

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00348

替格瑞洛抗血小板治疗致呼吸困难 1 例报告

冯 灿¹, 郭 俊¹, 冀 涛², 朱嘉琦¹, 赵仙先^{1*}

1. 第二军医大学长海医院心内科, 上海 200433
2. 上海交通大学附属第一人民医院老年科, 上海 200080

[关键词] 替格瑞洛; 氯吡格雷; 呼吸困难; 冠心病

[中图分类号] R 973.2 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2015)03-0348-02

Dyspnea caused by ticagrelor therapy: a case report

FENG Can¹, GUO Jun¹, JI Tao², ZHU Jia-qi¹, ZHAO Xian-xian^{1*}

1. Department of Cardiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of Geriatrics, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

[Key words] ticagrelor; clopidogrel; dyspnea; coronary disease

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(3):348-Inside back cover]

1 临床资料 患者, 男性, 58 岁, 因“PCI 术后 3 年余, 再发胸痛 3 d”于 2013 年 10 月入院。既往曾于 2010 年 4 月因劳累后胸痛后疼痛在第二军医大学长海医院行冠脉造影。造影提示前降支中段闭塞, 遂对闭塞处行支架植入术。2013 年 1 月 30 日再次因情绪激动后感持续性心前区疼痛, 呈压榨样并向左肩部放射再次入我院行造影提示: 前降支近端支架内发出第一对角支处完全闭塞, 回旋支中段狭窄 75%, 右冠近中段局限性狭窄 85%。遂对患者进行前降支闭塞病变处血栓抽吸, 冠脉内注射欣维宁等治疗。体格检查: 心前区饱满、心尖搏动未见, 心界不大, 听诊心音可, 心律齐, 未闻及早搏及瓣膜区杂音。胸片未见明显异常; 心脏彩超: 左室增大, 前间隔、前壁下端及心尖部心肌变薄, 运动幅度减弱, 左室顺应性下降, 左室收缩功能正常 (EF=55%); 肝胆胰脾肾超声未见明显异常。实验室检查: 血、尿常规正常, 肝、肾功能正常, 总胆固醇 4.13 mmol/L, 三酰甘油 1.65 mmol/L, 高密度脂蛋白 0.88 mmol/L, 低密度脂蛋白 2.46 mmol/L, CK-MB 17 U/L (正常值 < 25 U/L), 肌钙蛋白 2.359 ng/mL (正常值小于 0.04 ng/mL); B 型钠尿肽 52.3 pg/mL。诊疗经过: 排除手术禁忌后遂行冠脉造影术, 造影提示: 左主干远

端狭窄 30%, 前降支开口狭窄 30%, 中段支架内通畅, 未见明显狭窄, 支架远端狭窄 50%, 第一对角支开口狭窄 85%, 回旋支开口狭窄 50%, 远端狭窄 80%, 第二钝缘支开口狭窄 75%, 右冠近端狭窄 70%, 中段狭窄 90%, 远端 3 处狭窄 50%~60%。遂对右冠病变及回旋支病变行经皮冠状动脉腔内血管成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) + 内支架植入术, 右冠近中段及中远段各放置支架 1 枚, 回旋支远端放置支架 1 枚。术后对患者进行血栓弹力图检查发现患者阿司匹林抑制率仅 6.8% (阿司匹林抵抗), 氯吡格雷抑制率仅 29.4% (氯吡格雷起效差)。考虑患者反复出现支架堵塞与患者血小板抵抗密切相关, 因此将患者既往口服的氯吡格雷更换为替格瑞洛 90 mg, 2 次/d 口服。

患者在开始口服替格瑞洛 1 d 后诉轻度呼吸困难, 需要深呼吸才感觉舒畅, 夜间亦明显。查阅相关文献并进行科室内讨论认为: 患者无合并呼吸系统疾病、未使用呼吸抑制相关药物, 考虑呼吸困难系替格瑞洛所致, 患者目前症状较轻, 能够耐受, 予继续口服药物, 并行肺功能检测密切观察患者病情变化。肺功能检测提示患者通气及换气功能未见明显异常。继续口服替格

[收稿日期] 2014-11-10 [接受日期] 2014-12-03

[基金项目] 国家自然科学基金 (81370266), 上海市科委基金 (134119a0301)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81370266) and Foundation of Shanghai Science and Technology Committee (134119a0301)。

[作者简介] 冯 灿, 硕士生。E-mail: xyfc20@gmail.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-31161245, E-mail: 13601713431@163.com

