

가토에서 혈압에 관여하는 약물의 작용에 대한 니페디핀의 영향

고석태* · 정창주 · 김해석

조선대학교 약학대학

(Received July 28, 1992)

Effect of Nifedipine on the Action of Drug Participating in Blood Pressure in Rabbits

Suk-Tai Ko[#], Chang-Ju Jung and Hai-Suk Kim

College of Pharmacy, Chosun University, Kwang Ju 501-759, Korea

Abstract—In order to investigate the effect of nifedipine, Ca^{+2} channel antagonist, on the action of some drugs participating in blood pressure, this experiment was performed in rabbits. Nifedipine decreased the pressor actions of norepinephrine, angiotensin and carotid artery clamping, but did not affect the pressor actions of tyramine and depressor actions of acetylcholine and pilocarpine. Nifedipine inhibited the potentiated pressor action of norepinephrine and angiotensin, but did not influence the potentiated pressor action of tyramine in rabbits pretreated with chlorisondamine, ganglionic blocking agent. Nifedipine weakened the potentiated pressor action of norepinephrine, did not affect the pressor action of angiotensin and the potentiated pressor action of tyramine in rabbits pretreated with debrisoquine, sympathetic neuronal blocking agent.

Keywords □ Hypertensive drugs, hypotensive drugs, nifedipine, rabbit blood pressure.

Ca^{+2} 채널 길항에 의하여 혈관확장을 일으키는 nifedipine은 고혈압치료제로 사용되는 약물이다.¹⁻⁴⁾ Norepinephrine, angiotensin 및 tyramine과 같은 혈관 수축약물이나⁵⁻⁷⁾ acetylcholine이나 pilocarpine⁸⁻¹¹⁾과 같은 부교감흥분성 혈관확장제 모두가 그 작용을 나타내는데 Ca^{+2} 의 세포내 유입이나 유출과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 Ca^{+2} 채널 길항제인 nifedipine이 위의 약물들의 작용에 어떤 영향을 미치는가를 검토하고 나아가 상기의 혈압에 영향을 미치는 약물들이 nifedipine의 혈압강화기전에 관여하는지의 여부를 관찰하고자 가토를 이용하여 본 실험을 시행하였다.

실험 방법

실험약물—Nifedipine anhydrous(Sigma), norepi-

nephrine bitartrate(Sigma), tyramine·HCl(Sigma), acetylcholine bromide(Sigma), pilocarpine·HCl(Sigma), debrisoquine sulfate(Roche), chlorisondamine chloride(Ciba) 등이며, nifedipine anhydrous(M.W.=346.3)는 absolute alcohol로 600 ug/ml stock soln을 만들어 두었다가 사용시 0.9% 생리식염수로 100배 이상 희석하여 사용하였고 norepinephrine bitartrate와 tyramine·HCl은 acid saline(pH 4)에, 기타약물은 0.9% 생리식염수에 용해시켜 사용하였다. 이때 norepinephrine은 그 투여량은 base로 환산하였다.

동물실험방법—실험동물로써는 성숙가토를 자웅구별 없이 사용하였고 마취는 urethane을 g/kg.s.c로 투여하였다. 마취된 가토는 동물고정대에 고정된 후 호흡을 용이하게 하기 위하여 기관을 절개한 후 T자관을 삽입 고정하였고 혈압은 경부를 절개 경동맥을 분리노출시켜 동맥 cannula를 삽입 고정하고 혈액은 고를 방지할 목적으로 heparin-saline을 동맥 can-

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

Table I—Effect of nifedipine on the blood pressure of rabbit

Doses($\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.) of nifedipine		
5.0	15.0	50.0
-10	-26	-34
-4	-4	-18
-10	-28	-32
-12	-20	-22
-12	-14	-22
-8	-22	-18

Mean \pm S.E.: -9.3 ± 1.23 , -19.0 ± 3.60 , -24.3 ± 2.85

Freedom are changes of blood pressure by nifedipine.

nula내에 채운 후 수는 manometer에 연결하여 혈압의 변화를 kymograph상에 표시하였다. 이때 경동맥 부위에서 양측 미주신경을 절단하였고 채운의 일정한 유지를 위하여 실험 시작부터 종료시까지 백열등을 조치하였다. 혈압에 영향을 미치는 혈압에 대한 nifedipine 작용을 관찰하는 경우, 혈압약물을 일정시간 후 다시 같은 양의 혈압약물을 투여하여 나타난 혈압변화를 nifedipine 투여전치와 비교 검토하였다. 경동맥의 clamping에 의한 혈압변화의 검토는 경동맥중 수는 manometer와 연결되지 않은 다른 경동맥을 동맥 clip으로 30~60초간 폐쇄하여 이때 상승되는 혈압을 관찰하였다. 약물의 투여는耳정맥을 이용하였으며 실험결과에 대한 유의성 검토는 Student's t-test¹²⁾로 하였다.

실험 결과

Nifedipine의 혈압에 대한 작용—Nifedipine을 마취된 가토를 고정대에 배위로 고정된 후 이정맥내 투여하였을 때 투여량에 비례하는 혈압강하작용을 나타내었다. Table I은 가토 6마리에 대하여 nifedipine을 투여한 실험 6 예를 종합 통계처리한 것이고 Fig. 1은 Table I을 근거로 도시한 것이다.

Table I에서 보는 바와 같이 nifedipine 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.에서 -0.3 ± 1.23 mmHg의 혈압강하반응을 나타내었고 15.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.와 50.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.에서 각각 -19.0 ± 3.60 와 -24.3 ± 2.85 mmHg의 강압반응을 나타내었다.

Nifedipine이 혈압상승물질의 작용에 대한 영향, Norepinephrine의 작용에 대한 영향—norepineph-

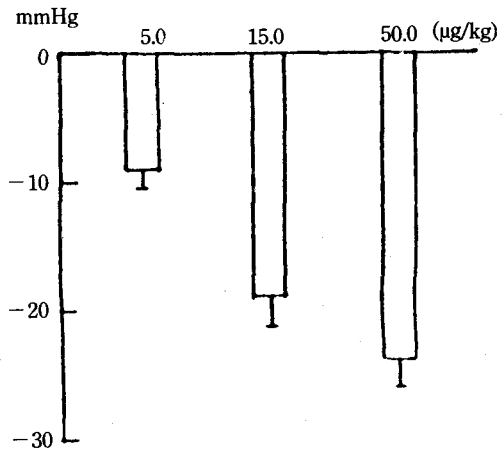


Fig. 1. Changes of blood pressure by nifedipine in rabbit.

