

- [32] BOURDIN A, HUSEREAU D, MOLINARI N, *et al.* Matching-adjusted indirect comparison of benralizumab versus interleukin-5 inhibitors for the treatment of severe asthma: a systematic review [J]. *Eur Respir J*, 2018, 52 (5): 1801393.
- [33] NAIR P, WENZEL S, RABE K, *et al.* Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (25): 2448–2458.
- [34] BEL EH, WENZEL SE, THOMPSON PJ, *et al.* Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (13): 1189–1197.
- [35] PAVORD ID, KORN S, HOWARTH P, *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9842): 651–659.
- [36] ORTEGA HG, LIU MC, PAVORD ID, *et al.* Investigators, mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (13): 1198–1207.

[文章编号] 1007-7669 (2025) 04-0299-08

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2025.04.10

非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药潜在不良药物相互作用处方调查及对策

汪 龙¹, 张 莉², 朱玲娜¹, 程 军¹

(1. 蚌埠市第三人民医院 药学部, 安徽 蚌埠 233099; 2. 蚌埠医科大学第二附属医院 药学部, 安徽 蚌埠 233004)

[关键词] 抗凝药; 药物相互作用; 循证医学; 细胞色素 P450 CYP3A4; P-糖蛋白

[摘要] 目的 分析非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药 (NOAC) 潜在不良药物相互作用 (pADIs), 促进合理用药。方法 利用医院信息系统抽取 2024 年 1 月 1 日至 5 月 31 日蚌埠市第三人民医院门诊 NOAC 联合用药处方, 鉴别 pADIs 并对其严重性进行分级; 利用合理用药软件制定精细化审方规则。结果 1 153 张 NOAC 联合用药处方中, 406 张处方发生 511 例次 pADIs, 包括达比加群酯 180 例次、利伐沙班 288 例次和阿哌沙班 43 例次, 联用药物涉及抗癫痫药物、抗血小板药物、含丹参/人参/银杏类中药和抗心律失常药物等。利伐沙班+苯巴比妥严重性分级为禁忌。精细化审方规则包括“处方拦截”规则 1 项、“警示信息提醒+双签确认”规则 10 项和“注意信息提醒”规则 8 项。结论 该院 NOAC 与其他药物存在 pADIs, 通过循证制定的精细化审方规则进行针对性干预, 能够防范用药风险。

[中图分类号] R969.2

[文献标志码] A

Investigation and countermeasure of potential adverse drug interactions of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants

WANG Long¹, ZHANG Li², ZHU Ling-na¹, CHENG Jun¹

(1. Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Bengbu, Bengbu ANHUI 233099, China; 2. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu ANHUI 233004, China)

[KEY WORDS] anticoagulants; drug interactions; evidence-based medicine; cytochrome P-450 CYP3A4; p-glycoprotein

[ABSTRACT] AIM To analyze the potential adverse drug interactions (pADIs) of non-vitamin K antagonist oral

[收稿日期] 2024-06-17 [接受日期] 2025-01-05

[基金项目] 蚌埠市科技创新指导类项目 (2024ZD0050)

[作者简介] 汪 龙, 男, 副主任药师, 硕士, 主要从事临床药学的研究, E-mail: wanglong811@126.com

anticoagulants (NOAC), and to promote rational drug use. **METHODS** Outpatient prescriptions of using NOAC in combination with other drugs were surveyed from January 1, 2024 to May 31, 2024 through the information system of the third people's hospital of Bengbu, and pADIs were identified and their severities were graded. Refined prescription pre-review rules were developed by rational drug software. **RESULTS** Among 1 153 NOAC combined prescriptions, 406 prescriptions had 511 cases of pADIs, including 180 cases of dabigatran etexilate, 288 cases of rivaroxaban and 43 cases of apixaban. The combined drugs involved antiepileptic, antiplatelet, Chinese medicines containing salvia/ginseng/ginkgo biloba and antiarrhythmic drugs. Rivaroxaban + phenobarbital severity classification was contraindicated. Refined rules included 1 interception rule and 10 alert information + double-signature rules and 8 attention information rules. **CONCLUSION** There are pADIs between NOAC and other drugs in the hospital. The medication risks can be prevented through targeted intervention based on evidence-based refined prescription pre-review rules.

