

EFEITOS DO SOTALOL NA ATIVIDADE ELÉTRICA DE FIBRAS DE PURKINJE

JOSÉ GERALDO MILL*, FRANCISCO RICCIOPPO NETO**

Os efeitos eletrofisiológicos do sotalol, um bloqueador beta-adrenérgico, foram estudados em fibras de Purkinje do miocárdio de cão, sendo utilizadas tanto preparações com potencial de repouso (PR) normal (PR > -85 mV), como despolarizadas "in vitro" pela elevação do K⁺ na solução de perfusão (PR entre -64 e 78 mV). Os resultados mostraram que o sotalol (1 a 100 mM) não deprime a fase de despolarização rápida do potencial de ação (PA), uma vez que a amplitude do PA e o valor de V_{max} mantiveram-se constantes, mesmo quando as preparações despolarizadas eram estimuladas com frequências elevadas (3 a 4 HZ).

O sotalol produziu um aumento dose-dependente da duração do PA, o que acentuou-se em baixa frequências de estimulação. O aumento perceptível na duração do PA foi similar nas preparações controles e despolarizadas. O período refratário efetivo aumentou na mesma proporção que a duração do PA. A resposta lenta isolada, produzida em solução de Tyrode com alto K⁺ + bário (1 mM), não foi afetada em presença do sotalol. Tais dados mostram que o efeito antiarrítmico da classe III do sotalol também ocorre no miocárdio despolarizado, e é similar aquele observado nas fibras com PA normal.

Arq. Bras. Cardiol. 50/2:115-120—Fevereiro 1988

O sotalol é um bloqueador beta-adrenérgico não seletivo e que se distingue por produzir um aumento de duração do potencial de ação (PA) das fibras cardíacas, com conseqüente prolongamento da refratariedade miocárdica¹. Portanto, de acordo com a classificação de Vaughan-Williams (1970), o sotalol possui atividade antiarrítmica das classes II e III, dependentes, respectivamente, do bloqueio beta e do aumento de duração do potencial de ação²⁻⁴.

Nos últimos anos, tem crescido o interesse em relação ao uso dos bloqueadores beta em pacientes infartados⁵. Vários estudos multicêntricos têm mostrado que estas drogas diminuem a incidência de morte súbita nas fases aguda e crônica do infarto do miocárdio⁶⁻⁸. Os mecanismos responsáveis por essa redução não estão esclarecidos^{5,7}. Pode-se supor, entretanto, que estas drogas poderiam diminuir a arritmogênese do miocárdio isquêmico, uma vez que as arritmias ventriculares graves constituem uma importante causa de morte súbita, principalmente quando aparecem no miocárdio parcialmente despolarizado, como ocorre nas regiões

infartadas⁹. Ora, a rede subendocárdica de Purkinje parece ser a principal responsável pelo desencadeamento de arritmias no miocárdio isquêmico^{10,11}, uma vez que tais fibras, ainda que despolarizadas, sobrevivem por mais tempo no meio hipóxico, em relação às fibras do miocárdio de trabalho^{12,13}. Sendo assim, torna-se importante a investigação dos efeitos dos antiarrítmicos em fibras de Purkinje despolarizadas. Tenta-se, desta forma, esclarecer os possíveis efeitos destas drogas no miocárdio isquêmico, e comparamos neste trabalho os efeitos do sotalol na atividade elétrica de fibras de Purkinje normais e despolarizadas.

MATERIAL E MÉTODOS

Cães machos e fêmeas (12-18 kg) foram anestesiados com tionembutal sódico (25 mg/kg); o tórax foi aberto e retirado o coração. Da superfície endocárdica de ambos os ventrículos foram ressecados fragmentos do endocárdio contendo feixes de fibras

Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP, Ribeirão Preto, SP.

* Professor Adjunto do Departamento de Ciências Fisiológicas do Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo.

** Professor Adjunto do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP

de Purkinje. Um dos fragmentos foi transferido para uma câmara de acrílico (10 ml) continuamente perfundida com solução nutritora de tyrode (6-8 ml/min), previamente equilibrada com mistura carbogênica (O_2 95% + CO_2 5%) e mantida entre 35 e 37°C. A solução de tyrode normal (TN) continha (em mM): NaCl = 137; KCl = 4; $MgCl_2$ = 0,5; $CaCl_2$ = 1,8; $NaHCO_3$ = 11,9; NaH_2PO_4 = 0,3 e glicose 5,5 (pH = 7,2).

