

心房颤动的药物治疗

邓雨晴 方 宏

【摘要】 心房颤动是常见且难治疗和难控制的心律失常,治疗方法包括药物、电复律以及射频消融等。传统的抗心律失常药物存在增加导致室性心律失常的风险,不利于急性房颤的转复以及长期预防,新的治疗房颤药物如维那卡兰、决奈达隆、雷诺嗪等在作用机制、药效动力学、药代动力学等方面与其他抗心律失常药物相比,有着各自的特殊性 & 优越性,不仅能有效转复房颤并控制其复发,同时不存在非可逆性不良反应,且尖端扭转型室速及其他恶性心律失常等不良反应亦极其罕见。

【关键词】 房颤;心律失常;维那卡兰;决奈达隆;雷诺嗪

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.04.008

心房颤动(房颤)是常见的房性心律失常,慢性房颤的持续存在使缺血性脑卒中和全身栓塞事件的发生率显著增加。传统药物 β 受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙拮抗剂、普鲁卡因酰胺、普罗帕酮以及胺碘酮等有着各种限制,包括不完全有效以及威胁生命的恶性心律失常等。因此具有多通道阻滞作用、心房特异性离子通道以及新的非通道靶点的药物便成为了房颤治疗的焦点。

1 维那卡兰

维那卡兰(vernakalant)是一种选择性作用于心房离子通道的混合性钠/钾通道阻滞剂,其主要作用机制是在正常极化组织中阻断频度及速率依赖性的钠通道(INa)和心房选择性的超快速整流钾电流(I_{Kur}),同时也是瞬时外向电流(I_{to})抑制剂^[1],对于非极化的组织,维那卡兰对 INa 及 I_{Kur} 无抑制作用。心房颤动时,这一作用机制使得该药可以与快速激动和去极化的心房组织而不是搏动速率小于心房率的心室内的钠通道结合。当临床试验剂量 2~3 mg/kg 时最高血清浓度的维那卡兰对 QT 和 QRS 间期的延长化影响最小^[2]。即说明它对心室复极化时间及心室传导速率的影响是最小的。另外,在兔模型中,其可防止多非利特(dofetilide)所导致的动作电位延长而且避免了磷酸氯非铵(clofilium phosphate)(Ⅲ类抗心律失常药)所致的尖端扭转型室速^[1]。

一项有 128 例房颤或房扑患者(其中包括了同时合并有慢性心力衰竭、轻中度肾功能不全者)使用维那卡兰的药代动力学研究表明,在两次 10 min

内静脉注射(首次剂量为 3 mg/kg,若 15 min 后房颤转复失败,则再以 2 mg/kg 使用一次)后,在男性患者中最大血清浓度、血清浓度曲线下面积和清除半衰期分别是 3.29 $\mu\text{g/ml}$ 、11.64 ($\mu\text{g} \cdot \text{h}$)/ml 和 3.1 h,在女性患者中则分别为 4.57 $\mu\text{g/ml}$ 、11.64 ($\mu\text{g} \cdot \text{h}$)/ml 和 2.9 h。年龄、种族、肾功能不全、肝功能损伤以及心力衰竭等均对维那卡兰的药代动力学无显著影响。同时由肝脏和肾脏清除,但清除率尚未明确。细胞色素 P450(CYP)2D6 是其代谢的主要酶^[3],它遵循两个药代动力学指标,即 3~6 min 的短期分布半衰期和 3.6~8 h 的清除半衰期,而时间的长短则有赖于机体是否具备 CYP 2D6,当其缺乏时,维那卡兰的清除率仅为非缺乏者的 64%,最大血清浓度没有区别。

Ⅱ期(CRAFT 研究)^[4]和Ⅲ期(ACT1~4)^[5-8]临床试验对静脉注射维那卡兰的安全性及有效性进行了研究,其中,CRAFT 研究首次以 3 mg/kg 剂量静脉内注射,若 15 min 后转复失败,则再以 2 mg/kg 剂量注射。该研究指出,常规剂量组与安慰剂组在以下方面存在显著差异:(1)房颤的终止;(2)维持窦性心律 30 min;(3)维持窦性心律 1 h;(4)转复窦律所需时间的中位数。并且未出现严重的不良反应。之后 ACT1、3、4 等Ⅲ期临床试验均证明了维那卡兰与安慰剂对比转复急性房颤为窦性心律方面的有效性,其中 ACT4^[8]证明维那卡兰转复房颤为窦性心律所需时间中位数为 14 min;ACT2^[6]则显示维那卡兰对冠状动脉搭桥术后发生房颤患者转复为窦性心律有效,且转复所需时间中位数为 12 min,而对术后发生的房扑无效。在试验中,静脉注射维那卡兰可产生味觉障碍、喷嚏、感觉

