

文章编号 1006-8147(2017)01-0090-04

综述

新型抗心律失常药物在心房颤动中的应用

张邦滢 综述,李广平 审校

(天津市心血管病离子与分子机能重点实验室,天津医科大学第二医院心脏科,天津心脏病学研究所,天津300211)

关键词 心房颤动;抗心律失常药物;离子通道阻滞剂;维纳卡兰;伊布利特

中图分类号 R541.745

文献标志码 A

心房颤动(atrial fibrillation, AFi)是指规则有序的心房电活动丧失,代之以快速无序的房颤波,是最严重的心房电活动紊乱,也是常见的快速性心律失常之一。目前可将AFi分为首诊AFi、阵发性AFi、持续性AFi、长期持续性AFi及永久性AFi。在中国人群中的调查研究显示,我国AFi的总体患病率为0.77%,标准化后为0.61%,并且具有随年龄增长而升高的趋势^[1]。Mozaffarian等^[2-4]于2013年在美国人群的调查研究表明,每年新发AFi的人数介于3~6百万人次,约占总人口的1%,且有逐年升高趋势。目前AFi的治疗手段也在不断地完善及更新,其治疗方法主要包括新型药物、AFi导管消融、左心耳封堵术和外科治疗等^[5],本文主要针对新型抗心律失常药物在AFi治疗中的应用作一综述。

1 房颤的传统治疗药物

传统治疗药物并未进行系统分类,常见药物主要有胺碘酮、氟卡尼、普罗帕酮、索他洛尔等,许多药物主要作用于心脏离子通道受体、肾上腺素能受体,然而其在有抗心律失常作用的同时,也有致心律失常及其他非心血管系统副作用^[6]。如胺碘酮为临床上最常用的AFi治疗药物之一,是一种含碘的苯呋喃类化合物,是以Ⅲ类抗心律失常药物作用为主的心脏多离子通道阻滞剂,兼具Ⅰ、Ⅱ、Ⅳ类抗心律失常药物的电生理作用^[7],主要副作用为心律失常、甲状腺功能紊乱、肺纤维化及过敏反应等^[8]。胺碘酮在AFi治疗中的疗效值得肯定,但是其毒副作用也不容忽视,如干扰华法林的药物代谢过程,Flaker等^[9]研究表明使用华法林进行抗凝治疗的患者中,尤其是治疗时间尚短者,胺碘酮会显著增加脑卒中和全身性栓塞的风险。随着AFi治疗的发展及心肌细胞受体的不断发现,新型抗心律失常药物亦在不断上市,根据前期的临床试验,新药具有心

肌细胞/心房肌细胞特异性,能够选择性作用于心血管系统而减少毒副作用。

2 新型Ⅲ类抗心律失常药物

2.1 单通道阻滞剂 伊布利特(ibutilide)是一种Ⅲ类抗心律失常药,结构与索他洛尔相似,均是甲基磺酰胺的衍生物,其主要机制是高度选择性阻断快速激活的延迟整流钾通道电流(I_{Kr})以及延迟心房及心室肌细胞的有效不应期,其对心房ERP的作用比心室更为明显(约为10倍)^[10]。伊布利特已被批准用于短期AFi的快速复律,给药剂量通常为单次剂量1 mg/10 min,其转复AFi常于40~60 min后见效,如果未能成功转复,可再次静脉给相同剂量。静脉用伊布利特转复房扑(atrial flutter, AFL)的有效率在50%~70%之间,而成功转复AFi为窦性心律的效率仅30%~50%,接近80%的房性快速性心律失常在静脉用药30 min后能成功转为窦性心律。然而,据统计,静脉输注伊布利特可导致2%的患者出现QT间期的延长,甚至尖端扭转型室速。存在电解质紊乱的患者,尤其是合并低钾、低镁血症的患者,必须在使用前将其纠正^[11-12]。张海澄等^[13]对静脉注射伊布利特与普罗帕酮转复AFi和AFL的疗效进行了一个前瞻性随机单盲对照研究,在该试验中,研究对象选自2003年9月~2004年7月持续时间<90 d的AFi和AFL患者共212例,将其随机分为两组,即伊布利特组107例(AF75例,AFL32例);普罗帕酮组105例(AF76例,AFL29例)。试验证实,对房扑的转复率伊布利特组(78.1%)明显高于普罗帕酮组(48.3%);伊布利特的主要不良反应为短阵室性心动过速(5例,4.7%)、连发室性过早搏动(4例,3.7%)和Ⅰ度房室阻滞(1例,0.9%)。普罗帕酮的主要不良反应为交界性心律与低血压(2例,1.9%)、恶心与呕吐(2例,1.9%)。另外,Simon等^[14]在一个随机对照试验中证实对于新近发生的AFi患者,在恢复窦性心律的治疗上,维纳卡兰比伊布利特更有

