

# 관동맥연축에서 서방형 칼슘길항제인 Diltiazem과 Verapamil의 치료효과 : Ergonovine Echocardiography를 이용한 무작위 비교 연구

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실

송재관 · 박성욱 · 재수정 · 김재중 · 두영철 · 김원호  
진재용 · 김형호 · 정상식 · 박승정 · 이종구

## 서 론

칼슘길항제는 세포막을 통한 칼슘이온의 이동중 voltage-dependent 칼슘통로를 차단함으로써 근육세포의 수축력을 감소시켜 혈관긴장도를 완화시키는 효과가 있어, 1980년대 초부터 혈관긴장도의 갑작스런 증가로 인한 관동맥연축 (coronary vasospasm)의 치료에 널리 이용되었다. 여러 임상연구들에 의해<sup>1-12)</sup> 칼슘길항제들의 관동맥연축 유발에 대한 예방효과가 입증되어 최근에는 nitrates 제제와 함께 변이형협심증 환자들의 치료에 대표적인 약물로 인정되고 있으며, Yasue 등은 변이형협심증 환자들의 예후에 칼슘길항제들의 임상이용이 큰 영향을 미쳐 nitrates만을 사용하던 예전의 환자들에 비해 칼슘길항제를 병합하는 경우 예후가 훨씬 더 좋음을 보고한 바 있다<sup>13)</sup>. 이러한 보고들은 모두 하루에 서너차례의 복용을 필요로 하는 약제들을 이용한 것으로 최근에 임상에 도입된 서방형 (sustained releasing) 칼슘길항제들의 효과에 관해서는 보고된 적이 없다.

또한 대부분의 임상연구들이 관찰기간동안의 흉통발작 빈도나 니트로글리세린 설하정 사용 횟수를 치료효과 판정의 기준으로 사용하여 객관성이 결여되었을 가능성이 있으며 변이형협심증의 특징인 활동도의 자연적인 변이를 감안할때 심각한 결점으로 지적되곤 하였다. 일부 연구에서는 24시간 심전도 감시나<sup>11,12)</sup> ergonovine 용액의 정맥주입시 기록되는<sup>2,3,14)</sup> 심전도의 ST절의 상승을 기준으로 하여 객관성을 유지하려는 시도가 있었지만 관동맥연축에 의한 심근허혈의 진단에 있어 심전도상 ST

절의 이동이 갖는 민감도가 문제점으로 지적되었다<sup>15,16)</sup>.

최근 심근허혈의 진단에 있어 심전도변화 보다 심초음파상의 국소벽운동장애 (regional wall motion abnormality, RWMA)가 더욱 민감하고 안전하게 사용될 수 있는 지표임이 알려지게 되었으며 본 교실에서 변이형협심증 환자들을 대상으로 ergonovine maleate를 점차적으로 증량시키며 정맥주사한 후 좌심실의 벽운동을 관찰하는 ergonovine echocardiography (이하 Erg Echo)가 심전도 변화보다 조기에 더 높은 민감도로 관동맥연축에 의한 심근허혈을 진단할 수 있음을 보고하며 이 방법이 관동맥연축의 비관혈적 진단뿐만 아니라 치료 효과의 판정에도 사용할 수 있음을 주장한 바 있다<sup>17)</sup>.

이에 저자들은 변이형 협심증 환자들을 대상으로 서방형 칼슘길항제중 국내에서 사용가능한 Diltiazem과 Verapamil의 효과를 Erg Echo를 이용하여 비교 평가하고 추적관찰한 결과를 보고하는 바이다.

## 대상 및 방법

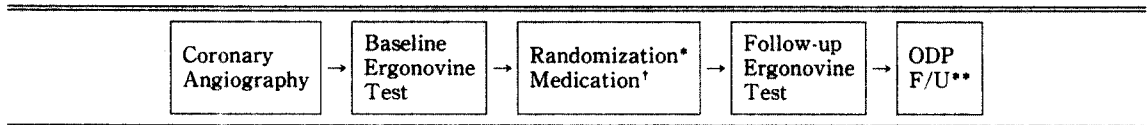
### 1. Study Protocol

대상환자는 본원 내과에 입원하여 운동부하검사상 음성이거나 Thallium 스캔상 정상 심근관류 소견을 보이고, 관동맥 조영술상 정상 관동맥 소견을 보이거나 죽상경화에 의한 협착이 70% 미만이며, 자연적인 연축 혹은 약제 (acetylcholine 관동맥주입 혹은 ergonovine 정맥주사)를 이용한 연축유발 검사상 양성인 환자들 중 그 다음날 시행한 Erg Echo에서 양성 반응을 보인 환자들을 무작위로 표본 추출하였다 (Table 1).

Erg Echo는 이전에 발표한 것과 마찬가지로<sup>17)</sup> er-

접 수 : 1993년 8월 30일  
통 과 : 1993년 9월 21일

Table 1. Protocol of the Study



\*: Randomization in case of positive baseline ergonovine test

Group I: Diltiazem SR (90 mg b.i.d.)+ISMN (Elantan 20 mg b.i.d.)

Group II: Verapamil SR (120 mg b.i.d.)+ISMN (Elantan 20 mg b.i.d.)

†: Medication for 4 days and repeat ergonovine test at the time of trough level of the drug concentration

\*\* : Open label extension with regular OPD (outpatient department) visit

Table 2. Demographic Data

	Group I	Group II	p-value
Medication	Diltiazem SR +ISMN	Verapamil SR +ISMN	
No. of patients	19	18	
Male/Female	18 / 1	14 / 4	0.15
Age	54±8	52±7	0.78
Body Weight (Kg)	61±7	63±5	0.81
High/Low Activity* (No)	10 / 9	5 / 13	0.11
Pure spasm/Mixed disease† (No)	12 / 7	12 / 6	0.55
Single-/Multi-vessel spasm (No)	16 / 3	15 / 3	0.64

\*: Clinical activity was defined according to the frequency of chest pain attack before admission. Patients with chest pain attack more than 5 times a week was defined to have high activity.

