

直接口服抗凝药与抗癫痫药相互作用的研究进展

刘玉霞, 吕光辉, 卢伟, 陈黎*

湖北医药学院附属十堰市太和医院 药学部, 湖北 十堰 442000

摘要: 直接口服抗凝药(包括阿哌沙班、达比加群、依度沙班和利伐沙班)与传统抗凝药物相比, 出血风险更低, 且不需要监测凝血功能。目前关于这两类药物之间发生相互作用及其机制的研究较少, 但其都可以通过细胞色素P450酶系和P-糖蛋白对其他药物产生影响, 潜在的相互作用可能会增加与直接口服抗凝药相关出血的风险或降低其抗血栓作用, 同时也能增加癫痫发作的风险。对抗癫痫药物与直接口服抗凝药药理学相互作用的研究进展进行综述, 以为安全用药提供依据。

关键词: 直接口服抗凝药; 抗癫痫药; 药物相互作用

中图分类号: R969.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)02-0345-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.02.031

Research advances on interaction between direct oral anticoagulants and antiepileptic drugs

LIU Yuxia, LÜ Guanghui, LU Wei, CHEN Li

Department of Pharmacy, Shiyan City Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

Abstract: Direct oral anticoagulants, namely apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban, which are considered to be associated to lower bleeding risk than classical anticoagulants, and do not require coagulation monitoring. At present, there was few studies on the interaction and mechanism between the two drugs, but both drugs can affect other drugs through cytochrome P450 enzyme system and P-glycoprotein. The progress of pharmacokinetic interaction between antiepileptic drugs and direct oral anticoagulants was reviewed, in order to provide a basis for the safe use of these drugs.

Key words: direct oral anticoagulants; antiepileptic drugs; interaction of drug

直接口服抗凝药(direct oral anticoagulants, DOACs)又称非维生素K类口服抗凝药(non-vitamin K oral anticoagulants, NOACs),直接作用于凝血因子,按照其作用机制可分为Xa因子抑制剂(阿哌沙班、依度沙班、利伐沙班)和凝血酶抑制剂(达比加群),临床上主要用于缺血性脑卒中的预防和非瓣膜性房颤患者^[1],也可用于预防和治疗肺栓塞和深静脉血栓形成^[2]。

中风和脑血管疾病是诱发老年人癫痫发作的主要病因,该类患者中30%~40%是这两种疾病引起的^[3],大多数患者需要使用抗癫痫药(antiepileptic drugs, AEDs)进行长期治疗。对于这类患者需同时接受AEDs和DOACs治疗,但这两类药物联用可能导致药物相互作用,产生严重不良反应。其中,最

常见的是AEDs可能会导致DOACs吸收减少或代谢加快,降低DOACs的抗凝效果,增加患者出血的风险^[4]。本文对DOACs和AEDs之间的相互作用研究进展进行综述,以为DOACs和AEDs的合理使用提供依据。

1 DOACs的药动学

1.1 凝血酶抑制剂

达比加群可逆性地与凝血酶的纤维蛋白特异位点结合,阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白,极性高,口服不易吸收。其前药(达比加群酯)在体内以乙酯酸形式被羧基酯酶快速水解成活性化合物。达比加群在肠道吸收依赖于P-糖蛋白^[5],P-糖蛋白是一种依赖ATP供能的转运蛋白,分布于细胞膜上。它可调节肠道内异种生物制剂的吸收,参与这

收稿日期: 2019-09-19

第一作者: 刘玉霞, 学士, 药师, 研究方向为医院药学。Tel: (0719)8801364 E-mail: 1083947919@qq.com

*通信作者: 陈黎, 博士, 主任药师, 研究方向为医院药学。Tel: (0719)8801148 E-mail: chenli0201@sina.com

些物质的肝脏和肾脏排泄,并且还与血脑屏障对药物的渗透性有关^[6]。

在DOACs中达比加群生物利用度生物利用度最低,仅为6.5%。达比加群不经细胞色素P-450(CYP)酶代谢,其生物利用度低的原因可能与肠道吸收时P-糖蛋白外排作用和药物溶解度低有关。达比加群的半衰期($t_{1/2}$)为12 h,因此每天给药2次^[7]。而且达比加群血浆蛋白结合率低(约30%),血液透析可将其从体内清除。80%的达比加群通以原型药物通过肾脏,20%以非肾脏途径排泄。目前,研究显示食物与达比加群无相互作用,但同时服用可降低达比加群的血浆峰值浓度^[7]。

