

Lair G. T. Ribeiro *
Tom L. De Bauche **
Tedd A. Brandon ***
Peter R. Maroko ****
Richard R. Miller *****

ARRITMIAS VENTRICULARES APÓS REPERFUSÃO CORONARIANA. ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS DO VERAPAMIL E DA NIFEDIPINA

A finalidade deste estudo foi comparar os efeitos dos antagonistas do cálcio, verapamil e nifedipina, nas arritmias conseqüentes à reperfusão coronariana. A artéria coronária descendente anterior foi ocluída temporariamente, durante 25 minutos, em 24 cães. Cinco minutos antes da reperfusão os animais foram randomizados em três grupos: grupo controle (8 cães), grupo tratado com verapamil (8 cães, 0,2 mg/kg, endovenosamente, como dose de ataque seguida por 0,0,1 mg/kg/min) e grupo tratado com nifedipina (8 cães, 0,1 mg/kg, endovenosamente, como dose de ataque seguida por 0,003 mg/kg/min).

O fluxo coronário e o débito cardíaco foram determinados, através da técnica de microesferas radioativas, aos 20 minutos após a oclusão e aos 10 minutos após a reperfusão coronariana. No grupo controle, 6 animais desenvolveram taquicardia (3 cães) ou fibrilação ventricular (3 cães), em conseqüência da reperfusão coronariana. No grupo tratado com verapamil, somente 1 animal desenvolveu fibrilação ventricular. No grupo tratado com nifedipina, 2 animais desenvolveram taquicardia e 2, fibrilação ventricular, o que não foi estatisticamente diferente do grupo-controle.

Em conclusão, embora tanto verapamil como nifedipina sejam antagonistas do cálcio, seus efeitos são diferentes no que diz respeito às arritmias em conseqüência de reperfusão coronariana.

O desencadeamento de fibrilação ventricular constitui a maior causa de morte súbita em pacientes coronarianos^{1,2}.

Na última década, várias evidências foram acumuladas no sentido de se demonstrar que o espasmo coronariano constitui um dos fatores importantes na produção da isquemia e infarto agudo do miocárdio³. A reperfusão coronariana, em conseqüência do término do espasmo, gera arritmias de caráter maligno⁴ as quais poderão estar relacionadas com a morte súbita em pacientes com doença coronariana.

As arritmias decorrentes da reperfusão têm mecanismos diferentes das arritmias devido à oclusão coronariana^{5,6}. Conseqüentemente, prevenção e tratamento de arritmias dependentes da reperfusão exigirão antiarrítmicos diferentes daqueles usados comumente.

Os antagonistas do cálcio têm como denominador comum uma ação espasmolítica⁷ e o verapamil * é

capaz de prevenir arritmias após reperfusão coronariana⁵.

A finalidade deste estudo foi verificar se a nifedipina e o verapamil, dois protótipos do grupo antagonistas de cálcio⁸, têm efeitos semelhantes nas arritmias provocadas pela reperfusão coronariana.

MATERIAL E MÉTODOS

A investigação foi feita usando-se 24 cães de raça indefinida, de ambos os sexos, pesando entre 15 e 31g. Os animais foram anestesiados com tiamilato de sódio (12,5 mg/kg, endovenoso) e cloridrato de succinilcolina (1mg/kg, endovenoso) e ventilados com um respirador artificial de volume constante (Harvard Apparatus).

Após toracotomia esquerda, no 5.º espaço intercostal, o pericárdio foi aberto longitudinalmente.

* Dilacorone®, Knoll S.A. - Produtos Químicos e Farmacêuticos.

Trabalho realizado no Departamento de Cardiologia - The Methodist Hospital - Houston - TX e Deborah Cardiovascular Research Institute - Browns Mills - NJ.

* Vice-Diretor do Deborah Cardiovascular Research Institute, Browns Mills, NJ.