†: Patients who demonstrated coronary vasospasm on or near the significant fixed disease (more than 50% narrowing of diameter of major epicardial coronary artery) were defined to have 'mixed disease'.

gonovine maleate 용액(10 mg/cc)을 첫 용량을 25 microgram(mcg)으로 시작하여 총 투여량이 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 mcg이 되도록 5분 간격으로 25 내지 50 mcg씩 주사하였고 ergonovine 주사후 매 3 분마다 12 유도 심전도를 기록하였고 표준위치인 parasternal 및 apical view에서 이면성 심초음파로 좌심실의 벽운동을 계속 관찰하였다. 심전도상 ST절의 이동(상승 혹은 하강)이 1mV 이상이거나 'QUAD' screen system(CineView plus, Freeland)에서 국소벽운동장애가 있을 경우 양성으로 판정하였다.

Erg Echo가 양성이고 간기능이 정상인 환자 40명을 무작위 추출하여 Diltiazem SR 90 mg b.i.d.를 투여하는 군(I군)과 Verapamil SR 120 mg b.i.d.를 투여하는 군(II군)으로 각 20명씩 나누어 4일간 복용시켰다. 각 군 모두 isosorbide-5-mononitrate (ISMN) 제제 (Elantan 20 mg b.i.d)는 공통으로 사용하였다. 5일째

되는 날 더 이상의 약물복용없이 약물농도가 가장 최저로 떨어졌을 시기(아침 약 복용 직전에) Erg Echo를 반복하여 시행하여 약제 효과를 판정하였다. 두번째 Erg Echo에도 양성인 경우는 칼슘길항제의 양을 두배로 늘려(Diltiazem SR 180 mg or Verapamil SR 240 mg b.i.d) 다시 4일간 복용시킨 뒤 세번째 Erg Echo를 시행하였다.

외래 추적은 평균 9(±3)개월 지속되었는데 Diltiazem SR 사용한 I군에서 1명, Verapamil SR 사용한 II군에서 2명이 탈락하여 총 37명을 대상으로 흉통발작 여부 및 약제 부작용에 관해 분석하였다.

## 2. 료 계

I군과 II군의 임상적 특징의 비교는 Fisher's exact test 혹은 Chi square test를 이용하였고 약제 투여 후 실시한 Erg Echo의 양성 반응율과 추적기간중의 흉통발

**Table 3. Results of Coronary Angiography and Spasm Provocation**

	Group I (N=19)	Group II (N=18)
1. spasm-induced vessels (numbers)		
proximal LAD	7	11
mid LAD	2	1
proximal RCA	9	5
mid RCA	1	1
proximal LCX	2	3
distal LCX	1	0
LAD+RCA	2	1
LAD+LCX	0	1
RCA+LCX	1	1
2. Diameter narrowing in mixed disease (%)*		
	57±12 (N=7)	59±9 (N=6)

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

\*: Mean percent narrowing in total patients with mixed disease (N=13) was 58±10%.

작 여부도 Fisher's exact test를 사용하였다. 모든 통계분석에서 P값이 0.05 이하인 경우 통계적 유의성을 인정하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자

Table 2는 대상환자 37명의 임상적 특성을 나타낸 것이다. 남자가 32명, 여자가 5명이었고 평균 나이는 53±8세 이었다. ISMN과 diltiazem SR이 처방된 I군과 ISMN 및 verapamil SR이 투여된 II군에서 남녀비, 연령, 흉통발작의 빈도를 기준으로 한 관동맥연축의 임상활동도 (clinical activity), 관동맥 협착질환의 동반 유무 및 연축이 증명된 혈관 개수 등은 통계적인 차이가 없었다. 입원 1주일전 기간동안에 흉통발작이 5회 이상 있었던 경우를 연축의 임상활동도가 높은 것 (high activity)으로 정의하였으며 관동맥 조영술상 직경의 50% 이상 협착이 있고 주변 부위에 연축이 증명된 경우를 연축과 협착이 같이 있는 mixed disease로 하였다. Table 3은 각 군의 환자에서 연축이 증명된 관동맥부위를 나타낸 것으로 37명 중 6예 (14%)에서 두 혈관의 연축이 동시에 증명되어 총 43혈관부위에 연축이 있었으며, 좌전하행지에 연축을 보인 경우가 21예 (49%)로 가장 많고 우관상동맥이 37% (16/43) 좌회선지가 14% (6/

43)이었다. 두 군의 연축유발부위는 통계적인 유의성이 없었다. 연축과 협착이 동시에 증명된 환자들에서 관동맥 협착정도는 평균 58±10%이었으며 I군이 57±12%, II군이 59±9%로 역시 통계적인 차이가 없었다 (p>0.5).

### 2. Ergonovine Echocardiography의 결과

Table 4는 추적 시행된 ergonovine echocardiography의 결과를 정리한 것이다. 약물 투약전 양성반응을 유발시킨 ergonovine 용량은 평균 150±84 mcg으로 I군이 136±86, II군이 157±83 mcg이어서 통계적인 차이가 없었다 (p=0.45).

