

Ventriküler Aritmilerin Tedavisinde Amiodaron ve Sotalol'ün Yeri

Prof. Dr. Remzi KARAĞUZ, Prof. Dr. Muharrem GÜLDAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, Ankara

ÖZET

Malign ventriküler takiaritmilerin tedavisinde son yıllarda kateter ablasyonu, kardiyoverter defibrilatör implantasyonu gibi nonfarmakolojik yöntemler klinik uygulamaya girmişse de, antiaritmik ilaçlar tedavinin ana unsurunu oluşturmaktadır. Vaughan-Williams sınıflandırmasına göre 3. Grubu oluşturan antiaritmik ilaçlar, özellikle amiodaron ve sotalol ventriküler aritmili hastalarda aritminin neden olduğu morbidite ve mortalitenin azaltılması amacıyla geniş kullanım alanı bulmuştur.

Amiodaronun aksiyon potansiyel süresini uzatması yanısıra, kalsiyum ve sodyum kanallarını, alfa ve beta adrenerjik reseptörleri bloke edici etkisi de vardır. Çeşitli çalışmalarda amiodaronun aritminin tipine, şiddetine ve altına yatan kalp hastalığının özelliğine bağlı olmaksızın etkili bir antiaritmik olduğu ortaya konmuştur. Yürütülen kontrollü çalışmalar kullanım alanları konusunda daha geniş bilgiler sağlayacaktır. Amiodaronun yan etkileri sık ortaya çıkmasına rağmen, çoğu tedavinin kesilmesini gerektirecek şiddette değildir.

Sotalolün de 3. Grup etkinin yanısıra non-selektif beta bloker özelliği mevcuttur. Çeşitli aritmilerdeki olumlu etkisi miyokard iskemisini, katekolaminlerin aritmojenik etkisini azaltmasına ve direkt antiaritmik etkisine bağlı olduğu bildirilmektedir. Genelde iyi tolere edilen bir ilaçtır. Yan etkilerinin çoğu beta bloker özelliğine bağlıdır. İlaç kullanan hastaların proaritmik yönünden yakın izlenmeleri gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Ventriküler aritmi, amiodaron, sotalol

Kardiyovasküler ölümlerin yaklaşık yarısı ani ölüm şeklinde olmaktadır (1). Ani kardiyak ölüm vakalarının çoğunda sebep ani başlayan ve zaman içinde genellikle ventrikül fibrilasyonuna dejenere olan ventriküler takikardi (VT)'dir (2,3). Bu malign ventriküler takiaritmilerin tedavisinde son yıllarda kateter ablasyonu, kardiyoverter-defibrilatör implantasyonu gibi nonfarmakolojik yöntemler uygulamaya başlamışsa da, hala antiaritmik ilaçlar tedavinin ana unsurunu oluşturmaktadır (4). Morbidite ve mortaliteyi azalt-

mak amacıyla kullanılan antiaritmiklerin de önemli yan etkileri görülebilmektedir.

1. Grup antiaritmikler (sodyum kanal blokerleri)in önemli proaritmik ve kalp fonksiyonlarını deprese edici etkilerinin bulunması ve bazı çalışmalarda aritmik mortaliteyi arttırıcı etkilerinin saptanması, son yıllarda aksiyon potansiyel süresini uzatan ilaçların (3. Grub) daha popüler hale gelmesine neden olmuştur (5-10). Üçüncü grup ilaçlarla alınan klinik sonuçların olmulu olması da bu ilaçların kullanımının yaygınlaşmasını ve bu konudaki araştırmaların artmasını sağlamıştır.

Bu grubun elektrofizyolojik özellikleri en iyi bilinen ve en sık kullanılan iki ilacı amiodaron ve sotalol'dür. Üçüncü grup etkinin yanısıra sotalolün non-selektif beta bloker etkisi, amiodaronun kalsiyum ve sodyum kanallarını, alfa ve beta adrenerjik reseptörler bloke edici etkileri vardır (11-14).

Etki Mekanizmaları

Kalp hücrelerinde aksiyon potansiyeli, hücre içine ve dışına doğru olan çeşitli iyon akımları arasındaki ilişkiye bağlı olarak meydana gelmektedir. Hücre içine doğru olan akımlar genellikle sodyum ve kalsiyum kanallarıyla oluşur ve aksiyon potansiyeli süresince tedrici olarak azalır. Hücre dışına doğru olan repolarizasyonu sağlayan asıl iyon ise potasyumdur. Aksiyon potansiyel süresinin ve bununla ilişkili olarak refrakterliğin uzaması depolarize edici iyon akımlarının arttırılması ve repolarizasyonu sağlayan iyon akımlarının azaltılması ile sağlanabilir (10,14,15). Üçüncü grup antiaritmiklerin çoğu delayed rectifier potasyum akımını (Ik) bloke ederek aksiyon potansiyeli süresini uzatmaktadır (14-16). Bu akımın farklı özellikte iki komponenti olduğu bildirilmiştir (16,17):

- Hızlı aktive olan komponent (Ikr)
- Yavaş aktive olan komponent (Iks)

Sotalol ve dofetilide gibi 3. Grup ilaçlar Ikr komponentini, amiodaron ise selektif olarak Iks komponentini,

tini bloke etmektedir (16). İkr komponentini bloke eden 3. Grup ilaçların yavaş kalp hızlarında ve uzun diyastolik intervalleri takiben aksiyon potansiyeli süresini maksimal olarak arttırdığı, yüksek hızlarda ise bu etkinin azaldığı buna karşılık primer olarak İks yi bloke eden amiodaronun takikardi sırasında aksiyon potansiyeli süresini uzatmaya devam ettiği saptanmıştır (15). Bu farklı etki yüksek kalp hızlarında İks nin repolarizasyonda dominant rol oynaması ile açıklanmaktadır (16,17).

SOTALOL

Solatol, dekstro(d) ve levo(l) izomerlerinin rasemik bir karışımıdır. Beta reseptör bloke edici etkisinden asıl sorumlu olan levo izomeridir (18,19).

