

指南与共识

索他洛尔抗心律失常中国专家共识

中国生物医学工程学会心律分会心律失常药物工作委员会

摘要

索他洛尔是一个兼有Ⅱ类和Ⅲ类抗心律失常作用的药物,由于其长期用药的安全性良好,可一线用于预防心房颤动(左心室功能正常且无结构性心脏病,或伴有冠心病、瓣膜心脏病和左心室肥厚的心房颤动患者)复发;对于室性心律失常、房性早搏、房性心动过速也有较好疗效,也可用于植入型心律转复除颤器(ICD)术后的长期辅助治疗。索他洛尔口服剂量由40~80 mg bid起始,逐步加量至160 mg bid;在用药最初3 d,监测QT间期。索他洛尔是一种较有效的抗心律失常药物,值得中国医师关注。

关键词 索他洛尔;心律失常;使用方法;注意事项;专家共识

Chinese Expert Consensus on Clinical Use of Sotalol

Working Committee on Antiarrhythmic Drugs Use From the Arrhythmia Branch of the Chinese Society of Biomedical Engineering.

Corresponding Author: YANG Xinchun, Email: yxc6629@sina.com

Abstract

Sotalol is an antiarrhythmic drug with both class II and III effects. It should be considered as the first line choice for long-term rhythm control therapy in atrial fibrillation patients with normal left ventricular function and without structural heart disease, or atrial fibrillation patients with coronary heart disease, valvular heart disease and left ventricular hypertrophy. Sotalol is also effective for ventricular arrhythmia, atrial premature beats and atrial tachycardia, and should be considered as adjunct therapy to ICD. The initial dose of sotalol should be 40-80 mg bid, and should be titrated gradually up to 160 mg bid. The QTc monitoring is recommended in first three days of drug use. Sotalol is an indispensable antiarrhythmic drug, which deserves the attention of Chinese physicians.

Key words sotalol; arrhythmias; dosage; precautions; document

(Chinese Circulation Journal, 2019, 34: 741.)

近年来,虽然抗心律失常的技术日益增多,并取得了良好的疗效,但是药物治疗仍然是心律失常不可或缺的基础治疗手段。目前国内临床医师可选择的抗心律失常药物较少。临床常用的抗心律失常药物有胺碘酮、普罗帕酮、伊布利特、维拉帕米、决奈达隆、氟卡胺、奎尼丁和多非利特等,其中决奈达隆、氟卡胺和多非利特国内无药。自CAST试验^[1]之后,根据FDA建议Ⅰ类抗心律失常药物不适用于有器质性心脏病(特别是心肌梗死、心力衰竭)患者,而此类患者又是心律失常高发人群,这类患

者主要选择Ⅲ类抗心律失常药物。国内最常用的Ⅲ类抗心律失常药物是胺碘酮,胺碘酮是经典的Ⅲ类抗心律失常药物,但由于心外毒副作用发生率高,限制了其长期应用;伊布利特作为国内新近应用Ⅲ类抗心律失常药物,主要对房性心律失常有较好的治疗作用,但只有静脉制剂,且有一定的致心律失常作用。另外一个重要的Ⅲ类抗心律失常药物索他洛尔,同时也兼有Ⅱ类的抗心律失常作用,既有口服制剂又有静脉制剂,适应证涵盖多种室性心律失常、心房扑动和心房颤动等,在国内外多版有关心

通信作者: 杨新春 Email: yxc6229@sina.com

中图分类号: R541 文献标识码: C 文章编号: 1000-3614 (2019) 08-0741-11 DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.08.002

律失常指南中均有推荐,但国内使用却十分有限,国内不少医师对索他洛尔的认识和用药经验相对匮乏。为了临床上更加规范的使用索他洛尔,中国生物医学工程学会心律分会心律失常药物工作委员会组织国内专家制定了索他洛尔的临床应用专家共识。

本《共识》采用的推荐等级是参照国际相应的指南或专家共识中的推荐标准,Ⅰ级专家建议表示“推荐”;Ⅱa级专家建议表示“倾向于推荐”;Ⅱb级专家建议表示“可以考虑推荐”;Ⅲ级专家建议表示“不推荐”。将支持这些建议的证据级别分别用 A、B 和 C 表示,不同证据级别为多中心随机临床试验、单中心非随机临床试验、缺少大规模试验的数据或仅为个案报道及专家观点等。

(索他洛尔有 D 和 L 两种立体异构体,临床上使用的是混旋的 DL-索他洛尔,没有特别说明,本文中的索他洛尔均指 DL-索他洛尔。)

1 药代动力学特点和药理学作用

1.1 药代动力学特点

吸收:索他洛尔为水溶性,口服在小肠中吸收良好,2~3 h 血药浓度达峰值,无肝脏首过效应。生物利用度高达 95%~100%,与食物同服时生物利用度约降低 20%^[2],血液透析使血药浓度降低 20%~40%^[3-4]。

分布及代谢:不与血浆蛋白结合,以游离型药物存在于血液及组织中^[5],无生物转化,肝脏疾病不影响药代动力学参数。可通过胎盘屏障,不易穿透血脑屏障,不进入中枢神经系统^[2, 6]。

排泄:索他洛尔血液浓度与用药剂量呈线性正相关;大约 80%~90%以原形经肾小球和(或)肾小管(少量)滤过后经尿液排泄^[2],其他部分从胆汁和肠道分泌物排泄。

半衰期:肾功能正常者半衰期($T_{1/2}$)为 15~20 h,肾功能减退者清除率降低,消除半衰期延长;妊娠期女性(肾小球滤过率增加^[6])和透析患者清除加快,消除半衰期缩短;透析患者 $T_{1/2}$ 为 6~7 h^[3-4]。

1.2 药理学作用

1.2.1 对离子通道电流的影响

索他洛尔是快速激活延迟整流钾通道(I_{Kr})的竞争性抑制剂,不抑制缓慢激活延迟整流钾通道(I_{Ks})^[7]。D-和 L-异构体具有大致等效的 I_{Kr} 阻滞特性^[8]。

除了抑制 I_{Kr} 外,索他洛尔可增大晚钠电流(I_{Na-L}),且具有时间依赖性,索他洛尔致心律失常作用也与晚钠电流增大有关^[9]。晚钠电流抑制剂(如

雷诺嗪)可对抗索他洛尔与晚钠电流增大相关的致心律失常作用及逆频率依赖性^[10-11]。

1.2.2 对心肌电生理的影响

静脉注射索他洛尔 75 mg,1 h 后心率减慢最明显^[12-13],与其 β 肾上腺素能受体阻滞作用有关。索他洛尔阻断 I_{Kr} 电流,延长心房和心室肌细胞的动作电位时程(action potential duration, APD)和有效不应期(effective refractory period, ERP),延长程度与剂量之间存在相对线性正相关。心电图 QT 间期的延长与血清药物浓度增加之间也存在线性关系^[13-14]。索他洛尔也可延长房室结的 ERP 和房室旁路的前向和逆向 ERP^[15]。

索他洛尔对 I_{Kr} 的阻断作用具有逆频率依赖性,即在较慢心率下,阻断效应增大^[16-17],所以,在心率慢时,QT 间期可发生过度延长,并有导致尖端扭转型室性心动过速(室速,ventricular tachycardia, VT)的可能性^[18]。由于索他洛尔兼有 β 受体阻滞作用,可起到部分保护作用,因此致心律失常作用相对较小。

