

## AMIODARONA NO TRATAMENTO DE ARRITMIAS CARDÍACAS

ARNALDO MOURA \*, ÁLVARO VIEIRA MOURA \*\*

---

*A amiodarona foi administrada a 110 pacientes atendidos em ambulatório, com arritmias ventriculares e supraventriculares, em observação de 3 meses a mais de 4 anos. Dentre as doenças predominaram a cardiopatia isquêmica, hipertensão arterial e miocardiosclerose. Em 30 casos, a arritmia era a única manifestação clínica. A droga foi utilizada, por via oral, na dose de 300 a 1.200 mg/dia, por 7 dias, como dose de impregnação, e reduzida ao mínimo possível, de 200 a 600 mg/dia, 5 dias por semana, como dose de manutenção. O medicamento foi eficiente (excelente ou bom) em 96% dos 25 casos de extra-sístoles supraventriculares, em 90% dos 20 casos de taquicardias paroxísticas supraventriculares, em 70,8% dos 24 casos de flúter ou fibrilação atriais e em 99,7% dos 68 casos de extra-sístoles ventriculares. São discutidos os efeitos adversos e interações medicamentosas. Conclui-se que a amiodarona é uma das mais eficientes drogas antiarrítmicas usadas atualmente e sua eficácia supera os efeitos adversos que apresenta.*

---

A amiodarona foi descoberta no Laboratório Labaz, em 1961, e comercializada na Bélgica em 1967, como agente antianginoso. Logo depois, difundiu-se seu uso na França, Holanda, Suíça e Espanha<sup>1-4</sup>. Somente partir de 1970, foram publicados os resultados primeiros trabalhos experimentais e as primeiras observações clínicas sobre seu emprego como antiarrítmico<sup>2,5-8</sup>.

Apesar da freqüente utilização da amiodarona em nosso meio, há mais de seis anos, poucas são as publicações, de resultados experimentais ou clínicos, obtidos por nossos pesquisadores<sup>9-20</sup>.

Amiodarona é a designação simplificada do cloridrato de 2-butyl, 3 - [4, dietilaminoethoxi; 3-5-diiodo, benzoil] benzofurano. É, portanto, um derivado benzofurano cuja estrutura química se assemelha à da tiroxina<sup>7,21,22</sup>. De acordo com os trabalhos de Vaughan Williams<sup>2</sup> e de Singh e col.<sup>23</sup>, essa droga prolonga a duração do potencial de ação do músculo atrial e ventricular, sem alterar o potencial transmembrana de repouso, com pequeno efeito depressor da velocidade máxima de despolarização.

O efeito da amiodarona na condução atrioventricular estudado por Wellens e col.<sup>22</sup>, com as seguintes conclusões: 1) a droga aumenta a duração do período refratário efetivo do nó A-V; 2) aumenta o intervalo A-H; 3) aumenta o período refratário efetivo do miocárdio do átrio e do ventrículo direito;

4) na síndrome de pré-excitação, ela aumenta a duração do período refratário efetivo do feixe acessório.

Nademanee e col.<sup>24</sup> estudaram as alterações eletrocardiográficas provocadas pela amiodarona e, além da característica alteração das ondas T bimodais ou entalhadas, encontraram prolongamento da duração do ciclo sinusal, alargamento do espaço PR e do espaço QT, sem alteração da duração do QRS.

Trabalho mais recente de Finerman e col.<sup>25</sup> demonstrou que a amiodarona diminui a freqüência cardíaca, prolonga a condução sino-atrial e o tempo de recuperação sinusal, prolonga ligeiramente a condução intra-atrial e significativamente a condução através do nó A-V, aumentando o intervalo H-V. Prolonga o período refratário do átrio, nó A-V e miocárdio ventricular. Alarga o QRS e o intervalo QT. Finerman e col. concluíram que os efeitos eletrofisiológicos da droga através de todo o coração, em seu uso crônico, atestam a sua eficiência clínica nos pacientes com arritmias atriais e ventriculares. Acrescentaram ainda que, apesar de alargar QRS e QT pode ser usada em pacientes com defeito de condução.

Olsson e col.<sup>6</sup> demonstraram, experimentalmente, que a amiodarona aumenta o fluxo coronário, reduz o consumo de oxigênio do miocárdio, produz bradicardia resistente à atropina e antagoniza vá-

\* Professor-Titular do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná.

