

적출된 작업성 쥐심장에서 Diltiazem 심장지액이 심근보호 및 심근기능회복에 미치는 영향

최종범·송인기·최순호·최봉규·문영희***

— Abstract —

Effect of Diltiazem Cardioplegia on the Myocardial Protection and Functional Recovery of the Isolated Perfused Rat Heart

Jong-Bum Choi, M.D.*, In-Ki Song, M.D.* , Soon-Ho Choi, M.D.*,
Bong-Kyu Choi, M.D.**, Young-Hoe Moon, M.D.***

Calcium channel blockers may prevent myocardial injury during cardioplegia and reperfusion. This study was done to evaluate the effects of diltiazem cardioplegia on myocardial protection during ischemic arrest and recovery of myocardial function after reperfusion.

Four formulations of crystalloid cardioplegic solutions, GIK solution(group I, n=12), diltiazem(1ug/ml GIK) in GIK solution (group II, n=7), diltiazem(2 ug / ml GIK) in GIK solution(group III, n=6) and diltiazem(4ug/ml GIK) in GIK solution(group IV, n=6) were compared in isolated working rat heart subjected to a long period (2 hours) of hypothermic arrest with multi-dose infusion.

Diltiazem cardioplegia(group II, III and IV)was found to be superior in nearly all aspects.

Diltiazem cardioplegia showed faster recovery of regular rhythm and lower incidence of ventricular fibrillation than group I did.

In comparing mechanical function in all experimental hearts, the mean postischemic recoveries of aortic flow, cardiac output, peak aortic pressure, stroke volume and stroke work(expressed as a percentage of its preischemic control) were significantly greater in group II, III and IV(diltiazem cardioplegia) than in group I.

The infused amount of cardioplegic solution was more increased by the addition of diltiazem to GIK solution.(p< 0.01)

Creatine kinase leakage tended to be lower in hearts receiving diltiazem cardioplegia, especially in group III and IV(p< 0.05) than in those receiving GIK solution only(group I).

* 원광대학교 의과대학 홍부외과학교실

• Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, School of Medicine, Wonkwang University

** 원광대학교 의과대학 약리학교실

• Department of Pharmacology, School of Medicine, Wonkwang University

*** 원광대학교 의과대학 임상병리학교실

• Department of Clinical Pathology, School of Medicine, Wonkwang University

1988년 12월 8일 접수

Diltiazem cardioplegia results in the increased flow of cardioplegic solution and the decreased ischemic injury of myocardium during ischemic arrest and the improved recovery of myocardial function after reperfusion, and a dose-response relation must be established before clinical use.

서 론

고칼륨 심정지액은 개심출시 우수한 심근보호역할을 담당하고 있으나 아직도 허혈성 심근손상이 어느정도 나타나고 있다¹⁻³⁾. 최근들어 이 고칼륨 심정지액보다 심근보호작용이 더 우수하다고 입증된 냉혈심정지액이 개심출에 이용되고는 있으나 협기성 대사의 보상이나 고에너지 인산의 고갈 등의 문제는 해결되지 않고 있다²⁾. 더우기 이 냉혈 심정지액은 개심출시 관상혈관에 주입시 Catecholamine를 유리시키고 백혈구와 혈소판을 활성화시켜 허혈성 심근의 손상을 더욱 가중화시킨다.

그러나 더 간단한 방법으로 개심출시 혼히 사용되는 고칼륨 심정지액에 기질이나 다른 약제를 추가하므로써 더 우수한 심근보호효과를 기대할 수 있다. 그중에서도 특히 Ca^{++} 질항제는 개심출시 심정지액에 추가하여 사용하므로써 더 우수한 심근보호역할을 할 수 있다는 개념에서 도입되었다. 이 약물은 심정지 동안에는 이 Ca^{++} 유입⁴⁾과 ATP의 가수분해를 방지하고⁵⁾, 또 허혈성 심정지동안 심정지액의 관류시 관상혈관을 확장시켜 심정지액의 관류를 호전시키므로써 심근의 손상을 억제하며^{6,7)} 심근의 전기기계적 작용의 정지를 지속시키고 Ca^{++} 유입을 억제시키므로써 심근 세포의 대사의 회복을 증진시킨다. 그외에도 수술후

상태악화의 요인이 될 수 있는 혈압상승, 부정맥⁸⁾ 및 관상동맥의 연축 등을 방지^{9,10)}할 수 있는 여러가지 장점을 가지고 있다.

