

Rassegne

Trattamento "pill-in-the-pocket" al di fuori dell'ospedale nei pazienti con fibrillazione atriale ricorrente: aspetti pratici

Paolo Alboni, Giovanni L. Botto*, Nicola Baldi**

U.O. di Cardiologia e Centro Aritmologico, Ospedale Civile, Cento (FE), *U.O. di Cardiologia, Ospedale S. Anna, Como, **U.O. di Cardiologia, Ospedale S.S. Annunziata, Taranto

Key words:
Antiarrhythmic drugs;
Atrial fibrillation;
Flecainide;
Propafenone.

In patients with not very frequent episodes of atrial fibrillation (AF), highly symptomatic for palpitation, hemodynamically well tolerated but long enough to require emergency room (ER) intervention, the best outpatient treatment appears to be the "pill-in-the-pocket" approach. In several studies, in-hospital administration of flecainide or propafenone in a single oral loading dose has been shown to be effective and superior to placebo in terminating recent-onset AF. Recently, a multicenter Italian study has been carried out to evaluate the feasibility and the safety of self-administered oral loading of flecainide or propafenone in terminating AF of recent onset outside the hospital. Either flecainide or propafenone were administered orally to restore sinus rhythm in 268 patients with mild heart disease or none, who came to the ER with AF of recent onset that was hemodynamically well tolerated. Of these patients, 21% were excluded from the study because of treatment failure or side effects. During a mean follow-up of 15 months, 94% of the arrhythmic episodes were interrupted by the oral loading of flecainide or propafenone; the mean time to resolution of symptoms was about 2 hours. Adverse effects were reported during one or more arrhythmic episodes by 7% of the patients, including atrial flutter at a rapid ventricular rate in 1 patient. The numbers of monthly visits to the ER and hospitalizations were 90% lower during follow-up than the year before enrollment.

These results show that in a selected, risk-stratified population of patients with recurrent AF, the "pill-in-the-pocket" treatment is feasible and safe, with a high rate of compliance by patients, a low rate of adverse effects, and a marked reduction in ER visits. Some recommendations on the practical use of this type of treatment are given.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (6): 335-340)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 22 aprile 2005; nuova stesura l'11 maggio 2005; accettato il 12 maggio 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Alboni

U.O. di Cardiologia
e Centro Aritmologico
Ospedale Civile
Via Vicini, 2
44042 Cento (FE)
E-mail:
p.alboni@ausl.fe.it

Per i pazienti con fibrillazione atriale (FA) ricorrente disponiamo di diversi trattamenti: la terapia farmacologica profilattica antiaritmica, l'ablazione transcateretere (ablazione del substrato atriale o "ablate and pace") e l'impianto di pacemaker. Qualora gli accessi di FA siano rari, brevi (poché ore) e ben tollerati emodinamicamente non è generalmente indicato alcun trattamento. Quando invece gli accessi sono frequenti e/o mal tollerati il trattamento di scelta appare la profilassi con farmaci antiaritmici. Qualora quest'ultima si riveli inefficace o mal tollerata si può ricorrere all'ablazione del substrato atriale, definito comunemente "isolamento delle vene polmonari" o allo "ablate and pace". Quando la FA ricorrente si associa ad una bradicardia sintomatica il trattamento di scelta è l'impianto del pacemaker.

Nella pratica clinica si riscontrano pazienti con accessi di FA non frequenti e ben tollerati emodinamicamente, ma sufficientemente prolungati da richiedere il ricorso

al Pronto Soccorso (PS). In tali pazienti nessuna delle terapie sopraelencate è particolarmente adeguata e, almeno su un piano teorico, il trattamento di prima scelta appare quello "episodico", cioè l'assunzione di un farmaco antiaritmico subito dopo l'insorgenza dell'accesso tachiaritmico al fine di interromperlo al di fuori dell'ospedale; infatti il ricorso alla struttura ospedaliera rappresenta per questi soggetti il più grosso disagio e il fattore che più condiziona negativamente la qualità di vita.