\*\* Monitor da Disciplina de Cardiologia e Angiologia, do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná.

rios efeitos das catecolaminas e da estimulação simpática. Classificaram-na como droga antiarrítmica da classe 3.

Neste trabalho reunimos nossa experiência clínica, iniciada em 1978, no tratamento de arritmias com esse medicamento.

## MATERIAL E MÉTODOS

De todos os nossos pacientes que receberam amiodarona para o tratamento de arritmias cardíacas, selecionamos 110, 46 homens e 64 mulheres, que preencheram os requisitos seguintes: exame semanal, por quatro semanas, no início do tratamento e a cada dois a três meses, durante a manutenção da droga; estrita observância à dose inicial prescrita e à de manutenção; período mínimo de três meses de tratamento. Foram excluídos aqueles que, por efeitos adversos, tiveram de interromper o tratamento antes de decorrido esse prazo.

Fazia parte do exame clínico a cuidadosa investigação anamnésica dos sintomas de arritmia, para obter informações sobre a melhora ou desaparecimento das palpitações ou crises, ao lado do auto-exame do pulso radial várias vezes por dia e prolongadamente; a ausculta cardíaca e a realização do eletrocardiograma em repouso. Procuramos cumprir, assim, os mesmos critérios usados por Rosebaum e col.<sup>26</sup> em pesquisa clínica similar.

A tabela I resume as enfermidades registradas.

A dose inicial empregada variou, com a gravidade do quadro clínico e da arritmia cardíaca, entre 300 a 1200 mg/dia, sempre por 7 dias. Em 69 pacientes, iniciamos com 600 mg/dia. A dose de manutenção variou entre 200 e 600 mg/dia, durante 5 dias por semana. Procuramos sempre estabelecer, em cada paciente, a dose mínima necessária para manter a arritmia sob controle, com a finalidade de diminuir a incidência de efeitos adversos<sup>27</sup>. A dose diária era administrada de uma só vez, ou em duas ou três tomadas.

**TABELA II - Número de casos conforme o resultado terapêutico e segundo o tipo de arritmia.**

Arritmia	N.º de casos	Excelente		Bom		Pobre	
		N.º	%	N.º	%	N.º	%
Extra-sístoles ventriculares	68	50	73,5	11	16,2	7	10,3
Extra-sístoles supraventriculares	25	17	68,0	7	28,0	1	4,0
Taquicardia parox. Supraventricular	20	14	70,0	4	20,0	2	10,0
Fibrilação ou flutter atrial	24	12	50,0	5	20,8	7	29,2
Taquicardia sinusal	9	5	55,5	3	33,3	1	11,1

## DISCUSSÃO

A amiodarona tem eficácia terapêutica comprovada no controle de arritmias cardíacas, o que foi confirmado por trabalhos prévios<sup>4,8-14,21-24,28</sup>, e se repete em nossa experiência, sendo uma das mais eficientes drogas antiarrítmicas usadas atualmente<sup>30</sup>.

A par do efeito antiarrítmico, a amiodarona possui potente ação antianginosa<sup>6</sup>, por aumentar o fluxo

**TABELA I - Número de pacientes conforme a doença.**

Diagnóstico clínico	N.º de casos
Exclusivamente a arritmia	30
Cardiopatia isquêmica	21
Hipertensão arterial	18
Miocardiosclerose	24
Hipertensão arterial + cardiopatia isquêmica	9
Prolapso da valva mitral	5
Estenose mitral	4
Wolff - Parkinson - White	2
Estenose aórtica	2
Dupla lesão mitral	1
Dupla lesão aórtica	1
Hipertireodismo	1
Miocardite	1
Doença pulmonar obstrutiva crônica	1
<b>TOTAL</b>	<b>110</b>

## RESULTADOS

Na apreciação dos resultados obtidos consideramos a resposta da arritmia à amiodarona como excelente, boa ou pobre, seguindo o mesmo critério adotado por Rosebaum<sup>26</sup>. Excelente, quando foi obtida a total supressão da arritmia. durante a administração da droga. Boa, quando houve uma redução de 50% ou mais, na ocorrência da arritmia. Pobre, quando a redução foi menor do que 50%.

A tabela II resume os resultados terapêuticos.

Consideramos como eficácia terapêutica a soma dos casos excelentes e bons, a qual atingiu 89,7% em extra-sístoles ventriculares, 96,0% em extra sístoles supraventriculares e 90% na taquicardia paroxística supraventricular. Nos casos de fibrilação e "flutter" atrial a eficácia da droga atingiu 70,8%.

