

## 급성 심근경색증에서 허혈 전조치의 효과가 장기 예후에 미치는 영향

한림대학교 의과대학 순환기내과학교실

김철홍 · 유규형 · 조진원 · 홍지현 · 한성우 · 한상진 · 이 영

### The Effect of Ischemic Preconditioning on Long-term Prognosis in Acute Myocardial Infarction

Cheol Hong Kim, MD, Kyu Hyung Ryu, MD, FACC, Jin Won Jo, MD, Ji Hyun Hong, MD, Seong Woo Han, MD, Sang Jin Han, MD and Yung Lee, MD

*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University, Anyang, Korea*

#### ABSTRACT

**Background and Objectives** : The brief repetitive periods of ischemia and reperfusion before a myocardial infarction appears to precondition the heart, making it more resistant to subsequent longer periods of ischemia. This phenomenon is known as ischemic preconditioning (IP). We studied the long-term effects of IP in patients with acute myocardial infarction. **Subjects and Methods** : Between January 1991 and August 1993, we examined, prospectively, 113 consecutive patients who had an acute myocardial infarction and arrived to the hospital within 6 hours after the onset of chest pain. IP was defined as prodromal angina within 24 hours before the myocardial infarction. Patients were divided 2 groups : Non-IP group and IP group. Clinical characteristics, laboratory findings, coronary angiographic findings, cardiac events, and mortality at admission and during follow-up were compared between these two groups. **Results** : The IP group had 64 patients while the Non-IP group had 49. In terms of risk factors for ischemic heart disease, hypertension was more common in the IP group ( $p<0.05$ ). Peak serum creatine kinase level of the IP group was  $1,387.0\pm1,255.0$  IU/L and that of the Non-IP group was  $2,372.7\pm2,420.5$  IU/L ( $p<0.05$ ). The time interval between the onset of infarction and peak creatine kinase level was shorter in the IP group than in the Non-IP group ( $10.6\pm4.8$  hours vs.  $7.1\pm4.6$  hours ;  $p<0.05$ ). For cardiac events during the follow-up period, there were more incidences of congestive heart failure and reinfarction in the IP group than in the Non-IP group ( $p<0.05$ ). Mortality rate did not differ between the two groups. Univariate analysis identified five factors predictive of 3-year mortality : age, sex, coronary angiogram frequency, hypertension, and smoking. However, none of these factors were independently associated with death in the multivariate analysis. **Conclusion** : Close monitoring for cardiac events may be necessary for patients who have had IP before myocardial infarction as they had a higher incidence for congestive heart failure and reinfarction during the follow-up. (Korean Circulation J 2003;33(5):374-384)

**KEY WORDS** : Ischemic preconditioning ; Myocardial infarction ; Angina pectoris ; Prognosis.

논문접수일 : 2002년 2월 4일

심사완료일 : 2003년 3월 20일

교신저자 : 유규형, 431-070 경기도 안양시 동안구 평촌동 896번지 한림대학교 의과대학 순환기내과학교실

전화 : (031) 380-3725, 3722 · 전송 : (031) 386-2269 · E-mail : khryu@hallym.or.kr

## 서론

지속되는 관동맥 폐쇄 직전에 발생한 짧은 시간의 허혈성 경험(선행 협심증)으로 유도된 허혈 전조치(Ischemic Preconditioning, 이하 IP)는 심근경색의 크기를 감소시키고, 좌심실 기능을 보호하며, 속 등의 심혈관계 사건 발생을 억제하고, 혈전용해요법 이후의 재협착을 막아 더욱 높은 관동맥 재관류율을 나타내도록 기여한다고 알려져 있다.<sup>1-6)</sup> 즉, 급성 심근경색증에서 허혈 전조치는 어느 정도의 시간 내에서는 심근을 보호하고 허혈 손상에 의한 심근경색의 크기를 감소시키는 효과를 갖는다. 급성 심근경색증의 급성기에 구제할 수 있는 심근 확보를 위하여, 혈전용해요법, 경피적 관동맥 확장술 및 관동맥 우회술 등의 재관류 요법이 시행되고 있다. 신속한 재관류 요법치료를 받은 환자들에서 심근허혈 후 관동맥의 재관류로 인한 허혈 전조치가 빈번하게 발생할 가능성이 많다. 임상적으로도 허혈 전조치의 효과를 경험할 수 있는데, 반복적인 관동맥 풍선 확장할 때마다 협심증의 역치가 높아진다는 것이다.<sup>7)</sup> 허혈 전조치의 임상적 의의는 허혈 상태에서 심근기능이 저하됨에도 불구하고 심근손상이 지연된다는 것이다. 이에 대한 발생 기전을 규명하면 허혈에 의한 심근자체의 방어능력을 증가시켜 후속되는 심근 손상을 방지할 수 있는 가능성을 제시해 줄 수 있을 것이다.

이전에 저자들은 급성 심근경색 직전의 선행 협심증이 허혈 전조치의 효과가 있을 것으로 가정하여 심근 손상에 미치는 영향과 혈전용해요법 치료시에 나타나는 효과에 대하여 보고한 바 있다.<sup>8)</sup> 심근경색증 발병직전의 선행 협심증으로 허혈 전조치의 효과가 획득되면 심근효소 치에 의한 심근허혈 손상이 감소되고, 혈전용해요법으로 인해 재관류율은 높으나 잔류 심근허혈의 발생빈도가 높아 이는 결국 심근경색 관련 혈관의 잔여 협착 병변이 많을 것으로 생각되어, 경피적 관동맥 확장술 및 관동맥 우회술 등의 적극적인 중재적 시술이 필요하다고 보고하였다. Bergelson 등<sup>9)</sup>은 경색관련 동맥의 평균 잔여 협착 정도를 관동맥 조영술로 비교해 본 결과 선행 협심증이 없었던 군(60%)보다 선행 협심증이 있었던 군(84%)에서 유의 있게 많았다고 보고하였다. 이에 대한 설명으로 허혈 전조치 군의 경우 기저 경색 동맥의 협착이 더 심하고 혈전용해요법에도 불구하고 혈전 요인(thrombotic nidus)이 계속 남아있어서 장기적으로는

관동맥의 재협착과 잔류 심근허혈을 일으킨다고 보았다. 유 등<sup>10)</sup>도 불안전형 협심증 환자가 병원 내에서 급성 심근경색증이 발생한 경우 비 Q파성 심근경색증의 발생 빈도가 높은 것을 경험하였으며, 허혈 전조치의 효과가 선행될 경우 심근허혈로 인한 심근경색의 크기가 감소하고 혈전용해요법 치료시 관동맥의 재관류율을 증가시키나 불완전한 재관류의 발생빈도가 빈번하다고 보고하였다. 본 연구의 목적은 급성 심근경색증 환자에서 허혈 전조치가 초기 및 장기 예후에 미치는 영향을 경색크기, 좌심실기능, 위험인자, 관동맥 조영술 소견, 심혈관계 사건 등으로 나누어 비교하였고 혈전용해요법이 허혈 전조치 효과에 어떠한 영향을 미치는지를 연구하였다.

