

Amiodaron'a Bağlı QT Uzaması ve "Torsade de Pointes"

Dr. Ömer ALYAN, Dr. Özcan ÖZDEMİR, Dr. Mustafa SOYLU, Dr. Ramazan ATAK,
Dr. Fehmi KAÇMAZ, Dr. Fatma METİN, Dr. Ahmet Duran DEMİR, Doç.Dr. Erdal DURU

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Sıhhiye, Ankara

Özet

Amiodaron erişkin ve pediatrik popülasyonda çeşitli supraventriküler ve hayatı tehdit eden ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılan sınıf 3 antiaritmik bir ajandır. Uzun dönem amiodaron kullanımı sonucu QT uzaması sık görülmesine rağmen polimorfik ventriküler taşikardi (PVT) olarak bilinen "Torsade de pointes" (TdP) epizodlarına çok nadir olarak neden olabilir. Bu çalışmada da ventriküler taşikardi (VT) nedeniyle amiodaron kullanılmasına bağlı belirgin QT uzaması gelişen toplam 13 (6 kadın, 7 erkek, yaş ort: 57 ± 17.2 yıl) hasta sunulmuştur. Altta yatan neden; 8 hastada iskemik kardiyomiyopati, 3'ünde dilate kardiyomiyopati iken, 2 hastada herhangi bir etyolojik neden bulunamamıştır. QT uzaması en erken 30. saatte (olgu:6) olurken en geç 7. günde (olgu:10) ortaya çıkmıştır. En kısa QT aralığı 480 msn, en uzununu 720 msn ve ortalama 589.2 ± 60.3 msn olarak hesaplanırken en kısa QTc aralığı 519 msn, en uzununu 682 msn ve ortalama 590.2 ± 45.3 msn olarak hesaplanmıştır. İki hastada aynı zamanda hipopotasemi de mevcuttu. Hipopotasemili bir hastada tedavinin 4. gününde belirgin QT uzaması sonrası spontan olarak TdP epizodu gelişmiş ve bu vaka kaybedilmiştir. Sonuç olarak, amiodaron nadir de olsa uzamış QT intervali ile birlikte TdP epizotlarına neden olabilir. Özellikle de hipopotasemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozukluklarında risk artar. Bu nedenle gerek oral, gerekse İV yüksek dozda amiodaron başlanacak hastalarda sıkı bir EKG monitorizasyonu ve elektrolit takibi yapılmalıdır. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 145-151)

Anahtar kelimeler: Amiodaron, hipopotasemi, torsade de pointes

Summary

Evaluation of Cases with QT Prolongation and "Torsade de Pointes" Induced by Amiodarone

Amiodarone is a class III antiarrhythmic agent that is used in treatment of both supraventricular and life-threatening ventricular arrhythmias in adult and pediatric population. Although lengthening of QT interval is seen frequently during the long term use of amiodarone, it rarely causes polymorphic ventricular tachycardia (PVT) called "torsade de pointes" (TdP) episodes. In this study, 13 patients (6 female, 7 male, mean age: 57 ± 17.2 yrs) with significant QT prolongation after amiodarone due to ventricular tachycardia in our clinics were presented. Underlying disease was ischemic cardiomyopathy in 8 patients, dilated cardiomyopathy in 3 patients, however, in 2 patients no etiologic cause could be found. The earliest QT prolongation occurred in 30th and the latest in 7th day. While the shortest QT interval was 480 msec, the longest was 720 msec and the mean QT interval was calculated as 589.2 ± 60.3 msec, the shortest QTc was 519 msec, the longest 682 msec and mean QTc was 590.2 ± 45.3 msec. Meanwhile, there was hypokalemia in two of the patients. A spontaneous TdP episode occurred in the patient with hypokalemia due to significant QT prolongation in the 4th day of treatment and this patient died. As a result, although rare, amiodarone can cause QT prolongation and associated TdP episodes. This risk increases especially with electrolyte imbalances like hypokalemia, hypomagnesemia and hypocalcemia. For this reason, close ECG monitorization and follow for electrolyte imbalances should be done in the patients who will be treated with high dose amiodarone either orally or intravenously. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 145-151)

