

抗心律失常药



前 言

近年来，心血管病防治的临床和科研工作进展很快，抗心律失常药物的应用日趋广泛，但目前国内关于心律失常的电生理基础和抗心律失常药物的药理机制方面的系统材料较少。本书是由陈百川、孙忠实同志根据 Samuel Bellet 所著《临床心律失常》(Clinical Disorders of the Heart Beat 第三版1971)中的部分章节为蓝本，参阅了一些新近的国内外资料编译而成，以供临床内科和心血管专业医生参考。由于我们的水平有限，难免有一些缺点、错误，望批评指正。

海军总医院

年六月

目 录

1. 概述 (1)
2. 奎尼丁[✓] (23)
3. 普鲁卡因酰胺[✓] (53)
4. 苯妥英钠 (77)
5. 利多卡因[✓] (95)
6. 脉律定 (116)
7. 交感神经阻滞剂 (126)
8. 溴苄胺 (152)
9. 异搏停[✓] (157)
10. 拟交感胺药 (167)
11. 拟付交感药 (194)
12. 付交感神经阻滞剂 (205)
13. 在心律失常治疗中电解质的应用 (217)
14. 洋地黄 (244)
15. 其他 (277)

概 述

抗心律失常药的应用历史已久。早在1914年奎尼丁和洋地黄已被应用于临床，迄今仍然是常用的重要抗心律失常药。随着科学的发展，近年来抗心律失常药的研究和使用，无论在基础还是在临床方面，都取得了较大的进展，出现了许多新类型药物和疗效较好的新品种。与此同时心脏电生理学的研究也有很大的进展，从而对各种抗心律失常药物作用机理的了解及临床应用也随之有很大发展。目前一般认为认识抗心律失常药的作用和机理最好从心脏电生理学效应来探讨。

因此一个正确的治疗方案最好能依据对心律失常电生理的了解以及对所用药物作用机制的熟悉。对患者心脏生理病理变化的了解以及对药物机制的掌握，这将有利于联系患者病理实际，对症下药。

兹就近年来关于心律失常电生理学的认识，抗心律失常药的电生理分类以及它们临床应用中应注意事项概述如下：

（一）基础心脏电生理学与心律失常发生的理论

跨越心脏细胞膜离子浓度的差异产生了电位差。细胞内 K^+ 浓度超过细胞外 K^+ 浓度，而细胞内 Na^+ 浓度则低于细胞外 Na^+ 浓度。电化学梯度使 K^+ 向外流出而 Na^+ 向内流入。离子的分布是由一种所谓离子泵的主动转运过程所维持的，它需要能量。心脏细胞膜对不同种类的离子有选择性，不同的离子所通过的孔隙或管道由闸门加以控制，这个闸门的开放或关闭则由跨膜电压来控制，有时还取决于时间。细胞膜上的演变是由不同离子流通过这些孔道时形成的。任何一种离子流的流通又同时取决于推动力

(电化学梯度)和离子通过细胞膜孔道(细胞膜传导)的能力。在心肌的细胞膜上已证明有 8 种不同的离子孔道和有关的离子流, 其中最主要的是钾、钠和钙离子流。

跨膜电压或称穿膜电压, 通常可用玻璃微电极刺入细胞来测定。在静息细胞, 细胞膜的传导主要由钾的传导所决定, 因此静息膜电位主要是由细胞内与细胞外钾浓度的关系所形成的(即 K^+ 的平衡电位), 在大多数心肌纤维中的静息膜电位为 -80 至 -90 mV。

