

# Chlorpromazine이 과분극 정지심장의 재관류 손상에 미치는 보호효과

류한영\* · 박이태\* · 한승세\* · 권오철\*\* · 이광윤\*\*

— Abstract —

## Protective Effect of Chlorpromazine for the Isolated Rat Heart from Reperfusion Injury

Han Young Ryu, M.D.\*, Yee Tae Park, M.D.\*, Sung Sae Han, M.D.\*,  
Oh Cheul Kwoun, M.D.\*\*, Kwang Youn Lee, M.D.\*\*

This study was designed to investigate the protective effect of chlorpromazine against the reperfusion injury of myocardium after high potassium cardioplegic arrest. Langendorff's preparations of rat heart were infused with high potassium cardioplegic solution (St. Thomas Hospital Solution) at 25°C.

Chlorpromazine [ $10^{-7}M$ ] increased the recovery of myocardial contractility (dp/dt), left ventricular pressure (LVP), and coronary flow rate of the reperfused heart. Both in control and experimental groups, the restoration of myocardial activity could not reach to the level of preplegic control.

These results suggest that the etiologic factors of the reperfusion injury include the influence of high potassium cardioplegic solution and/or reperfusion itself, and that chlorpromazine protects myocardium from the reperfusion injury.

## 서 론

개심술 때 시행되는 심정지는 심근세포의 구조적 기능적 손상을 초래함으로써 술후 심기능 회복에 큰 장애 요인이 되어 왔다. 이러한 심기능 손상은 주로 인공 심폐기를 연결하기 위한 대동맥의 차단시 산소 결핍 현상으로 인한 심근 손상의 결과가 수술 후 재관

류시에 나타나는 것이거나, 아니면 산소 결핍 상태가 지속된 후 재관류 그 자체로 인한 심근 세포내의 대사 과정상의 이상으로 초래되는 것이라고 보고 있다<sup>1)</sup>. 이러한 심근 손상을 방지하기 위하여 심근의 온도를 급격히 저하시켜 에너지 대사를 감소시킴으로써 술후의 심기능 회복에 좋은 효과를 보았으나<sup>2)</sup> 장시간의 심정지시에는 저온법만으로는 만족한 성과를 기대할 수가 없다<sup>3)</sup>.

근래에는 심정지시에 고농도의 Potassium을 포함한 심정지액(고칼륨 심정지액)을 관상 혈관내에 주입함으로써 심근손상 방지에 보다 나은 성과를 얻고 있다고 하나<sup>4)</sup> 이 또한 완전한 회복을 기대할 수는 없다<sup>5)</sup>. 많은 연구자들은 위와 같은 개심술 후의 심근손상이 산소 결핍으로 인한 calcium 대사상의 문제로 인한

\*영남대학교 의과대학 흉부외과학교실

\*Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yeungnam University Hospital

\*\*영남대학교 의과대학 약리학교실

\*\*Department of Pharmacology, College of Medicine, Yeungnam University,

1990년 2월 1일 접수

것이라 보고 있으며<sup>6,7)</sup> 이는 대개 세포내에 비정상적으로 높은 농도의 calcium이 축적되는 것으로서<sup>8,9)</sup> 실제로 고칼륨 심근 정지액중의 calcium의 농도를 조절하거나<sup>10)</sup> 심정지액과 함께 calcium길항제를 병용함으로써 심근 보호 효과를 얻었다는 보고가 있다<sup>11,12)</sup>.

저자는 고칼륨 심정지액을 처리한 심장에서의 심근 손상이 심정지 이전의 산소 결핍만으로 인한 것인지 아니면 고칼륨 심정지액적용 이후 및 정상 관류액 (또는 정상 혈액)의 관류 이후에도 심근 손상이 오는 것인지(소위 재관류 손상)를 확인해 보고자 하였다. 아울러 calcium길항제가 개심술 후의 심근 손상을 방지할 수 있다는데 착안하여 중추신경 진정작용<sup>13)</sup> 항부정맥 작용<sup>13)</sup> 및 calcium길항 작용<sup>14)</sup>을 함께 가진 것으로 알려져 있는 chlorpromazine을 심정지액에 첨가하여 사용함으로써 심근 보호효과를 거둘수 있는지를 관찰해 보고자 하였다.