본 실험은 심정지시 투여되는 심정지액에 Ca^{++} 질항제중에서도 diltiazem을 추가하므로써 허혈성 심정지동안 심근보호와 심정지후 재관류시 심근기능의 회복에 미치는 영향을 규명하기 위해 시행되었다.

실험대상 및 방법

실험대상으로 300~400gm정도의 수컷 흰쥐(Sprague-Dawley rats)를 이용했다. (Table 3)

먼저 diethyl ether로 가볍게 마취하여 사지를 결찰한 뒤 대퇴정맥을 통해 혜파린 400IU를 주사하고 약 1분후에 흉골 정중절개한 다음 심장을 적출하여 4°C 생리식염수에 담궜다. 적출 박리된 심장을 Tyers¹¹⁾, 이¹²⁾등에 의해 변형된 적출심장순환기(isolated heart perfusion system)에 매달고 Langendorff방법으로 80CmH₂O 높이압에서 관류를 시행했다. (Fig. 1) 관류액으로는 Krebs-Henseleit bicarbonate buffer 용액(Table. 1)¹³⁾이 이용되었으며 이용액이 실험장치내에서 순환되면서 37.5°C로 가온되고 95% 산소와 5% 이산화탄소의 혼합가스로 이용액을 기포화하여 산소분압이 약 500mmHg, 이산화탄소분압이 약 31~35mmHg로 유지되게 하였다. 또 이 관류액을 30μm의 동맥혈

Table 1. Compositions of solution

	Krebs-Henseleit bicarbonate buffer(mM/L)	GIK solution(mM/L)
NaCl	118.0	0.5
KCl	4.7	21.3
CaCl ₂ 2H ₂ O	2.5	-
MgSO ₄ 7H ₂ O	1.2	-
KH ₂ PO ₄	1.2	-
Na-EDTA	0.5	-
NaHCO ₃	25.0	8.3
Glucose	11.1	277.5
Regular insulin	-	20 units

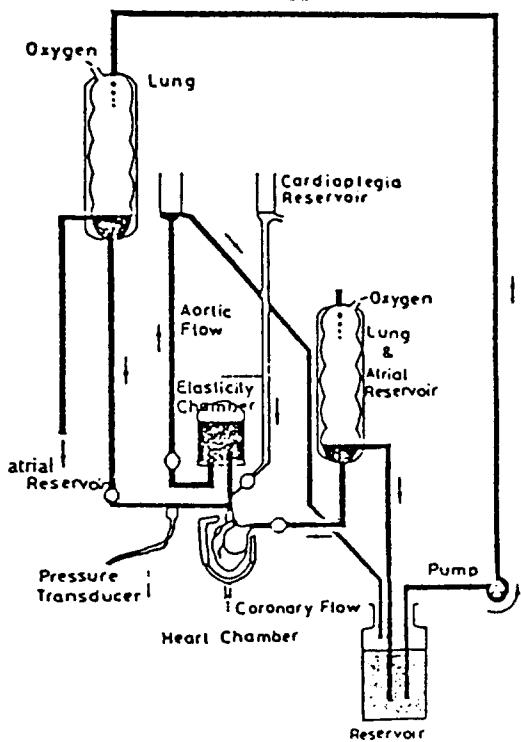


Fig. 1. working heart perfusion apparatus. A glass lung in used as and atrial reservoir to attain full oxygenation of the perfusate.

류필터(Harvey® arterial blood filter)에 통과시켜 판류액내 함유된 변형단백이나 침전물을 제거하였다. Langendorff 관류(nonworking heart circulation)동안에 양측 폐정맥이 도달하는 부위 사이의 좌심방후벽을 절개하고 이 부위에 16gauge 캐뉼라를 넣어 고정시켰다.

작업성 심장순환(working heart circulation)을 위해서는 비작업성 심장순환(non-working circulation)

을 차단하고 15cmH₂O 높이압에서 buffer용액을 좌심방으로 유입시켜 좌심실로부터 80cmH₂O 높이압이 걸리는 재순환장치의 대동맥관으로 박출하게 하였다. (Fig 1) 작업성 심장순환상태에서 대동맥박출량(aortic flow)은 80cmH₂O의 높이압을 이겨내어 흘러내는 양을 측정하였으며, 작업성 심장의 관상혈관의 관류량(coronary flow)을 재기위해 우심(right heart)으로부터의 유출양을 측정하였다. 동시에 최대 대동맥수축기압(peak aortic pressure) 및 심박동수(heart rate)를 Dynograph(Sensor Medics)상에서 측정했다.

