

文章编号: 1672-3384 (2007) -03-0005-06

## 抗心律失常药的分类、进展及安全应用

【作者】 赵志刚 史卫忠 王孝蓉

首都医科大学附属北京天坛医院 (北京 100050)

【摘要】 目的 综述抗心律失常药的分类、进展及安全应用。方法 查阅和检索国内外最新抗心律失常有关文献。结果 本文综述了抗心律失常药的分类、最新进展及安全应用,有助于制定合理的抗心律失常治疗方案。结论 抗心律失常药物的应用应依据循证研究的结果,遵循安全、有效、经济的原则。

【关键词】 心律失常; 分类; 研究进展; 致心律失常; 用药选择

【中图分类号】 R972.2

【文献标识码】 B

心律失常指心律起源部位、心搏频率、节律以及冲动传导等任一项异常所引起的心脏节律的异常。

在正常情况下,心脏冲动来自窦房结,依次经过心房、房室束及浦金野纤维,最后传至心室肌,引起心脏节律性收缩。在病理或药物的影响下,冲动形成失常或传导发生障碍,或在不应期异常,就产生心律失常。近年来,随着心血管病的快速上升,心律失常发生率相应增多,约占心血管疾病的20%。临床常见的心律失常有窦性心动过速、窦性心动过缓、期前收缩(早搏)、阵发性室上性心动过速、阵发性室性心动过速及房室传导阻滞等表现。

心律不齐的直接致命性影响较少,但常伴有心血管栓塞或卒中后致残的危险,受其影响,非瓣膜房颤患者卒中的发生率将高于普通人5倍,而二尖瓣狭窄的房颤患者发生卒中几率高达17倍。房颤在普通人群中仅占0.57%,而在心脏病和老年人中的发生率高出许多倍,约占4%,临床上已受到了高度重视。

统计表明,在发达国家约有720万心脏病患者有心律失常,美国患病人群约占30%;每年原发性房颤住院者为21.5万人,继发性房颤住院者已超过140万人次。我国心血管病的发生率具有一定的特点,总体上是南低北高,而且已有年轻化和不断增长的趋势,冠心病介入治疗和心脏搭桥手术的年龄已向前推进了5~10岁,非药物疗法中除颤、起搏、消融、手术的迅速发展,对心律失常的治疗虽然具

有一定作用,但是药物疗法仍是防治快速心律失常的重要手段,具有简捷方便、顺应患者心理的特点,能较好地改善与房颤相关的并发症,关键是降低心肌梗死猝死率。

### 1 抗心律失常药(AAD)的分类

该类药物通常采用Vaughan Willims分类方法<sup>[1]</sup>,按其电生理作用不同,分为4大类。I类为钠通道阻滞剂(膜稳定剂),又分三个亚类:Ia组:抑制钠内流,也抑制钾外流,降低心肌细胞的自律性,减慢传导速度,抑制快速除极,延长动作电位时间。Ib组:轻度减慢除极,缩短动作电位时间。Ic组:明显抑制钠内流,对钾无影响,降低自律性,减慢传导速度。II类为 $\beta$ 受体阻滞剂,通过抑制 $\beta$ 受体,间接影响膜离子流。对慢反应细胞可抑制钙内流,从而降低传导和自律性。新近发布的美国成年患者房颤新临床指南,进一步阐明了该类药物控制心律的重要性,称其为治疗房颤的常用药物。III类为延长动作电位时程和有效不应期的药物。IV类为钙拮抗剂,抑制慢反应细胞的除极和自律性,抑制触发活动,减轻心肌细胞内钙超负荷。具体药物分类见表1,药代动力学特点见表2。

### 2 抗心律失常药物的研究进展

抗心律失常药物研究进展较快,临床应用的药物已近20个品种。奎尼丁1918年开始用于临床,是广谱抗心律失常药物,被作为这一类药物中的标

表1 抗心律失常药的 Vaughan Willims 分类

分类	药物					
I类 钠通道阻滞剂						
I <sub>a</sub> 组	奎尼丁	普鲁卡因胺	丙吡胺	吡美诺	阿义吗林	常咯林
I <sub>b</sub> 组	利多卡因	美西律	妥卡尼	苯妥英钠	莫雷西嗪	茚丙胺
I <sub>c</sub> 组	氟卡尼	恩卡尼	劳卡尼	普罗帕酮	西苯唑林	
II类 $\beta$ 受体阻滞剂	普萘洛尔	纳多洛尔	噻吗洛尔	美托洛尔	阿替洛尔	
III类 延长动作电位时程药	胺碘酮	溴苄胺	索他洛尔			
IV类 钙拮抗剂	维拉帕米	替阿帕米	加洛帕米	地尔硫革	苄普地尔	