Farmaci antiaritmici *per os* sono stati valutati in studi condotti "in ospedale" in pazienti con FA di recente insorgenza; sono stati utilizzati farmaci della classe IA, IC e della classe III¹⁻¹⁵. I farmaci della classe IC presentano il vantaggio di un'azione rapida dopo una singola somministrazione, con solo lievi effetti collaterali. Infatti l'efficacia di una singola dose di flecainide o propafenone nella conversione della FA di recente insorgenza a ritmo sinusale è stata documentata in diversi studi controllati do-

ve è emersa costantemente una superiorità rispetto al placebo o ad altri farmaci antiaritmici quali l'amiodarone e la chinidina associata alla digitale^{1,6,8,9,11,13,15}. La flecainide e il propafenone *per os* mostravano un'efficacia simile e la percentuale di successi variava fra il 58 e il 95%, dipendendo prevalentemente dalla durata della FA e dal periodo di osservazione, mentre l'efficacia del placebo variava fra il 17 e il 45%^{2,6,8-13}. Recentemente Capucci et al.¹⁶ hanno indagato in ospedale la riproducibilità dell'efficacia dei farmaci della classe IC nel ripristino del ritmo sinusale in pazienti con FA di recente insorgenza, che è risultata molto elevata (93%).

Va inoltre segnalato che quando l'efficacia di una dose carico di flecainide o propafenone è stata confrontata con quella degli stessi farmaci somministrati per via endovenosa, questi ultimi mostravano una superiorità rispetto al carico orale nelle prime 2 ore; dopo 3-6 ore non vi erano invece differenze significative fra le due vie di somministrazione^{13,17-21}.

In tutti gli studi controllati dove è stata valutata l'efficacia dei farmaci IC somministrati *per os* come dose carico è emersa una bassa incidenza di effetti collaterali; sono state segnalate un'ipotensione transitoria, una bradicardia sinusale con o senza scappamenti giunzionali o pause sinusali asintomatiche nella transizione della FA al ritmo sinusale^{1-6,8-13,15,16}. L'effetto collaterale più rilevante appare la comparsa di flutter atriale transitorio ad elevata frequenza cardiaca per una conduzione atrioventricolare (AV) 1:1 (in circa l'1% dei soggetti)⁸. Tuttavia nei vari trial l'incidenza di effetti proaritmici non differiva significativamente fra i pazienti trattati con carico orale di flecainide o propafenone e quelli trattati con placebo. Ciò suggerisce che tali effetti siano in rapporto, più che al farmaco, alla transizione stessa della FA al ritmo sinusale⁸. Dopo carico orale non sono stati segnalati episodi di tachicardia ventricolare sostenuta, a differenza del trattamento profilattico. Le concentrazioni plasmatiche di propafenone dopo carico orale sono significativamente più basse rispetto alla somministrazione cronica²²; ciò può spiegare l'assenza di effetti collaterali rilevanti durante il "trattamento episodico". Alcuni individui (circa il 7% della popolazione) metabolizzano il propafenone molto lentamente^{23,24}; in tali soggetti le concentrazioni plasmatiche del farmaco possono raggiungere livelli molto elevati, tali da produrre effetti collaterali a carico del sistema nervoso; ciò non è stato osservato durante il "trattamento episodico", verosimilmente per le più basse concentrazioni plasmatiche.

Studio italiano multicentrico

Negli studi sopra riferiti il carico orale di flecainide e propafenone è stato utilizzato soltanto "in ospedale". Molto recentemente è stato condotto uno studio italiano multicentrico, promosso dall'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmologia (AIAC), al fine di

