관상동맥 스텐트 시술전에 실시한 국소 Nitric Oxide Donor 전달 요법 효과

전남대학교 의과대학 내과학교실, 전남대학교 의과학 연구소*
정명호* · 박종철 · 차광수 · 배 열 · 안영근
박주형 · 조정관* · 박종춘* · 강정채*

= Abstract =

The Effects of Local Nitric Oxide Donor Delivery in Stented Patients

Myung Ho Jeong, M.D.,* Jong Cheol Park, M.D., Kwang Soo Cha, M.D., Youl Bae, M.D., Young Keun Ahn, M.D., Joo Hyung Park, M.D., Jeong Gwan Cho, M.D.,* Jong Chun Park, M.D.,* Jung Chaee Kang, M.D.*
Department of Internal Medicine, Chonnam University Medical School, The Research Institute of Medical Sciences of Chonnam National University, Kwangju, Korea*

Background : The endovascular stent has been applied clinically in acute arterial occlusions after intimal dissection by angioplasty and in the prevention of restenosis. However, subacute stent thrombosis and restenosis remain major concerns in clinical stenting despite intravscular ultrasound guidance and high pressure inflation. Moreover, anticoagulation before and after stent implantation may be required for long periods and complicated by bleeding. A new strategy may be local drug delivery, which maintains sustained local concentration and may limit systemic complications. To evaluate the efficacy of local Nitric Oxide(NO) donor delivery on acute or subacute stent thrombosis and bleeding complications in patients, local NO donor delivery was performed in stented patients.

Method : NO donor(2.0mg, Molsidomine) was delivered(1.0ml/min over 10 min) using the Dispatch Catheter, after predilation of target lesions in 15 patients(8 angina, 7 myocardial infarction, mean age 53±11.5 yr.) without heparin or nitrate infusion after stenting. After local NO donor delivery, Palmaz-Schatz stents were placed with standard methods. APTT and CK were checked at 1 hr, 3 hrs and 24 hrs after local NO donor delivery and stenting. Follow-up coronary angiograms were done 48 hrs after stenting.

Result : All patients had no hypotensive effects, no ischemic symptoms or no ECG changes during and after local NO donor delivery. APTT and CK values were not changed at 3 and 24 hrs after local NO donor delivery and stenting. This allowed early arterial sheath removal. Follow-up coronary angiograms at 48 hrs showed all stents patent without stent recoil, with TIMI III flow, and without intrastent thrombus. No target lesion revascularization and 100% event free survival were observed for one month's clinical follow-up after local NO donor delivery and stenting.

Conclusion：Local NO donor delivery prior to stenting prevents acute and subacute stent thrombosis, systemic complications of nitrate, and maintains stent blood flow without stent recoil within the first one month after stenting.

KEY WORDS：Local delivery · Nitric oxide donor · Acute and subacute stent thrombosis.

서 론

경피적 관상동맥 중재술은 허혈성 심장병의 치료 방법으로 확고한 자리를 굳혀가고 있다[1-3]. 관상동맥내 스텐트 시술은 관상동맥 풍선확장술에 비해 재협착율을 감소시키고 반복적인 표적 혈관 재관류의 필요성을 줄일 수 있다고 알려지고 있다[4,5]. 최근에 혈관내에 시술되고 있는 스텐트는 내막박리에 의한 급성 혈관 폐쇄를 재협착을 감소시킬 수 있어 국내에서도 그 사용이 증가되고 있다. 그러나, 급성 및 아급성 스텐트 혈전에 의한 스텐트 폐쇄와 스텐트 재협착이 임상적인 스텐트 시술의 주 제한점이 되고 있다[6,7]. 더구나, 높은 압력으로 스텐트를 넓히는 방법으로 급성 스텐트 혈전을 방지할 수 있지만, 아급성 스텐트 혈전을 방지하기 위해 사용되고 있는 널리 사용되고 있는 항응고제와 항혈소판제에 의한 출혈 합병증과 혈액 부작용이 심각한 임상적인 문제점으로 남아 있으며, 재협착율 예방에는 아직도 확실한 해결 방법이 없는 실정이다. 저자 등은 돼지의 혈관 손상 모형에서 국소적 nitric oxide(NO) donor 전달 요법의 효과를 보고한 바 있다[8]. 이러한 동물 실험 결과를 근거로 하여, 저자 등은 스텐트 시술 환자를 대상으로 국소 NO donor 전달 요법의 스텐트 폐쇄 및 출혈 합병증에 관한 임상적 및 관상동맥 조영술 결과를 관찰하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