表2 抗心律失常药物的药动学参数及代谢途径

分类	药物名称	蛋白结合率 (%)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	代谢途径
I类 钠通道阻滞剂					
I <sub>a</sub> 组	奎尼丁	90	1.5	6	肝
	普鲁卡因胺	15	47~75min	3	肝
	丙吡胺	80	1~3	5~7	肝、肾
I <sub>b</sub> 组	吡美诺 (吡哌醇)	85	1h左右	8	肝
	利多卡因	70		1.5	肝
	美西律	70	1.5~4	10	肝
	妥卡尼	50	1~1.5	14	肝、肾
	苯妥英钠	93	8~12	8~60	肝
	莫雷西嗪	94	1~3	5	肝
I <sub>c</sub> 组	普罗帕酮	97	2~3	3~4	肝
	氟卡尼	30~60	3	20	肝
	恩卡尼		2.3		肝
II类 $\beta$ 受体阻滞剂	普萘洛尔	>90	1~2	3~6	
	美托洛尔	12	1.5	3~4	肝
	阿替洛尔		2~4	6~7	
	比索洛尔	30	2~4	10~12	肝
III类 延长动作电位时程药	胺碘酮	96	6~8	50d	肝
	多菲利特	60~70	2~3	8~10	肝
	依布利特	40		5.7~8.8	肝
	多菲利特	60~70	2~3	6~10	肾
IV类 钙拮抗剂	索他洛尔		2.5~4	12	
	维拉帕米		3	3~7	肾
	地尔硫革		1~2	4~6	肝

准制剂。应用较早的还有普鲁卡因胺、利多卡因等，由于副作用的影响，目前用量渐少。进入20世纪80年代后，普罗帕酮、氟卡尼、恩卡尼相继应用，该类药物可直接作用于细胞膜而发挥作用，是具有较强活性的钠通道阻滞剂。1995年，抗恶性室性心律失常药物吡美诺在日本上市。1999年，日本三井株式会社开发的尼非卡兰获准上市，被誉为

治疗室性心律失常唯一有进展的药物。

从我国抗心律失常药物结构看，应用成熟的药品与国外差距较小，治疗室上性、室性心动过速用药中普罗帕酮、索他洛尔和胺碘酮均具有较高的普及率，控制房颤和房扑的药物维拉帕米、地尔硫革也占据了一定的市场份额，新型第III类钾通道阻滞剂已受到业内的普遍关注。

新型Ⅲ类钾通道阻滞剂伊布利特、多非利特、司美利特是近年开发的产品,为兼有一定Ⅰ类活性的Ⅲ类抗心律失常的药物。新型Ⅲ类药物心外副作用比胺碘酮小,但尖端扭转型心动过速(TDP)发生率不低于胺碘酮。

伊布利特(ibutilide)属于甲基磺酰胺的衍生物,是一种新型离子通道活性的Ⅲ类抗心律失常药物。由美国法玛西亚普强公司研制开发,1996年在美国上市,已在欧美11国上市,用于急性心房纤颤与心房扑动症。该药若采用静脉给药方式,治疗效果更为显著,为治疗房颤、房扑转复为窦性心律提供了新型优良药品。

伊布利特疗效显著,是一类有效的近远期抗心律失常作用药物。平均终止心律失常时间短,80%患者给药后30min内可全面好转,对于急性发作有效性、安全性的全面评估表明,房扑转复成功率为48%~70%,房颤为22%~43%,优于索他洛尔和普鲁卡因胺转复成功率数倍,对心脏搭桥术后的房颤和房扑安全有效,心律转复率达57%。房颤和房扑的持续时间30d的病人,42%病人用本品后获得转复,二次给药患者房扑、房颤转复率可分别提高75%与45%,而且对血液动力学无明显影响,即使左心室功能减低的患者影响也甚微。

