



Molsidomine, Nicorandil, Trimetazidine의 안전성 관련 체계적 고찰

정경혜¹ · 김은경^{2*}

¹중앙대학교 약학대학, ²서울대학교 약학대학
(2016년 4월 19일 접수 · 2016년 5월 20일 수정 · 2016년 5월 20일 승인)

A Systematic Review on Drug Safety for Molsidomine, Nicorandil and Trimetazidine

Kyeong Hye Jeong¹ and Euni Lee^{2*}

¹College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 06974, Republic of Korea

²College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 08826, Republic of Korea

(Received April 19 2016 · Revised May 20 2016 · Accepted May 20 2016)

ABSTRACT

Background: Ischemic heart disease is the most common type of heart disease and an important cause of death in Korea. Among marketed anti-anginal medications, molsidomine, nicorandil, and trimetazidine are approved in Korea with unique mechanism of actions. As these drugs are not approved by the US Food and Drug Administration, the access to the up-to-dated and comprehensive safety-related information has been less than optimal from drug information resources used by Korean pharmacists. **Methods:** A systematic review was conducted using Embase and Korean manuscripts to compile safety updates for these medications. Out of 418 articles from keyword searches, 52 studies were reviewed in full to compare adverse effects (AEs) with the approved package inserts (PI). **Results:** Molsidomine related adverse effects were mostly mild or moderate, but anxiety, palpitation, epigastric pain, and sexual potency reduction were additional AEs found from the review not listed in PI. Although PI has included ulceration in oral cavity and gastrointestinal tracts including anus by nicorandil, the Korea FDA recently recommended adding corneal, genital, and skin ulcers to the approved PI. Trimetazidine induced Parkinsonism, worsening of the symptoms for patients diagnosed with Parkinson's disease, gastrointestinal burning, and muscle cramps were additionally identified AEs not listed in PI for trimetazidine. **Conclusion:** Continuous evaluations of the safety profile of these agents are needed to balance the risks and benefits to provide evidence-based safety counseling to the patients. In addition, more focused efforts on spontaneous reporting are warranted by healthcare professionals to safeguard patients against AEs.

KEY WORDS: Molsidomine, nicorandil, trimetazidine, safety, adverse effects

한국인의 평균수명은 2005년 78.6세에서 2014년에는 82.4세로 증가하였으며¹⁾ 심장 질환의 유병률도 2005년 인구 10만명당 39.3명에서 2014년 52.4명으로 증가했다.²⁾ 또한 심장 질환의 치료에 소요되는 연도별 의료비의 지출은 2009년 1,233,209원에서 2012년 1,630,480원으로 상승했다.³⁾ 이와 같이 인구의 고령화가 빠르게 진행되고 그에 비례한 심장 질환의 유병률 증가로 국가차원 의료비 부담이 가중되고 있다.

통계청 발표자료에서 심장 질환은 2014년 한국인 사망원인 중 2위를 차지했으며, 심장 질환 중에서 허혈성 심장 질환(Ischemic heart disease)의 사망률이 50세 이상에서 가장 높은 것으로 나타났다.⁴⁾ 협심증은 관상동맥의 산소 부족으로 발생

하는 대표적 허혈성 심장 질환의 하나로, 적절한 치료가 시행되지 않으면 심근경색으로 진행되어 사망률을 높이는 주요 원인이 된다. 약물요법은 이러한 협심증의 중요한 치료 방법으로 고려되고 있다. 협심증 치료에 사용되는 대표적 약물은 β -adrenergic blockers, calcium channel blockers, nitrates, ivabradine, molsidomine, nicorandil, trimetazidine 등이 있으며, 이중 molsidomine, nicorandil, trimetazidine은 미국 Food and Drug Administration (FDA)에 의해 승인되지 않은 약물이다.

Molsidomine (SIN-10, *N*-ethoxycarbonyl-3-morpholino-sydnonimine)은 1980년 독일에서 개발되어 1995년 11월에 국

*Correspondence to: Euni Lee, College of Pharmacy, Seoul National University, Gwanak-ro 1, Gwanak-gu, Seoul 08826, Republic of Korea
Tel: +82-2-740-8588, Fax: +82-2-880-9122
E-mail: eunilee@snu.ac.kr

내에서 승인되었다. Molsidomine은 prodrug으로 간에서 SIN-1 (Linsidomine, 3-morpholino-syndnonimine)으로 대사된 후 혈관 평활근으로 들어가 활성 대사체인 SIN-1A (*N*-nitroso-*N*-morpholino aminoacetonitrile)로 전환된다. SIN-1은 혈소판 억제 작용을 나타내며 SIN-1A는 NO donor로 nitric oxide를 방출하여 cyclic guanosine monophosphate (c-GMP)를 증가시켜 혈관을 확장한다. SIN-1은 guanylate cyclase를 활성화하기 위해서 sulfhydryl group과 결합해서 *S*-nitrosothiols 형태로 변화되어야 하는 nitrate와 달리 직접 nitric oxide를 방출하므로 내성이 발현되지 않는 장점이 있다고 알려졌다.⁵⁾

Nicorandil은 1975년 일본에서 합성되어 1984년 5월에 일본에서 승인되었으며 1985년 12월 국내에 승인되었다. Nicorandil은 nitrate 유사작용과 칼륨 이온 통로 활성화의 두 가지 작용기전을 갖고 있는 nicotinamide nitrate이다. Nitrate와 유사하게 nitrate oxide 생산으로 guanylate cyclase를 활성화해서 c-GMP를 증가시키므로써 정맥과 관상동맥을 확장시킨다.⁶⁾ 또한 심장 평활근에서 ATP 의존적 칼륨 이온 통로를 활성화시켜 칼륨 이온 유출을 증가시키고 칼슘 이온 유입을 감소시키며 sarcoplasmic membrane으로부터 칼슘 이온 방출을 억제하여 동맥을 확장한다.⁷⁾

