

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2020.09.0984

· 论 著 ·

急性冠状动脉综合征患者双联抗血小板治疗期间提前停药替格瑞洛情况分析

肖雨尘¹, 顾颖¹, 徐汝明¹, 李攀¹, 陈卫省¹, 赵仙先¹, 马丽萍^{1,2*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院心血管内科, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院临床教学中心, 上海 200433

[摘要] **目的** 探究提前停药替格瑞洛(PTD)在急性冠状动脉综合征(ACS)患者中的发生率、原因及影响因素。**方法** 回顾性纳入2018年1月至10月于海军军医大学(第二军医大学)长海医院心血管内科使用阿司匹林和替格瑞洛双联抗血小板治疗的ACS住院患者400例,收集患者基线资料并随访,分析ACS患者PTD的发生率、原因和影响因素。**结果** 出院12个月时PTD患者49例(12.2%),未PTD患者351例(87.8%)。PTD组年龄>75岁、有心力衰竭病史、既往行经皮冠状动脉介入(PCI)的患者比例和血钾、尿素水平均高于未PTD组($P=0.004, 0.031, 0.028, 0.037, 0.001$),使用 β 受体阻滞剂的患者比例和血管病变严重程度均低于未PTD组($P=0.041, 0.018$)。呼吸困难(22.4%, 11/49)、当地无药(18.4%, 9/49)和出血(12.2%, 6/49)是导致PTD最常见的3个原因,改良英国医学研究理事会呼吸困难指数(mMRC)评分为2级及2级以上的呼吸困难患者均停药替格瑞洛(mMRC评分1级2例,2级6例,3级2例,4级1例)。Kaplan-Meier曲线分析PTD累积发生率结果显示,67.3%(33/49)的患者PTD发生在出院后90d内。多因素logistic回归分析结果显示,年龄>75岁($OR=2.58, 95\% CI 1.26\sim 5.26, P=0.009$)和尿素水平升高($OR=1.17, 95\% CI 1.04\sim 1.30, P=0.007$)均为ACS患者PTD的独立预测因素,血管病变严重($OR=0.95, 95\% CI 0.92\sim 0.98, P=0.001$)是ACS患者坚持服用替格瑞洛的相关因素。**结论** ACS患者双联抗血小板治疗期间PTD的发生率为12.2%。对于呼吸困难且mMRC评分为2级及2级以上的患者,临床应及时更换P₂Y₁₂受体拮抗剂。年龄>75岁为ACS患者PTD的独立预测因素,临床实践中应该高度重视服用替格瑞洛的高龄患者,关注其有无发生呼吸困难及PTD。

[关键词] 急性冠状动脉综合征;双联抗血小板治疗;替格瑞洛;提前停药**[中图分类号]** R 541.4**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2020)09-0984-07

Analysis of premature ticagrelor discontinuation in patients with acute coronary syndrome during dual antiplatelet therapy

XIAO Yu-chen¹, GU Ying¹, XU Ru-ming¹, LI Pan¹, CHEN Wei-sheng¹, ZHAO Xian-xian¹, MA Li-ping^{1,2*}

1. Department of Cardiology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Changhai Center for Simulation, Education and Research, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To explore the incidence, causes and influencing factors of premature ticagrelor discontinuation (PTD) in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** A total of 400 hospitalized ACS patients who were treated with aspirin and ticagrelor in the Department of Cardiology, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University) from Jan. to Oct. 2018 were retrospectively enrolled. Baseline data were collected and patients were followed up to analyze the incidence, causes and influencing factors of PTD in ACS patients. **Results** At 12 months after discharge, PTD occurred in 49 patients (12.2%), and was free in 351 patients (87.8%). The proportions of patients with age>75 years, heart failure history or previous percutaneous coronary intervention (PCI) and the levels of serum potassium

