

PCI术后的抗血小板药物选择

药物引起呼吸困难一例

辽宁省本钢总医院心内科
杨明国

SACN.CLO.17.10.7758

病例介绍

一般情况：患者，男，62岁

就诊时间：2017年3月21日

主述：阵发胸痛5年余，胸闷3天。

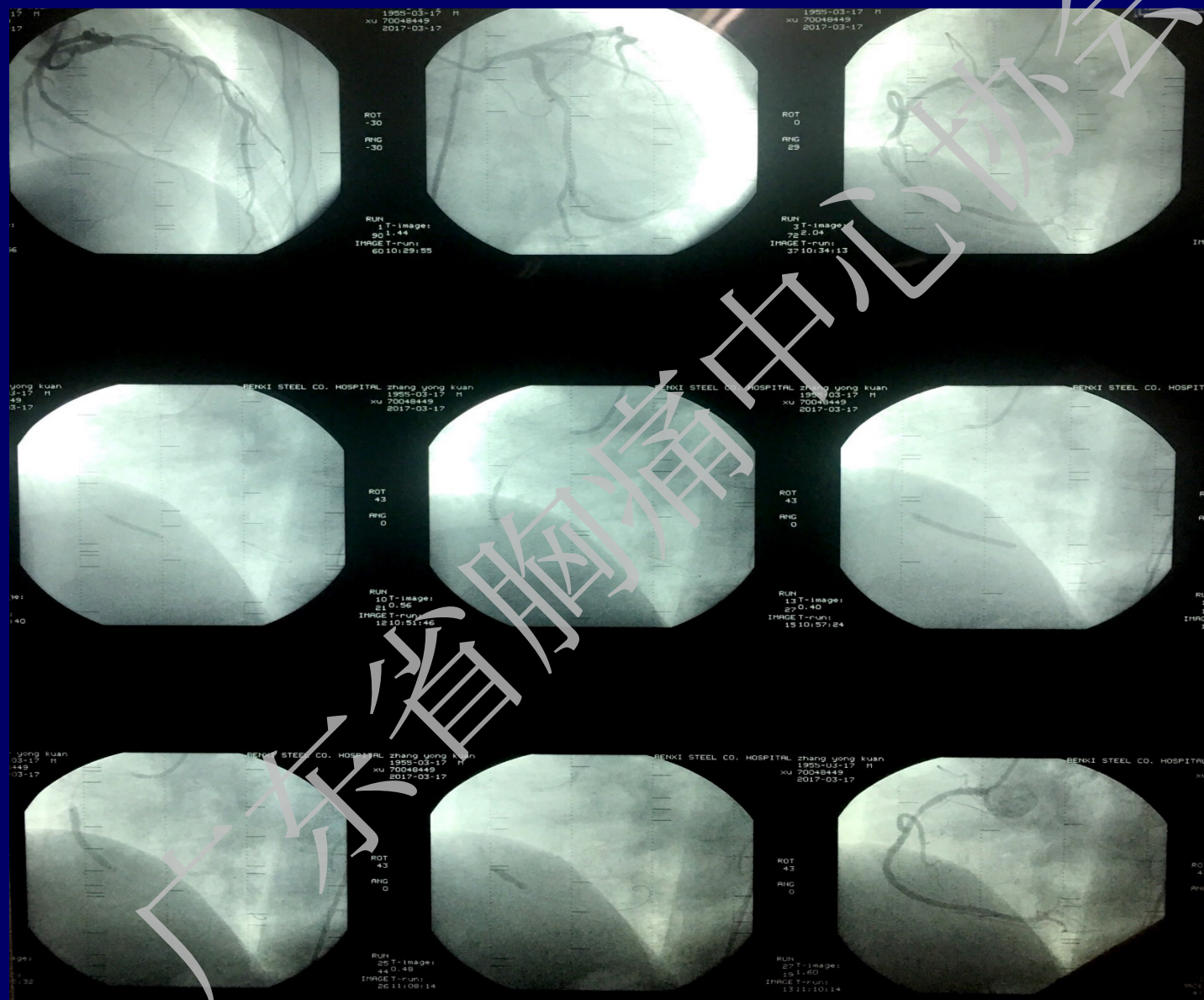
既往史及危险因素：血压高6年余，最高达220/100mmHg，平时口服盐酸贝那普利片降压，否认糖尿病病史。

现病史：

该患5年前 因“冠心病、心绞痛”于我院经PCI术植入支架1枚。术后规律口服拜阿司匹林、氯比格雷、瑞舒伐他汀钙片等药物

2017年03月因再发胸痛症状。于我院行PCI术，RCA置入二枚支架

冠脉造影



风险评分

GRACE风险评分

项目	得分
年龄：60-69岁	68
心率：50-69（次/min）	3
动脉收缩压：160-199mmHg	10
肌酐水平：0.80-1.19mg/dL	7
Killip评级：Class1	0
心肌酶水平升高：否	0
ST段变化：否	0
入院时心脏骤停：否	0
得分：低危（88分）	

CRUSADE风险评分

项目	得分
红细胞比容：31-33.9%	7
血肌酐清除率：60-90ml/min	17
收缩压：121-180mmHg	1
心率：≤70次/min	0
性别：男	0
是否心力衰竭：否	0
既往血管疾病：是	6
糖尿病：否	0
得分：中危 (31分)	

