

[文章编号] 1007-7669(2021)09-0624-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2021.09.04

Xa 因子抑制剂与心血管药物的相互作用

谢珊珊^{1a}, 周 陆², 张心怡^{1b}, 苗雅昕², 万瑾瑾^{1a}, 张卫芳^{1a}

(1. 南昌大学第二附属医院 a. 药学部, b. 呼吸与危重症科, 江西 南昌 330006; 2. 南昌大学江西医学院, 江西 南昌 330031)

[关键词] Xa 因子抑制剂; 心血管药物; 药物相互作用; 细胞色素 P450 酶系统; P 糖蛋白

[摘要] 新型口服抗凝药 (NOACs) Xa 因子抑制剂主要通过抑制凝血酶瀑布过程中 Xa 因子而发挥抗凝作用, 已被批准用于非瓣膜性心房颤动患者的卒中预防及其他血栓栓塞性疾病。Xa 因子抑制剂为 P 糖蛋白 (P-gp) 底物, 且部分经细胞色素 P450 (CYP450) 酶代谢。大型临床研究及个案报道发现 Xa 因子抑制剂与某些心血管药物联用后可影响 Xa 因子抑制剂药动学参数, 继而影响临床疗效和安全性。抗心律失常药物胺碘酮、决奈达隆、奎尼丁及钙通道阻滞药如维拉帕米和地尔硫草可导致 Xa 因子抑制剂暴露量增加, 抗血小板药物可与 Xa 因子抑制剂产生药效学相互作用, 均会导致潜在出血风险增加; 硝苯地平、地高辛及阿托伐他汀与 Xa 因子抑制剂相互作用无临床意义。临床应根据患者肝、肾功能, 病理状态及具体联合药物的情况采取调整 Xa 因子抑制剂剂量、更换药物或密切监测等措施。

[中图分类号] R973.2

[文献标志码] A

Interactions between factor Xa inhibitors and cardiovascular drugs

XIE Shan-shan^{1a}, ZHOU Lu², ZHANG Xin-yi^{1b}, MIAO Ya-xin², WAN Jin-jin^{1a}, ZHANG Wei-fang^{1a}

(1. a. Department of Pharmacy, b. Department of Respiratory and Critical Care, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang JIANGXI 330006, China; 2. Medical College of Nanchang University, Nanchang JIANGXI 330031, China)

[KEY WORDS] factor Xa inhibitors; cardiovascular agents; drug interaction; cytochrome P-450 enzymes system; p-glycoprotein

[ABSTRACT] New oral anticoagulant (NOACs) factor Xa inhibitors exert anticoagulant effects mainly by inhibiting factor Xa in the process of thrombin falls, and have been widely used in stroke prevention of thromboembolic disease and non-valvular atrial fibrillation. Factor Xa inhibitors are P-glycoprotein (P-gp) substrates and partially metabolized by cytochrome P450 (CYP450) enzymes. However, many common cardiovascular drugs can affect the activity of P-gp or CYP450, thus change the pharmacokinetics of factor Xa inhibitors and affect their anticoagulant efficacy. Large clinical studies and case reports have found that factor Xa inhibitors combined with some cardiovascular drugs can affect the pharmacokinetic parameters of factor Xa inhibitors, and then affect the clinical efficacy and safety. Antiarrhythmic drugs

[收稿日期] 2020-06-08 [接受日期] 2021-07-20

[基金项目] 国家自然科学基金 (81960015, 82000062); 江西省卫生计生委项目 (20175242); 江西省科技厅青年人才项目 (20204BCJ23020); 中国健康促基金会“新型口服抗凝药物的发展、评价与选用”科研课题公益项目 [会字 (2016) 第 99 号]

[作者简介] 谢珊珊, 女, 主管药师, 硕士, 主要从事药物相互作用的研究, Phn: 86-791-8630-3184, E-mail: xss306@126.com. 张卫芳, 女, 副主任药师, 博士, 主要从事心血管药物及机制的研究, E-mail: z_weifang@163.com

[责任作者] 张卫芳

amiodarone, dinedarone, quinidine and calcium channel blockers such as verapamil and diltiazem can increase the exposure of factor Xa inhibitors and antiplatelet drugs can interact with factor Xa inhibitors, resulting in an increased risk of potential bleeding, while nifedipine, digoxin and atorvastatin have no clinical significance. Clinically, it is necessary to adjust the dosage of factor Xa inhibitors, change drugs or closely monitor according to the patients' liver and kidney function, pathological status and specific combined drugs.

