Klinik Araştırma

Elektriksel Kardiyoversiyonla Sinüs Ritmi Sağlanan Persistan Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Sinüs Ritmi İdamesinde Kısa ve Uzun Dönem İdame Amiodaron Tedavisinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Yrd.Doç.Dr. Savaş ÇELEBİ*, Doç.Dr. Özlem ÖZCAN ÇELEBİ**, Yrd.Doç.Dr. Serkan GÖKASLAN***
Doç.Dr. Alper CANBAY****, Prof.Dr. Sinan AYDOĞDU**, Prof.Dr. Erdem DİKER*****

Öz

Amaç: *Atriyal fibrilasyon klinik pratikte en sık rastlanılan ritim bozukluğudur ve kardiyak ritim bozuklukları nedeniyle hastaneye yatışların üçte birinden sorumludur. Atriyal fibrilasyon tedavisinde ana basamak kalp hızı kontrolünün sağlanması veya sinüs ritminin sağlanarak devam ettirilmesidir. Atriyal fibrilasyonlu olgularda, sinüs ritmi sağlanmasını takiben atriyal fibrilasyon nüksünü önlemek için antiaritmik ilaç tedavisi başlanmaktadır. Bu amaçla uygulanan antiaritmik ilaçlardan en etkin olanı amiodarondur. Ancak yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Biz bu çalışmada kardiyoversiyonla sinüs ritmi sağlanan persistan atriyal fibrilasyonlu hastalarda uzun ve kısa dönem amiodaron tedavilerinin etkinliklerini karşılaştırdık.*

Gereç ve Yöntem : *Çalışmaya persistan atriyal fibrilasyon tanısıyla elektriksel kardiyoversiyon planlanan 137 hasta alındı. Kardiyoversiyonla sinüs ritmi sağlanan hastalara amiodaron başlandı ve hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grupta tedavi 2 ayın sonunda kesilirken ikinci grupta 12 ay süresince devam edildi.*

Bulgular : *On iki ay sonunda, 8 hafta oral amiodaron tedavisi kullanan hastalardan 28'inde (%45,2) ve 12 ay oral amiodaron tedavisi kullanan hastaların 30'unda (%45,5) atriyal fibrilasyon nüksü saptandı. Her iki grup arasında atriyal fibrilasyon nüks oranı benzerdi (p= 0,56).*

Sonuç: *Sonuç olarak bu çalışmada, persistan atrial fibrilasyonlu olgularda, elektriksel kardiyoversiyon sonrası amiodaronun 2 ay süreyle uygulanmasının, 12 ay uygulanması ile karşılaştırmasında sinüs ritminin idamesinde benzer etkinlikte iken, yan etkiler açısından daha güvenilir olduğu tespit edilmiştir.*

Anahtar Kelimeler: *Atriyal fibrilasyon, Amiodaron, Sinüs ritmi*

Comparison of Effectiveness of Short and Long Term Maintenance Amiodarone Treatment in The Maintenance of Sinus Rhythm for The Patients With Persistent Atrial Fibrillation Having Been Restored Sinus Rhythm by Electrical Cardioversion

Abstract

Objective: *Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in clinical practice and responsible for the 1/3 of the atrial fibrillation related hospitalizations. It has been estimated that approximately 2.2 million people have paroxysmal or persistent atrial fibrillation in USA. The initial management decision involves primarily a rate control or rhythm-control strategy. Antiarrhythmic therapy is started after restorating sinusal rhythm to prevent the recurrence of atrial fibrillation in patients with persistent atrial fibrillation. Amiodarone is the most effective therapeutic option which is administrated for this proposes. However, side effects of this agent limit its use. In this study we compared the effectiveness of long and short term amiodarone therapies in patients with persistent atrial fibrillation after restorating sinusal rhythm.*

Material and Method: *Patients, undergoing cardioversion with the diagnosis of persistent atrial fibrillation included. Patients in whom sinusal rhythm was restorated separated into two groups. In the first group, amiodarone therapy stopped after 2 months, in the second group therapy is continued for 12 months.*

