급성 ST분절 비상승 심근경색증에서 초기치료약제로서 Nicorandil의 효과

연세의료원 용인세브란스병원 내과

이 지 혁

=Abstract=

The Effect of Nicorandil as an Early Therapeutic Agent in Acute non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction

Jihyuk Rhee, M.D.

Department of Internal Medicine, Yongin Severance Hospital, Yonsei Medical Center

Background and Objectives : Nicorandil has the pharmacologic effects similar to currently-taken nitrate and in respect to the K-channel opening action in vascular smooth muscle cells, and the frequency of use is being increased. This study was designed to compare the effect of nicorandil with nitrates as early therapeutic agent for acute non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI).

Subjects and Methods : A total of 67 patients (34 nicorandil group, 33 nitrates group) who had acute NSTEMI on admission into emergency room were enrolled and randomized in this study. All patients in both group underwent coronary angiography / percutaneous coronary intervention during hospitalization, and follow-up after discharge was performed at OPD on 1st, 3rd, & 6th months. The frequency of major adverse cardiac event (MACE) and significant adverse effect of used agents was investigated.

Results : There was no demonstrable difference of clinical profile between both group. The result of comparative analysis revealed slight decrease of reinfarction rate in nicorandil group without statistical significance (2.9% versus 9.1%, p value = 0.076), and no meaningful difference on aspect of target vessel revascularization and cardiac-origin death. No ominous distinction of frequency of the adverse drug effect was noted in both group.

Conclusion : In spite of statistical insignificance, the early use of nicorandil for acute NSTEMI may reduce in-hospital reinfarction incidence. The other profile showed no notable advantage compared with nitrates.

Key words : Nicorandil, non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), Major adverse cardiac event (MACE).

교신저자 : 이지혁

소 속 : 연세의료원 용인세브란스병원 내과

주 소 : 경기도 용인시 역북동 405번지 (우편번호 449-930)

전 화 : 82-31-331-8707, 팩스 : 82-31-335-5551 E-mail : rjh54112@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

혈관 내피세포에서 아세틸콜린에 의해 혈관을 확장시키는 물질 (endothelium-derived relaxing factor : EDRF)이 분비됨¹⁾이 알려진 이후, 여러 연구에 의해 이 물질의 본질이 nitric oxide (NO)라는 것이 밝혀졌다^{2,3)}.

NO는 혈소판의 성장인자의 분비를 억제하여 혈관 평활근에 대한 증식억제 효과를 보이므로 NO의 분비가 감소되거나 분해가 증가되면 중막으로부터 내막으로 혈관 평활근 세포의 이동과 증식이 증가하여 죽상반의 진행에 악영향을 미칠 수 있다⁴⁾.

임상에서 널리 사용되고 있는 nitrate제제의 혈관확장작용도 이러한 NO의 생성과 분비의 기전에 의하며⁵⁾, 만성 허혈성 심질환은 물론 불안정형 협심증과 심근경색증을 포함한 급성 관동맥증후군의 치료에도 초기치료약제로 사용되고 있다. 그러나, 상용되고 있는 nitrate제제를 투여할 때 발생하는 임상적 문제는 우선 사용후 대부분 내성 (tolerance)이 나타난다는 것과 장기적으로 재경색이나 재관류, 심장과 관련된 사망등 주요심장사건 (major adverse cardiac event, MACE)의 예방에는 효과가 거의 없다는 점이다.

기존 제제의 이런 내성을 극복하기 위해 개발된 새로운 약제로 molsidomine (N-ethoxycarbonyl-3-morpholino-syndnonimine)과 nicorandil (N-2 [hydroxy-ethyl] nicotinamide nitrate)이 대표적이라 할 수 있다. 직접 NO를 유리하는 NO donor인 molsidomine에 반해, nicorandil은 nicotinamide 유도체로서 nitrate제제의 세포내 cyclic GMP증가에 의한, 주로 정맥에 대한 혈관확장작용과 함께 potassium 이온통로 개방에 의한 동맥확장작용을 동시에 갖는 균형된 혈관 확장제로 허혈성 심질환⁶⁾은 물론 심부전 치료^{7,8)}에도 이용되고 있다.