Farmakokinetik ve Elektrofizyolojik Özellikleri

Solatol ağız yolundan alındığında hemen tamamı gastrointestinal sistemden emilir ve maksimal plazma düzeyine 2-4 saatte ulaşır (20). Plazma proteinlerine düşük oranda (%20-40) bağlanır. Plazma yarılanma süresi 10-20 saat arasında değişmektedir. Biyolojik olarak aktif bir metaboliti saptanmamıştır. Vücuttan atılım büyük oranda böbreklerden, az miktarda da safra ve diğer barsak sekresyonlarıyla olur.

Sotalolün betareseptör bloke edici etkisi propranololün etkisinin yaklaşık %30'u kadardır (18). İntrensek sempatomimetik aktivitesi ve lokal anestetik etkisi yoktur.

Sotalol atriyum, atriyoventriküler düğüm, ventrikül ve aksesuar yol efektif refrakter periyodunu uzatır. Beta bloker etkisi nedeni ile sinüs düğümü fonksiyonlarında depresyon ve AV nodal iletimde yavaşlama görülür. Elektrokardiyogramda PR ve QT intervali uzarken QRS süresinde değişiklik olmaz. Sotalolün miyokard infarktüsü sonrası QTc dispersiyonunu azalttığı, orta derecedeki hipoksi ve iskemi altında aksiyon potansiyelini uzatıcı etkisinin devam ettiği bildirilmiştir (10,21).

AMİODARON

Amiodaron bir benzofuran türevidir. İlk sentez edildiği yıllarda antionginal bir ilaç olarak kullanılmış, 1970'li yıllardan sonra antiaritmik özelliği belirlenerek aritmi tedavisinde kullanılmaya başlamıştır.

Farmakokinetik ve Elektrofizyolojik Özellikleri

Ağızdan verilen amiodaron gastrointestinal sistemden yavaş olarak emilir. Maksimum plazma konsantrasyonuna 3-7 saatte ulaşır (22). İntravenöz uygulama sırasında maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşım daha çabuk olmaktadır. Oral kullanım biyoyararlılığı %50 civarındadır. Yağ dokusuna ve plazma proteinlerine bağlanma oranı çok yüksektir. Bu nedenle vücutta geniş bir volüme dağılır ve antiaritmik etki belli bir yükleme döneminden sonra ortaya çıkar (23).

Amiodaron karaciğerde metabolize olur. En önemli metaboliti desethylamiodaron'dur. Plazma yarılanma ömrü doza ve kullanma süresine bağlı olarak 16 ila 180 gün (ortalama 52 gün) arasında değişiklik göstermektedir (23).

Amiodaron atriyum, atriyoventriküler düğüm, ventrikül ve aksesuar yol efektif refrakter periyodunu, AH ve HV intervalini uzatır. Elektrokardiyogramda sinüs hızında yavaşlama PR, QT intervallerinde ve QRS süresinde uzama görülebilir.

Amiodaron tiroid metabolizmasını etkileyebilir ve dolaşımdaki tiroid hormonlarının konsantrasyonunu değiştirebilir. Kullanıma başladıktan birkaç ay sonra hipotiroidizm ve hipertiroidizm gelişebilir (24).

VENTRİKÜLER PREMATÜRE SİSTOLLERİN VE SÜREKSİZ VENTRİKÜLER TAKİKARDİLERİN TEDAVİSİNDE AMİODARON VE SOTALOL

Amiodaronun ventriküler seviyedeki antiaritmik etkisinin ortaya çıkarıldığı 1970 yılından beri, ventriküler prematüre sistol (VPS) ve non-sustained ventriküler takikardilerdeki (NSVT) etkisini değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlar arasında ani ölüm riskinin yüksek olduğu miyokard infarktüsü geçiren, kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliği hastalardaki araştırmalar ayrı bir önem taşımaktadır.

Koroner arter hastalarında yapılan çalışmalardan birinde Navarro - Lopez ve arkadaşları miyokard infarktüsü geçirmiş, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %20 ile 45 arasında olan ve asemptomik ventriküler ektopik aktivitesi bulunan hastalarda amiodaron ve metoprolol'ün etkisini karşılaştırmışlardır (25). İzleme süresinde (median 2,8 yıl) sadece amiodaronun

ventriküler ektoptik aktiviteyi anlamlı derecede azalttığı görülmüştür. Mortalite açısından değerlendirildiğinde ise, amiodaron kullanan grupla, kontrol grubu arasında mortalite açısından anlamlı fark görülmemiş fakat metoprolol alan gruba göre mortalite anlamlı derecede düşük (%3.5, %15.4) bulunmuştur. İlaça bağlı yan etki nedeni ile amiodaron alan grupta 6, metoprolol alan grupta ise 5 hastada ilaç kesilmiştir. Amiodaron alan grupta en sık gastrointestinal, dermatolojik ve gözle ilgili yan etkiler görülürken, metoprolol grubunda gastrointestinal sisteme ait yan etkiler ve baş dönmesi sık görülmüştür. Sonuç olarak yazarlar, ejeksiyon fraksiyonu düşük olan hastalarda, uzun süreli amiodaron tedavisinin güvenilir olduğunu, aritmileri etkili biçimde baskıladığını ve metoprolole göre mortaliteyi azalttığını belirtmişlerdir.

Prospektif randomize bir çalışma olan Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS)'da miyokard infarktüsü geçiren ve asemptomatik kompleks ventriküler ektoptik aktivitesi bulunan hastalarda profilaktik antiaritmik tedavinin mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır (26). Üçyüzoniki hasta 3 gruba randomize edilmiştir. Yüz hastaya etki ve yan etkilerine göre bireyselleştirilmiş antiaritmik tedavi (büyük çoğunluğu 1. Grup), 98 hastaya amiodaron verilmiş, antiaritmik tedavi verilmeyen 114 hasta ise kontrol grubu olarak ayrılmıştır. Bir yıllık total mortalite %9.6 (30 hasta) olarak bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında ise amiodaron alan grupta mortalite ve aritmik olayların, kontrol ve konvansiyonel tedavi grubuna göre anlamlı derecede az görüldüğü bildirilmiştir ($p<0.05$ ve $p<0.01$) (Tablo 1).