As preparações foram continuamente estimuladas na frequência básica de 1,5 Hz, com pulsos retangulares de voltagem com 1 ms de duração e intensidade 1 a 2 vezes o limiar, através de eletródios de prata, isolados em toda a sua extensão, exceto nas pontas que tocavam o tecido. Os pulsos eram produzidos por um estimulador Grass (S4) e isolados da terra (Grass, SIU 4B). Os potenciais transmembrana foram colhidos através da técnica convencional com microeletrodios intracelulares de vidro, preenchidos com solução de KCl 3 M. Os potenciais transmembrana foram pré amplificados em um amplificador operacional de alta impedância de entrada e compensação de capacitância, cuja saída foi conectada diretamente à entrada do osciloscópio (Tektronix 5111) de onde foram fotografados com câmara quimográfica (Nihon Kohden, PC 3 A). A derivação do sinal de voltagem no tempo (dV/dt) foi obtida eletronicamente em um amplificador operacional (180 A, Analog Devices). De cada registro (fig. 1) foram obtidas as seguintes medidas: amplitude do PA, potencial de repouso (PR), dV/dt máxima da fase 0 do PA (V_{max}) e a duração do PA, medida a 50% (DPA_{50}) e a 90% (DPA_{90}) da repolarização.

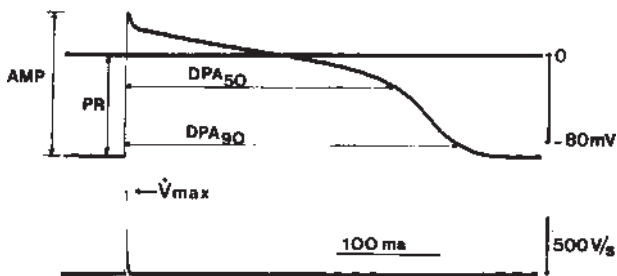


Fig. 1—Medidas obtidas de cada registro do potencial de ação. APA — amplitude do PA; PR—potencial de repouso; V_{max} —derivada máxima da fase 0 do PA; DPA_{50} —duração do PA medida a 50% da repolarização; DPA_{90} —duração do PA medida a 90% da repolarização.

Após a montagem, cada preparação foi mantida sob estimulação por cerca de 1 hora para adaptação às condições experimentais. Quando banhadas em solução de TN (K_c = 4 mM) as fibras apresentaram em PR > -85 mV. A despolarização das preparações foi feita adicionando-se KCl à solução de TN, até atingir valores de 7-8 mM (PR entre -72 e -78 mV) ou 10-12 mM (PR entre -64 e -70 mV). As curvas dose-efeito do sotalol no PA foram feitas cumulativamente. Tendo-se um registro estável do PA, adicionou-se ao meio de perfusão 1 μ M da droga. Os efeitos foram registrados 30 min após. O sotalol foi então aumentado para 10 μ M e depois para

100 μ M. Em alguns experimentos, ao final do tratamento, a preparação foi perfundida com solução sem droga para se observar a reversão dos efeitos do sotalol.

Os efeitos frequência-dependentes do sotalol foram testados em 7 preparações perfundidas com solução de TN. Inicialmente as preparações foram estimuladas na frequência de 0,5 Hz. A seguir, a frequência foi aumentada em passos de 1 Hz até se atingir a frequência máxima com condução 1:1. Ao se mudar a frequência, esperava-se um período de 1 a 3 min para estabilização da morfologia do PA. As preparações foram então tratadas com 100 μ M de sotalol por 30 min, mantendo-se o microeletrodio na mesma célula e estimulando-se a preparação a 1,5 Hz. A frequência foi então reduzida para 0,5 Hz e repetido todo o protocolo anterior.

A duração do período refratário efetivo (PRE) foi medida em 5 preparações controles (K_c = 4 mM; PR = 89 ± 1 mV) e em 4 preparações despolarizadas (K_c = 10 mM; PR = -72 ± 1 mV). O PRE foi medido através da técnica do extra-estímulo. As preparações foram estimuladas com um pulso condicionante (S_1) na frequência de 1,5 Hz e a cada 8 pulsos introduziu-se um estímulo extra-sistólico (S_2) com intensidade 2-3 vezes o limiar. S_2 podia ser atrasado em relação ao S_1 , em passos de aproximadamente 10 ms. O PRE foi definido como o menor intervalo entre os pulsos S_1 e S_2 no qual o pulso S_2 ainda produzia um PA que se propagava para as regiões distais de preparação¹⁴. Em cada experimento, as medidas foram feitas inicialmente na ausência de droga e repetidas 30 min após a adição de 30 μ M de sotalol ao meio de perfusão, mantendo-se o microeletrodio na mesma célula.

