

# L'AMIODARONE OGGI: GRANDI SODDISFAZIONI E QUALCHE PROBLEMA

*F. Gaita, A. Blandino, L. Garberoglio*

**Divisione di Cardiologia, Ospedale Cardinal Massaia, Asti.  
Università degli Studi di Torino.**

## **Introduzione**

L'amiodarone nasce nel 1962 come farmaco per la cardiopatia ischemica<sup>1,2</sup>. È un derivato benzofuranico, ad azione vasodilatatrice coronarica, sintetizzato a partire dal khellin, pianta originaria dell'Egitto dal nome Amni Visnage. Le prime pubblicazioni scientifiche risalgono al 1967, ad opera di Vastesaegeer<sup>3</sup>, che ne misero in evidenza l'effetto antianginoso. Tra il 1969 e il 1971 Charlier<sup>4</sup>, Singh<sup>5</sup> e Ikeda<sup>6</sup> ne descrissero per primi i meccanismi d'azione antiaritmici sul muscolo cardiaco. Nel 1970 e nel 1976 Van Schepdael<sup>7</sup> e Rosenbaum<sup>8</sup> pubblicarono le prime esperienze cliniche sull'azione antiaritmica dell'amiodarone rispettivamente nell'uso intravenoso e per os. Da allora molti lavori hanno valutato l'efficacia dell'amiodarone nei confronti di una grande varietà di aritmie, da quelle atriali a quelle ventricolari, e in una ampia tipologia di condizioni cliniche differenti, dalla cardiopatia ischemica allo scompenso cardiaco alla cardiomiopatia ipertrofica, rendendolo, ad oggi, 2007, il farmaco antiaritmico più prescritto e più utilizzato nella pratica clinica.

## **Farmacocinetica**

L'amiodarone (Fig. 1) presenta delle caratteristiche farmacocinetiche estremamente complesse<sup>9</sup>. Ha una bassa e variabile biodisponibilità orale (mediamente del 30% ma con range dal 22% all'86%), è altamente lipofilo, ha un ampio volume di distribuzione (66 l/Kg), ha un inizio d'azione ritardato (dai 2 giorni alle 3 settimane se dato per os) e possiede una lunga emivita, con pattern di eliminazione bifasico. Infatti, ad una iniziale riduzione del 50% della concentrazione plasmatica dai 3 ai 10 giorni dopo l'interruzione della terapia, fa seguito una più lunga eliminazione del farmaco dai depositi tissutali (dai 13

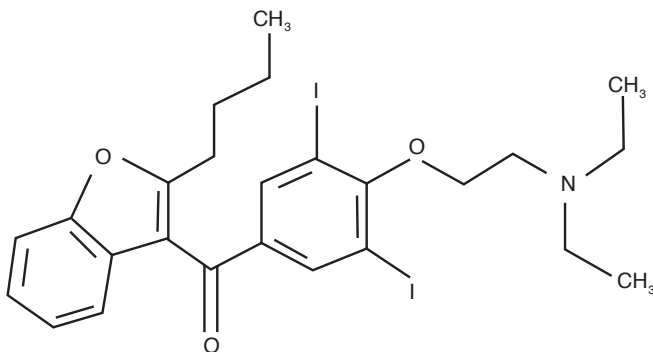


Fig. 1. Struttura dell'amiodarone.

ai 142 giorni). L'amiodarone va incontro a < 1% ad escrezione renale e per il restante 99% a metabolismo epatico (ad opera del citocromo p450 3A4) che porta alla formazione del N-desetilamiodarone, un metabolita con effetti farmacologici simili a quelli del progenitore. La concentrazione plasmatica terapeutica varia da 0.5 a 2.5  $\mu\text{g/ml}$ . L'amiodarone è, infine, un potente inibitore del metabolismo epatico e dell'eliminazione renale di parecchi composti. Potenzia l'effetto del warfarin, allungando il tempo di protrombina già a partire dal 3°-4° giorno dall'inizio dell'assunzione, aumenta la concentrazione della digossina, della chinidina e della procainamide, determina infine un ulteriore allungamento del QT nei pazienti già trattati con sotalolo e chinidina, e una maggiore bradicardia se associato ai  $\beta$ -bloccanti e Ca-antagonisti.

### Farmacodinamica

L'amiodarone presenta meccanismi d'azione multipli, complessi, in parte misconosciuti e soprattutto diversi a seconda della via di somministrazione (intravenosa o per os) <sup>9</sup>. Il farmaco determina effetti di classe III (quella di appartenenza) ma anche di classe I, II e IV. Bloccando i canali del potassio (effetto di classe III) prolunga in maniera omogenea la ripolarizzazione e la refrattarietà di tutti i tessuti cardiaci (nodo SA, atrio, nodo AV e ventricolo) e a differenza degli altri farmaci di pari classe, determina un blocco dei canali del potassio funzione-dipendente, ovvero prolunga la refrattarietà in maniera sempre più intensa man mano che la frequenza cardiaca aumenta. L'amiodarone d'altra parte blocca i canali del sodio, riducendo la velocità di conduzione (effetto di classe I), inibisce i recettori adrenergici periferici  $\alpha$ ,  $\beta$  ed i neuroni adrenergici presinaptici (classe II) e infine riduce l'attività del canale del calcio L-type (classe IV). L'inibizione della deiodazione di T4 in T3 può contribuire anch'essa all'effetto antiaritmico.

