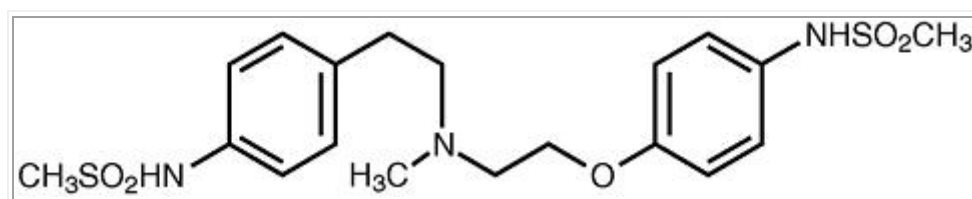


DOFETILIDE

COMPOSICIÓN

Metanosulfonamidas que tienen relativa selectividad a 10 hasta 30 nM para bloquear los componentes de activación rápido de los canales lentos rectificadores de potasio IKR. A estas concentraciones ellos no bloquean los IKS o los Ik1. No afectan los canales de calcio y sodio. Estos tienen un selectivo efecto en el intervalo QT del EKG de superficie. En estudios de electrofisiología clínica se ha encontrado que prolongan el QT con poco o ningún efecto en la dispersión del QT y no tiene efecto sobre los parámetros de conducción: PA, AH, HV, PR o QRS, longitud de ciclo sinusal o recuperación del nodo sinusal. Su fórmula empírica es $C_{19}H_{27}N_3O_5S_2$ y su peso molecular es de 441.6. La fórmula estructural es:



El nombre químico es *N*-[4-[2-[metil[2-[4-[(metilsulfonyl)amino]fenoxi]etil]amino]etil]fenil]- metanosulfonamida. Es un polvo blanco, altamente soluble en agua y propanodiol, es soluble en solución acuosa 0.1 M de hidróxido de sodio, acetona y ácido hidroclorehídrico acuoso.

FARMACOCINETICA

Se absorbe completamente tras la administración oral con una biodisponibilidad del 75 al 100%. La eliminación se divide entre la renal y hepática. Como otros bloqueadores de los canales de potasio se metaboliza en la familia del CYP3A4 lo que significa que puede interactuar con eritromicina o ketokonazol aumentando sus efectos tóxicos. La vida media de eliminación es de 8 horas después de la administración oral o intravenosa.

La ingestión con alimentos retarda su absorción por no afecta la biodisponibilidad. Se logran concentraciones pico en plasma tras 2 a 3 horas de su ingestión. Se une a las proteínas plasmáticas en un 60-70%. Se elimina aproximadamente en un 70-80% en su forma original por el riñón por secreción tubular activa por un mecanismo de transporte activo. El restante 20-30% se metaboliza por hígado por el individuo con función renal normal por CYP3A4 en forma de metabolitos inactivos y entonces se excretan por la orina. La vida media de eliminación es de 8 a 10 horas. La eliminación de dofetilide es proporcional a la depuración de creatinina. Se recomienda usar la ecuación de Cockcroft y Gault para calcular la dosis de dofetilide en pacientes con función renal alterada: [Depuración de creatinina (hombre) = (140 - edad en años) (peso en Kg.) / 72 x creatinina sérica (mg/100 ml)]; Depuración de creatinina (mujer) = Depuración de creatinina (hombre) x 0.85]. Siempre después de la corrección para función renal y peso, la mujer

tiene menor depuración de dofetilide, de tal manera que resultan concentraciones séricas mayores en un 14% a 22%

FARMACODINAMICA

Existe una estrecha correlación entre los efectos del dofetilide sobre el QT y las concentraciones plasmáticas poco tiempo después de una dosis oral o IV lo que sugiere que sea un efecto directo de la droga y no de sus metabolitos.

DESARROLLO CLINICO

Kobayashi y cols evaluaron el efecto clínico y electrofisiológico de dofetilide IV en el manejo de FA de reciente comienzo (<7días) y taquicardia paroxística supraventricular. Administraron 2.5 a 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$. de dofetilide intravenosamente para terminación de arritmias y para estudios electrofisiológicos, administraron 3 μg de carga y siguieron con 2 $\mu\text{g}/\text{Kg}$. IV por 45 minutos como dosis de mantenimiento. Dofetilide convirtió a sinusal el 54% de 13 pacientes con FA de reciente comienzo y terminó TSV en 4 de seis pacientes. En el estudio electrofisiológico, dofetilide proporcionalmente prolongo el período refractario efectivo de la aurícula, el ventrículo y las vías accesorias sin disminuir la conducción intracardiaca. Dofetilide previno la inducción de TSV en 7 de 13 pacientes.

