

KORONER BYPASS CERRAHİSİ SONRASI PROFİLAKTİK AMİODARONUN ARİTMİLER VE SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARINA ETKİSİ

THE PROPHYLACTIC EFFECT OF AMIODARONE ON ARRHYTHMIAS AND LEFT VENTRICULAR FUNCTION AFTER CORONARY BYPASS SURGERY

Dr. Cengiz TÜRKAY, Dr. İlhan GÖLBAZI, Dr. İsa AK, *Dr. Şahin N, Dr. Ozan ERBASAN, Dr. Atalay METE, Dr. Ömer BAYEZİD

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, ANTALYA

* Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ANTALYA

Adres: Dr. Cengiz TÜRKAY, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 07070 / ANTALYA

Özet

Amaç:

Supraventriküler ve ventriküler aritmiler koroner bypass cerrahisi sonrası mortalite ve morbiditeyi artırabilir. Bu çalışmanın amacı, amiodaron profilaksisinin postoperatif aritmiler ve sol ventrikül fonksiyonuna olan etkisini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod:

Bu randomize çalışmada, 50 hastadan 25'ine (Grup 1) elektif koroner bypass cerrahisinden hemen sonra amiodaron verilirken 25'ine (Grup 2) verilmedi. Amiodaron ilk gün 1200 mg/gün infüzyon, 7 gün 600 mg/gün ve iki ay 200 mg/gün oral olarak uygulandı. Hastalar aritmi ve sol ventrikül fonksiyonu için elektrokardiyografi ve ekokardiyografi ile takip edildiler.

Bulgular:

Postoperatif supraventriküler aritmiler amiodaron grubundaki 25 hastanın 3'ünde (%12) ve plasebo grubunda 12 hastada (%48) oluştu ($p < 0.05$). Ventriküler aritmiler amiodaron grubunda bir (%4) ve plasebo grubunda 5 hastada (%20) gelişti. Her iki grubun sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ortalaması birinci haftada azaldı ve 3. haftada düzeldi. Pulmoner ve karaciğer fonksiyonları değişmedi.

Sonuç:

Koroner bypass cerrahisi yapılan hastalarda postoperatif amiodaron tedavisi iyi tolere edilir, postoperatif supraventriküler ve ventriküler aritmilerin insidansını önemli miktarda azaltır ve sol ventrikül fonksiyonlarını değiştirmez.

Anahtar kelimeler: Amiodaron, aritmiler, koroner bypass

Summary

Purpose:

Supraventricular and ventricular arrhythmias can increase mortality and morbidity after coronary bypass surgery. The aim of this study was to assess the prophylactic effects of amiodarone on postoperative arrhythmias and left ventricular function.

Methods:

In this randomized study, 50 patients were given amiodarone (25 patients, Group 1) or placebo (25 patients, Group 2) immediately after elective coronary bypass surgery. Amiodarone was administered as a 1200 mg/day infusion for one day, followed by 600 mg/day for 7 days and 200 mg/day orally for two months. The patients were followed-up for

arrhythmias and left ventricular function by electrocardiography and echocardiography.

Results:

Postoperative supraventricular arrhythmias occurred in 3 of 25 patients in the amiodarone group (12%) and 12 of the 25 patients in the placebo group (48%) ($p < 0.05$). Ventricular arrhythmias occurred in one patient in the amiodarone group (4%) and 5 patients in the placebo group (20%). Left ventricular ejection fraction decreased at first week and recovered at thirth week in both groups. Pulmonary and liver function tests did not change.

Conclusions:

Postoperative amiodarone therapy in patients undergoing coronary bypass surgery is well tolerated, significantly reduces the incidence of postoperative arhythmias and does not change left ventricular function.

Keywords: Amiodarone, arrhythmias, coronary bypass

Giriş

Aritmiler koroner bypass cerrahisi sonrası erken dönemde, özellikle sol ventrikül fonksiyonu kısıtlı olan hastalarda morbidite ve mortalite riskini artırabilen önemli bir komplikasyondur [1]. Bu aritmilerin aort-koroner bypass greftleme (AKBG) cerrahisi sonrası erken dönemde oluşma sıklığı %11-40 arasında değişmektedir [2-4]. Cerrahi ve anesteziadaki gelişmeler ile miyokard korunmasındaki ilerlemelere rağmen bu aritmilerin sıklığında önemli bir azalma sağlanamamıştır. Bu nedenle aritmilerin profilaksi ile azaltılmaya çalışılması önerilmektedir [2,3,5].

