**AÇÃO DA DISOPIRAMIDA EM ARRITMIAS EXPERIMENTAIS
DIGITALICO-INDUZIDAS(*) (S)
ACTION OF DISOPYRAMIDE ON EXPERIMENTALLY
DIGITALIS-INDUCED ARRHYTHMIAS.**

JOÃO CARLOS DE MACEDO BÜRGER (**)
MÁRIO SÉRGIO JÚLIO CERCI (**)
CLOTILDE DE LOURDES BRANCO GERMINIANI (***)
HÉLIO GERMINIANI (****)

RECEBIDO EM 19/02/79
APROVADO EM 01/03/79

INTRODUÇÃO

A disopiramida é um agente anti-arrítmico relativamente recente, que apresenta as seguintes ações: 1 — ação anticolinérgica; 2 — ação depressora miocárdica; 3 — mínimo aumento da excitabilidade miocárdica; — redução moderada do débito cardíaco (9). Sua absorção gastrointestinal é constante e o nível plasmático máximo, é atingido em cães, no espaço entre 2 e 4 horas, após a sua administração. Após 8 horas, o nível plasmático atinge um valor igual a 50% do pico plasmático máximo (11).

A DL₅₀ da disopiramida em camundongos é praticamente a mesma da quinidina. Entretanto, Mokler e Van Arman (11), comunicaram que a dose terapêutica da disopiramida é sensivelmente menor que a do sulfato de quinidina.

Vários trabalhos clínicos (1, 4, 6, 8, 9, 12, 13, 14) e experimentais (2, 3, 11, 15, 16) atestam a eficácia da droga no tratamento de vários tipos de arritmias cardíacas, tanto ventriculares, como supraventriculares.

(*) Trabalho realizado no Departamento de Ciências Fisiológicas do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná — Curitiba, PR.

(**) Alunos do Mestrado em Cardiologia, da Universidade Federal do Paraná.

(***) Professor Titular de Fisiologia, do Departamento de Ciências Fisiológicas do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná.

(****) Professor Livre-Docente de Cardiologia da Universidade Federal do Paraná.

(S) Trabalho subvencionado pelo convênio PI-40/78 — Tese 03/78 — CAPES/UFPR.

Com o objetivo de verificar a ação do fosfato de disopiramida em arritmias experimentais induzidas por intoxicação digitálica, empreendemos o presente trabalho.

MATERIAL E MÉTODOS

Para o presente estudo, a droga utilizada foi a disopiramida (SC 7031), correspondente à 4-diisopropilamino-2-fenil-2(2 - piridil) butiramida. É um pó estável, branco, com peso molecular de 339, insolúvel em água, mas solúvel em ácido diluído ou solventes orgânicos (8). Sua fórmula empírica é: $C_{21}H_{29}N_3O$. Sua fórmula estrutural é a seguinte:

Neste trabalho, utilizamos o sal puro na forma de fosfato. O sal era pesado e diluído em água destilada, sendo necessária a adição de algumas gotas de ácido clorídrico a 1:10 na ocasião da preparação da solução, sendo a mesma mantida em congelador a -4°C .

Para o estudo da ação anti-arrítmica da disopiramida em arritmias experimentais digitálico-induzidas, foram utilizados 40 cães da rua. Todos os animais foram anestesiados com pentobarbital sódico na dose de 30 m/kg, por via intravenosa. Em todos os cães, canulou-se uma veia femoral para administração de drogas, assim como foi canulada a traquéia, sendo a ventilação realizada com ar ambiente, através de máquina pneumática. O eletrocardiograma (ECG) foi obtido através de um polígrafo de seis canais 6NEK-3, com monitorização da derivação D2 através de um osciloscópio monocanal acoplado ao polígrafo. Foram obtidos ECGs antes da administração

de digital, após estabilização das arritmias digitálico-induzidas, durante a administração de disopiramida, de minuto em minuto até cinco minutos, aos dez minutos e, daí por diante de dez em dez minutos até 180 minutos, após administração da disopiramida ou da estabilização das arritmias digitálico-induzidas, de acordo com o grupo; no cão n.º 12 do grupo controle, o período de observação foi de 200 minutos. Todos os animais foram intoxicados com digoxina injetável, por via intravenosa, em doses que variaram de 100 a 225 microgramas por quilo de peso.