几乎所有的细胞膜均具有跨膜电位差, 可兴奋的细胞的特点在于当其膜传导受到适当的刺激后可迅速发生反应, 并且能够产生远较该刺激为大的再生效应。好像将一根点燃的火柴投进一桶水或一桶汽油中一样, 有再生效应和无再生效应的差别可立即清楚地显示出来。当细胞膜除极一旦达到阈值电位(即膜电压从其静息电位 -90 mV 降至 -60 mV) 时, 细胞膜的钠传导明显加强, 此时——快速的向内的钠离子流冲进细胞内, 于是就形成了再生反应, 其所产生的动作电位快速除极相(图 1 的 0 位相)远远超出了所给予的刺激。心房组织的快速除极表现为心电图上的 P 波, 心肌的快速除极表现为 QRS 综合波, 希氏浦肯野系统的快速除极在心电图上并无表现。在浦肯野纤维的动作电位上常见到一个切迹, 表示此时有第二个慢的向内的离子流(主要是钙离子)被活化(图 1)。这个离子流有助于保持动作电位的平台状态(第一图的第 2 位相)。它的失活以及其它钾离子流的激活使细胞膜复极至静息的水平(第一图第 3 位相)。心电图上的 T 波反映心室的复极。

下面简略介绍快速心脏纤维的情况, 它包括心房工作组织和特殊的传导组织, 特殊的传导系统浦肯野纤维以及心室工作肌。快速的心脏纤维的特点是其静息电位为 $-80 \sim -95$ mV, 依靠快速向内的 Na^+ 离子流除极, 以及 $0.5-5.0$ 米/秒的快速传导速度。最近, 对慢心脏纤维有了进一步的了解。它的特点是静息电位较低

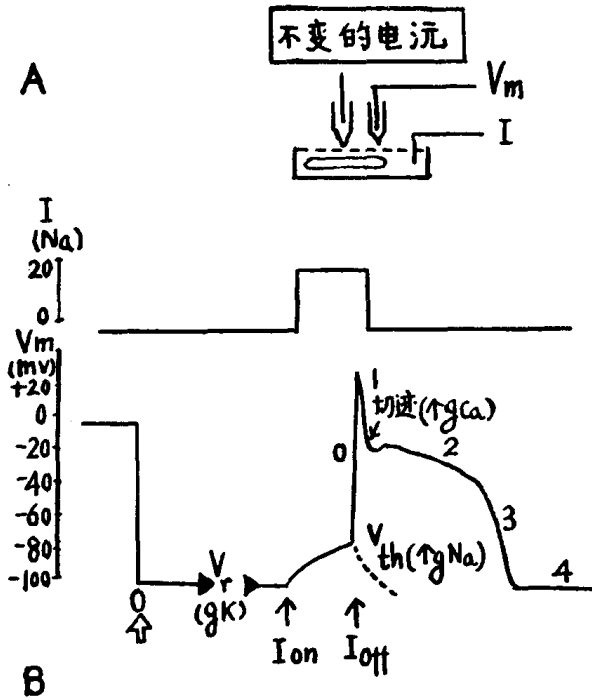


图 1

A. 安装在心脏浦肯野纤维束上的两个微电极，一个测定细胞内电压，另一个向细胞内输入电流，组织液中的外部电极作为 0 点参比电极。据此，测定细胞内电压和跨膜电压。

B. 示形成的离子流(I)和跨膜电压(Vm)变化的图解说明微电极插入细胞前Vm为0，穿刺组织(白箭头)Vm突然变为-90mV这就是静息跨膜电位(Vr)，除极电流输入细胞内(Ion)，Vm就由静止状态向阈值移动，若达到了阈值就引起了动作电位，若不能达到阈值，则Vm随电流的流失(Ioff)而呈幂数下降，如虚线所示。有关离子的膜传导性用gk、gNa、gCa表示，都作了标记。

(-60mV)，除极较慢（不靠向内钠离子流，而是靠慢离子流），振幅较低，传导速度也较慢(0.01—0.1米/秒)，恢复兴奋性所需的时间也较长。窦房结与房室结的纤维属此类型。损伤或疾病可使快速心脏纤维除极化，从而使正常的钠传导失活，并将其转变

