

SHR에 Clonidine을 Labetalol 또는 Metoprolol과 併用投與時的 血壓降下에 관한 研究

許仁會 · 金東燮 · 李種昕*

中央大學校 藥學大學 · * 서울大學校 齒科大學

(Received February 25, 1982)

In Hoi Huh, Dong Sup Kim and Jong Heun Lee

College of Pharmacy, Chung-Ang University, Secul 150 and* College of Dentistry,
Seoul National University, Secul 110, Korea

Studies on the Antihypertensive Effect of Clonidine Administered Concurrently with Labetalol or Metoprolol in SHR

Abstract—The antihypertensive effect of clonidine administered concurrently with labetalol or metoprolol were studied with spontaneously hypertensive rats (SHR). The changes of heart rate were also observed in the same rats. Every drug was orally administered single dose after prechecking the systolic blood pressure and heart rate of SHR. The blood pressure of SHR in concurrently administered group was more significantly decreased than in alone administered group. The effective and stable decrease of blood pressure was maintained at the group of clonidine with labetalol (0.05+50mg/kg) for 9 hours. The group of clonidine with metoprolol (0.05+100mg/kg) manifested more marked decrease of blood pressure than the group of metoprolol (100mg/kg) alone for 9 hours. The diminishing effect of heart rate was enhanced in group of administering clonidine with labetalol, decreasing the dose of labetalol from 50mg/kg via 25mg/kg to 12.5mg/kg. On the other hand, in the group that clonidine was administered concurrently with metoprolol, the diminishing effect of heart rate was decreased with decreasing doses of metoprolol from 100mg/kg via 50mg/kg to 25mg/kg.

Clonidine은 imidazoline계 화합물로서 1962년 Stähe¹⁾ 등에 의해 합성보고되었다.

Clonidine은 중추의 α -adrenaline 효능수용체에 작용하여 교감신경 전도물질의 감소시키며²⁾, 신장내의 α -adrenaline 효능 수용체를 차단함으로써 renin의 유리를 억제한다.³⁾

Strake⁴⁾ 등의 보고에 의하면 clonidine은 α_1 -adrenaline 효능수용체보다는 α_2 -adrenaline 효능수용체에 보다 뚜렷한 선택성을 갖는다고 보고했다. Kobinger⁵⁾ 등에 의하면 clonidine 투여시 나타나는 주요한 효과는 혈압의 감소와 심박동완서라고 보고했다.

Labetalol은 Farmer⁶⁾ 등에 의해 α, β -adrenaline 효능수용체에 경쟁적으로 작용하여 길항효과를 나타낸다고 발표되었으며, Frick⁷⁾, Hansson⁸⁾ 등에 의해서 임상치료에 효과적임이 보고되었다.

조직절편실험⁶⁾과 동물실험⁹⁾을 통해 labetalol이 α -adrenaline 효능수용체보다는 β -adrenaline 효능수용체에 대한 차단효과가 크다는 사실이 입증되었다.

Koch¹⁰⁾ 등은 labetalol은 고혈압환자에게서 누운자세에서는 심박동수와 심박출량에 거의 감소효과가 없었으며, 선 자세나 운동시에 뚜렷한 감소효과를 나타낸다고 발표했다. 그러나 장기간 투

여하게 되면 누운자세에서도 뚜렷한 감소효과가 나타난다고 보고되었다.^{11,12)}

Ablad¹³⁾ 등은 metoprolol이 β_1 -adrenaline 효능 수용체에서 교감신경 효능 amine과 길항하는 심장 선택성인 약물이라 보고했다.

Metroprolol은 β -adrenaline 효능 수용체에 대한 intrinsic agonist activity가 없으며¹⁴⁾, 사람에게 1일 용량이 100mg 이상을 넘게 되면 β_2 -adrenaline 효능 수용체 차단효과도 나타나게 된다.¹⁵⁾

Johansen¹⁶⁾ 등에 의하면 metoprolol의 지속적인 항고혈압 작용은 심박출량의 감소에 있으며, Bengtsson¹⁷⁾ 등은 임상적 실예에서 명백한 심박동수의 감소가 일어나게 됨을 보고했다.

