대한마취과학회지 2002; 42: 355～367

한국산 잡견에서 Nicardipine 사용에 따른 관상동맥 재관류 시 급성기의 혈역학 및 국소 심근 관류의 변화

계명대학교 의과대학 마취과학교실, *한양대학교 의과대학 마취과학교실 및
† 계명대학교 의과대학 내과학교실

이향림 · 신원호 · 장영호 · 김애라
김진모 · 전재규 · 유희구* · 김윤년†

= Abstract =

Changes in Hemodynamics and Local Myocardial Perfusion in the Acute Phase of Coronary Reperfusion by Using Nicardipine in Korean Mongrel Dogs

Hyang Rim Lee, M.D., **Won Ho Sin,** M.D., **Young Ho Jang,** M.D., **Ae Ra Kim,** M.D.
Jin Mo Kim, M.D., **Jae Kyu Cheun,** M.D., **Hee Koo Yoo,** M.D.,* and **Yoon Nyun Kim,** M.D.†

Department of Anesthesiology, School of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea,
*Department of Anesthesiology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea and
† Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

Background: The measurement of perfusion is very important to understanding the physiology in the ischemic and reperfused tissue. However, no studies have been reported using a beating heart with a real time-continuous perfusion measurement system (QFlow^{TM}400) to check local tissue perfusion so far. In this study, the changes in hemodynamics and local myocardial perfusion (LMP) after coronary reperfusion with nicardipine (a calcium channel blocker) administration were evaluated.

Methods: A total of 10 mongrel dogs were divided into two groups; group I (control group, n = 5), group II (nicardipine group, n = 5). After femoral arterial, pulmonary arterial and left ventricular catheterization, a left thoracotomy was performed. Next, the left anterior descending coronary artery (LAD) was exposed, and a thermal diffusion microprobe was inserted in the myocardium to measure LMP.

Results: In group II, blood pressure and systemic vascular resistance after LAD reperfusion were significantly decreased compared to group I. Cardiac output and stroke volume were more rapidly increased in group II, while left ventricular stroke work was decreased in group II. In group I, the LMP after LAD reperfusion did not recover to the baseline level, but the LMP did recover 20 minutes after LAD reperfusion and was increased more compared to the baseline level at 30 minutes after LAD reperfusion in group II. There were no significant differences in dP/dt between the two groups.

Conclusions: We found that the LMP did not recover to the baseline level in the early state of LAD reperfusion; however, nicardipine administration increased the LMP after the early reperfusion period. Cardiac output and stroke volume were also more rapidly increased when nicardipine was administrated.
(Korean J Anesthesiol 2002; 42: 355～367)

Key Words: Myocardial perfusion; nicardipine; reperfusion.

논문접수일 : 2002년 1월 16일
책임저자 : 김애라, 대구광역시 중구 동산동 194번지, 계명대학교 의과대학 마취과학교실, 우편번호: 700-712
Tel: 053-250-7248, Fax: 053-250-7240, E-mail: aera420@dsmc.or.kr
박사학위 논문임.

서 론

관상동맥 질환은 서구에서 전체 사망 원인의 약 1/3을 차지한다.[1] 근래에 국내에서도 관상순환의 개선을 위한 관상동맥우회술을 받는 환자들이 해마다 증가하고 있다. 이러한 환자들의 술 중 및 술 후 관리를 함에 있어서 문제점은 술 전 저심박출량과 고혈압의 동반으로 야기되는 술 중 혈역학적 불안정성을 교정하는데 많은 어려움이 있다는 것이다. 따라서 관상동맥 질환을 가진 수술을 받는 환자들에게 혈역학적 안정성 및 관상동맥 혈류를 개선하여 심근기능을 향상시킬 수 있는 방법을 모색하는 것이 술 중 및 술 후 환자 관리의 주요 과제이다.

1867년 Brunton에 의하여 심근경색 환자에게 nitroglycerine이 사용된 이후로[2] 관상동맥 질환의 약물 치료제로 nitrate 제재, 베타차단제, 칼슘통로차단제 등 다양한 약물들이 사용되어 왔다.[3-7] 과거에는 심장수술 시 혈압을 쉽게 조절하기 위하여 sodium nitroprusside를 가장 많이 사용하였으나 이 약물은 급격한 혈압의 변화를 초래하고 빛에 약한 단점이 있어[8] 최근에는 칼슘통로차단제로 대체하고 있다. 칼슘통로차단제는 후부하를 감소시켜 혈압을 조절함과 동시에 혈관 확장 작용이 있어 심박출량의 증가와 함께 심근의 허혈을 줄일 수 있는 장점이 있다.[9] 그러나 칼슘통로차단제들은 관상동맥의 혈류를 증가시켜 심장의 기능을 개선시키기 위하여 사용되지만 심기능을 억제하는 작용을 함께 나타내기도 한다. 칼슘통로차단제인 verapamil은 관상동맥 혈류를 증가시킬 수 있는 정도의 용량에서는 음성 변력 효과(negative inotropic effect)를 나타내나, nifedipine은 음성변력효과를 나타내지 않는 정도의 용량에서도 관상동맥 혈류를 증가시킨다.[10] 최근 임상에서 nifedipine과 nicardipine이 가장 많이 술중에 사용되는 경향인데 이 두 약물은 모두 심장과 혈관의 평활근 세포에서 칼슘의 흐름을 막아 혈관을 확장시킴으로 인하여 심근 허혈에 상당한 효과를 나타내지만 약물에 따라 화학적 구조의 차이로 인하여 혈역학적 효과의 차이를 나타내게 된다. 또한 nicardipine의 수용성은 nifedipine의 수용성 보다 100배나 되므로 nicardipine은 정맥 투여가 가능하나 nifedipine은 그렇지 못한 단점이 있다.[11] Nicardipine은 혈압을 감소시킴과 동시에 심근에 대한 직접적인 억제 작용이 다른 약제들보다 훨씬 경미하므로 관상동맥 수술 시 그 이용이 증가되고 있다. 1985년 nicardipine이 임상에 도입되기 시작하면서 Hashimoto 등은[10] nicardipine과 nifedipine이 심근 허혈에 효과를 줄 수 있는 기전은 첫째로, 심근의 국소 혈류를 증가시켜 심근의 산소 분압을 증가시키고, 둘째로, 허혈 심근 세포를 직접적으로 보호하는 작용이라 하였다. 그러나 이 연구에서는 심근의 국소 혈류를 측정하는 방법으로 수소이온 제거법(H_2 gas clearance method)을 사용하였는데 이 방법은 실시간으로 혈류를 측정할 수 없는 단점이 있으며 또 다른 문제점으로는 관상동맥 우회술시 실제적으로 필요한 약물의 작용 시기는 관상동맥 결찰 시기가 아니라 재관류가 일어나는 시기에 심장기능을 회복시키는 것이 주된 목적이므로 이 시점에서는 관상동맥의 혈류 증가가 보다 중요하다는 점이다.

관상동맥의 혈류를 개선하려는 주된 목적은 심장의 기능을 회복함에 있으며 이는 궁극적으로 심근의 관류를 향상시키기 위한 것으로 볼 수 있다. 따라서 본 연구에서는 최근 관상동맥 질환 환자들에게 많이 이용되고 있는 nicardipine을 사용하여 관상동맥의 결찰 및 재관류에 따른 국소 심근 관류 및 혈역학적 변화를 중심으로 하여 관상동맥 재관류 직후에 nicardipine 사용에 따른 심근 기능 향상 여부를 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

암수 구별 없이 20-25 kg의 한국산 잡견 10마리를 대상으로 하여 제 1군은 nicardipine을 투여하지 않은 군(N = 5), 제 2군은 nicardipine (Perdipine®, Yamanouchi Co., Ltd. 1 mg/ml in 0.9% NaCl solution)을 투여한 군(N = 5)으로 분류하였으며 관상동맥 재관류 직후 사망한 6마리의 동물은 실험에서 제외되었다. 실험견의 전지 정맥을 확보하고 20 mg/kg의 pentothal sodium을 정주한 후 하트만씨 용액이 유지용량(2 ml/kg/min)으로 점적되도록 속도를 조절한 다음 근이완제의 도움 없이 기관내삽관을 시행하였다. 실험견의 자발호흡을 방지하기 위하여 비탈분극성 근이완제인 vecuronium bromide 4 mg을 정주한 후 마취유지를 위하여 기관내튜브를 V10 KG 호흡기

(Narco Bio-system, Houston, USA)에 연결하여 N_2O/O_2를 2 : 2 L/min, enflurane 1 vol%를 흡입시켰다. 기계적 환기를 위하여 일회호흡량을 15-20 ml/kg, 호흡수를 분당 12-15회로 하여 호기말 이산화탄소 분압이 35-40 mmHg가 되도록 환기량을 조절하였다. 피하조직에 바늘형 심전도 전극(lead II)을 부착하였으며 산소화 감시를 위하여 맥박산소 계측기(NPB-190, Nellcor Puritan Bennett, Ireland)를 혀에 부착하여 이를 지속적으로 감시함과 동시에 체온 감소를 예방하기 위하여 동물의 등밑에 가온 매트를 깔아 체온을 37°C 내외로 유지하였다.