心血管疾病 (CVDs) 已被视为全球的头号死因^[1]。根据 2018 年《中国心血管病报告》^[2], 中国 CVDs 患病率及死亡率仍处于上升阶段, 其中心房颤动 (AF) 在中国的发病率约为 1%~2%^[3], 在欧洲和美国每 4 名中年人中将就有 1 名发生 AF^[4]。国内外指南建议缺血中高危 AF 患者应长期口服抗凝治疗。相对于华法林, 新型口服抗凝药 (NOACs) 具有药理学稳定、使用剂量固定、无需常规监测等特点, 越来越受临床青睐。指南已推荐 NOACs 作为非瓣膜性 AF 患者卒中预防的首选方案。但随着临床的使用, 越来越多的实践发现患者的肝、肾功能^[5], 病理状态或药物相互作用 (drug-drug interactions, DDIs)^[6,7] 均会导致 NOACs 的血药浓度波动, 显著影响抗凝的效果和安全。NOACs 包括直接凝血酶抑制剂和 Xa 因子抑制剂。Xa 因子是内、外源性抗凝瀑布的共同因子, 同时又不影响已生成的凝血酶, 是抗凝过程中备受关注的靶点。我国已上市的 Xa 因子抑制剂有利伐沙班 (rivaroxaban)、阿哌沙班 (apixaban) 和艾多沙班 (edoxaban), 通过与 Xa 因子活性位点的结合, 阻止凝血酶原转变为凝血酶来发挥抗凝作用。Xa 因子抑制剂均由 P 糖蛋白 (P-gp) 转运, 且大多数经细胞色素 P450 酶 (CYP) 代谢。而部分心血管药物作为 P-gp/CYP 的抑制剂, 可不同程度影响其 P-gp/CYP 活性, 进而影响 Xa 因子抑制剂的血药浓度, 导致 DDIs。国外已有心血管药物和 Xa 因子抑制剂 DDIs 的临床研究及个案报道^[8-12], 但笔者尚未见国内此类报道。阿拉伯的一项真实世界研究^[13] 发现一半以上的 AF 患者使用沙班类药物的同时还联用了有潜在 DDIs 的其他心血管类药物, 甚至包括不建议联用药物, 建议临床实际工作中使用 Xa 因子抑制剂需要关注 DDIs 的存在及必要。本文综述 Xa 因子抑制剂和心血管药物的 DDIs, 为临床合理使用 Xa 因子抑制剂提供参考。

Xa 因子抑制剂的药理学 Xa 因子抑制剂是 P-gp 的底物, 其肠道吸收和肾脏消除取决于肠内和肾脏内 P-gp 的活性^[14,15]。此外, 利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班不同程度经 CYP3A4 代谢^[16,17]。因此, 当 Xa 因子抑制剂与 P-gp/CYP3A4 的抑制剂或诱导剂同时

使用时易发生 DDIs^[14]。如利福平等肝药酶诱导剂可诱导 P-gp 或 CYP3A4 活性, 导致 Xa 因子抑制剂血药浓度下降, 抗凝作用降低, 栓塞风险增加; 相反, 与肝药酶抑制剂联用则可增加血浆 Xa 因子抑制剂水平, 药物抗凝作用增强导致患者出血风险增加。Xa 因子抑制剂药理学参数见表 1。

表 1 Xa 因子抑制剂药理学参数

项目	利伐沙班	阿哌沙班	艾多沙班	贝曲沙班
分子量	436	459	548	452
生物利用度 /%	66	50	62	34
达峰时间 /h	2~4	1~3	1~1.5	3~4
终末半衰期 /h	7~13	12	8.6~10.7	19~27
蛋白结合率 /%	95	85	55	60
肾清除率 /%	35	25	50	17.8