valutare la fattibilità e la sicurezza del trattamento "pill-in-the-pocket" (la pillola in tasca) al di fuori dell'ospedale²⁵. I criteri di inclusione nello studio erano i seguenti: soggetti di età compresa fra 18 e 75 anni che si recavano in PS per una FA di recente insorgenza (< 48 ore); storia di accessi tachiaritmici ad inizio improvviso, fortemente sintomatici per cardiopalmo ma emodinamicamente ben tollerati (assenza di sintomi quali dispnea, sincope o presincope); numero di accessi tachiaritmici nell'ultimo anno ≤ 1 per mese; assenza di sintomi cardiologici al di fuori degli accessi tachicardici. I pazienti con controindicazioni ai farmaci della classe IC sono stati esclusi (Tab. I, Fig. 1). È stata utilizzata una dose carico di flecainide di 300 mg (200 mg se il paziente pesava < 70 kg) o di propafenone di 600 mg (450 mg se il paziente pesava < 70 kg). Il trattamento è stato considerato "efficace" se il tempo di conversione era < 6 ore, in assenza di effetti collaterali rilevanti.

Duecentosessantotto pazienti con FA di recente insorgenza sono stati trattati in ospedale con una dose carico di flecainide o propafenone (130 in PS e 138 in reparto). Di questi, 58 (21%) sono stati esclusi e pertanto non ammessi al trattamento extraospedaliero: 3 (1%) per il riscontro di controindicazioni all'esame ecocardiografico, 41 (14%) per inefficacia del farmaco entro 6 ore, 14 (6%) per effetti collaterali (ipotensione arteriosa in 4, bradicardia lievemente sintomatica in 3, flutter atriale in 7 di cui uno con conduzione AV 1:1). I rimanenti 210 pazienti (età media 59 ± 11 anni) sono stati dimessi con la prescrizione della stessa dose carico di flecainide o propafenone da assumere solo al bisogno. In 108 pazienti non vi erano segni di cardiopatia organica ed i rimanenti 92 (43%) avevano una cardiopatia lieve (ipertensione arteriosa in 76, valvulopatia senza ipertrofia o dilatazione ventricolare in 12 e altre affezioni in 4). Il follow-up medio è stato di 15 ± 5 mesi; 4 pazienti non si sono presentati ai controlli. Dei rimanenti 206, 41 (20%) non hanno avuto recidive aritmiche durante il follow-up e 165 hanno accusato 618 episodi di cardiopalmo ad inizio improvviso, 559 dei quali sono stati trattati con flecainide (64 pazienti) o con propafenone (101 pazienti). Il carico orale è risultato efficace in 534 dei 569 episodi tachiaritmici (94%); l'efficacia dei due farmaci è stata pressoché sovrapponibile. Il tempo di interruzione dei sintomi dopo assunzione del farmaco è stato di 113 ± 84 min. Sedici episodi (3%) sono stati interrotti in un tempo > 6 ore senza ricorso al PS, mentre in occasione di 26 episodi (5%) vi è stato ricorso al PS, 10 dei quali (2%) seguiti da ricovero ospedaliero. Quarantanove dei 618 episodi tachiaritmici (8%) non sono stati trattati, prevalentemente per non disponibilità del farmaco al momento dell'accesso e in 5 di questi (10%) vi è stato ricorso al PS. Pertanto durante il follow-up, considerando tutti gli episodi tachiaritmici sia trattati che non trattati, vi è stato ricorso al PS in occasione di 31 episodi (5%), un terzo dei quali seguiti da ricovero ospedaliero. Delle 31 richieste di prestazione in PS, 19 erano dovute ad inefficacia del

Tabella I. Trattamento "pill-in-the-pocket": consigli pratici.

