

## SHR에 $\alpha$ -Methyldopa를 Timolol 또는 Labetalol과 병용투여시 血壓降下効果에 관한 研究

金鍾沂 · 許仁會 · 金在完\*

中央大學校 藥學大學 · 德成女子大學 藥學部\*

(Received May 2, 1981)

Jong Kee Kim, In Hoi Huh and Jae Wan Kim\*

College of Pharmacy, Choong Ang University Seoul 151 and Department of Pharmacy, Duck Sung Women's College\*, Seoul 132, Korea

### Antihypertensive Effect of $\alpha$ -Methyldopa Administered Concurrent with Timolol or Labetalol in SHR.”

**Abstract**—The antihypertensive effect of  $\alpha$ -methyldopa administered concurrently with timolol or labetalol were studied with spontaneously hypertensive rats (SHR). Every drugs were administered orally once a day after prechecking the systolic blood pressure and heart rate of SHR. The blood pressure and heart rate of SHR were significantly decreased in groups of combination while those of non-combination groups were fallen slightly. Compared with control group, the significant changes of blood pressure was observed in group of  $\alpha$ -methyldopa with timolol(100mg+2mg/kg)and  $\alpha$ -methyldopa with labetalol (100mg+12.5mg/kg). The group of  $\alpha$ -methyldopa with timolo 1 (100mg+1.0mg/kg) reduced blood Pressure in similar degree as manifested in group of  $\alpha$ -methyldopa with labetalol (100mg+50mg/kg.). In the group that  $\alpha$ -methyldopa was administered concurrently with timolol, the maximum antihypertensiveeffect and heart rate decreasing effect were appeared after 3hr and 1hr of administration respectively and those effects in group of  $\alpha$ -methyldopa with labetalol were appeared after 6hr of administration. The acute oral toxicity test was performed using albino mice with  $\alpha$ -methyldopa alone,  $\alpha$ -methyldopa with timolol (100:1) and  $\alpha$ -methyldopa with labetalol (4:1), and was found that the LD<sub>50</sub> of  $\alpha$ -methyldopa alone was 1104 mg/kg,  $\alpha$ -methyldopa with timolol (100:1) was 1115 mg/kg and  $\alpha$ -methyldopa with labetalol (4:1) was 354 mg/kg.

$\alpha$ -Methyldopa( $\alpha$ -methyl 3,4 dihydroxy phenylalanine)는 Sourkes<sup>1)</sup> 등에 의해 강력한 decarboxylase 억제효과가 있음이 알려졌고 1955년 Stein 등<sup>2)</sup>에 의해 합성, 보고된후, Oates 등<sup>3)</sup>이 최초의 임상실험을 통해서  $\alpha$ -methyldopa가 인체에서 aromatic amino acid의 decarboxylation을 억제하여 효과적인 강압작용이 있음을 보고하였다.

그러나  $\alpha$ -methyldopa가 decarboxylase를 억제하여 강압작용을 나타낸다는 이론에 대해 Sjoerdsma 등<sup>4)</sup>은 강력한 decarboxylase 억제효과를 가진 carbidopa ( $\alpha$ -hydrazino methyldopa)는 동물과 인체 모두에서 강압효과가 없음을 발표했다. 또한 Porter<sup>5)</sup> 등에 의한  $\alpha$ -methyldopa 및 그와 관련된 화합물이 뇌와 말초장기에서 catecholamine을 고갈시키므로써 강압작용을 나타낸다고한 이론에 대해 Stone등<sup>6,7)</sup>은 개의 부신에서는 예외였음을 보고했으며 Day 및 Rand등<sup>8)</sup>이 발표한 말초위전달물질로서의  $\alpha$ -methyldopa의 작용기전 설명에 대해 Henning 등<sup>9)</sup> 및 Smith 등<sup>10)</sup>은  $\alpha$ -methyldopa의 주작용부위는 말초가 아니고 중추신경계라고 보고했다.