El efecto del dofetilide en conversión de fibrilación auricular y flutter es dosis dependiente, mientras que con una dosis de 8 mcg/Kg . convirtió 31% de los paciente, la dosis de 4 mcg/Kg . convirtió solamente 12.5 %, aunque se observa una mejor respuesta en el grupo de los pacientes con flutter 54% contra 14.5%.

En pacientes con taquicardia ventricular monomórfica en dosis titulada entre 0.1 y 8 ng/ml en plasma incrementó significativamente la longitud de ciclo basal y el QT, en 1 de seis pacientes con placebo y en 8 de 18 pacientes del grupo de dofetilide no se indujo la taquicardia. A dosis de 3,6, 9 y 15 mcg/Kg . dofetilide fue tan efectivo en la prolongación del periodo refractario funcional ventricular y el QT con buena tolerancia hemodinámica, sin embargo un paciente con la dosis de 15 mcg/Kg . desarrolló torsade de pointes.

INDICACIONES

En las arritmias supraventriculares se ha recomendado el dofetilide para el manejo de la fibrilación auricular (FA) con una rata de conversión a ritmo sinusal superior al 30%, para el futre atrial la rata de conversión a ritmo sinusal es superior al 60%.

Los trabajos preliminares en FA paroxística no han arrojado resultados tan alentadores como en la forma persistente, de tal manera que se requieren estudios adicionales para recomendar dofetilide en esta formad de FA.

En taquicardia ventricular sostenida monomórfica, aunque los estudios actuales no indican un beneficio a largo plazo con el uso de dofetilide; se ha comprobado una menor incidencia de taquicardia en pacientes con cardiopatía dilatada, falla cardiaca congestiva, taquicardia ventricular en post infarto agudo del miocardio reciente, menor inducibilidad de de la arritmia mediante estimulación ventricular programada y mayor

tiempo desde implante de cardiodesfibrilador hasta choque apropiado. Se requieren estudios a largo plazo en pacientes con arritmia ventricular sostenida

CONTRAINDICACIONES

Pacientes bradicárdicos con un QTc corregido mayor de 450 mseg o aquellos con QT basal mayor de 460 mseg a frecuencias cardíacas de alrededor de 50 latidos por minuto o si tienen predisposición a taquicardia ventricular polimórfica. Embarazo y lactancia. Pacientes con síndrome de QT largo.

ADVERTENCIAS

En pacientes con función renal alterada debe corregirse se la dosis de acuerdo a sexo, eso y depuración de creatinina de acuerdo a la ecuación de Cockcroft y Gault: [Depuración de creatinina (hombre)= $(140 - \text{edad en años}) (\text{peso en Kg.}) / 72 \times \text{creatinina sérica (mg/100 ml)}$]; Depuración de creatinina (mujer)=Depuración de creatinina (hombre) $\times 0.85$].

Aunque no hay clara contraindicación en pacientes con función hepática alterada, dofetilide no ha sido administrado a pacientes con falla hepática.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se han descrito algunas interacciones medicamentosas: el verapamilo incrementa las concentraciones pico plasmáticas tras la administración oral, principalmente por el incremento en el flujo sanguíneo intestinal.

La cimetidina inhibe la secreción catiónica renal y prolonga su vida media. Otros medicamentos que inhiben la secreción catiónica renal podrían también prolongar la vida media de dofetilide.

Ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, podría prolongar el aclaramiento renal de dofetilide. Y esta interacción es mucho más importante en pacientes con insuficiencia renal.

También es posible una interacción farmacodinámica: Los diuréticos y otros agentes que causan hipokalemia o agentes bradicardizantes podrían incrementar el potencial proarritmogénico.

DOSIS Y VIAS DE ADMINISTRACION

Dofetilide se administra por vía enteral. La dosis inicial debe ser basada en la depuración de creatinina, se aconseja iniciarla en forma intrahospitalaria con monitorización del QT dos a tres horas después de cada dosis. Si se evidencia prolongación del QT mayor a 15% o si se encuentra QT mayor de 500 mseg, se debe disminuir la dosis. Se sugiere al menos tres días de monitorización.

