

Dipyridamole 부하 심근 SPECT에서 Dipyridamole의 작용과 부작용

경희대학교병원 핵의학과*, 서울대학교병원 핵의학과

양형인* · 이동수 · 여정석 · 배상균
최창운 · 정준기 · 이명철 · 고창순

= Abstract =

The Effect and Side Effect of Dipyridamole in Myocardial SPECT

Hyung In Yang, M.D*, Dong Soo Lee, M.D., Jeong Suk Yeo, M.D., Sang Kyun Bae, M.D.
Chang Woon Choi, M.D., June-Key Chung, M.D., Myung Chul Lee, M.D. and Chang-Soon Koh, M.D.

*Department of Nuclear Medicine, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea
Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Dipyridamole is an agent that may be used to noninvasively evaluate coronary artery disease. The effect of dipyridamole infusion its generally related to its induced peripheral vasodilatory effect. In normal person, heart rate is generally increased slightly while blood pressure decrease, but the achieved double product and related myocardial oxygen consumption have no significant change. The purpose of this study is to examine the effect and side effect of dipyridamle, and to compare different response to dipyridamole among the patients.

We evaluated 847 patients who underwent dipyridamole stress myocardial SPECT. 93.6% of them had induced hypotension, 0.9% showed no change of blood pressure, 5.5% had increased blood pressure. 8.3% had no change of pulse rate more than 10% of basal pulse rate. Among diabetes, 16.9% was not change of pulse rate, 6.7% in non-diabetes. There was no significant correlation between age and rate pressure product rest(RPPr), in patiens without perfusion defects on SPECT($y=7.1x+48.4$ $r=0.13$ $p>0.01$). As increasing age, RPPs/RPPr was declined($y=-11.6x+68.9$ $r=0.17$ $p<0.01$), similar results were obtained in patients with perfusion defect. The size of perfusion defect on myocardial SPECT have no correlation between RPPr and RPPs/RPPr. The side effects of dipyridamole included chest pain and chest tightness, headache, abdominal pain, dizziness, nausea, and dyspnea. As increasing age, dipyridamole-induced cardiac work at rest was increased, cardiac response to dipyridamole was decreased.

Key Words: Dipyridamole, Myocardial SPECT, Pulse pressure product

서 론

관상동맥질환으로 손상된 심근에서 생존심근부위를 찾고자 하여 약물부하검사가 시행되고 있다. 약물부하 검사에는 dipyridamole이나 adenosine 등이 쓰이고 있다. Dipyridamole은 정맥주사시에 매우 안전한 것으로

알려져 있고 그 효과는 운동부하검사와 동일한 것으로 되어 있다. Dipyridamole을 정맥주사했을 때 그 효과는 대개 전신혈관 확장에 의한 증상으로 혈압하강, 심계항진, 두통, 어지러움, 안면홍조 등이 흔히 나타나고 흉통이나 복통, 오심 등이 나타날 수 있다¹⁾. 대개의 환자에서는 전형적인 반응을 보이지만 일부 환자에게서는 비전형적인 반응을 보이는 경우가 있어 dipyridamole 심

근 SPECT를 시행받은 환자에서 그 반응 양상과 부작용에 관하여 조사하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

89년 1월부터 92년 10월까지 서울대학교병원에서 dipyridamole 심근 SPECT를 시행받은 847명을 대상으로 하였다. 대상환자들의 평균연령은 55세였으며 남자가 504명 여자가 224명이었다. 이들 중 혈압과 맥박수의 변화에 대한 기록이 누락된 환자가 145명으로 혈압맥박수의 곱에 관한 분석에서 702명을 대상으로 하였다.

2. 방 법

Dipyridamole은 0.14 mg/kg/min.을 4분간 정맥주사하고 검사 전후 2분 간격으로 혈압과 맥박수를 측정하였다. 검사동안 심전도를 모니터하였다. Dipyridamole 주사후 7분째 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 10 mCi 또는 ^{201}Tl 2 mCi를 정맥주사하고 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 는 주사후 1시간에 ^{201}Tl 은 주사후 5분에 심근영상을 얻었다. $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 는 주사후 30분경에 지방식이를 시행하여 간과 담낭의 방사능을 감소시켰다. 검사 기간동안 환자의 증상과 활력증후를 관찰하였다.

