

# Estudio comparativo de la eficacia y seguridad del sotalol y la amiodarona para el tratamiento de las arritmias ventriculares crónicas sintomáticas

JOSE ESTEPO\*, JORGE GONZALEZ ZUELGARAY<sup>△</sup>, CARLOS BERTOLASI<sup>△</sup>, Téc. ELEONORA DUCE

División Cardiología, Hospital Argerich, Buenos Aires

\* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>△</sup> Miembro Titular SAC

Trabajo recibido para su publicación: 6/93. Aceptado: 11/93

Dirección para separatas: División Cardiología, Hospital Argerich, Almirante Brown 250, (1155) Buenos Aires, Argentina

## Antecedentes

El sotalol es un beta-bloqueante no cardioselectivo que tiene la particularidad de aumentar la duración del potencial de acción y del período refractario de las aurículas y de los ventrículos. El presente estudio fue diseñado para determinar la eficacia y seguridad del sotalol y comparar esta droga con la amiodarona.

## Material y método

Se estudiaron en forma prospectiva once pacientes consecutivos con extrasístoles ventriculares crónicas sintomáticas.

## Resultados

El sotalol (en dosis de 160 a 320 mg, divididas en dos tomas diarias) redujo en forma significativa la cantidad de extrasístoles ventriculares (77%) a los 3 días de tratamiento. El porcentaje de supresión total de extrasístoles ventriculares/hora con la amiodarona fue del 95,8%. Se observó eficacia en 9 pacientes (81,8%) con sotalol y en 11 pacientes (100%) con la amiodarona. Los efectos electrocardiográficos más significativos del sotalol fueron una disminución de la frecuencia cardíaca del 20,2% y una prolongación del intervalo QT del 15,8%. No se observó deterioro de la función ventricular ni proarritmia. El sotalol fue mejor tolerado a dosis bajas (160 mg) que a dosis más elevadas (320 mg). Se evidenciaron efectos adversos con la amiodarona (elevación de las enzimas hepáticas, intolerancia digestiva y prolongación del intervalo QTc), pero a la dosis total de 22,2 g fue en general bien tolerada.

## Conclusiones

A pesar de la menor eficacia respecto de la amiodarona, el bajo perfil en cuanto a efectos adversos y la rápida eficacia antiarrítmica del sotalol, lo convierten en un agente seguro y predecible para el tratamiento de las arritmias ventriculares crónicas sintomáticas. Rev. Arg. Cardiol 1994; 62 (3): 267-272.

**Palabras clave** Arritmia ventricular - Sotalol - Amiodarona.

El sotalol es un beta-bloqueante no cardioselectivo sin efecto estabilizador de membrana ni actividad simpaticomimética intrínseca, que tiene la particularidad de aumentar la duración del potencial de acción y del período refractario de las aurículas y de los ventrículos, lo que le confiere características de las drogas del grupo 3 en la clasificación de Vaughan Williams. (2-3) Estos efectos son comunes con la amiodarona, pero el perfil farmacológico de esta última es mucho más complejo. (4)

El sotalol tiene una absorción digestiva rápida y casi completa, una biodisponibilidad cer-

cana al 100%, posee acción cronotrópica negativa, deprime la conducción en el nódulo auriculoventricular (AV) y presenta un efecto inotrópico negativo mínimo o nulo. (5) Diversos estudios clínicos han examinado la acción antiarrítmica de esta droga tanto en pacientes con arritmias supraventriculares como en poblaciones con arritmias ventriculares malignas o potencialmente malignas. (6-11) En el estudio ESVEM, el sotalol resultó una droga antiarrítmica eficaz en aquellos pacientes con arritmias ventriculares en quienes se pudo evaluar adecuadamente la respuesta terapéutica mediante el

sistema Holter. (12) El presente estudio fue diseñado para determinar en forma prospectiva la eficacia y la seguridad del sotalol y comparar esta droga con la amiodarona en pacientes con arritmia ventricular crónica sintomática.

