

L'amiodarone nelle aritmie ventricolari

Maria Vittoria Pitzalis, Massimo Grimaldi, Paolo Rizzon

Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Bari

(Ital Heart J 2001; 2 (Suppl 5): 26S-30S)

© 2001 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Paolo Rizzon

Istituto di Cardiologia
Università degli Studi
Piazza Giulio Cesare, 11
70124 Bari
E-mail: paolo.rizzon@
cardio.uniba.it

L'amiodarone è stato sviluppato oltre 30 anni fa come molecola antianginosa. Ben presto tuttavia ha dimostrato di essere un efficace antiaritmico sia per le aritmie sopraventricolari che per quelle ventricolari. La spiccata lipofilia e l'effetto antiaritmico che, pur prevalente di classe terza, abbraccia tutte e quattro le classi di Vaughan Williams, rendono l'amiodarone un antiaritmico davvero unico. Nel 1985, in ritardo rispetto alla sua utilizzazione in Europa, è stato approvato negli Stati Uniti per il trattamento delle aritmie ventricolari pericolose per la vita. Attualmente l'amiodarone rappresenta circa un terzo delle prescrizioni di farmaci antiaritmici in Europa e negli Stati Uniti, oltre due terzi in America del Sud; è invece poco usato in Giappone.

L'amiodarone ed i trial

Negli ultimi 10 anni sono stati condotti numerosi trial al fine di valutare l'efficacia dell'amiodarone nella prevenzione della morte improvvisa, soprattutto nei pazienti con cardiopatia infartuale e scompenso cardiaco.

Tra gli studi che hanno arruolato pazienti con scompenso cardiaco, lo studio GESICA¹ ha arruolato 516 pazienti con scompenso cardiaco severo (classe funzionale NYHA III e IV). La somministrazione di amiodarone (300 mg/die) in questi pazienti ha determinato una significativa riduzione della mortalità totale (-28%) e improvvisa (-27%) rispetto ai pazienti in trattamento convenzionale. Tra i soggetti arruolati in questo studio quelli che presentavano tachicardia ventricolare non sostenuta all'Holter (33.4%) hanno presentato dopo 2 anni una maggiore mortalità sia aritmica che per aggravamento dello scompenso. In questi soggetti l'amiodarone ha migliorato

la sopravvivenza ma in maniera statisticamente non significativa. Bisogna tuttavia rilevare che, nello studio GESICA, nessun paziente riceveva terapia con betabloccanti. Un'interessante analisi di questo studio ha diviso la popolazione campione in due gruppi in base alla frequenza cardiaca a riposo, maggiore o minore di 90 b/min². Nel gruppo > 90 b/min l'amiodarone, dopo 2 anni di follow-up, riduceva significativamente la mortalità totale rispetto al placebo (38.4 vs 62.4%, $p < 0.002$); di contro nel gruppo con frequenza a riposo più bassa l'amiodarone non migliorava la sopravvivenza.

Anche lo studio CHF-STAT (Congestive Heart Failure Trial with Antiarrhythmic Therapy)³, ha valutato pazienti con scompenso cardiaco. In questo trial, tuttavia, oltre ad una frazione di eiezione compromessa (< 40%), i pazienti presentavano anche extrasistoli ventricolari frequenti (> 10/ora). Nei 674 pazienti arruolati l'amiodarone si è dimostrato efficace, rispetto al placebo, nella riduzione delle extrasistoli ventricolari e degli episodi di tachicardia ventricolare. Nei due gruppi, tuttavia, non sono emerse differenze statisticamente significative per quanto concerne la mortalità totale. Altri risultati interessanti emersi dallo studio sono l'incremento, dopo 24 mesi, della frazione di eiezione maggiore nei pazienti trattati con amiodarone rispetto a quelli che ricevevano placebo (8.8 ± 10.1 vs 1.9 ± 9.4 , $p < 0.001$); la riduzione della mortalità nei pazienti con cardiopatia non ischemica ($p = 0.07$); la riduzione delle extrasistoli ventricolari da 254 ± 370 a 44 ± 145 /ora.

