

## Estudio comparativo del efecto antiarrítmico entre propafenona y mexiletine en pacientes coronarios

T. F. CIANCIULLI  
L. E. GARRE  
G. STRITZLER  
M. SCIEGATA  
M. SENESI  
O. C. BARBIERO  
A. DEMARTINI  
División Cardiología,  
Hospital Carlos G. Durand,  
Buenos Aires.

Recibido para su publicación: 7/1983  
Aceptado: 10/1983

*Se estudió la acción antiarrítmica de propafenona y mexiletine por vía oral en 30 pacientes coronarios, varones, de 54 años de edad promedio (38 a 67) con EV frecuentes, pertenecientes a las clases III a V de Lown, en un estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, cruzado con placebo. Ningún paciente recibió drogas antiarrítmicas en los 60 días previos. Se efectuaron cinco Holter de 24 horas de dos canales a cada paciente, los días 1, 7, 14, 21 y 28. Luego de un Holter de inclusión, se les administró 7 días placebo y posteriormente en forma randomizada ó 900 mg de propafenona ó 600 mg de mexiletine, ambas fraccionadas en tres tomas, durante 7 días, y luego de un placebo intermedio, se entrecruzaron ambas drogas. Considerando como eficacia antiarrítmica de una droga la reducción mayor del 80% del número de EV y la supresión de formas complejas, comprobamos: la propafenona redujo más del 80% el número de EV en el 73% de los pacientes, con una reducción del 50% de los focos extrasistólicos, una supresión de duplas en el 57% de los pacientes, de taquicardia ventricular en el 83% de los pacientes, y de fenómeno R/T en el 66% de los pacientes. El mexiletine redujo más del 80% del número de EV en el 47% de los pacientes, con una reducción del 23% de los focos extrasistólicos, una supresión de las duplas en el 57% de los pacientes, de taquicardia ventricular en el 75% de los pacientes, y de fenómeno R/T en el 43% de los pacientes. La propafenona prolongó un 29% el PR, un 23% el QRS y un 8% el QTc, sin variar la frecuencia cardíaca. El mexiletine no produjo cambios en el ECG. La propafenona produjo TCIV en 4 pacientes (13%): 2 pacientes BCRI y 2 pacientes BCRD. El mexiletine produjo manifestaciones gástricas en 4 pacientes (13%), que obligaron en un caso a suprimir la droga. La propafenona no produjo manifestaciones gastrointestinales. En conclusión, la propafenona demostró ser más eficaz que el mexiletine, tanto en la reducción en el número de EV, como en la supresión de formas complejas.*

Dirección Postal:  
División Cardiología  
Hospital Carlos G. Durand  
Díaz Vélez 5044  
(1405) Buenos Aires  
Argentina

Las arritmias ventriculares en presencia de coronariopatía constituyen un factor de riesgo para producir muerte súbita, por lo que su tratamiento es importante en la protección de la misma.<sup>1,2</sup> La medicación cardiológica clásica se vio enriquecida recientemente por la incorporación de nuevas drogas antiarrítmicas, una de las cuales es el clorhidrato de propafenona, de estructura química distinta de la de los demás agentes antiarrítmicos conocidos (fórmula

molecular: C<sub>21</sub> H<sub>27</sub> NO<sub>3</sub> HC<sub>1</sub>; denominación química: clorhidrato de 2'-[2-hidroxi-3-propilamino-propoxi]-3-fenilpropiofenona) (Fig. 1).

Tiene semejanzas electrofisiológicas con los anestésicos locales del grupo Ia de Vaughan Williams,<sup>3</sup> ya que disminuye la conductancia al sodio con la consiguiente reducción de la velocidad de ascenso de la fase 0 del potencial de acción<sup>4,5</sup> (ensancha el QRS) y, a diferencia del resto de las drogas del grupo Ia, la propafenona no altera significativamente la conductancia al potasio, con lo que la duración del potencial de acción y del período refractario no se modifican<sup>6</sup> (el aumento de hasta un 10% del QT corregido no tiene importancia médica<sup>7</sup>). Otra de las características que la distingue de las drogas del grupo Ia es que prolonga significativamente el intervalo AH (aumenta el intervalo PR).<sup>8</sup>

El mexiletine es un anestésico local, de estructura química y efecto electrofisiológico similar a la lidocaína, perteneciente al grupo Ib de Vaughan Williams, que deprime la velocidad de ascenso de la fase 0 del potencial de acción al igual que su altura, sin modificar la duración del mismo.<sup>9,10</sup>

El objeto de este trabajo fue el estudio de la nueva droga antiarrítmica, propafenona, en comparación con otra conocida, el mexiletine, administradas ambas por vía oral a 30 pacientes coronarios, con extrasístoles ventriculares (EV) frecuentes, estables y complejas.

Con el fin de adaptar el estudio realizado a la rigurosa metodología empleada se exigió que sea:

- a) Prospectivo.
- b) Randomizado.

