

# Studio osservazionale Efficacia ed effetti collaterali del trattamento con propafenone e flecainide della fibrillazione atriale di recente insorgenza

Salvatore Romano, Luciano Fattore, Giuseppe Toscano, Fabrizio Corsini, Andrea Coppo, Maurizio Catanzaro, Antonella Romano, Angelina Martone, Francesco Caccavale, Emilio Iodice, Osvaldo Di Maggio, Giancarlo Corsini

Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Ospedale Civile, Caserta

**Key words:**

**Cardioversion;  
Flecainide;  
Propafenone;  
Recent-onset atrial  
fibrillation.**

**Background.** The authors report their experience in recent-onset atrial fibrillation treated with intravenous flecainide and propafenone, in comparison with the placebo group.

**Methods.** We randomized 352 (138 in the flecainide group, 164 in the propafenone group and 50 in the control group) consecutive patients (167 males, 185 females, mean age  $59 \pm 12$  years) with recent-onset atrial fibrillation. The electrocardiogram of all patients was monitored for at least 24 hours.

**Results.** The restoration of sinus rhythm occurred in 72.5, 80.4, 86.2 and 89.8% of patients in the flecainide group; in 54.3, 68.3, 75 and 92.1% in the propafenone group; in 22.2, 27.8, 35.2 and 46.3% in the control group, at 1, 3, 6 and 24 hours respectively. The occurrence of side effects was the same in all treatment groups, and occurred in about 10% of patients in the flecainide and propafenone groups, and in 4% in the control group. In our study population the treatment of recent-onset atrial fibrillation with flecainide was faster in converting the arrhythmia to sinus rhythm ( $p < 0.005$  at 1 hour,  $p < 0.05$  at 3 hours,  $p = 0.05$  at 6 hours). However within 24 hours the efficacy of either flecainide or propafenone was the same ( $p = NS$  at 24 hours).

**Conclusions.** Side effects were similar in both treatment groups. In particular malignant arrhythmias did not occur in the treatment groups and in the control group.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (1): 41-45)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 16 agosto 2000; accettato il 18 settembre 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Luciano Fattore

Dipartimento di Cardiologia  
U.O. Elettrofisiologia ed  
Elettrostimolazione  
Azienda Ospedaliera  
Via Tescione  
81100 Caserta

La fibrillazione atriale (FA) è la più frequente aritmia che si riscontra nella pratica clinica<sup>1</sup>, e condiziona un numero di visite mediche e di giorni di ricovero in ospedale di gran lunga maggiore di quelli richiesti per ogni altra aritmia<sup>2</sup>; infatti in circa il 10% delle consulenze cardiologiche effettuate al pronto soccorso generale del nostro ospedale negli ultimi 3 anni, la diagnosi è stata "FA di recente insorgenza", intendendo con tale dizione un'aritmia insorta da non più di 72 ore.

La storia naturale della FA registra una regressione spontanea dell'aritmia, che raggiunge in alcune casistiche circa il 50% in 24-48 ore<sup>3-6</sup>, e ciò ha reso difficile la valutazione dell'efficacia dei vari farmaci antiaritmici testati nel corso degli anni. Infatti, mentre esiste unanime convincimento nel trattare con cardioversione elettrica le FA mal tollerate emodinamicamente, ancora vari sono i protocolli di riconversione farmacologica nei pazienti con stabilità emodinamica. Tra i farmaci più testati vi sono la procainamide, la chinidina, il sota-

lolo, l'amiodarone, l'ibutilide, immessa in commercio recentemente, e soprattutto il propafenone e la flecainide<sup>7-13</sup>. Questi ultimi due farmaci possono essere utilizzati sia in infusione endovenosa che *per os*, ed hanno condizionato una percentuale di riconversione elettrica variabile tra il 42 e l'88% per il propafenone<sup>14-24</sup> e tra il 59 e il 93% per la flecainide<sup>11,15-17,25-30</sup>. Le casistiche finora presenti in letteratura riguardano tuttavia un numero di pazienti limitato e con l'inclusione di pazienti con aritmie diverse dalla FA, particolarmente flutter atriale e tachicardie reciprocanti sopraventricolari. Inoltre in alcune di esse è anche riportato un effetto proaritmico degli stessi farmaci, che ha spesso indotto molti operatori a limitarne l'uso<sup>18,27,28</sup>.

