

# ANALES MEDICOS

Volumen  
*Volume* **44**

Número  
*Number* **1**

Enero-Marzo  
*January-March* **1999**

*Artículo:*

## Amiodarona intravenosa

Derechos reservados, Copyright © 1999:  
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital, AC

**Otras secciones de  
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**

# Amiodarona intravenosa

Juan Ramón Fabregat,\* José Luis Zacarías,\*\* Francisco Javier Redding\*\*

## RESUMEN

En México se utiliza ampliamente la presentación intravenosa de la amiodarona, y aunque se trata de la misma sustancia que la que se administra por vía oral, su fórmula galénica, así como los efectos de plasticidad celular que esta sustancia tiene sobre el miocardio cuando se administra crónicamente, hacen que estas dos formas de administración se comporten como si se tratara de dos antiarrítmicos diferentes con nombre igual. Se presenta una breve revisión sobre la farmacodinamia de esta sustancia, uno de los antiarrítmicos más indicados en nuestro país.

**Palabras clave:** Amiodarona, antiarrítmicos.

## INTRODUCCIÓN

Aunque la fórmula química de la amiodarona intravenosa y la que se administra por vía oral es la misma, su farmacocinética, dada esencialmente por su fórmula galénica y las características que se mencionan adelante, hace que se comporte como si se tratara de dos medicamentos distintos.

Las drogas antiarrítmicas ofrecen al cardiólogo y al farmacólogo una mezcla de interacciones entre su propia actividad antiarrítmica y otros compuestos que pueden tener también efectos electrofisiológicos.

Amiodarona, una droga potente, es probablemente el mejor ejemplo de esta combinación.

Las dos formas de presentación de la amiodarona oral (tabletas) y solución intravenosa tienen características particulares en su metabolismo, modulado por el sistema nervioso y endocrino. Y en el caso de la presentación intravenosa por la acción del di-

## ABSTRACT

*Amiodarone one of the most prescribed antiarrhythmic drug, differs in its actions when it is given intravenously or orally as it could be two different drugs under one brand name. We hereby present a brief description of the special characteristics of intravenous amiodarone.*

**Key words:** Amiodarone, antiarrhythmic drugs.

luyente y de la liberación de histamina que éste produce.<sup>1,2</sup>

Las dosis de mantenimiento de la amiodarona oral están asociadas con un retraso en el inicio de la acción antiarrítmica debido a una importante acción plástica sobre la célula miocárdica.

Las dosis de impregnación oral e intravenosa pueden acortar parcialmente este retraso,<sup>3</sup> pero las diferencias entre los efectos antiarrítmicos tempranos y tardíos permanecen,<sup>4,5</sup> aun con concentraciones plasmáticas comparables de amiodarona, las cuales tienen una correlación lineal con el contenido intramiocárdico de la droga.<sup>6</sup>

Para el propósito de este artículo nosotros analizaremos sólo la acción electrofisiológica y hemodinámica de la amiodarona intravenosa (Cordarone®), haciendo notar las diferencias importantes con la amiodarona administrada crónicamente por vía oral.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

La formulación comercial de la amiodarona intravenosa es:

— Amiodarona	150 mg
— Polisorbato (tween 80)	300 mg
— Alcohol bencílico	60 mg
— Agua destilada	3 mL

\* Servicio de Cardiología, Hospital ABC.

\*\* Laboratorio de Electrofisiología Cardiaca, Universidad Panamericana, México.

Recibido para publicación: 28/05/98. Aceptado para publicación: 07/12/98.

Dirección para correspondencia: Dr. Juan Ramón Fabregat

Donatello 75. Col. Insurgentes Mixcoac. 06040 México D.F.

