

某三甲医院达比加群酯潜在药物相互作用的回顾性研究

魏安华¹, 李文静², 黄妍³

1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部 (武汉 430033)
2. 德江县民族中医院药学部 (贵州德江 565200)
3. 江汉大学附属医院/武汉市第六医院药剂科 (武汉 430012)

【摘要】目的 了解医疗机构的达比加群酯合并用药情况, 为临床合理使用提供参考。**方法** 采用回顾性研究方法, 以达比加群酯药品说明书为基础, 参考相关指南、文献及专业数据库, 对某三甲综合医院 2020 年 1 月 1 日—2022 年 6 月 30 日使用达比加群酯的住院患者潜在药物相互作用情况进行分析。**结果** 共纳入 1 965 份使用达比加群酯的病历, 共发生 736 例 (1 088 例次) 潜在药物相互作用, 发生率 37.46%。涉及 41 种药物, 主要为抗心律失常药、抗血小板药、抗凝药、非甾体抗炎药等, 其中高风险药物相互作用共 879 例次, 占 80.79%。**结论** 达比加群酯临床应用过程中发生潜在药物相互作用现象较普遍, 临床医师应权衡利弊, 优化药物治疗方案, 药师应通过药学监护保障患者用药安全。

【关键词】 达比加群酯; 潜在药物相互作用; 安全性; 回顾性研究

A retrospective study of potential drug-drug interactions of dabigatran etexilate in a tertiary hospital

An-Hua WEI¹, Wen-Jing LI², Yan HUANG³

1. Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430033, China

2. Department of Pharmacy, Dejiang Nationalities Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dejiang 565200, Guizhou Province, China

3. Department of Pharmacy, The Sixth Hospital of Wuhan / Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuhan 430012, China

Corresponding author: An-Hua WEI, Email: ahwei0716@163.com

【Abstract】Objective To understand the concomitant use of dabigatran etexilate in medical institutions, and provide reference for rational clinical use. **Methods** Based on the dabigatran etexilate drug instructions, along with relevant guidelines, literature, and professional databases, a retrospective study was conducted to analyze the potential drug-drug interactions among hospitalized patients who received dabigatran etexilate in a tertiary hospital from January 1, 2020 to June 30, 2022. **Results** A total of 1 965 medical records of patients using

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202311007

基金项目: 临床重点药品的使用监测和评价研究专项 [Y2023FH-YWPJ03-203]

通信作者: 魏安华, 博士, 副主任药师, Email: ahwei0716@163.com

<https://ywlxwb.whuznhmedj.com/>

dabigatran etexilate were included, with 736 patients (1 088 cases) instances of potential drug-drug interactions, resulting in an incidence rate of 37.46%. The drug-drug interactions involved 41 types of drugs, mainly antiarrhythmics, antiplatelets, anticoagulants, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Notably, the proportion of high-risk drug-drug interactions was 879 cases, accounting for 80.79%. **Conclusion** The findings of this study indicate that potential drug-drug interactions are prevalent during the clinical use of dabigatran etexilate. Clinicians should carefully consider the benefits and risks associated with its use in order to optimize medication treatment plans. Pharmacists should ensure the medication safety of patients through diligent pharmaceutical monitoring.

【Keywords】 Dabigatran etexilate; Potential drug-drug interactions; Safety; Retrospective study

据统计,临床上约30%的药品不良反应是药物相互作用(drug-drug interactions, DDI)所致,往往可以预测和避免,在临床实践中对DDI进行鉴别和干预,有利于临床医师和药师对患者开展个体化用药管理^[1]。达比加群酯是一种直接凝血酶抑制剂,特异性地阻断凝血酶活性,通过阻断凝血瀑布的最后步骤从而抑制血栓形成,临床用于预防成人非瓣膜性房颤(nonvalvular atrial fibrillation, NVAf)患者的卒中、全身性栓塞和复发性深静脉血栓形成,以及治疗急性深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)和(或)肺栓塞(pulmonary embolism, PE)^[2-3]。达比加群酯作为P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)底物,血药浓度会受到P-gp诱导剂或抑制剂的影响,导致疗效降低或出血风险增加^[1-2]。因此,本研究对使用达比加群酯的住院患者进行潜在药物相互作用(potential drug-drug interactions, pDDI)的回顾性研究,以期为提高临床合理用药水平和降低患者用药风险提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究经华中科技大学同济医学院附属同济医院伦理委员会批准(编号:TJ-IRB20230203),豁免患者知情同意。采用回顾性研究方法,资料来源于华中科技大学同济医学院附属同济医院2020年1月1日—2022年6月30日使用达比加群酯的患者。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②住院期间处方/医嘱必须使用 ≥ 2 种药物,且其中至少有1种是达比加群酯。排除标准:①局部用药,如软膏剂、滴鼻剂、滴耳剂等;②患者