Elantan 20 mg b.i.d.와 함께 Diltiazem SR 90 mg b.i.d (I군) 혹은 Verapamil SR 120 mg b.i.d. (II군)를 투여받고 5일 뒤 추적한 follow-up I test에서 I군의 경우 19명중 13명이 관동맥 연축이 유발되지 않아 32% (6/19)의 양성율을 보였고 II군에서는 18명중 9명에서 ergonovine 투여 (총 투여량 350 mcg)로 인한 관동맥 연축유발이 음성이어서 50% (9/18)의 양성율을 나타내었으나 양군간의 차이는 없었다 (p=0.66). 투약후 양성반응을 보인 15명에서 관동맥연축을 유발시킨 ergonovine 투여량은 투약전 146±84 mcg에서 투약후 218±75 mcg으로 의미있는 (p=0.04) 증가를 나타내었다. 이들 15명은 각각의 칼슘길항제의 양을 두배로 늘리

**Table 4. Results of Repeated Ergonovine Echocardiography Tests**

	Baseline test	Follow-up I test*	Follow-up II test'
1. Positive Test			
Group I	19/19(100%)	6/19(32%)	1/6(17%)
Group II	18/18(100%)	9/18(50%)	0/9(0%)
Total	37/37(100%)	15/37(41%)	1/15(7%)
2. Ergonovine dose for Positive Test (mcg)			
Group I	136±86	210±55	
Group II	157±83	222±87	
Total	150±84	204±87	

\*: Ergonovine echocardiography 4 days after medication of initial conventional dosage of slow-releasing calcium antagonists and isosorbide-5-mononitrate

': Ergonovine echocardiography in patients with positive response of follow-up I test. Doubling of initial dosage of calcium antagonists were done and follow-up test was performed after another 4 day medication.

**Table 5. Results of Univariate Analysis to Determine the Factors Associated with Positive Response in Ergonovine Provocation after Short-Term Medication**

F/U Test I	Medication'		Type of spasm		No of artery*		Activity		Site of spasm**	
	GI	GII	Pure	Mixed	Sing	Multi	Low	High	LAD	RCA
(+)	6	9	5	10	11	4	8	7	12	3
(-)	13	9	19	3	20	2	14	8	9	10
P-Value	0.42		0.001		0.17		0.39		0.054	

': GI; group I (diltizem SR+ISMN), GII; group II (verapamil SR+ISMN)

\*: Sing; single-vessel spasm, Multi; multivessel spasm

\*\* : LAD; left anterior descending artery, RCA; right coronary artery

고(Diltiazem SR 180 mg b.i.d or Verapamil SR 240 mg b.i.d) 5일뒤 두번째 추적 검사한 결과 1명을 제외하고 모두 ergonovine 350 mcg까지 음성 반응을 나타내었다.

초기 용량의 칼슘길항제와 ISMN(Elantan 20 mg b.i.d)을 투여한 후 추적 검사한 Erg Echo에서 ergonovine에 의한 관동맥연축의 유발 유무를 결정하는데에 관여할 가능성이 많은 요소들에 대한 관찰 결과를 정리한 것이 Table 5이다. 단변량분석에서 통계적으로 유의한 요소로는 관동맥연축과 협착이 동시에 있는 경우로 통상적인 양의 칼슘길항제와 mononitrate 투여에도 불구하고 협착이 없는 혈관에 연축만 증명된 pure spasm에 비해 'mixed disease'에서 ergonovine에 의한

연축유발이 지속되는 경우가 더 많았다(p=0.001). 좌전하행지에 연축이 증명된 경우 우관상동맥에 비해 약제 투여후 Erg Echo상 양성 반응이 나올 확률이 컸었는데(p=0.054) 이는 본 연구에 포함된 환자들에서 협착과 연축이 동시에 증명된 Mixed disease가 우관상동맥에 비해 좌전하행지에 더 많은 경향을(p=0.06) 보인 것과 상관있으리라 사료된다. 이 두가지 요소외에 관동맥 조영술상 연축이 증명된 혈관의 개수나 변이형협심증의 임상활동도 등은 약제 투여후 시행된 Erg Echo의 양성 반응에 별다른 영향을 미치지 않았다.

### 3. 외래 추적 결과

초기 용량 혹은 추적 Erg Echo상 양성인 경우 칼슘길

항제의 투여량을 두배로 하여 외래에서 평균 9개월(±3)을 추적한 결과 37명중 13명(35%)에서 약물요법 중에도 흉통이 재발되었다. 하지만 이로 인해 재입원을 하거나 심근경색 혹은 급사의 경우는 관찰되지 않았다. 흉통의 발현은 I군에서 6명, II군에서 7명으로 약제에 따른 차이는 없었으며(p=0.90) 다만 추적 Erg Echo상 양성으로 칼슘길항제의 투여량을 두배로 한 환자들에서 Erg Echo가 음성이었다는 자들에 비해 통계적으로 유의한 흉통발작이 있었다(p=0.01). 추적기간중 흉통이 재발된 이들 13명중 8명(I군 6명, II군 2명)은 흉통발작의 빈도가 낮아 니트로글리세린 설하정 혹은 isosorbid dinitrate spray 제제의 prn 투여로 외래추적이 가능하였고 흉통발작의 빈도가 높은 경우(>5/week) 2명은 투여량을 늘여서 안정시켰고 3명은 nicorandil이나 nifedipine 등의 약제를 추가시켰는데 이들 5명 모두는 Verapamil SR을 복용한 II군 환자들이었다.

추적기간중 I군에서는 별다른 부작용이 관찰되지 않았으나 II군에서는 발기부전이 2예, 심한 변비 및 말초부종이 각 1예씩 있어 다른 약제로 바꾸어야만 했었다. 결국 I군에서는 추적기간 동안 흉통조절이 힘들거나 부작용의 발현으로 인해 투약을 중지하거나 변경했던 예는 없었지만 II군의 경우 3명은 흉통 조절을 위해 4명은 부작용으로 Verapamil SR의 계속적인 투여가 불가능하였다(p<0.05).