## MATERIAL Y METODO

### Población

Fueron incluidos pacientes de 18 años o más con un estudio Holter de 48 horas de registro con un promedio de 30 o más extrasístoles ventriculares (EV) sintomáticas por hora.

Los criterios de exclusión fueron: 1) insuficiencia cardíaca congestiva clase III o IV (NYHA); 2) angina inestable; 3) tratamiento con otras drogas antiarrítmicas; 4) infarto de miocardio reciente (menos de 3 meses de antigüedad); 5) función ventricular deprimida (fracción de acortamiento menor o igual a 25%, determinada mediante ecocardiograma bidimensional o fracción de eyección menor o igual a 30% con cámara gamma); 6) insuficiencia renal; 7) hipertensión arterial severa no controlada (presión diastólica mayor o igual a 120 mmHg); 8) enfermedad pulmonar obstructiva crónica; 9) otras contraindicaciones para el uso de beta-bloqueantes; 10) frecuencia cardíaca menor de 50 lat/min, enfermedad del nódulo sinusal, intervalo PR mayor o igual a 0,24 seg, bloqueo AV de segundo o tercer grado, intervalo QTc mayor o igual a 0,45 seg, pacientes con historia de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenida (debido a la inclusión de una fase

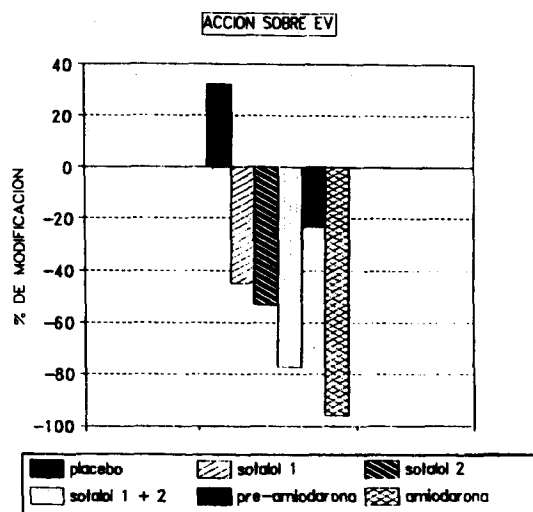


Figura 1

placebo) y antecedentes de *torsades de pointes*.

Fueron incluidos 11 pacientes (5 varones y 6 mujeres) con edades entre 22 y 73 años (media 51,9). La enfermedad subyacente fue: miocardiopatía hipertensiva en 3 pacientes (uno de ellos con prolapso valvular mitral), cardiopatía isquémica en 3 pacientes y miocarditis chagásica crónica en uno. En 4 pacientes no se demostró enfermedad cardíaca estructural.

### Diseño del estudio

Fase inicial: Luego de suspendida toda droga antiarrítmica durante no menos de 5 vidas medias, se efectuaron dos estudios Holter de 24

Tabla 1  
Características de los pacientes y respuesta a las drogas

Paciente	Sexo	Edad	Diagnóstico	H EV					
				Basal	Placebo	Sotalol (160 mg)	Sotalol (320 mg)	Preamiodarona	Amiodarona
1	F	51	SC	1.712	2.300	185		1.320	3
2	M	73	HTA	2.425	3.300	330		987	33
3	F	61	HTA	6.433	7.211	110		2.530	735
4	M	52	CI	13.538	25.890	30.582	15.671	7.970	50
5	M	40	SC	9.074	23.457	8.770	5.743	2.542	320
6	F	48	CI	1.438	480	0		1.248	24
7	M	22	SC	2.228	1.720	0		1.532	1
8	F	62	MChCr	14.965	9.324	1.322		15.476	601
9	F	57	SC	15.366	13.891	5.058	0	7.025	0
10	F	44	CI	8.407	11.520	10.078	324	17.520	734
11	M	61	HTA	1.795	3.320	21		1.305	0