作者简介 张邦滢(1992-),女,硕士在读,研究方向:内科学(心血管病);通信作者:李广平, E-mail: tic_tjcardiol@126.com。

效。该试验共纳入 100 名新发 AFi 患者,随机分为两组,分别给予维纳卡兰($n=49$ 人,3 mg/kg,必要时再予 2 mg/kg)和伊布利特($n=51$ 人,1 mg/kg,必要时再予 1 mg/kg),结果为:在将 AFi 患者转复为窦性心律所需的时间方面,维纳卡兰(平均 10 min)明显优于伊布利特(平均 26 min),90 min 内转复窦性心律的成功率维纳卡兰组(69%)也明显高于伊布利特组(43%),试验过程中均未发生严重的恶性心律失常事件。可见,伊布利特在 AFL 的疗效上优于其他种类的抗心律失常药物,但是其对于 AFi 的疗效仍有待更多的临床研究来证实。

多非利特(dofetilide)属纯Ⅲ类抗心律失常药,其作用机制是选择性抑制 I_{Kr} ,延长动作电位时程(APD)和有效不应期(ERP)而不影响传导速率。研究证明,多非利特对钾离子通道具有高度选择性,而对缓慢延迟整流性钾电流(I_{Ks})和钙离子通道(Ca, L)均无影响。大量临床研究表明,多非利特可用于治疗和预防房性节律异常和阵发性室上性心动过速,对于转复新近发生的 AFi、AFL 方面的疗效优于其他抗心律失常药并可用于预防室性心动过速的发生。多非利特于 1999 年经美国食品及药品管理局(FDA)批准,并于 2005 年 5 月在美国首次上市^[15]。尽管在美国多非利特已广泛用于 AFi 时的心律控制,但是仍缺乏其导致尖端扭转型室速的实验数据。Abraham 等^[16]对 Cleveland Clinic 2008–2012 年 1 404 名应用多非利特治疗 AFi 的患者进行回顾性研究,评估在医院期间及长期应用多非利特的不良事件的发生率及危险因素,其中 17 名患者发生尖端扭转型室速,10 名发生心搏骤停需要心肺复苏(其中 1 人死亡),5 名出现晕厥/晕厥前期症状,还有 2 名用药后无任何改善。因 QTc 延长或尖端扭转型室速而停止使用多非利特治疗的共计有 105 名患者,易发生尖端扭转型室速的患者有以下特点:(1)女性;(2)剂量为 500 μg ;(3)射血分数降低;(4)基础 QTc 较长者。持续长期服用多非利特的患者比间断服用的患者不良事件的发生率明显升高。Agusala 等^[17]通过一个单中心回顾性队列研究来探讨多非利特及索他洛尔在治疗 AFi 过程中的安全性,该试验共纳入 329 名研究对象,随机分为索他洛尔组($n=227$)及多非利特组($n=102$),试验中共发生 105 起心血管不良事件,主要为 QTc 延长、室性心律失常及缓慢性心律失常,而多非利特组发生 QTc 延长及室性心律失常的概率显著高于索他洛尔组。由此可见长期应用多非利特有致心律失常的作用,其安全性仍需要更多的临床数据来进行验证。

