

가토의 Ouabain-Induced Arrhythmia에 미치는 Carbamazepine의 효과

영남대학교 의과대학 약리학교실
김의홍 · 한정희 · 이광윤 · 김원준

서 론

Carbamazepine은 삼환 항 우울제와 유사한 구조를 가지고 있으며 약리 작용은 Phenytoin과 흡사한 항 경련작용이 있는 약물로서, 현재 삼차 신경통의 치료제 또는 항 경련제로서 사용되고 있다.¹⁾

Phenytoin의 항 부정맥 작용은 이미 잘 알려진 바이나 Carbamazepine의 심장에 대한 작용을 기술한 몇몇 보고들이 있다. Beerman²⁾은 Carbamazepine을 투여하던 환자에게서 기왕에 존재하던 Conduction 장애(Mobitz type II)가 더욱 악화되어 Ventricular standstill과 Adams-Stokes attack을 초래한 예를 보고하였고, Herzberg³⁾와 Hamilton⁴⁾은 각각 삼차신경통을 치료하기 위해 Carbamazepine을 복용하던 환자에게서 Sinus bradycardia와 Complete heart block을 일으킨 예를 보고하였다. 또 Beerman과 Edhag⁵⁾는 Carbamazepine이 방실 전도를 완전히 차단하는 동시에 심방의 자동성도 억제한다고 보고하였다.

이러한 임상 증례 보고에 앞서 Carbamazepine의 심장에 대한 작용이 Phenytoin과 유사하리라는 기대하에 그 항 부정맥 작용을 실험한 보고가 있는데 Steiner⁶⁾의 동물 실험으로서, Carbamazepine 5mg/kg가 개에서 Ouabain에 의한 심실성 부정맥과 관상동맥 결찰로 인한 심실성 속맥을 정상 심박동으로 환원시켰다고 하였다. 또 Benaim과 Chiche⁷⁾는 42명의 만성 심실성 기외 수축 환자에게 Carbamazepine을 투여한 결과 83%에서 속맥이나 심실 세동을 효과적으로 예방할 수 있었다고 하였다.

이에 본 실험에서는 Carbamazepine의 심장에 대한 약리학적 작용이 명백하지 않기 때문에

Ouabain을 주사하여 부정맥을 유발한 가토에 Carbamazepine을 투여하여 그 항 부정맥 작용을 관찰하였다.

재료 및 방법

체중 1.6~3.2kg의 가토를 암수 구별없이 사용하여 다음과 같은 실험을 하였다. 먼저 Urethane 1g/kg를 30% 수용액으로 복강내 주사하여 마취시킨 후 기도를 절개하고 인공 호흡기(Narcobiosystem제 V5KG)를 사용하여 호흡을 보조하였다.

Femoral vein에 catheter를 삽입하여 정맥을 확보하고 5% Dextrose and Sodium chloride를 서서히(1 drop/5~10 sec) 주입하다가, 약물 투여시 그 주사 경로로 사용하였다.

Femoral artery에 삽입한 Cannula를 통하여 혈압의 변동을 관찰하였는데 이를 위해서는 pressure transducer (Narcobiosystem제 RP-1500)을 사용하였다. 심전도를 얻기 위하여 3개의 백금 전극(implantable electrode)을 양상지와 좌하지의 피하에 매몰시키고 high gain coupler를 통하여 Physiograph MK-IV P에 묘기하였다.

본 실험에 사용된 약물은 SIGMA제 Strophanthin-G(ouabain) Crystal을 5% Dextrose and Sodium chloride에 용해시켜 사용하였고, CIBA GEIGY 제 Carbamazepine 원료 분말을 Propylene glycol에 용해시켜 사용하였다.

(실험 1) 가토 6마리에 1% ouabain을 infusion pump(Harvard제 940)를 사용하여 분당 0.194ml의 속도로 정맥 주사하면서 심전도를 관찰하였다. 기외 수축이 분당 30회 이상의 빈도로

관찰되고 혈압곡선이 불규칙한 동요를 일으키거나 하강할 때를 본격적인 부정맥 상태로 규정하고 Ouabain의 부정맥 유발 용량을 산정하였다.

(실험 2) 실험 1에서 산정된 Ouabain의 본격적인 부정맥 유발 용량($64\mu\text{g}/\text{kg}$)을 일시에 정맥 주사하여 발생한 부정맥의 지속 시간을 측정하고 부정맥이 자연히 소멸되어 정상 심전도가 20분 이상 지속되면 다시 같은 량을 정맥 주사하여 그 효과를 관찰하였다.