1.2.3 抗心律失常作用

β 受体阻滞作用:当用药剂量低至 25 mg 以下时,L-索他洛尔具有非选择性 β 受体阻滞作用^[19],该阻滞作用为普萘洛尔的 1/3,当血浆浓度大于 800 ng/ml 时, β 受体阻滞效应明显^[6]。Ⅲ类抗心律失常作用需要高于 80 mg 的剂量。可减慢窦性频率,抑制房室传导,延长心房和房室结的不应期。异丙肾上腺素可逆转索他洛尔引起的 APD 延长^[20]。索他洛尔还具有降低血压的作用。

Ⅲ类抗心律失常作用特性:特异性地阻滞 I_{Kr} ,导致心房和心室的 APD 和 ERP 延长。给药剂量与心房和心室的 APD 和 QT 间期延长均呈线性正相关。女性对药物浓度增高造成的 QT 间期延长更为敏感^[13-14, 21],急性给药后即可引起心肌复极化延迟^[22]。

2 临床应用

2.1 室上性心律失常

2.1.1 心房颤动(atrial fibrillation, AF)

2.1.1.1 在维持心房颤动患者窦性心律中的作用

索他洛尔转复急性期心房颤动效果较弱,转复率约 24%~40%,虽然优于安慰剂,但弱于奎尼丁、氟卡尼和普罗帕酮^[23],但在维持窦性心律方面优于安慰剂,与普罗帕酮相当^[24-25],并且患者耐受性良好。在《2016 年欧洲心脏病学会心房颤动管理指南》中,对左心室功能正常且无结构性心脏病的心房颤动患者,一线推荐索他洛尔维持窦性心律,预防心房颤动复发^[26]。2018 年,欧洲心律学会/欧洲心脏病学

会心血管药理学工作组共同发布的《抗心律失常药物的临床用药及决策制定共识》中指出,对伴有冠心病,瓣膜心脏病和左心室肥厚,需要长期节律控制的心房颤动患者,亦推荐使用索他洛尔预防心房颤动复发^[27]。

对于阵发性和持续性心房颤动,胺碘酮维持窦性心律的疗效虽然优于 I 类抗心律失常药物和索他洛尔^[28],但是对于缺血性心脏病患者,索他洛尔和胺碘酮维持窦性心律疗效相似^[29],而且索他洛尔的依从性显著高于胺碘酮,心血管及肺部不良事件发生率也显著低于胺碘酮^[30]。由于胺碘酮的心脏外不良反应发生率较高,副作用较大^[31],国内外相关指南均将其列为维持窦性心律二线用药^[26, 32]。

胺碘酮、Ic 类药物及索他洛尔预防心房颤动复发效果均显著优于决奈达隆^[33]。对于伴有左心室肥厚(左心室壁厚度 ≥ 14 mm)的心房颤动患者,使用不同抗心律失常药物后仍复发者,应用索他洛尔或多非利特与胺碘酮相比更能降低患者死亡率^[34]。

2.1.1.2 在心胸外科术后心房颤动防治中的作用

心房颤动和心房扑动是心脏手术后最常见的心律失常,心房颤动或心房扑动在冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)后早期的发生率为 15%~40%,心脏瓣膜术后为 37%~50%,心脏瓣膜置换术 + CABG 术后高达 60%,心脏移植术后为 11%~24%^[35-40]。索他洛尔的双重作用机制在预防围术期心房颤动发作方面具有独特的优势。索他洛尔的肾上腺素阻断作用可以预防因交感神经活性增强导致的心律失常(如围术期心律失常),同时也可以降低心房颤动发作时的心室率。而索他洛尔延长动作电位和复极时限的作用导致不应期延长(III类作用),产生终止和预防心房扑动和心房颤动发作的作用。

与不使用抗心律失常药物相比,索他洛尔降低术后心房颤动发生率约 50%^[40-41]。与 β 受体阻滞剂相比,索他洛尔 120~240 mg/d 能降低心脏术后围术期心房颤动发生率约 50%^[40, 42-46],并且心脏术后使用索他洛尔预防心房颤动不增加死亡率^[41]。

索他洛尔预防心脏术后心房颤动的疗效和安全性与胺碘酮或胺碘酮联用美托洛尔相似^[43, 46-48]。与胺碘酮相比,索他洛尔起效相对较快^[49]。

2.1.1.3 对心房颤动电复律的影响

持续性心房颤动患者电复律前使用索他洛尔可以增加电转复的成功率^[50]。索他洛尔预处理的时间一般是电复律前 1~3 d 开始使用^[32, 51]。

推 荐

(1) 对左心室功能正常且无结构性心脏病的心房颤动患者,推荐索他洛尔维持窦性心律,预防心房颤动复发(I, A)

(2) 对伴有冠心病,瓣膜心脏病和左心室肥厚,需要长期节律控制的心房颤动患者,亦推荐使用索他洛尔预防心房颤动复发(I, A)

(3) 对于心脏术后存在心房颤动风险的患者,可以使用索他洛尔预防心房颤动发作(II a, B)

(4) 对心房颤动电复律失败或早期复发的病例,可以考虑在择期复律前给予索他洛尔(II b, C)

(5) 对合并心脏收缩功能不全的心房颤动患者,不推荐使用索他洛尔(III, A)

2.1.2 其他[房性早搏、房性心动过速、阵发性室上性心动过速(室上速)]

国内有多个小规模研究显示口服索他洛尔治疗房性早搏效果显著,总有效率在 57.1%~86.4% 之间^[52-54]。还有研究探索小剂量索他洛尔联合美托洛尔治疗房性心律失常,结果显示联合应用对房性心律失常的疗效优于单独应用^[55]。索他洛尔联用普罗帕酮可起到更好的疗效。

对血流动力学稳定的先天性心脏病房性心动过速,口服索他洛尔可在 2 h 内转复为窦性心律^[56-57]。

静脉给予索他洛尔对房室结和旁道传导均有延缓作用,可明显延长心动过速周长,对于房室结折返性心动过速大多数终止于房室结快径逆传,对于房室折返性心动过速多数终止于房室结前传,阵发性室上速终止率大约 70%~90%,一般用药后平均 10 min 左右可终止阵发性室上速。索他洛尔对于阵发性室上速的转复作用优于或相似于美托洛尔、普罗帕酮^[58]。索他洛尔 $T_{1/2}$ 长达 10~20 h,有预防阵发性室上速反复作用。

推 荐

(1) 静脉给予索他洛尔可以考虑用于终止阵发性室上速(II b, C)

(2) 对于症状明显且其他药物治疗无效的房性早搏,可以考虑口服索他洛尔(II b, C)

2.2 室性心律失常

2.2.1 室性早搏(室早, ventricular premature beat, VPB)
索他洛尔治疗室早疗效显著优于安慰剂^[59-63]及

普萘洛尔,可以减少室早发生及室速事件发生率,且剂量越大疗效越好,但副作用也相应增加^[64]。

2.2.2 室速

索他洛尔终止室速疗效显著优于利多卡因^[65],预防缺血或非缺血性心肌病患者的室速复发,索他洛尔的疗效与胺碘酮相当^[66-67];并且在冠心病合并持续性室速患者的长期治疗中,索他洛尔疗效优于胺碘酮^[68]。

植入型心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)已成为防治室速/心室颤动(室颤)一线选择。在植入 ICD 后第一年,由于室速/室颤复发,ICD 放电较常见,因此临床上常将 β 受体阻滞剂或抗心律失常药物作为植入 ICD 后的辅助治疗。ICD 植入后可使用索他洛尔作为辅助治疗,以减少室速复发,减少电击率^[69-70],OPTIC 研究也显示索他洛尔在减少全因 ICD 放电率方面优于单独使用 β 受体阻滞剂^[71],在室性心律失常复发、全因死亡、心血管死亡及因心律失常引起的死亡方面,索他洛尔的疗效优于所有 I 类抗心律失常药物^[72],且与 I 类抗心律失常药物和胺碘酮相反,索他洛尔可以降低除颤阈值^[73]。对于致心律失常性右心室心肌病合并室性心律失常的患者,无论是否接受 ICD 治疗,都可以选用索他洛尔作为常规治疗药物^[74]。