** Fellow em Cardiologia - The Methodist Hospital - Baylor College of Medicine, Houston, Texas.

*** Associate Researcher - The Methodist Hospital - Baylor College of Medicine, Houston, Texas.

**** Diretor do Deborah Cardiovascular Research Institute, Browns Mills, NJ.

***** Diretor do Departamento de Cardiologia - The Methodist Hospital - Baylor College of Medicine, Houston, Texas.

nalmente, tracionado e saturado à parede torácica, ficando o coração aninhado num berço cirúrgico. O ramo descendente anterior da artéria coronária esquerda, acima da primeira diagonal, foi dissecado do tecido adjacente e ocluído temporariamente por 25 min com uma pinça intracranial de Schwartz.

A derivação eletrocardiográfica periférica aVF e a pressão arterial sistêmica (medida através de um cateter na artéria carótida esquerda - Statham P23Db pressure transducer) foram registradas continuamente durante toda a experiência num polígrafo de 8 canais, com inscrição de jato a tinta (Brush Instruments). As microesferas radioativas foram injetadas, através de um cateter de polietileno introduzido na aurícula esquerda. Um outro cateter foi introduzido na artéria femoral direita para a retirada simultânea de amostra sanguínea que serviria de referência no cálculo do fluxo coronariano e do débito cardíaco⁹⁻¹¹. Dezoito min após a oclusão, 5 ml da solução contendo 2×10^6 microesferas 8-10 μ em diâmetro, 3M Company), marcadas com ⁸⁵Sr e ¹⁴¹Ce, foram injetadas na aurícula esquerda num período de 15s. Durante os 10s seguintes o cateter foi lavado com 6 ml de soro fisiológico. Uma amostra sanguínea foi retirada da artéria femoral direita, através de uma bomba de sucção (Harvard Apparatus), numa velocidade constante de 15,3 ml/min durante 90 s, começando a colheita 5 s antes da injeção das microesferas. As microesferas foram suspensas numa solução de sucrose a 53% e em cada frasco de 50 ml foram acrescentados 2 gotas de detergente Tween 80 com a finalidade de se evitar agregação das microesferas. Antes da injeção, as microesferas foram "ultra-sonificadas" por um período de 30 min e depois vigorosamente agitadas por 15 s.

Imediatamente após a primeira injeção de microesferas os cães foram randomizados em três grupos: 1) grupo I (8 cães): os animais não receberam nenhum tratamento adicional e serviram como grupo controle; 2) grupo II (8 cães): os animais receberam verapamil (200 μ g/kg como dose de ataque em 5 min seguida por uma infusão de 10 μ g/kg/min e, 3) grupo III (8 cães): os animais receberam nifedipina (100 μ g/kg como dose de ataque em 5 min seguido por uma infusão de 3 μ g/kg/min).

Aos 25 min após a oclusão coronariana, a ligadura foi aliviada e o eletrocardiograma registrado na velocidade de 25 mm/s, durante 5min, com a finalidade

de se estudar detalhadamente as arritmias desenvolvidas nesse período.

A taquicardia ventricular foi definida como 3 ou mais extra-sístoles consecutivas com uma frequência de pelo menos 150 bpm. Dez minutos após a reperfusão coronariana, o fluxo coronariano e o débito cardíaco foram novamente determinados através de microesferas, marcadas com um tipo de isótopo diferente do que foi usado na primeira injeção. Trinta minutos após a reperfusão coronariana, os animais foram sacrificados com uma injeção endovenosa de cloreto de potássio e os corações foram retirados. A distância da aorta ao ponto da oclusão foi medida e a seguir os grandes vasos, átrios, anel valvular mitral, ventrículo direito e gordura epicárdica foram dissecados do ventrículo esquerdo. Seis a 8 amostras transmuralis (3-4g) foram obtidas de cada coração. Cada amostra foi então dividida em metades endocárdicas e epicárdicas. A radioatividade de cada biópsia bem como a amostra de sangue arterial, usada como referência, foram analisadas num contador de cintilação gama (Searle Model 1186). O fluxo coronário por grama de tecido miocárdico foi determinado através da seguinte equação: $FC = FaxRm/Ra$, onde FC - fluxo coronário, Fa - velocidade da bomba de sucção, Rm - radioatividade por minuto da amostra miocárdica e Ra - radioatividade por minuto da amostra de sangue obtida da artéria femoral. O débito cardíaco foi calculado, usando-se a seguinte equação: $DC = (Rt/Ra) \times Fa$, onde DC - débito cardíaco, Rt - radioatividade total por minuto, injetada no átrio esquerdo⁹.

