

## 안지오텐신 II 수용체 길항약 CJ-10513이 고빈도 심실 pacing 견에서의 혈행동태에 미치는 영향

김영훈\* · 정성목 · 신재규 · 최재목 · 정성학 · 배 훈 · 이건호 · 김제학 · 안양수  
제일제당 (주) 종합연구소

### Acute Hemodynamic Effects of CJ-10513, an Angiotensin II Receptor Antagonist, in Dog Treated with High Frequency Ventricular Pacing

Young Hoon KIM\*, Seong Mok JEONG, Jae Kyu SHIN, Jae Mook CHOI,  
Seong Hak JEONG, Hoon BAE, Gun Ho LEE, Je Hak KIM and Yangsoo AN

R&D Center, Cheil Jedang Corp., 522-1, Dokpyong-Ri, Majang-Myon, Ichon-Si,  
Kyonggi-Do 467-810, Korea

(Received November 5, 1997; accepted March 23, 1998)

**Abstract** - Acute hemodynamic effects of CJ-10513, a non-peptide angiotensin II receptor antagonist, were examined in mongrel dogs treated with high frequency ventricular pacing for one week. Rapid ventricular pacing reduced mean blood pressure (mBP), LVDP/dt and cardiac output (CO), and increased the left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP). Continuous infusion of CJ-10513 at doses of 10 and 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , respectively, for 30 minutes reduced mBP, LVEDP and myocardial oxygen consumption rate ( $\text{MVO}_2$ ) and shifted the cardiac function curve (CO-LVEDP curve) to the left in this dog model. In conclusion, CJ-10513 decreased the preload and afterload and increased the cardiac function in dogs with pacing-induced heart failure.

**Keywords** □ CJ-10513, angiotensin II receptor antagonist, high frequency ventricular pacing, hemodynamic parameters, dog

Renin-angiotensin system (RAS)은 생체내에서 혈압의 조절 및 전해질대사에 있어서 중요한 역할을 하고 있는 조절계로 renin, angiotensinogen, angiotensin I(A I), angiotensin II(A II) 등으로 구성되어 있다. RAS중 가장 중요한 작용물질인 A II는 혈관평활근, 심장, 부신피질 및 수질, 신장, 뇌, 간장 등의 조직수용체( $\text{AT}_1$ ,  $\text{AT}_2$ )에 결합하여 혈관수축 작용 및 부신피질에서의 aldosterone 분비촉진 작용뿐만 아니라 혈관평활근 및 심근세포의 증식 촉진작용 등을 나타낸다. 특히 고혈압(Steinbery 등, 1993), 경피적 관상동맥형성술(PTCA) 후의 재협착(Kawamura 등, 1993), 심실비대, 심실확장, 심부전 등의(Yamagishi 등, 1993) 순환기질환의 병태생리와 A II가 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져(稻田義行 등, 1994) 이의 생성 또는 작용을 억제하는 것에 의해 순환기 질환에 대한 치료약을 개발하려는 노력이 계속되어

왔다(Dudley 등, 1993; Van Meel 등, 1993). 특히 심부전 상태에서는 RAS가 활성화 되어 그 병태생리에 있어서 중요한 역할을 하고 있음이 밝혀져 있고, 실제로 ACE 저해제나 A II 수용체 길항제가 심부전 동물 모델과 심부전 환자에 있어서 혈행동태의 개선 및 치사율 저하효과를 나타내는 것이 인정되었다(Sweet 등, 1987; Raya 등, 1991). 한편, A II 수용체에 직접 작용하여 A II의 작용을 억제하는 A II 수용체 길항약은 1976년 일본 다계다약품에 의해 처음으로 A II 수용체에 길항작용이 있는 non-peptide 화합물이 알려진 이래, 1995년 세계 최초의 A II수용체 길항약 Losartan (Dup-753, Cozzar<sup>®</sup>)이 시판되었고 연이어 Valsartan, Irbesartan이 출시되었으며, 현재에는 30종류 이상의 화합물이 고혈압 및 울혈성 심부전을 치료영역으로 하여 연구개발되고 있다.

CJ-10513(2-[2'-[N-butyl-N-[4-[(2'-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl]]carbamoyl ethyl] b-enzoic acid)은 제일제당에서 합성한

\* To whom correspondence should be addressed.

