

## 관동맥 결찰 및 재관류에 따른 심외막심전도의 변화와 재관류부정맥에 대한 Diltiazem의 효과에 관한 연구

지방공사 강남병원 내과

박 성 훈

서울대학교 의과대학 내과학교실

오병희 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우

=ABSTRACT=

A Study on the Changes of Epicardial ECG during Coronary Artery Ligation and Reperfusion, and the Effect of Diltiazem on the Reperfusion Arrhythmia

Seoung Hoon Park, M.D.

*Department of Internal Medicine, Kangnam General Hospital, Public Corporation*

Byung Heui Oh, M.D., Young Bae Park, M.D., Yun Shik Choi, M.D.,

Jung Don Seo, M.D., Young Woo Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University*

In order to observe the changes of epicardial ECG(Eep), left ventricular pressure, left ventricular dp/dt and the development of arrhythmia during regional myocardial ischemia and reperfusion, proximal LAD was ligated for 30 minutes and reperfused suddenly for 30 minutes in eleven mongrel dogs which were grouped into control(n=6) and diltiazem(n=5) group.

In diltiazem group, diltiazem infusion was started 10 minutes prior to reperfusion with the speed of 0.02mg/kg/min for 25 minutes. The amount of injury current was measured from TQ segment and ST segment changes of Eep, and its effect on the incidence of reperfusion arrhythmia was evaluated.

Eep, LV pressure, LV dp/dt and ECG were simultaneously recorded with the paper speed of 100mm/sec at predetermined time intervals, and 6 channel ECG(standard lead I, II, III, AVR, AVL, AVF) was recorded continuously with the paper speed of 10mm/sec throughout the experiment.

The results were as follows :

1) After ligation of LAD, the polarity of QRS of Eep changed to show monophasic shape from 3-4 minutes, TQ segment depressed to reach minimum level at 4-7 minutes and ST segment elevated to reach maximum level at 4-5 minutes. These changes recovered rapidly

to pre-ligation state after reperfusion, and this tendency was not affected by diltiazem.

2) The absolute value of LV dp/dt max and LV dp/dt min decreased 10% at 2-4 minutes after LAD ligation, and began to recover from 7 minutes after reperfusion to reach peak recovery value at 20 minutes after reperfusion in control group. In diltiazem group, it decreased 15% after diltiazem infusion and began to recover from 1 minutes after reperfusion to reach peak recovery value at 7 minutes after reperfusion.

3) Ischemic ventricular fibrillation was observed at the time of maximum TQ depression and ST segment elevation and 4 out of 6 events were developed within 5 minutes after LAD ligation. The cases with Isch-Vf developed Rep-Vf without exception, which was observed in 8 out of 11 cases and was noted within 1 minutes after reperfusion except one.

4) Maximum ST elevation was significantly higher in group with Rep-Vf then in group without Rep-Vf(Rep-Vf(+);  $18.5 \pm 11.1$ , Rep-Vf(-);  $10.3 \pm 6.9$ ,  $p < 0.05$ ), and also maximum ST elevation was significantly higher in group with both Isch-Vf and Rep-Vf then in group with only Rep-Vf(Isch-Vf+Rep-Vf;  $28.5 \pm 7.8$ , Rep-Vf only;  $10.5 \pm 4.7$ ,  $p < 0.01$ ).

5) The incidence of reperfusion ventricular fibrillation was 83% in control group(5 out of 6) and 60% in diltiazem group(3 out of 5), but the inhibitory effect of diltiazem on the reperfusion Vf could not be confirmed due to the difference of the incidence of ischemic Vf between the two groups(control group; 67% (4 out of 6), diltiazem group; 20% (1 out of 5)).

In conclusion, maximum injury current developed 4-7 minutes after coronary artery ligation, and maximum ST elevation value was significantly related with the development of ischemic Vf and reperfusion Vf, and the inhibitory effect of diltiazem on the reperfusion ventricular fibrillation could not be confirmed in this study.

**KEY WORDS :** Coronary artery ligation · Coronary artery reperfusion · Epicardial ECG, Injury current · Maximum TQ depression · Maximum ST elevation · Ischemic ventricular fibrillation · Reperfusion ventricular fibrillation · Diltiazem · LV dp/dt max · LV dp/dt min.

## 서 론

최근 Framingham study에 의하면 관동맥질환으로 인한 사망의 절반은 급사이고, 급사자의 절반은 현저한 관동맥질환자라고 하며<sup>1)</sup>, 관동맥질환으로 인한 급사는 대부분 심실빈맥 및 심실세동과 같은 치명적인 부정맥에 의한 것이라는 사실은 잘 알려져 있다. 19세기말 관동맥결찰 후 재관류 시킬 때 심실빈맥 및 심실세동이 갑자기 발생한다는 것이 실험동물에서 처음 관찰된 이후<sup>2)</sup>, 여러 사람들의<sup>3,9)</sup> 실험에서 확인되었으며 임상적으로는 관동맥의 경

련 및 이완시와 급성심근경색증의 초기에 혈전용해제의 투여<sup>10)</sup> 또는 경피적관동맥성형술에 의하여 관동맥의 재관류에 성공하였을 때 재관류부정맥을 관찰할 수 있다<sup>11,12)</sup>.

미세전극을 이용한 연구에 의하면 심근세포의 허혈은 활동전압의 duration과 amplitude의 감소, 휴지기전압의 감소 및 Vmax(maximal rate of rise of phase 0)의 감소를 초래하며<sup>13)</sup>, 허혈심근의 심전도에서 점진적인 전압의 소실과 deflection의 widening 및 전기적 활동의 fractionation을 볼 수 있어 탈분극의 심한 이질성을 알 수 있으며<sup>14,15)</sup> 동시에 허혈심근의 심내막과 심외막 사이 및 허혈심근과

정상심근 사이의 점진적이고 현저한 전도장애가 나타나며<sup>16,17,18)</sup> 허혈심근의 effective refractory period가 단축 또는 연장되고<sup>19)</sup> postrepolarization refractoriness가 나타나기도 한다<sup>20,21)</sup>. 이같은 허혈심근의 전기적 활동의 현저한 이질성에 의해 허혈심근으로 부터 정상심근으로 손상전류를 흐름을 유발하여 정상심근의 흥분이 나타나게 되고<sup>22)</sup> 손상전류에 의해 유발된 ectopic activity가 micro-and macro-reentry에 의하여 지속되어 심근허혈 초기의 부정맥을 유발할 수 있으며<sup>22,24)</sup> 손상전류의 크기는 DC extracellular potential의 TQ절의 강하 및 ST 절의 상승으로 나타난다<sup>20,22)</sup>.

Clusin등<sup>25)</sup>은 diltiazem이 허혈심근에서 심실세동의 latency를 증가시키며, sodium citrate 투여에 의한 혈청이온화칼슘농도의 감소에 의해서도 같은 결과를 볼 수 있었다고 하였으며, diltiazem이 허혈성 손상전류의 발생도 지연시킨다고 하였으나<sup>26)</sup> diltiazem의 재관류부정맥에 대한 효과에 대해서는 엇갈린 보고들이 있다<sup>27,28)</sup>.

본 연구에서는 허혈심근과 정상심근 사이의 심외막전위차를 기록하여 TQ절 및 ST절의 변화로부터 심근허혈 및 재관류에 따라 발생하는 손상전류를 측정하고, 손상전류의 크기가 허혈성부정맥 및 재관류부정맥의 발생에 미치는 영향을 관찰하려 하였으며, diltiazem의 재관류부정맥에 대한 억제 효과를 평가하고자 하였다.

## 연구재료 및 방법

### 1. 실험동물

성에 관계없이 체중 13kg에서 16kg사이의 잡견 11마리를 대상으로 하였다. Sodium pentobarbital 30mg/kg를 정맥주사하여 전신마취시킨 후 기관삽관술을 시행하고 인공호흡장치(Bennett PR-2 respirator unit)를 사용하여 양압인공호흡을 실시하였다. 필요시 간헐적으로 2-3mg/kg의 sodium pentobarbital을 정맥주사하여 마취를 유지시키면서 제5늑간을 통해 흉부를 절개하여 심장을 노출시킨 후 심막을 절개하여 심막요람을 만들었다.

실험중 국소심근허혈을 유도하기 위하여 좌전하

행관동맥(left anterior descending coronary artery, 이하 LAD라 함)의 기시부에서 1cm이내 부위를 박리하여 필요시 혈관감자(vascular clamp)를 이용하여 결찰하였다. LAD를 결찰하였을 때 허혈이 예상되는 부위에 지름 5mm정도의 Ag/AgCl 심전도전극(ARBO H66)을 심외막에 껴매 붙여 양극으로 하고, 관동맥의 좌회선지(left circumflex coronary artery, 이하 LCX라 함)가 혈류를 공급하는 부위에 다른 하나의 전극을 껴매붙여 음극으로 하였으며, 이때 심외막과 전극 사이에 NaCl이 포함된 심전도용 jelly(Aquasonic 100, Parker lab)를 발라서 impedance를 극소화하였다. 좌심실첨부를 천자하여 arterial sheath(USCI 7F)를 삽입하여 좌심실압파를 기록하였고, arterial sheath의 혈전을 방지하고, LAD결찰에 따른 혈전을 방지하기 위하여 heparinized saline(10 IU/cc)을 간헐적으로 arterial sheath를 통해 주사하였다. 사지유도를 통해 표준심전도(유도 II)를 기록하였다. 또한 실험도중 심전도의 변화를 지속적으로 기록하기 위해 6 channel 심전도기록기(Fukuda Denshi 사제, Cardioauto FD-63)를 이용하여 표준심전도(유도 I, II, III, AVR, AVL, AVF)를 10mm/sec의 속도로 기록하였다.

### 2. 약물의 투여

대조군은 6마리, 약물투여군은 5마리였다. 약물투여군은 LAD결찰 뒤 20분(재관류 10분전)부터, Diltiazem(d-3-acetoxy-cis-2, 3-dihydro-5-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-(p-methoxy phenyl)-1, 5-benzothiazepine-4(5H)-one hydrochloride, Tanabe, Japan) 100mg을 생리식염수 500cc에 용해시킨 후 infusion pump(Ivac, U.S.A)를 이용하여 0.02mg/L/min의 속도로 25분간 정맥주사하였다<sup>25)</sup>.

대조군은 동일 양의 생리식염수를 동일속도로 25분간 정맥주사하였다.

