doi:10.11659/jjssx.02E023078

·血管专栏·

肥胖患者预防及治疗静脉血栓栓塞症抗凝策略的研究进展

刘俊杰,唐 博 (重庆医科大学附属第二医院血管外科,重庆 400010)

[摘 要] 肥胖(BMI≥30 kg/m²)已被证实为静脉血栓栓塞症(VTE)的独立危险因素,且肥胖程度和VTE发生风险呈显著正相关。已有研究表明,肥胖可能影响VTE患者的抗凝策略,而抗凝是VTE预防及治疗的关键,但固定剂量的抗凝策略对肥胖患者并不都合理。随着我国肥胖发病率的逐年上升,肥胖患者预防或治疗VTE的抗凝策略需要重点关注。因此,本文依据现有最新的循证医学证据,就肥胖这类特殊人群如何预防及治疗VTE的进展作一综述,以期为临床合理用药提供更多参考依据。

[关键词] 静脉血栓栓塞症;肥胖;抗凝;低分子肝素;新型直接口服抗凝药
[中图分类号] R543.6 [文献标识码] A [收稿日期] 2023-02-15

Research progress on anticoagulation strategies for prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with obesity

LIU Jun-jie, TANG Bo (Department of Vascular Surgery, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Obesity (with BMI≥30 kg/m²) has been proven to be an independent risk factor for venous thromboembolism (VTE), and the degree of obesity is significantly positively correlated with the risk of VTE. Studies have shown that obesity may affect the anticoagulation strategy of VTE patients. Anticoagulation is the key to the prevention and treatment of VTE, but the fixed-dose anticoagulation strategy is not always reasonable for obese patients. With the increasing incidence of obesity in China, the anticoagulation strategies for the prevention or treatment of VTE in obese patients need to be focused on. Therefore, based on the latest evidence-based medical evidence, this article reviews the development of anticoagulation strategies on how to prevent and treat VTE in obese patients, in order to provide more references for the rational use of drugs in clinical practice.

Keywords: venous thromboembolism; obesity; anticoagulation; low molecular weight heparin; direct oral anticoagulants

我国静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的发病率呈现逐年上升的趋势,确诊人数近20年增长了10~30倍[1-2]。国内60家大型医院的研究数据显示,住院患者发生肺栓塞(pulmonary embolism,PE)比例在10年间增长了近6倍[1]。肥胖(BMI≥30 kg/m²)已被证实是VTE发生的独立危险因素[3-4],且肥胖患者VTE发生率是正常体质量人群的2.32倍[5]。美国心脏协会的研究报告,VTE患者中合并肥胖的比例为10.9%[6]。中国营养与健康调查报告显示,2015年至2019年全国成人肥胖患者的占比约为16.4%,在不同年龄、性别等亚组中的占比均很高,未来十年可能更高[7]。国内目前缺乏VTE相关肥胖人群的流行病学数据。

VTE预防及治疗的关键在于抗凝。目前,临床最常用的抗凝药物为低分子肝素(low molecular weight heparin,LMWH)与新型直接口服抗凝药(direct oral anticoagulants,DOACs)。然而,LMWH与DOACs在正常体质量人群中常根据体质量或固定剂量给药,这种非监测性的给药方式可能会在肥胖患者中导致药物过量或不足。此外,肥胖还可能会影响上述抗凝药物的药理学作用[2,8-9]。目前,国内外指南对于肥胖患者预防及治疗VTE的抗凝策略仍然存在争议[1,3,10-13]。其中,国际血栓形成与止血学会的指南推荐体质量>120 kg或BMI>40 kg/m²的患者谨慎使用DOACs[10]。维持肥胖患者最佳抗凝效果的剂量可能不同,因此,本研究总结目前关于LMWH和DOACs在肥胖患者中预防及治疗VTE的个体化研究进展,以期对肥胖患者的VTE抗凝策略提供参考。

