

흰쥐에서의 관상동맥 결찰/재관류로 유도된 부정맥에 대한 benzopyran계 K⁺ channel opener의 전기생리학적인 효과

이재흥 · 신화섭* · 권광일
충남대학교 약학대학, 한국화학연구소 스크리닝 안전성 센터*

The Electrophysiological Effects of Benzopyran Potassium Channel Openers on Coronary Artery Occlusion/Reperfusion-induced Arrhythmias in the Rat

Jae Heung Lee, Hwa Sup Shin* and Kwang Il Kwon
College of Pharmacy, Chungnam National University, Yusong-Gu, Taejeon 305-764, Korea
Screening & Toxicology Center, Korea Research Institute of Chemical Technology,
Taedeogdang, Taejeon 305-606, Korea*

The electrophysiological effects of benzopyran potassium channel openers (PCOs: lemakalim, KR-30450 and KR-30818) on the ischemia/reperfusion-induced arrhythmias were investigated. In anesthetized rats, subjected to 45 min occlusion of the left anterior descending coronary artery (LAD) followed by 90 min reperfusion, ventricular arrhythmias were identified according to the Lambeth Conventions by lead II ECG. Rats were intravenously given vehicle (1% DMSO), lemakalim, KR-30450, and KR-30818 alone or in combination with a selective K_{ATP} blocker glibenclamide, 30 min prior to coronary occlusion. Compared to vehicle, lemakalim (30 µg/kg i.v.), the active enantiomer of cromakalim, had a tendency to increase the duration of ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF), the number of premature ventricular complexes (PVC) and the incidence of VF, especially in the early post-occlusion period (0~15 min), while increasing ST-segment elevation. Both KR-30450 (30 µg/kg, i.v.) and KR-30818 (30, 100 µg/kg, i.v.) showed similar proarrhythmic effects to lemakalim (PVC, duration of VT, and incidence of VF) with a tendency to decrease the duration of VF and ST-segment elevation. Unlike other PCOs, however, glibenclamide (0.3, 1.0 mg/kg) had opposite effects on the induction of arrhythmias (PVC, the duration of VF); it had a tendency to increase the duration of VT with a slight elevation of ST-segment. It seems likely that glibenclamide (0.3 mg/kg, i.v.), reduced the effects of lemakalim or KR-30450 (30 µg/kg, i.v.) on arrhythmias (PVC, VT, VF and ST-segment). These results indicate that, in the coronary occluded rat model of ischemia, lemakalim and KR-30450 exert a proarrhythmic activity, the effect being considered related to the opening of KATP channel. (Kor. J. Clin. Pharm. 1996; 6(2): 32-40)

□ Keywords – Lemakalim, KR-30450, Myocardial ischemia/Reperfusion, Arrhythmias

혈관 평활근에 대한 이완 작용과 혈압 강하작용을 갖고 있는 것으로 밝혀져 연구된 칼륨통로 개방화제 (Potassium channel openers, PCOs)는 화학적으로 다양한 구조를 갖고 있다.^{1,2)}

최근에는 이 계열의 PCOs가 허혈성 심근 손상에 대한 보호작용과 함께 관상혈관 확장 작용 등을 갖고 있음이 적출 심장을 이용한 *in vitro* 허혈/재관류 모델

및 마취 동물을 이용한 *in vivo* 허혈/재관류 실험 모델을 이용한 연구에서 보고되었다.³⁻⁵⁾

다양한 구조의 PCOs군 중에서도 lemakalim은 (±) racemic 혼합물인 cromakalim의 활성 (-)optical isomer로서⁶⁾ 선천성고혈압쥐에 경구 투여시 cromakalim 보다 최소 2배 이상의 항고혈압 작용을 나타낸다고 보고되고 있다.⁷⁾

또한 최근에 새로이 합성된 lemakalim의 유도체인 KR-30450과 이것의 대표적인 대사체인 KR-30818이 흰쥐 적출 심장에 대한 허혈/재관류 실험에서 vehicle 군에 비해서 cardiac function (HR×LVDP/1000)은 향상시키고 EDP (End diastolic pressure)는 감소시켰으며 LDH (Lactic dehydrogenase) 유리를 감소시키는 것과 같은 심장보호효과를 나타내는 것으로 보고되었다.²⁾ 전기생리학적으로, PCOs는 ATP-sensitive K⁺ channel을 활성화시켜 과분극 (hyperpolarization)을 유발하고 활동전위 duration (APD)을 단축시킨다.⁸⁻¹⁰⁾ ADP 단축이 부정맥 유발효과와 관계가 있다고 보고된 연구¹⁰⁾가 있는 반면에 몇몇 연구자는 그 반대의 결과를 보고하였다. Pentobarbital 마취하의 open-chest개 모델을 이용한 Spinelli의 연구에 의하면 cromakalim, pinacidil 그리고 nicorandil과 같은 PCOs가 심실절대불응기 (VERP)와 심방절대불응기 (AERP)를 단축시켰다.¹¹⁾ Cromakalim과 pinacidil이 전기적 심장박동 조절 (electrical pacing) 동안에 심방부정맥을 발생시키나, 심실부정맥은 발생시키지 않았다. 반면에 비마취 개의 sudden coronary death model¹²⁾과 적출 기니픽 심장에서¹³⁾ pinacidil은 심실빈맥 발생 빈도를 증가시켰다. 대조적으로 몇몇 보고에서는 긴 QT interval을 조정하고 early 그리고 delayed afterdepolarization을 억제함으로써 항부정맥 효과가 나타난다고 보고되었다.¹⁴⁻¹⁶⁾

Lemakalim, KR-30450 그리고 KR-30818에 대한 전기생리학적 그리고 부정맥에 대한 보고는 되어있지 않다. 이에 본 연구에서는 stunned myocardium model¹⁷⁾로서 마취 흰쥐의 좌복하행관상동맥 (left anterior descending coronary artery, LAD) 결찰과 재관류에 의해 각종 형태의 부정맥을 유도하고 이에 대한 PCOs의 작용을 분석함으로써 이들 신규 화합물의 허혈 심장에 대한 전기 생리학적 효과를 관찰하였다.

