

# Diltiazem (Herben®) 의 虛血性心臟病에 미치는 影響

—抗狹心症効果を 中心으로—

慶北大學校 醫科大學 內科學教室

蔡 成 澈 · 鄭 萬 洪 · 尹 德 求  
全 在 殷 · 朴 義 顯 · 朴 熙 明

= Abstract =

## Effect of Diltiazem Hydrochloride on Ischemic Heart Disease

—With special reference to the effect on angina pectoris—

Shung Chull Chae, M.D., Man Hong Jung, M.D., Duk Koo Yun, M.D.  
Jae Eun Jun, M.D., Wee Hyun Park, M.D. and Hi Myung Park, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine  
Kyungpook National University  
Taegu, Korea

Effect of diltiazem hydrochloride on cardiac performance with particular reference to the antianginal action was studied in 17 patients with ischemic heart disease, including 12 cases of effort angina, by means of clinical and mechanocardiographic evaluations. All patients were kept on the same medications from at least 2 weeks prior to diltiazem administration until the end of the study, and were prescribed no other antianginal drugs except for liberal use of sublingual nitroglycerin. Diltiazem was given 90mg a day in three divided doses for two weeks. Clinical and mechanocardiographic evaluations, including calculations of pressure rate product (PRP), triple product (TP) and tension time index (TTI), were made before and at a weekly interval after diltiazem administration. After the medication, heart rate, blood pressure and the pre-ejection period (PEP) with its ratio to the ejection time tended to decrease, and the decreases in heart rate and the PEP at the end of two weeks were significant. The PRP, TP and TTI were also significantly decreased at the end of the second week, and the decrease in the TTI was significant even a week after the medication. An antianginal effect, which appeared within few days, was excellent to good in over 90 percent of the cases. These facts suggest that diltiazem hydrochloride has no negative inotropic action and its antianginal effect in its early stage of the drug administration is primarily due to coronary vasodilation and, as the drug is continued, is contributed to possibly by the decrease in the myocardial oxygen consumption as well.

### 緒 論

Calcium (Ca)拮抗劑의 개념이 도입된 이래 이것의 역

력 心血管系疾患에 대한 治療效果에 관한 검토가 활발히 진행되고 있으며 오늘날 臨床에서 사용되고 있는 것만해도 몇가지 종류가 있다. 이들 Ca拮抗劑의 適應症은 藥劑에 따라 차이는 있으나 非典型的의 狹心症<sup>1)</sup>, 不

整脈<sup>2)</sup>, 高血壓<sup>3)</sup>을 비롯해서 肥厚性心筋症<sup>4)</sup>, 肺高血壓<sup>5)</sup>, 그리고 勞作性狹心症<sup>6~8)</sup>에 대한 효과에 관한 보고도 눈에 띄게 되었으며 그 밖에 心筋硬塞에서 心筋保護劑로도 試圖되고 있다<sup>9)</sup>.

그리고 收縮期時間間隔(STI)이 藥物投與前後의 心機能의 변화를 파악하는데 좋은 指標가 된다는 것은 앞서 여러 연구자들에 의해서 보고된 바가 있다<sup>10)</sup>. 한편 pulse rate product (PRP), triple product (TP) 및 tension time index (TTI) 등은 心筋酸素消耗量(MVO<sub>2</sub>)을 반영하는 臨床的 指標로 알려져 있다<sup>11~14)</sup>. 따라서 Ca拮抗劑가 이들 指標에 미치는 영향을 관찰하는 것은 藥劑의 心臟에 대한 효과내지 作用을 평가하는데 유용할 것으로 생각된다.

그러나 우리나라에서는 아직 Ca拮抗劑에 대한 보고가 눈에 띄지 않고 있으므로 著者들은 Ca拮抗劑가운데 冠動脈擴張作用은 강화되 陰性變力作用(negative inotropism)이나 末梢血管擴張作用이 거의 없거나 약한 것으로 알려진 diltiazem (Herben®)의 虛血性心臟病의 心機能에 미치는 영향 특히 抗狹心症作用을 臨床的 및 心機圖學의 方法으로 검토하여 그 성적을 보고하는 바이다.