Results: *12 months after the cardioversion, recurrence of atrial fibrillation occurred in 28 patients (45.2%) in the group 1 and in 30 patients (45.5%) in the group 2 (p=0.56).*

Conclusion: *In this study, we determined that amiodarone therapy for 2 months had similar effectiveness and fewer side effects after restorating sinusal rhythm in patients with atrial fibrillation compared with long lasting amiodarone therapy.*

Keywords: *Atrial fibrillation, Amiodarone, Sinusal rhythm*

TOBB ETU Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara. **Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara. ***Afyon Kocatepe Üniversitesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara. ** Özel Liv Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara. *****Medicana International Ankara Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara.*
Yazışma Adresi: Özlem Özcan Çelebi, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara. e-posta: drozlemoz79@yahoo.com
Geliş Tarihi: 24.06.2017 Kabul Tarihi: 26.07.2017

Giriş

Atriyal fibrilasyon (AF), en sık görülen sürekli kardiyak ritim bozukluğudur ve yaşlı nüfusun artması ile birlikte sıklığı artmaktadır.[1] AF'li hastalarda sinüs ritminin sağlanması semptomlarda ve hayat kalitesinde iyileşme ve hastaneye yatış oranında azalma ile beraberdir.[2-7] Ayrıca atriyal yeniden biçimlenmeyi önleyerek inme riskini azaltır.[8] Kardiyoversiyonla sinüs ritmi sağlanan hastalarda en önemli sorun AF'nin nüks etmesidir. AF nükslerini önlemede antiaritmik ilaçların önemi büyüktür. AF nüksleri genellikle kardiyoversiyon sonrası ilk bir-iki ay içinde olmaktadır.[9-10] Çünkü nükslerin en önemli sebebi atriyal remodellingdir ve sinüs ritminin yaklaşık 2-4 hafta süresince idame edilmesiyle beraber atrial remodelling düzelmekte ve nüks riski azalmaktadır. Antiaritmik ilaçlar atriyal dokunun elektrofizyolojik özelliklerini değiştirerek yani remodelingi düzelterek AF'nin tekrar etmesini engellerler.[11-12] Dolayısıyla atriyal remodelingin en fazla olduğu erken dönemde etkinlikleri en fazla olmalı ve atriyal remodelingin düzelmesiyle beraber etkinlikleri azalmalıdır. Burdan yola çıkılarak kısa dönem antiaritmik ilaç idamesinin AF nüksünü önlemek için yeterli olabileceği düşünülebilir.

Amiodaron, AF'nin sinüs ritmine döndürülerek idame edilmesini sağlayan en etkin antiaritmik ilaçtır.[13-16] Ancak amiodarona bağlı sistemik yan etki profilinin geniş olması uzun süreli kullanımını kısıtlamaktadır. Bu çalışmamızda amacımız; kronik AF'si olan ve elektriksel kardiyoversiyonla sinüs ritmi sağlanan hastalarda sinüs ritmi idamesinde kısa ve uzun süreli idame amiodaron tedavisinin etkinliğini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya kalıcı AF (en az 6 aydır devam ettiği elektrokardiyografik olarak dökümante edilmiş olan) tanısıyla elektriksel kardiyoversiyon planlanan 137 hasta alındı. Ciddi nativ veya protez kapak hastalığı olanlar, tiroid veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlar, ejeksiyon fraksiyonu <%40, sol atriyal çapı>5,5 cm, transözofageal ekokardiyografi ile sol atriyal trombüs saptanan, New York Kalp Topluluğu sınıf 3-4 konjestif kalp yetersizliği bulunanlar, antiaritmik ilaç kullananlar, antiaritmik ve/veya antikoagülan/antiagregan ilaçlara kontrendikasyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca atriyal flutter veya atriyal taşikardi tanısı olanlar, renal yetersizliği olanlar, son üç ay içinde ciddi kardiyovasküler olay anamnezi olanlar yine çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalardan ayrıntılı öykü alındı, ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Rutin laboratuvar testleri, göz muayenesi transtorasik ve transözofageal ekokardiyografi yapıldı. Tüm bu incelemeler sonrası çalışmaya engel durumu bulunmayan hastalar bilgilendirilmiş yazılı onam alınmasını takiben hastaneye yatırıldı.

