

## 협심증 환자에서 Trimetazidine의 치료효과

동아대학교 의과대학 내과학교실

김무현 · 박 일 · 박정하 · 김선택 · 양창호 · 김종성

= Abstract =

### Therapeutic Efficacy of Trimetazidine on Angina Pectoris

Moo Hyun Kim, M.D., Il Park, M.D., Jung Ha Park, M.D.,

Sun Taek Kim, M.D., Chang Ho Yang, M.D., Jong Seong Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Dong-A University, Pusan, Korea*

**Background** : Trimetazidine 1(2, 3, 4 trimethoxybenzyl)-piperazine dihydrochloride has shown improved exercise tolerance and delayed ischemic threshold in patients with effort angina. But, unlike other classical antianginal drugs, it neither reduces oxygen consumption nor increases the blood supply. Its effects could be attributed to protection of the myocardial cell function during ischemia, preventing the fall of ATP, reducing intracellular acidosis and subsequently preventing the accumulation of sodium and calcium in the myocyte.

**Methods** : We investigated the antianginal efficacy of trimetazidine(Vastinan) in 36 patients (22 males, 14 females, mean age of 56.5 year) who had positive exercise stress test among those with typical effort anginal symptoms from Feb. 1992 to Oct. 1992.

These patients received 60mg trimetazidine per day(20mg tid) for 1 month and then exercise stress test, routine hematologic examination and urinalysis were performed at the beginning and at the end of therapeutic period. The results were as follows.

**Results** : In exercise parameters, there were 19.2% increase in total work, 30.3% increase in exercise duration and 13% shortening in the normalization time of depressed ST-segment and there were no significant changes in hemodynamic parameters(heart rate, blood pressure and maximum Rpp(rate pressure product) ( $p>0.05$ ). The characters of chest pain were changed in the 19 patients, complete disappearance in 4 patients, reduction of intensity or frequency in 12 patients and aggravation in 3 patients. 2 patients complained of mild epigastric discomfort. There were no significant changes in hematologic findings and urinalysis.

**Conclusion** : Trimetazidine 60mg per day was efficient in patients with angina and more observations are necessary in assessing the long-term therapeutic efficacy and side effects of this drug.

**KEY WORDS** : Trimetazidine · Angina pectoris.

## 서 론

협심증에서의 약물요법은 지난 20여년간 많은 발전을 해 왔다.  $\beta$ -차단제, 칼슘통로 차단제 및 지속성 nitrate제제 등은 운동능력을 증진시키고 증상을 호전시키기는 하나 생존율을 높이는지에 대해서는 증명된 바 없다. 여러가지 작용기전의 차이에도 불구하고 이러한 3가지 약물군은 주로 혈액역동학적 효과 즉 심박수를 줄이거나 동맥 또는 정맥을 확장시켜 심근의 산소소모량을 줄이게 된다. 이러한 약물을 투여할 경우 65~75%의 환자에서 활동중 동통이 사라지거나 운동부하검사능이 증가된다<sup>1)</sup>. 그렇지만 이러한 약물들은 좌심실 기능을 악화시킬 수 있고, 과도한 혈관확장을 시키거나 또는 부작용으로 인해 그 사용이 제약을 받는 수가 있다<sup>2)</sup>. 따라서 비슷한 정도의 항협심증 효과를 보이면서 이들 약물의 부작용이 없는 새로운 약물에 대한 연구가 지속되어 왔다.

Trimetazidine 1(2, 3, 4 trimethoxybenzyl)-piperazine dihydrochloride는 exercise tolerance를 증가시키고 effort angina에서의 항허혈역치를 지연시키는 것으로 알려져 있다<sup>3)4)</sup>. 그러나 전통적인 항협심증약물과는 달리 이 약물은 심박수, 혈압 또는 심박-압곱의 유의한 변화가 없어 산소 소모량 감소가 없고 또한 혈액공급의 증가도 없다. 이러한 심근 세포기능에 대한 보호작용도 ATP 감소에 대한 억제<sup>5)</sup>, 세포내 산성화방지<sup>5,6)</sup> 및 결과적으로 심근세포에서 Na & Ca의 세포내 축적을 방지하기 때문으로 설명<sup>6)</sup>되어지고 있다. 저자들은 노작성 협심증 환자에서 trimetazidine을 투여하여 다음의 결과를 얻었다.

