

Casi clinici

Effetto proaritmico del propafenone in donna con epatopatia: è sempre un farmaco di semplice utilizzo nella pratica clinica?

Enzo Hrovatin, Rita Piazza, Marco Brieda, Ermanno Dametto, Fabio Zardo, Claudio Burelli, Matteo Cassin, Gian Luigi Nicolosi

U.O. di Cardiologia, Dipartimento di Emergenza, Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli, Pordenone

Key words:
Propafenone;
Ventricular tachycardia.

A 65-year-old woman with a history of alcoholic liver disease and presenting with fever and vomiting was admitted to an internal medicine unit. In view of recent atrial fibrillation with inadequate heart rate control, digoxin and propafenone were included in the therapeutic regimen. After a few days sinus rhythm was restored but suddenly ventricular arrhythmias with the characteristics of a non-responsive electrical storm arose shortly following the appearance of clinical symptoms of drug intoxication.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (7): 770-775)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 19 dicembre 2001; nuova stesura il 18 aprile 2002; accettato il 24 aprile 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Enzo Hrovatin

U.O. di Cardiologia
Dipartimento di
Emergenza
Azienda Ospedaliera
S. Maria degli Angeli
Via Montereale, 24
33170 Pordenone
E-mail: e.hrovatin@tin.it

Introduzione

Il propafenone è utilizzato con efficacia e sicurezza nella prevenzione e nel trattamento di episodi parossistici di tachicardia sopraventricolare. In alcuni casi tuttavia, ad esempio in rapporto alle caratteristiche elettriche dell'aritmia oppure per concomitanti patologie cardiache o extracardiache, lo stesso farmaco ha favorito severe aritmie.

Riportiamo il caso di una donna, nota per un'insufficienza epatica, alla quale fu iniziata una terapia con propafenone per il trattamento di una fibrillazione atriale e il cui decorso fu complicato da un'improvvisa tempesta aritmica ventricolare ad evoluzione rapidamente fatale.

Caso clinico

Una donna di 65 anni venne ricoverata in un reparto di medicina a causa di dispnea, vomito e febbre (circa 38°C) persistenti da alcuni giorni.

La paziente era già nota all'ambulatorio divisionale del reparto medico per una storia di epatopatia e precedente abuso alcolico. All'ingresso, nell'obiettività clinica, predominavano i segni dell'insufficienza epatica: lieve sfumatura itterica della cute, il margine epatico inferiore di consistenza aumentata e palpabile all'arco. L'attività cardiaca era accelerata e irregolare (100

b/min) e un lieve soffio meso-telestolico (1-2/6) si udiva alla punta. La pressione arteriosa sistemica misurava 120/80 mmHg. Clinicamente e radiologicamente non erano presenti segni di scompenso cardiaco.

La rilevanza della patologia epatica ottenne conferma anche dagli esami ematochimici (Tab. I) e da un'ecografia epatica in cui si poneva il sospetto di un'infiltrazione neoplastica del lobo epatico destro, giustificando in gran parte i sintomi gastroenterici della paziente. Nel corso dell'inquadramento internistico, l'elemento cardiologico della tachiaritmia, inizialmente considerato secondario al quadro clinico generale, assunse una diversa rilevanza nel momento in cui si rilevò all'elettrocardiogramma la presenza di una fibrillazione atriale a frequenza ventricolare media elevata (105-120 b/min) (Fig. 1). Si ipotizzò allora, sulla base dei precedenti dati anamnestici e clinici, che la fibrillazione atriale avesse avuto un'insorgenza recente e il peggioramento clinico della paziente fosse in relazione alla comparsa dell'aritmia.

Venne perciò richiesto un approfondimento diagnostico ecocardiografico che documentò un ventricolo sinistro lievemente dilatato (diametro telediastolico del ventricolo sinistro 5.5 cm e diametro telesistolico del ventricolo sinistro 4.0 cm), con una lieve riduzione della funzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione 50%). Moderata dilatazione dell'atrio sinistro (diametro atrio sinistro 4.6 cm) e un'insufficienza mi-

Tabella I. Valori degli esami ematochimici eseguiti all'ingresso presso il reparto di medicina generale.