[收稿日期] 2020-03-18 **[接受日期]** 2020-05-11**[基金项目]** 国家重点研发计划(2016YFC1301300, 2016YFC1301303), 国家自然科学基金(81170223). Supported by National Key Research and Development Plan (2016YFC1301300, 2016YFC1301303) and National Natural Science Foundation of China (81170223).**[作者简介]** 肖雨尘, 硕士, 主治医师. E-mail: 718583034@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31162925, E-mail: lipingma@smmu.edu.cn

and urea in PTD group were significantly higher than those in non-PTD group ($P=0.004, 0.031, 0.028, 0.037, 0.001$). The proportion of patients using β -blocker and the severity of vascular stenosis in PTD group were significantly lower than those in non-PTD group ($P=0.041, 0.018$). Dyspnea (22.4%, 11/49), drug unavailability (18.4%, 9/49) and bleeding (12.2%, 6/49) were the three most common causes of PTD. PTD occurred in all dyspnea patients with modified British Medical Research Council (mMRC) being grade 2 or higher (two cases with grade 1, six cases with grade 2, two cases with grade 3, and one case with grade 4). Kaplan-Meier curve analysis showed that 67.3% (33/49) of patients with PTD occurred within 90 days after discharge. Multivariate logistic regression analysis showed that age > 75 years old (odds ratio [OR]=2.58, 95% confidence interval [CI] 1.26-5.26, $P=0.009$) and elevated urea (OR=1.17, 95% CI 1.04-1.30, $P=0.007$) were independent predictors of PTD in ACS patients, while severity of vascular stenosis (OR=0.95, 95% CI 0.92-0.98, $P=0.001$) was the related factor of adherence to ticagrelor. **Conclusion** The incidence of PTD in ACS patients during dual antiplatelet therapy is 12.2%. For dyspnea patients with mMRC score of grade 2 or higher, P₂Y₁₂ receptor antagonist should be replaced in time. Age > 75 years old is an independent predictor of PTD in ACS patients and more attention is needed for elderly patients taking ticagrelor whether they have dyspnea or PTD.

[Key words] acute coronary syndrome; dual antiplatelet therapy; ticagrelor; drug premature discontinuation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(9): 984-990]

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是一种冠心病急症, 发病率高、死亡率高, 需要临床高度重视和积极治疗^[1]。阿司匹林联合二磷酸腺苷 P₂Y₁₂ 受体拮抗剂的双联抗血小板治疗是 ACS 抗血小板治疗的基础。血小板抑制与患者预后研究 (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes, PLATO) 证实, 替格瑞洛作为新型的 P₂Y₁₂ 受体拮抗剂, 其对 ACS 患者的有效性优于氯吡格雷^[2]。2018 年欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 血运重建指南推荐 ACS 患者优先选择替格瑞洛联合阿司匹林双联抗血小板治疗 1 年^[3]。ACS 患者, 尤其是经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 治疗患者, 如过早停用双联抗血小板治疗可能会发生更多的血栓事件, 直接影响预后。国外多项研究显示, ACS 患者 1 年内提前停药替格瑞洛 (premature ticagrelor discontinuation, PTD) 的比例较高, 停药可能与替格瑞洛不良反应 (出血、呼吸困难等)、经济原因、当地无药等有关^[2,4-5]。本研究回顾了海军军医大学 (第二军医大学) 长海医院住院治疗 ACS 患者 PTD 的发生率、原因及影响因素, 以期指导临床医师制定预防 PTD 的相关策略及 PTD 时的处理措施, 保证双联抗血小板治疗的疗效。

1 资料和方法

1.1 研究对象 连续选择 2018 年 1 月至 10 月于海军军医大学 (第二军医大学) 长海医院心血管内

科住院治疗的患者 459 例。纳入标准: (1) 患者出院诊断为 ACS, 包括不稳定型心绞痛 (unstable angina, UA)、急性非 ST 段抬高型心肌梗死 (non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) 和急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI); (2) 患者出院医嘱为服用阿司匹林 (100 mg, 1 次/d) 和替格瑞洛 (90 mg, 2 次/d) 至少 1 年; (3) 患者基线资料完整或缺失不超过 1/4。本研究为单中心回顾性队列研究, 为单臂研究, 通过海军军医大学 (第二军医大学) 长海医院医学伦理委员会审批, 所有患者均签署知情同意书。