Trimetazidine(1-[2,3,4-trimethoxybenzyl]-piperazine)은 1978년 프랑스에서 처음 허가 되었고 국내에는 1986년 9월에 허가되었다. 다른 협심증치료제와 구별되는 독특한 기전을 가진 trimetazidine은 대부분의 협심증 치료약물과 달리 혈관이나 심박수에 영향을 주지 않고 허혈로 인한 손상으로부터 심근을 보호하는 역할을 한다.⁸⁾ 또한 3-ketoacyl-CoA thiolase를 저해하여 유리지방산의 β oxidation을 감소시키고 포도당 산화를 촉진함으로써 산소소비량을 감소시키며, 미토콘드리아 내 free radical을 감소시켜 대사 이상으로부터 심장을 보호한다.⁹⁾

국내 의료서비스 제공자가 용이하게 접근할 수 있는 Lexi-comp[®] 혹은 UpToDate[®] 등과 같은 의약품정보원은 미국 FDA에서 승인을 받은 의약품에 대하여 비교적 구체적인 안전성 정보를 시의 적절하게 업데이트하지만 이 3가지 약물과 같은 약물은 international drug information항으로 구별하여 축약된 정보를 제공하므로 국내 약사나 의료서비스 제공자가 고려해야 할 안전성 정보는 다소 제한적일 수 있다. 그러므로 본 연구는 심장질환 환자를 대상으로 하여 molsidomine, nicorandil, trimetazidine을 placebo 혹은 타 약물과 안전성 비교연구를 수행한 연구물 혹은 사례연구 문헌조사를 체계적으로 수행하여 최신의 약물이상반응 정보를 제공하며 허가사항 제품 정보에 기재된 정보와 비교 검토하여 추가수정이 요구되는 이상반응을 보고하여 궁극적으로 의사 혹은 약사들이 최신 자료를 바탕으로 환자와 상담하고 복약지도를 제공하는 것을 연구 목표로 한다.

연구 방법

2015년 12월 31일까지 접근 가능한 국내논문과 Embase 자료를 사용하여 총 3개 약물(molsidomine, nicorandil, trimetazidine)을 대상으로 PRISMA 2009 guideline을 따라 검색과 고찰을 수행하였다. 자료수집은 PICOS 영역에 따라 진행하여 study participant는 ‘human’(P), intervention은 해당약물(I), comparison group(C)은 placebo, 타의약품을 포함하였고, outcome(O)은 ‘safety’, ‘adverse events’, ‘adverse effects’, ‘side effects’의 검색어를 사용하였다. 비교군이 있는 연구디자인은 물론 비교군이 없는 연구디자인(S), 즉 case report 혹은 case series, review 연구물도 포함하여 검색하였다. ‘English’로 쓰여지고 출판된 논문으로 제한하여 1차 검색하였고, 검색된 문헌들은 초록을 확인하여 안전성 연구에 해당하는 필요 문헌을 추출하였고, 본 연구에 적합성은 2명의 연구자(KHJ, EL)가 합의한 후 최종으로 문헌선정을 진행하여 원문을 확보하여 종합적인 검토를 하였다.

모든 논문은 논문의 연구설계방법에 따라 experimental study (randomized controlled trial, quasi-experimental study), observational study (cohort study, case-control study, cross sectional study), case-series study 혹은 case report, review 연구로 분류하여 각각의 연구물에서 도출된 결과가 연구설계방법에 따른 타당성의 수준에 맞추어 해석되도록 하였다. 본 연구는 출판된 논문을 중심으로 연구를 진행하였기 때문에 체계적인 자료수집 외 개별적으로 발견된 논문이나 grey literature 등은 포함하지 않았다. Embase와 같은 국외출판논문 외 국내 논문자료를 포함하여 publication bias의 규모를 축소하고자 하였다. 본 연구는 각 약물의 허가사항 제품정보에 기재되어 있지 않은 이상반응을 중점적으로 수집하고 분류하여 비교분석하고 추가 부작용을 요약하였다.

연구 결과 및 고찰

미국 FDA에서 승인되지 않은 molsidomine, nicorandil, trimetazidine의 약물에 대하여, 승인이 이루어진 우리 나라에서 해당 약물의 안전성을 체계적으로 고찰함으로써, 본 의약품의 package insert의 정보를 업데이트하고, 이를 통하여 의사와 약사가 효율적인 약물치료와 복약지도를 각각 수행할 수 있도록 본 연구를 수행하였다. 국내문헌조사에서 해당약물의 안전성과 관련된 논문은 검색되지 않았으므로 국외논문에 초점을 맞추어 진행하였다. 초기문헌검색에서 확인된 국외문헌은 총 418편으로, molsidomine 78편, nicorandil 209편, trimetazidine 131 편의 문헌이 검색되었다. 이중 초록 검토를 통해 약물의 안전성과 관련이 없는 문헌과 원문을 찾을 수 없는 문헌을 제외하여 총 60편의 문헌(molsidomine 8편, nicorandil 34

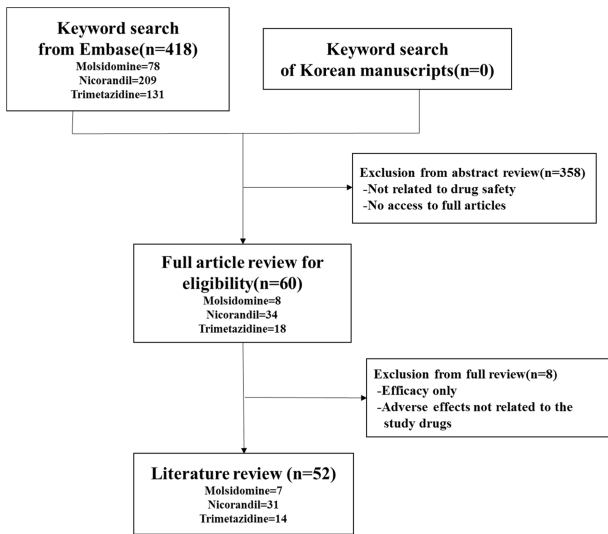


Fig. 1. The PRISMA flow chart of the article selection process and reasons for exclusions.

