

## 利伐沙班药动学及临床监测

李莹<sup>a</sup>, 都丽萍<sup>a</sup>, 陈跃鑫<sup>b\*</sup>, 梅丹<sup>a\*</sup>

(中国医学科学院 北京协和医院 a. 药剂科; b. 血管外科, 北京 100730)

**【摘要】** 抗凝药物在血栓栓塞性疾病的治疗和预防中发挥重要作用, 传统抗凝药华法林、肝素等, 因其自身局限性, 在临床使用过程中受到一定限制。利伐沙班作为新型口服抗凝药物, 具有固定剂量、可预测的体内药物动力学过程等优点, 在临床上的应用日益广泛, 但是目前利伐沙班在临床应用中尚缺少监测指标, 而一些高出血风险患者、怀疑药物过量或手术患者等又常常需要采取一定的监测手段。本文综述了国内外利伐沙班药物动力学、药效学等相关研究, 为利伐沙班临床安全用药的深入研究提供参考。

**【关键词】** 利伐沙班; 抗凝治疗; 药物动力学; 药效学

**【中图分类号】** R973.2; R969.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)04-0080-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.04.019

## Pharmacokinetics and clinical monitoring of rivaroxaban

LI Ying<sup>a</sup>, DU Li-ping<sup>a</sup>, CHEN Yue-xin<sup>b\*</sup>, MEI Dan<sup>a\*</sup>

(*a. Department of Pharmacy; b. Department of Vascular Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China*)

**【Abstract】** Anticoagulants play an important role in the treatment and prophylaxis of thromboembolic diseases. Traditional anticoagulants (eg. warfarin and heparin) have several limitations in clinical application due to their own disadvantages. Rivaroxaban, an oral direct inhibitor of factor Xa, has been widely applied in clinical practice with predictable pharmacokinetic profiles. As with other new oral anticoagulants, rivaroxaban is given at fixed doses without routine coagulation monitoring. However, in certain patient populations or special clinical circumstances, measurement of drug exposure may be useful, such as in suspected overdose, in patients with acute renal failure, or in patients who require urgent surgery. This paper reviews the domestic and international researches on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban and provides a reference for further study of rivaroxaban.

**【Key words】** rivaroxaban; anticoagulant therapy; pharmacokinetics; pharmacodynamics

利伐沙班是一种高选择性、直接抑制因子Xa的新型口服抗凝药物, 临床试验结果表明, 与传统口服抗凝药物相比, 其疗效确切、安全性良好、使用方便<sup>[1-2]</sup>, 现临床上常用于预防膝或髋关节置换术后成年患者静脉血栓(venous thromboembolism, VTE)形成(推荐剂量10 mg, 每日1次); 治疗深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT), 预防急性DVT后DVT复发和肺栓塞(急性DVT初始治疗推荐剂量前3周15 mg, 每日2次, 之后持

续治疗及预防DVT复发和肺栓塞的剂量为20 mg, 每日1次); 预防非瓣膜性房颤(non-valvular atrial fibrillation, NVAF)、成年患者卒中和全身性栓塞(推荐剂量为20 mg, 每日1次)。在某些领域, 利伐沙班有望成为维生素K拮抗剂或肝素的替代药物。虽然利伐沙班药动学参数明确, 临床应用并不需要根据监测指标调整剂量, 但固定剂量治疗有一定局限性, 治疗不足或药物过量无法有效监控或处置, 且一旦发生出血尚无特异性逆转剂, 故医生在使用时

[收稿日期] 2018-01-19

[作者简介] 李莹, 女, 硕士研究生; 研究方向: 临床药学; Tel: 18800158911; E-mail: liyingsdu@126.com

[通讯作者] \*梅丹, 女, 主任药师, 硕士生导师; 研究方向: 医院药学; Tel: (010) 69156527; E-mail: meidanpumch@163.com

\*陈跃鑫, 女, 副主任医师, 硕士生导师; 研究方向: 血管外科疾病; Tel: (010) 69152501; E-mail: cyuexin2007@163.com