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

Grupo I — Controle-Digital.

Como testemunhas, foram utilizados vinte cães, sendo 10 machos e 10 fêmeas, com peso variando entre 4,0 e 14,0 kg. Estes animais receberam digoxina em doses que variaram entre 150 e 225 microgramas por quilo de peso. Os animais deste grupo não receberam qualquer tratamento, sendo mantida a observação por um período de 180 minutos e no cão n.º 12, por 200 minutos, após a estabilização das arritmias digitálico-induzidas, ou até a morte do animal.

Grupo II — Digital-Disopiramida.

Deste grupo, constaram 20 cães, sendo dezesseis machos e quatro fêmeas, com peso oscilando entre 4,0 e 17,00 kg. A estes animais foi administrada digoxina em doses que variaram de 100 a 175 microgramas por quilo de peso. Vinte minutos após a estabilização das arritmias, foi administrada a disopiramida em doses de 5,0 a 20,0 mg/kg. A dose inicial, foi sempre, de 5,0 mg/kg sendo repetida a administração, quando necessário. O tempo de observação foi de 180 minutos após a última dose de disopiramida administrada, salvo nos casos em que ocorreu a morte por fibrilação ventricular ou parada cardíaca, antes do término previsto para controle.

RESULTADOS

Os resultados obtidos foram os seguintes:

Grupo I — Controle-Digital.

Os resultados obtidos neste grupo, encontram-se na Tabela I

Ocorreram importantes arritmias em todos os animais deste grupo. A arritmia mais freqüente, foi a taquicardia paroxística ventricular, registrada em dezesseis animais; dois animais (cães n.º 6 e 8) apresentaram períodos de taquicardia paroxística ventricular, um cão (N.º 3) apresentou taquicardia paroxística ventricular associada a bloqueio A-V total e o cão restante (N.º 10), apresentou extra-sístolia ventricular freqüente.

As Figuras 1 e 2 ilustram algumas arritmias observadas neste grupo.

Os animais deste grupo não receberam qualquer tratamento. Apenas o cão N.º 8 apresentou reversão a ritmo sinusal, embora com extra-sístolia ventricular freqüente. O cão N.º 6 apresentou dissociação A-V; o de N.º 7 apresentou ritmo juncional associado a ritmo idioventricular e o cão N.º 12 apresentou bloqueio A-V de primeiro grau com extra-sístolia ventricular freqüente. Estes foram os únicos animais que sobreviveram até 180 minutos após a instalação das arritmias digitálico-induzidas, sendo que o cão N.º 12 foi observado até 200 minutos. Nos dezesseis animais restantes, ocorreu morte por parada cardíaca (5 cães) ou por fibrilação ventricular (11 cães); a coluna referente ao tempo de observação na Tabela I, fornece o controle de tempo (em minutos) da ocasião em que ocorreu parada cardíaca ou fibrilação ventricular. Neste grupo, sobreviveram apenas os quatro cães mencionados, o que corresponde a vinte por cento do total de animais, ao passo que dezesseis cães, ou seja, oitenta por cento do grupo, desenvolveram parada cardíaca ou fibrilação ventricular, demonstrando a gravidade da intoxicação digitálica nestes animais.

Grupo II — Digital-Disopiramida.

Os resultados correspondentes aos vinte cães deste grupo, constam da Tabela II.