Come detto, mentre nello studio GESICA si è registrata una riduzione significativa della mortalità totale nel gruppo trattato con amiodarone, nel CHF-STAT la differenza non è stata significativa. Questa discordanza potrebbe essere spiegata dalle

diversità esistenti tra i soggetti arruolati: nel GESICA i pazienti avevano un grado maggiore di scompenso, l'80% dei soggetti erano in classe funzionale NYHA III o IV contro il 43% del CHF-STAT; la frazione di eiezione media era del 19% nel primo e del 26% nel secondo. Naturalmente una compromissione maggiore si associa ad un più elevato numero di eventi che favorisce l'ottenimento della significatività statistica. L'amiodarone, inoltre, non avendo effetto inotropo negativo, sembra particolarmente vantaggioso in questa categoria di soggetti. La frequenza cardiaca media a riposo era di 90 b/min nel GESICA e di 80 b/min nel CHF-STAT e, come detto, quanto più alta è la frequenza cardiaca tanto maggiore è il beneficio dell'amiodarone. In quest'ultimo studio inoltre era molto alta la percentuale di cardiopatia ischemica: 71 contro il 40% del GESICA e, come dimostrato in altri studi, l'amiodarone sembra essere più efficace nelle cardiopatie non ischemiche. Infine bisogna sottolineare un'alta incidenza di interruzione del trattamento con amiodarone nello studio CHF-STAT (41%) rispetto al GESICA.

Lo studio GESICA e lo studio CHF-STAT sono stati analizzati insieme ai dati di altri tre studi minori effettuati su pazienti con scompenso cardiaco congestizio⁴. Dall'analisi combinata di questi dati su 1452 pazienti con frazione di eiezione media del 23.6% si evidenzia una riduzione del rischio assoluto di mortalità del 4.4%/anno (odds ratio 0.83, $p < 0.05$). In altri termini per prevenire un decesso bisognerebbe trattare 23 pazienti in 1 anno.

L'amiodarone è stato anche testato in pazienti con cardiopatia infartuale; gli studi EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial)^{5,6} e CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial)⁷ sono stati trattati in un altro articolo di questo supplemento.

Gli studi EMIAT e CAMIAT sono stati rianalizzati al fine di valutare le interazioni tra l'amiodarone ed i betabloccanti⁸. Questa metanalisi ha documentato una riduzione statisticamente significativa del rischio relativo di mortalità aritmica e di mortalità totale nel gruppo in cui all'amiodarone era stata associata una terapia con betabloccanti.

L'efficacia antiaritmica dell'amiodarone è stata anche dimostrata quando il farmaco viene utilizzato per via endovenosa al fine di facilitare il ripristino ed il mantenimento del ritmo sinusale in pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero trattati con DC-shock. Tra i 504 pazienti, quelli trattati con amiodarone hanno presentato una maggiore percentuale di sopravvivenza fino al ricovero in ospedale rispetto a quelli trattati con placebo (44 vs 34%, $p = 0.03$). Alla dimissione, tuttavia, il vantaggio sulla sopravvivenza diventava minimo, non risultando più statisticamente significativo⁹.

L'amiodarone somministrato per via endovenosa ha dimostrato la sua efficacia antiaritmica anche in pazienti ospedalizzati. In uno studio statunitense, 342 pa-

zienti con tachicardia ventricolare incessante o ricorrente e/o fibrillazione ventricolare sono stati randomizzati a ricevere tre dosaggi diversi di amiodarone (125, 500 o 1000 mg) nelle prime 24 ore. In tutti i pazienti si è osservata una riduzione del numero di episodi rispetto alle 24 ore precedenti il trattamento. I pazienti che avevano ricevuto 1000 mg avevano una riduzione del numero degli episodi maggiore rispetto a quelli trattati con 125 mg ($p = 0.043$)¹⁰.

Dopo l'avvento dei defibrillatori automatici sono stati condotti numerosi studi di confronto tra questi sofisticati apparecchi e l'amiodarone nella prevenzione della morte improvvisa e nella riduzione della mortalità totale. Nello studio MADIT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial)¹¹ sono stati arruolati 196 pazienti ad alto rischio di morte improvvisa ed in particolare con infarto miocardico pregresso, frazione di eiezione $< 35\%$ e tachicardia ventricolare sostenuta inducibile allo studio elettrofisiologico e non sopprimibile con terapia antiaritmica endovena (è stata utilizzata principalmente procainamide). Di questi pazienti 95 sono stati randomizzati a ricevere un defibrillatore impiantabile e 101 terapia medica convenzionale (in 80 amiodarone). Al termine del follow-up il gruppo trattato con impianto di defibrillatore ha presentato una mortalità significativamente inferiore rispetto al gruppo che assumeva amiodarone (12 vs 39%, $p = 0.009$). Il risultato, tuttavia, potrebbe essere stato parzialmente condizionato da un diverso impiego di betabloccanti nel gruppo trattato con antiaritmici (8%) e il gruppo di soggetti impiantati con defibrillatore (27%). Da sottolineare, inoltre, che al momento del decesso il 23% dei soggetti trattati con antiaritmici aveva sospeso la terapia e che il 44% dei soggetti impiantati con defibrillatore assumeva anche terapia antiaritmica.