## 재료 및 방법

체중 200g내지 230g의 흰쥐(Sprague Dawley)를 암수 구분없이 사용하였다. 흰쥐를 ethylether로 흡입 마취후 복벽을 절개하여 대정맥에 heparin 250 unit를 주사하였다. 정중 개흉술을 시행한 후 심근에 손상이 가지 않도록 조심하면서 심장을 적출하였다. 적출한 심장을 0~4℃의 냉각된 생리 식염수내에서 폐장과 인접 결체조직을 제거한 후, 대동맥에 삽관하였다. 좌심방이를 천자하여 balloon을 삽입하고 승모판을 통과시켜 좌심실 내에 고정시켰으며, balloon내에 증류수를 채워 20mmHg 내지 30mmHg의 압력이 유지되게 하였다.

대동맥에 연결된 삽관은 Langendorff씨 심관류장치에 연결하였다. 심장 상방 100cm에 위치한 Mariotte씨 병으로부터 일정한 수압을 이용하여 modified Kreds-Hensleit buffer solution((이하 표준관류액이라 한다)을 관류시켰다. 표준관류액의 온도는 36℃로 유지시켰으며 95% 산소와 5% 이산화탄소 혼합기체를 포화시켜 pH를 7.4로 유지시켰다.

표준관류액의 조성은 NaCl, 120mM; KCL, 4.6mM; MgSO<sub>4</sub>, 1.2mM; NaHCO<sub>3</sub>, 23.8mM; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.17mM; CaCl<sub>2</sub>, 2.5mM; dextrose, 10mM; 이었다.

적출심장의 자율수축강도를 측정하기 위하여 좌심실 내로 삽입된 balloon을 pressure transducer(Narcob-

iosystem, RP-1300)에 연결하고 physiograph(Narcobiosystem, MK-III-S)를 이용하여 그 압력의 변화를 묘기하였다.

## 실험과정

적출심장을 30분이상 표준관류액으로 관류시킨 후 규칙적인 운동성을 유지하고 있을 때 실험 조작을 실시하였다. 규칙적인 운동성을 유지하고 있는 동안 수축력, 좌심실압, 심박동수, 심 관류량(관상혈류량에 해당함)을 측정한 다음 표준관류액을 심정지액으로 치환 관류하여 심정지를 유도하였다. 먼저 대조군에서는 St. Thomas Hospital심정지액으로 치환 관류하였으며, 실험군에서는 10<sup>-7</sup> M의 chlorpromazine을 첨가한 심정지액으로 치환 관류하여 심정지를 유도하였다. 심정지액은 70cm 높이에서 일정한 압력으로 3분간 관류하였다. 이 때 심근의 온도는 25℃로 유지시켰다. 심정지 후 60분이 경과한 뒤에 다시 표준관류액을 재관류하여 심장의 자율 수축운동을 회복시켰다. 먼저 심장의 박동이 정상 동물동으로 회복될때까지 시간을 측정하고 정상 동물동으로 회복되었을 때의 수축력, 좌 심실압, 심박동수 및 심관류량을 측정하였다.

이 실험에 사용된 심정지액의 조성은 표1과 같다.

**Table 1.** The composition of St. Thomas Hospital cardioplegic solution.

component	concentration(mmol / L)
sodium chloride	110
potassium chloride	16
calcium chloride	1.2
sodium bicarbonate	10
pH ; adjusted to 7.8	
osmolarity=324 Osm / kgH <sub>2</sub> O	

## 성적처리

표준 관류액을 관류시켜 안정된 동물동을 유지하고 있는 적출심장의 수축성, 좌심실압, 심박동수 및 심관류량을 100%라 하고 실험조작시 나타나는 수축성, 좌심실압, 심박동수 및 심관류량을 그에 대한 백분율로 나타내었다.

