

Kardiyoloji

Proaritmi: Antiaritmik İlaç Tedavisinde Önemli Bir Sorun

Şehsuvar ER TÜRK*
Kenan ÖMÜRLÜ*

Son yıllarda ventriküler aritmiler ve bunlarla ilişkili ani kardiyak ölümlere ilginin artması ve aritmileri saptamaya yönelik teknolojinin gelişmesi, antiaritmik ilaç kullanımında artışa yol açmıştır. Bu durum, antiaritmik ilaçlarla "mevcut aritminin ağırlaşabildiği veya yeni aritmilerin ortaya çıkışının kolaylaşabildiği" gerçeğinin farkedilmesini sağlamıştır (1-5). Yaklaşık 70 yıl önce, kinidin uygulanan hastalarda ani kardiyak arrest gelişimi şeklinde gözlemlenen bu komplikasyon üzerinde son 10 yılda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak, saptanması, tanımlanması, mekanizmaları, insidansı ve bu komplikasyon için risk altında olan hastalar konusunda çelişkili görüşler vardır (6), hatta komplikasyonu isimlendirmede bile ortak bir görüş yoktur (7).

Bu yazıda, nadir olmayan ve hayatı tehdit edebilme potansiyeli olan bu komplikasyon üzerinde yapılan çalışmalar gözden geçirilerek özetlenmiştir.

TERMİNOLOJİ

İlaçlarla ortaya çıkan aritmileri isimlendirmede yaygın olarak kullanılan terimler "proaritmi", "aritmojenez" ve "aritmi agrevasyonu" dur.

Aritmojenenez, herhangi bir sebeple aritmi oluşmasını anlatmaktadır. Spesifik olarak ilaçlarla oluşan aritmileri tanımlamadığı gibi, mevcut aritminin ağırlaşması anlamına da gelmemektedir.

Aritmi agrevasyonu ilaçlarla aritminin ağırlaşmasını anlatmakla birlikte, yeni aritmi oluşumunu tanımlamamaktadır.

*Ank. Ün. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları-Kardiyoloji A.B.D.

Proaritmi terimi ise ilaçlarla, özellikle antiaritmik ilaçlarla, mevcut aritminin ağırlaşması ve/veya yeni aritmilerin oluşması anlamına gelmektedir (7). Aritmojenenez ve aritmi agrevasyonu proaritminin iki kategorisidir (8).

PROARİTMİNİN SAPTANMA METODLARI

1. Semptomatoloji: Antiaritmik ilaçla tedaviye başlandıktan kısa bir süre sonra semptomların artışı yada ani ölüm, tedavinin yetersizliğinden olabileceği gibi proaritmik etki sebebi ile de olabilir (9).

2. Noninvaziv Teknikler: Çeşitli çalışmalarda kullanılan noninvaziv teknikler yüzeysel EKG, ambulatuar EKG monitorizasyonu, maksimal egzersiz-Treadmill-test ve signal averaging (geç potansiyellerin saptanması) dir (9,10).

3. İnvaziv Teknikler (Elektrofizyolojik Çalışma, Programmed Electrical Stimulation): Burada prensip, sağ ventrikül apeksine yerleştirilen elektrod kateterler ile prematüre stimuluslar uygulayarak, antiaritmik ilaçla aritmi oluşumunun kolaylaşp kolaylaşmadığını saptamaktır (11)-Elektrofizyolojik çalışmanın uygun olduğu aritmiler anatomik veya fonksiyonel ara yolu olan ve genellikle reentrant tipte aritmilerdir (12).

PROARİTMİNİN KRİTERLERİ VE KLİNİK TİPLERİ

İlk olarak 1982'de Velebit ve grubunun noninvaziv tekniklerle yaptıkları çalışmada bildirilen kriterler: 1) Ventriküler prematüre komplekslerin

sıklığında saatte 4 kat artış, 2) Couplet yada non-sustained ventriküler takikardilerin sıklığında saatte 10 kat artış ve 3) Daha evvelce olmayan sustained ventriküler takikardi ortaya çıkmasıdır (4).