### 觀察對象 및 方法

心血管系疾患 이외의 合併症이 없는 虛血性心臟病 17例를 觀察대상으로 하였으며 이 가운데 13例는 男子, 4例는 女子였고 이들의 平均年齡은 56歲(43~75歲)였다. 疾患別로는 표 1과 같이 nitroglycerin 舌下投與에 반응하는 典型的勞作性狹心症이 12例로 가장 많았으며 이들 가운데 3例는 陳舊性心筋硬塞을 가진 例였고, 2例는 高血壓, 1例는 陳舊性心筋硬塞 및 高血壓를 동시에 가진 例였다. 狹心症을 가진 12例를 제외한 나머지 5例 가운데 2例는 陳舊性心筋硬塞만이 있었고 1例는 陳舊性心筋硬塞 및 高血壓를 동시에 가졌으며 2例는 心電圖에 심한 虛血性變化(ST, T變化)를 동반하는 高血壓를 가진 例였다. 全例 17例에서 高血壓를 가진 6例 가운데 4例에서는 擴張期血壓이 90~115 mmHg였고, 2例에서는 다같이 120 mmHg였다. Diltiazem은 2週동안 1日 90 mg을 3회에 分服(食後)시켰으며 diltiazem을 投與하기 이전부터 服用하고 있던 藥劑는 diltiazem을 追加하기 2週前부터 全觀察期間동안을 통해서 전혀 바꾸지 않고 그냥 그대로 계속 服用하도록 하였다. 또한 全例에서 nitroglycerin 舌下錠을 제외한 抗狹心症劑는 併用하지 않았다. 그리하여 投藥前과 投

Table 1. Clinical features of patients with ischemic heart disease given diltiazem (n=17)

Clinical feature	No. of cases
Angina pectoris	12
Myocardial infarction, old	7
Hypertention with marked ischemic changes on ECG only	2

Hypertension is present in a total of 6 cases out of 17.

藥後 1週 및 2週에 臨床的評價와 더불어 心電圖(12誘導) 및 心機圖를 기록하여 STI와 함께 PRP, TP 및 TTI를 計測하였으며 그 具體的 方法에 대해서는 앞서 本 敎室에서 상세히 보고한 바가 있다<sup>15, 16)</sup>.

狹心症을 가진 例에서는 diltiazem 投與前 1週동안에 발생한 疼痛의 強度와 發作回數, 持續時間, nitroglycerin 使用回數등과 diltiazem 投與後의 그들을 서로 비교해서 效果를 判定하였으며 그 判定基準는 前의 상 앞서 本 敎室에서 정한 것<sup>17)</sup>에 따라 다음과 같이 하였다. 즉 1) 發作이 완전히 소실되어 nitroglycerin이 필요없게 된 경우를 著効(excellent), 2) 疼痛의 強度와 持續時間이 감소되고 發作回數가 절반이하로 감소된 경우를 有効(good), 3) 疼痛의 強度와 持續時間은 다소 감소되었으나 發作回數나 nitroglycerin 使用回數의 감소가 뚜렷하지 않았던 경우를 輕効(fair), 그리고 4) 症狀의 好轉이 거의 혹은 전혀 없는 경우를 無効(poor)로 判定하였다.

### 成 績

全例 17例 가운데 STI의 計測이 가능했던 15例에서 diltiazem 投與前後의 心搏數 및 血壓의 변화는 표 2와 같다. 心搏數 및 血壓은 投藥後 다소 감소하는 경향을 보였으나 心搏數의 投藥 2週後의 감소만이 유의하였다. 高血壓를 가진 6例 가운데 2例에서는 投藥前의 擴張期血壓이 각각 115 및 95 mmHg였던 것이 88 및 80 mmHg로 하강하여 正常化되었으며 나머지 4例에서는 血壓이 약간 감소하기는 했으나 正常化되지는 못했다.

그리고 STI의 변화가운데 驅血前期(PEP)는 投藥後 감소하는 경향이었으나 2週後의 성적만이 유의하였으며 左心室驅血時間(LVET)에는 投藥에 따른 유의한 변화가 없었다. 한편 PEP/LVET比는 投藥後 다소 감소

Table 2. Changes in heart rate(HR), systolic and diastolic blood pressures(SBP&DBP) before and after administration of diltiazem(n=15)

	Before	One week	Two weeks
HR(/min.)	69±4.1	65±2.7	61±2.3*
SBP(mmHg)	144±6.2	138±5.1	140±4.7
DBP(mmHg)	89±5.2	84±3.5	85±3.2

Figures are mean±SEM.

\*:p<0.02

Table 3. Changes in systolic time intervals before and after administration of diltiazem(n=15)

	Before	One week	Two weeks
PEP(msec)	114±5.7	110±5.1	105±4.3*
LVET(msec)	300±5.1	293±4.7	299±4.9
PEP/LVET	0.38±0.022	0.38±0.021	0.35±0.018

Figures are mean±SEM.

\*:p<0.05

Systolic time intervals are corrected for heart rate by Bazett's formula.

In two cases out of 17, mechanocardiograms are unsatisfactory for measurements.

