低体重

- 通常无需根据体重调整剂量。
- 对于接受长期治疗的患者,推荐体重 ≤ 50 kg的患者给药剂量降低为15 mg 1次/d。

6.2.3 肾功能不全 肌酐清除率的公式为:
($\text{CrCl}=[(140-\text{年龄})\times\text{体重}(\text{kg})]/[0.814\times\text{血肌酐}(\mu\text{mol/L})]$),女性计算时需要乘以系数0.85。

• 轻度肾损害($\text{CrCl } 50\sim 80\text{ ml/min}$):无需调整剂量。

• 中度肾损害($\text{CrCl } 30\sim 47\text{ ml/min}$):前3周初始剂量15 mg 2次/d,3周后应进行获益-风险评估。如出血风险超过VTE复发风险,必须考虑将剂量从20 mg 1次/d降低为15 mg 1次/d。

• 重度肾损害($\text{CrCl}<30\text{ ml/min}$): $\text{CrCl } 15\sim 29\text{ ml/min}$:慎用利伐沙班,剂量推荐同中度肾损害; $\text{CrCl}<15\text{ ml/min}$:不推荐使用利伐沙班;如果肾脏功能恶化至 $\text{CrCl}<15\text{ ml/min}$,均应停药。

6.2.4 肝功能异常

• 轻度肝损害患者(Child-Pugh分级A)无需调整剂量。

• 利伐沙班禁用于发生凝血障碍、出血风险高的肝脏疾病患者,包括肝硬化患者(Child-Pugh分级B和C)。

• 用药期间出现转氨酶水平升高的患者应加以监测并予保肝治疗直至恢复正常。如果转氨酶持续升高超过正常值3倍以上伴有胆红素升高,建议减低剂量或停用。

6.2.5 血小板异常

• 血小板计数低于 $50\times 10^9/\text{L}$ 者不推荐使用利伐沙班,血小板计数为 $(50\sim 100)\times 10^9/\text{L}$ 谨慎使用。

6.2.6 接受溶栓、手术取栓或植入下腔静脉滤器^[3,24]

• 进行血栓去除(包括导管、系统性溶栓和手术取栓)的急性DVT患者的抗凝强度及疗程与未进行血栓去除的患者相同。

• 采用下腔静脉滤器替代抗凝治疗的急性近端DVT患者,如果出血风险已消除,建议采取常规抗凝治疗。

6.2.7 小腿肌间深静脉血栓形成的患者 在EINSTEIN-DVT研究^[20]的3449例DVT患者亚组分析中,膝盖或以下的DVT患者共有1040例,其中508例在利伐沙班组,采用相同的治疗剂量,两组主要疗效终点(VTE复发)分别为利伐沙班组1.2%,标准治疗组为2.8%,在这一亚组中利伐沙班疗效与

标准治疗相当。因此小腿肌间DVT可以采用和股静脉DVT相同的治疗剂量(前3周15 mg 2次/d,3周以后20 mg 1次/d至少3个月)。

6.2.8 其他特殊人群 目前尚无利伐沙班用于未成年人DVT治疗,以及用于外周静脉置入中心静脉导管(peripherally inserted central catheter, PICC)置管内血栓形成治疗的临床研究证据。在未成年人中正在开展一项1期临床研究^[25]:利伐沙班单剂口服在儿童和18岁以下青少年中的药代动力学和药效学。对于肿瘤患者,因在EINSTEIN-DVT研究中纳入的患者例数有限,因此还需要进一步临床研究证实其在该部分患者中的疗效和安全性。

6.3 抗凝药物之间的转换^[10] 由于不同的抗凝药物在作用机制和药物代谢动力学方面的差异,当患者需要从一种抗凝药物转换为另一种时需兼顾疗效和安全性。

6.3.1 由VKA转为利伐沙班 如果患者从华法林转换为利伐沙班,应首先停止华法林,且密切监测INR,当 $\text{INR}\leq 2.0$ 可开始利伐沙班给药,此后无需监测凝血指标。

6.3.2 由利伐沙班转为VKA

• 对于从利伐沙班转换为VKA的患者,应联用VKA和利伐沙班,直至 $\text{INR}\geq 2.0$ 可停用利伐沙班。VKA从标准剂量起始,随后根据INR检查结果调整VKA剂量。患者联用利伐沙班(晚餐同服)与VKA(睡前服用)时,应在利伐沙班给药24 h后,即下一次利伐沙班给药之前检测INR。

6.3.3 与静脉/皮下注射抗凝药物转换

• 对接受静脉/皮下注射抗凝药物治疗的患者,包括普通肝素、低分子肝素和磺达肝癸钠,应于下次注射抗凝药物给药时开始利伐沙班治疗。静脉普通肝素治疗患者,停药后即可给予利伐沙班。如果接受利伐沙班给药的患者需要转换为注射用抗凝药物,首剂注射抗凝药物应于下次利伐沙班给药时。

6.4 联合用药^[8, 10]

