

抗心律失常药物的非临床心血管系统安全性评价研究进展

宁娜, 胡晓敏, 光红梅*

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 抗心律失常药物作用于心肌细胞的离子通道, 临床使用时常产生致心律失常等风险。药物非临床安全性评价过程中, 除参考国内外指导原则外, 应结合药物作用机制和适应症的特点, 追加心血管系统安全性相关试验, 有针对性地完善试验设计, 为后续试验中风险点的设置和临床使用风险的防控提供参考。

关键词: 抗心律失常药物; 离子通道; 心血管系统; 指导原则

中图分类号: R926 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 09-1881-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.09.033

Progress in non-clinical cardiovascular system safety evaluation of antiarrhythmic drug

NING Na, HU Xiaomin, GUANG Hongmei

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: Antiarrhythmic drug showed pharmacological activity on the ion channels of myocardial cell, with potential risks for proarrhythmia in clinical use. In order to provide more reference for clinical trial and use, non-clinical safety evaluation should not only refer the guidelines, but also supplement researches on cardiac safety and improve the design of experiments based on the mechanism and the indication of drugs.

Key words: antiarrhythmic drug; ion channel; cardiovascular system; guideline.

心律失常是指心脏起搏和传导功能紊乱而发生的心脏节律紊乱, 目前的主要治疗方法包括药物治疗、心脏电复律、心脏起搏和导管射频消融。按改良的 Vaughan Williams 分类^[1-2], 抗心律失常药物大致可分为以下4类: I类钠离子通道(I_{Na})阻滞剂; II类 β -受体阻滞剂; III类钾离子通道阻滞剂(I_K); IV类钙通道阻滞剂(I_{Ca})。

离子通道阻滞剂可能对心肌细胞的动作电位产生影响, 在发挥抑制异常节律等作用的同时, 也产生致心律失常等风险。药物引起的心血管不良反应可能迅速危及生命, 是各国药物监管机构和制药企业最为关注的问题^[3]。本文结合相关的指导原则, 对抗心律失常药物的非临床心血管系统安全性评价方法进行综述, 为研发人员或企业进行药品的早期开发提供参考。主要包括已上市品种的临床使用风险、国内外指导原则、抗心律失常药物非临

床安全性评价的追加考虑3部分内容。

1 已上市品种的临床使用风险

心肌细胞存在多种类型的离子通道, 决定细胞膜电位、动作电位去极化和复极化过程以及心脏的收缩功能等。作用于离子通道的抗心律失常药物如临床使用不当, 可能导致病情恶化, 甚至诱发致死性心律失常等严重不良反应。

I类抗心律失常药主要通过阻滞钠离子内流, 抑制动作电位的去极化过程, 有利于减少折返激动, 防止触发型心律失常的发生。按对通道的阻滞程度和对动作电位的影响, I类抗心律失常药可分为IA、IB、IC 3种类型。IA类可抑制动作电位0相上升速度, 延长动作电位时程(APD), 代表药物有奎尼丁、鲁卡因胺等; IB类同时缩短APD和有效不应期(ERP), 但APD缩短更为明显, ERP相对延长, 如利多卡因、苯妥英钠等; IC类明显减慢动作电位0

收稿日期: 2019-05-04

第一作者: 宁娜, 女, 博士, 助理研究员, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85243157 E-mail: ningn@cde.org.cn

*通信作者: 光红梅, 女, 主任药师, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010)85243137 E-mail: guanghm@cde.org.cn

相上升速度,对APD影响不显著,包括普罗帕酮、氟卡尼等。IA类增加不应期离散度,易发生兴奋折返。在一个小样本量的临床研究中,约8%的病例使用奎尼丁后诱发了尖端扭转型室性心动过速(torsade de Pointes, TdP)^[4]。而IC类可影响心脏传导系统,心肌损伤患者的心律失常风险较高。临床心律失常抑制试验(cardiac arrhythmic suppression trial, CAST)I和CAST II研究中,氟卡尼、恩卡尼可加重窦房结异常,加剧心衰,且长期治疗组并未见能降低死亡率^[5]。此外,钠离子通道阻滞剂的使用存在频率依赖性,即心率快时阻断作用强,心率慢时作用不明显,适用于异常的快速心律失常的治疗。

II类抗心律失常药可降低交感神经效应,常用药物包括普萘洛尔、阿替洛尔等。近年来临床研究提示 β 受体阻滞剂可间接抑制钙离子和钾离子通道电流,抑制QT期延长,降低室性心律失常的发作和心源性死亡^[6]。但 β 受体阻滞剂同样存在抑制房室结传导的风险。