(실험 3) 18마리의 가토를 3군으로 나누어 각각 Ouabain $64\mu\text{g}/\text{kg}$ 을 정맥 주사한 뒤 본격적인 부정맥이 발생한 직후에 제 1군은 Carbamazepine $5\text{mg}/\text{kg}$, 제 2군은 $10\text{mg}/\text{kg}$, 제 3군은 $15\text{mg}/\text{kg}$ 을 각각 정맥 주사하여 그 효과를 관찰하였다. 이 때 Carbamazepine 투여 후 소멸되었던 부정맥이 재발했을 때는 동량을 다시 정맥 주사하여 그 효과를 관찰하였다.

(실험 4) 6마리의 가토에 30분 간격으로 체중 kg 당 5mg , 10mg , 15mg 및 20mg 의 Carbamazepine을 반복해서 정맥 주사하여 심전도의 변화를 관찰하였다.

성 적

Ouabain을 지속적으로 정맥 주사했을 때 나타난 독작용을 나타낸 것은 표 1과 같다. 체중 kg 당 $42 \pm 6.6\mu\text{g}$ 이 투여되었을 때부터 심실성 기외 수축이 나타나기 시작하였고 $64 \pm 8.8\mu\text{g}/\text{kg}$ 이 투여되었을 때부터 분당 30회 이상의 빈도로 심실성 기외 수축이 나타났으며 이때 혈압 곡선은 불규칙하게 동요하거나 하강하였다. 또 $100 \pm 20.6\mu\text{g}/\text{kg}$ 가 투여되었을 때는 극심한 서맥이 나타난 후 심장이 정지하였다. Ouabain $64\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 일시에 정맥 주사한 결과는 표 2와 같다. 처음에 $64\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 투여했을 때 발생한 부정맥은 약 7~9분간 지속된 후 모든 예에서 자연 소실되었고, 정상 심박으로 회복된지 20분 후에 다시 동량의 Ouabain을 정맥 주사했을 때 모든 예에서 부정맥이 나타났으며 그 중 3마리는 5~40분 사이에 정상 심박동으로 회복되었으나 3마리는 회복되지 아니하고 심장이 정지하였다.

각군에 Ouabain $64\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 정맥 주사한 후 본

Table 1. Toxic effect of Ouabain on the electrocardiogram of rabbit

Toxic effect	Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Appearance of ventricular premature contraction	42 ± 6.6
Development of ventricular tachycardia	64 ± 8.8
Cardiac arrest	100 ± 20.6

The values are given as mean \pm S.D.

Table 2. Durations of persistence of ventricular tachyarrhythmia induced by Ouabain in rabbit

No.	BW (kg)	Ouabain (32 $\mu\text{g}/\text{kg}$) injection	
		D ₁ (sec)	D ₂ (sec)
1	2.5	400	350
2	2.4	660	1390
3	2.0	450	2060
4	2.3	370	no recovery
5	2.5	400	no recovery
6	2.5	690	no recovery
Mean \pm S.D. (n=6)	2.4 ± 0.2	495 ± 142	

D₁D₂: durations of persistence of arrhythmia.

Repeated treatment(D₂) was injected IV after 20 minutes of cessation of arrhythmia(D₁) for each rabbit

no recovery: there was no recovery from the arrhythmia developed by second dose of Ouabain

격적인 부정맥이 나타날 때를 기다려, 부정맥으로 판정된 즉시 Carbamazepine을 투여하여 그 항 부정맥 작용을 관찰한 내용을 나타낸 것은 표 3과 같다. 이상의 성적을 도시하면 도 1과 같다. Carbamazepine 5mg/kg를 투여한 군에서는 투여 후 22.5 ± 6.9초만에 항 부정맥 효과가 나타났으며 Normal sinus rhythm이 383 ± 431초 동안 지속된 후 6예 모두에서 부정맥이 재발하였다.

부정맥이 재발한 것을 확인한 즉시 다시 5mg/kg의 Carbamazepine을 재투여한 결과 6예 중 2예에서 20~30초만에 Normal sinus rhythm으로 회복된 후 20~700초간 지속되다가 다시 부정맥이 재발하였다.