Todos os animais deste grupo desenvolveram, em consequência da intoxicação digitálica, taquicardia paroxística ventricular. A administração da disopiramida, após estabilização da arritmia por vinte minutos, determinou reversão a ritmo sinusal em treze cães; um cão (N.º 3) apresentou dissociação A-V com ritmo idioventricular; um cão (N.º 19) apresentou bloqueio A-V total; em 2 cães (N.º 12 e 14) ocorreu fibrilação ventricular e nos três restantes (N.º 5, 9 e 10), ocorreu parada cardíaca. Houve portanto, reversão a ritmo sinusal em sessenta

Fig. 1 — Grupo I — Controle Digital. Coluna superior: à esquerda: traçado prévio em ritmo sinusal; traçado Intermediário: taquicardia paroxística ventricular Induzida por digital; traçado da direita, obtido aos quarenta minutos após Início da arritmia, revela salvas de extra-sístoles ventriculares. Coluna inferior; à esquerda, traçado obtido uma hora após o início da arritmia, revela salvas de extra-sístoles ventriculares polifocais; o traçado Intermediário revela extra-sístolia ventricular polifocal; traçado da extrema direita: taquicardia paroxística ventricular, seguida de fibrilação ventricular.

Fig. 2 — Grupo 1 — Controle Digital. Coluna superior: à esquerda: traçado prévio em ritmo sinusal; segundo traçado: ocasionais extra-sístoles ventriculares unifocais, Induzidas pela digoxina; terceiro traçado: retorno a ritmo sinusal, 20 minutos após o início da arritmia; traçado de extrema direita; taquicardia paroxística ventricular, quarenta minutos após o início da arritmia. Coluna inferior: traçado da extrema esquerda obtido aos oitenta minutos após o início da arritmia, revelando extra-sístolia ventricular polifocal; segundo traçado: bigeminismo ventricular unifocal; terceiro traçado: ritmo sinusal com bloqueio A-V de primeiro grau e extra-sístolia ventricular unifocal.

TABELA I

GRUPO I -- Controle Digital

Cão N.º	Sexo	Peso (Kg)	Dose de digoxina (μ g/Kg)	Arritmia	Res. Final	Tempo Observ. (minutos)
01	F	7,0	175	TPV	FV	75
02	F	5,0	150	TPV	FV	70
03	F	4,0	225	TPV+BAVT	PC	45
04	F	7,5	175	TPV	FV	86
05	F	4,0	175	TPV	FV	17
06	F	14,0	150	Ps. TPV	DAV	180
07	M	5,0	150	TPV	RJ + RIV	180
08	F	11,00	150	Ps. TPV	RS +EVf	180
09	F	6,00	150	TPV	FV	66
10	M	5,00	150	EVf	FV	70
11	M	5,00	200	TPV	PC	90
12	M	5,00	150	TPV	BAV 1.º+EVf	200
13	M	11,0	175	TPV	FV	28
14	M	9,0	150	TPV	FV	30
15	M	8,0	175	TPV	PC	100
16	M	10,0	175	TPV	FV	12
17	F	8,0	150	TPV	FV	20
18	F	6,0	175	TPV	PC	65
19	M	5,0	150	TPV	PC	85
20	M	6,0	175	TPV	FV	65

Legenda: Kg: quilo; μ g/Kg: microgramas por quilo de peso; Res. final: resultado final; F: fêmea; M: macho; TPV: taquicardia paroxística ventricular; TPV+BAVT: taquicardia paroxística ventricular mais bloqueio A-V total; Ps TPV: períodos de taquicardia paroxística ventricular; EVf: extra-sístoles ventriculares freqüentes; RJ+RIV: ritmo juncional mais ritmo idioventricular; DAV: dissociação A-V; BAV 1.º +EVf: bloqueio A-V de primeiro grau, mais extra-sístoles ventriculares freqüentes; FV: fibrilação ventricular; PC: parada cardíaca; RS+EVf: ritmo sinusal mais extra-sístoles ventriculares freqüentes.

e cinco por cento dos cães deste grupo, enquanto que a morte por parada cardíaca ou fibrilação ventricular só se verificou em vinte por cento dos animais tratados com disopiramida.