관찰 대상은 전남대학교 병원 임상연구소 윤리위원회의 심의하에 임상연구 심의를 통과한 후 동의서를 받았던 환자로서, 순환기 내과에 입원하여 관상동맥 조영술과 스텐트 시술을 받았던 15예의 환자였다. 대상 환자의 임상 진단명은 협심증 8예와 심근 경색증 7예였으며, 평균 연령은 53±11.5세였다. 진단 목적의 관상동맥 조영술에서 전 예에서 좌전하행지에 심한 협착 병변이나 완전 폐쇄 병변을 보였던 환자였다. 관상동맥내 스텐트 시술의 적응증은 계획된 스텐트(elective stenting)였거나 재협착 병변, 관상 동맥 풍선 확장술후 부적절한 결과를 얻었던 경우(suboptimal results after PTCA)로 하였으며, 20mm 이상 긴 내막 박리가 있었던 경우는 제외하였다.

2. 방 법

대상 환자는 3일전부터 300mg의 aspirin과 500mg의 ticlopidine을 투여하였다. 고동맥을 천자하여 8 Fr.의 유도도자를 삽입하였다. 헤파린은 시술직전에 3,000U를 정주하였다. 관상 동맥 표적 병변(Fig. 1-A)을 풍선도자로 8기압에서 30초동안 확장시켰다. Dispatch Catheter(미국 SciMed 사 제공)를 이용하여 관상동맥내 국소 약물 전달을 실시하였다. Molsidomine 2.0mg을 분당 1.0ml의 속도로 10분간에 걸쳐서 미리 확장시킨 혈관내에 주입하였고 스텐트 시술 후에는 헤파린이나 니트로글리세린을 주사하지 않았다. Dispatch Catheter의 직경은 표적 관상동맥을 정량적 관상동맥 조영술로 측정하여 3.0 내지 4.0mm로 하였다. 국소 약물 전달 압력은 200 300mmHg로 하였으며, Dispatch spiral balloon의 확장압력은 4기압으로 하였다. 국소 NO donor 전달요법을 실시하는 동안에 조영제를 주입하여 Dispatch Catheter 하부의 혈류를 증명하였고(Fig. 1-B), 환자의 증상, 12 유도 심전도, Dispatch Catheter의 주입압력과 동맥압 등을 Marquette Mac VU와 PPG Biomedical Systems을 이용하여 측정하였다. 스텐트 시술은 Palmaz-Schatz coronary(Johnson & Johnson 사) stent를 이용하여 실시하였다. 스텐트는 8기압의 압력으로 30초동안 non-

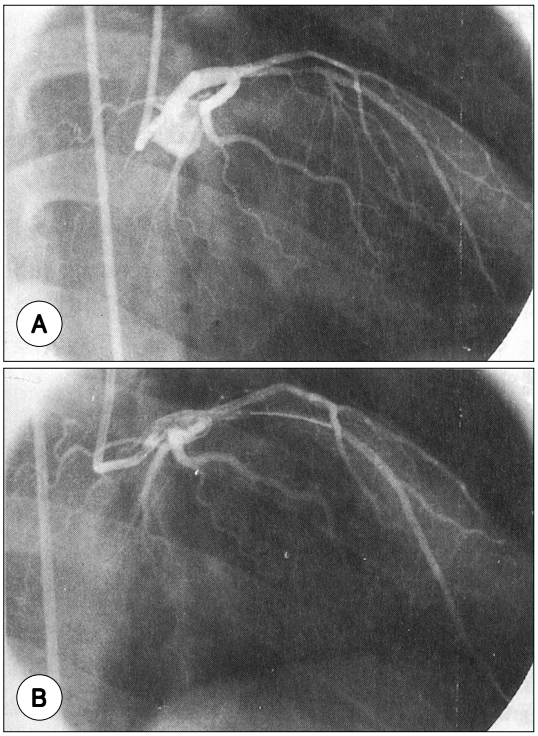

Fig. 1. A) The target lesion of left anterior descending artery was shown. B) Local delivery was performed using the Dispatch Catheter and distal blood flow was proved during local NO donor delivery.