异常等不良反应,但均在停药后好转,极少出现相关的低血压、完全性房室传导阻滞以及心源性休克等,无尖端扭转型室速、持续的室性心动过速、室颤乃至死亡的发生。

胺碘酮作用缓慢,与其他药物相比,不适用于急性房颤的转复^[9,10];伊布利特(ibutilide)因存在抑制 Ik_{ur} 的作用,相对更具致心律失常的潜在风险^[11]。一项观察静脉注射维那卡兰与胺碘酮对新近初发的房颤转复影响的前瞻性Ⅲ期临床试验(AVRO 试验)正在进行中。另外,已有Ⅱ期临床试验^[12]证明,口服大剂量维那卡兰能有效预防房颤的复发,且没有致心律失常的不良反应。然而,该药与现有的其他抗心律失常药物相比,在疗效以及长期口服用药的耐受性方面,仍需要进行更多的Ⅲ期试验以进一步证明其优越性。

2 决奈达隆

决奈达隆(dronedarone)的化学结构与胺碘酮相似,是具有抗肾上腺素作用的多通道阻滞剂,它能延长动作电位时间,减慢心律,并且导致尖端扭转型室速的危险性较低^[13]。决奈达隆亲脂性比胺碘酮弱,从而减少了其药代动力学的复杂性,服用后磷脂不会沉积于肺部,心血管系统外的不良反应比胺碘酮少,且无含碘结构,其毒性降至最低。该药物在体内达到血浆药物浓度高峰在 1~4 h 之间,血浆蛋白结合力为 98%,口服用药的生物有效性只有 15%,但与食物同服时其有效性可升至 3 倍^[14]。连续 1 周每日 2 次 400 mg 的决奈达隆可维持稳定在 60~150 ng/ml 的血药浓度。该药大部分经由 CYP 酶进行生物转化,在胆汁和尿液中以药物原形少量排泄,清除半衰期较胺碘酮明显缩短,约为 24 h。

多项临床试验研究结果显示,决奈达隆能在控制心律同时可以控制房颤、房扑的心室率,并具有减少心血管疾病住院率及死亡率的发展趋势^[15-18]。并且在一项事后调查分析中发现,决奈达隆具有使房颤患者发生脑卒中危险降低的效果,这在以往抗心律失常药物中未观察到^[19]。但这是一项亚研究中的结果,且卒中并非所观察的终末事件,同时该作用的机制尚未阐明,也未得到证实。从 DIONYSOS 研究中,表明胺碘酮虽然对于房颤患者心律的控制方面较其他现有的抗心律失常药物更为有效,但因其不良反应较大而在长期使用上有所限制,而决奈达隆则能在有效控制心律的基础上,相比胺碘酮具

有更好的耐受性和安全性^[20]。荟萃分析表明,胺碘酮较决奈达隆更能有效地维持房颤患者的窦性心律,但由于前者有导致致死率增多的趋势,及其更多的严重不良事件,需中断服药^[21]。

在 ATHENA^[18] 研究中,决奈达隆与安慰剂比较最常见的不良事件有胃肠道反应、皮肤病、血肌酐升高(由于抑制肾小管分泌导致)等。在研究对象为纽约心功能分级为Ⅲ或Ⅳ级患者的临床试验表明,严重的心力衰竭或左心室收缩功能减退的患者,应用决奈达隆与早期死亡率增加有关,该药可能导致心力衰竭的恶化^[22]。

3 其他心房选择性药物

雷诺嗪(ranolazine)是治疗慢性心绞痛的有效药物,该药还具有抑制心房选择性钠离子通道和迟发性抑制快钠内向电流(I_{Na})的特性,体外可抑制在乙酰胆碱、缺血再灌注或异丙肾上腺素作用下房颤的发生^[23,24]。口服雷诺嗪的生物利用度多变,可能是由于其大部分由 CYP3A4 进行首过代谢,其次是 CYP2D6^[25]。该药的终末清除半衰期为 7 h。两个较小且非随机研究指出,口服雷诺嗪具有安全转复新发或阵发性房颤并维持窦性心律的功效^[26,27],更多大型的雷诺嗪治疗房颤的研究仍在进行中。

在研究治疗房颤的心房选择性复合物时,有一些药物被发现,例如 AZD7009,该药在体内具有心房选择性作用,是一种混合性通道阻滞剂^[28],并在人体内能有效转复持续性房颤^[29],但因其出现不明原因的非心脏毒性作用而被终止研究,目前已转向对其同源物的研究。此外,仍有许多心房选择性抗心律失常药物处于研发过程中。

4 结论

房颤是常见且难治疗的心律失常,新的药物治疗试验在不断的进行,对于控制房颤的治疗将会带来根本性的效应。维那卡兰和决奈达隆将来可能获得较广泛的应用,由于该病发病机制的复杂性以及病理生理学的多变性,针对不同的患者可有不同的治疗方案,而对于每位患者治疗的方法以及时机的选择是最具挑战性的。新的治疗房颤药物需要同时在促进其有效性以及安全耐受性方面获得认可,方能从根本上改善房颤患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] Orth PM, Hesketh JC, Mak CK, et al. RSD1235 blocks late I_{Na} and suppresses early afterdepolarizations and TdP induced by class III agents[J]. Cardiovasc Res, 2006, 70(3):

