외래에 내원한 허혈성 심질환 환자에서 경구 Nitrate 제제와 Nicorandil의 비교

영남대학교 의과대학 내과학교실¹, 계명대학교 의과대학 내과학교실², 계명대학교 의료정보학과³

박종선¹, 신동구¹, 김윤년², 박희준³, 주기중³

=Abstract=

A Comparison of Isosorbide Dinitrate and Nicorandil in Patients with Ischemic Heart Disease : It's Compliance and Effects on Major Cardiovascular Events

Jong-Seon Park, M.D.¹, Dong-Gu Shin, M.D.¹, Yoon-Nyun Kim, M.D.²,
Hee-Joon Park³, Ki-Jung Ju³

¹Department of Internal Medicine, Yeungnam University Hospital, Daegu, South Korea

²Department of Internal Medicine, Keimyung University Hospital, Daegu, South Korea;

³Department of Medical Informatics, Keimyung University, Daegu, South Korea

Background: Nitrates are the most frequently used anti-anginal drug in clinical practice. But, it has many side effects like hypotension, headache and dizziness. Nicorandil, a potassium channel opener, has not only nitrate-like effects also many cardioprotective effects. In this study, we compared the side effects, compliance and clinical effects between nitrate and nicorandil in patients with ischemic heart disease.

Methods: Patients who were prescribed with isosorbide dinitrate 120mg once daily or nicorandil 5mg t.i.d at out patient clinic were investigated in this study. All patients were discharged after acute management of acute coronary syndrome. We reviewed medical records and analyzed side effects, compliance and major cardiovascular events (death, non-fatal myocardial infarction, re-admission and coronary revascularization).

Results: Total 866 patients (533 nitrate group and 333 nicorandil group) were included in this study. The mean follow up duration was 18 months. During treatment, the drugs were discontinued in 19% of each group. The most common cause of drug cessation was hypotension in nitrate (13.7%) and headache in nicorandil group (12.5%). There were 34 (6.4%) major adverse cardiac events in nitrate group and 21 (6.3%) in nicorandil group, and it was not significantly different.

Conclusions: In this retrospective observational study, nitrate and nicorandil showed similar rate of side effects, drug cessation and clinical effects on cardiovascular events. But, we need more time to see the difference of long-term cardiovascular effects of these drugs.

Key words: Nitrate, Nicorandil, Side effect, Cardiac event.

교신저자: 김 윤 년

계명대학교 의과대학 내과학교실 대구광역시 중구 동산동 194번지

전화: (053) 250-7894 Fax: (053) 250-7434 E-mail: ynkim@dsmc.or.kr

서 론

허혈성 심장질환의 치료에 질산염제제는 1879년 Willima Murell에 의해 처음 사용되었으며 현재까지도 많은 허혈성 심질환자에서 첫 번째로 선택되는 중요한 약물이다¹⁾.

질산염제제는 혈관 근육세포내에서 mitochondrial aldehyde dehydrogenase (mtALDH) 1,2-glycerol dinitrate와 nitrate로 대사되고 그 뒤 nitric oxide와 S-nitrosothiols로 전환된다. S-nitrosothiols는 guanylate cyclase를 자극하여 cyclic guanosine monophosphate(cGMP)를 생산하고 세포내 칼슘의 농도를 감소시켜 혈관을 이완시킨다. 그러므로 정맥, 동맥, 그리고 관상동맥을 확장시켜 혈액학적 변화를 유발한다. 이러한 질산염 제제는 허혈성 심질환자에게 혈액학적 변화를 이용하여 허혈증상을 개선시키는데 매우 효과적인 약물로 이용되고 있다. 그러나 질산염 제제는 심한 두통, 저혈압 그리고 장기간 사용시 내성이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있다^{2,3)}.

