

Debrisoquine이 노르에피네프린 및 티라민의 승압효과에 미치는 영향

고 석 태 · 김 해 석 · 이 상 현

조선대학교 약학대학

(Received February 25, 1986)

Influence of Debrisoquine Pressor Actions of Norepinephrine and Tyramine in Rabbits

Suk-Tai Ko, Hai-Suk Kim and Sang-Hyan Lee

College of pharmacy, Chosun University, Kwang-ju 500, Korea

Abstract—The influence of debrisoquine on pressor actions of norepinephrine (NE) and tyramine (TR) was investigated in rabbits. Debrisoquine(D), in the doses of 1.0, 3.0 and 6.0mg/kg, i.v. potentiated significantly the pressor actions of NE and TR, except the action of TR in the dose of 1.0mg/kg of debrisoquine. NE response potentiated by debrisoquine was not affected by tranlycypromine, a MAO inhibitor, or desipramine, a NE uptake blocking agent, but augmented by reserpine, a NE depleting agent, or bethanidine, a sympathetic neuronal blocking agent. NE response potentiated by tranlycypromine or desipramine was augmented by debrisoquine, while NE response potentiated by reserpine or bethanidine was not affected by debrisoquine. TR response potentiated by debrisoquine was weakened by tranlycypromine, desipramine or reserpine, and not affected by bethanidine. TR response in rabbit pretreated with tranlycypromine, desipramine or reserpine was augmented by debrisoquine, but in rabbit pretreated with bethanidine was not affected by debrisoquine.

Debrisoquine은 아드레날린 효능 뉴런 차단제로 소개된 약물로서 신경말단에 카테콜아민의 유리를 억제하여 항고혈압작용을 나타냄이 알려져 있다.¹⁻⁴⁾ 이와 유사한 약리작용을 가지고 있는 것으로 알려진 guanethidine⁵⁾이나 bethanidine⁶⁾은 노르에피네프린이나 티라민작용이 강화됨이 알려져 있으며 특히 guanethidine은 여러가지 작용, 즉 레셀핀, 티라민, 코카인 및 브레틸리움의 유사작용⁷⁾이 있음이 알려져 있다.

따라서 고혈압 치료제인 debrisoquine은 어떤 양태를 나타낼 것인가를 검토하기 위하여 본 실험을 시행하였다.

실험 방법

시약—Debrisoquine sulfate(Roch, 종근당), norepinephrine bitartrate (Sigma), tyramine HCl

(sigma), bethanidine sulfate(welcome, 삼일제약), tranlycypromine sulfate (S.K.&F), desipramine HCl(Lakeside Lab.), reserpine주사(아주약품) 등이며 노르에피네프린과 티라민은 acid-saline (pH4)에, 기타 약물은 0.9% 생리식염수에 용해하여 사용하였다. 이때 노르에피네프린이나 티라민은 그 양을 base로 환산하여 기술하였다.

동물실험—실험동물로서는 성숙가토를 자웅 구별없이 사용하였으며 마취는 우레탄 g/kg S.C.로 투여하였다. 마취된 가토는 동물고정대에 고정된 후 호흡을 용이하게 하기 위하여 기관을 절개한 후 T자관을 삽입고정 하였고 혈압은 경부를 절개한 다음 경동맥을 분리노출시킨 후 동맥 cannula를 경동맥에 삽입하고 동맥 cannula내에 혈액의 응고를 방지할 목적으로 헤파린—생리식염수액(40,000I.U.)을 채운 후 수는 manometer

에 연결하여 혈압의 변화를 kymography 상에 표기하였다. 이때 양측 경동맥 부위에서 경동맥과 평행하는 미주신경을 절단하였고 체온의 일정한 유지를 위하여 실험시작부터 종료시까지 백열등을 조사하였다.

노르에피네프린이나 티라민의 승압반응에 대한 신경차단제와 같은 약물의 영향을 관찰할 때는 노르에피네프린이나 티라민을 순차적으로 일정량을 일정시간 간격으로 투여하여 그 승압도를 관찰한 다음 신경차단제와 같은 약물을 투여하고 다시 동일한 순서로 노르에피네프린이나 티라민을 투여하여 나타난 혈압상승도를 신경차단제 투여전의 치와 비교관찰하였다.

약물의 투여는 한쪽 귀정맥을 이용하였으며 실험결과에 대한 유의성 검토는 "Student t-test"를 활용하였다.

실험 결과

Debrisoquine 투여 후의 반응—가토에서 실험 조작이 완료된 후 혈압상태가 어느 정도 안정

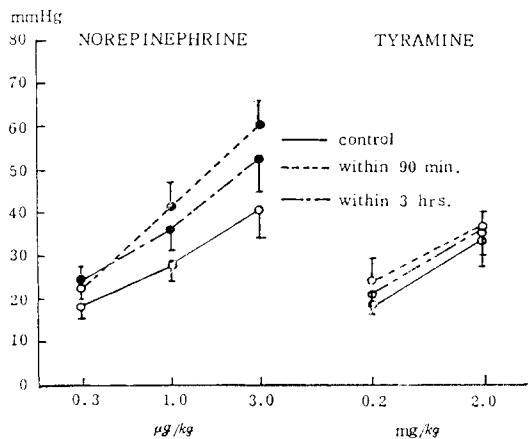


Fig. 1—Effect of debrisoquine(1.0mg/kg) on pressor responses to norepinephrine and tyramine. Ordinate; increased blood pressure(mmHg) over preinjection level. Abscissa; doses of norepinephrine and tyramine. The response curves of 90min and 3 hrs were obtained by measurement within 90 min and 3 hrs after intravenous injection of debrisoquine in the same 7 rabbits. The vertical bars denote S.E. of the mean values. P-values from comparing with corresponding control values. ●; $p < 0.05$ vs control.

