

심근허혈/재관류 손상에서 니코란딜 정주요법의 심근보호 효과

연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심장내과,¹ 심혈관연구소,² 영남대학교 의과대학 순환기내과학교실³
 임세중^{1,2} · 홍그루³ · 임진우² · 민필기^{1,2} · 문재연^{1,2} · 서혜선^{1,2} · 정남식^{1,2}

The Cardioprotective Effect of Intravenous Nicorandil for Ischemia/Reperfusion Injury

Se-Joong Rim, MD^{1,2}, Geu-Ru Hong, MD³, Jin Woo Im², Pil-Ki Min, MD^{1,2},
 Jae-Yun Mun, MD^{1,2}, Hye Sun Seo, MD^{1,2} and Namsik Chung, MD^{1,2}

¹Cardiology Division, ²Yonsei Cardiovascular Center, Cardiovascular Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul,

³Cardiology Division, Youngnam University College of Medicine, Daegu, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Nicorandil is a potassium channel opener, and it has been known to have a cardioprotective effect against ischemia/reperfusion injury. However, the exact mechanisms of the effect are not known. In the previous studies on cardioprotection, administration of nicorandil was started early during the coronary occlusion. Therefore, it is not clear whether nicorandil can also be beneficial when it is administered from the time of coronary recanalization. **Materials and Methods** : We studied 15 cats that had their chests surgically opened (8 nicorandil cats and 7 control cats). The proximal portion of the left anterior descending artery (LAD) was occluded with ligation for 90 minutes, then it was recanalized for 60 minutes. Intravenous injection of nicorandil was started at the time of recanalization of the artery (a bolus of 100 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ plus an infusion at a rate of 10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). At each stage of the experiments, the risk area and myocardial perfusion were assessed using color microspheres and myocardial contrast echocardiography. The size of the infarction was evaluated by postmortem triphenyltetrazolium chloride staining. Myocardial contrast echocardiography was performed with Pulse Inversion Harmonic Imaging (Sonoace9900, Medison). **Results** : The risk area during coronary occlusion was 18.8±12.6% in the nicorandil group and 19.3±9.6% in the control group (p=NS). The perfusion defect immediately after and 1 hour after reperfusion was 13.0±8.7% and 8.4±7.6%, respectively, in nicorandil group, and 16.7±11.1% and 13.4±8.8%, respectively, in the control group, (p=NS between groups). Myocardial blood flow in the LAD territory during occlusion immediately after and 1 hour after reperfusion was 56±31%, 73±31% and 69±28%, respectively, of the normal myocardium in the nicorandil group, and 65±20%, 101±75% and 77±42%, respectively, in the control group (p=NS between groups). The postmortem infarction size was 8.1±9.6% in the nicorandil group and 7.7±7.5% in the control group (p=NS). **Conclusion** : With administration of nicorandil from the time of recanalization in the ischemia/reperfusion injury model, we could not find any significant cardioprotective effect. The cardioprotective effect of nicorandil may be associated with preconditioning before reperfusion. (Korean Circulation J 2005;35:88-93)

KEY WORDS : Coronary artery disease ; Ischemia ; Reperfusion ; Drug therapy ; Echocardiography.

서론

Nicorandil은 K⁺ 통로 활성능력을 가지고 있는 nicotina-

mid nitrate제제로서 좌심실의 전부하 및 후부하의 감소를 비롯하여 관상동맥 확장 및 관상동맥의 측부순환 증가 등의 항협심증 효과가 있으며, 가역성 혹은 비가역성(irreversible) 심근허혈/재관류 손상의 여러 동물 실험 모델에서 심근보호 효과를 가지고 있는 것으로 알려지고 있다.¹⁻⁴⁾ 그러나 심근보호 효과의 기전에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않으며, 대부분의 기존의 연구에서 nicorandil의 투여는 재관류 시점보다는 그 전의 관동맥폐쇄 단계에서 부터