이상과 같이  $\alpha$ -methyldopa의 작용기전은 아직 확실히 규명되지 않았으나  $\alpha$ -methyldopa의 강압효과는 Oates 등<sup>3)</sup>의 보고이후 많은 학자들에 의해 그 유효성이 입증되었고<sup>11), 12), 13)</sup> 단독 혹은

이뇨제 등 기타 제제의 병용투여시<sup>14~16)</sup> 경증에서 중증 고혈압에<sup>17~19)</sup>까지 유효함이 알려졌다. 또한 Smith 등<sup>10)</sup>은  $\alpha$ -methyldopa의 강압효과는 propranolol에 의해 억제되지 않고 또  $\alpha$ -adrenergic blocking agent에 의해서 강압효과가 지속된다고 보고하였다.

한편, timolol maleate((-)-1-(tert butyl amino)-3[(4-morpholino-1,2,5 thiadiazol-3-yl)oxy]-2-propanol maleate (1:1) salt)는 Scriabine 등<sup>20)</sup>이  $\beta$ -receptor blocking activity가 propranolol 보다 훨씬(약 6 배) 강하지만 negative inotropic action은 약한, 새로운  $\beta$  blocker로 보고한 이후 Ulrych 등<sup>21)</sup>과 Poole-Wilson 등<sup>22)</sup> 및 Franciosa 등<sup>23)</sup>에 의해서 임상적 관찰이 이루어졌고, 또한, timolol maleate는 membrane stabilizing effect 및 intrinsic sympathomimetic activity가 거의 없는 비교적 순수한  $\beta$ -blocker임이 알려졌다. 또 Alcocer 등<sup>24)</sup>은 timolol maleate가 경증 및 중증도의 고혈압환자에서 강압효과가 있으며 또, 강력한 negative chronotropic effect에 의해 휴식 시 박동수를 감소시키기를 보고 했으며, Franciosa 등<sup>25)</sup>은 timolol maleate를 장기간 투여시 현저히 심박출량을 감소시키지 않으면서 강압작용을 나타낸다고 했고, G-Lohmöler 등<sup>26)</sup>도 경증 및 중증도의 고혈압환자에서 timolol maleate가 안전하고도 유의성있는 강압효과가 있음을 보고 했다.

Labetalol hydrochloride (5- 1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl) amino] ethyl salicylamide)은 Farmer 등<sup>27)</sup>에 의해  $\alpha$ -와  $\beta$ -receptor에 대한 상경적 길항제로 보고되었으며, Prichard 등<sup>28)</sup>에 의해서 고혈압치료에 이용되었다.

그후, Kane 등<sup>29)</sup>은 labetalol이 경증 및 중증도의 고혈압에, 또, Prichard 등<sup>30)</sup>은 장기요법을 통해서 내성없이 고혈압에 유효함을 각각 발표하였으며, Lehtonen 등<sup>31)</sup>은 labetalol (800mg/day)이 인체의 standing 및 lying systolic blood pressure를 propranolol(320mg/day) 보다 유효하게 하강시키지만 평균 박동수의 저하효과는 propranolol에 비해 약하다고 보고했다.

필자는,  $\alpha$ -methyldopa와 timolol, 또  $\alpha$ -methyldopa와 labetalol을 3가지의 서로 다른 비율로 혼합투여시 강압효과를 관찰하기 위하여, Tabei 등<sup>32)</sup>에 의해 고혈압치료제의 실험동물로 사용될 수 있음이 입증된 spontaneously hypertensive rats (SHR)를 사용하여 실험한 성적과, 본실험에 사용된 혼합예 중  $\alpha$ -methyldopa와 timolol을 100:1의 비율(100mg+1.0mg/kg/day)로, 또,  $\alpha$ -methyldopa와 labetalol을 4:1의 비율(100mg+25mg/kg/day)로 혼합투여 했을때의 경구급성 독성실험을 하여 얻은 성적을 보고하고자 한다.

## 實驗方法

**실험재료 :**  $\alpha$ -methyldopa (이하  $\alpha$ -MD)는 일약약품에서 제공받았으며 timolol maleate (이하 timolol)는 대한중의제약, labetalol hydrochloride(이하 labetalol)는 종근당에서 각각 제공받았음.

**실험방법 :** 1) SHR의 수축기 혈압 및 심박동수의 측정.

서울대학교 치과대학 생리학교실에서 사육하고 있는 외견상 건강하다고 생각되는 체중 260~330gm(평균체중 : 295gm)의 Okamoto-Aoki strain SHR를 사용하여 1군에 6마리씩, 총 11군으로 나누어 실험하였으며 본 실험기간 동안 특별히 사료 및 음료수 공급에는 제한을 두지 않았다.

