

## Cinnarizine을 Propranolol이나 Metoprolol과 병용할 때의 血壓降下效果에 관한 藥理學的研究(III)

生化學的變化에 대한 영향

許仁會·安炯洙

中央大學校 藥學大學

(Received July 23, 1984)

Pharmacological Studies on the Antihypertensive Effects of Cinnarizine  
Coadministered with Propranolol or Metoprolol(III). Effects on Biochemical Changes

In Hoi Huh and Hyung Soo Ann

College of Pharmacy, Chung Ang University, Seoul 151, Korea

**Abstract**—The effects of cinnarizine,  $Ca^{2+}$ -antagonist, on the antihypertensive effect of coadministered  $\beta$ -blockers, propranolol and metoprolol, were investigated in SHR. Drugs were coadministered orally for 4 weeks. Hemodynamic and biochemical changes induced by above drugs were determined to elucidate their mechanism of action. a) Cardiohypertrophy of SHR was significantly improved by the treatment of  $\beta$ -blockers as well as combination with cinnarizine and  $\beta$ -blockers. b)  $Mg^{2+}$ -contents were increased in ventricle and decreased in plasma and aorta in all of the groups, especially in the group of propranolol with cinnarizine. c) c-GMP contents in ventricle were increased when cinnarizine was coadministered with propranolol, and c-GMP contents in aorta were increased when cinnarizine was coadministered with metoprolol, comparing with propranolol or metoprolol alone-treated group. d) Plasma renin activity appeared to be increased in cinnarizine treated alone, but reduced by combination with  $\beta$ -blockers. e) Triglycerides and  $Na^+$  contents in serum were decreased in the group of metoprolol with cinnarizine, comparing with metoprolol alone-treated group. Increased  $K^+$  and  $Ca^{2+}$ -excretions in urine by  $\beta$ -blockers were inhibited by cinnarizine, so  $Na^+/K^+$  excretion ratios were increased. Diuretic effects was showed in metoprolol alone treated group, but reduced when coadministered with cinnarizine.

前報<sup>1,2)</sup>에서 血管選擇性  $Ca^{2+}$ -拮抗劑인 cinnarizine을  $\beta$ -遮斷劑인 propranolol과 병용투여시 血壓降下作用이 단독투여시 보다 증대되었으나, 心臟選擇性  $\beta$ -遮斷劑인 metoprolol과 병용시에는 차이가 없었다. 이것은 cinnarizine과 propranolol을 병용시 propranolol 단독투여시보다 rat 心臟의 收縮力 억제효과,  $\beta$ -수용체 차단효과 및 血管平滑筋 수축억제효과 등이 증대된 반면에 cinnarizine과 metoprolol을 병용시에는 rat 心臟의 收縮力 및 guinea pig 氣管支平滑筋 이완반응이 단독투여군에 비해 차이가 없었으며 isoproterenol의 血壓反應에 의한  $\beta$ -遮斷系果가 오히려 감소되는 경향을 나타내었기 때문인 것으로 고려되었다. 한편 SHR에 있어 心臟의 비대는 유전적 특징으로 알려져 있으며<sup>3)</sup> c-AMP 함량이 감소되어 血管平滑筋에서 弛緩의 결핍이 高血壓의 病因임을 주장한 바 있다.<sup>4)</sup> 또한 Amer<sup>5)</sup> 등은 SHR의 혈관조직에서 세포내 c-GMP/c-AMP 비율이 정상 rat에 비해 상당히 증가된다고 하였다. 그의 임상적으로  $\beta$ -遮斷劑의 血壓降下系果는 PRA의 감소와 관련된다고 보고되었다.<sup>6-8)</sup> 이러한 高血壓와 상관되는 生化學的 검사를 통하여 上記의 藥理作用機轉을 보다 규명코자 SHR에게 4週間 약물을 단독 또는 병용투여시 c-AMP 및 c-GMP, PRA, 혈액성분, 뇨중 전해질 배설량 등을 측정한 바 약간의 知見을 얻었기에 이에 보고코자 한다.

## 實驗方法

정상군, 대조군 및 실험군 등의 7群으로 나누었다. 정상군은 Sprague-Dawley系 rat를 사용하였다. 대조군 및 실험군은 Okamoto 계통의 SHR을 생후 14週부터 실험에 사용하였다. 매회 실험마다 各群은 6마리의 rat를 한 plastic cage 내에서 사육하였으며 고형사료(퓨리나 코리아(주) 제 조한 배합사료를 pellet化하여 사용) 및 給水瓶에 넣은 물을 자유롭게 섭취토록 하였다(Table I).

Table I—Drug dose in each experimental group.

Drugs	Dose (p.o.) (mg/kg/day)	Animal	Drugs	Dose (p.o.) (mg/kg/day)	Animal
Normal	—	Normotensive rat	Cin.+Pro.	30+ 60	SHR
Control	—	SHR	Metoprolol	100	SHR
Cinnarizine	30	SHR	Cin.+Met.	30+100	SHR
Propranolol	60	SHR			

사육실은  $24\pm 3^{\circ}\text{C}$ 의 온도 및 50~60%의 습도를 유지하였으며 12시간씩 채광을 조절하였다. 약물은 매일 오전 10시경 1일 1회씩 경구로 4週間 투여하였으며 투여량은 5ml/kg rat 체중로 하였다. 致死시키는 경우는 마지막 약물 투여후 5시간 뒤에 실시하였다.