실험방법

사용약물

Lemakalim, KR-30450 그리고 KR-30818은 한국화학연구소에서 합성한 것을 사용하였다. Heparin (녹십자), sodium pentobarbital (한림 제약), 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (Sigma), evans blue (Koch-Light Ltd.), glibenclamide (Sigma), ketamine (유한양행) 그리고 phosphate buffer에 사용된 시약들은 덕산약품에서 구입하였다. 실험에 소요된 기타 유기 용매들은 특급 시약을 사용하였다.

실험동물

본 실험에 사용된 웅성 Sprague Dawley (SD) rat은 한국화학연구소 GLP시설하의 실험동물 육종실에서 분양받아 일정온도 (22±2 °C) 및 습도 (55~60%)가 유지되고 명암 주기가 12시간 단위로 조절되는 동물실에서 고형사료 (삼양)와 식수를 무제한 공급하여 사육하였으며 S.D. rat은 체중이 300~450 g에 도달할때 실험에 사용하였다.

사용기기

Rodent ventilator (UGOVASILE 7025, Italy), Physiograph (HSE WR 3310, Germany), Cautery (HSE D79232, Germany), Illuminator (Dolan-Jenner Industries, Inc.), Isotec pressure transducer (Healthdyne), Homeothermic blanket control unit (Havard, USA), Acknowledge III data acquisition and analysis (Biopac Systems, Inc, USA) 등을 사용하였다.

관상동맥 결찰 및 재관류

수컷 흰쥐 (350~450 g)에 pentobarbital (50 mg/kg)을 복강주사하여 마취시켰다. 기관절개술 (tracheotomy) 후 10 ml/kg의 stroke volume과 60 strokes/min의 속도로 인공호흡시켜주었다. 대퇴정맥 및 좌경동맥에 카테터를 삽입해 각각 약물 투여, 혈압 및 심박동수 측정에 이용하였다. 허혈성 심근손상모델에서 중요한 영향을 미치는 체온을 직장 probe 와 heating blanket 으로 37 °C로 일정하게 유지하였다.

좌관상동맥 결찰은 Selye H의 방법에 의해 행하였다.¹⁰⁾ 좌개흉술 (left thoracotomy)에 의해 가슴을 일부 열고, 장지 (長指)로 오른쪽 가슴에 압력을 가하여 심장을 외부로 밀어낸후 수술사 (5-0 silk ligature)가 부착된 바늘로 조심스럽게 LAD를 뜯 뒤 재빨리 심장을 흉곽강 (thoracic cavity)에 재위치시키고 수술사 양끝을 외부에 위치시켰다. 수술사 양끝을 PE tube (PE 100, 2.5 cm)에 통과시키고 30분 동안 안정화시켰다. 혈압이 안정화된 후 실에 끼워는 PE tube를 밀어넣고 tube의 끝부분 실을 hemostatic 핀셋으로 당겨 PE 100 tube를 관상동맥에 수직으로 밀착시켜 압력을 가하게 했다. 45분 동안 결찰 (occlusion)시킨후 hemostatic 핀셋을 제거하고 1.5시간 동안 재관류시켜 주었다.

부정맥의 측정

Lead II에 의한 심전도 (ECG)는 R파와 Q파 증폭 (amplitude) 뿐만 아니라 심전도에 있어서 심근 경색

의 확실한 지표인 ST-segment 변화를 측정하였다.^{18,19)} 결찰에 의한 허혈 기간 및 재관류 기간 동안에 premature ventricular complexes (PVC)의 갯수를 측정하였고, 4번 연속적인 또는 그 이상의 연속적인 PVC로서 정의되는 심실빈맥 (VT)과 각각의 QRS complex를 구별할 수 없으며 심박동수를 측정할 수 없고 반복적인 빠른 심실 박동의 포괄적인 불규칙성으로 정의되는 심실세동 (ventricular fibrillation, VF)은 발생시간을 초단위로 측정하였다.²⁰⁾ Lambeth Convention에 준해서 각 모수 (parameter)의 정의를 설정하였다.

약물투여 및 실험계획

Group 1은 vehicle군으로서 생리식염수 (saline)로 희석한 1% dimethyl sulfoxide (DMSO)를 결찰 30분 전에 정맥투여하였다.

Group 2는 lemakalim (30, 100 µg/kg), KR-30450 (30 µg/kg) 또는 KR-30818 (30, 100 µg/kg)를 결찰하기 30분 전에 정맥투여하였다.

Group 3은 K⁺ channel blocker인 glibenclamide (0.3, 1 mg/kg)를 결찰 30분 전에 정맥투여하였다.

Group 4는 결찰 30분 전에 glibenclamide (0.3 mg/kg)를 정맥 투여 한 직후에 lemakalim (30 µg/kg) 또는 KR-30450 (30 µg/kg)을 각각 정맥투여하였다.

통계처리

모든 data는 mean ± S.E.M. (standard error of the mean)으로 나타냈다. 실험군 간의 데이터 평균값의 비교는 unpaired Student's *t*-test로 유의성 검정을 실시하였으며²¹⁾ 통계학적 유의성은 *p*<0.05수준에서 판정하였다.

Table 1. The arrhythmia frequency (PVC) in the rat subjected to ischemia/reperfusion injury (MI/R)

Group	Period		
	Occlusion 0-15 (N/N)	Occlusion 15-45 (N/N)	Reperfusion 0-90 (N/N)
VEHICLE	8/8	2/8	6/8
L	4/4	2/4	3/4
KR	4/4	3/4	4/4
G	4/4	3/4	4/4
G+L	6/6	4/6	4/6
G+KR	6/6	5/6	4/6

*N/N number of animals with PVC over total number of animals; PVC, premature ventricular complexes. L: Lemakalim 30 µg/kg, KR: KR-30450 30 µg/kg and G: Glibenclamide 0.3 mg/kg.

