

Pheniramine (Avil[®])의 Norepinephrine 및 Tyramine의 승압효과에 미치는 영향

조선대학교 의과대학 내과학교실

김원식 · 정재환 · 장금석 · 홍순표 · 조건국

조선대학교 의과대학 약리학교실

최 철 희 · 임 동 윤

= ABSTRACT =

Influence of Pheniramine on Pressor Responses of Norepinephrine and Tyramine

Won Shik Kim, M.D., Jae Whan Jung, M.D., Kum Suk Jang, M.D.,
Soon Pyo Hong, M.D. and Kun Kook Cho, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chosun University

Cheol Hee Choi, M.D. and Dong Yoon Lim, Ph., D.

Department of Pharmacology, College of Medicine, Chosun University

The effect of Pheniramine(Avil), a histaminergic-1 receptor blocking agent presently employed in treating various allergic diseases, on pressor actions of norepinephrine (NE) and tyramine (TR) was studied in the rabbit.

Pheniramine, when given into a femoral vein with a dose(3mg/kg) enough to block H₁-receptor, potentiated markedly the pressor responses of NE and TR.

The pressor action of NE augmented by pheniramine was not affected by additional administration of debrisoquin (adrenergic neuron blocker) or phenelzine (monoamine oxidase inhibitor) or desipramine (U₁-uptake blocker), while potentiated by additional treatment with chlorisondamine(ganglionic blocker) or reserpine (catecholamine depleter).

The hypertensive response of NE to phenelzine or desipramine was reinforced significantly by addition of pheniramine, but the response of NE in rabbits trea-

ted with reserpine or chlorisondamine or debrisoquin was not influenced by pheniramine—addition.

Elevation of blood pressure to TR potentiated by pheniramine was attenuated significantly by reserpine or desipramine, but not changed by phenelzine or debrisoquin. However, additional treatment with chlorisondamine made the significant augmentation of pressor action to TR after pheniramine.

Tyramine—induced response of blood pressure after pretreatment with reserpine or debrisoquin or chlorisondamine was not affected by pheniramine, but the response of blood pressure to TR caused by phenelzine or desipramine was enhanced markedly by pheniramine—treatment.

From the above experimental results, it is thought that the pressor effect of NE and TR potentiated by pheniramine is similar to that of debrisoquin, i.e. the sensitization of effector cell, and that central action of pheniramine can not ruled out.

緒 論

Pheniramin은 현재 臨床에서 allergic disease에 많이 常用되는 藥物이다⁵⁾. 一部 抗 histamine 劑가 norepinephrine과 epinephrine의 心脈管作用을 增強시킴이 報告되어 있으며²²⁾, Isaac과 Goth¹¹⁾는 norepinephrine에 對한 이들 抗 histamine 劑의 sensitization은 交感神經 支配組織의 amine 섭취의 妨害作用과 關聯性이 있다고 하였다. 또한 이들¹²⁾은 tripelenamine 및 chlorpheniramine이 norepinephrine의 昇壓反應을 增強시킴을 報告하고, 이같은 작용은 neuronal membrane에서 amine uptake를 抑制하므로써 受容體 周圍에 amine 蓄積의 증가로 惹起된다고 하였다. 그러나 pheniramine이 norepinephrine 승압반응에 미치는 영향과 作用機轉에 대해서는 알려진바가 적어 家兔를 이용하여 norepinephrine과 tyramine의 昇壓反應에 대한 영향을 검토하고, 그 作用機轉을 究明코자 본 실험에 착수하였다.

實驗材料 및 方法

1) 動物實驗方法

실험동물로는 體重 2~2.5kg의 成熱家兔를 性的區別 없이 使用하였으며, 麻酔는 urethane g/kg를 皮下로 주사하여 시행하였다. 一但 마취된 家兔는 動物園定台에 背位로 園定하고 endotracheal tube를 기관관에 삽입하여 호흡을 容易케 하였고 실험 終了時까지 加熱燈

을 照射시켜 체온을 一定하게 유지토록 하였다. 血압 측정은 一側의 頸動脈壓이나 一側 大退動脈壓을 blood transducer에 연결하여 physiograph (Beckman, or Narco system) 위에 描記하여 측정, 관찰하였다. 藥物투여는 一側 femoral vein에 가는 polyethylene tube를 삽입고정한후 이를 通하여 施行하였다. 실험에 使用한 抗凝劑로는 heparine-saline (400 Iu/ml)을 使用하였다.

2) 使用藥物

本 研究에 使用한 藥物로는 pheniramine maleate (avil®, 韓獨藥品), norepinephrine bitartrate (Sigma Co.) Tyramine HCL (Sigma Co.), Reserpine injection (亞州藥品), debrisoquin sulfate (Declinax® 종근당), phenelzine sulfate (Nardil® Parke-Davis), desipramine HCL (CIBA-GEIGY), chlorisondamine chloride (Ecolid, Sigma) 등이며 norepinephrine과 tyramine, reserpine을 제외하고는 0.9% saline에 용해한후 使用하였다. 또한 norepinephrine과 tyramine은 0.9% 산성 saline에 (PH=4.0) 용해시켜 使用하였으며 그 量은 base로 換算하였다.