(100~110mmHg) 되었을때 먼저 노르에피네프린(NE) 0.3, 1.0 및 3.0 μ g/kg, i.v.와 티라민(TR) 0.2 및 2.0mg/kg, i.v.에 대한 혈압상승도를 관찰하고 곧이어 debrisoquine 1.0mg/kg, i.v.로 투여하면 원래의 혈압은 하강하여 60~70mmHg 상태를 유지하였다. 이 상태에서 대조실험 때와 같은 방법으로 NE와 TR를 투여하였다.

Debrisoquine 1.0mg/kg, i.v. 90분 이내에 투여한 NE 0.3, 1.0 및 3.0 μ g/kg i.v.는 각각 22.7 ± 4.76 (Mean \pm S.E.) 41.1 ± 6.53 및 60.1 ± 10.96 mmHg였고 debrisoquine 후 3시간 이내에 투여한 NE는 각 23.9 ± 2.14 , 36.1 ± 3.65 및 52.4 ± 5.03 mmHg로서 대조치 18.0 ± 3.32 , 27.6 ± 4.71 및 40.3 ± 6.16 mmHg에 비하여 통계적 유의성을 나타내었다. TR의 경우 0.2와 2.0mg/kg i.v.에서 각각 18.9 ± 2.66 과 33.1 ± 5.25 mmHg의 승압반응을 나타내는데 비하여 debrisoquine 1.0mg/kg, i.v. 후에는 어느 시간대에서도 유의성 있는 차

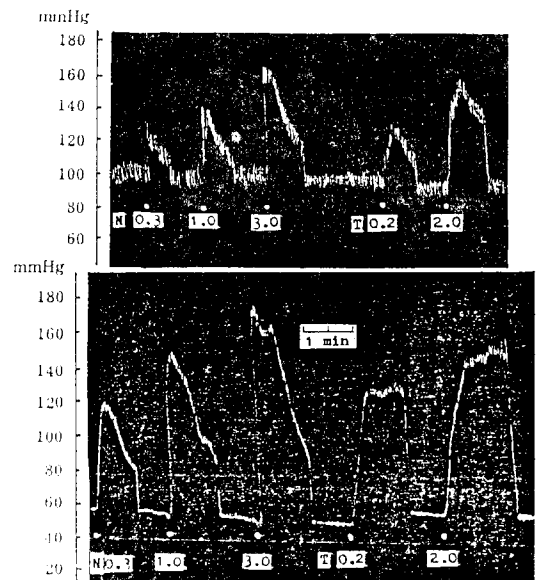


Fig. 2—Influence of debrisoquine (3.0mg/kg i.v.) on pressor actions of norepinephrine and tyramine in rabbit. Upper; control. Lower; experiment. At white dots norepinephrine (0.3, 1.0 and 3.0 μ g/kg) and tyramine (0.2 and 2.0mg/kg) were injected i.v. Responses of control and experiment were obtained in the same rabbit. Time; 1 min.

이를 나타내지 않았다.

Fig. 1은 debrisoquine 1.0mg/kg 후의 NE와 TR의 작용을 검토한 실험 7예를 종합한 것이다. Fig. 2는 debrisoquine 3.0mg/kg, i.v.에 대한 NE, TR의 승압반응을 관찰한 대표적인 예이다. Fig. 3은 debrisoquine 3.0mg/kg, i.v.에 대한 NE, TR의 승압반응 실험 7예를 종합 통계 처리한 것이다. 여기에서 보는 바와 같이 NE의 승압반응은 debrisoquine 1.0mg/kg, i.v.때에 비하여 별 차이없이 강화되었으나 TR는 debrisoquine 1.0mg/kg, i.v.때와는 달리 뚜렷한 증거와 더불어 통계적으로 유의성있는 차이를 나타냈으며 이 증가현상은 debrisoquine 투여 후 3시간까지 계속되었다. 즉 TR 0.2와 2.0mg/kg, i.v.에서 대조치는 각각 20.8 ± 3.25 mmHg와 35.6 ± 5.80 mmHg였는데 debrisoquine 3.0mg/kg, i.v.후 초기(90분 이내)의 TR의 승압율은 각각 38.0 ± 4.61 , 및 47.8 ± 4.90 mmHg였고 제 2기(3시간이내)에서는 36.0 ± 4.15 와 45.6 ± 6.81 mmHg였다.

Fig. 4는 debrisoquine 6.0mg/kg, i.v.로 투여한 실험 10예에서 나타난 결과를 종합한 것이다.

Debrisoquine 6.0mg/kg, i.v.후 초기에 투여한 NE 0.3, 1.0 및 3.0 μ g/kg, iv.는 각각 33.4 ± 4.53 , 64.0 ± 6.99 및 98.6 ± 4.30 mmHg의 혈압 상승은 대조치 18.0 ± 1.84 , 28.0 ± 3.28 및 $45.6 \pm$

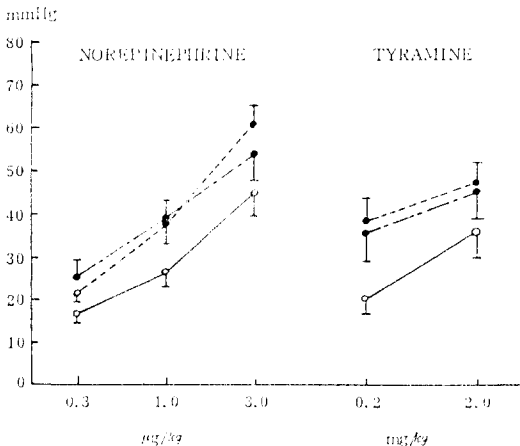


Fig. 3—Effect of debrisoquine (3.0mg/kg) on pressor responses to norepinephrine and tyramine. Data from 7 rabbits. Legends are the same as in fig. 1.