2.2 多通道阻滞剂 决奈达隆(dronedarone)是一种新的抗心律失常药物,其化学结构与胺碘酮类似,但分子中不含碘原子,相比之下其很少有非心血管系统副作用,且在 2009 年被批准用于 AFi 的临床治疗。在体外电生理实验中,决奈达隆被证实可抑制快钠通道电流 I_{Na} (人类心房肌细胞)、L 型钙通道电流 I_{Ca-L} (豚鼠心室肌细胞、犬心室肌细胞、家兔房室结细胞)、快速激活的延迟整流钾通道电流 I_{Kr} (豚鼠心室肌细胞、犬心室肌细胞、爪蟾卵母细胞、哺乳动物细胞系统)、缓慢激活的延迟整流钾通道电流 I_{Ks} (爪蟾卵母细胞、豚鼠心室肌细胞)、瞬时外向钾通道电流 I_{to} (爪蟾卵母细胞、犬心室肌细胞、心肌梗死后的心室肌细胞)、内向整流钾通道电流 I_{K1} (豚鼠心室肌细胞)、乙酰胆碱敏感钾通道电流 I_{K-ACh} (豚鼠心室肌细胞、家兔房室结细胞)、 β -肾上腺素能受体(鼠心脏)。综上所述,决奈达隆可抑制心肌细胞的多种离子通道^[18–29]。决奈达隆在房颤治疗中的主要作用是维持窦性心律及控制心室率。Touboul 等^[30–32]通过一个双盲性、随机性、安慰剂对照、剂量探索试验,研究决奈达隆在维持窦性心律中的作用。该研究入选的 270 名永久性 AFi 的患者被随机分成 4 组,分别接受每日 800 mg、1 200 mg、1 600 mg 剂量的决奈达隆治疗共 6 个月并与安慰剂组进行对照,其各自的 AFi 转复率分别为 5.8%、8.2%和 14.8%,对照组为 3.1%。决奈达隆可延长 AFi 复发的时间,但是仅限于每日用药剂量为 800 mg 的试验组,在该组中 6 个月后仍然窦性心律的患者占 35%,显著大于对照组的 10%。在 Touboul 等^[30–32]研究中,决奈达隆治疗过程中患者并未出现甲状腺、肺毒性、神经毒性等副作用,极少数患者出现 QT 间期的延长,但并未出现尖端扭转型室速。Davy 等^[30–32]通过随机对照试验研究决奈达隆在控制心室率中的作用,他们将 174 名 AFi 患者(心室率 ≥ 80 次/min)随机分为 800 mg 剂量组及对照组,在试验组心室率在用药第 14 天平均下降 11.7 次/min,并能维持至 6 个月。可见,决奈达隆在维持窦性心律及控制心室率中有明确疗效,但其相关副作用也不容忽视。有报道决奈达隆会显著提高有器质性心脏病的房颤患者心衰、中风甚至死亡以及其他心血管事件的发生率^[33–34]。总之,决奈达隆用于阵发性及持续性 AFi/AFL 患者是相对安全的,其确实能降低这部分患者的心血管事件住院率,但有器质性心脏病的永久性 AFi 患者应用决奈达隆治疗时需格外的慎重。