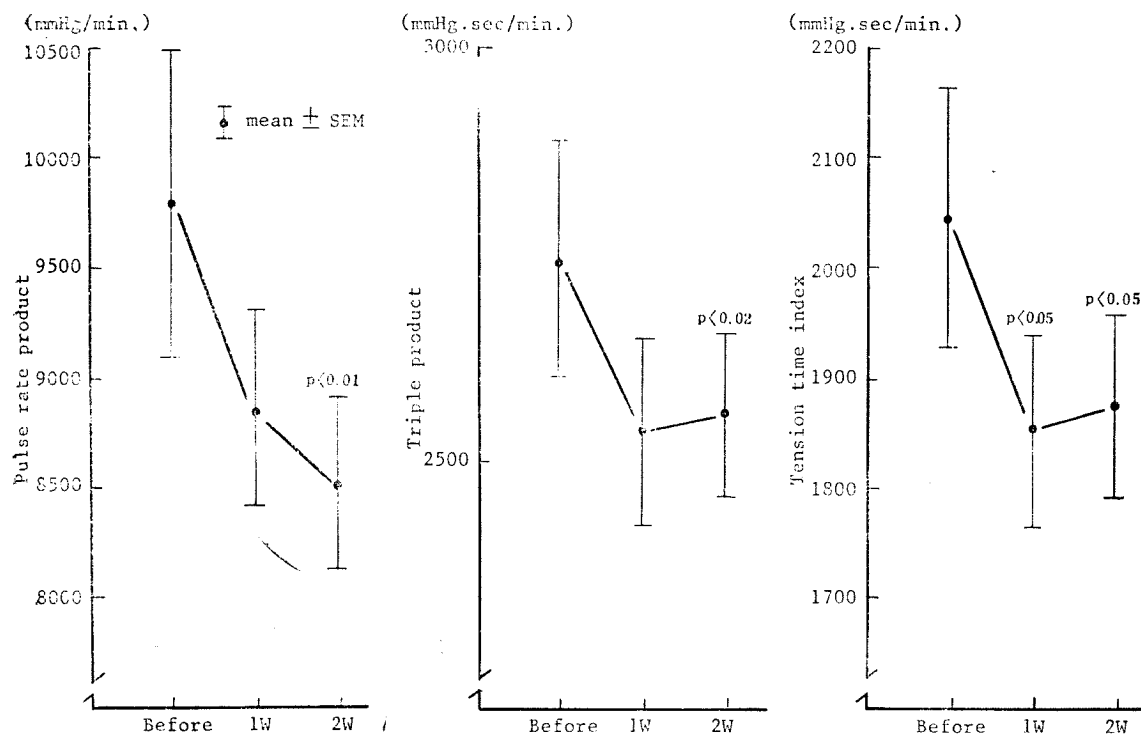


Fig. 1. Changes in pressure rate product, triple product and tension time index before and after administration of diltiazem (n=15).

하는 경향이었으나 유의하지는 않았다(표 3). 그리고  $\dot{MVO}_2$ 를 반영하는 PRP, TP 및 TTI에 미치는 diltiazem의 효과는 표 4 및 그림 1과 같이 이들 3指標가

다 같이 감소했으며 2週後の 감소는 모두 유의하였고 또한 TTI의 감소는 1週後の 것도 유의하였다.

勞作性狹心症을 가진 12例 가운데 患者의 陳述를 믿

Table 4. Changes in pressure rate product (PRP), triple product (TP) and tension time index (TTI) before and after administration of diltiazem (n=15)

	Before	One week	Two weeks
PRP(mmHg/min.)	9805±691.0	8861±449.8	8533±388.4***
TP(mmHg·sec/min.)	2741±140.9	2500±113.7	2525±104.7**
TTI(mmHg·sec/min.)	2045±119.8	1853±85.8*	1871±82.9*
Figures are mean±SEM.	*:p<0.05	**p:<0.02	***:p<0.01.

Table 5. Antianginal effect of diltiazem on patients with angina pectoris

Effect*	No. of cases**
Excellent	6
Good	4
Fair	0
Poor	1

\*: See text for details.

\*\*: One case out of 12 is excluded because of unreliability of patient's statement.

을 수 있다고 생각되는 11例에서 앞서 기술한 效果判定基準에 따라 疼痛의 强度, 發作回數, 持續時間, nitroglycerin 使用回數를 기준으로 判斷한 抗狹心症效果는 표 5와 같이 6例에서는 著効가 있었고, 4例에서는 有効하였으며 나머지 1例에서는 效果가 없었는데 이例는 70歲의 女子로서 약 3年前에 心筋硬塞을 앓았으며 이때부터 계속해서 하루에 수차례의 疼痛發作이 있었던 例였다. 그리고 抗狹心症效果가 있었던 例에서 그 效果는 全例에서 모두 몇일 이내에 나타났다.

