

허혈성심질환 환자에서 NO donor인 몰시도민의 효과

지방공사 강남병원 내과¹, 서울대학교 의과대학 내과학교실²

김석연¹, 최윤식²

= Abstract =

Effects of NO Donor (Molsidomine) in Ischemic Heart Disease

Seok-yeon Kim, M.D.¹, Yun-Shik Choi, M.D.²

*Department of Internal Medicine, Kangnam General Hospital,
Department of Internal Medicine, College of Medicine Seoul National University Hospital²*

Introduction : Our study was designed to prove the anti-anginal effect and adverse effects of molsidomine instead of nitrates on the patients with ischemic heart disease.

Subjects and Methods : From January to June in 1999, total 58 patients who were diagnosed as ischemic heart disease (exclude AMI, variant angina) was included. We checked vital signs, liver function test, creatine phosphokinase, creatinine, calcium, ECG, echocardiography, urinalysis, treadmill test of all patients before starting molsidomine. Then 51 patients prescribed molsidomine 2mg tid, 5 patients 2mg bid, and 2 patients 4mg tid. After 8 weeks above laboratories were rechecked. The efficacy was determined as excellent, good, fair, poor response. Excellent response was decided when symptoms improved over 2 stage of Canadian Class, good when symptoms improved 1stage. fair when symptoms not changed, and poor response was decided when symptoms aggravated or adverse effects occurred.

Results : Patient received molsidomine for mean 10.4 weeks. 7 patients received less than 8 weeks due to adverse effects and aggravated symptoms. The efficacy was excellent in 7 patients, good 34 patients, fair 10 patients, and poor in 7 patients. ECG was changed from nonspecific ST change to normal in 7 patients who showed good efficacy. In 7 patients who showed poor response, 6 patients stopped medication due to adverse effects, as hypotension in one, headache and dizziness in one, hepatotoxicity in two(one was liver cirrhosis), insomnia in one, rash in one, and G.I trouble in one. After stopped medication, all adverse effects except hypotension were recovered

Conclusions : Despite some adverse effects occurred, Molsidomine could be used as anti anginal drug safely, and had relatively good effects. So we concluded that molsidomine can be used in patients of ischemic heart disease except hypotensive patients.

KEY WORDS : Molsidomine, Ischemic heart disease, Adverse effects.

교신저자 : 김석연

소 속 : 지방공사 강남병원 내과

주 소 : 서울 강남구 삼성동 171-1 ☎ 135-091

전 화 : (02) 3430-0617 FAX : (02) 552-9012 E-mail : ks7688@hanamil.net

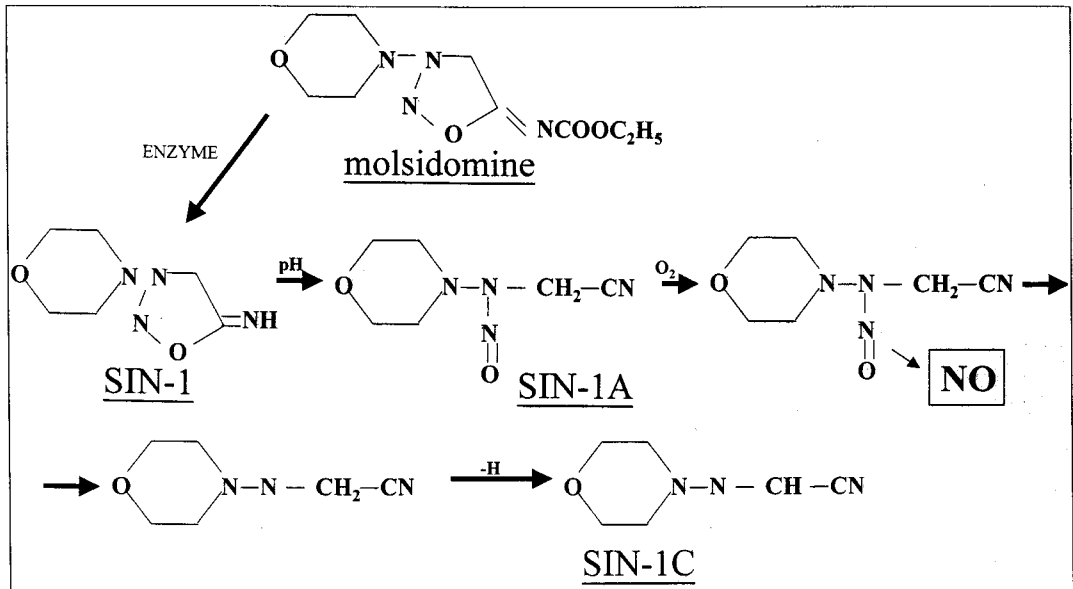


Fig. 1. Degradation pathway of Molsidomine.