### 3. 실험방법

기록장치는 multichannel oscilloscopic recorder (Electronics for Medicine사, VR 12)를 사용하였으며, 표준심전도(유도 II), DC심외막심전도(이하 Eep라 함), LV pressure, LV dp/dt를 모두 지속 100 mm/sec로 기록하였다(Fig. 1). 기록은 LAD 결찰

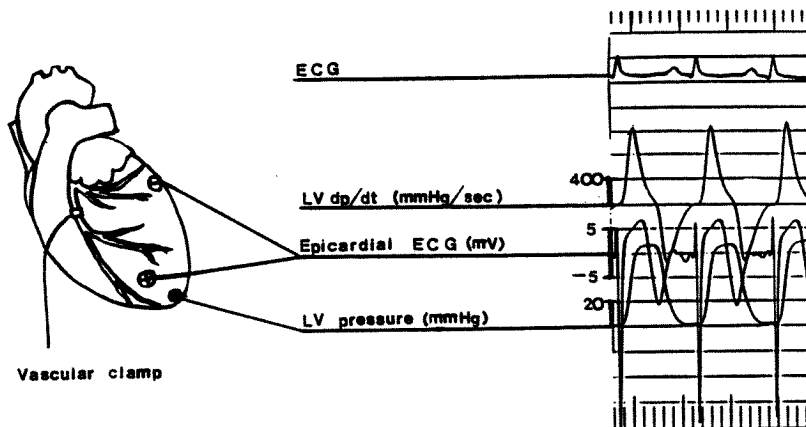


Fig. 1. Schematic representation of experimental procedure.

직전에 baseline recording을 한 후 LAD를 혈관감자로 결찰하고 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 15, 20, 25 및 30분에 기록하고 다시 LAD를 재관류시킨 후 같은 시간간격으로 호기말상태에 기록하였다. 결찰직후와 재관류직후 지속 25mm/sec로 30초간 기록하였다.

Eep는 허혈부위의 전극을 양극으로, 정상부위의 전극을 음극으로 하여 기록하였으며 filter는 사용하지 않았다. 동시에 6 channel 심전도기록기를 이용하여 실험시작부터 끝까지 10mm/sec의 속도로 지속적으로 심전도를 기록하였다. LAD 결찰 도중이나 재관류시 심실세동이 나타나면 5cm짜리 paddle의 달린 제세동기(78620A defibrillator-monitor, Hewlett Packard)를 사용하여 20-40 J의 에너지로 제세동을 시도하였으며, 1차실험 후 실험동물의 상태가 양호하면 2차실험을 반복하여 시행하였다.

#### 4. 측정방법

LAD결찰 전 baseline recording을 할 때 Eep파의 기시부를 기저선에 맞추어 놓고 기록하였으며, TQ절은 Eep파의 기시부를 기준으로 기저선으로부터의 하강을, ST절은 QRS파 이후 ST절의 가장 낮은 점을 기준으로 기저선으로부터의 상승을 측정하였다(Fig. 2). 6 channel 심전도기록기로 기록한 심전도에서 심실기외수축, 심실성빈맥 및 심실세동을 계수하였으며, 심실성빈맥은 심실기외수축이 3개 이상 연속하여 나타나는 것으로 하였다. 좌심실압파는 심첨부에 삽입한 arterial sheath를 Sta-

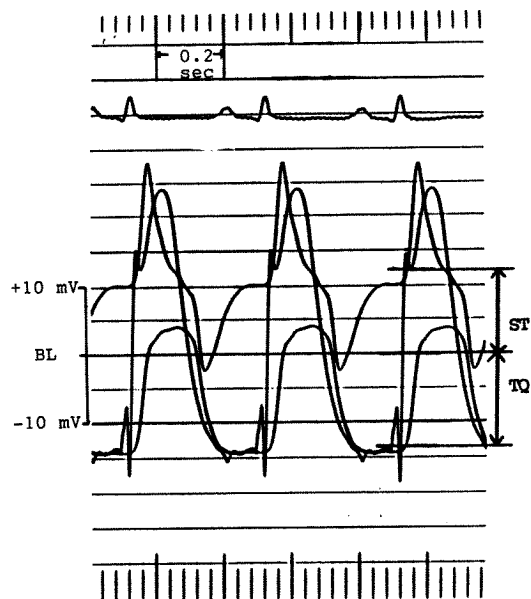


Fig. 2. Measurement of ST segment and TQ segment (BL : baseline).

tham P23 Db transducer(Gould 사제)에 연결하여 기록하였고 좌심실압의 시간에 따른 변화속도를 나타내는 dp/dt파는 좌심실압파를 전자적으로 미분하여 구하였으며(Electronics for Medicine 사제, VR 12, V2203A pressure channel), 좌심실압 상승속도의 최고치인 dp/dt파의 양극점을 동용수축기 심실수축력의 지표인 dp/dt max로 정하고, 좌심실압강하속도의 최고치인 dp/dt파의 음극점을 동용

이완기 심실이완기능의 지표인  $dp/dt \text{ min}$ 으로 하였다.

## 5. 자료의 분석

통계처리는 통계처리프로그램(ABSTAT)을 이용하였다. 실측치는 평균 $\pm$ 표준오차로 표시하였으며, 유의성검정에는 paired t test와 Student t test를 이용하였다.

## 연구성적

### 1. 심박수의 변화

대조군에서 관동맥결찰기간 동안 심박수의 의미

있는 변화는 볼 수 없었으며, 재관류 이후 첫 5분간 심박수가 감소하는 경향을 보였으나 통계적의미는 없었다(Fig. 3a). Diltiazem투여군에서 diltiazem투여 시작 후 5분 및 10분에 심박수의 의미있는 감소를 보였고( $P<0.01$ ), 이 변화는 diltiazem투여기간 중 계속되었으며, 재관류 이후 심박수는 더욱 감소하는 경향을 보였으나 통계적 의미는 없었다(Fig. 3b).

### 2. 심외막심전도의 변화

#### 1) QRS의 변화

Eep의 QRS파는 관동맥결찰 후 1분 부터 polarity의 변화가 나타나 S파가 점차 짧아지고 R파가 점차 커져 관동맥 결찰 후 3~4분 부터는 monopha-

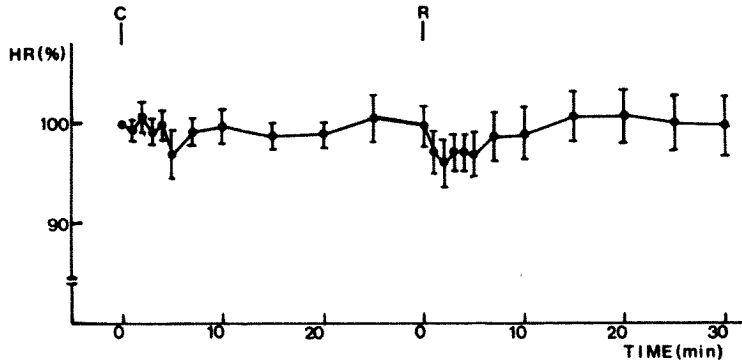


Fig. 3a. Percent changes of heart rate during coronary artery ligation and reperfusion in control group.(C ; clamp, R ; reperfusion)

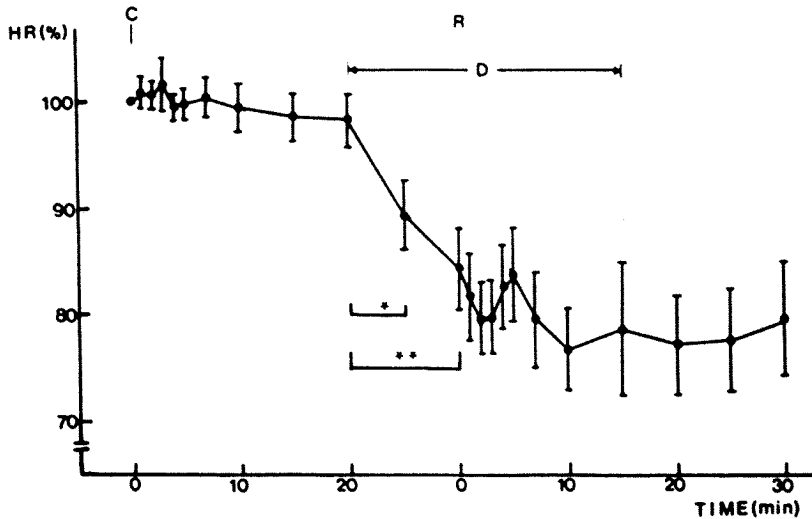


Fig. 3b. Percent changes of heart rate during coronary artery ligation and reperfusion in diltiazem group.

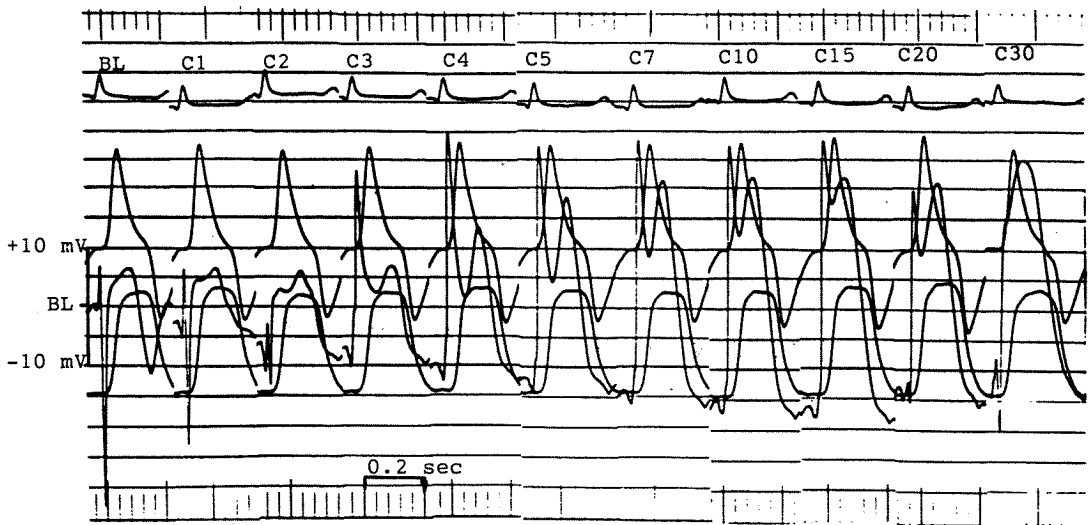


Fig. 4a. Changes of epicardial ECG, LV pressure and LV dp/dt during coronary artery ligation. (BL ; baseline, C ; clamp)



Fig. 4b. Changes of epicardial ECG, LV pressure and LV dp/dt during coronary artery reperfusion. (BL ; baseline, R ; reperfusion)

적인 모양을 나타내었고(Fig. 4a), 관동맥의 재관류 후에는 1분 이내에 결찰 전의 모양으로 회복되었으며(Fig. 4b), 이같은 변화는 diltiazem의 영향을 받지 않았다.