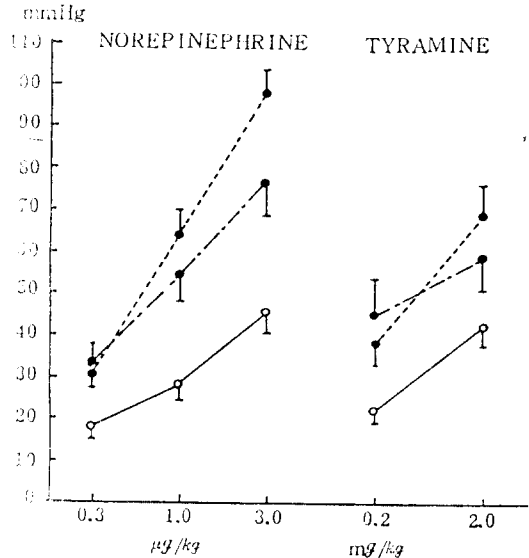


Fig. 4—Effect of debrisoquine (6.0mg/kg) on pressor responses to norepinephrine and tyramine. Data from 7 rabbits. Legends are the same as in fig. 1.

4.32mmHg에 대하여 다같이 $p < 0.001$ 의 유의성을 나타내는 증강현상이 있었다. 나아가 제 2기에서도 33.4 ± 4.53 , 54.0 ± 7.07 및 76.0 ± 8.76 mmHg로 증강현상이 계속되었다. TR의 경우, TR 0.2 및 2.0mg/kg, i.v.에서 초기의 38.0 ± 4.44 및 69.2 ± 7.26 mmHg는 대조치 22.2 ± 1.79 및 41.8 ± 3.83 mmHg에 대하여 유의성있는 증강현상이며 제 2기에서도 45.8 ± 8.51 및 59.6 ± 8.96 mmHg로 이 증강현상은 계속되었다.

노르에피네프린 및 티라민의 승압작용에 미치는 debrisoquine 효과에 대한 몇가지 약물과의 상호작용—Debrisoquine은 NE나 TR의 승압작용을 현저하게 증강시키는것이 확실하므로 이런 증강현상이 어떤 기전에 의하여 야기되는가를 검토하기 위하여 NE이나 TR의 승압증강기전이 이미 알려진 몇가지 약물과 debrisoquine과의 상호관계를 검토하였다. 이 실험은 먼저 debrisoquine 6.0mg/kg, i.v.를 투여하여 NE이나 TR의 승압반응에 대한 영향을 관찰하고 이를 대조치로 하여 이미 알려진 기전의 약물을 추가 투여하여 나타난 NE이나 TR의 승압반응을 비교검토하였다. 또한 역으로 이미 알려진 약물을 투여한후

NE 및 TR 작용과 추가로 debrisoquine을 투여하여 나타난 NE 및 TR치를 기지기전 약물치를 기준으로 평가하였다.

Tranlycypromine 투여 가토에 debrisoquine 추가 투여 후의 반응—Tranlycypromine은 MAO 억제제로^{8,9)} 사용되었다. 가토에서 tranlycypromine 10.0mg/kg, i.v.로 투여한 2시간 후에야 MAO억제제로의 그 기능을 발휘함이 알려져 있으므로¹⁰⁾ 이 tranlycypromine 투여 2시간 후부터 NE나 TR의 작용을 관찰하였다.

Tranlycypromine 10.0mg/kg, i.v. 2시간 후의 NE 0.3, 1.0 및 3.0 μ g/kg, i.v.는 16.2 \pm 2.15, 29.8 \pm 3.61 및 51.6 \pm 4.14mmHg의 혈압상승을 나타내었다. 이어서 투여한 debrisoquine 후 초기의 반응은 28.6 \pm 3.344, 44.4 \pm 5.54 및 81.0 \pm 5.89mmHg로서 유의성있는 증가를 나타냈으며 제 2기의 경우에도 39.8 \pm 1.26, 57.8 \pm 2.46 및 87.8 \pm 3.00mmHg로서 그 증가현상이 뚜렷하였다(Fig. 5).

TR의 경우, debrisoquine 투여 후 초기에서 TR 0.2와 2.0mg/kg, i.v.에서 25.2 \pm 2.04 및 55.0 \pm 8.76mmHg로서 대조치 12.0 \pm 1.7 및 44.6

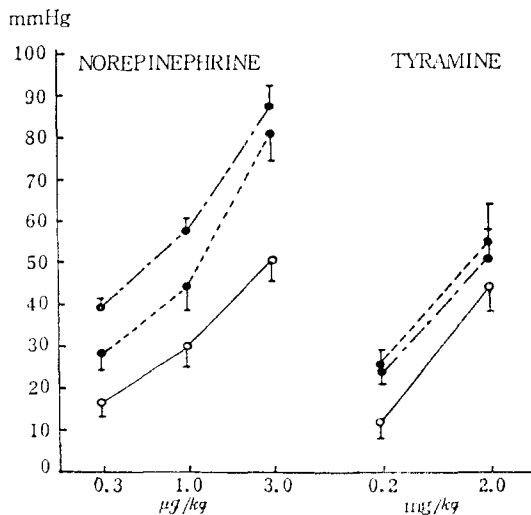


Fig. 5—Effect of debrisoquine on pressor responses to norepinephrine and tyramine in tranlycypromine-pretreated rabbits. 10mg/kg of tranlycypromine and 6mg/kg of debrisoquine was used in this study. Legends are the same as in fig. 1.

\pm 6.34mmHg에 비하여 유의성있는 증가를 나타내었고 제 2기에서도 24.3 \pm 2.94 및 51.3 \pm 9.03 mmHg로서 초기에 비하여 감소의 경향이 있었으나 대조치에 비하여는 유의성있는 증강현상이었다(Fig. 5).

Debrisoquine 투여 가토에 tranlycypromine 추가 투여 후의 반응—Debrisoquine 6.0mg/kg, i.v. 후 증강된 NE 및 TR의 승압반응에 대하여 tranlycypromine 영향을 관찰하였다. Debrisoquine으로 강화된 NE의 작용은 tranlycypromine에 의하여 하등의 영향을 받지 않았다. 또한 TR의 경우 tranlycypromine 투여 후에 오히려 약화되었다. 즉 TR 0.2mg/kg, i.v.에서 유의성있는 차이가 없었으나 TR 2.0mg/kg, i.v.에서 대조치 56.3 \pm 4.77mmHg인데 대하여 tranlycypromine 투여 후 초기엔 35.7 \pm 3.84mmHg로 제 2기에는 36.7 \pm 4.44mmHg로 감소하였다(Fig. 6).