Os efeitos cumulativos do sotalol (1 a 100 μ M) na resposta lenta (RL) isolada foram estudados em 4 preparações. A RL foi obtida de acordo com técnica anteriormente descrita¹⁵, perfundindo-se as preparações com solução de tyrode alto- K_c + bário (TKBa). Neste caso, o KCl foi aumentado até 25 mM (substituindo uma quantidade equivalente de NaCl na solução de TN) e adicionou-se $BaCl_2$ na concentração de 1 mM.

Neste trabalho, os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média. A comparação de 2 médias foi feita pelo teste t de Student para dados pareados. A comparação simultânea de 3 ou mais médias foi feita por análise de variância (teste F). A mínima diferença significativa entre médias foi calculada pelo teste de Tukey. Foram consideradas significantes as diferenças de média com valor de $P < 0,05$. Todos os dados foram analisados em microcomputador Dismac, com algoritmos programados de acordo com Dixon & Massey¹⁶.

O hidrocloreto de sotalol, sob a forma de mistura racêmica, foi cedido por Mead Johnson, São Paulo.

RESULTADOS

Efeitos do sotalol no potencial de ação—No intervalo de concentrações de 1 a 100 μ M, o sotalol não

produziu nenhuma alteração no PR e nem na fase 0 do PA da fibras de Purkinje controles ou despolarizadas. O V_{max} manteve-se com amplitude constante, mesmo aumentando-se a frequência de estimulação para 3a4 Hz.

O sotalol afetou, entretanto, de modo importante, o curso temporal da repolarização, tanto nas fibras com PR normal como nas despolarizadas. Observou-se aumento dose-dependente da duração do PA. A figura 2 mostra os registros colhidos em uma das preparações controle. Já na concentração de 1 μM (2-B), observou-se um deslocamento do platô para valores mais positivos de voltagem. Como o lentearamento da repolarização ocorreu de modo uniforme em todas as fases do PA, o aumento percentual da DPA_{50} e DPA_{90} foi similar em todas as concentrações da droga (tab. I). A figura 3 mostra os registros obtidos em uma preparação despolarizada ($K_e = 10,5 \text{ mM}$; $PR = -64 \text{ mV}$). Também aqui observou-se um pequeno aumento de duração do PA na concentração de 1 μM de sotalol (3-B). Nas preparações despolarizadas, foi também freqüente a ocorrência de um pequeno aumento de V_{max} em presença do sotalol (fig. 3). Esse aumento, entretanto, não chegou a ser estatisticamente significativo.

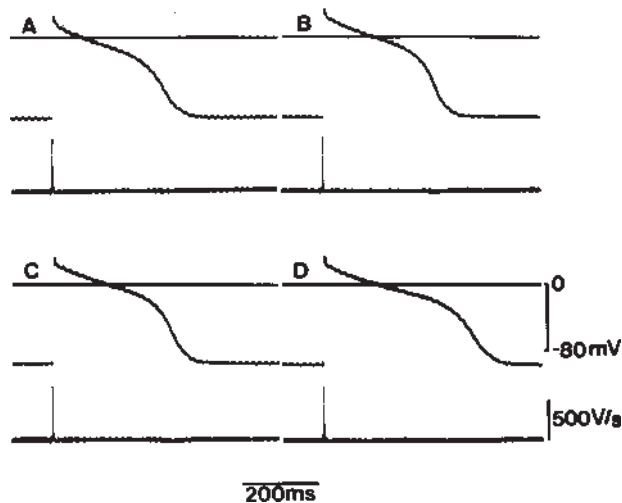


Fig. 2—Efeitos do sotalol no potencial de ação de uma fibra de Purkinje com potencial de repouso normal (-89 mV). Em cada quadro o traço superior indica o referencial 0, o do meio, o potencial transmembrana e o inferior, dV/dt . A—controle; B, C e D—sotalol 1, 10 e 100 μM , respectivamente.

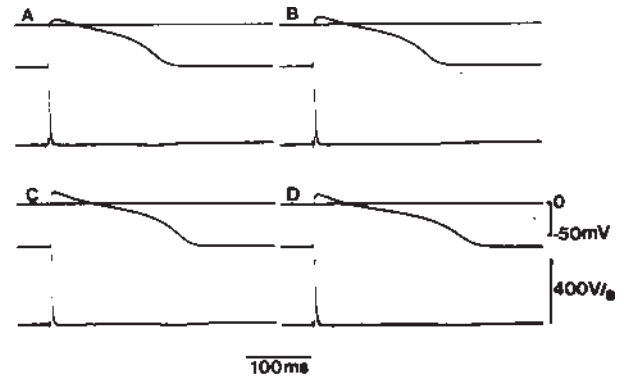


Fig. 3—Efeitos do sotalol no potencial de ação de fibra de Purkinje despolarizada $K_e = 10,5 \text{ mM}$; $PR = -64 \text{ mV}$. Em cada quadro, o traço superior indica o referencial 0, o do meio, o potencial transmembrana e o inferior, dV/dt . A—controle; B, C e D—sotalol 1, 10 e 100 μM , respectivamente.