## 2) TQ절의 변화

TQ절은 LAD결찰 직후 급격히 강하하여 결찰 후 4분-7분 사이에 최대강하치(대조군 ;  $-4 \sim -12.5\text{mV}$

( $-7.7 \pm 3.2$ ), diltiazem군 ;  $-2.5 \sim -19\text{mV}$ ( $-10.3 \pm 4.9\text{mV}$ )를 보였고, 다시 재관류시키면 결찰전으로 신속히 회복되는 양상을 보였으며, 이같은 경향은 diltiazem군에서도 변화가 없었다(Fig. 5a, 5b).

## 3) ST절의 변화

ST절은 LAD결찰 직후 급격히 상승하여 결찰 후 4~5분에 최대상승치(대조군 ;  $7 \sim 40\text{mV}$ ( $16.6 \pm 12$

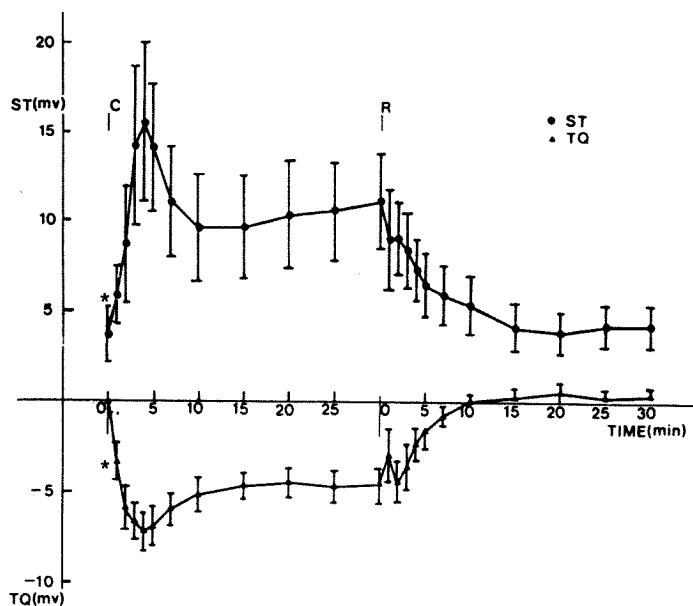


Fig. 5a. Changes of ST segment and TQ segment during coronary artery ligation and reperfusion in control group. \* $p < 0.01$  (C ; clamp, R ; reperfusion)

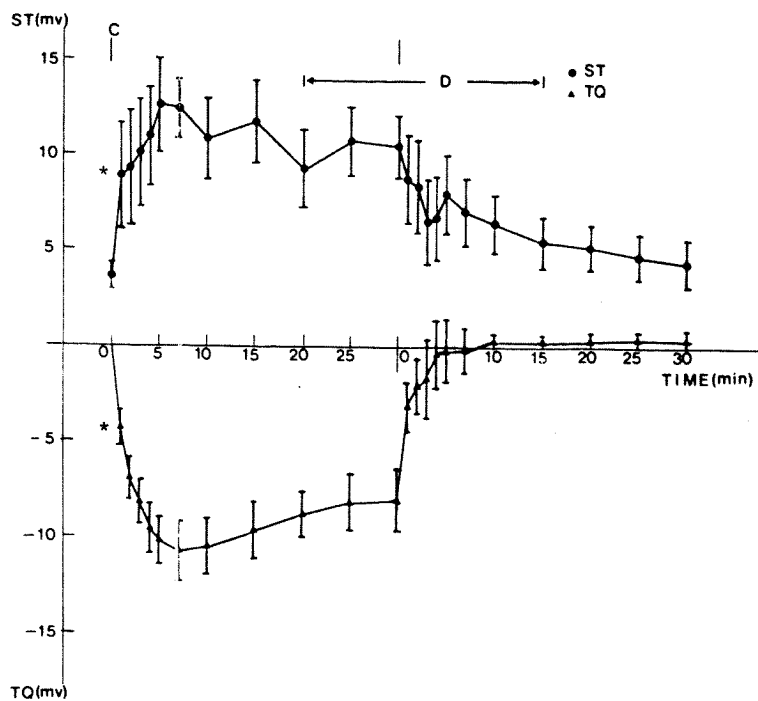


Fig. 5b. Changes of ST segment and TQ segment during coronary artery ligation and reperfusion in diltiazem group.

\* $p < 0.01$  (C ; clamp, R ; reperfusion, D ; diltiazem)

6mV), diltiazem군 :  $-1.5-25\text{mV}(15.4 \pm 6.5\text{mV})$ )를 보였으며, 재관류 이후 서서히 LAD결찰전의 상태로 회복되었고, 이같은 경향은 diltiazem투여군에서도 변화가 없었다(Fig. 5a, 5b).

### 3. dp/dt max와 dp/dt min의 변화

#### 1) dp/dt max의 변화

대조군에서 dp/dt max는 LAD결찰 직후 급속히

감소하기 시작하여 결찰후 2~4분에 평균 10% 감소를 나타내며( $P<0.025$ ), 이후 약간 회복하는 경향을 보였으나 통계적 의미는 없었으며 재관류 7분 이후에는 서서히 회복되어 20분에 최대회복치를 보였다( $P<0.05$ )(Fig. 6a). Diltiazem투여후 10분경에 dp/dt max가 평균 15% 감소하고( $P<0.05$ ), 재관류 1분부터 회복되어 재관류 7분경에 최대회복치를 보였다( $P<0.05$ )(Fig. 7b).

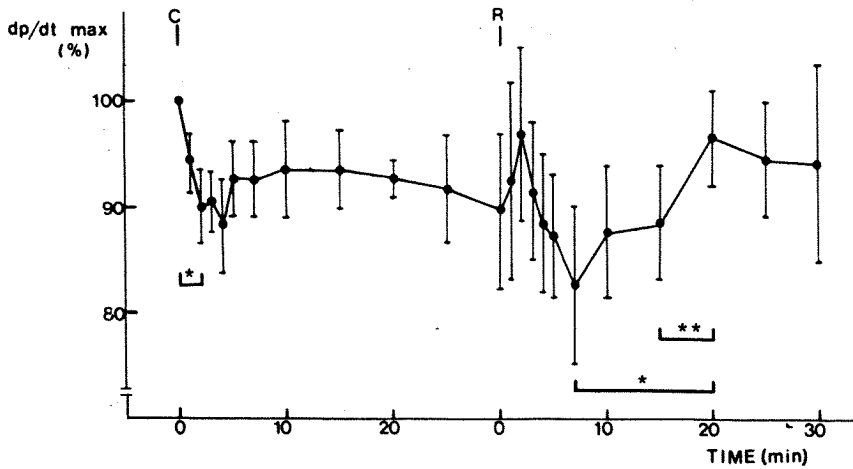


Fig. 6a. Percent changes of LV dp/dt max during coronary artery ligation and reperfusion in control group.

\* $p<0.025$ , \*\* $p<0.05$ (C ; clamp, R ; reperfusion)

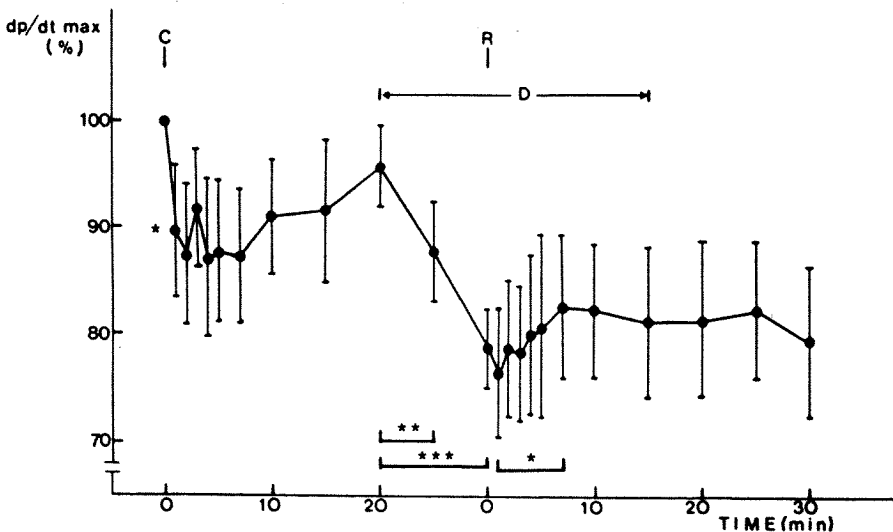


Fig. 6b. Percent changes of LV dp/dt max during coronary artery ligation and reperfusion in diltiazem group.

\* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.005$ (C ; clamp, R ; reperfusion, D ; diltiazem)



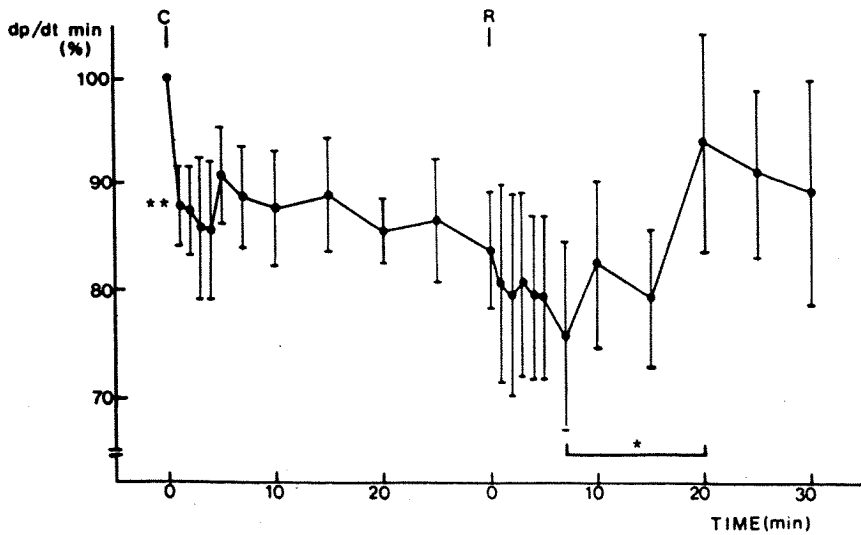


Fig. 7a. Percent changes of LV dp/dt min during coronary artery ligation and reperfusion in control group.  
\*NS, \*\* $p < 0.025$  (C ; clamp, R ; reperfusion)

