非瓣膜性房颤老年患者达比加群的群体药动学研究Δ

赵琴虹*，屈昱晨，杨叶舟，沈　珠，陶　宏，朱　珠#（苏州大学附属第二医院药学部，江苏 苏州　215004）

中图分类号　R972；R969.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）14-1734-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.14.14

摘　要　目的　分析影响非瓣膜性房颤老年患者达比加群暴露的因素。**方法**　收集2019年1月—2020年6月于我院就诊并确诊为非瓣膜性房颤的75例患者资料，每位患者采集1～2个稳态血药浓度样本。采用NONMEM 7.2.0软件建立患者的达比加群群体药动学模型，考察不同协变量对达比加群表观清除率的影响，并通过拟合优度及Bootstrap法对最终模型进行验证；采用NONMEM 7.2.0软件分析不同疾病状态下普通老年患者及高龄老年患者服用达比加群酯后的药物暴露。**结果**　共采集到122个达比加群的血药浓度样本。高龄、肌酐清除率及慢性心力衰竭史是影响老年患者达比加群清除率的显著协变量。高龄老年患者暴露相比于普通老年患者增加约50%，合并慢性心力衰竭患者相比于未合并慢性心力衰竭患者暴露增加近30%，中、重度肾功能损伤患者相比于轻度肾功能损伤患者暴露分别增加约30%、80%。**结论**　高龄、肾功能损伤、慢性心力衰竭史是引起达比加群体内暴露增加的影响因素。

关键词　达比加群；非瓣膜性房颤；群体药动学；老年患者

Study on population pharmacokinetics of dabigatran in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation

ZHAO Qinhong，QU Yuchen，YANG Yezhou，SHEN Zhu，TAO Hong，ZHU Zhu（Dept. of Pharmacy，the Second Affiliated Hospital of Soochow University，Jiangsu Suzhou 215004，China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze influential factors for dabigatran exposure in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. **METHODS** The clinical information of 75 elderly patients diagnosed with non-valvular atrial fibrillation was collected from our hospital in Jan. 2019-Jun. 2020. One or two steady-state blood drug concentration samples were collected from each patient. NONMEM 7.2.0 software was used to establish a population pharmacokinetics model of dabigatran；the effects of different covariates on the apparent clearance of dabigatran were investigated，and the final model was verified by goodness of fit and Bootstrap method；NONMEM 7.2.0 software was used to analyze the drug exposure of ordinary elderly patients and elderly patients after taking dabigatran ester in different disease states. **RESULTS** Totally 122 blood concentration samples of dabigatran were collected. Advanced age，creatinine clearance and history of chronic heart failure were screened out as three significant covariates that influenced the clearance of dabigatran in elderly patients. The exposure of population with advanced age increased by about 50% compared with the general elderly，the exposure of population with history of chronic heart failure increased by nearly 30% compared with population without，and the exposure of population with moderate and severe renal injury increased by about 30% and 80% compared with mild. **CONCLUSIONS** Advanced age，renal injury and history of chronic heart failure are influential factors for elevated systemic exposure of dabigatran.

KEYWORDS　dabigatran；non-valvular atrial fibrillation；population pharmacokinetics；elderly patient

随着社会的发展及医疗水平的进步，老龄化已逐渐成为全球性的社会问题。据WHO报道，全球60岁以上老年人口比例将从2015年的12%增加到2050年的22%[1]。由于老年人群特殊的生理及病理变化，使其面临更多的用药问题，也使得传统的药动学研究方法在老年人群中开展困难。群体药动学（population pharmacokinetics，PPK）可通过分析临床稀疏数据来建立模型，并基于模型结果，按个体协变量差异进行剂量调整，以实现个体化精准治疗。因此，基于模型的精准给药研究可能是老年患者PPK研究的有效方法。

