ESTUDO COMPARATIVO DA AÇÃO ANTI-ARRÍTMICA DA DISOPIRAMIDA E DA PROPAFENONA EM ARRITMIAS EXPERIMENTAIS DIGITÁLICO-INDUZIDAS *

COMPARATIVE STUDY OF THE ANTI-ARRHYTHMIC ACTION OF DISOPYRAMIDE AND PROPAFENON IN EXPERIMENTAL DIGITALIS-INDUCED CARDIAC ARRHYTHMIAS

CLOTILDE DE LOURDES BRANCO GERMINIANI**
HÉLIO GERMINIANI***

RECEBIDO EM: 11/04/83
APROVADO EM: 20/04/83

INTRODUÇÃO

Desde longa data se realiza um estudo sistemático de novas drogas anti-arrítmicas no Departamento de Ciências Fisiológicas do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná. Prosseguindo este estudo, realizamos uma análise comparativa entre a ação anti-arrítmica da disopiramida e da propafenona em arritmias experimentais digitálico-induzidas.

MATERIAL E MÉTODOS

Para o presente estudo as drogas utilizadas foram a disopiramida e a propafenona. A disopiramida corresponde à 4-di-isopropilamino-2-fenil-2 (2-piridil) butiramida. Trata-se de um pó estável, branco, com peso molecular de 339, insolúvel em água, mas solúvel em ácido diluído ou solventes orgânicos (5). Sua fórmula empírica é: $C_{21}H_{29}N_3O$. Sua fórmula estrutural consta da Figura 1.

A disopiramida foi utilizada como sal puro na forma de fosfato. O sal era pesado e diluído em água destilada, sendo necessário o acréscimo de algumas gotas de ácido clorídrico a 1:10 na ocasião da preparação da solução.

* Trabalho realizado no Departamento de Ciências Fisiológicas do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná.

** Professora Titular de Fisiologia da Universidade Federal do Paraná.

*** Professor Livre-Docente de Cardiologia e Adjunto de Farmacologia da Universidade Federal do Paraná.

A solução de disopiramida foi mantida em congelador a -40°C .

A propafenona é um pó branco, finamente cristalizado, com sabor levemente amargo, solúvel em álcool, clorofórmio e água quente, dificilmente solúvel em água fria e éter. Seu peso molecular é de 377,92. A DL_{50} para ratos é de 18,8 mg/Kg por via endovenosa e 700 mg/Kg por via oral; para cães, é de $10 \pm 2,5$ mg/Kg por via endovenosa (3). A propafenona foi utilizada na forma de cloridrato, sendo sua fórmula empírica: $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{HCl}$. Sua fórmula estrutural consta da Figura 2.

Para o presente estudo foi utilizada a preparação comercial da propafenona, em ampolas contendo 70 mg da substância ativa, dissolvida em diluente inerte, em volume total de 20 ml por ampola.

Para realizar o presente estudo, utilizamos 60 cães de rua. Todos os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico na dose de 30 mg/Kg por via intravenosa. Em todos os animais canulou-se uma veia femoral para administração de drogas, tendo sido também, canulada a traquéia, sendo a ventilação obtida com ar ambiente, através de máquina pneumática. O eletrocardiograma (ECG) foi obtido através de um polígrafo de seis canais 6-NEK-3, com monitorização da derivação DII, através de um osciloscópio monocanal acoplado ao polígrafo. Foram obtidos ECGs antes da administração da digital, após estabilização das arritmias digitálico-induzidas, durante a administração de disopiramida ou da propafenona e, após administração do anti-arrítmico, de minuto em minuto até os primeiros cinco minutos, aos 10 minutos, e, daí por diante, de 10 em 10 minutos, até 60 minutos após a administração do anti-arrítmico ou da estabilização das arritmias digitálico-induzidas. Todos os animais foram intoxicados com Lanatosídeo C, por via intravenosa em doses que variaram de 1,0 a 2,8 mg.

Os animais foram divididos em três grupos, sendo as seguintes, as condições de cada grupo:

Grupo I — Controle — Digital. Como testemunhas foram utilizados 20 cães de rua, sendo 9 fêmeas e 11 machos, com pesos oscilando entre 5,0 e 16,0 Kg. Estes animais receberam Lanatosídeo C em doses que variaram entre 1,2 e 2,4 mg. Os animais deste grupo não receberam qualquer tratamento, sendo mantida a observação por um período de 60 minutos após a estabilização das arritmias digitálico-induzidas, ou até a morte do animal.

