

Clonidine의 아드레날린受容體에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究

An Experimental Study on the Adrenergic Mechanism of Clonidine

서울大學校 醫科大學 內科學教室 및 藥理學教室*

朴 用 在 · 李 迎 雨 · 朴 贊 雄*

서 론

α -아드레날린수용체를 자극하는 물질이 혈압을 강하시킬 수 있다는 사실은 종래의 약리학적 약물수용체 상호작용의 개념을 근본적으로 번복시키며 많은 실험 결과의 해석을 복잡하게 만들어 한때 매우 놀라운 사실로 생각되었었다.

이러한 사실은 clonidine의 경압효과를 우연히 발견한 후부터 더욱 구체화되었고 그에 대한 연구를 촉발시켰다.

Clonidine은 1966년에 Stähle에 의해 처음으로 합성되었으며 화학구조식이 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride로써 imidazoline구조를 바탕으로 하여 혈관수축작용과 총혈저저작용을 목적으로 만들어졌었다(Stähle, 1966).

Clonidine은 기대했던대로 혈관수축작용을 나타내었다. 그러나 내과의사인 Wolf는 처음으로 clonidine을 인체에 투여한 결과 그 외에 혈압강화와 서맥효과가 있다는 것을 발견하였다(Graubner와 Wolf, 1966).

그 후 이에 대한 연구결과들이 수많은 연구자들에 의하여 발표되었으며 현재도 세계적으로 많은 연구가 진행되고 있다(Kobinger, 1978).

Clonidine은 심혈관계에 대한 작용 이외에도 진통효과(Paalzow, 1974; Paalzow와 Edlund, 1979), 국소마취효과(Graubner와 Wolf, 1966; Hoefke와 Kobinger, 1966) 그리고 안경효과(Drew등, 1979) 및 nictitating membrane(瞬膜)의 장력상승효과(Hoefke와 Kobinger, 1966; Paalzow와 Edlund, 1979) 그리고 infant rat에서의 보행운동항진효과(Nomura와 Segawa, 1979), 소장운동저하효과(Ruwart등, 1980) 그리고 현당상승 및

이노효과(Biollaz등, 1979; Barbieri등, 1980), 심장내 H_2 수용체에 대한 협동작용(Csongrady와 Kobinger, 1974), 위장내 H_2 수용체에 대한 자극효과(Karppanen과 Westermann, 1973)등 각종 흥미로운 효과들이 발표되었으나 역시 가장 중요한 것은 심혈관계에 미치는 작용이라고 하겠으며 현재는 임상에서 항고혈압제로 널리 쓰이고 있는 바이다.

Clonidine의 작용기전에 대하여 Kobinger(1967), Naylor등(1966), Schmitt(1969)등은 실험동물을 사용하여 이 약제의 작용이 뇌 특히 연수를 통하여 중추적인 혈관수축력 감소를 일으킨다고 발표하였다.

또한 Naylor등(1966)은 clonidine 정맥주사후 처음에는 혈압이 상승한다고 하였으며 Constantine(1968)은 이러한 초기의 혈압상승은 α -아드레날린수용체의 순간적인 자극에 의한 것이라고 하였고 혈압이 상승한 후에 강하하는 이런 현상을 Frank(1969)등은 二相性혈압반응이라고 명명하였다.

Kobinger와 Walland(1967) 그리고 Boissier등(1968)은 clonidine의 작용이 중추신경계에 의한 것이라고 제안하였으며 이는 clonidine의 심혈관계에 대한 반응의 형태가 말초부위의 효과 보다는 교감신경계의 억제물 나타내는 형태로 작용하기 때문이라고 설명하고 이를 뒷받침하기 위해 중추신경계 즉 소뇌연수조(cisterna cerebellomedullaris)에 clonidine을 주사하여 정맥주사시 보다 훨씬 적은 량으로 같은 효과를 나타낸다는 것을 관찰하였다.

그러나 심혈관계에 대한 clonidine의 억제작용에 관하여 말초기전이 관여함도 언급되었다. 즉 Kroneberg등(1967), Scriabine등(1970) 그리고 Starke와 Schumann(1971)은 clonidine이 아드레날린신경의 presynaptic α -아드레날린 수용체의 자극을 통하여 말초신경의 아드레날린전달의 장애로 인해 항아드레날린반응과 강압효과가 나타난다고 주장하였다.

* 本 論文은 1982年度 서울大學校病院 臨床研究費의 一部補助로 이루어졌음.

실험 결과

최근에도 clonidine의 약리학적이전에 대하여 많은 연구가 진행되고 있으나 아직 확실한 기전이 규명되지 못한 상태이다. 이에 저자는 종래에 발표된 학술들을 검토하고 clonidine의 심혈관계효과에 대한 기전과 작용부위를 규명하고자 가토를 사용하여 신경절차단제, α -및 β -아드레날린수용체 차단제로 전처치한 후 clonidine에 의한 혈압변동 및 심박수의 변동을 관찰하였다.

실험 방법

실험동물은 서울대학교 실험동물사육장에서 공급받은 가토(1.8~2.4kg)를 sodium pentobarbital(30mg/kg)로 정주마취하여 사용하였다.

동물은 기관카날을 삽입하고 양와위(仰臥位)로 고정하고 인공호흡하에서 실험하였다. 혈압의 측정은 우측 경동맥에 삽입한 폴리에틸렌 튜브에 연결한 pressure transducer를 통하여 polygraph(Devices, England)에 연속기록 측정하였으며 심박수는 rate meter를 통하여 기록 측정하였다. 약물은 가토의 일측후지의 대퇴정맥에 삽입한 폴리에틸렌 튜브를 통하여 주입하였고 1회 주입량은 0.2~1.0ml이었다.

사용한 약물은 clonidine hydrochloride(C.H. Boehringer Ingelheim), yohimbine hydrochloride(Boyer Paris), phentolamine hydrochloride(Ciba-Geigy) 그리고 hexamethonium(Sigma)과 dl-propranolol(Sigma) 등이었고 각 약물은 사용하기 직전에 0.9% NaCl로 용량에 따라 희석 사용하였다.

정상가토의 심박수는 대략 1분간에 150~250회, 혈압은 70~130mmHg이었다. 약물의 심박 또는 혈압에 미치는 효과의 비교에는 약물을 정맥내 주입후 최고로 변동하는 수치를 택하였다.

즉 polygraph에 나타난 심박수를 관찰하여 최고차이를 보인 심박수를 취하여 비교하였고 혈압에 있어서도 약물주입후 최고로 강하 또는 상승된 혈압치와 주입전의 그것과의 차이를 얻어 비교하였다.