1.2 Xa因子抑制剂

阿哌沙班、依度沙班和利伐沙班是Xa因子的选择性抑制剂,这类药物口服吸收良好,阿哌沙班的生物利用度约为50%,依度沙班的生物利用度约为62%,利伐沙班的生物利用度约为90%^[8]。胃肠道跨膜转运依赖于P-糖蛋白^[9-10],同时,在肾脏排泄时P-糖蛋白也发挥重要作用。利伐沙班和阿哌沙班血浆蛋白结合率较高(92%~95%),因此Xa因子抑制剂不能通过透析清除^[11-13]。Xa因子抑制剂主要通过CYP酶系统代谢,尤其是CYP3A4家族。利伐沙班主要通过CYP3A4/3A5和CYP2J2代谢(分别占总吸收量的18%和14%);阿哌沙班主要由CYP3A4/3A5和SULT-1A1代谢;依度沙班被CYP3A4/3A5代谢较少,主要在胆汁中以原型进行消除(40%)^[14]。

2 抗癫痫药的药动学

不同AEDs之间以及与其他药物之间最常见的相互作用主要涉及CYP酶和尿苷二磷酸葡萄糖醛基转移酶(UGT)系统^[15]。卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥等第1代AEDs不仅是CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4等酶的诱导剂,也是UGTs和环氧化物水解酶的诱导剂^[16]。有研究发现,拉莫三嗪在低剂量时对其他药物代谢酶无明显影响,但剂量高于300 mg/d时可引起左炔诺孕酮血药浓度减少约20%^[17]。丙戊酸钠主要抑制CYP2C9的活性,对CYP3A4、CYP2C19、UGT1A4和UGT2B7的活性抑制较小,对CYP2D6、CYP1A2和CYP2E1的活性无影响^[18]。

与第1代AEDs相比,新型AEDs对肝药酶活性诱导能力较弱。吡仑帕奈(剂量 ≥ 8 mg/d)、醋酸艾司利卡西平、非尔氨酯、奥卡西平(剂量 $\geq 1\ 200$ mg/d)、托吡酯,左乙拉西坦和鲁非那胺(剂量 ≥ 400 mg/d)具

有较弱的酶诱导作用,可诱导CYP3A4和一些UGT同工酶的活性^[19]。奥卡西平、艾司利卡西平、非尔氨酯和托吡酯对CYP2C19有较弱抑制作用,而司替戊醇对CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19和CYP1A2有较强的抑制作用^[20]。研究发现,在治疗剂量下唑尼沙胺可抑制CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19和CYP2E1的活性,但对CYP3A4、CYP1A2和CYP2D6的活性无明显影响^[21]。

部分AEDs也能影响P-糖蛋白的功能,体内研究发现左乙拉西坦、苯妥英钠、苯巴比妥和卡马西平均能诱导P-糖蛋白的活性,体外研究表明唑尼沙胺是P-糖蛋白的弱抑制剂^[22]。

3 AEDs与DOACs的相互作用

AEDs和DOACs之间的相互作用与两类药物都影响CYP酶活性的有关,因此通过分析两类药物对这些靶点的作用来预测它们之间的相互作用。但AEDs和DOACs通过P-糖蛋白发生相互作用的报道较少。

3.1 苯妥英钠

关于苯妥英钠与DOACs之间相互作用的研究较多。苯妥英钠能够与达比加群、利伐沙班和阿哌沙班发生相互作用。Chang等^[23]研究发现有91.33%的非瓣膜性房颤患者接受达比加群、利伐沙班或阿哌沙班治疗,与未服用苯妥英钠的患者相比,同时服用苯妥英钠的患者发生大出血的风险更高。有研究发现苯妥英钠可能显著的影响达比加群的吸收和代谢,导致达比加群抗凝作用降低^[24-25]。苯妥英钠影响达比加群的血药浓度与诱导CYP 3A4和P-糖蛋白活性有关^[26]。

3.2 苯巴比妥

苯巴比妥与DOACs也可以产生相互作用。有研究显示在患者应用小剂量苯巴比妥治疗原发性震颤的患者,同时服用达比加群酯治疗房颤,因效果不佳更换为阿哌沙班^[27]。两种药物在联合使用1年内,患者2次发生心源性脑卒中,血药浓度监测显示,患者体内阿哌沙班的血清水平为89 ng/mL,低于治疗所需浓度。在停用苯巴比妥后阿哌沙班的血清水平明显升高,这一结果表明苯巴比妥与DOACs存在相互作用。Chin等^[28]研究发现苯巴比妥可通过作用于P-糖蛋白使达比加群的吸收降低,进而影响达比加群的生物利用度。

