

수축기 장애에 대한 pimobendan의 임상적 효과

이승곤, 현창백 강원대 수의학부(대학) 소동물 내과 교실

서론

심부전증은 심장질환으로 인해 발생한 임상증상 증후군을 말하는 것이다. 심부전증은 크게 전방 박출성 부전(forward heart failure)과 후방 역류성 부전 (backward heart failure)로 나눌 수 있다. 전자의 경우, 심근부전에 의해 심실내 혈액이 심실 유출로(outflow tract; OFT)를 통해 충분히 박출되지 못함으로써 동맥압을 유지할 수 없는 경우를 말하고, 후자의 경우, 방실판막 (atrioventricular valve; AV valve)의 폐쇄부전에 의해 심실내 혈액의 일부가 심방으로 역류되거나 심실 내강이 좁아져 심방내 혈액이 심실로 유입되지 못하여 혈액이 정체되는 경우를 말한다. 전방 박출성부전은 정상 이하의 심박출량에 따른 말초 관류감소를 유발하여 실신, 허약, 약한 운동 내성, 말단 저체온증, 모세혈관 충만시간 지연 같은 임상증상을 나타낸다. 이러한 박출성 부전이 나타나는 주요 질환은 이첨판 폐쇄부전증과 확장성 심근증이 있다. 두 질환 모두 NYHA class I-III에서는 심근의 수축력의 이상 보다는 after load의 과부하로 인한 울혈성 심부전이 주로 문

제가 된다. 그러나 질병이 악화되면서 심근의 허혈성 변화나 섬유화로 인해서 수축력에 문제가 생겨서 박출성 부전으로 인한 임상증상이 나타나게 된다. 기존에는 이러한 수축력의 부전을 보정하기 위해서 digitalis를 주로 사용하였고, 그외 교감신경계 유사약물을 사용하였다. 그러나 사람에서 digitalis가 아직도 심근의 수축부전의 치료에 중요한 약물로 사용되고 있음에 반해 개와 고양이에는 임상적으로 적용하기가 어렵고 그 효과도 개체차가 심하다. 고양이는 특히 digitoxin에 민감하여 단회 투여에도 48시간내 사망할 수 있다. 개의 경우 효과가 인정되고 있으나 사람보다는 부정맥 등의 부작용이 잘 나타나며 개체차가 심하여 투여 시에는 집중적인 모니터링이 필요하며, 수축력의 증진효과도 크지 않다.

이전부터 연구가 되어 왔으나 최근 들어서 심근 수축력 강화제로서 주목을 받기 시작하여 활발한 연구가 진행되고 있는 약물이 pimobendan(fig 1.)이다. Pimobendan은 국내에서도 이미 사용되고 있으나 보편화가 되지 않아서 약물에 대한 약동학 및 투여방법에 대한 정보가 부족한 실정이다. 이에 본 기고에서는 pimobendan에 대한 기

존의 연구결과를 고찰하고 그 사용법과 전망에 대해서 논의하고자 한다.

Pimobendan의 약리적 효능

Pimobendan은 양성 변력작용(positive inotropic effect)과 혈관이완 작용을 갖는 inodilator이다. 심부전의 환축에서 pimobendan은 심근세포내 수축장치들의 칼슘에 대한 감수성을 증가시킴으로써 positive inotrope로서 역할을 한다. 또한, pimobendan은 phosphodiesterase (PDE) III 억제제로서 작용하여 잠재적으로 세포내 칼슘 농도를 높이고, 칼슘과 트로포닌 C 복합체 사이의 상호작용을 증가시켜 positive inotropic effect를 나타낸다.^{4,6} 이 과정에서 세포내 칼슘의 증가와 심근의 산소소비량 증가가 나타나지만, milrinone과 같은 PDE III 억제제에 비해 매우 약하며, 개에 대한 pimobendan 치료농도에서는 이러한 부작용이 관찰되지 않는다고 한다.^{9,10} 최근 연구에서도 dobutamine이 심근의 산소소비량을 증가시킴에 반해 pimobendan은 심근의 산소소비량에는 거의 영향을 주지 않은 것으로 나타났다.¹¹ 이처럼 pimobendan은 산소소비량을 증가시키지 않고 안전하게 심근 수축력을 증가시킬 수 있는 약물이기 때문에, 심부전의 심근의 허혈성 변화를 가중시키지 않고, digitalis과 달리 부정맥의 위험성이 거의 없이 심근 수축력 증가시키는 약물이다.