推 荐

(1) 对于植入 ICD 后有频繁室速或室颤发作的患者,推荐索他洛尔作为辅助治疗,减少 ICD 放电(I, B)

(2) 对于心脏结构和心功能正常的症状性室早、非持续性室速患者,足量 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙拮抗剂效果不佳,可改用索他洛尔(II a, C)

(3) 对于心功能正常,合并结构性心脏病的症状性室早、非持续性室速患者,可以使用索他洛尔治疗(II a, C)

(4) 对于缺血或非缺血性心肌病患者,可以使用索他洛尔预防室速复发(II a, C)

(5) 对于致心律失常性右心室心肌病合并室性心律失常的患者,可以使用索他洛尔(II a, B)

(6) 对于不宜使用 ICD 或胺碘酮治疗的室性心律失常患者,可以考虑使用索他洛尔(II b, C)

(7) 对于心肺复苏过程中难治性室颤患者,不推荐使用索他洛尔(III, B)

3 使用方法

3.1 用法用量

3.1.1 口服用药

40~80 mg bid 起始(根据体重和肾功能作调整),在用药最初 3 d 进行严密心电监测,尤其注意监测 QT 间期。如初始剂量不能取得满意疗效,且 QT 间期 <500 ms,在使用 3 d 后,日剂量再增加 40~80 mg。最大剂量可增加至 320 mg/d。

索他洛尔的疗效和不良反应发生率均呈剂量依赖性^[24, 75],120 mg bid 的剂量具有最佳获益风险比^[24]。

用于预防和减少心房颤动复发的有效剂量一般为 120 mg bid。

用于室上速、房早、房性心动过速(房速)的预防和治疗,经验性推荐初始剂量 80 mg bid,如控制不理想,可增加到 160 mg bid。

大多数室性心律失常患者,在日剂量 160~320 mg 可取得满意疗效。有报道口服最大日剂量 640 mg,仅用于少数危及生命的心律失常。

3.1.2 静脉用药

起始剂量 75 mg,至少持续 5 h 静脉滴注,每日 1 次或 2 次,如未取得满意疗效且使用 3 d 后,QT 间期 <500 ms,可增加剂量,逐渐滴定至 112.5 mg 或 150 mg,至少持续 5 h 静脉滴注,每日 1 次或 2 次。注意本品同其他 β 受体阻滞剂一样,具有明显种族差异,用药剂量必须根据患者的治疗反应和耐受性而定。

3.1.3 肾功能不全患者用药

药物的血浆浓度与肌酐清除率(creatinine clearance, Ccr)呈线性变化。因此,肾功能不全患者服药间隔时间需要根据 Ccr 调整(表 1)。

表 1 肾功能不全患者服用索他洛尔时间间隔

Ccr (ml/min)	用药间隔 (h)
>60	12
40~59	24
<40	禁忌

注: Ccr: 肌酐清除率

初始应用或重启应用时应监测心电图和血压,保持基线时血钾在正常范围。用药期间 QT 间期 >500 ms,应考虑减量、减慢滴注速度或停药。

在老龄患者中因为 Ccr 下降,索他洛尔需要降低剂量使用。

推 荐

- (1) 推荐口服剂量由 40~80 mg bid 起始, 逐步加量至 160 mg bid (I, B)
- (2) 推荐在用药最初 3 d, 监测 QT 间期(I, B)
- (3) 静脉应用起始 75 mg, 至少 5 h 静脉滴注, 每日 1 次或 2 次, 如效果不好, 且 QT 间期 <500 ms, 可考虑滴定至 112.5 mg 或 150 mg, 至少 5 h 静脉滴注, 每日 1 次或 2 次(I, B)
- (4) 肾功能不全、低体重或高龄患者酌情减量(I, B)

3.2 特殊人群

3.2.1 妊娠及哺乳期女性

索他洛尔可通过胎盘, 并有导致新生儿低体重的报道。妊娠期只有潜在获益大于风险时才建议应用索他洛尔。考虑到药物可能的致畸性, 应尽可能推迟至妊娠晚期且采用最低有效剂量。妊娠期使用药物的 FDA 分类系统中, 大多数抗心律失常药物被归类为 C 类, 但索他洛尔为 B 类, 是抗心律失常药物中较安全的^[49]。

索他洛尔可通过乳汁分泌, 可能对婴儿产生潜在不良反应。根据药物对母体治疗的重要性评价, 采取停止母乳喂养或停药。

3.2.2 儿童

索他洛尔可用于儿童的房室折返性心动过速的长期治疗及转复房速^[76-79]。口服索他洛尔治疗儿童房速和折返性室上速的转复率为 85%~89%^[80]。在难治性室上速患者中, 高剂量索他洛尔(中位剂量 152 mg/m²·d)有效率 90%^[81], 但治疗先天性心脏病并发难治性快速心律失常疗效相对较弱^[82]。

儿童中索他洛尔的使用剂量数据较少。美国 FDA 推荐根据年龄和体表面积(body surface area, BSA)计算儿童静脉注射索他洛尔剂量^[49]。2 岁及以上儿童, 初始剂量每次 30 mg/m², 每日 3 次, 可根据需要逐渐滴定至每次 60 mg/m², 每日 3 次。Läer 等^[83]的一项研究中推荐新生儿口服起始 2 mg/kg·d 加至 4 mg/kg·d, 婴儿及小于 6 岁的儿童起始 3 mg/kg·d 加至 6 mg/kg·d, 大于 6 岁的儿童起始 2 mg/kg·d 加至 4 mg/kg·d。

3.3 索他洛尔的注意事项

3.3.1 副作用及处理方法

在临床使用中, 索他洛尔因发生副作用而中断药物治疗比例约 17%, 导致药物中断的不良反应有:

疲劳(4%), 心动过缓(3%), 呼吸困难(3%), 致心律失常(3%), 虚弱(2%)和头晕(2%)^[84]。出现上述情况, 应立即减少剂量或停药, 并密切观察患者情况。

如出现严重心动过缓, 可以给予异丙肾上腺素或临时心脏起搏; 发生心脏阻滞(Ⅱ度Ⅱ型或Ⅲ度房室阻滞), 可给予临时心脏起搏, 如同时合并有严重低血压, 可使用肾上腺素而不用异丙肾上腺素或去甲肾上腺素升压; 支气管痉挛给予氨茶碱或 β₂ 受体激动剂; 如出现尖端扭转型室速应立即给予直流电复律, 必要时给予临时心脏起搏或肾上腺素和(或)补钾及硫酸镁等治疗; 也可进行透析治疗。但无论短期或是长期使用索他洛尔, 均未发现脏器毒性作用。

索他洛尔致心律失常副作用, 最常见的是心动过缓(包括有窦性心动过缓、窦房阻滞和窦性停搏, 以及房室阻滞等, 且这种作用不能被阿托品逆转)。最严重的副作用是尖端扭转型室速, 在 8 项心房颤动/心房扑动和其他室上速心律失常(n=659)患者的对照试验中, 口服索他洛尔治疗阶段报告了 4 例尖端扭转型室速(0.6%), 在有持续性室速病史的患者中, 口服索他洛尔治疗期间, 尖端扭转型室速的发生率为 4%, 在其他不太严重的室性心律失常患者中, 尖端扭转型室速发生率为 1%^[49], 并且尖端扭转型室速的发生率与索他洛尔剂量呈线性关系, 在剂量 >320 mg/d 时明显增加^[75](表 2)。

