

替格瑞洛治疗急性冠脉综合征时引起缓慢性心律失常的研究进展

王晓妍 崔炜

(河北医科大学第二医院心内科 河北省心脑血管病研究所, 河北 石家庄 050000)

【摘要】 替格瑞洛属于新型 P_2Y_{12} 受体强效拮抗药, 对二磷酸腺苷诱导的血小板聚集反应能产生呈浓度依赖和可逆的抑制作用, 在临床上作为常用的抗血小板药被广泛用于治疗急性冠脉综合征。在替格瑞洛管理急性冠脉综合征患者过程中发生缓慢性心律失常不良反应的可能性不大, 但一旦发生有可能是致命性的。现重点阐述替格瑞洛在治疗急性冠脉综合征时缓慢性心律失常的发生率、机制、可能的危险因素、特点、干预及转归等方面的国内外研究进展。

【关键词】 替格瑞洛; 急性冠脉综合征; 缓慢性心律失常

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.07.016

Bradyarrhythmia Caused by Ticagrelor in Treatment of Acute Coronary Syndrome

WANG Xiaoyan, CUI Wei

(Department of Cardiology, The Second Hospital of Hebei Medical University and Institute of Cardiocerebrovascular Disease of Hebei Province, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

【Abstract】 Ticagrelor is a new potent antagonist of P_2Y_{12} receptor, which has a concentration-related and reversible inhibitory effect on the platelet aggregation response induced by adenosine diphosphate. As a commonly used antiplatelet drug, it is widely used in the treatment of acute coronary syndrome. The incidence of bradyarrhythmia in patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor is low, but it may be fatal if it occurs. This article focuses on the research progress of incidence, mechanism, possible risk factors, characteristics, intervention and outcome of bradyarrhythmia by ticagrelor in the treatment of acute coronary syndrome at home and abroad.

【Key words】 Ticagrelor; Acute coronary syndrome; Bradyarrhythmia

生活节奏的加快及熬夜等不健康生活方式的日益严峻致使急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的发病年龄越来越年轻。而抗血小板治疗在 ACS 药物治疗中的地位不可撼动, 其中的替格瑞洛已被多国指南推荐为一线抗血小板药。替格瑞洛是 2010 年批准上市的抗血小板新药, 属于新型的 P_2Y_{12} 受体的强效拮抗药, 对二磷酸腺苷诱导的血小板聚集反应能产生呈浓度依赖和可逆的抑制作用, 在临床上被广泛用于治疗 ACS^[1]。

替格瑞洛相关的常见不良反应包括呼吸困难、鼻出血、心动过缓、尿酸及肌酐升高等, 其中前二者在临床最为常见, 而心动过缓及房室传导阻滞等一系列的心律失常现象虽然发生率不高, 但一旦发生很可能是致命性的。PEGASUS-TIMI 54 研究指出, 缓慢性心律失常是服用替格瑞洛的患者早期停药替格瑞洛的常见原因^[2]。自替格瑞洛批准上市以来, 国内外陆续对其在 ACS 治疗中心律失常不良反应的发生进行了多

个临床研究及疗效观察, 现对替格瑞洛管理 ACS 患者中心律失常的发生率、机制、可能的危险因素、特点、干预及转归做一综述。

1 缓慢性心律失常的发生率

现已发表的涉及替格瑞洛致缓慢性心律失常的文献中, 由于样本之间存在一定的差别, 因此所得到的缓慢性心律失常发生率不一致, 本文所包含的文章中缓慢性心律失常的发生率为 0.10%~5.57%。2007 年, Cannon 等^[3] 在一项随机对照试验中发现服用常规剂量 (90 mg 每日 2 次) 替格瑞洛的 305 例患者中, 17 例 (5.57%) 出现不同程度的缓慢性心律失常, 且至少出现 1 次大于 2.5 s 的心脏停搏, 随访中位时间为 1 个月。2009 年, Wallentin 等^[4] 在一项大型随机对照试验中发现服用常规剂量 (90 mg 每日 2 次) 替格瑞洛的 9 235 例患者中, 有 409 例 (4.43%) 出现了以心动过缓为表现的缓慢性心律失常, 随访中位时间为 12 个月。2015 年, Goto 等^[5] 的一项多中心、双盲、随机 PHILO

