

依度沙班预防骨科大手术后静脉血栓栓塞的 meta 分析

王航, 毛胤俊, 王长连*, 黄品芳(福建医科大学附属第一医院, 福州 350005)

摘要: 目的 比较依度沙班与低分子肝素预防骨科大手术后静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)的有效性和安全性。方法 检索 Cochrane Library、PubMed、EMBASE、中国知网、万方和维普科技期刊等数据库。收集依度沙班与低分子肝素预防骨科大手术后 VTE 随机对照试验。应用 RevMan 5.3.5 软件进行分析。结果 最终纳入 5 项研究, 涉及 2 585 例患者。依度沙班组总 VTE 发生率[RR=0.47, 95%CI(0.38, 0.56), $P<0.000\ 01$]、无症状性深静脉血栓发生率[RR=0.47, 95%CI(0.31, 0.71), $P=0.000\ 4$]均低于低分子肝素组。依度沙班组总出血事件发生率高于低分子肝素组[RR=1.22, 95%CI(1.01, 1.49), $P=0.04$]。亚组分析发现依度沙班不同剂量组总 VTE 发生率均低于低分子肝素组, 15 mg 组、30 mg 组与低分子肝素组总出血事件发生率差异均无统计学意义。结论 依度沙班预防骨科大手术后 VTE 优于低分子肝素, 但增加了总出血事件发生率。15, 30 mg 依度沙班可能为较安全剂量。

关键词: 依度沙班; 低分子肝素; 随机对照试验; 静脉血栓栓塞; meta 分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2018)10-1526-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.10.021

引用本文: 王航, 毛胤俊, 王长连, 等. 依度沙班预防骨科大手术后静脉血栓栓塞的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(10): 1526-1532.

Edoxaban for Prevention of Venous Thromboembolism after Major Orthopedic Surgery: A Meta-Analysis

WANG Hang, MAO Yinjun, WANG Changlian*, HUANG Pinfang(The Affiliated First Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the efficacy and safety of edoxaban and low molecular heparin in the prevention of venous thromboembolism(VTE) after major orthopedic surgery. **METHODS** The Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CNKI, WanFang, VIP database(VIP) were searched. All the randomized controlled trials of edoxaban compared with low molecular heparin to prevent VTE after orthopedic surgery were collected. All data were analyzed by RevMan 5.3.5. **RESULTS** Five RCTs involving 2 585 patients were included. Compared with low molecular heparin, edoxaban reduced the total VTE events[RR=0.47, 95%CI(0.38, 0.56), $P<0.000\ 01$] and reduced the asymptomatic deep vein thrombosis events[RR=0.47, 95%CI(0.31, 0.71), $P=0.000\ 4$]. The total bleeding events of edoxaban was higher than the low molecular heparin[RR=1.22, 95%CI(1.01, 1.49), $P=0.04$]. In the subgroup analysis different doses of edoxaban reduced the total VTE events and the incidences of total bleeding in edoxaban 15 mg and 30 mg were no significant difference compared with low molecular heparin. **CONCLUSION** Edoxaban is superior to low molecular heparin in the prevention of VTE after major orthopedic surgery, but the total bleeding was higher. The 15 mg and 30 mg edoxban may be safe doses.

KEY WORDS: edoxaban; low molecular heparin; randomized controlled trial; venous thromboembolism; meta-analysis

静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)包括深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)和肺栓塞(pulmonary embolism, PE)。全髋关节置换术(total hip replacement, THR)、全膝关节置换术(total knee replacement, TKR)和髋部骨折手术(hip fracture surgery, HFS)等骨科大手术(major orthopedic surgery)是发生 VTE 的高危因素^[1]。在 1 项未进行血栓预防的前瞻性临床试验中, 对 THR、TKR 和 HFS 术后 7~14 d 进行静脉造影术, 检测到

三者 DVT 发生率相当, 为 40%~60%^[2]。目前多个国外机构如美国胸科医师协会(American College of Chest Physicians, ACCP)等制定的预防指南提出, 应在骨科大手术后进行 VTE 的药物预防, 包括维生素 K 拮抗剂、普通肝素、低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)、磺达肝癸钠及新型口服抗凝药(达比加群、利伐沙班和阿哌沙班)^[3]。

依度沙班是第 4 个新型口服抗凝药, 其血药

基金项目: 福建省卫生厅青年科研课题(2015-1-49); 福建医科大学教授学术发展基金(JS10012)