서 론

혈관의 긴장을 조절하는 내피세포에 관하여 수많은 연구가 발표되어 왔다¹⁻⁵⁾. 최근에는 평활근 세포의 증식과 혈소판의 부착 억제, 혈전 생성 억제에 NO donors가 중요한 역할을 하기 때문에 NO 분비가 감소되거나 분해가 증가되면 중막으로부터 내막으로 혈관 평활근 세포의 이동과 죽상반의 진행에 악영향을 미친다는 것이 보고되었다⁶⁻⁷⁾. 임상에서 허혈성 심질환의 치료제로 사용되는 nitrate 계열의 약물들도 NO의 생성과 분비를 주 기전으로 하여 혈관 확장 효과를 나타내고 있다⁸⁻¹⁰⁾. 하지만 nitrate 계열의 약물들의 문제점은 내성으로서 이를 극복할 수 있는 대안이 체내에서 NO를 바로 유리할 수 있는 NO donor이다. 최근 개발되어 사용되고 있는 molsidomine¹¹⁾(N-ethoxycarbonyl-3-morpholino-sydnominine)과 그 대사 물질인 linsidomine(SIN-1)은 혈관 내에 직접 NO를 유리시킨다는 것이 밝혀졌다. Molsidomine은 간에서 대사되어 SIN-1으로 전환되며¹²⁾, 이는 비효소적 단계에 의하여 활성 대사물질인 SIN-1A로 전환

된다(Fig. 1). SIN-1은 항 혈소판 작용을 나타내며 SIN-1A는 혈관 평활근 내 cGMP를 증가시켜 혈관을 확장시킨다¹³⁻¹⁵⁾. 이 기전으로 molsidomine은 허혈성 심질환의 치료제로 사용되며 그 외에도 전부하 감소와 혈관 확장 효과를 이용하여 울혈성 심부전, 급성심근경색증 등에 보조적인 치료제로 사용되고 있다¹⁶⁻²⁰⁾.

본 연구는 nitrate 대신 molsidomine을 사용하여 증상 및 검사 결과를 비교하고 부작용을 파악하여 허혈성 심질환 환자에게 molsidomine이 유용하게 사용될 수 있는지를 평가하기 위하여 수행되었다.

대상 및 방법

1999년 1월부터 6월까지 흉통을 주소로 서울대학교 병원에 입원하여 운동성, 불안정성 협심증 및 합병증이 없었던 급성심근경색증으로 진단 받은 환자를 대상으로 하였으며, 이형성 협심증, 심인성 속, 심한 저혈압 환자는 제외하였다. 대상은 총 58명이었으며, 19명이 여성, 39명이 남성이었다. Molsidomine의 용량

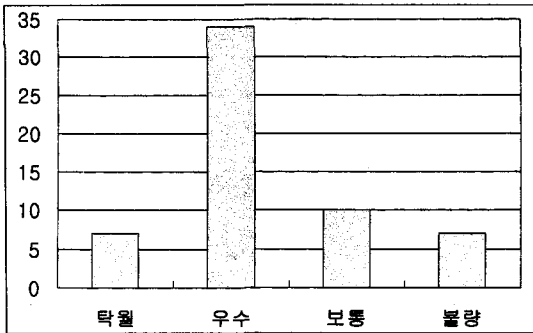


Fig. 2. Effect of Molsidomine.

