

# 替格瑞洛治疗急性冠脉综合征时引起缓慢性心律失常患者的临床进展分析

韦联章, 韩国桥, 龙超温, 邹梅, 罗莉芳, 刘春秀 (广西凤山县人民医院, 广西凤山 547699)

**摘要:** 替格瑞洛是一种血小板聚集抑制剂, 被国内外多个指南推荐为冠心病一线治疗药物, 该药物治疗效果和安全性已得到血小板抑制研究的证实, 故广泛用于治疗急性冠脉综合征。随着药物的不断应用, 临床发现急性冠脉综合征患者使用替格瑞洛治疗时出现缓慢性心律失常不良反应, 虽发生率低, 但若出现缓慢性心律失常可增加患者病死风险。对此, 文章对近年来有关替格瑞洛治疗急性冠脉综合征患者引起缓慢性心律失常的相关研究进展进行总结, 从患者缓慢性心律失常发生率、发生机制、危险因素、治疗干预及预后等方面进行阐述。

**关键词:** 替格瑞洛; 急性冠脉综合征; 缓慢性心律失常

急性冠状动脉综合征是临床常见的一种冠心病, 以冠状动脉粥样硬化斑块破裂作为病理基础, 伴继发不完全或完全闭塞性血栓形成。急性冠状动脉综合征病情严重, 多见于老年人或具有慢性疾病患者, 该疾病临床为胸闷、发作性胸痛等, 可导致心力衰竭、心律失常, 甚至猝死。对急性冠状动脉综合征患者, 临床主要采用抗血小板药物治疗, 替格瑞洛是一种新型的环戊基三唑嘧啶类口服抗血小板药物, 不需要经肝脏代谢激活, 起效快, 相比于氯吡格雷, 该药物显著降低急性冠脉综合征患者猝死率<sup>[1]</sup>。欧洲心脏病协会指南指出, 在不能接受替格瑞洛治疗的情况下才能使用氯吡格雷。替格瑞洛治疗过程中也会出现不良反应, 常见有鼻出血、呼吸困难、尿酸升高、心动过缓等, 其中缓慢性心律失常发生率较低, 若发生缓慢性心律失常很可能造成患者死亡, 有研究<sup>[2]</sup>指出, 缓慢性心律失常是冠心病患者服用替格瑞洛治疗早期停药的主要原因。

## 1 缓慢性心律失常发病机制

### 1.1 自主神经功能紊乱

替格瑞洛治疗急性冠脉综合征过程中可快速移植二磷酸腺苷诱导的血小板聚集, 但也影响腺苷水平, 通过促进三磷酸腺苷释放, 使细胞外腺苷浓度增高, 而腺苷浓度高低会引发机体生物学效应, 增加不良反应发生风险<sup>[3]</sup>。在自主神经系统功能中, 腺苷参与神经调控与稳定调节, 若腺苷浓度增加, 可抑制神经兴奋性传导, 减少神经递质的分泌, 引发自主神经功能紊乱。若腺苷浓度减少, 可促使交感神经节后纤维末梢释放去甲肾上腺素, 可结合心肌细胞膜的肾上腺素受体, 作用于G蛋白, 导致腺苷酸环化酶被激活, 分泌大量环腺苷酸, 而环腺苷酸作用蛋白激酶, 磷酸化多种心脏功能必须的蛋白质, 促使钙离子内流, 加快心率<sup>[4]</sup>。当交感神经兴奋, 释放大量去甲肾上腺素, 增加钙离子内流, 使心率加快; 当交感神经抑制时, 降低去甲肾上腺素水平, 减少钙离子内流, 进一步抑

