

## 저투여량 Amiodarone 요법의 심실성부정맥에 대한 치료효과\*

부산대학교 의과대학 내과학교실

김인주 · 정원태 · 김정완 · 손덕현 · 신영우 · 신영기

= Abstract =

### Therapeutic Trial of Low Dose Amiodarone in Ventricular Arrhythmia

In Ju Kim, M.D., Won Tae Chung, M.D., Jeong Wan Kim, M.D.,  
Deog Hyeon Son, M.D., Young Woo Shin, M.D. and Yeong Kee Shin, M.D.

*Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital*

The antiarrhythmic efficacy of low dose amiodarone treatment was studied in 30 cases of ventricular premature beats (VPBs). Amiodarone was administered 600mg daily in three divided doses for initial 7-10 days as loading dosage, then 100-200mg once daily as maintenance.

The results obtained were as follow :

1) The complete control of VPBs was achieved by amiodarone treatment in 90%, 27 cases of 30 cases (all 11 cases with simple VPBs and 16 cases of the remainders with complex VPBs).

2) The QT interval and QTc were significantly prolonged, whereas heart rate was reduced significantly after amiodarone treatment.

3) In 27 cases of responder, the frequency of VPBs began to decrease overtly 2-3 days after amiodarone administration, then relatively stabilized in 6 days, and complete control of VPBs was achieved in all cases about 10 days after treatment.

4) No significant side-reaction was observed except the decrease of serum  $T_3$  level after treatment.

KEY WORD : Amiodarone · Ventricular arrhythmia.

## 서 론

심실조기수축은 흔히 볼 수 있는 부정맥으로서 명백한 심장질환이 없는 경우에도 나타날 수 있지

만, 심장질환이 있거나 연령이 많아짐에 따라서 더욱 빈번히 관찰되는 것으로 알려져 있다. 그리고 심계항진 등의 증상을 수반하거나 돌발적인 심정지와도 관련이 있을 수 있기 때문에 치료의 필요성이 강조되고 있다<sup>1,2)</sup>.

\* 본 논문의 요지는 1987년 11월 대한 순환기학회 추계학술대회상에서 발표되었음.

Amiodarone은 원래 관상동맥혈관 확장제로서 개발되어졌던 benzofuran 유도체로서 1970년대에 이르러서 class-III 항부정맥효과가 있음이 밝혀졌고<sup>3)</sup>, 이후 심실성부정맥 및 상심실성부정맥에 대한 효과적인 치료제로서 널리 사용되어왔다<sup>4,6)</sup>. 그러나 amiodarone의 다량, 장기간 복용은 심장, 폐, 간, 신경계, 근육계, 피부, 안구 및 갑상선등의 장기에 부작용을 유발시킬 수 있음이 밝혀져<sup>7-14)</sup>, 이의 사용에 주의가 요구되고 있다.

저자들은 소량의 amiodarone에 의한 부정맥 치료효과와 부작용을 관찰하기 위하여 부산대학병원 내과에 입원하였던 심실성부정맥 환자 30례를 대상으로 amiodarone 저투여량요법을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 관찰 대상 및 방법

### 1) 관찰대상

대상환자 30례는 1987년 3월부터 1988년 1월까지 부산대학병원 내과에서 치료하였던 심실성부정맥 환자로서 남자 13례, 여자 17례였고 연령분포는 17세부터 76세까지로 평균연령은 49세였다. 대상환자 30례에서 치료전에 시행하였던 24시간 Holter 심전도기록의 결과 심실조기수축의 빈도는 시간당 최저 35회에서 최고 1,442회, 평균 557회였다. 그리고 19례에서는 다형심실조기수축(multiform), 연발형심실조기수축(paired), R on T현상 또는 심실 빈맥을 동반하고 있는 복합심실조기수축을 나타내었다. 나머지 11례는 심실조기수축의 빈도만 증가된 단순심실조기수축의 증례였다(Table 1).