전통적인 약물치료의 발전이나 새로운 재관류의 개발과 개량에도 불구하고, 많은 허혈성 심질환자들은 효과적으로 혹은 성공적으로 치료가 되지 않는 경우들이 흔히 발생한다⁴⁾. 따라서 새로운 치료법과 약물들이 개발되고 소개되고 있다. 이들 중 enhanced external balloon counterpulsation(EECP), 척추 자극요법 등과 같은 시술과 endothelin-1 수용체 차단제, nicorandil 같은 약물 등이 허혈성 심장질환자의 치료에 시도되고 있다⁵⁻⁷⁾.

Nicorandil은 potassium channel activator로 여러 나라에서 허혈성 심질환자의 치료에 유용하게 사용되고 있다. 또한 최근에는 만성적인 안정형 협심증 환자에서 nicorandil은 심근경색의

발생이나 사망률을 감소시킨다는 대규모 연구 결과도 발표 되었다⁸⁾. 최근 우리나라 에서도 질산염 제제를 대용하거나 추가하여 nicorandil 제제가 많이 처방되고 있다.

본 연구는 외래에서 안정형 협심증으로 치료받는 환자들을 대상으로 질산염 제제에 대한 nicorandil 제제의 비열등성을 보기위한 후향적 조사로서 환자 순응도 및 단기간의 효과를 비교 분석 하였다.

방 법

1. 대상환자

2004년 6월부터 2005년 11월까지 18개월간 계명대학교 동산의료원 순환기내과 외래에서 nitrate 또는 nicorandil을 투여받고 있는 환자를 대상으로 하였다. 급성 관동맥 증후군으로 입원 치료 후, 흉통이 소실되어 외래에서 약물치료가 가능할 정도로 안정화된 866명의 환자들을 대상으로 하였다. New York Heart Association 기준 3도이상의 심부전증, 80세 이상의 고령 환자, 관동맥 우회술이 예정된 환자는 제외 하였다. 대상환자 중 질산염제제를 투여받은 환자는 533명, nicorandil을 투여받은 환자는 333명 이었다. 질산염제제는 isosorbide dinitrate 서방형 제제를 하루에 120 mg씩 1회 투여 되었으며, nicorandil은 1회 5mg 씩 3회 투여 되었다. 초기 진단은 불안정형 협심증, non ST-elevated myocardial infarction (NSTEMI), 그리고 ST-elevated myocardial infarction (STEMI)으로 구분 하였다. 금기증이 없는 모든 환자들은 aspirin을 그리고 환자의 상태에 따라 질산염 제제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 베타 차단제, 칼슘차단제 등의 약물을 병합투여 받았으며 필요에 따라 증제적

Table 1. Clinical characteristics of the investigated patients

	Nitrate (N=533)	Nicorandil (N=333)	P value
Age, years	66.5±10.0	64.8±11.2	0.24
Sex, male, (%)	325 (61.0)	160 (48.1)	<0.01
Clinical diagnosis on admission			
NSTEMI, (%)	54 (10.1)	40 (12.0)	
STEMI, (%)	101 (19.0)	29 (8.7)	
Unstable angina, (%)	378 (70.9)	264 (79.3)	0.17
Average number of OPD visit	5.4	5.2	0.19
Discontinuation, (%)	102 (19.1)	64 (19.2)	0.54

NSTEMI : non ST-elevated myocardial infarction, STEMI : ST-elevated myocardial infarction,
OPD : out patient department

Table 2. Distribution of combined drugs

Drugs	Nitrate (n=533)	Nicorandil (n=333)	P value
Aspirin, (%)	439 (82.3)	284 (85.1)	0.72
Ticlopidine, (%)	26 (4.9)	15 (4.4)	
Clopidogrel, (%)	102 (19.1)	73 (22.0)	
Cilostazol, (%)	43 (8.0)	22 (6.7)	
Statins, (%)	139 (26.0)	87 (26.1)	
ACEI, (%)	102 (19.1)	59 (17.6)	
ARB, (%)	139 (26.0)	73 (22.0)	
β-blocker, (%)	267 (50.0)	181 (54.3)	
CAB, (%)	228 (42.7)	121 (36.4)	

ACEI : angiotensin converting enzyme inhibitor,
ARB : angiotensin receptor blocker, CAB :
calcium channel blocker.