Elektriksel kardiyoversiyondan önce tüm hastalara 48 saat süresince günde iki defa enoksaparin (1 mg/kg) im uygulandı. Elektriksel kardiyoversiyon öncesinde hastalarda midazolam (0,1 mg/kg) ile derin sedasyon sağlandı ve 200 joule bifazik direkt akım kullanılarak elektriksel kardiyoversiyon yapıldı. Eğer sinüs ritmi sağlanmamışsa sırasıyla 300 ve 360 joule ile kardiyoversiyon tekrarlandı. Sinüs ritmi sağlanamayan veya 10 dakika veya daha kısa süre sinüs ritmini idame ettirebilen 9 hasta başarısız elektriksel kardiyoversiyon olarak kabul edildi ve çalışma protokolü dışında bırakıldı. Elektriksel kardiyoversiyon sonrası tüm hastalar INR değeri 2.0-3.0 olacak şekilde antikoagüle edildi ve sonrasında varfarin tedavisine CHADS-2 skoruna göre devam edildi. Sinüs ritmi sağlanan 128 hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı. Her iki gruba ilk hafta 1200 mg/gün, ikinci hafta 800 mg/gün, üçüncü hafta 400 mg/gün ve dördüncü hafta ve sonrasında 200 mg/gün oral amiodaron verildi. Grup 1'de 8 hafta sonunda amiodaron kesildi. Grup 2' de ise tedaviye 12 ay süresince devam edildi. Her iki gruptaki hastalar aylık vizitlerle izlendi. Her vizitte fizik muayene, laboratuvar testleri, 12 derivasyonlu elektrokardiyogram ve 24- saat ambulatuvar holter monitörizasyonu yapıldı. Göz muayenesi ve akciğer filmi 3,6,12. aylarda yapıldı. Hastalara çarpıntı hissettiklerinde mutlaka hastaneye başvurmaları özellikle anlatıldı. Bir saat arayla çekilen iki ayrı elektrokardiyogramda veya 24 saat am-

bulatuvar holter monitörizasyonunda en az bir saat devamlı AF tespit edilmesi AF nüksü olarak kabul edildi. Çalışma süresince AF nüksü gelişen hastalar ventrikül hızı kontrolüyle takip edildiler. Bu hastalara yeniden elektriksel veya farmakolojik kardiyoversiyon yapılmadı.

İstatistik Değerlendirme

İstatistik analizler SPSS "13.0 for Windows®" programı (SPSS Inc., Chicago, III) kullanılarak gerçekleştirildi. Devamlı değişkenler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Devamlı değişkenler ve kategorik değişkenler sırasıyla Student's t-test ve ki-kare test ile karşılaştırıldı. AF'den bağımsız survi Kaplan-Meier metoduyla hesaplandı. Spearman logistik regresyon analizi ile atriyal fibrilasyon nüksünün öngördürücüleri değerlendirildi. *P* değeri < 0.05 ise anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Her iki grupta bazal karakteristik özellikler benzerdi (Tablo 1). Tüm hastalar 12 aylık izlem dönemini tamamladılar. İzlem süresince ölen hasta olmadı. 12 aylık izlem süresi sonucunda grup 1'de AF nüksü 28 hastada (%45,2), grup 2'de 30 hastada (%45,5) izlendi. AF nüksü oranı her iki grup arasında benzerdi (p=0,56) (Tablo 2). Grup 1'deki 28 AF nüksünün 14'ü, grup 2'de ise 30 AF nüksünün 18'i ilk iki ayda meydana gelmişti (%50'ye %60 ve p=0,5). İlk AF atağına kadar geçen süre ve klinik bulgu veren AF atağı yine iki grup arasında benzerken sessiz AF kısa dönem amiodarone alan hastalarda daha sık izlendi (%28'e %36 p<0,01). Grup 2'de 1 hasta miyokard enfarktüsü nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edildi. İzlem süresince grup 1'de 6 hastada (%9,7), grup-2'de 26 hastada (%39,4) tiroid disfonksiyonu (hipertiroidizm veya hipotiroidizm) tespit edildi (p<0,01). Grup 1'de 4 hastada grup 2'de ise 16 hastada hipertiroidizm geri kalanlarda ise hipotiroidizm tespit edildi. Anormal karaciğer enzimleri grup 1'de 1 hastada (%1,6), grup 2'de ise 3 hastada (%4,5) hastada tespit edildi (p<0,01). Hastaların hiçbirinde izlem süresince oküler toksisite veya pulmoner toksisite tespit edilmedi. Başka yan etki izlenmedi. Grup 2'de 5 hasta amiodarona bağlı hipertiroidi nedeniyle ilacı bıraktı, grup 2'de ise ilaç bırakma tespit edilmedi. Atriyal fibrilasyon nüksünün bağımsız öngördürücüleri sol atriyum çapı ve yaş idi.

