

Amiodarone: tollerabilità generale, cardiaca ed extracardiaca, ad eccezione dei problemi tiroidei

Marcello Chimienti*§, Serena Barbieri§, Giuseppe Gallone§, Massimo Arlotti§

*Sezione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Ematologiche, Pneumologiche, Cardiovascolari, Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Pavia, §Centro Studi Aritmie, Dipartimento Cardiovascolare, Policlinico di Monza, Monza (MI)

(Ital Heart J 2001; 2 (Suppl 5): 53S-58S)

© 2001 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Marcello Chimienti

Centro Studi Aritmie
Dipartimento
Cardiovascolare
Policlinico di Monza
Via Amati, 111
20052 Monza (MI)
E-mail: info@
aritmie-centro-studi.it

Da quando l'amiodarone è entrato prepotentemente nell'armamentario terapeutico come l'antiaritmico di più ampio spettro e di più largo impiego nel mondo, è stato subito evidente che gli effetti collaterali indesiderati avrebbero potuto costituire, per la loro elevata incidenza, il suo tallone d'Achille. Fin dai primi anni '80 sono infatti state pubblicate numerose casistiche che evidenziavano la comparsa di effetti collaterali in un'elevata percentuale di pazienti, che poteva arrivare anche al 70%¹⁻³. Il fenomeno veniva ridimensionato già verso la fine del decennio, grazie al fatto che, per ottenere l'efficacia terapeutica, non era necessario impiegare gli alti dosaggi che erano stati inizialmente utilizzati, soprattutto negli Stati Uniti. Il miglioramento delle conoscenze di farmacocinetica e dei meccanismi implicati nelle genesi degli effetti collaterali hanno infatti permesso di ottimizzare l'uso del farmaco e di ottenere una valida risposta terapeutica, non più mediante la più alta dose tollerata (difficile da valutare in un farmaco come l'amiodarone, dotato di lentissima cinetica), bensì mediante la più bassa dose efficace.

Tra i fattori che possono essere coinvolti nella tossicità dell'amiodarone risalta la farmacocinetica estremamente complessa, caratterizzata da una lenta fase di distribuzione in tutti i tessuti contenenti cellule adipose, da un volume di distribuzione apparente quanto mai ampio (circa 5000 l), dal progressivo accumulo in molti organi (in particolare polmoni e fegato) e da una lunghissima emivita di eliminazione (19-53 giorni)⁴. Le peculiari proprietà farmacocinetiche dell'amiodarone fanno sì che, al pari degli effetti terapeutici, gli eventuali ef-

fetti indesiderati siano molto lenti non solo nel comparire, ma anche nel regredire, una volta ridotto o sospeso il farmaco. Per tutti questi motivi, la conoscenza delle principali caratteristiche della farmacocinetica dell'amiodarone è certamente il primo requisito necessario per un uso più tollerato del farmaco.

Un secondo fattore di importanza basilare nella genesi di effetti collaterali è il dosaggio giornaliero e, di conseguenza, la dose totale cumulativa somministrata. La dose di un farmaco, soprattutto in presenza di insufficienza epatica o renale, è tra i principali fattori coinvolti nell'insorgenza di effetti collaterali; tuttavia, nella maggior parte dei casi, le conseguenze di un dosaggio troppo elevato di un farmaco si rilevano nell'arco di pochi giorni di terapia e la valutazione della concentrazione plasmatica quasi sempre aiuta nell'effettuare un aggiustamento posologico. Nel caso particolare dell'amiodarone, invece, la lentissima cinetica fa sì che solo dopo mesi di trattamento si rilevi la comparsa di un effetto collaterale e sia quindi particolarmente difficile correlarne l'insorgenza con il dosaggio; neppure la concentrazione plasmatica può guidare nell'aggiustamento posologico, dato l'enorme volume di distribuzione e quindi la scarsa affidabilità di questo parametro nel definire l'effettiva concentrazione tissutale del farmaco a livello dei vari organi di accumulo.

In questa rassegna esamineremo le principali reazioni avverse indotte dall'amiodarone, mettendole in correlazione principalmente con cinetica e dosaggio. Ci limiteremo alla descrizione dei segni e sintomi principali, oltre che dei mezzi strumentali a

disposizione per una diagnosi precoce; non ci soffermeremo invece sui possibili mezzi terapeutici e sui test periodici consigliati per un corretto follow-up, in quanto saranno trattati in un apposito capitolo di questa monografia. Anche gli effetti indesiderati a carico della tiroide, per la loro complessità e i numerosi risvolti diagnostici e terapeutici, saranno trattati a parte, in un altro articolo della monografia.

