

## 협심증치료에 있어 Trepidil(Traconal®)의 효과에 대한 임상적 고찰

한양대학교 의과대학 내과학교실

손주현 · 심종걸 · 김정현 · 임현길 · 이방현 · 이정균

=ABSTRACT=

### Clinical Trial on the Antianginal Effect of Trepidil

Joo Hyun Son, M.D., Jong Geol Shim, M.D., Jeong Hyun Kim, M.D.,  
Heon Kil Lim, M.D., Bang Hun Lee, M.D. and Chung Kyun Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hanyang University, Seoul Korea*

Antianginal effect of Trepidil was evaluated in 30 patients (18 male and 12 female) with angina pectoris.

The results were as follows :

- 1) antianginal effect of the drug were good in 18 cases (60%) and fair in 8 cases (37%), and there was no effect in 4 cases(13%).
- 2) Improvement in ECG changes was observed in 29%.
- 3) There were no significant changes in CBC, RUA, LFT, serum electrolyte and lipid study before and after medication.
- 4) The abverse effects of trepidil were constipation, gastric cramp and dizziness, respectively one case. But they were not required discontinuing the medication.

On the basis of these results, Trepidil was evaluated to be promising antianginal drug.

## 서 론

협심증의 치료제로는 Nitrates, Beta차단제, Ca-길항제 등 발전을 계속하고 있으며 새로운 약물이 개발되고 있다. 근래에 와서 다수의 관상동맥혈관 확장제가 개발되었는데, 동독에서 합성된 Trepidil은 그 중의 하나이다. Trepidil(5-methyl-7-di-ethyl amino-s-triazolo-[1,5a]-pyrimidine)은 동독의 Veb

Deutsches Hydrierwerk Rodleben에 의해 관상동맥 확장 작용을 가진 약물로 개발되었고 이 약물의 화학 구조식은 그림 1과 같다. 이 약리학적 작용에 대한 Füller<sup>1)</sup>, 岳中<sup>2)</sup>, 橋本<sup>3)</sup>의 보고에 의하면, 관상동맥 확장 작용과 함께, 양성 변력 및 변시 작용을 인정하고 있다. 이같은 작용에 대해서는 일본의 여러 연구진들도 동의하고 있다<sup>4)</sup>. 위와 같은 작용의 검토는 주로 본 제제의 정맥 투여에 의한 심박출량의 변화를 색소 회석법등으로 관찰한 것이었다.

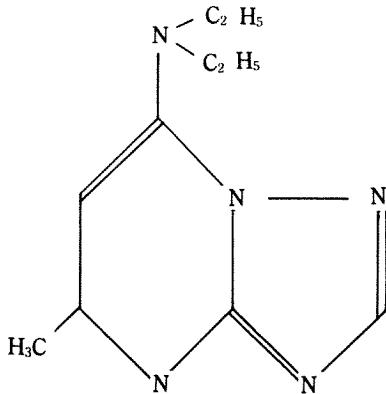


그림 1. Trapidil의 화학구조식.

실험적으로 관상동맥 결찰 후 심근 허혈상의 개선, 수축력 증강에 대한 관찰, 전기 생리학적 검사의 변화등에 관한 연구에 있어서도 심근 수축의 증가에 불구하고, 심근에 산소 공급의 균형을 유지하는 실험결과들이 보고되고 있다. Trapidil은 다른 관상동맥 확장제와 같이 관상동맥 혈류의 증가, 부차혈행로의 발달이 있고, 심근에의 직접 작용에 의한 심기능의 보호 작용을 인정할 수 있다는 보고들이 많이 있고 허혈성 심질환에 효과가 있는 사실들이 추측되었다.

금번 저자들은 본 약물의 투여를 장기간 시행하였던 협심증의 증례에 대하여 약물의 효과를 검토하였다.

## 대상 및 방법

1985년 7월부터 1987년 7월까지 한양대학 병원 외래 및 입원 환자를 대상으로 각종 진단 기준상 노작성 협심증 21예, 안정성 협심증 9예, 합계 30예(남 18예, 여 12예)에게 Trapidil을 하루 3정 내지 6정(150~300mg/일)을 2주부터 3주간 투여하였다. 본 약제의 작용에 영향을 주지않는 약제의 투여는 자유롭게 하였고, 금식이나 식사 제한은 시키지 않았다. 혈압, 맥박수, 심전도의 변화를 투여 전후 시행하였고, 간기능 검사에서는 혈청 GOT, GPT, Alkaline phosphatase,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , Cholesterol, Triglyceride 및 Creatinine에 대한 검사를 시행하여 약물 투여 전후의 변화를 관찰하였다.