为依靠慢离子流的慢心脏纤维。

近年有不少文献讨论了快速心脏纤维与慢心脏纤维与产生心律失常的学说，从自律性和冲动传播的变化来解释心律失常的产生。第2图将一个比较复杂的快速心脏纤维的情况加以简化，一个自律性细胞表现出介于相对稳定的除极的向内的离子流（主要是Na离子），和逐渐减弱的复极的向外的钾离子流之间的平衡所形成的自发性舒张期除极。一旦达到了阈电位，该纤维就迅速除极，产生一个动作电位。损伤、儿茶酚胺，电解质紊乱，药物等均可增加自律性。对慢心脏纤维自律性的离子机制还不十分明了，但似乎与一除极化向内的钙离子流有关。

冲动传播的变化可在心脏组织中建立起一个单向阻滞区，从而建立了折返所需要的条件。无论从实验还是从临床上均证明

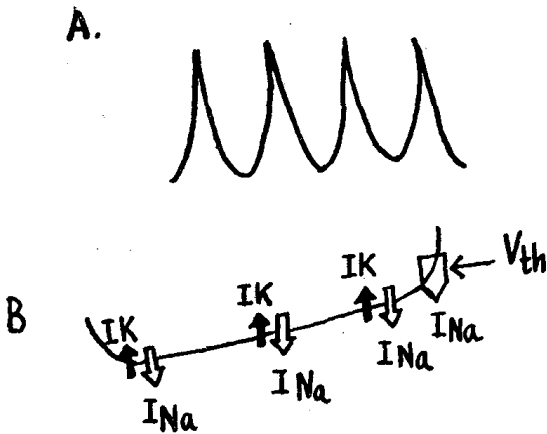


图 2

A. 浦肯野纤维标本中的一个自律起搏细胞的照相记录，注意这种纤维并无真正的静息膜电压，而具有最大舒张期膜电压。在它后面发生的自动缓慢舒张期除极（第4位相）达到阈值并产生动作电位。这种起搏细胞只有每分钟60次的自动频率。

B. 表示参与快速心脏纤维中的缓慢舒张除极的有关离子流。

“折返”可在室上或心室组织内形成期前除极或折返节律。折返似乎与传导速度被降低,以及不应期可能被改变的快心脏纤维有关,可能与慢心脏纤维也有关系。

除上述机制外,还有一个交介电流的概念,它认为由健康极化区与受损伤的除极区相交介区发生了可形成除极电流的电位差。这种交介电流既能增加自律性,又可构成产生折返的条件。

(二) 抗心律失常药的电生理分类 及其与临床的关系

根据对离体心肌的电生理的观察VaughanWilliams氏等将抗心律失常药分为四大类。Arnsdorf则将其分为五大类。两种分类大同小异。随着对心律失常电生理机制的深入研究和药物的发展,这种分类还会随之改进。(请参阅表1.a、b、c)。本章主要介绍的是Arnsdorf氏的分类意见。

表1.a. 根据细胞膜离子传导变化的抗心律失常药电生理分类。

电生理学分类	代表性药物	假定的主要抗心律失常作用机制
第一类	普鲁卡因酰胺、奎尼丁	主要通过直接降低细胞膜的离子传导,特别是细胞膜钠传导而起作用
第二类	利多卡因, 苯妥英钠	主要通过直接增加细胞膜的离子传导,特别是细胞膜钾传导而起作用
第三类	心得安	直接的细胞膜作用,包括第一类和第二类的机制
第四类	溴苄胺	明显的抗肾上腺素能(β 阻滞)作用,无明显的直接细胞膜效应,主要通过抗肾上腺素能效应而起作用
第五类	异搏停	主要通过直接减少慢流入离子流,特别是依靠细胞膜钙传导的成分而起作用。对慢心脏纤维和慢反应有效

表1.b. 抗心律失常药分类 (Vaughan Williams)