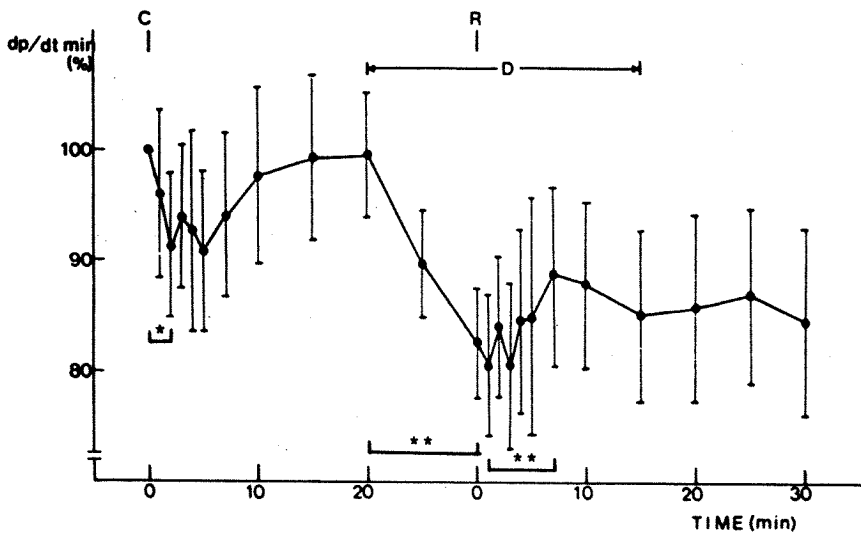


Fig. 7b. Percent changes of LV dp/dt min during coronary artery ligation and reperfusion in diltiazem group.  
\* $p < 0.025$ , \*\* $p < 0.05$  (C ; clamp, R ; reperfusion, D ; diltiazem)

## 2) dp/dt min의 변화

대조군에서 dp/dt min은 LAD결찰직후 감소하여 결찰후 2~4분 뒤에는 평균 10% 정도의 감소를 보이며( $P < 0.025$ ), 이후 의미있는 변화가 없다가 재관류에 의해 더욱 감소하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 재관류 7분 이후 서서히

회복되어 20분에 최대회복치를 보였으나 통계적 유의성은 없었다(Fig. 7a). Diltiazem투여군에서는 diltiazem투여후 10분경에 약 15% 감소하고( $P < 0.05$ ), 재관류 1분부터 회복되어 재관류 7분경에 최대회복치를 보였다( $P < 0.05$ )(Fig. 7b).

#### 4. 허혈성부정맥과 재관류부정맥

##### 1) 허혈성부정맥

허혈성심실세동은 1차실험에서 11마리중 5마리(45%), 2차실험에서는 11마리중 1마리(9%)에서 관찰되었는데, 6회의 허혈성심실세동중 4회가 LAD결찰후 5분 이내에 나타났고 2회가 10분 이후(12분 및 18분)에 관찰되어(Fig. 8), 허혈성부정맥은 모두 LAD결찰후 20분 이내에 발생하였다. Diltiazem투여군에서 5마리 중 1마리에서 만 허혈성심실세동이 관찰된 반면, 대조군에서는 6마리 중 4마리에서 허혈성심실세동이 관찰되었다. 허혈성심실빈맥은 심실세동의 직전에 예외없이 나타나나 Fig. 8에는 일일이 표시하지 않았으며, 심실세동을 제세동한 뒤에도 30초~60초 동안 심실빈맥이 나타나는 경우가 많았다(Fig. 8).

##### 2) 재관류부정맥

재관류심실세동은 1차실험에서 11마리 중 8마리(73%)에서 관찰되었고(Fig. 8), 1마리를 제외하고는 모두 재관류 직후 수초-1분 이내에 관찰되었으며(Fig. 9), 허혈성심실세동이 나타난 개는 예외

없이 재관류심실세동이 나타났다.

대조군에서는 6마리 중 5마리(83%)에서 재관류심실세동이 관찰된 반면, diltiazem투여군에서는 5마리 중 3마리(60%)에서 재관류심실세동이 관찰되었으나, 대조군에서 허혈성심실세동이 더 많이 관찰되었기 때문에 발생한 차이라고 생각된다.

2차 실험에서 11마리 중 4마리에서 재관류심실세동이 관찰되었는데, 이들은 모두 1차 실험에서 재관류심실세동이 관찰되었던 경우였다(Fig. 8).

재관류심실세동이 발생한 군과 없었던 군 사이에 TQ절의 최대강하치는 유의한 차이가 없었으나 (Rep-Vf(+ )군;  $-10.2 \pm 4.1$ , Rep-Vf(-)군;  $-7.8 \pm 4.4$ )(Fig. 10), 재관류 심실세동이 발생한 군과 없었던 군 사이에 ST절의 최대상승치는 유의한 차이가 있었으며(Rep-Vf(+ )군;  $18.5 \pm 11.1$ , Rep-Vf(-)군;  $10.3 \pm 6.9$ ,  $P < 0.05$ ), 허혈성심실세동과 재관류심실세동이 모두 발생한 군은 재관류심실세동만 발생한 군에 비해 ST절의 최대상승치가 유의하게 높았다(Isch-Vf+ Rep-Vf;  $28.5 \pm 7.8$ , Rep-Vf only;  $40.5 \pm 4.7$ ,  $P < 0.01$ )(Fig. 11).

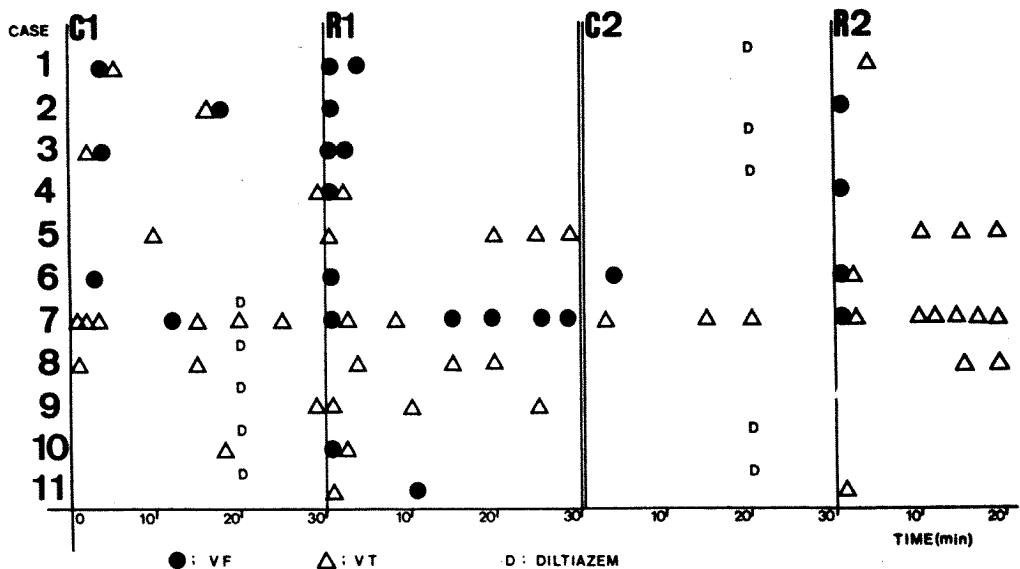


Fig. 8. Development of ventricular tachycardia and fibrillation during coronary artery ligation and reperfusion.

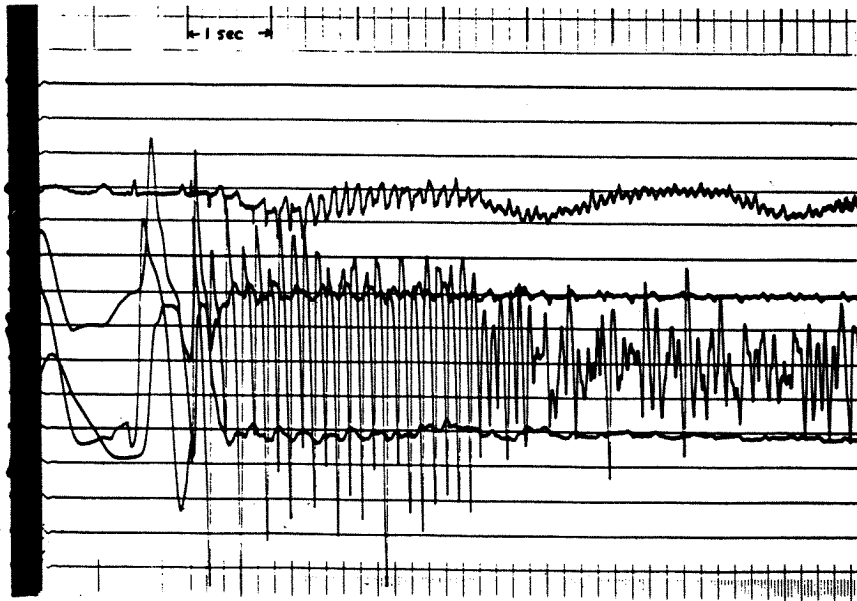


Fig. 9. Mode of onset of ventricular tachycardia and fibrillation on coronary artery reperfusion.

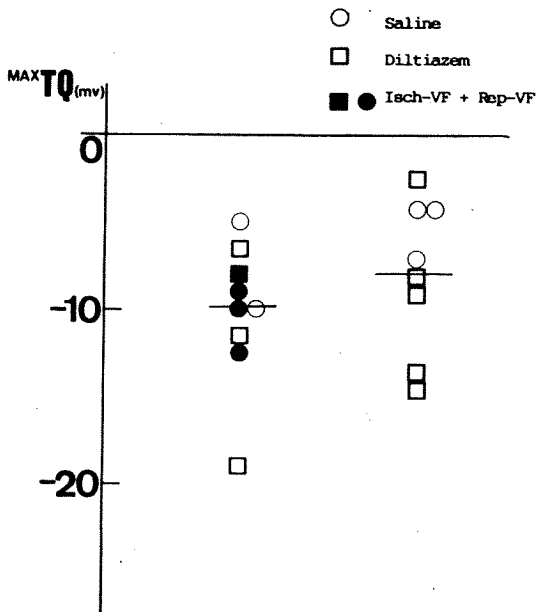


Fig. 10. Distribution of maximal TQ depression between dogs with Rep-VF and dogs without Rep-VF.