자각 증상의 효과 판정을 호흡 곤란, 운동시 호흡장애, 심계항진, 흉통 해소 등 호흡 순환 증세를 비롯하여, 위장관 증세와 함께, 두통, 현취 및 현기증과 같은 뇌혈관 증상에 대하여 관찰하였다. 자각 증상 중 흉통에 있어서는, 발작 회수, 강도를 중심으로 Nitroglycerin 소비량에 중점을 두었다. 약물 투여 경과 중 새로운 자각 증세의 발현을 문진을 통하여 확인하였고, 약물의 부작용을 확인하도록 노력하였다.

## 결 과

협심증 환자 30예 중 협심증의 흉통이 개선된 환자는 18예(60%) 약간의 개선을 보인 환자는 8예, 전혀 증상완화가 없었던 환자는 4예(13%)였다.

심전도 변화에 있어서는 안정성 허혈성 변화를 나타낸 15예 중 5예에서 개선이 나타났고, 변화 없었던 경우는 8예이었다.

혈압, 맥박수에 있어서는 일정한 경향을 찾아볼 수 없었다. 간기능 검사, 전해질 및 혈청 지질 검사상에서도 유의할 만한 변화는 관찰할 수 없었다.

부작용으로는 변비, 위통이 각각 1예씩 있었지만, 투약을 중지할 정도는 아니었다. 1예에서는 현취증이 있었지만 혈관 질환의 증상과 관련지을 정도였고 투약을 중지하지는 않았다.

## 고 안

Müller<sup>1)</sup>는 Trapidil의 관상 동맥 확장 작용의 약리 작용에 대하여 처음 보고하였다. 이 약물을 다량 투여 했을 때는 양성 변력 및 양성 변시 작용을 나타낸다고 하였다. 한편 橋本<sup>2)</sup>은 이 약제는 Papaverine에 유사 약물로써 기술하고 있다. 鐺木<sup>3)</sup>은 이 약물을 주사하여, 허혈성 심질환 환자에게 투여하여 심계수, 심박수, 혈압의 변화를 관찰한 연구에서, 안정시에는 수축기 혈압이 하강하고, 운동 부하 시험뒤에는 확장기 혈압이 하강하는 한편, 심박동수는 안정했을 때와 운동 부하 시험 뒤에는 감소한다고 하였다. 평균 혈압은 안정 상태와 운동 부하 검사 뒤에는 떨어진다고 하였다. 전신 말초혈관 저항은 안정 및 운동 부하 후에는 저하하며, 심계수,

표 1. 환자 임상소견 및 예후

No	성별	연령	진 단	심 전 도		자 각 증 상			혈압	맥박	부작용
				치료전	치료후						
1	남	72	IHD	ST 및 T파 변화 (V4-V6)	변화 (-)	운동중 협심증	안정시 통증(-)	소 실	전후 140/90 130/80	전후 70/70	-
2	남	59	IHD, HT	변화 (-)	변화 (-)	운동중 협심증	소 실	소 실	160/100 150/100	80/80	-
3	여	64	IHD	변화 (-)	변화 (-)	운동중 협심증	소 실	소 실	120/80 110/80	84/80	변비
4	남	70	IHD	약간 변화	변화 (-)	흉부불쾌감	소 실	소 실	140/80 140/90	86/84	-
5	남	57	IHD, HT	V4-V6, ST절변화	약간 개선	흉부불쾌감	소 실	소 실	160/100 160/90	74/72	-
6	여	60	IHD, VPC	전반적인 ST절하강	개선 (-)	심계항진협심증통증	소 실	소 실	150/90 140/90	80/82	-
7	남	68	IHD, ASHD IBD, HT	T절 전위	개선 (-)	협심증 현회	불 변	불 변	190/100 180/100	70/70	현회
8	여	54	IHD	정 상	정 상	협심증	소 실	소 실	140/90 130/80	82/76	-
9	여	42	IHD Angina pectoris	정 상	정 상	협심증	소 실	소 실	140/80 130/80	84/82	-
10	남	63	IHD, HT, IBD	정 상	개선 (-)	흉 통	소 실	소 실	180/90 190/90	84/80	위통
11	여	44	IHD, HT	ST절 하강 V4-V6	개선 (-)	흉 통	소 실	소 실	140/80 150/90	82/80	-
12	남	56	IHD, HT	정 상	정 상	흉부불쾌감	소 실	소 실	150/100 140/100	86/84	-
13	남	53	IHD, HT	이상 (-)	이상 (-)	운동시 흉통	소 실	소 실	150/100 140/100	85/83	-
14	남	58	IHD	이상 (-)	이상 (-)	운동시 흉통	소 실	소 실	120/80 130/80	72/70	-
15	남	72	IHD	ST절하강 V4-V6	개선 (+)	운동중 협심증	불 변	불 변	140/80 170/100	84/82	-
16	여	40	IHD, HT	LII,III,AVF에서 ST절하강	개선 (-)	운동시 협심증	약간개선	소 실	150/100 160/100	82/80	-
17	여	45	IHD	정 상	개선 (-)	흉부 불쾌감	소 실	소 실	130/80 120/80	76/74	-
18	남	63	IHD, HT	ST절 변화	개선 (+)	협심증	소 실	소 실	160/110 140/90	72/74	-
19	남	51	IHD	ST,T변화(-) 운동부하 중기의 수축출혈	개선 (+)	심계항진 흉부불쾌감	소 실	소 실	150/90 140/90	76/72	-
20	남	61	IHD, HT	ST절 변화	개선 (+)	흉 통	소 실	소 실	160/100 150/100	72/72	-
21	여	70	IHD, HT	T파 하강	개선 (-)	협심증	불 변	불 변	170/110 160/100	70/68	-
22	남	65	IHD, HT	좌심비대증	개선 (-)	협심증	소 실	소 실	150/100 160/100	74/72	-
23	남	63	IHD, HT	좌심비대증	개선 (-)	협심증	불 변	불 변	160/110 150/100	73/70	-
24	여	61	IHD	ST절하 V4-5	불 변	협심증	소 실	소 실	130/80 120/90	73/72	-
25	남	66	IHD	안정시 ST절하강	불 변	흉 통	소 실	소 실	140/80 130/90	74/73	-
26	남	47	IHD	우각 Block QS파 LIII, AVF	불 변	흉 통	소 실	소 실	130/70 120/80	82/80	-
27	남	46	IHD	심실성기의 수축	불 변	심계항진	소 실	소 실	130/70 120/80	75/76	-
28	여	43	IHD, HT	좌심비대증	불 변	흉 통	소 실	소 실	150/100 140/90	76/78	-
29	여	57	IHD	안정시 ST절하	불 변	흉부불쾌감	소 실	소 실	140/80 150/90	74/78	-
30	여	41	IHD, HT, IBD	LII,III AVF에서 ST에서 변화	불 변	흉 통	소 실	소 실	160/90 140/100	76/74	-