Data from Table I.

rine은 교감신경 α -수용체에 흥분적으로 작용하여 혈압을 상승시키는 약물이다.¹³⁾ 이 norepinephrine의 승압반응은 nifedipine의 전치치에 의하여 억제되었음을 관찰하였다.

Fig. 2는 norepinephrine의 작용에 대한 nifedipine의 영향을 관찰한 실험 12 예를 종합 처리한 것이다. Norepinephrine 0.3, 1.0 및 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.에서 각각 12.4 ± 1.94 , 24.5 ± 4.56 및 41.6 ± 5.79 mmHg의 혈압상승반응을 나타내는데 비하여 nifedipine 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v. 후 첫 기에선 norepinephrine의 같은 용량에서의 혈압상승작용은 7.6 ± 1.36 , 16.3 ± 2.60 및 30.7 ± 4.94 mmHg로서 통계적으로 유의성인 혈압상승의 감소현상을 관찰할 수 있으나 연속적으로 투여한 norepinephrine의 혈압상승작용은 nifedipine 투여전의 작용과 하등의 차이를 관찰할 수가 없었다.

Angiotensin 작용에 대한 영향—Angiotensin은 혈관에 대한 직접적인 작용에 의하여 혈압을 상승시키는 약물이다.¹⁴⁾ 이의 혈압상승작용에 대한 nifedipine의 영향을 관찰하였을 때 norepinephrine 때와 아주 유사한 양상을 나타내었다. 즉 nifedipine 투여 후 첫 기에서는 angiotensin의 혈압상승작용이 현저하게 억제되었으나 둘째 기에서는 전혀 영향을 나타내지 않았다.

Fig. 3은 angiotensin에 대한 nifedipine의 영향을 관찰한 실험 10 예를 종합 처리한 것이다. Nifedipine 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v. 후 첫 기에서의 angiotensin 0.1, 0.3

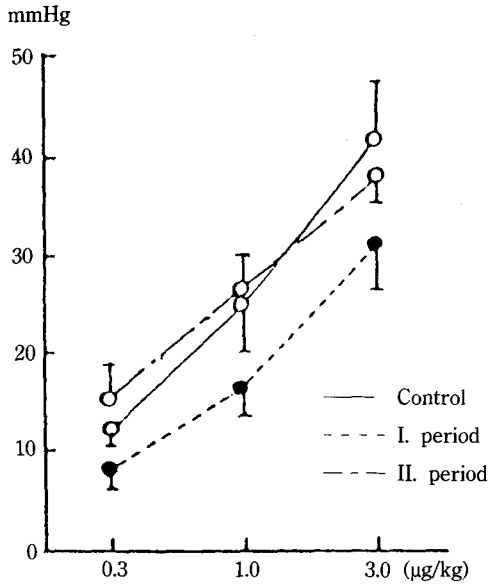


Fig. 2. Changes of pressor action to norepinephrine by nifedipine.
●: Significance against corresponding control values.

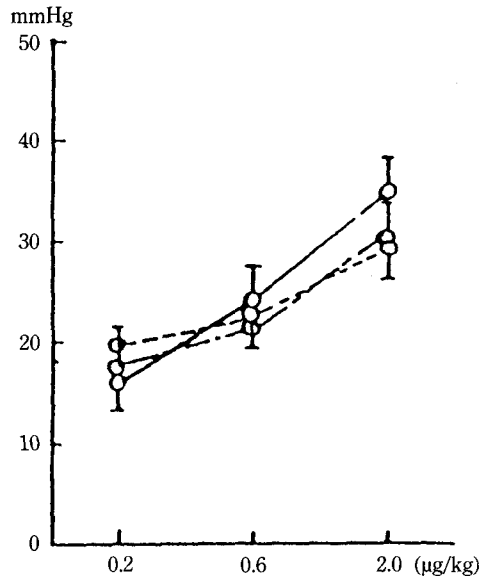


Fig. 4. Changes of pressor action to tyramine by nifedipine. Legends as shown Fig. 2.

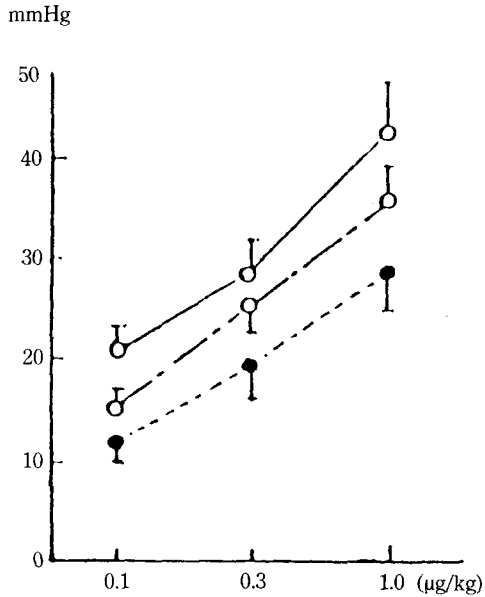


Fig. 3. Changes of pressor action to angiotensin by nifedipine.
Legends as shown in Fig. 2.

및 1.0 µg, *i.v.*에서 각각 12.0 ± 1.79 , 19.4 ± 2.56 과 28.6 ± 3.57 mmHg의 혈압상승반응은 nifedipine 처리 전

의 20.8 ± 2.15 , 27.4 ± 3.63 과 42.4 ± 5.41 mmHg에 비하여 유의적인 차이를 나타냈는데 비하여 두번째의 14.6 ± 1.94 , 25.4 ± 2.48 과 35.6 ± 3.66 mmHg의 혈압상승은 대조치에 비하여 유의적인 차이를 발견할 수 없었다.

Tyramine의 작용에 대한 영향—Tyramine은 부교감신경말단의 저장소로부터 norepinephrine의 유리를 촉진시켜 혈압을 상승시키는 약물이다. 다시말하면 간접적인 교감신경흥분성 약물이다.¹⁴⁾ 이 tyramine의 승압반응에는 nifedipine이 하등의 영향을 미치지 못하였다. Fig. 4는 tyramine의 승압반응에 대한 nifedipine의 영향을 관찰한 실험 예를 종합한 것이다. Tyramine 0.2, 0.6 및 2.0 mg/kg, *i.v.*에서 각각 16.0 ± 2.61 , 24.0 ± 2.68 과 34.4 ± 2.99 mmHg의 대조치에 비하여 nifedipine 150 µg/kg, *i.v.* 후의 첫 기의 tyramine의 승압작용은 앞서서와 같은 용량에서 각각 19.6 ± 0.75 , 22.8 ± 1.85 및 29.6 ± 3.66 mmHg를 나타냈으며 두번째 기에서 17.6 ± 2.46 , 21.8 ± 2.33 와 30.0 ± 3.73 mmHg를 나타내었다. 이것들은 대조치에 비하여 유의적인 차이가 전혀 없는 결과임을 알 수 있었다.