우측 대퇴동맥에 20 게이지 카테테르(Angiocatheter, Becton Dickson, USA)를 거치하여 지속적으로 동맥압을 감시하였으며 우측 하악부 정맥을 확보하여 7 프렌치 폐동맥 카테테르(SP5107 H, Ohmeda, Singapore)를 폐동맥 내에 거치하여 중심정맥압, 폐동맥압, 폐동맥 쐐기압 및 심박출량을 측정하도록 하였다. 동맥압, 폐동맥압, 폐동맥쐐기압 및 심박출량 값은 Hewlett-Packard multi-channel recorder (USA)를 이용하여 측정하였으며 중심정맥압의 측정은 Spacelab patient monitor (90623A Spacelab, USA)를 이용하여 관찰하였다. 심박출량은 5% 포도당액 5 ml를 폐동맥 카테테르의 우심방 개구부를 통해 일정한 속도로 주입하여 열희석법으로 측정하였다.

좌측 대퇴동맥을 통하여 심근 수축력을 반영하는 심실 압력 변화에 대한 시간의 변화율(dP/dt)을 측정하기 위하여 감시장치에서 좌심실 압력 파형이 나타나는 것을 확인하면서 5 프렌치 pigtail (Cordis, USA) 카테테르를 좌심실 내에 거치하였다. 심전도 및 dP/dt는 MP100 systems (Biopac Systems, USA)에 연결하여 측정하였다.

모든 혈역학적 감시 장치 및 dP/dt 측정을 위한 좌심실내 카테테르의 거치가 완료된 후 동물을 우측 와위로 하여 좌측 견갑골을 지표로 5-6 늑골간을 확인한 다음 이곳으로 개흉하여 심장을 노출시켰다. 관상동맥의 좌전하행지(left anterior descending artery, LAD)가 지배하는 심근의 관류 상태를 직접 측정하기 위하여 결찰이 시행될 좌전하행지가 지배하는 심근 부위에 QFlow^{TM}400 관류 측정기의 열확산 탐침(Thermal technologies Inc., USA)을 거치하였다. 이 열확산 탐침의 거치는 18게이지 바늘을 이용하여 심외막을 천자한 다음 이곳을 통하여 탐침을 밀어 넣어 심근에 삽입하였다. 이후 심장의 움직임 시 탐침의 위치 변화가 발생되지 않도록 하기 위하여 프로렌 5번 수술용 실을 이용하여 심외막과 견고히 고정시켰다.

혈역학, 국소 심근 관류 및 dP/dt의 측정을 위한 모든 감시장치의 거치가 완료된 후 관상동맥의 좌전하행지를 박리하여 이의 결찰 및 재관류가 가능하도록 하였으며 박리된 혈관의 원위부에 혈류 측정을 위한 소식자(HT107 medical volume flowmeter, Transonic systems Inc, USA)를 거치하여 전 실험 기간동안 좌전하행지의 혈류를 측정하였다(Fig. 1).

모든 실험적 준비가 완료된 후 잡견에서의 혈역학적 안정을 위하여 20-30분간 기다린 다음 대조치를 위하여 동맥압, 중심정맥압, 폐동맥압, 폐동맥쐐기압 및 심박출량 등의 혈역학적 결과를 측정하였다. 이를 이용하여 일회박출량 및 전신혈관저항을 계산하였으며 일회박출량은 심박출량과 심박수를, 전신혈관저항 값은 평균동맥압, 중심정맥압 및 심박출량을 이용한 아래의 공식에 의하여 산출하였다.

$$\text{일회박출량 (ml/beat)} = \text{심박출량/심박수}$$

$$\text{전신혈관저항(dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}\text{)} = \frac{\text{(평균동맥압-중심정맥압)}}{\text{심박출량}} \times 80$$

또한 좌심실일회작업량 및 관상동맥 관류압은 다음의 공식에 의하여 산출하였다.

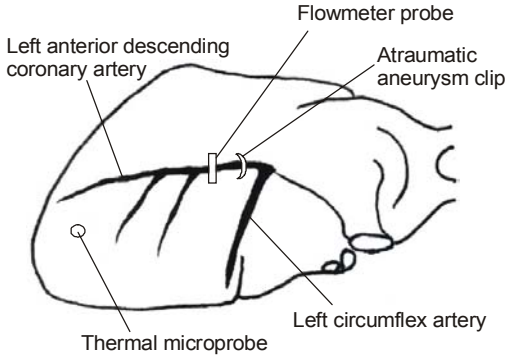

Fig. 1. Schematic presentation of the experimental preparation.

좌심실일회작업량(g · m/beat)
= 0.0136 × (평균동맥압 - 폐동맥쐐기압)
× 일회박출량
관상동맥 관류압 (mmHg)
= 이완기 혈압 - 좌심실 이완말기압

혈역학적 결과치를 구함과 동일한 시점에서 관상동맥 좌전하행지의 혈류를 측정하였으며 열확산 탐침에 의한 국소 심근 관류 수치를 지속적으로 저장하여 실험 종료 후 이 시점에서 1분간 값의 평균을 구하여 대표값으로 인정하였다. 심장 수축력을 반영하는 dP/dt 값은 감시장치에서 나타나는 파형을 이용하여 최고 및 최저 dP/dt 값으로 각각 비교하였다.

모든 대조치의 측정이 완료된 다음 박리된 관상동맥 좌전하행지를 뇌동맥류 결찰용 클립을 이용하여 결찰하여 관상동맥 혈류를 차단하였다. 관상동맥 결찰 후 15분간 기다린 다음 관상동맥 좌전하행지의 재관류를 시행하기 직전에 모든 혈역학 및 국소 심근 관류, dP/dt 결과치를 대조치 측정시와 동일한 방법으로 측정한 다음 결찰용 클립을 제거하여 관상동맥을 재관류시켰다. 이때 2군에서는 nicardipine을 5 μg/kg/min의 용량으로 연속 정주하였으며 관상동맥을 이완시킨 10분, 20분 및 30분 후에 모든 실험적 결과치를 각각 측정하여 이를 대조치와 비교하고 nicardipine의 사용 유무에 따른 두 군간의 차이를 서로 비교하였다. 일련의 시간 경과에 따른 결과치의

Table 1. Hemodynamic Changes According to the Left Anterior Descending Coronary Artery Reperfusion in Dogs