**體重變化 및 臟器重量**—各 실험군의 rat 體重을 생후 14週부터 18週까지 1주일 간격으로 측정하였으며, 실험종료시 心臟, 腎臟, 副腎을 摘出하여 무게를 측정하고 각각 실험종료시 體重에 대한 重量比를 계산하였다.

**血漿, 心室 및 大動脈中  $\text{Mg}^{2+}$ 含量**—各 群의 rat로부터 摘出した 心室 및 大動脈의 重量(wet weight)을 측정하였다. 心室(약 1g) 및 大動脈(약 80mg)에 濃窒酸 0.2ml를 가해 적신 후 灰化爐에서  $450^{\circ}\text{C}$ 로 5시간동안 회화시켰다. 단, 心室의 경우는  $\text{HNO}_3 : \text{H}_2\text{O}_2(1:1)$  약 1ml를 가하고 다시 30분 동안 회화시켰다. 회화시킨 殘渣 및 血漿 0.5ml을 묽은 질산으로 용해시켜 10ml로 한 뒤 ICP emission spectrophotometer(Lab test, plasma scan 710)을 사용하여 파장 284.4nm에서  $\text{Mg}^{2+}$ 농도를 측정하였다.

**心室 및 大動脈中 c-AMP 및 c-GMP含量**—各 群 rat의 後頭部를 强打하여 致死後 심장과 대동맥을 신속히 摘出하여 주위 조직을 제거하였다. 심장은 冷生理食鹽水로 관류시켜 血液을 제거한 후 절개하였다. 여지에 압착후 心室 및 大動脈을 액체질소 중에 신속히 넣어 얼린 다음 동결 건조시킨후 건조시의 무게를 측정하였다. 동결건조된 조직(10~100mg)을 細切後 6% trichloroacetic acid(TCA) 1ml를 가하고  $4^{\circ}\text{C}$ 에서 균질화시켰다. 酸 可溶性 추출물을 2,500×g에서 15분간  $4^{\circ}\text{C}$ 로 유지하며 원심분리하여 상등액을 취하였다. TCA를 제거하기 위하여 Tihon<sup>9)</sup> 등 方法에 의거  $\text{CaCO}_3$ 를 기포가 생기지 않을때까지 가한후 다시 2,500×g로 15분간 원심분리 하였다. 상등액을 동결건조시켜 시료로 하였다. c-AMP의 測定을 위해서는 동결건조된 시료를 心室은 20배 大動脈은 10배 sodium acetate buffer로 희석 하용하였으며, c-GMP의 測定時에는 心室은 20배 大動脈은 10배 sodium acetate buffer로 희석 사용하였다. c-AMP와 c-GMP의 함량은 Steiner<sup>10)</sup> 등의 方法에 준해  $^{125}\text{I}$ 를 이용한 radio immunoassay kit(New England Nuclear)를 사용하여 gamma counter(Gammatom S.P.A.)로 측정하였다. 한편 cyclic nucleotide index는 Amer<sup>5)</sup> 등의 方法에

따라 다음과 같이 계산하였다.

$$\frac{\text{c-AMP content in control}}{\text{c-GMP content in control}} \div \frac{\text{c-AMP content in hypertensive}}{\text{c-GMP content in hypertensive}}$$

**血漿 Renin 活性(PRA)**—測定 前日 絶食시킨 각 群의 rat를 ether로 마취하여 腹部大靜脈에서 採血하여, 얼려둔 C.B.C. bottle內에서 서서히 흔들어 EDTA와 혼합하였다. 4°C 이하에서 원심 분리하여 血漿 1ml를 채취한 뒤 측정시까지 액체질소내에 보관하였다. PRA의 측정은 Menard<sup>11)</sup>의 방법에 준하여 <sup>125</sup>I를 이용한 radio immuno assay kit(Clinical assay Co.)를 사용하여 gamma counter로 측정하였다. 다음 식에 따라 PRA를 계산하였다. PRA={37°C에서 배양한 tube값(ng) - 4°C에서 배양한 tube값(ng)} × 0.74/ml/hr.

**血清中の 生化學的 成分含量**—각 群의 雌性 rat를 ether 마취하여 心穿方法으로 血液을 채취한 후 3,000×g에서 15분간 원심분리하여 serum을 分離하였으며 측정시까지 -20°C로 냉장고에 보관하였다(단 LDH 측정용 시료는 室溫에 보관). 측정법을 간편화시킨 각 시판되는 kit시약을 사용하여 spectrophotometer로 측정하였다. 그밖에 전해질로 Na<sup>+</sup>과 K<sup>+</sup>은 flame photometer(Corning 455)를 사용하여 측정하였다. 또한 Ca<sup>2+</sup>은 칼슘 전극이 부착된 pH/mv meter(Orion Co. 701A)를 사용 측정하였다.