각군에 투여된 약물의 투여용량 및 병용투여시의 혼합비는 Table I과 같고, 각 약물은 매일 실험전에 증류수에 용해한 수용액을 1일 1회 경구투여 했다.

각 군은 약물투여전에 미리 수축기 혈압 및 심박동수를 측정한 후 상기 용량의 각 약물을 경구로 투여했으며, SHR의 혈압 및 심박동수의 측정은 pneumatic pulse transducer가 부착된 physiograph projector model type PMP-4A (E & M Instrument Co., Inc-Nacrc Co Company)를 사용하여, Levy등<sup>33)</sup>과 동일한 방법으로 SHR의 꼬리 등맥에서, 약물을 경구투여 한후, 1, 3, 6, 9 시간에서 측정하였고 혈압 및 심박동수의 계산은 각 마리당 4~5회씩 반복 측정하여 그 평균치로 결정했다.

#### 2) 경구급성독성실험 (LD<sub>50</sub> 산출)

체중 17~20gm의 mice를 사용하여 6 마리를 1 군으로 하여  $\alpha$ -MD군과  $\alpha$ -MD+timolol군 및  $\alpha$ -MD+labetalol 군으로 나누어 실험하였으며 각 약물은,  $\alpha$ -MD 군은 0.25, 0.5, 1.0, 3.0gm/kg을,  $\alpha$  MD+timolol 군은 100:1의 비율로 혼합한 양으로 0.253, 0.505, 1.01, 2.02, 3.03gm/kg, 그리고  $\alpha$ -MD+labetalol군은 4:1의 비율로 혼합한 양으로 0.063, 0.125, 0.375, 0.625, 1.25gm/kg을 각각 수용액으로 하여 경구투여후 7일간 사망율 및 독성증상을 관찰했다.

LD<sub>50</sub>은 Behrens-Kaerbar법에 의해 계산했다.

### 實驗結果 및 考察

**혈압에 미치는 영향:** 본 실험을 통해서 얻은, 각 군의 약물투여후 1, 3, 6, 9 시간에서의 SHR의 하강된 꼬리등맥혈압(이하혈압)의 평균치는 Table I과 같다.

본 실험에서,  $\alpha$ -MD 100mg/kg/day 및 200mg/kg/day를 단독 투여한 군에서는 최고 강압효과가 모두 약물투여후 3 시간에서 나타났다.

Henning 등<sup>9)</sup>은 흰쥐에서  $\alpha$ -MD 200mg/kg (*i.p.*) 했을 때가 100mg/kg (*i.p.*) 보다 평균동맥압의 하강효과가 더 크다고 했으나, Smith 등<sup>10)</sup>은 rat에서  $\alpha$ -MD 100mg/kg(*i.p.*) 투여 3 시간후에서, 400mg/kg (*i.p.*) 때보다 강압효과가 더 현저하다고 했다. 이것은 다량 투여시 대사물 methyl norepinephrine이 저혈압효과에 길항하는 것이라 설명했다. 본실험에서 200mg/kg(*p.o.*)가 100mg/kg(*p.o.*) 시보다 강압효과가 크게 나타났다.

Timolol 2mg/kg/day 단독투여군은 약물투여후 1 시간에서는 혈압이 5.6mmHg 하강하여 통계학적으로, 대조군에 비해 유의성이 없는 경미한 강압효과를 보였으며, 그후부터는 약물투여전보다 약간씩 혈압이 상승하였다. 이것은 Sweet등<sup>34)</sup>이 SHR에 timolol 1.25mg/kg/day를 경구투여시 강압효과가 약물투여후 2 일째부터 나타났다고 보고한 점과, Riley 등<sup>35)</sup>이 SHR에 timolol 2mg/kg/day를 경구투여했을 때 안정동맥혈압을 하강시키지 않는다고 보고한 점에 비추어 timolol 2mg/kg/day 용량으로 혈압억제효과는 기대하기 어려울 것으로 사료된다.