信息记录不完整。患者的处方医嘱、人口统计学特征、临床实验室检查等信息均从医院信息系统中获取。

1.2 研究方法

由2名药师组成研究小组,对病例资料中的pDDI和高风险DDI进行判断,药物间应具有重叠使用暴露期(重叠使用暴露期定义为两种药物至少有1d联合使用),当2名药师对相互作用的分类出现异议时,由第3名药师综合分析并作出最后判断。

1.2.1 pDDI和高风险DDI评判标准

本研究的pDDI和高风险DDI评判标准基于达比加群酯胶囊(泰毕全)药品说明书(最后更新时间:2020年6月22日),并参考权威指南文献和专业数据库,如果满足以下3个分级任何一个,则定义为pDDI;如果同时满足3个分级,则被定义为高风险DDI:

①《2021欧洲心律学会非维生素拮抗剂口服抗凝药物在房颤患者中的应用实践指南》^[3],DDI分级为黄色(在同时联用 ≥ 2 种黄色药物/存在出血风险因素时需谨慎合用)、浅蓝色(在同时联用 ≥ 2 种蓝色药物时需谨慎合用)、橙色(在监测下可以合用)、红色(避免合用)或深蓝色(禁止合用)。

②Micromedex(简称“MCDEX”)数据库分级为中等[可能导致患者病情加重和(或)需要在治疗中发生改变]、严重[可能危及生命和(或)需要医疗干预以尽量减少或避免严重的不良影响]或禁忌[禁止同时使用]。

③UpToDate数据库分级为C(监测治疗)、D(考虑调整治疗方案)或X(避免使用)。

1.2.2 分析指标

①达比加群酯处方 / 医嘱的用药现状；②达比加群酯处方 / 医嘱的患者信息；③达比加群酯临床用药的科室分布；④与达比加群酯联用存在 pDDI 的药品分布情况；⑤与达比加群酯联用存在高风险 DDI 的药品分布情况。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析，符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，比较采用 *t* 检验；计数资料以 *n*(%)表示，比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本特征

共纳入使用达比加群酯的住院患者病例 1 965 份，其中男性 1 144 例 (58.22%)，女性 821 例 (41.78%)；患者平均年龄 (63.77 ± 14.28) 岁，50 岁以上的中老年患者居多；患者平均住院时长 (11.20 ± 10.24) d；患者出院诊断主要为房颤 / 房扑、DVT、恶性肿瘤、脑梗死、冠状动脉粥样硬化性心脏病等；排序前五的科室为心血管内科、神经内科、血管外科、肿瘤科和老年医学科；原研达比加群酯使用率高达 88.85%，最常见用法用量为 110 mg, po, bid。患者具体资料见表 1。

2.2 药物相互作用分析结果

1 965 例使用达比加群酯的住院患者中，有 736 例 (1 088 例次) 发生达比加群酯相关的 pDDI，发生率 37.46%。涉及 41 种药物，主要包含抗心律失常药、抗血小板药、抗凝药、非甾体抗炎药等。pDDI 包含药效学相互作用，通过抗凝和抗血小板作用，从而增加达比加群酯的出血风险，和经 P-gp 途径的药动学相互作用，具体风险等级、影响机制、推荐意见及发生情况等见表 2。达比加群酯 pDDI 发生例次排序前 5 的药物分别为胺碘酮、普通肝素、氯吡格雷、阿司匹林、贝前列素，其中前 4 种药物均属于高风险 DDI 药物。整体而言，高风险 DDI 共 879 例次，占全部 pDDI 的 80.79%。涉及 pDDI 的 41 种药物中，仅有 28 种在达比加群酯说明书中提及不同程度的 DDI 风险，其中包括推荐意见为避免合用的利福平和卡马西平，推荐意见为禁止合用的 6 种抗凝药，以及需要根据疾病和肾功能调整剂量或给药间隔的药物，如胺碘酮、替格瑞洛、