實 驗 結 果

I) Pheniramine 投與후의 norepinephrine과 tyramine 昇壓反應의 影響;

실험操作과 迷走神經切斷 終了한후 約 30分 정도 기다렸다가 家兔의 血壓狀態가 어느정도 一定하게 安定 되었을때 藥物투여를 시작하였다. 먼저 norepinephr-

Table 1. Changes of the pressor action of norepinephrine and tyramine following pheniramine (3.0mg/kg, i. v.)-administration in whole rabbits

Agents	Dose (per kg)	Changes of Blood Pressure (mm Hg from pre-injection level)		Number of animal	Statistic significance
		BEFORE	AFTER		
Norepinephrine	0.3 ug	9.43±0.81	19.97±3.30	10	P<0.05
	1.0	20.29±4.16	38.26±8.24	10	P<0.05
	3.0	33.00±5.10	57.31±7.24	10	P<0.05
Tyramine	1.0 mg	15.33±1.89	19.75±3.02	10	P<0.05

"Before and after" represent changes of blood pressure induced by norepinephrine and tyramine before and after intravenous pheniramine-administration, respectively. Each value was compared with its corresponding control value statistically and described with Mean±S.E. in mm Hg.

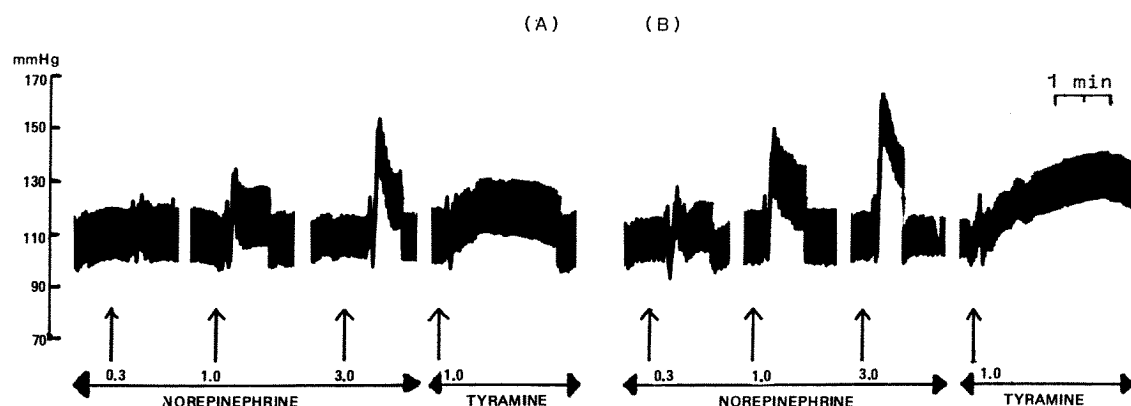


Fig. 1. The potentiation of the pressor responses induced by norepinephrine and tyramine after pheniramine-treatment. The whole rabbit 2.2kg(expt. No. 417). Between (A) and (B) pheniramine (3.0mg/kg) was given into a femoral vein. At arrow marks, the indicated doses of norepinephrine (0.3, 1.0 and 3.0 µg/kg) and tyramine (1.0mg/kg) were administered intravenously.

ine(以下 NE라略함)과 tyramine(以下 TR라略함)을 順次的으로 一定用量을 일정한 시간간격으로 投與하여 그 昇壓度를 관찰한 다음 pheniramine을 투여한 후 同一한 順序로 同一用量을 NE과 TR을 投與하여 나타난 血壓上昇率을 pheniramine 投與前値와 比敎의 察하였다. 먼저 NE 0.3, 1.0 및 3.0 µg/kg Iv와 TR 1.0 mg/kg Iv에 대한 昇壓反應度를 관찰하고 곧 이어서 pheniramine 3.0 mg/kg을 靜脈內로 투여하면 原血壓은 약간 上昇하나 거의 正常血壓을 維持하였다. 이 狀態에서 對照實驗때와 同一한 順序와 方法으로 NE과 TR을 投與하였다. 卽 pheniramine을 投與하기전 NE 0.3, 1.0 3.0 µg/kg Iv에서 血壓上昇度는 各各 9.43±0.81, 20.29±4.16, 33.00±5.10 mm Hg를 나타냈으며 TR 1.0mg/kg

iv에서는 15.33±1.89 mm Hg를 관찰하였다. 그러나 pheniramine 投與후에는 NE은 各各 用量에서 19.97±3.30, 38.26±8.24, 57.31±7.24 mm Hg를 그리고 TR의 경우는 19.75±3.02 mm Hg를 나타내어 有意性인 增加現象을 나타내었다. 이같은 結果는 統計的인로 NE과 TR 모두가 P<0.05로 有意한 增強現象을 볼 수 있었다(Table 1).