본 실험에서는 대조군을 hexamethonium을 투여하지 않은군(정상대조군)과 hexamethonium처치군으로 크게 둘로 나누었고 각 군에서 clonidine에 의한 승압효과, 강압효과 및 서맥효과가 α -아드레날린수용체 차단제인 phentolamine과 yohimbine 그리고 β -아드레날린수용체 차단제인 propranolol로 각각 처리했을 경우의 변화를 비교 관찰하였다.

실험성적은 5~15마리의 자 실험동물에서 얻어진 수치를 통계적으로 처리하여 평균과 표준편차로 나타내었다.

A. 정상대조군

1. Clonidine의 용량-반응곡선 : Clonidine을 정맥 주사했을 때 투여 즉시 일시적인 승압효과(30sec~1min)가 나타났으며 그 후 1~2분 후부터 점차적으로 혈압이 하강되었으며 약 5분후에 최고 강압효과를 보이고 약 30분 후부터 서서히 회복하기 시작하여 약 40~60분 후에는 원혈압에 가깝게 회복되었다.

심박감소는 정맥주입 즉시 나타났으며 승압효과가 최고에 도달할 때와 비슷한 시간에 최고로 감소되었다가 그후 서서히 점차적으로 그 효과가 없어졌다(Fig. 1).

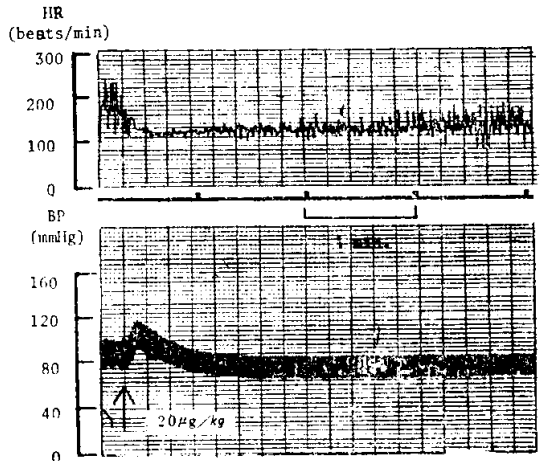


Fig. 1. Effects of clonidine on blood pressure and heart rate in rabbit with i.v. injection of 20µg/kg.

Clonidine의 승압효과, 강압효과 및 서맥효과는 clonidine의 용량이 증가함에 따라 그 효과가 상승되었다. 그에 대한 용량-반응곡선을 regression line으로 표시하면 Fig. 2, 3, 4에서와 같으며 regression analysis한 결과 slope는 각각 $m=13.7, 16.4, 20.9$ 이었다.

2. Propranolol의 영향 : Propranolol(1mg/kg)을 서서히(약 10분간) 정맥내 주입하고 30분 후에 clonidine을 투여한 결과 승압 및 강압효과는 거의 영향이 없었으나 서맥효과는 약간 억제되었다.

이 효과는 Fig. 5, 6, 7에서와 같이 용량-반응곡선이 승압 및 강압효과에서는 대조군에 비해 큰 변화가 없으나 서맥효과의 곡선이 우방이동 되었으며 대조군과의 dose ratio는 2.1이었다.

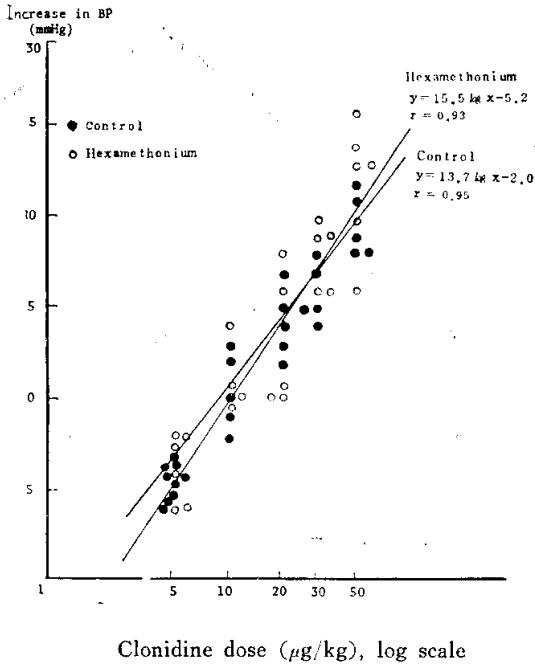


Fig. 2. The influence of hexamethonium on the pressor effect of clonidine.

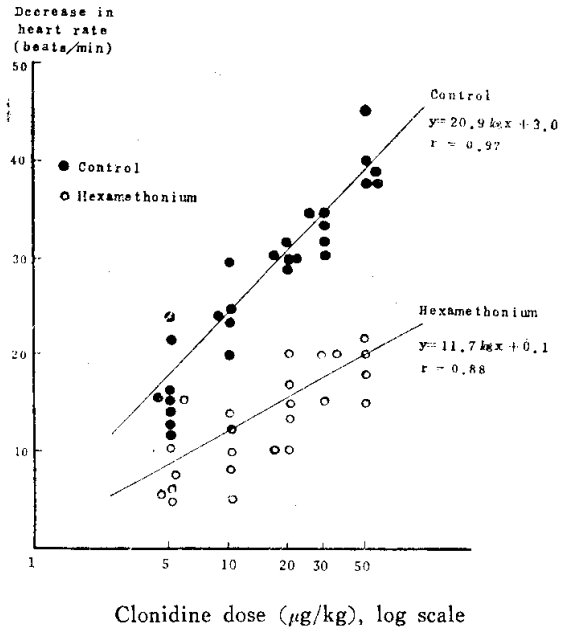


Fig. 4. The influence of hexamethonium on the bradycardic effect of clonidine.

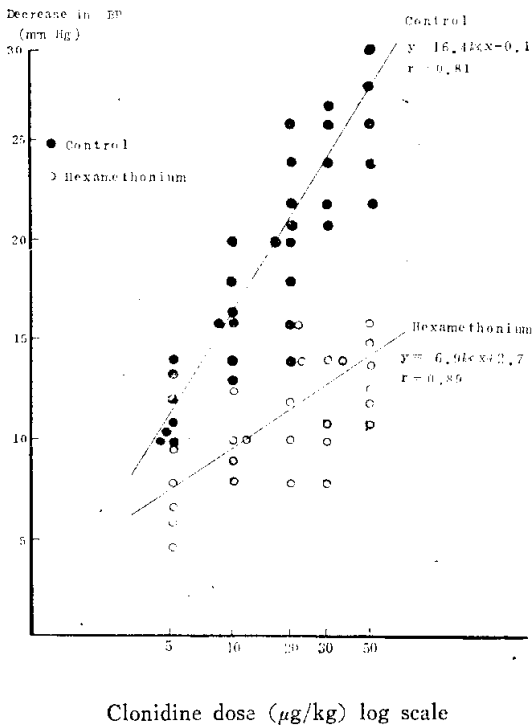


Fig. 3. The influence of hexamethonium on the depressor effect of clonidine.