Il nostro studio si propone pertanto di valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento infusivo con propafenone e flecainide della FA di recente insorgenza, valutando soprattutto l'eventuale diverso tempo di ripristino del ritmo sinusale tra i due farmaci.

## Materiali e metodi

Dal 1° gennaio 1995 al 31 dicembre 1998 sono stati screenati tutti i pazienti che giungevano al pronto soccorso del nostro ospedale con FA di durata < 72 ore, con frequenza ventricolare > 100 b/min e con stabilità emodinamica (I o II classe funzionale NYHA), e che non presentassero slargamento del QRS, malattia del nodo del seno anamnestica, portatori di pacemaker definitivo, trattamento in corso con farmaci antiaritmici o digitale, intolleranza nota nei confronti di flecainide o propafenone, ischemia miocardica in atto, recente infarto del miocardio o intervento di cardiocirurgia (< 4 settimane), gravi malattie epatiche e renali, gravidanza o qualsiasi malattia a prognosi infausta a breve termine. A tutti i pazienti arruolati è stato richiesto consenso informato al trattamento farmacologico. Tra 496 pazienti giunti al pronto soccorso con FA di recente insorgenza, 140 presentavano uno o più criteri di esclusione, per cui sono stati effettivamente arruolati 352 pazienti, 302 assegnati al trattamento farmacologico e 50 utilizzati come gruppo controllo (167 maschi, 185 femmine, età media  $59 \pm 12$  anni, range 20-83 anni).

Tutti i pazienti sono stati monitorizzati con monitor modello Surveyor della Mortara-Rangoni (S. Giorgio Di Piano-BO, Italia), in ambiente ospedaliero protetto. In tutti sono stati effettuati anamnesi ed esame obiettivo accurati, elettrocardiogramma standard, ecocardiogramma, prima dell'inizio del trattamento farmacologico, ed esami di laboratorio di routine, quali gli enzimi cardiaci, potassiemia, sodiemia, azotemia, glicemia, emocromo completo.

I pazienti sono stati divisi in tre gruppi: Gruppo 1, flecainide; Gruppo 2, propafenone; Gruppo 3, controllo. La randomizzazione al trattamento con propafenone (164 pazienti) o flecainide (138 pazienti) è stata effettuata casualmente utilizzando alternativamente l'uno o l'altro farmaco nei pazienti consecutivamente giunti al pronto soccorso; i pazienti che rifiutavano il consenso informato al trattamento farmacologico, sono stati assegnati al gruppo controllo. Il propafenone è stato somministrato endovena alla dose di 2 mg/kg di peso corporeo in 10 min, in caso di persistenza dell'aritmia è stata somministrata un'ulteriore dose di 7.8 µg/kg per 2 ore, continuando successivamente con terapia orale alla dose di 900 mg/die in tre somministrazioni. La flecainide è stata somministrata alla dose di 2 mg/kg di peso corporeo in 20 min, ed, in caso di persistenza dell'aritmia, proseguendo con una dose orale di 200 mg/die nei pazienti con peso corporeo < 80 kg, e di 300 mg/die in quelli con peso corporeo > 80 kg.

Nei tre gruppi, se entro 3 ore si ripristinava ritmo sinusale senza effetti collaterali, i pazienti sono stati dimessi dopo un ulteriore periodo di osservazione clinica di 2 ore. In caso contrario essi erano ricoverati e monitorizzati per complessive 24 ore, ricorrendo a cardioversione elettrica in caso di persistenza della

FA. Particolare attenzione è stata posta nel monitorizzare il tempo di ripristino del ritmo sinusale e nella comparsa di effetti collaterali, in particolare aritmie ventricolari.

**Analisi statistica.** I risultati riportati sono espressi come media  $\pm$  DS. L'analisi statistica è stata condotta con il test di confronto fra due proporzioni per i dati dicotomici ed il test t di Student per i dati non appaiati per le variabili continue. La numerosità del campione è stata predefinita, accettando un errore alfa di 0.05 ed un errore beta di 0.95. È stato utilizzato il programma di statistica Primit di Stanton A. Glantz.