往往存在顾虑,不敢足量给药。临床在某些特殊情况如药物过量、活动性出血、桥接肝素、术前准备或出现急性肾衰等<sup>[3-4]</sup>情况下需要能用来监测利伐沙班疗效的指标。因此,本文总结现有的利伐沙班药动力学和药效学研究,讨论可用于临床评估利伐沙班的方法,以期临床合理使用提供参考。

## 1 健康受试者体内药物动力学和药效学特征

利伐沙班在国外健康受试者体内的药动力学(pharmacokinetics, PK)研究( $n=108$ )表明:药时曲线下面积(area under plasma concentration-time curve,  $AUC$ )和最大血药浓度( $C_{\max}$ )表现出剂量依赖性,当剂量大于10 mg后, $AUC$ 和 $C_{\max}$ 增加比例减小<sup>[5]</sup>。我国健康人( $n=40$ )体内利伐沙班药动力学特征与高加索人相似,其中5~20 mg利伐沙班在中国健康人体内的 $C_{\max}$ 比高加索人稍高,主要药动力学参数无显著性差异<sup>[6]</sup>(见表1)。

目前国内外对于利伐沙班药效学(pharmacodynamics, PD)的研究指标多为凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、Heptest和Xa因子活性。Kubitza等<sup>[5,7]</sup>研究中,PT在给药后1~4 h达最大延长,与利伐沙班血药浓度有相关性( $r=0.935$ );Xa因子活性抑制程度也与血药浓度正相关( $r=0.949$ ),在给药后3 h出现Xa因子活性最大抑制。Zhao<sup>[6]</sup>、Jiang等<sup>[8]</sup>的研究中,单剂量给药后1~3 h出现Xa因子活性最大抑制,PT、APTT最大延长出现在1~3 h(20 mg);多剂量给药时血药浓度达稳态后2~3 h出现Xa因子活性最大抑制,PT和Xa因子活性抑制程度与利伐沙班血药浓度有较强相关性( $r=0.931$ 和 $r=0.942$ )。

## 2 患者体内药物动力学和药效学特征

II期临床研究中,利伐沙班在患者体内的药

表1 健康人体内利伐沙班药物动力学参数

受试者	年龄(岁)	剂量方式	剂量(mg)	样本量( $n$ )	$T_{\max}^a$ (h)	$T_{1/2}^b$ (h)	$C_{\max}^b$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	$AUC^b$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ )
高加索人 <sup>[5]</sup>	19~45	单剂量	1.5	8	3.00/2.50~4.00	3.93/35.50	23.00/22.40	119.0/24.5
			5	6	1.88/0.50~4.00	4.27/25.30	72.00/19.70	446.0/23.0
			10	8	2.00/0.50~2.50	9.07/61.80	141.0/15.50	1 020.0/14.9
			20	7	1.50/0.50~4.00	7.60/35.40	173.0/35.60	1 612.0/36.1
			40	8	1.50/1.00~4.00	8.88/51.60	234.0/36.50	2 412.0/20.3
			80	6	2.00/0.50~4.00	17.4/68.50	316.0/40.70	3 298.0/31.0
高加索人 <sup>[7]</sup>	20~45	稳态	5 qd	7	3.00	8.40/32.60	76.40/18.30	505.5/19.7
			5 bid	7	3.00	7.00/27.80	85.30/17.70	458.5/13.1
			5 tid	6	2.00	5.80/35.50	123.8/19.70	557.3/20.4
			10 bid	7	2.98	7.60/26.70	158.0/18.08	863.8/18.6
			20 bid	7	2.50	8.00/40.70	318.1/18.70	1 903.0/24.5
			30 bid	7	3.02	9.20/64.10	451.9/10.50	2 728.0/14.6
中国人 <sup>[6]</sup>	18~45	单剂量	2.5	8	2.00/0.50~6.00	3.38/46.37	51.27/3.40	251.7/0.57
			5	8	2.00/1.00~4.00	7.92/18.11	67.21/1.90	410.6/0.29
			10	8	2.25/1.00~4.00	7.57/18.45	143.2/0.91	1 022.0/0.13
			20	8	2.00/0.50~3.00	5.62/24.62	204.4/0.57	1 354.0/0.10
			40	8	1.25/0.50~3.00	7.03/25.65	176.1/0.70	1 402.0/0.09
			5 bid	8	2.00/1.00~3.00	4.90/18.86	115.4/23.55	674.0/14.59
中国人 <sup>[6]</sup>	18~45	稳态	10 bid	8	2.50/1.50~4.00	5.10/25.16	215.9/19.51	1 305.0/18.11
			20 bid	8	2.50/1.50~3.00	4.60/11.68	415.1/16.18	2 527.0/20.69
			30 bid	8	2.25/1.00~3.00	5.80/30.59	590.3/8.68	3 601.0/14.23
			5	12	2.00/0.50~4.00	4.50/51.40	121.3/27.2	610.1/36.6
中国人 <sup>[8]</sup>	59~74	单剂量	10	11	3.00/2.00~4.00	9.00/55.80	228.0/20.5	1 060.0/18.0
			20	12	3.00/1.00~4.00	8.30/59.60	386.2/17.5	2 167.0/16.7
			30	12	2.00/1.00~4.00	9.60/61.70	550.2/19.4	3 360.0/21.8
			40	10	2.00/1.00~4.00	8.80/63.60	670.2/20.7	4 339.0/21.6