1.2 基线资料收集 (1) 一般情况: 年龄、性别、主要诊断等。(2) 既往史: 心力衰竭、高血压、糖尿病、既往 PCI。(3) 实验室检查结果: 血常规、肝肾功能、电解质、血脂、凝血功能、心肌酶谱、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 等。(4) 手术情况: 手术方法、病变范围、病变严重程度等。(5) 药物使用情况: 血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotension-converting enzyme inhibitor, ACEI) 或血管紧张素 II 受体阻滞剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 类、 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、他汀类。

1.3 随访方式与内容 对纳入研究的患者进行随访, 随访时间点为出院 6 个月和出院 12 个月, 随访方式为电话及门诊随访。成立 ACS 患者随访小组, 由 3 名成员组成, 随访前制定门诊随访及电话随访表。3 名成员分别进行随访, 并定期对随访结

果进行核对,3名成员随访结果一致可录入数据库,如出现不一致需再次随访。随访内容包括停药原因、停药时间、停药方式、是否换药,其中停药原因包括出血、呼吸困难、心动过缓、经济原因、当地无药等,停药方式包括医嘱停药和自行停药。

1.4 相关定义 (1) PTD: 定义为患者在出院医嘱建议的时间(一般为12个月)之前停用替格瑞洛(包括停止使用P₂Y₁₂拮抗剂或换用其他的P₂Y₁₂拮抗剂)。(2) 换药: 定义为PTD患者停用替格瑞洛后改服氯吡格雷继续治疗。(3) 出血事件: 按照心肌梗死溶栓(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)出血分级^[6]判断。(4) 患者呼吸困难: 采用改良英国医学研究理事会呼吸困难指数(modified British Medical Research Council, mMRC)评分^[7]判断。

1.5 统计学处理 应用SPSS 24.0软件进行统计学分析。计量资料若服从正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;若为偏态分布以中

位数(下四分位数,上四分位数)表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用logistic回归进行单因素及多因素分析,使用Kaplan-Meier法描述PTD随时间变化的累积发生率。采用Spearman相关分析对尿素水平与年龄进行相关性分析。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 患者基线资料特征 共纳入ACS患者400例,出院12个月时未PTD组351例(87.8%),PTD组49例(12.2%)。PTD组年龄>75岁、有心力衰竭病史、既往行PCI的患者比例均高于未PTD组($P=0.004, 0.031, 0.028$),血钾、尿素水平均高于未PTD组($P=0.037, 0.001$),使用 β 受体阻滞剂的患者比例及血管病变严重程度均低于未PTD组($P=0.041, 0.018$)。见表1。