非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药 (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOAC) 又称为直接或新型口服抗凝药, 避免了传统口服抗凝药华法林的诸多弊端, 如治疗窗窄、起效缓慢、个体差异大、围术期桥接管理等, 已成为世界范围内非瓣膜性房颤和相关静脉血栓预防及治疗的一线药物^[1]。目前, 我国批准上市的 NOAC 依据作用靶点可分为直接凝血酶抑制剂 (达比加群酯) 和直接 Xa 因子抑制剂 (利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班)^[2]。NOAC 适用人群多为老年患者, 常并发其他疾病, 联合用药情况普遍, 得到不少学者关注^[2-4]。土耳其的一项回顾性研究表明, 老年房颤患者终点事件 (死亡) 的发生率与其应用 NOAC 的潜在不良药物相互作用 (potential adverse drug interactions, pADIs) 存在关联^[4]。目前, 国内 NOAC 药物相互作用文献多以个案报道、生理药理学模型研究和综述型研究为主^[5-7], 缺乏针对医疗机构 pADIs 处方进行药理学干预的应用型研究。近年来, 各级卫健委要求医疗机构重视处方前置审核工作, 但目前商业化处方审核软件普遍存在系统知识库宽泛、审查规则粗浅等问题^[8]。本研究调查蚌埠市第三人民医院 (综合性三级甲等医院) NOAC 联合用药处方, 参考相关循证医学证据, 对 pADIs 情况进行鉴别、分级, 并据此制定精细化的处方前置审核规则, 对存在 pADIs 的处方行为进行实时用药干预, 旨在提高患者用药的安全性。

资料与方法

数据来源 利用医院信息系统抽取蚌埠市第三人民医院 (下文简称“该院”) 2024 年 1 月 1 日至 5 月 31 日所有包含 NOAC 的门诊处方数据, 该院 NOAC 共有 3 种, 包括达比加群酯胶囊 (正大天晴药业集团股份有限公司, 国药准字 H202003098)、利伐沙班片 (广东东阳光药业股份有限公司, 国药准字 H20213374) 和阿哌沙班片 (常州恒邦药业有限公司, 国药准字

H20193003)。同一患者同日如果开具 ≥ 2 张处方 (包括不同科室), 合并为一张处方处理; 剔除合并后仍仅为单药的处方, 即筛选出 NOAC 联合用药处方。

pADIs 鉴别及严重程度分级 以国内外药品说明书、相关临床诊疗指南和专家共识为基础^[9-11], 依据 Micromedex 和 Medscape 数据库的药物相互作用信息 (Micromedex 包括禁忌、严重、中等、轻微和未知; Medscape 包括禁忌、严重/使用替换方案、密切监视和轻微), 对 NOAC 联合用药处方的 pADIs 进行鉴别和分级; 如遇 Micromedex 和 Medscape 数据库对某种药物组合的 pADIs 评价不一致时, 通过查阅 Lexicomp 数据库 [包括 X 级 (避免合用)、D 级 (需调整治疗方案)、C 级 (需加强监测)、B 级 (可能存在相互作用, 不需调整治疗) 和 A 级 (无已知的药物相互作用)] 及相关研究报告, 并经团队讨论进行判断。

本研究参照上述循证医学证据将 NOAC 联合用药的 pADIs 情况对应划分为 4 个等级, 包括禁忌 (pADIs 可危及生命, 禁止同时使用这些药物)、严重 (pADIs 可能危及生命/需要医疗干预以减少或避免严重的不良影响)、中度 (pADIs 可能导致加重病情和/或需要在治疗中发生改变) 和轻度 (pADIs 可能增加不良反应发生频率或严重程度, 但一般不需要在治疗中发生改变), 对相关处方的 pADIs 进行鉴别、分级后, 统计各级处方数量、发生频次及相关药物等信息。

梳理 pADIs 可能机制及制定审方规则 以上述发现 pADIs 情况的“涉及药物”为检索词, 在中国知网、中华医学期刊、万方、PubMed、UpToDate 和 Embase 等数据库中检索相关文献, 梳理“涉及药物”发生 pADIs 的可能机制。

利用合理用药管理系统 Ipharmacare V4.0 版本 (杭州逸曜信息技术有限公司) 的自定义规则程序, 针对 NOAC 不同联合用药情况循证设置精细化的处方前置审核规则, 当合理用药管理系统审查到医师处方行为

存在 pADIs 时, 实时进行用药干预 (警示 / 注意信息提醒、处方拦截或双签确认)。

结 果

处方基本特征 2024 年 1 月 1 日至 5 月 31 日, 该院门诊 NOAC 处方共计 1 274 张, 涉及患者男性 608 例 (47.7%)、女性 666 例 (52.3%), 主要合并诊断为高血压 (60.5%)、冠心病 (56.2%) 和糖尿病 (26.1%)。NOAC 联合用药处方 1 153 张 (90.5%), 包括达比加群酯 313 张 (24.6%)、利伐沙班 758 张 (59.5%) 和阿哌沙班 82 张 (6.4%); 联用药物数量以 1~4 种最常见 (57.1%)。见表 1。

pADIs 处方概况、相关药物和严重性分级 1 153 张

NOAC 联合用药处方中, 存在 pADIs (1~4 次) 的处方有 406 张 (35.2%), 包括达比加群酯 135 张 (11.7%)、利伐沙班 235 张 (20.4%) 和阿哌沙班 36 张 (3.1%)。见表 2。