Nello studio CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg)¹² 349 soggetti, sopravvissuti ad un arresto cardiaco secondario ad aritmie ventricolari documentate, sono stati randomizzati a ricevere l'impianto di un defibrillatore automatico o terapia medica con propafenone o amiodarone o metoprololo. Il braccio propafenone è stato interrotto prematuramente a causa di un documentato eccesso di mortalità. Gli altri tre gruppi hanno arruolato 288 pazienti in cui è stata valutata, come obiettivo principale, la mortalità totale. Dopo un follow-up medio di 57 ± 34 mesi la mortalità totale nel gruppo di pazienti impiantati con defibrillatore è stata del 36.4%, nel gruppo trattato con amiodarone o metoprololo del 44.4%. In questo studio, dopo un lungo periodo di follow-up, l'impianto del defibrillatore automatico si è associato ad una riduzione della mortalità totale del 23% (statisticamente non significativa) con un vantaggio che tende però a ridursi negli anni (41.9% a 1 anno, 28.4% a 3 anni, 11.4% a 6 anni).

Nello studio AVID (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators)¹³ 1016 pazienti con pregresso epi-

sodio di fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare sostenuta sono stati randomizzati a ricevere terapia antiaritmica con amiodarone o sotalolo oppure l'impianto di un defibrillatore automatico. Lo studio è stato interrotto prematuramente per una riduzione statisticamente significativa della mortalità nei pazienti trattati con defibrillatore. La mortalità in questo gruppo è stata inferiore del 39, 27 e 31% rispettivamente a 1, 2 e 3 anni ($p < 0.02$). Il miglioramento della sopravvivenza era maggiore nei pazienti con frazione di eiezione $< 35\%$. Anche in questo studio il gruppo impiantato con defibrillatore riceveva betabloccanti più frequentemente rispetto ai soggetti che ricevevano terapia antiaritmica.

Lo studio CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study)¹⁴ è uno studio in cui l'impianto del defibrillatore automatico è stato confrontato con l'amiodarone in 659 pazienti con storia di arresto cardiaco, di tachicardia ventricolare sostenuta o di sincope non monitorizzata. Dopo 5 anni di follow-up la mortalità totale era ridotta del 19.7% nel gruppo di soggetti impiantati (8.3 vs 10.2%, $p = 0.142$); la mortalità aritmica nello stesso gruppo era ridotta del 32.8% (3 vs 4.5%, $p = 0.09$). L'impianto del defibrillatore automatico dunque, pur riducendo la mortalità totale e aritmica, non ha ottenuto vantaggi statisticamente significativi. Un'interessante analisi sul rapporto costo/beneficio delle due terapie ha concluso che l'impianto del defibrillatore era vantaggioso solo nei soggetti con frazione di eiezione $< 35\%$ ¹⁵.

Nel 1997 è iniziato, ed è ancora in corso, lo studio SCD-HEFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial)¹⁶ che arruolerà circa 2500 pazienti con scompenso cardiaco (classe funzionale NYHA II o III) e frazione di eiezione depressa ($< 36\%$). Questo trial prevede tre tipi di trattamento: il primo riceve la terapia medica ottimale e placebo; il secondo la terapia medica ottimale e l'amiodarone; il terzo la terapia medica ottimale e l'impianto del defibrillatore automatico. La terapia medica ottimale prevede l'uso obbligatorio dell'ACE-inibitore e l'uso fortemente raccomandato del betabloccante.