**尿中の 電解質 排泄量**—각 群의 rat를 4週 후 대사 cage에 넣고 물과 사료를 자유롭게 섭취토록 하였으며 약물투여 직후(오전 10시)부터 24시간 동안의 尿를 채취하여 尿量 및 전해질(Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 및 Cl<sup>-</sup>) 농도를 측정하였다. Cl<sup>-</sup>농도는 질산제이수은 적정법으로 측정하였으며 Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> 농도는 血清成分測定時와 같은 방법으로 측정하였다.

**統計處理**—測定結果는 평균치±표준오차로 표시하였으며 유의성 검정은 student's *t* test를 적용하였다.

### 實驗 結果 및 考察

**體重 및 臟器重量 變化**—1) 體重變化: 實驗 시작시(生後 14週)의 SHR 各 群의 體重은 약 234~251g이었으며 各 群間에 유의한 차이는 없었다. 다만 정상 rat의 경우는 305±9g으로 SHR 대조군에 비해 유의성있게 높았다. 각 약물처치 군은 모두 점차 증가되는 경향을 나타냈으며 SHR 대조군 體重 증가에 비해 유의성있는 차이는 없었다(Fig. 1).

2) 臟器重量: SHR의 體重에 대한 心臟, 腎臟 및 副腎重量 비율은 정상 rat群에 비해 유의성있게 높았다(Fig. 2). SHR에 있어 心臟의 비대는 유전적 특징으로 알려져 있다. 또한 Matsuda<sup>12)</sup> 등은 doca/saline hypertensive rat에 있어 心臟, 腎臟 및 副腎의 重量비율이 정상군에 비해 유의성있게 증가되었다고 하였다. 心臟의 경우 cinnarizine만 단독으로 차지한 群은 영향이 없었으나

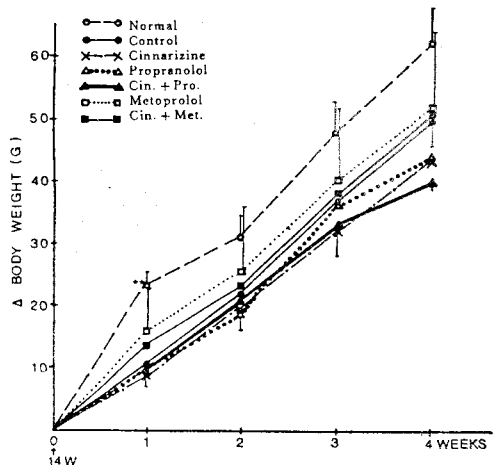
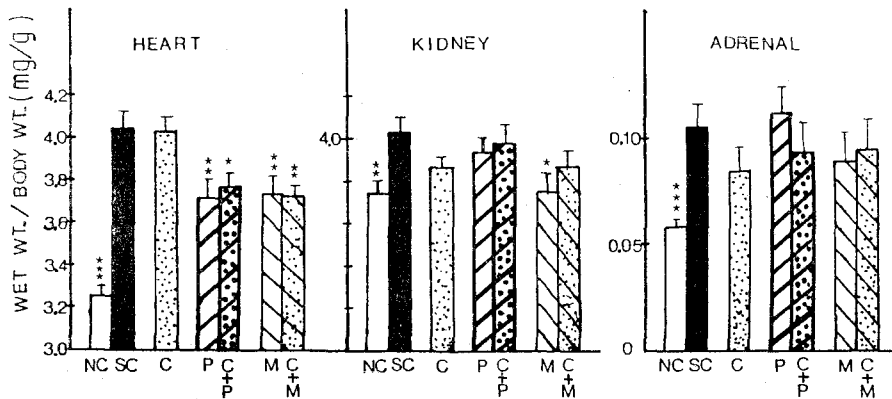


Fig. 1—Effects of drugs on the body weight change in 4 weeks treated SHR. Vertical bars represent S.E. of the means (n=6). \*\*P<0.01. Significantly different from the control.



**Fig. 2**—Effects of drugs on the ratio of organ weight to body weight in 4 weeks treated SHR. Vertical bars represent S.E. of the means, n=18~25. \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001. Significantly different from control. NC: normal, SC: control, C: cinnarizine, P: propranolol, M: metoprolol

propranolol 및 metoprolol로 처치한 群을 비롯 cinnarizine과 각각 병용투여한 群은 모두 SHR 대조군에 비해 유의성있게 감소되었다. 반면에 본 실험에서 propranolol 및 metoprolol 단독 또는 cinnarizine과 각각의 병용시 心臟 무게 비율이 적어진 것은 心臟에 대한 부담을 경감시켰기 때문인 것으로 고려된다. Cinnarizine 단독투여시에는 대조군에 비해 차이가 없었던 것은 cinnarizine 자체로는 心臟에 대한 Ca<sup>2+</sup> antagonist 작용이 적기 때문일 것이다. 그러나 腎臟의 증량비율은 metoprolol 단독투여군에서만 대조군에 비해 유의성있는 억제효과를 나타내었다. 한편 副腎의 증량비율은 각 약물의 단독 또는 병용투여에 의해 유의한 영향이 없었다.