Cuando se iniciaron los trabajos de dofetilide usando dosis de 750 mg dos veces al día se encontraba una incidencia de torsión de puntas de 4.8%, con dosificaciones más suaves esta incidencia bajó a 2.9%.

Actualmente se usan dosis de 125, 250 y 500 ug dos veces al día, siendo superior la dosis de 500 ug dos veces al día para conversión y mantenimiento de FA persistente.

Cálculo de dosis:

Depuración de creatinina (hombre) =	$\frac{(140-\text{edad}) \times \text{peso en kg}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$
Depuración de creatinina (mujer) =	$\frac{(140-\text{edad}) \times \text{peso en kg} \times 0.85}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$

Cuando creatinina sérica es dada en $\mu\text{mol/L}$, divida el valor por 88.4 (1 mg/dL = 88.4 $\mu\text{mol/L}$).

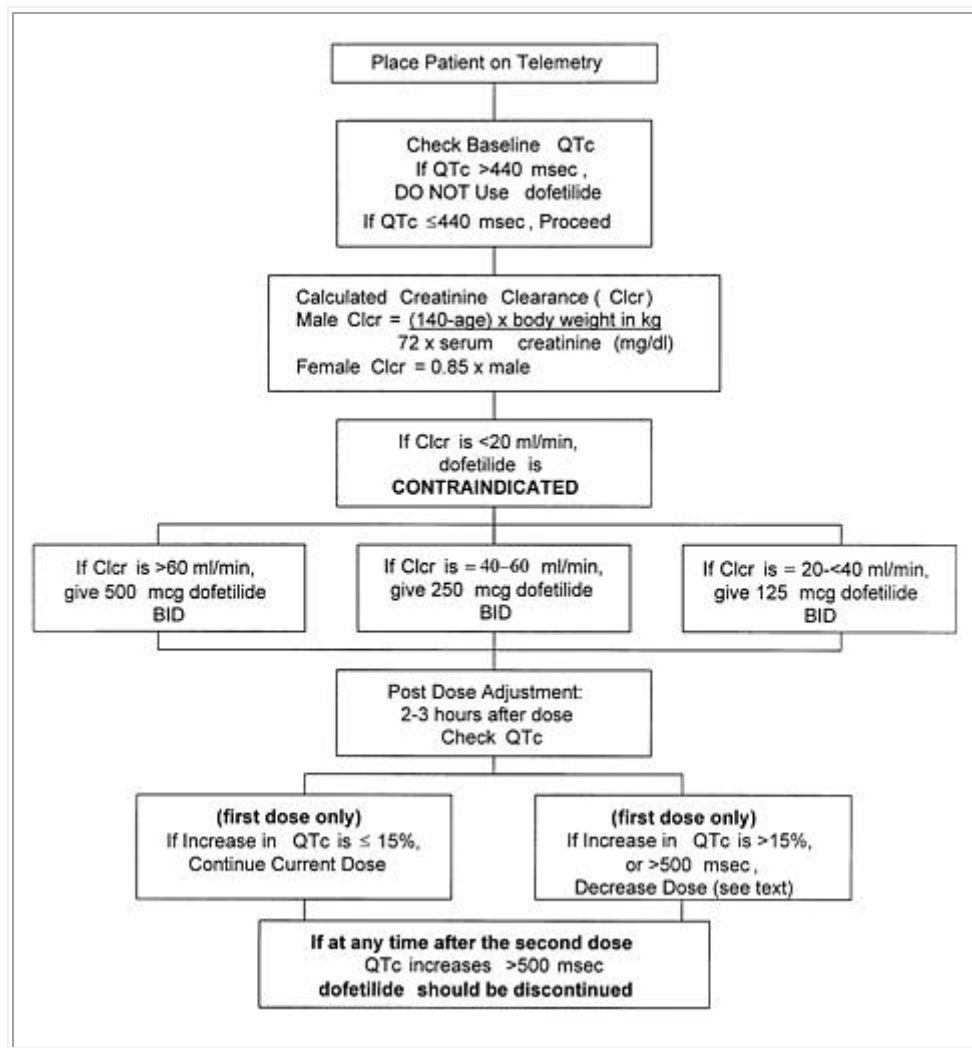
Iniciar dosis como sigue:

<u>Depuración de creatinina calculada</u>	<u>Dosis de TIKOSYN</u>
>60 mL/min	500 mcg dos veces al día
40-60 mL/min	250 mcg dos veces al día
20-<40 mL/min	125 mcg dos veces al día
<20 mL/min	Dofetilide está contraindicado en este paciente

