

약물부하 검사법의 현재와 미래

경북대학교 의과대학 핵의학교실
배진호 · 이재태

Current Trends and Future Development in Pharmacologic Stress Testing

Jin Ho Bae, M.D., Jaetae Lee, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Medical School, Daegu, Korea

Pharmacologic stress testing for myocardial perfusion imaging is a widely used noninvasive method for the evaluation of known or suspected coronary artery disease. The use of exercise for cardiac stress has been practiced for over 60 years and clinicians are familiar with its using. However, there are inevitable situations in which exercise stress is inappropriate. A large number of patients with cardiac problems are unable to exercise to their full potential due to comorbidity such as osteoarthritis, vascular disease and pulmonary disease and a standard exercise stress test for myocardial perfusion imaging is suboptimal means for assessment of coronary artery disease. This problem has led to the development of the pharmacologic stress test and to a great increase in its popularity. All of the currently used pharmacologic agents have well-documented diagnostic value. This review deals the physiological actions, clinical protocols, safety, nuclear imaging applications of currently available stress agents and future development of new vasodilating agents. (Korean J Nucl Med 39(2):107-113, 2005)

Key Words: Pharmacologic stress test, myocardial perfusion imaging, new vasodilating agents

서 론

운동부하 검사는 관동맥 질환을 진단하고 동시에 환자의 운동 능력을 평가 할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 상당 수의 환자들에서는 관절염, 혈관 질환 및 폐질환등으로 운동부하가 불가능하거나, 최대 능력까지 운동 할 수 없어 관동맥질환의 진단율이 떨어지고 검사 자체를 정확하게 평가할 수 없다는 단점이 있다.¹⁾ 또한 갱년기 전후의 여성에서는 관동맥질환이 없더라도 운동 부하 심전도 검사에서는 양성 소견이 나타날 수 있으므로, 약물부하 검사에 의한 진단법이 유용할 수 있다. 약물 부하 검사는 운동 능력이 없는 환자에서 환자의 협조 정도나 의지에 무관하게 적절한 부하 목표에 도달 할 수 있고, 관상 동맥 질환의 진단율이 운동 부하법에 비교하여도 떨어지지 않는 정도이므로,²⁾ 2002년 미국 기준으로는 심장 관류 영상법 전체에서 약 40%가량을 차지하고 있을 정도로 광범위하게 이용되고 있고, 우리나라에서는 심장관류스캔의 부하법으로는 2/3이상이 약물부하검사를 이

용하고 있는 실정이다.³⁾

심장 핵의학 검사를 위한 약물 부하시에 사용되는 약물은 약리작용에 따라 크게 2가지로 나뉘어지는데, 디피리다몰(dipyridamole), 아데노신(adenosine)같은 혈관 확장제를 사용하는 방법과 심근 수축을 촉진시키고 산소 요구량을 증가시키는 도부타민(dobutamine), 아부타민(arbutamine)같은 교감신경 작용제를 사용하는 방법이다. 이들 약제들을 정맥 주사후 최대 증가 혈류량을 기저 심근 혈류량과의 비로 평가하여 관상동맥 예비능을 측정할 수 있으며, 협착된 관동맥 이하의 심근 혈류 저하에 의한 방사성 추적자 섭취를 영상화 할 수 있으므로, 심근내의 혈류 분포의 불균형 상태를 평가 할 수 있다.⁴⁾ 현재 사용되고 있는 약물 부하법들은 약물 사용의 안전성과 그 진단적 가치가 지난 10여년간 입증되어 왔으나,³⁾ 보다 부작용은 적으면서 관동맥질환 진단율을 증가시킬 수 있는 약제들도 속속 개발되고 있다.

본 논문에서는 심장 관류 핵의학 영상 검사시 사용하는 약물 부하의 임상적 응용, 약리학적 작용, 안전성과 금기 사항 및 새로운 부하 약물로 개발되고 있는 혈관확장제인 A_{2A} 수용체에 대한 선택적 작용제들에 관한 지식을 알아보고자 한다.

- Received: 2005. 3. 18. • Accepted: 2005. 4. 10.
- Address for reprints: Jaetae Lee, M.D., Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, #50 Samduk-dong, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea
Tel: 82-53-420-5586, Fax: 82-53-422-0864
E-mail: jaetae@knu.ac.kr

아데노신, ATP 및 디피리다몰

1. 아데노신 (adenosine)

1) 약리 작용

아데노신은 퓨린 뉴클레오타이드(purine nucleotide)로서 A_{2A} 수용체에 결합한다. 수용체에 결합 후 adenylate cyclase의 생산을 증가시키고, cAMP (cyclin adenosine monophosphate)의 농도를 높여서 관동맥 확장을 일으킨다. 관상동맥 확장에 직접적으로 관여되는 A_{2A}외의 수용체에 결합한 후의 약리적 효과들도 존재하는데, 아데노신은 A_{2B} 수용체에 결합하여 비만세포 탈 과립, 말초 혈관 확장, 기관지 수축 등을 일으킬수 있으며,^{5,6)} A₁ 수용체에 결합하여 방실 전도를 지연시키는 효과도 일으킨다. 아데노신 투여 후에 보이는 흉통은 관동맥질환이 없는 정상인에서도 발생하며 협심통이라기 보다는 A₁ 수용체 자극에 의한 것으로 알려져 있다.⁷⁻⁹⁾ 아데노신의 혈중 반감기는 2~10초로 짧아서,^{10,11)} 주사후 즉시 혈관 확장효과가 나타나며 부작용이 발생하더라도 투여를 중지하면 빠르게 소실되므로, 1990년대 이후 심근 관류스캔에서 디피리다몰을 대신하여 편리하게 사용되고 있다.^{12,13)} 아데노신을 주입하면 수축기 및 이완기 혈압이 약간 감소하며, 심박수는 약간 증가하여 심박수와 수축기 혈압을 곱한 값(double product)는 약간 증가한다. 심박수 증가는 말초 혈관 확장과 혈압 감소에 대한 반사 작용으로 맥박수가 증가되기 때문이다. 심장 관류 핵의학 영상 검사에 사용되는 용량인 140 μg/kg/min를 정맥 주사한 경우 환자의 85%에서 관상 동맥 확장 최대치 근처에 이르게 되고, 그 증가정도는 기저 상태에 비해서 3~5배 정도가 되며 디피리다몰에 의한 증가정도와 유사하다.¹⁴⁻¹⁶⁾