Tel: (011525) 55-63-98-21 y 55-63-13-43

## 1) Amiodarona

### 1.1) Efectos electrofisiológicos. (Cuadro I)

Los estudios de Toubul y colaboradores<sup>7</sup> y los de Coutte y asociados<sup>4</sup> en humanos, así como los de Cabasson y su grupo<sup>8</sup> en animales demostraron que la administración intravenosa aguda produce bradicardia significativa, aumenta el tiempo de recuperación sinusal corregido, el periodo refractario atrial, de la unión His-Purkinje y ventricular, reduce la conducción suprahisiana (intervalo AH) y disminuye el punto de Luciani-Wenckebach.

La duración del HV y el QRS permanecen sin cambio.

Muchos mecanismos han sido propuestos, y pueden resumirse en las siguientes acciones:

a) En 1979 Singh y Vaughan Williams,<sup>9</sup> utilizando dosis intraperitoneales de 20 mg/kg de amiodarona en animales de experimentación, demostraron que la droga, además de los efectos electrofisiológicos mencionados, no afecta el potencial de reposo, pero induce un importante aumento en su duración, aunque se clasifique como antiarrítmico de clase III a la amiodarona.

b) En estudios en los que se utilizó la técnica del pinzamiento doble de voltaje con sacarosa ("double sucrose clamp") en fibras miocárdicas, Rougier y colaboradores<sup>10</sup> encontraron que: La amiodarona en una concentración de 10 mg/L reduce 15 a 20% el potencial de acción en los primeros 20 minutos y provoca una disminución de la fase de repolarización, con un aumento en su duración.

La corriente rápida de entrada de sodio es la responsable de la fase 0 del potencial de acción, por lo que es lógico suponer que la amiodarona afecta esta corriente.

Al publicarse los estudios que demuestran un efecto bloqueador de la amiodarona sobre los canales de sodio,<sup>11</sup> el conocimiento de sus efectos electrofisiológicos se complicó.

Aunque los datos experimentales muestran un efecto sobre la corriente rápida de sodio, es importante notar que con la administración intravenosa de amiodarona en humanos o en perros no existe evidencia clínica de efecto clase I. Esto cambia en la administración crónica oral, donde la amiodarona parece operar también en un nivel infrahisiano.<sup>4,12</sup>

c) El aumento en la duración del potencial de acción puede ser debido al impacto en el sistema de corriente de potasio (gK1 y gK2).

d) Los estudios de Nattel<sup>12</sup> sugieren que la amiodarona y su principal metabolito la desetil-amiodarona tienen un efecto bloqueador de canales de calcio.

e) Otro mecanismo (alterno) sugiere una alteración en el metabolismo de la tiroídes.

La amiodarona causa aumento sérico de T4 y rT3, con un modesto decremento en T3.<sup>13</sup>

Kerin y colaboradores<sup>14</sup> especularon que la amiodarona es estructuralmente similar a la T4, actuando como falso sustrato para la 5-monodeiodocinasa, la cual podría disminuir selectivamente la formación de T3 y aumentar la acumulación de T4 y rT3. Esto permanece sin ser confirmado y su participa-

**Cuadro I.** Efectos electrofisiológicos.

Estructura		IV	CR	Hi	Dil
Nivel sinusal	Frecuencia sinusal	↓	↓	↑	↓
	TRSc	↑	↑	↓	↑
	Periodo refractario auricular	↑	↑	↑ ↓ *	↑
Tejido de la unión	Velocidad de conducción nodo AV	↑	↑	↑ *	↑
	Periodo refractario nodo AV	↑	↑	↓ *	↑
Nivel infrahisiano	Velocidad de conducción His-Purkinje	0	↑	0	0
	Automatismo His-Purkinje	↓	↓	↑	?
	Periodo refractario ventricular	↑	↑	↓ *	↑ ↓

Abreviaturas y simbología: IV = Efectos electrofisiológicos agudos. CR = Amiodarona crónica. Hi = Histamina. Dil = Tween 80 registrado en la literatura.

