

口服抗凝药物在血液透析并发房颤患者治疗中的应用进展

黄凯鹏*,高翔,刘淑珍,陈杰[#](中山大学附属第一医院药学部,广州 510080)

中图分类号 R973.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)17-2443-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.17.48

摘要 目的:了解口服抗凝药物(OACs)在血液透析并发房颤患者治疗中的临床研究进展。方法:查阅近年来国内、外相关文献,对OACs的作用机制和药动学特征、血液透析并发房颤患者应用OACs进行抗凝治疗的临床研究进行归纳和总结。结果:新型OACs(达比加群、利伐沙班、阿派沙班)比华法林药动学特征更稳定。尽管OACs被推荐用于预防房颤患者卒中的发生,但目前仍缺乏大型的随机、对照和前瞻性研究,以及血液透析并发房颤患者应用OACs的经验和证据。达比加群、利伐沙班和阿派沙班等与华法林相比,显示出较大优势,为血液透析并发房颤患者的抗凝治疗带来新的选择。

关键词 口服抗凝药物;血液透析;房颤;卒中;不良反应

心房颤动(简称“房颤”)是临床最常见的持续性心律失常,好发于65岁以上人群,且发病率随年龄增长而增加^[1]。终末期肾病(ESRD)患者房颤发生率较高,达10%~30%,其年病死率约为25%^[1]。对于ESRD并接受血液透析治疗的患者,房颤引起的年死亡率甚至达30%^[2],且该人群卒中的风险是普通人群的3~10倍^[3]。房颤患者的卒中多由心源性栓子所致,应用抗凝药物和抗血小板药物预防房颤、卒中的发生旨在抑制患者心源性因子的形成。口服抗凝药物(Oral anticoagulants, OACs)华法林是最早用于卒中初始预防的主要药物,在房颤患者卒中预防方面发挥着重要作用^[3]。但是,华法林的有效治疗窗窄,具有潜在的出血风险,需定期监测凝血功能及调整药物剂量^[3]。新型OACs(NOACs)如达比加群、利伐沙班等具有药动学特征稳定、可选择性作用于凝血瀑布中单一靶点、无需频繁监测凝血功能等优点,在保障抗凝疗效的同时可降低出血风险,成为抗凝药物的研究热点^[4]。然而,对于血液透析并发房颤的慢性肾病(Chronic kidney disease, CKD)患者,OACs的临床应用存在较大争议,其收益和风险是血液净化研究领域反复讨论的问题。笔者查阅近年来国内、外相关文献,

对OACs在血液透析并发房颤患者中的临床研究进行归纳和分析,以期为其临床应用提供参考。

1 OACs的作用机制和药动学特征

传统OACs华法林是预防房颤患者卒中的主要药物,通过与维生素K环氧化物还原酶结合,抑制维生素K依赖性凝血因子II、VII、IX和X,从而发挥抗凝效应,被推荐用于有中-高危卒中或系统性栓塞风险的房颤患者^[3-4]。但是,华法林的药动学及药效学变化较大,与诸多食物和药物可发生相互作用,需监测实验室检查指标并调整药物剂量,起效与失效速度较慢(4~5 d),发生出血的风险较大,使其临床应用受到限制^[3-4]。NOACs包括直接凝血酶抑制剂(达比加群)及Xa因子抑制剂(利伐沙班、阿派沙班),其药动学特征更稳定,受食物和药物等因素影响小,起效与失效速度较快,血药浓度达峰时间<4 h,能快速发挥抗凝作用,不需要监测患者凝血功能来调整剂量,使用方便,但价格比华法林高^[3-5]。NOACs半衰期较短,对拟进行外科手术或有出血并发症而需暂时停药的患者有益,在预防房颤、卒中和系统性栓塞方面,NOACs与华法林的疗效和安全相当^[6-9]。OACs的药动学特征比较见表1。

