

决奈达隆的电生理与临床应用进展*

李景东¹ 夏超睿¹ 陈媛¹

[摘要] 决奈达隆是非碘化的苯并呋喃衍生物,其化学结构与胺碘酮类似。决奈达隆作为一种新型的抗心律失常药物,具有多通道阻滞的作用,它既保留了胺碘酮的疗效,又具有更高的安全性。其有效性和安全性经多个临床试验证实后,于2009年被FAD批准用于心房颤动患者复律后窦性心律的维持。本文就决奈达隆的电生理与临床应用进展作扼要介绍。

[关键词] 决奈达隆;电生理;心房颤动

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.03.002

[中图分类号] R541.7 **[文献标志码]** C

Progress of electrophysiology and the clinical application of dronedarone

LI Jingdong XIA Chaorui CHEN Yuan

(Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: LI Jingdong, E-mail: jingdong-li@mail.hust.edu.cn

Summary Dronedarone is a non-iodized benzofuran derivative with a chemical structure similar to amiodarone. As a new antiarrhythmic drug, dronedarone can block multi-channels. It not only retains the efficacy of amiodarone, but also has higher safety. Dronedarone maintains sinus heart rate in patients with atrial fibrillation after cardioversion. Multiple clinical trials confirmed dronedarone's efficacy and safety. So dronedarone was approved by FAD in 2009. This comment briefly introduces the progress of electrophysiology and the clinical application of dronedarone.

Key words dronedarone; electrophysiology; atrial fibrillation

决奈达隆是一种新型抗心律失常药物,属苯并呋喃的衍生物,在结构上与胺碘酮相似,没有碘取代基。适用于阵发性或持续性心房颤动(房颤)患者窦性心律的维持,降低住院风险。其安全性和有效性及作用机制,正逐渐受到关注。

1 决奈达隆的电生理作用机制

决奈达隆具有广泛的电生理效应,能够有效抑制心肌细胞的多种电流,特别是 Na^+ 和 K^+ 电流,兼具I、II、III、IV类抗心律失常药物的作用^[1]。

1.1 阻断钠通道(I类作用)

决奈达隆是一种强效的快钠电流抑制剂,抑制效力是等浓度胺碘酮的10倍左右。决奈达隆与失活态的钠通道亲和力较大,与激活态的钠通道亲和力较小,使其从失活态恢复至激活态的时间显著延长,通道开放概率减小,心肌细胞动作电位0期最大上升速率减小。对钠通道的阻滞作用表现为剂量依赖性和频率依赖性,在较大剂量、心脏刺激频率增加或自身心率增快时(钠通道的开放、失活、和关闭频率增快时)阻滞作用较强^[2]。

1.2 非竞争性阻断 α 和 β 受体(II类作用)

决奈达隆能非竞争性地阻断 α 和 β 受体,扩张

冠状动脉,增加其血流量,减少心肌耗氧量;扩张外周动脉,降低外周阻力。

1.3 阻断钾通道(III类作用)

决奈达隆可阻滞慢、快成分的延迟整流钾电流(I_{ks} 、 I_{kr})、内向整流钾电流(I_{kl})、乙酰胆碱激活的内向整流钾电流(I_{KACh})^[1]及小电导钙激活钾通道电流(I_{KAS})^[3]。决奈达隆对 I_{ks} 的阻滞作用表现为电压依赖性和频率依赖性(在较小负向电压和较快频率时阻滞作用加强)。决奈达隆对 I_{kr} 的阻滞作用是 I_{ks} 的3倍,表现为反向使用依赖阻滞(在较慢频率时阻滞作用加强),这与期望使用药物延长复极时间和不应期来治疗心动过速的目的相反。单纯的钾通道阻滞剂,因有较明显的反向使用依赖阻滞,易引发尖端扭转性室性心动过速(Tdp),其应用受到限制。决奈达隆为多通道阻滞剂,在阻滞钾通道的同时还阻滞钠通道和钙通道,可减弱其反向使用依赖阻滞,故发生Tdp的可能性小。决奈达隆对 I_{KACh} 的抑制作用是胺碘酮的100倍,其强效的心房特异性 I_{KACh} 阻断特性对治疗房颤具有重要价值,慢性房颤时因心房电重构可诱导 I_{KACh} 发展为非乙酰胆碱依赖的 I_{KACh} ,而使其持续激活,引起静息状态下细胞膜超极化、3期复极化加速、动作电位时程缩短。决奈达隆对 I_{KAS} 的抑制作用表现为剂量依赖性,其对慢性房颤患者心房肌细胞 I_{KAS} 的抑制作用比正常人更明显。慢性房颤患者小电