Key words: Amiodarone, hypopotasemia, torsade de pointes

Amiodaron istirahat membran potansiyelini değiştirmeden atriyal ve ventriküler kasın aksiyon potansiyel süresini uzatan ve kalp kasının mutlak refrakter periyodunu uzatarak etki gösteren sınıf 3 antiaritmik bir ajandır ^(1,2). Erişkin ve pediatrik popülasyonda çeşitli supraventriküler ve hayati tehdit eden ventriküler aritmilerin tedavisinde kullanılmaktadır ^(3,4). Uzun dönem amiodaron kullanımı sonucu hastaların yaklaşık %20'sinde yüzey elektrokardiyografide (EKG) QT intervalinin uzamış olduğu gösterilmiştir ⁽⁵⁾. Ancak uzamış QT intervali ile birlikte polimorfik ventriküler taşikardi (PVT) olarak bilinen "torsade de pointes" (TdP) epizotlarına çok nadir olarak neden olabilir. Bu çalışmadaki amacımız çok sık olarak kullanılan amiodaronun QT intervalini uzatarak TdP epizotlarına neden olabileceğini, bu nedenle özellikle yüksek doz başlanacak hastalarda yakın monitorizasyonun uygun olacağı ve hipopotasemi gibi tetikleyici bir faktörün varlığında bu riskin belirgin olarak artacağını vurgulamaktır.

YÖNTEMLER

Bu çalışmada Ocak 2000-Haziran 2003 tarihleri arasında Ventriküler Taşikardi (VT) nedeniyle amiodaronun yüklemesi takiben belirgin QT uzaması gelişen 11, belirgin QT uzaması ile birlikte spontan TdP epizodu gelişen 1 ve belirgin QT uzaması ile birlikte elektrofizyolojik çalışma (EFÇ) ile PVT indüklenen 1 vaka olmak üzere toplam 13 (6 kadın, 7 erkek) hasta sunulmuştur. Tüm hastalara ilk 10 dakika içinde 150 mg, sonraki 6 saat içinde 360 mg ve kalanı 0.6 mg/dakika hızla 24 saate tamamlanacak şekilde toplam 1200 mg intravenöz (İV) infüzyonu takiben günlük 1200-1400 mg oral amiodaron tedavisi başlandı. Tüm hastaların sistemik muayeneleri yapıp rutin biyokimya (potasyum, sodyum, kalsiyum, magnezyum, AST, ALT, üre, kreatinin), tam kan, sedimentasyon, tiroid fonksiyon testleri, telekardiyografi, transtorasik ekokardiyografi (Toshiba 140 A SSH Ultrasound ve 2.5 MHz prob) (EKO) ve koroner anjiyografi tetkikleri yapılmıştır. Tüm bu tetkikler sonucu VT nedeni olabilecek herhangi bir patoloji saptanamamış hastalar idiyopatik grup olarak sınıflandırılmıştır. Herhangi bir majör epikardiyal arterde >%50 darlık saptanması durumunda koroner arter

hastalığı bulunduğu kabul edilmiştir. 25 mm/saniye hızla kayıt edilen 12 derivasyonlu yüzey EKG'lerden QT ölçümü yapılmıştır. QT ve RR intervalleri en az iki ardışık sikludan ölçümler yapılarak ortalaması alınmıştır. QT aralığı için manuel olarak QRS başlangıcından T dalgasının TP izoelektrik çizgisine dönüş noktasına kadar olan uzaklık ölçüldü. T dalgasını bir U dalgasının takip ettiği EKG'lerde T dalgasının bitim noktası olarak T ve U dalgaları arasındaki düşük nokta alındı. Bazett eşitliği kullanılarak düzeltilmiş QT (QTc) aralığı hesaplanmıştır. Tüm hastalar tedavi süresi boyunca sürekli olarak telemetri ile izlenmiştir.