경동맥의 폐쇄에 의한 혈압작용에 대한 영향—경동맥을 폐쇄하면 반사적으로 혈압이 상승한다. 이 혈압상승작용이 nifedipine의 처리에 의하여 현저하게

Table II—Effect of nifedipine on the pressor action by carotid artery clamping in rabbit

Control	41.7± 8.94
I period	15.3± 3.78*
II period	14.0± 3.31*

Carotid artery clamping was performed for 30~60 sec. until exhibition of maximum response.

Other abbreviations as shown in Table II.

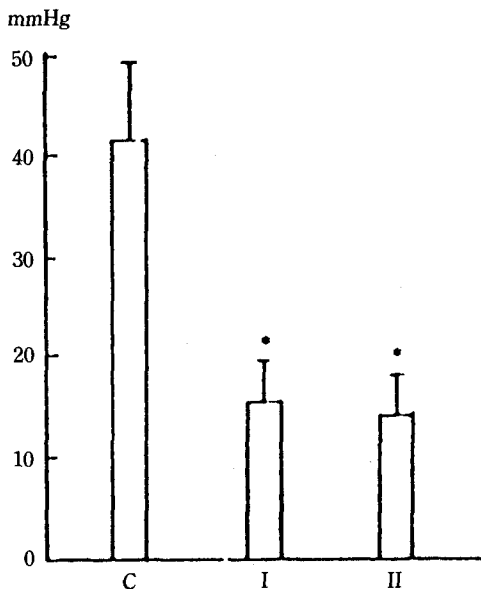


Fig. 5. Changes of pressor action to carotid artery clamping by nifedipine.

C: control, I: I-period, II: II-period, Significance against control value, Data from Table II, Legends as shown in Fig. 1.

억제되었음을 관찰할 수 있었다. Table II와 Fig. 5는 경동맥 폐쇄에 따른 혈압상승작용에 대한 nifedipine의 영향을 관찰한 실험 7 예를 종합한 것이다. 경동맥 폐쇄에 따른 혈압상승은 41.7± 8.94 mmHg이었으나 nifedipine 150 µg/kg, i.v. 후 첫 기에선 15.3± 3.78 mmHg로서 유의성인 혈압상승의 억제효과를 나타내었으며 두번째 기에서도 14.0± 3.31 mmHg로서 그 혈압상승률의 억제성이 대조치(nifedipine 투여전치)에 비하여 유의성임을 알 수 있다.

Nifedipine이 혈압하감물질의 작용에 대한 영향, Acetylcholine 작용에 대한 영향—Acetylcholine은 부교감신경수용체(Muscarinic receptor)에 흥분적인 작

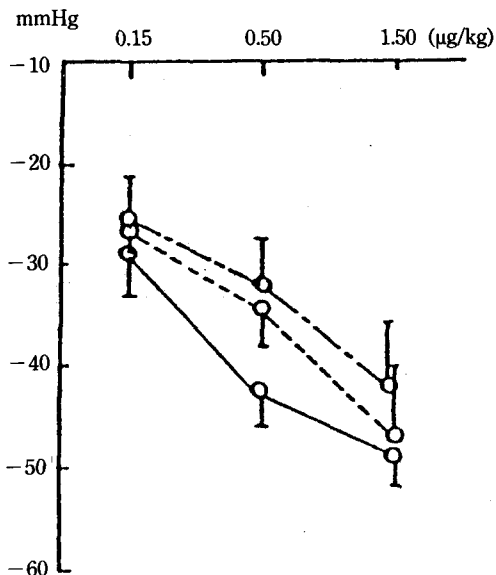


Fig. 6. Changes of depressor action to acetylcholine by nifedipine. Legends as shown in Fig. 2.

용에 대한 혈압강하작용을 나타내는 약물이다. 이 acetylcholine의 혈압강하작용은 nifedipine에 의하여 하등의 영향을 받지않음을 관찰할 수 있다. Fig. 6은 acetylcholine 작용에 대한 nifedipine의 영향을 관찰한 실험 8 예를 관찰한 것이다. Acetylcholine은 0.15 µg/kg, i.v.에서 -25.6± 2.79 mmHg, 0.5 µg/kg, i.v.에서 -38.8± 2.65 mmHg, 1.5 µg/kg, i.v.에서 -45.6± 3.31 mmHg의 혈압강하반응을 나타내었다. 이어서 nifedipine 150 µg/kg, i.v. 후 첫 기에선 대조실험과 같은 용량에서 각각 -23.6± 2.32, -31.2± 3.88 및 -44.4± 6.34 mmHg의 혈압강하반응을 나타내어 대조치에 비하여 유의성인 차이가 없음을 확인할 수 있었을 뿐 아니라 두번째의 -22.5± 3.70, -29.0± 5.92와 -38.5± 8.38 mmHg도 유의성인 차이가 없음을 알 수 있었다.

Pilocarpine 작용에 대한 영향—Pilocarpine은 *Pilocarpus jaborandi*의 엽에서 분리한 성분으로 부교감신경흥분제로서 muscarine 효과와 nicotine 효과를 동시에 가지고 있는 약물이다.¹⁴⁾ Pilocarpine에 대한 nifedipine의 영향을 acetylcholine과는 다른 양상을 나타내었다. 즉 nifedipine 투여 후 첫 기에선 pilocarpine의 작용에 하등의 영향이 없었으나 두번째 기에선 pilocarpine의 작용이 현저하게 억제되었다. Fig. 7은

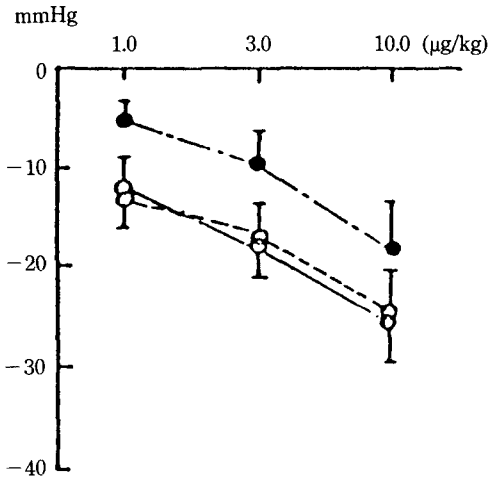


Fig. 7. Changes of depressor action to pilocarpine by nifedipine. Legends as shown in Fig. 2.

pilocarpine의 혈압강하작용에 대한 nifedipine의 영향을 관찰한 실험 7 예를 종합 통계처리한 것이다.

