

氨茶碱对冠心病患者使用替格瑞洛致呼吸困难的干预研究*

王小东¹ 周华¹ 张旭敏¹ 胡铂¹ 刘亚玲²

【摘要】 **目的:**研究氨茶碱对冠心病患者使用替格瑞洛后出现呼吸困难的干预效果。**方法:**纳入使用替格瑞洛 3 d 时出现呼吸困难的冠心病患者 181 例,随机分为氨茶碱组 81 例(氨茶碱 0.1~0.3 g/d)和对照组 80 例(维生素 C 1.0~3.0 g/d),检测血小板反应指数(PRI),测定血清腺苷浓度(高效液相色谱法),采用主观方法(mMRC 量表)和客观方法(呼吸功能)评价呼吸困难发生情况;随访 1 个月,观察终点事件(心血管死亡,心肌梗死,不稳定心绞痛,支架内血栓,急、慢性呼吸衰竭)发生情况。**结果:**替格瑞洛使用期限为(1.0±0.2)个月,氨茶碱治疗时间为(1.0±0.8)个月。两组基线水平无差异;与治疗前相比,1 个月后两组 PRI 均有所降低(均 $P<0.05$);在各个时间点,PRI 在两组无显著性差异;氨茶碱显著降低了血清腺苷水平;无论是主观呼吸困难 mMRC 评分,还是客观呼吸功能检测,氨茶碱均改善了呼吸功能,并且降低了急慢性呼吸衰竭的发生;氨茶碱未减少心血管事件。**结论:**对于使用替格瑞洛导致呼吸困难的冠心病患者,氨茶碱可有效减轻呼吸困难,降低呼吸衰竭的发生。

【关键词】 氨茶碱;替格瑞洛;呼吸困难

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.05.008

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A

The effect of aminophylline on ticagrelor-induced dyspnea in coronary heart disease

WANG Xiaodong¹ ZHOU Hua¹ ZHANG Xumin¹ HU Bo¹ LIU Yaling²

(¹Department of Cardiology, Shanghai East Hospital, Tongji University, School of Medicine, Shanghai, 200120, China; ²Department of Anesthesiology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University, School of Medicine)

Corresponding author: LIU Yaling, E-mail: liuyaling198003@126.com

Abstract Objective: To evaluate the effect of aminophylline on ticagrelor-induced dyspnea in coronary heart disease. **Method:** Patients with ticagrelor-induced dyspnea occurred 3 days after ticagrelor were recruited. They were randomized into aminophylline group (aminophylline 0.1-0.3 g/d, $n=81$) and control group (vitamin C 1.0-3.0 g/d, $n=80$). Platelet reactivity index (PRI), serum adenosine, modified dyspnea scale (mMRC), forced expiratory volume in first second (FEV1), and forced vital capacity (FVC) were measured. Clinical endpoints (cardiovascular death, myocardial infarction, UAP, stent thrombosis, acute or chronic respiratory failure) were recorded. **Result:** Aminophylline and vitamin C were prescribed in the whole following up period (1 month). There was no significant difference of baseline characteristics between two groups. PRI decreased after 1 month in both groups ($P<0.05$), but without significant difference between the two groups. Aminophylline not only decreased serum adenosine level, but also alleviate dyspnea. While improving respiratory function, aminophylline decreased acute or chronic respiratory failure, without affecting major adverse cardiovascular events (MACE). **Conclusion:** Aminophylline alleviates dyspnea and decrease respiratory failure without affecting platelet reactivity and cardiovascular events.

Key words aminophylline; ticagrelor; dyspnea

联合阿司匹林和 P2Y12 受体抑制剂的双抗血小板策略已成为急性冠脉综合征(ACS)和经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后抗血小板治疗的基石^[1]。自 2009 年 PLATO 研究^[2]发表后,由于其进一步

降低了主要不良心血管事件(MACE)而不增加出血风险,以及快速起效的特性,替格瑞洛的使用迅速普及,成为首选的 P2Y12 受体抑制剂。但大型临床试验报道,使用替格瑞洛后患者呼吸困难的发生有所增加。在 ONSET/OFFSET 研究中,呼吸困难发生率为 38.6%,RESPOND 研究为 13%,PLATO 研究为 13.8%^[2-4]。研究发现,呼吸困难的发生与体内腺苷水平升高有关,可增加发生呼吸衰竭的风险,降低服药依从性,从而影响预后^[5]。

* 基金项目:上海市浦东新区卫计委面上项目资助(No: PW2014A-16)

¹ 同济大学附属东方医院心内科(上海,200120)