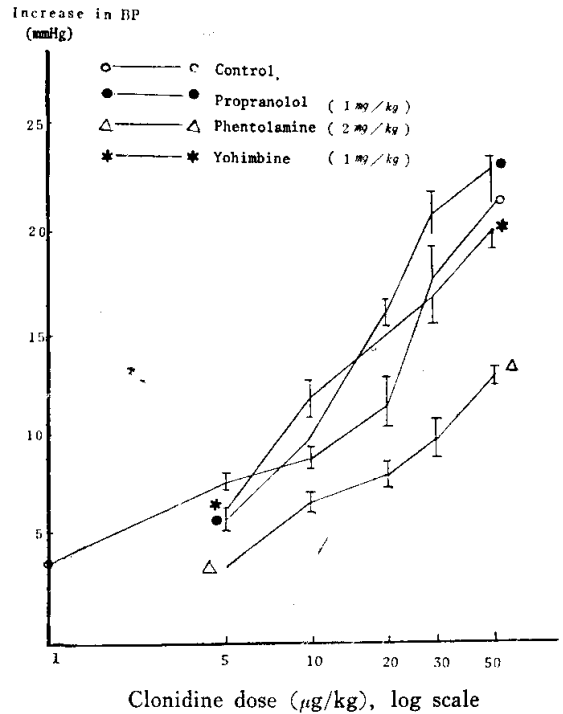


Fig. 5. Pressor effect of clonidine after blocking by propranolol, phentolamine and yohimbine without hexamethonium pretreatment.

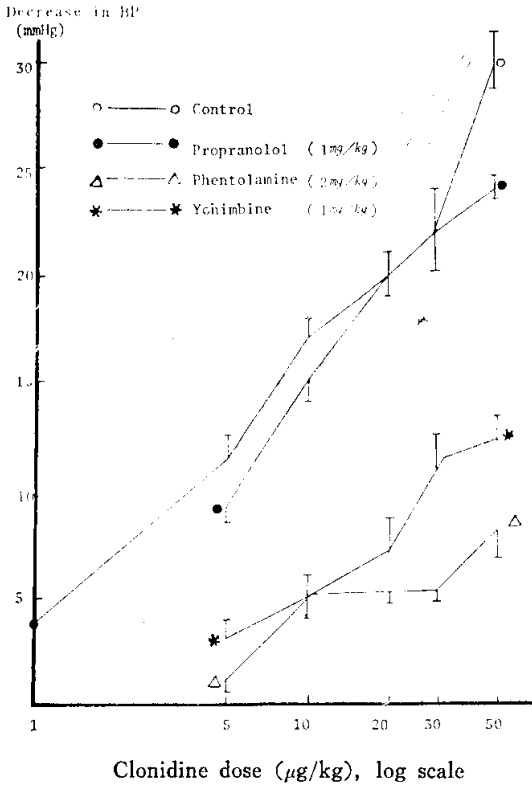


Fig. 6. Depressor effect of clonidine after blocking by propranolol, phentolamine and yohimbine without hexamethonium pretreatment.

3. Phentolamine의 영향 : Phentolamine(2mg/kg)을 서서히(10분간) 정맥내 주입하고 30분 후에 clonidine을 투여한 결과 승압, 강압 및 서맥효과들이 모두 현저히 억제되었다.

이 효과들의 용량-반응 곡선은 각각 Fig. 5, 6, 7에서와 같이 대조군에 비해 모두 심한 우방이동을 보였으며 대조군에 대한 dose ratio는 각각 2.3(승압), 20.4(강압), 6.4이상(서맥)이었다.

4. Yohimbine의 영향 : Yohimbine(1mg/kg)을 서서히(10분간) 정맥내 주입하고 15분 후에 clonidine을 투여한 결과 승압효과에는 전혀 영향이 없었으나 강압 및 서맥효과는 현저히 억제되었다.

이 효과들에 대한 용량-반응곡선은 Fig. 5, 6, 7에서와 같이 강압 및 서맥효과에서 현저한 우방이동을 보였으며 대조군에 대한 dose ratio는 각각 9.5, 6.4이었다.

B. Hexamethonium 전처치군

1. Hexamethonium의 영향 : Hexamethonium(5mg/kg)을 서서히(10분간) 정맥내 주입하고 30분 후 clonidine을 투여한 결과 승압효과는 억제되지 않았고 오

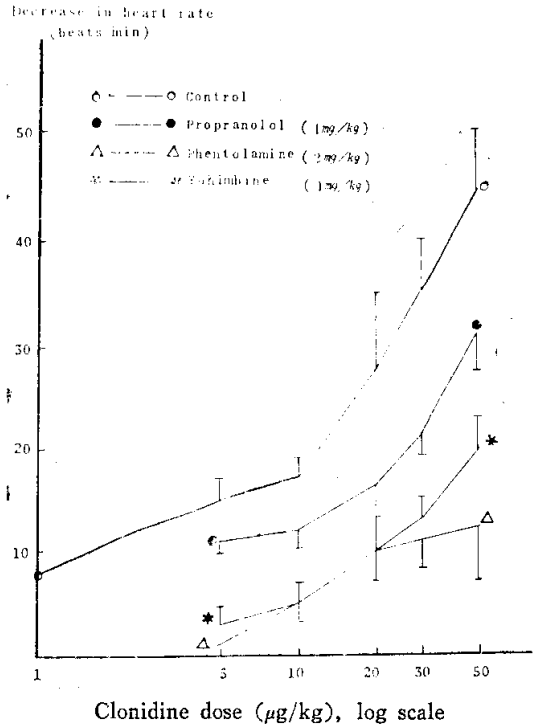


Fig. 7. Bradycardic effect of clonidine after blocking by propranolol, phentolamine and yohimbine without hexamethonium pretreatment.

히려 약간 증가함을 보였으며 강압효과는 현저히 저하되었고 최고강압효과를 나타내는 시간도 대조군의 3~5분 후에 비해 20~30분 후로 훨씬 늦게 나타났다.

서맥효과도 또한 억제되었다(Fig. 8). 이 효과들의 용량-반응곡선을 regression line으로 표시하면 Fig. 2, 3, 4에서와 같으며 그들의 slope는 각각 m=15.5(승압), 6.9(강압), 11.7(서맥)이었고 승압효과에서는 대

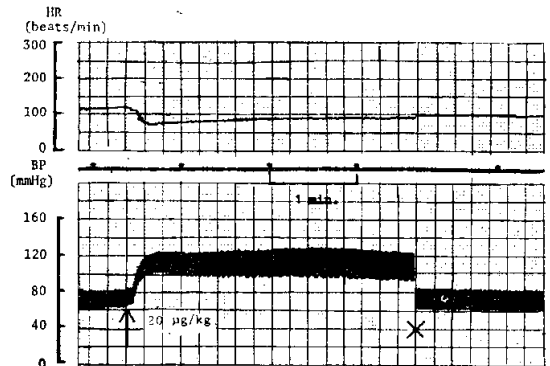


Fig. 8. Effects of clonidine 30 minutes after pretreatment with hexamethonium (5mg/kg). At X recording was stopped for 30 minutes.

