

## • 继续教育 •

## 尼非卡兰的临床应用

郭牧<sup>1</sup> 田树光<sup>1</sup> 宋昱<sup>1</sup>

**[提要]** 快速室性心动过速(VT)/心室颤动(VF)是大多数心脏性猝死(SCD)的原因。有效终止 VT/VF 是预防 SCD 的基本策略。对于结构性心脏病和(或)伴有功能障碍及急性心肌梗死的患者,有效的治疗措施有限。目前国内迅速起效的注射用Ⅲ类抗心律失常药物只有胺碘酮,但其有低血压、肝功能障碍、乳酸酸中毒等禁忌证。注射用盐酸尼非卡兰是一种新型Ⅲ类抗心律失常药物,日本、欧洲指南中已有临床应用的推荐。详细了解该药物特点,对临床增加治疗手段尤为重要。

**[关键词]** 心律失常;尼非卡兰;临床应用

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.02.021

**[中图分类号]** R541.7 **[文献标志码]** A

## The clinical application of nifekalant

GUO Mu TIAN Shuguang SONG Yu

(Cardiac Care Unit, TEDA International Cardiovascular Hospital, Cardiovascular Clinical Institute, Tianjin Medical University, Tianjin, 300457, China)

Corresponding author: SONG Yu, E-mail: dr. songyu@163.com

**Summary** Rapid ventricular tachycardia(VT)/ventricular fibrillation(VF) is the cause of most sudden cardiac death(SCD). Effective termination of VT and VF is the basic strategy to prevent SCD. However, for the patients with structural heart disease or with heart failure and acute myocardial infarction, the effective treatment is limited. Among the agents of fast acting injectable class III antiarrhythmic drugs, only amiodarone is available in domestic. But amiodarone is contraindicated in patients with hypotension, liver dysfunction and lactic acidosis etc. Nifekalant hydrochloride for injection is a new class III antiarrhythmic drug, which has been recommended in the clinical guidelines of Japan and Europe. Therefore, it is particularly important to understand the properties of this agent in detail for bringing in additional clinical treatment of VT and VF.

**Key words** arrhythmia; nifekalant; clinical application

心律失常多见于各种心血管疾病,可以是结构性心脏病的原因和(或)结果,室性心律失常(VA)是其中一种类型。快速室性心动过速(VT)/心室颤动(VF)是大多数心脏性猝死(SCD)的原因,亦是院外心血管疾病死亡的主要原因,占60%以上<sup>[1]</sup>。有效终止 VT/VF 是预防 SCD 的基本策略。急性期根据血流动力学状态来决定处理原则<sup>[2]</sup>。血流动力学障碍者可直接电复律或电除颤,血流动力学稳定的器质性心脏病引起的 VT/VF,其处理方法包括:①器械治疗,植入式心脏复律除颤器(ICD)、皮下 ICD、穿戴式心脏复律除颤器(WCD)、公共除颤器;②介入治疗,导管消融、VT 的外科消融;③药物预防,β受体阻滞剂;④药物治疗,氟卡尼或β受体阻滞剂、维拉帕米或胺碘酮、利多卡因、硫酸镁等。注射用尼非卡兰是一种新型的Ⅲ类抗心律失常药物,1999年在日本上市,已有十余年的临床经验。2014年我国批准上市,但国内缺乏该药的

临床使用经验,本文就尼非卡兰在 VA 中的应用作一综述。

## 1 尼非卡兰的作用机制

## 1.1 电生理特点

尼非卡兰是一种单纯的钾离子通道阻滞剂,能阻断除缓慢延迟整流钾电流( $I_{ks}$ )以外的几乎所有心肌细胞钾离子通道,主要阻断心房超快速延迟整流钾通道( $I_{kur}$ )。对钾离子通道的阻滞效应呈浓度依赖性,低浓度( $3 \mu\text{mol/L}$ )时,仅阻滞快速延迟整流钾电流( $I_{kr}$ ),较高浓度( $10 \mu\text{mol/L}$ )时,可阻滞瞬时外向钾电流( $I_{to}$ )和内向整流钾电流( $I_{kl}$ )。因此,一般认为尼非卡兰的钾离子通道阻滞作用以阻断  $I_{kr}$  为主。延长心房和心室肌细胞的动作电位时程(APD)和有效不应期,心电图上表现为 QT 间期的延长,发挥其抗心律失常作用,尤其对各种折返性心律失常效果明显。