投藥前과 投藥後 1週 및 2週에 기록한 心電圖에서 ST, T 變化를 비롯해서 P-R, QRS 및 Q-T 間隔에 變化를 볼 수 없었다. 그리고 投藥中에 1例에서 投藥 1週째에 輕한 眩暈을 호소했으나 投藥을 계속하는 동안에 저절로 소실되었다.

## 考 察

Calcium (Ca)은 體內에서 恒常性(homeostasis)을 유지하고 酵素反應과 骨代謝에 관여하며 興奮細胞(excitable cell)의 電氣의活性化 및 電氣의興奮을 細胞分泌와 筋肉收縮으로 바꾸는 등 그 作用이 다양하다<sup>18)</sup>. 그 가운데서도 心血管系에 미치는 作用은 活動電位 및 pacemaker 電位の 발생, 興奮收縮連結(excitation-con-

traction coupling), 擴張期脫分極 및 energy의 저장과 이용에 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>18~20)</sup>.

한편 哺乳動物의 心筋의 電氣의興奮은 ion이 細胞膜에서 細胞안으로 들어가는 여러 通路(channel)들에 의해서 좌우된다고 한다<sup>21)</sup>. 지금까지 알려진 通路에는 3가지가 있는데<sup>21~23)</sup> 첫째는 sodium 또는 fast inward channel이고, 둘째는 calcium 또는 slow inward channel이며 셋째로는 최근에 알려진 magnesium을 운반하는 channel이라고 하며<sup>23)</sup> Ca은 둘째의 slow inward channel과 Na<sup>+</sup>-Ca<sup>++</sup>交換機轉에 의하거나, 筋質細網(sarcoplasmic reticulum)으로부터 細胞質內로 들어와서 앞에서 언급한 여러 作用을 나타낸다고 한다<sup>24)</sup>. 그리고 slow inward channel에 의한 Ca의 細胞안으로의 이동은 비록 그 量은 적지만 다른 機轉 즉 細胞안의 Ca貯藏庫(calcium stores)로부터의 Ca放出도 일으키기 때문에 그 效果가 크다고 한다<sup>24)</sup>. 한편 slow inward channel은 心房, 心室 및 Purkinje纖維의 대부분에서 活動電位가 발생할 때 初期上昇部를 제외한 나머지 上昇부와 plateau phase 및 興奮收縮連結(excitation-contraction coupling)등에 작용을 하며<sup>25)</sup> 여기에는 2가지 型이 있는 것으로 알려져 있다<sup>26)</sup>. 그 하나는 電位依存性(voltage dependent)이며 다른 하나는 感受器依存性(receptor dependent)이다.

1969年 Fleckenstein<sup>27)</sup>에 의해서 Ca拮抗劑의 개념이 도입된 후 여러가지 藥劑가 소개되어 서론에서 언급한 바와같이 狹心症<sup>1,6~8)</sup>, 不整脈<sup>2)</sup>, 高血壓<sup>3)</sup>, 肥厚性心筋症<sup>4)</sup>등에 사용되고 있으며 최근에는 急性心筋硬塞에서 心筋保護劑<sup>9)</sup>로서 그리고 肺高血壓<sup>5)</sup>, 肺浮腫<sup>28)</sup> 및 心不全<sup>29)</sup>에도 사용한 보고가 눈에 띄고 있다. 대표적인 Ca拮抗劑로는 verapamil, nifedipine, perhexiline, prenylamine, lidoflazine 등이 있고 근래에 日本에서 개발된 diltiazem<sup>30)</sup>도 세계 여러 곳에서 활발한 연구가 진행되고 있다. 이들 소위 Ca拮抗劑는 다른 종류의 藥劑 예를 들면 β-遮斷劑등과는 달리 藥劑 서로 사이에 構造의인 共通點이 없는 서로 相異한 藥劑로서

그 작용도 어떤 단일한 機轉에 의하는 것 같지는 않고 또한 이들의 정확한 作用部位 및 機轉에 대한 의문점도 많다. 그러나 대부분이 slow inward channel 특히 電位依存性部位에 작용한다고 생각되며<sup>26)</sup> 통틀어 Ca 拮抗劑 또는 Ca 通路遮斷劑(calcium channel blocker)라고 불리어지고 있다. 그리고 특히 洞結節의 pacemaker와 房室結節의 近位部는 주로 이 slow inward channel의 영향만을 받으므로<sup>18)</sup> 이들 藥劑의 心傳導系에 미치는 영향은 대단히 클 것으로 생각되고 있다.