达比加群酯是新一代口服抗凝药物直接凝血酶抑制剂，临床上被广泛用于预防非瓣膜性房颤老年患者的卒中和全身性栓塞。该药口服吸收后，在肠道及肝脏中可通过羧酸酯酶水解成活性产物达比加群，从而发挥药效[2]。长期抗凝评价（an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy trial，RE-LY）临床试验结果显示，相比于75岁以下患者，75岁以上高龄老年患者服用相同剂量达比加群酯后的出血风险更

Δ**基金项目**　江苏省研究型医院学会-精益化用药-石药专项科研基金（No.JY202009）；江苏省药学会-奥赛康医院药学基金（No.A201814）；江苏省药学会-天晴医院药学基金（No.Q2019055）

***第一作者**　药师，硕士。研究方向：临床药学和个体化给药。电话：0512-67783646。E-mail：18260091898@163.com

\# **通信作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学和个体化给药。电话：0512-67783646。E-mail：wwdz_@126.com

高[3]；同时，药物暴露-效应分析结果也显示，老年患者体内达比加群高暴露与患者高出血风险显著相关[4]。虽然临床上使用达比加群酯时不需要常规监测患者的血药浓度，但在紧急外科手术、大出血、高龄等特殊情况下则需监测其血药浓度以获得抗凝强度数据。达比加群血药浓度个体间差异大，目前暂无有效的治疗窗，因此针对高龄老年患者的最佳给药策略仍不明确，加之目前国内外关于达比加群相关的PPK研究较少，特别是关于老年人群的研究更少。基于此，本研究收集了非瓣膜性房颤老年患者达比加群酯给药后的稳态血药浓度数据，构建达比加群PPK模型，以预测不同疾病状态下老年患者服用达比加群酯后的达比加群体内暴露情况，旨在为达比加群酯合理使用和个体化治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括：(1)年龄≥60岁；(2)接受口服达比加群酯治疗≥18个月；(3)用药前天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）、丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）、血清肌酐水平均不高于3倍正常值上限；(4)未使用影响达比加群酯体内药动学的药物。

本研究的排除标准包括：(1)患有严重血管性心脏病者；(2)严重肝功能损伤者；(3)肿瘤患者；(4)接受肾移植或长期透析者。

1.2 资料来源

收集2019年1月－2020年6月于我院就诊并确诊为非瓣膜性房颤的75例老年患者资料。本研究方案经医院医学伦理委员会审批通过，伦理号为JD-LK-2018-059-01。

1.3 给药方案及血药浓度监测方法

所有患者的达比加群酯给药方案为：口服给药，每次110 mg，每日2次。每位患者采集1～2个稳态血药浓度样本，并记录给药及采血时间。采用时间飞行质谱生物芯片系统测定多药耐药基因（adenosine triphosphate-binding cassette subfamily B member 1，*ABCB1*）和羧酸酯酶1（carboxylesterases 1，*CES1*）的基因多态性。以卡马西平标准品为内标，通过内标法以文献报道的高效液相色谱-串联质谱法测定患者的血药浓度[5]。

1.4 肾功能损伤的评价标准

通过Cockcroft-Gault公式计算内生肌酐清除率（creatinine clearance，Ccr），$Ccr=\frac{(140-age)\times weight}{72\times Scr}\times a$[6]。其中男性的a＝1，女性的a＝0.85；Ccr单位为mL/min，Scr表示血清肌酐，单位为mg/dL；age表示年龄；weight表示体重，单位为kg。本研究参考达比加群酯药品说明书，50＜Ccr≤80为轻度肾功能损伤，30＜Ccr≤50为中度肾功能损伤，Ccr≤30为重度肾功能损伤。

1.5 PPK建模

1.5.1 结构模型选择

本研究涉及的PPK建模均采用NONMEM 7.2.0软件进行分析。由于本研究的达比加群浓度数据均为稀疏采样数据，每位患者仅有1～2个浓度样本，且缺少吸收相数据，无法准确估算吸收速率常数（K_a）。因此，本研究参考相关文献，将K_a固定为0.754 h^{-1}，采用具有一级吸收和消除的二房室模型，群体参数和个体参数以一阶条件估算法进行估算[7]。