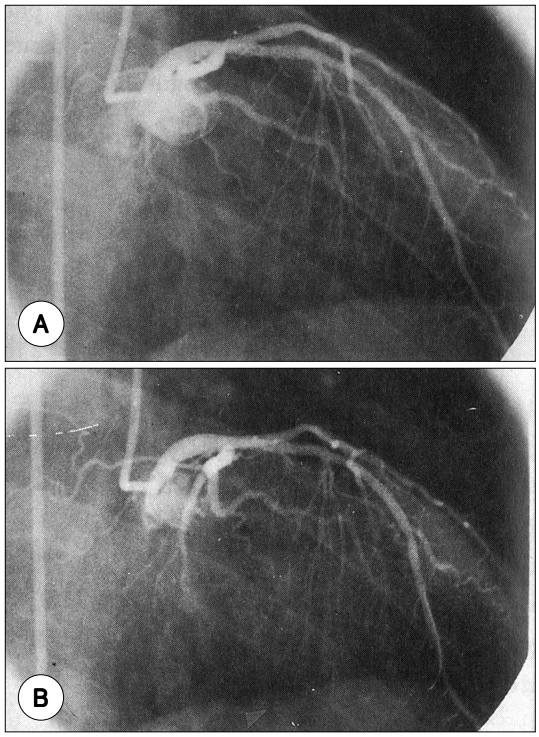

Fig. 2. A) Stent was placed immediately after local NO donor delivery at left anterior descending artery. B) Follow-up coronary angiogram was performed at 48 hours after local NO donor delivery and stenting.

compliant PTCA balloon catheter를 표준형 indeflator를 이용하여 넓혔다(Fig. 2-A). 풍선과 관상동맥의 직경 비율은 1.25 : 1로 하였다. NO donor를 국소 전달요법을 실시한 후 Palmaz-Schatz coronary stents를 높은 압력을 주어 확장시켰다. 높은 압력은 standard non-compliant PTCA balloons을 이용하여 12 내지 16기압으로 실시하였다. 심전도, APTT(activated partial thromboplastin time)과 CK(creatine kinase) 등은 국소 NO donor 전달 요법과 스텐트 시술후 1, 3, 24시간에 측정하였다. 스텐트 시술후에 heparin이나 nitrate 등은 사용하지 않았다. 추적 관상동맥 조영술은 스텐트 시술 48시간후에 Phillips biplane cineangiogram을 이용하여 실시하였고(Fig. 2-B), 정량적 분석은 Cardio 500(Kontron Inc.) program을 이용하여 실시하였다. 환자의 증상 관찰 및 심전도 등을 아급성 스텐트 혈전의 발생을 진단하기 위해 스텐트 시술 1개월간 실시하였다.

결 과

1. 환자의 증상 및 심전도 변화

모든 환자에서 국소 NO donor 전달 요법중이나 스텐트 시술후에 흉통 등은 없었으며, 동맥내에 삽입하였던 sheath는 스텐트 시술 3시간 이내에 제거할 수 있었으며, 전 예에서 1개월간 스텐트 폐쇄를 의심할 만한 증상이나 심전도 변화는 없었다.

2. 국소 Nitric Oxide donor 전달 요법

표적 관상동맥 병변을 미리 확장시킨 후 국소 nitric oxide donor 전달 요법을 Dispatch Catheter를 통하여 실시하였다. 긴 300cm, 0.014 ” guide wire를 이용하여 Dispatch Catheter를 표적 혈관에 위치시켰고 2.0mg의 NO donor를 분당 1.0ml의 속도로 10분간 주입하였으며, 표적 혈관을 지나거나, Dispatch Catheter의 spiral balloon을 확장시키고 10분간 국소에

약물을 전달시키는데 특이할 만한 어려움은 없었다. 모든 환자에서 Dispatch catheter를 통하여 조영제를 주사하여 하부 혈류가 잘 유지됨을 관찰할 수 있었다(Fig. 1-B). 국소 NO donor 전달요법 기간중에 저혈압이나 허혈성 증상은 없었다. 모든 환자에서 표적 혈관을 성공적으로 확장시킨 후 Palmaz-Schatz stent를 위치시킬 수 있었으며, 스텐트 시술후 12 내지 16기압의 압력으로 30 초동안 스텐트를 확장시켰다. 스텐트의 직경은 참조 관상동맥 직경의 1.25배로 하였으며, 전예에서 스텐트 시술에 성공하였다. 관상동맥 스텐트 시술후에 heparin이나 nitrate는 주입하지 않았다. 국소 NO donor 전달요법과 스텐트를 실시했던 모든 환자에서 출혈 합병증은 관찰되지 않았다.