决奈达隆和克拉霉素，但仍有 13 种药物的 pDDI 风险未在达比加群酯说明书中提及，临床应高度关注。

表 1 纳入患者的基本资料 (n=1 965)

Table 1. Baseline characteristics of included patients (n=1 965)

特征	例数 (构成比%)
性别	
男	1 144 (58.22)
女	821 (41.78)
使用达比加群酯的类型	
原研药	1 746 (88.85)
仿制药	219 (11.15)
年龄 (岁)	
18~	279 (14.20)
50~	433 (22.04)
60~	553 (28.14)
70~	455 (23.16)
≥80	245 (12.47)
科室来源	
心血管内科	941 (47.89)
神经内科	187 (9.52)
血管外科	150 (7.63)
肿瘤科	142 (7.23)
老年医学科	62 (3.16)
其他科室	483 (24.58)
用法用量	
110 mg, bid	1 377 (70.08)
150 mg, bid	289 (14.71)
110 mg, qd	243 (12.37)
150 mg, qd	10 (0.51)
75 mg, qd	46 (2.34)
出院诊断*	
房颤/房扑	838 (42.65)
静脉血栓形成	434 (22.09)
恶性肿瘤	288 (14.66)
脑梗死	235 (11.96)
冠状动脉粥样硬化性心脏病	232 (11.81)

注：*部分患者存在多病共存，故例次之和大于总病例数

表2 达比加群酯pDDI和高风险DDI的涉及药物及其构成比[n(%)]

Table2. Related drugs and incidence of potential DDI and high-risk DDI for dabigatran etexilate [n(%)]

药名	风险等级			药品说明书 推荐意见	影响程度	可能机制	例次 (构成比%)
	MCDEX	指南	UpToDate				
胺碘酮*	严重	黄	C	根据肾功能调整 剂量或给药间隔	AUC升高12%~60%	中效P-gp抑制剂	320 (29.41)
肝素*	严重	黄	X	禁止合用	增加出血风险	抗凝作用	234 (21.51)
氯吡格雷*	严重	黄	D	权衡利弊	AUC升高53%	抗血小板作用	113 (10.39)
阿司匹林*	严重	黄	D	权衡利弊	增加出血风险	抗血小板作用	70 (6.43)
贝前列素	无	无数据	C	未提及	增加出血风险	抗血小板作用	37 (3.40)
迈之灵	无	黄	无	未提及	-	抗凝/抗血小板的作用	29 (2.67)
塞来昔布*	严重	黄	C	权衡利弊	增加出血风险	尚不清楚	25 (2.30)
替格瑞洛*	严重	黄	D	根据肾功能调整 剂量或给药间隔	AUC升高24%~65%	P-gp抑制剂, 抗血小板作用	22 (2.02)
左乙拉西坦	无	浅蓝	C	未提及	-	P-gp诱导剂	21 (1.93)
艾司西酞普兰*	严重	黄	C	权衡利弊	-	抗血小板作用	21 (1.93)
舍曲林	无	黄	C	权衡利弊	-	抗血小板作用	20 (1.84)
达肝素	严重	无数据	X	禁止合用	增加出血风险	抗凝作用	20 (1.84)
银杏	无	黄	D	未提及	-	P-gp抑制剂, 抗凝/抗血小板作用	18 (1.65)
洛索洛芬	无	黄	D	权衡利弊	增加出血风险	尚不清楚	17 (1.56)
依托考昔	严重	无数据	C	权衡利弊	增加出血风险	尚不清楚	11 (1.01)
文拉法辛*	严重	黄	C	权衡利弊	-	抗血小板作用	10 (0.92)
布洛芬*	严重	黄	D	权衡利弊	增加出血风险	尚不清楚	9 (0.83)
氟比洛芬*	严重	黄	D	权衡利弊	增加出血风险	尚不清楚	9 (0.83)
磺达肝羧钠*	严重	黄	X	禁止合用	增加出血风险	抗凝作用	7 (0.64)
丙戊酸	无	深蓝	C	未提及	-	P-gp抑制/诱导剂	7 (0.64)
舒洛地特	无	黄	C	未提及	增加出血风险	抗凝作用	6 (0.55)
利伐沙班*	严重	黄	X	禁止合用	增加出血风险	抗凝作用	6 (0.55)
华法林*	严重	黄	C	禁止合用	增加出血风险	抗凝作用	6 (0.55)
利福平*	严重	深蓝	X	避免合用	AUC降低66%, C _{max} 降低67%	P-gp诱导剂	6 (0.55)
吲哚布芬	无	黄	C	权衡利弊	增加出血风险	抗血小板作用	5 (0.46)
他克莫司	无	红	X	未提及	升高血浆水平	中-强效P-gp抑制剂	5 (0.46)
阿奇霉素	无	黄	C	未提及	-	P-gp抑制剂	5 (0.46)
西酞普兰	无	黄	C	权衡利弊	-	抗血小板作用	5 (0.46)
阿哌沙班*	严重	黄	X	禁止合用	增加出血风险	抗凝作用	3 (0.28)
帕瑞昔布*	严重	黄	C	权衡利弊	增加出血风险	尚不清楚	3 (0.28)
决奈达隆*	严重	红	D	根据肾功能调整 剂量或给药间隔	AUC升高 70%~100%	P-gp抑制剂	3 (0.28)
帕罗西汀*	严重	黄	C	权衡利弊	-	抗血小板作用	3 (0.28)
卡马西平*	严重	深蓝	X	避免合用	AUC降低29%	P-gp诱导剂	2 (0.18)
苯巴比妥*	严重	浅蓝	C	未提及	降低血浆水平	P-gp诱导剂	2 (0.18)