Indicazioni	Vedi figura 1.
Controindicazioni	Preccitazione ventricolare o blocco di branca (QRS > 120 ms), pregressi episodi di FA > 7 giorni, cardiopatia ischemica, miocardiopatia dilatativa o ipertrofica, episodi di scompenso cardiaco, valvulopatia grave, cuore polmonare cronico, disfunzione ventricolare sinistra (FE < 50%), sindrome bradycardia-tachicardia (FC < 50 b/min), sindrome di Brugada o del QT lungo, documentazione di precedenti episodi tromboembolici, affezioni acute, affezioni croniche gravi (distrofie muscolari, collagenopatie, ecc.), insufficienza epatica o renale, ipokaliemia (potassio < 3), gravidanza certa o sospetta, intolleranza nota alla flecainide o al propafenone. Trattamento cronico con farmaci antiaritmici.
Sede e modalità del primo trattamento	Il primo trattamento deve essere eseguito in ospedale (PS o reparto). Vedi figura 1.
Trattamento cronico con farmaci antiaritmici	Se il paziente è in terapia cronica con farmaci antiaritmici il trattamento con carico orale di flecainide o propafenone non può essere eseguito. Qualora il paziente presenti indicazioni a tale trattamento, può essere sospesa la terapia cronica per demandare la strategia "pill-in-the-pocket" alla successiva recidiva tachiaritmica.
Trattamento antitrombotico	Secondo linee guida.
Farmaci che rallentano la conduzione nel nodo AV	Possono essere somministrati in cronico, se indicati per il trattamento di un'ipertensione arteriosa o di altre affezioni, farmaci che rallentano la conduzione nodale (betabloccanti, calcioantagonisti).
Raccomandazioni (preferibilmente per iscritto)	<ul style="list-style-type: none"> - Portare sempre con sé le compresse in un'apposita scatoletta portapillole. - Assumere le compresse 5 min dopo l'insorgenza del tipico cardiopalmo. - Assumere una posizione seduta o una distesa dopo l'assunzione del farmaco fino all'interruzione del cardiopalmo, ma sempre per almeno 4 ore. - Recarsi in PS soltanto se il cardiopalmo si protrae > 8 ore dopo l'assunzione del farmaco oppure se, dopo l'assunzione dello stesso, viene avvertita una marcata accelerazione del battito cardiaco. - Non autoridurre il dosaggio del farmaco prescritto.

AV = atrioventricolare; FA = fibrillazione atriale; FC = frequenza cardiaca; FE = frazione di eiezione; PS = Pronto Soccorso.

farmaco (cardiopalmo > 6 ore dopo l'assunzione del farmaco stesso), 1 ad un marcato aumento della frequenza cardiaca dopo assunzione del farmaco (flutter atriale con conduzione AV 1:1) ed 11 ad ansietà (ricorso al PS nonostante la FA fosse interrotta in < 6 ore e ben tollerata emodinamicamente).

Durante il follow-up il numero dei ricorsi al PS e dei ricoveri ospedalieri per mese era significativamente più basso rispetto all'anno precedente all'arruolamento (rispettivamente 4.9 vs 45.6, $p < 0.001$ e 1.6 vs 15.0, $p < 0.001$).

Effetti collaterali sono stati segnalati da 12 dei 165 pazienti (7%) che hanno utilizzato il farmaco durante il follow-up. Un paziente (0.6%), come sopra riferito, ha accusato un'accelerazione della frequenza cardiaca in seguito a flutter atriale con conduzione AV 1:1; ciò suggerisce che lo screening ospedaliero non previene del tutto la comparsa di flutter atriale ad alta frequenza cardiaca durante il trattamento extraospedaliero. I rimanenti 11 pazienti hanno riportato effetti collaterali non cardiaci quali nausea, astenia o vertigini.

Ventisette dei 210 pazienti (13%) sono usciti dallo studio dopo un periodo medio di 7 ± 3 mesi: 13 per inefficacia del farmaco, 7 per aumento del numero degli accessi tachiaritmici che ha richiesto il passaggio ad un trattamento profilattico, 2 per effetti collaterali (flutter atriale ad alta frequenza cardiaca in 1 e nausea in 1) e 5 per scarsa compliance.

Durante il follow-up, 31 pazienti assumevano farmaci che rallentano la conduzione AV per il trattamen-

to dell'ipertensione arteriosa (betabloccanti in 24 e verapamil in 7).

Nello studio multicentrico il trattamento antitrombotico non è stato standardizzato ma demandato alla pratica clinica di ciascun Centro. Quindici pazienti (7%) sono stati trattati con warfarina e 38 (18%) con aspirina. Nessun paziente ha accusato attacchi ischemici transitori, ictus o embolie arteriose²⁶.

