

Verapamil 심정지액의 심근보호 효과에 관한 실험적 연구

박표원* · 성상현** · 조재일** · 안재호** · 이종기***

— Abstract —

Experimental Study on the Myocardial Protective Effect of Verapamil Cardioplegia

Pyo Won Park,* Sang Hyun Sung,** Jae Il Zo**, and Jae Ho Ahan*, Joong Ki Lee***

Using an isolated rat heart preparation under both aerobic and ischemic condition, we observed the myocardial protective effect of verapamil cardioplegia. Isolated working hearts were subjected to global ischemia at 25°C. Before ischemic arrest, rat hearts were treated with cold potassium cardioplegic solution ($K=30 \text{ mEq/L}$) in control group and cold potassium cardioplegic solution added with verapamil (1 mg/L) in other group.

After 30 min. of ischemia, hemodynamic parameters and creatine kinase leakage in coronary effluent were observed. Verapamil group exhibited greater percent of recovery in aortic pressure ($p<0.01$), aortic flow ($p<0.01$), and stroke volume ($p<0.05$).

Although there were no significant difference in creatine kinase leakage and the percent recovery of cardiac output between verapamil and control group, verapamil group showed better myocardial function. But the time to recover regular sinus rhythm was significantly ($p<0.001$) prolonged in verapamil group.

I. 서 론

저온의 포타슘 심정지액의 심근보호효과가 임상적으로나 실험적으로 뛰어난 것으로 잘 알려져 있지만 심정지 기간이 90분 이상으로 길어지거나 수술전 좌심실기능이 심하게 저하되어 있을 때는 재판류시 심근기능 손상이 뚜렷이 나타난다. slow channel 차단제인 Ve-

rapamil, Nifedipine, diltiazem의 다양한 심혈관 효과에 관한 연구가 보고되어 왔으며^{1~4,8,14~20,25,29,30}, 최근 이와 같은 약제를 심정지액에 첨가하여 심근 보호효과를 증가시키려는 노력들이 진행되고 있다.

Verapamil 심정지액은 심근온도가 normothermia 상태에서는 심근보호효과가 매우 뛰어나지만 심근온도가 내려감에 따라 그 효과도 감소되는 경향을 보인다.^{4,8,30}.

저자들은 isolated rat working heart system에서 Verapamil이 첨가된 심정지액을 심근온도 25°C에서 주입하여 심근보호 효과를 관찰하였다.

II. 실험재료 및 방법

A) 실험재료

200 대지 280 gm의 Wistar strain 암컷 흰쥐를 사

* 부천 세종병원 흉부외과

* Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery,
Sejong General Hospital

** 국군서울지구병원 흉부외과

** Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery,
Seoul District Armed Forces General Hospital

*** 국군서울지구병원 내과

*** Department of Internal Medicine, Seoul District
Armed Forces General Hospital

1986년 6월 10일 접수

용하여 실험전 약 3시간 결식시켰다.

B) 실험방법

1. Preparation of Heart

Pentothal 10mg (40mg / kg)을 쥐 복강내로 주사하고 5~10분 후 마취가 되면 고정판에 쥐를 고정하고 external jugular vein을 박리하여 heparin 2.5mg을 정맥주사했다.

복강내로 먼저 절개한 후 정중 개흉술을 시행했는데 이때 internal mammary artery를 다치지 않도록 주의했다. 심장을 위쪽으로 들어올린 상태에서 폐동맥과 폐정맥 전체를 결찰한 후에 결찰부위 아래를 절개한다.

2. Cannulation

적출 즉시 냉각 식염수에 담구어 대동맥에 16 Gauge 관을 삽입하고 결찰한 후 Left atrial appendage를 통해 2개의 side hole이 있는 16 gauge 관을 넣고 결찰한다. 대동맥과 좌심방의 Catheter를 각 line에 연결할 때 공기를 완전히 제거하는 것이 중요하며 대동맥관을 먼저 연결하여 심박동이 시작되면 좌심방관에서 완충액이 역류되어 나오는데 그때에 좌심방 line에 연결한다.

Langendorff Perfusion 직후 폐동맥의 기시부를 절개하여 우심실의 유출구를 만들어 준다.