시술을 시행 되었다. 허혈성 심질환 및 급성 관
동맥 증후군의 진단은 흉부에 조이는 양상 또는
누르는 양상의 흉통, 혈중 심근경색의 지표인자
의 증가, 심전도의 변화 그리고 혈관조영검사에
서 관동맥협착으로 진단 되었다.

2. 약물 순응도 및 주요 심장사고의 비교

두 약물의 순응도 판정은 각 약물을 투여받은
뒤 약물로 인한 불편감으로 인하여 약물을 중단
해야 하는 경우로 정의 되었으며, 각 군간에 약

물중단 사유가 비교분석 되었다.

부작용의 빈도는 조사 시점에서 진료기록부를
조사하여 기록되었으며, 탈락률은 조사시점에서
3개월 이상 진료실 방문을 중단한 환자로 정의
되었고, 재입원율은 허혈성 심질환의 악화로 입
원한 경우로 하였다. 중재시술 후 계획된 관상동
맥조영술을 위하여 입원을 하는 경우는 제외 되
었다. 사망률은 투약기간 중에 사망한 환자의 빈
도로 분석 되었다.

통계적인 처리는 Statistical Package for
Social Science (SPSS, version 12.0) 프로그램을
이용하였으며 연속변수는 student t-test를, 비연
속변수는 χ^2 를 이용 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

대상 환자들의 평균연령은 66세였으며 두 군
간에 유의한 차이는 없었다. 성비는 질산염군에
서 남자의 빈도가 높았다. 대상 환자의 초기 진
단은 불안정형 협심증, NSTEMI, 그리고 STEMI
로 구분 하였으며 질산염군의 질병의 분포는 불
안정형 협심증이 71%, NSTEMI가 10%였으며

Table 3. The number of combined drugs

Number of Combined drugs	Nitrate (n=533)	Nicorandil (n=333)	P value
1, (%)	53 (10.0)	35 (10.5)	0.97
2, (%)	165 (31.0)	103 (30.8)	
3, (%)	171 (32.0)	109 (32.9)	
4, (%)	99 (18.5)	63 (18.9)	
5, (%)	44 (8.2)	21 (6.3)	
6, (%)	2 (0.5)	2 (0.6)	
Average	2.8	2.7	0.70

Table 4. Loss of follow up and causes of discontinuation

	Nitrate (n=533)	Nicorandil (n=333)
Loss of follow up, (%)	78 (76.5)	50 (78.1)
Hypotension, (%)	14 (13.7)	-
Chest discomfort, (%)	4 (3.9)	-
Headache, (%)	2 (2.0)	8 (12.5)
Diarrhea, (%)	1 (1.0)	1 (1.6)
Dizziness, (%)	1 (1.0)	1 (1.6)
Confusion, (%)	1 (1.0)	1 (1.6)
Dyspnea, (%)	1 (1.0)	-
Death, (%)	-	1 (1.6)
Change to other drug, (%)	-	1 (1.6)
Urticaria, (%)	-	1 (1.6)
Total	102 (19.1)	64 (19.2)

STEMI가 19%였다. Nicorandil 투여군은 불안정형 협심증이 79%였으며, NSTEMI가 12% STEMI가 9%로 질산염군과 통계적인 차이는 없었다 (Table 1).