## 고 찰

### 1. 변이형협심증의 약물치료 및 효과판정

칼슘 길항제들이 관동맥연축에 의한 변이형협심증에 사용된 것은 1970년대말, 1980년대 초부터였다. 이전까지 임상연구에서 죽상경화에 의한 관동맥협착질환과 달리 베타 차단제들은 변이형협심증의 흉통예방에 별다른 효과가 없음이 인정되었고 nitroglycerin은 흉통의 발작은 효과적으로 진정시킬 수 있음이 알려져 진단기준에 포함될 정도이었지만 흉통예방에 사용될 제제의 개발이 되지 않은 상태이었다. 칼슘길항제들의 효과를 입증한 대부분의 논문들은 약물투여 전후의 흉통발작 빈도나 nitroglycerin 사용 갯수를 기준으로 하였으며 일부 환자들에서 24시간 심전도 감시를 통하여 특징적인 ST절의 상승이 얼마나 기록되는지를 관찰한 바 있다<sup>11,12)</sup>. 관동맥협착에 의한 협심증의 경우 운동부하심전도와 같은

객관적인 검사를 통하여 심근허혈의 발생을 예방하는 약제의 효과를 쉽게 평가할 수 있으나 변이형협심증의 경우 심근의 산소요구량과 심근허혈의 발작과 무관하며, 연축의 임상활동도가 투약과 무관하게 자연적으로 변화할 수 있는 그 임상적 특징들때문에 전술한 바와 같이 흉통발작의 빈도를 기준으로 하는 임상연구들이 극복할 수 없는 한계점으로 지적되어 왔다.

이러한 결점을 극복하기 위하여 일부 연구자들은 이중맹검법을 통하여 위약(placebo)과 칼슘길항제 투여를 교대로 반복하는 cross over study를 실시하였으나<sup>5,10)</sup> 이 역시 자연적인 연축발생의 활동도 변화의 문제를 극복하지 못하였으며 위약투여 기간동안의 심근허혈발생에 따른 위험성이나 칼슘길항제 투여중단에 따른 rebound phenomenon이 실제적인 문제점으로 제기되었다<sup>3,4)</sup>. 결론적으로 환자의 주관적인 증상에 의존하는 고식적인 연구방법은 칼슘길항제의 연축예방효과에 관해서는 정성적으로 그 효과를 인정할 수 있는 결과들이 제시되었고 실제로 이들 약제의 활발한 임상적용이 변이형협심증환자의 예후를 개선시켰다는 보고까지 나왔지만, 서로 다른 약제들의 효과를 비교하는 데 있어서는 적용하기가 어려운 방법임이 알 수 있다.

Montreal Heart Institute의 Waters 등은 관동맥연축 유발의 표준약제인 ergonovine을 정맥주사하며 동시에 기록된 심전도상의 ST절의 상승이 관동맥연축에 의한 심근허혈을 민감하게 반영하므로 이를 이용하여 투여된 약제의 효과판정에 객관적으로 평가할 수 있음을 주장한 바 있다<sup>2,3)</sup>. 이들의 보고에 따르면 ergonovine test가 음성인 경우 양성인 환자들에 비해 관찰기간 중의 흉통발작 빈도나 nitroglycerin 설하정 사용횟수가 유의하게 적어 ergonovine test의 결과는 약물투여에 따른 임상경과와 잘 부합함을 알 수 있다. 물론 약제에 의해 유발된 관동맥연축과 자연적인 연축유발과의 상관성에 관한 논란이 있을 수 있고<sup>14)</sup> 자연경과에 따른 연축의 활동도변화가 ergonovine test의 결과에 영향을 미칠 수 있겠지만, 관동맥연축의 진단을 재현성 높게 그리고 안전하게 할 수 있는 비관혈적인 진단 방법이 확립될 수만 있다면 최소한 서로 다른 약제들의 효과를 비교하는 데에 유용하게 사용될 수 있으리라 사료된다.

동물실험이나 관동맥풍선 성형술을 통한 임상연구들에 의해, 심근허혈의 과정에서 흉통이나 임상적으로 흔히 심근허혈의 지표로 이용되는 심전도변화가 있기 전에

허혈부위의 국소적인 이완 및 추축부전이 먼저 일어남이 알려졌고 이러한 국소벽운동이상(regional wall motion abnormality)을 이용한 심근허혈의 진단기법들이 최근에 보고되고 있는 실정이다. 관동맥연축에 의한 심근허혈의 진단에 있어서도 이 질환의 특징으로 알려진 심전도상의 ST절의 상승이 일어나기전에 심초음파로 기록된 좌심실벽운동의 국소이상을 관찰할 수 있어 심근허혈을 일찍 진단할 수 있는 효과적인 방법으로 보고되고 있다<sup>17)</sup>. 본 논문에서는 ergonovine을 투여하며 기록한 이면성심초음파(ergonovine echocardiography)를 이용하여 관동맥연축의 유발억제를 위하여 사용되는 약제들의 효과를 비교하고자 하였다.

## 2. 서방형 칼슘길항제

이전까지의 연구에서 관동맥연축에 의한 심근허혈의 예방에 효과가 있다고 입증된 칼슘길항제들은 임상적으로 흔히 이용되는 nifedipine, diltiazem 및 verapamil 등으로 하루에 3 혹은 4회의 투약을 요한다. 투약에 대한 환자들의 추종(compliance)를 고려할때 1, 2회의 복용으로도 충분한 효과를 기대할 수 있다면 변이형협심증의 치료에 큰 도움이 될 것이라는 추측은 가능하다. 서방형 칼슘길항제가 임상에 도입된 것은 1980년대 후반기로 위에 언급된 약제중 현재 우리나라에서 구할 수 있는 것으로는 diltiazem sustained-release(SR)형과 verapamil sustained-release(SR)형이 있다. Diltiazem SR은 구강복용시 80% 정도가 재빨리 흡수되며 간을 통하는 first pass를 거쳐 40% 정도가 전신순환계에 도달하게 되며 종래의 정제로 60 mg q.i.d. 복용하는 것과 서방형 120 mg b.i.d.의 복용이 동일한 bioavailability와 최고 혈중농도를 갖는 것으로 알려져 있다. 다만 차이가 나는 것은 최고혈중농도 도달까지의 시간으로 종래의 정제는 2~3시간인 반면 서방형은 6~11시간이 소요되는 것으로 보고되고 있다<sup>18)</sup>. Verapamil SR은 구강복용후 90% 정도가 흡수되며 20~35%가 전신순환계에 도달한다. 역시 종래의 정제들과 비슷한 bioavailability 및 최고혈중농도가 유지될 수 있으며 복용후 7~9시간뒤 혈중최고농도에 도달하게 된다<sup>18)</sup>. 본 연구에서 사용된 용량은 diltiazem SR 90 mg b.i.d.와 verapamil SR 120 mg b.i.d.이었다.