3. 검사실 소견

APTT(activated partial thromboplastin time) 수치는 스텐트 시술전 36±4.4, 스텐트 시술 1시간후 65.7±25.1, 3시간후 42.5±17.9, 24시간후 34.5±3.8초였다. 스텐트 시술후 3시간과 24시간후 APTT는 스텐트 시술전과 비교하여 연장되지 않았다. CK(creatine kinase)는 국소 NO donor 전달 요법과 스텐트 시술전 143.7±198, 스텐트 시술 1시간후 67.7±28.0, 3시간후 88.4±75.4, 24시간후 74.6±60.9U로서, 모든 CK 수치는 스텐트 시술전과 유의한 차이는 보이지 않았다(Fig. 3).

4. 추적 정량적 관상동맥 조영소견

추적 관상동맥 조영술을 국소 NO donor 전달 요법 후 48시간만에 실시하였고 모든 스텐트는 개방되어 있었으며, 스텐트 하방의 혈류 속도는 TIMI III flow였고 스텐트내 혈전(intrastent thrombus)이나 스텐트 반동(stent recoil)은 관찰되지 않았다(Fig. 4). 정량적 관상동맥 조영술로 측정한 스텐트 시술전 내경의 협착정도는 표적 혈관을 미리 확장하기전 82.2±12.1, 전확장후 42.3±18.6, 국소 약물 전달후 35.9±12.3, 스텐트직후 16.7±7.6, 스텐트 시술 48시간후 15.2±6.2%로서 스텐트 시술후 48시간동안 스텐트 반동은 관찰되지 않았다.

5. 추적 임상 관찰

추적 임상 관찰결과 1개월동안 전체 대상환자 15예에서 표적 병변의 재관류 요법(target lesion revascularization)을 요하는 환자는 없었으며, 전예에서 임상적인 문제는 관찰되지 않아서 100% 무사고 생존(event free survival)을 보였다.

고 안

1. 급성 혹은 아급성 스텐트 혈전

관상동맥 스텐트는 급성 내막 박리의 치료나 재협착의 예방에 이용될 수 있는 새로운 효과적인 관상동맥 중재술 기구로서 알려지고 있다[9]. 임상적으로 관상동맥 스텐트 시술은 관상동맥 중재적 시술에 매우 유용하게

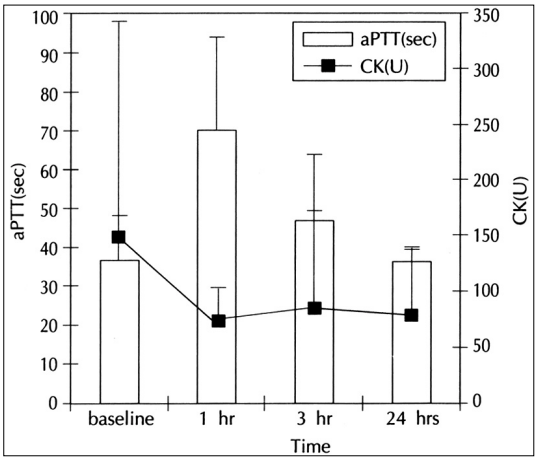

Fig. 3. Activated partial thromboplastin time(APTT) and creatine kinase(CK) at one, 3 and 24 hrs after local heaprin delivery and stenting.

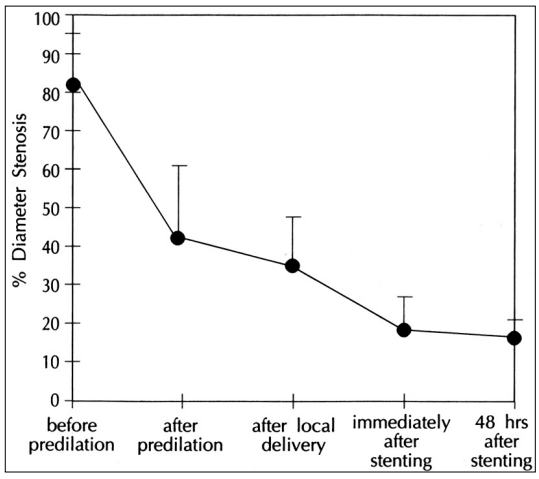

Fig. 4. Diameter stenosis measured by quantitative coronary angiogram, before predilation, after predilation, after local NO donor delivery, immediately after stenting and at 48 hours after stenting.