Carbamazepine 10mg/kg를 투여한 군에서는 6예 중 4예에서만 항 부정맥 효과가 나타났는데 작용 발현 시간은 30 ± 14초 이었다. 항 부정맥

효과가 나타난 4예 중에서 1예는 그 후 90분 이상 Normal sinus rhythm이 지속되었고 나머지 3예에서는 약 7분 경과 후 부정맥이 재발하였다. 부정맥이 재발한 3예에 다시 10mg/kg의 Carbamazepine을 정맥 주사한 결과 1예는 항 부정맥 효과를 다시 볼 수 없었으며 나머지 2예에서는 30초만에 Normal sinus rhythm으로 돌아가서 1예는 90분 이상 지속되었고 1예는 약 4분 후에 부정맥이 재발하였다.

Carbamazepine 15mg/kg를 투여한 군에서는 6예 중 3예에서는 항 부정맥 효과가 나타나지 않았으며 다른 3예는 평균 약 2분만에 정상 심전도로 회복되어 90분 이상 부정맥이 재발하지 않았다.

표 4는 Carbamazepine만을 투여한 군에서 현저히 드러나는 심전도 변화를 나타낸 표이다. Carbamazepine 5mg/kg에 의해서는 아무런 변화

Table 3. Effect of carbamazepine on the Ouabain induced arrhythmia in rabbit

Dose CBZ (mg/kg)	No. rabbit	RT ₁ (sec)	RD ₂ (sec)	RT ₁ (sec)	RD ₂ (sec)
5	1	25	580	20	700
	2	30	490	30	20
	3	10	20	NR	
	4	20	1110	NR	
	5	25	40	NR	
	6	25	60	NR	
	M ± SD		22.5 ± 6.9	383 ± 431	
10	1	20	410	30	250
	2	20	340	30	> 1.5 h
	3	30	540	NR	
	4	50	> 1.5 h		
	5	NR			
	6	NR			
15	1	15	> 1.5 h		
	2	70	> 1.5 h		
	3	240	> 1.5 h		
	4	NR			
	5	NR			
	6	NR			

RT₁, RT₂ : time required to recover the normal sinus rhythm by administration of carbamazepine.
RD₁, RD₂ : duration of antiarrhythmic action of carbamazepine i.e. duration of recovered normal sinus rhythm.

After RD₁, or RD₂, the ouabain-induced arrhythmia developed spontaneously.

NR : No antiarrhythmic effect.

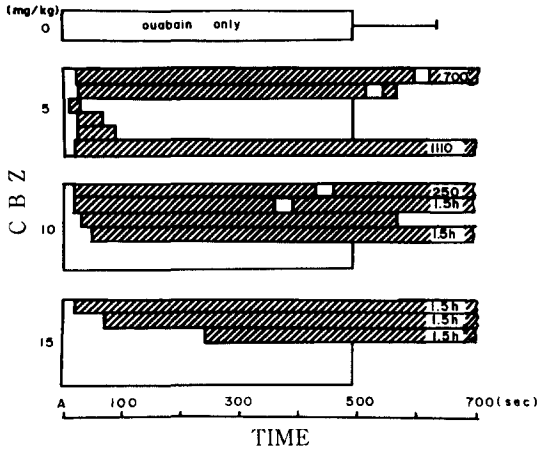


Fig. 1. Antiarrhythmic action of carbamazepine on Ouabain-induced arrhythmia in rabbit

- CBZ : carbamazepine
- A : time of administration : Carbamazepine was given intravenously as soon as the arrhythmia was recognized.
- ▨ : duration of antiarrhythmic action of carbamazepine
- : absence of antiarrhythmic action of carbamazepine, the heart was arrhythmic or arrested.

가 없었으나 30분 후에 10mg/kg를 투여했을 때는 6예중 2예에서 심한 서맥을 나타낸 후 심장이 정지하였다. 30분 후 생존한 4예에 15mg/kg를 투여했을 때는 3예에서 A-V block을 동반한 atrial fibrillation을 볼 수 있었고 다시 20mg/kg 투여시 A-V block이 심화되어 심박동이 정지 되었으며 단 1예만이 일시적인 부정맥 상태에서 벗어나 정상 심박동을 회복하였다.