Effetti cardiovascolari

Le complicanze di tipo cardiovascolare osservate durante trattamento con amiodarone sono rare. L'incidenza riportata in letteratura degli effetti gravi, tali da richiedere la sospensione del trattamento, è stata verificata in una metanalisi¹ che ha confrontato due serie di 5 casistiche, clinicamente sovrapponibili: la prima ha incluso 550 pazienti trattati con amiodarone ad alto dosaggio (≥ 400 mg/die); la seconda un totale di 537 pazienti trattati con amiodarone a dosaggi < 400 mg/die. L'incidenza di effetti collaterali intrattabili di tipo cardiovascolare è stata dell'1.8% nella prima serie, rispetto allo 0.2% della seconda.

L'effetto collaterale cardiaco più temuto è la "torsione di punta", aritmia grave che insorge solitamente in concomitanza di un abnorme allungamento dell'intervallo QT. Nonostante l'amiodarone allunghi costantemente questo intervallo (l'allungamento è considerato addirittura un marker dell'attività antiaritmica, in quanto è stato dimostrato essere ben correlato con le concentrazioni sia plasmatiche che tessutali del farmaco)^{5,6}, in realtà l'incidenza di torsione di punta riportata in studi non controllati è molto bassa ($< 1\%$)⁷⁻⁹; inoltre, la maggior parte dei casi di torsione di punta presentati in letteratura si è verificata in pazienti trattati contemporaneamente con altri antiaritmici o che presentavano concomitanti turbe elettrolitiche¹⁰⁻¹². La bassa incidenza di proaritmia indotta dall'amiodarone può essere dovuta al fatto che questo farmaco riduce la dispersione dell'intervallo QT^{13,14} e non presenta il fenomeno dell'uso-dipendenza inversa, che è stato invece dimostrato per gli altri antiaritmici di classe III, e che comporta un maggiore allungamento della ripolarizzazione ventricolare a basse frequenze di base¹⁵. In recenti studi prospettici controllati, in pazienti affetti sia da scompenso cardiaco^{16,17}, sia da infarto miocardico recente¹⁸⁻²⁰, l'incidenza di torsione di punta è risultata nulla. Le conclusioni che si possono trarre sono quindi che il farmaco è sicuro da questo punto di vista, ma che maggiore attenzione si debba prestare qualora venga utilizzato in associazione con altri antiaritmici o quando si possa sospettare un'alterazione dell'equilibrio elettrolitico (in particolare in presenza di ipokaliemia).

Un secondo effetto indesiderato, che è descritto nell'1.5% dei casi, è l'induzione di una bradicardia sinusale marcata o, più raramente, di un rallentamento importante della conduzione atrioventricolare⁹. In

realtà non si tratta di un vero effetto collaterale, ma piuttosto di un effetto farmacologico, che può essere più o meno marcato. Il farmaco, infatti, grazie alla propria attività antiadrenergica non competitiva e calcioantagonista, induce costantemente un rallentamento della frequenza sinusale e della conduzione atrioventricolare e pertanto, in taluni casi, può evidenziare una latente disfunzione sinusale o del nodo atrioventricolare. Questi effetti possono essere enfatizzati dall'associazione con i betabloccanti o i calcioantagonisti e di solito si attenuano con la riduzione del dosaggio; solo in rari casi risulta necessaria la sospensione del trattamento.

L'amiodarone, usato cronicamente per via orale, non mostra alcun effetto di depressione sulla funzione cardiaca, per cui può essere utilizzato anche in presenza di scompenso cardiaco. Nello studio CHF-STAT¹⁷ il farmaco è stato impiegato nel trattamento di pazienti affetti da scompenso cardiaco ed aritmie ventricolari asintomatiche, frequenti e complesse, allo scopo di valutarne gli effetti sulla sopravvivenza; collateralmente ai risultati principali, è stato osservato nel corso del follow-up (dopo 6, 12 e 24 mesi di trattamento) un aumento significativo ($p < 0.001$) della frazione di eiezione, inversamente correlato alle variazioni di frequenza cardiaca. Anche nello studio argentino GESICA¹⁶, che aveva lo scopo di valutare l'effetto dell'amiodarone a basso dosaggio sulla mortalità di pazienti con scompenso cardiaco cronico, è stato possibile dimostrare, nel gruppo trattato con amiodarone, un miglioramento della classe funzionale NYHA e una riduzione del tasso di ospedalizzazione.

