

心肌灌注显像激发剂瑞加德松的研究进展

李 睿, 李 坤, 李 文*

山东第一医科大学第一附属医院 (山东省千佛山医院), 山东 济南 250014

摘要: 心肌灌注显像药物负荷试验是针对临床检查中不能耐受运动试验的患者展开的检查。研究显示腺苷 A_{2A} 受体激动药瑞加德松可以很好地避免传统心肌缺血激发剂恶心、呕吐、支气管痉挛、呼吸困难、胸痛、头痛等不良反应, 具有起效快、作用时间长、效果稳定、副作用小等优点, 且检查时操作更加简便, 已在国际市场得到了广泛认可, 为心肌灌注显像检查提供很大帮助。就瑞加德松的药理作用、临床应用特点、不良反应等进行综述。

关键词: 心肌灌注显像; 瑞加德松; 腺苷 A_{2A} 受体; 药物负荷试验

中图分类号: R973, R981 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 01-0166-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.01.031

Research progress on activator for myocardial perfusion imaging of regadenoson

LI Rui, LI Kun, LI Wen

Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, the First Hospital Affiliated with Shandong First Medical University, Jinan 250014, China

Abstract: Myocardial perfusion imaging pharmacological stress test is an examination for patients who cannot tolerate exercise test in clinical examination. Studies indicate that adenosine both A_{2A} receptor excited medicine regadenoson can be very good to avoid the traditional myocardial ischemia excitation agent nausea, vomiting, bronchospasm, adverse reactions such as difficulty breathing, chest pain, headache, has quick effect, long duration and stable effect, and the advantages of small side effects, and the operation of checking more convenient, it has been widely accepted in foreign markets, check for myocardial perfusion imaging provides a great value. This article reviews the pharmacology, clinical characteristics and adverse reactions of regadenoson.

Key words: myocardial perfusion imaging; regadenoson; adenosine A_{2A} receptor; pharmacological stress test

心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging, MPI)常应用于心脏病无创检查,自20世纪70年代开始应用经历了近50年的发展,其在冠心病等心脏疾病的诊断中发挥了巨大作用。相较于冠状动脉造影,MPI属于无创性检查,可接受检查的患者范围更宽泛,已在世界范围内被广泛接受,为心脏疾病的诊断、预后及疗效评估等方面提供了便捷及可靠的数据。目前,用于心肌灌注显像的显像方法主要有心肌断层显像、门控心肌灌注断层显像、PET心肌灌注显像等。

核素心肌显像药物负荷试验是针对各种原因不能接受运动心脏负荷试验的患者,通过注射药物扩张冠状小动脉,引发心肌缺血现象,增加缺氧心

肌与正常心肌的差异,从而提高确诊率。目前,国内常用的这类药物有腺苷、双嘧达莫等,但这些药品都有一定的副作用,经常发生的不良反应有恶心、呕吐、支气管痉挛、呼吸困难、胸痛、头痛等^[1]。

瑞加德松(regadenoson)又名热加腺苷(lexiscan)是一种腺苷 A_{2A} 受体激动药,于2008年经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市后,迅速成为美国核实验室的首选药剂,问世几年间便占据了84%的市场份额^[2]。瑞加德松已在美国MPI检查中使用,而国内尚未用于临床。本文对瑞加德松的药理作用、药动学、临床应用特点、不良反应等研究进展做一综述,为更好地应用于临床及其类似新药的研发提供依据。

收稿日期: 2019-09-20

第一作者: 李 睿,在读硕士研究生,研究方向为心肌灌注显像。Tel:15621581306 E-mail: 563552396@qq.com

*通信作者: 李 文,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为心肌灌注显像。Tel:(0531)89268827

1 药理、药动学简介

瑞加德松是首个腺苷 A_{2A} 受体激动剂,可特异性地激活位于冠脉平滑肌的腺苷 A_{2A} 受体,增加腺苷环化酶的活性,提高细胞内环腺苷酸水平及钙离子水平,继而促进冠脉舒张和增加冠脉血流量。瑞加德松达到血管舒张的半数有效剂量为 6.4 nmol/L,比腺苷(半数有效剂量 50 nmol/L)扩张血管的作用更强^[3]。同时,瑞加德松本身可能刺激内源性腺苷的产生,使冠状动脉血管扩张,进一步增加病变心肌的窃血效应;并且由于冠脉血管扩张,流经侧支循环血管和小动脉的血流减少,血流灌注降低^[4]。瑞加德松还可通过刺激交感神经兴奋,增加神经末梢释放去甲肾上腺素,从而加快心率^[5]。