Pilocarpine 1.0, 3.0 및 10.0 µg/kg, *i.v.*에서 혈압강하는 각각 -12.0 ± 2.84 , -18.0 ± 2.79 및 -25.5 ± 3.39 mmHg였다. Nifedipine 투여 후 첫 기에선 -13.2 ± 2.56 , -16.9 ± 3.58 과 -25.2 ± 4.05 mmHg로서 유의성인 차이가 없었으나 두번째 기에선 -4.9 ± 1.49 , -9.7 ± 3.18 , -18.4 ± 4.04 mmHg로서 유의성인 차이를 나타내었다.

Chlorisondamine 처리 가토에서 혈압상승 물질의 혈압작용에 대한 nifedipine의 영향—교감신경차단제인 chlorisondamine¹⁵⁾을 1.0 mg/kg, *i.v.*를 가토에서 혈압상승 물질인 norepinephrine, angiotensin 및 tyramine의 혈압작용에 대한 nifedipine의 영향을 관찰하였다.

Norepinephrine에 대한 영향—Chlorisondamine 처리 후 현저히 증강된 norepinephrine의 승압반응이 nifedipine 처리로써 그 증강작용이 유의성인 감소현상이 나타남을 관찰할 수 있었다.

Fig. 8은 chlorisondamine을 처리한 가토에서 norepinephrine의 작용에 대한 nifedipine의 영향을 관찰한 실험 7 예를 종합 처리한 것이다. Chlorisondamine 후에 norepinephrine 0.1, 0.3 및 1.0 µg/kg, *i.v.*에서 혈압상승작용은 각각 35.2 ± 3.18 , 67.6 ± 6.71 및 100.8 ± 11.52 mmHg로서 Table II의 대조치에 비하여 그 상승률이 월등하게 증대되었음을 알 수 있다. 이 상

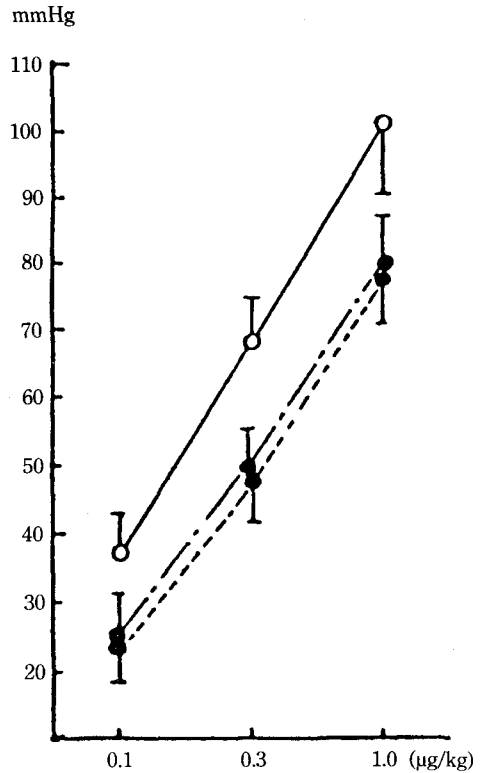


Fig. 8. Changes of pressor action to norepinephrine by nifedipine in rabbit pretreated with chlorisondamine, Legends as shown Fig. 2.

태에서 nifedipine을 투여한 첫 기에서는 22.3 ± 2.58 , 46.0 ± 4.63 및 77.6 ± 6.30 mmHg로서 현저히 감소되었을 뿐 아니라, 두번째 기에서도 23.5 ± 3.15 와 47.2 ± 1.36 및 79.2 ± 7.23 mmHg로 유의성인 감소현상을 나타내었다.

Angiotensin 작용에 대한 영향—Chlorisondamine 처리 가토에서 증강된 angiotensin의 혈압반응은 nifedipine에 의하여 억제되었음을 관찰할 수 있었다.

Fig. 9에서 보는 바와 같이 chlorisondamine 후 angiotensin 0.3, 1.0 및 3.0 µg/kg, *i.v.*에서 혈압상승률은 각각 49.4 ± 4.99 , 76.8 ± 6.25 및 92.0 ± 11.90 mmHg이었으나 nifedipine 추가 투여 후의 angiotensin의 혈압상승률은 대조치와 같은 투여량에서 첫 기엔 36.0 ± 4.51 , 57.6 ± 6.07 및 71.2 ± 6.16 mmHg로 통계적인 유의성을 나타내는 억제였으나 두번째 기에서는 각각 47.2 ± 1.36 , 79.2 ± 4.23 과 95.6 ± 5.01 mmHg로서 하등의 영향이 없었음을 알 수 있었다.

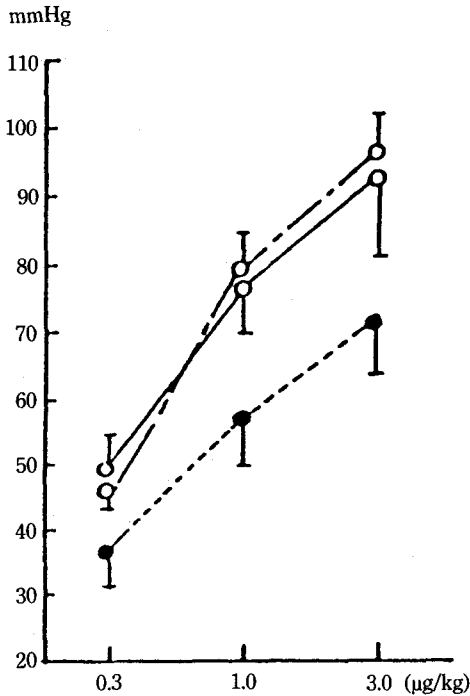


Fig. 9. Changes of pressor action to angiotensin by nifedipine in rabbit pretreated with chlorisondamine. Legends as shown in Fig. 2.