화합물로 *in vitro*에서 A II 수용체 결합 및 토끼 대동맥 적출표본의 A II에 의한 혈관수축을 농도 의존적으로 억제하였고, rat에서 A II에 의한 승압 반응을 억제하였으며 신성고혈압쥐(renal hypertensive rat, RHR)에서도 강압작용을 나타냄이 확인되었다. 본 논문에서는 CJ-10513의 혈압강화작용 이외에 기타 심순환기에 대한 추가적 약효를 확인하기 위하여 고빈도 pacing에 의해 유도된 심부전 전에 있어서 심기능 개선효과를 관찰하였다.

## 실험재료 및 방법

### 심부전 건의 제작 및 혈행 동태학적 parameter의 측정

본 시험에 이용한 protocol을 Fig. 1에 요약하였다.

체중 10-20 kg의 잡견을 thiopental sodium(25 mg/kg, iv)으로 도입마취시키고 기관 튜브를 삽입한 후 흡입마취기를 연결하여 isoflurane(Forane®, 大日本製藥(株), 일본, 0.5-1.5% of a gas mixture of 50% O<sub>2</sub>+50% N<sub>2</sub>O, 20 ml/kg, 18회/min)으로 지속흡입마취를 유지하였다. 완전한 외과마취기에 도달했음을 확인한 후에 무균적으로 우측 제 5늑간을 절개 개흉한 후 심장의 우심실벽에 pacemaker용 전극(Tempora-

ry myocardial stimulation leads. TME.Z. bipolar, OSYP-KA MEDIZINTECHNIK, Germany)을 설치하고 전극의 선단을 피하터널을 통하여 흉벽에 노출하여 고정시켰다. 일주 후 수술로부터 회복된 다음 상술한 바와 같이 마취한 후 좌측 총경동맥에 Millar catheter(MPC-500, Millar Instrument Inc., USA)를 삽입하고 좌심실 내압(left ventricular pressure, LVP), 좌심실확장말기압(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)을 측정하였다. 좌심실내압의 1차 미분값인 LVdP/dt는 미분 adaptor(N-5077, 일본전기, 일본)를 사용하여 측정하였다. 또, 전신 혈압은 Millar catheter를 대동맥에 삽입하여 측정하였으며 혈압맥파로부터 tachometer(N-4778, 일본전기)를 통하여 심박수(heart rate, HR)를 측정하였다. 평균폐동맥압(mean pulmonary artery pressure, mPAP), 평균우심방압(mean right atrial pressure, mRAP), 폐동맥설입압(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)은 좌측 외경정맥에 Swan-Ganz catheter(5F thermodilution catheter, TC-504, 일본전기)를 우심방을 경유하여 폐동맥에 삽입하여 측정하였으며 심박출량(cardiac output, CO)은 thermodilution 원리에 의하여 측정하였다. 이러한 항목의 기록은 polygraph(Nihon Kohden, 일본)의 계제하에 열펜식

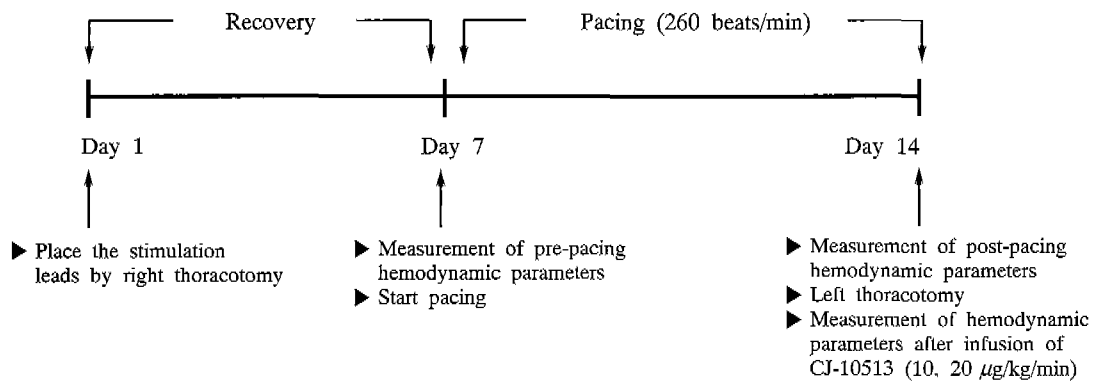


Fig. 1. Schematic diagram of experimental protocol.