Fig. 1은 pheniramine에 의한 NE과 TR의 昇壓反應에 增強現象을 나타내는 代表的인 實驗의 한 例이다.

또한 Fig. 2는 Table의 結果를 綜合하여 도시한 것이다.

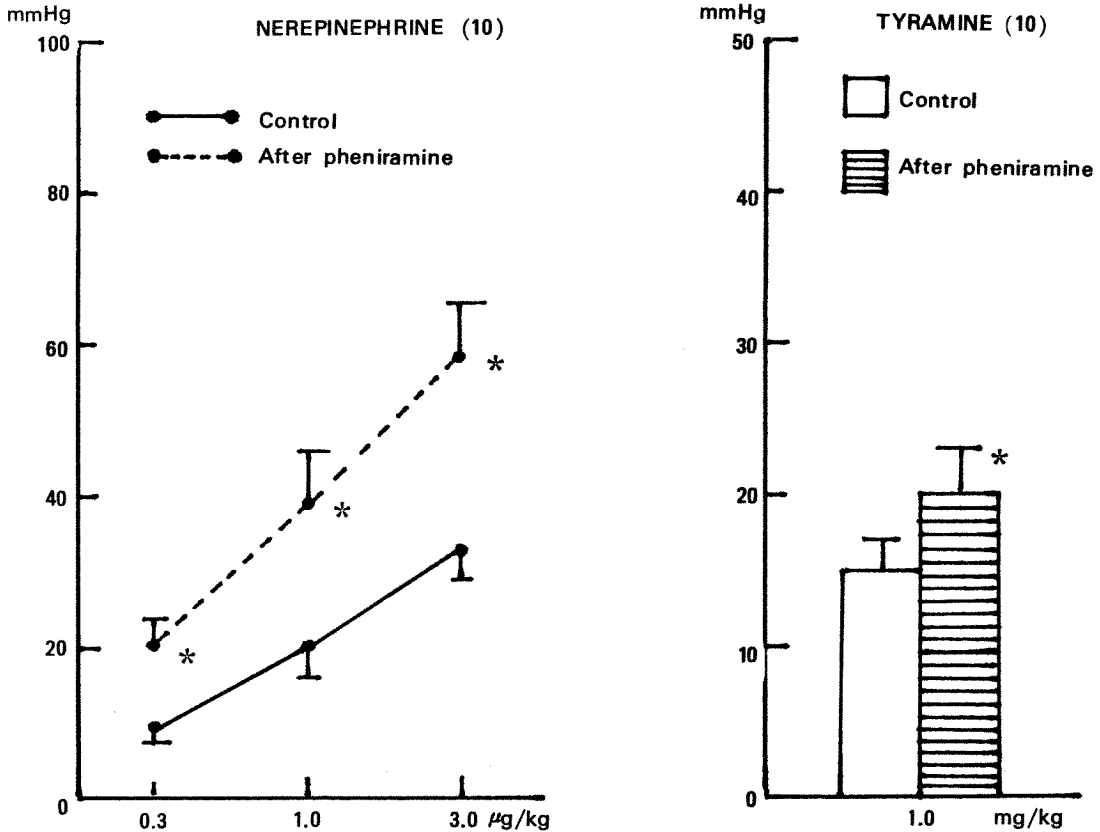


Fig. 2. Effects of pheniramine on the pressor responses of norepinephrine and tyramine. Pheniramine (3.0 mg/kg) was administered into a femoral vein after control responses of norepinephrine and tyramine ordinate: Pressor action above preinjection level in mmHg. Abscissa: doses of norepinephrine and tyramine. Vertical bars indicate standard errors of mean values. Numerals in brackets denote numbers of animal tried in this experiment. * $p < 0.05$.

II) Pheniramine의 NE 및 TR의 昇壓效果에 대한 기타 藥物과의 相互作用 ;

Pheniramine은 NE나 TR의 昇壓效果를 현저하게 增強시키는 것이 確實하다. 그러나 이런 增強作用이 어떠한 機轉에 의하여 惹起되는가를 檢討하기 위하여 NE나 TR의 縮血管反應이 이미 機轉이 알려진 몇가지 神經 차단藥物과 pheniramine과의 相互關聯性を 檢索하였다. 이 實驗은 먼저 pheniramine을 3.0 mg/kg 용량으로 靜脈內에서 注射하여 NE와 TR의 昇壓效果에 대한 영향을 관찰하고 既知機轉의 藥物을 追加로 투여한 후 나타나는 NE나 TR의 昇壓反應을 pheniramine 값을 對照值로 하여 비교검토하였다. 한편으로 逆順으로 既知藥物을 먼저 투여한 후의 NE 및 TR作用과 追加로 투여한 pheniramine에 의해서 나타난 NE와 TR값을 既知機轉 藥物値를 基準으로 평가하였다.

