

원 저

## 심적환<sup>®</sup>이 흉통 흉민에 대하여 미치는 영향에 대한 다기관 무작위배정 이중맹검 임상연구

장인수, 고창남<sup>1)</sup>, 이인<sup>2)</sup>, 박정미<sup>3)</sup>, 김세현<sup>4)</sup>, 김상우<sup>3)</sup>

우석대학교 한의과대학 심계내과학교실, 경희대학교 한의과대학 심계내과학교실<sup>1)</sup>, 원광대학교 한의과대학 심계내과학교실<sup>2)</sup>,  
포천중문의과대학교 분당차한방병원<sup>3)</sup>, 포천중문의과대학교 보건학부<sup>4)</sup>

### Effect of Cardiotonic Pills<sup>®</sup> on Chest Pain and Discomfort: A Multi-center Double-blind Randomized Controlled Trial.

Jang Insoo, <sup>1)</sup>Ko Changnam, <sup>2)</sup>Lee In, <sup>3)</sup>Park Jung-mi, <sup>3)</sup>Kim Sehyun, <sup>3)</sup>Kim Sangwoo

Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Woosuk University

Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyunghee University <sup>1)</sup>

Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Wonkwang University <sup>2)</sup>

Bundang CHA Oriental Medical Hospital, College of Medicine, Pochon-CHA University <sup>3)</sup>

Dept. of Health Science, College of Medicine, Pochon CHA University <sup>4)</sup>

**Objectives :** This was a double blinded, randomized, placebo-controlled clinical study for evaluation of safety and effective dose finding of Cardiotonic Pills<sup>®</sup> in patients with chest pain and discomfort. Cardiotonic Pills<sup>®</sup> are composed of *Salviae Miltiorrhizae Radix* (丹蔘), *Notoginseng Radix* (三七根) and *Borneolum* (龍腦). Major effects of *Salviae Miltiorrhizae Radix* and *Notoginseng Radix* are vasodilatation, sedation and analgesic action. *Borneolum* has an antibacterial effect, and can stimulate the central nervous system. All of these substances are oriental herbs that have been used for a long time in east Asia. Cardiotonic Pills<sup>®</sup> received Investigational New Drug (IND) approval from the Food and Drug Administration (FDA) in the USA and 40 million people in the world take this pill. We performed a phase IV clinical study to confirm its efficacy and safety in patients who have probable cardiogenic or psychogenic chest pain or chest stifling.

**Methods :** This study was planned for a multi-center clinical trial including four university hospitals of oriental medicine in Korea. This was the first time to evaluate the "planning treatment according to diagnosis (辨證施治)" of chest pain or chest discomfort according to oriental medical guidelines. The patients who were included in this trial were adult volunteers from 20 to 70 years old who had chest pain or chest discomfort more than twice during a recent month, and we received written consent to participate in this study from all of them. After administration of Cardiotonic Pills<sup>®</sup> for 8 weeks, number of occurrences, duration, appearance and degree of chest pain or chest discomfort was observed and degree of symptoms (severity of illness, global improvement) were measured using a patient's global assessment composite scale.

**Results :** In the patient's global assessment scale, the severity of illness of the Cardiotonic Pills<sup>®</sup> group (n=25) was 14/25=0.56 but of the placebo group (n=25) was 7/25=0.28 (p-value=0.0449). This result indicates Cardiotonic Pills<sup>®</sup> have a positive effect on the symptoms of chest pain and discomfort. However, the global improvement of the Cardiotonic Pills<sup>®</sup> group was 23/25=0.92, and of the placebo group was 22/25=0.88 (p-value=0.6374). The total symptom score of the Cardiotonic Pills<sup>®</sup> group was  $-1.68 \pm 20.06$ , and of the placebo group was  $16.76 \pm 72.14$  (p-value=0.2285). The number of symptom events of the Cardiotonic Pills<sup>®</sup> group was  $72 \pm 29.78$ , and of the placebo group (n=25) was  $10.80 \pm 38.42$  (p-value=0.3660). We could not find any effects on the other factors examined besides the severity of illness, beyond the difference of standard deviations.

**Conclusions :** Cardiotonic Pills<sup>®</sup> significantly reduced chest pain and chest discomfort in patients. Therefore, we expect that Cardiotonic Pills<sup>®</sup> will be helpful for patients with chest pain and chest discomfort not only caused by heart disease but also by other diseases.

**Key Words:** Cardiotonic Pills<sup>®</sup>, chest pain, chest discomfort, randomized controlled trial, clinical trials, herb medicine.

## 서론

흉통(胸痛)과 흉민(胸悶)은 각각 가슴의 통증과 답답함을 말하는 것으로 임상에서 흔히 동반되어 나타나거나 뚜렷한 구분이 어려운 경우가 많다. 흉통과 흉민의 서양의학적 원인은 심장과 직접 관련이 있는 협심증과 급성심근경색증, 대동맥관 및 승모판 관련 질환, 심근 및 심낭의 질환 등이 있으며, 심장과는 관련이 없는 흉곽의 질환, 호흡기계, 식도 및 위장질환이나 간담체장 질환 등으로 구분한다. 한의학적으로는心痛, 胸痺, 胸痞, 結胸, 胸脇痛, 胃脘痛 등에 속한다. 그러나 임상적으로는 흉통이나 흉민의 증상이 뚜렷한 경우에도 각종 서양의학적 검사 결과에서 정확한 원인을 찾지 못하는 경우가 적지 않다<sup>1)</sup>.