A tabela III discrimina os efeitos adversos observados em nossa série. Em nenhum paciente observamos o desencadeamento ou a agravação da insuficiência cardíaca pelo uso da amiodarona por via oral. Na tabela IV, apresentamos o número de pacientes com efeitos adversos, conforme a faixa etária.

coronário e reduzir a pós-carga do ventrículo esquerdo e o consumo de oxigênio no miocárdio, além de antagonizar efeitos das catecolaminas. Em nossos pacientes que desenvolveram arritmias cardíacas por cardiopatia isquêmica observamos esta propriedade da droga já anotada por Olsson<sup>6</sup>, e nunca observamos o desenvolvimento ou agravação da insuficiência cardíaca, quando usada por via oral. Belloti e col.<sup>17</sup> entretanto, comprovaram, por estudo hemodinâmico

**TABELA III - Número de casos segundo o tipo de efeito adverso.**

Efeitos adversos	N.º de casos
<b>DIGESTIVOS</b>	
Náusea e vômito	3
Dispepsia gástrica	4
Anorexia	1
Hepatite	1
<b>NEUROLÓGICOS E ÓRGÃOS DOS SENTIDOS</b>	
Microdepósitos na córnea, com sintomas	8
Hipoacusia	1
Tontura	3
Cefaléia	2
Insônia	1
Neurite periférica proximal	1
<b>CUTÂNEOS</b>	
Prurido	1
Fotossensibilidade acentuada	2
Coloração cinza-azulada da pele (blue-skin)	1
<b>CARDIOLÓGICOS</b>	
Bradicardia sinusal (menos de 50)	1
Bloqueio A-V de 1.º grau	1
Bloqueio A-V completo	1
Alterações do eletrocardiograma	10
<b>TIREÓIDE</b>	
Hipertireoidismo	1
Hipertireoidismo	1
<b>HEMATOLÓGICOS</b>	
Plaquetopênia e leucopênia	1
Potenciação de coumarínicos	4
<b>PULMONAR</b>	
Infiltrado alvéolo-intersticial	2

**TABELA IV Número de pacientes com efeito adversos conforme a idade.**

Idade (após)	N.º de pacientes	Com efeitos adversos	
		N.º	%
20 a 29	1	-	0
30 a 39	7	-	0
40 a 49	11	1	9,1
50 a 59	26	2	7,7
60 a 69	36	20	55,5
70 a 79	25	8	32,0
80 a 89	4	2	50,0

e ecocardiográfico que, na dose de 5 mg/kg de peso, por via endovenosa, a amiodarona provoca depressão das funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, e advertiram que, por essa via, a administração deve ser especialmente cuidadosa nos portadores de insuficiência cardíaca.

A propriedade de impregnação prolongada dos tecidos, inclusive miocárdio, pela amiodarona administrada por via oral, é útil, ao permitir o fracionamento opcional da dose diária, e mesmo estabelecer intervalos durante a administração do medicamento, mantendo-se o efeito antiarrítmico constante. Rosebaum<sup>26</sup> e Marcus<sup>4</sup> afirmaram que a inibição da arritmia persiste por até 8 a 10 dias após a suspensão do medicamento, e o efeito antiarrítmico pode permanecer por até 30 a 40 dias.

Mc Kenna<sup>28</sup> estudou a eliminação da amiodarona, indicando que ela se faz pelos canais biliares e tino; a concentração plasmática cai em 10 dias, e a eliminação terminal ocorre em 35 a 40 dias, podendo estender-se a 104 dias. Se essa

propriedade é útil, por outro lado aumenta a possibilidade de provocar efeitos adversos diretos, ou através de interações medicamentosas.

Devemos salientar um aspecto já sugerido por McKenna<sup>28</sup>, e que podemos comprovar em nossa casuística. Os idosos são particularmente sensíveis à amiodarona.

Não administramos a droga a gestantes e nutrízes. Segundo McKenna<sup>29</sup>, a amiodarona atravessa a placenta, havendo o risco potencial de efeito teratogênico no feto, especialmente se usada nos primeiros meses da gestação. Pode, também, ser causa de bócio neonatal e de bradicardia. A droga é excretada pelo leite, podendo expor a criança em aleitamento a efeitos adversos semelhantes aos encontrados nos pacientes.