瑞加德松主要静脉“弹丸”式固定剂量注射给药,其中 57% 的药物通过肾脏代谢。静脉注射后,血药浓度达峰时间为 33 s,分布容积为 11.5 L,半衰期($t_{1/2}$)为 33~108 min,血浆清除率为 37.8 L/h^[6]。有研究证实注射给药剂量在 400 μg 时可即维持血管舒张,且不良反应最少^[3]。

2 临床应用特点

瑞加德松作为心脏负荷试验的激发药物,主要应用于各种原因不能接受心脏运动负荷试验的患者,如年老体弱、关节炎、周围血管疾病、主动脉疾病、过度肥胖、肌肉病变、严重肺部疾患、病态窦房结综合征等患者。使用瑞加德松后,诱发病变心肌血流量减少,致使正常心肌与缺血心肌显像剂分布差异扩大,提高病变检出率,对疾病进行更加有效的诊断、预后及治疗效果评估。

2.1 起效快、作用时间长、效果稳定

相较于传统药物,瑞加德松具有起效快、作用时间长、效果稳定的特点。研究证实注射瑞加德松后,心肌血流量 2 倍于正常血流量的时间可达 97 s;在注射瑞加德松后 30 s,冠脉血流量即可达到高峰,并且在不引起任何血流动力学改变的情况下可维持 3 min^[3]。

2.2 操作简便

瑞加德松注射时仅需要 1 次静脉推注,且采用固定剂量注射,无需根据患者体质量调整注射剂量,简化了检查时的操作流程。有研究证实体质量指数不会影响瑞加德松的药效^[7];且另有研究表明在很广泛的体质量范围内,注射固定剂量患者都具有良好的耐受性^[8]。

2.3 可靠的风险评级

瑞加德松可作为一个可靠的风险评级工具,无

论是不明原因的肌钙蛋白升高,还是心肌梗死后肌钙蛋白升高的患者,通过使用瑞加德松的药物负荷试验的 MPI,都可以提供一个良好、稳定、可靠的风险评级。Gowdar 等^[9]在两个三级医疗中心,对 503 个既往无冠脉血运重建且住院期间肌钙蛋白升高的病例进行回顾性分析,发现在近期瑞加德松药物负荷 MPI 显示灌注缺损且肌钙蛋白升高的患者,有着更高的心脏事件发生率。同时发现负荷试验中总灌注缺损(total perfusion defect, TBD)程度和左室射血分数对肌钙蛋白升高的患者风险评级具有重要价值。

2.4 判断预后方面的作用

瑞加德松在诊断及判断预后的价值上与腺苷相似,两者均可在药物负荷试验中提供有效的检查数据。Iqbal 等^[10]分别对 1 000 名注射腺苷和 1 000 名注射瑞加德松后进行 MPI 检查心肌血流灌注和左室射血分数(LVEF)正常的患者进行(22±5)个月的随访,应用倾向评分匹配的方法将腺苷组和瑞加德松组发生主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的发生率进行对比,最终证实瑞加德松组和腺苷组的预后数据相似。

2.5 良好的耐受性及安全性

相比于腺苷、双嘧达莫,瑞加德松拥有更低的不良反应发生率和更好的耐受性。研究表明虽然瑞加德松主要通过肾脏排泄,但在晚期慢性肾脏病和透析患者中,瑞加德松作为血管扩张应激剂,也具有较好的耐受性、安全性,并且更加高效^[11]。

2.6 辅助低水平运动

对于无法接受运动负荷的患者,瑞加德松辅助低水平运动可以得到更好的检查效果及图像质量,且安全性更佳。Cabrera 等^[12]回顾性分析自 2009 年 11 月起 887 名接受瑞加德松 MPI 和 485 名接受瑞加德松辅助低水平运动负荷 MPI 的者,并将两组患者进行比较,结论认为瑞加德松辅助低水平运动的患者可以得到更好的血流动力学反馈,两组药物相关不良反应比较无显著性差异,无不良事件报告,并且在瑞加德松辅助低水平运动组中,瑞加德松副作用缓解药物氨茶碱使用量较单纯使用瑞加德松组低(5.6% vs 11.4%, $P=0.001$)。

3 不良反应

瑞加德松的不良反应主要有胸痛、传导阻滞、癫痫、胃肠道反应,相较于腺苷、双嘧达莫等药品,发生严重不良反应的概率相对较低(仅有 0.17%),且绝大多数具有短暂、良性、自发终止的特点,但可

能发生的不良反应仍需引起重视。

3.1 胸痛

胸痛是瑞加德松最常见的不良反应, 占所有不良反应发生率的29%^[15]。目前对于引发胸痛的机制尚不清楚, 有人认为是由于冠脉扩张引发的窃血效应使心肌缺氧; 另一种解释为低血压及心动过速导致胸痛, 其机制普遍认为是激动腺苷A_{2A}受体后引起交感活动增强, 继而引发反射性迷走神经兴奋, 同时由于血管扩张, 血容量相对减少, 位于左心室壁的压力感受器兴奋, 最终导致血管-迷走神经反应(Bezold-Jarisch反射)过度增强, 心率减慢, 导致心肌缺氧, 引发胸痛^[4]。