2) 핵의학적 응용

아데노신의 투여는 140 μg/kg/min의 용량으로 6분간 연속적으로 정맥주사로 투여하며, 방사성의약품은 주사시작 3분후에 순간 주사한다.^{17,18)} 방사성 의약품은 아데노신이 주사되고 있는 정맥 주입관과 반대편에 추가적인 정맥 주입관으로 순간 주사하는 것이 이상적인데 이는 아데노신 주사량의 순간적인 변동을 피하기 위해서이다. 최대 관동맥 확장이 유지되고 있는 사이에 심근에 의한 방사성 의약품의 추출을 위해서 6분간의 연속적인 정맥 주사외에 추가로 2분간 연장할 수도 있다. 최근에는 6분간의 연속 주사법 이외에 4분간 연속 정맥주사로도 충분한 관동맥 확장 효과를 보일 수 있다는 보고도 있다.¹⁹⁾ 아데노신 약물 부하 Tl-201 혹은 Tc-99m 표지 방사성 의약품을 이용한 SPECT검사의 소견은 관동맥 조영술의 결과와 비교적 일치하며, 운동 부하 SPECT검사의

관동맥질환 진단능의 결과와 비슷하다.²⁰⁾ 특히 아데노신을 이용한 약물 부하 심장 관류 영상 검사는 심좌각 차단(left bundle branch block)이 있는 환자의 경우 운동부하시 보일 수 있는 위양성소견이 나타나지 않는 장점이 있다. 이는 부하 기간 동안의 심박수가 운동 시보다는 높지 않아서 운동 부하에 비해 좀 더 긴 이완기가 있어 전도 장애로 인한 중격벽의 심외막 관동맥의 혈류 감소의 정도를 운동 부하에 비해서 약화시키지 않기 때문이다.²¹⁾

3) 부작용 및 금기 사항

아데노신 주사시 환자의 80% 정도에서는 흉통, 두통, 호흡 곤란, 인후부와 심외부의 통증, 오심, 어지러움등의 여러 증상을 호소한다.²²⁾ 이런 증상들은 관동맥 질환이 없는 환자들에게서도 흔하게 나타나므로 심한 협심증 외에는 진단적 가치가 없다.^{23,24)} 아데노신을 투여하기 전 전도 장애를 보이지 않은 환자들 중 약 10%에서 1° 차단, 약 4% 미만에서 2° 차단, 1% 미만에서 3° 차단이 발생한다. 1° 차단이 발생한 환자들 중 25%에서 2° 차단 이상의 전도 장애로 진행한다는 보고도 있으나, 아데노신 투여를 중단하면 대부분 1~2분 내에 정상 전도로 회복 되므로,²⁵⁾ 1° 차단을 가지고 있는 환자는 아데노신 약물 부하 검사의 금기 대상자는 아니고, 2° 차단 이상의 전도 장애만 금기로 하고있다. 아데노신 (adenosine)에 반응하는 정도가 다른 사람보다 민감한 경우에는 동기능 부전 증후군(sick-sinus syndrome)이 발생할 수 있고, 6분 간의 정맥 주사가 다 시행된다면 동서맥(sinus bradycardia) 혹은 동정지(sinus arrest)를 보일 수 있으므로 주의해야 한다.^{26,27)} 대부분의 경우 정맥 주사된 아데노신은 아주 짧은 혈중 반감기를 가지고 있기 때문에 정맥 주사 자체를 중단하는 것으로 충분하고 길항제를 사용 할 필요는 없으나, 동기능 부전 증후군이나 동서맥등이 나타난다면 길항제로서 아미노필린(aminophylline)을 사용하여 퓨린 수용체에 작용하는 아데노신(adenosine)의 작용을 완전히 차단할 수 있다.²⁸⁾ 한편 이미 디피리다몰을 사용하고 있는 환자일 경우 아데노신 투여 후 과대한 혈액학적 반응을 보일 수 있다. 디피리다몰로 인한 아데노신 디아미나제(adenosine deaminase) 효소가 억제되어 있어, 서맥과 방실 전도 장애가 더욱 촉진될 수 있고, 이상적으로는 아데노신 부하 검사 12시간 전에는 사용을 중지해야 한다. 벤조다이아제핀 계열의 약제들도 아데노신에 대한 반응을 증가시킬 수 있다.²⁹⁾ 아데노신에 의한 가장 심각한 부작용은 천식 환자에게서 나타날 수 있는 심한 기관지 연축으로 인한 호흡곤란이다.³⁰⁾ 천식이 없는 경우에는 기관지 연축이 나타나지 않아 만성 기관지염 등의 환자에게는 절대적인 금기사항은 아니므로 상황에 따