- c) Doble ciego para ambas drogas.
- d) Cruzado.
- e) Con placebo inicial e intermedio.

Los objetivos del trabajo fueron:

- 1) Evaluar el efecto de la propafenona sobre el número de EV y las formas complejas.
- 2) Evaluar el efecto del mexiletine de igual manera.
- 3) Comparar ambas drogas, tanto en su eficacia antiarrítmica, como en sus efectos indeseables.

#### MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 30 pacientes con diagnóstico angiográfico de coronariopatía. Todos los pacientes eran varones, con edades comprendidas entre 38 y 67 años (edad promedio: 54 años), con un peso promedio de 82 kg, a los que se les efectuaron: examen clínico, electrocardiograma, radiografía de tórax y exámenes de laboratorio (pre y postdroga: hemograma, eritrosedimentación, urea, glucemia, ácido úrico, ionograma, tiempo de Quick y orina completa).

A cada paciente se le efectuaron cinco electrocardiogramas dinámicos, con equipo Holter de 24 horas, de dos canales, leídos en una unidad analizadora marca Del Mar Avionics, modelo 680, controlados por dos observadores médicos, los días 1, 7, 14, 21 y 28. Ninguno de los pacientes había recibido drogas antiarrítmicas, por lo menos en los 60 días previos.

De acuerdo con la metodología empleada, de los 150 pacientes coronarios con los que se comenzó el trabajo, quedaron seleccionados 30 pacientes.

El detalle de la metodología que se esquematiza en la Fig. 2 fue:

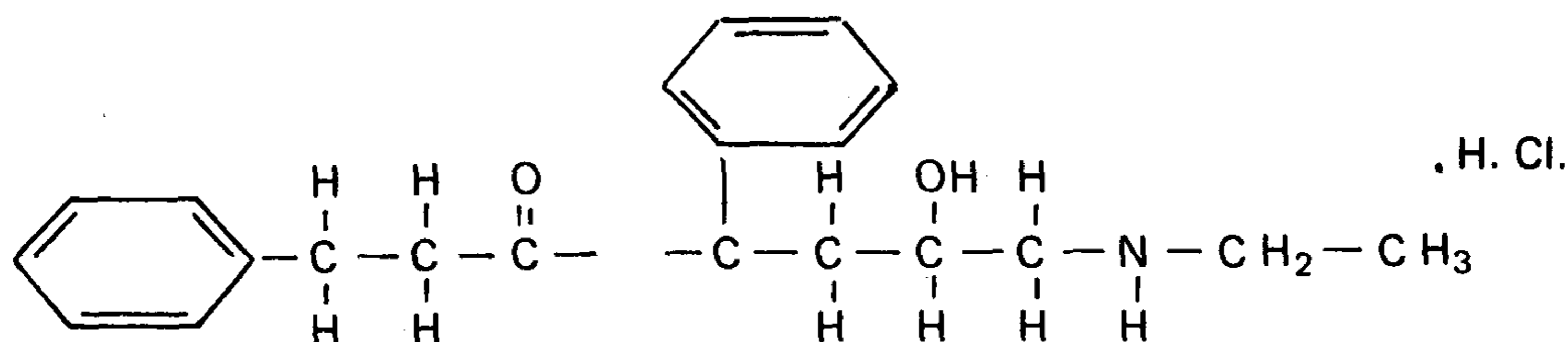


Fig. 1

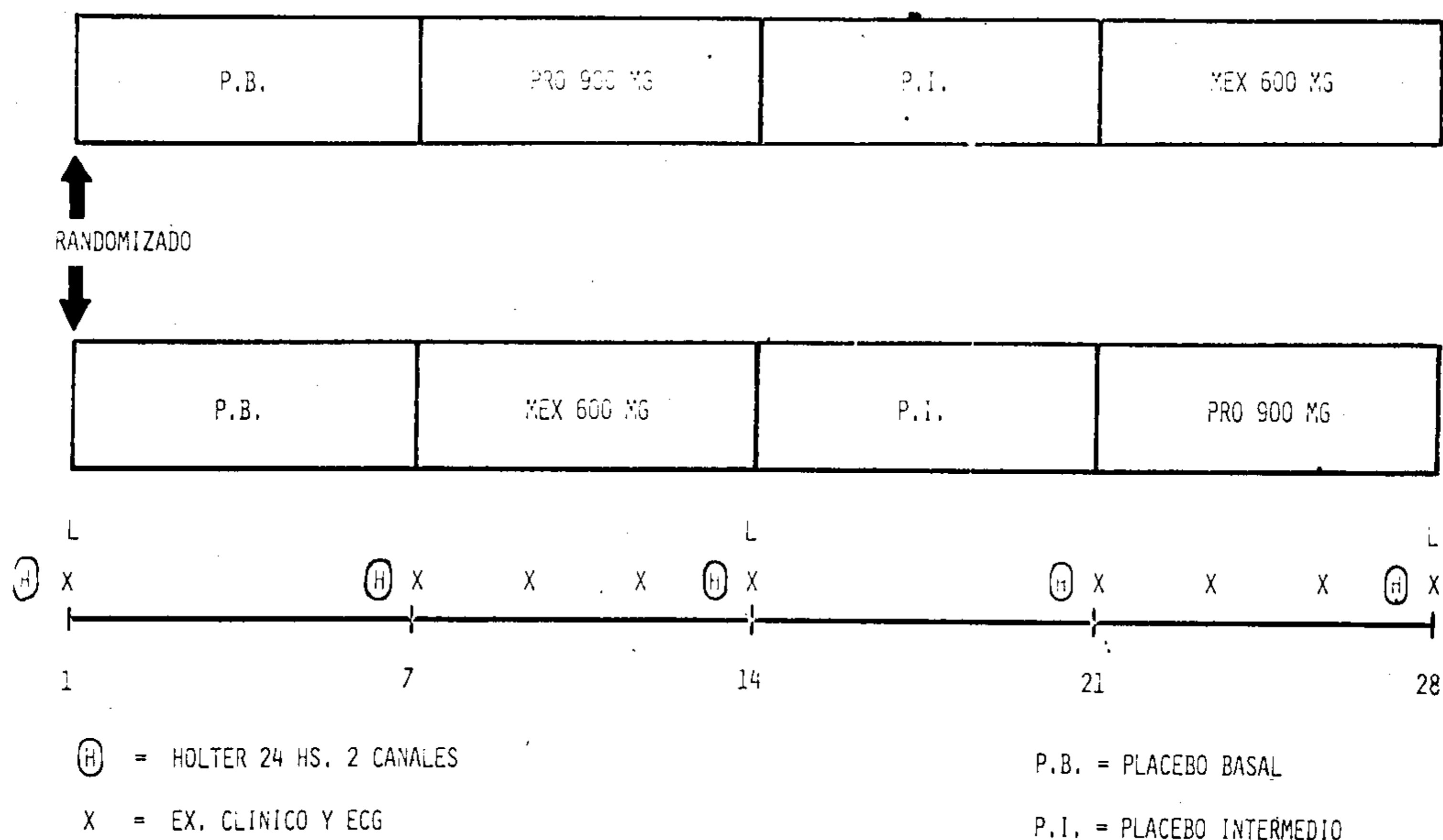


Fig. 2. Metodología.

a) Se efectuó un Holter de inclusión en forma no discriminada.

b) A aquellos pacientes que presentaban EV grado II de Lown<sup>11</sup> (Tabla 1) y concomitantemente alguna forma compleja (grados III a V de Lown) se les administraba placebo 7 días y se les repetía el Holter.

De esta manera, se seleccionaron sólo 30 pacientes coronarios, en los que comparando ambos Holtes se observó escasa variabilidad espontánea de su arritmia (variación menor de 30% en el número de EV con persistencia del grado de Lown).

d) A partir de esta selección se les administró por vía oral y en forma randomizada 900 mg de propafenona o bien 600 mg de mexiletine, ambos fraccionados en tres tomas, durante 7 días; y luego de un placebo intermedio se entrecruzaron las drogas, efectuando un Holter al finalizar cada una de estas tres etapas.

De los 30 pacientes estudiados, 15 habían presentado infarto agudo de miocardio (IAM) previo (tres meses a un año antes) y los otros 15 pacientes presentaban angor estable sin infarto previo.

El 26% de los pacientes (8/30) recibían beta-bloqueantes y/o nifedipina que no habían de-

mostrado efecto antiarrítmico.

Todos los pacientes tenían función renal y hepática normal.

El promedio de EV horarias fue de 146 y las formas complejas correspondían a los grados III a V de Lown (Fig. 3).

Todos los pacientes presentaban por lo menos dos focos extrasistólicos (promedio tres focos por paciente), de los cuales 14 pacientes (47%) registraban episodios de duplas ventriculares, asociadas en 6 de ellos (20%) a taquicardias ventriculares (TV) autolimitadas.

Nueve pacientes (30%) tenían EV precoces, con fenómeno R/T tras latidos sinusales (índice de prematuridad menor de 1, determinado

Tabla 1  
Clasificación de Lown

Grado I:	EV aisladas (menos de 30/hora)
Grado II:	EV frecuentes (más de 30/hora)
Grado III:	EV polifocales
Grado IVa:	EV apareadas
Grado IVb:	Taquicardia ventricular
Grado V:	Fenómeno R/T