OLGULARIN BİLDİRİSİ

Çalışmadaki 6'sı kadın, 7'si erkek toplam 13 hastanın en büyüğü 75, en küçüğü 24 yaşında ve yaş ortalamaları 57.2 ± 17.2 yıldır. Hastaların 4'ünde hipertansiyon, 2'sinde diyabetes mellitus mevcuttu. Altta yatan neden; 8 hastada iskemik kardiyomiyopati (İKMP) (olgu:2,5,6,8,9,11, 12,13), 3'ünde dilate kardiyomiyopati (DKMP) (olgu:1,3,7) iken, 2 (olgu:10,4) hastada herhangi bir etyolojik neden bulunamadı. Hastaların 6'sında senkop öyküsü mevcuttu. VT atağı, 4 (olgu:3,6,9,11) hastada hemodinamik instabilite nedeniyle elektriksel kardiyoversiyonla sonlandırılırken, 3 (olgu:1,4,10) hastada jetokainle ve 6 (olgu:2,5,7,8,12,13) hastada amiodaron'la sonlandırılmıştır. EKO'da modifiye Simpson yöntemi ile hesaplanan ortalama ejeksiyon fraksiyonu 38.2 ± 12.5 olarak bulunmuştur. QT uzaması en erken 30. saatte (olgu:6) olurken en geç 7. günde (olgu:10) gerçekleşmiştir. En kısa QT aralığı 480 msn (olgu:12), en uzununu 720 msn (olgu:13) ve ortalama 589.2 ± 60.3 msn olarak hesaplanırken, en kısa QTc aralığı 519 msn (olgu:5), en uzununu 682 msn (olgu:4) ve ortalama 590.2 ± 45.3 msn olarak hesaplanmıştır. İki hastada (olgu:6,9) aynı zamanda hipopotasemi de mevcuttu. Hastalardan biri hariç, izlem sırasında betabloker tedavi ile herhangi ritim bozukluğu izlenmedi. Bir hastada (olgu:13) tedavinin 6. gününde belirgin QT uzaması ile birlikte ciddi bradikardi (kalp hızı 40 vuru/dakikaya kadar

düştü) gelişti. Bu hastaya amiodaron kesildikten 6 gün sonra EFÇ yapıldı. Sağ ventrikülün iki farklı bölgesinde 500 ve 400 msn (iki farklı siklus uzunluğunda) bazal hızda 3'lü programlı uyarılar verilerek PVT indüklendi. PVT uyarılması nonspesifik bir bulgu olmasına rağmen dokümanite sürekli VT, İKMP ve senkop öyküsü olması ve ayrıca betabloker ile tedavi edilememesi nedeniyle (olgu:13) implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD) implantasyonu yapıldı. Bir hastada (olgu:9) telemetrik izlemede tedavinin 4. gününde belirgin QT uzaması sonrası spontan olarak TdP epizodu geliştiği saptandı. İlk epizod elektriksel kardiyoversiyonla sonlandırıldı, ancak 3 saat sonra tekrar PVT ve kardiyak "arrest" gelişti. Tüm müdahalelere rağmen hasta kaybedildi. Bu hastada aynı zamanda hipopotasemi de mevcuttu (Tablo 1, Şekil 1). Amiodaron kullanımı sırasında hiçbir hasta kalp yetersizliği yönünden dekompanse hale gelmedi. Ayrıca hastaların hiçbirisi kinidin, sotalol, disopiramid ve prokainamid gibi QT aralığını etkileyecek bir ilaç kullanmıyordu. Tüm hastaların ilaç tedavisi tablo 2'de belirtil-

miştir. Hastaların biri hariç (olgu:5) tümünde amiodaron tedavisi kesilmiştir.

TARTIŞMA

Amiodaron istirahat membran potansiyelini de-ğiştirmeden atriyal ve ventriküler kasın aksiyon potansiyel süresini uzatan ve kalp kasının mutlak refraktar periyodunu uzatarak etki gösteren sınıf-III antiaritmik bir ajandır ^(1,2). Aynı zamanda hızlı sodyum akım blokajı (klas 1)⁽⁶⁾, yavaş kalsiyum akım blokajı (sınıf 4)⁽⁷⁾, uzamış repolarizasyona neden olan gecikmiş dışa olan potasyum blokajı (sınıf 3)⁽⁸⁾ ve nonkompetitif beta adrenerjik antagonizme (klas 2)⁽⁹⁾ ile 4 sınıfın özelliklerini de taşımaktadır. Amiodaronun elektrofizyolojik ve farmakokinetik özellikleri diğer konvansiyonel antiaritmik ajanlarından farklıdır ⁽²⁾. Voltaj bağımlı refrakterlikteki değişiklikler yoluyla belirgin olarak repolarizasyonu ve az da olsa kardiyak depolarizasyona etki ederek aksiyon potansiyel süresini uzatır ki, bu da antiaritmik etkiden sorumlu mekanizmadır. Uzun dönem amiodaron kullanımı sonucu

