

骨科大手术中的静脉血栓的预防：口服抗凝药的系统回顾和间接比较

刘从威, 万晓, 黎志宏*

(湖南省中南大学湘雅二医院, 长沙 410001)

【摘要】目的：基于有效的循证证据，以低分子肝素为对照组，分析达比加群、阿哌沙班和利伐沙班在骨科大手术后预防静脉血栓的有效性与其安全性。**方法：**在 PubMed 和 Embase 中系统地检索随机对照试验以及参考文献中关键的文章，这些文章评价了以低分子肝素为对照组，达比加群、阿哌沙班和利伐沙班在进行了骨科大手术的病人中的作用。**结果：**评价的结果包括总静脉血栓（total VTE）、深静脉血栓（DVT）、肺栓塞（PE）、死亡和主要出血事件（major bleeding）。笔者独立地评价了每 1 篇文章的方法质量同时独立地提取了文献数据。在总静脉血栓预防方面，利伐沙班和阿哌沙班优于达比加群，分别为 [RR=0.37, 95% CI(0.23, 0.60)] 和 [RR=0.58, 95% CI(0.35, 0.96)]。利伐沙班和阿哌沙班之间没有区别 [RR=0.64, 95% CI(0.33, 1.25)]。利伐沙班与阿哌沙班相比增加了出血风险 [RR=1.57, 95% CI(1.20, 2.07)]，利伐沙班与达比加群相比增加了出血风险 [RR=1.25, 95% CI(0.93, 1.70)]。阿哌沙班和达比加群在出血方面没有差别 [RR=0.78, 95% CI(0.58, 1.07)]。**结论：**在接受骨科大手术病人之中，利伐沙班和阿哌沙班 2 种药物与达比加群相比，预防静脉血栓的效果更好，出血风险相似。利伐沙班与阿哌沙班相比，预防静脉血栓的效果相似，但是增加了出血的风险。

【关键词】 Meta 分析；骨科手术；阿哌沙班；达比加群；利伐沙班；低分子肝素

【中图分类号】 R973+2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015) 03-0033-08

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.03.008

Prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a systematic review and adjusted indirect comparison of oral anticoagulants

LIU Cong-wei, WAN Xiao, LI Zhi-hong*

(Xiangya 2nd Hospital, Central South University, Changsha 410000, China)

【Abstract】 Objective: Based on available evidence, we analyzed the efficacy and safety of dabigatran, apixaban and rivaroxaban versus low-molecular-weight heparins (LMWHs) as venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgery. **Methods:** We systematically searched the randomized controlled trials reported in PubMed and Embase and key articles listed in the reference which evaluated apixaban, dabigatran, or rivaroxaban versus LMWHs in patients receiving major orthopedic surgeries. One of the following outcome was to be evaluated: total venous thromboembolism (VTE), deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism (PE), death and major bleeding. Three reviewers assessed each article to determine methodological quality and extracted data independently. **Results:** The assessed outcomes include total VTE, DVT, PE, death and major bleeding events. 3 authors assessed the methodology quality of each article and extracted data from the literature dependently. For the prevention of total VTE, rivaroxaban and apixaban were superior to dabigatran with RR of 0.37 (95% CI 0.23-0.60) 0.58 (95% CI 0.35-0.96) respectively. There was no significant difference between rivaroxaban and apixaban with RR of 0.64 (95% CI 0.33-1.25). Rivaroxaban increased hemorrhage with an RR of 1.57 (95% CI 1.20-2.07) compared to apixaban, and also increases the overall hemorrhage risk with an RR of 1.25 (95% CI 0.93-1.70) compared to dabigatran. There was no significant difference between apixaban and dabigatran with an RR of 0.78 (95% CI 0.58-1.07). **Conclusion:** Compared to dabigatran, rivaroxaban and apixaban are more efficacious with similar hemorrhage risk in prevention of total VTE in patients receiving major orthopedic surgery. Compared to apixaban, rivaroxaban has similar efficacy in prevention of total VTE but it can increase the hemorrhage risk.

【Keywords】 meta-analysis; orthopedic surgery; apixaban; dabigatran; rivaroxaban; low-molecular-weight heparins

【收稿日期】 2015-01-09

【作者简介】 刘从威, 男, 医学硕士研究生, 研究方向: 骨肿瘤研究, E-mail: wang0602@126.com

【通讯作者】 * 黎志宏, 男, 骨科教授, 博士生导师, 研究方向: 骨肿瘤, 骨关节研究, Tel:13975112458, E-mail:xyeyygbzk@163.com

经过骨科大手术的病人，术后罹患静脉血栓（VTE）的风险较高。预防血栓的口服抗凝药已经有深入的研究，与其他药物的利益风险比值也有相关证据，这些口服药物包括直接凝血酶抑制剂达比加群和X因子抑制剂阿哌沙班和利伐沙班。