续表2

药名	风险等级			药品说明书 推荐意见	影响程度	可能机制	例次 (构成比%)
	MCDEX	指南	UpToDate				
度洛西汀*	中等	黄	C	未提及	-	抗血小板作用	2 (0.18)
替罗非班*	严重	黄	D	权衡利弊	增加出血风险	抗血小板作用	1 (0.09)
红霉素*	严重	黄	C	未提及	-	P-gp抑制剂	1 (0.09)
克拉霉素*	严重	黄	C	根据肾功能调整 剂量或给药间隔	AUC升高19%, C _{max} 升高15%	P-gp抑制剂	1 (0.09)
伊马替尼	无	红	无	未提及	升高血浆水平	强效P-gp抑制剂	1 (0.09)
他莫昔芬	无	黄	无	未提及	-	强效P-gp抑制剂	1 (0.09)
阿加曲班	严重	无数据	X	权衡利弊	增加出血风险	抗血小板作用	1 (0.09)
合计							1 088 (100.00)

注: *为本文定义的高风险DDI药物; 部分病例出现≥2种pDDI, 故例次之和大于总病例数; C_{max}: 血药峰浓度; AUC: 药物浓度-时间曲线下面积; P-gp: P糖蛋白; -为无数据

3 讨论

本研究对华中科技大学同济医学院附属同济医院 2020 年 1 月 1 日—2022 年 6 月 30 日使用达比加群酯的住院患者 DDI 发生情况进行回顾性分析。结果显示该医疗机构使用达比加群酯患者有 736 例发生 pDDI, 发生率 37.46%; 共计 1 088 例次, 涉及 41 种不同药理学作用机制的药物; 其中高风险 DDI 879 例次, 构成比高达 80.79%, 涉及药物品种 24 种, 发生率排序前 5 位的药物分别为胺碘酮、普通肝素、氯吡格雷、阿司匹林和塞来昔布, 达比加群酯的应用人群多为老年慢病患者, 存在多病共存现象, 药物联用情况普遍, 易诱发 DDI, 增加不良反应发生风险, 临床医师和药师需给予高度关注。

根据达比加群酯的药动学特点, 口服后血药浓度迅速升高, 约 0.5~2 h 达到峰浓度 (maximum concentration, C_{max}), 消除半衰期约为 14~17 h, 绝对生物利用度仅为 6.5%^[4]。达比加群酯作为 P-gp 底物, 经胃和小肠吸收, 在肠上皮细胞内经过肠羧酸酯酶水解为中间产物达比加群乙酯, 经门静脉进入肝脏, 被肝羧酸酯酶水解为在血浆中具有药理活性的达比加群, 其肠道吸收和肾脏排泄依赖于肠道和肾通透性糖蛋白外排转运蛋白系统, 不受细胞色素 P450 酶或其他氧化还原酶介导, 因此可能影响达比加群酯的临床疗效和安全性的药动学相互作用主要是通过 P-gp 介导^[5-6], 如果联用 P-gp 诱导/抑制剂就会发生 pDDI 和高风险 DDI, 需要特别关注。