도 2는 본 실험의 각군에서 볼 수 있는 특징적인 심전도 소견을 나타낸 것이다. A는 lead II의 정상 심전도이며 B는 Ouabain 64 μ g/kg 투여 후에 온 심실성 기외 수축(PVC)의 한 예이다. 이는 본격적인 부정맥으로 판정되는 시기에 볼 수 있는 형태로서 본 도에서는 평균 2초당 1회 정도의 PVC를 볼 수 있다. C는 심한 부정맥의 한 예로서 Sinus rhythm과 심실성 기외 수축이 거의 1:1의 비율로 존재함을 볼 수 있다. D는 Carbamazepine 투여 후 Ouabain에 의한 부정맥으로부터 정상 심전도로 회복된 예로서 심박수

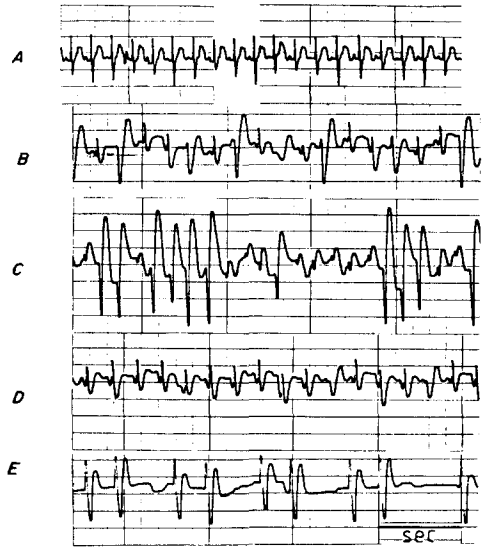


Fig. 2. EKG findings in the states of arrhythmia induced by Ouabain during carbamazepine treatment, or carbamazepine intoxication

- A : Normal sinus rhythm
- A₂ : PVC induced by 32 μ g/kg of ouabain
- C : Severe ventricular tachyarrhythmia induced by 64 μ g/kg of Ouabain
- D : Rhythm after IV injection of 5mg/kg of carbamazepine
- E : Atrial fibrillation with atrioventricular conduction block induced by 15mg/kg of carbamazepine

가 A(240/min)에 비하여 약간 느리며(180/min) base line이 불안정하고 S-T segment가 전반적으로 depress되어 있는 것을 볼 수 있다. E는 Carbamazepine에 의한 심방 세동과 방실 차단 소견을 보여 주고 있다.

고 찰

Ouabain은 강심 배당체중 가장 작용 발현이 빠른 정맥 주사제로서 주사 후 5~10분에 효능이 나타나고 1.5~2시간 이내에 최고 효능이 나타난다고 한다. 본 실험에서는 이 속효성의 강심제를 과량 투여하여 부정맥을 유발시키고 이에 대한 Carbamazepine의 효과를 관찰하였다.

Table 4. Electrocardiographic change by repeated intravenous treatment of carbamazepine

No. of rabbit	Dose of carbamazepine (mg/kg)			
	5	10	15	20
1	—	—	—	AF, A-V block
2	—	—	AF, A-V block	Arrest
3	—	—	AF, A-V block	Arrest
4	—	—	AF, Arrest	
5	—	Br, Arrest		
6	—	Br, Arrest		

AF : atrial fibrillation Br : severe bradycardia
Time interval between doses : 30 mins.

강심 배당체는 그 심장 자체에 대한 독작용으로서 Sinus bradycardia나 각종 심방성 부정맥을 유발할 수 있으며 방실 결절의 전도 장애로 인한 각종 심전도 이상을 볼 수 있으나, 중요한 것은 심실성 기외 수축과 Ventricular tachycardia 및 심실 세동 등이 있다.⁶⁾

본 실험에서는 가토에서 Carbamazepine의 항 부정맥 작용의 유무를 관찰하는데 한정된 목적을 두고 있었으므로 심전도의 정밀한 분석은 생략하였고 다만 혈압 곡선의 불규칙한 동요나 하강을 동반하는 심전도의 이상이 초래되었을 때는 대개 심실성 기외 수축이 최소한 2초당 1회 이상의 빈도로 나타나는 것이 관찰되었다.

이러한 기준으로 Ouabain의 독작용을 관찰하였을 때 본격적인 부정맥 유발 용량은 $64 \pm 8.8 \mu\text{g/kg}$ 였고 심박동을 정지시키는 용량은 $100 \pm 20.6 \mu\text{g/kg}$ 이었다. 따라서 체중 kg당 $64 \mu\text{g}$ 을 단위 정맥주사하였는데 모든 예에서 부정맥이 발생하였고 본격적인 부정맥은 약 8분간 지속된 후 자연 소실되어 정상 심박동으로 회복하였다.