라 주위를 기울여 검사를 시행할 수 있다. 관동맥 질환 환자 인 경우에 협심증통 같은 흉통을 보일 수 있으나 대부분 심근 허혈을 발생 시키지 않는다. 현재까지 아데노신 부하 중 발생한 심근 경색 보고는 2 예가 있다.^{31,32)} 심근 허혈은 혈관 확장제 투여 후 나타나게 되는 혈류 불균형에 의한 것으로서, 협착된 관동맥 원위부로는 혈류압의 감소가 발생하고 이로 인해 심내막하 경색(subendocardial infarction)이 일어나거나,³³⁾ 또는 협착된 관동맥으로부터 혈류를 공급받던 심내막부위가 아데노신 투여 후 해당 혈류가 심외막부위로 혈류의 흐름이 바뀐 후 해당 심내막부위의 허혈을 야기할 수도 있다. 높은 저항을 가진 우회 혈관에 의해 혈류를 공급 받던 부위는 아데노신 투여 후 우회혈관으로 공급되는 혈류가 감소하고 관류압력도 감소 되어 심근 허혈을 일으킬 수 있으나 아주 드문 예이고, 지금까지의 보고들에서 아데노신 약물 부하는 안전한 것으로 확인되어 왔다.²⁰⁾

카페인과 아미노필린 등 메틸잔틴 약제는 아데노신(adenosine)의 A_{2A} 수용체를 통한 혈관 확장 작용에 경쟁적 억제제로 작용하기 때문에 검사전 금지시켜야 한다. 카페인은 혈중 반감기가 약 5~7시간으로 검사전 12시간 동안은 커피, 홍차, 콜라, 초코렛, 드링크류는 금지해야 하고, 메틸잔틴 약제는 검사전 24시간 동안 금지해야 한다.

2. 디피리다몰(dipyridamole)

1) 약리학적 작용

디피리다몰은 내인성 아데노신의 세포내 섭취를 막고, 아데노신 디아미나제 효소에 의한 분해를 억제함으로써 간질내 아데노신의 농도를 증가시키게 된다. 디피리다몰은 cAMP를 증가시켜 세동맥 확장을 일으키는 효과도 가진다. 디피리다몰을 경구 복용(400mg)하거나 4분간의 정맥 주사 0.56 mg/kg를 시행한다. 정맥 주사를 한 경우 최대 혈류는 대개 주사 후 2분 경에 도달하게 된다.³⁴⁾ 디피리다몰의 혈중 반감기는 120초 정도 되어, 관동맥 혈류 증가 효과는 아데노신보다는 길고, 관동맥 혈류량이 다시 절반으로 감소하는데는 약 30분 정도 필요하다고 알려져 있다.³⁵⁾ 최대 혈류 증가 효과는 몇분 간 유지되기 때문에 방사성의약품은 4분간 정맥 주사가 끝난 후 3분에 주입한다. 부작용이나 심근 허혈은 아데노신에 비해서 지속 시간은 연장되나 아미노필린에 의해서 쉽게 길항된다.

2) 임상 응용

디피리다몰은 혈관확장 효과로 협심증의 치료제로 사용되었지만 치료 효과는 만족스럽지 못하였다.^{36,37)} 관동맥 질환에서 디피리다몰을 투여하면 혈관협착 부위에 따라 불균

등한 혈류 분포를 보이게 되며, 디피리다몰은 아데노신이 널리 이용되기 전까지는 심장 관류 영상 검사를 위한 약물 부하 방법으로 보편화 되어왔다. 디피리다몰은 혈중 반감기, 최대 혈류량에 도달 하는 시간, 혈류 증가 유지 시간등에서 아데노신과 차이가 있으나 관동맥 혈관 확장을 일으키는 기전은 비슷하며 정도의 차이가 있을 뿐 발생하는 부작용도 유사하다. 디피리다몰 투여시 관동맥 뿐만 아니라 위장관의 혈류도 증가하게 되어, 방사성 의약품의 간 및 복강내 섭취가 높아지며, 위장관의 섭취에 의한 심하벽 섭취를 구별하기 위하여 디피리다몰 투여 후 아트로핀을 주사하거나 운동을 병행하여 위장관 혈류를 운동 근육으로 우회시켜 심장/배후 방사능 비를 증가시키기도 한다.¹²⁾ 정맥 주사법외에 경구 복용법을 사용할 수 있으나,³⁸⁻⁴¹⁾ 경구 복용 후 장관 내 흡수 정도의 차이가 심해서 혈중 농도를 정확히 유지하거나 파악하는데 곤란하며 최대 혈관 확장을 예측하기도 어려워 정맥주사를 주로 이용한다.⁴²⁾

3) 안전성과 금기 사항

디피리다몰의 부작용은 아데노신과 유사하나, 약효가 유지되는 시간이 아데노신 보다 길기 때문에 심각한 부작용이 나타나는 경우에는 아미노필린을 사용한다. 20%의 환자에서 흉통, 12%에서 두통, 12%에서 현기증, 5%에서 오심 증상이 있다고 보고되었으며,⁴³⁾ 경한 부정맥인 심실조기박동(ventricular premature beat)은 5~20% 가량 발생하고 서맥, 심방세동, 심실성 빈맥, 심실 세동등은 드물다. 천식 환자인 경우 기관지 연축에 의한 천식 발작이 있을 수 있고, 드물게는 혈압의 감소 혹은 혈류의 도실(steal)에 의한 뇌혈류 감소에 의한 뇌졸중과 일과성 뇌 허혈증이 발생할 수도 있다.⁴³⁻⁴⁷⁾