Um resumo dos dados obtidos em relação à duração do PA das preparações controles e despolarizadas pode ser visto na tabela I. Observa-se que o aumento percentual da DPA_{50} e DPA_{90} independente dos níveis do PR, sendo praticamente idêntico nas preparações controles e despolarizadas. Estes efeitos do sotalol na repolarização são de reversão bastante lenta. Somente após lavagem da preparação por mais de 1 hora, com solução isenta da droga, é que começa a diminuir a duração do PA. Em uma preparação na qual a lavagem foi feita por 2 horas, observou-se recuperação de apenas 30% do efeito.

O aumento de duração do PA produzido pelo sotalol é frequência dependente, isto é, quanto mais baixa a frequência de estimulação maior é a alteração produzida na duração do PA (fig. 4). Assim, por exemplo, na frequência de 0,5 Hz o sotalol (100 μM) aumentou a DPA_{90} de 340 para 495 ms (+ 46%), enquanto que na frequência de 3,5 Hz, o aumento foi de 198 ms para 235 ms (+ 19%). Outro fato observado nestes experimentos foi que o sotalol reduziu significativamente a frequência máxima de produção do PA, sem ocorrência de bloqueio. Na condição controle, as 7 preparações usadas na obtenção da figura 4 podiam ser estimuladas até 5 a 6 Hz sem bloqueio. Em presença de sotalol, 5 preparações apresentaram bloqueio a partir da frequência de 3,5 Hz e 2 a partir de 2,5 Hz.

TABELA I—Efeitos do Sotalol na duração do potencial de ação de fibras de Purkinje com diferentes níveis de potencial de repouso

| Sotalol (mM) | | 0 | 1 | 10 | 100 |
|--------------------------|-----------------------|--------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------|
| $K_e = 4 \text{ mM}$ | DPA_{50} | 213 ± 11 | $216 \pm 10 (+ 1\%)$ | $235 \pm 10 (+ 10\%)$ | $276 \pm 14^* (+ 30\%)$ |
| | $PR @ -85 \text{ mV}$ | 273 ± 6 | $277 \pm 6 (+ 1\%)$ | $305 \pm 8^* (+ 12\%)$ | $375 \pm 12^* (+ 37\%)$ |
| $K_e = 7-8 \text{ mM}$ | DP_{50} | 116 ± 8 | $115 \pm 9 (-1\%)$ | $131 \pm 9 (+ 13\%)$ | $170 \pm 13^* (+ 47\%)$ |
| | DPA_{90} | 175 ± 7 | $175 \pm 9 (0\%)$ | $193 \pm 8\text{§} (+10\%)$ | $238 \pm 13^* (+36\%)$ |
| $K_e = 10-12 \text{ mM}$ | DPA_{50} | 120 ± 6 | $128 \pm 5 (+ 7\%)$ | $136 \pm 6\text{§} (+ 13\%)$ | $163 \pm 3^* (+ 36\%)$ |
| | $PR @ -66 \text{ mV}$ | 170 ± 5 | $184 \pm 3\text{§} (+ 8\%)$ | $187 \pm 4^* (+ 10\%)$ | $214 \pm 3^* (+ 26\%)$ |

Os dados (em milisegundos) são fornecidos como média \pm epm, referentes a 5 preparações, em cada nível de K_e . (§) $P < 0,05$ e (*) $P < 0,01$

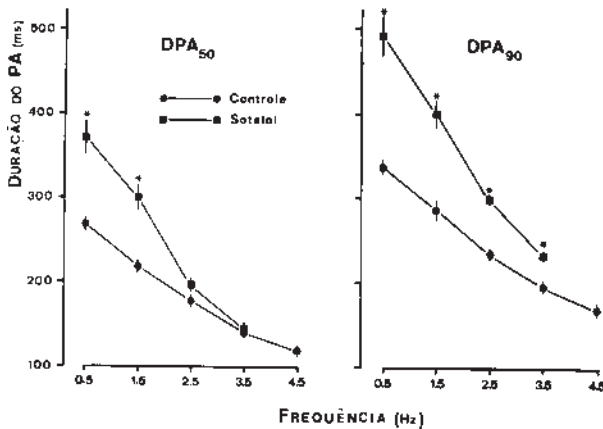


Fig. 4—Influência da frequência de estimulação no aumento de duração do potencial de ação produzido pelo sotalol (100 µM). Cada ponto representa a média + epm de 7 preparações. ●—controle ●—sotalol * $P < 0,01$ entre cada ponto na condição controle e em presença do sotalol.

