

# 尼非卡兰与胺碘酮治疗严重室性心律失常 近期疗效及安全性的对比研究

杜春蕾<sup>1</sup> 郭牧<sup>1</sup> 张云强<sup>1</sup> 梁海青<sup>1</sup> 田树光<sup>1</sup> 王钊<sup>1</sup> 宋昱<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:本研究旨在对比尼非卡兰和胺碘酮在治疗严重室性心律失常患者中的疗效和安全性。方法:本研究为单中心回顾性观察研究。收集 2015-10-2018-02 于泰达国际心血管病医院院内重症监护病房住院治疗,并出现持续性室性心动过速(室速)/心室颤动(室颤)患者共 84 例。据药物治疗方案分为胺碘酮组(42 例)和尼非卡兰组(42 例)。对有效率、转复时间、24 h 生存率、1 个月生存率、转复前后的收缩压、舒张压、心率及左心室射血分数、不良反应和无效患者死亡的原因等指标应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。结果:尼非卡兰较胺碘酮可有效转复持续性室速/室颤( $P < 0.05$ ),并可缩短转复时间( $P < 0.01$ ),并提高 24 h 生存率、1 个月生存率( $P < 0.05$ )。两者的不良反应发生率、转复无效患者的死亡原因无明显统计学差异( $P = 0.51$ )。另外,尼非卡兰对舒张压( $P = 0.13$ )、收缩压( $P = 0.09$ )、心率( $P = 0.15$ )无明显影响,可有效升高左心室射血分数( $P < 0.01$ )。结论:静脉应用尼非卡兰治疗持续性室速/室颤时,疗效优于胺碘酮,且安全性高。

**[关键词]** 尼非卡兰;胺碘酮;室性心动过速;心室颤动;室性心律失常

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.02.013

[中图分类号] 541.7 [文献标志码] A

## Comparative study of Nifekalant versus Amiodarone for severe ventricular arrhythmia

DU Chunlei<sup>1</sup> GUO Mu<sup>1</sup> ZHANG Yunqiang<sup>1</sup> LIANG Haiqing<sup>1</sup>  
TIAN Shuguang<sup>1</sup> WANG Zhao<sup>1</sup> SONG Yu<sup>2</sup>

(Tianjin Medical University, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin, 30000, China)

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

**Abstract Objective:** To compare the effectiveness and tolerance of nifekalant and amiodarone in patients with severe ventricular arrhythmia. **Method:** We included 84 patients with persistent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation admitted into cardiac intensive care unit (CCU) of TEDA International Cardiovascular Hospital from October 2015 to February 2018. According anti-arrhythmia drugs which used by patient, we divided patients into nifekalant group and amiodarone group. We analysed the efficiency, systolic blood pressure, left ventricular ejection fraction, 24-hour survival rate, 30-day survival rate, adverse reactions, causes of invalid patients' death by SPSS 22.0 software. **Result:** Nifekalant was more effective than amiodarone in the recovery of persistent ventricular tachycardia/ventricular fibrillation, and the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). Compared with amiodarone, nifekalant could shorten the recovery time and improve the 24-hour survival rate and 30-day survival rate, and the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reaction and the causes of death between nifekalant and amiodarone ( $P > 0.05$ ). The effect of nifekalant on blood pressure and cardiac function was small, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Otherwise, nifekalant was effective in increasing left ventricular ejection fraction ( $P < 0.01$ ), and had no significant effect on diastolic pressure ( $P = 0.13$ ), systolic blood pressure ( $P = 0.09$ ) and heart rates ( $P = 0.15$ ). **Conclusion:** The application of nifekalant to treat persistent ventricular tachycardia/ventricular fibrillation is superior to amiodarone in this study.