Metoprolol은 확장기 혈압보다는 수축기 혈압을 보다 크게 감소시키며, 혈장중의 renin 활성을 감소시킨다고 보고되었고¹⁸⁾, 기본적인 catecholamine의 양에는 어떤 유의성 있는 변화를 일으키지 않는다고 보고되었다.¹⁹⁾

최근 clonidine 단독 투여시 나타나는 부작용을 감소시키고, 보다 나은 강압효과를 얻기 위해 다른 고혈압 치료약물과의 병용투여가 보고되고 있다.

Hoobler²⁰⁾ 등은 clonidine과 methyldopa 병용시 효과적인 강압작용이 나타나지 않음을 보고하였으며, Oates²¹⁾ 등은 clonidine과 prazosin 병용투여시 보다 나은 강압효과는 없었지만, clonidine의 비경구적 투여에서 오는 일시적인 혈압상승을 차단할 수 있다고 보고했다.

한편, Saarimaa²²⁾는 β -adrenaline 효능 수용체 차단제인 sotalol을 clonidine과 장기간 병용투여시 혈압상승작용이 나타남을 보고하였다.

저자는 중추적으로 작용하는 clonidine과 α, β -adrenaline 효능 수용체의 동시 차단제인 labetalol 그리고 β_2 -adrenaline 효능 수용체 차단제인 metoprolol을 3가지의 서로 다른 비율로 혼합 투여시의 강압효과를 관찰하기 위하여 Tabei²³⁾ 등에 의하여 고혈압치료제의 실험동물로 사용될 수 있음이 입증된 spontaneously hypertensive rats (SHR)을 사용하여 측정된 수축기 혈압과 심박동수에 관한 실험성적을 보고하고자 한다.

實驗 方法

實驗材料—Clonidine hydrochloride(이하 clonidine)는 베링커 인겔하임에서 제공받았으며 labetalol·HCl(이하 labetalol)은 종근당제약주식회사에서, metoprolol tartrate(이하 metoprolol)는 유한양행(주)에서 제공받아 사용하였다.

實驗動物—일정한 조건하의 동물 사육실에서 사육된 외견상 건강한 체중 150~210gm(평균체중 185gm)의 Okamoto-Aoki strain SHR을 사용하였으며(1군에 6마리씩), 본 실험기간 동안 사료 및 음료수에는 특별한 제한을 두지 않았다.

收縮期血壓과 心拍動數 測定—각 군은 약물투여된 미리 수축기 혈압(이하 혈압) 및 심박동수를 측정된 다음, 각각 약물을 1일 1회 경구투여 하였다. 각 군에 투여된 약물은 매일 실험전에 증류수에 용해하여 투여하였는데, 증류수에 용해되지 않는 clonidine과 labetalol은 정확한 용량의 약물을 투여하기 위해서 tween 80을 사용하여 유화시킨 다음 경구 투여했다. 혈압과 심박동수 측정직전에 SHR을 특별히 고안된 thermo regulatory box 안에서 $45 \pm 5^\circ\text{C}$ 의 온도로 15분간 덤힌 다음 pneumatic pulse transducer가 부착된 physiograph projector model type PMP-4A (E & M Instrument Co., Inc-Narco Company)를 사용하여 Levy²⁴⁾ 등과 동일한 방법으로 SHR의 꼬리동맥에서 1, 3, 6, 9시간에 걸쳐 혈압 및 심박동수를 측정했다.

각 측정치는 마리당 4~5회씩 반복 측정후 그 평균치로 결정했다.

實驗結果 및 考察

SHR의 收縮期血壓—본 실험을 통해서 얻은, 각 군의 약물투여후 1, 3, 6, 9시간에서 SHR의 하강된 꼬리동맥으로부터 측정된 수축기 혈압(이하 혈압)은 Table I과 같다. 본 실험에서 clonidine 0.1mg/kg 1회 투여군에서는 투여후 1, 6, 9시간에서 각각 유의성 있는 강압효과를 보이고 있으며, 6시간에서 가장 큰 혈압강하를 보이고 있다. 그러나 약물투여후 3시간에서는 혈압상승현상이 나타나 있으나 유의성은 없었다. 이와 같은 결과는 Kazuo Nakamura²⁵⁾ 등이 SHR에 clonidine 을 0.1mg/kg 경구로 1일 2회 투여한 경우와 비슷한 현상을 나타내고 있다.