은 2mg bid, 2mg tid, 4mg tid로 처방되었다. 입원하여 경구 nitrate를 사용하는 경우는 중단 후 다음날 아침부터 molsidomine을 시작하고 경정맥 nitrate를 사용하는 경우는 중단 후 바로 molsidomine을 시작하였다. 입원 시 병력을 청취하고 기본적 이학적 검사를 시행하여 혈압 및 맥박을 검사하였으며 혈액검사로 신기능(BUN, Cr), 전해질, 칼슘, 간기능(GOT, GPT), 뇨검사, Creatine kinase를 시행하였으며 심전도, 심초음파를 시행하였다. 투약 8주 후에 다시 상기검사를 시행하였다. 효과 판정은 탁월, 우수, 보통, 불량으로 나누었으며 각각 Canadian functional class.(C.C)와, 심전도 상의 변화, 부작용 등을 기준으로 판정하였다. C.C가 2단계이상 좋아졌을 때 탁월, C.C가 1단계이상 좋아지거나 심전도 상 허혈성 변화가 호전되었을 때 우수, C.C의 변화가 없을 때 보통, C.C가 나빠졌을 때 불량으로 판정하였으며, 부작용에 대해서는 부작용이 심해 투약을 중단했을 때는 불량, 중단 없이 호전되었을 때는 C.C에 의거하여 판정하였다.

결 과

대상은 총 58명이었으며, 19명이 여성, 39명이 남성이었다. 평균연령은 59.7세 였으며 남녀간의 유 의한 차이는 없었다. 진단은 57명이 협심증이었으며 (이형성 협심증 제외) 1명은 회복기의 급성심근경색

증 환자였다. 과거력 상 고혈압을 가진 대상이 17명, 당뇨가 16명이었다. Molsidomine은 3명에게 2mg bid, 2명에 4mg tid로 처방되었고, 나머지 43명에게는 2mg tid로 처방되었다. 환자들은 약 10.4주간 molsidomine을 복용하였으며 7명은 부작용이나 증상의 악화로, 연구기간으로 정한 8주를 채우지 못하고 중단하였다. 효과는 7명이 탁월, 34명이 우수, 10명이 보통, 7명이 불량으로 나타났다.(Fig. 2) 불량으로 판정된 7명중 6명은 부작용(Table 1)으로 약물을 중단하였고 1명은 증상악화로 약물 투여를 중단하였다. 부작용으로는 혈압저하가 1명으로 투약 중지 후에도 혈압이 오르지 않았다. 두통과 현훈 모두를 호소하는 환자가 1명 이었으며 투약 중지 후에 증상이 호전되었다. 불면을 호소하는 환자 1명은 약물과의 연관은 확실하지 않았으나 투약 중지 후 증상은 호전되었다. 1명에서 피부의 발적을 보였으나 투약 중단 후 회복되었다. GOT, GPT가 2명에서 증가되었으며 1명은 투약 중지 후 호전되었으나, 1명은 기저 질환으로 간경화를 가지고 있던 환자로 투약 중지 후에도 호전을 보이지 않았다. 위장 장애를 호소하는 환자 1명은 위내시경 상 만성 위염으로 판명되었으며 투약 중지와, 제산제 등의 복용으로 증상이 호전되었다. 투약 전 시행한 심전도 상 비특이적 ST 분절 변화를 보였던 대상 중 7명에서 투약 후에 정상화되었다. 투약 전후로 시행한 creatine kinase, 총 콜레스테롤 치, creatinine, 뇨검사 등에서는 의미 있는 변화를 보이지 않았다. 투약 전 후로 측정된 혈압에 대해서는 molsidomine은 저혈압을 보인 1명을 제외하고는 의미 있는 혈압 강하를 보이지 않았다. 그리고 맥박에 대하여도 molsidomine은 의미 있는 변화를 일으키지 않았다(Table 1).

고 안

Molsidomine(N-ethoxycarbonyl-3-morpholino-sydnonimine)은 간에서 대사되어 SIN-1으로 전환되며¹²⁾, 이는 비 효소적 단계에 의하여 활성 대사물인

Table 1. Adverse effects of molsidomine

Adverse effect	N	abated after dug stopped
Hypotension	1	no
Headache & Dizziness	1	yes
Hepatotoxicity	1	yes
	1	no(LC)
Insomnia	1	not stopped
Rash	1	yes
G.I trouble	1	not stopped