伊布利特口服剂具有较强的首过效应,生物利用度低,所以采用静脉注射给药,药代动力学与剂量呈线性相关,血浆蛋白结合率为40%,分布容积较大,清除半衰期平均为6h。该药在肝脏中代谢为1种有活性和7种无活性物质,主要通过肾脏排出体外。临床应用表明,伊布利特与钙通道阻滞剂或 $\beta$ 受体阻滞剂合用,对其药代动力学、安全性及疗效尚未发生明显的影响,已是美国治疗房颤和房扑使之迅速转复为窦性心律的最佳药物治疗法。伊布利特没有负性肌力作用,也没有索他洛尔及胺碘酮的毒性反应。

多非利特(dofetilide)是第三代口服抗心律失常药物,由美国辉瑞公司研制开发,2000年在美国首次上市。与伊布利特作用机制相似,对心房作用

比心室更为明显,属于新型钾通道激动剂。临床用于治疗心房纤颤和心房扑动,使心律转为窦性节律。主要不良反应为尖端扭转型室性心动过速,静脉应用时发生率约为3%,口服时发生率约为1%。大部分不良反应发生在用药后的3d内。尖端扭转型室性心动过速的危险因素为QT间期延长、低血钾、低血镁及心动过缓。

大规模临床研究表明,该药口服吸收良好,生物利用度90%,半衰期7~13h,能使病人有效维持正常的窦性心律,逐渐转为正常心律,对于充血性心衰患者的心律失常能减少严重心衰的风险,对于在基线外有心房纤颤病人能提高自然转换成窦性节律的比例,预防这一症状的发展。多非利特具有口服方便,顺应患者用药习惯的优势。

决奈达隆(dronedaron)为在2004年8月欧洲心脏会议上报道的一种新的抗心律失常药物,是胺碘酮的类似物,与胺碘酮相比,因其不含碘所以没有器官毒性,且半衰期为1~2d,更便于调整药物剂量。EURIDS研究中,欧洲77个医院共612例病人因心房颤动或心房扑动而试用此药,所有病人入组前3个月内至少有1次心电图证实为心房颤动或心房扑动。以2:1随机入组。411例接受决奈达隆400mg,每天2次,201例接受安慰剂,治疗12个月。结果观察从随机入组到首次发生心房颤动或心房扑动的复发时间进行比较(发作时间心电图证实至少10min以上)。研究结果,从随机入组到首次心房颤动或心房扑动发作时间,决奈达隆组比安慰剂组延长2.3倍,复发率减低33%,而不良反应服药组与安慰剂组大致相同,服药组59.4%,安慰剂组58.2%,无显著差异。ADONIS研究中美国、加拿大、澳洲及非洲115个医疗单位共629例同类患者,在应用决奈达隆后,与安慰剂对照组相比,从随机选择开始到第一次其房颤或房扑的复发时间延长2.7倍,复发率减低27.5%,全因死亡或再住院率减少27%;决奈达隆组再住院率为22.8%,安慰剂组为30.9%。该药耐受性良好,因此在控制房颤、房扑发作方面似很有前途,因为它改善了胺碘

酮的副作用而保持对心律失常的较好疗效。ERATO 试验提示, 该药在静息和症状限制性运动中均能有效控制心室率, 没有尖端扭转型心动过速和心脏外毒性的发生, 也可用于心室率的控制。目前, 决奈达隆正在申请 FDA 批准。

AZD7009 是一种正在研发的具有钠、钾离子通道阻滞作用的药物, 它对心房肌的作用明显, 能有效治疗房性心律失常, 可延长 QT 间期, 但未发现尖端扭转型心动过速发生, AZD7009 将进入Ⅲ期临床试验。

RSD1235 是一种新型、快速起效、可静脉使用的抗心律失常药物, 被证实可有效治疗房颤。它高度选择作用于心房, 而对心室几乎没有影响, 药物的安全性和耐受性都比较好, 也没有药物相关的尖端扭转型心动过速发生。2005 年美国心律学会 (HRS) 会议公布的心律失常转复试验中, RSD1235 房颤的转复率大约是 50%~60%。