CI: cardiopatía isquémica. H: Holter. HTA: hipertensión arterial. MChCr: miocardiopatía chagásica crónica. SC: sin cardiopatía. EV: número de EV.

horas separados por un intervalo de 4 a 6 días. Se utilizaron grabadores Del Mar Avionics modelo 445 B con registro en dos canales (derivaciones MV2 y MV5) y para su interpretación se empleó una decodificadora Del Mar Avionics modelo 9500 (Evaluator). Para evaluar la función ventricular se efectuó un ecocardiograma bidimensional o un ventriculograma radioisotópico.

**Fase placebo:** Luego de la administración de placebo durante 72 horas, se realizó un Holter de 24 horas.

**Fase sotalol:** A las 72 horas de la administración de 160 mg/día de sotalol se realizaron nuevamente: Holter, electrocardiograma y ecocardiograma bidimensional o ventriculograma radioisotópico. Si el Holter no cumplía con los criterios de eficacia, se aumentaba la dosis a 320 mg/día y se repetía el Holter a las 72 horas.

**Fase preamiodarona:** Suspensión del sotalol durante una semana y realización de Holter, con el objeto de excluir la variabilidad espontánea alejada y confirmar la persistencia de arritmias ventriculares que satisficieran los criterios de inclusión.

**Fase amiodarona:** Administración de la droga según el siguiente esquema: 800 mg/día durante una semana, 600 mg/día en la semana siguiente, y luego 400 mg/día hasta completar los 45 días de tratamiento. Posteriormente se efectuó un nuevo Holter.

#### Definición de eficacia

Se consideró como tal a la reducción mayor o igual al 70% en la cantidad de EV/hora, a la abolición de las salvas de taquicardia ventricular (si había entre 1 y 9 salvas en el Holter en la fase inicial) o a la reducción del 90% en la cantidad de salvas de taquicardia ventricular (TV) (cuando había 10 o más).

#### Análisis estadístico

Los datos obtenidos, en cuanto al número de EV, fueron transformados a logaritmos naturales y luego procesados mediante la prueba t de Student para datos apareados. Fue considerado estadísticamente significativo un valor de p menor de 0,05.

## RESULTADOS

### Acción antiarrítmica y efectos electrocardiográficos

En la fase sotalol, todos los pacientes recibieron una dosis de 160 mg/día. Cuatro pacientes no reunieron criterios de eficacia con esta dosis, por lo que se le administró 320 mg/día.

En la fase amiodarona, los pacientes recibieron una dosis total de 22,2 g antes de la realización del Holter.

Si bien en la fase placebo se observó aumento en el número de EV respecto de los valores basales, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 1).

Comparado contra placebo, el sotalol redujo la cantidad de EV en el 77% para todo el grupo (Fig. 1). Este valor resulta de comparar los pacientes que cumplieron criterios de eficacia con 160 mg/día y los 4 pacientes que recibieron 320 mg/día (independientemente del grado de modificación en la cantidad de EV).

Con la dosis de 180 mg/día, la reducción fue del 44,9% (de 387 EV/hora con placebo a 213 EV/hora con sotalol;  $p < 0,003$ ). En los 4 pacientes tratados con 320 mg/día, la reducción de las EV fue del 53,3% (Fig. 1).

En cuanto a la eficacia individual, 9 pacientes (81,8%) respondieron al sotalol independientemente de la dosis. Durante la administración de 160 mg/día, 7 pacientes (64%) tuvieron respuesta terapéutica.

Los efectos electrocardiográficos más significativos observados durante la administración de sotalol fueron la disminución en la frecuencia cardíaca del 20,2% (de  $69,4 \pm 5,8$  lat/min basal a  $55,4 \pm 6,2$  lat/min con sotalol;  $p < 0,001$ ) y el aumento del intervalo QT del 15,8% (de  $0,38 \pm 0,03$  seg pretratamiento a  $0,44 \pm 0,08$  seg con sotalol;  $p < 0,015$ ) (Tabla 2). Sin embargo, el intervalo QT corregido no se modificó en forma estadísticamente significativa.