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:81873476)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉,430022)

通信作者:李景东, E-mail: jingdong-li@mail.hust.edu.cn

导钙激活钾通道(SK)的表达和功能明显增强,故 I_{KAS} 可能是决奈达隆治疗房颤的潜在靶点^[3]。

1.4 阻断L型钙通道(IV类作用)

决奈达隆与失活态的钙通道亲和力较大,与激活态的钙通道亲和力较小,作用表现为剂量依赖性和频率依赖性(在浓度较高、较快除极频率时阻滞作用加强),对钙通道的阻滞作用使心肌细胞的钙瞬变减小、肌小节的收缩幅度缩短,具有负性肌力的作用^[2]。

决奈达隆的整体电生理作用表现为抑制窦房结和房室交界区的自律性;减慢心房、房室结和房室旁路传导;延长心肌细胞的动作电位时程(APD)和有效不应期,延长旁路前向和逆向有效不应期^[4]。决奈达隆对心室壁内膜和外膜APD无影响,但可缩短M细胞APD,降低心肌细胞的跨室壁复极离散度,并可消除索他洛尔导致的早期后除极^[5]。

2 药理学特性

决奈达隆的口服吸收率良好(70%~94%),与食物同服吸收率可增加2~3倍。但该药存在明显的首过消除效应,净生物利用度只有15%。在400mg、每日两次的推荐剂量下^[4],7d天内可达稳态血浆浓度,血浆蛋白结合率超过98%。在体内,口服决奈达隆主要由肝细胞色素氧化酶P450 3A4(CYP3A4)代谢,经粪便排出。决奈达隆的半衰期(约24h)比胺碘酮的半衰期(长达数周)短得多,亲脂性也较胺碘酮低,因而较少出现组织蓄积,甲状腺毒性和肺毒性等心脏外的副作用小。

决奈达隆不仅是CYP3A4的底物,还是CYP3A4、CYP2D6、P-糖蛋白的抑制剂^[1]。具有CYP3A4抑制作用的药物(钙离子拮抗剂等)可增加决奈达隆的血药浓度,两者联用时应减少决奈达隆的剂量。与CYP3A4的底物(辛伐他汀等)、CYP2D6的底物(β 受体阻滞剂等)及P-糖蛋白的底物(地高辛等)联用时可使后者血药浓度增加,两者联用时应注意监测后者的血药浓度或减少剂量^[4]。与胺碘酮相比,决奈达隆与新型口服抗凝药(NOACs)联用具有较高的安全性。使用来自2012~2016年中国台湾国际健康保险数据库的回顾性队列研究(药物联合NOACs对房颤患者出血风险的影响),纳入91330例使用NOAC(达比加群、利伐沙班、阿哌沙班至少1种)和12种共代谢途径药物(含决奈达隆和胺碘酮)的非瓣膜性房颤患者,结果显示:胺碘酮联用达比加群、利伐沙班显著增加患者大出血风险;而决奈达隆联用达比加群、利伐沙班、阿哌沙班不增加患者大出血风险^[6]。