3 抗心律失常药物的致心律失常作用

抗心律失常药物均有不同程度的致心律失常作用, 定义为服用治疗量或亚治疗量抗心律失常药物引起用药前没有的心律失常或使原有的心律失常恶化。

致心律失常作用的发生明显受整体心脏状况和肝肾功能的影响, 如奎尼丁引起的猝死是安慰剂的 2~3 倍, 主要发生在心功能障碍患者, 很少见于正常心脏。在肝功能衰竭时, 扭转型室速也增加。Ⅰ类药在左心室射血分数 (LVEF) 小于 35% 或大于 35% 患者中致心律失常分别为 43% 和 26%, 所以 Ⅰ类药不宜用于明显心肌缺血和心功能障碍者。Ⅲ类药中索他洛尔的致心律失常随剂量而上升<sup>[6]</sup>。致心律失常多发生在开始用药 24~48h, 72h 后逐渐减少<sup>[7]</sup>。药物血药浓度变化范围较大, 除了有中毒可能性时, 测定血药浓度指导用药不实用<sup>[8]</sup>, 应强调严格掌握抗心律失常药物的适应证。

尖端扭转型室性心动过速 (torsade de pointes, TDP) 可由某些抗心律失常药物或其他可致 QT 间期延长的药物引起。常见的可致 TDP 的药物有奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺等 Ⅰa 类及索他洛尔、多

非利特等 Ⅲ类抗心律失常药物。有报道提出上述药物致 TDP 的发生率约为 5%。研究发现 Ⅰa 与 Ⅲ类药物的治疗存在明显的频率依赖性, 这与其影响动作电位时程的作用有关。此外, Ⅲ类药物伊布利特也有引发 TDP 的危险。

Ⅰb 类药物及  $\beta$  受体阻滞剂可缩短 QT 间期, 故可用于 TDP 的治疗。

Ⅰc 类药物对复极影响很小, 其致恶性心律失常作用极少。尽管当抗心律失常药物给药剂量过大时可延长 QT 间期而导致 TDP, 但也有少数发生 TDP 者的给药剂量甚小, 这与特异体质反应有关。Jackman 报道的一组 38 例患者中, 有 18 例出现 TDP 均见于给药后 6d 或更久。另外, 在 Roden 报道的 24 例患者中, 有 4 例发生 TDP 的时间甚至至用药 1 年后。临床常见药物引起的心律失常见表 3。

减少抗心律失常药物的致心律失常作用需注意以下几点: 保证正常的血清电解质水平, 特别是血钾、血镁、血钙水平; 用药早期监测心电图, 但是致心律失常作用也可能在长期用药时发生; 避免联合应用其他可以延长 QT 间期、具有潜在心律失常作用的药物, 如西沙必利、大环内酯类抗生素、抗组胺药物 (如阿司咪唑等) 以及三环抗

表 3 临床常见药物引起的心律失常及处理

药物	临床表现	处理
洋地黄类 强心苷	轻度: 孤立性早搏	停药
	重度: 室上性心律失常 (SVT)	抗洋地黄抗体
	高度房室传导阻滞 (AVB)	起搏
	心搏暂停 (asystole)	高血钾者透析
延长 QT 间期药物	TDP	静注硫酸镁
		补钾, 血钾 4.5~5mEq/L
		起搏治疗
		异丙肾上腺素
Ⅰ类 AAD	提高除颤、起搏阈值	停药
	心房扑动 (AFL)	BBs、CCBs
	1: 1 AV 传导	
	VT (频发、难以复律)	BBs、碳酸氢钠
	Brugada 综合征	停药, 治疗心律失常

抑郁药物等；先天性长 QT 间期综合征患者避免使用；慎用利尿剂；女性、肾功能不全以及严重心动过缓者慎用<sup>[9]</sup>。

#### 4 抗心律失常的临床用药

##### 4.1 抗心律失常药物的选用原则

治疗和预防心律失常首先是治疗原发病和诱发因素，不能只靠抗心律失常药物。有些因素如吸烟、情绪改变、低钾、甲亢、二尖瓣狭窄或反流、心功能不全以及心肌缺血皆可引发心律失常，消除或治疗这些因素后就可控制心律失常，不必长期应用抗心律失常药物。抗心律失常药物尤其是 I 类药，可诱发比原有心律失常更为危险的恶性心律失常。故门诊、住院患者抗心律失常用药应衡量利弊得失，危及生命的心律失常将有效性放在首位，不危及生命的心律失常将安全性放在首位。

按房颤 (AF) 和室性心律失常 (SVT) 2 个指南 (2006 年) 的原则正确使用已有的 AAD。指南推荐氟尼卡、普罗帕酮、胺碘酮、伊布利特等治疗 AF 复律；而 AF 维持窦律可选用氟尼卡、普罗帕酮及胺碘酮、多菲利特、索他洛尔；普鲁卡因胺、胺碘酮、利多卡因是中止室速的首选。目前我国常用于 AF、VA 的药物有普罗帕酮、胺碘酮、利多卡因、索他洛尔、莫雷西嗪、美西律等。胺碘酮为 VT/VF 救治的首选药物。