↑ = Aumento. ↓ = Disminución. 0 = Ninguno. ? = Desconocido. \* Adenosina implicada

TRSc = Tiempo de recuperación sinusal corregido. nodo AV = Nodo auriculoventricular. (Ver el texto para detalles).

ción en la administración aguda intravenosa de amiodarona es incierta.

Es sabido que en el hipotiroidismo ocurre una disminución significativa en la densidad miocárdica de adrenorreceptores beta, lo inverso que en el hipertiroidismo.<sup>15</sup> Los cambios en la frecuencia y ritmo cardíaco durante un estado distiroideo pueden deberse en parte a la alteración asociada en el manejo adrenérgico.<sup>16</sup> Entonces, si el principal mecanismo de acción de la amiodarona fuera una inhibición selectiva de la acción de T3 sobre el músculo cardíaco, la administración crónica de amiodarona produciría la marcada reducción en la densidad de los receptores beta que se menciona, pudiendo inducir un estado de hipotiroidismo miocárdico, lo cual no ocurre con la administración aguda intravenosa.

f) Los efectos de la amiodarona sobre las arritmias supraventriculares son predominantemente debidos a su efecto depresivo sobre el nodo atrioventricular. Esta acción es por sí sola antianginosa; la disminución de la conducción sinus-nodo, el efecto hipotensor y el ocasional efecto inotrópico negativo de la amiodarona han sido atribuidos a una acción bloqueadora alfa y beta adrenérgica no competitiva.<sup>12,17</sup>

Es sabido que el efecto bradicardizante de la amiodarona es progresivo y que las dosis constantes del fármaco<sup>18</sup> aumentan la posibilidad de una reducción progresiva en el número de los receptores adrenérgicos beta en el miocardio.<sup>9</sup>

En preparaciones de membrana de ratas, Sharma y colaboradores<sup>19</sup> demostraron que las propiedades antagónicas beta no competitivas de la amiodarona son producto de la inhibición del acoplamiento del beta-receptor con la unidad reguladora del complejo adenil ciclase y/o el descenso en el número de receptores beta en la superficie de la célula miocárdica. El resultado final *in vivo* es la atenuación de la acción cronotrópica positiva de las catecolaminas.

En conclusión, aunque existe mucha información acerca de las acciones agudas y crónicas de la amiodarona en tejidos aislados y en niveles sistémicos, la pregunta continúa sin ser resuelta, principalmente para determinar qué factores intervienen en los efectos agudos, crónicos, o en ambos, de la amiodarona. Pareciendo al menos que los efectos tiroideos y de actividad bloqueadora adrenorreceptora beta de la amiodarona son diferentes entre la administración aguda y crónica de la amiodarona.

**1.2) Datos hemodinámicos.** La amiodarona fue inicialmente introducida como un agente antianginoso en 1967<sup>20</sup> y como antiarrítmico en 1970.<sup>9</sup> La

amiodarona intravenosa comercial causa hipotensión, pero entendemos que sólo pocos trabajos han estudiado el efecto puro de la amiodarona (sin tween 80) tanto en perros<sup>21</sup> como en humanos.<sup>2</sup>

Gough y colaboradores<sup>21</sup> no demostraron caída de la presión arterial media después de la administración intravenosa de 5mg/kg de amiodarona con etanol.

Muñoz y asociados<sup>2</sup> encontraron una caída en la presión sistólica ventricular izquierda y su dP/dt máxima, con un pico de efecto al final de la inyección (la droga fue administrada en un periodo de tres minutos), con un consiguiente retorno a todos los parámetros hemodinámicos basales.

Cote y su grupo<sup>22</sup> demostraron un aumento en el flujo sanguíneo coronario, pero no sabemos si sólo se usó amiodarona pura.

## 2) Tween 80 (polisorbato)

**2.1)** Ha sido estudiada la acción electrofisiológica del tween 80 sobre la superficie endocárdica de la pared libre de la aurícula izquierda de corazones de ratas, mostrando que produce un alargamiento dependiente de concentración de la duración del potencial de acción, aunque sin cambios en la V max.