이러한 혈역학적 심기능의 기준치를 정하기 위해 처음 Langendorff 순환(non-working heart circulation)을 10분동안 시행하여 좌심방에 카테타를 삽입함과 동시에 관상혈관의 혈액을 제거한 다음 20분동안 작업성 순환을 시행하고 작업성 심장순환 15분과 20분사이에 대동맥 박출량(aortic flow), 관상혈관 관류량(coronary flow), 최대 대동맥 수축기압(peak aortic pressure) 및 심박동수(heart rate)를 측정하여 이들을 심장의 혈역학적 기능의 기준치(control value)로 삼았다(Fig 2). 또 이미 측정된 대동맥 박출량과 관상혈관 관류량에서 심박출량(cardiac output=aortic flow+coronary flow)을 구하고, 심박출량과 심박동수로 부터 일회박출량(stroke volume=cardiac output ÷ heart rate/minute)을, 그리고 일회박출량과 최대 대동맥 수축기압으로 부터 박출일(stroke work=stroke volume × peak aortic pressure)을 계산했다.

허혈성 심정지에는 좌심방내로 관류되는 통로 및 대동맥관을 차단하고 약 10°C의 심정지액을 대동맥 관막근위부에 위치한 대동맥관에 65cmH₂O의 높이압으로 주입하므로써 이루어졌다. 120분간 허혈성 심정지시 심근보호를 위해 모든 실험군에서 동일한 국소냉각법(10~15°C 얼음물)을 이용했으며 실험군의 분류는 심정지액으로 GIK액만을 사용한 군을 제1군(대조군),

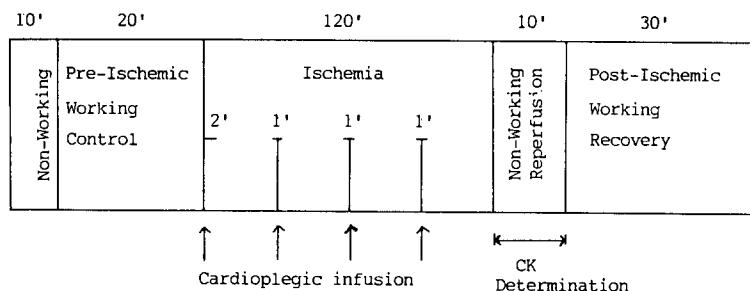


Fig. 2. Experimental time course.

Table 2. Experimental groups

Group	n	Cardioplegic solution
I	12	GIK only
II	7	GIK+diltiazem 1ug/ml GIK(D ₁)
III	6	GIK+diltiazem 2ug/ml GIK(D ₂)
IV	6	GIK+diltiazem 4ug/ml GIK(D ₄)

GIK액에 1ug/ml GIK의 diltiazem을 추가하여 사용한 군을 제3군, 그리고 4ug/ml GIK의 diltiazem을 추가한 군을 제4군으로 하여 (Table 2) 제2, 3, 4군(실험군)의 실험결과를 제1군(대조군)의 실험결과와 비교했다.

심정지액의 투여방법에 있어서는 10°C의 심정지액(각군에 해당하는 심정지액)을 초회에는 2분, 2회부터 4회까지는 각1분씩 투여하므로써 심정지액의 투여량을 감량시켜 심근손상을 유도하여 실험군간에 심근손상정도를 비교할 수 있도록 하였으며, 각회에 따른 심정지액의 관류량을 측정하여 대조군(제1군: 심정지액으로 GIK액만 사용한 군)과 실험군(제2, 3, 4군: 각군에서 diltiazem을 각각 1ug, 2ug, 4ug/ml GIK 되게 추가한 GIK액을 사용한 군)을 비교하였다.

120분간 허혈성 심정지후 10분동안 비작업성 심장순환을 시행하고 이때 정상리듬으로 회복되는 시간을 측정함과 동시에 10분동안에 관상혈관의 관류액을 모아 CK(creatine kinase)유출량을 측정하는데 이용하였다. 다음 30분동안 작업성 순환을 시행하여 그 초기에 대동맥박출량의 회복시간을 측정하고 작업성 심장순환 20분과 30분에 각군에서 심장의 혈역학적 기능의 회복정도를 측정하여 대조군(제1군, GIK액 사용군)과 실험군(제2, 3, 4군, GIK와 diltiazem 사용군)을 비교하였다.