Xa 因子抑制剂与抗心律失常药物

1 胺碘酮 胺碘酮是轻-中度 P-gp 抑制剂, 研究发现胺碘酮会影响艾多沙班的药理学参数, 使艾多沙班药时曲线下面积 (AUC) 增加 39.8%, 血药峰浓度 (c_{max}) 增加 66%, 达峰时间 (t_{max}) 延长 0.25 h, 终末半衰期 ($t_{1/2}$) 减少 1.44 h^[18]。胺碘酮导致 Xa 因子抑制剂生物利用度增加, 推测两药联用使抗凝疗效增强, 患者出血风险增加。OLADIRAN 等^[10] 报道中, 阵发性 AF 的患者使用利伐沙班 ($20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 2 年后, 在加用胺碘酮 ($200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 4 个月后发现罕见的自发性心包积液。ELIKOWSKI 等^[11] 报道 1 例既往有肺支气管扩张行肺叶切除史的男性患者, 由于 AF 接受利伐沙班 ($20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 治疗 1 年, 加用胺碘酮 ($200 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 治疗 2 周后咯血, 停用两药后 CT 显示肺部症状消失, 重新使用利伐沙班 ($15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 后未发生出血事件。SKOV 等^[19] 报道 1 例 88 岁老年患者因阵发性 AF 服用利伐沙班 ($20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 8 个月, 复查发现利伐沙班 c_{max} 超过检测上限 ($>800 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), 回顾患者的治疗药物, 发现该患者同时服用了胺碘酮复律治疗 7 周, 后因复律失败和胃肠道不良反应已停用胺碘酮 3 周, 推测胺碘酮停药 3 周后仍可与利伐沙班发生 DDIs。上述病例报道提示胺碘酮可增加利伐沙班的出血风险, 即使在胺碘酮停药数周后仍需警惕。根据临床试验结果, 胺碘酮与阿哌沙班联用有出血事

件,但相较于华法林更加安全有效^[20]。OLAGUNJU 等^[21]报道了 1 例肾功能不全 3 期的 80 岁老年患者,因 AF 给予阿哌沙班 (5 mg bid) 联用胺碘酮 (200 mg·d⁻¹) 后 2 周发生自发性心包积液,提示高龄、肾功能不全的患者使用 Xa 因子抑制剂联用胺碘酮更易发生 DDIs。临床研究发现低剂量 (30 mg qd) 或高剂量 (60 mg qd) 艾多沙班联用胺碘酮,患者缺血事件发生率均显著下降,但高剂量组在无额外获益的情况下临床相关的非大出血事件增加^[22]。

2 奎尼丁和决奈达隆 奎尼丁和决奈达隆为强效 P-gp 抑制剂。一项探讨 AF 患者服用利伐沙班与不同抗心律失常药物 (包括胺碘酮、决奈达隆或普罗帕酮) 联用有效性和安全性的临床研究发现,利伐沙班单用或联用抗心律失常药物的有效性和安全性类似,且联用决奈达隆的患者栓塞和全因死亡发生率更低。该研究中患者服用低剂量利伐沙班 (10 mg·d⁻¹) 约占一半以上,其中联用决奈达隆高达 77.1%^[23]。在非瓣膜性 AF 患者中高剂量利伐沙班 (15~20 mg·d⁻¹) 和决奈达隆联用也较为安全,无出血相关的事件发生^[24]。奎尼丁和决奈达隆对艾多沙班药动学影响均较大,可增加艾多沙班的 AUC 和血药谷浓度 (c_{\min})^[25]。决奈达隆使艾多沙班 AUC 增加 84.5%^[18]。奎尼丁使艾多沙班总暴露量增加 35%,总清除率下降 25%^[26],AUC 上升 76.7%^[18]。虽未有临床研究指出奎尼丁/决奈达隆与艾多沙班联用会增加出血事件,但是从对艾多沙班药动学的影响来看,建议临床联用时仍应加以注意。

Xa 因子抑制剂与抗血小板药 除贝曲沙班外,利伐沙班、阿哌沙班及艾多沙班与抗血小板药的 DDIs 均有临床研究报道。阿司匹林和氯吡格雷均未改变利伐沙班的药动学参数、抗 Xa 因子活性及抗凝指标,同时利伐沙班也不改变阿司匹林和氯吡格雷的抗血小板效果^[27,28]。但是临床研究却发现两类药联用会在一定程度上增加患者的出血风险^[29-32]。相较于阿司匹林,利伐沙班与氯吡格雷联用安全性更好^[9,12,29,32-34]。因此,建议正在接受利伐沙班抗凝治疗的患者,如需选择抗血小板药,优先考虑氯吡格雷。

阿哌沙班与抗血小板药物的 DDIs 虽无直接药动学研究报道,但阿哌沙班的 II 期临床试验 (APPRAISE) 由于阿哌沙班 (20 mg·d⁻¹) 联用抗血小板药组大出血事件增加而提前终止^[34]。在 III 期临床试验 (APPRAISE-2) 中即使选择了较低剂量阿哌沙班,联用组主要出血事件仍增加^[35]。