**Key words** nifekalant; amiodarone; ventricular tachycardia; ventricular fibrillation; ventricular arrhythmias

室性心律失常(ventricular arrhythmias, VA)可导致血流动力学障碍,进而危及生命。如有血流

动力学障碍,需立即行诸如电复律等治疗<sup>[1]</sup>。心脏结构的异常和(或)离子通道的异常往往是 VA 的常见病因。美国心脏协会指南指出可应用胺碘酮(amiodarone)、利多卡因(lidocaine)和硫酸镁治疗 VA<sup>[1-2]</sup>,同时,利多卡因可用于预防 VA。

胺碘酮可抑制  $\beta$ -肾上腺素能受体、快速内向

<sup>1</sup>天津医科大学 泰达国际心血管病医院 CCU(天津, 300000)

<sup>2</sup>泰达国际心血管病医院

通信作者:宋昱, E-mail: dr. songyu@163.com

Na<sup>+</sup> 电流、L 型 Ca<sup>2+</sup> 电流, 以及快速和慢速延迟整流钾电流 (IKr 和 IKs)<sup>[3]</sup>, 在 VA 的治疗方面优于利多卡因<sup>[4-5]</sup>, 但其抗心律失常作用发生迟缓, 且需早期大剂量应用。其缺点主要为复律后的心动过缓和低血压<sup>[6]</sup>, 及肺纤维化、甲状腺功能异常等不良反应。

尼非卡兰 (nifekalant) 属于 III 类抗心律失常药物, 首先于 1999 年在日本获得临床批准, 应用于难治性 VA<sup>[7]</sup>。可降低电转复阈值, 但不影响心肌收缩力, 或具有轻度正性肌力作用。因持续性室速 (persistent ventricular tachycardia, pVT)/室颤 (ventricular fibrillation, VF) 在紧急情况下很难开展前瞻性随机研究, 仅有少数研究将尼非卡兰与胺碘酮进行了对比<sup>[8-13]</sup>。本研究旨在对比尼非卡兰和胺碘酮在严重 VA, 即 pVT/VF 患者中的疗效和安全性。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

本研究是一个单中心回顾性观察研究。对 2015-10-2018-02 于天津市泰达国际心血管病医院心脏重症监护病房 (cardiac intensive care unit, CCU) 进行住院治疗的患者, 并纳入心电监护或心电图符合 2016 年室性心律失常中国专家共识中定义的 pVT/VF<sup>[14]</sup> 患者共 86 例, 其中失访 2 例 (失访率 2.3%)。排除: ①对尼非卡兰或胺碘酮过敏的患者; ②严重窦房结功能异常的患者; ③ II 或 III 度房室传导阻滞的患者; ④心动过缓引起晕厥的患者; ⑤先天性或药物诱导的长 QT 综合征的患者 [对出现过昏厥与抽搐症状的患者进行心电图检查, 确定 QT 间期 > 440 ms, 男女患者 QTc 间期各 0.47 s 和 0.48 s, 和 (或) 尖端扭转型室性心动过速 (torsade de pointes, TdP), 可诊断为长 QT 综合征]; ⑥在应用尼非卡兰/胺碘酮前应用过其他抗心律失常药物; ⑦应用尼非卡兰/胺碘酮前予电转复等治疗已转复的 pVT/VF。所有患者病例资料完整, 包括现病史、既往史、个人史、治疗情况等, 及定期复查和电话随访等。

### 1.2 一般资料

记录所有患者一般情况: 年龄, 性别, 基础疾病, 心律失常类型, 左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF), 血钾, 乳酸, 血清 pH 值, QT/QTc 间期 [QT 间期是指 Q 波起点到 T 波终点之间的距离, T 波终点指 T 波偏转返回到基线水平, 使用 Bazett 校正公式计算 QTc (QTc = QT/RR<sup>1/2</sup>)] 等。记录治疗中应用的抗心律失常药物种类、剂量及顺序, 不良反应及死亡原因等。

### 1.3 辅助检查

记录所有患者治疗前的血气分析 (含乳酸、血清 pH 值)、肝肾功能、血钾、血 B 型钠尿肽、肌钙蛋

白 I、肌酸激酶同工酶、肌红蛋白, 及床旁心脏彩超检查。记录患者应用尼非卡兰/胺碘酮前及用药后的收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、心率 (heart rates, HR)、LVEF。