Os lugares com fluxo menor do que 50 ml/min/100 g de tecido foram considerados isquêmicos.

A incidência de arritmias malignas foi estatisticamente avaliada através do teste de Fisher¹².

RESULTADOS

Todos os parâmetros hemodinâmicos avaliados eram semelhantes nos 3 grupos aos 20 min após a oclusão, imediatamente após a randomização (tab. I). Além disso, eram também semelhantes nos 3 grupos o peso dos animais e a distância da aorta ao ponto da oclusão da artéria coronária descendente anterior. Essa distância era $2,6 \pm 0,2$, $2,7 \pm 0,1$ e $2,5 \pm 0,2$ cm, respectivamente, nos grupos controle, verapamil e nifedipina.

TABELA I - Efeitos hemodinâmicos do verapamil e da nifedipina durante oclusão e reperfusão coronariana.

	20 min. Após OC (antes da administração da droga)			25 após OC (5 min após infusão da droga)		10 min após reperfusão		
	FC	PA	DC	FC	PA	FC	PA	DC
Controle (n = 8)	150 ± 14	112 ± 10	3016 ± 264	159 ± 21	112 ± 5	142 ± 12	115 ± 7	3486 ± 468
Verapamil (n = 8)	151 ± 9	99 ± 10	3232 ± 796	160 ± 14	68 ± 10	154 ± 15	71 ± 8	3422 ± 707
Nifedipina (n = 8)	157 ± 8	105 ± 6	2743 ± 380	162 ± 10	77 ± 5	169 ± 12	83 ± 3	4426 ± 831

Os resultados são apresentados - média ± erro padrão.

* p < 0,05, vs 20 min; & p < 0,01, vs 20 min; £ p < 0,001, vs 20 minutos. OC = oclusão coronariana; FC frequência cardíaca (bpm); PA = pressão arterial média (mmHg); DC = débito cardíaco (ml/min).

TABELA II - Efeitos do verapamil e da nifedipina no fluxo coronariano após reperfusão da artéria coronária.

	Tecido não isquêmico					
	20 min após OC			10 min após reperfusão		
	Fluxo endocárdio	Fluxo epicárdio	Fluxo transmural	fluxo endocárdio	Fluxo epicárdio	Fluxo transmural
Controle	22 ± 6	26 ± 6	24 ± 5	279 ± 96 *	169 ± 32 *	223 ± 60 *
Verapamil	19 ± 5	41 ± 12	30 ± 8	181 ± 28 £	172 ± 28 *	178 ± 21 £
Nifedipina	21 ± 4	33 ± 5	26 ± 3	180 ± 33	257 ± 49	215 ± 37

	Tecido não isquêmico					
	20 min após OC			10 min após reperfusão		
	Fluxo endocárdio	fluxo epicárdio	fluxo transmural	fluxo endocárdio	fluxo epicárdio	fluxo transmural
controle	111 ± 10	101 ± 6	106 ± 8	121 ± 12	107 ± 12	115 ± 11
Verapamil	140 ± 46	131 ± 39	135 ± 39	143 ± 17	156 ± 20	150 ± 18
Nifedipina	99 ± 11	99 ± 11	99 ± 11	154 ± 31	223 ± 55 *	189 ± 42 *

Os resultados são apresentados - média ± erro padrão.