3 决奈达隆的临床应用

3.1 决奈达隆对房颤患者窦性心律的维持和心室率控制

在临床试验中,决奈达隆对房颤患者窦性心律

的维持和心室率控制方面的疗效得到了肯定。EURIDIS和ANDONIS独立多中心随机双盲安慰剂对照研究[决奈达隆在心房扑动(房扑)或房颤患者中维持窦性心律疗效的研究]纳入1237例患者,随访1年后,与安慰剂组相比,决奈达隆组房颤复发率降低了26%,房颤或房扑复发中位时间明显延长,复发时患者的心室率明显降低,且无论患者在入选之前是否接受过复律治疗,决奈达隆对患者窦性心律的维持都有很好的疗效^[7]。ERATO多国随机双盲安慰剂对照研究(决奈达隆在标准治疗基础上对永久性房颤心室率控制的研究)纳入174例永久性房颤患者,随访6个月结果显示:在 β 受体阻滞剂、钙拮抗剂和地高辛等治疗基础上,决奈达隆组的心室率进一步下降,在服药第14天时,决奈达隆组24h平均心室率降低11.7次/min,并在6个月试验期间持续^[8]。EFFECT-AF多国多中心观察性研究(比较决奈达隆和其他抗心律失常药物在现实生活中治疗房颤安全性和有效性的研究),分别纳入515例服用决奈达隆及494例服用其他抗心律失常药物(普罗帕酮、索他洛尔、胺碘酮)的房颤患者,随访18个月,主要复合终点为房颤的复发。结果表明,决奈达隆能明显减少房颤复发,其降低房颤复发的效果与其他抗心律失常药物相当^[9]。

3.2 决奈达隆改善房颤患者预后及生活质量

能改善患者预后是决奈达隆被批准用于非永久性房颤患者节律控制的主要原因之一。ATHE-NA多中心随机安慰剂对照研究(决奈达隆对房颤患者心血管事件影响的研究)纳入了4628例阵发性或持续性房颤和房扑患者,终点事件为患者因任何原因入院或死亡。随访21个月后,结果显示决奈达隆能显著改善房颤患者心血管住院或全因死亡的终点,在控制心室率和抗血栓治疗的基础上,决奈达隆能使房颤患者的心血管疾病死亡率明显下降^[10]。因此,作为抗心律失常药物,决奈达隆第一次经临床研究证实能够改善心血管病终点事件。使用美国DOD数据库的回顾性队列分析(比较决奈达隆和其他抗心律失常药物对房颤患者心血管住院风险的影响)纳入6349例首次使用决奈达隆和12698例使用其他抗心律失常药物(胺碘酮、普罗帕酮、索他洛尔等)的房颤患者,使用药物两年后的结果表明:与其他抗心律失常药物相比,首次使用决奈达隆的患者心血管住院或死亡的风险明显降低^[11]。一项比较决奈达隆和索他洛尔在亚洲房颤患者临床疗效的队列研究表明:与索他洛尔相比,决奈达隆能使亚洲房颤患者心血管住院风险及接受非药物治疗的可能性明显降低^[12]。节律控制是影响患者生活质量(QoL)的重要因素,为调查使用决奈达隆患者的生活质量,研究人员进行了IMPULS前瞻性多中心开放性研究,通过AF-QoL问

卷调查了使用决奈达隆 1 年的 342 例房颤患者,结果表明,使用决奈达隆后房颤患者各维度的生活质量都得到了改善^[13]。同样,对 824 例阵发性或持续性房颤的中国台湾人群进行的观察性研究表明,使用决奈达隆治疗 6 个月后,患者生活质量明显改善,生活质量调查问卷得分明显提高^[14]。

3.3 决奈达隆对心、脑血管的保护作用

冠心病在房颤患者中普遍存在,抗心律失常药物因具有致室性心律失常的风险,在这些患者中的使用受到限制。研究表明,决奈达隆可逆转左心室肥厚及冠状动脉重塑,从而改善整体的抗氧化状态^[15]。一项 ATHENA 研究的事后分析(决奈达隆在房颤合并冠心病患者中应用的安全性研究)纳入 1405 例合并冠心病的房颤患者,主要终点事件为首次因心血管病入院或全因死亡。随访 2.5 年后,结果显示,与安慰剂组相比,决奈达隆组主要终点事件发生率明显减少,急性冠状动脉综合征患者的人数也相对减少^[16]。卒中是房颤的严重并发症,抗心律失常药物以前没有被证明可以降低房颤患者的卒中风险。一项 ATHENA 事后分析(评估决奈达隆对卒中的影响)纳入 4628 例持续性或阵发性房颤患者,随访 1 年至 30 个月。结果显示,决奈达隆组卒中风险从每年的 1.8% 降低到 1.2%^[17]。使用德国 IQVIA 数据库进行的 MATE 分析(分析决奈达隆对心肌梗死和卒中患者的影响),纳入 3498 例首次接受决奈达隆治疗的患者和 17 724 例首次接受其他抗心律失常药物(胺碘酮、氟卡尼等)治疗的患者,分别计算使用药物 6 年后各组患者心肌梗死和卒中患者的百分比。结果显示,与其他抗心律失常药物相比,决奈达隆能显著降低心肌梗死及卒中的发病率^[18]。这些结果表明决奈达隆对房颤患者的心脑血管具有良好的保护作用。

