

利伐沙班与抗癫痫药物相互作用的研究进展

章袁¹, 卢轶², 万晨光³, 常斌鸽^{3*}

1. 天津市第一中心医院 药学部, 天津 300192

2. 天津市第一中心医院 神经内科, 天津 300192

3. 天津市第一中心医院 神经外科, 天津 300192

摘要: 心房颤动(房颤)导致的卒中是其严重并发症, 非瓣膜性房颤导致脑梗死患者并发癫痫的风险比其他原因卒中患者更高, 可能需要利伐沙班联合抗癫痫药物治疗。新型口服抗凝药物利伐沙班是口服直接 Xa 因子抑制剂, 同时是 CYP3A4 和 P-糖蛋白(P-gp)的底物, 某些抗癫痫药物对 CYP3A4 和/或 P-gp 有诱导作用, 与利伐沙班合用, 可使利伐沙班血药浓度下降, 血栓风险增加。对利伐沙班与丙戊酸钠、卡马西平、苯巴比妥、奥卡西平、左乙拉西坦以及其他抗癫痫药物合用的相互作用进行综述, 并根据相关研究和病例报道给出推荐意见, 为临床合理用药提供参考。

关键词: 利伐沙班; 抗癫痫药物; 丙戊酸钠; 卡马西平; 相互作用; 联合用药; 推荐意见

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)05-1156-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.05.042

Research progress of interaction between rivaroxaban and antiepileptic drugs

ZHANG Yuan¹, LU Yi², WAN Chen-guang³, CHANG Bin-ge³

1. Department of Pharmacy, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

2. Department of Neurology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

3. Department of Neurosurgery, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

Abstract: Stroke caused by atrial fibrillation is a serious complication. Patients with cerebral infarction due to non-valvular atrial fibrillation have a higher risk of epilepsy than patients with other causes of stroke. Treatment may require rivaroxaban combined with antiepileptic drugs. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, is an oral direct factor Xa inhibitor and a substrate of CYP3A4 and P-glycoprotein (P-gp). Some antiepileptic drugs induce CYP3A4 and/or P-gp, and when combination with rivaroxaban, they can reduce rivaroxaban plasma concentrations and increase the risk of thrombosis. This article reviews the interaction of rivaroxaban combination with sodium valproate, carbamazepine, phenobarbital, oxcarbazepine, levetiracetam, and other antiepileptic drugs. Based on relevant studies and case reports, this paper provides recommendations for clinical rational drug use.

Key words: rivaroxaban; antiepileptic drugs; sodium valproate; carbamazepine; interaction; combination; comment

心房颤动(房颤)是临床最常见的快速性心律失常, 房颤导致的卒中是其严重的并发症, 有房颤患者的卒中发生率是无房颤患者的 4~5 倍^[1]。非瓣膜性房颤是房颤的主要类型, 也是脑梗死的主要原因^[2]。中华医学会组织的国内 40 家医院房颤回顾性研究显示, 非瓣膜性房颤患者脑梗死的平均患病率为 24.15%, 80 岁以上人群患病率高达 32.86%^[3]。目前各房颤指南已将抗凝列为治疗策略的首位^[4]。新型口服抗凝药物如利伐沙班在房颤卒中预防中

有效性不劣华法林, 且颅内出血发生率更低, 可作为华法林的替代药物^[5]。由于卒中可导致 30%~40% 的症状性癫痫, 且非瓣膜性房颤导致脑梗死患者并发癫痫的风险比其他原因卒中患者更高^[6], 可能需要利伐沙班联合抗癫痫药物治疗。利伐沙班是口服直接 Xa 因子抑制剂, 对游离的和结合的 Xa 因子均有抑制作用^[7]。利伐沙班的消除涉及肝肾双通道, 1/3 以原型经肾由尿排泄, 此过程涉及的转运体有外排泵系统 P-糖蛋白(P-gp)和乳腺癌耐药蛋白

收稿日期: 2022-02-10

基金项目: 天津市卫生健康科技项目(KJ20143)