## 3. Ergonovine Echocardiography를 이용한 효능비교

본 연구에서 저자들은 4일간의 단기간 약물복용후 추적 시행한 Erg Echo 검사를 통하여 ISMN과 함께 투여한 두 서방형 칼슘길항제(diltiazem vs verapamil)의 관동맥유발 억제효과는 대동소이함을 확인할 수 있었다. Diltiazem을 복용한 I군에서 78%(13/19), Verapamil을 복용한 II군에서 50%(9/18)가 추적한 Erg Echo상 관동맥연축이 유발되지 않아 Diltiazem SR의 효과가 더 큰 경향은 있었으나 통계적인 유의성이 인정되지 않았었다(p=0.66). 다만 Erg Echo를 반복시행하여 결정된 용량으로 장기 추적하였을 경우, 흉통의 재발로 인해 II군에서 더 많은 예의 투약변경이 있었고 부작용발현으로 인한 투약중지가 유의하게 많았다.

변이형협심증에서 환자개인의 특성에 따라 각각의 칼슘길항제에 대한 효과가 서로 상이할 수 있음은 이전의 보고들에서도 찾아볼 수 있다. 1981년 Kimura와 Kishida의 보고에 따르면<sup>4)</sup> 286예의 변이형협심증 환자들에 대해 multicenter trial로 nifedipine, diltiazem 및 verapamil 단독투여에 따른 효과를 관찰하였을 경우 약제투여후 수일내에 흉통발작이 전혀 일어나지 않는 율이 nifedipine 투여군(N=149)에서 77.2%, diltiazem 투여군(N=87)에서 80.5%이었지만 verapamil 투여군(N=28)의 경우 10.7%에 불과해 동일한 질환이라도 칼슘길항제에 따른 효과가 상이함을 시사한 바 있다. Ergonovine을 주사하며 심전도를 시행한 Waters의 보고에 의하면<sup>3)</sup> 동일한 27명의 환자들에 대해 ergonovine을 이용한 관동맥연축유발검사를 nifedipine(20 mg q.i.d.), verapamil(160 mg t.i.d.) 및 diltiazem(120 mg t.i.d.)을 3일간 복용시킨뒤 시행한 결과 nifedipine은 27명중 11명(41%), diltiazem은 10명(37%)에서 관동맥연축이 예방되었으나 verapamil은 8명(30%)만이 연축 예방효과가 관찰되어 이들 약제의 효과가 같은 환자들에게 서로 다르게 나타날 수 있음을 시사하였다. 특히 6명의 환자에서는 두 약제 복용후 관동맥연축이 억제되었지만 나머지 한 약제는 이러한 연축예방효과가 없었으며 이들을 제외한 21명 중에서 세약제 모두 음성반응을 나타낸 것은 7명 뿐이고 또다른 7명에서는 양성반응을 유발하는 ergonovine 투여량이 약제에 따라 200 microgram 이상 차이가 났다.

관동맥연축 예방에 있어 수종의 칼슘길항제들의 효과가 상이한 기전에 관해서는 아직 정설이 확립된 것은 없다. 다만 이들이 세포외액으로부터 세포내로의 칼슘이동을 억제하는 약리학적 공통점으로 인해 칼슘길항제로 분류는 되지만 그 화학적 조성이 상이함은 널리 알려져 있어 이로인한 차이점일 것이라는 의견이 있을 뿐이다. 즉, nifedipine은 dihydropyridines 계통의 대표적 약물이고 verapamil과 diltiazem은 각각 phenylalkylamine 및 benzothiazepines 계통의 약제들이므로 각 수용체의 특성과 분포 그리고 다른 양이온 채널에 대한 효과가 다르기 때문이다. 이를 근거로 어느 한 약제의 관동맥연축 예방효과가 부족한 경우 흉통발작을 효과적으로 억제하기 위하여 다른 칼슘길항제로 대체하거나 혹은 추가하는 이론적 근거가 되고 있으며 실제 임상에서 그 효용성이 입증되고 있다<sup>4)</sup>. 본 연구에서 지적되어야 할 또 다른 가능성으로 약제의 상호작용을 들 수 있을 것이다. 본 연구에서는 칼슘길항제와 isosorbide mononitrate (ISMN)를 같이 처방하였기 때문에 이들 약제의 상호작용이 특히 verapamil 투여군에서 작용하여 외래 추적기간 중 흉통발작이 잘 조절되지 않는 환자수가 많아졌을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 하지만 아직까지 verapamil의 약제상호작용 약물로 ISMN이 보고된 적은 없으며 본 연구에서 약물의 농도를 측정하지 않은 관계로 확인할 수가 없었다.

통상적인 양의 서방형 칼슘길항제와 ISMN을 투여하고 Erg Echo를 추적검사하였을 경우 관동맥연축이 효과적으로 예방되어 Erg Echo가 음성으로 나온 경우가 I군에서 13명(78%), II군에서 9명(50%)로 중래의 칼슘길항제 단독투여시의 Waters 등의 보고와 비교할 때<sup>2,3)</sup> 두 약제의 병합효과를 확인할 수 있었다. 약물투여 후 추적검사한 Erg Echo에서 계속적으로 관동맥연축이 유발되는 가장 중요한 요소로 관동맥협착과 관동맥연축이 동시에 증명된 소위 'mixed disease'를 들 수 있다. 이 경우 관동맥협착의 정도는 본 연구에서 대상된 환자들의 경우 운동부하검사나 Thallium을 이용한 관류 scan상 음성이어서 단독으로는 심근허혈을 유발할 정도의 협착은 아니라고 사료되는 정도였으며, 실제 관동맥 조영술상 내경의 협착정도는  $58 \pm 10\%$ 로 모두 70% 이하였고 전체 환자의 35%(13/39)를 차지하여 구미제국의 보고들과 비교하여 협착의 정도가 경미한 환자들을 대상으로 한 연구임에도<sup>4)</sup> 관동맥협착이 없이 정상에 가