表1 OACs的药动学特征比较

药品名称	作用靶点	前体药	生物利用度	蛋白结合率	半衰期	血药浓度达峰时间	代谢途径	相互作用	血液透析清除
华法林	维生素K依赖性凝血因子	否	>95%	>90%	40 h	72~96 h	经细胞色素P ₄₅₀ (CYP)酶系代谢,92%经肾排泄	CYP2C9抑制剂	否
达比加群	凝血酶	是	6.5%	25%~30%	14~17 h	2~3 h	水解为主,80%经肾排泄	P糖蛋白(P-gp)抑制剂	是
利伐沙班	Xa因子	否	>80%	90%	4~9 h	2~4 h	66%经肾排泄	CYP3A4和P-gp抑制剂	否
阿派沙班	Xa因子	否	50%	87%	10~14 h	3 h	经CYP3A4代谢,27%经肾排泄	CYP3A4抑制剂	否

2 肾功能不全时NOACs的应用指南

肾功能不全是由多种原因引起,肾小球严重破坏,使身体在排泄代谢物和调节水电解质、酸碱平衡等方面出现紊乱的临床综合征,分为急性肾功能不全和慢性肾功能不全。轻-中度慢性肾功能不全,患者肌酐清除率(CrCl)介于30~80 ml/min的患者,使用NOACs的获益-风险比(HR)与华法林相似,甚至出血风险更低,这部分患者使用NOACs安全、合理,但应加强肾功能实验室检查指标的监测^[10-12]。目前,相关的房颤治疗指南对肾功能不全时的NOACs的使用剂量均进行了推荐,由于缺乏循证医学证据,暂不推荐NOACs用于CKD V期或需要血液透析(CrCl<15 ml/min)的房颤患者^[10-12]。

2.1 达比加群

* 主管药师,博士。研究方向:临床药理学。电话:020-87755766-8430。E-mail: kai05@sina.com

通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药理学。电话:020-87755766-8430。E-mail: chenjiezs@163.com

患者CrCl≥50 ml/min时,达比加群的推荐剂量为150 mg, bid(无需调整剂量);CrCl介于30~49 ml/min时,推荐剂量为150 mg, bid或110 mg, bid(出血风险较高者,如年龄≥75岁);CrCl介于15~29 ml/min时,推荐剂量为75 mg, bid[仅美国食品与药品管理局(FDA)推荐];鉴于达比加群80%经肾排泄,重度肾功能不全患者需减少剂量、增加肾功能实验室检查指标监测频率,并至少每年进行1次肾功能评估。

2.2 利伐沙班

患者CrCl介于15~29 ml/min时,应慎用利伐沙班,其推荐剂量为15 mg, qd,但应密切监测肾功能实验室检查指标;患者CrCl<15 ml/min时,不建议使用利伐沙班。

2.3 阿派沙班

患者CrCl介于15~29 ml/min时,阿派沙班的推荐剂量为2.5 mg, bid。

3 血液透析并发房颤患者应用华法林

由于缺乏大型随机、对照和前瞻性研究进行OACs有效性

和安全性的评价,CKD和血液透析患者使用OACs仍存在较大争议。尽管如此,医师仍尝试严格根据OACs的适应证将其用于对应人群房颤的抗凝治疗^[13]。血液透析患者因维生素K摄入量减少,且干扰其体内循环再利用,使体内缺乏维生素K,华法林的剂量需降低20%以维持国际标准化比率(INR)值在目标范围内^[14-15]。血液透析患者应用OACs预防房颤并发症可能会导致严重甚至致命的药品不良反应^[16-18]。

3.1 华法林对血液透析并发房颤患者死亡率的影响

Knoll F等^[19]纳入235例血液透析并发房颤患者的研究显示,华法林组患者死亡率相对对照组较低,差异无统计学意义[HR=0.80,95%置信区间(CI)(0.28,2.29), $P=0.679$]。Chan KE等^[20]回顾性分析了1671例血液透析并发房颤患者的病历资料,发现使用华法林预防血栓栓塞事件与死亡率增加无相关性。然而,该研究组于同年对血液透析患者使用OACs预防血栓事件进行的5年随访结果分析显示,华法林增加血液透析患者90 d内的死亡风险[HR=1.27,95%CI(1.18,1.37)]^[21]。Wizemann V等^[22]研究发现,华法林会明显增加房颤患者的死亡率,尤其是年龄>75岁的老年患者。