3. ATP

ATP (adenosine triphosphate)는 아데노신의 전구물질로서 아데노신과 유사하게 20초이내의 짧은 시간에 최대혈관 확장 작용을 나타내며, 혈중 반감기가 2초이내로 빠르게 그 효과가 소멸되므로 고가의 아데노신을 대치할 수 있는 심장 부하제로 이용될 수 있을 것으로 소개되었다.^{48,49)} ATP의 혈관확장 효과는 주로는 ATP가 아데노신으로 분해되면서 나타나, 부분적으로는 ATP가 직접 아데노신수용체를 자극한 효과에 의하여 발생한다. 0.16 mg/kg/min의 농도로 ATP를 정맥주입한 경우, 관동맥 혈류의 증가는 기저치에 비하여 4.4배정도 증가되며 증가 정도는 0.14 mg/kg/min 아데노신이나 0.56 mg/kg 디피리다몰을 정맥 주사한 경우의 증가 정도와 비슷하다.⁵⁰⁾ 심근 SPECT영상에 이용되는 ATP부하법은 0.16 mg/kg/min의 농도로 5분간 주사하며,

주사 3분에 Tl-201이나 Tc-99m표지 방사성의약품을 주사한다.⁵¹⁾ ATP 부하 심근 SPECT의 관동맥질환 진단능은 아테노신이나 디피리다몰의 진단능과 비슷하며, ATP주입시 경험하는 부작용도 아테노신의 부작용과 유사하다. 저자들이 ATP와 아테노신 부하 Tl-201 SPECT영상을 분절별 섭취정도로 구분하여 비교한 결과는 심근내 방사능 추적자 섭취정도는 두 가지 약제에서 서로 비슷하였다. ATP를 이용한 심장부하법은 미국 FDA의 허가를 얻지 못하였으므로, 일본을 중심으로 이루어져 왔다.

베타 수용체 호현제: 도부타민(dobutamine)과 아부타민(arbutamine)

1) 약리적 작용

베타 수용체 호현제 중에서 도부타민(dobutamine)은 중심 정맥관을 사용하지 않아도 되며 알파 수용체 자극 정도가 미약하고, 관동맥 질환이 있는 경우 다른 약제들보다 부정맥 발생 빈도가 낮은 장점이 있다. 도부타민은 심근 수축력과 심박동수를 증가시켜 심근의 산소 요구량을 증가시킨다.⁵²⁻⁵⁴⁾ 또한 심혈관 확장을 일으켜 관동맥 혈류량을 증가시킨다.⁵⁵⁾ 관동맥 협착이 있는 경우는 원위부에서 혈류압 감소가 발생하여 혈류의 불균등한 분포를 나타내게 하는데,⁵⁶⁾ 이는 혈관 확장제인 아테노신과 유사한 효과이다. 도부타민은 저용량인 10 ug/kg/min에서도 기저 상태에 비해서 2.1 배 정도 관동맥 혈류를 증가시키고,⁵⁴⁾ 최근 PET을 이용한 연구에서는 40 ug/kg/min에서 기저 상태에 비해서 2.9 배 정도 관동맥 혈류를 증가시키는 것으로 보고되었다. 도부타민(dobutamine)은 빠르게 약리적 효과를 나타내고, 혈중 반감기가 120 초 정도로 비교적 이른 시간에 작용이 소실되어 영상을 얻는 동안 혈중 농도를 용이하게 조절 할 수 있는 특징을 가지고 있다. 도부타민외에 베타-2 수용체 자극에 의한 혈관 확장 효과는 없으면서 심근 수축력과 심박동수를 증가시키는 베타-1 수용체 선택적 작용제인 아부타민(arbutamine)도 개발되어 있으나, 현재까지는 사용시에 복잡한 컴퓨터 조정을 통한 약물 투여가 필요해서 임상에서 널리 사용되고 있지는 않다.¹³⁾

2) 임상 응용

도부타민 부하 방법은 5~10 ug/kg/min부터 시작해서 매 3분마다 10 ug/kg/min을 증량해서 최대 40 ug/kg/min까지 증량하여 주사하고 최대 용량에서 2분 후 방사성 의약품을 주사한 후, 1분 후에 투여를 중단하므로 전체 검사 시간은 12분 정도 소요된다.⁵⁷⁾ 도부타민 부하 검사를 통해서 나이가 보정된 예상 최대 심박수의 85%까지 도달 하지 않는 경우에

는 맥박수를 증가시키기 위하여 부교감 신경 차단제인 아트 로핀 0.25~1 mg을 주사하고 방사성 의약품을 주사하여 진단율을 증가시킬 수도 있다. 심장 핵의학 영상 검사 외에도 도부타민의 용량의 변화(저용량 10 ug/kg/min 및 고용량 40 ug/kg/min)에 따른 이면성 반응(biphasic reaction)이 존재하는가? 즉 심벽 운동의 호전 후 다시 악화되는가를 확인하여 심근 허혈의 유도 여부, 동면 심근의 존재 여부를 진단하는 방법으로 도부타민 부하 심장 초음파를 많이 사용하여 왔다. 심장 핵의학 영상 검사시 도부타민 부하를 사용하는 경우 심혈관 조영술 및 운동 부하법의 결과와 잘 일치한다고 알려져 있다.^{58,59)} 도부타민 부하 심근관류 SPECT 검사에서 ^{99m}Tc-sestamibi를 방사성 의약품으로 사용하면 민감도가 약간 감소한다는 보고도 있었으나, 도부타민 부하 시행시 방사성 의약품의 종류에는 구애를 받을 필요가 없는 것으로 알려져 있다.¹³⁾