表1 ACS患者基线资料

Tab 1 Baseline data of ACS patients

Characteristic	Total N=400	Non-PTD N=351	PTD N=49	Statistic	P value
Male n (%)	318 (79.5)	277 (78.9)	41 (83.7)	$\chi^2=0.597$	0.440
Age (year), $\bar{x} \pm s$	64.34 ± 11.78	63.93 ± 11.61	67.33 ± 12.64	$t=-1.900$	0.058
Age > 75 years n (%)	71 (17.8)	55 (15.7)	16 (32.7)	$\chi^2=8.495$	0.004
Discharge diagnosis n (%)				$\chi^2=0.803$	0.669
UA	202 (50.5)	178 (50.7)	24 (49.0)		
NSTEMI	111 (27.8)	95 (27.1)	16 (32.7)		
STEMI	87 (21.8)	78 (22.2)	9 (18.4)		
Heart failure n (%)	37 (9.2)	28 (8.0)	9 (18.4)	$\chi^2=5.530$	0.031
Hypertension n (%)	251 (62.8)	218 (62.1)	33 (67.3)	$\chi^2=0.505$	0.477
Diabetes n (%)	133 (33.2)	114 (32.5)	19 (38.8)	$\chi^2=0.768$	0.381
Smoking history n (%)	143 (35.8)	129 (36.8)	14 (28.6)	$\chi^2=1.253$	0.263
Previous PCI n (%)	125 (31.2)	103 (29.3)	22 (44.9)	$\chi^2=4.841$	0.028
Potassium (mmol·L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	3.89 ± 0.40	3.87 ± 0.40	4.00 ± 0.41	$t=-2.092$	0.037
Urea (mmol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	5.90 (5.00, 7.00)	5.80 (4.90, 7.00)	6.70 (5.50, 7.80)	$U=6\ 193.500$	0.001
Uric acid (μmol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	0.37 (0.30, 0.42)	0.36 (0.30, 0.42)	0.37 (0.31, 0.45)	$U=7\ 882.000$	0.344
Creatinine (μmol·L ⁻¹), $M(Q_L, Q_U)$	78 (68, 89)	78 (68, 89)	80 (67, 95)	$U=8\ 111.500$	0.520
Lesion range n (%)				$\chi^2=0.934$	0.674
Single branch lesion	49 (12.2)	41 (11.7)	8 (16.3)		
Double branch lesion	90 (22.5)	79 (22.5)	11 (22.4)		
Three branch or left main lesion	255 (63.8)	225 (64.1)	30 (61.2)		
Severity of vascular stenosis (%), $\bar{x} \pm s$	91 ± 9	91 ± 9	86 ± 13	$t=2.449$	0.018
Number of stents $\bar{x} \pm s$	2.3 ± 1.4	2.3 ± 1.4	2.4 ± 1.3	$t=-0.209$	0.835
ACEI/ARB n (%)	200 (50.0)	174 (49.6)	26 (53.1)	$\chi^2=0.176$	0.674
β-blocker n (%)	233 (58.2)	211 (60.1)	22 (44.9)	$\chi^2=4.189$	0.041
Statins n (%)	397 (99.2)	349 (99.4)	48 (98.0)	$\chi^2=1.250$	0.264
Calcium antagonist n (%)	117 (29.2)	98 (27.9)	19 (38.8)	$\chi^2=2.408$	0.121

ACS: Acute coronary syndrome; PTD: Premature ticagrelor discontinuation; UA: Unstable angina; NSTEMI: Non-ST-segment elevation myocardial infarction; STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction; PCI: Percutaneous coronary intervention; ACEI: Angiotension-converting enzyme inhibitor; ARB: Angiotensin II receptor blocker; $M(Q_L, Q_U)$: Median (lower quartile, upper quartile)

2.2 PTD发生率及原因 出院6个月时, 400例ACS患者中38例(9.5%)PTD, 7例(1.8%)提前停用阿司匹林; 出院12个月时, 49例(12.2%)PTD, 7例(1.8%)提前停用阿司匹林。49例PTD原因包括呼吸困难(11例, 22.4%)、当地无药(9例, 18.4%)、出血(6例, 12.2%)、心动过缓(1例, 2.0%)、经济原因(3例, 6.1%)、胸痛(3例, 6.1%)、胃痛(2例, 4.1%)、心悸(1例, 2.0%)、头晕(1例, 2.0%)、肌肉酸痛(2例, 4.1%)、原因不明(6例, 12.2%)、其他原因(4例, 8.2%)。

400例ACS患者共13例出现呼吸困难, 其中11例因呼吸困难而PTD(mMRC评分1级2例, 2级6例, 3级2例, 4级1例), 2例出现呼吸困难后可耐受呼吸困难而继续服用替格瑞洛治疗(mMRC评分0级1例, 1级1例)。

19例患者出现出血, 其中6例PTD(TIMI轻微出血4例, 小出血2例), 7例停用阿司匹林(TIMI轻微出血3例, 小出血4例), 4例未停用替格瑞洛治疗(均为TIMI轻微出血), 2例阿司匹林剂量减半(均为TIMI轻微出血)。出血部位有皮肤瘀斑(5例)、鼻出血(2例)、牙龈出血(2例)、血尿(2例)、消化道出血(8例)。