Tablo 1. Amiodaron sonrası QT uzaması olan 13 hastanın özellikleri

Olgular	Yaş	Cinsiyet	Etiyoloji	EF (%)	Senkop	Elektrolit Bozukluğu	QT (msn)	QTc (msn)	RR (sn)
1	54	K	DKMP	32	-	-	580	604	0,922
2	70	E	İKMP	30	-	-	600	600	1,000
3	30	E	DKMP	25	+	-	560	560	1,000
4	24	E	İdiy.VT	60	-	-	580	682	0,723
5	44	E	İKMP	34	-	-	540	519	1,080
6	71	E	DKMP	28	+	Hipopotasemi	600	618	0,942
7	69	K	DKMP	33	-	-	540	568	0,903
8	67	K	İKMP	40	-	-	600	600	1,000
9*	73	K	İKMP	27	+	Hipopotasemi	680	623	1,191
10	40	E	İdiy.VT	58	+	-	600	631	0,904
11	75	K	İKMP	35	+	-	580	557	1,084
12	65	K	İKMP	47	-	-	480	521	0,848
13**	62	E	İKMP	27	+	-	720	590	1,489

İKMP: İskemik kardiyomyopati, DKMP: Dilate kardiyomyopati, İdiy. VT: İdiyopatik Ventriküler Taşikardi, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, msn: milisaniye, * Kaybedilen olgu, ** ICD implantasyonu yapılan olgu

Tablo 2. Hastaların ilaç tedavisi

İLAÇLAR	O L G U L A R												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ASA	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+
ACE-İ	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+
BETA-BLOKER	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
FUROSEMİD	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+
SPIRONOLAKTON	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
STATİN	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	+
NİTRAT	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	+
DİGOKSİN	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-
TIYAZİD GRUBU	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-