Globuli rossi ($10^6/\mu\text{l}$)	3.38
Emoglobina (g/dl)	12.2
ALT (U/l)	95
AST (U/l)	415
Fosfatasi alcalina (U/l)	231
Bilirubina totale (mg/dl)	3.9
Bilirubina diretta (mg/dl)	1.3
Proteine totali (g/dl)	6.5
Albumine (%)	45.8
α_1 globuline (%)	2.3
α_2 globuline (%)	7.1
γ -globulina (%)	35.7
Potassio (mmol/l)	4.4
Sodio (mmol/l)	142

ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi.

tralica di grado lieve-moderato. Sulla base dei risultati degli accertamenti clinici fu deciso un trattamento con diuretico (spiridazide 25 mg/die), digitale (digossina 0.125 mg/die) e propafenone (150 mg tid).

Un antibiotico (cotrimossazolo) venne aggiunto alla terapia per il sospetto di un'infezione urinaria in seguito confermata dalla presenza di una *Escherichia coli* nell'urinocoltura.

Un trattamento anticoagulante fu considerato rischioso per possibili sanguinamenti del tratto gastroenterico.

Durante la degenza la situazione clinica generale della paziente migliorò a tal punto da anticipare, senza particolari complicazioni, un'estrazione dentaria elettiva.

Dopo 3 giorni dall'inizio del trattamento con propafenone venne eseguito un controllo elettrocardiografico (Fig. 2) che documentò il ripristino di un regolare ritmo sinusale (75 b/min). Al quinto giorno di trattamento, la

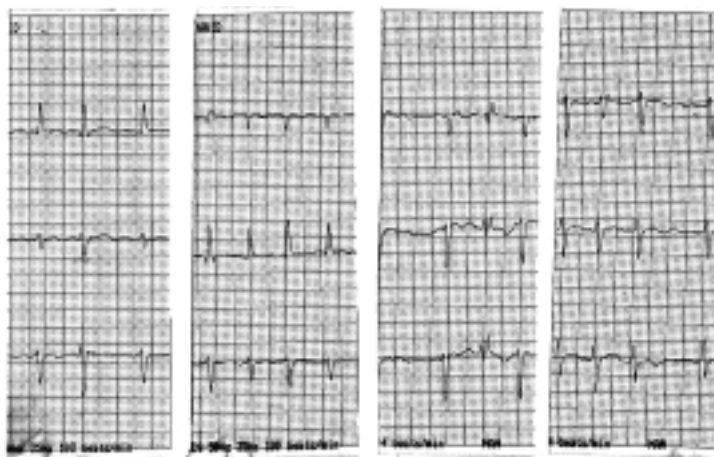


Figura 1. All'ingresso l'elettrocardiogramma a 12 derivazioni documenta una fibrillazione atriale con una frequenza ventricolare media rapida (120 b/min). È presente un emiblocco anteriore sinistro. Il QRS misura 120 ms. In V_3 il secondo battito ventricolare è verosimilmente condotto con aberranza.

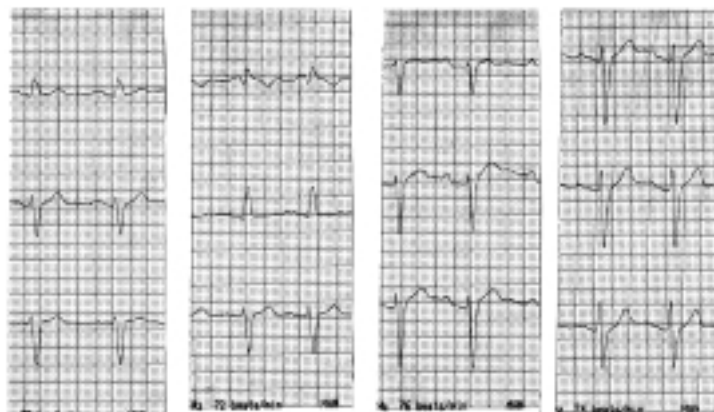


Figura 2. Elettrocardiogramma a 12 derivazioni eseguito nella stessa paziente dopo 3 giorni dall'inizio del trattamento con propafenone. Si osserva un regolare ritmo sinusale 75 b/min. È presente un blocco atrioventricolare di I grado (PQ 220 ms). Allungamento del QT (420 ms). Lieve allargamento del QRS (140 ms).

