

심방세동에서 Propafenone의 항부정맥 효과에 대한 임상적 고찰

지방공사 강남병원 내과

김 영 권 · 박 성 훈

= Abstract =

A Clinical Observation on Antiarrhythmic Efficacy of Propafenone for Atrial Fibrillation

Young Kwon Kim, M.D., Seong Hoon Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Kangnam General Hospital Public Corporation,
Seoul, Korea

Background : Propafenone is effective in the treatment of ventricular arrhythmias and paroxysmal supraventricular tachycardia. Propafenone has been shown to be also useful in preventing the recurrence of atrial fibrillation. But to date, data concerning the efficacy of propafenone for patients experiencing paroxysmal and chronic atrial fibrillation have not been examined in Korea.

Methods : In patients with paroxysmal atrial fibrillation propafenone was given at a dose of 450mg daily without dose titration and symptomatic recurrences were evaluated by patient interview during follow-up. In patients with chronic atrial fibrillation, who had no previously attempted cardioversion, propafenone was given at a dose of 450~675mg daily without dose titration, and after a minimum of 3 days pharmacological cardioversion was assessed. Those patients in whom sinus rhythm had been restored pharmacologically or by combined direct current cardioversion were followed with maintaining propafenone therapy also at a dose of 450~675mg daily.

Results : Of 7 patients with paroxysmal atrial fibrillation, 4(57%) had marked symptomatic improvement and they were followed for 197 to 460(mean 286) days. Of 13 patients with chronic atrial fibrillation, 7 including 4 pharmacologically converted patients were initially controlled to sinus rhythm. In 5 patients(38%) maintenance of sinus rhythm was followed for 90 to 415(mean 224) days.

Conclusion : Although these observations were made in small number of patients and are so limited, the results are comparable to the previous studies which showed the potential role of propafenone in the management of atrial fibrillation.

KEY WORDS : Propafenone · Atrial fibrillation.

서 론

Propafenone은 1970년대 독일에서 개발된 class Ic에 속하는 항부정맥제로서 그 주요한 작용으로는 심근 세포막의 fast inward sodium current를 차단하여 활동전위의 최대 증가율(Vmax)를 감소시키고 심방, 심실, 방실결절, 부경로에서의 전도를 연장시키며 이외에 약한 베타차단 효과와 칼슘통로 차단효과를 가지고 있으며, 심실성 부정맥의 억제에 효과적이고 부작용도 낮으며 치명적인 심실성 부정맥의 치료제로서 미국 Food and Drug Administration의 공인을 받았으며, 여러 심실상성 부정맥에서도 유용한 것으로 알려져 있다^{1,2)}. 심방세동 환자에서는 심방세동의 재발을 방지하기 위하여 quinidine, procainamide, disopyramide 등의 class Ia 약제가 흔히 사용되나 이들 약제들은 장기 치료시 부작용으로 종종 중지하게 되며 안전성에 문제가 된다^{3,4)}. Propafenone은 여러 보고들에서 심방세동의 재발에 효과가 있으며 장기치료에도 유용하다고 알려져 있다⁵⁻¹²⁾. Propafenone의 효과에 대한 국내에서의 보고는 심실기외수축에서의 효과¹³⁾와 발작성 심실상성 빈맥에서의 효과¹⁴⁾ 이외에는 심방세동에서의 보고는 없다.

본 연구에서는 발작성 심방세동 환자에서 propafenone의 효과를 보고자 하였으며, 만성 심방세동 환자에서는 동율동으로의 전환 효과와 동율동으로 전환 후에는 그 유지 효과를 보고자 하였다.

대상 및 방법

1991년 7월 부터 1992년 10월 까지 지방공사 강남병원에 내원한 발작성 심방세동, 만성심방세동 환자를 대상으로 하였다. 발작성 심방세동은 심방세동이 대부분 48시간 이상 지속되지 않고 증상을 동반한 재발성의 발작이 있으며 동율동으로 자발적으로 종료가 되었으며(입원환자의 일부에서는 초기에 빠른 심실반응을 조절하기 위하여 digoxin을 사용) 심방세동의 발작 사이에는 동율동을 유지한 경우로 이들 환자에서는 심방세동의 발작 예방을 위하여 propafenone을 용량 적정과정 없이 하루 450mg을 투여하였다. 이들 환자에서의 효과 평가는

2~4주 마다 외래에서 문진을 하여 발작이 완전히 소실된 경우를 완전 성공(success-complete), 발작이 완전히 소실되지는 않았더라도 그 빈도 및 기간이 감소되어 증상이 현저하게 개선된 경우를 부분 성공(success-partial)으로 보아 이들 환자에서 성공으로 간주하였으며, 증상의 개선이 없거나(ineffective) 부작용으로 투약을 중지한 경우를 실패(failure)로 처리하였다.

