

直接口服抗凝药联用三唑类抗真菌药的出血风险信号挖掘[△]

吴紫阳^{1*}, 朱颖¹, 张梦华¹, 何娜², 秦琼¹, 谢诚^{1#} (1. 苏州大学附属第一医院药学部, 江苏苏州 215006; 2. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191)

中图分类号 R972;R978 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)09-1185-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.09.13



摘要 目的 评估直接口服抗凝药(DOACs)与三唑类抗真菌药联用的出血风险信号,为临床联合用药的安全性评估与监测提供药物警戒依据。**方法** 提取美国FDA不良事件报告系统2004年第一季度至2025年第三季度DOACs与三唑类抗真菌药联用的不良事件报告,选取9个出血相关的首选术语(PT),采用 Ω 收缩法、加性模型、乘性模型及组合风险比法开展药物-药物相互作用信号检测,并基于 Ω 收缩法分析阳性信号的强度。**结果** 共纳入790份DOACs与三唑类抗真菌药联用的不良事件报告,其中涉及9个出血相关PT的报告共229份。经4种方法一致判定为阳性的信号共13个,涉及阿哌沙班-氟康唑、阿哌沙班-泊沙康唑、利伐沙班-伊曲康唑、达比加群酯-氟康唑、阿哌沙班-伏立康唑、达比加群酯-伊曲康唑6种药物联用组合。 Ω 收缩法显示,阿哌沙班-泊沙康唑联用在出血($\Omega=2.73, \Omega_{0.05}=2.05$)和咯血($\Omega=2.17, \Omega_{0.05}=0.83$)方面的信号较强;阿哌沙班-氟康唑联用在血肿($\Omega=2.30, \Omega_{0.05}=1.47$)和血尿($\Omega=1.71, \Omega_{0.05}=0.74$)方面的信号较强;利伐沙班-伊曲康唑联用在鼻衄($\Omega=2.01, \Omega_{0.05}=0.90$)和血肿($\Omega=1.93, \Omega_{0.05}=0.42$)方面的信号较强;颅内出血与上消化道出血未观察到 Ω 阳性信号。**结论** DOACs与三唑类抗真菌药联用可能增加出血相关风险,且不同药物联用组合的信号强度及信号分布存在差异。临床应重点警惕阿哌沙班或利伐沙班与泊沙康唑、伊曲康唑等强效细胞色素P450 3A4或P-糖蛋白抑制剂的联用;对于其他DOACs与三唑类抗真菌药的联用方案,也应密切监测出血相关表现并及时调整抗凝或抗真菌治疗方案。

关键词 直接口服抗凝药;三唑类抗真菌药;药物-药物相互作用;出血;信号检测

Signal mining for bleeding risk associated with the concomitant use of direct oral anticoagulants and triazole antifungals

WU Ziyang¹, ZHU Ying¹, ZHANG Menghua¹, HE Na², QIN Qiong¹, XIE Cheng¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China; 2. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To assess the bleeding risk signals associated with the concomitant use of direct oral anticoagulants (DOACs) and triazole antifungals, and to provide pharmacovigilance evidence for the safety evaluation and monitoring of combined clinical use. **METHODS** Adverse event reports involving the concomitant use of DOACs and triazole antifungals were extracted from the US FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from the first quarter of 2004 to the third quarter of 2025. Nine bleeding-related preferred terms (PTs) were selected. The Ω shrinkage measure, additive model, multiplicative model, and combined risk ratio method were employed to detect drug-drug interaction signals. The strength of positive signals was further analyzed based on the Ω shrinkage measure. **RESULTS** A total of 790 adverse event reports involving the concomitant use of DOACs and triazole antifungals were included, among which 229 reports involved nine bleeding-related PTs. A total of 13 signals were consistently identified as positive by all four methods. These signals involved six drug combinations: apixaban-fluconazole, apixaban-posaconazole, rivaroxaban-itraconazole, dabigatran etexilate-fluconazole, apixaban-voriconazole, and dabigatran etexilate-itraconazole. The Ω shrinkage measure showed that the apixaban-posaconazole combination exhibited stronger signals for bleeding ($\Omega=2.73, \Omega_{0.05}=2.05$) and hemoptysis ($\Omega=2.17, \Omega_{0.05}=0.83$); the apixaban-fluconazole combination exhibited stronger signals for hematoma ($\Omega=2.30, \Omega_{0.05}=1.47$) and hematuria ($\Omega=1.71, \Omega_{0.05}=0.74$); the rivaroxaban-itraconazole combination exhibited stronger signals for epistaxis ($\Omega=2.01, \Omega_{0.05}=0.90$) and hematoma ($\Omega=1.93, \Omega_{0.05}=0.42$); no positive Ω signals were observed for intracranial hemorrhage or upper gastrointestinal hemorrhage.

