

본태성 고혈압 환자에서 Verapamil 정맥주사가 좌우심실의 기능에 미치는 영향

한양대학교 의과대학 내과학교실

윤호주 · 고윤석 · 김정현 · 임헌길 · 이방현 · 이정균

=ABSTRACT=

Radionuclide Evaluation of Left and Right Ventricular Function with Intravenous Verapamil Administration in Essential Hypertension

Ho Ju Yun, M.D., Youn Suck Koh, M.D., Jung Hyun Kim, M.D.,
Heon Kil Lim, M.D., Bang Hun Lee, M.D., Chung Kyun Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hanyang University

The effects of intravenous Verapamil administration on ventricular function were evaluated using gated radionuclide ventriculography in 15 patients with essential hypertension. Verapamil (0.1mg/kg) was injected as a bolus for 2 minutes followed by an infusion of 0.007 mg/kg/min. Heart rate, blood pressure, ejection fraction, peak ejection rate, total filling time, and peak filling rate were assessed before and after Verapamil administration.

The results were as follows :

- 1) Verapamil administration increased heart rate from 63 ± 5 to 75 ± 9 beats/min ($p < 0.01$) and reduced systolic and diastolic blood pressure from $156 \pm 17/99 \pm 6$ mmHg to $139 \pm 16/88 \pm 6$ mmHg ($p < 0.01$).
- 2) Ejection fraction, peak ejection rate, and total filling time were not changed significantly after Verapamil injection.
- 3) Right and left ventricular peak filling rate increased significantly only in patients in whom it was subnormal in the basal study (from 1.6 ± 0.4 to 2.3 ± 1.1 end-diastolic volumes/s, $p < 0.05$ and from 2.5 ± 0.6 to 3.1 ± 0.8 end-diastolic volumes/s, $p < 0.05$, respectively).

In conclusion, it was found that intravenous Verapamil administration enhances ventricular diastolic function in patients with essential hypertension.

KEY WORDS : Ventricular function · Intravenous Verapamil · Essential hypertension.

서 론

Verapamil은 칼슘경로 차단제로서 부정맥과 협심증 치료제로 널리 사용되고 있으며 세동맥 평활근에 직접 작용하여 말초혈관을 확장시키는 강압 효과도 알려져 있다^{1,3)}.

본태성 고혈압 환자는 종종 좌심실 이완과 충만의 장애를 동반하나^{4,7)}, 이러한 이상이 고혈압 환자에서 약리학적으로 가역적인지는 아직 확실치 않다. 그러나 비후성 심근증 환자에서 연구한 바에 따르면 β -차단제, 이노제 및 diltiazem은 이완기능에 호전을 가져오지 못했으나⁸⁾, verapamil은 경구로 장기간 복용하면 운동내성을 증가시키고 증상을 호전시키며, 일시에 정맥주사시 좌심실유출로의 폐쇄를 감소시킨다^{9,12)}.

이에 저자들은 verapamil 정맥주사가 본태성 고혈압 환자에서 좌우심실의 수축 및 이완기능에 어떠한 영향을 미치는가를 알기 위하여 본 연구를 시행하였다.

대 상

대상환자는 1987년 6월부터 8월까지 한양대학병원 내과에 내원하여 본태성 고혈압으로 진단받은 15명(남자 7명, 여자 8명)으로 평균 연령은 47.2세였다. 고혈압의 진단은 세계보건기구의 기준에 따라 수축기혈압은 160mmHg이상, 확장기 혈압은 95 mmHg이상으로 하였고, 이차성 고혈압은 배제하였다.

환자는 고혈압치료제를 사용한 적이 없거나, 사용한 경우는 검사전 적어도 1주일간은 투약을 중단하였다. 다른 심폐질환이나 당뇨병이 합병된 환자는 제외하였다.

방 법

Verapamil 정맥주사(0.1mg/kg을 2분간 주사후 0.007mg/kg/min 점적주사)전과 투여후 10분에 gated radionuclide ventriculography를 시행하였다.