Nicorandil은 nitrate 제제와 달리 지속적인 투여에도 불구하고 내성이 잘 생기지 않는데⁹⁾ 그 이유

는 nitrate 제제처럼 sulfhydryl기의 고갈로 내성이 생겨도 potassium 이온통로 개방작용을 통해 혈관 확장 효과가 지속되기 때문이다. 또한 nitrate 제제와 다른 작용기전이 있기 때문에 이미 nitrate 제제를 사용하고 있는 환자에게 nicorandil을 투여하여도 추가적인 효과를 나타낸다. 따라서 nicorandil의 내성이 생기지 않는 점과 전부하 및 후부하를 감소시키는 균형된 혈관확장 작용으로, nicorandil은 급성 관동맥 질환의 치료에서 기존의 nitrate 제제보다 우수한 효과를 나타낼 뿐만 아니라 급성 심근경색증 환자에서도 유용히 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

급성 심근경색증은 병태생리에 따라, 동맥경화반의 파열과 혈전형성에 의한 관동맥의 급성 폐색이 주 기전인 ST분절 상승 심근경색증 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)과 만성적 협착부위에 비폐색성 혈전으로 야기되는 ST분절 비상승 심근경색증 (non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)으로 구분된다. 작용기전상 nicorandil은 후자에 더 효과적일 것으로 추측할 수 있다.

만성 허혈성 심질환에서 nicorandil을 투여한 실험적, 임상적 연구는 다수 보고되었으나¹⁰⁻¹³⁾, 급성 심근경색증의 초기치료제로써 투여한 연구는 아직 없으며 국내에서도 보고된 바가 없다. 따라서, 본 연구에서는 내원시 심전도상 ST분절의 상승을 보이지 않는 급성 심근경색증 환자에서 nicorandil을 초기치료약제로 투여한 후 입원 및 추적기간동안 nicorandil의 효과와 부작용에 대해 기존 nitrate제제와 비교하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 대상

2002년 8월부터 2003년 7월까지 급성으로 발생

한 흉통을 주소로 연세의료원 응급실로 내원한 환자를 대상으로 하였다. 활력징후 및 혈액학적으로 불안정한 환자와 심근병증 환자, 심근경색증의 기왕력이 있는 환자, 과거력상 심부전으로 이미 진단되어 치료중인 환자, 비심인성 흉통의 가능성이 높은 환자(신부전증, 호흡곤란을 동반한 만성 폐쇄성 폐질환 등), 중증의 비심혈관계 질환을 동반한 환자(헤모글로빈 10 g/dl미만의 빈혈, 간경변증, 악성 종양 등), nitrate 제제나 nicorandil에 알러지 반응을 보인 환자들은 모두 대상에서 제외하였다.

모든 환자에게 12-유도 심전도를 시행하였으며, ST분절의 상승여부는 시간적으로 J점으로부터 80 ms 경과한 지점에서 판정되었다. 2개 이상의 연속된 lead에서 ST분절이 기준선보다 1 mm 상승했을 때에는 평탄상승이나 상향굴곡의 양상을 보이는 경우를, 1 mm를 초과하여 상승한 경우는 형태에 관계없이 ST분절 상승으로 판정하여 실험대상에서 제외하였다. ST분절이 기준선과 동일한 횡적 위치에 있거나 하강한 경우, 1 mm 미만의 상승이나 하향만곡을 보이는 1 mm의 상승은 ST분절 비상승으로 정의하여 본 연구대상에 포함시켰다.

내원 당시와 내원 4시간후에 혈액을 채취하여 혈중 creatine kinase-MB 분획(CK-MB)과 cardiac troponin T(cTnT)를 각각 검사하였다. 2회의 검사에서 1회이상 CK-MB가 정상상한치(5.0 ng/ml)의 4배이상 상승하고, cTnT가 정상상한치(0.1 ng/ml)를 초과한 경우를 급성 심근경색증으로 정의하였다.