È importante la via di somministrazione: infatti l'amiodarone somministrato per via ev non determina alterazioni del QTc simili a quelle ottenute con la somministrazione per os, nonostante concentrazioni ematiche simili a terapie orali protratte. Allo stesso modo l'assunzione per os determina una maggiore refrattarietà del nodo AV rispetto alla somministrazione di una analoga

dose per via ev. L'amiodarone non svolge infine una marcata azione inotropa negativa, sia esso somministrato per os che per via ev: questa caratteristica lo rende l'antiaritmico di scelta nei pazienti con funzione ventricolare sinistra depressa.

### **Effetti collaterali**

L'amiodarone è associato ad effetti collaterali, sia cardiovascolari che non cardiovascolari <sup>10,11</sup>: in una percentuale di pazienti che va dal 13 al 18% essi ne impongono l'interruzione dell'assunzione.

Gli effetti collaterali comprendono: bradicardia (5%), allungamento del QTc (frequente), torsades de pointes (<1%), disturbi di conduzione (rari), depositi corneali (100%, quasi sempre asintomatici, se sintomatici determinano la comparsa di un alone blu-verde in condizioni di forte luminosità e regrediscono con la sospensione del farmaco), fotosensibilità (25-75%, eritemi, bruciature e pigmentazione cutanea grigio-blu nelle zone fotoesposte), ipertiroidismo (0.9-2%, impone la sospensione del farmaco), ipotiroidismo (6%), disturbi gastrointestinali (31%, nausea, perdita d'appetito, costipazione), neuriti o neuropatie ottiche (< 1%), neuropatie periferiche (0.3%), disturbi neuropsichiatrici (3-35%, atassia, tremori, cefalea, debolezza muscolare, insonnia, delirio tutti dose-dipendenti), epatotossicità (lieve rialzo enzimatico nel 15%, epatiti e cirrosi 0.6%/anno). La tossicità polmonare è una complicanza relativamente rara ma potenzialmente fatale in quanto può determinare un pattern polmonare di tipo restrittivo con fibrosi polmonare e tale rischio può aumentare qualora si associno fattori di rischio quali una precedente pneumopatia, l'uso di dosaggi di amiodarone > 400 mg/die, polmoniti e alte dosi cumulative di farmaco assunte.

### **Amiodarone nelle aritmie sopraventricolari**

Il grande sviluppo delle tecniche di ablazione transcateretere ha di fatto ridotto notevolmente l'utilizzo dell'amiodarone nella terapia delle tachicardie sopraventricolari e del flutter atriale. Invece, ampio spazio trova ancora l'amiodarone nel trattamento della fibrillazione atriale. Diversi studi ne hanno infatti dimostrato la superiorità nei confronti degli altri farmaci antiaritmici, sia nel ripristino che nel mantenimento del ritmo sinusale in pazienti con fibrillazione atriale parossistica, persistente e permanente.

Il Canadian Trial of Atrial Fibrillation (CTAF) <sup>12</sup> ha confrontato l'efficacia dell'amiodarone verso il sotalolo e il propafenone. End point primario il tempo libero da recidiva di FA. 403 pazienti con FA parossistica o persistente (esclusi i pazienti in FA da più di 6 mesi) sono stati randomizzati ad amiodarone (201) e a sotalolo o propafenone (202). Ad un follow-up medio di 468±150 giorni hanno avuto recidive di FA 71 pazienti (35%) nel gruppo dell'amiodarone e 127 (63%) in quello del sotalolo e propafenone (p<0.001) (Fig. 2). Non vi sono state differenze significative tra i 2 gruppi nel numero di effetti avversi tali da interrompere l'assunzione (18% nel primo gruppo e 11% nel secondo con p=0.06). Il tempo libero da recidive è stato >468 giorni nel primo gruppo e di 98 giorni nel secondo.

Il Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) <sup>13</sup> ha invece valutato l'efficacia di amiodarone, sotalolo e placebo in una popolazione di 665 pazienti con FA persistente (da almeno 72 ore). Dopo 1 anno di follow-up si sono evidenziate recidive di FA nel 48% dei pazienti in amiodarone, nel 68% in sotalolo e nell'87% in placebo (P<0.001) (Fig. 3). Nel sottogruppo con cardiopatia ischemica, l'amiodarone e il sotalolo hanno mostrato uguale efficacia (p=0.53) (Fig. 4). Non vi erano differenze statisticamente significative nell'incidenza di effetti collaterali tra i 3 gruppi, eccetto in una maggior incidenza di sanguinamenti minori nel gruppo trattato con amiodarone.

