

Isosorbide 5-Mononitrate(Elantan®)의 협심증에 대한 임상효과

충남대학교 의과대학 내과학교실

전 은 석 · 노 흥 규

= Abstract =

Clinical Effects of Isosorbide 5-mononitrate(Elantan®) on Angina Pectoris

Eun Seok Jeon, M.D., Heung Kyu Ro, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungnam National University

The antianginal effects of oral isosorbide 5-mononitrate (Elantan®) were evaluated in 14 patients with angina pectoris by repeated treadmill exercise test before and after oral Elantan® therapy (40 mg/day for 14 days) in Chungnam National University Hospital from Dec., 1988 to Jun., 1989

The results were as follows :

- 1) The patients were 45 to 71 years old (mean 57) and consisted of 9 men and 5 women.
- 2) There were no significant effects on resting hemodynamic data such as heart rate, systolic and diastolic blood pressure after Elantan® therapy.
- 3) Peak heart rate, peak blood pressure and peak heart rate-systolic blood pressure product(double product) during exercise showed no changes.
- 4) Exercise durations were prolonged in 11(79%) patients, did not changed in 2(14%), and shortened in 1(7%) patient after therapy(399 ± 189 seconds vs 529 ± 230 , second $p < 0.01$).
- 5) Three patients complained of headache, but none discontinued medication.

KEY WORKD : Isosorbide 5-mononitrate · Angina pectoris.

서 론

1867년 Brunton에 의해 amyl nitrate의 항협심증효과가 알려진 이후, glyceryl trinitrate는 협심증치료에 100년이상 사용되어 왔고^{1,2)}, nitroglycerin의 짧은 작용시간 때문에 이른바 'long-acting' nitrate 제제인 isosorbide dinitrate가 개발되어 1960년대 이후 관동맥질환의 치료와 예방적 약물로서 사용되어 왔다³⁻⁶⁾.

경구투여한 isosorbide dinitrate는 간에서 대사되어

isosorbide 2-mononitrate와 isosorbide 5-mononitrate로 되고^{7-10,13)}, isosorbide 5-mononitrate는 경구투여시 장에서 100% 흡수되고, 간에서의 first-pass effect가 없어 작용시간이 길고 약의 용량에 비례하여 혈역학적 또는 항협심증 효과가 있다는 연구결과가 보고되고 있다^{7-17, 32-34)}.

이에 저자들은 충남대학교병원 내과에서 협심증으로 진단받은 14명의 환자를 대상으로 isosorbide 5-mononitrate (Elantan®, 이하 ISMN으로 약함)를 투여하고

임상효과를 관찰하여 보고하는 바이다.

관찰대상 및 방법

관찰대상은 1988년 12월부터 1989년 6월까지 충남 대학교병원 내과에서 협심증으로 진단받은 환자 14예로 남자 9예 여자 5예였으며 평균연령은 57세였다(Table 1).

관찰대상은 임상적으로 전형적인 협심증의 증상이 있고, 모든 항협심증 제제를 3일 이상 중단한 후 modified Bruce protocol을 이용한 다단계 답차 운동부하 검사에서 1mm이상의 ST절 하강 또는 상승이 증명된 환자요, 안정시 협심증 2예, 운동시협심증 12예였으며 (Table 1), 안정시 심전도나 과거력에서 심근경색의 기왕력이 있거나, 안정시 이완기혈압이 120mmHg이상인 고혈압 환자는 대상에서 제외하였다.

기초 다단계답차 운동부하검사후 하루 40mg의 ISMN을 2회로 나누어 2주간 단독으로 경구투여하였고, 협심증에 대한 치료효과는 투약 2주후 투여 전과 같은 방법으로 반복 운동부하검사를 시행하여 최대심박수, 최고 수축기혈압, 최고 이완기 혈압, double product 및 ST절의 변화가 관찰될때까지의 운동지속시간을 기초 운동부하와 비교하여 판정하였고, 투약 중에 투약과 관련된 부작용을 관찰하였다.

모든 자료는 평균±표준편차(Mean±S.D)로 표시하였고, 통계처리는 paired t-test를 이용하였으며, p값이 0.05이하인 경우 통계적 유의성을 인정하였다.

관찰성적

1) 임상소견 및 ISMN투여 전후의 혈액학적 소견의 변화

대상환자의 성별, 연령 및 임상적 소견은 표 1과 같고, 안정시 수축기 혈압(128 ± 16 vs 129 ± 15 mmHg, $p > 0.05$)는 ISMN투여 전후에서 차이가 없었다(Table 2).