실험결과

조기심실파복합체 (premature ventricular complexes, PVCs)에 대한 작용

부정맥에 대한 약물 효과를 vehicle투여군의 부정맥 형태와 비교 분석하였다. 이를 위해 결찰 0~15분과 15~45분 그리고 재관류 기간, 그 세 기간 동안에서의 각각의 PVC 발현수의 평균값과 심실빈맥 (ventricular tachycardia, VT)과 심실세동 (ventricular fibrillation, VF)의 발생 지속시간 등을 비교 분석하였다.

Vehicle투여군에서 occlusion 5분 후부터 PVC, VT 및 VF와 같은 심실전위성활동 (ventricular ectopic activity)이 급격히 증가했다. 결찰 5분에서 15분 사이에 vehicle투여군에서 PVC와 VT가 발생하였다. Vehicle군은 결찰기 초기에 8마리의 흰쥐에서 모두 PVC가 발생하였고, 결찰기 후반에 감소하였다가 재관류 기간 동안에 빈도 및 발현수가 증가하였다. 역시 결찰 초기에 lemakalim (30 µg/kg, 100 µg/kg) 투여군에서도 PVC가 모두 발생하였다 (Table 1). 반면에

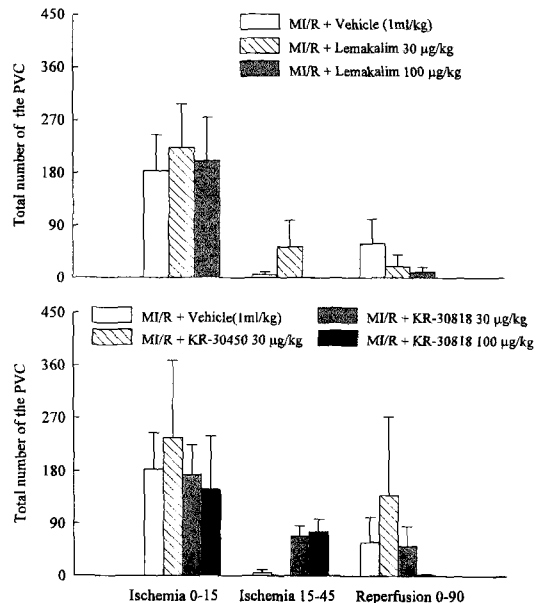


Fig. 1. Effects of lemakalim, KR-30450 and KR-30818 on the total number of premature ventricular complexes (PVC) in the rat subjected to ischemia/reperfusion injury (MI/R). Key: Ischemia 0-15, the ischemic period of onset to 15 min; Ischemia 15-45, the ischemic period of 15 min to 45 min; reperfusion 0-90, the reperfusion period of onset to 90 min. Data represent mean ± S.E.M. n=4-8.

vehicle군에 비해 lemakalim 투여군이 PVC 발현수를 증가시키는 양상을 보였으며 농도 의존적인 효과는 보이지 않았다 (Fig. 1).

PCOs인 KR-30450 30 µg/kg 투여군은 lemakalim 투여군과 비슷하게 발현수를 증가시키는 경향을 보였으

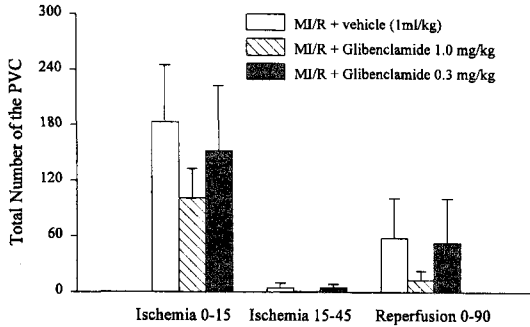


Fig. 2. The total number of the premature ventricular complex (PVC) in the rat subjected to ischemia/reperfusion injury (MI/R). Key; Ischemia 0-15; the duration of ischemia to 15 min, Ischemia 15-45; the duration of ischemia from 15 min to 45 min, Reperfusion 0-90; the duration of reperfusion to 90 min. Bar heights represent mean ± S.E.M. n=4-8.

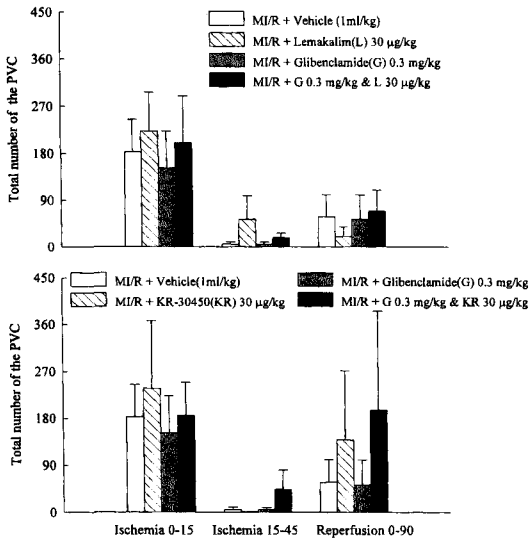


Fig. 3. Effects of lemakalim and KR-30450 alone or in combination with glibenclamide on the total number of premature ventricular complexes (PVC) subjected to ischemia/reperfusion injury (MI/R) in the rat. Key: Ischemia 0-15, the ischemic period of onset to 15 min; Ischemia 15-45, the ischemia period of 15 min to 45 min; reperfusion 0-90, the reperfusion period of onset to 90 min. Data represent mean ± S.E.M. n=4-8.

며, 대사체인 KR-30818 (30 µg/kg, 100 µg/kg) 투여군은 vehicle 투여군과 비슷하거나 약간 증가시키는 형태를 나타내었다 (Fig. 1). 결찰 초기에 100%로 PVC가 발생한 glibenclamide 1.0 mg/kg 투여군은 (Table 1) 결찰 초기 (0~15분)에 vehicle군에 비해 45%, lemakalim 과 KR-30450 30 µg/kg 투여군에 비해 각각 55%, 58% 감소시켰으며, 특히 KR-30818 30 µg/kg 투여군에 비해 결찰 말기에 유의성 있게 ($p < 0.05$) PVC를 감소시켰다. 이러한 감소 효과는 농도 의존적으로 나타났다 (Fig. 2). 한편 lemakalim 및 KR-30450과 glibenclamide 병용 투여한 군은 vehicle군과 유사한 경향을 나타냈다 (Fig. 3).