CONCLUSIONS This study suggests that the concomitant use of DOACs and triazole antifungals may increase the risk of bleeding-related events, with differences in signal strength and signal distribution across various drug combinations. In clinical

[△]基金项目 国家自然科学基金项目(No.72304010)

* 第一作者 药师, 硕士。研究方向: 临床药学、循证药学。

E-mail: wuziyang16@163.com

通信作者 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail:

xiecheng_1999@163.com

practice, particular attention should be paid to the concomitant use of apixaban or rivaroxaban with strong cytochrome P450 3A4 or P-glycoprotein inhibitors such as posaconazole and itraconazole. For other DOAC-triazole antifungal combinations, close monitoring for bleeding-related manifestations and timely adjustment of anticoagulation or antifungal regimens are also warranted.

KEYWORDS direct oral anticoagulants; triazole antifungals; drug-drug interaction; bleeding; signal mining

直接口服抗凝药(direct oral anticoagulants, DOACs)因起效快、给药方便且无需常规凝血监测,已被广泛用于非瓣膜性房颤患者卒中预防及静脉血栓栓塞的治疗与二级预防^[1-2]。DOACs的使用人群大多为高龄且合并多种基础疾病者,在临床治疗中常常伴有多重用药的情况,因此对于出血相关不良事件的风险管理尤为重要。DOACs如阿哌沙班、利伐沙班的清除高度依赖细胞色素P450 3A4(cytochrome P450 3A4, CYP3A4)与P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)通路,而达比加群酯的暴露则主要依赖P-gp介导的转运影响^[2-3]。因此,当合并使用CYP3A4和(或)P-gp抑制剂时,DOACs暴露水平可能升高,从而增加出血风险。

三唑类抗真菌药(如氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑和艾沙康唑)在侵袭性真菌感染治疗和预防中应用广泛,其对CYP3A4和(或)P-gp有不同程度的抑制作用^[4]。因此,在抗凝治疗过程中若需联用三唑类抗真菌药,需关注其与DOACs等之间存在的潜在药物相互作用及相应的出血风险^[5]。目前药品说明书、专家共识及指南^[6-7]虽已提及DOACs与三唑类抗真菌药联用的禁忌或剂量调整建议,但相关证据多来自健康志愿者的药代动力学研究,其真实世界安全性数据仍相对有限^[8]。美国FDA不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)为公开的大规模自发报告数据库,可用于上市后药物安全信号挖掘^[9]。本研究基于FAERS数据库,采用药物-药物相互作用(drug-drug interaction, DDI)信号检测方法,对DOACs与三唑类抗真菌药联用的出血相关不良事件进行系统挖掘与比较,明确不同药物联用组合的潜在风险信号特征,旨在为临床联合用药风险评估与监测提供药物警戒依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

本研究为回顾性药物警戒研究,数据来源于FAERS的官方公开季度数据,提取时间范围为2004年第1季度至2025年第3季度。提取的数据表包括患者人口学信息表、药品信息表、不良反应信息表及适应证信息表。对各季度原始数据进行整合,并按FAERS去重规则进行数据处理;以案例标识(case ID)为基准识别重复报告,对同一case ID保留FDA接收日期(FDA_DT)最新的记录;若FDA_DT亦相同,则保留主标识符最大的记录。