(1) Pheniramine 前處置한 家兎에 phenelzine 追加投與의 영향 ;

家兎에서 pheniramine 3.0 mg/kg를 靜脈內 投與한 후 NE 및 TR의 昇壓反應의 增強作用에 대해서, MAO inhibitor로 알려진 phenelzine⁴⁾을 投與하여 그 影響을 관찰하였다. 本 實驗에 使用한 phenelzine의 靜脈內 투여량은 5.0 mg/kg이었다. Pheniramine로 強化된 NE의 作用은 phenelzine 追加投與에 依하여 荷等の 영향을 받지 않았다. 즉, pheniramine 투여후의 NE 0.3, 1.0 및 3.0 μg/kgiv에서는 각각 13.55 ± 2.04 , 35.82 ± 5.86 , 47.64 ± 7.13 mmHg의 縮血管反應을 나타내었으나 phenelzine 投與후에는 각각 14.90 ± 1.36 , 36.93 ± 4.53 , 42.93 ± 4.50 mmHg의 血壓上昇度를 나타내었다. 이와 같이 有意性인 차이를 볼 수 없었다 (Fig. 3 left).

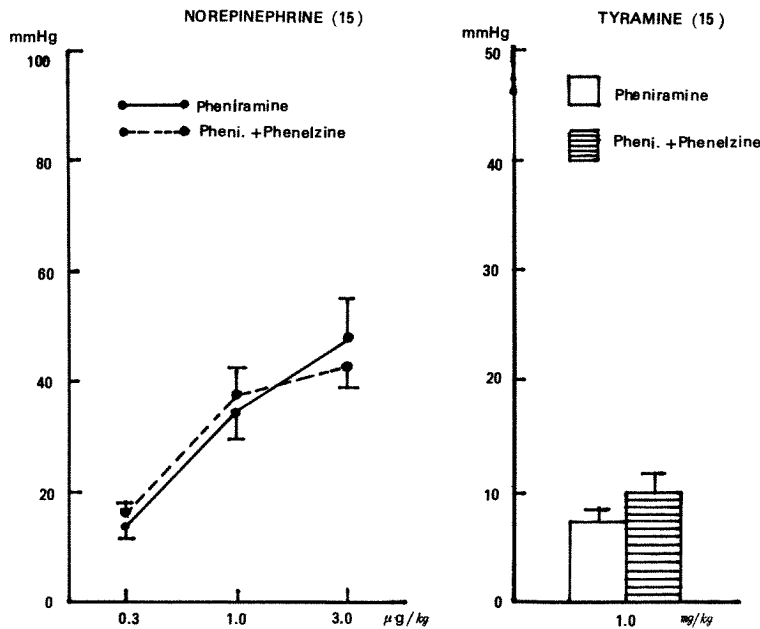


Fig. 3. Effects of additional administration of phenelzine in pheniramine-treated rabbits on the pressor responses of norepinephrine and tyramine. No significant difference was shown in this experiment. Other legends are same as in Fig. 2.

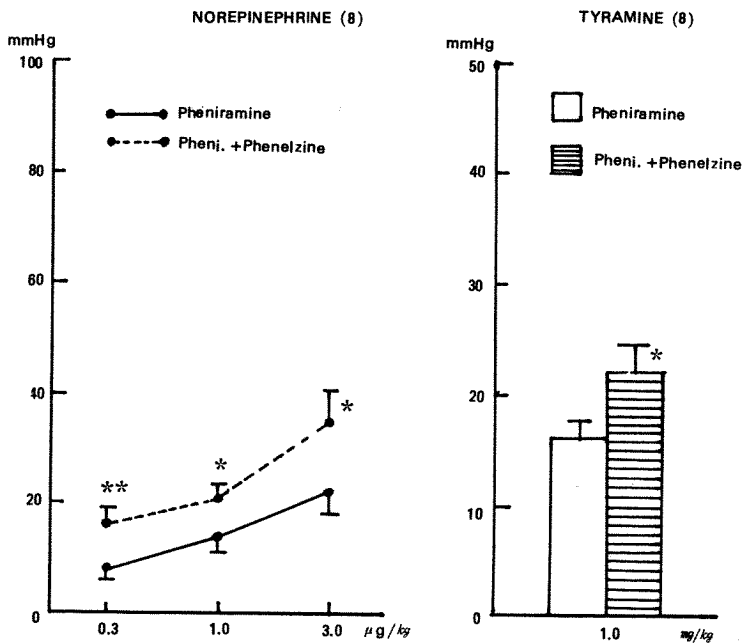


Fig. 4. Effects of additional administration of pheniramine in phenelzine-treated rabbits on the pressor responses of norepinephrine and tyramine. Phenelzine (5.0mg/kg) and pheniramine (3.0mg/kg) were given intravenously. Other legends are the same as in Fig. 2. *; $p < 0.05$, **; $p < 0.02$.