3) 안전성과 금기 사항

도부타민 주사시 교감 신경계 자극으로 인한 증상들은 불쾌감, 자통, 홍조, 오심, 두통등이 있으며, 기타 4%의 환자에서는 일시적인 심실성 빈맥, 10%에서 심방 조기 박동, 15%에서 심실성 조기 박동이 발생한다. 또한 두근거림, 심계항진, 호흡 곤란등이 있을 수 있고, 투여 중 흔하게 저혈압이 생길 수 있는데 이는 가끔 심실내 폐색과 관련이 있다.⁶⁰⁾ 이 경우에는 대부분 운동 부하에서와 같은 나쁜 예후를 제시하는 것이 아니라 전신적인 혈관 확장과 연관되어 보이는 현상이므로 허혈성 심질환의 발생 및 이로 인한 심실기능 저하와는 관련이 없는 것으로 알려져 있다.⁶¹⁾ 도부타민(dobutamine) 부하를 통한 심장 관류 핵의학 검사 및 심장 초음파 검사는 대부분 심각한 부작용이 없으며 안전한 것으로 알려져 있으나,^{62,63)} 도부타민은 운동부하가 금기되는 질환에는 사용할 수 없다.

혈관 수축제

혈관 수축제를 이용한 약물 부하법은 널리 이용되지는 못하고 있으나, vasopression, ergonovine, angiotensin등이 사용되어왔다.^{64,65)} 혈관 수축제를 사용시 심박동수의 변화는 거의 없이, 혈압을 상승시켜 심근 산소 요구량을 증가시키게 된다. 현재까지 대부분 진단적 의의를 보이는 결과는 없으며, 단지 ergonovine은 관동맥 연속(coronary artery spasm)에 의한 이형협심증(variant angina)을 진단하기 위한 관동맥 조영술이나 심초음파 검사에 사용되고 있는 정도이다.

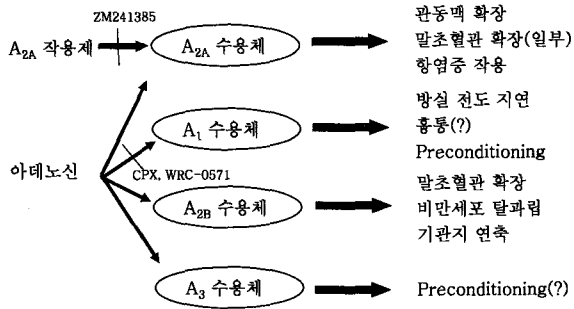


Fig. 1. Biologic effects of stimulating various adenosine receptor subtypes.

새롭게 개발되고 있는 심장 부하용 혈관확장제

혈관 확장제중 심장 부하 약물로 이용되는데 필요한 이상적인 특징은 관동맥 확장에 선택적으로 작용하여야 하며 약물 사용과 관련된 부작용은 최소한으로 감소해야 한다. 또한 빠르게 관동맥확장 효과를 나타내어야 하고, 심근내 방사성의약품의 섭취가 충분히 될 수 있도록 2-4분 이상의 효과가 지속되어야 하며, 기저 상태보다 2~3배 이상의 혈류 증가를 야기할 수 있어야 한다. 디피리다몰과 아데노신과 같은 혈관 확장제를 사용한 경우에 발생하는 부작용들의 대부분은 여러 종류의 아데노신 수용체들에 대한 비선택적 자극에 의한 결과들이며(Fig. 1),³⁾ 새로운 약물 부하용 혈관 확장제들은 관동맥 확장에 관련된 A_{2A} 수용체만 선택적으로 자극하고 다른 A₁, A_{2B}, A₃ 수용체들에 대해서는 친화성이 없거나 상당히 낮도록 개발되고 있다.

1. ATL-193, ATL-146e

새롭게 개발된 에스테르 화합물로는 ATL-193, ATL-146e가 있으며, A_{2A} 수용체에 대한 선택성은 Binodenoson (MRE-0470)이나 Regadenoson (CVT-3146)보다 우수하고, 동물 실험 결과 순간 주사법을 사용했을 경우에도 영상 획득에 필요한 최대 혈관 확장능을 보이고 있음이 확인되었다.⁶⁶⁾ 이 두 약제를 통한 관류 증가는 A_{2A} 선택적 길항제인 ZM241385에 의해서 억제될 수 있으며, 약물 부하를 시행하는 동안 저혈압을 발생시키지 않는다.