## Risultati

Le caratteristiche cliniche dei pazienti randomizzati sono riportate nella tabella I, e non mostrano differenze significative tra i tre gruppi. I pazienti sono giunti in ospedale in media  $11.5 \pm 13$  ore dall'inizio della sintomatologia.

Il ripristino del ritmo sinusale è stato osservato ad 1 ora dall'inizio del trattamento in 100 (72.5%) pazienti nel Gruppo 1, in 89 (54.3%) pazienti nel Gruppo 2 ed in 12 (22.2%) pazienti nel Gruppo 3 ( $p < 0.005$  Gruppo 1 vs Gruppo 2,  $p < 0.0001$  Gruppo 1 vs Gruppo 3 e  $p < 0.001$  Gruppo 2 vs Gruppo 3); a 3 ore in 111 (80.4%) pazienti nel Gruppo 1, in 112 (68.3%) nel Gruppo 2 ed in 15 (27.8%) nel Gruppo 3 ( $p < 0.05$  Gruppo 1 vs Gruppo 2,  $p < 0.0001$  Gruppo 1 vs Gruppo 3 e  $p < 0.001$  Gruppo 2 vs Gruppo 3); a 6 ore in 119 (86.2%), in 123 (75%) ed in 19 (35.2%) pazienti nei Gruppi 1, 2 e 3 rispettivamente ( $p = 0.05$  Gruppo 1 vs Gruppo 2,  $p < 0.0005$  Gruppo 1 vs Gruppo 3 e Gruppo 2 vs Gruppo 3); infine a 24 ore in 124 (89.8%) nel Gruppo 1, in 151 (92.1%) nel Gruppo 2 ed in 25 (46.3%) nel Gruppo 3 ( $p = \text{NS}$  Gruppo 1 vs Gruppo 2,  $p < 0.0001$  Gruppo 1 vs Gruppo 3 e Gruppo 2 vs Gruppo 3) (Fig. 1).

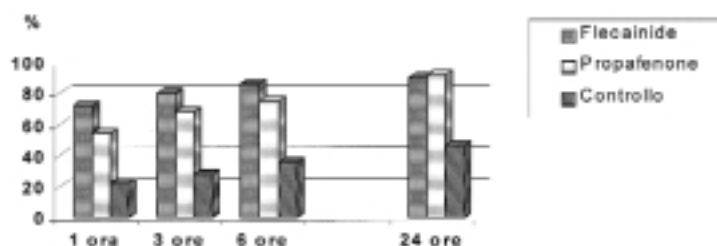
Gli eventi indesiderati registrati durante il monitoraggio sono riportati nella tabella II e non mostrano differenze significative tra i tre sottogruppi, anche se essi sono risultati in numero lievemente minore nel Gruppo 3. Abbiamo registrato nel Gruppo 1 ipotensione in 9 (6.5%) pazienti, bradicardia in 1 (0.7%); nel Gruppo 2 ipotensione in 7 (4.3%) pazienti, bradicardia in 3 (1.8%) pazienti; nel Gruppo 3 ipotensione in 1 (1.8%) paziente ed in nessun caso bradicardia. In un solo paziente del Gruppo 2 si è verificato un episodio di laringospasmo.

Prima del ripristino del ritmo sinusale la FA si è organizzata in flutter atriale in 4 (2.8%) pazienti nel Gruppo 1, in 4 (2.4%) pazienti nel Gruppo 2 ed in 1 (1.8%) paziente nel Gruppo 3. In tali pazienti la conduzione atrioventricolare è stata  $\geq 2:1$  con frequenza ventricolare media compresa tra 90 e 160 b/min nel Gruppo 1 e tra 80 e 140 b/min nel Gruppo 2. Un solo paziente del