본 연구에서는 협심증, 관상동맥경화 및 고지혈증을 적용증으로 우리나라 식품의약품안전청의 의약품허가를 받아 시판되고 있는 삼천당제약의 심적환(Cardiotonic Pills<sup>®</sup>)을 사용하여 임상시험을 진행하였다.

우리는 흉통 흉민을 호소하는 환자를 대상으로 심적환을 투여하여 효과를 확인하고자 다기관 무작위 배정 이중맹검 임상연구를 실시하여 그 결과를 다음과 같이 보고하는 바이다.

## 대상 및 방법

본 시험은 각 의료기관에 설치되어 있는 임상시험 심사위원회(Institutional Review Board for Clinical Research : IRB)의 허가를 얻어서 2003년 8월부터 2004년 7월까지 강남경희한방병원, 우석대전주한방병원, 원광대익산한방병원, 포천중문의대 분당차한

**Table 1. The Inclusion and Exclusion Criteria**

[inclusion criteria]
① 20세 이상 70세 이하의 남녀
② 흉통 또는 흉민 증상을 호소하는 자
③ 관찰기 동안 작성한 환자 일지에서 흉통 또는 흉민이 최소 1회 이상 발생한 자
④ 본 임상시험에 참여하기로 자발적으로 동의한 자
[exclusion criteria]
① 최근 3개월 이내에 흉통을 일으킬 수 있는 폐혈관, 호흡기, 또는 소화기 질환(식도역류, 식도경련, 폐동맥색전증, 폐동맥고혈압, 기관지염, 폐렴, 늑막염, 기흉, 담도질환, 췌장염, 소화성궤양)의 진단을 받은 자
② 중증의 전신질환이 있는 자
③ 6개월 이내에 우울증을 포함하는 정신질환에 대한 진단을 받았거나 치료를 받은 경험이 있는 자
④ 병용금지약물 복용자 혹은 임상시험 기간내 병용금지약의 투여가 불가피할 것으로 예상되는 자
① 환자 증상일지를 기록할 수 없는 자
② 임부, 수유부
③ CBC, Blood chemistry, 심전도 검사 상 임상적으로 유의한 이상(Hemoglobin -남:12 g/dL 이하, 여:10 g/dL 이하, 혈소판수 : 100,000/mm <sup>3</sup> 이하, ALT 및 AST : 정상 상한치의 2배 이상, 혈청 creatinine : 정상 상한치의 10% 이상)이 있는 자
④ 기타 시험자가 부적합하다고 판단한 자.

방병원의 한방2내과에서 언론매체 및 광고를 통해 흉통 및 흉민을 호소하는 환자를 모집하여 실시하였다. 시험의 모든 과정은 식품의약품안전청고시 제 1999-67호 “의약품 임상시험 관리기준(KGCP)” 및 각 병원의 IRB 규정에 의거하여 진행하였다.

### 1. 연구 대상

#### 1) 대상

심장관련 질환으로 인한 흉통, 흉민은 물론 기타 원인불명의 흉통 및 흉민을 호소하는 20세-70세의 성인 남녀를 광고를 통해 모집하였으며, 연구에 참여한 환자들에게 증상기록지를 배부하고 2주간의 관찰기 동안 증상을 기록하게 하였다.

관찰기 동안 1회 이상 주소증을 보인 환자들 중에서 본 연구의 선정기준 및 제외기준(Table 1)을 적용하여 적합한 자로 판정된 경우, 시험 내용에 대한 충

· 접수 : 2005년 1월 5일 · 논문심사 : 2005년 2월 8일

· 채택 : 2005년 2월 28일

· 교신저자 : 김상우 경기도 성남시 분당구 야탑동 351 포천중문의과대학교 분당차한방병원 한방부인과 (031-780-6105, e-mail : omd@korea.com)

분한 설명을 한 후 이에 대한 서면동의서를 작성한 환자를 연구대상으로 정하였다.

(2) 환자의 동의

시험 실시에 앞서서 연구 배경 및 목적, 방법, 주의사항 및 피해 발생시 보상 및 치료 대책, 비밀보장 및 기타 환자의 인권보호를 위한 사항 등에 대해 시험 개요를 설명하고, 내용의 숙지 여부를 확인한 다음 서면동의서를 작성한 환자를 연구에 참여하게 하였다.

2. 시험 방법

(1) 시험약제

시험에 사용된 약은 삼천당제약의 심적환 (Cardiotonic Pills<sup>®</sup>)으로 중국 타슬리(天士力)제약에서 생산하여 미국 FDA의 임상시험용의약품 (Investigational New Drug : IND) 허가를 받았으며, 협심증, 관상동맥경화 및 고지혈증을 적응증으로 우리나라 식품의약품안전청의 수입완제의약품 허가를 받아 시판되고 있는 의약품이다. 심적환<sup>®</sup>에 사용되는 약제는 丹蔘, 三七根, 龍腦로, 丹蔘은 꿀풀과의 丹蔘(*Salvia Miltiorrhiza* BGE.)의 뿌리와 根莖을 건조한 것으로 活血去瘀, 凉血消癰 除煩安神의 효능이 있으며, 각종의 瘀血疾患에 多用되는 藥材이다. 최근에는 三七根과 더불어 심근경색에 多用되고 있다<sup>412)</sup>.