Estudios electrofisiológicos en perros anestesiados<sup>23</sup> evidenciaron que después de la administración de 10 y 20 mg/kg de tween 80, equivalentes a la cantidad de diluyente de la amiodarona intravenosa comercial, se produce una disminución en el ritmo cardíaco, una prolongación del tiempo de recuperación del nodo sinusal, con depresión de la función del nodo AV y la disminución de ambos períodos refractarios auricular y ventricular. No se observó ningún cambio después de la administración de una segunda dosis de tween 80.

Estos autores concluyen que los cambios electrofisiológicos inducidos por el tween 80 son similares a los producidos por la amiodarona.

Por el contrario, Platou y colaboradores<sup>24</sup> no encontraron efectos electrofisiológicos del solvente (sólo dos perros). Únicamente los datos hemodinámicos y una rápida taquifilaxia son coincidentes en todos los trabajos mencionados.

Considerando que el tween 80 induce liberación de histamina<sup>1</sup> y que la histamina tiene una potente acción electrofisiológica, es lógico pensar que los mecanismos electrofisiológicos del solvente son en parte dependientes de histamina. Aunque las acciones electrofisiológicas del tween 80 y la de la infusión de histamina no son exactamente las mismas (*Cuadro I*).

La histamina aumenta el ritmo sinusal en todas las especies estudiadas,<sup>25,26</sup> y la respuesta cronotrópica a la histamina es preservada aun con reducción de catecolaminas, destrucción de terminales adrenérgicas o bloqueo de receptores adrenérgicos beta.<sup>27,28</sup>

Este aumento en la frecuencia cardíaca es antagonizado por bloqueo de receptores H2 excepto en el conejo, donde la adición de un antagonista de receptores H1 es necesaria para la prevención completa de la respuesta cronotrópica a la histamina, y en perros, en los que la naturaleza de los receptores de histamina permanece incierta.

El mecanismo por el cual la histamina aumenta la frecuencia cardíaca involucra varios mecanismos subcelulares, pero finalmente, la acción de la histamina en el ritmo sinusal puede ser interpretada como una potenciación del automatismo normal.

En células auriculares, la histamina produce hiperpolarización, aumenta la despolarización diastólica, un potencial umbral aumentado y el desarrollo de repolarización retardada.<sup>29</sup>

El efecto más prominente de la histamina en el nodo auriculoventricular es una disminución de la conducción evitable con el uso de bloqueadores 1 y reproducible con agonistas específicos H1.<sup>30,31</sup>

La acción arritmogénica de la histamina sobre las células ventriculares aumentan la automaticidad normal de las fibras de Purkinje y una actividad anormal en ambas células de trabajo (Purkinje y ventriculares).

Como se mostró en el *cuadro I*, la acción de la histamina es diferente a la descrita para el diluyente, particularmente la depresión sinusal y el aumento de los períodos refractarios.

La liberación de histamina es originada en los nervios simpáticos cardíacos,<sup>32</sup> en mastocitos peritoneales y otros tejidos.<sup>11</sup>

La liberación de histamina es simultánea a la liberación de otras sustancias como prostaglandinas, tromboxanos y cininas,<sup>17</sup> lo que complica un poco las explicaciones, ya que éstos pueden a su vez tener acciones electrofisiológicas.

La histamina induce liberación de adenosina,<sup>33</sup> y esto hace suponer que la acción electrofisiológica de la histamina en el nodo auriculoventricular es debida en parte al efecto del nucleótido.<sup>34</sup>

Como se mencionó para la adenosina, cada sustancia descrita tiene su propia acción electrofisiológica directa o por modulación.

En conclusión no es posible atribuir una sola explicación a los efectos electrofisiológicos del diluyente.