作者简介: 王航, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0591)87981628

E-mail: 15252336@qq.com

*通信作者: 王长连, 男, 主任药师, 教授

Tel: (0591)87981628 E-mail: wcl02@163.com

浓度达峰迅速, 蛋白结合率高, 半衰期长, 目前已批准用于非瓣膜性房颤、急性 DVT 和 PE 的治疗, 未推荐用于预防骨科大手术后 VTE。ADVANCE-2^[4]、ODIXa-HIP^[5]、RE-NOVATE II^[6]等表明, 阿哌沙班、利伐沙班、达比加群预防骨科大手术后 VTE 疗效优于 LMWH, 同时减少出血发生率; Raskob 等^[7]研究表明, 相对于 LMWH, 依度沙班虽在预防 THR 术后 VTE 方面展现一定的优势, 但出血发生率略有增加。因此依度沙班似乎更容易引起出血, 是否适用于骨科大手术后 VTE 预防目前存在争议。本研究拟通过对依度沙班与 LMWH 预防骨科大手术后 VTE 的临床研究进行系统评价, 探讨依度沙班是否适用于骨科大手术后 VTE 预防, 以供临床应用参考。

1 材料与方法

1.1 检索策略

通过 PubMed、EMBASE、The Cochrane Library、中国知网、万方数据知识服务平台及维普期刊资源整合平台, 以依度沙班(商品名: Lixiana)、LMWH、膝关节置换术、髋关节置换术、髋部骨折术等检索词检索关于依度沙班预防骨科大手术后 VTE 的相关文献(检索时间截止至 2017 年 10 月), 检索语种为中文和英文。英文检索词为 edoxaban, low-molecular-heparin, knee replacement, hipreplacement, hip fracture surgery 等。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型 随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)。

1.2.2 研究对象 年龄>18 岁, 行骨科大手术如 THR、TKR 或 HFS 的患者。

1.2.3 干预措施 试验组为依度沙班, 对照组为 LMWH。

1.2.4 结局指标 有效性指标为总 VTE 事件(症状性 DVT、无症状性 DVT 和症状性 PE 事件总和)、DVT 事件(有症状同时静脉造影检测出的 DVT)、无症状性 DVT 事件(仅静脉造影检测出的 DVT)、全因死亡事件等发生率。安全性指标为总出血事件(大出血、临床相关非大出血、小出血事件总和)、大出血(危及生命的出血, 需要重新手术的出血)、临床相关非大出血(不符合大出血标准的出血, 包括至少 5 cm 直径的血肿; 持续至少 5 min 的鼻出血、牙龈出血或胃肠道出血; 发病 24 h 后持续存在血尿或其他出血被评估为临床意义重大)、小出血(其他出血事件)、药物相关不良反应发生率。

1.3 排除标准

非 RCTs, 数据不全或无原始数据。

1.4 文献质量评价

由 2 名研究人员分别根据 Cochrane 手册 5.0 版的质量评价标准评价纳入研究的偏倚风险, 结论不一致时, 另选 1 位研究人员做出评价。主要评价内容包括: 随机方案的产生; 分配方案隐藏; 是否实施盲法; 结果数据的完整性; 是否为选择性报告结果; 其他偏倚来源。研究方案明确无明显偏倚的为“低偏倚风险”; 研究方案未说明为“偏倚风险不明确”; 采用存在偏倚风险方法为“高偏倚风险”。

1.5 统计分析

运用 RevMan 5.3.5 软件和 STATA 13.0 软件进行 meta 分析。计数资料以事件发生数表示, 采用相对风险度(relative risk, RR)为分析指标; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用均数差(mean difference, MD)为分析指标。根据统计量 I^2 评价异质性。 $I^2 \leq 50\%$, 表明异质性较低。异质性检验结果 $P > 0.10$ 时提示异质性差异较小, 采用固定效应模型; $P \leq 0.10$ 时提示异质性差异较大, 采用随机效应模型并寻找异质性来源。采用不同效应模型比较和影响分析法进行敏感性分析。通过 STATA 13.0 软件绘制漏斗图及定量分析发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献

初检出文献 136 篇, 导入 Endnote 软件去除重复的文献 21 篇, 审读标题及摘要剔除不相关文献 86 篇。通过全文阅读剔除 13 篇文献, 最终纳入 5 篇文献, 涉及 2 585 例患者。文献检索过程、筛查过程及最终结果见图 1。