As Figs. 3, 4, 5, e 6, exemplificam o comportamento de animais deste grupo.

DISCUSSÃO

Os compostos digitálicos quando administrados em dose tóxica, determinam a ocorrência de arritmias severas, mormente ventriculares. Na raiz destas arritmias, encontram-se: exsoliação de potássio intracelular e ocorrência de despolarizações diastólicas instantâneas (5, 7, e 10). A disopiramida apresenta ação quinidínica, evidenciada pela redução do débito cardíaco no cão e efeito inotrópico negativo em coração isolado de coelho, assim como desloca a curva de resposta da membrana, para a direita, reduzindo a velocidade de subida da fase O do potencial de ação, desta forma, classificando-se como droga anti-arrítmica do grupo I da classificação de Vaughan Williams (8).

Em nosso material, observamos que a droga foi eficiente em sessenta e cinco por cento dos animais tratados, provavelmente por sua ação sobre as propriedades elétricas da membrana, normalizando-as, mais do que por sua ação anticolinérgica desde que, em consequência da intoxicação digitálica, todos os animais do Grupo II, apresentaram taqui-arritmias.

CONCLUSÕES

A partir de nossos dados, podemos concluir que a disopiramida apresenta ação reversora de arritmias experimentais digitálico-induzidas.

A porcentagem de reversão a ritmo sinusal, foi de sessenta e cinco por cento, em nosso material.

A reversão se deveu, muito provavelmente à ação ao nível de membrana celular apresentada pela droga, mais do que à ação anticolinérgica que, à maneira da quinidina, a disopiramida também apresenta.

Finalmente, podemos concluir ser a disopiramida, pelo menos do ponto de vista experimental, uma droga indicada na reversão de taqui-arritmias digitálico-induzidas.

Fig. 3 — Grupo II — Digital — Disopiramide — Coluna superior: traçado da extrema esquerda: traçado prévio em ritmo sinusal; segundo traçado: taquicardia paroxística ventricular registrada aos vinte minutos após o início da arritmia desencadeada por 100 microgramas por quilo de peso de digoxina; terceiro traçado: final da administração de disopiramide (5.0 mg/kg): observam-se alguns batimentos sinusais interrompendo a taquicardia paroxística ventricular, transitoriamente. Coluna inferior: os traçados da extrema esquerda e o segundo da esquerda para a direita, revelam ritmo sinusal registrado a 1 minuto e a uma hora após a administração da disopiramide. O terceiro traçado revela ritmo juncional registrado duas horas após a administração da disopiramide e, finalmente, o traçado da extrema direita, revela ritmo sinusal ao final do período de observação.

Fig. 4 — Grupo II — Digital — Disopiramide. Coluna superior: o traçado da extrema esquerda revela ritmo sinusal (prévio); o traçado intermediário, obtido aos vinte minutos após o início da arritmia induzida por 175 microgramas por quilo de peso de digoxina, revela taquicardia paroxística ventricular. O traçado da extrema direita revela persistência de taquicardia paroxística ventricular, ao final da administração de disopiramide. Coluna inferior: o traçado da extrema esquerda, revela taquicardia paroxística ventricular no primeiro minuto após a administração da disopiramide; o traçado intermediário, mostra ritmo idioventricular obtido aos cinco minutos após a administração do anti-arrítmico; o traçado da extrema direita revela parada cardíaca terminal, aos nove minutos após a administração da droga.