**2.2) Datos hemodinámicos.** Al igual que con los efectos electrofisiológicos, han sido encontradas diferentes respuestas hemodinámicas entre las especies estudiadas. Demostrándose que la hipotensión es más severa en modelos caninos que en el humano.<sup>21</sup>

En el trabajo de Muñoz y colaboradores,<sup>2</sup> las alteraciones hemodinámicas producto de la administración aguda de amiodarona sin diluyente fueron comparadas frente a las de amiodarona comercial (con diluyente tween 80) en humanos. Dos períodos fueron observados. En el primero, la caída de la presión sistólica ventricular izquierda y aórtica se documentó en ambos grupos; el efecto pico ocurrió en el tercer minuto. La dP/dt máxima disminuyó en ambos grupos, siendo más importante en el grupo con tween 80. En el segundo período, a los seis minutos después de empezar la inyección, las diferencias no fueron observadas.

En perros, la inyección de tween 80 induce una caída, pronunciada pero transitoria, en la presión media aórtica.<sup>24</sup>

En el estudio de Masini y colaboradores,<sup>1</sup> el diluyente se administró en un período de cinco minutos, produciendo una severa hipotensión después de la primera dosis, mientras que en una segunda inyección (24 horas después) causó escasos efectos hipotensores. La liberación de histamina fue demostrada por un marcado aumento en su concentración plasmática, con un valor máximo a los 10 minutos después de la administración del diluyente.

Al igual que con las acciones electrofisiológicas, el bloqueo de los receptores H1 y H2 redujo significativamente los efectos cardiovasculares del diluyente.

Uno de nosotros,<sup>35</sup> al inyectar 5 mg/kg de amiodarona suspendida ultrasónicamente en agua destilada (*Figura 1A*), encontró que ésta no induce variaciones significativas en la presión sanguínea, sino una caída transitoria un minuto después de la inyección, así como un aumento no significativo de la dP/dt máxima y presión ventricular izquierda y aórtica; pero la administración de 10 mg/kg de amiodarona intravenosa comercial, así como del diluyente (*Figura 1B*), producen una caída dramática de todos los parámetros hemodinámicos estudiados.

## CONCLUSIONES

Aunque las controversias continúan, el impacto electrofisiológico y hemodinámico de la administración aguda de amiodarona, en su forma comercial disponible, parece ser la conjunción de las acciones de la

amiodarona y de su diluyente. La importancia clínica de sus acciones ha sido establecida,<sup>36,37</sup> aunque no hay grandes ventajas reales, incluyendo la posibilidad de antagonizar los efectos mencionados con el uso de bloqueadores del receptor de histamina o antagonismo puro del receptor.

Por todo lo anterior, aunque la amiodarona químicamente es la misma administrada en forma aguda por vía intravenosa que la aplicada crónicamente por vía oral, desde el punto de vista funcional es como si se tratara de dos antiarrítmicos diferentes, con algunos efectos similares.