Table I. Changes of hemodynamic parameters in dogs treated with high frequency pacing (260 beats/min) for 7 days

Hemodynamic parameter	pre-pacing	post-pacing
Mean blood pressure (mmHg)	119.0±4	83.0±9.0
Heart rate (beats/min)	114.7±10.1	117.3±5.4
Cardiac output (L/min)	2.36±0.14	1.6±0.24
Cardiac index (ml/min/kg)	157.1±30.9	109.8±30.5
Left ventricular end diastolic pressure (mmHg)	8.0±3.1	12.9±4.0*
LVdP/dt (mmHg/sec)	2333.0±290	1200.0±152.0
Total peripheral resistance (mmHg/L/min)	0.81±0.12	0.85±0.19
Pulmonary capillary wedge pressure (mHg)	9.8±1.6	15.3±0.9*
Pulmonary vascular resistance (mmHg/L/min)	0.12±0.03	0.25±0.06
Mean pulmonary arterial pressure (mmHg)	18.0±3.1	23.5±1.5
Mean right atrial pressure (mmHg)	4.2±1.0	8.7±0.3

Each value represents mean ± S.E. \*p<0.05.

recorder(Recti-Horiz-8K, Sanei Co. 일본)를 사용하여 기록하였다. 각 항목은 1주일 동안 260 beats/min의 pacing (Pace-maker, PACE100H, OSYPKA, Germany)에 의한 심부전 유도 전후에 측정하였다. 이러한 항목의 변화를 지표로 심부전 상태를 확인 선별하여 시험에 사용하였다.

**심근 산소 소비량의 측정**

상기와 같은 항목의 측정에 의해 심부전상태가 확인된 견의 좌측 제 5 늑간을 절개 개흉한 상태에서 좌측 총경동맥으로부터 좌심실내에 Millar catheter를 삽입하여 LVP, LVEDP 및 LVdp/dt를, 좌측 외경정맥으로부터 Swan-Ganz