Clonidine 0.05mg/kg 1회 투여시는 약물투여 전에 비해 혈압강하 현상을 보이나, clonidine 0.1 mg/kg 1회 투여시 보다 혈압강하 효과가 미약했다.

Labetalol 50mg/kg 1회 투여시 약물투여후 1, 3, 6, 9시간에 걸쳐 전부 유의성있고 안정된 강압현상을 보이고 있다. 이와같은 결과는 김²⁶⁾ 등이 SHR에 labetalol을 50mg/kg 1회투여시와 거의 비슷한 현상을 보이고 있다. clonidine과 labetalol을 0.05+50mg/kg 1회 투여한 IV군에서는 약물 투여후 3시간, 6시간, 9시간에서 각각 26.6, 24.6, 26.0mmHg의 안정되고 지속적인 혈압강하를 보이고 있으며, clonidine과 labetalol 0.05+25mg/kg 1회 투여한 V군은 약물투여후 1, 3, 6, 9

Table 1—Effect on systolic blood pressure in SHR.

Drug	Dosage (mg/kg/ single dose)	Group [§]	Preche- cking	Systolic blood pressure ^{c)} (mmHg)			
				1hr	3hr	6hr	9hr
Control			a)166.0 b)±5.3	+7.4 ±5.6	+4.1 ±2.8	-0.6 ±3.6	+3.6 ±3.1
Clonidine	0.1	I	177.5 ±4.3	-17.8* ±4.0	+0.5 ±7.3	-20.3* ±6.0	-17.8* ±5.8
Clonidine	0.05	II	160.6 ±2.3	-4.8* ±3.4	-9.8 ±4.5	+0.5 ±6.4	-5.8 ±7.0
Labetalol	50	III	175.1 ±2.8	-25.6* ±4.0	-22.3* ±5.0	-20.0* ±5.7	-25.0* ±7.0
Clonidine+ labetalol	0.05+50	IV	184.0 ±8.6	-11.1 ±9.0	-26.6* ±10.4	-24.6* ±12.4	-26.0* ±10.1
Clonidine+ labetalol	0.05+25	V	188.6 ±3.0	-32.5* ±7.6	-20.0* ±10.0	-36.8* ±5.1	-33.0* ±7.7
Clonidine+ labetalol	0.05+12.5	VI	173.5 ±6.6	-15.0* ±3.4	-16.6* ±4.9	-9.8 ±5.1	-4.1 ±6.2
Metoprolol	100	VII	155.1 ±3.5	-12.8* ±6.7	-12.3* ±3.9	-20.0* ±5.4	-12.0* ±4.4
Clonidine+ metoprolol	0.05+100	VIII	163.8 ±4.1	-18.3* ±6.0	-32.1* ±6.4	-39.1* ±6.7	-42.5* ±4.6
Clonidine+ metoprolol	0.05+50	IX	149.3 ±5.2	-17.1* ±5.8	-14.6* ±3.7	-9.1 ±1.8	-11.0* ±3.1
Clonidine+ metoprolol	0.05+25	X	151.8 ±2.9	-13.0* ±1.7	-1.8 ±5.4	+3.0 ±5.5	-8.3* ±2.1

§ Number of animal used in each group is six.

a) Mean

b) Standard error

c) Blood pressure change after drug administration

* significant at $p < 0.05$ vs. control group

시간에서 전부 유의성있는 혈압강하현상을 나타내고 있다. 또한, clonidine과 labetalol 0.05+12.5mg/kg 1회 투여한 V군에서도 약물투여후 1시간과 3시간에서 유의성있는 강압효과를 볼 수 있었다. 이와 같이 clonidine과 labetalol 병용투여시 이들 약물을 각각 단독 투여한 경우보다 강압효과가 현저하게 지속적이었다. Lilian Weiss²⁷⁾ 등은 SHR에 metoprolol을 장기 투여시 효과적인 강압작용이 있음을 보고하였고, 또한 Ljung²⁸⁾등도 SHR에 metoprolol을 투여시 4일이내에 효과적인 강압작용이 있음을 보고했다.