使用DrugBank数据库(<https://go DrugBank.com>)将DOACs及三唑类抗真菌药的各类名称(包括商品名、别名等)标准化为药品通用名,以降低药物识别偏倚。

1.2 研究药物与暴露定义

研究药物包括DOACs(阿哌沙班、利伐沙班、达比加群酯、艾多沙班)与三唑类抗真菌药(氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、艾沙康唑)。联用暴露定义为同一报告中同时出现DOACs与三唑类抗真菌药,且两类药物中至少1种被标记为主要怀疑药物,不限定另一药物角色。

1.3 出血相关不良事件的筛选

在联合用药的不良事件中,结合临床重要性与可解释性,基于国际医学用语词典的首选术语(preferred term, PT)筛选9个出血相关PT,包括出血、颅内出血、胃肠道出血、上消化道出血、下消化道出血、咯血、血尿、鼻衄、血肿。

1.4 DDI信号检测

采用4种互补方法进行DDI信号检测,具体如下。(1) Ω 收缩法:该法基于观察到的联用报告数与在无交互假设下的期望报告数,构建交互作用参数 Ω ,并采用贝叶斯收缩估计以减弱稀有事件和小样本波动所带来的夸大效应;计算交互作用参数 Ω 及 Ω 的95%置信区间下限($\Omega_{0.25}$),以 $\Omega_{0.25} > 0$ 判定为阳性信号^[10];(2)加性模型:在风险差尺度上评估两药联用的交互作用,重点考察联用效应是否超过两药单独效应之和;以交互作用项95%置信区间下限 > 0 判定为阳性信号^[10];(3)乘性模型:在比值比尺度上检验交互作用,评估联用效应是否超过两药效应之积;以交互作用项的95%置信区间下限 > 1 判定为阳性信号^[11];(4)组合风险比(combination risk ratio, CRR)法:该方法综合CRR、比例报告比(proportional reporting ratio, PRR)、卡方检验(χ^2)及报告数等指标,评估联用与单用之间的相对报告强度,并通过多重阈值联合判定以控制偶然信号;当满足 $CRR > 2$ 、 $PRR > 2$ 、 $\chi^2 > 4$ 且报告数 ≥ 3 则判定为阳性信号^[12]。上述4种方法各有侧重,加性模型与乘性模型基于频率学框架,敏感性较高但可能带来更多假阳性; Ω 收缩法采用贝叶斯收缩估计,通常在小样本条件下更稳健;CRR法通过多重阈值提高特异性^[10-12]。此外,本研究基于 Ω 收缩法对识别出的阳性信号强度进行描述与比较, $\Omega_{0.25}$ 越大,表明DDI与

该不良事件的关联强度越高^[10]。数据清洗、信号计算与统计分析均在R 4.3.0软件中完成,计数资料以份数或率(%)表示。

2 结果

2.1 DOACs与三唑类抗真菌药联用相关不良事件报告的基本特征

纳入涉及DOACs与三唑类抗真菌药联用的不良事件报告790份。DOACs中以阿哌沙班相关不良事件报告为主(417份,52.8%),其次依次为利伐沙班(252份,31.9%),达比加群酯(98份,12.4%),艾多沙班(23份,2.9%);联用的三唑类抗真菌药中,氟康唑相关不良事件报告最常见(486份,61.5%),其次依次为伏立康唑(151份,19.1%)、泊沙康唑(82份,10.4%)、伊曲康唑(54份,6.8%)、艾沙康唑(17份,2.2%)。不良事件报告中,患者年龄以65~85岁为主(406份,51.4%);报告者主要为消费者(236份,29.9%)和医生(234份,29.6%);报告来源国家以美国为主(427份,54.1%)。相关不良事件报告的基本特征见表1。