심실빈맥 (ventricular tachycardia, VT)에 대한 작용

Lemakalim 및 KR-30450 및 KR-30818 투여군이 vehicle 투여군에 비해서 약간 증가하였거나 유사한 경향을 나타냈다 (Fig. 4). 반면 glibenclamide 1.0 mg/kg 투여군은 vehicle군과 유사하였으나 저농도인 0.3 mg/kg 투여시 vehicle군에 비해 증가시키는 경향을 보였

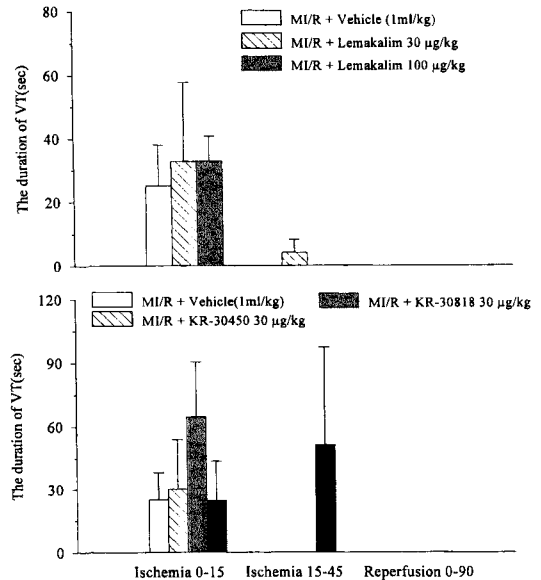


Fig. 4. Effects of lemakalim, KR-30450 and KR-30818 on the duration of ventricular tachycardia (VT) in the rat subjected to ischemia/reperfusion injury (MI/R). Key: Ischemia 0-15, the ischemic period of onset to 15 min; Ischemia 15-45; the ischemic period of 15 min to 45 min; reperfusion 0-90, the reperfusion period of onset to 90 min. Data represent mean ± S.E.M. n=4-8.

다 (Fig. 5).

Fig. 6에서 보는 바와 같이 PCOs 단독 투여의 경우

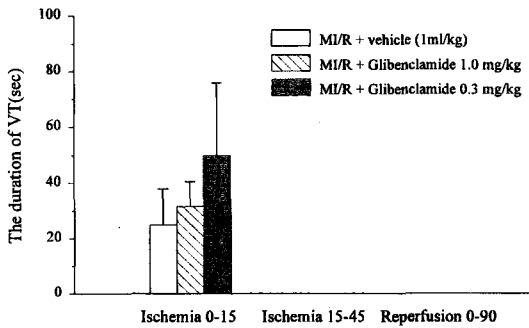


Fig. 5. Effects of glibenclamide on the duration of the ventricular tachycardia (VT) in the rat subjected to ischemia/reperfusion injury (MI/R). Key: Ischemia 0-15; the duration of ischemia to 15 min, Ischemia 15-45; the duration of ischemia from 15 min to 45 min, Reperfusion 0-90; the duration of reperfusion to 90 min. Bar heights represent mean \pm S.E.M. n=4-8.

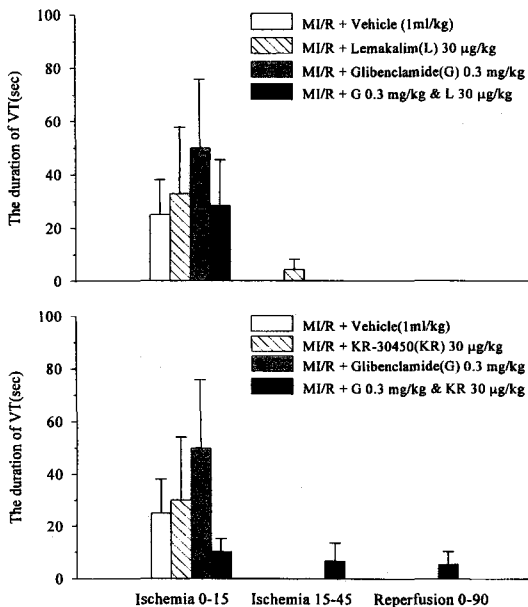


Fig. 6. Effects of Lemakalim and KR-30450 alone or in combination with glibenclamide on the duration of ventricular tachycardia (VT) in the rat subjected to ischemia/reperfusion injury (MI/R). Key: Ischemia 0-15, the ischemic period of onset to 15 min; Ischemia 15-45, the ischemic period of 15 min to 45 min; reperfusion 0-90, the reperfusion period of onset to 90 min. Data represent mean \pm S.E.M. n=4-8.

는 vehicle군에 비해 증가하는 양상을 나타내었으나 glibenclamide를 Lemakalim과 병용 투여한 군은 vehicle과 유사하고 KR-30450과 병용한 군은 vehicle 보다 적게 빈맥이 발생하는 경향을 나타내었다 (Fig. 6). PVC의 경우와 유사하게 결찰 초기(0~15분)에 빈맥이 대부분 발생하였으며 특히 KR-30450과 glibenclamide 병용 투여한 group군을 제외하고 모든 투여군에서 재관류시에는 빈맥이 발생하지 않았다 (Table 2).