(Rep-VF: Ventricular fibrillation induced by coronary artery reperfusion)  
 Saline Diltiazem Isch-VF + Rep-VF

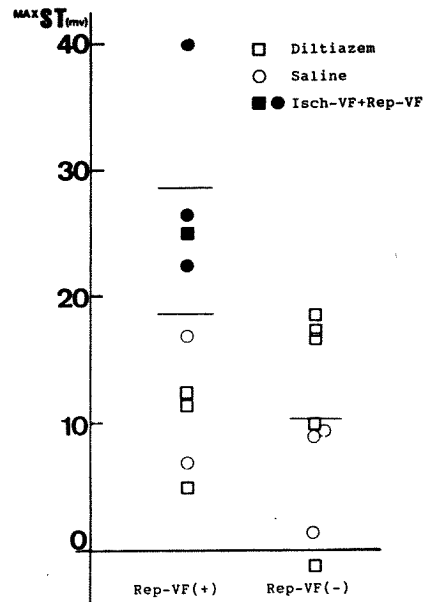


Fig. 11. Distribution of maximal ST elevation between dogs with Rep-VF and dogs without Rep-VF. (Rep-VF: Ventricular fibrillation induced by coronary artery reperfusion).  
 Diltiazem Saline Isch-VF + Rep-VF  
 Rep-VF(+) Rep-VF(-)

## 고 찰

본 연구는 일시적인 국소심근허혈에 의한 손상 전류의 크기가 허혈에 의한 심근의 손상정도를 반영하며 또한 심근의 손상정도가 재관류부정맥의 발생과 관계가 있을 것이라는 생각에서 시작하였으며, 개를 실험대상으로 선택한 이유는 우선 개 심장의 구조 및 전기생리학적 특성이 사람과 유사하며, 혈액동학적변화와 심의막심전도를 동시에 *in vivo* 상태에서 실험하려면 심장이 어느 정도 커야 하기 때문이었다.

대조군과 약물투여군을 무작위로 나누려고 노력하였으나 연구성적에서 기술한 바와 같이 허혈성 심실세동의 발생율이 양군사이에 차이가 있었다. 물론 허혈성심실세동의 발생이 단순히 실험동물의 차이에 의해서만 결정되는 것은 아니며 LAD결찰 부위나 심박수(본 연구에서는 심박조율기를 사용하지 않았음)에 의해서도 영향을 받을 수 있다고 본다. LAD결찰부위는 가급적 LAD기시부에서 1cm 이내로 하였으며 대개 제 1대각지의 근위부에서 결찰하였으며, 심외막심전도전극의 위치도 양극(exploring electrode)은 LAD와 마지막 대각지(diagonal branch)가 형성하는 삼각형부위에서 가급적 심첨부에 가깝게 위치시켰으며, 음극(reference electrode)은 LCX가 분포하는 좌심실의 가급적 lateral wall쪽에 붙이려고 노력하였다. 두 전극 사이의 거리는 통상 4cm 이상이 되었으며, 지름이 약 5~6 mm되는 원반형 전극의 세 부위를 5-0 nylon으로 심외막에 꿰매 붙이면 안정된 심외막심전도를 얻을 수 있었다.

LAD결찰에는 혈관감자를 이용하였는데 결찰 후에 관동맥혈류를 측정하여 혈류가 거의 제로가 되는 것을 확인하지는 않았으나, 정밀한 혈관감자로서 LAD를 완전박리하여 결찰하였으며 육안으로도 심근허혈부위를 확인할 수 있었으므로 확실히 결찰되었다고 생각한다.

관동맥질환에서 심실세동의 발생이 생명과 직접적인 관계가 있기 때문에, 본 실험의 주안점을 심실세동에 두었다. Sugiyama<sup>29)</sup> 등은 재관류부정맥의 분석에서 심실세동을 제외하였는데, verapamil이

심실빈맥을 예방하더라도 심실세동을 막지 못한다면 재관류부정맥에 대한 억제효과를 인정할 수 없다고 본다.

본 실험에서 LAD를 30분간 결찰한 뒤 재관류시킨 이유는 재관류부정맥의 발생빈도가 20분~30분 결찰뒤에 가장 높으며 60분 결찰뒤에는 오히려 빈도가 감소한다는 보고와<sup>30)</sup>, 40분~60분 결찰뒤에는 비가역적 심근손상이 시작된다는 보고<sup>31)</sup>에 의한 것이다. Cox등<sup>32)</sup>은 관동맥결찰 및 재관류에 따른 ventricular fibrillation threshold(VFT)를 관찰하고 45분 결찰 후 재관류시키면 30분 결찰후 재관류시킬 때에 비해 오히려 VFT가 증가한다고 하였으며, Jennings등<sup>33)</sup>은 15분간 관동맥결찰 후 재관류시킬 경우 세포내 칼슘농도의 증가를 관찰할 수 없었다고 하였으므로, 30분 결찰에 의해서 최대의 가역적 심근손상을 유도하고자 하였다.

Kleber등<sup>22)</sup>은 돼지심장을 이용한 심외막하심근 세포의 transmembrane potential의 변화와 국소의 세포외심전도의 비교연구에서, LAD결찰후 최초의 변화로서 휴지기막전위(resting membrane potential)의 감소와 함께 허혈부위의 심전도에서 TQ절의 강도가 관찰되었고, LAD결찰 3분 뒤에는 활동전압의 duration이 단축되고 amplitude가 감소하면서 ST절의 상승이 나타났으며, 마지막으로 허혈부위 중심부의 휴지기막전위가 -65mV에서 무반응상태가 되면서 세포외심전도는 monophasic해 진다고 하였다. 이들의 실험에서 TQ절최대강하치 및 ST절최대상승치는 각각 -15mV 및 +35mV이었으며, 본 실험에서 관찰된 TQ절최대강하치 및 ST절최대상승치는 각각 -19mV 및 +40mV이었다.

Downar등<sup>20)</sup>은 심근허혈 후 수분 이내에 나타나는 부정맥은 TQ절의 최대강하, ST절의 최대상승 및 electrical alternans의 시기와 일치한다고 하였고, 이 electrical alternans의 시기에는 re-entry에 필요한 조건들이 존재한다고 하였다.

Electrical alternans의 시기에 허혈부위의 재분극이 정상부위보다 늦어지면 허혈부위에서 정상부위 쪽으로 전류의 흐름이 발생하여 정상부위에 탈분극효과를 나타내며, 이 손상전류에 의한 re-excitation이 허혈성부정맥의 한 요인이 된다<sup>22)</sup>.

Janse등<sup>24)</sup>은 허혈심근에서 최대손상전류가 나타

날 때 깊은 음성 T파가 기록되면서 심실기의수축이 나타나며 최초의 활동은 언제나 정상 Purkinje 세포에서 관찰된다고 하였고, 이후 나타나는 심실 빈맥에서는 지름 1~2cm의 circus movement가 부정맥을 유지하며, 심실세동에서는 wave front의 fragmentation이 관찰된다고 하였으며, 이들은 결론적으로 조기허혈성부정맥에는 손상전류에 의한 focal mechanism과 macro-and micro-reentry mechanism이 관여한다고 하였다.

본 연구에서 관찰된 6회의 허혈성부정맥 중 4회가 LAD절찰 후 3~5분사이에 관찰되어 TQ절최대강하 및 ST절최대상승시기와 일치하였으며, ST절최대상승치가 허혈성부정맥의 발생과 유의한 관계가 있었다. Miller등<sup>34)</sup>은 variant angina 환자들의 sudden death를 분석한 결과, sudden death 환자들에서 대조군보다 부정맥의 발생빈도가 높았으며, 부정맥이 있었던 군에서 ST절최대상승치가 유의하게 높았다고 하였다.

재관류부정맥의 전기생리학적기전을 두가지로 설명하고 있는데, 첫째는 reentry기전으로서 허혈 심근의 전기생리학적 이질성이 재관류에 의해 일시적으로 더욱 심화되어 re-entry circuit의 형성이 가능해진다는 것이고<sup>24,35)</sup>, 둘째는 자율성향진으로서 허혈심근의 재관류에 따른 idioventricular rate의 증가를 관찰한 결과이다<sup>16,36)</sup>.

재관류부정맥은 허혈성부정맥과 여러가지 차이점이 있다. 재관류부정맥은 심실세동의 빈도가 허혈성부정맥보다 높으며 심실세동의 기간도 더 길고, 대부분 재관류직후 수초 내지 1분 이내에 시작되며 치명율이 허혈성부정맥 보다 높다<sup>37)</sup>.

재관류부정맥의 발생에 영향을 주는 요인들 중 허혈기간과 허혈범위가 중요하다는 증거로서 쥐심장을 이용한 실험에서 허혈기간이 증가할수록 재관류에 따른 심실세동의 빈도가 증가하여 15분간 허혈후 재관류시키면 100%에서 심실세동을 관찰할 수 있었고<sup>38)</sup>, Balke 등<sup>39)</sup>은 개를 이용한 실험에서 20분 내지 30분간 허혈 뒤에 재관류심실세동의 빈도가 가장 높았다고 하였다.

Sheehan and Epstein<sup>12)</sup>은 기존의 관동맥질환이 있어 collateral이 발달되어 있는 경우 재관류심실세동의 위험이 적으며, 허혈손상을 받은 심근의

크기가 허혈성부정맥 및 재관류부정맥의 발생빈도와 관계있다고 하였다<sup>39)</sup>.

Hypoxic saline으로 재관류시켜도 20초 이내에 활동전압이 정상으로 회복되는 것으로 보아 재관류에 따른 전기적회복에 산소가 꼭 필요한 것이 아니라는 사실을 알게 되었으며<sup>40)</sup>, Petropoulos등<sup>6)</sup>은 허혈심근을 정맥혈, low molecular dextran 또는 Tyrode액 용액으로 재관류시켜도 심실세동의 빈도는 변화가 없었으나 재관류속도를 늦추면 재관류부정맥을 방지할 수있다고 하였다. 혈류의 감소 없는 저산소상태의 심근보다 허혈심근의 재관류에서 심실세동의 빈도가 더 높다는 사실은 심근허혈시 축적된 대사산물의 washout이 재관류부정맥의 발생에서 중요하다는 것을 의미한다.