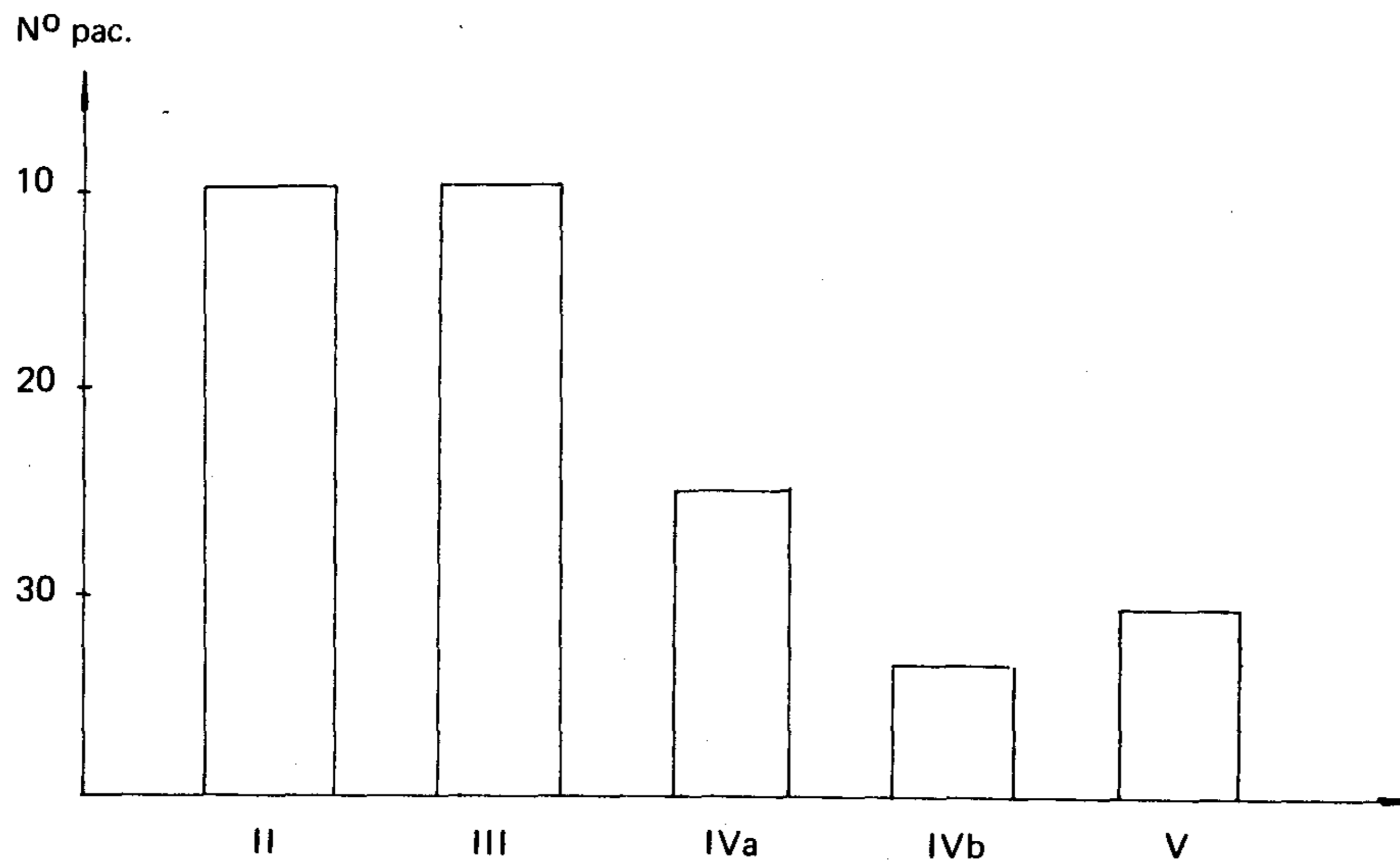


Fig. 3

por el cociente entre la ligadura de la EV y el intervalo QT del latido sinusal precedente).

Tres de los pacientes estudiados (10%) habían sido reanimados por un episodio de detención circulatoria.

Por las características señaladas, esta población se considera de alto riesgo para presentar fibrilación ventricular.

Una vez tabulados los datos obtenidos, se procesaron estadísticamente mediante test de Student, binomial y chi cuadrado.

## RESULTADOS

El número de EV horarias y las formas complejas de EV de los tres Holter efectuados sin droga antiarrítmica (Holter de inclusión, con placebo basal y con placebo intermedio) se comportan estadísticamente como muestras homogéneas ( $p > 0,75$ ).

De acuerdo con la clasificación de Lown, los resultados obtenidos con ambas drogas fueron:

### *Propafenona* (Tablas 2 y 3)

#### a) Grado II de Lown:

1. Disminución del número de EV en 25 pacientes (83%) de 146 EV/hora a 15 EV/hora de promedio, lo que constituye un 89% de reducción del número de EV ( $p < 0,001$ ).

De estos 25 pacientes, en 22 (73%) redujo más del 80% del número de EV; en 3 (10%)

redujo menos del 80% del número de EV.