## 대상 및 방법

1992년 2월부터 동년 10월까지 특징적 노작성 협심증의 증세를 가지고 내원한 환자 중 운동부하심전도 검사상 양성(1mm 이상 ST절 저하, 90 msec 이상지속) 소견을 보인 36명의 남녀(남 22, 여 14, 평균나이 56.5세)에서 약투여전 처음 검사일(D<sub>0</sub>) 및 Trimetazidine(Vastinan®, 양지약품)을 1일 60mg 단독 투여한 후 1개월(D<sub>30</sub>)에 운동부하심

전도 검사를 하여 운동능력에 관한 여러 지표 및 혈액역동학적 지표를 비교하였고 또한 혈액, 뇨, 전해질, 간기능, 신기능 및 지질의 변동사항을 관찰하고, 흉통의 변화, 부작용 유무를 관찰하였으며, paired t-test를 사용하여  $p < 0.05$ 이면 통계적 유의성을 인정하였다.

## 결 과

### 1. 운동능 수치의 변동(exercise parameters)

1) 운동능력은 운동부하검사상 전체부하량(total work)이 D<sub>0</sub>에서  $7.8 \pm 3.0$  Met, D<sub>30</sub>에서  $9.3 \pm 2.9$  Met (Metabolic equivalent)로 19.2% 상승하였고, 운동시간은 D<sub>0</sub>에서  $6.6 \pm 2.8$ 분, D<sub>30</sub>에서  $8.6 \pm 3.1$ 분으로 30.3% 증가하였다(Fig. 1).

2) 허혈역치는 ST절이 1mm로 하강한 시각은  $2.5 \pm 1.3$ 분에서  $2.6 \pm 1.6$ 분으로 3.3%, 저하된 ST절이 정상화 되기까지의 시간은 D<sub>0</sub>에서  $3.0 \pm 2.1$ 분, D<sub>30</sub>에서  $2.6 \pm 2.6$ 분 13% 호전되었다(Fig. 2).

### 2. 혈액역동학적 수치변동(hemodynamic parameters)

안정시 심박수는 D<sub>0</sub>에서 73.2, D<sub>30</sub>에서 75.2회/min, 혈압은 125.3, 127.2mmHg로서 통계적 차이가 없었다( $p > 0.05$ )(Fig. 3). 최대 운동시 Rpp(rate pressure product : 심박수 × 수축기 혈압)은 22642, 24187로서 통계적 차이는 없었다( $p > 0.05$ )(Fig. 4).

### 3. 흉 통

노작성 흉통을 가진 36명의 환자에서 19례에서 흉통의 변화를 보였는데 흉통의 완전소실이 4례, 흉통정도의 감소가 12례, 악화된 예가 3례였다.

### 4. 부작용

부작용의 호소는 거의 없었으며 2례에서 경미한 상복부 불편감을 호소하였고 혈액, 뇨, 전해질, 간기능, 신기능 및 지질변동에 유의한 차이가 없었다( $p > 0.05$ )(Table 1).

## 고 안

Trimetazidine은 약리학적 자료에 따르면 세포차원(cellular level)에서 항허혈성 효과를 가지는

것으로 되어 있다. 심근허혈은 세포에서의 산소공급결핍상태로서 산화적 대사과정을 억제하여 세포 내에서의 여러가지 기능장애를 유발한다. 즉, 고

에너지합성물(ATP)의 생산을 저하시키고 proton을 축적시킴으로써 세포의 평형상태(homeostasis)를 깨뜨리며 이러한 변화는 바로 심근허혈시의 심전도