**Tabella I.** Caratteristiche cliniche dei pazienti.

	Gruppo 1 (n=138)	Gruppo 2 (n=164)	Gruppo 3 (n=50)
Sesso (M/F)	65/73	79/85	23/27
Età (anni)	59 ± 12	59 ± 13	60 ± 8
Durata FA (ore)	11.3 ± 16	11.8 ± 12	10.9 ± 10
Primo episodio di FA	113 (81.9%)	136 (82.9%)	43 (79.6%)
Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> )	27 ± 5	27 ± 4	27 ± 5
Potassiemia (mEq/l)	3.9 ± 0.5	3.9 ± 0.3	4.1 ± 0.3
Dimensione atrio sinistro (mm)	38 ± 5	37 ± 5	35 ± 6
Frazione di eiezione > 55%	129 (93.5%)	154 (93.4%)	52 (96.3%)
Presenza di cardiopatia	16 (11.6%)	22 (13.4%)	6 (11.1%)
Cardiopatia valvolare	9 (6.5%)	10 (6.1%)	4 (7.4%)
Cardiopatia ischemica cronica	6 (4.3%)	10 (6.1%)	2 (3.7%)
Preeccitazione ventricolare	1 (0.7%)	1 (0.6%)	0
Cardiopatia congenita (DIA)	0	1 (0.6%)	0
Fattori di rischio			
Ipertensione	63 (45.6%)	77 (46.9%)	19 (35.2%)
Dislipidemia	21 (15.2%)	19 (11.6%)	7 (13%)
Obesità	24 (17.4%)	27 (16.5%)	9 (16.7%)
Fumo	35 (25.3%)	38 (23.2%)	17 (31.5%)
Diabete mellito	10 (7.2%)	13 (7.9%)	4 (7.4%)

DIA = difetto interatriale; FA = fibrillazione atriale.



**Figura 1.** Percentuale di riconversione a ritmo sinusale dalla prima alla ventiquattresima ora dall'inizio del trattamento farmacologico.

**Tabella II.** Eventi indesiderati registrati durante il monitoraggio.

	Gruppo 1 (n=138)	Gruppo 2 (n=164)	Gruppo 3 (n=50)
Ipotensione	9 (6.5%)	7 (4.3%)	1 (1.8%)
Bradycardia	1 (0.7%)	3 (1.8%)	0
Flutter atriale	4 (2.8%)	4 (2.4%)	1 (1.8%)
Slargamento QRS	0	1 (0.6%)	0
Laringospasmo	0	1 (0.6%)	0
Aritmie ventricolari severe	0	0	0
Alla riconversione			
Pause ≥ 2 s	10 (7.2%)	13 (7.9%)	3 (5.6%)
Ritmo giunzionale	1 (0.7%)	2 (1.2%)	0

Gruppo 3 ha mostrato frequenza ventricolare tra 70 e 150 b/min. Al momento della riconversione a ritmo sinusale, pause ≥ 2 s sono state registrate in 10 (7.2%) pazienti nel Gruppo 1, in 13 (7.9%) pazienti nel Gruppo 2 ed in 3 (5.6%) pazienti nel Gruppo 3. Infine, brevi periodi di ritmo giunzionale sono stati registrati in 2 pazienti del Gruppo 2 ed in 1 paziente del Gruppo 1 ed in nessun paziente del Gruppo 3. In nessun paziente è comparsa insufficienza ventricolare sinistra acuta, né sono state registrate aritmie ventricolari complesse.

## Discussione

Per i pazienti con FA, iniziata da meno di 72 ore ed instabilità emodinamica, il trattamento di prima scelta è la cardioversione elettrica in emergenza; ancora dibattuto, invece, è il trattamento dei pazienti emodinamicamente stabili, ciò anche perché ancora non esiste, per il ripristino del ritmo sinusale, il farmaco ideale, semplice da somministrare, efficace e con scarsi effetti indesiderati cardiaci ed extracardiaci.