상기 과정을 통하여 급성 ST분절 비상승 심근경색증으로 진단된 67명의 환자들은 무작위배당 방식을 통하여 두 군으로 나뉘었으며, nicorandil을 투여한 환자군 (nicorandil 투여군, 34명)과 기존의 nitrate제제 (isosorbide dinitrate)로 치료한 환자군 (nitrate 투여군, 33명)으로 구분하였다.

2. 방법

양 군의 모든 환자들은 각 해당약제의 정맥투여 후 48시간 이내에 관상동맥 조영술을 시행받았다. 관상동맥 조영술은 modified Seldinger법에 의하여 대퇴동맥에 경피적으로 심도자를 삽입한 후 Judkin/Amplatz 방법으로 좌우관상동맥에 심도자를 통하여 혈관조영제를 주입하면서 여러 각도에서 촬영하였다. 조영된 영상화면상 경색관련혈관(infarct-related artery, IRA)은 좌관상동맥의 좌전하행지(left anterior descending branch of left coronary artery, LAD), 좌관상동맥의 회선지(left circumflex artery of left coronary artery, LCX), 우관상동맥(right coronary artery, RCA)의 3가지로 구분하였다.

대상 환자들은 퇴원후 1, 3, 6개월에 각각 외래에 내원하여 문진을 포함한 진찰을 받았으며, 각 시점에 내원하지 않은 환자는 전화로 확인하였다. 퇴원후 6개월에 관상동맥 추적조영술을 시행하였다.

입원기간 및 퇴원후 6개월간의 추적기간중 주요 심장사건이 발생한 경우나 심각한 약물 부작용으로 더이상 약물을 투여할 수 없는 경우 연구를 종료하였다.

입원중 재경색(myocardial reinfarction)의 발생, 추적기간중 표적혈관 재관류술(target vessel revascularization, TVR)의 시행, 그리고 연구기간내 심장과 관련된 사망(cardiac-origin death)을 주요 심장사건으로 정의하였다.

재경색은 최초 중재시술이 성공적으로 종료된 후 입원기간동안 전형적인 흉통의 재발과 함께 정상상한치의 2배미만으로 저하되었던 CK-MB 수치가 다시 4배이상 증가하여 시행한 관상동맥 조영술상 기시술부위 또는 그의 원위부에서 혈전 등에

의한 폐색이 확인된 경우로 정의하였고, 표적혈관 재관류술의 시행은 퇴원후 6개월 이내에 사유에 관계없이 추적시행한 관상동맥 조영술상 이미 중재시술된 혈관병변의 재협착이나 폐색으로 재중재술이나 관상동맥 우회로술을 시행한 경우로 정의하였다. 모든 사망은 분명한 사망원인이 밝혀지지 않은 경우 심장과 관련된 사망으로 간주하였다.

심각한 약물 부작용은 조절되지 않는 두통, 구역 및 구토, 현기증 등의 증상을 유발하는 저혈압 등으로 약물투여를 중단한 후 48시간내에 증상이 소실되고, 재투여하였을 때 24시간내에 증상이 재발되어 연구기간 완료시점까지 투여할 수 없는 경우로 정의하였다. 기타 연구기간 중에 발생한 부작용은 구체적 원인이 밝혀지지 않는한, 연구약물의 관련여부와 상관없이 연구관련 부작용으로 보았다.