Grupo II — Digital — Disopiramida. Deste grupo constaram 20 cães, sendo 9 fêmeas e 11 machos, com pesos oscilando entre 5,5 e 18,0 Kg. Estes animais receberam Lanatosídeo C em doses que variaram entre 1,0 e 2,4 mg. Vinte minutos após a estabilização das arritmias digitálico-induzidas, foi administrada a disopiramida, em doses que variaram entre 5,0 e 15,0 mg/Kg como dose total, sendo de 5,0 mg/Kg a dose inicial, repetida quando necessário. O tempo de observação foi de 60 minutos após a última dose de disopiramida, salvo no caso do cão Nº 9 que desenvolveu parada cardíaca antes do tempo previsto para controle.

Grupo III — Digital — Propafenona. Deste grupo constaram 20 cães, sendo 4 fêmeas e 16 machos, com pesos variando entre 5,5 e 16,0 Kg. Estes animais receberam Lanatosídeo C em doses que variaram entre 1,2 e 2,8 mg.

FIG 1 – Fórmula estrutural da disopiramida.

FIG. 2 – Fórmula estrutural do cloridrato de propafenona.

Vinte minutos após estabilização das arritmias, foi administrada a propafenona, em doses de 1,5 a 4,5 mg/Kg. A dose inicial, foi sempre, de 1,5 mg/Kg, sendo repetida a administração quando necessário. O tempo de observação foi de 60 minutos após a administração da última dose de propafenona.

RESULTADOS

Os resultados obtidos foram os seguintes:

Grupo I — Controle — Digital. Os resultados obtidos neste grupo constam da Tabela I.

Observando a Tabela I, notamos que todos os animais desenvolveram arritmias importantes como resultado da intoxicação digitálica. Ao final do período de observação, 11 animais apresentavam taquicardia paroxística ventricular, 3 estavam em fibrilação ventricular, 3 desenvolveram parada cardíaca e os últimos 2 (cães de Nº 15 e 19), após apresentarem respectivamente, taquicardia paroxística ventricular e bloqueio A-V total e taquicardia paroxística ventricular, reverteram espontaneamente a ritmo sinusal. A reversão a ritmo sinusal ocorreu somente em 10% dos animais. Em 90% dos casos, portanto, as arritmias registradas persistiram.

As Figuras 3 e 4 correspondem a exemplos de comportamento de animais deste grupo.

Grupo II — Digital — Disopiramida. Os resultados obtidos neste grupo, constam da Tabela II.

Observando a Tabela II, notamos que todos os animais deste grupo apresentaram arritmias graves após administração de Lanatosídeo C. Assim, ocorreu taquicardia paroxística ventricular em 18 animais e os dois restantes apresentaram respectivamente, extra-sístolia ventricular polifocal e extra-sístolia ventricular polifocal em salvas. O tratamento com disopiramida, após a estabilização das arritmias, determinou reversão a ritmo sinusal em 14 animais (70%).

As Figuras 5 e 6 correspondem a animais em que o Lanatosídeo C desencadeou taquicardia paroxística ventricular e que, após duas doses de 5,0 mg/Kg de disopiramida, apresentaram reversão a ritmo sinusal.

Grupo III — Digital — Propafenona. Os resultados obtidos neste grupo constam da Tabela III.

Observando a Tabela III, notamos que em todos os animais deste grupo, ocorreram arritmias graves como resultado da ação tóxica do Lanatosídeo C. A arritmia mais freqüente foi a taquicardia paroxística ventricular que ocorreu em 18 animais, tendo ocorrido um caso de extra-sístolia ventricular em salvas e um caso de taquicardia atrial paroxística. A propafenona foi administrada após a estabilização das arritmias digitálico-induzidas, tendo sido observada reversão a ritmo sinusal apenas em 8 cães (40%).

Tabela I – Grupo Controle – Digital

Cão N.º	Pêso (kg)	Sexo	Dose Digital (mg)	Arritmia	Resultado Final
01	12,0	F	2,4	TPV	TPV
02	8,5	M	1,6	BJ + EVU	TPV
03	7,0	M	1,4	TAP + EVS	FV
04	8,5	M	1,4	EVS	TPV
05	5,0	F	1,2	TPV	PC
06	9,0	M	1,6	TPV	FV
07	5,0	F	1,2	TPV	TPV
08	5,0	M	1,2	TPV	FV
09	7,0	M	1,6	EVP	TPV
10	7,0	F	1,2	EVP	TPV
11	9,0	F	1,6	TPV	PC
12	5,5	F	1,2	TPV	TPV
13	16,0	M	2,4	TPV	TPV
14	8,0	F	1,2	TPV	TPV
15	7,5	F	1,2	TPV	RS
16	6,0	M	1,2	TPV	TPV
17	7,0	M	1,2	TPV	TPV
18	12,5	F	2,0	TPV	EVU
19	8,5	M	1,2	BAVT + TPV	RS
20	5,5	M	1,2	TPV	PC