3. 분 석

Dipyridamole부하에 대한 심장의 반응을 평가하기 위해 휴식기의 혈압과 맥박수의 곱(rate pressure product rest; RPPr)과 dipyridamole부하시의 혈압과 맥박수의 곱(rate pressure product stress; RPPs), dipyridamole부하시와 휴식기의 혈압과 맥박수의 비(RPPs/RPPr)를 구하였고 연령과 이들간의 상관관계는 multiple regression을 이용하여 분석하였다. 심근 SPECT 상에서 의미있는 관류결손이 있는 환자와 관류결손이 없는 환자군으로 나누어 이들 지표에 대해 비교하였으며 이 과정에서 값이 누락된 예가 있어 702명이었고 각각 234명과 468명이 비교되었다.

결 과

1) Dipyridamole 투여후 나타난 부작용으로는 흉통(24.8%)이나 흉부불쾌감(20.3%)이 가장 많았고 두통

이 14.8%, 숨이 차다고 한 예가 4.6%, 복통이 4.3%, 어지러움이 2.2%의 빈도를 보였다. 그 이외에 10.9%의 환자에서 얼굴이 화끈거림, 메스꺼움 등을 호소하였다(Table 1).

2) Dipyridamole 투여후 대부분의 환자에서 혈압감소를 보여 93.6%에서 혈압이 감소하였고, 0.9%에서

Table 1. Dipyridamole-Induced Side Effects(Incidence)

Chest pain	24.8
Chest discomfort	20.3
Headache	14.8
Dyspnea	4.6
Abdominal pain	4.3
dizziness	2.2
Others (flushing, nausea, etc)	10.9

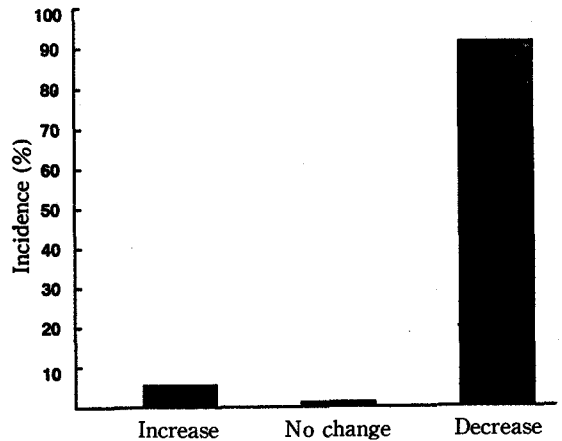


Fig. 1. Blood pressure response after dipyridamole infusion. In most of the patients, blood pressure was declined.

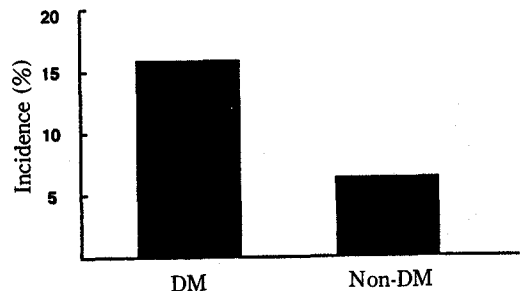


Fig. 2. Non-response rate of pulse rate after dipyridamole infusion between DM and non-DM ($p < 0.005$)