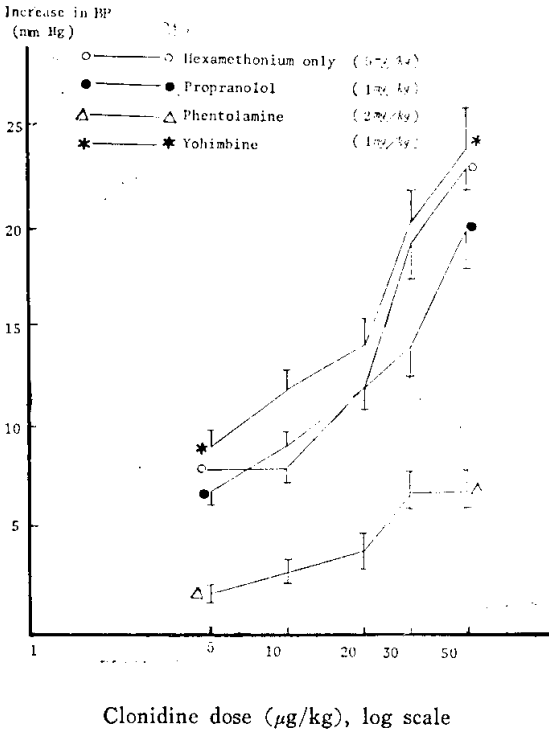


Fig. 9. Pressor effect of clonidine after blocking by propranolol, phentolamine and yohimbine with hexamethonium pretreatment.

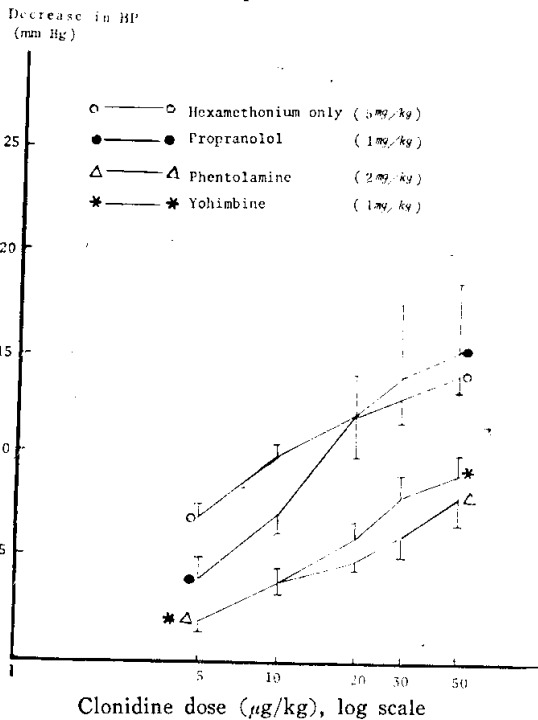


Fig. 10. Depressor effect of clonidine after blocking by propranolol, phentolamine and yohimbine with hexamethonium pretreatment.

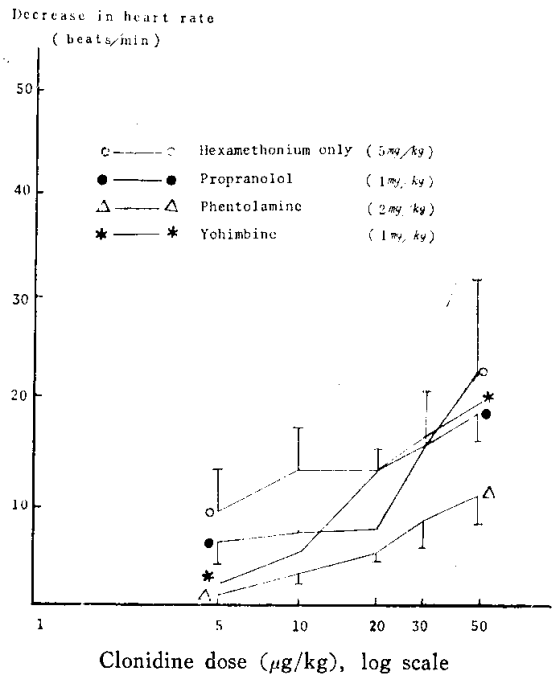


Fig. 11. Bradycardic effect of clonidine after blocking by propranolol, phentolamine and yohimbine with hexamethonium pretreatment.

조군에 비해 slope의 차이는 없었으나($p < 0.05$) 강압 및 서맥효과에서는 대조군에 비해 slope의 유의한 차이($p < 0.05$)를 볼 수 있었다.

2. Propranolol의 영향: Hexamethonium을 투여하고 다시 propranolol로 전치치하여 30분 후에 clonidine을 투여한 결과 승압 및 강압효과에는 큰 영향이 없었으나 서맥효과는 hexamethonium 단독투여시 보다 약간 억제되었다.

이 효과들의 용량-반응곡선은 Fig. 9, 10, 11에서와 같이 서맥효과에서 다소 우방이동을 보였으나 의미있는 변화는 아니었다.

3. Phentolamine의 영향: Hexamethonium과 phentolamine으로 전치치한 후 clonidine을 투여한 결과 승압, 강압 및 서맥효과가 모두 hexamethonium 단독투여시 보다 더 현저하게 억제되었다.

이들의 용량-반응곡선은 Fig. 9, 10, 11에서와 같이 모두 우방이동이 심하였으며 hexamethonium 대조군과의 dose ratio는 각각 10.0이상(승압), 8.0(강압), 7.5(서맥)이었다.

4. Yohimbine의 영향: Hexamethonium과 yohimbine으로 전치치한 후 clonidine의 승압효과에는 전혀 영향이 없었으나 강압효과는 현저히 억제되었다.

이들의 용량-반응곡선은 Fig. 9, 10, 11에서와 같이

강압효과에서 현저한 우방이동을 보였으며 dose ratio는 5.0이었다.

서맥효과는 clonidine의 저용량에서는 현저히 억제됨을 보였으나 용량이 증가할 수록 서맥효과를 차단하는 정도가 약화되었다.

고 찰

Clonidine은 임상적으로 널리 이용되고 있는 강압제로서 이 약물의 혈압에 대한 효과는 교감신경성 pre-synaptic fiber자극 특히 중추신경계의 교감신경중추 presynaptic fiber자극효과일 것으로 생각되고 있는 것이다.