Tablo 1: Çalışma popülasyonunun temel karakteristik özellikleri

	Grup 1 (n=62)	Grup 2 (n=66)	*p*
Yaş (yıl)	57,25 ± 7,41	57,42 ± 6,80	NS
Cinsiyet (E),n(%)	41 (66%)	44 (67%)	NS
BKI (kg/m²)	24,58 ± 2,24	24,48 ± 2,19	NS
SKB (mmHg)	139,13 ±12,32	142,34 ± 14,22	NS
DKB (mmHg)	84,62 ± 7,52	85,34 ± 8,14	NS
Kardiyoversiyon öncesi ortalama kalp hızı (bpm)	117,1±12,3	118,4±14,1	NS
Diabetes mellitus, n(%)	8 (12,9%)	12 (18,2%)	NS
Hipertansiyon, n(%)	34 (54,8%)	36 (54,5%)	NS
KAH, n(%)	22 (35,5%)	26 (39,4%)	NS
KOAH, n(%)	6 (%9,7)	10 (%15,2)	NS
Sigara,n(%)	30 (48,4%)	34 (51,5%)	NS
NYHA Sınıfı			
0	46 (74%)	49 (74%)	NS
1	12 (19%)	14 (21%)	NS
2	4 (6%)	3 (5%)	NS
Ekokardiyografi Bulguları			
LVEF (%)	61,38 ± 8,39	61,78 ± 8,34	NS
LAD (mm)	48,0 ± 2,47	48,3 ± 2,46	NS
LVESD(mm)	33,2± 3,54	32,7± 3,45	NS
LVEDD(mm)	48,4± 3,21	48,2± 4,5	NS
Beta-bloker	48 (77%)	52 (79%)	NS
Digital	6 (10%)	7 (11%)	NS
Kalsiyum kanal blokeri (non dihydropyridine)	18 (29%)	21 (32%)	NS
ACE inhibitorü ya da ARB	34 (55%)	37 (56%)	NS
Statin	29 (47%)	32 (48%)	NS
Oral antikoagülan	41 (66%)	44 (67%)	NS

KAH: Koroner arter hastalığı, BKI: Beden kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, NYHA: New York Heart Association, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LAD: Sol atriyal çap, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, ACE: Anjiotensinn dönüştürücü enzim, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri

Tablo 2: Çalışma sonundaki ritim bulguları

	Grup 1 (n=62)	Grup 1 (n=66)	*p*
Atriyal fibrilasyon	28 (45,2 %)	30 (45,5%)	p= 0,55
Sinüs ritmi	34 (54,8 %)	36 (54,5%)	