制心肌兴奋传导, 造成心率减慢。此外, 迷走神经兴奋后, 节后纤维末梢会释放乙酰胆碱, 抑制钙离子内流, 导致心率减慢。

### 1.2 腺苷假说

腺苷在血浆中会减慢窦房结与房室结的传导, 导致心动过缓。有研究指出<sup>[5]</sup>, 替格瑞洛治疗急性冠脉综合征患者的腺苷表达水平较高。也有研究表明<sup>[6]</sup>, 替格瑞洛通过抑制平衡型核苷转运体提升腺苷在血浆中的浓度。作用机制为通过抑制内源性腺苷细胞再吸收, 延长腺苷的半衰期, 增加腺苷浓度与暴露量影响腺苷代谢。细胞内源性腺苷的去氨基作用也会快速代谢转化, 缩短心肌细胞外的腺苷半衰期, 使替格瑞洛半衰期抑制平衡型核苷转运体转运延长, 激活A受体发挥心脏电生理效应, 从而产生心动过缓。腺苷在窦房结与房室结中浓度越高, 其引起心动过缓的风险越大。当患者冠脉血管中替格瑞洛活性浓度增强, 并超过谷胱甘肽酶和超氧化物歧化酶的活性浓度, 可抑制心肌细胞的抗氧化作用, 导致腺苷与受体激动剂作用于延迟期的心肌细胞, 降低心肌细胞的保护作用。此外, 替格瑞洛的腺苷结合血管平滑肌受体, 改善冠脉血流灌注, 也可能引发再灌注损伤, 造成心室停搏或缓慢性心律失常。

目前, 替格瑞洛治疗急性冠脉综合征引起缓慢性心律失常的具体机制尚未明确, 这是因为替格瑞洛引起的病变大多都应向窦房结传导, 同时心脏传导或自律性也可能被该药物直接影响, 腺苷会抑制心肌细胞自律性, 影响房室结传导功能, 从而产生心动过缓。对此, 还需要进一步的临床研究, 以探究替格瑞洛治疗急性冠脉综合征引起缓慢性心律失常的主要作用机制。

## 2 替格瑞洛引发缓慢性心律失常的概率

朱川萌等<sup>[7]</sup>探讨替格瑞洛与急性冠状动脉综合征患者行急诊介入治疗后引发心律失常的相关性, 结果显示替格瑞洛患者与氯吡格雷患者治疗初始阶段均出

现慢性心律失常不良事件,替格瑞洛治疗患者治疗后12个月的慢性心律失常例数少于氯吡格雷组,治疗后12个月的心率低于氯吡格雷组。由此可见,替格瑞洛治疗急性冠状动脉综合征引发慢性心律失常的风险较低,但也存在一定的可能性。林璨璨等<sup>[8]</sup>在替格瑞洛、氯吡格雷治疗不稳定性心绞痛治疗效果与安全性对比研究中,发现替格瑞洛组患者发生心律失常仅1例,氯吡格雷组患者发生心律失常有6例,表明替格瑞洛治疗安全性较高,不良心律失常发生率较低。由此可见,冠心病患者服用替格瑞洛治疗早期容易出现慢性心律失常,但治疗后慢性心律失常发生率较低。

### 3 替格瑞洛引发慢性心律失常的危险因素

徐春芳<sup>[9]</sup>在不同剂量替格瑞洛对经皮冠状动脉介入治疗老年冠心病的影响研究中,发现口服替格瑞洛45 mg/次患者的二磷酸腺苷抑制率低于口服替格瑞洛90 mg/次患者,但数据对比无明显差异,可见不同剂量替格瑞洛可能会影响患者腺苷在血浆的浓度,用药剂量可作为该药物引发慢性心律失常的危险因素。目前尚无临床研究证实替格瑞洛服用负荷剂量更容易引起慢性心律失常。有研究<sup>[10]</sup>指出,替格瑞洛治疗糖尿病合并冠心病患者可能会增加心脏传导受阻的风险,进而提高慢性心律失常的发生率;替格瑞洛无慢性心律失常患者的心力衰竭病史、血压降低、血钾降低、B型脑钠肽升高占比低于替格瑞洛致慢性心律失常患者。此外,具有基础心脏传导障碍的冠心病患者采用替格瑞洛治疗引发慢性心律失常的风险更高。