- 术后口服拜阿司匹林、替格瑞洛
- 瑞舒伐他汀钙片
- 贝那普利片
- 酒石酸美托洛尔片等药物

新出现的呼吸困难

- 术后3天前自觉胸闷，呼吸困难，逐渐加重，夜间明显。

体格检查：

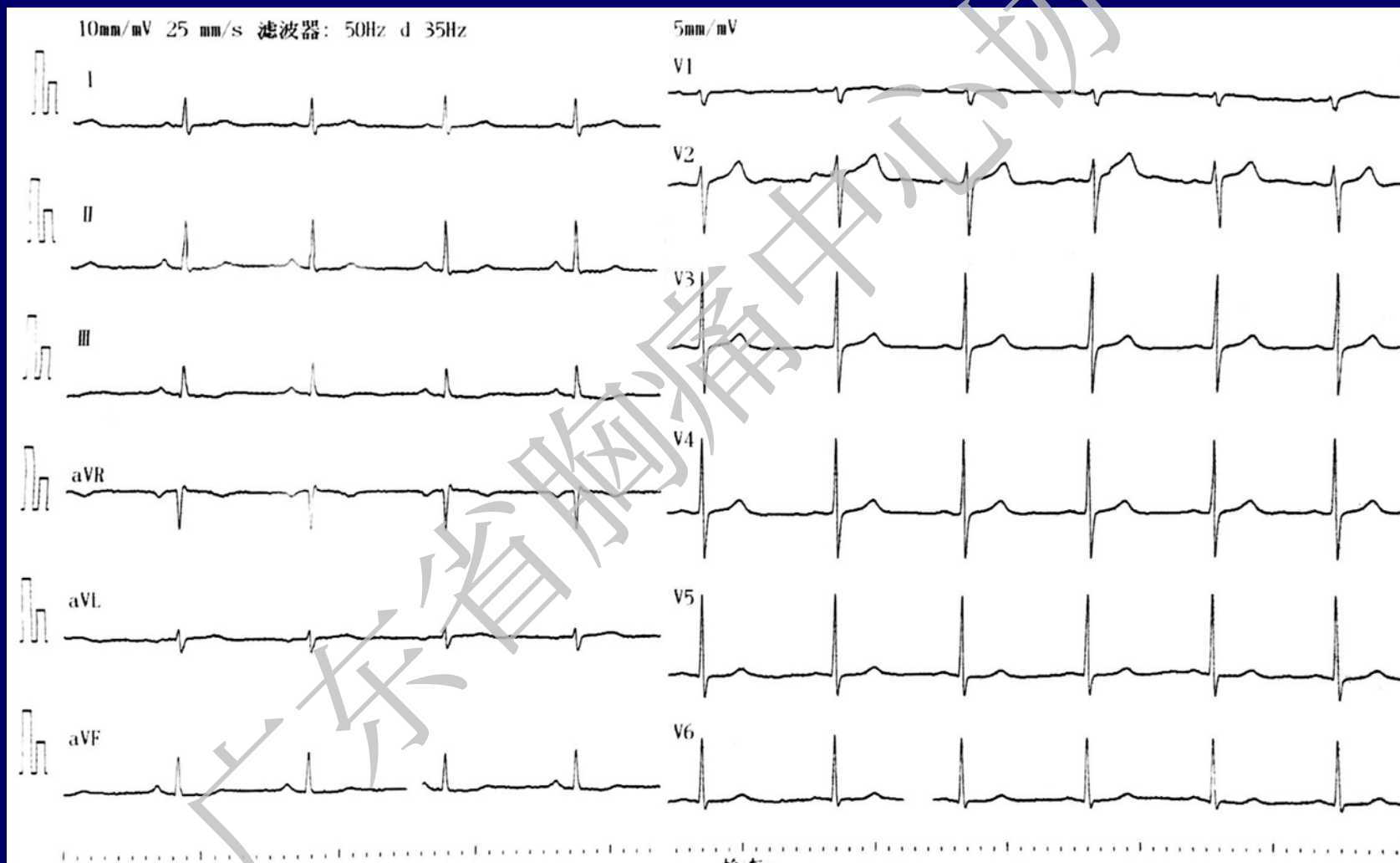
体温 36.4℃ 脉搏 57次/分 呼吸 18次/分 血压 120/80mmHg

神清，口唇无发绀，双肺呼吸音粗，未及干湿啰音，心率57次/分，律齐，腹软，无压痛，双下肢不肿。

考虑呼吸困难的原因：

- A、肺功能不全？如肺栓塞、肺炎、气胸、COPD等
- B、心功能不全？
- C、ACS?
- D、药物的影响，如抗血小板药物引起的呼吸困等。

入院后心电图检查：



实验室检查：

随机血糖10.28mmol/L

肌酸激酶 (ck) 63U/L

肌酸激酶同工酶 (ck-mb) 21U/L

肌酐(CRE) 88umol/L

超敏肌钙蛋白I: 0.002ng/mL

D-二聚体 0.19mg/l(参考值0.00-0.55)

- N基末端B型脑钠肽前体: <70 ng/l

- 血气分析:

- 酸碱度 7.431

- 二氧化碳分压 35.6 mmHg

- 氧分压75.9 mmHg

心脏彩超：



超声描述：测值：

AAO：31mm AO：25mm LA：47mm RV：19mm
IVS：9mm LV：46mm LVPW：9mm PA：26mm

多普勒测值：

MV：1.06/0.81m/s TV：0.47m/s AV：1.51m/s PV：0.91m/s

左心收缩功能测值：EF：58%

检查所见：

左房增大，余房室内径大致正常。室间隔与左室后壁厚度正常，室壁运动协调，运动幅度尚可。

各瓣膜弹性减低，主动脉瓣无冠瓣增厚，回声增强，开放不受限，关闭时三尖瓣可及轻微返流，二尖瓣可及轻微返流。

Em：6.7cm/s。

超声提示：左房增大
主动脉瓣退行性变
三尖瓣轻微返流
二尖瓣轻微返流
左室舒张功能降低（一级）

肺CT检查

胸廓双侧对称，各支气管通畅，双肺纹理增多，肺内未见异常高低密度灶，双侧胸膜局限性增厚

进一步治疗

- 分析：经上述检查可除外心肺功能异常及急性冠脉综合征等器质性病变，故考虑为药物不良反应因素所致呼吸困难。
- 氯比格雷75mg qd po-替换替格瑞洛
- 患者在随后1-2天呼吸困难症状逐渐好转。

