

당뇨병환자에서 Cilostazol (Pletaal[®]) 투여 시 두통의 발생양상 비교 및 순응도 호전을 위한 증량방법

을지대학교 의과대학 내과학교실

김효정 · 한경아 · 김현진 · 박강서 · 김응진 · 민경완

Titration with an Initially Lower Dose Increased Compliance of Cilostazol (Pletaal[®]) in Diabetic Patients

Hyo-Jeong Kim, Kyung Ah Han, Hyun-Jin Kim, Kang-Seo Park, Eung Jin Kim, Kyung Wan Min

Department of Internal Medicine, Eulji University College of Medicine

- Abstract -

Background: Headache is frequently reported by patients using cilostazol, which is a potent inhibitor of platelet aggregation with vasodilatory effects, for preventing atherosclerotic disease. The aims of this study were to think out a dosing schedule for improving compliance on headache and to investigate the possible mechanisms of headache associated with atherosclerosis measured as carotid intimal-media thickness (IMT) in Korean diabetic patients.

Methods: We therefore randomized patients into three groups according to the different dosing regimens for 6 weeks (1) group 1; 50 mg once daily, followed by 50 mg twice daily, and then 100 mg twice daily or (2) group 2; 50 mg twice daily, followed by 100 mg twice daily or (3) group 3; 100 mg twice daily without titration. We evaluated severity of the headache by visual analog scaled (VAS) symptom score from zero to ten and measured carotid IMT using high resolution ultrasound.

Results: A total of 122 diabetic patients were analyzed. The mean values of age, sex, duration of diabetes, BMI, HbA1c, lipid profiles, blood pressure, and smoking were not different among three groups. The proportion of headache was significantly lower in group 1 than group 2 and 3 (26% vs. 48% and 51%, $P < 0.05$). The proportion of severe headache was significantly lower in group 1 than group 2 and 3 (3% vs. 19% , 27%, $P < 0.05$). Among patients who had headache, the proportion of severe headache was significantly lower in group 1 than group 3. (10% vs. 52%, $P < 0.05$). The VAS symptom score of headache was significantly lower in group 1 than group 3 (4.9 ± 2.1 vs. 7.0 ± 2.4 , $P < 0.05$). The proportion of the discontinuation of medication due to headache was significantly lower in group 1 than other two groups (8% vs. 24% and 29%, $P < 0.05$). The patients who had discontinued medication due to headache had lower carotid IMT than in whom were tolerable (Mean carotid IMT; 0.65 ± 0.12 vs. 0.77 ± 0.16 mm, $P < 0.01$, Maximal carotid IMT; 0.80 ± 0.17 vs. 0.94 ± 0.23 mm, $P < 0.01$). The proportion of patients who had discontinued medication due to headache was significantly lower in group 1 than other two groups (8% vs. 24%, 29%, $P < 0.05$).

Conclusion: Titration with an initially lower dose of cilostazol could be considered to reduce the proportion and severity of headache and thereby increase compliance. Atherosclerosis

estimated as carotid IMT may contribute to the tolerability of cilostazol. (J Kor Diabetes Assoc 30:388~397, 2006)

Key Words: Carotid intimal-media thickness, Cilostazol, Diabetes mellitus, Dosing schedule, Headache

서 론

당뇨병환자의 가장 많은 사망 원인은 심혈관계 질환이고, 당뇨병은 관상동맥 질환, 뇌경색, 말초혈관 질환의 위험을 2~4배 증가시킨다¹⁾. 혈관이 막히는 대부분의 허혈성 심질환은 죽상 경화반의 파열, 혈소판 응집, 혈소판 부착, 혈전 생성 등이 원인이 되어 발생하고 당뇨병환자에서는 특히 혈소판 응집을 통해 혈전 생성을 가속화시키므로 항혈소판제 치료가 필요하다²⁾. 2003년 미국 당뇨병학회에서는 심혈관계 질환 위험이 있는 당뇨병 환자에서 예방 목적으로 81~326 mg/day의 작용 아스피린을 사용할 것을 권고하였고³⁾ 최근 들어 기전이 다른 항혈소판 제제인 thienopyridine계 약물, phosphodiesterase 차단제나 세로토닌 수용체 억제제 등을 단독 또는 아스피린과 병용 투여하여 심혈관질환을 이차적으로 예방하려는 연구들도 진행되고 있다^{4,6)}.

Cilostazol (Pletaal®)은 phosphodiesterase 3 (PDE3)의 특이적 차단제로 혈소판 응집을 막고 혈관을 확장시키는 작용을 가지고 있으며 1999년 하지 동맥의 간헐적 파행이 있는 환자에서 미국 FDA 승인을 받은 약제이다⁷⁾. 최근에는 지질 대사 이상을 개선시키고^{8,9)} 경동맥 내중막 두께의 증가를 예방할 수 있으며^{10,11)} 당뇨병환자에서 뇌경색 진행을 예방하는 등¹²⁾ 단독 또는 병용 투여 시 항혈소판 작용, 항혈전 작용, 혈관 확장 기능뿐 아니라 죽상 경화증의 진행을 막는 효과도 있을 것으로 기대되고 있다.

그러나 Pratt 등은 cilostazol 50 mg, 100 mg, 150 mg을 twice daily로 투여한 두통의 빈도를 각각 25.7%, 33.4%, 43.8%로 보고하였고¹³⁾ 50 mg, 100 mg을 twice daily로 투여한 Thomson 등이 두통의 빈도를 각각 26%, 33%로 보고하는 등¹⁴⁾ 전반적으로 투약 시 두통의 빈도가 높았고 용량과 상관성이 있었다. 실제 임상에서도 투약 중 두통을 호소하여 약물을 중단하는 경우가 빈번하므로 cilostazol의 충분한 약물 효과를 얻기 위해서는 약물의 순응도를 높이려는 노력이 우선되어야 할 것이다.

Cilostazol에 의한 두통 발생의 기전은 일차적으로 혈관 평활근의 확장에 의한 혈류량 증가에 의한 것으로 알려져 있으며^{15,16)} 약제에 의한 평활근 확장 반응은 경동맥 내중막 두께와 음의 상관관계를 보인다는 보고가 있다¹⁷⁾. Cilostazol에 의한 두통의 발생은 약제에 의한 개개인의 혈관의 팽창성과 연관이 있으며, 특히 경동맥 내중막 두께가 이에 관계

될 것으로 추정할 수 있다.