第一类	第二类	第三类	第四类
A. 奎尼丁 普鲁卡因酰胺 双异丙吡胺 (Disopramide)	(肾上腺素能阻滞剂) 心得安 心得平(Oxprenolol)	溴苄胺 乙胺碘呋酮 (Amiodarone)	异搏停 (Verapamil)
B. 苯妥英钠 脉律定 (Mexiletine) 利多卡因	心得舒(Alprenolol) 心得宁(Practolol) 心得静(Pindolol)		

表1.c. 抗心律失常药的电生理分类

类别 药物名称	细胞膜 抑制作用 (位相0-4)	对动作电 位时间 (不应期) 的作用	抗交感作用	对缓慢 钙离子 流的抑 制作用	心外作用
1. 细胞膜抑制药					
A. 奎尼丁	++++	延长+	+	○	抗胆碱能
普鲁卡因酰胺	++++	延长+	○	○	抗胆碱能
双异丙吡胺	++++	延长+	○	○	抗胆碱能
B. 苯妥英钠	++++	缩短+	○	○	抗胆碱能、 抗惊厥
利多卡因	++++	缩短+	○	○	无关
脉律定	++++	○	○	○	抗惊厥
2. β受体阻滞剂					
心得安	+	缩短+	++++	○	无关
心得宁	仅抑制 第4位相	○	++++	○	无关
3. 延长动作电位的药物					
溴苄胺	○	延长++++	神经元阻滞+	○	无关
乙胺碘呋酮	○	延长++++	非竞争性+	○	扩张冠状动脉
4. 选择性钙拮抗剂					
异搏停	○	○	非竞争性+	++++	扩张冠状动脉

++++——主要电生理作用 +——次要电生理作用 ○——治疗浓度时无作用

第一类 奎尼丁、普鲁卡因酰胺和双异丙吡胺 (Disopyramide)，此类药物主要作用是使快速除极期(0位相)变慢，并降低超射的幅度，这一类药物中的大部分具有一定的局部麻醉作用。

奎尼丁和普鲁卡因酰胺的主要作用是降低膜钠的传导。通过膜钠传导的降低而减少除极化向内的离子流，使阈电位的负值下降，从而发挥其抗自律性的作用。于高浓度时，普鲁卡因酰胺可使静息细胞膜除极而增强自律性。临床上这类药物具有潜在性的致心律失常作用，曾有引起室性心动过速和纤颤的报告。细胞膜钠传导的降低还可引起传导速度降低，可参阅图3。由于传导速

表2. 抗心律失常药的临床作用

	第一类		第二类		第三类
	奎尼丁	普鲁卡因酰胺	苯妥英钠	利多卡因	心得安
室上性					
房性期前收缩	++++	++++	++	+	++
阵发性房性心动过速	+++	+++	++	+	+++
心房扑动	+++	+++	+	+	++①
心房纤颤转复	++++	++++	+	+	++①
维持	++++	++++	+	+	++
结合点期前收缩与心动过速	+++	+++	+	+	+
室性					
室性期前收缩	+++	++++	++++	++++	+++
心动过速	++	++++	++++	++++	+++
洋地黄引起的心律失常					
室上性与室性	++②	++②	++++	++++	+++②

效果：++++很好；+++好；++尚好；+不佳。

①心得安的作用系通过减少房扑和纤颤时，通过房室结的传导

②虽对洋地黄引起的心律失常有效，但药物本身也可引起传导上的问题，再加上具有抗自律性作用，可最终引起房室分离和停搏。

度的降低可使单向阻滞变为双向阻滞，从而阻断折返径路。随着普鲁卡因酰胺血浆浓度的增加，折返性期前心室除极的偶合间期也跟着呈函数的增加，这意味着如果增加药物的浓度，可以预期在单向阻滞转变成双向阻滞之前，通过受抑制段的传导的延迟势必逐渐加重。

