

冠心病患者替格瑞洛相关呼吸困难预测因素的分析

董加建¹ 宋爽¹ 马心超¹ 陈愿¹ 崔留义¹ 赵子明¹

【摘要】 目的:探讨冠心病(CHD)经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者在服用替格瑞洛期间发生呼吸困难的预测因素。**方法:**选择 293 例行 PCI 服用替格瑞洛的 CHD 患者,58 例(19.8%)发生替格瑞洛相关呼吸困难(A 组),235 例(80.2%)未发生替格瑞洛相关呼吸困难(B 组);2 组在年龄、性别、吸烟、贫血方面,差异有统计学意义($P < 0.05$);与未发生出血事件的患者相比,发生出血事件的患者呼吸困难的发生率明显升高(35.3% : 16.5%, 单因素分析 $OR = 1.973, P = 0.035$)。多因素 logistic 回归分析显示年龄、吸烟、贫血、出血事件与呼吸困难发生呈正相关。**结果:结论:**PCI 治疗的 CHD 患者应用替格瑞洛出现替格瑞洛相关呼吸困难的风险较高,年龄、吸烟、贫血、出血事件为发生呼吸困难的预测因素。

【关键词】 冠心病;替格瑞洛;呼吸困难

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.10.012

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A

Analysis of the predictors of ticagrelor-associated dyspnea in patients with coronary heart disease

DONG Jiajian SONG Shuang MA Xinchao CHEN Yuan CUI Liuyi ZHAO Ziming
(Department of Cardiology, the Seventh People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou, 450006, China)

Corresponding author: DONG Jiajian, E-mail: dongjiajian415@163.com

Abstract Objective: To investigate the predictors of ticagrelor-related dyspnea in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. **Method:** Of 293 coronary heart disease (CHD) patients who taking ticagrelor and undergoing percutaneous coronary intervention (PCI), 58 cases (19.8%) showed ticagrelor-related dyspnea and remained 235 cases (80.2%) did not. Between the two groups, age, gender, smoking and anemia were significant different ($P < 0.05$). Compared with patients who had no bleeding events, patients with bleeding had significantly increased incidence of dyspnea (35.3% : 16.5%, univariate analysis $OR = 1.973, P = 0.035$). Multivariate logistic regression analysis showed that age, smoking, anemia and bleeding events were positively correlated with dyspnea. **Result: Conclusion:** There is a high risk of ticagrelor-related dyspnea in patients with coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention. Age, smoking, anemia and bleeding events are predictors of dyspnea.

Key words coronary heart disease; ticagrelor; dyspnea

P2Y₁₂受体拮抗剂联合阿司匹林的双联抗血小板治疗是经皮冠状动脉介入(PCI)患者术后预防血栓事件发生的基石^[1-2]。氯吡格雷在人群中存在较高的变异性,15.0%~48.0%的患者对氯吡格雷呈现低反应性^[3-4],因此,在抗血小板治疗中存在较多的局限性。作为一种新型的 P2Y₁₂受体拮抗剂,替格瑞洛较氯吡格雷更能迅速、强效、持久地发挥血小板抑制作用,进一步改善冠心病(CHD)患者的预后^[5]。但研究发现,接受替格瑞洛治疗的患者呼吸困难发生率高于氯吡格雷^[6]。尽管替格瑞洛具有强效抗血小板作用,但出现呼吸困难的不良事件可能使患者难以耐受,从而降低治疗的依从性。本研究旨在分析 CHD 患者 PCI 术后服用替格瑞洛

期间发生呼吸困难的预测因素,以期为临床诊疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2016-02-2017-11 于郑州市第七人民医院心内科住院行 PCI 并服用替格瑞洛的 CHD 患者 293 例,均符合 ACC/AHA 2002 年修订的诊断标准。患者均无急慢性呼吸衰竭、心力衰竭、感染性疾病、慢性阻塞性肺疾病、哮喘、严重心肌病、心脏瓣膜病、肿瘤、自身免疫性疾病以及肝、肾功能障碍等。常规收集患者的高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、心电图、心脏彩超、肺功能、胸片、血液生化检测、氨基末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)结果。