임상증상은 30례중 22례의 환자에서 호소하였는데 그 종류는 흉통, 심계항진, 호흡곤란, 실신 및 오심, 구토 등의 빈도순이었고, 8례에서는 별다른 증상을 나타내지 아니하였다(Table 2).

Table 1. Holter monitor findings before treatment

Characteristics of VPCs	No./Cases
Frequency>30/hr	30/30
Multiform	13/30
Paired	10/30
R on T Phenomenon	3/30
Ventricular tachycardia	3/30

\* VPCs : Ventricular Premature Contractions

Table 2. Frequency of subjective symptoms in 30 cases studied

Symptoms	Frequency case(%)
Chest pain	18 (60)
Palpitation	7 (23)
Dyspnea	5 (17)
Syncope	3 (10)
Nausea and vomiting	3 (10)

Table 3. Associated cardiovascular diseases in 30 cases studied

Diseases	No. Cases
Hypertension	4
Dilated cardiomyopathy	6
Degenerative AoV with AR	1
IHD	4
Without cardiovascular disease	15
Total	30

동반된 심장질환이 관찰되었던 경우는 관찰례 30례중 15례로서 고혈압 4례, 확장성 심근증 6례, 허혈성 심질환 4례 그리고 대동맥판변성 및 폐쇄부전증 1례가 있었다. 나머지 15례에서는 동반심장질환을 관찰할 수 없었다(Table 3).

### 2) 약물투여 및 추적관찰

처음에 1일 600mg을 부하량으로 하여 7~10일 동안 1일 3회로 나누어 경구투여하였고 이후 반응상태에 따라 1일 100~200mg을 유지량으로 투여하였다.

입원후 투약개시 2일전부터 퇴원할 때까지 Data-scope 870Monitor를 이용하여 매일 오전 7시부터 오후 10시까지 규칙적으로 매시간당 10분씩 심실조기수축의 발현빈도를 측정하여 치료효과를 추적하였고 일부에서는 투약후 2주째에 24시간 Holter 심전도기록을 시행하여 치료효과를 관찰하였다.

입원기간동안 같은 시간대에서 약 1시간정도 안정시킨 후 심전도검사를 격일로 시행하여 전에 시행한 심전도검사소견과 비교하였다. 간기능검사 및 갑상선기능검사는 2주에 1회 시행하여 추적하였고 그외의 amiodarone투여에 의해서 발생할 수 있는 부작용에 대해서도 계속 주의깊게 관찰하였다.

환자들의 평균입원기간은 18.3일이었으며, 평균

추적기간은  $6.2 \pm 4.3$ 개월이었고, 퇴원후에도 일정한 간격으로 검사를 시행하면서 관찰하였다.

## 관찰 성적

### 1) 심전도분획의 변화

투약후 제8주에 시행한 심전도와 치료전의 심전도기록을 비교해 본 결과 치료전 심박동수가 분당  $77 \pm 11$ 회에서 치료후  $65 \pm 6$ 회로 유의하게 감소되었으며( $p < 0.05$ ), QT와 RR간격 및 QTc도 치료전  $393 \pm 31$ msec,  $856 \pm 115$ msec,  $424 \pm 18$ msec에서 치료후 각각  $421 \pm 43$ msec,  $939 \pm 92$ msec,  $442 \pm 22$ msec으로 유의하게 연장됨을 관찰할 수 있었다( $p < 0.05$ ). 그러나 단순심실조기수축 환자와 복합심실조기수축 환자와의 사이에는 심전도 각분획의 변화에서 유의한 차이를 인정할 수 없었다(Table 4).

### 2) 항부정맥효과

Amiodarone 투여에 의하여 심실조기수축의 완전소실을 보인 경우는 관찰대상 30례중 27례로 90%의 증례에서 완전소실을 나타내었다. 이들을 심실조기수축의 유형별로 비교해 보면 단순심실조기수축례에서는 전례인 11례(100%)에서, 복합심실

조기수축례의 경우는 총19례 중에서 16례(84%)에서 완전소실을 나타내었다. 이들 반응례에 있어서 퇴원후 추적기간동안에도 심실조기수축의 재발은 관찰되지 않았다.