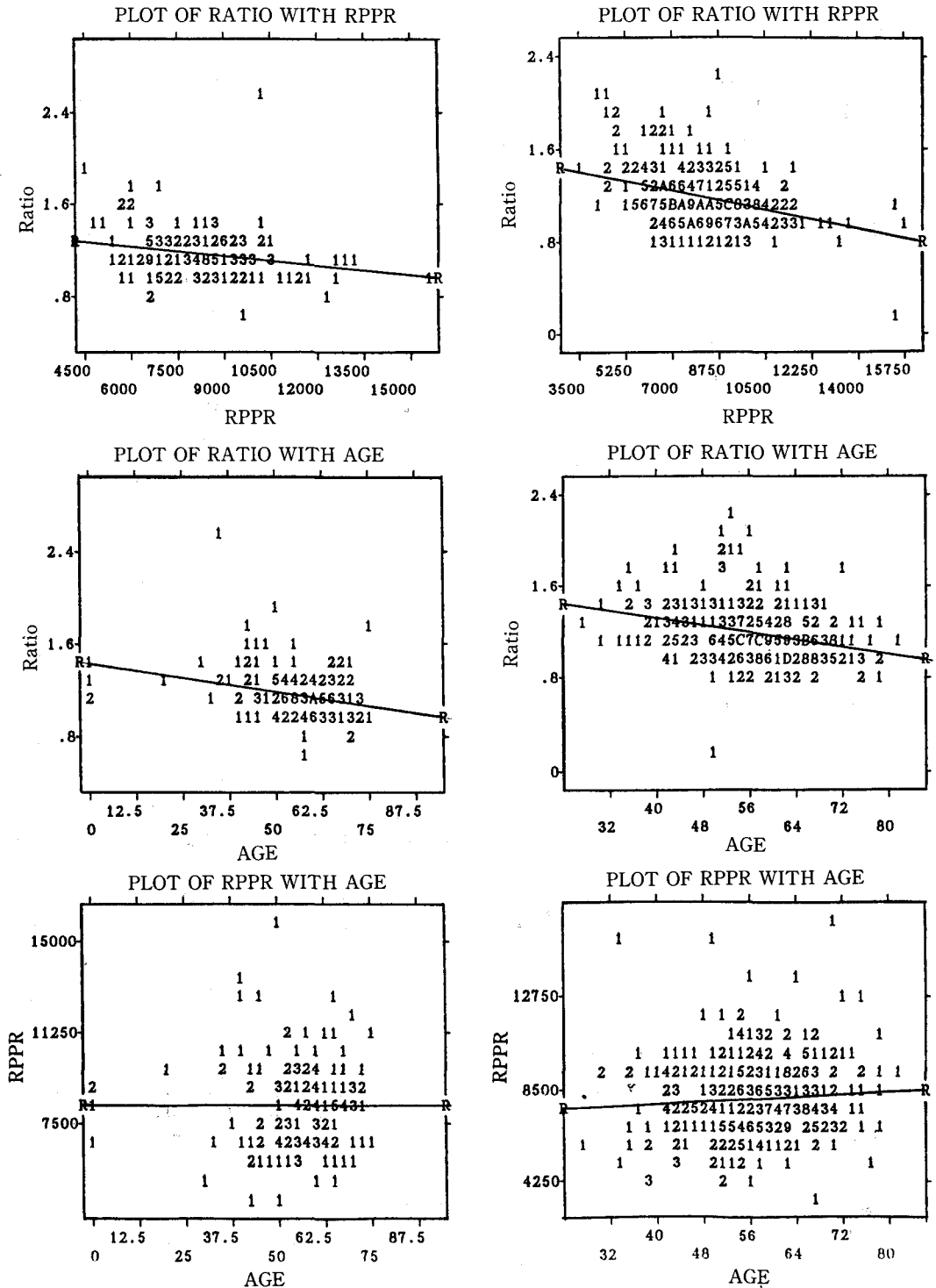


Fig. 3. Scattergram of variables between patients without perfusion defect (Lt side) and patients with perfusion defect (Rt side). a. $y = -4252x + 14336$ $r = 0.33$ b. $y = -4337x + 13842$ $r = 0.41$ c. $y = -11.6x + 68.9$ $r = 0.17$ d. $y = -10.9x - 68.3$ $r = 0.17$ e. $y = 7.1x + 48.48$ $r = 0.13$ f. $y = 8.1x + 48.5$ $r = 0.15$

혈압이 변동이 없었고, 5.5%에서는 오히려 혈압이 증가하였다(Fig. 1). 혈압이 증가하거나 변동이 없었던 예들 중 당뇨병환자(118명 중)의 4.2%, 비당뇨환자(729명)의 5.7%에서 혈압이 증가하였다(Fig. 2).