Alcuni farmaci sono utilizzati allo scopo di ridurre la frequenza cardiaca, aspettando la scomparsa spontanea dell'aritmia (digossina, verapamil, betabloccanti), mentre altri sono utilizzati per far regredire l'aritmia (procainamide, chinidina, flecainide, propafenone, amiodarone, sotalolo, ibutilide). Gli studi presenti in letteratura, nella maggioranza di piccole dimensioni ed eterogenei per la durata dell'aritmia e talvolta anche per il tipo di aritmia trattata, hanno mostrato come la somministrazione orale e/o endovena di chinidina, flecainide, propafenone e sotalolo condizioni percentuali di cardioversione comprese tra il 60 e il 90% nella FA di recente insorgenza<sup>7,13,16,17,22,23,26,27,29,30</sup>. L'amiodarone in vena è stato utilizzato con percentuali di efficacia tra il 25 e l'83%; esso è generalmente somministrato ai pazienti con infarto miocardico acuto o disfunzione ventricolare sinistra, in cui sono controindicati i farmaci della classe 1/C<sup>11,12</sup>. Per l'ibutilide i dati della letteratura per quanto riguarda efficacia e sicurezza non sono ancora conclusivi<sup>13</sup>.

Nel 1992 Hohnloser e Zabel<sup>27</sup> pubblicarono una rassegna dei lavori riportati in letteratura riguardo all'efficacia della flecainide nelle aritmie sopraventricolari, che mostra una percentuale di cardioversione del 65% in acuto, ed effetti indesiderati cardiaci nel 7.8% dei pazienti. Altri autori<sup>19,20</sup> hanno effettuato un confronto tra somministrazione endovena e/o orale tra flecainide e propafenone, eventualmente associati a placebo e/o digossina.

Riguardo all'efficacia ad 1 ora della somministrazione endovena del propafenone, i nostri dati sono simili a quelli degli altri autori<sup>16</sup>; a 24 ore le percentuali di cardioversione (92%) sono superiori a quelle riscontrate da Fresco et al.<sup>19</sup> (58%), che, tuttavia, non effettuavano la somministrazione orale dopo quella endovena.

Per la flecainide endovena la nostra casistica mostra percentuali di cardioversione ad 1 ora (72.5%) superiori a quelle riscontrate da Donovan et al.<sup>25</sup> (57%), ed inferiori a quelle di Suttorp et al.<sup>16</sup> (93%). Infine le percentuali di cardioversione a 3 ore nella nostra casistica, in cui la somministrazione endovena è stata seguita dalla somministrazione orale, sono superiori (80 e 68%) a quelle ottenute con la sola somministrazione orale, rispettivamente 59 e 51% con flecainide e con propafenone<sup>24</sup>. I dati della letteratura indicano con il propafenone un'incidenza di effetti indesiderati inferiore a quella riscontrata nei pazienti trattati con flecainide, che tuttavia non abbiamo riscontrato nella nostra casistica. Sihm et al.<sup>26</sup> riportano comparsa di aritmie ventricolari complesse nel 9% dei pazienti, ma lo studio include una percentuale più alta di pazienti ischemici e comprende anche pazienti in trattamento cronico. Nella nostra casistica la percentuale di pazienti ischemici è solo del 4.3% nel Gruppo 1 e del 6.1% nel Gruppo 2.

L'ecocardiogramma transtoracico, eseguito prima del trattamento farmacologico, ha mostrato conservata contrattilità del ventricolo sinistro con frazione di eiezione media conservata (> 55%) e diametro anteroposteriore dell'atrio sinistro non particolarmente ingrandito (38

± 5, 37 ± 5 e 35 ± 6 mm rispettivamente nei gruppi 1, 2 e 3). Ciò probabilmente per il gran numero di FA senza apparente cardiopatia e per l'alta prevalenza di primo episodio di FA nella nostra popolazione, il che ha anche condizionato l'alta percentuale di cardioversione ottenuta. Tuttavia la flecainide è risultata più rapida nel ripristinare il ritmo sinusale, permettendo una dimissione più precoce, con minore disagio per il paziente e minor consumo di risorse. Tuttavia a 24 ore la percentuale di successo (> 90%) è uguale per i due farmaci testati, e nettamente inferiore nel Gruppo 3. Resta circa il 10% di pazienti, che è stato sottoposto a cardioversione elettrica.

La comparsa di effetti indesiderati in circa il 10% dei pazienti nel Gruppo 1, nel 9% nel Gruppo 2 e nel 3.6% nel Gruppo 3, senza significatività statistica tra i sottogruppi, rende necessario il monitoraggio elettrocardiografico ed il costante controllo clinico in ambiente ospedaliero protetto durante il tentativo di riconversione a ritmo sinusale del paziente con FA di recente insorgenza. Ciò è vero soprattutto per i pazienti nei quali il farmaco è stato somministrato per la prima volta, o in quelli in cui ha già causato effetti indesiderati.