논문접수일 : 2004년 9월 1일

심사완료일 : 2004년 10월 28일

교신저자 : 임세중, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134
 연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심장내과, 심혈관연구소
 전화 : (02) 361-7071 · 전송 : (02) 393-2041

E-mail : sejoong@yumc.yonsei.ac.kr

시작되었으므로 실제 임상에서 경험하는 심근경색증에서의 임상적 의의에 대해서 논란의 여지가 있다. 이에 연구자는 심근허혈/재관류 손상의 고양이 모델에서 nicorandil을 재관류 단계에서 투여하여 관상동맥 혈류량 및 심근의 손상에 미치는 영향을 관찰하여 nicorandil의 심근보호 효과(cardioprotective effect) 및 그 가능한 기전에 대해 알아보려고 하였다.

재료 및 방법

재 료

15마리의 성인 고양이(체중 2.5~5 kg)을 atropine(0.05 mg/kg) 및 rompun(2 mg/kg) 근육주사로 전신마취시켰다. 전신마취된 고양이를 기도삽관 시킨 후 인공 호흡기로 체중당 tidal volume 15 mL, 분당 10~15회의 호흡수로 enflurane을 이용하여 호흡마취를 유지하였다. 동맥혈 산소포화도는 pulse oxymetry를 이용하여 정상 생리학적인 범위를 유지토록 하였고, end-tidal CO₂와 ECG를 지속적으로 감시하였다. 체온은 heating pad를 이용하여 유지시켰다. Catheter를 우측 총경동맥을 통해 삽입하여 대동맥의 압력을 측정하였다. 우측 목정맥을 통해 catheter를 삽입하여 수액과 약제, 초음파조영제를 정맥주사할 수 있도록 하였다. 좌측 thoracotomy를 시행하고, 폐를 젖힌 후 심낭을 절개해서 심장을 pericardial cradle에 위치시켰다. Microsphere의 주사를 위하여 좌심방의 appendage를 통하여 catheter를 삽입하였다.

방 법

실험재료

대조군(n=7)

좌전하행지의 근위부를 90분동안 결찰하여 폐쇄시키고 60분간 재관류시켰다. 재관류직전과 직후, 재관류 후 60분째에 심근조영심초음파 및 color microsphere를 이용하여 risk area와 심근관류정도를 평가하였다. 안락사 후 심근단편조직에서 TTC(triphenyltetrazolium chloride) staining으로 괴사의 정도를 평가하였다.

약물(nicorandil) 투여군(n=8)

상기와 같은 방법으로 진행하되 90분동안 좌전하행지 근위부를 폐쇄시키고 재관류시킴과 동시에, 약물(nicorandil)을 100 µg/kg을 bolus로 정주하였고, 이후 10 µg/kg/min의 속도로 정주하였다.

심근조영심초음파

Water bath를 이용하여 초음파기기(Sonoace9900, Medison)의 phased array transducer를 이용하여 유두근 부위에서 경흉부 단축도(short axis)의 이면성 심초음파를 시행하였다. Compression mode는 linear mode로 고정시키며, time gain compensation은 측정 도중에는 변동시키지 않았다. 심근조영심초음파는 조영제를 대동맥근에 위치시킨 catheter로 bolus로 정맥주사하면서 Pulse inversion harmonic imaging을 사용하여 각 실험단계에서 영상을 얻었다. 초음파의 조영제는 8 mL의 decafluorobutane을 5% 포도당 12 mL와 5% 알부민 4 mL가 혼합된 용액과 섞은 후, 미세기포(microbubble)를 생성하기 위해 sonicator(model XL2020 ; Heat Systems-Ultrasonics, Inc., Plainview, N.Y.)를 사용하여 20,000 Hz, 80초 동안 sonication시켜 만든 PESDA(Perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin)를 사용하였다. 얻어진 영상은 digital image로 변환하여 ImageJ(National Institutes of Health, USA)를 이용하여 전체 심근면적과 조영결손면적의 비를 구하였다(Fig. 1).