Cálculo de dosis si hay prolongación del QT

<u>Si la dosis inicial basada en depuración de creatinina es:</u>	<u>Entonces la dosis ajustada (para prolongación de QTc) es:</u>
500 mcg dos al día	250 mcg dos al día
250 mcg dos al día	125 mcg dos al día
125 mcg dos al día	125 mcg una vez al día

En resumen para iniciar y mantener un paciente en dofetilide:



SOBREDOSIS

No existe un antídoto conocido para el dofetilide. En caso de sobredosis el efecto esperado es una exagerada prolongación del QT y la consecuente aparición de taquicardia ventricular polimorfa (TVP), se debe monitorizar al paciente, el manejo de la TVP requiere infusión de isoproterenol con o sin marcapaso transitorio, sulfato de magnesio y monitoreo estricto hasta la normalización del QT. En caso de ingestión accidental de una gran dosis oral se realiza un lavado gástrico antes de treinta minutos.

EFFECTOS ADVERSOS

En trabajos placebo controlados la incidencia de efectos no cardiacos en pacientes que recibieron dofetilide fue similar a aquellos que recibieron placebo.

Se han descrito caos aislados de reacciones alérgicas, síncope, presíncope, diarrea, alteraciones visuales, vómito, disminución del apetito, polidipsia, cefalea, precordialgia, disnea, nauseas, insomnio.

Tabla 1: Incidencia de Arritmias serias y anormalidades de Conducción en

Pacientes con arritmias supraventriculares

	TIKOSYN dosis				Placebo
Eventos arritmicos:	<250 mcg BID N=217	250 mcg BID N=388	>250-500 mcg BID N=703	>500 mcg BID N=38	N=677
Arritmias ventricularres	3.7%	2.6%	3.4%	15.8%	2.7%
Fibrilación ventricular	0	0.3%	0.4%	2.6%	0.1%
Taquicardia ventricular	3.7%	2.6%	3.3%	13.2%	2.5%
Torsade de pointes	0	0.3%	0.9%	10.5%	0
Varias formas de bloqueo					
Bloqueo AV	0.9%	1.5%	0.4%	0	0.3%
Bloqueo de rama	0	0.5%	0.1%	0	0.1%
Bloqueo cardíaco	0	0.5%	0.1%	0	0.1%

Tabla 2: Frecuencia de efectos adversos en pacientes con arritmias supraventriculares con dofetilide

	TIKOSYN	Placebo
Evento adverso	%	%
Cefalea	11	9
Dolor torácico	10	7
Presíncope	8	6
Infección del tracto respiratorio	7	5
disnea	6	5
nausea	5	4
Síndrome nasal	4	2
insomnio	4	3
Trauma accidental	3	1
Dolor dorsal	3	2
Procedencia (medica/quirúrgica/general)	3	2
diarrea	3	2
rash	3	2
Dolor abdominal	3	2

MECANISMOS DE ACCION

Dofetilide es un bloqueador específico del componente rápido de la corriente lenta rectificadora hacia afuera de potasio I_{Kr} y representará la droga primera con relativamente pura clase antiarrítmica III

La despolarización cardíaca resulta del influjo de iones a través de la membrana celular: flujo hacia adentro de Na y Ca a través de canales rápidos y lentos. La repolarización resulta del equilibrio entre inactivación de corrientes lentas hacia adentro y activación de corrientes predominantemente de K. Los canales de potasio pueden separarse farmacológicamente en dos componentes: Un componente rápido I_{kr} y un componente lento I_{ks} . Los canales HERG son responsables de los I_{kr} , mientras I_{ks} fluye por los K y LQT1. Los medicamentos bloqueadores de los canales rápidos son ahora llamados antiarrítmicos tipo III puros porque producen solo la prolongación de la duración del potencial de acción y del QT. Esta acción puede terminar en la terminación o supresión de la arritmia, sin embargo también puede terminar en una excesiva prolongación del QT y taquicardia ventricular polimorfa. Otros ejemplos de estos medicamentos son el E4031, almokalant y D-sotalol.

Efectos de Dofetilide en I_{kr}

Dofetilide bloquea I_{Kr} en todo el tejido miocárdico. Bloquea sus potenciales dependientes de voltaje. Esto no ocurre en otros músculos. La recuperación del bloqueo depende también de l potencial y es muy lenta, pues el potencial de reposo es hiperpolarizado. Una vez se alcanza el estado estable de la droga el bloqueo a cualquier dosis es constante y no cambia con el incremento en la frecuencia cardíaca porque el tiempo de recuperación es mucho mayor que el intervalo diastólico.