Çok merkezli, çift kör ve plasebo kontrollü bir başka

çalışmada da (Polish Amiodarone Study) beta bloker kullanması uygun olmayan miyokard infarktüsü hastalarda amiodaronun 12 aylık takipte kardiyak ölümleri ve ventriküler aritmileri azalttığı saptanmıştır (27,28). Ancak kardiyak ölümler açısından istatistiksel değerlendirme sınırda anlamlılık göstermiştir ($p=0.048$) (Tablo 1). amiodarona bağlı en sık görülen yan etkiler bradikardi, birinci derece AV blok ve hipertiroidizmdi.

Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial (CAMIAT)'ın pilot çalışmasında ortalama 20 aylık takipte amiodaronun plaseboya göre aritmik ve tüm nedenlere bağlı ölümleri azalttığı saptanmıştır. Bu çalışmanın tamamında takip edilmesi planlanan hasta sayısı 1200'dür (29).

Miyokard infarktüsü geçiren hastalarda amiodaronla yapılan bir başka çalışma olan European Myocardial Infarct Amiodarone Trial (EMIAT)'da miyokard infarktüsü geçiren 1500 hastanın infarktüsün 5 ile 21. günleri arasında amiodaron ve plasebo grubuna randomize edilmesi ve süresinin en az 1, en çok 2 yıl olması planlanmıştır (30). Alınan ilk sonuçlarda mortalitenin beklenen sınırlarda olduğu saptanmıştır. Çalışmanın kesin sonuçları henüz yayınlanmamıştır.

Tamamlanan sınırlı çalışmaların sonuçlarına göre, miyokard infarktüsü geçiren ve ventriküler ektoptik aktivitesi bulunanlarda beta blokerler kontrendike ise amiodaron kullanımı mortalitenin azaltılmasında etkili olabilir. EMIAT ve CAMIAT sonuçlarının bu konuya daha fazla açıklık getirmesi beklenmektedir.

Kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezlikli hastalarda ventriküler aritmiler oldukça sık görülür. Amiodaronun bu hastalarda ventriküler aritmileri baskı-

Tablo 1. Miyokard infarktüsü geçiren hastalarda amiodaronla yapılan çalışmalar

Çalışma	Hasta Sayısı	Takip Süresi (Ay)	Yan Etki ile İlacın Kesildiği Hastalar (%)	Mortalite Oranı (%)		
				Total	Kardiyak	Ani Ölüm
BASIS (28)	312	12				
-Amiodaron	98		13	5	1	4
- Konvansiyonel Tedavi	100		14	10	1	8
- Kontrol	114			13	2.6	8.7
Polonya Çalışması (29)						
-Amiodaron	613	12				
- Plasebo	305		18	6.9	3	3.3
	308		6.2	10.7	4.2	6.5
CAMIAT Pilot Faz Çalışması	77	20				
-Amiodaron	48		35	10		4
-Plasebo	29		34	21		

lamada etkili olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar vardır (31-34).

Neri ve arkadaşları 41'i amiodaron (200-400 mg/gün) alan dilate kardiyomyopati ve kompleks ventriküler aritmili 65 hastayı takip etmişlerdir (31). ortalama üç yıllık izleme süresinde amiodaron alan grupta konjestif kalp yetmezliğine bağlı 10, diğer grupta da 4'ü konjestif kalp yetmezliği, 4'ü ani ölüme bağlı olmak üzere toplam 18 hasta kaybedilmiştir. Yirmiüç hastada yan etki bildirilmiş ancak sadece 4 hastada tedaviyi kesmek gerekmiştir. EPAMSA çalışmasında ejeksiyon fraksiyonu %35 ve daha altında asemptomatik ventriküler aritmileri bulunan (Lown grup 2 ve 4) dilate kardiyomyopati hastalarda amiodaronun bir yıllık total mortalite ve ani ölümü %71 oranında azalttığı gösterilmiştir (34). Nicklas ve arkadaşları ise düşük doz amiodaronun konjestif kalp yetmezlikli hastalarda ventrikül ektopileri anlamlı derecede baskılamasına rağmen ani ölüm insidansını azaltmadığını bildirmişlerdir (32).

Konjestif kalp yetmezlikli ve ventriküler aritmili hastalardaki bu preliner sonuçların daha iyi değerlendirilmesi amacıyla geniş hasta grupları ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalardan Veterans Affairs Congestive Heart Failure Antiarrhythmic Trial (CHF-STAT) de saatte 10 dan fazla VPS'si bulunan iskemik ve noniskemik kardiyomyopati 674 hasta randomize edilmiştir (35). Preliminer rapora göre 36 aylık takipte, plasebo ile karşılaştırıldığında amiodaron ventriküler aritmi sıklığını anlamlı derecede azaltmış, fakat amiodaron ve plasebo grubu arasında tüm nedenlere bağlı mortalite açısından fark bulunmamıştır (36).

Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina (GESICA) çalışmasında ejeksiyon fraksiyonu %35'in altında olan kalp yetmezlikli 516 hasta değerlendirilmiştir. Ortalama onüç aylık takipte, amiodaron plasebo grubu ile karşılaştırıldığında total mortaliteyi, konjestif kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye yatışları anlamlı derecede azaltmış (p:0.024, p:0.0024) ayrıca yaşayan hastalarda fonksiyonel durumda düzelmeye görülmüştür (37). Ölüm nedenlerine göre yapılan değerlendirmede ise ani ölümlerde risk azalması %27 (p=0.16), progresif kalp yetmezliğine bağlı ölümlerde %23, (p=0.16) olarak bulunmuştur.

Bu çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde dilate kardiyomyopati hastalarda sık ve semptomatik kompleks VPS'ler ve non-sustained VT atakları varsa amiodaron ilk ilaç olarak düşünülebilir. Ancak asemptomatik süresiz ventriküler takikardili hastalarda antiaritmik tedavinin değeri tam olarak ortaya konamamıştır. Veterans Affairs Congestive Heart Failure Antiarrhythmic Trial'ın kesin sonuçları yayınlanıncaya kadar bu hastaların hepsine amiodaron tedavisi tavsiye edilmemektedir.