SIN-1A로 전환된다(Fig. 1). SIN-1은 항혈소판 작용을 나타내며¹³⁾, SIN-1A는 혈관 평활근 내 cGMP를 증가시켜 혈관을 확장시킨다¹⁴⁾. 이 기전으로 molsidomine은 허혈성 심질환의 치료제로 사용된다. Nitrate나 다른 vasodilator에서는 nitrate가 nitric oxide로 전환되는데 thiol이 필요하며, nitrate 사용시 thiol의 감소가 내성을 일으키는 원인이 된다²¹⁻²³⁾. 하지만 molsidomine은 이런 단계를 거치지 않으므로 내성을 일으키지 않는다. 한편 혈소판 활성화와 혈소판 응집이 허혈성 심질환의 중요한 병리기전이며 in vitro에서 molsidomine의 활성 대사물인 SIN-1은 혈소판 응집 효과를 가지며 나아가서 혈소판 응집을 용해하는 효과까지도 지니고 있음이 보고되었다. Molsidomine은 이형성 협심증 환자에서도 유의한 효과를 보이는데, Weber²⁴⁾ 등은 알카리 혈증에 의해 유발되는 돼지 관상동맥의 연축을 molsidomine이 억제함을 보고하였으며, 조²⁵⁾ 등은 일반적인 항 협심증 제제에 불응하는 이형협심증 환자에서 molsidomine이 효과적인 항 허혈 작용을 보임을 보고하였다. 심근경색증 환자에서 molsidomine의 효과는 Aptecar¹⁹⁾ 등이 합병증이 병발 하지 않은 12명의 환자에서 설하로 투여된 isosorbid dinitrate와 정맥으로 투여한 molsidomine의 혈역학적 영향의 비교 연구에서 두 약제 모두가 평균 우심방압과 평균 폐동맥쇄기압을 감소시켰으며 molsidomine이 더 유의하게 영향을 미쳤다고 보고하였으며, Kodana 등과 Seino 등, Bussmann 등²⁶⁻²⁸⁾도 심근경색증 환자에서 전부하

감소와 혈관 확장 효과를 통한 molsidomine의 효과를 보고하였다. Humar 등²⁹⁾은 만성 울혈성 심부전 환자에서 molsidomine이 전부하를 줄이고 좌심실과 우심실 충만압을 증가시킴으로서 치료제로 사용할 수 있다고 보고하였으며, Berkenboom 등³⁰⁾도 만성 심부전 환자에서 molsidomine은 전부하를 감소시켜 혈압에 영향을 미치지 않고 좌심실의 이완기말 용적을 감소시킨다고 보고하였고, Lehmann 등³¹⁾도 만성 심부전 환자에서 molsidomine의 용량을 달리 했을 때 유사한 결과를 보였다고 보고하였다. 타 약제와의 비교에 관해서는 Ciopor 등³²⁾은 nitrate 계열의 약물과 병용했을 때 지속적인 혈관 확장과 전부하의 감소로 흉통을 줄일 수 있다고 보고하였으며, Nicolas 등³³⁾은 불안정 협심증 환자에서 propranolol, diltiazem, molsidomine을 비교하여, 서로 비슷한 효과를 보이며 병용 시 상승 작용을 보일 수 있을 것이라고 보고하였다. 또한 Ruiz del Arbol 등³⁴⁾은 molsidomine은 문맥압을 감소시키며 Huppe 등³⁵⁾은 나아가 식도 정맥류의 출혈까지 감소시킨다고 보고하였으며, propranolol과 병용 시 효과가 상승한다는 보고^{36,37)}도 있었다. 본 연구에서 간기능이 나빠진 환자가 2명 있었지만 Wildgrube 등³⁸⁾은 건강인을 대상으로 하여 간혈류와 간대사기능은 molsidomine의 용량과 명확한 연관이 없다고 보고하였다. 약리학적으로 보았을 때 본 연구에서는 molsidomine 서방정을 사용하지 않았지만(Table 2) Messin 등³⁹⁾은 8 mg 서방정을 6주 간 사용하여 심근허혈을 줄이고 최고 운동량을 늘

Table 2. Pharmacokinetics of Molsidomine after administration of 2mg in humans

Parameter	value
Absorption and distribution	
Absorption time(hr)	0.23
Peak plasma concentration(ng/ml)	15 ± 7
Time to peak plasma concentration(hr)	0.5-1.0
Absolute bioavailability(%)	44 ± 15
Protein binding(%)	0
Elimination	
Plasma half time(hr)	1.6 ± 0.8

렸다고 보고하였다.