한편,  $\alpha$ -MD와 timolol을 100mg+0.5mg/kg/day (200:1) 및 100mg+1.0mg/kg/day (100:1)로 혼합투여한 VI 군과 V 군에서는 투여후 3 시간에서 혈압이 유의성있게 하강하였으며, V 군에서는 강압효과가 약물투여후 9 시간까지도 그대로 유지되었다. 또한, 동약물들을 100mg+2mg/kg/day (50:1)로 혼합투여한 IV군에서는 투여후 6 시간에서 혈압이 약물투여 전보다 38mmHg ( $P<0.05$ ) 감소된 것으로 나타나, 하강효과가 현저히 지속됨을 보여주었다. 이러한 결과는 Smith 등<sup>10)</sup>이 보고한,  $\alpha$ -MD의 강압효과는 adreno receptor blocking agent에 의해 억제되지 않을 뿐만 아니라 오히려 강압효과가 지속된다는 점과 일치됨을 알 수 있었다.

Labetalol 50mg/kg/day를 단독투여한 VII 군에서는 약물투여후 1, 3, 6 시간에서 혈압이 각각 21.7, 18.3( $P<0.05$ ), 13.6 ( $P<0.05$ ) mmHg 하강 하였으나 9 시간후에는 약물투여전보다 약간 증

Table I—Effect on systolic blood pressure in SHR.

Drug	Dosage (mg/kg/day)	Group	Prechecking	Systolic blood pressure (mmHg) <sup>c)</sup>			
				1 hr	3 hr	6 hr	9 hr
Control		Control	a) 171.4	+0.9	+10.0	+1.3	+4.8
			b) 4.1	3.1	2.8	4.2	6.3
$\alpha$ -methyldopa	100	I	167.0	-5.5	-9.8*	-6.5	-9.1
			6.5	7.9	3.8	1.4	4.9
$\alpha$ -methyldopa	200	II	173.8	-8.7	-22.3*	-19.8	-2.1
			5.0	17.2	10.2	15.0	7.2
Timolol	2	III	178.9	-5.6	+8.6	+3.7	+2.7
			3.5	6.9	6.2	6.4	2.0
$\alpha$ -methyldopa+	100+	IV	163.2	-16.7	-17.7*	-7.6	+1.9
			3.9	8.3	7.0	7.3	10.9
$\alpha$ -methyldopa+	100+	V	184.1	-23.8*	-25.4*	-23.1*	-24.5
			8.4	3.9	5.1	6.1	8.4
$\alpha$ -methyldopa+	100+	VI	180.7	-22.6*	-26.1*	-38.0*	-34.2*
			6.6	8.9	5.9	9.3	8.2
Labetalol	50	VII	170.5	-21.7	-18.3*	-13.6*	+6.1
			6.1	12.5	5.2	2.7	13.7
$\alpha$ -methyldopa+	100+	VIII	176.3	-20.8*	-23.1*	-27.9*	-33.3*
			3.9	2.5	4.7	5.9	3.8
$\alpha$ -methyldopa+	100+	IX	171.2	-9.8	-26.0*	-27.0*	-17.1*
			3.2	7.2	6.4	6.7	8.2
$\alpha$ -methyldopa+	100+	X	189.2	-24.4*	-23.8*	-32.1*	-11.3
			5.4	6.2	6.1	3.4	4.4

a) mean

b) standard error

c) blood pressure change after drug administration

\* significant at  $P < 0.05$  vs. control group

가(6.1mmHg)됨을 보여 주었다. 이 군에서 나타난 강압효과는, DOCA-hypertensive rats에서 labetalol을 10, 30, 100mg/kg을 경구투여시 강압효과는 투여용량에 따라 20~65mmHg로 나타났다는 보고와 비슷하였다.

$\alpha$ -MD와 labetalol을 100mg+12.5mg/kg/day (8:1)로 혼합투여한 VIII군에서는 약물투여후 1, 3, 6, 9시간에서 각각 20.8 ( $P < 0.05$ ), 23.1 ( $P < 0.05$ ), 27.9 ( $P < 0.05$ ), 33.3 ( $P < 0.05$ ) mmHg 하강한 것으로 나타나, 강압효과가 커지면서 아울러 지속효과를 보여 주었고 100mg+25mg/kg/day (4:1) 및 100mg+50mg/kg/day(2:1)로 혼합투여한, IX군 및 X군에서는 투여후 6시간에서 최대강압효과를 나타내었다.