血漿, 心室 및 大動脈中 Mg<sup>2+</sup>含量—SHR은 心室에서 정상 rat보다 Mg<sup>2+</sup>함량이 보다 낮은 경향

**Table II**—Effects of drugs on the magnesium content cyclic nucleotide level and plasma renin activity in 4 weeks treated-SHR.

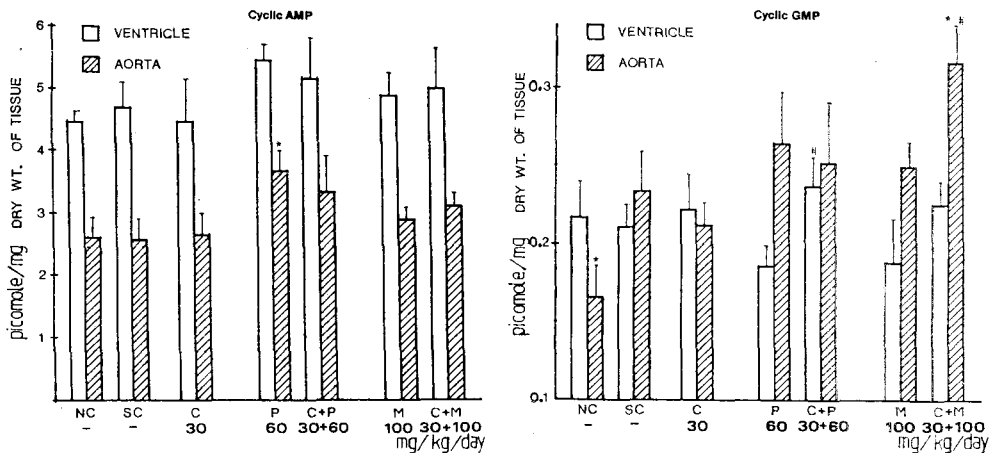
Drugs	Dose mg/kg p.o.	Mg <sup>2+</sup> Content <sup>a)</sup>			Cyclic nucleotide index <sup>b)</sup>		Renin activity <sup>c)</sup> (ng angiotensin I/ml/hr.)
		Plasma ml/dl	Ventricle mg/100g	Thoracic Aorta mg/100g	Ventricle	Aorta	
Normal	—	2.2±0.2	23.2±0.9*	25.1±6.2	—	—	7.8±3.7
Control	—	2.2±0.08	19.4±1.0	16.0±3.1	0.92	1.50	9.1±1.9
Cinnarizine	30	1.8±0.04**	19.3±0.4	11.4±1.1	1.02	1.31	17.2±4.9
Propranolol	60	2.0±0.1	22.8±1.3	11.0±0.7	0.70	1.18	7.5±2.4
Cin.+Pro.	30+60	1.7±0.09*	24.0±1.5*	9.7±0.8	0.95	1.23	7.6±1.9
Metoprolol	100	1.7±0.06**	22.5±0.6*	7.6±0.4*	0.79	1.41	6.7±1.7
Cin.+Met.	30+100	1.9±0.2	22.9±0.5*	11.4±1.1	0.92	1.68	7.8±2.4

a) Values represent the mean±S.E. for 5~6 experiments. \*p<0.05, \*\*p<0.01 Significantly different from the control. b)  $\frac{c\text{-AMP normal rat}}{c\text{-GMP normal rat}} \div \frac{c\text{-AMP SHR}}{c\text{-GMP SHR}}$  c) mean±S.E. obtained from 5 rats.

을 나타내었다(Table II). 血漿中  $Mg^{2+}$  함량은 cinnarizine 단독 또는 propranolol과 병용투여시 대조군보다 낮아지는 경향을 나타냈으며 metoprolol 단독투여시에도 유의성있게 낮아졌다. 心室中에서는 propranolol 및 metoprolol이 각각 단독 또는 cinnarizine과 병용투여시  $Mg^{2+}$  함량이 증가되는 경향을 나타내었다.

흉대동맥에서 metoprolol의 경우 대조군에 비해  $Mg^{2+}$  함량이 유의성있게 적었다. Cinnarizine을 propranolol 및 metoprolol과 각각 병용시 단독투여군에 비해  $Mg^{2+}$  함량의 유의성있는 차이는 없었다. 心筋梗塞을 지닌 환자의 心臟筋肉에서  $Mg^{2+}$  함량이 낮다는 발견은  $Mg^{2+}$  결핍이 여러가지 형태의 심장성질환의 예측지표가 될 수도 있다는 가설을 얻을 수 있다고 하였다.<sup>13)</sup> 따라서 propranolol 및 metoprolol 처치시 血漿 및 大動脈 組織中  $Mg^{2+}$  함량은 적어지고 心室 組織중에서는 대조군에 비해 증가되는 경향을 나타내어 정상군의 함량과 유사하였으며 cinnarizine과 propranolol 병용시보다 더 증가되는 경향을 나타내었음은 이들의 心筋梗塞 치료효과와 관련된 것으로 고려된다.