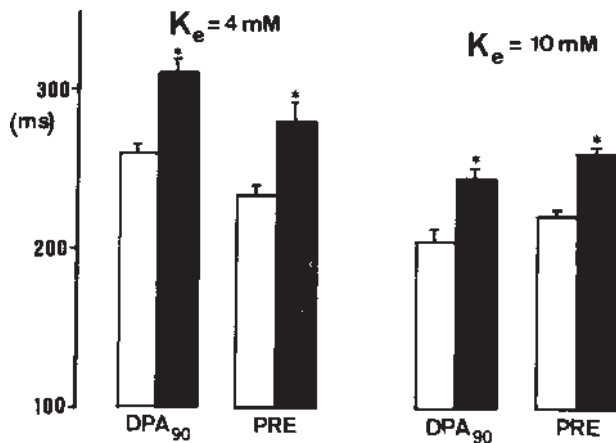


Fig. 5—Efeitos do sotalol (30 µM) na duração do potencial de ação (DPA_{90}) e na duração do período refratário efetivo (PRE) de fibras de Purkinje, em dois níveis de potássio extracelular (K_e). As barras vazias correspondem à condição controle e as cheias, aos dados obtidos em presença do sotalol (30 µM). Os dados são fornecidos como média + epm de 5 preparações em $K_e = 4$ mM e 4 preparações em $K_e = 10$ mM. (*) $P < 0,01$.

Efeitos do sotalol na refratariedade—A figura 5 mostra as variações da duração do PA e do PRE produzido em fibras controles e despolarizadas tratadas pelo sotalol (30 µM). Nas preparações controles, o sotalol aumentou em 19% a DPA_{90} (260 ± 7 ms para 310 ± 10 ms; $P < 0,01$) e em 20% a duração do PRE (233 ± 8 ms para 280 ± 15 ms; $P < 0,01$). Nas preparações despolarizadas também ocorreu aumento de 19% na DPA_{90} (205 ± 8 ms para 244 ± 6 ms; $P < 0,01$) e em 20% a duração do PRE (217 ± 3 ms para 260 ± 2 ms; $P < 0,01$). Como, em ambos os casos, o aumento do PRE foi praticamente idêntico ao aumento da duração do PA, não ocorreu, conseqüentemente, modificação na relação PRE/ DPA_{90} nem nas preparações controles nem nas despolarizadas.

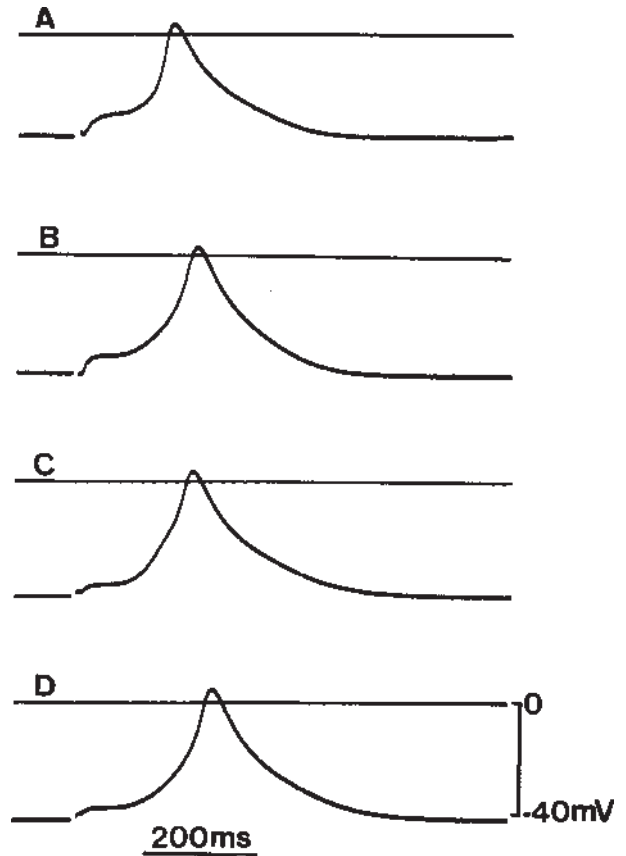


Fig. 6—Efeitos do sotalol na resposta lenta da fibra de Purkinje obtida em solução de TKBa. Em cada quadro, o traço superior indica o referencial 0 e o inferior é o potencial transmembrana. A—controle; B, C e D—sotalol 1,10 e 100 µM, respectivamente.