El bloqueo de I_{kr} por dofetilide se incrementa si la concentración de potasio extracelular se encuentra disminuida. Esta sensibilidad del dofetilide al potasio es de vital importancia clínica. Pues una moderada hipokalemia podría incrementar desproporcionadamente la duración del potencial de acción inducida por dofetilide. Inversamente, la hipercalemia atenúa el efecto del dofetilide, sugiriendo la posibilidad de una eficacia reducida en presencia de evento coronario agudo o en taquicardia cuando localmente el tejido cardíaco puede presentar hipercalemia.

El bloqueo de I_{kr} por dofetilide es dependiente de la frecuencia cardíaca, pero en miocardiocitos sanos la prolongación de la duración del potencial de acción y el QT disminuyen a medida que incrementa la frecuencia cardíaca, entonces muestran dependencia de uso reversa. Esto resulta de un incremento inducido por frecuencia de otras corrientes de repolarización, principalmente I_{ks} , que parcialmente terminan el efecto del dofetilide, adicional a la acumulación de potasio intracelular lo cual reduce el bloqueo de I_{kr} por dofetilide.

Efectos de Dofetilide en la duración del potencial de acción

En músculo sano la prolongación del potencial de acción dosis dependiente por dofetilide es cerca del 50%, paralelo a la prolongación del período refractario efectivo. Es más potente en fibras de purkinje, esto ha sido encontrado tanto en modelos animales como en humanos.

En miocardio aislado la prolongación del potencial de acción y del período refractario efectivo fue mayor en las células atriales, hasta mas de dos veces que en el ventrículo. Su significado clínico no es claro, pues en células humanas el comportamiento en estas variables fue igual tanto en aurícula como en ventrículo.

En el nodo sinusal Dofetilide prolonga los tiempos de recuperación del nodo sinusal, en células sinoatriales reduce la pendiente de potencial de marcapasos causando enlentecimiento del ritmo sinusal o arresto sinusal a concentraciones mayores a las dosis terapéuticas.

Los efectos farmacológicos de dofetilide no se modificaron en células de especímenes de cardiomiopatía dilatada obtenidos de corazones explantados, tampoco en miocardiopatía hipertrófica. No se encontraron alteraciones significativas del perfil farmacológico de dofetilide en presencia de acidosis metabólica, cambios electromecánicos inducidos por hipoxia en músculo ventricular. Estos efectos son mediados en parte por activación de $I_{K(ATP)}$, los efectos hipóxicos son revertidos por el bloqueo I_{Kr} . Los canales $I_{K(ATP)}$ se cree que juegan un papel en el preacondicionamiento isquémico, interesantemente, la indirecta reversión de los efectos electromecánicos de la estimulación de $I_{K(ATP)}$ por dofetilide no disminuye el preacondicionamiento isquémico.

La prolongación del potencial de acción producida por dofetilide es revertida por la estimulación β -adrenérgica. Esto resulta de el incremento adrenérgico de I_{Ks} , lo cual acorta la duración del potencial de acción.

Dependencia-Uso Reversa

Los antiarrítmicos del grupo III muestran esta característica, lo que significa que su mayor efecto se da a frecuencias cardíacas altas, esto en teoría es inconveniente, en particular en el caso de la fibrilación atrial en la cual se prefiere un mayor efecto a mayor frecuencia.

Un incremento en la dosis de dofetilide fue acompañado de un incremento de la dependencia-uso reversa, lo cual disminuye tras la administración de diltiazem. Inversamente la carga de calcio intracelular por el incremento de las corrientes de calcio tipo L o por bloqueo de la bomba de Na/K ATPasa incrementa la dependencia-uso reversa a través de una prolongación del potencial de acción a frecuencias bajas, esto podría empeorar los efectos pro arrítmicos. La prolongación del QT es más un problema a frecuencias constantemente bajas que posterior a extrasístoles debido a que dofetilide produce mayor prolongación del QT a intervalos RR similares que durante extraestímulos a frecuencias bajas. La dependencia-uso reversa es más significativa en el tejido atrial.

Este efecto es menor a frecuencias altas, durante ejercicio aunque dofetilide prolongó el intervalo QT a bajas frecuencias, cuando esta se incrementó a 150 latidos por minuto la droga no mostró efecto en el intervalo QT aun usando altas dosis.