편, trimetazidine 18편)을 선정하여 전문을 검토하였다. 그 중 유효성만 언급된 논문과 해당 연구 약물로 인한 직접적인 부작용이 언급되어 있지 않은 논문을 제외하고 총 52편(molsidomine 7편, nicorandil 31편, trimetazidine 14편)의 문헌을 최종 선정 문헌으로 추출하여 해당 약물의 안전성에 대해 조사하였다(Fig. 1). 체계적인 검토로 확인된 약물의 이상반응 항목들은 연구설계방법 별로 요약하였고(Table 1), 허가사항 제품정보에 기재된 이상반응과 본 고찰연구에서 발견된 허가사항 제품정보에 기재되지 않은 이상반응은 비교하여 표로 요약하였다(Table 2). 분석에 포함된 연구들에 대한 요약은 Table 3에 제시했다.

Molsidomine으로 인한 심각한 이상반응은 보고되지 않았으며 대부분 경증, 중증도의 두통과 저혈압이 일반적인 이상반응으로 나타났다. 허가사항 제품정보에 기재되지 않은 이상반응으로는 불안, 빈맥, 위통, 복통, 성욕감퇴가 있었다(Table 2).

Nicorandil 또한 두통이 가장 빈번하게 발생했으며 그 외 안면홍조, 현기증, 저혈압, 위장장애, 피로, 무기력 등과 궤양이 보고되었다(Table 1). 허가사항 제품정보에 기재되지 않은 이상반응으로는 속쓰림(heartburn), 항문 누공(anal fistula), 계실 누공(diverticular fistula)등 소화기관의 누공(fistula)과, 구강피부(oro-cutaneous), 구강입술주위(orolabial), 직장질루(recto-vaginal fistula)의 누공(fistula), 회장 말단 천공(terminal ileum perforation), 치열(anal fissure), 항문주위 출혈(perianal hemorrhage), 콧등, 스토마 주위 궤양, 시야 이상, 발한, 요통, 호흡곤란, 사지통증, 경련, 떨림, 혈관부종, 광 과민반응, 가려움, 발진, 항문습진 등이 발생된 것으로 보고되었다(Table 2). 두통은 대부분 nicorandil 투여한 후 첫날부터 2주 사이에 발생했고 시간이 지나면서 감소했다.¹⁰⁻¹³⁾ 영국에서 13,620명을 대상으

로 진행된 코호트 연구인 PEM study에서는 두통과 현기증(dizziness)이 가장 빈번하게 발생한 이상반응이었으며 nicorandil 복용 중단이 주요 원인으로 제시 되었다. 이 연구에서 55건의 구강궤양(mouth ulcers) 발생이 보고되었다.¹⁴⁾

1997년 프랑스에서 구강궤양이 처음 보고되었고 이후 구강뿐만 아니라 신체 여러 부위에서 궤양이 발생하였음이 보고되었다.¹⁵⁾ 구강궤양이 발생한 부위는 혀, 잇몸, 볼, 경구개, 입술, 인후 등이며¹⁶⁾ nicorandil 복용 직후부터 수년 사이에 발생하였다. 국소 steroid 등의 치료로 완화되지 않았으며 nicorandil 복용을 중단한 후에 사라졌다. 궤양은 보통 nicorandil 1일 40-60 mg 용량에서 발생하지만 1일 10 mg 용량에서도 발생이 보고되었다.¹⁷⁾ 1일 20 mg 이상의 용량을 사용하는 유럽에서보다 1일 15 mg (국내와 동일 용량)을 사용하는 일본에서 이상반응이 적게 보고된 것은 구강궤양이 용량의존적으로 발생이 증가하기 때문인 것으로 시사되었다.¹⁵⁾ 구강 외 다른 부위에서의 궤양 발생도 보고되었다. Nicorandil 1일 20 mg을 3년 복용 후 콧등에 발생한 궤양은 nicorandil을 중단 1달 후 완화되기 시작해서 4달 만에 치료되었다는 보고가 있다.¹⁸⁾ 또한 결과와 각막에 궤양 발생과 위장관(회장 말단, 결장), 항문과 그 주변, 외음질(vulvovaginal), 성기(penile)에서의 궤양 또한 보고되었다.¹⁹⁾ 궤양이 유발되는 정확한 원인은 알려져 있지 않으나 수개월 동안 nicorandil을 사용한 후에 nicotinamide, nicotinic acid가 축적되고 비정상적으로 분포되어, 피부와 점막을 통해 일어나는 재상피화(re-epithelialization) 과정이 손상되기 때문에 발생한다는 가설이 있다.^{20,23)} 2016년 1월 21일에 nicorandil 국내 허가사항이 변경 고시되었고, 그 결과 '각막궤양, 성기궤양, 피부궤양, 복시, 고칼륨혈증, 경부통이 나타날 수 있다'는 내용이 추가되었다. 이미 기재되었던 구내염, 혀 궤양, 항문궤양, 위장관 궤양에 각막, 성기, 피부에 나타나는 궤양이 추가된 것으로, 최근 발표된 부작용 발생양식을 감안한 시기 적절한 규제조치로 판단된다.

또한 궤양으로 인해 인접기관인 입 주위, 구강피부, 직장질루, S상결장, 맹장에 누공(fistula)이 발생했다는 연구 결과는²³⁾ 지속적인 부작용 보고와 문헌조사의 중요성을 시사한다. 대부분의 궤양은 nicorandil을 중단한 후 사라진다고 보고되므로^{18,22,24)} 이 사항에 대한 환자 상담과 지속적인 복약지도로 부작용 발생에 대해 대처하는 것이 필요하겠다. 또한 궤양으로 인해 발생하는 치루 등의 다른 합병증 발생에 관해서 지속적인 관찰과 후속 연구를 수행하는 것이 필요하다고 생각된다.

Trimetazidine은 위장장애, 두통, 어지러움, 무과립구증, 혈소판감소증과 안정떨림, 경직 등 파킨슨병 유사 증상 및 하지불안증후군, 주기성사지운동장애가 보고되었다(Table 1). 허가사항제품정보에 기재되지 않은 이상반응으로는 추체외로증상, 기존 파킨슨 환자의 증상 악화와 근육 경련, 위장관 작열감(gastrointestinal burning), 주기적 사지운동(periodic limb move-

Table 1. A summary on the adverse effects (%)* from molsidomine, nicorandil, and trimetazidine by study design.