Nello studio CASCADE (Cardiac Arrest Study in Seattle: Conventional Versus Amiodarone Drug Evaluation)¹⁷ è stata confrontata l'efficacia dell'amiodarone (in 113 pazienti) e della terapia antiaritmica con farmaci di I classe (in 115 pazienti) in soggetti senza cardiopatia infartuale sopravvissuti ad una fibrillazione ventricolare non avvenuta durante ricovero, con più di dieci extrasistoli ventricolari per ora e tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare inducibile. Dei pazienti arruolati l'82% aveva una cardiopatia ischemica, il 45% soffriva di scompenso cardiaco congestizio e la frazione di eiezione media era del $35 \pm 10\%$. Nel 46% dei pazienti era stato impiantato un defibrillatore automatico. L'obiettivo principale era la valutazione combinata di mortalità cardiaca, arresto cardiaco resuscitato e sincope con shock del defibrillatore automatico. Dopo

un lungo periodo di follow-up di 6 anni, il gruppo trattato con amiodarone ha presentato, rispetto ai pazienti trattati con farmaci della I classe, una minore incidenza di eventi (47 vs 60%, $p = 0.007$). La valutazione dell'obiettivo combinato di morte cardiaca e aritmie ventricolari sostenute era a favore dell'amiodarone (59 vs 80%, $p < 0.001$). Altre osservazioni degne di nota nel gruppo trattato con amiodarone sono la riduzione del numero degli shock ma una maggiore incidenza di effetti collaterali soprattutto a carico della tiroide e dei polmoni (10% di tossicità polmonare a 3 anni). Nel gruppo trattato con farmaci di I classe, la prognosi non era influenzata dalla soppressione o meno dell'aritmia durante lo studio elettrofisiologico di controllo. Nonostante l'amiodarone sia da preferirsi ai farmaci della I classe in questo gruppo di pazienti, il cardiovertitore-defibrillatore deve essere considerato la terapia di prima scelta dal momento che, dopo 6 anni di follow-up, solo il 41% dei pazienti trattati con amiodarone era libero da eventi.

Discussione

Questa breve rassegna di trial clinici ci porta a concludere che tra i farmaci antiaritmici l'unica molecola in grado di offrire vantaggi, seppur limitati, nella prevenzione della morte improvvisa in soggetti ad alto rischio è proprio l'amiodarone. Questo beneficio non si associa però quasi mai, negli studi in pazienti con cardiopatia infartuale o scompenso cardiaco, a vantaggi statisticamente significativi nella prevenzione della mortalità totale. In una metanalisi dei trial che hanno testato l'amiodarone in 6553 pazienti con infarto miocardico recente o con scompenso cardiaco, è stata tuttavia evidenziata una riduzione del 13% della mortalità totale ($p = 0.03$) e una riduzione del 29% della mortalità aritmica ($p = 0.0003$)¹⁸. Le ragioni del mancato beneficio sulla mortalità totale, in molti degli studi citati, potrebbero essere dovute ai numerosi effetti collaterali del farmaco ed in particolare la tossicità polmonare e il distiroidismo¹⁹. Molti effetti collaterali sono secondari alla presenza di un'elevata quantità di iodio nella molecola; attualmente è in fase avanzata di sperimentazione una nuova molecola, denominata dronedarone, che deriva dall'amiodarone ma è privo dello iodio. Questo farmaco ha già dimostrato le stesse caratteristiche elettrofisiologiche della molecola madre sia nell'animale sia nell'uomo²⁰.

Ad oggi la terapia farmacologica che offre maggiori vantaggi in termini di mortalità totale e aritmica è la terapia betabloccante. La metanalisi degli studi EMIAT e CAMIAT, tuttavia, ha dimostrato che nei pazienti con cardiopatia infartuale l'associazione dell'amiodarone al betabloccante determina un ulteriore guadagno in termini di sopravvivenza. Questa osservazione potrebbe essere dovuta o all'effetto antiaritmico di classe III del farmaco oppure all'azione antiadrenergica della

molecola che è di tipo aggiuntivo all'effetto dei beta-bloccanti classici²¹. L'attività antiadrenergica dell'amiodarone si esplica attraverso un blocco non competitivo degli alfa e beta-recettori adrenergici e attraverso una riduzione della sintesi di noradrenalina. In uno studio su 58 pazienti con insufficienza cardiaca severa la somministrazione di amiodarone ha determinato una marcata riduzione dello *spillover* cardiaco di noradrenalina (-42%, $p = 0.001$) e del suo precursore la diidrossifenilalanina (-74%, $p < 0.001$)²². Negli ultimi anni numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia della terapia betabloccante nel migliorare la prognosi dei pazienti con compromissione della funzione ventricolare sinistra. La particolare azione antiadrenergica dell'amiodarone potrebbe svolgere un ruolo importante nella prevenzione della mortalità cardiaca totale ed improvvisa nei soggetti che già assumono terapia betabloccante.