만성 심방세동은 증명된 심방세동이 7일 이상 지속된 경우로 하였으며 심방세동의 지속기간은 병력상 심방세동의 발생시점이 분명하였던 예에서는 그 시점에서 부터 propafenone 투여 직전 까지를 심방세동의 지속기간으로 정하였으나 발생시점이 명확하지 않았던 경우에는 최초 확인된 시점으로 부터 propafenone 투여 전 까지의 기간 이상을 지속기간으로 간주하였다. 이들 만성 심방세동 환자에서는 propafenone을 용량 적정과정을 거치지 않고 하루 450~675mg을 최소 3일 이상(3일~3주) 투여한 후 약물학적 동율동전환 여부를 관찰하고 동율동으로 전환이 안된 경우에는 직류전격 심율동전환을 시도하였다. 동율동으로 전환이 된 경우에는 심방세동의 재발을 방지하기 위하여 propafenone을 계속 유지 투약하면서 1~4주 마다 외래에서 추적 관찰하였으며 3~6개월후 동율동이 계속 유지된 일부 예에서는 propafenone의 유지 투약을 중지하고 계속 동율동이 지속되는가 관찰하였다. 이들 환자들에서 propafenone 이외에 필요한 항고혈압제, 심부전의 치료에 필요한 약물 등의 심혈관계 작용 약물은 개개의 환자에서 판단하여 투여하였다. 이들 발작성 또는 만성 심방세동 환자 중 만성 폐쇄성 폐질환이나 폐렴, 심근경색을 동반한 예는 없었다.

결 과

1. 발작성 심방세동

총 7명의 환자 중 고혈압을 가지고 있던 1명(Patient No. 6) 이외에는 기저 심질환이나 기타 심방세동의 발생에 기여할 수 있는 폐질환, 갑상선질환, 당뇨병, 알코올중독 등의 질환을 동반한 예는 없었다. 이외의 다른 질환을 동반한 환자는 1명(Patient No. 5)에서는 심방세동의 발생과 관련이 없는

만성 위염으로 추적중인 환자였으며 나머지 5명의 환자들에서는 유발 요인을 찾을 수 없어 고령이 심방세동의 발생에 기여했을 것으로 사료되었다. 모든 환자들에서 심초음파 검사상 좌심실기능 이상을 가진 예는 없었으며 M-형 심초음파도로 측정한 좌심방의 크기의 중위수는 40mm(범위 31~47 mm, 평균 40mm)였고, 5명에서는 40mm 이상이었으며 2명에서는 40mm 미만이었다. 대상환자 모두에서 propafenone 투약전 심방세동의 발작시 빠른 심실반응으로 심계항진이 동반되었으나 심한 혈행역학적 장애나 실신을 동반한 예는 없었다. 발작성 심계항진의 증상은 병력상 모두 1년 이상(1~4년)전 부터 있었으며 digoxin, verapamil, diltiazem, quinidine등의 약물에 효과가 없었다. 이들 환자들에서 propafenone을 하루 450mg의 고정된 용량을 투여하여 이중 4명(57%)에서 197~460일(평균 286일)의 장기 치료에 성공하였다. 이들 4명 중 1명에서는 추적 관찰기간 동안 증상의 발작이 완전히 소실되었으며, 3명에서는 증상이 현저히 개선되어 최종 관찰시점 까지 부작용 없이 propafenone을 유지할 수 있었다. 실패한 3명 중 1명에서는 심방세동의 발작은 없었으나 현기증으로 투약 약 3개월 후 환자 스스로 약 복용을 중단하였으며 이 증상은 propafenone의 복용 중지 후 소실되었으며, 다른 2명에서는 추적 관찰기간 중 심방세동의 발작예방에 대한 효과가 없거나 부작용으로 중단하였다(Table 1).