III类抗心律失常药通常以快激活的延迟整流钾电流(I_{Kr})为靶点,通过延长复极化过程中的ERP,发挥抗心律失常的作用,常用药物包括胺碘酮、索他洛尔等。但复极化延迟可能诱发早期后除极(EAD),触发异常电兴奋,患者发生TdP等致死性心律失常的风险增加。此外,以 I_{Kr} 为靶点的III类抗心律失常药大多呈现反向频率依赖性的特点^[7],当心动过缓时,动作电位时程较长,在药物作用下进一步延长,复极困难,易引起TdP;而心动过速时,该类物质延长动作电位的能力反而下降,限制其在临床的应用。

IV类抗心律失常药可抑制窦房结和房室结相关的折返性心动过速,临床使用时也存在频率依赖性,可抑制异常的快速心脏节律,对正常频率的同类组织的影响小或者无,如维拉帕米、地尔硫卓等。维拉帕米可导致房室传导阻滞、窦房结抑制,明显抑制心脏的自主活动,减慢心率,负性肌力作用明显^[7]。

动作电位是心肌细胞上多种电流综合作用后的复杂结果,单一离子通道阻滞剂可能并非临床使用时的最佳选择。抗心律失常药物的研发热点逐渐转移至多离子通道靶点,如 I_K 、 I_{Na} 复合型阻滞剂伊布利特、复合 I_{Kr} 和 I_{Ks} 的钾通道阻滞剂阿齐利特(Azimilide)等。对药物影响心室复极化的作用机制和作用特点进行深入的研究,可提高预测致心

律失常风险的准确性。因此,药物在开发早期应参照国内外心血管系统安全性评价指导原则,结合疾病和药物本身特点追加观察指标,在把握药理学活性基础上控制安全性风险。

2 国内外指导原则

日本厚生省最早在1975年发布的器官功能研究指导原则中,建议将包括心血管系在内的器官系统进行评估^[8]。1998年,欧盟、美国和日本的相关委员会向人用药品注册技术国际协调会议(ICH)提出了一般药理学或安全药理学相关指导原则和概念的文件,并形成专家工作组。2000—2001年,技术要求国际协调会议(ICH)开始应用达成共识的安全药理学研究指导原则(ICH S7A)。在探索如何评价新药产生的致命室性心动过速的可能性方面,ICH S7专家工作组又制定了关于药物延迟心室复极化(QT间期延长)潜在作用的指导原则(ICH S7B)。在评价药物对心血管系统的非预期药效学特性上,ICH S7A/B要求采用体内、体外和(或)半体内评价方法,研究药物体外对 I_{Kr} 的抑制作用,并结合体内心电图参数,评估风险后考虑追加试验^[9-10]。

我国1985年首次在《新药审批办法》“新药药理、毒理研究的技术要求”中对包括心血管系统的一般药理研究内容进行了规定^[8]。为了与国际药监部门的监管要求接轨,我国药监部门制定并发布了《中药、天然药物一般药理学研究技术指导原则》以及《化学药物一般药理学研究技术指导原则》,将一般药理学研究纳入安全药理学研究范畴。2014年,在已有指导原则和ICH S7A/B基础上,国家药品监督管理局(NMPA)正式发布了《药物安全药理学研究技术指导原则》和《药物QT间期延长潜在作用非临床研究技术指导原则》,建议在执行或遵循《药物非临床研究质量管理规范》(GLP)条件下,进行药物和(或)其代谢产物的心血管系统安全药理学试验。试验内容大致包括4方面:(1)在原代培养的人或动物心肌细胞、组织或 I_{Kr} 通道蛋白[如hERG(human ether-a-go-go related gene)]的表达体系上,检测对 I_{Kr} 的影响;(2)检测清醒或麻醉动物给药前后血压(包括收缩压、舒张压和平均压等)、心电图(ECG,包括QT间期、PR间期、QRS波等参数)和心率等的变化;(3)在离体动物心脏标本或麻醉动物体内进行APD的测定;(4)在离体心脏标本或动物体内进行致心律失常作用测定。临床试验前,可先进行前两项试验,根据前期数据,再选择进行后两项研究。同时,根据药物和(或)其代谢产物的作

用特点和临床适应症等必要信息,考虑追加动物心输出量和耗氧量、血管阻力、心肌收缩功能等的检测^[11-12]。

国内指导原则对心血管安全性评价的核心试验组合和追加试验等研究策略,以及试验内容等方面的要求大致等同于ICH S7A/B,但根据TdP或QT延长的具体机制,补充了Cav1.2、Nav1.5等可考虑增加的心肌离子通道检测项目。此外,对试验设计中的考虑要点和可参考的试验方法进行了推荐,便于国内安全药理学研究的相对统一,同时明确具体情况具体分析的原则,建议研究者根据药物自身特点,结合已有研究结果,选择恰当的方法进行心血管安全性评价。

