Original Articles Korean Circulation J 2000;30(4):475-483

개의 심낭내 투여한 Quinidine이 심장 유효불응기에 미치는 영향

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실
한명철 · 김재형 · 노태호 · 김희열 · 김종진 · 조은주
진승원 · 유기동 · 이만영 · 채장성 · 홍순조 · 최규보

Effect of Quinidine Instilled into Canine Pericardial Sac on Cardiac Effective Refractory Period

Myung-Cheol Han, MD, Jae-Hyung Kim, MD, Tai-Ho Rho, MD, Hee-Yeol Kim, MD, Chong-Jin Kim, MD, Eun-Ju Cho, MD, Seung-Won Jin, MD, Ki-Dong Yoo, MD, Man-Young Lee, MD, Jang-Seong Chae, MD, Soon-Jo Hong, MD and Kyu-Bo Choi, MD
Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background : Atrial fibrillation (Af) after open heart surgery may result in hypotension, heart failure, embolic complication and prolongation in length of hospital stay. Several studies have investigated the efficacy of pharmacological prophylaxis in reducing the incidence of Af after cardiac surgery. The pericardial sac represents a natural physical barrier and provides a drug receptacle to restrict drug delivery to the heart. The overall objective of this study was to determine whether the pericardial sac could function as a delivery chamber for antiarrhythmic drugs. We investigated whether quinidine delivered into the pericardial sac exerted an effect on atrial and ventricular refractoriness, impulse generation, and conduction. **Methods** : All animals were anesthetized with α-chloralose. After a sternotomy, the pericardium was opened and cradled to produce a "container" of approximately 30 ml. Experimental animals received quinidine, 3.33 mg/ml, dissolved in Krebs-Henseleit solution instilled into their pericardial sacs for 30 minutes. Baseline and 5, 10 and 30 minutes postinstillation electrophysiologic studies were performed. Plasma quinidine levels were measured at each of the time intervals in three different sites i.e., right ventricle (RV), aortic root and femoral vein (FV). **Results** : Baseline systolic (SAP) and diastolic aortic pressure (DAP) were 148±16.8 mmHg, and 111±23.9 mmHg, respectively. Both SAP and DAP were significantly decreased at 5, 10 and 30 minutes after instillation of quinidine solution into pericardial sac. In electrocardiographic parameters, the increase in sinus cycle length and corrected QT interval were significantly greater compared with baseline at each of the time intervals after instillation of quinidine solution into pericardial sac. All electrophysiologic parameters including 1 : 1 AV conduction, effective refractory period (ERP) of RA and RV were significantly increased compared with baseline at three time points. Quinidine concentrations in RV and aorta were significantly higher than in FV at three time points. In RV and aorta, quinidine concentrations at 30 min were significantly lower than those at 5 and 10 min postinstillation periods. There were significant correlations between plasma quinidine levels and corrected QT interval or RAERP. **Conclusion** : Above results showed that quinidine instilled into the pericardial sac migrates transmurally and produces significant prolongation of effective

논문접수일 : 1999년 9월 27일
심사완료일 : 2000년 2월 17일
교신저자 : 김재형, 130 - 709 서울 동대문구 전농동 620 - 56 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실
전화 : (02) 958 - 2388 · 전송 : (02) 968 - 7250
E - mail : jhkim@sph.cuk.ac.kr

refractory period and may appear to prevent various arrhythmias including atrial fibrillation after cardiac surgery. **(Korean Circulation J 2000;30(4):475-483)**

KEY WORDS : Atrial fibrillation · Quinidine · Pericardial instillation · Electrophysiology.

서 론

심방세동은 개심술 후 가장 흔히 관찰되는 부정맥으로 최대 약 40%의 환자에서 발생한다고 보고되고 있다.[1-4] 심방세동이 발생되면 혈역학적인 심기능 악화로 사망률과 유병률의 증가, 뇌졸중의 위험성 및 입원기간의 연장 등 여러 부작용을 나타내게 된다.[6-9] 따라서 수술 후 심방세동이 발생되면 심박수를 조절하고 항응고제를 투여하면서 궁극적으로는 조속한 시간 내에 정상 동율동으로의 전환이 필요하다.[5] 그러나 이같은 치료를 개심술 후의 혈역학적으로 불안정한 상태에서 적용하기에는 어려운 경우가 있어 치료보다는 예방이 훨씬 더 효과적일 수 있다.

개심술 후 심방세동의 예방 및 조기치료를 위하여 여러 가지 항부정맥제의 정맥내 투여나 다량의 경구투여가 연구되어 왔다.[10-14] 그러나 항부정맥제를 치료용량까지 높이기 위해서는 다량을 일시에 정맥 주사해야 하거나, 경구투여시에는 수술 전, 후에 계속 약을 복용해야 하는데 이는 개심술 후의 환자상태를 고려할 때 약제에 의한 부작용으로 혈역학적 악화나 심실성 빈맥 등 위험성이 수반된다.