치료에 완전한 반응을 볼 수 없었던 3례중 1례는 심실빈맥이 동반되었던 경우인데, 처음에는 치료에 반응을 나타내었으나 추적관찰중 2개월째에 심실빈맥의 재발을 보였고 그 후에도 계속 약물치료에 반응을 나타내지 아니하였다. 나머지 2례는 연발형심실조기수축 환자였는데 심실조기수축의 빈도는 치료전 각각 시간당 1,120회, 280회였고, 투약후 10일째에는 각각 272회 및 214회로 나타났으며 이후에도 계속 시간당 200회 이상의 심실조기수축을 보인 경우였다. 또 이들 2례에서는 모두 심한 흉통을 동반하고 있었는데 투약후 흉통의 개선도 관찰되지 않았다(Table 5).

### 3) 항부정맥효과의 경시적 관계

반응군 27례의 시간당 심실조기수축의 빈도는 치료전 평균 468회에서 투약후 제2일에 210회, 3일에 97회, 4일에 40회였고, 제10일부터는 27례 전례에서 완전히 소실되었다(Fig. 1). 그리고 심실조기수축의 빈도가 1/2이하로 감소되는데 소요되는 기간은 투약후 48시간에 13례(48%), 72시간에서는

Table 4. Effects of amiodarone on electrocardiographic parameters

	Before treatment	After treatment
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD
HR(beats/min)	$72 \pm 11$	$65 \pm 6^*$
PR(msec)	$182 \pm 34$	$187 \pm 33$
QRS(msec)	$79 \pm 13$	$83 \pm 12$
QT(msec)	$393 \pm 31$	$421 \pm 43^*$
QTc(msec)	$424 \pm 18$	$442 \pm 22^*$
RR(msec)	$856 \pm 115$	$939 \pm 92^*$

\* Significant difference( $P < 0.05$ ) in parameters between control and 8 weeks after treatment of amiodarone.

Table 5. The response of arrhythmias by amiodarone treatment

Result	Responder(%)	Nonresponder(%)
VPCs		
Simple VPCs(11 cases)	11(100)	0(0)
Complex VPCs(19 cases)	16(84)	3(16)
Total	27(90)	3(10)

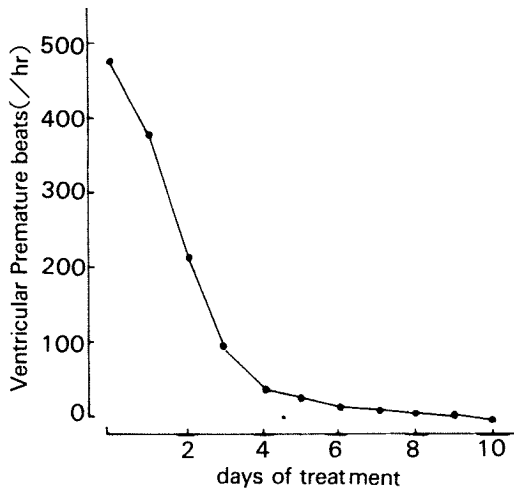


Fig. 1. The disappearance of ventricular premature beats according to the duration of treatment in all 27 patients achieving complete control with amiodarone.

24례(89%) 그리고 4일째까지는 27례 전례에서 1/2 이하로 감소되었다.

이들 반응례에서 투약후 심실조기수축이 완전히 소실되는 시기는 투약후 4일에 3례(11%), 6일에 16례(58%), 8일에 24례(89%), 10일까지에는 전례인 27례(100%)에서 완전소실을 관찰할 수 있다. 그리고 반응례 27례에서 단순심실조기수축례와 복합심실조기수축례 사이에 치료효과 발현의 시간적인 차이는 관찰되지 않았다.