이상의 방법으로 획득한 자료의 통계분석은 윈도우용 Statistical Package for Social Science (SPSS, Version 11.0.1) 프로그램을 이용하였으며, 모든 성적은 평균±표준편차로 표시하였다. 모수적 검정방법으로 student t-test를, 비모수적 방법으로는 Mann-Whitney U test를 적용하였고, p값이 0.05미만인 것을 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상환자군의 임상적 특징과 검사 소견

평균 재원기간은 9.4 ± 4.2 일이었으며, 양 군 환자들의 평균연령은 A군에서 65.1 ± 7.5 세, B군에서 63.2 ± 6.9 세였고, 남자는 양 군 모두 20명이었다. 관상동맥 질환관련 위험인자로, 흡연자수는 nicorandil 투여군에서 18명, nitrate 투여군에서 21명이었고, 고혈압 환자수는 각 군에서 24명, 22명이었으며, 당뇨병을 가진 환자수는 양 군 모두 14명이었다(Table 1).

총 콜레스테롤 수치, 일반혈액 및 생화학검사소견을 양 군사이에 비교하였다. 본 연구에서 관찰한 일반혈액검사(백혈구수, 혈색소치, 혈소판수 등), 신기능검사(혈중요소질소, 혈청 creatinine치) 및 간기능소견(AST 및 ALT)과 총 콜레스테롤 수치는 양 군사이에 차이가 없었다.

한편 CK-MB 분획이나 cTnT 등 심근의 손상을 반영하는 심근효소의 혈중농도를 비교하였을 때에도 양 군 사이에 차이가 없었다.

관상동맥 조영술상 경색 부위를 관찰하여 비교한 결과 nicorandil군에서는 좌관상동맥의 좌전하행지가 18예, 좌관상동맥의 회선지가 5예, 우관상동맥이 11예였고, nitrate 투여군에서는 좌관상동맥의 좌전하행지가 15예, 좌관상동맥의 회선지가 6

Table 1. Clinical profile of the enrolled patients

신속심의 대상	Nicorandil group (N=34)	Nitrates group (N=33)
Gender (M/F)	20/14	20/13
Age (yr)*	65.1 ± 7.4	63.1 ± 6.8
Risk factor(cases (%))		
Smoker	18 (52.9)	21 (63.6)
Hypertension	24 (70.6)	22 (66.7)
Diabetes	14 (41.2)	14 (42.4)

N : number of cases

*mean±SD(standard deviation)

Table 2. Frequencies of major adverse cardiac event (MACE)

	Nicorandil group (N=34)	Nitrates group (N=33)	p-value
In hospital			
Re-infarction(%)	1(2.9)	3(9.1)	0.076
Post-discharge			
TVR(%)	2(5.9)	4(12.1)	0.238
Cardiac-origin death(%)	2(5.9)	3(9.1)	NS

TVR : target vessel revascularization
NS : no significance

예, 우관상동맥에 발생한 경우가 12예로서 양 군 사이에 경색관련혈관의 분포에는 차이가 없었다. 양 군의 모든 환자는 경색관련 병변부위에 스텐트 삽입술을 포함한 중재시술을 받았고, 병존하는 다른 협착병변에 중재시술이 적용된 경우는 없었으며, 시술중 심각한 부작용/합병증은 관찰되지 않았다.

2. 주요심장사건의 발생빈도

1) 재경색의 발생

입원기간동안 nicorandil 투여군에서는 1명의 환자에서, nitrate 투여군에서는 3명의 환자에서 재경색소견이 나타났다(p=0.076, Table 2).

Nicorandil을 투여받은 환자는 최초 중재술로부터 약 38시간후 돌발적인 흉통을 호소하였으며 CK-MB 수치가 정상 상한선의 11배까지 증가되었다. 재차 시행한 관상동맥 조영술상 삽입된 스텐트의 원위단(distal end)부의 아급성 혈전증을 보여 풍선확장술로 재관류에 성공하였으며, 이후 96시간 동안 항응고제인 헤파린을 정주하며 집중관찰하였으나 퇴원시까지 재발은 없었다.