骨科大手术包括了全髋关节置换、全膝关节置换和髌骨骨折，接受了骨科大手术的病人发生静脉血栓（venous thromboembolism, VTE）的风险很高，是一种常见的术后并发症^[1]，许多指南中已经建立了20多年规范的静脉血栓预防措施^[2-3]。低分子肝素（low-molecular-weight heparins, LMWHs）是骨科大手术后预防静脉血栓的经典药物^[4]，作为新的治疗方式，口服抗凝药能够降低静脉血栓的发生，这些口服抗凝药包括了直接凝血酶抑制剂达比加群和Xa因子抑制剂阿哌沙班和利伐沙班^[5]。与传统药物相比，这些新药物更具有优势。以传统药物为对照，多项随机对照实验已经比较了这些新的口服抗凝药物的有效性和安全性，然而，这些新的口服抗凝药物之间没有互相比^[6]。因此，通过间接比较，笔者比较了新的口服抗凝药物（达比加群、阿哌沙班和利伐沙班）的有效性和安全性^[7]。

1 材料和方法

1.1 数据来源与文献检索

在PubMed（2014年5月）数据库和Embase（2014年5月）数据库系统检索相关随机对照实验，搜索策略的关键词包括：low-molecular-weight heparins, oral anticoagulant, oral anticoagulation combined 和 major orthopedic surgery。限定为英语文献。

1.2 文献筛选

作者独立检索与查阅相关文献。纳入标准为：①完全随机对照实验；②患者接受了完全髋关节置换、完全膝关节置换或者髌骨骨折手术；③实验组为达比加群、阿哌沙班或利伐沙班，对照组为依诺肝素；④在血栓预防方面，对比了有效性和安全性；⑤单盲双盲或者无盲法的实验。排除非英语类的文章，排除关于药物的经济效益、药物代谢、药物动力学的文章。

1.3 数据收集

笔者依照标准化的数据收集方案独立地从纳入文章中收集数据。主要的有效性结果包括：VTE

[定义为近端或远端深静脉血栓形成（deep venous thrombosis, DVT）或非致死性肺栓塞（pulmonary embolism, PE）和在治疗期间任何原因导致的死亡]。主要的安全性结果是出血事件，分为两类：①主要出血事件（major bleeding events）；②临床相关非主要出血事件（clinically relevant non-major bleeding events.）。见图1。

在本综述中，收集的资料是意向治疗（intention-to-treat）的病人的资料。

1.4 质量评价

笔者采用Jadad评分系统独立评价文献质量，Jadad评分系统包括了3个问题：①文献是否采用了随机化？②文献是否是双盲？③对于退出和失访的患者是否有描述？每个随机对照实验满分为5分，每篇文章如果大于两分则视为高质量文章。

1.5 数据分析和统计学方法

对于直接比较，笔者运用Review Manager version 5.2 (Cochrane Collaboration, Oxford, United Kingdom) 进行Meta分析，统计指标为相对危险度（relative risks, RR），收集的数据为二分类变量且为意向治疗的数据，可信区间为95%，P值为双向， $P < 0.05$ 则被认为有意义。用统计量 I^2 描述异质性， I^2 在30%~60%则为中度异质性， $< 30\%$ 是低异质性，高于60%是高度异质性^[8]。由于对于异质性缺乏明确的解释，所以采用了随机模型（random effects model）描述RR。发表偏倚以及

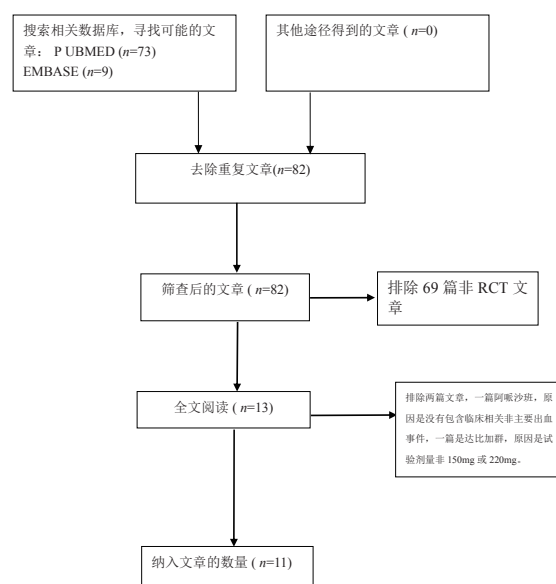


图1 依照标准化的数据收集

相关的偏倚用漏斗图检验。并用亚组分析探索异质性的来源,用固定模型进行敏感性分析^[9]。由于达比加群有2种给药剂量(150 mg或220 mg),在进行Meta分析时,将2种剂量合为一组,然后再分别进行比较。

采用Bucher的方法进行校正间接比较,采用软件

Indirect Treatment Comparison, ITC (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH),以依诺肝素为对照组,将达比加群、阿哌沙班和利伐沙班进行两两比较,得出RR值。校正间接比较的可信度是由达比加群、阿哌沙班和利伐沙班各RCT试验之间的相似程度决定的^[10],见表1。