2. No se modificó el número de EV en 2 pacientes (7%).

3. El número de EV aumentó en 3 pacientes (10%).

Cabe destacar que el 36% de los pacientes (11/30) suprimieron totalmente las EV.

b) Grado III de Lown: reducción del 50% del número de focos extrasistólicos ( $p < 0,001$ ).

c) Grado IVa de Lown: supresión de las formas apareadas en 8 pacientes (57%) de los 14 que la presentaban ( $p < 0,05$ ).

d) Grado IVb de Lown: supresión de taquicardias ventriculares en 5 pacientes (83%) de los 6 que las presentaban antes del tratamiento ( $p < 0,03$ ).

e) Grado V de Lown: prolongación de la ligadura de las EV con supresión del fenómeno R/T en 6 pacientes (66%) de los 9 que la presentaban ( $p < 0,05$ ).

### *Mexiletine* (Tablas 2 y 3)

#### a) Grado II de Lown:

1. Disminución del número de EV en 24 pacientes (80%) de 140 EV/hora a 51 EV/hora de promedio, lo que constituye un 64% de reducción del número de EV ( $p < 0,01$ ).

De estos 24 pacientes, en 14 (47%) redujo más del 80% del número de EV; en 10 (33%) redujo menos del 80% del número de EV.

Tabla 2

	Lown	PB	PRO	PI	MEX
II	Nº EV/hora	146	15 (89%) p < 0,001	140	51 (64%) p < 0,01
	Nº Pac c/ >80% EV	30	22 (73%) p < 0,001	30	14 (47%) N.S.
III	Nº Focos	92	46 (50%) p < 0,001	84	65 (23%) p < 0,01

Sólo un paciente (3%) suprimió totalmente las EV.

b) Grado III de Lown: reducción del 23% del número de focos extrasistólicos.

c) Grado IVa de Lown: supresión de las formas apareadas en 8 pacientes (57%) de los 14 que la presentaban.

d) Grado IVb de Lown: supresión de las taquicardias ventriculares en 3 pacientes (75%) de los 4 que la presentaban antes del tratamiento (p: no significativo).

e) Grado V de Lown: prolongación de la ligadura de las EV, con supresión del fenómeno R/T en 3 pacientes (43%) de los 7 que lo presentaban (p: no significativo).

Si comparamos el efecto de ambas drogas, vemos que existen diferencias significativas en la reducción en un porcentaje > del 80% del número de EV (p < 0,005) y en la reducción del número de focos extrasistólicos (p < 0,01), resultando así, la propafenona, ser más eficaz que el mexiletine, en los grados II y III de Lown.

Existe igual comportamiento entre ambas drogas, para el caso de la supresión de duplas ventriculares (grado IVa de Lown).

Para el caso de los grados IVb y V de Lown, si bien existe tendencia a una mayor supresión de taquicardias ventriculares y fenómeno R/T con propafenona que con mexiletine, las diferencias no fueron significativas.

Del análisis de la frecuencia cardíaca determinada por Holter de 24 horas, se concluye que ninguna de las drogas produjo cambios significativos en la misma (Tabla 4).

Es de señalar que ninguno de los pacientes

Tabla 3

	Lown	PB	Efecto propafenona	PI	Efecto mexiletine
IVa	Nº pac. con duplas	14	8 (57%) p < 0,05	14	8 (57%) p < 0,05
IVb	Nº pac. con TV	6	5 (83%) p < 0,03	4	3 (75%) N.S.
V	Nº pac. con R/T	9	6 (66%) p < 0,06	7	3 (43%) N.S.

estudiados tenía enfermedad del nódulo sinusal.

La propafenona prolongó el intervalo PR en 48 mseg de promedio, 29% de incremento promedio respecto del basal (p < 0,001).

En 14 de los 30 pacientes (46%) medicados con propafenona apareció bloqueo AV de primer grado (el PR máximo observado fue de 260 mseg). En ningún caso apareció bloqueo AV de segundo grado, ni fue necesario suspender el tratamiento por la prolongación del intervalo PR.

La duración del QRS se prolongó 20 mseg de promedio, luego de administrada propafenona, 23% de incremento promedio respecto del basal (p < 0,001).

De los 30 pacientes medicados con propafenona, 18 (60%) prolongaron la duración del complejo QRS entre un 9% y un 57%, siendo

Tabla 4  
Manifestaciones electrocardiográficas

EKG	PB	Propafenona	PI	Mexiletine
PR (m/seg)	165	213 (29%) p < 0,001	163	167 N.S.
QRS (m/seg)	88	108 (23%) p < 0,001	86	88 N.S.
QTC (m/seg)	412	448 (8%) p < 0,001	414	419 N.S.
FC (X')	68	67 N.S.	70	68 N.S.



el QRS máximo observado de 20 msec en un paciente que desarrolló bloqueo de alto grado de rama izquierda.

La duración del intervalo QT corregido se vio algo prolongada con propafenona, constando un incremento del 8% respecto del QTc basal, lo cual, si bien es estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ), dicho incremento es de poca magnitud y, por ello, de escasa importancia médica.

El mexiletine no produjo cambios en la duración de los intervalos PR, QRS y QTc.

