



中国环境科学出版社

胡大一
著

心血管疾病现代治疗丛书

抗心律失常药物的合理
应用

1.705

XH92+60

98
R541.705
5
2

心血管疾病现代治疗丛书

抗心律失常药物 的合理应用

胡大一 著



3 0109 1133 1

中国环境科学出版社



· 北京 ·
C 280404

图书在版编目 (CIP) 数据

抗心律失常药物治疗/胡大一著. —北京: 中国环境科学出版社, 1997. 8

(心血管疾病现代治疗丛书)

ISBN 7-80135-284-X

I. 抗… II. 胡… III. 心律失常-药物治疗法 N. R541.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (97) 第 08893 号

中国环境科学出版社发行

(100062 北京崇文区北岗子街 8 号)

化学工业出版社印刷厂印刷

新华书店总店科技发行所发行 各地新华书店经售

*

1997 年 5 月 第 一 版 开本 787×1092 1/32

1997 年 5 月 第一次印刷 印张 1⁵/₈

印数 1—28000 字数 37 千字

ISBN 7-80135-284-X/R · 033

定价: 2.80 元

序

虽然 80 年代以来抗快速心律失常的药物治疗技术,例如射频导管消融和植入性自动心脏起搏转复除颤器取得了巨大成就,抗心律失常药物仍是终止或预防心律失常复发的主要治疗措施。如何正确掌握应用这类药物的适应症,给药的剂量与方法,药物可能出现的不良反应,包括抗心律失常药物的致(促)心律失常作用,药物对病人预后的影响等都是作为临床医生应了解的重要问题。本书作者结合自己的医疗实践,简明介绍了抗心律失常药物如何合理使用的一些看法,可供广大临床工作者与医学生参考,以引起讨论与争鸣。

邹耕

1996. 11. 26

前 言

80年代以来,治疗快速心律失常的非药物疗法取得了巨大成就。射频导管消融技术的发展与临床的广泛应用,已使有适应症接受该项治疗的预激综合征和房室结折返性心动过速获得根治,使心脏正常的左室特发性室性心动过速和右室流出道室性心动过速根治的成功率达到很高水平,对于心房扑动的治疗也取得了重要进展,对于心房颤动等快速房性心律失常,药物不能有效控制其心室率,血液动力学进行性恶化的病人,可消融房室交界区,人为造成完全性房室阻滞,植入人工心脏起搏器,有利于血液动力学的稳定。可植入性自动心脏起搏转复除颤器的临床应用,对于改善一些恶性室性心律失常病人的不良预后,延长病人的生存可能有积极意义,它的植入方式已由开胸的外科方法转为经静脉途径植入,与心脏起搏器的植入技术类似。

但非药物疗法的发展并不能取代药物治疗,在此主要指抗心律失常药物的作用。抗心律失常药物仍然是治疗常见心律失常的主要手段。

80年代以来新近开发用于临床的新抗心律失常药物并不多,主要为IC药物,包括氟卡尼、恩卡尼、普罗帕酮(心律平)、莫雷西嗪等。但在这一时期的大量临床试验的结果对于以前使用抗心律失常药物的传统概念与常规对策提出了严峻挑战,出现了一些重要的新概念。虽然诸如奎尼丁晕厥是人们早在60年代初就认识到的一种心律失常恶化现象,但直至20多年后才正式提出抗心律失常药物致(促)心律失常作

用的概念和诊断标准，引起了广大临床工作者的关注，并对其机制展开了研究。CAST 试验的结果令人吃惊地看到，可有效控制心肌梗塞后室性早搏的抗心律失常药物却明显增加了病人死亡的风险。在 CAST 试验之前，人们用药物治疗室性早搏的疗效指标仅是用药前后早搏数目的变化，研究的病人数无需很多，一个专题组即可完成。CAST 用随机双盲安慰剂对照的多中心研究，第一次显示了任何一种药物的使用中，评价其对预后影响的重要意义。

