

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.09.1183

• 综述 •

新型直接口服抗凝药物与胃肠道出血的研究进展

钱阳阳, 廖 专, 李兆申*

第二军医大学长海医院消化内科, 上海 200433

[摘要] 2010年,一类新型直接口服抗凝药(DOAC)被批准用于非瓣膜性心房颤动患者预防血栓性脑卒中及治疗静脉血栓栓塞症(VTE)/肺栓塞(PE)。与传统口服抗凝药维生素K拮抗剂(VKA)相比,DOAC的抗凝效果确切,安全性更好、服用更方便,且更少引起颅内出血事件,但可能会增加胃肠道的出血风险。由于DOAC的半衰期短,大多数胃肠道出血无需特殊处理,但在出血危及生命或急诊手术时需给予逆转剂抵抗DOAC的抗凝作用。本文旨在对DOAC相关胃肠道出血的发生率、预防治疗及DOAC特异性逆转剂等作一综述。

[关键词] 直接口服抗凝药;达比加群;胃肠出血;逆转剂

[中图分类号] R 973.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)09-1183-07

New direct oral anticoagulants and associated gastrointestinal bleeding: research progress

QIAN Yang-yang, LIAO Zhuan, LI Zhao-shen*

Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] A new type of direct oral anticoagulants (DOACs) was approved for the prevention of thrombotic stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation and for treatment of venous thrombosis (VTE)/pulmonary infarction (PE) in 2010. Compared with the traditional oral anticoagulant vitamin K antagonist (VKA), DOACs have similar anticoagulant effect, better safety, easier administration and less intracranial hemorrhage, but it may increase the risk of gastrointestinal bleeding. As the half-life of DOACs is short, most gastrointestinal bleeding caused by DOACs does not require special treatment, but in rare situations, such as life-threatening bleeding or emergency surgery, DOACs reversal agent was needed to resist the anticoagulation of DOAC. In this review, we summarized the current status of DOACs, incidence of DOACs associated gastrointestinal bleeding, related prophylaxis and DOACs-specific reversal agents.

[Key words] direct oral anticoagulants; dabigatran; gastrointestinal hemorrhage; reversal agents

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(9): 1183-1189]

美国心脏协会 2014 年的统计资料显示,心房颤动(房颤)作为常见的室上性心律失常,在美国的患病人群已达 270~610 万(2010 年),预计 2050 年可增至 560~1 200 万。房颤患者最常见的并发症为血栓性脑卒中,其发生率是正常人的 5 倍^[1]。近年来,以达比加群酯为代表的新型直接口服抗凝药(direct oral anticoagulant,DOAC)获批用于非瓣膜性房颤患者预防血栓性脑卒中及治疗静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)/肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。与传统口服抗凝药相比,新型 DOAC 能通过直接抑制凝血因子而发挥抗

凝作用,具有起效快、无需监测国际标准化比值(international normalized ratio, INR)和药物-食物相互作用少等优点。临床试验证实,尽管 DOAC 引起的颅内出血事件少,但更易引起胃肠道出血;在特殊情况下,如出现危及生命的出血或需急诊手术时,则需要立即使用逆转剂以迅速控制出血^[2]。本文旨在对新型 DOAC 的分类,以及 DOAC 相关胃肠道出血的发生、预防与治疗进行综述。

1 DOAC 概述

与华法林相比,新型 DOAC 具有安全有效且服

[收稿日期] 2017-06-01 **[接受日期]** 2017-07-07

[作者简介] 钱阳阳,第二军医大学 2010 级临床医学专业八年制学员。E-mail: drfioanchien@163.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-31161024, E-mail: zhshli@81890.net

用方便的优点。最早获得批准的达比加群酯是直接的凝血酶/凝血因子 II a (factor II a, F II a) 抑制剂, 随后发现凝血因子 X a (factor X a, F X a) 抑制剂利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班。研究显示, DOAC 的总体出血风险与华法林相近甚至略低于华法林, 但 DOAC 在降低颅内出血风险的同时增加了胃肠道出血的概率^[3-5]。现有的 DOAC 中, 只有达比加群酯是前药, 而其他 3 种已是活化形式。它们的生物利用度、肾脏排泄率及肝脏代谢率均不同, 但半衰期均约为 12 h^[6]。