Ningún paciente presentó signos de deterioro hemodinámico, a pesar de que algunos de ellos presentaban compromiso de grado variable de su función ventricular; tampoco evidenciaron variaciones significativas en las cifras de presión arterial sistólica y diastólica, ni cambios en los parámetros de laboratorio estudiados.

De los 30 pacientes que recibieron propafenona, 4 (13%) presentaron trastornos de conducción intraventricular (TCIV), de los cuales 2 desarrollaron bloqueo completo de rama izquierda y otros 2 presentaron bloqueo completo de rama derecha.

Todos estos TCIV desaparecieron luego de suprimida la droga.

De los 30 pacientes medicados con mexiletine, 4 (13%) presentaron manifestaciones gástricas: uno refirió epigastralgia, y tres náuseas, asociadas en dos de ellos a pirosis de grado leve a moderado, debiendo suprimir el tratamiento en uno de ellos.

## DISCUSION

En diversos modelos experimentales de arritmias la propafenona mostró su eficacia antiarrítmica, al aumentar el umbral de fibrilación ventricular, al aumentar el período refractario funcional auricular y disminuir la velocidad de conducción de las fibras miocárdicas y de Purkinje.<sup>4, 13, 14</sup>

Como han demostrado numerosos estudios clínicos,<sup>12, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26</sup> la propafenona administrada por vía oral es muy efectiva en la reducción y supresión de EV, variando según los distintos autores entre un 70% y un 90% de reducción de EV.

En nuestros casos, la respuesta al tratamiento

de las arritmias ventriculares con propafenona por vía oral fue muy buena, ya que si consideramos la efectividad de las drogas antiarrítmicas por la reducción mayor del 80% del número de EV,<sup>27</sup> la propafenona fue efectiva en 22 de los 30 pacientes estudiados (73%), mientras que el mexiletine lo fue en sólo 14 pacientes (47%)<sup>28</sup> (Tabla 2), debiendo destacar que la propafenona suprimió totalmente las EV en 11 pacientes (36%), mientras que el mexiletine las suprimió en sólo un paciente (3%).

La reducción del número de focos extrasistólicos fue muy significativa para el caso de propafenona y significativa para el mexiletine ( $p < 0,001$  y  $p < 0,01$  respectivamente, utilizando el test de Student), pero al corroborar los datos con un test menos riguroso como lo es el de chi cuadrado, observamos que sólo fue muy significativo para propafenona y no significativo para mexiletine ( $p < 0,001$  y  $p > 0,10$ ), respectivamente.

Como fue demostrado por otros autores,<sup>17, 29, 30, 31</sup> ambas drogas demostraron ser eficaces en la supresión de duplas ventriculares, pero sólo la propafenona demostró ser eficaz en la supresión de taquicardias ventriculares<sup>28</sup> y fenómeno R/T.

Debemos considerar que, si bien el mexiletine no fue eficaz desde el punto de vista estadístico en los grupos IVb<sup>27</sup> y V de Lown, es posible que el número de casos con taquicardia ventricular y fenómeno R/T en el Holter previo al mexiletine (Tabla 3) no sea suficientemente grande como para obtener diferencias estadísticamente significativas.

Coincidentemente con otros autores,<sup>9, 10</sup> no hemos encontrado diferencias significativas en la duración de los intervalos PR, QRS y QTc, luego de la terapia con mexiletine.

Varios autores<sup>6, 32</sup> han demostrado, por medio de estudios electrofisiológicos con propafenona, la prolongación del intervalo AH de un 10% a un 25%, mientras que el intervalo HV se vio prolongado entre un 10% y un 33%. En nuestros casos todos los pacientes presentaron incrementos del PR, oscilando entre un 5% y un 53% (promedio: 29%), a la dosis de 900 mg/día de propafenona por nosotros utilizada.

De los 30 pacientes estudiados, 6 (20%) te-

nían compromiso significativo de la función ventricular izquierda, de los cuales 4 (13%) presentaron TCIV (2 pacientes BCRI y 2 pacientes BCRD). Este efecto indeseable sobre la conducción intraventricular indica, coincidentemente con otros autores,<sup>15, 18</sup> que debe administrarse con precaución en pacientes que tengan trastornos de conducción previos o compromiso miocárdico significativo.<sup>6, 16, 33</sup>

Por estudios previos<sup>16, 26</sup> se demostró que dichas alteraciones en el sistema de conducción no aparecían o lo hacían en menor intensidad, a dosis menores que las utilizadas en el presente estudio, conservando asimismo aceptable respuesta antiarrítmica, lo que ratifica el hecho de que la propafenona a 900 mg diarios debe contraindicarse en aquellos pacientes con importantes TCIV previos, o deterioro significativo de su función ventricular, quedando por comprobar en futuros estudios, con dosis menores, si puede mantener la eficacia antiarrítmica, sin desarrollar el efecto indeseable del retardo en la conducción intraventricular.