表 2 尖端扭转型室速发生率与索他洛尔日用量的相关性^[49]

日剂量 (mg)	尖端扭转型室速发生率 (%)	平均 QT 间期 (ms)
80	0	463
160	0.5	467
320	1.6	473
480	4.4	483
640	3.7	490
>640	5.8	512

QT 间期延长是发生严重心律失常, 特别是尖端扭转型室速的危险因素^[85]。Benditt 等^[24]调整索他洛尔剂量将 QT 间期维持在 550 ms 以内, 可以使大部分患者避免发生尖端扭转型室速。另外, 低剂量起始(如 40~80 mg bid), 也可以降低致心律失常的发生率^[86]。有研究显示低血钾或低血镁与 QT 间期延长相关^[87-89], 所以使用索他洛尔期间需要监测电解质, 应保持血镁大于 2 mmol/L, 血钾大于 4 mmol/L。

据研究显示, 近 90% 的致心律失常、63% 的尖

端扭转型室速均发生于索他洛尔用药最初 3 d^[75, 90]。所以有必要在索他洛尔用药最初 3 d 进行 QT 间期监测。其他增加致心律失常风险的因素包括有持续性室性快速性心律失常史^[91]、伴严重器质性心脏病和严重心力衰竭^[92]。也有研究显示女性中发生尖端扭转型室速的风险高于男性^[93]。

3.3.2 禁忌证

基线 QT 间期延长者 (QT 间期 >450 ms) 禁用索他洛尔, 其他禁忌证包括心源性休克或未控制的失代偿性心力衰竭, 支气管哮喘发作期, 心动过缓, 无起搏器保护的 II 度 II 型、III 度房室阻滞, Ccr < 40 ml/min、明显室内阻滞及低血压的患者等。

3.3.3 药物相互作用

索他洛尔应该避免和其他延长 QT 间期的其他药物联合使用。

在服用索他洛尔后 2 h 内同时服用制酸剂氧化铝或氢氧化镁会使索他洛尔生物利用度降低约 20%~25%, 但在服用索他洛尔 2 h 后再服用则对其生物利用度没有影响^[94]。地高辛联合索他洛尔, 容易发生致心律失常事件, 目前还不清楚是因为药物间相互作用还是与服用地高辛患者的心力衰竭有关。索他洛尔与非二氢吡啶类钙拮抗剂联合应用可加重传导障碍, 进一步抑制心室功能, 降低血压。与消耗儿茶酚胺类药物 (如利血平、胍乙啶) 联合应用可产生低血压和严重心动过缓。必须联合应用时, 需对此类患者进行心电监测。

4 总结

索他洛尔是一个兼有 II 类和 III 类抗心律失常作用的药物。适应证涵盖多种室性心律失常、心房扑动和心房颤动等。索他洛尔减少室早发生, 疗效优于普萘洛尔; 对于血流动力学稳定的室速患者, 索他洛尔终止室速的疗效优于利多卡因; 预防室速、室颤复发的效果与胺碘酮相当, 且治疗合并冠心病的持续性室速疗效优于胺碘酮; 对于植入 ICD 患者, 可长期使用索他洛尔降低放电次数和预防室速的复发; 对于致心律失常性右心室心肌病合并室性心律失常, 索他洛尔也具有较好的治疗效果。由于其长期用药的安全性良好, 可一线用于心房颤动转复后 (左心室功能正常且无结构性心脏病, 或伴有冠心病、瓣膜心脏病和左心室肥厚的心房颤动患者) 窦性心律维持; 对于心房颤动风险高的心脏手术患者, 索他洛尔可有效预防术后心房颤动发作。索他洛尔口服剂量由 40~80 mg bid 起始, 逐步加量至 160 mg bid; 在用药最初 3 d, 需监测 QT 间期。索他洛尔在

中国人群中使用的临床资料尚少, 需要进一步积累和总结。本共识也会随着国内临床应用资料的积累, 进行更新和完善。

执笔 (按姓氏拼音顺序): 浦介麟, 吴林, 吴永全, 杨新春, 杨艳敏, 张萍, 朱文青

专家组成员 (按姓氏拼音顺序): 陈浩 (北京医院), 陈绮玲 (北京大学人民医院), 陈太波 (北京协和医院), 董吁钢 (中山大学附属第一医院), 付研 (首都医科大学附属北京同仁医院), 高传玉 (阜外华中心血管病医院), 龚辉 (复旦大学附属金山医院), 郭涛 (云南省阜外心血管病医院), 郭照军 (海南医学院第二附属医院), 郭志福 (海军军医大学附属长海医院), 贺利平 (内蒙古自治区人民医院), 姜卫东 (南通市中医院), 李剑 (复旦大学附属华山医院), 李卿慧 (宁夏回族自治区人民医院), 李小明 (山西省心血管病研究所), 李振华 (东营市人民医院), 刘同宝 (山东省立医院), 刘小青 (首都医科大学附属北京朝阳医院), 刘旭 (上海交通大学附属胸科医院), 栾红 (宁夏回族自治区人民医院), 罗心平 (复旦大学附属华山医院), 浦介麟 (同济大学附属东方医院), 邱春光 (郑州大学第一附属医院), 吴林 (北京大学第一医院), 吴永全 (首都医科大学附属北京安贞医院), 夏云龙 (大连医科大学第一附属医院), 徐健 [中国科学技术大学附属第一医院 (安徽省立医院)], 杨波 (武汉大学人民医院), 杨向军 (苏州大学附属第一医院), 杨新春 (首都医科大学附属北京朝阳医院), 杨艳敏 (中国医学科学院阜外医院), 张萍 (北京清华长庚医院), 张媛 (北京大学第三医院), 郑黎晖 (中国医学科学院阜外医院), 周胜华 (中南大学湘雅二医院), 朱芳一 (青海省心脑血管病专科医院), 朱文青 (复旦大学附属中山医院), 邹建刚 (江苏省人民医院)

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ruskin JN. The cardiac arrhythmia suppression trial (CAST) [J]. *N Engl J Med*, 1989, 321(6): 386-388. DOI: 10.1056/NEJM198908103210608.
- [2] Hanyok JJ. Clinical pharmacokinetics of sotalol [J]. *Am J Cardiol*, 1993, 72(4): 19A-26A. DOI: 10.1016/0002-9149(93)90021-4.
- [3] Blair AD, Burgess ED, Maxwell BM, et al. Sotalol kinetics in renal insufficiency [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 29(4): 457-463. DOI: 10.1038/clpt.1981.63.
- [4] Tjandramaga TB, Verbeeck R, Thomas J, et al. The effect of end-stage renal failure and haemodialysis on the elimination kinetics of sotalol [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1976, 3(2): 259-265. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1976.tb00601.x.
- [5] Anttila M, Arstila M, Pfeffer M, et al. Human pharmacokinetics of sotalol [J]. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 1976, 39(1): 118-128. DOI: 10.1111/j.1600-0773.1976.tb03162.x.
- [6] O'Hare MF, Leahey W, Murnaghan GA, et al. Pharmacokinetics of sotalol during pregnancy [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1983, 24(4): 521-524. DOI: 10.1007/BF00609896.
- [7] Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK. Two components of cardiac delayed rectifier K⁺ current. Differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents [J]. *J Gen Physiol*, 1990, 96(1): 195-215. DOI:

10. 1085/jgp. 96. 1. 195.
- [8] Kato R, Ikeda N, Yabek SM, et al. Electrophysiologic effects of the levo- and dextrorotatory isomers of sotalol in isolated cardiac muscle and their in vivo pharmacokinetics [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1986, 7(1): 116-125. DOI: 10. 1016/S0735-1097(86)80268-6.
- [9] Yang T, Chun YW, Stroud DM, et al. Screening for acute I_{Kr} block is insufficient to detect torsades de pointes liability: role of late sodium current [J]. *Circulation*, 2014, 130(3): 224-234. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 113. 007765.
- [10] Jia S, Lian J, Guo D, et al. Modulation of the late sodium current by ATX-II and ranolazine affects the reverse use-dependence and proarrhythmic liability of I_{Kr} blockade [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(2): 308-316. DOI: 10. 1111/j. 1476-5381. 2010. 01181. x.
- [11] Wu L, Ma J, Li H, et al. Late sodium current contributes to the reverse rate-dependent effect of I_{Kr} inhibition on ventricular repolarization [J]. *Circulation*, 2011, 123(16): 1713-1720. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 110. 000661.
- [12] Somberg JC, Preston RA, Ranade V, et al. Developing a safe intravenous sotalol dosing regimen [J]. *Am J Ther*, 2010, 17(4): 365-372. DOI: 10. 1097/MJT. 0b013e3181ea3184.
- [13] Somberg JC, Preston RA, Ranade V, et al. QT prolongation and serum sotalol concentration are highly correlated following intravenous and oral sotalol [J]. *Cardiology*, 2010, 116(3): 219-225. DOI: 10. 1159/000316050.
- [14] Wyse KR, Ye V, Campbell TJ. Action potential prolongation exhibits simple dose-dependence for sotalol, but reverse dose-dependence for quinidine and disopyramide: implications for proarrhythmia due to triggered activity [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993, 21(2): 316-322.
- [15] Nathan AW, Hellestrand KJ, Bexton RS, et al. Electrophysiological effects of sotalol-just another beta blocker?[J]. *Br Heart J*, 1982, 47(6): 515-520. DOI: 10. 1136/hrt. 47. 6. 515.
- [16] Schmitt C, Brachmann J, Karch M, et al. Reverse use-dependent effects of sotalol demonstrated by recording monophasic action potentials of the right ventricle [J]. *Am J Cardiol*, 1991, 68(11): 1183-1187. DOI: 10. 1016/0002-9149(91)90191-M.
- [17] Marschang H, Beyer T, Karolyi L, et al. Differential rate and potassium-dependent effects of the class III agents d-sotalol and dofetilide on guinea pig papillary muscle [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1998, 12(6): 573-583.
- [18] Nattel S, Bourne G, Talajic M. Insights into mechanisms of antiarrhythmic drug action from experimental models of atrial fibrillation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1997, 8(4): 469-480. DOI: 10. 1111/j. 1540-8167. 1997. tb00813. x.
- [19] Gomoll AW, Bartek MJ. Comparative beta-blocking activities and electrophysiologic actions of racemic sotalol and its optical isomers in anesthetized dogs [J]. *Eur J Pharmacol*, 1986, 132(2-3): 123-135.
- [20] Groh WJ, Gibson KJ, McAnulty JH, et al. Beta-adrenergic blocking property of dl-sotalol maintains class III efficacy in guinea pig ventricular muscle after isoproterenol [J]. *Circulation*, 1995, 91(2): 262-264.
- [21] Darpo B, Karnad DR, Badilini F, et al. Are women more susceptible than men to drug-induced QT prolongation? Concentration-QTc modelling in a phase I study with oral rac-sotalol [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 77(3): 522-531. DOI: 10. 1111/bcp. 12201.
- [22] Singh BN, Vaughan Williams EM. A third class of anti-arrhythmic action. Effects on atrial and ventricular intracellular potentials, and other pharmacological actions on cardiac muscle, of MJ 1999 and AH 3474 [J]. *Br J Pharmacol*, 1970, 39(4): 675-687. DOI: 10. 1111/j. 1476-5381. 1970. tb09893. x.
- [23] McNamara RL, Tamariz LJ, Segal JB, et al. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacologic therapy, electrical cardioversion, and echocardiography [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139(12): 1018-1033. DOI: 10. 7326/0003-4819-139-12-200312160-00012.
- [24] Benditt DG, Williams JH, Jin J, et al. Maintenance of sinus rhythm with oral d, l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or atrial flutter. d, l-Sotalol Atrial Fibrillation/Flutter Study Group [J]. *Am J Cardiol*, 1999, 84(3): 270-277.
- [25] Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, et al. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 1993, 71(7): 558-563. DOI: 10. 1016/0002-9149(93)90511-A.
- [26] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. *Europace*, 2016, 18(11): 1609-1678. DOI: 10. 5603/KP. 2016. 0172.
- [27] Dan GA, Martinez-Rubio A, Agewall S, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) working group on cardiovascular pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRs) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP) [J]. *Europace*, 2018, 20(5): 731-732. DOI: 10. 1093/europace/eux373.
- [28] The AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators. Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(1): 20-29.
- [29] Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(18): 1861-1872. DOI: 10. 1056/NEJMoa041705.
- [30] Kim MH, Smith PJ, Jhaveri M, et al. One-year treatment persistence and potential adverse events among patients with atrial fibrillation treated with amiodarone or sotalol: a retrospective claims database analysis [J]. *Clin Ther*, 2011, 33(11): 1668-1681. DOI: 10. 1016/j. clinthera. 2011. 10. 005.
- [31] Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, et al. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30(3): 791-798. DOI: 10. 1016/S0735-1097(97)00220-9.
- [32] 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): 315-368. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-6638. 2018. 04. 002.
- [33] Qin D, Leef G, Alam MB, et al. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs for rhythm control of atrial fibrillation [J]. *J Cardiol*, 2016, 67(5): 471-476. DOI: 10. 1016/j. jjcc. 2015. 07. 001.
- [34] Chung R, Houghtaling PL, Tchou M, et al. Left ventricular hypertrophy and antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation: impact on mortality [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2014, 37(10): 1338-1348. DOI: 10. 1111/pace. 12426.
- [35] Ommen SR, Odell JA, Stanton MS. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(20): 1429-1434. DOI: 10. 1056/NEJM199705153362006.