尼非卡兰不阻断钠离子通道,对心肌细胞除极和传导速度几乎没有影响;也不阻断钙离子通道和β肾上腺素受体,不存在负性变力作用,一般不会引起低血压和心动过缓。但由于心室壁各心肌细胞

<sup>1</sup>天津医科大学临床心血管病学院泰达国际心血管病医院 CCU(天津,300457)

通信作者:宋昱,E-mail:dr. songyu@163.com

$I_{Kr}$ 的不均一性,尼非卡兰可能会导致各心室壁细胞复极程度不一致,在QT间期延长的基础上造成跨室壁复极离散度增加,诱发尖端扭转室性心动过速(Tdp),这是尼非卡兰最主要的不良反应。

### 1.2 药代动力学特点

尼非卡兰起效迅速,单次静脉负荷剂量给药后,血浆浓度即刻达到最大值,血浆中药物浓度与给药量呈正比,维持静脉注射后2~4 h达到稳态血药浓度,维持静脉注射无蓄积作用。QT间期延长作用在给药后2.5 min内达到最大值;停药后15~30 min,对QT间期的延长作用基本消失。消除半衰期为1.15~1.53 h,药物清除率(CL)为0.78~0.85 L·h<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>,分布容积(V<sub>c</sub>)为0.14 L/kg,血清蛋白结合率为86.4%~94.6%。

尼非卡兰的代谢主要在肝脏中进行。主要的代谢酶为CYP3A4、2D6、1A1,目前已有的研究报告中,尚未有代谢酶多态性对该药物代谢影响的报道,因此,在用药中基本不会由于代谢多态性导致用药剂量差异。主要代谢产物为葡萄糖醛酸结合体,无药理活性;其主要活性代谢产物M2活性与原药相当,但其浓度仅为原药的1/15,因此认为尼非卡兰主要以原形药物发挥药理作用。

尼非卡兰及其代谢物主要通过肾脏排泄,24 h的原形药物及代谢物在尿中排泄率合计为给药量的46.9%~55.5%。

### 1.3 安全性

目前临床研究资料未见尼非卡兰影响心脏传导和负性变力性作用,日本的一项研究显示,对于伴随器质性心脏病的VT/VF患者,维持应用尼非卡兰未见到血液动力学恶化<sup>[3]</sup>。主要不良反应包括心脏相关不良反应(如心电图QT间期延长及Tdp)和实验室检查异常(如乳酸脱氢酶、丙氨酸转氨酶升高)。因此禁用于QT间期显著延长的患者。孕妇或可能怀孕的妇女原则上禁用,但在必需的情况下可谨慎使用。明显窦性心动过缓者、有传导功能障碍者、低钾血症患者、严重肝肾功能损害者以及老年患者需谨慎使用。

与其他抗心律失常药物联合使用的有效性和安全性尚未确定,联合使用须仔细观察。不应与胺碘酮注射剂同时输注;如果患者短时间内(药物半衰期以内)应用过其他静脉抗心律失常药物(I类或III类)无效,换用尼非卡兰时,负荷量和维持量酌减;与口服抗心律失常药物桥接时,在维持剂量给药过程中即可开始口服药物,并逐渐减少尼非卡兰剂量,密切监控,防止Tdp发生。

Tdp的预防及处理:连续严密心电监护下使用,观察QT间期,>0.6 s时应立即减量或终止给药,避免低钾血症;发生Tdp时立即停药,给予静脉硫酸镁、临时人工起搏等。

## 2 尼非卡兰的临床应用

尼非卡兰适应证为其他药物(如胺碘酮、利多卡因等)无效或不能使用的危及生命的VT/VF。对于心血管外科术中、术后的VT/VF,尼非卡兰疗效和安全性相对更易控制,可选择应用。