본 실험에서 clonidine을 정맥주사한 결과 초기의 일시적인 혈압상승과 그 후 점차적인 혈압강하 즉 二相性혈압반응을 나타내었고 심박수는 초기의 혈압상승시부터 현저히 저하되기 시작하여 혈압강하시까지 계속 감소됨을 관찰한 바 이러한 심혈관계의 효과는 이미 Nayler등(1966)이 실험하여 비슷한 결과를 보고하였다.

또한 Nayler는 심폐회로를 사용해서도 동일한 결과를 얻었으며 이러한 효과들이 심근이나 정맥운동의 긴장력과는 무관하다고 발표하였다(Nayler, 1966).

Nayler등(1968)은 비슷한 실험을 하여 승압효과와 강압효과의 용량-반응관계가 서로 다르고 clonidine의 소량을 서서히 정맥내 주입시는 승압효과 없이 강압효과만 나타나는 것으로 보아 승압효과와 강압효과와의 작용부위와 기전이 서로 다르다고 주장했었다.

또한 reserpine으로 처리했을 경우도 이 승압효과가 계속 나타나는 점으로 보아 endogenous catecholamine과는 무관할 것이라고 말하였다.

그리고 이 승압효과는 신경절차단제에 의해서 더욱 커지고 오래 지속되며 α -수용체 차단제인 phenoxybenzamine에 의하여 없어지는 것으로 보아 말초혈관의 α -수용체에 직접 자극하여 나타난다고 주장했었다(Nayler 등, 1968).

Kobinger(1978)도 승압효과는 용량과 관계가 있으며 주사속도와는 반비례한다고 하였고 인체에서 치료량을 경구적으로 투여시는 승압효과를 볼 수 없다고 하였다.

또한 승압효과의 크기는 원혈압과 반비례한다고 말하였다. 즉 원혈압이 낮은 경우 승압효과는 크고 원혈압이 높을 경우 승압효과는 적다고 주장했다.

본 실험에서도 clonidine의 용량-반응 곡선을 보면 승압효과와 강압효과 사이에 용량-반응관계가 어느 정도 있는 것으로 나타나 Nayler등(1968)의 실험결과

와 상반되나 Docherty와 McGrath(1980)의 결과와는 일치하였다.

신경절차단제인 hexamethonium으로 승압효과가 커지고 또한 오래 지속되는 점 그리고 선택적인 α_2 -수용체 차단제(yohimbine)에 의해 그 효과가 제거되지 않으나 α_1 - 및 α_2 -수용체 차단제(phenolamine)에 의해 그 효과가 현저히 저하되는 것으로 보아 승압효과는 말초혈관의 α -수용체, 그 중에서도 α_1 -수용체에 작용하여 나타난다는 것을 시사한다고 하겠다.

또한 β -수용체 차단제인 propranolol로 처리했을 경우 거의 영향이 없는 것으로 보아 적어도 β -수용체와는 무관하다고 말할 수 있겠으며 Nayler등(1966, 1968)의 실험결과와도 일치하였다.

전술한 바와 같이 일반적으로 clonidine의 강압효과는 중추신경계의 α -수용체를 통해서 교감신경계의 억제로 인해 나타난다고 믿어지고 있다(Nayler등, 1966; Kobinger, 1967; Kobinger와 Walland, 1967; Boissier등, 1968; Nayler등, 1968; Schmitt, 1969).

이를 뒷받침하기 위하여 뇌 특히 연수 및 소뇌연수조(cisterna cerebellomedullaris)등에 clonidine을 국소적으로 투여하여 관찰한 예가 많이 있고 Lee(1978)는 뇌내에 clonidine을 주입하여 심박감소와 혈압강하를 관찰하였으며 α -수용체 중에서도 특히 presynaptic α -수용체를 흥분시켜 나타난다고 보고하였다.

β -수용체 차단제는 clonidine의 강압효과에 영향이 없는 것으로 알려져 있으며 Kobinger(1978), Nayler(1968), Rand와 Wilson(1968)등의 실험결과는 이를 뒷받침해주고 있다.

그러나 Nayler등(1966)은 propranolol로 처리한 후 clonidine의 강압효과가 없어지는 것을 관찰하고 이것은 β -수용체가 clonidine의 강압효과를 나타내는데 어떤 역할을 할지도 모른다고 제안한 바도 있었다.

그 후 Nayler는 β -수용체 차단제가 clonidine의 강압효과를 제거시키는 것은 propranolol을 대량(30mg/kg)으로 사용시만 나타나며 이것은 비특이성 차단이라고 설명했었다(Nayler등, 1968).

본 실험에서도 propranolol로 처리했을 경우 강압효과의 용량-반응곡선이 대조군과 비교해서 거의 차이가 없었으며 강압효과에는 β -수용체가 관여하지 않는다고 생각되었다.

흥미로운 것은 고혈압환자에서 관찰된 clonidine과 β -수용체 차단제의 혈압에 대한 대립적효과(opposing effect)이다.

이런 사실은 Sloos와 van Zwieten(1979)이 실험동물을 사용하여 장기간(2주) clonidine(100 μ g/kg)을 투여

한 후 propranolol(10mg/kg)을 정맥내 주입하면 clonidine의 강압효과가 나타나지 않으며 오히려 혈압이 상승함을 보았고 이런 사실은 확실히 설명할 수 없으나 clonidine을 투여하는 동안 chronic hypostimulation으로 인해 현관의 α -수용체의 감수성이 증가되었거나 혹은 교감신경계의 저하로 인해 α -수용체가 더 많이 생긴 때문이라고 설명하였다.

Clonidine의 강압효과가 α -수용체 차단제로 제거된다는 사실은 Nayler등(1968)을 비롯하여 Starke등(1975), Drew(1976), Franklin등(1977), Doxey등(1977)이 비슷한 실험으로 뒷받침해 주었고 Starke등(1975)은 yohimbine이 postsynaptic α -수용체 보다는 presynaptic α -수용체에 더 강력한 차단효과를 나타낸다고 하였고 Drew(1976)는 presynaptic과 postsynaptic α -수용체에 모두 억제효과를 나타내는 가장 강력한 약제가 phentolamine이라고 하였다.

한편 Doxey등(1977)은 yohimbine과 phentolamine은 presynaptic α -수용체에 보다 더 강력한 억제효과를 나타내고 phenoxybenzamine과 prazosin은 선택적으로 postsynaptic α -수용체에 작용한다고 주장하였다.

저자의 실험에서는 yohimbine과 phentolamine을 사용했는데 강압효과가 공히 현저하게 저하되었다.

이것은 clonidine의 강압효과가 postsynaptic α -수용체 보다는 presynaptic α -수용체에 더 선택적으로 작용한다고 생각되며 종래의 학설과도 일치하는 결과였다.