2) ISMN투여 전후 운동능력의 변화

ISMN투약 2주후 약제 투여 전과 동일한 modified Bruce protocol로 시행한 운동부하검사에서 최대심박수(117 ± 16 vs 118 ± 15 bpm, $p > 0.05$) double product (18553 ± 3194 vs 18736 ± 3572 bpm, mmHg, $p > 0.05$)

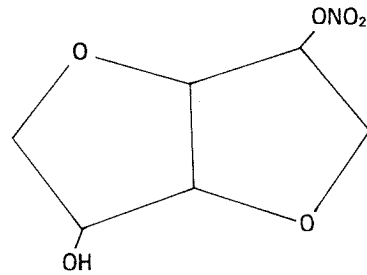


Fig. 1. Chemical structure of isosorbide 5-mononitrate (Chemical denomination : 1,4 : 3,6-dianhydro-D-glucitol 5-nitrate).

Table 1. Clinical profiles of the patients

No.	Age	Sex	Dx	Disease	Resting EKG
1	61	M	EA	—	C-RBBB
2	45	M	EA	—	WNL
3	53	M	EA	—	LVH
4	52	F	RA	DM	WNL
5	71	M	EA	—	LVH
6	46	F	EA	—	WNL
7	61	M	EA	—	LVH
8	50	F	RA	—	WNL
9	54	M	EA	HT	C-RBBB
10	67	F	EA	—	WNL
11	66	M	EA	CVA	STT
12	65	M	EA	—	WNL
13	51	F	EA	HT	STT
14	53	M	EA	—	STT

EA : effort angina RA : resting angina
 DM : diabetes mellitus HT : hypertension
 WNL : within normal limit DX : clinical diagnosis
 CVA : cerebral infarct
 STT : nonspecific ST-T change
 LVH : left ventricular hypertrophy
 C-RBBB : complete right bundle branch block
 Disease : combined disease

은 ISMN투약 전과 차이가 없었으나(Table 2), 운동 지속시간은 11예(79%)에서 60초이상 증가되었고, 3예(21%)에서는 변화가 없거나 감소되어, ISMN 투약후 유의하게 증가되었다(399 ± 189 vs 529 ± 230 seconds, $p < 0.01$ by paired t-test, Table 2, 3, Fig. 2).

Table 2. Results of treadmill exercise test before and after oral isosorbide 5-mononitrate

Results	Before	After	p-value*
Resting systolic BP(mmHg)	128± 16	129± 15	NS
Resting diastolic BP(mmHg)	81± 9	79± 8	NS
Resting heart rate(bpm)	65± 6	68± 12	NS
Peak Heart Rate(bpm)	117± 16	118± 15	NS
Peak systolic BP(mmHg)	159± 13	159± 17	NS
Peak diastolic BP(mmHg)	89± 15	90± 12	NS
Double product(bpm · mmHg)	18852± 3194	18736± 3572	NS
Exercise duration(seconds)	399± 189	529± 230	<0.01

*p values were obtained by paired t-test All values are Mean± S.D

NS : not significant bpm : beat per minute BP : blood pressure

Table. 3. Duration of treadmill exercise test before and after oral isosorbide 5-mononitrate

No	Duration of exercise(seconds)			Effect
	Before	After	Difference	
1	300	360	+ 60	(+)
2	540	720	+ 180	(+)
3	120	120	0	(-)
4	660	720	+ 120	(+)
5	240	540	+ 300	(+)
6	270	270	0	(-)
7	720	900	+ 180	(+)
8	240	330	+ 90	(+)
9	360	630	+ 270	(+)
10	300	270	- 30	(-)
11	240	450	+ 210	(+)
12	660	720	+ 60	(+)
13	510	660	+ 150	(+)
14	420	720	+ 300	(+)

3) ISMN투여에 의한 부작용

3예에서 ISMN투여 후 3일 정도의 두통이 있었으나 복용을 중단한 예는 없었으며 그 외에 약제 투여에 의한 부작용은 관찰되지 않았다.