### 1.4 观察结局

主要观察指标为药物的有效/无效及转复时间: 有效: ①予尼非卡兰/胺碘酮后 pVT/VF 转复或 24 小时 h 内未再发作; ②予尼非卡兰/胺碘酮之前电转复无法转复 pVT/VF, 但应用药物后或应用药物后再次电转复 pVT/VF 转复。无效: ①予尼非卡兰/胺碘酮后 24 h 内无法转复或转复后再次发作的 pVT/VF; ②予尼非卡兰/胺碘酮前后行电转复无法转复 pVT/VF。

次要观察指标为 24 h 生存率、1 个月生存率。

### 1.5 治疗经过

据患病后首次应用抗心律失常药物的种类, 将患者分为尼非卡兰组 (42 例) 与胺碘酮组 (42 例)。胺碘酮组患者予静脉应用胺碘酮 (盐酸胺碘酮注射液, 3 ml: 0.15 g) 用量: 负荷剂量: 15 mg/min 静脉注射 10 min, 维持剂量: 1 mg · min<sup>-1</sup>; 尼非卡兰组患者予静脉应用尼非卡兰 (注射用盐酸尼非卡兰) 用量: 负荷剂量: 0.3 mg · kg<sup>-1</sup> 静脉注射 5 min, 维持剂量: 0.4 mg · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>。如果 QT 或 QTc 间期延长至 600 ms 及以上, 酌情适当减少尼非卡兰/胺碘酮剂量或停用。将电转复及应用肾上腺素等纳入常规治疗, 并记录两组电转复、应用肾上腺素患者例数, 进行统计学比较。具体治疗方案均由医生 (至少两名副主任医师或主任医师协商) 制定。

### 1.6 统计学处理

本研究中进行统计学分析的软件为 SPSS 22.0 统计软件。对连续变量进行正态分布检验, 符合正态分布的指标以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对 *t* 检验; 不符合正态分布的指标以 M (P25, P75) 表示, 并采用秩和检验。不连续变量采用  $\chi^2$  检验, 如理论数 < 5 或样本量 < 40, 采用 Fisher 精确检验。以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线资料

本研究对 2015-10-2018-02 泰达国际心血管病医院 CCU 的 86 例 pVT/VF 患者进行分析, 其中失访 2 例患者 (失访率 2.3%)。对尼非卡兰组 (42 例) 与胺碘酮组 (42 例) 的基线资料 (性别、基础心脏病、心律失常类型、常规治疗方案除外) 行正态分布检验, 均符合正态分布, 并行独立样本 *t* 检验; 余行  $\chi^2$  检验, 得出结论: 两组患者基线资料均无明显统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 基线资料

Table 1 Basic Informations

项目	胺碘酮组 (42 例)	尼非卡兰组 (42 例)	P 值
男/例(%)	17(40.5)	25(59.5)	0.08
年龄/岁	60±7	64±11	0.06
QT 间期/ms	456±46	456±78	0.99
LVEF/%	45±12	44±11	0.60
血钾/(mmol·L <sup>-1</sup> )	3.92±0.72	3.94±0.73	0.82
乳酸/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2.04±0.85	1.76±0.87	0.14
血清 PH 值	7.40±0.08	7.41±0.08	0.51
基础心血管疾病/例(%)			0.53
心肌梗死	26(61.9)	30(71.4)	
心肌病	10(23.8)	6(14.3)	
先天性心脏病	6(14.3)	6(14.3)	
心律失常类型/例(%)			0.81
多形性室速	8(19.0)	10(23.8)	
单形性室速	20(47.6)	18(42.9)	
VF	14(33.3)	14(33.3)	
常规治疗方案/例(%)			
予电转复	38(90.5)	36(85.7)	0.74
予肾上腺素	40(95.2)	41(97.6)	1.00