Legenda: F: fêmea; M: macho; TPV: taquicardia paroxística ventricular; BJ: bradicardia junctional; EVU: extra-sístole ventricular unifocal; TAP: taquicardia atrial paroxística; EVS: extra-sístole ventricular em salva; EVP: extra-sístole ventricular polifocal; BAVT: bloqueio A-V total; FV: fibrilação ventricular; PC: parada cardíaca; RS: ritmo sinusal.

FIG. 3 — Grupo 1 — Contrôlo Digital. Traçado da extrema esquerda: prévio à administração de digital. Traçado intermediário: Extrasístoles ventriculares em salva, seguidas de taquicardia atrial paroxística. Traçado da extrema direita: Fibrilação ventricular.

FIG. 4 — Grupo I — Controle Digital. Traçado da extrema esquerda: prévio à administração de digital. Traçado intermediário: Taquicardia paroxística ventricular. Traçado da extrema direita: assistolia cardíaca.

Tabela II – Grupo Digital – Disopiramida

Cão Nº	Peso (Kg)	Sexo	Dose Digital (mg)	Arritmia	Dose Diso (mg/Kg)	Resultado Final
01	11,0	M	1,6	TPV	5,0	RS
02	13,0	M	2,4	TPV	15,0	TPV
03	18,0	M	2,4	TPV	15,0	RS
04	15,0	M	2,0	TPV	10,0	RS
05	8,5	M	1,6	TPV	15,0	RS+BAV1º+EVP
06	14,0	F	2,0	TPV	5,0	RS
07	9,0	M	1,6	TPV	10,0	RS
08	7,0	M	1,2	TPV	5,0	RS
09	7,5	F	1,2	TPV	10,0	PC
10	9,0	F	1,6	TPV	5,0	RS
11	5,5	F	1,2	TPV	10,0	RJ
12	7,5	F	1,6	TPV	7,5	RS
13	6,5	F	1,2	TPV	7,5	RS
14	7,0	M	1,2	TPV	10,0	RS
15	5,5	F	1,2	TPV	10,0	RJ
16	9,5	F	1,2	EVP	5,0	RS
17	14,5	F	2,0	EVS	15,0	RS + EV
18	8,5	M	1,2	TPV	10,0	RS
19	9,5	M	1,6	TPV	10,0	RS
20	6,5	M	1,0	TPV	5,0	RS

Legenda: F: fêmea; M: macho; TPV: taquicardia paroxística ventricular; EVP: extra-sístolia ventricular polifocal; EVS: extra-sístolia ventricular em salva; RS: ritmo sinusal; BAV 1º: bloqueio A-V de primeiro grau; PC: parada cardíaca; RS: ritmo sinusal; RJ: ritmo juncional; EV: extra-sístolia ventricular.

FIG. 5 — Grupo II — Digital-Disopiramida. Coluna superior. Traçado da extrema esquerda: prévio à administração de digital: ritmo sinusal; após 2.0 mg de Lanotosídeo C: taquicardia paroxística ventricular; um minuto após primeira dose de disopiramida (5.0 mg/kg): ritmo sinusal. Coluna intermediária: traçado da extrema esquerda: taquicardia ventricular intermitente, vinte minutos após administração da primeira dose de disopiramida; traçado seguinte revela o desaparecimento da taquicardia ventricular, antes mesmo do término da administração da segunda dose de disopiramida (seta); em seguida: um minuto após a administração da segunda dose: ritmo sinusal. Coluna inferior: ritmo sinusal em todos os traçados, obtidos respectivamente aos dez, trinta e sessenta minutos após a administração da segunda dose de disopiramida.

FIG 6 — Grupo II — Digital-Disopiramida. Coluna superior. Traçado da extrema esquerda: prévio, em ritmo sinusal. Traçado intermediário: taquicardia paroxística ventricular intermitente. Traçado da extrema direita, obtido dois minutos após a primeira dose de disopirâmida (5,0 mg/kg): ritmo sinusal. Coluna intermediária: traçado da esquerda: extra-sístolia ventricular bigeminada, trinta minutos após a primeira dose de disopirâmida; traçado da direita: um minuto após a segunda dose de disopirâmida: ritmo sinusal. Coluna inferior: à esquerda, traçado obtido trinta minutos após administração da segunda dose de disopirâmida: ritmo sinusal; à direita, sessenta minutos após administração da segunda dose de disopirâmida: ritmo sinusal.