paziente iniziò a lamentare una sintomatologia vertiginosa, confusione mentale e ipoacusia bilaterale. Ad un'immediata valutazione medica la sintomatologia non venne considerata rilevante e pertanto non furono presi provvedimenti. A distanza di circa 4 ore, il personale infermieristico e medico allertati, diedero immediato avvio alle comuni manovre rianimatorie, poiché la paziente giaceva priva di coscienza, con un polso impercettibile e iposfigmico, il respiro assente e le pupille midriatiche.

Al monitoraggio elettrocardiografico era presente una tachicardia (150 b/min) a QRS allargato (Fig. 3), con caratteristiche che depongono per un'origine ventricolare dell'aritmia. Dopo un tentativo inefficace con bolo di xilocaina (100 mg), l'aritmia venne risolta con DC-shock elettrico (200 J) che ripristinò un regolare ritmo sinusale. Un'acidosi metabolica presente (pH 7.38, PaCO₂ 38 mEq, BE -51), venne corretta con infusione di bicarbonati.

Dopo il raggiungimento della stabilità clinica ed emodinamica, la paziente fu trasferita presso l'unità di terapia intensiva cardiologica di riferimento. Al momento dell'arrivo presso la nostra unità di terapia intensiva cardiologica, circa 1 ora dopo l'arresto cardiaco, la paziente era cosciente, orientata anche se lievemente confusa. La pressione arteriosa era 120/60 mmHg e la frequenza cardiaca era di circa 100 b/min.

All'elettrocardiogramma (Fig. 4) il ritmo era sinusale. Rispetto ai precedenti si osservò un lieve allarga-

mento del QRS (160 ms) e alterazioni della ripolarizzazione in parte anche secondarie a disionia. In particolare, l'esame ematochimico rilevò un'importante iperkaliemia (potassio = 6.5 mmol/l), che necessitò di correzione.

Le ore successive evidenziarono una grave instabilità del ritmo, alternandosi periodi di ritmo sinusale a periodi di tachicardia ventricolare non sostenuta, monomorfa (Fig. 5). Nonostante l'infusione continua di xilocaina e un bolo di amiodarone (150 mg), furono necessarie ulteriori quattro cardioversioni elettriche per interrompere altrettanti episodi di tachicardia ventricolare sostenuta.

La presenza quasi incessante delle aritmie ventricolari in forma ripetitiva provocò una destabilizzazione emodinamica e fu necessario ricorrere all'infusione di dopamina (3 γ /kg/min) per sostenere la pressione arteriosa sistemica.

A distanza di circa 8 ore dall'insorgenza dei primi sintomi riferiti dalla paziente, comparve un flutter ventricolare dall'esito fatale per dissociazione elettromeccanica (Fig. 6).

Discussione

Caratteristiche generali del propafenone. Il propafenone è stato classificato tra gli antiaritmici della classe IC poiché prolunga la conduzione elettrica in atrio, ventricolo, nodo atrioventricolare e vie accessorie^{1,2}.

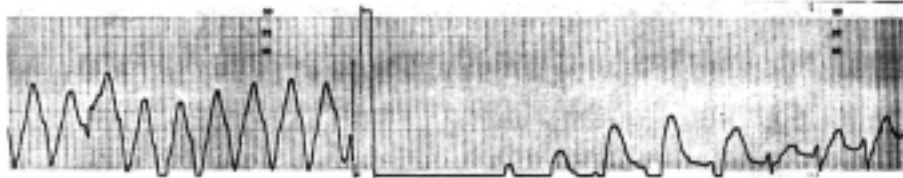


Figura 3. Registrazione telemetrica dell'elettrocardiogramma in presenza di una tachicardia ventricolare a ciclo stretto (RR 380 ms) in corso di terapia con propafenone. Mediante DC-shock la tachicardia ventricolare viene interrotta ed è ripristinato il ritmo sinusale.