3) Dipyridamole부하전의 맥박수에 비해 10%이상의 증가를 보이지 않은 경우는 전체 대상환자의 8.3%였다. 당뇨병환자의 16.9%, 비당뇨환자의 6.7%에서 맥박수의 증가를 보이지 않았다($p < 0.005$).

4) 심근 SPECT상 관류결손이 없는 234명에서 연령과 RPPr의 관계는 $y = 7.1x + 48.4$ ($r = 0.13$)이었다. 연령이 증가함에 따라 RPPs/RPPr는 감소하는 경향을 보였다($y = -10.9x + 68.3$ ($r = 0.17$)), RPPr과 RPPs/RPPr의 상관관계는 관류결손이 없는 환자군과 관류결손이 있는 환자군에서 각각 $y = -4252x + 14336$ ($r = 0.33$), $y = -4337x + 13842$ ($r = 0.41$)이었다(Fig. 3).

5) 휴식기 심근의 관류결손이 있는 환자군에서 심근의 관류결손의 크기와 RPPr과 RPPs/RPPr은 관련이 없었다(Fig. 4).

고 찰

허혈성 심질환 환자의 심근상태를 평가하기 위하여 운동부하나 약물부하를 시행하면서 심전도를 하거나 심에코, 심근 SPECT 등이 이용되고 있다. 이들 검사들은 관상동맥협착으로 인한 국소병변부위의 혈류상태나 국소심근벽의 운동이상을 찾아낸다. 운동부하검사는 심근

의 산소요구량을 증가시키고 이차적으로 안정시 보다 관상동맥혈류를 2배에서 4배까지 증가시킨다^{2~4)}. 운동으로 인한 산소요구량의 증가에 대해 관상동맥협착부위는 관상동맥혈류의 증가가 제한되어 국소 허혈상태를 유발한다. 이와함께 허혈로 인한 증상과 징후가 나타날 수 있으며 심전도의 변화나 심근 SPECT상에서 관류감소부위로 나타날 수 있다. 심근 SPECT에서 운동부하검사는 허혈부위를 찾아내는데 예민한 검사이지만 여러가지 제한점이 있다. 운동부하검사는 말초혈관 질환이나 뇌졸중, 신경질환, 관절질환 등으로 운동이 어려운 환자에서 시행하기가 어려우며 나이가 많은 환자에서는 충분한 운동부하를 하기가 어렵다. 이런 환자에서는 운동부하대신에 약물부하를 시행하여 대신할 수 있다. 약물부하에는 dobutamine이나 dipyridamole, adenosine 등이 주로 쓰이고 있으며 심근 SPECT에서는 주로 dipyridamole이 이용되고 있다^{5~9)}.

Dipyridamole은 pyrimidopyrimidine 화합물로 항혈전, 혈관확장제이다. 분자량은 504이며 지방친화성과 약산성을 띠고 있다. 간에서 일차적으로 대사되고 담즙으로 배설된다. Dipyridamole의 작용기전은 완전히 알려져 있지 않으나 이제까지 보고에 의하면 혈소판의 cyclic adenosine monophosphate(cAMP)의 세포내 농도를 증가시키며 dipyridamole이 혈관내피세포에서 adenosine이 섭취되는 것을 억제하고 적혈구막을 변형시켜 membrane-bound adenosine deaminase에 의한 adenosine대사를 억제시켜 adenosine의 혈중농도를 증

