

新的抗心律失常药物分类与评价

中南大学湘雅二医院 刘启明*, 长沙 410011

关键词 抗心律失常; 药物分类

中图分类号 R541.7

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180602

1984 年 Vaughan Williams 根据药物作用的电生理特征将抗心律失常药物(AAD)分为 4 类,一直沿用至今^[1],该分类将 AAD 分为四大类:Ⅰ类为快钠通道(I_{Na})阻滞剂,根据药物对钠通道阻滞作用的不同,又分为Ⅰa、Ⅰb 及Ⅰc 三个亚类;Ⅱ类为 β 肾上腺素能受体阻滞剂;Ⅲ类药物主要为延迟整流 K^+ 通道(I_K)阻滞剂;Ⅳ类为 L 型 Ca^{2+} 通道(I_{CaL})阻滞剂。2018 年 10 月 Lei 等^[2]学者全面系统回顾,在 Vaughan Williams 分类法基础上,在 circulation 杂志发布了八大类 32 种新的 AAD 分类方法,全面涵盖了具有抗心律失常作用药物的作用机制、电生理效应。

八大类 32 种新 AAD 分类法

0 类:HCN 通道阻滞剂伊伐布雷定,降低窦房结自律性;适应于稳定型心绞痛、心率 ≥ 70 次/min 心力衰竭患者心动过速。

Ⅰ类:电压门控钠离子通道阻断剂。Ⅰa 类奎尼丁、阿义马林、丙吡胺;Ⅰb 类利多卡因、美西律;Ⅰc 类普鲁帕酮、氟卡胺;Ⅰd 类雷诺嗪,适应于稳定型心绞痛、室性心律失常和心动过速。

Ⅱ类:自主神经抑制剂和激动剂。Ⅱa 类非选择性 β 受体阻滞剂卡维地洛、普萘洛尔和纳多洛尔,选择性的 β_1 受体阻滞剂比索洛尔、美托洛尔等;Ⅱb 类非选择性的 β 肾上腺素能受体激动剂异丙肾上腺素;Ⅱc 类毒蕈碱型 M_2 受体抑制剂阿托品、山莨菪碱、东莨菪碱;Ⅱd 类毒蕈碱型 M_2 受体激动剂甲氨酰胆碱、毛果芸香碱、乙酰甲胆碱、地高辛;Ⅱe 类腺苷 A_1 受体激动剂腺苷和 ATP。

Ⅲ类:钾离子通道阻滞与开放剂:Ⅲa 类电压门控钾离子通道阻滞剂。非选择性钾离子通道阻滞剂氨巴利特、胺碘酮、决奈达隆,HERG 通道介导的快速钾离子电流阻滞剂多非利特、伊布利特、索他洛

尔,Kv7.1 通道介导的慢速钾离子电流阻滞剂(延长动作电位恢复时间、有效不应期和 QT 间期、没有上市),Kv1.5 通道介导的超快速钾离子电流阻滞剂维纳卡兰,选择性延长心房的有效不应期,适应于心房颤动快速复律,Kv1.4 和 Kv4.2 通道介导的短暂钾离子外向电流阻滞剂替地沙米,适应于房颤紧急复律(上市申请);Ⅲb 类代谢依赖的钾离子通道开放剂尼可地尔、吡那地尔,潜在缩短动作电位恢复时间,目前应用于心绞痛和高血压领域;Ⅲc 类递质依赖的钾离子通道阻滞剂 BMS914392(上市申请),降低窦房结自律性,适应于心房颤动。

Ⅳ类:钙离子触控调节剂:Ⅳa 类膜表面钙离子阻滞剂。非选择性的膜表面钙离子通道阻滞剂茚地美罗,延长房室结传导时间、抗心绞痛药、潜在治疗室上性心动过速,L 型钙离子通道阻滞剂维拉帕米、地尔硫卓,T 型钙离子通道阻滞剂(临床未获批);Ⅳb 类细胞内钙离子通道阻滞剂 SR, RyR2-钙离子通道阻滞剂氟卡胺、普鲁帕酮,适应于儿茶酚胺敏感的多形性室速,IP3R-钙离子通道阻滞剂(临床未获批);Ⅳc 类肌浆网钙离子-ATP 酶激动剂(临床未获批);Ⅳd 类膜表面离子交换抑制剂(临床未获批);Ⅳe 类磷酸激酶和磷酸化酶抑制剂(临床未获批)。