일회 심계수 및 심장 운동계수도 운동 부하 후에는 증가하였다고 하였다. 이 같은 실험 성적을 기초로 Trapidil은 정맥 주사했을 때 양성 변력, 및 양성 변시 작용과 함께 전신 말초혈관 저항이 저하하였음을 알 수 있다고 보고하였다.

$\beta$ -차단제 및  $\beta$ -수용체와의 관계를 연관시킨 실험 결과에 의하며, Trapidil의 양성 변력 및 변시 작용의 모든 실험결과는 대표적인  $\beta$ -차단제인 propranolol 4mg을 정맥 주사하였을 때는 뚜렷한 영향을 받지 않았다는 보고를 하였다.

橋本<sup>3)</sup>은 개를 실험 재료로 하여 propranolol을 정맥 투여했을 때, Trapidil(Traconal<sup>®</sup>)은 여러 가지 작용을 억제하지 못하였다고 기술하였다. 한편 岳中은  $\beta$ -차단제는 Trapidil의 여러 가지 생리 작용을 억제한다는 보고를 하고 있다.

지금까지 사용해 오던 관상동맥 확장제에는 공통적으로 관확장 작용의 다른 혈압강하 작용과 음성의 변력, 변시 작용이 있다고 알려졌고, 이에 대한 심근 산소 소비 절약 작용이 관상동맥 확장 작용과 함께 항협심 작용을 나타낸다고 알려져 왔다. 이런 약제에 의한 관상동맥 확장작용이 부순환도의 형성을 촉진하는 것도 유리한 작용으로 열거하고 있다. Trapidil은 관상동맥 확장작용, 강압작용, 특히 확장기 혈압 강하작용을 가진 점은 다른 약제와 유사하지만, 양성 변력 및 변시 작용은 특이하다. 따라서 이와 비슷한 작용의 약물은 거의 알려진 바 없고 Oxyfedrine Hydrochloride를 들 수 있다.

本橋<sup>3)</sup>은 관상 동맥 확장제의 기능 및 성능 분류에 있어 심장 기능과 관련을 지어 실질적인 분류를 하고 있다. 그는 심기능 저하를 일으키는 제제, 변화를 초래하지 않는 제제, 그리고 항진시키는 제제로 분류하고 있다.

저자들은 본 약물의 투여 기간 중 특히 장기간 경구 투여에 있어서는 자각 증상의 완화는 현저하여 60%에서 현저한 개선을 확인하였다. 그러나 양성 변력 및 변시 작용의 지표가 될 수 있는 맥박수 및 혈압의 변동에 있어서는 일률적으로 특이할 변화를 찾지 못하였다. 이 분류법에 의하면 trapidil은 항진제에 속한다고 할 수 있다. 그래서 Trapidil은 심기능 저하 또는 심부전 동반성 허혈성 심질환 환자에 투여할 수 있다고 기술하였지만, Ca-길항

제가 협심증 환자에서는 우수한 항협심 효과를 나타내지만 심기능 저하된 예에서는 심부전증을 일으킬 수 있다는 보고와는 대조적인 결과라고 할 수도 있다. 저자들은 임상 및 각종 심장 검사상 심기능 저하 예에서도 심부전의 출현, 악화는 볼 수 없었다.