Con la amiodarona todos los pacientes respondieron con respecto a los valores observados en el Holter preamiodarona. La supresión del número de EV fue del 95,8% (de 225 EV/hora en la fase preamiodarona a 9,4 EV/hora con amiodarona;  $p < 0,001$ ) (Fig. 1).

### Formas repetitivas (Fig. 2)

Sólo cuatro pacientes en la fase inicial y tres pacientes en la fase preamiodarona presentaron formas repetitivas.

En la fase placebo, las EV repetitivas y las TV disminuyeron en un 7,2% y un 20,2% respectivamente.

Con sotalol en dosis de 160 mg/día, la reducción de las EV repetitivas fue del 100% (de 27/hora con placebo a 0/hora con sotalol) y el número de eventos de TV disminuyó en un 97,7% (de 32,7% con placebo a 0,75% con sotalol).

Con la amiodarona, la supresión del número de EV repetitivas fue del 96,9% (de 6,3/hora en la fase preamiodarona a 0,28/hora con amio-

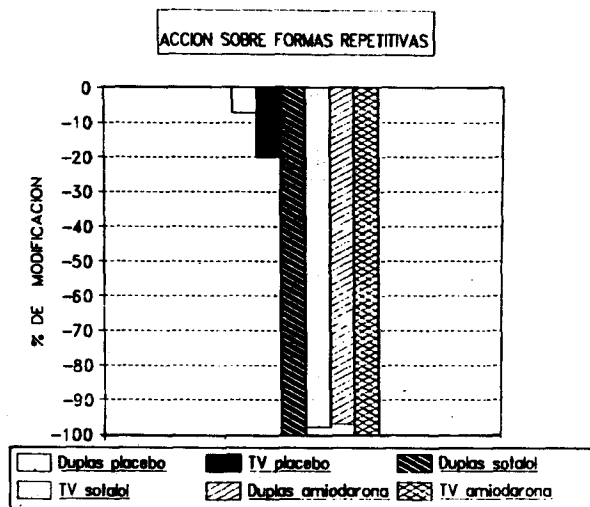


Figura 2

darona) y el número de eventos de TV se redujo en un 100% (de 5,33 en la fase preamiodarona a 0 con amiodarona).

#### Efectos sobre la función ventricular

La fracción de acortamiento basal fue de  $38,6 \pm 7,3\%$ . Luego de la administración del sotalol los valores no se modificaron significativamente. Lo mismo ocurrió con los 4 pacientes a quienes se les realizó ventriculograma radioisotópico basal (fracción de eyección:  $65,7 \pm 5,2\%$ ) y pos-sotalol (Tabla 2).

#### Efectos adversos

Luego del tratamiento con sotalol, 3 pacientes presentaron frecuencia cardíaca menor de 50 lat/min. En 2 pacientes hubo un aumento del intervalo QTc a 0,52 y 0,58 seg (27% y 33% de incremento, respectivamente, con respecto al basal).

Dos pacientes refirieron mareos y astenia con la dosis de 320 mg/día. Ningún paciente refirió molestias con la dosis de 160 mg/día. No se observó efecto proarrítmico ni desarrollo de signos o síntomas de insuficiencia cardíaca.

Con la amiodarona un paciente tuvo aumento de las enzimas hepáticas y otro desarrolló intolerancia digestiva con la dosis de 800 mg/día. En cuanto a los efectos sobre el ECG, en un paciente se observó aumento del intervalo QTc (de 0,43 a 0,61 seg) y bradicardia de 42 lat/min.