1.2 方法

293 例行 PCI 的 CHD 患者均应用标准剂量替格瑞洛治疗(负荷剂量 180 mg,维持剂量 90 mg,

¹ 郑州市第七人民医院心内科(郑州,450006)

通信作者:董加建, E-mail: dongjiajian415@163.com

2次/d),其中58例(19.8%)发生替格瑞洛相关呼吸困难[呼吸困难指数(mMRC)1~4分]的患者设为A组,235例(80.2%)未发生替格瑞洛相关呼吸困难的患者为B组。2组患者均给予CHD标准药物(阿司匹林、硝酸酯类、他汀类、 β 受体阻滞剂及低分子肝素等)治疗方案,2组在药物应用上差异无统计学意义($P>0.05$)。出院时及出院后1个月,测量NT-proBNP并行经胸超声心动图检查。出院后1个月对患者进行问卷调查,以评估出血(BARC分型)和呼吸困难(mMRC指数)的发生情况。

1.3 统计学处理

采用SPSS17.0软件进行数据分析与处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,运用多因素logistic回归分析发生替格瑞洛相关呼吸困难的预测因素,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料的比较

2组在年龄、性别、吸烟、贫血方面差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表1。

表1 2组一般资料比较
Table 1 Comparison of general clinical data

项目	A组	B组	P值
例数	58(19.8)	235(80.2)	—
年龄/岁	58.59 $\pm$ 6.17	57.06 $\pm$ 8.38	0.02
男:女	38:20	136:99	0.04
吸烟	31(53.4)	105(44.7)	0.03
血脂异常	31(53.4)	132(56.2)	0.28
2型糖尿病	11(18.9)	52(22.1)	0.12
高血压病	31(53.4)	112(47.7)	0.37
FEV1/%	82.16 $\pm$ 7.25	83.37 $\pm$ 8.54	0.42
LVEF/%	55.37 $\pm$ 6.53	56.46 $\pm$ 8.19	0.39
HGB/(g $\cdot$ L ⁻¹)	102.46 $\pm$ 11.73	116.24 $\pm$ 13.52	0.03
NT-proBNP/(pg $\cdot$ ml ⁻¹)	251.62 $\pm$ 12.35	246.87 $\pm$ 13.16	0.47
TC/(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	4.3 $\pm$ 1.1	4.6 $\pm$ 0.8	0.28
LDL-C/(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	2.6 $\pm$ 0.9	2.4 $\pm$ 0.6	0.40
GLU/(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	6.1 $\pm$ 0.7	6.4 $\pm$ 1.0	0.37
Scr/(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	94.6 $\pm$ 20.6	89.4 $\pm$ 18.5	0.35
血钾/(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	4.1 $\pm$ 0.4	4.3 $\pm$ 0.7	0.41

FEV1:1s用力呼气容积;LVEF:左室射血分数;HGB:血红蛋白;TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;GLU:空腹血糖;Scr:血肌酐。

2.2 出血事件与呼吸困难的相关性

293例患者中,51例(17.4%)发生出血事件,其中18例(35.3%)发生替格瑞洛相关呼吸困难;242(82.6%)例未发生出血事件,其中40例(16.5%)发生替格瑞洛相关呼吸困难。发生出血事件的患者较未发生的患者呼吸困难发生率明显升高(35.3%:16.5%),差异有统计学意义(经单因素logistic回归分析,OR=1.973, $P=0.035$)。

2.3 影响呼吸困难的多因素logistic回归分析

以有/无呼吸困难为因变量,年龄、性别、吸烟、贫血、出血事件为自变量进行多因素logistic回归分析,结果显示,年龄、吸烟、贫血、出血事件与呼吸困难的发生呈正相关,是呼吸困难发生的预测因素。见表2。

3 讨论

本研究中,PCI患者在应用替格瑞洛时出现替格瑞洛相关呼吸困难风险较高(19.8%),其发生率

表2 影响呼吸困难的多因素logistic回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of dyspnea

变量	OR	95%CI	P
年龄	1.662	1.223~1.695	0.023
性别	0.870	0.541~1.569	0.077
吸烟	1.735	1.275~1.752	0.020
贫血	1.226	1.124~1.251	0.039
出血事件	1.659	1.204~1.626	0.028