	Molsidomine	Nicorandil	Trimetazidine
Randomized control trial (Adverse event, %)	headache(10.1), ²⁹⁻³²⁾ hypotension(1.5), ^{29,30)} dizziness(0.8), syncope(0.4), palpitation(0.4), tachycardia(0.2), nausea(0.5), epigastric pain(0.3), elevated aminotransferase(0.2), anxiety(0.2), skin allergy(0.2), ³⁰⁾ abdominal pain(2.6), sexual potency reduction(2.6) ³²⁾	headache(26.5), ^{11,12,30,33-37)} anal eczema(0.9), ¹²⁾ flushing(3), dizziness(7), hypotension(1), nausea(5), sweating(4), backache(2), giddiness(1), itching(1), lethargy(1), pallor(1), infusion site reaction(2), ³⁵⁾ vomiting(1.6), abdominal pain(2.1) ^{35,37)}	headache(1.6), ^{39,40)} gastrointestinal burning(12.8), ⁴¹⁾ mostly gastrointestinal (nausea, epigastric pain, other gastrointestinal side effects)(6.8) ⁴²⁾
Quasi-experimental Study (Adverse event, %)	headache(25) ⁴³⁾	not available	nausea(0.4) ⁴⁴⁾
Observational study	not available	headache, dizziness, flushing palpitation, malaise, lassitude nausea, vomiting, heartburn diarrhea, pain abdomen drowsiness, dyspnea, pain chest pain limb, sweating, cramp dyspepsia, insomnia, muscle weakness, edema, rash, tremor angioneurotic edema photosensitivity aphthous mouth ulcer, ¹⁴⁾ diverticular fistula ⁴⁹⁾	constipation, weakness abdominal pain ⁴⁵⁾
Case series /case report	not available	tongue ulceration, ¹⁵⁾ oral ulceration, ¹⁶⁾ nasal dorsum ulcer, ¹⁸⁾ abnormal vision, conjunctival ulcer, ²⁰⁾ corneal ulcer, ^{20,21)} corneal perforation, multiple ulcers, ²²⁾ orolabial fistula, rectovaginal fistula, diverticular sigmoidocaecal fistula, peristomal ulceration, vulvar ulcers, groin ulceration, ²³⁾ colonic ulceration, ^{23,24,47)} orocutaneous fistula, ^{23,47)} terminal ileum ulceration, terminal ileum perforation, anal fissure anal fistula, ²⁴⁾ peri-oral ulceration, ⁴⁶⁾ anal ulcer, ^{46,47)} perianal hemorrhage diverticular fistula, para-stomal ulcerations, ⁴⁷⁾ perianal ulceration, fistula perianal sepsis, ⁴⁸⁾ penile skin ulceration, ⁴⁹⁾	extrapyramidal side effects, parkinsonism restless legs syndrome periodic limb movements orthostatic tremor ²⁸⁾
Review	not available	headache, ^{6,7,10,13,17,19,51)} dizziness, ^{6,7,10,13,51)} GI disturbance, ^{6,7,13)} nausea, ^{6,10,13,51)} malaise, ^{6,7,10,51)} oral ulceration, ^{6,17)} fatigue, ^{7,10)} hypotension, ¹⁰⁾ vomiting flushing, palpitation, ^{10,51)} asthenia, gastralgia, ^{10,13)} widespread gastrointestinal ulcerations, para-stomal ulceration, ¹⁷⁾ anal ulceration, ^{17,19)} buccal ulceration, vulvovaginal ulceration, penile ulceration colonic ulceration, ¹⁹⁾ chest pain anorexia, diarrhea, abdominal distension, leg edema, a sensation of thirst, tinnitus, sleep disturbances, paresthesia of the tongue, nuchal pain, diplopia, liver function disturbances, skin eruption, ⁵¹⁾ aphthous ulcer ⁵²⁾	gastrointestinal side effects, fatigue, dizziness muscle cramps, ⁸⁾ gastrointestinal disturbances (vomiting, nausea), thrombocytopenia agranulocytosis, liver dysfunction, Parkinson syndrome or related tremor or worsening of the symptoms for patients with Parkinson's disease, ⁹⁾ drug induced parkinsonism, gait disturbance, headache ^{9,53)}

*The rate of each adverse event was provided from the experimental studies such as RCT and quasi-experimental studies

ments), 기립성 떨림(orthostatic tremor)이 보고 되었다(Table 2).

Trimetazidine은 ‘1차 항협심증 치료제로 적절히 조절되지 않거나, 내약성이 없는 안정형 협심증 환자의 증상적 치료를

위한 병용 요법’과 ‘현기증, 이명 등 감각신경 허혈 증상’에 승인된 약물이다. 다른 협심증 치료제인 propranolol, nifedipine과의 비교연구에서 trimetazidine은 두 약물에 비교해 이상 반

Table 2. Adverse drug reactions listed in the approved label and additional findings from the literature review.