급성 관동맥 증후군의 양상은 질산염군이 STEMI가 많은 빈도를 보였으나 유의한 차이는 없었다. 추적기간 중 1인 평균 방문 횟수는 질산염군이 5.4회, nicorandil 군이 5.2회였으며 중단된 환자는 질산염군은 19.1%, nicorandil군이 19.2%였다 (Table 1). 두 군의 연령 분포는 질산염군에서는 60대가 533명중 189명(35%), 70대가 533명중 183명(34%)으로 가장 많았으며 nicor-

Table 5. Clinical outcome of the patients

	Nitrate (n=533)	Nicorandil (n=333)	P value
Death, (%)	0	1 (0.3)	0.2056
Non-fatal MI, (%)	5 (0.9)	1 (0.3)	0.2710
Readmission, (%)	21 (3.9)	16 (4.8)	0.5404
Revascularization, (%)	8 (1.5)	3 (0.9)	0.4430
Total	34 (6.4)	21 (6.3)	0.7341

nadil 군에서도 60대가 333명중 113명(34%), 70대가 333명중 103명(31%) 이었다.

2. 병용약물 및 약물 순응도 비교

대상 환자들은 증상의 정도 및 심기능에 따라 항혈소판제제, 스타틴, 안지오텐진 전환효소억제제 또는 안지오텐진 수용체 차단제, 베타차단제 그리고 칼슘차단제와 같은 순환기 약물을 병용투여 받았다. 두 군간에 각종 약물의 투여빈도 차이는 없었다 (Table 2). 모든 환자에서 2가지 이상의 항협심증 약물을 투여받고 있었으며, 두 군간에 투여약물 종류 및 복용약물의 수 차이는 없었다 (Table 3).

추적기간 중 질산염 군의 102명 (19%), nicorandil 군의 64명 (19%) 환자에서 부작용으로 약물투여가 중단 되었거나, 추적검사가 불가능 하였다. 알려진 중단사유 중 가장 많은 부작용은 질산염군은 저혈압 (14%) 이었으며, nicorandil 군은 두통 (13%) 이었다 (Table 4).

3. 중요 심혈관사고

심혈관사고 중 사망은 nicorandil군 1명에서 발생 하였으나, STEMI 이었으며 당뇨병, 신부전 그리고 만성심부전이 합병되어 있었던 환자

로 조절되지 않는 심부전으로 사망하여 약제와 연관은 없었다. 기타 심혈관사고 중 비치사성 심근경색증, 재입원, 재관류 시술 등은 질산염 군이 각각 0.9%, 3.9%, 1.5% 이었으며, nicorandil 군이 각각 0.3%, 4.8%, 0.9%로 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 총 심혈관사고는 질산염군이 6.4%, nicorandil 군이 6.3%로 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 5).

고 찰

본 연구는 급성 관동맥 증후군으로 입원치료 후 외래에서 약물치료 중인 환자들을 대상으로 질산제제에 대한 nicorandil 제제의 비열등성을 검증하기 위한 관찰연구로서, 약물순응도 및 단기간의 심혈관사고를 비교분석한 결과 두 약제가 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

질산제는 1879년 William Murrell에 의해 협심증 환자에 사용된 이후에 허혈성 심장질환의 치료에 유용하게 이용되고 있다⁹⁾. 그러나 두통, 저혈압, 특히 질산제제에 대한 내성은 이 약제를 처방하는데 큰 제한점으로 작용하고 있다³⁾. Nicorandil 도 혈관확장 작용에 의해 같은 종류의 부작용을 나타낼 수 있으며 용량에 대한 의존성이 상당히 크다¹⁰⁾. Nicorandil의 항협심증 효과 또한 용량에 의존 하는데, 협심증 환자들을 대상으로 한 임상연구에서 경구 20 mg 투여용량이 항협심증 효과를 나타내면서 높은 순응도를 보였다^{11,12)}. 본 연구에서도 질산제제 중단을 요하는 환자의 14% 정도가 혈압강하로, 약 2% 정도가 두통으로 인해 약물을 중단해야 했다. 그러나 두 약제간에 약제를 중단하는 비율은 약 19% 정도로 차이는 없었다.