Effetto dose-dipendente della flecainide e del propafenone. È stata fatta un'analisi sugli effetti della flecainide e del propafenone in base al dosaggio utilizzato, considerando che alcuni pazienti si autoriducevano la dose del farmaco in occasione di uno o più accessi tachiaritmici (Botto et al., dati non pubblicati). È stata calcolata la dose mediana che per la flecainide è risultata 3.5 mg/kg e per il propafenone 7.5 mg/kg. Gli accessi tachiaritmici sono stati suddivisi in due gruppi: gruppo I (n = 322), durante i quali è stato utilizzato un dosaggio di flecainide o propafenone inferiore a quello mediano e gruppo II (n = 247), un dosaggio superiore. Una persistenza del cardiopalmo > 6 ore è stata riscontrata nell'8.7% degli accessi del gruppo I e nel 2.8% di quelli del gruppo II ($p = 0.007$); vi sono stati ricorsi al PS nel 6.2% degli accessi del gruppo I e nel 2.4% di quelli del gruppo II ($p = 0.05$); l'incidenza di effetti collaterali non differiva invece significativamente fra i due gruppi. Questi risultati suggeriscono che nei soggetti con maggior peso corporeo la flecainide e il propafenone, come utilizzati nel presente studio, sono verosi-

milmente sottodosati. Le implicazioni pratiche di tali risultati appaiono traducibili in una raccomandazione da fare ai pazienti, e cioè di non autoridurre il dosaggio prescritto in quanto ciò comporta una diminuzione dell'efficacia senza una consensuale riduzione degli effetti collaterali.

Conclusioni. I risultati di questo studio mostrano che il trattamento della FA ricorrente al di fuori dell'ospedale con l'approccio "pill-in-the-pocket" è percorribile e sicuro data la buona compliance dei pazienti e la bassa incidenza di effetti collaterali. Tale trattamento è efficace in oltre il 90% degli accessi tachiaritmici, dopo selezione dei pazienti su base clinica e sui risultati del trattamento effettuato in ospedale. L'approccio "pill-in-the-pocket" riduce drasticamente, di circa il 90%, i ricorsi al PS ed i ricoveri ospedalieri e ciò può contribuire a migliorare la qualità di vita dei pazienti con FA ricorrente ed a ridurre l'impatto economico di tale tachiaritmia.

Considerazioni pratiche

La traduzione dei risultati di un trial nella pratica clinica pone riflessioni di carattere scientifico-culturale e problemi logistici. Riteniamo debbano essere considerati i seguenti aspetti, riassunti nella figura 1 e nella tabella I:

- il primo trattamento con carico orale di flecainide o propafenone deve essere fatto all'interno della struttura

ospedaliera in quanto la sicurezza non è stata fino ad ora indagata in assenza di tale trattamento. Pertanto se in un paziente che ricorre alla struttura ospedaliera per un accesso di FA appare indicato il trattamento "pill-in-the-pocket" al di fuori dell'ospedale, occorre utilizzare il carico orale di flecainide o propafenone e non la somministrazione endovenosa di tali farmaci. I due farmaci hanno evidenziato un'efficacia simile ed un'incidenza simile di effetti collaterali e, in assenza di criteri per la scelta dell'uno o dell'altro, possono essere utilizzati indifferentemente;

- il trattamento ospedaliero può essere eseguito sia in PS che in reparto in base agli assetti organizzativi di ciascun ospedale. Il paziente deve essere monitorizzato da un punto di vista elettrocardiografico fino a 6 ore dall'assunzione del farmaco e, in caso di conversione a ritmo sinusale, per almeno 4 ore. La pressione arteriosa deve essere misurata ogni 30-60 min. Qualora il trattamento venga eseguito in PS, occorre un protocollo organizzativo più articolato che raccordi l'attività cardiologica o internistica con quella del PS;