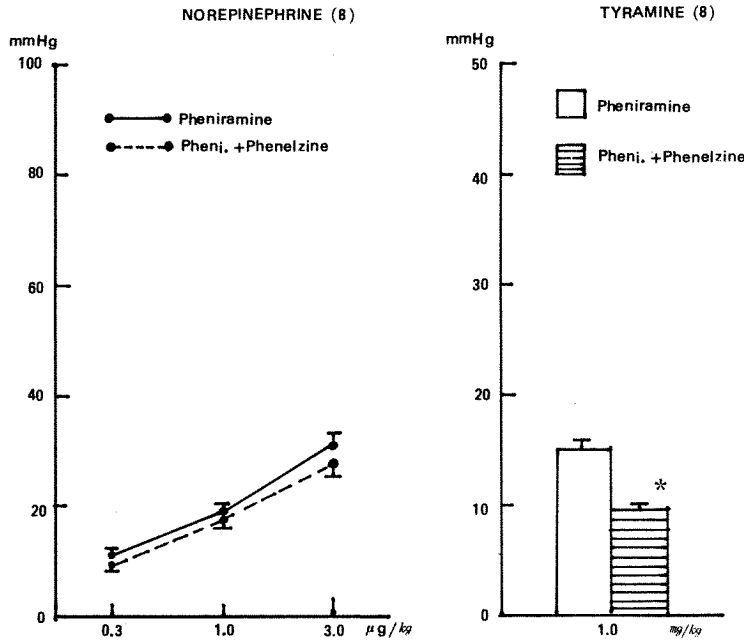


Fig. 5. Effects of additional administration of desipramine in pheniramine-treated rabbits on the pressor responses norepinephrine and tyramine. Desipramine (3.0 mg/kg) and pheniramine (3.0 mg/kg) were given into a femoral vein. Other legends are the same as in Fig. 2. *: $p < 0.05$.

또한 TR의 경우는 pheniramine 투여 후에는 TR 1.0 mg을 정맥내 투여시 7.4 ± 0.88 mm Hg의 상승反應을 보였으나 phenelzine 추가투여 후에는 9.79 ± 1.56 mm Hg로 약간 증강된 反應을 보였으나 統計的인 有意성을 볼 수 없었다 (Fig. 3 right).

(2) Phenelzine 前處置한 家兎에서 pheniramine 추가투여의 影響 ;

Phenelzine 5.0 mg/kg Iv 투여 約 90分 후에 NE 0.3, 1.0 및 3.0 μ g/kg Iv 시에 血壓上昇度는 各各 7.0 ± 1.34 , 13.5 ± 2.46 , 21.5 ± 3.80 mm Hg 였으나 pheniramine 투여 후에는 各各 15.25 ± 2.21 ($p < 0.02$), 20.38 ± 2.36 ($p < 0.05$), 34.75 ± 5.28 ($p < 0.05$) mm Hg로 統計的으로 有意性인 증강변화를 관찰할 수 있었다 (Fig. 4 left). 또한 TR 경우는 phenelzine 투여 후 TR 1.0 mg/kg Iv에서 16.0 ± 1.79 mm Hg 였으나, pheniramine 추가투여 후에는 21.7 ± 2.53 mm Hg ($p < 0.05$)로 뚜렷한 反應의 增進現象을 관찰하였다 (Fig. 4 right).

(3) Pheniramine 前處置 家兎에서 desipramine 추가투여의 影響 ;

Pheniramine 0.3 mg/kg Iv 한 후 NE 과 TR의 血壓反應을 관찰한 후 U_1 -uptake blocker인 desipramine⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹⁵⁾ 과의 相互關係를 檢討하였다. 먼저 pheniramine

투여 후 NE 0.3, 1.0, 3.0 μ g/kg Iv에서 各各 10.8 ± 1.22 , 19.2 ± 2.31 , 31.7 ± 2.07 mm Hg의 血壓上昇度를 나타냈으나, desipramine 3.0 mg/kg 추가투여 Iv 후에는 NE를 各各 9.74 ± 0.98 , 18.5 ± 1.73 , 28.9 ± 2.64 mm Hg로 有意한 변화를 볼 수 없었다 (Fig. 5 left). 그러나 TR의 경우는 pheniramine 투여 후에는 TR 1.0 mg/kg Iv에서 7.4 ± 0.88 mm Hg를 나타냈으나, desipramine 3.0 mg/kg 추가투여 후에는 4.8 ± 0.92 ($p < 0.05$) mm Hg로 오히려 현저한 減少現象을 관찰하였다 (Fig. 5 right).

(4) Desipramine 前處置 家兎에서 pheniramine 추가투여의 影響

먼저 desipramine 3.0 mg/kg Iv 후 NE 0.3, 1.0, 3.0 μ g/kg Iv에서 血壓上昇度는 各各 8.13 ± 1.44 , 14.00 ± 1.36 , 19.13 ± 3.33 mm Hg 였으나 pheniramine 추가투여 후에는 各各 11.75 ± 1.30 ($p < 0.05$), 20.73 ± 2.24 ($p < 0.05$), 30.50 ± 2.92 ($p < 0.05$)로 어느 用量에 있어서나 統計的으로 有意性있는 增進現象을 관찰하였다 (Fig. 6 left). 그러나, TR의 경우에 있어서는 먼저 desipramine 투여 후에는 TR 1.0 mg/Kg Iv에서 4.25 ± 0.88 mm Hg 였으나 pheniramine 0.3 mg/Kg 추가투여 후에는 5.64 ± 0.84 mm Hg로 약간 增進되는 듯 하였으나 有意한 변화는 볼 수 없었다 (Fig. 6 right).