## 대상 및 방법

### 대 상

1991년 1월부터 1993년 8월까지 한림대학교 의료원 순환기 내과에 심근경색 발생 6시간 이내에 전형적 허혈성 흉통을 주소로 내원한 113명(남자; 76예, 여자; 37예)의 환자를 대상으로 전향적 연구를 시행하였으며 연령은 31세에서 86세로 평균 59세였다. 허혈 전조치는 심근경색 직전 24시간 이내에 발생한 선행 협심증으로 정의하였다. 이전에 심근경색을 앓았거나 심장판막 질환 및 심근병증 등의 다른 심장질환이 있거나 심한 소모성 전신질환이 있는 환자는 제외하였다. 허혈 전조치 확인과정으로 대상 환자의 철저한 문진과 심전도상의 허혈성 변화를 면밀히 관찰하였다. 급성 심근경색의 진단은 30분 이상 지속되는 전형적인 심근경색의 흉통이 있으며 표준 12유도 심전도에서 최소한 이웃한 2유도 이상에서 2 mm이상의 지속되는 ST 분절의 상승과 심근효소(CK 혹은 CK-MB)에 대한 생화학적 검사결과가 심근경색에 특징적인 변화가 있을 때를 기준으로 삼았다.

### 방 법

대상 환자를 허혈 전조치 군(이하 IP 군), 허혈 전조치가 없는 군(이하 Non-IP 군)으로 나누었다. IP 군은 64예, Non-IP 군은 49예였다. 각 군의 흉통 양상, 심전도 및 입원 경과에 따른 임상소견을 분석하고 심근효소(CK와 CK-MB)를 연속적으로 측정하였다. 그리고 퇴원 전에 심초음파 검사, 운동부하 검사 및 24시간 활동성 심전도 검사를 시행하여 국소 심실 벽 운동장애와

간류 심근허혈 유무를 확인하였고, 적응증이 되고 협조적인 환자는 관동맥 조영술을 실시하여 관상동맥 병변을 분석하였다.

심전도는 내원 즉시 및 입원 경과에 따라 연속적으로 기록하였으며 급성 Q파 심근경색의 진단은 전형적인 심근경색 소견과 더불어 병적인 Q파(폭이 40 msec 이상이며, 같은 유도에서 크기가 R파의 25%이상 음성 편향된 경우)가 동반된 경우로 하였다. Q파 심근경색의 분류는 ST-T 분절의 변화가 있는 위치에 따라 전중격(anteroseptal), 전벽(anterior wall, lateral wall 포함)과 하벽 경색(inferior wall, posterior wall 포함)으로 분류하였다. 급성 비 Q파 심근경색의 진단은 심근경색증의 진단기준에 속하면서 심전도상 Q파의 출현 없이 허혈성 ST-T 분절의 변화가 있는 것으로 하였다.

경흉부 심초음파를 시행하여 ECG상에서 Q파가 시작되는 시점에서 좌심실의 확장기말 내경을 측정하여 55 mm 이상일 때 좌심실확장으로 판정하였으며 국소 벽운동장애는 미국심장심초음파학회에서 추천한 방법으로 4방 단면도 혹은 2방 단면도에서 정상, 저운동성, 무운동성, 이상운동성 및 심실류로 구분하여 좌심실 전반에 걸친 운동장애의 정도(심근의 수축장애)를 표시하였다.

간류 심근허혈의 평가는 급성 심근경색의 안정기에 24시간 활동성 심전도와 운동부하 검사를 실시해 판정하였다. 24시간 활동성 심전도 검사는 ST 분절이 1 mm 이상 허혈성 변화가 있거나 치명적인 심실성 부정맥 및 전도장애가 있을 때 양성으로 판정하였다. 운동부하 검사는 Bruce 혹은 Naughton protocol에 따라 시행하여 휴식시, 운동시 각 단계별 그리고 회복기 5-10분 동안 3분 간격으로 심박수, 혈압, 12 유도 심전도를 기록하였다. 운동부하 검사 중 흉통이 생기거나 심당 호흡곤란, 10 mmHg 이상의 수축기 혈압 감소 및 ST 분절이 2 mm 이상 하강하는 경우에는 중지하였다. 검사 중 적어도 연속되는 2개의 유도 이상에서 J점에서 80 msec 떨어진 곳에서 ST 분절이 1 mm 이상 수평(horizontal) 혹은 하향성(downslowing) 하강이 있으면 양성으로 판정하였다.

관동맥 조영술은 통상적인 방법으로 시행하였으며 관상동맥의 협착 정도는 여러 투사면 중 가장 심한 협착 부위의 내경을 캘리퍼로 측정하여 가장 가까운 거리에 있는 부위의 내경과 비교하여 표시하였다. 관동맥 협착이 50%를 넘는 경우에 의미 있는 병변으로 판정하였다.

침범 혈관 수에 따라서 단일 혈관, 2 혈관, 3 혈관 질환으로 구분하였으며 협착 정도 및 침범 혈관 수에 따라 적응증이 되는 환자는 관동맥 확장술 및 관동맥 우회술을 시행하였다.

사용된 혈전용해제는 tPA(tissue plasminogen activator) 100 mg 혹은 urokinase 300만 단위를 정주하였으며 적응증은 심근경색 발생 6시간 이내에 내원한 환자로 흉통이 계속되면서 심전도상 ST 분절이 사지유도에서는 1 mm 이상, 흉부 유도에서는 2 mm 이상되는 ST 분절 상승이 연속되는 2개의 유도 이상에서 관찰되는 경우로 하였다. 혈전용해제의 금기가 되는 경우에는 사용하지 않았다.

혈전용해제 사용에 의한 재관류의 평가는 비관혈적 방법을 이용하여 최대 심근효소 치(CK 혹은 CK-MB)가 12시간 내 기저치의 3배 이상 급상승(early peak)하며 24시간 이내 조기감소(washing out)하고, 혈전용해요법 2시간 후 증상 소실과 심전도에서 ST 분절 상승이 50% 이상 감소한 경우로 판정하였다.

심근효소(CK와 CK-MB)는 심근경색 첫 24시간 동안에는 6시간 간격, 2일째는 8시간 간격, 3일째부터는 12~24시간 간격으로 채혈하였다. 심근효소의 측정치 기준은 CK ; 160 IU/L, CK-MB ; 10 IU/L(혹은 총 CK의 5%) 이상일 때 유의한 증가로 판정하였다.

고혈압은 The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure(JNC-VI) 기준에 따라 수축기 140 mmHg, 확장기 90 mmHg의 stage I 이상의 혈압이 3번 이상 있는 경우로 하였고 당뇨유무는 병력과 소변검사서 당 검출 유무 및 공복 시와 식후 2시간에 2회 이상의 혈당을 측정하여 확인하였다. 흡연력은 5 pack year 이상을 양성으로 하였고 음주력은 소주 1홑 이상을 일주일에 1회 이상 지속적으로 마시는 경우로 하였다. 혈중 지질은 14시간 금식 후 효소법에 의해 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL-콜레스테롤을 측정하였고 LDL-콜레스테롤은 Friedewald 공식  $[LDL = \text{총 콜레스테롤} - (\text{중성지방}/5) + HDL - \text{콜레스테롤}]$ 으로 구하였다. 총 콜레스테롤이 240 mg/dL 이상이거나 LDL-콜레스테롤이 160 mg/dL, 중성지방이 300 mg/dL 이상이면 고지혈증으로 분류하였다. 가족력은 허혈성 심질환 혹은 동맥 죽상경화증의 병력이 부모 형제 중에 있는 경우로 하였다.