3.3 卡马西平

卡马西平也可影响达比加群和利伐沙班的抗凝效果。Laureano等^[29]研究显示在癫痫合并房颤的

患者接受卡马西平和达比加群联合治疗后,患者体内达比加群血清含量明显下降,可能与卡马西平诱导P-糖蛋白外排作用有关。同样,也有报道显示癫痫伴深静脉血栓的患者在同时服用卡马西平和利伐沙班治疗时,患者出现下肢疼痛和肿胀现象,超声检查结果显示患者下肢出现静脉血栓,体内药物监测结果显示卡马西平血药浓度在治疗范围内而利伐沙班水平明显降低^[30]。此外,卡马西平降低利伐沙班血药浓度水平与其诱导CYP3A4酶活性,增加利伐沙班的代谢有关^[31]。

3.4 丙戊酸钠和奥卡西平

丙戊酸钠和奥卡西平对DOACs抗凝效果产生影响的情况也有报道。Stollberger等^[32]研究发现患者同时服用丙戊酸钠和利伐沙班后体内抗凝效果显著增强。停用抗凝药物几天后,患者体内凝血功能才恢复正常。虽然患者存在肾功能不全的情况(肾小球滤过率为 $34\sim 42\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$),但仍不能排除利伐沙班和丙戊酸钠之间的药物相互作用的现象。Serra等^[33]研究发现奥卡西平可通过诱导CYP3A4的活性,增加利伐沙班的代谢速度,降低其抗凝效果。

4 结语

目前,由于缺乏关于ADEs和DOACs大样本、多中心的临床研究,导致没有确切的临床证据表明这两类药物之间确实存在相互作用,但关于AEDs和DOACs之间潜在相互作用的报道很多,目前可以肯定的是传统的AEDs可以改变DOACs的抗凝疗效。如苯妥英钠、卡马西平和苯巴比妥可能会显著降低所有DOACs的疗效,而奥卡西平和丙戊酸钠则增加其抗凝效果。苯妥英钠、卡马西平和苯巴比妥降低DOACs抗凝效果的原因可能与其较强的CYP酶诱导作用有关,但仍需进一步的研究进行验证。

新型的AEDs(拉莫三嗪、左乙拉西坦和普瑞巴林)对CYP酶系和P-糖蛋白的作用较小^[34]。研究显示,拉科酰胺和唑尼沙胺不会显著的影响CYP 3A4酶的活性,但对P-糖蛋白的影响尚不确切。左乙拉西坦对CYP酶系统的影响较少,但其能够诱导P-糖蛋白的活性,同时左乙拉西坦又是P-糖蛋白转运体的底物,因此,同时服用左乙拉西坦和DOACs的安全性尚需进一步研究。由于DOACs和AEDs相互作用的研究较少,仅限于不良反应的个案报道,因此,当AEDs和DOACs联合使用时,应选择抗癫痫作用显著的第2代AEDs。

对于使用苯妥英钠、卡马西平、苯巴比妥或丙戊酸钠等药物病情控制良好的癫痫患者,如果增服抗凝药物,可能会增加癫痫发作的风险。部分患者往往需要服用两种以上的AEDs才能控制病情,如果再同时服用DOACs,癫痫发作和抗凝效果不佳的情况就更容易发生。DOACs在临床广泛应用的原因之一是其安全性好,不需要监测国际标准化比值(INR)^[35],当应用于需服用AEDs控制病情的患者这类特殊病人时,也应该注意进行INR监测。DOACs和AEDs对CYP和P-糖蛋白的影响是比较明确的,特别是当两种药物联合使用的时候,应根据这些作用预测潜在的风险,尽量选择对P-糖蛋白或CYP3A4活性没有已知影响的药物。此外,应进行大样本、多中心的临床研究来评估AEDs与DOACs之间的相互作用情况。