이용되고 있으며, 그 역할이 갈수록 늘어나고 있는 추세이다[4,5]. 그러나, 관상동맥 중재술시에 스텐트의 보다 더 광범위한 사용이 급성 및 아급성 스텐트 혈전과 만성 재협착때문에 제한되고 있는 실정이다[10-14]. 스텐트 시술후 급성 및 아급성 합병증의 발생에 관여하는 위험인자는 3.0mm 이하의 작은 혈관, 구제적 스텐트(bailout stenting), 여러 개의 스텐트 시술, 불안정형 협심증이나 심근 경색증 환자, 만성 완전 폐쇄 병변, 혈소판 glycoprotein IIb/IIIa 활성도가 높은 경우 등이다.

2. 국소 전달 요법

약물을 동맥벽에 직접 전달하는 국소 전달 요법은 최근에 개발된 방법으로서 급성 스텐트 혈전의 예방을 비롯한 관상 동맥 중재술시에 유용하게 사용될 수 있으며, 저자 등은 돼지 혈관을 이용한 스텐트 혈전 모형에서 국소 헤파린 전달 요법을 시행하여 적어도 24시간동안은 스텐트 혈전을 예방할 수 있음을 보고한 바 있다[8,15]. 많은 약물 시도가 급성 및 만성 혈관 폐쇄 재협착을 예방하는데 실패하였으며, 이는 치료 약물 양과 치료기간의 부적절함 때문이라 생각되고 특히 출혈 합병증 및 협착이나 폐쇄 병변에 치료 약물의 농도가 낮기 때문이라 생각된다[16-24]. 국소 약물 전달 요법은 스텐트 시술전에 약물은 병변 혈관에 고농도의 약물을 직접 전달하여 전신 부작용을 예방하고 높은 약물 농도를 병변 혈관에 유지하여 좋은 효과를 가져올 수 있는 방법의 하나로 생각된다.

3. 국소 Nitric Oxide 전달 요법

저자 등은 국소 nitric oxide donor의 하나인 GLO/NO(dansylpiperazine nonoate)를 돼지 혈관을 이용한 스텐트 혈전 모형을 이용하여 전달하여 그 효과가 있음을 보고한 바 있다[8]. 심한 혈관 손상후 국소 nitric oxide donor 전달 요법은 NO donor의 반감기를 지나서도 혈소판 침착과 혈관 폐쇄 등을 예방할 수 있음을 보여 주었다. 또한 최근의 연구에 의하면 NO donor를 동맥내 주입하여 돼지의 동정맥 shunt 모형에서 급성 스텐트 혈전을 예방할 수 있음을 보여주었다[25]. 국소 전달 요법은 동맥내 주입법보다 보다 확실한 효과가 있을 것으로 생각된다. 저자 등의 연구에 의하면, 급성 스텐트 혈전의 주요소는 혈소판이라고 알려져 있다[22]. Nitric Oxide는 혈소판과 동맥벽과의 작용을 억제하고 혈소판에 의한 혈관수축을 감소시킬 수 있다[26-29]. NO donor는 NO를 자연히 유리하며, 중간 대사를 거치지 않고 내성이 없음이 특징이다[30]. 관상 동맥 중재술후에 발생할 수 있는 심한 혈관 손상으로 인한 NO의 감소를 보완하기 위한 방법의 하나로서, 국소 NO donor 전달요법은 혈관 반응을 개선시킬 수 있으리라 생각된다.