试验比较了替格瑞洛与氯吡格雷在 ACS 患者中的安全性和有效性,其中 387 例服用替格瑞洛的患者中,11 例(2.84%)出现以心动过缓为表现的缓慢性心律失常,随访中位时间为 12 个月。同年, Bonaca 等^[6]在 21 162 例患者的随机对照试验中,对患有 ACS 且服用替格瑞洛患者的疗效及安全性进行了回顾分析,最终在 6 988 例服用替格瑞洛的患者中,发现有 107 例(2.04%)出现缓慢性心律失常,随访中位时间为 33 个月。Hiatt 等^[7-11]于 2017—2019 年陆续进行了服用常规剂量替格瑞洛后安全性相关的较为大型的随机对照临床试验,通过查阅数据计算后得到的缓慢性心律失常的发生率分别为 0.43%、0.18%、0.10%、0.16% 和 1.18%。本文中,对以上研究中的数据做荟萃分析,得到较为准确的应用替格瑞洛治疗 ACS 时缓慢性心律失常的发生率为 0.83%。

2 发生缓慢性心律失常的机制

腺苷是一种主要通过二磷酸腺苷或三磷酸腺苷代谢生成的嘌呤核苷酸,其血浆水平在细胞发生应激后可提升。Turgeon 等^[12]发现腺苷会减慢通过窦房结和房室结的传导,进而引起心动过缓。Bonello 等^[13]研究指出,与氯吡格雷相比,替格瑞洛治疗的 ACS 患者的腺苷在血浆中的浓度显著升高。多项研究指出,替格瑞洛可能会通过抑制平衡型核苷转运体-1 来增加血浆中腺苷的浓度,它所引起的心动过缓与其增强窦房结及房室结中的腺苷浓度有关^[14-15]。还有研究指出,腺苷有关假说能解释与替格瑞洛有关联的夜间心脏停搏,迷走神经介导的夜间心动过缓很可能与局部腺苷浓度的升高有关^[13,16]。但有研究表明,替格瑞洛导致缓慢性心律失常的机制尚不明确,这是由于腺苷主要影响房室的传导,而替格瑞洛引起的病变大多影响窦房结;还有一种可能是因为心脏的自律性或传导很可能被 P_2Y_{12} 抑制剂直接影响^[17]。目前,替格瑞洛引起缓慢性心律失常的作用机制尚未完全阐明,还需进一步的临床及基础研究。

3 替格瑞洛致缓慢性心律失常的可能危险因素

Pujade 等^[18]进行的大型荟萃分析中对替格瑞洛的剂量进行了亚组分析:在 60 mg 每日 2 次时风险不显著(RR 1.21, 95% CI 0.94~1.55);90 mg 每日 2 次时风险显著(RR 1.13, 95% CI 1.04~1.24);180 mg 每日 2 次时发生缓慢性心律失常的风险增加(RR 2.26, 95% CI 1.20~4.28)。分析结果支持剂量依赖性效应的假设,即服用负荷剂量的替格瑞洛更易引起缓慢性心律失常。Nicol 等^[19]指出,替格瑞洛联用 β 受体阻滞剂会增加心脏传导障碍的风险,医生应意识到此类药物潜在的副作用。Baker 等^[20]提出,与无糖尿病的

患者相比,接受替格瑞洛治疗的糖尿病患者可能与药物导致传导系统疾病之间存在更强的关联。杨林承等^[21]在整理小样本量个案报告后指出,对合并糖尿病及存在基础心脏传导系统异常的冠心病患者,应用替格瑞洛后更应密切关注心律情况。Movahed^[22]指出,在糖尿病患者甚至在亚临床患者中,心脏传导异常的发生率更高。Guzman 等^[23]指出,存在左束支传导阻滞的糖尿病患者中晚期心血管疾病的患病率增加。由此可见,服用负荷剂量替格瑞洛的患者,服用替格瑞洛的同时联用 β 受体阻滞剂的患者以及服用替格瑞洛时本身就已存在糖尿病或基础心脏传导系统异常的患者,发生缓慢性心律失常的风险更大。