#### DISCUSION

A partir del estudio CAST se ha cuestionado seriamente la validez del tratamiento de las

Tabla 2  
Cambios en el ECG y en la función ventricular

Variable	Control	Sotalol	p
FC	$69,4 \pm 5,8$	$55,4 \pm 6,2$	< 0,001
QT	$0,38 \pm 0,03$	$0,44 \pm 0,08$	< 0,015
QTc	$0,41 \pm 0,03$	$0,42 \pm 0,05$	NS
FA	$38,6 \pm 7,3$	$39,4 \pm 9,3$	NS
FE (n = 4)	$65,7 \pm 5,2$	$66 \pm 4,1$	NS

FA: fracción de acortamiento. FE: fracción de eyección. FC: frecuencia cardíaca.

EV como medio para prevenir la muerte súbita. (13) Sin embargo, existe una población numerosa de pacientes en quienes las EV son sintomáticas e incluso llegan a limitar la vida normal de los mismos. Por este motivo, continúa la búsqueda de nuevas drogas con acción antiarrítmica.

En un estudio reciente se demostró el efecto antiarrítmico del sotalol a los dos o tres días de administrado (estudio temprano) y se observó que este efecto persiste durante 3 semanas (estudio tardío). (9)

En el presente trabajo, con la dosis de 160 mg/día, el 64% de los pacientes respondió al sotalol. Esto se correlaciona con los resultados de estudios previos que compararon la eficacia del sotalol con otros agentes beta-bloqueantes y con drogas anestésicas locales. (14-16)

Diversos estudios indican que los efectos adversos observados más frecuentemente en pacientes con arritmias ventriculares tratados con sotalol son: la bradicardia, la insuficiencia cardíaca y el efecto arritmogénico. Soyca y colaboradores observaron insuficiencia cardíaca atribuible a la droga en 19 de 1.288 pacientes (incidencia del 1%). (17) Los factores predisponentes fueron: una baja fracción de eyección, una historia previa de insuficiencia cardíaca o miocardiopatía, el sexo masculino y la edad mayor de 65 años.

Blummer y Letzel dieron a conocer los resultados de un estudio multicéntrico con 6.449 pacientes tratados con sotalol en dosis de 160 mg/día. (18) En el mismo se observó bradicardia en 53 pacientes (0,8%).

McKibbin y colaboradores comunicaron síncope y QT prolongado en 13 pacientes tratados con sotalol. (19) Curiosamente, 12 de los 13 pacientes recibían una combinación de sotalol e hidroclorotiazida, sin suplemento controlado de potasio. Dichos autores recomiendan evitar

el uso del sotalol en pacientes con insuficiencia renal.

En nuestro estudio el sotalol disminuyó la frecuencia cardíaca y aumentó el intervalo QT, pero no deprimió la función ventricular. La droga fue mejor tolerada a dosis bajas (160 mg/día) que a dosis más elevadas.

No se ha observado en nuestro trabajo una influencia significativa del sistema nervioso autónomo en la densidad horaria de latidos ectópicos o en la presencia y número de formas repetitivas (definimos como predominio diurno o nocturno de las arritmias a una relación mayor o igual a 2 en la cantidad de EV/hora promedio entre ambos períodos).

Es de notar que en la paciente número 3, quien además de una miocardiopatía hipertensiva presentaba un prolapso de la válvula mitral, la reducción de las EV/hora fue mayor con el sotalol. Cabría argumentar si al efecto clase 3 de la droga se agregó su acción beta-bloqueante de reconocida eficacia en esta patología valvular.

La amiodarona, administrada en una dosis total de 22,2 g, resultó ser más efectiva que el sotalol cuando ambas drogas fueron evaluadas mediante el monitoreo ambulatorio. Nuestros resultados difieren de los comunicados por Nademanee y Singh, quienes compararon el efecto del sotalol con el de diversas drogas antiarrítmicas, incluida la amiodarona, para suprimir las taquicardias ventriculares inducibles mediante estimulación ventricular programada. (20) De todas las drogas probadas por dichos autores, el sotalol fue la más efectiva y previno la inducción de taquicardia ventricular en el 45% de los pacientes. Por el contrario, las drogas de clase 1C tuvieron menor eficacia. Sin embargo, se debe tener cautela en la interpretación de estos resultados, dada la naturaleza retrospectiva del estudio.