1.5.2 随机效应分析及协变量筛选

为探究老年患者不同疾病状态对达比加群清除率的影响，本研究将表观清除率（apparent clearance，CL/F）设为模型的结构参数，通过评估不同协变量对CL/F典型值的影响来筛选有意义的协变量。

对于个体间变异，为了避免在运算过程中出现负值，本研究选用指数型的个体间变异公式：$CL/F_i=TV(CL/F_i)\times e^{\eta_i}$。其中TV（$CL/F_i$）为群体典型值，$CL/F_i$表示第$i$个患者的个体参数，$\eta_i$表示第$i$个患者的随机效应，服从均数为0、方差为$\omega^2$的正态分布。

对于残差变异，本研究采用比例型残差模型：$C_{obs,ij}=C_{pred,ij}\times(1+\varepsilon_{ij})$。其中$C_{pred,ij}$表示第$i$个患者对应第$j$个预测浓度，$C_{obs,ij}$表示第$i$个患者对应第$j$个观测浓度，$\varepsilon_{ij}$表示第$i$个患者对应第$j$个浓度点的残差变异，服从均数为0、方差为$\sigma^2$的正态分布。

本研究的协变量包括：年龄、体重、身高、性别、Ccr、AST、ALT、慢性心力衰竭（chronic heart failure，CHF）史、高血压史、中风史、糖尿病史、*ABCB1*基因多态性（rs1045642、rs2032582、rs4148738）、*CES1*基因多态性（rs2244613、rs8192935）。协变量考察采用前向纳入和逆向剔除的方法：采用前向纳入的方法将协变量逐一纳入模型，计算模型评价指标目标函数值（objective function value，OFV）的变化，如OFV下降值＞3.84（即$P<0.05$），则将该协变量纳入模型，反之则剔除，最终获得全量回归模型；为了避免模型过参数化，采用逆向剔除的方法对全量回归模型中的协变量进行评估，如OFV值＜6.63（即$P>0.01$），则将该协变量剔除，反之则纳入模型[8]。不同类型协变量对于CL/F的影响采用不同的评价模型，对于连续变量的考察采用指数模型（公式1），对于分类变量的考察采用比例模型（公式2）。

$$CL/F_i=\theta_1\times\left(\frac{COV_i}{COV_m}\right)^{\theta_2} \quad \text{（公式1）}$$

$$CL/F_i=\theta_1\times\theta_2^{COVi} \quad \text{（公式2）}$$

其中θ_1表示CL/F的典型值，θ_2反映协变量对于CL/F影响的效应值，COV_i表示第i个协变量的数值，COV_m表示该协变量的中位值。

1.5.3　模型评价与验证

最终模型分别采用模型诊断图以及自举法（Bootstrap）进行检验。其中，模型诊断图主要通过群体预测值-观测值（predicted value-dependent variable，PRED-DV）、个体预测值-观测值（individual predicted value-dependent variable，IPRED-DV）、加权残差-群体预测值（weighted residuals-predicted values，WRES-PRED）散点图进行模型拟合优度评价，并通过Bootstrap对1 000次重抽样数据进行评价，以考察模型的稳健性。

1.6　特殊人群给药模拟及分析方法

根据已建立的最终模型，采用NONMEM 7.2.0软件分别预测普通老年患者及高龄老年患者在合并/不合并慢性CHF史、合并轻/中/重度肾功能损伤情况下服用达比加群酯后的药物暴露（每个亚组各模拟1 000例患者）情况，探索不同年龄层、不同疾病状态对老年患者体内达比加群给药间隔内稳态曲线下面积（the area under the curve for the dosing interval at steady state，$AUC_{0-\tau,ss}$）的影响。

1.7　统计学方法

采用R 2.15.1软件绘制模型拟合优度散点图。采用SPSS 16.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的连续型变量数据以$\bar{x}\pm s$表示，不符合正态分布的连续型变量数据以$M(P_{25},P_{75})$表示。计数资料以例数或占比表示。检验水准$\alpha=0.05$。