TTC staining을 이용한 괴사면적의 측정

안락사 후 심장을 절제하여 초음파의 단축영상에 해당하는 좌심실의 단축평면으로 절제하여 TTC staining을 시행하였고 digital camera로 이의 영상을 얻었다. ImageJ로 심근면적과 괴사면적의 비를 구하였다(Fig. 2).

Color microsphere를 이용한 심근의 혈류측정

Color microsphere(Dye Track)을 이용하여 심근의 혈류를 측정하였다. 좌심방의 appendage에 도관을 삽입하고 각 단계별로 color microsphere를 bolus injection하였다. 고농도의 KCl solution을 IV하여 동물을 안락사 시킨 후 즉시 심장을 적출하여 심장의 mid-papillary level 단축 방향으로 잘라서 5개정도의 ring으로 나눈 후 각각의 ring을 다시 여러 개의 segments로 나누었다. 나누어진 segment는 심초음파 단축 영상의 소견 및 관동맥주행 및 분포를 참고로 하여 결찰부위 이하의 좌전하행지 분포부위와 정상부위(좌회선동맥 분포부위)로 분류하였다. Spectrophotometer로 측정된 값을 무게로 환산하여 상대적인 국소 심근혈류값을 구하였다.

결 과

심근조영 심초음파상 관동맥 결찰시 관찰된 risk area는 nicorandil 투여군과 대조군이 각각 전체 심근의 18.8±12.6%,

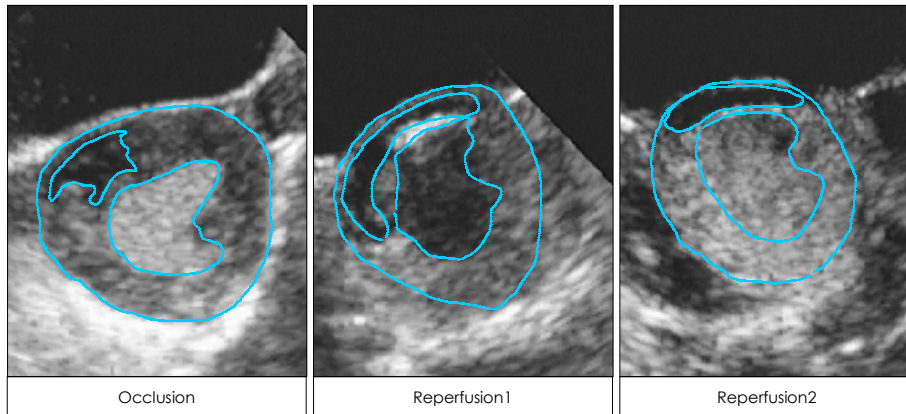


Fig. 1. Myocardial contrast echocardiography at short axis view of mid-left ventricle level, during occlusion of left anterior descending artery, immediately after reperfusion and 1 hour after reperfusion.

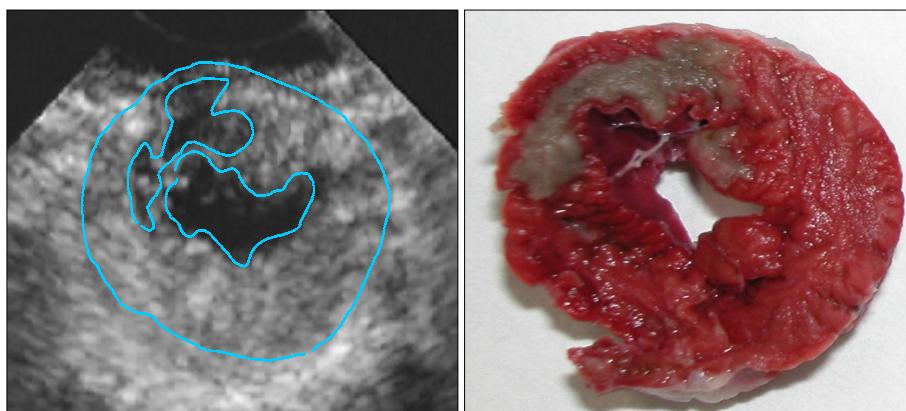


Fig. 2. Risk area on myocardial contrast echocardiography and corresponding myocardial short-axis slice showing necrosis on TTC (triphenyltetrazolium chloride) staining.