* 9 p < 0,05 (vs 20 min); £ p < 0,01 (vs 20 min). O fluxo coronariano foi medido em ml/min/100 grama de tecido miocárdico; OC = oclusão coronariana.

No grupo controle (grupo I), todos os parâmetros permaneceram estáveis durante o curso da experiência (tab. I e II) com exceção do fluxo coronariano na área isquêmica o qual apresentou uma hiperemia reativa em consequência da reperfusão coronariana. O fluxo coronariano foi de 24 ± 5 durante a oclusão para 223 ± 60 ml/min/100, 10 min após a reperfusão coronariana (p < 0,05, fig. 1).

No grupo tratado com verapamil (grupo II) a droga não alterou a frequência cardíaca (151 ± 9 antes e 160 ± 14 bpm após verapamil). No entanto, verapamil diminuiu

as pressões arteriais sistólica e diastólica e conseqüentemente a pressão arterial média, a qual era 99 ± 10 antes e 68 ± 10 mm Hg após a administração da dose de ataque (0,2 mg/kg) (p < 0,001, fig. 2, tab. I). O débito cardíaco não sofreu alteração significativa (3232 ± 796 antes e 3422 ± 707 ml/min após verapamil). A resistência coronária no miocárdio não isquêmico diminuiu de 6,9 ± 1,5 x 10³ para 3,4 ± 0,6 x 10³ dinas x s/cm⁵/100 gr de tecido miocárdico (p < 0,05). O fluxo coronário na área isquêmica aumentou de 30 ± 8 (durante oclusão) para 178 ± 21 ml/min/100g (p < 0,01) 10 min após a reperfusão coronariana. O aumento do fluxo foi semelhante tanto na metade endocárdica quanto na metade epicárdica.

No grupo tratado com nifedipina (grupo III), a frequência cardíaca não sofreu nenhuma alteração com a administração da droga (157 ± 8 antes e 162 ± 10 bpm após 0,1 mg/kg, fig. 2). No entanto, verificou-se diminuição nas pressões sistólica, diastólica e conseqüentemente na pressão arterial média, a qual era 105 ± 6 antes e 77 ± 5 mm Hg após a administração da nifedipina (p < 0,01, fig. 2). Nesse grupo, o débito cardíaco aumentou de 2743 ± 380 para 4426 ± 83 ml/min (p < 0,05). A resistência periférica total diminuiu de 3454 ± 448 x 10³ para 1857 ± 476 x 10³ dinas x s/cm⁵ (p < 0,05). O fluxo coronariano transmural no miocárdio isquêmico aumentou de 99 ± 11 para 189 ± 42 ml/min/100 g de tecido miocárdico (p < 0,05) e o aumento foi maior na metade epicárdica do que na metade endocárdica e conseqüentemente a relação endocárdio/epicárdio diminuiu de 1,02 ± 0,05 para 0,75 ± 0,09 (p < 0,05, tab. II). A resistência coronariana diminuiu de 7,4 ± 0,7 X 10³ para 3,6 ± 0,9 X 10³ dinas x s/cm⁵/100 g de tecido miocárdico (p < 0,01). O fluxo coronariano transmural no miocárdio isquêmico aumentou de 26 ± 3 para 215 ± 32 ml/min/100 g de tecido miocárdico (p < 0,01), aumento este semelhante ao ocorrido nos grupos I e II.