Efeitos do sotalol na resposta lenta—os efeitos do sotalol na resposta lenta (RL) foram estudados em 4 preparações perfundidas com solução de TKBa. No intervalo de 1 a 100 µM, o sotalol não modificou significativamente suas características. Os registros obtidos em uma das preparações são mostrados na figura 6. Nesse caso, ocorreu uma pequena diminuição da latência em presença de 10 µM de sotalol (6-C), mas tanto a amplitude como a duração da RL não foram afetadas. Além disso, o sotalol também foi testado em outras duas preparações que, em solução de TKBa, possuíam atividade lenta espontânea. A frequência de disparo dos potenciais lentos não foi modificada em presença de sotalol entre 1 a 30 µM. Na concentração de 100 µM, ocorreu uma pequena redução de frequência (66 para 49/min e 54 para 47/min) do disparo da RL.

DISCUSSÃO

O sotalol é uma droga hidrossolúvel, bloqueadora dos receptores beta-1 e beta-2 e que possui baixo poder de penetração no sistema nervoso central¹⁷. Os primeiros estudos eletrofisiológicos com o sotalol, foram realizados no início da década de 70^{1,30}. Entretanto, só mais recentemente tais efeitos despertaram maior in-

teresse¹⁸, a partir do momento em que os bloqueadores beta passaram a ser usados em pacientes infartados para prevenir e tratar as arritmias ventriculares⁷.

O sotalol caracteriza-se por não deprimir a fase O do PA¹⁹, não possuir um efeito depressor importante sobre a contratilidade miocárdica²⁰ e prolongar significativamente a duração do PA e a refratariedade do miocárdio¹. Todos esses dados haviam sido observados em preparações do miocárdio normal. Neste trabalho mostramos que, em parte, eles são também verdadeiros em relação ao miocárdio despolarizado. Dados experimentais obtidos em cães infartados²¹ e em pacientes tratados com sotalol^{22, 23} sugerem que o aumento da refratariedade deve ser um fator muito importante para a produção do efeito antiarritmico observado em presença da droga.

O sotalol não deve interferir com a corrente rápida de sódio, uma vez que a fase O do PA não foi afetada, mesmo quando as fibras de Purkinje foram despolarizadas e estimuladas com frequências elevadas. Conseqüentemente, não deve também interferir diretamente na velocidade de propagação do impulso cardíaco, mesmo ao atuar em regiões deprimidas. Efetivamente, tanto em cães²⁴ como em pacientes infartados^{4, 25}, o sotalol não interferiu com a duração do complexo QRS. Em concentrações maiores que 100 µM, o sotalol, atuando no miocárdio ventricular isolado, passa a deprimir a corrente de sódio e o valor de V_{max} ²⁶. Tais concentrações, entretanto, não são alcançadas no uso terapêutico da droga. Quando usado por via oral (160 a 480 mg/dia), o sotalol atinge valores de 3 a 15 µM no plasma de pacientes^{23, 27}. O uso venoso, entretanto, pode determinar o aparecimento de concentrações maiores por um intervalo de tempo²².

O aumento do PRE produzido pelo sotalol é conseqüente ao aumento de duração do PA. Mostramos ainda que a droga aumenta de modo similar, em valores relativos, ambos os parâmetros nas fibras normais e despolarizadas. Portanto, o sotalol, ao atuar no coração com áreas de lesão, deve aumentar uniformemente a refratariedade das regiões normais e despolarizadas. Certamente isso deve contribuir para o efeito antiarritmico da droga.

O aumento de duração do PA é, em termos absolutos e relativos, maior em baixas frequências de estimulação. Conseqüentemente, em frequências cardíacas muito baixas, o sotalol poderia precipitar o aparecimento de oscilações do potencial de membrana na fase final da repolarização, processo que facilita o aparecimento de arritmias²⁸. O aumento da duração do PA produzido pelo sotalol deve-se à diminuição da condutância ao potássio²⁶. Portanto, oscilações no platô poderiam aparecer mais facilmente quando o sotalol atuasse no miocárdio em presença de fatores que também diminuem a condutância ao potássio, como a quinidina e a hipopotassemia. Dados de literatura mostram que o sotalol tem seus efeitos arritmogênicos potencializados quando administrado a pacientes com potássio plasmático baixo^{29, 30}.