可以讲在抗心律失常药物的临床应用史上，CAST 后为一个新的时代。CAST 从根本上改变了临床上应用这类药物治疗心律失常的思考与实践。奎尼丁用于心房颤动治疗的结果与 CAST 的情况类似。

对于良性早搏的认识与治疗上存在一些严重的混乱与误区。主要问题是滥用抗心律失常药物，不认识这类心律失常的预后良好，因而不可能对病人或其家属作正确解释，使不少病人的症状成为“医源”性，使众多病人丧失生活乐趣，丢掉心爱的事业，不能入学，入伍或出国深造，同时浪费了巨大的医疗卫生资源。

这本小册子是我自己读书与实践结合的产物。我常对自己的学生们强调，作为一个临床医生要“坚持实践、勤奋读书、善于思考和勤于笔耕”，这也是我自己身体力行努力去做的。

在此我又要特别感谢在这个系列丛书的出版中付出巨大心血，而又毫不索求回报的朋友们。

书中难免出现的一些片面认识与不足之处，敬请各位师长同行们批评指正。

胡大一

1996 年 11 月 26 日

目 录

抗心律失常药物的合理使用	(1)
一、抗心律失常药物的分类	(1)
二、抗心律失常药物的致心律失常作用和其它不良反应	(17)
三、抗心律失常药物临床应用的适应症	(25)
四、临床常见心律失常的合理用药	(27)
心房颤动治疗的进展和面临的挑战	(37)

抗心律失常药物的合理使用

80年代以来,心律失常的非药物治疗取得了巨大成就。尤其是经导管射频消融,使一些快速心律失常,包括预激综合征、房室结折返性心动过速、心脏正常的室性心动过速和心房扑动的治疗发生了革命性的变化。可植入的自动心脏起搏转复除颤装置在恶性室性心律失常的治疗中日益发挥重要作用。但在医疗实践中,这些非药物治疗手段仍然主要针对药物治疗无效、发作频繁或引致严重血液动力学不良后果的快速心律失常。射频消融对于心房颤动的根本性治疗尚缺乏成熟的经验;对有器质性心脏病合并的持续性室性心动过速的成功率较低;心房扑动消融的复发率可能较高。因此,快速心律失常的非药物治疗是药物治疗的重要补充,二者是相辅相成的。应当说药物治疗仍然是快速心律失常的治疗主线。

如何合理使用抗心律失常药物是目前临床上迫切需要讨论的一个重要问题。

一、抗心律失常药物的分类

抗心律失常药物按照 VAUGHAN-WILLIAM 的分类方法分为四类(表1)。

实际上,不少的抗心律失常药物具有多种作用。例如胺碘酮被列为第Ⅲ类抗心律失常药物,它又同时具有中度的膜作用和轻度的 β 阻断与钙拮抗作用;索他洛尔既具有明显的 β 阻断作用,也具有典型的复极延长作用;普罗帕酮列在ⅠC类,但它也有 β 阻断作用以及延长复极和钙拮抗作用。这些

表 1 抗心律失常药物的 VAUGHAN-WILLIAM 分类

I 类	I A	I B	I C
抑制 O 期最大 去极速度 (V_{max})。	奎尼丁	利多卡因	氟卡尼
膜作用剂	普鲁卡因胺	美西律	恩卡尼
	丙吡胺	妥卡尼	普罗帕酮
		苯妥英钠	乙吗噻嗪
II 类			
β 阻断剂	心得安		
	美多心安		
	氨酰心安		
III 类			
动作电位延长剂	胺碘酮		
	索他洛尔		
	溴苄胺		
IV 类			
钙拮抗剂	维拉帕米 (异搏定)		
	地尔硫草		