- [36] Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, et al. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(8): 793-801. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.10.043.
- [37] Mariscalco G, Engstrom KG. Postoperative atrial fibrillation is associated with late mortality after coronary surgery, but not after valvular surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88(6): 1871-1876. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.07.074.
- [38] 李白翎, 周宏艳, 杜雨, 等. 成人心血管外科术后心律失常治疗专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(7): 627-632. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.07.002.
- [39] Lee SH, Kang DR, Uhm JS, et al. New-onset atrial fibrillation predicts long-term newly developed atrial fibrillation after coronary artery bypass graft [J]. *Am Heart J*, 2014, 167(4): 593-600. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.12.010.
- [40] Burgess DC, Kilborn MJ, Keech AC, et al. Interventions for prevention of post-operative atrial fibrillation and its complications after cardiac surgery: a meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(23): 2846-2857. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl272.
- [41] Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(1): CD003611. DOI: 10.1002/14651858.CD003611.pub3.
- [42] Janssen J, Loomans L, Harink J, et al. Prevention and treatment of supraventricular tachycardia shortly after coronary artery bypass grafting: a randomized open trial [J]. *Angiology*, 1986, 37(8): 601-609. DOI: 10.1177/000331978603700807.
- [43] Auer J, Weber T, Berent R, et al. A comparison between oral antiarrhythmic drugs in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: the pilot study of prevention of postoperative atrial fibrillation (SPPAF), a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Am Heart J*, 2004, 147(4): 636-643. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.10.041.
- [44] Sanjuán R, Blasco M, Carbonell N, et al. Preoperative use of sotalol versus atenolol for atrial fibrillation after cardiac surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77(3): 838-843. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2003.06.014.
- [45] Parikka H, Toivonen L, Heikkilä L, et al. Comparison of sotalol and metoprolol in the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998, 31(1): 67-73. DOI: 10.1097/00005344-199801000-00010.
- [46] Kerin, NZ, Jacob S. The efficacy of sotalol in preventing postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. *Am J Med*, 2011, 124(9): 875.e1-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.04.025.
- [47] Mooss AN, Wurdeman RL, Sugimoto JT, et al. Amiodarone versus sotalol for the treatment of atrial fibrillation after open heart surgery: the Reduction in Postoperative Cardiovascular Arrhythmic Events (REDUCE) trial [J]. *Am Heart J*, 2004, 148(4): 641-648. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.04.031.
- [48] Wurdeman RL, Mooss AN, Mohiuddin SM, et al. Amiodarone vs. sotalol as prophylaxis against atrial fibrillation/flutter after heart surgery: a meta-analysis [J]. *Chest*, 2002, 121(4): 1203-1210. DOI: 10.1378/chest.121.4.1203.
- [49] Sotalol hydrochloride injection for intravenous use. Prescribing information [EB/OL]. (2011-01-19)[2019-04-01]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022306s000lbl.pdf.
- [50] Singh SN, Tang XC, Reda D, et al. Systematic electrocardioversion for atrial fibrillation and role of antiarrhythmic drugs: a substudy of the SAFE-T trial [J]. *Heart Rhythm*, 2009, 6(2): 152-155. DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.10.036.
- [51] Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial [J]. *Lancet*, 2012, 380(9838): 238-246. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60570-4.
- [52] 卢静, 王春娥, 陈名智, 等. 索他洛尔治疗心律失常疗效观察 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2001, 10(1): 37-38. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2001.01.019.
- [53] 卫志天. 索他洛尔治疗心律失常 45 例 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*. 2006, 4(8): 731-731. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2006.08.048.
- [54] 何益平, 房溶娟, 沙振球. 索他洛尔治疗心律失常患者 79 例疗效分析 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2006, 15(5): 594-594. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2006.05.029.
- [55] 牛利红, 李学文. 小剂量索他洛尔与美托洛尔联合应用对房性心律失常疗效的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(6): 706-708. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2017.06.020.
- [56] Rao SO, Boramanand NK, Burton DA, et al. Atrial tachycardias in young adults and adolescents with congenital heart disease: conversion using single dose oral sotalol [J]. *Int J Cardiol*, 2009, 136(3): 253-257. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.04.060.
- [57] Beaufort-Krol GC, Bink-Boelkens MT. Sotalol for atrial tachycardias after surgery for congenital heart disease [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1997, 20(8 Pt 2): 2125-2129. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1997.tb03642.x.
- [58] Samanta R, Thiagalingam A, Turner C, et al. The use of intravenous sotalol in cardiac arrhythmias [J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27(11): 1318-1326. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.03.017.
- [59] Stroobandt R, Kesteloot H. Efficacy of intravenous sotalol on ventricular arrhythmias occurring during maximal exercise stress testing [J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1983, 264(2): 290-297.
- [60] Anastasiou-Nana MI, Gilbert EM, Miller RH, et al. Usefulness of d, l sotalol for suppression of chronic ventricular arrhythmias [J]. *Am J Cardiol*, 1991, 67(6): 511-516. DOI: 10.1016/0002-9149(91)90013-B.
- [61] Anderson JL, Askins JC, Gilbert EM, et al. Multicenter trial of sotalol for suppression of frequent, complex ventricular arrhythmias: a double-blind, randomized, placebo-controlled evaluation of two doses [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1986, 8(4): 752-762. DOI: 10.1016/S0735-1097(86)80414-4.
- [62] Anderson JL. Effectiveness of sotalol for therapy of complex ventricular arrhythmias and comparisons with placebo and class I antiarrhythmic drugs [J]. *Am J Cardiol*, 1990, 65(2): 37A-42A; discussion 51A-52A. DOI: 10.1016/0002-9149(90)90200-K.
- [63] 吴盛标, 吴胜楠, 林钟文, 等. 索他洛尔对室性早搏患者心率变异性的影响 [J]. *中国实用内科杂志*, 2002, 22(4): 221-222. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2002.04.014.
- [64] Deedwania PC. Sotalol is more powerful than propranolol in suppressing complex ventricular arrhythmias [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 1997, 2(4): 259-272. DOI: 10.1177/107424849700200404.
- [65] Ho DS, Zecchin RP, Richards DA, et al. Double-blind trial of