4 缓慢性心律失常发生的特点

韩雅玲^[24]指出,替格瑞洛诱发的心脏停搏通常来说能自行缓解,一般不需特殊处理,但需密切关注。Rosset 等^[25]报道的 1 例 40 岁女性患者在服用替格瑞洛 2 h 后出现窦性心动过缓,随后无需处理窦性心律自发恢复正常,监测 1 周心动过缓,未复发时植入心脏起搏器,在之后监测的 7 个月中未见窦性停搏及心动过缓。李秀艳等^[26]通过回顾性研究方法对 15 例关于替格瑞洛致心律失常不良反应个案报告进行分析后指出,替格瑞洛致心律失常不良反应多发生于用药后 10 h 以内(10 例,66.67%)。综上,缓慢性心律失常会在服用替格瑞洛后较早出现,且一般可自行缓解。

5 发生缓慢性心律失常后的干预及转归

Minner 等^[1]报告的 1 例服用替格瑞洛 4 h 后致窦性停搏的患者中,在 3~5 min 内通过静脉推注 100 mg 氨茶碱后未再出现窦性停搏,最后停药替格瑞洛,在服用 600 mg 负荷剂量氯吡格雷后每天常规服用正常剂量 75 mg,之后患者恢复窦性心律并于 2 d 后出院,出院后患者未发生并发症。Tsushima 等^[27]报告的 1 例服用替格瑞洛 3 个月后致高度房室传导阻滞和心室停搏的患者中,在将替格瑞洛换成氯吡格雷后患者未再出现上述事件,且经过 2 年的随访,患者情况良好。de Maria 等^[28]报道,患者服用替格瑞洛几天后出现 2:1 房室传导阻滞及窦性心动过缓,在停用比索洛尔后心律失常仍持续存在,将替格瑞洛换成氯吡格雷几天后房室传导阻滞及心动过缓已解决,且 6 个月后随访未复发。Yurtdas 等^[29]报道,患者服用替格瑞洛 10 h 后出现一度房室传导阻滞,第 2 天出现完全性房室传导阻滞,将替格瑞洛换成普拉格雷后第 3 天再次出现一度房室传导阻滞,但在第 4 天开始不再出现房室传导阻滞,且随访的 3 个月中未发现心律失常。di Serafino 等^[30]报道,1 例患者服用替格瑞洛 2 d 后出现窦性心动过缓和窦性停搏,给予肾上腺素及阿托品,

停用替格瑞洛和伊伐布雷定,并换成普拉格雷后未再出现类似事件。Waldmann 等^[31]报道,1 例女性患者服用替格瑞洛数小时后出现房室传导阻滞及重度窦性心动过缓(<30 次/min),停用替格瑞洛和美托洛尔,换用氯吡格雷后 24 h 内观察到窦性心动过缓不明显,无房室传导阻滞发生,遂恢复 β 受体阻滞剂治疗且耐受性良好,在 1 个月的随访中未见心律失常。多项报道中,在处理替格瑞洛诱发的心律失常时都植入了临时起搏器^[20-21,32-34];而有报道选择在患者出院前植入永久性双腔起搏器^[28,35]。前述的一篇病例报告中提及,替格瑞洛所致心律失常的适当治疗方法正在转向另一种抗血小板药,而非起搏器植入^[27]。综上,服用替格瑞洛后引起的缓慢性心律失常大多可通过停药、换药或对症处理等保守方式使症状较之前缓解或消失,非必要情况下不必植入起搏器。

综上所述,替格瑞洛导致的缓慢性心律失常虽发生率不高,但一旦发生有可能是致命性的,临床决策者在关注其对心血管系统益处的同时,也应提高警惕,高度重视有可能会出现的各类心律失常等不良反应,以便及时停药或给予相应急救措施。目前有关替格瑞洛致心律失常机制的深入研究较少。应认识到,对本身已有基础心脏传导系统异常的冠心病患者,替格瑞洛联用 β 受体阻滞剂时应谨慎,很可能会使传导障碍的风险增加,因此在临床实践中,联合用药时需多一层考虑,使用替格瑞洛的同时注意用药心律监测,最大程度地避免不良反应的出现。在发生由替格瑞洛引起的缓慢性心律失常后,大多数患者通过换药或停药等保守方式即可缓解,少数患者需植入起搏器。另外,今后还需进一步进行相关临床及基础性研究,相信在未来,替格瑞洛对心脏传导系统的近远期影响方面研究的进一步完善,将会为临床决策者提供越来越多的临床依据。