目前,仅有在健康人群艾多沙班与阿司匹林联用

的药动学数据,发现阿司匹林会增加艾多沙班的暴露量、延长出血时间,但受试者耐受性均良好^[36]。建议对艾多沙班的 II、III 期临床研究联用抗血小板药物的人群进行亚组分析。

结合目前的数据,建议使用 Xa 因子抑制剂的患者需抗血小板治疗时,应避免双联抗血小板,单联抗血小板药物可选择氯吡格雷而尽量避免联用阿司匹林。

Xa 因子抑制剂与降压药 非二氢吡啶类钙通道阻滞药 (CCB) 可不同程度地抑制 CYP3A4 活性,增加 Xa 因子抑制剂的暴露量,其中,维拉帕米导致艾多沙班 AUC 增加 52.7%^[18];地尔硫草使阿哌沙班 AUC 增加 40%, c_{\max} 增加 31%,暴露量增加 1.4 倍^[37], c_{\min} 也会增加^[25]。近期有一项临床研究评估了在老年 AF 患者中利伐沙班与 CCB 的 DDIs,患者分为利伐沙班组、利伐沙班联用氨氯地平组和利伐沙班联用维拉帕米组,结果发现利伐沙班联用氨氯地平较安全;而利伐沙班联用维拉帕米组利伐沙班的 c_{\min} 显著增加,临床相关非大出血事件发生率更高^[38]。鉴于此,虽然 AF 患者中地尔硫草和利伐沙班联用未增加出血事件^[39],仍建议临床避免 Xa 因子抑制剂与非二氢吡啶类 CCB 联用,如必需联用时应密切监测出血不良事件。

其他常见降压药与 Xa 因子抑制剂 DDIs 报道非常有限,日本进行的一项 AF 合并高血压患者的单臂研究发现,利伐沙班 (10~15 mg·d⁻¹) 联用硝苯地平 (20~40 mg·d⁻¹) 可使患者达到缺血和出血的动态平衡,整个临床试验期间未见临床出血事件,推测两药联用是安全的^[40]。老年 AF 患者利伐沙班联用氨氯地平也不会显著增加利伐沙班的 c_{\min} 和出血事件^[38]。推测作为 CYP3A4 底物的二氢吡啶类 CCB 与 Xa 因子抑制剂联用的 DDIs 无临床意义,对于正在使用 Xa 因子抑制剂抗凝的高血压人群可选择此类降压药物,但建议监测血压和凝血功能。TALARI 等^[41]报道了 1 例 65 岁老年患者服用氯沙坦和利伐沙班联用导致患者发生干咳甚至自发性腹直肌鞘血肿的罕见病例。鉴于已上市的血管紧张素受体抑制药 (ARB) 仅氯沙坦经 CYP3A4 代谢,推荐可选择除氯沙坦以外的 ARB 与 Xa 因子抑制剂联用。已知血管紧张素转化酶抑制药 (ACEI) 和呋达帕胺为 CYP3A4 的底物,目前尚不清楚这些药物与 Xa 因子抑制剂的 DDIs 情况,建议密切监测联用者的血压和凝血功能。

Xa 因子抑制剂与其他心血管药物

1 地高辛 地高辛不影响利伐沙班的药动学参数,

对其抗 Xa 因子活力有轻微影响, 能轻微延长凝血时间^[42]; 同时, 利伐沙班也不影响地高辛血药浓度^[36]。地高辛使艾多沙班 AUC 和 c_{\max} 分别增加 9.5% 及 15.6%^[18], 地高辛的 AUC 和 c_{\max} 分别增加 8.3% 及 28%, 但在治疗浓度范围内^[18]。因此推测 Xa 因子抑制剂与地高辛合用时无需调整用量。