허혈심근에 대한 갑작스런 재관류에 의해 superoxide(O<sub>2</sub>-)와 hydroxyl radical(OH-)과 같은 free radical이 생성될 수 있고, 이 free radical들은 허혈 및 재관류시에 세포손상의 원인 된다. Free radical의 형성에 중요한 효소는 xanthine oxidase로서 허혈시에는 ATP분해산물인 hypoxanthine이 substrate로 풍부하게 존재하기 때문에 재관류에 의해 산소분자가 세포내에 재유입되면, 재관류초기에 superoxide radical이 폭발적으로 생성될 수 있다. Xanthine oxidase inhibitor인 allopurinol의 투여에 의해 재관류부정맥을 방지할 수 있다는 보고와<sup>37)</sup>, free radical scavenger enzyme인 superoxide dismutase 및 catalase를 관동맥절찰이나 재관류전에 투여하여 심근경색의 범위를 감소시킬 수 있다는 보고<sup>41)</sup>에 의하면 free radical이 심근허혈 및 재관류초기에 세포손상을 일으키는 원인들 중의 하나라고 생각된다. 최근 심근세포의 저산소상태배양 실험에 의하면 free radical scavenger enzyme들이 산소투여시 칼슘의 세포내유입을 억제한다고 하며<sup>42)</sup>, 이 결과에 의하면 free radical이 심근허혈 및 재관류초기에 sarcolemmal membrane의 칼슘투과성을 증가시킨다고 생각할 수 있다. Sheridan등<sup>36)</sup>은 alpha-adrenergic receptor blocker인 phentolamine과 prazosin이 심근허혈 및 재관류에 따른 부정맥을 방지하며 재관류시에 관찰되는 idioventricular rate의 증가를 억제한다고 하였고, 이후 Corr등<sup>43)</sup>은 심근허혈기간 중 허혈심근의 alpha-adrenergic re-

ceptor의 수가 증가하며 재관류시킨 후 15분 이후에 정상으로 회복된다고 보고 하였으며, Sharma 등<sup>44)</sup>도 30분간 관동맥결찰 후 재관류시킬 때 phentolamine 100ug을 관동맥으로 투여하여 재관류부정맥을 억제할 수 있었다고 하였으나, Bolli 등<sup>46,47)</sup>은 개를 이용한 실험에서 phentolamine과 prazosine이 관동맥결찰 및 재관류에 따른 부정맥을 방지하지 못한다고 보고하였고, 비교적  $\alpha$ -1 receptor에 선택적으로 작용하는 nicergoline이 허혈성부정맥을 억제한다고 보고하였다. Bolli 등<sup>46,47)</sup>의 연구는 Sheridan 등<sup>36)</sup> 및 Sharma 등<sup>44)</sup>의 연구와 차이가 있는데, 첫째는 실험동물이고, 둘째는 phentolamine과 prazosine의 투여량이다. Sheridan 등<sup>36)</sup>과 Sharma 등<sup>44)</sup>의 연구는 고양이를 대상으로 하였으며, Corr 등<sup>40)</sup>에 의하면 Bolli 등은 약물농도를 너무 높였기 때문에 항부정맥효과를 볼 수 없었다고 하였다.

Folts 등<sup>48)</sup>은 60~80%의 관동맥부분쇄쇄모델에서 관동맥혈류가 주기적으로 감소되었다 회복되는 현상을 관찰하였는데, 이같은 현상은 aspirin, ibuprofen 및 indomethacin 투여에 의해 소실되었으나, heparin, papaverine 및 nitroglycerin의 투여에는 반응이 없었다. 이들은 관동맥협착부위의 혈소판 응집체에 의하여 주기적인 혈류의 변화가 온다고 하였다. Kowey 등<sup>49)</sup>은 prostacyclin이 심근허혈 및 재관류에 따른 심실세동역치에는 영향을 미치지 않으나, ergonovine의 혈관수축효과와 심실세동유도 효과를 반전시킨다고 하였으며, 개관동맥의 부분쇄쇄모델에서 주기적인 관동맥혈류의 감소에 따라 반복적기의수축 및 심실세동에 대한 역치가 감소하며, 이같은 현상이 prostacyclin이나 indomethacin의 투여에 의해 억제된다고 하였다<sup>50)</sup>.

심근허혈 및 재관류시에는 국소관정맥의 thromboxane농도가 증가하며 thromboxane synthetase억제제인 dazoxiben(UK-37248) 투여 후 재관류심실세동의 현저한 감소를 보았다는 보고<sup>51)</sup>와 역시 thromboxane synthetase억제제인 UK-38485 투여 후 재관류심실세동의 현저한 감소와 thromboxane분비의 감소를 관찰하였다는 보고<sup>52)</sup>는 thromboxane도 재관류부정맥의 발생요인들 중 하나일 가능성을 시사한다.

허혈심근의 재관류에 따른 칼슘유입의 증가기전

을 세가지로 나누어 생각해보면 첫째, slow calcium channel을 통한 유입, 둘째, sodium-calcium교환에 의한 유입<sup>33,54)</sup>, 셋째, 비특이적인 세포막칼슘투과성의 변화에 의한 유입이 있을 수 있다.

Murphy 등<sup>42)</sup>은 배양한 chick embryo심실세포모델을 이용한 실험에서 산소재투여에 따른 세포내 칼슘농도의 증가를 방지하려면 verapamil을 저산소상태가 시작되기 전에 투여하여야 한다고 하였고, 칼슘통로가 열리려면 칼슘통로의 phosphorylation이 이루어져야 하며 이 phosphorylation에는 에너지가 필요한데<sup>55)</sup>, 심근허혈시에는 ATP가 고갈된 상태이기 때문에 칼슘통로의 기능이 저하되어 있을 가능성이 크며, 또한 산소재투여시 칼슘통로의 conductance는 정상에 비해 훨씬 낮은 것도 관찰되었다. 칼슘통로에 대한 agonist인 BAYK8644를 사용하여 같은 실험을 반복하여도 산소재투여시 칼슘이동에 영향을 주지 않았다는 사실은 산소재투여초기에 칼슘통로의 기능이 저하된 상태라는 것을 의미한다<sup>42)</sup>.

Dichlorobenzamil은 amiloride analog로서 sodium-calcium교환을 차단하는 특성이 있는데, dichlorobenzamil은 산소재투여 개시후 30분 뒤에 투여하여도 칼슘유입을 감소시킬 수 있었다<sup>42)</sup>. 또한 심근허혈시에 ATP의 감소에 의해 Na-K-ATPase가 억제되기 때문에 세포내 sodium농도가 증가하여 Na-Ca교환기전이 활성화됨으로써 세포내칼슘유입이 증가될 가능성이 있다<sup>54)</sup>.

앞에서 기술한 바와 같이 저산소상태에서 배양한 심근세포를 이용한 실험에서 free radical scavenger enzyme들이 산소재투여후 칼슘유입을 어느 정도 방지한다고 한다<sup>42)</sup>. 이상의 결과를 종합하여 보면 심근세포의 허혈 및 재관류초기에 칼슘유입의 중요한 기전은 주로 Na-Ca exchange와 free radical 또는 다른 원인에 의한 sarcolemmal membrane의 칼슘투과성의 증가에 의한 것이라고 볼 수 있다. Shine 등<sup>56)</sup>은 심근허혈초기의 sarcolemmal membrane의 투과성의 증가는 비교적 특이적이고 선택적인 것이며, 재관류액의 칼슘농도를 낮춤으로써 허혈성심근손상을 감소시킬 수 있다고 하였다. 세포내칼슘농도가 증가하면 ATPase가 활성화되어 ATP가 감소하며 phospholipase 및 catalase 같은 ca-

tabolic enzyme들이 활성화되어 세포막의 투과성을 증가시킬 수 있다<sup>29,57)</sup>. 본 실험에서 재관류심실세동이 대조군에서는 6마리 중 5마리에서 나타났고 diltiazem투여군에서는 5마리 중 3마리에서 관찰되었다. 허혈성심실세동이 대조군에서는 6마리 중 4마리에서 나타났으나 diltiazem투여군에서는 5마리 중 1마리에서만 관찰되었으며, 허혈성심실세동이 있었던 개는 예외없이 재관류심실세동이 관찰되었던 것을 감안한다면 대조군에서는 허혈성심실세동이 없었던 2마리 중 1마리에서, diltiazem투여군에서는 허혈성심실세동이 없었던 4마리 중 2마리에서 재관류심실세동이 나타났으므로 diltiazem의 재관류심실세동에 대한 억제효과를 인정할 수 없으나, 실험동물의 숫자가 적기 때문에 결정적인 결론이라고 할 수는 없다.

재관류부정맥에 대한 칼슘길항제들의 억제효과를 검토한 많은 실험들이 실험동물, 심근허혈기간, 약물투여량 및 투여방법에 있어 서로 차이가 있기 때문에 이들 실험결과들을 일률적으로 비교하기는 어렵지만<sup>38)</sup>, 흔히 쓰이는 칼슘길항제들 중 nifedipine은 재관류부정맥에 대한 억제효과가 거의 없는 것으로 알려져 있다<sup>27,58)</sup>.

Kaumann and Aramendia<sup>59)</sup>가 verapamil의 허혈성심실세동에 대한 억제효과를 보고한 이래 여러 실험적연구에 의해 verapamil과 diltiazem의 허혈성부정맥에 대한 억제효과가 보고 되었으며<sup>25,26,60)</sup>, 재관류부정맥에 대한 verapamil의 억제효과에 대하여는 부정적인 보고와<sup>61)</sup>, 긍정적인 보고들<sup>29,58,62,63)</sup>이 있다.

Brooks 등<sup>60)</sup>은 verapamil을 관동맥결찰전에 투여하였을 때 재관류부정맥을 방지하였으나 재관류직전에 투여하였을 때는 효과가 없었다고 하였고, Sheehan 등<sup>27)</sup>은 diltiazem 0.2mg/kg를 LCX결찰전에 bolus로 투여한 뒤 10ug/kg/min으로 지속주입하였으나 재관류심실세동을 방지할 수 없었으며, Schwartz 등<sup>28)</sup>은 고양이를 이용한 실험에서 diltiazem 0.1mg/kg를 bolus로 투여한 뒤 0.2mg/kg/hr로 지속주입하였는데, diltiazem이 2분간의 관동맥결찰 및 30초간의 left stellate ganglion자극에 의하여 발생한 심실빈맥과 심실세동을 방지하였으며, 관동맥결찰전 15분부터 diltiazem을 투여하면 20분간 관동맥

결찰 후 재관류시 나타나는 재관류심실세동을 방지할 수 있었으나, 재관류 3분전에 투여하였을 때는 재관류심실세동을 방지할 수 없었다고 하였다.

Diltiazem은 전기생리학적 효과가 verapamil과 유사하여 SA결절의 spontaneous rate를 감소시키며, AV결절의 전도시간과 functional refractory period를 증가시킨다<sup>64,65,66)</sup>. Clusin 등<sup>25)</sup>은 diltiazem을 0.02mg/kg/min로 지속주입하면 25분 부터 diltiazem농도가 안정상태( $173 \pm 84 \text{ ng/ml}$ )에 도달하며 주입을 중지하면 exponential curve를 그리며 농도가 감소한다고 하였다. 본 실험에서는 diltiazem을 재관류시키기 10분전 부터 0.02mg/kg/min의 속도로 25분간 정맥주사하였는데, 10분간 주입한 양은 200 ug/kg이었다. Antman 등<sup>64)</sup>은 diltiazem을 100ug/kg 투여하면 AV결절의 전도시간과 functional refractory period의 연장이 나타난다고 하였고, Nakaya 등<sup>67)</sup>은 diltiazem 200ug/kg를 투여하면 평균동맥압이 10% 감소한다고 하였으며, Saikawa 등<sup>68)</sup>은 diltiazem의 저농도(1ug/ml)에서 활동전압의 plateau level의 하강 및 plateau duration의 단축과 함께 수축력의 감소가 관찰되나 Vmax와 휴지기막전위는 변화가 없는 반면, 고농도(5ug/ml)에서는 Vmax도 감소한다고 하였다.