Table 3. Body weight and dry weight of heart in each group

Group	Composition of cardiopleg. sol.	Body weight(gm)	Dry weight(gm)
I	GIK+only	340.0±8.7	0.246±0.009
II	GIK+D ₁	363.0±13.2	0.249±0.010
III	GIK+D ₂	338.3±11.0	0.251±0.012
IV	GIK+D ₄	344.2±14.5	0.250±0.012

mean±standard error

실험에 이용된 심장은 실험후 105°C의 전조기내에서 24시간동안 전조시켜 건조심장 무게당 심근효소(creatine kinase)의 유출정도(IU/gm.dry weight)를 비교하는데 이용되었다. 심정지후 10분간 비작업성 심장순환동안 관상혈관으로 부터 우심방으로 유출되는 관류액을 모아 즉시 4°C의 냉장상태에 보관하여 24시간내에 CK의 활성도를 측정하는데 이용했다.

본 실험의 결과에 대한 통계학적인 분석은 unpaired Student's test와 Exact test를 이용했으며 probability value <0.05일 때 의의를 인정했다.

결 과

1. 혈역학적 기능의 변화(Table 4, Table 5, Fig. 3)

허혈성 심정지 2시간후 비작업성 심장순환상태에서 모든 실험심장이 정상박동으로 회복할 수 있었으나 GIK액만을 사용한 군(제1군, 정상박동 회복시간: 112.5±24.3초)에 비해, diltiazem을 추가한 GIK액을 사용한 군(제2, 3 및 4군, 정상박동 회복시간: 각각 32.9±9.1초, 21.7±3.6초, 30.0±8.2초)에서 더 빠른 회복을 보였으며 (각각 p<0.05), 허혈성 심정지후 비작업성 순환시 심실세동의 발생빈도도 diltiazem을 추가한 심정지액을 사용한 군들(제2, 3, 4군)에서 그 발생빈도가 훨씬 적었다(Table 5).

작업성 심장순환으로 전환후 각 군에서 20분과 30분에 혈역학적 기능을 측정하여 심정지이전의 기준치에 대한 퍼센트로 표시하고 이로부터 두 군의 각각 평균회복치(mean recovery percentage)를 계산하였다.

대동맥박출량과 심박출량의 경우 diltiazem을 추가한 GIK액 사용군들(제2, 3, 4군)의 회복치(대동맥박출량: 각각 64.6±8.0%, 77.3±10.8%, 72.5±11.9%, 심박출량: 각각 70.4±6.8%, 83.0±8.7%, 77.5±8.6%)는 GIK액만을 사용한 군(제1군)의 회복치(대동맥박출량: 37.5±7.6%, 심박출량: 54.1±5.6%)에 비해 더 우수함을 보이고 있으나, 관상혈관 혈류량과 심박동의 회복치에 있어서는 각군사이에 통계적 차이를 보이지 않고 있다.(NS)

또 일회박출량과 박출일의 회복에 있어서도 제2, 3, 4군의 회복치(일회박출량: 각각 76.4±5.9%, 89.5±8.5%, 74.5±8.5%, 박출일: 각각 73.9±8.2%, 90.7±10.7%, 67.3±8.9%)는 제1군의 회복치(일회박출량: 55.9±4.6%, 박출일: 47.8±4.8%)에 비해

Table 4. Effect of diltiazem cardioplegia on post-ischemic recovery of cardiac function after 2 hours of hypothermic arrest.

	GIK(n=12)		GIK + DI(n=7)		GIK+D2(n=6)		GIK+D4(n=6)	
	control	% recovery	control	% recovery	control	% recovery	control	% recovery
Aortic flow (ml/min/gm DW)	101.6±8.1	37.5±7.6	98.3±6.2	64.6±8.8*	108.5±13.4	77.3±10.8**	111.2±7.2	72.5±11.9*
Cardiac output (ml/min/gm DW)	170.6±66.5	54.1±5.6	165.4±9.7	70.4±6.8	174.7±9.9	83.0±8.7*	174.3±4.8	77.5±8.6*
Peak aortic pressure (mmHg)	100.2±2.5	82.9±2.5	100.6±5.1	94.9±4.4*	99.3±4.1	99.5±3.6**	100.5±4.0	89.0±2.7
Stroke volume (ml/gm DW)	0.69±0.03	55.9±4.6	0.70±0.05	76.4±5.9*	0.63±0.05	89.5±8.5**	0.67±0.04	74.5±8.5*
Stroke work (SV X PAP)	70.2±4.7	47.8±4.8	70.9±8.7	73.9±8.2*	62.8±6.6	90.7±10.7**	68.2±6.2	67.3±8.9*
Coronary flow (ml/min/gm DW)	68.9±4.4	78.0±4.5	67.5±8.2	79.7±5.2	66.2±4.7	91.2±9.0	62.9±4.2	89.2±4.4
Heart rate (/min)	250±13	95.8±4.3	242±14	92.3±4.8	282±11	93.0±4.6	263±14	104.0±3.3

All values are means±standard error of the mean. *p<0.05 **p<0.01

SV, Stroke volume PAP, Peak aortic pressure.