Table 2. The Contents of Cardiotonic Pills<sup>®</sup>

Contents	Weight(mg)
<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹蔘)	17.5
<i>Notoginseng Radix</i> (三七根)	3.4
<i>Borneolum Syntheticum</i> (龍腦)	0.2

Table 3. The Contents of Placebo

Contents	Weight (mg)
Caramel (식첨)	0.6
Polyethylene Glycol 6000 (약전)	22.5
Polyethylene Glycol 400 (약전)	0.5
Bornel (중국약전)	0.1

三七根은 두릅나무과의 三七(*Panax Notoginseng* (BURK.) F.H. CHEN)의 뿌리를 건조한 것으로 散瘀止血, 消腫定痛, 止血, 止痛의 효능이 있으며, 傷科에서 多用되는 藥材이다. 龍腦는 용뇌향과의 龍腦香樹 樹脂를 가공한 결정체로 冰片(*Dryobalanops aromatocha* GAERTN. f.)이라고도 하며, 開竅醒神, 清熱止痛의 효능이 있으며, 芳香開竅에 사용되는 丸散劑에 多用되고 있다. 심적환<sup>®</sup>에 사용되는 각 약재의 구성은 Table 2와 같다.

(2) 시험약의 포장 및 투여 방법

시험약의 성상은 특이한 맛과 향을 가진 진한 갈색의 환제로 불투명한 플라스틱 병에 100환씩 포장하였다. 시험약의 투여 방법은 1일 3회, 1회 10환씩 물과 함께 8주(56일)간 복용하도록 하였다.

(3) 위약

시험약과 동일한 성상의 환제로 일체의 포장 방법 및 투여 방법은 시험약과 동일하게 하였다. 임상시험에 사용된 시험약 및 위약은 시험 의뢰자인 삼천당제약에서 제조후 동일하게 포장하여 라벨링한 후 제공받아 사용하였다. 위약의 구성은 Table 3과 같다.

(4) 병용약물 투여 기준

본 임상시험 시작이전부터 최소 4주 이상 용법, 용량의 변경 없이 일정하게 투여되던 항고혈압제 등 임상시험 유효성 및 안전성 평가에 영향을 미치지 않을 것으로 사료되는 치료제는 임상시험기간 동안 용법 용량의 변경없이 투여하였다. 구제용 의약품으로 사용할 목적으로 니트로글리세린 설하정을 이전부터 처방받아 복용하던 경우 사용을 허용하였다. 기타 질환의 일과성 치료를 목적으로 사용되는 약제는 담당의사와 상의를 통하여 병용 투여하기로 결정하였다. 아울러 모든 병용약물의 투여는 담당의사와 상의하여 투여하기로 하고, 병용약물 투여시, 그 약물에 대한 정보(제품명, 투여목적, 투여 용량, 투여기간 등)를 환자 증례기록서에 상세히 기록하도록 하였다. 또한 교감신

경 흥분제(염산실데나필 등) 및 구제약물 외 임상시험의 결과해석에 영향을 미칠 것으로 사료되는 약물을 임상시험 기간 동안 새로 추가 투여하는 것을 금지하였다.

### 3. 무작위 배정

본 임상시험에서는 성별에 따라 임상시험결과의 차이를 보완하기 위하여 남녀를 층(stratum)으로 하여 층화블록무작위배정법(stratified randomized block design)에 의해 '무작위배정표'를 작성하였으며, 남녀 환자군의 배정비율은 고려하지 않고, 연구에 참여하는 순서대로 배분하였다. 연구에 참여한 환자는 부여받은 환자 번호 순서에 따라 미리 생성된 '무작위배정표'대로 시험약 및 위약을 배정받아 투여하였다.

### 4. 관찰 및 검사항목

#### (1) 병력조사 및 검사

1차 방문시에 문진과 과거 진료 기록 점검을 통하여 환자의 병력 및 약물치료력에 대해 상세히 조사하여 기록하였다. 병력 및 약물치료력 조사에서는 과거 질병력 및 병발질환, 약물에 대한 알레르기 체질 여부, 심장질환 및 위장계 질환 치료력, 현병력, 기타 약물 치료 여부 및 치료력 등을 기록하였다. 특히, 환자가 호소하는 흉통 또는 흉민 증상의 중증도와 일상생활 정도 등을 상세한 문진을 통하여 기록하였다. 아울러 1차 방문에서 흉부 X-선 검사 및 심전도를 측정하였으며, 가임기 여성의 경우 HCG 반응 검사를 통하여 임신여부 확인하고 연구에 참여하였다. 그밖에 일반혈액검사(CBC), CPK, LDH, CK-MB, troponin T를 포함한 혈액화학검사, 간염검사, 소변검사 등을 시행하였다.

#### (2) 환자 증상기록지 교육 및 배부

환자는 관찰기와 투약기간 동안 환자 증상기록지를 기록하며 환자 증상기록지에는 흉통 또는 흉민 증상이 있었던 일자와 발작 횟수, 증상

의 정도, 구제약의 사용빈도(임상시험 참여 이전부터 니트로글리세린을 구제약으로 투약하던 환자의 경우), 스트레스 사건 등을 포함하였다. 환자를 대상으로 환자 증상기록지의 작성방법 등에 관하여 교육하였으며, 환자 증상기록지 교육은 방문1에 이루어지고 매 방문 때마다 필요한 경우 추가적인 교육을 실시하였다. 환자 증상기록지는 방문1, 방문2, 방문3에 배부하였으며, 시험자 또는 시험담당자/연구간호사가 방문2, 방문3, 방문4에 환자 증상기록지를 평가하였다. 만일, 환자 증상기록지의 작성정도가 불량하다고 판단될 경우에는 임상시험에서 탈락시키기로 하였다.