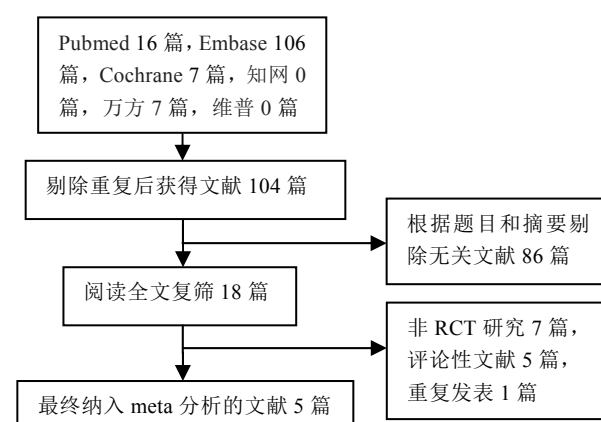


图 1 文献筛选过程及结果示意图

Fig. 1 Literature search for meta-analysis

2.2 文献特征

最终纳入的 5 篇文献^[7-11]均为 RCTs, 总病例数 2 585 例, 5 项 RCTs 对照组药物为 LMWH, 均从手

术切口关闭后 6~36 h 开始给药, 持续用药 7~14 d。之后继续随访 30~60 d。文献基本特征见表 1。

表 1 纳入文献基本特征

Tab. 1 Characteristics of included studies

文献 (发表时间)	手术类型	病例数/例	试验组	对照组	治疗时 间/d	随访时 间/d	双模拟 设计 ¹⁾
Raskob ^[7] (2010)	THR	903	依度沙班 15 mg qd、30 mg qd、60 mg qd、90 mg qd 4 组, 术后 6~8 h 开始预防	达肝素钠首剂 2 500 IU qd, 随后 5 000 IU qd, 术后 6~8 h 开始预防	7~10	30	是
STARS J-2 ^[8] (2014)	THR	264	依度沙班 15 mg qd、30 mg qd 2 组, 术后 6~24 h 开始预防	依诺肝素 20 mg bid, 术后 24~36 h 开始预防	11~14	25~35	否
STARS E-3 ^[9] (2014)	TKR	716	依度沙班 30 mg qd, 术后 6~24 h 开始预防	依诺肝素 20 mg bid, 术后 24~36 h 开始预防	11~14	25~35	是
STARS J-4 ^[10] (2014)	HFS	92	依度沙班 30 mg qd, 术后 6~24 h 开始预防	依诺肝素 20 mg bid, 术后 24~36 h 开始预防	11~14	25~35	否
STARS J-5 ^[11] (2015)	THR	610	依度沙班 30 mg qd, 术后 6~24 h 开始预防	依诺肝素 20 mg bid, 术后 24~36 h 开始预防	11~14	25~35	是

注: ¹⁾双模拟设计: 试验组口服依度沙班和皮下注射安慰剂; 对照组口服安慰剂和皮下注射 LMWH

Note: ¹⁾Double simulation design: patients were treated with edoxaban, po, and placebo, sq in experimental group; in control group, patients were treated with placebo, po, and LMWH, sq.

2.3 文献质量评价

对纳入的 5 篇文献进行质量评价, 见表 2。

表 2 纳入研究的偏倚风险评估

Tab. 2 Quality evaluation of included studies

文献名称	随机序 列的产 生是否 充分	随机分 配是否 隐藏	是否 采用 盲法	资料不 完整是 否充分 描述	有无选 择性报 告	其他 偏倚
Raskob 2010 ^[7]	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	不清楚
STARS J-2 ^[8]	低风险	低风险	高风险	低风险	低风险	不清楚
STARS E-3 ^[9]	低风险	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚
STARS J-4 ^[10]	不清楚	不清楚	高风险	不清楚	低风险	不清楚
STARS J-5 ^[11]	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	不清楚

2.4 疗效与安全性

2.4.1 总 VTE 发生率 5 项研究^[7-11]均报道了用

药和随访期间总 VTE 发生率。异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.55$, 表明异质性差异较小, 采用固定效应模型进行 meta 分析, 结果 $RR=0.47$, $95\%CI(0.38, 0.56)$, $P<0.000\ 01$, 2 组之间差异有统计学意义, 即与 LMWH 相比, 依度沙班可降低总 VTE 发生率, 见图 2。

2.4.2 无症状性 DVT 发生率 4 项研究^[8-11]报道了用药和随访期间无症状性 DVT 发生率, 异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.48$, 表明异质性差异较小, 采用固定效应模型进行 meta 分析, 结果 $RR=0.47$, $95\%CI(0.31, 0.71)$, $P=0.000\ 4$, 2 组之间差异有统计学意义, 即与 LMWH 相比较, 依度沙班可降低无症状性 DVT 发生率, 见图 3。