이와같이,  $\alpha$ -MD+labetalol 혼합 사용할때가 이들을 각각 단독 투여시 보다 강압효과가 우수하고, 지속효과를 나타낸것은 Smith 등<sup>10)</sup>의  $\alpha$ -MD는  $\alpha$ -receptor blocking agent의 강압작용을 증가시키고 또 지속시킨다는 보고와 일치된 것으로 사료된다.

이상과 같이 본 실험에서는  $\alpha$ -MD, timolol, labetalol을 단독 사용시 보다는, 이들을 병용투여시 강압효과가 더 증가하고 지속적이라는 결론을 얻었다.

Table II—Effect on heart rate in SHR.

Drug	Dosage (mg/kg/day)	Group	Prechecking	Heart rate (beats/min) <sup>c)</sup>			
				1 hr	3 hr	6 hr	9 hr
Control		Control	a) 393	+17	+12	-18	-30
			b) 9.5	20.4	20.4	16.8	17.1
$\alpha$ -methyl dopa	100	I	438	-40*	-55*	-58	-60
			18.2	14.8	10.2	13.0	22.3
$\alpha$ -methyl dopa	200	II	424	-52*	-48	-43	-38
			22.3	21.2	33.1	23.5	26.3
Timolol	2	III	426	-46*	-51*	-45	-38
			17.0	17.8	17.4	16.7	17.1
$\alpha$ -methyl dopa + Timolol	100+ 0.5	IV	449	-121*	-94*	-67	-61
			14.2	11.6	21.5	24.4	20.5
$\alpha$ -methyl dopa + Timolol	100+ 1.0	V	451	-156*	-141*	-116*	-110*
			18.2	25.6	33.8	25.5	24.2
$\alpha$ -methyl dopa + Timolol	100+ 2.0	VI	439	-99*	-79*	-72	-74
			19.3	15.8	16.3	23.7	23.6
Labetalol	50	VII	396	-41*	-42*	-48	-46
			11.2	15.3	5.9	12.5	13.4
$\alpha$ -methyl dopa + Labetalol	100+ 12.5	VIII	488	-83*	-108*	-131*	-151*
			7.7	11.7	14.4	12.5	3.9
$\alpha$ -methyl dopa + Labetalol	100+ 25.0	IX	446	-71*	-82*	-94*	-76
			22.8	20.1	24.0	25.8	29.0
$\alpha$ -methyl dopa + Labetalol	100+ 50.0	X	432	-55*	-55*	-65	-66
			20.6	12.9	14.9	16.0	21.5

a) mean

b) standard error

c) heart rate change after drug administration

\* significant at  $P < 0.05$  vs. control group

심박동수에 미치는 영향 : 본 실험을 통해서 얻은, 각 군의 약물투여후 1, 3, 6, 9 시간에서의 감소된 심박동수 평균치는 Table II.와 같다.

$\alpha$ -MD의 심박동수에 대한 효과는 보고에 따라 약간씩 차이가 있다.

Wilson 등<sup>37)</sup>은  $\alpha$ -MD가 인체에서 혈압을 감소시킨다고 보고하였으나, Alcocer 등<sup>38)</sup>은  $\alpha$ -MD의 인체 심박동수에 대한 효과는 거의 없거나 아니면 통계학적으로 대조군에 비해 유의성이 없는 경미한 감소효과 뿐이라는 임상결과를 발표했고, 또 최근 Zanchetti 등<sup>39)</sup>도  $\alpha$ -MD가 사람의 안정박동수에는 크게 영향을 미치지 않았음을 보고했으며 Lee 등<sup>40)</sup>도  $\alpha$ MD는 운동전 인체의 심박동수를 변화시키지 않는다는 실험결과를 발표했다. 또한 Smith 등<sup>10)</sup>은 normal 또는 immuno sympathectomized rat에서  $\alpha$ -MD는 심박동수를 증가시킨다고 했다. 그러나 본 실험에서는  $\alpha$ -MD 100mg/kg/day 투여군은 약물투여후 1, 3 시간에서 SHR의 심박동수가 각각 40beats/min ( $P < 0.05$ ) 및 55 beagts/min ( $P < 0.05$ ) 감소 했으며,  $\alpha$ -MD 200mg/kg/day 투여군에서는 투여후 1 시간에서 52 beats/min ( $P < 0.05$ ) 감소했다. 따라서  $\alpha$ -MD는 SHR의 심박수를 감소시킨다고 사료된다.