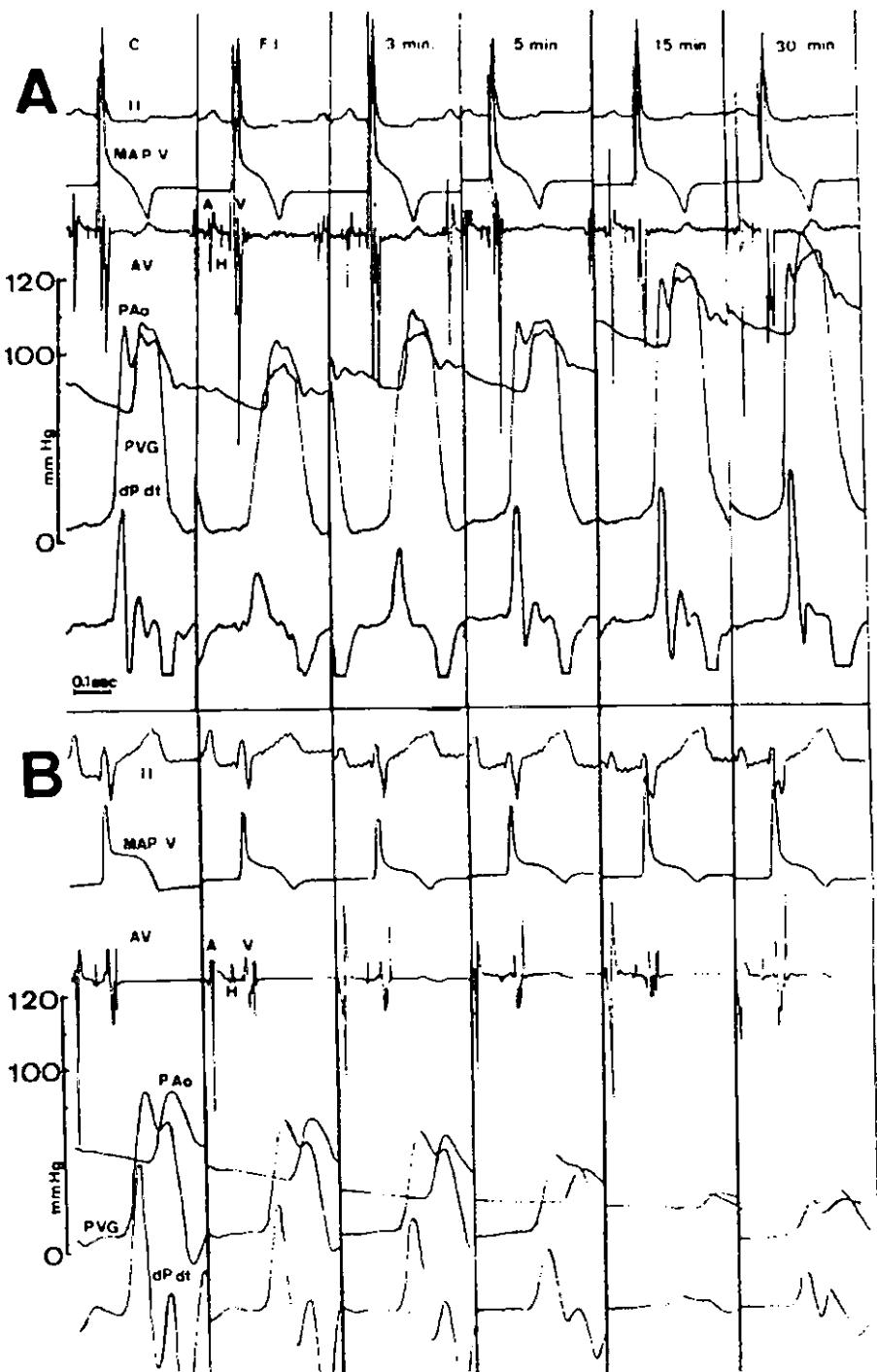


Figura 1.

**Panel A:** Inyección de la amiodarona suspendida ultrasónicamente en agua destilada. Se observan los trazos correspondientes al control (C), final de la inyección (F.I.), a los 3, 5, 15 y 30 minutos posteriores.

En la primera línea se observa la derivación II (II) del electrocardiograma de superficie, el potencial de acción monofásico del ventrículo derecho (MAP V), el electrograma intracavítario de la región auriculoventricular (AV) donde se muestran el potencial auricular (A), el del His de His (H) y el del ventrículo (V), las curvas de presión aórtica (PAo) del ventrículo izquierdo (PVG), y la dP/dt de la contracción del ventrículo izquierdo.

**Panel B:** (Abreviaturas igual que en el panel A). Se observan los cambios causados por la inyección del polisorbato (Tween 80) en donde se ve que se provoca alargamiento del intervalo AH, así como una importante depresión de la contractilidad del ventrículo izquierdo, con la subsecuente disminución de la presión ventricular y aórtica, que no se provocan con la inyección de la amiodarona, aunque sí hay los cambios electrofisiológicos que produce la amiodarona (ver texto).