최근 부작용을 최소화하면서 원하는 약물작용을 최대화시키려는 목적으로 약물을 원하는 장기나 조직으로 직접 전달하는 방법을 시도하였다.[15] 이전의 연구들에서 심장에 작용하는 약물을 심낭내에 투여하여 전신적인 효과는 최대한으로 줄이면서 심장에만 국한되게 작용시키려는 시도들이 시행되고 있다.[16][17] 본 연구에서는 현재 임상에서 심방세동의 치료 및 예방에 이용하고 있는 quinidine을 심낭내에 투여한 후 혈역학적인 변화, 심전도 및 심장 유효불응기의 측정을 통하여 이 투여법을 부정맥 예방에 적용할 수 있는지 규명하고자 하였다.

재료 및 방법

실험동물 및 마취

실험동물은 한국산 잡견(15 16 kg) 11마리를 암수 구별없이 사용하였다. 마취는 thiopental sodium(치오닐, 대한약품, 대한민국) 15 mg/kg을 정맥주사한 후 기관내 삽관을 시행하고 인공호흡기(Tiberius, Drger AG Lbeck, Hannover, Germany)를 통해 기계적 호흡을 유지시켰다. α-chloralose(Sigma, St. Louis, Missouri, USA) 80 mg/kg을 정맥내로 주사하여 유도마취 후 시간당 α-chloralose 10 mg/kg을 추가로 투여하였다.[18] 실험동물은 산소와 공기를 혼합하여 기계적으로 호흡시키면서 주기적으로 동맥혈 가스검사를 시행하여 pH 7.32 7.42, PCO_2 33 43 mmHg, PO_2 >80 mmHg로 유지하였다. 또한 표준 심전도를 기록하기 위해 사지 체표에 전극을 부착하였다.

수술적 처치

양측 서혜부의 피부를 절개하여 우측 대퇴동맥과 양측 대퇴정맥을 노출하고 각각 7 F의 도관을 삽입하였다. 동맥도관을 통해 6 F pigtail catheter를 대동맥 기시부에 삽입하여 대동맥압을 측정하였고 우측 정맥도관으로는 7 F Counand catheter를 우심실에 위치시켰다. 좌측 정맥도관으로는 마취제, 수액 및 약제를 투여하였다. 중앙부 흉골절개술로 개흉술 후 심막을 2 cm 정도 종절개하여 심막요람을 만들었다. 전기생리학적 검사를 시행하기 위해 우경정맥을 통해 2개의 4극(quadripolar) 전극도자를 삽입하여 우심실 첨부 및 우심방에 위치시켰다. 대동맥압을 측정하기 위해 도관을 압력변환기에 연결시키고 physiography(EVR13, PPG, New York, USA)에 압력곡선이 나타나게 하였으며 압력곡선의 기록속도는 1 mm/sec로 하고 scale factor는 1 mmHg/mm로 하였다.

Quinidine 용액

각 실험당일에 quinidine sulfate salt dehydrate (Sigma, St. Louis, Missouri, USA) 100 mg을 100% 무수알코올을 첨가하여 완전히 용해시킨 후 Krebs-Henseleit 용액과 혼합하여 1 ml당 quinidine 3.33 mg을 포함하는 용액을 만들었다. Krebs-Henseleit 용액

의 조성은 NaCl 120 mM/L, KCl 4.7 mM/L, KH_2PO_4 1.2 mM/L, $MgSO_4$ 1.2 mM/L, $NaHCO_3$ 25 mM/L, $CaCl_2$ 2.5 mM/L, EDTA 0.5 mM/L와 Glucose 8 g/L를 포함하고 있다.[19] Quinidine 용액은 sodium bicarbonate를 첨적하여 pH를 7.4로 조정하였다. Quinidine 용액을 심낭에 투여하기 전에 미리 부유 항온수조에 넣어 온도를 36 38로 유지하였다.

전기생리학적검사

모든 실험동물은 수술적 처치 후 혈역학적으로 안정상태에서 기초 대동맥압, 심전도를 기록하고 기초 전기생리학적 검사를 시행하였다. Quinidine 용액 30 ml를 심낭에 투여 후 각각 5분, 10분과 30분에 대동맥압 및 심전도를 기록하고 전기생리학적 검사를 반복하였다.

전기생리학적 검사는 외부 심장자극기(external cardiac stimulator, 3F51, SAN-EI, Japan)를 우심방 및 우심실의 전극도자에 연결하고 각 부위의 조율역치(pacing threshold)를 측정하였으며 모든 조율은 조율역치의 두 배로 시행하였으며 자극지속기간(pulse width)은 0.5 msec로 하였다. 유효불응기(effective refractory period, ERP)는 기저 동주기(sinus cycle length)의 80%에 해당되는 조율주기로 8회 조율 후 1개의 조기 자극을 가해 측정하였다. 이후 조기 자극주기를 10 msec씩 줄이면서 조기 자극이 반응을 보이지 않는 자극주기로 정하였다. 1∶1 심방-심실 전도를 일으키는 최소 자극주기는 심방 전극도자를 통해 연속적으로 자극하여 심실반응이 1∶1로 나타나지 않는 최소 자극주기로 정하였다.