作者简介: 章袁, 女, 主管药师, 硕士, 主要从事临床药学研究。E-mail: zhangyuan0089@126.com

*通信作者: 常斌鸽, 男, 主任医师, 硕士, 主要从事脑血管病研究。E-mail: chang13662121968@163.com

(BCRP)^[8]。2/3 利伐沙班经肝脏代谢, 涉及肝脏细胞色素 P450 酶 CYP3A4/5 和 CYP2J2 代谢酶。利伐沙班同时是 P-gp 和 CYP3A4 的底物, 当合用 CYP3A4 和/或 P-gp 强抑制剂(如酮康唑), 可使利伐沙班暴露量增加, 出血风险增加, 而合用 CYP3A4 和/或 P-gp 强诱导剂(如利福平), 可使利伐沙班血药浓度下降, 血栓风险增加^[8]。抗癫痫药物根据其临床的更新迭代分为 3 代抗癫痫药物, 第 1 代抗癫痫药物包括苯巴比妥、卡马西平、丙戊酸钠; 第 2 代抗癫痫药物包括奥卡西平、拉莫三嗪、托吡酯和左乙拉西坦; 第 3 代抗癫痫药物包括拉考沙胺、吡仑帕奈、艾司利卡西平等^[9]; 还有其他抗癫痫药物如加巴喷丁、普瑞巴林。目前利伐沙班与临床抗癫痫药物的相互作用研究主要来自于病例报道和观察研究。本文对利伐沙班与丙戊酸钠、卡马西平、苯巴比妥、奥卡西平、左乙拉西坦以及其他抗癫痫药物合用的相互作用进行了综述, 并根据相关研究和病例报道给出了推荐意见, 为临床合理用药提供参考。

1 利伐沙班与丙戊酸钠

丙戊酸钠对 CYP3A4 的影响存在争议, 研究显示其是酶抑制剂^[10], 有研究显示其是酶诱导剂^[11], 对 P-gp 的影响既表现出抑制又表现出诱导^[12-13], 其对利伐沙班的疗效、安全性的影响表现出降低利伐沙班抗凝疗效, 又增加出血风险^[14-15]。Stöllerberger 等^[14]报道 1 名 88 岁女性患者使用丙戊酸钠抗癫痫治疗的同时使用利伐沙班 15 mg/d 抗凝治疗, 28 h 后检测凝血功能, 结果国际标准化比值(INR)为 2.26, 凝血酶原时间(PT)活力为 35%, 活化部分凝血酶原时间(APTT)为 38.3 s, 抗 Xa 因子 2.00 U/mL, 停用利伐沙班数天后凝血指标恢复正常, 即使此病例中存在着患者高龄、肾功能减退[肌酐清除率(CLcr) 24 mL/min]和低体质量[体质量指数(BMI) 19.95 kg/m²]因素增加出血风险, 但也不排除丙戊酸钠与利伐沙班合用时前者增加后者出血风险的可能。另一个报道^[15], 30 岁男性, 因颅内感染并发难治性癫痫使用丙戊酸钠和拉莫三嗪抗癫痫治疗, 此患者同时因蛋白 S 缺乏出现下肢深静脉血栓, 使用利伐沙班抗凝治疗, 随后多次复发下肢深静脉血栓, 利伐沙班峰值和谷值血药浓度均低于期望值, 随即将丙戊酸钠调整为吡仑帕奈, 再次随访, 利伐沙班血药浓度上升, 患者再无复发下肢深静脉血栓。以上病例提示, 由于丙戊酸钠抑制或诱导

CYP3A4 和/或 P-gp 活性, 导致利伐沙班血药浓度升高或降低, 同时丙戊酸钠导致高同型半胱氨酸血症, 而高同型半胱氨酸血症是卒中和动脉粥样硬化的危险因素, 尤其在癫痫患者中卒中风险增加^[10], 欧洲心脏节率协会建议避免丙戊酸钠与利伐沙班联合使用^[16]。

2 利伐沙班与卡马西平

卡马西平是 CYP3A4 和/或 P-gp 诱导剂^[17-18]。报道显示^[19], 1 名接受膝关节置换术的 53 岁男性患者同时使用卡马西平 600 mg、2 次/d 抗癫痫治疗, 将达肝素钠更换为利伐沙班 10 mg、1 次/d 预防血栓形成后第 4 天出现肺栓塞。另一报道^[20], 55 岁男性患者静脉血栓复发使用利伐沙班 10 mg、2 次/d, 因复杂部分性发作使用卡马西平 900 mg/d 后出现右腿疼痛和水肿, 超声提示右腘静脉和股静脉血栓形成, 卡马西平血药浓度在治疗范围之内, 而抗 Xa 因子低于 20 ng/mL。卡马西平降低利伐沙班血药浓度和抗凝疗效与其诱导 CYP3A4 和/或 P-gp 酶活性有关。因此, 在临床上应禁忌卡马西平与利伐沙班联用^[16]。