表1 达比加群、阿哌沙班和利伐沙班的特点

纳入文献	实验组和对照组	试验设计	手术方式	首剂给予时间	治疗周期/d	深静脉血栓 诊断方式	随访周期	Jadad 评分
Turpie AGG,2009 ^[11]	利伐沙班 10 mg qd(<i>n</i> =1 584)	随机、双盲	膝关节置换	术后6~8 h	11.7±2.5	双侧静脉造影	停药后30~35 d	5
	依诺肝素 30 mg q12 h(<i>n</i> =564)			术后12~24 h	11.0±2.4			
Kakkar AK,2008 ^[12]	利伐沙班 10 mg qd(<i>n</i> =1 252)	随机、双盲	髋关节置换	术后6~8 h	31~39	双侧静脉造影	停药后30~35 d	5
	依诺肝素 40 mg qd(<i>n</i> =1 257)			术前12 h	10~14			
Lassen MR, 2008 ^[13]	利伐沙班 10 mg qd(<i>n</i> =1 254)	随机、双盲	膝关节置换	术后6~8 h	10~14	双侧静脉造影	停药后30~35 d	5
	依诺肝素 40 mg qd(<i>n</i> =1 277)			术前12 h	10~14			
Eriksson BI,2008 ^[14]	利伐沙班 10 mg qd(<i>n</i> =2 266)	随机、双盲	髋关节置换	术后6~8 h	31~39, 平均35	双侧静脉造影	停药后30~35 d	5
	依诺肝素 40 mg qd(<i>n</i> =2 275)			术前12 h	31~39, 平均35			
Lassen MR, 2010 ^[15]	阿哌沙班 2.5 mg bid (<i>n</i> =2 708)	随机、双盲	髋关节置换	术后12~24 h	34.0±7.7	双侧静脉造影	60 d	5
	依诺肝素 40 mg qd(<i>n</i> =2 699)			术前12 h	33.9±7.8			
Lassen MR, 2010 ^[16]	阿哌沙班 2.5 mg bid(<i>n</i> =1 528)	随机、双盲	膝关节置换	术后12~24 h	10~14	双侧静脉造影	停药后30和60 d	5
	依诺肝素 40 mg qd(<i>n</i> =1 529)			术前12 h	10~14			
Lassen MR, 2009 ^[17]	阿哌沙班 2.5 mg bid (<i>n</i> =1 599)	随机、双盲	膝关节置换	术后12~24 h	10~14	双侧静脉造影	60 d	5
	依诺肝素 30 mg q 12 h (<i>n</i> =1 596)			术后12~24 h	10~14			
Eriksson BI 2011 ^[18]	达比加群 220 mg qd (<i>n</i> =1 036)	随机、双盲	膝关节置换	术后1~4 h, 剂量减半	28~35	双侧静脉造影	3 m±7 d	5
	依诺肝素 40 mg qd(<i>n</i> =1 019)			术前1 d晚上	28~35			
Ginsberg JS,2009 ^[19]	达比加群 220或150 mg qd (<i>n</i> =862/877)	随机、双盲	膝关节置换	术后6~12 h, 剂量减半	12~15	双侧静脉造影	3 m	4
	依诺肝素 30 mg bid(<i>n</i> =876)			术后12~24 h	12~15			
Eriksson BI,2007 ^[20]	达比加群	随机、双盲	髋关节置换	术后1~4 h, 剂量减半	28~35	双侧静脉造影	94 t	5
	达比加群 220 mg qd(<i>n</i> =1 157/1 174) 依诺肝素 40 mg qd(<i>n</i> =1 162)			术后1~4 h, 剂量减半 术前1 d晚上	28~35			
Eriksson BI,2007 ^[21]	达比加群 220 or 150 mg qd (<i>n</i> =694/708) 依诺肝素 40 mg qd(<i>n</i> =699)	随机、双盲	膝关节置换	术后1~4 h, 剂量减半 术前1 d晚上	6~10 6~10	双侧静脉造影	3 m	5

2 结果

2.1 文献筛选过程

检索了 PubMed 和 Embase 数据库, 共筛选得出 82 篇关于骨科术后口服抗凝药物预防静脉血栓的文献, 排除了 71 篇, 剩下 11 篇进一步筛查。

2.2 文献特点

表 1 列举了 11 篇纳入文献的特点, 纳入文献中总的患者数量为 35 738, RCT 中所有的病人都是成年人。6 篇文章是全膝关节置换, 5 篇文章是全髋关节置换, 所有的文章运用了双盲方案, Jadad 评分较高也与高质量的双盲方案有关。

2.3 可比性

平均患者年龄, 平均体重指数和女性患者的比例在文献中是相似的。口服抗凝药物给药的时间和剂量都具有可比性: 在利伐沙班组, 患者术后 6~8 h 使用, 每天 10 mg; 在阿哌沙班组, 患者术后 12~24 h 时使用, 每次 2.5 mg, 每天 2 次; 在达比加群组, 患者