具有多种作用的药物正是临床上应用范围广和抗心律失常谱广的药物。以上列举的三个药物广泛用于治疗室性、室上性快速心律失常和预激综合征合并的心房颤动 (以下简称房颤)。因此,与其把抗心律失常药物分作固定四类,不如分出四种不同的抗心律失常作用:①膜作用,② β 阻断作用,③复极延长作用,④钙拮抗作用。表 2 列出了不同抗心律失常药物的这些方面的作用有无与程度。

膜作用即抑制动作电位 0 期的最大去极速度,其结果是减慢传导速度。III 类作用延长复极,结果延长心脏组织的不应期。I 类抗心律失常药物又分为 I A、I B 与 I C。这三个亚组的主要区别在于:①膜作用的强弱不同。I C 的膜作用最强, I A 其次, I B 最弱;②对复极的作用不同。I A 中度延长复极, I B 缩短复极, I C 对复极无影响或影响极小,但其

表 2 抗心律失常药物的作用比较

分类	药物	I 类作用 膜作用	II 类作用 β 阻断	III 类作用 延长复极	IV 类作用 钙拮抗
I A	奎尼丁	++	+	↑↑	?
	普鲁卡因胺	++	+	↑↑	?
	丙吡胺	++	○	↑↑	?
I B	利多卡因	○/+	○	↓	○
	美西律	○/+	○	↓	○
	妥卡尼	○/+	○	↓	○
I C	氟卡尼	+++	○	○/↑	?
	恩卡尼	+++	○	○/↑	?
	普罗帕酮	++	+	↑↑	+
II	心得安等	○/+	+++	○/↑	○
III	胺碘酮	++	+	↑↑↑	+
	索他乐尔	○	+++	↑↑↑	?
	溴苄胺	○	++	↑↑↑	○
IV	维拉帕米	○/+	+	↓	+++
	地尔硫革				

中的普罗帕酮中度延长复极。 β 阻断剂中只有心得安有膜作用,但这仅是细胞电生理中的现象,如在临床上体现膜作用,需使用病人不能耐受的大剂量,因此心得安的膜作用并无临床意义。钙拮抗剂是缩短复极的,这正是它们不能转复房颤的原因。

表 3 说明不同药物的“抗心律失常谱”,主要围绕这些药物对室上性快速心律失常、室性快速心律失常和显性预激旁路房室前向不应期的作用介绍。凡是延长房室旁路前向不应期的药物都是在预激综合征合并房颤时可安全使用的药物;凡缩短房室旁路前向不应期的药物,都是在预激综合征合并房颤时禁用的药物。

表3 抗心律失常药物的“抗心律失常谱”

分类	药物	室上性	室性	旁路不应期
I A	奎尼丁	++	+++	↑
	普鲁卡因胺	++	+++	↑
	丙吡胺	++	+++	↑ ↑
I B	利多卡因	○	+++	↓ ↑
	美西律	○	+++	↓ ↑
	妥卡尼	○	+++	↓ ↑
I C	氟卡尼	+++	+++	↑
	恩卡尼	+++	+++	↑
	普罗帕酮	+++	+++	↑
I	心得安等	++	+	○/↓
II	胺碘酮	+++	+++	↑ ↑
	索他乐尔	++	+++	↑
	溴苄胺	○	++	?
N	维拉帕米	+++	+	↓
	地尔硫革			
	地高辛			
洋地黄	西地兰	+++	○	↓

I A 为广谱抗心律失常药物。在治疗室上性快速心律失常方面,主要用于房颤的药物复律,预防阵发性房颤复发,直流电同步转复的药物准备和电复律后预防复发。其中最常使用的是奎尼丁。近年的临床研究发现,奎尼丁虽可在以上方面有益于房颤的复律,但该药治疗组与安慰剂组相比,死亡率增加,尤其在有器质性心脏病的房颤病人。在心脏正常的房颤使用奎尼丁未见死亡率的显著增加。静脉普鲁卡因胺为终止心肌梗塞(MI)时的室性心动过速的常用药物,排列在利多卡因无效之后选用。但我们国内在很长时间以来该药静脉制剂的供应,以致许多年轻医生对它毫无所知。I A 类