In conclusione, il nostro studio, in accordo con la letteratura, dimostra che la somministrazione endovena di farmaci della classe 1/C, quali il propafenone e la flecainide, è molto utile per la cardioversione in tempi brevi della FA di recente insorgenza. La flecainide, al dosaggio comunemente consigliato, ha mostrato maggiore rapidità d'azione rispetto al propafenone, con successo alla terza ora nell'80% dei pazienti. Alla ventiquattresima ora l'efficacia dei due farmaci si equivale ed è nettamente superiore che nel Gruppo 3.

L'incidenza di effetti indesiderati è simile nei sottogruppi trattati con i due farmaci e lievemente superiore a quella registrata nel Gruppo 3, per cui la somministrazione dei farmaci, soprattutto se alla prima somministrazione, deve essere effettuata, a nostro avviso, in ambiente ospedaliero protetto.

Quando la cardioversione interviene entro 3 ore è possibile la rapida dimissione dei pazienti, dopo un ulteriore periodo di osservazione di 2 ore.

## Riassunto

**Razionale.** La fibrillazione atriale è la più frequente aritmia registrata nella pratica clinica, e condiziona il 10% circa delle consulenze cardiologiche effettuate al pronto soccorso del nostro ospedale. Scopo dello studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con flecainide o propafenone in confronto ad un gruppo di controllo.

**Materiali e metodi.** Dal 1° gennaio 1995 al 31 dicembre 1998 abbiamo arruolato 352 pazienti (167 maschi e 185 femmine, età media 59 ± 12 anni), 138 trattati con flecainide, 164 con propafenone e 50 pazienti di controllo, giunti al nostro pronto soccorso per fibrillazione atriale di recente insorgenza (< 72 ore). Tutti i



pazienti sono stati sottoposti a trattamento infusivo, seguito da trattamento orale, ed in tutti è stato monitorizzato l'elettrocardiogramma per almeno 24 ore.

**Risultati.** La riconversione a ritmo sinusale è stata ottenuta nel 72.5, 80.4, 86.2 e 89.8% dei pazienti nel gruppo flecainide; nel 54.3, 68.3, 75 e 92.1% nel gruppo propafenone; nel 22.2, 27.8, 35.2 e 46.3% nel gruppo controllo, rispettivamente a 1, 3, 6 e 24 ore dall'inizio del trattamento. Il trattamento con flecainide ha mostrato una più rapida riconversione a ritmo sinusale ( $p < 0.005$  a 1 ora,  $p < 0.05$  a 3 ore,  $p = 0.05$  a 6 ore); senza sostanziali differenze, invece, è risultata la percentuale di riconversioni a 24 ore ( $p = \text{NS}$ ).

**Conclusioni.** Effetti indesiderati registrati durante il monitoraggio elettrocardiografico sono insorti in percentuali sovrapponibili nel gruppo trattato con flecainide ed in quello trattato con propafenone, in numero lievemente minore nel gruppo controllo. In nessun paziente sono state indotte aritmie ventricolari complesse.