3.2 传导阻滞

瑞加德松引发窃血效应或低血压, 继而导致腺苷产生过剩、窦房结和房室结A₁受体激活及传导阻滞, 引起窦房结功能障碍和房室传导阻滞。目前美国心脏病学会(American Society of Nuclear Cardiology, ASNC)指南已指出, 对于有窦房阻滞和(或)二度、三度房室传导阻滞的患者不要使用瑞加德松; 重度窦性心动过缓和文氏阻滞已被列为相对禁忌症^[4]。

3.3 癫痫

癫痫是最近引起关注的不良反应之一。据FDA报道, 截止2018年6月, 美国境内有148例癫痫及10例疑似癫痫均因使用瑞加德松后引发的^[1]。引发癫痫的机制可能是由于在大脑皮层、纹状体、伏隔核及海马体等中枢神经系统中同样分布着广泛的腺苷A_{2A}受体, 瑞加德松通过激动腺苷A_{2A}受体, 较小程度上抑制A₁受体的神经保护作用, 并影响大脑中谷氨酸的代谢, 激活谷氨酸能受体的兴奋通路, 间接参与了神经元间神经递质的传递, 导致癫痫^[1]。Yacoubi等^[14]将去除腺苷A_{2A}受体的小鼠及保留腺苷A_{2A}受体的小鼠分别进行电击诱发癫痫实验, 结果表明去除腺苷A_{2A}受体受体组小鼠癫痫的发生率明显低于保留腺苷A_{2A}受体组小鼠的。

ASNC建议对患有癫痫和结构性脑病的患者避免使用瑞加德松, 并将其列入了瑞加德松的相对禁忌症中^[1]。

3.4 胃肠道反应

2%~8%的患者使用瑞加德松后出现了胃肠道反应, 表现为恶心、干呕、腹部不适、腹泻^[4]。由于瑞加德松主要通过肾脏代谢, 所以这些不良反应在晚期肾病患者中相对常见。但症状出现时间短暂, 通过保守治疗即可消除症状。

3.5 其他不良反应

其他不良反应包括面色潮红、室性或室上性心动过速、喘息、哮喘、呼吸困难、呼吸骤停等。

3.6 不良反应的缓解

临床应用中, 对于瑞加德松不良反应的治疗经验已相对成熟, 常用的方法是静脉注射氨茶碱(aminophylline)。氨茶碱是一种非选择性腺苷受体拮抗剂, 对腺苷A₁和A₃受体拮抗作用较大, 可有效逆转瑞加德松、腺苷及双嘧达莫产生的副作用; 同时, 通过抑制磷酸二酯酶的活性, 降低细胞内环磷酸腺苷和环磷酸鸟苷的降解, 增加环磷酸腺苷和环磷酸鸟苷的含量, 减少体内腺苷的生成; 间接影响体内钙通道来控制细胞内钙离子的流入和细胞内钙离子的储存和释放; 少量氨茶碱(5~10 mg/L)还具有免疫调节和抗炎作用; 并且, 氨茶碱能增加膈肌收缩力, 促进纤毛运动, 加速黏膜纤毛清除异物的速度, 降低对呼吸道的刺激, 有助于哮喘急性发作时的治疗^[15]。Doran等^[16]对152例使用瑞加德松后接受静脉注射氨茶碱逆转干预的患者进行研究, 结果显示99%的患者得到了完全逆转、显著逆转或部分逆转, 证明静脉注射氨茶碱可以快速、安全地逆转瑞加德松产生的不良反应。

4 结语

目前, 国内常用的心脏激发药物为腺苷。但是, 腺苷受体不仅存在于心血管内, 还存在于一些心外组织中^[1], 腺苷在激动A_{2A}受体的同时, 还会激动腺苷A₁、A_{2B}、A₃受体, 分别引起细胞内环磷酸腺苷浓度降低(A₁受体)或升高(A_{2B}和A₃受体), 前者会引起心率减慢、房室传导阻滞、心肌收缩力减弱以及交感神经兴奋性降低; 后者可引起肥大细胞脱颗粒和支气管收缩, 诱发哮喘、呼吸困难等^[6]。而瑞加德松作为腺苷A_{2A}受体激动剂, 可以很好地降低上述不良反应发生率。

相比于腺苷, 瑞加德松不会被血中腺苷脱氨酶和细胞膜转运蛋白代谢, 这也是瑞加德松的稳定性及起效时间优于腺苷的原因之一, 瑞加德松因此可以通过“弹丸”式1次注射而不是持续给药, 简化了检查时的操作难度, 提高了工作效率。

