

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.13.024

尼非卡兰治疗心房颤动复律有效性和安全性系统评价*

李国熊¹, 余珂坪¹, 王真¹, 李鹏¹, 周涛²

(1. 中国科学院大学重庆医院, 重庆 400013; 2. 重庆医药高等专科学校附属第一医院, 重庆 400060)

摘要:目的 系统评价尼非卡兰用于心房颤动复律的有效性和安全性。方法 计算机检索 PubMed, The Cochrane Library, Embase, CNKI, CBM, VIP, WanFang Data 数据库, 检索尼非卡兰用于心房颤动复律的随机对照试验(RCT)和平行对照试验。由2位研究者独立筛选文献、提取资料 and 评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入6项研究455例患者, 其中试验组217例, 对照组238例。Meta 分析结果显示, 两组患者的心房颤动复律有效率差异无统计学意义[RR=1.09, 95% CI (0.98, 1.22), P=0.11, Z=1.59]; 严重不良反应发生率差异无统计学意义[RR=1.66, 95% CI (0.34, 8.12), P=0.53, Z=0.63]; 总体不良反应发生率更低[RR=0.23, 95% CI (0.09, 0.64), P=0.004, Z=2.84]。结论 其他药物复律无效或不能耐受的心房颤动患者可使用尼非卡兰来恢复窦性心律, 但需进行心电图密切监护, 尤其需监控QTc延长防止尖端扭转型室性心动过速(TdP)的发生。

关键词: 尼非卡兰; 心房颤动; 房颤复律; Meta 分析; 有效性; 安全性

中图分类号: R969.4; R972+.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)13-0085-05

Efficacy and Safety of Nifekalant in Cardioversion of Atrial Fibrillation: A Systematic Review

LI Guoxiong¹, YU Keping¹, WANG Zhen¹, LI Peng¹, ZHOU Tao²

(1. Chongqing Hospital of University of Chinese Academy of Sciences, Chongqing, China 400013; 2. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing, China 400060)

Abstract: **Objective** To systematically review the efficacy and safety of nifekalant in cardioversion of atrial fibrillation. **Methods** PubMed, Cochrane Library, Embase, CNKI, CBM, VIP and WanFang data were searched for randomized controlled trials(RCTs) and Non-Randomized Concurrent Controlled Trial of nifekalant in cardioversion of atrial fibrillation. Two reviewers independently screened literature extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 6 studies involving 455 patients were included, of which 217 patients in the experimental group and 238 patients in the control group. The results of meta-analysis showed that there was no statistically significant difference in efficacy of nifekalant in conversion of atrial fibrillation between the two groups [RR=1.09, 95% CI(0.98, 1.22), P=0.11, Z=1.59], as well as severe adverse reaction [RR=1.66, 95% CI(0.34, 8.12), P=0.53, Z=0.63], while the general adverse reactions of the experimental group had significant difference in comparison with control group [RR=0.23, 95% CI(0.09, 0.64), P=0.004, Z=2.84]. **Conclusion** The current evidence indicates that patients with atrial fibrillation who are ineffective or unable to tolerate cardioversion with other drugs can choose nifekalant. But it needs to be administrated under close monitoring of ECG, especially to monitor QTc prolongation to prevent torsades de points(TdP).

Key words: nifekalant; atrial fibrillation; cardioversion; Meta-analysis; efficacy; safety

尼非卡兰(nifekalant)是一种单纯的钾通道阻滞剂, 不同于其他Ⅲ类抗心律失常药物, 不阻滞钙通道及β受体, 无负性肌力作用, 不影响心功能, 目前主要用于存在生命危险且其他抗心律失常药物无效或不能耐受的室性心动过速、心室颤动患者^[1]。近年来, 其开始试用于房性心律失常的治疗, 包括心房颤动(房颤)^[2-3]。本研究采用 Meta 分析方法对国内外公开发表的关于尼非卡兰治疗房颤的文献进行系统评价, 旨在定量评价尼非卡兰对房颤复律的有效性和安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准: 国内外公开发表的随机对照试验(RCT)和非随机同期对照试验(NRCT); 房颤患者; 年龄、性别不限; 试验组患者使用尼非卡兰转律, 对照组患者使用