Nicorandil은 혈관 평활근의 guanylate cyclase를 자극하여 세포내의 cyclic guanosine

monophosphate를 증가시키고 ATP-감수성 칼륨통로를 개방하고 칼슘통로를 차단하여 세포내 칼슘감소를 유발하여 질산제제와 같이 혈관 평활근을 확장시키는 작용을 가지고 있다^{13,14)}. 그러므로 nicorandil은 질산제제의 대용으로 투여되거나 질산제제에 반응이 미약한 환자에게 추가적으로 투여될 수 있다. 실제로 허혈성 심질환의 증상개선 효과는 질산제제와 동일한 것으로 알려져 있다¹⁵⁾. 본 연구에서도 허혈증상의 개선을 위해 투여되는 칼슘차단제의 투여율이 각각 43%, 36% 로 두 군간에 차이가 없었다.

이에 부가하여 ATP-의존성 칼륨통로는 허혈성 전처치의 심보호작용에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으므로 허혈성 심질환자에서 nicorandil은 질산제제의 효과 이외에 심보호 효과를 얻을 수 있다¹⁶⁾. 이러한 효과는 급성 허혈로 인한 심근경색시에 경색의 크기를 감소시키는데 매우 효과적인 것으로 알려져 있다¹⁷⁾. 관동맥 확장술시 시행한 연구에서 ATP-의존성 칼륨통로의 활성화가 심근허혈로 인한 심실부정맥을 예방하는 것으로 나타나 허혈성 심질환 환자의 주요 사망원인 중의 하나인 치사성 심부정맥 발생을 억제하여 생존율을 높일 가능성을 제시하였다¹⁸⁾. 실험실 연구에서는 nicorandil이 내피세포의 자가사멸을 억제하여 내피세포 생존율을 증가시키며 이러한 기전이 허혈성 질환에 매우 도움이 되는 기전중의 하나로 제시된 바 있다¹⁹⁾. 허혈성 심질환에서 이러한 nicorandil의 효과는 몇몇 임상연구에서 증명되었으나, 많은 임상환자들을 대상으로 기존의 항협심증 약제와의 비교 연구는 드물다^{11,12)}. 최근의 IONA(the Impact of Nicorandil in Angina) 임상연구에서는 기존의 항협심증 약제에 부가하여 nicorandil의 투여는 중요 심혈관사고를 유의있게 감소시킬 수 있었다²⁰⁾. 그러나 이 연구는 기존의 질산제제와의 비

교연구가 아니고 고식적인 항협심증 약물을 투여받는 환자들에 있어서 nicorandil의 부가적인 효과를 본 것으로 본 연구와는 연구의 관점이 다르다고 할 수 있겠다.

본 연구는 외래에서 진료를 수행하며 얻어진 자료를 비교분석한 관찰연구로서 급성관동맥증후군으로 입원치료 후 외래에서 외래에서 의사의 임의에 따라 배정된 많은 수의 환자에서 질산제제와의 비교연구라는데 의미가 있다 하겠다. 제시된 nicorandil의 심보호효과의 기대에도 불구하고 본 연구에서는 사망, 심근경색증, 재입원 및 혈관재관류술 등과 같은 중요 심혈관사고를 비교한 결과, 두 약제간에 유의한 차이는 없었다. 본 연구의 모든 대상환자들은 기존연구에서 허혈성 심질환자의 사망률을 낮추는 것으로 알려진 베타차단제, 스타틴제제, 아스피린, 안지오텐신 수용체 차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제 등과 같은 약물을 최소한 1가지 이상 투여받고 있어서 nicorandil의 심보호효과가 상대적으로 적게 표현되었을 가능성도 있다. 또한 본 연구는 단기간에 걸친 임상효과를 관찰했기 때문에 장기간에 걸쳐 투여했을 때 두 약제간에 어떠한 차이가 있을 지에 대한 연구가 필요하다.