总结

本病例PCI术后口服：

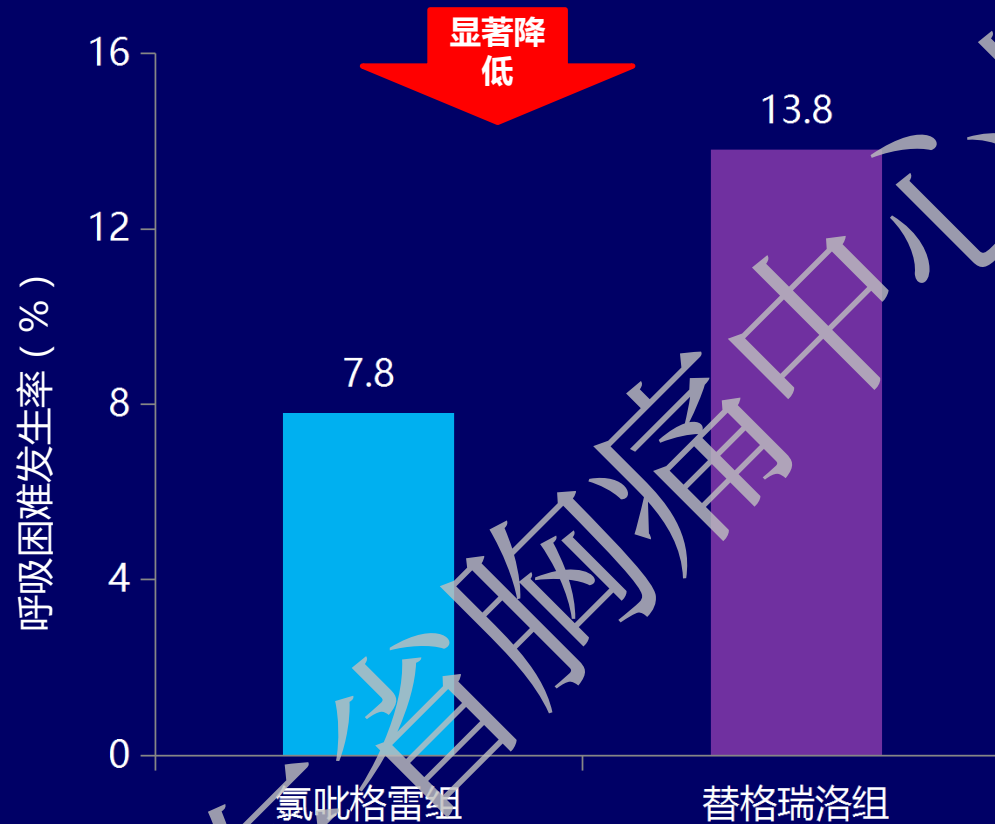
替格瑞洛90毫克/次，每日2次，

阿司匹林100毫克/次，每日1次，

术后3天出现呼吸困难逐渐加重，入院进一步诊治。

经各项检查后发现主要是由于服用替格瑞洛引起的呼吸困难，最后改用氯吡格雷之后胸闷症状得到缓解出院。

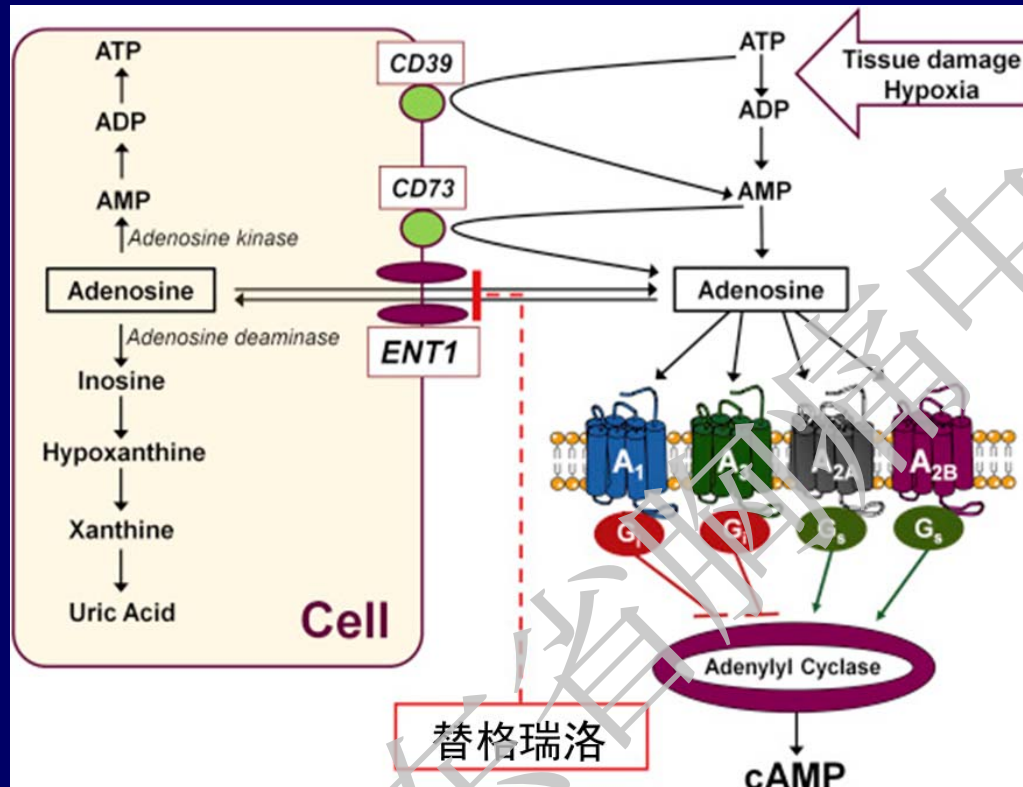
PLATO研究：氯吡格雷组呼吸困难发生率显著低于替格瑞洛组



一项多中心、双盲、随机试验，纳入18624例STEMI-ACS和NSTEMI-ACS患者，比较了12个月替格瑞洛和氯吡格雷疗效与安全性。主要有效性终点：心血管死亡、心梗、卒中组成的复合终点；主要安全性终点：首次发生的任何主要出血事件。结果显示替格瑞洛组较氯吡格雷组显著降低12个月血管源性死亡/MI/卒中风险（9.8% vs 11.7%, $P < 0.001$ ），替格瑞洛组与氯吡格雷组主要出血风险无显著差异（11.6% vs 11.2%, $P = 0.43$ ）。但替格瑞洛组显著增加非CABG出血、致死性颅内出血和呼吸困难风险。