Table 5. Effect of diltiazem cardioplegia on electrical stability and leakage of creatine kinase after 2 hours of hypothermic arrest.

	GIK	GIK+DI	GIK+D2	GIK+D4
Incidence of persistent ventricular fibrillation	9/12	1/7	%	0/6
Time to return to regular rhythm(sec)	112.5 ±24.3	32.9 ±9.1*	21.7 ±3.6*	30.0 ±8.2*
Creatine kinase leakage	3.87 ±0.72	2.63 ±0.63	1.60 ±0.44*	1.48 ±0.39*

All values are means±standard error of the mean.

*p < 0.05

더 우수함을 보이고 있으며, 대동맥 최대 수축기압의 회복정도도 제1군(회복치 : 82.9±2.5%)보다 제2, 3군(회복치 : 각각 94.9±4.4%, 99.5±3.6%)이 더 우수함을 보이고 있다.

이와같은 결과로 diltiazem을 심정지액(GIK액)에 추가하므로써 허혈성 심정지후 심기능의 회복정도는 더 우수하나 추가된 diltiazem의 양에 따라 그 회복정도가 다르며 특히 2ug/ml GIK의 diltiazem을 추가한 제3군에서 그 회복정도가 가장 우수함을 알 수 있었다 (Fig. 3)

2. 심근효소(Creatine kinase)의 활성도 비교 (Table 5)

각 실험심장에서 심정지후 10분간의 비작업성 순환 중 우심방으로 유출되는 관상혈관의 판류액만을 모아 creatine kinase의 활성도를 측정하였으며 이를 전조된 실험심장의 무게당 활성도(IU/mg·dry weight)로 환산하여 비교하였다. 각 군간에 CK유출량의 비교에서 diltiazem을 추가한 실험군중에서도 제3군과 제4군에서 CK유출량이 제1군에 비해 더 낮으므로써 dil-

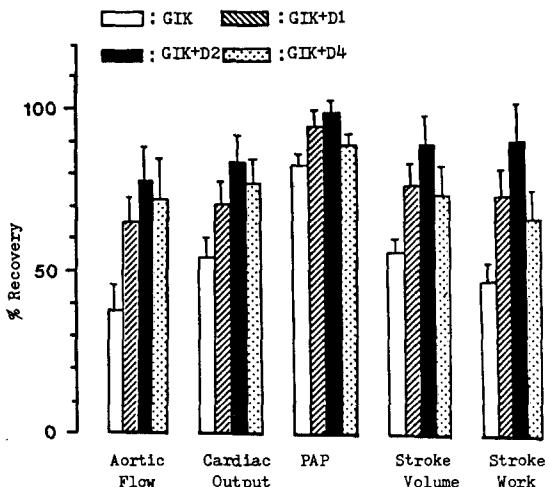


Fig. 3. Comparison of the protective properties of GIK and GIK containing diltiazem. Post-ischemic recovery of cardiac function after 2 hours of hypothermic arrest.

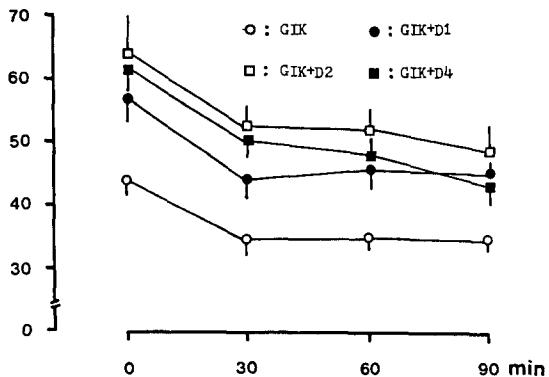


Fig. 4. Administered amount of cardioplegic solution (ml/gm DW) during hypothermic ischemic arrest.

tiazem을 심정지액에 적당량 추가할 경우 심근보호에 더 우수함을 입증해주고 있다.

3. 심정지액의 관상혈관 관류량의 비교(Fig. 4)

실험군간 심정지액의 투여시간이 동일하여 심정지액에 추가한 diltiazem이 심정지액의 관상혈관의 관류량에 미치는 영향을 관찰하였다.

