

## Nicorandil의 협심증에 대한 임상효과

서울대학교 의과대학 내과학교실

최윤식 · 김철호 · 김유호 · 오병희 · 박영배 · 서정돈 · 이영우

= ABSTRACT =

### Clinical Effects of Nicorandil on Angina Pectoris

Yun Shik Choi, M.D., Chul Ho Kim, M.D., Yoo Ho Kim, M.D., Byung Hee Oh, M.D.,  
Young Bae Park, M.D., Jung Don Seo, M.D., Young Woo Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University*

The effects of oral nicorandil were evaluated in 32 patients with angina pectoris who were diagnosed by typical chest pain and positive treadmill exercise test from December 1986 through May 1987.

The effects were measured by clinical improvement rating at 4 and 8 weeks after administration of nicorandil, and by repeated treadmill exercise test in 16 patients.

The results were as follows:

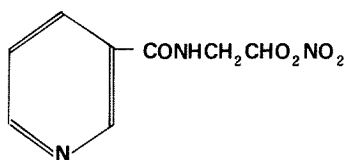
- 1) Clinical improvement was observed in 23(71.5%) and 25(78%) of 32 patients at 4 and 8 weeks after oral nicorandil.
- 2) Repeated treadmill exercise test of 16 patients showed significant prolongation of exercise duration ( $464 \pm 148$  seconds vs.  $526 \pm 174$ ,  $p < 0.05$ ).
- 3) Hemodynamic data like blood pressure or heart rate were independent of nicorandil administration.
- 4) Three patients complained of headache, and one of them discontinued nicorandil. Mild indigestion was also found in another one patient.

**Key Words:** Nicorandil, Angina Pectoris

### 서 론

협심증의 치료는 최근 경피적경혈관 관동맥성

형술(PTCA) 등 중재적 방법의 발달로 새로운 전기를 맞고 있으나 약물요법은 예전부터 사용해온 nitrate 제제,  $\beta$ 차단제 및 칼슘길항제에 의존하고 있다<sup>1)</sup>. 그러나 이런 약제들은 그 자체의 부작용



2-(N-hydroxyethyl) nicotinamide nitrate (ester)

Fig. 1. Chemical structure of nicorandil

Table 1. Age and sex distribution

Age (years)	Male	Female	Total
40 - 49	6	2	8
50 - 59	10	5	15
60 - 69	3	4	7
70 -	1	1	2
Total	20	12	32

이나 약작용으로 말미암아 일부 약제는 특정 질환을 동반한 협심증 환자에게 사용하기 곤란한 경우가 있어 새로운 약제 개발에 많은 노력이 있어왔다<sup>2)</sup>.

최근 임상에 소개되기 시작한 nicorandil (Fig. 1)은 종래의 항협심증제와는 달리 nicotinamide 유도체로 관동맥 확장을 통한 관혈류량 증가를 주된 기전으로 하는 약제로 알려져 있으며<sup>3-6)</sup> 국내에서도 몇몇 임상 실험이 보고된 바 있다<sup>7-10)</sup>.

이에 저자들은 nicorandil의 협심증에 대한 효과와 내성 및 부작용 등을 살펴보기 위해 서울대학교 병원 내과에 내원한 협심증 환자를 대상으로 nicorandil을 단독 또는 타약제와 함께 투여하고 그 결과를 관찰하여 보고하는 바이다.

### 관찰대상 및 방법

관찰대상은 1986년 12월부터 1987년 5월까지 서울대학교 병원 내과에서 진료 받은 협심증 환자 32예로 남자 20예, 여자 12예였으며 평균연령은 56세였다 (Table 1).

관찰대상 선택의 기준으로는 우선 전형적인 협심증의 증상을 가지고 있으면서 Bruce protocol을

이용한 다단계답차 운동부하검사상 특징적인 ST 절 하강을 보여 양성으로 판정된 환자를 대상으로 하였으며 그외 최근 3개월내 심근경색증의 기록력이 있거나 중증 고혈압(이완기 혈압 >120 mm Hg) 환자는 대상에서 제외하였다.