Gated radionuclide ventriculography는 ^{99m}Tc 20

mCi를 우측 전주정맥에 순간주사하여 인혈청알부민에 표지시키고 방사성 동위원소추적자가 혈액내에 고루퍼져 평형을 이룬 후 좌전사위 45°에서 상을 얻었다. 심전도상 심박주기의 R파의 시작을 기점으로 하여 하나의 R-R 간격을 24화면으로 등분하여 여기서 얻은 time-activity curve에서 좌우심실의 구혈율, 구혈속도, 충만시간 및 충만속도를 구하여 비교 관찰하였다. 사용된 기기는 Israel제 ELSINT사 Apex 415w gamma camera였다.

자료는 평균치±표준편차로 하였으며 verapamil 투여전과 후에 있어서의 유의성은 paired t test를 이용하여 p값을 구하였고 p<0.05인 경우를 의의가 있다고 판정하였다.

결 과

1) 혈역학적 변화

Verapamil투여로 맥박수는 분당 63 ± 5 회에서 75 ± 9 회로 유의하게 증가하였다(Fig. 1)(p<0.01).

수축기 혈압은 verapamil 투여전 156 ± 17 mmHg

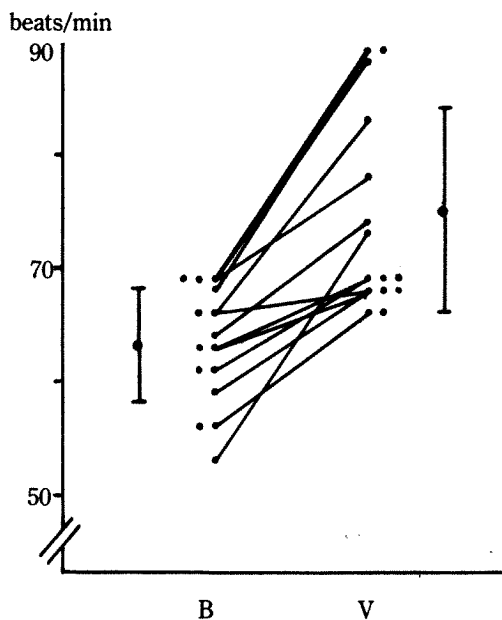


Fig. 1. Effect of intravenous Verapamil (V) administration on heart rate in 15 patients with essential hypertension.
B : baseline

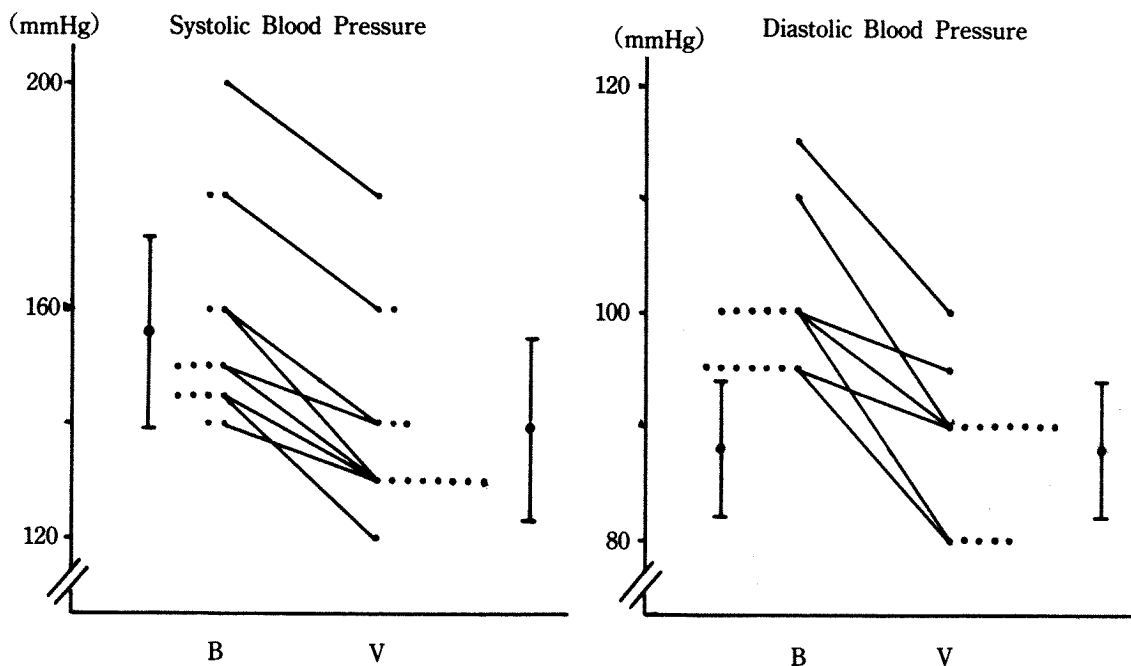


Fig. 2. Effect of intravenous Verapamil(V) administration on blood pressure in 15 patients with essential hypertension.