Effetti gastroenterici

La maggior parte dei disturbi gastroenterici (nausea, vomito, stipsi, pirosi, dolore addominale) sono di scarso rilievo e solitamente dose-dipendenti: compaiono più frequentemente nella fase iniziale di carico, per l'assunzione temporanea di alte dosi del farmaco, e si riducono, fino a scomparire, con la progressiva riduzione della posologia. Nelle casistiche della letteratura sono riportati effetti gastroenterici intollerabili, tali da richiedere la sospensione del farmaco, solo nell'1.6% dei pazienti trattati con amiodarone a basso dosaggio (< 400 mg/die) e nel 3.0% dei casi trattati con il farmaco ad alto dosaggio (≥ 400 mg/die)¹.

Effetti epatici

Un incremento lieve-moderato delle transaminasi (AST, ALT), da 2 a 4 volte i valori normali, talvolta associato ad aumento degli indici di colestasi (fosfatasi alcalina e gamma-GT), è di frequente riscontro (5-20%) nei primi mesi di terapia con amiodarone; il rialzo è solitamente transitorio, dose-dipendente e non accompagnato da sintomi clinici²¹. Il riscontro di una ve-

ra e propria epatite tossica sintomatica è infrequente: nella metanalisi pubblicata da Kerin et al.¹ solo 2 pazienti su 1087 trattati (0.2%) hanno dovuto interrompere la terapia per tossicità epatica intrattabile. I principali segni e sintomi che devono far sospettare una tossicità epatica da amiodarone sono: importante e persistente rialzo delle transaminasi seriche, epatomegalia, ittero, ascite, malessere generale, nausea, vomito, dolore addominale, astenia, anoressia e perdita di peso; si può facilmente rilevare la presenza di leucocitosi, iperbilirubinemia e aumento del tempo di protrombina.

Nei casi di epatotossicità conclamata la biopsia epatica mostra alterazioni istologiche simili a quelle dell'epatite attiva su base alcolica, con la presenza di corpi di Mallory all'interno degli epatociti, infiltrati linfocitari, depositi di collagene, fino alla distruzione di epatociti^{2,21}.

La documentazione di epatotossicità sintomatica richiede sospensione del trattamento; il miglioramento della sintomatologia e dei riscontri ematochimici non è tuttavia immediato, ma si manifesta lentamente, in rapporto alla lunga emivita di eliminazione del farmaco.

Effetti dermatologici

Gli effetti collaterali dermatologici durante terapia con amiodarone sono molto frequenti, ma di scarsissimo rilievo clinico, tanto che ben difficilmente richiedono la sospensione del trattamento (1.1-1.8%)¹.

La fotosensibilizzazione compare, nelle diverse casistiche della letteratura, nel 20-50% dei casi; si manifesta come eritema cutaneo ed edema nelle parti del corpo esposte alla luce solare. L'effetto non compare mai all'inizio del trattamento, ma solo dopo alcuni mesi e si ritiene possa dipendere dalla dose cumulativa di amiodarone, che deve comunque superare la quantità minima di 40 g (200 compresse)²². Istologicamente, i campioni di pelle prelevati da zone cutanee fotoesposte mostrano una concentrazione di amiodarone e del suo metabolita attivo, il desetilamiodarone, circa 10 volte maggiore rispetto a campioni di pelle non esposta alla luce solare^{2,23}. La fotosensibilizzazione è considerata un effetto di scarso rilievo clinico, nonostante l'elevata incidenza, in quanto viene facilmente prevenuta con l'uso di adeguate creme solari ad alto fattore protettivo e con una ridotta e progressiva esposizione ai raggi solari.

L'amiodarone induce frequentemente (2-5%) anche un secondo effetto collaterale di interesse cutaneo, ossia una tipica pigmentazione di colore blu ardesia, più evidente nelle zone esposte alla luce solare (naso, zigomi, mento), ma talvolta presente anche in parti del corpo non fotoesposte. Colpisce prevalentemente soggetti in trattamento cronico di lunga durata (almeno 2 anni) e con i dosaggi più alti, dal momento che si ritiene sia un effetto tipicamente legato alla dose cumulativa del farmaco, che deve essere > 160 g (800 compresse). La

pigmentazione sembra dovuta all'accumulo di fosfolipidi e di lipofuscine nei lisosomi del derma e regredisce solo dopo parecchi mesi dalla sospensione del farmaco²³.