可逆型P2Y₁₂受体抑制剂导致呼吸困难：

可能通过抑制腺苷转运体ENT1



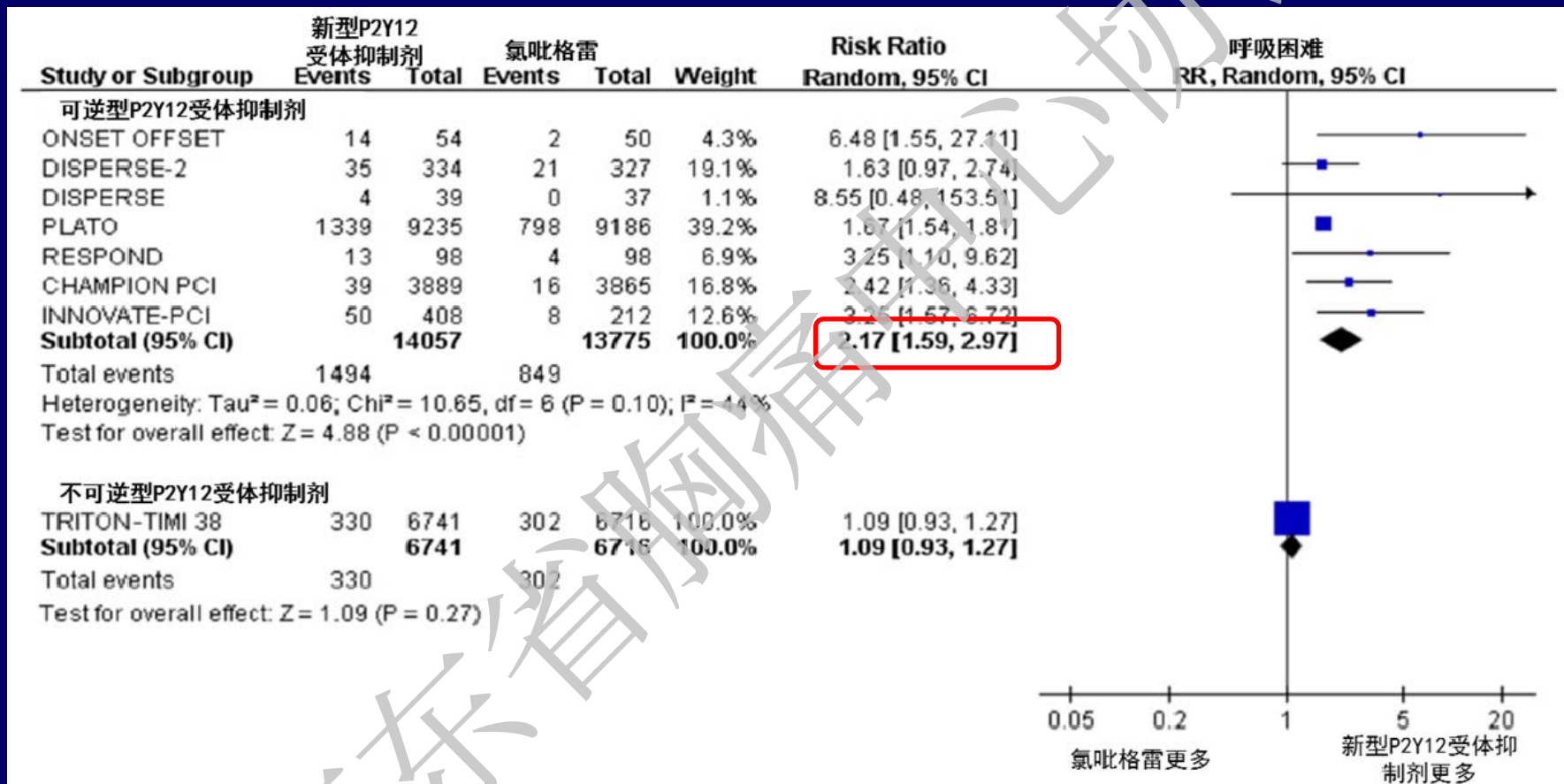
抑制腺苷转运体ENT1^{1,2}

- 抑制红细胞摄取腺苷
 - 增加细胞外腺苷浓度
 - 血液中腺苷的蓄积
- 可能最终导致呼吸困难

AC (Adenylyl Cyclase) : 腺苷酸环化酶;
ADP: 二磷酸腺苷; ATP: 三磷酸腺苷;
AMP: 一磷酸腺苷; cAMP : 环磷酸腺苷;
ENT : 平衡型核苷转运载体;
GS : 激活性G蛋白; Gi : 抑制性G蛋白

1. Cattaneo M , et al. J Am Coll Cardiol. 2014;63(23):2503-9.
2. Belchikov YG , et al. Pharmacotherapy. 2013 ;33(8):882-7.

呼吸困难是可逆型P2Y₁₂受体抑制剂的主要不良反应之一



- 针对所有新型P2Y₁₂受体抑制剂的7项研究（27832名患者）进行meta分析，结果显示与氯吡格雷组比较，可逆型P2Y₁₂受体抑制剂发生呼吸困难的风险是氯吡格雷组的2倍（RR=2.17, 95%CI 1.59-2.97）

可逆型P2Y₁₂受体抑制剂相关的各项临床研究中均发现， 患者呼吸困难发生风险普遍存在

研究药物	患者 (总数, n)	剂量	A (研究药物组呼吸困难发生率)	B (氯吡格雷组呼吸困难发生率)	A/B	临床研究
替格瑞洛	动脉粥样硬化 (200)	50mg b.i.d. 100mg b.i.d. 200mg b.i.d. 400mg b.i.d.	10 10 16 20	0 0 0 0	∞ ∞ ∞ ∞	DISPERSE ¹
替格瑞洛	NSTE-ACS (990)	90mg b.i.d. 180mg b.i.d.	10.5 15.8	6.4 6.4	1.64 2.47	DISPERSE-2 ²
替格瑞洛	稳定型CAD (123)	90mg b.i.d.	33.6	9.3	4.15	ONSET/OFFSET ^{3,4}
替格瑞洛	稳定型CAD (98)	90mg b.i.d.	13	4	3.25	RESPOND ⁵
替格瑞洛	ACS (18624)	90mg b.i.d.	13.8	7.8	1.77	PLATO ⁶
坎格瑞洛	ACS (8877)	4 µg/kg/min IV	1	0.4	2.5	CHAMPION-PCI ⁷