Debrisoquine 투여가토에 debrisoquine의 추가 투여후의 반응—Debrisoquine은 NE uptake 억제제^{11,12)}로서 3.0mg/kg을 i.v.로 투여하였다. 이 desipramine 투여 후 NE 0.3, 1.0 및 3.0 μ g/kg, i.v.의 혈압상승율이 각각 26.3 \pm 1.52, 38.7 \pm 3.15 및 64.0 \pm 5.38mmHg인 것을 관찰한 다음 debrisoquine을 추가 투여한 초기에는 30.7 \pm 3.47, 43.7 \pm 6.43라 69.0 \pm 7.40mmHg로서 증강

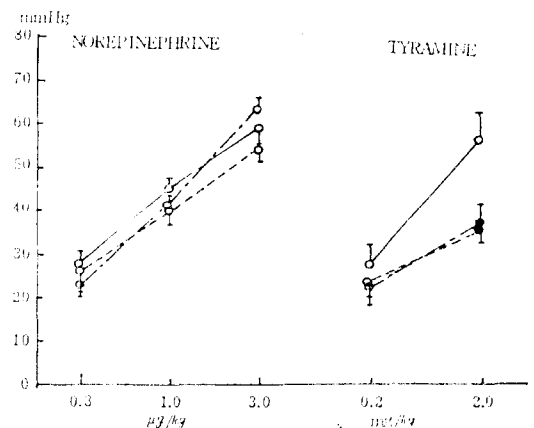


Fig. 6—Effect of tranlycypromine on pressor responses to norepinephrine and tyramine in debrisoquine-pretreated rabbits. Legends are the same as in fig. 1.

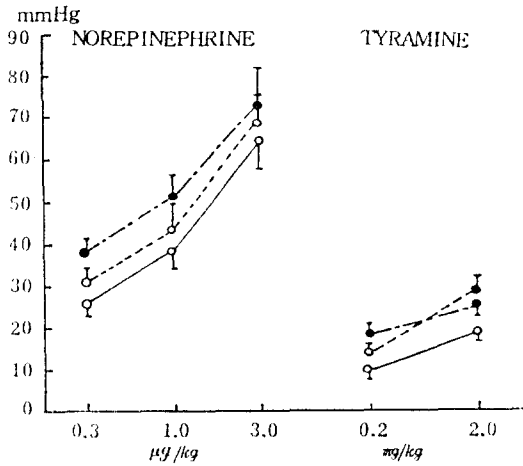


Fig. 7-Effect of debrisoquine on pressor responses to norepinephrine and tyramine in desipramine-pretreated rabbits. 3.0m/kg of desipramine was the same as in fig. 1.

의 경향은 나타냈으나 유의성은 없었고 제 2기에서는 37.0±2.85, 51.3±4.90 및 73.7±11.78 mmHg로서 유의성있는 증가를 나타내었다(Fig. 7).

TR의 경우, desipramine에 의하여 증압반응이 현저히 감소되었다. 일반적으로 TR 0.2와 2.0 mg/kg, i.v.에서 각각 19.0~22.0mmHg와 33.0~42.0mmHg의 증압반응(Fig. 2~Fig. 4)을 나타내었는데 desipramine에서 그 상승도는 10.0±0.68과 18.3±1.84mmHg를 나타내었다. 이 상태에서 debrisoquine의 추가 투여 후 나타난 TR의 혈압상승도는 0.2mg/kg, i.v.인 때 초기에선 유의성이 없었으나 제 2기에서는 18.7±1.84 mmHg로 유의있는 증강현상이 나타났고 TR 2.0mg/kg, i.v.에선 초기에 28.7±2.00mmHg 제 2기에서 25.7±1.12mmHg로 다같이 유의성있는 증강현상을 나타내었다(Fig. 7).

Debrisoquine 투여 가토에서의 desipramine 추가 투여 후의 반응—Debrisoquine으로 강화된 NE는 desipramine의 추가투여로 전혀 영향을 받지 않았으나 TR의 경우 debrisoquine으로 강화된 반응, 즉TR 0.2와 2.0mg/kg, i.v.에서 19.0±3.71 및 43.3±6.85mmHg의 혈압상승율이 desipramine 추가투여로 초기에 6.0±1.12와 7.3±

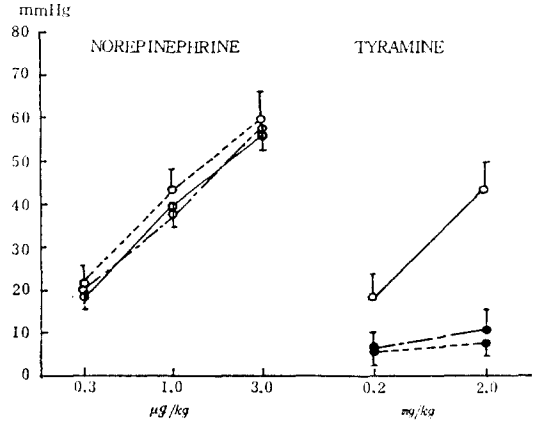


Fig. 8-Effect of desipramine on pressor responses to norepinephrine and tyramine in debrisoquine-pretreated rabbits. Legends are the same as in fig. 1.

0.42mmHg 제 2기에 7.0±1.13 및 10.7±0.92 mmHg로서 현저히 감약되었음을 관찰하였다(Fig. 8).