参考文献

- [1] 张澍,朱俊,杨艳敏,等. 达比加群酯临床应用的相关问题[J]. 中华心律失常学杂志, 2015, 19(2): 83-86.
- [2] Di Nisio M, van Es N, Büller H R. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism [J]. Lancet, 2016, 388(10063): 3060-3073.
- [3] Wang J Z, Vyas MV, Saposnik G, et al. Incidence and management of seizures after ischemic stroke [J]. Neurology, 2017, 89(12): 1220-1228.
- [4] Stöllberger C, Finsterer J. Concerns about the use of new oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation [J]. Drug Ag, 2013, 30(12): 949-958.
- [5] Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2009, 15 (Suppl.1): 9S-16S.
- [6] Wolking S, Schaeffeler E, Lerche H, et al. Impact of genetic polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein) on drug disposition and potential clinical implications: update of the literature [J]. Clin Pharmacokinet, 2015, 54(7): 709-735.
- [7] 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.
- [8] Gnoth M J, Buethorn U, Muenster U, et al. *In vitro* and *in vivo* P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban [J]. J Pharmacol Exp Therapeut, 2011, 338 (1): 372-380.
- [9] Voukalis C, Lip G Y, Shantsila E. Drug-drug interactions

- of non-vitamin K oral anticoagulants [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12(12): 1445-1461.
- [10] Härtter S, Sennewald R, Nehmiz G, et al. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa R) after co-medication with verapamil in healthy subjects [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(4): 1053-1062.
- [11] Kubisz P, Stanciakova L, Dobrotova M, et al. Apixaban-Metabolism, pharmacologic properties and drug interactions [J]. *Curr Drug Metab*, 2017, 18(7): 609-621.
- [12] Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, et al. Rivaroxaban-Metabolism, pharmacologic properties and drug interactions [J]. *Curr Drug Metab*, 2017, 18(7): 636-642.
- [13] Poulakos M, Walker J N, Baig U, et al. Edoxaban: a direct oral anticoagulant [J]. *Am J Heal Pharm*, 2017, 74(3): 117-129.
- [14] Schwes S, Stampfuss J. Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring [J]. *Thrombosis J*, 2013, 11(1): 10-20.
- [15] Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs [J]. *Epileptic Disord*, 2014, 16(4): 409-431.
- [16] Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2006, 61(3): 246-255.
- [17] Sidhu 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(2): 191-199.
- [18] Zhou S F, Xue C C, Yu X Q, et al. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring [J]. *Ther Drug Monit*, 2007, 29(6): 687-710.
- [19] Patsalos P N. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: a novel noncompetitive AMPA receptor antagonist [J]. *Epilepsia*, 2015, 56(1): 12-27.
- [20] Johannessen L C, Patsalos P N. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs [J]. *Expert Rev Neurother*, 2010, 10(1): 119-140.
- [21] Faught E, Szaflarski J P, Richman J, et al. Risk of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and other drugs in older persons and factors associated with risk [J]. *Epilepsia*, 2018, 59(3): 715-723.
- [22] Zhang C, Kwan P, Zuo Z, et al. The transport of antiepileptic drugs by P-glycoprotein [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(10): 930-942.
- [23] Chang S, 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.
- [24] Wiggins B S, Northup A, Johnson D, et al. Reduced anticoagulant effect of dabigatran in a patient receiving concomitant phenytoin [J]. *Pharmacother*, 2016, 36(2): e5-e7.
- [25] Hager N, Bolt J, Albers L, et al. Development of left atrial thrombus after coadministration of dabigatran etexilate and phenytoin [J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(4): 554.e13-554.e14.
- [26] Becerra A F, Amuchastegui T, Tabares A H. Decreased rivaroxaban levels in a patient with cerebral vein thrombosis receiving phenytoin [J]. *Case Rep Hematol*, 2017, DOI: 10.1155/2017/4760612.
- [27] 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(6): 605-606.
- [28] Chin P K, Wright D F, Zhang M, et al. Correlation between trough plasma dabigatran concentrations and estimates of glomerular filtration rate based on creatinine and cystatin C [J]. *Drugs R D*, 2014, 14(2): 113-123.
- [29] Laureano M, Crowther M, Eikelboom J, et al. Measurement of dabigatran drug levels to manage patients taking interacting drugs: a case report [J]. *Am J Med*, 2016, 129(10): e247-248.
- [30] Stöllerberger C, Finsterer J. Recurrent venous thrombosis under rivaroxaban and carbamazepine for symptomatic epilepsy [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2017, 51(2): 194-196.
- [31] Risselada A J, Visser M J, van Roon E N. Pulmonary embolism due to interaction between rivaroxaban and carbamazepine [J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2013, 157(52): A6568.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 刘毅. 抗癫痫类药物致药物超敏反应综合征的文献分析 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(12): 2064-2066.
- [35] 张珠博, 任静, 门剑龙, 等. 口服抗凝药的实验监测 [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(10): 845-850.