维纳卡兰(vernakalant)的作用特点是在 AFi 发作期选择性地阻滞心房钾离子和钠离子通道而迅

速转复 AFI, 同时避免对心室肌的电生理特性产生影响而导致致命性室性心律失常。Wettwer 等^[35]对人类心肌细胞的体外研究证实, 维纳卡兰属于心房选择性抗心律失常药, 为多离子通道阻滞剂, 主要靶点是心房特异表达的延迟整流钾电流的超速激活成分 I_{Kur} , 以及阻断瞬时外向钾电流 I_{to} 和 I_{Na} 、 I_{Kr} 等。其主要作用于心房 $Kv1.5$ 离子通道, 抑制心房组织的复极过程, 可延长心房肌的有效不应期。维纳卡兰对于新发 AFI 具有肯定疗效, Ian 等^[36]进行的随机对照试验中, 236 名血流动力学稳定的新发 AFI 患者被纳入研究, 先予静脉输注维纳卡兰 3 mg/kg, 10 min, 观察 15 min, 如仍未转为窦性心律, 继续予静脉输注维纳卡兰 2 mg/kg, 10 min, 其中 50.9% 的患者恢复窦性心律(平均转复时间为 14 min), 主要的不良反应是味觉障碍、打喷嚏及感觉异常和发生恶性室性心律失常如尖端扭转型室速等。此外, 相对于传统转复药物, 维纳卡兰更有效性。Camm 等^[37]通过一个随机主动对照研究来评价相对于胺碘酮, 维纳卡兰对于治疗新发 AFI 的安全性及有效性, 共有 254 名 AFI 患者(AFI 持续时间为 3~48 h)被纳入研究, 维纳卡兰组 90 min 内转复率为 51.7%(平均转复时间为 11 min), 90 min 后房颤症状消失患者占 32.8%, 4 h 后 QTcF 为 404 ms, 4 h 后心室率平均为 105 次/min, 而在胺碘酮组 90 min 内转复率为 5.2%, 90 min 后房颤症状消失患者占 53.4%, 4 h 后 QTcF 为 414 ms, 4 h 后心室率平均为 90 次/min。在该试验中, 并未发生严重的心血管危急事件, 试验证明对于新发 AFI 的转复, 维纳卡兰更有效性及安全性。

3 其他新型抗心律失常药物

雷诺嗪(ranolazine)是一种晚钠通道阻滞剂, 其主要影响晚钠电流 I_{Na} , 最初主要用于慢性稳定型心绞痛的临床治疗, 但是由于心房肌细胞也有 I_{Na} , 故雷诺嗪也用于 AFI 的治疗中。Scirica 等^[38]通过试验证明, 雷诺嗪不仅可减低非 ST 段抬高型心肌梗死患者发生阵发性 AFI 的频率, 且能显著降低此类患者在第 1 年内的 AFI 发生率。此外, 雷诺嗪和胺碘酮联用对于治疗 AFI 有协同作用, 可强效终止 AFI。Fragakis 等^[39]对应用胺碘酮或联用胺碘酮及雷诺嗪对 AFI 治疗的安全性及有效性进行随机化前瞻性研究, 有 51 名 AFI 患者(AFI 持续时间 < 48 h)被纳入该研究, 随机分为 2 组, 第 1 组(A, $n=26$)予静脉持续静点胺碘酮 24 h, 第 2 组(A+R, $n=25$)予静脉静点胺碘酮同时口服雷诺嗪 1 500 mg, 24 h 内转复成功为第 1 组 17 名(65%), 第 2 组 22 名(88%), 且第 2 组转复成功的平均时间明显低于第 1 组。总而言之, 雷

诺嗪作为新型抗心绞痛药物, 同时也具有治疗 AFI 的作用, 且其与胺碘酮联用可提高治疗效果。

伊伐布雷定(ivabradine)是一种选择特异性心脏起搏电流(I_f)抑制剂, 具有特殊的减慢心率作用, 2005 年 11 月经欧洲药审局批准在欧洲 27 个国家上市, 用于治疗对 β -受体阻滞药禁忌或不能耐受的慢性稳定型心绞痛^[40]。然而, 最新的组织学及分子生物学研究表明, I_f 广泛表达于心肌细胞(包括房室结细胞)中^[41]。在动物实验中, 39.5% 的实验对象在静脉予伊伐布雷定 0.5 mg/kg 时可显著减低 AFI 时的心室率^[42]。Verrier 等^[43]提出联合应用伊伐布雷定及雷诺嗪可减低 AFI 时的心室率。对麻醉状态下的 AFI 动物模型(猪), 分别予伊伐布雷定[0.25 mg/kg, 0.10 mg/(kg·min), i.v.]、雷诺嗪[2.4 mg/kg, 0.135 mg/(kg·min)]及二者联用, 在联用状态下, 可减低 AFI 发生时的心室率约(51.9±9.7)次/min(23%, $P=0.017$)。然而, 该实验仅限于动物实验, 且数据较少, 二者联用是否能有效降低心室率仍需大量临床试验来证实。心衰指南规定对于心衰患者, 在使用 β -阻滞剂后不能使心率达 70 次/min 以下时可加用伊伐布雷定。