406 张 NOAC 联合用药处方共发生 pADIs 511 例次, 包括达比加群酯 180 例次、利伐沙班 288 例次和阿哌沙班 43 例次。严重性分级为“禁忌”的有 3 例次, 为苯巴比妥联用利伐沙班;“严重”的有 253 例次, 包括 NOAC 联用抗血小板药物、丙戊酸、非甾体抗炎药、抗菌药物和免疫抑制剂, 以及胺碘酮联合达比加群酯;“中度”的有 255 例次, 包括 NOAC 联用含丹参 / 人参 / 银杏类中药、左甲状腺素钠和糖皮质激素, 以及胺碘酮联合利伐沙班。见表 3。

表 1 非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药 (NOAC) 门诊处方基本特征 例 (%)

处方相关特征	达比加群酯 (n=328)	利伐沙班 (n=853)	阿哌沙班 (n=93)	NOAC (n=1 274)
性别				
男	167 (50.9)	402 (47.1)	39 (41.9)	608 (47.7)
女	161 (49.1)	451 (52.9)	54 (58.1)	666 (52.3)
年龄 / 岁				
18~49	1 (0.3)	41 (4.8)	0 (0)	42 (3.3)
50~59	16 (4.9)	61 (7.2)	7 (7.5)	84 (6.6)
60~69	37 (11.3)	146 (17.1)	5 (5.4)	188 (14.8)
70~79	139 (42.4)	339 (39.7)	27 (29.0)	505 (39.6)
80~89	124 (37.8)	236 (27.7)	50 (53.8)	410 (32.1)
90~99	11 (3.4)	30 (3.5)	4 (4.3)	45 (3.5)
主要合并诊断 *				
高血压	228 (69.5)	477 (55.9)	66 (70.1)	771 (60.5)
冠心病	222 (67.7)	434 (50.9)	60 (64.5)	716 (56.2)
糖尿病	112 (34.2)	192 (22.5)	28 (30.1)	332 (26.1)
脑卒中	53 (16.2)	81 (9.5)	21 (22.6)	155 (12.2)
胸痹心痛病 (中医)	27 (8.2)	46 (5.4)	7 (7.5)	80 (6.3)
血管支架植入后	26 (7.9)	56 (6.6)	16 (17.2)	98 (7.7)
脑血管病	23 (7.0)	30 (3.5)	10 (10.8)	63 (4.9)
心功能不全	21 (6.4)	47 (5.5)	2 (2.2)	70 (5.5)
心力衰竭	13 (4.0)	65 (7.6)	1 (1.1)	79 (6.2)
联用药物数量 / 种				
0	15 (4.6)	95 (11.1)	11 (11.8)	121 (9.5)
1~4	192 (58.5)	486 (57.0)	49 (52.7)	727 (57.1)
5~8	106 (32.3)	240 (28.1)	28 (30.1)	374 (29.4)
9~12	15 (4.6)	28 (3.3)	5 (5.4)	48 (3.8)
12~15	0 (0)	4 (0.5)	0 (0)	4 (0.3)

*: 部分单张处方包括多项诊断, 故合并诊断例数之和大于处方总数

表 2 非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药 (NOAC) 潜在不良药物相互作用 (pADIs) 处方概况 处方数 (%)

pADIs 发生频次 / 次	达比加群酯	利伐沙班	阿哌沙班	NOAC
0	178 (56.9)	523 (69.0)	46 (56.1)	747 (64.8)
1	101 (32.3)	188 (24.8)	30 (36.6)	319 (27.7)
2	24 (7.7)	43 (5.7)	5 (6.1)	72 (6.2)
3	9 (2.9)	2 (0.3)	1 (1.2)	12 (1.0)
4	1 (0.3)	2 (0.3)	0 (0)	3 (0.3)
合计	313	758	82	1 153

表 3 非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药 (NOAC) 联合用药潜在不良药物相互作用 (pADIs) 发生情况及严重性分级

联用药物种类 / 通用名	严重性分级	pADIs 发生例次			
		达比加群酯	利伐沙班	阿哌沙班	NOAC
抗癫痫药物					
苯巴比妥	禁忌	0	3	0	3
丙戊酸	严重	6	3	0	9
抗血小板药物					
阿司匹林	严重	37	67	9	113
氯吡格雷	严重	41	48	9	98
替格瑞洛	严重	0	6	0	6
非甾体抗炎药					
双氯芬酸	严重	0	4	0	4
塞来昔布	严重	0	2	0	2
布洛芬	严重	0	1	0	1
抗菌药物					
阿莫西林	严重	1	0	0	1
红霉素	严重	1	0	0	1
罗红霉素	严重	1	2	0	3
免疫抑制剂					
环孢素	严重	0	3	0	3
甲氨蝶呤	严重	0	0	2	2
抗凝血药物					
利伐沙班	严重	1	-	0	1
达比加群酯	严重	-	1	0	1
抗心律失常药					
胺碘酮	严重 / 中度	8 (严重)	27 (中度)	0	35
甲状腺激素类药物					
左甲状腺素	中度	3	14	1	18
糖皮质激素					
地塞米松	中度	0	3	0	3
泼尼松	中度	0	1	0	1
含丹参类中药					
心可舒片 / 胶囊	中度	16	6	7	29
脑心通胶囊	中度	8	23	5	36
血栓心脉宁片	中度	7	8	0	15
冠心舒通胶囊	中度	7	5	0	12
复方丹参滴丸	中度	5	7	4	16
丹参 (饮片)	中度	2	3	0	5
冠心丹参胶囊	中度	0	3	0	3
含人参类中药					
芪苈强心胶囊	中度	21	24	4	49
参松养心胶囊	中度	6	12	0	18
通心络胶囊	中度	2	8	0	10
含银杏类中药					
银杏酮酯分散片	中度	6	2	1	9
银杏叶丸	中度	1	2	1	4