联合用药可能影响利伐沙班的药代动力学和药效学特征,尤其是高出血风险的患者(例如肾功能不全)。总体上与利伐沙班存在相互作用的药物较少。利伐沙班主要通过CYP3A4代谢,为转运体蛋白P-糖蛋白(P-Glycoprotein, P-gp)的底物。因此利伐沙班在与影响这些通路的药物联合使用时应该谨慎(见表1)。

• 与其他抗凝药物和抗血小板药物联合使用增加出血风险必须谨慎,并评估获益-风险。利伐

表1 与影响细胞色素 P450 3A4 和 P- 糖蛋白通道的药物联合使用

	CYP3A4 和 P-gp 强抑制剂	CYP3A4 和 / 或 P-gp 中度至强抑制剂	CYP3A4 强诱导剂	CYP3A4 和 / 或 P-gp 底物
对利伐沙班血浆浓度的影响	增加利伐沙班血浆浓度	增加血浆浓度, 但该影响不具有临床相关性	降低利伐沙班血浆浓度	对利伐沙班血浆浓度无具有临床相关性的影响
联合药物	HIV 蛋白酶抑制剂, 唑类抗真菌药(酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑)	氟康唑、红霉素、克拉霉素、胺碘酮 a、维拉帕米	利福平、苯巴比妥、苯妥英、卡马西平、圣约翰草	地高辛、阿托伐他汀、咪达唑仑
推荐级别	不推荐	肾功能受损的患者应谨慎使用, 增加出血风险	谨慎使用	可用

注: 由于决奈达隆使用的临床数据有限, 应避免与利伐沙班联合使用; CYP: 细胞色素 P450; P-gp: P- 糖蛋白

沙班可与小剂量阿司匹林(≤ 100 mg/d) 合用, 但增加出血风险。不推荐利伐沙班与双联抗血小板联合(阿司匹林联合氯吡格雷或者其他噻吩并吡啶药物, 例如噻氯匹定、普拉格雷、替格瑞洛)。

- 与非甾体抗炎药物(例如萘普生和布洛芬) 联用可能增加出血风险。

7 利伐沙班不良反应及处理原则^[10]

主要的不良反应为出血, 其它常见不良反应包括恶心、 γ -谷氨酰转肽酶(γ glutamyl transferase, GGT) 升高和转氨酶升高。出血可表现为轻微出血、严重出血或危及生命的出血。轻微出血包括鼻衄、牙龈出血、瘀斑、月经量增多等; 严重出血表现为消化道出血、肉眼血尿等。危及生命的出血例如颅内出血等。

7.1 出血预防及处理原则 DVT 患者在抗凝治疗前及治疗过程中应注意评估出血风险, 并确定适当的治疗方案。纠正可逆的出血危险因素, 如未控制的高血压患者, 应积极控制血压后再开始考虑抗凝治疗。

7.2 出血的处理^[10] 应根据出血的严重程度和部位进行个体化管理。

发生轻度出血或局部出血时, 首先应延迟或暂停给药, 行局部压迫止血。

严重出血时停用利伐沙班; 可给予活性炭或洗胃, 减少药物吸收。进行局部压迫, 根据情况评估是否需要采取手术, 给予补液、输血、血流动力学支持治疗等措施。必要时可给予止血治疗, 如 PCC、FFP、重组凝血因子 VIIa。

危及生命的出血: 停用利伐沙班; 如可能应手术止血; 同时给予补液、输血、血流动力学等支持治疗, 并积极给予 PCC、FFP 等止血治疗。

7.3 药物过量处理 由于吸收程度有限, 服用 50 mg 利伐沙班之后会出现上限效应, 平均血浆水平不会进一步升高。如果发生利伐沙班用药过量, 短时间内可以考虑洗胃来减少吸收; 监测相关的凝

血指标, 如果发生出血, 请参考利伐沙班出血事件管理推荐策略进行处理。

7.4 药物漏服处理

如果 15 mg 2 次/d 治疗期间(第 1~21 天) 发生漏服, 患者应立即服用利伐沙班, 以确保每日服用总量为 30 mg 利伐沙班。有时可能需一次服用两片 15 mg 片剂。之后, 应依照医嘱继续接受常规的 15 mg 2 次/d 给药。

如果在 20 mg 1 次/d 治疗期间(第 22 天和以后) 发生漏服, 患者应立即服用利伐沙班, 之后应依照医嘱继续接受 1 次/d 给药。不应为了弥补漏服的剂量而在一日之内将剂量加倍。

8 利伐沙班展望

8.1 研发现状 利伐沙班作为全球首个直接 Xa 因子抑制剂, 具有口服简便、无需常规凝血功能监测、无需常规调整剂量、起效迅速、疗效可预测等诸多优势。多项临床研究也确定了利伐沙班在 DVT 急性期治疗及预防 VTE 复发中的疗效和安全性, 利伐沙班的疗效与标准治疗(低分子肝素桥接华法林) 相当, 而大出血及致死性出血发生率低, 且利伐沙班临床净获益显著优于标准治疗^[20]。利伐沙班有望成为 DVT 急性治疗及 VTE 复发预防的抗凝新选择。