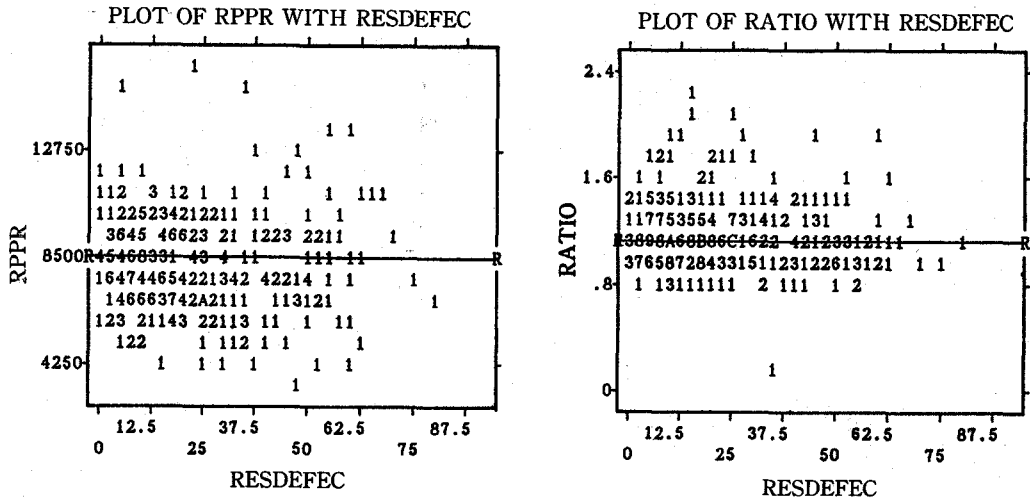


Fig. 4. Scattergram of ratio and RPPr in patients with rest perfusion defect.

가시킨다. Adenosine은 에너지대사의 nucleotide mediator이고 강력한 세동맥확장제의 역할을 한다. Dipyridamole은 간접적으로 adenosine의 농도를 증가시켜 관상동맥계의 세동맥과 전모세혈관을 확장시켜 안정상태의 3배에서 5배까지 관상동맥 혈류를 증가시킨다¹⁰⁻¹³).

Dipyridamole 투여후의 증상은 대개가 말초혈관확장으로 인한 증상으로 안면홍조, 두통, 어지러움, 메스꺼움 등을 호소하며 흉부불쾌감이나 흉통을 호소하기도 한다. 또 말초혈관의 확장으로 인해 혈압이 저하되고 맥박수가 증가한다^{6,8,13-16}. 그러나 이런 전형적인 반응외에 오히려 혈압이 증가하거나 맥박수의 증가가 10%이상 증가되지 않거나 변동이 거의 없는 경우도 종종 관찰된다. 정상인에서 안정상태와 운동부하후 혈역동학적인 예측치로 혈압과 맥박수의 곱이 심근의 산소소모량과 비례해서 증가된다고 알려져 있으며^{17,18} 혈압과 맥박수의 곱은 dipyridamole 투여후 dipyridamole에 대한 말초혈관과 심혈관의 반응성을 간접적으로 평가할 수 있는 지표로 쓰일 수있다. 대개의 경우 안정상태와 비교하면 혈압과 맥박수의 곱은 dipyridamole 부하 후 혈압이 저하되고 맥박수가 증가되어 변화가 없다. 운동부하후에는 혈압이 증가하고 맥박수가 증가되어 혈압과 맥박수의 곱이 증가되고 이는 심근의 산소소모량과 비례한다. 이외에 심근의 산소소모량을 반영하는 것으로는 맥박수의 증가, triple product(pulse rate + blood pressure + systolic ejection period/beat)등이 있다^{17,18}. 저자 등은 dipyridamole에 대한 심장의 반응상태를 평가하기 위한 지표로 혈압맥박수의 곱(double product)을 이용하였다. Martha 등에 의하면 연령이 증가하면 심장의 최대수행능력(maximal cardiac performance)이 감소되고 운동시 심혈관에 대한 부하량이 증가하며 catecholamine에 대한 최대반응력이 감소된다고 한다. 나이가 많아지면 이완기혈압의 감소나 맥박수의 증가가 다양하게 나타나며 대개가 dipyridamole에 대한 말초혈관반응이 감소된다고 한다. Dipyridamole부하 심근 SPECT를 고연령군과 저연령군으로 나누어 관류상태를 비교하였을 때 고연령 환자군에서 최대관류가 감소되고 관류이상 없이도 dipyridamole에 대한 반응이 감소되는 것으로 보고되었다¹⁹⁻²¹).