药物延长房室旁路前向不应期，可用于血液动力学尚稳定的预激综合征合并的房颤，最常用的是静脉普鲁卡因胺。

I B 是临床上抗心律失常谱窄的药物，仅用于室性心律失常，是治疗室性早搏和室性心动过速首选的最常用药物。I B 类对房室旁路前向不应期的作用不肯定，对有些基础不应期偏长的旁路，利多卡因可能使之延长。但利多卡因可能进一步缩短基础不应期短的旁路之前向不应期，因而存在加快预激房颤的心室率之风险。在预激房颤时不宜使用利多卡因。

I C 类药物临床应用的范围广泛，它们用于治疗房性早搏、阵发性室上性心动过速（房室结折返性心动过速、房室折返性心动过速、房性心动过速）和房颤；室性早搏和室性心动过速；延长房室旁路不应期，可用于预激房颤。I C 类药物中恩卡尼已停产，国内仅有普罗帕酮。

β 阻断剂虽可用于终止房室结折返性心动过速和房室折返性心动过速，但作用不如维拉帕米、ATP（或腺苷）和普罗帕酮。对于反复发作的上述两种心动过速，如果口服维拉帕米或普罗帕酮无效时，可试用 β 阻断剂，如倍他乐克（美多心安）25~50mg Bid，必要时可与地高辛 0.125~0.25mg/d 联合应用。 β 阻断剂对室性心律失常的治疗作用较弱，但在以下情况为首选或唯一有作用的治疗药物：①先天性长 QT 综合征的尖端扭转性室性心动过速： β 阻断剂是唯一有效的药物，应使用病人可耐受的最大剂量，以预防猝死。但部分病人合并存在明显的窦性心动过缓，可能需要在植入心脏起搏器的基础上使用 β 阻断剂。②MI 后频发复杂的室性早搏或非持续性室性心动过速： β 阻断剂可减少这些病人的猝死和再梗塞，改善病人的预后。③二尖瓣脱垂合并的室性心律失常。④运动或滴注异丙肾诱发的部分右室流出道室性心动过速。

⑤心脏正常的良性室性早搏。 β 阻断剂延长房室结的不后期，而对旁路不应期无肯定作用，不利于预激房颤时心室率的控制。

Ⅱ类药物中的胺碘酮与索他乐尔为广谱抗心律失常药物。我国尚不能获得索他乐尔的药品。胺碘酮主要用于房颤的复律和预防阵发性房颤的复发，又可能不会出现用奎尼丁的死亡率增加的风险，尤其在有器质性心脏病和心功能不良的病人中使用安全。陈旧性 MI 扩张型心肌病和致心律失常性右室发育不良合并的单形性持续性室性心动过速和室颤动以及肥厚型心肌病合并的室性心律失常的治疗首选胺碘酮。预防上述严重心律失常复发的措施为口服胺碘酮。胺碘酮延长旁路前向不应期：可用于预激房颤。鉴于胺碘酮的脏器毒副作用，应注意在有效控制心律失常的前提下尽量减少维持的药物剂量。不宜使用胺碘酮治疗心脏正常的早搏或室上性心动过速。溴苄胺仅用于恶性室性心律失常的治疗。

钙拮抗剂中只有维拉帕米和地尔硫草有抗心律失常作用。它们是治疗房室结折返性心动过速和房室折返性心动过速的首选药物，也可单独使用或与洋地黄类药物联合应用控制无旁路参与房室传导的房颤的心室率。它们缩短或不影响旁路前传不应期，而可明显延长房室结不应期，可使预激房颤心室率加快，甚至使之恶化为室颤。维拉帕米可使大多数，尤其有器质性心脏病的室性心动过速恶化加重，导致两个不稳定性的加重，即血液动力学不稳定（低血压或诱发加重心力衰竭）和心电不稳定（室性心动过速加快，甚至恶化为室颤动）。在宽 QRS 心动过速鉴别诊断中最常见的失误方向是将室性心动过速误认为室上性心动过速伴室内差异传导，可能误用维拉帕米，导致严重不良后果。因此对于不能判明