3. Perfusate

관류액은 modified Krebs-Henseleit bicarbonate buffer 용액을 사용하였으며 그 성분은 표 1과 같다. 완충액을 만들 때 주의할 것은 CaCl_2 와 NaHCO_3 을 회색시킨 가운데 서로 섞어야 침전이 생기지 않는다. 이 관류액은 95% O_2 와 5% CO_2 가 공급되어 37°C 상태에서 pH 7.38, PO_2 520 mmHg, PCO_2 30 mmHg 이었다.

4. Langendorff Perfusion

100 cm 상방에 있는 aortic Reservoir에서 100 cm

Table 1. The composition of Krebs-Henseleit bicarbonate buffer solution

Component	mM
NaCl	118.0
KCl	4.7
$\text{CaCl}_2 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}$	2.5
$\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{ H}_2\text{O}$	1.2
KH_2PO_4	1.2
Na-EDTA	0.5
NaHCO ₃	25.0
Glucose	11.1

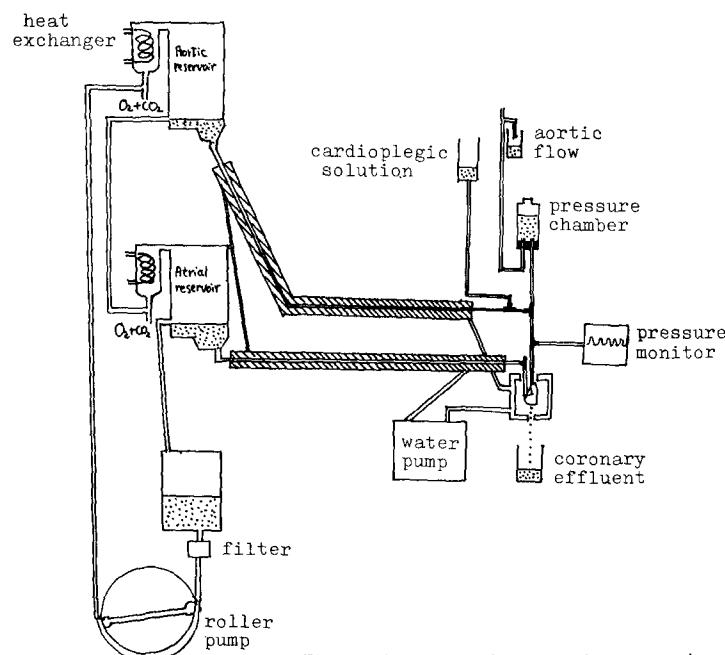


Fig. 1. Schematic drawing of the experimental model

H_2O 의 압력으로 대동맥내로 혈류순환을 10분동안 함으로써 심장내의 혈액성분과 노폐물을 제거한다. 이 방법은 non working heart model로써 대동맥을 통한 완충액은 관상동맥을 통해 관상동맥으로 나오면 heart chamber 아래 구멍을 통해 모아서 관상동맥 관류양을 측정한다(Fig. 1, 2 참조).

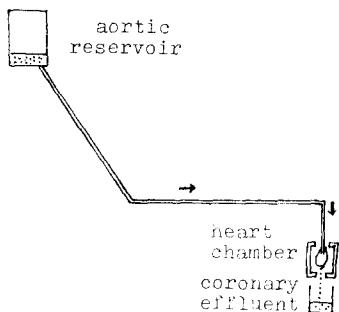


Fig. 2. Langendorff perfusion (non-working heart system)

5. Working heart system(Left atrial perfusion)

심장상방 20 cm에 위치한 atrial reservoir에서 좌심방으로 완충액을 주입하면 좌심실 수축에 의해 대동맥으로 박출되어 일부는 관상동맥을 통해 coronary flow가 되고 일부는 대동맥관과 Pressure chamber를 통과하여 100 cm 상방에 위치한 Aortic bubble trap으로 유출하게 되어 그 양을 측정하여 Aortic flow로 정한다. 이때 coronary flow와 aortic flow를 합친 것이 심박출량이 되며 심박동수, 대동맥압력, Stroke volume 등을 측정한다(Fig. 1, 3 참조).