### 5. 평가방법 및 기준

시험약 또는 위약을 8주간 투약 후 patient's global assessment scale 평가를 통하여 증상(흉통 또는 흉민)의 중증도(severity of illness) 및 전반적 개선도(global improvement)를 측정하여 이를 토대로 심적환<sup>®</sup>과 위약간의 유효성을 비교하였다. 또한 환자가 직접 작성한 증상기록지의 증상 정도를 토대로 총증상 점수, 흉통 또는 흉민의 평균 횟수를 비교 평가하였으며, 기타 이상 반응, 임상병리 검사, 이학적 검사 등을 통하여 안전성 평가를 실시하였다. 본 연구에서는 방문2에서 환자의 증상 중증도를 연구자가 평가하였고, 방문3과 방문4에서 중증도와 전반적개선도를 평가하였다.

Patient's global assessment scale의 증상중증도 평가는 연구자가 환자에게 평가당시 시점에서 환자가 자각하는 질병의 중증도를 질문하여 7단계로 평가하도록 하는 것으로 Table 4와 같다. 또한 patient's global assessment scale의 전반적 개선도 평가는 투약전 기저치 평가결과와 비교하여 환자의 전반적인 상태가 개선되었는지 혹은 악화되었는지를 종합적으로 환자에게 질문하여 7단계로 평가하는 것으로 Table 5와 같다. 중증도의 평가기준은 중증도를 치료 전과 비

교하여 2단계 이상 개선된 경우를 '개선'으로 분류하고, 1단계 개선, 변화없음, 1단계 이상 악화된 경우를 '개선안됨'으로 분류하였다. 전반적 개선도의 평가에서는 '약간 개선' 이상인 '매우 많이 개선됨(very much improved)', '많이 개선됨(much improved)', '약간 개선(minimally improved)'을 '개선(improved)'으로, '변화 없음(no change)', '약간 악화(minimally worse)', '많이 악화(much worse)', '매우 많이 악화(very much worse)'를 '개선안됨(not improved)'로 정하여 개선율(improvement rate)을 구하였다.

증상의 정도는 Visual Analog Scale(VAS)의 하나인 'Wong-Baker faces pain rating scale'을 사용하여 0-5까지의 점수로 증상을 기록하게 하였으며, 흉통, 흉민이 있을 때마다의 각각 '증상의 정도' × '증상의 횟수'를 합하여 증상점수를 구하고, 연구기간 전체의 총증상점수를 산출하여, 평균증상횟수와 함께 평가자료로 활용하였다.

#### 6. 이상반응 점검 및 순응도 확인

이상반응에 대한 정보는 수시로 환자에게 자발적인 보고를 하도록 하였으며, 그 외에 모든 방문시에 시험담당자의 면담 및 문진 등 진료를 통하여 확인하였으며, 발현일 및 소실일, 이상반응의 정도 및 결과, 시험약과 관련하여 취해진 조치 및 시험약과의 인과관계, 시험약 이외 의심되는 약제명, 이상반응에 대한 치료 여부 및 내용 등을 상세히 기록하였다. 아울러, 방문시마다 생체징후(vital sign) 및 자·타각적 증상에 대한 문진을 통해 투약과의 인과관계를 확인하였으며, 시험약의 투약상황, 구제약의 사용빈도에 대하여 문진하고, 환자가 지참하고 온 시험약의 잔량을 비교하여 순응도를 확인하였다.

#### 7. 관찰 검사 방법

아래의 순서에 따라서 각 방문 단계별로 관

찰 및 검사를 실시하였다.

##### (1) 1차 방문(D-14 일 : 관찰기)

시험에 참여시키기 전에 환자에게 시험 과정을 설명하고, 서면 동의서를 받은 다음, 순서대로 연구 ID번호를 부여하였다. 환자의 병력(과거력 및 병발질환) 및 약물치료력 등을 조사 기록하여 선정기준/제외기준에 합당한 환자인지 확인하고, 이학적 검사, 임상병리 검사, 흉부 X-선 촬영 및 심전도 측정을 실시하고, 가임기 여성의 경우 임신반응검사를 실시하였다. 아울러 병력청취를 통해 흉통 또는 흉민의 증상 중증도를 평가한 다음, 환자에게 증상기록지의 작성법을 교육하고, 심장질환의 기왕력이 있는 환자의 경우 니트로글리세린 등의 구제약을 흉통 발작 시 계속 복용하도록 교육하고, 증상기록지를 배부하였다.

##### (2) 2차 방문(D0 일; 무작위 배정 및 시험약 최초 투여)

1차 방문 후 2주째에 방문한 환자에게 증상기록지의 기록사항을 확인하여, 이를 평가하였다. 1차 방문이후로 환자의 병력이나 치료약물에 변화가 있는지를 확인하고, 1차 방문시에 시행되었던 검사 결과에 대하여 설명한 다음, 한의학적인 변증분류를 하고, 정해진 선정/제외기준에 적정한지를 확인하여, 선정기준에 적합할 경우 증상기록지를 재배부하였다. 그리고 환자의 성별에 따라 총화하고, 무작위 배정을 실시하였으며, 시험약과 위약의 투여방법에 대하여 교육을 하고 투약을 시작하였다.

##### (3) 3차 방문(D28일±7일)

2차 방문 4주 후에 방문한 환자에게 증상기록지의 기록사항을 확인하고, 이를 평가하였다. 그리고 2차 방문이후로 환자의 병력이나 치료약물에 변화가 있거나, 새로운 병용약물이 있는지를 확인하였다. 또한 약물복용에 따른 이상반응여부와 내용을 조사하고, 환자로부터 남은 약물을 회수하여 개수를 확인하고 반납일지에 기입한 다음, 증상기록지를 재배부하였

다. 그리고 시험약, 위약의 투여방법에 대해 재교육을 실시하고 2차 투약을 시작하였다.