2　结果

2.1　患者基本资料

75例老年患者中，60～74岁普通老年患者44例，75岁及以上高龄老年患者31例，平均年龄（73.53±7.93）岁；共采集到122个达比加群的血药浓度样本。患者基本资料见表1。

表1　纳入患者基本资料

指标	合计
性别/[例(%)]	
男性	39(52.00)
女性	36(48.00)
年龄/[例(%)]	
60～74岁	44(58.67)
≥75岁	31(41.33)
体重/kg	67.01±13.58
身高/m	1.63±0.09
Ccr[$M(P_{25},P_{75})$]/(mL/min)	67.88(48.19,81.90)
AST[$M(P_{25},P_{75})$]/(U/L)	16.00(11.00,27.00)
ALT[$M(P_{25},P_{75})$]/(U/L)	19.00(15.05,26.00)
慢性CHF史/例(%)	36(48.00)
高血压史/例(%)	56(74.67)
中风史/例(%)	14(18.67)
糖尿病史/例(%)	20(26.67)
*ABCB1*基因多态性/例	
rs1045642(GG/AG/AA)	28/37/10
rs2032582(TT/AT/CT/AC/CC/AA)	3/14/11/26/10/11
rs4148738(TT/CT/CC)	24/40/11
*CES1*基因多态性/例	
rs2244613(GG/GT/TT)	29/34/12
rs8192935(AA/AG/GG)	42/32/1

2.2　模型构建与模型评价

协变量筛选结果显示，共有3个协变量对达比加群的CL/F具有显著影响，分别为年龄、Ccr以及慢性CHF史。最终模型各参数估算结果见表2。

表2　最终模型各参数估算结果

参数	最终模型		Bootstrap		偏差/%
	估算值	相对标准误差/%	中位值	95%置信区间	
(CL/F)/(L/h)	170	8.60	163	144～185	−4.12
年龄/岁	0.657	17.20	0.664	0.495～0.818	1.07
Ccr/(L/h)	0.472	39.00	0.453	0.243～0.785	−4.03
慢性CHF史	0.757	10.90	0.759	0.626～0.885	0.26
(V_2/F)/L	718	35.10	560	149～955	−22.00
(Q/F)/(L/h)	298	34.60	333	198～457	11.70
(V_3/F)/L	6 040	84.00	5 305	1 853～12 050	−12.20
K_a/h^{-1}	0.754(固定值)	不适用	0.754(固定值)	不适用	不适用
个体间变异/%					
CL/F	36.30	23.70	34.60	27.10～47.10	−4.68
残差变异/%					
$C_{obs,ij}$	2.22	10.60	1.98	1.26～2.75	−10.80

注：$CL/F=170\times0.657^{AGE}\times(\frac{CrCl}{67.88})^{0.472}\times0.757^{CHF}$，其中AGE为分类变量，0表示60～74岁，1表示75岁及以上；CrCl为Cockcroft-Gault方程计算的Ccr；CHF为分类变量，0表示无慢性CHF史，1表示有慢性CHF史；V_2/F表示中央室表观分布容积；Q/F表示表观室间清除率；V_3/F表示外周室表观分布容积。

最终模型拟合优度散点图见图1。由图1可知，PRED-DV、IPRED-DV均匀分布于$y=x$对角线两侧、WRES-PRED散点均分布于$y=0$两侧，且大多在±3以内，表示最终模型的拟合效果良好，群体预测值能够较好反映实际观测值。

通过Bootstrap重抽样生成数据集，最终模型在1 000次自举数据中成功拟合960次，稳健率为96.00%。Bootstrap验证结果显示（表2），Bootstrap估算值与最终模型参数值的偏差为−22.00%～11.70%。