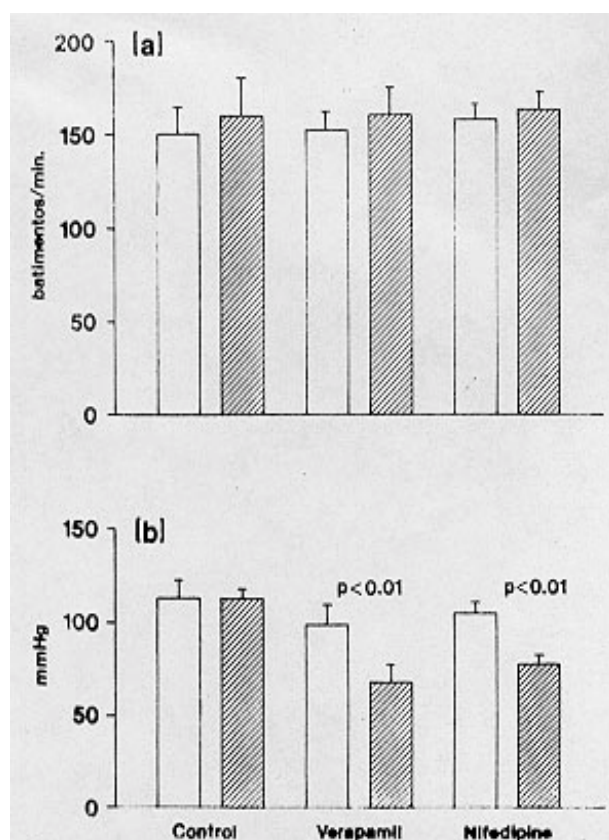


Fig. 1 - Efeitos do verapamil e da nifedipina na frequência cardíaca (bpm) e na pressão arterial média (mm Hg).

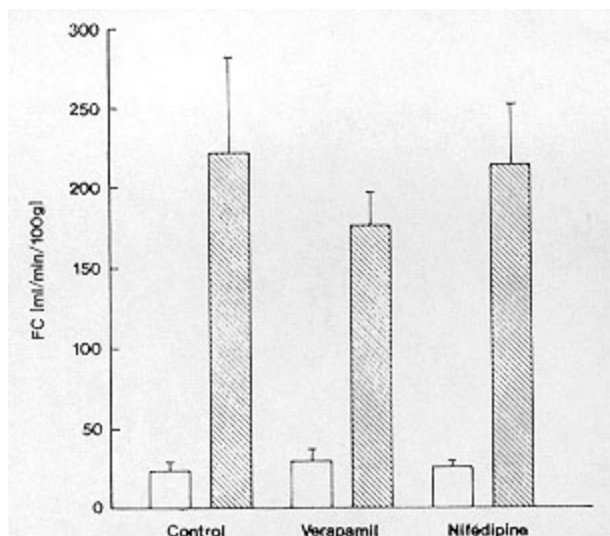


Fig. 2 - Comparação entre o FC (fluxo coronariano, ml/min/100 g de tecido miocárdico) na área isquêmica, 20 min após a oclusão e 10 min após a reperfusão coronariana. No grupo-controle, nota-se uma grande hiperemia reativa que não foi alterada pelo verapamil ou pela nifedipina.

Verapamil e nifedipina nas arritmias induzidas pela perfusão coronariana - Em todos os três grupos, as arritmias ocorreram nos primeiros 30 s após a reperfusão coronariana.

No grupo-controle, 3 cães desenvolveram taquicardia e 3 fibrilação ventricular. Nos animais que desenvolveram taquicardia ventricular, houve conversão espontânea a ritmo sinusal. Os animais que desenvolveram fibrilação ventricular receberam choques de energia progressiva de 10, 20, 30 e 40 joules, mas não foi possível a reversão a ritmo sinusal.

No grupo tratado com verapamil, nenhum cão desenvolveu taquicardia ventricular e somente 1 desenvolveu fibrilação ventricular, sendo necessária a cardioversão para retornar a ritmo sinusal, usando-se choque de 10 joules. A frequência de arritmia ventricular foi estatisticamente menor do que no grupo-controle ($p < 0,05$, fig. 3).