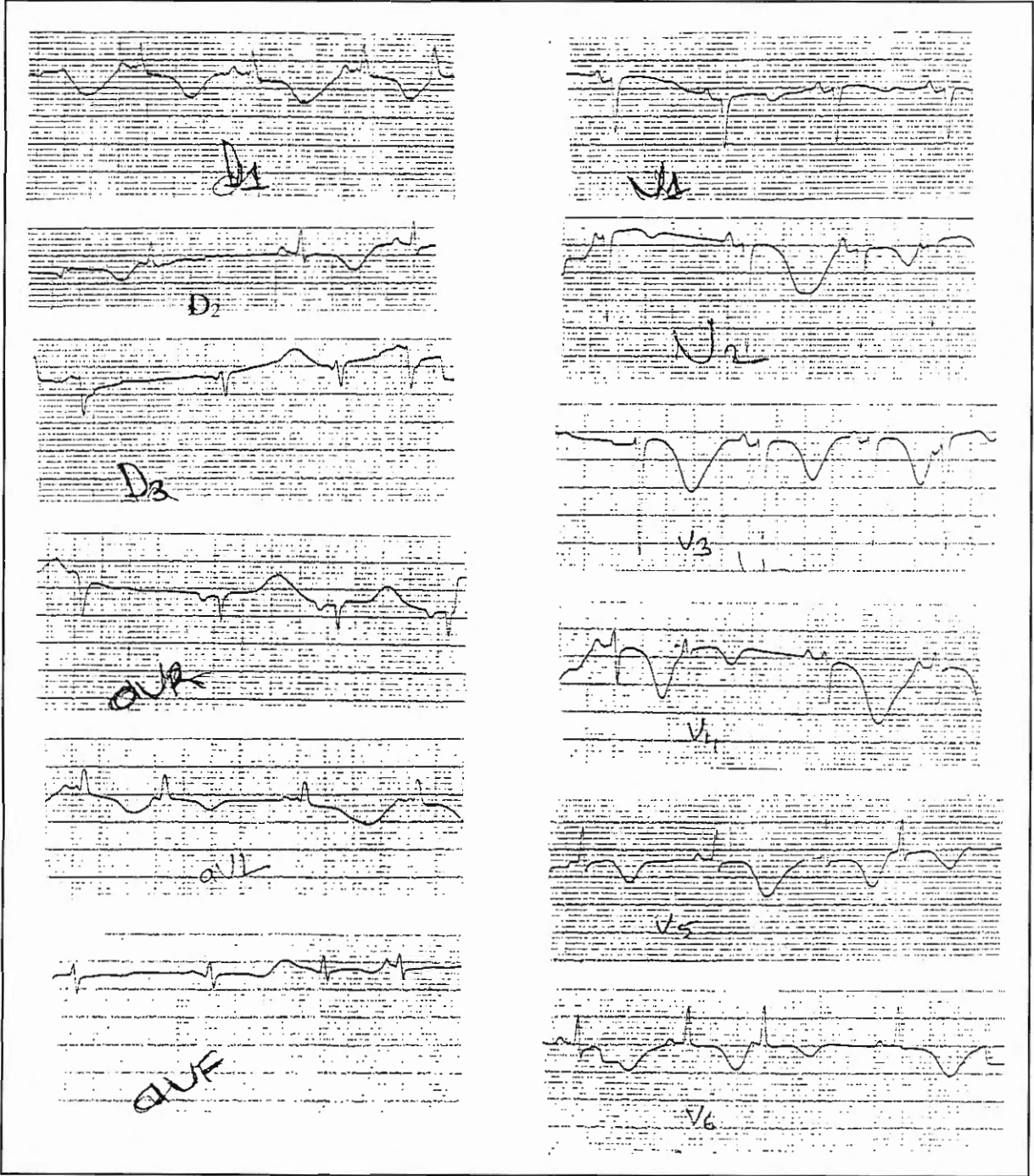
ASA: Asetil salisilik asit, ACE-İ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, +: İlaç kullanıyor, -: İlaç kullanmıyor

hastaların yaklaşık %20'sinde yüzey EKG'de QT intervalinin uzamış olduğu gösterilmiştir (5). QT intervali üzerine olan etkisi tedavinin 4. gününde görülmeye başlar, 7-10. günler arasında plato yapar ve tam etki 4-5. haftada oluşur. Yarı ömrü 30-107 gün kadar uzun olduğu için ilaç kesildikten sonra QT intervali üzerine olan etkisi 4 haftaya kadar uzayabilir (10). Erişkin ve pediatrik popülasyonda çeşitli supraventriküler ve hayatı tehdit eden ventriküler aritmilerin tedavisinde amiodaron başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (3,4). Ancak tiroid bozuklukları, korneal birikim, pulmoner fibrozis, hepatotoksisite ve periferik nöropati gibi istenmeyen yan etkiler görülebilir (11).

Uzun QT sendromu; ilaç kullanımı ya da genetik veya genetik olmayan patolojik durumlardan kaynaklanabilen kardiyak repolarizasyon bozukluğu ile seyreden klinik olarak heterojen bir sendromdur. İnsanlarda 5 gen uzun QT sendromu ile ilişkili bulunmuş ve bu spesifik genlerden 4 tanesi tanımlanmıştır (12). Konjenital uzun QT sendromu tip 1-3 ve 5 Romano-Ward sendromu, tip 1 ve 2 Jervell-Lange-Nielsen sendromu ile ilgilidir. Tip 4 ile ilişkili herhangi bir hastalık halen tanımlanmamıştır. Tip 6 ise ilaca bağlı uzun QT sendromu ile ilişkilidir. Uzamış QT intervalinin altında yatan temel elektrofiz-