胺碘酮、电复律、射频消融或其他对照; 结局指标包括房颤复律的有效率(有效是指房颤心律转为窦性心律; 无效是指房颤未转为窦性心律, 或短期内转为窦性心律, 随访仍为房颤心律)和安全性指标[严重不良反应(SAE)涉及恢复窦性心律过程中尖端扭转室性心动过速(TdP)、室颤等威胁生命的不良反应; 一般不良反应包括室性早搏、窦性心动过缓、低血压、静脉炎等]。

排除标准: 非中英文的文献; 数据不全或无法获取全文的文献; 动物实验; 重复发表的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 The Cochrane Library, PubMed, Web of Science, Embase, CNKI, VIP, WanFang Data 数据库, 搜索尼非卡兰用于房颤的相关文献, 检索时限为自建库至2019年11月。采用自由词联合主题词的方式进行检

*基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目[2018MSXM056]。

第一作者: 李国熊, 男, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)liguoxiong@ucas.ac.cn。

△通信作者: 周涛, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)404936076@qq.com。

索,英文检索词包括“nifekalant”“atrial fibrillation”“rhythm recovery”等,中文检索词包括“尼非卡兰”“房颤”“复律”等。手工检索纳入研究的参考文献。以PubMed数据库为例,具体检索策略见图1。

```
#1 atrial fibrillation [MeSH Terms]
#2 atrial fibrillation [Text Word]
#3 #1 or #2
#4 rhythm recovery [MeSH Terms]
#5 rhythm recovery [Text Word]
#6 #4 or #5
#7 #3 and #6
#8 nifekalant [MeSH Terms]
#9 nifekalant [Text Word]
#10 #8 or #9
#11 #7 or #10
```

图1 PubMed检索策略

1.3 文献筛选及资料提取

根据纳入和排除标准,由2名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧,则通过讨论或与第三方协商解决。文献筛选时首先阅读文题,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读摘要和全文,以确定是否纳入。如有需要,通过邮件、电话联系原始研究者获取未确定但对本研究非常重要的信息。资料提取内容包括纳入研究的基本信息,如研究题目、第一作者、发表期刊等,研究对象的一般资料和干预措施,所关注结局指标和结果测量数据。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane手册5.1.0^[4]中推荐的针对RCT的偏倚风险评价工具评价纳入研究的偏倚风险。偏倚风险评价包括:随机序列产生,分配隐藏,实施偏倚,测量偏倚,失访偏倚,发表偏倚,其他偏倚7个条目,每个条目评价结果分低风险、不清楚和高风险3个等级,最终以偏倚风险图表示。2位研究者使用标准化数据提取表独立对纳入研究进行偏倚风险评价,对不一致的结果通过讨论或征求第三方意见解决。

对于NRCCT,采用MINORS指南^[5]推荐的方法评估NRCCT质量,包括12个质量评价指标:明确规定的目标;纳入连续患者;预期数据的收集;与研究目标匹配的研究终点;终点指标评价的客观性;与研究目标匹配

的随访时间;失访率低于5%;是否估计了样本量;对照组是否恰当;对照组是否同步;组间基线一致;统计方法是否恰当。评分标准:没有报道计0分,报道但不准确计1分,报道且准确计2分。如果分数不低于16分,则表示质量高,否则质量低(<16分)。

1.5 统计学处理

采用RevMan 5.3统计学软件分析。二分类资料采用相对危险度(RR)为效应指标,事件发生率小时采用比值比(OR)为效应分析统计量,效应指标均给出其点估计值和95%置信区间(CI)。异质性采用 χ^2 检验进行分析(检验水准设为 $\alpha=0.1$),并结合P定量判断异质性的存在。若各研究结果间异质性无统计学意义($P>0.1$, $I^2<50\%$),则采用固定效应模型分析;若各研究结果间异质性存在统计学意义,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行Meta分析;明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理,异质性过大则排除。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入文献基本特征

首次检索获得相关文献732篇,剔除重复文献298篇,剩余434篇,阅读文题和摘要后排除动物实验及其他不符合标准的文献402篇,筛选出可能符合的文献32篇,进一步阅读全文,排除观察性研究26篇,最终纳入6篇。其中,5篇RCT,1篇NRCCT,共计455例患者,试验组217例,对照组238例。纳入文献基本特征见表1。