- lignocaine versus sotalol for acute termination of spontaneous sustained ventricular tachycardia [J]. *Lancet*, 1994, 344(8914): 18-23.
- [66] Man KC, Williamson BD, Niebauer M, et al. Electrophysiologic effects of sotalol and amiodarone in patients with sustained monomorphic ventricular tachycardia [J]. *Am J Cardiol*, 1994, 74(11): 1119-1123. DOI: 10.1016/0002-9149(94)90463-4.
- [67] Amiodarone vs Sotalol Study Group. Multicentre randomized trial of sotalol vs amiodarone for chronic malignant ventricular tachyarrhythmias [J]. *Eur Heart J*, 1989, 10(8): 685-694.
- [68] Kovoor P, Eipper V, Byth K, et al. Comparison of sotalol with amiodarone for long-term treatment of spontaneous sustained ventricular tachyarrhythmia based on coronary artery disease [J]. *Eur Heart J*, 1999, 20(5): 364-374. DOI: 10.1053/euhj.1998.1279.
- [69] Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, et al. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. d, l-Sotalol Implantable Cardioverter-Defibrillator Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(24): 1855-1862. DOI: 10.1056/NEJM199906173402402.
- [70] Kühlkamp V, Mewis C, Mermi J, et al. Suppression of sustained ventricular tachyarrhythmias: a comparison of d, l-sotalol with no antiarrhythmic drug treatment [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(1): 46-52.
- [71] Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC study: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2006, 295(2): 165-171. DOI: 10.1001/jama.295.2.165.
- [72] Lazzara R. Results of Holter ECG guided therapy for ventricular arrhythmias: the ESSEM trial [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1994, 17(3 Pt 2): 473-477. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1994.tb01415.x.
- [73] Dorian P, Newman D. Effect of sotalol on ventricular fibrillation and defibrillation in humans [J]. *Am J Cardiol*, 1993, 72(4): 72A-79A. DOI: 10.1016/0002-9149(93)90028-B.
- [74] 殷康, 华伟, 丁立刚, 等. 致心律失常右室心肌病患者植入埋藏式心律转复除颤器预防猝死长期随访结果 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(9): 889-893. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.09.014.
- [75] O'Callaghan PA, McGovern BA. Evolving role of sotalol in the management of ventricular tachyarrhythmias [J]. *Am J Cardiol*, 1996, 78(4A): 54-60. DOI: 10.1016/S0002-9149(96)00453-5.
- [76] Colloridi V, Perri C, Ventriglia F, et al. Oral sotalol in pediatric atrial ectopic tachycardia [J]. *Am Heart J*, 1992, 123(1): 254-256. DOI: 10.1016/0002-8703(92)90785-T.
- [77] Ratnasamy C, Rossique-Gonzalez M, Young ML. Pharmacological therapy in children with atrioventricular reentry: which drug? [J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(8): 753-761. DOI: 10.2174/138161208784007644.
- [78] Bouhouch R, El Houari T, Fellat I, et al. Pharmacological therapy in children with nodal reentry tachycardia: when, how and how long to treat the affected patients [J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(8): 766-769. DOI: 10.2174/138161208784007716.
- [79] Kim H, Wolff J, Dalal A, et al. Use of intravenous sotalol in newborns with supraventricular tachycardia [J]. *HeartRhythm Case Rep*, 2017, 3(7): 332-335. DOI: 10.1016/j.hrcr.2017.03.010.
- [80] Maragnès P, Tipple M, Fournier A. Effectiveness of oral sotalol for treatment of pediatric arrhythmias [J]. *Am J Cardiol*, 1992, 69(8): 751-754.
- [81] Knudson JD, Cannon BC, Kim JJ, et al. High-dose sotalol is safe and effective in neonates and infants with refractory supraventricular tachyarrhythmias [J]. *Pediatr Cardiol*, 2011, 32(7): 896-903. DOI: 10.1007/s00246-011-0010-0.
- [82] Miyazaki A, Ohuchi H, Kurosaki K, et al. Efficacy and safety of sotalol for refractory tachyarrhythmias in congenital heart disease [J]. *Circ J*, 2008, 72(12): 1998-2003. DOI: 10.1253/circj.CJ-08-0194.
- [83] Læer S, Elshoff JP, Meibohm B, et al. Development of a safe and effective pediatric dosing regimen for sotalol based on population pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with supraventricular tachycardia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(7): 1322-1330. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.06.061.
- [84] Anderson JL, Prystowsky EN. Sotalol: An important new antiarrhythmic [J]. *Am Heart J*, 1999, 137(3): 388-409. DOI: 10.1016/S0002-8703(99)70484-9.
- [85] Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(13): 1639-1650. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.063.
- [86] Kim RJ, Juriansz GJ, Jones DR, et al. Comparison of a standard versus accelerated dosing regimen for D, L-sotalol for the treatment of atrial and ventricular dysrhythmias [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006, 29(11): 1219-1225. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2006.00526.x.
- [87] Kato Y, Kurisu S, Mitsuba N, et al. Effects of hypokalemia and left ventricular hypertrophy on QT interval in patients with primary aldosteronism [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 152(3): 380-381. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.08.012.
- [88] Trojak B, Astruc K, Pinoit JM, et al. Hypokalemia is associated with lengthening of QT interval in psychiatric patients on admission [J]. *Psychiatry Res*, 2009, 169(3): 257-260. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.06.031.
- [89] Moulin SR, Mill JG, Rosa WC, et al. QT interval prolongation associated with low magnesium in chronic alcoholics [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2015, 155(2015): 195-201. DOI: 10.1016/j.drugaledep.2015.07.019.
- [90] Chung MK, Schweikert RA, Wilkoff BL, et al. Is hospital admission for initiation of antiarrhythmic therapy with sotalol for atrial arrhythmias required? Yield of in-hospital monitoring and prediction of risk for significant arrhythmia complications [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32(1): 169-176. DOI: 10.1016/S0735-1097(98)00189-2.
- [91] Soyka LF, Wirtz C, Spangenberg RB. Clinical safety profile of sotalol in patients with arrhythmias [J]. *Am J Cardiol*, 1990, 65(2): 74A-81A; discussion 82A-83A. DOI: 10.1016/0002-9149(90)90207-H.
- [92] MacNeil DJ, Davies RO, Deitchman D. Clinical safety profile of sotalol in the treatment of arrhythmias [J]. *Am J Cardiol*, 1993, 72(4): 44A-50A. DOI: 10.1016/0002-9149(93)90024-7.
- [93] Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, et al. Sex difference in risk of torsade de pointes with d, l-sotalol [J]. *Circulation*, 1996, 94(10): 2535-2541. DOI: 10.1161/01.CIR.94.10.2535.
- [94] Læer S, Neumann J, Scholz H. Interaction between sotalol and an antacid preparation. *Br J Clin Pharmacol*, 1997, 43(3):269-272. DOI:10.1111/j.1365-2125.1997.00506.x.

附表 国内常用抗心律失常药物一览表

药物	临床应用	用法用量	不良反应	注意事项及预警
利多卡因	适用于因急性心肌梗死、外科手术、洋地黄中毒及心脏导管等所致急性室性心律失常,包括室早、室速及室颤	负荷剂量 1.0~1.5 mg/kg, 静脉注射 2~3 min, 必要时每 5~10 min 后重新注射。剂量最大不能超过 300 mg。后继以 1~4 mg/min 的负荷量静脉滴注维持	最常见的不良反应为中枢神经系统症状,表现为言语不清、意识改变、末梢麻木、共济失调、肌肉抽搐、眩晕等;少数可见窦房结抑制以及房室阻滞	(1) II 度、III 度房室阻滞、双分支阻滞、严重窦房结功能障碍患者慎用 (2) 连续使用利多卡因 24~48 h, 半衰期延长, 应减少维持剂量
普罗帕酮	室上性和室性心律失常	(1) 口服: 初始剂量为每次 150 mg, q 8 h; 疗效不满意者, 3~4 d 后可加至每次 200 mg, q 8 h。最大剂量为 200 mg, q 6 h。对于原有 QRS 波增宽者, 剂量应每次 150 mg, q 8 h 或更低 (2) 静脉: 1~2 mg/kg, 10 min 缓慢静脉注射, 单次最大剂量不超过 140 mg。无效者 10~15 min 后可重复 1 次, 总量不宜超过 210 mg	室内传导障碍加重, QRS 波增宽, 出现负性肌力作用, 诱发或使原有心力衰竭加重, 导致低心排, 使室速恶化	(1) IHd 或 LVEF 下降为禁忌证 (2) 存在窦房结、房室结或传导系统病变, 肝肾损伤以及哮喘者慎用 (3) 增加洋地黄和华法林浓度 (4) 基线、第 1 d、第 2~3 d 进行心电图监测
艾司洛尔	用于紧急控制心房颤动或心房扑动心室率	负荷剂量为 0.5 mg/kg, 1 min 静脉注射, 然后静脉滴注维持 50 μ g/kg \cdot min。疗效不满意者, 间隔 4 min 可再予静脉注射 0.5 mg/kg。静脉维持剂量可以 50~100 μ g/kg \cdot min 的增幅逐渐递增, 最大静脉维持剂量可至 300 μ g/kg \cdot min	高浓度给药 (> 10 mg/ml) 时会造成严重的静脉反应, 包括血栓性静脉炎, 20 mg/ml 的浓度在血管外可造成严重的局部反应, 甚至坏死, 故应尽量经大静脉给药	(1) 连续静脉滴注不超过 48 h。用药终点为达到预定心率, 并监测血压不可过低 (2) 糖尿病患者应用时应小心, 因本品可掩盖低血糖反应
其他 β 受体阻滞剂 (美托洛尔、普萘洛尔、阿替洛尔等)	用于控制心房颤动和心房扑动的心室率, 也可减少房性和室性早搏, 减少室速的复发	口服起始剂量: 美托洛尔: 25 mg, bid 普萘洛尔: 10 mg, tid 阿替洛尔: 12.5~25 mg, tid 比索洛尔: 5 mg, qd 根据治疗反应心率调整剂量	心动过缓、气道阻力增加、疲劳、头痛、睡眠紊乱等	支气管痉挛性哮喘、症状性低血压、心动过缓或 II 度 II 型以上房室阻滞、心力衰竭伴显著性钠滞留需要大量利尿, 以及血液动力学不稳定需要静脉应用正性肌力药等禁忌
索他洛尔	室上性和室性心律失常的治疗	(1) 口服: 40~80 mg, bid 起始, 可增加至 160 mg, bid (2) 静脉: 起始剂量 75 mg, 至少持续 5 h 静脉滴注, 每日 1 次或 2 次, 如未取得满意疗效且使用 3 d 后, QT 间期 < 500 ms, 可增加剂量, 逐渐滴定至 112.5 mg 或 150 mg, 至少持续 5h 静脉滴注, 每日 1 次或 2 次	疲劳、心动过缓、呼吸困难、最严重的不良反应是尖端扭转型室速 (0.6%~4%)	(1) 基线 QT 间期延长者 (QT 间期 > 450 ms), 心性性休克或未控制的失代偿性心力衰竭, 支气管哮喘发作期, Ccr < 40 ml/min 的患者禁用。 (2) 基线、第 1 d、第 2~3 d 进行心电图监测
胺碘酮	用于室性与室上性心律失常的治疗, 特别是合并了器质性心脏病、心功能不全患者	(1) 静脉: 负荷剂量 150 mg (3~5 mg/kg), 10 min 静脉注射, 10~15 min 后可重复, 随后 1 mg/min 静脉滴注 6 h。以后可根据病情逐渐减量至 0.5 mg/min。24 h 总量一般不超过 1.2 g, 最大剂量可达 2.2 g (2) 口服: 负荷剂量 0.2 g tid, 5~7 d, 其后 0.2 g bid, 5~7 d, 之后 0.2 g qd 维持 应根据患者病情进行个体化用药	(1) 静脉用药期间注意低血压、肝损害、心动过缓、静脉炎等不良反应 (2) 长期应用时注意甲状腺功能改变、肺毒性、肝损害等不良反应	(1) 定期检查甲状腺功能、X 线胸片 (2) 服药期间 QT 间期均有不同程度的延长, QT 间期 > 500 ms 需停药 (3) 老年人或窦房结功能低下者, 使用胺碘酮会导致窦房结进一步抑制, 窦性心律 < 50 次/min 者, 宜减量或暂停用药 (4) 基线、第 1 周、第 4 周进行心电图监测
伊布利特	转复近期发生的心房颤动或心房扑动	体重 \geq 60 kg 的成人, 1 mg 稀释后在 10~15 min 内静脉注射; 疗效不满意者, 10 min 后可重复。最大累积剂量为 2 mg。体重 < 60 kg 的成人, 以 0.01 mg/kg 按上述方法使用。心房颤动终止则立即停用	最严重的不良反应是尖端扭转型室速 (3%~4%)	(1) 用药前 QT 间期 440 ms 不宜使用。用药时应监测 QT 间期, 用药后至少监测 4h; 若出现心律不齐, 应延长监测时间 (2) 注意避免低血钾
维拉帕米	控制心房颤动和心房扑动心室率, 终止阵发性室上速和特发性室速 (仅限于维拉帕米敏感性室速)	(1) 控制心房颤动和心房扑动心室率: 口服每次 80~120 mg, q 8 h, 可增加至每次 160 mg, q 8 h, 最大日剂量为 480 mg, 老年人酌情减量。 (2) 终止阵发性室上速和特发性室速: 第一次剂量 5~10 mg, 5~10 min 缓慢静脉注射, 无效者每隔 15~30 min 后可重复注射 5~10 mg。累积剂量可用至 20~30 mg	(1) 心动过缓 (50 次/min 以下); 可能使预激或 L-G-L 综合征伴心房颤动或心房扑动者旁路传导加速, 以致心率增快; 心力衰竭; 低血压; 下肢水肿 (2) 头晕或眩晕	左心室功能不全、低血压、病态窦房结综合征、II 度或 III 度房室阻滞 (已安装并行使功能的起搏器者除外)、心房扑动或心房颤动患者合并有房室旁路通道的患者、已用 β 受体阻滞剂或洋地黄中毒者禁用
地尔硫草	控制心房颤动和心房扑动心室率, 终止室上速	(1) 静脉: 负荷剂量 15~20 mg (0.25 mg/kg), 继以 5~15 mg/h 静脉滴注, 无效者 10~15 min 后可重复给予负荷剂量 (2) 口服: 每次 15~30 mg, 每日 3~4 次。日剂量不超过 360 mg	浮肿、头痛、恶心、眩晕、皮疹、无力	病态窦房结综合征未安装起搏器者、II 或 III 度房室阻滞未安装起搏器者、收缩压低于 90 mmHg、心率低于 50 次/min 者、急性心肌梗死或心功能不全者禁用