1 抗凝药物在肥胖患者中的药理学研究

1.1 LMWH

早在2002年,Sanderink等[9]对依诺肝素在肥胖以及非肥胖志愿者中的药效学及药代动力学进行了一项随机、双盲对照试验,结果显示:肥胖与非肥胖者体

[基金项目] 国家自然科学基金(81400348);重庆医科大学附属第二医院"宽仁英才"项目
[通信作者] 唐 博,E-mail:nokiatb@126.com

内的最大anti-Xa活性无差异,但肥胖者的anti-Xa达峰时间却显著延长;且肥胖者体内anti-Xa稳态水平较非肥胖者高16%;校正BMI后,依诺肝素在肥胖者中的全身清除率较非肥胖者降低10%,而anti-Ⅱa和活化部分凝血活酶时间无显著差异;此外,LMWH在肥胖患者中较低的表观分布容积提示依诺肝素可能并未在脂肪组织中分布。从该研究结果中可以发现,依诺肝素在肥胖者中的使用是安全的,但相比于非肥胖人群,依诺肝素在肥胖人群中可能存在起效慢、作用程度较强、维持时间较长的特点。而其他种类的LMWH在肥胖患者中使用的相关药理学研究仍然缺乏。

1.2 DOACs

Upreti等[8]研究表明,相比于正常体质量人群,单次服用10 mg阿哌沙班后,体质量>120 kg的极端体质量人群体内最大血药浓度和药时曲线面积分别降低了31%和23%,而血药清除率指标未见明显改变;此外,与正常体质量人群相比,极端体质量人群的阿哌沙班半衰期减少了约3 h。因此,体质量对于阿哌沙班的影响是不容忽视的,并且有可能降低阿哌沙班的药效。然而,另一项关于利伐沙班的单中心、随机、单盲、安慰剂对照的研究结果显示了不同的体质量药物效应关系:在服用10 mg利伐沙班后,极端体质量(>120 kg)患者体内最大血药浓度、药时曲线面积相关血药浓度、anti-Xa及活化部分凝血活酶时间等凝血指标相比于正常体质量患者均无统计学差异[2]。体质量对于利伐沙班的影响并未呈现出与阿哌沙班相似的变化,阿哌沙班的药效学和药代动力学受体质量的影响较大,而利伐沙班较小。在肥胖患者中,利伐沙班表现出了较为稳定的药效学和药代动力学特征,这可能成为肥胖患者选择利伐沙班的重要原因。其余种类的DOACs相关研究仍然缺乏。

2 LMWH在肥胖患者中的临床应用

2.1 预防剂量

临床上,VTE高风险人群的LMWH常用预防剂量为固定剂量(依诺肝素40 mg/d;达肝素5 000 IU/d;那屈肝素4 500 IU/d)。肥胖患者中使用固定剂量的LMWH预防VTE可能是不充分的。在一项纳入了11 111例患者的回顾性研究中,接受相同剂量的药物预防后,肥胖患者发生VTE的风险相比于非肥胖患者更高(*OR*:1.41,95%*CI*:1.03~1.93)[14]。在一项纳入了7项研究共958例患者的系统评价中,给予较高剂量LMWH的患者VTE事件的发生率较标准剂量降低了2.1%,出血事件发生率未显著增加[15]。因此,肥胖患者LMWH的预防剂量可能需要增加。

目前有11项研究探讨了LMWH预防肥胖患者VTE发生的合理剂量。3项研究[16-18]认为标准剂量的LMWH仍然是肥胖患者的优先选择,其中1项研究[17]在较高剂量那曲肝素组中观察到了出血事件有增加的趋势。而另5项研究[19-23]持有不同观点,认为肥胖患者需增加依诺肝素预防剂量,增加剂量设定为60~80 mg/d。在1项涵盖了3 928例住院患者的研究中,采用40 mg/d依诺肝素的患者为对照组,采用40 mg/12 h的患者为试验组,结果显示,试验组30 d内VTE发病率较对照组显著降低(*OR*:0.52,95%*CI*:0.27~1.00),并且增加剂量并未增加出血风险(*OR*:0.84,95%*CI*:0.66~1.07)[23]。其余3项研究[24-26]在标准剂量组和较高剂量组中并未观察到出血事件以及VTE事件的发生率具有统计学差异。大多数研究仍然把固定剂量作为预防剂量的首选,也有研究者认为0.5 mg/(kg·d)的依诺肝素体质量基础剂量可能更适合肥胖患者。Gibson等[25]探究了依诺肝素0.5 mg/(kg·d)的体质量基础剂量与40 mg/(kg·12 h)的增加固定剂量在肥胖患者中的有效性,两种剂量方式并未在VTE以及出血事件上有统计学差异。目前缺乏标准固定剂量与体质量相关剂量之间的疗效分析。