실험 성적은 mean±S.E로 표시하였고, 각 평균치의 비교는 student t-test를 이용하였다.

## 성 적

표 2는 심근정지상태로부터 재관류 개시 후 적출 심장의 박동이 정상 동물동(normal sinus rhythm)으로 회복되는데 소요된 시간을 비교하고, 또 재관류 개시후 15분 경과시의 심박수 및 심관류량을 비교한 것이다. 재관류 개시 직후 불규칙하게 박동하기 시작한 심장은 대조군에서는  $2.2 \pm 0.4$ 분에, chlorpromazine 첨가군에서는  $1.9 \pm 0.55$ 분에 각각 정상 동물동으로 회복되었던 바 이 양군의 성적간에 유의한 차는 인정되지 않았다. 심근 수축력 회복이 완료되어 더 이상 변화없이 안정된 재관류 개시 후 15분 경과시의 심박동수는 대조군의 경우 심정지 이전에 비해  $93.9 \pm 4.19\%$ 의 회복율을 보였고 chlorpromazine첨가군은  $94.2 \pm 3.83\%$ 의 회복율을 보였다. 그러나 심관류량은 대조군에서는 심정지 이전에 비해  $61.6 \pm 3.83\%$ 의 회복율을 보였으나 chlorpromazine첨가군에서는  $80.0 \pm 5.33\%$ 로써 대조군에 비해 유의하게 ( $p < 0.05$ ) 높았다. 이상의 성적 중 정상 동물동의 회복 시간에 관한 성적은 도2에 도시하였으며 심박수와 심관류량의 회복율에 관한 성적은 도3에 도시하였다. 표3은 심정지 후 재관

**Table 2.** Effect of chlorpromazine on the restoration of normal sinus rhythm, and on the restoration of heart rate and coronary flow rate during reperfusion of standard perfusate after potassium cardioplegia in spontaneously beating isolated rat heart.

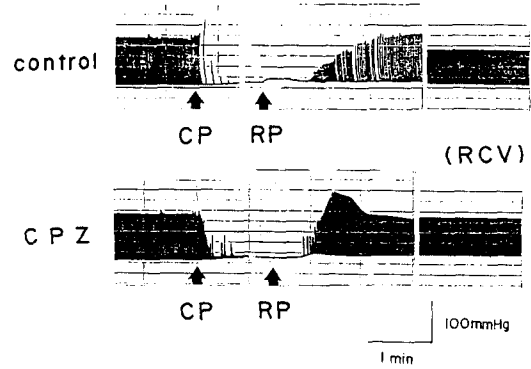
	cont. sol	CPZ
Time for NSR(min)	$2.2 \pm 0.34$	$1.9 \pm 0.55$
H R(%)	$93.9 \pm 4.10$	$94.2 \pm 3.29$
CFR(%)	$61.6 \pm 3.83$	$80.6 \pm 5.33^*$

control(n=7) : CPZ(n=8) ; chlorpromazine[ $10(-7)M$ ]

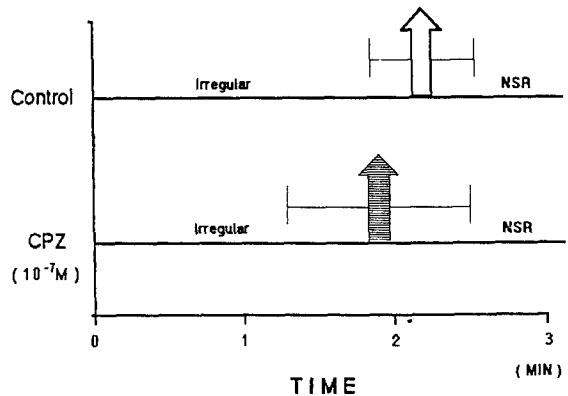
Time for NSR : time required to obtain the normal sinus rhythm

Values of HR(heart rate) and CFR(coronary flow rate) are represented as Mean  $\pm$  S.E. of percent of preplegic control.