(4) 4차 방문(D56일±7일- 시험종료 방문)

3차 방문 4주 후에 투약 종료후 방문한 환자를 대상으로 이학적 검사, 임상병리 검사, 심전도 측정을 실시하고, 증상기록지의 기록사항을 확인하였다.

그리고 3차 방문이후로 환자의 병력이나 치료약물에 변화가 있거나 병용약물이 있는지 확인하고, 이상반응 여부를 조사하였다. 또한 환자로부터 남은 연구약물을 회수하고 개수를 확인하였으며, 4차 방문 시까지 지속되는 이상반응이 있는지 확인하였다.

### 8. 시험중지 및 탈락기준, 분석제외기준

시험중지 및 탈락기준은 Table 6과 같다. 시험의 순응도와 임상시험 계획서 위반에 대한 처리에 대해서는 중지/탈락 기준에 해당하거나, 환자 선정/제외기준 위반, 동의서 미취득, 투약되지 않은 경우, 2회 이상의 연속된 검사 누락 또는 투약기 종료시점의 검사 누락 등 환자의 안전과 시험결과에 중대한 영향을 미칠 수 있는 위반의 경우 해당 환자를 연구에서 탈락 처리하였다.

## 결 과

### 1. 환자의 일반적 특성

임상시험에 참여한 전체 인원은 81레이었으며, 이 중에서 14례는 관찰기를 거치면서 환자 선발에서 탈락되었고, 시험군(n=33)과 위약군(n=34)을 합쳐 67례가 임상시험에 참여하였다(Table 7).

임상시험 최종 종료시점까지 시험군에서 8례, 위약군에서 9례가 중도탈락(drop-out) 되었다.

시험군의 평균 나이는  $43.32 \pm 7.52$  세이었고, 위약군의 평균 나이는  $45.97 \pm 9.64$  세이었으며, 시험군과 위약군의 군간 연령 차이는 없었다( $p$ -value=0.2113, 이표본독립  $t$ -검정).

시험군과 위약군에서 성별의 쏠림을 방지하기 위하여 임상시험에 참여한 지원자의 남녀 성별을 층화하여 무작위 배정되었기 때문에, 시험군에서 남자 11명, 여자 22명, 위약군에서 남자 11명, 여자 23명이 배정되었다.

임상시험 종료 도중에 시험군에서 8예, 위약군에서 9예가 중도탈락되었으며, 중도탈락된 환자를 제외하고 최종 분석에 참여한 환자는 시험군(n=25)과 위약군(n=25)을 합쳐서 50례이었다.

### 2. 치료 효과

#### (1) Patient's global assessment scale : 중증도와 전반적 개선도

시험 종료후 patient's global assessment scale를 통한 중증도(severity of illness)의 개선율에 대하여 조사해본 결과 시험군의 중증도는  $14/25=0.56$ 으로 나타났고, 위약군에서는  $7/25=0.28$ 로 나타났다. 이 결과는 통계적으로 유의하였다( $p$ -value=0.0449, 이표본비율검정). 또한 patient's global assessment scale를 통한 전반적 개선도(global improvement)의 개선율에 대하여 조사해본 결과, 시험군의 전반적 개선도는  $23/25=0.92$ 으로 나타났고, 위약군에서는  $22/25=0.88$ 로 나타났다.

그러나 통계적인 유의성은 없었다( $p$ -value=0.6374, 이표본비율검정).

#### (2) 총증상점수 및 평균증상횟수

시험 도중 환자가 작성한 증상기록지에 의거하여 총증상점수에 따른 호전도에 대해 조사해본 결과 시험군의 총증상점수 변화율은  $-1.68 \pm 20.06$ 점으로 나타났고, 위약군에서는  $16.76 \pm 72.14$ 점으로 나타나, 시험군에서 호전도가 다소 높았으나 통계적인 유의성은 없었다( $p$ -value=0.2285, 이표본 독립  $t$ -검정).

또한, 흉통, 흉민의 횡수 변화에 따른 호전도에 대해 조사해본 결과 시험군의 흉통, 흉민의 횡수 변화율은  $7.72 \pm 29.78$ 점으로 나타났고, 위약군에서는  $10.80 \pm 38.42$ 점으로 나타나, 시험군에서 호전도가 다소 높았으나 통계적인 유의성은 없었다( $p$ -value=0.3660, 이표본 독립  $t$ -검정).

## 고 찰

胸痛과 胸悶의 원인은 협심증, 급성심근경색증, 대동맥판 및 승모판 관련 질환 등 심장과 직접 관련이 있는 질환과, 흉곽 질환, 호흡기계, 식도 및 위장 질환이나 간담체장 질환 등 심장과는 관련이 없는 질환으로 구분된다. 그러나 임상적으로는 흉통이나 흉민이 뚜렷한 경우에도 각종 검사결과에서 정확한 원인을 찾지 못하는 경우가 적지 않다.