yolojik mekanizma repolarizasyon sürecinden sorumlu olan net dışa akım yoğunluğundaki azalmadır. Repolarizasyon sürecindeki geçikme erken ve geç ard-depolarizasyonu kolaylaştırarak TdP olarak bilinen PVT ataklarına neden olur. PVT, QRS polimorfizmi ve değişken ventriküler hızla karakterize VT'nin atipik bir formudur (13,14). Epizodlar ventriküler fibrilasyon (VF)'a ilerleseler bile genellikle spontan olarak sonlanırlar. Hipopotasemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları (15), kinidin, disopiramid, sotalol ve amiodaron gibi antiaritmik (16,17) ajanlar QT intervalini uzatarak bu aritmeye neden olabilirler. Uzamış QT intervalinin klinik önemi tartışmalıdır (18). Ancak TdP epizotundan hemen önce QT intervalinin belirgin olarak uzamış olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle QT intervali 600 msn üzerinde olduğunda risk belirgin olarak artar.

Uzun dönem amiodaron kullanımı QT intervalini uzatarak nadir de olsa ventriküler aritmilere neden olabilir (19,20). Amiodaron tedavisi sırasında hastaların %1.6'sında tedavi kesilmesini gerektirecek düzeyde bradikardi ve %0.5'inde TdP gelişir (21). Veglia ve ark.(22) ilk kez 1978 de günlük 400 mg amiodaron kullanan bir hastada uzamış QT intervali ile birlikte PVT ve VF gelişen bir vakayı yayınlamışlardır. Samuel ve



Şekil 1. Amiodarona bağlı QT uzaması olan hastanın elektrokardiyografisi

ark.⁽¹⁹⁾ amiodaron kullanımı sonrası belirgin QT uzaması olan ve spontan olarak PVT gelişen 5 vakayı bildirmişlerdir ve bu hastaların 2'sinde aynı zamanda hipopotasemi de mevcuttur. Hipopotasemi⁽²³⁾, hipomagnezemi⁽²⁴⁾ ve hipokalsemi⁽²⁵⁾ gibi elektrolit bozuklukları, PVT'ye ne-

den olabildikleri gibi diğer antiaritmik ajan kullanan hastalarda tetikleyici rol de oynayabilirler. Jorens ve ark.⁽²⁶⁾ potasyum düzeyleri normal amiodarone bağlı PVT gelişen ve aritmi esnasında bilinç kaybı olan 3 vakayı yayınlamışlardır. Bir vakada, 1 saat içinde 900 mg İV amio-

daron sonrası belirgin QT uzaması ve PVT gelişmiştir. Yine Lorey ve ark.⁽²⁷⁾ kısa bir İV infüzyon sonrası tek doz oral 1400 mg amiodaronu takiben belirgin QT (600 msn) uzaması, bradikardi ve TdP gelişen bir vakayı yayınlamışlar. Bertholet ve ark.⁽²⁸⁾ da İV amiodaron infüzyonunu takiben belirgin QT uzaması olan bir vakayı yayınlamışlardır. Literatürde amiodaron ile birlikte tip 1 antiaritmik ajanların kullanımı sonrası TdP gelişen vakalar da bildirilmiştir. Tzivoni ve ark.⁽²⁹⁾ ve Keren ve ark.⁽³⁰⁾ amiodaron ve disopiramid kullanan bir kaç hastada, Tartini ve ark.⁽³¹⁾ amiodaron ve kinidini birlikte kullanan 2 hastada TdP geliştiğini bildirmişlerdir. Amiodaronun antiaritmik etkisi QT uzaması üzerinden olmaktadır. Çeşitli çalışmalar amiodaron kullanımı sonrasında gelişen QT intervali uzaması ile antiaritmik etkinlik⁽³²⁾, plazma kan düzeyleri⁽³³⁾ ve miyokardiyal⁽³⁴⁾ düzeyleri arasında sıkı bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Amiodarona bağlı QT uzaması olan tüm hastalarda herhangi bir aritmi oluşmayabilir. Nitekim Vilma ve ark.⁽¹⁷⁾ çeşitli nedenlere bağlı kardiyak "arrest" veya semptomatik VT nedeniyle amiodaron verilen 33 hastanın 23'ünde, belirgin QT uzaması olmasına rağmen, hiç bir hastada ani ölüm ya da hayatı tehdit eden aritmi oluşmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda da amiodaronun yükleme dozunun takiben tüm hastalarda belirgin QT uzaması olmasına rağmen sadece bir vakada (olgu:13) spontan TdP epizodu ortaya çıkmıştır ve bu hastada da hipopotasemi gibi TdP'e yol açabilecek ek bir faktörün eşlik ettiği saptanmıştır. Bu sonuç ve diğer literatür bilgileri amiodarona bağlı QT uzamasının genellikle tetikleyici bir faktör (hipopotasemi gibi) varlığında PVT'ye neden olduğunu düşündürmektedir.