\* $p < 0.01$  : significantly different from control group



**Fig. 1.** Changes in left ventricular pressure by reperfusion with standard perfusate following high  $K^+$  cardioplegia  
CPZ : chlorpromazine( $10^{-7}M$ ) was added to the cardioplegic solution.  
CP : cardioplegia, RP : reperfusion, RCV : recovered



**Fig. 2.** Effect of chlorpromazine(CPZ,  $10^{-7}M$ ) on the time requirement of the spontaneously beating isolated rat heart(Langendorff's heart preparation) to obtain the normal sinus rhythm (NSR) by the reperfusion after high-potassium cardioplegia. There was no significant difference between control and experimental groups.

류시의 심근 수축성(dp/dt) 회복상태와 그에 따른 좌심실압(LVP)의 변화를 나타낸 것이다. 대조군은 재관류 개시 후 3분에  $42.2 \pm 6.61\%$ , 5분에  $57.8 \pm 7.67\%$ , 10분에  $66.5 \pm 6.61\%$  및 15분에  $70.1 \pm 5.70\%$ 의 회복율을 보인데 비해 chlorpromazine첨가군은 재관류 개시 후 3분에  $76.8 \pm 7.45\%$ 로써 대조군에 비해 유의한

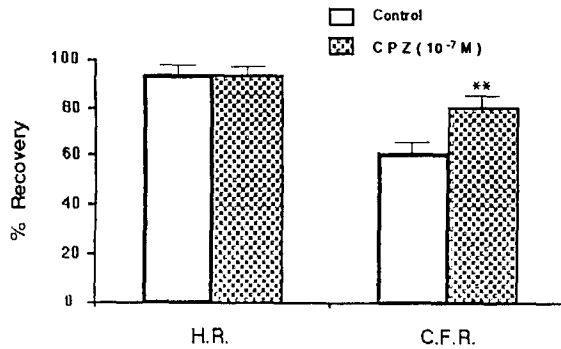
**Table 3.** Effect of chlorpromazine on the restoration of mechanical activity of the spontaneously beating isolated perfused rat heart by reperfusion with standard perfusate after high potassium cardioplegia.

Restoration in	Time(min)	0	3	5	10	15
dp / dt (%)	control	0	42.2±12.42	57.8±7.67	66.5±6.61	70.1±5.70
	CPZ	0	76.8±7.45*	80.0±8.73*	84.3±6.53*	85.7±2.50*
LVP (%)	control	0	54.0±10.79	59.8±7.01	66.2±6.17	70.4±5.65
	CPZ	0	83.3±6.52*	80.5±9.83*	84.1±7.84*	83.6±4.39*

control(n=7) : CPZ(n=8) ; chlorpromazine 10(-7)M

Values are represented as Mean±S.E. of percent of preplegic control.

\*p<0.05 : significantly different from control group.



**Fig. 3.** Effect of chlorpromazine(CPZ, 10<sup>-7</sup>M) on the recovery of heart rate(H.R.) and coronary flow rate(C.F.R.) of the spontaneously beating isolated rat heart(Langendorff's heart preparation) by the reperfusion after high-potassium cardioplegia. Values are revealed as Mean±S.E. of percent of preplegic control.