2 他汀类药物 不同的他汀类药物代谢途径各异。其中, 洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀不同程度经过 CYP3A4 代谢。瑞舒伐他汀主要经过 CYP2C9 和 2C19 代谢。普伐他汀不经过 CYP 酶系代谢。因此, 推测仅洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀与 Xa 因子抑制剂存在潜在 DDIs。截至目前, 笔者仅检索到阿托伐他汀与 Xa 因子抑制剂 DDIs 的临床研究。一项阿托伐他汀与利伐沙班 DDIs 健康人群研究^[42] 以及 AF 患者中的前瞻性临床研究^[43] 均证实阿托伐他汀不会显著改变利伐沙班的抗 Xa 因子活性。在 AF 患者中, 阿托伐他汀对阿哌沙班抗 Xa 因子活性也无显著影响^[43]。阿托伐他汀与艾多沙班 DDIs 的健康人体 I 期临床研究发现阿托伐他汀使艾多沙班 AUC 减少 1%, c_{\max} 减少 2%, 无出血相关不良事件^[41], 对艾多沙班的暴露量影响很小^[18]。推测阿托伐他汀与 Xa 因子抑制剂联用较安全, 发生出血不良反应可能较低。

小结 关于 NOACs 的两项大型临床研究纳入非瓣膜性 AF 患者, 近三分之二的患者, 尤其是老年患者在服用 NOACs 的同时服用了 5 种及以上的药物^[44]。中国 AF 患者处方中, 与 NOACs 常联用的药物主要有阿托伐他汀 (27.6%)、地尔硫草 (22.7%)、地高辛 (22.5%) 和胺碘酮 (21.1%)^[44], 但目前笔者尚未见我国发布关于 NOACs 与其他药物联用时如何进行药物选择或剂量调整的意见和共识。Xa 因子抑制剂与许多常见心血管药物的 DDIs 已有部分临床研究及真实世界的探索, 提示抗心律失常药物胺碘酮、决奈达隆、奎尼丁及维拉帕米和地尔硫草可导致 Xa 因子抑制剂暴露量增加, 增大潜在出血风险; 抗血小板药物可与 Xa 因子抑制剂产生药效学 DDIs, 导致潜在出血风险增加; 硝苯地平、氨氯地平、地高辛及阿托伐他汀对 Xa 因子抑制剂的 DDIs 并无临床意义, 因此临床上与这些药物联用无需调整利伐沙班剂量。总之, 临床应根据患者年龄, 肝、肾功能, 病理状态及具体联合药物的情况采取调整 Xa 因子抑制剂剂量, 更换药物或密切监测等措施。根据目前证据, Xa 因子抑制剂与心血管药物联用建议汇总见表 2, 以期为患者联合用药提供参考。

[参考文献]

- [1] ROTH GA, JOHNSON C, ABAJOBIR A, *et al.* Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (1): 1-25.
- [2] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34 (3): 209-220.
- [3] 黄从新, 张 澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议-2015 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2015, 29 (5): 377-434.
- [4] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTECHEA D, *et al.* 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (38): 2893-2962.
- [5] SHAMEEM R, ANSELL J. Disadvantages of VKA and requirements for novel anticoagulants [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2013, 26 (2): 103-114.
- [6] 张卫芳, 鲍慧慧, 熊爱珍, 等. 新型口服抗凝药与抗逆转录病毒药物的相互作用 [J]. *药品评价*, 2018, 15 (10): 12-15.
- [7] 冯瑞江, 鲍慧慧, 熊爱珍, 等. 新型口服抗凝药与抗癫痫药的相互作用 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2018, 37 (8): 443-447.
- [8] 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.
- [9] LOPES RD, HONG H, HARSKAMP RE, *et al.* Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4 (8): 747-755.
- [10] OLADIRAN O, SEGAL J, NWOSU I, *et al.* A rare case of spontaneous cardiac tamponade induced by concomitant use of rivaroxaban and amiodarone [J]. *Case Rep Cardiol*, 2018, 2018: 1650716.
- [11] ELIKOWSKI W, MALEK M, SKOWRONSKI M, *et al.* Hemoptysis during concomitant treatment with rivaroxaban and amiodarone in a patient with a history of pulmonary disease [J]. *Pol Merkuri Lekarski*, 2015, 39 (232): 227-230.
- [12] ANAND SS, BOSCH J, EIKELBOOM JW, *et al.* Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10117): 219-229.
- [13] BADRELDIN HA, ALGHAMDI J, ALSHAYA O, *et al.* Real-world analysis of potential pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Int J Gen Med*, 2020, 13: 419-427.
- [14] GNOTH MJ, BUETEHRN U, MUENSTER U, *et al.* *In vitro* and *in vivo* P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 338 (1): 372-380.
- [15] di MINNO A, FRIGERIO B, SPADARELLA G, *et al.* Old and new oral anticoagulants: food, herbal medicines and drug interactions