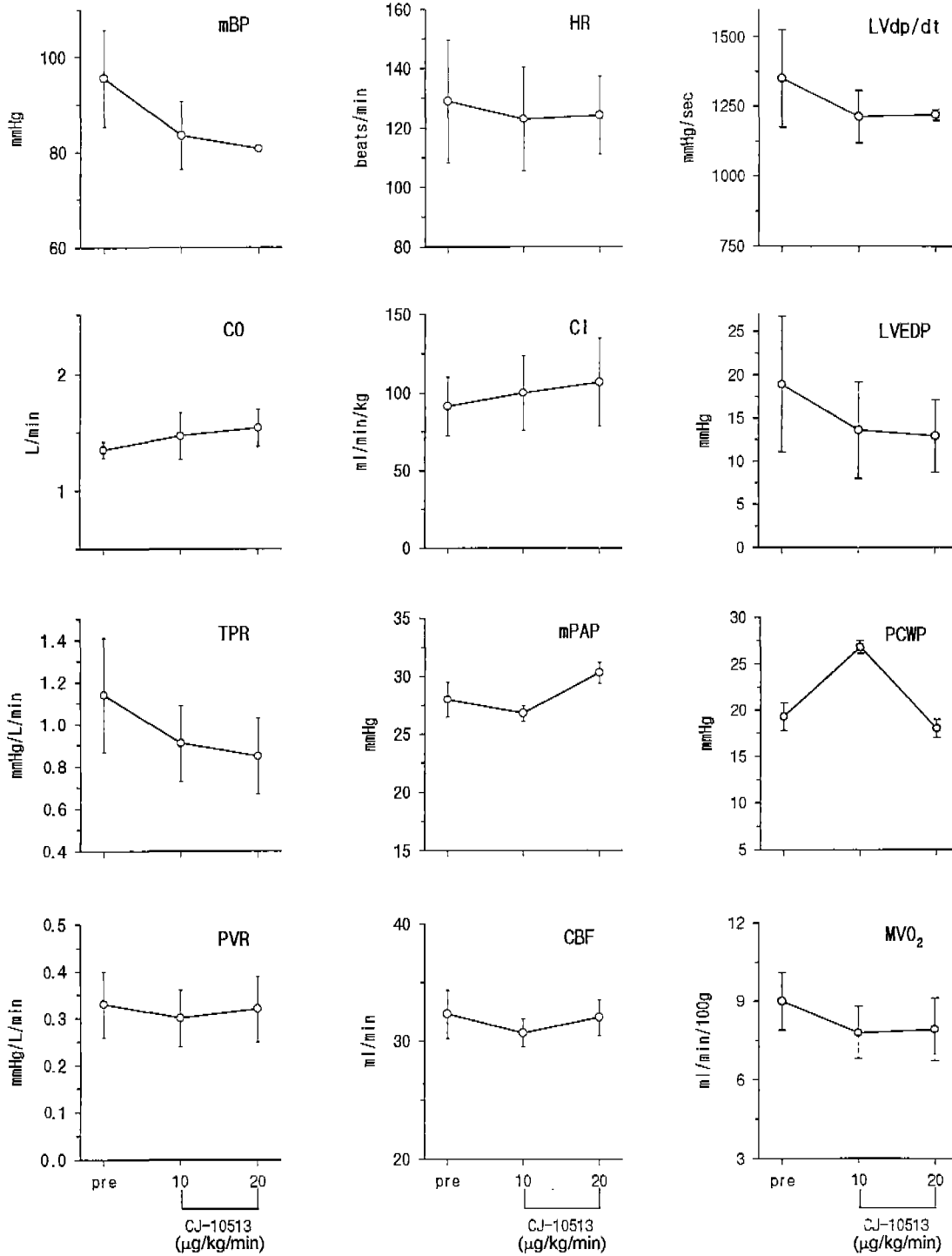


Fig. 2. Acute hemodynamic effects of CJ-10513 in dog treated with high frequency ventricular pacing for 7 days.

catheter를 삽입하여 mPAP, CO, PCWP 및 mRAP를 우측 대퇴동맥으로부터 mBP와 HR을 측정하였다. 또한 심근산소소비량(myocardial oxygen consumption rate,  $MVO_2$ )을 측정하기 위하여 관상동맥의 LCX 기시부의 일부를 박리하여 전자혈류계(MFV-2100, 일본광전, 일본)를 장착하고 관상동맥 혈류량(coronary blood flow, CBF)을 측정하였다. 동맥혈액은 대동맥에서, 정맥혈액은 LCX말초의 정맥으로부터 채혈한 후 즉시 CO-Oxymeter(IL-482, 이강상사, 일본)를 사용하여 산소분압을 측정하였다. 이러한 항목을 측정하여 약물투여전 baseline 값으로 한 후, 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 CJ-10513을 30 분간, 연속해서 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 의 CJ-10513를 30분간 정맥주입하고 각각의 시점에서 각 항목의 변화를 관찰하였다. 전신말초혈관저항(total peripheral resistance,  $TPR=mBP/CO$ ), 폐혈관저항( $PVR=mPAP/CO$ ), 심계수( $CI=CO/\text{body weight}$ )는 계산에 의해 산출하였다. 실험종료 후 심장을 적출하여 관상동맥 LCX에 2% Evans blue액을 주입하여 Evans blue에 염색된 심장 부위의 중량을 측정하였다. 심근산소소비량은  $MVO_2=CBF/\text{염색된 좌심실 무게(g)} \times 10 \times (\text{Arterial } O_2\% - \text{Venous } O_2\%)$ 의 식으로 계산하였다.

#### 통계 처리

Pacing 전후에 혈행동태학적 parameter의 비교는 t-검정을 하였고 CJ-10513의 정맥주입시의 변화는 ANOVA on repeated measurement 검정에 의해 비교하였다.

## 결 과

### 고빈도 pacing에 의한 hemodynamic parameter의 변화 (Table I)

일주간의 고빈도 pacing(260 beats/min)에 의해 mBP는  $119 \pm 4$  mmHg에서  $83 \pm 9$  mmHg로, LVdP/dt는  $2333 \pm 290$  mmHg/s에서  $1200 \pm 152$  mmHg/sec로, CO는  $2.36 \pm 0.14$  L/min에서  $1.60 \pm 0.24$  L/min로 감소하였다. LVEDP는  $8.0 \pm 3.1$  mmHg에서  $12.9 \pm 4.0$  mmHg로, PCWP는  $9.8 \pm 1.6$  mmHg에서  $15.3 \pm 0.9$  mmHg로 mRAP는  $4.2 \pm 1.0$  mmHg에서  $8.7 \pm 0.3$  mmHg로 증가하였다. 특히 LVEDP와 PCWP는 pacing전후에 유의차가 있었다(Table I). 그러나, TPR과 HR에는 변화가 없었다.