**心室 및 大動脈中 c-AMP 및 c-GMP含量**—心室 및 大動脈 組織중에서의 각각 c-AMP 및 c-GMP 함량은 Fig. 3과 같다. 心室에서 cinnarizine과 propranolol을 병용시 propranolol 단독시보다 c-GMP의 함량이 유의성있게 증가되었다. 본 실험결과에서 心室의 c-GMP함량중 cinnarizine과 propranolol 併用投與의 경우 propranolol 단독투여시보다 증가된 것은 前報에 보고된 rat 摘出 心臟의 收縮力抑制實驗에서 cinnarizine과 propranolol 병용투여시 propranolol 단독보다 유의성있게 수축력감소효과가 증가된 반면 cinnarizine과 metoprolol 병용투여의 경우에는 단독투여시에 비해 차이를 볼 수 없었음을 고려해 볼 때 c-GMP가 心臟에서 心臟收縮力의 감소와 관련된다는 기 보고와 일치하는 것 같다.  $\beta$ -遮斷劑는 rat의 心臟을 이용한 실험에서 그 자체로는 adenylyl cyclase에 대한 변화가 없으며, 단지  $\beta$ -수용체에서 catecholamines에 의한 adenylyl cyclase의 활성화만을 상경적으로 길항한다고 하였다.<sup>3,14,15)</sup> 따라서 본 실험에서  $\beta$ -遮斷劑 단독 및 cinnarizine과 병용투여시 心室中 c-AMP의 함량에 있어 차이가 없었던 것은 위의 내용과 일치되는 것으로 고려된다. 대



**Fig. 3**—Effects of drugs on the cyclic AMP & cyclic GMP content of ventricle and aorta in 4 weeks treated SHR. Vertical bars represent S.E. of the means,  $n=9\sim15$ . \* $P<0.05$ . Significantly different from the control \* $P<0.05$ . Significantly different from corresponding propranolol or metoprolol; NC: normal, SC: control, C: cinnarizine, P: propranolol M: metoprolol

동맥에서의 변화를 살펴보면, 대조군의 SHR은 정상 rat보다 c-GMP함량이 높았다. 한편 Amer<sup>5)</sup> 등은 SHR의 혈관조직에서 세포내 c-GMP/c-AMP 비율이 정상 rat에 비해 상당히 증가된다고 하였으며, 이때 세포내 c-GMP의 증가는 guanylyl cyclase 작용의 증가와 관련되는 것 같다고 보고했다.

본 실험결과를 살펴보면 대조군 SHR의 대동맥이 정상 rat에 비해 c-GMP함량이 유의성있게 증가되므로서 Amer<sup>5)</sup> 등의 보고와 일치하였으나 c-AMP함량에는 차이가 없었다. Propranolol 단독 투여시 대조군에 비해 c-AMP함량이 증가되었으나 cinnarizine과 병용투여군에서는 유의있는 차이가 없었다. Propranolol로 처치시 대동맥중 c-AMP함량이 대조군에 비해 증가된 것은 propranolol의  $\beta_2$ 수용체 遮斷效果에 기인되어 초래된 血管平滑筋의 수축에 의한 것 같으며 cinnarizine과 병용시에는 수축력이 억제되므로 c-AMP가 감소의 경향을 나타낸 것 같다. Cinnarizine과 metoprolol 병용시에는 c-GMP 함량이 대조군 및 metoprolol 단독시보다 증가되는 경향을 나타내었다. rat의 정관을 적출하여 細胞外에  $Ca^{2+}$ 이 없는 상태에서 cinnarizine(0.1mM)을 3분간 처치시 c-GMP 농도가 약 3배 증가된 반면 c-AMP는 영향을 받지 않는다고 보고된 바 있다.<sup>16)</sup> 본 실험에서 혈관중의 c-GMP함량이 cinnarizine과 metoprolol을 병용투여한 경우 대조군 및 metoprolol 단독투여시에 비해 뚜렷이 증가된 것은 cinnarizine이 혈관평활근 세포내  $Ca^{2+}$ 의 유입을 억제하는 효과와 상관되는 것 같다. Cinnarizine과 propranolol 병용투여의 경우에는 질가현상이 뚜렷치 못한 것은 propranol 자체의 血管平滑筋에 대한 收縮效果가 있기 때문인 것으로 고려된다. 한편 cyclic nucleotide index에 있어서는 心室의 경우 대조군 및 cinnarizine 단독 또는  $\beta$ -遮斷劑와 병용시 1.0에 유사하였으나 propranolol 및 metoprolol 단독투여군에 있어서는 보다 적어지는 경향을 나타내었다. 또한 대동맥의 경우는 SHR 대조군이 1.5로 증가되었으며, propranolol 단독 또는 병용시는 감소되는 경향을 나타내었으나 metoprolol 단독 또는 병용시는 증가되는 경향을 나타내었다(Table II). 본 실험에서 사용된 SHR의 경우는 心臟 및 血管에서 c-AMP 및 c-GMP의 함량비율이 Amer<sup>5)</sup> 등이 제시한 doca-hypertensive rat의 경우와 일치하는 경향을 나타내었다. 그러나 본 실험에서 약물처치한 각군의 대동맥에서의 cyclic nucleotide index치는 혈압변화와 일치되는 경향을 나타내지는 않았다.