		Baseline	LAD occlusion	Time after LAD reperfusion (min)		
				10	20	30
HR	Group 1	114.6 ± 11.7	118.4 ± 11.7	113.6 ± 10.3	114.0 ± 14.6	114.2 ± 16.0
	Group 2	118.8 ± 7.0	120.2 ± 7.5	116.6 ± 8.2	119.6 ± 8.2	118.8 ± 7.0
SBP	Group 1	121.8 ± 7.2	120.8 ± 7.9	124.4 ± 7.3	122.0 ± 4.1	116.0 ± 6.0*
	Group 2	114.0 ± 6.0	116.4 ± 0.5	102.8 ±1 6.2	81.2 ± 7.5*†	80.4 ± 8.5*†
MAP	Group 1	94.5 ± 6.0	92.0 ± 5.7	94.7 ± 5.3	92.8 ± 5.5	90.4 ± 7.0*
	Group 2	89.5 ± 4.1	92.5 ± 2.4	80.8 ±1 4.3	60.1 ± 5.4*†	59.9 ± 5.3*†
DBP	Group 1	80.8 ± 7.9	77.6 ± 6.5	79.8 ± 7.3	78.2 ± 8.2	73.6 ± 9.2*
	Group 2	77.3 ± 3.9	80.5 ± 3.3	69.8 ±1 4.7	50.3 ± 5.3*†	50.3 ± 4.8*†
PAWP	Group 1	9.2 ± 1.8	12.2 ± 2.9	14.0 ± 6.0	15.6 ± 6.5*	16.0 ± 8.9
	Group 2	10.4 ± 1.1	12.4 ± 2.5	13.4 ± 3.9*	13.2 ± 3.6	13.4 ± 3.2*
CVP	Group 1	6.2 ± 1.8	6.8 ± 2.2	7.4 ± 4.7	11.8 ± 5.2*	12.4 ± 6.4*
	Group 2	6.4 ± 1.1	7.4 ± 1.5	9.4 ± 3.9	9.4 ± 3.2*	9.4 ± 3.2*
CO	Group 1	1.9 ± 0.5	2.0 ± 0.3	2.1 ± 0.5	2.2 ± 0.3	2.3 ± 0.4*
	Group 2	2.1 ± 0.5	2.4 ± 0.6	2.8 ± 0.6*	2.8 ± 0.7*	2.8 ± 0.8*
SV	Group 1	17.1 ± 4.5	17.2 ± 3.5	19.2 ± 5.3	20.0 ± 4.3*	20.9 ± 5.0*
	Group 2	17.8 ± 3.9	20.2 ± 4.1	24.3 ± 4.9*	23.0 ± 5.5*	23.8 ± 6.3*
SVR	Group 1	3782 ± 718	3444 ± 553	3399 ± 729	2925 ± 357*	2689 ± 314*
	Group 2	3322 ± 874	2923 ± 718	2125 ± 676*†	1573 ± 520*†	1542 ± 518*†
LVSW	Group 1	19.2 ± 6.3	18.8 ± 4.1	21.4 ± 7.1	21.3 ± 6.0	21.6 ± 7.8
	Group 2	19.1 ± 4.2	22.1 ± 4.6	21.9 ± 4.2*	14.5 ± 2.9*†	14.8 ± 3.3*†
CPP	Group 1	81.0 ± 9.0	71.4 ± 9.4	79.4 ± 7.3	74.0 ± 9.8*	72.4 ± 9.9*
	Group 2	73.4 ± 5.7	74.6 ± 4.7	71.0 ± 21.3	47.6 ± 7.4*	50.0 ± 9.2*†

Values are mean ± SD. Group 1: control group, Group 2: nicardipine group, LAD: left anterior descending coronary artery, HR: heart rate (beats/min), SBP: systolic blood pressure (mmHg), MAP: mean arterial pressure (mmHg), DBP: diastolic blood pressure (mmHg), PAWP: pulmonary artery wedge pressure, CVP: central venous pressure, CO: cardiac output (L/min), SV: stroke volume (ml/beat), SVR: systemic vascular resistance (dynes · sec · cm^{-5}), LVSW: left ventricular stroke work (g · m · $beat^{-1}$), CPP: coronary perfusion pressure (mmHg). *$P < 0.05$ compared to baseline, †$P < 0.05$ significantly differences between two groups at each time.

통계적 처리는 SPSS 프로그램(version 10.0)을 이용한 반복측정 자료의 분산 분석법(General linear model, repeated measured method)을 이용하여 각 군에서의 변화를 관찰하였으며, 두 군간에는 비모수 검정법(Nonparametric analysis method)을 이용하여 서로 비교하였다. 모든 통계 처리는 P값이 0.05 미만인 경우를 의미 있는 것으로 판정하였다.

결 과

Nicardipine 사용에 따른 관상동맥 재관류 시 급성기의 혈역학적 변화는 Table 1과 같다. 두 군 모두에서 관상동맥 좌전하행지의 결찰 및 재관류후 30분 동안 심박수의 변화는 나타나지 않았다(Fig. 2). 제 1군에서는 대조치에 비하여 재관류 30분 후에서만 수축기 혈압, 이완기혈압 및 평균동맥압의 감소가 있었으나 제 2군에서는 대조치에 비하여 재관류 20분 후와 30분 후에서 수축기 혈압, 이완기 혈압 및 평균동맥압의 감소가 발생되었으며 감소의 폭도 훨씬 커서 두 군간 비교시에도 의미 있는 차이를 나타내었다(Fig. 3).

전부하를 나타내는 중심정맥압 및 폐동맥 쐐기압의 변화를 보면 폐동맥 쐐기압의 경우 제 1군에서는 재관류 20분 후에서, 제 2군에서는 재관류 10분 후와 30분 후에서 대조치에 비해 증가하였다. 중심정맥압의 경우 두 군 모두에서 재관류 20분 후와 30분 후에서 대조치에 비하여 의미있는 증가가 있었지만 폐동맥 쐐기압 및 중심정맥압의 두 군간 비교시 의미있는 차이는 나타나지 않았다(Fig. 4). 심박출량의 변화를 보면 제 1군에서는 재관류 30분 후에서, 제 2군에서는 재관류 10분 후, 20분 후 및 30분 후 모두에서 대조치에 비해 의미 있는 증가를 나타내었으나 각 시간대에서 두 군간의 통계학적 의의는 나타나지 않았다(Fig. 5).

일회박출량은 제 1군에서는 재관류 20분 후 및 30분 후에서, 제 2군에서는 재관류 10분 후, 20분 후

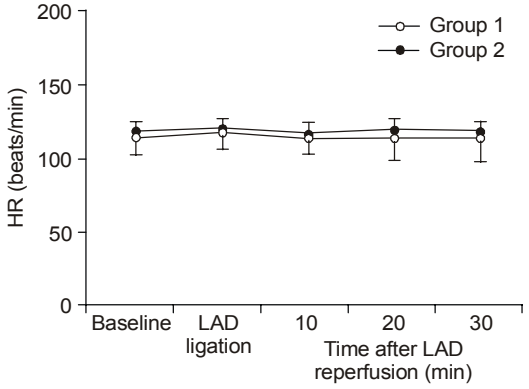

Fig. 2. Changes in heart rate (HR) according to the left anterior descending coronary artery (LAD) reperfusion in dogs. Group 1: control group, Group 2: nicardipine group. There was no statistically difference between the two groups.

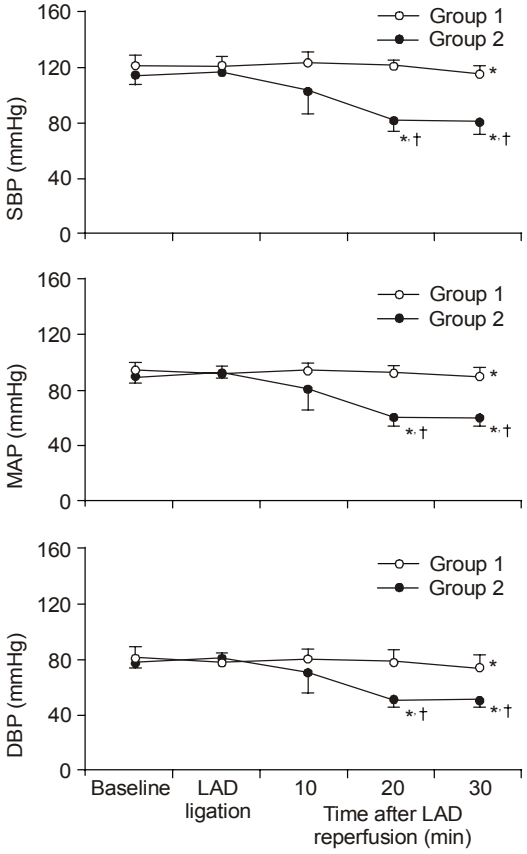

Fig. 3. Changes in blood pressure according to the left anterior descending coronary artery (LAD) reperfusion in dogs. Group 1: control group, Group 2: nicardipine group. SBP: systolic blood pressure, MAP: mean arterial pressure, DBP: diastolic blood pressure. *P $<$ 0.05 compared to baseline, †P $<$ 0.05 compared to group 1 at each time.