- il trattamento ospedaliero può essere eseguito dopo valutazione clinica e dell'elettrocardiogramma, tenendo ben presenti le indicazioni e le controindicazioni (Tab. I). In caso emergano elementi solo suggestivi per la presenza di una cardiopatia con disfunzione sistolica, non precedentemente diagnosticata, è opportuno eseguire un ecocardiogramma prima del trattamento. Se quest'ultimo si rivela efficace (interruzione della FA < 6 ore senza rilevanti effetti collaterali),

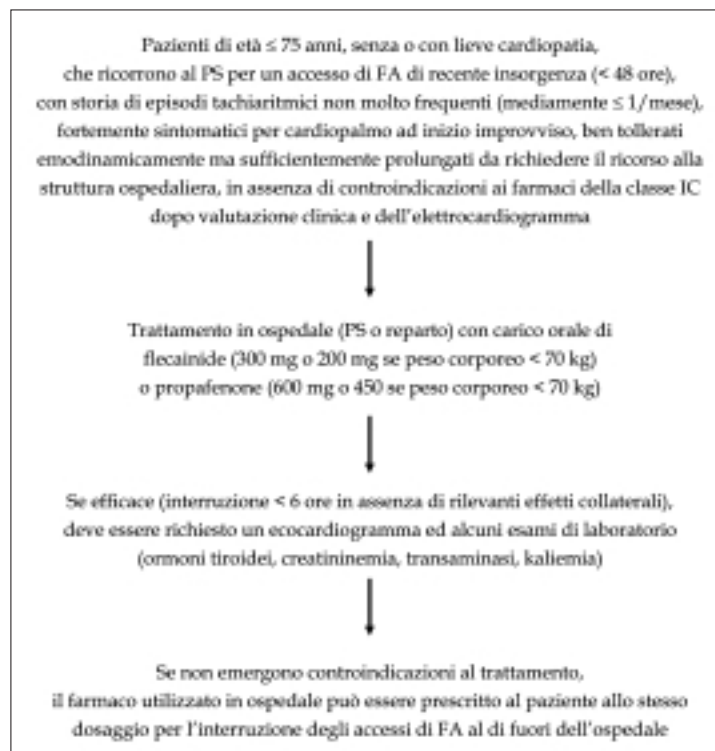


Figura 1. Gestione dei pazienti nei quali appare indicato il trattamento "pill-in-the-pocket" al di fuori dell'ospedale. FA = fibrillazione atriale; PS = Pronto Soccorso.

prima della prescrizione extraospedaliera devono essere sempre eseguiti un ecocardiogramma ed alcuni esami di laboratorio quali la creatininemia, le transaminasi, gli ormoni tiroidei e la kaliemia, che potrebbero svelare controindicazioni al trattamento extraospedaliero. Va ribadito che non vi sono dati sull'efficacia e sulla sicurezza nei pazienti > 75 anni, che pertanto, al momento, devono essere gestiti con le terapie in uso, senza ricorrere al trattamento "pill-in-the-pocket";