2.2 纳入文献质量评价

1篇NRCCT文献MINORS评分为14分。5篇RCT文献中4篇提及随机分组,1篇未提及;2篇详细说明了随机的方法(1篇使用计算机产生的随机序号,1篇使用随机数字表法),其余3篇的随机分组方法未知。所有文献的分配隐藏方法不清楚;3篇文献使用单盲,2篇文献使用盲法未知;所有文献结局资料均完整,且无选择性报告结局指标,其他来源不清楚。纳入RCT研究的偏倚风险评价见图2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效性评价

6项研究^[6-11]合并后发现,各研究结果间异质性存在

表1 纳入研究基本特征

纳入研究	国家	研究类型	房颤类型	样本量(例)		干预措施		结局指标
				试验组	对照组	试验组	对照组	
KUMAGAI 2013 ^[6]	日本	RCT	行环肺静脉电隔离后心律仍为房颤	50	50	尼非卡兰	电复律消融	①
代燕 2019 ^[7]	中国	RCT	阵发性房颤	30	30	尼非卡兰	胺碘酮	①②
杜春蕾 2019 ^[8]	中国	RCT	急性心肌梗死新发房颤	52	54	尼非卡兰	胺碘酮	①②
崔海明 2019 ^[9]	中国	RCT	射频消融术仍为房颤	23	26	尼非卡兰	伊布利特	①②
黄园琴 2018 ^[10]	中国	RCT	瓣膜性房颤消融后仍为房颤	21	18	尼非卡兰	尼非卡兰(低剂量)	①②
何利伟 2018 ^[11]	中国	NRCCT	行环肺静脉电隔离后仍为房颤	41	60	尼非卡兰	电复律	①②

注:①为转复成功率,②为不良反应。

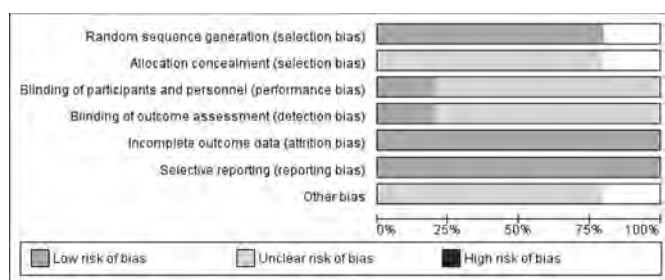


图2 纳入文献的偏倚风险图

统计学意义 ($P=0.006$, $I^2=70\%$, $\chi^2=16.44$), 逐个分析排除明显异质性(NRCCT 组^[11])后, 剩余 5 个 RCT^[6-10] 包括尼非卡兰组 176 例, 对照组 178 例。采用固定效应模型分析 ($P=0.45$, $I^2=0\%$, $\chi^2=3.70$), 结果显示, 尼非卡兰与对照组房颤复律有效率差异无统计学意义 [$RR=1.09$, 95% CI (0.98, 1.22), $P=0.11$, $Z=1.59$]。详见图 3。

根据不同治疗方案, 进行亚组分析。尼非卡兰组与其他药物组(胺碘酮/伊布利特)相比, 采用固定效应模型分析 ($P=0.43$, $I^2=0\%$, $\chi^2=1.68$)。合并结果显示, 尼非卡兰与其他药物转复率差异处于临界值 [$RR=1.15$, 95% CI (1.00, 1.31), $P=0.05$, $Z=1.99$]; 尼非卡兰组与胺碘酮相比, 采用固定效应模型分析 ($P=0.23$, $I^2=29\%$, $\chi^2=1.42$), 合并结果显示, 尼非卡兰与胺

碘酮房颤复律有效率差异有统计学意义 [$RR=1.16$, 95% CI (1.02, 1.33), $P=0.02$, $Z=2.30$]。但尼非卡兰和电复律因异质性无法判断, 详见表 2。