Tyramine 작용에 대한 영향—Chlorisondamine 처리로 증대된 tyramine 혈압상승작용에 nifedipine의 투여는 tyramine의 승압작용에 하등의 영향을 미치지 못함을 관찰하였다. Chlorisondamine 후 tyramine 0.2, 0.6 및 2.0 mg/kg, *i.v.*에서 각각 35.6 ± 1.50 , 52.4 ± 3.93 및 68.5 ± 4.18 mmHg였으며 nifedipine 추가 투여 후 첫 기에서 tyramine의 승압반응은 34.8 ± 2.32 , 51.2 ± 6.05 와 68.0 ± 5.68 mmHg로서 nifedipine 전후치에 하등의 차이가 없음을 알 수 있었다(Fig. 10).

Debrisoquine 처리 가토에서 혈압상승물질의 작용에 대한 nifedipine의 영향—Debrisoquine는 교감신경말단에서 차단작용을 나타내는 약물이다. 다시 말하면 sympathetic neuronal blockade 이다.^{16,17)} 이 neuronal blockade(5 mg/kg, *i.v.*)을 처리한 가토에서 혈압상승물질의 작용에 대한 nifedipine의 영향을 관찰하였다.

Norepinephrine에 대한 영향—Debrisoquine 처리 후 강화된 norepinephrine의 혈압작용은 nifedipine 투여 후에는 그 작용이 약화되었음을 관찰하였다.

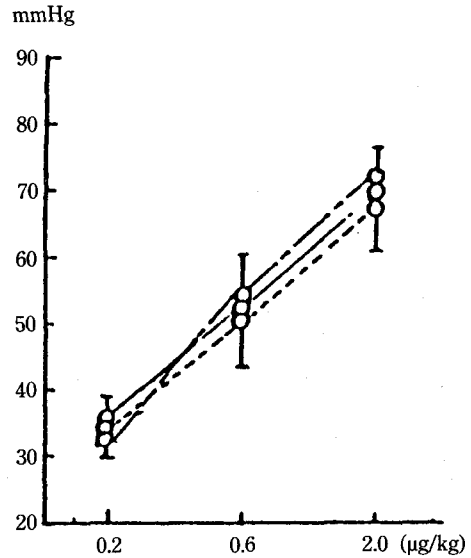


Fig. 10. Changes of pressor action to tyramine by nifedipine in rabbit pretreated with chlorisondamine. Legends as shown in Fig. 2.

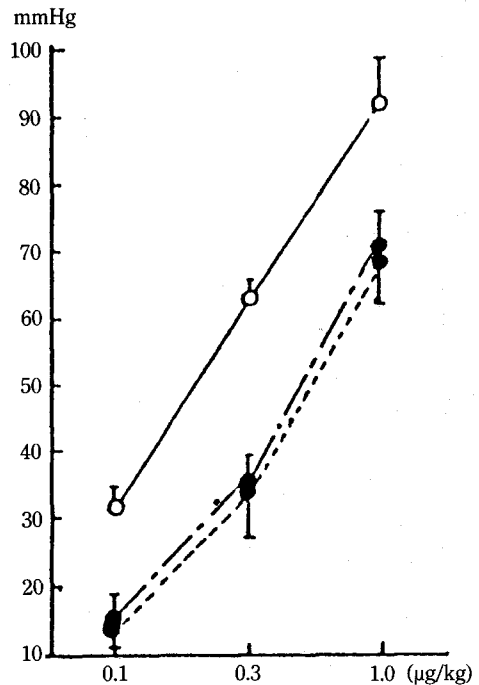


Fig. 11. Changes of pressor action to norepinephrine by nifedipine in rabbit pretreated with debrisoquine. Legends as shown in Fig. 2.

Fig. 11은 debrisoquine 처리 가토에서 norepinephrine의 작용에 대한 nifedipine의 영향을 관찰한 실험

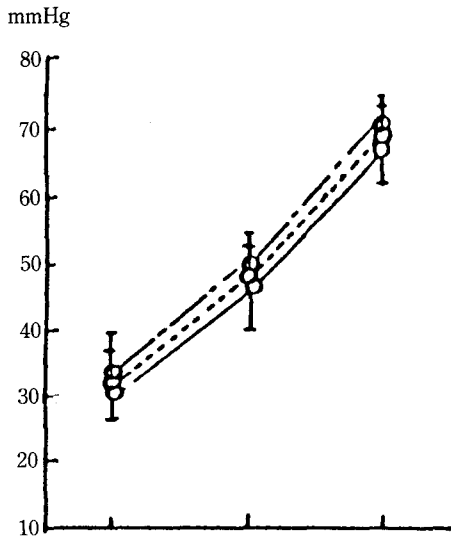


Fig. 12. Changes of pressor action to angiotensin by nifedipine in rabbit pretreated with debrisoquine. Legends as shown in Fig. 2.

7 예를 종합한 것이다. Debrisoquine 처리한 가토에서 norepinephrine 0.1, 0.3 및 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, *i.v.*에서 각각 31.0 ± 1.38 , 63.0 ± 0.58 및 91.5 ± 7.27 mmHg의 대조치에 비하여 nifedipine 후 첫 기의 12.0 ± 1.58 , 34.0 ± 4.69 와 68.0 ± 5.22 mmHg와 두번째 기의 14.0 ± 2.38 , 35.0 ± 3.25 와 70.7 ± 4.02 mmHg는 다같이 유의성인 감소현상이었다.

Angiotensin의 작용에 대한 영향—Debrisoquine 처리 가토에서의 angiotensin의 혈압상승작용은 nifedipine에 의하여 영향을 받지 않았다.

Fig. 12는 debrisoquine 처리 가토에서의 angiotensin의 혈압반응에 대한 nifedipine의 영향을 관찰한 실험 7 예를 종합 처리한 것이다. Debrisoquine 처리 후 angiotensin 0.3, 1.0 및 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$, *i.v.*에서 혈압 상승률은 30.1 ± 3.66 , 46.6 ± 5.66 및 66.7 ± 3.29 mmHg이었던 바 nifedipine 추가 후 첫기에 31.2 ± 1.58 , 47.0 ± 5.97 및 68.7 ± 4.05 mmHg였고 두번째 기에서는 32.3 ± 3.58 , 49.3 ± 4.98 및 69.9 ± 4.17 mmHg로서 첫 기나 두번째기에서의 반응이 대조치에 비하여 전혀 차이가 없었다.