由患者基线资料特征分析得出PTD组年龄>75岁的患者比例高于未PTD组, 遂以年龄75岁进行分组分析PTD原因, 结果显示年龄>75岁组因呼吸困难而PTD的患者比例高于年龄≤75岁组[7.0%(5/71) vs 1.8%(6/329)], 差异有统计学意义($\chi^2=5.947$, $P=0.030$); 其余停药原因在两组间差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

2.3 PTD患者停药方式、是否换药及停药时间 出院6个月时38例PTD患者中医嘱停药29例(76.3%), 自行停药9例(23.7%); 出院12个月时医嘱停药36例(73.5%), 自行停药13例(26.5%)。出院6个月时, 38例PTD患者中32例(84.2%)换药, 6例(15.8%)单用阿司匹林; 出院12个月时, 49例PTD患者中38例(77.6%)换药, 11例(22.4%)单用阿司匹林。

PTD患者提前停药的平均时间为出院后92d, 中位时间为出院后46d, 最短停药时间为出院后1d, 最长停药时间为出院后336d。使用Kaplan-Meier法分析PTD随时间变化的累积发生率, 如图1所示, 67.3%(33/49)的患者停药发生在出院后

90d内, 并且PTD患者比例增加速度最快的时间段也在出院后90d内。

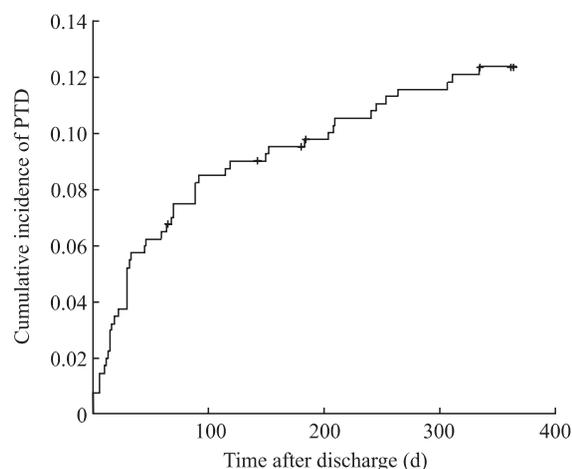


图1 Kaplan-Meier 曲线分析 PTD 随时间变化的累积发生率

Fig 1 Cumulative incidence of PTD with time by Kaplan-Meier curve

PTD: Premature ticagrelor discontinuation

2.4 PTD影响因素分析 根据随访结果, 对49例PTD患者和334例双联抗血小板治疗患者资料进行单因素及多因素logistic回归分析。单因素分析结果(表2)显示, 年龄>75岁、心力衰竭、既往PCI、血钾水平升高、尿素水平升高的患者PTD发生率较高($P<0.01$, $P<0.05$), 血管病变严重、使用 β 受体阻滞剂治疗患者PTD的发生率较低($P<0.01$, $P<0.05$)。进一步行多因素分析结果(表2)显示, 年龄>75岁($OR=2.58$, 95% CI 1.26~5.26, $P=0.009$)、尿素水平升高($OR=1.17$, 95% CI 1.04~1.30, $P=0.007$)为ACS患者PTD的独立预测因素, 血管病变严重($OR=0.95$, 95% CI 0.92~0.98, $P=0.001$)是ACS患者坚持服用替格瑞洛的相关因素。Spearman相关分析结果显示尿素水平与年龄呈正相关($r=0.275$, $P<0.01$)。

3 讨论

替格瑞洛作为第3代 P_2Y_{12} 受体拮抗剂, 如今已被广泛应用于临床。替格瑞洛的抗血小板作用强且快, 但是如果提前停用很可能增加ACS患者的血栓事件发生率, 影响预后。此前国外多项研究分析了ACS患者PTD的发生率及原因, 但研究结果各不相同, 国内相关研究又较少, 故本研究分析了国内ACS患者的替格瑞洛使用情况。

表2 ACS患者PTD的单因素及多因素 logistic 回归分析

Tab 2 Univariate and multivariate logistic regression analysis of PTD in ACS patients