4. Nitric Oxide Donor

본 연구에서 사용된 NO donor는 Molsidomine(N-ethoxycarbonyl-3-morpholinosydnonimine)이었으며, 많은 종류의 NO donor가 개발되고 있지만, 현재 임상에서 이용되고 있는 NO donor는 Molsidomine 뿐이다[30-36]. 국소 전달된 Molsidomine의 작용기전은 확실하지 않다. 경구 투여된 Molsidomine은 간장에서 한 번의 대사를 거쳐서 nitric oxide를 생산하지만, 혈관내에 전달된 Molsidomine은 혈액내에서 SIN-1으로 전환되어 그 효과를 나타낼 수 있다고 생각된다. Molsidomine의 활동형 대사물인 SIN-1은 실험관 실험에서는 강력한 항혈소판 작용을 나타낸다고 밝혀져 있다. SIN-1의 혈관내 활동형인 SIN-1A는 국소 전달후 혈관 평활근내 cGMP를 증가시킨다고 생각된다[30-36]. 본 연구의 결과는 국소 전달된 SIN-1이 혈관벽내에서 직접 cGMP를 증가시킬 수 있음을 제시하였으며, 향후 직접 NO donor를 혈관벽에 전달하는 국소 전달 요법이 관상동맥 중재술후 발생하는 혈관이나 스텐트 폐쇄 예방에 중요한 역할을 하리라 생각된다.

5. 본 연구의 제한점

본 연구는 가장 큰 제한점은 대조군을 설정하지 못한 점이지만, 저자 등의 돼지 혈관모형을 이용한 동물실험결과 국소 NO donor 전달군이 5개의 대조군(국소 식염수 전달군, 전신 NO donor 투여군, 국소 식염수 전달과 동시에 전신 NO donor 전달군, 국소 donor 전달군, 국소 sodium nitroprusside 전달군)보다 혈관 손상후 혈관개통율 및 혈류가 유의하게 높았고 혈소판 침착이 유의함이 입증되었다[8]. 동물 실험에서 입증된

결과를 임상실험에서 반복함은 윤리도덕적으로 합당하지 않다고 생각되어 대조군없이 치료군만을 대상으로 임상실험을 실시하였다.

본 연구 방법은 관상동맥 중재술 시술시에 유용하게 사용될 수 있으나, 고가의 국소 전달 도자가 필요하며 관상동맥내 국소 약물 전달을 위한 시간이 필요하고 국소 전달 요법을 위한 기술 및 경험이 요구되는 등 극복해야 할 몇 가지 문제점으로 남아 있다.

요 약

연구배경 :

관상동맥 스텐트는 급성 내막 박리에 대한 치료 및 재협착 방지 등에 좋은 효과를 보여서 관상동맥 중재술 환자에서 사용이 증가하고 있으나, 급성 및 아급성 혈전과 재협착이 아직도 임상적인 문제점으로 남아 있다. 국소 전달 요법은 새로운 치료 방법의 하나로서 혈관벽내에 높은 농도의 약물을 유지할 수 있고 전신 합병증을 예방할 수 있다. 국소 NO donor 전달요법의 스텐트 혈전 및 출혈합병증에 대한 효과를 평가하기 위하여 스텐트 시술환자에서 국소 NO donor 전달요법을 실시하였다.

방 법 :

대상환자는 15예(53 11.5세 ; 협심증 8예, 심근 경색증 7예)였으며, 표적 관상동맥에 NO donor인 Mols - idomine 2.0mg을 Dispatch Catheter를 이용하여 10분간 1.0ml/min의 속도로 전달하였고 Palmaz - Schatz 스텐트 시술후에는 heparin이나 nitrate를 사용하지 않았다. APTT와 CK를 스텐트 시술후 1, 3, 24시간에 측정하였으며, 추적 관상동맥 조영술은 48시간후에 실시하였고 스텐트 시술후 일개월간 임상증상 및 심전도 등을 관찰하였다.

결 과 :

환자에서 저혈압 및 허혈 증상은 발생하지 않았고 심전도에 변화는 보이지 않았다. APTT와 CK 수치는 스텐트 시술 3, 24시간후에 변화되지 않았으며, 전예에서 출혈 합병증은 없었다. 48시간후 실시한 추적 관상동맥 조영술에서 스텐트는 개방되어 있었고 혈전을 관찰되지 않았으며, 스텐트 하부 혈류는 전 예에서 TIMI III flow였으며, 정량적 관상동맥 조영술 분석에서 스텐트 반동은 관찰되지 않았다. 임상 추적 일개월간 재관류요법을 요하는 환자는 없었으며, 모든 대상 환자가 무사고 생존하였다.