O efeito terapêutico da amiodarona no controle de arritmias cardíacas, demonstrado desde 1970<sup>2,8</sup>, foi tão ressaltado por vários autores que, atualmente, a droga é usada muito mais com essa indicação clínica do que como medicação antianginosa. A droga é eficiente tanto nas arritmias supraventriculares como ventriculares<sup>4-6,8-14,16,21-26,28,31-32,37-40</sup>. Nossa experiência confirma a eficácia da droga em pacientes de ambulatório, portadores de arritmias crônicas, freqüentemente rebeldes à ação de outros antiarrítmicos, tanto no efeito imediato como na manutenção prolongada do tratamento.

Os efeitos adversos da amiodarona são freqüentes e, por vezes, graves<sup>15,22,35-37</sup>. Estão relacionados com a dose administrada, o tempo de manutenção do tratamento e a idade do paciente<sup>28</sup>. Sendo medicamento de impregnação tecidual lenta e progressiva e de efeito cumulativo, com eliminação através do metabolismo hepático, esse aspecto farmacodinâmico seria esperado. No início de nossa experiência, tivemos maior proporção de efeitos adversos; atualmente, com o melhor conhecimento desses efeitos, o emprego de doses menores, a combinação com outros antiarrítmicos, a interrupção periódica do medicamento, e os cuidados especiais com os pacientes idosos, sua incidência diminuiu significativamente.

Associamos a droga à quinidina, propafenona ou procaínamida com bons resultados e boa tolerância. Nesses casos, a dose de amiodarona era reduzida para 100 a 200 mg/dia, com interrupção semanal de dois dias. Esse efeito sinérgico também pode ser obtido com disopiramida ou mexiletina, como é indicado por McKenna<sup>28</sup>.

A amiodarona pode provocar graves efeitos adversos por interação com outros medicamentos de uso freqüente em cardiopatias<sup>4,28,33-34,36,37</sup>. A mais grave interação medicamentosa que tivemos foi a potenciação do efeito anticoagulante dos coumarínicos, não só pela gravidade das conseqüências, mas pela facilidade com que essa associação pode ocorrer nos cardiopatas. Comprovamos a interação medicamentosa já referida por outros autores, na associação da droga com digital, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, quinidina e procaínamida.

Considerando as propriedades antiarrítmicas da amiodarona, a elevada eficácia, o largo espectro, a meia-vida biológica muito longa, a larga margem de segurança da relação dose tóxica/dose terapêutica<sup>18, 26,29</sup>, ao lado da ação antianginosa, podemos concluir, como outros autores, que essas vantagens superam os efeitos adversos que ela apresenta<sup>4,24,26,28, 37-39</sup>.

### SUMMARY

One hundred and ten patients with ventricular and supraventricular arrhythmias were treated with amiodarone and followed during a period of three months to more than four years. The predominant pathologies were ischemic cardiomyopathy, arterial hypertension and myocardiosclerosis. In 30 patients, cardiac arrhythmia was the only clinical manifestation.

The drug was administered at doses of 300 to 1200 mg daily during 7 days and then reduced to 200 to 600 mg daily as maintenance dosage. The treatment was considered excellent or good in 96% of the cases of supraventricular extrasystoles, 90% of the supraventricular paroxysmal tachycardias, 70.8% of the cases of flutter and atrial fibrillation and 89.7% of the cases of ventricular extrasystoles.

The side effects of the drug as well as its interaction with other drugs are discussed.

In conclusion, it may be said that amiodarone is one of the most efficient drugs for arrhythmias in use and that its effectiveness is superior to its side effects.