Sono stati infine descritti, in percentuali non superiori al 2-4%, minori effetti collaterali di interesse dermatologico, quali prurito, perdita di capelli, rash cutanei ed anche peggioramento transitorio della psoriasi²⁴.

Effetti oculari

La presenza di microdepositi corneali è considerata da molti autori non tanto un effetto collaterale (dal momento che la stragrande maggioranza di essi decorrono del tutto asintomatici) quanto un segno tangibile di presenza tessutale del farmaco. Microdepositi si rilevano infatti nella quasi totalità dei pazienti che assumono amiodarone cronicamente²⁵; solo in una minoranza di pazienti (< 10%), nei quali possono insorgere disturbi soggettivi (visione offuscata, fotofobia o aloni colorati intorno a sorgenti luminose)²⁵ può essere consigliabile una riduzione di posologia.

I microdepositi sono dovuti alla secrezione di amiodarone e desetilamiodarone da parte delle ghiandole lacrimali; sono facilmente individuabili, ad un esame con lampada a fessura, come delle inconfondibili strie brunastre, tipicamente descritte come "a baffo di gatto", bilaterali e simmetriche, poste orizzontalmente subito sotto la pupilla (ossia in corrispondenza del deposito lacrimale che si forma sopra la palpebra inferiore). La loro consistenza viene generalmente classificata in tre gradi (in breve, grado 1: semplice linea orizzontale; grado 2: presenza di arborizzazioni alle due estremità; grado 3: aspetto spiraliforme coinvolgente l'asse visivo della cornea)²⁶. È dimostrata una tendenza all'incremento di grado nell'arco di molti mesi di trattamento, in rapporto sia alla dose giornaliera che alla dose cumulativa²⁷; la loro presenza, comunque, non richiede quasi mai la sospensione del trattamento (0.7%)¹.

Dal punto di vista istologico i microdepositi corneali sono costituiti da inclusioni citoplasmatiche di lamelle concentriche membranose, confinate alla porzione basale epiteliale della cornea, anteriormente alla membrana di Bowman. Ultrastrutturalmente, le inclusioni lamellari sono costituite da lipofuscina, lo stesso pigmento che causa la colorazione blu ardesia della cute esposta ai raggi solari²⁸.

Effetti neurologici

Nelle varie casistiche pubblicate si rilevano lievi e tollerabili effetti indesiderati di tipo neurologico con un'incidenza del 10-20%; solo nel 2-3% dei casi questi effetti possono divenire intollerabili e richiedere la sospensione del farmaco¹. La tossicità si manifesta più frequentemente con tremori (generalmente il sintomo

più precoce, che scompare con la riduzione di dosaggio), atassia (che si manifesta con sbandamenti e difficoltà nella deambulazione), parestesie, vertigini, disturbi del sonno, polineuropatia (di tipo sensitivo-motorio, che compare tardivamente, solo dopo mesi di terapia); più di rado si può manifestare con miopatie o parkinsonismo (clinicamente indistinguibile dal morbo di Parkinson idiopatico)^{2,3}.

I meccanismi della neurotossicità non sono ancora del tutto chiariti. Istologicamente si sono trovate, nelle cellule di Schwann e nel muscolo periferico, inclusioni lisosomiali multilamellari, espressione della fosfolipidosi prodotta dall'amiodarone.