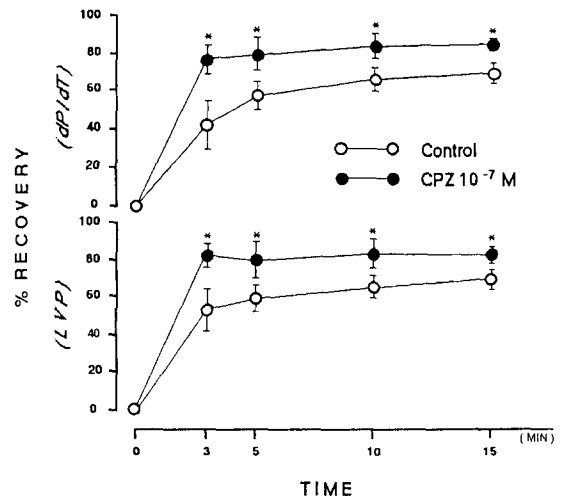
\*\*p<0.01 : significantly different from control group.

(p<0.05) 회복율의 우세를 나타내었고 이어 5분, 10분 및 15분에는 각각 80.0±8.73%, 84.3±6.53% 및 85.7±2.50%로서 대조군에 비해 유의한(p<0.05) 차이를 나타내었다. 또 좌심실압의 회복율을 보면 대조군에서는 재관류 개시 후 3분에 심정지 이전에 비해 54.0±10.79%, 이후 5분, 10분 및 15분에 각각 59.8±7.01%, 66.2±6.17% 및 70.4±5.65%의 회복율을 보였다. 이에 비해 chlorpromazine첨가군은 재관류 개시 후 3분에 83.3±6.52%의 회복율을 보여 대조군에 비해 유의한(p<0.05) 차이를 보였고 이어 5분, 10분 및 15분에 80.5±9.83%, 84.1±7.84% 및 83.6±4.39

%로서 대조군에 비해 유의하게 높았다.(p<0.05). 이상의 성적을 도시하면 도4와 같다.

### 고 찰

개심술 과정에서 불가피하게 유도되는 심정지는 심근세포에 대한 구조적, 기능적 손상을 초래하여 술 후 심기능 회복에 중요한 장애 요인으로 작용하여



**Fig. 4.** Effect of chlorpromazine(CPZ, 10<sup>-7</sup>M) on the cardiac function recovery in spontaneously beating isolated rat heart(Langendorff's heart preparation) reperfusion after high-potassium cardioplegia. Values are revealed as Mean±S.E. of percent of preplegic control.

\*p<0.05 ; significantly different from control group.

왔다<sup>1)</sup>. 저온법은 심근의 비후도에 따라 그 냉각속도가 일정하지 않고 균일한 심근온도를 유지하기 어려운 문제점이 있으므로<sup>3)</sup> 최근에는 과량의 potassium이 포함된 심정지액을 사용하여 심근의 운동을 정지시킴으로써 심근의 산소 소모량을 줄이고 또 낮은 온도의 (4℃, 14~15℃ 등) 심정지액을 사용함으로써 저온으로 인한 대사량의 감소 효과를 아울러 거두고자 하고 있다<sup>15)</sup>. 이러한 목적으로 가장 널리 사용되는 심정지액은 St. Thomas Hospital solution이 있으나 실제에 있어 이 고칼륨 심정지액은 이 재관류 후의 심근활동성 회복에 있어서 장시간의 심정지시 심근손상이 나타나고 특히 심근 비후가 심한 경우에 심내막층의 심근 보호효과가 떨어지며 균일한 심근온도를 얻기가 어려운 문제점등이 있다<sup>16)</sup>.