续表

药物	临床应用	用法用量	不良反应	注意事项及预警
腺苷	终止室上速	首次 3~6 mg 快速静脉注射, 若无效, 间隔 2 min 可再次给予 6~12 mg 快速静脉注射	常有颜面潮红、头痛、恶心、呕吐、咳嗽、胸闷、胸痛等不良反应, 但均在数分钟内消失; 严重不良反应包括窦性停搏、房室阻滞等, 故对于有窦房结和(或)房室传导功能障碍者不适用	(1) 支气管哮喘、预激综合征、冠心病患者禁用 (2) 有可能导致心房颤动, 应做好电复律准备 (3) 心脏移植术后, 服用双嘧达莫、卡马西平、经中心静脉用药者应减量 (4) 有严重窦房结和(或)房室阻滞的患者不适用
洋地黄	终止室上速或控制心房颤动心室率	地高辛: 口服每次 0.125~0.25 mg, qd 西地兰: 未口服洋地黄者, 首次剂量 0.4~0.6 mg 稀释后静脉注射, 无效可在 20~30 min 后再次给予 0.2~0.4 mg, 每日最大剂量为 1.2 mg; 若已口服洋地黄, 首剂一般为 0.2 mg, 以后酌情增加	出现新的心律失常、胃纳不佳或恶心、呕吐(刺激延髓中枢)、下腹痛、异常的无力软弱(电解质失调)	(1) 起效慢。对体力活动等交感神经兴奋时的心室率控制不满意 (2) 必要时与 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙拮抗剂联用, 但需注意调整地高辛剂量, 避免过量中毒
硫酸镁	用于伴 QT 间期延长的多形性室速的治疗	1~2 g 稀释后 15~20 min 静脉注射, 0.5~1.0 g/h 持续静脉滴注	低血压、中枢神经系统毒性、呼吸抑制	反复或延长应用时需注意血镁水平, 对于肾功能不全患者需要尤其注意
阿托品	窦性心动过缓、窦性停搏、房室结水平的传导阻滞(II 度 I 型房室阻滞)	起始剂量为 0.5 mg 静脉注射, 必要时重复, 每日总量不超过 2.0 mg	口干、视物模糊和排尿困难等	青光眼、前列腺肥大、高热者禁用
异丙肾上腺素	阿托品无效或不适用的严重心动过缓	2~10 μ g/min 静脉滴注, 根据反应调整剂量	有心律失常, 心肌损害, 心悸, 诱发心绞痛, 头痛, 震颤, 头晕, 虚脱	(1) 心肌缺血、高血压患者慎用 (2) 交叉过敏。患者对其他肾上腺能激动药过敏者, 对该药也常过敏

注: IHD: 缺血性心脏病; LVEF: 左心室射血分数; Cr: 肌酐清除率。1 mmHg=0.133 kPa

(收稿日期: 2019-04-09)

(编辑: 汪碧蓉)

读者·作者·编者**2018 版中国科学技术信息研究所科技论文统计结果:
2017 年《中国循环杂志》核心影响因子 2.194**

中国科学技术信息研究所《2018 年版中国科技期刊引证报告(核心版)自然科学卷》发布的 2017 年中国科技论文统计结果表明: 在 2 029 种科技核心期刊中,《中国循环杂志》核心影响因子 2.194, 排名第 36 位。在 21 种心血管病学类期刊中排名第 2。

《中国循环杂志》是中文核心期刊和中国科技核心期刊。以从事心血管病学和相关学科的专业临床医生、科研和教学人员为读者对象, 设有述评、论著、专题笔谈、病例报告、经验教训以及临床病例讨论、综述、学习园地、国内外学术动态等栏目, 诚请广大作者和读者踊跃投稿和订阅。

《中国循环杂志》编辑部