

替格瑞洛致严重呼吸困难

毛卫¹ 普布次仁²

1. 堆龙德庆区人民医院, 中国·西藏 拉萨 851400

2. 拉萨市人民医院, 中国·西藏 拉萨 850023

【摘要】 本文通过近年来替格瑞洛的临床研究资料, 对其导致的呼吸困难进行研究, 以便更好地了解这一不良反应的发生率, 发生机制, 预后及对策, 为临床安全用药提供理论基础。

【关键词】 替格瑞洛; 严重呼吸困难; 药品不良反应

1 临床资料

患者男性, 48岁, 西藏拉萨人, 因“反复胸闷、胸痛10余年, 加重半个月”入院。患者10余年前出现反复胸闷、胸痛症状, 以劳累或情绪激动后明显, 伴出汗、乏力和心悸, 自行服用速效救心丸后症状可以缓解, 未诊治。半个月前患者上述症状再次发作, 口服速效救心丸症状不能明显缓解, 为求进一步诊治入我院心血管内科。

既往“高血压”病史10年, 血压最高达160/100mmHg, 规律服药, 血压控制较好。“糖尿病”病史6年, 甘精胰岛素联合门冬胰岛素控制血糖, 血糖控制较好。否认肝炎、结核等传染病史, 无消化性溃疡、脑梗塞及严重出血病史, 无外伤、手术及输血史, 无药物和食物过敏史。吸烟10余年, 每日约20支, 吸鼻咽史5年, 偶有饮酒。入院查体: 体温37.3℃, 脉搏89次/分, 呼吸20次/分, 血压135/80mmHg, 神清, 精神差, 呈急性痛苦面容, 口唇发绀不明显, 颈软无抵抗, 听诊双肺呼吸音稍粗, 未闻及啰音, 心前区无隆起, 心尖搏动不弥散, 叩诊心界不大, 心率89次/分, 律齐, 心音低钝, 各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹部未查及异常。双下肢无水肿, 四肢活动可。辅助检查: 18导联心电图提示V2、V3、AVF导联ST段压低。超声心动图提示: 左室舒张功能减低。胸片提示肺纹理增多、增粗。心肌酶、肌钙蛋白未见异常, 血脂示: 甘油三酯2.08mmol·L⁻¹ (0.57-1.7mmol·L⁻¹)。三大常规(血、尿、便)、隐血实验、凝血功能、肝肾功能、电解质均正常。入院后诊断为: ①急性冠脉综合征(ACS); ②高血压病2级(高危); ③2型糖尿病。

根据该患者情况, 入院后立即给予替格瑞洛90mg、阿司匹林肠溶片300mg、阿托伐他汀片40mg嚼服, 并行冠脉造影, 术中提示右冠中段70-80%狭窄, 给予球囊扩张后植入3.5cm×2.0cm支架一枚, 术后远端血流恢复TIMI3级。出院医嘱: 替格瑞洛片90mg bid po和阿司匹林肠溶片100mg qd po抗血小板, 琥珀酸美托洛尔缓释片47.5mg qd po减轻心脏负荷, 培唑普利片8mg qd po抑制心肌重构, 阿托伐他汀片10mg qd po稳定粥样斑块。患者出院后第2天因出现严重呼吸困难不能耐受而再次入院, 入院时呈急性痛苦面容, 口唇无发绀, 自诉发作时无明显诱因, 呈阵发性呼吸困难伴乏力, 出冷汗, 症状持续几分钟至十几分钟可自行好转, 缓解期短, 无心悸和胸痛。辅助检查: 胸片未见异常, 心脏超声提示心脏结构及功能未见明显异常, 血氧饱和度95%-99%(指测法)。查心肌酶、肌钙蛋白均正常。考虑为替格瑞洛致严重呼吸困难。鉴于患者症状较重且不能耐受, 建议停用替格瑞洛, 换用普拉格雷片口服, 次日呼吸困难明显缓解, 换药后第2天症状消失, 5天后康复出院。