Con respecto a las manifestaciones gástricas observadas por nosotros, con mexiletine fueron menores (13%) que las observadas por otros autores,<sup>28</sup> quizás por la dosis de 600 mg/día utilizada por nosotros.

Como observaron otros autores,<sup>6, 15, 17</sup> el análisis de la frecuencia cardíaca determinada por Holter de 24 horas indica que la propafenona no produce cambios en el automatismo sinusal en pacientes que no sufren enfermedad del nódulo sinusal.

Debe señalarse que el 26% de los pacientes estudiados (8/30) recibían tratamiento antianginoso con betabloqueantes y/o nifedipina, que no habían demostrado efecto antiarrítmico alguno, pudiendo descartar por estudios previos<sup>21</sup> el posible sinergismo entre la propafenona y propanolol.

Merece destacarse el caso de un paciente que estaba finalizando el protocolo de estudio, y al que se le había colocado el Holter, cursando el séptimo día de tratamiento con droga, que luego se estableció era propafenona, presentó un IAM anteroseptal y BCRI intermitente, desconociéndose si éste fue de etiología isquémica o medicamentosa, debido a que desapareció

totalmente a las 24 horas, por lo que se cita fuera del grupo de los pacientes que presentaron clara vinculación entre la administración de propafenona y la aparición de TCIV. Es de destacar, además, que a pesar del evento coronario agudo se mantuvo el espectro antiarrítmico de la droga, ya que redujo de 199 EV/hora que tenía en el Holter previo, a 6 EV/hora con propafenona.

#### COMPARATIVE EFFECTS OF PROPAFENONE AND MEXILETINE IN CORONARY PATIENTS

*In a group of 30 patients with a mean age of 54 year with class 3 to 5 of Lown's classification frequent premature ventricular beats (VPB), a prospective, randomized, double blind and cross-over placebo study were performed for assessing the antiarrhythmic action of oral propafenone and mexiletine. Each patient had a 24 hours ambulatory ECG recording (Holter) on days 1, 7, 14 and 21 of the study and no antiarrhythmic drugs were administered in the sixty previous days. After 7 days on placebo patients were randomized to 900 mg of propafenone or 600 mg of mexiletine every 8 hours during 7 days and than, after one week of wash-out, cross over of both drugs were performed. Propafenone reduced more than 80% of PVB in 73% of patients, and produce suppression of pairs in 57% of R/T phenomena in 66% and of ventricular tachycardia in 83% of cases. An increase of PR interval duration in 29%, of QRS duration in 23% and QTc interval in 8%, without variation of the heart rate were also obtained with propafenone, with ventricular conduction defects in 4 patients (13%): with left bundle branch block in 2 patients and right bundle branch block in the other 2 patients. Mexiletine reduced more than 80% of the PVB in 47% of cases with suppression of pairs in 57%, R/T phenomena in 43% and ventricular tachycardia in 75%. No changes in the ECG were noted with this drug. Gastric intolerance was noted in 4 patients (13%) with mexiletine and withdrawal was necessary in 1 case. No side effects with propafenone were obtained. We conclude that propafenone showed to be more active*