L'Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) <sup>14</sup> è invece il trial che ha contrapposto il controllo del ritmo contro

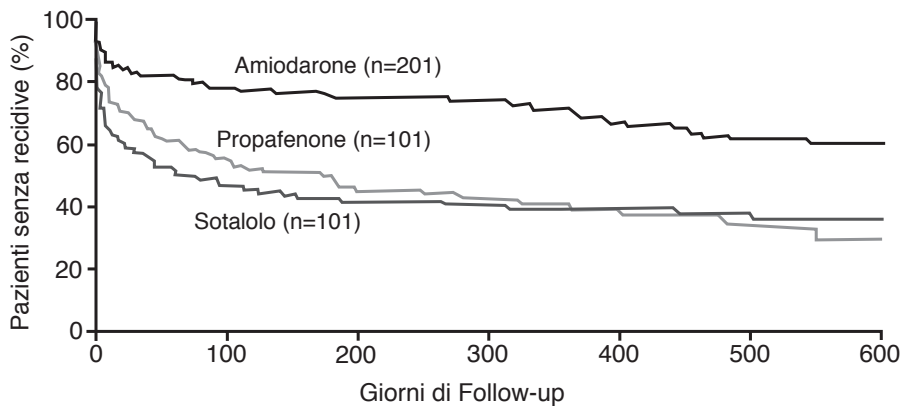


Fig. 2. Curva di Kaplan-Meier con la % di pazienti liberi da recidiva FA.

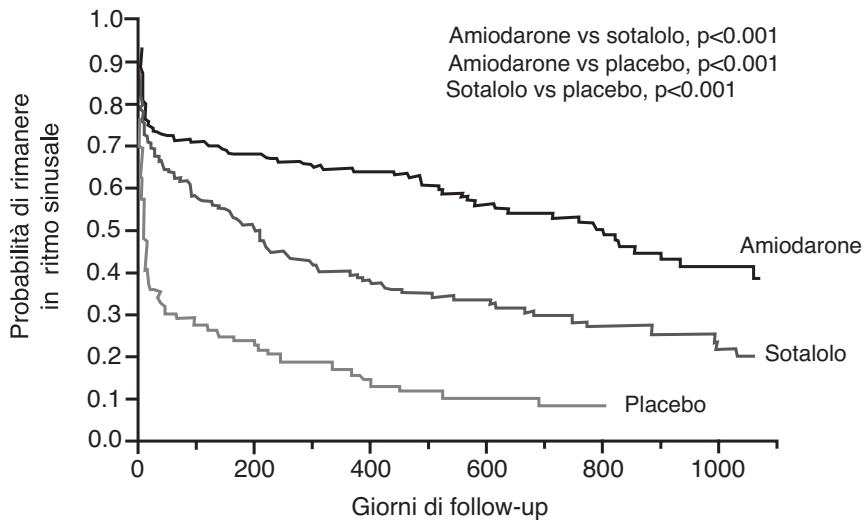


Fig. 3. Tempo di recidiva nella popolazione totale <sup>13</sup>.

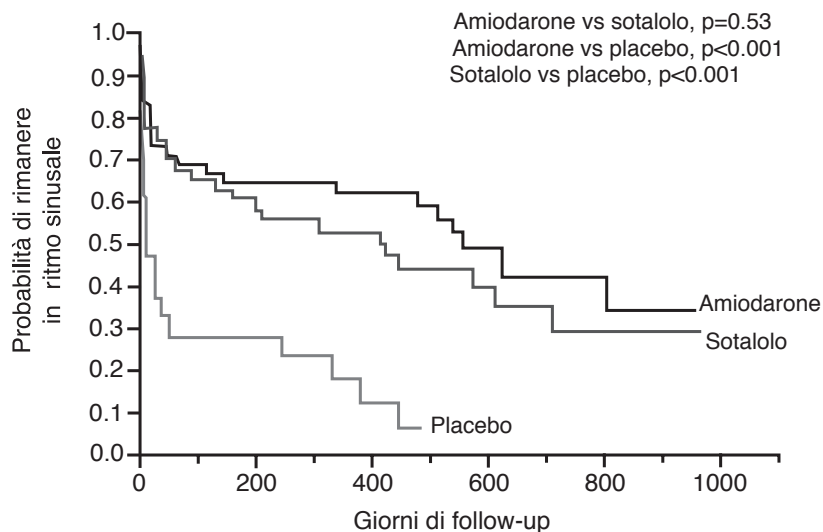


Fig. 4. Sottogruppo con cardiopatia ischemica<sup>13</sup>.

il controllo della frequenza, e che non ha evidenziato differenze significative nell'end point primario, ovvero la mortalità totale, nei due gruppi (salvo un lieve trend sfavorevole per il controllo del ritmo). Un sottostudio di questo trial ha valutato, nel braccio controllo del ritmo, l'efficacia dei diversi antiaritmici: amiodarone, sotalolo e farmaci di classe I. A un anno su 222 pazienti randomizzati ad amiodarone e classe I il 62% in amiodarone era in RS contro il 23% in classe I ( $p<0.001$ ); su 256 pazienti randomizzati ad amiodarone verso sotalolo il 60% in amiodarone e il 38% in sotalolo erano in RS ( $p=0.002$ ) (Fig. 5). Infine su 183 pazienti randomizzati a sotalolo verso classe I il 34% contro il 23% era in RS ( $p=0.488$ ).