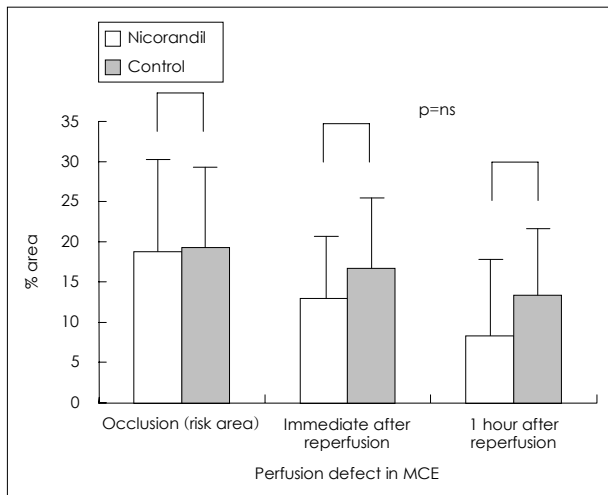


Fig. 3. Perfusion defect in myocardial contrast echocardiography during coronary arterial occlusion (risk area), immediately after reperfusion, and 1 hour after reperfusion. MCE: myocardial contrast echocardiography, ns: not significant.

19.3±9.6% (p=NS) 였으며, 재관류직후 심근조영결손의 크기는 각각 13.0±8.7%, 16.7±11.1%와 재관류 후 1시간째에 각각 8.4±7.6%, 13.4±8.8%였다(p=NS) (Fig. 3).

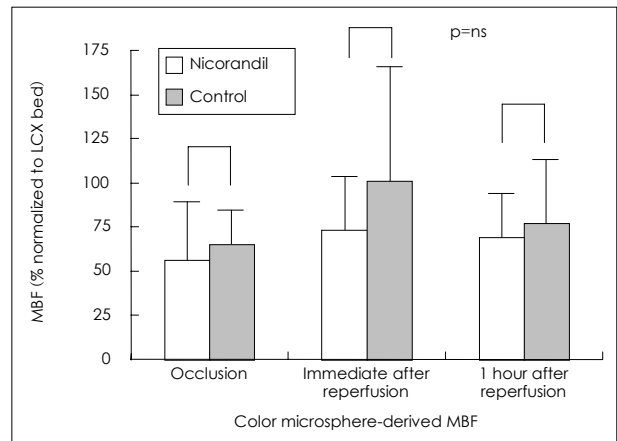


Fig. 4. Color microsphere-derived myocardial blood flow during coronary arterial occlusion (risk area), immediately after reperfusion, and 1 hour after reperfusion. MBF: myocardial blood flow, LCX: left circumflex artery, ns: not significant.

Color microsphere로 측정된 좌전하행지 영역의 심근혈류는 관동맥결찰시, 재관류직후, 재관류 1시간째에 각각 nicorandil 투여군에서 정상심근의 56±31%, 73±31%, 60±28%였으며, 대조군에서 65±20%, 101±75%, 77±42%

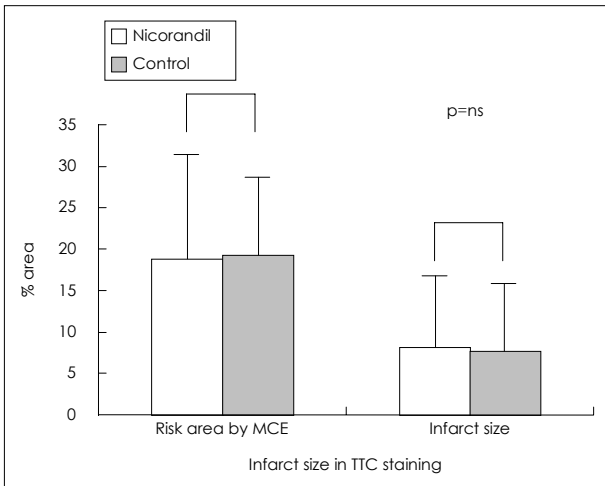


Fig. 5. Infarct size measured by TTC staining. TTC: triphenyltetrazolium chloride, MCE: myocardial contrast echocardiography, ns: not significant.