2.3.2 安全性评价

总体不良反应发生率: 共有 4 项研究^[7-9, 11]报道。尼非卡兰组 4 例, 对照组 22 例, 详见表 3。采用固定效应模型分析 ($P=0.54$, $I^2=0\%$, $\chi^2=2.17$), 结果显示, 尼非卡兰组与对照组总体不良反应发生率差异有统计学意义 [$RR=0.23$, 95% CI (0.09, 0.64), $P=0.004$, $Z=2.84$], 详见图 4。根据不同治疗方案, 进行亚组分析。尼非卡兰组与其他药物组(胺碘酮/伊布利特)相比, 采用固定效应模型分析 ($P=0.44$, $I^2=0\%$, $\chi^2=1.64$), 合并结果显示, 尼非卡兰与其他药物总体不良反应发生率差异有统计学意义 ($P=0.04$); 尼非卡兰组与胺碘酮相比, 采用固定效应模型分析 ($P=0.41$, $I^2=0\%$, $\chi^2=0.69$), 结果显示, 尼非卡兰与胺碘酮总体不良反应发生率差异有统计学意义 ($P=0.03$)。详见表 3。

SAE 发生率: 3 项研究^[8-9, 11]报道, 尼非卡兰组 1 例 TdP、1 例室颤, 对照组 1 例室速。采用固定效应模型分析 ($P=0.51$, $I^2=0\%$, $\chi^2=1.36$), 结果显示, 尼非卡兰 SAE 与对照组差异无统计学意义 [$RR=1.66$, 95% CI (0.34, 8.12), $P=0.53$, $Z=0.63$]。根据不同治疗方案,

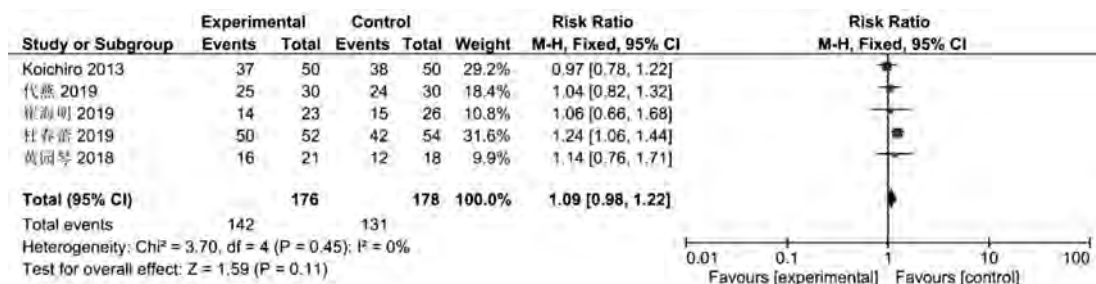


图3 尼非卡兰组与对照组总有效率比较 Meta 分析森林图

表2 尼非卡兰组与对照组复律有效率的 Meta 分析结果

干预措施	纳入研究 (篇)	有效例数/总例数 (例)	异质性检验			效应模型	统计学结果			
			P 值	I ² (%)	χ^2 值		RR	95% CI	P 值	Z 值
尼非卡兰 vs 对照组 ^[6-10]	5	273/354	0.45	0	3.70	固定	1.09	[0.98, 1.22]	0.11	1.59
尼非卡兰 vs 胺碘酮/伊布利特 ^[7-9]	3	170/215	0.43	0	1.68	固定	1.15	[1.00, 1.31]	0.05	1.99
尼非卡兰 vs 胺碘酮 ^[7-8]	2	141/166	0.23	29	1.42	固定	1.16	[1.02, 1.33]	0.02	2.30