Quinidine 측정

Quinidine 용액을 심낭에 투여한 후 각각 5분, 10분과 30분에 우심실, 대동맥 기시부 및 대퇴정맥에서 5 ml의 혈액을 채취하여 EDTA가 처리된 시험관에 옮긴 후 원심 분리하여 혈장을 분리한 후 -70℃ 냉장고에 보관하였다. Quindine의 혈장농도 측정은 서울대 병원 약물 검사실에서 Fluorescence Polarization Immunoassay를 이용하여 측정하였다.

통계적 분석

모든 결과는 평균±표준편차로 표시하였다. 모든 통계분석은 $p<0.05$인 경우를 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다. 기초 및 quinidine 투여 후 각 시점에서의 평균 대동맥압, 심전도상 및 전기생리학적 인자들은 one-way ANOVA 방법으로 비교하였다. 각 부위 및 시점에 따른 quinidine 농도의 비교에는 2-tailed paired t test를 이용하였다. Pearson의 상관분석을 이용하여 각 부위의 quinidine 농도와 심전도상 및 전기생리학적 인자들과의 상관관계를 분석하였다.

결 과

혈역학적 변화

안정시 기초 심박수는 평균 176.4±32.2회/분이었다. 평균 수축기 대동맥압은 148.6±16.8 mmHg, 평균 이완기 대동압은 111.2±23.9 mmHg였다. Quinidine 투여 후 수축기 대동맥압은 5분, 10분 및 30분에 각각 126.7±20.2, 115.4±24.9, 127.3±24.2 mmHg로 약제 투여 전 보다 유의하게 감소되었다($p<0.05$). 이완기 대동맥압은 5분, 10분 및 30분에 각각 86.2±21.9, 76.7±25.0, 85.5±27.7 mmHg로 약제 투여 전보다 10분에서만 유의하게 감소되었다($p<0.05$).

심전도상의 변화

심낭내에 quinidine 투여 후 동주기는 기저치에 비해 유의하게 증가되었다($p<0.001$, Table 1). 동주기는 10분에 가장 증가되고 30분에는 감소되는 경향을 보였다. PR 간격은 각 시점 모두에서 기저치에 비해 증가되는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 교정 QT 간격은 약제 투여 후 기저치에 비해 각 시점에서 모두 증가되었다($p<0.01$). 약제 투여 후 5분에 증가된 교정 QT 간격은 시간 경과에 따른 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

심장 유효불응기의 변화

우심방과 좌, 우심실 첨부의 조율역치는 모두 1.5 mV 이하로 측정되었다. 예비실험시 Krebs-Henseleit 용액을 심낭내 투여후 유효불응기를 측정하였으나 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 유효불응기 측정시 조율주기의 기준이 되는 quinidine 투여 전과 투여 후 5분, 10분, 30분의 기저 동주기는 세부위에서 각 시간대별로 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 평균 심조율주기는 quinidine 투여 전 281±15 msec, 투여

후 5분 365±17 msec, 10분 410±20 msec, 30분에 353±35 msec이었다.

모든 실험동물에서 방법 4에 기술한 대로 심장 유효 불응기를 측정하여 기저치와 비교하였다(Table 2). 안정시 RAERP, 1 : 1 심방-심실전도, RVERP는 각각 135.6±8.5, 181.3±8.8, 151.4±15.2 msec였으며, quinidine 투여 후 RAERP는 5분, 10분, 30분에 각각 160.5±10.5, 169.7±14.5, 172.4±19.9 msec로 1 : 1 전도는 각각 219.6±16.6, 235.2±19.0, 223.6±19.5 msec로 RVERP는 각각 177.5±18.9, 179.3±12.9, 170.7±17.6 msec로 기저치에 비해 각 시점에서 통계적으로 유의하게 증가되었다(RAERP, 1 : 1 전도 : $p<0.001$; RVERP : $p<0.01$). 각각의 인자들은 약제 투여 후 10분에 가장 증가되었고 30분에서는 감소되는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

Quinidine 의 혈중농도

Quinidine을 심낭에 투여 후 5분에 우심실, 대동맥 및 대퇴정맥에서 측정한 quinidine의 혈중농도는 세 부위 모두에서 이미 혈중 치료범위에 도달하였다. 5분, 10분 및 30분의 각 시점에서 세 부위에서 채취한 혈중 quinidine 농도를 비교하였다(Fig. 1). 약제투여 후 5

Table 1. Increase in electrocardiographic parameters after instillation of quinidine solution into pericardial sac

Parameters	Baseline	Time after instillation		
		5 min	10 min	30 min
SCL	351.1 ±64.2	456.4 ±70.9	513.2 ±93.5	442.6 ±101.1
PR	98.4 ±25.6	101.3 ±17.3	101.4 ±17.2	101.2 ± 23.5
QTc	0.34± 0.04	0.42± 0.04	0.40± 0.05	0.39± 0.05

There was a significantly greater increase in the SCL and QTc for the experimental groups as compared to control (SCL : $p<0.001$; QTc : $p<0.01$)
SCL=sinus cycle length ; PR=PR interval ; QTc=corrected QT interval

Table 2. Increase in cardiac effective refractory periods after instillation of quinidine solution into pericardial sac