Tyramine의 작용에 대한 영향—Debrisoquine을 처리한 가토에서의 tyramine의 승압반응은 강화되어

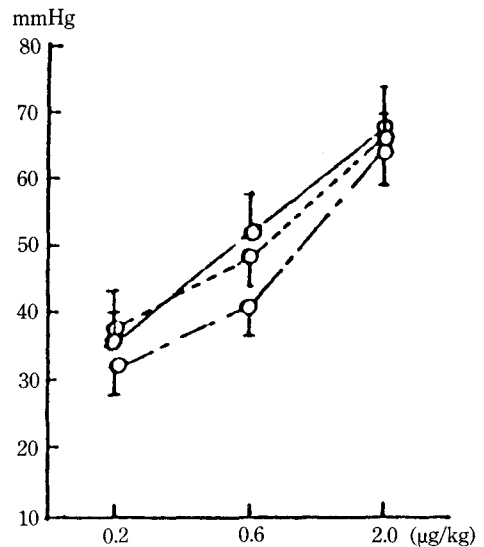


Fig. 13. Changes of pressor action to tyramine by nifedipine in rabbit pretreated with debrisoquine. Legends as shown in Fig. 2.

있었으며 nifedipine의 추가 투여로 전혀 영향을 미치지 못하였다.

Fig. 13은 debrisoquine 후 tyramine 작용에 대한 nifedipine의 영향을 관찰한 실험 7 예를 종합한 것이다. Debrisoquine 투여 가토에서 tyramine 0.2 mg/kg, *i.v.*에서 35.3 ± 3.35 mmHg, 0.6 mg/kg, *i.v.*에서 51.0 ± 3.70 mmHg, 2.0 mg/kg, *i.v.*에선 67.0 ± 2.52 mmHg였다. 이 상태의 가토에 nifedipine 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$, *i.v.* 후 첫 기에서 대조실험과 같은 용량에서 각각 36.8 ± 5.22 와 48.0 ± 5.48 및 66.5 ± 7.68 mmHg였다. 두번째 기에서도 32.7 ± 3.04 , 40.0 ± 3.35 및 64.7 ± 4.97 mmHg로서 어느 경우에도 대조치에 비하여 하등의 영향이 없음을 관찰하였다.

고찰

Nifedipine은 Ca^{2+} 채널 길항작용에 의한 혈관확장 작용 때문에 고혈압 치료제로 사용되는 약물이다. 이 nifedipine이 norepinephrine과 angiotensin 및 경동맥 폐쇄에 의한 혈압상승작용을 억제하였으나 tyramine의 혈압강화작용에 영향을 미치지 못하였다. Nifedipine은 chlorisondamine으로 처리한 가토에서 norepinephrine과 angiotensin의 승압반응을 억제하

였으나 tyramine의 승압반응에는 영향을 미치지 못하였다. Nifedipine은 debrisoquine으로 처리한 가토에서 norepinephrine의 승압반응은 억제하였으나 angiotensin과 tyramine의 승압반응엔 영향을 미치지 못하였다.

Ca²⁺채널 길항제는 세포막을 통한 Ca²⁺ 유입을 억제하므로써 혈관평활근을 이완시켜 말초저항을 감소시킨다. 따라서 Ca²⁺채널 길항제는 고혈압치료제로 사용된다.¹⁶⁾ 혈압평활근의 수축은 세포질중 유리 Ca²⁺ 농도에 크게 의존하고 있으며 혈관작용약물의 작용은 근수축에 이용되는 세포내 유리 Ca²⁺의 농도를 변화시키므로써 일어난다. 대부분의 혈관평활근에서의 세포내 Ca²⁺ 농도는 세포막을 통한 Ca²⁺ 수송기구에 크게 의존한다. 세포내로의 Ca²⁺ 유입은 주로 두 가지 Ca²⁺ channel 즉 세포막전위 의존성 Ca²⁺ channel (Potential-dependent Ca²⁺ channel=PDC)과 수용체 작동성 Ca²⁺ channel(Receptor operated Ca²⁺ channel=ROC)에 의하여 일어나며 일부 Na-Ca 교환기구도 관여한다.

한편 세포외로의 Ca²⁺ 방출은 주로 Na-Ca 교환기구 및 ATP의존성 Ca²⁺ pump에 의해 일어난다.^{6,18)} 종래의 혈관확장제는 일반적으로 Na-Ca ATPase의 활성화와 Na-Ca 교환기구를 부활시키므로써 세포내 유리 Ca²⁺을 감소시켜 혈관을 이완시키는 것으로 되어 있다. 이에 반하여 Ca²⁺채널 길항제는 세포막 Ca²⁺ channel을 통한 Ca²⁺ 유입을 억제하므로써, 혈관작용물질에 의한 수축반응을 저하시켜 혈관확장작용을 나타낸다. 고혈압 자연발생흰쥐(SHR)나 본태성고혈압의 혈관평활근이나 교감신경말초에서 Ca²⁺ 유입기구의 이상이 알려져 있다.⁶⁾

따라서 Ca²⁺채널 길항제는 이러한 이상현상을 정상화하므로써 세포내 유리 Ca²⁺을 저하시키므로 감압반응을 나타내는 것으로 생각되어지고 있다.^{6,19)}

이와 같은 Ca²⁺채널 길항제로 처리한 가토에서 norepinephrine과 angiotensin의 승압반응의 억제는 norepinephrine과 angiotensin의 혈관수축에 의한 혈압상승이 Ca²⁺ 유입과 밀접한 관계가 있음을 뜻한다. 이는 norepinephrine이나 angiotensin은 PDC나 ROC를 활성화시켜 세포내로의 Ca²⁺ 유리(Ca induced Ca²⁺-release)를 유발시켜 세포질 중의 Ca²⁺을 증가시키고 이것이 10⁻⁶M 이상이 되면 Ca²⁺과 calmodulin과의 결합을 필두로 하고 일련의 수축기구를

통한 혈관수축이 일어난다는 보고⁷⁾와 결부시켜 볼 때 충분히 이해가 되는 것으로 사료된다.