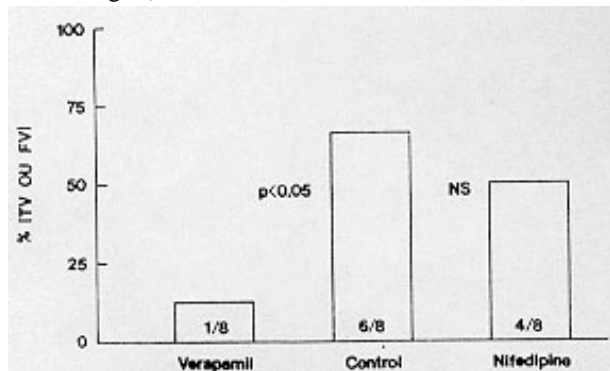


Fig. 3 - Incidência de taquicardia ou fibrilação ventricular após reperfusão coronariana.

No grupo tratado com nifedipina, 2 cães desenvolveram taquicardia e 2 fibrilação ventricular. Nos animais em que ocorreu taquicardia ventricular, houve conversão espontânea a ritmo sinusal. Nos animais que desenvolveram fibrilação

ventricular, foi feita cardioversão a ritmo sinusal, usando choques de 10 e 20 joules. A frequência de arritmias nesse grupo não foi estatisticamente diferente da do grupo-controle.

DISCUSSÃO

A fibrilação ventricular é uma causa importante de morte, tanto em pacientes que morrem subitamente, sem sintomas prévios, como naqueles com infarto do miocárdio.

Em 1935, Tennant e Wiggers demonstraram pela primeira vez que a fibrilação ventricular pode ser induzida em consequência de uma reperfusão coronariana, após um curto período de oclusão. Recentemente tem sido postulado que a desagregação plaquetária e/ou o término de um espasmo coronariano provocam arritmias malignas, que poderiam explicar alguns casos de morte súbita⁴. Oliva e Brekinridge³ demonstraram que o espasmo coronariano, associado a uma lesão aterosclerótica obstrutiva, constitui um fator importante na fisiopatologia do infarto agudo do miocárdio.

Tendo em vista essa observação clínica em relação à importância do espasmo coronariano no infarto agudo do miocárdio, as consequências da reperfusão coronariana merecem investigação mais detalhada. Primeiramente é preciso salientar que as arritmias desenvolvidas durante a oclusão e durante a reperfusão coronariana são regidas por mecanismos diferentes^{6,13,14}. Exemplificando essa diferença, temos o caso dos bloqueadores alfa e beta adrenérgicos, os quais são capazes de aumentar o limiar para fibrilação ventricular durante a oclusão mas não têm qualquer efeito durante a reperfusão coronariana¹⁵. Além disso, é também sabido que simpatectomia protege contra arritmias de oclusão mas não tem efeito em arritmias de reperfusão¹⁶. A taquicardia e a fibrilação ventricular que ocorrem em consequência de uma reperfusão coronariana surgem geralmente nos primeiros 30 s após o início da reperfusão e não são precedidas de qualquer atividade ectópica⁶.

Essas observações nos permitem concluir que as arritmias de reperfusão têm um mecanismo diferente das arritmias de oclusão. Durante a reperfusão, existe um grande influxo de cálcio para a célula cardíaca o que poderá, pelo menos parcialmente, ser responsável por consequências maléficas de uma reperfusão coronariana¹⁷. Se isso é verdade, os bloqueadores de cálcio teriam um efeito benéfico durante a reperfusão.

Com a finalidade de se testar a validade dessa última hipótese, este estudo foi realizado. O protocolo foi feito no sentido de se poder avaliar os efeitos de dois antagonistas de cálcio, verapamil e nifedipina, na hiperemia reativa e nas arritmias malignas produzidas pela reperfusão da artéria coronária. Os resultados demonstraram que nenhuma das duas drogas foi capaz de alterar a hiperemia reativa e ambas mostraram ser vasodilatadoras coronarianas, pois diminuíram a resistência coronariana no miocárdio não-isquêmico.