Open circles with vertical bars indicate mean \pm standard deviation. B : baseline

Table 1. Measurements before and after verapamil administration.

	Before	After	p-value
Heart rate(beats/min)	63 \pm 5	75 \pm 9	<0.01
Blood Pressure			
Systolic(mmHg)	156 \pm 17	139 \pm 16	<0.01
Diastolic	99 \pm 6	88 \pm 6	<0.01
EF(%)			
LV	60 \pm 8	61 \pm 6	NS
RV	44 \pm 10	44 \pm 11	NS
PER(EDV/sec)			
LV	3.2 \pm 0.6	3.4 \pm 0.5	NS
RV	2.2 \pm 0.7	2.5 \pm 0.9	NS
TFT(msec)			
LV	205 \pm 75	176 \pm 57	NS
RV	178 \pm 78	134 \pm 47	NS
PER(EDV/sec)			
LV	2.5 \pm 0.6	3.1 \pm 0.8	<0.01
RV	1.6 \pm 0.4	2.3 \pm 1.1	<0.05

Abre EF : ejection fraction
TFT : total filling time
EDV : end-diastolic volume
RV : right ventricle

REF : peak ejection rate
PEF : peak filling rate
LV : left ventricle
NS : not significant

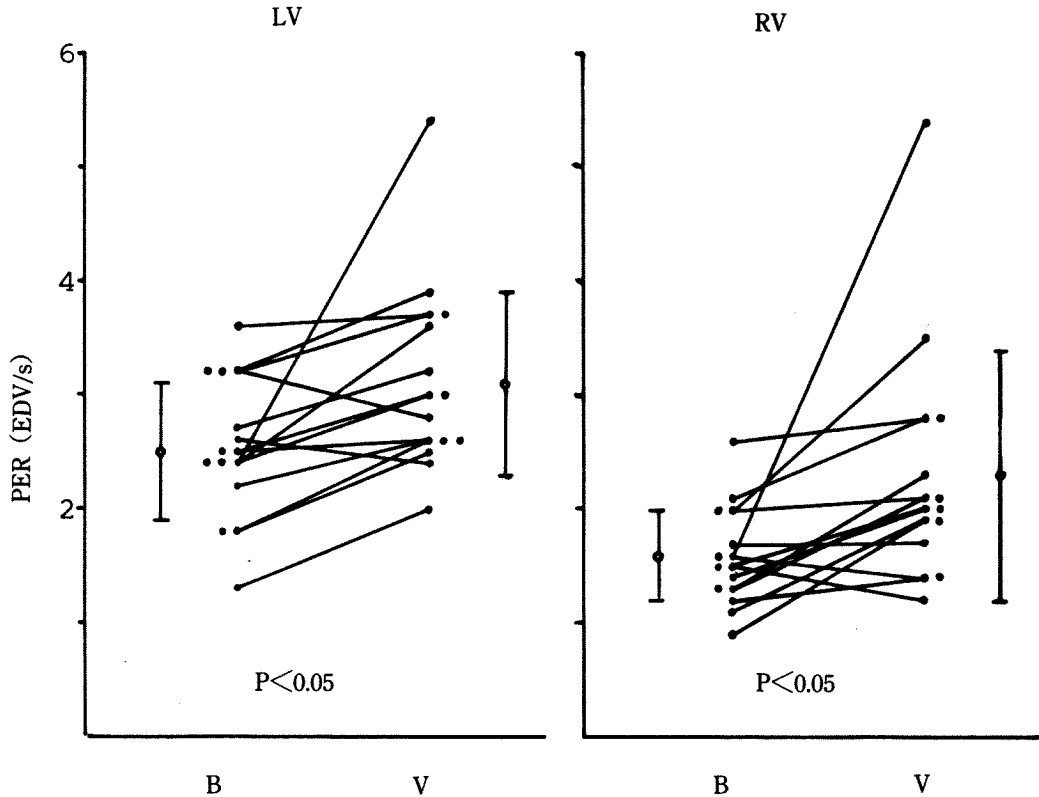


Fig. 3. Effect of intravenous Verapamil (V) administration on peak filling rate (PFR) in 15 patients with essential hypertension.