1. Husted S, et al. Eur Heart J 2006; 27: 1038–1047.

2. Cannon CP, et al. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1844–1851.

3. Gurbel PA, et al. Circulation 2009; 120: 2577–2585.

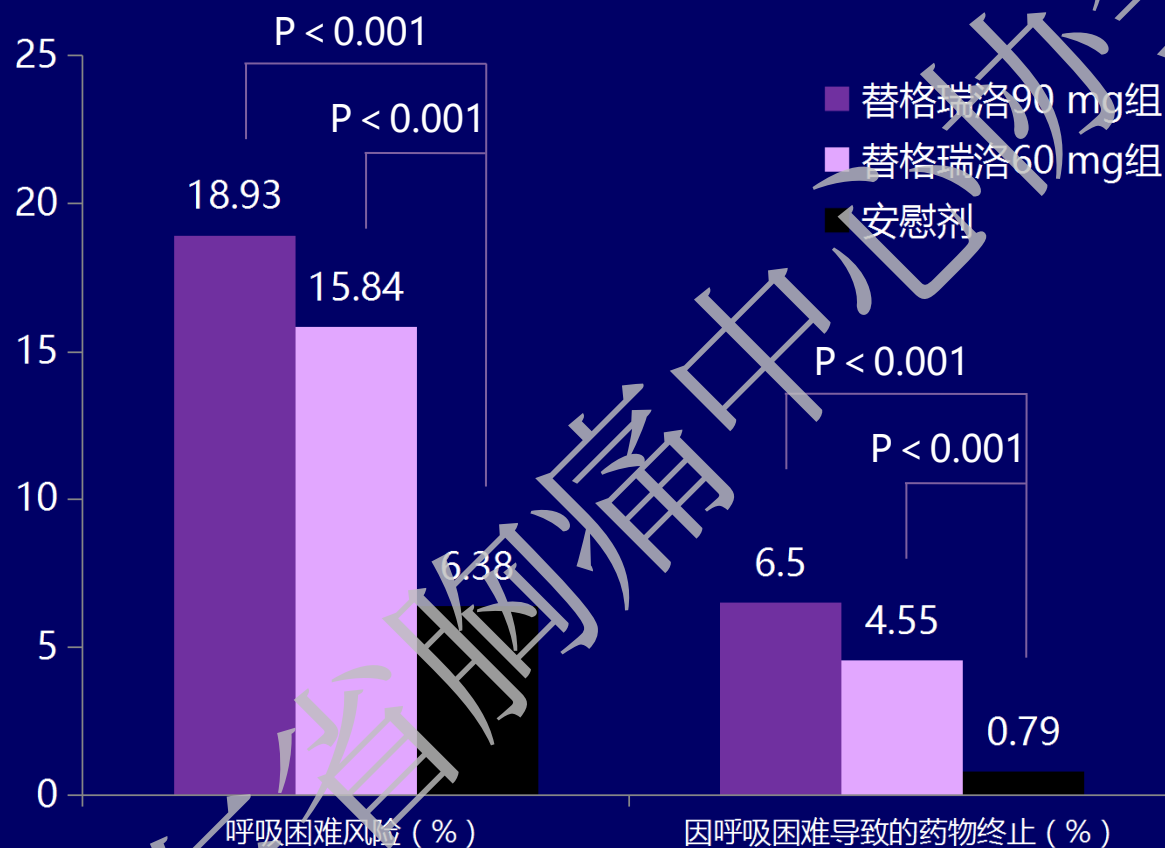
4. Storey RF, et al. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 185–193.

5. Gurbel PA, et al. Circulation 2010; 121: 1188–1199.

6. Wallentin L, et al. N Engl J Med. 2009; 361(11):1045-57.

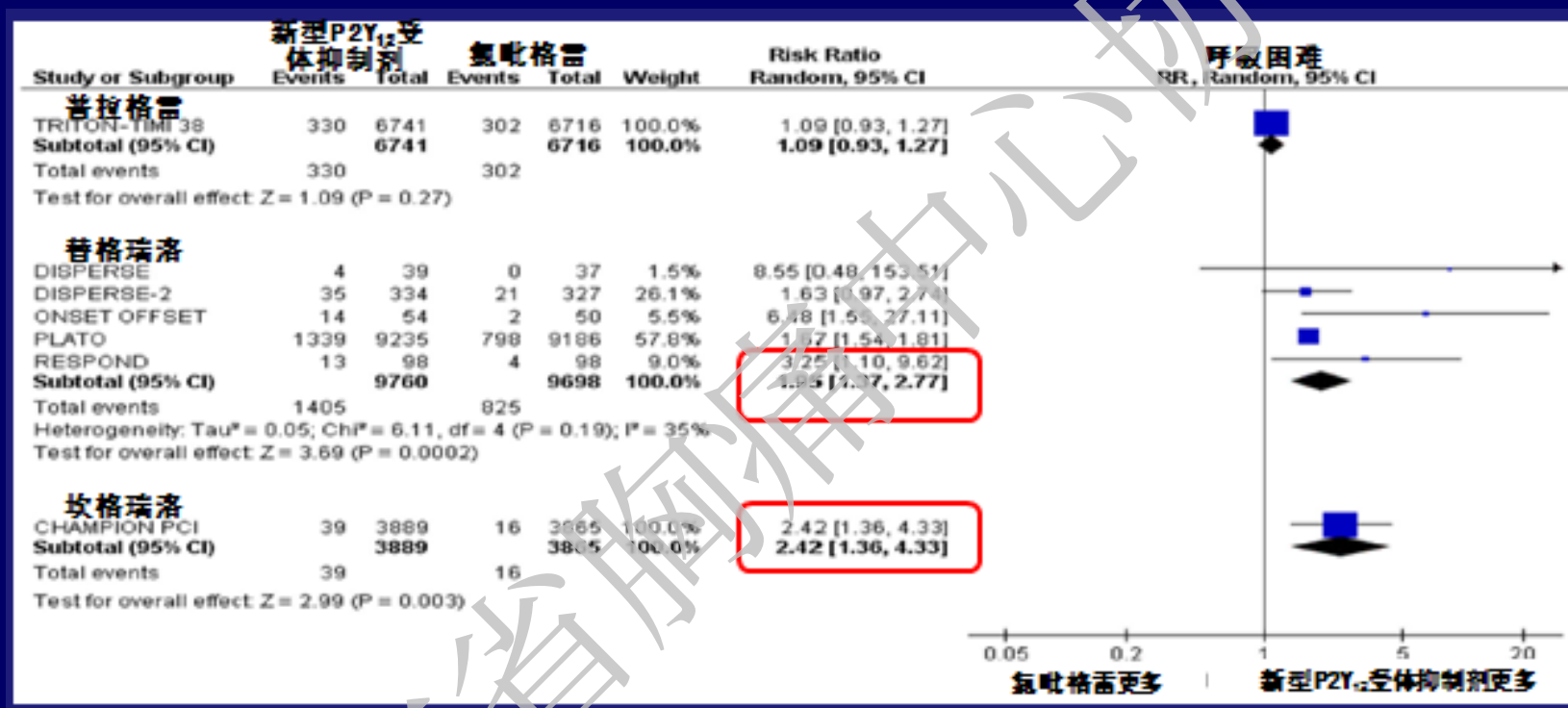
7. Harrington RA, et al. N Engl J Med. 2009 Dec 10; 361(24):2318-29.