Tendo em vista que o verapamil foi mais efetivo em diminuir as arritmias malignas-taquicardia e fibrilação ventricular, concluímos que esse

efeito é independente do efeito vasodilatador. Uma explicação que poderia ser aventada é que o bloqueio dos canais lentos de cálcio diminuiria o influxo de cálcio e portanto protegeria contra as arritmias¹⁷. Não está, entretanto, claro, baseando-se nessa hipótese, por que o verapamil protege e a nifedipina não o faz, uma vez que ambos são antagonistas de cálcio^{18,19}. Isso sugere que um mecanismo adicional é responsável pelo aumento do limiar da taquicardia e da fibrilação ventricular após reperfusão coronariana. Uma outra explicação seria que o verapamil, mas não a nifedipina, atua também com os canais rápidos de sódio²⁰.

Em conclusão, o verapamil protege contra as arritmias malignas induzidas pela reperfusão coronariana. Se a hipótese de que a morte súbita estaria relacionada com o desenvolvimento de arritmias malignas após brusco restabelecimento do fluxo coronariano, o verapamil ofereceria maior proteção do que a nifedipina e seria uma droga de escolha nessa prevenção. O assunto é complexo e mais detalhados estudos serão necessários antes de uma conclusão final.

SUMMARY

The goal of this investigation was to examine effects of the calcium antagonists verapamil and nifedipine on coronary hemodynamics and ventricular arrhythmias during coronary reperfusion. For this study, 24 dogs were anesthetized, and their hearts exposed through a left lateral thoracotomy. The left anterior coronary artery was occluded and 25 minutes later the occlusion was released. Regional myocardial blood flow was determined at 20 minutes after occlusion and 10 minutes after reperfusion using the microsphere technique (⁸⁵Sr and ¹⁴¹Ce, 8-10 μ in diameter). Twenty minutes after occlusion, immediately after microsphere injection, the dogs were randomized into eight control dogs, eight dogs receiving verapamil (0.2 mg/kg in 5 min followed by 0.01 mg/kg/min IV infusion) and eight dogs receiving nifedipine (0.1 mg/kg in 5 min followed by 0.003 mg/kg/min IV infusion). In the control dogs, six of eight animals had either ventricular tachycardia (three dogs) or ventricular fibrillation (three dogs). In the verapamil groups, none had ventricular tachycardia and only one had ventricular fibrillation ($p < 0.05$). In the nifedipine group four out of eight had either ventricular tachycardia (two dogs) or fibrillation (two dogs) ($p = ns$). Ten minutes after reperfusion, coronary resistance in ischemic myocardium declined similarly in all three groups (by 80-90%). Thus, verapamil decreased reperfusion ventricular arrhythmias, and although both verapamil and nifedipine are calcium antagonists, their antiarrhythmic effects differ in reperfusion-induced arrhythmias.

