

不同剂量艾多沙班对非瓣膜性老年房颤患者肝肾功能的影响

卢旭升,许贤彬,林旭城,胡恺,陆沛杰,林锐波,陈尔周
(潮州市中心医院心内科,广东 潮州 521000)

摘要 目的:探究不同剂量艾多沙班对非瓣膜性老年房颤患者肝肾功能的影响。方法:选取我院2022年1月到2023年6月的118例非瓣膜性老年房颤患者,按照随机数字法分为A组($n=59$)、B组($n=59$),其中A组患者给与大剂量(60 mg/d)艾多沙班进行治疗,B组患者给与小剂量(30 mg/d)艾多沙班进行治疗,再按SHARE-FI评分将A组患者分为强健A组($n=30$)、衰弱前期A组($n=11$)、衰弱A组($n=18$);将B组分为强健B组($n=31$)、衰弱前期B组($n=12$)、衰弱B组($n=16$)。评估强健A组与强健B组,衰弱前期A组与衰弱前期B组,衰弱A组与衰弱B组肝肾功能变化。结果:治疗前后强健A组与强健B组ALT、BUN、Scr均无明显差异($P>0.05$);治疗前衰弱前期A组与B组ALT、BUN、Scr无明显差异($P>0.05$),治疗后衰弱前期A组ALT、BUN、Scr明显高于衰弱前期B组($P<0.05$);治疗前衰弱A组与B组ALT、BUN、Scr无明显差异($P>0.05$),治疗后衰弱A组ALT、BUN、Scr明显高于衰弱前期B组($P<0.05$)。结论:大剂量(60 mg/d)、小剂量(30 mg/d)艾多沙班对身体强健的非瓣膜性老年房颤患者肝肾功能的影响相当;而大剂量艾多沙班对衰弱前期、衰弱期患者肝肾功能的影响较小剂量艾多沙班大,因而可给予衰弱前期、衰弱期患者小剂量艾多沙班来减少对其肝肾功能的损伤。

关键词 艾多沙班;非瓣膜性老年房颤患者;肝肾功能

中图分类号:R541.9 文献标识码:A 文章编号:2095-9664(2024)01-0045-05

Effects of different doses of Edoxaban on liver and kidney function in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation

LU Xusheng, XU Xianbin, LIN Xucheng, HU Kai, LU Peijie, LIN Ruibo, CHEN Erzhou

(Department of Cardiology, Chaozhou Central Hospital, Chaozhou 521000, Guangdong, China)

Corresponding author: LU Xusheng, Email: lxs66605@163.com

Abstract Objective: To investigate the effects of different doses of Edoxaban on liver and kidney function in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation. **Methods:** A total of 118 elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in our hospital from January 2022 to June 2023 were selected and divided into group A ($n=59$) and group B ($n=59$) according to random number method. Patients in group A were treated with high-dose (60 mg/d) Edoxaban, and patients in group B were treated with low-dose (30 mg/d) Edoxaban. Group A was then divided into robust group A ($n=30$), pre-debilitation group A ($n=11$) and debilitation group A ($n=18$) according to SHARE-FI score. Group B was divided into robust group B ($n=31$), pre-asthenic group B ($n=12$), and asthenic group B ($n=16$). The changes of liver and kidney function in robust group A and robust group B, pre-asthenic group A and pre-asthenic group B, asthenic group A and asthenic group B were evaluated. **Results:** There were no significant differences in ALT, BUN and Scr between healthy group A and healthy group B before and after treatment ($P>0.05$). There were no significant differences in ALT, BUN and Scr between group A and group B before treatment ($P>0.05$), but ALT, BUN and Scr in group A were significantly higher than those in group B after treatment ($P<0.05$). There were no significant differences in ALT, BUN and Scr between group A and group B before treatment ($P>0.05$). ALT, BUN and Scr in group A after treatment were significantly higher than those in group B before treatment ($P<0.05$). **Conclusion:** High-dose (60 mg/d) and low-dose (30 mg/d) Edoxaban have similar effects on liver and kidney function in healthy elderly patients

with nonvalvular atrial fibrillation. The effect of large dose of Edoxaban on liver and kidney function in patients with pre-asthenia and asthenia stage is smaller, so small dose of Edoxaban can be given to patients with pre-asthenia and asthenia stage to reduce the damage to liver and kidney function.