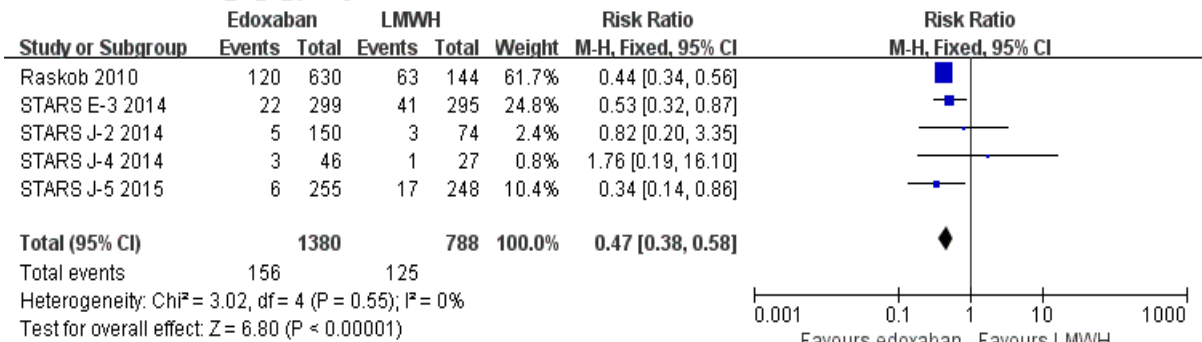


图 2 2 组总 VTE 发生率风险比的森林图

Fig. 2 Meta-analysis of incidences of VTE in two groups

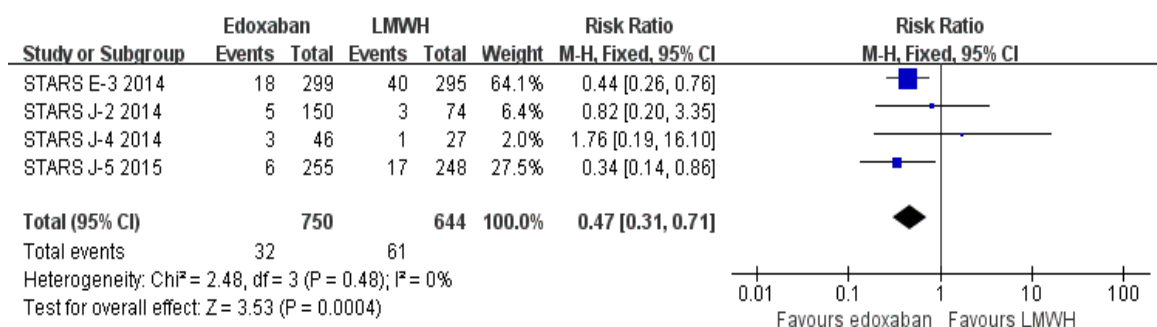


图 3 2 组无症状性 DVT 发生率风险比的森林图

Fig. 3 Meta-analysis of incidences of asymptomatic DVT in two groups

2.4.3 症状性 DVT 发生率 4 项研究^[8-11]中仅有 1 项研究^[10]在用药和随访期间观察到 5 例症状性 DVT(试验组 4 例, 对照组 1 例), 结果 $RR=3.95$, $95\%CI(0.44, 35.10)$, $P=0.22$, 2 组之间差异无统计学意义, 即与 LMWH 相比较, 依度沙班不降低症状性 DVT 发生率。

2.4.4 全因死亡率 4 项研究^[7-8, 10-11]中仅有 1 项研究^[7]在用药和随访期间观察到 4 例全因死亡(试验组 4 例), 结果 $RR=1.63$, $95\%CI(0.09, 30.10)$,

$P=0.74$, 2 组之间差异无统计学意义, 即与 LMWH 相比较, 依度沙班不降低全因死亡率。

2.4.5 总出血事件发生率 5 项研究均报道了用药和随访期间总出血事件发生率, 异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.41$, 表明异质性差异较小, 采用固定效应模型进行 meta 分析, 结果 $RR=1.22$, $95\%CI(1.01, 1.49)$, $P=0.04$, 2 组之间差异有统计学意义, 即与 LMWH 相比较, 依度沙班增加总出血事件发生率, 见图 4。