시험에 사용된 약은 삼천당제약의 심적환 (Cardiotonic Pills<sup>®</sup>)으로 중국 타슬리(天士力)제약에서 생산하여 미국 FDA의 IND 허가를 받았으며, 협심증, 관상동맥경화 및 고지혈증을 적응증으로 우리나라 식품의약품안전청의 허가를 받아 시판되고

있는 의약품이다. 심적환<sup>®</sup>은 丹蔘, 三七根, 龍腦로 구성되어 있으며, Table 2와 같다. 丹蔘은 活血去瘀, 涼血消癰 除煩安神之 효능이 있으며, 각종의 瘀血疾患에 多用된다. 三七根은 散瘀止血, 消腫定痛, 止血, 止痛의 효능이 있으며, 최근에는 丹蔘과 더불어 심근경색에 多用되고 있다<sup>4,12)</sup>. 龍腦는 開竅醒神, 清熱止痛의 효능이 있으며, 芳香開竅에 사용되는 丸散劑에 多用되고 있다. 이 세 가지 약재를 이용하여 만든 심적환<sup>®</sup>은 협심증, 관상동맥경화 및 고지혈증에 이미 사용되고 있다. 그러나 원인이 밝혀지지 않은 흉민과 흉통에도 효과가 있는지는 아직까지 확인되지 않았다. 이에 심장과 관련이 있는 흉통, 흉민은 물론 기타 원인불명의 胸痛 胸悶 증상을 호소하는 환자를 대상으로 심적환<sup>®</sup>의 유효성을 확인하고자 임상연구

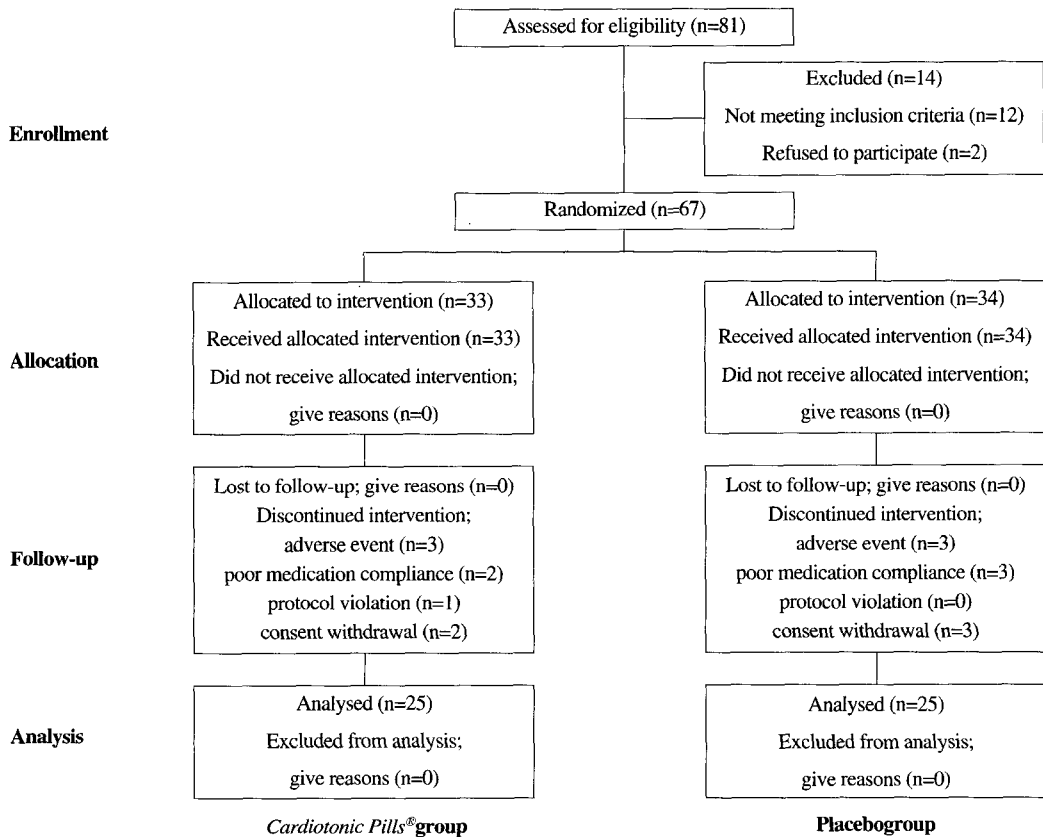


Fig. 2. Flow diagram of the progress through the phases of a randomized trial (based on CONSORT statement)

**Table 4. Global Assessment Scale (Severity of illness)**

1	: 정상, 가슴이 아프거나, 답답한 증상이 전혀 없음
2	: 정상이라고 할 수 있을 정도로 아주 드물게 약간 가슴이 아프거나, 답답한 증상이 있을 뿐임
3	: 참을 수 있을 정도로 가슴이 아프거나, 답답한 증상이 가끔 있음
4	: 참을 수 있을 정도로 가슴이 아프거나, 답답한 증상이 자주 있음
5	: 참기 어려울 정도로 가슴이 아프거나 답답한 증상이 아주 드물게 있음
6	: 참기 어려울 정도로 가슴이 아프거나 답답한 증상이 가끔 있음
7	: 참기 어려울 정도로 가슴이 아프거나 답답한 증상이 자주 있음

**Table 5. Global Assessment Scale (Global improvement)**

1	: 매우 많이 개선됨
2	: 많이 개선됨
3	: 약간 개선
4	: 변화 없음
5	: 약간 악화
6	: 많이 악화
7	: 매우 많이 악화

를 실시하였다.

본 시험은 각 의료기관에 설치되어 있는 IRB의 허가를 얻어서 2003년 8월부터 2004년 7월까지 12개월간 강남경희한방병원, 우석대전주한방병원, 원광대익산한방병원, 포천중문의대 분당차한방병원의 각 병원 한방2내과에서 한방내과전문의에게 진찰을 받은 흉통 및 흉민을 호소하는 환자를 대상으로 실시하였으며, 모든 시험과정은 식품의약품안전청고시 제1999-67호 “의약품 임상시험 관리기준(KGCP)” 및 각 병원의 IRB 규정에 의거하여 진행하였다.