#### 4) 부작용

Amiodarone 투여에 따른 갑상선기능의 변화상

태를 관찰하기 위하여 치료전과 투약후 제8주째의 갑상선기능검사 결과를 비교하여 보았다. 치료전의 혈청  $T_3$ 치는 85~131ng/dl였고 평균 99.6ng/dl로서 모두 정상범위(70~190ng/dl)에 속하였으나 치료후에는 64~110ng/dl, 평균 73ng/dl로 유의하게 하강되었고( $p<0.05$ ), 치료전에 비해서 혈청  $T_3$ 치가 상승되는 경우는 없었다. 혈청 TSH치는 치료전 0.5~4.6 $\mu$ IU/ml, 평균 2.1 $\mu$ IU/ml에서 치료후에는 0.6~8.8 $\mu$ IU/ml, 평균 3.7 $\mu$ IU/ml로서 상승되는 경향을 나타내었으나 통계적인 유의성은 없었다. TSH가 정상범위의 상한인 5 $\mu$ IU/ml 보다도 더높게 상승된 경우는 치료전 1.5 $\mu$ IU/ml에서 치료후 8.8 $\mu$ IU/ml로 상승되었던 1례뿐이었다. 혈청  $FT_4$ 치는 치료전 0.87~1.52ng/dl, 평균 1.2ng/dl에서 치료후 0.9~1.97ng/dl, 평균 1.6ng/dl로 나타나 역시 약간 상승되는 경향을 보였으며 치료전에 비해서  $FT_4$ 치가 하강된 경우는 관찰되지 않았다. 혈청  $F_4$ 치는 치료전 6.0~10.9 $\mu$ g/dl, 평균 8.2 $\mu$ g/dl에서 치료후 5.4~11.6 $\mu$ g/dl, 평균 8.1 $\mu$ g/dl로 나타나 치료후 유의한 혈청  $T_4$ 치의 변동은 관찰되지 않았다(Table 6).

Amiodarone투여 전후의 간기능의 변화를 관찰하기 위하여 치료전후의 SGOT, SGPT를 비교하여 보았는데 SGOT, SGPT의 혈중농도는 치료전 13~28IU/L, 평균 23IU/L와 14~29IU/L, 평균 23IU/L에서 치료후 각각 11~28IU/L, 평균 19IU/L 및 12~29IU/L, 평균 23IU/L로 나타나 치료전후에 유의한 변동이 없었으며 측정치는 모두 정상범위인 SGOT 10~30IU/L, SGPT 6~37IU/L에 속하였다(Table 7).

Table 6. Serum levels of thyroid hormone in 30 cases studied

	Before treatment	After treatment	Significance
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
$T_3$ (ng/dl)	99.6 $\pm$ 21.1	73.0 $\pm$ 12.2	$p<0.05$
$T_4$ (ug/dl)	8.2 $\pm$ 1.4	8.1 $\pm$ 1.9	NS
TSH(uIU/ml)	2.1 $\pm$ 1.4	3.7 $\pm$ 2.4	NS
$FT_4$ (ng/dl)	1.2 $\pm$ 0.2	1.6 $\pm$ 0.6	NS

Table 7. Serum levels of hepatic enzymes, SGOT and SGPT in 30 cases studied

Enzymes	Before treatment, IU/L	After treatment, IU/L
SGOT	23 $\pm$ 10	19 $\pm$ 12
SGPT	23 $\pm$ 13	23 $\pm$ 12

## 고 안

Amiodarone은 1962년 벨기에에서 처음으로 개발된 benzofuran 유도체 약물로서 관상혈관을 확장시키는 작용이 있어 항협심증 치료제로서 사용되었는데, 1970년에 이르러 Vaughan Williams<sup>3)</sup> 등에 의하여 심방 및 심실 그리고 Purkinje 섬유에서 활동전위(action potential duration)와 유효불응기(effective refractory duration)를 연장시키는 작용이 있음이 밝혀졌다. 이후 이와같은 class-III 항부정맥효과를 이용하여 amiodarone은 항부정맥 치료제로서 사용되기 시작하였고, Rosenbaum<sup>15,16)</sup> 등의 연구에 의해서 항부정맥 치료제로서의 효용성이 널리 인정되게 되었다. 현재까지 amiodarone은 상심실성부정맥 특히 WPW증후군에서 병발된 발작성 상심실성빈맥과 심방세동 및 심실성부정맥 그리고 Bradycardia-Tachycardia syndrome의 유효한 치료제로서 널리 사용되고 있다<sup>17)</sup>.