Tanabe 등<sup>41)</sup>은 흰쥐에서 timolol 0.5mg/kg 과 1.0mg/kg 을 경구투여 했을때 안정박동수가 약물투여후 20분에서 경미하게 감소하였으며 이 효과는 2 시간 동안 지속된다고 보고했고, Friggi 등<sup>42)</sup>은 timolol 은 家兪에서 심박동수를 현저히 감소시킴을 보고했으며, Mouille 등<sup>43)</sup>도 dog 에서 timolol 이 심박동수를 감소시킴을 발표했다.

본 실험에서는 timolol 2mg/kg/day를 경구투여한 군에서는 약물투여후 1, 3시간에서 대조군에 비해 유의성있게 심박동수가 감소하였으며, 그 감소횟수는 평균 48.5 beats/min 였다.

한편  $\alpha$ -MD+timolol을 100mg+0.5mg/kg/day (200:1)로 혼합투여한 IV 군에서는 약물투여후 심박동수가 121 beats/min ( $P<0.05$ ) 감소했고, 100mg+1.0mg/kg/day (100:1)의 V 군에서는 약물투여후 1, 3, 6, 9 시간에서 각각 156 ( $P<0.05$ ), 141( $P<0.05$ ), 116( $P<0.05$ ), 110 ( $P<0.05$ ) beats/min로 뚜렷한 지속적인 감소효과를 보여주었으며 100mg+2.0mg/kg/day (50:1) 투여군에서는 투여후 1 시간에서 99 beats/min ( $P<0.05$ ) 감소를 보인후, 3 시간에서는 79 beats/min ( $P<0.05$ )로 약간 감소효과가 줄어들었다. 이와같이  $\alpha$ -MD+timolol 혼합투여군에서는 약물투여후 1 시간에서 크게 심박동수가 감소된 후 서서히 감소횟수가 줄어들었지만, 일반적으로 이들 약물을 혼합투여했을 때가 단독투여시 보다 현저히 심박동수가 감소시킴을 알 수 있었다. 그중에서도  $\alpha$ -MD+timolol을 100:1의 비율로 혼합투여한 군(V군)에서 가장 큰 심박동수 감소효과를 보여준점은 흥미로운 일이었다.

또한, labetaolol 50mg/kg/day를 단독투여한 VII군에서는 약물투여후 1, 3, 6, 9 시간에서 각각 41 ( $P<0.05$ ), 42 ( $P<0.05$ ), 48 ( $P<0.05$ ), 46 ( $P<0.05$ ) beats/min 감소된 것으로 나타났는데, 이는 Brittain 등<sup>44)</sup>이 DOCA-hypertensive rats 에서 labetalol 은 혈압강하효과는 현저하지만 심박동수에 대한 효과는 propranolol 30mg/kg (*p.o.*)시 보다 감소효과가 약하거나 또는 거의 없다고 보고하였는데 약하기는 하지만 1, 3 시간에서 유의성이 있는 감소이었다.

한편,  $\alpha$ -MD+labetalol 혼합투여군에서는 현저하고도 지속적인 심박동수 감소효과를 얻었다. 즉, VIII군 (8:1)에서는 투여후 1 시간에서 83 beats/min ( $P<0.05$ ) 감소했는데 9 시간에서는 151 beats/min ( $P<0.05$ ) 감소로 감소횟수가 증가하였고, IX군(4:1)에서는 )시간에서 71 beats/min ( $P<0.05$ ) 감소가 6 시간에서는 94 beats/min ( $P<0.05$ ) 감소했다. 또 100mg+50mg/kg/day 로 혼합투여한 X군 (2:1)에서는 VIII 군 및 IX군과 비교해서 감소폭은 적은편이지만 평균 60 beats/min 감소효과를 나타내었다.

한편,  $\alpha$ -MD+timolol 혼합투여군과  $\alpha$ -MD+labetalol 혼합투여군의 심박동수에 대한 효과를 비교해 보면  $\alpha$ -MD+timolol 군이 작용발현은 빠르나 감소효과가 시간이 지남에 따라 줄었고,  $\alpha$ -MD+labetalol 투여군은 작용발현은  $\alpha$ -MD+timolol 군에 비해 느리지만 투여후 9시간까지 지속적으로 효과가 커지는 추세였다.