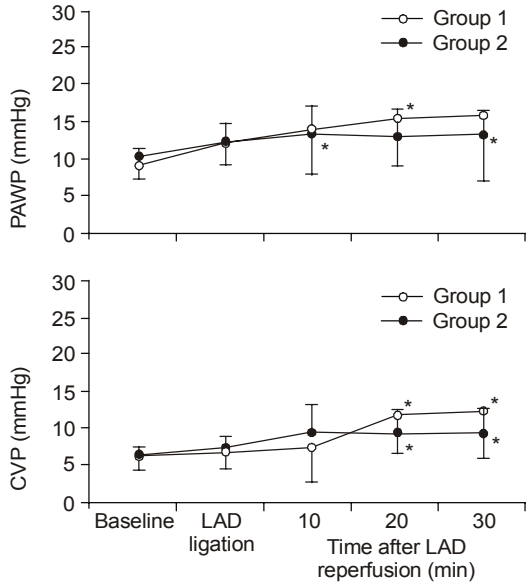

Fig. 4. Changes in pulmonary artery wedge pressure (PAWP) and central venous pressure (CVP) according to the left anterior descending coronary artery (LAD) reperfusion in dogs. Group 1: control group, Group 2: nicardipine group. *P < 0.05 compared to baseline, † P < 0.05 compared to group 1 at each time.

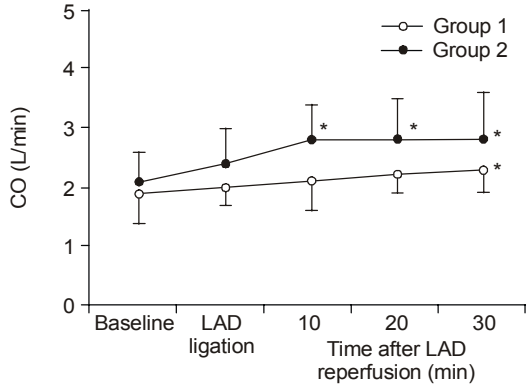

Fig. 5. Changes in cardiac output (CO) according to the left anterior descending coronary artery (LAD) reperfusion in dogs. Group 1: control group, Group 2: nicardipine group. *P < 0.05 compared to baseline, † P < 0.05 compared to group 1 at each time.

및 30분 후 모두에서 대조치에 비해 의미 있는 증가를 나타내었으나 두 군간의 통계학적 의의는 나타나지 않았다(Fig. 6).

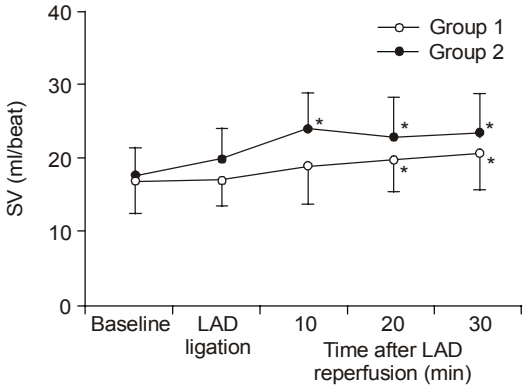

Fig. 6. Changes in stroke volume (SV) according to the left anterior descending coronary artery (LAD) reperfusion in dogs. Group 1: control group, Group 2: nicardipine group. *P < 0.05 compared to baseline, † P < 0.05 compared to group 1 at each time.

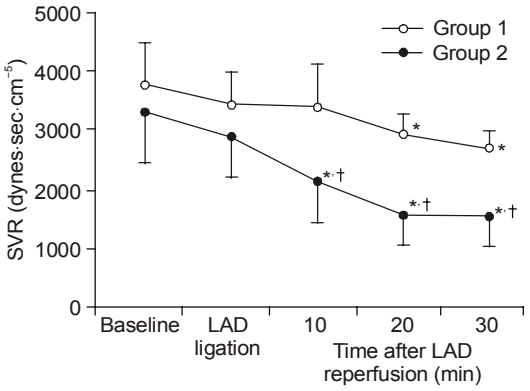

Fig. 7. Changes in systemic vascular resistance (SVR) according to the left anterior descending coronary artery (LAD) reperfusion in dogs. Group 1: control group, Group 2: nicardipine group. *P < 0.05 compared to baseline, † P < 0.05 compared to group 1 at each time.

평균동맥압, 중심정맥압 및 심박출량에 의하여 산출된 전신혈관저항은 두 군 모두 재관류 10분 후, 20분 후 및 30분 후 모두에서 대조치에 비하여 유의하게 감소되었으며 두 군간 비교시 제 1군에 비하여 제 2군에서 더욱 유의성 있는 감소를 나타내었다(Fig. 7).

제 1군에서는 재관류 후 좌심실 일회작업량의 변화가 나타나지 않았으나 제 2군에서는 재관류 10분 후 일시적 증가가 있었고 재관류 20분 후와 30

분 후에서는 대조치에 비하여 오히려 감소되었다(Fig. 8).

관상동맥 관류압(이완기혈압-좌심실 이완말기압)은 재관류 20분 후와 30분 후에서 두 군 모두 대조치에 비하여 의의 있게 감소되었으며 제 2군에서는 재관류 30분 후에서 제 1군에 비하여 더욱 의의 있게 감소되었다(Fig. 9).

관상동맥 즉, 좌전하행지 혈류는 두 군 모두에서 좌전하행지 결찰 후 완전 차단되었으며(0 ml/min) 재관류 시 일시적으로 급격히 증가하다가 서서히 감소하였다(Table 2).

열확산탐침을 이용하여 측정한 국소 심근 관류는 (제 1군; 52.0 ± 18.3 ml/100 g/min, 제 2군; 49.5 ± 2.9 ml/100 g/min) 좌전하행지 차단시 대조치 시점보다 의미있게 감소되었다(제 1군; 18.4 ± 12.0 ml/100 g/min, 제 2군; 23.9 ± 4.0 ml/100 g/min). 그러나 제 1군에서의 국소 심근 관류는 재관류 20분 후(27.2 ± 17.4 ml/ 100 g/min)와 30분 후(36.2 ± 17.2 ml/100

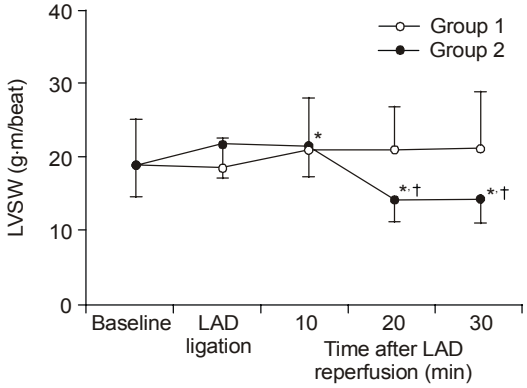

Fig. 8. Changes in left ventricular stroke work (LVSW) according to the left anterior descending coronary artery (LAD) reperfusion in dogs. Group 1: control group, Group 2: nicardipine group. *P < 0.05 compared to baseline, † P < 0.05 compared to group 1 at each time.

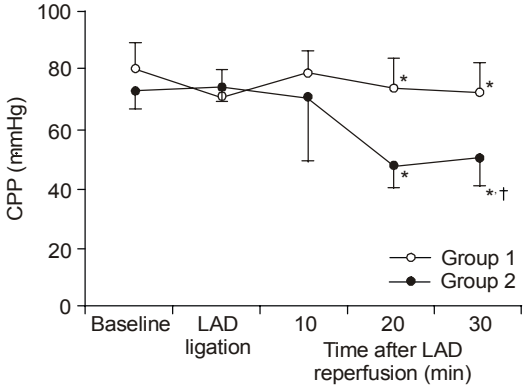

Fig. 9. Changes in coronary perfusion pressure (CPP) according to the left anterior descending coronary artery (LAD) reperfusion in dogs. Group 1: control group, Group 2: nicardipine group. *P < 0.05 compared to baseline, † P < 0.05 compared to group 1 at each time.