	Molsidomine	Nicorandil	Trimetazidine
Approved label*	1) Central nervous system: headache 2) Cardiovascular system: blood pressure lowering(hypotension, orthostatic hypotension), rarely ischemic state and shock, sometimes orthostatic dysregulation, reflex tachycardia 3) Digestive system: rarely nausea, dyspepsia 4) Immune system: rarely pruritus, photosensitivity reaction, asthma, very rarely anaphylactic shock 5) Results from the post-marketing surveillance in Korea: dizziness, pruritus, rash, hepatic dysfunction, hepatocyte damage, insomnia	1) Central nervous system: headache, sometimes head feeling heaving, dizziness, rarely tinnitus, insomnia, drowsiness, tongue paralysis, shoulder stiffness, hand and foot tingling 2) Circulatory system: sometimes palpitation, ventricular tachycardia, flushing, rarely general malaise, discomfort, chest pain, leg edema, excitement, hypotension 3) Digestive system: stomatitis, sometimes nausea, vomiting, anorexia rarely diarrhea, constipation, dyspepsia, stomach discomfort, stomachache, abdominal pain, abdominal distention, dry mouth, angular stomatitis, tongue ulcer, anal ulcer, gastrointestinal ulceration 4) Hypersensitivity, rash 5) Liver: increased bilirubin, ALT, AST, ALP, γ -GTP, LDH, bilirubin, hepatic dysfunction, jaundice 6) Kidney: increased creatinine, proteinuria 7) Hematologic system: anemia, leukocytosis, thrombocytopenia 8) Eye: corneal ulcer, rarely diplopia 9) Genital system: genital ulcer 10) Skin: skin ulcer 11) Others: hyperkalemia, rarely neck pain, sometimes decreased total protein, HDL-C, increased CK	1) Nervous system: dizziness, headache, Parkinson's symptoms (tremor, akinesia, dystonia), gait disturbance, restless leg syndrome, other movements related disorders, sleep disorders (insomnia, drowsiness) 2) Cardiovascular system: palpitation, extrasystole, tachycardia, arterial hypotension, anxiety/drowsiness/orthostatic hypotension/flushing for patients on antihypertensives 3) Gastrointestinal system: abdominal pain, diarrhea, dyspepsia, nausea, vomiting, constipation 4) Skin and soft tissue: rash, pruritus, urticarial, acute generalized erythematous pustulosis, angioedema 5) Systemic symptom: asthenia 6) Hematologic system: agranulocytosis, thrombocytopenia, thrombocytopenic purpura 7) Hepatobiliary system: hepatitis
Additional findings	1) Central nervous system: anxiety 2) Cardiovascular system: palpitation, tachycardia 3) Digestive system: epigastric or abdominal pain 4) Others: sexual potency reduction	1) Digestive system: heartburn, parastomal ulcerations, peristomal ulcer, terminal ileum perforation, anal fissure, perianal hemorrhage, anal fistula, diverticular fistula, orocutaneous fistula, orolabial fistula, diverticular sigmoidocaecal fistula 2) Eye: abnormal vision, conjunctival ulcer, corneal perforation 3) Genital system: rectovaginal fistula 4) Skin: itching, skin eruption, nasal dorsum ulcer, anal eczema 5) Others: sweating, backache, pallor, dyspnea, pain limb, cramp, tremor, angioneurotic edema, photosensitivity, perianal sepsis, infusion site reaction	1) Nervous system: extrapyramidal side effects, worsening of the symptoms for patients with Parkinson's disease, periodic limb movements, orthostatic tremor 2) Gastrointestinal system: gastrointestinal burning, epigastric pain 3) Others: muscle cramps

*Adverse drug reactions include descriptions listed in the approved labels as of March 7, 2016 and they were translated in English using the Korean-English Medical Terminology, 5th Edition.⁵⁴⁾

응의 정도와 빈도가 적었다.²⁵⁾ 허혈성 심장 질환에 세포보호 약물로 알려져 있으며 일부 임상가는 이 약물을 특별한 약리학적 기전을 통해 다른 협심증 치료제에 추가로 증상을 개선

하거나, 또는 질환의 치료에 직접적인 역할이 없고 이상반응도 거의 없는 “placebo drug”처럼 취급하고 있다는 의견도 제시한다.⁹⁾ 그러나 2004년에 trimetazidine이 파킨슨병 유사 증

Table 3. A summary of the literatures on drug safety outcomes for molsidomine, nicorandil, and trimetazidine.

Drug	Reference	Study design	Study summary
Molsidomine	Messin et al. 2008 ²⁹⁾	RCT	No difference in safety between molsidomine and placebo.
	Messin et al. 2006 ³⁰⁾	RCT	A number of safety outcomes were reported with all adverse event rates of 14%.
	Lehmann et al. 1998 ⁵⁵⁾	RCT	No report on adverse events by the patients
	Lehmann et al. 1995 ⁵⁶⁾	RCT	No report on adverse events by the patients
	Bertel et al. 1988 ⁴³⁾	Clinical trial	Headache in 20% of the patients and no severe adverse events.
	Beaufils et al. 1988 ³¹⁾	RCT	More adverse events with headache in molsidomine group.
	Balakumaran et al. 1983 ³²⁾	Clinical trial	Headache, abdominal pain, and sexual potency reduction was reported.
Nicorandil	Balakumar et al. 2015 ⁵²⁾	Review	Reported aphthous ulcer
	Shapey et al. 2015 ²⁴⁾	Case series	A number of GI ulcerations and fistula was reported.
	Salim et al. 2014 ¹⁸⁾	Case report	Nasal dorsum ulcer was reported.
	Fraunfelder et al. 2014 ²⁰⁾	Case series	A total of 13 case reports on abnormal vision, corneal, and conjunctival ulcer.
	Campolmi et al. 2014 ²²⁾	Case report	Corneal perforation was reported.
	Trechot et al. 2014 ²¹⁾	Case report	Corneal ulceration
	Kapoor 2013 ⁴⁷⁾	Case series	GI ulcerations and fistula were reported.
	Trechot et al. 2013 ²³⁾	Case series	A total of 8 cases of GI fistula were reported.
	Terai et al. 2012 ¹⁵⁾	Case series	Severe tongue ulceration was documented.
	Gayet et al. 2011 ¹⁹⁾	Review	Headache and various sites with ulceration were reported including buccal, anal, colonic, vulvovaginal, and penile lesions.
	Horinaka et al. 2011 ⁷⁾	Review	Adverse effects with headache, dizziness, GI problems, malaise, and fatigue were reported.
	Yap et al. 2011 ⁴⁹⁾	Case series	Penile skin ulcerations were reported.
	McDaid et al. 2010 ⁵⁰⁾	Case control study	Diverticular colonic fistulae was reported.
	Nishimura et al. 2009 ³³⁾	RCT	Mild headache associated with nicorandil disappeared within several days.
	Baker et al. 2007 ⁴⁸⁾	Case series	Severe perianal ulceration, fistula, perianal sepsis were described.
	Egred 2007 ¹⁷⁾	Review	Mild to moderate headache appeared within a few days and GI ulcerations usually occurred with higher doses.
	Toquero et al. 2006 ⁴⁶⁾	Case series	Anal ulcerations and its manifestations were described.
	Blanc et al. 2001 ³⁴⁾	RCT	No other side effects were noticed except headache.
	Scully et al. 2001 ¹⁶⁾	Case series	A total of 9 cases of oral ulceration was described.
	Markham et al. 2000 ⁶⁾	Review	A number of studies reporting adverse events were discussed as compared to other drugs including propranolol, diltiazem, or amlodipine. Frequently mentioned adverse events include headache.
	Dunn et al. 1999 ¹⁴⁾	Cohort study	A numerous side effects were reported including rare angioneurotic edema and photosensitivity.
	Falase et al. 1999 ⁵⁷⁾	Case report	Vasodilation effect of nicorandil during cardiopulmonary bypass was described.
	Wolf et al. 1993 ³⁵⁾	RCT	Reported adverse effects included headache, dizziness, sweating, abdominal pain, infusion site reaction, hypotension, itching and pallor, etc.
	Rafferty et al. 1993 ³⁸⁾	RCT	Headache was reported.
	Roland 1993 ¹⁰⁾	Review	Mild-moderate headache, dizziness, malaise, fatigue, palpation, and hypotension were reported.
	Sasaki et al. 1992 ¹¹⁾	RCT	Headache was reported.
	Ulvenstam et al. 1992 ³⁶⁾	RCT	Headache or miscellaneous events were reported.
	Doring 1992 ³⁷⁾	RCT	Headache, vomiting and abdominal pain were described.
	Wagner 1992 ¹²⁾	RCT	Anal eczema and headache were reported.
	Kinoshita et al. 1990 ⁵¹⁾	Review	Various side effects were reviewed with the overall incidence rate of 5.1%-34%.
	Krumenacker et al. 1992 ¹³⁾	Review	Safety outcomes were compared between nicorandil and propranolol or diltiazem.