1.1 凝血酶/F II a 抑制剂: 达比加群酯 达比加群酯能直接锚定并抑制游离及凝聚的凝血酶, 同时阻断凝血酶诱导的血小板聚集。它在体内由酯酶催化水解转化成活性分子, 且在肝脏中的转化独立于细胞色素 P450 途径。其药效较少受食物或药物的影响, 肾功能受损时需调整使用剂量。达比加群酯的口服生物利用度较低, 吸收需要酸性环境; 吸收较快, 口服后 1~3 h 即能达到血浆浓度峰值^[7-10]。

1.2 F X a 抑制剂: 利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班 F X a 抑制剂可抑制内外凝血级联反应通路中游离的、与凝血酶结合的或凝血相关的 F X a, 从而协助抗凝。现有的 F X a 抑制剂有利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班, 它们在服用后 1~4 h 可达到血浆浓度峰值, 12~24 h 后血药浓度降到最低值。F X a 抑制剂主要由细胞色素 CYP-3A4/3A5 通路代谢, 其血药浓度与肾功能情况密切相关^[11]。

超过 90% 的利伐沙班与血浆蛋白结合, 使其不能通过透析清除。利伐沙班延长了凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 及 HepTest, 且药效呈剂量依赖性^[7]。EINSTEIN 的研究人员对口服利伐沙班治疗 VTE^[12] 和 PE^[13] 的效果进行了研究, 证实了利伐沙班具有良好的短期及长期抗凝效果, 且能使反复发生下肢深静脉血栓的高龄患者获益。AMPLIFY 的研究人员^[14-15] 发现阿哌沙班降低了 VTE 的复发风险, 而不增加出血风险。同样, Hokusai 研究小组^[16] 证实每天给予 60 mg 依度沙班降低复发性 VTE 的疗效与华法林相比相一致, 且主要或临床相关性非主要出血 (clinically relevant nonmajor bleeding, CRNM) 事件发生率更低。

2 DOAC 致胃肠道出血的临床表现

2.1 胃肠道出血的发生率 过去 5 年内, 达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班已经用于抗凝治疗。大型国际 III 期临床试验证实, DOAC 预防脑卒中和系统性栓塞、降低颅内出血风险的效果不劣于甚至优于华法林, 但其引起的主要胃肠道出血 (major gastrointestinal bleeding, MGIB) 风险增加相关, 上市后的研究已经罗列了在服用 DOAC 时患者 MGIB 的发生率及出血的相关特征表现^[17-18]。

国际血栓与止血大会 (ISTH) 定义 MGIB 为有症状的胃肠道出血, 或发生致命的胃肠道出血导致血红蛋白下降 ≥ 20 g/L, 或需要输注全血或红细胞 ≥ 400 mL。在评估 DOAC 抗凝治疗效果的长期试验 (RE-LY) 中, 达比加群酯 150 mg、每天 2 次的剂量下 MGIB 的发生率相比华法林更高 (1.56%/年 vs 1.07%/年; $P=0.001$, 相对危险度 1.48, 95%CI 1.18~1.85); 剂量减半 MGIB 的发生率也下降 (1.56%/年 vs 1.15%/年), 且此时 MGIB 的发生率与华法林相比差异无统计学意义^[8,19]。同样, 在房颤患者口服利伐沙班预防脑卒中和栓塞的试验 (ROCKET-AF) 中, 与华法林相比, 利伐沙班口服剂量为 20 mg/d (肌酐清除率为 30~49 mL/min 的患者剂量为 15 mg/d) 时 MGIB 的发生率增加 [2.00%/年 vs 1.24%/年; $P<0.0001$, 风险比 (HR) 1.61, 95%CI 1.30~1.99], 且 75 岁以上的患者 MGIB 的发生率更高^[20-21]。针对阿哌沙班的 ARISTOTLE 研究显示, 阿哌沙班相关 MGIB 的发生风险与华法林类似 (0.76%/年 vs 0.86%/年, $P=0.37$), 随着年龄的增加, MGIB 的发生风险也会升高^[22]。针对依度沙班的临床试验 ENGAGE AF-TIMI 48 显示, 依度沙班剂量的增加可使 MGIB 的发生风险升高^[23]。