였다($p=NS$) (Fig. 4). 사후에 괴사의 크기는 양군에서 각각 전체심근 면적의 $8.1 \pm 9.6\%$, $7.7 \pm 7.5\%$ 였다($p=NS$) (Fig. 5).

고 찰

허혈성 심장질환의 치료의 일환으로 사용되고 있는 관상동맥 우회로술, 경피적 관동맥 성형술 및 혈전 용해술 등 관류재개의 궁극적 목적은 심근 허혈의 손상정도를 줄임으로써 심근의 수축력을 회복시켜 사망률을 감소시키는 데에 있다. 현재 급성심근경색증환자의 치료로 신속한 재관류의 확보가 대부분 가능하여 졌으므로 다음으로 관심이 집중되는 분야가 재관류 후 생길 수 있는 합병증의 예방이다. 재관류 치료의 효과 판정은 대개 epicardial coronary blood flow에 따라 분류⁵⁾하여 TIMI grade 0/1은 치료실패로, TIMI grade 2/3은 치료 성공으로 간주한다. 그러나 TIMI flow와 좌심실 기능의 회복정도, 사망률과의 상관관계를 비교한 여러연구에서 시술 후 TIMI grade 2의 결과를 보였던 환자들의 예후가 grade 3 보다는 grade 0/1을 보인 환자들의 예후에 더 가까운 것으로 나타났고,⁶⁾ Ito 등⁷⁾은 재관류 치료 후 정상적인 혈류를 유지한 39명의 급성 심근경색증 환자들을 대상으로 치료 전후에 심근 조영 심초음파를 시행하여 이들 중 23%에서는 치료 후에도 조영 결손이 남아있었으며 좌심실 기능 또한 저하되어 있음을 확인하였다. 따라서 관상동맥 조영술상에서 epicardial artery의 혈류가 정상적으로 유지된다하더라도 이것이 심근 조직내로의 적절한 관류를 나타내는 지표가 될 수는 없음이 밝혀지게 되었고 심근경색의 치료에 있어서 많은 사람들이 심근내의 microvasculature

에 관심을 갖게 되었다. 심근 조영심초음파는 심근의 혈류를 *in vivo*에서 연속적, 반복적으로 측정할 수 있으므로⁸⁾ 이를 이용하여 심근 보호작용에 대한 기전에 대한 이해가 가능하다. 심근조영심초음파에서 관찰되는 조영의 증가는 혈류의 존재를 나타낸다. 관상동맥이 완전히 폐쇄되고 측부순환이 없이 혈류가 존재하지 않는 경우 심근조영심초음파상에서 조영의 결손 즉, risk area⁹⁻¹¹⁾가 관찰되게 된다. 심전도나 심근효소가 불확실한 경우 심근 조영 심초음파로 risk area를 발견해냄으로써 급성 관상동맥 허혈성 증후군을 진단할 수 있다. Risk area는 일반적으로 궁극적인 심근경색의 크기보다 크며 risk area내의 측부 혈류의 정도 및 부위를 심근 조영 심초음파로 판정함으로써 재관류가 이루어지지 않는 경우 생길 궁극적인 경색의 크기를 예측할 수 있다. 관상동맥이 재개통된 경우 미세혈관에 이상이 없으면 다시 조영의 증가가 해당되는 심근에서 관찰되지만, 미세혈관에 이상이 생기는 경우 심근의 조영결손이 지속되는 'no reflow 현상'을 관찰할 수 있다. no reflow는 임상적으로 심근경색증환자의 예후에 중요한 인자인 것으로 알려져 있다. 즉, 심근의 운동에 장애가 있더라도 심근조영이 보존되어 있는 경우는 향후 심근의 운동이 회복되거나 심실의 확장이 방지될 가능성이 있다.¹²⁾ 반대로 관상동맥의 혈류가 유지되더라도 심근조영에 결손이 있는 경우 심근운동이 회복될 가능성이 희박하며 심실의 remodeling이 생길 가능성이 많다.⁷⁾ 본 연구에서는 심근조영심초음파를 이용하여 관동맥 결찰시의 risk area를 측정하고 재관류후 no reflow 현상 및 사후 TTC staining을 이용한 괴사면적을 측정하여 약물투여군과 대조군에서의 심보호효과를 비교할 수 있었다.