Parameters (msec)	Baseline	Time after instillation		
		5 min	10 min	30 min
RA ERP	135.6± 8.5	160.5±10.5	169.7±14.5	172.4±19.9
1 : 1	181.3± 8.8	219.6±16.6	235.2±19.0	223.6±19.5
RV ERP	151.4±15.2	177.5±18.9	179.3±12.9	170.7±17.6

There was a significantly greater increase in all parameters for the experimental groups as compared to control (RAERP, 1 : 1 $p<0.001$; RVERP $p<0.01$)
RAERP=right atrial effective refractory period ; 1 : 1=1 : 1 atrioventricular conduction ; RVERP=right ventricular effective refractory period

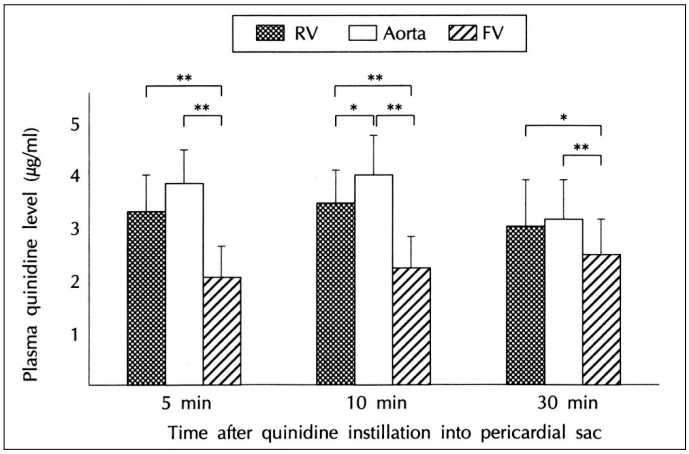

Fig. 1. Plasma quinidine concentration at three times after instillation of quinidine solution into pericardial sac. Significant differences are denoted by asterisk (*$p<0.05$; **$p<0.01$). There are significant differences between FV and RV, or aorta for three times. RV=right ventricle ; FV=femoral vein ; min=minutes.

분에서는 대퇴정맥보다 우심실과 대동맥에서 유의하게 quinidine 농도가 높게 측정되었다(p<0.01). 10분에서도 quinidine 농도는 대동맥에서 우심실보다 높았고(p<0.05), 대퇴정맥보다 우심실과 대동맥에서 유의하게 높게 측정되었다(p<0.01). 30분에서는 우심실과 대동맥간에는 유의한 차이는 없었고 대퇴정맥보다 우심실과 대동맥에서 유의하게 quinidine 농도가 높게 측정되었다(RV vs FV : p<0.05 ; Aorta vs FV : p<0.01). Fig. 2에서 시간경과에 따라 각 부위의 quinidine 농도의 변화는 대동맥 기시부는 30분에서 10분에 비해 감소되었고 우심실에서는 30분에서 5분과 10분에 비해 감소되었다. 대퇴정맥에서는 5분에 비해 시간이 경과함에 따라 증가되는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

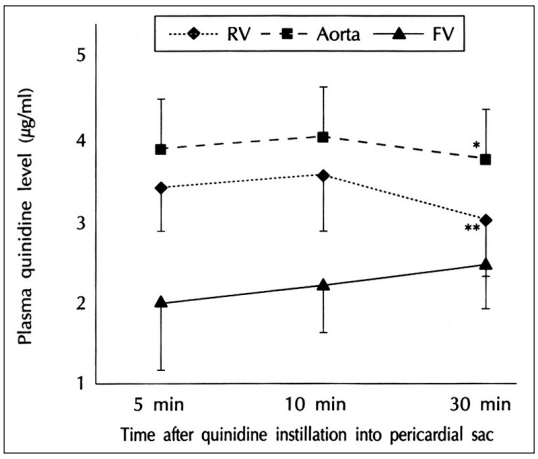

Fig. 2. Time courses of plasma quinidine concentration after instillation of quinidine solution into pericardial sac for each sites. Significant differences are denoted by asterisk (*p<0.01, **p<0.001). There are significant differences between 30 min and 10 min in aorta, and between 30 min and 5 min, or 10 min in RV. RV=right ventricle ; FV=femoral vein ; min=minutes.

Quinidine 농도와 심전도 및 심장 유효불응기와의 상관관계

심전도상의 인자인 Sinus cycle length, PR 간격 및 교정 QT 간격과 quinidine 농도와의 상관분석에서는 교정 QT 간격과 우심실 quinidine 농도에서만 유의한 상관관계를 보였다(r=0.41, p=0.026, Fig. 3). 또한 전기생리학적 인자인 RAERP, 1 : 1 전도주기와 RV-ERP 중에서는 우심방 유효불응기와 대퇴정맥 quinidine 농도에서 유의한 상관관계를 보였다(r=0.44, p=0.015, Fig. 3).