3.2 华法林对血液透析并发房颤患者卒中风险的影响

华法林对血液透析并发房颤患者卒中风险的研究结果并不一致。Olesen JB等^[23]纳入901例血液透析并发房颤的患者接受华法林抗凝治疗的11年随访显示,卒中和系统性血栓栓塞的风险较高[HR=1.83,95%CI(1.57,2.14), $P<0.001$],华法林能够明显降低卒中和系统性血栓栓塞的风险[HR=0.44,95%CI(0.26,0.74), $P=0.002$]。然而,以下几项相关研究并未观察到华法林降低卒中风险的优势。Shah M等^[24]研究发现,华法林组与非华法林组相比,华法林的应用与卒中风险降低无相关性[HR=1.14,95%CI(0.78,1.67)]。Chan KE等^[20]研究显示,华法林明显增加血液透析并发房颤患者新发卒中的风险[HR=1.93,95%CI(1.29,2.90)];如果不进行INR值监测,血液透析并发房颤患者在血液透析90 d内发生卒中的风险是最高的[HR=2.79,95%CI(1.65,4.70)]。

Wizemann V等^[22]纳入3245例血液透析并发房颤患者参加透析预后与实践模式研究(DOPPS)显示,患者年龄是卒中风险级别的区分因素,老年患者(>75岁)中华法林组增加的卒中风险是对照组的2倍;相对年龄较小的患者(65~75岁和<65岁),华法林组卒中风险明显增加,但组间比较差异无统计学差异($P>0.05$)。Winkelmayer WC等^[25]研究纳入2313例初诊断为房颤且首次使用华法林进行抗凝治疗的血液透析患者,结果显示华法林组患者出血性卒中发生率是对照组的2倍多[HR=2.38,95%CI(1.15,4.96)]。

3.3 华法林增加血液透析并发房颤患者的药品不良反应

Elliott MJ等^[26]对79项研究统计分析显示,血液透析患者使用OACs发生的不良反应包括严重出血事件等风险增加。Chan KE等^[21]研究显示,血液透析并发房颤接受华法林治疗的患者发生严重出血事件的风险是未使用华法林的相同人群的近4倍。Olesen JB等^[23]研究显示,在血液透析并发房颤的患者中,华法林与44%的出血风险增加相关[HR=1.44,95%CI(1.13,1.85)]。Holden RM等^[27]对1028例血液透析并发房颤患者的随访也显示了华法林增加出血事件的风险。

由于缺乏大型的对照、随机和前瞻性研究,还不能明确华法林对血液透析并发房颤的患者的有效性和安全性,故需要使用华法林时,应密切监测。

4 血液透析并发房颤患者应用NOACs

华法林抗凝治疗的INR值控制范围不佳可能导致血液透析患者的出血风险增加,不需调整INR值的NOACs可能更加有效^[28]。目前,已有6项随机试验对比了NOACs与维生素K拮抗药预防CKD患者卒中和血栓栓塞事件发生的有效性和安全性,但大部分研究入组患者的CrCl介于30~49 ml/min,具有一定局限性^[29-34]。尽管无随机试验的证据支持,FDA仍批准达比加群(75 mg,bid)用于CrCl介于15~29 ml/min的患者^[28]。对于并发房颤的CKD III期患者,达比加群(150 mg,bid)相比华法林在预防卒中方面显示出明显优势^[35]。而且,阿哌沙班主要出血事件的发生率较低^[35]。总体而言,随机临床试验显示NOACs对达到CKD III期的肾病患者表现出较好的优势。