Nitrate 제제를 투여받은 환자들중 2명은 기시술된 스텐트의 아급성 혈전증에 의한 폐색 소견을

보였고, 발생 시간은 최초 중재시술후 각각 32시간, 40시간이었으며, nicorandil 재경색 환자와 동일한 시술 및 입원중 관찰이 적용되었다. 나머지 1명은 약 26시간후 재경색에 합당한 증상 및 소견을 보였고, 최초 중재술의 최종 조영장면에서 보이지 않던 혈전의 원위부 이동소견이 관찰되었으며, 이는 스텐트 원위단의 혈전이 형성되던 도중 혈관의 원위부로 이동된 것으로 판단하였다. 재중재술이 적용되기 곤란한 원위부의 혈전으로 풍선확장술 등은 시행하지 않았고 항혈소판 제제중 당단백 IIb-3a 수용체 억제제인 abxiximab을 투여하였으며, 약 7시간후 흉통이 소실되었고 심전도와 CK-MB 수치의 정상화된 소견을 보였다. 퇴원전 관상동맥 조영술을 권유하였으나 환자는 이를 거부하였다.

2) 표적혈관 재관류술

퇴원 6개월에 표적혈관 재관류술을 시술받은 환자수는 nicorandil 투여군에서 2명, nitrate 투여군에서는 4명이었다(p=0.239). Nicorandil을 투여받은 환자와 nitrate 투여군중 2명은 기시술부위의 재협착을 보여 재중재술을 받았으며, 나머지 2명에게는 기시술부위의 재협착과 함께 다른 혈관의 새로운

병변 발생으로 관상동맥 우회로술이 적용되었다 (Table 2).

3) 심장 관련 사망

심장과 관련된 사망자는 nicorandil 투여군에서 2명, nitrate 투여군에서 3명이었다. Nicorandil 투여군에서는 퇴원 2개월에 심실성 부정맥으로 1명이, 5개월에 ST분절 상승 심근경색으로 1명이 사망하였고, nitrate 투여군에서는 심실성 부정맥으로 2명이, 그리고 첫 심근경색의 후유증인 심부전에 병발한 뇌경색으로 1명이 사망하였다(Table 2).

4) 발생 빈도

재경색의 발생은 nicorandil 투여군에서 통계적으로 유의하지는 않았으나 다소 낮은 경향을 보였고(nicorandil 투여군 2.9%, nitrate 투여군 9.1%, $p=0.076$), 양군의 표적혈관 재관류율(nicorandil 투여군 5.9%, nitrate 투여군 12.1%, $p=0.238$)과 심장 관련 사망률(nicorandil 투여군 5.9% nitrate 투여군 9.1%, $p=NS$)은 특별한 차이가 관찰되지 않았다 (Table 2).

3. 부작용의 발생

각 군에서 약물 부작용이 나타나 일시적으로 투여를 중단한 환자는 각각 4명이었으며, 투여중단과 사망을 제외한 나머지 환자들은 퇴원 6개월 시점까지 약물투여를 완료하였다. Nicorandil 투여군중 1명의 환자는 약물복용 2일째 기립성 저혈압과 동반된 심한 현기증으로 일시중단하였으나 재시도에서도 동일한 소견을 보여 영구중단하였고, nitrate 투여군에서는 1명의 환자가 복용 3일째 심한 두통과 구역을 호소하여 약제가 더 이상 투여될 수 없었다.

4. 추적관찰

심장과 관련되지 않은 사망은 없었으며, 사망자를 제외한 모든 환자는 연구기간동안 추적 관찰되었다. 환자의 추적관찰은 외래방문에 의하여 확인하였다. 개인적 사정상 외래방문을 할 수 없어서 전화로 확인한 환자는 nicorandil 투여군에서 퇴원 1개월과 3개월에 각각 4명, 3명이었고, nitrate 투여군에서는 2명, 5명이었다. 6개월에는 생존한 모든 환자들이 외래를 방문하였고 관상동맥 추적 조영술을 시술받았다.

고 찰

최근 수 년에 걸쳐 점진적으로 사용빈도가 증가하고 있는 약제인 nicorandil은 nicotinamide 유도체로써 정맥과 동맥을 동시에 확장시키는 균형된 혈관확장제로 허혈성 심질환⁶⁾은 물론 심부전 환자의 치료^{7,8)}에도 사용되고 있다.