## 통계 분석

통계분석은 SPSS for windows(version 10.0) 통계 프로그램을 사용하였으며 측정치는 평균 $\pm$ 표준편차로 표시하였다. 양 군 간의 연령, 추적기간, 좌심실 구혈율, 혈청 CK 최고치, 최고 CK에 이르는 시간은 unpaired t-test, 혈전용해요법, 관동맥 조영술 소견, 좌심실 확장 및 국소 벽 운동장애, 심근경색의 위치, 위험인자, 심혈관계 합병증과 사망률 비교는 chi-square test 혹은 Fisher's exact test, 생존분석은 Kaplan-Meier와 Log-Rank 검정을 이용하였다. 생존군과 사망군 사이에 사망과 관련한 독립인자를 예측하기 위한 다변량 분석으로는 로지스틱 회귀분석을 이용하였다. p 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 대상환자의 임상적 특징

평균 연령은 Non-IP 군이 58세, IP 군이 60세였으며 성별은 각각 남자가 35예(71%), 41예(64%), 여자는 14예(29%), 23예(36%)로 차이가 없었다. 평균 추적기간은 Non-IP 군이 39개월 IP 군이 36개월이었

으며 혈전용해요법은 Non-IP 군에서 41예(84%), IP 군에서 55예(86%)에서 시행되었다. 관동맥 조영술은 Non-IP 군은 26예(53%), IP 군에서 30예(47%)에서 실시되었다. 퇴원전 관찰한 심전도 소견에서 Q파성 심근경색은 Non-IP 군에서는 46예(94%), IP 군이 53예(83%)로 차이가 없었으며, 비Q파성 심근경색의 빈도도 IP 군이 3예(6%), Non-IP 군이 11예(17%)로 통계적 차이가 없었다. 급성 심근경색에 미치는 위험인자로는 고혈압이 Non-IP 군이 11예(22%), IP 군이 35예(52%)로 IP 군에서 유의 있게 많았으나( $p<0.05$ ), 당뇨, 흡연력, 고지혈증, 음주력 및 허혈성 심질환에 대한 가족력 등의 비교에서는 차이가 없었다(Table 1).

퇴원전 심초음파 검사에 의한 심 구혈율은 IP 군이 55.5%, Non-IP 군이 56.2%로 차이가 없었으며 심근경색과 관련한 국소 벽 운동장애의 유무 비교에서도 두 군 간에 차이가 없었다(Table 2).

### 관동맥 조영술 소견

관동맥 조영술은 총 56예(IP 군 30예, Non-IP 군 26예)에서 시행되었다. 이 들 중 IP 군에서 2예는 정상 관동맥 소견을 보였다. 단일 혈관 질환은 Non-IP 군이

**Table 1.** Comparison of Characteristics between Non-IP group and IP group

	Non-IP group (n=49)	IP group (n=64)	p
Mortality (%)	7 (14.3)	12 (18.8)	NS
Age, years	58 $\pm$ 13.2	60 $\pm$ 11.1	NS
Sex, M/F	35/14	41/23	NS
Follow-up months	39 $\pm$ 25.7	36 $\pm$ 26.2	NS
Thrombolytic therapy, n (%)	41 (84)	55 (86%)	NS
CAG, n (%)	26 (53)	30 (47)	NS
Infarction sites			
Q MI, n (%)	46 (94)	53 (83)	
Anterior wall, n	13	16	
Inferior wall, n	22	27	
Anteroseptal wall, n	11	10	
Non Q MI, n (%)	3 ( 6)	11 (17)	> 0.05
Hypertension, n (%)	11 (22.4)*	33 (51.6)*	0.002
Diabetes mellitus, n (%)	9 (18.4)	10 (15.6)	> 0.05
Smoking, n (%)	36 (73.5)	36 (56.3)	0.059
Hyperlipidemia, n (%)	24 (49)	29 (45.3)	> 0.05
Alcohol, n (%)	15 (30.6)	11 (17.2)	> 0.05
Family history for IHD, n (%)	10 (20.4)	11 (17.2)	> 0.05

Mean $\pm$ standard deviation. CAG : coronary angiogram, IP : ischemic preconditioning, MI : myocardial infarction, IHD : ischemic heart disease. \* :  $p<0.05$  between two groups by chi-square test

**Table 2.** Initial 2-D Echocardiographic findings between Non-IP group and IP group

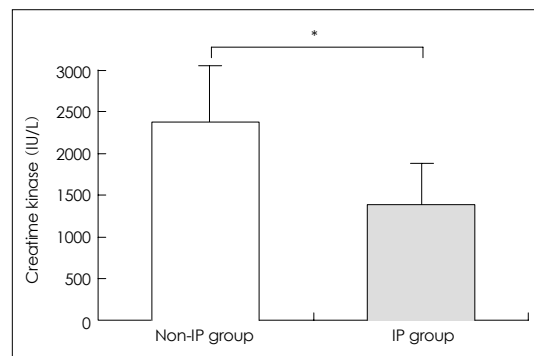
	Non-IP group (n=49)	IP group (n=64)	p
Ejection fraction (%)	55.5±12.4	56.2±14.7	> 0.05
LV dilatation, n (%)	15 (31)	16 (25)	> 0.05
RWMA, n (%)	23 (47)	41 (64)	> 0.05

Mean±standard deviation. LV : left ventricle, RWMA : regional wall motion abnormality

**Table 3.** Coronary angiographic findings between Non-IP group and IP group

	Non-IP group (n=26)	IP group (n=30)	p
Normal, n (%)	0	2 ( 7)	> 0.05
1-vessel disease, n (%)	13 (50)	13 (43)	> 0.05
2-vessel disease, n (%)	6 (23)	6 (20)	> 0.05
3-vessel disease, n (%)	4 (15)	5 (17)	> 0.05
Infarct-related vessels			
LAD, n (%)	8 (31)	13 (43)	> 0.05
RCA, n (%)	11 (42)	7 (23)	> 0.05
LCX, n (%)	3 (12)	5 (17)	> 0.05
Left main, n (%)	0	1 ( 3)	> 0.05
Insignificant lesion, n (%)	4 (15)	4 (13)	> 0.05

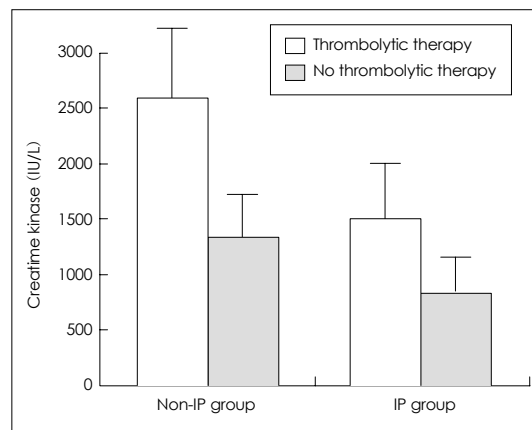
LAD : left anterior descending artery, RCA : right coronary artery, LCX : left circumflex artery