4 房颤药物治疗的前景展望

目前 AFI 的药物治疗仍有明显的局限性: 部分药物尚缺乏临床试验支持, 应积极完善相关研究; 药物作用靶点仍缺乏一定的特异性, 新型 AFI 治疗药物应具备心房选择性, 减少其他毒副作用; 现有药物在联合应用时可能会具有安全有效的抗心律失常作用, 加强药物联用亦可作为未来研究的新方向。

参考文献:

- [1] 周自强, 胡大一, 陈捷, 等. 中国心房颤动现状流行病学研究[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(7):491
- [2] Feinberg W M, Blackshear J L, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation[J]. Arch Intern Med, 1995, 155(5):469
- [3] Go A S, Hylek E M, Phillips K A, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study [J]. JAMA, 2001, 285(18):2370
- [4] Miyasaka Y, Barnes M E, Gersh B J, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence [J]. Circulation, 2006, 114(2):119
- [5] 艾克拜尔·安尼瓦尔, 李俊红, 木拉提·阿不都热合曼. 心房颤动治疗的研究新进展[J]. 中国循环杂志, 2014(11):955
- [6] 邹彤, 杨杰孚. 心房颤动的抗心律失常药物治疗现状[J]. 中国心血管杂志, 2008, 13(2):147
- [7] 谢艳美. 心可舒联合乙胺碘呋酮治疗冠心病快速心房纤颤 45 例[J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(12):1609