这类药物可有效地对抗由于自律性增加或折返而引起的室上性和室性心律失常(表2)。

第一类药物的生物电并发症 根据电生理的观察可以预计是传导的延迟和心脏停搏。如表3所列，第一类药物表现为房室传导阻滞的P-R间期的延长和室内传导延迟的QRS增宽。

然而有时由于此类药物的阿托品样作用可加强房室结的传导性，故亦可使P-R间期缩短。QRS间期可以看成是血浆奎尼丁浓度的函数。普鲁卡因酰胺和奎尼丁均可使患者特殊传导系统中的传导延迟，不论患者事先有无传导故障，希氏——心室(HQ)传导时间可被这些药物所延迟。第一类药物对特殊传导途径的抑制可造成完全性心脏传导阻滞。此外，正常情况下控制心室的低位起搏点也可被这类药物的抗自律性作用所抑制。据报告在第一类药物的治疗中有发生心脏停搏的。

第二类药物 利多卡因和苯妥英钠 按照VaughanWilliams氏分类法把苯妥英钠、利多卡因和脉律定(Mexiletine)列为第一类药物的B类。

苯妥英钠与利多卡因主要通过增强细胞膜的钾传导而起作用。根据放射性钾流量的研究和电生理的测定可见利多卡因在浦肯野纤维和心室肌中的这一作用。相应地推测苯妥英钠也具有这一作用。可参见第二图。估计这类药物通过增加阈下范围内的复极化流出离子流而抑制自律性。利多卡因不大影响正常组织的传导速度，但可增加受损心肌纤维中的传导速度。利多卡因不改变依靠钠传导的自律性放电的特性和与传导有关的被动性细胞膜特性，故于正常纤维也看不到传导速度的改变。于因损伤而除极的

浦肯野纤维，利多卡因引起的膜钾传导的增加可使跨膜电位恢复正常。除级可使细胞膜钠传导失活并使传导速度减慢。利多卡因引起的细胞膜钾传导的增加使这类细胞膜复极，消除细胞膜钠传导的失活，从而增加传导性。如前所述，依靠向内的钠离子流的快心脏纤维可因损伤转变为依靠慢流入离子流的慢心脏纤维。利多卡因可通过其对细胞膜的复原作用将损伤的组织转变为原来的快纤维状态，从而促进了传导速度，(参阅第3图)。利多卡因可通过消除单向阻滞而消除折返所需要的条件、苯妥英钠可能也是通过消除单向阻滞而改进损伤组织的传导。利多卡因的复原作用也可消除引起交变电流的电位差的来源。此外，利多卡因还可降低细胞膜的应激性。虽然利多卡因主要是通过影响细胞膜钾传导而发挥作用，它似乎还可降低细胞膜钠传导再活化的动力。利多卡因在一定临床高血浆浓度时可具有第一类中一些药物的效应，能改变除极浦肯野纤维中钠传导的电压依赖性决定因子，但对正常极化的浦肯野纤维则无此作用。

临床上，第二组药物对自律性和折返性室性心律失常有疗效，但对室上性心律失常则相对无效，可参看表2。钾离子流与电生理的研究显示利多卡因对心房组织无多大影响。利多卡因与苯妥英钠对实验性和临床上洋地黄引起的心律失常也是最有效的药物，这种心律失常涉及到钾离子流和中枢机制的改变。

从电生理学上的表现来看，利多卡因与苯妥英钠缺乏时，明显的心电图和希氏束电图记录的改变是不足为奇的(表3)。苯妥英钠确可消除功能性束支阻滞。对利多卡因引起的完全性心脏阻滞的病例报告尚有争论。于应用第二类药物之后也有发生心脏停搏的。

第三类药物 以心得安为其著名代表，此类药物均属抗交感药。这类药物可对 β 受体显示竞争性拮抗，或干扰去甲肾上腺素在神经末梢的释放或摄取。它们拮抗交感性放电作用，这种交感性放电倾向于增加缓慢舒张除极速度(第4位相)和快速除极速度(0位相)。许多 β 阻滞剂还具有第一类药物的一些特性。