참 고 문 헌

- Garg UL, Hassid A. Nitric oxide generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monosulphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989;83:1774-1777
- 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; 1988:427-435
- Zehetgruber M, Conforto A, Bing RJ. Vascular smooth muscle and nitric oxide. *Life Sci*. 1993;52:1397-406
- Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS, Chaudhuri G. Pharmacological evidence that endothelium derived relaxing factor is nitric oxide: use of pyrogallol and superoxide dismutase to study endothelium dependent and nitric oxide-elicited vascular smooth muscle relaxation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;244:181-9
- Lin PJ, Pearson PJ, Chang CH. Endothelium-derived relaxing factors. *Chang Keng I Hsueh*. 1993;16:1-13
- Marin J, Sanchez-Ferrer CF. Role of endothelium-formed nitric oxide on vascular responses. *Gen Pharmacol*. 1990;21:575-87
- Ignarro LJ, Buga GM, Byrns RE, Wood KS, Chaudhuri GI. Endothelium-derived relaxing factor and nitric oxide possess identical pharmacologic properties as relaxants of bovine arterial and venous smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;246(1):218-26
- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri M. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84:9265-9
- Munakata M, Masaki Y, Sakuma I, Ukita H, Otsuka Y, Homma Y, Kawakami Y. Pharmacological differentiation of epithelium-derived relaxing factor from nitric oxide. *J Appl Physiol*. 1990;69:665-70
- Giesler M, Bassenge E. Two dilatatory mechanism of antianginal drugs on epicardial coronary arteries in vivo: indirect, flow-depen-

- dent, endothelium-mediated dilation and direct smooth muscle relaxation. *Z Kardiol* 1983;suppl3:98-106
11. Bassenge E. *Pharmacological basis of therapy with molsidomine*. *Herz* 1982;7:296-306
 12. Streel B, Ceccato A, Peerboom C, Zimmer C, Sibenaler R, Maes P. *Determination of molsidomine and its active metabolite in human plasma using liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection*. *J Chromatogr A*. 1998;819(1-2):113-23
 13. Gerzer R, Karrenbrock B, Siess W, Heim JM. *Direct comparison of the effects of nitroprusside, SIN 1, and various nitrates on platelet aggregation and soluble guanylate cyclase activity*. *Thrombo Res* 1988;52:11-21
 14. Feelisch M, noack EA. *Correlation between nitric oxide formation during degradation of organic nitrates and activation of guanylate cyclase*. *Eur J Pharmacol* 1987;139:19-30
 15. Kukovetz WR, Holzmann S. *Cyclic GMP as the mediator of molsidomine-induced vasodilation* *Eur J Pharmacol* 1986;122:103-109
 16. Bassenge E, Pohl U. *Effect of molsidomine on cardiac preload, coronary artery diameter, and coronary resistance*. *Am Heart J* 1985; 109:627-630
 17. Kukovetz WR, Holzmann S. *Mechanism of vasodilation by molsidomine*. *Am Heart J* 1085:109:637-640
 18. Majid PA, DeFeyter PJ, Van der Wall EE, Wardeh R, Roos JP. *Molsidomine in the treatment of patients with angina pectoris*. *N Eng J Med* 1980;302:1-6
 19. Aptecar M, Otero y Garzon CA, Vasquez A, Varini S, Collia L, Esteguy A, et al. *Hemodynamic effects of molsidomine vasodilatory therapy in acute myocardial infarction*. *Am Heart J* 1981;101:369-373
 20. Lehmann G, Reiniger G, Beyerle A, Zeitler H, Rudolph W. *Hemodynamic evaluation of two regimens of molsidomine an patients with chronic congestive heart failure*. *Eur J Pharmacol* 1995;48:109-114
 21. Axelsson KL, Ahlner J. *Nitrate tolerance from a biochemical point of view*. *Drugs* 1987;33 Suppl 4:63-8
 22. Mulsch A, Busse R, Bassenge E. *Clinical tolerance to nitroglycerin is due to impaired biotransformation of nitroglycerin and biological counterregulation, not to desensitization of guanylate cyclase*. *Z Kardiol* 1989; 78 Suppl 2:22-5;discussion 64-7
 23. Mulsch A, Busse R, Bassenge E. *Desensitization of guanylate cyclase in nitrate tolerance does not impair endothelium-dependent responses*. *Eur J Pharmacol* 1988 13;158:191-8
 24. Weber S, Kahan A, Pailleret JJ, Guerin F, Degeorges M. *Prevention with molsidomine of coronary artery spasm caused by alkalosis*. *Am Heart J* 1985;109:704-707
 25. 조장현, 정명호, 박우석, 김남호, 김성희, 김준우 등. 심한 이형 협심증 환자에서 경구 Nitric Oxide Donor(Molsidomine)의 효과. *순환기* 1998;28: 1577-1582
 26. Kodama K, Koretsune Y, Nanto S, Taniura K. *Hemodynamic and metabolic effects of vasodilator therapy for heart failure in myocardial infarction*. *Jpn Circ J* 1984;48:380-387
 27. Seino Y, Vyden JK, Rose HB, Takano T, Obayashi K, Hayakawa H, et al. *Unloading effects of molsidomine on peripheral circulation and cardiac hemodynamics in patients*