C) 실험기구

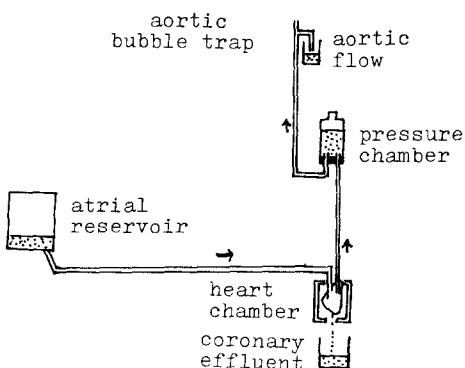


Fig. 3. Left atrial perfusion (working heart system)

1. Aortic Reservoir

Aortic Reservoir는 Shiley 70S bubble oxygenator를 사용하였으며 oxygenator의 gas 판에 95% O_2 와 5% CO_2 를 Heart lung machine (Sarns, U. S. A)의 flowmeter를 이용하여 공급하였고 Heat exchanger는 dual Cooler and Heater (Sarns, U. S. A)를 사용하여 완충액의 온도를 37°C로 유지시켰다. 이 Aortic Reservoir의 옆에 위치한 side hole에 $\frac{1}{4}$ inch Tygon tube를 연결하여 완충액을 atrial reservoir로 넘쳐 흘리게 하여 일정한 수위를 유지할 수 있었다.

2. Atrial Reservoir

atrial reservoir는 심장 상방 20 cm에 위치하며 역시 Shiley 70S bubble oxygenator를 이용하였다. Aortic Reservoir에서 넘쳐 흘른 완충액이 혼합 gas와 만나 atrial Reservoir로 들어오게 되며 여기서 일정수위 이상은 side hole을 통해 reservoir로 내려가게 했다.

3. reservoir

reservoir는 Shiley Cardiotomy reservoir를 사용했으며 이 reservoir에서 $\frac{1}{4}$ inch Tygon tube로 Sarns, roller pump에 연결 다시 aortic reservoir로 재순환하게 하였다. 이 reservoir와 roller pump 사이에 30μ 의 filter를 사용하였다. Aortic Reservoir와 atrial reservoir의 일정 수위는 roller pump의 회전 속도를 조정함으로써 일정하게 유지될 수 있었다.

4. Heart chamber

Heart chamber는 유리관을 이용하여 38°C의 물이 순환하여 심장의 온도를 37°C로 유지할 수 있게 제작되었다. chamber의 아래쪽은 구멍이 있어 관상동맥 관류량을 측정할 수 있고 위쪽은 대동맥관과 좌심방 관이 쥐 심장에 들어가고 myocardial temperature probe (Shiley, U. S. A)을 우심실에 고정했다.

5. Pressure Chamber 및 aortic bubble trap

심장 상방 20 cm에 위치하고 있으며 3cc의 plastic 주사기를 이용하여 $\frac{1}{3}$ 을 공기(1ml)로 채워 좌심실이 대동맥으로 박출할 때 정상적인 대동맥 압력을 측정할 수 있었다(Fig. 4 참조). 대동맥관과 Pressure chamber는 $\frac{1}{8}$ Tygon tube로 연결했으며 그 사이에 2개의 3-way를 설치하여 아래쪽 3-way는 Pressure monitor (Physio-Control, U. S. A)로 연결하여 대동맥압력을 측정하였고 위쪽은 Langendorff

perfusion이나 심정지액을 주입하는 것으로 사용했다.

6. Perfusion line

대동맥과 좌심방의 perfusion line은 $\frac{3}{8}$ inch Tygon tube 속에 $\frac{1}{8}$ Tygon tube를 넣어 그 사이로 38°C의 물이 순환하게 함으로써 원총액이 Aortic or Attrial reservoir에서 심장으로 들어가는 동안 계속 일정한 온도를 유지시켰다.

7. Temperature regulation

Perfusion line과 heart chamber는 직렬로 연결하여 Water pump (Haake, Germany)로 38°C의 물이 순환하게 하였으며 심정지시는 heart chamber 만 Branketrol (Cincinatti, U. S. A)를 이용하여 심근온도를 내렸다.