Nel 2006 una meta-analisi<sup>15</sup> ha passato in rassegna 44 trial, con una popolazione totale di 11322 pazienti, al fine di valutare l'efficacia dei diversi farmaci antiaritmici nella prevenzione delle recidive di FA. Criteri di inclusione la presenza di FA di qualsiasi tipo e durata (con ritmo sinusale ristabilito all'inizio del follow-up) e un follow-up di almeno 6 mesi. Il confronto farmaci e controllo ha evidenziato una riduzione significativa delle recidive di FA con i farmaci di classe IA (OR 0.51; 95% CI, 0.40-0.64), IC e III (OR 0.37; 95% CI, 0.32-0.43), mentre il paragone tra i diversi farmaci antiaritmici ha evidenziato una riduzione delle recidive significativamente maggiore con l'amiodarone rispetto ai farmaci di classe I (OR 0.31; 95% CI, 0.21-0.45;  $P<0.001$ ) e al sotalolo (OR 0.43; 95% CI, 0.33-0.56;  $P<0.001$ ). Infine l'amiodarone è risultato essere associato ad un minor numero di eventi proaritmici (torsioni di punta, allungamenti del QT, bradicardia sintomatica) rispetto agli altri farmaci di classe I (OR, 0.28; 95% CI, 0.13-0.59;  $p<0.01$ ).

### Amiodarone nelle aritmie ventricolari

Le aritmie ventricolari frequenti o ripetitive hanno una alta incidenza nel-

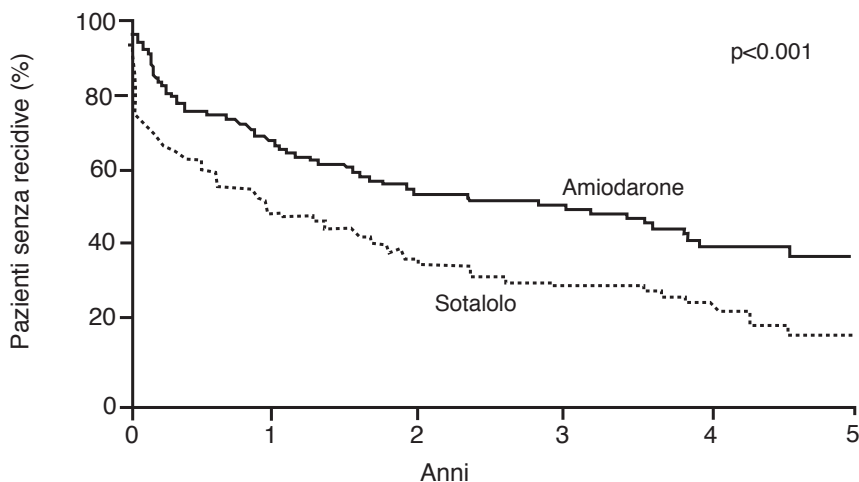


Fig. 5. Tempo di recidiva in FA<sup>14</sup>.

la cardiopatia ischemica e nello scompenso cardiaco e rappresentano un fattore di rischio indipendente per mortalità. Tre le opzioni terapeutiche studiate per fronteggiarle: farmaci antiaritmici di classe IC, amiodarone e ICD. Nel 1991 nello studio CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)<sup>16</sup> si valutò se la soppressione delle aritmie ventricolari mediante farmaci antiaritmici di classe IC (encainide e flecainide) in pazienti con infarto miocardico e ridotta frazione di eiezione (mediamente FE del 40%) portasse ad una riduzione della mortalità e al miglioramento della prognosi: lo studio fu interrotto per un eccesso di mortalità nel gruppo trattato con antiaritmici di classe IC rispetto al braccio del placebo. In questo studio l'amiodarone non venne utilizzato.

Gli studi GESICA, EMIAT, CAMIAT, AVID, CASH, CIDS, MADIT, SCD-HeFT hanno valutato le altre due opzioni terapeutiche ovvero l'amiodarone e l'ICD.

Il trial GESICA (Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina)<sup>17</sup> ha studiato gli effetti dell'amiodarone sulla mortalità, in pazienti con scompenso cardiaco senza aritmie ventricolari sintomatiche. 516 pazienti con scompenso cardiaco e FE  $\leq 35\%$  sono stati randomizzati a ricevere amiodarone (260) e terapia medica convenzionale (256). Ad un follow-up medio di 2 anni sono state osservate un minor numero di morti nel gruppo amiodarone (87) rispetto al gruppo di controllo (106) (riduzione del rischio relativo 28%; 95% CI 4%-45%;  $p=0.024$ ); inoltre un minor numero di pazienti in amiodarone è morto o è stato ospedalizzato per riacutizzazioni dello scompenso cardiaco (119 vs 149; riduzione del rischio 31%; 95% CI 13%-46%;  $p=0.0024$ ).

Lo studio EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial)<sup>18</sup> ha valutato se l'assunzione di amiodarone, in pazienti con infarto miocardico e FE  $\leq 40\%$  (ad alto rischio aritmico), determinasse una riduzione della mortalità totale (end point primario), della mortalità cardiaca e della morte aritmica (end point secondari). 1486 pazienti sono stati randomizzati ad amiodarone