**血漿 Renin 活性(PRA)**—SHR은 정상 rat에 비해 PRA가 증가되는 경향을 나타냈으나 유의성은 없었다.  $\beta$ -blocker인 propranolol 투여군은 PRA가 대조군에 비해 감소시키는 경향을 나타낸 반면 cinnarizine 단독투여군에서는 대조군보다 현저히 증가되는 경향을 나타내었다. 그러나 cinnarizine을 propranolol과 각각 병용투여시에는 모두 단독투여시와 유사하게 감소되었다(Table II). 임상적으로 metoprolol 및 propranolol 모두 PRA의 감소가 입증되었다.<sup>6-8)</sup> 한편 Aoki<sup>17,18)</sup> 등은  $Ca^{2+}$ -拮抗劑인 nifedipine 급성투여시 plasma renin activity의 증가를 초래한다고 하였다. 그러나 이러한 PRA의 증가가  $\beta$ -blocker와 병용시 상쇄될 수 있다고 하였다.<sup>17,19)</sup> 본 실험에서  $Ca^{2+}$ -拮抗作用을 지니는 cinnarizine의 투여시 증가되었던 PRA值가  $\beta$ -遮斷劑인 propranolol 및 metoprolol과 병용투여시 감소되는 경향을 나타낸 것은 위의 임상적 결과와 유사하였다.

**血清中の 生化學的 成分含量**—Cholesterol, glucose, protein, albumin, bilirubin, BUN, GOT, GPT, LDH, alkaline phosphatase,  $K^+$  등은 각 약물의 단독 또는 병용투여시 대조군에 비해 유의성 있는 차이가 없었다.

SHR은 정상 rat에 비해 triglycerides 및 total lipid 함량이 유의성있게 증가되었다(Table III).

Cinnarizine을 비롯 propranolol 및 metoprolol 각각 단독투여시에는 SHR 대조군에 비해 유의한

**Table III**—Effects of drugs on the blood serum biochemical parameters in 4 weeks treated female SHR.

Drugs	Dose mg/kg p.o.	Cholesterol mg/dl	Triglycerides mg/dl	Total lipid mg/dl	Na <sup>+</sup> mEq/dl	K <sup>+</sup> mEq/dl	Ca <sup>2+</sup> mg/dl
Normal	—	44.4±9.8	81.4±5.5*	207.0±22.4*	189.0±14.2	6.3±0.3	9.2±0.7
Control	—	64.3±8.6	136.9±22.2	364.4±43.9	171.1±6.5	5.5±0.3	12.0±1.2
Cinnarizine	30	68.4±3.8	132.3±7.3	331.4±16.6	179.6±6.5	6.3±0.5	9.6±0.8
Propranolol	60	80.3±7.5	116.3±15.9	339.3±23.5	156.9±5.1	6.3±0.6	13.8±1.9
Cin.+Pro.	30+60	91.6±9.9	131.1±12.0	425.0±21.3	156.5±6.8	6.6±0.6	14.3±1.1
Metoprolol	100	58.3±5.3	136.6±12.2	331.7±31.3	188.2±7.3	5.4±0.3	12.6±1.9
Cin.+Met.	30+100	56.2±2.3	85.7±13.0#	300.0±43.2	165.0±6.6*	5.3±0.5	15.4±0.9*

Values represent the mean±S.E. obtained from 6~9 rats. \*P<0.05. Significantly different from control; #p<0.05. Significantly different from metoprolol.

차이가 나는 성분이 없었다. 또한 cinnarizine과 propranolol 병용투여시에도 대조군 및 propranolol 단독투여시에 비해 유의한 차이가 없었다. 그러나 cinnarizine과 metoprolol을 병용시에는 Ca<sup>2+</sup>함량이 대조군에 비해 증가되었으며 metoprolol 單獨投與群에 비해 triglycerides 및 Na<sup>+</sup>함량이 감소되었다.

**尿中の電解質 排泄量**—Cinnarizine 및 propranolol은 尿배설량이 대조군에 비해 적은 반면 metoprolol은 증가되는 경향을 나타냈다(Table IV).

또한 cinnarizine과 metoprolol 병용시에는 metoprolol 단독투여시 보다 尿배설량이 감소되었다. Na<sup>+</sup> 배설에서는 metoprolol의 경우만 증가되었다. 한편 Yamazaki<sup>20)</sup> 등은 정상 rat에게 propranolol 및 β<sub>1</sub>-選擇性遮斷劑인 atenolol을 투여시 뇨량 및 Na<sup>+</sup>의 배설량이 각각 증가됨을 보고하였으며, 이들의 이뇨작용은 β<sub>1</sub>-수용체는 뇨중으로 Na의 배설에 관여하고 β<sub>2</sub>-수용체는 뇨량에 의한 수분 배설에 관여하는 것으로 구분하여 보고된 바 있다.