##### 4.2 心律失常临床用药选择

快速心律失常用药目的是控制和预防发作，如果快速心律失常的病人伴有血压下降、休克或泵衰竭，不论心律失常的性质如何都应立即用同步直流电击转复心律。只有在血液动力学稳定的情况下，方可根据心律失常的性质，选择效果好的药物，终止快速心律失常的发作。

各种早搏应首先消除或治疗病因和原发病。偶发的早搏或功能性早搏，如无症状可不必治疗。良性、症状性室性早搏的低危患者可选用美西律及  $\beta$  受体阻滞剂等致心律失常作用较低的药物。也可用氟卡尼或普罗帕酮等致 TDP 危险较低的药物。

正向折返型室上速，QRS 正常，按药物效果及

不良反应，终止发作的药物选择顺序为静脉注射维拉帕米、普罗帕酮、II 类药或 III 类药，若心功能较差，也可首选毛花苷丙。逆向折返型室上速或预激综合征伴发房颤或 1:1 下传的房扑，QRS 宽且畸形，常难与室速鉴别，应按室速处理，如果血液动力学不稳定，立即用同步直流电击。血液动力学稳定，可选择静脉注射 Ia、Ib、Ic 或 III 类药终止发作，急性心肌缺血时发生的室速，Ib 类较好。特发性室速，可选择 II 类药或 IV 类药。

房颤患者以胺碘酮为首选药物，也有报道特发性房颤更适合首选氟卡尼或普罗帕酮。阵发性房颤或房扑可根据心脏情况选用  $\beta$  受体阻滞剂或钙拮抗剂或洋地黄强心苷类控制心室率后，如不能恢复窦性心律，停用上述药改用奎尼丁或胺碘酮转复心律，用同步直流电击复律成功率更高。房颤复发的病人，转复心律后用奎尼丁、II 类药或 III 类药预防复发；持续性房颤如病史不超过 1 年，左房不太大或病因已治疗（如甲亢已控制、二尖瓣病变已治疗），也可用上述方法控制心室率、转复窦律、预防复发。慢性持续过久的房颤无转复适应证者，一般用洋地黄强心苷类维持心室率<sup>[10]</sup>。

临床疑为出现致心律失常作用的患者应迅速确认，并予相应处理可使致心律失常作用的严重后果减至最低程度。对于治疗中出现心律失常的原因，若不能鉴别是原有抗心律失常的药物未能奏效，还是药物的致心律失常作用，从安全角度考虑，应首先考虑后者，并及时更换其他抗心律失常药物。临床诊断为新发生持续性室性心动过速而无 QT 间期延长者，应停止给药，并由静脉输注致心律失常作用较小的抗心律失常药物，如利多卡因或胺碘酮。若患者室性心动过速持续且反复发生而血流动力学仍属稳定，可停药，并持续严密监测心电图；而血流动力学不甚稳定者则应给予电除颤复律及心肺复苏术治疗。

#### 【参考文献】

[1] Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions

(下转第 4 页)

溃疡药,具有抗氧化和清除自由基的活性,直接作用于胃上皮细胞而影响Hp的粘附。Hayashi等研究,用Rebamipide预处理MKN-28、MKN-45细胞之后,能明显抑制Hp粘附于这两种细胞;④硫糖铝:能竞争性结合与Hp粘附有关的受体—乳酸基酰基鞘氨醇和GM3神经节苷脂,而抑制Hp粘附于胃上皮细胞;⑤Sofalcone:它能以剂量依赖的方式显著抑制Hp粘附于胃黏膜。由此可见,Hp能损伤胃黏膜,而某些胃黏膜保护剂、抗溃疡药和微生态制剂不仅具有保护胃黏膜的作用,可能还具有一定的抗Hp的作用,但其作用机理还有待进一步研究。