**Fig. 1.** Peak serum creatine kinase level of the each group. IP : ischemic preconditioning, \* : p<0.05.

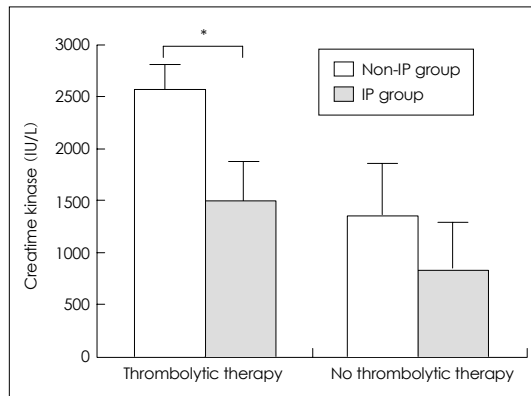
13예(50%), IP 군이 13예(43%)였고, 2 혈관 질환은 각각 6예씩(23%, 20%), 3 혈관 질환은 각각 4예(15%), 5예(17%)였다. 두 군간에 혈관의 협착 정도, 침범 혈관 수 및 위치에 있어 유의한 차이를 관찰할 수 없었다 (Table 3).

#### 혈청 CK 최고치와 최고 심근 효소 치에 이르는 시간

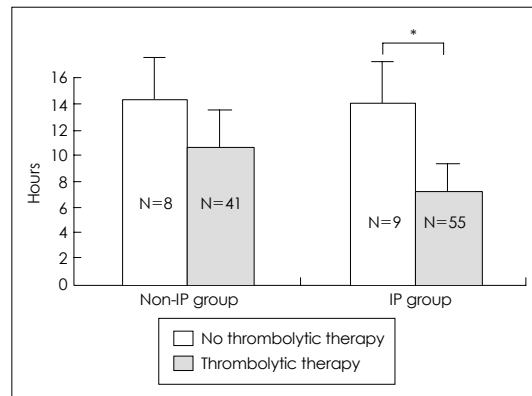
혈청 CK 최고치는 Non-IP 군이 2,372.7±2,420.5 IU/L, IP 군이 1,387.0±1,255.0 IU/L로 Non-IP 군에서 유의하게 높았다(p<0.05) (Fig. 1). 같은 군 내에

**Fig. 2.** Peak serum creatine kinase level within the each group, according to thrombolytic therapy. IP : ischemic preconditioning.

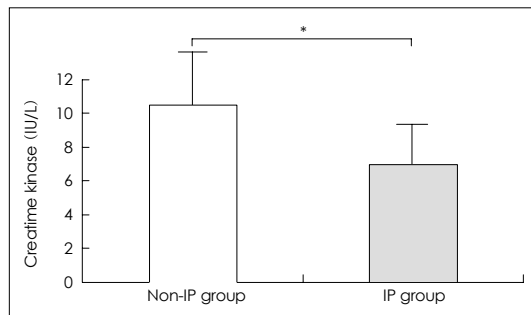
서 혈전용해요법 유무에 따른 혈청 CK 최고치의 차이는 있지만 유의하지는 않았다.(p>0.05) (Fig. 2). 혈전용해요법을 시행한 경우의 혈청 CK 최고치는 Non-IP 군이 평균 2,573±2587 IU/L, IP 군이 평균 1,495±1308 IU/L로 Non-IP 군에서 유의하게 높았다(p<0.05) (Fig. 3) 심근경색 발생시점과 최고 심근 효소 치에 이르는 시간은 Non-IP 군의 경우 10.6±4.8시간, IP 군은



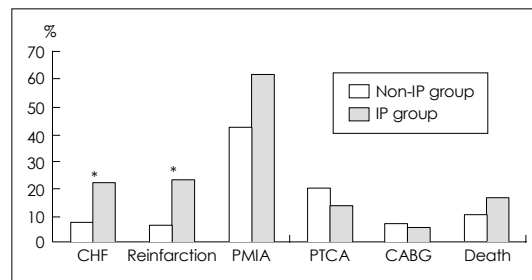
**Fig. 3.** Peak serum creatine kinase level of the each group, according to thrombolytic therapy. IP : ischemic preconditioning, \* :  $p < 0.05$ .



**Fig. 5.** Time interval between the onset of infarction and peak creatine kinase level or creatine kinase MB fraction, according to thrombolytic therapy. IP : ischemic preconditioning, \* :  $p < 0.05$ .



**Fig. 4.** Time interval between the onset of infarction and peak creatine kinase level or creatine kinase MB fraction. IP : ischemic preconditioning, \* :  $p < 0.05$ .



**Fig. 6.** Comparative analysis of incidences in congestive heart failure (CHF), reinfarction, post myocardial infarction angina (PMIA), percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), coronary artery bypass graft (CABG) and death rate during the follow-up periods. \* :  $p < 0.05$

7.1±4.6시간으로 IP군에서 유의하게 낮게 소요되었다( $p < 0.05$ ) (Fig. 4). 한편 혈전용해요법 유무에 따른 최고 심근 효소 치에 이르는 시간은 Non-IP 군의 경우 혈전용해요법을 받은 41예(84%)에서는 10.6±4.8시간, 적응증이 안되어 치료를 받지 못한 8예(16%)에서는 평균 14.4±7.8시간이 소요되어 유의한 차이가 없었다. 하지만 IP 군의 경우 혈전용해요법 치료를 받은 55예(86%)에서는 7.1±4.3시간, 치료를 시행 못한 9예(14%)에서는 14.0±7.3시간으로 혈전용해요법을 받은 경우에 유의하게 낮게 소요되었다( $p < 0.05$ ) (Fig. 5).

#### 입원 당시와 추적기간 동안의 심혈관계 사건 및 사망률 비교

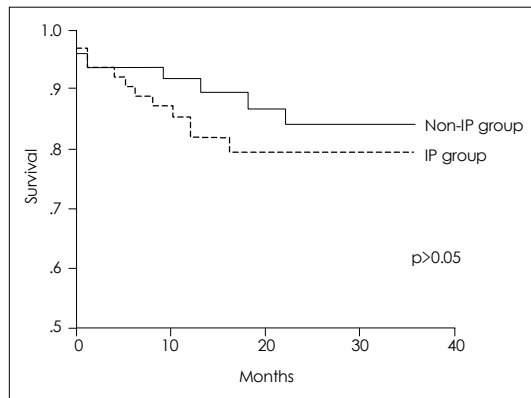
처음 입원 결과 중 Non-IP 군이 2예(4.1%), IP 군이 2예(3.1%)에서 사망하였으며, 경색 후 협심증의 발생빈도는 Non-IP 군 24예(49%), IP 군 26예(41%)에서 발생하였다.