Table 3. (Continued) A summary of the literatures on drug safety outcomes for molsidomine, nicorandil, and trimetazidine.

Drug	Reference	Study design	Study summary
Trimetazidine	Palaniappan et al. 2015 ⁴⁵⁾	Observational study	Constipation, weakness, and abdominal pain were the most frequent adverse effects.
	Chrusciel et al. 2014 ⁹⁾	Review	Generally well tolerated, but mainly GI disturbances were reported.
	Masmoudi et al. 2012 ²⁸⁾	Case series	Extrapyramidal side effects and parkinsonian symptoms are reported.
	Onay-Besikci et al. 2008 ⁵³⁾	Review	Parkinson's disease and gait disturbance were reported.
	Di Napoli et al. 2005 ³⁹⁾	RCT	No significant adverse drug reactions except headache were reported.
	Makolkin et al. 2004 ⁴⁴⁾	Quasi-experimental study	Most frequent adverse drug reaction was nausea.
	Ruzyllo et al. 2004 ⁴²⁾	RCT	The reported adverse effects were mostly GI disturbances.
	Shlyakhto et al. 2002 ⁴⁰⁾	RCT	The study reported no discontinuation of the drug was needed due to adverse drug reactions.
	Cross 2001 ⁸⁾	Review	The most prevalent type of side effects was all gastrointestinal events as compared to nifedipine.
	McClellan et al. 1999 ²⁵⁾	Review	The study indicated that the drug was well tolerated in general. Milder adverse effects were mostly GI disturbances.
	Szwed et al. 1999 ⁴²⁾	Quasi-experimental study	Mostly GI adverse events.
	Dalla-Volta et al. 1990 ⁴¹⁾	RCT	As compared to nifedipine, less frequent GI disturbances in trimetazidine group were reported.
	Bricaud et al. 1990 ⁵⁸⁾	RCT	No reported adverse effects from the study.
	Brottier et al. 1990 ⁵⁹⁾	RCT	No reported adverse effects from the study.

상을 유발한다는 Martí Massó와 연구진의 최초 보고 이후, 2005년에 보행장애(gait disorder), 떨림(tremor)의 파킨슨병 유사 증상 유발과 파킨슨병 환자의 증상을 악화시켰다는 연구가 발표되었다.^{26,27)} Masmoudi 등은 전형적인 파킨슨병 증상(akinesia, rigidity, rest, tremor)과 보행장애(gait disorder), 하지불안증후군(restless leg syndrome)을 보고했다.²⁸⁾ 이러한 부작용 양상은 trimetazidine이 추체외로장애(extrapyramidal disorders)를 유발하는 flunarizine, fluphenazine, perphenazine 등의 약물과 같이 piperazine 구조를 갖고 있으며 이는 piperazine 핵과 D₂-receptor와의 작용이 추체외로장애를 유도한다는 결과와 연관을 지어 설명하고 있다.²⁸⁾ 또한 trimetazidine 복용 환자에서 하지불안증후군(restless leg syndrome)이 발생한 것은 striatum 이외의 dopaminergic pathway에 trimetazidine이 작용함을 시사한다고 보고하였다.²⁸⁾ 특히 75세 이상 환자가 trimetazidine을 장기간 복용하는 경우에 추체외로장애의 위험이 증가할 수 있으며, 파킨슨병으로 진단받은 환자의 증상 악화도 초래할 수 있다고 보고되었다.⁹⁾

그 동안 nicorandil의 케양 발생 위험과 trimetazidine의 추체외로장애 증상 발생 위험에 관해서 비교적 잘 알려져 있지 않아서²⁸⁾ 이 약물에 대한 안전성 관련 복약지도를 수행할 때 부작용에 대한 위험성을 소홀히 상담할 가능성이 있다고 판단된다. 대부분의 부작용은 약물 중단 후 사라지는 것으로 보고되므로^{9,17,28)} 이 부분에 대한 지속적인 환자 상담으로 부작용 발생에 대해 대처하는 것이 필요하며 환자에게 적절한 복약지도

를 통해 환자의 삶의 질을 개선하고 불필요한 의료 비용지출을 감소시킬 필요가 있다. 또한 nicorandil의 케양으로 인해 발생하는 치루 등의 다른 합병증 발생에 관해서 지속적인 관찰과 연구가 필요하며 의약품 이상반응의 적극적인 자발적 보고를 실천하여 시기 적절하게 안전성정보를 업데이트 하는 노력이 중요하다. Trimetazidine의 위험과 이익에 대한 재평가의 고려가 필요하며, 특히 노인들에게서 운동장애는 삶의 질의 감소를 유발하므로 약물 사용시 이 점이 고려되어야 한다.