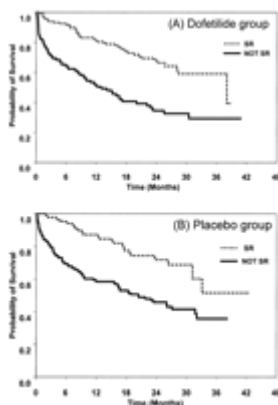
PRESENTACION

La presentación de dofetilide viene en cápsulas de 125, 250 y 500 microgramos, nombre comercial en Estados Unidos es tykosin.



EVIDENCIA

El estudio danés sobre Dofetilide (DIAMOND) estudió, 506 pacientes con FA y flutter. Cardioversión ocurrió en 148 (59%) del grupo de dofetilide, y 86 (34%) del grupo placebo. En estos pacientes, la probabilidad de mantener ritmo sinusal por 1 año era 79% con dofetilide contra 42% con placebo ($P < 0.001$). Dofetilide no tuvo efecto sobre mortalidad por todas las causas, pero la conversión y el mantenimiento de sinusal se asoció con la reducción importante en la mortalidad (relación de riesgo [RR], 0.44; 95% CI, 0.30 a 0.64; $P < 0.0001$). Además, dofetilide se asoció con una disminución significativa en la relación de riesgo versus placebo para o toda - causa (RR, 0.70; 95% CI, 0.56 a 0.89; $P = 0.005$) o falla cardíaca congestiva (RR, 0.69; 95% CI, 0.51 a 0.93; $P = 0.02$) y rehospitalización.



El estudio SAFIRE, doble ciego, multicéntrico, controlado determinó la eficacia y la seguridad de dofetilide en convertir FA o flutter ritmo sinusal y mantenerlo por 1 año. Se randomizaron 325 pacientes a 125, 250, o 500 μg de dofetilide o placebo dos veces al día. Las dosis se ajustaron para QTc. Las tasas de cardioversión farmacológica para 125, 250, y 500 μg de dofetilide fueron 6.1%, 9.8%, y 29.9%, respectivamente, versus 1.2% para placebo (250 y 500 μg versus placebo; $P = 0.015$ y $P < 0.001$, respectivamente). Setenta por ciento de cardioversiones farmacológicas con dofetilide eran logradas en 24 horas y 91% en 36 horas. Para los 250 pacientes que exitosamente convirtieron farmacológica o eléctricamente, la probabilidad de permanecer en ritmo sinusal a 1 año

fue 0.40, 0.37, 0.58 para 125, 250, y 500 µg de dofetilide, respectivamente, y 0.25 para placebo (500 µg versus placebo, P=0.001). Dos casos de torsade de pointes ocurrieron, 1 en el día 2 y el otro en el día 3 (0.8% de todos los pacientes que tomaron la droga activa); 1 muerte cardíaca súbita, clasificada como pro arrítmica, ocurrida en el día 8 (0.4% de todos los pacientes tomando droga activa). La conclusión de este estudio fue que este agente es moderadamente efectivo en cardiovertir FA o flutter a ritmo sinusal y significativamente efectivo en mantener ritmo sinusal por 1 año. Con inicio de medicación intrahospitalaria. Se requiere ajuste de dosis con base en QTc y depuración de creatinina para minimizar un pequeño pero no despreciable efecto pro arrítmico.

En el estudio de dofetilide en pacientes con falla cardíaca se estudiaron 1518 pacientes sintomáticos con severa disfunción ventricular izquierda en 34 hospitales Daneses. Asignaron 762 pacientes para recibir dofetilide, y 756 para recibir placebo en un estudio doble ciego. El tratamiento se inició intrahospitalariamente e incluyó tres de días de ajuste de dosis y verificación. El punto final primario era la muerte de cualquier causa. Durante un seguimiento de 18 meses, 311 pacientes en el grupo de dofetilide (41 %) y 317 pacientes en el grupo placebo (42 %) (Relación de riesgo, 0.95; 95 por ciento intervalo de confianza, 0.81 a 1.11). El Tratamiento con dofetilide significativamente redujo el riesgo de hospitalización por empeoramiento de falla cardíaca (relación de riesgo, 0.75; 95 % intervalo de confianza, 0.63 a 0.89). Dofetilide fue efectivo en convertir FA a ritmo sinusal. Después de un mes, 22 de 190 pacientes con FA en la línea de base (12 por ciento) estaban en ritmo sinusal dofetilide, frente a sólo 3 de 201 pacientes (1 %) del grupo placebo. Una vez en ritmo sinusal, dofetilide fue significativamente más efectivo que placebo en mantener ritmo sinusal (la relación de riesgo para la reaparición de FA, 0.35; 95 %, intervalo de confianza, 0.22 a 0.57; P<0.001). Hubo 25 casos de torsade de pointes en el grupo de dofetilide (3.3 %) frente a ninguno en el grupo placebo. En conclusión este estudio demostró que en pacientes con falla cardíaca congestiva y fracción de eyección disminuida, dofetilide fue efectivo en convertir FA, previniendo su reaparición, y reduciendo el riesgo de hospitalización por empeoramiento de falla cardíaca. Dofetilide no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad.