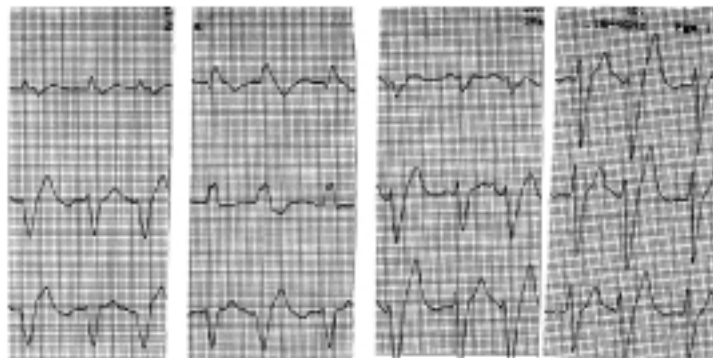


Figura 4. Elettrocardiogramma a 12 derivazioni registrato al termine di efficaci manovre rianimatorie. È presente un ritmo sinusale 94 b/min. Intervallo atrioventricolare nei limiti di norma. Lieve allargamento del QRS (160 ms) e allungamento del QT (440 ms). Le alterazioni della ripolarizzazione (onda ST-T) sono probabilmente secondarie a squilibrio elettrolitico.

Inoltre si è dimostrato capace di allungare la refrattarietà dei tessuti specializzati e di bloccare entrambi i recettori beta-adrenergici e calcioantagonisti³.

L'azione di betablocco del farmaco è particolarmente intrigante in quanto contribuisce all'azione del farmaco e può spiegare alcuni effetti collaterali quali lo scompenso cardiaco e il precipitare di broncospasmo in soggetti predisposti⁴. Gli effetti di blocco dei canali del calcio sono deboli e probabilmente non rilevanti.

Le proprietà farmacocinetiche del propafenone sono evidenti dopo circa 2-3 ore dalla somministrazione. Il farmaco viene idrossilato in sede epatica a 5-idrossi propafenone, un metabolita attivo. La capacità metabolica, nel singolo individuo, è geneticamente determinata⁵. Il propafenone e i suoi metaboliti vengono secreti dal rene, dopo un'emivita plasmatica di circa 5-6 ore. L'intervallo raccomandato di somministrazione è di 8 ore. Importanti sono le interazioni con diversi farmaci^{6,7}. In particolare incrementa i livelli plasmatici della digitale^{8,9}.

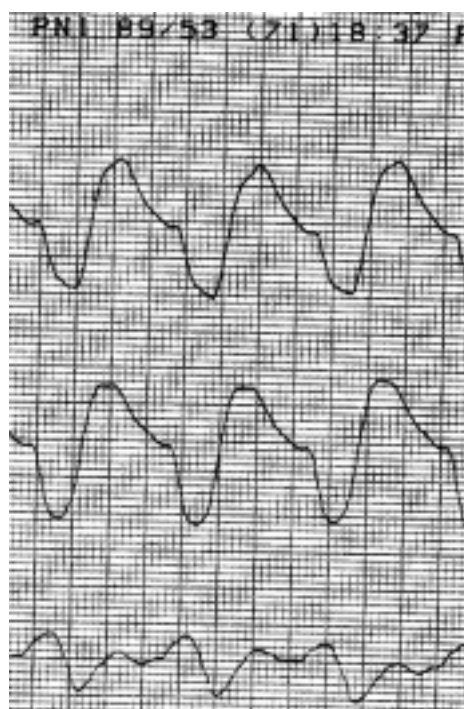


Figura 5. Esempio di uno dei numerosi episodi di tachicardia ventricolare sostenuta (frequenza ventricolare 135 b/min) registrati dal monitoraggio telemetrico dell'elettrocardiogramma.



Figura 6. Estremo tentativo di risolvere elettricamente con DC-shock un episodio di tachicardia ventricolare. Dopo l'erogazione della scarica un isolato complesso ventricolare è seguito da un'attività elettrica cardiaca non organizzata che evolverà in asistolia prolungata.

Cenni su propafenone e aritmie. Dai numerosi studi apparsi in letteratura si evince l'efficacia e l'utilità del propafenone nel trattamento delle aritmie sopraventricolari^{10,11}. Il propafenone, in particolare, è un valido principio terapeutico nel ripristino (e mantenimento) del ritmo sinusale quando utilizzato per il trattamento della fibrillazione o del flutter atriale di recente insorgenza¹²⁻¹⁶. Nel trattamento delle tachicardie sopraventricolari, in presenza di una via accessoria come nella sindrome di Wolff-Parkinson-White, il farmaco si è dimostrato sicuro¹⁷.