研究表明,肥胖患者使用固定剂量的LMWH预防VTE可能不够有效[14]。然而,目前关于LMWH剂量的研究结果并不一致。对于增加剂量的具体选择,仍无定论。现有的研究证据表明,提高肥胖患者的预防剂量可能会有良好获益,但受限于证据级别和规模,仍需有更大型的随机对照试验来验证上述结论[19-22]。考虑到可能增加出血风险,我们推荐40 mg/d依诺肝素作为肥胖患者预防VTE的优先选择剂量,但需对肥胖患者进行anti-Xa活性监测。对于anti-Xa活性未达标的肥胖患者,可适当增加剂量。此外,纳入的研究中,除了住院的高风险患者(长期卧床、全身感染等),减重手术患者也是VTE预防的主要对象。然而减重患者术后体脂率的变化是否会造成LMWH在该人群体内的分布异常,从而产生区别于其余肥胖人群的药理学特征,还有待进一步论证。

2.2 治疗剂量

以依诺肝素为例,正常体质量人群VTE治疗的推荐剂量为1 mg/(kg·12 h)。有研究认为,以体质量计算剂量会导致肥胖患者摄入的LMWH总剂量增加,从而会导致潜在的出血风险增加,因此建议减少LMWH用于治疗肥胖患者VTE的剂量[27-31]。Mirza等[27]进行了一项多中心的回顾性队列研究,将采用18 000 IU/d依

诺肝素剂量的患者作为试验组,20 000 IU/d的患者作为对照组,结果显示试验组30 d内VTE复发率为0.25%,对照组为0.44%(*OR*:1.69,95%*CI*:0.24~8.00),并且2组在出血事件/死亡事件的发生率上未见明显差异。然而该研究的混杂因素可能会影响结论的准确性,如对照组患者中活动性恶性肿瘤患者比例较高,该类患者发生血栓风险更高。另一项随机双盲对照试验结果显示,常规依诺肝素剂量组[1.0 mg/(kg·12 h)]与减少剂量组[0.8 mg/(kg·12 h)]在anti-Xa达标率上未见明显统计学差异(76.9% *vs*. 89.3%,*P*=0.29),也均未发生出血事件[29]。Smith等[32]的研究结果表明,达肝素钠剂量减少组[196.5 IU/(kg·d)]与常规剂量组[126.2 IU/(kg·12 h)]在疗效、anti-Xa达标率、出血事件的发生率上均无统计学差异。

综上所述,肥胖患者给予依诺肝素1 mg/(kg·12 h)的标准治疗剂量,大部分研究均表现出高anti-Xa水平,并且目前并没有发现降低剂量有增加肥胖患者VTE复发风险的证据。因此,对于肥胖患者可以使用0.8 mg/(kg·12 h)。此外,也有研究认为需要对肥胖患者设置依诺肝素剂量上限为18 000 IU/d[27],但剂量上限是否会增加肥胖患者VTE复发风险还需进一步研究。我们团队前期的Meta分析结果也同样支持肥胖患者采用0.8 mg/(kg·12 h)作为VET的治疗剂量[33]。

3 DOACs在肥胖患者中的临床应用研究

3.1 预防剂量

DOACs在肥胖患者中作为预防VTE的研究较少。有2项研究[34-35]分别对达比加群和阿哌沙班在骨科手术中预防VTE进行了分析:相比于40 mg/d给药的依诺肝素,2.5 mg/d的阿哌沙班和220 mg/d的达比加群在肥胖患者中预防VET的疗效相同,且出血风险未见统计学差异。一项研究回顾性分析了利伐沙班在肥胖患者中预防关节置换术后VET的疗效,结果显示10 mg/d的利伐沙班在肥胖患者与非肥胖患者中的有效性和安全性相当[36]。我们检索了关于肥胖的房颤患者抗凝策略的研究,结果表明肥胖患者服用DOACs是安全且有效的[34,37-38]。Kido等[39]比较了DOACs(阿哌沙班、达比加群、利伐沙班)和华法林在肥胖患者(BMI≥30 kg/m^2)中的疗效和安全性,结果显示两类药物对于预防卒中事件以及其余器官缺血事件的效果无统计学差异;而DOACs组出血发生率显著低于华法林组(2.18% *vs*. 4.97%);亚组分析结果显示,与利伐沙班或阿哌沙班相比,达比加群的出血事件发生率更低。Kushnir等[40]的研究结果同样证实了DOACs相比于华法林能有效降低肥胖患者出血事件发生率。值得注意的是,Kido等[39]的研究还发现,对于BMI>50 kg/m^{2}的患者进行亚组分析后,华法林组VTE复发率较阿哌沙班和利伐沙班显著提高,说明相比于华法林,阿哌沙班和利伐沙班可能对病态肥胖的患者效果更好。