이번 고찰은 용량 의존적인 안전성의 고찰이 수행되지 못한 점과 randomized controlled trial과 같은 연구에서 도출된 결과물이 많지 않아서 인과성 및 타당성에 대한 논리적 해석에 제한점이 존재하고, 독립적인 bias 평가분석을 수행하지 않은 점과 회색문헌, Embase 이외의 다른 검색자료, 유사연구의 manual pulling을 통한 좀 더 포괄적인 문헌검색을 사용하지 않았으므로 publication bias의 가능성도 존재한다. 그러나 문헌에서 살펴본 부작용과 승인된 내용을 비교하여 전문가들이 간과하기 쉬운 안전성 항목을 구체적으로 도출하고 유사한 연구노력의 필요성을 제기한 것으로 의의가 있다고 생각된다.

결론

국내에서 사용되는 협심증 치료제 중 미국 FDA에 승인되지 않은 3가지 약물(molsidomine, nicorandil, trimetazidine)에 대하여 문헌조사를 수행하였고 안전성 자료를 검토하여 각 약물

의 허가사항제품 정보에 기재된 내용과 비교 검토한 결과를 바탕으로 추가된 부작용 항목을 요약하였다. 도출된 결과는 전문가들이 최신 자료에 근거한 환자의 상담과 복약지도를 수행할 때 도움이 될 것이라고 생각한다. 특히 nicorandil의 궤양 발생이나 trimetazidine의 추체외로장애 증상 발생 등에 관해서 잘 알려져 있지 않아 약물 사용시 위험에 대한 고려를 소홀히 하기 쉽다고 생각된다.

근거중심의 환자 상담과 부작용 발생에 대한 대처방안을 모색하며 환자를 대상으로 한 적절한 복약지도를 통해 환자의 삶의 질을 개선하고 불필요한 의료 비용지출의 감소를 기하는 것은 약사의 중요한 역할 중 하나이다. 또한 의약품 안전지킴이로서 약사는 위험과 이익에 대해 지속적인 재평가를 시도하며 보다 적극적으로 자발적 부작용보고를 수행하는 것이 중요하다고 판단된다.

참고문헌

1. The average life expectancy (0 years life expectancy) and healthy life. Available from http://www.index.go.kr/potal/main/EachDtlPageDetail.do?idx_cd=2758. Accessed March 25, 2016.
2. Mortality trends by cause of death. Available from http://www.index.go.kr/potal/main/EachDtlPageDetail.do?idx_cd=1012. Accessed March 25, 2016.
3. Overview of Korean healthcare system based on the Korea Healthcare Panel (2008-2012). Available from https://www.khp.re.kr:444/ver_2/04_study/study01.jsp. Accessed March 25, 2016.
4. Vital Statistics in 2014 on Cause of Death. Available from http://kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/2/6/2/index.board?bmode=read&aSeq=348539. Accessed April 14, 2016.
5. Reden J. Molsidomine. *Blood Vessels* 1990;27(2-5):282-94.
6. Markham A, Plosker GL, Goa KL. Nicorandil: An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects. *Drugs* 2000;60(4):955-74.
7. Horinaka S. Use of nicorandil in cardiovascular disease and its optimization. *Drugs* 2011;71(9):1105-19.
8. Cross HR. Trimetazidine for stable angina pectoris. *Expert Opin on Pharmacother* 2001;2(5):857-75.
9. Chrusciel P, Rysz J, Banach M. Defining the role of trimetazidine in the treatment of cardiovascular disorders: Some insights on its role in heart failure and peripheral artery disease. *Drugs* 2014;74(9):971-80.
10. Roland E. Safety profile of an anti-anginal agent with potassium channel opening activity: An overview. *Eur Heart J* 1993;14(suppl. B):48-52.
11. Sasaki J, Saeki Y, Kawasaki K, *et al.* A multicenter comparison of nicorandil and diltiazem on serum lipid, apolipoprotein, and lipoprotein levels in patients with ischemic heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992;6(5):471-4.
12. Wagner G. Selected issues from an overview on nicorandil: Tolerance, duration of action, and long-term efficacy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20(suppl. 3):S86-92.
13. Krumenacker M, Roland E. Clinical profile of nicorandil: An overview of its hemodynamic properties and therapeutic efficacy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20(suppl. 3):S93-102.
14. Dunn N, Freemantle S, Pearce G *et al.* Safety profile of nicorandil - Prescription-event monitoring (PEM) study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999;8(3):197-205.
15. Terai H, Yamanishi H, Shimahara M. Nicorandil-induced tongue ulceration with or without fungal infection. *Odontology* 2012;100(1):100-3.
16. Scully C, Azul AM, Crighton A, *et al.* Nicorandil can induce severe oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91(2):189-93.
17. Egred M. Nicorandil-associated ulcerations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(5):395-8.
18. Salim F, Joshi A, Hopkins C. Ulceration of the nasal dorsum: a rare cause? *J Laryngol Otolaryngol* 2014;128(3):289-91.
19. Gayet JL, Paganelli F, Cohen-Solal A. Update on the medical treatment of stable angina. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104(10):536-44.
20. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Conjunctival and corneal ulceration associated with nicorandil. *Cutan Ocul Toxicol* 2014;33(2):120-1.
21. Trechot F, Batta B, Petitpain N, *et al.* A case of nicorandil-induced unilateral corneal ulceration. *Int Wound J* 2014;11(3):238-9.
22. Campolmi N, Guy C, Cinotti E, *et al.* Corneal perforation: Another side effect of nicorandil. *Cutan Ocul Toxicol* 2014;33(2):96-8.
23. Trechot P, Petitpain N, Guy C, *et al.* Nicorandil: From ulcer to fistula into adjacent organs. *Int Wound J* 2013;10(2):210-3.
24. Shapey IM, Agbamu D, Newall N, *et al.* Nicorandil-associated ulceration of the gastrointestinal tract: side effects requiring surgical intervention. *Int J of Colorectal Dis* 2015;30(8):1143-5.
25. McClellan KJ, Plosker GL. Trimetazidine: A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. *Drugs* 1999;58(1):143-57.
26. Marti Masso JF, Marti I, Carrera N, *et al.* Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor. *Therapie* 2005;60(4):419-22.
27. Marti Masso JF. Trimetazidine-induced parkinsonism. *Neurologia* 2004;19(7):392-5.
28. Masmoudi K, Masson H, Gras V, *et al.* Extrapyrmidal adverse drug reactions associated with trimetazidine: A series of 21 cases. *Fundam Clin Pharmacol* 2012;26(2):198-203.
29. Messin R, Dubois C, Famaey JP. Comparative effects of once-daily molsidomine in coronary patients from two distinct European ethnicities. *Adv Ther* 2008;25(11):1200-14.
30. Messin R, Carreer-Bruhwyler F, Dubois C, *et al.* Efficacy and safety of once- and twice-daily formulations of molsidomine in patients with stable angina pectoris: Double-blind and open-label studies. *Adv Ther* 2006;23(1):107-30.
31. Beaufile P, Kolsky H, Haiat R, *et al.* The influence of molsidomine on infarct size: An acute post-infarction pilot study with 303 patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 1988;2(1):127-32.
32. Balakumaran K, Hugenholtz PG, Tijssen JGP, *et al.* Molsidomine, an effective long-acting anti-anginal drug. *Eur Heart J* 1983;4(9):655-61.
33. Nishimura M, Tokoro T, Nishida M, *et al.* Oral Nicorandil to reduce cardiac death after coronary revascularization in hemodialysis patients: A randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009;54(2):307-17.
34. Blanc P, Aouifi A, Bouvier H, *et al.* Safety of oral nicorandil before coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2001;87(6):848-54.
35. Wolf DL, Hearron AE, Metzler CM, *et al.* The pharmacokinetics and haemodynamic effects of continuous nicorandil infusion in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45(5):437-43.
36. Ulvenstam G, Diderholm E, Frithz G, *et al.* Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil compared with nifedipine in patients with angina pectoris and coronary heart disease: a double-blind, randomized, multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20(suppl. 3):S67-73.