Amiodaron, supraventriküler ve ventriküler aritmilerin tedavisinde başarı ile kullanılan class III antiaritmik ilaçtır [6-8]. AKBG operasyonları öncesi profilaktik kullanımı postoperatif aritmi sıklığını azaltmakla birlikte, anesteziik ilaçlar ile yaptığı etkileşim neticesinde pulmoner ve hepatik disfonksiyon ve düşük kalp debisine neden olabildiği bildirilmektedir [9]. Amiodaron negatif inotropik etkisi nedeni ile özellikle sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda kalp yetmezliğine neden olduğu bilinmektedir [10,11]. Amiodaronun, AKBG operasyonlarından sonra kullanımı ise, anesteziik ajanlarla etkileşmeden doğan sorunları azaltacaktır [9].

Çalışmada, postoperatif erken dönemde kullanılan profllaktik amiodaron kullanımının aritmi sıklığına ve sol ventrikül fonksiyonlarına olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Ocak 98 - Haziran 98 ayları arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde, iskemik kalp hastalığı nedeni ile koroner bypass cerrahisi uygulanan 50 hasta, postop erken dönemde amiodaron kullanan 24 erkek ve 1 kadın toplam 25 hasta (Grup 1), amiodaron kullanmayan plasebo grubunda 24 erkek ve 1 kadın toplam 25 hasta (Grup 2) olarak 2'ye ayrıldı. Hastaların yaş ortalaması Grup 1 ve 2'de sırasıyla $59,88 \pm 9,19$ ile $57,72 \pm 7,95$ olup, 42 ile 72 arasında değişmekteydi. Operasyona girmeden önce supraventriküler taşikardi saptananlar, kronik obstrüktif akciğer hastaları, B - bloker kullananlar, tiroid disfonksiyonu olanlar, reoperasyona alınacak olanlar, konkomitant AKBG ve kapak operasyonu yapılacak hastalar randomizasyon amacıyla çalışmaya alınmadı. Preoperatif digoksin kullanan hastaların medikasyonları operasyondan bir hafta önce kesildi.

Her iki grup yaş, cinsiyet, NYHA göre efor kapasitesi, preoperatif kullanılan ilaçlar (dijital), sistemik hastalıklar (diabetes mellitus, hipertansiyon, hasta damar sayısı), cerrahi teknik (aorta kros klemp zamanları, total perfüzyon süreleri, kullanılan safen ven ve internal mammaryan arter greftleri), miyokard perfüzyonu (geçirilmiş miyokard infarktüsü, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) yönünden değerlendirmeye alındı. Hastaların hepsi, median sternotomi ile açıldı, klasik arteriyel ve venöz kanülasyon yapılarak kardiyopulmoner bypassa geçildi. Orta derecede hipotermi (32°C) uygulandı. Sıcak kan ve soğuk kristalloid (St Thomas II) kardiyopleji ile miyokard korunması yapıldı.

Postoperatif dönemde ilk 3 gün devamlı EKG monitorizasyonu, sonrasında günlük EKG kontrolleri yapılarak postoperatif aritmiler tespit edildi.

Postoperatif hemen amiodaron infüzyonu başlanarak ilk gün 1200 mg'a tamamlandı, takiben oral olarak ilk 7 gün için 600 mg/gün, sonraki 1 ay içinde 200 mg/gün verildi.

Preoperatif, postoperatif 1. ve 3. hafta ekokardiyografik olarak sol ventrikül fonksiyonları değerlendirildi.

İstatistik

Her iki grubun özellikleri arasındaki fark ki kare ile, amiodaron verilenler ile verilmeyenlerin karşılaştırılması ise iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi (student t) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular

Grup 1 ve 2'deki hastaların yaş, NYHA sınıflandırmasına göre fonksiyonel kapasiteleri, dijital kullanımları, diabetes mellitus, hipertansiyon, miyokard infarktüsü, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları, karaciğer ve akciğer fonksiyonları ve hasta damar sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Her iki grubun intraoperatif ortalama aort kros klemp zamanı, total perfüzyon süresi, safen ven ve internal mammaryan arter kullanım yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Postoperatif supraventriküler aritmi sıklığı Grup 1'de %12, Grup 2'de %48 olup her iki grup arasında amiodaron kullanan grup lehine belirgin fark saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 3). Plasebo grubunda 4 hastada (%16) atrial prematüre vuru, 7 hastada (%28) atrial fibrilasyon ve 1 hastada (%4) atrial flutter saptandı (Tablo 4). Plasebo grubundaki atrial fibrilasyon 7 hastanın 4'ünde postoperatif 1. gün, 3'ünde ise 3. gün saptandı. Buna karşın Grup 1'deki 25 hastadan 2'sinde (%8) postoperatif 2.

| | Amiodaron kullanan | Plasebo grubu | p |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|----------|
| Yaş | $59,88 \pm 9,19$ | $57,72 \pm 9,16$ | $> 0,05$ |
| NYHA' ya göre | 1 - 2 | 23 (%92) | $> 0,05$ |
| Fonksiyonel kapasite | 3 | 2 (%8) | $> 0,05$ |
| Dijital | 1 (%4) | 2 (%8) | $> 0,05$ |
| Diabetes Mellitus | 3 (%12) | 5 (%20) | $> 0,05$ |
| Hipertansiyon | 20 (%80) | 18 (%72) | $> 0,05$ |
| Geçirilmiş miyokard infarktüsü | 4 (%16) | 5 (%20) | $> 0,05$ |
| Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu | $\%65,36 \pm 4,56$ | $\%60,88 \pm 9,07$ | $> 0,05$ |
| Hasta damar sayısı | | | |
| 3 damar | 20 (%80) | 22 (%88) | $> 0,05$ |
| 2 damar | 5 (%20) | 3 (%12) | $> 0,05$ |
| pH | $7,48 \pm 0,06$ | $7,47 \pm 0,01$ | $> 0,05$ |
| pO ₂ | $84,6 \pm 7,3$ | $80,4 \pm 5,8$ | $> 0,05$ |
| pCO ₂ | $35,4 \pm 0,2$ | $36,2 \pm 0,4$ | $> 0,05$ |

Tablo 1: Hastaların preoperatif dermografik özellikleri

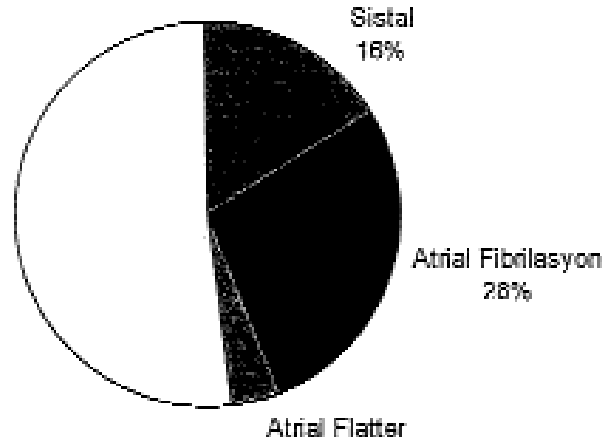
| | Amiodaron kullanan | Plasebo grubu | p |
|------------------------------------|--------------------|------------------|----------|
| Aort kros klemp zamanı (dk) | $37,92 \pm 9,66$ | $29,52 \pm 7,95$ | $> 0,05$ |
| Total perfüzyon süresi (dk) | $63,88 \pm 5,07$ | $63,36 \pm 4,56$ | $> 0,05$ |
| Safen greft | $1,24 \pm 0,52$ | $1,12 \pm 0,86$ | $> 0,05$ |
| İnternal mammaryan arter kullanımı | 25%100 | 23%92 | $> 0,05$ |

Tablo 2: Hastaların intraoperatif özellikleri

| | Amiodaron kullanan | Plasebo grubu | p |
|-------------------------|--------------------|---------------|----------|
| Supraventriküler aritmi | 3 (%12) | 12 (%48) | $> 0,05$ |
| Ventriküler aritmi | 1 (%4) | 5 (%20) | $> 0,05$ |