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Age>75 years	2.69 (1.38, 5.24)	0.004	2.58 (1.26, 5.26)	0.009
Heart failure	2.46 (1.08, 5.58)	0.032		
Previous PCI	1.91 (1.04, 3.51)	0.038		
Potassium	2.32 (1.09, 4.94)	0.028		
Urea	1.11 (1.02, 1.22)	0.017	1.17 (1.04, 1.30)	0.007
Severity of vascular stenosis	0.95 (0.93, 0.98)	0.001	0.95 (0.92, 0.98)	0.001
β-blocker	0.54 (0.29, 0.98)	0.043		

ACS: Acute coronary syndrome; PTD: Premature ticagrelor discontinuation; PCI: Percutaneous coronary intervention; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

本研究ACS患者中男性占比较高(79.5%, 318/400), 最常见的既往史为高血压(62.8%, 251/400), 男性(79.5%)、年龄>75岁(17.8%, 71/400)、吸烟(35.8%, 143/400)的患者比例与PLATO研究^[2]及荷兰的一项真实世界研究^[8]相似, 但诊断为UA的患者比例(50.5%, 202/400)高于既往研究结果^[2]。ACS患者出院6个月PTD的发生率为9.5%(38/400), 出院12个月累积发生率为12.2%(49/400)。此前国外相关研究得出的PTD发生率如下: 以色列急性冠状动脉综合征调查(Acute Coronary Syndrome Israeli Survey, ACSIS)研究为14%^[4], 新型血小板抑制剂治疗的抗血小板药物疗效/安全性与血小板功能的关系-普拉格雷或替格瑞洛提前停药或换药(Association Between the Antiplatelet Drug Efficacy/Safety and Platelet Function in Patients Treated with Novel Platelet Inhibitors—Premature discontinuation or Switch of Prasugrel or Ticagrelor, ATLANTIS-SWITCH)研究为15.9%^[9], 伯尔尼经皮冠状动脉介入注册(Bern Percutaneous Coronary Intervention Registry, Bern PCI)研究为17%^[10], Saskatchewan注册研究为20.7%^[11], 急性冠状动脉综合征PCI术后长期服用替格瑞洛的临床注册(Real Life Long-Term Adherence to Ticagrelor after PCI for Acute Coronary Syndromes, REAL-TICA)研究为21.7%^[12], 荷兰一项真实世界研究为24.3%^[8]。本研究中PTD发生率与ACSIS研究接近, 但低于其他国外各项研究, 原因可能为: (1)本研究随访人员较多, 每次随访都会提醒患者坚持服药; (2)本科室有科研护士专人负责随访出院患者, 定期嘱咐患者按时服

药; (3)科室在患者出院时进行详细的宣教, 为患者提供纸质宣教资料。这些措施均增加了患者对替格瑞洛的依从性, 在一定程度上降低了PTD的发生率。

本研究中ACS患者停用替格瑞洛的原因包括出血、呼吸困难、心动过缓、胸痛、胃痛、心悸、当地无药等, 既有主观身体不适, 也有客观经济问题等原因。此外, 导致患者停用替格瑞洛的部分症状可能与服用替格瑞洛无关, 如心悸、胸痛和肌肉酸痛等并不是替格瑞洛的常见不良反应, 需要进一步临床研究明确。另有6例停药原因不明, 在其他随访研究^[8,11-12]中也出现过此类情况。

本研究中ACS患者PTD的3个最主要原因依次为呼吸困难、当地无药和出血。呼吸困难导致停药的患者占比为2.8%(11/400), 低于荷兰真实世界研究的11.6%(35/301)^[8], 原因可能与替格瑞洛相关呼吸困难的诊断标准有关, 不同的临床医师对于诊断标准的把握不同。一般认为替格瑞洛相关的呼吸困难症状轻微, 常呈自限性^[8], 不会损害肺功能^[13-14], 其是否会导致PTD一直存在争议^[15-16]。有心力衰竭、肺部疾病的患者出现的呼吸困难可能与自身疾病有关, 而与替格瑞洛无关^[17]。本课题组成员首先进行了替格瑞洛相关呼吸困难诊断标准及mMRC评分标准的培训, 以使各组员间评判标准一致。本研究共有13例患者出现替格瑞洛相关的呼吸困难, 其中11例停药, 2例未停药。通过mMRC评分对呼吸困难程度进行分级, 发现mMRC评分为0级的患者均未停药, 1级的患者部分停药, 2级及2级以上的患者均停药。临床如果遇到替格瑞洛相关呼吸困难的患者时, 可使用mMRC评分判断呼