초회부터 4회까지의 심정지액의 각회 관류량을 비교할때 GIK액에 diltiazem을 추가한 심정지액을 투여한 군(제2, 3, 4군)에서 GIK액만을 투여한 군(제1군)

보다 심정지액의 관류량이 더 증가함을 보이고 있으며 심정지동안 관류된 심정지액의 총량도 동일한 증가를 보이고 있다(각각 $p < 0.001$).

그러나 심정지액에 추가된 diltiazem의 양에 따른 심정지액의 관류량차이는 보이지 않았다.

따라서 diltiazem이 심정지액에 추가되므로써 관상혈관을 통해 관류되는 심정지액양이 증가되는 것으로 미루어볼때 diltiazem에 의해 저온상태에서도 관상혈관의 저항이 감소함을 알 수 있었다.

고 찰

고칼륨 심정지액에 Ca^{++} 길항제를 추가하므로써 혈성 심정지후 보다 나은 심근보호를 기대할 수는 있으나, 모든 Ca^{++} 길항제는 흔히 심기능을 억제하며 심전도장애를 가져올 수 있다^{14, 15, 16)}.

심근보호를 위해 사용되는 Ca^{++} 길항제로는 diltiazem^{6, 17)}, verapamil^{5, 18)}, nifedipine^{4, 19)}등이 많이 사용되고 있으며 이중에서도 특히 diltiazem은 심정지액에 추가하여 사용할시 가장 우수한 혈역학적 및 약동학적 장점을 가지고 있다. Diltiazem은 심근수축력의 억제작용이 가장 적고¹⁴⁾ 심정지후 재관류시 전도장애의 회복이 가장 빠르며¹⁵⁾, 전신혈관보다 우선적으로 관상혈관을 확장시키는 장점을 가지고 있다²⁰⁾. 심정지액에 diltiazem을 추가할 경우 그의 심근에 미치는 약리학적 효과는 투여량에 따라 그 차이가 심하여, 또 투여량의 결정이 매우 중요하다.

Christakis²¹⁾등은 심정지액에 추가되는 diltiazem의 양은 사람에서 100~250ug/kg이 가장 안전하고 효과적임을 보고했으며 그보다 낮은 용량은 심정지후 심근의 대사회복을 촉진시키지 못했으며, 그보다 많은 용량은 방실불록의 전도장애를 심하게 일으켰음을 보고했다. 본 실험에서 심정지액에 추가되는 diltiazem양을 위와같은 용량으로 실험동물에서도 투여하되 4회에 걸쳐 투여되는 심정지액내에 각군 모두 같은 농도(각군에서 각각 0ug/ml, 1ug/ml, 2ug/ml, 4ug/ml)가 되게 했다. diltiazem을 적정량 사용해야만이 심정지액의 심근마비작용을 더욱 강화하며, 심정지후 심근대사의 회복을 촉진시킬 수 있고, 심정지후 재관류시 심근의 전기기계적 정지시간을 짧게 함과 동시에 심실기능이 심하게 억제됨이 없이 수술후 혈압상승과 빈맥을 방지할 수 있다²²⁾.

본 실험에서도 diltiazem이 2ug/ml GIK 추가된 군

에서 혈역학적 기능회복이나 심근보호정도에서 더 우수한 것으로 보아 diltiazem의 적당량의 추가가 중요하다는 것을 알 수 있다.

Yamamoto 등²²⁾에 의하면 verapamil을 추가한 심정지액의 연구에서 저온법 자체가 심근에 이 약제의 결합력을 억제하고 그 약제의 약리적 잇점을 상실시킨다고 한다. 그러나 본 실험에서 diltiazem에 의해 심정지액의 판류량이 더 증가하고 더 우수한 심기능 회복을 보이는 것으로 미루어 볼 때 저온자체가 verapamil과는 달리 diltiazem의 효과를 억제하지 않는 것으로 보인다. Vouhe 등⁶⁾과 Guyton 등⁷⁾은 diltiazem 자체가 심정지액을 투여하는 동안 관상혈관 확장을 가져오나 관상혈관 질환을 가진 환자에서 심근의 저온효과를 더욱 강화하지는 못함을 보고했다.

diltiazem은 심정지액에 추가하여 사용시 심정지동안 협기성 대사를 억제시키고 고에너지 인산(ATP와 CP)의 소모를 방지하며 고칼륨 심정지액을 투여시 잔존하는 미세한 전기기계적 활동까지 억제할 수 있다²³⁾. 또 고칼륨 심정지액에 diltiazem을 추가하므로써 칼륨에 의해 야기되는 심정지를 더욱 확실하게 하며¹⁹⁾ 허혈성 심정지시 세포내에 칼슘이 축적되는 현상을 억제하고²⁴⁾, 칼슘에 의존하는 효소에 의해 ATP분해를 억제할 수 있다¹⁷⁾. Diltiazem은 심근의 부행혈류량과 심내막의 혈류량을 증가시키며²⁵⁾ 근섬유초와 심근내피세포의 구조를 허혈상태후에도 그대로 유지시킨다. 따라서 허혈때문에 올 수 있는 세포막의 투과성 증가와 세포의 부종을 막을 수 있다²⁶⁾.