pADIs 可能机制及审方规则 达比加群酯为小分子前体药物,口服吸收后,在体内水解转化为达比加群,能够可逆、强效地直接抑制凝血酶,从而阻碍凝血级联反应中纤维蛋白原转化为纤维蛋白;药物血浆蛋白结合率为 35%,主要通过葡萄糖醛酸结合途径代谢(不通过细胞色素 P450 酶系代谢),为外排转运蛋白 P-糖蛋白(P-gp)的底物。利伐沙班和阿哌沙班能够选择性直接阻断 Xa 因子的活性位点(无需辅因子),显著抑制凝血酶瀑式增加,进而阻止凝血级联反应;两者均通过 CYP3A4 代谢,均为 P-gp 的底物,药物血浆蛋白结合率分别为 95%、87%^[10,12]。

相关文献提示,NOAC 联合用药 pADIs 的机制可能涉及药动学和药效学药物相互作用。药动学方面,主要影响 CYP3A4、P-gp 等;药效学方面,主要影响血小板功能、中药活血化瘀功效等。据此设置 16 项精细化审方规则,包括“处方拦截”规则 1 项、“警示信息提醒+双签确认”规则 10 项(含诊断相关亚路径 3 项)和“注意信息提醒”规则 8 项(含诊断相关亚路径 3 项)。具体 pADIs 可能机制及审方规则见表 4^[9-32]。

讨 论

本研究发现,与 NOAC 联用发生 pADIs 的抗癫痫药物包括苯巴比妥(“禁忌”等级)和丙戊酸(“严重”等级)。苯巴比妥为 CYP3A4 强效诱导剂和 P-gp 可能诱导剂,能降低利伐沙班血药浓度,增加血栓事件的发生风险^[14]。一项回顾性队列研究提示,未联用和联用抗癫痫药物(苯巴比妥、苯妥英和卡马西平)患者的 NOAC 血药浓度分别低于预期范围的 9.3% 和 37.5%^[15]。DAGAN 等^[16]报道 1 例长期服用苯巴比妥的癫痫患者,在联用利伐沙班 1 个月后发生左腓动脉附壁血栓而接受截肢手术。一项针对 9 693 例直接 Xa 因子抑制剂联用抗癫痫药物致不良事件案例的研究表明,发生血栓栓塞或缺血性事件的患者占 14.7%;其中联用酶促型(苯巴比妥、苯妥英和卡马西平)和非酶促型抗癫痫药物的发生率分别为 22.4% 和 13.4%^[17]。值得注意的是,丙戊酸对 CYP3A4 的影响目前存在争议,NOAC 与其联用的 pADIs 风险尚不明确。STOLLBERGER 等^[18]报道 1 例癫痫并发房颤患者在丙戊酸联用利伐沙班后,出现国际标准化比值升高、活化部分凝血活酶时间(aPTT)延长,提示利伐沙班抗凝血活性因 pADIs 而增强;而 LANGENBRUCH 等^[19]则报道了 1 例难治性局灶癫痫患者在丙戊酸联用利伐沙班后发生深静脉血栓的案例,其利伐沙班的血药峰、谷浓度均因 pADIs 而降低。

本研究的 pADIs 处方中,抗血小板药与 NOAC 的联用最为常见,风险等级为“严重”。FERNANDEZ 等^[20]分析了世界卫生组织药物不良反应数据库 VigiBase 中利伐沙班与其他药物因相互作用而发生不良事件的 21 109 例案例数据,排名前 2 的联用药物即为阿司匹林(60.3%)和氯吡格雷(11.7%),两者消化道出血的发生率分别为 38.0% 和 40.9%。另一项多中心、随机、双盲、事件驱动研究也表明,服用利伐沙班或华法林的房颤患者在联用阿司匹林后,临床出血事件的发生风险显著升高^[21]。然而,NOAC 联用抗血小板药物也会降低相关患者心肌梗死、脑卒中或终点事件(死亡)的发生风险,为其带来疾病治疗的获益^[22]。国内外诊疗指南也提示,在房颤患者合并急性冠状动脉综合征或冠脉介入治疗时,NOAC 联用抗血小板药物是抗凝治疗的推荐策略,但应严格控制联用疗程,以降低不良事件的发生风险^[9,10]。因此,本研究设置审方规则时,针对房颤合并“冠心病”等相关诊断时的联合用药,未要求医师双签确认,以保障指南用药的便捷性;而对 pADIs 的风险提醒增加“严格把握疗程”的警示信息。