Un intervalo QTc prolongado intervalo se considera una contraindicación para el uso de antiarrítmicos clase III, pero la influencia de un ligero incremento del QTc respecto al basal, sobre el riesgo o beneficio de tratamiento con una antiarrítmica clase III no ha sido aclarada suficientemente. Un subestudio prospectivo incluyó 703 pacientes del estudio el estudio DIAMON bajo el nombre de DIAMOND-CHF. Los pacientes incluidos tenían de moderado a severo compromiso de la función sistólica ventricular izquierda. El QTc basal se midió antes del inicio aleatorio de dofetilide, o placebo. Durante un seguimiento promedio de 18 meses (mínimo 1 año), 285 pacientes (41%) murieron. El QTc basal no tuvo ningún valor pronóstico sobre la supervivencia en pacientes que recibieron placebo. En pacientes que recibieron dofetilide, un QTc basal <429 mseg se asoció con una reducción importante de riesgo (relación de riesgo 0.4, 95% CI 0.3 a 0.8). Con QTc creciente, el riesgo aumentó gradualmente, y para QTc >479 mseg, la relación de riesgo era 1.3 (0.8 a 1.9). Las conclusiones de este estudio fueron que un QTc basal dentro de límites normales se asocia con una reducción marcada de mortalidad en pacientes con falla cardíaca izquierda y disfunción sistólica ventricular izquierda tratados con dofetilide. Este es un indicio potencialmente importante de que pacientes con falla cardíaca pueden beneficiarse del tratamiento profiláctico con una droga antiarrítmica.

1. Raymond L Woosley, New antiarrhythmic drugs, Cardiac electrophysiology, from cell to bedside, Zipes-Jalife, capítulo102, W.B Saunders, tercera edición, 2000.
2. Falk, R. H. (2001). Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 344: 1067-1078
3. Bashir Y, Thomsen PE, Kingma JH, et al: electrophysiologic profile and efficacy of intravenous dofetilide, a new class III antiarrhythmic drug, in patients with sustained monomorphic ventricular tachycardia. Dofetilide arrhythmia Study Group. *Am J Cardiol* 76:1040-1044, 1995
4. Ole D. Pedersen, MD; Henning Bagger, MD, DSc; Niels Keller, MD; Bradley Marchant, MD, DSc; Lars Køber, MD, DSc; Christian Torp-Pedersen, MD, DSc; , for the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide Study Group Efficacy of Dofetilide in the Treatment of Atrial Fibrillation-Flutter in Patients With Reduced Left Ventricular Function. A Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality ON Dofetilide (DIAMOND) Sub study. *Circulation.* 2001; 104:292.
5. Steven Singh, MD; Robert G. Zoble, MD, PhD; Laurence Yellen, MD; Michael A. Brodsky, MD; Gregory K. Feld, MD; Martin Berk, MD; Clare B. Billing, Jr, MS; for the Dofetilide Atrial Fibrillation Investigators. Efficacy and Safety of Oral Dofetilide in Converting to and Maintaining Sinus Rhythm in Patients With Chronic Atrial Fibrillation or Atrial Flutter. The Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide (SAFIRE-D) Study. *Circulation.* 2000;102:2385.)