본 실험에서는 metoprolol 100mg/kg 1회 투여시 약물투여후 6시간에서 가장 큰 강압효과를 보였고 전 시간에 걸쳐 유의성있는 강압효과를 보이고 있다. Clonidine과 metoprolol을 0.05+100mg/kg 1회 병용투여시 metoprolol 100mg/kg 1회 단독 투여시 보다 큰 강압현상을 보이면서 약물투여후 1시간에서 9시간이 지날때까지 계속해서 강압현상을 보이고 있다. Clonidine과 metoprolol 0.05+50mg/kg 1회 병용투여시에도 역시 효과적인 강압현상이 있었으나, 0.05+25mg/kg 1회 병용투여시는 clonidine 0.05mg/kg 1회 단독투여시 보다 효과적이지 못했다. Clonidine과 metoprolol 병용시는 metoprolol의 병용투여 용량이 감소함에 따라 혈압강하효과도 비례적으로 감소하는 현상이 현저했다. 이상에서와 같이 본 실험에서는 clonidine, labetalol, metoprolol을 단독 사용했을 때보다 병용 투여함에 의해 강압효과가 보다 증가하고 안정됨을 볼 수 있었다.

SHR의 心拍動數 變化—본 실험을 통해서 얻은, 각 군에 약물투여후 1, 3, 6, 9시간에서의 감소된 심박동수의 평균치는 Table II에서와 같다.

Hikaru²⁹⁾등은 clonidine을 0.1, 0.3, 1mg/kg 피하주사시 용량의 증가에 따라 심박동수 억제효과도 커짐을 보고하였으나, 본 실험의 경우 clonidine 0.1mg/kg보다 적은 용량인 0.05mg/kg 1회 투여시 오히려 보다 큰 심박동수 억제효과가 나타나고 있어 Hikaru의 보고와 반대현상을 보이고 있다. Kauzuo²⁵⁾등은 clonidine을 SHR에 0.1mg/kg 1일 2회 경구투여시 약물투여후 1~2시간 사이에서 유의성있는 억제효과가 나타난다고 보고했다. 본 실험에서는 clonidine을 0.1mg/kg 투여시 약물투여후 1, 6, 9시간에서 약물투여전에 비해 보다 큰 심박동수 억제효과가 나타나고 있다.

한편, labetalol이 50mg/kg 1회 투여시, 약물투여후 1, 3, 6, 9시간에서 54.6, 61.5, 87, 92.1 beat/min의 감소효과가 나타나 있는데, 이러한 결과는 김²⁶⁾등이 보고한 SHR에 labetalol 50mg/kg 1회 투여시보다 더 큰 감소효과를 보이고 있다. 그러나 clonidine과 labetalol을 병용투여하게 되면 labetalol의 병용투여 용량이 증가할수록 오히려 심박동수 억제효과는 감소하고 있다. Clonidine과 labetalol 병용투여시 clonidine 0.05mg/kg 1회 투여군보다, 억제효과가 있는 병용투여군은 가장 적은 양의 labetalol을 병용한 0.05+12.5mg/kg 1회 투여군 뿐이며 clonidine과 labetalol 0.05+50mg/kg 1회 투여군, 그리고 0.05+25mg/kg 1회 투여군은 clonidine 0.05mg/kg 1회 투여시보다 심박동수 억제 효과가 없었다.

본 실험에서는 metoprolol 100mg/kg 1회 투여시 약물투여후 1, 3, 6, 9시간에 걸쳐 유의성 있는 심박동수 억제효과를 보이고 있다. clonidine과 metoprolol 0.05+100mg/kg 그리고 0.05+50mg/kg 1회 병용투여시 각각 clonidine 0.05mg/kg 1회 단독투여시보다 큰 심박동수 억제효과를 보이고 있으며 최대억제효과가 모두 약물투여후 6시간에서 나타나고 있다. 그러나 clonidine과 metoprolol 0.05+25mg/kg 1회 병용투여시는 clonidine 0.05mg/kg 1회 투여시보다 억제효과가 없었다. metoprolol은 clonidine과 병용투여시 metoprolol의 병용용량이 감소함에 따라 비례하여 심박동수의 억제효과도 현저하게 감소함을 볼 수 있었다.

Table II. Effect on heart rate in SHR.