3 抗心律失常药物非临床安全性评价的追加考虑

hERG直接编码 I_{Kr} 蛋白, I_{Kr} 阻滞延长心肌细胞的复极时间,QT间期反映动作电位中去极化到复极化所需的时间,与诱发EAD、复极化离散程度增加等密切相关。二者均为心律失常的主要风险因素,是ICH S7A/B和国内相关指导原则对一般药物非临床心血管安全性评价的常规检查项目。但抗心律失常药物作用于心血管系统,因其特殊的作用机制,使用不当可能产生严重的不良反应^[4-5,7]。因此,较其它作用靶点或作用机制的药物,抗心律失常药物的非临床安全性评价应考虑追加心血管系统安全性评估的相关试验或指标,明确其作用特点和潜在风险点。

3.1 体外试验体系

抗心律失常药物应通过对体外离子通道的作用机制研究,判断其可能的Vanghan Williams分类类型,在充分了解类似机制药物的药理学、毒理学活性及其适应症基础上设置观察指标,并进行比较研究。

参与心肌细胞动作电位的离子通道电流在动物种属和人类心肌细胞间不尽相同,因此体外机制研究应考虑心肌细胞的来源。如豚鼠心肌复极化过程中没有瞬间外向钾电流(I_{to})的参与,但快速复极化初期后的平台期明显,可用于研究延迟整流钾电流(I_K)^[13];而成年大鼠和小鼠控制复极化的主要离子流为 I_{to} 。有针对性地选择试验种属,可高效进行作用机制的分析。

观察对hERG钾通道电流的抑制作用目前一般选择原代培养的心肌细胞或hERG钾通道的异源表达体系,得出半数抑制浓度(IC₅₀)后,结合临床治疗时血浆中药物最大游离浓度($C_{max,unbound}$)评估心血

管系统安全性风险。一般认为当药物和(或)其代谢产物对hERG通道的IC₅₀相当于或高于 C_{max} 的30倍时,认为心脏安全性较高^[14]。但根据非抗心律失常药的临床观察结果, $C_{max,unbound}$ 与hERG/ I_{Kr} IC₅₀的30倍安全范围并非绝对,氟西汀、环丙沙星等安全范围较大的药物在临床使用时也可见TdP^[15],而酮康唑、维拉帕米等安全倍数小于或等于10的药物诱发TdP的病例并不常见^[16-17]。阻滞hERG通道的风险与TdP并非一一对应,可能与hERG通道电流仅可代表 I_{Kr} ,而心室复极化是多种离子通道电流在细胞水平上整合后的综合体现有关。如果药物属于多离子通道抑制剂,如平台期抑制外向 I_{Kr} 的同时抑制钙离子内流,可能不会引起QT间期的延长。2013年美国食品药品监督管理局(FDA)提出了心脏安全药理学评价的新方法CiPA^[18],通过计算机模型预测药物对人类心脏多个离子通道功能的影响,同时通过人胚胎干细胞分化的心肌细胞(hSC-CMs)和临床I期研究完成对人体ECG的评估,可克服种属差异或试验系统等对风险评估的影响,避免单数据对评价体系的干扰,是药物进行非临床心血管系统安全性评价的新趋势。

追加对离体心脏传导的研究有助于抗心律失常药物体外离子通道研究结果与体内心电图参数的关联。豚鼠心室复极化过程与人接近,是进行离体心脏传导研究的理想试验对象^[13]。一般采用豚鼠离体心脏观察药物对动作电位的影响,观察复极30%、50%、90%时APD的变化。延长的APD₉₀和缩短的APD₃₀易诱发EAD,因此有必要通过计算三角形变(triangulation)反映复极化过程的变化。同时应关注动作电位振幅、静息电位以及0相最大上升速率等参数。

3.2 体内试验体系

为明确药物在体内的作用特点,抗心律失常药物的体内试验方案设计应针对心血管系统追加考虑以下4点。

3.2.1 实验动物状态 动物的束缚状态可能引起动物应激,影响自主神经张力等,导致心血管系统参数出现给药无关的变化,而麻醉剂的使用可能对心血管系统产生传导阻滞等影响^[19],也不适用于长时间或多次给药后的反复观察。因此,应尽量采用遥测技术,观察对清醒非束缚状态动物心血管系统指标的影响。此外,应注意检测设备的植入方法、用于毒代动力学检查的取血方式等操作给心率、心电图参数等指标带来的影响^[20]。