每天服用 220 mg 或 150 mg, 首次剂量减半, 3 组在术后 1~4 h 给予抗凝药, 1 组术后 6~12 h 给予抗凝药。

所有 RCT 得对照药物都是依诺肝素, 有 2 种使用剂量, 第一种是在欧洲通用, 8 组试验采用了这种方法, 每次皮下注射 40 mg, 每天 1 次, 第 1 次在术前 12 h, 第 2 次在术后 6~8 h; 第 2 种剂量在美国通用, 3 组实验采用了这种方法, 每次皮下注射 30 mg, 每天 2 次, 首次在术后 12~24 h。

对于有效性和安全性结果的评价是由独立的评价委员会盲评的。在同一组试验中, 各种因素对于实验组和对照组的影响是同样的, 所以在校正间接比较中, 不同口服抗凝药物之间的比较值不会有太大的波动。

2.4 主要有效性结果: 静脉血栓

11 个纳入的 RCT 提供了评价主要有效性 (定义为近端或远端的深静脉血栓, 或非致死性肺动脉栓塞) 结果的数据见图 2。

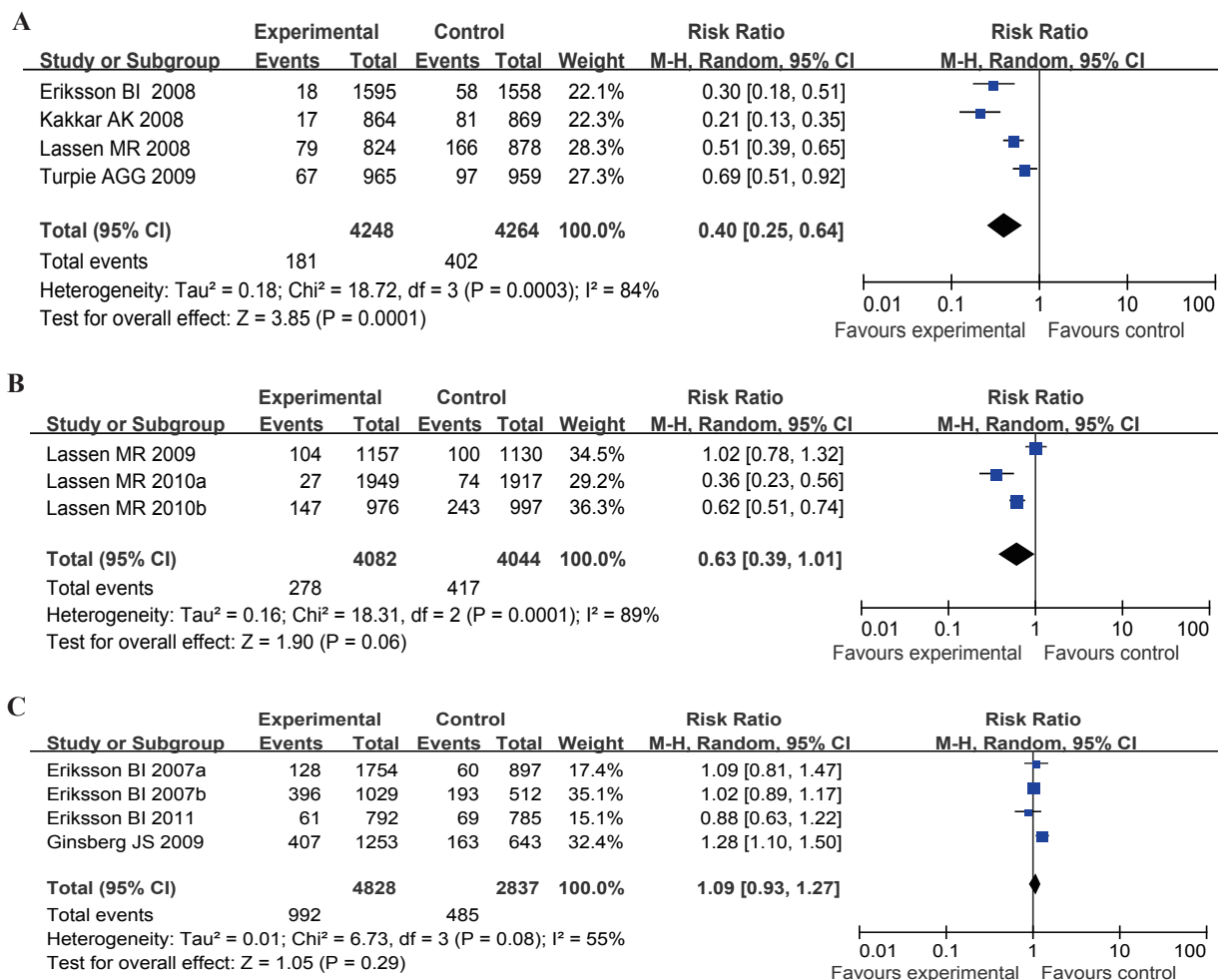


图 2 静脉血栓比较森林图

A- 利伐沙班 vs 依诺肝素; B- 阿哌沙班 vs 依诺肝素; C- 达比加群 vs 依诺肝素

图 2A 说明,包括了 8 512 位患者的 4 组试验,与依诺肝素相比利伐沙班明显地降低了静脉血栓的风险 [$RR=0.40$, 95% CI (0.25, 0.64), $P=0.03$], 存在高的异质性 ($I^2=84\%$); 图 2B 说明,包括了 8 126 位患者的 3 组试验,与依诺肝素相比阿哌沙班降低了静脉血栓的风险 [$RR=0.63$, 95% CI (0.39, 1.01), $P=0.06$], 存在高的异质性 ($I^2=89\%$); 图 2C 说明,包括了 7 665 位患者的 4 组试验,与依诺肝素相比达比加群没有降低了静脉血栓的风险 [$RR=1.09$, 95% CI (0.93, 1.27), $P=0.03$], 存在中度的异质性 ($I^2=55\%$)。