Fig. 5 — Grupo II — Digital — Disopiramide. Coluna superior da esquerda para a direita: primeiro traçado: ritmo sinusal, prévio à administração de digoxina; salvas de extra-sístoles ventriculares aos vinte minutos após estabilização da arritmia; no final da administração da primeira dose de disopiramide, persistência da extra-sístolia ventricular; aos dois minutos após a administração da primeira dose, persistência da extra-sístolia ventricular, assim como aos trinta minutos após a primeira dose; traçado da extrema direita: final da administração da segunda dose de disopiramide, revelando taquicardia paroxística ventricular. Coluna inferior, da esquerda para a direita: ritmo sinusal obtido um minuto após a administração da segunda dose; extra-sístolia ventricular aos trinta minutos após administração da segunda dose; final da administração da terceira dose: taquicardia paroxística ventricular; um minuto após administração da terceira dose: ritmo sinusal; noventa minutos após administração da terceira dose: ritmo sinusal; final da administração da quarta dose: taquicardia paroxística ventricular; cinco minutos após administração da quarta dose: ritmo sinusal e, finalmente, no final do período de observação (180 minutos após a última dose), ritmo sinusal. Esta ilustração demonstra a resistência que as arritmias por intoxicação digitálica, podem apresentar às drogas antiarrítmicas.

Fig. 6 — Grupo II — Digital — Disopirâmida. Coluna superior, da esquerda para a direita: ritmo sinusal, prévio à administração de digoxina; aos dez minutos após administração de 125 microgramas por quilo de peso de digoxina: extra-sístolia ventricular polifocal; aos vinte minutos após o início da arritmia: bradi-arritmia sinusal e extra-sístolia ventricular unifocal; final da administração da primeira dose de disopirâmida: bloqueio A-V de primeiro grau e extra-sístolia ventricular unifocal; dois minutos após a primeira administração: bloqueio A-V de primeiro grau; aos seis minutos após a primeira dose: bloqueio A-V de primeiro grau e arritmia sinusal. Coluna inferior: aos trinta minutos após a primeira dose, observa-se reaparecimento de taquicardia paroxística ventricular, que persistiu no final da administração da segunda dose e aos cinco minutos após sua administração; aos sessenta minutos após a segunda dose, ocasionais extra-sístoles ventriculares; uma hora após a segunda dose e no final do período de observação: ritmo sinusal com bloqueio A-V de primeiro grau.

TABELA II
GRUPO II — Digital — Disopirâmida

Cão N.º	Sexo	Peso (Kg)	Dose de digoxina (μ g/Kg)	Arritmia	Disopirâmida (mg/Kg)	Res. Final (*)
01	F	9,0	100	TPV	5,0	RS
02	M	14,0	150	TPV	10,0	RS
03	F	5,5	150	TPV	15,0	DAV+RIV
04	M	16,5	150	TPV	10,0	RS
05	F	9,0	150	TPV	5,0	PC
06	M	5,0	175	TPV	12,5	RS
07	M	10,0	150	TPV	10,0	RS
08	M	10,0	150	TPV	10,0	RS
09	M	6,0	175	TPV	5,0	PC
10	M	10,5	175	TPV	10,0	PC
11	M	10,5	175	TPV	10,0	RS
12	M	14,0	150	TPV	10,0	FV
13	M	15,0	125	TPV	15,0	RS
14	M	8,0	150	TPV	10,0	FV
15	M	17,0	125	TPV	20,0	RS
16	M	6,5	125	TPV	7,5	RS
17	M	6,0	125	TPV	5,0	RS
18	M	10,0	150	TPV	10,0	RS
19	M	4,0	125	TPV	10,0	BAVT
20	F	6,0	125	TPV	10,0	RS

(*) O tempo de observação foi de 180 minutos após a última dose de disopirâmida, salvo nos casos em que ocorreu morte por fibrilação ventricular ou parada cardíaca, antes do término do período de tempo mencionado (cães N.º 05, 09, 10, 12 e 14).

Legenda: Kg: quilo de peso; μ g/Kg: microgramas por quilo; mg/Kg: miligramas por quilo; Res. Final: resultado final; M: macho; F: fêmea; TPV: taquicardia paroxística ventricular; RS: ritmo sinusal; DAV+RIV: dissociação A-V mais ritmo idioventricular; PC: parada cardíaca; FV: fibrilação ventricular; BAVT: bloqueio A-V total.