약제의 투여방법은 처음 협심증으로 진단받은 환자에게는 nicorandil을 단독 투여하였으며 이미 타 항협심증제의 치료를 받고있으나 그 효과가 불충분한 경우엔 nicorandil을 추가로 투여하였다. Nicorandil 사용량은 처음은 하루 15mg을 3회로 나누어 복용하고 2주마다 관찰하여 필요시 1일 30mg, 3회 분복으로 증량하였다.

협심증에 대한 nicorandil의 효과를 관찰하고자 약제 투여 전과 투여 후 2주 간격으로 흉통의 발작회수, 주당 nitroglycerin 사용량을 측정하여 임상적 호전의 근거로 삼았으며 임상적 호전의 단계를 다음의 5단계로 나누어 평가하였다.

현저한 호전 : Nicorandil 투여로 협심증의 증상이 소실된 경우

중등도 호전 : 흉통 발작회수 및 주당 nitroglycerin 사용량이 nicorandil 투여 전보다 1/2 이하로 감소한 경우

경도호전 : 흉통 발작회수 및 주당 nitroglycerin 사용량이 감소하였으나 nicorandil 투여 전의 1/2 이상인 경우

효과없음 : Nicorandil 투여 전후에서 증상의 정도가 변화하지 않은 경우

Table 2. Clinical course of patients at 4 and 8 weeks after administration of nicorandil

Improvement rating*	4 weeks (%)	8 weeks (%)
Markedly improved	4 (12.5)	3 (9.4)
Moderately improved	11 (34.4)	13 (40.6)
Slightly improved	8 (25.0)	9 (28.1)
Stationary	7 (21.9)	5 (15.7)
Worsend	2 (6.6)	2 (6.3)
Total	32 (100)	32 (100)

\* Definition of improvement rating is explained in the text.

Table 3. Results of treadmill exercise before and after administration of nicorandil

Results	Before	After	P value*
Peak heart rate(bpm.)	148±22	152±22	NS
Peak systolic BP (mmHg)	170±18	177±24	NS
Peak diastolic BP (mmHg)	91±11	88±12	NS
Double product (bpm mmHg)	24641±5132	25581±6765	NS
Duration (second)	464±148	526±174	<0.05

\* p values were obtained using paired t-test (Mean ± SD).

bpm= beats per minute, BP= blood pressure

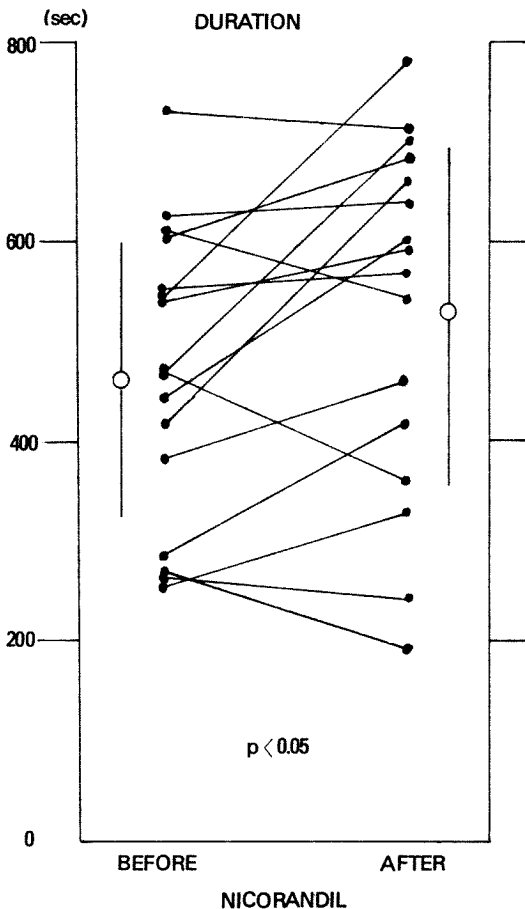


Fig. 2. Duration of treadmill exercise test before and after oral nicorandil, showing significant prolongation after nicorandil administration.