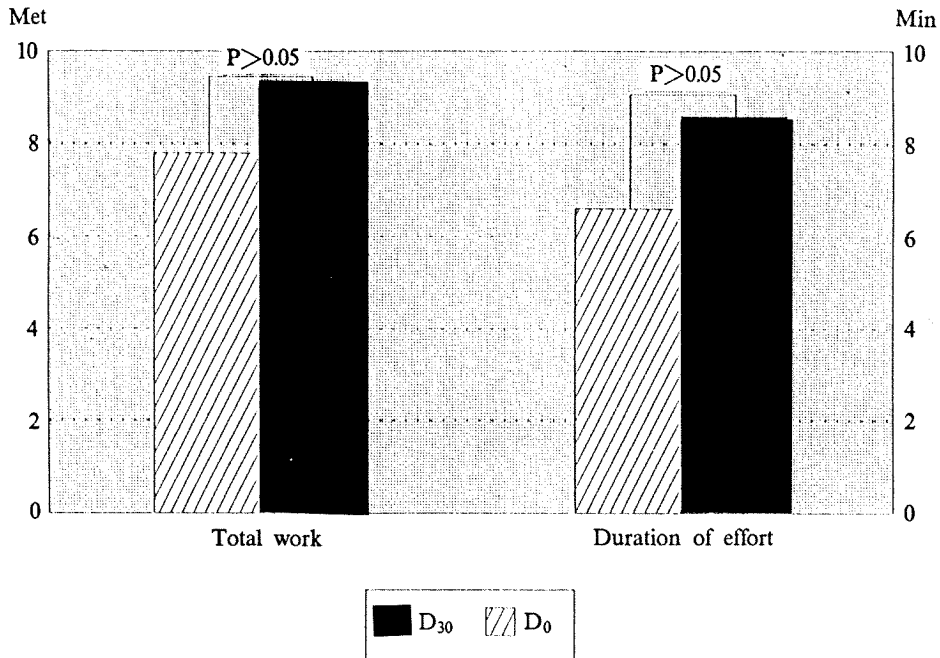


Fig. 1. Exercise parameters before(D<sub>0</sub>) & after(D<sub>30</sub>) trimetazidine administration.

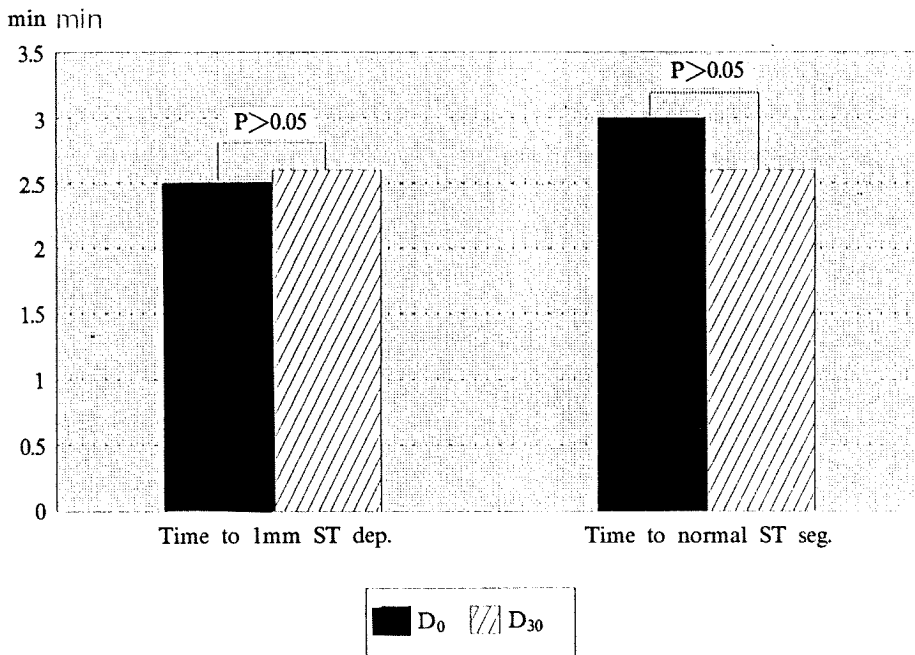


Fig. 2. Exercise parameters before(D<sub>0</sub>) & after(D<sub>30</sub>) trimetazidine administration.

변화를 야기한다.