Ancak aritmi sıklığında sürekli değişiklik olabildiğinden, sonradan ventriküler prematüre komplekslerin kontroldeki sıklığına göre proaritmi kriteri olabilmesi için artması gereken miktar değiştirilmiştir. Buna göre Morganroth'un bildirdiği kriterler şunlardır (13):

1. Daha önceden saptanmamış ve diğer provakatör etkilere bağlı olmayan yeni ventriküler takiaritminin ortaya çıkması,

2. Daha önceden saptanan aritmilerdeki değişiklik,

a) Ventriküler prematüre komplekslerin sıklığında artış:

| Bazalde Saatlik Sıklık | Proaritmik etki için gerekli artış |
|------------------------|------------------------------------|
| 1-50 | 10 kat |
| 51 -100 | 5 kat |
| 101-300 | 4 kat |
| 301'den fazla | 3 kat |

b) Ventriküler takikardi hızında artış,
c) Ventriküler takikardi tipinde değişiklik (Nonsustained ventriküler takikardinin (VT) sustained VT'ye, sustained VT'nin ventriküler fibrilasyon yada Torsades de pointes'a dönüşmesi,

d) Ventriküler takikardinin daha zor sonlandırılması,

Ancak bazı araştırmacılar ventriküler prematüre komplekslerinin sıklığında artışı proaritmi olarak kabul etmemekte, yalnızca yeni başlayan polimorf VT, yeni başlayan sustained uniform VT ve ventriküler fibrilasyon yada kardiak arresti proaritmik cevap olarak değerlendirmektedirler (14).

Elektrofizyolojik çalışmada proaritmi kriterleri ise şu şekildedir (15):

1. Bazalde yalnızca nonsustained VT indüklenebilirken sustained VT veya ventriküler fibrilasyon oluşması,

2. Bazalde stimulyasyonla sonlandırılabilen sustained VT'nin kardiyoversiyon gerektiren sustained VT'ye dönüşmesi,

3. Bazalde gereken **daha az** stimulusla sustained VT veya ventriküler fibrilasyon oluşması,

4. Bazalde stimulusla sustained VT oluşurken ilaçla spontan olarak sustained VT oluşması.

Tablo 1'de genellikle kabul edilen proaritmi kriterleri, Tablo 2'de proaritminin klinik tipleri özetlenmiştir.

PROARİTMİNİN MEKANİZMALARI

Antiarritmik ilaçların proaritmik etkilerin mekanizması kesin olarak bilinmemektedir, ancak genel eğilim, ilaçların temel elektrofizyolojik ve terapötik etkileri ile ilişkili olarak açıklamak şeklindedir (3,6). Muhtemel mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir.

1. Repolarizasyon Uniform Olmaması:

Vaughan-Williams Class I ve Class III ajanlarla oluşan ventriküler aritmilerin çoğunda QRS, QT ve JT intervallerinde uzama görülmektedir. Repolarizasyonun uzaması refrakter periyodun zamana bağlı dağılımı ve fibrillerin uniform olmayan repolarizasyonu şeklinde olabilir, böylece reentry odakları olmayan ortaya çıkabilir.

Tablo 1. Proaritmi Kriterleri
(Referans 16'dan Değiştirilerek)

A. Noninvaziv Testlerde

1. Yeni aritmi ortaya çıkması

- Nonsustained VT
- Sustained VT
- Torsades de pointes
- Ventriküler flutter/fibrilasyon
- Atrial flutter/fibrilasyon

2. Mevcut aritminin ağırlaşması

- Nonsustained VT'nin sustained VT'ye dönüşmesi
- Daha hızlı, semptomatik sustained VT oluşması
- Paroksizmal atrial fibrilasyon sıklığında artış
- Ventriküler prematürelere sıklığında artış

| Bazalde Saatlik Frekans | Proaritmik Cevap |
|-------------------------|------------------|
| 1-50 | kat |
| 51-100 | 5 kat |
| 101-300 | 4 kat |
| 301'den fazla | 3 kat |