가역성 혹은 비가역성 심근허혈/재관류 손상의 동물 실험 모델에서 여러 가지 실험적 약물들이 심근허혈/재관류 손상을 감소시킨다고 알려지고 있다. 예를들면, 칼슘통로 길항제,¹³⁻¹⁷⁾ 유리 산소기 제거제¹⁸⁾ 및 nicorandil 등¹⁻⁴⁾을 들 수 있겠다. 이 중 nicorandil은 여러 가지 다양한 약리작용으로 심근보호 효과를 나타낸다고 알려지고 있는 데, 첫째 nitrate 제제와 같이 심실의 전부하를 줄이고, 둘째 epicardial coronary artery와 resistant coronary artery를 확장시키며, 셋째 심내막으로 혈류분포를 유도시키며, 넷째 K^+ 통로 활성의 효과가 있어 재관류시 세포질내에 calcium의 과부하를 방지하여 심근의 후부하를 감소시키는 역할을 한다. 또한 중성구로부터 생성되는 유리 산소기를 방해하는 효과가 있다. 이러한 nicorandil이 심근보호효과가 대부분의 연구에서 관동맥이 이미 폐쇄된 상태에서 투여되어 단순한 측부순환의 증가에 기인하는 보호효과인지 아니면 재관류에 의한 손상의 방지인지는 아직 논란의 여지가 있으며 재관류손

상의 방지도 미세혈관의 기능의 보존인지 모세혈관 및 심근부위의 기능의 보존인지는 알려져 있지 않다.

Nicorandil의 심근보호효과는 동물실험 또는 임상시험에서 보고된 바 있는데 Mizumura 등¹⁹⁾은 개에서 nicorandil의 효과가 심근의 K_{ATP} channels의 개통효과라고 주장하였는데 이들은 관상동맥의 결찰 15분 전부터 정주를 시작하였고 재관류시까지 지속하였다. 또한 glyceryl trinitrate를 정주하였을 때 유사한 심근경색 감소효과를 보고하였다. 또한 Ito 등¹⁾은 급성 심근경색증환자에서 no reflow현상의 빈도나 심부전, 부정맥, 심낭삼출 등 임상합병증의 빈도에 있어 nicorandil을 사용한 군에서 더 양호한 양상을 발표하였는데 이들은 연구군에서 nicorandil을 심근경색의 진단 즉시 사용하였으며 모두에서 관동맥성형술을 시행하였고 대조군에서는 nicorandil을 사용하지 않은 이외에 연구군과 치료방법에 차이가 없었다. 따라서 현재까지 기대되었던 것처럼 nicorandil이 재관류단계에 효과가 있는 것인지 아니면 재관류전의 작용이 효과를 미치는 것 인지에 대해서는 확실히 밝혀지지 않았다. 본 연구에서는 재관류단계에서 약제의 정주를 시행하였고 심근보호효과를 심근조영심초음파, microsphere에 의한 심근혈류 측정, 사후 병리소견을 이용한 경색면적의 측정 등으로 알아보았는데 기대되었던 심근보호효과는 관찰되지 않았다. 따라서 과거연구에서 밝혀진 nicorandil의 심근보호효과는 재관류단계보다 일찍 시작된 전처치에 의할 것으로 생각되며 재관류와 무관하게 단순한 nitrate효과에 의한 risk area의 손상의 감소에 의할 가능성도 배제하기 힘들 것으로 생각된다. 차기 연구로 관동맥을 결찰한 상태에서 nicorandil을 주입하여 대조군과의 risk area를 비교하고 재관류 후 심근혈류나 괴사면적을 비교함으로써 측부순환의 호전과 이에 의한 경색크기의 감소여부를 확인할 수 있으리라 기대된다.