Trimetazidine의 작용기전을 살펴보면, 첫째, Trimetazidine은 허혈로 인한 에너지 생성의 악화를 방지한다.  $^{31}\text{P}$ -NMR를 이용한 쥐심근의 실험에서

허혈유발 후 재관류 시켰을 때 trimetazidine은 ATP와 phosphocreatine의 생성을 감소시켰다<sup>5)</sup>. 둘째,  $^{31}\text{P}$ -NMR로써 inorganic phosphate peak의 전이를 이용하여 세포내 PH를 측정한 결과 쥐의 심근

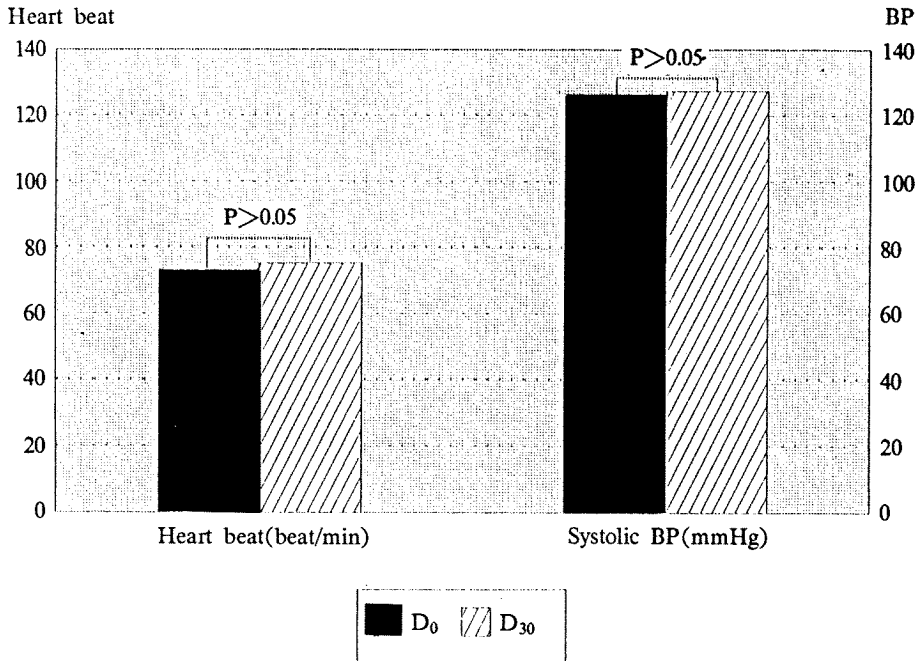


Fig. 3. Hemodynamic parameters before(D<sub>0</sub>) & after(D<sub>30</sub>) trimetazidine administration at rest.

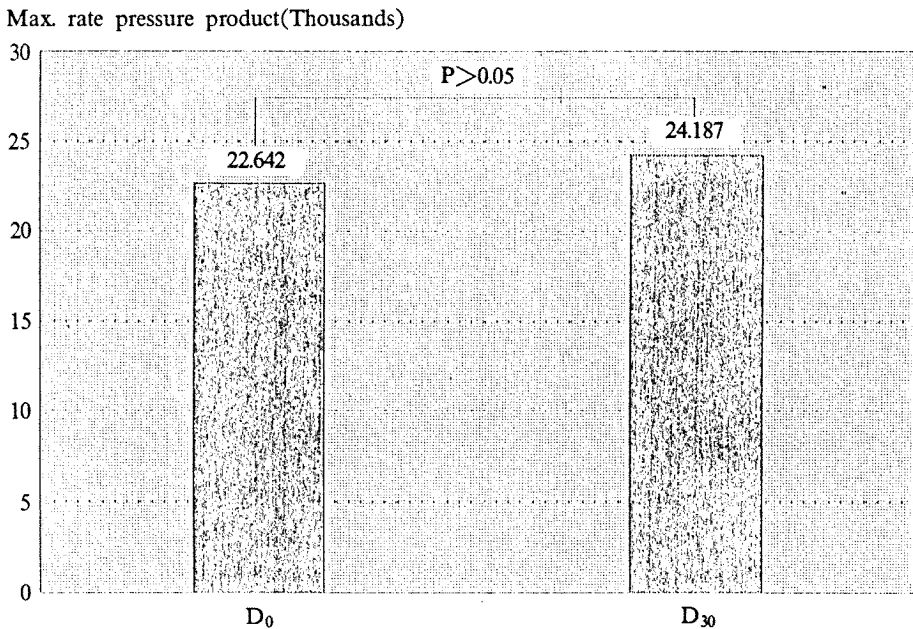


Fig. 4. Hemodynamic parameters before(D<sub>0</sub>) & after(D<sub>30</sub>) trimetazidine administration at peak exercise.