K<sup>+</sup>은 cinnarizine 단독투여시 감소되는 경향을 나타냈으며 propranolol 또는 metoprolol과 병용시 대조군에 비해 유의성있게 감소되었으며 또한 각각의 단독투여군에 비해서도 감소되는 경향

**Table IV**—Effects of drugs on urinary volume and electrolyte excretion in 4 weeks treated SHR.

Drugs	Dose mg/kg p.o.	Urinary volume ml/day/100g body wt.	Na <sup>+</sup> mEq/day/ 100g	K <sup>+</sup> mEq/day/ 100g	(Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> )	Cl <sup>-</sup> mEq/day/ 100g	Ca <sup>2+</sup> mg/day/100g
Normal	—	12.1±1.8	0.87±0.19	1.76±0.40	0.49±0.20	1.60±0.34*	0.67±0.10
Control	—	13.5±0.7	0.35±0.04	1.13±0.09	0.32±0.02	0.78±0.08	0.73±0.09
Cinnarizine	30	10.9±0.8*	0.53±0.09	0.88±0.09	0.61±0.08*	0.54±0.17	0.52±0.15
Propranolol	60	9.7±1.1*	0.46±0.04	1.02±0.11	0.47±0.04**	0.62±0.13	0.74±0.06
Cin.+Pro.	30+60	11.7±2.1	0.39±0.04	0.70±0.14*	0.56±0.06**	0.94±0.12	0.34±0.09*****
Metoprolol	100	18.9±2.3*	0.62±0.10*	1.12±0.16	0.55±0.02***	1.21±0.16*	0.95±0.14
Cin.+Met.	30+100	10.1±1.5**	0.44±0.10	0.70±0.14*	0.61±0.05***	0.60±0.05**	0.69±0.11

Values represent the mean±S.E. obtained from 6 rats. \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001. Significantly different from control; #p<0.05, ##p<0.01. Significantly different from corresponding propranolol or metoprolol.

을 나타내었다. 또한 尿中  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ 의 비율은 모든 약물의 단독 및 병용처치군에서 유의성있게 증가되었으며 cinnarizine과 propranolol 또는 metoprolol의 각각 병용투여군에서 보다 증가되는 경향을 나타냈다.  $\text{Cl}^-$ 배설량은 SHR의 경우 정상 rat보다 낮았다. metoprolol로 처치시에는 대조군에 비해 증대되었으나 cinnarizine과 병용투여시에는 단독투여군에 비해 감소되었다. Cinnarizine과 propranolol 병용시 대조군 및 propranolol 단독투여군에 비해 모두 유의성있게  $\text{Ca}^{2+}$ 배설량이 감소되었다. Cinnarizine과 병용시에는 尿量 및 電解質 排泄量이 metoprolol 단독투여시에 비해 감소되었다. 이것은 cinnarizine 처치시 FRA의 증가 경향에 따른 체액량의 증가와 상관되리라 생각된다. 그러나 대조군에 비해서는 차이가 없었으며 또한 propranolol과 병용시에도 propranolol 단독투여시에 비해 유의성있는 차이가 없었다. 따라서 혈관확장제와  $\beta$ -遮斷劑 병용시 보고된 체액저류의 경향<sup>19)</sup>은 뚜렷하지 않은것 같다.

### 結 論

SHR에  $\text{Ca}^{2+}$ -拮抗劑인 cinnarizine과  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -非選擇性 遮斷劑인 propranolol 및  $\beta_1$ -選擇性 遮斷劑인 metoprolol을 각각 단독 또는 병용하여 4週間 연속투여시 다음과 같은 변화를 나타냈다.

1. propranolol 및 metoprolol을 각각 단독 또는 cinnarizine과 병용시 心臟의 비대를 억제하였다.
2. 각 약물의 단독 또는 병용투여시 心室中の  $\text{Mg}^{2+}$ 함량은 증가된 반면 血漿 및 大動脈中 함량은 감소되는 경향을 나타냈는데 이러한 경향은 propranolol 단독시보다 cinnarizine과 병용시 더욱 뚜렷하였다.
3. 心室 및 大動脈組織中 c-AMP 및 c-GMP의 측정결과 propranolol 단독시에 비해 cinnarizine과 병용시 心室中 c-GMP 함량이 증가되었다. 한편 metoprolol 단독시에 비해 cinnarizine과 병용시 大動脈中 c-GMP 함량이 증가되었다.
4. 血漿 renin活性的 측정결과 cinnarizine 단독시는 증가되는 경향을 나타내었으나 propranolol 및 metoprolol 투여시는 대조군보다 낮았으며 각각의 병용시에도 단독투여시와 유사하게 낮아졌다.
5. cinnarizine과 metoprolol를 병용시에는 血清中 triglyceride 및  $\text{Na}^+$ 의 함량이 저하되었다. Propranolol 또는 metoprolol 단독투여군에 비해 cinnarizine을 각각 병용시  $\text{K}^+$  및  $\text{Ca}^{2+}$ 의 배설을 억제하여  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ 의 배설비율을 증가시켰다. Metoprolol 단독투여시 이노효과를 나타냈으나 cinnarizine과 병용시 감소되었다.