than mexiletine in reducing PVB and supressing complex forms.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Harrison DC, Fitzgerald JW, Winke RA: Contribution of ambulatory electrocardiographic monitoring to antiarrhythmic management. *Am J Cardiol* 41: 996-1003, 1978.
2. Lown B: Sudden cardiac death. The major challenge confronting contemporary cardiology. *Am J Cardiol* 43: 313-328, 1979.
3. Vaughan Williams EM: Classification of antiarrhythmic drugs. In: Symposium on cardiac arrhythmias (Abstract, Södertälje), p 449. Elsinore, Denmark, 1970.
4. Tebbe U: Elektrophysiologische Untersuchungen an einzelne Ventrikelmuskelfasern bei experimenteller Alkoholkardiomyopathie. Inaugural dissertation, Göttingen, 1977.
5. Kohlhardt M: Der Einfluss von Propafenon auf den transmembranären Na<sup>+</sup> und CA<sup>+</sup>. Strom der Warmblüter Myokardfaser-membran. In Hochrein H, Hapke HJ, Beck OA (eds): Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen, pp 35-38. G Fisher, Stuttgart, 1977.
6. Beck OA, Witt E, Hochrein H: Der Einfluss des Antiarrhythmikums Propafenon auf die intrakardiale Erregungsleitung. *Z Kardiol* 64: 179, 1975.
7. Bergmann M, Bolte HD: Elektrophysiologische Untersuchungen mit Propafenon an miokardialen Einzelfaser. In: Hochrein H, Hapke HJ, Beck OA (eds): Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen, pp 29-34. G Fisher, Stuttgart, 1977.
8. Seipel L, Breithardt G: Propafenona: un nuevo antiarrítmico. *Europ Heart Journ* 1: 309-313, 1980 (traducido).
9. Ross JC, Dunning AI: Electrophysiological effects of mexiletine in man. *Postgrad Med Journal (Suppl I)*: 53: 92, 1977.
10. Mc Momish RC, Kitson D, Jewitt D: Clinical electrophysiological effects of mexiletine. *Postgrad Med Journal (Suppl I)*: 53: 85, 1977.
11. Lown B, Wolf M: Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 44: 130-142, 1971.
12. Blanke H, Ashbrenner B, Karsch KR, Kreutzer H: Plasmaspiegel-Wirkungs-Beziehungen und Organverteilung von Propafenon. *Deutsche Medizin Wochenschr* 104: 587-591, 1979.
13. Hapke HJ, Prigge E: Zur Pharmakologie von 2'-[2-Hidroxy-3-(Propylamino) Propoxy]-3-Phenil Propiophenon (Propafenon, SA 79)-Hydrochlorid. *Arzneim Forsch Drug Res* 26: 1849-1857, 1976.
14. Hapke HJ: Intern Propafenon (Symp). Berlín 14-15 nov 1975.
15. Beck OA, Krämer D, Wolf R, Müller A, Hochrein H: Propafenon, ein neues Antiarrhythmikum zur Therapie tachykarder uniextrasistolischer Herzrhythmusstörungen. *Med Klin III* (70): 96-101, 1975.
16. Baedeker W, Klein G, Ertl G: Tratamiento prolongado de alteraciones del ritmo ventricular con propafenona. *Clínica y consultorio, corazón. Circulation* 11 (7): 330-335, 1979 (traducido).
17. Fernández Montenegro de Iglesias et al: Estudio clínico abierto mediante electrocardiografía dinámica del antiarrítmico propafenona a mediano plazo y por vía oral.
18. Spies HF, Sesto F: Results of an open, multi-centre study in 828 patients. *Therapiewoche* 32: 13-24, 1982.
19. Probst P, Pachinger O: Einflüsse von Propafenon auf die Hämodynamik des linken ventrikelsu und die atrioventrikuläre Überleitung unter besonderer Berücksichtigung des WPW-Syndroms. *Z Kardiol* 65: 212-224, 1976.
20. Wieser H, Philippi M, Schuler CF: Die Antiarrhythmische Wirkung von Propafenon bei stader ventrijulater extrasistolischer. *Herz Kreisl II*: 71, 1979.
21. Beck OA, Caren Ihle, Hochrein H: Administración combinada de propafenona y propranolol en las arritmias extrasistolicas. *Dtsch Med Wshr* 107: 579, 1982 (trad).
22. Aldor E, Heeger H: Propafenon ein antiarrhythmikum. *Deutsch. Med Wochenschr* 101: 1318-1322, 1976.
23. Aschauer F, Vorpuhl U: Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen, pp 135-139. G Fisher Verlag, 1977.
24. Reinhard Koch: Zur Propafenon. Wirkung bei ventrikulärer arrhythmie Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen, pp 84-89. G Fisher Verlag, 1977.
25. Fisher G, Seipel L: Klinische Erfahrungen mit der oralen Propafenon Therapie. Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen, pp 109-114. Gustav Fisher Verlag, 1977.
26. Beck OA, Abdulla S, Hochrein H: Wirkung und dosis. Wirkungsbeziehung von Propafenon nach peroraler anwendung. Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen, 63-70. Gustav Fisher Verlag, 1977.
27. Morganroth J, Michelson EL, Horowitz CN et al: Limitations of rutine long-term ambulatory electrocardiographic monitoring to assess ectopic frecuency. *Circulation* 58: 408-414, 1978.
28. Heger JJ, Nattel S, Rinkengerger RL, Zipes DP: Mexiletine therapy in 15 patients drug-resistents ventricular tachicardia. *Am J Cardiol* 45: 627, 1980.
29. Baedeker W, Wirtzfeld A, Sack D, Oversohl K: Die antiarrhythmische wirkung von Propafenon bei ventrikulären tachykardien *Herz Kreisl* 9: 348-352.
30. Talbot RG, Nimmo J, Julian DG, Clarck A, Neilson JM, Prescott RG: Treatment of ventricular arrhythmia with mexiletine. *Lancet II*: 399-404, 1973.
31. Campbell NPS, Kelly JG, Jhanks RG, Zhatuveidi NC, Strong JE, Pantridge JF: Mexiletine in management of ventricular disrhythmias. *Lancet II*: 404-407, 1973.
32. Seipel L, Both A, Breithardt G, Loogen F: Die Wirkung neuer antiarrhythmika (Aprindin Propafenon CI 661) auf die Intrakardiale Erregungsleitung und die Sinusknotenautomatie beim Menschen. In Seipel L, Loogen F, Both A, Stachauer FK (eds), p 191. Verlag, Stuttgart, New York, 1975.
33. Laimer H, Glogar D, Zilcher H: Therapie Lidocainrefraktër ventrikulärer Tachyarrhythmien mit Propafenon. *Dtsch Urösterr GS Intenivmed. Linz*, 1977.