Ca 拮抗劑가 心血管系에 미치는 주된 작용은 일반적으로 陰性變力作用, 陰性變搏作用(negative chronotropism), 陰性變傳導作用(negative dromotropism) 및 血管擴張作用으로 알려져<sup>31)</sup> 있으나 이들 작용은 藥劑마다 서로 그 정도가 다르고 이들의 複合作用으로 나타나는 血行動態에 미치는 영향도 어느 작용이 더 강한지에 따라 서로 다르므로 같은 Ca 拮抗劑라도 각 藥劑의 適應症에는 차이가 있다. 그리고 Ca 拮抗劑의 藥劑에 따른 작용의 이러한 차이에 대한 설명으로는 Ca 拮抗劑가 작용하는 Ca 通路가 하나 이상이거나, 여러 조직의 Ca 通路의 Ca 拮抗劑에 대한 감수성이 Ca 拮抗劑의 종류에 따라 서로 다르기 때문일 것이며 예를 들어 房室結節의 通路는 verapamil에 대한 감수성이 크고, 平滑筋의 通路는 verapamil과 nifedipine, 心筋의 通路는 perhexiline에 더 예민하기 때문일 것이라는 등의 가설<sup>32)</sup>이 있으나 아직 더 연구되어야 할 과제인 것으로 생각된다.

Diltiazem은 benzothiazepine 誘導體<sup>30)</sup>로서 지금까지 밝혀진 작용으로는 冠動脈擴張作用이 강하고<sup>33)</sup> 末梢動脈擴張作用은 약하며<sup>33)</sup> 陰性變力作用은 거의 없거나 미약하다고 한다<sup>34)</sup>. 그러나 陰性變搏作用은 다른 作用에 비해서 비교적 강하여<sup>35)</sup> 心搏數를 다소 감소시키며 血壓에 대한 효과는 없거나 다양하다고 한다<sup>36)</sup>. 本 觀察에서도 心搏數는 diltiazem 投與 2週後에는 유의하게 감소되었으나 血壓은 血壓이 正常화된 2例의 高血壓을 제외하면 전체적으로는 유의한 변화가 없었다.

그리고 diltiazem의 心機能에 미치는 영향에 대해서 Walsh등<sup>34)</sup>은 動物實驗에서 心機能자체에는 큰 영향을 미치지 않는다고 하였다. 그러나 Sato등<sup>30)</sup>은 心搏出量이 증가했다고 하였으며, Low<sup>37)</sup>등은 diltiazem(1日 240 mg)을 服用시키면 驅血分割이 증가한다고 하였으나 Kinoshita등<sup>38)</sup>은 心係數가 오히려 약간 감소한다고 하여(60 mg 1回 服用) 그 성적이 다양함을 알 수 있다. 本 觀察에서는 PEP가 投藥後 감소하여 2週後에는

유의하게 감소하였고 LVET에는 거의 변화가 없었으며 PEP/LVET比와 血壓은 감소하는 경향을 보였다. 따라서 PEP 및 PEP/LVET比의 감소는 diltiazem에 의한 약간의 末梢血管擴張에 따른 後負荷의 감소와 冠血流量의 증가에 의해서 心機能이 개선되었을 것으로 설명할 수 있을 것으로 추측된다.

한편 diltiazem의  $\dot{MVO}_2$ 를 반영하는 PRP에 대한 효과도 보고에 따라 그 성적이 다양하여 Nakayama<sup>39)</sup>는 PRP가 감소한다고 하였고, Koizawa 등<sup>40)</sup>은 PRP 자체에는 변화가 없었으나  $\dot{MVO}_2$ 에는 血壓과 心搏數 이외에 驅血時間, 左心室容積 및 心筋收縮力등도 관여하기 때문에  $\dot{MVO}_2$ 가 감소되었을 가능성을 배제할 수는 없다고 하였다. 本 觀察에서 PRP, TP 및 TTI의 감소는 비록 對象의 例數는 적었으나 diltiazem이  $\dot{MVO}_2$ 를 감소시키는 것을 나타내는 것으로 추측된다. 그리고 diltiazem의 抗狹心症效果의 機轉으로는 心搏數 및 收縮期血壓의 감소로 인한  $\dot{MVO}_2$ 의 감소와 冠動脈擴張에 의한 虛血性心內膜下心筋에의 血流量의 증가, 그리고 側副循環(collateral circulation)의 증가등이 지적되고 있고<sup>37,40,42)</sup> 또한 心筋收縮力의 감소도 그 機轉의 하나로 생각되고 있으나 여기에 대해서는 아직 명백하지 않다. 즉 Sato 등<sup>30)</sup>은 心筋收縮力이 약간 감소했다고 했고, Bourassa 등<sup>43)</sup>은 心筋收縮力에 변화가 없는 것이 다른 Ca 拮抗劑에 비해서 diltiazem의 장점이라고 하였다. 勞作性狹心症에 대한 diltiazem의 효과에 대한 보고는 아직 비교적 드문 실정이며<sup>39,40,44)</sup>, Shioda 등<sup>44)</sup>은 16명의 勞作性狹心症 가운데 13명에서는 疼痛이 완전히 소실되었으며 나머지 6명에서도 疼痛의 빈도는 현저히 감소했다고 하였다. 本 觀察에서 11명의 勞作性狹心症 가운데 10명에서 投藥 수일 이내에 효과가 나타났고, 그 가운데 6명에서는 著効가 있었다는 것은 대체로 다른 보고와 일치한다. 이상의 성적을 요약하면 diltiazem은 陰性變力作用을 가지지 않으며 그것의 抗狹心症效果는 投與 수일내에 나타나나 心搏數나  $\dot{MVO}_2$ 를 반영하는 指標는 2週後에 유의하게 감소하는 것으로 보아 그 初期效果는 아마도 주로 冠動脈擴張으로 초래되며 服藥을 계속하는 동안에 心搏數 및  $\dot{MVO}_2$ 의 감소도 相乘的作用을 나타낼 것이라 하겠다. 이와같이 diltiazem은 뚜렷한 陰性變力作用없이 冠血流量을 증가시키며 거기에서  $\dot{MVO}_2$ 의 감소도 결들여 抗狹心症效果를 나타낸다는 사실은 종전의 狹心症治療劑인 硝酸鹽이나  $\beta$ -遮斷劑와는 달리 직접 혹은 간접적으로 心機能을 저하시키지 않는다는 점이 특징이라 하겠다.