P-gp 抑制剂 (胺碘酮、维拉帕米、奎尼丁等) 是心血管疾病中临床常用抗心律失常药, 其中, 胺碘酮与达比加群酯的联用构成比高达 29.41%, 可使达比加群酯 AUC 升高约 12%~60%, C_{max} 升高约 50%, 且胺碘酮的半衰期较长, 即使停药后数周仍可能存在相互作用^[7]。RELY 研究^[5]显示 P-gp 抑制剂会增加达比加群酯的血药浓度, 但出血事件发生率与对照组无明显差别。达比加群酯说明书已对其与 P-gp 抑制剂联用给出推荐意见, 根据疾病和肾功能调整剂量或给药间隔: ①预防 NVAf 患者的脑卒中、全身性栓塞: 肌酐清除率 (creatinine clearance rate, Ccr) 为 30~50 mL·min⁻¹ 且与 P-gp 抑制剂中的决奈达隆、全身用酮康唑合用时, 应将本药剂量减少为一次 75mg, bid; Ccr 为 30~50 mL·min⁻¹ 且与 P-gp 抑制剂中的维拉帕米、胺碘酮、奎尼丁、克拉霉素、替格瑞洛合用时无需调整剂量; Ccr < 30 mL·min⁻¹ 者应避免合用。②治疗 DVT 和 PE、预防复发性 DVT 和 PE: Ccr < 50 mL·min⁻¹ 者应避免合用。③预防髋关节置换术后 DVT 和 PE: Ccr ≥ 50 mL·min⁻¹ 给药应间隔数小时; Ccr < 50 mL·min⁻¹ 者应避免合用。临床仍需密切关注联用患者的出血症状, 特别是存在 2 个以上出血危险因素 (如高龄、低体重、慢性肾病、出血史或易患体质等)^[8-9]。

达比加群酯与 P-gp 诱导剂联用可能降低其血药浓度, 如利福平多次口服后使达比加群酯暴露量减少至 ≤ 67%^[10]。本研究涉及的 P-gp 诱导剂包括左乙拉西坦、丙戊酸、卡马西平、苯巴比

妥和利福平，其中药品说明书中仅提及利福平和卡马西平，因此对于达比加群酯与此类药物的DDI，临床容易忽视，同样需高度谨慎。

同时，达比加群酯作为竞争性直接凝血酶抑制剂，在凝血级联反应中通过抑制凝血酶发挥抗凝作用，主要不良反应为不同程度的出血，特别是联用其他同样具有出血高风险的药物，包括抗凝药、抗血小板药物等^[1-3]。目前已有研究显示达比加群酯在联合使用其他口服或注射用抗凝药（如肝素、华法林等）时，因药效协同，其大出血发生率均增加约2.5倍；达比加群酯（150 mg, bid）联合阿司匹林81 mg或325 mg，可能会使出血风险从12%分别增至18%和24%，而单次负荷剂量（300 mg或600 mg）氯吡格雷能够使达比加群的AUC和 C_{max} 增加30%~40%^[11]。临床实践过程中，房颤、房扑患者常合并冠心病等冠脉疾病，早期通常需要双联抗血小板药物（如阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛等）联合达比加群酯抗栓治疗，患者出血风险明显增加，这种效应属于药效学相互作用^[12]。根据目前循证临床指南，在权衡利弊使用下，应考虑尽量缩短抗凝和抗血小板治疗的持续时间，降低患者出血风险，同时应当加强药物监护，密切监测患者出血情况^[13]。与抗血小板药物类似，非甾体抗炎药可通过调节血小板活性与新型口服抗凝药发生pDDI，文献研究^[14]表明，达比加群酯与非甾体抗炎药的药效学相互作用会显著增加出血风险。如单独使用塞来昔布时，胃肠道出血风险较低，但与达比加群酯联用时，风险大大增加^[15]。因此，两者联用时需考虑胃肠道不良反应，尤其是与消除半衰期>12 h的非甾体抗炎药联用时，建议对患者出血体征进行密切观察。