Key words Edoxaban; Elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation; Liver and kidney function

非瓣膜性心房颤动既非瓣膜性心脏病引起的心房颤动,临床上多表现为心房快速且无规律的颤动,每分钟颤动次数可高达350次。心房颤动包括突发性心房颤动、持续性心房颤动与永久性心房颤动,其中突发性心房颤动有机会自行终止,持续性、永久性心房颤动均无自愈可能,需就医进行转律^[1-2]。尽管突发性心房颤动有自愈可能,但若不加以管控,也可能病情恶化,发展为永久性心房颤动。临床数据表明,非瓣膜性心房颤动多发于老年人,45%以上的非瓣膜性心房颤动患者超过60岁,因此老年人更应对该病相关症状加强警惕,一旦发现症状及时就医诊断^[3-4]。心房颤动会影响到患者的心室率与心脏输出量,使其心室率小于心房率,从而导致心房收缩减弱,血液积聚于右心房,导致血栓的形成,严重者还会引发脑卒中,严重威胁到患者的生命,因此一旦确诊,应尽快就医进行治疗。临床研究表明,血栓与脑卒中是导致非瓣膜性心房颤动患者死亡的主要原因,因此临床上通常给予非瓣膜性心房颤动患者艾多沙班进行抗凝治疗,但由于老年患者用药风险大,艾多沙班对于老年患者的最佳剂量尚不能确定^[5]。基于此,本研究选取我院118例非瓣膜性老年房颤患者分组进行探讨,旨在探究不同剂量艾多沙班对非瓣膜性老年房颤患者肝肾功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院2022年1月到2023年6月的118例非瓣膜性老年房颤患者,按照随机数字法分为A组($n=59$)、B组($n=59$),两组资料经比较无差异($P>0.05$),见表1。本研究经院内伦理委员会审核通过。

纳入标准:(1)均确诊为非瓣膜性老年房颤患者;(2)房颤血栓危险度评分(CHADS2-VASc) ≥ 2 分者;(3)同意入组且签署知情同意书者;(4)出血风险评估(HASBLED评分) ≤ 3 分者;(5)均同意相应治疗方式者;(6)年龄 ≥ 60 岁者。

排除标准:(1)合并血小板计数异常者;(2)合并精神疾病者;(3)合并对本研究药物不耐受者;(4)合并恶性肿瘤患者;(5)合并严重肝肾功能障碍者。

1.2 方法

两组患者均采用甲苯磺酸艾多沙班片(Daiichi Sankyo Europe GmbH,规格:30 mg/片,H20180098)进行治疗,其中A组患者给与大剂量(60 mg/d)艾多沙班进行治疗,B组患者给与小剂量(30 mg/d)艾多沙班进行治疗,再按SHARE-FI评分将A组患者分为强健A组($n=30$)、衰弱前期A组($n=11$)、衰弱A组($n=18$);将B组分为强健B组($n=31$)、衰弱前期B组

表1 两组临床情况比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	体重($\bar{x}\pm s$,g)	合并症[例(%)]			肌酐清除率 ($\bar{x}\pm s$,ml/min)
		男	女			糖尿病	高血压	心功能不全	
A组	59	29(49.15)	30(50.85)	75.77 \pm 5.12	59.45 \pm 6.17	26(44.07)	34(57.63)	20(33.90)	41.22 \pm 6.35
B组	59	28(47.46)	31(52.54)	74.96 \pm 5.98	58.77 \pm 6.34	28(47.56)	33(55.93)	21(35.59)	42.16 \pm 5.97
χ^2 值		0.034		0.79	0.59	0.137	0.035	0.037	0.828
P值		0.854		0.431	0.556	0.771	0.853	0.847	0.409

组别	基础用药		出血疾病史		衰弱(SHARE-FI)评分		
	有	无	有	无	0分(身体强健)	1~2分(身体衰弱前期)	3~5分(身体衰弱)
A组	32(54.24)	27(45.76)	34(57.63)	25(42.37)	30(50.85)	11(18.64)	18(30.51)
B组	31(52.54)	28(47.46)	35(59.32)	24(40.68)	31(52.54)	12(20.34)	16(27.12)
χ^2 值	0.034		0.035		0.034	0.054	0.165
P值	0.854		0.852		0.854	0.816	0.684

($n=12$)、衰弱B组($n=16$)。评估强健A组与强健B组,衰弱前期A组与衰弱前期B组,衰弱A组与衰弱B组肝肾功能变化。两组患者均1次/d,疗程6个月。

1.3 观察指标和评价标准

评估两组患者的临床疗效、凝血功能、出血情况以及肝肾功能变化。

(1)临床疗效:显效:治疗后患者无血栓形成,相关症状消失;有效:治疗后患者无血栓形成,相关症状减轻;无效:治疗后患者有血栓形成,相关症状未见明显改善。总有效=显效+有效。