### 심부전 견에 있어서 CJ-10513의 작용(Fig. 2)

CJ-10513을 10과 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  정맥주입한 후 mBP는  $95.6 \pm 10.1$  mmHg에서 각각  $83.5 \pm 7.1$  mmHg,  $80.8 \pm 0.8$  mmHg로 강하하였으며, LVEDP는  $18.9 \pm 7.8$  mmHg에서 각각  $13.6 \pm 5.6$  mmHg,  $12.9 \pm 4.2$  mmHg로 감소하였다. 또한,  $MVO_2$ 는  $9.0 \pm 1.1$  ml/min/100 g에서 각각  $7.8 \pm 1.0$  ml/min/100 g,  $7.9 \pm 1.2$  ml/min/100 g으로 감소하였으며 TPR은  $1.14 \pm 0.2$  mmHg/L/min에서 각각  $0.91 \pm 0.18$  mmHg/L/min,  $0.85 \pm 0.18$  mmHg/L/min로 감소하였다. 한편, CO는  $1.35 \pm$

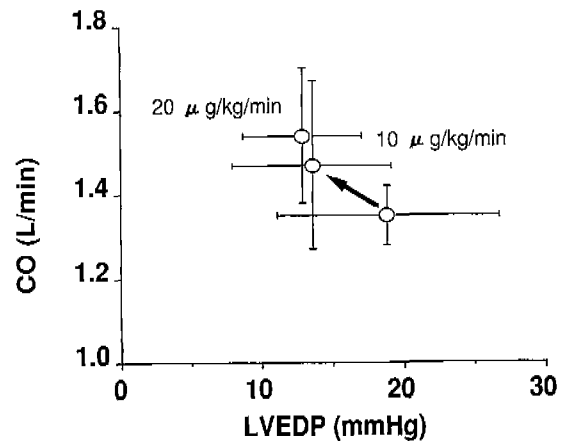


Fig. 3. Effect of CJ-10513 on CO-LVEDP curve in dog treated with high frequency ventricular pacing for 7 days.

$0.07$  L/min에서 각각  $1.47 \pm 0.20$  L/min,  $1.54 \pm 0.16$  L/min로 증가하였지만 HR, PVR, CBF 등은 변화하지 않았다. CJ-10513의 정맥주입은 CO-LVEDP 곡선(심기능 곡선)을 좌상방으로 이동시켰다(Fig. 3).

## 고 찰

Pacing 유발 심부전 견에 있어서 CJ-10513의 정맥내 주입효과를 관찰하였다. 260 beats/min의 pacing을 7일간 실시한 후 mBP, LVdP/dt, CO는 각각 31%, 49%, 32% 감소하였다. 또 mPAP, PCWP, LVEDP, mRAP 등이 각각 30%, 61%, 61%, 107% 증가하여 심수축력의 저하 및 전부하의 증가와 같은 심부전의 sign을 나타내었다. 그러나 식욕부진, 복수 또는 흉수의 저류등은 나타나지 않았는데 이는 pacing 기간이 짧았기 때문인 것으로 생각된다.

ACE 저해제와  $AT_1$  수용체 길항약이 심실확장, 심부전, 심근경색후에 치사율 등을 줄이는 효과가 있음은 잘 알려져 있다(Gay 등, 1990; Raya 등, 1991). 또한, A II는 배양 심근세포에서의 단백질합성과 그 성장을 촉진시키는 것이 알려져 있다(Aceto 등, 1990). Yamagishi 등은(1993) 관상동맥 결찰에 의해 심근경색을 일으킨 rat에 TCV-116과 delapril을 경구투여한 후 혈행동태의 변화를 관찰하고 심실조직내의 A II 함량을 측정한 결과, mBP의 감소, 심실무게의 감소, LVEDP의 감소 등의 변화와 함께 심실내 A II 함량의 감소도 확인함으로써 심장의 RAS(특히 A II)의 활성화와 심실 확대, 심근 경색, cardiac remodeling 등과 밀접한 관계가 있다고 하였다. 이러한 사실로부터 심장에 존재하는 국소 RAS는 심장질환의 병태생리에서 중요한 역할을 하며 이를 조절함에 의해 울혈성 심부전등의 치료제 개발이 활발히 진행되고 있다.