심실세동 (ventricular fibrillation, VF)에 대한 작용

Glibenclamide 0.3 mg/kg와 KR-30450 30 μ g/kg 병용 투여한 군을 제외하고 재관류 시기에 발생하지 않았고 결찰 초기에 대부분 발생한 세동은 (Table 3) vehicle군에 비해 Lemakalim, KR-30450과 KR-30818투여군이 빈맥과 유사하게 세동을 증가시키는 경향이 보였으나 (Fig. 7), glibenclamide 1.0 mg/kg투여군은 vehicle군에 비해 69%, Lemakalim 30 μ g/kg에 비해 88% 그리고 KR-30450 30 μ g/kg에 비해 89% 감

Table 2. The arrhythmia frequency (VT) in the rat subjected to ischemia/reperfusion injury (MI/R)

Group	Period		
	Occlusion 0-15 (N/N)	Occlusion 15-45 (N/N)	Reperfusion 0-90 (N/N)
VEHICLE	7/8	0/8	0/8
L	4/4	1/4	0/4
KR	4/4	0/4	0/4
G	3/4	0/4	0/4
G+L	6/6	0/6	0/6
G+KR	3/6	1/6	1/6

*N/N number of animals with arrhythmias over total number of animals; VT, ventricular tachycardia. L: Lemakalim 30 μ g/kg, KR: KR-30450 30 μ g/kg and G: Glibenclamide 0.3 mg/kg.

Table 3. The arrhythmia frequency (VT) in the rat subjected to ischemia/reperfusion injury (MI/R)

Group	Period		
	Occlusion 0-15 (N/N)	Occlusion 15-45 (N/N)	Reperfusion 0-90 (N/N)
VEHICLE	5/8	0/8	0/8
L	4/4	1/4	0/4
KR	2/4	0/4	0/4
G	2/4	0/4	0/4
G+L	4/6	0/6	0/6
G+KR	3/6	1/6	1/6

*N/N number of animals with arrhythmias over total number of animals; VT, ventricular fibrillation. L: Lemakalim 30 μ g/kg, KR: KR-30450 30 μ g/kg and G: Glibenclamide 0.3 mg/kg.

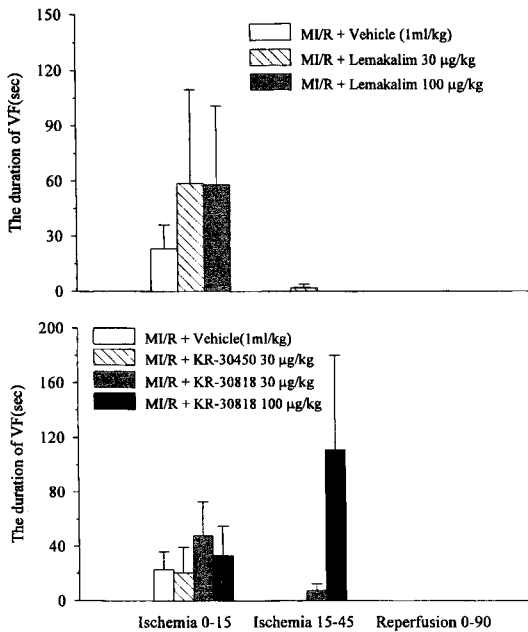


Fig. 7. Effects of lemakalim, KR-30450 and KR-30818 on the duration of ventricular fibrillation (VF) in the rat subjected to ischemia/reperfusion injury (MI/R). Key: Ischemia 0-15, the ischemic period of onset to 15 min; Ischemia 15-45, the ischemic period of 15 min to 45 min; reperfusion 0-90, the reperfusion period of onset to 90 min. Data represent mean \pm S.E.M. n=4-8.

소시켰는데 (Fig. 8), 이러한 효과는 glibenclamide 0.3 mg/kg 투여군에서도 나타났으나 고농도에 비해서 감소 효과는 적었다. Glibenclamide와 PCOs를 병용할 경우는 PCOs 단독투여와 비교시 세동 시간에 변화가 발생하였는데, lemakalim 병용군은 vehicle군과 유사하게, KR-30450 병용군은 vehicle군에 비해 53% 감소시키는 효과를 나타내었다 (Fig. 9).

ST-segment에 대한 작용

심전도에 있어서 심근 경색의 확실한 지표인 ST-segment 변화를^{18,19)} standard Lead II에 의해서 관찰하였다. 모든 투여군에서 결찰 조작을 하기전까지 ST-segment 변화가 거의 없었으나 결찰을 하면서 증가하여 대부분 20분경에 최고치를 나타냈고 서서히 감소하여 재관류시에는 초기값과 유사한 수치를 나타내는 경향을 나타냈다. KR-30450 30 µg/kg 투여군은 vehicle 투여군에 비해 전반적으로 낮은 수치를 나타내었으나 (Fig. 10), lemakalim 투여군은 occlusion 시기에는 vehicle 투여군 보다 높은 수치를 나타낸 반면에 재관류시

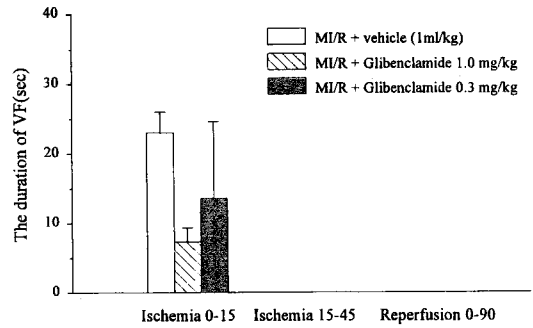


Fig. 8. Effects of glibenclamide on the duration of the ventricular fibrillation (VF) in the rat subjected to ischemia/reperfusion injury (MI/R). Key: Ischemia 0-15; the duration of ischemia to 15 min, Ischemia 15-45; the duration of ischemia from 15 min to 45 min, Reperfusion 0-90; the duration of reperfusion to 90 min. Bar heights represent mean \pm S.E.M. n=4-8.