Ouabain에 의하여 본격적인 부정맥이 나타난 직후에 Carbamazepine을 투여 하였을 때 일단 항 부정맥 작용이 5mg/kg군이 100%, 10mg/kg군은 67%, 15mg/kg군은 50%로서 보다 많은 용량을 사용했을 때는 오히려 항 부정맥 작용의 발현율이 감소하는 경향을 볼 수 있었다. 반면 항 부정맥 작용의 지속 시간을 보면 5mg/kg군에서는 최고 18분까지 지속된 1예가 있었으나 10mg/kg군에서는 2예에서 6~9분 정도 지속되었으며 1예는 90분 이상 지속되었고, 15mg/kg군에서 6예중 3예에서 항 부정맥 작용을 볼 수 있었는데 이 3예 모두가 90분 이상 작용이 지속되었다. 이

는 Steiner등⁶⁾이 개에서 digitalis 투여로 즉시 정상 심박동으로 환원되었다는 연구 결과와 일치 를 보이고 있으며, 또 Benaim과 Chiche등⁷⁾의 만성 심실성 기외 수축 환자에서 Carbamazepine 투여로 속맥이나 심실 세동을 예방할 수 있었다는 임상 보고와도 연관성을 볼 수 있었다.

이 현상을 요약하면 Carbamazepine의 소량에서는 Ouabain에 의한 부정맥이 비교적 잘 억제되나, 그 항 부정맥 작용이 오래 지속 되지는 못하는 경향을 볼 수 있었고, 반면 대량에서는 일단 항 부정맥 작용이 나타나면 오래 지속될 수가 있으나 어떤 이유에서든 사망의 위험이 보다 큰 경향을 볼 수 있었다.

이에 저자는 Carbamazepine 자체의 심전도에 미치는 작용을 관찰해 보기로 하였다. 그런데 이에 관계되는 문헌은 거의 찾아 볼 수 없었으며, 1970년에 보고된 Steiner등⁶⁾의 실험 결과를 보면, Carbamazepine은 개에서 심방내 또는 심실내 전도에는 아무런 영향을 주지 않고 다만 방실 결절의 전도 속도를 약간 감소시켰다고 하였다. 또 이들이 행한 Isolated purkinje fiber의 실험에서는 Action potential의 Phase2(Plateau) 기간을 약간 단축시켰고 또 그로서 효과적 불응기와 Action potential의 duration을 감소시켰다고 하였다. 또 Automatic fiber에서는 Phase 4 depolarization의 경사 억제도 관찰되었다고 하였다. 그러나 본 실험에서 관찰된 Carbamazepine의 효과는 Atrial fibrillation, A-V block 및 Severe bradycardia이었다. 이러한 현상은 Steiner등⁶⁾의 실험 결과와 일치되지 않는 점이 있으나 이에 관한 상세한 소견을 얻기 위해서는 보다 정밀한 실험이 필요할 것이다.

이상의 결과를 종합해 보면 Carbamazepine은 가토에서 5mg/kg의 용량으로 Ouabain의 독작용에 의한 심한 부정맥, 특히 심실성 기외 수축이나 Ventricular tachycardia를 일시적으로 억제할 수 있으며, 보다 대량에서는 그 항 부정맥 작용이 보다 오래 지속될 수가 있으나 Carbamazepine 자체의 심장에 대한 부정맥 유발 작용이 발현될 위험이 존재한다고 사료된다.

요 약

가토의 Ouabain유발 부정맥에 미치는 Carbamazepine의 영향을 검색한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Ouabain을 지속적으로 정맥 주사하여 64 + 8.8 μ g/kg이 투여되었을 때 부정맥이 발생했으며, 이 양을 부정맥 유발 가능용량으로 정했다.

2. Ouabain 64 μ g/kg을 단회 정맥 주사했을 때 발생한 부정맥은 약 7~9분간 지속된 후 모든 예에서 자연 소실되었고, 정상 심박동으로 회복된 지 20분 후 다시 동량의 Ouabain을 정맥 주사했을 때 모든 예에서 다시 나타났다.

3. 부정맥 유발 용량(64 μ g/kg)의 Ouabain을 단회 정맥 주사한 후 부정맥이 나타난 것을 관찰 즉시 Carbamazepine을 투여한 결과 즉시 정상 심박동으로 환원되었으며 어느 정도 지속된 후 모든 예에서 부정맥이 발생했으나 즉시 동량의 Carbamazepine 투여로 다시 정상 심박동으로 환원되었다. 한편, Carbamazepine의 양이 증가되면서 항 부정맥 작용의 기간은 길어졌으나 항 부정맥 작용없이 사망한 예가 많아졌다.