### REFERÊNCIAS

- Vastesaegeer, D. E.; Guillot, P.; Resson, G. - Etude clinique d'une nouvelle medication antiangoreuse. *Acts Cardiol. (Brux)*, 22: 483, 1967.
- Singh, B. N.; Vaughan Williams, E. M. - The effect of amiodarone, a new antianginal drug, on cardiac muscle. *Br. J. Pharmacol.* 39: 657, 1970.
- Pritchard, D. A.; Singh, B. N.; Hurley, P. J. - Effect of amiodarone on thyroid function in patients with ischaemic heart disease. *Br. Heart J.* 37: 856, 1975.
- Marcus, F. I.; Fontaine, G. H.; Frank, R.; Grosogeat, Y. - Clinical pharmacology and therapeutic application of the antiarrhythmic agent, amiodarone. *Am. J. Cardiol.* 101: 480, 1981.
- Rosebaum, M. B.; Chiale, P. A.; Rybe, D.; Elizari, M. V. - Control of tachyarrhythmias associated with Wolf-Parkinson-White syndrome by amiodarone hydrochloride. *Am. J. Cardiol.* 34: 215, 1974.
- Olsson, S. B.; Brorson, L.; Varnaúkas, E. - Class 3 antiarrhythmic action in man. Observations, from monophasic action potential recordings and amiodarone treatment. *Br. Heart J.* 35: 1255, 1973.
- Touboul, P.; Porte, J.; Huerta, F.; Delahaye, J. P. - Electrophysiological effects of amiodarone in man. *Am. J. Cardiol.* 35: 173, 1975. (Resumo).
- Van Schepdael, J.; Solvay, H. - Etude clinique de l'amiodarone dans les troubles du rythme cardiaque. *Presse Medicale*, 78: 1848, 1970.
- Cunha, C. L. P.; Cunha, G. P.; Zuttero, D. - Emprego da amiodarona no tratamento das disritmias cardíacas. *Arq. Bras. Cardiol.* 31 (Supl. 2): 105, 1978.
- Grecco, O.; Lorga, A.; Garzon, S. A. C.; Ribeiro, R. A.; Moreira, L.; Belline, A. J.; Anacleto, J. C.; Bilaqui, A.; Araujo, J. D.; Jacob, J. L. B.; Nicolau, J. C.; Ardito, R. V.; Ayoub, J. C. A.; Youman, L.; Fedozzi, N. M.; Braile, D. M. - Controle completo de arritmias ventriculares na doença de Chagas com amiodarona. *Arq. Bras. Cardiol.* 31. (supl. 2): 204, 1978.
- Kroef, I. V.; Segatto, A.; Micheielin, F.; Dias, P. T.; Marcia, J. A. V.; Voltolini, C. - Vinte meses de uso de cloridrato, amiodarona na profilaxia das taqui-arritmias supraventriculares. Ensaio em 52 pacientes. *Arq. Bras. Cardiol.* 11 (supl. 2): 106, 1978.
- Rassi, A.; Perine, G. E.; Tosta, D. I. - Ensaio cego com amiodarona no tratamento de arritmias de excitabilidade de alto risco, controlado através de eletrocardiografia dinâmica, na cardiopatia chagásica crônica. *Arq. Bras. Cardiol.* (supl. 2): 105, 1978. 1,
- Cunha, G. P.; Cunha, C. L. P.; Zuttero, D. - Emprego da amiodarona no tratamento das disritmias cardíacas. *Arq. Cardiol.* 33: 67, 1979.
- Jorge, P. A. R.; Bittencourt, L. A. K.; Manigot, D. A. Boechi, E. A.; Santos, L. A.; Leite, P. F. T. - Amiodarona como droga antiarrítmica - Estudo através da prova de esforço. *Arq. Bras. Cardiol.* 35: 263, 1980.
- Moura, A.; Choma, L.; Bendhack, L. I. - Amiodarona e infiltrado pulmonar alveolar - intersticial difuso. *Arq. Cardiol.* 42: 213, 1984.
- Spadaro, J.; Hashimoto, L. M.; Franco, R. S. S. T.; Bragagnollo, E. A.; Tucci, P. J. P. - Efeito da administração pré- via de amiodarona na incidência precoce de fibrilação ventricular durante isquemia miocárdica experimental. *Arq. Bras. Cardiol.* 42: 25, 1984.
- Bellotti, G.; Moraes, A. V.; Silva, L. A.; Galtano, N.; Rati, M.; Esteves F. A.; Ramires, J. A. F.; Pileggi, F. - Efeitos da amiodarona nas propriedades elásticas do ventrículo esquerdo da cardiopatia chagásica crônica. *Arq. Bras. Cardiol.* 41: 71, 1983.
- Bellotti, G.; Pileggi, F.; Sosa, E. - Digital, quinidina, procainamida, lidocaína, difenilhidantoína sódica e amiodarona In: Germiniani, H. ed. - Diagnóstico e Terapêutica das arritmias cardíacas. São Paulo. Fundo Editorial Byk-Prociex. 1978. p. 314.
- Deccache, W. - A Clínica e o Tratamento das Arritmias Cardíacas. 2 ed. Rio de Janeiro - São, Paulo. Atheneu, 1979. p. 391.
- Manfroi, W. C.; Freitas, F. M.; Azevedo, D. F.; Faraco, E. Z. - Efeitos hemodinâmicos e cineangiocoronariográficos da amiodarona na cardiopatia isquêmica. *Arq. Bras. Cardiol.* 37: 457, 1981.
- Heger, J. J.; Prystowsky, E. N.; Jachman, W. M.; Nacarelli, G. V.; Warfal, A.; Rinkenberger, R. L.; Zipes, D. P. - Clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 305: 539, 1981.
- Wellens, R. J. J.; Lie, K. I.; Bar, F. V.; Wasdrop, J. C.; Dohman, H. J.; Duren, D. R.; Durrer, D. - Effect of amiodarone in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am. J. Cardiol.* 38: 189, 1976.
- Singh, B. N.; Collet, J. T.; Chew, C. Y. C. - New perspectives in the pharmacologic therapy of cardiac arrhythmias. *Prog. Cardio. Dis.* 22: 243, 1980.
- Nademanee, K.; Hendrickson, J. A.; Cannom, D. S.; Goldreyer, D. N.; Singh, B. N. - Control of refractory life-threatening ventricular tachyarrhythmias by amiodarone. *Am. Heart J.* 101: 759, 1981.
- Finerman Jr., W. B.; Hamer, A.; Peter, T.; Weiss, D.; J. M. - Electrophysiologic effects of chronic amiodarone therapy in patients with ventricular arrhythmias. *Am. Heart J.* 104: 987, 1982.
- Rosebaum, M. B.; Chiale, P. A.; Halpern, M. S.; Nau, G. J.; Przybylski, J.; Levi, R. B.; Lazzari, J. O. - Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am. J. Cardiol.* 38: 934, 1976.
- Collaborative Group for Amiodarone Evaluation - Multicenter controlled observation of a low-dose regimen of amiodarone for treatment of severe ventricular arrhythmias. *Am. J.* 53: 1563, 1984.