注:<sup>a</sup>表示中位数或中位数/范围;<sup>b</sup>表示平均数/变异系数

动力学过程与健康人相似<sup>[9]</sup>；膝关节置换术后与髋关节置换术后的患者相比，体内利伐沙班清除率降低26%，暴露量增加约30%<sup>[10]</sup>；对房颤（AF）患者模拟的药动力学过程显示， $C_{\max}$ 、 $C_{\text{trough}}$ 和AUC分别较DVT患者升高7.4%、25.5%和15.3%<sup>[11]</sup>；各研究中利伐沙班血药浓度和AUC见表2。对急性冠脉综合征（acute coronary syndromes, ACS）患者的观察性研究<sup>[12]</sup>中，用2 290名患者的数据进行了药动力学模型模拟， $CL/F$ 、 $V/F$ 和 $K_a$ 分别为 $6.48 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ 、 $57.9 \text{ L}\cdot 24 \text{ h}^{-1}$ ，与VTE、DVT、AF患者基本一致，具体见表3。

表2 患者体内利伐沙班血药浓度和药时曲线下面积（ $\bar{x}$ ）

受试者	年龄 (岁)	剂量 (mg, qd)	样本量	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	$C_{\text{trough}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ )
骨科术后患者 <sup>[10]</sup>	27~93	10	396	124.6 <sup>a</sup>	9.1 <sup>a</sup>	1 170 <sup>a</sup>
DVT患者 <sup>[11]</sup>	18~91	20	870	270	25.5	2 870
NVAF患者 <sup>[13]</sup>	51~92	20	1 000	290	32	3 310
NVAF患者 <sup>[14]</sup>	NA	20	NA	249	44	3 164
NVAF患者 <sup>[15]</sup>	65~75	15	6	265.6	NA	3 134.6

注：NA表示原文献无相关数据。<sup>a</sup>表示中位数

表3 利伐沙班基于模型的药动力学参数（ $\bar{x}/CV\%$ ）

参数	DVT <sup>[11]</sup>	VTE（膝关节置换术后） <sup>[16]</sup>	VTE（髋关节置换术后） <sup>[10]</sup>	AF <sup>[13]</sup>	ACS <sup>[12]</sup>
$CL/F(\text{L}\cdot\text{h}^{-1})$	5.67/3.7	6.13/4.5	7.3/4.0	6.1/3.9	6.48/2.21
$V/F(\text{L})$	54.4/3.8	55.6/5.8	49.1/4.3	79.7/6.1	57.9/1.16
$K_a(\text{h}^{-1})$	1.23/5.0	1.20/8.9	1.81/8.3	1.16/14.1	1.24/3.28