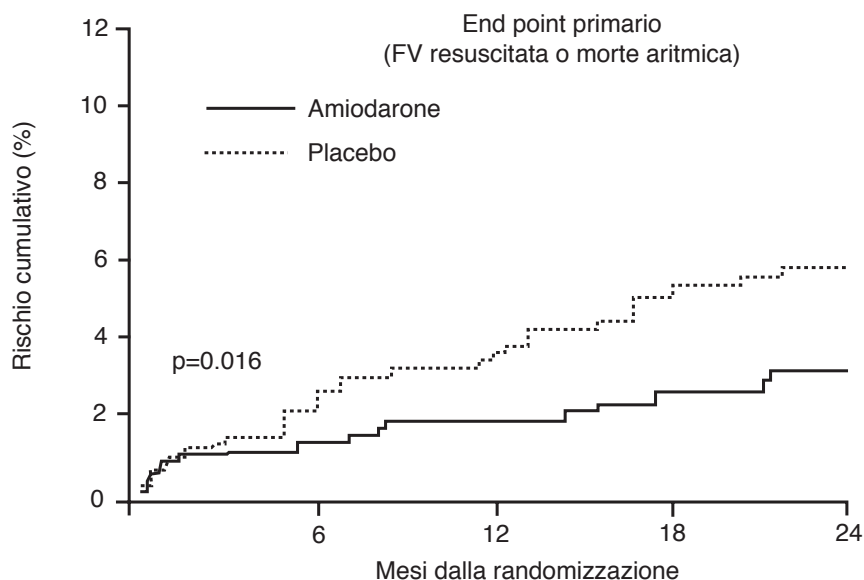


Fig. 6. Rischio cumulativo di FVR e MA<sup>19</sup>.

(743) e a placebo (743). La mortalità totale (102 pazienti in placebo, 103 in amiodarone con risk ratio di 0.99 e  $p=0.96$ ) e la mortalità da cause cardiache (89 pazienti in placebo, 85 in amiodarone, con risk ratio di 0.94 e  $p=0.67$ ) non hanno mostrato differenze significative nei due gruppi. D'altra parte si è osservata, nel gruppo trattato con amiodarone, una riduzione del 35% (95% CI 0-58,  $p=0.05$ ) del rischio di morte su base aritmica e del 32% dell'end point combinato morte aritmica e arresto cardiaco resuscitato. Sebbene quindi i dati di questo trial non supportino l'assunzione profilattica di amiodarone, essi ne hanno dimostrato la capacità di ridurre la morte aritmica, di non determinare un aumento della mortalità (come nel CAST) e di non determinare effetti proaritmici significativi.

Nel CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial)<sup>19</sup> si è valutata invece l'efficacia dell'amiodarone, in una popolazione con infarto miocardico e frequenti aritmie ventricolari ( $\geq 10$  BEV/ ora e almeno un tratto di TVNS), nella riduzione del rischio di FV risuscitata o morte aritmica (end point primario combinato). Su 1202 pazienti randomizzati ad amiodarone (606) e placebo (596), ad un follow-up medio di 1.79 anni, si sono osservati 15 eventi nel braccio amiodarone e 31 nel gruppo placebo con una riduzione del rischio relativo del 48.5% ( $p=0.016$ ) (Fig. 6). L'amiodarone non ha, d'altra parte, dimostrato di ridurre la mortalità totale in maniera significativa (riduzione del rischio relativo del 18% ma con  $p=0.130$ ) (Fig. 7).

Tre elementi emergono dal trial. Il primo è che il rischio dell'end point primario sia chiaramente legato alle caratteristiche basali della popolazione: età avanzata, diabete mellito, precedenti infarti, scompenso cardiaco, edema polmonare, alto numero di CPV determinano un rischio via via crescente. L'a-

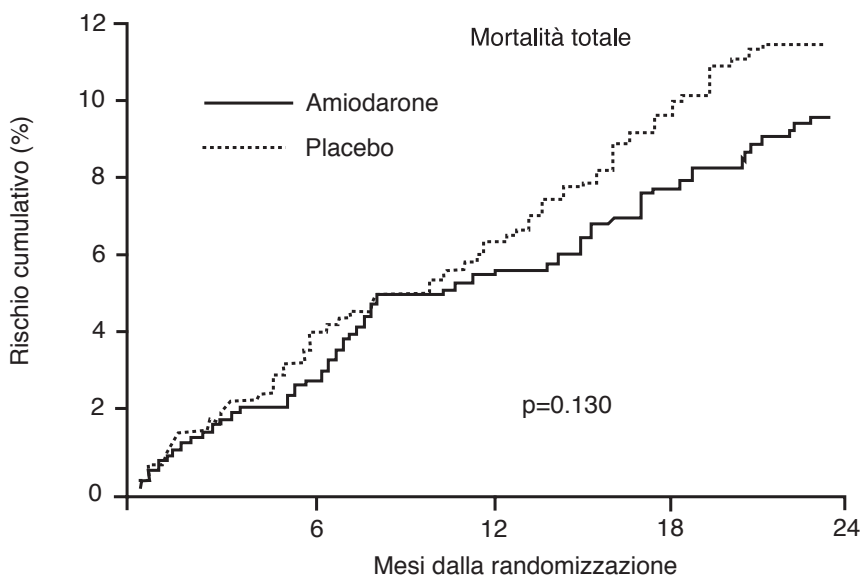


Fig. 7. Rischio cumulativo di mortalità totale<sup>19</sup>.

amiodarone in queste sottocategorie è particolarmente vantaggioso. Secondo che la riduzione della frequenza dell'outcome primario sia più grande in quei pazienti che assumono contemporaneamente all'amiodarone il  $\beta$ -bloccante ( $p=0.008$ ) rispetto a quelli che non lo assumono. Terzo che la riduzione dell'incidenza dell'end point primario è associato ad una corrispondente riduzione della frequenza delle CPV.