O sotalol parece não interferir diretamente com a corrente lenta de cálcio, uma vez que a RL isolada não foi significativamente afetada. Talvez a diminuição de latência, como se observa na figura 6-C, seja decorrente da diminuição de condutância ao potássio¹⁵. Como não deve interferir com a corrente de cálcio, o sotalol não interfere significativamente com a contratilidade do miocárdio isolado²⁰, mesmo atuando em preparações despolarizadas, conforme dados preliminares obtidos em nosso laboratório

No presente trabalho usamos a mistura racêmica do sotalol. Ambos os isômeros d e l produzem aumentos equivalentes na duração do PA. Entretanto, o d-sotalol tem apenas 7% da potência bloqueadora beta do l-sotalol³¹. Todos esses dados têm contribuído para o interesse crescente com relação à farmacodinâmica deste bloqueador beta¹⁸. Sendo o d-sotalol isento de efeito bloqueador beta em concentrações terapêuticas, ele poderia vir a ser empregado como antiarritmico da classe III apenas, cujos efeitos colaterais seriam aparentemente menores que dos demais antiarrítmicos desta classe hoje disponíveis.

SUMMARY

The influence of the resting potential (RP) on the prolongation of the action potential (APD) caused by the beta-blocker sotalol, was investigated on canine myocardial Purkinje fibers. Normally polarized ($K_0^+ = 4$ mM; resting potential > -85 mv) and depolarized ($K_{0+} = 7$ to 12 mM; resting potential = -64 to -78 mV) preparations were used. Sotalol (1 to 100 µM) did not change the rapid depolarization phase of the propagated action potentials (AP) even in depolarized preparations stimulated at high frequencies (3 to 4 Hz). Sotalol produced a dose-dependent lengthening of the repolarization phase of the AP. This lengthening increased as the stimulation rate of the preparation was decreased. The percentual increase of the APD was similar in control and depolarized fibers, and the effective refractory period increased parallel to the increase of the APD. Slow responses produced in high- K_{0+} + barium tyrode solution, were not affected by sotalol. These results suggest that the class III antiarrhythmic activity of sotalol might remain in the depolarized myocardium.

REFERÊNCIAS

1. Strauss, H. L.; Bigger Jr, J. T.; Hoffman, B. F.—Electrophysiological and beta-receptor blocking effects of MJ 1999 on dog and rabbit cardiac tissue. *Circ Res*, 26: 661, 1970.
2. Vaughan Williams, E. M.—Classification of antiarrhythmic drugs. In: Sandoe E, Flensted-Jensen, E.; Olsen, K. H. (eds)—*Symposium of Cardiac Arrhythmias*. Södertälje, Suécia, 1970. p. 449.
3. Singh, B. N.; Vaughan Williams, E. M.—A third class of antiarrhythmic action. Effects on atrial and ventricular intracellular potential and other pharmacological actions on cardiac muscle of MJ 1999 and AH 3474. *Br J Pharmacol*, 39: 675, 1970.