- with acute myocardial infarction. *Angiology* 1983;34:535-545
28. Bussmannn WD, Neidl K, Kaltenbach M. *Effect of molsidomine on hemodynamics and myocardial ischemia in acute myocardial infarction. Klin Wochenschr* 1982;60:77-85
29. Humar F, Maras P, Musitelli G, Camerini F. *Hemodynamic effects of molsidomine in chronic congestive heart failure. G Ital Cardiol* 1985;16:427-432
30. Berkenboom GM, Sobolski JC, Vandermoten PP, Stoupel EE, Degre SG. *Effect of molsidomine on left ventricular dimensions and cardiac function in patients with chronic heart failure. Am Heart J* 1985;109:691-693
31. Lehmann G, Reiniger G, Beyerle A, Zeitler H, Rudolph W. *Hemodynamic evaluation of two regimens of molsidomine in patients with chronic congestive heart failure. Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:109-114
32. Ciopor M, Fischer A, Turina J, Hess OM. *Influence of combination therapy(isosorbide dinitrate and molsidomine) on the incidence of angina pectoris in patients with coronary heart disease]. Schweiz Rundsch Med Prax.* 1997;86:1849-53
33. Nicolas G, Witchitz S, Beaufils P, Bory M, Bourdarias JP, Gilgenkrantz JM, et al. *Treatment of unstable angina. A randomized double-blind study of propranolol, diltiazem and molsidomine. Ann Cardiol Angeiol(Paris).* 1986;35(8):501-4.
34. Ruiz del Arbol L, Garcia-Pagan JC, Feu F, Pizcueta MP, Bosch J, Rodes J. *Effects of molsidomine, a long acting venous dilator, on portal hypertension. A hemodynamic study in patients with cirrhosis. J Hepatol.* 1991;13(2): 179-86.
35. Huppe D, Jager D, Tromm A, Barmeyer J, May B. *The long-term effect of molsidomine on frequency of hemorrhage, portal and cardiac hemodynamics in patients with liver cirrhosis-a pilot study. Leber Magen Darm.* 1993;23 (3):114-8, 121-2.
36. Hori N, Okanoue T, Sawa Y, Mori T, Kashima K. *Haemodynamic effects of combined treatment with molsidomine and propranolol on portal hypertension in conscious and unrestrained cirrhotic rats. J Gastroenterol Hepatol.* 1996;11:985-92.
37. Combis JM, Vinel JP, Badia P, Barange K, Payen JL, Combis F, Desmorat H, Pascal JP. *Haemodynamic effects of molsidomine and propranolol in patients with cirrhosis. Br J Clin Pharmacol.* 1996;41:409-13.
38. Wildgrube HJ, Ostrowski J, Chamberlain J, Gartner W, Stockhausen H. *Liver function and pharmacokinetics of molsidomine and its metabolite 3- morpholinostydonimine in healthy volunteers. Arzneimittelforschung.* 1986;36:1129-1133.
39. Messin R, Karpov Y, Baikova N, Bruhwylter J, Monseu MJ, Guns C, Geczy J. *Short- and long-term effects of molsidomine retard and molsidomine nonretard on exercise capacity and clinical status in patients with stable angina: a multicenter randomized double-blind crossover placebo-controlled trial. J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;31:271-6