3 利伐沙班与苯巴比妥

苯巴比妥是 CYP3A4 和/或 P-gp 诱导剂^[17, 21]。目前无苯巴比妥与利伐沙班合用的病例报道。但是有病例报道^[22], 77 岁女性患者使用低剂量苯巴比妥治疗特发性震颤时, 使用达比加群酯(150 mg、2 次/d)预防房颤相关血栓事件, 失败后调整为阿哌沙班 5 mg、2 次/d, 几年后, 她出现两次明确的心源性栓塞, 阿哌沙班血药浓度低于正常值(给药后 11 h 血药浓度为 89 ng/mL), 但是在停用苯巴比妥之后, 阿哌沙班的血药浓度提高了 4 倍, 恢复到正常水平(361 ng/mL)。可能的原因为苯巴比妥诱导 CYP3A4 和/或 P-gp 的活性, 与阿哌沙班合用可致后者血药浓度下降, 血栓事件风险增加。而阿哌沙班与利伐沙班均属于 Xa 因子抑制剂, 并且有相同的 CYP3A4 和/或 P-gp 介导药动学特点^[23], 因此可外推利伐沙班与苯巴比妥合用, 后者会降低前者的血药浓度和增加血栓事件风险, 目前不推荐苯巴比妥与利伐沙班、阿哌沙班联合使用^[16], 如果必须合用, 需要监测抗 Xa 因子活性。

4 利伐沙班与奥卡西平

奥卡西平是 CYP3A4 弱诱导剂^[24]。Serra 等^[25]报道, 68 岁男性患者一直服用奥卡西平抗癫痫治疗, 因住院诊断为非瓣膜性房颤, 血栓栓塞风险较

高 (CHA₂DS₂-VASc 评分为 4 分), 给予利伐沙班 20 mg/d 抗凝治疗, 治疗 6 周后, 经食管超声显示左心耳血栓形成, 抗凝治疗由利伐沙班改为华法林 (INR 维持在 2~3), 6 周后再次做食道超声发现血栓完全消失, 提示奥卡西平与利伐沙班合用时, 因诱导 CYP3A4 活性, 降低利伐沙班的血药浓度, 影响其抗凝效果, 增加血栓事件风险。

5 利伐沙班与左乙拉西坦

左乙拉西坦对 CYP3A4 有弱的诱导作用^[26], 同时是 P-gp 的底物, 对 P-gp 活性有诱导作用^[27]。有病例报道^[28]利伐沙班合用左乙拉西坦, 后者可以降低前者的血药浓度而导致血栓性事件的发生。1 名 69 岁男性患者因为非瓣膜性房颤服用利伐沙班 20 mg/d, 利伐沙班峰浓度和谷浓度分别为 162.5、19.3 μg/L, 又因右侧额叶损伤出现局部癫痫发作, 给予左乙拉西坦 1.5 g/d, 几个月后短暂性脑缺血发作, 监测抗 Xa 活性显示, 利伐沙班给药后 2 h 的峰浓度为 87 μg/L (22~535 μg/L), 而给药前的谷浓度为 0 μg/L (6~239 μg/L), 随后减少左乙拉西坦剂量, 并加用其他不影响 P-gp 活性的抗癫痫药物, 在停用左乙拉西坦 1 个月后, 复测利伐沙班的峰浓度和谷浓度, 分别为 172.7、3.7 μg/L, 停药后 2 个月再次复测利伐沙班峰浓度和谷浓度, 分别为 174.6、40.2 μg/L, 随访 9 个月未见再有短暂性脑缺血发作。

6 利伐沙班与其他抗癫痫药物

拉莫三嗪对 CYP450 酶无诱导或抑制作用^[29], 是 P-gp 底物, 但对其活性无影响^[30]。加巴喷丁和普瑞巴林 99% 以原型经肾排泄, 不经过 CYP450 酶系代谢, 加巴喷丁对 CYP3A4 的影响缺乏研究数据, 普瑞巴林对 CYP3A4 无影响^[31], 两者对 P-gp 活性也无影响^[32-33]。目前缺乏利伐沙班和以上 3 种抗癫痫药物之间相互作用的报道和研究, 推测拉莫三嗪、加巴喷丁和普瑞巴林与利伐沙班联合应用是相对安全的, 但仍需进一步研究验证。