表3. 抗心律失常药的生物电并发症及其它不良反应

	第一类 奎尼丁, 普鲁 卡因酰胺	第二类 利多卡因, 苯 妥英钠	第三类 心得安
心电图			
P R 间期	↓ ↔ ↑	↔ ↓	↔ ↑
Q R S 时限	↑	↔	↔
Q T 间期	↑	↔ ↓	↔ ↓
希氏束			
心房希氏束间期 (ptscIVCD)	↓ ↔ ↑	↔	↔ ↑
希氏束-心室间期	↔ ↑	↔	↔
各种不良反应			
心 脏	室性心动过速 室性纤颤 停 搏 起搏点受抑制 “阿托品样”效应	停 搏 起搏点受抑制	停 搏 起搏点受抑制 房室结阻滞 加重或引起心衰
血 压			
心排出量	明显减少	轻度减少	明显减少
左室舒张末期压	可增加	无改变或轻度增加	可降低
中枢神经系统	奎尼丁: 奎尼丁 样过敏反应	利多卡因: 抽搐, 呼 吸停顿, 精神错乱 苯妥英钠: 小脑症 状、昏迷, 抽搐	
其 它	奎尼丁: 血小板 减少, 溶血, 过 敏, 胃肠症状 普鲁卡因酰胺: 狼疮征群 粒细胞缺乏, 胃肠反应	苯妥英钠: 长期服 药可致巨细胞性 贫血和淋巴瘤样 症群; 抗凝剂可 干扰其代谢	心得安: 支气管 痉挛, 掩盖胰 岛素过量的症 状

↔ = 无变化 ↑ = 增加 ↓ = 减少

据认为这类药物可减少心房、浦肯野纤维和心室肌的细胞膜钠传导，增加浦肯野纤维的膜钾传导。再加上它们的 β 阻滞作用，可以消除自律性节律，当有折返时可显示出更多的第一组药物作用，通过将单向阻滞转变为双向阻滞而中断折返环(第3图)。

如表2所示，心得安的适应症是第I、第II两组药物的综合。它对自律性和折返性室上性和室性心律失常有效。虽然在直接将心房扑动或纤颤转变为正常窦性节律上，其价值有限，但通过抑制房室结的传导可有效地减少心室反应，这有助于改进心脏血液动力学和房性心动过速的转复。通过对房室结的作用，心得安可延长心电图上的P-R间期(表3)，但不能延长H-Q间期，提示在通常剂量时，其 β 阻滞作用比对细胞膜的直接作用更为明显。应当避免因用药而致高度房室传导阻滞，因为此药可抑制低位起搏点，甚者最后可导致心脏停搏。

第四类 溴苄胺与乙胺碘呋酮(Amiodarone)：没有明显的直接细胞膜效应，主要通过其抗肾上腺素能作用而发挥疗效。当一个心肌纤维对再激动为有效不应性时，它可延长动作电位时限。溴苄胺曾用于治疗室性心律失常，但应用有限。乙胺碘呋酮按Vaughan Williams分类被列入第三类。它的电生理作用在于延缓传导和增加心房、房室结和希氏浦肯野系统的不应性。被认为对治疗折返性室上性心动过速(包括合并有W-P-W征群者)特别有效。

第五类 异搏停：是此类的典型，它直接抑制缓慢流入道，从而抑制主要由钙离子运载的慢离子流。异搏停可抑制因除极而使钠传导失活的纤维的自律性，抑制置于无钠富钙溶液中的纤维的自律性。异搏停对依赖于内向钠离子流的快速除极速率无作用，说明它不改变细胞膜钠传导。它可减低除极组织的传导速度，并可使依赖慢反应的折返环中断。此药可抑制对一、二、三类常用药物耐受的心房组织中的心律失常。它在房室结水平上减慢房室传导。对回归性心动过速的研究提示它对房室结的旁路传导