上市后的研究显示对于非瓣膜性房颤的老年患者而言, 达比加群酯较华法林更易引发 MGIB (HR 1.28, 95%CI 1.14~1.44)^[3]。有研究对 46 163 例使用达比加群酯、利伐沙班和华法林的患者进行了比较, 结果发现达比加群酯、利伐沙班、华法林的胃肠道出血风险依次为 9.01%/年、3.41%/年、7.02%/年^[24]。

2.2 胃肠道出血的发生时间及出血部位 多项研

究表明 MGIB 发生的高峰时间为 DOAC 服用后6个月内^[25]。与服用华法林的患者相比,服用达比加群酯的患者早期的胃肠道出血风险是双相的,6个月内其出血风险成倍增加($HR\ 2.18, 95\%CI\ 1.83\sim 2.59$)^[26]。但华法林和依度沙班没有类似的出血时间模式,而对于服用利伐沙班的患者而言, MGIB 的风险是随着时间线性增加的^[20-23]。

与华法林、阿司匹林、非甾体类抗炎药不同,达比加群酯引起的 MGIB 多位于屈氏韧带,而利伐沙班引起的 MGIB 的位置则与华法林类似,多位于上消化道^[20,27]。

3 DOAC 致胃肠道出血的预防

3.1 明确 MGIB 的相关危险因素 对于口服 DOAC 行抗凝治疗的患者,下列因素被认为能增加其胃肠道出血的风险:抗凝药的剂量、年龄增长、能影响 VKA 代谢和抗血栓形成作用的遗传因素、脑卒中史、出血史、贫血、并发症(高血压、肾功能不全及肝病)、联合用药(如抗血小板药物或非甾体类抗炎药)和乙醇^[28-29]。

3.2 治疗因人而异:风险预测值 风险预测模型已经在房颤患者的治疗中得到了广泛应用^[28,30-32]。但现有的出血评分系统均未得到美国心脏协会、美国心脏病协会或美国胸科医师协会审批。2016年的美国胃肠内镜协会也没有采用现有的评分系统^[33]。HAS-BLED 是评估华法林(不是 DOAC)服用者发生颅内出血风险的评分系统,因其纳入的因素也是 MGIB 的危险因素,欧洲心脏病协会已采用这一评分系统^[34]。HAS-BLED >3 分时应考虑到高风险出血可能,此时应谨慎使用抗凝药物。

4 DOAC 致胃肠道出血的治疗

DOAC 的半衰期很短,因此大部分 DOAC 相关性出血只需停药及支持性治疗即可。了解患者最后的服药时间及肾功能情况是决定最佳治疗方法的关键。同样,DOAC 半衰期较短也易化了择期手术术前停药的需求。但在一些特殊的临床案例中,如出现难以控制或危及生命的出血事件,或急诊有创手术实施时,则需紧急使用抗凝药物逆转剂^[35]。

4.1 支持性治疗 大多数患者在发生严重 MGIB 时可以通过补充胶体、新鲜冷冻血浆(fresh frozen

plasma, FFP)、输血或其他支持治疗得到缓解,同时等待体内的 DOAC 自然清除。如果服用过量 DOAC,在 4 h 内对患者行灌胃及活性炭等疗法可能有效。对于血小板计数 $<100\times 10^9/L$,或是服用氯吡格雷或普拉格雷等长效抗血小板药物(无论是否同时服用阿司匹林)的患者可以考虑输血小板;但对于服用替卡格雷和沃拉帕沙的患者,输注血小板可能无益。

4.2 逆转 DOAC 的药效

4.2.1 非特异性逆转剂 MGIB 发生时可以考虑使用凝血酶原复合物(prothrombin complex, PCC)、活化的 PCC 及重组活化因子 VIIa(recombinant factor VIIa, rFVIIa)^[36]。PCC 是一种血浆来源的物质,包含凝血因子 II、IX 和 X(3 种因子凝血酶原复合物)或 II、VII、IX 和 X(4 种因子凝血酶原复合物)以及不同数量的蛋白 C 和肝素^[37]。Eerenberg 等^[38]证实 PCC 在健康人群中能立即且彻底逆转利伐沙班的抗凝作用,但无法逆转达比加群酯的抗凝作用。