Tartışma

Çalışmamız sinüs ritmi idamesinde kısa süreli oral amiodaron tedavisinin, uzun dönem oral amiodaron tedavisiyle karşılaştırıldığında benzer etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Üstelik kısa süreli tedavide daha az yan etki tespit edilmiştir. Dolayısıyla tedavi süresinin uzaması yan etkileri artırmakta ancak nüksleri engelleme konusunda ek fayda sağlamamaktadır. Uzun dönemli tedavi ile kısa süreli tedavi arasında majör istenmeyen kardiyak olay oranı açısından ise anlamlı fark yoktur. Kardiyoversiyonla sinüs ritmi sağlanan hastalarda nüksler genellikle ilk haftalarda görülmektedir.[9-10] Bunun en önemli nedeni devam eden atriyal yeniden biçimlenmedir. Daha önce yapılmış çalışmalarda AF nüksünü engellemekte amiodaronun diğer antiaritmik ajanlardan daha etkili olduğu bildirilmiştir.[13-16] Canadian Trial of Atrial Fibrillation çalışmasında amiodaron alan hastaların %35'inde AF nüks ederken, sotalol veya propofenon alan hastalarda bu oran %63'dür.[15] AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) çalışmasında sinüs ritmi idamesinde amiodaronun sotalol veya sınıf I antiaritmik ilaçlardan anlamlı olarak daha etkili olduğu gösterilmiştir.[2] Bu nedenle sinüs ritminin idamesinde ilk tercih edilmesi gereken antiaritmik ilaç amiodaron olmalıdır. Ancak bu ilacın birçok sistemik yan etkisi vardır. Bu durum amiodaronun uzun süreli kullanımını zorlaştırmaktadır. Amiodaronun birçok sistemik yan etkisi doz ve süre bağımlıdır.[17-22] Dolayısıyla kısa süreli kullanım hem fayda sağlayacak hem de yan etkileri azaltacaktır.