Non-sustained ventriküler takikardisi bulunan hipertrofik kardiyomyopati hastalarda da amiodaronun etkisi konusunda farklı sonuçlar bildirilmektedir (38,39). Mc Kenna ve arkadaşları nonsustained ventriküler takikardisi bulunan hipertrofik kardiyomyopati hastalarda ani ölümün önlenmesinde amiodaronun konvansiyonel tedaviye göre daha etkili olduğunu bildirirken (38), Fananapazir ve arkadaşları, konvansiyonel tedaviye retrakter hemodinamik semptomları gidermek amacıyla amiodaron kullanımının tehlikeli olabileceğine dikkati çekmişlerdir (39). Mc Kenna ve arkadaşları çalışma sadece nonsustained ventriküler takikardisi olan hastaları alırken, Fananapazir ve arkadaşlarının grubunda ise hastaların %42'sinde süresiz ventriküler takikardi mevcuttu. Fananapazir ve arkadaşlarının çalışmasında amiodaron fonksiyonel durumu düzeltmesine ve aritmi supresyonunu sağlamasına rağmen, sol ventrikül diyastolik doluşunda azalmaya neden olduğu altgrupta ani ölümlere sebep olmuştur.

Sotalol

3. Grubun bir diğer önemli ilacı olan sotalol'ün miyokard infarktüsü sonrası sekonder korumadaki rolünü araştıran bir çalışmada Julian ve arkadaşları 1456 hastayı infarktüsün 5 ila 14. gününde sotalol ve plasebo grubuna randomize etmişlerdir (40). Hastaların %60'ı aktif tedavi grubuna (günde tek doz 320 mg sotalol), %40'ı plasebo grubuna alınmıştır. On iki aylık takipte sotalol grubunda 64 (%7.3) plasebo grubuna ise 52 (%8.9) hasta ölmüştür. Sotalol grubunda mortalite %18 oranında azalma olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kesinleşmiş reinfarktüs insidansı ise sotalol grubunda anlamlı derecede daha az bulunmuştur (p<0.05).

Anastasiou-Nana ve arkadaşları çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmalarında kronik VPS'leri bulunan

114 hastada 320 mg/gün ve 640 mg/gün sotalol'ün etkisini araştırmışlardır (41). Sotalol her iki dozda da plaseboya göre VPS'leri anlamlı derecede azaltmıştır. Düşük doz alan hastaların %34'ünde yüksek doz alanların ise %71'inde VPS supresyonu için etkili olma kriterine ulaşırken bu oran plasebo grubunda %6 da kalmıştır. Sotalolün 320 mg/gün dozda daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Düşük doz alan grupta 1 (%3) hastada yorgunluk nedeniyle ilaç kesilirken, yüksek doz olan grupta toplam 8 (%21) hastada semptomatik bradikardi, yorgunluk, kalp yetmezliği ve baş dönmesi nedenleri ile ilaç kesilmiştir.

Bir başka çalışmada kompleks semptomatik VPS'leri bulunan 38 hastada sotalol'ün (160-480 mg/gün) antiaritmik ve hemodinamik etkileri değerlendirilmiştir (42). Maksimum 480 mg/gün sotalol'de 24 hastada (%63), Holter kayıtlarında tek VPS'lerde %75 veya daha fazla, repetitif atımlarda ise %90 veya daha fazla azalma sağlanmıştır. Tedavi sırasında sol ventrikül fonksiyonunda depresyon görülmemiştir. Yedi hastada semptomatik sinüzal bradikardi saptanmıştır. Bunların ikisine kalıcı pacemaker takılmış, birinde ilaç kesilmiş, diğerinde doz azaltılmıştır. En sık görülen kalp dışı yan etkiler ise halsizlik ve baş dönmesidir.

Günde iki kez verilen 160 mg ve 320 mg sotalol'ün kompleks ventriküler aritmili 102 hastada etkisinin değerlendirildiği, plasebo kontrollü bir başka çalışmada da Anderson 6 haftalık izleme sonunda (320 mg/gün) düşük doz alanların %34 yüksek doz (640 mg/gün) alanların ise %71'inde VPS'lerin etkili supresyonu için tanımlanan kriterlere ulaşırken plasebo grubunda bu oran %6'da kalmıştır (43). Yan etki nedeni ile düşük doz alanların ise %3'ünde, yüksek doz alanların %21'inde tedavi kesilmiştir. Proaritmik etki sadece yüksek doz olan grupta görülmüştür.

Petzl ve arkadaşları, organik kalp hastalığı bulunan 30 hastada 160 mg ve 320 mg sotalol'ün egzersiz testi sırasında ortaya çıkan ventriküler aritmiler üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Egzersiz sırasında kalp hızı x kan basıncı değerindeki azalma ile ölçülen beta bloker etkisinin her iki dozda benzer olmasına rağmen, yüksek doz sotalolün VPS'leri anlamlı derece azalttığını belirten yazarlar, antiaritmik etkinin asıl olarak III. grup aktiviteye bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada yüksek doz alan grupta %15 oranında proaritmik etki saptanmıştır (44).

Sotalol ile diğer antiaritmik ilaçları karşılaştıran çalışmalar da mevcuttur. Lidell ve arkadaşları sık VPS'leri bulunan 33 hastada prokainamid ve sotalolün etkisini karşılaştırmışlardır (45). Bu çalışmada prokainamid dozu serum konsantrasyonu 4 µg/ml'nin üstünde olacak şekilde ayarlanmıştı. Sotalol dozu ise haftalık Holter kontrollerinde göre 160 mg ile 640 mg/gün arasında değişiyordu. Ventriküler prematüre sistollerde %75 veya daha fazla azalma, sotalol grubunda 22 hastada (%67), prokainamid grubunda ise 13 hastada (%39) görüldü. Çalışma grubunda bulunan iskemik kalp hastalıklı 12 hastada da sotalol VPS'leri azaltmada etkili olmuştu. Plasebo dönemindeki Holter kayıtlarında non-sustained VT atakları saptanan 10 hastada ise sotalol ve prokainamidin etkisi benzer olarak bulundu. Sotalol grubunda 5 hastada, prokainamid grubunda ise 12 hastada yan etki görülmüştü. Sonuç olarak araştırmacılar kronik VPS'lerin kontrol edilmesinde, özellikle iskemik kalp hastalarıyla sotalolün prokainamide iyi bir alternatif olduğunu belirtmişlerdir.