## BIBLIOGRAFÍA

- Masini E, Planchenault J, Pezzardi F, Gauthier P, Gagnol JP. Histamine releasing properties of polisorbate 80 in vitro in vivo: Correlation with its hypotensive action in the dog. *Agent Actions* 1985; 16: 470-477.
- Muñoz A, Karila P, Gallay P et al. A randomize hemodynamic comparison of intravenous amiodarone with and without solvant. *Eur Heart J* 1988; 9: 142-148.
- Nosál R, Ondrias K, Pecivova J, Drábiková K. Histamine liberation and membrane fluidisation of mast cells exposed to the beta adrenoceptor blocking drug propranolol. *Agents Actions* 1988, 23: 143-145.
- Coutte R, Fontaine G, Frank R, Dragodanne C, Phan-Thuc H, Facquet J. Studied électrocardiologique des effets de l'amiodarone sur la conduction intracardiaque chez l'homme. *Ann Cardiol Angeiol* 1976; 25: 543-548.
- Nattel S, Davies M, Quantz M. The antiarrhythmic efficacy of amiodarone and desethylamiodarone, alone and in combination, in dogs acute myocardial infarction. *Circulation* 1988; 77: 200-208.
- Debbas NMG, Du Cailar C, Sassine A, Derancourt J, Demaille JG, Puech P. Determination of cardiac and plasma drug levels during long term amiodarone therapy. *Eur J Clin Invest* 1982; 13: 123-127.
- Touboul P, Huerta F, Porte J, Delahaye JP. Bases électrophysiologiques de l'action antiarythmique de l'amiodarone chez l'homme. *Arch Mal Coeur* 1976; 69: 845-853.
- Cabasson J, Puech P, Mellet JM, Guimond C, Bachy C, Sassine A. Analyse des effets électrophysiologiques de l'amiodarone par l'enregistrement simultané des potentiels d'action monophasique et du faisceau de His. *Arch Mal Coeur* 1976; 7: 691-399.
- Singh BN, Vaughan-Williams EM. The effect of amiodarone, a new antianginal drug on cardiac muscle. *Br J Pharmac* 1970, 39: 657-667.
- Rougier O, Vassort G, Stämfli R. Voltage clamp experiments on frog atrial heart muscle fibres with the sucrose-gap technique. *Plflügers Arch* 1968; 301: 91-108.
- Mason JW, Hondeghem LM, Katzung BG. Block of inactivated sodium channels and of depolarization induced automaticity in guinea papillary muscle by amiodarone. *Circ Res* 1984; 55: 277-285.
- Nattel S, Talajic M, Quantz M, DeRoode M. Frequency-dependent effects of amiodarone on atrioventricular nodal function and slow-channel action potentials: Evidence for calcium channel-blocking activity. *Circulation* 1987; 76: 442-449.
- Pritchard DA, Singh BN, Hurley PJ. Effects of amiodarone and thyroid function in patients with ischaemic heart disease. *Br Heart J* 1975; 37: 856-60.
- Kerin NZ, Blevins RD, Benaderet D et al. Relation of serum reverse T3 to amiodarone antiarrhythmic efficacy and toxicity. *Am J Cardiol* 1986; 57: 128-30.
- Williams LT, Lefkowitz RJ, Hathaway DR, Watanabe AM, Besch HR. Tiered Hormone regulation of beta-adrenergic receptor number. *J Biol Chem* 1977; 252: 2787.
- Sing BM. Amiodarone: Electropharmacologic Properties. In: Vaughan-Williams EM, Campbell TJ (eds). *Antiarrhythmic Drugs. Handbook of experimental pharmacology*. Vol 89. Berlin: Springer-Verlag, 1989; 335-364.
- Bigger JT, Hoffman BF. Antiarrhythmic drugs. In: Goodman-Gilman A, Goodman LS, Rall TW, Murad F (eds). *The pharmacological basis of therapeutics*. 7th. ed. New York: Mac Millan Publishing Company, 1985; 748-783.
- Charlier R. Cardiac actions in the dog of a new antagonist of adrenergic excitation with does not produce competitive blockade of adrenoreceptors. *Br J Pharmacol* 1970; 39: 668.