2.3　老年患者的达比加群体内暴露结果

根据本研究建立的最终模型，利用蒙特卡洛模拟，分别对普通老年患者和高龄老年患者在不同疾病状态下达比加群酯给药后的稳态血药浓度进行模拟。结果显示，高龄老年患者暴露相比于普通老年患者增加约50%，合并慢性CHF患者相比于未合并慢性CHF患者暴露增加近30%，中、重度肾功能损伤患者相比于轻度肾功能损伤患者暴露分别增加约30%、80%（表3）。欧洲药品管理局指出，患者体内达比加群稳态谷浓度高于200 ng/mL时，出血风险增加[9]。本研究以200 ng/mL为阈值，结果显示，高龄老年患者合并重度肾功能损伤或合并中度肾功能损伤及慢性CHF史时，存在药物高暴露风险。结果见图2。

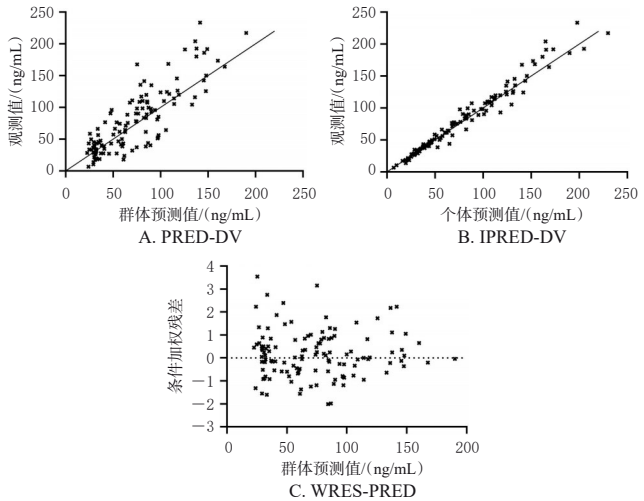
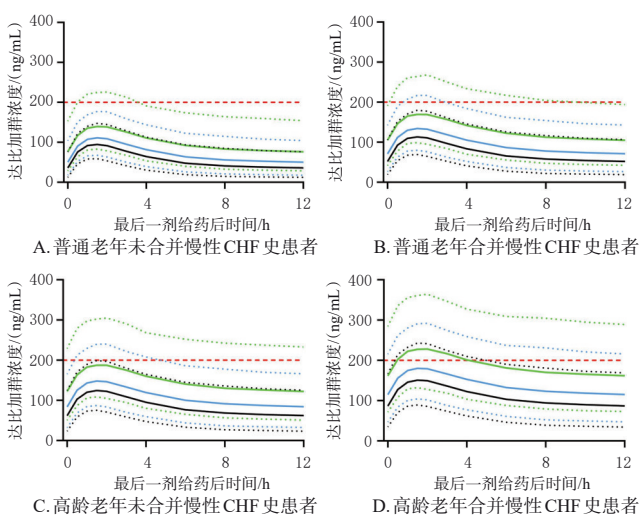


图1　最终模型的拟合优度散点图

表3　不同疾病状态下普通老年患者与高龄老年患者的达比加群 $AUC_{0-\tau,ss}$ 比较

疾病状态		$AUC_{0-\tau,ss}$/(ng·h/mL)	
肾功能	慢性CHF史	普通老年患者	高龄老年患者
轻度肾损	无	669.38±250.41	1 018.84±381.15
中度肾损	无	861.67±330.05	1 311.52±502.35
重度肾损	无	1 208.42±461.80	1 839.30±702.89
轻度肾损	有	884.25±330.80	1 345.89±503.49
中度肾损	有	1 138.27±435.99	1 785.08±663.61
重度肾损	有	1 596.33±610.04	2 429.72±928.52



绿色：轻度肾功能损伤；蓝色：中度肾功能损伤；黑色：重度肾功能损伤；实线：预测的中位值；虚线：95%置信区间；n：1 000。

图2　不同疾病状态下老年患者达比加群稳态血药浓度曲线

3　讨论

目前，多项针对高加索老年人群的研究表明，高龄是引起达比加群高暴露的一个高危因素。如Gommans等[10]对75例高加索老年患者的达比加群稳态谷浓度数据进行分析后发现，55～75岁组、75～84岁组、85岁及以上组老年患者的用药剂量经归一化后，达比加群稳态谷浓度分别为0.66、0.83、1.20 ng/(mL·mg)（P<0.01），且85岁及以上超高龄老年患者稳态谷浓度高于150 ng/mL的比例为55～75岁组老年患者的1.5倍。Bolek等[11]对50例高加索老年患者稳态峰浓度与谷浓度分析后发现，75岁以上高龄老年患者稳态谷浓度约为75岁以下老年患者的2倍（99.3 vs. 51.6 ng/mL）（P<0.01）。上述文献提示，达比加群酯的常规给药剂量可能并不适用于75岁以上高龄患者，这部分患者的给药剂量需进一步探究。