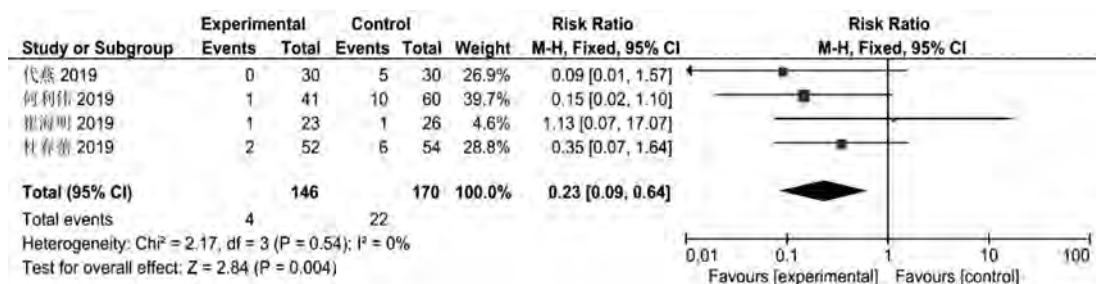


图4 尼非卡兰组与对照组总不良反应发生率比较 Meta 分析森林图

表3 尼非卡兰组与对照组总体不良反应发生率 Meta 分析结果

干预措施	纳入研究 (篇)	ADR 例数/总例数 (例)	异质性检验			效应模型	统计学结果			
			P 值	I ² (%)	χ ² 值		RR	95% CI	P 值	Z 值
尼非卡兰 vs 对照组 ^[7-9,11]	4	26/316	0.54	0	2.17	固定	0.23	[0.09, 0.64]	0.004	2.84
尼非卡兰 vs 胺碘酮/伊布利特 ^[7-9]	3	15/215	0.44	0	1.64	固定	0.29	[0.09, 0.92]	0.04	2.10
尼非卡兰 vs 胺碘酮 ^[7-8]	2	13/166	0.41	0	0.69	固定	0.22	[0.06, 0.85]	0.03	2.21

表4 尼非卡兰组与对照组 SAE 发生率 Meta 分析结果

干预措施	纳入研究 (篇)	ADR 例数/总例数 (例)	异质性检验			效应模型	统计学结果			
			P 值	I ² (%)	χ ² 值		RR	95% CI	P 值	Z 值
尼非卡兰 vs 对照组 ^[7-9,11]	3	3/256	0.51	0	1.36	固定	1.66	[0.34, 8.12]	0.53	0.63
尼非卡兰 vs 胺碘酮/伊布利特 ^[7,9]	2	2/155	0.35	0	0.86	固定	1.08	[0.15, 7.66]	0.94	0.08

表5 尼非卡兰组与对照组一般 ADR 发生率 Meta 分析结果

干预措施	纳入研究 (篇)	ADR 例数/总例数 (例)	异质性检验			效应模型	统计学结果			
			P 值	I ² (%)	χ ² 值		RR	95% CI	P 值	Z 值
尼非卡兰 vs 对照组 ^[7-9,11]	4	23/316	0.26	25	3.98	固定	0.18	[0.06, 0.56]	0.003	2.97
尼非卡兰 vs 胺碘酮/伊布利特 ^[7-9]	3	13/215	0.20	38	3.21	固定	0.26	[0.08, 0.90]	0.03	2.13
尼非卡兰 vs 胺碘酮 ^[7-8]	2	12/166	0.72	0	0.13	固定	0.13	[0.03, 0.71]	0.02	2.36

进行亚组分析。尼非卡兰组与其他药物组(胺碘酮/伊布利特)相比,采用固定效应模型分析($P=0.35$, $I^2=0\%$, $\chi^2=0.86$),合并结果显示,尼非卡兰 SAE 与其他药物差异无统计学意义($P=0.94$)。详见表4。

一般 ADR 发生率:4 项研究^[7-9,11]报道。采用固定效应模型分析($P=0.26$, $I^2=25\%$, $\chi^2=3.98$),结果显示,尼非卡兰一般 ADR 与对照组差异有统计学意义 [$RR=0.18$, 95% CI (0.06, 0.56), $P=0.003$, $Z=2.97$]。根据不同治疗方案,进行亚组分析。尼非卡兰组与其他药物组(胺碘酮/伊布利特)相比,采用固定效应模型分析($P=0.20$, $I^2=38\%$, $\chi^2=3.21$),结果显示,尼非卡兰与其他药物差异有统计学意义($P=0.03$);尼非卡兰组与胺碘酮相比,采用固定效应模型分析($P=0.72$, $I^2=0\%$, $\chi^2=0.13$),结果显示,尼非卡兰与胺碘酮差异有统计学意义($P=0.02$)。详见表5。

2.3.3 发表偏倚和敏感性分析

针对恢复窦性心律有效率绘制漏斗图,评价发表偏倚,结果显示存在偏倚,逐一剔除单个研究进行 Meta 分析,提示 NRCCT^[11]偏倚较大;合并其余 5 项 RCT,绘制漏斗图,结果显示大致呈对称分布。详见图 5。提示 5 个