2. 만성 심방세동

대상환자는 총 13명으로 이중 10명의 환자에서는

심방세동의 발생에 기여할 수 있는 기저 심질환을 가지고 있었으며 이중 7명에서는 과거력상 울혈성 심부전으로 입원한 병력이 있는 환자였다. 기저 심질환이 없던 3명 중 1명(Patient No. 2)에서는 만성 심방세동 뿐만 아니라 지속성 심실빈맥으로 실신의 병력이 있는 환자였다. 대상환자 모두에서 과거에 동율동으로의 전환이 시도된 적은 없었다. 이들에서 propafenone 투여 전 M-형 심초음파도로 측정한 좌심방의 크기의 중위수는 53mm(범위 42~66mm, 평균 54mm)였고, 50mm 이상의 환자는 9명, 50mm 미만은 4명이었다. 심방세동의 지속기간은 최저 10일 부터 최고 85개월 이상이였다. 13명의 환자중 7명에서 동율동으로 1차 전환에 성공하였으며, 이중 4명(31%)에서는 propafenone 투여로 약물학적 동율동으로 전환되었으며 동율동이 확인된 시점은 propafenone 투여 후 5일~3주였고(Patient No. 2는 2주 후, Patient No. 3는 3주 후 관찰되었으나 동율동으로의 정확한 전환시점은 확인이 안됨), 3명에서는 propafenone 투여 후 직류전격 심율동전환으로 동율동전환에 성공하였다. 동율동으로 1차 전환에 성공한 7명 중 1명(Patient No. 4)에서는 propafenone에 의해 QRS 간격이 유의하게 증가되면서(148msec→228msec) 울혈성 심부전이 발생하여 동율동 전환 후 propafenone의 투여를 유지할 수 없었으며, 다른 1명에서는 propafenone을 계속 유지 투여하였으나 7일 후 심방세동으로 다시 전환되었다. 나머지 5명(38%)에서는 90~415일(평균 224일)의 관찰기간 중 계속 동율동을 유지하였으며, 이중 2명(Patient No. 5, 6)에서는 propafenone의 유지 투약을 중지한 후에도

Table 1. Clinical characteristics and response to propafenone in patients with paroxysmal atrial fibrillation

Pt No.	Age(yr) & Sex	Yrs since onset of sx	Previous therapy	Response	F/U days	Side effects
1	73M	3.5	DGX, DTZ	S(C)	268	
2	71M	3.5	DGX	S(P)	220	
3	79M	4		S(P)	197	
4	66M	3	DGX, VPM	S(P)	460	
5	47M	4		F(S)	104	dizziness
6	55F	1	DGX	F(I)	26	
7	74F	1	Q	F(I,S)	43	dizziness, weakness, dyspepsia

DGX=digoxin; VPM=verapamil; DTZ=diltiazem; Q=quinidine; S(C)=success-complete; S(P)=success-partial; F(S)=failure-side effect; F(I)=failure-ineffective; F/U=follow-up

Table 2. Clinical characteristics and response to propafenone in patients with chronic atrial fibrillation

Pt No.	Age(yr) & Sex	Underlying disease	Duration of AF	Cardioversion to SR	Dose* (mg)	F/U(& Duration) #, days	Side effects
1	73F	DCM	37M	S(P)	675	90(90)	
2	68F		6.5M	S(P)	450	334(334)	Dyspepsia
3	64M	HT	6M	S(P)	450	95(95)	
4	78M	HT	>53M	S(P)	675	10(0)	CHF
5	65M	HT	10D	S(DC)	450	415(168)	
6	64M	HT	13M	S(DC)	675	187(86)	
7	63F	HT	>40M	S(DC)	675	7(7)	
8	64F		>85M	F			
9	38F	DCM	>27M	F			
10	62F	DM	>24M	F			
11	48M	MS	> 3W	F			
12	44F	MS	3M	F			
13	52M	CAD	>12M	F			

*maintenance dose of propafenone after cardioversion

#maintenance of sinus rhythm(& duration of propafenone therapy after cardioversion)