Amiodarone을 인체에 투여할 경우 상기한 class-III 항부정맥효과에 의해서 심전도검사에서 심박동수가 감소되고 PR간격 및 QT간격 그리고 QTc의 증가를 나타내는 것으로 알려져 있다<sup>18)</sup>.

저자들의 관찰에서도 amiodarone으로 치료한 후에 심박동수가 유의하게 감소되었고, QT간격 및 QTc는 유의하게 연장됨을 관찰할 수 있었으며, PR간격도 통계적인 유의성은 없었으나 약간 증가되는 경향을 나타내어 유사한 소견을 볼 수 있었다.

Amiodarone의 투여방법으로는 경구적 투여법과 정맥주사에 의한 비경구적 투여가 가능하다. 경구적으로 투여할 경우에 약물의 흡수는 위장관을 통하여 서서히 이루어지는데 투여량의 약 50%가 흡수된다고 한다. 체내에 흡수된 약물은 투여후 평균 5시간에 혈중최고농도에 이르며 간, 폐, 지방조직, 심장 그리고 신장등의 장기에 주로 축적되어 평형을 이루며, 부정맥 치료제로서의 효과가 있는 유효혈중농도는  $1.6\sim 3.5\mu\text{g}/\text{ml}$ 으로 알려져 있다. 축적된 약물은 deiodination, O-dealkylation, N-dealkylation, hydroxylation, 그리고 glucuroconjugation 등의 과정을 통해서 대사되어 대부분 담즙배설속에 포함되어 체외로 처리되며, 평균반감기는 28일 정도로 매우 긴 것으로 알려져 있다<sup>19)</sup>.

경구적으로 약물을 투여할 경우 그 투여량은 보

고자에 따라서 차이가 있는데 초기부하량으로 1일 600~1,600mg을 1~4주동안 투여하고 이후 200~800mg을 유지용량으로 하여 투여하는 것으로 보고되고 있다<sup>4-6,20-22)</sup>. 대량의 amiodarone을 초기부하량으로 투여할 경우 소량의 경우보다 amiodarone의 혈중농도가 더 빨리 상승되어 유효혈중농도에 더욱 빨리 도달될 뿐만 아니라<sup>23)</sup>, 항부정맥효과의 발현에 소요되는 시간이 단축될 수 있다<sup>20)</sup>고 하여, amiodarone으로 부정맥치료를 할 경우 대량으로 치료를 시작하는 방법이 대체적으로 얼마전까지도 받아들여져왔다. 그런데 amiodarone을 대량, 장기간 복용하는 것이 이 약물에 의한 부작용의 발현과 관련이 있다는 것이 알려짐으로 해서 이와 같은 대량요법에 대해 주의가 환기되어졌다.

저자들은 1일 600mg을 초기부하량으로 하여 치료개시후 7~10일동안 3회로 나누어 투여하고 이후 1일 100~200mg를 유지용량으로 하여 1회 투여하였는데, 이는 비교적 매우 적은 용량은 사용한 치료법으로 생각된다.

Rosenbaum<sup>16)</sup>은 amiodarone으로 부정맥을 치료하여 부정맥이 완전히 소실된 경우를 Excellent, 부정맥이 50% 이상 소실된 경우를 Good, 그 이하의 결과를 보인 경우를 Poor로 구분하여 관찰한 바 있다. Amiodarone에 의한 부정맥의 치료율은 Rosenbaum의 보고 및 현재까지 보고된 성적을 종합해서 평가할 때, 심실성부정맥의 경우 약 70% 정도에서 부정맥의 완전소실을 나타내었고, 약 15%에서는 50% 이상 소실되는 좋은 효과를 나타내어 전체적으로 약 85%의 치료효과를 나타내는 것으로 보고되고 있다<sup>17,19)</sup>.