저자 등의 결과에서는 연령이 증가함에 따라 심근 SPECT상 관류결손이 있는 환자와 관류결손이 없는 환

자군에서 휴식기와 dipyridamole 부하시의 혈압과 맥박수의 곱이 관련이 없었으며, 연령이 증가함에 따라 dipyridamole 부하시의 휴식기의 혈압과 맥박수의 곱의 비(RPPs/RPPr)가 감소하는 경향을 두군 모두에서 보여 dipyridamole 부하에 대한 반응성이 감소됨을 알 수 있었다. 그러나 통계학적인 유의성에는 도달하지 못했다. 또 휴식기의 혈압과 맥박수의 곱이 클수록 RPPs/RPPr이 감소되는 경향을 보여 나이가 많은 환자에서 혈압이 증가되고 이미 맥박수가 증가되어 있는 경우 dipyridamole 부하에 대한 반응이 감소됨을 시사한다. Dipyridamole에 대한 비전형적인 반응을 보일 수 있는 요인으로 연령 이외에 다른 요인으로는 당뇨병을 들 수 있다. 저자의 결과에서 당뇨병환자의 16.9%, 비당뇨환자의 6.7%에서 10% 이상의 맥박수의 증가를 보이지 않았다. 이는 당뇨병환자에서 미세혈관질환으로 인해 catecholamine에 대한 반응이 감소되었으리라 생각된다. 또 휴식기의 관류결손의 크기와 RPPr과 ratio간에도 상관관계는 없었으며 이는 관류결손이 크다고 해서 dipyridamole에 대한 반응이 크게 변형되지 않음을 시사한다.

요 약

Dipyridamole은 정맥주사시 매우 안전한 것으로 알려져 있으며 일반적으로 그 약물효과는 혈압강하와 심계항진에 의한 증상이 대부분이다. 저자들은 dipyridamole부하 심근 SPECT를 시행한 847명 환자에서 dipyridamole에 대한 반응양상과 부작용에 대해 조사하였다. 대상환자는 847명으로 이들 중 혈압과 맥박수의 측정기록이 있는 702명에서 심근의 관류결손부위에 따른 혈압과 맥박수의 곱과 곱의 비를 분석하여 dipyridamole에 대한 반응을 조사하였다.

1) Dipyridamole 투여후 나타난 부작용으로는 흉통이나 흉부불쾌감(20.3%)이 가장 많았고 두통이 14.8%, 숨이 차다고 한 예가 4.6%, 복통이 4.3%, 어지러움이 2.2%의 빈도를 보였다.

2) Dipyridamole 투여후 대부분의 환자에서 혈압감소를 보여 93.6%에서 혈압이 감소하였고, 0.9에서 혈압의 변동이 없었고, 5.5%에서는 오히려 혈압이 증가하였다.

3) Dipyridamole부하전의 맥박수에 비해 10%이상의

증가를 보이지 않은 경우는 전체 대상환자의 8.3%였다. 당뇨병환자의 16.9%, 비당뇨환자의 6.7%에서 맥박수의 증가를 보이지 않았다($p < 0.005$).

4) 심근 SPECT상 관류결손이 없는 234명에서 연령과 RPPr의 관계는 연령이 증가함에 따라 RPPs/RPPr는 감소하는 경향을 보였다. 관류결손이 있는 환자 468명에서도 연령과 RPPs, RPPs/RPPr이 같은 결과를 보이고 있다.

5) 휴식기 심근의 관류결손이 있는 환자군에서 심근의 관류결손의 크기와 RPPr과 RPPs/RPPr은 관련이 없었다.