RESUMO

Os autores estudaram a ação da disopiramida em arritmias experimentais digitálico-induzidas em cães. Utilizaram para o estudo, 40 cães divididos em dois grupos de vinte cães. O Grupo I, serviu como grupo testemunha. Os animais deste grupo foram intoxicados com digoxina em doses que variaram entre 150 e 225 microgramas por quilo de peso. Todos os animais desenvolveram arritmias, não tendo sido tratados. A mortalidade neste grupo foi de oitenta por cento, desencadeada por fibrilação ventricular ou parada cardíaca. No grupo II, após a ocorrência de arritmias ventriculares (presentes em todos os animais), desencadeadas por doses de digoxina que variaram entre 100 e 175 microgramas por quilo de peso, administrou-se o fosfato de disopiramida em doses que variaram entre 5.0 e 20.0 miligramas por quilo de peso. Neste grupo, observaram reversão a ritmo sinusal em sessenta e cinco por cento dos animais, sendo que a mortalidade por fibrilação ventricular ou parada cardíaca, ocorreu apenas em vinte por cento dos animais.

O provável mecanismo de ação da disopiramida no material estudado, é comentado, concluindo-se que a disopiramida é uma droga eficiente em arritmias experimentais digitálico-induzidas.

PALAVRAS CHAVE: disopiramida (fosfato de); arritmias; ação anti-arrítmica; intoxicação digitálica; fibrilação ventricular; parada cardíaca; ação a nível celular; ação anticolinérgica.

SUMMARY

The authors studied the action of disopyramide on experimentally digitalis-induced cardiac arrhythmias. Material was composed by 40 mongrel dogs, divided in two groups of 20 each. Group I was control. Dogs pertaining to this group, received digoxin intravenously in doses which ranged from 150 to 225 micrograms per quilo of corporeal weight. After arrhythmia appearance, dogs were observed without any medication. The mortality rate in this group was eighty per cent, due to ventricular fibrillation or to cardiac arrest.

In the Group II, after arrhythmia induction by digoxin in doses which ranged from 100 to 175 micrograms per quilo of corporeal weight, disopyramide phosphate was administered intravenously in doses which ranged from 5.0 to 20.0 miligrams per quilo of corporeal weight. In this group, reversion to sinus rhythm occurred in 65 per cent and the mortality rate was twenty per cent, due to ventricular fibrillation or cardiac arrest.

The probable mechanism of action of disopyramide phosphate is discussed.

The authors, concluded that disopyramide is an effective agent for reversion of experimentally digitalis-induced cardiac arrhythmias.

KEY WORDS: disopyramide (phosphate); arrhythmias; anti-arrhythmic action; digitalis intoxication; ventricular fibrillation; cardiac arrest; cellular level action; anti-cholinergic action.

RÉSUMÉ

Les actions anti-arythmiques de la disopyramide ont été étudiées. Les arythmies ont été déterminées par intoxication digitalique. Quarante chiens ont été utilisés, pour cette étude. Le premier groupe, constitué par vingt chiens a été un groupe de contrôle où les animaux ont reçu des doses de digoxine de 150 à 225 microgrammes par kilogramme. Tous les animaux de ce groupe ont présenté des arythmies graves et ils n'ont pas reçu de médication. La mortalité, dans ce groupe, a été de quatre-vingts pour cent; la mort a été déterminée par fibrillation ventriculaire ou par arrêt cardiaque. Dans le deuxième groupe de vingt chiens, après l'occurrence des arythmies dues à l'intoxication digitalique (la dose de digoxine a été de 100 à 175 microgrammes par kilogramme), les animaux ont reçu de 5,0 à 20,0 milligrammes de phosphate de disopyramide par kilogramme. Après application de la disopyramide, les animaux ont présenté un taux de réversion à rythme sinusal de soixante-cinq pour cent. Dans ce groupe la mort par fibrillation ventriculaire ou par arrêt cardiaque correspond à vingt pour cent du total des animaux.