6. Christian Torp-Pedersen, M.D., Mogens Møller, M.D., Poul Erik Bloch-Thomsen, M.D., Lars Køber, M.D., Erik Sandøe, M.D., Kenneth Egstrup, M.D., Erik Agner, M.D., Jan Carlsen, M.D., Jørgen Videbæk, M.D., Bradley Marchant, M.D., A. John Camm, M.D., for The Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Dofetilide in Patients with Congestive Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction. Number. Volume 341:857-865 September 16, 1999
7. Bente Brendorp, MD; Hanne Elming, MD, PhD; Li Jun, MD; Lars Køber, MD, DMSc; Marek Malik, MD, PhD, DMSc; Gorm Boje Jensen, MD, DMSc; Christian Torp-Pedersen, MD, DMSc; for the DIAMOND Study Group QTc Interval as a Guide to Select Those Patients With Congestive Heart Failure and Reduced Left Ventricular Systolic Function Who Will Benefit From Antiarrhythmic Treatment With Dofetilide. *Circulation*. 2001;103:1422.
8. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, et al. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:857-865.
9. Dofetilide in patients with left ventricular dysfunction and either heart failure or acute myocardial infarction: rationale, design, and patient characteristics of the DIAMOND studies. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide. *Clin Cardiol*. 1997;20:704-710
10. Brooksby P, Batin PD, Nolan J, et al. The relationship between QT intervals and mortality in ambulant patients with chronic heart failure. The United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-HEART). *Eur Heart J*. 1999;20:1335-1341
11. Waldo AL, Camm AJ, deRuyter H, et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet*. 1996;348:7-12.
12. Singh SN, Zoble RG, Yellen L, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation/flutter: the Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative REsearch on Dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation*. 2000; 102: 2385-2390.
13. Greenbaum R, Campbell TJ, Channer KS, et al. Conversion of atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm by dofetilide: the EMERAL (European and Australian Multicenter Evaluative Research of Atrial Fibrillation Dofetilide) Study. *Circulation*. 1998; 98 (suppl I): I-633.
14. Køber L, Bloch-Thomsen PE, Møller M, et al, on behalf of the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) Study

- Group. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left ventricular dysfunction: results of the DIAMOND-MI study. *Lancet*. 2000; 356: 2052–2058.
15. J. Paul Mounsey, BM BCh, PhD; John P. DiMarco, MD, PhD. Cardiovascular Drugs Dofetilide. *Circulation*. 2000;102:2665.
 16. Carmeliet E. Voltage- and time-dependent block of the delayed K⁺ current in cardiac myocytes by dofetilide. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;262:809–817.
 17. Priori SG, Barhanin J, Hauer RN, et al. Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management: study group on molecular basis of arrhythmias of the working group on arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1999;20:174–195.
 18. Jurkiewicz NK, Sanguinetti MC. Rate-dependent prolongation of cardiac action potentials by a methanesulfonanilide class III antiarrhythmic agent: specific block of rapidly activating delayed rectifier K⁺ current by dofetilide. *Circ Res*. 1993;72:75–83
 19. Baskin EP, Lynch JJ Jr. Differential atrial versus ventricular activities of class III potassium channel blockers. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;285:135–142.
 20. Sedgwick ML, Dalrymple I, Rae AP, et al. Effects of the new class III antiarrhythmic drug dofetilide on the atrial and ventricular intracardiac monophasic action potential in patients with angina pectoris. *Eur Heart J*. 1995;16:1641–1646
 21. Tohse N, Kanno M. Effects of dofetilide on membrane currents in sinoatrial node cells of rabbit. *Jpn J Pharmacol*. 1995;69:303–309
 22. Montero M, Schmitt C. Recording of transmembrane action potentials in chronic ischemic heart disease and dilated cardiomyopathy and the effects of the new class III antiarrhythmic agents D-sotalol and dofetilide. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996;27:571–577.
 23. Gillis AM, Geonzon RA, Mathison HJ, et al. The effects of barium, dofetilide and 4-aminopyridine (4-AP) on ventricular repolarization in normal and hypertrophied rabbit heart. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;285:262–270.
 24. Yang T, Tande PM, Refsum H. Electromechanical action of dofetilide and D-sotalol during simulated metabolic acidosis in isolated guinea pig ventricular muscle. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20:889–894

25. Tande PM, Bjørnstad H, Yang T, et al. Rate-dependent class III antiarrhythmic action, negative chronotropy, and positive inotropy of a novel I_k blocking drug, UK-68,798: potent in guinea pig but no effect in rat myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1990;16:401–410
26. Démolis J-L, Funck-Brentano C, Ropers J, et al. Influence of dofetilide on QT-interval duration and dispersion at various heart rates during exercise in humans. *Circulation.* 1996;94:1592–1599
27. www.drugs.com/xq/cfm/pageID_0/htm_62951245.htm/type_PDR/bn_DOFETILIDE/qx/index.htm