B. İnvaziv Testlerde

- Daha az sayıda stimulusla aritmi oluşması
- Spontan olarak aritmi oluşması
- Semptomatik ve sonlandırılması güç aritmi oluşması
- Bazalde nonsustained VT indüklenebilirken aynı sayıda stimulusla sustained VT indüklenmesi

Tablo 2. Proaritminin Klinik Tipleri
(Referans 17'den Değiştirilerek)

- A. Braditritmiler**
1. Sinüzal bradiaritmisi
 - a) Sinüzal bradikardi/arrest
 - b) Sinoatrial blok
 2. Atrioventriküler blok
- B. Takiaritmiler**
1. Supraventriküler
 - a) Atrial takikardi
 - b) Nonparoksizmal AV junctional takikardi
 2. Ventriküler
 - a) Ventriküler prematüre kompleksler
 - b) Nonsustained VT
 - c) Sustained uniform VT
 - d) Torsades de pointes
 - e) Ventriküler fibrilasyon, kardiyak arrest

2. İletim Zamanındaki Değişiklikler: Flecainide ve encainide gibi ajanlar JT intervalini uzatmazlar, QRS genişlemesi ile QT uzamasına yol açarlar. Bu yüzden bunların intraventriküler iletimi yavaşlatarak proaritmik etki gösterdikleri ileri sürülmüştür. İletimdeki bu yavaşlama uniform olmaz ise yeni reentry odakları oluşur veya mevcut reentry odağı fonksiyonel hale gelebilir.

3. Otomatisite Artışı ve Triggered Aktivite: Repolarizasyon uzatan ilaçlar otomatisite artışı sonucunda ektopik impulsları ve takikardileri indükleyebilirler. Repolarizasyonun uzaması erken afterdepolarizasyonların oluşumuna, buda triggered aktivite oluşumuna yol açabilir. Erken afterdepolarizasyonların amplitüdü yeterince büyük olduğunda eşik potansiyele ulaşarak takiaritmileri indükleyebilir. Bu mekanizmanın sorumlu olduğu bir aritmi şekli Torsades de pointes'dir. Hipokalemi ve bradikardi gibi repolarizasyonu uzatan durumlar Torsades de pointes'a predispozisyon yaratırlar.

4. Defibrilasyon Eşiği: Bazı ilaçlarla oluşan ventriküler fibrilasyonda elektrikli defibrilasyon çok güç ve bazan olanaksızdır. Bu durum ilaçların defibrilasyon eşiğini etkilediklerini düşündürmektedir. Lidocaine ve amiodarone'un de fibrilasyon eşiğini yükselttiği saptanmıştır.

5. Pacin Eşiği: Bazı ilaçlar endokardial pacing eşiğini yükselterek, pacing yetersizliğine bağlı aritmileri indükleyebilirler. Flecainide, kinidin, procainamide, verapamil ve beta bloker ajanlar pacing eşiğini yükseltirler.

6. Sinoatrial Fonksiyona Etki: En sık görülen etki, antiadrenerjik veya direk etki ile olabilen sinüzal bradikardidir. Bu olay beta bloker ajanlar ve amiodarone ile ortaya çıkabilir. Lidocaine ve mexiletine sinüs düğümü disfonksiyonu olan bireylerde sinüs düğümü otomatisite ve iletimini azaltabilir.

7. Atrioventriküler İletime Etki: Atrioventriküler blokla birlikte olan atrial takikardide disopyramide antikolinerjik etkisi ile ventriküler cevabı artırabilir. Flecainide atrial flutterde, lidocaine ve verapamil de bazı atrial fibrilasyonlu hastalarda ventrikül hızını artırmaktadır. Atrioventriküler reentran takikardili hastalarda flecainide gibi aksesuar yolda iletimi yavaşlatan ilaçlar -eğer iletim tamamen bozulmazsa- paroksizmal aritmiyi sürekli hale getirebilirler.

PROARİTİMİN RİSK FAKTÖRLERİ

Mevcut aritminin ağırlığı ve organik kalb hastalığı yada kalp yetersizliğinin varlığı proaritmi için risk faktörü olarak sayılmaktadır (18,19,20).