고 안

허혈성심질환의 병태생리기전에 관한 연구 결과 협

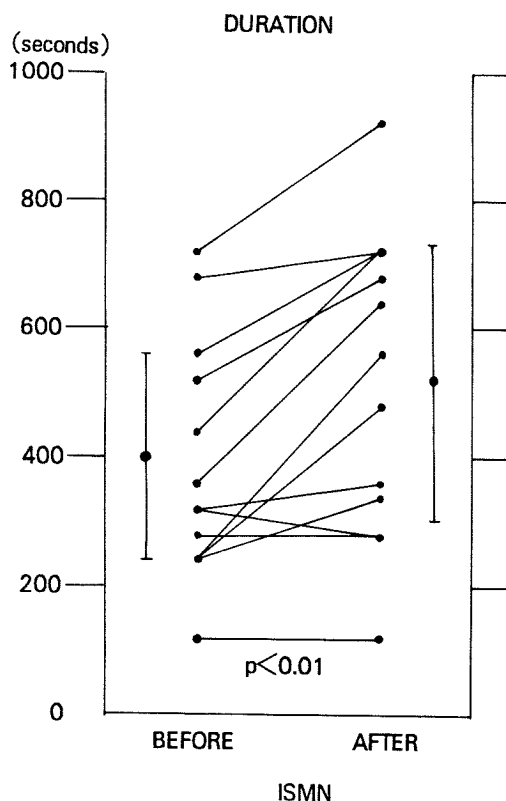


Fig. 2. Duration of treadmill exercise test before and after oral isosorbide 5-mononitrate (ISMN).

심증은 관동맥협착의 관동맥경련등 여러기전에 의하여 밝혀지게 되었고, 따라서 협심증 치료제도 다양하게 개발되어 왔다¹⁸⁻²⁴⁾. 현재 사용되는 협심증 치료제로는 beta차단제, 칼슘길항제, nitrate제제들이 있으나, 모든

약제가 이상적인 약리작용을 가지고 있지는 않으며, 내성이나 부작용이 있어 다양한 협심증의 병리기전에 따라 단독 또는 복합 투여로 치료효과를 높이고 있다²⁵⁻²⁷⁾.

Nitrate 제제로 가장 널리 사용되고 있는 isosorbide dinitrate는 경구투여 후 간에서 분해되어 약물효과가 없어진다고 Needleman 등은 주장하였으나¹⁰⁾, 대사산물인 isosorbide 2-mononitrate와 isosorbide 5-mononitrate 모두 혈액학적 효과와 관동맥에 대한 효과가 있다고 밝혀졌다^{9,11,12)}. 동물실험과 임상실험에서 밝혀진 ISMN의 혈액학적 작용은 nitroglycerine 이나 isosorbide dinitrate와 같다. 즉 후부하가 감소되고, 좌심실 이완기말압 감소되어 심장의 산소요구량이 감소된다¹¹⁾.^{12),15)}. 관동맥저항(coronary vascular resistance)은 ISMN투여 후 감소하나, 혈류량은 증가는 관찰되지 않는다¹¹⁾.

경구투여한 ISMN은 장에서 100% 흡수되어 1시간 후 혈장농도가 최고에 이르고, 간에서 denitration, conjugation의 과정으로 대사되어 48시간 후 93%가 뇨로 배설되며, 혈장 반감기는 약 4.5시간이다^{12,13,32)}.

임상적으로 ISMN은 협심증 환자에서 흉통의 발작 빈도와 시간을 감소시키고, 운동 부하검사시 ST절의 하강을 저하시키며, 운동시간은 연장시킨다고 보고되고 있으며¹²⁻¹⁷⁾, 장기 치료시 tolerance가 생기지 않고 오히려 치료 경과 중 약제효과가 증가한다고 한다¹⁷⁾. Nifedipine과 비교하여 거의 비슷한 항협심효과를 보이고³³⁾, vasospastic 또는 mixed angina에도 뚜렷한 항협심증 효과를 나타내어³⁴⁾, ISMN의 항협심증 효과는 심근의 산소요구량을 감소시키는 작용과 협심증의 발작에 기여하는 관동맥 경련을 예방하는 작용에 기인한다고 생각되고 있다^{11,12,34)}. 또 최근에는 급성심근경색이나 심부전증환자에서도 ISMN 투여 후 현저한 혈액학적 개선이 있다고 보고되고 있다²⁸⁻³¹⁾.