PDE III와 PDE V는 혈관 평활근에 존재한다. Pimobendan은 PDE III와 PDE V모두를 억제할 수 있고, 이러한 약리효과 때문에 혈관평활근을



Figure 1. 현재 국외에서 시판되고 있는 pimobendan (Vetmedin). 국내에는 아직 공식적으로 수입 및 판매가 되고 있지 않다.

이완시켜 말초혈관 저항성을 떨어뜨리고 후부하(afterload)를 감소시킬 수 있다. 또한, PDE V의 농도는 폐혈관 평활근에서 상대적으로 높기 때문에, 좌심방압의 증가에 의해 나타나는 폐성 고혈압을 조절하는데 효과가 있다.⁹

심부전의 진행에는 interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) 같은 pro-inflammatory cytokine들이 관여하는 것으로 밝혀져 있다. 이러한 pro-inflammatory cytokine들은 inducible nitric oxide synthase(iNOS)의 발현을 증가시켜서 NO(nitric oxide)매개로 하여 심근의 수축기능부전을 악화시킨다고 한다. Pimobendan은 이러한 염증 전구물질 및 iNOS의 발현을 약화시켜 심근의 염증성 손상을 지연시키고, 심근수축기능 부전을 개선한다고 한다.^{2,7} Pimobendan은 염증 전구물질인 cytokine에 대한 유용한 효과 뿐만 아니라, NF-kappa B의 억제효과와 관련된 것으로 보이는 TNF- β , IL-1 β 의 농도를 감소시킨다고 한다.¹⁷ 또한, pimobendan이 platelet thromboxane A2 생성의 억제와 관련된 혈소판 응집에 대한 잠재적 억제제로서 역할을 한다고 보

고되어 있다.^{5,20}

Pimobendan은 또한 신경호르몬학적인 인자에 대해 유익한 효과를 나타낸다. 보고에 의하면 pimobendan의 투여 후에 norepinephrine의 혈장농도가 감소하였는데, 이는 교감신경의 반응성을 자극함으로써 발생한 것으로 보인다.^{1,21} 이렇게 심부전시 정상보다 증가하는 norepinephrine을 감소시킴으로써 norepinephrine에 의한 심부전의 진행을 억제할 수 있다.²³

Pimobendan은 정상 개에서 혈량증가에 따른 동박동의 증가를 가져오지만, 심부전이 있는 동물에서는 동박동에 대한 영향이 거의 없다.⁹ Holter monitor를 이용한 사람의 연구에서도 pimobendan이 특별하게 부정맥을 유발할 수 있는 증거가 관찰되지 않았다.¹⁴ 심장 전도계에 대한 pimobendan의 효과에 대한 실험은 정상 개와 급성 경색을 유도한 개에 정맥 주사를 해서 실험을 한 것이다. 이 실험에서 정상 개에서는 방실 전도의 항진에 의한 PR interval의 단축¹², 심실 불응기의 단축이 나타났고^{15,22}, 급성 심근경색을 유발한 개에서는 심장마비를 유발하는 심실세동의 발생을 증가시킨다고 한다.¹⁶ 그러나 현재 pimobendan을 정맥투여 방법으로 사용하고 있지 않기 때문에 임상적으로 큰 문제시 되지 않는다.

Pimobendan을 정상개에 투여할 경우, 전신과 폐혈관의 저항성과 좌심실의 수축기말 압력을 현저하게 감소시키고, 심박과 심박출량을 중등도로 증가시킨다. 따라서 정상개의 심근 수축력, 혈관 저항, 심박에 대한 영향은 amrinone이나 milrinone 등의 약물과 유사하지만,

pimobendan은 좌심실근의 관류 (left ventricular myocardial blood flow)에 대한 효과가 두드러진다고 한다.^{19,26} 그러나 정상 개에 장기투여시 심근의 비대가 일어날 수 있다는 보고가 있다.²⁵