사실상 인공심폐기를 사용하는 개심술의 경우 대동맥 결찰시의 순환 장애로 인한 산소 부족상태에서 이미 심근의 허혈손상이 초래되며 수술이 끝난 후의 재관류시에 심근의 운동성 회복이 충분치 못한 것은 이 때문이라는 설<sup>17)</sup>과 술 후 재관류가 개시된 이후에 모종의 손상이 온다는 설<sup>18)</sup>등이 있다. 본 실험에서는 마취된 흰쥐의 심장을 적출하고 산소로 포화된 냉각 생리 식염수 내에서 개심술에 해당하는 수술 조작으로서 balloon을 삽입하였고 이후 산소로 포화시킨 36℃의 표준 관류액을 30분 이상 관류시켜 심근운동이 규칙적으로 유지될 경우 이 때의 상태를 심정지 전 대조 상태(preplegic control)로 정하고 이 때의 수축성, 좌심실압, 심박수 및 심관류량을 100%라 정하고 이후의 실험을 행하였다. 이는 대동맥 결찰 또는 심장 적출로 인한 허혈 손상이나 수술 조작 자체로 인한 심근의 손상에 의한 심근 수축력 감소 효과를 고려 대상에서 제외하고 단지 과분극 심근 정지액 또는 심근 정지 후의 재관류에 의한 심근의 구조적 또는 기능적 손상 여부를 관찰하기 위한 것이 그 첫째 목적이며, 둘째 목적은 만일 그러한 심기능 장애가 초래된다면 chlorpromazine이 그것을 방지할 수 있는나 하는 것을 관찰하기 위함이다. 우선 실험결과를 개관하면 대조군과 chlorpromazine 첨가군 모두에서 심정지 후 재관류시에 그 기능이 완전히 회복되지 않았다. 이 결과로 보아 심정지 이전의 대동맥 결찰로 인한 심허혈 손상설을 인정하더라도 심정지액 자체로 인한 손상 또는 재관류처치 중의 어떤 기전에 의한 손상 또한 부정할 수 없다고 생각된다. 재관류시의 심근손

상의 기전을 알기 위해서 세포내 calcium의 역할을 알아보면 다음과 같다. 세포내의 calcium농도는  $10^{-7}M$ 으로서 plasma농도에 비해 1:10,000정도이며 심근세포막에 존재하는 active energy dependent pump에 의해 세포내외의 격차가 유지된다<sup>19)</sup>. 심근세포가 수축할 때는 slow channel 또는 다른 특수한 통로를 통하여 세포외의 calcium이 유입되며, 이 때 유입된 calcium은 세포내 저장소에 저장된 calcium을 세포질내로 유리시키고 이렇게 유리된 calcium이 troponin과 결합함으로써 근 수축이 일어난다.

이후 고농도의 세포내 calcium은 세포내 저장소로 흡수되거나 ATP를 소모하는 energy dependent pump에 의해 세포외로 축출됨(sequestration)으로써 세포내  $Ca^{2+}$ 농도는 원상 회복된다. Jennings와 Reimer는<sup>20)</sup> 심정지 또는 심허혈후 재관류시에 나타나는 손상(재관류 손상은 세포외액으로 부터의 calcium 유입증가 또는 calcium sequestration을 위한 에너지 부족으로 인해 세포내액의 calcium이 필요 이상으로 증가됨에 기인한다고 하였다. 또 Patrick 등<sup>21)</sup>은 재관류시에 세포막의 투과성이 변하고 이로 인해 calcium의 유입이 촉진된다고 하였으나 이러한 재관류시의 막투과성 변화기전은 확실히 밝혀지지 않고 있다. 심근정지 후의 재관류손상이 산소 부족에 의하거나, 또는 재관류 그 자체에 의하거나, 아니면 위의 두 가지 기전이 동시에 작용하거나 간에 세포내 calcium 농도의 증가가 그 중요한 원인 중의 하나임은 위와 같이 여러 연구자들에 의해 주장되고 있다. Chlorpromazine은 phenothiazine계 항정신성 약물로서 항 정신병 작용외에 심혈관계에 대한 작용으로서 혈관 운동반사를 억제하여 혈압을 강하시키고 심근에 대한 직접적 억압작용과 관상 혈류증가 작용, 항부정맥 작용 등을 나타내는 것으로 알려져 있다<sup>22)</sup>. 동시에 phospholipase의 활성을 억제하여 phospholipid의 분해를 억제함으로써 세포막의 투과성을 보존하는데 기여할 수 있으며 calcium 길항제적 성질 또한 가지고 있는 것으로 보고되고 있다<sup>14)</sup>. 위에 열거한 내용들을 종합해 보면 chlorpromazine은 심정지후 재관류시에 심근운동을 억제하여 산소 요구량을 감소시키며, 관상 혈류를 증가시켜 산소 공급을 개선하고, 세포막의 투과성을 유지하고 calcium의 유입을 차단함으로써 심근의 재관류 손상 방지에 도움이 될 것으로 기대된다.

