= 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 Hospital¹,*
*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 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.
서론

혈관의 건장을 조절하는 내피세포에 관하여 수많은 연구가 발표되어 왔다. 최근에는 평활근 세포의 증식과 혈소판의 부착 억제, 혈관 생성 억제에 NO donors가 중요한 역할을 하기 때문에 NO 분비가 감소되거나 분해가 증가되면 중막으로부터 내막으로 혈관 평활근 세포의 이동과 증상반의 진행에 역영향을 미친다는 것이 보고되었다. 임상에서 혈관 성장의 치료제로 사용되는 nitrate 계열의 약물들은 NO의 생성과 분비를 증가시켜 혈관 확장 효과를 나타내고 있다. 하지만 nitrate 계열의 약물들의 문제점은 내성으로서 이를 극복할 수 있는 대안이 제안되어 내성을 NO를 바로 유리할 수 있는 NO donor이었다. 최근 개발되어 사용되고 있는 molsidomine로 N-ethoxy carbonyl-3-morpholino-sydnonimine과 그 대사 물질인 linsidomine(SIN-1)은 혈관 내에 직접 NO를 유리시킨다는 것이 밝혀졌다. Molsidomine는 간에서 대사되어 SIN-1으로 전환되어, 이는 비효소적 단계에 의하여 활성 대사물질인 SIN-1A로 전환된다(Fig. 1). SIN-1은 혈관확장작용을 나타내며 SIN-1A는 혈관 평활근 내 cGMP를 증가시키게 혈관을 확장시킨다. 이 기전으로 molsidomine는 혈관성장의 치료제로 사용되며 그 외에도 경부감소와 혈관확장효과를 이용하여 혈액학적 심부전, 급성심근경색증 등에 보조적인 치료제로 사용되고 있다.

본 연구는 nitrate 대신 molsidomine를 사용하여 증상 및 검사 결과를 비교하고 부작용을 파악하여 혈관성장환자에게 molsidomine이 유용하게 사용될 수 있는지를 평가하기 위하여 수행되었다.

대상 및 방법

1999년 1월부터 2월까지 홍수를 주로 서울대학교병원에 입원하여 동종성, 불안정성 혈심증 및 심방중이 없었던 급성심근경색증으로 진단 받은 환자를 대상으로 하였으며, 이형성 혈심증, 심인성, 심한 저혈압 환자는 제외하였다. 대상은 총 58명이었으며, 19명이 여성, 39명이 남성이었다. Molsidomine의 용량
결과

대상은 총 58명이었으며, 19명이 여성, 39명이 남성이다. 평균연령은 59.7세였으며 남녀간의 유의한 차이는 없었다. 진단은 57명이 혈심증이었으며 (이형성 혈심증 제외) 1명은 희혈기의 급성심근경색증 환자였다. 과거력 상 고혈압을 가진 대상이 17명, 당뇨가 16명이었다. Molsidomine는 3명에게 2mg bid, 2명에 4mg tid로 처방되었고, 나머지 43명에게는 2mg tid로 처방되었다. 환자들은 약 10.4주간 molsidomine를 복용하였으며 7명은 부작용이나 증상의 약화로, 연구기간으로 정한 8주를 채우지 못하고 완료하였다. 효과는 7명이 무증, 34명이 우수, 10명이 보통, 7명이 불량으로 나타났다. (Fig. 2) 불량으로 판정된 7명 중 6명은 부작용(Table 1)으로 약물을 중단하였고 1명은 증상약이 약물 투여를 중단하였다. 부작용으로는 협상 저혈압이 1명으로 투약 중이 후에도 혈압이 오르지 않았다. 두통과 현혼 두술을 호소하는 환자 1명이었으며 투약 중이 후에 증상이 호전되었다. 불량을 호소하는 환자 1명은 약물과의 연관은 확실하지 않았으나 투약 중이 후 증상은 호전되었다. 1명에서 폐부의 발적을 보였으나 투약 중이 후 회복되었다. GOT, GPT가 2명에서 증가하였으며 1명은 투약 중이 후 호전되었으나, 1명은 기저 질환으로 적정화를 가지고 있던 환자로 투약 중이 후에도 호전을 보이지 않았다. 위장 장애를 호소하는 환자 1명은 복통이 가장 유의하였으며 판정되었으며 투약 중이 후, 제산지 등의 복용으로 증상이 호전되었다. 투약 전 시행한 심전도 상 심부전의 ST 분절 변화를 보였던 대상 중 7명에서 투약 후에 정상화되었다. 투약 전 후로 시행한 creatine kinase, 총 클레스테롤, 셀레니움, 혈액 검사 등에서는 의미 있는 변화를 보이지 않았다. 투약 전 후로 측정한 혈압에 대해서는 molsidomine에 저혈압을 보인 1명을 제외하고는 의미 있는 혈압 감소를 보이지 않았다. 그리고 백혈병에 대하여도 molsidomine가 의미 있는 변화를 일으키지 않았다(Table 1).