Tabela III – Grupo Digital – Propafenona

Cão Nº	Peso (Kg)	Sexo	Dose Digital (mg)	Arritmia	Dose Prop. (mg/Kg)	Resultado Final
01	7,0	F	1,2	TPV	4,50	RS
02	6,5	M	1,6	TPV	4,50	RS
03	9,0	M	1,6	TPV	3,00	BJ + EVP
04	6,0	M	1,2	EVS	1,50	RJ
05	7,5	F	2,0	TPV	4,50	RS + EVS
06	9,0	F	1,2	TAP	3,65	RJ
07	8,5	M	1,2	TPV	1,50	RJ
08	15,0	M	2,0	TPV	4,50	TPV
09	7,0	M	1,2	TPV	4,50	RS
10	7,0	M	1,2	TPV	3,00	RS
11	16,0	M	2,8	TPV	2,25	RS
12	11,0	M	1,6	TPV	3,00	RJ
13	8,5	M	1,2	TPV	3,00	RS
14	5,5	M	1,6	TPV	4,50	RIV
15	8,0	M	1,6	TPV	3,00	RIV
16	8,5	M	1,2	TPV	3,00	RS
17	9,0	M	1,2	TPV	3,75	RS
18	6,0	M	1,2	TPV	4,50	TPV
19	6,0	F	1,2	TPV	4,50	TPV
20	9,0	M	1,6	TPV	4,50	EVBig.

Legenda: F: fêmea; M: macho; TPV: taquicardia paroxística ventricular; EVS: extrasístole ventricular em salva; TAP: taquicardia atrial paroxística; RS: ritmo sinusal; BJ: bradicardia juncional; EVP: extra-sístole ventricular polifocal; RJ: ritmo juncional; RIV: ritmo idioventricular; EV big.: extra-sístole ventricular bigeminada.

FIG. 7 — Grupo III — Digital-Propafenona, Coluna superior, Tracado da extrema esquerda, prévio à administração de digital; ritmo sinusal; após administração de 2.8 mg de Lanatosídeo C: extra-sístolia ventricular polifocal; cinco minutos após primeira dose de propafenona (1.5 mg/kg) ritmo juncional e extra-sístolia ventricular polifocal. Coluna inferior: tracado da extrema esquerda: sessenta minutos após a primeira dose de propafenona ritmo juncional com extra-sístolia ventricular unifocal com períodos de bi e trigeminismo: um minuto após segunda dose de propafenona (0.75 mg/kg): ocasional extra-sístolia ventricular unifocal. Trinta minutos após administração da segunda dose e no tracado da extrema direita, sessenta minutos após a segunda dose de propafenona: ritmo sinusal.

FIG. 8 — Grupo III — Digital-Propafenona. Coluna superior. Tracado da extrema esquerda: prévio à administração de digital: ritmo sinusal. Tracado após administração de Lanatosídeo C, 1.2 mg: taquicardia paroxística ventricular; tracado obtido imediatamente após administração de propafenona (1.5 mg/kg): ritmo sinusal. Tracado da extrema direita, obtido aos dez minutos após administração da primeira dose: ritmo sinusal, com curto período de taquicardia paroxística ventricular. Coluna inferior: em todos os tracados obtidos, da esquerda para a direita, imediatamente após administração da segunda dose de propafenona (1.5 mg/kg); dez minutos, trinta e sessenta minutos após a segunda dose de propafenona: ritmo sinusal.

As Figuras 7 e 8 correspondem a cães em que, tendo ocorrido taquicardia paroxística ventricular por administração do Lanatosídeo C, a propafenona determinou reversão a ritmo sinusal.

DISCUSSÃO

Os compostos digitálicos quando administrados em dose tóxica, determinam a ocorrência de arritmias severas, mormente ventriculares. Na raiz destas arritmias, encontra-se a espoliação do íon potássio intracelular e ocorrência de despolarizações diastólicas instantâneas (2, 4, 7). A disopirâmida apresenta ação quinidínica, evidenciada pela redução da penetração do íon sódio na fase 0 do potencial de ação, deslocando a curva de resposta da membrana para a direita e inferiormente (9).