- Sharma AD, Corr PB, Sobel BE. Modulation by amiodarone of cardiac adrenergic receptors in their electrophysiologic responsiveness to catecholamines (Abstr). *Circulation* 1983; 68 (2): 393.
- Vastesaeger M, Gillot P, Rasson G. Etude clinique d'une nouvelle médication antiangoreuse. *Acta Cardiol* 1967; 22: 483-488.
- Gough WB, Zeiler RH, Barreca P, El-Sherif N. Hypotensive action of commercial intravenous amiodarone and polisorbate 80 in dogs. *J Cardivasc Pharmac* 1982; 4: 375-380.
- Cote P, Bourassa MG, Delaive J, Janine A, Froment R, David P. Effects of amiodarone on cardiac and coronary hemodynamics and on myocardial metabolism in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1979; 59: 1165-1172.
- Torres-Arraut E, Singh S, Pickoffas. Electrophysiologic effects of tween 80 in the myocardium and specialized conduction of the canine heart. *J Electrocardiol* 1984; 17: 145-151.
- Platou ES, Refsum H. Acute electrophysiologic and blood pressure effects of amiodarone and its solvent in dogs. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1986; 58: 163-168.
- Flynn SB, Gristwood RW, Owen DA. Differentiation of the roles of histamine H1 and H2 receptors in the mediation of the effects of histamine in the isolated working heart of the guinea pig. *Br J Pharmacol* 1979; 65: 127-137.
- Wollemann M, Papp JG. Blockade by cimetidine of the effects of histamine on adenylate cyclase activity, spontaneous rate and contractility in the developing prenatal heart. *Agents Actions* 1979; 9: 29-30.
- Mannaioni PF. Interaction between histamine and dichlorisoproterenol, hexamethonium, pentidine and diphenhydramine in normal and reserpine treated heart preparations. *Br J Pharmacol* 1960; 15: 500-505.
- Trendelenburg U. The action of histamine and 5-hydroxytryptamine on isolated mammalian atria. *J Pharmacol Exp Ther* 1960; 130: 450-460.
- Levi R, Malm JR, Bowman FO, Rosen MR. The arrhythmic actions of histamine on human atrial fibers. *Circ Res* 1981; 49: 545-550.
- Flacke W, Atanackovic D, Gillis RA, Alper MH. The actions of histamine on the mammalian heart. *J Pharmacol Exp Ther* 1967; 155: 271-278.
- Levi R, Kuye JO. Pharmacological characterization of cardiac histamine receptors Sensitivity to H1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 1974; 27: 330-338.
- Levi R, Kuye JO. Pharmacological characterization of cardiac histamine receptors. Sensitivity to H1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 1974; 27: 330-338.
- Wiedmeier VT, Spell LH. Effects of catecholamines, histamine and nitroglycerin on flow, oxygen utilization, and adenosine production in the perfused guinea pig heart. *Circ Res* 1977; 41: 503-508.
- Sakuma I, Genovese A, Gross SS et al. Histamine-induced atrioventricular conduction block mediated by adenosine. *Circulation* 78 (4 part II), 1988; 349. Abstract.
- Fabregat JR. Modulation de l'action électrophysiologique de l'amiodarone par sa formule galénique ou par modulation du tonus sympathique. *Mémoires de la Faculté de Médecine de Montpellier*. France, 1989.
- Levine JH, Massumi A, Scheinman MM et al. Intravenous Amiodarone for recurrent sustained hypotensive ventricular tachyarrhythmias. Intravenous Amiodarone Multicenter Trial Group. *J Am Cardio* 1996; 27 (1): 67-75.
- Chow MS. Intravenous amiodarone: pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. *Ann Pharmacother* 1996; 30 (6): 637-643.