Nicorandil의 구조는 N-[2-hydroxyethyl] nicotinamide nitrate로 혈관확장 기전은 nitrate와 유사한 작용으로 혈관 평활근 세포내 cyclic GMP를 증가시켜 정맥을 확장시키는 작용과 평활근 세포의 potassium 이온통로를 개방하여 potassium이온의 전도를 증가시켜 막의 과분극을 유발하여 세포내 저장된 calcium이온의 이동을 차단함으로써 혈관의 평활근을 이완시키는 동맥확장 작용이 주작용으로 알려져 있으나^{9,14)}, prostaglandin의 합성을 촉진하여 혈관을 확장시킨다는 보고도 있다¹⁵⁾. 이와 같은 작용으로 nicorandil은 관상동맥 주혈관과 측부혈관을 확장하여 관상동맥 혈류량을 증가시키고 또한 전부하 및 후부하를 감소시켜 심근의 산소요구량을 감소시키므로 협심증과 심부전치료에 사용이 된다. 또한 nicorandil은 세포내 유리기

(free radical)의 활동을 억제함으로써 심장보호 효과도 있다고 알려져 있다⁹⁾.

임상적으로 현재 사용되고 있는 nitrate 제제의 혈관확장작용은 NO의 생성과 분비의 기전에 의하며⁵⁾, nitrate제제를 계속 투여시 NO의 생성에 필요한 sulfhydryl기가 고갈되어 지속적인 효과를 유지할 수 없어 내성이 생기나, nicorandil은 nitrate와 유사한 작용이 있는 동시에 혈관 평활근의 potassium 이온통로를 개방시키므로 계속 투여하여도 내성이 생기지 않고 혈관확장 작용이 유지된다^{9,16)}.

Nicorandil의 투여가 허혈성 심질환과 심부전에서 점차 증가하는 추세에 있으나, 기존의 nitrate제제가 사망률을 비롯한 급성 심근경색증의 장기적 예후를 개선시키지 못한다는 이유로 nicorandil도 최근까지 급성 심근경색 환자들에게는 적극적으로 투여되지 않았다. 그러나, 급성 심근경색증은 입원 기간중 재경색이라는 2차적 문제를 안고 있으며 퇴원후에도 경색관련혈관의 재협착, 심실성 부정맥 등 여러 후유증을 내포하고 있다.

근래 nicorandil의 potassium 이온통로 개방작용에 의한 혈관내피세포막의 안정화에 주목하여 관상동맥 중재술시 관상동맥내로 직접 nicorandil을 주입하여 안전하게 시술하는 방법이 보고되었으며¹¹⁾, 국내에서도 심도자를 통해 nicorandil과 adenosine을 관상동맥내로 직접 주입하여 비교해본 결과, nicorandil이 기존의 동맥확장제인 adenosine에 비해 장점이 있음을 보고한 바 있다¹⁷⁾.

최근에 허혈성 심질환을 가진 환자에서 아직 허혈성 손상의 변화를 보이지 않는 정상 심근세포는 허혈의 조건에 대해 미리 스스로를 보호하는, 이른바 “허혈의 전조건화(ischemic preconditioning)”에 대한 연구가 시행되었다¹⁸⁾. Ischemic preconditioning은 반복되는 허혈과 재관류과정에서 후속되는 허혈의 정도가 더 심해질 경우 이로부터 심근을 보호하여 경색부위의 크기를 감소시킬 수 있다는 개념으로 potassium 통로를 개방함으로써 가능하

다고 알려져 있다. Nicorandil의 약리기전은 ischemic preconditioning과 유사하여, 이에 의해 심근경색 크기를 줄이고 경색후 심기능회복에 기여하는 것으로 보고되었으며¹⁹⁻²²⁾, 정상세포와 손상된 세포의 중간단계의 심근세포들에 대해 nicorandil이 허혈의 전조건화를 형성해 줌으로써 심근보호작용(myocardial protective effect)을 나타냄이 보고되었다. 특히, 고령의 환자에서는 potassium 이온통로의 개방이 상대적으로 저하되어 있어 관상동맥 중재술시 nicorandil의 투여가 더욱 효과를 발휘한다는 보고도 있다²³⁾.