퇴원 후 심부전증의 발생은 Non-IP군이 4예(8%), IP 군이 14예(22%)였으며, 재심근경색증은 Non-IP 군이 3예(6%), IP 군이 15예(23%)에서 발생하여 IP 군에서 각각 유의한 증가를 보여주었다( $p < 0.05$ ). 추적 기간 동안의 경색후 협심증은 Non-IP 군의 경우 24시간 활동성 심전도 혹은 운동부하 검사가 가능했던 24예 중 10예(42%), IP 군은 검사가 가능했던 31예 중 19예(61%)에서 잔류심근 허혈을 보여 IP 군에서 빈도가 많은 경향이 있었으나 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 관동맥 확장술이나 관동맥 우회술 같은 중재시술의 실시횟수도 차이가 없었다(Fig. 6).

대상 환자 113예 중 추적 3년째의 사망률은 Non-IP 군의 경우, 입원당시 2예(4%)와 추적기간 중 5예(10%)를 합하여 총 7예(14%)가 사망했으며, IP 군은 입원당시 2예(3%), 추적기간 중 10예(16%)로 총 12

예(19%)가 사망하였다. 이를 생존분석을 하여 비교해 보았으나 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Fig. 7).

추적 3년째에 생존군과 사망군 사이의 단변량 분석에서 고령, 여성, 관동맥 조영술 횟수가 적을수록, 고혈압 및 흡연 등의 5가지 요인이 사망과 관련된 인자임을 보여 주었다(Table 4). 하지만, 이들 요인에 대해 다변량 분석을 시행 본 결과 사망과 관련한 유의한 독립인자를 찾을 수 없었다(Table 5).



**Fig. 7.** Survival (Kaplan-Meier curves) at 3-year after discharge of the each group. IP : ischemic preconditioning.

## 고 찰

일시적인 심근 허혈의 유발에 의해 가역적인 기절 심근의 손상이 일어나지만, 또한 광범위한 심근 괴사도 막아준다. 이러한 현상을 허혈 전조치라 하며 강력한 심근 보호 작용을 가지며, 기전은 아직 명확히 규명되어 있지 않으나 허혈/재관류 손상을 야기하는 어떤 유발 인자를 제거하기 때문이라고 할 수 있다. 현재까지 알려진 유발 인자들로는 adenosine triphosphate(ATP)의 고갈,<sup>11)</sup> 과다한  $\text{Na}^+$  및  $\text{Ca}^{2+}$  유입,<sup>12)</sup> phospholipase 활성화,<sup>13)</sup> 산소 라디칼 생성 증가<sup>14)</sup> 그리고 내인성 카테콜아민 유리<sup>15)</sup> 등이 있으며, 이들의 복합적인 상호작용의 결과로 허혈/재관류 손상이 발생한다고 여겨지고 있다. 따라서 허혈 전조치는 이러한 유발인자들의 일부를 제거함으로써 심장 보호 작용을 나타내는 것이 아닌가 생각되고 있다. 그리고 허혈 전조치의 매개자로는 KATP channel과 protein kinase C(PKC)의 특별한 isoform 등이 거론되고 있으며, adenosine, bradykinin, 그리고 opioids 등이 약물학적 전조치를 유발한다고 여겨진다.<sup>16)</sup>

급성 심근경색증 환자에서 혈전용해요법이후에 허혈 전조치에 의한 심근보호 효과가 장기적으로 얼마나 지

**Table 4.** Comparison of characteristics of survivors and non-survivors

	Survivors (n=94)	Non-survivors (n=19)	p
Age, yr	57± 11.7	69± 9.3	<0.001
Sex, M/F	68/26	8/11	0.01
Ejection Fraction	56± 13.3	53± 15.4	>0.05
Peak serum CK level (IU/L)	1952±2028.2	1141±893.1	0.05
IP positive, n (%)	52 (55.3)	12 (63.2)	>0.05
Thrombolytic therapy, n (%)	79 (84.0)	16 (84.2)	>0.05
CAG, n (%)	53 (56.4)	3 (15.8)	0.002
Hypertension, n (%)	31 (33.0)	13 (68.4)	0.004
Diabetes mellitus, n (%)	14 (14.9)	5 (26.3)	>0.05
Smoking, n (%)	66 (70.2)	6 (31.6)	0.001
Hyperlipidemia, n (%)	42 (44.7)	11 (57.9)	>0.05
Alcohol, n (%)	24 (25.5)	2 (10.5)	>0.05
Family history for IHD, n (%)	18 (19.1)	3 (15.8)	>0.05
Congestive heart failure, n (%)	13 (13.8)	5 (26.3)	>0.05
Reinfarction, n (%)	15 (16.0)	3 (15.8)	>0.05
Post myocardial infarction angina, n (%)	44 (46.8)	6 (31.6)	>0.05
PTCA, n (%)	16 (17.0)	2 (10.5)	>0.05
Coronary artery bypass graft, n (%)	6 ( 6.4)	0	

CK : creatine kinase, IP : ischemic preconditioning, CAG : coronary angiogram, IHD : ischemic heart disease, PTCA : percutaneous transluminal angioplasty

**Table 5.** Summary of multivariate analysis for identifying variables independently associated with 3-year mortality

Variables	Odds ratio	95% confidence interval	p
Age	1.06	0.99– 1.14	0.104
Sex, female	0.69	0.16– 2.94	0.616
Hypertension	0.34	0.11– 1.10	0.071
Smoking	2.80	0.78–10.01	0.113
CAG	3.55	0.82–15.42	0.09

CAG : coronary angiogram

속되는지의 임상경과 관찰은 향후 허혈성 심질환의 치료에 있어서 새로운 기초를 마련할 수 있기 때문에 매우 중요하다고 볼 수 있다. 이미 저자들은 허혈 전조치의 초기 임상 경과를 연구한 결과, 허혈 전조치 군에서 심근 효소 치에 의한 심근경색의 크기가 감소하고 혈전용해요법에 따른 재관류율이 높으나 잔류심근허혈이 더 빈번하게 발생함을 경험하였다. 재심근경색증이 발생한 예에서는, 추적 관동맥 조영술 결과 모두 처음 심근경색이 발생한 동일 부위에서 재심근경색이 발생하고 있음을 확인할 수 있었다. 따라서 병의 활성도가 높은 경우 심근경색 초기부터 적극적인 중재 시술이 필요하다는 결론을 내린 바가 있다. 그러나, 한편으로는 잔류 심근 허혈이 많이 발생하였기 때문에 향후 심혈관계 사건에 많은 영향을 주어 장기적으로는 예후가 나쁠 것으로 우려되었다.<sup>8)</sup>

결론적으로 추적기간 동안 허혈 전조치 군에서 심부전증, 재심근경색증 및 경색 후 협심증의 발생빈도가 많았으며 유의하지는 않지만 오히려 사망률이 증가하는 경향을 보여 주었다. 허혈 전조치 군의 경우는 10예(16%), 비 허혈 전조치 군은 5예(10%)에서 심장돌연사 혹은 심인성 속 등의 원인으로 추적기간 동안에 사망하였다. Pierard 등<sup>17)</sup>도 허혈 전조치 군의 환자들이 경색 후 협심증이 더 빈번하게 발생하며 3년 사망률도 16%로 선행 협심증이 없었던 경우(7%)보다 유의하게 증가하여 본 연구와 비슷한 결과를 보여주고 있다. 한편 Ottani 등<sup>18)</sup>은 심근경색 발생 24시간 이내에 선행 협심증이 있었던 환자들의 좌심실 구혈율 및 국소 벽 운동장애는 협심증이 없는 군과 비슷하나 심근경색의 크기는 감소하였다. 하지만 측부 혈류의 발달은 관찰할 수 없었다고 하였다. 본 연구에서도 심근경색 초기 허혈 전조치 군과 비 허혈 전조치 군 사이에 측부 혈류의 차이는 없었다. Kloner 등<sup>19)</sup>은 허혈 전조치 군이 원내 사망률, 심부전증 및 속 등의 발생이 적으며 심근 효소 치(CK)에 의

한 심근경색의 크기도 감소하나 관동맥 측부 혈류의 차이는 없었다고 하였다. 하지만 심근경색 초기의 이러한 이점에도 불구하고 장기적으로는 허혈성 흉통이 더 빈번하게 발생함을 관찰하였다. 따라서 선행 협심증으로 유도된 허혈 전조치의 효과는 일시적으로 경색 초기의 심근보호 효과를 나타내지만 장기적인 이점은 미약한 것으로 사료된다.