D) 실험시간에 따른 변화

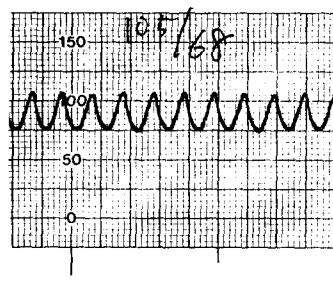
심장적출 즉시 대동맥관과 좌심방관을 삽입하고 10분동안 Langendorff perfusion을 실시하여 이때 심박동수, 대동맥압력을 측정하고 working heart syst-

em으로 바꾸어 10분후의 심박동수, 대동맥압력을 측정했으며 또 10분동안 훌러나온 판상동맥 팬류량, 대동맥박출량, 심박출량을 재어서 ischemia 전의 기본치로 이용했다. 그후 심장 상방 60cm에 위치한 심정지액 (표 2 참조)을 2분동안 주입(약 7cc)하여 심정지를 시켰으며 이와 동시에 heart chamber는 Blanketrol을 이용하여 찬물이 순환하므로 심근의 온도를 25°C 상태로 유지시켰다. 30분동안 Arrest 후 냉각법을 중지하고 37°C의 원총액으로 Langendorff perfusion

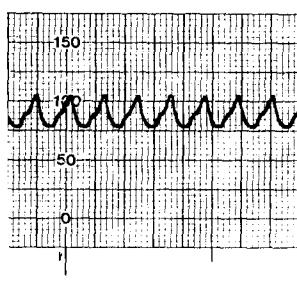
Table 2. The composition of cardioplegic solution

Sodium	108.8mEq
Potassium	30 mEq
Chloride	112.1mEq
Bicarbonate	24 mEq
Dextrose	5 gm
Mannitol	10 gm

1) Langendorff perfusion

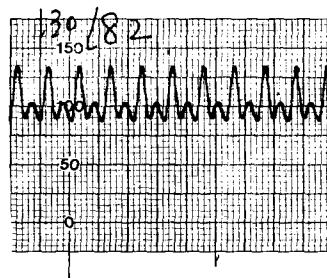


preischemic

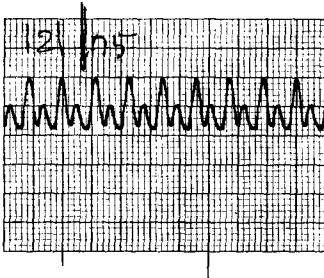


postischemic

2) LA perfusion



preischemic



postischemic

Fig. 4. Aortic pressure

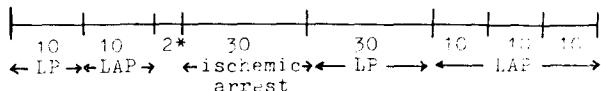


Fig. 5. The time table of perfusion in working heart model
(in min)

* cardioplegic solution infusion

LP : Langendorff perfusion

LAP : Left atrial perfusion

을 30분동안 실시했으며 이동안의 심박동수, 대동맥압력 및 관상동맥 판류액의 Creatine Kinase activity를 측정했으며 그후 다시 working heart로 전환하여 대동맥압력, 대동맥박출량, 관상동맥 판류량, 심박출량을 측정하였다(그림 5 참조).

E) 성적분석방법

대조군에서는 cold potassium cardioplegic 용액(6~8°C)로 심정지를 시켰으며 Verapamil 군에서는 이 용액에 Verapamil 을 1mg/l 되게 첨가하여 사용하였다. 각 군은 각각 8마리의 쥐를 사용했으며, 심박동수, 대동맥압력, 심박출량, 대동맥박출량, 관상동맥 판류량 및 Stroke volume은 preischemic working heart 측정치에 대한 postischemic working heart 30분후의 측정치를 회복율로 표시하여 양군을 비교했다. postischemic Langendorff perfusion 시의 관상동맥 판류액에 함유된 Creatine Kinase activity를 측정하여 심장의 전조증량으로 나누어 비교하였다.

전조증량은 125°C에서 18시간 견조시킨 후 측정하였다. 또한 재판류시 정상 심박동으로 돌아오는 시간을 측정하였고 양군의 성적은 student t-test를 이용하여 비교하였다.

III. 관찰 성적

1. 혈역학적 평가(hemodynamic assessment)

심박동수는 대조군보다 Verapamil 군이 약간 느렸으나 통계적 의미는 없었으며 대동맥압은 Verapamil 군이 83.5%의 회복율로 대조군의 72.1%보다 의미있는 증가를 보였다. 대동맥 판류량도 Verapamil 군에서 유의한 증가를 보였으며 관상동맥 판류량 및 심박출량은 Verapamil 군이 약간씩 증가되었으나 통계적 의미가 없었다.