### 文 獻

1. I.H. Huh and H.S. Ann, Pharmacological studies on the antihypertensive effects of cinnarizine coadministered with propranolol or metoprolol (I). Effects on blood pressure Change. *Yakhak Hoeji* 28, 249 (1984).
2. I.H. Huh and H.S. Ann, Pharmacological studies on the antihypertensive effects of cinnarizine coadministered with propranolol or metoprolol (II). Effects on isolated smooth muscle. *Yakhak Hoeji* 28, 257 (1984).
3. P. Chatelain, M. Waelbroeck, J.C. Camus, P.D. Neff, P. Robberecht, J. Roba and J. Christophe, Comparative effects of L-methyldopa, propranolol and hydralazine therapy on cardiac adenylate cyclase activity in normal rats and SHR. *Eur. J. Pharmacol.* 72, 17(1981).
4. J.B. Cheng and S. Shibata, Vascular relaxation in the SHR. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 3, 1126 (1981).
5. M.S. Amer, A.W. Gomoll, J.L. Perhach Jr., H.C. Ferguson and G.R. McKinney, Aberrations of cyclic nucleotide metabolism in the hearts and vessels of hypertensive rats. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 71, 4930 (1974).



6. F.R. Buhler, J.N. Laragh, L. Baer, E.D. Darracott Vaugham Jr. and H.R. Brunner, Propranolol inhibition of renin secretion. a specific approach to diagnosis and treatment of renin dependent hypertensive diseases. *New Engl. J. Med.* **287**, 1209(1972).
7. J. Castenfors, H. Johnsson and L. Oro, Effect of alprenolol on blood pressure and plasma renin activity in hypertensive patients. *Acta Med. Scand.* **193**, 189(1973).
8. C. Von Bahr, P. Collste, M. Frick-Holmberg, K. Haglund, L. Jorfelt, M. Orme, J. Ostman and F.S. Huddings, Plasma levels and effects of metoprolol on blood pressure, adrenergic beta receptor blockade and renin activity in essential hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* **20**, 130(1976).
9. C. Tihon, M.B. Goren, E. Spitz and H.V. Rickenberg, Convenient elimination of trichloroacetic acid prior to radioimmunoassay of cyclic nucleotides. *Anal. Biochem.* **80**, 652(1977).
10. A.L. Steiner, C.W. Parker and D.M. Kipnis, Radioimmunoassay for cyclic nucleotides. *J. Biol. Chem.* **247**, 1106(1972).
11. J. Menard and K.J. Catt, Measurement of renin activity, concentration and substrate in rat plasma by radioimmunoassay of angiotensin I. *Endocrinology* **90**, 422(1972).
12. S. Matsuda, K. Matsanaga and M. Ueda, Antihypertensive and related hemodynamic effects of a thiazide in doca-hypertensive rats. *Folia Pharmacol. Japan* **79**, 421(1982).
13. T.M. Devlin, Textbook of biochemistry with clinical correlations. a Willey medical publication, New York, pp.1229 (1972).
14. K. Ikegami and H. Imamura, Effects of buteolol on rat heart and liver adenyl cyclase activities. *Yakugaku Zasshi* **95**, 614(1976).
15. K. Ikegami, S. Hirano and H. Imamura, Effects of hexoprenaline on cyclic AMP content and on activities of adenyl cyclase of lung, liver and heart in rats. *Yakugaku Zasshi* **96**, 1122(1976).
16. K-D. Schultz, K. Schultz and G. Schultz, Sodium nitroprusside and other smooth muscle-relaxants increase cyclic GMP levels in rat ductus-deferans. *Nature* **265**, 750(1977).
17. K. Aoki, S. Kondo, A. Mochizuki, T. Yoshida, S. Kato, K. Kato and K. Takikawa, Antihypertensive effect of cardiovascular  $Ca^{2+}$ -antagonist in hypertensive patients in the absence and presence of beta-adrenergic blockade. *Amer. Heart J.* **96**, 218(1978).
18. O. Lederballe Pederson, E. Mikkelsen, N.J. Christensen, H.J. Kornerup and E.B. Peaersen, Effect of nifedipine on plasma renin, aldosterone and catecholamines in arterial hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **15**, 235(1979).
19. W.A. Pettinger and H.C. Mitchell, Renin release, saralasin and the vasodilator  $\beta$ -blocker during interaction in man. *New Engl. J. Med.* **292**, 1214(1975).
20. N. Yamazaki, Y. Monma and T. Tanabe, A study on the renal action of propranolol and atenolol in rats. *Folia Pharmacol. Japan* **81**, 333(1983).
21. H. Ibsen, K. Rasmussen, H. Erenlund and A. Leth, Changes in plasma volume and extracellular fluid volume after addition of hydralazine to propranolol treatment inpatient with hypertension. *Acta Med. Scand.* **203**, 419(1978).