的宽 QRS 心动过速应按照室性心动过速处理,不宜使用维拉帕米。维拉帕米仅用于临床上少见的一些特殊类型的室性心动过速:①左室特发性室性心动过速,曾被称为右束支阻滞室性心动过速,异搏定反应性(或敏感性)室性心动过速。这种室性心动过速见于正常心脏,起源于左室间隔的中下部靠后,QRS 形态特征为右束支阻滞和电轴左偏,对常用的治疗室性心律失常的药物如利多卡因无反应,维拉帕米可使之终止,终止后Ⅰ、Ⅱ、aVF 与 V₅、V₆ 等导联可出现深的 T 波倒竖,晚电位阴性,可被电程序刺激诱发和终止。②QT 正常由联律间期极短的 R on T 室性早搏起始的多形性室性心动过速,多见于正常心脏。③部分右室流出道室性心动过速。④文献报道少数心脏外科术中的难治性严重室性心律失常,在用常用抗心律失常药物无效时,可能需使用维拉帕米。

洋地黄类药物主要用于室上性心动过速的终止,预防复发和减慢快速房性心律失常的心室率,保持血液动力学稳定。其优点是具有正性变力性药物在有器质性心脏病、心脏扩大或心力衰竭的病人出现上述快速室上性心律失常时应首选洋地黄。洋地黄禁用于预激房颤。

表 3 示按照抗心律失常药物对心脏作用的组织解剖部位进行的分类。

作用于窦房结的药物主要用于治疗窦性心动过速。窦性心动过速的最重要治疗是病因治疗。在不明原因的窦性心动过速,不可忘记除外甲亢。对于不继发于充血性心力衰竭的窦性心动过速,使用洋地黄类药。对于 β 受体高敏状态的病人可用 β 阻断剂。

作用于心房的药物延长心房不应期,用于治疗房性早搏,转复心房扑动、房颤和房性心动过速,维持窦性心律,减少

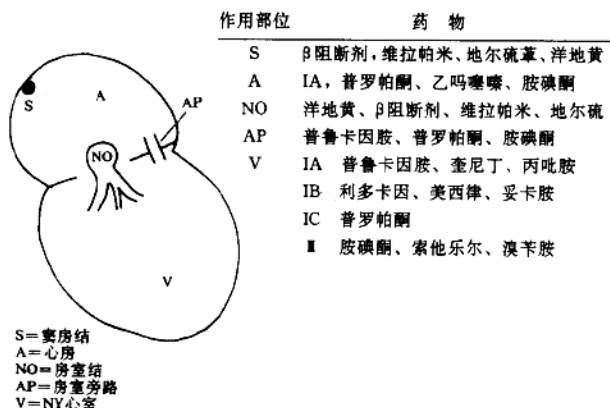


图 1 不同抗心律失常药物作用的心脏组织解剖部位

或预防阵发性快速房性心律失常复发。

作用于房室结的药物主要应用有两个方面：①终止房室结参与折返的阵发性室上性心动过速（房室结为折返环的组成部分），即房室结折返性心动过速和房室折返性心动过速，以及预防上述二者的复发。②控制无房室旁路参与前传的房颤、心房扑动和房性心动过速的心室率。作用于房室结的药物禁用于预激房颤。