含丹参/人参/银杏类中药制剂与 NOAC 的联用也较为常见,风险等级为“中度”。WANG 等^[28]利用体外实验表明,丹参是利伐沙班在人肝脏微粒体代谢的混合抑制剂(抑制常数为 $0.25 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$);且丹参活性成分二氢丹参酮 I 可剂量依赖性地抑制细胞内 Ca^{2+} 动员而产生抗血小板聚集作用^[29]。舒盼盼等^[30]考察了人参属药材提取物的体外凝抗血活性,发现人参皂苷 Rb2 可延长凝血酶原时间(PT)和 aPTT,且人参皂苷 Rb2 含量与 PT 呈正相关。银杏内酯是一种天然血小板活化因子受体拮抗剂,能够抑制血小板活性、抗血小板聚集,增加血流量^[28]。另外,人参皂苷与银杏内酯为 P-gp 底物或抑制剂,可能影响 NOAC 的外排转运^[10,32]。此外,NOAC 还与非甾体抗炎药、抗菌药物和糖皮质激素类药物存在 pADIs^[10,13,23-25],合理用药管理系统也将依据本研究的审方规则对相关联合用药情况进行针对性干预,以便处方医师叮嘱患者在 NOAC 用药期间注意出血体征或症状的自我监测。本研究结果可为医疗机构开展循证、精细化审方工作提供参考,但也存在一定的局限性。本调查仅限于一家三甲医院的门诊处方数据,样本量较小;且仅涉及两种药物联用情况,未将药物多重联用、使用剂量等因素纳入考量,开展进一步研究,以便更全面地提高临床用药的有效性和安全性。