V 类:机械敏感性通道阻滞剂氨苄啶。

Ⅵ类:缝隙连接通道阻滞剂生胃酮,减慢心室、心房、房室结及旁道的传导,治疗胃病药物(待上市)。

Ⅶ类:上游靶向调节剂血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(ARB)(减少心律失常发生基质), ω -3 脂肪酸(减少心肌梗死后心律失常),他汀类(减少心肌梗死后心律失常)。

Williams 分类法局限性

三十多年前抗心律失常药物种类不多,电生理检查也刚兴起,对心律失常机制了解有限,Vaughan Williams 分类法存在一些局限性:①分类过于简化,

* 通信作者:刘启明,E-mail:qimingliu@126.com

不能体现一种药物的多种作用,如胺碘酮为Ⅲ类药,但兼具Ⅰ、Ⅱ和Ⅳ类作用,Ⅲ类药物延长动作电位时程(APD),Ⅰ、Ⅳ类药物也具此作用;②分类中未能包括受体通道的激动剂,通过受体或通道的激动起抗心动过速的作用;③分类不完善,未能包括 α 受体阻滞剂、胆碱能激动剂以及洋地黄、腺苷等药物;④分类是基于药物对正常离体心肌组织的作用,未考虑到药物对受损或病态心肌组织可有不同的电生理作用;⑤分类不便于临床指导治疗,没有列举不同类型心律失常选用何种药物最有效、最合理。Vaughan Williams 分类最大缺点没有考虑到心律失常机制、药物作用环节和临床疗效三者的有机结合。

新 AAD 分类法更新要点

新增的 0 类 AAD 窦房结 P 细胞属于慢反应自律性细胞,能够在舒张期自发地、节律性地极化,产生“起搏”电流,抢先占领并向心脏传导系统扩布,在 P 细胞舒张期自动去极化早期起重要作用的是超极化激活的环核苷酸门控通道介导的 I_f (funny current)^[3];伊伐布雷定作为唯一应用于临床的 0 类 AAD,通过拮抗 I_f 离子通道,减少去极化 Ca^{2+} 内流,从而降低窦房结自律性。临床上心力衰竭窦性心律患者, β 受体阻滞剂已达到目标剂量或最大耐受剂量,心率仍 ≥ 70 次/min,推荐应用伊伐布雷定。

I 类中新增的 I d 类 AAD 正常情况下 I_{Na} 复极衰减失活后存在微弱但持续的晚钠电流 I_{NaL} 。某些先天性(3 型长 QT 综合征)或心肌缺血、缺氧、心力衰竭时,延迟失活或不完全失活的 I_{NaL} 所占比例大大增加;内流的 Na^+ 一方面膜 Na^+-Ca^{2+} 交换活动增强,引起细胞内钙超载,另一方面 I_{NaL} 的增加延长 APD,易于导致早后除极(EAD)形式的触发活动,从而增加心律失常几率。雷诺嗪作为 I_{NaL} 通道的高亲和力和拮抗剂,通过抑制 I_{NaL} 缩短 APD 和 QT 间期,减轻细胞内钙超载,从而发挥抗心律失常作用^[4]。

扩展 II 类 AAD II 类 AAD 为自主神经激动剂和抑制剂,该类药物主要与心肌细胞膜上的 G 蛋白(鸟苷酸结合蛋白)偶联受体结合,对心肌自律性、兴奋性、传导性及收缩性产生作用,如 β 肾上腺素受体、毒蕈碱型 M_2 受体、腺苷 A_1 受体;鉴此,II 类 AAD 又分为 II a(非选择性 β 受体和选择性 β_1 受体阻滞剂)、II b(非选择性 β 受体激动剂)、II c(M_2 受体阻滞剂)、II d(M_2 受体激动剂)及 II e(腺苷 A_1 受体激动剂)5 个亚类。腺苷作为 II e 类 AAD,用于终