Mevcut aritmisi sustained VT veya ventriküler fibrilasyon olana hastalarda proaritmik cevaplar, ventriküler prematüre kompleksleri yada nonsustained VT olan hastalara göre 2-3 kat daha fazla olmaktadır (18,19). Aynı şekilde organik kalb hastalığının varlığı da proaritmi insidansını 2-3 kat artırmaktadır (18). Slater ve grubun çalışmasında ortalama ejeksiyon fraksiyonu, proaritmik etki görülen hastalarda %37 iken, proaritmik etki görülmeyenlerde %43 olarak saptanmıştır. Ejeksiyon fraksiyonu %35'in altında olan hastalarda proaritmik etkiler anlamlı olarak artmaktadır (2,19).

Ayrıca, kesin olmamakla birlikte hipokalemi, hipomagnezemi ve atrial fibrilasyonun varlığı da proaritmi için risk faktörü olarak ileri sürülmektedir (14,18,21).

Diğer önemli bir gözlem egzersizin proaritmi insidansını artırmasıdır. Slater ve grubu hastaların %33'ünde yalnızca egzersiz testi ile proaritmi geliştiğini saptamıştır (19). Ranger ve grubu da egzersizle flecainide'e bağlı QRS genişlemesinin arttığını ve bunun proaritmi gelişmesine yol açabileceğini ileri sürmüştür (22).

Yapılan çalışmalarda yaş, cinsiyet, mevcut kalb hastalığının tipi, bazal EKG'deki intervaller ve bunlarda tedavi sırasında olan değişikliklerle proaritmik olaylar arasında bir ilişki saptanmamıştır (2,18,19). Aynı zamanda bir antiaritmik ilaçla proaritmik etki gelişmesi, aynı subclass'dan da olsa başka bir ilaçla proaritmik gelişeceğine işaret etmemektedir (6).

PROARİTMİK ETKİLERİN İNSİDANSI

Antiartimik ilaçların proaritmik potansiyeli önemli ve yaygın bir sorundur. Ruskin ve grubu myokard infarktüsü ile ilişkisi olmaksızın kardiyak arrest gelişen 98 hastanın 5'inde (%5) sebebin antiaritmik ilaç kullanımı olduğunu bildirmiştir (23). Hohnloser ve Meinertz 20 klinik raporda, ambulatuvar EKG monitörizasyonu sırasında bildirilen 101 takiaritmik sonucu ölen hastadan 47'sinin (%46.5) antiaritmik tedavi altında olduğunu saptamışlardır (24). Campbell de antiaritmik ilaçlara bağlı yan etki görülen 1333 olgudan 73'ünün (%5.5) proaritmik komplikasyon olduğunu ve bunlardan 33'ünün ölümle sonuçlandığını bildirmiştir (25).

Velebit ve grubu 48 saatlik Holter monitörizasyonla 155 hastada yapılan 722 ilaç testinde 80 (%11) proaritmik etki saptanmıştır. Hastaların 53'ünde (%34) proaritmik cevap ortaya çıkmıştır (4).

Nathan ve grubu flecainide uygulanan 152 hastanın 7'sinde (%4.6) proaritmik etki saptarken (26), Silim ve grubu aynı ilaçla 100 hastanın 9'unda (%9) proaritmik oluştuğunu bildirmiştir. Bu çalışmadaki önemli bir gözlem, proaritmik etkinin genellikle tedavi başlatıldıktan sonra ilk bir hafta içinde ortaya çıkmasıdır (27).

Winkle ve grubu yaptıkları noninvaziv çalışmada encainide ile hastaların %8'inde proaritmik etki görüldüğü bildirmiştir (28).

Pratt, moricizinc uygulanan 908 hastadan 29'unda (%3.2) proaritmik saptanmıştır. Bunlardan 26'sında (%90) proaritmik cevap ilk bir hafta içinde ortaya çıkmıştır (20).

Podrid ve grubu, 11 değişik antiaritmik ilaçla 400 hastada yapılan 1287 noninvaziv testin 117'sinde (%9), 52 hastada yapılan 248 elektrofizyolojik testin 45'inde (%18) proaritmik saptamış, tek tek ilaçlarla proaritmik etkinin %5-37 arasında değiştiğini bildirmiştir (2).