지금까지 Cilostazol 투여 시 발생하는 두통에 영향을 주는 요소와 두통의 빈도를 줄여서 약물의 순응도를 호전시킬 수 있는 방법에 대한 체계적인 연구는 없는 실정이다. 따라서 본 교실에서는 cilostazol의 순응도를 호전시키는 것이 용량 조절로 가능한지 알아보기 위기 위하여 처음부터 고용량의 권장용량으로 시작할 때와 저용량부터 시작하여 용량을 서서히 증가시켜 권장용량에 도달하였을 때의 두통의 빈도를 비교하고, 경동맥 내중막 두께를 측정하여 cilostazol에 의한 두통과의 연관성을 고찰하여 두통의 발현을 예측하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

40세 이상 79세 이하의 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 하였고 혈우병, 상부 위장관 출혈, 요로 출혈, 객혈, 초자체 출혈 등 출혈이 있는 환자, 임신부, cilostazol 성분에 과민증의 병력이 있는 환자 및 울혈성 심부전이 있는 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 항응고제 및 혈전 용해제를 사용 중인 환자는 제외하였고 다른 항혈소판 제제를 사용하던 환자의 경우 2주간의 wash-out 기간을 둔 후 cilostazol로 전환하였다. 그 외 인슐린, 경구 혈당강하제, 고지혈증 치료제, 고혈압 치료제 등 복용 중이던 약은 연구 시작 당시 두통이 없는 것을 확인 후 연구기간 내내 지속하였다. 약제 연구 내용은 을지대학 임상윤리위원회의 심사를 거쳤고 연구에 포함된 환자들은 주치의의 설명을 들은 후 연구 참여 동의서에 서명하였다.

2. 연구 방법

1) 연구 고안

본 연구는 전향적, 무작위 배정, 공개 제4상 연구로 2005년 9월부터 11월까지 시행되었으며 총 약제 투여 기간은 6주였다. 연구 시작 당시 cilostazol을 사용하지 않던 환자들을 대상으로 선정하였고 약제의 증량 방법에 따라 세 군으로 무작위 배정하였다. 제1군은 cilostazol을 50 mg once daily로 시작한 후 2주 간격으로 50 mg twice daily, 100 mg twice daily로 증량하였고, 제2군은 50 mg twice daily

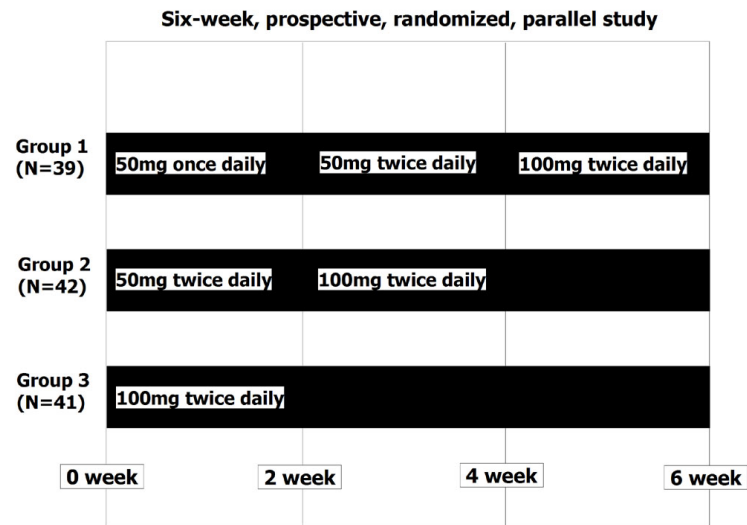


Fig. 1. The schema of different three dosing regimens in this study design.

로 시작하여 2주 후 100 mg twice daily로 증량하였으며 제3군은 처음부터 100 mg twice daily 을 투여하였다 (Fig. 1).

2) 신체 계측과 생화학적 검사

신장 및 체중을 측정된 후 체질량지수 (BMI)는 체중 (kg)/[신장(m)]²으로 계산하였고 혈압은 대상자를 5분 이상 충분히 안정시킨 후 두 차례 측정하여 평균값을 구하였다. 10시간 이상 금식한 후 다음날 아침 공복 상태에서 혈액을 채취하였다. 당화혈색소는 high performance liquid chromatography (HPLC) (Variant II, Bio-rad, Hercules, CA)법을 이용하여 측정하였고 공복 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 저밀도지단백 콜레스테롤은 자동 분석기 (Hitachi 7150 autochemistry analyzer, Japan)을 이용하여 효소법으로 측정하였다.

3) 두통의 중증도 및 약제와의 연관성

두통의 중증도는 0~10점으로 점수화한 눈금자 (10-cm visual analog scale)를 보고 환자가 기록하게 하였다¹⁸⁾. 7.5 점 이상의 두통을 심한 두통으로 정의하였고¹⁹⁾ 심한 두통을 호소하는 환자와 중증도 미만의 두통을 호소하더라도 환자가 원하는 경우에는 투약을 중지하였다. 환자가 보고한 두통과 약물의 연관성은 담당의사가 환자의 두통 양상, 전신 상태 타 약제 투여 유무 등에 관한 자세한 문진을 시행하여 네 단계 (확실히 관련 있음, 관련 가능성 있음, 확실히 관련 없음, 알 수 없음)로 평가하였고 확실히 관련 있음과 관련 가능성 있음을 두통 발생으로 포함시켰다.

4) 두통 외 부작용 평가

그 외 cilostazol 사용 시 동반될 수 있는 출혈성 반점, 빈맥, 속쓰림, 뇌출혈, 위장관 출혈, 설사, 현기증, 두드러기 등

의 부작용을 보고하도록 하였고 각각의 증상에서 약물과의 연관성을 두통과 같은 방법으로 평가하였다. 심한 증상을 호소하는 환자는 약물 사용을 중지하였고 중증도 미만의 증상을 호소하더라도 환자가 원하는 경우에는 투약을 중지하였다.

5) 경동맥 내중막 두께 측정

경동맥 내중막 두께를 고해상도 B형 초음파 기기인 LOGIC 400 CL PRO (GE, USA)의 11 MHz 선형 탐촉자를 사용하여 측정하였다. 오른쪽과 왼쪽에서 종단면을 따라 내경동맥, 경동맥 분지, 총경동맥 부위에서 측정하였고 6부위의 산술 평균값 (mean carotid IMT)과 6부위 중 최대값 (maximal carotid IMT)을 구하였다^{10,20-23)}.