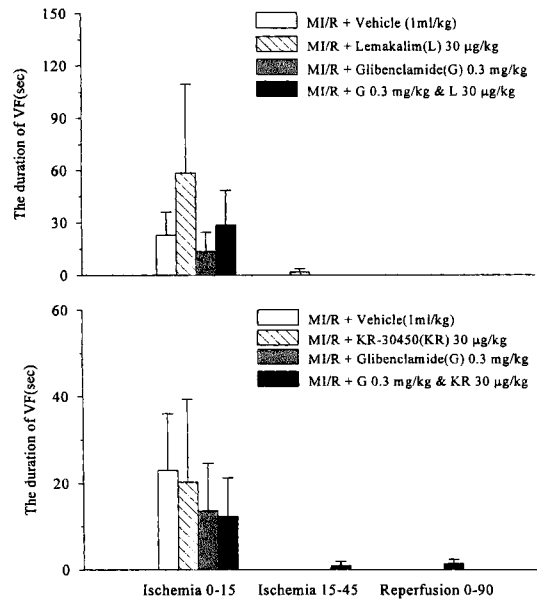


Fig. 9. Effects of lemakalim and KR-30450 alone or in combination with glibenclamide on the duration of ventricular fibrillation (VF) subjected to ischemia/reperfusion injury (MI/R) in the rat. Key: Ischemia 0-15, the ischemic period of onset to 15 min; Ischemia 15-45; the ischemic period of 15 min to 45 min; reperfusion 0-90; the reperfusion period of onset to 90 min. Data represent mean \pm S.E.M. n=4-8.

에는 낮은 수치를 나타내었다 (Fig 10). Glibenclamide 단독 투여군은 결찰조작 시기에는 vehicle 투여군과 유사한 값을 보였으나 재관류시에는 낮은 값을 나타내었

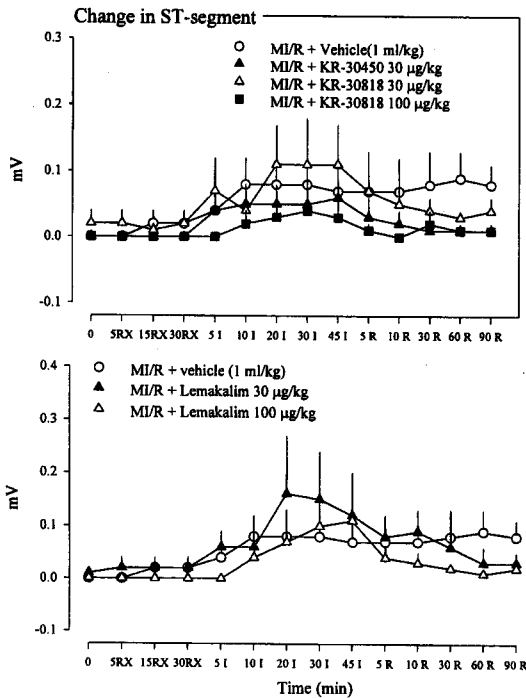


Fig. 10. Effects of lemakalim, KR-30450 and KR-30818 on ST-segment in the rat subjected to ischemia/reperfusion injury (MI/R). Each point represents mean \pm S.E.M. Key: 0, base-line measurement; 5RX, 15RX and 30RX, 5, 15 and 30 min post-drug treatment; 5I, 10I, 20I, 30I and 45I, 5, 10, 20, 30 and 45 min of ischemia; 5R, 10R, 30R, 60R and 90R, 5, 10, 30, 60 and 90 min of reperfusion. n=4-8.

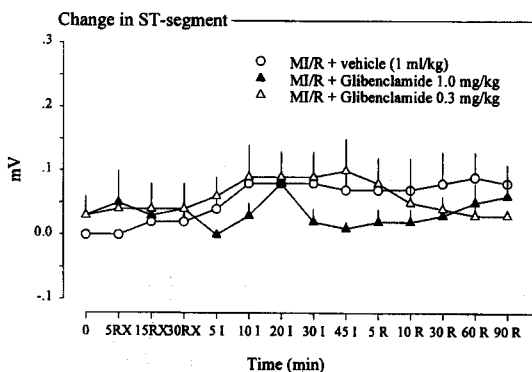


Fig. 11. Change in ST-segment of ECG in the rats subjected to ischemia/reperfusion injury (MI/R). Each point represents mean \pm S.E.M. Key: 0, base-line measurement; 5RX, 15RX and 30RX, 5, 15 and 30 min post-drug treatment; 5I, 10I, 20I, 30I and 45I, 5, 10, 20, 30 and 45 min of ischemia; 5R, 10R, 30R, 60R and 90R, 5, 10, 30, 60 and 90 min of reperfusion. n=4-8.

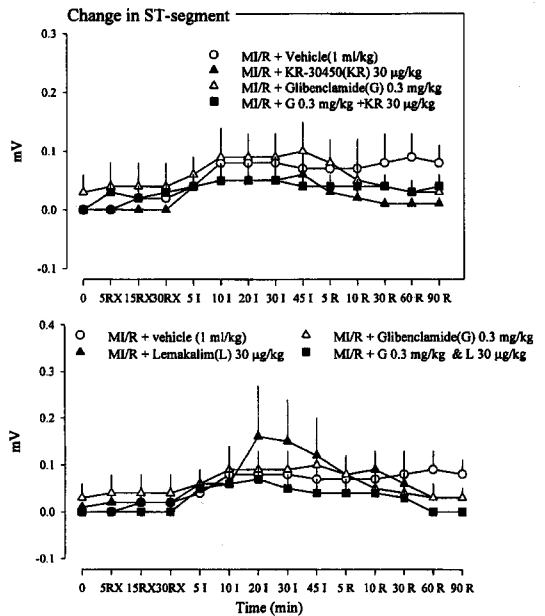


Fig. 12. Effects of lemakalim and KR-30450 alone or in combination with glibenclamide on ST-segment in the rat subjected to ischemia/reperfusion injury (MI/R). Each point represents mean \pm S.E.M. Key: 0, base-line measurement; 5RX, 15RX and 30RX, 5, 15 and 30 min post-drug treatment; 5I, 10I, 20I, 30I and 45I, 5, 10, 20, 30 and 45 min of ischemia; 5R, 10R, 30R, 60R and 90R, 5, 10, 30, 60 and 90 min of reperfusion. n=4-8.