3.4 决奈达隆与雷诺嗪联合治疗房颤

用于治疗房颤的多通道阻滞剂可抑制房颤发生和发展的多个过程,但是不耐受和安全性问题限制了这些药物的使用。多数药物的副作用具有剂量依赖性,联合两种具有互补电生理特性的药物替代一种多通道阻滞剂可减少单一药物使用剂量,减少药物副作用。雷诺嗪联合决奈达隆治疗房颤比单独使用一种药物的效果更佳。HARMONY 随机双盲安慰剂对照研究(雷诺嗪联合决奈达隆治疗阵发性房颤机制和协同作用研究)纳入 134 例植入起搏器的阵发性房颤患者,随机分为安慰剂组、雷诺嗪组、低剂量决奈达隆组(225 mg BID)及两个雷诺嗪联合低剂量决奈达隆组(150 mg BID 和 225 mg BID 两种剂量),治疗 12 周后,雷诺嗪组和决奈达隆组房颤负荷均未见明显下降,两个联合治疗组的房颤负荷明显下降。说明雷诺嗪联合低剂量决奈达隆能安全、有效地降低房颤负荷^[19]。为了研

究这两种药物联合治疗房颤的机制,使用人心房肌细胞进行的电生理研究表明:雷诺嗪联合低剂量决奈达隆可使心房肌细胞 APD 延长、内质网 Ca^{2+} 泄漏减少,多种膜电流受到了抑制,特别是 Na^{+} 和 K^{+} 电流^[2]。这解释了 HARMONY 试验中观察到的现象。因此,雷诺嗪联合低剂量决奈达隆是治疗房颤的一种新选择,尤其是对于心力衰竭患者,值得进一步的临床研究。

3.5 决奈达隆对其他类型心律失常的治疗作用

决奈达隆不仅对心房有抗心律失常作用,对心室也有抗心律失常作用。使用 2010~2015 年瑞典全民健康登记数据的多中心随机对照研究(比较抗心律失常药物在治疗房颤时的安全性研究),纳入 44 995 例使用索他洛尔、胺碘酮、决奈达隆等抗心律失常药物的房颤患者及 267 518 例未使用抗心律失常药物的房颤患者,主要终点事件包括心律失常死亡、持续性室性心动过速、心室颤动或 ICD 植入,随访 1 年后,结果显示:与索他洛尔相比,决奈达隆是唯一一种能使心律失常死亡、持续性室性心律失常或 ICD 植入风险显著降低的抗心律失常药物^[20]。此外,有病例报道表明,决奈达隆对使用其他抗心律失常药物无效的心肌病患者的室性心动过速有很好的疗效,能显著抑制患者室性心动过速发作的次数,甚至能将心室功能恢复到基线水平,和美西律联用能显著降低消融治疗无效的室性心动过速患者的负荷^[21]。与决奈达隆药理作用相似的胺碘酮不仅可以治疗房颤、房扑,还可用于治疗多源性房性心动过速、房室折返性心动过速、房室结折返性心动过速、室性心动过速及终止加速性交界区自主心律^[22],由此可推断同样具有广泛电生理效应的决奈达隆对除房颤外其他类型心律失常的潜在治疗作用。虽然目前的临床试验主要关注决奈达隆在房颤、房扑中的作用,但决奈达隆在其他类型室上性及室性心律失常方面的潜在作用值得进一步探索。

4 决奈达隆的不良反应

决奈达隆的副作用主要有胃肠道反应(腹泻、恶心、呕吐)和皮疹,心血管副作用包括心动过缓和 QT 间期延长。有病例报道提出决奈达隆有严重的光毒性和肝毒性,于是欧洲药品管理局(EMA)要求在使用决奈达隆治疗的前 6 个月,需每月对患者进行肝功能检测^[5]。此外,决奈达隆可以通过抑制肾小管对肌酐的转运使血清肌酐浓度升高,但没有肾毒性,不影响肾小球的滤过率。