Nel 1997 una meta-analisi<sup>20</sup> ha analizzato 13 trial per valutare l'effetto profilattico dell'amiodarone in una popolazione con scompenso cardiaco o recente infarto, a rischio quindi di morte aritmica. In una popolazione totale di 6553 pazienti (78% post-IMA e 22% in SC, FE media di 31% e con numero medio di 18 CPV/ora) l'amiodarone ha determinato, rispetto al controllo, una riduzione della mortalità totale del 13% (OR 0.87; 95% CI, 0.78-0.99;  $p=0.03$ ), della morte aritmica/improvvisa del 29% (OR 0.71, CI 95%, 0.59-0.85;  $p=0.0003$ ) senza differenze significative sul numero delle morti non aritmiche (OR 1.02; CI 95%, 0.87-1.19;  $p=0.84$ ) (Fig. 8).

Tre grandi trial hanno invece valutato l'efficacia dell'amiodarone nella prevenzione secondaria della morte improvvisa: l'AVID, il CASH e il CIDS.

L'AVID (The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators)<sup>21</sup> ha confrontato due differenti strategie di trattamento, i farmaci antiaritmici (85% amiodarone e 15% sotalolo) e l'ICD, in 1016 pazienti resuscitati da fibrillazione ventricolare o da tachicardie ventricolari emodinamicamente instabili con FE  $\leq 40\%$ . Ad un follow-up medio di  $18.2 \pm 12.2$  mesi la sopravvivenza totale è stata, ad un anno, 89.3% nel gruppo trattato con ICD contro 82.3% nel gruppo trattato con amiodarone, a due anni di 81.6% contro il 74.7% e a tre anni di 75.4% contro 64.1% ( $p<0.02$ ) (Fig. 9). Tra i sopravvissuti ad aritmie ventricolari maligne il defibrillatore, rispetto ai farmaci antiaritmici, determina a 1, 2 e



3 anni una riduzione della mortalità del  $39\pm 20\%$ , del  $27\pm 21\%$  e del  $31\pm 21\%$ . Stratificando però la popolazione oggetto di studio in base al grado di frazione di eiezione si è visto come l'ICD determini, rispetto ai farmaci antiaritmici, un

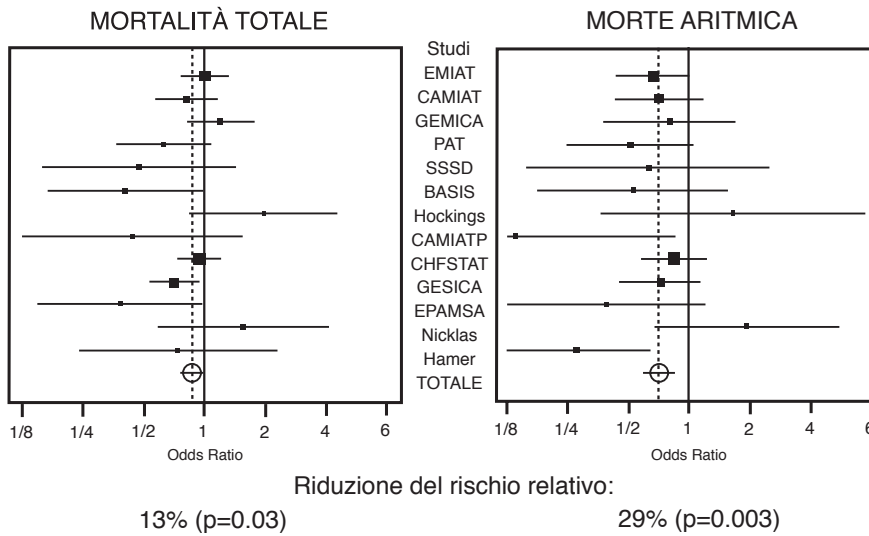


Fig. 8. Visione d'insieme dei risultati di 13 trial<sup>20</sup>.

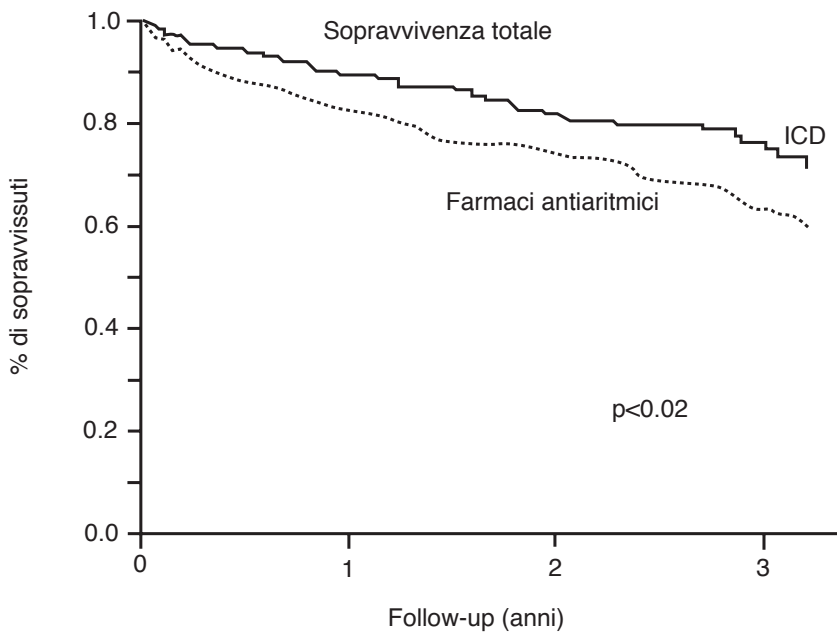


Fig. 9. Kaplan-Meier. Sopravvivenza totale nei 2 gruppi randomizzati<sup>21</sup>.