개에서 pimobendan의 임상적 투약 실험

Pimobendan이 개의 심장 질환에 사용되기 시작한 것은 1998년부터이며 그 이후로 많은 임상적 투약시험이 진행되었다. 2000년과 2003년에 MVD와 확장성 심근증(dilated cardiomyopathy; DCM)에 이환된 환견을 대상으로 실시된 PiTCH trial은 pimobendan의 단기적 효능과 장기적 효능을 평가하였다. 단기적 효능을 알아보기 위해 NYHA class III와 IV에 속하는 임상증상을 보이는 환견에게 28일 동안 투약을 실시한 결과, benazepril이나 placebo를 투여한 그룹에 비해 pimobendan을 투여한 그룹에서 약리 효과가 우수하게 나타났다.^{13,14} 또한 장기 투약 실험에서도 pimobendan 투여 그룹이 placebo 투여 그룹에 비해 생존율이 5배이상 높았다(pimobendan 투여군: 217일, placebo투여군: 42일). NYHA class를 근거한 임상증상의 개선 효과도 pimobendan 투여 그룹에서는 80%에서 관찰되었고, 대조군에서는 10%에서만 관찰되었다.¹⁴ 이 연구는 MVD에 이환된 환견과 DCM에 이환된 환견을 구분하지 않고 수행되었기 때문에 상대적으로 말기까지 심근 수축기능을 유지하는 MVD집단에서 유용성은 입증되지 못하였다.

영국에서 실시된 Fuentes study에서는 DCM

에 이환된 English Cocker Spaniel를 검사 집단으로 사용하여 pimobendan의 효능을 시험하였다. 이 연구에서는 심부전증에 사용되는 대표적인 약물인 furosemide, enalapril, digoxin과 함께 pimobendan을 투여하여 약리적 효과를 확인하였다. 그 결과 pimobendan 투여군이 투여하지 않은 그룹에 비해 현격한 생존율의 증가를 나타내었다.⁸

캐나다에서 실시된 O'Grady study에서는 DCM에 이환된 Doberman Pinscher를 대상으로 pimobendan의 효능을 시험하였다. 본 연구에서는 furosemide, ACEi과 pimobendan를 투여하여 약리 효과를 확인하였다. 그 결과 placebo를 투여한 그룹보다 pimobendan을 투여한 그룹에서 평균 생존기간이 329일로 50일 이상 생존하였다. 또한 삶의 질 지수에서 pimobendan 투여그룹이 128 ± 29 로서 대조군의 63 ± 14 보다 2배 이상 길었다.¹⁸ 하지만 DCM이 아닌 MVD를 대상으로 실시한 연구에서는 pimobendan투약에 따른 통계상 유의성이 있는 이점이 나타나지 않았다. 하지만 이 연구에 너무 적은 수 개체수만을 대상으로 실시하였고 현재까지 연구가 진행되고 있기 때문에 최종 연구 결과는 조금 더 지켜봐야 한다.

최근 영국에서 실시된 Smith study는 퇴행성 이첨판 질환에 이환된 환축을 대상으로 pimobendan의 임상적 효능을 실시하였다. 연구 결과에 따르면 심부전증에 의한 폐사나 안락사를 포함한 치료 실패율이 pimobendan과 furosemide투여군이 18%로 furosemide와 ramapril 투여군이 군에 비해 30%정도 낮게 관찰되었다.²⁴

미국에서 최근 발표된 pimobendan의 임상 연구에서도 pimobendan의 유용성은 다시 한번 확인되었다. 본 연구에서 MVD에 의해 심한 울혈성 심부전증을 보이는 중증의 환견을 대상으로 pimobendan투약 전후의 임상 효과 (혈역학적 개선 효과)를 분석하였다. 본 연구에 이용된 환견은 임상증상에 따라 추가적으로 furosemide(100%), spironolactone(75%), beta-blocker (20%), digoxin(11%) 및 hydrochlorothiazine (3%) 같은 약물이 투여되었다. 같은 개체 환견에게 pimobendan을 투여하기 전과 투여 45일 후에 혈역학적 변화를 관찰하기 위한 다양한 검사가 실시되었다. 본 연구에 따르면 간접 측정을 통한 혈압과 체중, hematocrit, creatinine 및 전해질에는 pimobendan투약 전후에 큰 변화가 관찰되지 않았다. Urea nitrogen(UN)만이 pimobendan을 투여한 후에 29에서 33으로 소폭 증가하였다. 심박수나 호흡수는 감소되었으며 부정맥의 발생 빈도에도 큰 차이가 관찰되지 않았다. 하지만 심장 초음파 검사에서 관찰된 심장의 기능을 나타내는 cardiac index(좌심실의 수축기 직경, fractional shortening 등)와 vetbral heart scale(VHS)를 이용한 흉부 방사선 검사에서 심장의 기능적 형태적 지표의 개선이 나타났다.¹⁰