介于PLATO研究^[5](13%)和ONSET/OFFSET研究^[6](24.6%)之间。并且高龄、吸烟、贫血患者更易发生呼吸困难,有出血事件发生的患者出现呼吸困难的风险明显增加,多因素logistic回归分析显示,年龄、吸烟、贫血、出血事件是呼吸困难发生的预测因素。

替格瑞洛并不通过加重并发的心肺基础疾病或影响患者心肺功能而引发呼吸困难^[7],其与呼吸困难相关的发生机制可能有以下几个方面:①研究

发现,替格瑞洛能够促进红细胞释放 ATP 进而降解为腺苷^[8];同时替格瑞洛还可以抑制腺苷脱氨酶减少腺苷降解,从而导致血腺苷浓度升高,腺苷可刺激肺部迷走神经 C 纤维引起呼吸困难^[9-10]。②已知神经元细胞有 P2Y₁₂ 受体表达,该受体受到刺激后可减少神经元细胞信号传导,在此基础上,Cattaneo 等^[11]提出了替格瑞洛可能通过抑制感觉神经元上的 P2Y₁₂ 受体而增加神经信号传导,从而引发呼吸困难等兴奋样症状的假说。③Serebrany 等^[12]认为,替格瑞洛相关呼吸困难可能与其可逆性结合 P2Y₁₂ 受体的特性有关,替格瑞洛等可逆性抗血小板药物反复与血小板上 P2Y₁₂ 受体结合/解离,打乱了血小板内促生存蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 和促细胞凋亡蛋白 Bcl2 拮抗/杀死因子之间的平衡,最终引起血小板过早凋亡和破坏,这些受到破坏的血小板可能释放一些有毒物质激活白细胞,这些反应可能引起输血相关急性肺损伤样症状,包括呼吸困难^[13]。

因此,对于接受替格瑞洛治疗的 PCI 患者,临床医生应高度重视呼吸困难的问题,对已发生出血事件的患者尤其应警惕,除加强教育、行茶碱类对症处理外^[10],还可通过减量使用替格瑞洛或转换为呼吸困难风险低的 P2Y₁₂ 受体抑制剂(如氯吡格雷)优化治疗,优化抗血小板的治疗方案有助于提高治疗依从性,使患者受益最大化。

参考文献

- [1] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2014, 130 (25): 2354—2394.
- [2] Roffi M, Patrono C, Collet JP, 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 (3): 267—315.
- [3] 徐承义, 苏唏, 宋丹, 等. 替格瑞洛用于冠状动脉慢性完全闭塞病变经皮冠状动脉介入治疗术后的有效性和安全性研究 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2015, 23 (2): 105—108.
- [4] 余志华, 祝炜, 柯于鹤, 等. CYP2C19 指导高危冠状动脉疾病 PCI 术后抗血小板药物选择研究 [J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33 (11): 1045—1048.
- [5] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (11): 1045—1057.
- [6] Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: The ONSET/OFFSET study [J]. *Circulation*, 2009, 120 (25): 2577—2585.
- [7] Storey RF, Becker RC, Harrington RA, et al. Pulmonary function in patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor or clopidogrel (from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes [PLATO] pulmonary function substudy) [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108 (11): 1542—1546.
- [8] Belchikov YG, Koenig SJ, Dipasquale EM. Potential role of endogenous adenosine in ticagrelor-induced dyspnea [J]. *Pharmacotherapy*, 2013, 33 (8): 882—887.
- [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 (9): 872—877.
- [10] 王小东, 周华, 张旭敏, 等. 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 [J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33 (5): 427—430.
- [11] Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63 (23): 2503—2509.
- [12] Serebrany VL. Viewpoint: reversible nature of platelet binding causing transfusion-related acute lung injury (TRALI) syndrome may explain dyspnea after ticagrelor and elinogrel [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 108 (6): 1024—1027.
- [13] Lindholm D, Storey RF, Christersson C, et al. Design and rationale of TROCADERO: a trial of caffeine to alleviate dyspnea related to ticagrelor [J]. *Am Heart J*, 2015, 170 (3): 465—470.

(收稿日期: 2018-03-22; 修回日期: 2018-05-06)