miglioramento della sopravvivenza solo nei pazienti con FE <35% <sup>22</sup>.

Il CASH (the Cardiac Arrest Study Hamburg) <sup>23</sup> ha invece confrontato l'ICD con farmaci antiaritmici (amiodarone, propafenone e metoprololo) in una popolazione resuscitata da arresto cardiaco (84% FV e 16% TV). End point primario la riduzione della mortalità totale. Il braccio propafenone è stato interrotto per la maggior mortalità (61% in più) rispetto al braccio ICD, già ad un follow-up medio di 11.3 mesi. Esclusi i pazienti in propafenone, lo studio è continuato con 288 pazienti randomizzati ad amiodarone (92), metoprololo (97) e ICD (99). Ad un follow-up medio di 57±34 mesi la mortalità è stata del 36.4% nel gruppo ICD e del 44.4% nel gruppo farmaci: la sopravvivenza globale è maggiore, ma non statisticamente significativa, nei pazienti con ICD rispetto a quelli in terapia farmacologica (rischio relativo 0.766 con p=0.081). Il defibrillatore, quindi, ha determinato una riduzione del 23% della mortalità totale rispetto alla terapia con amiodarone/metoprololo, ma tale risultato non è stato statisticamente significativo.

Il CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study) <sup>24</sup> è uno studio con caratteristiche simili all'AVID: 659 pazienti, sopravvissuti a FV o a TV emodinamicamente mal tollerate, randomizzati ad ICD o ad amiodarone. Outcome primario mortalità totale e secondario morte aritmica. Ad un follow-up medio di 3 anni l'uso dell'ICD rispetto all'amiodarone ha portato ad una riduzione del rischio relativo per mortalità totale del 20% (p=0.142) e del 33% (p=0.094) per morte su base aritmica (entrambi statisticamente non significativi).

La morte improvvisa in pazienti con cardiopatia ischemica (FE<30-40%) rappresenta, nonostante il miglioramento della terapia farmacologica, tuttora un problema aperto. Diversi lavori hanno confrontato l'efficacia della terapia farmacologica antiaritmica e del defibrillatore (prevenzione primaria).

Nello studio MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial) <sup>25</sup> 196 pazienti con pregresso IMA, FE ≤35%, TVNS e TVS indotte al SEF, sono stati randomizzati a ricevere ICD o terapia farmacologica (74% in amiodarone, 7% sotalolo, 8% β-bloccanti, 55% ACE-inibitori, 38% digossina, 52% diuretici). End point primario la mortalità totale. Ad un follow-up di 27 mesi si sono osservate 15 morti nel gruppo ICD e 39 nel gruppo terapia antiaritmica (rischio relativo 0.46, CI 0.26-0.82; p=0.009), senza evidenza che i farmaci (anche assunti dal gruppo ICD) influenzassero in modo significativo i risultati. Quindi in pazienti con pregresso IMA e ad alto rischio per tachiaritmie ventricolari l'ICD aumenta la sopravvivenza se confrontato con i farmaci antiaritmici. Nel Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) <sup>26</sup> 2521 pazienti con cardiopatia ischemica e non, in NYHA II-III e FE ≤35% sono stati randomizzati a ricevere ICD, amiodarone e placebo. Nel braccio amiodarone non si sono evidenziate riduzioni significative del rischio di morte rispetto al placebo (HR 1.06, 97.5% CI 0.86-1.30; p=0.53), mentre la riduzione del rischio relativo con il defibrillatore rispetto al placebo è risultata essere del 23% (HR 0.77, CI 97.5% 0.62-0.96; p=0.007) (Fig. 10). Da questo lavoro emergono infine 2 conclusioni. La prima conferma che l'ICD riduce significativamente la mortalità in pazienti con ridotta funzione ventricolare sinistra. La seconda, in contrasto con gli studi sopra citati, è che l'amiodarone non solo non aumenta la sopravvivenza in pazienti in NYHA II, ma può aumentare la mortalità in quelli in NYHA III.