拉考沙胺不是 CYP3A4 和/或 P-gp 的底物, 对 CYP3A4 和/或 P-gp 活性无影响^[34-35], 对于使用利伐沙班的患者可能是比较好的选择。尽管新型抗癫痫药物较第 1 代抗癫痫药物对酶诱导活性有限, 但可能对代谢酶有修饰作用, 托吡酯可诱导 CYP3A4 活性但不影响 P-gp 活性^[36, 30], 吡仑帕奈和艾司利卡西平对 P-gp 活性无影响, 但均为 CYP3A4 弱诱导剂^[26, 17], 目前缺乏相应的报道和研究, 与利伐沙

班合用可能降低后者血药浓度而增加栓塞风险, 合用须谨慎, 如需合用, 应监测利伐沙班的血药浓度。

7 利伐沙班与抗癫痫药物合用推荐意见

由美国食品药品监督管理局不良事件报告系统公布的 2013—2018 年所有抗 Xa 因子抑制剂 (阿哌沙班、利伐沙班) 与抗癫痫药物合用产生不良反应事件数据显示^[37], 抗 Xa 因子抑制剂与卡马西平、苯巴比妥合用产生的血栓事件发生率明显高于与其他抗癫痫药物 (丙戊酸钠、拉莫三嗪和左乙拉西坦) 合用的血栓事件发生率, 风险比达 1.86 倍以上。研究显示^[38], 利伐沙班与 CYP3A4 和/或 P-gp 诱导剂 (丙戊酸钠、卡马西平、左乙拉西坦) 合用增加卒中或系统性栓塞的风险, OR 为 2.18 (1.55~3.06), 而合用苯巴比妥和托吡酯风险相对较低。根据欧洲药学会指南, 应警惕利伐沙班与酶诱导剂药物合用, 不推荐与卡马西平、苯巴比妥合用, 因为其可降低利伐沙班血药浓度达 50% 以上, 导致相关血栓事件的发生^[39]。如果必须合用, 应在监测血药浓度或抗 Xa 因子活性的情况下使用, 以保证利伐沙班的疗效。

利伐沙班与常用抗癫痫药物的相互作用推荐见表 1。

基于目前的相关病例报道和观察性研究, 当利伐沙班与某些抗癫痫药物 (如卡马西平、苯巴比妥、丙戊酸钠等) 合用时, 推荐更换利伐沙班为其他的抗凝药物, 而不是中止抗癫痫药物治疗。这是由于抗癫痫药物导致 CYP 酶诱导活性作用可在停药后持续 4~35 d, 从中止抗癫痫药物治疗到肝酶活性恢复需要较长时间, 同时由于癫痫控制的有效性比抗凝成功更重要, 尤其对于使用传统抗癫痫药物 (如丙戊酸钠、卡马西平或苯巴比妥) 癫痫控制较好的患者, 需要抗凝治疗时, 如果更改抗癫痫方案, 会增加患者的癫痫复发风险, 并且这种风险会因为创伤后出血而更高, 对于某些对抗癫痫药物有耐受性的患者, 通常需要同时服用两种或更多抗癫痫药物, 针对以上情况, 推荐选择传统抗凝药物华法林, 根据 INR 值调整剂量。所以当利伐沙班与抗癫痫药物合用出现相互作用时, 建议是保留抗癫痫药物方案而更改抗凝药物^[40]。而对于正在接受利伐沙班抗凝治疗的患者, 需要使用抗癫痫药物时, 建议选择第 2 代或第 3 代中与利伐沙班相互作用较小、临床抗癫痫疗效相似的抗癫痫药物。