2. Regadenoson (CVT-3146)

(2-(N-pyrazolyl) Ado 유도체인 Regadenoson (CVT-3146)은 용량에 비례한 관동맥 확장 및 관류 증가 효과를 보이고 있으며, adenosine보다는 소량 및 짧은 시간 투여에도 adenosine보다 관동맥 확장능이 훨씬 우수하다. A_{2A} 수용체에 대한 친화성이 떨어지는 경향이 있어서 작용 시간이 짧

고, 혈액학적인 변화도 일시적으로만 유발 시키는 특징을 가지고 있으며, adenosine보다는 영상 획득에 필요한 약물 투여량이나 투여 시간은 짧다. Regadenoson (CVT-3146)을 부하 약물로 사용했을 경우에는 adenosine을 사용한 경우 보일수 있는 방실 전도 장애가 존재하지 않음도 확인되었다.⁶⁷⁾

3. Binodenoson (MRE-0470, WRC-0470)

adenosine의 유사체(analogue)인 Binodenoson (MRE-0470, WRC-0470)은 A_{2A} 수용체에 대해서 우수한 선택성이 있으며, 친화성도 높다. 약물 부하능 자체는 adenosine보다 약 200배 정도 우수하고 현저한 혈압 감소도 보이지 않는 것으로 알려져 있지만,³⁾ 임상 시험 결과 약물 투여 중 흉통, 호흡곤란 및 안명 홍조등의 부작용을 나타내고 있었다.⁶⁸⁾ 즉 Binodenoson은 A_{2A} 수용체외에 다른 adenosine수용체 자극 효과를 가지고 있는 것으로 여겨진다.

4. CGS-21680

CGS-21680은 지속 시간이 긴 A_{2A} 수용체 호현제로서 동물 실험 결과 A₁ 수용체보다 약 170배 정도 선택성이 우수하며 약물 부하능 자체는 adenosine보다 약 125배 정도 뛰어난 것으로 밝혀졌지만, 사람의 A_{2A} 수용체에 대한 선택성은 높지 않다. adenosine과 마찬가지로 약물 부하시에 관동맥 협착이 있는 경우 혈류 분포의 불균형을 잘 나타내고 있어 핵의학 영상 획득에는 유용할 것으로 생각되며, 약물 부하 중 혈압 감소는 adenosine보다는 뚜렷하지 않고 심박수는 유의하게 증가하는 것으로 보고되었다.⁶⁹⁾

이렇게 새롭게 개발되고 있는 A_{2A} 수용체 선택적 작용 약제들은 현재 사용되고 있는 아데노신보다 월등한 A_{2A} 수용체에 대한 선택성을 보이고 있고, 부작용은 적거나 없으며, 연속적인 정맥 주사외에 순간 주사로도 관류 영상을 얻을 수 있는 장점들이 있지만 현재까지는 임상시험 3상 및 2상 혹은 제한적인 동물 실험 단계에 있어 향후 추가적인 연구가 기대되고 있다.

References

1. Young DZ, Guiney TE, McKusick KA, Okada RD, Strauss HW, Boucher CA. Unmasking potential myocardial ischemia with dipyridamole thallium imaging in patients with normal submaximal exercise thallium tests. *Am J Noninvas Cardiol* 1987;1:11-14.
2. Nishimura S, Mahmarian JJ, Boyce TM, Verani MS. Equivalence between adenosine and exercise thallium-201 myocardial tomography: a multicenter, prospective, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:265-75.
3. Robert C. Hendel, MD, Tariq Jamil, MD, David K. Glover, ME. Pharmacologic stress testing: New methods and new agents. *J Nucl Cardiol* 2003;10:197-204.