表 2 Xa 因子抑制剂与常见心血管药物相互作用情况及联合给药建议

心血管药物	Xa 因子抑制剂	研究类型 (数量)	PK/PD 影响	联合给药建议
胺碘酮	利伐沙班	临床研究 (1); 病例报道 (3)	抗 Xa 因子活力轻微 ↑, c_{max} ↑	密切监测出血不良事件
	阿哌沙班	临床研究 (1)	-	监测出血不良事件
	艾多沙班	临床研究 (2)	AUC ↑, c_{max} ↑, $t_{1/2}$ ↓	降低剂量 (30 mg · d ⁻¹), 监测出血不良事件
奎尼丁 / 决奈达隆	利伐沙班	临床研究 (2, 决奈达隆)	抗 Xa 因子活力轻微 ↑	降低剂量 (10~20 mg · d ⁻¹), 监测出血不良事件
	艾多沙班	临床研究 (2)	AUC ↑, c_{min} ↑, CL ↓	避免联用
抗血小板药 (阿司匹林 / 氯吡格雷)	利伐沙班	临床研究 (8)	-	避免双联抗血小板, 单联优先考虑氯吡格雷
	阿哌沙班	临床研究 (2)	-	避免联用
	依度沙班	临床研究 (1)	AUC ↑, 出血时间 ↑	避免双联抗血小板, 单联加强监测
钙通道阻滞药	利伐沙班	临床研究 (1, 硝苯地平)	-	可联用, 监测血压及抗凝参数及出血不良事件
	利伐沙班	临床研究 (1, 氨氯地平)	-	可联用, 监测血压及抗凝参数及出血不良事件
	利伐沙班	临床研究 (1, 维拉帕米)	c_{min} ↑	避免联用
	利伐沙班	临床研究 (1, 地尔硫草)	-	避免联用
	阿哌沙班	临床研究 (1, 地尔硫草)	AUC ↑, c_{max} ↑, c_{min} ↑	避免联用
血管紧张素受体抑制药	艾多沙班	临床研究 (1, 维拉帕米)	AUC ↑	避免联用
	利伐沙班	病例报道 (1, 氯沙坦)	-	选择除氯沙坦以外的血管紧张素受体抑制药
地高辛	利伐沙班	临床研究 (1)	抗 Xa 因子活性轻微 ↑	可联用, 无需调整剂量
	艾多沙班	临床研究 (1)	AUC ↑, c_{max} ↑	可联用, 无需调整剂量
他汀类药物	利伐沙班	临床研究 (2, 阿托伐他汀)	不改变抗 Xa 因子活性	可联用, 无需调整剂量
	艾多沙班	临床研究 (1, 阿托伐他汀)	AUC ↓, c_{max} ↓	可联用, 无需调整剂量

[J]. Blood Rev, 2017, 31 (4): 193-203.

[16] MIKKAICHI T, YOSHIGAE Y, MASUMOTO H, *et al.* Edoxaban transport via P-glycoprotein is a key factor for the drug's disposition [J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42 (4): 520-528.

[17] WANG L, HE K, MAXWELL B, *et al.* Tissue distribution and elimination of (14C) apixaban in rats [J]. Drug Metab Dispos, 2011, 39 (2): 256-264.

[18] MENDELL J, ZAHIR H, MATSUSHIMA N, *et al.* Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2013, 13 (5): 331-342.

[19] 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.

[20] FLAKER G, LOPES RD, HYLEK E, *et al.* Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64 (15): 41-50.

[21] OLAGUNJU A, KHATIB M, PALERMO-ALVARADO F. A possible drug-drug interaction between eliquis and amiodarone resulting in hemopericardium [J]. Cureus, 2021, 13 (2): e13486.

[22] STEFFEL J, GIUGLIANO RP, BRAUNWALD E, *et al.* Edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation on amiodarone: a subgroup analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial [J]. Eur Heart J, 2015, 36 (33): 2239-2245.

[23] CHIOU WR, HUANG CC, LIN PL, *et al.* Safety and effectiveness of rivaroxaban in combination with various antiarrhythmic drugs in patients with non-permanent atrial fibrillation [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2020. doi: 10.1007/s40256-020-00454-6.

[24] ESCOBAR C, ARCELUZ M, MONTES de OCA R, *et al.* Concomitant rivaroxaban and dronedarone administration in patients with nonvalvular atrial fibrillation [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2017, 70 (2): 121-122.

[25] SALAZAR DE, MENDELL J, KASTRISSIOS H, *et al.* Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation [J]. Thromb Haemost, 2012, 107 (5): 925-934.