Melendez 등²⁷⁾은 diltiazem(1.4mg/L)을 고칼륨 심정지액에 추가하여 허혈성 심정지시 반복 투여하므로써 심정지후 재판류시 특히 인위적으로 만든 허혈성 심근부위에서 우수한 심근 수축을 보였으며 이 부위의 심근경색 발생정도도 감소되는 것을 알 수 있었다.

본 실험에서 일정한 전신혈관저항(후부하 : afterload)과 일정한 좌심방 압력이 유지된 상태에서 diltiazem을 추가한 심정지액을 사용할 경우 심정지후 재판류시 심박출량 및 일회박출량등의 더 우수한 회복상태를 보이고 있으며, Christakis 등²¹⁾이 보고한 방실불록이나 수축기압의 저하 등은 보이지 않았다. 이는 본 실험이 생체가 아닌 적출된 심장에서의 실험이므로 심정지후 재판류시 약물의 혈중농도가 유지안되고 후부하(afterload)가 무시되어 그 결과는 다를 수 있으며 심정지후 좌심실의 수축력을 비교해 볼 때 Christakis 등²¹⁾의 보고와는 상반되고, Melendez 등²⁷⁾의 결과와는

어느정도 비슷한 결과를 보이고 있다. 본 실험의 결과 diltiazem의 이상적인 용량이 심정지액에 추가된다면 심정지후 재판류시 좌심실의 심기능 회복이 일반적인 고칼륨 심정지액을 사용할 때보다 더 양호함을 기대할 수 있을 것으로 여긴다.

결 론

Ca^{++} 拮抗제를 고칼륨 심정지액에 추가하므로써 허혈성 심정지시와 재판류시 심근손상을 막을 수 있다.

본 실험은 적출된 쥐심장을 이용하여 일반 고칼륨 심정지액에 diltiazem을 추가하므로써 허혈성 심정지시 심근보호에 미치는 영향을 관찰하기 위해 시행되었으며 그 결과는 다음과 같았다.

첫째, diltiazem을 심정지액에 추가하므로써 심정지후 재판류시 정상 심박동의 회복과 심박출력의 회복속도가 빨랐으며 혈역학적 기능인 대동맥박출량, 심박출량, 일회박출량, 박출일, 최대 대동맥 수축기압에 있어서도 그 회복정도가 우수했다.

둘째, 심정지후 관상혈관 관류액으로부터 측정된 creatine kinase의 활성도에 있어서는 diltiazem을 추가한 심정지액을 투여하므로써 creatine kinase의 유출량이 감소했으며 따라서 심정지액에 diltiazem을 추가하므로써 심정지액의 허혈성 심근보호기능이 더 우수했다.

세째, diltiazem을 심정지액에 추가하여 투여하므로써 동일시간내 관상혈관의 심정지액 관류량이 더 증가하여 diltiazem에 의해 관상혈관의 저항이 감소함을 입증할 수 있었다.

이와같은 결과에서 일반 고칼륨 심정지액에 diltiazem을 적당량 추가하므로써 허혈성 심정지시 심근보호와 재판류후 심기능 회복에 있어서 더 우수함을 알 수 있었다.

REFERENCES

1. Fremes SE, Weisel RD, Mickle DAG, Ivanov J, Madonik M, Seawright SJ, Houle Sm McLaughlin PR, Baird RJ: Myocardial metabolism and ventricular function following cold potassium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:531-546, 1985
2. Fremes SE, Christakis GT, Weisel RD, Mickle