作用于房室旁路的药物延长房室旁路前向不应期，用于预激房颤。

作用于心室的药物用于室性快速心律失常的治疗。

举例来说，治疗房颤时，如目的在于转复房颤维持窦性心律，应选用作用于心房的药物；而如目的在于减慢心室率，保持血液动力学稳定，则应选用作用于房室结的药物。临床

上使用作用于心房的药物转复房颤时，应首选作用于房室结的药物满意控制心室率。否则直接使用作用于心房的药物，延长心房不应期，心房率减慢，去极房室结的频率减慢，在房室结产生的隐匿性传导减轻，不利于心室率的控制。奎尼丁又同时具有抗胆硷作用，加快心房兴奋下传心室，这种在房颤向窦性心律转复过程中一过性心室率加快的现象更多见。部分房颤病人用奎尼丁后在恢复窦性心律前一过性变为心房扑动。房性心动过速和心房扑动的心室率不如房颤好控制也是由于它们的频率明显慢于房颤，在房室结产生的隐匿性传导轻。胺碘酮不但延长心房不应期，也作用于房室结，因此使用胺碘酮转复房颤时，出现一过性心室率加快的情况较少，但在临床上仍偶见到这种情况。作用于房室结的药物，如洋地黄和维拉帕米，可直接增加房室结的隐匿性传达，同时缩短心房不应期，如可将心房扑动转为房颤，加快了心房率，增加去极房室结之频率，也进一步增加了房室结的隐匿性传导，有益于心室率的控制。利用这一思路，对于一些一时不能转复，而急需实现血液动力学稳定的快速房性心律失常（房性心动过速和心房扑动），可以采用更快频率起搏心房，加重房室结隐匿性传导的方法。

1991 年欧洲心脏杂志 (Eur Hear J) 公布了美国心脏学会 (American Heart Association) 和美国心脏病学会 (American College of Cardiology) 部分资助，组织 20 名基础与临床心电生理和心律失常专家起草的 “The Sicilian Gambit” 的新的抗心律失常药物的分类方法 (图 2)。

最初的 Scicilian Gambit 会议召开的背景是针对两个特殊问题的。第一是当时刚发表的 CAST 结果，第二是抗心律失常药物分类的一般性问题。CAST 本来预期明确回答在选

择性心肌梗塞后病人抑制室性早搏是否可能对预后有益的问题。CAST I 的结果表明,服用氟卡尼与恩卡尼的病人中死亡率显著高于安慰剂组。CAST II 中,乙吗噻嗪组的死亡率与安慰剂组近似,但在药物的负荷量期间乙吗噻嗪组的死亡率显著高于安慰剂组。

Drug	Channels						Receptors				Pumps	Clinical effects			Clinical effects			
	Na			Ca	K	I _f	α	β	M ₂	A1	Na-K ATPase	Left ventricular function	Sine Rate	Extra-cardiac	PR interval	QRS width	JT interval	
	Fast	Med	Slow															
Lidocaine	○												→	→	⊗			↓
Mexiletine	○												→	→	⊗			↓
Tocainide	○												→	→	⊗			↓
Moricizine	●												↓	→	○			↑
Procainamide		⊗			⊗								↓	→	⊗		↑	↑
Disopyramide		⊗			⊗					○			↓	→	⊗		↑	↑
Quinidine		⊗			⊗		○			○			↓	↑	⊗		↑	↑
Propafenone		⊗						⊗					↓	↓	○		↑	↑
Flecainide			⊗		○								↓	→	○		↑	↑
Encainide			⊗										↓	→	○		↑	↑
Bepiridil	○			●	⊗								↑	↓	○			↑
Verapamil	○			●			⊗						↓	↓	○		↑	
Diltiazem				⊗									↓	↓	○		↑	
Bretylium					●		⊗	⊗					→	↓	○			↑
Sotalol					●			●					↓	↓	○		↑	↑
Amiodarone	○			○	●		⊗	⊗					→	↓	⊗		↑	↑
Alinidine					⊗	●							↑	↓	●			
Nadolol								●					↓	↓	○		↑	
Propranolol	○							●					↓	↓	○		↑	
Atropine									●				→	↑	⊗		↓	
Adenosine											□		↑	↓	○		↑	
Digoxin										□		●	↓	↓	●		↑	↓

图 2 The Sicilian Gambit