Rinkenberger ve grubu elektrofizyolojik çalışma ile, disopyramide, amiodarone, encainide ve kinidin uygulanan 83 hastanın 11'inde (%13) proaritmik etki saptanmıştır (29).

Farre ve grubu elektrofizyolojik çalışma ile, geçirilmiş myokard infarktüsü olan 22 hastanın 11'inde (%50) mexiletine ve propafenone'un proaritmik etki gösterdiğini bildirmiştir (30).

Morganroth ve Horowitz, flecainide uygulanan hastalarda yapılan elektrofizyolojik çalışma ile 254 hastanın 30'unda (%12) proaritmik etki bildirmişlerdir (13).

Torres ve grubu elektrofizyolojik çalışma ile çeşitli antiaritmik ilaçlarla 181 hastanın 43'ünde (%23) proaritmik geliştiğini bildirmiştir (1).

Poser ve grubu 63 hastada yapılan 216 elektrofizyolojik testten 35'inde (%16), hastalarına 19'unca (%30) proaritmik cevap saptamıştır (11).

Horowitz ve grubu da 160 hastada yapılan 432 elektrofizyolojik çalışmanın 68'inde (%16) proaritmik saptamıştır. Hastaların 51'inde (%32) en az bir proaritmik cevap ortaya çıkmıştır (15).

Çeşitli çalışmalarda bildirilen proaritmik insidansları arasındaki farklılıklar vardır. Bunun sebebi farklı ilaçlar kullanılması olabileceği gibi, daha da önemlisi proaritmik keskin kriterleri hakkında ortak bir görüş olmamasıdır. Tablo 3'de noninvaziv ve invaziv testlerde yapılan bazı çalışmalarda bildirilen proaritmik insidansları görülmektedir.

PROARİTMİNİN TEDAVİSİ

Antiartimik ilaçların proaritmik potansiyeli yaşamı tehdit ettiği ve önceden tahmin edilmediği için, kullanımları dikkatli gözlenmeli, iyi endikasyon konulmalı ve tedavi mutlaka hastanede başlatılmalıdır. Aritminin beklenmeyen alevlenmesi veya yeni bir aritmi oluşması durumunda proaritmik akla gelmeli ve antiaritmik ilaçla tedavi gereksinimi yeniden gözden geçirelerek uygun bir strateji izlenmelidir. Bu stratejiler, ilaç dozunu azaltmak, başka bir ilaca geçmek yada başka bir ilaç eklemek şeklinde olabilir. Örneğin Rankin ve grubu sotalol, hipokalemi ve hipomagnezemi sonucu gelişen Torsades de pointes olan bir has-

Tablo 3. Çeşitli Çalışmalarda Bildirilen Proaritmi İnsidansları

| Otör (Referans) | İlaçlar | Proaritmi/ Total Hasta | % | Proaritmi/ Total test | % |
|-------------------------------|-------------|---------------------------|-----|--------------------------|----|
| Noninvaziv Testlerde | | | | | |
| Velebit ¹ | Multipl | 53/155 | 34 | 80/722 | 11 |
| Nathan ^{2*} | Flecainide | 7/152 | 4.6 | — | — |
| Sihm ^{3*} | Flecainide | 9/100 | 9 | — | — |
| Winkle ^{4*} | Encainide | 11/137 | 8 | — | — |
| Pratt ^{5*} | Moricizine | 29/908 | 3.2 | — | — |
| Podrid ⁶ | Multipl | ?/400 | — | 117/1287 | 9 |
| İnvaziv Testlerde | | | | | |
| ²⁹ Rinkenberger | Multipl | 11/83 | 13 | — | — |
| Frre ^{7*} | Mexiletine | 11/22 | 50 | — | — |
| ^{1*} Morganroth | Propafenone | — | — | — | — |
| Torres ⁸ | Flecainide | 30/254 | 12 | — | — |
| Poser ^{9*} | Multipl | 43/181 | 23 | — | — |
| Horowitz ^{10*} | Multipl | 19/63 | 30 | 35/216 | 16 |
| Podrid ⁶ | Multipl | 51/160 | 32 | 68/432 | 16 |
| | Multipl | ?/52 | — | 45/248 | 18 |