II期临床研究中PT值最大延长出现在服药后1~4 h，DVT患者体内血药浓度在 $500 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 以下时与PT值呈线性关系，更高浓度则与PT值无线性关系；而APTT变异性较大，对利伐沙班敏感性较低，未做出血药浓度与效果的模型<sup>[11]</sup>。预防AF、ACS、VTE的研究结果与DVT患者类似<sup>[10,12-13]</sup>，其中骨科术后VTE预防的研究中每日1次给药和每日2次给药的血药浓度-PT模型有不同的斜率，不建议使用PT值来评估利伐沙班的抗凝作用<sup>[10]</sup>。

### 3 特殊人群体内药物动力学和药效学特征

利伐沙班在人体内经双通道消除，1/3以原型经肾脏排出体外；2/3通过肝脏中细胞色素P450酶（CYP3A4和CYP2J2）及非CYP代谢机制代谢为

无活性产物，一半经肾脏排泄，一半经肝脏排泄<sup>[17]</sup>。因此，肝、肾功能会对利伐沙班在体内的PK、PD特征产生影响。

#### 3.1 肾功能不全者

与健康受试者相比，利伐沙班在轻度肾功能不全（肌酐清除率 $CL_{\text{cr}}$ 为 $50\sim 80 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ）、中度肾功能不全（ $CL_{\text{cr}}$ 为 $30\sim 49 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ）和重度肾功能不全（ $CL_{\text{cr}}<30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ）患者体内的AUC分别增加1.44、1.52和1.64倍<sup>[17]</sup>。肾功能不全患者中利伐沙班对Xa因子活性抑制的最大效应值增加9%~12%，但与健康受试者没有明显差异（ $P=0.44$ ）；对PT值的最大延长与健康受试者有显著性差异（ $P<0.001$ ），且PT值的延长与 $CL_{\text{cr}}$ 显著相关（ $P<0.001$ ）<sup>[17]</sup>。目前的III期临床试验中均排除了 $CL_{\text{cr}}<30 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 的患者，较少的研究数据显示， $CL_{\text{cr}}$ 为 $15\sim 29 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 的患者中利伐沙班血药浓度显著增加<sup>[11]</sup>。因此，在中度肾功能不全的患者中使用利伐沙班应注意调整剂量，重度肾功能不全患者应避免使用。

#### 3.2 肝功能不全者

Kubitza等<sup>[18]</sup>研究中，轻度肝功能不全（Child-Pugh评分A级）患者体内利伐沙班 $C_{\max}$ 与健康受试者相似，PT值和Xa因子活性抑制程度与健康受试者相比无明显差异；中度肝功能不全（Child-Pugh评分B级）患者体内AUC和 $C_{\max}$ 分别增加2.27倍和1.27倍，AUC有显著差异（ $P<0.0004$ ），Xa因子活性抑制程度明显增强（ $P<0.05$ ），PT值延长有统计学差异（ $P<0.0001$ ）；另外轻中度肝功能不全患者体内 $T_{1/2}$ 大约延长2 h。因此，对于有凝血功能障碍的肝功能不全患者（包括Child-Pugh评分B级和C级的肝硬化患者）应禁用利伐沙班进行治疗，在无凝血功能障碍的中度肝功能不全患者中应谨慎使用<sup>[19]</sup>。

#### 3.3 患者年龄与性别

年龄与血栓形成风险和抗凝出血风险相关，抗凝药使用之前要考虑是否根据年龄调整剂量，同时又要保证抗凝效果<sup>[19]</sup>。研究发现，利伐沙班在老年患者（74~83岁）中暴露量增多，AUC值比青年增加41%（ $P=0.0013$ ）， $T_{1/2}$ 相对延长（11~13 h），但 $C_{\max}$ 没有显著差异；PT值延长和Xa因子活性抑制程度增强有统计学差异（ $P<0.05$ ）<sup>[20]</sup>。Jiang等<sup>[8]</sup>发现，低剂量组（10或20 mg qd）暴露量与



青年相比差异不大,且无临床相关意义。因此,单纯年龄问题带来的药动力改变可能对利伐沙班临床效果影响不大,不过,老年患者肝肾功能不全的发生率较高,由肝肾功能异常带来的PK和PD的差异可能是利伐沙班剂量调整的潜在原因<sup>[19]</sup>。