3.2.2 观察时间 抗心律失常药物可能影响心脏离子通道,长期用药有影响心肌细胞正常电生理或心脏功能的担忧。因此,在重复给药毒性试验中,建议结合药物作用特点等前期研究数据,严密监测ECG参数的变化情况及持续时间,分析暴露量或时间-效应关系,为后续临床试验的剂量选择、风险指标的设置及其相应解救方案提供参考。具体观察时间点和持续时间应结合受试药物的药效学和药动学特性、实验动物、临床试验方案等因素进行选择。

3.2.3 药效学试验结果的考量 体内试验主要采用符合GLP饲养的正常青年期动物来进行^[3],但临床用药患者可能存在心血管基础疾病,如高血压、代谢紊乱、电解质紊乱等。药物导致健康人可耐受的血脂升高、电解质变化时,患者使用后可能出现正常动物中难以观察到的毒性反应,加大心血管系统风险。因此,应结合药效学研究考察心血管系统安全性,除心律失常潜伏时间、持续时间等心脏传导方面的指标外,观察对模型动物血流动力学参数、心肌收缩功能、心脏超微结构等心脏功能和结构等指标的检测的影响^[3],综合分析模型动物和正常动物出现的不良反应机制。模型动物的死亡应明确是否与给药相关。设计临床试验方案时,应将给药相关反应中可能不具备毒理学意义、但与病理机制相关的变化纳入考虑范畴,相应地调整受试者的纳排标准,并将这些变化作为风险点进行监控。

3.2.4 毒动学和药动学分析 年龄、性别等因素可能影响QT间期或药物影响QT间期的程度^[21]。重复给药毒性试验应根据性别进行不良反应的统计,分析年龄、性别因素是否对结论产生影响,为临床试验方案的完善提供依据。此外,药物代谢过程、对肝药酶等的影响也可提示临床使用风险。如抗组胺药特非那丁体外可见剂量相关的钾离子通道阻滞作用,但进入体内可迅速通过细胞色素(P450)3A4肝药酶代谢为活性代谢产物,直接延长QTc的风险较低。但如果同时使用抑制P450 3A4肝药酶的药物(如酮康唑等),或存在肝脏基础疾病患者使用,则心血管风险大大增加^[22]。

3.3 数据综合分析

非临床心血管系统风险评估的一般研究策略将hERG电流、QT间期的测定作为药物早期筛选的重要项目,以此判断是否继续进行进一步探索。但对于抗心律失常药物来说, I_{Kr} 阻滞和QT间期延长可能就是药物的作用机制。而单纯阻断hERG并不一定会出现QTc的延长,导致QTc延长的药物也并不

一定在临床使用时就会诱发TdP等致死性心律失常。没有哪种方法或哪个数据在预测心血管风险时的权重更重要,也并不是某个试验出现了阳性结果就代表一定会在临床使用时出现。如莫西沙星临床血药浓度在相当于hERG电流抑制10%时即可见QTc延长,但TdP的出现则具有明显的个体差异^[23]。分析显示,复极化离散程度较高和动作电位三角变化程度较大的个体出现TdP的概率较高。 I_{Kr} 阻滞和QT间期延长是诱发EAD和复极化离散程度增加的重要风险因素,但不能完全代表心脏整体复极化过程检测指标,与临床心血管事件也并非一一对应。因此,当抗心律失常药物的动物试验出现 I_{Kr} 阻滞或QT间期延长时,并不意味着后续研究必须中止,应在明确药物作用特点和安全范围后,与监管机构进行充分的沟通交流,在非临床试验提示的安全剂量范围内进行临床试验,同时进一步完善临床试验方案,如建立严格的纳入与排除标准、适当降低起始剂量、缩小剂量间隔、逐个剂量递增爬坡,同时采取完善的监测手段,适当延长监测时间,明确试验警示方案等,制定全面的安全性监测措施,以降低临床试验风险。

4 结语

药物首次应用于人体之前,非临床评价在预测潜在的药物毒性方面起了不可替代的作用。ICH S7A/B和国内相关指导原则是对药物心血管系统安全性评价的一般要求。目前,大部分化合物的心血管系统安全性评价手段止步于对hERG通道阻滞和QT间期延长的评价,但hERG和QT间期检测对于预测心律失常有其局限性^[18],对于作用于心血管系统的抗心律失常药物而言,核心试验组合也并不是以说明药物作用特点。