(如W-P-W征群)无影响。此药临床用途有限,但它对室上性或室性心率失常有效。它可延长H Q传导时间。由于慢离子流与兴奋——收缩偶联有关,以及普鲁卡因酰胺、奎尼丁与心得安具有明显的心脏抑制作用,故探讨第一、二类药物是否也影响慢离子流是很有意义的。可以设想这些药物可能是同一个大类中的亚类,它们在减低细胞膜的离子传导上有重叠作用。

(三) 应用抗心律失常药的注意事项

在系统性的治疗中,必须考虑以下几个问题:

- a. 病理生理涉及的因素。
- b. 易于产生心律失常的常见条件(如感染,中毒与变性状态,冠状动脉病,缺氧,内分泌代谢和电解质紊乱,药物特别是洋地黄,以及功能性改变等)。
- c. 体检结果(如心脏病的类型)。
- d. 病史有关情况(如过去发作情况,发作时间,发作持续期间的心率和节律,在心律失常时有无心前区疼痛或心力衰竭,先前应用洋地黄或具有心脏作用的其它药物史,是否作过电转复等)。
- e. 化验情况,(包括电解质特别是血清钾和酸碱平衡)
- f. 针对病因的有关治疗是什么?

虽然临床可作出诊断,但有时必须靠心电图,靠连续性心电图监护。

口服抗心律失常药属于首选,肌肉注射仅适于情况较重的病人,静脉注射或静脉点滴给药有一定的危险性,故仅适应于急症情况,并必须同时作连续心电图监护。根据心电图变化随时调整点滴量或及时停止滴注,从而避免抗心律失常药本身对心脏的毒性作用。

对顽固的异位节律的治疗常甚困难,在这种情况下应细致分析患者的病情以避免应用对心脏有潜在毒性的药物,对一些病人

可选用电转复或其它电设备。

首用药物的选择与剂量 Arnsdorf 氏根据文献和有关临床经验制定了几个表。第二表说明第一、第二和第三类药物临床疗效，第三表列举了抗心律失常药的生物电并发症和不良反应，第四表说明如何处理首用和继用药物的选择，第五表列举了建议用量。

在选用抗心律失常药时要考虑是否存在禁忌症，还要考虑这些药物的生物电合并症和不良付作用。对室上性或室性心律失常的治疗常选用直流电转复，或与抗心律失常药并用。

对急症室性心律失常的治疗应首选利多卡因作静脉注射，因其既安全又有效。表五所示利多卡因的有效抗心律失常的血浆浓度大约为 $2-5\mu\text{g}/\text{c.c.}$ 。若无代谢和排泄紊乱，持续点滴时可根据每一公斤体重每分钟微克数 $\div 10$ 而算出利多卡因的血浆浓度（若每分钟每公斤体重为 $30\mu\text{g}\approx(3\mu\text{g}/\text{c.c.})$ ）。如利多卡因无效而又没有禁忌症，则可静脉注射普鲁卡因酰胺。它对室性心律失常疗效较好。一般认为按第五表所综合的用药方法施治还是较安全的。由于奎尼丁的静脉注射具有较强的降压作用，故不宜作静脉注射。若利多卡因与普鲁卡因酰胺均无效，可用心得安或联合应用其它某组的药物。苯妥英钠虽可用于室性心律失常的治疗但疗效并不比利多卡因优越，若心律失常同时伴有中枢神经系统疾病或患者对利多卡因的毒性特别敏感时，则又当别论。

对室性心律失常进行长期治疗时，必须注意适当地选择病例。普鲁卡因酰胺作用时间较短而且可能并发类似播散性红斑性狼疮征群，也可能使原已潜在的红斑性狼疮显露，故不少医生喜欢用奎尼丁而不愿用普鲁卡因酰胺。世界市场上奎尼丁供应短缺，价格又昂贵，也是普鲁卡因酰胺应用逐年增多的原因之一。

对致命性急症的室上性心律失常的治疗，应首选直流电转复。在心房纤颤或扑动的药物治疗中，可能还需用洋地黄或心得安进一步阻滞正常的窦房结。因心房纤颤常可转变为心房扑动，