达比加群在体内约有80%以原型通过肾小球滤过消除，因此肾功能是影响达比加群体内暴露的一个重要因素[12]。老年心血管疾病患者往往合并肾功能不全，因此需重点关注肾功能损伤对达比加群体内药动学特征的影响。本研究结果显示，Ccr能够影响达比加群体内清除率，最终模拟结果也表明，中重度肾功能损伤的老年患者达比加群暴露风险显著增加。因此对于这类患者，需重点关注达比加群血药浓度增加导致的出血等不良反应的发生。

本研究结果还显示，年龄作为分类变量不依赖于肾功能，进而影响达比加群体内浓度。模拟结果显示，在相同疾病状态下，高龄老年患者达比加群暴露显著高于普通老年患者，这表明衰老可能会对达比加群酯的肠道吸收产生影响。日本一项早期临床研究结果显示，67～85岁老年患者肠道P-糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）表达相较于65岁以下患者降低约60%[13]。这提示，达比加群酯作为肠道P-gp的特异性底物，年龄相关的达比加群暴露增加可能与衰老引起的P-gp功能下降有关，因此对于老年患者，P-gp介导的药物相互作用尤其值得临床关注。

本研究结果还显示，慢性CHF史可以影响老年患者的达比加群血药浓度，这个结果在之前的研究中并未有报道。这可能是由于慢性CHF一般合并肠黏膜水肿、淤血、胃排空速度减慢、肠管蠕动减弱、胃肠道分泌液减少，这些都使得药物吸收减慢；心功能不全时血浆蛋白结合率和分布容积都会降低；心功能不全时出现慢性缺氧，首先是肝微粒体中的细胞色素P450酶含量减少，同时引起肝药酶的活性降低，从而降低药物在肝脏的代谢。

本研究在筛选协变量的过程中发现，*ABCB1*和*CES1*基因多态性与达比加群血药浓度无明显关联。据报道，*ABCB1*突变型杂合子基因型患者及突变型纯合子基因型患者的AUC比携带野生型基因型患者分别高25%、28%[14]。也有研究认为，*ABCB1*的单核苷酸多态性对达比加群的药动学参数虽有一定的影响，但不能作为影响个体间达比加群药动学参数差异的主要因素[14]。Dimatteo等[15]开展的一项97例接受达比加群酯治疗的房颤患者的药物基因组学研究中，研究者在22例*ABCB1* SNP rs4148738 AA、43例SNP rs4148738 AG、23

例SNP rs4148738 GG基因型试验者的血浆药物浓度数据分析中发现，血浆药物峰浓度在这3种基因型中接近，差异很小。对于*CES1* SNP rs8192935，含有次要等位基因T的杂合子基因型与达比加群血浆药物谷浓度下降3%有关，含有次要等位基因T的纯合子基因型与血浆药物谷浓度下降11%有关，而血浆药物峰浓度在不同基因型之间则很接近；对于*CES1* SNP rs2244613，次要等位基因C的杂合子基因型与血浆药物谷浓度下降2%有关，次要等位基因C的纯合子基因型与血浆药物谷浓度下降3%有关，血浆药物峰浓度在不同基因型之间也很接近[15]。Paré等[16]对来源于RE-LY试验的2 944例试验者参与的长期抗凝治疗的随机评价研究的全基因组关联分析发现，*ABCB1* SNP rs4148738的每个等位基因都与峰浓度上升12%有关。*CES1* SNP rs8192935的每个次要等位基因都与峰浓度下降12%有关；*CES1* SNP rs2244613的每个次要等位基因都与谷浓度下降15%有关[16]。综合以上研究数据，有关基因多态性与达比加群血药浓度、临床结局的相关性尚未明确，不同基因人群间存在较大差异。由于本研究纳入的样本量较小，尚需扩大样本量进行建模、验证。