4. Topol EJ, Nissen SE. Our Preoccupation With Coronary Luminology : The Dissociation Between Clinical and Angiographic Findings in Ischemic Heart Disease. *Circulation* 1995;92:2333-42.
5. Linden J, Thai T, Figler H, Jin X, Robeva AS. Characterization of human A(2B) adenosine receptors: radioligand binding, western blotting, and coupling to G(q) in human embryonic kidney 293 cells and HMC-1 mast cells. *Mol Pharmacol* 1999;56:705-13.
6. Auchampach JA, Jin X, Wan TC, Caughey GH, Linden J. Canine mast cell adenosine receptors: cloning and expression of the A3 receptor and evidence that degranulation is mediated by the A2B receptor. *Mol Pharmacol* 1997;52:846-60.
7. Bertolet BD, Elizabeth LB, Wilmer FW, Richard NA, Kerensky, Hill JA. Selective attenuation by N-0861 (N6-endo-norboran-2-yl-9-methyladenine) of cardiac A1 adenosine receptor-mediated effects in humans. *Circulation* 1996;93:1871-6.
8. Nagashima S, Moore HJ, Kernensky R. Dose ranging study of N-0861, a selective A1 adenosine receptor antagonist, in patients receiving adenosine [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:874A.
9. Gasparone A, Crea F, Versaci F. Muscular and cardiac adenosine induced pain is mediated by A1 receptors. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:251-70.
10. Moser G H, Schrader J, Deussen A. Turnover of adenosine in plasma of human and dog blood. *Am J physiol* 1989;256:C799-C806.
11. Klabunde R E. Dipyridamole inhibition of adenosine metabolism in human blood. *Eur J Pharmacol* 1983;93:21-6.
12. 이명철, 정준기. 심장학의학. 고려의학; 2002. p.44-51.
13. Ell PJ, Gambhir SS. Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. 3rd ed. Churchill Livingstone; 2004. p. 1093-1107.
14. Rossen JD, Quillen JE, Lopez AG, Stenberg RG, Talman CL, Winniford MD. Comparison of coronary vasodilation with intravenous dipyridamole and adenosine. *J Am Coll Cardiol* 1991;185:485-91.
15. Chan SY, Brunken RC, Czernin J. Comparison of maximal myocardial blood flow during adenosine infusion with that of intravenous dipyridamole in normal man. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:979-85.
16. Wison RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990;82:1595-606.
17. Kim JK, Ahn BC, Chun KA, Hyun DW, Lee YH, Bae SK, et al. Safety profile of adenosine myocardial perfusion imaging. *Kor J Circulation* 1997;27:189-81.
18. Nguyen T, Heo J, Ogilby JD, Iskandrian AS. Single photon emission computed tomography with 201Tl during adenosine-induced coronary hyperemia : correlation with coronary arteriography, exercise thallium imaging and two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1375-83.
19. O'Keefe JH Jr, Bateman TM, Handlin LR, Barnhart CS. Four-vessel 6 minute infusion protocol for adenosine 201Tl single photon emission computed tomography imaging. *Am Heart J* 1995;129:482-7.
20. Kang SW, Woo EJ, Chae SC, Jun JE, Park WH, Chung BC, et al. Adenosine Tc-99m MIBI scintigraphy in the diagnosis of coronary artery disease: Comparison with exercise Tc-99m MIBI scintigraphy. *Kor J Nucl Med* 1992;26:72-81.
21. O'Keefe JH , Bateman TM, silvestri R, Barnhart C. Safety and diagnostic accuracy of adenosine 201Tl scintigraphy in patients unable to exercise and those with left bundle branch block. *Am Heart J* 1992;124:614-21.
22. Abreu A, Mahmarian JJ , Nishimura S, Boyce TM, Verani MS. Tolerance and safety of pharmacologic coronary vasodilation with adenosine in association with 201Tl scintigraphy in patients with suspected coronary artery disease. *J AM Coll Cardiol* 1991;18:730-5.
23. Sylven C, Beermann B, Jonzon B, Brandt R. Angina pectoris like pain provoked by intravenous adenosine in healthy volunteers. *Br Med J* 1986;293:227-30.
24. Sylven C, Borg G, Brandt R, Beermann B, Jonzon B. Dose effect relationship of adenosine provoked angina pectoris like pain- a study of the psychophysical power function. *Eur Heart J* 1988;9:87-91.
25. Lee J, Heo J, Ogilby JD, Cave V, Iskandrian B, Iskandrian AS. Atrioventricular block during adenosine thallium imaging. *Am Heart J* 1992;123:1569-73.
26. Benedini G, Cuccia C, Bolognesi R. value of purinic compounds in assessing sinus node dysfunction in man : a new diagnostic method. *Eur Heart J* 1984;5:394-403.
27. Pennel DJ, Mahmood S, Ell PJ, Underwood SR. Bradycardia progressing to cardiac arrest during adenosine thallium myocardial perfusion imaging in occult sino-atrial disease. *Eur J Nucl Med* 1994;21:170-2.
28. Curnish RR, Berne RM, Rubio R. 1972 Effect of aminophylline on myocardial reactive hyperemia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972;141:593-8.
29. Kenakin TP. The potentiation of cardiac response to adenosine by benzodiazepines. *J Pharmacol Exp Ther* 1982;222:752-8.
30. Cushley MJ, Tattersfield AE, Holgate ST. Inhaled adenosine and guanosine on airway resistance in normal and asthmatic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:161-5.
31. Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging : results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. *J AM Coll Cardiol* 1994;23:384-9.
32. Polad JE, Wilson LM. Myocardial infarction during adenosine stress test. *Heart* 2002;87:E2.
33. Gould KL. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. Physiologic basis and experimental validation. *Am J Cardiol* 1978;41:267-78.
34. Travain MI, Wexler JP. Pharmacological stress testing. *Semin Nucl Med* 1999;29:298-318.
35. Brown BG, Josephson MA, Petersen RB, Pierce CD, Wong M, Hecht HS, et al. Intravenous dipyridamole combined with isometric handgrip for near maximal coronary flow in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1981;48:1077-85.
36. Foulds T, Mackinnon J. Controlled double blind trial of Persantin in treatment of angina pectoris. *Br Med J* 1960;241:835-8.
37. Kinsella D, Troup W, McGregor M. Studies with a new coronary vasodilator drug: persantin. *Am Heart J* 1962;63:146-51.
38. Homma S, Callahan RJ, Ameer B, McKusick KA, Strauss HW, Okada RD, et al. Usefulness of oral dipyridamole suspension for stress thallium imaging without exercise in the detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1986;57:503-9.
39. Gould KL, Sorenson SG, Albro P, Caldwell JH, Chaudhuri T, Hamilton GW. Thallium-201 myocardial imaging during coronary vasodilation induced by oral dipyridamole. *J Nucl Med* 1986;27:31-6.
40. Borges-Neto S, Mahmarian JJ , Jain A, Roberts R, Verani MS. Quantitative thallium-201 single photon emission tomography after oral dipyridamole for assessing the presence, anatomical location and severity of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:962-9.
41. Beer S, Heo J, Kong B, Lyons E, Iskandrian A. 1989 Use of oral dipyridamole SPECT thallium-201 imaging in detection of coronary artery disease. *Am Heart J* 1989;118:1022-7.
42. Segall GM, Davis MJ. Variability of serum drug level following a single oral dose of dipyridamole. *J Nucl Med* 1988;29:1662-7.
43. Ranhosky A, Rawson J. The safety of intravenous dipyridamole