In conclusione, come evidenziato dalle Lineeguida ACC/AHA/ESC <sup>27</sup>,

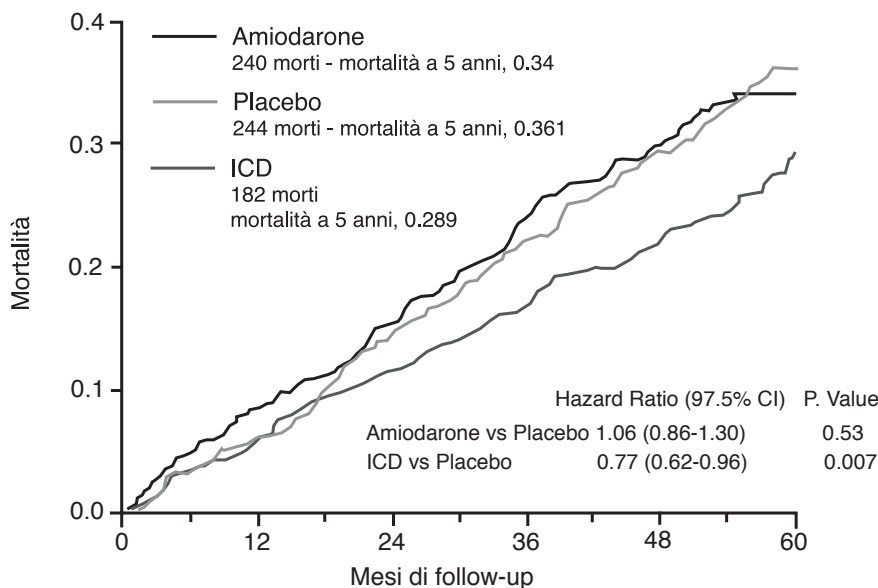


Fig. 10. Kaplan-Meier. Stime della mortalità totale nei 3 gruppi randomizzati<sup>26</sup>.

l'uso dell'amiodarone è indicato nella riduzione dei sintomi da TV ricorrenti emodinamicamente stabili nei pazienti, con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra, che non possono ricevere il defibrillatore (raccomandazione di classe IIa), che lo hanno rifiutato (Classe IIa) o al posto dell'ICD stesso se FE >40% (Classe IIb).

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Charlier R, Deltour G. Recherches dans la série des benzofurannes. VII. Étude pharmacologique préliminaire du butyl-2(diiodo-3',5'-β-N-diethylaminoethoxyl-4' benzoly)-3 benzofuranne. Arch Int Pharmacodyn 1962; 139:255
- 2) Singh BN. Amiodarone: Historical development and pharmacologic profile. Am Heart J 1983; 106:788-796
- 3) Vastesaegeer M, Gillot P. Étude clinique d'une nouvelle médication antiangoreuse. Acta Cardiol (Brux) 1967; 22:483
- 4) Charlier R, Delaunois G. Recherches dans la série des benzofurannes. XL. Propriétés antiarythmiques de l'amiodarone. Cardiologia 1969; 54:83
- 5) Singh BN, Vaughan Williams EM. The effect of amiodarone, a new anti-anginal drug, on cardiac muscle. Br J Pharmacol 1970; 39:657
- 6) Ikeda I, Nademanee K. Electrophysiologic effects of amiodarone: Experimental and clinical observations relative to serum and tissue drug concentrations. (Submitted for publication)
- 7) Van Schepdael J, Solvay H. Étude clinique de l'amiodarone dans les troubles du rythme cardiaque. Presse Med 1970; 78:1849

- 8) *Rosenbaum MB, Chiale PA*. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 1976; 38:934.
- 9) *Zipes DP, Prystowsky EN*. Amiodarone: Electrophysiologic Actions, Pharmacokinetics and Clinical Effects. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:1059-71
- 10) *Harris L, McKenna WJ*. Side effects and possible contraindications of amiodarone use. *Am Heart J* 1983; 106:916-921
- 11) *Zimetbaum P*. Amiodarone for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2007; 356: 935-941
- 12) *Roy D, Talajic M*. Amiodarone to Prevent Recurrence of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342:913-920
- 13) *Singh BN, Singh SN*. Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352:1861-72
- 14) *AFFIRM First Antiarrhythmic Drug Substudy Investigators*. Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:20-29
- 15) *Lafuente-Lafuente C, Mouly S*. Antiarrhythmic Drugs for Maintaining Sinus Rhythm After Cardioversion of Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med*. 2006; 166:719-728
- 16) *The Cardiac arrhythmia Suppression Trial Investigators*. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321:406-412
- 17) *Doval HC, Nul DR*. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994; 344:493-8
- 18) *Julian DG, Camm AJ*. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349:667-674
- 19) *Cairns JA, Connolly SJ*. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997; 349:675-682
- 20) *Connolly SJ, Cairns JA*. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350:1417-24
- 21) *The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators Investigators*. A Comparison of Antiarrhythmic-Drug therapy with Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated from Near-Fatal Ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337:1576-83
- 22) *Domanski MJ, Sakseena S MD*. Relative Effectiveness of the Implantable Cardioverter-Defibrillator and Antiarrhythmic Drugs in Patients With Varying Degrees of Left Ventricular Dysfunction Who Have Survived Malignant Ventricular Arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1090-5
- 23) *Kuck KH, Cappato R*. Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated From Cardiac arrest: The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102:748-754
- 24) *Connolly SJ, Gent M*. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): A Randomized Trial of the Implantable Cardioverter Defibrillator Against Amiodarone. *Circulation* 2000; 101:1297-1302
- 25) *Moss AJ, Jackson Hall W*. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335:1933-40
- 26) *Bardy GH, Lee KL*. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225-238
- 27) *Zipes DP, Camm AJ*. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:247-346