많은 동물 실험에서 허혈 전조치에 의한 심근 보호 효과는 재관류가 시작 된 후 빠르게 사라지는 것으로 알려져 있다.<sup>20)</sup> 개를 이용한 실험에서 2시간의 허혈 후 재관류시켰을 때 보호효과는 완전히 소멸되었고<sup>1)</sup> 토끼에서는 1시간의 허혈로 급격하게 감소됨을 보고하였다.<sup>5)</sup> 이는 아직도 허혈 전조치의 심장 보호 작용 기전이 확실히 밝혀지지 않았기 때문이기도 하지만, 후속되는 허혈 조건 여부가 심근괴사에 대해 가역적인 시간대에 있다 하더라도 반복되는 허혈/재관류 조작에 의해 축적 됐을 지도 모르는 허혈 손상이 허혈 전조치에 의해 생성된 심근의 보호효과를 저하시킬 가능성을 배제 할 수 없기 때문이다. 고전적인 허혈 전조치(classical or acute ischemic preconditioning)의 효과는 동물 실험에서 수 시간에 불과하였다. 그러나 Yellon 등<sup>21)</sup>은 허혈조건 부여 24시간 이후에도 심장 보호 작용을 나타내는 second window가 출현하여 심근 보호 작용을 나타내지만(late ischemic preconditioning) 지속되는 시간은 불과 2~3 일이라고 보고하였다.

지금까지 많은 사람들이 심근경색직전의 선행 협심증 유무를 크게 1개월, 1주일, 48시간 및 24시간을 기준으로 설정하고 있으며 이에 따른 기초 임상 특성의 차이로 인해 연구자마다 약간씩 상이한 결과를 보고하고 있다. 본 연구는 선행 협심증 유무를 심근경색 발생 24시간 이전을 기준으로 하였으며, 대상 환자의 약 85%에서 혈전용해요법을 받았다는 데 그 특성이 있다. 왜냐하면 혈전용해요법은 관상동맥 재관류에 큰 영향을 주었을



것이고 그 결과로 허혈 전조치의 효과를 기대할 수 있기 때문이다.

심근경색 초기의 임상경과에서, 허혈 전조치 군에서 고혈압이 높은 빈도로 나타나 Muller 등<sup>22)</sup>과 비슷한 결과를 보여주었지만, 당뇨, 흡연, 고지혈증, 음주력 및 가족력의 유의한 차이는 없었다. 또한 심구혈율, 좌심실 확장정도 및 국소 벽 운동 장애 유무도 차이가 없어 Otani 등<sup>18)</sup>과 일치되는 결과를 보여주었으나 심부전증 및 속 등의 차이는 관찰 할 수가 없어 Kloner 등<sup>19)</sup>과는 다른 결과를 보여주었다. 심근 효소 치에 의한 심근경색의 크기는 허혈 전조치 군에서 유의하게 감소하였는데 이는 선행 협심증으로 유도된 허혈 전조치의 효과 때문이라고 생각된다. 최고 심근 효소 치에 이르는 시간은 허혈 전조치 군에서 유의하게 짧았다. 한편, 혈전용해요법은 허혈 전조치 군에서 비 허혈 전조치군에 비하여 심근 효소 치를 초기에 상승하게 하는 효과를 나타내어 빠른 관동맥의 재관류를 가져와 심근경색의 크기를 작게 하는데 기여했으리라고 생각된다.<sup>23)</sup> 심근경색 초기의 원내 사망률은 허혈 전조치 군과 비 허혈 전조치 군 모두 3%, 4%로 차이가 없었다. 여기에는 혈전용해요법이 중요하게 작용했으리라 생각된다. 비록 재관류율에 이르는 시간은 차이가 있을지 몰라도 혈전용해요법은 두 군에서 경색 초기의 원내 사망률을 낮추었다고 생각되었다.

관동맥 조영술 소견상 침범한 협착 혈관수와 경색관련 혈관의 차이는 없지만 선행 협심증이 있던 환자들에서 퇴원시 관찰한 심전도상 비 Q파성 심근경색이 많은 경향을 보여주고 있다. 이러한 임상 특성 때문에 경색관련 혈관의 잔류 협착의 빈도가 높아 장기적으로는 심부전 및 재심근경색증의 발생이 증가했으리라고 여겨진다. 유 등<sup>8)</sup>의 보고에 의하면 허혈 전조치 군의 재심근경색증의 대부분은 이전의 심근경색과 관계가 있었던 혈관에서 폐쇄가 일어난다고 보고하였다. 그리고 혈전용해요법에 따른 재협착에 관한 연구에서 Granger 등<sup>24)</sup>은 5%의 원내 재심근경색을 보고하였고, Meijer 등<sup>25)</sup>은 혈전용해요법 후 3개월 이내에 30%의 재협착을 보고하여 혈전용해요법으로 획득된 재관류의 유지가 얼마나 중요한가를 보여주고 있다.

Braunwald 등<sup>26)</sup>은 급성심근경색 환자에서 후기 재관류요법은 좌심실의 기능과 사망률을 유의하게 감소시킨다고 보고하였다. 관동맥 성형술 혹은 관동맥 우회술 등의 후기 재관류요법은 경색조직의 팽창을 방지하여 경

색 영역 조직의 생존을 가져오고 측부 혈류가 발달하며 심근 수축력의 경계 및 전기적 불안정을 감소시킨다고 보기 때문이다.