2.5 安全性结果: 总的出血风险

11 个纳入的 RCT 提供了评价总的出血风险(定义为主要出血事件和临床相关非主要出血事件)结果的数据(图 3)。

图 3A 说明,包括了 12 383 位患者的 4 组试验,与依诺肝素相比利伐沙班没有降低出血风险

[$RR=1.28$, 95% CI (1.04, 1.57), $P=0.02$], 不存在异质性 ($I^2=0\%$); 图 3B 表明说明,包括了 11 525 位患者的 4 组试验,与依诺肝素相比阿哌沙班轻度降低了出血风险 [$RR=0.80$, 95% CI (0.65, 1.00), $P=0.05$], 存在中度异质性 ($I^2=34\%$); 图 3C 说明,包括了 10 148 位患者的 4 组试验,与依诺肝素相比达比加群没有降低出血风险 [$RR=1.02$, 95% CI (0.82, 1.27), $P=0.88$], 存在中度异质性 ($I^2=31\%$)。

2.6 校正间接比较

校正间接比较见表 2。表 2A、表 2B 和表 2C 显示了间接比较的结果,这些结果表明,在预防总的静脉血栓方面,利伐沙班和阿哌沙班分别优于达比加群 [$RR=0.37$, 95% CI (0.23, 0.60)] 和 [$RR=0.58$, 95% CI (0.35, 0.96)]。利伐沙班和阿哌沙班之间没有区别 [$RR=0.64$, 95% CI (0.33, 1.25)]。利伐沙班和达比加群 2 种剂量相比,达比加群 220 mg [$RR=0.39$, 95% CI (0.24, 0.64)] 和达比加群 150 mg