(2)凝血功能:记录两组患者治疗前后凝血酶时间(TT),分别于治疗前后抽取患者晨时空腹静脉血3 ml,3000 r/min离心10 min,分离血清,采用酶联免疫吸附法进行检测。

(3)不良事件:记录患者服药后出血情况(包括颅内出血、消化道大出血、牙龈出血、鼻出血、皮下出血、粪便隐血)并计算总发生率。

(4)患者的肝肾功能变化:包括谷丙转氨酶(ALT)、血尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)三个指标,分别于治疗前后抽取患者晨时空腹静脉血3 ml,检测方法同(2)。

1.4 统计学方法

数据录入SPSS 22.0软件中分析,计数资料用[例(%)]表示,采用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 F 检验。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 强健A组与强健B组患者的肝肾功能变化

治疗前后强健A组与强健B组ALT、BUN、Scr均无明显差异($P>0.05$),见表2。

2.2 衰弱前期A组与B组患者的肝肾功能变化

治疗前衰弱前期A组与B组ALT、BUN、Scr无明显差异($P>0.05$),治疗后衰弱前期A组ALT、BUN、Scr明显高于衰弱前期B组($P<0.05$),见表3。

2.3 衰弱A组与B组患者的肝肾功能变化

治疗前衰弱A组与B组ALT、BUN、Scr无明显差异($P>0.05$),治疗后衰弱A组ALT、BUN、Scr明显高于衰弱前期B组($P<0.05$),见表4。

3 讨论

心房颤动是指心律失常快速颤动,其发生率随着年龄的增长逐渐增高,因此心房颤动在老年群体中发生率更高。除了年龄以外,心房颤动的发生还与患者的基础疾病有很大的关系,临床研究表明,高血压、风湿性心脏病、冠心病、高血压性心脏病、甲状腺功能亢进、病态窦房结综合征、心肌病、肺源性心脏病等疾病患者更容易并发心房颤动^[6]。此外,心房颤动还受到基因的控制,家族性心房颤动也极为常见。少数心房颤动患者无明显症状,多数表现为心悸、胸闷、头晕、心绞痛,严重者可能会发生晕厥、急性心力衰竭以及急性肺水肿,严重影响

表2 强健A、B两组患者的肝肾功能变化对比($\bar{x}\pm s$)

组别	ALT(U/L)		BUN(mmol/L)		Scr(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
强健A组($n=30$)	22.01 \pm 2.19	29.26 \pm 2.53 ^a	4.34 \pm 0.79	5.23 \pm 0.42 ^a	70.96 \pm 9.03	82.26 \pm 8.11 ^a
强健B组($n=31$)	22.97 \pm 1.97	28.75 \pm 2.34 ^a	4.26 \pm 0.66	5.06 \pm 0.39 ^a	71.53 \pm 9.22	80.15 \pm 8.04 ^a
t 值	1.801	0.818	0.430	1.639	0.244	1.020
P 值	0.077	0.417	0.669	0.107	0.808	0.312

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表3 衰弱前期A、B两组患者的肝肾功能变化对比($\bar{x}\pm s$)

组别	ALT(U/L)		BUN(mmol/L)		Scr(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
衰弱前期A组($n=11$)	25.22 \pm 2.26	37.71 \pm 3.96 ^a	4.16 \pm 0.46	7.34 \pm 1.67 ^a	74.25 \pm 10.11	87.46 \pm 8.45 ^a
衰弱前期B组($n=12$)	25.67 \pm 2.05	29.66 \pm 4.17 ^a	4.22 \pm 0.52	6.11 \pm 1.11 ^a	73.88 \pm 10.06	80.15 \pm 8.03 ^a
t 值	0.501	4.737	0.292	2.098	0.088	1.332
P 值	0.622	<0.001	0.773	0.048	0.931	0.197

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

表4 衰弱A、B两组患者的肝肾功能变化对比($\bar{x}\pm s$)