Open circles with vertical bars indicate mean \pm standard deviation.

LV : left ventricle

RV : right ventricle

B : baseline

에서 투여후 $139 \pm 16 \text{ mmHg}$ 로 유의하게 감소하였으며, 확장기 혈압은 투여전 $99 \pm 6 \text{ mmHg}$ 에서 투여후 $88 \pm 6 \text{ mmHg}$ 로 유의하게 감소하였다(Fig. 2) ($p < 0.01$).

좌우심실의 구혈율을 보면 좌심실은 투여전 $60 \pm 8\%$ 에서 투여후 $61 \pm 6\%$ 로, 우심실은 $44 \pm 10\%$ 에서 $44 \pm 11\%$ 로 모두 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 1).

최고 구혈속도를 보면 좌심실은 투여전 $3.2 \pm 0.6 \text{ EDV/sec}$ 에서 투여후 $3.4 \pm 0.5 \text{ EDV/sec}$ 로, 우심실은 $2.2 \pm 0.7 \text{ EDV/sec}$ 에서 $2.5 \pm 0.9 \text{ EDV/sec}$ 로 역시 통계학적 유의성은 없었다(Table 1).

2) 심실의 이완기능

Verapamil투여로 인한 총 충만시간의 변화를 보면 좌심실은 투여전 $205 \pm 75 \text{ msec}$ 에서 투여후 $176 \pm 57 \text{ msec}$ 로, 우심실은 $178 \pm 78 \text{ msec}$ 에서 $134 \pm 47 \text{ msec}$ 로 감소하였으나 유의한 변화를 보이지 않았다(Table 1).

최고충만속도를 보면 좌심실은 verapamil투여전 $2.5 \pm 0.6 \text{ EDV/sec}$ 에서 $3.1 \pm 0.8 \text{ EDV/sec}$ 로, 그리고 우심실은 최고 충만속도는 $1.6 \pm 0.4 \text{ EDV/sec}$ 에서 $2.3 \pm 1.1 \text{ EDV/sec}$ 로 유의한 증가를 보였다(Fig. 3) ($p < 0.05$). 특히 최고충만 속도는 verapamil 투여전 최고 충만속도가 정상 대조군보다 낮은 환자에서만 증

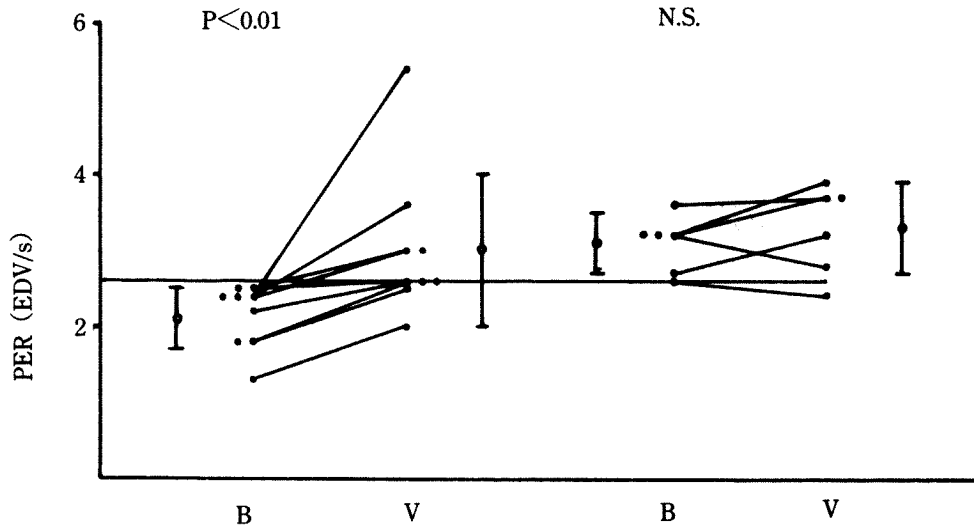


Fig. 4. Effect of intravenous Verapamil (V) administration on peak left ventricular filling rate (PFR) in 9 patients with subnormal basal values (B) (less than 2.6 end-diastolic volumes/s [EDV/s], horizontal line) and in 6 patients with normal or elevated values in the control study. Open circles with vertical bars indicate mean \pm standard deviation. N.S.=not significant.