- possono essere somministrati in cronico, se indicati per il trattamento di un'ipertensione arteriosa o di altre affezioni, farmaci che rallentano la conduzione nodale quali i betabloccanti ed i calcioantagonisti. Non devono essere invece prescritti altri farmaci antiaritmici al di fuori del carico orale di flecainide o propafenone. Viene a volte sollecitata l'associazione di un betabloccante al carico orale di flecainide o propafenone al fine di ridurre le probabilità di comparsa di flutter atriale con frequenza ventricolare molto elevata per una conduzione AV 1:1. Tale ipotesi rimane comunque da dimostrare. A tale proposito va segnalato che nello studio italiano multicentrico²⁵ l'unico paziente che ha evidenziato questa complicanza durante il follow-up era in trattamento con un betabloccante per ipertensione arteriosa;
- poiché uno stato di ansia può comportare inutili ricorsi al PS, i pazienti devono essere tranquillizzati sulla loro affezione al fine di ridurre ulteriormente le richieste di prestazione in PS;
- nello studio italiano multicentrico la scelta se e come eseguire un trattamento antitrombotico è stata demandata alla pratica clinica di ciascun Centro. Pur in assenza di dati "forti" sulle complicanze tromboemboliche in questa tipologia di pazienti, non si può che rimandare alle linee guida sul trattamento antitrombotico nei pazienti con FA²⁷;
- ai pazienti devono essere dati alcuni consigli pratici, preferibilmente per iscritto (Tab. I);
- è opportuno un controllo ambulatoriale annuale per i pazienti in trattamento "pill-in-the-pocket"; va comunque consigliato loro di presentarsi prima in caso gli accessi tachiaritmici diventino più frequenti e/o mal tollerati ed in caso il carico orale di flecainide o propafenone non si dimostri più efficace o comporti effetti collaterali di rilievo;
- a pazienti con FA ricorrente in trattamento antiaritmico profilattico viene a volte consigliato dal medico curante l'assunzione di una compressa aggiuntiva del farmaco antiaritmico in caso di recidiva tachicardica; va ribadito che di tale comportamento terapeutico non è stata indagata né l'efficacia né la sicurezza.

Riassunto

Nei pazienti con accessi di fibrillazione atriale (FA) non molto frequenti, fortemente sintomatici per cardiopalmo, ben tollerati emodinamicamente ma sufficiente-

mente prolungati da richiedere il ricorso al Pronto Soccorso (PS), il trattamento più adeguato appare quello tipo "pill-in-the-pocket", cioè l'assunzione al di fuori dell'ospedale di un farmaco antiaritmico solo in caso di accesso tachiaritmico.

In diversi studi condotti "in ospedale" è emersa una buona efficacia della flecainide e del propafenone, somministrati come carico orale, nell'interruzione della FA di recente insorgenza, unitamente ad una bassa incidenza di effetti collaterali.

È stato condotto recentemente uno studio italiano multicentrico nel quale sono state indagate l'efficacia e la sicurezza della flecainide e del propafenone nell'interruzione della FA di recente insorgenza "al di fuori dell'ospedale". Il carico orale di tali farmaci è stato testato la prima volta in ospedale (PS o reparto); se si dimostrava efficace (interruzione < 6 ore senza rilevanti effetti collaterali) veniva poi prescritto alla dimissione. Sono stati trattati in ospedale 268 pazienti senza o con solo lieve cardiopatia e il 21% di questi sono stati esclusi per inefficacia del farmaco o per comparsa di effetti collaterali. Durante un follow-up medio di 15 mesi, il 94% degli episodi tachiaritmici è stato interrotto dal carico orale di flecainide o propafenone in un tempo medio di circa 2 ore. Effetti collaterali sono stati segnalati dal 7% dei pazienti, incluso un episodio di flutter atriale a conduzione atrioventricolare 1:1. Durante il follow-up il numero di ricorsi al PS e dei ricoveri ospedalieri è diminuito del 90% rispetto all'anno precedente.

Questi risultati mostrano che in una popolazione di pazienti con FA ricorrente, selezionati su base clinica e sui risultati di un trattamento ospedaliero, l'approccio "pill-in-the-pocket" è efficace e sicuro, data la buona compliance dei pazienti, la bassa incidenza di effetti collaterali e la drastica riduzione dei ricorsi al PS. Vengono dati consigli pratici sull'utilizzo di questo tipo di trattamento.

Parole chiave: Antiaritmici; Fibrillazione atriale; Flecainide; Propafenone.