Diltiazem의 心電圖의 ST, T波 변화에 미치는 영향에 관해서 Nakayama<sup>59)</sup>는 8週間の 服用으로 狹心症 19例 가운데 11例에서 正常化되었으며, 6例에서는 변화가 없었고 2例에서는 好轉이 있었다고 했으나 本觀察에서는 2週間の 投藥으로 뚜렷한 변화가 없었으며 이러한 차이는 投藥期間의 차이에 의한지 모르겠다.

Diltiazem의 副作用으로는 드물게 房室結節의 傳導障礙, 發疹, 眩暈, 頭痛, 顔面紅潮, 胃腸障礙, 浮腫, 搔痒感등이 있다고 하나 그 빈도와 정도는 경미하며 대다수에서는 계속 投藥해도 큰 문제를 일으키지 않고 投藥을 중지해야 하는 경우는 드문 것으로 알려져 있다.<sup>31, 59, 44)</sup> 本觀察에서도 1例에서만 가벼운 眩暈이 있었고 또한 心電圖에서도 P-R, QRS 및 Q-T間隔에 변화를 볼 수 없었다.

## 要 約

虛血性心臟病 17例(勞作性狹心症 12例 포함)에 鹽化 diltiazem 1日 90 mg을 3회에 分服시키면서 投藥前과 投藥後 2週 동안 1週間隔으로 臨床的評價와 더불어 心機圖 및 心電圖를 기록하여 收縮期時間間隔과 心筋酸素消耗量을 반영하는 pressure rate product (PRP), triple product (TP) 및 tension time index (TTI)를 計測하여 그 성적을 서로 비교 검토하였다. 이들 全例는 diltiazem 投與 2週前부터 2週後까지 종전부터 사용하던 藥劑의 變경을 하지 않았으며 抗狹心症藥劑로는 nitroglycerin 舌下錠의 사용만을 허용하였다.