[26] MATSUSHIMA N, LEE F, SATO T, *et al.* Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects [J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2013, 2 (4): 358-366.

[27] KUBITZA D, BECKA M, MUECK W, *et al.* Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban — an oral, direct factor Xa inhibitor — are not affected by aspirin [J]. J Clin Pharmacol, 2006, 46 (9): 981-990.

- [28] KUBITZA D, BECKA M, MUCK W, *et al.* Effect of co-administration of rivaroxaban and clopidogrel on bleeding time, pharmacodynamics and pharmacokinetics: a phase I study [J] . Pharmaceutical (Basel) , 2012, 5 (3) : 279–296.
- [29] 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.
- [30] MEGA JL, BRAUNWALD E, WIVIOTT SD, *et al.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome [J] . N Engl J Med, 2012, 366 (1) : 9–19.
- [31] PERERA KS, NG KKH, NAYAR S, *et al.* Association between low-dose rivaroxaban with or without aspirin and ischemic stroke subtypes: a secondary analysis of the COMPASS trial [J] . JAMA Neurol, 2020, 77 (1) : 43–48.
- [32] 李丽娟, 马宇凌. 利伐沙班片联合氯吡格雷片和 / 或阿司匹林肠溶片用于心房颤动患者经皮冠状动脉介入治疗术后的临床研究 [J] . 中国临床药理学杂志, 2019, 35 (19) : 2207–2210.
- [33] 杜丞禹, 孙家岭. 氯吡格雷联合利伐沙班片对急性冠脉综合征患者心脏功能的影响 [J] . 心理月刊, 2019, 14 (9) : 26–27.
- [34] APPRAISE Steering Committee and Investigators, ALEXANDER JH, BECKER RC, *et al.* Apixaban, an oral, direct, selective factor xainhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome [J] . Circulation, 2009, 119 (22) : 2877–2885.
- [35] ALEXANDER JH, LOPES RD, JAMES S, *et al.* Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome [J] . N Engl J Med, 2011, 365 (8) : 699–708.
- [36] MENDELL J, LEE F, CHEN S, *et al.* The effects of the antiplatelet agents, aspirin and naproxen, on pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anticoagulant edoxaban, a direct factor Xa inhibitor [J] . J Cardiovasc Pharmacol, 2013, 62 (2) : 212–221.
- [37] FROST CE, BYON W, SONG Y, *et al.* Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor [J] . Br J Clin Pharmacol, 2015, 79 (5) : 838–846.
- [38] SYCHEV D, MIRZAEV K, CHERNIAEVA M, *et al.* Drug-drug interaction of rivaroxaban and calcium channel blockers in patients aged 80 years and older with nonvalvular atrial fibrillation [J] . Drug Metab Pers Ther, 2020. doi: 10.1515/dmpt-2020–0127.
- [39] BARTLETT JW, RENNER E, MOULAND E, *et al.* Clinical safety outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation on rivaroxaban and diltiazem [J] . Ann Pharmacother, 2019, 53 (1) : 21–27.
- [40] KABUTOYA T, OHMORI T, FUJIWARA T, *et al.* Combination therapy with an Xa inhibitor and antihypertensive agent improved anticoagulant activity in patients with nonvalvular atrial fibrillation: the hypertension and atrial fibrillation treated by rivaroxaban for the morning and night with sYnergy with calcium antagonists (HARMONY) study [J] . Clin Exp Hypertens, 2020, 42 (4) : 365–370.
- [41] TALARI G, TALARI P, SWEIGART J, *et al.* Rare case of losartan-induced cough complicated by rectus sheath haematoma: in a patient on rivaroxaban therapy [J] . BMJ Case Rep, 2016, 2016: bcr2016217801.
- [42] KUBITZA D, BECKA M, ROTH A, *et al.* Absence of clinically relevant interactions between rivaroxaban — an oral, direct factor Xa inhibitor — and digoxin or atorvastatin in healthy subjects [J] . J Int Med Res, 2012, 40 (5) : 1688–1707.
- [43] SKORNOVA I, SAMOS M, BOLEK T, *et al.* Does atorvastatin therapy change the anti- Xa activity in xabans-treated patients with atrial fibrillation? [J] . Pharmacol Res Perspect, 2021, 9 (3) : e00730.
- [44] CHANG SH, CHOU IJ, YEH YH, *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.

(编辑:王茜)