이상에서와 같이,  $\alpha$ -MD, timolol, labetalol 단독투여군에서는 각각의 심박동수 감소효과가 약물투여전에 비해 약 40~60 beats/min의 감소효과를 나타낸데 비해  $\alpha$ -MD+timolol의 각 혼합군과  $\alpha$ -MD+labetalol의 각 혼합군에서는 심박동수감소효과가 크게 증대됨을 보여줌으로써 이들 약물혼합 사용시가 효과적이라는 것을 추측할 수 있었고, 또 혼합사용시에 있어서도  $\alpha$ -MD timolol군은 100mg+1.0mg/kg/day (100:1)에서 또  $\alpha$ -MD+labetalol 군은 100mg+12.5mg/kg/day (4:1)로 투여했을 때가 비교적 유효함을 알 수 있었다. 이밖에 labetalol 과  $\alpha$ -MD 병용투여시 labetalol 투여량 증가로 박동수는 반비례적으로 감소경향을 나타내고 있는데 그 기전은 규명키가 어렵다.

3) 경구급성독성 ( $LD_{50}$  산출)

본 실험에서 얻은 결과를 Behrens-Kaerbar법에 의해 각군의  $LD_{50}$ 을 계산한 바,  $\alpha$ -MD 단독투여시,  $\alpha$ -MD+timolol (100:1) 투여시 및  $\alpha$ -MD+labetalol (4:1) 투여시의 mouse의 경구치사량은 각각 1104mg/kg, 1115mg/kg, 354mg/kg이었으며 7일 간의 관찰기간중 특이한 독성증상은 없었다.

## 結 論

SHR에  $\alpha$ -MD와,  $\beta$ -blocker인 timolol, 또는  $\alpha$ - $\beta$  동시 blocker인 labetalol을 병용투여시의 혈압 및 심박동수에 대한 효과와  $\alpha$ -MD+timolol (100:1)군 및  $\alpha$ -MD+labetalol (4:1) 군에 대한 경구급성독성을 관찰했다.

$\alpha$ -MD 100mg/kg/day 및 timolol 2mg/kg/day의 단독투여군에서는 혼합투여군에 비해 강압효과가 경미했으나,  $\alpha$ -MD 200mg/kg/day은 투여후 3시간에서 labetalol 50mg/kg/day은 투여후 3, 6시간에서 각각 대조군에 비해 통계학적으로 유의성 있는 강압효과가 있었다. 그러나 심박동수 감소효과는 모든 단독투여군에서 혼합투여군에 비해 경미하게 나타났다. 혼합투여군 중에서  $\alpha$ -MD+timolol (100mg/2.0mg/kg/day) 및  $\alpha$ -MD+labetalol (100mg/12.5mg/kg/day)에서, 대조군에 비해 강압효과가 가장 현저히 나타났고 심박동수 감소효과는  $\alpha$ -MD+timolol (100mg+1.0mg/kg/day) 및  $\alpha$ -MD+labetalol (100mg+12.5mg/kg/day) 투여군에서 가장 현저했다.

또,  $\alpha$ -MD+timolol (100mg+2.0mg/kg/day) 투여군은  $\alpha$ -MD+labetalol (100mg+12.5mg/kg/day) 투여군과,  $\alpha$ -MD+timolol (100mg+1.0mg/kg/day) 투여군은  $\alpha$ -MD+labetalol (100mg+50mg/kg/day) 투여군과 강압효과가 각각 대등하게 나타났다.

$\alpha$ -MD 100mg/kg에 timolol을 합한 병용투여군에서는 timolol의 혼합용량을 증가함에 따라 강압효과가 증대했고, 강압효과는 주로 약물투여후 3시간에서, 심박동수 감소효과는 1시간에서 각각 최대이었으며  $\alpha$ -MD+labetalol 투여군에서 강압효과 및 심박동수 감소효과는 투여후 6시간에서 최대였다.

일반적으로 병용투여군이 단독투여군 보다 강압효과 및 심박동수 감소효과가 더 현저했고 또 한 지속적이었다.

경구급성독성실험 결과, 마우스에 대한  $LD_{50}$ 은  $\alpha$ -MD 단독투여시는 1104mg/kg이었고  $\alpha$ -MD+timolol (100:1)은 1115mg/kg이었으며,  $\alpha$ -MD+labetalol (4:1)은 354mg/kg이었다.