参 考 文 献

- [1] Minner SA, Simone P, Chung BB, et al. Successful reversal of bradycardia and dyspnea with aminophylline after ticagrelor load[J]. *J Pharm Pract*, 2018, 31(1):112-114.
- [2] Bonaca MP, Bhatt DL, Oude Ophuis T, 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(4):425-432.
- [3] Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(19):1844-1851.
- [4] 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.
- [5] Goto S, Huang CH, Park SJ, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome—Randomized, double-blind, phase III PHILO study[J]. *Circ J*, 2015, 79(11):2452-2460.
- [6] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(19):1791-1800.
- [7] Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(1):32-40.
- [8] Wong K, Amarenco P, Albers GW, et al. Efficacy and safety of ticagrelor in relation to aspirin use within the week before randomization in the SOCRATES trial[J]. *Stroke*, 2018, 49(7):1678-1685.
- [9] Berwanger O, Lopes RD, Moia D, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with STEMI treated with fibrinolysis: TREAT trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(22):2819-2828.
- [10] Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204):1169-1180.
- [11] Schunkert H, Boening A, von Scheidt M, et al. Randomized trial of ticagrelor vs. aspirin in patients after coronary artery bypass grafting: the TICAB trial[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(29):2432-2440.
- [12] Turgeon RD, Fernandes KA, Juurlink D, et al. Ticagrelor and bradycardia: a nested case-control study[J]. *Pharmacoeconomics Drug Saf*, 2015, 24(12):1281-1285.
- [13] 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.
- [14] Nylander S, Femia EA, Scavone M, et al. Ticagrelor inhibits human platelet aggregation via adenosine in addition to P2Y12 antagonism[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(10):1867-1876.
- [15] van Giezen JJ, 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(2):164-172.
- [16] Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G, et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(7):723-727.
- [17] Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H, et al. The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(19):1908-1916.
- [18] Pujade I, Perino J, Mathieu C, et al. Risk of bradyarrhythmia related to ticagrelor: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160:105089.
- [19] Nicol M, Deblaise J, Choussat R, et al. Side effects of ticagrelor: sinus node dysfunction with ventricular pause[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 191:56-57.
- [20] Baker NC, Nadour W, Friehling M. Clinically significant ticagrelor induced conduction abnormalities following percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 214:21-22.
- [21] 杨林承, 汪贻利, 聂丹, 等. 替格瑞洛致房室传导阻滞一例并文献复习[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(6):559-561.
- [22] Movahed MR. Diabetes as a risk factor for cardiac conduction defects: a review[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9(3):276-281.
- [23] Guzman E, Singh N, Khan IA, et al. Left bundle branch block in type 2 diabetes mellitus: a sign of advanced cardiovascular involvement[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2004, 9(4):362-365.
- [24] 韩雅玲. 替格瑞洛临床应用中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(2):112-120.

中 1/3 交界处发出前、后和间隔三组分支。前组至前乳头肌中下部分支,分布于前乳头肌和附近室壁。后组行向后下方,至后乳头肌下部分支,分布于后乳头肌和附近室壁。间隔组分支分布于室间隔中、下部,并绕心尖分布于左室游离壁。有研究提示 32% 的左束支分支为 2 分支型:左束支分为前、后 2 支,间隔支由前、后支发出;17% 为 3 分支型,左束支发出前支、后支和间隔支;51% 的左束支为网状型,其分支构成网,由该网发出前支、后支和间隔支。本研究通过标测记录浦肯野电位(P 电位),并结合解剖定位定义左前分支及左后分支等。本研究所有病例中有 5 例标测出左前分支与左后分支,有 1 例仅标测出左后分支,提示仅通过标测来区分分布类型较为困难。再次说明对于左束支起搏,以左束支区域起搏定义更为准确。

本研究发现通过标测,希氏束到左前分支的距离为 31.8~61.2 mm,平均 44.4 mm;到左后分支的距离为 43.0~78.6 mm,平均 59.4 mm。在左束支区域起搏的操作建议:标测希氏束电位,影像定位后将导线置于希氏束远端 1~2 cm 右室间隔面。这个距离可能夺获希氏束远端,这也解释了在左束支区域起搏的患者中,有近 1/4 的病例心电图 V₁ 导联未出现典型表现,但 QRS 波群时限明显窄于右室心尖部起搏^[7],这也说明左束支区域起搏的描述准确性。