Diltiazem 投與後 心搏數와 血壓은 감소하는 경향이었으나 2週後의 心搏數의 감소만이 유의하였다. 收縮期時間間隔가운데서는 PEP가 投藥 2週後에 유의하게 감소하였으나 PEP/LVET比에는 유의한 변화가 없었다. 한편 PRP, TP 및 TTI도 감소하는 경향을 보였으며 diltiazem 投與 2週後의 감소는 유의하였고, TTI의 감소는 1週後의 것도 유의하였다. 勞作性狹心症에 대한 効果로는 11例 가운데 10例에서 有効하였고 그 가운데 6例에서는 著効가 있었으며 抗狹心症效果는 全例에서 몇일 이내에 나타났다. 이러한 사실로 보아 diltiazem은 陰性變力作用을 가지지 않으며 그것의 抗狹心症效果는 처음에는 주로 冠血流量의 증가로써 초래되나 投藥을 계속하는 동안에 心筋酸素消耗量의 감소도 함께 관여하게 되는 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Endo, M., Kanda, I., Hosoda, S., Hayashi, H., Hirosawa, K. and Konno, S.: *Prinzmetal's variant form of angina pectoris: reevaluation of mechanisms. Circulation*, 52:33, 1975.
- 2) Schamroth, L., Krikler, D.M. and Garrett, C.: *Immediate effects of intravenous verapamil in cardiac arrhythmias. Br. Med. J.*, 1:660, 1972.
- 3) Aoki, K., Kondo, S., Mochizuki, A., Yoshida, T., Kato, S., Kato, K. and Takikawa, K.: *Antihypertensive effect of cardiovascular  $Ca^{2+}$ -antagonist in hypertensive patients in the absence and presence of beta-adrenergic blockade. Am. Heart J.*, 96:218, 1978.
- 4) Kaltenbach, M., Hopf, R., Kober, G., Bussmann, W.-D., Keller, M. and Petersen, Y.: *Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil. Br. Heart J.*, 42:35, 1979.
- 5) Camerini, F., Alberti, E., Klugmann, S. and Salvi, A.: *Primary pulmonary hypertension: effects of nifedipine. Br. Heart J.*, 44:352, 1980.
- 6) Neumann, M. and Luisada, A.A.: *Double blind evaluation of orally administered iproveratril in patients with angina pectoris. Am. J. Med. Sci.*, 251:552, 1966.
- 7) Sandler, G., Clayton, G.A. and Thornicroft, S.G.: *Clinical evaluation of verapamil in angina pectoris. Br. Med. J.*, 3:224, 1968.
- 8) Mueller, H.S. and Chahine, R.A.: *Interim report of multicenter double-blind, placebo-controlled studies of nifedipine in chronic stable angina. Am. J. Med.*, 71:645, 1981.
- 9) Clark, R.E., Christlieb, I. Y., Henry, P.D., Fischer, A.E., Nora, J.D., Williamson, J.R. and Sobel, B.E.: *Nifedipine: a myocardial protective agent. Am. J. Cardiol.*, 44:825, 1979.
- 10) Lewis, R.P., Rittgers, S. E., Forester, W.F. and Boudoulas, H.: *A critical review of the systolic time intervals. Circulation*, 56:146, 1977.
- 11) Gerola, A., Feinberg, H. and Katz, L. N.: *The oxygen cost of cardiac hemodynamic activity. Physiologist*, 1:31 (Abstract), 1957.
- 12) Robinson, B.F.: *Relation of heart rate and*

- systolic blood pressure to the onset of pain in angina pectoris. *Circulation*, 34:1073, 1967.
- 13) Lindquist, V.A.Y., Spangler, R.D. and Blount, S.G.: A comparison between the effects of dynamic and isometric exercise as evaluated by the systolic time in intervals in normal man. *Am. Heart J.*, 85:227, 1973.
  - 14) Sarnoff, S.J., Braunwald, E., Welch, G.H., Case, R.B., Stainby, W.N. and Macruz, R.: Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension time index. *Am. J. Physiol.*, 192: 148, 1958.
  - 15) 李晟東, 朴熙明: 健康人의 心機圖. 大韓內科學會雜誌, 20:391, 1977.
  - 16) 崔龍煥, 朴熙明: 健康人의 心力係數, pressure rate product, triple product 및 tension time index. 慶北醫大雜誌, 18:333, 1977.
  - 17) 徐正授, 權寧軼, 丁泰勲, 朴熙明: Fenalcomine hydrochloride(Cordoxene®)의 狹心症에 대한 效果의 檢討. 循環器, 11:221, 1981.
  - 18) Antman, E.M., Stone, P.H., Muller, J.E. and Braunwald, E.: Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part 1: Basic and clinical electrophysiologic effects. *Ann. Int. Med.*, 93:875, 1980.
  - 19) Morad, M. and Maylie, J.: Calcium and cardiac electrophysiology: some experimental considerations. *Chest*, 78(Suppl):166, 1980.
  - 20) Dargie, H., Rowland, E. and Krikler, D.: Role of calcium antagonists in cardiovascular therapy. *Br. Heart J.*, 46:8, 1981.
  - 21) Trautwein, W.: Membrane currents in cardiac muscle fibers. *Physiol. Rev.*, 53:793, 1973.
  - 22) Beeler, G.W. Jr. and Reuter, H.: Membrane calcium current in ventricular myocardial fibers. *J. Physiol.(London)*, 207:191, 1970.
  - 23) Späh, F. and Fleckenstein, A.: Evidence of a new, preferentially Mg carrying, transport system besides the fast Na and the slow Ca channels in the excited myocardial sarcolemma membrane. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 11:1109, 1979. (Quoted by Dargie<sup>20</sup>).
  - 24) Fabiato, A. and Fabiato, F.: Calcium and cardiac excitation-contraction coupling. *Annu. Rev. Physiol.*, 41:473, 1979(Quoted by Stone<sup>31</sup>).
  - 25) Ellrodt, G., Chew, C.Y.C. and Singh, B.N.: Therapeutic implications of slow-channel blockade in cardiocirculatory disorders. *Circulation*, 62:669, 1980.
  - 26) Triggle, D.J. and Swamy, V.C.: Pharmacology of agents that affect calcium: agonists and antagonists. *Chest*, 78(Suppl):174, 1980.
  - 27) Fleckenstein, A., Tritthart, H., Fleckenstein, B., Herbst, A. and Grün, G.: Eine neue Gruppe kompetitiver Ca<sup>++</sup>-Antagonisten(Iproveratril, D 6000, Prenylamin) mit starken Hemeffekten auf die elektromechanische Koppelung im Warmblüter-myokard. *Pflugers Arch.*, 307:R25, 1969(Quoted by Dargie<sup>20</sup>).
  - 28) Polese, A., Fiorentini, C., Olivari, M. and Guazzi, M.: Clinical use of a calcium antagonistic agent(nifedipine) in acute pulmonary edema. *Am. J. Med.*, 66:825, 1979.
  - 29) Klugmann, S., Salvi, A. and Camerini, F.: Hemodynamic effects of nifedipine in heart failure. *Br. Heart J.*, 43:440, 1980.
  - 30) Sato, M., Nagao, T., Yamaguchi, I., Nakajima, H. and Kiyomoto, A.: Pharmacological studies on a new 1,5-benzothiazepine derivative (CRD-401). *Arzneim.—Forsch.*, 21:1338, 1971.
  - 31) Stone, P.H., Antman, E.M., Muller, J.E. and Braunwald, E.: Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders. Part 2: Hemodynamic effects and clinical applications. *Ann. Int. Med.*, 93:886, 1980.
  - 32) Opie, L.H.: Calcium antagonists. *Lancet*, 1: 806, 1980.
  - 33) Nagao, T., Sato, M., Nakajima, H. and Kiyomoto, J.: Studies on a new 1,5-benzothiazepine derivative(CRD-401): II. Vasodilator actions. *Jpn. J. Pharmacol.*, 22:1, 1972(Quoted by Stone<sup>31</sup>).
  - 34) Walsh, R., Badke, F. and O'Rourke, R.: Differential effects of diltiazem and verapamil on left ventricular performance in conscious dogs. *Circulation*, 60(Suppl II): II-15(Abstract),