Stroke volume은 심박동수의 감소, 심박출량의 증가로 Verapamil 군에서 유의한 증가를 보였다(표 3 참조).

2. 효소측정(enzyme assay)

Creatine Kinase는 심근손상 정도를 가장 잘 나타내는 효소로써 재판류 30분동안 유출된 양을 측정하였다.

측정결과 Verapamil 군이 약간 감소되어 심근보호효과가 있었으나 통계적 의미는 없었다(표 4 참조).

3. 정상 심박동으로 회복되는 시간

정상 심박동으로 회복되는 시간은 Verapamil 군에서

Table 4. Creatine kinase assay

Cardioplegia	n	Creatine kinase (IU/30 min/gm dry wt.)
K	8	20.4 ± 0.8
K + verapamil	8	18.6 ± 0.7
		NS

Table 3. Hemodynamic assessment

Percent recovery of cardiac function (Postischemic 30 min)					
Heart rate	Aortic pressure	Aortic flow	Coronary flow	Cardiac output	Stroke volume
K	92.3 ± 2.6	72.1 ± 2.8	21.8 ± 2.6	81.8 ± 3.2	63.8 ± 4.3
K + V	88.4 ± 2.6	83.5 ± 2.7	39.2 ± 4.4	87.6 ± 6.5	73.4 ± 6.8
	NS	p<0.01	p<0.01	NS	p<0.05

Values shown are mean ± standard error of the mean

K: potassium K + V: potassium + verapamil NS: not significant

Table 5. Time recovery of regular rhythm

Cardioplegia	n	Time
K	8	1.2 ± 0.3 min
K + verapamil	8	4.2 ± 0.5 min
p<0.001		

4.2 분으로 대조군의 1.2 분보다 훨씬 길어져 있었다.

V. 고 안

여러가지 약물의 심근보호효과를 측정하기 위한 방법으로는 토끼, 쥐(rat), guinea pig을 이용하여 isolated working heart system으로 실험하는 방법과 개, 고양이, 돼지 등의 동물을 대상으로 체외순환하에 실험하는 방법들이 있는데 isolated working rat heart을 이용한 방법이 가장 간단하면서도 rapid screening하는 좋은 방법으로 알려져 있다. 이 실험의 장점은 시간적, 경제적으로 잇점이 있으며 대량의 실험을 할 수 있고 심정지액 사용 및 심허혈시 저온법을 동시에 사용할 수 있어 Hearse^{8~13)}, Neely^{21, 22)}, Tyers^{26, 27)}, Nayler¹⁸⁾ 등에 의해 많이 연구되어 왔으며 국내에서는 이³¹⁾에 의해 시행되었다.

이번 실험에서 Aortic Reservoir와 Atrial reservoir는 Shiley oxygenator를 완충액의 reservoir는 Shiley cardiotomy reservoir를 이용하였고 대동맥과 좌심방 appendage를 통해 cannulation하는 방법을 사용하였다.

이때의 평가방법은 첫째로 기능적인 평가방법으로 심박동수, 심박출량, 대동맥 및 관상동맥 관류량을 측정할 수 있으며, 둘째로 효소측정방법으로 심근에서 유출된 관상동맥 관류액의 creatine kinase 농도를 측정하고, 셋째로는 생화학적 방법으로 심근세포 속의 adenosine triphosphate(ATP), Creatine phosphate(CP), Ca 등의 농도를 측정할 수 있고, 넷째로는 병리학적 검사로 미세구조의 변화를 관찰할 수 있다.

이번 실험에서는 첫째, 둘째 방법을 이용하여 Verapamil 심정지액의 심근보호효과를 관찰하였다.

심장에서의 칼슘의 역할은 크게 두가지가 있는데 하나는 심근수축에 관여하는 것으로 Ca이 세포막을 통해 세포내로 들어온으로써 세포내에 있는 Sarcoplasmic reticulum 내에 풍부한 Ca을 방출하여 actin과 myosin을 결합시켜 수축하는 것이고 다른 하나는 심근의

자극형성과 전도에 관여하는 것으로써 보통의 심근세포에는 Na에 의한 rapid inward current와 Ca이 주로 작용하는 slow inward current가 전부 있으나, S-A node나 특히 A-V node의 세포는 slow current만 존재한다.