요 약

배경 및 목적 :

Nicorandil은 K^+ 통로 활성능력을 가지고 있는 nicotina-mide nitrate제제로서 심근허혈/재관류에 의한 손상에 대해 심근보호 효과를 가지고 있는 것으로 알려지고 있다. 그러나 심근보호 효과의 기전에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않으며, 대부분의 기존의 연구에서 nicorandil의 투여는 재관류시점보다는 그 전의 관동맥폐쇄 단계에서 부터 시작되었으므로 실제 임상에서 경험하는 심근경색증에서의 임상적 의의에 대해서 논란의 여지가 있다. 이에 연구자는 심근허혈/재관류 손상 동물모델에서 nicorandil을 재관류 단계에서

투여하여 관상동맥 혈류량 및 심근의 손상에 미치는 영향을 관찰하고자 하였다.

방 법 :

15마리의 고양이 개흉모델(nicorandil투여군 8, control군 7)에서 좌전하행지의 근위부를 90분동안 결찰하여 폐쇄시키고 60분간 재관류시켰다. Nicorandil은 재관류직전에 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 을 bolus로 정주하였고, 이후 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 속도로 정주하였다. 실험의 각 단계에서 심근조영심초음파 및 color microsphere를 이용하여 risk area와 심근관류정도를 평가하였고 사후 심근단편조직에서 TTC(triphenyltetrazolium chloride) staining으로 괴사의 정도를 평가하였다. 심근조영심초음파는 PESDA(Perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin)와 Sonoace9900의 Pulse inversion harmonic imaging을 사용하였다.

결 과 :

관동맥 결찰시 관찰된 risk area는 nicorandil투여군과 control군이 각각 전체 심근의 $18.8 \pm 12.6\%$, $19.3 \pm 9.6\%$ ($p = \text{NS}$)였으며, 재관류직후 심근조영결손의 크기는 각각 $13.0 \pm 8.7\%$, $16.7 \pm 11.1\%$ 와 재관류 후 1시간째에 각각 $8.4 \pm 7.6\%$, $13.4 \pm 8.8\%$ 였다($p = \text{NS}$). 좌전하행지 영역의 심근혈류는 관동맥결찰시, 재관류직후, 재관류 1시간째에 각각 Nicorandil투여군에서 정상심근의 $56 \pm 31\%$, $73 \pm 31\%$, $60 \pm 28\%$ 였으며, control군에서 $65 \pm 20\%$, $101 \pm 75\%$, $77 \pm 42\%$ 였다($p = \text{NS}$). 사후에 괴사의 크기는 양군에서 각각 전체심근 면적의 $8.1 \pm 9.6\%$, $7.7 \pm 7.5\%$ 였다($p = \text{NS}$).

결 론 :

심근허혈/재관류 손상의 고양이 모델에서 nicorandil을 재관류 시점부터 투여하였을 경우 control군과 비교하여 재관류 후 심근관류의 장애정도가 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의있는 심근보호효과는 관찰할 수 없었다. Nicorandil의 심근보호의 효과는 재관류전의 전처치와 관련이 있을 것으로 생각된다.

중심 단어 : 관동맥질환 ; 허혈 ; 재관류 ; 약물치료 ; 경흉부심초음파.