**Table 1.** Laboratory differences between initial and after trimetazidine administration

	Initial	After administration
Hemoglobin(g/dl)	15.4± 1.2	15.7± 1.6
WBC×10 <sup>3</sup> (/μl)	6.5± 1.4	6.8± 2.2
Platelet×10 <sup>3</sup> (/μl)	257.0± 45.6	285.6± 38.5
Creatinine(mg/dl)	0.8± 0.3	0.9± 0.1
AST(IU/L)	25.1± 7.3	23.2± 6.1
ALT(IU/L)	16.6± 8.5	18.2± 6.5
Alk. P(IU/L)	184.1± 67.5	191.9± 47.3
Sodium(mEq/L)	139.7± 3.1	140.8± 2.8
Potassium(Eq/L)	4.2± 0.3	4.3± 0.5
Phosphorous(mg/dl)	3.8± 0.6	3.6± 0.5
Cholesterol(mg/dl)	227.1± 221.7	224.6± 27.4
Triglyceride(mg/dl)	184.5± 52.7	202.6± 98.5

AST : Aspartate aminotransferase

ALT : Alanine aminotransferase

Alk. P : Alkaline phosphatase

에서 심근세포내 산혈증(acidosis)을 유의하게 감소시켰다<sup>5)</sup>. 세째, 또한 심근세포의 항상성(homeostasis)을 유지시킨다. 즉, ATPase-의존성 펌프유지에 필요한 세포내 PH와 ATP level을 유지하여 trimetazidine은 K와 Na유출 및 Ca의 세포내 축적을 방지한다<sup>6,7)</sup>.

앞의 중요한 3가지 기전의 결과 trimetazidine은 전체적인 심근세포 보호효과를 나타내게 되는데, Honore등<sup>8)</sup>은 guinea pig의 좌심실에서 허혈유발 및 재관류시 trimetazidine은 지속적인 전기적 활동을 보였고 효소유출을 감소시켰으며, D'Alche 등<sup>9)</sup>은 토끼에서 좌전하행지를 결찰했을시 trimetazidine이 전체 심근허혈부위 및 평균 ST절 상승을 감소시켰다고 하였다. 이것은 허혈성 상태에서 세포활동의 기능적인 호전을 가져오고 따라서 심박동수-혈압적(rate-pressure product)의 변화없이 운동내인성의 증가 및 허혈역치의 지연등의 세포성 효과로 설명될 수 있다.

Trimetazidine 투여에 따른 임상연구를 보면 P. Sellier등<sup>10)</sup>은 trimetazidine을 1일 60mg 투여시 총 부하량(total work)이 25%, 운동시간이 14%의 증가가 관찰되어 운동능이 호전된다고 하여 본 자료와 유사한 소견을 보이니 ST절 변화가 1mm에 이르는 시간은 11%로 보고하여 저자들의 3.3%에 비해

약간 높았으나 이들 모두 통계학적 유의성은 없었다( $p>0.05$ )(Fig. 1, 2). C. Monpere등<sup>11)</sup> trimetazidine을 Nifedipine과 더불어 협심증 치료약물로 사용시 전체부하량(total work)이 31% 증가한 소견을 보였고 약물간 상호작용이 관찰되지 않았다고 한다. Nifedipine과 비교하였을때 trimetazidine은 서로 유의한 차이가 없이 각각 운동능력과 흉통의 횟수에 감소를 보이니 RPP(rate pressure product)에 있어서 nifedipine은 치료군에서 현저한 감소를 보이는데 반해 trimetazidine은 변화가 없었다. 안정시 혈압 및 심박동수는 본 연구에서 서로 유의한 차이가 없었고( $p>0.05$ ), Rpp가 6.8%의 경미한 증가 소견을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p<0.05$ )(Fig. 3, 4).