이와 같은 작용을 하는 Ca을 세포외부에서 세포내로 유입되는 것을 막는 Verapamil 등의 slow channel blocker의 작용은 심근 수축력을 감소시키고 방실결절(A-V node)에서 전도 지연으로 심박동수의 감소, 말초동맥, 관상동맥, 정맥평활근의 이완을 초래하여 심협심증, 부정맥(특히 supraventricular tachycardia), 고혈압, 심장수출시 심근보호에 이용되고 있다.

현재에는 cold hyperkalemic 심정지액이 널리 사용되고 있으나 장시간의 심정지시는 심근손상이 나타나고 특히 심근비후가 심한 경우의 심내막층의 심근보호효과가 떨어지며 균일한 심근온도를 연기가 어려운 문제점 등이 있다. 또한 Tyers은²⁷⁾ 저온법의 단점으로 세포팽창이 있고, 관상동맥의 저항력이 증가되고, Na, K-activated ATPase가 불활성화되어 Na이 증가되어 Na, Ca 교환기전으로 세포내의 Ca도 증가되어 mitochondria의 기능이 감소된다고 했다. Verapamil을 Cold hyperkalemic 심정지액에 첨가하여 사용하는 장점은 포타슘으로 심근의 빠른 전기적인 심정지를 얻고 Verapamil로 심허혈 상태의 심근의 mechanical activity를 억제함으로써 ATP를 저장하여 재관류시의 심근손상을 줄이는 것이다.

Verapamil 심정지액에 관한 많은 실험결과가 보고되고 있지만 명확한 작용기전, 가장 알맞는 농도 및 주입량, 저온법과의 관계, 부작용에 대해서는 밝혀지지 않은 상태이다.

Watt는²⁹⁾ isolated rat heart에서 Verapamil을 심허혈 직전이나 도중에 준 경우에는 재관류후의 세포내의 Ca 이온 증가가 거의 없었고 ATP가 보존되었으나 재관류 직전에 Verapamil을 주입한 경우에는 심근보호효과가 없는 것을 알았다. 이와 같은 이유로 Watt는 Verapamil의 작용기전이 재관류시 Ca 이온의 세포내 이동을 차단하는 것이 아니라 심허혈동안 energy 요구를 감소시켜 재관류시의 심근보호효과를 나타내는 것으로 생각했다. 이와 같이 high energy phosphate가 보존된다는 것은 Nayler(1980)¹⁸⁾, Boudillon(1982)³⁰, Lange(1984)¹⁶, Cheung(1984)⁴⁰에 의해 증명되었으며 특히 Cheung은 rat의 isolated cardiac myocyte로 실험하여 Verapamil의 심근 보호효

과는 심근세포의 수축능력을 최소화 시킴으로써 필수적인 ATP를 보존하여 ischemia시 세포손상을 줄인다고 했다. Bourdillon은³⁾ 재판류시에 Verapamil이 Ca의 세포내로의 이동을 차단하지 못하는 이유로써 이 때의 Ca의 유입이 slow calcium channel이 아니라 Na와 교환이거나 다른 plasma membrane의 유출에 의한 것이라고 주장했다.

Ca 이온 차단제의 심근보호효과는 심근온도가 37 °C 상태에서 뛰어나다는 사실은 잘 알려져 있으나^{2,3,17,18,29)}, 심근온도가 내려감에 따라 그 효과가 감소하는 경향을 보이고 있다. Nayler(1982)¹⁹⁾는 토끼를 이용한 isolated working heart system에서 nifedipine 심정지액의 효과가 25 °C에서 급격히 떨어지나 그레도 약간의 nifedipine을 첨가한 효과가 있다고 했으며 He-arase(1984)⁸⁾는 isolated rat working heart에서 Verapamil 심정지액의 효과가 심근온도 29 °C에서 26 °C 사이에서 급격히 떨어졌으며 24 °C부터는 효과가 없었다고 했으며 저온법과 Verapamil의 작용기전이 같은 것이 아닌가 추측했다.