가하였다(Fig. 4).

고 안

Verapamil은 1962년 독일에서 처음으로 소개된 협심증, 고혈압 및 부정맥의 치료제로 세포벽의 slow calcium channel을 차단하여 칼슘의 세포내 유입을 억제하여 약효를 나타낸다¹⁾.

먼저 verapamil을 투여시, 심박수의 변동을 보면 장기간 경구투여시 음성 변시성 효과(negative chronotropic effect)에 의해 심박수는 감소한다. 그러나 본 연구에서는 심박수가 유의하게 증가하였던 바, 이는 정맥주사시 반사에 의한 심박수의 증가가 약제 자체의 음성 변시성 효과를 능가함에 기인한 것으로 사료된다.

Verapamil의 강압효과는 혈관의 평활근에서 세포내로의 칼슘유입을 억제하여 혈관을 확장시킴으로서 가능하다²⁾. 즉, 혈관 저항을 감소시키는 것인데 Cody RJ¹³⁾의 보고에 따르면 중등도 내지 중증 고혈압 환자에서 verapamil을 상완동맥 내로 10 μ g/min/100ml 주사시 전주혈관저항이 55단위에서 21단위로 감소하였고, 혈류가 3.57ml/min/100ml에서

7.54ml/min/100ml로 유의하게 증가하였다. 저자들의 결과에서도 verapamil투여로 수축기 및 확장기 혈압이 유의하게 감소하였다.

Verapamil 주사에 따른 구혈율의 변동을 보면, 혈압감소와 그에 따르는 교감신경의 자극과 약물 자체의 음성 변력성효과(negative inotropic effect)의 상대적 우위에 따라 구혈율이 변동한다¹⁴⁾. 즉, 약물 자체의 음성 변력성효과가 더 강하면 구혈율이 감소하고 강압효과에 따르는 교감신경의 자극이 더 강하면 구혈율이 증가하는 것으로 예상된다. Betocchi등¹⁴⁾에 의하면 본태성고혈압 환자 27명에서 verapamil투여로 구혈율이 65 \pm 10%에서 60 \pm 11%로 유의하게 감소하였다고 보고하였다. 본 연구에서는 좌우심실모두 유의한 변화를 보이지 않았는데, 이는 아마도 전술한 두요소의 균형에 따른 것으로 사료된다.

본태성 고혈압 환자에서 심초음파나 섬광조영술(scintigraphy)로 측정시 이완기 충만의 이상이 흔히 나타난다¹⁵⁻¹⁸⁾. 이러한 이상의 병태생리학적 기전은 분명치 않으나, 심근 자체의 변화는 동반치 않은 좌심실비대로 인한 심방실 경직의 증가와 심근의 이완기 기능부전 또는 섬유화에 의한 좌심실 탄성

(compliance)의 장애로 설명할 수 있다^{19,21)}. 좌심실 충만과 이완의 장애가 약리학적으로 가역적인지는 아직 논란이 많다. Fouad등²²⁾과 Inouye등²³⁾의 보고에 의하면 β 차단제, 칼슘경로차단제인 diltiazem 및 이노제는 이완기능을 향상시키지 못했다. 비후성 심근증 환자에서 verapamil을 투여하면 작용기전은 분명치 않으나 운동용량을 향상시킨다. Morgan등²⁴⁾은 압력 과부하와 비후된 심장에서 세포내 칼슘 조절의 불균형이 있고, 이는 이완기의 이상과 관련이 있다고 하였는데, Bonow등²⁵⁾은 verapamil 치료는 심근허혈로 감소시키거나 세포질 칼슘농도를 재조정함으로써 좌심실 충만을 향상시킬수 있다고 하였다. 그러나 verapamil을 일시에 투여하면 음성 변력성효과가 있어 좌심방압을 증가시키고 따라서 조기충만속도를 증가시킨다^{2,11,26)}.