Kronik, stabil sık (>30 VPS/saat) VPS'si bulunan 172 hastada, çift kör, plasebo kontrollü olarak propranolol ile sotalolün antiaritmik etkisinin mukayese edildiği bir başka çalışmada bir haftalık plasebo döneminden sonra 48 saatlik Holter kaydında saatte 30 ve daha fazla VPS'si olan hastalar 320 mg/gün sotalol (160 mgx2) (76 hasta) ve 120 mg propranolol (40 mg x3) (91 hasta) olacak şekilde randomize edilmişlerdir (46). İki haftalık tedavi sonrası VPS'lerde %75 ve daha fazla azalma olmayan hastalarda doz yükseltilmiştir (640 mg sotalol/gün 240 mg propranolol/gün). Çalışma sonunda sotalol kullanan hastaların %56'sında yeterli VPS supresyonu (≥ %75 azalma) varken, propranolol alan hastaların ancak %29'unda yeterli supresyon görülmüştür. Sotalol'ün sinerjistik beta bloker etkisi ve 3. grup antiaritmik aktivitesi bu farktan sorumlu tutulmaktadır (46).

Bu çalışmaların sonuçlarına göre ventrikül ektopik aktiviteğin tedavisi için sotalol kullanılan hastaların %34-71'inde etkili supresyon sağlanabilmektedir. Karşılaştırılmalı çalışmalarda da sotalolün prokainamid ve propranolol'e üstünlüğü gösterilmiştir. İlacın etkisi yüksek dozlarda daha iyi olmasına rağmen, yan etki oranı da arttığından, kullanıma düşük dozlarla başlanması etkiye göre doz arlttırımına gidilmesi uygundur.

VENTRİKÜLER TAKİKARDİ VE FİBRİLASYONUN TEDAVİSİNDE AMİODARON VE SOTALOL

Amiodaronun antiaritmik olarak primer kullanma alanı diğer antiaritmik ilaçlara refrakter sustained ventriküler takikardi ve ventriküler fibrilasyondur. Bir çok kontrolsüz çalışmada amiodaronun malign ventriküler aritmilerin nüksünü önlediği ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (47-52) (Tablo 2). Bu çalışmalarda amiodaron alan hastalarda ortalama 11.6 ay ile 60 ay arasında değişen takip sürelerinde ani ölüm oranı %7 ile %21, fatal olmayan VT nüksü %11 ile 26, yan etki nedeni ile ilaç kesilme oranı %6 ile %37 arasında değişmektedir. İlacın etkisini belirlemede hem elektrofizyolojik çalışma sırasında ventriküler takikardi induksiyonun önlenmesinin (48-49) hem de Holter monitorizasyonunda nonsustained ventriküler takikardi supresyonunun sağlanmasının değerli olduğu bildirilmektedir (51).

Amiodaronla yapılan randomize bir çalışmada (Conventional versus Amiodarone Drug Evaluation) (CASCADE), hastane dışında miyokard infarktüsü ile ilişkisi olmayan ventrikül fibrilasyonu geçirmiş hastalarda antiaritmik ilaç tedavisi değerlendirilmiştir (5). Bu kriterlere uyan 228 hasta randomize edilerek 113 hasta ampirik amiodaron, 115 hastada elektrofizyolojik çalışma ve/veya Hollter monitörizasyonu ile yönlendirilen konvansiyonel antiaritmik ilaçlarla tedavi edilmiştir.

İki yıllık takipte, kardiyak mortalite, VF'na bağlı kardiyak arrest resusitasyonu, implantabl kardiyoverter defibrilatör (ICD) şokuyla sonuçlanan senkop atakları konvansiyonel tedavi olan grupta %31, amiodaron alan grupta %18 olarak bulunmuştur (p=0.007). Benzer şekilde amiodaron alan grupta kardiyak ölüm ve sürekli VT insidansı konvansiyonel ilaçları kullanan gruba göre daha düşüktü

(%22'ye karşılık, %48; p<0.001) (53).

Amiodaron ventriküler takikardi ve fibrilasyonlu hastalarda etkili bir antiaritmik ilaç olarak görünmesine rağmen, son yıllarda ICD uygulaması yaygınlaşmış ve sadece amiodarona refrakter olan vakalarda değil amiodaron tedavisine aday olabilecek hastalarda da primer olarak ICD takılmaya başlanmıştır. Günümüzde her iki tedavinin karşılaştırılması olarak değerlendirildiği çalışmalar devam etmektedir.

Randomize bir çalışma olan Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH)'un preliminere sonuçlarına (54), amiodaron alan gruba, ICD grubu arasında total mortalite açısından anlamlı fark görülmemiştir. 1987 yılında başlayan CASH çalışmasında dokümanite edilmiş ventriküler takikardi ve/veya ventrikül fibrilasyonuna bağlı kardiyak arrest geçiren ve resusite edilen hastaların metoprolol, amiodaron propafenon ve ICD tedavilerine randomize edilerek prospektif olarak değerlendirilmesi planlanmıştır. Primer sonuç olarak total mortalite kabul edilmiştir. İkiyüztuz hastanın ortalama 11 aylık sonuçlarına göre metoprolol, amiodaron ve ICD grupları arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Propafenon alan grupta ise ICD grubuna göre anlamlı derecede yüksek total mortalite ve kardiyak arrest nüksü bulunduğundan, propafenon çalışmadan çıkarılmıştır.