본 연구에서 허혈 전조치 효과가 기대되는 급성 심근경색증 환자에서 초기에는 심근경색의 크기가 감소하고 혈전용해요법에 의해 재관류에 이르는 시간이 적게 소요되는 등의 양호한 초기 임상 경과를 보였다. 그러나 비 Q파성 심근경색과 경색 후 협심증의 발병빈도가 증가하는 경향이 있었다. 그리고 장기적으로는 허혈 전조치 군에서 심부전증 및 재심근경색증 등의 심혈관계 사건이 의미 있게 증가하였으며, 유의하지는 않지만 경색 후 협심증과 사망률이 증가하는 경향을 보여주었다. 비록 추적 관동맥 조영술상 측부 혈류의 발달 정도와 내과적 약물 치료의 영향 등이 장기 예후에 미치는 효과를 객관적으로 검증하지는 못하였지만, 관동맥 확장술 혹은 관동맥 우회술 등의 중재적 시술은 허혈 전조치의 효과가 기대되는 급성 심근경색증 환자의 치료에 있어 매우 중요한 것으로 사료된다. 또한 허혈 전조치 군에서, 혈전용해요법시 혈관 재관류 시간이 빠른 것으로 미루어 심근경색 발생 6시간이 지난 후에도 허혈전 조치군에서 혈전용해요법의 효과가 기대될 것으로 사료되며 이는 향후 전향적 연구를 통해 검증되어야 할 것으로 생각된다. 그리고 추적 3년째에 생존군과 사망군 사이에 단변량 분석을 해 본 결과, 연령이 증가할수록, 여성일수록, 고혈압 및 흡연자일수록, 관동맥 조영술을 시행하지 않을수록 사망과 관련되어 있었다. 하지만 이들 요인들에 대한 다변량 분석에서는 사망과 관련된 독립인자는 찾을 수가 없었다.

본 연구는 몇 가지 제한점이 있는데, 첫째는 심근경색 직전의 선행 협심증을 경색발생 24시간 이내로 설정하였다. 이는 유 등<sup>27)</sup>이 보고한 자료에 의하면 24시간 이내에 협심증 발현시 임상적으로 심근보호효과가 있는 것으로 사료되었기 때문이다.<sup>28)</sup> 선행 협심증이 있었던 군에서 대부분의 심근허혈 경험은 반복적이었으며 이러한 심근허혈 경험은 전형적인 협심증 증세를 동반하기도 하지만 무통성으로 지나가기도 한다. 선행 협심증 유무를 환자가 호소하는 증상으로 판단했기 때문에 이렇게 통증 없이 지나가 버린 경우 실질적으로 허혈 전조치의 효과가 기대된 환자가 비허혈 전조치 군에 등록되었을 가능성이 있다. 둘째, 관동맥 조영술은 대부분 혈전용해제를 사용한 환자들에서 급성기 이후 어느 정도 안정된

다음에 시행되었기 때문에 관동맥의 재관류로 인해 협착 정도와 침범한 혈관수가 실제보다 낮게 측정되었을 가능성이 있다. 셋째, 심근효소 치에 의한 심근경색의 크기를 Ottani 등<sup>18)</sup>에서처럼 단지 최고 심근 효소 치(peak CK or CK-MB)에 의해 평가하였다. 보다 정확한 심근 괴사의 크기를 측정하기 위해서는 심근효소(CK)의 시간별 적분법 및 핵의학 검사 등의 보다 정밀한 검사가 뒤따라야 할 것이다. 넷째, 추적기간 동안의 심장검사 및 평가는 주로 외래에서 시행되었다. 따라서 질병이 활성도가 높거나 투약의 변화나 조절이 필요한 환자들 위주로 시행되었을 가능성이 많으며 약물치료로 증상이 잘 조절되는 환자는 제외되었을 가능성이 있다. 다섯째는, 추적 관동맥 조영술을 실시하지 못함에 따라 허혈 전조치 군의 경우 측부 혈류의 발달, 잔여 협착의 발생 빈도 및 다 혈관 질환 등의 발생에 대한 정도를 평가하지 못하였으며, 추적경과 중 투여약물이 미치는 효과를 검증하지 못하였다.

## 요 약

### 배경 및 목적:

급성 심근경색증에서 허혈 전조치는 어느 정도의 시간 내에서는 심근을 보호 하고 허혈손상에 의한 심근경색의 크기를 감소시킨다고 알려져 있다. 즉, 짧은 시간의 허혈손상과 재관류로 허혈 전조치 효과가 획득되면 연속되는 심근허혈에 대한 내성을 가져와 초기 임상경과를 양호하게 하는 것으로 알려져 있다. 하지만 이러한 허혈 전조치 효과가 장기 예후에 미치는 영향에 관한 임상연구는 미약하다. 본 연구는 급성 심근경색 발병 24 시간 이내에 발생한 선행 협심증을 허혈 전조치로 가정하고 심근경색 초기에 경색크기, 좌심실 기능, 위험인자, 혈전용해요법, 심혈관계 사건 및 병원내 초기 사망률에 미치는 영향을 고찰하고 이들 토대로 장기 예후에 미치는 요인을 분석하고자 하였다.

### 방 법:

1991년 1월부터 1993년 8월까지 한림대학교 의료원 순환기 내과에 심근경색 발생 6시간 이내에 전형적 허혈성 흉통을 주소로 내원한 118명(남자 ; 75명, 여자 ; 37명)을 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 이전에 심근경색을 앓았거나 판막질환, 심근병증 등의 다른 심장질환 및 심한 소모성 전신질환이 있는 환자는 제외

하였다. Non-IP 군은 허혈 전조치 효과가 없는 49예를, IP 군은 허혈 전조치가 있는 64예를 대상으로 심전도 소견 위험인자, 경색 초기 임상경과, 심혈관계 사건 및 사망률 등을 관찰하였으며 24시간 활동성 심전도 검사, 운동부하 검사, 심초음파 검사와 관동맥 조영술을 시행하였다. 그리고 심근경색의 크기는 시간별로 심근효소를 연속적으로 채혈하여 비교 분석하였다.

### 결 과:

Non-IP 군의 평균연령은 58세, 남·녀 비는 35 : 14, 평균 추적기간은 39개월이었으며, IP 군은 평균연령이 60세, 남·녀 비는 41 : 23, 평균 추적기간은 36개월로 두 군 사이에 차이가 없었다( $p>0.05$ ). 혈전용해 요법은 Non-IP 군에서 41예(84%), IP 군에서 55예(86%)에서 시행되었다( $p>0.05$ ). 심혈관 질환에 대한 위험인자 중 고혈압이 IP 군에서 유의하게 많았으며( $p<0.05$ ), 그 밖의 당뇨, 흡연, 고지혈증, 음주력 및 가족력의 빈도는 차이가 없었다. 심전도 소견에 따른 심근경색의 위치는 두 군 사이에 차이가 없었으며 유의하지는 않지만 비 Q파성 심근경색이 IP 군 11예(17%), Non-IP 군이 3예(6%)로 IP 군에서 많은 경향을 보여주었다. 퇴원전 실시한 심초음파 소견에서 좌심실 구혈율, 좌심실 확장정도 및 국소벽 운동 장애 유무는 두 군 간에 차이가 없었다( $p>0.05$ ). 관동맥 조영술은 Non-IP 군에서 26예(53%), IP 군이 30예(47%)에서 시행되었으며, 관동맥 협착 혈관수 및 경색관련 혈관 등은 차이가 없었다( $p>0.05$ ). 최대 심근 효소 치(creatine kinase)는 Non-IP 군이  $2372.7 \pm 2420.5$  IU/L, IP 군  $1387.0 \pm 1255.0$  IU/L로 Non-IP 군에서 유의하게 높았으며( $p<0.05$ ), 흉통 발생 시점에서 최대심근 효소 치에 이르는 시간은 IP 군에서 유의하게 낮게 소요되었다( $p<0.05$ ). 한편 IP 군에서는 혈전용해요법 치료를 시행 못한 경우, 최대 심근 효소 치에 이르는 시간이  $13.6 \pm 7.3$ 시간이 소요되었지만 치료를 받은 경우는  $7.1 \pm 4.7$ 시간으로 유의하게 낮게 소요되었다( $p<0.05$ ).