FFP 包含所有凝血因子,但至今还没有用 FFP 治疗 DOAC 引发的出血的相关研究。达比加群只有 35%左右与血浆蛋白结合,在 1.5~5 h 内透析可以去除 50%的达比加群,但由于存在置管相关出血风险,这一方法在临床中不实用,且对于出血不止的患者行透析或吸附性物质治疗作用有限^[39]。利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班不能用透析的方法去除,因为它们均与血浆蛋白有很高的结合率。

rFVIIa 用于血友病及对凝血因子 VIII 有抗体的患者的治疗,还没有临床验证证实 rFVIIa 可逆转达比加群酯的效果,且在 4 例个案报道中 3 例均无效^[40-41]。活性炭体外实验结果显示其能吸附酸性液体中 99.9%悬浮的达比加群,但并未在临床试验中得到证实^[18]。

4.2.2 特异性逆转剂 在 DOAC 特异性逆转剂被发现之前,处理紧急的 DOAC 相关性出血事件一直是一个临床难题。2015 年 10 月达比加群酯特异性逆转剂 idarucizumab 通过美国食品药品监督管理局的审批,2015 年 12 月通过欧洲药品管理局的审批,用于逆转达比加群酯的抗凝作用^[42]。Andexanet alfa 是一种特异性 FXa 抑制剂的逆转剂,已经进入晚期临床研发阶段。另一逆转剂 ciraparantag 仍处于早期研发阶段。对于治疗发生致命胃肠道出血或

需要急诊手术的 DOAC 服用者而言,特异性 DOAC 逆转剂的出现是一个重大的突破^[2]。

(1) Idarucizumab: 达比加群酯的特异性逆转剂。Idarucizumab 是一种人源化单克隆抗体片段,它与达比加群之间的亲和力是达比加群与凝血酶之间的 350 倍,能和游离及与凝血酶结合的达比加群相结合,从而迅速彻底、持续性逆转达比加群的抗凝作用^[2,43]。Idarucizumab 的药代学和药动学特性已经在动物实验及 I~III 期临床试验中得到证实。临床前研究显示游离或结合 idarucizumab 都能通过肾小球滤过并被排泄,90% 的复合体都能在服药 4 h 内被清除^[43]。一项以健康男性为受试对象的 I 期临床试验研究显示,idarucizumab 逆转达比加群的作用是剂量依赖性的,且受试者对 idarucizumab 的耐受性很好,没有出现临床安全问题^[44]。在中老年及肾功能受损的患者中也得到了类似的结果^[45]。为了研究 idarucizumab 的安全有效性,Pollack 团队在 2015 年时拟开展 RE-VERSE AD 研究,这是一项在 38 个国家的 400 间医院进行的前瞻性 III 期队列研究,但因缺乏 idarucizumab 的替代剂,该研究只进行了一段时间,在纳入 90 例患者时终止试验(期待入组数为 300 例患者)^[46-47]。该研究证实了 idarucizumab 能立即彻底且安全逆转 88%~98% 的患者体内达比加群的抗凝效果,平均 2.8 d 后,80% 的患者重新启动了抗凝治疗。时至今日,idarucizumab 仍是唯一进行了前瞻性研究的达比加群酯逆转剂^[48]。

(2) Andexanet alfa: FⅩa 抑制剂的特异性逆转剂。Andexanet alfa 是缩短的人重组 FⅩa,其活性位点上的丝氨酸变成了丙氨酸。它能结合并中和 FⅩa 抑制剂,同时也与低分子量肝素活化的抗凝血酶Ⅲ有很好的亲和性。为了防止其与内源性 FⅩa 发生竞争,其膜结合性 γ -羧基谷氨酸(GLA)区域已被去除。Andexanet alfa 能与 FⅩa 抑制剂高效结合^[49-50]。早期的动物实验证实 andexanet alfa 能迅速、安全有效地降低血浆中未结合的 FⅩa 抑制剂的浓度,从而逆转抗凝药效^[50];临床试验中,andexanet alfa 同样能安全有效地逆转 FⅩa 抑制剂的作用,且呈剂量依赖性。两项 III 期临床试验 ANNEXA-A 和 ANNEXA-R 分别在服用阿哌沙班和利伐沙班的健康人群中进行药物评价,前者证实以 30 mg/min 的