## 2.2 主要观察指标和次要观察指标的组间比较

尼非卡兰组(42 例)与胺碘酮组(42 例)比较显示,尼非卡兰组有效率高( $P=0.02$ ),转复时间短( $P<0.01$ ),同时,24 h 生存率及 1 个月生存率提高。另外,对 24 h 内死亡患者的死亡原因行  $\chi^2$  检验,得出结论,应用尼非卡兰与胺碘酮后,患者死亡原因无明显统计学差异( $P=0.51$ ),但应用尼非卡兰的患者中未出现脏器衰竭,这一结果可能提示尼非卡兰对心功能、肾功能、肝功能的影响低于胺碘酮。见表 2。

## 2.3 药物不良反应的组间对比

TdP 定义为  $\geq 3$  个连续多形性增宽变形的 QRS 波群,其特征是围绕等电位基线不断扭转。本研究发现,尼非卡兰应用过程中,共出现 TdP 1 例(2%),停用尼非卡兰后自行消失,未予电复律或其他药物治疗,通过对出现该例患者的治疗过程及相关检验检查探讨发现,TdP 的发生可能与低钾血症相关(该患者血钾为 2.4 mmol/L),但由于 TdP 的发生率较低,尚无数据支持本猜想。尼非卡兰组总体不良反应的发生率(发生率=不良反应发生例数/该组总体例数)与胺碘酮组无明显统计学差异( $P>0.05$ ),但发生率(7%)低于胺碘酮(33%),不除外与样本量较少相关。见表 3。

对比应用尼非卡兰/胺碘酮前及用药后  $\Delta$ SBP (mmHg)、 $\Delta$ DBP (mmHg)、 $\Delta$ LVEF (%)、 $\Delta$ HR (次/min),得出结果:尼非卡兰组对血压(SBP、DBP)、HR、LVEF 的影响较胺碘酮组小,差异具有

统计学意义( $P<0.01$ )。见表 3。

表 2 主要观察指标和次要观察指标

Table 2 The main and second observed indicators

项目	胺碘酮组 (42 例)	尼非卡兰组 (42 例)	P 值
主要观察指标/例(%)			
有效	29(69.0)	38(90.5)	0.02
转复时间/min	6.9±4.8	4.8±3.7	$<0.01$
次要观察指标/例(%)			
1 个月生存率	26(61.9)	36(85.7)	0.01
24 h 生存率	26(61.9)	40(95.2)	$<0.01$
死亡原因/例(%)			
心血管病因	2(4.8)	1(2.4)	0.51
心律失常	4(9.5)	1(2.4)	
心衰或休克	5(11.9)	0(0)	
器官衰竭	5(11.9)	0(0)	

表 3 安全性

Table 3 Safty

不良反应	胺碘酮组 (42 例)	尼非卡兰组 (42 例)	P 值
心脏骤停/例(%)	3(7.1)	0(0)	0.12
TdP/例(%)	1(2.4)	1(2.4)	1.00
肝功能不全/例(%)	1(2.4)	0(0)	0.50
肾功能不全/例(%)	4(9.5)	0(0)	0.06
$\Delta$ SBP/mmHg	9±11	3±13	0.04
$\Delta$ DBP/mmHg	5±7	2±6	0.02
$\Delta$ LVEF/%	0.88±4.71	5.71±8.43	0.02
$\Delta$ HR/(次·min <sup>-1</sup> )	23±5	2±9	$<0.01$

## 2.4 药物不良反应的组内间对比

为探讨应用尼非卡兰对 HR、血压、心功能的影响,进行统计分析。其中,以 LVEF 对心功能进行量化。尼非卡兰可有效升高 LVEF( $P<0.01$ ),对 DBP( $P=0.13$ )、SBP( $P=0.09$ )、HR( $P=0.15$ )无明显影响。见表 4。

表 4 药物不良反应的组内间对比

Table 4 Intra-group Comparison of Adverse Drug Reactions

项目	应用		P 值
	尼非卡兰前	尼非卡兰后	
SBP/mmHg	109±16	112±22	0.09
DBP/mmHg	70±11	69±10	0.13
HR/(次·min <sup>-1</sup> )	106±31	103±32	0.15
LVEF/%	44±11	50±5.2	$<0.01$