레셀핀 투여 가토에 debrisoquine 추가 투여 후의 반응—레셀핀은 각 조직에서 카테콜아민을

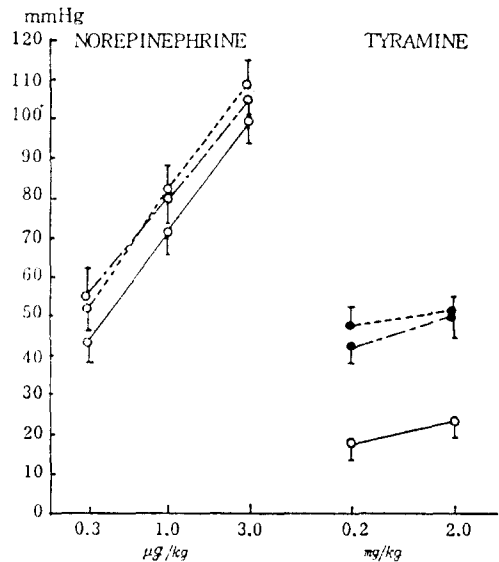


Fig. 9-Effect of debrisoquine on pressor responses to norepinephrine and tyramine in reserpine-pretreated rabbits. Reserpine(1.0mg/kg, s.c.) was treated 15 to 16 hrs before reserpine curves were obtained. Legends are the same as in fig. 1.

고갈시키는 약물¹³⁾로 1mg/kg, s.c.로 실험 18~20시간전에 투여하였다. 레셀핀 처리 하에서 NE 0.3, 1.0 및 3.0 μ g/kg, i.v.의 혈압상승율은 각각 43.6 \pm 3.61, 71.8 \pm 3.35 및 99.8 \pm 4.58mmHg인데 대하여 debrisoquine 추가 투여 후의 초기엔 52.2 \pm 4.30, 82.4 \pm 5.30과 108.8 \pm 3.15mmHg였고 제 2기엔 55.0 \pm 6.38, 80.0 \pm 6.95 및 105.3 \pm 2.94mmHg로 유의성있는 증강현상이 나타나지 않았다(Fig. 9).

TR은 레셀핀에 의하여 그 승압반응이 약화된 상태였으며 이 상태에서 추가 투여한 debrisoquine에 의하여 강화되었다. 즉 레셀핀 처리 후 TR 0.2와 2.0mg/kg, i.v.의 혈압상승율 19.2 \pm 3.74와 23.2 \pm 3.36mmHg에서 debrisoquine 후의 초기에선 48.0 \pm 3.68과 51.2 \pm 3.33mmHg였고 제 2기에서 42.8 \pm 3.72와 50.5 \pm 5.61mmHg로서 다같이 $p < 0.01$ 의 유의성있는 증가현상이 나타났다(Fig. 9).

Debrisoquine 투여 가토에 레셀핀 추가투여 후의 반응—이때 레셀핀은 1mg/kg을 i.v.로 서서

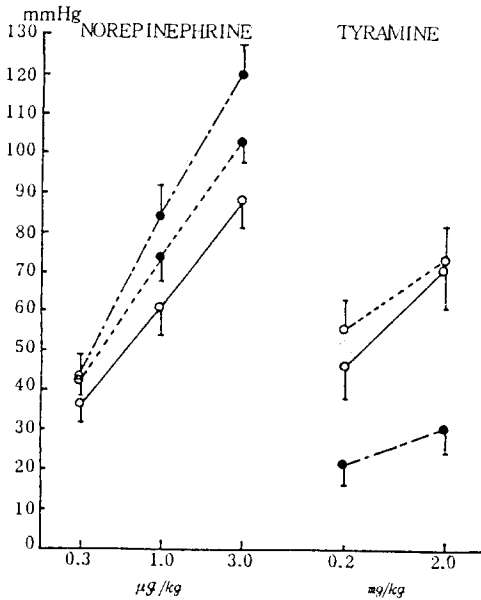


Fig. 10—Effect of reserpine on pressor responses to norepinephrine and tyramine in debrisoquine-pretreated rabbits. Reserpine (1.0mg/kg i.v.) was treated 3 hrs before performance of reserpine experiments. Legends are the same as in fig. 1.

히 투여한 3시간후에 실험을 시행하였다.

Debrisoquine 전처리에 의한 NE 0.3, 1.0 및 3.0 μ g/kg, i.v.에서 각각 36.8 \pm 3.59, 61.8 \pm 6.91 및 88.3 \pm 6.95mmHg로 강화된 NE의 혈압상승율은 레셀핀 추가투여로 NE 0.3 μ g/kg, i.v.에서는 유의성있는 변화를 관찰할 수 없었으나 NE, 1.0과 3.0 μ g/kg, i.v.에서는 초기에 74.5 \pm 3.35와 103.5 \pm 5.05mmHg, 제 2기에서는 85.0 \pm 6.20과 120.0 \pm 7.05mmHg로서 증가된 것을 관찰하였다. TR의 경우 0.2와 2.0mg/kg, i.v.에서 debrisoquine 처리로 47.0 \pm 6.36, 71.8 \pm 95.6mmHg로 강화된 승압반응은 레셀핀 투여 후 초기에는 56.8 \pm 5.94와 73.3 \pm 7.28mmHg로 영향이 없었으나 제 2기에서는 22.0 \pm 3.75 및 31.0 \pm 4.12mmHg로 그 승압율이 현저히 감소하였다(Fig. 10).

Bethanidine투여 가토에서 debrisoquine의 추가투여 후의 반응—Bethanidine은 교감신경 차단제로서 NE 및 TR의 승압반응의 증강현상을 나타낸 것이 알려져 있다.⁶⁾ 이 bethanidine을 5.0mg/kg, i.v.의 투여로 증강된 NE와 TR의 혈압상승율은 debrisoquine의 추가 투여에 의하여 초기나 제 2기에서 유의성있는 변화를 관찰할 수 없었다(Fig. 11).