表 4 潜在不良药物相互作用 (pADIs) 可能机制及审方规则

序号	联合用药情况	可能机制	潜在风险	审方规则	
				警示 / 注意信息内容	审方路径
1	苯巴比妥联用利伐沙班	苯巴比妥为 CYP3A4 强效诱导剂和 P-糖蛋白 (P-gp) 可能诱导剂	血栓事件	苯巴比妥降低利伐沙班血药浓度, 增加血栓事件的发生风险, 两者禁止联用	①
2	丙戊酸联用达比加群酯 / 利伐沙班	丙戊酸可能诱导或抑制 CYP3A4, 对 P-gp 可能既诱导又抑制	血栓或出血事件	丙戊酸降低或增加达比加群酯 / 利伐沙班血药浓度, 血栓或出血风险不可预测; 药物相互作用分级为“严重”, 谨慎联用; 联用时应监测出血体征和症状	②
3	阿司匹林联用达比加群酯 / 利伐沙班 / 阿哌沙班	阿司匹林乙酰化环氧酶 (COX)、抑制血栓素 A2 (TXA2) 生成, 抑制血小板聚集	出血事件	阿司匹林与达比加群酯 / 利伐沙班 / 阿哌沙班联用产生抗凝血增效作用; 药物相互作用分级为“严重”, 谨慎联用 (若因房颤合并冠心病而联用, 应严格把握疗程); 联用时应监测出血体征和症状	③ 有“冠心病”等诊断; ② 无“冠心病”等诊断
4	氯吡格雷联用达比加群酯 / 利伐沙班 / 阿哌沙班	氯吡格雷经肝脏代谢为活性产物, 与二磷酸腺苷 (ADP) 竞争性结合血小板膜表面的 ADP 受体 P2Y12, 抑制血小板膜蛋白复合物活化	出血事件	氯吡格雷与达比加群酯 / 利伐沙班 / 阿哌沙班联用产生抗凝血增效作用; 药物相互作用分级为“严重”, 谨慎联用 (若因房颤合并冠心病而联用, 应严格把握疗程); 联用时应监测出血体征和症状	③ 有“冠心病”等诊断; ② 无“冠心病”等诊断
5	替格瑞洛联用利伐沙班	替格瑞洛拮抗血小板膜表面的 P2Y12, 阻断 ADP 对 GP IIb/IIIa 的激活作用, 使其无法与纤维蛋白原结合; 替格瑞洛经 CYP3A4 代谢, 且为 P-gp 底物和弱效抑制剂	出血事件	替格瑞洛与利伐沙班联用产生抗凝血增效作用; 药物相互作用分级为“严重”, 谨慎联用 (若因房颤合并冠心病而联用, 应严格把握疗程); 联用时应监测出血体征和症状	③ 有“冠心病”等诊断; ② 无“冠心病”等诊断
6	双氯芬酸 / 塞来昔布 / 布洛芬联用利伐沙班	双氯芬酸 / 塞来昔布 / 布洛芬抑制 COX, 减少前列腺素生成, 损伤消化道黏膜; 还能抑制 TXA2 分泌, 减少黏膜血供及抗血小板聚集, 诱发消化道黏膜糜烂、溃疡及出血	出血事件	双氯芬酸 / 塞来昔布 / 布洛芬与利伐沙班联用增加出血事件的发生风险; 药物相互作用分级为“严重”, 谨慎联用; 联用时应监测出血体征和症状	②
7	阿莫西林 / 红霉素 / 罗红霉素联用达比加群酯 / 利伐沙班	阿莫西林 / 红霉素 / 罗红霉素为 CYP3Y4 和 P-gp 抑制剂, 还可能通过影响肠道菌群而干扰凝血过程	出血事件	阿莫西林 / 红霉素 / 罗红霉素能够提高达比加群酯 / 利伐沙班血药浓度; 药物相互作用分级为“严重”, 谨慎联用; 联用时应监测出血体征和症状	②
8	环孢素联用利伐沙班	环孢素为 CYP3Y4 和 P-gp 底物, 且为中强效 P-gp 抑制剂、中效 CYP3Y4 抑制剂	出血事件	环孢素能够提高利伐沙班血药浓度, 增加出血事件发生风险; 药物相互作用分级为“严重”, 谨慎联用; 联用时应监测出血体征和症状	②
9	甲氨蝶呤联用阿哌沙班	甲氨蝶呤的蛋白结合率约为 50%, 当联用蛋白结合率高 (87%) 的阿哌沙班时, 游离甲氨蝶呤水平升高; 它还能导致甲氨蝶呤的活性代谢产物生成减少, 降低疗效	甲氨蝶呤毒性事件	阿哌沙班增加甲氨蝶呤毒性反应的发生风险, 降低甲氨蝶呤疗效; 药物相互作用分级为“严重”, 谨慎联用; 联用时应监测甲氨蝶呤相关毒性反应, 如骨髓抑制、口腔黏膜炎和肝功能异常等	②
10	达比加群酯联用利伐沙班	达比加群酯与利伐沙班能通过不同机制产生抗凝血协同增效作用, 且两者均为 P-gp 底物	出血事件	达比加群酯联用利伐沙班产生抗凝血增效作用, 增加出血事件发生风险; 药物相互作用分级为“严重”, 谨慎联用; 联用时应监测出血体征和症状	②
11	胺碘酮联用达比加群酯	胺碘酮为中效 P-gp 抑制剂	出血事件	胺碘酮能够提高达比加群酯血药浓度; 药物相互作用分级为“严重”, 谨慎联用; 联用时应监测出血体征和症状	②
12	胺碘酮联用利伐沙班	胺碘酮为中效 P-gp 抑制剂	出血事件	胺碘酮可能提高利伐沙班血药浓度; 药物相互作用分级为“中度”; 联用时需关注出血体征和症状	③
13	左甲状腺素联用达比加群酯 / 利伐沙班 / 阿哌沙班	未知	出血事件	左甲状腺素可能增强患者对达比加群酯 / 利伐沙班 / 阿哌沙班抗凝治疗的反应; 药物相互作用分级为“中度”; 联用时需关注出血体征和症状	③
14	含丹参类中药联用达比加群酯 / 利伐沙班 / 阿哌沙班	丹参的多种活性成分具有扩张血管、增加血流量或抗血小板聚集等作用, 且丹参酮为 CYP3Y4 抑制剂	出血事件	含丹参类中药联用达比加群酯 / 利伐沙班 / 阿哌沙班可能产生抗凝血增效作用, 增加出血事件发生风险; 药物相互作用分级为“中度”; 联用时需关注出血体征和症状	③
15	含人参类中药联用达比加群酯 / 利伐沙班 / 阿哌沙班	人参皂苷类成分能够抑制 ADP 诱导的血小板聚集、增强纤维蛋白溶解活性, 还能促进血管内皮 NO 的释放而产生抗凝血作用, 且人参皂苷为 P-gp 底物及抑制剂	出血事件	含人参类中药联用达比加群酯 / 利伐沙班 / 阿哌沙班可能产生抗凝血增效作用, 增加出血事件发生风险; 药物相互作用分级为“中度”; 联用时需关注出血体征和症状	③
16	含银杏类中药联用达比加群酯 / 利伐沙班 / 阿哌沙班	银杏内酯成分为血小板活化因子受体拮抗剂, 能够抑制血小板活性、抗血小板黏附及聚集, 且可抑制 P-gp 外排功能	出血事件	含银杏类中药联用达比加群酯 / 利伐沙班 / 阿哌沙班可能产生抗凝血增效作用, 增加出血事件发生风险; 药物相互作用分级为“中度”; 联用时需关注出血体征和症状	③

①: 警示信息弹框提醒 + 处方拦截, ②: 警示信息弹框提醒 + 处方医师双签确认, ③: 注意信息弹框提醒。弹框提醒: 审方系统向医师以桌面弹框方式发送“警示 / 注意信息”; 处方拦截: 审方系统拦截处方, 医师必须重新开具; 双签确认: 审方系统或药师打回处方, 医师可修改处方内容或再次签字执行。“冠心病”等诊断: 冠状动脉粥样硬化性心脏病、冠状动脉性心脏病、冠心病心律失常型、冠状动脉狭窄、冠状动脉粥样硬化、急性冠状动脉综合征和冠状动脉支架植入后状态等