이러한 일련의 pimobendan의 임상시험 결과는 이 약물이 MVD와 DCM 같은 수축기능 장애에 유용하게 사용될 수 있음을 강하게 암시하고 있다. 더 나가 pimobendan은 상대적으로 부작용 발생 빈도가 낮게 관찰되어서 심부전증에 대한 장기적인 약물 요법에 희망을 주고 있다. 또한 이러한 약물을 기존의 심부전증 치료제인 furosemide,


ACEi 와/또는 digoxin과 같이 함께 투여할 경우, 삶의 질을 개선하고 사망률을 낮추는 것으로 보인다.

Pimobendan의 임상적 이용과 전망

유럽에서, pimobendan은 1.25, 2.5, 5mg 캡슐 형태로 시판되고 있다. 추천되는 투약 방법은 12 시간 간격으로 0.25~0.3mg/kg을 음식을 먹기 1 시간 전에 투여하는 것이다.⁵ 투여량은 낮은 농도에서 시작하는 것이 원칙이다.

또한, pimobendan은 이노제, ACEi, digoxin 과 같은 약물과 혼용하여 사용할 수 있다. Pimobendan의 양성적 근력 효과는 칼슘채널차단제(calcium channel blocker) 나 베타차단제(β -blocker)와 혼용하였을 때 감소될 수 있다.⁹

기존의 pimobendan에 대한 연구가 주로 심장 수축기 기능 개선 여부를 확인하는데 초점이 맞추어져 있었다.

그러나 이러한 연구를 진행하는 동안 pimobendan의 다양한 약리효과가 확인되었다. 때문에 cytokine 억제를 통한 항염증작용과 혈소판 인자 억제를 통한 항혈전 작용 같은 pimobendan의 또 다른 약리효과에 심도깊은 연구가 필요하다.²⁰ 또한 현재까지 개의 급성 심부전에 대한 pimobendan의 임상적 연구가 전혀 보고된 바는 없고 일부 고양이 임상 사례가 보고되어 있기 때문에, 급성 심부전증에 pimobendan의 임상적 적용에 관련된 연구가 향후 진행되어야 한다.³ 

Reference

1. Baumann G, Ningel K, Permanetter B. Cardiovascular profile of UDCG 115 BS-pimobendane and reversibility of catecholamine subsensitivity in severe congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13: 730-738.
2. Birks EJ, Yacoub MH. The role of nitric oxide and cytokines in heart failure. *Coron Artery Dis* 1997; 8: 389-402.
3. Bitterman H, Smith BA, Lefer AM. Use of the novel cardiotoxic and vasodilator agent pimobendan in traumatic shock. *Arzneimittelforschung* 1988; 38: 1389-1393.
4. Brunkhorst D, v der Leyen H, Meyer W, Nigbur R, Schmidt-Schumacher C, Scholz H. Relation of positive inotropic and chronotropic effects of pimobendan, UD-CG 212 Cl, milrinone and other phosphodiesterase inhibitors to phosphodiesterase III inhibition in guinea-pig heart. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1989; 339: 575-583.
5. Eldor A, Vlodavsky I, Fuks Z, Muller TH, Eisert WG. Different effects of aspirin, dipyridamole and UD-CG 115 on platelet activation in a model of vascular injury: studies with extracellular matrix covered with endothelial cells. *Thromb Haemost* 1986; 56: 333-339.
6. Endoh M, Shibasaki T, Satoh H, Norota I, Ishihata A. Different mechanisms involved in the positive inotropic effects of benzimidazole derivative UD-CG 115 BS (pimobendan) and its demethylated metabolite UD-CG 212 Cl in canine ventricular myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: 365-375.
7. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992; 257: 387-389.
8. Fuentes VL, Corcoran B, French A, Schober KE, Kleemann R, Justus C. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine* 2002; 16: 255-261.