### 3 黏膜保护剂对胃黏膜损伤的治疗作用

胃黏膜保护剂种类繁多,包括西药和中药,不论哪一种,其胃黏膜保护作用的机制不外乎以下几个方面:①增加胃黏膜血流;②增加胃黏膜细胞粘液分泌;③增加碳酸氢盐的分泌;④增加胃黏膜细胞前列腺素的合成;⑤增加胃黏膜和粘液中糖蛋白的含量;⑥增加胃黏膜和粘液中磷脂的含量,从而增加粘液层的疏水性;⑦隔离胃酸、吸附毒素等。我们曾有动物实验证实Hp毒素可以引起小鼠胃黏膜损伤<sup>[3]</sup>,而胃黏膜保护剂(包括中药在内)可以减轻或预防Hp毒素所致的胃黏膜损伤<sup>[4,5]</sup>;动物实验还证实胃黏膜保护剂同样也能对乙醇、吡啶美辛、阿司匹林所致小鼠的胃黏膜损伤具有保护和预防作用<sup>[6-8]</sup>。我们的临床研究也证实对用H<sub>2</sub>受体阻

断剂治疗消化性溃疡患者若同时给予胃黏膜保护剂则能明显加速溃疡愈合,并增加溃疡愈合的S2获得率,显著提高溃疡愈合质量<sup>[9]</sup>。而这种保护作用可能是通过上述胃黏膜保护剂的作用机制来实现的。对于Hp感染所致的胃黏膜损伤除了保护胃黏膜之外,还必须根除Hp,消除其损伤因素。

### 【参考文献】

- [1] 杨桂彬,胡伏莲,郭飞.幽门螺杆菌毒素与临床疾病的关系和检测方法.见胡伏莲,周殿元主编.幽门螺杆菌感染的基础与临床.修订版.北京:中国科技出版社,2002:97-105
- [2] 胡伏莲.Hp致病因子研究现状.中华医学杂志,2002,82(13):865-867
- [3] 孙兆金,胡伏莲.幽门螺杆菌培养上清液诱发鼠胃黏膜组织学损伤的研究.胃肠病学和肝胆病学杂志,1998,7(3):219
- [4] 崔梅花,胡伏莲,董欣虹.胃黏膜保护剂对预防幽门螺杆菌培养上清液所致小鼠胃黏膜损伤的实验研究.世界华人消化杂志,2003,11:1993-1996
- [5] 杨桂彬,胡伏莲,牟方宏.替普瑞酮预防幽门螺杆菌所致的小鼠胃黏膜损伤的实验研究.中华医学杂志,2006,86(14):992-995
- [6] 金哲,胡伏莲,杨桂彬.枸橼酸铋钾对乙醇所致大鼠急性胃黏膜损伤的实验研究.中国新药杂志,2001,10(8):587-589
- [7] 纪开宇,胡伏莲,李爱东,等.幽门螺杆菌与吡啶美辛在Balb/c小鼠胃黏膜损伤中的相互作用.中华医学杂志,2003,82(5):731-735
- [8] 金哲,胡伏莲,杨桂彬.吉法酯对阿司匹林致大鼠急性胃黏膜损伤的保护作用.中国新药杂志,2004,13(5):401-403
- [9] 胡伏莲,钱可大,袁爱力.醋氨己酸锌对提高消化性溃疡愈合质量的作用.中华消化杂志,2001,21(11):703-704

(上接第9页)

- reassessed after a decade of new drugs. J Clin Pharmacol, 1984, 24: 129-147
- [2] 楚英杰.常用口服抗心律失常药物的临床应用要点.医师进修杂志(内科版),2004,7(1):6-7
  - [3] 付志材,魏学兰.与抗心律失常药物配伍应用易诱发心律失常的药物研究.药物与临床,2006,3(23):118-119
  - [4] 王智勇.常用静脉抗心律失常药物的临床应用要点.医师进修杂志(内科版),2004,7(1):7-8
  - [5] 周玉淑.常用抗心律失常药的注意事项.中国医刊,2000,35(12):33-34
  - [6] Camm AJ, Yap YC. What should we expect from the next generation of antiarrhythmic drugs? J Cardiovasc Electrophysiol,

1999, 10: 307-317

- [7] Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. New Engl J Med, 2000, 342: 913-920
- [8] Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Eur Heart J, 1998, 19: 1294-1330
- [9] 王鸣和.抗心律失常药物的致心律失常作用.世界临床药物,2003,24(1):21-25
- [10] 中国生物医学工程学会心脏起搏与心电生理分会,中华医学学会心血管病分会,中华心血管病杂志编辑委员会,中国心脏起搏与心电生理杂志编辑委员会.胺碘酮抗心律失常治疗应用指南.中华心血管病杂志,2004,32(12):1065-1071