전술한 바와 같이 clonidine의 심혈관계작용이 주로 중추신경계를 매개로 한다는 사실을 검토하고자 저자는 신경절 차단제를 사용하여 강압효과의 유무를 실험하였다.

Hexamethonium으로 처리한 후 clonidine의 강압효과는 대조군에 비해 현저히 저하되었으며 이 결과는 Nayler등(1968)의 결과와 같으며 중추신경계의 역할이 크다는 것을 시사한다고 하겠다.

그러나 hexamethonium을 투여한 후 propranolol로 추가하여 처리했을 경우 유의한 차이가 없었으나 yohimbine 혹은 phentolamine으로 처리했을 경우에는 hexamethonium 단독처리시 보다 더욱 현저히 저하됨을 관찰한 바 이는 중추신경계작용 외에 말초신경계의 작용이 함께 참여하여 강압효과를 나타냈다고 말할 수 있겠다.

최근에 와서 Werner등(1970), Starke(1972), Starke와 Altmann(1973)등도 clonidine은 중추신경 이외에 presynaptic inhibitory α -수용체를 매개로 하여 말초교감신경말단으로 부터 norepinephrine의 방출을 억제한다고 주장했다.

Scriabine등(1977)은 말초신경말단에 α -수용체가 존재한다는 것을 입증하였고 어떤 실험조건 하에서 이 α -수용체는 α -수용체 자극제나 α -수용체 차단제에 의해 영향을 받는다고 주장하였다.

Clonidine의 심박감소작용은 이미 널리 알려진 사실이며 Hoefke와 Kobinger(1966), Schmitt등(1967), Kobinger와 Walland(1967), Constantine과 McShane(1968), Boissier등(1968)에 의해 입증되었고 이들의 대부분은 clonidine의 서맥효과는 중추신경계를 매개로 해서 교감신경계의 활동력을 감소시킴으로 일어난다고 주장했었다.

그러나 Scriabine등(1969)은 개를 사용하여 clonidine의 서맥효과만을 별도로 관찰한 바 척수를 절단한 후에도 clonidine의 서맥효과에 변화가 없으므로 이의 작용이 중추신경계보다는 말초혈관부위에서 교감신경계의 활동력을 감소시켜 일어나며 말초작용이 우선적이고 중추신경작용은 보조적인 역할을 하는 것 같다고 주장했었다.

또한 미주신경작용이 clonidine의 서맥효과에 미치는 영향에 관하여 Robson과 Kaplan (1968), Robson등(1969) 그리고 Antonaccio등(1973)은 미주신경절단 혹은 경동맥동신경지배제거에 의해 서맥효과가 없어지는 것을 관찰하고 clonidine의 서맥효과는 적어도 혈압감각바사를 자극함으로써 미주신경의 활동력을 증가하여 일어날 것이라고 믿었었다.

그러나 Nayler등(1968)은 미주신경절단술에 의해 clonidine(0.1~10.0 μ g/kg)의 서맥효과에 전혀 변동이 없으므로 미주신경반사가 작용하지 않을 것이라고 주장했었고 Scriabine등(1973)도 미주신경작용만으로는 clonidine의 서맥효과를 설명할 수 없다고 보고했다.

Scriabine등(1970)은 미주신경절단이나 경동맥동신경지배제거에 의해서 서맥효과가 감소하긴 하지만 그것은 clonidine의 용량이 내량(30 μ g/kg이상) 일때만 나타난다고 말했다.

Nayler등(1968)은 clonidine의 심박감소작용은 심박조율기에 직접작용하며 β -수용체 차단제에 의해 영향을 받지 않으므로 chronotropic action(심박속도작용)은 무관할 것이라고 하였으며 신경절 차단제로 처리시에도 변동이 없음을 관찰했다.

그러나 Nayler등(1968)은 심박감소에 대한 실험을 계속하여 clonidine의 서맥효과는 직접적인 negative chronotropic action(심박동감소)이 아니고 교감신경계의 활동력감소로 인한 것이라고 반복하였다.

최근에 Rodgers등(1980)은 적출심장에서 심박감소작용을 관찰하여 postjunctional level에서 아드레날린성

과 몰린성 영향에 대하여 모두 길항작용을 나타내며 아드레날린성 길항작용은 β -수용체와의 직접적인 작용은 아닐것 같다는 결론을 얻었다.

서맥효과가 β -수용체에 의해 영향을 받지 않는다는 사실은 Hoefke와 Kobinger등(1966)에 의해서도 입증되었다.

α -수용체에 대한 관찰은 Doxey(1977)가 phentolamine을 사용하여 clonidine의 서맥효과가 소실되는 결과를 얻었으며 그는 α -수용체를 매개로하여 말초교감신경계에 억제효과를 나타내며 그 α -수용체는 noradrenaline을 투여한 후에는 심박증가를 억제하는 효과가 없으므로 아마도 presynaptic fiber에서 유래할 것이라고 보고하였다.

그 후 Mouille등(1979)과 U'Prichard등(1979)도 α -수용체 차단제로 실험한 결과 phentolamine, yohimbine 등으로 clonidine의 서맥효과가 억제되며 이것이 α_1 혹은 α_2 에 대해서는 확실하지 않고 동물의 종족, 실험기관(organ)에 따라 다를 수 있다고 보고하였다.

저자의 실험에서 propranolol로 처리했을 경우 서맥효과가 약간 억제되어 종래의 학자들의 실험결과와 서로 상이한 양상을 보였다. 그러나 이것은 propranolol 자체의 심박수에 대한 intrinsic activity때문에 clonidine의 서맥효과의 억제가 나타난 것으로 생각되었다(Imms등, 1977).

α -수용체 차단제인 yohimbine 및 phentolamine 등으로 전처치시에는 더욱 현저히 그 서맥효과가 억제되었다.

Hexamethonium으로 처리하여 중추신경계의 영향을 관찰한 바 뚜렷한 서맥효과의 억제를 보여 종래의 대부분의 실험결과와 일치하나 Scriabine등(1970)의 이론과는 상이한 결과이었다.

Hexamethonium에 추가하여 phentolamine을 투여한 경우 더욱 현저하게 서맥효과가 차단되어 중추신경계 외에 말초혈관의 α -수용체에도 같이 작용한다는 사실이 입증되었으며 더욱 서맥효과의 time course를 볼때 clonidine투여후 즉시 나타나므로 이는 말초작용이 중요한 역할을 한다고 할 수 있겠다.

Hexamethonium에 추가하여 yohimbine을 투여한 경우 clonidine의 저용량($5\mu\text{g}/\text{kg}$)에서는 서맥효과가 현저히 억제되었으나 고용량($50\mu\text{g}/\text{kg}$)에서는 서맥효과가 억제되지 못하였다.

이는 yohimbine이 말초부위 보다는 중추신경계에 더 강력하게 작용하는 때문이라고 추측되었다.