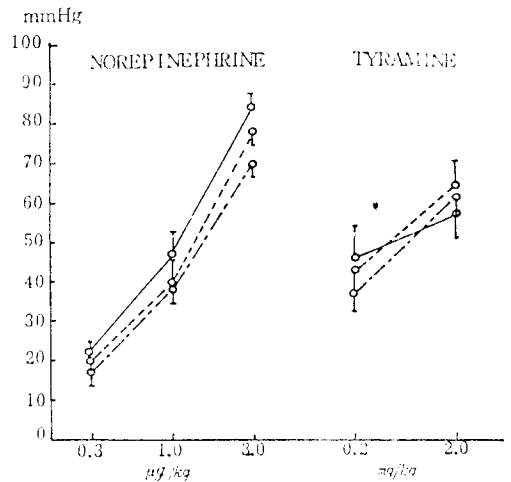


Fig. 11—Effect of debrisoquine on pressor responses to norepinephrine in bethanidine-pretreated rabbits. 5.0mg/kg of bethanidine was used in this study. Legends are the same as in fig. 1.

Bethanidine 처리후 NE 0.3, 1.0 및 3.0 μ g/kg, i.v.와 TR 0.2 및 2.0mg/kg, i.v.의 혈압상승율은 각각 22.0 \pm 0.87, 47.0 \pm 5.37, 84.0 \pm 1.79mmHg와 46.5 \pm 10.51, 57.5 \pm 14.53mmHg였고 초기엔 20.0 \pm 1.79, 40.0 \pm 5.81, 78.5 \pm 2.01mmHg와 43.5 \pm 8.27, 64.5 \pm 9.62mmHg였다. 나아가 제 2기는 17.0 \pm 1.34, 39.5 \pm 2.01, 62.5 \pm 2.01mmHg 및 37.0 \pm 3.58, 62.5 \pm 5.14mmHg였다(Fig. 11).

Debrisoquine 투여 가토에 **bethanidine** 추가 투여 후의 반응—Debrisoquine으로 강화된 NE의 반응은 bethanidine 추가투여로 NE 0.3과 1.0 μ g/kg, i.v.에서는 하등의 영향이 없었으나 3.0 μ g/kg, i.v.에서는 어느 기에서나 증강현상이 뚜렷하였다(Fig. 12). NE 3.0 μ g/kg, i.v.의 debrisoquine 후의 혈압상승율이 85.0 \pm 2.38mmHg인데 대하여 bethanidine 추가투여 후 초기에는 110.0 \pm 3.25mmHg, 제 2기에는 100.0 \pm 1.80mmHg였다. 또한 TR 경우는, 어느 투여량에서나 debrisoquine으로 강화된 승압반응을 보였으나 bethanidine 추가투여에 전혀 영향을 나타내지 않았다(Fig. 12).

고 찰

Debrisoquine(1.0, 3.0 및 6.0mg/kg, i.v.)는 가토에서 노르에피네프린(NE)이나 티라민(TR)의 승압효과를 증가시켰다. 이강화현상은 debrisoquine 투여 후 1시간 이내에서 나타났으며 3시간까지 그 작용이 지속되었다.

이러한 EN나 TR작용의 증강현상이 어떤기전에 의하여 일어나는가를 검토하기 위하여 몇가지 기전이 알려진 약물과 debrisoquine의 상호관계를 관찰하였다. 여기에서 debrisoquine과 타약물의 용량이 최대용량이었는지 정확하게 말하기 어려우나 이 실험에 사용한 양이 최대용량에 가까운 것임을 전제로 하였을 때만 모든 실험이 가능하다는 것을 말하지 않을 수 없다.

NE의 승압반응의 강화현상이 일어날 수 있는 가능성을 첫째, NE를 분해하는 MAO나 COMT를 억제하는 경우이고, 둘째, 코카인¹⁴⁾이나 desipramine^{11,12)}처럼 uptake를 차단하는 경우이며, 셋째, spinal animal이나 레셀핀처리 장시간후¹⁵⁾ 또는 교감신경절 차단제 처리에서^{16,17)} 나타나는 탈중추와 같은 현상을 볼 수 있고, 넷째 guanethidine에서와 같이 효능제포를 감작시키는 경우를 생각할 수 있다.¹⁸⁻²⁰⁾

TR의 경우도 uptake를 차단하는 경우와 레셀핀으로 카테콜아민을 고갈시키는 경우를 제외하고는 NE와 같은 강화현상이 일어날 것이다.

먼저 MAO 억제제인 tranlycypromine과의 관계를 검토하여 보면 tranlycypromine 처리 후 NE는 debrisoquine 추가투여에 의하여 NE나 TR의 어느 양에서나 유의성있는 증강현상이 나타났다. 이는 debrisoquine이 MAO 억제제로 작용^{21,22)}한다는 설을 고려에 넣는다 하여도 이 작용 외에 NE의 작용을 강화시키는 다른 기전이 있음을 뜻하는 것이며 이는 debrisoquine으로 강화된 NE의 승압반응은 tranlycypromine 추가투여에 의하여 아무런 영향이 없었다는 점과 TR의 승압반응이 현저히 억제되었다는 점에서 더욱 확실하다고 할 수 있다. Debrisoquine의 MAO 억제제로서의 효력이 tranlycypromine보다 큰 것이라면

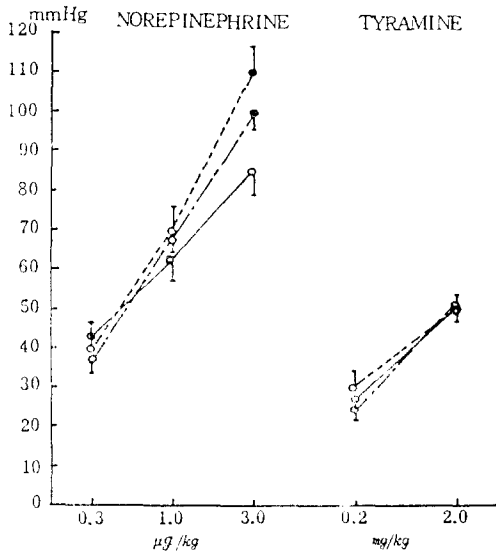


Fig. 12—Effect of bethanidine on pressor responses to norepinephrine and tyramine in debrisoquine-pretreated rabbits. Legends are the same as in fig. 1.