Table 2. Changes in Left Anterior Descending Coronary Artery Blood Flow and Local Myocardial Perfusion According to the Reperfusion in Dogs

	Baseline	LAD occlusion	Time after LAD reperfusion (min)		
			10	20	30
Blood flow (ml/min)					
Group 1	17.5 ± 6.7	0	66.2 ± 13.4*	35.8 ± 9.3*	25.5 ± 6.7*
Group 2	18.4 ± 7.3	0	64.5 ± 11.6*	30.4 ± 8.7*	24.9 ± 5.8*
P-myocardium (ml/100 g/min)					
Group 1	52.0 ± 18.3	18.4 ± 17.0*	38.5 ± 23.2	27.2 ± 17.4*	36.2 ± 17.2*
Group 2	49.6 ± 2.9	23.4 ± 4.0*	30.6 ± 5.3*	49.1 ± 7.9†	70.0 ± 7.1*,†

Values are mean ± SD. LAD: left anterior descending coronary artery, P-myocardium: local myocardial perfusion measured by QFlow^{TM}400 perfusion measurement system. There was no statistically difference in blood flow change between the two groups. *P < 0.05 compared to baseline, † P < 0.05 significantly differences between two groups at each time.

Table 3. Changes in Maximal and Minimal dP/dt According to the Left Anterior Descending Coronary Artery Reperfusion in Dogs

	Baseline	LAD occlusion	Time after LAD reperfusion (min)		
			10	20	30
Maximal dP/dt (mmHg/sec)					
Group 1	2108 ± 389	1840 ± 118	1943 ± 595	1841 ± 315	1972 ± 368
Group 2	2541 ± 733	2214 ± 162	2244 ± 324	2023 ± 312	2176 ± 876
Minimal dP/dt (mmHg/sec)					
Group 1	-1691 ± 410	-1326 ± 96	-1623 ± 254	-1844 ± 341	-1793 ± 121
Group 2	-1742 ± 974	-1411 ± 505	-1912 ± 409	-1377 ± 144	-1496 ± 409

Values are mean ± SD. LAD: left anterior descending coronary artery. There were no statistically differences between the two groups.

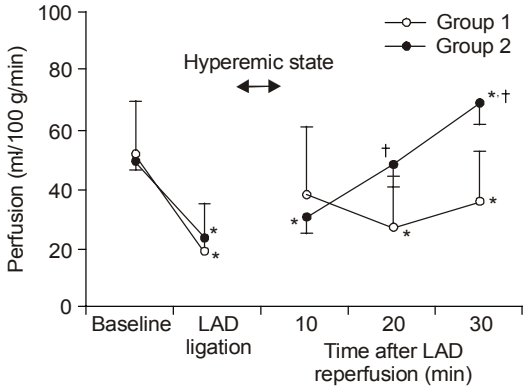

Fig. 10. Changes in local myocardial perfusion according to the left anterior descending coronary artery (LAD) reperfusion in dogs. Group 1: control group, Group 2: nicardipine group. *P < 0.05 compared to baseline, † P < 0.05 compared to group 1 at each time.

g/min)에서 대조치에 비하여 감소되었으며, 제 2군에서는 재관류 10분 후(23.9 ± 4.0 ml/100 g/min)에는 대조치에 비하여 감소된 상태에 있었으나 재관류 30분 후(69.9 ± 7.1 ml/100 g/min)에는 오히려 대조치에 비하여 의의 있게 증가하였다. 국소 심근 관류의 변화를 두 군간 비교 시 재관류 20분 후와 30분 후에서 제 2군에서 통계학적으로 의미 있는 증가를 나타내었다(Fig. 10). 결국 제 1군에서는 재관류 30분 후까지 대조치 수준으로 회복되지 못하였으나 제 2군에서는 재관류 20분 후부터 대조치 수준으로 회복되면서 재관류 30분 후에는 대조치에 비하여 오히려 증가됨을 보여 주었다.

전체 심실 수축력을 반영하는 dP/dt의 변화를 보면 좌전하행지 재관류 전후 동안 각 군 및 두 군간에서 최대 dP/dt 값 및 최소 dP/dt 값에 있어서 통계학적 차이는 나타나지 않았다(Table 3).

고 찰

본 연구는 관상동맥 재관류 시 nicardipine의 사용 유무에 따른 혈역학 및 국소 심근 관류의 변화를 관찰하고자 하였다. 조직의 관류는 모세혈관망 수준에서 혈액을 충진시키는 것으로 이의 측정은 조직 수준에서의 생리학적 변화를 이해하는데 매우 중요하다. 국소 심근 관류는 조직에서 산소, 대사물, 약물, 영양분 및 노폐물 등을 이동시키는 실제적인 원동력이 된다. 심근의 관류를 측정하기 위하여 과거에는 레이저 도플러 혈류측정법(Laser Doppler-Flowmetry), 방사성 미세구법(radioactive microsphere method), 수소이온 제거법(H_2 clearance method) 등을 사용하여 왔으나 레이저 도플러 혈류측정법은 절대적 수치가 아닌 상대적 수치의 관류를 측정하며 헤마토크리트, 적혈구 전도 속도, 조직 유형 등에 의해 결과에 영향을 받을 수 있다는 단점이 있다.[12] 또한 방사성 미세구법은 동물 실험에는 적합하나 실제 임상에서는 사용이 적합하지 않다는 단점이 있다.[13] 따라서 본 연구에서는 최근 개발된 QFlow™400 관류 측정기를 이용하여 국소 심근 관류를 실시간으로 직접 측정하였다. 국소 조직 관류의 측정은 열확산 탐침(thermal diffusion probe, TDP)을 이용한 방법을 사용

하였는데 이 방법은 가장 최근에 개발된 실시간 및 연속적 관류 측정법으로 절대적 수치의 국소 조직 관류를 측정할 수 있는 방법이다.[13-16] 이 관류 측정기는 간, 신장, 뇌 등에서 관류를 측정할 수 있는 유용성이 이미 확인된 바 있지만 심장에서의 유용성은 확인된 바 없다. 따라서 본 연구에서는 실험에 앞서 이 측정기에 의한 열확산 탐침을 이용한 박동 심장에서의 국소 심근 관류 측정의 유용성을 우선 확인하여 보았다. QFlow^{TM}400 관류 측정기에 의한 관류 측정은 탐침의 움직임에 따라 다소 부정확한 결과치를 나타낼 수 있으나 탐침의 정확한 지표로 k value를 이용하여 확인할 수 있다. 이때 k value라고 하는 것은 열확산 탐침의 말단에 있는 열 감시장치에 의하여 측정되는 조직의 열전도도(tissue conductivity)를 반영하며 이 값이 6.23 mW/cm^{o}C 이하일 경우 정확한 관류 측정이 가능하다고 판단할 수 있다. 본 연구에서 박동 심장에서 열확산 탐침에 의한 k value는 관상동맥 결찰 및 재관류 시 모두 6.23 mW/cm^{o}C 이하로 나타났는 바 이는 박동 심장에서 QFlow^{TM}400 관류 측정기를 이용한 국소 심근 관류 측정이 유용하다는 것을 입증하는 것이라 하겠으며, 이에 따라 nicardipine을 사용하여 이 약물의 관상동맥 재관류에 따른 국소 심근 관류의 변화를 비교 관찰할 수 있었다.