5 决奈达隆安全性的研究

虽然决奈达隆被认为比胺碘酮具有更好的安全性,但随机对照试验在选定的人群中出现了安全问题。DAFNE、EURIDIS/ADONIS 和 ERATO 试验排除了心力衰竭患者(NYHA 心功能分级 III 级、IV 级或左心室射血分数 $< 35\%$)。ANDROM-

EDA 多中心随机双盲安慰剂对照研究(决奈达隆在伴有高危充血性心力衰竭和左室功能不全房颤患者中的疗效及安全性研究),计划纳入 1000 例伴有症状性心力衰竭或严重左心室收缩功能障碍的住院患者,预期随访 2 年,结果在第 1 例患者入组 7 个月后,该试验因决奈达隆组死亡率明显高于安慰剂组而提前终止。试验表明:决奈达隆会使严重心力衰竭和左室功能下降患者的病死率增加、心力衰竭加重^[23]。因此,决奈达隆在高危心力衰竭人群中的安全性受到了质疑。PALLAS 试验(决奈达隆对高危永久性房颤患者终点事件的改善作用),计划入选 10 800 例高危永久性房颤患者,主要联合终点为卒中、心肌梗死、体循环栓塞或心血管病死亡。在纳入 3236 例患者后,该研究因安全原因提前中止。实验表明:决奈达隆会加重高危永久性房颤患者心力衰竭及卒中的风险^[24]。因此,2020 年 ESC/EACTS 房颤管理指南推荐决奈达隆用于左室功能正常或左室轻微受损(稳定型)房颤患者的长期节律控制(IA 级),不推荐用于永久性房颤和血流动力学不稳定或严重(NYHA IV 级)的心力衰竭患者^[4]。

6 小结与展望

决奈达隆是一种安全有效的抗心律失常药物,可显著减少非永久性房颤患者的房颤负荷和心血管事件住院风险,与其他抗心律失常药物相比,发生心律失常的风险较低,具有独特的安全性。越来越多的循证医学证据支持决奈达隆在治疗房颤中所取得的疗效,在未来,决奈达隆将继续在非永久性房颤患者的日常管理中发挥重要的作用。尽管如此,决奈达隆的安全性和有效性需要更多的临床试验来评价,以便给患者带来更大的获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Heijman J, Hohnloser SH, Camm AJ. Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: lessons from the past and opportunities for the future[J]. *Europace*, 2021, 23(23 Suppl 2): ii14-ii22.
- [2] Hartmann N, Mason FE, Braun I, et al. The combined effects of ranolazine and dronedarone on human atrial and ventricular electrophysiology[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 94: 95-106.
- [3] Yu Y, Luo D, Li Z, et al. Inhibitory Effects of dronedarone on small conductance calcium activated potassium channels in patients with chronic atrial fibrillation: comparison to amiodarone[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e924215.
- [4] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498.
- [5] Boriani G, Blomström-Lundqvist C, Hohnloser SH, et al. Safety and efficacy of dronedarone from clinical trials to real-world evidence: implications for its use in atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2019, 21(12): 1764-1775.
- [6] Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, et al. Association between use of non-vitamin k oral anticoagulants with and without concurrent medications and risk of major bleeding in nonvalvular atrial fibrillation[J]. *JAMA*, 2017, 318(13): 1250-1259.
- [7] Thind M, Crijns HJ, Naccarelli GV, et al. Dronedarone treatment following cardioversion in patients with atrial fibrillation/flutter: A post hoc analysis of the EURIDIS and ADONIS trials[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(5): 1022-1030.
- [8] Davy JM, Herold M, Hognlund C, 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. e521-529.
- [9] Khachatryan A, Merino JL, de Abajo FJ, et al. International cohort study on the effectiveness of dronedarone and other antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation in real-world practice (EFFECT-AF) [J]. *Europace*, 2021, DOI: 10. 1093/europace/ euab262.
- [10] Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(7): 668-678.
- [11] Goehring EL Jr. , Bohn RL, Pezzullo J, et al. Outcomes associated with dronedarone use in patients with atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 135: 77-83.
- [12] Lee SR, Choi EK, Kim JH, et al. Comparative clinical outcomes of dronedarone and sotalolol in Asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 16102.
- [13] Goette A, Benninger G, Pittrow D, et al. One-year safety and quality of life outcomes in patients with atrial fibrillation on dronedarone: prospective, non-interventional study in German ambulatory care [J]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2015, 26(2): 148-154.
- [14] Lin JL, Wu TJ, Chen CP, et al. Observational study of dronedarone in Taiwanese patients with atrial fibrillation[J]. *J Formos Med Assoc*, 2020, 119(1 Pt 1): 59-68.
- [15] Quintana-Villamandos B, Pazó-Sayós L, Arribas SM, et al. Dronedarone induces regression of coronary artery remodeling related to better global antioxidant status[J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(10): 1485-1494.
- [16] Pisters R, Hohnloser SH, Connolly SJ, et al. Effect of dronedarone on clinical end points in patients with atrial fibrillation and coronary heart disease: insights from the ATHENA trial[J]. *Europace*, 2014, 16(2): 174-181.