组别	ALT(U/L)		BUN(mmol/L)		Scr(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
衰弱A组(n=18)	29.97±4.66	46.26±5.77 ^a	5.34±1.33	7.23±1.21 ^a	97.96±10.03	107.88±8.05 ^a
衰弱B组(n=16)	31.45±4.57	37.65±5.66 ^a	5.26±2.01	5.79±1.09 ^a	98.53±10.21	99.28±8.07 ^a
t值	0.933	4.382	0.138	3.628	0.164	3.106
P值	0.358	<0.001	0.891	0.001	0.871	0.004

注:与治疗前比较,^aP<0.05。

响到患者的日常生活^[7]。心房颤动分为瓣膜性心房颤动与非瓣膜性心房颤动两种,其中非瓣膜性心房颤动是指没有瓣膜性心脏病的心房颤动,临床研究表明,非瓣膜性心房颤动较瓣膜性心房颤动的发病率更高且更容易发生血栓与脑卒中。另有研究表明,血栓与脑卒中是心房颤动患者死亡的主要原因,而随着年龄的增长,血栓与脑卒中的发生率也逐渐增高^[8-9]。因此对于非瓣膜性心房颤动的老年患者,通过各种方法来预防血栓的形成与脑卒中的发生极其重要。最初临床上通常给与非瓣膜性心房颤动老年患者华法林进行抗凝治疗来预防患者血栓的形成,但华法林的应用过程中极易导致患者出血,需频繁监测患者的凝血酶原时间,且与多种药物相互作用,具有一定的局限性^[10-11]。艾多沙班属于凝血因子Xa的选择性抑制剂,可通过延长凝血酶原时间(PT)及活化部分凝血活酶时间(APTT)达到抗凝治疗的效果。临床研究表明,相较于华法林,艾多沙班用于房颤患者不仅出血风险低,抗凝治疗效果好,还不需频繁对凝血酶原时间进行监测,且具有较少的药物相互,可推广应用于非瓣膜性心房颤动老年患者的抗凝治疗^[12-13]。但因艾多沙班应用于非瓣膜性心房颤动老年患者的抗凝治疗的疗程较长,且50%经肝、肾脏进行清除,对于肝肾代谢的负担较大,因此对于肾功能不全者有一定的局限性。另外由于老年患者更容易出现药物性肝肾功能慢性疾病、药物性肝肾损伤,艾多沙班应用于老年患者的剂量应格外关注,而目前国内临床对于艾多沙班的最佳使用剂量尚未明确^[14]。

本研究结果显示,治疗前后强健A组与强健B组ALT、BUN、Scr均无明显差异($P>0.05$);治疗前衰弱前期A组与B组ALT、BUN、Scr无明显差异($P>0.05$),治疗后衰弱前期A组ALT、BUN、Scr明显高于衰弱前期B组($P<0.05$);治疗前衰弱A组与B组ALT、BUN、Scr无明显差异($P>0.05$),治疗后衰弱A

组ALT、BUN、Scr明显高于衰弱前期B组($P<0.05$)。这提示大剂量(60 mg/d)、小剂量(30 mg/d)艾多沙班对身体强健的非瓣膜性老年房颤患者肝肾功能的影晌相当;而大剂量艾多沙班对衰弱前期、衰弱期患者肝肾功能的影晌较小剂量艾多沙班大,因而可给予衰弱前期、衰弱期患者小剂量艾多沙班来减少对其肝肾功能的损伤。分析其原因,艾多沙班进入机体后经患者肝肾代谢,会给患者肝肾带来一定的代谢压力,而衰弱与衰弱前期患者本身机体代谢能力较身体强健患者差,尤其是衰弱患者,无法将药物代谢产生的废物尽数清除,进而导致ALT、BUN、Scr升高。

综上所述,大剂量(60 mg/d)、小剂量(30 mg/d)艾多沙班对身体强健的非瓣膜性老年房颤患者肝肾功能的影晌相当;而大剂量艾多沙班对衰弱前期、衰弱期患者肝肾功能的影晌较小剂量艾多沙班大,因而可给予衰弱前期、衰弱期患者小剂量艾多沙班来减少对其肝肾功能的损伤。

参考文献

- [1] 刘力松,胡大一. 体力活动、心肺适能和心血管结局研究引发的对心房颤动患者体力活动的思考[J]. 中华内科杂志,2021,60(4):302-305.
- [2] Ribeiro AL, Otto C M. Heartbeat: the global burden of atrial fibrillation and ensuring anticoagulation persistence [J]. Heart (British Cardiac Society), 2021, 107(7): 513-515.
- [3] 沙雨佳,胡倩,周瑜,等. 左心房应变及机械离散度预测心房颤动患者射频消融术后复发的研究[J]. 中国心血管病研究,2022,20(1):62-68.
- [4] 胡瑶瑶,朱业,顾翔. 基因检测在华法林致全身多处出血的老年心房颤动患者个体化抗凝应用一例[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2023,25(2):205-206.
- [5] 艾馨,宋沧桑,张阳,等. 艾多沙班用于非瓣膜性心房颤动抗凝治疗的研究进展[J]. 中国药物评价,2022,39