PVT'nin standart tedavisinde isoproterenol, geçici ventriküler pacemaker ya da her ikisi başarılı bir şekilde kullanılmasına rağmen diğer ajanların kullanımı sonrası oluşan TdP epizotlarının akut tedavisinde amiodaron da kullanılabilir. Mattoni ve ark.⁽³⁵⁾ diğer antiaritmik ajanların kullanımına bağlı TdP gelişen 12 hastada

amiodaronun güvenli bir şekilde kullanıldığını göstermişlerdir. Andrew ve ark.⁽³⁶⁾ da sotalol hidroklorid 160 mg ve hidroklorotiazid 25 mg kombinasyonu kullanımı sonrası TdP gelişen bir hastada, İV 300 mg amiodaron infüzyonunu takiben normal sinüs ritmi sağlanmış olan bir vakayı yayınlamışlardır.

Sonuç olarak, amiodaron çeşitli aritmilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan faydalı antiaritmik bir ajan olmasına rağmen, nâdir de olsa uzamış QT intervali ile birlikte TdP epizodlarına neden olabilir. Özellikle de hipopotasemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları varlığında veya kinidin, disopiramid ve prokainamid gibi tip 1 antiaritmik ajanlar ile birlikte kullanımında bu risk belirgin olarak artar. Bu nedenle, gerek oral, gerekse İV yüksek dozda amiodaron başlanacak hastalar ritm monitorizasyonu ve elektrolit takipleri ile yakından izlenmeli, birlikte diğer antiaritmik ajanların kullanımından da kaçınılmalıdır. Ayrıca senkop atağı ile başvuran ve amiodaron kullanan hastalarda ayırıcı tanıda PVT de düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Vaughan Williams EM: Classification of antiarrhythmic drugs. In: Sande E, Flensed-Jensen, Olesen KH, eds: Symposium on Cardiac Arrhythmias. Sodertalje, Sweden: Astra ; 1970: 449-72
2. Singh BN, Collet JT, Chew CYC: New perspectives in the pharmacologic therapy of cardiac arrhythmias. Prog Cardiovasc Dis 1980; 22: 243-301
3. Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, et al: Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. Am J Cardiol 1976; 38: 934-44
4. Coumel P, Fidelle J: Amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias in children . On hundred thirty-five cases. Am Heart J 1980; 100: 1063-9
5. Nademanee K, Hendrickson JA, Cannon DS, Goldreyer BN, Singh BN: Control of refractory cardiac arrhythmias with amiodarone. Am Heart J 1981; 101: 759-68
6. Mason JW, Hondeghem LM, Katzung BG: Amiodarone blocks inactivated cardiac sodium channels. Pflugers Arch. 1983; 396: 79-85
7. Nattel S, Talajic M, Quantz M, et al: Frequency-dependent effects of amiodarone on atrio-ventricular nodal function and slow-channel action potentials: evidence for calcium channel blocking activity. Circulation 1987; 76: 442-9