Maliny ventrikül aritmiye bağlı aritmik ölüm riski yüksek olan hastalarda aritmik ölüm riskini azaltma yönünden amiodaronla ICD tedavisini karşılaştıran diğer randomize çalışmalar Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) (55) Antiarrhythmic Drugs versus Implantable Defibrillators (AVID)'tir (23).

Sotalol

Çeşitli çalışmalarda malign ventriküler aritmili hastalarda sotalolün etkisi noninvazif ve invazif yöntemlerle değerlendirilmiştir.

Tablo 2. VT ve VF'lu hastalarda amiodaron ile alınan sonuçlar

Çalışma	Hasta sayısı	Sol ventrikül Ortalama EF (%)	Ortalama doz (mg/gün)	Ortalama takip süresi (ay)	Yan etki nedeni ile ilaç kesilen hasta sayısı	Sonuç	
						Ani ölüm (hasta sayısı)	Nonfatal Aritmi Nüksü (hasta sayısı)
Morady ve ark. (47)	154	34	600	14.2	16 (%10)	19 (%12)	17 (%11)
Greenspon ve ark (48)	42	30	400	21		7 (%17)	6 (%14)
Horowitz ve ark. (49)	100	25	400-600	12/18	9 (%9)	12 (%12)	26 (%26)
Herre ve ark. (50)	427	36	400-600	60	(%37)	(%21)	(%22)
Veltre ve ark. (51)	52	37	200-400	11.6	3 (%6)	7(%13)	8 (%15)
Heger ve ark. (52)	30		200-600	12.7	3 (%10)	2 (%7)	7 (%23)

Kehoe ve arkadaşları çok merkezli bir çalışmada sürekli ventriküler aritmili 236 hastada oral sotalolle aldıkları sonuçları bildirmişlerdir (56). Bu çalışmada hastaların değerlendirilmesi programlı ekstrastimulus (PES), Holter monitöring ve semptomlara göre yapılmıştır. akut dönemde sotalolün etkisinin PES ile değerlendirildiği 106 vakanın 33'ünde (%31) tam supresyon, 29'unda (%27) kısmi supresyon mevcuttu.

Holter monitörizasyonu ile değerlendirilen 43 hastanın 22'sinde (%51) tam supresyon, 5'inde (%12) kısmi supresyon sağlanmıştı. Yüzebir hasta sotalol-median 480 mg/gün uzun süreli izlemeye alınmıştır. Bunların 63'ü akut fazda tam supresyon gösteren, 21'i kısmi cevap veren, 46'sı cevap vermeyen ve 21'i ise bu metotlarla değerlendirilmeyen hastalardı. Ortalama 346±92 günlük takip de 27 hasta (%18) aritmi nüksü (9 ani ölüm, 11 sustained VT, 5 ICD discharge, 2 senkop), 10 hasta (%7) ise yan etki nedeni ile (6 semptomatik bradiaritmisi, 2 refrakter kalp yetmezliği, 1 torsades de pointes, 1 bronkospazm) çalışmadan çıkarılmıştır. Yaşam eğrisi analizi ile uzun süreli takipte sotalolün 6, 12 ve 18 aylık etki oranları sırasıyla %80, 76 ve 72 olarak bulunmuştur. Akut faz dönemindeki cevaplara göre, ayrılan 4 grup arasında sotalolün uzun süreli etkisi bakımından yapılan değerlendirmede cevap vermeyen ve etkinin değerlendirilemediği grupta etki oranı daha düşük gözükmesine rağmen gruplar arasında istatistiki bakımdan anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre sotalol uzun süreli takipte VT veya VF nüksünü önlemede etkili olmaktadır. Fakat akut dönemdeki PES ve Holter sonuçları aritmi nüksü bakımından anlamlı prediktif değer göstermemektedir.

Sotalol tedavisi sırasında, PES ile alınan tam ve kısmi olumlu cevabın aritmi nüksünün önlenmesinde oldukça anlamlı olduğunu bildiren araştırmacılar da vardır.

Young ve arkadaşları koroner arter hastalığı ve dökümanite edilmiş VT veya VF'i bulunan 28 hastada 160 ve 640 mg/gün sotalolün kısa ve uzun süreli etkisini değerlendirmişlerdir. İlaç öncesi yapılan PES ile tüm hastaların klinik aritmisi indüklenmiş, sotalol tedavisinden sonra PES tekrarlanmıştır. Kontrol elektrofizyolojik çalışmada sotalol ventrikül fibrilasyonu bulunan 9 hastanın 8'inde VT'si bulunan 19 hastanın 7'sinde aritmi oluşumu önlemiştir. Koroner

arter hastalığı bulunan fakat miyokard infarktüsü geçirmeyen hastalarda aritmi supresyonu daha yüksek gerçekleşmiştir (%88'e karşılık %40 p<0.05). Elektrofizyolojik çalışmada sotalolle aritmisi bastırılan 15 hastanın 10.3±6.4 aylık takibinde aritmi nüksü ve ilacın kesilmesini gerektiren ciddi yan etki görülmüştür (57).

Bu hastaların oral sotalolle yapılan uzun süreli izlenmelerinde de 13 hastada (%86.7) aritmi kontrol altında kalmıştır (58).

Borggreffe ve arkadaşları da PES ve VT veya VF indüklenen 62 hastanın 44'ünde (%71) sotalolün takikardi indüklenmesini önlediğini bildirmişlerdir (59). Uzun süreli takipte de bu grupta aritmi nüksü anlamlı derecede daha az görülmüştür.

Sotalol ve amiodaronu karşılaştıran prospektif bir çalışma da sürekli VT veya VF bulunan 59 hastada randomize edilerek 29'una sotalol, 30'una amiodaron verilmiştir. Her iki grupta 16 hasta 12 aylık tedaviyi tamamlamıştır. Bir yıllık takipte ölüm, yan etki nedeni ile ilacın kesilmesi ve aritmi nüksü amiodaron grubunda 30 hastanın 14'ünde, sotalol grubunda 29 hastanın 13'ünde görülmüştür. Bu çalışmada her iki ilacın birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir (60).