티라민의 약화현상은 나타나지 않아야 할 것이다.

다음 NE uptake를 억제하는 약물로 알려져 있는 desipramine^{11,12)}에 의하여 강화된 NE의 작용은 debrisoquine의 추가 투여로 더욱 강화되었으나 debrisoquine으로 강화된 NE의 승압반응이 desipramine 추가투여에 의하여 아무런 영향이 없음을 debrisoquine의 NE 작용의 강화가 NE uptake의 억제만으로 설명할 수 없으며 uptake 작용 외에 다른 기전이 있을 가능성을 내포하고 있다. 그 이유는 uptake 억제에 의하는 것이라면 양 약물의 투여 순서에 관계없이 영향이 없을 것이나 본 실험결과는 desipramine후의 debrisoquine에 의하여 강화되었기 때문이다. 이는 debrisoquine이 desipramine과 같은 작용외에 다른 작용이 있음을 뜻하며 반대로 debrisoquine 처리 후의 desipramine에 의한 무영향은 debrisoquine에 desipramine 양작용이 포함되어 있음을 의미할 수 있다. 이는 TR에서도 볼 수 있는데 TR의 desipramine에 의한 승압반응의 약화는 desipramine에 의하여 TR도 uptake가 억제되어 작용점에 도달하지 못하는 결과라고 사료된다. 이 상태, 즉, desipramine 전처리하에서 debrisoquine의 추가에 따른 TR의 강화현상으로 미루어 볼때 분명히 debrisoquine에는 uptake 차단기전의 존재 가능성이 희박하다고 생각된다.

레셀핀과의 상호관계를 고찰하여 볼때 20시간 전에 처리한 레셀핀에 의하여 강화된 NE는 debrisoquine의 추가 투여로 증강현상이 나타나지 않았다. 이는 debrisoquine의 작용이 레셀핀과 유사함을 뜻한다. 그러나 debrisoquine으로 처리한 가토에서 레셀핀을 정맥내로 추가투여한 3시간 후의 NE작용은 현저히 강화되었다. 이는 debrisoquine에는 레셀핀이 가지고 있는 어떤 기전이 결여되어 있음을 의미한다. 다시 말하면 레셀핀에 의한 카테콜아민 고갈에서 오는, 즉 탈중추에서 나타나는 NE 강화기전을 debrisoquine은 가지고 있으나 레셀핀의 정맥내 투여 후에 볼 수 있는 혈중 카테콜아민 농도의 상승과 관련한 NE효과의 강화기전^{23,24)}은 존재하지 않음을 뜻한다. 여기에서 고려하여야 할 점은 debrisoquine으로 전

처리하며 강화된 NE이나 TR의 작용이 레셀핀 정맥내 투여 3시간 후 부터 실시한 초기에는 NE는 강화되었으나 TR의 작용에는 영향이 없었다. 그러나 제 2기에서는 TR의 작용이 현저히 억제되어 저장소에서의 카테콜아민의 고갈현상이 제 2기에서야 나타나는 것으로 추측되는데도 NE의 작용의 강화는 계속되었다. 따라서 제 2기에서의 NE의 강화는 레셀핀 투여 직후 카테콜아민의 농도 증가에 따른 것이 아닌 탈중추에 의한 것일 가능성이 크다. 이 점은 NE의 혈중농도를 측정하기 전에는 완전하게 단정할 수 없지만 그렇다고 완전·배제할 수도 없다. 하여튼 debrisoquine의 NE 효과의 강화는 레셀핀과는 일치하지 아니함이 분명하다. 또한 TR과의 관계에서 레셀핀처럼 debrisoquine 처리 20시간 후에는 실험한 것이 없지만 debrisoquine을 투여한 약 5시간 후에는 NE이나 TR는 다같이 그 작용이 강화되었다. 그러나 레셀핀에서 3시간 후 실험한 제 2기 이후 즉 5시간 후에 TR의 작용이 현저히 억제되었다는 점과 레셀핀 처리 20시간 후에 약화된 TR이 debrisoquine의 추가투여로 증강되었음에서 그 기전이 완전히 다르다는 것을 알 수 있다. 여기에서 레셀핀 처리 가토에서 debrisoquine의 추가투여에 의한 TR의 강화현상은 대단히 설명하기 어려운 현상이다. 다시 말하면 저장고에서 레셀핀에 의하여 카테콜아민이 고갈된 상태에서도 debrisoquine은 TR의 작용을 강화시킬 수 있는 어떤 기전을 가지고 있다고 보아야 할 것이다.

다음 bethanidine과의 관계이다. Bethanidine으로 전처리한 가토에서 debrisoquine의 추가투여는 NE의 작용을 강화시키지 않았으나 debrisoquine의 처리가토에서 bethanidine의 추가는 NE의 작용을 강화시켰다. TR의 경우, debrisoquine과 bethanidine의 투여순서에 관계없이 그 영향을 미치지 않았다. 이와 같은 결과는 그 작용기전이 상호 유사하나 bethanidine의 효력이 큰 것이 아닌가 사료된다. Bethanidine의 NE 및 TR 작용의 강화는 guanethidine과 유사하다고 보고된 바 있다.⁶⁾ 이 실험에서 debrisoquine이 bethanidine과 유사하다는 점은 guanethidine과도 유사

하다는 것을 뜻한다. Guanethidine의 NE, TR 작용 강화는 guanethidine이 혈관평활근의 아드레날린 수용체에 영향을 미쳐 즉 이를 감각하여 일어난다고 한다.⁵⁾ 따라서 debrisoquine이 혈관평활근 수용체에 직접 작용하여 이를 감각한다고 볼 수 있다. 이러한 debrisoquine의 NE나 TR작용의 증강현상은 고혈압치료의 목적으로 debrisoquine을 사용하는 사람에게 NE이나 TR을 두어 하거나 TR이 포함된 음식을 섭취하는데 대단히 주의할 요함을 의미하는 것이다.