본 연구는 2001년도 대한순환기학회 산학협동연구비 지원에 의해 이루어졌음.

REFERENCES

- 1) Ito H, Taniyama Y, Iwakura K, et al. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:654-60.
- 2) Auchampach JA, Gross GJ. Anti-ischaemic actions of potassium channel openers in experimental myocardial ischaemia/reperfu-

- sion injury in dogs. *Eur Heart J* 1993;14:10-5.
- 3) Fukuzawa S, Ozawa S, Inagaki M, et al. *Nicorandil affords cardioprotection in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty: assessment with thallium-201/iodine-123 BMIPP dual SPECT. J Nucl Cardiol* 2000;7:447-53.
 - 4) Sakata Y, Kodama K, Komamura K, et al. *Salutary effect of adjunctive intracoronary nicorandil administration on restoration of myocardial blood flow and functional improvement in patients with acute myocardial infarction. Am Heart J* 1997;133:616-21.
 - 5) The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312:932-6.
 - 6) Stringer KA. *TIMI grade flow, mortality, and the GUSTO-III trial. Pharmacotherapy* 1998;18:699-705.
 - 7) Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al. *Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. Circulation* 1992;85:1699-705.
 - 8) Kwon KH, Chung N, Ha JW, et al. *Assessments of myocardial perfusion in human using stress intravenous PESA myocardial contrast echocardiography and Pulse Inversion Harmonic Imaging: a comparison study with Tc-99m sestamibi SPECT. Korean Circ J* 2000;30:793-820.
 - 9) Kemper AJ, O'Boyle JE, Cohen CA, Taylor A, Parisi AF. *Hydrogen peroxide contrast echocardiography: quantification in vivo of myocardial risk area during coronary occlusion and the necrotic area remaining after myocardial reperfusion. Circulation* 1984;70:309-17.
 - 10) Villanueva FS, Glasheen WP, Sklenar J, Kaul S. *Assessment of risk area during coronary occlusion and infarct size after reperfusion with myocardial contrast echocardiography using left and right atrial injections of contrast. Circulation* 1993;88:596-604.
 - 11) Firschke C, Lindner JR, Wei K, Goodman NC, Skyba DM, Kaul S. *Myocardial perfusion imaging in the setting of coronary artery stenosis and acute myocardial infarction using venous injection of FS-069, a second-generation echocardiographic contrast agent. Circulation* 1997;96:959-67.
 - 12) Ragosta M, Camarano G, Kaul S, Powers E, Sarembock IJ, Gimple LW. *Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent myocardial infarction: new insights using myocardial contrast echocardiography. Circulation* 1994;89:2562-9.
 - 13) Chouairi S, Carrie D, Puel J. *Myocardial protection with calcium-channel blockers during ischaemia and reperfusion by PTCA. Eur Heart J* 1995;16 (Suppl H):3-8.
 - 14) Kloner R, Przyklenk K. *Experimental infarct size reduction with calcium channel blockers. J Am Coll Cardiol* 1991;18:876-8.
 - 15) Hoff PT, Tamura Y, Lucchesi BR. *Cardioprotective effects of amlodipine on ischemia and reperfusion in two experimental models. Am J Cardiol* 1990;66:10H-6H.
 - 16) Roberts R. *Thrombolysis and its sequelae: calcium antagonists as potential adjunctive therapy. Circulation* 1989;80:IV93-101.
 - 17) Lim DS, Kim BH, Kim HC, et al. *Effect of diltiazem on myocardial and microvascular stunning in open chest dog. Korean Circ J* 1998;28:592-5.
 - 18) Kim YK, Park YT, Kim SS. *Effect of superoxide dismutase on apoptosis in ischemia-reperfused myocardium of rabbit. Korean Circ J* 1997;27:907-14.
 - 19) Mizumura T, Nithipatikom K, Gross GJ. *Infarct size-reducing effect of nicorandil is mediated by the KATP channel but not by its nitratelike properties in dogs. Cardiovasc Res* 1996;32:274-85.