Numerosi trial hanno confrontato la terapia con amiodarone e l'impianto del defibrillatore impiantabile. Quest'ultima opzione terapeutica si è sempre rivelata vincente in termini di riduzione della mortalità totale e aritmica anche se questi studi non sono esenti da critiche metodologiche. In primo luogo spesso il gruppo impiantato era trattato con betabloccanti in percentuale maggiore rispetto al gruppo che riceveva amiodarone (MADIT, AVID). Spesso i soggetti con defibrillatore automatico ricevevano anche amiodarone (CIDS). Alcuni studi hanno confrontato l'impianto del defibrillatore non solo con l'amiodarone ma con la "terapia antiaritmica convenzionale" ovvero sotalolo o farmaci antiaritmici di I classe che, come noto, peggiorano la prognosi in soggetti con disfunzione ventricolare sinistra (MADIT, AVID). Bisogna sottolineare inoltre l'elevato costo di questi apparecchi e il negativo impatto psicologico in alcuni dei soggetti trattati.

L'amiodarone dovrebbe essere considerato come valida opzione terapeutica anche nei soggetti portatori di defibrillatore impiantabile quando sopravvengono frequenti interventi dello stesso per fibrillazione o tachicardia ventricolare ricorrente²³. In questi pazienti l'amiodarone svolgerebbe il duplice compito di migliorare sia la prognosi sia la qualità di vita.

In conclusione l'amiodarone, ad oltre tre decenni dalla sua nascita, deve essere considerato, in associazione con il betabloccante, il presidio antiaritmico di prima scelta nei pazienti con aritmie ventricolari e rischio di morte improvvisa senza indicazione certa all'impianto del defibrillatore automatico. Nei pazienti portatori di defibrillatore, che vadano incontro a frequenti interventi dell'apparecchio, l'amiodarone può migliorare la prognosi *quoad vitam* e soprattutto *quoad valetudinem*. Va infine ricordato che, a causa dell'elevato numero di effetti collaterali, l'amiodarone nei soggetti con cuore sano ed aritmie ventricolari non dovrebbe essere utilizzato come farmaco di prima scelta. Il suo impiego, comunque, deve essere subordinato ad un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Bibliografia

1. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curriel R. 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.
2. Nul DR, Doval HC, Grancelli HO, et al, on behalf of the GESICA-GEMA Investigators. Heart rate is a marker of amiodarone mortality reduction in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1199-205.
3. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.
4. Doval HC. Class III antiarrhythmic agents in cardiac failure: lessons from clinical trials with focus on the Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Am J Cardiol* 1999; 84: 109R-114R.
5. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 667-74.
6. Janse MJ, Malik M, Camm AJ, Julian DG, Frangin GA, Schwartz PJ. Identification of post acute myocardial infarction patients with potential benefit from prophylactic treatment with amiodarone. A substudy of EMIAT (the European Myocardial Infarct Amiodarone Trial). *Eur Heart J* 1998; 19: 85-95.
7. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 675-82.
8. Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, et al. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation* 1999; 99: 2268-75.
9. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1999; 341: 871-8.
10. Scheinman MM, Levine JH, Cannon DS, et al. Dose-ranging study of intravenous amiodarone in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1995; 92: 3264-72.
11. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
12. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel 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: 748-54.
13. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implanted defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83.
14. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-302.

15. O'Brien BJ, Connolly SJ, Goeree R, et al. Cost-effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator: results from the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Circulation* 2001; 103: 1416-21.
16. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, and the SCD-HEFT Pilot Investigators. The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial: pilot study. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 1148.
17. The CASCADE Investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE study). *Am J Cardiol* 1993; 72: 280-7.
18. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. 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.
19. Safari-Fesharaki M, Scheinman MM. Adverse effects of amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 108-20.
20. Sun W, Sarma JS, Singh BN. Electrophysiological effects of dronedarone (SR33589), a noniodinated benzofuran derivative, in the rabbit heart: comparison with amiodarone. *Circulation* 1999; 100: 2276-81.
21. Charlier R. Cardiac actions in the dog of a new antagonist of adrenergic excitation which does not produce competitive blockade of adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 1970; 39: 668-74.
22. Kaye DM, Dart AM, Jennings GL, Esler MD. Antiadrenergic effect of chronic amiodarone therapy in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1553-9.
23. Bansch D, Bocker D, Brunn J, Weber M, Breithardt G, Block M. Clusters of ventricular tachycardias signify impaired survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and implantable cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 566-73.