- [8] 刘孟娟,周陈西. 205 例胺碘酮不良反应文献分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2011,(1):47
- [9] Flaker G, Lopes R D, Hylek E, et al. Amiodarone, anticoagulation, and clinical events in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial[J]. J Am coll Cardiol, 2014,64 (15):1541
- [10] 唐源,王国干,宋有城.伊布利特——一种新的类抗心律失常药[J]. 心血管病学进展,2000,21(2):78
- [11] Fedida D, Orth P M, Chen J Y, et al. The mechanism of atrial anti-arrhythmic action of RSD1235 [J]. J Cardiovasc Electro-physiol, 2005,16(11):1227
- [12] Patel C, Salahuddin M, Jones A, et al. Atrial fibrillation: pharmacological therapy[J]. Curr Probl Cardiol, 2011,36(3):87
- [13] 张海澄,郭继鸿,方全,等. 静脉注射伊布利特与普罗帕酮转复心房颤动和扑动的多中心研究[J]. 中华医学杂志,2005,85(12):798
- [14] Simon A, Niederdoeckl J, Skyllouriotis E, et al. Vernakalant is superior to ibutilide for achieving sinus rhythm in patients with recent-onset atrial fibrillation: a randomized controlled trial at the emergency department[J]. Europace, 2016,3(22):052
- [15] 李琼,曾学寨,封宇飞. III类抗心律失常新药多非利特[J]. 中国药理学杂志,2004,39(8):568
- [16] Abraham J M, Saliba W I, Vekstein C, et al. Safety of oral dofetilide for rhythm control of atrial fibrillation and atrial flutter[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015,8(4):772
- [17] Agusala K, Oesterle A, Kulkarni C, et al. Risk prediction for adverse events during initiation of sotalol and dofetilide for the treatment of atrial fibrillation[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2015, 38(4):490
- [18] Lalevée N, Barrère-Lemaire S, Gautier P, et al. Effects of amiodarone and dronedarone on voltage-dependent sodium current in human cardio- myocytes [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2003, 14(8):885
- [19] Gautier P, Guillemare E, Marion A, et al. Electrophysiologic characterization of dronedarone in guinea pig ventricular cells[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2003,41(2):191
- [20] Varró A, Takács J, Németh M, et al. Electrophysiological effects of dronedarone (SR 33589), a noniodinated amiodarone derivative in the canine heart: comparison with amiodarone[J]. Br J Pharmacol, 2001, 133(5):625
- [21] Hancox J C. Amiodarone blocks L-type calcium current in single myocytes isolated from the rabbit atrioventricular node[J]. Gen Pharmacol, 1997,29(3):429
- [22] Thomas D, Kathofer S. Acute effects of dronedarone on both components of the cardiac delayed rectifier K⁺ current, HERG and KvLQT1/minK potassium channels[J]. Br J Pharmacol, 2003, 140(5):996
- [23] Ridley J M, Milnes J T, Witchel H J, et al. High affinity HERG K(+) channel blockade by the antiarrhythmic agent dronedarone: resistance to mutations of the S6 residues Y652 and F656 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004,325(3):883
- [24] Bosch R F, Li G R, Gaspo R, et al. Electrophysiologic effects of chronic amiodarone therapy and hypothyroidism, alone and in combination, on guinea pig ventricular myocytes[J]. J Pharm Exp Ther, 1999, 289(1):156
- [25] Aimond F, Beck L, Gautier P, et al. Cellular and in vivo electrophysiological effects of dronedarone in normal and postmyocardial infarcted rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2000,292(1):415
- [26] Guillemare E, Marion A, Nisato D, et al. Inhibitory effects of dronedarone on muscarinic K current in guinea pig atrial cells[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2001,36(6):802
- [27] Altomare C, Barbuti A, Viscomi C, et al. Effects of dronedarone on acetylcholine-activated current in rabbit SAN cells[J]. Br J Pharmacol, 2000,130(6):1315
- [28] Chatelain P, Meysmans L, Mattéazzi J R, et al. Interaction of the antiarrhythmic agents SR 33589 and amiodarone with the β - adrenoceptor and adenylate cyclase in rat heart[J]. Br J Pharmacol, 1995, 116(3):1949
- [29] Sardar M R, Saeed W, Kowey P R. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation[J]. Cardiol Clin, 2014,32(4):533
- [30] Touboul P, Brugada J, Capucci A, et al. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study[J]. Eur Heart J, 2004,13(1): 1481
- [31] Jean -Marc D, Martin H, Christer H, et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dRonedArone for the cOntrol of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study[J]. Am Heart J, 2008, 156(3): 527
- [32] Patel C I, Yan G X, Kowey P R. Dronedarone[J]. Circulation, 2009, 120(7):636
- [33] Connolly S J, Jonathan L, Halper I N, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2011, 365(24):2268
- [34] Köber L, Torp-Pedersen C, McMurray J J, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure[J]. N Engl J Med, 2008, 358(25):2678
- [35] Wettwer E, Christ T, Endig S, et al. The new antiarrhythmic drug vernakalant: ex vivo study of human atrial tissue from sinus rhythm and chronic atrial fibrillation[J]. Cardiovas Res, 2013, 98(1): 145
- [36] Stiell I G, Roos J S, Kavanagh K M, et al. A multicenter, open-label study of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm[J]. Am Heart J, 2010,159(6):1095
- [37] Camm A J, Capucci A, Hohnloser S H, et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2011,57(3):313
- [38] Scirica B M, Belardinelli L, Chaitman B R, et al. Effect of ranolazine on atrial fibrillation in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN -TIMI 36 trial [J]. Europace, 2015, 17(1):32
- [39] Fragakis N, Koskinas K C, Katritsis D G, et al. Comparison of effectiveness of ranolazine plus amiodarone versus amiodarone alone for conversion of recent-onset atrial fibrillation[J]. Am J Cardiol, 2012,110(5):673
- [40] Tardif J C. Clinical efficacy of Ivabradine[J]. Heart Drug, 2005, 5 (1):25
- [41] Herrmann S, Layh B, Ludwig A. Novel insights into the distribution of cardiac HCN channels: an expression study in the mouse heart[J]. J Mol Cell Cardiol, 2011,51(51):997
- [42] Verrier R L, Sobrado M F, Pagotto V P, et al. Inhibition of I(f) in the atrioventricular node as a mechanism for dronedarone's reduction in ventricular rate during atrial fibrillation[J]. Heart Rhythm, 2013, 10 (11):1692
- [43] Verrier R L, Silva A F, Bonatti R, et al. Combined actions of Ivabradine and ranolazine reduce ventricular rate during atrial fibrillation[J]. J Card Electrophysiol, 2015,26(3):329

(2016-03-19 收稿)