저자들의 경우 관찰례 30례 중에서 치료에 반응했던 경우는 모두 27례(90%)였고 이들 반응례 전례에서 심실조기수축의 완전소실을 관찰할 수 있었다. 반응례에 있어서 약물투여후 2~3일경부터 심실조기수축의 빈도가 현저히 감소되기 시작하여 6~7일 경에는 더욱 안정된 효과를 나타내고 제10일경부터는 전례에서 심실조기수축이 완전히 소실됨을 관찰할 수 있었다. 그러나 비반응례에서는 이와같은 시간적인 관계를 볼 수 없었다. 이러한 결과로 미루어보아 amiodarone 저투여량요법은 심실성부정맥에 대해서 우수한 효과를 가지는 것으로 생각된다.

Amiodarone의 투여에 의해서 유발될 수 있는

부작용으로는 심장, 폐, 간, 피부, 신경계 및 근육계, 갑상선, 안구 등 장기의 이상이 알려져 있다. Luke Harris<sup>19)</sup>는 7,854례의 관찰례중에서 amiodarone에 의한 부작용으로 심각한 서맥이나 기존부정맥의 악화를 나타낸 경우가 1.1%, 폐의 섬유화변성을 유발한 경우가 0.9%, 갑상선 기능저하증이 1.0%, 갑상선 기능항진증이 0.7%, 간염 0.05%, 안증상이 초래된 것이 2.1%, 광과민증, 소양증 및 색소침착 등의 피부증상이 나타난 경우가 7%, 위장관계통의 이상증상이 5.2%, 기타 현기증, 두통 및 말초신경 이상증상이 4%에서 발현되었음을 보고하였다. 이러한 부작용의 발생은 amiodarone을 다량, 장기간 사용할 수록 그 빈도가 높아지는 경향이 있는 것으로 알려져 있다.

저자들의 관찰례에 있어서는 amiodarone 치료 후에 평균 혈청 T<sub>3</sub>치의 유의한 하강을 나타내었으며 이중 1례에서는 혈청 TSH치가 정상범위 이상으로 증가되는 소견을 나타내었다. 그러나 혈청 T<sub>4</sub> 및 FT<sub>4</sub>치는 전례에서 치료전후에 있어서 유의한 변동을 나타내지 않았으며 추적관찰중에도 이상소견이 나타나지 않았다. 그리고 임상적으로 갑상선 기능 이상의 소견을 나타낸 증례는 1례도 관찰되지 않았다. 그외 간기능검사를 비롯한 각종 검사실검사와 X선감사 및 이학적감사에서 amiodarone의 투여에 의한 부작용으로 판단되는 소견은 관찰할 수 없었다.

## 결 론

심실성조기수축례 30례를 대상으로 하여 Amiodarone을 1일 600mg을 초기부하량으로 3회로 나누어 7~10일간 투여한후 이어서 1일 100~200mg을 유지용량으로 하는 저투여량요법을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 관찰례 30례중 27례(90%)에서 심실조기수축의 완전소실을 보았으며, 부정맥의 유형별로는 단순심실조기수축례의 11례 전례(100%)에서 복합심실조기수축례 19례중의 16례(84%)에서 심실조기수축의 완전소실을 나타내었다.

2) 관찰례 30례 전례에서 amiodarone 치료후에 유의한 QT간격 및 QTc의 증가가 관찰되었고 심박동수는 유의하게 감소되었다.

3) 치료에 반응했던 27례에서 심실조기수축의

빈도는 amiodarone 투여후 제 2~3일경부터 현저히 감소되기 시작하였고, 6일경부터는 안정되는 경향을 나타내었으며 제 10일까지는 반응례 전례에서 완전소실을 볼 수 있었다.