## 文 獻

1. T.L.Sourkes, *Arch. Biochem. Biophys.* **51**, 444(1954).
2. G.A.Stein, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 700(1955)
3. J. A. Oates, *et al.*, *Science* **131**, 1890(1960).
4. A. Sjoerdsma, *et al.*, *Circulation* **28**, 492(1963).
5. C. C. Porter, *et al.*, *J. Pharmacol. Exper. Therap.* **134**, 139(1961).
6. C. A. Stone, *et al.*, *The 2nd Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease*, Philadelphia, Lea. and Febiger, 417(1961).
7. C. A. Stone, *et al.*, *J. Pharmacol. Therap.* **136**, 80(1962).
8. M. D. Day, *et al.*, *J. Pharmacol.* **15**, 221(1963).
9. M. Henning, *et al.*, *Acta. Pharmacol. et. Toxicol.* **27**, 135(1969).
10. E. A. Smith, *et al.*, *Br. J. Pharmac.* **40**, 186(1970).
11. 岩田繁, 雄等, *新藥と臨狀* **12**, 535(1963).
12. 鹽田憲三, 等, *綜合臨狀* **12**, 2421(1963).

13. G. Leonettic, *et al.*, *The American Journal of Cardiology*, **40**, 762(1977).
14. 篠崎有三, 等, 診療, **23**, 90(1970).
15. 梶原長雄, 等, 臨狀と研究 **48**, 186(1971).
16. O. H. Arnold, *et al.*, *Deutsche. Med. Wochen Schr.* **87**, 844(1962).
17. 佐藤三郎, 等, 臨狀と研究 **47**, 248(1971).
19. M. Hamilton, *et al.*, *British Medical Journal* **1**, 147(1962).
20. Scriabine, *et al.*, *Arch. Int. Pharmacolyn. Ther.* **205**, 76(1973).
21. M. Ulrych, *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* **13**, 232(1972).
22. Poole, Wilson, *et al.*, *J. Int. Met. Res.* **1**, 580(1973).
23. J. A. Franciosa, *et al.*, *Circulation*, **48**, 118(1973).
24. L. Alcocer, *et al.*, *J. Int. Med. Res.* **3**, 1(1975).
25. J. A. Franciosa, *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther* **18**, 158(1975).
26. G. Lohmoller, *et al.*, *American Heart Journal*, **89**, 437(1975).
27. J. B. Farmer, *et al.*, *Br. J. Pharmac.* **45**, 660(1972).
28. BNC. Prichard, *et al.*, *Clin. Sci. Molec. Med.* **48**, 95s(1975).
29. J. Kane, *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmac.* **3**(4), Supplement(e3), 737(1976).
30. BNC. Prichard, *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmac.* **3**, Supplement(e), 743(1976).
31. A. Lehtonen, *et al.*, *Cur. Ther. Res.* **25**, 378(1979).
32. R. Tabei, *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* **11**, 269(1969).
33. J. V. Levy, *et al.*, *The American Journal of Medicine* **61**, 779(1976).
34. C. S. Sweet, *et al.*, *Monogr. Physio. Soc. Philadelphia* **2**, 227(1976).
35. R. L. Riley, *et al.*, *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.* **153**, 454(1976).
36. R. T. Brittain, G. P. Levy, *et al.*, *Trandate Scientific Information*, Allen & Hanburys Research Co., Ltd. pp1-15.
37. W. R. Wilson, *et al.*, *J. Chronic Dis.* **15**, 907(1962).
38. L. Alcocer, *et al.*, *Methyldopa in-Hypertension A Review of Long-term Clinical Experience with Methyldopa* by A. Zanchetti, 1978. P33.
39. A. Zanchetti, *et al.*, *Proceedings of the Int' l. Symposium on Methyldopa* by H. Villarreal, Mexico City, (1979) pp91-111 40
40. W. R. Lee, *et al.*, *The American Journal of Cardiology* **44**, 325(1979).
41. K. Tanabe, *et al.*, 應用藥理 **17**, 455(1979).
42. A. Friggi, *et al.*, *Eur. J. Pharm.* **45**, 295 (1977).
43. P. Mouille, *et al.*, *Eur. J. Pharm.* **35**, 235(1976).
44. R. T. Brittain, *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmac.* **3**, Supplement (3), 681(1976).