고 (Fig. 11), 병용 투여한 군은 모두 vehicle 투여군 보다 전반적으로 낮은 수치를 나타내었다 (Fig. 12).

고찰

ECG lead II에 의한 심전도에서 심근 경색의 확실한 지표인 ST-segment 상승^{18,19,6)}이 lemakalim 투여군에서 가장 확실하게 나타났다. 이러한 ST-segment 상승이 potassium channel opener인 lemakalim 투여군에서 유발된 것은, lemakalim이 직접적인 심근 보호 효과가 있지만 활동전위기간 (action potential duration, APD)을 감소시키고, 재관류 부정맥을 악화시키거나 세동 (fibrillation) 유발에 대한 잠재성을 증가시킬 가능성이 있다는 보고와 연관성이 있는 것 같다.^{5,10)} 이러한 가설을 뒷받침해주는 결과가 부정맥 결과에서 관찰되었는데 심전도 상의 ST-segment 상승에 대한 결과와 유사하게 lemakalim 투여군에서 PVC 발현수가 가장 많고, VT와 VF의 발현 시간이 가장 길어 부

정맥 유발 효과 (proarrhythmic effect)가 있음을 알 수 있었다. 이 결과는 Jean에 의해 마취개에서 수행된 lemakalim에 대한 전기생리학적 실험결과와 유사하였다.²²⁾ 구조는 다르지만 또다른 PCOs인 pinacidil 투여 마취개 모델에서도 부정맥 (특히 세동) 유발 효과가 보고되었다.²³⁾

KR-30450 투여군은 ST-segment 상승은 일어나지 않고 vehicle 군에 비해 감소시키는 결과를 나타냈다. Lemakalim과 유사하게 부정맥 발현수가 vehicle투여군에 비해 증가된 것은 APD를 감소시키고 급격한 혈압 강하 작용에 의한 2차적 현상으로 부정맥 유발 효과가 발생된 것으로 사료된다.²⁴⁾ 부정맥 중 PVC 보다는 VT와 VF가 vehicle투여군에 비해 더욱더 증가하는 양상을 보였다.

Lead II 심전도에 의한 ST-segment 변화를 살펴보면 결찰 초기에 급격히 상승하는 결과가 흰쥐와 토끼를 이용한 실험에서 보고되었는데^{18,19)} 본 실험에서도 결찰 초기에 급격히 상승하여 시간이 지날수록 감소하여 재관류시에는 결찰 전과 유사한 값을 나타내어 두 보고와 같은 양상을 보였다.

환원 glibenclamide는 PVC 발현수 및 VT와 VF의 발현기간을 감소시켜 항부정맥 효과를 나타냈다. 이러한 효과는 아직까지 논란이 되고 있지만^{25,26)} 위에서 언급한 바와 같이 PCOs가 활동전위 기간을 감소시켜 부정맥을 유발하는 반면에 이와 상반된 효과를 가진 glibenclamide는 활동전위 기간을 증가시켜 항부정맥 효과를 나타낸 것 같다.^{5,10)}

PCOs가 혈압강하 작용이 강하기 때문에 실제 임상 적용시 심근 보호 작용 또는 혈압 강하작용을 선택성 있게 나타내기 위해 적절한 농도 선택이 중요한 요인으로 지적된다.²⁴⁾ 그리고 이상의 결과로 볼때 PCOs가 혈압에 대한 작용을 최소로 나타내는 것이 더욱 심근 보호 작용을 선택성있게 나타낼 것으로 사려되고, 실제 이러한 PCOs가 국내외 연구기관에 의해 개발중에 있다 (예: Bristol-Myers Squibb의 BMS-180448).

이상의 결과에 의하면 본 연구에 사용된 PCOs는 어느 것이나 관상혈관 결찰 및 재관류에 의한 마취 흰쥐 허혈 모델에서 다양한 부정맥 유발효과가 관찰되어 이들 화합물을 항고혈압제나 심장보호제 (허혈 심장 질환 치료제)로 개발할 경우 부정맥에 의한 문제가 야기될 수 있는 것으로 보이지만 현재까지 보고된 lemakalim, cromakalim등을 이용한 임상시험에서는 예상 약효를 나타내는 어느 용량에서도 부정맥에 의한 부작용이 관찰되지 않아 이 특성에 있어서는 사람

과 동물 모델 간의 종 차이가 있음을 시사하며 따라서 실제 이 계열의 약물을 임상 적용시 큰 문제가 없을 것으로 보인다.¹⁹⁾

결 론

본 연구에서는 마취 흰쥐에서 관상동맥 결찰/재관류에 의해 유발된 부정맥에 대한 potassium channel openers (PCOs)의 전기생리학적인 효과를 검색하였다.

1. PVC 발생빈도, 심실빈맥 (VT)의 지속 시간 및 심실세동 (VF)의 발생빈도 증가와 같은 부정맥이 lemakalim과 KR-30450 (30 µg/kg, i.v.) 투여시 증가되는 경향을 나타내었다.
2. Potassium channel blocker인 glibenclamide 투여군 (0.3과 1.0 mg/kg, i.v.)은 부정맥 발현율 (PVC 발생빈도, VF의 지속시간) 감소시키는 약리 작용이 보였다.
3. KR-30450 (30 µg/kg, i.v.) 및 lemakalim (30 µg/kg, i.v.)과 glibenclamide (0.3 mg/kg, i.v.)를 병용 투여한 결과 PCOs에 의한 부정맥 유발 효과는 억제되었다.
4. KR-30450의 대사체인 KR-30818 (30과 100 µg/kg, i.v.) 투여시 lemakalim 투여시와 유사한 부정맥 유발 작용을 나타내었다.