이에 저자는 심근정지 그 자체 또는 심근정지 후

재관류 행위로 인한 심근 손상에 대한 chlorpromazine의 심근 보호효과를 관찰하기 위하여 본 실험을 행하였다. 본 실험에 사용된 chlorpromazine의 농도 ( $10^{-7}M$ )는 심근 운동 억제 작용이 나타나지 않는 저농도이며 이는 심근 운동성 회복에 대한 chlorpromazine의 공헌도가 그 자체의 심근억제 작용에 의해 상쇄되는 것을 피하기 위함이다. 본 실험의 결과를 보면 chlorpromazine을 첨가한 고칼륨 심정지액을 사용한 군에서 재관류시 현저히 높은 심근 수축성의 회복을 관찰할 수 있었고, 좌심실압 또한 유의하게 높은 회복을 볼 수 있었다. 이러한 차이는 양군에서 심박동수의 차이가 없기 때문에 그 의의가 확실히 인정될 수 있어서 chlorpromazine의 재관류 심장의 활동성을 증가시켰다고 말할 수 있다. 동시에 심관류량 또한 대조군에 비해 현저히 높은 회복을 보여 주었고 이는 chlorpromazine의 재관류 심장 보호 효과를 강력히 입증하는 결과로서 chlorpromazine의 정서적 안정 작용까지 감안한다면 개심술 전 환자의 수술 전처치 또는 개심술을 위한 마취 전투약으로서 매우 유용한 약물이 될 수 있을 것이라 사료되는 바이다.

## 결 론

고칼륨 심정지액을 사용한 심정지 후의 재관류 손상에 대한 chlorpromazine의 심근보호 효과를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 실험군과 대조군 모두에서 재관류 후의 심근 활동성은 심정지 이전의 수준에 미달하였다.
2. 정상 동률동(normal sinus rhythm)으로 회복되는 시간은 대조군에 비해 짧은 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었다.
3. 심근 운동성에 영향을 주지 않는 농도 [ $10^{-7}M$ ]의 chlorpromazine을 첨가한 심정지액(St. Thomas Hospital Solution)으로 심정지를 유발한 군에서는 재관류시 대조군에 비해서 심근 수축성, 좌심실압 및 심관류량의 현저히 높은 회복을 관찰할 수 있었다.

이상의 결과를 종합하면 고칼륨 심정지액의 주입으로 인한 정지 심장의 재관류 손상에는 심정지액 자체의 영향 또는 정지 후 재관류 행위의 영향 등이 원인적 요소로서 포함되며 chlorpromazine은 이러한 재관류 손상에 대한 심근 보호효과가 있는 것으로 인정된다.