速度静脉推注 400 mg 的 andexanet alfa 能迅速中和阿哌沙班的药效,获得 >90% 的抗凝逆转率^[51];后一项试验中,41 名健康人被以相同速度静脉推注 andexanet alfa 或安慰剂,与基线相比,andexanet 组利伐沙班的活性降低超过 90%,且未发生任何 FⅩa 免疫致敏的不良反应^[52]。目前已经开展了 ANNEXA-4 试验评价发生 FⅩa 抑制剂相关急性出血时 andexanet alfa 的有效性。

(3) Ciraparantag: Ciraparantag 是一种人工合成的阳离子,可以结合低分子肝素、磺达肝癸钠及 DOAC,但不会与任何血浆凝血因子或白蛋白结合,因而没有抗凝或促凝作用^[53]。前期动物实验显示,在大鼠过量服用达比加群酯、利伐沙班或阿哌沙班的情况下,ciraparantag 能减少断尾大鼠 90% 以上的出血量^[54]。一项包含 80 名健康人的研究显示,ciraparantag 能够在 10~30 min 内恢复凝血的基线水平并维持 24 h。II 期临床试验会对更大剂量的 ciraparantag 展开研究^[55]。

5 小结与展望

与华法林相比,DOAC 对 VTE、PPE 的治疗安全有效,但对于其引起的出血,尤其是胃肠道出血的治疗经验尚显不足。由于 DOAC 的半衰期较短,大多数胃肠道出血只需停药并给予支持性治疗即可。但在一些特殊的临床案例中,则需要使用紧急的抗凝药物逆转剂清除 DOAC 的抗凝效果。现有证据表明这些逆转剂的药效安全有效,且能特异性阻断 DOAC 的抗凝作用,但它们是否能使患者有确切的临床获益仍未可知,相关临床研究仍需进一步深入。临床实践中,正确评估出血相关的危险因素,熟知 DOAC 及其特异性逆转剂的药理学基本知识及使用指征,必将为患者带来更大的获益。

[参考文献]

- [1] LEE I H, KIM H, JE N K. Underutilization of warfarin for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation or atrial flutter in Korea [J]. J Cardiol, 2015, 66: 475-481.
- [2] AISENBERG J. The specific direct oral anticoagulant reversal agents: their current status and future place in gastroenterology practice [J]. Am J Gastroenterol Suppl, 2016, 3: 36-44.

- [3] GRAHAM D J, REICHMAN M E, WERNECKE M, ZHANG R, SOUTHWORTH M R, LEVENSON M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2015, 131: 157-164.
- [4] HALPERIN J L, HANKEY G J, WOJDYLA D M, PICCINI J P, LOKHNYGINA Y, PATEL M R, et al; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF)[J]. *Circulation*, 2014, 130: 138-146.
- [5] SHARMA M, CORNELIUS V R, PATEL J P, DAVIES J G, MOLOKHIA M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2015, 132: 194-204.
- [6] IEKO M, NAITOH S, YOSHIDA M, TAKAHASHI N. Profiles of direct oral anticoagulants and clinical usage-dosage and dose regimen differences[J/OL]. *J Intensive Care*, 2016, 4: 19. doi: 10.1186/s40560-016-0144-5.
- [7] COMEROTA A J, RAMACCIOTTI E. A comprehensive overview of direct oral anticoagulants for the management of venous thromboembolism[J]. *Am J Med Sci*, 2016, 352: 92-106.
- [8] CONNOLLY S J, EZEKOWITZ M D, YUSUF S, EIKELBOOM J, OLDGREN J, PAREKH A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139-1151.
- [9] SCHULMAN S, KAKKAR A K, GOLDBERGER S Z, SCHELLONG S, ERIKSSON H, MISMETTI P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis [J]. *Circulation*, 2014, 129: 764-772.
- [10] SCHULMAN S, KEARON C, KAKKAR A K, MISMETTI P, SCHELLONG S, ERIKSSON H, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 2342-2352.
- [11] VOLK T, KUBULUS C. New oral anticoagulants and neuraxial regional anesthesia [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015, 28: 605-609.
- [12] EINSTEIN Investigators; BAUERSACHS R, BERKOWITZ S D, BRENNER B, BÜLLER H R, DECOUSUS H, GALLUS A S, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2499-2510.
- [13] EINSTEIN-PE Investigators; BÜLLER H R, PRINS M H, LENSIN A W, DECOUSUS H, JACOBSON B F, MINAR E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1287-1297.
- [14] AGNELLI G, BULLER H R, COHEN A, CURTO M, GALLUS A S, JOHNSON M, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369: 799-808.
- [15] AGNELLI G, BULLER H R, COHEN A, CURTO M, GALLUS A S, JOHNSON M, et al; AMPLIFY Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 699-708.
- [16] RASKOB P G, AGENO W, COHEN A T, BREKELMANS M P, GROSSO M A, SEGERS A, et al. Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism; a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study[J/OL]. *Lancet Haematol*, 2016, 3: e228-e236. doi: 10.1016/S2352-3026(16)00023-5.
- [17] DESA J C, CHATTERJEE P, FRIEDMAN K, AISENBERG J. Incidence and clinical presentation of gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation patients taking direct oral anticoagulants [J]. *Am J Gastroenterol Suppl*, 2016, 3: 13-21.
- [18] TUMMALA R, KAVTARADZE A, GUPTA A, GHOSH R K. Specific antidotes against direct oral anticoagulants; a comprehensive review of clinical trials data[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 214: 292-298.
- [19] CONNOLLY S J, EZEKOWITZ M D, YUSUF S, REILLY P A, WALLENTIN L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1875-1876.
- [20] SHERWOOD M W, NESSEL C C, HELLKAMP A S, MAHAFFEY K W, PICCINI J P, SUH E Y, et