Effetti polmonari

La tossicità polmonare è l'effetto indesiderato più grave tra quelli che possono essere indotti dall'uso dell'amiodarone, non tanto per la sua incidenza, che è relativamente bassa, quanto perché, in taluni casi, può provocare danni irreversibili e letali. Il primo caso di tossicità polmonare venne descritto nel 1980²⁹; da allora questo effetto collaterale è presente in tutte le casistiche pubblicate, dapprima in percentuali elevate, fino al 10-15%^{24,30} (sia a causa degli alti dosaggi impiegati negli anni '80, sia per l'impiego di criteri diagnostici allargati, poco specifici), in seguito con presenze molto ridimensionate (< 2%)³¹⁻³³ grazie ad un uso più controllato del farmaco. In ogni caso, l'incidenza di effetti tossici polmonari sembra più correlata alla dose cumulativa totale e alla durata del trattamento, piuttosto che alla dose giornaliera; infatti si manifestano generalmente fra i 7 mesi e i 2 anni di terapia^{22,34,35}. Nella metanalisi di Kerin et al.¹, effetti collaterali polmonari intollerabili sono stati descritti in 21/550 casi (3.8%) trattati con amiodarone ad alto dosaggio (≥ 400 mg/die) e solo in 3/537 casi (0.5%) trattati con il farmaco a basso dosaggio (< 400 mg/die). Nello studio ATMA (Amiodarone Trials Meta-Analysis), che ha analizzato 13 trial controllati randomizzati sull'impiego dell'amiodarone in 6500 pazienti con infarto miocardico recente o scompenso cardiaco congestizio, la presenza di infiltrati polmonari è stata diagnosticata nell'1.6% dei casi trattati con amiodarone, contro lo 0.5% nel gruppo placebo³⁶. Sono comunque riportate in letteratura casistiche di pazienti trattati con amiodarone a basso dosaggio, in cui non si riscontra alcun caso di tossicità polmonare³⁷⁻⁴⁰.

Nel primo stadio della tossicità polmonare, considerato clinicamente benigno e caratterizzato da sintomatologia molto modesta o nulla, il controllo radiografico del torace risulta ancora del tutto negativo; il quadro clinico corrisponde istologicamente ad una forma iniziale di fosfolipidosi polmonare, dovuta all'accumulo di fosfolipidi per inibizione della fosfolipasi lisosomiale. In questa fase iniziale è possibile già rilevare una lieve riduzione della capacità di diffusione alveolo-ca-

pillare del monossido di carbonio (DLco). Successivamente, in un numero ristretto di casi, si può sviluppare una vera e propria polmonite, o per meglio dire alveolite, caratterizzata dalla formazione di infiltrati ad evoluzione fibrosante. La diagnosi è tutt'altro che facile anche in questa fase ed è spesso una diagnosi di esclusione. La sintomatologia è infatti subdola e aspecifica (comparsa di dispnea da sforzo, tosse non produttiva, malessere generale, astenia, febbre); solo raramente può esordire acutamente, già nel primo mese di trattamento, con un quadro di insufficienza respiratoria, accompagnata da uno stato febbrile. L'obiettività toracica non aiuta, in quanto può restare a lungo negativa, o essere del tutto aspecifica (comparsa di rantoli a fini bolle, ronchi, talvolta sfregamenti pleurici)^{2,3,28,34,41}. Uniche anomalie nei dati di laboratorio possono essere una leucocitosi, un'ipossia con ipercapnia e, talvolta, un lieve aumento della lattico-deidrogenasi²². Il radiogramma del torace può mostrare la presenza di infiltrati interstiziali o alveolari, periferici e prevalentemente apicali, in realtà diagnostici solo in possesso di un precedente quadro radiografico negativo. L'approfondimento diagnostico comprende un test di funzionalità respiratoria con DLco, che deve mostrare una marcata riduzione (> 15%) rispetto ad un test basale^{28,30}: una riduzione fino al 15% è infatti da considerare un'aspecifica espressione di accumulo benigno di fosfolipidi e di aumento di surfattante, in grado di alterare la capacità di diffusione del polmone^{28,42}. La positività del test è tuttavia un criterio di alta sensibilità, ma poco specifico nel permettere di individuare i pazienti affetti da tossicità polmonare^{2,22,43}. Importante è anche eseguire, in presenza di sospetto diagnostico, una tomografia assiale computerizzata polmonare, che può rivelare un tipico aspetto del parenchima "a vetro smerigliato". Se in questa fase non si interviene prontamente con la sospensione del farmaco e con un'eventuale terapia steroidea, la malattia può evolvere verso un'irreversibile fibrosi polmonare, riconoscibile alla tomografia assiale computerizzata con un tipico aspetto "a nido d'ape" del parenchima polmonare. Questo quadro clinico finale comporta sempre un'insufficienza respiratoria più o meno marcata ed in un terzo dei casi può condurre all'exitus. Va comunque sottolineato che i decessi per tossicità polmonare sono divenuti oggi estremamente rari, ossia da quando è aumentata la sorveglianza clinica (che porta a formulare la diagnosi più precocemente), da quando vengono esclusi dal trattamento pazienti già affetti da broncopneumopatie croniche (e quindi a rischio maggiore), e da quando infine vengono più comunemente utilizzati dosaggi ridotti del farmaco.