- thallium myocardial perfusion imaging. *Circulation* 1990;81:1205-9.
44. Pennell DJ, Underwood SR, Ell PJ. Symptomatic bradycardia complicating the use of intravenous dipyridamole for ²⁰¹Tl myocardial perfusion imaging. *Int J Cardiol* 1990;27:272-274.
 45. Pennell DJ, Ell PJ. Atrial fibrillation after intravenous dipyridamole for ²⁰¹Tl myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med* 1992;19:1064-5.
 46. Bayliss J, Pearson M, Sutton GC. Ventricular dysrhythmias following intravenous dipyridamole during stress myocardial imaging. *Br J Radiol* 1983;56:686-692.
 47. Cushley MJ, Tallant N, Holgate ST. The effect of dipyridamole on histamine and adenosine induced bronchoconstriction in normal and asthmatic subjects. *Eur J Respir Dis* 1985;67:185-192.
 48. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990;82:1595-606.
 49. Miyagawa M, Kumano S, Sekiya M, Watanabe K, Akutzu H, Imachi T, et al. Thallium-201 myocardial tomography with intravenous infusion of adenosine triphosphate in diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1196-201.
 50. Watanabe K, Sekiya M, Ikeda S, Miyagawa M, Kinoshita M, Kumano S. Comparison of adenosine triphosphate and dipyridamole in diagnosis by thallium-201 myocardial scintigraphy. *J Nucl Med* 1997;38:577-81.
 51. Takeishi Y, Takahashi N, Fujiwara S, Atsumi H, Takahashi K, Tomoike H. Myocardial tomography with technetium-99m tetrofosmin during intravenous infusion of adenosine triphosphate. *J Nucl Med* 1998;39:582-6.
 52. Tuttle R R, Milis J. Dobutamine, development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res* 1975;36:185-96.
 53. Leier CV, Heban PT, Huss P, Bush CA, Lewis RP. Comparative systemic and regional haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in patients with cardiomyopathic heart failure. *Circulation* 1978;58:466-75.
 54. Willerson JT, Hutton I, Watson JT, Platt MR, Templeton GH. Influence of dobutamine on regional myocardial blood flow and ventricular performance during acute and chronic myocardial ischemia in dogs. *Circulation* 1976;53:828-33.
 55. Warltier DC, Zyvlowski M, Gross GJ, Hardman HF, Brooks HL. Redistribution of myocardial blood flow distal to a dynamic coronary arterial stenosis by sympathomimetic amines. Comparison of dopamine, dobutamine and isoproterenol. *Am J Cardiol* 1981;48:269-79.
 56. Meyer SL, Curry GC, Donsky MS, Twieg DB, Parkey RW, Willerson JT. Influence of dobutamine on haemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1976;38:103-8.
 57. Iskandrian AS, verani MS, Heo J. Pharmacologic stress testing : mechanism of action, hemodynamic responses, and results in detection of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1994;1:94-111.
 58. Pennell DJ, Underwood SR, Swanton RH, Walker JM, Ell PJ. Dobutamine thallium myocardial perfusion tomography. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1471-9.
 59. Wallbridge DR, Tweddel AC, Martin W, Hutton I. A comparison of dobutamine and maximal exercise as stress for thallium scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1993;20:319-23.
 60. Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, Nichols BA, Monahan KH, Tajik AJ. Dynamic intraventricular obstruction during dobutamine stress echocardiography: A new observation. *Circulation* 1992;86:1429-32.
 61. Rosamund TL, Vacek JL, Hurwitz A, Rowland AJ, Beauchamp GD, Crouse LJ. Hypotension during dobutamine stress echocardiography : initial description and clinical relevance. *Am Heart J* 1992;123:403-7.
 62. Dakik HA, Vempathy H, Verani MS. Tolerance, hemodynamic changes, and safety of dobutamine stress perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 1996;3:410-4.
 63. Elhendy A, Valkema R, van Domburg RT, Bax JJ, Nierop PR, Cornel JH, et al. Safety of dobutamine-atropine stress myocardial perfusion scintigraphy. *J Nucl Med* 1998;39:1662-6.
 64. tein I. Observation on the action of ergonovine on the coronary circulation and its use in the diagnosis of coronary artery insufficiency. *Am Heart J* 1949;37:36-45.
 65. Payne RM, Horowitz LD, Mullins CM. Comparison of isometric exercise and angiotensin infusion as stress test for evaluation of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1973;31:428-35.
 66. Glover DK, Ruiz M, Takehana K, Petruzella FD, Riou LM, Rieger JM, et al. Pharmacological stress myocardial perfusion imaging with the potent and selective A(2A) adenosine receptor agonists ATL193 and ATL146e administered by either intravenous infusion or bolus injection. *Circulation* 2001;104:1181-7.
 67. Trochu JN, Zhao G, Post H, Xu X, Belardinelli L, Belloni FL, Hintze TH. Selective A2A adenosine receptor agonist as a coronary vasodilator in conscious dogs: potential for use in myocardial perfusion imaging. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:132-9.
 68. Cerqueira MD. The future of pharmacologic stress: selective A2A adenosine receptor agonists. *Am J Cardiol* 2004;94:33D-40D.
 69. He ZX, Cwajg E, Hwang W, Hartley CJ, Funk E, Michael LH, et al. Myocardial blood flow and myocardial uptake of (201)Tl and (99m)Tc-sestamibi during coronary vasodilation induced by CGS-21680, a selective adenosine A(2A) receptor agonist. *Circulation* 2000;102:438-44.