- DAG, Madonik MM, Ivanov J, Harding R, Seawright SJ, Houle S, McLaughlin PR, Baird RJ: A clinical trial of blood and crystalloid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88:726-741, 1984
3. Engelman RM, Rousou JH, Lemeshow S: High-volume crystalloid cardioplegia. An improved method of myocardial preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:87-96, 1983
 4. Boe SL, Dixon CM, Tamara A, Sakert MS, Magovern GJ: The control of myocardial Ca^{++} sequestration with nifedipine cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 84:678-684, 1982
 5. Lupinetti FM, Hammon JW, Huddleston CB, Boucek RJ, Bender HW: Global ischemia in the immature canine ventricle. Enhanced protective effect of verapamil and potassium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 87:213-219, 1984
 6. Youhe PR, Helias J, Robert P, Grondin CM: Myocardial protection through cold cardioplegia with potassium or diltiazem. Experimental evidence that diltiazem provides better protection even when coronary flow is impaired by critical stenosis. *Circulation* 65:1078-1085, 1982
 7. Guyton RA, Dorsey LM, Colgan TK, Hatcher CR: Calcium-channel blockade as an adjunct to heterogenous delivery of cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 35:626-632, 1983
 8. Sheehan FH, Epstein SE: Effects of calcium channel blocking agents on reperfusion arrhythmias. *Am Heart J* 103:973-977, 1982
 9. Kopf GS, Riba A, Zito R: Intraoperative use of nifedipine for hemodynamic collapse due to coronary artery spasm following myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 34:457-460, 1982
 10. Hicks GL, Salley RK, Dewees JA: Calcium channel blockers. An intraoperative and postoperative trial in women. *Ann Thorac Surg* 37:319, 1984
 11. Tyers GFO, Morgan HE: Isolated heart perfusion techniques for rapid screening of myocardial preservation method. *Ann Thorac Surg* 20:56, 1975
 12. 이종국: Cardioplegic solution의 심근보호 효과에 관한 실험적 연구, 대한흉부외과 학회지 13:321, 1980.
 13. Gay WA: Potassium-induced cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 20:95-100, 1975
 14. Millard R, Lathrop DA, Grupp G, Ashraf M, Grupp IL, Schwartz A: Differential cardiovascular effects of calcium channel blocking agents. Potential mechanisms. *Am J Cardiol* 49:499-506, 1981
 15. Lathrop DA, Valle-Aguilera JR, Millard RW, Gaum WE, Hannon DW, Fillard PD, Nakaya H, Schwartz A: Comparative electrophysiologic and coronary hemodynamic effects of diltiazem, nifedipine and verapamil on myocardial tissue. *Am J Cardiol* 49:613-620, 1982
 16. Standeven JW, Jellinek M, Menz LJ, Kolata RT, Barner HB: Cold blood potassium diltiazem cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 87:201-212, 1984
 17. Barner HB, Jellinek M, Standeven JW, Menz LJ, Hahn JW: Cold blood diltiazem cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 33:55-63, 1982
 18. Pinsky WW, Lewis RM, McMillinWood JB, Hara H, Hartley CJ, Gillette PC, Entman ML: Myocardial protection from ischemic arrest. Potassium and verapamil cardioplegia. *Am J Physiol* 9:H326-H33, 1981
 19. Magovern GJ, Dixon CM, Burkholder JA: Improved myocardial protection with nifedipine and potassium based cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 82:239-244, 1981
 20. Low RI, Takeda P, Mason DT, DeMara AN: The effects of calcium channel blocking agents on cardiovascular function. *Am J Cardiol* 49:47-553, 1982
 21. Christakis GT, Fremen SE, Weisel RD, Tittley JG, Mickle DG, Baird RJ: Diltiazem cardioplegia. A balance of risk and benefit. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91:647-661, 1986
 22. Yamamoto F, Manning AS, Braimbridge MV, Hearse DJ: Cardioplegia and slow calcium-channel blockers. Studies with verapamil. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:252, 1983
 23. Ferguson TB, Smith PK, Buhrman WC, Lofland CK, Cox JL: monitoring of the electrical status of the ventricle during cardioplegic arrest. *Circulation* 66:Suppl 2:152-14, 1982
 24. Matsuzaki M, Gallagher KP, Patritti J, et al: Effects of a calcium entry blocker(diltiazem) on regional myocardial flow and function during exercise in conscious dogs. *Circulation* 1984;69:801-14.25. Nakamura M, Kikuchi Y, senda

- Y, Yamada A, Koiwaya Y: *Myocardial blood flow following experimental coronary occlusion: effects of diltiazem*. *Chest* 1980;78(suppl): 205-9.
26. Tilton RG, Williamson Ek, Cole PA, Larson KB, Kilo C, Williamson JR: *Coronary vascular hemodynamic and permeability changes during reperfusion after no flow ischemia in isolated, diltiazem-treated rabbit hearts*. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7:424-36.
27. Melendez FJ, Gharagozloo F, Sun SC, Benfell K, Austin RE, Shemin RJ, Cohn LH: *Effects of diltiazem cardioplegia on global function, segmental contractility, and the area of necrosis after acute coronary artery occlusion and surgical reperfusion*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:613-617.