6) 통계 방법

모든 자료는 평균 ± 표준편차로 표시하였으며 통계 분석은 SPSS 12.0 프로그램 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 세 군 간의 임상 양상과 두통의 중증도는 ANOVA를 이용하여 비교하였고 세 군 간의 두통의 빈도, 심한 두통의 빈도 및 두통으로 인한 탈락의 빈도의 차이는 χ^2 -test를 이용하여 분석하였다. 환자의 임상 양상에 따른 경동맥 내중막 두께는 independent t-test를 이용하여 비교 분석하였다. $P < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상의 임상 양상

등록된 142명 중 입원, 전원, 방문 중단 등으로 선별 기

Table 1. Clinical Characteristics of 122 Diabetic Patients

	제1군	제2군	제3군	P-value
Sex (M/F)	39 (13/26)	42 (15/27)	41 (13/28)	ns
Age (years)	60 ± 9	61 ± 9	62 ± 10	ns
DM duration (years)	11 ± 8	11 ± 8	9 ± 6	ns
BMI (kg/m ²)	24.3 ± 2.5	24.7 ± 2.6	25.0 ± 4.1	ns
HbA1c (%)	8.6 ± 1.9	8.3 ± 1.5	8.2 ± 1.6	ns
Total cholesterol (mmol/L)	4.85 ± 0.91	4.70 ± 0.87	4.96 ± 0.94	ns
Triglyceride(mmol/L)	1.68 ± 0.87	2.07 ± 1.60	1.64 ± 0.84	ns
HDL cholesterol (mmol/L)	1.16 ± 0.32	1.18 ± 0.31	1.25 ± 0.43	ns
LDL cholesterol (mmol/L)	2.97 ± 0.85	2.73 ± 0.87	2.97 ± 0.84	ns
Systolic BP (mmHg)	129 ± 22	125 ± 15	131 ± 19	ns
Diastolic BP (mmHg)	77 ± 11	76 ± 10	75 ± 10	ns
Smoking (pack years)	8 ± 14	7 ± 15	8 ± 16	ns

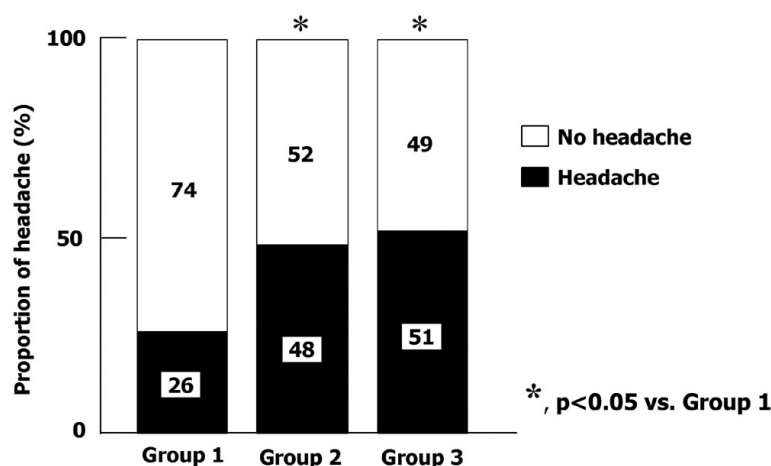


Fig. 2. The proportion of patients reporting headache out of all patients according to different three dosing regimens.

간 동안 20명이 탈락되었고 최종적으로 선정된 122명은 세 군으로 무작위 배정되어 약물을 투여받았다 (제1군, 39명, 제2군, 42명, 제3군, 39명). 대상의 성별은 남성 41명, 여성 81명이었고 평균 연령은 61 ± 9 세, 평균 당뇨병 유병 기간은 10.5 ± 7.5 년, 평균 체질량지수는 24.7 ± 3.2 kg/m², 평균 당화 혈색소는 $8.4 \pm 1.6\%$, 평균 총 콜레스테롤은 4.84 ± 0.90 mmol/L, 평균 중성지방은 1.81 ± 1.18 mmol/L, 평균 고밀도지단백 콜레스테롤은 1.19 ± 0.36 mmol/L, 평균 저밀도지단백 콜레스테롤은 2.89 ± 0.85 mmol/L, 평균 수축기 혈압은 129 ± 19 mmHg, 평균 이완기 혈압은 76 ± 10 mmHg, 평균 흡연력은 7 ± 15 갑년이였다. 세 군의 임상 특징은 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

2. 두통의 빈도 및 중증도

Cilostazol 투여 기간 동안 두통을 호소한 환자의 비율은

초기에 저용량으로 시작하여 용량을 증가시킨 1군에서 2군, 3군에 비해 유의하게 낮았다 [26% (n = 10) vs. 48% (n = 20), 51% (n = 21), $P < 0.05$] (Fig. 2). 전체 환자에서 7.5점 이상의 심한 두통을 호소한 환자의 비율은 1군에서 2군, 3군에 비해 유의하게 낮았다 [3% (n = 1) vs. 19% (n = 8), 27% (n = 11), $P < 0.05$]. 두통을 호소한 환자들 중 7.5점 이상의 심한 두통을 호소한 환자의 비율은 1군에서 3군에 비해 유의하게 낮았다 [10% (n = 1) vs. 52% (n = 11), $P < 0.05$] (Fig. 3). 두통이 유발된 환자들에서 세 군의 두통 점수를 비교하였을 때 1군의 두통 점수가 3군에 비해 유의하게 낮았다 (4.9 ± 2.1 vs. 7.0 ± 2.4 , $P < 0.05$) (Fig. 4).

3. 두통으로 인한 약물 중단

두통 및 기타 부작용으로 약물을 중단한 환자는 1군에서 2군, 3군에 비해 유의하게 낮았고 [8% (n = 3) vs. 29% (n

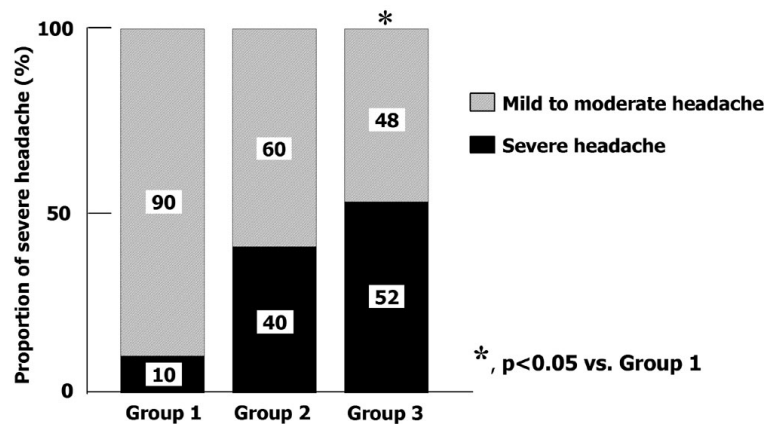


Fig. 3. The proportion of patients reporting severe headache out of whom had headache according to different three dosing regimens.