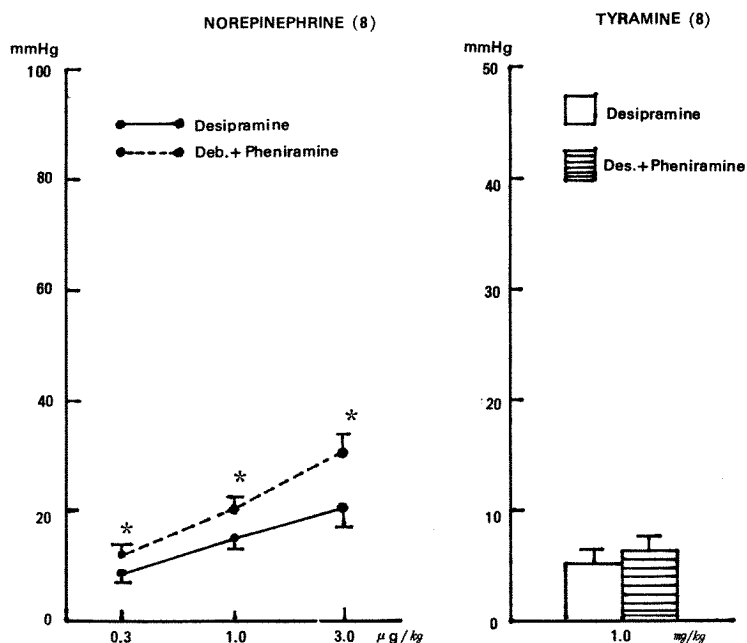


Fig. 6. Effects of additional administration of pheniramine in desipramine-treated rabbit on the pressor responses of norepinephrine and tyramine. Desipramine (3.0 mg/kg) and pheniramine (3.0 mg/kg) were given intravenously. Other legends are the same as shown in Fig. 2. *: $p < 0.05$.

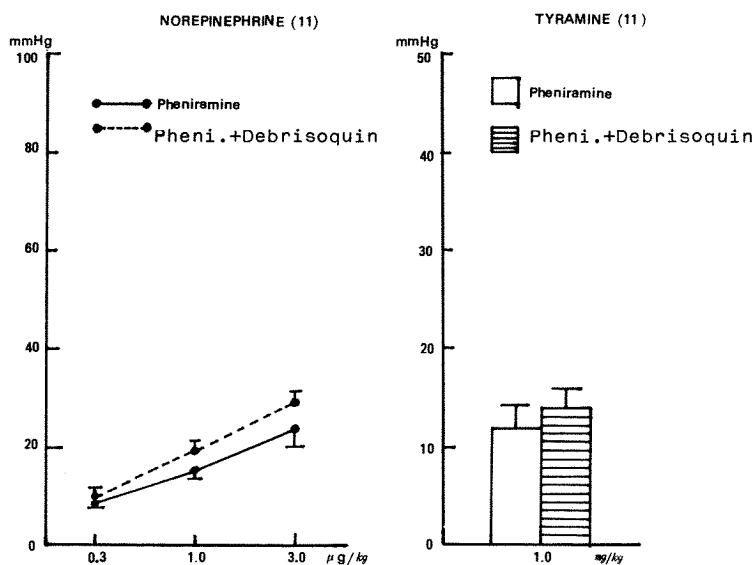


Fig. 7. Effects of additional administration of debrisoquin in pheniramine-treated rabbits on the pressor responses of norepinephrine and tyramine. Intravenous injection of debrisoquin (3.0 mg/kg) was done after observing the influence of pheniramine to the pressor action of norepinephrine and tyramine. About one hour after debrisoquin-administration the responses of blood pressure were monitored. The results are obtained from 11 rabbits. Significant differences in this experiment were not observed by comparing with their corresponding control values. Other legends are the same as in Fig. 2.

(5) Pheniramine 投與家兎에서 debrisoquin 追加投與의 影響 ;

Pheniramine 處置로 強化된 NE 과 TR의 昇壓反應을 관찰한후에 交感神經 neuron 차단제로 알려진 debrisoquin⁸⁾을 追加投與하여 相互關係성을 檢索하였다. 3.0 mg/kgIv 로 投與한 pheniramine 으로 增強된 NE과 TR의 昇壓效果는 debrisoquin 3.0mg/kgIv 를 追加投與해도 荷等の 有意한 變化를 관찰할 수가 없었다 (Fig. 7).

(6) Debrisoquin 前處置 家兎에서 pheniramine 追加投與의 影響 ;

Debrisoquin 으로 증강된 NE 와 TR 의 昇壓反應은 pheniramine 追加투여로 별다른 차이를 볼 수 없었다.