본 실험에서도 diltiazem투여 후 심박수, LV dp/dt max 및 LV dp/dt min의 유의한 감소를 볼 수 있었으므로, diltiazem의 효과는 충분히 나타났다고 생각되며, 본 연구에서 diltiazem의 재관류심실세동에 대한 억제효과를 관찰할 수 없었던 것은 diltiazem을 허혈성심근손상이 최대로 나타난 후에 투여했기 때문이라고 생각된다.

칼슘길항제가 허혈심근의 보호효과를 나타낸다는 보고는 많다<sup>57,69,70,71,72)</sup>. 특히 verapamil은 항아드레날린효과가 있으며<sup>73,74,75,76)</sup> 혈소판응집 및 혈소판의 serotonin분비를 억제한다고 한다<sup>77)</sup>. 이상을 종합하여 보면, 칼슘길항제는 주로 허혈심근의 보호효과를 가지며, 재관류부정맥에 대한 억제효과는 허혈성심근손상의 억제에 의한 이차적효과일 가능성이 크며, 칼슘통로차단효과 이외의 항아드레날린효과 및 항혈소판효과가 복합적으로 작용하여 심근허혈 및 재관류에 따른 부정맥에 대한 억제효과를 나타내는 것으로 생각된다.

Diltiazem의 허혈성부정맥 및 재관류부정맥에 대한 효과를 확실히 규명하기 위해서는 약물투여 시기 및 투여방법과 혈중농도를 다양하게 변화시켜 보아야 할 것이며, 기전을 규명하기 위해서는 세포내 칼슘이온농도의 시간경과에 따른 측정이 필요하다고 생각한다.

## 결 론

실험견에서 LAD의 30분 결찰에 의한 국소심근 허혈을 유도한 후 재관류시켜 허혈심근과 정상심근사이의 손상전류의 변화를 기록하고, 손상전류의 크기와 허혈성부정맥 및 재관류부정맥의 관계를 검토하였으며, 재관류 10분전부터 diltiazem을 투여하여 재관류심실세동에 대한 효과를 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) LAD결찰 후 심의막심전도의 QRS파는 polarity의 변화를 보여 3~4분부터 monophasic한 모양이 되었으며, TQ절은 강하하여 4~7분에 최대강하치를 보였으며, ST절은 상승하여 4~5분에 최대상승치를 보였다. 이같은 변화는 재관류에 의해 신속히 회복되었으며, diltiazem의 영향을 받지 않았다.

2) LV dp/dt max와 LV dp/dt min의 절대치는 LAD 결찰 후 2~4분에 평균 10% 감소하고 재관류 7분 부터 회복되어 20분에 최대회복치를 보였으며, diltiazem을 투여하면 평균 15% 감소하고 재관류 1분 부터 회복되어 7분경에 최대회복치를 보였다.

3) 허혈성심실세동은 TQ절 최대강하 및 ST절 최대상승시에 관찰되었으며, 6회 중 4회가 LAD결찰 후 3~5분에 관찰되었고 허혈성심실세동이 있었던 경우는 예외없이 재관류심실세동이 관찰되었다. 재관류심실세동은 11마리 중 8마리에서 관찰되었고 1마리를 제외하고는 모두 재관류 직후 수초 내지 1분 이내에 나타났다.

4) 재관류심실세동이 발생한 군은 없었던 군에 비해 심의막심전도의 ST절 최대상승치가 유의하게 높았으며 (Rep-VF(+ )군 ;  $18.5 \pm 11.1$ , Rep-VF(- )군 ;  $10.3 \pm 6.9$ ,  $p < 0.05$ ), 허혈성심실세동과 재관류심실세동이 모두 발생한 군은 재관류심실세동만 발생한 군에 비해 ST절 최대 상승치가 유의하게

높았다(Isch-VF+Rep-VF ;  $28.5 \pm 7.8$ , Rep-VF ;  $10.5 \pm 4.7$ ,  $p < 0.01$ ).

5) 재관류심실세동은 대조군에서는 6마리 중 5마리(83%), diltiazem군에서는 5마리 중 3마리(60%)에서 발생하였으나 대조군에서 허혈성심실세동이 더 많았던 점을 감안하면 diltiazem의 재관류부정맥에 대한 억제효과는 인정할 수 없었다.

이상의 결과로 심의막심전도의 ST절 최대상승치가 허혈성 부정맥 및 재관류부정맥의 발생을 예측할 수 있는 지표라는 사실을 알았으며, diltiazem을 재관류 직전에 투여하여서는 재관류심실세동을 억제할 수 없으나, diltiazem군에서 재관류 이후 LV dp/dt의 회복이 빠른 것으로 보아 diltiazem이 심근허혈 및 재관류에 의한 손상으로 부터 심근을 보호하는 효과가 있는 것으로 생각된다.

## PREFERENCES

- 1) Kannel WB, Cupples LA, D'Agostino RB : Sudden death risk in overt coronary heart disease : Framingham study. *Am Heart J* 113 : 799-804, 1987
- 2) Cornheim J, Von Schulthess-Rechberg A : Ueber die Folgen der Kranzarterienverschliessung fur das Herz. *Virchows Arch Pathol Anat* 85 : 503-537, 1881
- 3) Tennant R, Wiggers CJ : The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 112 : 351-361, 1935
- 4) Harris AS, Estandia A, Tillotson RF : Ventricular ectopic rhythms and ventricular fibrillation following cardiac sympathectomy and coronary occlusion. *Am J Physiol* 165 : 505-512, 1951
- 5) Sewell WH, Koth DR, Huggins CE : Ventricular fibrillation in dogs after sudden return of flow to the coronary artery. *Surgery* 48 : 1050-1053, 1955
- 6) Petropoulos PC, Meijne NG : Cardiac function during perfusion of the circumflex coronary artery, with venous blood, low-molecular dextran, or Tyrode solution. *Am Heart J* 68 : 370-382, 1964



- 7) Battle WE, Naimi S, Avitall B, et al : *Distinctive time course of ventricular vulnerability to fibrillation during and after release of coronary ligation*. *Am J Cardiol* 34 : 42-47, 1974
- 8) Levites R, Banka VS, Helfant RH : *Electrophysiologic effects of coronary occlusion and reperfusion : Observation of dispersion of refractoriness and ventricular automaticity*. *Circulation* 52 : 760-765, 1975
- 9) Corbalan R, Verrier RL, Lown B : *Differing mechanisms for ventricular vulnerability during coronary artery occlusion and release*. *Am Heart J* 92 : 223-230, 1976
- 10) Markis JE, Malagold M, Parker JA, et al : *Myocardial salvage after intracoronary thrombolysis with streptokinase in acute myocardial infarction. Assessment by intracoronary thallium-201*. *NEJM* 305 : 777-782, 1981
- 11) Goldberg S, Greenspon AJ, Urban PLM, et al : *Reperfusion arrhythmias : A marker of restoration of antegrade flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction*. *Am Heart J* 105 : 26-32, 1983
- 12) Sheehan FH, Epstein SE : *Determinants of arrhythmic death during coronary artery reperfusion : Effects of perfusion bed size*. *Am Heart J* 105 : 911-914, 1983
- 13) Downar E, Janse MJ, Durrer D : *The effect of "ischemic blood" on transmembrane potentials of normal porcine ventricular myocardium*. *Circulation* 55 : 455-462, 1977
- 14) Cox JL, Daniel TM, Boineau JP : *The electrophysiologic time-course of acute myocardial ischemia and the effects of early coronary artery reperfusion*. *Circulation* 48 : 971-983, 1973
- 15) Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, et al : *Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs*. *J Clin Invest* 56 : 978-985, 1975
- 16) Penkoske PA, Sobel BE, Corr PB : *Disparate electrophysiological alterations accompanying dysrhythmia due to coronary occlusion and reperfusion in the cat*. *Circulation* 58 : 1023-1035, 1978
- 17) Murdock DK, Loeb JM, Euler DE, et al : *Electrophysiology of coronary reperfusion. A mechanism for reperfusion arrhythmias*. *Circulation* 61 : 175-412, 1980
- 18) Kaplinsky E, Ogawa S, Michelson EL, et al : *Instantaneous and delayed ventricular arrhythmias after reperfusion of acutely ischemic myocardium : Evidence of multiple mechanisms*. *Circulation* 63 : 333-340, 1981
- 19) Russel DC, Oliver MF : *Ventricular refractoriness during acute myocardial ischemia and its relationship to ventricular fibrillation*. *Cardiovasc Res* 12 : 221-228, 1978
- 20) Downar E, Janse MJ, Durrer D : *The effect of acute coronary artery occlusion on subepicardial transmembrane potentials in the intact porcine heart*. *Circulation* 56 : 217-224, 1977
- 21) Russel DC, Wojtczak J, Oliver MF : *Combined electrophysiological technique for assessment of the cellular basis of early ventricular arrhythmias*. *Lancet* 2 : 686-688, 1977
- 22) Kleber AG, Janse MJ, Van Capelle FJL, et al : *Mechanism and time course of ST and TQ segment changes during acute regional myocardial ischemia in the pig heart determined by extracellular and intracellular recordings*. *Circ Res* 42 : 603-613, 1978
- 23) Lazzara R, El-Sheriff N, Hope RR, et al : *Ventricular arrhythmias and electrophysiological consequences of myocardial ischemia and infarction*. *Circ Res* 42 : 740-749, 1978
- 24) Janse MJ, van Capelle FJL, Morsink H, et al : *Flow of "injury" current and patterns of excitation during early ventricular arrhythmias in acute regional myocardial ischemia in isolated porcine and canine hearts. Evidence for two different arrhythmogenic mechanisms*. *Circ Res* 47 : 151-165, 1980
- 25) Clusin WT, Bristow MR, Baim DS, et al : *The effects of diltiazem and reduced serum ionized calcium on ischemic ventricular fibrillation in the dog*. *Circ Res* 50 : 518-526, 1982