2.2 出血相关DDI信号检测结果

在790份涉及DOACs联用三唑类抗真菌药不良事件报告中,涉及9个出血相关PT的报告共229份。4种检测方法识别到的阳性信号数量存在差异,其中 Ω 收缩法识别出15个阳性信号,加性模型识别出42个阳性信号,乘性模型识别出39个阳性信号,CRR法识别出18个阳性信号,详见表2。4种方法均判定为阳性的信号共13个,涉及6种药物联用组合,分别为阿哌沙班-氟康唑、阿哌沙班-泊沙康唑、利伐沙班-伊曲康唑、达比加群酯-氟康唑、阿哌沙班-伏立康唑、达比加群酯-伊曲康唑。从不同DOACs相关阳性信号的分布来看,其出血信号特征存在一定差异:阿哌沙班相关阳性信号以鼻衄、血肿、血尿为主;达比加群酯相关阳性信号则以胃肠道出血为

表1 DOACs与三唑类抗真菌药联用不良事件报告的基本特征[份数(率/%)]

项目	阿哌沙班 (n=417)	利伐沙班 (n=252)	达比加群酯 (n=98)	艾多沙班 (n=23)	合计 (n=790)
性别					
男性	169(40.5)	113(44.8)	51(52.0)	13(56.5)	346(43.8)
女性	177(42.4)	127(50.4)	44(44.9)	5(21.7)	353(44.7)
缺失	71(17.0)	12(4.8)	3(3.1)	5(21.7)	91(11.5)
年龄/岁					
18~64	66(15.8)	75(29.8)	12(12.2)	4(17.4)	157(19.9)
65~85	215(51.6)	123(48.8)	59(60.2)	9(39.1)	406(51.4)
>85	46(11.0)	16(6.3)	13(13.3)	3(13.0)	78(9.9)
<18岁或缺失	90(21.6)	38(15.1)	14(14.3)	7(30.4)	149(18.9)
报告者类型					
医生	108(25.9)	75(29.8)	40(40.8)	11(47.8)	234(29.6)
其他医疗专业人员	89(21.3)	31(12.3)	2(2.0)	5(21.7)	127(16.1)
药师	73(17.5)	40(15.9)	5(5.1)	6(26.1)	124(15.7)
消费者	116(27.8)	76(30.2)	43(43.9)	1(4.3)	236(29.9)
其他或缺失	31(7.4)	30(11.9)	8(8.2)	0	69(8.7)
报告国家					
美国	249(59.7)	121(48.0)	57(58.2)	0	427(54.1)
法国	56(13.4)	44(17.5)	3(3.1)	0	103(13.0)
英国	25(6.0)	13(5.2)	13(13.3)	1(4.3)	52(6.6)
其他或缺失	87(20.9)	74(29.4)	25(25.5)	22(95.7)	208(26.3)
联用三唑类抗真菌药					
氟康唑	230(55.2)	171(67.9)	75(76.5)	10(43.5)	486(61.5)
伏立康唑	82(19.7)	43(17.1)	17(17.3)	9(39.1)	151(19.1)
伊曲康唑	15(3.6)	29(11.5)	6(6.1)	4(17.4)	54(6.8)
泊沙康唑	73(17.5)	9(3.6)	0	0	82(10.4)
艾沙康唑	17(4.1)	0	0	0	17(2.2)

主。对于艾多沙班,由于其与三唑类抗真菌药联用的出血相关报告数较少,统计效力有限,尚未观察到4种方法均判定为阳性的信号。

2.3 Ω 收缩法识别的出血相关阳性信号强度比较

Ω 收缩法结果(表3)显示,阿哌沙班-泊沙康唑联用在出血($\Omega=2.73, \Omega_{0.25}=2.05$)和咯血($\Omega=2.17, \Omega_{0.25}=0.83$)方面的信号较强;阿哌沙班-氟康唑联用在血肿($\Omega=2.30, \Omega_{0.25}=1.47$)和血尿($\Omega=1.71, \Omega_{0.25}=0.74$)方面的信号较强;利伐沙班-伊曲康唑联用在鼻衄($\Omega=2.01,$