고혈압과 동맥경화증의 관계에 대하여 많은 연구 결과를 살펴 보면, 혈압이 높을 때 동맥 경화증이 촉진된다고 생각하고 있고, 위험 인자로서 고혈압, 고cholesterol혈증, 담배등을 들 수 있다. 고혈압의 합병 여부는 허혈성 심질환의 예후에 큰 영향을 준다. 약물의 효과 판정에 있어서도 고혈압의 동반 여부는 중요한 인자가 될 수 있다. 이런 점에 있어서도 자세한 관찰 결과 고혈압 합병증이 없는 협심증에서는 15예 중 14예 (93%)에서 Trapidil이 양호하였지만, 고혈압 동반 예에서는 15예 중 11예 (73%)가 효과가 있다고 판명되었다. 약물 투여 전과 투여 중 및 후에 검사한 심전도 검사의 분석에서는 협심증 환자에게 Trapidil 투여 전에 시행한 안정시 심전도상 허혈성 변화를 나타내었던 환자는 17예이었으며 이 가운데 개선을 보인 환자는 5예(29%)였다. 이 소견은 다른 보고자들과 비슷하였다<sup>5,6)</sup>.

투약 전후 시행한 혈액, 뇨, 간기능, 전해질, 혈청 지질 및 혈중 뇨산치에 있어서는 특이한 이상 소견을 관찰할 수 없었다. 矢島<sup>5)</sup> 및 中村<sup>6)</sup>은 Trapidil 2~8주간 투여 상에서는 간기능에 영향을 주지 않았다고 보고하고 있다. 저자들은 2년간 투여하였던 대부분의 환자 예에서도 특별한 이상 소견을 발견할 수 없었다.

최근까지 보고된 본 약제의 부작용을 살펴 보면 鎬木<sup>4)</sup>은 경한 위증상 이외는 특이한 부작용이 없었다고 하였고 矢島<sup>5)</sup>는 변비를 주증상으로 하는 위장 증세, 두통 등을 보고하였지만 투약 중지가 요구될 정도는 아니었다고 하였다. 저자들은 30예의 관찰 중 변비, 위통 및 현기증을 각각 1예 경험하였지만, 투약을 중지할 필요는 없었다.

## 결 론

Trapidil은 양성 변력 및 변시 작용을 가진 항협심증 치료제에 속한다.

협심통의 현저한 개선은 18예(60%), 약간 개선 8예(27%) 및 효과 없던 경우는 30예중 4예(13%)에서 있었다. 심전도의 개선율은 현저한 개선은 29%에서 확인되었다. 본약제 투여 중 혈액, 뇨, 간기능, 전해질 혈청 지질 검사에서는 특이 사항이 없었다.

부작용으로는 변비, 위통 및 현기증이 각각 1예씩 확인되었지만, 투약을 중지할 정도는 아니었다.

## REFERENCES

- 1) Füller H, Hauchild F, Medershn D and Thomas E : *Pharmakologie des 5-Methyl-7-diethyl-amino-S-triazolo [1.5-a] pyrimidin liner verHindurg init Korenarge fässer-Weiterder Wirkung, Die pharmazie*, 26 : 554, 1971
- 2) 岳中典男・石原高文・開一矢・梅田照久 : 심장

혈관계에 대한 5-methyl-diethylamino-S-tridizolo [1.5-a] pyrimidine의 작용. 응용약리 8 : 339, 1974

- 3) 橋本虎六・平則夫・千葉茂侯・小黑捷義・國分 芳木村智彦・久保田克巳 : 5-methyl-7-diethylamino-S-triazolo[1.5-a] pyrimidine의 강심작용과 관상동맥혈관 확장작용에 관하여. 응용약리 8 : 33, 1974
- 4) 鎬木恒男・池田文式・横山正一・星野立夫・清水史郎・杉山知行・内田三千彦・鈴木豊榮・高順律次 : 새로운 관상동맥확장제 *Trapidil*의 심기능에 미치는 영향. 약리와 치료 4 : 261, 1976
- 5) 矢島力・粕川正夫 : 협심발작에 대한 *Trapidil*의 사용 성적. 약리와 치료 4 : 309, 1976
- 6) 中村充男・嶺尾徹・成田充啓・荒川昌昭・松岡謙二・三品頼甫 : 협심증에 대한 *Trapidil* 치료. 진단과 신약 13 : 935, 1976