[参考文献]

- [1] KARCIOGLU O, YILMAZ S, AFACAN G, *et al.* An update of the efficacy and comparative characteristics of direct (new) oral anticoagulants (DOACs) [J] . *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2022, 20 (2) : 114–124.
- [2] 丁 征 . 直接口服抗凝药合理用药和处方质量评价药学建议 [J] . *中国循环杂志*, 2024, 39 (3) : 217–227. DING Z. Pharmaceutical recommendation on rational use and the prescription quality evaluation of direct oral anticoagulants [J] . *Chin Circul J*, 2024, 39 (3) : 217–227.
- [3] LI A, LI MK, CROWTHER M, *et al.* Drug-drug interactions with direct oral anticoagulants associated with adverse events in the real world: a systematic review [J] . *Thromb Res*, 2020, 194 : 240–245.
- [4] ERSOY I. Novel drug interaction index and risk of mortality in older patients with atrial fibrillation receiving non vitamin K oral anticoagulants (NOEL Drug) [J] . *Clin Appl Thromb Hemost*, 2021, 27 : 10760296211038685.
- [5] 姜静静, 唐原君, 范国荣, 等 . 1 例奈玛特韦 / 利托那韦联合利伐沙班和胺碘酮致肝损伤及心动过缓的病例分析 [J] . *实用药物与临床*, 2023, 26 (11) : 1027–1031. JIANG JJ, TANG YJ, FAN GR, *et al.* A case analysis of liver injury and bradycardia induced by nirmatrelvir / ritonavir tablets combined with rivaroxaban and amiodarone [J] . *Practi Pharm Clin Rem*, 2023, 26 (11) : 1027–1031.
- [6] 王 昕, 张 弛, 丁华敏, 等 . 生理药理学模型在直接口服抗凝药研究中的应用进展 [J] . *中国临床药理学杂志*, 2023, 32 (9) : 710–715. WANG X, ZHANG C, DING HM, *et al.* Application progress of physiological pharmacokinetic models in direct oral anticoagulant research [J] . *Chin J Clin Pharm*, 2023, 32 (9) : 710–715.
- [7] 陆卫环, 刘 焯, 余玲玲, 等 . 系统综述达比加群酯与心血管药物相互作用 [J] . *中国新药与临床杂志*, 2020, 39 (7) : 444–448. LU WH, LIU Y, YU LL, *et al.* Interactions between dabigatran etexilate and cardiovascular drugs: a systematic review [J] . *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2020, 39 (7) : 444–448.
- [8] 徐贞贞, 张慧丽, 田京辉, 等 . 门诊妇产科处方前置审核规则精细化设置与实施效果评价 [J] . *中国医院药学杂志*, 2024, 44 (10) : 1221–1227. XU ZZ, ZHANG HL, TIAN JH, *et al.* Fine setting and implementation outcome evaluation of pre-audit rules for outpatient obstetrics and gynecology prescriptions [J] . *Chin J Hosp Pharm*, 2024, 44 (10) : 1221–1227.
- [9] 中华医学会心血管病学分会, 中国生物医学工程学会心律分会 . 心房颤动诊断和治疗中国指南 [J] . *中华心血管病杂志*, 2023, 51 (6) : 572–618. Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association, Heart Rhythm Committee of Chinese Society of Biomedical Engineering. Chinese guidelines on diagnosis and management of atrial fibrillation [J] . *Chin J Cardiol*, 2023, 51 (6) : 572–618.
- [10] 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.
- [11] BURNETT AE, MAHAN CE, VAZQUEZ SR, *et al.* Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment [J] . *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41 (1) : 206–232.
- [12] GELOSA P, CASTIGLIONI L, TENCONI M, *et al.* Pharmacokinetic drug interactions of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) [J] . *Pharmacol Res*, 2018, 135 : 60–79.
- [13] GRYMONPREZ M, CARNOY L, CAPIAU A, *et al.* Impact of P-glycoprotein and CYP3A4-interacting drugs on clinical outcomes in patients with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a nationwide cohort study [J] . *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2023, 9 (8) : 722–730.
- [14] PERLMAN A, GOLDSTEIN R, CHOSHEN COHEN L, *et al.* Effect of enzyme-inducing antiepileptic medications on the risk of sub-therapeutic concentrations of direct oral anticoagulants: a retrospective cohort study [J] . *CNS Drugs*, 2021, 35 (3) : 305–316.
- [15] GOLDSTEIN R, JACOBS AR, ZIGHAN L, *et al.* Interactions between direct oral anticoagulants (DOACs) and antiepileptic medications: potential implications on DOAC treatment [J] . *CNS Drugs*, 2023, 37 (3) : 203–214.
- [16] DAGAN G, PERLMAN A, HOCHBERG-KLEIN S, *et al.* Managing direct oral anticoagulants in patients with antiepileptic medication [J] . *Can J Cardiol*, 2018, 34 (11) : 1534.
- [17] PERLMAN A, WANOUNOU M, GOLDSTEIN R, *et al.* Ischemic and thrombotic events associated with concomitant Xa-inhibiting direct oral anticoagulants and antiepileptic drugs: analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS) [J] . *CNS Drugs*, 2019, 33 (12) : 1223–1228.
- [18] STOLLBERGER C, FINSTERER J. Prolonged anticoagulant activity of rivaroxaban in a polymorbid elderly female with non-convulsive epileptic state [J] . *Heart Lung*, 2014, 43 (3) : 262–263.
- [19] LANGENBRUCH L, MEUTH SG, WIENDL H, *et al.* Clinically relevant interaction of rivaroxaban and valproic acid: a case report [J] . *Seizure*, 2020, 80 : 46–47.
- [20] FERNANDEZ S, LENOIR C, SAMER CF, *et al.* Drug-drug interactions leading to adverse drug reactions with rivaroxaban: a systematic review of the literature and analysis of Vigibase [J] . *J Pers Med*, 2021, 11 (4) : 250.
- [21] SHAH R, HELLKAMP A, LOKHNYGINA Y, *et al.* Use of concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: findings from the ROCKET AF trial [J] . *Am Heart J*, 2016, 179 : 77–86.
- [22] MEGA JL, BRAUNWALD E, MOHANAVELU S, *et al.* Rivaroxaban

- versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial [J]. *Lancet*, 2009, 374 (9683): 29–38.
- [23] GRAYMONPREZ M, CAPIAU A, STEURBAUT S, *et al.* Pharmacodynamic drug-drug interactions and bleeding outcomes in patients with atrial fibrillation using non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a nationwide cohort study [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2025, 39 (1): 133–143.
- [24] CHEN A, STECKER E, A WARDEN B. Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9 (13): e017559.
- [25] HANIGAN S, DAS J, POGUE K, *et al.* The real world use of combined P-glycoprotein and moderate CYP3A4 inhibitors with rivaroxaban or apixaban increases bleeding [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 49 (4): 636–643.
- [26] 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.
- [27] JACQUOT J, ROUSSEAU V, de CANECAUDE C, *et al.* Interest of a general practitioner pharmacovigilance network to provide drug information: a comparative study in France [J]. *Therapie*, 2020, 75 (6): 617–622.
- [28] WANG X, FA J, ZHANG Y, *et al.* Evaluation of herb-drug interaction between danshen and rivaroxaban in rat and human liver microsomes [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 950525.
- [29] ZOU J, CHEN Y, HOI MPM, *et al.* Discovery of a novel ERp57 inhibitor as antiplatelet agent from Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 9387568.
- [30] 舒盼盼, 朱鹏飞, 杨鑫龙, 等. 6 种人参属药材体外抗凝血活性与皂苷含量的相关性研究 [J]. *中草药*, 2019, 50 (4): 918–924. SHU PP, ZHU PF, YANG XL, *et al.* Correlation between anticoagulant activity and ginsenoside content in six *Panax* species [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 50 (4): 918–924.
- [31] 王奎龙, 李卓琼, 曹泽彧, 等. 银杏二萜内酯 A、B、K 抗血小板聚集作用机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42 (24): 4722–4726. WANG KL, LI ZQ, CAO ZY, *et al.* Effects of ginkgolide A, B and K on platelet aggregation [J]. *China J Chin Mater Med*, 2017, 42 (24): 4722–4726.
- [32] CHEN XW, SNEED KB, PAN SY, *et al.* Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations [J]. *Curr Drug Metab*, 2012, 13 (5): 640–651.

《中国新药与临床杂志》2025 年征订 《中国新药与临床杂志》(原名《新药与临床》)由中国药学会和上海市食品药品监督管理局科技情报研究所共同主办, 为全国性医药学术期刊、统计源期刊, 连续 10 版被确认为全国中文核心期刊(药学)。连续 3 次获中国科学技术协会“精品科技期刊工程”项目资助。荣获首届国家期刊奖、第 2 届国家期刊奖提名奖, 分别荣获第 2 届全国、中国科协、上海市优秀科技期刊一等奖。

《中国新药与临床杂志》报道国内外新药, 着重报道新药的临床研究、合理用药和不良反应, 适用于医师、药师、医药教学和科研人员等阅读和参考。《中国新药与临床杂志》具有新药密切结合临床的特色, 强调实用性, 强调新药的临床应用, 以提高医务人员的药物治疗水平, 博得了全国医师、药师等的好评。

《中国新药与临床杂志》1982 年创刊, 月刊, 每月 25 日出版。向国内外公开发行人, 欢迎向当地邮局订阅。邮发代号: 4-347。国外发行: 中国国际图书贸易集团有限公司(北京 399 信箱)。国外代号: M5892。编辑部地址: 上海市愚园路 532 弄 50 号 207 室。邮政编码: 200040。网址为 <https://publish.cnki.net/xyyl>。电话: 021-64511836。E-mail: xyylc_tougao@126.com。