利伐沙班尚未被推荐用于CKD V期的患者^[36],对CKD III期及以下的患者,ROCKET-AF试验^[36]比较了利伐沙班15 mg/d和经过剂量调整的华法林(目标INR为2.0~3.0)预防CKD III期及以下患者卒中的效果,对中度肾损害的患者(CrCl<30 ml/min),华法林组患者卒中和系统性血栓栓塞发生率较利伐沙班组患者高;对于CrCl>50 ml/min的患者,研究者观察到了同样的结果(利伐沙班剂量为20 mg/d);尽管华法林会引起较多的致命性出血,尤其是胃肠出血,但颅内出血发生率在两组之间并无明显差异。

Harel Z等^[37]比较了达比加群、利伐沙班和阿哌沙班与华法林对CKD并发房颤和静脉血栓栓塞患者的有效性和安全性。结果显示,NOACs和华法林与卒中和血栓栓塞再发或血栓栓塞相关死亡事件发生的相关性并无明显差异,主要出血风险或临床相关非主要出血终点在各组相似,即在CKD并发房颤或静脉血栓栓塞患者中,NOACs的有效性和安全性与华法林相似。

Chan KE等^[38]的研究发现,尽管达比加群和利伐沙班均不被推荐用于血液透析并发房颤的患者,但ESRD并发房颤患者中达比加群和利伐沙班的使用率呈稳定增长趋势,约5.9%的血液透析患者开始使用达比加群或利伐沙班进行抗凝治疗。然而,与华法林相比,达比加群[HR=1.48,95%CI(1.21,1.81), $P=0.0001$]和利伐沙班[HR=1.38,95%CI(1.03,1.83), $P=0.04$]均与住院日延长或者出血导致的死亡风险增加相关;而且,达比加群和利伐沙班导致的出血性死亡风险也比华法林高。

因此,目前尚无证据表明达比加群和利伐沙班等对CKD并发房颤患者的获益大于风险,上市后监测和更进一步的研究对这些药物的合理应用至关重要。

5 结语

尽管OACs被推荐用于预防房颤患者卒中的发生,但目前仍缺乏大型的随机、对照和前瞻性研究,以及血液透析并发房颤患者应用OACs的经验和证据。以达比加群、利伐沙班和阿哌沙班等为代表的NOACs与华法林相比,显示出较大优势,为血液透析并发房颤患者的抗凝治疗带来新的选择。

参考文献

- [1] Atar I, Konas D, Acikel S, *et al.* Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients[J]. *Int J Cardiol*, 2006, 106(1): 47.
- [2] Vázquez E, Sánchez-Perales C, Borrego F, *et al.* Influence of atrial fibrillation on the morbid-mortality of patients on hemodialysis[J]. *Am Heart J*, 2000, 140(6): 886.
- [3] Sood MM, Komenda P, Sood AR, *et al.* The intersection