## 3 讨论

pVT/VF 可诱发或加重心肌缺血、快速 HR 及儿茶酚胺激增,导致心脏骤停、死亡,是恶性心律失

常的一种。由 VT 及 VF 引起的心源性猝死发生率高达 50%~80%<sup>[15]</sup>。

pVT/VF 的治疗方案主要取决于症状及血流动力学,目前主要有电转复、植入型心律转复除颤器、射频消融术和抗心律失常药物等,同时需积极纠正诸如电解质紊乱、致心律失常药物、心肌缺血和慢性心力衰竭失代偿等因素。美国心脏学会的指南指出目前尚无抗心律失常药物可提高 VA 导致的心脏骤停患者的生存率,且缺乏相关抗心律失常药物的诊疗流程<sup>[16]</sup>。指南推荐  $\beta$  受体阻滞剂、胺碘酮及利多卡因为一线用药,但效果欠佳,不良反应、负性肌力作用及致心律失常风险相对较高<sup>[17-18]</sup>。转复 VT/VF 时,常需立即大剂量应用,因其具有  $\beta$  受体阻滞作用,赋形剂、聚山梨醇酯-80、苯甲醇等具有扩血管作用,易发低血压和心动过缓<sup>[19]</sup>。荟萃分析结果表明,抗心律失常药物对生存率无益处,甚至提高病死率<sup>[20]</sup>,这使其应用价值受到怀疑。有研究表明利多卡因可降低 VA 复律后的复发次数,但对急性心肌梗死患者无益<sup>[18]</sup>。A-LIVE 试验表明胺碘酮比利多卡因具有更高院内生存率<sup>[21]</sup>。中国最新指南推荐当  $\beta$  受体阻滞剂、胺碘酮治疗无效或禁忌时应用<sup>[14]</sup>。心力衰竭患者易出现 VA,但大多数抗心律失常药物常具有负性肌力的作用,使应用受到极大限制。

在 VA 复律治疗方面,尼非卡兰与胺碘酮均比利多卡因具有更高的有效性,但尼非卡兰与胺碘酮相比较的效果尚不明确。动物研究表明,尼非卡兰较胺碘酮具有以下优势:不具有负性肌力作用、可降低除颤阈值、半衰期短等<sup>[22]</sup>。但尼非卡兰对心肌梗死患者的心功能并无改善<sup>[16]</sup>。

胺碘酮是一种脂溶性可有效阻断  $\text{Na}^+$  通道、 $\text{Ca}^{2+}$  通道、 $\text{K}^+$  通道,也可阻滞  $\beta$ -肾上腺素能受体,给药后 6~8 h 发挥作用。其静脉应用过程中会出现低血压、心动过缓等不良反应,减缓输液速度可以避免不良反应<sup>[23]</sup>。胺碘酮在 2015 年美国心脏病学会的心肺复苏和急救心血管治疗指南更新和日本心肺复苏委员会 2015 年指南中作为治疗 pVT/VF 患者的第一线药物,其首剂剂量为 300 mg<sup>[24-25]</sup>。有研究报道,应用 150 mg 胺碘酮治疗的患者较 300 mg 胺碘酮患者的院内存活率高<sup>[26]</sup>,这表明剂量和输注速度的差异可能会影响胺碘酮的作用。关于提高住院内生存率方面,胺碘酮优于安慰剂治疗,但劣于利多卡因<sup>[27]</sup>。

尼非卡兰是水溶性具有嘧啶二酮的单纯  $\text{K}^+$  通道阻滞剂,不影响  $\text{Na}^+$  通道、 $\text{Ca}^+$  通道及  $\beta$  肾上腺素受体,最早在日本使用<sup>[7]</sup>。该药可阻断延迟整流  $\text{K}^+$  通道,增加动作电位持续时间(the action's potential duration, APD),延长有效不应期(effective refractory period, ERP)及 QT 间期,其优势为无负