PEGASUS-TIMI 54 研究：与安慰剂组比，60mg及90mg替格瑞洛均显著增加呼吸困难发生风险



- PEGASUS-TIMI54是一项事件驱动、随机、双盲、安慰剂对照、平行、国际多中心研究。研究纳入21162例既往心梗患者，旨在评估在既往心梗史患者中，阿司匹林+替格瑞洛长期治疗的疗效及安全性。主要疗效终点：心血管死亡、心梗或卒中的复合终点；主要安全性终点：TIMI大出血。其中，与安慰剂组比，90mg替格瑞洛组及60mg替格瑞洛组显著增加呼吸困难发生风险（18.93% vs. 6.38%, $P < 0.001$; 15.84% vs. 6.38%, $P < 0.001$ ）；90mg, 60mg替格瑞洛组因呼吸困难导致药物终止显著高于安慰剂组（6.50% vs. 0.79%, $P < 0.001$; vs. 4.55% vs. 0.79%, $P < 0.001$ ）。

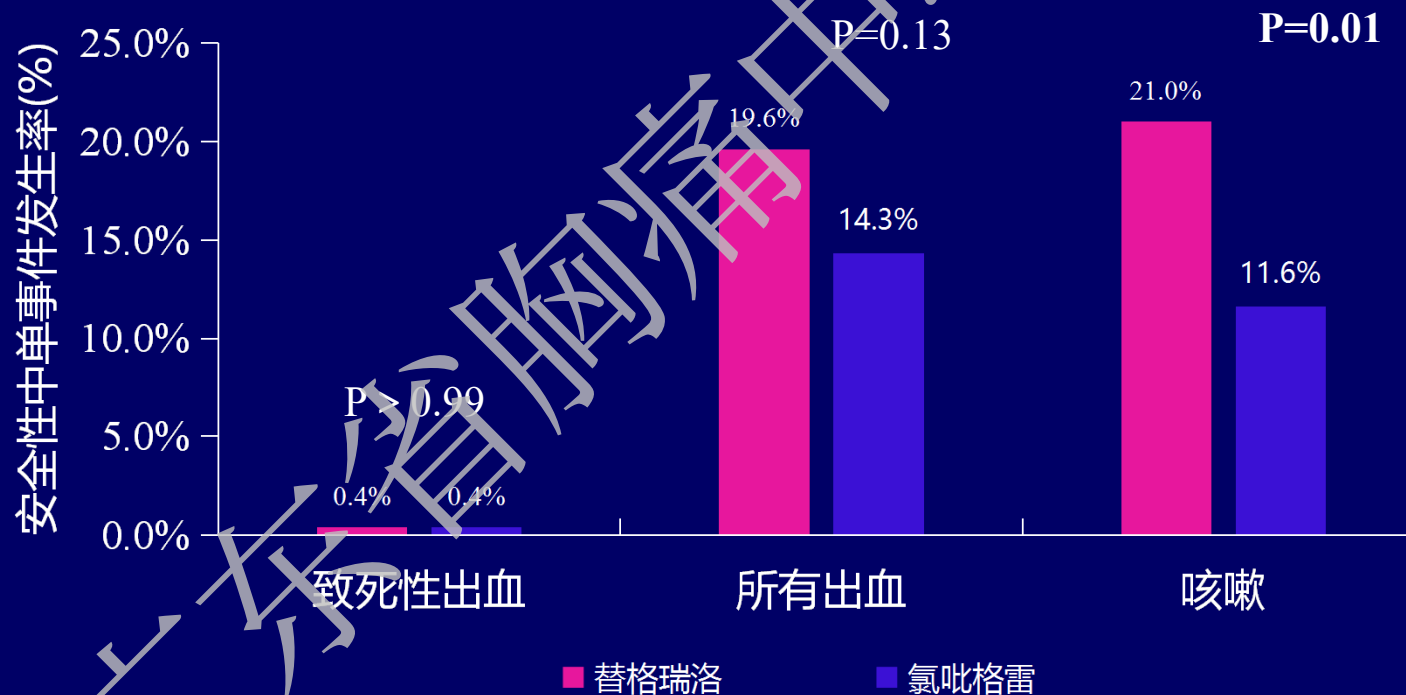
一项系统回顾性研究：与氯吡格雷比较，可逆型P2Y₁₂受体抑制剂显著增加呼吸困难发生率