止阵发性室上型心动过速及 cAMP 介导的触发型室速。

扩展 III 类 AAD 心肌 K^+ 通道亚型繁多,主要参与动作电位复极和稳定静息膜电位,参与动作电位 1 期,即快速复极初期的跨膜电流主要为瞬时外向 K^+ 电流(I_{to}); I_{to} 又分为两个不同成分,即由迅速失活的 $Kv4.2$ 和 $Kv4.3$ 蛋白(亚基)介导的快成分 $I_{to,f}$ 和由缓慢失活的 $Kv1.4$ 蛋白介导的慢成分 $I_{to,s}$ ^[5]。心房肌 I_{to} 通道表达密度高,特异性地表达的超快(ultrarapid)激活延迟整流 K^+ 通道(I_{Kur} ,通道主要由 $Kv1.5$ 蛋白构成),而且乙酰胆碱激活的 K^+ 通道(I_{KAch})的表达密度是心室肌的 6 倍,故心房肌复极迅速,APD 及有效不应期(ERP)短;动作电位 2 期和 3 期主要的外向离子流主要为 I_k 。 I_k 又包括 HERG 基因编码的 $Kv11.1$ 蛋白介导的 I_{Kr} 以及由 KCNQ1 基因编码的 $Kv7.1$ 蛋白介导的 I_{Ks} 电流^[6]。心室肌 I_k 通道表达密度高,且心肌中层 M 细胞、心内膜及心外膜心肌表达 I_k 也有差别。这种跨室壁的复极化离散,在某些情况下(如心肌缺血、药物)会诱发心律失常;由 $Kir2.1$ 、 $Kir2.2$ 和 $Kir2.3$ 蛋白亚基构成的内向整流 K^+ 通道(I_{K1})主要参与动作电位 3 期复极化,形成并维持 4 期静息电位。除了上述时间及电压依赖的电压门控性 K^+ 通道,还有配体门控/代谢及递质依赖的 K^+ 通道,如 ATP 敏感 K^+ 通道(IK_{ATP})以及 I_{KAch} 通道。 IK_{ATP} 在细胞内 ATP 减少或耗竭时候开放(通道中有对 ATP 浓度敏感的 $Kir6.2$ 亚基), K^+ 外流增加,动作电位平台期缩短,电压依赖性 Ca^{2+} 通道活性下降,通过减少 Ca^{2+} 抑制触发活动,从而发挥潜在抗心律失常作用。 I_{KAch} 通道为递质(乙酰胆碱)依赖的 K^+ 通道,通道由 $GIRK_1$ 和 $GIRK_4$ 亚基组成。针对上述不同 K^+ 通道,III 类 AAD 分为 III a(电压依赖 K^+ 通道阻滞剂)、III b(代谢依赖 K^+ 通道开放剂)、III c(递质依赖 K^+ 通道阻滞剂)三类。III a 类又包括非选择性 K^+ 通道阻滞剂(如胺碘酮、决奈达隆)、 $Kv11.1$ /HERG 介导的 I_{Kr} 阻滞剂(如多非利特、伊布利特、索他洛尔)、 $Kv7.1$ 介导的 I_{Ks} 阻滞剂(无上市药物)、 $Kv1.5$ 介导的 I_{Kur} 阻滞剂(如维纳卡兰)、 $Kv1.4$ 和 $Kv4.2$ 介导的 I_{to} 阻滞剂(替地沙米);III b 类 AAD 主要为 IK_{ATP} 通道/ $Kir6.2$ 开放剂,如尼可地尔及吡那地尔;III c 类主要为 I_{KAch} / $GIRK_1$ 和 $GIRK_4$ 阻滞剂(BMS914392)。

扩展 IV 类 AAD I_{CaL} 可与二氢吡啶特异性结合,主要参与动作电位 2 期平台期的形成,通过钙诱

导钙释放(CICR)介导了心肌的兴奋-收缩偶联。平台期内流的 Ca^{2+} 激活肌质网 RyR2 , 引起 SR 内 Ca^{2+} 大量释放, Ca^{2+} 与肌钙蛋白 c 结合, 触发肌丝滑行, 心肌收缩。此后, 胞质内的 Ca^{2+} 大部分被 SR 上的 Ca^{2+} -ATP 酶(钙泵)重新摄取, 少部分被胞膜上的钙泵及 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换体排出。虽然心肌细胞内主要的钙释放途径是 RyR2 , 但激素调节心肌的收缩性主要通过 SR 上的三磷酸肌醇受体(IP3R)介导的钙释放进行; 此外, T 型 Ca^{2+} 通道(I_{CaT})主要存在于窦房结及房室结自律细胞, 参与了舒张期自动去极化过程。上述多种通道/受体/泵的活性受磷酸激酶(磷酸化)或磷酸酶(去磷酸化)的影响^[7], 因此酶活性的改变可能造成胞内 Ca^{2+} 超载, 诱发心律失常。据此, IV 类 AAD 分为 IV a(膜表面 Ca^{2+} 通道阻滞剂)、IV b(细胞内 Ca^{2+} 通道阻滞剂)、IV c(肌质网钙泵激动剂)、IV d(膜表面 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 离子交换抑制剂)、IV e(磷酸激酶及磷酸化酶抑制剂)五类。IV a 类又包括非选择性的膜表面 Ca^{2+} 通道阻滞剂(如苻普地尔)、 I_{CaL} 阻滞剂(如维拉帕米及地尔硫卓)、 I_{CaT} 阻滞剂(无上市药物)。IV b 类又包括 RyR2 受体阻滞剂(氟卡尼及普罗帕酮)及 IP3R 阻滞剂(无上市药物); IV c、IV d 及 IV e 类药物均无相关药物上市。