L'azione antiaritmica del propafenone è enfatizzata da alcuni studi¹⁸⁻²⁰ anche per le aritmie ventricolari e negli Stati Uniti la Food and Drug Administration ha concesso l'indicazione all'utilizzo del propafenone per il trattamento delle aritmie ventricolari maligne²¹.

Gli eventi avversi cardiovascolari secondari all'utilizzo del farmaco incidono tuttavia dal 13 al 27% dei casi^{22,23} e analogamente ad altri antiaritmici, anche il propafenone può in alcune situazioni causare o peggiorare le aritmie ventricolari²⁴⁻³¹.

Il caso. Abbiamo riportato la storia di una donna di 65 anni cui un trattamento con propafenone somministrato a una posologia standard per una fibrillazione atriale di recente insorgenza, è stato complicato da fatali aritmie ventricolari.

Il caso descritto si aggiunge alle numerose segnalazioni già apparse in letteratura²²⁻³¹ che riportano casi di gravi effetti proaritmici del propafenone. Più spesso le aritmie ventricolari maligne, secondarie al propafenone, si sono verificate in presenza di una cardiopatia ischemica, di extrasistolia ventricolare oppure di scompenso cardiaco congestizio. Talvolta situazioni proaritmiche vengono riportate^{24,28,31} a seguito dell'ingestione acuta a elevato dosaggio a scopo suicida.

Sono tuttavia anche segnalati casi nei quali aritmie ventricolari importanti sono comparse improvvisamente, in assenza di condizioni cardiologiche o generali predisponenti e in presenza di valori ematochimici normali¹⁹. Ad esempio Nathan et al.²⁵ hanno riportato la storia di un paziente che ha sviluppato un'aritmia ventricolare fatale dopo l'ingestione di 300 mg di propafenone e con livelli serici di farmaco inferiori ai valori minimi di normalità.

L'episodio proaritmico nel nostro caso, confrontato con i precedenti della letteratura, si sviluppa in una si-

tuazione clinica nella quale patologie extracardiache e cardiache hanno verosimilmente contribuito a manifestare le potenzialità aritmogeniche del propafenone. Seppure la presenza di un'insufficienza epatica fosse un motivo per una riduzione della posologia terapeutica minima consigliata, l'assoluta assenza di rilevanti modificazioni elettrocardiografiche o manifestazioni cliniche deponenti un sovradosaggio del propafenone, indusse probabilmente a ritenere non necessaria una variazione posologica ed anche a non considerare l'ipotesi di un dosaggio plasmatico del farmaco.

Anche la funzione ventricolare sinistra depressa, valutata sotto l'aspetto clinico, non subì un significativo effetto inotropo negativo da parte del propafenone.

Un elettrocardiogramma fu eseguito dopo l'inizio del trattamento antiaritmico. Tuttavia il ripristino del ritmo sinusale e l'assenza di aritmie, hanno verosimilmente indotto a considerare la presenza di un lieve ritardo della conduzione atrioventricolare e della conduzione intraventricolare (se confrontato con il precedente tracciato in assenza di terapia antiaritmica) come un effetto farmacologico non pericoloso anziché come segni di un iniziale sovradosaggio del farmaco.

In conseguenza non venne posta alcuna maggiore attenzione all'insorgere dei potenziali effetti collaterali del propafenone, chiaramente descritti, in particolare nelle situazioni di ridotta clearance epatica³².

È possibile che anche la cardiopatia, seppure in assenza di una severa disfunzione ventricolare sinistra, possa aver avuto un ruolo nell'insorgenza e nel mantenimento delle aritmie ventricolari⁴.

Nel nostro caso, inoltre, gli effetti proaritmici del propafenone si sono manifestati in presenza di una contemporanea associazione con digitale, diuretici e cotrimoxazolo.