결 론

Debrisoquine이 노르에피네프린(NE) 및 티라민(TR)의 승압효과에 미치는 영향을 검토하였다. Debrisoquine은 NE나 TR의 승압효과를 증가시켰다. Debrisoquine으로 증강된 NE의 혈압상승 작용은 tranlycypromine이나 desipramine의 추가투여로 영향을 받지 않았으나 레셀핀이나 bethanidine의 추가투여에 의하여서는 더욱 증강되었다.

Tranlycypromine이나 desipramine으로 처리한 후 NE는 debrisoquine에 의하여 더욱 강화되었으며 레셀핀이나 bethanidine으로 처리한 가토에서는 debrisoquine의 추가투여로 영향을 받지 않았다.

Debrisoquine으로 강화된 TR의 혈압반응은 tranlycypromine, desipramine이나 레셀핀에 의하여 약화되었으나 bethanidine에 의하여서는 영향을 받지 않았다.

Tranlycypromine, desipramine이나 레셀핀처리 가토에서 debrisoquine의 추가투여는 TR의 작용을 강화시켰으나 bethanidine의 처리가토에서 debrisoquine의 추가투여는 영향을 미치지 못하였다.

문 헌

- 1) Moe, R.A., Rates, H.M., Palkoski, I.M., and Banziger, R.: Cardiovascular effect of 3,4-dihydro-2(1H)-isoquinoline carboxamide (Declinexx). *Curr. Ther. Res.* **6**, 299 (1964).
- 2) Athanassiadis, D., Caranston, W.I., Juel-Jensen,

- B.E. and Oliver D.O.: Clinical observation on the effects of debrisoquine sulfate in patients with high blood pressure. *Brit. Med. J.* **2**, 732 (1966).
- 3) Gent, A.E., and Bacon, A.P.C.: Debrisoquine-a hypotensive drug with minimal side-effects. *The Practitioner*, **198**, 673 (1967).
- 4) Kitchin, A.H., and Turner, R.W.D.: Studies on debrisoquine sulfate. *Brit. Med. J.* **2**, 728 (1966).
- 5) Sohn, T.H.: Influence of bretylium, guanethidine and reserpine on pressor action of norepinephrine and tyramine. *Chonam M.J.* **9**, 389 (1972).
- 6) Kim, K.H.: Influence of bethanidine on pressor actions of norepinephrine and tyramine in the rabbits. *Yakhak Hoeji*, **22**, 148 (1978).
- 7) Gilman, A.G., Goodman, L.S., and Gilman, A.: *The Pharmacological basis of Therapeutics*, 6th ed., Macmillan Publishing Co. New York, p.198 (1980).
- 8) *Ibid.*, p.428 (1980)
- 9) Grolman, A.: *Pharmacology and Therapeutics*, 7th ed., Lea Febiger, Philadelphia, p.212 (1970).
- 10) Kim, S.W.: Effects of tranlycypromine on the pressor actions of norepinephrine and tyramine in rabbits. *The Korean Central Journal of Medicine*, **37**, 117 (1979).
- 11) Hertting, G., Axelrod, J., and Whitby, L.G.: Effects of drugs of drugs on The uptake and metabolism of H³-norepinephrine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **134**, 146 (1961).
- 12) Titus, E.O., Matussek, N., Spiegl, H.E., and Brodie, B.B.: The effect of desmethyylimipramine on uptake of dl-norepinephrine H³ in heart. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **152**, 469 (1966).
- 13) Gilman, A.G., Goodman, L.S., and Gilman, A.: *The Pharmacological basis of Therapeutics*, 6th ed., Macmillan Publishing Co. New York, p.202 (1980).
- 14) *Ibid* p.307 (1980).
- 15) Trendelenburg, U.: Mechanism of supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines. *Pharmacol. Rev.* **18**, 629 (1966).
- 16) Emmelin, N.: Surpersensitivity due to prolonged administration of ganglion-blocking compounds. *Brit. J. Pharmacol.* **14**, 229 (1959).

- 17) Fleming, W.W.: Nonspecific supersensitivity of the guinea-pig ileum produced by chronic ganglion blockade. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **162**, 277 (1968).
- 18) Ahn, D.S.: Reevaluation of reserpine, guanethidine, desmethylinipramine cocaine as potentiating agents of pressor action of norepinephrine. *Chonnam M.J.* **12**, 167 (1975).
- 19) Trendeleburg, U., and Weiner, N.: Sensitivity of nictitating membrane after various procedures and agents. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **136**, 152, (1962).
- 20) Boura, A.L.A., and Green, A.F.: Comparison of bretylium and guanethidine; tolerance, effects of adrenergic nerve function and responses to sympathomimetic amines. *Brit. J. Pharmacol.* **19**, 13 (1962).
- 21) Giachetti, A., and Shore, P.A.: Monoamine oxidase inhibition in the adrenergic neurone by bretylium, debrisoquine and other adrenergic neuronal blocking agents. *Biochem. Pharmacol.* **16**, 237 (1967).
- 22) Pettinger, W.A., Korn, H., Spiegel, H., Solomon, H.M., Pocelinko, R. and Abrams, W.B.: Debrisoquine, a selective inhibitor of intraneuronal monoamine oxidase in man. *Clin. Pharmacol. Therap.* **9**, 341 (1968).
- 23) Muscholl, E., and Vogot, M.: The concentration of adrenaline in the plasma of reserpinized rabbits. *Brit. J. Pharmacol.* **12**, 532 (1957).
- 24) Kronenberg, G., and Shgümann, H.J.: Adrenalinsekretion und adrenalinverarmung der kaninchennebennieren nach reserpin. *Arch. Exp. Path. Pharmak.* **234**, 133 (1958).