약 화 : Nicorandil 투여에도 흉통 발작회수나 nitroglycerin 사용량이 증가한 경우

이상의 임상적 평가외에 nicorandil 투여후 8~16 주(평균 11.6 주)에 운동부하검사를 다시 시행하여 운동능력의 개선여부를 평가할 수 있었던 16예에서 최대 심박수, 수축기혈압, double product 및 운동지속시간의 변화를 관찰하였다. 또 nicorandil 투여 전후의 혈압 및 심박수를 측정하여 약제 투여에 따른 변화를 관찰하였다.

## 성 적

### 1) Nicorandil 투여후의 임상 경과

전예에서 8주이상 추적 관찰이 가능하였으며 4주째 임상상의 호전을 보인 경우는 총 23예(71.5%)로 그중 4예(12.5%)에선 현저한 호전을 11예(34.4%)와 8예(25%)에서 각각 중등도 및 경도의 호전을 나타내었다. 8주째에는 25예(78%)에서 호전을 보였으며 그 분포는 4주째와 유사하였다 (Table 2).

### 2) Nicorandil 투여 전후 운동능력의 평가

16예에서 평균 11.6 주(8~16 주)후에 운동부하검사를 약제 투여전과 같은 방법으로 실시한 결과 최대 심박수, 최대 혈압 및 double product는 nicorandil 투여 전후에 차이가 없었으나 운동지속시간은 투여전 464±148 sec에서 투여후 526±174 sec로 유의하게 증가하였다 (Table 3, Fig. 2,  $p < 0.05$ ).

### 3) Nicorandil 투여 전후 혈액학 소견의 변화

수축기혈압 (127±18 mmHg vs 125±19,  $p > 0.1$ ), 확장기혈압 (81±15 mmHg vs. 84±13,  $p > 0.1$ ) 및 심박

수 ( $78 \pm 11$  /min vs  $82 \pm 10$ ,  $p > 0.1$ )은 모두 nicorandil 투여 전후에서 차이가 없었다.

#### 4) 부작용

Nicorandil 투여에 따른 부작용으로 3예에서 두통이 있었으며 그중 한명은 약복용을 중단하였다. 그외 1예에서 소화장애가 있었다.

## 고 안

관동맥심질환 특히 협심증의 병태생리에 관한 연구가 진행됨에 따라 협심증이 관동맥협착 뿐 아니라 관동맥경련 등 여러 기전에 의함이 알려지게 되고 또 그에 따른 치료제의 개발도 뒤 따르게 되었다<sup>11)</sup>. 현재 사용되는 협심증 치료제로는 심근의 산소소모를 줄여주거나 관동맥을 확장시켜 혈류를 증가시키는 즉 산소공급을 늘여주는 약제들을 사용하고 있으며  $\beta$ 차단제, 칼슘길항제 및 nitrate 제제들이 대표적인 것들이다. 그러나 이러한 약제 모두가 이상적인 약리작용을 가진 것은 아니며 또 내성이나 부작용을 가지고 있어 한가지 약제를 단독으로 사용하는 경우도 있으나 복합적인 투여로 치료효과를 높이고 있다<sup>12,13)</sup>. 또 심부전이나 당뇨병환자에서의  $\beta$ 차단제나 전도장애 환자에서 칼슘길항제의 사용이 곤란한 등 일부 약제는 특정질환을 동반한 협심증 환자의 치료에 사용할 수 없는 경우가 많았다.

Nicorandil은 최근 일본에서 개발되어 임상에서 사용하기 시작한 nicotinamide 계통의 약물로 종래의 항협심증 약제들과는 그 작용기전이 다르며 여러 동물 및 임상실험을 통해 우수한 항협심증 효과를 가지고 있다고 보고되고 있다<sup>3-6)</sup>. 또 이 약제는 nitrate ester 이긴 하나 여러면에서 nitroglycerin의 작용과는 다른 심혈관계작용을 가지고 있으며 작용 시간이 길며 한편으로는 관동맥 및 혈액학에 대한 nitroglycerin과 diltiazem의 효과를 모두 갖고 있다<sup>3-6, 14)</sup>.