다시 말하면 nifedipine의 혈압하강작용은 Ca²⁺의 세포내로의 유입을 차단하므로써 norepinephrine이나 angiotensin의 혈관수축에 의한 혈압상승작용이 일어나지 못하게 하는 것으로 생각된다. 다시 말하면 nifedipine의 항고혈압작용의 기전은 norepinephrine과 angiotensin 작용의 억제를 통한 것으로 믿어진다. Tyramine, amphetamine 및 ephedrine과 같이 많은 교감신경성 흥분성 물질은 교감신경에 있는 저장장소로부터 태효기관에 norepinephrine을 유리시키므로써 그의 효과를 여러 분야에서 나타낸다.²⁰⁾

이러한 tyramine의 승압반응이 nifedipine에 의하여 영향을 받지 않는 것은 nifedipine이 tyramine에 의한 norepinephrine의 유리에 하등의 영향을 미치지 못한다는 것을 뜻한다. 교감신경말초나 부신수질로부터의 catecholamine의 유리에 Ca²⁺이 중요한 역할을 하고 있다. Norepinephrine 유리는 세포외의 Ca²⁺ 농도에 크게 의존하고 있으며 exocytosis에 의한 신경말초에서의 탈분극에 의하여 Ca²⁺의 세포내 유입이 일어나는 것으로 되어있다. 따라서 Ca²⁺ 길항제는 norepinephrine의 유리에도 영향을 미칠 가능성이 있다.⁶⁾ 그러나 nifedipine이 tyramine의 작용에 영향을 미치지 못하는 것은 Ca²⁺채널 길항제중 verapamil이나 diltiazem과는 달리 nifedipine과 그 작용이 유사한 것으로 사료된다. Nifedipine은 외인성 norepinephrine에 의한 승압반응은 현저히 억제하나 norepinephrine의 유리에는 유의적인 감소는 나타내지 않는다. Verapamil은 외인성 norepinephrine에 의한 승압반응과 norepinephrine 유리 양쪽을 억제하며 diltiazem은 외인성 norepinephrine의 승압반응 억제 효과는 약하고 norepinephrine 유리를 현저히 감소시킨다.

다시 말하면 nifedipine은 혈관평활근 세포에서의 Ca²⁺ 유입 억제에 의한 혈관확장이 주된 것이며 나머지 두 가지 약물, 특히 diltiazem은 일부 교감신경말초에서의 norepinephrine 유리 억제에 대한 혈관확장에 의한 가능성이 크다.^{6,21)} 이와 같이 nifedipine은 norepinephrine의 유리에는 영향을 미치지 못한다는 것을 tyramine의 실험에서 쉽게 알 수 있지만 유리된 norepinephrine에 의한 혈관수축반응을 차단치 못한 것은 설명하기 어렵다. 그러나 외인성

norepinephrine의 작용 수용체와 tyramine에 의한 유리 norepinephrine의 그것이 상이하다고 가정할 수 밖에 없다.

이 가정이 옳다면 tyramine에 의하여 유리된 norepinephrine의 작용 수용체에는 nifedipine이 작용치 못하는 것으로 밖에 해석할 수 없다. 전도체(transmitter)가 유리하기 위하여서는 첫단계로 Ca^{+2} 유입이다. 이것은 축색 세포질내로 들어가고 인접한 축색원형 질막의 소체에서 융합이 이루어지고 소체의 내용물은 exocytosis 과정에 의하여 외부로 방출한다. 방출된 전도체는 접합부의 간격(synaptic cleft)에 확산되고 접합부막에 있는 수용체와 결합한다. Muscarine 수용체의 흥분은 탈분극을 유도할 수 있고,²²⁾ 이것은 세포내 물질이 막전위의 변화를 매개한다.

즉 cyclic GMP의 축적,²³⁾ 일가 양이온 투과도 증가,²⁴⁾ phosphoinositides의 가수분해,²⁵⁾ 세포내 Ca^{+2} 농도의 증가,^{9,10)} adenylyclase의 억제¹¹⁾ 등은 모두 muscarine 흥분과 상호관련성이 있다. 이와 같이 Ca^{+2} 의 세포내 유입이 전도체의 유리나 수용체에의 작용에 중요한 역할을 하는데 nifedipine이 muscarine 흥분제인 acetylcholine이나 pilocarpine 작용에 하등의 영향을 미치지 못한다는 것은 nifedipine은 부교감신경계에는 영향을 미치지 못하거나 muscarine 작용에 Ca^{+2} 유입의 참여도가 극히 적어 유의성인 차이를 나타내지 않을 것으로 생각할 수 있으나 후자보다는 전자의 경우로 해석하는 것이 타당할 것으로 생각된다.

Chlorisondamine은 신경절 차단제로 norepinephrine과 angiotensin의 혈압상승 작용을 강화시킨다.^{26,27)} 알려져 있을 뿐 아니라 본 실험에서도 양물질의 작용이 chlorisondamine에 의하여 강화되었고 tyramine의 작용도 증대되었다. 이와 같은 상태에서 nifedipine에 의한 norepinephrine, angiotensin 및 tyramine의 혈압반응은 정상가토에서와 같은 양상을 나타내었다. 이것은 nifedipine의 Ca^{+2} 유입 억제제가 신경절 차단제에 의하여 영향을 받지 않는다는 것을 뜻한다. Debrisoquine 처리 가토에서 증대된 norepinephrine 작용과 tyramine 작용은 nifedipine에 의하여 정상가토와 같은 양상을 나타내었으나 angiotensin 작용은 정상가토에서와는 달리 nifedipine에 의하여 전혀 영향을 받지 않았다.

이는 norepinephrine과 angiotensin의 승압반응의 기전이 상이하다는 것을 짐작할 수 있다. Norepine-

phrine의 혈압상승은 α -수용체를 통한 것임은 이미 알려져 있으나 angiotensin의 혈압상승은 직접혈관에 대한 수축을 비롯하여 부신수질로부터 catecholamine의 유리 증가, 교감신경절에 작용하여 norepinephrine의 유리증가, 교감신경말단에 작용하여 norepinephrine의 유리증가, 교감신경섬유로부터 norepinephrine의 uptake억제 등 여러 인자가 참여하는 것으로 알려져 있다.³⁰⁾ 이러한 작용기전을 가진 angiotensin의 작용에 nifedipine의 Ca^{+2} 유입 억제는 debrisoquine으로 봉쇄되는 것 같다. 그러나 그 기전의 구명은 더 많은 실험이 요구된다.

결 론

혈압에 관여하는 몇 가지 약물의 작용에 대한 Ca^{+2} 채널 길항제인 nifedipine의 영향을 관찰하기 위하여 가토를 이용하여 본 실험을 시행하였다. Nifedipine은 norepinephrine, angiotensin 및 carotid artery 폐쇄에 의한 혈압상승작용을 억제하였으나 tyramine의 혈압상승작용과 acetylcholine이나 pilocarpine의 혈압강하작용에는 하등의 영향을 미치지 못하였다. Nifedipine을 chlorisondamine으로 처리한 가토에서 강화된 norepinephrine과 angiotensin의 혈압상승작용은 억제하였으나 강화된 tyramine의 승압반응에는 영향을 미치지 못하였다. Nifedipine은 debrisoquine으로 처리한 가토에서 증강된 norepinephrine의 혈압상승작용은 약화시켰으나 angiotensin 작용이나 강화된 tyramine의 작용에는 영향을 미치지 못하였다.