흉통유무에 대한 보고는 별로 없으나 Bricaud등<sup>12)</sup>은 ischemic cardiomyopathy에서 residual angina가 있던 4례에서 흉통이 소실되었다고 보고하였는데 저자의 경우 19례에서 흉통변화를 보였고 그 중 4례에서는 흉통의 완전소실, 11례에서는 흉통빈도 또는 강도의 감소를 보였다. 3례에서는 흉통증가소견을 보였는데 이는 atherosclerosis의 진행 때문이 아닌가 생각된다. 부작용에 대한 보고도 흔치 않으나 Sergio등<sup>13)</sup>은 trimetazidine을 투여한 환자 35례중 5례에서 위장관 장애를 호소하였는데 저자의 경우도 2례의 위장장애외는 특별한 부작용을 관찰할 수 없었다. 또한 도표 1에서 보듯이 여러 혈액 및 뇨 검사상 특별한 수치변화를 관찰할 수 없었다.

협심증의 원인 규명에 있어서 과거에는 한가지 또는 가장 중요한 원인만을 규명하려는 경향이 있었다. 그러나 허혈성 심질환의 발병기전은<sup>14)</sup> 동맥경화의 기초위에 급성 허혈성 자극이 부과되고 이 자극에 대한 관동맥순환 및 심장의 반응에 따라 허혈성 동통, 부정맥, 세포괴사 등의 결과가 나타나게 된다. 또한 심근허혈후 재관류손상의 기전 또는 허혈시의 대사변화에 대해 이해를 해둘 필요가 있다. 즉 재관류시 발생하는 oxygen free radical, 세포내 Ca이온의 축적, 세포내 산성화 및 glycolysis의 억제등이 세포의 손상을 가중화 시키는 것으로 알려져 있다. trimetazidine은 이러한 세포차원에서 세포보호작용이 있는 것으로 보고되고 있는데 Guarnieri등<sup>15)</sup>은 trimetazidine이 mitochondria의 기

능을 보호하고 oxygen free radical에 의한 손상을 감소시킨다고 보고하고 있고, Catroux등<sup>16)</sup>은 허혈에 의한 급성심부전에서 oxygen free radical에 의한 독성효과를 감소시킨다 하였으며, Maridonneu등<sup>17)</sup>은 RBC에서의 보호작용을 보고하였다. Monpere등<sup>11)</sup>은 노작성 협심증에서 trimetazidine 단독 투여시 nifedipine과 대등한 효과를 보고하였고, Michaelides는<sup>18)</sup>  $\beta$  차단제를 사용중인 안정성 협심증에서 trimetazidine부가 투여시 효과를 보고하였다. 저자들의 연구결과 trimetazidine(Vastinan)은 허혈성심질환 환자에서 1일 60mg 단독 또는 병용투여로서 운동능의 향상 및 심근허혈역치 상승에 대한 효과를 기대해 볼 만한 약제라고 사료된다.

## 요 약

1992년 2월부터 동년 10월까지 특징적 노작성 협심증 증세로 내원한 환자중 운동부하검사상 양성소견을 보인 36명의 환자(남자 22, 여자 14, 평균나이 56.5세)에서 Vastinan(trimetazidine)을 1일 60mg(20mg 3회분복)을 1개월간 단독으로 투여한 후 다시 운동부하검사 및 일반 혈액, 뇨검사를 실시하여 다음의 결과를 얻었다.

1) 운동능의 변화는 전체운동부하량(total work)이 19.2% 상승하였고 운동시간은 30.3%, ST절이 하강한 시간은 3.3%, 저하된 ST절이 정상화되기까지의 시간은 13% 호전되었다.

2) 혈역동학적 변화는 안정시 심박수 및 혈압, 최대 Rpp(rate pressure product)에 유의한 변화를 관찰할 수 없었다( $p>0.05$ ).

3) 흉통의 변화는 36명 중 19례에서 보였는데 흉통의 완전소실이 4례, 흉통정도 또는 빈도의 감소가 12례, 악화된 예가 3례였다.