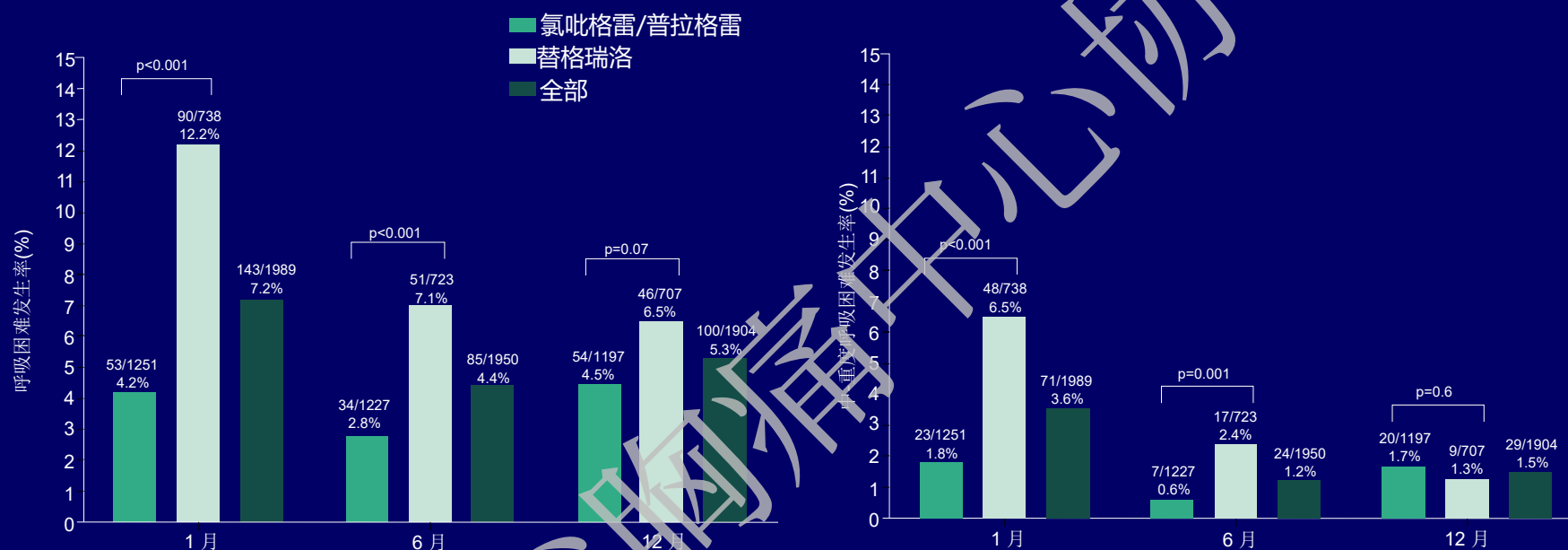
- 一项数据库搜索随机检索相关的对照试验，纳入了八个相关研究，共41289例患者。研究比较了新型抗血小板药物（替格瑞洛，普拉格雷，坎格瑞洛，伊诺格雷）与氯吡格雷的抗血小板效应，安慰剂对照试验被排除在外，进行了meta数据分析。根据呼吸困难的发生率评估可逆型P2Y₁₂受体抑制剂。结果显示普拉格雷没有增加呼吸困难的风险（RR 1.09，95%[CI] 0.93-1.27），而替格瑞洛（RR 1.95，95%[CI] 1.37-2.77），坎格瑞洛（RR 2.42，95%[CI] 1.36-4.33），伊诺格雷（RR 3.25，95%[CI] 1.57-6.72）的呼吸困难风险增加

台湾人群真实世界研究显示，替格瑞洛较氯吡格雷呼吸困难发生率显著升高

替格瑞洛出血事件与氯吡格雷相似，呼吸困难发生率显著升高



GRAPE真实世界研究：呼吸困难的发生率



- 随访1个月时，应用替格瑞洛者呼吸困难发生率高于应用氯吡格雷或普拉格雷者（12.2% VS. 4.2%， $P < 0.001$ ），6个月时亦如此（7.1% VS. 2.8%， $P < 0.001$ ），差异有统计学意义，12个月时差异无统计学意义（ $P = 0.07$ ）。
- 随访1个月时，应用替格瑞洛者中-重度呼吸困难发生率均显著高于应用氯吡格雷或普拉格雷者（6.5% VS. 1.8%， $P < 0.001$ ），6个月时亦如此（2.4% VS. 0.6%， $P < 0.001$ ），差异有统计学意义，12个月时差异无统计学意义（ $P = 0.6$ ）。

用药体会

- 抗血小板治疗应个体化
- ECS指南推荐使用PRECISE-DAPT评分系统，辅助决策双抗的时间，对于出血高危患者，建议缩短双抗时间；而对于缺血风险 >2 分者，建议延长双抗疗程。
- 临床应用替格瑞洛的患者新出现呼吸困难不良感受，大多在应用药物后3-5天逐渐改善，但个别患者难以耐受，可以换用氯吡格雷缓解。

Thank you !

广东省胸痛中心协会