2 讨论

在ACS持续增长的今天, 抗血小板仍是当前ACS的重要治疗措施之一。目前推荐使用的口服抗血小板药物包括氯吡格雷、替格瑞洛、普拉格雷联合阿司匹林双重抗血小板。以往在临床工作中抗血小板治疗方案多以阿司匹林与氯吡格雷联合用药为主, 然而, 在Matetzky等研究中发现氯吡格雷抵抗的发生率高达25%,

而氯吡格雷抵抗患者具有很高的心血管事件发生率。近几年随着替格瑞洛在国内医院临床上的使用, 该药在抗血小板治疗中的优势得到了认可。

替格瑞洛(Ticagrelor)是一种新型的环戊基三唑啉啉类(CPTP)口服抗血小板药物, 为非前体药, 无须经肝脏代谢激活即可直接起效, 与P2Y₁₂ ADP受体可逆性结合。该药的主要不良反应为呼吸困难、挫伤、鼻出血。验证替格瑞洛的临床疗效和安全性主要来自于PLATO(抑制血小板与患者转轨)研究。PLATO研究是继CURE研究(不稳定型心绞痛中使用氯吡格雷预防事件再发实验)和TRITON-TIMI38研究(ACS抗血小板治疗研究)之后, 第3项评价新型血小板ADP受体拮抗剂治疗ACS的研究, CURE研究和TRITON-TIMI38研究都未显示更强的血小板抑制作用可显著降低病死率[1], 而在PLATO研究结果显示, 替格瑞洛治疗12个月在不增加主要出血的情况下, 较氯吡格雷进一步显著降低ACS患者的心血管死亡、心肌梗死及卒中复合终点事件风险达16%, 同时显著降低心血管死亡达21%。因此替格瑞洛的优势在于, 与氯吡格雷相比, 该药可显著降低心血管死亡和总病死率[4]。基于替格瑞洛治疗给ACS患者带来的获益, 国内外的相关指南均推荐替格瑞洛用于ACS患者的抗血小板治疗, 而在欧洲心脏病协会的权威指南: 2011年ESC NSTEMI-ACS指南中更是指出: 建议优先选用替格瑞洛或普拉格雷用于中高危患者, 不能接受替格瑞洛或普拉格雷治疗的患者才推荐使用氯吡格雷。这也充分显示了对替格瑞洛进一步降低死亡率的认可。

结合我科临床经验, ACS患者不论接受PCI术后或仅接受替格瑞洛保守治疗, 与氯吡格雷相比较, 均可显著降低心血管事件, 且尚未见出血风险增加, 在我科临床使用过程中该药可使部分ACS患者出现呼吸困难, 大部分患者表现为阵发性轻中度呼吸困难, 但也出现过因使用替格瑞洛致严重呼吸困难且不能耐受的情况。目前关于替格瑞洛引起呼吸困难的机制仍不明确, 国外有报道认为该药可能通过抑制核苷酸转运体, 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引起气道平滑肌收缩或痉挛。鉴于大部分患者表现为一过性轻中度呼吸困难, 而且停用替格瑞洛换用其他P2Y₁₂抑制剂, 可能会降低抗血小板强度, 而使血小板功能恢复, 增加冠状动脉血栓的风险, 停用替格瑞洛需谨慎。

从该例病人来看, 患者使用替格瑞洛后出现了严重的呼吸困难, 且不能耐受, 建议停药, 改用其它口服类抗血小板药物。2010年美国食品药品监督管理局调查报告显示约有1%的患者因出现严重呼吸困难不能耐受而停用替格瑞洛。我科在使用该药时的临床结果显示可能还要高于这一比例。临床医生和药师一定要重视并处理好这一问题。

参考文献:

[1] 高润霖. 替格瑞洛——ACS患者的更好选择[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(1): 1-2.

[2] 黄小红, 陈宜锋, 李立, 等. 替格瑞洛致呼吸困难的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(8): 4.