综上,DOACs在肥胖患者中的使用是安全的,其相比于华法林能够降低出血风险[39-40]。因此,结合利伐沙班在肥胖者中稳定的药效学和药代动力学[2],我们推荐常规剂量的利伐沙班和阿哌沙班用于肥胖患者中治疗VTE。肥胖患者是否需要个体化的剂量调整有待进一步研究。

3.2 治疗剂量

Mai等[41]开展了一项关于DOACs在治疗合并肥胖或者病态肥胖(BMI≥40 kg/m^2)的VTE患者中的疗效及安全性的Meta分析,结果显示,与使用华法林或者LMWH相比,使用DOACs的肥胖患者VTE复发率无显著差异,而出血风险则显著减少。该Meta分析纳入的研究中缺乏关于直接比较DOACs与华法林或者LMWH之间差异的随机对照试验。在该Meta分析之后,近两年未见新的临床研究比较DOACs与华法林或者LMWH之间的疗效及安全性差异。根据这项Meta分析,对于体质量>120 kg或BMI>40 kg/m^{2}的患者口服DOACs可能是有效且安全的。在这项Meta分析纳入的研究中,利伐沙班和阿哌沙班是最常见的DOACs。艾多沙班和达比加群在肥胖患者中用于治疗VTE的研究较少。因此,我们推荐常规剂量的利伐沙班和阿哌沙班用于肥胖患者中治疗VTE。肥胖患者是否需要个体化的剂量调整有待进一步研究。

4 讨论及总结

相比于LMWH和阿哌沙班,利伐沙班在肥胖患者中的药理学性质似乎更加稳定[2]。然而,对于部分场景的应用,如围术期预防VTE,LMWH因其起效快,仍然是首选药物。结合目前的研究证据,我们对肥胖患者使用LMWH和DOACs预防和治疗VTE提出如下建议:①推荐依诺肝素40 mg/d作为肥胖患者的VTE预防剂量选择,0.5 mg/(kg·d)的给药方案可能是肥胖患者VTE预防的另外一种选择,但仍缺乏进一步的研究,其余种类的LMWH并不推荐用于肥胖患者的VTE预防;②推荐依诺肝素0.8 mg/(kg·12 h)作为肥胖患者VTE治疗剂量的首选。目前尚不清楚是否需要对肥胖患者,尤其是病态肥胖患者加以剂量上限。在有进

一步的研究证明以前,不设上限的剂量选择仍然是首选,但是我们建议对这部分患者进行anti-Xa水平监测,实时调整依诺肝素的用量,并且密切关注患者的出血事件。其余种类的LMWH因缺乏相关证据,暂不推荐用于肥胖患者。③DOACs推荐作为肥胖患者口服抗凝药物的优先选择。DOACs在肥胖患者中是安全的,并且DOACs相比于华法林出血风险更少。优先推荐利伐沙班作为肥胖患者治疗VTE的口服抗凝药。④推荐标准剂量的利伐沙班或阿哌沙班作为肥胖患者VTE治疗的DOACs首选药物。在肥胖甚至是病态肥胖患者中,相比于LMWH/华法林,利伐沙班和阿哌沙班的疗效和安全性并不会受体质量影响。达比加群和艾多沙班在肥胖患者中的研究较少,暂不做优先推荐。

[参考文献]

[1] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(14): 1060-1087. doi: 10.3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2018. 14. 007.

[2] Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, et al. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects[J]. J Clinl Pharmacol, 2007, 47(2): 218-226. doi: 10.1177/0091270006296058.

[3] Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's choice-European society for vascular surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2021, 61(1): 9-82. doi: 10.1016/j. ejvs. 2020. 09. 023.

[4] Zhang Z, Lei J, Shao X, et al. Trends in hospitalization and in-hospital mortality from VTE, 2007 to 2016, in China[J]. Chest, 2019, 155(2): 342-353. doi: 10.1016/j. chest. 2018. 10. 040.

[5] Ageno W, Becattini C, Brighton T, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis[J]. Circulation, 2008, 117(1): 93-102. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA. 107. 709204.

[6] Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American heart association[J]. Circulation, 2021, 143(8): e254-e743. doi: 10.1161/cir. 0000000000000950.

[7] Pan XF, Wang L, Pan A. Epidemiology and determinants of obesity in China[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(6): 373-392. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00045-0.