Nicorandil의 주작용은 nitrate나 nifedipine과 유

사한 혈관확장작용이다. 특히 용량에 비례하여 관동맥을 확장시켜 관동맥 혈류를 증가시키며 특히 협착부위의 관동맥을 확장시켜 허혈 심근에 혈류공급을 증가시켜준다<sup>3-6)</sup>. 관동맥확장작용의 기전은 확실히 알려진 바 없으나 혈관 평활근세포막의 과분극(過分極)이나<sup>15)</sup> cyclic GMP의 증가<sup>16)</sup>, prostacyclin의 분비증가<sup>17)</sup>등이 제시되고 있다. 그러나 강력한 혈관확장작용에도 불구하고 심박출량, 동맥압, 맥압에 영향을 미치지 않을 뿐 아니라 심근의 수축력이나 산소 소모량에도 변화를 초래하지 않는다<sup>6)</sup>. 그외 방실전도계에도 영향을 주지 않으며, nitroglycerin 등 nitrate 제제 투여시 문제되는 내성이 별로 없다고 알려져 있다.

임상적으로 nicorandil은 흉통의 발작을 감소시키며<sup>7, 9)</sup> 운동부하검사 시간의 연장<sup>8, 18)</sup> 및 심전도 소견의 호전<sup>10)</sup>등을 가져오며 propranolol, nifedipine, isosorbide dinitrate와 비슷한 항협심증 효과를 나타낸다고 보고되고 있다<sup>19)</sup>. 협심증 환자에서 흉통 등 증상의 완화를 초래하는 nicorandil의 작용기전은 분명치 않으나 관동맥 확장작용과 함께 운동시 협심증 발작에 기여하는 관동맥 경련을 예방하는 작용과 좌심실의 전부하를 감소시켜 좌심실벽의 張力を 줄임에 따라 심근의 산소소모량을 감소시키는 작용 등에 기인하리라 생각된다<sup>20, 21)</sup>.

Nicorandil 사용 경험에 대한 국내의 보고는 그리 많지 않으나 대부분 60~80%에서 증상의 호전을 관찰할 수 있었다고 보고되고 있어 본 연구의 결과와 유사하였다<sup>7-10)</sup>. 또 약제 투여 전후에서 혈압, 맥박수 등 혈액학적 소견의 변화를 관찰할 수 없었던 점 역시 정 등<sup>9)</sup>, 강 등<sup>10)</sup>의 보고와 일치하였다.

Nicorandil의 부작용으로 혈관확장에 따른 일시적인 두통과 체위성 저혈압, 오심 구토 등 소화기 증상 및 피부발진 등이 보고되어 있으며 본 연구의 경우 3예에서 두통, 1예에서 소화장애가 관찰되었으며 1예에선 심한 두통으로 약 복용을 중단하였다.

## 결 론

서울대학교 병원 내과에서 협심증으로 진단받은 환자 32예에서 nicorandil을 단독 또는 타약제와 함께 투여하고 임상상 및 운동부하검사 성적의 변화를 관찰하여 다음의 성적을 얻었다.

1) Nicorandil 투여 후 4주에 23예(71.5%), 8주에 25예(78%)에서 협심증 증상의 완화를 관찰하였다.

2) 운동부하검사를 반복 실시한 16예에서 최대 심박수, 최고 혈압은 차이가 없었으나 운동지속시간은 nicorandil 투여 전  $464 \pm 148$  초에서 투여 후  $526 \pm 174$  초로 유의하게 증가하였다 ( $p < 0.05$ ).

3) Nicorandil 투여 전후 안정시 혈압 및 심박수에는 변화가 없었다.

4) Nicorandil 투여에 따른 부작용으로 두통이 3예, 소화장애가 1예 있었으며 두통이 있던 1예에선 약복용을 중단하였다.