- of risk and benefit: is warfarin anticoagulation suitable for atrial fibrillation in patients on hemodialysis?[J]. *Chest*, 2009,136(4):1 128.
- [4] Salim I, Al Suwaidi J, Ghadban W, *et al.* Anticoagulation in atrial fibrillation and co-existent chronic kidney disease: efficacy versus safety[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2013,12(1):53.
- [5] 刘晓,崔一民.新型抗凝血药物:利伐沙班[J].*中国药房*, 2010,21(1):83.
- [6] O'Dell KM, Igawa D, Hsin J. New oral anticoagulants for atrial fibrillation: a review of clinical trials[J]. *Clin Ther*, 2012,34(4):894.
- [7] San TR, Chan MYY, Siong TW, *et al.* Stroke prevention in atrial fibrillation: understanding the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban[J]. *Thrombosis*, 2012,doi:10.1155/2012/108983.
- [8] Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of large, randomized, controlled trials vs warfarin[J]. *Clin Cardiol*, 2013,36(2):61.
- [9] Miller CS, Grandi SM, Shimony A, *et al.* Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(3):453.
- [10] Hart RG, Eikelboom JW, Ingram AJ, *et al.* Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2012,8(10):569.
- [11] Harder S. Renal profiles of anticoagulants[J]. *J Clin Pharmacol*, 2012,52(7):964.
- [12] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, *et al.* EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary[J]. *Eur Heart J*, 2013,34(27):2 094.
- [13] van Blijderveen JC, Verhamme KM, Zietse R, *et al.* Overanticoagulation is associated with renal function decline [J]. *J Nephrol*, 2013,26(4):691.
- [14] Westenfeld R, Krueger T, Schlieper G, *et al.* Effect of vitamin K₂ supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012,59(2):186.
- [15] Shea MK, O'Donnell CJ, Vermeer C, *et al.* Circulating uncarboxylated matrix gla protein is associated with vitamin K nutritional status, but not coronary artery calcium, in older adults[J]. *J Nutr*, 2011,141(8):1 529.
- [16] Sood MM, Larkina M, Humma JR, *et al.* Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(3):600.
- [17] Monge M, Vaida I, Modeliar SS, *et al.* Retroperitoneal hematoma compressing a single functioning kidney: an unusual cause of obstructive renal failure[J]. *Clin Nephrol*, 2007,67(5):318.
- [18] Dugo M, La Torre E, Farneti F, *et al.* A case of intrarenal hematoma: role of ultrasonography in the early diagnosis of possible complication of anticoagulant therapy[J]. *G Ital Nefrol*, 2012,29(5):616.
- [19] Knoll F, Sturm G, Lamina C, *et al.* Coumarins and survival in incident dialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012,27(1):332.
- [20] Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, *et al.* Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009,20(10):2 223.
- [21] Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, *et al.* Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(4):872.
- [22] Wizemann V, Tong L, Satayathum S, *et al.* Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(12):1 098.
- [23] Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, *et al.* Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2012,367(7):625.
- [24] Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, *et al.* Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis[J]. *Circulation*, 2014,129(11):1 196.
- [25] Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, *et al.* Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011,6(11):2 662.
- [26] Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007,50(3):433.
- [27] Holden RM, Harman GJ, Wang M, *et al.* Major bleeding in hemodialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(1):105.
- [28] Shen JI, Turakhia MP, Winkelmayer WC. Anticoagulation for atrial fibrillation in patients on dialysis: are the benefits worth the risks?[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2012,21(6):600.
- [29] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011,365(11):981.
- [30] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011,365(10):883.
- [31] Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, *et al.* Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation: the J-ROCKET AF study[J]. *Circ J*, 2012,76(9):2 104.
- [32] Eikelboom J, Parekh A, Pogue J, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009,361(12):1 139.
- [33] Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, *et al.* The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE)

神经系统类西药与中药的配伍禁忌

唐志芳*,梅全喜*(广州中医药大学附属中山医院/中山市中医院药学部,广东中山 528401)

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)17-2446-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.17.49

摘要 目的:了解神经系统类西药与中药之间的配伍禁忌,为其临床配伍提供参考。方法:查阅近年来国内相关文献,对神经系统类西药与中药的配伍禁忌进行归纳和总结。结果:外周神经系统用药的胆碱能受体激动药与阻滞药、作用于肾上腺素受体的药物、局部麻醉药和中枢神经系统用药的镇静催眠药、抗癫痫与惊厥药、治疗神经退行性疾病的药物、抗精神病药、镇痛药、全身麻醉药等西药与中药存在较多的配伍禁忌,其作用机制为导致药物疗效降低的拮抗作用、生成沉淀、离子化程度增高、吸收减少、排泄增加、代谢加快、导致毒副作用增加的协同作用、生成毒性物质、延缓分解等。结论:神经系统类西药与中药配伍时须根据其共性与区别,在中西医理论的指导下,避免配伍禁忌,使配伍更加合理、安全、有效。