37. Doring G. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil in comparison with isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate: Results from two multicenter, double-blind, randomized studies with stable coronary heart disease patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(suppl. 3):S74-81.
38. Raftery EB, Lahiri A, Hughes LO, *et al.* A double-blind comparison of a beta-blocker and a potassium channel opener in exercise induced angina. *Eur Heart J* 1993;14(suppl. B):35-9.
39. Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2005;91(2): 161-5.
40. Shlyakhto EV, Almazov VVA, Nifontov EM, *et al.* Antianginal effects of trimetazidine and left ventricular function improvement in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiovasc Drugs* 2002;2(2):119-24.
41. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P, *et al.* Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: A double-blind, crossover study. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4(suppl. 4):853-9.
42. Ruzyllo W, Szwed H, Sadowski Z, *et al.* Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: A subgroup analysis of the TRIMPOL II study. *Curr Med Res Opin* 2004;20(9):1447-54.
43. Bertel O, Noll G. Additional molsidomine in refractory unstable angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* 1988;2(1):107-11.
44. Makolkin VI, Osadchiy KK. Trimetazidine modified release in the treatment of stable angina: TRIUMPH Study. *Clin Drug Investig* 2004; 24(12):731-8.
45. Palaniappan M, Selvarajan S, George M, *et al.* Pattern of adverse drug reactions reported with cardiovascular drugs in a tertiary care teaching hospital. *J Clin Diagn Res* 2015;9(11):FC01-4.
46. Toquero L, Briggs CD, Bassuini MM, *et al.* Anal ulceration associated with nicorandil: Case series and review of the literature. *Colorectal Disease* 2006;8(8):717-20.
47. Kapoor S. Nicorandil and its associated gastrointestinal side effects. *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36(5):662.
48. Baker RP, Al-Kubati W, Atuf M, *et al.* Nicorandil-induced severe perianal ulceration. *Tech Coloproctol* 2007;11(4):343-5.
49. Yap T, Philippou P, Perry M, *et al.* Nicorandil-induced penile ulcerations: A case series. *BJU Int* 2011;107(2):268-71.
50. McDaid J, Reichl C, Hamzah I, *et al.* Diverticular fistulation is associated with nicorandil usage. *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92(6):463-5.
51. Kinoshita M, Sakai K. Pharmacology and therapeutic effects of nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4(4):1075-88.
52. Balakumar P, Kavitha M, Nanditha S. Cardiovascular drugs-induced oral toxicities: A murky area to be revisited and illuminated. *Pharmacol Res* 2015;102:81-9.
53. Onay-Besikci A, Özkan SA. Trimetazidine revisited: A comprehensive review of the pharmacological effects and analytical techniques for the determination of trimetazidine. *Cardiovas Ther* 2008;26(2):147-65.
54. The Korean-English Medical Terminology, 5th Edition, Korean Medical Association. Available from <http://term.kma.org/>. Accessed April 14, 2016.
55. Lehmann G, Reiniger G, Beyerle A, *et al.* Clinical comparison of anti-ischemic efficacy of isosorbide dinitrate and molsidomine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31(1):25-30.
56. Lehmann G, Reiniger G, Beyerle A, *et al.* Haemodynamic evaluation of two regimens of molsidomine in patients with chronic congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48(2):109-14.
57. Falase BA, Bajaj BS, Wall TJ, *et al.* Nicorandil-induced peripheral vasodilatation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(4):1158-9.
58. Bricaud H, Brottier L, Barat JL, *et al.* Cardioprotective effect of trimetazidine in severe ischemic cardiomyopathy. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990;4 Suppl 4:861-5.
59. Brottier L, Barat JL, Combe C, *et al.* Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990;11(3):207-12.