28. McKenna, W.; Rowland, E.; Krikler, D. M. - Amiodarone: The experience of the past decade. *Br. Med. J.* 287: 1654, 1983.
29. McKenna, W.; Harris, L.; Rowland, E.; Whitelaw, A.; Storey, G.; Holt, D. - Amiodarone therapy during pregnancy. *Am. J. Cardiol.* 51: 1231, 1983.
30. Dreifus, L. S.; Ogawa, S. - Quality of the ideal antiarrhythmic drug. *Am. J. Cardiol.* 39: 466, 1977.
31. Wheeler, P. J.; Ingram, D. V.; Puritz, R.; Chamberlain, D. A. - Amiodarone in the treatment of refractory supraventricular and ventricular arrhythmias. *Postgrad. Med. J.* 55: 1, 1979.
32. Brown, A. K.; Primhak, R. A.; Newton, P. - Use of amiodarone in bradycardia-tachycardia syndrome. *Br. Heart J.* 40: 1149, 1978.
33. Hamer, A.; Peter, T.; Mandel, W. J.; Scheinman, M. M.; Weiss, D. - The potentiation of warfarin anticoagulation by amiodarone. *Circulation*, 65: 1025, 1982.
34. Zipes, D. P. - Management of cardiac arrhythmias - Pharmacological, electrical, and surgical technics. In: Braunwald, E., ed. - *Heart Diseases*. W. B. Saunders 2nd Ed. 1984. p. 666.
35. McKenna, W. J.; Krikler, D. M. - Clinical evaluation of the efficacy of oral amiodarone. *Br. Heart J.* 51: 241, 1984.
36. Harris, S. - Side effects of long-term amiodarone therapy. *Circulation*, 67: 45, 1983.
37. Fogoros, R. N.; Anderson, K. P.; Winkle, R. A.; Swerdlow, C. D.; Mason, J. W. - Amiodarone - clinical efficacy and toxicity in 96 patients with recurrent, drug-refractory arrhythmias. *Circulation*, 68: 88, 1983.
38. Podrid, P. J.; Lown, B. - Amiodarone therapy in symptomatic, sustained, refractory atrial and ventricular tachyarrhythmias. *Am. Heart J.* 101: 374, 1981.
39. Haffajee, M. B.; Love, J. C.; Canada, A. T.; Lesko, L. J.; Asdourian, G.; Albert, J. S. - Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachy-arrhythmias. *Circulation*, 67: 1374, 1983.
40. Leak, D.; Eydtt, J. N. - Control of refractory cardiac arrhythmias with amiodarone. *Arch. Int. Med.* 139: 42', 1979.