심장수술 중 항고혈압제 치료를 필요로 하는 환자는 약 30% 정도로 보고되고 있다.[17] 이러한 심장 수술시 발생되는 고혈압 치료를 위하여 nicardipine, nitroglycerine, sodium nitroprusside 등의 약물이 주로 이용된다.[18,19] 이러한 약물들은 술 중 발생되는 고혈압 외에도 관상동맥 재관류 시 발생되는 심근 기능의 악화를 예방하는 효과도 나타낸다. 이중 nicardipine은 전신혈관보다는 관상동맥에 대한 작용이 더욱 강하며[20] 다른 약물들에 비하여 심박수, 이완기압, 심박출지수 등의 변화는 거의 없이 우수한 항고혈압 효과를 나타내므로[21] 관상동맥 수술 환자에 많이 이용된다. 그러나 이들의 연구는 추가적인 다른 항고혈압 약물의 요구량 감소,[19] 심박출량 등의 혈역학적 결과,[21] 관상동맥 결찰시의 심근 혈류나 산소분압,[10] 심전도에 의한 허혈 변화[22] 등을 기준으로 산출한 결과들로 실제 심근의 산소 공급에 가장 중요한 국소 심근 관류를 직접 측정하지는 않았다. 따라서 본 연구에서는 관상동맥우회술시 nicardipine의 혈역학적 유용성을 이미 확인한 바를 근거로[9] 관상동맥 우회술과 같이 관상동맥 재관류를 유발할 경우 nicardipine이 심근의 국소 관류에 미치는 변화를 관찰하였다. 이를 위하여 실험 동물에서 관상동맥을 박리하고 이를 결찰 및 재관류시킴으로 관상동맥 협착 및 재관류 과정과 유사한 모델을 완성한 다음 박리된 관상동맥(좌전하행지)이 지배하는 부위에서 국소 심근 관류의 변화를 직접 측정하여 nicardipine이 국소 조직에 미치는 영향을 관찰하였다.

본 연구 결과 관상동맥 좌전하행지의 재관류 시 두 군 모두에서 심박수의 변화는 나타나지 않았으며 대조군에서는 수축기혈압, 이완기혈압 및 평균동맥압이 재관류 30분 후에 감소되었고, nicardipine을 사용한 제 2군에서는 재관류 20분 후부터 모두 감소하였으며 nicardipine을 사용하지 않은 제 1군에 비하여 훨씬 더 감소하였다. 또한 전신혈관저항이 두 군 모두에서 재관류 10분 후부터 감소하였으며 제 2군에서 훨씬 더 감소하였다. 이는 nicardipine의 전신 동맥 확장 작용에 의하여 일어난 현상이므로 고혈압을 동반한 관상동맥 질환 환자에게 혈압 조절을 위하여 유용하게 사용할 수 있는 좋은 근거가 된다. 또한 전신혈관 확장은 관상동맥 질환 환자를 치료하는데 필요한 매우 유용한 기전이 된다. 전신혈관의 확장은 전부하 및 후부하를 감소시키므로 좌심실벽 긴장도를 감소시키고 심근 산소 요구량을 감소시킨다. 본 연구 결과에서도 관상동맥 재관류 시 nicardipine에 의한 전신혈관 확장 및 좌심실일회작업량의 감소를 볼 수 있었다. 특히 관상동맥 환자에서 수술적 자극은 급성 고혈압을 쉽게 유발할 수 있고 고혈압은 심근 허혈 및 출혈을 증가시킨다.[23,24] 그러므로 심박수를 증가시키지 않고 혈압의 안정 상태를 유지하는 것은 마취관리의 기본적 원리라 할 수 있다. 특히 심박수의 증가는 심근 산소 소모량을 증가시키고 심장의 이완기 시간을 감소시켜 관상 혈류를 감소시키므로 심박수의 증가없이 혈압만을 감소시키는 것은 관상동맥 질환 환자에게 대단히 중요하다. 따라서 nicardipine은 심박수의 변화가 거의 없으며 혈압만을 감소시켜 주므로 관상동맥 환자에게 대단히 유용한 약물이 된다.[25]

전부하를 나타내는 폐동맥 쐐기압과 중심정맥압은 관상동맥 재관류 30분 후 까지 두 군 모두에서 증가하는 양상을 나타내었다. 이는 수액 등의 투여로 인한 세포외액의 증가와 유사한 양상을 나타내나 본

실험에서는 수액을 2 ml/kg/hr의 유지 속도로만 투여하였으므로 수액의 투여에 의한 결과로 해석하기는 어렵다고 생각된다. 따라서 관상동맥 결찰은 심실허혈을 유발하고 심장의 이완 기능을 감소시켜 전부하를 증가시키며 이후 재관류가 되면서 심장의 이완 기능이 회복되지 않은 상태에서 이완 기능 저하로 인한 대상 작용으로 전부하는 증가된 상태에서 교감신경 활성화에 의하여 심박출량이 증가된 것으로 해석된다. 본 연구 모델은 관상동맥 재관류 시 초기 30분간의 급성기의 혈역학 및 국소 심근 관류를 측정한 것으로 차후 시간이 지나면 전부하와 심박출량은 정상 혹은 감소될 것이라 생각된다. 이러한 결과는 결국 관상동맥 재관류 초기에는 심장의 수축 기능은 허혈이 있더라도 유지 혹은 증가되나 이완 기능은 재관류 급성기에는 정상으로 회복되지 못함을 의미한다.

심박출량은 두 군 모두에서 재관류후 증가하였는데 대조군에서는 재관류 30분 후에, nicardipine을 사용한 군은 재관류 10분 후부터 대조치에 비하여 증가하는 양상을 나타내었다. 이처럼 두 군 모두에서 시간적인 차이는 있으나 재관류 후 심박출량이 증가하는 원인은 좌전하행지를 재관류할때 혈류가 재형성되어 일어난 결과라 생각된다. 심박출량은 심박수와 일회박출량에 의한 값이며 재관류 후 두 군 모두에서 심박수의 변화는 발생되지 않았다. 따라서 재관류후 일회박출량의 증가가 심박출량의 증가를 가져오게 되며, 전신혈관저항의 감소는 또 다른 하나의 작용기전으로 생각된다(Fig. 11). 실제로 일회박출량은 대조군에서는 재관류 20분 후부터, nicardipine을 사용한 군에서는 재관류 10분 후부터 증가하였다. 또한 비록 두 군 모두에서 재관류 후 심박출량이 증가하였고 두 군간의 차이는 나타나지 않았으나 nicardipine을 사용한 군에서는 사용하지 않은 군에 비하여 더욱 빠르게 심박출량이 증가하였다. 이 역시 nicardipine을 사용한 군에서 일회박출량의 증가가 더욱 빠르게 나타나는 양상으로 해석된다. 그러면 재관류 시에 nicardipine을 투여할 경우 일회박출량이 보다 빠르게 증가하는 이유는 무엇일까? 좌심실일회작업량의 변화를 보면 nicardipine을 사용한 제 2군에서 재관류 20분 후부터 좌심실작업량이 감소되는 것을 볼 수 있으며 이는 제 1군에 비하여 의미 있는 감소를 나타내었다. 결과적으로 좌심실일회작업량의 감소로 인하여 심장 수축의 부담이 감소되었고 이로 인하여 일회박출량이 증가한 것으로 볼 수 있을 것이다. 이외에도 nicardipine의 투여가 전신혈관저항 즉, 후부하 감소가 또 다른 중요한 역할을 한 것으로 생각된다.

국소 심근 관류는 심장 기능에 치명적인 영향을 미친다. 그러나 제 1군에서 관상동맥 재관류 시 국소 심근 관류의 감소가 있음에도 불구하고 재관류 30분 후에 심박출량이 증가됨을 볼 수 있으며 이는 재관류 후 전신혈관저항의 감소와 일회박출량의 증가로 인한 결과일 것이다. 그러나 재관류 시 nicardipine을 투여한 경우에는 이와는 다른 기전으로 심박

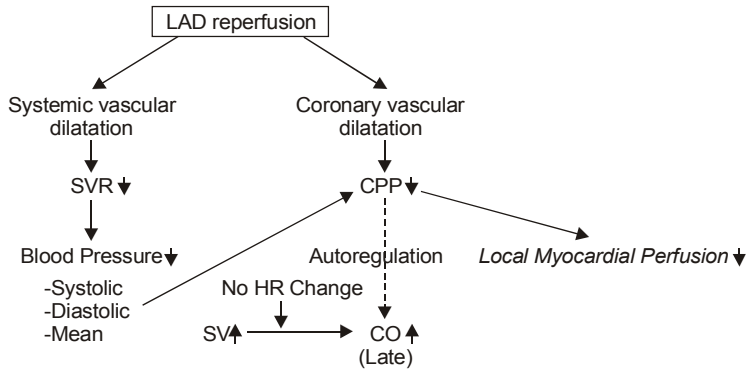

Fig. 11. Normal hemodynamic profile after left anterior descending coronary artery (LAD) reperfusion in dogs. Dot line means negative effect on cardiac output. Late means 30 minutes after reperfusion. SVR: systemic vascular resistance, CPP: coronary perfusion pressure, SV: stroke volume, CO: cardiac output, HR: heart rate.