持续性单形性VT:对于有血流动力学障碍的患者,应立即同步直流电复律。若直流电复律无效,或单形性VT复发,可快速静脉注射尼非卡兰(负荷剂量,建议1 min内快速注射),之后再行电复律。在血流动力学稳定的情况下,可在心电图监测下静脉给予单次负荷剂量尼非卡兰,并随即进行维持剂量输注,直到VT停止;VT终止后可继续给予维持剂量输注,防止短时间内复发。给药过程中,一旦血流动力学恶化,应进行同步直流电复律。当患者有基础心脏病、心功能下降(包括心功能不明)时,应注意同时治疗基础心脏病、纠正导致QT间期延长的诱发因素,并在心电监护下使用尼非卡兰。国外研究表明,直流电复律无效的患者使用尼非卡兰可有效改善VT/VF的电复律效果<sup>[3]</sup>。一项纳入4项回顾性研究的Meta分析显示,胺碘酮(转复率41%~72%)和尼非卡兰(转复率29%~79%)用于电复律无效的VT/VF,疗效相似<sup>[4]</sup>。多项尼非卡兰与胺碘酮用于电复律无效的VF的对比研究表明,尼非卡兰与胺碘酮改善电复律治疗的效果相当,但尼非卡兰比静脉胺碘酮具有更快的复律时间<sup>[5]</sup>。尼非卡兰与利多卡因的对比研究表明,对于电复律无效的VF、严重VT,尼非卡兰的转复率、院外发作VF患者入院存活率方面,均显著高于利多卡因<sup>[6]</sup>。国内一项验证性临床试验纳入25例患者,评价该药物对顽固性、血液动力学稳定的持续性单形性VT的转复及预防效果,结果显示尼非卡兰可有效终止VT,并在给药期间防止复发,其结果与国外研究相近<sup>[7-8]</sup>。

多形性VT/VF、无脉性VT:多形性VT/VF、无脉性VT是严重的恶性心律失常,大多数并发于器质性心脏疾病,通常会造成严重的血流动力学障碍。治疗时,应尽快终止心律失常,并防止其反复发作,同时,应强调纠正诱因,加强病因治疗。当电复律效果不佳的情况下,用于终止发作。心肺复苏、电复律和肾上腺素治疗无效时,可快速静脉注射尼非卡兰后(负荷剂量,建议1 min内快速注射),再次尝试电复律,预防VT/VF复发。当心电图QT间期正常时,主要注意是否为心肌缺血所致,并及时纠正,同时可以静脉注射尼非卡兰(负荷剂量+维持剂量)。如果与缺血无关,在改善心功能治疗的同时可以静脉注射尼非卡兰。VT/VF风暴(尤其是ICD植入患者发生VT/VF电风暴需要紧急处理时)治疗较为困难,对于发生VT/VF风暴,可静脉注射尼非卡兰(负荷剂量+维持剂量)进

行治疗。研究表明,对于有 VT/VF 复发的患者,无论是否合并器质性心脏病,以及何种器质性心脏病类型(急性心肌梗死、陈旧心肌梗死后心肌病),静脉给予维持剂量尼非卡兰可有效防止 VT/VF 复发<sup>[3-4]</sup>。

尼非卡兰在非持续性 VT、心房扑动(房扑)、心房颤动(房颤)等其他快速心律失常治疗中的应用,国外有部分临床研究及应用证据,日本的“抗心律失常药物治疗指南”中有相关推荐。国内目前尚无相应的临床应用数据和经验,对于房扑、房颤,可在其他治疗手段无效的情况下,尝试使用尼非卡兰。

### 3 国外指南建议

#### 3.1 日本指南

尼非卡兰被列入 2004 年版及 2009 年版《日本抗心律失常药物治疗指南》,被推荐为多种情况下 VT 及 VF 的一线急救药物,并被推荐可应用于室性期前收缩、非持续性 VT、房扑、房颤等其他快速心律失常的治疗。对单形性持续 VT,终止心动过速(血液动力学稳定及血液动力学不稳定的情况),静脉注射尼非卡兰、胺碘酮为首选药物;ICD 植入患者发作电风暴时的住院治疗,以尼非卡兰、胺碘酮为主抑制 VT 复发。对于多形性 VT/VF、无脉性 VT 非自限性、发作时的治疗,尼非卡兰、胺碘酮为首选药物;自限性但反复发作时的治疗,改善心功能治疗的同时可静脉注射尼非卡兰或胺碘酮。心肌梗死急性期的室性期前收缩、非持续性 VT,应积极考虑静脉注射尼非卡兰或胺碘酮。对房扑采用以恢复窦性心律为目的的药物治疗,首选药物为尼非卡兰;其还可降低房颤的除颤阈值,提高除颤效果。