본 연구에서도 nicorandil의 이런 특성에 착안하여 기존의 nitrate 제제와 비교하여 재경색이나 표적혈관 재관류, 심장과 관련된 사망 등 주요심장사건의 예방에 nicorandil의 기여도에 대해 연구하고자 하였다. 허혈의 전조건화를 통한 심근보호작용은 nicorandil을 투여한 환자군에서 입원기간중 재경색의 발생률이 다소 낮은 경향을 보였다. 그러나, 경색관련혈관의 6개월후 재관류 (TVR)율은 저하시키지 못한 것으로 보아 중재시술이 시행된 혈관의 재협착은 nicorandil의 혈관확장작용만으로는 진행을 차단할 수 없는 것으로 사료된다. 아울러 심장과 관련된 사망에서도 별다른 차이를 볼 수 없었다.

한편으로 nicorandil의 potassium 이온통로 개방작용이 심근세포막의 안정화를 유도하는 데 주안점을 두고 심실성 부정맥의 예방에 대한 nicorandil의 실험적, 임상적 성과도 보고되고 있으며^{24,25)}, 이에 대한 연구도 활발히 이루어지고 있는 추세이다.

본 연구의 한계점은 우선 대상환자수가 적어 연구결과를 일반적으로 적용하기에는 무리가 있으며, 투여된 다른 약물들을 고려하지 않은 점도 제한사항으로 작용될 것으로 보인다. 또, 심전도상 ST분절의 평가에서도 상승/비상승으로 이원화하여 ST분절의 하강에는 별도의 의미를 부여하지 않은 점, 재경색을 비롯한 주요심장사건에 관련된 세부항목

을 평가하지 않은 점도 한계가 될 수 있겠다. 그러나, 소수의 환자에서나마 급성 심근경색증에 대한 nicorandil의 효과와 부작용을 기존의 nitrate 제제와 비교 분석한 결과임에 의의를 둘 수 있으며, 향후 더 많은 환자들을 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Furchgott RF, Zawadki JV. *The obligatory role of endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.* *Nature* 1980;288:373-376
2. Furchgott RF. *Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite : The basis for the proposal that acid-activatable inhibitory factor from bovine retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide.* In Vanhoutte PM (ed): *Vasodilation: Vascular smooth muscle, peptides, autonomic nerves and endothelium.* New York:Raven Press.;1988:p401-414
3. Ignarro LJ, Byrns RE, Wood KS. *Biochemical and pharmacological properties of endothelium-derived relaxing factor and its similarity to nitric oxide radical.* In Vanhoutte PM (ed): *Vasodilation: Vascular smooth muscle, peptides, autonomic nerves and endothelium.* New York: Raven Press.;1988:p 427-435
4. Garg UL, Hassid A. *Nitric oxide generating vasodilators and 8-bromocyclic guanosine monosulphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells.* *J Clin Invest* 1989;83:1774-1777
5. Edwards JC. *Relaxation of intrapulmonary artery and vein by nitrogen oxide-containing vasodilators and cyclic GMP.* *J Pharmacol Exp Ther* 1983;228:33-42
6. Kato K. *Haemodynamic and clinical effects of an intravenous potassium channel opener.* *Eur Heart J* 14 1993;(Suppl B):40-47
7. Murayama S, Yamakado T, Nakano T. *Effect of nicorandil, an antianginal potassium channel opener, on left ventricular systolic and diastolic function in patients with chronic coronary artery disease.* *Am J Cardiol* 1997; 79:1685-1689
8. Tsutamoto T, Kinoshita M, Hisanaga T, Maeda Y, Maeda K, Wada A, Fukai D, Yoshida S. *Comparison of hemodynamic effects and plasma cyclic guanosine monophosphate of nicorandil and nitroglycerin in patients with congestive heart failure.* *Am J Cardiol* 1995;75:1162-1165
9. Goldschmidt M, Landzberg BR, Trishman WH. *Nicorandil: a potassium channel opening drug for treatment of ischemic heart disease.* *J Clin Pharmacol* 1996;36:559-572
10. Caverio I, Djellas Y, Guillon JM. *Ischemic myocardial cell protection conferred by the opening of ATP-sensitive potassium channels.* *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9(Suppl 2) :245-255
11. Matsuo H, Watanabe S, Segawa T, Yasuda S, Hirose T, Iwama M, Tanaka S, Yamaki T, Matsuno Y, Tomita M, Minatoguchi S, Fujiwara H. *Evidence of pharmacologic preconditioning during PTCA by intravenous pretreatment with ATP-sensitive K⁺ channel opener nicorandil.* *Eur Heart J* 2003;24(14): 1296-1303
12. Sato T, Sasaki N, O'Rourke B, Marban E. *Nicorandil, a potent cardioprotective agent, acts by opening mitochondrial ATP-dependent potassium channels.* *J Am Coll Cardiol* 2000;35(2):514-518
13. The IONA study group. *Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina.* *Lancet*, 2002;359:1269-75
14. Konoshita M, Sakai K. *Pharmacology and therapeutic effects of nicorandil.* *Cardiovasc*