즉, debrisoquin 3.0mg/kgIv 후 NE 0.3, 1.0, 3.0 μ g/kgIv 에서 9.24 ± 1.85 , 14.13 ± 1.79 , 25.24 ± 2.51 mmHg 의 昇壓反應을 보였으나 pheniramine 3.0mg/kg를 追加투여후에는 各各 8.86 ± 1.15 , 15.23 ± 2.04 , 26.93 ± 2.37 mm Hg로 어느 用量에서나 통계적인 有意性은 볼 수 없었다 (Fig. 8 left). 또한 TR경우에는 debrisoquin 投與后 TR 1.0mg/kgIv 에서 13.47 ± 2.86 mm Hg 이었으나 pheniramine 追加投與후에는 12.84 ± 2.08 mm Hg로 하등의 變化를 볼 수 없었다 (Fig. 8 right).

(7) Pheniramine 前處置 家兎에서 chlorisondamine 追加投與후의 影響 ;

自健神經節遮斷劑인 chlorisondamine³⁾과의 상호關係을 검토코자한 실험으로 먼저 pheniramine 3.0mg/kg 정맥내 투여后 NE 0.3, 1.0, 3.0 μ gIv 및 TR 1.0mg/kgIv 에서 血壓上昇度는 各各 6.6 ± 0.33 , 8.6 ± 0.45 , 15.6 ± 0.33 mm Hg 및 17.6 ± 0.31 mm Hg를 나타냈으나 chlorisondamine 1.0mg/kgIv에서 各各 9.0 ± 0.45 ($p < 0.01$), 12.5 ± 1.12 ($p < 0.01$), 23.5 ± 0.61 ($p < 0.001$) mm Hg 및 19.5 ± 0.20 ($p < 0.01$) mm Hg를 보여 NE과 TR의 어느 用量에서나 그 昇壓反應이 현저히 增強됨을 볼 수 있었다 (Fig. 9 left and right).

(8) Chlorisondamine 前處置 家兎에서 pheniramine 追加投與후의 影響 ;

Chlorisondamine 1.0mg/kgIv 로 強化된 NE 과 TR의 昇壓反應은 pheniramine 3.0mg/kgIv 追加投與로 하등의 增強現象을 觀察할 수 없었다 (Fig. 10 left and right).

(9) Pheniramine 前處置 家兎에서 reserpine 追加投與의 影響 ;

이 實驗은 pheniramine 로 強化된 NE 및 TR 의 昇壓

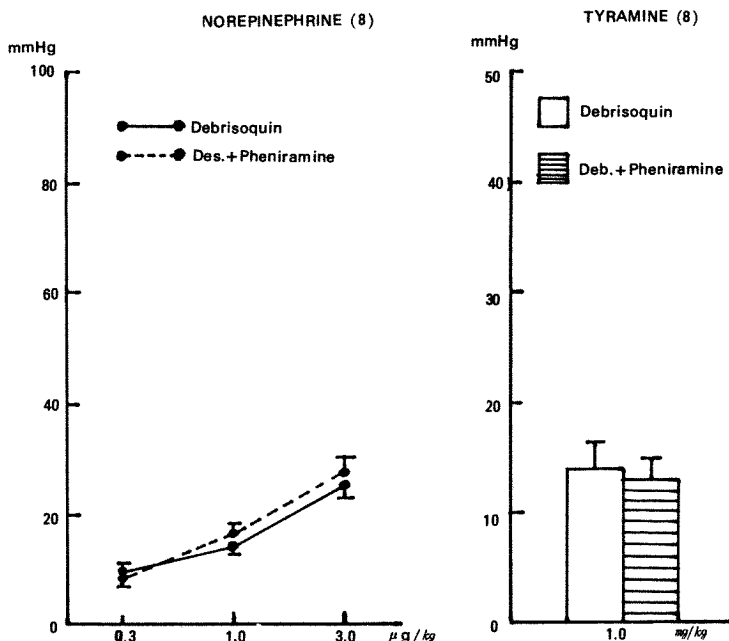


Fig. 8. Effects of additional administration of pheniramine in debrisoquin treated rabbits on the pressor action of norepinephrine and tyramine. Debrisoquin (3.0 mg/kg) and pheniramine (3.0 mg/kg) were given intravenously. Blood pressure was recorded about one hour following debrisoquin injection. No significant difference was observed in this experiment. Other legends are the same as in Fig. 2.