RCT 的 Meta 分析结果稳定性较好,结果可靠。

3 讨论

尼非卡兰主要阻断快速延迟整流钾电流(I_{Kr}),延长心房和心室肌细胞的动作电位时程和有效不应期,心电图表现为 QT 间期延长^[12],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。尼非卡兰于 1999 年在日本上市,临床应用已有 10 余年,2014 年在我国上市,主要用于其他药物无效或不能使用情况下的危及生命的室性心动过速、心室颤动。2017 年《注射用盐酸尼非卡兰临床应用中国专家共识》^[12]提到其对房扑也有较高的转复率,可降低房颤的除颤阈值,提高除颤效果。近年来,国内外陆续开展了其用于房颤的研究,包括房颤复律,房颤消融术后的复律及电生理研究^[14-16]。

总体有效率的合并 Meta 分析时,NRCCT 研究出现了明显异质性,该 NRCCT 研究的对照组为电复律,与其余对照组不同,有可能药物复律效率本身低于电复律^[17];其 MINORS 评分为 14 分,质量较低,因此需要更多尼非卡兰和电复律对照研究。5 项 RCT 合并 Meta 分析显示,尽管经过亚组分析发现尼非卡兰与其他药物(胺碘酮/伊布利特)差异处于临界值,但尼非卡兰组与对照组有效率差异无统计学意义;尼非卡兰与胺碘酮差异有统计学意义,但亚组纳入的研究数量有限,仍需更多高质量的研究证据。

QT 间期延长是尼非卡兰发挥药理学效应的标志,故本研究中 Meta 分析并未将 QT 间期延长作为尼非卡兰的不良反应。Meta 分析结果显示,尼非卡兰 TdP 等 SAE 发生率差异无统计学意义,但一般 ADR 发生率低,这与尼非卡兰用于室性心律失常近似^[18]。尼非卡兰对

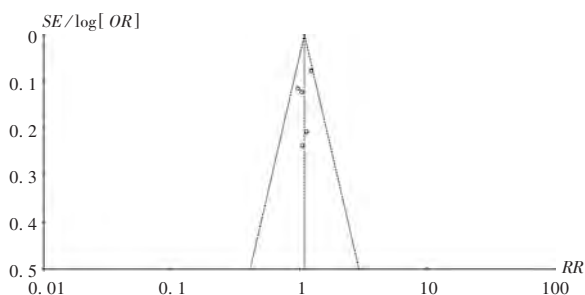


图5 恢复窦性心律有效率的漏斗图

房颤的复律效果与QTc相关,QTc在500 ms以内,则房颤转复的效果差;QTc超过600 ms则易诱发TdP^[19]。尼非卡兰诱发TdP主要因素是剂量过大和QTc延长。因此,使用尼非卡兰时需控制好剂量,负荷量单次静脉注射推荐每次0.3 mg/kg,维持量静脉输注推荐0.4 mg/(kg·h),建议在持续心电监护下使用,可根据患者对药物的反应情况适当增减剂量^[13]。在使用期间密切监控QT间期,当QTc>550 ms时需减量甚至停药,同时避免与延长QT间期的药物联合使用,如洋地黄类、吩噻嗪类、三环类、四环类抗抑郁药物及交感神经激动类药物。此外,尽可能避免低钾血症,才能有助于减少SAE的发生^[10,20]。

综上所述,尼非卡兰能有效恢复房颤心律为窦性心律,总体不良反应发生率更低。因此,尼非卡兰可在心电监护下用于其他药物复律失败或不能耐受的房颤患者、如甲亢、肺纤维化等患者,避免用于本身存在明显窦性心动过缓或传导功能障碍、低血钾、严重肝肾功能不全患者。

本研究中共纳入6篇文献,样本量较少,且属于中低质量,均未提及分配隐藏,部分文献的随机方法未详细说明,大多数未使用盲法,故文献质量一定程度上影响结果的真实性和可靠性。期待更多、更严格、高质量的RCT,以获得更多的客观证据。

参考文献:

- [1] 吴肇贵,向晋涛,黄从新. 抗心律失常药物:尼非卡兰[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志,2016,30(2):166-169.
- [2] MORITA N, TANAKA K, YODOGAWA K, et al. Effect of Nifekalant for Acute Conversion of Atrial Flutter: The Possible Termination Mechanism of Typical Atrial Flutter[J]. Pacing and Clinical Electrophysiology, 2007, 30(10): 1242-1253.
- [3] OKISHIGE K, UEHARA H, MIYAGI N, et al. Clinical Study of the Acute Effects of Intravenous Nifekalant on the Defibrillation Threshold in Patients With Persistent and Paroxysmal Atrial Fibrillation[J]. Circulation Journal, 2008, 72(1): 76-80.
- [4] HIGGINS JPT, GREEN S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration[M/OL]. [2019-12-07]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [5] SLIM K, NINI E, FORESTIER D, et al. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument[J]. ANZ Journal of Surgery, 2003, 73(9): 712-716.
- [6] KUMAGAI K, TOYAMA H. Usefulness of ablation of complex fractionated atrial electrograms using nifekalant in persistent atrial fibrillation[J]. Journal of Cardiology, 2013, 61(1): 44-48.
- [7] 代燕,谢洪祥,阙竞宇,等. 静脉应用尼非卡兰与胺碘酮对阵发性心房颤动患者疗效的比较[J]. 岭南心血管病杂志, 2019, 25(2): 76-78.
- [8] 杜春蕾,郭牧,张云强,等. 尼非卡兰和胺碘酮治疗急性心肌梗死新发房颤有效性和安全性对比研究[J]. 天津医科大学学报, 2019, 25(5): 471-474.
- [9] 崔海明,汤晔华,王文婷,等. 尼非卡兰与伊布利特转复射频消融术持续性心房颤动的疗效比较[J]. 中华心律失常学杂志, 2019, 23(1): 39-42.
- [10] 黄国琴,秦长喻,李颖,等. 盐酸尼非卡兰在瓣膜置换术同期行心房颤动射频消融术后窦性心律的维持作用[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2018, 32(1): 38-40.
- [11] 何利伟,黄兴福,刘深荣,等. 尼非卡兰在心房颤动射频消融中的初步运用[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2019, 33(3): 233-235.
- [12] SAKAI S, MIYAUCHI T, KOBAYASHI M, et al. Inhibition of myocardial endothelin pathway improves long-term survival in heart failure[J]. Nature (London), 1996, 384(6607): 353-355.
- [13] 中国老年学学会心脑血管病专业委员会,中国医师协会心血管内科医师分会. 注射用盐酸尼非卡兰临床应用中国专家共识[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(1): 12-15.
- [14] LI F, XIA Z, YU JH, et al. Cardioversion efficacy of nifekalan in patients with sustained atrial fibrillation after radiofrequency ablation[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2019, 47(12): 963-968.
- [15] MASUDA M, KONISHI S, ASAI M, et al. Usefulness of an IKr blocker for ablation of non-pulmonary vein ectopies that are unmappable due to easily initiated atrial fibrillation[J/OL]. J Interv Card Electrophysiol, (2019-07-19) [2019-12-18]. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00590-3>.
- [16] HU J, YU J, CHEN Q, et al. Efficacy of Nifekalant in Patients With Wolff-Parkinson-White Syndrome and Atrial Fibrillation: Electrophysiological and Clinical Findings[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(13): 1-13.
- [17] 黄从新,张澍,黄德嘉,等. 心房颤动:目前的认识和治疗建议-2018[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2018, 32(4): 315-368.
- [18] OKISHIGE K, UEHARA H, MIYAGI N, et al. Clinical Study of the Acute Effects of Intravenous Nifekalant on the Defibrillation Threshold in Patients With Persistent and Paroxysmal Atrial Fibrillation[J]. Circulation Journal, 2008, 72(1): 76-80.
- [19] KATOH T, MITAMURA H, MATSUDA N, et al. Emergency Treatment With Nifekalant, a Novel Class III Anti-Arrhythmic Agent, for Life-Threatening Refractory Ventricular Tachyarrhythmias[J]. Circulation Journal, 2005, 69(10): 1237-1243.
- [20] TAKAO K, SATOSHI O, HIROSHI K. QT prolongation and torsades de pointes during emergency treatment with nifekalant for refractory ventricular tachyarrhythmias: Post-hoc analysis from a large-scale multicenter post-marketing survey in Japan[J]. Journal of Arrhythmia, 2013, 29(5): 249-254.

(收稿日期:2020-02-25)