性肌力作用或轻度正性肌力作用,起效迅速,半衰期短 $[\text{T}_{1/2\beta}, (1.53 \pm 0.23) \text{ h}]$ ,可降低 VT/VF 的阈值等。因半衰期短,故维持静脉应用无蓄积作用。安全性方面,尼非卡兰是一种 hERG 通道阻滞剂<sup>[28]</sup>(hERG channel blockers)。心室肌细胞中, hERG 是指基因 KCNH2, hERG 通道介导在心脏动作电位中延迟整流钾电流(IKr)的复极化。当该通道介导电流通过细胞膜的能力受到抑制或妥协让步时,不论是由于药物的作用还是某些家族的基因突变引发,都会导致潜在的致命疾病——QT 间期延长综合征。另外,由于心室壁各心肌细胞 IKr 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<sup>[29]</sup>。是该药物引起剂量依赖性 QT 间期延长、TdP 的机制。

2015 年日本心肺复苏委员会指南推荐尼非卡兰作为治疗 pVT/VF 的二线药物<sup>[25]</sup>。2015 年美国心脏病学会指南并未推荐尼非卡兰<sup>[24]</sup>,中国尼非卡兰应用共识中指出仅推荐胺碘酮、利多卡因无效时应用<sup>[30]</sup>。一项荟萃分析表明尼非卡兰可提高短期生存率及长期存活率<sup>[31]</sup>。有研究认为尼非卡兰的起效时间短于胺碘酮,对血流动力学的影响也较胺碘酮轻<sup>[32]</sup>。目前尼非卡兰与其他抗心律失常药物的对比研究较少。

本研究为单中心回顾性观察研究,据纳入患者发病后首次应用抗心律失常药物的种类分为胺碘酮组和尼非卡兰组,观察患者基线资料、治疗过程及生存率,对结果进行统计学分析,得出结论:与胺碘酮相对比,尼非卡兰能有效终止 pVT/VF,缩短转复时间,不良反应以 TdP 为主,不良反应总体发生率较低,对血压、心功能影响小,同时提高 24 h 生存率、1 个月生存率。

#### 参考文献

- [1] Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, et al. Executive summary: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. *Circulation*, 2015, 132(18 Suppl 2): S315-367.
- [2] Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Adult advanced cardiovascular life support: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. *Circulation*, 2015, 132(18suppl 2): S444-464.
- [3] Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Amiodarone: ionic and cellular mechanisms of action of the most promising class III agent [J]. *Am J Cardiol*, 1999, 84(9A): 20-28.
- [4] Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(12): 884-890.
- [5] Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al. Amioda-