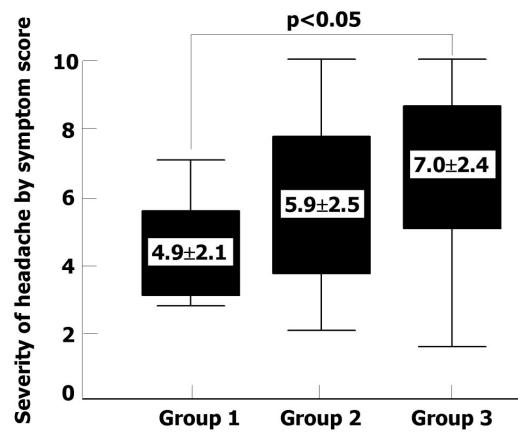


Fig. 4. The severity of headache estimated by visual scaled symptom score according to different three dosing regimens.

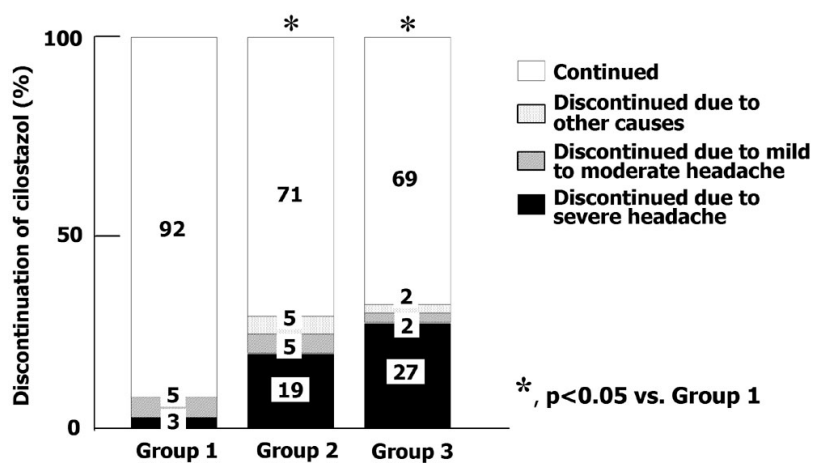


Fig. 5. The proportion of several causes of discontinuation of cilostazol out of all patients in different three dosing regimens.

= 12), 32% (n = 13), $P < 0.05$], 이 중 두통으로 약물을 중단한 환자의 비율도 1군에서 2군, 3군에 비해 유의하게 낮았다 [8% (n = 3) vs. 24% (n = 10), 29% (n = 12), P

< 0.05]. 7.5점 이상의 심한 두통을 호소하여 약물을 중단한 환자는 1군에서 2군, 3군에 비해 유의하게 낮았고 [3% (n = 1) vs. 19% (n = 8), 27% (n = 11), $P < 0.05$], 7.5점 미만

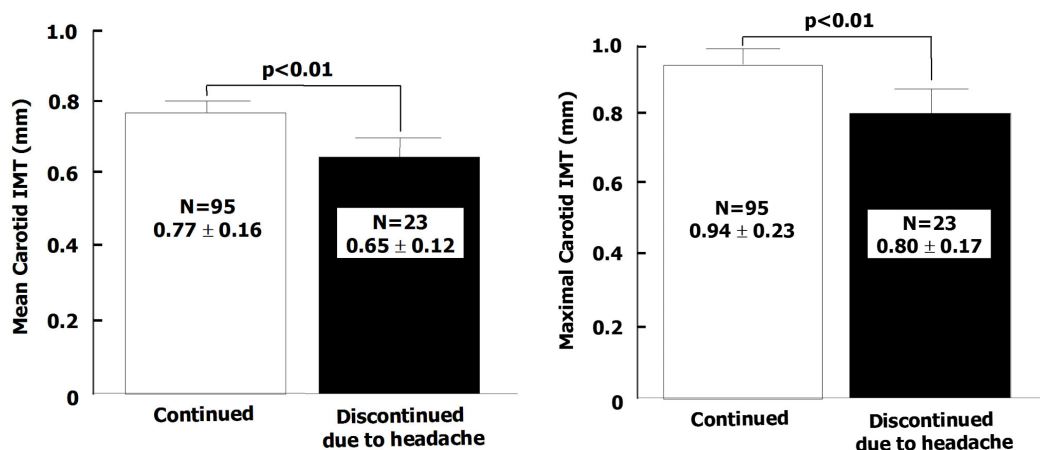


Fig. 6. Mean or maximal carotid IMT in patients who had discontinued cilostazol due to headache.

의 두통이 있었으나 환자가 원하여 약물을 중단한 환자의 빈도는 세 군 간에 차이가 없었다 ($P = ns$) (Fig. 5).

4. 두통 외 부작용의 빈도 및 약물 중단

두통 외 부작용으로 빈맥 24명, 현기증 18명, 설사 및 속쓰림 등 위장관 증상이 11명 보고되었고 뇌출혈, 위장관 출혈, 출혈성 반점 등은 보고되지 않았다. 두통 외 부작용으로 약물을 중단한 환자는 1군에서 0%, 2군에서 5% (속쓰림; $n = 1$, 오심; $n = 1$), 3군에서 2% (말초 혈관 증상; $n = 1$)로 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($P = ns$) (Fig. 5).

5. 두통과 경동맥 내중막 두께의 연관성

두통으로 약물 투여를 중지했던 환자의 경동맥 내중막 두께를 약물 투여를 지속했던 환자들과 비교하였을 때 약물 투여 중지군이 지속군에 비해 경동맥 내중막 두께의 평균값이 유의하게 낮았다 (0.65 ± 0.12 , $n = 23$ vs. 0.77 ± 0.16 mm, $n = 93$, $P < 0.01$). 두통으로 약물 투여 중지한 군이 약물 투여 지속한 군에 비해 경동맥 내중막두께의 최대값도 유의하게 낮았다 (0.80 ± 0.17 , $n = 23$ vs. 0.94 ± 0.23 mm, $n = 93$, $P < 0.01$) (Fig. 6).