综上,具有糖尿病史、基础心脏传导障碍、低血压、心力衰竭病史的冠心病患者采用替格瑞洛治疗引发慢性心律失常的风险较大,可视为替格瑞洛致慢性心律失常的危险因素。

### 4 替格瑞洛引发慢性心律失常的治疗干预

以往,临床主要采用心脏起搏器治疗急性冠脉综合征伴慢性心律失常,改善患者的心功能。张珺<sup>[11]</sup>指出,采用双腔心脏起搏器治疗老年慢性心律失常患者的治疗总有效率高于单腔心脏起搏器治疗患者,心率、心脏指数高于单腔心脏起搏器治疗患者。这是因为单腔心脏起搏器是自身抑制性起搏器,而双腔起

搏器属于生理性起搏技术,可以实现心室、心房同步收缩,刺激两侧心室收缩,维持患者心输出量,对改善患者症状和预后具有积极作用。贾君迪等<sup>[12]</sup>指出采用宁心宝胶囊联合抗心律失常西药治疗患者的平均心率和动态心电图指标优于单纯抗心律失常西药治疗患者,不良反应发生率低于单纯抗心律失常西药治疗患者。这表明宁心宝胶囊在治疗慢性心律失常患者具有显著疗效和安全性。

## 5 结语

替格瑞洛治疗急性冠脉综合征患者的安全性尚未明确,这也成为临床研究的热点,目前国内欠缺替格瑞洛治疗急性冠脉综合征患者引发慢性心律失常发生机制、危险因素的深入研究,还需对上述内容开展进一步探究。

### 参考文献

- [1] 潘金生. 替格瑞洛对冠状动脉介入治疗术后慢性心律失常的影响及机制[J]. 中国实用医刊, 2017, 44(6): 16-18.
- [2] 牟红圆, 盛力. 替格瑞洛早期停药的原因分析及处理对策[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(5): 634-636.
- [3] 陈奇, 刘洋, 衡紫微, 等. 氯吡格雷及替格瑞洛对老年急性冠脉综合征患者的疗效与安全性探讨[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(3): 337-341.
- [4] 蔡晓月, 李甜, 赵英强. 慢性心律失常发病机制研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(25): 2832-2835.
- [5] 陈楠, 赵宣博, 姜迎欢, 等. 赵凤林治疗慢性心律失常经验[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(4): 21-22, 32.
- [6] 高小敏, 胡彬, 刘杜霞, 等. 国内氯吡格雷与替格瑞洛在非ST段抬高型急性冠脉综合征术后安全性的荟萃分析[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(15): 1159-1166.
- [7] 朱川萌, 卓柳安, 黎荣山, 等. 替格瑞洛与急性冠状动脉综合征患者行急诊介入治疗后发生心律失常不良事件的相关性[J]. 中国社区医师, 2019, 35(5): 109, 112.
- [8] 林璨璨, 郭成军, 赵林, 等. 替格瑞洛、氯吡格雷治疗不稳定性心绞痛疗效与安全性的比较研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(2): 219-222.
- [9] 徐春芳. 不同剂量替格瑞洛对经皮冠状动脉介入治疗老年冠心病的影响[J]. 当代医学, 2021, 27(26): 73-76.
- [10] 马登峰, 裴志强, 李炳蔚, 等. 替格瑞洛对急性ST抬高型心肌梗死急诊PCI病人慢性心律失常发生的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(23): 3002-3006.
- [11] 张珺. 双腔心脏起搏器治疗老年慢性心律失常患者的疗效观察[J]. 中国医疗器械信息, 2021, 27(6): 153-154.
- [12] 贾君迪, 李玉峰, 肖珉, 等. 宁心宝胶囊治疗心律失常的疗效及安全性系统评价及Meta分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(5): 1260-1267.