本研究中,纳入的样本例数较少,尚不能对希浦系统标测的分类予以明确,但通过该研究,有部分数据与大体解剖相近,为后续研究提供了一个方向。在

今后还需继续扩大样本量,进行更多的相关研究来进一步证实,为希浦系统起搏提供有力的理论依据。

参 考 文 献

- [1] Deshmukh P, Casavant DA, Romanynshyn M, et al. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation[J]. *Circulation*, 2000, 101(8): 869-877.
- [2] Huang W, Su L, Wu S, et al. Benefits of permanent His bundle pacing combined with atrioventricular node ablation in atrial fibrillation patients with heart failure with both preserved and reduced ventricular ejection fraction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4): e005309.
- [3] Zanon F, Ellenbogen KA, Dandamudi G, et al. Permanent His-bundle pacing: a systematic literature review and meta-analysis[J]. *Europace*, 2018, 20(11): 1819-1826.
- [4] Cay S, Ozcan F, Ozeke O, et al. 3-Dimensional electroanatomic mapping guided selective His bundle pacing[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(3): 415-417.
- [5] Sharma PS, Dandamudi G, Naperkowski A, et al. Permanent His-bundle pacing is feasible, safe, and superior to right ventricular pacing in routine clinical practice[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(2): 305-312.
- [6] Qian Z, Zou F, Wang Y, et al. Permanent His bundle pacing in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2019, 42(2): 139-145.
- [7] 邓晓奇, 汪汉, 秦淑娟, 等. 左束支起搏心电图的特点观察[J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(1): 93-97.
- [8] Kawashima T, Sasaki H. A macroscopic anatomical investigation of atrioventricular bundle locational variation relative to the membranous part of the ventricular septum in elderly human hearts[J]. *Surg Radiol Anat*, 2005, 27(3): 206-213.
- [9] Massing GK, James TN. Anatomical configuration of the His bundle and bundle branches in the human heart[J]. *Circulation*, 1976, 53(4): 609-621.

收稿日期: 2021-02-21

(上接第 644 页)

- [25] Rosset S, Müller O, Pruvot E, et al. Prolonged asystole after a loading dose of ticagrelor[J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168(8): 602-603.
- [26] 李秀艳, 张文锐, 柳杨, 等. 替格瑞洛致心律失常不良反应文献分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(6): 699-703.
- [27] Tsushima T, Sahadevan J, Intini A. Syncope after percutaneous coronary intervention[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(11): 1170-1171.
- [28] de Maria E, Borghi A, Modonesi L, et al. Ticagrelor therapy and atrioventricular block: do we need to worry?[J]. *World J Clin Cases*, 2017, 5(5): 178-182.
- [29] Yurtas M, Ozdemir M. Ticagrelor-associated conduction disorder: a case report and review of the literature[J]. *Cardiol Res*, 2017, 8(3): 123-127.
- [30] di Serafino L, Rotolo FL, Boggi A, et al. Potential additive effects of ticagrelor, ivabradine, and carvedilol on sinus node[J]. *Case Rep Cardiol*, 2014, 2014: 932595.
- [31] Waldmann V, Laredo M, Nigam A, et al. Cyclical sinus bradycardia and atrioventricular block induced by ticagrelor[J]. *HeartRhythm Case Rep*, 2018, 4(11): 527-529.
- [32] 袁吉祥, 张保和, 刘玮. 替格瑞洛致高度房室阻滞合并心室停搏一例[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(10): 1025-1027.
- [33] Goldberg A, Rosenfeld I, Nordkin I, et al. Life-threatening complete atrioventricular block associated with ticagrelor therapy[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 182: 379-380.
- [34] Goldberg A, Rosenfeld I, Nordkin I, et al. Ticagrelor therapy in patients with advanced conduction disease: is it really safe?[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 202: 948-949.
- [35] Ünlü M, Demirkol S, Yildirim AO, et al. Atrioventricular block associated with ticagrelor therapy may require permanent pacemaker[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 202: 946-947.

收稿日期: 2020-11-26