- Drugs Ther* 1990;4:1075-1088
15. Neichi T, Tomisawa S, Kubodera N, Uchida Y. Enhancement of PGI₂ formation by a new vasodilator 2-nicotinamidoethyl nitrate in the coupled system of platelets and aortic microsomes. *Prostaglandins* 1980;19:577-586
 16. Larsen AI, Goransson L, Aarsland T, Tamby JF, Dickstein K. Comparison of the degree of hemodynamic tolerance during intravenous infusion of nitroglycerin versus nicorandil in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1997;134:435-441
 17. Jung HO, Seung KB, Kim PJ, Ihm SH, Kang DH, Youn HJ, Chae JS, Kim JH, Hong SJ, Choi KB. Comparison between nicorandil and adenosine in the measurement of coronary flow reserve using a Doppler guide wire. *K Circ J* 2002;32(5):391-7(Korean)
 18. Iwata A, Watanabe M, Miki A, Otani K, Okazaki J, Hirayama H, Toshida T, Asanuma T, Ishikura F, Beppu S. Nicorandil preserves collateral circulation even at reduced systemic pressure in comparison with nitroglycerin: Real-time myocardial contrast echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6 Suppl B):414
 19. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36
 20. Mizumura T, Nithipatikom K, Gross GJ. Bimakalim, an ATP-sensitive potassium channel opener, mimics the effect of ischemic preconditioning to reduce infarct size, adenosine release, and neutrophil function in dogs. *Circulation* 1995;92:1236-45
 21. Yellon DF, Alkuragfi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993;342:276-7
 22. Matsubara T, Minatoguchi S, Matsuo H, et al. Three minutes, but not one minutes, is ischemia and nicorandil have a preconditioning effect in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:345-51
 23. Lee TM, Su SF, Chou TF, Lee YT, Tsai CH. Loss of preconditioning by attenuated activation of myocardial ATP-sensitive potassium channels in elderly patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2002;105:334-340
 24. Das B, Sarkar C. Mitochondrial K⁺-ATP channel activation is important in the antiarrhythmic and cardioprotective effects of non-hypotensive doses of nicorandil and cromakalim during ischemia/reperfusion: a study in an intact anesthetized rabbit model. *Pharmacol Res* 2003;47(6):447-461
 25. Shimizu W, Kurita T, Matsuo K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Towbin JA, Shimomura K. Improvement of repolarization abnormalities by a K⁺ channel opener in the LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *Circulation* 1998;97:1581-1588