[8] Upreti VV, Wang J, Barrett YC, et al. Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects[J]. Br J Clin Pharmacol, 2013, 76(6): 908-916. doi: 10.1111/bcp. 12114.

[9] Sanderink GJ, Le Liboux A, Jariwala N, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers[J]. Clin Pharmacol Ther, 2002, 72(3): 308-318. doi: 10.1067/mcp. 2002. 127114.

[10] Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(6): 1308-1313. doi: 10.1111/jth. 13323.

[11] Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the chest guideline and expert panel report[J]. Chest, 2021, 160(6): e545-e608. doi: 10.1016/j. chest. 2021. 07. 055.

[12] Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism[J]. Blood Adv, 2020, 4(19): 4693-4738. doi: 10.1182/bloodadvances. 2020001830.

[13] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)[J]. Eur Heart J, 2020, 41(4): 543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.

[14] Fontaine GV, Vigil E, Wohlt PD, et al. Venous thromboembolism in critically Ⅲ medical patients receiving chemoprophylaxis: a focus on obesity and other risk factors[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2016, 22(3): 265-273. doi: 10.1177/1076029615604048.

[15] Walker CK, Sandmann EA, Horyna TJ, et al. Increased enoxaparin dosing for venous thromboembolism prophylaxis in general trauma patients[J]. Ann Pharmacother, 2017, 51(4): 323-331. doi: 10.1177/1060028016683970.

[16] Imberti D, Baldini E, Pierfranceschi MG, et al. Prophylaxis of venous thromboembolism with low molecular weight heparin in bariatric surgery: a prospective, randomised pilot study evaluating two doses of parnaparin (BAFLUX Study)[J]. Obes Surg, 2014, 24(2): 284-291. doi: 10.1007/s11695-013-1105-x.

[17] Kalfarentzos F, Stavropoulou F, Yarmenitis S, et al. Prophylaxis of venous thromboembolism using two different doses of low-molecular-weight heparin (nadroparin) in bariatric surgery: a prospective randomized trial[J]. Obes Surg, 2001, 11(6): 670-676. doi: 10.1381/09608920160558588.

[18] Vavken P, Lunzer A, Grohs JG. A prospective cohort study on the effectiveness of 3500 IU versus 5000 IU bemiparin in the prophylaxis of postoperative thrombotic events in obese patients undergoing orthopedic surgery[J]. Wien Klin Wochenschr, 2009, 121(13/14): 454-458. doi: 10.1007/s00508-009-1175-x.

[19] Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery[J]. Obes Surg, 2002, 12(1): 19-24. doi: 10.1381/096089202321144522.

[20] Miranda S, Le Cam-Duchez V, Benichou J, et al. Adjusted value of thromboprophylaxis in hospitalized obese patients: a comparative study of two regimens of enoxaparin: the ITOHENOX study[J]. Thromb Res, 2017, 155: 1-5. doi: 10.1016/j. thromres. 2017. 04. 011.

[21] Steib A, Degirmenci SE, Junke E, et al. Once versus twice daily injection of enoxaparin for thromboprophylaxis in bariatric surgery: effects on antifactor Xa activity and procoagulant microparticles. A randomized controlled study[J]. Surg Obes Relat Dis, 2016, 12(3):

613-621. doi:10.1016/j.soard.2015.08.505.

[22] Simone EP, Madan AK, Tichansky DS, et al. Comparison of two low-molecular-weight heparin dosing regimens for patients undergoing laparoscopic bariatric surgery[J]. Surg Endosc, 2008, 22(11): 2392-2395. doi:10.1007/s00464-008-9997-6.

[23] Wang TF, Milligan PE, Wong CA, et al. Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients[J]. Thromb Haemost, 2014, 111(1): 88-93. doi:10.1160/TH13-01-0042.

[24] Hamad GG, Choban PS. Enoxaparin for thromboprophylaxis in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery: findings of the prophylaxis against VTE outcomes in bariatric surgery patients receiving enoxaparin (PROBE) study[J]. Obes Surg, 2005, 15(10): 1368-1374. doi:10.1381/096089205774859245.

[25] Gibson CM, Hall C, Davis S, et al. Comparison of two escalated enoxaparin dosing regimens for venous thromboembolism prophylaxis in obese hospitalized patients[J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 52(2): 577-583. doi:10.1007/s11239-020-02360-9.