결 론

Clonidine이 아드레날린수용체를 통한 혈압 및 심박수에 미치는 효과를 실험적으로 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Propranolol은 clonidine의 혈압변동에 영향이 없었다.
2. Phentolamine은 clonidine의 승압효과, 강압효과 및 서맥효과에 모두 강력한 억제반응을 보였다.
3. Yohimbine은 clonidine의 승압효과에는 영향이 없었으나 강압효과 및 서맥효과에는 현저한 억제를 보였다.
4. Hexamethonium은 clonidine의 승압효과에는 영향이 없었으나 강압 및 서맥효과에는 현저한 억제를 보였다.
5. Hexamethonium에 phentolamine을 추가하여 전처치한 군은 clonidine의 승압, 강압 및 서맥효과가 모두 hexamethonium 단독 전처치시 보다 더욱 현저히 억제되었다.
6. Hexamethonium에 yohimbine을 추가하여 전처치한 군은 승압효과에는 변화가 없었으나 강압 및 서맥효과는 hexamethonium 단독 전처치시 보다 더욱 현저히 억제되었다.

이상을 종합하면 clonidine의 승압효과는 말초혈관의 α_1 -아드레날린수용체에 대한 작용에 의하며 강압효과와 서맥효과는 중추신경계와 말초혈관계의 α_2 -아드레날린수용체에 대한 선택적인 작용에 의한다고 생각되었다.

—ABSTRACT—

An Experimental Study on the Adrenergic Mechanism of Clonidine

Yong Jai Park, Young Woo Lee and Chan Woong Park*

Department of Internal Medicine and Department of Pharmacology*, College of Medicine, Seoul National University

Biphasic pressure change and decrease in the heart rate are well known cardiovascular effects of clonidine. Extensive pharmacologic studies on the mechanism and site of action of this antihypertensive agent have been done by many researchers since 1966.

However the results of the studies have been variable.

Clonidine has been reported to lower blood pressure

and heart rate in animals and man, by a central action from the beginning of the study.

It is recently established that in addition to its central action, clonidine also inhibits the release of the transmitter from the peripheral sympathetic nerve endings and that this effect is mediated by pre-synaptic inhibitory α -adrenoceptors.

The purpose of this study is to review the cardiovascular effects of clonidine and to define the relationship between mechanism of action of clonidine and adrenoceptors.

The intravenous injection of clonidine (1.0~50.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) into rabbits caused bradycardia and biphasic change in arterial blood pressure, characterized by an initial transient pressor response followed by a sustained fall.

The initial pressor response was prolonged and often potentiated by pretreatment with ganglion blocking agent, hexamethonium(5mg/kg), but depressor response and bradycardic effect were not blocked by it.

The changes of cardiovascular effects of clonidine after pretreatment with adrenoceptor blocking agents such as propranolol, phentolamine and yohimbine were observed.

The pressor effect was blocked by α_1 and α_2 -receptor blocker, phentolamine, but not by α_2 -receptor blocker, yohimbine or ganglion blocker, hexamethonium.

Hexamethonium inhibited the depressor effect of clonidine, and additional phentolamine or yohimbine inhibited it further.

The bradycardic effect was also affected by hexamethonium, phentolamine and yohimbine respectively.

The results are summarized as follows:

1. The initial pressor effect of clonidine results from stimulation of α -adrenergic receptors, especially α_1 -receptors located on peripheral vascular wall.
2. The depressor effect of clonidine involves not only central inhibition of an adrenergic mechanism but also peripheral action mediating α -adrenergic receptors of the α_2 type.
3. The bradycardic effect of clonidine also results from activation of both central and peripheral α -adrenergic receptors of the α_2 type.

참 고 문 헌

- Antonaccio, M.J. and Robson, R.D.: *The effect of clonidine on adrenergic nerve function in vagotomized and nonvagalized animals.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **184**:631-640, 1973.
- Barbieri, C., Ferrari, C., Caldara, R., Testori, G., Dal Bo, G.A. and Bertazzoni, A.: *Clonidine-induced hyperglycemia: Evidence against a growth hormone-mediated effect.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **214**:433-436, 1980.
- Biollaz, J., Roch-Ramel, F., Kirchertz, E.J., Atkinson, J. and Peters-Haefeli, L.: *The renal effect of clonidine in unanesthetized rats.* *Eur. J. Pharmacol.*, **58**:407-418, 1979.
- Boissier, J.R., Giudicelli, J.F., Fichelle, J. and Schmitt, H.: *Cardiovascular effects of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride (St155). Peripheral sympathetic system.* *Eur. J. Pharmacol.*, **2**:333-339, 1968.
- Constantine, J.W. and McShane, W.K.: *Analysis of the cardiovascular effects of 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride.* *Eur. J. Pharmacol.*, **4**:109-115, 1968.
- Csongrady, A. and Kobinger, W.: *Investigations into the positive inotropic effect of clonidine in isolated hearts.* *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **282**:123-128, 1974.
- Docherty, J.R. and McGrath, J.C.: *The factors influencing the time course of drug action at α -adrenoceptors: An investigation of the effects of clonidine in the pithed rat.* *Br. J. Pharmacol.*, **68**:225-234, 1980.
- Doxey, J.C.: *Effect of clonidine on cardiac acceleration in pithed rats.* *J. Pharm. Pharmacol.*, **29**:173-175, 1977.
- Doxey, J.C., Smith C.F.C. and Walker, J.M.: *Selectivity of blocking agents for pre- and post-synaptic α -adrenoceptors.* *Br. J. Pharmacol.*, **60**:91-96, 1977.
- Drew, G.M.: *Effects of α -adrenoceptor agonists and antagonists on pre- and post-synaptically located α -adrenoceptors.* *Eur. J. Pharmacol.*, **36**:313-320, 1976.
- Drew, G.M., Grower, A.J. and Marriott, A.S.: α_2 -