综上所述，高龄、肾功能损伤、慢性CHF史是引起达比加群体内暴露增加的影响因素。对于存在这些因素的老年患者，推荐进行达比加群治疗药物监测，并在此基础上，运用PPK模型对其给药剂量进行调整，最终指导老年患者达比加群酯的临床合理使用。本研究存在的局限性为：由于本研究纳入的样本量及采样样本量较小，缺乏吸收相的血药浓度数据，无法准确估算模型的K_a值，这可能会对最终模型吸收相的模拟结果存在一定影响。故此结论尚需大样本研究进一步验证。

参考文献

[1] World Health Organization. Ageing and health[EB/OL]. [2023-06-14]. https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health.

[2] DI NISIO M, MIDDELDORP S, BÜLLER H R. Direct thrombin inhibitors[J]. N Engl J Med, 2005, 353(10): 1028-1040.

[3] EIKELBOOM J W, WALLENTIN L, CONNOLLY S J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial[J]. Circulation, 2011, 123(21): 2363-2372.

[4] REILLY P A, LEHR T, HAERTTER S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(4): 321-328.

[5] 陈敏，阳丽梅，罗冬梅，等.HPLC-MS/MS法测定人血浆中达比加群的浓度[J]. 福建医药杂志，2018，40(6)：118-123.

[6] BARRA S, PROVIDÊNCIA R, FAUSTINO C, et al. Performance of the cockcroft-gault, MDRD and CKD-EPI formulae in non-valvular atrial fibrillation: which one should be used for risk stratification?[J]. J Atr Fibrillation, 2013, 6(3): 896.

[7] LIESENFELD K H, 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 RE-LY trial[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(11): 2168-2175.

[8] WÄHLBY U, JONSSON E N, KARLSSON M O. Comparison of stepwise covariate model building strategies in population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis [J]. AAPS PharmSci, 2002, 4(4): E27.

[9] Compendium Suisse des Médicaments. Infromation professionnelle du compendium suisse des médicaments: pradaxa [EB/OL].[2023-06-14]. https://compendium.ch/product/1366386-pradaxa-caps-110-mg/mpro.

[10] GOMMANS E, GROULS R J E, KERKHOF D, et al. Dabigatran trough concentrations in very elderly patients [J]. Eur J Hosp Pharm, 2021, 28(4): 231-233.

[11] BOLEK T, SAMOŠ M, ŠKORŇOVÁ I, et al. Dabigatran levels in elderly patients with atrial fibrillation: first post-marketing experiences[J]. Drugs Aging, 2018, 35(6): 539-544.

[12] ANTONIJEVIC N M, ZIVKOVIC I D, JOVANOVIC L M, et al. Dabigatran-metabolism, pharmacologic properties and drug interactions[J]. Curr Drug Metab, 2017, 18(7): 622-635.

[13] MIKI Y, SUZUKI T, TAZAWA C, et al. Steroid and xenobiotic receptor (SXR), cytochrome P450 3A4 and multidrug resistance gene 1 in human adult and fetal tissues[J]. Mol Cell Endocrinol, 2005, 231(1/2): 75-85.

[14] GOUIN-THIBAULT I, DELAVENNE X, BLANCHARD A, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin[J]. J Thromb Haemost, 2017, 15(2): 273-283.

[15] DIMATTEO C, D'ANDREA G, VECCHIONE G, et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability[J]. Thromb Res, 2016, 144: 1-5.

[16] PARÉ G, ERIKSSON N, LEHR T, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding[J]. Circulation, 2013, 127(13): 1404-1412.

（收稿日期：2022-11-01　修回日期：2023-06-26）

（编辑：陈　宏）