Le mécanisme d'action de la disopyramide, sur les arythmies déterminées par intoxication digitalique est discuté et, en conclusion, les auteurs pensent que la disopyramide est un médicament utile quand il s'agit des arythmies dues à la digoxine.

MOTS CLÉS: disopyramide (phosphate); arythmies; action anti-arythmique; intoxication digitalique; fibrillation ventriculaire; arrêt cardiaque; action au niveau cellulaire; action anticholinergique.

BIBLIOGRAFIA

1. COLONNA, D.; SOROCHE, M.; THO, T.; CALISTI, G. Le traitement des troubles du rythme cardiaque par la disopyramide. *Coeur et Méd. Int.*, Paris 7: 455-462, 1968.
2. DEAN, R.R. The pharmacology of norepinephrine. *Angiology*, Baltimore, 26: 67-84, 1975.

3. DESPHANDE, S. S. & MOCKLER, C. M. Alternation of excitability of the rabbit ventricle by quinidine, disopyramide and pronethalol. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, Gand, **169**: 55-65, 1967.
4. DESRUELLES, J.; CUIGNET, E.; GÉRARD, A.; DUCATILLON, P.; WAUCAMPT, J. J. Essais cliniques d'un nouvel antiarythmique et étude des taux sanguins. *Arch. Mal. Coeur*, Paris, **61**: 869-878, 1968.
5. FERRIER, G. R.; SAUNDERS, J. H.; MENDEZ, C. A. Cellular mechanism for the generation of ventricular arrhythmias by acetylstrophanthidin. *Circulat. Res.*, New York, **32**: 600-609, 1973.
6. GRANIER, J. Un nouvel antiarythmique: la disopyramide. *La Presse Medicale*, Paris, **76**: 1605-1606, 1968.
7. HASHIMOTO, K. & MOE, G. K. Transient depolarizations induced by acetylstrophanthidin in specialized tissue of dog atrium and ventricle. *Circulat. Res.*, New York, **32**: 618-624, 1973.
8. JENINGS, G.; MODEL, D. G.; JONES, M. B. S.; TURNER, P. P.; BESTERMANN, E. M. M.; KIDNER, P. H. Oral disopyramide in prophylaxis of arrhythmias following myocardial infarction. *Lancet*, London, **1**: 52-54, 1976.
9. KATZ, M. J.; MEYER, C. E.; EL-ETR, A.; SLODKI, S. J. Clinical evaluation of a new anti-arrhythmic agent — SC 7031. *Curr. Ther. Res.*, Tenafly, N. J. **5**: 343-350, 1963.
10. 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.
11. MOCKLER, C. M. & VAN ARMAN, C. G. Pharmacology of a new antiarrhythmic agent, γ di-isopropylamino- α -phenyl- α -(2 - pyridyl) - butyramide (SC 7031.) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Baltimore, **136**: 114-124, 1962.
12. NIARCHOS, A. P. Disopyramide: serum level and arrhythmia conversion. *Am Heart J.*, Saint Louis, **92**: 57-64, 1967.
13. PERRIN, A.; LOIRE, R.; RONDELET, J. Action de la disopyramide dans le traitement des troubles du rythme cardiaque. *Cahiers Medicaux Lyonnais*, Lyon, **44**: 1487-1495, 1968.
14. POLLETTI, T.; AQUARO, G.; D'ARRIGO, A. La disopiramide: nuovo farmaco antiaritmico. *Minerva Médica*, Torino, **61**: 2678-2695, 1970.
15. SEKIYA, A. & VAUGHAN WILLIAMS, E. M. The effects of pronethalol, dichloroisoprenaline and disopyramide on the toxicity to the heart of ouabain and anaesthetics. *Brit. J. Pharmacol.*, London, **21**: 462-472, 1963.
16. SEKYA, A. & VAUGHAN WILLIAMS, E. M. A comparison of the antifibrillatory actions and effects on intracellular cardiac potentials of pronethalol, disopyramide and quinidine. *Brit. J. Pharmacol.*, London, **21**: 473-481, 1963.