Drug	Dosage (mg/kg/ single- dose)	Group §	Preche- cking	Heart rate (beat/min) ^{c)}			
				1hr	3hr	6hr	9hr
Control			a)407.1 b)±5.2	-12.6 ±16.3	-18.8 ±14.0	-16.6 ±13.7	-38.5 ±12.8
Clonidine	0.1	I	380.8 ±17.7	-38.5 ±17.6	-5.0 ±16.6	-45.0 ±13.6	-49.1 ±18.8
Clonidine	0.05	II	420.8 ±14.2	-44.1 ±14.8	-53.0 ±17.0	-64.6* ±15.5	-54.1 ±8.2
Labetalol	50	III	420.5 ±10.1	-54.6 ±10.1	-61.5* ±9.4	-87.0* ±14.3	-92.1* ±13.1
Clonidine+ labetalol	0.0. +50	IV	365.3 ±13.8	+4.0 ±6.5	-22.0 ±14.0	-29.0 ±12.4	-47.6 ±9.2
Clonidine+ labetalol	0.05+25	V	374.0 ±9.8	-17.0 ±12.6	-31.8 ±13.2	-17.5 ±14.3	-27.5 ±18.5
Clonidine+ labetalol	0.05+12.5	VI	445.1 ±20.5	-63.0 ±15.5	-95.1* ±9.8	-86.8* ±8.5	-90.3* ±10.6
Metoprolol	100	VII	420.0 ±16.9	-113.3* ±19.0	-113.3* ±20.2	-105.5* ±16.7	-88.3* ±16.0
Clonidine+ metoprolol	0.05+100	VIII	420.0 ±31.7	-109.6 ±26.4	-98.6* ±31.4	-111.5* ±32.5	-95.3 ±32.9
Clonidine+ metoprolol	0.05+50	IX	393.6 ±18.8	-65.3 ±16.9	-55.8 ±13.0	-85.0* ±14.4	-88.8* ±10.1
Clonidine+ metoprolol	0.05+25	X	356.6 ±8.3	-24.6 ±5.4	-20.0 ±15.6	-29.1 ±11.0	-43.3 ±13.5

§: Number of animal used in each group is six.

a) Mean b) Standard error c) Heart rate change after drug administration

* significant at $p < 0.05$ vs. control group

結 論

SHR에 중추적으로 작용하는 clonidine과 α , β -adrenaline 효능 수용체의 동시 차단제인 labetalol 또 β_1 -adrenaline 효능 수용체 차단제인 metoprolol을 병용투여시의 수축기혈압 및 심박동수에 대한 효과를 관찰하였다.

Clonidine 0.1mg/kg 1회 투여시 1, 6, 9시간에서, labetalol 50mg/kg 1회 투여시 1, 3, 6, 9시간에서 그리고 metoprolol 100mg/kg 1회 투여시는 역시 1, 3, 6, 9시간에서 대조군에 비해 유의성($p < 0.05$) 있는 강압효과를 보여 주었다. 그리고 clonidine 0.05mg/kg 1회 투여시는 대조군에 비해 유의성이 없는 경미한 강압효과를 보이고 있다. Clonidine과 labetalol 병용투여시, clonidine과 labetalol 0.05+25mg/kg 1회투여가 가장 큰 강압효과를 보이고 있으며 약물투여후 1, 3, 6, 9시간에서 전부 유의성있는 강압효과를 보이고 있다.

Clonidine과 metoprolol 병용시에는 clonidine과 metoprolol 0.05+100mg/kg 1회 투여시 약물투여후 9시간이 지날때 까지도 계속적인 혈압강하를 보였으며, 1, 3, 6, 9시간에서 전부 유의성 있는 강압현상을 나타냈다. Clonidine과 metoprolol이 병용투여군은 clonidine과 labetalol이 병용투여시보다 병용용량감소에 따르는 강압효과 감소현상이 현저했다.

한편 심박동수 억제효과면에서, clonidine 0.1mg/kg 1회 단독투여시는 대조군에 비해 다소 억제효과가 있었지만 통계학적인 유의성($p < 0.05$)이 거의 없었으며 labetalol 50mg/kg 1회 투여시는 약물투여후 3, 6, 9시간에서, metoprolol 100mg/kg 1회 단독투여시는 1, 3, 6, 9시간에서 유의성($p < 0.05$) 있는 억제효과를 보이고 있다.