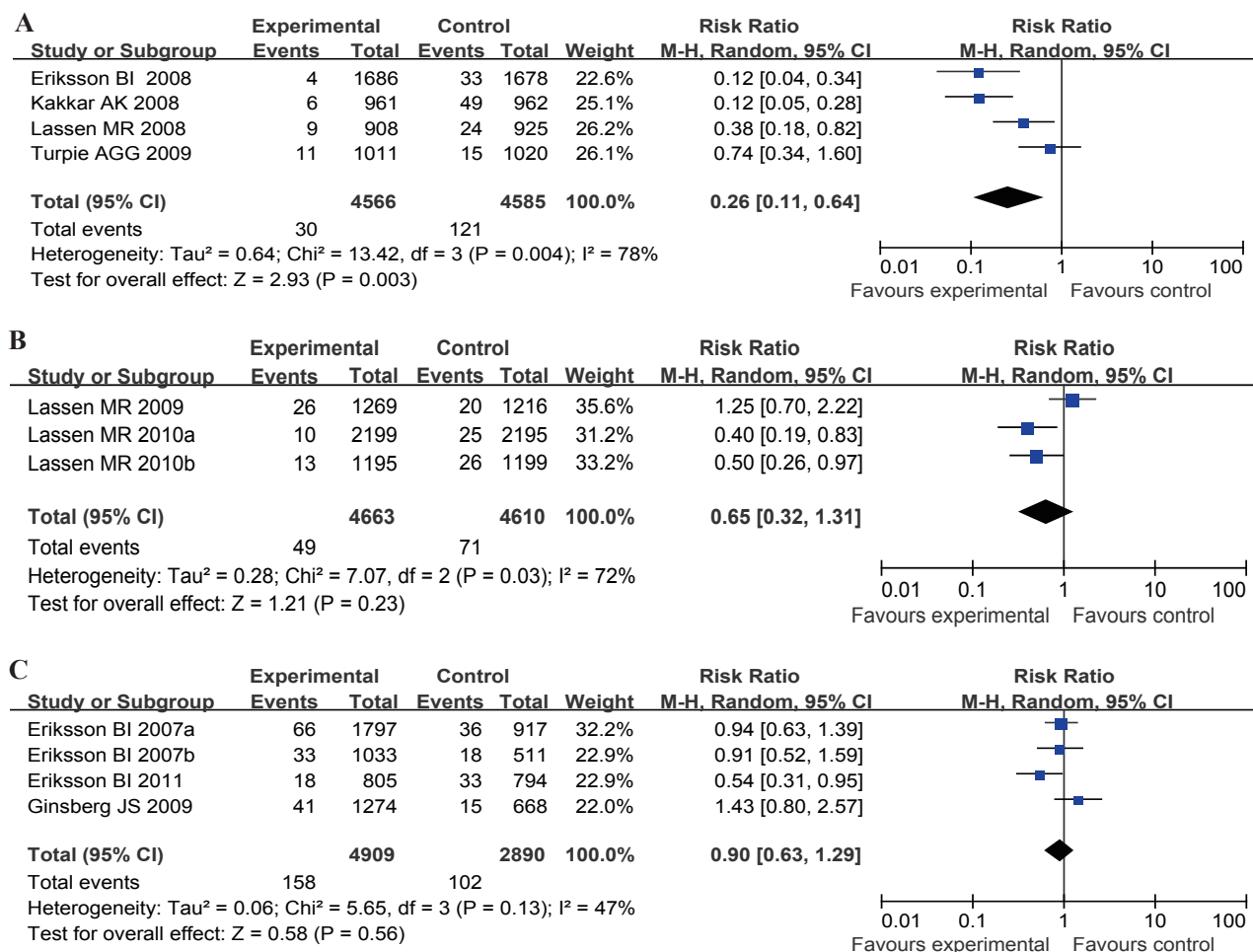


图 3 出血风险比较森林图

A- 利伐沙班 vs 依诺肝素; B- 阿哌沙班 vs 依诺肝素; C- 达比加群 vs 依诺肝素

表2 校正间接比较结果 RR , 95% $CI(L,H)$

比较项目	静脉血栓	总的出血风险
A 阿哌沙班 vs 达比加群		
总和		
阿哌沙班 vs 达比加群	0.58(0.35,0.96)	0.78(0.58,1.07)
按剂量比较		
阿哌沙班 vs 达比加群 220 mg	0.39(0.37,1.02)	0.75(0.56,1.01)
阿哌沙班 vs 达比加群 150 mg	0.66(0.51,0.87)	0.82(0.58,1.16)
按手术部位		
膝关节	0.70(0.40,1.21)	0.83(0.59,1.19)
髋关节	0.36(0.22,0.60)	0.76(0.54,1.07)
膝部手术中, 依诺肝素 30 mg bid	0.80(0.59,1.08)	0.79(0.45,1.38)
主要事件	有症状的静脉血栓和肺栓塞	主要出血事件
	1.36(0.38,4.90)	0.81(0.38,1.70)
B 利伐沙班 vs 阿哌沙班		
总和		
利伐沙班 vs 阿哌沙班	0.64(0.33,1.25)	1.57(1.20,2.07)
按手术部位		
膝关节	0.74(0.42,1.31)	1.86(1.25,2.77)
髋关节	0.70(0.39,1.24)	1.34(0.92,1.94)
膝部手术中, 依诺肝素 30 mg bid	0.68(0.46,1.00)	2.14(1.21,3.79)
主要事件	有症状的静脉血栓和肺栓塞	主要出血事件
	0.46(0.20,1.08)	1.91(0.83,4.44)
C 利伐沙班 vs 达比加群		
总和		
利伐沙班 vs 达比加群	0.37(0.23,0.60)	1.25(0.93,1.70)
按剂量比较		
利伐沙班 vs 达比加群 220 mg	0.39(0.24,0.64)	1.19(0.89,1.59)
利伐沙班 vs 达比加群 150 mg	0.33(0.20,0.55)	1.26(0.96,1.92)
按手术部位		
膝关节	0.51(0.35,0.74)	1.56(1.04,2.33)
髋关节	0.25(0.16,0.39)	1.02(0.70,1.49)
膝部手术中, 依诺肝素 30 mg bid	0.54(0.39,0.75)	1.69(0.92,3.10)
主要事件	有症状的静脉血栓和肺栓塞	主要出血事件
	0.63(0.20,1.98)	1.54(0.70,3.39)

[$RR=0.33$, 95% CI (0.20, 0.55)], 依照手术方式的不同, 利伐沙班也优于达比加群, 膝关节 [$RR=0.51$, 95% CI (0.35, 0.74)] 和髋关节 [$RR=0.25$, 95% CI (0.16, 0.39)], 依照依诺肝素用法不同, 选取依诺肝素 30 mg bid 为对照组, 利伐沙班优于达比加群 [$RR=0.54$, 95% CI (0.39, 0.7)]。阿哌沙班与达比加群相比, 阿哌沙班优于达比加群 150 mg [$RR=0.66$, 95% CI (0.51, 0.87)], 依照手术方式的不同, 在髋关节置换方面阿哌沙班优于达比加群 [$RR=0.36$, 95% CI (0.22, 0.60)]。

利伐沙班与 2 种药物阿哌沙班、达比加群相比, 增加了总的出血风险, 分别是 [$RR=1.57$, 95% CI (1.20, 2.07)] 和 [$RR=1.25$, 95% CI (0.93, 1.70)]。出血风险在阿哌沙班和达比加群之间没有区别 [$RR=0.78$, 95% CI (0.58, 1.07)]。在出血风险方面, 利伐沙班比阿哌沙班的 2 种结果高, 膝关节 [$RR=1.86$, 95% CI (1.25, 2.77)] 和依诺肝素 30 mg bid 作为对照组 [$RR=2.14$, 95% CI (1.21, 3.79)]。与达比加群相比, 利伐沙班增加了膝关节手术的出血风险 [$RR=1.56$, 95% CI (1.04, 2.33)]。