까운 혈관에 연축이 일어난 예에 비해 'mixed disease'인 경우 통상적인 양의 약제로 흉통발작을 효과적으로 예방하지 못할 가능성이 크다는 것을 알 수 있었다. 그 외 연령, 성, 진단시 흉통발작의 횟수를 기준으로한 관동맥연축 활동도, 약제투여전 실시한 Erg Echo 검사에서 양성반응을 유발한 ergonovine의 투여량 및 연축이 혈관의 위치나 갯수 등은 약물치료에 대한 효과를 의미 있게 결정하지는 못했다.

또한 단기간의 약제투여후 추적검사한 Erg Echo의 결과는 장기 추적기간 중의 약물효과를 미리 판정할 수 있는 예보적인 정보도 제공하였는데, 본 연구에서 평균 9개월간의 추적기간 중 계속적인 투약에도 불구하고 흉통이 재발한 예들을 분석해 보면 단기 추적 Erg Echo상 관동맥연축이 유발되었던 15명중 9명(60%)이 외래추적 중 흉통이 있었던 반면 투약후 ergonovine으로 연축이 유발되지 않았던 22명중 4명(18%)만이 흉통이 재발되어 통계적인 유의성이 있었다( $p=0.01$ ). 본 연구에서는 단기간의 약제투여후 ergonovine으로 연축이 유발되면 칼슘길항제의 투여량을 두배로 늘리고 Erg Echo를 반복시행하였었는데 1명을 제외한 모두에서 Erg Echo가 음성으로 되었지만 외래 추적기간중 흉통의 재발이 많았던 것을 감안하면, Erg Echo를 반복시행하면서 투여량을 결정하는 것은 임상적인 의의가 떨어지는 것임을 알 수 있었다.

#### 4. 본 연구의 문제점

가장 먼저 지적되어야 할 점은 서방형 칼슘길항제 단독효과를 평가한 것이 아니고 ISMN 제재를 함께 처방한 점이다. 이는 ergonovine을 이용한 비관혈적인 검사를 시행하여야 하는 본 연구에서 불충분한 투약으로 인한 심근경색의 발현 혹은 심근허혈에 따른 치명적인 부정맥을 사전에 대비하기 위한 방편이었다. 본 교실의 현재까지 Erg Echo 검사의 경험은 250건이 넘으며 아직까지 심근경색이나 부정맥으로 인한 사망예가 없어 안전하게 시행할 수 있는 검사임을 알 수 있었으며 이는 ergonovine을 정주하며 심전도 변화만을 관찰한 Waters 등의 견해와 일치한다<sup>5)</sup>. 다만 심전도 변화보다 좌심실의 국소적인 벽운동이상<sup>6)</sup>이 선행되며 치명적인 부정맥이나 심근경색의 발현이 심근허혈의 기간에 의존적이라는 사실들을 감안하면 심근허혈을 조기에 진단하고 nitroglycerin 투여로 일찍 검사를 종료시킬 수 있는

Erg Echo 검사가 더욱 안전한 방법임을 추정할 수 있다. 최근에 개발된 또 다른 서방형 칼슘길항제인 amlodipine 일회 용법이 변이형협심증의 치료에 도움이 된다는 보고도 있으므로<sup>19)</sup> 앞으로 여태까지의 경험을 토대로 다양한 단독 약제요법의 효과관정에도 이를 시도해 볼지하다.

본 연구를 통하여 변이형 협심증환자에서 단기간의 약제투여후 시행한 Erg Echo 검사는 서로 다른 약제의 효과를 비교할 수 있으며 약물효과를 결정짓는 인자들에 대한 분석과 장기 추적시의 흉통재발 가능성에 관한 정보도 제공할 수 있는 유용한 검사방법임을 확인할 수 있었다. 향후 multicenter study를 통하여 이 검사방법의 임상적 유용성과 자연적인 경련유발과의 연관성에 대한 연구가 지속되어야 하겠다.

## 요 약

**연구배경 :** Ergonovine 용액을 정맥주사하며 심초음파로 좌심실의 국소벽운동 이상유무를 관찰하는 검사방법(Ergonovine Echocardiography : 이하 Erg Echo)은 관동맥연축의 비관혈적 진단에 유용한 바, 연축예방을 위하여 약제를 투여한 후 이를 반복시행하는 것이 환자가 호소하는 흉통의 발생빈도를 기준으로 하는 종래의 고식적인 연구방법에 비해 더욱 객관적인 약제효과의 비교평가방법으로 이용될 수 있을 것이다. 이에 저자들은 변이형협심증 환자에서 서방형 칼슘길항제인 Diltiazem과 Verapamil을 무작위추출하여 단기간 복용시킨뒤 Erg Echo를 반복시행하여 ergonovine 주사로 인한 관동맥연축 유발억제 효과를 비교하고, 장기간의 외래추적을 통하여 반복시행된 Erg Echo 검사의 임상적 유용성을 평가하고자 하였다.