新增的 V 类 AAD 为机械敏感性离子通道(MSC)阻滞剂, 当活细胞和有机体受到环境中的机械刺激时, MSC 能将机械信号转化为生物信号, 此过程被称为机械信号转导; 心肌中的 MSC 主要为瞬时受体电位通道(TRPC), TRPC 为选择性阳离子通道(主要为 Ca^{2+}); TRPC 介导的 Ca^{2+} 内流可激活多种 Ca^{2+} 依赖的蛋白激酶, 产生一系列生物学效应, 如致心律失常性的心肌肥大和纤维化、心力衰竭^[8]。因此, 阻断此信号转导过程可发挥潜在的抗心律失常、逆转心肌重塑的作用; V 类 AAD 有正在研究中的氨茴酸, 其可能的作用机制可能为拮抗 TRPC 受体, 减少 EAD/DAD(晚后除极)导致的触发活动。

新增 VI 类 AAD 为缝隙连接通道阻滞剂, 心肌细胞通过彼此之间的缝隙连接完成动作电位的扩布(电偶联), 还能通过孔道进行细胞间离子和小分子物质的相互交换, 传递化学信息, 协调细胞间的代谢活动(代谢偶联); 缝隙连接主要由缝隙连接蛋白(Cx)构成, 不同的 Cx 亚型在心脏中分布不同, Cx40 主要在心房肌、房室结及浦氏纤维中表达; Cx43 主要在心房肌、心室肌中表达, 心脏传导系统主要表达 Cx45。此外, 在心肌纤维化过程中, 往往伴随 Cx 密

度及功能的改变。正在研究的 VI 类药物 Cx 阻滞剂生胃酮(carbenoxolone), 可能通过降低心肌及传导系统的传导速度, 发挥抗心律失常作用。

新增的 VII 类 AAD 为上游靶向调节剂, 高血压、心肌梗死等导致的心肌重塑、纤维化往往伴随离子通道表达及功能异常, 导致其电生理学特性发生改变, 即由结构重塑导致电重塑; 心肌纤维化为心房颤动、病理性室速等心律失常提供了解剖学基质, 此为心律失常上游治疗提供了理论基础^[9]; VII 类 AAD 主要有 ACEI、ARB、 ω -3 脂肪酸和他汀类药物, 通过抑制心肌结构重塑及电重塑, 减轻氧化应激等作用发挥潜在抗心律失常作用。

评 价

新的 AAD 分类针对药物不同的作用靶点及途径, 全面涵盖了具有直接或潜在抗心律失常作用药物。该分类有助于区分 AAD 的作用途径及电生理效应, 有助于根据不同的心律失常类型选择不同的药物, 指导临床心律失常的药物防治。但该分类法专业性强、较为繁琐, 涵盖的一些药物尚无确切的大规模临床应用经验与证据, 一些药物仍未进入临床应用阶段, 不利于临床推广应用。

参 考 文 献

- 1 Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs[J]. J Clin Pharmacol, 1984, 24(4):129-47.
- 2 Lei M, Wu L, Terrar DA, Huang CL. Modernized classification of cardiac antiarrhythmic drugs[J]. Circulation, 2018, 138(17):1879-1896.
- 3 Mangoni ME, Couette B, Marger L, et al. Voltage-dependent calcium channels and cardiac pacemaker activity: from ionic currents to genes[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2006, 90(1-3):38-63.
- 4 Zaza A, Belardinelli L, Shryock JC. Pathophysiology and pharmacology of the cardiac "late sodium current." [J]. Pharmacol Ther, 2008, 119(3):326-339.
- 5 Schmitt N, Grunnet M, Olesen SP. Cardiac potassium channel subtypes: new roles in repolarization and arrhythmia[J]. Physiol Rev, 2014, 94(2):609-653.
- 6 Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization[J]. Physiol Rev, 2005, 85(4):1205-1253.
- 7 Hund TJ, Mohler PJ. Role of CaMKII in cardiac arrhythmias[J]. Trends Cardiovasc Med, 2015, 25(5):392-397.
- 8 Eder P, Molkentin JD. TRPC channels as effectors of cardiac hypertrophy[J]. Circ Res, 2011, 108(2):265-272.
- 9 Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, et al. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management[J]. Circulation, 2011, 124(20):2264-2274.