출량의 증가가 재관류 초기부터 발생된다. 연구 결과에서 보듯이 재관류 시 nicardipine을 사용함으로 인하여 혈압의 상당한 감소가 발생되며 이는 nicardipine의 전신혈관 확장 작용에 의한다. Nicardipine 투여시 좌심실일회작업량의 감소 및 전신혈관저항의 감소가 일회박출량의 빠른 증가를 가져오며 이는 결국 재관류 후 빠르게 심박출량이 증가되는 결과로 나타났다. 좌심실일회작업량의 감소는 후부하의 감소와 심근 수축력의 증가에 의한다. 심근 수축력이 증가하기 위해서는 심근의 혈류 즉, 관류가 적절히 유지되어야 한다. 그러나 재관류 시 nicardipine을 사용한 경우 이완기혈압의 감소로 관상동맥 관류압이 심하게 감소됨을 볼 수 있다. 그럼에도 불구하고 nicardipine을 투여한 경우 국소 심근 관류는 대조치보다 오히려 증가하였다. 이는 비록 nicardipine이 이완기혈압의 감소에 의한 관상동맥 관류압을 감소시키기는 하지만 그 정도는 관상동맥의 자가조절 범위 이내에 있으므로 국소 심근 관류는 오히려 향상될 수 있었을 것이다. 결국 nicardipine의 사용은 관상혈관의 모세혈관망 수준에서 관류를 향상시켜주며 이것이 심근의 산소 공급을 향상시키고 좌심실일회작업량을 감소시켜 일회박출량 및 심박출량을 증가시키는 주요한 원인이 되었을 것이다(Fig. 12).

관상동맥우회술 후 심근경색이 생긴 환자의 약 50% 정도는 심박수의 증가나 혈압의 증가와는 관련이 없다고 한다. 이는 심근의 산소 공급이 감소되는 주요한 원인임을 설명하는 것이며 따라서 심근의 산소 공급을 증가시키는 약물의 사용이 심근경색의 예방에 중요함을 의미한다.[26] 그러므로 심근의 산소 공급은 결국 관상동맥 확장과 국소 심근 관류의 증가에 의하여 발생될 수 있다. 본 연구에서 관상동맥 재관류 후 국소 심근 관류의 변화를 보면 대조군은 재관류 30분 후까지 국소 심근 관류가 대조치 이상으로 회복되지 못했으나 nicardipine을 투여한 제 2군에서는 재관류 20분 후에 대조치 수준으로 회복되었으며 30분 후에는 대조치에 비하여 의미 있는 증가를 나타내었다. 이 결과는 nicardipine이 국소 심근 관류를 증가시키는 효과가 있음을 보여주는 것으로 본 연구에서는 실시간 및 연속적 국소 심근 관류의 변화를 확인할 수 있었다.

혈관확장제는 허혈성 심장으로의 측부순환을 증가시켜 심근 허혈을 감소시킨다. 이의 기전 중 첫째는, 측부순환에 관여하는 혈관의 확장에 의한 직접적인 영향과, 둘째는, 혈압이 감소함에 따라 좌심실벽 긴장도가 감소되어 측부순환 혈관을 압박하는 힘이 감소하여 혈류가 증가되는 것이다. 그러나 경우에 따라서는 혈압의 감소가 심장의 관류에 오히려 해를 미치는 결과를 가져올 수도 있다. 더욱이 혈압의 감소가 측부순환 혈관의 저항보다 감소할 경우 측부순환이 감소될 수 있으며 혈관확장제로 인하여 허혈성

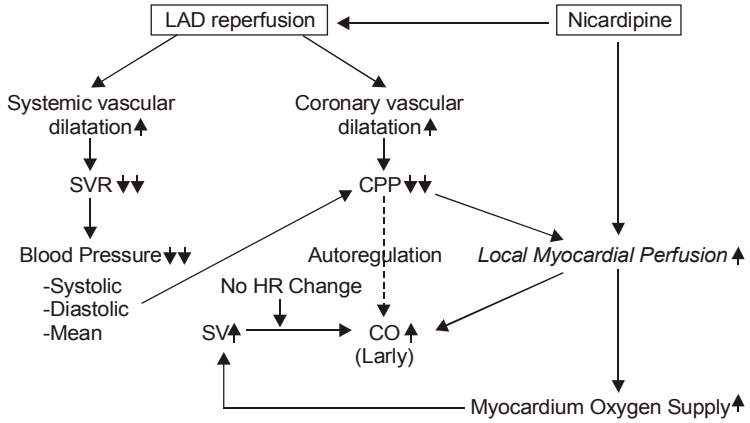

Fig. 12. Hemodynamic profile by using nicardipine after left anterior descending coronary artery (LAD) reperfusion in dogs. Dot line means negative effect on cardiac output. "Early" means first 10 minutes after reperfusion. SVR: systemic vascular resistance, CPP: coronary perfusion pressure, SV: stroke volume, CO: cardiac output, HR: heart rate.

조직으로부터 비허혈성 조직으로 혈류가 역류하여 관상동맥 스틸현상(coronary steal phenomenon)이 발생될 수 있다. Becker의[27] 보고에 의하면 이러한 현상은 동맥혈관을 확장시키는 약물을 투여하거나 허혈성 부위로 혈류를 공급하는 동맥이 폐쇄된 경우에 잘 발생된다고 하였다. 이는 허혈성 부위의 혈관은 이미 충분히 이완되어 있으므로 더 이상 혈관확장제에 의하여 이완되지 않기 때문이라고 하였다. 본 연구에서는 국소 심근 관류가 차단되는 관상동맥이 지배하는 심근에 탐침을 직접 삽입하여 관류를 측정하였는바 nicardipine을 사용한 군에서는 오히려 대조치 이상으로 국소 심근 관류가 증가됨을 볼 수 있었다. 따라서 nicardipine에 의한 관상동맥 스틸현상은 관찰할 수 없었다.

Hanet 등은[28] nicardipine이 심근허혈시 심근을 보호하는 기전은 관상정맥동(coronary sinus) 혈류의 변화나 전신적 효과와는 무관하다고 하였으며 단지 심근 세포에 대한 직접적인 작용으로 인하여 심근을 보호한다고 하였다. Berland 등은[29] 동물 실험에서 nicardipine을 관상동맥에 직접 주입한 결과 정확한 기전을 밝히지는 못하였으나 관상동맥 결찰 후 젖산 생성이 예방되었으며 심근 기능 회복이 촉진된다고 하였다. 본 연구에서는 nicardipine의 직접적인 심근 세포에의 보호 작용을 확인하지는 못했으나 국소 심근 관류의 증가로 인한 심근 기능의 향상은 확인할 수 있었다. 그러나 심기능 향상을 확인하기 위하여 심수축력을 반영하는 dP/dt를 좌심실에서 측정한 결과 두 군간의 차이는 나타나지 않았다. 그 이유로 좌전하행지 결찰 및 재관류에 따른 국소 심근 관류의 변화는 있었으나 좌심실에서 측정한 dP/dt는 전체 좌심장의 수축을 의미하는 것으로 좌심실 근육의 혈액 공급은 좌회선 관상동맥(left circumflex coronary artery)과 우관상동맥에 의해서도 일부 혈액을 공급받고 심근허혈로 인한 대상 작용으로 교감신경의 활성화로 인하여 허혈 초기에는 심근 수축력이 유지 혹은 증가하기 때문일 것이다. 따라서 nicardipine 사용후 본 연구에서 확인된 국소 심근 관류의 변화와 함께 활동 전위 혹은 유경연 등이[30] 보고한 방법과 같이 좌심실의 심근 기능 향상을 관찰할 수 있는 국소 심근 수축력을 함께 비교 검토하는 연구가 앞으로의 연구과제일 것으로 생각된다.