A propafenona apresenta triplo mecanismo de ação, a saber: 1) ação bloqueadora beta-adrenérgica (beta 1 e beta 2) discreta (8); 2) ação estabilizadora da membrana do tipo quinidínico, reduzindo o influxo do sódio na fase 0 do potencial de ação (1 e 6) e 3), discreta ação bloqueadora dos canais lentos de cálcio na fase 2 do potencial de ação (6). De todas estas ações da propafenona, a ação quinidínica é a mais importante.

No presente estudo, verificou-se ser a disopirâmida muito mais eficiente no controle de arritmias ventriculares desencadeadas por intoxicação digitalica. Provavelmente, sua ação quinidínica se manifestou mais frequente e eficientemente que a ação quinidínica da propafenona, desde que a disopirâmida determinou reversão a ritmo sinusal em 70% dos casos ao passo que a propafenona nas doses utilizadas, determinou reversão em apenas 40% dos animais.

CONCLUSÕES

A partir de nossos dados podemos concluir que:

1 — O Lanatosídeo C determinou a ocorrência de arritmias severas em todos os 60 cães componentes do material estudado;

2 — No Grupo I (controle), o Lanatosídeo C determinou persistência de arritmias severas em 90% dos animais, demonstrando dest'arte ser método arritmógeno confiável;

3 — No Grupo II, a disopirâmida determinou reversão das arritmias digitálico-induzidas em 70% dos animais;

4 — No Grupo III, a propafenona determinou reversão a ritmo sinusal, das arritmias digitálico-induzidas, em 40% dos casos;

5 — Em arritmias experimentais digitálico-induzidas em cães, a disopirâmida se revelou agente anti-arrítmico de maior potência do que a propafenona.

RESUMO

Foi feito um estudo comparativo das ações anti-arrítmicas da disopirâmida e da propafenona em arritmias experimentais digitálico-induzidas.

Utilizaram-se 60 cães, anestesiados com pentobarbital sódico, com uma veia femoral canulada para injeção de drogas, sendo a ventilação mantida com ar ambiente, através de máquina pneumática.

Os animais foram divididos em três grupos de 20 cães. Os animais do Grupo I receberam Lanatosídeo C em dose tóxica, tendo todos apresentado arritmias importantes e, somente, em 10 por cento dos casos houve reversão espontânea a ritmo sinusal. Os animais do Grupo II, após estabilização das arritmias determinadas pela intoxicação digitálica, receberam disopiramida, em doses que variaram entre 5,0 e 15,0 mg/Kg, tendo se observado que a disopiramida reverteu as arritmias a ritmo sinusal em 70 por cento dos cães estudados. No Grupo III, após a estabilização das arritmias determinadas por intoxicação digitálica, foi empregada a propafenona, em doses de 1,5 a 4,5 mg/Kg, sendo a porcentagem de reversão das arritmias, neste caso, da ordem de 40 por cento.

Ficou, portanto, evidente que, nas condições experimentais estudadas, a disopiramida é um agente anti-arrítmico mais potente do que a propafenona.

PALAVRAS CHAVE: Intoxicação digitálica; disopiramida; propafenona; arritmias cardíacas.

SUMMARY

The actions of disopyramide and propafenon on experimentally digitalis-induced cardiac arrhythmias were studied using 60 mongrel dogs anaesthetized with sodium pentobarbital. A femoral vein was cannulated for injection of drugs. Ventilation was maintained with a pneumatic machine. All animals received C lanatoside in doses which induced important cardiac arrhythmias.

The animals were divided in three groups of 20 dogs each. Group I was control and, after induction of arrhythmias by administration of C lanatoside, the animals were observed during 60 minutes after stabilization of arrhythmias; spontaneous reversion of arrhythmias occurred only in 10 per cent of cases. Group II was composed of dogs, which received, after stabilization of digitalis-induced arrhythmias, disopyramide, in doses ranging from 5,0 to 15,0 mg/Kg and the rate of reversion to sinus rhythm was 70 per cent. In Group III, the animals received propafenon, after stabilization of digitalis-induced arrhythmias, in doses ranging from 1,5 to 4,5 mg/Kg and the rate of reversion of arrhythmias to sinus rhythm was 40 per cent.

A comparison of both anti-arrhythmic agents, considering experimental conditions of the dogs studied indicate that disopyramide is more potent than propafenon.

KEY WORDS: Digitalis intoxication; disopyramide; propafenon; cardiac arrhythmias.