表 1 利伐沙班与抗癫痫药物相互作用意见推荐

Table 1 Comment of interaction between rivaroxaban and antiepileptic drugs

合用抗癫痫药物	作用途径	影响
丙戊酸钠	诱导或抑制 CYP3A4 和/或 P-gp	降低/增加利伐沙班血药浓度, 增加栓塞/出血风险, 不推荐合用
卡马西平	强效诱导 CYP3A4 和/或 P-gp	降低利伐沙班血药浓度和增加栓塞风险, 不推荐合用
苯巴比妥	强效诱导 CYP3A4 和/或 P-gp, 竞争 P-gp	降低利伐沙班血药浓度和增加栓塞风险, 不推荐合用
奥卡西平	诱导 CYP3A4	降低利伐沙班血药浓度和增加血栓风险, 联用应监测利伐沙班血药浓度
左乙拉西坦	诱导和竞争 P-gp	降低利伐沙班血药浓度和增加血栓风险, 不推荐合用
拉莫三嗪	对 CYP3A4 和/或 P-gp 无影响	目前无相关数据, 联用相对安全
拉考沙胺	对 CYP3A4 和/或 P-gp 无影响	目前无相关数据, 联用相对安全
托吡酯	诱导 CYP3A4	目前无相关数据, 可能降低利伐沙班血药浓度和增加栓塞风险, 联用建议监测利伐沙班血药浓度
吡仑帕奈	对 CYP3A4 有弱诱导作用	目前无相关数据, 可能降低利伐沙班血药浓度和增加栓塞风险, 联用建议监测利伐沙班血药浓度
艾司利卡西平	对 CYP3A4 有弱诱导作用	目前无相关数据, 可能降低利伐沙班血药浓度和增加栓塞风险, 联用建议监测利伐沙班血药浓度
加巴喷丁	对 CYP3A4 和/或 P-gp 无影响	目前无相关数据和报道, 联用相对安全
普瑞巴林	对 CYP3A4 和/或 P-gp 无影响	目前无相关数据和报道, 联用相对安全

8 结语

目前利伐沙班与抗癫痫药物的相互作用研究只局限于病例报道, 缺乏利伐沙班与新一代抗癫痫药物之间相互作用的研究。抗癫痫药物与利伐沙班联合使用的临床经验有限, 同时缺乏评估利伐沙班联合抗癫痫药物后出现的不良临床后果情况更加复杂的共病因素以及找出临床易于获得的预测利伐沙班疗效或安全性实验室检测方法。有关利伐沙班与抗癫痫药物联合使用的相互作用的大型随机试验研究应该被驱动起来。鉴于丙戊酸钠、卡马西平、苯巴比妥、奥卡西平和左乙拉西坦对 CYP3A4 和/或 P-gp 有诱导作用, 与利伐沙班合用时需要考虑利伐沙班血药浓度降低、疗效下降和血栓栓塞风险增加情况, 应避免合用。其他抗癫痫药物如拉莫三嗪、加巴喷丁、普瑞巴林、拉考沙胺对 CYP3A4 和/或 P-gp 无影响, 与利伐沙班合用相对安全。托吡酯、吡仑帕奈和艾司利卡西平对 P-gp 无影响, 但可能诱导 CYP3A4 活性, 目前缺乏相应的研究和报道, 合用可能降低后者血药浓度和增加栓塞风险, 需监测后者血药浓度。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Vanassche T, Lauw M N, Eikelboom J W, et al. Risk of ischemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: Analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(5): 281-7a.
- [2] Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, et al. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: A population-based study [J]. *Stroke*, 2013, 44(11): 3103-3108.
- [3] 胡大一, 孙艺红, 周子强, 等. 中国人非瓣膜性心房颤动脑卒中危险因素病例对照研究 [J]. *中华内科杂志*, 2003, 42: 157-161.
- [4] January C T, Wannl S, Calkins H, et al. AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2019, 140(2): e125-e151.
- [5] Ruff C T, Giugliano R P, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2014, 383(9921): 955-962.
- [6] Gilad R. Management of seizures following a stroke: what are the options? [J]. *Drugs Aging*, 2012, 29(7): 533-538.
- [7] Turpie A G. Oral, direct factor Xa inhibitors in