#### Limitaciones

Si bien no se observaron fenómenos proarrítmicos, sería inadecuado evaluar el riesgo de proarritmia en una población pequeña como la del presente estudio y con varios pacientes sin enfermedad cardíaca demostrable clínicamente. Además, los casos incluidos tenían arritmia ventricular frecuente pero eran clínicamente estables y fueron excluidos aquellos con función ventricular deprimida. Debe tenerse precaución en extrapolar los resultados obtenidos a pacientes con arritmias malignas y mayor compromiso de la función ventricular.

#### CONCLUSIONES

El sotalol es un agente antiarrítmico eficaz y bien tolerado a dosis bajas en pacientes con arritmia ventricular crónica sintomática.

Dado su efecto beta-bloqueante, el sotalol podría ser útil e incluso preferible a las drogas de clase 1 para el tratamiento de arritmias ventriculares sintomáticas en pacientes con angina de pecho, hipertensión arterial o infarto de miocardio previo. Además, su acción clase 3 le confiere una actividad antiarrítmica mayor que la esperada para otros beta-bloqueantes.

A pesar de la menor eficacia respecto de la amiodarona, el bajo perfil en cuanto a efectos adversos y el comienzo rápido de la acción antiarrítmica del sotalol lo convierten en un agente seguro y predecible para el tratamiento de las arritmias ventriculares crónicas sintomáticas.

#### SUMMARY

#### COMPARATIVE STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF SOTALOL AND AMIODARONE FOR THE TREATMENT OF SYMPTOMATIC CHRONIC VENTRICULAR ARRHYTHMIAS

##### *Background and objectives*

Sotalol is a non-selective beta-adrenoceptor antagonist that prolongs the action potential duration and lengthens the refractory period in both the atria and the ventricles. The aim of this study is to determine the efficacy and safety of sotalol compared with amiodarone.

##### *Methods*

Eleven consecutive patients with chronic ventricular premature contractions were analyzed prospectively.

##### *Results*

Sotalol (160 mg or 320 mg, divided into two doses per day) significantly reduced ventricular premature contractions (77%) within 3 days of dosing. The percent suppression of total ventricular premature contractions per hour with amiodarone was 95.8%. Individual efficacy was achieved in 9 patients (81.8%) with sotalol and in all patients with amiodarone. The major electrocardiographic effects of sotalol were a decrease in heart rate (20.2%) and a prolongation of the QT interval (15.8%), but neither a deterioration of cardiac function nor proarrhythmia were seen. Sotalol was better tolerated with low doses (160 mg) as compared with high doses (320 mg). Adverse effects (elevation of liver enzymes, gastroenterological disturbances, bradycardia and QT prolongation) were noticed with amiodarone, although the total dose of 22.2 g was mostly well tolerated.

### Conclusions

**Despite the lower anti-arrhythmic efficacy observed in comparison with amiodarone, sotalol appears to be safe for the treatment of symptomatic ventricular ectopic activity due to its low side effect profile and fast onset of antiarrhythmic action.**

### Agradecimiento

*Los autores agradecen la colaboración de la Srta. Ana Ruiz Luque en la preparación del manuscrito.*