#### 3.2 欧美指南

《2015 心肺复苏与心血管急救国际共识》<sup>[9]</sup>中指出,尽管由于缺乏多中心对照研究证据,推荐级别较低,但对于成人难治性 VF、无脉性 VT 患者,建议将利多卡因或尼非卡兰作为胺碘酮的替代药物。《2015 欧洲心肺复苏指南》<sup>[10]</sup>中指出,用于血液动力学稳定的 VT,在考虑将尼非卡兰等药物作为胺碘酮的替代治疗药物前,应征求专家意见。

心律失常的处理不能仅着眼于心律失常本身,还需考虑基础疾病及诱发因素,通过纠正或控制心律失常达到稳定血液动力学状态、改善症状的目的。有效终止 VT/VF 是预防 SCD 的基本策略。尼非卡兰是一种单纯的钾离子通道阻滞剂,主要阻断  $I_{Kr}$ 。可有效改善血液动力学障碍的 VT/VF 复律效果,复律成功率与胺碘酮相当,高于利多卡因,复律时间快于胺碘酮。在预防和复发 VT 及终止

血液动力学稳定的单形性 VT 时,具有较好的治疗效果。此外对于房扑有较高的转复率,可降低房颤除颤阈值,提高除颤效果。在用药时应注意监测 QT 间期,避免低钾血症,预防 Tdp 的发生。尼非卡兰在中国人群中的研究较少,仍需进一步积累和总结。

#### 参考文献

- [1] ADABAG A S, LUEPKER R V, ROGER V L, et al. Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7: 216-225.
- [2] 中华医学会心血管病学分会, 中国生物医学工程学会心律分会, 中国医师协会循证医学专业委员会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会, 《心律失常紧急处理专家共识》专家工作组. 心律失常紧急处理专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(5): 363-376.
- [3] KATO T, MITAMURA H, MATSUDA N, et al. Emergency treatment with nifekalant, a novel class III anti-arrhythmic agent, for life-threatening refractory ventricular tachyarrhythmias: post-marketing special investigation [J]. *Circ J*, 2005, 69: 1237-1243.
- [4] AMINO M, YOSHIOKA K, KANDA S, et al. Systematic review of the use of intravenous amiodarone and nifekalant for cardiopulmonary resuscitation in Japan [J]. *J Arrhythm*, 2014, 30: 180-185.
- [5] HARAYAMA N, NIHEI S, NAGATA K, et al. Comparison of nifekalant and amiodarone for resuscitation of out-of-hospital cardiopulmonary arrest resulting from shock-resistant ventricular fibrillation [J]. *J Anesth*, 2014, 28: 587-592.
- [6] SHIGA T, TANAKA K, KATO R, et al. Nifekalant versus lidocaine for in-hospital shock-resistant ventricular fibrillation or tachycardia [J]. *Resuscitation*, 2010, 81: 47-52.
- [7] 王靖, 华伟, 朱俊, 等. 长时间应用盐酸尼非卡兰治疗持续性室性心动过速的安全性及有效性分析 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2008, 14(1): 34-38.
- [8] WANG J, HUA W, ZHU J, et al. Nifekalant hydrochloride terminating sustained ventricular tachycardia accompanied with QT dispersion prolongation [J]. *Chin Med J*, 2010, 123: 2028-2033.
- [9] CALLAWAY C W, SOAR J, AIBIKI M, et al. Part 4: Advanced Life Support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations [J]. *Circulation*, 2015, 132: S84-145.
- [10] SOAR J, NOLAN J P, BÖTTIGER B W, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support [J]. *Resuscitation*, 2015, 95: 100-147.

(收稿日期: 2016-05-03)