연구 결과를 분석하면 임상시험에 참여한 전체 인원은 81례였으며, 이 중에서 13례는 관찰기를 거치면서 본 연구의 제외기준에 해당되어 탈락되었고, 시험군(n=33)과 위약군(n=34)을 합쳐 68례가 임상 시험에 참여하였다(Figure 2). 시험군의 평균 나이는 43.32±7.52 살이었고, 위약군의 평균 나이는 45.97±9.64 살이었으며, 시험군과 위약군의 군간 연령 차이는 없었다. 시험군과 위약군에서 성별의 쓸림을

방지하기 위하여 임상시험에 참여한 지원자의 남녀 성별을 층화하여 무작위 배정되었기 때문에, 시험군에서 남자 11명, 여자 22명, 위약군에서 남자 11명, 여자 23명이 배정되었다. 임상시험 진행 도중에 시험군에서 8예, 위약군에서 9예가 중도탈락되었으며, 중도탈락된 환자를 제외하고 최종 분석에 참여한 환자는 시험군(n=25)과 위약군(n=25)을 합쳐서 50례이었다.

Patient 's global assessment scale의 증상중증도 평가는 연구자가 환자에게 평가당시 시점에서 환자가 자각하는 환자의 질병의 중증도를 질문하여 7단계로 평가하도록 하는 것으로, 환자가 자각하는 증상이 어느 정도인지를 객관적으로 표시하기 위해서 사용되었다(Table 4). 또한 patient 's global assessment scale의 전반적 개선도 평가는 일정한 시점을 기준으로 현재의 상태가 기준 시점과 비교하여 개선되었는지 혹은 악화되었는지를 평가하기 위해서 사용되었다(Table 5). 본 연구에서 patient 's global assessment scale를 통한 중증도의 호전율에 대하여 조사해본 결과 심적환을 투여한 시험군의 중증도는 14/25=0.56으로 나타났고, 위약군에서는 7/25=0.28로 나타났으며, 통계적으로 유의하였다(p-value =0.0449, 이표본비율검정). 이는 심적환이 환자의 흉통 또는 흉민에 대하여 전반적인 증상의 개선을 가져왔다는 것을 보여준다. 특히 시험군에서의 위약군에 비하여 중증도가 2배의 차이를 나타내어 심적환의 효과가 뚜렷함을 입증하였으며, 통계적으로도 유의한 결과를 가져왔다. 또한 전반적 개선도의 호전율에 대하여 조사해본 결과, 시험군의 중증도는 23/25=0.92으로, 위약군에서는 22/25=0.88로, 시험군이 더 우수한 것으로 나타났으나, 통계적인 유의성은 없었다(p-value=0.6374, 이표본비율검정).

그리고 총증상점수에 따른 개선도에 대해 조사해본 결과 시험군의 총증상점수 변화율은 -1.68±20.06점으로 나타났고, 위약군에서는 16.76±72.14점으로 나타나, 시험군에서 개선도가 다소 높았으나 통계적인 유의성은 없었다(p-value=0.2285, 이표본독립 t-검정). 또한, 흉통, 흉민의 횡수 변화에 따른



**Table 7. Personal Characteristics**

	Cardiotonic Pills <sup>®</sup> (n=33)	Placebo groups (n=34)
Age	43.32±7.52	45.97±9.64
Sex (F : M)	11 : 23	11 : 23
Droup-out	8	9
Per-Protocol Set	25	25

**Table 8. Results of Patient's Global Assessment Scale**

	Cardiotonic Pills <sup>®</sup>	Placebo groups	p-value
Severity of illness	0.56	0.28	0.0449
Global improvement	0.92	0.88	0.6374

호전도에 대해 조사해본 결과 시험군의 흉통, 흉민의 횡수 변화율은 7.72±29.78점으로 나타났고, 위약군에서는 10.80±38.42점으로 나타나, 심적환투여군에서 호전도가 다소 높았으나 통계적인 유의성은 없었다( $p$ -value=0.3660, 이표본 독립  $t$ -검정).

전체적인 환자의 증례에서 흉통, 흉민의 총증상 점수와 횡수 변화율에서 큰 편차를 보이지 않았으나, 환자 A의 1례에서 흉통, 흉민의 총 증상 점수는 2차방문에서 112점, 최종방문에서 462점, 증상횡수는 2차방문에서 54회, 최종방문에서 239회가 기록되었다. 최종방문에서 전체 환자의 총증상점수의 중앙값은 9.00점, 평균은 29.36±67.36점이었고, 증상횡수의 중앙값은 5.00회, 평균은 18.9±37.49회이었다. 증례 A의 다음으로 높은 총증상점수를 기록한 증례 B의 경우 최종방문의 총증상점수는 112점이고, 증상횡수는 75회이다. 증례 A는 증례 B에 비해서 총증상점수가 4.13배, 증상횡수는 3.19배가 높았다. 증례 A의 경우, 예민하고 세심한 성격이며 건강 염려의 정도가 다소 큰 환자가 아닌가 생각된다. 증례 A를 제외하고 다시 계산하면, 최종방문에서 전체 환자의 총증상점수 중앙값은 9.00점, 평균은 20.53±25.54점이고, 증상횡수의 중앙값은 5.00회, 평균은 18.9±37.49회이다. 이로 미루어볼 때 증례 A를

배제하고 평가하였다면, 좀더 유의성이 높아질 수도 있었을 것으로 판단된다. 특히, 환자가 기록하는 증상기록지에 의해서 치료 효과를 판정한 본 연구의 특성상, 이처럼 극단적인 편차를 보이는 자료를 배제할 방법을 미리 설정할 필요가 있지 않았나 생각된다. 그러나 시험 설계의 초기단계에서 이같은 평가 방법을 시험계획서에 설정하지 않고 진행하였기 때문에, 편차를 보이는 자료라고 하더라도 포함시켜서 분석하는 것이 옳다고 판단하여, 본 연구에서는 그대로 결과에 포함시켜 평가하였다.