- development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(6): 1238-1247.
- [8] Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, *et al*. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 53(1): 1-16.
- [9] 肖波, 龙泓羽. 浅谈抗癫痫药物应用现状与前景展望 [J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(1): 4.
- [10] Cervený L, Svecova L, Anzenbacherova E, *et al*. Valproic acid induces CYP3A4 and MDR1 gene expression by activation of constitutive androstane receptor and pregnane X receptor pathways [J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35(7): 1032-1041.
- [11] Wen X, Wang J S, Kivistö K T, *et al*. *In vitro* evaluation of valproic acid as an inhibitor of human cytochrome P450 isoforms: preferential inhibition of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 52(5): 547-553.
- [12] Eyal S, Lamb J G, Smith-Yockman M, *et al*. The antiepileptic and anticancer agent, valproic acid, induces P-glycoprotein in human tumour cell lines and in rat liver [J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 149: 250-260.
- [13] Tang R, Faussat A M, Majdak P, *et al*. Valproic acid inhibits proliferation and induces apoptosis in acute myeloid leukemia cells expressing P-gp and MRP1 [J]. *Leukemia*, 2004; 18: 1246-1251.
- [14] Stöllerberger 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.
- [15] Langenbruch L, Meuth S G, Wiendl H, *et al*. Clinically relevant interaction of rivaroxaban and valproic acid - A case report [J]. *Seizure*, 2020, 80: 46-47.
- [16] Setffel J, Verhamme P, Potpara T S, *et al*. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(16): 1330-1393.
- [17] Patsalos P N. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)—Part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamics interactions between AEDs [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52: 927-966.
- [18] Giessmann T, May K, Modess C, *et al*. Carbamazepine regulates intestinal P-glycoprotein and multidrug resistance protein MRP2 and influences disposition of talinolol in humans [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2004 76: 192-200.
- [19] Risselada A J, Wisser M J, van Room E. Pulmonary embolism due to interaction between rivaroxaban and carbamazepine [J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2013, 157(52): A6568.
- [20] Stöllerberger C, Finsterer J. Recurrent venous thrombosis under rivaroxaban and carbamazepine for symptomatic epilepsy [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2017, 51: 194-196.
- [21] Jing X, Liu X, Wen T, *et al*. Combined effects of epileptic seizure and phenobarbital induced overexpression of P-glycoprotein in brain of chemically kindled rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 159: 1511-1522.
- [22] King P K, Stump T A, Walkama A M, *et al*. Management of phenobarbital and apixaban interaction in recurrent cardioembolic stroke [J]. *Ann Pharmacother*, 2018, 52: 605-606.
- [23] 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.
- [24] vSidhu J, Job S, Singh S, *et al*. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2006, 61: 191-199.
- [25] Serra W, Li Calzi M, Coruzzi P. Left atrial appendage thrombosis during therapy with rivaroxaban in elective cardioversion for permanent atrial fibrillation [J]. *Clin Pract*, 2015, 5(3): 788.
- [26] Patsalos P N. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: A novel noncompetitive AMPA receptor antagonist [J]. *Epilepsia*, 2015, 56: 12-17.
- [27] Moerman L, Wyffels L, Slaets D, *et al*. Antiepileptic drugs modulate P-glycoproteins in the brain: a mice study with 11C-desmethyloperamide [J]. *Epilepsy Res*, 2011, 94: 18-25.
- [28] Paciullo F, Costa C, Gresele P. Rivaroxaban plasma levels and levetiracetam: A case report [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(1): 71-72.
- [29] Yasam V R, Jakki S L, Senthil V, *et al*. A pharmacological overview of lamotrigine for the treatment of epilepsy [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016, 9: 1533-1546.
- [30] Wang-Tilz Y, Tilz C, Wang B, *et al*. Influence of lamotrigine and topiramate on MDR1 expression in difficult-to-treat temporal lobe epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2006, 47: 233-239.
- [31] Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice [J]. *Epilepsia*, 2004, 45: 13-18.
- [32] Nakanishi H, Yonezawa A, Matsubara K, *et al*. Impact of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein on the brain distribution of antiepileptic drugs in knockout mouse models [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 710: 20-28.

- [33] Schulze-Bonhage A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of pregabalin and its role in the treatment of epilepsy [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, 9: 105-115.
- [34] European Medicines Agency. Lacosamide. Summary of product characteristics. Available online at: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vimpat-epar-product-information_en.pdf
- [35] Cawello W. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of lacosamide [J]. *Clin pharmacokinet*, 2015, 54: 901-914.
- [36] Bialer M, Dose D R, Murthy B, et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43: 763-780.
- [37] 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.
- [38] Gronich N, Stein N, Muszkat M. Association between use of pharmacokinetic-interacting drugs and effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants: Nested case-control study [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 6(110): 1526-1536.
- [39] Gelpsa, 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.
- [40] Brodie M J, Mintzer S, Pack A M, et al. Enzyme induction with antiepileptic drugs: Cause for concern? [J]. *Epilepsia*, 2013, 54: 11-27.

【责任编辑 解学星】