고 찰

여러 부정맥중 심방세동은 개심술 후 발생하는 가장 흔한 부정맥으로 관상동맥 우회로 이식술 환자의 약 10 40%에서 수술 후 2 5일 이내에 발생된다.[1-4] 관상동맥 우회로 이식술 후에 심방세동이 발생될 가능성이 높은 위험인자는 70세 이상 고령과 남성을 들 수 있고 그 외에 고혈압, 수술 중 대동맥 풍선펌프(intra-operative aortic balloon pump)의 필요성, 수술 후 폐

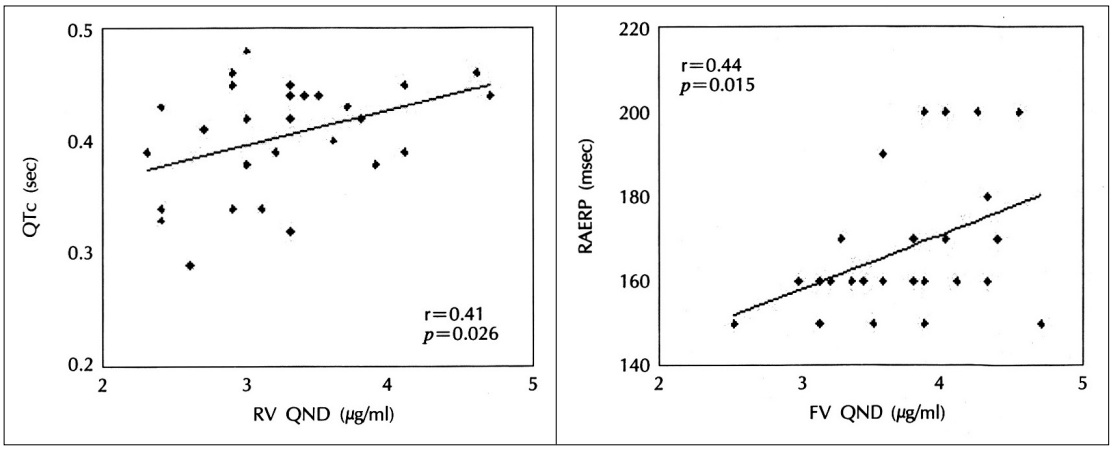

Fig. 3. Correlation between elctrocardiographic or elctrophysiologic parameters and plasma quinidine concentration. Left panel shows significant correlation between corrected QT interval (QTc) and quinidine concentration from right ventricle (RV QND). Right panel shows significant correlation between right atrial effective refractory period (RAERP) and quinidine concentration from femoral vein (FV QND).

렴 및 24시간 이상의 인공 호흡 등이 알려져 있다.[4] 개심술 후 심방세동의 병인은 확실하지 않고 매우 다양한데 비정상적인 심방 전도 상태에 수술 후 심낭염이나 전해질 불균형과 동반된 체액 이동, 심폐 우회술(cardiopulmonary bypass), 심근수축 정지(cardioplegia), 심방 허혈, 자율신경 장애 등의 가역적인 자극으로 인해 교감신경의 활성도가 증가된 때문으로 여겨진다.[5] 비록 그 경과가 양성이고 일시적이긴 하지만[4] 개심술 후의 심방세동은 저혈압, 심부전, 색전증에 의한 뇌졸중 등의 합병증을 초래하고 따라서 수술 후 입원기간을 연장시키는 요인이 된다.[3)6)8)9)] 또한 흉곽 수술 후 심방 부정맥이 사망률을 높인다는 보고[7)20)]가 있기 때문에 이를 예방하고 치료하는 것이 수술 후 유병률과 사망률을 줄이는데 중요하다.

일단 심방세동이 발생하면 심박수를 조절하고, 색전증을 예방하기 위해 항응고제를 사용하면서 가능한 빨리 동율동으로 전환시켜야 한다.[5] 그러나 개심술 직후의 불안정한 상태에서 약제투여에 따른 부작용으로 환자 상태를 오히려 악화시킬 수 있으며 응급상태가 아니면 전기적 심조율 전환을 적용하기가 어려운 실정이다. 따라서 심방세동 발생 후 치료보다는 심방세동이 발생될 가능성이 높은 환자에서 예방적 처치를 하는 것이 더 중요할 것으로 생각된다. 수술 후 심방세동의 발생을 감소시키기 위해 digoxin, 베타 차단제, amiodarone, procainamide 등의 여러 종류의 항부정맥제를 투여한 연구결과가 있지만 효능과 부작용 때문에 명확히 사용할 만한 약제는 없는 실정이다.[10-14)21)]

Quinidine은 치명적인 심실빈맥을 유발할 수 있는 위험성에도 불구하고 가장 흔히 처방되는 항부정맥제로 경구투여 후 완전히 흡수되어 뇌조직을 제외한 모든 조직에 빠르게 분포하는데 반감기는 3 19시간이고 심실기능과 신장 및 간기능에 따라 달라진다.[22-24)] Quinidine의 주요 작용은 분당 심박수에 따른 상대적인 조직의 불응기를 증가시켜 부정맥을 일으키는 회귀고리를 차단시키는 것이다.[25)26)] 심실뿐 아니라 심방의 불응기도 증가시키는데 이 효과로 심방세동을 정상 동율동으로 전환시키고 여러 심방성 부정맥의 재발을 방지한다.[27-29)] Quinidine은 임상적으로 10일 이내에 발생된 심방세동에 효과적인데 이때 치료하면 동율동으로의 전환율이 80%라는 연구보고가 있다.[30)]