4. Carbamazepine을 단독 투여해 본 결과 그 양이 증가함에 따라 심한 서맥, A-V block, 심방세동 등이 나타나면서 심장이 정지함을 볼 수 있었다.

이상의 실험 결과로 미루어 Carbamazepine은 Ouabain의 독작용에 의한 심한 부정맥을 일시적으로 억제할 수 있으며, 보다 대량에서는 그 항 부정맥 작용이 보다 오래 지속할 수 있으나 Carbamazepine 자체의 심장에 대한 부작용이 발

현될 위험이 존재한다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Theodore, W.R. and Leonard, S.S. : Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In : The pharmacological basis of therapeutics, edited by Gilman, A.S., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F. 7th ed. Macmillan Publishing Co. New York, 1985, p. 446-472.
2. Beerman, B., Edhag, O. and Vallin, H. : Advanced heart block aggravated by carbamazepine. Brit. heart J. 37(6) : 668-671, 1975.
3. Herzberg, I. : Carbamazepine and bradycardia[letter] The Lancet 20 : 1097-1098, 1978.
4. Hamilton, D.V. : Carbamazepine and heart block[letter] The Lancet 24 : 1365, 1978.
5. Beerman, B. and Edhag O. : Depressive effects of carbamazepine on idioventricular rhythm in man. Brit. medical J. 15 : 171-172, 1978.
6. Steiner, C., Wit, A.L., Weiss, M.B. and Damato, A.N. : The antiarrhythmic actions of carbamazepine(Tegretol). J. Pharmacol. Exp. Ther. 173(2) : 323-335, 1970
7. Benaim, R. and Chiche, P. : Antiarrhythmic effect of carbamazepine(Engl. Abstr.). Ann. Cardiol. Angeiol. 22(3) : 243-246, 1973.
8. 이우주 : Digitalis 및 강심 배당체. In : 약리학 강의. edited by 이우주. 1st ed. 선일문화사, 서울, 1984, p. 257.
9. Hoffman, B.F. and Thomas, J.B.Jr. : Digitalis and allied cardiac glycosides. In : The pharmacological basis of therapeutics. edited by Gilman, A.S., Goodman, L.S., Rall, T. W. and Murad, F. 7th ed. Macmillan Publishing Co. New York, 1985, p. 739-740.

-Abstract-

Effect of Carbamazepine on the Ouabain-Induced Arrhythmia in Rabbits

Eui Hong Kim, Jeoung Hee Ha, Kwang Youn Lee, and Won Joon Kim

*Department of Pharmacology
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

Carbamazepine is a derivative of iminostilbene with carbamyl group and related chemically to the tricyclic antidepressants. Carbamazepine has been introduced for treatment of trigeminal neuralgia. Recently it is used as an antiepileptic agent such as diphenylhydantoin. Antiepileptic drugs are known to affect experimentally induced cardiac arrhythmia and are now widely used clinically for treatment of ventricular tachyarrhythmias, particularly those produced by digitalis intoxication. Steiner et al.(1970) reported that carbamazepine was found to be very effective in converting ventricular tachycardia due to digitalis toxicity to normal sinus rhythm. Clinically bradycardia, complete heart block, ventricular standstill and Adams-stokes attack were reported in the course of carbamazepine treatment. The purpose of this study was to investigate the effects of carbamazepine on the ouabain-induced arrhythmia *in vivo*.

The rabbits of either sex, weighing from 1.6 to 3.2kg were anesthetized by urethane. After the trachea was cannulated, the rabbits were ventilated with room air using a respirator. Drugs were given into polyethylene cannula in the femoral vein. Blood pressure were recorded by physiograph via pressure transducer connected with the cannula in the femoral artery. EKG were recorded by Physiograph via electrode implanted in both fore leg and left hind leg.

The results are summarized as follows :

1. Arrhythmia was induced by continuous infusion of ouabain. ($64 \pm 8.8 \mu\text{g}/\text{kg}$)
2. Single administration of ouabain ($64 \mu\text{g}/\text{kg}$) induced arrhythmia which was persisted for 7-8 min.
3. Ouabain induced arrhythmia was restored to normal sinus rhythm by administration of carbamazepine. (The more dosage, the less frequent and the longer duration)
4. Severe bradycardia, A-V block, atrial fibrillation were seen on the EKG after injection of carbamazepine alone.

By the above results, it may be concluded that carbamazepine inhibits the ouabain-induced arrhythmia by dose-dependent.