이번 실험에서도 심근온도 25 °C 상태에서 Verapamil 심정지액을 사용한 결과 심근보호효과 측정에 중요한 심박출량 및 관상동맥에서의 Creatine Kinase activity에서 부가적인 심근보호효과는 있었으나 통계적 의미는 없었다. 또한 Verapamil 농도가 어느 정도 일 때 가장 좋은 심근보호효과를 나타내는지에 대해서도 의견이 분분하다. Yamamoto(1983)³⁰⁾은 isolated rat heart에서 0.5mg/L가 가장 적합했다고 했으며 Balderman은¹⁾ 잡견을 이용한 체외순환 실험에서 0.15mg/L을 사용하였고 Hicks(1984)¹⁴⁾ 관상동맥환자에서 1mg/L을 사용하였다.

Clark(1983)⁶⁾은 Ca 차단제의 효과는 심정지액의 농도보다는 심장무게에 따라 주입된 총량이 더욱 중요한 결정요소라고 했다.

이번 실험에서 특이한 것은 재판류후 Verapamil을 사용한 군에서 정상적인 심박동으로 돌아오는 시간이 대조군에 비해 길어져 있다는 것으로 Hicks(1984)¹⁴⁾도 실지 임상환자에서 재판류시 일시적인 심방심실차단이 있어 이동안 이완된 좌심실의 팽창을 막아야 한다고 했으며 대부분이 30분이내에 정상 심박동으로 돌아왔다고 했다.

또한 Hicks(1985)¹⁵⁾은 Verapamil 심정지액이 관상동맥 수술후의 치명적인 심실부정맥의 발생빈도를 줄인다고 했으며 그 이유로 동맥경련을 줄이고 균일한 심

근보호효과 때문이라고 했다.

현재 Verapamil 심정지액은 관상동맥질환 환자에서 임상적으로 사용되고 있으나 다른 질환에서도 널리 사용할 수 있으려면 더 많은 실험과 연구가 있어야 하겠다.

V. 결 론

isolated rat working heart system을 이용하여 냉포타슴 심정지액을 사용한 대조군과 여기에 Verapamil을 1mg/L 첨가한 Verapamil 군을 심근온도 25 °C 상태에서 비교한 결과 다음과 같았다.

1. 대동맥압력, 대동맥박출량, Stroke Volume의 회복율은 Verapamil 군이 대조군보다 유의한 증가를 보였으나 관상동맥 관류량, 심박출량의 의미있는 증가는 없었다.

2. Creatine Kinase는 Verapamil 군이 대조군에 비해 적게 유출되었으나 통계적 의미는 없었다.

3. 정상 심박동으로 돌아오는 시간이 Verapamil 군이 4.2분으로 대조군의 1.2분에 비해 길어져 있었다 ($P < 0.001$).

REFERENCES

1. Balderman SC, Chan AK, and Gage AA: verapamil cardioplegia: improved myocardial preservation during global ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88:57, 1984.
2. Boe SL, Dixon CM, sakert TA, and Magovern GJ: The control of myocardial Ca sequestration with nifedipine cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84:678, 1982.
3. Bourdillon PD, and Poole-Wilson PA: The effects of verapamil, quiescence, and cardioplegia on calcium exchange and mechanical function in ischemic rabbit myocardium. *Circ Res* 50:360, 1982.
4. Cheung JY, Leaf A, and Bonventre JV: Mechanism of protection by verapamil and nifedipine from anoxic injury in isolated cardiac myocytes. *Am J Physiol* 246:C323, 1984.
5. Chavarelli M, Chiavarelli R, Carpi A, and Marino B: Interactions between pharmacological cardioplegia and hypothermia for intraoperative myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 39:218, 1985.
6. Clark RE, Magovern GJ, Christlieb IY, and BOe S: Nifedipine cardioplegia experience: results of a 3-year cooperative clinical study. *Ann Thorac Surg* 36:654, 1983.
7. Flaherty JT, Weisfeld ML, Bulkley BH, Gardner TJ, Gott VL,