- 26) Clusin WT, Buchbinder M, Ellis AK, et al : *Reduction of ischemic depolarization by calcium channel blocker diltiazem. Correlation with improvement of ventricular conduction and early arrhythmias in the dog.* *Circ Res* 54 : 10-20, 1984
- 27) Sheehan FH, Epstein SE : *Effects of calcium channel blocking agents on reperfusion arrhythmias.* *Am Heart J* 103 : 973-977, 1982
- 28) Schwartz PJ, Priori SG, Vanoli E, et al : *Efficacy of diltiazem in two experimental feline models of sudden cardiac death.* *J Am Coll Cardiol* 8 : 661-8, 1986
- 29) Sugiyama S, Hattori M, Miyazaki Y, et al : *The effect of verapamil on reperfusion arrhythmia in canine heart.* *Jpn Circ J* 49 : 1235-1242, 1985
- 30) Balke CW, Kaplinsky E, Michelson EL, et al : *Reperfusion ventricular tachyarrhythmias. Correlation with antecedent coronary artery occlusion tachyarrhythmias and duration of myocardial ischemia.* *Am Heart J* 101 : 449-456, 1981
- 31) Jennings RB, Reimer KA : *Biology of experimental, acute myocardial ischemia and infarction.* In : Hearse DJ, de Leiris J.(Eds.) *Enzymes in cardiology : Diagnosis and Research*, pp21-57, New York : John Wiley & Sons(1978).
- 32) Cox DA, Verrier R, Baughman K, et al : *Time course of vulnerability to reperfusion-induced ventricular fibrillation*(Abstract). *Am J Cardiol* 47 : 461, 1981
- 33) Jennings RB, Schaper J, Hill ML, et al : *Effects of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. Changes in cell volum, electrolyte, metabolites and ultrastructures.* *Circ Res* 56 : 262-278, 1985
- 34) Miller DD, Waters DD, Szlachcic J, et al : *Clinical characteristics associated with sudden death in patients with variant angina.* *Circulation* 66 : 588-592, 1982
- 35) Fugimoto T, Peter T, Hamamoto H, et al : *Electrophysiologic observations on ventricular tachyarrhythmias following reperfusion.* *Am Heart J* 105 : 201-209, 1983
- 36) Sheridan DJ, Penkoske PA, Sobel BE, et al : *Alpha-adrenergic contributions to dysrhythmia during myocardial ischemia and reperfusion in cats.* *J Clin Invest* 65 : 161-171, 1980
- 37) Manning AS, Coltart DJ, Hearse DJ : *Ischemia and reperfusion-induced arrhythmia in the rat. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol.* *Circ Res* 55 : 545-548, 1984
- 38) Manning AS, Hearse DJ : *Reperfusion-induced arrhythmias : Mechanisms and prevention.* *J Mol Cell Cardiol* 16 : 497-518, 1984
- 39) Sheehan FH, Epstein SE : *Determinants of arrhythmic death during coronary artery reperfusion : Effects of perfusion bed size.* *Am Heart J* 105 : 911-914, 1983
- 40) Corr PB, Witkowski FX : *Potential electrophysiologic mechanisms responsible for dysrhythmias associated with reperfusion of ischemic myocardium.* *Circulation* 68(suppl. I) : I-16-I-24, 1983
- 41) Jolly SR, Kane WJ, Bailie MB, et al : *Canine myocardial reperfusion injury. It's reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase.* *Circ Res* 54 : 277-285, 1984
- 42) Murphy JG, Marsh JD, Smith TW : *The role of calcium in ischemic myocardial injury.* *Circulation* 75(suppl. V) : V-15-V-24, 1987
- 43) Corr PB, Shayman JA, Kramer JB, et al : *Increased alpha-adrenergic receptors in ischemic cat myocardium. A potential mediator of electrophysiological derangements.* *J Clin Invest* 67 : 1232-1236, 1981
- 44) Sharma A, Lee B, Saffitz B, et al : *Alpha-adrenergic mediated accumulation of calcium in reperfused myocardium.* *J Clin Invest* 72 : 802-818, 1983
- 45) Williams LT, Guerrero JL, Leinbach RC, et al : *Prevention of reperfusion dysarrhythmias by selective coronary alpha-adrenergic blockade*(Abstract). *Am J Cardiol* 49 : 1046, 1982
- 46) Bolli R, Brandon TA, Fisher DJ, et al : *Disparate effects of alpha-blocking agents in experimental myocardial ischemia*(Abstract). *Clin Res* 30 : 173A, 1982
- 47) Bolli R, Brandon TA, Fisher DJ, et al : *Alpha-*

- adrenergic blockade does not prevent arrhythmias during coronary occlusion and reperfusion in the dog(Abstract). *Clin Res* 30 : 173A, 1982
- 48) Folts JD, Gallagher K, Rowe GG : Blood flow reductions in stenosed canine coronary arteries. Vasospasm or platelet aggregation ? *Circulation* 65 : 248-255, 1982
  - 49) Kowey PR, Verrier RL, Lown B : Effects of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) on vulnerability to ventricular fibrillation in the normal and ischemic canine heart. *Eur J Pharmacol* 80 : 83-91, 1982
  - 50) Kowey PR, Verrier RL, Lown B, et al : Influence of intracoronary platelet aggregation on ventricular electrical properties during partial coronary artery stenosis. *Am J Cardiol* 51 : 596-602, 1983
  - 51) Coker SJ : Evidence that thromboxane contributes to ventricular fibrillation induced by reperfusion of the ischemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 14 : 483-485, 1982
  - 52) Coker SJ : Further evidence that thromboxane exacerbates arrhythmias : Effects of UK38485 during coronary artery occlusion and reperfusion in anesthetized greyhounds. *J Mol Cell Cardiol* 16 : 633-641, 1984
  - 53) Mullins LJ : The generation of electric currents in cardiac fibers by Na/Ca exchange. *Am J Physiol* 236(3) : C103-C110, 1979
  - 54) Barry WH, Hasin Y, Smith JW : Sodium pump inhibition enhanced calcium influx via sodium-calcium exchange, and positive inotropic response in cultured heart cells. *Circ Res* 56 : 231-241, 1985
  - 55) Carafoli E : The homeostasis of calcium in heart cells. *J Mol Cell Cardiol* 17 : 203-, 1985
  - 56) Shine KI, Douglas AM, Ricchiuti NV : Calcium, strontium, and barium movements during ischemia and reperfusion in rabbit ventricle. Implications for myocardial preservation. *Circ Res* 43 : 712-720, 1978
  - 57) Kingma JG, Deniss AR, Hearse DJ, et al : Limitation of infarct size for 24 hours by combined treatment with allopurinol plus verapamil during acute myocardial infarction in the dog. *Circulation* 75(suppl. V) : V-25-V-33, 1987
  - 58) Riberiro LGT, Brandon TA, Debauche TL, et al : Antiarrhythmic and hemodynamic effects of calcium channel blocking agents during coronary arterial reperfusion. Comparative effects of verapamil and nifedipine. *Am J Cardiol* 48 : 69-74, 1981
  - 59) Kaumann and Aramendia P : Prevention of ventricular fibrillation induced by coronary ligation. *J Pharmacol Exp Ther* 164 : 326-332, 1968
  - 60) Brooks WW, Verrier RL, Lown B : Protective effect of verapamil on vulnerability to ventricular fibrillation during myocardial ischemia and reperfusion. *Cardiovasc Res* 14 : 295-302, 1980
  - 61) Naito M, Michelson EL, Kmetzo JJ, et al : Failure of antiarrhythmic drugs to prevent experimental reperfusion ventricular fibrillation. *Circulation* 63 : 70-79, 1981
  - 62) Carbonin P, Di Gennaro M, Valle R, et al : Inhibitory effect of anoxia on reperfusion-and digitalis-induced ventricular tachyarrhythmias. *Am J Physiol* 240 : H730-737, 1981
  - 63) Bergey JL, Wendt RL, Nocella K, et al : Acute coronary artery occlusion-reperfusion arrhythmias in pigs. Antiarrhythmic & antifibrillatory evaluation of verapamil, nifedipine, prenylamine and propranolol. *Eur J Pharmacol* 97 : 95-103, 1984
  - 64) Antman EM, Stone PH, Muller JE, et al : Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part I : Basic and clinical electrophysiologic effects. *Ann Int Med* 93 : 875-885, 1980
  - 65) Mitchell LB, Schroeder JS, Mason JW : Comparative clinical electrophysiologic effects of diltiazem, verapamil and nifedipine : A review. *Am J Cardiol* 49 : 629-635, 1982
  - 66) McCall D : Excitation-contraction coupling in cardiac and vascular smooth muscle : Modification by calcium-entry blockade. *Circulation* 75 (suppl V) : V-3-V-4, 1987
  - 67) Nakaya H, Schwartz A, Millard RW : Reflex

- dromotropic and inotropic effect of calcium channel-blocking agents in conscious dogs. Circ Res* 52 : 302-322, 1983
- 68) Saikawa T, Nakamoto Y, Arita M : *Electrophysiologic effects of diltiazem, a new slow channel inhibitor, on canine cardiac fibers. Jpn heart J* 18 : 235-245, 1977
- 69) Reimer KA, Lowe JE, Jennings RB : *Effects of the calcium antagonist verapamil on necrosis following temporary coronary artery occlusion in dog. Circulation* 55 : 581-587, 1977
- 70) Weishaar R, Ashikawa K, Bing RJ : *Effects of diltiazem, a calcium antagonist, on myocardial ischemia. Am J Cardiol* 43 : 1137-1143, 1979
- 71) Yoon SB, McMillin-Wood JB, Michael LH, et al : *Protection of canine cardiac mitochondrial function by verapamil-cardioplegia during ischemic arrest. Circ Res* 56 : 704-708, 1985
- 72) 정준기 · 임상무 · 이명철 · 고창순 · 이문호, Norman D LaFrance : 실험적 심근경색증의 재관류에서 칼슘길항제의 심근보호효과에 관한 연구. 순환기 17 : 719-733, 1987
- 73) Wit AL, Cranefield PF : *Triggered and automatic activity in the canine coronary sinus. Circ Res* 41 : 435-445, 1977
- 74) Sterma AD, Corr PB : *Relative alpha-1-adrenergic blocking activity of calcium antagonists. An explanation for differential antiarrhythmic efficacy(Abstract). Circ Res* 30 : 219A, 1982
- 75) Kerliner JS, Motulsky HJ, Dunlop J, et al : *Verapamil competitively inhibits alpha-adrenergic and muscarinic but not beta-adrenergic receptors in rat myocardium. J Cardiovasc Pharmacol* 4 : 515-520, 1982
- 76) Motulsky HJ, Snavely MD, Hughes RJ, et al : *Interaction of verapamil and other calcium channel blockades with alpha-1 and alpha-2 adrenergic receptors. Circ Res* 52 : 226-231, 1983
- 77) Ikeda Y, Kikuchi M, Toyama K, et al : *Inhibition of human platelet functions by verapamil. Thrombos Haemostas* 45 : 158-161, 1981