최근 부작용을 최소화하고 약물작용 도달 시간을 줄이면서 원하는 약물작용을 최대화 시키려는 목적으로 약물을 원하는 장기나 조직으로 직접 전달하는 targeted drug therapy가 이용되고 있다.[15)31)] 이전의 연구들에서 심장에 작용하는 약물을 심낭내에 투여하여 전신적인 효과는 최대한으로 줄이면서 심장에만 국한되게 작용시키기 위한 목적으로 이용하려는 시도들이 있었다.[16)17)] 본 연구에서는 현재 임상에서 심방세동의 치료 및 예방에 많이 이용하고 있는 quinidine을 심낭내에 투여하여 개심술 후의 심방세동을 예방하고 심방세동 발생시 신속히 동율동으로 전환시키는데 적용 가능한 방법인 지를 알아보고자 하였다. 심낭으로 적정용량의 quinidine을 투여 후 수 분안에 혈중 약물농도가 치료범위에 도달하였고 통계적으로 유의하게 전기생리학적 항부정맥 효과를 나타내는 것을 관찰하였다. 약물농도를 시간간격을 두고 우심실, 대동맥 기시부 및 대퇴정맥에서 측정한 결과 대퇴정맥보다 우심실과 대동맥에서 통계적으로 유의하게 높았다. 즉 전신적인 약물농도 보다 심장 내의 약물농도가 더 높게 유지되는 것을 알 수 있었다. 따라서 적절히 투여용량을 조절하여 심낭 내로 투여하면 전신적인 약물농도를 최대로 낮추면서 심장에서는 항부정맥 효과를 나타낼 수 있을 것으로 생각된다. 특히 임상에서 개심술 후 수일 동안은 심낭 내에 배액도관을 삽입하고 있기 때문에 심낭을 통해서 약물투여가 비교적 쉽게 가능하므로 본 연구가 임상적으로 적용될 가능성이 높을 것으로 생각된다. 그렇지만 수술 후 심낭 내의 조건이 각각 다를 수 있고 염증이나 유착정도에 따라 심낭 내로 투여할 수 있는 약제의 양이 차이가 있을 수 있으므로 약제의 흡수 및 혈중농도가 많은 차이가 있을 것으로 생각된다. 또한 심낭내 투여시 정맥에서 측정한 혈중농도보다 실제 심장의 농도가 얼마나 높은 지를 예측할 수 없기 때문에 투여약제의 용량 조절이 어렵고 부작용이 발생될 가능성이 있기 향후 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Quinidine을 심낭 내로 투여 후 대동맥압은 투여 전에 비해 투여 후 5분, 10분과 30분에 의미있게 감소되었으나 속이나 지속적인 저혈압은 관찰되지 않아 혈역학적으로 악화되는 소견은 없었다. 심전도 상에서는 동주기는 의미 있게 증가되었으나 PR 간격은 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 이것은 quinidine이 정상적으로 자율신경의 지배를 받는 심장에서는 미주신경 억제작용이 있어 방실 전도를 촉진시키기 때문으로 생각된

다.[32] 또한 교정 QT 간격이 quinidine 투여 후 의미있게 증가되었다. 항부정맥제 투여 후 QT 간격의 연장은 심실 빈맥 발생의 위험인자로서 quinidine의 합병증으로 알려진 졸도와 돌발사를 일으키는 염전성 심실 빈맥(torsade de pointes)의 원인으로 알려져 있다.[33] 염전성 심실 빈맥 환자의 대부분이 0.55초 이상의 교정 QT간격을 갖는 것으로 알려져 있고 quinidine의 용량이 증가할수록 QT 간격이 증가하지만 연속으로 측정하여 비교해본 결과 quinidine 독성을 예측할 수 있는 인자로서의 QT 간격은 그 민감도와 특이도가 떨어지는 것으로 보고되었다.[34] 본 연구에서도 quinidine 혈중농도와 교정 QT 간격이 유의한 상관성을 보였으며 약물 투여 후 5분에 0.42초까지 연장되었으나 이후에는 더 이상 증가되지는 않았다.

따라서 심낭을 통해 quinidine을 투여하여 통계적으로 유의하게 심장의 유효불응기를 연장시켜 항부정맥 효과를 나타내는 것을 관찰할 수 있었으며 개심술 후에 심방세동을 포함한 부정맥의 예방에 적용할 수 있는 방법으로 발전할 수 있을 것으로 생각된다. 하지만 이같은 치료를 임상적으로 적용시키기 위해선 계속적인 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구목적 :

심장 유효불응기의 측정은 여러 부정맥의 발현을 진단하는 좋은 지표로 이용되고 있다. 부정맥중에서 심방세동은 개심술 후 가장 흔히 관찰되는 부정맥으로 심장수술 후 약 10 40%의 환자에서 발생한다. 심방세동이 발생되면 저혈압, 심부전, 뇌졸중의 위험성 및 입원기간의 연장 등 여러 부작용을 나타내게 된다. 최근까지 개심술 후 심방세동의 예방 및 조기치료를 위하여 여러 가지 항부정맥제의 정맥내 투여나 다량의 경구투여가 연구되어 왔다. 이에 저자들은 건강한 개의 심장에서 가장 가까운 부위인 심낭내에 항부정맥제인 quinidine을 투여한 후 혈역학적 변화, 심전도 및 전기생리학적 검사를 통하여 부정맥 예방 및 치료에 적용할 가능성을 규명하고자 하였다.