- (2):163-166.
- [6] 陶诗怡,张瑾,于林童,等.中西医结合治疗原发性高血压并发心房颤动有效性和安全性的Meta分析[J].中草药,2021,52(20):6336-6343.
- [7] 赵志宏,宋湘,王赛华,等.卵圆孔未闭伴心房颤动患者行左心耳联合卵圆孔未闭封堵安全性与有效性初探[J].中华心血管病杂志,2022,50(3):257-262.
- [8] 李晓娟,张青霞.1例心房颤动并发痛风发作患者自服NSAIDs诱发上消化道出血的用药分析与药学监护[J].实用药物与临床,2022,25(9):825-829.
- [9] 林海,许青青,林孔万,等.心房颤动采用三联疗法和双重抗血小板疗法抗血栓治疗策略对卒中、主要不良心脑血管事件、出血事件、全因病死率影响的Meta分析[J].安徽医药,2022,26(5):849-854.
- [10] 罗潇,陈艳梅,黄青霞,等.关于指南推荐华法林抗凝治疗稳定性计算方法中“双6定义”的探索与再思考[J].中国全科医学,2022,25(17):2055-2060.
- [11] 陈玉新,成家军,李晶.不同华法林抗凝对老年稳定性冠状动脉粥样硬化性心脏病并发非瓣膜性心房颤动患者疗效观察[J].血栓与止血学,2022,28(3):395-396.
- [12] 赵淑娟,李晓宇,李芬,等.住院患者艾多沙班临床应用调查分析[J].中国医院药学杂志,2023,43(2):201-206.
- [13] 巫雨恬,刘佳榛,王骏.新型口服抗凝药在肥胖合并非瓣膜性心房颤动中的应用[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2022,36(4):291-293.
- [14] 梁海军,颜文华.低剂量与标准剂量艾多沙班对老年非瓣膜性房颤患者抗凝治疗的效果研究[J].中国药物滥用防治杂志,2021,27(5):689-691,714.
- (收稿日期:2023-11-17)
(本文编辑:张翔)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于文稿中法定计量单位的书写要求

本刊法定计量单位实行国务院1984年2月颁布的《中华人民共和国法定计量单位》,并以单位符号表示,具体使用参照2001年中华医学会编辑出版部编辑的《法定计量单位在医学上的应用》一书。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如 $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 应改为 $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$;组合单位符号中表示相除的斜线多于1条时,应采用负数幂的形式表示,如 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 应采用 $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的形式,或者 $\text{ng}/(\text{kg}\cdot\text{min})$;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不宜采用 $\text{ng}/\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$ 的形式。在首次出现不常用的法定计量单位处用括号加注与旧制单位的换算系数,下文再出现时只列法定计量单位。人体及动物体内的压力单位使用 mmHg 或 cmH_2O ,但文中首次出现时用括号加注($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$ 或 $1\text{cmH}_2\text{O}=0.098\text{kPa}$)。正文中时间的表达,凡前面带有具体数据者应采用 d 、 h 、 min 、 s ,而不用天、小时、分种、秒。量的符号一律用斜体字母,如吸光度(旧称光密度)的符号为 A ," A "为斜体字。

关于论文的关键词选取

为了便于读者从浩瀚如海的书刊中寻找文献,特别是适应计算机自动检索的需要,现代科技期刊均应在学术论文的摘要之后、正文之前给出3~5个关键词。关键词的标引应按GB/T 3860-2009《文献主题标引规则》的规定,在审读文题、前言、结论的基础上,选定能反映论文特征内容、通用性比较强的关键词,首先要选取列入《汉语主题词表》、《MeSH》等词表中的规范性词,医学论文的关键词尽量从美国国立医学图书馆的MeSH数据库中选取,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。对于那些反映新技术、新学科而尚未被主题词表录入的新产生的名词术语(自由词),亦可用非规范性的自由词标出,建议排在最后。要强调的是:一定不要为了强调反映主题的全面性,把关键词写成是一句内容“全面”的短语。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称,每个关键词之间用分号(;)隔开。