8.2 展望

8.2.1 PE 治疗及预防 VTE 复发 PE 是 DVT 常见严重并发症之一, 近 50% 的近端 DVT 进展为 PE; 90% 的肺栓塞栓子来源于 DVT^[26]。利伐沙班在 PE 治疗及预防 VTE 复发中的 III 期临床研究结果也已发布。III 期 EINSTEIN PE 研究对利伐沙班(15 mg 2 次/d 3 周, 随后为 20 mg 1 次/d) 与依诺肝素继以调整剂量的 VKA 治疗 3、6 或 12 周的标准治疗进行了比较。结果显示, 利伐沙班疗效(症状性复发性静脉血栓栓塞症) 与目前标准治疗相当。两组主要安全终点(大出血或临床相关的非大出血) 也相似, 但利伐沙班组大出血发生率降低更显著^[27]。

8.2.2 特异性拮抗剂 PRT4445 是一个与因子 Xa 结构类似的重组蛋白,可与 Xa 因子抑制剂结合。体外实验和临床前实验证实, PRT4445 可以快速、持续逆转利伐沙班的抗凝活性。PRT4445 逆转利伐沙班或其他 Xa 因子抑制剂抗凝活性的剂量选择研究已在健康人群中开展。

与传统抗凝治疗比较,利伐沙班单药治疗可以简化患者管理流程,改善临床结局。此篇临床应用专家建议将有助于指导广大血管外科医生规范合理使用新型口服抗凝药利伐沙班,并进一步了解新型口服抗凝药面临的挑战,以取得最佳的临床预后。

参考文献

- [1] Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, et al. Pulmonary embolism: epidemiology[J]. Chest, 1995, 107: 3S - 9S.
- [2] 唐海波. 静脉血栓栓塞症的防治[J]. 中国医药指南, 2011, 9: 48-49.
- [3] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第2版)[J]. 中华外科杂志, 2012, 7: 611-614.
- [4] Leko M, Tarumi T, Takeda M, et al. Synthetic selective inhibitors of coagulation factor Xa strongly inhibit thrombin generation without affecting initial thrombin forming time necessary for platelet activation in hemostasis[J]. J Thromb Haemost, 2004, 2: 612-618.
- [5] Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27: 1238-1247.
- [6] Kubitz D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2005, 61: 873-880.
- [7] Kubitz D, Becka M, Voith B, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 78: 412-421.
- [8] 利伐沙班说明书.
- [9] Bayer Pharma AG. Xarelto® (rivaroxaban) Summary of Product Characteristics[R/OL]. [2013-07-28]. http://www.xarelto.com/html/downloads/Xarelto-Prescribing_Information-May-2012.pdf.
- [10] Turpie AG, Kreutz R, Llau J, et al. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban - an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. Thromb Haemost, 2012, 108: 876-886.
- [11] Mueck W, Becka M, Kubitz D, et al. Population model of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban - an oral, direct Factor Xa inhibitor - in healthy subjects[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2007, 45: 335-344.
- [12] Kubitz D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics of BAY 59-7939 - an oral, direct Factor Xa inhibitor - after multiple dosing in healthy male subjects[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2005, 61: 873-880.
- [13] Kubitz D, Becka M, Roth A, et al. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects[J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24: 2757-2765.
- [14] Kubitz D, Becka M, Voith B, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor[J]. Clin Pharmacol Ther, 2005, 78: 412-421.
- [15] Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, et al. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations[J]. Ther Drug Monit, 2010, 32: 673-679.
- [16] Samama MM, Contant G, Spiro TE, et al. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for measuring rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls[J]. Thromb Haemost, 2012, 107: 379-387.
- [17] Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, et al. Rivaroxaban: quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests: a study in 9 Swiss laboratories[J]. Thromb Res, 2012, 129: 492-498.
- [18] Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study[J]. Circulation, 2007, 116: 180-187.
- [19] Büller HR, Lensing AW, Prins MH, et al. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT Dose-Ranging Study[J]. Blood, 2008, 112: 2242-2247.
- [20] The EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism[J]. N Engl J Med, 2010, 363: 2499-2510.
- [21] 连利珊, 李拥军. 围手术期的安全抗凝[J]. 国际外科学杂志, 2012, 39: 804-806.
- [22] López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, et al. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE)[J]. Haematologica, 2006, 91: 1046-1051.
- [23] Spencer FA, Gore JM, Lessard D, et al. Venous thromboembolism in the elderly. A community-based perspective[J]. Thromb Haemost, 2008, 100: 780-788.
- [24] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141: e419S- e494S.
- [25] I 期临床研究: 利伐沙班在儿童受试者中单剂口服剂量的药代动力学和药效学[R/OL]. [2013-11-15]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01145859?term=01145859&rank=1>.
- [26] Victor F. Acute Pulmonary Embolism[J]. N Engl J Med, 2008, 358: 1037-1052.
- [27] EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism[J]. N Engl J Med, 2012, 366: 1287-1297.

(收稿日期: 2013-11-27)