Tablo 3: Her iki grupta postoperatif saptanan aritmi tipi ve

gün atrial fibrilasyon gelişirken sadece bir hastada (%4) atrial

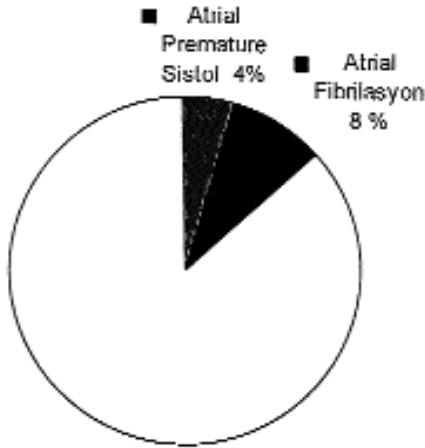


Tablo 4: Plasebo grubunda supraventriküler aritmilerin sıklığına göre dağılımı

prematüre vurular gelişti. Grup 1'de bir hastada (%4), plasebo grubunda ise 5 hastada (%20) ventriküler aritmi saptandı (Tablo 5).

Grup 1 ve 2'deki hastaların postoperatif dönemde yapılan pulmoner ve hepatik fonksiyonları her iki grupta benzerdi (Tablo 6).

Her iki gruptaki hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ortalamaları preoperatif döneme (Grup 1 için $\%65,36 \pm 4,56$, Grup 2 için $\%60,88 \pm 9,07$) göre postoperatif 1. haftada %10 oranında azalmasına ($\%56,07 \pm 5,94$, $\%55,55 \pm 5,91$) karşın 3. haftada preoperatif değerlere yükseldi ($\%61,53 \pm 5,69$ 'a karşın $\%58,35 \pm 3,59$).



Tablo 5: Amiodaron kullanan hasta grubunda supraventriküler aritmilerin sıklığına göre dağılımı

| | Amiodaron kullanan | Plasebo grubu | p |
|-------------------|--------------------|---------------|--------|
| PH | 7.4 ± 0.06 | 7.42 ± 0.01 | > 0.05 |
| pO ₂ | 82.6 ± 4.3 | 79.4 ± 3.8 | > 0.05 |
| pCO ₂ | 37.4 ± 0.2 | 35.2 ± 0.42 | > 0.05 |
| SGOT | 41.5 ± 0.61 | 42 ± 1.1 | > 0.05 |
| SGPT | 44.1 ± 1.6 | 42.8 ± 1.5 | > 0.05 |
| Total bilirubin | 0.92 ± 0.01 | 0.9 ± 0.01 | > 0.05 |
| Protrombin zamanı | 14.5 ± 0.23 | 15.2 ± 0.21 | > 0.05 |

Tablo 6: Hastaların postoperatif pulmoner ve hepatik fonksiyonları

| | Amiodaron kullanan | Plasebo grubu | p |
|--|--------------------|----------------|--------|
| Preoperatif ejeksiyon fraksiyonu | % 65.36 ± 4.56 | % 60.88 ± 9.07 | > 0.05 |
| Postoperatif 1. hafta ejeksiyon fraksiyonu | % 56.07 ± 5.94 | % 55.55 ± 5.91 | > 0.05 |
| Postoperatif 3. hafta ejeksiyon fraksiyonu | % 61.53 ± 5.69 | % 58.35 ± 3.59 | > 0.05 |

Tablo 7: Postoperatif ejeksiyon fraksiyonu ölçümleri

Tartışma

AKBG operasyonları sonrası, kardiyoplejisi aritmi sıklığının azalmasının hastanede yatış süresini ve hastanın maliyetini azalttığı bildirilmektedir [12]. β-bloker kullanımına rağmen hastaların %25-30'unda geçici semptomatik supraventriküler aritmi atakları izlenmiştir [1]. Ayrıca, β-bloker, kronik obstruktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus, kötü ventrikül fonksiyonları olan hastalarda tercih edilmemektedir [13]. Bu nedenle yeni tedavi arayışına ihtiyaç duyulmuş olup, amiodaron kullanımı önerilmiştir [12]. AKBG sonrası atrial fibrilasyonu önlemede amiodaronun güvenilirliği ve yeterliliği halen tartışmalıdır. Redle ve arkadaşları [14] AKBG sonrası profilaktik olarak oral amiodaron kullanımının atrial fibrilasyon insidansını yeteri kadar azaltmadığını bildirdiler. Buna karşın intravenöz yükleme dozu ile başlanan amiodaronun postoperatif atrial fibrilasyonu önemli derecede azalttığı yönünde çalışmalar vardır [15,16]. Kliniğimizde aritmi görülme sıklığı %20 olup, çalışmamızda intravenöz yükleme dozu ile başlanıp oral devam edilmiştir.