利伐沙班和阿哌沙班、达比加群的 2 个间接比较中, 主要事件间接对比结果也反映了总的静脉血栓和总的出血风险这两方面的结果, 趋势是相同的, 但是没有统计学意义。

2.7 敏感性分析

2.7.1 按剂量分类 达比加群存在 2 种剂量用法, 在以依诺肝素为对照组的预防总的静脉血栓方面, 150 mg 的达比加群有效性低于依诺肝素 [$RR=1.20$, 95% CI (1.03, 1.41), $P=0.02$], 达比加群 220 mg 和依诺肝素的有效性相似 [$RR=1.02$, 95% CI (0.86, 1.20), $P=0.84$]。

以依诺肝素 40 mg 为对照组, 无论是选择随机模型还是固定模型, 利伐沙班和达比加群之间在预防总静脉血栓方面没有差异; 当选择随机模型时, 阿哌沙班与依诺肝素 40 mg 相比, 在预防总静脉血栓方面有意义 [$RR=0.49$, 95% CI (0.29, 0.83), $P=0.008$], 而固定模型则没有意义 [$RR=0.80$, 95% CI (0.65, 1.00), $P=0.05$]。

2.7.2 按统计模型分类 以依诺肝素为对照组, 在预防中的静脉血栓方面, 阿哌沙班和达比加群在固定模型和随机模型中的结果不同, 在固定模型中, 阿哌沙班有效性更高 [$RR=0.67$, 95% CI (0.58, 0.77)],

$P<0.01$],而达比加群没有以诺肝素有效 [$RR=1.10$, $95\% CI (1.01, 1.21)$, $P=0.04$]. 随机模型和固定模型的其余比较结果中没有差异。

3 讨论

笔者选择了 11 篇临床实验,纳入了 35 738 位患者,通过 3 种药物的间接比较表明,阿哌沙班的安全性-有效性的比值比另外两种药物更高。利伐沙班、阿哌沙班这两种药物优于达比加群。利伐沙班、阿哌沙班和达比加群之间疗效的差异可能部分来自于他们的药理机制和作用对象。Bauer^[22]报告了, X 因子抑制剂在作用过程中,保持了一定量的凝血酶,有利于保持血液中内环境的稳定,与直接凝血酶抑制剂相比可能是一个更有效和更安全的抗凝药物。在另一项实验中^[23],与依诺肝素相比, X 因子抑制剂的治疗指数更大。此外, X 因子抑制剂与其他任何抗凝药物相比具有明显的优势,也包括了凝血酶抑制剂达比加群。X 因子抑制剂的机制也就说明了这类药物的安全性-有效性比之最佳,这篇文章中的 Meta 分析结果与最近的 Meta 分析的结果是一致的。

在有效性和安全性方面,达比加群的 2 种剂量 220 mg 和 150 mg 并不优于依诺肝素^[24],达比加群的有效剂量仍然待定。阿哌沙班与依诺肝素在随机模型和固定模型的比较中,出现了不同的结果,可能原因是:阿哌沙班 2.5 mg bid 比依诺肝素 40 mg qd 更有效,同时出血风险相似,与依诺肝素 30 mg bid 相比,阿哌沙班 2.5 mg bid 有效性相似,出血风险降低;同时,达比加群 220 mg qd 与依诺肝素效果相似,另一方面,达比加群 150 mg 效果不如以诺肝素。这就可以解释,在固定模型中,两种剂量的达比加群叠加在一起,效果不如依诺肝素。

笔者 Meta 分析的优点是纳入了大量的患者(利伐沙班:12 729,阿哌沙班:11 623,达比加群:10 265),纳入的文章都是完全随机化、双盲的实验,给药的方式和剂量都具有可比性,药物的有效性和安全性结果都由独立的委员会来评价,并且这些委员会并不知道患者的信息。

笔者 Meta 分析存在一些局限性:①随机对照试验中的数据可能不充分,在评价的结果中可能会造成偏倚,但校正间接比较是现在最常用的方法,这种方法建立在具有相同对照组的基础上,并且假

设受试人群是相似的^[25]。②2 个随机对照试验中的患者平均体重超过了 40 kg,并且在排除标准当中还有一些其他小的差异(例如,这些试验,都没有统一的肾功能不全的标准;所有的随机对照试验都排除了出血风险较高的患者,得出的结果可能与临床结果有差距)^[26]。在直接比较中,按手术的方式,依诺肝素的剂量、有效性与安全性分类,都存在异质性。③另一方面,由于单个病人都是由一个独立的委员会来评价的,所以在按剂量和手术方式的校正间接比较中,新型口服抗凝药是具有可比性的,所以我们也得到了与其他 Meta 分析一致的结果^[27-28]。④由于死亡和肺动脉栓塞发病率较低,可信区间较宽,对于治疗效果的估计较为模糊,可能会导致检验效能的降低。