表2 DOACs与三唑类抗真菌药联用的出血相关DDI信号检测结果

药物联用组合	出血	颅内出血	胃肠道出血	上消化道出血	下消化道出血	咯血	血尿	鼻衄	血肿
阿哌沙班-氟康唑	6(-/-/-/-)	4(-/+/+)	6(-/+/+)	2(-/+/+)	2(-/+/+)	3(-/+/+)	8(+/+/+)	9(+/+/+)	11(+/+/+)
阿哌沙班-伊曲康唑	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	1(-/+/+)	1(-/+/+)
阿哌沙班-伏立康唑	6(+/+/+)	Δ	1(-/-/-)	Δ	Δ	2(-/+/+)	Δ	Δ	Δ
阿哌沙班-泊沙康唑	17(+/+/+)	Δ	1(-/-/-)	Δ	Δ	4(+/+/+)	1(-/+/+)	4(+/+/+)	Δ
阿哌沙班-艾沙康唑	Δ	Δ	Δ	1(-/+/-)	Δ	Δ	Δ	2(-/+/-)	Δ
利伐沙班-氟康唑	8(-/-/-/-)	1(-/-/-/-)	22(-/-/-/-)	4(-/-/-/-)	3(-/+/-/-)	4(-/+/-/-)	5(-/-/-/-)	12(+/+/-/-)	3(-/+/-/-)
利伐沙班-伊曲康唑	4(-/+/+)	Δ	4(-/+/-)	Δ	Δ	3(+/+/+)	3(-/+/+)	6(+/+/+)	3(+/+/+)
利伐沙班-伏立康唑	2(-/-/-)	Δ	2(-/-/-)	Δ	Δ	1(-/+/-)	Δ	Δ	Δ
利伐沙班-泊沙康唑	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	1(-/+/-)	Δ
达比加群酯-氟康唑	3(-/-/-/-)	3(-/+/+)	18(+/+/-)	2(-/+/-)	5(+/+/+)	3(+/+/+)	1(-/-/-)	3(-/+/+)	1(-/+/-)
达比加群酯-伊曲康唑	Δ	Δ	3(+/+/+)	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ
达比加群酯-伏立康唑	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	1(-/+/-)	Δ	Δ	Δ
艾多沙班-氟康唑	Δ	Δ	Δ	1(-/+/-)	1(-/+/-)	Δ	1(-/+/-)	Δ	Δ

注:n为该药物联用组合在该PT下的报告数,括号内分别为 Ω 收缩法/加性模型/乘性模型/CRR法的检测结果,其中“+”表示阳性信号,“-”表示阴性信号;“Δ”表示无相关事件。

$\Omega_{0.25}=0.90$)和血肿($\Omega=1.93, \Omega_{0.25}=0.42$)方面的信号较强;达比加群酯相关组合的信号强度相对较弱,主要集中在胃肠道出血。颅内出血与上消化道出血未观察到 Ω 阳性信号。

表3 Ω 收缩法识别的出血相关阳性信号强度

药物联用组合	PT	报告数/份	Ω	$\Omega_{0.25}$
阿哌沙班-氟康唑	血肿	11	2.30	1.47
阿哌沙班-氟康唑	血尿	8	1.71	0.74
阿哌沙班-氟康唑	鼻衄	9	1.17	0.25
阿哌沙班-伏立康唑	出血	6	1.16	0.05
阿哌沙班-泊沙康唑	出血	17	2.73	2.05
阿哌沙班-泊沙康唑	咯血	4	2.17	0.83
阿哌沙班-泊沙康唑	鼻衄	4	1.42	0.09
利伐沙班-氟康唑	鼻衄	12	0.81	0.01
利伐沙班-伊曲康唑	鼻衄	6	2.01	0.90
利伐沙班-伊曲康唑	血肿	3	1.93	0.42
利伐沙班-伊曲康唑	咯血	3	1.74	0.23
达比加群酯-氟康唑	下消化道出血	5	1.60	0.40
达比加群酯-氟康唑	咯血	3	1.58	0.07
达比加群酯-氟康唑	胃肠道出血	18	1.00	0.34
达比加群酯-伊曲康唑	胃肠道出血	3	1.54	0.03