化合物的药理学特性不同,试验选择和设计应依据其作用特点而定,即遵循“具体问题具体分析”的原则,根据品种可能的作用靶点、作用机制以及适应症人群,追加、补充或调整相关试验,结合类似机制的已上市药物的安全性信息,完善检测指标、时间点、动物基本情况等试验方案内容,以明确其心血管毒性机制和作用特点,获得完整的研究信息。同时,也应思考非临床评价中不同试验对临床风险的预测效果,加强心血管毒性机制研究,为后续试验和临床使用中风险的提示提供理论依据。

参考文献

- [1] Vaughan W. Classification of antidysrhythmic drugs [J]. Pharmacol Ther B, 1975, 1(1): 115-138.

- [2] Harrison D. Antiarrhythmic drug classification: new science and practical applications [J]. Am J Cardiol, 1985, 56(1): 185-187.
- [3] 汪巨峰. 提高药物研发中心血管毒性的预测性研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(23): 2753-2758.
- [4] Bauman J, Bauemfeind R, Hoff J, et al. Torsade de pointes due to quinidine: observations in 31 patients [J]. Am Heart J, 1984, 107(3): 425-430.
- [5] Nathan A, Bexton R, Hellestrand K. Fatal ventricular tachycardia in association with propafenone, a new classic antiarrhythmic agent [J]. Postgrad Med J, 1984, 60 (700): 155-156.
- [6] Tien M, Keith M, Megan A, et al. Drug-Induced QTc-interval prolongation in the intensive care unit: Incidence and predictors [J]. J Pharm Pract, 2010, 23(1): 19-24.
- [7] Bril A, Forest M, Cheval B, et al. Combined potassium and calcium channel antagonistic activities as a basis for neutral frequency dependent increase in action potential duration: Comparison between BRL-32872 and azimilide [J]. Cardiovasc Res, 1998, 37(1): 130-140.
- [8] 王玉珠, 王海学, 王庆利. 新药临床试验前安全药理学研究的发展过程 [J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27 (7): 557-560.
- [9] ICH S7A. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals [EB/OL]. (2000-11-08) [2019-04-20]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7A_Guidelines.pdf.
- [10] ICH S7B. The Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals [EB/OL]. (2005-05-12)[2019-04-20]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7B_Guidelines.pdf.
- [11] 药物安全药理学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13)[2019-04-20]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=187>.
- [12] 药物QT间期延长潜在作用非临床研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13)[2019-04-20]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=185>.
- [13] Kui P, Orosz S, Takacs H, et al. New in vitro model for proarrhythmia safety screening: I_{Ks} inhibition potentiates the QTc prolonging effect of I_{Kr} inhibitors in isolated guinea pig hearts [J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2016, 80: 26-34.
- [14] Redfern W, Carlsson L, Davis A, et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development [J]. Cardiovasc Res, 2003, 58(1): 32-45.
- [15] Gras J, Llenas J, Palacios J, et al. The role of ketoconazole in the QTc interval prolonging effects of H-antihistamines in a guinea-pig model of arrhythmogenicity [J]. Br J Pharmacol, 1996, 119(2): 187-188.
- [16] Winters S, Scheitzer P, Kupersmith J, et al. Verapamil-induced polymorphous ventricular tachycardia [J]. J Am Coll Cardiol, 1985, 6(1): 257-259.
- [17] Nadamene K, Singh B. Control of cardiac arrhythmias by calcium antagonists [J]. Ann NY Acad Sci, 1988, 522: 536-552.
- [18] 胡晓敏, 张子腾, 宗英, 等. 心脏安全药理学评价新策略——CiPA [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(17): 1939-1945.
- [19] Covino B, Giddon D. Pharmacology of local anesthetic agents [J]. J Dent Res, 1981, 60(8): 1454-1459.
- [20] Guth B. Preclinical cardiovascular risk assessment in modern drug development [J]. Toxicol Sci, 2007, 97(1): 4-20.
- [21] Vink A, Clur S, Wilde A, et al. Effect of age and gender on the QTc-interval in healthy individuals and patients with long-QT syndrome [J]. Trends Cardiovasc Med, 2018, 28(1): 64-75.
- [22] Davies A, Harinda V, McEwan A, et al. Cardiotoxic effect with convulsions in terfenadine overdose [J]. Br Med J, 1989, 298(6669): 325.
- [23] Xian C, Jessica D, Jenifer A, et al. QT prolongation and proarrhythmia by moxifloxacin: concordance of preclinical models in relation to clinical outcome [J]. Br J Pharm, 2005, 146(6): 792-799.