본 연구에서 verapamil투여로 최고충만속도의 유의한 증가를 관찰하였고 특히 최고충만속도의 증가는 약물투여전 최고충만속도가 정상 대조군보다 낮은 환자에서만 해당되었는데, 이는 좌심실 비대증의 정도가 심할수록 심내막과 심외막의 혈류비가 낮아서 심내막하 허혈이 초래됨을 의미한다²⁷⁾. Betocchi등¹⁴⁾의 결과도 저자들과 같이 유의하게 증가하였다.

이상을 종합해 볼때 verapamil 정맥주사시 본태성고혈압 환자에 심실의 확장기능에 호전을 가져왔음을 관찰할 수 있었다.

결 론

1987년 6월부터 8월까지 한양대학병원 내과에 내원하여 본태성 고혈압으로 진단받은 15명의 환자에서 verapamil 정맥주사가 좌우심실의 기능에 미치는 영향을 조사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Verapamil 투여로 맥박수는 분당 63 ± 5 회에서 75 ± 9 회로 유의하게 증가하였다($p < 0.01$).

2) 수축기 혈압은 verapamil투여전 156 ± 17 mmHg에서 투여후 139 ± 16 mmHg로, 확장기 혈압은 투여전 99 ± 6 mmHg에서 88 ± 6 mmHg로 유의하게 감소하였다($p < 0.01$).

3) 좌심실의 구혈율은 $60 \pm 8\%$ 에서 $61 \pm 6\%$ 로

유의한 차이를 보이지 않았으며 우심실의 구혈율도 $44 \pm 10\%$ 에서 $44 \pm 11\%$ 로 유의한 변화를 보이지 않았다.

4) 좌심실은 최고 충만속도는 verapamil투여전 2.5 ± 0.6 EDV/sec에서 3.1 ± 0.8 EDV/sec로, 그리고 우심실의 최고 충만속도는 1.6 ± 0.4 EDV/sec에서 2.3 ± 1.1 EDV/sec로 유의한 증가($p < 0.05$)를 보였는데, 이는 투여전 최고충만속도가 정상 대조군보다 낮은 환자에서만 증가하였다.

이상의 결과로 보아 본태성고혈압 환자에 verapamil정맥주사시 좌우심실의 확장기능이 호전됨을 관찰할 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Hwang MH, Danoviz J, Pacold I, Rad N, Loeb HS and Gunnar RM : *Double-blind crossover randomized trial of intravenously administered verapamil*. Arch Intern Med 144 : 491, 1984
- 2) Singh BN, Ellrodt G and Peter CT : *Verapamil : a review of its pharmacological properties and therapeutic use*. Drugs 15 : 169, 1978
- 3) Guazzi MD, Polese A, Fiorentini C, Bartorelli A and Moruzzi P : *Treatment of hypertension with calcium antagonists. Review. Hypertension 5(suppl II) : II-85, 1983*
- 4) Hartford M, Wikstrand J, Wallentin I, Ljunghman S, Wilhelmsen L and Berglund G : *Diastolic function of the heart in untreated primary hypertension*. Hypertension 6 : 329, 1984
- 5) Shapiro LM and McKenna WJ : *Left ventricular hypertrophy. Relation of structure to diastolic function in hypertensive*. Br Heart J 51 : 637, 1984
- 6) Fouad FM, Slominski JM and Tarazi RC : *Left ventricular diastolic function in hypertension : relation to left ventricular mass and systolic function*. JACC 3 : 1500, 1984
- 7) Smith VE, Schulman P, Karimeddini MK, White WB, Meeran MK and Katz AM : *Rapid ventricular filling in left ventricular hypertrophy. II Pathologic hypertrophy*. JACC 5 : 869, 1985
- 8) Bonow RO, Rosing DR, Bacharach SL, Green