REFERÊNCIAS

1. Lown, B.; Wolf, M. A. - Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation*, 44: 130, 1971.
2. Lown, B.; Verrier, R. L.; Rabinowitz, S. H. - Neural and psychologic mechanisms and the problem of sudden cardiac death. *Am. J. Cardiol.* 39: 890, 1977.
3. Oliva, P. B.; Breckinridge, J. C. - Arteriographic evidence of coronary arterial spasm in acute myocardial infarction. *Circulation*, 56: 366, 1977.
4. Adelson, L.; Hoffman, W. - Sudden death from coronary disease: related to a lethal mechanism arriving independently of vascular occlusion or myocardial damage. *JAMA*, 1976: 129, 1961.
5. Ribeiro, L. G. T.; Yasuda, T. - Reperfusão coronariana em ratos. Efeitos benéficos do verapamil. *Arq. Bras. Cardiol.* 35: 135, 1980.
6. Corbalan, R.; Verrier, R. L.; Lown, B. - Differing mechanisms for ventricular vulnerability during coronary artery occlusion and release. *Am. Heart J.* 92: 223, 1976.
7. Muller, J. E.; Gunther, S. S. - Nifedipine therapy for Prinzmetal's angina. *Circulation*, 57: 137, 1978.
8. Fleckenstein, A.; Fleckenstein-Gron, G. - Further studies on the neutralization of glyconide-induced contractures of coronary smooth muscle by Ca-antagonistic compounds (Verapamil, D600, Prenylamine, Nifedipine, Fendiline or Nitrites). *Saunym-Schmiedbergs. Arch. Pharmacol.* 287: R38, 1975.
9. Domenech, R. J.; Hoffman, J. I. E.; Nobel, M. I. M.; Saunders, K. B.; Henson, J. R.; Subijanto, S. - Total and regional blood flow measured by radioactive microspheres in conscious and anesthetized dogs. *Circ. Res.* 25: 581, 1969.
10. Ribeiro, L. G. T.; Hillis, L. D.; Louie, E. K.; Davis, N. A.; Maroko, P. R.; Braunwald, E. - A method for demonstrating the efficacy of interventions designed to limit infarct size following coronary occlusion. *Cardiovasc. Res.* 12: 334, 1978.
11. Ribeiro, L. G. T.; Louie, E. K.; Davis, N. A.; Maroko, P. R. - Augmentation of collateral blood flow to the ischemic myocardium by oxygen inhalation following experimental coronary artery occlusion. *Cardiovasc. Res.* 13: 160, 1979.
12. Fisher, R. A. - *Statistical Methods for Research Workers*. 13th ed. Hafner Pub. Co., Inc., New York, 1967.
13. Stephenson, S. E.; Cole, R. K.; Parrish, T. F.; Bauer, F. M.; Johnson, I. T.; Kochtitzky, M.; Anderson, J. S.; Hibbit, L. L.; McCarty, C. K.; Ball, C. O. T.; Meneely, G. R. - Ventricular fibrillation during and after coronary artery occlusion. Incidence and protection afforded by various drugs. *Am. J. Cardiol.* 5: 77, 1960.
14. Battle, W. E.; Naimi, S.; Avitall, B.; Brilla, A. H.; Banas, J. S.; Bete, J. M.; Levine, H. J. - Distinctive time course of ventricular vulnerability to fibrillation during and after release of coronary ligation. *Am. J. Cardiol.* 34: 42, 1974.
15. Verrier, R. L.; Brooks, W. W.; Lown, B. - Effect of cholinergic stimulation on vulnerability to ventricular fibrillation during myocardial ischemia and reperfusion. *Am. J. Cardiol.* 41: 366, 1978.
16. Verrier, R. L.; Lown, B. - Influence of neural activity on ventricular electrical stability during acute myocardial ischemia and infarction. *Excerpta Medica Int. Congr. Ser.* 458: 133, 1978.
17. Reimer, K. A.; Lowe, J. E.; Jennings, R. B. - Effect of the calcium antagonist verapamil on necrosis following temporary coronary artery occlusion in dogs. *Circulation*, 55: 581, 1977.
18. Henry, P. D.; Schuchleib, R.; Burda, L. J.; Roberts, R.; Williamson, J. R.; Sobel, B. E. - Effects of nifedipine on myocardial perfusion and ischemic injury in dogs. *Circ. Res.* 43: 372, 1978.
19. Selwyn, A. P.; Welman, E.; Fox, K.; Horlock, P.; Pratt, T.; Klein, M. - The effects of nifedipine on acute experimental myocardial ischemia and infarction in dogs. *Circ. Res.* 44: 16, 1979.
20. Raschack, M. - Differences in the cardiac actions of the calcium antagonists verapamil and nifedipine. *Arzneim - Forch. (Drug Res)* 26: 1330, 1976.