3 讨论

本研究基于FAERS数据库,采用4种DDI信号检测方法,对DOACs与三唑类抗真菌药联用的出血相关不良事件进行系统挖掘。结果显示,多种药物联用组合存在出血信号,且不同药物联用组合的信号强度及信号分布存在差异。

三唑类抗真菌药对CYP3A4与P-gp的抑制强度存在差异,且DOACs对上述代谢和转运通路的依赖程度不同^[4-5],因此导致的相互作用程度有所不同。本研究结果显示,在阿哌沙班或利伐沙班与泊沙康唑、伊曲康唑的联用中检测出更多且更强的信号,与药代动力学特征一致,即阿哌沙班与利伐沙班的代谢清除对CYP3A4与P-gp通路依赖程度较高,而伊曲康唑与泊沙康唑为CYP3A4、P-gp的强抑制剂^[4-5],导致DOACs体内暴露量显著增加。Liu等^[13]报道了1例95岁男性长期使用低剂量利伐沙班(2.5 mg,每日2次),在加用伊曲康唑后约3 d出现自发性血胸,提示即使是低剂量利伐沙班与伊曲康唑联用,仍可能引发严重出血事件。现有指南和专家共识建议,阿哌沙班和利伐沙班应禁止或避免与泊沙康唑或伊曲康唑联用^[6-7]。

氟康唑虽为中等强度CYP3A4抑制剂,但本研究仍在阿哌沙班-氟康唑和达比加群酯-氟康唑相关PT上检测到多个阳性信号,这一发现与既往真实世界研究结果基本一致。一项丹麦人群队列研究发现,阿哌沙班与氟康唑联用时,出血风险会增加^[14]。中国台湾地区一项回顾性队列研究亦表明,与单独使用DOACs相比,达比加群酯或利伐沙班联合氟康唑使用时,大出血风险会增加;阿哌沙班联合氟康唑使用时,出血风险也会增加^[15]。

此外,一项针对癌症合并静脉血栓栓塞患者接受阿哌沙班治疗的单臂干预试验事后分析显示,随访期间联用氟康唑与临床相关非大出血事件显著相关^[16]。本研究中氟康唑相关信号较多,可能与以下因素有关。首先,氟康唑除了能够抑制CYP3A4之外,还具备较强的CYP2C19抑制活性以及中等强度的CYP2C9抑制活性,同时还具有一定的P-gp抑制作用,可通过多条通路对DOACs的代谢与转运产生影响^[4];其次,DOACs的药代动力学数据主要来自健康志愿者,而DOACs使用者通常年龄较大,合并症和合并用药较多;高龄、多重用药以及肝肾功能受损等因素可能增加药物相互作用和出血风险,从而使氟康唑联用时的实际临床影响更加复杂^[3,5]。然而,由于FAERS数据库缺乏剂量、肾功能、疗程等关键临床变量信息,本研究无法进一步通过分层分析验证上述机制假设。总体而言,氟康唑与DOACs联用时仍存在出血风险,临床中应强化风险评估与动态监测,尤其需关注高龄及肝肾功能不全等高危人群。

本研究观察到达比加群酯相关信号更集中于胃肠道出血,考虑其为P-gp底物,肠道P-gp受到抑制可能增加局部药物暴露,从而增加胃肠道出血风险^[3];此外,达比加群酯口服生物利用度低,大量未被充分吸收的活性药物在肠道内停留,直接作用于肠道黏膜,增加局部出血风险^[17]。艾多沙班虽然也是P-gp底物,但是本研究涉及艾多沙班的联合用药报告数量较少,未检测到4种方法均判定为阳性的出血信号。由于本研究中艾多沙班联用三唑类抗真菌药的报告数较少、统计效能不足,该结果不能说明艾多沙班联用三唑类抗真菌药无出血风险或风险较低,其潜在安全性仍需在未来更大规模的数据中进一步评估。