Assieme a questi farmaci il propafenone può aver interagito e provocato l'innalzamento delle concentrazioni plasmatiche col risultato, in particolare con la digitale, di aver potenziato l'aritmogenicità⁶⁻⁹. Un quadro clinico sintomatologico, suggestivo di un'intossicazione da propafenone, si manifestò dopo 5 giorni di trattamento, soltanto alcune ore prima della comparsa di importanti aritmie ventricolari, che in breve tempo assunsero le caratteristiche di una "tempesta elettrica".

Il tentativo farmacologico di controllo dell'extrastolia ventricolare si basò principalmente sull'uso antiaritmico della xilocaina, analogamente a quanto eseguito in letteratura nei casi trattati per sovradosaggio di propafenone^{25,30,31}. Mancano, infatti, antidoti oppure altri antiaritmici dimostratisi efficaci in tale particolare situazione. La stimolazione endocardica temporanea non è stata utilizzata in questa paziente poiché non erano stati osservati episodi di bradicardizzazione del ritmo. Inoltre anche l'ipotesi di un tentativo di "overdriving" delle aritmie ventricolari non trova un comune consenso di efficacia^{26,28,32}.

L'iperkaliemia, secondaria all'arresto cardiaco, può aver contribuito a mantenere l'instabilità elettrica e il

tentativo di riequilibrio è stato vanificato dalla rapidità degli eventi.

In conclusione, la potenzialità del propafenone, anche a basso dosaggio, ad innescare aritmie ventricolari severe e di difficile controllo terapeutico, talora anche in assenza di patologia cardiaca o extracardiaca, ripropongono il quesito della sicurezza e della facilità d'uso del farmaco nella pratica medica generale.

È possibile che il solo controllo elettrocardiografico a 12 derivazioni, indicato dopo l'inizio del trattamento con propafenone, non sia sufficiente a escludere un sovradosaggio del propafenone. Pertanto, un dosaggio della concentrazione serica del propafenone e dei suoi metaboliti sarebbe consigliato in quanti abbiano una ridotta funzionalità epatica o renale.

Riassunto

Una donna di 65 anni con una storia di epatopatia alcolica è stata accolta in un reparto di medicina per uno stato febbrile e vomito. Durante il ricovero inizia un trattamento con digitale e propafenone per la presenza di una fibrillazione atriale a rapida risposta ventricolare. Dopo alcuni giorni, in ritmo sinusale, improvvisamente compare una sintomatologia compatibile con un'intossicazione da propafenone e aritmie ventricolari minacciose che, in breve tempo, assumono caratteristiche di una tempesta aritmica ventricolare, refrattaria a ogni tipo di trattamento.

Parole chiave: Propafenone; Tachicardia ventricolare.

Bibliografia

1. Delgado C, Tamargo J, Tejerina T. Electrophysiological effects of propafenone in untreated and propafenone-pretreated guinea-pig atrial and ventricular muscle fibres. *Br J Pharmacol* 1985; 86: 765-75.
2. Malfatto G, Zaza A, Forster M, Sodowick B, Danilo PJR, Rosen MR. Electrophysiologic, inotropic and antiarrhythmic effects of propafenone, 5-hydroxypropafenone and N-depropylpropafenone. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 246: 419-26.
3. Dukes ID, Vaughan Williams EM. The multiple modes of action of propafenone. *Eur Heart J* 1984; 5: 115-25.
4. Brodsky MA, Allen BJ, Abate D, Henry WL. Propafenone therapy for ventricular tachycardia in the setting of congestive heart failure. *Am Heart J* 1985; 110: 794-9.
5. Kroemer HK, Mikus G, Kronbach T, Meyer UA, Eichelbaum M. In vitro characterization of the human cytochrome P-450 involved in polymorphic oxidation of propafenone. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45: 28-33.
6. Pritchett E, Smith WH, Kirsten EB. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of propafenone and cimetidine. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 619-24.
7. Kates RE, Yee YG, Kirsten EB. Interaction between warfarin and propafenone in healthy volunteer subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 305-11.
8. Nolan PE, Marcus FI, Erstad BL, Hoyer GL, Furman C, Kirsten EB. Pharmacokinetic interaction between propa-