- MV, Kent KM, Lipson LC, Maron BJ and Epstein SE : *Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy*. *Circulation* 64 : 787, 1981
- 9) Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR, Maron BJ, Bacharach SL and Green MV : *Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy : short-and long-term effects*. *Circulation* 72 : 853, 1985
 - 10) Hanrath P, Mathey DG, Kremer P, Sonntag F and Bleifeld W : *Effect of verapamil on left ventricular relaxation time and regional left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy*. *Am J Cardiol* 45 : 1258, 1980
 - 11) Bonow RO, Ostrow HG, Rosing DR, Cannon RO, Lipson LC, Maron BJ, Kent KM, Bacharach SL and Green MV : *Effects of verapamil on left ventricular systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy : pressure-volume analysis with a nonimaging scintillation probe*. *Circulation* 68 : 1062, 1983
 - 12) Betocchi S, Bonow RO, Bacharach SL, Rosing DR, Maron BJ and Green MV : *Isovolumic relaxation period in hypertrophic cardiomyopathy : assessment by radionuclide angiography*. *JACC* 7 : 74, 1986
 - 13) Cody RJ : *The hemodynamics of calcium-channel antagonists in hypertension : vascular and myocardial responses*. *Circulation* 75(suppl I), I-175, 1987
 - 14) Betocchi S, Cuocolo A, Pace L, Chiariello M, Trimarco B, Alfano B, Ricciardelli B, Salvatore M and Condorelli M : *Effect of intravenous verapamil administration on left ventricular diastolic function in systemic hypertension*. *Am J Cardiol* 59 : 624, 1987
 - 15) Hanrath P, Mathey DG, Slegert R and Bleifeld W : *Left ventricular relaxation and filling pattern in different forms of left ventricular hypertrophy : an echocardiographic study*. *Am J Cardiol* 45 : 15, 1980
 - 16) Fouad FM, Tarazi RC, Gallagher JH, Macintyre WJ and Cook SA : *Abnormal left ventricular relaxation in hypertensive patients*. *Clin Sci* 59 : 411s, 1980
 - 17) Dreslinski GR, Frohlich ED, Dunn FG, Messeri FH, Suarez DH and Reisin E : *Echocardiographic diastolic ventricular abnormality in hypertensive heart disease : atrial emptying index*. *Am J Cardiol* 47 : 1087, 1981
 - 18) Inouye I, Massie B, Loge D, Topic N, Silverstein D, Simpson P and Tubau J : *Abnormal left ventricular filling : an early finding in mild to moderate systemic hypertension*. *Am J Cardiol* 53 : 120, 1984
 - 19) Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA and Alexander JK : *Left ventricular compliance : mechanisms and clinical implications*. *Am J Cardiol* 38 : 645, 1976
 - 20) Grossman W and McLaurin L : *Diastolic properties of the left ventricle*. *Ann Intern Med* 84 : 316, 1976
 - 21) Peterson KL, Ricci D, Tsuji J, Sasayama S and Ross J : *Evaluation of chamber and myocardial compliance in pressure overload hypertrophy*. *Eur J Cardiol* 7(suppl II) : 195, 1978
 - 22) Fouad FM, Slominski JM, Tarazi RC and Gallagher JH : *Alterations in left ventricular filling with beta-adrenergic blockade*. *Am J Cardiol* 51 : 161, 1983
 - 23) Inouye IK, Massie BM, Loge D, Simpson P and Tubau JF : *Failure of antihypertensive therapy with diuretic, beta-blocking, and calcium channel-blocking drugs to consistently reverse left ventricular diastolic filling abnormalities*. *Am J Cardiol* 53 : 1583, 1984
 - 24) Morgan JP and Morgan KJ : *Calcium and cardiovascular function : intracellular calcium levels during contraction and relaxation of mammalian cardiac and vascular smooth muscle as detected by aequorin*. *Am J Med* 77(suppl 5A) : 33, 1984
 - 25) Bonow RO, Leon MB, Rosing DR, Kent KM, Lipson LC, Bacharach SL, Green MV and Epstein

- tein SE : *Effects of verapamil and propranolol on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with coronary artery disease : radionuclide angiography studies at rest and during exercise. Circulation* 65 : 1337, 1981
- 26) Urquhart J, Patterson RE, Bacharach SL, Green MV, Speir EH, Aamodt R and Epstein SE : *Comparative effects of verapamil, diltiazem, and nifedipine on hemodynamics and left ventricular function during acute myocardial ischemia in dogs. Circulation* 69 : 382, 1984
- 27) Bache RJ, Arentzen CE, Simon AB and Vrobel TR : *Abnormalities in myocardial perfusion during tachycardia in dogs with left ventricular hypertrophy : metabolic evidence for myocardial ischemia. Circulation* 69 : 409, 1984