방 법 :

정상 개 11마리를 대상으로 α-chloralose로 전신마취 하에서 개흉술 후 심낭 요람을 만든 후 quinidine이 함유된 Krebs-Henseleit 용액(quinidine 3.3 mg/ml) 30 ml를 심낭에 투여하였다. 약물투여 전과 투여 후 5분, 10분과 30분에 혈역학적 변화 관찰과 심전도 및 전기생리학적 검사를 시행하였고 각 시점에서 우심실, 대동맥 기시부 및 대퇴정맥에서 혈액을 채취하여 혈장 quinidine 농도를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결 과 :

1) 평균 수축기 대동맥압은 148.6±16.8 mmHg, 평균 이완기 대동맥압은 111.2±23.9 mmHg였다. Quinidine 투여 후 수축기 대동맥압은 5분, 10분 및 30분에 약제 투여 전 보다 유의하게 감소되었으며($p<0.05$), 이완기 대동맥압은 10분에서만 유의하게 감소되었다($p<0.05$).

2) 심전도상에서는 심낭내 quinidine 투여 후 동주기($p<0.001$)와 교정 QT 간격($p<0.01$)이 기저치에 비해 유의하게 증가되었다. PR 간격은 각 시점 모두에서 기저치에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

3) Quinidine 투여 후 우심방 유효불응기($p<0.001$), 1 : 1 심방-심실 전도($p<0.001$) 및 우심실 유효불응기($p<0.01$) 모두 기저치에 비하여 각 시점에서 통계적으로 유의하게 증가되었다.

4) 약제투여 후 각 시점에서 모두 대퇴정맥보다 우심실과 대동맥에서 유의하게 quinidine 농도가 높게 측정되었다($p<0.01$). 시간경과에 따라 각 부위의 quinidine 농도의 변화는 대동맥 기시부와 우심실에서는 30분에서 5분 또는 10분에 비해 감소되었고 대퇴정맥에서는 증가되는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

5) 심전도상의 인자 및 전기생리학적 인자 중에서 교정 QT 간격($r=0.41$, $p=0.026$)과 우심방 유효불응기($r=0.44$, $p=0.015$)가 quinidine 농도와 유의한 상관관계를 보였다.

결 론 :

이상의 결과로 심낭 내로 투여된 quinidine이 유의하게 심전도 및 우심방, 우심실 유효불응기의 연장을 나타내는 것을 관찰할 수 있었으며, 이러한 연장 효과는 개심술 후에 심방세동을 포함한 부정맥의 예방에 적용할 수 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : 심방세동 · Quinidine · 심낭내 투여 · 유효불응기.

■ 감사문

본 논문이 완성되기까지 많은 도움을 주신 가톨릭대학교 성바오로병원 마취과 정미영 선생님, 흉부외과 윤정섭 선생님과 임상의학연구소 김정수님께 감사드립니다.

본 논문의 일부는 가톨릭 중앙의료원과 성바오로병원 임상의학연구소의 연구비 지원으로 이루어졌음.