Çok merkezli prospektif ve randomize bir çalışmada (ESVEM) ventrikül takiaritmili hastalarda sotalol, meksiletin, kinidin, prokainamid, propafenon, imramin ve primenolün aritmiyi kontrol etmedeki etkisi elektrofizyolojik çalışma ve Holter monitörizasyonu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir (61).

Bu çalışmada dökümanite edilmiş ventriküler takiaritmili ve ani kardiyak ölüm nedeni ile resusite edilen 486 hasta elektrofizyolojik çalışma (n=242) ve Holter monitörizasyon (n=244) gruplarına randomize edilmiştir. Her iki grupta da antiaritmik ilaçlardan biri etkili bulununcaya kadar seri değerlendirme yapılmıştır. Elektrofizyoloji grubunda 108 (%45), Holter grubunda 188 (%77) hasta uzun süreli antiaritmik tedavi ile izlenmiştir. Sotalol alan grup diğer antiaritmikleri kullanan gruplarla karşılaştırıldığında 2 yıllık mortalitenin aritmi nüksünün sotalol grubunda daha az olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak, amiodaron ve sotalol, konvansiyonel antiaritmiklere dirençli ventriküler takiaritmileri kontrol etmede oldukça etkili antiaritmik ajanlardır. Bunlarla da ventriküler takikardi ve ventriküler fibri-

lasyonu kontrol edilemeyen vakalarda ICD implantasyonu, ablasyon gibi non-farmakolojik tedavi uygulamaları düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Myerburg RJ, Castellanos A: Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, ed. Heart Disease, 4th edition. WB Saunders Company, 1992, 756-789.
2. Singh BN: When is drug therapy warranted to prevent sudden cardiac death? *Drugs* 1991, 41 (Suppl): 24-46.
3. Nathan AW: Electrical and structural substrates of sudden cardiac death. In: Luceri RM, ed: Sudden Cardiac Death strategies for the 1990's. First ed. Peritus Corp. 1992, 21-28.
4. Böcker D, Breithardt G, Block M, Borggreffe M: Management of patients with ventricular tachyarrhythmias: Does an optimal therapy exist? *PACE* 1994; 17: 559-570.
5. Rosen MR, Strauss HC, Janse MJ: The classification of antiarrhythmic drugs. In Zipes DP, Jalife J (Eds): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside (2nd ed) W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1995, 1277-1286.
6. Singh BN: Pharmacologically controlling arrhythmias: to delay conduction or to prolong refractoriness. In Zipes DP, Jalife J (Eds): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside (2nd ed) W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1995, 1348-1359.
7. Burkart F: Value and risk of Class I and III antiarrhythmic drugs. *PACE*, 1984 17; 467-471.
8. Echt DS, Liebson PR, Michell LB, et al: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainid or placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N. Eng. J Med* 1991; 324: 781-788.
9. Rogers WJ, Epstein AE, Arciniegas JG, et al: Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1992; 327: 227-233.
10. Hondeghem LM: Class III agents: Amiodarone, bretylium and sotalol. In Zipes PP, Jalife J (Eds): Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside (2nd ed.) W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1995 pp: 1330-1336.
11. Nattel S: Comparative mechanism of action of antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1993; 72: 13F-17F.
12. Singh BN: Comparative mechanism of action of antiarrhythmic agents. Significance of lengthening repolarization. In Singh BN (ed.) Control of cardiac arrhythmias by lengthening repolarization. Futura Publishing Company Inc., Mount Kisco, NY, 1988, pp:53-120.
13. Singh BN: Historical development of concept of controlling cardiac arrhythmias by lengthening repolarization: Particular reference to sotalol. *Am J Cardiol* 1990; 65: 3A-11A
14. Roden DM: Current status of Class III antiarrhythmic drug therapy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 44B-49B
15. Hondeghem LM, Snyders DJ.: Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go. Reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence. *Circulation* 1990; 81: 686-690.
16. Wit AL, Coromilas J: Role of alterations in refractoriness and conduction in the genesis of reentrant arrhythmias. Implication for antiarrhythmic effects of Class III drugs. *Am J Cardiol* 1993; 72: 3F-12F
17. Whalley DW, Wendt DJ, Grant AO: Basic concepts in cellular cardiac electrophysiology: Part II: block of ion channels by antiarrhythmic drugs. *PACE* 1995; 18: 1686-1704.
18. Nappi JM, Mc Collam PL: Sotalol: A breakthrough antiarrhythmic? *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1359-1368.
19. Fitton A, Sorkin EM.: Sotalol an updated review of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs* 46: 678-719, 1993
20. Hanyok JJ: Clinical pharmacokinetics of sotalol. *Am J Cardiol* 1993; 72: 19A-26A
21. Day CP, McComb M, Matthews J, Campbell RWF: Reduction in QT dispersion by sotalol following myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991; 12: 423-427.
22. Roden DM: Pharmacokinetics of amiodarone implications for drug therapy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 45F-50F
23. Podrid PJ: Amiodarone: reevaluation of antiarrhythmic old drug. *Ann Intern Med* 1995; 122: 689-700.
24. Beckers J, Kulbertus HE: Class III drugs: Amiodarone. *Eurt Heart J* 1987; 8 (Suppl A); 53-59.
25. Navarro-Lopez F, Cosin J, Marrugat J, Guindo J, Bayes de Luna A: Comparison of the effects of amiodarone versus metoprolol on the frequency of ventricular arrhythmias and on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1243-4148.
26. Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, Follath F, Bruckhardt D, Jordi H: Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic study of Infarct Survival (BASIS). *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1711-1718.
27. Ceremuzynski L, Kleczar E, Krzeminska-Pakula M, et al: Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction? A double blind, placebo-controlled, pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1056-1062.
28. Ceremuzynski L: Secondary prevention after myocardial infarction with class III antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1993; 72: 82F-86F
29. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M: Canadian Amiodarone Myocardial infarction Arrhythmia Trial (CAMIAT): rationale and protocol. CAMIAT Investigators. *J Am Cardiol* 1993; 72: 87F-94F
30. Schwartz PJ, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Julian DG, Simon P: Does amiodarone reduce sudden death and cardiac mortality after myocardial infarction? The European myocardial infarct Amiodarone Trial (EMIAT) EMIAT Investigators. *Eur Heart J* 1994; 15: 620-624.
31. Neri R, Mestroni L, Salvi A, Pandullo C, Camerini F: Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy: efficacy of amiodarone. *Am Heart J* 1987; 113: 707-715.
32. Nicklas JM, McKenna WJ, Stewart RA, et al.: Prospective, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose amiodarone in patients with severe heart failure and asym-