² 上海交通大学附属仁济医院麻醉科

通信作者:刘亚玲,E-mail: liuyaling198003@126.com

本研究拟使用腺苷抑制剂氨茶碱,在此类患者中探索其减轻呼吸困难、改善临床预后的途径。

1 对象与方法

1.1 对象

2013-01—2016-01 在同济大学附属东方医院及上海交通大学附属仁济医院就诊的使用替格瑞洛的冠心病患者,包括稳定型心绞痛(SAP)PCI术后、不稳定型心绞痛(UAP)、非ST段抬高型急性心肌梗死(NSTEMI)、ST段抬高型急性心肌梗死(STEMI)共1 150例,其中3 d时出现呼吸困难患者181例纳入本研究,并利用SPSS16.0软件采用随机区组的方式进行分组:氨茶碱组81例(氨茶碱0.1~0.3 g/d),对照组80例(维生素C 1.0~3.0 g/d)。纳入标准:稳定型心绞痛PCI术后、ACS、年龄18~80岁、无急慢性呼吸衰竭和慢性阻塞性肺疾病(COPD)。排除标准:心功能NYHA III~IV级、出血体质、对抗血小板治疗有禁忌、血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 、肌酐清除率 $<25 \text{ ml/min}$ 、6周内曾接受非心脏手术、6周内曾发生缺血性卒中、任何出血性卒中,预计在1年内进行心脏或非心脏手术、预期寿命 <1 年、非上海市常住人口、治疗依从性差及无法完成随访者。

1.2 冠脉造影及PCI

所有冠脉造影采用桡动脉或股动脉入路,置入药物涂层支架(DES),动脉穿刺成功后即刻注入普通肝素100 IU/kg,入院3 d以上,口服阿司匹林100 mg/d,替格瑞洛180 mg/d;以ACS急诊入院者即刻嚼服阿司匹林300 mg,口服替格瑞洛180 mg;既往长期口服阿司匹林者,仍予阿司匹林100 mg,不再追加负荷剂量。GP II b/III a受体拮抗剂的使用由PCI术者决定。

1.3 血小板功能及血清腺苷检测

血管扩张剂刺激磷蛋白(VASP)检测血小板功能,利用其计算得到的血小板反应指数(PRI)表示血小板的活化程度。高效液相色谱法检测血清腺苷浓度。

1.4 呼吸困难评定标准

采用联合主观(英国医学研究会呼吸困难量表,MRC)^[6]和客观(第1秒用力呼气量FEV₁,用力肺活量FVC)标准评定呼吸困难程度。

1.5 终点事件

1个月时终点事件:主要不良心血管事件(MACE),包括心血管死亡、心肌梗死、支架内血栓和再发UAP;心肌梗死溶栓试验(TIMI)出血;急慢性呼吸衰竭。

2 结果

2.1 两组基线资料

氨茶碱组和对照组基线水平无统计学差异,见表1。

2.2 PRI变化情况

与治疗前相比,两组患者治疗后1个月PRI均有所降低(均 $P < 0.05$);PRI在两组之间无显著性差异。见表2。

表1 患者基线资料

Table 1 General data

项目	对照组 (80例)	氨茶碱组 (81例)	$\bar{x} \pm s$ P
年龄/岁	66.5±12.1	64.3±10.8	0.76
男性/例(%)	54(68)	53(66)	0.64
BMI	24.6±4.1	25.3±3.9	0.78
既往心肌梗死/例(%)	12(15.8)	11(13.6)	0.56
既往CABG/例(%)	1(1.0)	0(0)	0.44
COPD/例(%)	33(42)	31(38)	0.71
心血管危险因素/例(%)			
目前吸烟	30(38)	33(41)	0.87
血脂异常	41(52)	40(49)	0.65
糖尿病	49(62)	58(72)	0.32
高血压	51(64)	48(59)	0.72
冠心病家族史	17(22)	13(16)	0.29
治疗药物/例(%)			
阿司匹林	75(94)	77(95)	0.90
替格瑞洛	80(100)	81(100)	0.88
β受体阻滞剂	40(50)	39(48)	0.54
ACEI	55(69)	46(71)	0.80
ARB	18(23)	14(18)	0.32
钙拮抗剂	8(11)	10(13)	0.46
他汀	79(99)	81(100)	0.96
疾病谱类型/例(%)			
SAP	41(52)	41(50)	0.84
UAP或NSTEMI	16(20)	18(23)	0.69
STEMI	22(28)	22(27)	0.92
LVEF/%	56.2±18.9	54.3±13.6	0.76
PCI相关参数			
患者数/例(%)	73(91)	74(92)	0.89
桡动脉途径/例(%)	63(79)	67(83)	0.75
病变血管数/支	2.2±1.6	2.1±1.3	0.33
干预血管数/支	1.5±0.7	1.4±0.6	0.47
植入支架数/枚	1.5±0.7	1.3±0.4	0.59
平均支架长度/mm	30±18	31±11	0.12
生化参数			
首次PRI距PCI/d	3.0±0.6	3.2±0.5	0.26
首次PRI/%	39.8±6.7	41.3±5.5	0.48
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	138.7±30.0	140.2±32.8	0.37
血小板/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	192±58	201±28	0.34
肌酐/($\mu\text{mol} \cdot L^{-1}$)	67±20	61±15	0.279