吸困难严重程度, 0级或1级的患者可嘱其继续服药, 一般患者可耐受或症状改善; 2级及2级以上的患者应嘱其停药, 及时更换为氯吡格雷。

本研究中, 出血是ACS患者PTD的第三大原因, 占比为1.5% (6/400), 低于因呼吸困难 (2.8%, 11/400) 和当地无药而停药 (2.2%, 9/400) 的患者比例。原因可能为接受双联抗血小板治疗的患者发生出血事件时, 临床医师有时会选择不停用替格瑞洛, 而是停用阿司匹林, 如本研究有7例患者停用阿司匹林, 2例阿司匹林剂量减半, 并且本研究只有这9例患者对阿司匹林的使用做出了调整, 原因均为出血, 说明临床医师对阿司匹林导致的出血有更多的认识。出血是ACS和PCI患者不良结局和死亡的重要预测因素^[18], 但是同时考虑替格瑞洛抗血小板作用较强, 因此需要根据实际情况权衡缺血与出血的利弊, 然后再做出是否停用替格瑞洛的决策。本研究中, 年龄>75岁组因呼吸困难而PTD的患者比例高于年龄≤75岁组 ($P=0.030$), 而出血、经济原因、当地无药等其他原因导致的PTD患者占比在年龄>75岁组和年龄≤75岁组之间差异均无统计学意义 (P 均>0.05), 提示高龄患者服用替格瑞洛可能更容易出现呼吸困难等药物不良反应, 应予以更多的关注。

本研究中ACS患者PTD的发生时间主要集中在出院后90d内, 提示临床医师及随访人员应在此时间段增加随访频率, 制定合适的随访方案, 保证患者的药物依从性。

在影响因素方面, 年龄>75岁为PTD的独立预测因素 ($P<0.01$), 这与REAL-TICA注册研究结果^[12]相同, 高龄人群发生出血、呼吸困难等药物不良反应的风险高, 药物的依从性差, 因此提前停药的发生率高。尿素水平升高也是PTD的独立预测因素 ($P<0.01$), 其原因可能为尿素水平与年龄呈正相关 ($r=0.275$, $P<0.01$), 尿素水平随年龄增长而升高, 且尿素水平升高与肾功能减退有关, 可能导致患者出现替格瑞洛相关不良反应而提前停药。血管病变严重程度为ACS患者坚持服用替格瑞洛的相关因素 ($P<0.01$), 即血管病变越严重PTD发生率越低, 原因可能为对于血管病变程度严重的患者, 医师重视程度高, 会反复向患者强调坚持服药的必要性, 患者依从性较好, 提示临床医师与患者间的沟通至关重要。

综上所述, ACS患者PTD的发生率为12.2%, 低于目前国外的报道; 对于出现药物不良反应的ACS患者, 临床医师可根据患者的实际情况决定是否停用替格瑞洛及更改其他抗血小板治疗方案。呼吸困难患者mMRC评分为2级及2级以上时, 应及时更换P₂Y₁₂受体拮抗剂, 以减少患者自行停药导致的血栓事件。PTD的发生时间主要集中在出院后90d内, 临床医师需加强出院后3个月内的随访频率和力度。年龄>75岁为ACS患者PTD的独立预测因素, 临床应该高度重视服用替格瑞洛的高龄患者, 关注其有无发生呼吸困难及提前停药。

[参考文献]