**방법 :** 관동맥조영술상 자연적으로 혹은 약제(acetylcholine 혹은 ergonovine)를 이용하여 관동맥연축이 증명된 변이형협심증 환자중 약제투여 전에 실시한 Erg Echo상 양성반응을 보인 40명을 무작위 추출하여 Diltiazem SR(sustained-releasing) 90 mg b.i.d.를 투여하는 I 군과 Verapamil SR 120 mg b.i.d.를 투여하는 II군으로 각 20명씩 나누었다. 각 군 모두 isosorbide-5-mononitrate (ISMN) 제재(Elantan 20 mg b.i.d.)는 공통으로 사용하였다. 4일간의 단기간 약제복용후 Erg Echo를 반복시행하였고 여기서 양성반응이

나올 경우 칼슘길항제의 양을 두 배로 늘려(Diltiazem SR 180 mg or Verapamil SR 240 mg b.i.d.) 4일간 더 복용시킨 뒤 세번째 Erg Echo를 시행하였다. 외래추적은 Erg Echo가 음성으로 된 투여량을 계속 복용하며 평균 9(±3)개월 지속되었는데 I 군에서 1명, II 군에서 2명이 탈락하여 총 37명을 대상으로 흉통발작 여부 및 약제부작용에 관해 분석하였다.

**결과 :** 대상환자 37명중 남자가 32명이었고 평균 나이는 53±8세이었다. 각 군의 남녀비, 연령, 흉통발작의 빈도를 기준으로한 관동맥연축의 임상활동도, 관동맥협착질환의 동반유무, 연축이 증명된 혈관경수 및 약물투여전 양성반응을 유발시킨 ergonovine 용량 등은 통계적인 차이가 없었다. 단기간의 약제투여후 추적된 Erg Echo에서 I 군의 경우 19명중 13명에서 관동맥연축이 유발되지 않아 32%(6/19)의 양성율을 보였고 II군에서는 18명중 9명에서 관동맥연축이 유발되어 50%의 양성율이었으나 양 군간의 차이는 없었다. 초기용량으로 양성반응을 보인 15명은 각각의 칼슘길항제 양을 두배로 늘리고 5일뒤 두번째 추적검사한 결과 1명을 제외하고 모두 음성반응을 나타내었다. 관동맥연축과 함께 관동맥협착질환이 동시에 있는 'mixed disease'는 정상에 가까운 관동맥에 연축이 일어난 환자들에 비해 초기 용량의 약제투여에도 불구하고 ergonovine에 의한 관동맥연축 유발이 계속 지속되는 율이 높았다(p=0.001). 외래추적기간동안 심근경색 혹은 급사의 예는 없었으나 흉통의 재발이 I 군에서 6명, II 군에서 7명 있었다(p=0.90). 단기간의 약제 투여후 시행된 Erg Echo상 연축이 계속 유발되었던 환자들이 음성이었던 환자들에 비해 외래추적 중 흉통재발이 더 많았다(p=0.01). I 군에서는 흉통조절이 힘들거나 부작용의 발현으로 인해 투약을 중지하거나 변경했던 예는 없었지만 II 군의 경우 3명은 흉통조절을 위해 4명은 부작용(2예의 발기부전, 변비 및 말초부종 각 1예)으로 verapamil SR의 지속적인 투여가 불가능하였다(p<0.05).

**결론 :** Diltiazem SR은 ISMN과 병용으로 변이형 협심증환자에서 투여될 경우 Verapamil SR에 비해 ergonovine 투여로 인한 관동맥연축유발의 억제에는 큰 차이가 없었지만 외래추적시 흉통의 조절이나 부작용발현의 면에서 우월성을 보였다. 단기간의 약물투여후 추적시행되는 Erg Echo 검사는 서로 다른 약제의 효과비교가 가능하고 약물효과를 결정짓는 인자들에 대한 분석

과 장기 추적시의 흉통재발 가능성에 관한 정보도 제공할 수 있는 유용한 검사법임을 확인할 수 있었다.

— Abstract —

**Efficacy of Two Sustained-Releasing Calcium Antagonists (Diltiazem vs Verapamil) on Coronary Vasospasm: Randomized Comparison Study with Ergonovine Echocardiography**

Jae-Kwan Song, M.D., Seong-Wook Park, M.D.

Soo-Jung Je, M.D., Jae-Joong Kim, M.D.

Young-Cheoul Doo, M.D., Won-Ho Kim, M.D.

Jae Yong Chin, M.D., Hyeong Ho Kim, M.D.

Sang Sig Cheong, M.D., Seung-Jung Park, M.D.

and Simon Jong-Koo Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan, College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background:** Detection of left ventricular regional wall motion abnormality with two dimensional echocardiography during ergonovine injection (Ergonovine Echocardiography: Erg Echo) is a useful noninvasive diagnostic method of coronary vasospasm, and as it can be used repeatedly, comparison of the therapeutic efficacy of the prescribed drugs for the patients with variant angina may be possible with this method. The purpose of this study were to compare the antispasmodic action of short-term medication of two currently available sustained-releasing (SR) calcium antagonists (Diltiazem vs Verapamil) with Erg Echo, to investigate the factors determining the drug efficacy and to determine if the results of repeated tests of Erg Echo after short-term medication correlate with the clinical response.

**Methods:** Forty patients with angiographically-proven coronary vasospasm and positive Erg Echo without medication were randomly assigned into group I and II. Diltiazem SR 90 mg b.i.d. was prescribed in the patients of group I and Verapamil SR 120 mg b.i.d. in group II. Isosorbide-5-mononitrate (ISMN, Elantan 20 mg b.i.d.) was commonly given in both groups. After medication of 4 days Erg Echo was repeated, and if follow up results were positive doubling of the dosage of prescribed calcium channel antagonists (i.e. Diltiazem SR 180 mg or Verapamil SR 240 mg b.i.d.) was done and the second follow-up test of Erg Echo was performed after another 4 days. Clinical follow-up was done with

the dosage of negative Erg Echo, and during 9 ( $\pm 3$ ) month follow-up period one patient of group I and two of group II were lost and final analysis was done with total 37 patients (19 in group I and 18 in group II).