性别对利伐沙班PK和PD影响的研究中,男性和女性患者体内的AUC、 $C_{\max}$ 等药动学参数的差别没有临床意义,男性患者的PT-时间曲线下面积比女性稍大( $P<0.05$ ),利伐沙班对Xa因子活性的抑制程度不受性别影响<sup>[20]</sup>。Jiang等<sup>[8]</sup>研究中,女性患者体内利伐沙班AUC、 $C_{\max}$ 、PT值和对Xa因子活性的抑制强度稍高于男性,但结果并无临床意义。

#### 4 监测指标

虽然利伐沙班I期和II期研究均表示PT值与利伐沙班血药浓度有较好的相关性,但PT值并不适合常规利伐沙班疗效监测。有研究发现不同PT测定试剂对利伐沙班的敏感性不同<sup>[21-24]</sup>,不同试剂测定的PT值与血药浓度的关系不同<sup>[25]</sup>;并且随着给药剂量和频率的改变,PT值与血药浓度的关系也发生改变<sup>[10]</sup>;而Yates等<sup>[26]</sup>发现,PT值与血药浓度并不呈良好的线性关系。Mueck等<sup>[11]</sup>在II期临床研究中也指出PT值受试剂类型影响较大,常用的PT测试不能用于评估利伐沙班抗凝作用。而利伐沙班对APTT比对PT的影响要小,也不适合使用APTT监测利伐沙班疗效<sup>[27]</sup>。

临床已可用抗Xa因子活性来监测普通肝素和低分子肝素的抗凝效果<sup>[26]</sup>,有研究发现,抗Xa因子活性和利伐沙班血药浓度也具有较好的线性关系。Bardy等<sup>[28]</sup>发现使用抗Xa因子活性推算的利伐沙班血药浓度和质谱分析测得的血药浓度之间为线性相关,spearman秩相关系数 $>0.988$ ( $P<0.0001$ )。Ikeda等<sup>[29]</sup>通过分析NCAF患者体内抗Xa因子活性、PT及APTT,提出测定抗Xa因子活性可能有助于评估高风险患者服用利伐沙班的药效;研究中每天服用15mg与每天服用10mg利伐沙班的AF患者,抗Xa因子活性在同一条时间-活性曲线上,抗Xa因子活性峰值为 $(2.087\pm0.91)$ U·mL<sup>-1</sup>,谷值为 $(0.287\pm0.31)$ U·mL<sup>-1</sup>。Testa等<sup>[30]</sup>发现,每天服用20mg和每天服用15mg利伐沙班的AF患者体内抗Xa因子活性峰值为61~449 ng·mL<sup>-1</sup>和

85~393 ng·mL<sup>-1</sup>,谷值为5~119 ng·mL<sup>-1</sup>和0~88 ng·mL<sup>-1</sup>。Beyer等<sup>[31]</sup>的研究分析显示每天服用20mg利伐沙班患者体内抗Xa因子活性峰值预期为3.8~6.2 U·mL<sup>-1</sup>,谷值预期为0.6~1.0 U·mL<sup>-1</sup>,且抗Xa因子活性与利伐沙班血药浓度有线性关系。国内一项研究通过对PT、APTT、抗Xa因子活性测定和分析表明检测抗Xa因子活性可用来定量监测利伐沙班疗效,且可用来评估利伐沙班所引起的出血风险,而PT值只能作为一个粗略的观察指标<sup>[32]</sup>。