4 结论

尽管此篇 Meta 分析存在一些局限性,仍为医师和药理学家选择新型口服抗凝药提供了宝贵的信息。其他已经发表的 Meta 分析仅仅是关注单独一个药物或者单独一项手术,并没有系统地将新型口服抗凝药进行两两比较。笔者结果表明:在骨科术后预防静脉血栓方面,在接受了的骨科大手术病人之中,利伐沙班和阿哌沙班 2 种药物与达比加群相比,预防静脉血栓的效果更好,出血风险相似。利伐沙班与阿哌沙班相比,预防静脉血栓的效果相似,但是增加了出血的风险。基于现有的证据,在膝关节和髋关节置换术后预防静脉血栓方面,作为依诺肝素的替代药物,阿哌沙班是理想的口服抗凝药物,但是需要直接随机对照试验证据的支持。

【参考文献】

- [1] Bruce J, Russell E M, Mollison J, et al. The measurement and monitoring of surgical adverse events[J]. Health Technol Assess, 2001, 5(22):1-194.
- [2] Eikelboom J W, Karthikeyan G, Fagel N, et al. American academy of orthopaedic surgeons and american college of chest physicians guidelines for venous thromboembolism prevention in hip and knee arthroplasty differ: what are the implications for clinicians and patients? [J]. Chest, 2009, 135(2):513-520.
- [3] Johanson N A, Lachiewicz P F, Lieberman J R, et al. American academy of orthopaedic surgeons clinical practice guideline on prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty[J]. J Bone Joint Surg Am, 2009, 91(7):1756-1757.

- [4] Li H, Wang J, Xiao J, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin for preventing venous thromboembolism after major orthopedic surgery: a meta-analysis [in Japanese][J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2013, 33(3):370-375.
- [5] Mahan C E, Kaatz S. Performance of new anticoagulants for thromboprophylaxis in patients undergoing hip and knee replacement surgery[J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 32(11):1036-1048.
- [6] Beyer Westendorf J, Lutzner J, Donath L, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban or fondaparinux thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: findings from the ORTHO-TEP registry[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(10):2045-2052.
- [7] Bucher H C, Guyatt G H, Griffith L E, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Epidemiol*, 1997, 50(6):683-691.
- [8] Baker W L, Phung O J. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fibrillation[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5(5):711-719.
- [9] Mandema J W, Boyd R A, DiCarlo L A. Therapeutic index of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism following orthopedic surgery: a dose-response meta-analysis[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 90(6):820-827.
- [10] Maratea D, Fadda V, Trippoli S, et al. Prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery: indirect comparison of three new oral anticoagulants[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(9):1868-1870.
- [11] Turpie A G, Bauer K A, Davidson B L, et al. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT)[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(1):68-76.
- [12] Kakkar A K, Brenner B, Dahl O E, et al. Extended duration rivaroxaban versus shortterm enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9632):31-39.
- [13] Lassen M R, Ageno W, Borris L C, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(26):2776-2786.
- [14] Eriksson B I, Borris L C, Friedman R J, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(26):2765-2775.
- [15] Lassen M R, Raskob G E, Gallus A, et al. Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9717):807-815.
- [16] Lassen M R, Gallus A, Raskob G E, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(26):2487-2498.
- [17] Lassen M R, Raskob G E, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(6):594-604.
- [18] Eriksson B I, Dahl O E, Huo M H, et al. 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.
- [19] Ginsberg J S, Davidson B L, Comp P C, et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery[J]. *J Arthroplasty*, 2009, 24(1):1-9.
- [20] Eriksson B I, Dahl O E, Rosencranch N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2007, 370(9591):949-956.
- [21] Eriksson B I, Dahl O E, Rosencranch N, et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(11):2178-2185.
- [22] Bauer K A. New anticoagulants: anti IIa vs anti Xa: is one better?[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2006, 21(1):67-72.
- [23] Wong P C, Crain E J, Watson C A, et al. Favorable therapeutic index of the direct factor Xa inhibitors, apixaban and rivaroxaban, compared with the thrombin inhibitor dabigatran in rabbits[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(8):1313-1320.
- [24] 赵秀丽, 武峰. 抗血栓药物的临床应用研究进展 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2009, 7(3):6-12.
- [25] Kim H, Gurrin L, Ademi Z, et al. Overview of methods for comparing the efficacies of drugs in the absence of head-to-head clinical trial data[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 77(1):116-121.
- [26] Deeks J J. Issues in the selection of a summary statistic for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes[J]. *Stat Med*, 2002, 21(11):1575-1600.
- [27] Loke Y K, Kwok C S. Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism: systematic review and adjusted indirect comparison[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2011, 36(1):111-124.
- [28] Song F, Altman D G, Glenny A M, et al. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses[J]. *BMJ*, 2003, 326(7387):472.