- and Jacobus WE: Mechanism of ischemic myocardial cell damage assessed by phosphorous 31 nuclear magnetic resonance. *Circulation* 65:561, 1982.
8. Hearse DJ, Yamamoto F, and Shattock MJ: Calcium antagonist and hypothermia: the temperature dependency of the negative inotropic and antiischemic properties of verapamil in the isolated rat heart. *Circulation* 70:154, 1984.
 9. Hearse DJ, Stewart DA, and Braimbridge MV: The additive protective effects of hypothermia and chemical cardioplegia during ischemic cardiac arrest in the rat. *J Thorac Cardiovasc Surg* 79:39, 1980.
 10. Hearse DJ, Humphrey SM, Feuvray D, and Leiris JD: A biochemical and ultrastructural study of the species variation in myocardial cell damage. *J Mol Cell Cardiol* 8:759, 1976.
 11. Hearse DJ, Stewart DA, and Braimbridge MV: Myocardial protection during ischemic cardiac arrest: The importance of magnesium in cardioplegic solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 75:877, 1978.
 12. Hearse DJ, Stewart DA, and Braimbridge MV: Hypothemic arrest and potassium arrest: metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest. *Circ Res* 36:481, 1975.
 13. Hearse DJ, and Humphrey SM: Enzyme release during myocardial anoxia: a study of metabolic protection. *J Mol Cell Cardiol* 7:463, 1975.
 14. Hicks GL, Salley RK, and Dewees JA: Calcium channel blockers: An intraoperative and postoperative trial in women. *Ann Thorac Surg* 37:319, 1984.
 15. Hicks GL, and DeWeese JA: Verapamil potassium cardioplegia and cardiac conduction. *Ann Thorac Surg* 39:324, 1985.
 16. Lange R, Ingwall J, Hale SL, Alker KJ, and Kloner RA: Preservation of high-energy phosphates by verapamil in reperfused myocardium. *Circulation* 70:734, 1984.
 17. Lupinetti FM, Hammon JW, Huddleston CB, Boucek RJ, and Bender HW: Global ischemic in the immature canine ventricle: enhanced protective effect of verapamil and potassium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 87:213, 1984.
 18. Nayler WG, Ferrari R, and Williams A: Protective effect of pretreatment with verapamil, nifedipine and propranolol on myocardial function in the ischemic and reperfused myocardium. *Am J Cardiol* 46:242, 1980.
 19. Nayler WG: Protection of the myocardium against postischemic reperfusion damage: the combined effect of hypothermia and nifedipine. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84:897, 1982.
 20. Nayler WG: The role of calcium in the ischemic myocardium. *Am J Pathol* 102:262, 1981.
 21. Neely JR, Rovetto MJ, Whitmer JT, and Morgan HE: Effects of ischemia on function and metabolism of the isolated working rat heart. *Am J Physiol* 225:651, 1973.
 22. Neely JR, Liebermeister H, Batersby EJ, and Morgan HE: Effect of pressure development on oxygen consumption by isolated rat heart. *Am J Physiol* 212:804, 1967.
 23. Rosenfeldt FL, Hearse DJ, Chankovic-Darracott S, and Braimbridge MV: The additive protective effects of hypothermia and chemical cardioplegia during ischemic cardiac arrest in the dog. *J Thorac Cardiovasc Surg* 79:29, 1980.
 24. Sink JD, Currie WD, Pellom GL, Hill RC, and Wechsler AS: Correlation of mitochondrial function and ischemic contracture. *J Thorac Cardiovasc Surg* 79:570, 1980.
 25. Starnes VA, Hammon JW, Lupinett FM, Olson RD, Boucek RJ, and Bender HW: Functional and metabolic preservation of the immature myocardium with verapamil following global ischemia. *Ann Thorac Surg* 34:58, 1982.
 26. Tyers GF, and Morgan HE: Isolated heart perfusion techniques for rapid screening of myocardial preservation methods. *Ann Thorac Surg* 20:56, 1975.
 27. Tyers GF, Williams EH, Hughes HC, and Todd CJ: Effect of perfusate temperature on myocardial protection from ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 73:766, 1977.
 28. Vanhoutte PM, and Cohen RA: Calcium-entry blockers and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 52:99A, 1983.
 29. Watts JA, Koch CD, and Lanoue KF: Effects of calcium antagonism on energy metabolism: Ca and heart function after ischemia. *Am J Physiol* 238:H909, 1980.
 30. Yamamoto F, Manning AS, Braimbridge MK, and Hearse DJ: Cardioplegia and slow channel blockers; study with verapamil. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:252, 1983.
 31. 이종국, 최형호 : 흰쥐의 심장을 이용한 modified isolated working heart perfusion technique. *대한흉부외과학회지* 13:338, 1980.