REFERENCES

1) Lauer MS, Eagle KA, Buckley MJ, DeSanctis RW. *Atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. Prog Cardiovasc Dis 1989;31:367-78.*
2) Cox JL. *A perspective of postoperative atrial fibrillation in cardiac operation. Ann Thorac Surg 1993;56:405-9.*
3) Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, *et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: Current trends and impact on hospital resources. Circulation 1996;94:390-7.*
4) Mathew JP, Parks R, Savino JS, Friedman AS, Koch C, Mangano DT, *et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: Predictors, outcomes and resource utilization. JAMA 1996;276:300-6.*
5) Cooklin M, Gold MR. *Implications and treatment of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. Curr Opin Cardiol 1998;13:20-8.*
6) Taylor GJ, Malik SA, Colliver JA, Dove JT, Moses HW, Mikel FL, *et al. Usefulness of atrial fibrillation as a predictor of stroke after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 1987;60:905-7.*
7) Knorring J, Lepantalo M, Lindgren L, Lindfors O. *Cardiac arrhythmias and myocardial ischemia after thoracotomy for lung cancer. Thorac Surg 1992;53:642-7.*
8) Creswell LL, Scheussler RB, Rosenbloom M, Cox JL. *Hazards of post operative atrial arrhythmias. Ann Thorac Surg 1993;56:539-49.*
9) Borzak S, Tisdale JE, Amin NB, Goldberg AD, Frank D, Padhi ID, *et al. Atrial fibrillation after bypass surgery. Chest 1998;113:1489-91.*
10) Bunton RW. *Value of serum magnesium estimation in diagnosing myocardial infarction and predicting dysrhythmias after coronary artery bypass grafting. Thorax 1983;38:946-50.*
11) Andrews TC, Reimold SC, Berlin JA, Antman EM. *Prevention of supraventricular arrhythmias after coronary artery bypass surgery: A meta analysis of randomized control trials. Circulation 1991;84(5 suppl):III 236-44.*
12) Butler J, Harriss DR, Sinclair M, Westaby S. *Amiodarone prophylaxis for tachycardias after coronary artery surgery: A randomised, double blind, placebo controlled trial. Br Heart J 1993;70:56-60.*
13) Gold MR, O'Gara PT, Buckley MJ, DeSanctis RW. *Efficacy and safety of procainamide in preventing arrhythmias after coronary artery bypass surgery. Am J Cardiol 1996;78:975-9.*
14) Tisdale JE, Padhi ID, Goldberg AD, Silverman NA, Webb CR, Higgins RSD, *et al. A randomized, double-blind comparison of intravenous diltiazem and digoxin for atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. Am Heart J 1998;135:739-47.*
15) Cairncross JG. *Tumors of the central nervous system. In: Kelly WN, editors: Text book of Internal Medicine. Philadelphia: JB Lippincott;1992. p.2183-9.*
16) Miyazaki T, Pride HP, Zipes DP. *Prostaglandins in the pericardial fluid modulate neural regulation of cardiac electrophysiological properties. Circ Res 1990;66:163-75.*
17) Ayers GM, Rho TH, David JB, Besch HR, Zipes DP. *Amiodarone instilled into the canine pericardial sac migrates transmurally to produce electrophysiologic effects and suppress atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 1996;7:713-21.*
18) Smith ML, Kinugawa T, Dibner-Dunlap ME. *Reflex control of sympathetic activity during ventricular tachycardia in dogs. Primary role of arterial baroreflexes. Circulation 1996;93:1033-42.*
19) Krebs HA, Henseleit K. *Untersuch ungen uber die Harnstoffbildung in Tierkorper. Ztschr Physiol Chem 1932;210:33-66.*
20) Krowka MJ, Pairolero PC, Trastek VF, Payne WS, Bernaz PE. *Cardiac dysrhythmia following pneumonectomy: clinical correlates and prognostic significance. Chest 1987;91:490-5.*
21) Laub GW, Janeira L, Muralidharan S, Riebman JB, Chen C, Neary M, *et al. Prophylactic procainamide for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. Crit Care Med 1993;21:1474-8.*
22) Ueda CT. *Quinidine. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusco WJ, editors. Applied pharmacokinetics: Principles of therapeutic drug monitoring. Vancouver: Wash, 1992;23:1-22.*
23) Benet LZ, Oie S, Schwartz JB. *Design and optimization of dosage regimens; Pharmacokinetic data. In: Hardman JG, Gilman AG, Limbird LE, editors: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of the therapeutics. New York: McGraw-Hill;1996. p.1707-92.*
24) Grace AA, Camm AJ. *Quinidine. N Engl J Med 1998;338:35-45.*
25) Franz MR, Costard A. *Frequency dependent effects of quinidine on the relationship between action potential duration and refractoriness in the canine heart in situ. Circulation 1988;77:1177-84.*
26) Nademanee K, Stevenson WG, Weiss JN, Frame VB, Anti-misiaris MG, Suithichaiyakul T, *et al. Frequency dependent effects of quinidine on the ventricular action potential and QRS duration in humans. Circulation 1990;81:790-6.*
27) Feld GK, Venkatesh N, Singh BN. *Pharmacologic conversion and suppression of experimental canine atrial flutter: Differing effects of d-sotalol, quinidine, lidocaine and significance of changes in refractoriness and conduction. Circulation 1986;74:197-204.*
28) Wang ZG, Pelletier LC, Talajic M, Nattel S. *Effects of flecainide and quinidine on human atrial action potentials: Role of rate-dependent and comparison with guinea pig, rabbit, and dog tissues. Circulation 1990;82:274-84.*
29) Wang Z, Fermini B, Nattel S. *Effects of flecainide, quinidine, and 4-aminopyridine on transient outward and ultrarapid delayed rectifier currents in human atrial myocytes. J Pharmacol Exp Ther 1995;272:184-96.*

30) Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, Kaufmann U, Grbic M, Sigwart U. *Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. Am J Cardiol 1986;58: 496-8.*
31) Anderson JL, Marshall HW, Bray BE, Lutz JR, Frederick PR, Yanowitz FG, *et al. A randomized trial of intracoronary streptokinase in the treatment of acute myocardial infarction. N Engl J Med 1983;308:1312-8.*
32) Josephson ME, Seides SF, Batsford WP, Weisfogel GM, Akhtar M, Caracta AR, *et al. The electrophysiological effects of intramuscular quinidine on the atrioventricular conducting system in man. Am Heart J 1974;87:55-64.*
33) Selzer A, Wray HW. *Quinidine syncope: Paroxysmal ventricular fibrillation occuring during treatment of chronic atrial arrhythmias. Circulation 1964;30:17-26.*
34) Bauman JL, Bauernfeind RA, Hoff JV, Strasberg B, Swiryn S, Rosen KM. *Torsade de pointes due to quinidine: Observations in 31 patients. Am Heart J 1984;107: 425-30.*