DCM=dilated cardiomyopathy ; HT=hypertension ; DM=diabetes mellitus ; MS=mitral stenosis ; CAD=coronary artery disease ; M=months ; D=days ; W=weeks ; AF=atrial fibrillation ; SR=sinus rhythm ; S(P)=success with propafenone therapy ; S(DC)=success with propafenone therapy and direct current cardioversion ; F=failure ; CHF=congestive heart failure

관찰기간 종료시점 까지 동율동이 계속 유지되었다. 동율동이 계속 유지된 5명의 환자에서 추적 심초음파 검사상 propafenone 투여로 심기능이 악화된 환자는 없었으며 부작용으로 1명에서 소화불량이 있었으나 투약을 중지할 만한 정도는 아니었다. 13명 중 6명에서는 동율동으로의 1차 전환에 실패하였으며 이들 환자들에서 투약기간 중의 유의한 부작용은 관찰되지 않았다(Table 2).

고 안

Propafenone의 심방세동의 예방에 관한 작용은 여러가지 작용으로 설명되며 이는 Vmax의 저하와 회귀로의 회로를 차단하고 심방 조기박동을 없애어 회귀성 빈맥의 방아쇠 작용을 방지하고 또한 약한 베타 차단효과로 교감신경계 흥분을 억제하며 class Ia 항부정맥제와는 달리 심방세동의 발작시 심실 반응을 느리게 할 수 있는 효과 등으로 설명된다^{5, 15)}. 본 연구에서는 소수의 예에서의 관찰이기는 하나 발작성 심방세동 환자 7명 중 4명(57%)에서 하루 450mg의 고정된 용량 투여로 현저한 증상의 개선이 관찰되었으며 6개월 이상 부작용 없이 유

지할 수 있어 적어도 증상의 개선 효과만으로 보면 다른 보고들과 견줄만 하다. Hammill등은 47명의 발작성 심방세동 환자에서 propafenone의 장기투여 효과로 25명에서 심방세동의 증상적 발작이 90% 이상 억제됨을 보고하였고⁸⁾, Kerr등은 53명중 40명에서 장기치료시 발작예방에 매우 유효하며⁵⁾, Connolly등은 18명 중 10명에서 효과가 있었고⁹⁾, Allen등은 8명 중 5명에서 효과가 있었다고 보고하였다¹²⁾. 그러나 본 대상환자 중 증상이 완전히 소실된 예는 7명 중 1명 밖에 안되었으며 그 이유는 다른 보고들에서와는 달리 환자 개개인에서 용량의 적정과정 없이 비교적 적은 용량인 하루 450mg만을 일률적으로 투여했기 때문으로 사료된다. 실제 위의 보고들에서 유효한 propafenone의 평균 용량은 700mg(Kerr등)~825mg(Allen등)으로 본 대상환자들에서 보다 훨씬 많았다. 또한 본 연구에서 방법론상의 다른 문제점으로는 발작의 예방 효과를 외래에서 환자의 문진으로만 관찰하였기 때문에 관찰자 자신의 편견의 개입과 증상의 개선이 실제적으로 심방세동의 발작을 감소시켰는가 하는 점이 지적될 수 있으며, propafenone이 심실반응을 느리게 할 수 있으므로 투약중 무증상의 발작이

있었을 가능성도 배제할 수 없다.