- [1] MAKKI N, BRENNAN T M, GIROTRA S. Acute coronary syndrome[J]. J Intensive Care Med, 2015, 30: 186-200.
- [2] WALLENTIN L, BECKER R C, BUDAJ A, CANNON C P, EMANUELSSON H, HELD C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2009, 361: 1045-1057.
- [3] NEUMANN F J, SOUSA-UVA M, AHLSSON A, ALFONSO F, BANNING A P, BENEDETTO U, et al. [2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)][J]. G Ital Cardiol (Rome), 2019, 20(7-8 Suppl 1): 1S-61S.
- [4] BEIGEL R, IAKOBISHVILI Z, SHLOMO N, SEGEV A, WITBERG G, ZAHGER D, et al. Real-world use of novel P₂Y₁₂ inhibitors in patients with acute myocardial infarction: a treatment paradox[J]. Cardiology, 2017, 136: 21-28.
- [5] BONACA M P, BHATT D L, OUDE OPHUIS T, STEG P G, STOREY R, COHEN M, et al. Long-term tolerability of ticagrelor for the secondary prevention of major adverse cardiovascular events: a secondary analysis of the PEGASUS-TIMI 54 trial[J]. JAMA Cardiol, 2016, 1: 425-432.
- [6] MEHRAN R, RAO S V, BHATT D L, GIBSON C M, CAIXETA A, EIKELBOOM J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium[J]. Circulation, 2011, 123: 2736-2747.
- [7] BESTALL J C, PAUL E A, GARROD R, GARNHAM R, JONES P W, WEDZICHA J A. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive

- pulmonary disease[J]. *Thorax*, 1999, 54: 581-586.
- [8] BERGMEIJER T O, JANSSEN P W A, VAN OEVELEN M, VAN ROOIJEN D, GODSCHALK T C, KELDER J C, et al. Incidence and causes for early ticagrelor discontinuation: a “real-world” dutch registry experience[J]. *Cardiology*, 2017, 138: 164-168.
- [9] WINTER M P, VON LEWINSKI D, WALLNER M, PRÜLLER F, KOLESNIK E, HENGSTENBERG C, et al. Incidence, predictors, and prognosis of premature discontinuation or switch of prasugrel or ticagrelor: the ATLANTIS-SWITCH study[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9: 8194. doi: 10.1038/s41598-019-44673-7.
- [10] ZANCHIN T, TEMPERLI F, KARAGIANNIS A, ZANCHIN C, RÄSÄNEN M, KOSKINAS K C, et al. Frequency, reasons, and impact of premature ticagrelor discontinuation in patients undergoing coronary revascularization in routine clinical practice: results from the Bern Percutaneous Coronary Intervention Registry[J/OL]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2018, 11: e006132. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.006132.
- [11] DEGHANI P, CHOPRA V, BELL A, KELLY S, ZULYNIK L, BOOKER J, et al. Southern Saskatchewan ticagrelor registry experience[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2014, 8: 1427-1435.
- [12] ZEYMER U, CULLY M, HOCHADEL M. Adherence to dual antiplatelet therapy with ticagrelor in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention in real life. Results of the REAL-TICA registry[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2018, 4: 205-210.
- [13] STOREY R F, BLIDEN K P, PATIL S B, KARUNAKARAN A, ECOB R, BUTLER K, et al; ONSET/OFFSET Investigators. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel, or placebo in the ONSET/OFFSET study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56: 185-193.
- [14] STOREY R F, BECKER R C, HARRINGTON R A, HUSTED S, JAMES S K, COOLS F, et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32: 2945-2953.
- [15] 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.
- [16] SÁNCHEZ-GALIAN M J, FLORES-BLANCO P J, LÓPEZ-CUENCA A, GÓMEZ-MOLINA M, GUERRERO-PÉREZ E, CAMBRONERO-SÁNCHEZ F, et al. Ticagrelor related dyspnea in patients with acute coronary syndromes: incidence and implication on ticagrelor withdrawn[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 187: 517-518.
- [17] GRANGER C B, BERGER P B. Understanding the adverse effects of ticagrelor in practice[J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1: 381-383.
- [18] NDREPEPA G, GUERRA E, SCHULZ S, FUSARO M, CASSESE S, KASTRATI A. Weight of the bleeding impact on early and late mortality after percutaneous coronary intervention[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 39: 35-42.

[本文编辑] 杨亚红