根据欧洲专利药品委员会和美国食品药品监督管理局推荐,利伐沙班血药浓度监测的方法适用于临床<sup>[33]</sup>;且目前大多关于利伐沙班药效学的研究都将临床检测指标与血药浓度进行比较,Korostelev等<sup>[34]</sup>认为监测利伐沙班血药浓度可能是合适的方法。Derogis等<sup>[3]</sup>建立了HPLC-MS/MS测定利伐沙班血药浓度的方法,研究显示每天1次服用10、15和20mg利伐沙班患者( $n=48$ )体内稳态 $C_{\max}$ 分别为 $(110\pm95)$  ng·mL<sup>-1</sup>、 $(141\pm92)$  ng·mL<sup>-1</sup>和 $(183\pm82)$  ng·mL<sup>-1</sup>, $C_{\text{trough}}$ 分别为 $(21\pm30)$  ng·mL<sup>-1</sup>、 $(40\pm52)$  ng·mL<sup>-1</sup>和 $(73\pm103)$  ng·mL<sup>-1</sup>。在Al-Aieshy等<sup>[35]</sup>研究中,每天1次服用20mg利伐沙班的AF患者( $n=30$ )体内稳态 $C_{\max}$ 为233(120~375) ng·mL<sup>-1</sup>, $C_{\text{trough}}$ 为33(5~84) ng·mL<sup>-1</sup>。骨科术后患者使用10mg利伐沙班预防VTE的研究发现,患者服用利伐沙班2h后血药浓度为124.6(16.9~200.3) ng·mL<sup>-1</sup>,4h后血药浓度为149(107.8~209.1) ng·mL<sup>-1</sup>,谷浓度为17.1(7.7~49.7) ng·mL<sup>-1</sup><sup>[36]</sup>。虽然目前利伐沙班在患者体内的峰浓度和谷浓度尚没有准确的有效范围,但血药浓度可用来评估利伐沙班在体内的药动力过程,监测利伐沙班血药浓度有望为临床评估出血风险提供参考,监测方案的制定还需更多临床试验数据。

#### 5 小结

利伐沙班在国外健康受试者体内药动力特征明确,AUC和 $C_{\max}$ 表现出剂量依赖性。由于利伐沙班经肝、肾排泄,肝肾功能不全影响体内的PK、PD特征, $CL_{\text{cr}}<15\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 的患者与Child-Pugh评分B级和C级的肝硬化患者禁用利伐沙班进行治疗。患者年龄和性别对利伐沙班在体内的药动学和药效学影响不大。中国健康受试者体内利伐沙班药动学过程与高加索人相似,但国内研究例数普遍

较少,且中国患者体内药动学和药效学研究尚不充分。在目前临床开展的凝血指标中,PT、APTT与利伐沙班呈剂量依赖性延长,但这些指标与利伐沙班的血药浓度并不是线性关系;其数值也会随着所用测定方法和试剂的不同而改变,重现性较差。国外研究报道抗Xa因子活性有望成为高风险患者服用利伐沙班的监测指标<sup>[37]</sup>,利伐沙班血药浓度监测或许也可作为临床评估患者出血和血栓风险提供参考,但现有研究中抗Xa因子活性和稳态血药浓度的有效范围尚不明确,仍需大规模研究数据验证。

#### 【参考文献】

- [1] Patel M R, Mahaffey K W, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 883-891.
- [2] Büller H R, Prins M H, Lensing A W A, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(14):1287-1297.
- [3] Derogis P B M, Sanches L R, de Aranda V F, et al. Determination of rivaroxaban in patient's plasma samples by anti-Xa chromogenic test associated to high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS)[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2):171272.
- [4] Kuhn J, Gripp T, Flieder T, et al. UPLC-MRM mass spectrometry method for measurement of the coagulation inhibitors dabigatran and rivaroxaban in human plasma and its comparison with functional assays[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12):e145478.
- [5] Kubitz D, Becka M, Voith B, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78(4):412-421.
- [6] Zhao X, Sun P, Zhou Y, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single/multiple doses of the oral, direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban in healthy Chinese subjects[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68(1):77-88.
- [7] Kubitz D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61(12):873-880.
- [8] Jiang J, Hu Y, Zhang J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—in elderly Chinese subjects[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(1):234-241.
- [9] Mueck W, Schwes S, Stampfuss J. Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring[J]. *Thromb J*, 2013, 11(1):10.
- [10] Mueck W, Borris L C, Dahl O E, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement[J]. *Thromb Haemost*, 2008, 100(3):453-461.
- [11] Mueck W, Lensing A A, Agnelli G, et al. Population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2011, 50(10):675-686.
- [12] Xu X S, Moore K, Burton P, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with acute coronary syndromes[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 74(1):86-97.
- [13] Girgis I G, Patel M R, Peters G R, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with non-valvular atrial fibrillation: results from ROCKET AF[J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(8):917-927.
- [14] Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(1):1-16.
- [15] 朱逢佳, 沈琦, 黄越, 等. 利伐沙班在老年非瓣膜性房颤患者中的药动学研究[J]. *中国现代应用药学*, 2016(8):978-981.
- [16] Mueck W, Eriksson B I, Bauer K A, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—in patients undergoing major orthopaedic surgery[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47(3):203-216.
- [17] Kubitz D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(5):703-712.
- [18] Kubitz D, Roth A, Becka M, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(1):89-98.
- [19] Kreutz R. Population Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2014, 9(1):75-83.
- [20] Kubitz D, Becka M, Roth A, et al. The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(3): 249-255.
- [21] Barrett Y C, Wang Z, Frost C, et al. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: Anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 104(6):1263-1271.
- [22] Samama M M, Martinoli J L, Le Flem L, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor[J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(4):815-825.
- [23] Rodgers R, Bagot C N, Lawrence C, et al. Correlating prothrombin time with plasma rivaroxaban level[J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(5): 685-687.
- [24] Samama M M, Contant G, Spiro T E, et al. Evaluation of the prothrombin