表2 两组患者治疗前与治疗后1个月PRI变化情况

Table 2 PRI before and after treatment

组别	治疗前	治疗后1个月
对照组(80例)	72.1±13.9	36.3±7.5 ¹⁾
氨茶碱组(81例)	69.3±10.2	38.2±9.8 ¹⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 治疗前后两组血清腺苷水平变化情况

治疗前两组血清腺苷水平无统计学差异,治疗1个月后氨茶碱组腺苷水平无明显改变,而对照组显著增加,两组有显著性差异($P < 0.01$)。见表3。

表3 两组患者治疗前与治疗后1个月血清腺苷水平变化

Table 3 Adenosine levels before and after treatment

组别	$\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$	
	治疗前	治疗后1个月
对照组(80例)	94±10	155±39 ¹⁾
氨茶碱组(81例)	92±21	98±17 ²⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.01$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 呼吸困难变化情况

与对照组相比,治疗后1个月氨茶碱组呼吸困难 mMRC 评分及呼吸功能指标均有改善,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表4、5。

表4 两组治疗前后 mMRC 评分变化情况

Table 4 mMRC scores before and after treatment

组别	例	
	治疗前	治疗后1个月
对照组(80例)		
0分	14	17
1分	23	22
2分	26	25
3分	16	15
4分	2	1
氨茶碱组(81例)		
0分	12	49 ¹⁾²⁾
1分	24	12 ¹⁾²⁾
2分	26	14 ¹⁾²⁾
3分	15	5 ¹⁾²⁾
4分	3	0

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.01$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表5 两组 FEV1 和 FVC 变化情况

Table 5 Changes of FEV1 and FVC before and after treatment

组别	$\bar{x} \pm s$	
	治疗前	治疗后1个月
对照组(80例)		
FEV1	2.0±0.4	2.6±0.5
FVC	2.2±0.6	2.4±0.9
氨茶碱组(81例)		
FEV1	2.3±0.5	3.0±1.1 ¹⁾
FVC	2.2±0.4	3.1±0.6 ¹⁾

与同组治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.5 两组终点事件发生情况

两组患者在治疗后1个月随访时,心血管事件无统计学差异,但发生急慢性呼吸衰竭者氨茶碱组明显少于对照组($P < 0.01$)。未出现氨茶碱毒副作用的病例。见表6。

表6 两组终点事件发生情况

Table 6 The end point events

终点事件	例(%)		
	对照组(80例)	氨茶碱组(81例)	P
MACE			
心血管死亡	0	0	1.0
心肌梗死	1(1.2)	1(1.2)	0.9
UAP	2(2.5)	3(3.7)	0.5
支架内血栓	0	0	1.0
急性呼吸衰竭	11(13.7)	1(1.2)	<0.01
慢性呼吸衰竭	30(37.5)	1(1.2)	<0.01
TIMI 出血			
小出血	10(13.1)	10(12.4)	0.4
大出血	0	0	1.0

3 讨论

本研究发现,替格瑞洛导致呼吸困难的发生率在中国人群为14%(161/1150),与PLATO研究^[2]相仿。替格瑞洛的抗血小板作用确切有效;氨茶碱增加了血清中腺苷水平,缓解了呼吸困难症状,减少了急慢性呼吸衰竭的发生,从而改善了临床预后。