만성 심방세동 환자에서 propafenone은 심방세동을 전환시킬 수 있으며 동율동을 유지시키는데 장기적인 효과가 있다고 일부 보고되어 있다. Porterfield등⁵ 다른 항부정맥제에 효과가 없었거나 부작용으로 치료에 실패한 26명의 만성 심방세동 환자중 propafenone으로 약물학적 동율동 전환이 일어난 1명을 포함하여 동율동으로 1차 전환에 성공한 20명에서 propafenone을 유지 투약하여 이중 12명에서 평균 15.6개월간 동율동을 유지하였다고 보고하였고¹⁰⁾, Antman등은 다른 약물 투여에 실패한 53명의 만성심방세동환자 53명 중 3명에서 propafenone만으로 약물학적 동율동으로 전환에 성공하였고 이들 만성심방세동 환자 53명과 발작성 심방세동 환자 56명을 포함한 총 109명의 환자에서 propafenone 투여로 6개월째 심방세동의 재발이 없을 확률은 약 39%라고 보고하였다⁶⁾. 저자들의 경우에는 대상 환자수가 소수이고 대상환자의 특성상 Porterfield등, Antman등의 결과와 직접적인 비교가 곤란하나 만성 심방세동 환자 13명 중 4명(31%)에서 propafenone으로 약물학적 동율동 전환에 성공할 수 있었던 것은 만성 심방세동에서 propafenone으로 약물학적 동율동 전환을 시도해 볼 수 있을 가능성이 있다고 할 수 있으나 저자들의 경우 대상환자들이 과거에 동율동으로의 전환이 시도된 적이 없는 환자였기 때문에 다른 약물 치료에 실패한 Porterfield등, Antman등의 대상환자들에 비해 약물치료에 대한 반응성이 더 좋은 환자였을 가능성이 있으나 이에 대해서는 연구가 더 필요하다. 심방세동 환자에서 동율동으로 전환 후 심방세동의 재발은 최초 3개월 이내에 높아^{6,16-18)} 항부정맥제 유지 투여는 최소 3~6개월 필요하다고 권고되며¹⁹⁾, 동율동의 지속기간은 동율동 전환 전까지의 심방세동의 지속기간과 관련이 있다고 한다²⁰⁻²²⁾. 저자들의 예에서는 동율동으로 1차 전환된 총 7명의 환자 중 2명이 초기에 심방세동으로 재발하였으며, 5명이 propafenone 유지 투여로 최소 3개월 관찰시 까지 계속 동율동을 유지하였으며 이중 2명에서는 propafenone을 중지하고도 계속 동율동을 유지하였는 바 이들 환자들에서 동율동 전환전까지의 심방세동의 지속기간이 비교적 짧았던 점이 동율동으로 계속 유지하는데

기여했을 가능성이 있으나 향후 더 많은 예에서의 관찰이 필요하다. 또한 만성 심방세동 환자에서 사용된 Propafenone의 용량도 적정과정 없이 사용된 점도 문제점으로 지적될 수 있다.

Propafenone에 의한 부작용의 빈도는 투여한 용량과 관계가 있다고 하며 현기증, 미각의 변화, 위장관 증상 등의 비심혈관계 부작용은 심각할 정도는 아니나 간혹 전도장애, 심부전의 악화, 치명적인 부정맥등의 심혈관계 부작용을 초래할 수 있으므로 주의를 요한다¹⁾. 저자들의 예에서는 총 20명 중 4명(20%)에서 부작용이 관찰되었으며 비심혈관계 부작용을 보인 3명 중 2명에서는 투약을 중지할 사유가 되었으나 심각할 정도는 아니었으며, 심각한 심혈관계 부작용으로 심부전이 1명에서 관찰되었다.

요 약

연구배경 :

Propafenone은 심실부정맥과 발작성 심실상성 빈맥에 유용하며 심방세동에서는 심방세동의 재발 방지에 효과가 있다고 알려져 있으나 심방세동에서의 효과에 대한 국내 보고는 아직 없다.

방 법 :

발작성 심방세동 환자에서 용량 적정과정 없이 하루 450mg의 propafenone을 투여하여 증상 발작의 호전 여부를 추적 관찰하였으며, 만성 심방세동 환자에서는 propafenone을 용량 적정과정 없이 하루 450~675mg을 최소 3일 이상 투여한 후 약물학적 동율동으로의 전환 여부를 관찰하고 약물학적 동율동 전환이 안 된 경우에는 직류전격 동율동전환을 시도하였으며, 동율동으로 전환된 환자들에서는 동율동의 유지에 대한 propafenone의 효과를 추적 관찰하였다.

결 과 :

7명의 발작성 심방세동 환자중 4명(57%)에서 197~460일(평균 286일) 추적관찰하여 현저한 증상의 개선에 성공하였다. 13명의 만성 심방세동 환자중 4명(31%)의 약물학적으로 동율동 전환된 환자를 포함한 7명에서 동율동 전환에 성공하였으며, 이중 5명(38%)에서 90~415일(평균 224일) 관찰하여 동율동이 계속 유지되었다.

결 론 :

비교적 적은 예에서의 관찰이며 제한적이기는 하나 심방세동 환자에서의 효과를 보인 다른 보고들과 부합되며 propafenone은 심방세동 환자의 치료에 유용하다고 하겠다.