Dipyridamole에 의한 반응으로 비전형적인 반응을 보인 경우는 혈압증가가 5.5%, 맥박의 증가가 없는 경우가 8.3%였다. 혈압과 맥박수의 곱 또는 곱의 비와 연령과의 관계는 휴식기 심장부하가 많은 고령의 환자에서 증가되어 있었으며 dipyridamole부하에 의한 심장부하량은 나이가 많은 환자에서 적어짐을 시사하였다. 관류결손이 있는 환자와 없는 환자에서 dipyridamole부하로 인한 심장부하량에는 유의한 차이가 없었다. Dipyridamole에 의한 부작용은 흉통, 두통, 복통 등의 순이었고 전예에서 호전되었으며 생명에 위험을 초래할 수 있는 정도의 심장마비나 심부정맥은 한 예에서도 없었다. 결론적으로 dipyridamole은 약물부하 심근 SPECT 검사에 안전하게 사용할 수 있는 약물로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Elias HB, Michael WK: *Dipyridamole perfusion scintigraphy. Semn Nucl Med* 21:2 42-265, 1991
- 2) Iskandrian A S, Heo J, Kong B: *Effect of exercise level on the ability of thallium-201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease: Analysis of 461 patients. J Am Coll Cardiol* 14:1477-1486, 1989
- 3) Holmberg S, sertsko W, Varnauss E: *Coronary circulation during heavy exercise in control subjects and patients with coronary heart disease. Acta Med Scand* 190:465-4480, 1971
- 4) Knoebel S B, Elliot W L, McHenry P L: *Myocardial blood flow in coronary artery disease correlation with severity of disease and treadmill exercise response Am J Cardiol* 27:51-58, 1971
- 5) Albro PC, Gould KL, Westcott RJ: *Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging pharmacologic coronary vasodilation III clinical trial. Am J Cardiol* 41:751-760, 1978
- 6) Beller GA, Granato JE, Watson DD, Cannon JM: *Dipyridamole thallium-201 scintigraphy: An excellent alternative to exercise scintigraphy. J Am Coll Cardiol* 14:1642-1644, 1989
- 7) Elliot EC: *The effect of persantine on coronary flow and cardiac dynamics. Can Med Assoc J* 85:469-475, 1961
- 8) Iskandrian AS, Heo J, Askense A: *Dipyridamole cardiac imging. Am Heart J* 115:432-443, 1988
- 9) Leppo JA: *Dipyridamole-thallium imaging: The lazy man' stress test. J Nucl Med* 30:281-287, 1987
- 10) Beisenherz G, Foss PW, Scjule A: *The fate of 2, 6, -bis(diethanolamine)-4.8-dipyridineopyrimido(5, 4-d)pyrimidine in the human and animal organism. Arzneium For Schrift* 107:307-312, 1960
- 11) Heilsen-kadskf, Pedersen AK: *Pharmacokinetics of dipyridamole. Acta Pharmacol Toxicol* 44:391-399, 1979
- 12) Afonso S, O'Brien GS: *Mechanism of enhancement of adenosine action by dipyridamole in dogs. Arch Int Pharmacodyn Ther* 194:189-196, 1971
- 13) Feldman RL, Nichols WW, Pepine CJ: *Acute effect of intravenous dipyridamole on regional coronary hemodynamics and metabolism. Circulation* 64:333-334, 1981
- 14) Mann JS, Holyate ST: *Specific antagonism of adenosine induced bronchoonstriction in asthma by oral theophylline. Br J Clin Pharm* 19:685-692, 1985
- 15) Bayliss J, Pearson M, Sutton GC: *Ventricular dysarrhythmias following intravenous dipyridamole during "stress" myocardial imaging. Br J Pathol* 56: 686-692, 1983
- 16) Zhu YY, See W, Botvinick E, Dae M, Chatterjee K, Danforth J, Ports T: *The clinical and pathophysiologic implications of pain, ST abnormalities and scintigraphic changes during dipyridamole infusion: Their relationship to the peripheral hemodynamic response. Am Heart J* 116:1071-1080, 1988
- 17) Nelson RR, Gobel FL, Jorgensen Cr, Wang K, Wang Y, Taylor HL: *Hemodynamic predictors of myocardial oxygen consumption during static and dynamic exercise. Circulation* 50:1179-1189, 1974
- 18) Kitamura K, Jorgensen CR, Gobel FL, Taylor HL,

Wang Y: *Hemodynamic correlates of myocardial oxygen consumption during upright exercise. J Appl Physiol* 32:516-522, 1972

- 19) Lakatta EG: *Determinants of cardiovascular performance: modification due to aging. J Chron Dis* 36: 15-30, 1983
- 20) Semett MJ, Geltman EM, Bergmann SR, Hartman J: *Noninvasive delineation of the effects of moderate*

aging on myocardial perfusion. J Nucl Med 32:2037-2042, 1991

- 21) Gzernin J, Muller P, Kim A, chen s, Porenta G, DeGroof M, Rosenqvist A, Phelps ME, Schelbert HR: *Myocardial flow reserve declines with age because of higher cardiac work at rest. J Nucl Med* 33(Suppl):836-837, 1992