RÉSUMÉ

Les actions de la disopyramide et du propafenon sur les arythmies expérimentales déterminées par l'intoxication digitalique ont été étudiées. L'étude a été faite sur 60 chiens, sous anesthésie générale par le pentobarbital sodique; tous les animaux avaient une veine fémorale canulée pour l'injection des médicaments et ils étaient sous respiration artificielle, à travers une machine à ventilation avec air ambiant. Tous les animaux ont reçu une dose toxique de Lanatoside C et ils ont tous présenté des arythmies.

Les animaux ont été séparés en trois groupes de 20 chiens. Les animaux du Groupe I, après stabilisation des arythmies, ont été observés pendant soixante minutes et le taux de reversion spontanée à rythme sinusal a été, seulement, 10 pour cent. Les animaux du Groupe II, après stabilisation des arythmies, ont reçu une dose de disopyramide qui a oscillé entre 5,0 et 15,0 mg/Kg et, après ce traitement, le taux de reversion des arythmies à rythme sinusal a été de 70 pour cent. Les chiens du Groupe III, après stabilisation des arythmies, ont reçu une dose de propafenon de 1,5 à 4,5 mg/Kg et le taux de reversion des arythmies, pour ce groupe, a été de 40 pour cent.

Il est donc évident que, étant donné les conditions d'expérimentation de cette étude, la disopyramide est un agent anti-arythmique plus efficace que le propafenon.

MOTS CLÉS: Intoxication digitalique; disopyramide; propafenon; arythmies cardiaques.

BIBLIOGRAFIA

1. BERGMANN, M. & BOLTE, H.D. Elektrophysiologische Untersuchungen mit Propafenon an Myocardialen Einselfasern. In: HOCHREIN, H.; HAPKE, H.J.; BECK, O.A. (Eds.) **Fortschritte in der Farmakotherapie von Herzrhythmusstörungen**. 19 Internationales Propafenon-Symposium in Berlin. Stuttgart, Gustav Fischer, 1977, p.29-34.
2. FERRIER, G.R.; SAUNDERS, J.H.; MENDEZ, C. Cellular mechanism for the generation of ventricular arrhythmias by acetylstrophantidin. *Circ. Res.*, New York, **32**:600-609, 1973.
3. HAPKE, H.J. & PRIGGE, E. Zur Pharmakologie von 2 - [2 - (Hydroxy - 3 - 3 Propylaminopropoxy)] - 3 - Phenyl-propiofenon (Propafenon, SA79) - Hydrochlorid. *Arzneim. Forsch.*, Aulendorf, **25**:1849-1857, 1976.
4. HASHIMOTO, K. & MOE, G.K. Transient depolarizations induced by acetylstrophantidin in specialized tissue of dog atrium and ventricle. *Circ. Res.*, New York, **32**:618-624, 1973.
5. JENINGS, G.; MODEL, D.G.; JONES, M.B.; TURNER, P.P.; BESTERMANN, E.M.M.; KIDNER, P.H. Oral disopyramide in prophylaxis of digitalis-induced arrhythmias in the dog. *Br. J. Pharmacol.*, London, **55**:385-392, 1975.

- laxis of arrhythmias following myocardial infarction. **Lancet**, London, 1:52-54, 1976.
6. KOLHARDT, M. Der Einfluss von Propafenon auf den transmembranären Na^+ und Ca^{++} Strom der Warmblüter Myokardfasermembran. In: HOCHREIN, H.; HAPKE, H.J.; BECK, O.A. **Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen**. 19 Internationales Propafenon-Symposium in Berlin. Stuttgart, Gustav Fischer, 1977, p.35-38.
 7. LEDERER, W.J. & TSIEN, R.W. Transient inward current underlying arrhythmogenic effects of cardiotonic steroids in Purkinje fibres. **J. Physiol.**, London, 263:73-100, 1976.
 8. PAIETTA, E.; PÖCH, G.; KUKOVETZ, W.R. Analyse der Beta-Blockerwirkung von Propafenon (SA79). In: HOCHREIN, H.; HAPKE, H.J.; BECK, O.A. (Eds.). **Fortschritte in der Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen**. 19 Internationales Propafenon - Symposium in Berlin. Stuttgart, Gustav Fischer, 1977, p.20-28.
 9. SEKYA, A. & VAUGHAN-WILLIAMS, E.M. A comparison of the anti-fibrillatory actions and effects on intracellular cardiac potentials of pronethalol, disopyramide and quinidine. **Brit. J. Pharmacol.**, London, 21:473-481, 1963.