瑞洛,呼吸困难症状明显较前改善;改服替格瑞洛1周后症状逐渐消失。复查血栓弹力图提示阿司匹林抑制率提升至85.2%(较好抑制),氯吡格雷抑制率提升至52.6%(起效)。患者出院后随访1年未再出现胸痛及呼吸困难症状。

2 讨论 替格瑞洛(ticagrelor)是新型的环戊基三唑嘧啶类口服抗血小板药物,被美国心脏病学院基金会(ACCF)和美国心脏协会(AHA)列为经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)的重要抗血小板推荐药物^[1-2]。该药2012年进入中国市场,在国内上市时间尚短,国人使用替格瑞洛的临床资料尚不充足。

Gaubert等^[3]研究发现ACS患者PCI术后1个月内替格瑞洛的停药率约16.7%,而其中的主要原因(55.6%)是药物诱导的呼吸困难。因此,呼吸困难是服用替格瑞洛患者发生的主要不良反应,降低了患者的依从性,并带来了一系列的不良事件。国内目前相关报道较少,仅刘然等^[4]的研究发现,更换氯吡格雷为替格瑞洛的154例患者中共有24例(15.6%)出现呼吸困难症状,其中轻度呼吸困难17例,中度呼吸困难5例,重度2例,并因此停药,其中1例使用了茶碱类药物平喘治疗。

目前关于替格瑞洛引起呼吸困难的机制仍不明确。部分研究认为替格瑞洛可能通过抑制核苷转运体,抑制腺苷摄取,从而延长其在细胞外的半衰期,导致血中腺苷水平升高^[5]。然而,潘生丁相比替格瑞洛是更强的腺苷清除抑制剂,却很少引起呼吸困难。迷走神经C纤维参与呼吸困难的发生,神经元上的P2Y₁₂通过抑制cAMP的产生,抑制神经信号的传导,理论上替格瑞洛可通过抑制感觉神经元上的P2Y₁₂,使cAMP增加,加强神经信号传导,包括肺部的迷走神经C纤维,从而引起呼吸困难,同时也会引起前列腺素E₂(PGE₂)增高,强化了其激活迷走神经C纤维的作用^[6]。所以笔者认为,相比氯吡格雷,替格瑞洛更容易引起呼吸困难的原因应该是多方面因素综合的结果。而这种呼吸困难和药物引起的心肺功能不全、酸中毒,既往有无心衰、慢阻肺及其他可能引起呼吸困难的病史没有明显关系。大部分患者可以耐受替格瑞洛引起的呼吸困难,呼吸困难的程度由传入、传出信号的匹配程度和大脑皮质的记忆共同决定,以实现相应的气流和换气,当大脑皮质适应了高强度的传入信号,从而认定其为正常值,那么呼吸困难的症状也会缓解,简而言之就是一个适应的过程。

对于医务人员,首先在临床上要警惕和识别使用

替格瑞洛导致的呼吸困难,并与其他导致呼吸困难的病理情况相鉴别,如心衰、哮喘发作、COPD急发、急性出血、乳酸中毒等,因为出现这些情况与不良预后相关,并需要临床处理。同时,也要充分认识到由替格瑞洛产生的呼吸困难并不影响药物疗效,也不会影响患者心肺功能,但会对患者服药依从性产生影响。在临床实践中要充分做好患者的宣教活动,鼓励患者在能耐受的情况下坚持服药,尽量避免未经医生同意擅自停药的现象。对于确实不能耐受的患者,目前常用的做法是重新替换为氯吡格雷的双倍剂量。总之,替格瑞洛目前在国内的使用时间尚短,仍需要积累观察更多的临床资料,以指导国人的临床实践。

3 利益冲突 所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] O'Gara P T, Kushner F G, Ascheim D D, Casey D E Jr, Chung M K, de Lemos J A, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 127: 529-555.
- [2] Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J P, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35: 2541-619.
- [3] Gaubert M, Laine M, Richard T, Fournier N, Gramond C, Bessereau J, et al. Effect of ticagrelor-related dyspnea on compliance with therapy in acute coronary syndrome patients[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 173: 120-121.
- [4] 刘然, 师树田, 索旻, 王成钢, 原琳, 祖晓麟, 等. 对氯吡格雷低反应患者换用替格瑞洛后的有效性与安全性评价[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 22: 12-17.
- [5] van Giezen J J, Sidaway J, Glaves P, Kirk I, Bjorkman J A. Ticagrelor inhibits adenosine uptake in vitro and enhances adenosine-mediated hyperemia responses in a canine model[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2012, 17: 164-172.
- [6] Cattaneo M, Faioni E M. Why does ticagrelor induce dyspnea? [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108: 1031-1036.