## REFERENCES

- 1) Pfisterer M, Glaus L and Burkart F: *Comparative effects of nitroglycerin, nifedipine and metoprolol on regional left ventricular function in patient with one-vessel coronary artery disease. Circulation* 67:291, 1983
- 2) Braunwald E: *Mechanism of action of calcium-channel-blocking agents. N Engl J Med* 307:1618, 1983
- 3) Sakai K, Shirai Y and Nabata H: *Cardiovascular effect of a new coronary vasodilator n-(2-hydroxyethyl) nicotinamide nitrate (SG-75): comparison with nitroglycerin and diltiazem. J Cardiovasc Pharmacol* 3:139, 1981
- 4) Uchida Y, Yoshimoto N and Murao S: *Effect of 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG-75) on coronary circulation. Jpn Heart J* 19:112, 1978
- 5) Nakagawa Y, Takeda K, Katano Y, Tsukada T, Kitagawa T, Otorii T and Imai S: *Effects of 2-nicotinamidoethyl nitrate on the cardiovascular system. Jpn Heart J* 20:881, 1979
- 6) Taira N, Satoh K, Yanagisawa T, Imai Y and Hiwatori M: *Pharmacological profile of a new coronary vasodilator drug, 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG-75). Clin Exp Pharmacol Physiol* 6:301, 1979
- 7) 홍 일 · 권미선 · 임헌길 · 이정균 : 협심증에 대한 Nicorandil(SG-75)의 임상적 평가. 최신 의학 28:11, 1985
- 8) 이웅구 · 신길자 · 장양수 · 박금수 · 정남식 · 조승연 · 심원홍 : Nicorandil의 협심증에 대한 치료효과. — 이중맹검법을 이용한 평가— 순환기 16:103, 1986
- 9) 정해철 · 김동인 · 문기석 · 이경순 · 김종성 : 협심증 환자에서 nicorandil의 효과에 관한 연구. 순환기 16:113, 1986
- 10) 강정채 · 박상진 · 김승관 · 정명호 · 박종춘 · 박옥규 : 협심증 환자에서의 Nicorandil의 치료효과. 순환기 17:357, 1987
- 11) Gorlin R: *Dynamic vascular factors in the genesis of myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol* 1:897, 1983
- 12) Leon MB, Rosing DR, Bonow RO, Lipson LC and Epstein SE: *Clinical efficacy of verapamil alone and combined with propranolol in treating patients with chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol* 48:131, 1981
- 13) Bassan M, Weiler-Revell D and Shalev O: *The additive antianginal action of oral nifedipine in patient receiving propranolol. Magnitude and duration of effect. Circulation* 66:710, 1982
- 14) Mizukami M, Tomoike H, Inou T, Watanabe K, Kikuchi Y and Nakamura M: *Effects of 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG-75) and/or nitroglycerin on systemic hemodynamics and coronary blood flow in conscious dogs. Arzneimittel Forsch [Drug Res]* 31:1244, 1981
- 15) Furukawa K, Itoh T, Kajiwar M, Kitamura K, Suzuki H, Itoh Y and Kuriyama H: *Vasodilation action of 2-nicotinamidoethyl nitrate on porcine and guinea pig coronary arteries. J Pharmacol Exp Ther* 218:246, 1981
- 16) Holzman S: *Cyclic GMP as possible mediator*

- of coronary artery relaxation by nicorandil (SG-75). *J Cardiovasc Pharmacol* 5:364, 1983
- 17) Neichi T, Tomisawa S, Kubodera N and Uchida Y: *Enhancement of PG 12 formation by a new vasodilator 2-nicotinamidoethyl nitrate in the coupled system of platelets and aortic microsomes. Prostaglandins* 19: 577, 1980
  - 18) Kinoshita M, Nishikawa S, Sawamura M, Yamaguchi S, Mitsunami K, Itoh M, Motomura M, Bito K, Mashiro I and Kawakita S: *Comparative efficacy of high-dose versus low-dose nicorandil therapy for chronic stable angina pectoris. Am J Cardiol* 58:733, 1986
  - 19) Belz GG, Matthews J, Heinrich J and Wagner G: *Controlled comparison of the pharmacodynamic effects of nicorandil (SG-75) and isosorbide dinitrate in man. Eur J Clin Pharmacol* 26:681, 1984
  - 20) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K and Tanaka S: *Exertional angina pectoris caused by coronary artery spasm: effects of various drugs. Am J Cardiol* 43: 647, 1979
  - 21) Thormann J, Schlepper M, Kramer W, Gottwik M and Kindler M: *Effectiveness of nicorandil (SG-75), a new long-acting drug with nitroglycerin effect, in patients with coronary artery disease: improved left ventricular function and regional wall motion and abolition of pacing-induced angina. J Cardiovasc Pharmacol* 5:371, 1983
-