결 론 :

스텐트 시술전에 실시한 국소 NO donor 전달 요법은 급성 및 아급성 스텐트 혈전을 효과적으로 예방할 수 있고 출혈 합병증을 예방할 수 있었으며, 48시간동안 스텐트를 혈류를 유지하고 스텐트 반동을 예방할 수 있었다.

■ 감사의 글

본 논문은 1996년도 대한 순환기학회 신진 연구비, 1996년도 전남대학교 학술연구비, 전남대학교 의과학연구소 연구비(CURIMS 96 - 0076), 및 1997 연도 전남대학교 병원 임상연구소 연구비(CUHRI - M - 97002), 미국 Mayo Foundation 연구비 등의 보조에 의해 연구되었음.

References

1) Dotter CT : *Transluminal placed coilspring endoarterial tube grafts : long term patency in canine popliteal artery. Invest Radiology 4 : 329-332, 1969*
2) Gruentzig A : *Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. Lancet 1 : 263, 1978*
3) Jeong MH, Cho IJ, Lee MK, Park JS, Ahn YK, Park JH, Chung EA, Park JC, Kang JC : *Predictors of successful percutaneous transluminal coronary angioplasty in mutivessel disease. Kor Cir J 23 : 837, 1993*
4) Benestent Study Group : *A comparison of balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 331 : 489-495, 1994*
5) Stent Restenosis Study Investigators : *A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. N Engl J Med 331 : 498-501, 1994*
6) Jeong MH, Cho IJ, Seo JP, Rhyu MH, Lee MK, Ahn YK, Gill GC, Park JH, Cho JG, Park JC, Kang JC : *Clinical study for coronary artery stenting. Kor Cir J 24 : 373-379, 1994*
7) Colombo A, Hall P, Nakamura S, Almagor Y, Maiello L, Gaglione A, Goldberg SL, Tobis JM : *Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. Circulation 91 : 1676-16*