본 연구는 현재 임상에서 두가지 약물이 처방된 환자들에서 얻어진 자료를 후향적으로 분석한 연구로 많은 제한점을 가지고 있다. 첫째로 약제군 간에 무작위 환자배정이 이루어 지지 않아 두 치료군간에 인구학적 특성과 질병의 중증도에 차이가 있을 가능성이 있고, 둘째로 모든 환자에서 같은 기간을 추적검사 하지 않아 투여기간에 따른 부작용이나 순응도의 정확한 빈도를 알 수 없었다. 셋째로 대상환자들의 장기간의 임상경과 관찰이 행해지지 못했다는 단점이 있다. 그러므로 향후 대규모의 환자들을 대상으로 무작위 배정에 의한 장기간의 임상연구가 필요

하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Silber S. *Nitrates: why and how should they be used today? Current status of the clinical usefulness of nitroglycerin, isosorbide dinitrate and isosorbide-5-mononitrate.* Eur J Clin Pharmacol 1990;38 Suppl 1:S35-51
2. Juhasz G, Zsombok T, Gonda X, Bagdy G. [Nitroglycerin-induced headaches]. Orv Hetil 2004;145:2323-2328
3. Asero R. Nitrate intolerance. Allergy 2000;55:678-679
4. Mariani G, De Servi S, Dellavalle A, Repetto S, Chierchia S, D'Urbano M, Repetto A, Klersy C. Complete or incomplete percutaneous coronary revascularization in patients with unstable angina in stent era: Are early and one-year results different? Catheter Cardiovasc Interv 2001;54:448-453
5. Novo G, Bagger JP, Carta R, Koutroulis G, Hall R, Nihoyannopoulos P. Enhanced external counterpulsation for treatment of refractory angina pectoris. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2006;7:335-339
6. Buchser E, Durrer A, Albrecht E. Spinal cord stimulation for the management of refractory angina pectoris. J Pain Symptom Manage 2006;31:S36-42
7. Impact of nicorandil in angina: subgroup analyses. Heart 2004;90:1427-1430
8. Trial to show the impact of nicorandil in angina (IONA): design, methodology, and management. Heart 2001;85:E9
9. Mathisen HS, Holen N. [Nitral-a new remedy for angina pectoris.]. Nord Med 1962;67:10-12
10. Bickel C, Rupprecht HJ, Tyrtania A, Rorig J, Meyer J. [Nicorandil: acute hemodynamic effects of 2 different oral doses of a pota-

- ssium channel opener in patients with coronary heart disease]. *Med Klin (Munich)* 1999;94:67-73
11. Camm AJ, Maltz MB. A controlled single-dose study of the efficacy, dose response and duration of action of nicorandil in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989;63:61J-65J
12. Döring G. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: results from two multicenter, double-blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20 Suppl 3:S74-81
13. Caverio I, Guillon JM. Membrane ion channels and cardiovascular ATP-sensitive K⁺ channels. *Cardiologia* 1993;38:445-452
14. Richer C, Pratz J, Mulder P, Mondot S, Giudicelli JF, Caverio I. Cardiovascular and biological effects of K⁺ channel openers, a class of drugs with vasorelaxant and cardioprotective properties. *Life Sci* 1990;47:1693-1705
15. Falase B, Easaw J, Youhana A. The role of nicorandil in the treatment of myocardial ischaemia. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:845-856
16. Sakai K, Yamagata T, Teragawa H, Matsuura H, Chayama K. Nicorandil-induced preconditioning as evidenced by troponin T measurements after coronary angioplasty in patients with stable angina pectoris. *Jpn Heart J* 2002;43:443-453
17. Imagawa J, Baxter GF, Yellon DM. Myocardial protection afforded by nicorandil and ischaemic preconditioning in a rabbit infarct model in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:74-79
18. Ashikaga T, Nishizaki M, Arita M, Yamawake N, Fujii H, Kishi Y, Isobe M, Hiraoka M. Opening of K(ATP) channel attenuates the increase in QT dispersion produced by the first balloon inflation during coronary angioplasty. *Circ J* 2002;66:469-472
19. Date T, Taniguchi I, Inada K, Matsuo S, Miyanaga S, Yamane T, Abe Y, Sugimoto K, Mochizuki S. Nicorandil inhibits serum starvation-induced apoptosis in vascular endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46:721-726
20. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269-1275