Preoperatif dönemde amiodaron kullanımının anestezik ajanlarla etkileşimi nedeniyle pulmoner disfonksiyon, hipotansiyon, hepatik disfonksiyon ve düşük kalp debisine neden olduğu bildirilmektedir [9]. Buna karşın Daoud ve arkadaşlarının [12] çalışmasında, preoperatif amiodaron kullanımı ile postoperatif mortalite ve morbidite riskinde artış

saptanmamıştır. İntravenöz amiodaron kullanımı ile hastaların %2'inde konjestif kalp yetmezliğinin gelişeceği bildirilmektedir [11]. İntravenöz uygulandığı zaman amiodaronun negatif inotropik etkisi olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, oral kullanımda kısa ve orta dönemde bu etkisi netlik kazanmamıştır. Uzun dönem amiodaron tedavisinin ventrikül fonksiyonları ya da egzersiz performansı üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir [17-20]. Çalışmamızda, amiodaron kullanan hasta grubunda, preoperatif döneme göre postoperatif 1. haftada sol ventrikül fonksiyonlarının hafif azaldığı, 3. haftada normal düzeylere geldiği ve amiodaronun bu doğal seyri değiştirmede gösterilmiştir. Postoperatif 1. haftadaki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki hafif azalma kardiyopulmoner bypassın etkilerine bağlanmıştır.

Antiarritmik ilaç kullanımının %2-23 oranında proarritmi oluşturduğu bildirilmektedir. Amiodaronun sebep olduğu proaritmilerle (sık ventrikül prematüre vurular, ventrikül taşikardi, fibrilasyon ya da flutter, torsade de pointes) ilgili yayınlarda bunların bir kısmının benign ve tedavi gerektirmediği, bazılarında ise tedavinin sonlandırılmasına gerek duyulduğu belirtilmektedir. Bunun, amiodaronun başlangıç yükleme dozunun verilmesi sırasında ventrikül aritmiyi başlatacak geçici elektrofizyolojik imbalansın sonucu ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Class IC antiarritmikler ve amiodaronun proarritmi insidansı %3,9'dur. Buna karşın Class IA' da yer alanlar %9,9-15,4 gibi yüksek oranlara sahiptir [21]. Bizim amiodaron alan bir hastamızda gözlenen nadir ventrikül prematüre vuruları kendiliğinden düzeldi ve proarritmi olarak kabul edilmedi. Plasebo grubunda ise 5 hastada ventrikül prematüre vurular saptandı. Bu hastaların üçündeki aritmi kendiliğinden düzeldi, iki hastada bolus %2'lik lidokain hidroklorür uygulaması gerekli oldu.

Amiodaron karaciğerde metabolize edilen diğer kardiyolojik ilaçlarla (digoksin, warfarin, kinidin, prokainamid, flekainid, propofenon ve fenitoin) etkileşir. Amiodaron kullanan hastalar birlikte digoksin kullanılıyorsa kan dioksin düzeyi iki katına, warfarin kullanılıyorsa protrombin zamanı üç katına çıkabilir. Bu ilaçların birlikte kullanımı gerekiyorsa, birlikte kullanılan ilacın dozu azaltılmalı veya bu hastalar yakın takipte tutulmalıdır. İlacın klinik kullanımı toksisite riski nedeni ile sınırlı kalmasına rağmen, kardiyak toksisite insidansı çok düşüktür [22]. Diğer yan etkilerinin çoğu doza bağlıdır. Bunlar titreme, bulantı, hepatit ve periferik nöropati olarak sayılabilir. En ciddi doza bağlı yan etki pulmoner toksisitedir. Dusman ve arkadaşları [23] 50-800 mg/gün amiodaron alan 573 hastanın 33'ünde (%6) pulmoner toksisite bildirdi. Bu hastaların hepsi 40 yaşından büyük ve 300 mg/gün'den fazla ilaç alıyorlardı. Doza bağlı olmayan yan etkiler ise dermatolojik reaksiyonlar

hipotiroidi ya da hipertiroididir. Bizim amiodaron kullanan çalışma grubumuzdaki hastalar 200 mg/gün alıyorlardı ve hiçbirinde komplikasyon gelişmedi.