4) 2례에서 경미한 상복부 불편감을 호소하였고 혈액 및 뇨검사상 의의있는 변화는 없었다.

이상의 결과에서 Vastinan(trimetazidine)은 협심증 환자에 1일 60mg 단독 또는 병용요법으로 투여시 운동능을 향상시키고 심근의 허혈역치를 상승시킴으로써 허혈성 심질환의 치료에 효과적인 약물로 사료되고 장기적 치료효과, 부작용 등에 대해서는 추후 계속 관찰이 필요하다고 하겠다.

## Acknowledgements

We thank Eun Wha Lee, Ph.D., Servier Korea for providing trimetazidine.

## References

- 1) Mosko Witz RM, Piccini PA, Nacarelli GV : *Nifedipine therapy for stable angina pectoris : Preliminary results of effects on angina frequency and treadmill exercise response*. Am J Cardiol 44 : 811-81, 1979
- 2) Mueller HS, Chahine RA : *Interim report of multicenter double-blind, placebo-controlled studies of nifedipine in chronic stable angina*. Am J Med 71 : 645-657, 1981
- 3) Sellier P : *Effets de la trimetazidine sur les parametres ergometriques dans l'angor d'effort. Etude multicentrique controlee a double insu contre placebo*. Arch Mal Coeur 9 : 1331-1336, 1986
- 4) Passeron J : *Efficacy of trimetazidine in stable effort angina. Double-blind study against placebo*. Presse Med 15 : 1775-1778, 1986
- 5) Lavanchy N, Martin J, Rossi A : *Anti-ischemic effects of trimetazidine :  $^{31}\text{P}$ -NMR spectroscopy in the isolated rat heart*. Arch Intern Pharmacodyn Ther 286 : 97-110, 1987
- 6) Renaud JF : *Internal pH,  $\text{Na}^+$  and  $\text{Ca}^{2+}$  regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis*. Cardiovasc Drugs Ther 1 : 677-686, 1988
- 7) Sugimoto J, Nagata M, Fugono R : *Strophantin-G toxicity and sodium ions*. Jpn Circ J 34 : 725-732, 1970
- 8) Honore E, Adamantidis MM, Challice CE, Dupuis BA : *Cardioprotection by calcium antagonists, piroxilate and trimetazidine*. IRGS Med Sci 14 : 938-939, 1986
- 9) D'Alche P : *Electrocardiographical assessment of trimetazidine antiischemic properties*. Cardiovasc Drugs Ther 4 : 810-811, 1990
- 10) Sellier P : *Chronic effects of trimetazidine on ergometric parameters in effort angina*. Cardiovasc Drugs Ther 4 : 822-823, 1990
- 11) Monpere C, Brochier M, Demange J : *Combination of trimetazidine with nifedipine in effort*

- angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 4 : 824-825, 1990
- 12) Bricaud H, Brottier L, Barat JL : *Cardioprotective effect of trimetazidine in severe ischemic cardiomyopathy. Cardiovasc Drugs Ther* 4 : 861-866, 1990
  - 13) Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P : *Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina : A double-blind, crossover study. Cardiovasc Drugs Ther* 4 : 853-860, 1990
  - 14) Maseri A : *Mechanisms of myocardial ischemia. Cardiovasc aDrugs Ther* 4 : 827-832, 1990
  - 15) Guarnieri C, Muscari C : *Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial function and superoxide production in the cardiac muscle. Cardiovasc Drugs Ther* 4 : 814-815, 1990
  - 16) Catroux P, Benchekroun N, Robert J : *Influence of trimetazidine on deteriorous effects of oxygen radical species in post-ischemic acute renal failure in the rat. Cardiovasc Drugs Ther* 4 : 816-817, 1990
  - 17) Maridonneau-Parini I, Harpey C : *Trimetazidine protects the human red blood cell against oxygen free radical damage. Cardiovasc Drugs Ther* 4 : 818-819, 1990
  - 18) Michaelides AP, Vysoulis GP, Bonoris PE : *Beneficial effects of trimetazidine in patients with stable angina under beta-blockers. Cardiovasc Durgs Ther* 1 : 268, 1987