Clonidine과 labetalol 병용투여시 clonidine 0.5mg/kg 1회 투여시보다 심박동수 억제효과가 뚜렷한 것은 labetalol을 가장 적게 병용한 clonidine과 labetalol 0.05+12.5mg/kg 1회 투여시 뿐이었는데, labetalol의 병용투여 용량이 감소됨에 따라 오히려 심박동수 억제효과는 커짐을 알 수 있었다. 이와는 대조적으로 clonidine과 metoprolol 병용투여시 metoprolol의 병용용량이 감소함에 따라 심박동수 억제효과도 따라서 감소함을 볼 수 있었다. 그리고 clonidine과 metoprolol 0.05+25mg/kg 1회 병용투여시는 clonidine 0.05mg/kg 1회 투여시에 비해 심박동수 억제효과가 없었다.

文 獻

1. E. Matthew, M.B. Conolly, Report of an international symposium held at Royal College of Surgeon, Lincolns Inn Fields, London (1969).
2. W. Kobinger, L. Pichler, *Eur. J. Pharmacol.* **40**, 311 (1976).
3. G. Onesti, V. Paz-Martinez, K.E. Kim, *Hypertension*, 405 (1973).
4. K. Starke, T. Endo, H.D. Taube, *Nauny Schmiedeberg Arch Pharmacol.* **291**, 55 (1975).
5. W. Kobinger, A. Walland; *Eur. J. Pharmacol.* **22**, 344 (1967).
6. J.B. Farmer, I. Kennedy, G.P. Levy, R.T. Marshall, *British J. Clin. Pharmacol.* **3** 733 (1976).
7. M.H. Frick, P. Pörsli, *Br. J. Clin. Pharmac.* **1**, 505(1974).
8. L. Hansson, B. Händel, *Int. J. Clin. Pharmac.* **14**, 195 (1976).
9. D.A. Richards, B.N. C. Prichard; *Br. J. Clin. Pharmacol.* **3**, 849 (1976).
10. G. Koch, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **3**, 725 (1976).
11. O. Anderson, G. Berglund, L. Lansson, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **3** (Suppl), 757 (1976).
12. A.M. Breckenridge, C.M. Macnee, M.L.E. Orme, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **4**, 338 (1977).
13. B. Ablad, K.O. Borg, E. Carlsson, *Acta. Pharmacol. Toxicol.* (Copenh) **36**, 7 (1975).
14. B. Ablad, E. Carlsson, *Life Sci.* **12**, 107 (1973).
15. M.D. Jan Koch-Weser, *The New England J. of Med.* **301**, 698. (1979).
16. P. Lund-Johansen, O.J. Ohm, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **4**, 147 (1977).
17. C. Bengtsson, G. Johnsson, C.G. Regardh; *Clin. Pharmacol. and Therapeutics.* **17**, 400(1975)
18. J. Koch-Weser, *Clin. Phar. and Clin. Pharmacol.* **93** (1976).
19. B.G. Hansson, J.F. Dymling, P. Manhem, B. Hokfelt, *Eur. J. of Clini. Pharmacol.* **11**, 247 (1977).
20. S.W. Hoobler, E. Sagastume, *Am. J. Cardiol.* **28**, 67(1971).
21. H.F. Oates, L.M. Stoker, G.S. Stokes, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **6**, 61 (1979).
22. H. Saaromaa, *Br. Med. J.* **1**, 810 (1976).
23. R. Tabei, *Clin. Pharmacol. Ther.* **11**, 269 (1969).
24. J.V. Levy, *Am. J. of Med.* **61**, 779 (1976).
25. Kazuo Nakamura, *Japan J. Pharmacol.* **30**, 1 (1980).
26. 김종기 · 허인희 · 김제완, *약학회지* **25**, 57 (1981)
27. Lilian Weiss, *Acta. Physiol. Scand.* **91**, 447 (1974)
28. B. Ljung, *Clin. Sci. Moi. Med.* **51** (Suppl 3), 433s (1976).
29. Hikaru Ozawa, *Japan J. Pharmacol.* **27**, 47 (1977).