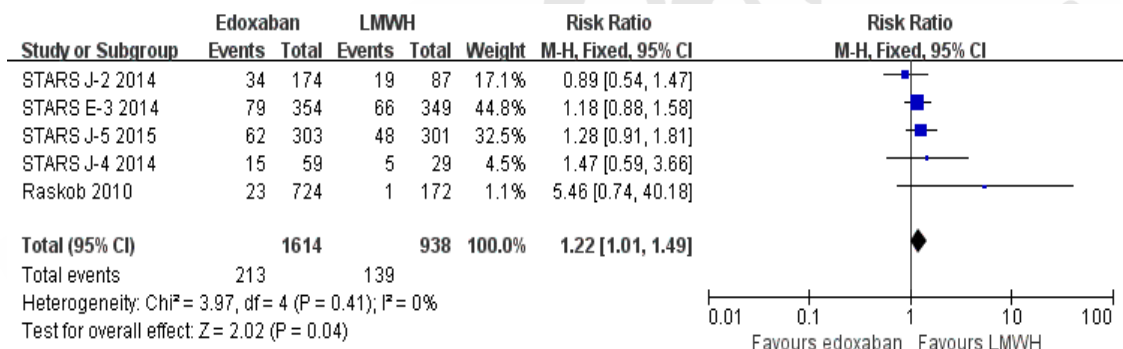


图 4 2 组总出血事件发生率风险比的森林图

Fig. 4 Meta-analysis of incidences of bleeding in two groups

2.4.6 大出血事件和临床相关非大出血事件发生率 5 项研究均报道了用药和随访期间大出血和临床相关非大出血事件发生率, 2 组之间差异无统计学意义, 结果分别为 $[RR=0.99, 95\%CI(0.40, 2.43)]$, $P=0.98$ 和 $[RR=1.36, 95\%CI(0.79, 2.36)]$, $P=0.27$, 即与 LMWH 相比较, 依度沙班不增加大出血和临床相关非大出血事件。

2.4.7 药物相关不良反应发生率 3 项研究^[8-9, 11]报道了用药和随访期间药物相关不良反应发生率, 异质性检验 $I^2=77\%$, $P=0.01$, 提示异质性差异较大, 采用随机效应模型进行 meta 分析, 结果 $RR=0.63$, $95\%CI(0.42, 0.92)$, $P=0.02$, 2 组之间

差异有统计学意义, 即与 LMWH 相比较, 依度沙班减少药物相关不良反应发生率, 见图 5。

2.4.8 总 VTE 发生率的亚组分析 依度沙班 15 mg 组、30 mg 组、60 mg 组、90 mg 组与 LMWH 组总 VTE 发生率差异均有统计学意义, 分别为 $RR=0.66$, $95\%CI(0.49, 0.89)$, $P=0.006$; $RR=0.50$, $95\%CI(0.38, 0.65)$, $P<0.0001$; $RR=0.35$, $95\%CI(0.23, 0.52)$, $P<0.0001$; $RR=0.24$, $95\%CI(0.15, 0.40)$, $P<0.0001$ 。即与 LMWH 相比较, 15, 30, 60, 90 mg 的依度沙班均降低总 VTE 发生率。

2.4.9 总出血事件发生率的亚组分析 依度沙班 15 mg 组、30 mg 组与 LMWH 组总出血事件发生

率差异均无统计学意义，分别为 $RR=0.97$ ， $95\%CI(0.55, 1.70)$ ， $P=0.91$ ； $RR=1.21$ ， $95\%CI(0.99, 1.48)$ ， $P=0.06$ 。即与 LMWH 相比较，15 mg、30 mg 的依度沙班均不增加总出血事件发生率。依度沙班 60 mg 组与 LMWH 组总出血事件发生率差异有统计学意义， $RR=8.37$ ， $95\%CI(1.07, 65.36)$ ，

$P=0.04$ ，即与 LMWH 相比较，60 mg 的依度沙班增加总出血事件发生率。依度沙班 90 mg 组与 LMWH 组总出血事件发生率差异虽无统计学意义， $RR=6.80$ ， $95\%CI(0.85, 54.71)$ ， $P=0.07$ ，但 RR 较高，提示 90 mg 依度沙班可能增加总出血事件发生率，见图 6。