- 1979.
- 35) Henry, P.D.: *Comparative pharmacology of calcium antagonists: Nifedipine, verapamil and diltiazem*. *Am. J. Cardiol.*, 46:1047, 1980.
  - 36) Debaisieux, J.C., Theroux, P., Waters, D.D., Mizgala, F. and Bourassa, M.G.: *Hemodynamic effects of nifedipine and diltiazem after an acute myocardial infarction*. *Circulation*, 60 (Suppl II):82(Abstract), 1979.
  - 37) Low, R.I., Takeda, P., Lee, G., Mason, D.T., Awan, N.A. and DeMaria, A.N.: *Effects of diltiazem induced calcium blockade upon exercise capacity in effort angina due to chronic coronary artery disease*. *Am. Heart J.*, 101: 713, 1981.
  - 38) Kinoshita, M., Motomura, M., Kusukawa, R. and Kawakita, S.: *Comparison of hemodynamic effects between  $\beta$ -Blocking agents and a new antianginal agent, diltiazem hydrochloride*. *Jpn. Circ. J.*, 43:587, 1979(Quoted by Henry<sup>35)</sup>).
  - 39) Nakayama, I.: *Clinical effect of diltiazem on angina of effort in relation to dosage of nitroglycerin*. *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.*, 17:410, 1979.
  - 40) Koiwaya, Y., Nakamura, M., Mitsutake, A., Tanaka, S. and Takeshita, A.: *Increased exercise tolerance after oral diltiazem, a calcium antagonist, in angina pectoris*. *Am. Heart J.*, 101:143, 1981.
  - 41) Takeda, K., Nakagawa, Y., Katano, Y. and Imai, S.: *Effects of coronary vasodilators on large and small coronary arteries of dogs*. *Jpn. Heart J.*, 18:92, 1977.
  - 42) Bache, R.J. and Dymek, D.J.: *Effect of diltiazem on myocardial blood flow*. *Circulation*, 65(Suppl I): I-19, 1982.
  - 43) Bourassa, M.G., Cote, P., Theroux, P., Tubau, J.F., Genain, C. and Waters, D.D.: *Hemodynamics and coronary flow following diltiazem administration in anesthetized dogs and in humans*. *Chest*, 78(Suppl):224, 1980.
  - 44) Shioda, K., Maeda, K., Itsumi, H., Yagi, Y., Oshiro, T., Kawamura, S., Kurata, N., Kondo, T. and Imako, K.: *Evaluation of clinical effects of diltiazem hydrochloride(Herbesser) on ischemic heart disease-with special reference to angina pectoris*. *J. Adult Dis.*, 5:198, 1975.