퇴원 후 추적기간 동안 심부전증 및 재심근경색증의 발생 빈도는 Non-IP 군에서 각각 4예(8%), 3예(7%), IP 군에서 각각 14예(22%), 15예(23%)로 IP 군에서 유의하게 많았다( $p<0.05$ ). 추적 3년째의 생존분석에서 Non-IP 군과 IP 군 사이의 사망률에 유의한 차이가 없었으며, 생존군과 사망군으로 나누어 사망인자에 대한 단변량 분석에서 고령, 여성, 관동맥 조영술을 시행하지

않을수록, 고혈압 및 흡연자에서 사망과 관련이 있는 것으로 나타났으나 다변량 분석에서는 유의한 사망관련 독립인자를 찾을 수 없었다( $p>0.05$ ).

## 결론:

급성 심근경색증에서 선행 협심증으로 유도된 허혈 전조치는 초기에는 심근경색의 크기를 줄여주고 혈전용해 요법에 따른 재관류술 시간을 단축시키지만, 장기적으로는 오히려 심부전증 및 재심근경색증 등의 발생 빈도가 증가하는 경향을 보여주어 심혈관계 사건에 대한 세심한 추적관찰이 필요할 것으로 사료된다.

**중심 단어 :** 허혈 전조치 ; 심근경색 ; 협심증 ; 예후.

본 논문의 주요내용은 1997년 대한순환기학회 추계학술대회에 발표된 바 있음.

## REFERENCES

- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. *Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium.* *Circulation* 1986;74:1124-36.
- Deutsch E, Berger M, Kussmaul WG, Hirshfeld JW Jr, Herrmann HC, Laskey WL. *Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty: clinical hemodynamic, and metabolic features.* *Circulation* 1990;82:2044-51.
- Schott RJ, Rohman S, Braun ER, Schaper W. *Ischemic preconditioning reduces infarct size in swine myocardium.* *Circ Res* 1990;66:1133-42.
- Vegh A, Komori S, Szekeres L, Parratt JR. *Antiarrhythmic effects of preconditioning in anesthetized dogs and rats.* *Cardiovasc Res* 1992;26:487-95.
- Hale SL, Kloner RA. *Effect of ischemic preconditioning on regional myocardial blood flow in the rabbit heart.* *Coron Artery Dis* 1992;3:133-40.
- Yellon DM, Alkhulaif AM, Browne EE, Pugsley WB. *Ischemic preconditioning limits infarct size in the rat heart.* *Cardiovasc Res* 1992;26:983-7.
- Heibig J, Bolli R, Harris S. *Initial coronary occlusion improves tolerance to subsequent prolonged balloon inflations.* *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989;16:99-102.
- Ryu KH, Lee Y, Kim CH. *The effect of ischemic preconditioning on patients who experienced angina pectoris immediately before acute myocardial infarction.* *Korean Circ J* 1998;28:1677-84.
- Bergelson BA, Ruocco NA Jr, Ryan TJ, Hankin BR, Jacobs AK, Faxon DP. *Antecedent angina: a predictor of residual stenosis after thrombolytic therapy.* *J Am Coll Cardiol* 1989;14:91-5.
- Ryu KH, Lee Y. *Relationship between clinical manifestations and coronary angiographic morphology in patients with unstable angina pectoris.* *Korean Circ J* 1993;23:3-13.
- Liu GS, Thornton J, van Winkle DM, Stanley AW, Olsson RA, Downey JM. *Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit hearts.* *Circulation* 1991;84:350-6.
- Tani M, Neely JR. *Role of intracellular  $Na^+$  in  $Ca^{2+}$  overload and depressed recovery of ventricular function of reperfused ischemic rat hearts.* *Circ Res* 1989;65:1045-56.
- Chien KR, Reeves JP, Buja LM, Bonte F, Parkey RW, Willerson JT. *Phospholipid alterations in canine ischemic myocardium: temporary and topographical correlations with  $Tc-99m$ -PPi accumulation and an in vitro sarcolemmal  $Ca^{++}$  permeability defect.* *Circ Res* 1981;48:711-9.
- Baines CP, Goto M, Downey JM. *Oxygen radicals released during ischemic preconditioning contribute to cardioprotection in the rabbit myocardium.* *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:207-16.
- Gauduel Y, Karagueuzian HS, de Leiris J. *Deleterious effects of endogenous catecholamines on hypoxic myocardial cells following reoxygenation.* *J Mol Cell Cardiol* 1979;11:717-31.
- Kloner RA, Jennings RB. *Consequences of brief ischemia: stunning preconditioning, and their clinical implications.* *Circulation* 2001;104:3158-67.
- Pierard LA, Dubois C, Smeets JP, Boland J, Carlier J, Culbertus HE. *Prognostic significance of angina pectoris before first acute myocardial infarction.* *Am J Cardiol* 1988;61:984-7.
- Ottani F, Galvani M, Ferrini D, Sorbello F, Limonetti P, Pantoli D, Rusticali F. *Prodromal angina limits infarct size: a role for ischemic preconditioning.* *Circulation* 1995;91:291-7.
- Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, Davis VG, Junio L, Matthews RV, Bustein S, Gibson M, Poole WK, Cannon CP. *Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4.* *Circulation* 1995; 91:37-45.
- Downey JM. *Ischemic preconditioning: nature's own cardioprotective intervention.* *Trends Cardiovasc Med* 1992;2:176-82.
- Yellon DM, Baxter GF. *A "second window of protection" or delayed preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection?* *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1023-34.
- Muller DW, Topol EJ, Califf RM, Sigmon KN, Gorman L, George BS, Kereiakes DJ, Lee KL, Ellis SG. *Relationship between antecedent angina pectoris and short term prognosis after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.* *Am Hear J* 1990;119:224-31.
- Andreotti F, Pasceri V, Hackett DR, Davies GJ, Haider AW, Maseri A. *Preinfarction angina as a predictor of more rapid coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction.* *N Engl J Med* 1996;334:7-12.
- Granger CB, Califf RM, Topol EJ. *Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a review.* *Drugs* 1992;44:293-325.
- Meijer A, Verheugt FW, Welter CJ, Lie KI, van der Pol JM, van Eenige MJ. *Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: a prospective placebo-controlled angiographic study.* *Circulation* 1993;87:1524-30.
- Braunwald E, Pfeffer MA. *Ventricular enlargement and remodeling following acute myocardial infarction: mechanisms and management.* *Am J Cardiol* 1991;68:1D-6D.
- Ryu KH, Lee MM, Lee Y, Kim JS, Seo JD, Lee YW. *Influence of ischemic preconditioning on lethal cell injury after coronary artery occlusion.* *Korean Circ J* 1994;24:572-87.
- Li GC, Vasquez JA, Gallagher KP, Lucchesi BR. *Myocardial protection with preconditioning.* *Circulation* 1990;82:609-19.