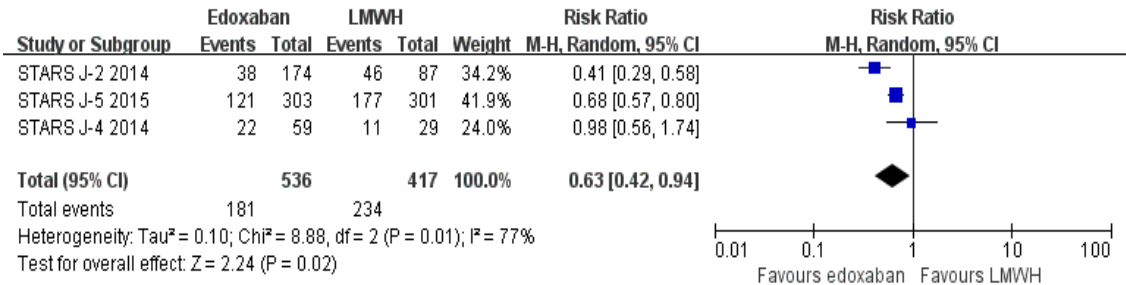


图 5 2 组药物相关不良反应发生率风险比的森林图

Fig. 5 Meta-analysis of ADR in two groups

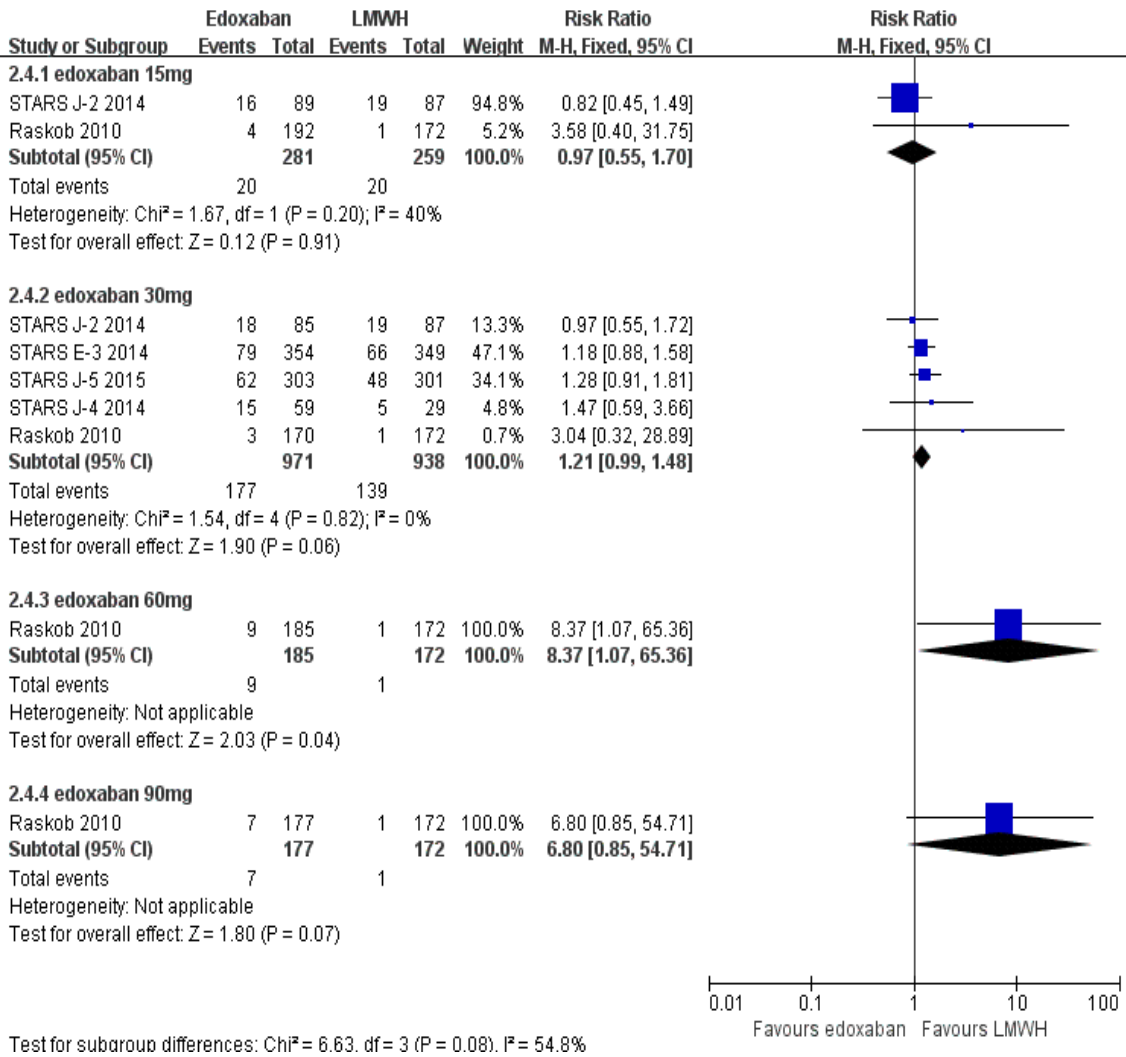


图 6 依度沙班不同剂量与 LMWH 总出血发生率风险比的森林图

Fig. 6 Meta-analysis of incidences of bleeding in different doses of edoxaban and low molecular weight heparin groups