- time for measuring rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2012, 18(2):150-158.
- [25] Königsbrügge O, Quehenberger P, Belik S, et al. Anti-coagulation assessment with prothrombin time and anti-Xa assays in real-world patients on treatment with rivaroxaban[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(9): 1463-1471.
- [26] Yates S G, Smith S, Tharpe W, et al. Can an anti-Xa assay for low-molecular-weight heparin be used to assess the presence of rivaroxaban?[J]. *Transfus Apher Sci*, 2016, 55(2):212-215.
- [27] Lindhoff-Last E, Ansell J, Spiro T, et al. Laboratory testing of rivaroxaban in routine clinical practice: when, how, and which assays[J]. *Ann Med*, 2013, 45:423-429.
- [28] Bardy G, Fischer F, Appert A, et al. Is anti-factor Xa chromogenic assay for rivaroxaban appropriate in clinical practice? Advantages and comparative drawbacks[J]. *Thromb Res*, 2015, 136(2):396-401.
- [29] Ikeda K, Tachibana H. Clinical implication of monitoring rivaroxaban and apixaban by using anti-factor Xa assay in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *J Arrhythm*, 2016, 32(1):42-50.
- [30] Testa S, Tripodi A, Legnani C, et al. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics[J]. *Thromb Res*, 2016, 137: 178-183.
- [31] Beyer J, Trujillo T, Fisher S, et al. Evaluation of a heparin-calibrated antifactor Xa assay for measuring the anticoagulant effect of oral direct Xa inhibitors[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2016, 22(5):423-428.
- [32] Zhang Y, Qian Q, Qian G, et al. Laboratory monitoring of rivaroxaban and assessment of its bleeding risk.[J]. *Br J Biomed Sci*, 2017, 73(3): 134-139.
- [33] Rohde G. Determination of rivaroxaban—a novel, oral, direct factor Xa inhibitor—in human plasma by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2008, 872(1/2):43-50.
- [34] Korostelev M, Bihan K, Ferreol L, et al. Simultaneous determination of rivaroxaban and dabigatran levels in human plasma by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 100:230-235.
- [35] Al-Aieshy F, Malmström R E, Antovic J, et al. Clinical evaluation of laboratory methods to monitor exposure of rivaroxaban at trough and peak in patients with atrial fibrillation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(6):671-679.
- [36] Schellings M W M, Boonen K, Schmitz E M H, et al. Determination of dabigatran and rivaroxaban by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and coagulation assays after major orthopaedic surgery[J]. *Thromb Res*, 2016, 139:128-134.
- [37] Samama M, Amiral J, Guinet C, et al. Monitoring plasma levels of factor Xa inhibitors: how, why and when?[J]. *Expert Rev Hematol*, 2014, 6(2):155-164.