- fenone and digoxin. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 168A.
9. Zalstein E, Koren G, Bryson SM, Freedom RM. Interaction between digoxin and propafenone in children. *J Pediatr* 1990; 116: 310-2.
 10. Coumel P, Leclercq JF, Assayag P. European experience with the antiarrhythmic efficacy of propafenone for supraventricular and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1984; 54: 60D-66D.
 11. Capucci A, Boriani G. Propafenone in the treatment of cardiac arrhythmias. A risk-benefit appraisal. *Drug Saf* 1995; 12: 55-72.
 12. Bracchetti D, Palmieri M, on behalf of the PAFIT Group. Safety and efficacy of propafenone i.v. in conversion of paroxysmal atrial fibrillation of recent onset. *Am J Cardiol* 1989; 64: 335-41.
 13. Capucci A, Rubino I, Boriani G. A placebo controlled study comparing oral propafenone to quinidine plus digoxin in conversion of recent onset atrial fibrillation. (abstr) *Eur Heart J* 1991; 12 (Suppl): 338.
 14. Antman EM, Beamer AD, Cantillon C, McGowan N, Goldman L, Friedman PL. Long-term oral propafenone therapy for suppression of refractory symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1005-11.
 15. Kerr CR, Klein GJ, Axelson JE, Cooper JC. Propafenone for prevention of recurrent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1988; 61: 914-6.
 16. Reimold SC, Cantillon CO, Friedman PL, Antman EM. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993; 71: 558-63.
 17. Ludmer PL, McGowan NE, Antman EM, Friedman PL. Efficacy of propafenone in Wolff-Parkinson-White syndrome; electrophysiologic finding and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 1357-63.
 18. Hernandez M, Reder RF, Marinchak RA, Rials SJ, Kowey PR. Propafenone for malignant ventricular arrhythmia: an analysis of the literature. *Am Heart J* 1991; 121 (Part 1): 1178-84.
 19. Podrid PJ, Lown B. Propafenone: a new agent for ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 117-25.
 20. Hartel G. Efficacy of oral propafenone in chronic ventricular arrhythmias: a placebo controlled cross-over exercise study. *Eur Heart J* 1985; 6: 123-9.
 21. Funck-Brentano C, Kroemer HK, Lee JT, Roden DM. Propafenone. *N Engl J Med* 1990; 322: 518-25.
 22. Ravid S, Podrid PJ, Novrit B. Safety of long-term propafenone therapy for cardiac arrhythmia - experience with 774 patients. *J Electrophysiol* 1987; 1: 580-90.
 23. Shlepper M. Propafenone, a review of its profile. *Eur Heart J* 1987; 8 (Suppl A): 27-32.
 24. Siebels J, Cappato R, Ruppel R, Schneider MA, Kuch KH. Preliminary results of the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). CASH Investigators. *Am J Cardiol* 1993; 72: 109F-113F.
 25. Nathan AW, Bexton RS, Hellestrand KJ, Camm AJ. Fatal ventricular tachycardia in association with propafenone, a new class IC antiarrhythmic agent. *Postgrad Med J* 1984; 60: 155-6.
 26. Kerns W II, English B, Ford M. Propafenone overdose. *Ann Emerg Med* 1994; 24: 98-103.
 27. De Jaegere P, Huyghens L, Dewilde P. Sustained ventricular tachycardia occurring during propafenone therapy. *Acta Cardiol* 1987; 42: 207-12.
 28. Stavens CS, McGovern B, Garan H, Ruskin JN. Aggravation of electrically provoked ventricular tachycardia during treatment with propafenone. *Am Heart J* 1985; 110 (Part 1): 24-9.
 29. Buss J, Neuss H, Bilgin Y, Schlepper M. Malignant ventricular tachyarrhythmias in association with propafenone treatment. *Eur Heart J* 1985; 6: 424-8.
 30. McHugh TP, Perina DG. Propafenone ingestion. *Ann Emerg Med* 1987; 16: 437-40.
 31. Koppel C, Oberdisse U, Heinemeyer G. Clinical course and outcome in class IC antiarrhythmic overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990; 28: 433-44.
 32. Bryson HM, Palmer KJ, Langtry HD, Fitton A. Propafenone. A reappraisal of its pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs* 1993; 45: 85-130.