관상 혈류와 국소 심근 관류의 변화를 함께 볼 때 좌전하행지의 박리된 부분에서의 관상혈류는 관상동맥 차단후 0 ml/min이 되며 재관류시 짧은 시간의 고혈류가 형성된 다음 재관류 30분 후까지 대조치 이상으로 증가한 상태를 유지하였다. 그러나 국소 심근 관류는 제 1군에서 재관류 30분 후까지 대조치로 회복되지 못하였으나 nicardipine을 투여한 제 2군에서는 제 1군과 유사한 관상혈류가 형성됨에도 불구하고 국소 심근 관류는 증가함을 확인할 수 있었다. 이러한 결과로 볼 때 관상동맥 혈류는 심장의 혈액 공급을 결정적으로 반영하지는 못하며 오히려 국소 심근 관류가 보다 정확한 심장의 혈류 공급을 반영하는 지표로 이용될 수 있을 것이다.

감사의 글

본 연구에서 이용된 QFlow^{TM}400 관류측정기의 유용성을 위하여 조언을 주신 미국 보스톤의 Thermal Tchnologies사 Martin GT, Ph.D와 Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology의 Bowman HF, Ph.D 및 자료 분석에 아낌없는 수고를 하여주신 (주)메디룩스 백철승 이사님과 김유식씨에게 진심으로 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Guyton AC: Textbook of Medical Physiology. 8th ed. Philadelphia, W.B. Sauders company. 1991, p 237.
2. Brunton TL: On the use of nitrate of amyl in angina pectoris. Lancet 1867; 2: 97-8. In: Kaplan JA, Jones EL. Vasodilator therapy during coronary artery surgery: comparison of nitroglycerin and nitroprusside. J Thoracic Cardiovasc Surg 1979; 77: 301-9.
3. Kaplan JA, Dubar RW, Jones EL: Nitroglycerin infusion during coronary-artery surgery. Anesthesiology 1976; 45: 14-21.
4. Gallagher JD, Moore RA, Jose AB, Botros SB, Clark DL: Prophylactic nitroglycerin infusion during coronary artery bypass surgery. Anesthesiology 1986; 64: 785-9.
5. Koolen JJ, van Wezel HB, Visser CA, Moulijin AC, Leyssius AT, van Hal JM, et al: Nicardipine for preservation of myocardial metabolism and function in patients undergoing coronary artery surgery. Anesthesiology 1989; 71: 508-18.
6. McGregor M: The nitrates and myocardial ischemia.

Circulation 1982; 66: 689-92.
7. Cheung JY, Leaf A, Bonventre JV: Mechanism of protection by verapamil and nifedipine from anoxic injury in isolated cardiac myocytes. Am J Physiol 1984; 246: C323-9.
8. Halpern NA, Goldberg M, Neely C, Sladen RN, Goldberg JS, Floyd J: Postoperative hypertension: A multicenter, prospective, randomized comparison between intravenous nicardipine and sodium nitroprusside. Crit Care Med 1992; 20: 1637-43.
9. 김성기, 박태규, 신원호, 장영호, 김진모, 김애라: 체외순환 없는 관상동맥우회술시 고혈압 조절을 위한 Nicardipine의 혈역학적 반응. 대한마취과학회지 2001; 41: 171-7.
10. Hashimoto H, Asano M, Takiguchi Y, Katoh H, Nakashima M: Effects of nicardipine, a dihydropyridine calcium antagonist, on regional myocardial blood flow, myocardial oxygen tension, and electrical abnormalities during acute coronary artery occlusion in dogs. J Cardiovasc Pharmacol 1985; 7: 613-21.
11. Cheung DG, Gasster JL, Neutel JM, Weber MA: Acute pharmacokinetic and hemodynamic effects of intravenous bolus dosing of nicardipine. Am J Heart 1990; 119: 438-42.
12. Smiths GJ, Roman RJ, Lombard JH: Evaluations of a laser-Doppler flowmetry as a measure of tissue blood flow. Appl Physiol 1986; 61: 666-72.
13. Martin GT, Bowman HF: Validation of real-time continuous perfusion measurement. Med Biol Eng Comput 2000; 38: 319-25.
14. Klar E, Kraus T, Bleyi J, Newman WH, Bowman HF, Hofmann WJ, et al: Thermodiffusion for continuous quantification of hepatic microcirculation-validation and potential in liver transplantation. Microvasc Res 1999; 58: 156-66.
15. Vajkoczy P, Roth H, Horn P, Lucke T, Thome C, Martin GT, et al: Continuous monitoring of regional cerebral blood flow: experimental and clinical validation of a novel thermal diffusion microprobe. J Neurosurg 2000; 93: 265-74.
16. Kraus T, Klar E, Osswald BR, Fernandes L, Mehrabi A, Gebhard MM, et al: Continuous measurement of porcine renal cortex microcirculation with enhanced thermal diffusion technology. J Surg Res 1996; 61: 531-6.
17. Viljeon JF, Estafanous FG, Tarazi RC: Acute hypertension immediately after coronary artery surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1976; 71: 548-50.
18. Kaplan JA, Jones EL: Vasodilator therapy during coronary artery surgery. Comparison of nitroglycerin and nitroprusside. J Thorac Cadiovasc Surg 1979; 77: 301-9.
19. Vecht RJ, Swanson KT, Nicolaides EP, Lennox SC, Gibson DG: Comparison of intravenous nicardipine and nitroglycerin to control systemic hypertension after coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 1989; 64: 19H-21H.
20. Lambert CR, Hill JA, Nichols WW, Feldman RL, Pepine CJ: Coronary and systemic hemodynamic effects of nicardipine. Am J Cardiol 1985; 55: 652-6.
21. Lambert CR, Pepine CJ: Effects of intravenous and intracoronary nicardipine. Am J Cardiol 1989; 64: 8H-15H.
22. Apostolidou IA, Despotis GJ, Hogue CW, Skubas NJ, McCawley CA, Hauptmann EL, et al: Antiischemic effects of nicardipine and nitroglycerin after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1999; 67: 417-22.
23. Reid D, Aylmer A: Hypertension in anaesthesia. Can Anaesth Soc J 1984; 31(2): 222-31.
24. Estafanous FG, Tarazi RC: Systemic arterial hypertension associated with cardiac surgery. Am J Cardiol 1980; 46: 685-9.
25. van Wezel HB, Koolen JJ, Visser CA, Dijkhuis JP, Vergroesen I, Moulijin AC, et al: Antihypertensive and anti-ischemic effects of nicardipine and nitroprusside in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 1989; 64: 22H-27H.
26. Dupuis JY, Nathan HJ, Laganiere S: Intravenous nifedipine for prevention of myocardial ischemia after coronary revascularization. Can J Anaesth 1992; 39: 1012-22.
27. Becker LC: Conditions for vasodilator-induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. Circulation 1978; 57: 1103-10.
28. Hanet C, Rousseau MF, Vincent MF, Lavenne-Pardonge E, Pouleur H: Myocardial protection by intracoronary nicardipine administration during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol 1987; 59: 1035-40.
29. Berland J, Kar S, Rajagopalan R, Tokioka H, Meerbaum S, Drury JK: Intracoronary nicardipine is more effective than nifedipine for myocardial protection during brief coronary occlusion. Circulation 1986; 74: SII-170.
30. 유경연, 박수택, 이준철, 박종훈, 곽상현: 개에서 급성 국소 심근허혈이 정상 부위 기능에 미치는 영향. 대한마취과학회지 1998; 34: 5-17.