- rone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(12): 871-878.
- [6] Lindquist DE, Rowe AS, Heidel E, et al. Evaluation of the hemodynamic effects of intravenous amiodarone formulations during the maintenance phase infusion [J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(12): 1317-1321.
- [7] Katoh T, Mitamura H, Matsuda N, et al. Emergency treatment with nifekalant, a novel class III antiarrhythmic agent, for life-threatening refractory ventricular tachyarrhythmias; post-marketing special investigation [J]. *Circ J*, 2005, 69(10): 1237-1243.
- [8] Igarashi M, Fujino T, Toyoda M, et al. Defibrillation effects of intravenous nifekalant in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005, 28: S155-157.
- [9] Katoh T, Mitamura H, Matsuda N, et al. Emergency treatment with nifekalant, a novel class III antiarrhythmic agent, for life-threatening refractory ventricular tachyarrhythmias; post-marketing special investigation [J]. *Circ J*, 2005, 69(10): 1237-1243.
- [10] Yoshioka K, Amino M, Morita S, et al. Can nifekalant hydrochloride be used as a first-line drug for cardiopulmonary arrest (CPA)? comparative study of out-of-hospital CPA with acidosis and in-hospital CPA without acidosis [J]. *Circ J*, 2006, 70(1): 21-27.
- [11] Tahara Y, Kimura K, Kosuge M, et al. Comparison of nifekalant and lidocaine for the treatment of shock-refractory ventricular fibrillation [J]. *Circ J*, 2006, 70(4): 442-446.
- [12] Yusu S, Ikeda T, Mera H, et al. Effects of intravenous nifekalant as a lifesaving drug for severe ventricular tachyarrhythmias complicating acute coronary syndrome [J]. *Circ J*, 2009, 73(11): 2021-2028.
- [13] Shiga T, Tanaka K, Kato R, et al. Nifekalant versus lidocaine for in-hospital shock-resistant ventricular fibrillation or tachycardia [J]. *Resuscitation*, 2010, 81(1): 47-52.
- [14] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律失常专业委员会. 室性心律失常中国专家共识 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2016, 30(4): 283-325.
- [15] 李奇, 杨俊. 室性心律失常与解剖因素关系的研究进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(5): 441-444.
- [16] Murakawa Y, Yamashita T, Kanese Y, et al. Effect of a class III antiarrhythmic drug on the configuration of dose response curve for defibrillation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1999, 22(4): 479-486.
- [17] Lindquist DE, Rowe AS, Heidel E, et al. Evaluation of the hemodynamic effects of intravenous amiodarone formulations during the maintenance phase infusion [J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(10): 1317-1321.
- [18] Martí-Carvajal AJ, Simancas-Racines D, Anand V, et al. Prophylactic lidocaine for myocardial infarction [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 8: CD008553.
- [19] Lindquist DE, Rowe AS, Heidel E, et al. Evaluation of the hemodynamic effects of intravenous amiodarone formulations during the maintenance phase infusion [J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(12): 1317-1321.
- [20] Yu Huang, Qing He, Min Yang, et al. Antiarrhythmia drugs for cardiac arrest; a systemic review and meta-analysis [J]. *Critical Care*, 2013, 17(4): R173.
- [21] Dorian P, Cass D, Schwartz B, et al. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(12): 884-890.
- [22] Pantazopoulos IN, Troupis GT, Pantazopoulos CN, et al. Nifekalant in the treatment of life-threatening ventricular tachyarrhythmias [J]. *World J Cardiol*, 2011, 3(6): 169-176.
- [23] Marinelli A, Capucci A. Amiodarone (Nexterone) injection for the treatment and prophylaxis of frequently recurring ventricular fibrillation [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(4): 573-584.
- [24] Kleinman ME, Brennan EE, Goldberger ZD, et al. Part 5: adult basic life support and cardiopulmonary resuscitation quality: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. *Circulation*, 2015, 132(18suppl 2): S414-435.
- [25] Japan Resuscitation Council. Part 2: Adult Basic Life Support and Cardiopulmonary Resuscitation Quality [J]. *Japan Resuscitation Council Guideline*, 2015, 112(12): 1222-1228.
- [26] Amino M. Nifekalant hydrochloride and amiodarone hydrochloride result in similar improvement for 24-hour survival in cardiopulmonary arrest patients; the SOS-KANTO 2012 study [J]. *Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 66(5): 600-609.
- [27] Kudenchuk PJ. Amiodarone, lidocaine, or placebo in out-of-hospital cardiac arrest [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(12): 1711-1722.
- [28] Masato F, Susumu O, Hisao Y, et al. Development of recombinant cell line co-expressing mutated Nav1.5, Kir2.1, and hERG for the safety assay of drug candidates [J]. *J Biomol Screen*, 2016, 17(6): 773-784.
- [29] 郭牧, 田树光, 宋昱. 尼非卡兰的临床应用 [J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(2): 188-190.
- [30] 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): 32-35.
- [31] Sato S, Zamami Y, Imai T, et al. Meta-analysis of the efficacy of amiodarone and nifekalant in shock-resistant ventricular fibrillation and pulseless ventricular tachycardia [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12683.
- [32] Harayama N, Nihei S, Nagata K, et al. Comparison of nifekalant and amiodarone for resuscitation out-of-hospital cardiopulmonary arrest resulting from shock-resistant ventricular fibrillation [J]. *J Anesth*, 2014, 28(4): 587-592.

(收稿日期: 2018-08-12)