### BIBLIOGRAFIA

- Lish PM, Weikel JH, Dungan KW. Pharmacological and toxicological properties of two new beta-adrenergic receptor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1965; **149**: 161-168.
- Edvarsson N, Hirsch L, Emmanuëlsson H, Ponten J, Olsson SD. Sotalol-induced delayed ventricular repolarization in man. *Eur Heart J* 1980; **1**: 335-340.
- Vaughan Williams EM. Classification of anti-arrhythmic drugs. *En: Sandøe E, Flensted-Jensen F, Oleson KH (eds). Symposium on cardiac arrhythmias. Sodertälje, Suecia, Astra, 1970: 449-472.*
- Cohen-Armon M, Schreiber G, Sokolovsky M. Interaction of the antiarrhythmic drug amiodarone with the muscarinic receptor in rat heart and brain. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; **6**: 1148-1154.
- Antonaccio MJ, Gomoll A. Pharmacology, pharmacodynamics and pharmacokinetics of sotalol. *Am J Cardiol* 1990; **65**: 12A-21A.
- Touboul P, Atalallah G, Kirkorian G, Lavaud P, Matthieu M, Dellinger A. Effects of intravenous sotalol in patients with atrioventricular accessory pathways. *Am Heart J* 1987; **114**: 545-550.
- Camm AJ, Paul V. Sotalol for paroxysmal supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol* 1990; **65**: 67A-73A.
- Steinbeck G, Bach P, Haberl R. Electrophysiological and antiarrhythmic efficacy of oral sotalol for sustained ventricular tachyarrhythmias: evaluation by programmed stimulation and ambulatory electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1986; **8**: 949-958.
- Anastasiou-Nana MI, Gilbert EM, Miller RH, Singh S, Freedman RA, Keefe DL y col. Usefulness of d,l sotalol for suppression of chronic ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1991; **67**: 511-516.
- Senges J, Lengsfelder W, Jauernig R, Czygan E, Brachmann J, Rizos I y col. Electrocardiographic testing in assessment of therapy with sotalol for sustained ventricular tachycardia. *Circulation* 1984; **69**: 577-584.
- Nademanee K, Feld G, Kendrickson J, Singh PN, Singh BN. Electrophysiologic and antiarrhythmic effects of sotalol in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1985; **72**: 555-584.
- The ESVEM Trial. Electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring for selection of antiarrhythmic therapy of ventricular tachyarrhythmias. The ESVEM Investigators. *Circulation* 1989; **79**: 1354-1360.
- The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Increased mortality due to encainide or flecainide in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; **321**: 406-412.
- Deedwania PC. Suppressant effects of conventional beta-blockers and sotalol on complex and repetitive ventricular complexes. *Am J Cardiol* 1990; **65**: 43A-50A.
- Lidell C, Rehnquist N, Siogren A, Yli-Uotila RJ, Ronnevik PK. Comparative efficacy of oral sotalol and procainamide in patients with chronic ventricular arrhythmias: a multicenter study. *Am Heart J* 1985; **109**: 970-975.
- Mahmarián JJ, Verani MS, Hohmann T, Hill R, Thornton BC, Bolli R y col. The hemodynamic effects of sotalol and quinidine: analysis by use of rest and exercise gated radionuclide angiography. *Circulation* 1987; **76**: 324-331.
- Soyka L, Wirtz C, Spangenberg R. Clinical safety profile of sotalol in patients with arrhythmias. *Am J Cardiol* 1990; **65**: 74A-81A.
- Blummer E, Letzel H. Arterielle Hypertonie: Vertraglichkeit der Betablockertherapie. Ergebnisse einer dreimonatigen Multicenter Studie mit dem Betablocker Sotalol an 6449 Patienten. *Therapiewoche* 1982; **32**: 477-480.
- McKibbin JK, Pocock WA, Barlow JB, Scottmillar RN, Obel IWP. Sotalol, hypokalemia, syncope and torsades de pointes. *Br Heart J* 1984; **51**: 157-182.
- Nademanee K, Singh BN. Effects of sotalol on ventricular tachycardia and fibrillation produced by programmed electrical stimulation: comparison with other antiarrhythmic agents. *Am J Cardiol* 1990; **65**: 53A-57A.