부작용으로는 혈관확장에 의한 두통과 현휘 등이 보고되고 있으며, 그 빈도는 투약 1주일 경에 두통이 7.7%, 현휘가 1.4% 정도이고 1개월 후에는 3.6%, 0.9%로, 6개월 후에는 각각 0.9%, 0.5%로 감소된다고 하며¹⁴⁾, 그 외에 반사성 빈맥, 저혈압 등의 부작용은 거의 관찰되지 않는다.

저자들은 운동부하검사상 ST절의 변화가 증명된 협심증환자에서 ISMN을 단독으로 투여한 후 반복

운동부하검사를 시행하여 운동시간이 연장됨을 알 수 있었고, 임상효과 판정에 흔히 사용되는 흉통의 발작 회수나 시간, nitroglycerine의 사용횟수등은 약제 투여기간이 2주로 비교적 짧아 정확히 측정할 수 없었다. ISMN 투여 전후의 심박수, 혈압의 변화는 없었고 뚜렷한 반사성 빈맥도 관찰되지 않았는데, 이는 다른 보고들과 같고^{11,12,14)}, 그 이유는 ISMN의 혈관확장작용은 주로 정맥에 작용하기 때문이라 생각된다^{12,14)}. 3예에서 두통을 호소하였으나 투약 1주일 후에는 소실되었으며 투약을 중단한 예는 없었다.

결 론

저자들은 충남대학교 병원 내과에서 협심증으로 진단된 14예를 대상으로 isosorbide 5-mononitrate(Elantan®)을 단독으로 2주간 경구 투여하고, 다단계답차 운동부하검사를 약제 투여 전후에 시행하여 다음의 성적을 얻었다.

1) Elantan® 투여 전후의 안정시 혈압 및 심박수는 차이가 없었다.

2) Elantan® 투여 전후에 시행한 운동부하 검사상 최대 심박수, 최고 수축기혈압, 최고 이완기혈압은 투여전과 차이가 없었다.

3) 운동지속시간은 11예에서 60초이상 증가, 3예에서는 변화가 없거나 감소하였고, 투여전 399±189초에서 투여 2주후 529±230초로 유의하게 증가하였다($p<0.01$).

4) 부작용으로 3예에서 두통이 관찰되었으나 투약을 중단한 예는 없었다.

References

- 1) Brunton TL : On the use of nitrate of amyl in angina pectoris. *Lancet* 2 : 97, 1867
- 2) Murrell W : Nitroglycerine as remedy for angina pectoris. *Lancet* 14 : 225, 1897
- 3) Russek HI : The therapeutic role of coronary vasodilators : Glyceryl trinitrate, isosorbide dinitrate, and pentaerythritol tetranitrate. *Amer J Med Sci* 252 : 9, 1966
- 4) Battock DJ, Alvarez H, Chidsey CA : Effects of propranolol and isosorbide dinitrate on exercise performance