고 찰

Cilostazol은 PDE3의 특이적 차단제로 혈소판 응집을 막고 혈관을 확장시키는 작용을 가지고 있으며 1999년 하지 동맥의 간헐적 파행이 있는 환자에서 미국 FDA 승인을 받은 약제이다⁷⁾. 잘 고안된 임상 연구 결과들에 의하면 cilostazol을 12~24주간 투여하였을 때 중증도 또는 중증의 간헐적 파행이 있는 환자에서 통증 없이 걸을 수 있는 보행 거리와 삶의 질이 개선되었고²⁴⁻³¹⁾ 중성지방과 고밀도지단백 콜레스테롤 등 지질대사 이상이 호전되었으며^{8,9)} 경동맥 내중막 두께의 증가가 예방되었다^{10,11)}. 당뇨병환자에서 뇌경

색 진행이 예방되고¹²⁾ 관상동맥 스텐트 삽입 후 재협착이 방지되는 효과도 있었다³²⁻³³⁾. 그러나 좋은 임상 결과들에도 불구하고 많은 환자들이 두통을 호소하여 약물 사용에 제한이 있으므로 본 교실에서는 한국인 당뇨병환자에서 cilostazol의 용량 조절 방법에 따른 두통의 발생 양상과 기전을 고찰하여 약제의 순응도를 높일 효과적인 투여 방법을 고안하고자 연구를 시행하였다.

Pratt 등이 분석한 2,702명의 미국 3상 임상 연구에 의하면¹³⁾ cilostazol 투여 시 주된 부작용은 두통, 설사, 통증, 감염, 현기증, 빈맥 등이었고 약제 중단이 필요했던 심각한 부작용은 두통, 설사, 말초 혈관 질환, 빈맥, 심근경색 순이었으나 위약군과 통계적으로 유의한 차이를 보인 유일한 부작용은 두통이었다. 위 연구에서 cilostazol을 1일 용량 50 mg, 100 mg, 150 mg twice daily로 투여했던 1,374명에서 두통의 빈도는 각각 25.7%, 33.4%, 43.8%였다. 또한 하지의 간헐적 파행의 호전을 목적으로 cilostazol을 투여한 2,702명을 메타 분석한 Thomson 등의 보고에 의하면 50 mg, 100 mg을 twice daily로 투여했던 환자에서 두통의 빈도는 각각 26%, 33%로 Pratt 등의 보고와 유사하였다¹⁴⁾. 이는 본 연구에서 초기 용량을 50 mg twice daily, 100 mg twice daily로 투여했을 때의 48%, 51%에 비해 낮게 보고되고 있는데 전자 두 연구의 대상이 평균 체중 80 kg였던 백인인 점을 감안하면 같은 용량을 투여했음에도 약물 분포 용적에 따라 혈중 약물 농도에 차이가 있었다고 볼 수 있다. 약제 중단이 필요할 정도의 두통 비율도 본 연구에서 24%, 29%로 미국의 1.3%, 3.7%에 비해 현저하게 높았다. 한국인 제2형 당뇨병환자에서 cilostazol을 1년 투여한 안 등의 연구에서는 100~200 mg daily로 투여하였을 때 두통의 빈도가 20% 정도로 보고하여 본 논문에서 초기 용량을 50 mg once daily로 투여하여 100 mg twice daily로 증량한 군의 26%와 유사하였다¹¹⁾.

Cilostazol의 주된 기전은 첫째, cyclic adenosine

monophosphate (cAMP)의 PDE3을 저해하여 혈소판과 혈관의 cAMP를 상승을 유발함으로써 혈소판 응집을 막고 혈관의 평활근을 확장시키며, 둘째, 아데노신 섭취를 억제하여 혈중 아데노신 농도를 높여 간접적으로 cAMP를 상승시키는 것이다⁷⁾. 그 외, 다른 항혈소판제와 달리 혈관 내피세포 기능을 향상시켜 내피세포 손상 부위에서의 혈전 형성을 방지한다는 보고가 있고^{34,35)} in vitro 실험에서는 혈관 성장 인자들의 발현 억제³⁶⁻³⁸⁾, 활성산소 억제를 통한 혈관 내피세포의 괴사 방지³⁹⁾, 혈관 평활근 세포 증식 억제 등⁴⁰⁻⁴²⁾ 여러 작용기전이 제시되고 있으나 두통의 발생은 약제의 직접적인 혈관 평활근 확장 작용과 혈류량의 증가와 연관이 있는 것으로 보인다. Yamashita 등이 도플러 초음파로 외경동맥의 수축기 최대 주파수 (systolic peak frequency)를 분석하였을 때 두통이 없는 환자에서 변화가 없었던 반면 두통이 있었던 환자에서 증가하였다고 보고하였고¹⁵⁾ Birk 등은 정상인에서 아데노신을 정주하였을 때 중뇌 혈관에 대한 혈관 확장 작용이 적은 것으로 보아⁴³⁾ cilostazol 투여 시 두통의 발생에 중요한 역할을 하는 기전은 아데노신 재섭취 억제보다는 PDE3 억제일 것으로 보고하였다¹⁶⁾.

Dipyridamole, sildenafil, calcium 차단제 등은 혈관 확장 작용이 있으면서 두통을 유발하는 대표적인 약제들이다⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Calcium 차단제를 투여하여 두통의 빈도와 중증도를 연구한 논문들을 살펴보면 여러 약제 중 혈중 최고 농도에 도달하기까지의 시간이 길고 혈중농도가 서서히 상승하는 경우 두통 등의 부작용이 상대적으로 적었고⁴⁷⁾ 약제 투여 시 두통의 발생이 혈중 약물 농도 및 고주파 초음파로 측정된 포재성 측두엽 혈관의 확장과 연관이 있었다⁴⁸⁾. 주로 허혈성 뇌졸중의 이차 예방 약제로 사용되는 dipyridamole은 아데노신 재섭취를 억제하는 항혈소판 제제로 cilostazol과 유사한 기전으로 많은 환자에서 두통을 유발한다. Kruuse 등은 dipyridamole 투여 후 두통을 유발한 대상에서 도플러 초음파를 시행하였을 때 두통 유발 기간 내내 중뇌 동맥의 직경이 증가되어 있음을 확인하였다⁴⁹⁾. 본 연구에서 cilostazol을 저용량부터 투여하여 증량한 군은 다른 군에 비해 두통의 빈도와 중증도가 의미있게 감소하였는데 이는 위에 기술한 다른 약제들처럼 저용량부터 시작하여 증량한 군이 약물의 혈중농도가 각 단계마다 서서히 상승하고 혈중 최고 농도에 도달하기까지의 시간이 길었기 때문으로 추정된다.