替格瑞洛是第3代P2Y₁₂受体抑制剂,通过可逆性抑制血小板ADP受体发挥抗血小板作用。因其半衰期短,不受肝脏细胞色素P450基因多态性和合并使用奥美拉唑的影响,在临床中有取代氯吡格雷的趋势,但替格瑞洛诱发呼吸困难的现象不容忽视,其发生机制尚未阐明。有研究认为替格瑞洛抑制了体内红细胞膜上的平衡型核苷转运体(ENT-1),使红细胞对腺苷吸收降低,血液中腺苷浓度升高,刺激了肺迷走神经C纤维,从而导致呼吸困难^[7]。另有研究提示,替格瑞洛抑制了位于C纤维感觉神经元上的P2Y₁₂受体,从而诱发呼吸困难^[8]。Bonello等^[9]对ACS患者接受不同药物治疗后的血浆腺苷浓度进行前瞻性、单中心、非盲随机研究,结果表明,接受180mg替格瑞洛组治疗6h后,患者血样中血浆腺苷浓度明显高于接受600mg氯吡格雷治疗组。还有研究发现替格瑞洛增加了腺苷浓度,腺苷通过激活A₁和A_{2a}受体刺激了肺迷走神经C纤维,从而出现了呼吸困难^[10]。

腺苷是一种嘌呤核苷,细胞通过非钠依赖性的ENT-1/2通道和钠依赖性的集中型核苷转运蛋白(CNT2/3)通道迅速摄取腺苷^[11]。腺苷通过其受体A₁、A_{2a}、A_{2b}和A₃发挥如下生理作用:腺苷与

血管内皮和平滑肌的 A2 受体结合,扩张冠脉,增加冠脉血流^[12];在应激情况下,腺苷介导的血小板抑制作用有所增强^[13];腺苷通过 A1 受体和 A2a 受体刺激迷走神经纤维 C,导致出现呼吸困难^[7]。

呼吸衰竭是指由各种原因引起的通气和(或)换气功能障碍,以致在静息状态下不能维持足够的气体交换,导致低氧血症和(或)二氧化碳潴留^[14]。本研究中对对照组出现急慢性呼吸衰竭的比例高于氨茶碱组,其原因可能是既往合并 COPD 的患者较多(两组分别为 38% 和 42%),使用替格瑞洛后增加了呼吸困难的发生,而氨茶碱有效缓解了呼吸困难。

氨茶碱通过抑制磷酸二酯酶的活性,降低细胞内环磷酸腺苷和环磷酸鸟苷的降解,增加两者含量,减少腺苷的生成;拮抗腺苷 A1 和 A3 受体^[15]。本研究中氨茶碱组对抗了替格瑞洛导致的血清腺苷水平升高,从而减弱了替格瑞洛的不良反应,但未增加 MACE 和出血风险,提示氨茶碱并未减弱替格瑞洛的抗血小板作用。每日 0.1~0.3 g 氨茶碱安全性较好,未出现毒副作用。

替格瑞洛导致的呼吸困难并非罕见现象,使用氨茶碱处理,既可保留替格瑞洛优良的抗血小板作用,又减轻了不良反应,且安全性较好,有望将来在大型临床研究中进一步证实。

参考文献

- [1] ROFFI M, PATRONO C, COLLET J P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37: 267-315.
- [2] WALLENTIN L, BECKER R C, BUDAJ A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1045-1057.
- [3] STOREY R F, BLIDEN K P, PATIL S B, et al. 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.
- [4] GURBEL P A, BLIDEN K P, BUTLER K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: The RESPOND Study[J]. *Circulation*, 2010, 121: 1188-1199.
- [5] VAN GIEZEN J J, SIDAWAY J, GLAVES P, et al. 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] NISHIYAMA O, TANIGUCHI H, KONDOH Y, et al. A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36: 1067-1072.
- [7] VAN GIEZEN J J, SIDAWAY J, GLAVES P, et al. 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.
- [8] GAUBERT M, LAINE M, RICHARD T, et al. Effect of ticagrelor-related dyspnea on compliance with therapy in acute coronary syndrome patients[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 173: 120-121.
- [9] BONELLO L, LAINE M, KIPSON N, et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 872-877.
- [10] BUTLER K, MAYA J, TENG R, et al. Effect of ticagrelor on pulmonary function in healthy elderly volunteers and asthma or chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 9: 569-577.
- [11] ARMSTRONG D, SUMMERS C, EWART L, et al. Characterization of the adenosine pharmacology of ticagrelor reveals therapeutically relevant inhibition of equilibrative nucleoside transporter 1[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014, 19: 209-219.
- [12] DINICOLANTONIO J J, TOMEK A. Misrepresentation of vital status follow-up: challenging the integrity of the PLATO trial and the claimed mortality benefit of ticagrelor versus clopidogrel[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 169: 145-146.
- [13] HEADRICK J P, LASLEY R D. Adenosine receptors and reperfusion injury of the heart[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2009, (193): 189-214.
- [14] 葛均波 徐永建. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:141-146.
- [15] 李俊. 临床药理学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2008:334-335.

(收稿日期:2016-12-03 修回日期:2017-03-15)