综上，本文基于回顾性分析方法，对某三甲综合医院3年期间应用达比加群酯的住院患者DDI情况开展调研，有助于了解达比加群酯临床应用现状，有的放矢地发现临床用药风险，为该药临床安全应用提供参考。但本研究存在一定局限性：①本身属于回顾性研究，未能对药物相互作用开展及时干预，未考虑药品剂型差异的影响，同时因病例数有限，不可避免存在混杂因素问题。②考虑研究仅通过翻阅病历，不可能全面实际的获取药物不良反应发生频次，因此未纳入药物不良反应等安全性结局数据。③针对高风险DDI的

临床应用是否会影响患者临床治疗结局的问题，本研究尚未深入探讨因果关系，有待进一步开展队列研究来明确。

参考文献

- 1 Arthur TMW, Britt WMB, Thomas M, et al. Contextualized drug-drug-interaction management improves clinical utility compared with basic drug-drug interaction management in hospitalized patients[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 112(2): 382-390. DOI: 10.1002/cpt.2624.
- 2 周佳纯, 周琰, 苏瑞, 等. 非瓣膜性房颤射频消融术围术期抗凝药物治疗分析与评价 [J]. *中国药师*, 2019, 22(6): 1081-1084. [Zhou JC, Zhou Y, Su R, et al. Analysis and evaluation of anticoagulation therapy in the perioperative period of radiofrequency ablation for nonvalvular atrial fibrillation[J]. *China Pharmacist*, 2019, 22(6): 1081-1084.] DOI: 1008-049X(2019)06-1081-04.
- 3 Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2021, 23(10): 1612-1676. DOI: 10.1093/europace/euab065.
- 4 Sandhu RK, Islam S, Dover DC, et al. Concurrent use of P-glycoprotein or cytochrome 3A4 drugs and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2022, 8(2): 195-201. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcab002.
- 5 Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RELY trial[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(11): 2168-2175. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04498.x.
- 6 Antonijevic NM, Zivkovic ID, Jovanovic LM, et al. Dabigatran-metabolism, pharmacologic properties and drug interactions[J]. *Curr Drug Metab*, 2017, 18(7): 622-635. DOI: 10.2174/1389200218666170427113504.
- 7 Skov K, Falskov B, Jensen EA, et al. Supratherapeutic rivaroxaban levels: a persistent drug-drug interaction after discontinuation of amiodarone[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2020, 127(4): 351-353. DOI: 10.1111/bcpt.13419.
- 8 Siddiqui FM, Qureshi AI. Dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, for stroke prevention in patients

- with atrial fibrillation[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(8): 1403–1411. DOI: 10.1517/14656566.2010.482931.
- 9 Wiggins BS, Northup A, Johnson D, et al. Reduced anticoagulant effect of dabigatran in a patient receiving concomitant phenytoin[J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(2): e5–e7. DOI: 10.1002/phar.1698.
- 10 Zamek–Gliszczynski MJ, Patel M, Yang X, et al. Intestinal P–gp and putative hepatic OATP1B induction: international transporter consortium perspective on drug development implications[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(1): 55–64. DOI: 10.1002/cpt.1916.
- 11 Härtter S, Sennewald R, Schepers C, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of comedication of clopidogrel and dabigatran etexilate in healthy male volunteers[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(3): 327–339. DOI: 10.1007/s00228–012–1304–8.
- 12 Ferri N, Colombo E, Tenconi M, et al. Drug–drug interactions of direct oral anticoagulants (DOACs): from pharmacological to clinical practice[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(6): 1120. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061120.
- 13 Mar PL, Gopinathannair R, Gengler BE, et al. Drug interactions affecting oral anticoagulant use[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2022, 15(6): e007956. DOI: 10.1161/CIRCEP.121.007956.
- 14 Xu WL, Lv MN, Wu SY, et al. Severe bleeding risk of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for stroke prevention and treatment in patients with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37(2): 363–377. DOI: 10.1007/s10557–021–07232–9.
- 15 张桂芳, 陆社桂, 熊淑华, 等. 达比加群酯联合塞来昔布致上消化道出血 1 例 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2016, 35(8): 596–598. [Zhang GF, Lu SG, Xiong SH, et al. One case of gastrointestinal bleeding caused by combination of dabigatran etexilate and celecoxib[J]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies*, 2016, 8(35): 596–597.] DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2016.08.015.

收稿日期: 2022 年 10 月 16 日 修回日期: 2023 年 09 月 04 日
本文编辑: 洗静怡 杨燕