- adrenoceptors mediate clonidine induced sedation in the rat. Br. J. Pharmacol.*, 67:133-141, 1979.
- Frank, W.K.: *The acute effects of catapres on cardiac hemodynamics of hypertensive man. In catapres in hypertension. A symposium held at the Royal College of Surgeons of England. London, Butterworth. p. 59-61, 1969.*
- Franklin, K.B.J. and Herberg, L. J.: *Presynaptic α -adrenoceptors: The depression of self-stimulation by clonidine and its restoration by piperoxane but not by phentolamine or phenoxybenzamine. Eur. J. Pharmacol.*, 43:33-38, 1977.
- Graubner, W. and Wolf, M.: *Kritistische Betrachtungen Zum Wirkungsmechanismus des 2-(2,6-dichlorphenylamino)-2-imidazolinhydrochlorid. Arzneim. Forsch.*, 16:1055-1058, 1966.
- Hoefke, W. and Kobinger, W.: *Pharmakologische Wirkung des 2-(2,6-dichlorphenylamino)-2-imidazolinhydrochlorids, einer neuen, antihypertensiven Substanz. Arzneim. Forsch.*, 16:1038-1050, 1966.
- Imms, F.J., Neame, R.L.B. and Powis, D.A.: *Responses of the cardiovascular system of the rat to α - and β -adrenoceptor agonists. Br. J. Pharmacol.*, 60:107-114, 1977.
- Karppanen, H.O. and Westermann, E.: *Increased production of cyclic AMP in gastric tissue by stimulation of histamine₂(H₂)-receptors. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 279:83-87, 1973.
- Kobinger, W.: *Central α -adrenergic systems as targets for hypotensive drugs. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 81:40-100, 1978.
- Kobinger, W.: *Über den Wirkungsmechanismus einer neuen antihypertensiven Substanz mit Imidazolinstruktur. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharm.*, 258:48-54, 1967.
- Kobinger, W. and Walland, A.: *Kreislaufuntersuchungen mit 2-(2,6-dichlorphenylamine)-2-imidazolinhydrochloride. Arzneim. Forsch.*, 17:292-300, 1967.
- Kroneberg, G., Oberdor, A., Heffmeister, F. and Wirth, W.: *Zur Pharmakologie von 2-(2,6-dimethylphenylamino)-4H-5,6-dihydro-1,3-thiazin (Bayer 1470), eines Hemmstoffes adrenergischer und cholinergischer Neurone. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 256:257-280, 1967.
- 李廷清: 腦內 Norepinephrine, Clonidine에 의한 心搏 및 血壓變動에 관한 研究, 大韓藥理學會雜誌, 14:13-23, 1978.
- Mouillè, P., Huchet, A.M., Lucet, B., Chelly, J. and Schmitt, H.: *Interactions between clonidine and α -adrenoceptor blocking drugs on the tachycardic response to stimulation of the cardiac nerve in dogs. J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1:515-528, 1979.
- Nayler, W.G., Jocelyn, M.P., Stone, J. and Thomas, E.L.: *Further observation on the cardiovascular effects of ST-155 (Catapres). J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 166:364-373, 1968.
- Nayler, W.G., Price, J.M., Swann, J.B., McInnes, I., Race, D. and Lowe, T.E.: *Effect of the hypotensive drug ST 155 (Catapres) on the heart and peripheral circulation. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 164:45-59, 1968.
- Nayler, W.G., Rosenbaum, M., McInnes, I. and Lowe, T.E.: *Effect of a new hypotensive drug, ST 155, on the systemic circulation. Am. Heart J.*, 72:764-770, 1966.
- Nomura, Y. and Segawa, T.: *The effect of α -adrenoceptor antagonists and metiamide on clonidine-induced locomotor stimulation in the infant rat. Br. J. Pharmacol.*, 66:531-535, 1979.
- Paalzow, L.K.: *Analgesia produced by clonidine in mice and rats. J. Pharm. Pharmacol.*, 26:361-1974.
- Paalzow, L.K. and Edlund, P.O.: *Multiple receptor responses: A new concept to describe the relationship between pharmacological effects and pharmacokinetics of a drug: Study on clonidine in the rat and cat. J. Pharmacokin. Biopharm.*, 7:495-510, 1979.
- Rand, M.J. and Wilson, J.: *Mechanism of the pressor and depressor actions of St 155 [2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride, Catapres]. Eur. J. Pharmacol.*, 3:27-33, 1968.
- Robson, R.D. and Kaplan, H.R.: *A reflex cholinergic involvement of St-155 [2-(2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline hydrochloride)]. Pharmacologist*, 10:157-164, 1968.
- Robson, R.D., Kaplan, H.R. and Laforce, S.: *An analysis of the bradycardic effects of ST-155 [2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline HCl] in the dog. Fed. Proc.*, 28:738, 1969.
- Rodgers, R.L., Tenner, T.E., Laher, L.E. and Mc-

- Nell, J.H.: *Interaction of clonidine with chronotropic agents on isolated right atria. Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 58:28-33, 1980.
- Ruwart, M.J., Klepper, M.S. and Rush, B.D.: *Clonidine delays small intestinal transit in the rat. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 212:487-490, 1980.
- Schmitt, H.: *Centrally mediated decrease in sympathetic tone induced by 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline (St 155, Catapres). In catapres in hypertension, ed. by Conolly, M.E., Butterworths, London, p.23-41, 1969.*
- Schmitt, H., Schmitt, M.E., Boissier, J.R. and Giudicelli, J.F.: *Centrally mediated decrease in sympathetic tone induced by 2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline (St-155, Catapres). Eur. J. Pharmacol.*, 2:147-148, 1967.
- Scriabine, A. and Stavorski, J.M.: *Effect of clonidine on cardiac acceleration in vagotomized dogs. Eur. J. Pharmacol.*, 24:101-104, 1973.
- Scriabine, A. and Stavorski, J.M.: *Effects of phentolamine, phenoxybenzamine and desipramine on clonidine induced blockade of cardiac acceleration in the dog. Eur. J. Pharmacol.*, 42:63-69, 1977.
- Scriabine, A., Stavorski, J.M., Wenger, H.C., Torchiana, M.L. and Stone, C.A.: *Cardiac slowing effects of clonidine (ST-155) in dogs. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 171:256-264, 1970.
- Sloos, R. and van Zwieten, P.A.: *Pressor effect of β -adrenergic receptor blocking drugs in spontaneously hypertensive rats treated with clonidine. J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1:441-448, 1979.
- Stahle, H.: *See patent application, C.H. Boehringer Sohn, Chem. Abstr.*, 64:2906 e, 1966.
- Starke, K.: *Influence of extracellular noradrenaline on the stimulation-evoked secretion of noradrenaline from sympathetic nerves: evidence for an α -receptor mediated feedback inhibition of noradrenaline release. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 275:11-19, 1972.
- Starke, K. and Altmann, K.P.: *Inhibition of adrenergic neurotransmission by clonidine: an action on prejunctional α -receptors. Neuropharmacol.*, 12:339-343, 1973.
- Starke, K., Borowski, E. and Endo, T.: *Preferential blockade of presynaptic α -adrenoceptors by yohimbine. Eur. J. Pharmacol.*, 34:385-388, 1975.
- Starke, K. and Schümann, H.J.: *Zur peripheren sympathikushemmenden Wirkung des Clonidins. Experientia*, 27:70-71, 1971.
- U'Prichard, D.C. and Snyder, S.H.: *Distinct α -noradrenergic receptors differentiated by binding and physiological relationships. Life Sci.*, 24:79-88, 1979.
- Werner, U., Starke, K. and Schümann, H.J.: *Wirkungen von Clonidine (St-155) and BAY a6781 auf das isolierte kaninchenherz. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 266:474-482, 1970.