A II 수용체 길항약인 CJ-10513(10, 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )의 정

맥내 지속주입은 pacing 부하에 의해 저하된 심박출량을 증가(9%, 14%) 시켰으며 상승한 LVEDP를 29%, 32% 그리고 TPR을 각각 21%, 26% 감소시켰고, 전부하 및 후부하의 경감작용을 나타내었다. 이러한 시험 결과는 Raya 등이 (1993) A II 수용체 길항약인 Dup-753을 rat 심부전모델에 투여하여 LVEDP 감소를 확인한 결과와 Ito 등이(1993) TCV-116을 고빈도 pacing에 의한 전 만성심부전 모델에서 심기능 개선 효과를 확인한 보고, 그리고 같은 전모델에서 Valsartan이 LVEDP의 감소 효과를 나타낸 것과 같은 결과와 일치하는 것이다(Yamamoto 등, 1997). A II 수용체 길항약의 이러한 심기능 개선효과는 말초혈관의 확장 작용에 의한 후부하의 감소와 심장장애시의 심장의 적응 과정에서 일어나는 A II 작용의 항진을 차단하여 전부하를 감소시키기 때문인 것으로 알려져 있다(Raya 등, 1991; Yamamoto 등, 1997). 또한 CJ-10513의 투여에 의해 심근 산소소비량도 15% 감소하였는데 이는 전부하 및 후부하의 감소에 따라 심장의 work load가 경감되었기 때문인 것으로 사료된다. 또한, CJ-10513의 정맥주입은 심기능곡선(CO-LVEDP 곡선)을 좌상방으로 이동시켜 심기능 개선 효과를 나타내었다. 본 시험을 통하여 CJ-10513의 심부전 개선효과를 관찰할 수 있었지만, 보다 확실한 심부전 개선효과를 관찰하기 위해서는 2주 이상의 pacing에 의한 심부전 유도와 장기간에 걸친 약물의 경구투여에 의한 hemodynamic parameter의 변화를 관찰해야 할 것으로 사료된다.

### 참고문헌

- Accto, J. F. and Baker K. M. (1990). [Sar<sup>1</sup>]angiotensin II receptor mediated stimulation of protein synthesis in chick heart cells. *Am. J. Physiol.* **258**, H806-H813.
- Dudley, D., and Hamby, J. M. (1993). Recent advances in angiotensin II receptor antagonists. *Current opinion in therapeutic patents.* 581-596.
- Gay, R. G. (1990). Early and late effects of captopril treatment after large myocardial infarction in rats. *J. Am. Coll. Cardiol.* **16**, 967-977.
- Ito, K., Kitayoshi, T., Igata, H., Kito, G. and Goto, Y. (1993). Effect of TCV-116, a novel non-peptide angiotensin II receptor antagonist, on chronic congestive heart failure. *Jpn. J. Pharmacol.* **61**(suppl I), 169 P.
- Kawamura, M., Terashita, Z., Okuda, H., Imura, Y., Shino, A., Nakao, M. and Nishikiwa, K. (1993). TCV-116, a novel angiotensin II receptor antagonist, prevents intimal thickening and impairment of vascular function after carotid injury in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* **266**(3), 1664-1669.
- Raya, T. E., Fonken, S. J., Lee, R. W., Daughterty, S., Goldman, S., Wong, P. C., Timmermans, P. B. M. W. M., and Morkin, E. (1991). Hemodynamic effects of direct angiotensin II blockade compared to converting enzyme inhibition in rat model of heart failure. *American Journal of Hypertension.* **4**, 334S-340S.
- Steinberg, M. I., Weist, S. A. and Palkowitz, A. D. (1993). Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *Cardiovascular Drug Review.* **11**(3), 312-358.
- Sweet, C. S., Emmert, S. E., Stabilito, I. I., and Ribeiro L. G. T. (1987). Increased survival in rats with congestive heart failure treated with enalapril. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* **10**, 636-642.
- The CONSENSUS Trial Study Group (1987). Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* **316**, 1429-1435.
- Van Meel, J. C. A., Hael, E. N., Narr, B., Ries, U., and Weinen, W. (1993). Angiotensin II receptor antagonists. *Arzneimittel Forschung Drug Research* **43**(1), 242-246.
- Yamagishi, H., Kim, S., Nishikimi, T., Takeuchi, K. and Takeida, T. (1993). Contribution of cardiac renin-angiotensin system to ventricular remodeling in myocardial-infarcted rats. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **25**, 1369-1380.
- Yamamoto, S., Hayashi, N., Kometani, M. and Nakao, K. (1997). Pharmacological profile of Valsartan, a non-peptide angiotensin II type 1 receptor antagonist. 5th Communication: Hemodynamic effects of Valsartan in dog heart failure models. *Arzneimittel Forschung Drug Research* **47**(5), 630-634.
- 稻田義行, 和田岳夫, 紫生田美子, 西川浩平 (1994). 非ペプチド アンジオテンシン II 受容體拮抗薬. *日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.)* **104**, 217-228.