References

- 1) Funck-Brentano C, Kroemer HK : *Propafenone*. *N Engl J Med* 322 : 518, 1990
- 2) Murray KT, Prystowsky : *Propafenone*, In *Cardiovascular Drug Therapy*. Messerli FH, pp1353-1365, Philadelphia, WB Saunders Co, 1990
- 3) Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC : *Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion : a meta-analysis of randomized control trials*. *Circulation* 82 : 1106, 1990
- 4) Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, Kronmal RA, Halperin JL, Hart RG : *Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation*. *J Am Coll Cardiol* 20 : 527, 1992
- 5) Kerr CR, Klein GJ, Axelson JE, Cooper JC : *Propafenone for prevention of recurrent atrial fibrillation*. *Am J Cardiol* 61 : 914, 1988
- 6) Antman EM, Beamer AD, Cantillon C, McGowan N, Friedman PL : *Therapy of refractory symptomatic atrial fibrillation : a staged care approach with new antiarrhythmic drugs*. *J Am Coll Cardiol* 15 : 698, 1990
- 7) 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* 12 : 1005, 1988
- 8) Hammil SC, Wood DL, Gersh BJ, Osborn MJ, Holmes Jr DR : *Propafenone for paroxysmal atrial fibrillation*. *Am J Cardiol* 61 : 473, 1988
- 9) Connolly S, Hofferdt DL : *Usefulness of propafenone for recurrent paroxysmal atrial fibrillation*. *Am J Cardiol* 63 : 817, 1989
- 10) Porterfield JG, Porterfield LM : *Therapeutic efficacy and safety of oral propafenone for atrial fibrillation*. *Am J Cardiol* 63 : 114, 1989
- 11) Pritchett ELC, McCarthy EA, Wilkinson WE : *Propafenone treatment of symptomatic paroxysmal supraventricular arrhythmia*. *Ann Int Med* 114 : 539, 1991
- 12) Allen BJ, Brodsky MA, Doria R, Luckett CR, Thomas R, Henry WL : *Oral propafenone therapy for patients with paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia*. *Chest* 94 : 853, 1988
- 13) 김병옥 · 홍명기 · 장양수 · 심원흠 · 조승연 · 김성순 : 심실 기외수축 환자에서 *propafenone*과 *disopyramide*의 약물효과 : *double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over study*. *순환기* 22 : 280, 1992
- 14) 이명용 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우 : 발작성 심실 상성 빈맥에 대한 *propafenone*의 임상 전기생리학적 및 장기효과. *순환기* 22(부록) : 1098, 1992
- 15) Keller K, Meyer-Estorf G, Beck OA, Hochrein H : *Correlation between serum concentration and pharmacological effect on atrioventricular conduction time of the antiarrhythmic drug propafenone*. *Eur J Clin Pharmacol* 13 : 17, 1978
- 16) Byrne-Quinn E, Wing AJ : *Maintenance of sinus rhythm after DC reversion of atrial fibrillation : a double-blind controlled trial of quinidine bisulphate*. *Br Heart J* 32 : 370, 1970
- 17) Hillestad L, Bjerkelund C, Dale J, Maltau J, Storsstein O : *Quinidine in maintenance of sinus rhythm after electroversion of chronic atrial fibrillation : a controlled clinical study*. *Br Heart J* 33 : 518, 1971
- 18) Morris JJ, Peter PH, McIntosh HD : *Electrical conversion of atrial fibrillation : immediate and long-term results and selection of patients*. *Ann Int Med* 65 : 216, 1966
- 19) Resnokov L : *Drug therapy before and after the electroversion of cardiac dysrhythmias*. *Prog Cardiovasc Dis* 16 : 531, 1974
- 20) Szekely P, Sideris D, Batson G : *Maintenance of sinus rhythm after atrial defibrillation*. *Br Heart J* 32 : 741, 1970
- 21) Jensen J, Humphries J, Kouwenhoven W, Eng D, Jude J : *Electroshock for atrial flutter and atrial fibrillation. Follow-up studies on 50 patients*. *JAMA* 194, 1181, 1965
- 22) Howard CD, Joel SE, Todd S, A Robert B, Pascal HN : *Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation*. *Am J Cardiol* 63 : 193, 1989