본 연구에서는 약제 투여 시 심한 두통을 호소하였던 환자에서 경동맥 초음파로 측정된 경동맥 내중막 두께가 두통이 없었던 환자들에 비해 유의하게 적음을 관찰할 수 있었다. 두통과 경동맥 내중막 두께의 직접적인 연관성을 연구한 논문은 Tzourio 등이 59~71세 환자 1,373을 대상으로 한 연구에서 편두통이 있는 군이 두통이 없는 군에 비해 경동맥 내중막 두께가 유의하게 감소되어 있음을 보고한 정도이다⁵⁰⁾.

경동맥은 요골 동맥, 대퇴 동맥 등의 말초 동맥에 비해 연령 증가에 따른 경화도 증가가 현저하며 진행될수록 혈관 내막이 두꺼워지고 콜라겐 섬유와 칼슘이 침착되며 탄력성이 소실된다⁵¹⁾. 동맥의 경화도는 직경에 대한 수축기와 이완기의 압력차를 변화를 반영하는 값으로⁵²⁾ 혈관의 경화도가 커서 팽창성이 적어지면 혈류의 급격한 증가가 없고 혈관의 팽창성이 크면 혈류가 급격히 증가하므로 두통을 유발할 수 있다. 혈관을 확장시키는 약제인 질산염 제제, 안지오텐신 전환 효소 저해제, 칼슘 통로 차단제 등은 경동맥의 직경을 증가시키거나 동맥 평활근의 긴장도를 줄여 경동맥의 경화도를 감소시키며 cilostazol의 기전도 이와 유사할 것으로 생각된다⁵³⁾. 약제에 의한 혈관 평활근 확장 반응 및 팽창성은 경동맥 내중막 두께와도 음의 상관관계를 보였고¹⁶⁾ 혈관의 구조와 신축성에 변화가 있는 베체트병, 말기신부전 환자 등에서 혈관의 신축성이 경동맥 내중막 두께가 연관이 있었다^{54,55)}. 본 연구에서는 경동맥의 경화도나 혈류량, 혈관 확장 정도 등을 직접 측정하지는 않았으나 경동맥 내중막 두께를 측정하여 두통과의 연관성을 고찰하였다. 본 연구 결과에서 관찰된 두통의 빈도 및 중증도와 경동맥 내중막 두께와 연관성은 혈관의 경화 정도에 대한 cilostazol의 혈관 확장 효과를 간접적으로 반영하는 것으로 보인다.

본 연구는 당뇨병환자에서 cilostazol 치료 시 두통의 빈도와 중증도를 체계적으로 분석하고 투약 순응도를 높이기 위한 약제 투여 방법을 고안한 첫 번째 보고이다. 본 연구 결과 cilostazol의 초기 용량을 50 mg once daily로 시작하여 서서히 증량한 군이 고용량으로 시작한 군에 비해 유의하게 두통의 빈도 및 중증도가 낮음을 알 수 있었고 경동맥 내중막 두께로 측정되는 동맥 경화도가 cilostazol의 약제 순응도와 연관되어 있음을 알 수 있었다. 당뇨병환자에서 심혈관계 질환의 예방을 위해 cilostazol을 사용시 초기에 저용량으로 시작하여 서서히 권장 용량으로 증량함으로써 주된 부작용인 두통을 최소화하면서 약제를 효율적으로 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

연구 배경: Cilostazol은 죽상 경화성 질환을 예방하기 위해 사용되는 강력한 혈소판 응집 억제제로 혈관 이완 작용을 갖고 있다. 이 약제를 사용하는 환자에서 흔히 두통을 호소하나 cilostazol의 용량을 초기에 저용량으로 시작하여 조절함으로써 당뇨병환자에서 이 약제에 의한 두통을 호전시킬 수 있을지에 관한 연구는 체계적으로 되어 있지 않다. 이 연구의 목적은 한국인 당뇨병환자에서 cilostazol을 저용량부터 시작하여 용량을 증가시킴으로서 약물 순응도를 호전시킬 수 있는 방법을 고안하고 경동맥 내중막 두께 (carotid intimal-media thickness, IMT)를 측정하여 두통과의 연관

성 및 기전을 고찰하고자 시행되었다.

방법: 대상을 용량 증량 방법에 따라 다음 세 군으로 무작위 배정한 후 6주간 투여하였다. 1) 제1군, 2주간 50 mg 1회/일, 2주간 50 mg 2회/일, 2주간 100 mg 2회/일 2) 제2군, 2주간 50 mg 2회/일, 4주간 100 mg 2회/일 3) 제3군, 6주간 100 mg 2회/일. 두통의 중증도는 환자가 호소하는 두통의 증상을 0~10점으로 환산할 수 있는 자를 이용하여 측정하였고 7.5점 이상을 심한 두통으로 정의하였다. 고주파수 초음파를 이용하여 경동맥 내중막 두께를 측정하였다.

결과: 122명의 당뇨병환자 중 세 군의 성별, 연령, 당뇨병 유병 기간, 체질량지수, 당화 혈색소, 지질 농도, 혈압 및 흡연력은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 대상 환자의 두통의 빈도는 1군에서 2군, 3군에 비해 유의하게 낮았다 (26% vs. 48%, 51%, $P < 0.05$). 전체 환자에서 7.5점 이상의 심한 두통을 호소한 환자의 비율은 1군에서 2군, 3군에 비해 유의하게 낮았다 (3% vs. 19%, 27%, $P < 0.05$). 두통을 호소한 환자들 중에서 7.5점 이상의 심한 두통을 호소한 환자의 비율은 1군에서 3군에 비해 유의하게 낮았다 (10% vs. 52%, $P < 0.05$). 두통이 유발된 환자들에서 세 군의 두통 점수를 비교하였을 때 1군의 두통 점수가 3군에 비해 유의하게 낮았다 (4.9 ± 2.1 vs. 7.0 ± 2.4 , $P < 0.05$). 두통을 호소하여 약물을 중단한 환자의 비율은 1군에서 2군, 3군에 비해 유의하게 낮았다 (8% vs. 24%, 29%, $P < 0.05$). 두통으로 약물 투여를 중지한 군은 약물 투여를 지속한 군과 비교하였을 때 경동맥 내중막 두께가 유의하게 적었다 (IMT 평균값, 0.65 ± 0.12 vs. 0.77 ± 0.16 mm, $P < 0.01$, IMT 최대값, 0.80 ± 0.17 vs. 0.94 ± 0.23 mm, $P < 0.01$). 두통으로 약물을 중단한 환자의 비율은 1군에서 2군, 3군에 비해 유의하게 낮았다 (8% vs. 24%, 29%, $P < 0.05$).