本研究仍存在一定局限性:(1)FAERS为自发报告系统,存在漏报、重复报告、刺激性报告及信息缺失等偏倚,且缺乏用药人群的暴露基数,无法计算真实发生率;(2)自发报告信号检测仅能提示潜在关联,不能确立因果关系;(3)数据库缺乏剂量、给药时间、肾功能等关键临床信息,限制了分层分析。因此,未来应当开展基于大样本真实世界队列或前瞻性设计的临床研究,进一步验证上述信号的因果关系,并探索个体化风险分层策略,为临床联合用药的安全管理提供更高级别的证据。

综上所述,本研究基于FAERS数据库的信号挖掘,提示DOACs与三唑类抗真菌药联用可能增加出血相关风险,且不同药物联用组合的信号强度及信号分布存在差异。该结果为两类药物联用风险提供了真实世界药物警戒证据,并提示临床应重点警惕阿哌沙班或利伐沙班与泊沙康唑、伊曲康唑等强CYP3A4或P-gp抑制剂的

联用;对于其他DOACs与三唑类抗真菌药的联用方案,也应密切监测出血相关表现并及时调整抗凝或抗真菌治疗方案。

参考文献

- [1] JOGLAR J A, CHUNG M K, ARMBRUSTER A L, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 83(1): 109-279.
- [2] 周强, 臧月月, 陶瑛瑛, 等. 新型口服抗凝药对比华法林用于左心室血栓有效性和安全性的Meta分析[J]. *中国药房*, 2022, 33(24): 3034-3039.
- [3] 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.
- [4] BRÜGGEMANN R J M, ALFFENAAR J C, BLIJLEVENS N M A, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(10): 1441-1458.
- [5] WIGGINS B S, DIXON D L, NEYENS R R, et al. Select drug-drug interactions with direct oral anticoagulants JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(11): 1341-1350.
- [6] 彭文星. 口服抗凝药物治疗管理路径专家共识[J]. *临床药物治疗杂志*, 2024, 22(9): 1-23.
- [7] 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.
- [8] LI A, LI M K, 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.
- [9] SAKAEDA T, TAMON A, KADOYAMA K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796-803.
- [10] NORÉN G N, SUNDBERG R, BATE A, et al. A statistical methodology for drug-drug interaction surveillance[J]. *Stat Med*, 2008, 27(16): 3057-3070.
- [11] THAKRAR B T, GRUNDSCHOBER S B, DOESSEGGER L. Detecting signals of drug-drug interactions in a spontaneous reports database[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 64(4): 489-495.
- [12] NOGUCHI Y, TACHI T, TERAMACHI H. Review of statistical methodologies for detecting drug-drug interactions using spontaneous reporting systems[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1319.
- [13] LIU M, LIU W W, JIAO H M. Spontaneous hemothorax caused by concomitant low-dose rivaroxaban and itraconazole in a 95-year-old patient: case report and literature review[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(9): 03000605211047712.
- [14] HOLT A, STRANGE J E, RASMUSSEN P V, et al. Bleeding risk following systemic fluconazole or topical azoles in patients with atrial fibrillation on apixaban, rivaroxaban, or dabigatran[J]. *Am J Med*, 2022, 135(5): 595-602.e5.
- [15] CHANG S H, CHOU I J, YEH Y H, et al. Association between use of non-vitamin K oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *JAMA*, 2017, 318(13): 1250-1259.
- [16] SVALASTOGA M, LARSEN T L, BREKKE J, et al. Effect of drug interactions with apixaban on clinical outcomes in cancer patients with venous thromboembolism[J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1520725.
- [17] AOKI N, ABE K, TOKUTOMI H, et al. Characteristics of gastrointestinal bleeding while taking direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation and differences among drugs: a single-center retrospective cohort study[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(1): 95.

(收稿日期:2026-01-23 修回日期:2026-03-27)

(编辑:舒安琴)