또한 증례의 수가 다소 적었던 점이 아쉬운 점으로 생각되었으나, 본 연구에서 사용한 이표본 비율 검정을 사용하여 분석하는 데에는 무리가 없었다. 향후에 丹蔘, 三七根, 龍腦의 개별 약제에 대한 연구를 진행하여 이같은 효과가 심적환<sup>®</sup>에 함유된 약제 중에서 어느 약제에서 주로 발휘되는지 확인할 필요가 있을 것으로 생각되며, 또한 치료기전을 밝히는 방향으로도 지속적인 연구가 진행될 필요가 있을 것으로 사료된다.

## 결론

본 연구에서 협심증, 관상동맥경화 및 고지혈증을 적용증으로 하는 삼천당제약의 심적환<sup>®</sup>을, 심장관련 질환으로 인한 흉통 흉민은 물론 기타 원인불명의 흉통 및 흉민을 일으키는 환자를 대상으로 투여한 결과를 다음과 같이 보고하는 바이다.

1. 임상시험에 참여한 전체 인원은 81례이었으며, 이중에서 14례는 관찰기를 거치면서 환자 선발에서 탈락되어, 총 67례가 임상시험에 참여하였고, 연구 종료시점까지 시험군에서 8례, 위약군에서 9례가 중도탈락 되었다. 시험군(n=33)의 평균 나이는 43.32±7.52 세이었고, 위약군(n=34)의 평균 나이는 45.97±9.64 세이였으며, 시험군과 위약군의 군간 연령 차이는 없었다. 중도탈락된 환자를 제외하고 분석에 참여한 환자는 시험군(n=25)과 위약군(n=25)을 합쳐서 50례였다.
2. 심적환을 1일 3회, 1회 10환씩 물과 함께 8주간

복용한 후, patient's global assessment scale를 통한 중증도와 전반적 개선도를 조사한 결과, 중증도의 개선율은 시험군의 중증도는  $14/25=0.56$ 으로 나타났고, 위약군에서는  $7/25=0.28$ 로 나타나 시험군에서 개선율이 높았으며, 통계적으로 유의하였다.

3. 전반적 개선도의 개선율은 시험군에서 위약군에 비하여 높았으나 통계적인 유의성은 없었다. 총 증상점수와 증상의 횟수에 있어서는 모두 시험군이 위약군에 비해 다소 호전되었으나 통계적인 유의성은 없었다.

결론적으로 이 연구결과를 통해 심적환<sup>®</sup>이 흉통 또는 흉민에 대하여 증상의 개선을 가져왔다는 것을 확인하였다. 따라서 심장관련 질환으로 인한 흉통 흉민은 물론 기타 원인불명의 흉통 및 흉민의 치료에도 유용하게 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

## Reference

1. 전국한의과대학심계내과학교실편. 심계내과학. 서울:서원당. 1999:67-81,85-99,215-226.
2. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison내과학(15th edition). USA : McGraw-Hill. 2004 (2) :1741
3. 전국한의과대학본초학교수공저. 본초학. 서울 : 도서출판영림사. 2004:400-1,419-20,522-3.
4. 주영승. 운곡본초학(下). 서울 : 도서출판서림제. 2004:50-2,92-5,301-3.
5. 張北平, 韓雲, 林琳. 復方丹蔘滴丸治療肺原性心臟病心衰合併肝功能不全40例. 上海中醫藥雜誌 2001;35(2):19-20.
6. 婁道靈, 唐盛龍. 復方丹蔘滴丸治療老年脂肪肝60例臨床觀察. 上海中醫藥雜誌 2003;37(9):12-3.
7. 張北平, 韓雲, 林琳. 復方丹蔘滴丸治療肺心病心衰并肝功能不全40例臨床觀察. 新中醫. 2001; 33(2):23-4.
8. 莊華東, 葉雲生, 呂安康. 復方丹蔘滴丸治療冠心病心絞痛30例. 浙江中醫雜誌. 2002;37(10):457.
9. 金露. 復方丹蔘滴丸對冠心病不穩定性心絞痛患者血小板活化功能的影響. 中國中西醫結合雜誌. 2000;20(6):415-7.
10. 魏玉英, 張秀英. 復方丹蔘滴丸合用硝異山梨醇酯治療穩定型心絞痛的臨床觀察. 中國中西醫結合雜誌. 2001;21(8):614.
11. 梁玉國, 楚秀菊. 復方丹蔘滴丸聯合心得安對肝纖維化及門脈高壓的影響. 中國中西醫結合雜誌. 2002;22(5):382-3.
12. 劉耀乾, 李小萃. 丹蔘滴丸和川芎秦配合西藥聯合治療不穩定型心絞痛臨床觀察. 中國中西醫結合雜誌. 2003;23(7):544-5.
13. Moher D, Schulz KF, Altman D, CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. JAMA. 2001;285(15):1987-91.