결론: cilostazol을 저용량으로 시작하여 증량하였을 때 두통의 빈도와 중증도가 낮았고 약물에 대한 순응도가 높았다. 경동맥 내중막 두께로 측정된 동맥의 경화도가 cilostazol의 순응도에 영향을 줄 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Beckman JA, Creager MA, Libby P: *Diabetes and atherosclerosis-Epidemiology, Pathophysiology, and Management*. JAMA 287:2570-81, 2002
2. Colwell JA, Nesto RW: *The platelet in diabetes: Focus on prevention of ischemic events*. Diabetes care 26:2181-8, 2003
3. American Diabetes Association: *Aspirin therapy in diabetes (Position Statement) Diabetes Care* 26 (Suppl. 1):S87-8, 2003
4. Liu Y, Cone J, Le SN, Fong M, Tao L, Shoaf SE,

- Bricmont P, Czerwicz FS, Kambayashi J, Yoshitake M, Sun B: *Cilostazol and dipyridamole synergistically inhibit human platelet aggregation*. J Cardiovasc Pharmacol 44:266-73, 2004
5. Kawata M, Kuramoto E, Kataoka T, Saito A, Adachi K, Matsuura A, Sakamoto S: *Comparative inhibitory effects of cilostazol and ticlopidine on subacute stent thrombosis and platelet function in acute myocardial infarction patients with percutaneous coronary intervention*. Int Heart J 46:13-22, 2005
6. Comerota AJ: *Effect on platelet function of cilostazol, clopidogrel, and aspirin, each alone or in combination*. Atheroscler Suppl 6:13-9, 2005
7. Liu Y, Shakur Y, Yoshitake M, Kambayashi JJ: *Cilostazol (pletal): a dual inhibitor of cyclic nucleotide phosphodiesterase type 3 and adenosine uptake*. Cardiovas Drug Rev 19:369-86, 2001
8. Elam MB, Heckman J, Crouse JR: *Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 18:1942-7, 1998
9. Wang T, Elam MB, Forbes WP, Zhong J, Nakajima K: *Reduction of remnant lipoprotein cholesterol concentrations by cilostazol in patients with intermittent claudication*. Atherosclerosis 171:337-42, 2003
10. Mitsuhashi N, Tanaka Y, Kubo S, Ogawa A, Hayashi C, Uchino H, Shimizu T, Watada H, Kawasumi M, Onuma T, Kawamori R: *Effects of cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, on carotid IMT in Japanese type 2 diabetic patients*. Endocr J 51:545-50, 2004
11. Ahn CW, Lee HC, Park SW, Song YD, Huh KB, Oh SJ, Kim YS, Choi YK, Kim JM, Lee TH: *Decrease in carotid intima media thickness after 1 year of cilostazol treatment in patients with type 2 diabetes mellitus*. Diabetes Res Clin Pract 52:45-53, 2001
12. Shinoda-Tagawa T, Yamasaki Y, Yoshida S, Kajimoto Y, Tsujino T, Hakui N, Matsumoto M, Hori M: *A phosphodiesterase inhibitor, cilostazol, prevents the onset of silent brain infarction in Japanese subjects with Type II diabetes*. Diabetologia 45:188-94, 2002
13. Pratt CM: *Analysis of the cilostazol safety database*. Am J Cardiol 87:28D-33D, 2001
14. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P: *Meta-analysis of results from eight randomized,*

- placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 90:1314-9, 2002
15. Yamashita K, Kobayashi S, Okada K, Tsunematsu T: Increased external carotid artery blood flow in headache patients induced by cilostazol. Preliminary communication. *Arzneimittelforschung* 40:587-8, 1990
 16. Birk S, Kruuse C, Peterson KA, Jonassen O, Tfelt-Hansen P, Olesen J: The phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol dilates large cerebral arteries in humans without affecting regional cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 24:1352-8, 2004
 17. Jarvisalo MJ, Lehtimäki T, Raitakari OT: Determinants of arterial nitrate-mediated dilatation in children. Role of oxidized low-density lipoprotein, endothelial function, and carotid intima-media thickness. *Circulation* 109:2885-9, 2004
 18. Jungnickel PW, Maloley PA, Vander Tuin EL, Peddicord TE, Campbell JR: Effect of two aspirin pretreatment regimens on niacin-induced cutaneous reactions. *J Gen Intern Med* 12:591-6, 1997
 19. Iversen HK, Olsen J, Tfelt-Hansen P: Intravenous nitroglycerin as an experimental model of vascular headache. Basic characteristics. *Pain* 38:17-24, 1989
 20. 박태선, 이길홍, 임성의, 이승호, 백홍선, 정경호: 인슐린 비의존형 당뇨병 환자에서 경동맥 초음파로 측정된 경동맥 중막-내막 두께와 죽상경화증 위험인자와의 관계. *당뇨병* 20:145-52
 21. 고영국, 박석원, 김대중, 안철우, 남수현, 남재현, 송영득, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범: 인슐린비의존형 당뇨병에서 고해상도 B-mode 초음파로 측정된 경동맥내 중막두께와 죽상동맥경화증 위험인자들과의 관계. *당뇨병* 23:234-42, 1999
 22. Gnasso A, Irace C, Mattioli PL, Pujia A: Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factors. *Atherosclerosis* 119:7-15, 1996
 23. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes GR: Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke* 28:348-53, 1997
 24. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, Herd JA, Stradness DE, Bortey EB, Forbes WP: A new pharmacological treatment for intermittent claudication. *Arch Intern Med* 159:2041-50, 1999
 25. Sorkin EM, Markham A: Cilostazol. *Drugs Aging* 14:63-71, 1999
 26. Kimura Y, Tani T, Kanbe T, Watanabe K: Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis. *Arzneimittelforschung* 35:1144-9, 1985
 27. Samra SS, Bajaj P, Vijayaraghavan KS, Potdar NP, Vyas D, Devani RG, Ballary C, Desai A: Efficacy and safety of cilostazol, a novel phosphodiesterase inhibitor in patients with intermittent claudication. *J Indian Med Assoc* 101:561-4, 2003
 28. Chapman TM, Goa KL: Cilostazol: a review of its use in intermittent claudication. *Am J Cardiovasc Drugs* 3:117-38, 2003
 29. Cariski AT: Cilostazol: a novel treatment option in intermittent claudication. *Int J Clin Pract Suppl* 119:11-8, 2001
 30. Reilly MP, Mohler ER 3rd: Cilostazol: treatment of intermittent claudication. *Ann Pharmacother* 35:48-56, 2001
 31. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, Davidson M, Cutler B, Herkman J, Forbes WP: Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 27:267-74, 1998
 32. Iida O, Nanto S, Uematsu M, Morozumi T, Kotani J, Awata M, Onishi T, Ito N, Oshima F, Minamiguchi H, Kitakaze M, Nagata S: Cilostazol reduces target lesion revascularization after percutaneous transluminal angioplasty in the femoropopliteal artery. *Circ J* 69:1256-9, 2005
 33. Ahn JC, Song WH, Kwon JA, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Rho YM: Effects of cilostazol on platelet activation in coronary stenting patients who already treated with aspirin and clopidogrel. *Korean J Intern Med* 19:230-6, 2004
 34. Goto S: Cilostazol: potential mechanism of action for antithrombotic effects accompanied by a low rate of bleeding. *Atheroscler Suppl* 6:3-11, 2005
 35. Uehara S, Hirayama A: Effects of cilostazol on platelet function. *Arzneimittelforschung* 35:1531-4, 1985
 36. Yamazaki M, Uchiyama S, Xiong Y, Nakano T, Nakamura T, Iwata M: Effect of remnant-like particle on shear-induced platelet activation and its inhibition by antiplatelet agents. *Thromb Res* 115:211-8, 2005
 37. Lee TM, Su SF, Tsai CH, Lee YT, Wang SS: Differential effects of cilostazol and pentoxifylline on