8. Neliat G: Effects of butoprozine on ionic currents in frog atrial and ferret ventricular fibers. Comparison with amiodarone and verapamil. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1982; 255: 237-55
9. Polster P, Broekhuysen J: The adrenergic antagonism of amiodarone. *Biochem Pharmacol* 1976; 25: 131-8
10. Marcus FK, Fontaine GH, Frank R, Grosogeat Y: Clinical pharmacology and therapeutic applications of the antiarrhythmic agent amiodarone. *Am Heart J* 1981; 101: 480-93
11. Oates JA, Wood AJJ: Amiodarone. *N Engl Med* 1987; 316: 455-66
12. Roden DM, Anderson ME: The pause that refreshes, or does it? Mechanisms in torsade de pointes (Editorial). *Heart* 2000; 84: 235-7
13. Sclarovsky S, Strasberg B, Lewin RF, Agmon J: Polymorphous ventricular tachycardia: Clinical features and treatment. *Am J Cardiol* 1979; 44: 339-44
14. Krikler DM, Curry PVL: Torsade de pointes, an atypical ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1976; 38: 117-20
15. Stratmann HG, Kennedy HL: Torsade de pointes associated with drugs and toxins: recognition and management. *Am Heart J* 1987; 113: 1470-82
16. Roden DM, Woosley RL: QT Prolongation and arrhythmia suppression. *Am Heart J* 1985; 109: 411-5
17. Torres V, Tepper D, Flowers D, et al: QT prolongation and the antiarrhythmic efficacy of amiodarone. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 142-7
18. Surawicz B, Knoebel SB, Long QT: Good, bad or indifferent? *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 398-413
19. Sclarovsky S, Lewin RR, Kracoff O, Strasberg G, Arditti A, Agmon J: Amiodarone-induced polymorphous ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1983; 105: 6-12
20. Santinelli V, Chiariello M, Santinelli C, Condorelli M: Ventricular tachyarrhythmias complicating amiodarone therapy in the presence of hypokalemia. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1462-3
21. Connolly SJ: Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999; 100: 2025-34
22. Veglia L, Scandiffio T, Guericchio S, et al: 'Torsioni di punta' e amiodarone. *G. Ital. Cardiol* 1978; 8: 1025-29
23. Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, Henthorn RW, Waldo AL: Torsade de pointes: The long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patient. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 806-17
24. Topol EJ, Lerman BB: Hypomagnesemic torsade de pointes. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1367
25. Milon D, Daubert J, Saint-Marc C, Gouffault J: Les torsade de pointe. *Ann Fr Anesth Reanim* 1982; 1: 513-20
26. Jorens PG, Van den Heuvel PA, Raquin REF, Van den Branden FA, Parizel GA: Amiodarone induced torsade de pointes: Report of three cases and review of literature. *Acta Cardiol* 1989; 5: 411-21
27. Lorey G, Haiat R, Barthelemy M, Lionnet F: Torsade de pointes during loading with amiodarone. *Eur Heart J* 1987; 8: 541-43
28. Bertholet M, Dubois C, Materne P, Demoulin JC, Kullbertus HE: Sudden marked QT prolongation after intravenous administration of amiodarone. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1361
29. Tzivoni D, Keren A, Stern S, Gottlieb S: Disopyramide-induced torsade de pointes. *Arch. Intern. Med* 1986; 141: 946-7
30. Keren A, Tzivoni D, Gottlieb S, Benhoren J, Stern S: Atypical ventricular tachycardia (torsade de pointes) induced by amiodarone. *Chest* 1982; 81: 384-6
31. Tartini R, Kappenberger L, Steinbrunn W, Meyer UA: Dangerous interaction between amiodarone and quinidine. *Lancet* 1982; 1: 1327-9
32. Curry RVL, Holt P, Way B, Awar S, Holt D: Intravenous amiodarone: an effective antiarrhythmic agent. *Br Heart J* 1982; 47: 191-2
33. Nattel S: The pharmacokinetics of amiodarone and desethylamiodarone. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 466
34. Debbas NMG, DuCailar C, Bexton R, DeMaille JG, Camm AJ, Puech P: The QT interval: a predictor of the plasma and myocardial concentrations of amiodarone. *Br Heart J* 1984; 51: 316-20
35. Mattioni TA, Zheutlin TA, Sarmiento JJ, Parker M, Lesch M, Kehoe RF: The long-term safety and efficacy of amiodarone in patients with prior drug-mediated torsade de pointes. *Am Intern Med.* 1989; 111: 574-80
36. Rankin AC, Pringle SD, Ch B, Cobbe SM: Acute treatment of torsade de pointes with amiodaron: Proarrhythmic and antiarrhythmic association of QT prolongation. *Am Heart J* 1990; 1: 185-6