## REFERENCES

1. Kao, R. L., Magovern, G. J. : *Prevention of reperfusion damage from ischemic damage. J Thorac Cardiovasc Surg* 91: 106-114, 1986
2. Jennings, R.B., Hawkins, H.K., Lowe, S.E., Hill, M.L., Klotman, S., Reimer, K.A. : *Relationships between high energy phosphate and lethal injury in myocardial ischemia in the dog. Am J Pathol* 92: 187, 1978.
3. Tyers, G.F., Williams, E.H., Hughes, H.C., Todd, G.J. : *Effect of perfusate temperature on myocardial protection from ischemia. J Thorac Cardiovasc Surg* 173: 766, 1977.
4. Gillette, P.C., Pinsky, W.W., Lewis, R.M., Borner, E.P. : *Myocardial depression after elective ischemic arrest. J Thorac Cardiovasc Surg* 77: 608-618, 1979.
5. Robinson, L.A., Braimbridge, M.V., Hearse, D.J. : *Comparison of the protective properties of four clinical crystalloid cardioplegic solution in the rat heart. Ann Thorac Surg* 38(3): 268-274, 1984.
6. Nayler, W.G., Poole-Wilson, P.A., William, A. : *Hypoxia and Calcium. J Mol Cell Cardiol* 11: 683-706, 1979.
7. Jennings, R.B., Herdson, P.B., Sommers, H.M. : *Structural and functional abnormalities in mitochondria isolated from ischemic dog myocardium. Lab Invest* 20: 548, 1969.
8. Wrogemann, K., Pena, S.D.J. : *Mitochondrial calcium overload; A general mechanism for cell necrosis in muscle cell disease. Lancet* 1: 672-674, 1976.
9. Shen, A.C., Jennings, R.B. : *Myocardial calcium and Magnesium in acute ischemic injury. Am J Pathol* 67: 417, 1972.
10. Yamamoto, F., Braimbridge, M.V., Hearse, D.J. : *Calcium and cardioplegia. J Thorac Cardiovasc Surg* 87: 908-912, 1984.
11. Pinsky, W.W., Lewis, R.M., Macmallin-Wood, J.B., Hara, M., Hartley, C.J., Gillette, P.C., Entman, M.L. : *Myocardial protection from ischemic arrest; Potassium and Verapamil cardioplegia. Am J Physiol* 240:H326-H335, 1981.
12. Boe, S.L., Dixon, C.M., Sakert, T.A. Magovern,

- G.J. : *The control of myocardial calcium sequestration with nifedipine cardioplegia. J Thorac Cardiovasc* 84: 678, 1982.
13. Baldessarini, R. J. : *Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: The pharmacological basis of therapeutics, edited by Gilman, A.G. Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F.:7th ed. Macmillan publishing Co., New York, 1985, pp 387.*
  14. Chien, K.R., Abrams, J., Serroni, A., Martin, J. T., Farber, J L. : *Accelerated phospholipid degradation in canine ischemic myocardium. Temporal and topographical corelations with Tc99m-pi accumulation and in vitro sarcolemmal calcium permeability defect. Circ Res* 48:711-719, 1981.
  15. Buckberg, G.D., : *A "proposed solution" to the cardioplegic controversy. J Thorac Cardiovasc Surg* 77: 803-812, 1979.
  16. Najafi, H., Henson, D., Dye, W.S. : *Left ventricular hemorrhagic necrosis. Ann Thorac Surg* 7:550, 1969.
  17. Race, L.K., George, J.M. : *Prevention of reperfusional damage from ischemic damage. J. Thorac Cardiovasc Surg* 91:106-114, 1986.
  18. Jolly, S.R., Kane, W.J., Bailie, M.B., Abrams, G.D., Lucchesi, R.B. : *Canine myocardial injury. Its reduction by the combined administration of sulfoxide dismutase and catalase. Circ Res* 54: 277-285, 1983.
  19. Winegrad, S. : *Electromechanical coupling in heart muscle. Handbook of Physiology, Section 2 : The cardiovascular system. In Berne, R.M.(ed):The heart, Vol. I. American Physiological Society, 1979, pp 393-428.*
  20. Jennings, R.B., Reimer, K.A., : *Factors involved in salvaging ischemic myocardium:Effect of reperfusion of arterial blood. Circulation* 68 : 25-36, 1983.
  21. Pateick, D., Bourdillon P.D., Poole-Wilson, P.A. : *The effects of Verapamil, quiscence, and cardioplegia on calcium exchange and mechanical function in ischemic rabbit myocardium. Circ Res* 50: 360, 1982.