La patogenesi della patologia polmonare è considerata multifattoriale, ma non è ancora del tutto chiarita^{28,44}. Sono stati descritti effetti citotossici diretti del farmaco e dei suoi metaboliti, per accumulo di fosfolipidi nel parenchima polmonare e relativo danno sulla membrana alveolo-capillare⁴⁴, per formazione di radicali liberi^{28,45}, per aumento del contenuto di iodio e per

alterata funzione cellulare^{44,46}; sono stati pure rilevati processi infiammatori e immunologici indiretti (una sorta di ipersensibilità), confermati dalla presenza di marker immunologici alterati nel sangue e nei polmoni di alcuni pazienti⁴⁴.

Conclusioni

L'analisi critica degli effetti collaterali indotti dall'amiodarone permette di trarre alcune conclusioni di interesse clinico:

- la maggior parte degli effetti collaterali sono di modesta importanza clinica, sono legati spesso all'elevata dose di carico iniziale e tendono a scomparire con la progressiva riduzione di dose; non richiedono, se non di rado, la sospensione del trattamento;
- alcuni effetti da tossicità d'organo potrebbero essere evitati se si valutasse più attentamente la funzionalità di alcuni organi o apparati prima di iniziare la terapia (broncopneumopatie croniche con ridotta funzionalità respiratoria, insufficienza epatica subclinica, malattie seno-atriali o disturbi di conduzione nodale misconosciuti, distiroidismo latente, ecc.), in modo tale da escludere dal trattamento alcuni pazienti ad alto rischio di sviluppare effetti collaterali o, qualora il farmaco fosse insostituibile, in modo da poterli seguire con controlli ed esami più ravvicinati;
- dal momento che in tutte le casistiche riportate in letteratura la maggiore incidenza di effetti collaterali si osserva nei pazienti trattati con dosi ≥ 400 mg/die, mentre sono ben tollerate posologie inferiori, si ritiene consigliabile fare tutto il possibile per somministrare dosi inferiori a quel valore limite; la dose massima di mantenimento dovrebbe quindi essere costituita o da 300 mg/die, tutti i giorni, o da 400 mg/die, per 5 giorni alla settimana.

Bibliografia

1. Kerin NZ, Aragon E, Fattel K, Frumin H, Rubenfire M. Long-term efficacy and toxicity of high and low-dose amiodarone regimens. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 418-23.
2. Jafari-Fesharaki M, Scheinman MM. Adverse effects of amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 108-20.
3. Hilleman D, Miller MA, Parker R, Doering P, Pieper JA. Optimal management of amiodarone therapy: efficacy and side effects. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 138S-145S.
4. Freedman MD, Somber JC. Pharmacology and pharmacokinetics of amiodarone. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 1061-9.
5. Debbas NMG, du Cailar C, Bexton RS, 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.
6. Torres V, Tepper D, Flowers D, et al. QT prolongation and the antiarrhythmic efficacy of amiodarone. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 142-7.
7. Singh BN. When is QT prolongation antiarrhythmic and when is proarrhythmic? *Am J Cardiol* 1989; 63: 867-9.
8. Hohnloser SH, Klingemeheben T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994; 121: 529-35.
9. Podrid PJ. Amiodarone: reevaluation of an old drug. *Ann Intern Med* 1995; 122: 689-700.
10. Sclarovski S, Lewin RF, Kracoff O, Strasberg B, Arditti A, Agmon J. Amiodarone-induced polymorphous ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1983; 105: 6-12.
11. Brown MA, Smith WM, Lubbe WF, Norris RM. Amiodarone-induced torsade de pointes. *Eur Heart J* 1986; 7: 234-9.
12. Faber TS, Zehender M, Just H. Drug-induced torsade de pointes. Incidence, management and prevention. *Drug Saf* 1994; 11: 463-76.
13. Hii JTY, Wyse DG, Gillis AM, Duff HJ, Solylo MA, Mitchell LB. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. Disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone. *Circulation* 1992; 86: 1376-82.
14. Cui G, Sen L, Sagger P, Uppal P, Singh BN. Effects of amiodarone, sotalolol and sotalolol on QT dispersion. *Am J Cardiol* 1994; 74: 896-900.
15. Sager PT, Uppal P, Follmer C, Antimisiaris M, Pruitt C, Singh BN. Frequency-dependent electrophysiologic effects of amiodarone in humans. *Circulation* 1993; 88: 1063-71.
16. Doval HC, Null BR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R, for the Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA) Investigators. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-8.
17. Singh SN, Fletcher RD, Fischer 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.
18. 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: 1056-62.
19. 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.
20. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts RS, et al. 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.
21. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology* 1989; 9: 679-85.
22. Wilson JS, Podrid JP. Side effects of amiodarone. *Am Heart J* 1991; 121: 158-71.
23. Zachary CB, Slater DN, Holt DW, et al. The pathogenesis of amiodarone-induced pigmentation and photosensitivity. *Br J Dermatol* 1984; 110: 451-6.
24. Raeder AE, Podrid JP, Lown B. Side effects and complications of amiodarone therapy. *Am Heart J* 1985; 109: 975-83.
25. D'Amico DJ, Kenyon KR, Ruskin JN. Amiodarone keratopathy: drug-induced lipid storage disease. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 257-61.
26. Orlando RG, Dangel ME, Schaal SF. Clinical experience and grading of amiodarone keratopathy. *Ophthalmology* 1984; 91: 1184-7.
27. Pollak PT, Sharma AD, Carruthers SG. Correlation of amiodarone dosage, heart rate, QT interval and corneal microde-