关键词 神经系统用药;西药;中药;配伍禁忌

中西医结合治疗是现代医学发展的一个重要课题,西药与中药的合理配伍能提高药物疗效,降低毒副作用。长期的药理研究和临床实践显示,部分西药与中药联用会产生相反的效果,加剧药物毒副作用,降低疗效,存在配伍禁忌。神经系统是人体中起主导作用的功能调节系统,其疾病种类多,主要表现为中枢的兴奋和抑制,如躁狂、失眠、不安和镇静、抑郁、睡眠等。神经系统类药品品种繁多,如中枢兴奋的镇静催眠药、抗癫痫药等,中枢抑制的抗抑郁药等。神经系统类西药与中药配伍使用,可发挥更好的疗效,但也存在较多的配伍禁忌。笔者查阅近年来国内相关文献,对神经系统类西药与中药存在的配伍禁忌进行归纳和总结,以期为临床神经系统类西药与中药的配伍使用提供参考。

1 外周神经系统用药

1.1 胆碱能受体激动药与阻滞药

拟胆碱药甲硫酸新斯的明与麻黄及其制剂(如止咳定喘丸和小青龙汤等)联用,麻黄碱有拟肾上腺素样作用,二者药理机制拮抗致疗效降低或失效^[1]。抗胆碱药硫酸阿托品过量可导致中枢神经系统症状,严重时可致昏迷甚至呼吸麻痹等,与黄连、黄柏、川乌、附子、贝母、麻黄和元胡等含生物碱的中药及其制剂如复方川贝片和热参片等联用,同类药物相加,毒副作用增强^[2-3];与含有阿托品类生物碱的复方天仙子胶囊联

用,毒副作用增强^[1];与地榆、五倍子、大黄、虎杖和诃子等含鞣质的中药及其制剂如肠风槐角丸、十味石榴丸和大黄牡丹汤等联用,鞣质为生物碱沉淀剂,二者结合生成难溶性沉淀物,阻碍吸收,致疗效降低或失效^[3-6];与甘草及其制剂联用产生沉淀,阻碍吸收,降低疗效^[1,7-8]。东莨菪碱与山楂、乌梅、山茱萸和五味子等含有有机酸的中药及制剂如山楂丸/冲剂、保和丸、五味子丸和五子衍宗丸/汤等联用,能减少肾小管对东莨菪碱的吸收,致疗效降低^[2,9]。

1.2 作用于肾上腺素受体的药物

麻黄碱与地榆、五倍子、大黄、虎杖和诃子等含鞣质的中药及其制剂联用,由于鞣质为生物碱沉淀剂,二者结合可生成难溶性沉淀物,阻碍吸收,致疗效降低或失效^[4,10];与甘草及其制剂也易产生沉淀,阻碍吸收,致疗效降低^[1,7-8];与血余炭、大黄炭、蒲黄炭和槐米炭等炭药及其制剂(如十灰散)等联用,炭药能吸附生物碱,使吸收量减少,致疗效降低^[1,7];与黄连、黄柏、川乌、附子、贝母、麻黄和元胡等含生物碱的中药及其制剂(如复方川贝片和热参片等)联用,麻黄碱有致头痛、失眠等毒副作用,同类药物相加,毒副作用增强^[1,7-8,11]。肾上腺素^[3,12-14]、去甲肾上腺素^[3,9,14-15]和异丙肾上素^[3,8,11,14]分别与麻黄及其制剂联用,麻黄有类肾上腺素作用,也可使毒副作用增强^[3,12-14]。血管扩张剂酚妥拉明与麻黄及其制剂联用,麻黄能收缩血

study[J]. *Circulation*, 2013,128(3):237.

- [34] Ogawa S, Shinohara Y, Kanmuri K. Safety and efficacy of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Circ J*, 2011,75(8):1 852.
- [35] Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease[J]. *Can J Cardiol*, 2013,29(7):S71.
- [36] Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of

- stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment[J]. *Eur Heart J*, 2011,32(19):2 387.
- [37] Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, et al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014,25(3):431.
- [38] Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis[J]. *Circulation*, 2015,131(11):972.

(收稿日期:2015-07-28 修回日期:2016-05-03)

(编辑:陶婷婷)

* 硕士研究生。研究方向:中药临床药学。电话:0760-89980218。E-mail:739266279@qq.com

通信作者:教授,主任中医师,硕士生导师。研究方向:中药临床药学、中药研究与开发。电话:0760-89980306。E-mail:meiquanxi@163.com