Bibliografia

1. Villani GQ, Rosi A, Piepoli M, et al. The efficacy of oral treatment with flecainide for paroxysmal atrial fibrillation: correlation with plasma concentration. *G Ital Cardiol* 1990; 20: 564-8.
2. Capucci A, Lenzi T, Boriani G, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992; 70: 69-72.
3. Botto GL, Bonini W, Broffoni T, et al. Regular ventricular rhythms before conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17 (Part 2): 2114-7.
4. Capucci A, Boriani G, Botto GL, et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation by a single oral loading dose of propafenone or flecainide. *Am J Cardiol* 1994; 74: 503-5.
5. Capucci A, Boriani G, Rubino I, Della Casa S, Sanguinetti

- M, Magnani B. A controlled study on oral propafenone versus digoxin plus quinidine in converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm. *Int J Cardiol* 1994; 43: 305-13.
6. Boriani G, Capucci A, Lenzi T, Sanguinetti M, Magnani B. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation; a controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. *Chest* 1995; 108: 355-8.
 7. Halinen MO, Huttunen M, Paakkinen S, Tarssanen L. Comparison of sotalol with digoxin-quinidine for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm (the Sotalol-Digoxin-Quinidine Trial). *Am J Cardiol* 1995; 76: 495-8.
 8. Botto GL, Bonini W, Broffoni T, et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation with single oral dose of propafenone: is in-hospital admission absolutely necessary? *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19 (Part 2): 1939-43.
 9. Azpitarte J, Alvarez M, Baun O, et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, double-blind, controlled study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1649-54.
 10. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 621-5.
 11. Botto GL, Capucci A, Bonini W, et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single loading oral dose of propafenone: comparison of two regimens. *Int J Cardiol* 1997; 58: 55-61.
 12. Botto GL, Bonini W, Broffoni T, et al. Randomized, crossover, controlled comparison of oral loading versus intravenous infusion of propafenone in recent-onset atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21 (Part 2): 2480-4.
 13. Blanc JJ, Voinov C, Maarek M. Comparison of oral loading dose of propafenone and amiodarone for converting recent-onset atrial fibrillation. PARSIFAL Study Group. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1029-32.
 14. Kishikawa T, Maruyama T, Kaji Y, et al. Effects of oral repetitive loading of disopyramide on acute-onset atrial fibrillation with concurrent monitoring of serum drug concentration. *Int J Cardiol* 1999; 68: 57-62.
 15. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 542-7.
 16. Capucci A, Villani GQ, Piepoli MF. Reproducible efficacy of loading oral propafenone in restoring sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1345-7.
 17. Crijns HJ, van Wijk LM, van Gilst WH, Kingma JH, van Gelder IC, Lie KI. Acute conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: clinical efficacy of flecainide acetate. Comparison for two regimens. *Eur Heart J* 1988; 9: 634-8.
 18. Capucci A, Boriani G, Marchesini B, et al. Minimal effective concentration values of propafenone and 5-hydroxypropafenone in acute and chronic therapy. *Cardiovasc Ther* 1990; 4: 281-7.
 19. Boriani G, Capucci A, Lenzi T, Sanguinetti M, Magnani B. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. *Chest* 1995; 108: 355-8.
 20. Boriani G, Biffi M, Capucci A, et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: effects of different drug protocols. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21 (Part 2): 2470-4.
 21. Alp NJ, Bell JA, Shahi M. Randomised double blind trial of oral versus intravenous flecainide for the cardioversion of acute atrial fibrillation. *Heart* 2000; 84: 37-40.
 22. Hii JT, Duff HJ, Burgess ED. Clinical pharmacokinetics of propafenone. *Clin Pharmacokinet* 1991; 21: 1-10.
 23. von Philipsborn G, Gries J, Hofmann HP, et al. Pharmacological studies on propafenone and its main metabolite 5-hydroxypropafenone. *Arzneimittelforschung* 1984; 34: 1489-97.
 24. Siddoway LA, Thompson KA, McAllister CB, et al. Polymorphism of propafenone metabolism and disposition in man: clinical and pharmacokinetic consequences. *Circulation* 1987; 75: 785-91.
 25. Alboni P, Botto GL, Baldi N, et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med* 2004; 351: 2384-91.
 26. Alboni P, Botto GL, Baldi N. The "pill-in-the-pocket" approach to atrial fibrillation. (letter) *N Engl J Med* 2005; 352: 1150-1.
 27. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl): 429S-456S.