고 안

Molsidomine(N-ethoxycarbonyl-3-morpholinolsydnominine)은 간에서 대사되어 SIN-1으로 전환되며, 이는 비 효소적 단계에 의하여 활성 대사물인
Table 1. Adverse effects of molsidomine

<table>
<thead>
<tr>
<th>Adverse effect</th>
<th>N</th>
<th>abated after dig stopped</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hypotension</td>
<td>1</td>
<td>no</td>
</tr>
<tr>
<td>Headache &amp; Dizziness</td>
<td>1</td>
<td>yes</td>
</tr>
<tr>
<td>Hepatotoxicity</td>
<td>1</td>
<td>yes</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>no(LC)</td>
</tr>
<tr>
<td>Insomnia</td>
<td>1</td>
<td>not stopped</td>
</tr>
<tr>
<td>Rash</td>
<td>1</td>
<td>yes</td>
</tr>
<tr>
<td>G.I trouble</td>
<td>1</td>
<td>not stopped</td>
</tr>
</tbody>
</table>

SIN-1A로 전환된다(Fig. 1). SIN-1은 혈혈소관 작용을 나타내며, SIN-1A는 혈관 평활근 내 cGMP를 증가시켜 혈관을 확장시킨다. 이 기전으로 molsidomine은 혈혈소관의 치료제로 사용된다. Nitrate나 다른 vasodilator에서는 nitrate가 nitric oxide로 전환되는데, thiol이 필요하며, nitrate 사용시 thiol의 감소가 내성을 일으키는 원인이 된다. 하지만 molsidomine는 이런 단계를 거치지 않으므로 내성을 잊기지 않는다. 한편 혈소판 활성화와 혈소판 응집이 혈혈소관의 중요한 질병기전이며 in vitro에서 molsidomine의 활성 대사물인 SIN-1은 혈소판 응집 효과를 가지며, 나아가 혈소판 응집은 응해하는 효과까지도 지니고 있음을 보고되었다. Molsidomine는 혈혈소관에서의 혈혈소관의 효과를 보이며, Weber 등은 인과적 혈중에 의해 유발되는 폐지 관상동맥의 연축을 molsidomine가 억제함을 보고하였으며, 조 등은 일반적인 혈 혈혈관계에 불응하는 혈혈혈관 증가에서 molsidomine 이 효과적인 혈 혈혈관 작용을 보임을 보고하였다. 심근경색증 환자에서 molsidomine의 효과는 Aptecar 등이 혈혈혈관을 통해 하지 않은 12명의 환자에서 심하로 투여한 isosorbid dinitrate의 목표로 투여한 molsidomine의 혈혈혈관 생성비교 연구에서 두 약제 모두가 평균 우심방압과 평균 폐동맥혈압을 감소시키며 molsidomine이 더 유의하게 정상을 회복한다고 보고하였으며, Kodana 등과 Seino 등, Bussmann 등는 심근경색증 환자에서 전부하 감소와 혈관 확장 효과를 통한 molsidomine의 효과를 보고하였다. Humar 등은 만성 윤혈성 심부전 환자에서 molsidomine이 전부하를 줄이고 좌심실과 우심실 충전압을 증가시키므로 치료제로 사용할 수 있다고 보고하였으며, Berkenboom 등은 만성 심부전 환자에서 molsidomine은 전부하를 감소시켜 혈압을 억제하고 좌심실의 이완기말 용적을 감소시킨다고 보고하였고, Lehmann 등은 만성 심부전 환자에서 molsidomine의 용량을 늘리 했을 때 유사한 결과를 보였다고 보고하였다. 타 약제의 비교에 관해서는 Ciopor 등은 nitrate 계열의 약물과 비교했을 때 지속적인 혈관 확장과 전부하의 감소로 혈류를 증가시킨다고 보고하였으며, Nicolas 등은 불안정 혈혈혈관 증가에서 propranolol, diltiazem, molsidomine를 비교하여, 서로 비슷한 효과를 보이며 병용 시 상승 작용을 보일 수 있을 것이라고 보고하였다. 또한 Ruiz del Arbol 등의 molsidomine은 항혈압을 감소시키며 Huppe 등은 나아가 식도 정맥류의 혈류가 감소시킨다고 보았으며, propranolol과 병용 시 효과가 상승한다는 보고도 있었다. 본 연구에서 갑기능이 나빠진 환자가 2명 있었지만 Wildgrube 등은 갑기능을 대상으로 하여 갑혈류 및 갑자기소는 molsidomine의 용량과 경화한 연관이 없다고 보고하였다. 앞서의 보았을 때 본 연구에서는 molsidomine 사용하지 않았지만(Table 2) Messin 등은 8 mg 시방을 6주 간 사용하여 심근혈류를 줄이고 최고 운동량을 늘
Table 2. Pharmacokinetics of Molsidomine after administration of 2mg in humans

<table>
<thead>
<tr>
<th>Parameter</th>
<th>Value</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Absorption and distribution</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Absorption time (hr)</td>
<td>0.23</td>
</tr>
<tr>
<td>Peak plasma concentration (ng/ml)</td>
<td>15 ± 7</td>
</tr>
<tr>
<td>Time to peak plasma concentration (hr)</td>
<td>0.5-1.0</td>
</tr>
<tr>
<td>Absolute bioavailability (%)</td>
<td>44 ± 15</td>
</tr>
<tr>
<td>Protein binding (%)</td>
<td>0</td>
</tr>
<tr>
<td>Elimination</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Plasma half time (hr)</td>
<td>1.6 ± 0.8</td>
</tr>
</tbody>
</table>

---

참고 문헌


10. Giesler M, Basseneg E. *Two dilatory mechanisms of antianginal drugs on epicardial coronary arteries in vivo: indirect, flow-depen*
15. Kukovetz WR, Holzmann S. Cyclic GMP as the mediator of mosidomine-induced vasodilation Eur J Pharmacol 1986;122:103-109
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 2:225:discussion 64-7
25. 조현, 정명호, 박우식, 김남호, 김성회, 김준우 등. 심한 이형 협심증 환자에서 경구 Nitric Oxide Donor(Mosidomine)의 효과. 순환기 1998;28: 1577-1582
with acute myocardial infarction. Angiology 1983;34:535–545