• 综述 •

磁性氧化铁纳米颗粒的心血管安全性研究进展*

卢启正¹ 郑浩¹ 沈运丽²

[摘要] 近20余年来,磁性氧化铁纳米颗粒(IONPs)广泛应用于心血管领域,如磁靶向药物递送、细胞高效磁转染、药物捕获、干细胞移植示踪、心脏磁共振对比剂等,展示了广阔的应用前景和潜在的临床应用价值。然而,IONPs的毒性正日益引起关注,严重阻碍了其在心血管领域的临床转化。本综述总结了IONPs的心血管毒性作用和可能机制,并初步探讨如何改善IONPs的安全性。

[关键词] 磁性氧化铁纳米颗粒;氧化应激;心血管系统

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.03.003

[中图分类号] R541 **[文献标志码]** A

Research progress of iron oxide magnetic nanoparticles in cardiovascular biocompatibility

LU Qizheng¹ ZHENG Hao¹ SHEN Yunli²

(¹Department of Cardiology, Shanghai East Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai, 200120, China; ²Department of Cardiology, Jian Branch, Shanghai East Hospital)

Corresponding author: SHEN Yunli, E-mail: shenyunli2011@163.com

Summary For the past two decades, iron oxide magnetic nanoparticles(IONPs) has been widely used in the cardiovascular field, such as magnetic drug delivery and capture, magnetic cell transfection, stem cell transplantation tracer, MRI contrast agent and so on. However, because of the toxicity and biocompatibility, IONPs' clinical application potentiality fails to fully demonstrate. In this review, we briefly summarize the research progress of IONPs side effects in the cardiovascular field, its potential mechanism and improved methods. This review will be able to provide a new strategy for the clinical use of IONPs.

Key words iron oxide magnetic nanoparticles; oxidative stress; cardiovascular system

*基金项目:江西省自然科学基金(No:20192BAB205006);上海市浦东新区学科带头人培养计划(No:PWRd2020-09);上海市浦东新区临床高峰学科项目(No:PWYgf2021-01)

¹上海市东方医院 同济大学附属东方医院心血管内科(上海,200120)

²上海市东方医院吉安分院心血管内科

通信作者:沈运丽, E-mail:shenyunli2011@163.com

- [17] Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, et al. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter[J]. *Circulation*, 2009, 120(13):1174-1180.
- [18] Ehrlich JR, Look C, Kostev K, et al. Impact of dronedarone on the risk of myocardial infarction and stroke in atrial fibrillation patients followed in general practices in Germany[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 278:126-132.
- [19] Reiffel JA, Camm AJ, Belardinelli L, et al. The HARMONY Trial: combined ranolazine and dronedarone in the management of paroxysmal atrial fibrillation: mechanistic and therapeutic synergism[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(5):1048-1056.
- [20] Friberg L. Ventricular arrhythmia and death among atrial fibrillation patients using anti-arrhythmic drugs [J]. *Am Heart J*, 2018, 205:118-127.
- [21] Frutos-López M, Pedrote A, Acosta-Martínez J, et al. Dramatic reduction of ventricular tachycardia burden after dronedarone plus mexiletine treatment in a patient refractory to hybrid ablation[J]. *Rev Port Cardiol(Engl Ed)*, 2020, 39(3):171-173.
- [22] Mujović N, Dobrev D, Marinković M, et al. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 151:104521.
- [23] Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(25):2678-2687.
- [24] Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24):2268-2276.

(收稿日期:2022-01-10)