2.5 敏感性分析

依度沙班预防骨科大手术后 VTE 的敏感性分析如下:

①不同效应模型比较: 不同效应模型比较分析结果提示, 固定效应模型和随机效应模型转化后结果未发生实质性改变。

②影响分析法的结果显示, 5 项研究^[7-11]对结果未见明显影响, 见图 7。

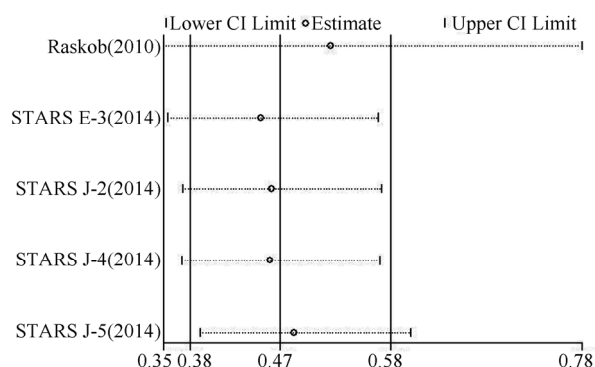


图 7 总 VTE 发生率敏感性分析结果

Fig. 7 Sensitive analysis of incidences of bleeding in two groups

2.6 发表偏倚分析

依度沙班预防骨科大手术后 VTE 相关研究的发表偏倚分析如下:

漏斗图无明显不对称, 提示偏倚的可能性小。对漏斗图进行定量检测, Begg 秩相关检验结果 0.086, Egger 线性回归法结果 0.224, P 值均 >0.05 , 差异无统计学意义, 表明漏斗图基本对称, 即纳入的研究无明显的发表偏倚, 见图 8。

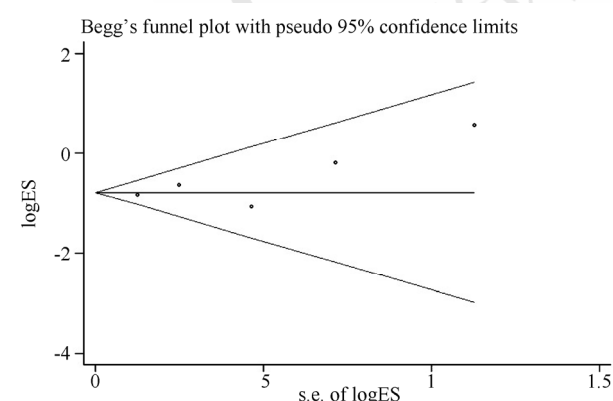


图 8 总 VTE 发生率的漏斗图分析结果

Fig. 8 Funnel plot analysis of incidences of bleeding in two groups

3 讨论

本研究基于国内外 RCTs 对依度沙班与

LMWH 预防骨科大手术后 VTE 临床效果进行 meta 分析。结果表明, 依度沙班预防骨科大手术后 VTE 的疗效优于 LMWH, 但增加了总出血事件发生率。如需进行骨科大手术预防, 15, 30 mg 的依度沙班可能为较安全的剂量, 但仍需进一步验证。

总 VTE 发生率和无症状性 DVT 发生率, 依度沙班均低于 LMWH。4 项 RCTs 对症状性 DVT 发生率和全因死亡率进行了报道, 结果表明在症状性 DVT 发生率和全因死亡率上依度沙班较 LMWH 并无显著的优势, 原因在于仅有 STARS E-3^[10]的研究发生了症状性 DVT, 仅有 Raskob^[7]的研究发生了全因死亡, 且症状性 DVT 和全因死亡本身发生率低, 尚需要更多大样本量试验来论证该结论。同时肺静脉栓塞和静脉栓塞相关的死亡在 2 组间均无发生。

安全性评价方面, 虽然在大出血事件、临床相关非大出血事件和小出血事件等发生率上, 依度沙班与 LMWH 差异均无统计学意义, 但对于总出血事件发生率, 两者之间差异却有统计学意义, 说明依度沙班较 LMWH 可能更容易引起出血。1 项 II 期研究比较了利伐沙班与 LMWH 预防 THR 术后 VTE 的有效性和安全性, 术后随着利伐沙班剂量的增加, 出血事件也相应增多^[12]。1 项国内研究也进行了类似研究, 发现利伐沙班包括出血在内的术后并发症发生率明显高于 LMWH^[13]。另 1 项 II 期研究也比较了阿哌沙班与依诺肝素预防 THR 术后 VTE 的有效性和安全性, 与之前研究结果相似^[14]。因此, 结合本研究结果, 可以认为新型口服抗凝药总体上较 LMWH 可能更容易引起出血。