- and adrenergic activity in patients with angina pectoris. *Circulation* 39 : 157, 1969
- 5) Fung HL : Pharmacokinetics of nitroglycerine and long-acting nitrate esters. *Am J Med* 74 : 13, 1983
 - 6) Abrams J : Pharmacology of nitroglycerine and long-acting nitrates. *Am J Cardiol* 56 : 12A, 1985
 - 7) Dietz AJ Jr : The biotransformation of isosorbide dinitrate in dogs and humans. *Biochem Pharmacol* 13 : 15, 1967
 - 8) Reed DE, May JF, Hart LG, McCurdy DH : Identification of the urinary metabolites of isosorbide dinitrate in dogs. *Fed Proc* 29 : 678, 1970
 - 9) Sisenwine SF, Ruelius HW : Plasma concentrations and urinary excretion of isosorbide dinitrate and its metabolites in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 176 : 296, 1971
 - 10) Needleman P, Lang S, Johnson EM Jr. : Organic nitrates : Relation between biotransformation and rational angina pectoris therapy. *J Pharmacol Exp Ther* 181 : 489, 1972
 - 11) Wendt RL : Systemic and coronary vascular effects of 2- and 5-mononitrate esters of isosorbide. *J Pharmacol Exp Ther* 180 : 732, 1971
 - 12) Biamino G, Oeff M, Anderson D, Lichey HJ, Prokein E, Arntz R, Leitner EV, Schroder R : Hemodynamic effects of isosorbide 5-mononitrate under rest and stress conditions in patients with severe angina pectoris. *Med Welt* 32(14a) : 535, 1981
 - 13) Chasseaud LF : Isosorbide 5-mononitrate pharmacokinetics. *Cardiology* 74(suppl 1) : 6, 1987
 - 14) Überbach HJ, Steinorth G, Glocke M, Abshagen U : An open, long-term, multicentre study of the anti-anginal efficacy and safety of isosorbide 5-mononitrate at low doses in patients with coronary heart disease. *Pharmatherapeutica* 3 : 331, 1983
 - 15) Novo S, Nardi E, Alaimo G : An evaluation of the effects of isosorbide 5-mononitrate in patients with angina on effort using dynamic electrocardiography and echocardiography. *Cardiology* 74(suppl 1) : 20, 1987
 - 16) Kenedi P, Gathmann LU : Dose-effect relationship amongst three different sustained-release forms of isosorbide 5-mononitrate in patients with coronary artery disease. *Cardiology* 74(suppl 1) : 24, 1987
 - 17) Heepe W, Gathmann LU : Antianginal efficacy and tolerability of 50mg sustained-release isosorbide 5-mononitrate in an open twelve-month observation study. *Cardiology* 74(suppl 1) : 34, 1987
 - 18) Gorlin R : Dynamic vascular factors in the genesis of myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1 : 897, 1983
 - 19) Malliani A : The elusive link between transient myocardial ischemia and pain. *Circulation* 73 : 201, 1986
 - 20) Hills LD, Braunwald E : Coronary artery spasm. *N Engl J Med* 299 : 695, 1978
 - 21) Epstein SE, Talbot TL : Dynamic coronary tone in precipitation, exacerbation and relief of angina pectoris. *Am J Cardiol* 48 : 797, 1981
 - 22) Ganz P, Abben RP, Barry WH : Dynamic variations in resistance of coronary arterial narrowings in angina pectoris at rest. *Am J Cardiol* 59 : 66, 1987
 - 23) Yasue H : Pathophysiology and treatment of coronary arterial spasm. *Chest* 78 : 216, 1980
 - 24) Maseri A : Mixed angina pectoris. *Am J Cardiol* 56 : 30E, 1985
 - 25) Subramanian VB : Combined therapy with calcium-channel and beta-blockers : Facts, fiction, and practical aspects. *Cardiovasc Rev Rep* 7 : 259, 1986
 - 26) Strauss WE, Parisis AF : Combined use of calcium-channel and beta-adrenergic blockers for the treatment of chronic stable angina : Rationale, efficacy, and adverse effects. *Ann Int Med* 109 : 570, 1988
 - 27) Shub C, Vlietstra RE, McGoon MD : Selection of optional drug therapy for the patients with angina pectoris. *Mayo Clin Proc* 60 : 539, 1985
 - 28) Murray RG, Gammage MD : Isosorbide 5-mononitrate in the treatment of left ventricular failure following acute myocardial infarction. *Cardiology* 74(suppl 1) : 58, 1987
 - 29) Foresti A, De Martini M, Valentini R : Controlled study of the haemodynamic effects of isosorbide 5-mononitrate in acute myocardial infarction. *Cardiology* 74(suppl 1) : 60, 1987
 - 30) Stephens JD, Marks C, Woodings D, Vandenburg

- MJ : *Acute and chronic use of isosorbide 5-mononitrate in patients with heart failure. Cardiology* 74(suppl 1) : 69, 1987
- 31) Hutton I, McGhie AI, Martin W, Tweddel AC : *Calcium channel blocker and isosorbide 5-mononitrate in the management of chronic cardiac failure. Cardiology* 74(suppl 1) : 72, 1987
- 32) Wood SG, John BA, Chasseaud RM, Forrest ME, Bonn R, Darragh, Lambe RF : *Metabolic fate of C-Isosorbide 5-mononitrate in humans. Arzneim-Forsch/drug res* 34(II) : 1031, 1984
- 33) Arnim T : *Influence of isosorbide 5-mononitrate 20mg, sustained-release 50mg and sustained-release nifedipine 20mg on ischemic ST-segment changes during Holter monitoring. A double-blind cross-over study in patients with spontaneous angina pectoris. Cardiology* 74(suppl 1) : 40, 1987
- 34) Distanto A, Lombardi M, Moscarelli E : *Oral isosorbide 5-mononitrate can protect from myocardial ischemia induced by ergonovine test and by isometric effort. Preliminary results from an echocardiographic acute study in anginal patients. Cardiology* 74(suppl 1) : 46, 1987