Literatürde sinüs ritminin idamesinde kısa ve uzun süreli antiaritmik ilaç tedavisini karşılaştıran çok az çalışma mevcuttur. Channer ve ark.[23] yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak kardiyoversiyon yapılan hastalarda 2 aylık ve 1 yıllık idame amiodarone tedavisinin etkinliği karşılaştırılmıştır. Channer ve ark.[23] uzun dönem tedavinin ilaca bağlı yan etki riskini artırdığını ancak sinüs ritmi idamesinde kısa süreli tedaviye kıyasla daha etkin olduğunu bildirmişlerdir. Çalışma sonuçlarının bizim çalışmamızdan farklı olması kısa süreli tedavide kullanılan amiodaron dozunun yetersiz olmasıyla ilişkili olabilir. Kardiyoversiyon sonrası kullanılan antiaritmik ilaçların dozlarıyla ilgili kesinleşmiş fikir birliği yoktur. Amiodaronun uzun yarıömrü gözönünde bulundurulduğunda erken dönemde yükleme dozunun fazla olması etkinliği etkileyecektir. Dolayısıyla amiodaronun kısa dönemde istenilen etkisi için kardiyoversiyon sonrası ilk haftalarda daha yüksek dozda kullanılması gerekebilir. Kısa süre önce yayımlanan Flec-SL çalışmasında ise kardiyoversiyon sonrası flekainidin kısa ve uzun süreli idame tedavi etkinliği karşılaştırılmıştır.[24] Bu çalışmada flekainidin uzun dönem tedavisinin daha etkin olduğu ancak yan etkilerin daha az olması nedeniyle seçilmiş hastalarda kısa süreli tedavinin tercih edilebileceği vurgulanmıştır. Amiodaron flekainide kıyasla daha etkin bir antiaritmiktir ve uzun yarı ömrüne rağmen uygun yükleme dozuyla hedef doza ulaşılınca kısa süreli tedavide de uzun süreli tedaviyle benzer etkinliği elde edebilmektedir. Literatüre benzer olarak bizim çalışmamızda da elektriksel kardiyoversiyonla sinüs ritmi sağlanan hastalarda AF nüksünün en fazla ilk iki ayda geliştiği gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların amiodaron tedavisine uyumu oldukça iyi idi. Bu durum yan etki gelişen hastaların yakın takibinin bir sonucu olabilir. Ek olarak, tiroid toksisisitesi gelişen hastalarda ilk tedavi basamağı ilacın bırakılması değil antitiroid ilaçlarla beraber amiodaronun devam edilmesi olduğundan ilaç bırakma oranları düşüktür. Bizim çalışmamızda amiodaron bağımlı tiroid toksisitesi daha önceki çalışmalardan daha fazla orandadır.[25-26] Bu durum ülkemizde ötiroid tiroid nodüllerinin ve antitiroid peroksidaz antikorlarının görülme oranının yüksek olması ile ilişkili olabilir. Buna ek olarak, amiodarona bağlı hipotiroidizm, amiodarona bağlı hipertiroidizmden daha fazla oranda bildirilmiştir.[27-28] Ancak bizim elde ettiğimiz sonuçlar farklıdır. Biz çalışmamızda, hipertiroidizm gelişen hasta oranının hipotiroidizm gelişen hasta oranından fazla olduğunu tespit ettik. Bu sonuç toplumumuzdaki yaygın iyodin yetersizliği ile ilişkili olabilir. Sonuçta bu çalışma sonuçlarının klinik uygulamada önemli veriler ortaya koyduğunu söyleyebiliriz. AF nüksünü önleyen en etkili antiaritmik ilaç olan amiodaronun kısa süreli kullanımının etkin ve güvenilir olduğu görülmektedir. İlaç toksisitesi nedeniyle amiodaron kullanamayacağı düşünülen ve bu nedenle çaresiz kalınan hastalarda kısa süreli tedavi önemli bir seçenek olacaktır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; hasta sayısı azdır, AF nüksünün tespitinde günlük telemetri uygulanamamıştır, atriyal remodelingi önlediği düşünülen ACE inhibitörlerinin nüks üzerine etkisi değerlendirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Final results. Circulation 1991;84:527-39.
2. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2002; 347:1825-33.
3. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 2002;347:1834-40.
4. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. J Am Coll Cardiol 2003;41: 1690-6
5. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. Lancet 2000;356: 1789-94.
6. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. N Engl J Med 1989;321: 406-12.
7. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 7- ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation:a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation 2006;114:257-354.
8. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, et al. Occurrence and characteristics of Stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. Arch Intern Med 2005;165:1185-91.
9. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. Circulation 1995;92:1954-68.
10. Hobbs WJ, Fynn S, Todd DM, et al. Reversal of atrial electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation in humans. Circulation 2000;101:1145-51.
11. Ehrlich JR, Nattel S. Novel approaches for pharmacological management of atrial fibrillation. Drugs 2009;69:757-74.
12. Sicouri S, Belardinelli L, Carlsson L, et al. Potent antiarrhythmic effects of chronic amiodarone in canine pulmonary vein sleeve preparations. J Cardiovasc Electrophysiol 2009;20:803-10
13. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. N Engl J Med 2005;352:1861-72.
14. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Marketou ME, et al. Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of recurrent, symptomatic atrial fibrillation: a comparative, placebo controlled study. Heart 2000;84:251-257.
15. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. N Engl J Med 2000;342:913-20.
16. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, et al. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006;166: 719-28.
17. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, et al. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. Arch Intern Med 2000;160:1741-8.
18. 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
19. Middlekauff HR, Wiener I, Stevenson WG. Low-dose amiodarone for atrial fibrillation. Am J Cardiol 1993;72:75-81.
20. Barry JJ, Franklin K. Amiodarone-induced delirium. Am J Psychiatry 1999;156:1119
21. Harjai KJ, Licata AA. Amiodarone induced hyperthyroidism: a case series and brief review of literature. Pacing Clin Electrophysiol 1996;19:1548-54.
22. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. Ann Intern Med 1997;126:63-73.
23. Channer KS, Birchall A, Steeds RP, et al. A randomized placebo-controlled trial of pre-treatment and short- or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting DC cardioversion for persistent atrial fibrillation. Eur Heart J 2004;25:144-50.
24. Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, et al. Short-term versus

long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. Lancet 2012 Jul 21;380:238-46.

25. Batcher EL, Tang XC, Singh BN, et al. SAFE-T Investigators. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. Am J Med 2007;120: 880-5.
26. Conen D, Melly L, Kaufmann C, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical course and predictors of outcome. J Am Coll Cardiol 2007;49:2350-5.
27. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, et al. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. J Endocrinol Invest 2012;35:340-8.
28. Ahmed S, Van Gelder IC, Wiesfeld AC, et al. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. Clin Endocrinol (Oxf) 2011;75:388-94.