Bu çalışmada her iki gruptaki hastalar ilk üç gün devamlı EKG takibi, sonrasında günlük EKG kontrolleri yapılarak postoperatif aritmiler saptanmıştır. İlk 3 günden sonraki dönemde her iki gruptaki hastaları telemetri veya holter ile takip etmediğimiz için kısa süreli aritmileri gözden kaçırmış olabiliriz. Yine de postoperatif erken dönemde amiodaron kullanımının supraventriküler aritmiyi etkin bir şekilde azalttığı, anestezik ajanlarla etkileşimden doğacak pulmoner disfonksiyon, hipotansiyon, hepatik disfonksiyon, düşük kalp debisi gibi komplikasyonlara neden olmadığı, sol ventrikül fonksiyonlarını etkilemediği söylenebilir. Bu veriler ışığında supraventriküler aritmilerin profilaktik tedavisinde postoperatif

erken dönemde, intravenöz amiodaron, takiben oral amiodaron kullanımının etkin ve güvenilir olduğunu düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Lauer M, Eagle K. Arrhythmias following cardiac surgery. In Podrid, P, Kowey P, eds. Cardiac Arrhythmia. Mechanism, Diagnosis, and Management. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995;1206.
2. Leitch JW, Thomson D, Baird DK, et al. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:338-42.
3. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, et al. Hazard of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:539-49.
4. Hashimoto K, Istrup DM, Schaff HV. Influence of clinical and hemodynamic variables on risk of supraventricular tachycardia after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:56-65.
5. Cox JL. A perspective of postoperative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993;56:405-9.
6. Brodsky MA., Allen BJ, Walker C J , et al. Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation in the setting of a dilated left atrium. *Am J Cardiol* 1987;572-5.
7. Gold RL, Haffaje CI, Charos GS, et al. Amiodarone for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1986;57:124-7.
8. Sager CS, Stewenson RW, Nademance K, et al. Amiodarone is highly effective in maintaining NSR in refractory atrial fibrillation/ flutter. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:203.
9. Micleborough LL, Maruyama H, Mohamed S, et al. Are patients receiving amiodarone at increased risk for cardiac operations ? *Ann Thorac Surg* 1994;58:622.
10. Hohnloser SH, Klinghenben T, Singh BN. Amiodarone associated proarrhythmic effects: A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med* 1994;121:529.
11. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, et al. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993;270:2590.
12. Daoud EG, Stricker SA, Man KC. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Eng J Med.* 1997;337:1785-91.
13. Frishmann WH. Adrenoceptor antagonist: New drugs and new indications. *N Eng J Med.* 1981;305:500-6.
14. Redle JD, Khurana S, Marzan R, et al. Prophylactic low dose amiodarone versus placebo to prevent atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:289.
15. Hohnloser SH, Meinertz T, Dammbacher T, et al. Electrocardiographic and antiarrhythmic effects of intravenous amiodarone. *Am Heart J* 1991;121:89-95.
16. Lee SH, Chang CM, Lu MJ, et al. Intravenous amiodarone for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000;70:157-61.
17. Cleland JG, Dargie HJ, Findlay IN, et al. Clinical, haemodynamic and antiarrhythmic effects of long term treatment with amiodarone of patients in heart failure. *Br Heart J* 1987;57:436-45.
18. Harris L, McKenna WJ, Rowland E, et al. Side effects of long term amiodarone therapy. *Circulation* 1983;67:45-51.
19. Pfisterer M, Burkart, Muller-Brand J, et al. Important differences between short and long term hemodynamic effects of amiodarone in patients with chronic ischemic heart disease at rest and during ischemia - induced left ventricular dysfunction. *JACC* 1985;5:1205-11.
20. Rosenbaum MB, Chiaie PA, Halpern MS, et al. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 1976;38:934-44.
21. Kerin NZ, Blevins RD, Kerner N, et al. A low incidence of proarrhythmia using low-dose amiodarone. *J Electrophysiol* 1988;2:289-95.
22. Antman EM. Maintaining sinus rhythm with antifibrillatory drugs in atrial fibrillation *Am J Cardiol* 1996;78 (Suppl 4): 67-72.
23. Dusman RE, Stanton MS, Miles WM, et al. Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity *Circulation* 1990;82:51-9.