综上, 相较于传统的心脏药物负荷激发剂, 瑞加德松效果更好, 起效快, 作用时间更长, 不良反应发生率更低, 检查操作更加便捷, 患者对瑞加德松的耐受性及满意程度更高。作为唯一上市的腺苷A_{2A}受体激动剂, 瑞加德松无论在科研还是临床方面都具有应用价值, 凭借其扩张血管的特性, 可开展

多种心脑血管研究、临床治疗及检查。国内学者常灿灿等^[17]已初步证实瑞加德松可开放兔的血脑屏障,有助于增加药物或造影剂入脑剂量,为临床治疗脑部疾病和颅脑增强扫描的进一步发展奠定基础;同时伴随着越来越多的临床应用,潜在的不良反应也会不断浮出水面,还需要进一步的观察和研究。随着对瑞加德松研究的不断深入,其为临床医生诊断疾病、及早介入治疗以及医学科研的开展发挥更大的作用。

参考文献

- [1] Radwan S S, Schwartz O G. Seizure: an adverse effect of regadenoson in myocardial perfusion imaging [J]. Case Rep Cardiol, 2019, doi.org/10.1155/2019/6240605.
- [2] 2013 American Society of Nuclear Cardiology/MedAxiom Nuclear Survey [J]. J Nuclear Cardiol, 2014, 21(1): 5-88.
- [3] 杨冬竹,汪蕾,方纬. Regadenoson 负荷试验介入心肌灌注显像的临床应用价值及进展 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(12): 815-818.
- [4] Andrikopoulou E, Hage F G. Adverse effects associated with regadenoson myocardial perfusion imaging [J]. J Nuclear Cardiol, 2018, 25(5): 1724-1731.
- [5] Assaad M, Berry A, Palanisamy J, et al. Differential effect of regadenoson versus dipyridamole on heart rate in patients with left bundle branch block: How does it affect the results of pharmacological nuclear stress testing? [J]. JRSM Cardiovascular Dis, 2019, 8. doi.org/10.1177/2048004019828257.
- [6] 黄震华. 新型腺苷 A_{2A}受体激动药瑞加诺生在心肌灌注显像中的应用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(10): 793-796.
- [7] Reyes E, Staehr P, Olmsted A, et al. Richard Underwood. Effect of body mass index on the efficacy, side effect profile, and plasma concentration of fixed-dose regadenoson for myocardial perfusion imaging [J]. J Nuclear Cardiol, 2011, 18(4): 620-627.
- [8] Salgado-Garcia C, Jimenez-Heffernan A, Lopez-Martin J, et al. Influence of body mass index and type of low-level exercise on the side effect profile of regadenoson [J]. Eur J Nuclear Med Molec Imag, 2017, 44(11): 1906-1914.
- [9] Gowdar S, Ahlberg A W, Rai M, et al. Risk stratification with vasodilator stress SPECT myocardial perfusion imaging in patients with elevated cardiac biomarkers [J]. J Nuclear Cardiol, 2019. doi.org/10.1007/s12350-019-01661-8.
- [10] Iqbal F M, Hage Fadi G, Ahmed A, et al. Comparison of the prognostic value of normal regadenoson with normal adenosine myocardial perfusion imaging with propensity score matching [J]. Jacc Cardiovascular imaging, 2012, 5(10): 1014-1021.
- [11] Gupta A, Bajaj N S. Regadenoson use for stress myocardial perfusion imaging in advance chronic kidney disease and dialysis: Safe, effective, and efficient [J]. J Nuclear Cardiol, 2018, 25(1): 150-152.
- [12] Cabrera R, Husain Z, Palani G, et al. Comparison of hemodynamic and stress testing variables in patients undergoing regadenoson stress myocardial perfusion imaging to regadenoson with adjunctive low-level exercise myocardial perfusion imaging [J]. J Nuclear Cardiol, 2013, 20(3): 336-343.
- [13] Iskandrian A E, Bateman T M, Belardinelli L, et al. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: Results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial [J]. J Nuclear Cardiol, 2007, 14(5): 645-658.
- [14] Yacoubi M E, Ledent C, Parmentier M, et al. Adenosine A_{2A} receptor deficient mice are partially resistant to limbic seizures [J]. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2009, 380(3): 223-232.
- [15] 王飞,许汪斌. 氨茶碱的临床应用新视点 [J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(22): 157-158.
- [16] Doran J A, Sajjad W, Schneider M D, et al. Aminophylline and caffeine for reversal of adverse symptoms associated with regadenoson SPECT MPI [J]. J Nuclear Cardiol, 2017, 24(3): 1062-1070.
- [17] 常灿灿,周军,杨本强,等. 磁共振灌注成像评估瑞加德松开放血脑屏障的初步研究 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2016, 27(10): 690-693.