- al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin; ROCKET AF trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 2271-2281.
- [21] PATEL M R, MAHAFFEY K W, GARG J, PAN G, SINGER D E, HACKE W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-891.
- [22] GRANGER C B, ALEXANDER J H, McMURRAY J J, LOPES R D, HYLEK E M, HANNA M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981-992.
- [23] GIUGLIANO R P, RUFF C T, BRAUNWALD E, MURPHY S A, WIVIOTT S D, HALPERIN J L, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369: 2093-2104.
- [24] CHANG H Y, ZHOU M, TANG W, ALEXANDER G C, SINGH S. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study[J/OL]. *BMJ*, 2015, 350: h1585. doi: 10.1136/bmj.h1585.
- [25] CLEMENS A, STRACK A, NOACK H, KONSTANTINIDES S, BRUECKMANN M, LIP G Y. Anticoagulant-related gastrointestinal bleeding—could this facilitate early detection of benign or malignant gastrointestinal lesions? [J]. *Ann Med*, 2014, 46: 672-678.
- [26] BEYER-WESTENDORF J, FÖRSTER K, PANNACH S, EBERTZ F, GELBRICHT V, THIEME C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care; results from the Dresden NOAC registry[J]. *Blood*, 2014, 124: 955-962.
- [27] EIKELBOOM J W, WALLENTIN L, CONNOLLY S J, EZEKOWITZ M, HEALEY J S, OLDGREN J, 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: 2363-2372.
- [28] ABRAHAM N S. Prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants [J]. *Am J Gastroenterol Suppl*, 2016, 3: 2-12.
- [29] SUMMERS R L, STERLING S A. Emergent bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants[J]. *Air Med J*, 2016, 35: 148-155.
- [30] PISTERS R, LANE D A, NIEUWLAAT R, DE VOS C B, CRIJNS H J, LIP G Y. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation; the Euro Heart Survey[J]. *Chest*, 2010, 138: 1093-1100.
- [31] ROLDÁN V, MARÍN F, FERNÁNDEZ H, MANZANO-FERNANDEZ S, GALLEGO P, VALDÉS M, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a “real-world” population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy[J]. *Chest*, 2013, 143: 179-184.
- [32] STEINBERG B A, BECKLEY P D, DEERING T F, CLARK C L, AMIN A N, BAUER K A, et al; Society of Cardiovascular Patient Care. Evaluation and management of the atrial fibrillation patient; a report from the Society of Cardiovascular Patient Care [J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2013, 12: 107-115.
- [33] ASGE Standards of Practice Committee; ACOSTA R D, ABRAHAM N S, CHANDRASEKHARA V, CHATHADI K V, EARLY D S, ELOUBEIDI M A, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy [J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83: 3-16.
- [34] CANNON A J, LIP G Y, DE CATERINA R, SAVELIEVA I, ATAR D, HOHNLOSER S H, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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: 2719-2747.
- [35] CHATTERJEE P, WEITZ J I. Assessment and management of gastrointestinal hemorrhage in the setting of direct oral anticoagulants; the hematology perspective[J]. *Am J Gastroenterol Suppl*, 2016, 3: 29-35.
- [36] SARTORI M T, PRANDONI P. How to effectively manage the event of bleeding complications when using anticoagulants[J]. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9: 37-50.
- [37] VARGAS M, MARRA A, PERRONE A, SERVILLO G. Bleeding management in patients with new oral anticoagulants[J]. *Minerva Anestesiol*, 2016, 82: 884-894.