**Parole chiave:** Cardioversione; Flecainide; Propafenone; Fibrillazione atriale di recente insorgenza.

## Bibliografia

1. Atrial fibrillation: current understandings and research imperatives. The National Heart, Lung and Blood Institute Working Group on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1830-4.
2. Bialy D, Lhman MH, Schumacher RT, Meissner MD. Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance of atrial fibrillation. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 41A.
3. Jung F, DiMarco JP. Treatment strategies for atrial fibrillation. *Am J Med* 1998; 104: 272-86.
4. Lèvy S, Breithard G, Campbell RW, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998; 19: 1294-320.
5. Fresco C, Proclemer A. Clinical challenge. II. Management of recent onset atrial fibrillation. PAFIT-2 Investigators. *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl C): 41-7.
6. Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA, Gotlieb NE, Batinelli NJ. Digoxin for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 1987; 106: 503-6.
7. Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, Kaufmann U, Grbic M, Sigwart U. Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1986; 58: 496-8.
8. Strasberg B, Arditti A, Sclarovsky S, Lewin RF, Buimovici B, Agmon J. Efficacy of intravenous amiodarone in the management of paroxysmal or new atrial fibrillation with fast ventricular response. *Int J Cardiol* 1985; 7: 47-58.
9. Fenster PE, Comess KA, Marsh R, Katzenberg C, Hager WD. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm by acute intravenous procainamide infusion. *Am Heart J* 1983; 106: 501-4.
10. Sung RJ, Tan HL, Karagounis L, et al. Intravenous sotalol for the termination of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation and flutter: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sotalol Multicenter Study Group. *Am Heart J* 1995; 129: 739-48.
11. Donovan KD, Power BM, Hockings BE, Dobb GJ, Lee KY. Intravenous flecainide versus amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995; 75: 693-7.
12. Galve E, Rius T, Ballester R, et al. Intravenous amiodarone in the treatment of recent-onset atrial fibrillation. Results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1079-82.
13. Ellenbogen KA, Stambler BS, Wood M, et al. Efficacy of intravenous ibutilide for rapid termination of atrial fibrillation and atrial flutter: a dose-response study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 130-6.
14. 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.
15. 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.
16. Suttrop MJ, Kingma HJ, Jessurun ER, Lie-A-Huen L, van Hemel NM, Lie KI. The value of classic IC antiarrhythmic drugs for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1722-7.
17. Kingma HJ, Suttrop MJ. Acute pharmacologic conversion of atrial fibrillation and flutter: the role of flecainide, propafenone and verapamil. *Am J Cardiol* 1992; 70: 56A-61A.
18. Palmieri M, Bracchetti D. Safety and efficacy of propafenone i.v. in conversion of paroxysmal atrial fibrillation of recent onset. *New Trends in Arrhythmias* 1993; 9: 1013-6.
19. Fresco C, Proclemer A, Pavan A, et al. Intravenous propafenone in paroxysmal atrial fibrillation: a randomized, placebo controlled, double blind, multicenter clinical trial. Paroxysmal Atrial Fibrillation Italian Trial (PAFIT)-2 Investigators. *Clin Cardiol* 1996; 19: 409-12.
20. Capucci A, Boriani G, Botto GL, et al. Oral loading with propafenone in recent onset atrial fibrillation: a controlled evaluation in 240 patients. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1995; Special Issue: 219A-220A.
21. Hammill SC, McLaran CJ, Wood DL, Osborn MJ, Gersh BJ, Holmes DR Jr. Double blind study of intravenous propafenone for paroxysmal supraventricular reentrant tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 1364-8.
22. Connolly SJ, Mulji AS, Hoffert DL, Davis C, Shragge BW. Randomized placebo-controlled trial of propafenone for treatment of atrial tachyarrhythmias after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1145-8.
23. Bianconi L, Boccadamo R, Pappalardo A, Gentili C, Pistolese M. Effectiveness of intravenous propafenone for conversion of atrial fibrillation and flutter of recent onset. *Am J Cardiol* 1989; 64: 335-8.
24. Dukes ID, Vaughan Williams EM. The multiple modes of action of propafenone. *Eur Heart J* 1984; 5: 115-25.
25. Donovan KD, Dobb GJ, Coombs LJ, et al. Efficacy of flecainide for reversion of acute onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992; 70: 50A-55A.
26. Sihm I, Hansen FA, Rasmussen J, Pedersen AK, Thygesen K. Flecainide acetate in atrial flutter and fibrillation. The arrhythmogenic effects. *Eur Heart J* 1990; 11: 145-8.
27. Hohnloser SH, Zabel M. Short and long-term efficacy and safety of flecainide acetate for supraventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1992; 70: 3A-10A.
28. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
29. Nathan AW, Camm AJ, Bexton RS, Hellestrand KJ. Intravenous flecainide acetate for the clinical management of paroxysmal tachycardias. *Clin Cardiol* 1987; 10: 317-22.
30. Goy JJ, Grbic M, Hurni M, et al. Conversion of supraventricular arrhythmias to sinus rhythm using flecainide. *Eur Heart J* 1985; 6: 518-24.