4. Creamer, J. E.; Nathan, A. W.; Shennan, A.; Camm, A. J.—Acute and chronic effects of sotalol and propranolol on ventricular repolarization using constant rate pacing. *Am J Cardiol*, 57: 1092, 1986.
5. Lischstein, E.—Why do beta-receptor blockers decrease mortality after myocardial infarction? *J Am Coll Cardiol*, 6: 973, 1985.
6. Beta-blocker heart attack trial research group (BBHAT)—A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA*, 247: 1707, 1982.
7. Hjalmarson, A.—Beta-blocker effectiveness post infarction: an antiarrhythmic or antiischemic effect? *Ann N Y Acad Sci*, 427: 101, 1984.
8. ISIS Group.—Vascular mortality after early IV beta-blockade in myocardial infarction. *Circulation*, 72 (supl. III): 224, 1985.
9. Rosenthal, M. E.; Oseran, D. S.; Gang, E.; Peter, T.—Sudden cardiac death following acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 109: 865, 1985.
10. Damiano Jr, R. J.; Smith, P. K.; Tripp, H. F.; Small, K. W.; Lowe, J. E.; Ideker, R. E.; Cox, J. L.—The effect of chemical ablation of the endocardium on ventricular fibrillation threshold. *Circulation*, 74: 645, 1982.
11. Anse, M. J.; Kleber, A. G.; Capucci, A.; Coronel, R.; Wilms-Schopman, F.—Electrophysiological basis for arrhythmias caused by acute ischemia. Role of the endocardium. *J Mol Cell Cardiol*, 18: 339, 1986.
12. Friedman, P. L.; Stewart, J. R.; Fenoglio, J. J.; Wit, A. L.—Survival of subendocardial Purkinje fibers after extensive myocardial infarction in dogs. *Circ Res*, 33: 597, 1973.
13. Ferrier, G. R.; Moffat, M. P.; Lukas, E. A.—Possible mechanism of ventricular arrhythmias elicited by ischemia following reperfusion. *Circ Res*, 56: 184, 1985.
14. Millar, J. S.; Vaughan Williams, E. M.—Differential actions of rabbit nodal, atrial, Purkinje cell and ventricular potentials of melperone, a bradycardiac agent delaying repolarization. Effects of hypoxia. *Br J Pharmacol*, 75: 109, 1982.
15. Cukierman, S.; Paes de Carvalho, A.—Frequency dependent excitability of “membrane” slow responses of rabbit left atrial trabeculae in the presence of Ba^{2+} and high K^{+} . *J Gen Physiol*, 79: 1017, 1982.
16. Dixon, W. J.; Massey Jr, F. J.—Introduction to Statistical Analysis. 3 ed. New York, McGraw-Hill, 1969.
17. Wood, A. J. J.—Pharmacologic differences between beta-blockers. *Am Heart J*, 108: 1070, 1984.
18. Taggart, P.; Sutton, P.; Donaldson, R.—d-sotalol: a new potent class III antiarrhythmic agent. *Clin Sci*, 69: 631, 1985.
19. Seth, S. D.—Antiarrhythmic action of adrenergic beta-receptor blocking agents. *Pharmacol Ther*, 11: 159, 1980.
20. Lathrop, D. A.—Electromechanical characterization of the effects of racemic sotalol and its optical isomers on isolated canine ventricular trabecular muscles and Purkinje strands. *Can J Physiol Pharmacol*, 63: 1506, 1985.
21. Cobbe, S. M.; Hoffman, E.; Ritzenhoff, A.; Brachman, J.; Kluber, W.; Senges, J.—Action of sotalol on potential reentrant pathways and ventricular tachyarrhythmias in conscious dogs in the late post myocardial infarction phase. *Circulation*, 68: 865, 1983.
22. Nademanee, D.; Feld, G.; Hendrickson, J.; Singh, P. N.; Shing, B. N.—Electrophysiologic and antiarrhythmic effects of sotalol in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*, 72: 555, 1985.
23. Wang, T.; Bergstrand, R. H.; Thomson, K. A.; Siddoway, L. A.; Duff, H. J.; Woosley, R. L.; Roden, D. M.—Concentration-dependent pharmacologic properties of sotalol. *Am J Cardiol*, 57: 1160, 1986.
24. Lynch, J. J.; Coskey, L. A.; Montgomery, D. G.; Luchesi, B. R.—Prevention of ventricular fibrillation by dextrorotatory sotalol in a conscious canine model of sudden coronary death. *Am Heart J*, 109: 949, 1985.
25. Echt, D. S.; Berte, L. E.; Clusin, W. T.; Samuelson, R. G.; Harrison, D. C.; Mason, J. W.—Prolongation of the human cardiac monophasic action potential by sotalol. *Am J Cardiol*, 50: 1082, 1982.
26. Carmeliet, E.—Electrophysiological and voltage clamp analysis of the effects of sotalol on isolated cardiac muscle and Purkinje fibers. *J Pharmacol Exp Ther*, 232: 817, 1985.
27. Edvardson, N.; Hirsch, I.; Emanuelsson, H.; Poten, J.; Olson, S. B.—Sotalol-induced delayed ventricular repolarization in man. *Eur Heart J*, 1: 335, 1980.
28. Cranefield, P. F.—The Conduction of the Cardiac Impulse. New York, Futura, 1975.
29. Neuvonen, P. J.; Elonen, E.; Vuorenmaa, T.; Laasko, M.—Prolonged QT interval and ventricular tachyarrhythmias: common features of sotalol intoxication. *Eur J Clin Pharmacol*, 20: 85, 1981.
30. McKibben, J. K.; Poocek, W. A.; Barlow, J. B.; Miller, R. N. S.; Obel, I. W. P.—Sotalol, hypokalemia, syncope and torsade de pointes. *Br Heart J*, 51: 157, 1984.
31. Kato, R.; Ikeda, N.; Yabet, S. M.; Kannan, R.; Singh, B. N.—Electrophysiological effects of the levo- and dextro-rotatory isomers of sotalol in isolated cardiac muscle and their in vivo pharmacokinetics. *J Am Coll Cardiol*, 7: 116, 1986.