88, 1995

8) Jeong MH, Owen WG, Gregoire J, Staab ME, Srivatsa SS, Stewart ML, Holmes DR, Schwartz RS：*Local nitric oxide donor delivery limits platelet deposition and acute arterial occlusion. Circulation 94：I-129, 1996*
9) Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L：*Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. N Engl J Med 316：701-706, 1987*
10) Nath FC, Muller DWM, Ellis SG, Rosenschein U, Chapekis A, Quain L, Zimmerman C, Topol EJ：*Thrombosis of a flexible coil coronary setnt frequency, predictors and clinical outcome. J Am Coll Cardiol 21：622-627, 1993*
11) Haude M, Erbe R, Issa H, Straub U, Rupprecht HJ, Treese N, Meyer J：*Subacute thrombotic complications after intracoronary implantation of Palmaz-Schatz stents. Am Heart J 126：15-22, 1993*
12) Eechhout E, Goy JJ, Vogt P, Stauffer JC, Sigwart U, Kappenberger L：*Complications and follow-up after intracoronary stenting：Critical anaylsis of a 6-year single-center experience. Am Heart J 127：262-272, 1994*
13) Agrawal SK, Ho DSW, Liu MW, Iyer S, Hearn JA, Cannon AD, Macander PJ, Dean LS, Baxley WA, Roubin GS：*Predictors of thrombotic complications after placement of the flexible coil stent. Am J Cardiol 73：1216-1219, 1994*
14) Foley JB, Brown RI, Penn IM：*Thrombosis and restenosis after stenting in failed angioplasty：Comparison with elective stenting. Am Heart J 128：12-20, 1994*
15) Jeong MH, Owen WG, Edwards WD, Staab ME, Srivatsa SS, Gregoire J, Wen D, Sangiorgi G, Pompili VJ, Stewart ML, Camrud AR, Camrud LD, Schwartz RS：*Does local heparin delivery limit acute stent thrombosis? Circulation 92：I-37, 1995*
16) Lincoff AM, Topol EJ, Ellis SG：*Local drug delivery for the prevention of restenosis. Circulation 90：2070-2084, 1994*
17) Hong MK, Wong SC, Farb A, Mehlman MD, Virmani R, Barry JJ, Leon MB：*Feasibility and drug delivery efficacy of a new balloon angioplasty catheter capable of performing simultaneous local drug delivery. Cor Art Dis 4：1023-1027, 1993*
18) Wolinsky H：*Local delivery：Let's keep our eyes on the wall. J Am Coll Cardiol 24：825-827, 1994*
19) McKay RG, Fram DB, Hirst JA, Primiano CA, Rinaldi MJ, Azrin MA, Mitchel JF, Waters DD：*Treatment of intracoronary thrombus with local urokinase infusion using a new, site-specific drug delivery system：The DisptatchTM Catheter. Cath Cardiovasc Diagn 33：181-188, 1994*
20) Groh WC, Kurnik PB, Matthai WH, Untereker WJ：*Initial experience with an intracoronary flow support device providing localized drug infusion：The SciMed Dispatch Catheter. Cath Cardiovasc Diagn 36：67-73, 1995*
21) Riessen R, Isner JM：*Prospects for site-specific delivery of pharmacologic and molecular therapies. J Am Coll Cardiol 23：1234-1244, 1994*
22) Jeong MH, Owen WG, Staab ME, Srivatsa SS, Sangiorgi G, Stewart ML, Holmes DR, Schwartz RS：*Porcine model for stent thrombosis. Cathet Cardiovasc Diagn 38：38-43, 1996*
23) OKeefe JH, Conn RD, Lavie CJ, Bateman TM：*The new paradigm for coronary artery disease：Altering risk factors, atherosclerotic plaques, and clinical prognosis. Mayo Clin Proc 71：957-965, 1996*
24) Jeong MH：*Biologic and genetic therapy for restenosis. Chonnam J Med Sci 9：122-129, 1996*
25) Kaul S, Makkar RR, Nakamura M, Litvak FI, Shah PK, Forrester JS, Hutsell TC, Eigler NL：*Inhibition of acute stent thrombosis under high-shear flow conditions by a nitric oxide donor, DMHD/NO. Circulation 94：2228-2234, 1996*
26) Feelisch M, Noack EA：*Correlation between nitirc oxide formation during degradation of organic nitrates and activation of guanylate cyclase. Eur J Pharmacology 139：19-30, 1987*
27) Lam JYT, Chesbro JH, Fuster V：*Platelets, vasoconstriction, and nitroglycerin during arterial wall injury. Circulation 78：712-716, 1988*
28) Folts JD, Stamler J, Loscalzo J：*Intravenous nitroglycerin infusion inhibits cyclic blood flow responses caused by periodic platelet thrombus formation in stenosed canine coronary arteries. Circulation 83：2122-2127, 1991*
29) Ito A, Egashira K, Kadokami T, Fukumato Y, Takayanagi T, Nakaike R, Kuga T, Sueishi K, Shimokawa H, Takeshita A：*Chronic inhibition of endothelium-derived nitric oxide synthesis causes coronary microvascular structural changes and hyperre-activity to serotonin in pigs. Circulation 92：2636-2644, 1995*
30) Peter HG, Malcolm JL, Hilary AC, William JP：*SIN-1 Reduces platelet adhesion and platelet thrombus formation in a porcine model of balloon angioplasty. Circulation 87：590-597, 1996*
31) Majid PA, DeFeyter PJF, Van Der Wall EE, Wardeh R, Roos JP：*Molsidomine in the treatment of patients with angina pectoris. N Engl J Med 302：1-6, 1980*
32) Aptecar M, Garzon CAO, Vasquez A, Varini S, Collia L, Esteguy A, Caruso S：*Hemodynamic effects of molsidomine vasodilator therapy in acute myocardial infarction. Am Heart J 101：369-373, 1981*
33) Bassaenge E, Pohl U：*Effect of molsidomine on cardiac preload, coronary artery diameter, and coronary resistance. Am Heart J 109：627-630, 1985*
34) DeBacker GG, Deress A：*Double-blind, randomized, pla-*

cebo-controlled study of molsidomine in patients with stable effort angina receiving beta-blocker therapy with atenolol. Am Heart J 109：678-681, 1985

35) Weber S, Kahan A, Pailleret JJ, Guerin F, Degeorges M：*Prevention with molsidomine of coronary artery spasm caused by alkalosis. Am Heart J 109：704-707, 1985*

36) Kukovetz WR, Holzmann S：*Mechanism of vasodilation by molsidomine. Am Heart J 109：637-640, 1985*