- [38] EERENBERG E S, KAMPHUISEN P W, SIJPKENS M K, MEIJERS J C, BULLER H R, LEVI M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects [J]. *Circulation*, 2011, 124: 1573-1579.
- [39] SAMUELSON B T, CUKER A. Measurement and reversal of the direct oral anticoagulants [J]. *Blood Rev*, 2017, 31: 77-84.
- [40] WOLZT M, LEVI M, SARICH T C, BOSTRÖM S L, ERIKSSON U G, ERIKSSON-LEPKOWSKA M, et al. Effect of recombinant factor VIIa on melagatran-induced inhibition of thrombin generation and platelet activation in healthy volunteers [J]. *Thromb Haemost*, 2004, 91: 1090-1096.
- [41] LILLO-LE LOUËT A, WOLF M, SOUFIR L, GALBOIS A, DUMENIL A S, OFFENSTADT G, et al. Life-threatening bleeding in four patients with an unusual excessive response to dabigatran; implications for emergency surgery and resuscitation [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108: 583-585.
- [42] FDA News Release. FDA approves praxbind, the first reversal agent for the anticoagulant pradaxa [J]. *Mol Cell Pharmacol*, 2015, 7: 11-13.
- [43] KAHN M R, AMARA R S, HALPERIN J L. Risks to reversal of anticoagulation the cardiology perspective [J]. *Am J Gastroenterol Suppl*, 2016, 3: 22-28.
- [44] GLUND S, STANGIER J, SCHMOHL M, GANSSER D, NORRIS S, VAN RYN J, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial [J]. *Lancet*, 2015, 386: 680-690.
- [45] GLUND S, STANGIER J, VAN RYN J, SCHMOHL M, MOSCHETTI V, HAAZEN W, et al. Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase I b study [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56: 41-54.
- [46] POLLACK C V Jr, REILLY P A, BERNSTEIN R, DUBIEL R, EIKELBOOM J, GLUND S, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: a phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114: 198-205.
- [47] POLLACK C V Jr, REILLY P A, EIKELBOOM J, GLUND S, VERHAMME P, BERNSTEIN R A, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373: 511-520.
- [48] SIÉ P. Spotlight on idarucizumab and its potential for the reversal of anticoagulant effects of dabigatran [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 1683-1689.
- [49] ARBIT B, NISHIMURA M, HSU J C. Reversal agents for direct oral anticoagulants; a focused review [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 223: 244-250.
- [50] LU G, DEGUZMAN F R, HOLLENBACH S J, KARBARZ M J, ABE K, LEE G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa [J]. *Nat Med*, 2013, 19: 446-451.
- [51] SCHULMAN S, KAKKAR A K, GOLDBERGER S Z, SCHELLONG S, ERIKSSON H, MISMETTI P, et al; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis [J]. *Circulation*, 2014, 129: 764-772.
- [52] NUTESCU E A, DAGER W E, KALUS J S, LEWIN J J 3rd, CIPOLLE M D. Management of bleeding and reversal strategies for oral anticoagulants: clinical practice considerations [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70: 1914-1929.
- [53] SULLIVAN D W Jr, GAD S C, LAULICHT B, BAKHRU S, STEINER S. Nonclinical safety assessment of PER977: a small molecule reversal agent for new oral anticoagulants and heparins [J]. *Int J Toxicol*, 2015, 34: 308-317.
- [54] MILLING T J Jr, KAATZ S. Preclinical and clinical data for factor Xa and "universal" reversal agents [J]. *Am J Med*, 2016, 129(11S): S80-S88.
- [55] HU T Y, VAIDYA V R, ASIRVATHAM S J. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2016, 12: 35-44.