- posits with serum amiodarone and desethylamiodarone concentrations. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1138-43.
28. Pollak PT. Clinical organ toxicity of antiarrhythmic compounds: ocular and pulmonary manifestations. *Am J Cardiol* 1999; 84: 37R-45R.
 29. Rotmensch HH, Lirom M, Tupilski M, Lanado S. Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy. *Am Heart J* 1980; 100: 412-3.
 30. Magro SA, Lawrence EC, Wheeler SH, Krafchek J, Lin HT, Wyndham CR. Amiodarone pulmonary toxicity: prospective evaluation of serial pulmonary function tests. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 781-8.
 31. Morady F, Sauver 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: 975-9.
 32. Smith WN, Lubbe WF, Whitlock RM, Mercer J, Rutherford JD, Roche AH. Long-term amiodarone treatment for cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol* 1986; 57: 1288-93.
 33. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low-dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 791-8.
 34. Rakita L, Sobol SM, Mostow N, Vrobel T. Amiodarone pulmonary toxicity. *Am Heart J* 1983; 106: 906-15.
 35. Dusman RE, Stanton MS, Miles WM. Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation* 1990; 82: 51-9.
 36. 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.
 37. Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, et al. Clinical efficacy of amiodarone as antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 1976; 38: 934-44.
 38. Wheeler PJ, Puritz R, Ingram DW, Chamberlain DA. Amiodarone in the treatment of refractory supraventricular and ventricular arrhythmias. *Postgrad Med J* 1979; 55: 1-9.
 39. Collaborative Group for Amiodarone Evaluation. Multicenter controlled observation of low-dose regimen of amiodarone for treatment of severe ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1564-9.
 40. Kerin NZ, Rubenfire M, Blenvins RD. Long-term efficacy, safety and survival of patients with potentially lethal ventricular arrhythmias treated with low-dose amiodarone. *Clin Cardiol* 1988; 11: II31-II40.
 41. Jessurun GAJ, Boersma WG, Crijns HJGM. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: predisposing factors, clinical symptoms and treatment. *Drug Saf* 1998; 18: 339-44.
 42. Kudenchuk P, Pierson D, Greene H, Graham E, Sears G, Trobauch G. Prospective evaluation of amiodarone pulmonary toxicity. *Chest* 1984; 86: 541-8.
 43. Martin WJ, Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity: recognition and pathogenesis (Part I). *Chest* 1988; 93: 1067-75.
 44. Martin WJ, Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity: recognition and pathogenesis (Part II). *Chest* 1988; 93: 1242-8.
 45. Pollak PT, Sharma AD, Carruthers SG. Relation of amiodarone hepatic and pulmonary toxicity to serum drug concentrations and superoxide dismutase activity. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1185-91.
 46. Nicolet-Chatelain G, Prevost MC, Escamilla R. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: immunoallergologic tests and bronchoalveolar lavage phospholipid content. *Chest* 1991; 99: 362-9.