[26] Gelikas S, Eldar SM, Lahat G. Anti-factor Xa levels in patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy: 2 different dosing regimens of enoxaparin[J]. Surg Obes Relat Dis, 2017, 13(10): 1753-1759. doi: 10.1016/j.soard.2017.07.027.

[27] Mirza R, Nieuwlaat R, Lopez-Nunez JJ, et al. Comparing low-molecular-weight heparin dosing for treatment of venous thromboembolism in patients with obesity (RIETE registry)[J]. Blood Adv, 2020, 4(11): 2460-2467. doi:10.1182/bloodadvances.2019001373.

[28] Thompson-Moore NR, Wanat MA, Putney DR, et al. Evaluation and pharmacokinetics of treatment dose enoxaparin in hospitalized patients with morbid obesity[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21(6): 513-520. doi:10.1177/1076029614568713.

[29] Curry MA, Lafollette JA, Alexander BR, et al. Evaluation of treatment-dose enoxaparin in acutely Ⅲ morbidly obese patients at an academic medical center: a randomized clinical trial[J]. Ann Pharmacother, 2019, 53(6): 567-573. doi:10.1177/1060028018821149.

[30] Van Oosterom N, Winckel K, Barras M. Evaluation of weight based enoxaparin dosing on anti-Xa concentrations in patients with obesity[J]. J Thromb Thrombolysis, 2019, 48(3): 387-393. doi: 10.1007/s11239-019-01847-4.

[31] Maclachlan KH, Stevens HP, Tran HA, et al. Weight-based enoxaparin for venous thromboembolism in obesity gives similar anti-Xa levels to patients<100 kg, with no increase in major bleeding[J]. Semin Thromb Hemost, 2019, 45(1): 94-99. doi: 10.1055/s-0038-1677019.

[32] Smith J, Canton EM. Weight-based administration of dalteparin in obese patients[J]. Am J Health Syst Pharm, 2003, 60(7): 683-687. doi:10.1093/ajhp/60.7.683.

[33] Liu J, Qiao X, Wu M, et al. Strategies involving low-molecular-weight heparin for the treatment and prevention of venous thromboembolism in patients with obesity: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1084511. doi: 10.3389/fendo.2023.1084511.

[34] Eriksson BI, Dahl OE, Feuring M, et al. Dabigatran is effective with a favourable safety profile in normal and overweight patients undergoing major orthopaedic surgery: a pooled analysis[J]. Thromb Res, 2012, 130(5): 818-820. doi:10.1016/j.thromres.2012.07.004.

[35] Pineo GF, Gallus AS, Raskob GE, et al. Apixaban after hip or knee arthroplasty versus enoxaparin: efficacy and safety in key clinical subgroups[J]. J Thromb Haemos, 2013, 11(3): 444-451. doi: 10.1111/jth.12109.

[36] Krauss ES, Cronin M, Dengler N, et al. The effect of BMI and gender on bleeding events when rivaroxaban is administered for thromboprophylaxis following total hip and total knee arthroplasty[J]. Semin Thromb Hemost, 2019, 45(2): 180-186. doi: 10.1055/s-0038-1676319.

[37] Choi Y, Kushnir MB, Henny H. Apixaban is safe and effective in morbidly obese patients: a retrospective analysis of 390 patients with BMI ≥40[J]. Blood, 2017, 130(Suppl 1): 1105. doi:10.1182/blood.V130.Suppl_1.1105.1105.

[38] Kalani C, Awudi E, Alexander T, et al. Evaluation of the efficacy of direct oral anticoagulants (DOACS) in comparison to warfarin in morbidly obese patients[J]. Hosp Pract (1995), 2019, 47(4): 181-185. doi:10.1080/21548331.2019.1674586.

[39] Kido K, Ngorsuraches S. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with warfarin in the morbidly obese population with atrial fibrillation[J]. Anna Pharmacother, 2019, 53(2): 165-170. doi:10.1177/10600280187966.

[40] Kushnir M, Choi Y, Eisenberg R, et al. Efficacy and safety of direct oral factor Xa inhibitors compared with warfarin in patients with morbid obesity: a single-centre, retrospective analysis of chart data[J]. Lancet Haematol, 2019, 6(7): e359-e365. doi:10.1016/s2352-3026(19)30086-9.

[41] Mai V, Marceau-Ferron E, Bertoletti L, et al. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism in patients with obesity: a systematic review with meta-analysis[J]. Pharmacol Res, 2021, 163: 105317. doi:10.1016/j.phrs.2020.105317.

(编辑:刘 艺)