문 헌

- 1) Marre, M., Misumi, J., Raensch, K.D., Corvol, P. and Menard, J.: Diuretic and natriuretic effects of nifedipine on isolated perfused kidney. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **223**, 263 (1982).
- 2) Aoki, K., Kondo, S., Mochizuki, A., Yoshida, T., Kato, S., Kato, K. and Takikawa, K.: Antihypertensive effect of cardiomyocardial Ca^{++} antagonist in hypertensive patients in the absence and presence of beta adrenergic blockade. *Am. Heart J.*, **96**, 218 (1978).
- 3) Aoki, K., Yoshida, T., Kato, S., Tasumi, K., Sato,

- I., Takawa, K. and Hotta, K.: Hypotensive action and increased plasma renin activity by Ca^{++} antagonist(nifedipine) in hypertensive patients. *Jpn. Heart. J.*, **17**, 479 (1976).
- 4) Garthoff, B. and Kazda, S.: Calcium antagonist nifedipine normalizes high blood pressure and prevents mortality in salt-loaded DS substrain of Dahl rats. *Eur. J. Pharmacol.*, **74**, 111 (1981).
 - 5) Gilman, A.G., Goodman, L.S. Rall, T.W. and Murad, F.: *The pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th edition Macmillan, Publishing Co., New York, p. 147, 1985.
 - 6) Kuchii, M., Nishio, I., Tsuda, K. Nakamura, Y., Nakatani, T. and Masuyama, Y.: Hypertension and Ca^{++} antagonist. *Cardioangiology*, **16**, 2 (1984).
 - 7) Triggle, D.J.: Biochemical pharmacology of calcium blockers. In *Calcium Blockers. Mechanisms of Action and Clinical Application*(edited by Stephen, F. F, and Zelis, R.), Urban and Schwarzenberg, Baltimore, p. 121 (1982).
 - 8) Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th edition, Macmillan Publishing Co., New York, p. 101 (1985).
 - 9) Putney, J.W.: Stimulus-permeability coupling: role of calcium in the receptor regulation of membrane permeability. *Pharmacol. Rev.*, **30**, 209 (1978).
 - 10) Bolton, T.B.: Action of acetylcholine on the smooth muscle membrane. In *Smooth Muscle* (Bulbring C., Brading, A.F., Jones, A.W. and Tomia, T. eds.) University of Texas Press, Austin, p. 199-217 (1981).
 - 11) Watanabe, A.M.: Cholinergic agonists and antagonists. In *Cardiac Therapy* (Roson, M.R. and Hoffman, B.F. eds), Martinus Nijhoff Publishing, Hingham, Mass., p. 95-144 (1983).
 - 12) Snedecor, O.M. and Cochran, W.G.: *Statistical Methods*, 6th edition, Iowa, 1973.
 - 13) Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th edition, Macmillan Publishing Co., New York, p. 159 (1985).
 - 14) *Ibid.*, p. 641, p. 149, p. 72-73, p. 105-107.
 - 15) Grollman, A. and Grollman, E.F.: *Pharmacology and Therapeutics*, 7th edition, Lea & Febiger, Philadelphia, p. 462 (1970).
 - 16) Athanassiadis, D., Caranston, W.I., Juel-Jensen, B.E. and Qliver, D.O.: Clinical observation on the effects of debrisoquine sulfate in patients with high blood pressure. *Brit. Med. J.*, **2**, 732 (1966).
 - 17) Kitchin, A.H. and Turner, R.W.D.: Studies on debrisoquine sulfate. *Brit. Med. J.*, **2**, 728 (1966).
 - 18) Cohn, J.N.: Calcium, vascular smooth muscle and calcium entry blockers in hypertension. *Ann. Int. Med.*, **98**(part 2), 806 (1983).
 - 19) Cauvin, C.: Effects of Ca^{++} antagonists on Ca^{++} fluxes in resistance vessels. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **4**(Suppl. 3), S287 (1982).
 - 20) Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W. and Murad, F.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 7th edition, Macmillan Publishing Co., New York, p. 147 (1985).
 - 21) 구정정인 : 교감신경말초에서의 norepinephrine release 및 Ca^{++} 길항약의 영향, *임상약리*, **15**, 223 (1984).
 - 22) Krnjevic, K.: Chemical nature of synaptic transmission in vertebrates. *Physiol. Rev.*, **54**, 418 (1974).
 - 23) George, W.J., Polson, J.B., O'Toole, A.G. and Goldberg, N.D.: Elevation of guanosine 3'5' cyclic phosphate in rat heart after perfusion with acetylcholine. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **66**, 398 (1970).
 - 24) Burgen, A.S.V., and Spero, L.: The action of acetylcholine and other drugs on the efflux of potassium and rubidium from smooth muscle of guinea pig intestine. *Br. J. Pharmacol.* **34**, 99 (1968).
 - 25) Jafferji, S.S. and Michell, R.H.: Muscarinic cholinergic stimulation of phosphoinositol turnover in longitudinal smooth muscle of guinea pig ileum. *Biochem. J.*, **154**, 63 (1976).
 - 26) Ahn, K.S.: Modification of pressor effects of norepinephrine and angiotensin by ganglionics in rabbits. *Chonnam Med. J.*, **7**, 411 (1970).
 - 27) Eun, C.Y.: Influence of some sympathetic blocking agents on pressor actions of norepinephrine and angiotensin in rabbits, *J. Korean. Pharm. Sci.*, **15**, 22 (1985).
 - 28) Ko, S.T., Kim, H.S. and Lee, S.H.: Influence of debrisoquine pressor actions of norepinephrine and tyramine in rabbits. *Yakhak Hoeji*, **30**, 111

- (1986).
- 29) Kim, K.H.: Influence of bethunidine on pressor actions of norepinephrine and tyramine in the rabbits. *Yakhak Hoeji*, **22**, 148 (1978).
- 30) Lee, H.Y.: Pressor and positive chronotropic response of rabbits to angiotensin. *Chonnam Med. J.*, **8**, 11 (1971).