9. Fuentes VL. Use of pimobendan in the management of heart failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 1145-1155.
10. Gordon SG, Miller MW, Saunders AB. Pimobendan in heart failure therapy – a silver bullet? *J Am Anim Hosp Assoc* 2006; 42: 90-93.
11. Goto Y, Hata K. Mechanoenergetic effect of pimobendan in failing dog hearts. *Heart Vessels* 1997; 12: 103-105.
12. Kitzen JM, Lynch JJ, Driscoll EM, Lucchesi BR. Cardiac electrophysiologic and hemodynamic activity of pimobendan (UD-CG 115 BS), a new inotropic agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244: 929-939.
13. Lombard C. Clinical experience with pimobendan. Paper presented at: In: Proceedings of the British Veterinary Cardiovascular Society Meeting 2000: Birmingham, UK.
14. Lombard C. Pimobendan in congestive heart failure. Paper presented at: In: Proceedings of the Forum of the American College of Veterinary Internal Medicine 2003: Lakewood.
15. Lynch JJ, Kitzen JM, Hoff PT, Lucchesi BR. Effects of pimobendan (UD-CG 115 BS), a new positive inotropic agent, on ventricular tachycardia and ischemic ventricular fibrillation in a conscious canine model of recent myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12: 547-554.
16. Lynch JJ, Uprichard AC, Frye JW, Driscoll EM, Kitzen JM, Lucchesi BR. Effects of the positive inotropic agents milrinone and pimobendan on the development of lethal ischemic arrhythmias in conscious dogs with recent myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14: 585-597.
17. Matsumori A, Nunokawa Y, Sasayama S. Pimobendan inhibits the activation of transcription factor NF- κ B: a mechanism which explains its inhibition of cytokine production and inducible nitric oxide synthase. *Life Sci* 2000; 67: 2513-2519.
18. O'Grady M, Minors SL, O'Sullivan L, Horne R. Evaluation of the efficacy of pimobendan to reduce mortality and morbidity in Doberman Pinschers with congestive heart failure due to dilated cardiomyopathy. *J Vet Int Med* 2003; 17: 440.
19. Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anaesthetized dogs. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 609-615.
20. Saniabadi AR, Lowe GD, Belch JJ, Forbes CD. Platelet aggregation inhibitory effects of the new positive inotropic agents pimobendan and UD CG 212 in whole blood. *Cardiovasc Res* 1989; 23: 184-190.
21. Sasaki T, Kubo T, Komamura K, Nishikimi T. Effects of long-term treatment with pimobendan on neurohumoral factors in patients with non-ischemic chronic moderate heart failure. *J Cardiol* 1999; 33: 317-325.
22. Schneider P, Gultner J, Eckenfels A, Heinzel G, von Nicolai H, Trieb G, Lehmann H. Comparative cardiac toxicity of the i.v. administered benzimidazole pyridazinon derivative Pimobendan and its enantiomers in female Beagle dogs. *Exp Toxicol Pathol* 1997; 49: 217-224.
23. Sisson DD. Neuroendocrine evaluation of cardiac disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 1105-1126.
24. Smith PJ, French AT, Van Israel N, Smith SG, Swift ST, Lee AJ, Corcoran BM, Dukes-McEwan J. Efficacy and safety of pimobendan in canine heart failure caused by myxomatous mitral valve disease. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 121-130.
25. Tissier R, Chetboul V, Moraillon R, Nicolle A, Carlos C, Enriquez B, Pouchelon JL. Increased mitral valve regurgitation and myocardial hypertrophy in two dogs with long-term pimobendan therapy. *Cardiovasc Toxicol* 2005; 5: 43-51.
26. Van Meel JC, Diederens W. Hemodynamic profile of the cardiostimulant agent pimobendan. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14: S1-6.