- 486-496.
- [2] [No authors listed]. Vernakalant; RSD 1235, RSD-1235, RSD1235[J]. *Drugs R D*, 2007,8(4):259-265.
- [3] Mao ZL, Wheeler JJ, Clohs L, et al. Pharmacokinetics of novel atrial-selective antiarrhythmic agent vernakalant hydrochloride injection (RSD1235): Influence of CYP2D6 expression and other factors[J]. *J Clin Pharmacol*, 2009, 49(1):17-29.
- [4] Roy D, Rowe BH, Steill IG, et al. A randomized controlled trial of RSD 1235, a novel antiarrhythmic agent, in the treatment of recent onset atrial brillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(12):2355-2361.
- [5] Roy D, Pratt CM, Torp-Pedersen C, et al. Vernakalant hydrochloride for rapid cardioversion of atrial fibrillation; a phase 3, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Circulation*, 2008, 117(12): 1518-1525.
- [6] Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, et al, Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial ? brillation after cardiac surgery; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009, 2(6): 652-659.
- [7] Cialdella P, Pedicina D, Santangeli P. Novel agents for the acute conversion of atrial fibrillation; focus on vernakalant [J]. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2011,6(1):1-8.
- [8] Stiell IG, Roos JS, Kavanagh KM, et al. Amulticenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm[J]. *Am Heart J*, 2010,159(6): 1095-1101.
- [9] Galve E, Rius T, Ballester R, et al. Intravenous amiodarone in treatment of recent-onset atrial fibrillation; results of a randomized, controlled study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27(5): 1079-1082.
- [10] Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, et al. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation; a randomized, controlled study[J]. *Chest*, 2000, 117(6):1538-1545.
- [11] Schilling RJ. Cardioversion of atrial fibrillation ;the use of antiarrhythmic drugs[J]. *Heart*, 2010, 96(5):333-338.
- [12] Tian D, Frishman WH. Vernakalant; a new drug to treat patients with acute onset atrial fibrillation[J]. *Cardiol Rev*, 2011, 19(1): 41-44.
- [13] Kathofer S, Thomas D, Karle CA. The novel antiarrhythmic drug dronedarone; comparison with amiodarone [J]. *Cardiovasc Drug Rev*, 2005, 23(3): 217-230.
- [14] Dale KM, White CM. Dronedarone; an amiodarone analog for the treatment of atrial fibrillation and atrial flutter[J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(4): 599-605.
- [15] Davy JM, Herold M, Hoglund C, et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation; the Efficacy and safety of dRoned Arone for The cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study[J]. *Am Heart J*, 2008, 156(3): 527. e1-e9.
- [16] Touboul P, Brugada J, Capucci A, et al. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation; a dose-ranging study[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(16): 1481-1487.
- [17] Preobrazhenskii DV. Efficacy of dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter [J]. *Kardiologiia*, 2008,48(7): 58-59.
- [18] Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(7): 668-678.
- [19] Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, et al. Analysis of stroke in ATHENA; a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter[J]. *Circulation*, 2009, 120(13): 1174-1180.
- [20] Pamukcu B, Lip GY. Dronedarone or amiodarone for rhythm control for atrial fibrillation; implications from the DIONYSOS study [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(17): 2775-2778.
- [21] Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, et al. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(12): 1089-1095.
- [22] Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2008,358(25):2678-2687.
- [23] Sossalla S, Kallmeyer B, Wagner S, et al. Altered Na(+) currents in atrial fibrillation effects of ranolazine on arrhythmias and contractility in human atrial myocardium[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010,55(21):2330-2342.
- [24] Burashnikov A, Antzelevitch C. Atrial-selective sodium channel blockers; do they exist? [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 52(2): 121-128.
- [25] Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45(5): 469-491.
- [26] Murdock DK, Kersten M, Kalieba J, et al. The use of oral ranolazine to convert new or paroxysmal atrial fibrillation; a review of experience with implications for possible “pill in the pocket” approach to atrial fibrillation [J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2009, 9(5): 260-267.
- [27] Murdock DK, Overton N, Kersten M, et al. The effect of ranolazine on maintaining sinus rhythm in patients with resistant atrial fibrillation[J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2008, 8(3): 175-181.
- [28] Carlsson L, Chartier D, Nattel S. Characterization of the in vivo and in vitro electrophysiological effects of the novel antiarrhythmic agent AZD7009 in atrial and ventricular tissue of the dog [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 47 (1): 123-132.
- [29] Crijns HJ, Van Gelder IC, Walfridsson H, et al. Safe and effective conversion of persistent atrial fibrillation to sinus rhythm by intravenous AZD7009[J]. *Heart Rhythm*, 2006, 3(11): 1321-1331.

(收稿:2011-01-05 修回:2011-04-29)

(本文编辑:金谷英)