tada intravenöz amiodarone uygulaması ile, QT intervalinin daha da uzamasına karşın aritminin düzeltildiğini bildirmiştir (31). Ancak şüphesiz bu son strateji en tehlikeli olanıdır. Multipl ilaç rejimi uygulanan olgularda en uygun strateji, ilaç kardiyoversiyon ve pacing uygulanabilen bir hastanede gözlem altında tüm ilaçların kesilmesidir. Kalb yetersizliği, elektrolit dengesi bozukluğu, kardiyak iskemi gibi ağrıya edici faktörler saptanarak tedavi edilmelidir. Son olarak, seçilecek spesifik ilaç etkinliği ve proaritmik potansiyeli yönünden değerlendirilmelidir. (3,32).

SONUÇ

Tüm antiaritmik ilaçların mevcut aritmiyi ağırlaştırma veya yeni aritmi oluşturma, yani

proaritmi potansiyelleri vardır. Noninvaziv ve invaziv tekniklerle saptanabilen bu komplikasyonun mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Mevcut aritminin ağırlığı ve kalb yetersizliğinin varlığı proaritmi için risk faktörü sayılmakla birlikte, hangi hastada proaritmi gelişeceğini önceden tahmin etmek olanaksızdır. Antiaritmik ilaçların proaritmik etkisi genellikle tedavi başlatıldıktan sonra ilk bir hafta içinde ortaya çıkmaktadır.

Proaritmi insidansı yaklaşık %13 kadardır. Bu yaygın ve hayatı tehdit eden komplikasyon sebebi ile, hastaya antiaritmik ilaç başlanmadan önce çok iyi endikasyon konmalı ve tedavi mutlaka hastanede başlatılmalı, daha* sonra da hastalar çok dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

- Torres V, Flowers D, Somberg JC: The arrhythmogenicity of antiarrhythmic agents. *Am Heart J*, 109:1909-1917,1985.
- Podrid PJ, Lampert S, Graboy TB, Baltt CM, Lown B: Aggravation of arrhythmia by antiarrhythmic drugs-Incidence and predictors. *Am J Cardiol*, 59: 38E-44E, 1987.
- Creamer JE, Nathan AW, Camm AI: The proarrhythmic effects of antiarrhythmic drugs. *Am Heart J*, 114: 397-406, 1987.
- Velebit V, Podrid P, Lown B, Cohen BH, Graboy TB: Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs. *Circulation*, 65: 886-893,1982.
- Julian IDG: The arrhythmogenic effect of antiarrhythmic drugs. *Eur Heart J*, 9 Suppl B: 1-4,1988.
- Podrid PJ: Aggravation of arrhythmia: A complication of antiarrhythmic drug therapy. *Eur Heart J*, 10 Suppl E: 66-72,1989.
- Horowitz LN, Zipes DP, Bigger T, Campbell RWF, Morganroth J, Podrid PJ, Rosen MR, Woosley RL: Proarrhythmia, arrhythmogenesis or aggravation of arrhythmia-A status report, 1987. *Am J Cardiol*, 59: 54E-56E, 1987.
- Zipes DP: Proarrhythmic effects of antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol*, 59: 26E-31E, 1987.