进一步不同剂量亚组分析发现, 15, 30 mg 的依度沙班与 LMWH 相比, 总出血事件发生率差异均无统计学意义, 而 60 mg 的依度沙班总出血事件发生率高于 LMWH 组, 提示高剂量的依度沙班有可能增加出血事件。虽然 90 mg 的依度沙班与 LMWH 相比, 总出血事件差异无统计学意义, 但 RR 较高, 仍提示可能增加出血事件, 同时目前 FDA 批准依度沙班用于降低非瓣膜性心房颤动患者的卒中和系统性栓塞风险的治疗常规剂量均为 60 mg, 当患者肌酐清除率为 15~50 mL·min⁻¹, 剂量均减至 30 mg^[15]。故提示 60 mg 与 90 mg 依度沙班不宜作为骨科大手术后 VTE 的预防剂量, 15, 30 mg 依度沙班可能为较安全的剂量。

纳入的 5 项 RCTs 中, STARS 系列^[8-11]研究与 Raskob 等^[7]研究设计有一定差异, STARS 系列患者来自日本人和台湾人, Raskob 等^[7]的研究患者 98% 是高加索人, 对照组为用法用量相当的不同品种 LMWH, 但敏感性分析提示异质性较小。

本研究的局限性: 纳入研究数量较少, 各研究仍存在一定的异质性, STARS J-2 和 STARS J-4 是开放标签的研究未采用双盲双模拟设计; 检索文献时语种限制为中文与英文, 未检索日语文献, 导致纳入的文献可能不全面。因此, 本 meta 分析得出的结论需要更多高质量的随机对照试验进一步验证。

REFERENCES

- [1] GEERTS W H, BERGQVIST D, PINEO G F, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. Chest, 2008, 133(6 Suppl): 381S-453S.
- [2] GEERTS W H, PINEO G F, HEIT J A, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [J]. Chest, 2004, 126(3 Suppl): 338S-400S.
- [3] FALK-YTTER Y, FRANCIS C W, JOHANSON N A, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e278S-e325S.
- [4] LASSEN M R, RASKOB G E, GALLUS A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial [J]. Lancet, 2010, 375(9717): 807-815.
- [5] ERIKSSON B I, BORRIS L C, DAHL O E, et al. ODIx-HIP Study Investigators. A once-daily, oral, direct factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement [J]. Circulation, 2006, 114 (22): 2374-2381.
- [6] ERIKSSON B I, DAHL O E, HUO M H, et al. RE-NOVATE II Study Group. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial [J]. Thromb Haemost, 2011, 105(4): 721-729.
- [7] RASKOB G, COHEN A T, ERIKSSON B I, et al. Oral direct factor Xa inhibition with edoxaban for thromboprophylaxis after elective total hip replacement. A randomised double-blind dose-response study [J]. Thromb Haemost, 2010, 104(3): 642-649.
- [8] FUJI T, WANG C J, FUJITA S, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor xa inhibitor, for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty in Japan and Taiwan [J]. J Arthroplasty, 2014, 29(12): 2439-2446.
- [9] FUJI T, WANG C J, FUJITA S, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial [J]. Thromb Res, 2014, 134(6): 1198-1204.
- [10] FUJI T, FUJITA S, KAWAI Y, et al. Safety and efficacy of edoxaban in patients undergoing hip fracture surgery [J]. Thromb Res, 2014, 133(6): 1016-1022.
- [11] FUJI T, FUJITA S, KAWAI Y, et al. Efficacy and safety of edoxaban versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip arthroplasty: STARS J-V [J]. Thromb J, 2015, 13: 27.
- [12] ERIKSSON B I, BORRIS L C, DAHL O E, et al. A once-daily, oral, direct Factor Xa inhibitor, rivaroxaban (BAY 59-7939), for thromboprophylaxis after total hip replacement [J]. Circulation, 2006, 114(22): 2374-2381.
- [13] ZHANG S J, BI Q, GU H F, et al. Comparison of Rivaroxaban and low molecular heparin on complications after hip replacement [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2013, 30(5): 537-541.
- [14] LASSEN M R, DAVIDSON B L, GALLUS A, et al. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement [J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(12): 2368-2375.
- [15] STREBEL N, PRINS M, AGNELLI G, et al. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? [J]. Arch Intern Med, 2002, 162(13): 1451-1456.

收稿日期: 2018-02-27

(本文责编: 曹粤锋)