**Results:** Among 37 patients with variant angina, 32 were male and the mean age was 53 ( $\pm 8$ ). Sex ratio, mean age, body weight, clinical activity of variant angina assessed by the frequency of chest pain attack, number of spasm-documented coronary vessels, dosage of ergonovine for positive response in baseline Erg Echo and number of the patients with concomitant fixed coronary stenosis were not significantly different between both groups. After 4 day medication coronary vasospasm was not provoked with ergonovine injection in 13 patients of group I, and the positive rate of Erg Echo after medication was 32% (6/19) in group I, which was not significantly different from that (50%, 9/18) of group II ( $p=0.66$ ). In 15 patients coronary vasospasm was provoked with ergonovine injection despite the medication, and ergonovine dose for positive response rose from  $146 \pm 84$  microgram (mcg) to  $218 \pm 75$  mcg with medication. Patients with 'mixed disease' (coronary vasospasm and concomitant fixed disease) showed higher positive result of Erg Echo after medication than the patients with pure spasm ( $p=0.001$ ). During open label follow-up of  $9 \pm 3$  months, there was neither case of acute myocardial infarction nor that of sudden cardiac death. Recurrent chest pain with medication was observed in 6 patients of group I and 7 of group II ( $p=0.90$ ), and recurrent chest pain during follow-up was more frequently observed in patients with positive Erg Echo after 4 day medication than those with negative test ( $p=0.01$ ). In group II medication was modified to control the high activity of variant angina (chest pain attacks more than 5 per week) in 3 patients and verapamil SR was withdrawn in 4 patients due to side effects (2 cases of impotence, each case of constipation and peripheral edema), while there was no case of drug modification or withdrawal of diltiazem SR ( $p<0.05$ ) in group I.

**Conclusion:** Although there was no significant difference of short term medication on prevention of coronary vasospasm provoked by ergonovine injection, during long term follow-up of variant angina, diltiazem SR with ISMN was superior to verapamil SR with ISMN in control of chest pain and absence of side effects. Erg Echo after short term medication was useful in comparison of drug efficacy, investigation of the factors affect-

ing the effects of the prescribed drugs and prediction of long-term clinical response. Further study with more patients would be necessary to determine the correlation between the results of Erg Echo and the clinical response to therapy.

**Key Words:** Variant angina, Slow-releasing calcium antagonist, Drug efficacy, Ergonovine echocardiography

## REFERENCES

- 1) Antman E, Muller J, Goldberg S, MacAlpin R, Rubenfire M, Tabatznic B, Liang CS, Heupler F, Achuff S, Nathaniel R, Geltman E, Kerin NZ, Neff RK, Braunwald E: *Nifedipine therapy for coronary artery spasm. N Engl J Med* 302:1269, 1980
- 2) Theroux R, Waters DD, Affaki GS, Crittin J, Bonan R, Mizgala HF: *Provocative testing with ergonovine to evaluate the efficacy of treatment with calcium antagonists in variant angina. Circulation* 60:504, 1979
- 3) Waters DD, Theroux P, Szlachcic J, Dauwe F: *Provocative testing with ergonovine to assess the efficacy of treatment with nifedipine, diltiazem and verapamil in variant angina. Am J Cardiol* 48:123, 1981
- 4) Kimura E, Kishida H: *Treatment of variant angina with drugs: A survey of 11 cardiology institute in Japan. Circulation* 64:844, 1981
- 5) Rosenthal SJ, Ginsburg R, Lamb IH, Schroeder JS: *Efficacy of diltiazem for control of symptoms of coronary arterial spasm. Am J Cardiol* 46:1027, 1980
- 6) Pepine CJ, Feldman RL, Whittle J, Curry RC, Conti CR: *Effect of diltiazem in patients with variant angina: A randomized double blind trial. Am Heart J* 101:719, 1981
- 7) Ginsburg R, Lamb IH, Schroeder JS, Hu M, Harrison DC: *Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary artery spasm. Am Heart J* 103:44, 1982
- 8) Freedman SB, Richmond DR, Kelly DT: *Long-term follow-up of verapamil and nitrate treatment for coronary artery spasm. Am J Cardiol* 50:711, 1982
- 9) Hill JA, Feldman RL, Pepine CJ, Conti CR: *Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate in patients with coronary arterial spasm. Am J Cardiol* 49:431, 1982
- 10) Schroeder JS, Feldman RL, Giles TD, Friedman MJ, DeMaria AN, Kinney EL, Mallon SM, Pitt B, Meyer R, Basta LL, Curry RC, Groves BM, MacAlpin RN: *Multiclinic controlled trial of diltiazem for Prinzmetal's angina. Am J Med* 72:227, 1982
- 11) Johnson SM, Mauritsen DR, Willerson JT, Hillis LD: *A controlled trial of verapamil and Prinzmetal's variant angina. N Engl J Med* 304:862, 1981
- 12) Johnson SM, Mauritsen DR, Willerson JT, Hillis LD: *Comparison of verapamil and nifedipine in the treatment of variant angina pectoris: Preliminary observations in 10 patients. Am J Cardiol* 47:1295, 1981
- 13) Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omote S, Takaoka K, Okumura: *Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. Circulation* 78:1, 1988
- 14) Winniford MD, Johnson SM, Mauritsen DR, Hillis LD: *Ergonovine provocation to assess efficacy of long-term therapy with calcium antagonists in Prinzmetal's variant angina. Am J Cardiol* 51:684, 1983
- 15) 박영배, 이영우: 관동맥경련에 관한 연구. 순환기 18:161, 1986
- 16) 송재관, 박성욱, 두영철, 김재중, 박수길, 박승정, 이종구: 변이형협심증 환자의 진단에 있어 *Bedside Intravenous Ergonovine Test*의 임상적 유용성에 관한 연구. 순환기 22:71, 1992
- 17) 송재관, 박성욱, 김재중, 두영철, 김원호, 박승정, 이종구: 관동맥연축의 비침습적 진단에 있어 *Ergonovine Echocardiography*의 유용성. 순환기 23:230, 1993
- 18) McEvoy GK(ed): *American hospital formulary service (AHFS) drug information. p 930-1011, Bethesda, 1993*
- 19) Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, Nicod P, Raizner AE, Weiss RJ, Vanov SK: *Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. J Am Coll Cardiol* 21:1365, 1993