4) 치료후 혈청 T<sub>3</sub>의 평균치는 치료전에 비하여 유의하게 감소되었으나 그외 TSH, T<sub>4</sub> 및 FT<sub>4</sub> 그리고 간기능검사를 비롯한 기타검사에는 이상소견을 볼 수 없었으며 임상적으로도 부작용으로 생각되는 소견은 관찰되지 않았다.

## References

- 1) Richard BW : *Ventricular premature contractions which should be treated ? Arch Intern Med* 140 : 1423-1426, 1980
- 2) Harisios B, Stephanos D, Stephen FS, Richard PL, and George D : *Malignant premature ventricular beats in ambulatory patients. Ann Intern Med* 91 : 723-726, 1979
- 3) Singh BN, and Vaughan WEM : *The effect of amiodarone, a new antianginal drug, on cardiac muscle. Br J Pharmacol* 39 : 657-667, 1970
- 4) R Hardwin M, and Donald CH : *Therapy with investigational antiarrhythmic drugs. MCNA* 68 : 1321-1337, 1984
- 5) Koonlawee N, and Bramah NS : *Advances in antiarrhythmic therapy. JAMA* 247 : 217-222, 1982
- 6) Doulas PZ, and Paul JT : *New antiarrhythmic agents. Am J Cardiol* 41 : 1005-1024, 1978
- 7) Keren A, Tzivoni D, and Gottliebs : *Atypical ventricular tachycardia (torsades de pointes) induced by amiodarone : Arrhythmia previously induced by quinidine and disopyramide. Chest* 81 : 384-386, 1982
- 8) Westveer DC, Gadowski GA, and Gordon S : *Amiodarone-induced ventricular tachycardia. Ann Intern Med* 97 : 561-562, 1982
- 9) Marchlinski FE, Gansler TS, and Waxman HL : *Amiodarone pulmonary toxicity. Ann Intern Med* 97 : 839-845-1982
- 10) Sobol SM, and Rakita : *Pneumonitis and pulmonary fibrosis associated with amiodarone treat-*

- tment : A possible complication of a new antiarrhythmic drug. *Circulation* 65 : 819-824, 1982
- 11) Juri JR : Hepatotoxicity of amiodarone. *Acta Med Scand* 219 : 235-239, 1986
  - 12) Harris L, McKenna WH, and Rowland EH : Side effects of long-term amiodarone therapy. *Circulation* 67 : 45-51, 1983
  - 13) Ingram DV : Ocular effects in long-term amiodarone therapy. *Am Heart J* 106 : 902-905, 1983
  - 14) Singh, BN, and Nademanee K : Amiodarone and thyroid function : Clinical implications during antiarrhythmic therapy. *Am Heart J* 106 : 857-869, 1983
  - 15) Rosenbaum MB, Chiale PA, and Ryba D : Control of tachyarrhythmias associated with Wolff-Parkinson-White syndrome by amiodarone hydrochloride. *Am J Cardiol* 34 : 215-223, 1974
  - 16) Rosenbaum MB, Chiale PA, and Halpern MS : Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 38 : 934-944, 1986
  - 17) James JH, Eric P William MM, and Douglas PZ : Clinical use and pharmacology of amiodarone. *MCNA* 68 : 1339-1366, 1984
  - 18) Finerman, WB, Hamer A, and Peter T : Electrophysiologic effects of chronic amiodarone therapy in patients with ventricular arrhythmias. *Am Heart J* 104 : 987-996, 1982
  - 19) Luke H, and Romeo R : Amiodarone. *Medecine et Sciences Internationales, Paris*, 1986
  - 20) Louis R, and Samuel MS : Amiodarone in the treatment of refractory ventricular arrhythmias. *JAMA* 250 : 1293-1295, 1983
  - 21) Robert LG, Charles IH, and George C : Amiodarone for refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 57 : 124-127, 1986
  - 22) Roger DB, Nicholas ZK, and David B : Amiodarone in the management of refractory atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 147 : 1401-1401, 1987
  - 23) Heger JJ, Prystowsky EN, and Zipes PP : Relationships between amiodarone dosage, drug concentration and adverse side effects. *Am Heart J* 106-935, 1983