이상의 결과를 종합하면 PCOs인 lemakalim 및 KR-30450은 부정맥 유발 효과가 관찰되었으므로 PCOs의 심근 보호 작용은 부정맥이 적게 나타나도록 용량 선택에 신중을 기해야 할 것으로 간주되고 임상 적용시의 결과를 보다 명확히 예측하기 위해 다양한 동물종을 이용한 실험모델에서의 실험이 요구된다. 또한 PCOs의 부정맥에 대한 약리작용이 길항제인 glibenclamide에 의해 억제되는 것으로 보아 부정맥 유발 작용은 모두 KATP channel을 통한 약리작용으로 인해 나타나는 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구에 사용된 KR-30450, KR-30818과 lemakalim은 한국화학연구소 유정은 박사 연구팀에 의해 합성, 공급되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

1. Hamiton TC, and Weston AH. Cromakalim, ni-

- coranidil and pinacidil novel drugs which open potassium channels in smooth muscle. *Ger. Pharmacol.* 1988; 25: 1-37.
2. Quast U, and Baumlin, Y. Comparison of the effluxes of $^{42}\text{K}^+$ and $^{86}\text{Rb}^+$ elicited by cromakalim in tonic and phasic vascular tissue. *Arch. Pharmacol.* 1988; 388: 319-326.
 3. Donnelly R, Elliott HL, Meredith PA, and Reid JL. Clinical studies with the potassium channel activator cromakalim in normotensive and hypertensive subjects. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; 16: 790-795.
 4. Grover GJ, Dzwonczyk S, Parham CS, and Sleph P. The protective effects cromakalim and pinacidil on reperfusion function and infarct size in isolated perfused rats hearts and anesthetized dogs. *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 1990; 4: 465-474.
 5. Grover GJ, Dzwonczyk S, Parham CS, and Sleph P. Pharmacologic profile of cromakalim in the treatment of myocardial ischemia in isolated rat hearts and anesthetized dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; 16: 853-864.
 6. Grover GJ, Protective effects of ATP sensitive potassium channel openers in models of myocardial ischemia. *Cardiovasc. Res.* 1994; 28: 778-782.
 7. Ripoll C, Lederer WJ, and Nicholas CG. Modulation of ATP-sensitive K^+ channel activity and contractile behavior in mammalian ventricle by the K^+ channel openers Cromakalim and RP 49356. *Am. Soc. Pharmacol. Exp. Thera.* 1990; 255: 429-435.
 8. Nakayama K, Fan Z, Marumo F, and Hiroka M. Interreaction between pinacidil and intracellular ATP concentrations on activation of the ATP-sensitive K^+ current in guinea pig ventricular myocytes. *Circ. Res.* 1990; 67: 1124-33.
 9. Noma A, and Takano M. The ATP-sensitive K^+ channel. *Jpn. J. Physiol.* 1991; 42: 177-189.
 10. Nichols CG, and Lederer WJ. Adenosine triphosphate sensitive potassium channels in the cardiovascular system. *Am. J. Physiol.* 1991; 261: H 1675-H1686.
 11. Bril A, and Man RYK. Effects of the potassium channel activator, BRL 34915, on the action potential characteristics on canine cardiac Purkinje fibers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 253: 1090-1096.
 12. Spinelli W, Follmer C, and Parsons RC. Effects of cromakalim, pinacidil and nicorandil on cardiac refractoriness and arterial pressure in open-chest dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 1990; 179: 243-252.
 13. Chi L, Uprichard ACG, and Lucchesi BR. Pro-fibrillatory actions of pinacidil in a conscious canine model of sudden coronary death. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990; 15: 452-464.
 14. Padriani R, Bova S, Cargnelli G, Piovani D, and Ferrari M. Effects of pinacidil on guinea pig isolated perfused heart with particular reference to the proarrhythmic effects. *Br. J. Pharmacol.* 1992; 105: 715-719.
 15. Fish FA, Prakash C, and Roden DM. Suppression of repolarization-related arrhythmias *in vitro* and *in vivo* by low-dose potassium channel activators. *Circulation.* 1990; 82: 1362-1369.
 16. Spinelli W, Sorota S, Siegal M, and Hoffman BF. Antiarrhythmic effects of the ATP-regulated K^+ current activated by pinacidil. *Circ. Res.* 1991; 68: 1127-1137.
 17. Grover GJ, McCullough JR, Henry DE, Conder ML, and Sleph PG. Anti-ischemic effects of the potassium channel activators pinacidil and cromakalim and reversal of these effects with the potassium channel blocker glyburide. *Am. Soc. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989; 251: 98-104.
 18. Lidbury PS, Cirillo R, and Vane JR. Dissociation of the anti-ischemic effects of cloricromene from its anti-platelet activity. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 110: 275-280.
 19. D'Alonzo AJ, and Grover GJ. Potassium channel openers are unlikely to be proarrhythmic in the diseased human heart. *Cardiovasc. Res.* 1994; 28: 924-925.
 20. Martorana PA, Linz W, Gobel H, and Petry P. Effects of nicaflorol on reperfusion arrhythmia in the isolated working rat heart and on ischemia and reperfusion arrhythmia and myocardial infarct size in the anesthetized rat. *Eur. J. Pharmacol.* 1987; 143: 391-401.
 21. Auchampach JA, Maruyama M, Cavero I, and Gross G. Pharmacological evidence for a role of ATP-dependent potassium channels in myocardial stunning. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 86: 311-319.
 22. Jean E, Pascal B, and Peray PA. Electrophysiologic and arrhythmogenic effects of the potassium channel agonist BRL 38227 in anesthetized dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1993; 22: 722-730.
 23. Liguoro C, Andrew CG, and Benedict RL. Pro-fibrillatory actions of pinacidil in *canis*
 24. Niho T, Notsu T, and Ishikawa H. et al. Study of mechanisms and effects of sodium 5-hydroxydecanoate on experimental ischemic ventricular arrhythmia. *Folia Pharmacol. Japon.* 1987; 89: 155-167.
 25. Chi L, Uprichard AG, and Lucchesi BR. Failure of glibenclamide to protect against ischemic ventricular fibrillation in a canine model of myocardial infarction. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1989; 21: S.89.
 26. Hearse DJ. Reperfusion of the ischemic myocardium. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1977; 9: 605-616.