9. Cowan JC, Bourke J, Campbell RWF: Arrhythmogenic effects of antiarrhythmic drugs. *Eur Heart J*, 7 Suppl A: 133-136,1986.
10. Ryden L: Noninvasive techniques in the evaluation of the arrhythmogenic effects. *Eur Heart J*, 9 Suppl B: 19-23,1988.
11. Poser RF, Podrid PJ, Lombardi F, Lown B: Aggravation of arrhythmia induced with antiarrhythmic drugs during electrophysiologic testing. *Am Heart J*, 110: 9-16,1985.
12. Buchalter M, Campbell RWF: Arrhythmogenesis and programmed stimulation techniques. *Eur Heart J*, 9 Suppl B: 13-17,1988.
13. Morganroth J, Horowitz LN: Flecainide: Its proarrhythmic effect and expected changes on the surface electrocardiogram. *Am J Cardiol*, 53: 89B-94B, 1984.
14. Josephson ME: Antiarrhythmic agents and the danger of proarrhythmic events. *Ann Intern Med*, 111: 101-103,1989.
15. Horowitz LN, Greenspan AM, Rae AP, Kay HR, Spielman SR: Proarrhythmic responses during electrophysiologic testing. *Am J Cardiol*, 59: 45E-48E, 1987.
16. McCollam PL, Parker RB, Beckman KJ, Hariman RJ, Bauman JL: Proarrhythmia: A paradoxical response to antiarrhythmic agents. *Pharmacotherapy*, 9: 144-153,1989.
17. Bigger JT, Sahar DI: Clinical types of proarrhythmic response to antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol*, 59: 2E-9E, 1987.
18. Morganroth J: Risk factors for the development of proarrhythmic events. *Am J Cardiol*, 59: 32E-37 E, 1987.
19. Slater W, Lampert S, Podrid PJ, Lown B: Clinical predictors of arrhythmia worsening by antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol*, 61:349-353,1988.
20. Pratt CM: Proarrhythmic potential of moricizine: Strengths and limitations of a data base analysis. *Am J Cardiol*, 65:51D-55D, 1990.
21. Levine JH, Morganroth J, Kadish AH: Mechanisms and risk for proarrhythmia with type Ia compared with Ic antiarrhythmic drug therapy. *Circulation*, 80: 1063-1069, 1989.
22. Ranger S, Talajic M, Lemery R, Roy D, Nattel S: Amplification of flecainide-induced ventricular conduction slowing by exercise. A potentially significant clinical consequence of use-dependent sodium channel blockade. *Circulation*, 79: 1000-1006,1989.
23. Ruskin JN, McGovern B, Garan H, DiMarco JP, Kelly E: Antiarrhythmic drugs: A possible cause of out-of-hospital cardiac arrest. *N Eng J Med*, 309:1302-1305,1983.
24. Hohnloser SH, Meinertz T: Recorded sudden cardiac death: Relationship to antiarrhythmic therapy. *Eur Heart J*, 9 Suppl B: 27-31,1988.
25. Campbell RWF: Arrhythmogenesis-A European perspective. *Am J Cardiol*, 59:49E-51E, 1987.
26. Nathan AW, Hellestrand KJ, Bexton RS, Banim SO, Spurrel RAJ, Caram AJ. Proarrhythmic effects of the new antiarrhythmic agent flecainide acetate. *Am Heart J*, 107: 222-228,1984.
27. Sihm I, Hansen FA, Rasmussen J, Pedersen AK, Thygesen K: Flecainide acetate in atrial flutter and fibrillation. The arrhythmogenic effect. *Eur Heart J*, 11: 145-148,1990.
28. Winkle RA, Mason JW, Griffin JC, Ross D. Malignant ventricular tachyarrhythmias associated with the use of encainide. *Am Heart J*, 102: 857-864,1981.
29. Rinkenberger RL, Prystowsky EN, Jackman WM, Naccarelli GV, Heger JC, Zipes DP: Drug conversion of nonsustained ventricular tachycardia to sustained ventricular tachycardia during serial electrophysiologic studies: Identification of drugs that exacerbate tachycardia and potential mechanisms. *Am Heart J*, 103:177-184,1982.
30. Farre J, Grande A, Albo PS, Marti F, Martinez P, Alfonso F, Rabago P: Arrhythmogenic effects of antiarrhythmic drugs in patient with old myocardial infarction and asymptomatic ventricular ectopic activity as studied by programmed electrical stimulation. *Eur Heart J*, 8 Suppl A: 113-119, 1987.
31. Rankin AC, Pringle SD, Cobbe SM: Acute treatment of torsades de pointes with amiodarone: Proarrhythmic association of QT prolongation. *Am Heart J*, 119: 185-186, 1990.
32. Brugada P, Wellens HJJ. Arrhythmogenesis of antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol*, 61:1108-1111,1988.