- ptomatic frequent ventricular ectopy. *Am Heart J* 1991; 122: 1016-1021.
33. Cleland JG, Dargie HJ, Findlay I, Wilson JT: Clinical haemodynamic, and antiarrhythmic effects of long term treatment with amiodarone of patients in heart failure. *Br Heart J* 1987; 57: 436-445.
34. Garguichevich J, Ramos J, Gambarte A, et al: Argentina Pilot Study of Sudden Death and Amiodarone. EPAMSA Final Report. *Circulation* 1993; 88 (suppl I): I-447.
35. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al.: Veterans Affairs Congestive Heart Failure Antiarrhythmic Trial. *Am J Cardiol* 1993; 72: 99F-102F
36. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al.: Result of Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy. Veterans Affairs Cooperative Study. Program 320. *Circulation* 1994; 90 (Suppl): I-546.
37. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R: Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-98.
38. McKenna W, Oakley CM, Krikler DM, Goodwin JF: Improved survival with amiodarone in patients with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1985; 53: 412-416.
39. Fananapazir L, Leon M, Bonow RO, et al: Sudden death during empiric amiodarone Therapy in symptomatic hypertrophic cardiomypopathy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 169-174.
40. Julian DG, Prescott RJ, Jackson FS, Sezekaly P: Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* 1982; 1142-1147.
41. Anastasiou-Nana ML, Gilbert EM; Miller RH; et al: Usefulness of d,l sotalol for suppression of chronic ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1991; 67: 511-516.
42. Hohnloser SH, Zabel M, Krause T, Just H: Short and long-term antiarrhythmic and hemodynamic effects of d, l-sotalol in patients with symptomatic ventricular arrhythmias. *Am J Heart* 1992; 123: 1220-1224.
43. Anderson JL: Effectiveness of sotalol for therapy of complex ventricular arrhythmias and comparisons with placebo and Class I antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1990; 65: 37A-42A
44. Petzl DH, Probst P, Glogar D, Schuster E: The effect of sotalol on exercise induced ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 1989; 9: 265-270.
45. Lidell C, Rehnquist N, Sjögren A, Yli-Votila RJ, Rnnevik PK: Comparative arrhythmias a multicenter study. *Am Heart J* 1985; 109: 970-974.
46. Deedwania PC: Suppressant effects of conventional beta blockers and sotalol on complex and repetitive ventricular, premature complexes. *Am J Cardiol* 1990; 65: 43A-50A.
47. Morady F, Sauve MJ, Malone P et al.: Long-term efficacy and toxicity of high-dose amiodarone therapy for ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *Am J Cardiol* 1983; 52: 975-979.
48. Greenspon AJ, Volonsin KJ, Greenberg RM, Jefferies L, Rotmensch HH: Amiodarone therapy: role of early and late electrophysiologic studies. *J An Coll Cardiol* 1988; 11: 117-123.
49. Horowitz LN, Greenspon AM, Spielman SR, et al. Usefulness of electrophysiologic testing in evaluation of amiodarone therapy for sustained ventricular tachyarrhythmias, associated with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1985; 55: 367-371.
50. Herre JM, Sawe MJ, Malone P, et al: Long-term results of amiodarone therapy in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:442-449.
51. Veltri EP, Reid PR; Platia EV, Griffith LSC: Amiodarone in the treatment of life-threatening ventricular tachycardia: role of Holter monitoring in predicting long-term clinical efficacy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 806-813.
52. Heger JJ, Prystowsky EN, Jackman WM, et al: Amiodarone, clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *N Eng J Med* 1981; 305:539-545.
53. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest in Seattle. Greene HL, for the CASCADE investigators. *Am J Cardiol* 1993; 72: 71F-74F.
54. Siebels J, Cappato R, Ruppel R, Schneider MAE, Kuck KH: Preliminary results of the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). CASH investigators. *Am J Cardiol* 1993; 72: 109F-113F.
55. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al.: Canadian Implantable Defibrillation Study (CIDS): Study design and organization. CIDS co-investigator. *Am J Cardiol* 1993; 72: 103F-109F.
56. Kehoe RF, Zheutlin TA, Dunnigton CS, Mattioni TA, Yu G, Spangenberg RB: Safety and efficacy of sotalol in patients with drug-refractory sustained ventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 1993; 72: 58A-64A
57. Young GD, Kerr CR, Mohama R, Booone J, Yeung-Lai-Wah JA: Efficacy of sotalol guided by programmed electrical stimulation for sustained ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1994; 73: 667-682.
58. Nademanee K, Sing BN: Effects of sotalol on ventricular tachycardia and other antiarrhythmic agents. *Am J Cardiol* 1990; 65: 53A-57A.
59. Borggreffe, Haverkamp W, Shenasa M, Hindrick G, Breithardt G: How to evaluate Class III antiarrhythmic drug efficacy clinically: the benefits and shortcomings of the invasive approach. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992 20 (Suppl 2): 32-40.
60. Amiodarone Versus Sotalol Study Group. Multicentre randomized trial of sotalol versus amiodarone for chronic malignant ventricular tachyarrhythmias. *Eur Heart J* 1989; 10: 685-694.
61. Klein RC, and ESVEM investigators: Comparative Efficacy of sotalol and class I antiarrhythmic agents in patients with ventricular tachycardia or fibrillation: results of the Electrophysiology Study Versus Electrocardiographic Monitoring (ESVEM) Trial. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl H): 78-84.