- vascular endothelial growth factor in patients with intermittent claudication. *Clin Sci* 101:305-11, 2001
38. Mizutani M, Okuda Y, Yamashita K: *Effect of cilostazol on the production of platelet-derived growth factor in cultured human vascular endothelial cells. Biochem Mol Med* 57:156-8, 1996
 39. Shin HK, Kim YK, Kim KY, Lee JH, Hong KW: *Remnant lipoprotein particles induce apoptosis in endothelial cells by NAD(P)H oxidase-mediated production of superoxide and cytokines via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 activation. Prevention by cilostazol. Circulation* 109:1022-8, 2004
 40. Pueyo ME, Chen Y, D'Angelo G, Michel JB: *Regulation of vascular endothelial growth factor expression by cAMP in rat aortic smooth muscle cells. Exp Cell Res* 238:354-8, 1998
 41. Kim MJ, Park KG, Lee KM, Kim HS, Kim SY, Kim CS, Lee SL, Chang YC, Park JY, Lee KU, Lee IK: *Cilostazol inhibits vascular smooth muscle cell growth by downregulation of the transcription factor E2F. Hypertension* 45:552-6, 2005
 42. Ikeda U, Ikeda M, Kano S, Kanbe T, Shimada K: *Effects of cilostazol, a cAMP phosphodiesterase inhibitor, on nitric oxide production by vascular smooth muscle cells. Eur J Pharmacol* 314:197-202, 1996
 43. Birk S, Petersen KA, Kruuse C, Guieu R, Jonassen O, Eisert W, Olesen J: *The effect of circulating adenosine on cerebral haemodynamics and headache generation in healthy subjects. Cephalgia* 25:369-77, 2005
 44. Lindgren A, Husted S, Staaf G, Ziegler B: *Dipyridamole and headache-a pilot study of initial dose titration. J Neurol Sci* 223:179-84, 2004
 45. Evans RW, Kruuse C: *Phosphodiesterase-5 inhibitors and migraine. Headache* 44:925-6, 2004
 46. Evans RW: *Sildenafil can trigger cluster headaches. Headache* 46:173-4, 2006
 47. Borchard U: *Calcium antagonists in comparison: view of the pharmacologist. J Cardiovasc Pharmacol* 24:S85-91, 1994
 48. Iversen HK, Nielson TH, Garre K, Tfelt-Hansen P, Olesen J: *Dose-dependent headache response and dilatation of limb and extracranial arteries after three doses of 5-isosorbide-mononitrate. Eur J Clin Pharmacol* 42:31-5, 1992
 49. Kruuse C, Jacobsen TB, Lassen LH, Thomsen LL, Hasselbalch SG, Dige-Petersen H, Olesen J: *Dipyridamole dilates large cerebral arteries concomitant to headache induction in healthy subjects. J Cereb Blood Flow Metab* 20:1372-9, 2000
 50. Tzourio C, Gagnière B, El Amrani M, Alperovitch A, Bousser M-G: *Relationship between migraine, blood pressure and carotid thickness. A population-based study in the elderly. Cephalgia* 23:914-20, 2003
 51. Labropoulos N, Ashraf Mansour M, Kang SS, Oh DS, Buckman J, Baker WH: *Viscoelastic properties of normal and atherosclerotic carotid arteries. Eur J Vasc Endovasc Surg* 19:221-5, 2000
 52. Hasen P, Mangell P, Sonesson B, Lanne T: *Diameter and compliance in the human common carotid artery-variations with age and sex. Ultrasound Med Biol* 21:1-9, 1995
 53. Safar ME: *Carotid artery stiffness with applications to cardiovascular pharmacology. Gen Pharmac* 27:1293-302, 1996
 54. Alan S, Ulgen MS, Akdeniz S, Alan B, Toprak N: *Intima-media thickness and arterial distensibility in Bechet's disease. Angiology* 55:413-9, 2004
 55. Posadzy-Malaczynska A, Kosch M, Hausberg M, Rahn KH, Stanisic G, Malaczynski P, Gluszek J, Tykarski A: *Arterial distensibility, intima media thickness and pulse wave velocity after renal transplantation and in dialysis normotensive patients. Int Angiol* 24:89-94, 2005.