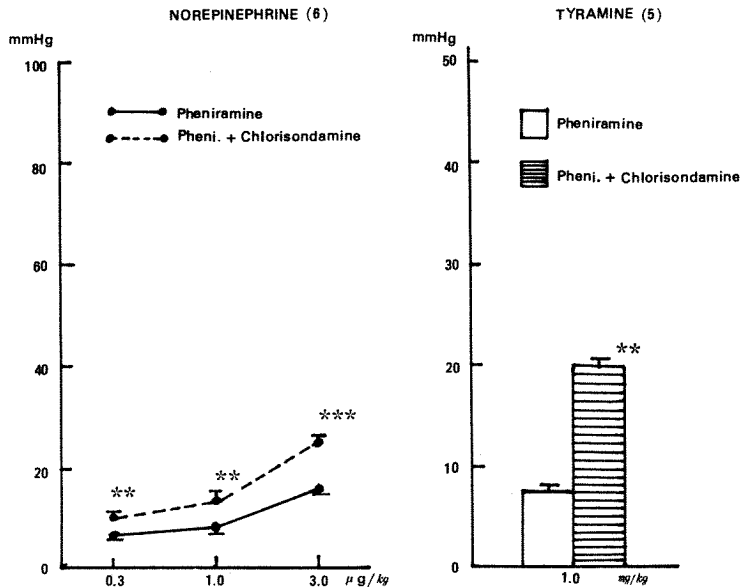


Fig. 9. Effects of additional administration of chlorisondamine in pheniramine-treated rabbits on the pressor responses of norepinephrine and tyramine. Chlorisondamine(1.0 mg/kg) and pheniramine (1.0 mg/kg) and pheniramine(3.0 mg/kg) were given into a femoral vein. Other legends are the same as shown in Fig. 2. ** ; $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

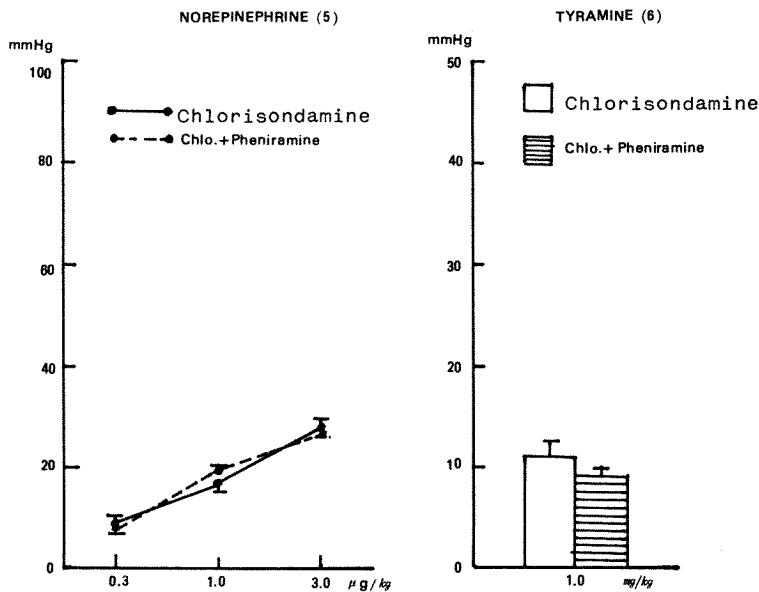


Fig. 10. Effects of additional administration of pheniramine in chlorisondamine-treated rabbits on the pressor responses of norepinephrine and tyramine. Pheniramine(3.0 mg/kg) and chlorisondamine(1.0 mg/kg) were injected into a femoral vein. No significant differences between these two groups was shown. Other legends are the same as in Fig. 2.

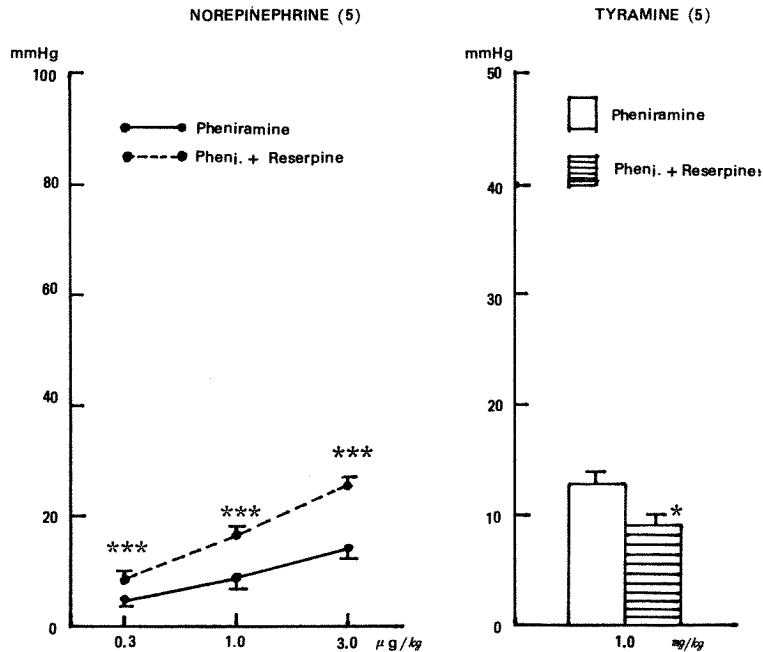


Fig. 11. Effects of additional administration of reserpine in pheniramine-treated rabbits on the pressor responses of norepinephrine and tyramine. Pheniramine (3.0 mg/kg) and reserpine (1.0 mg/kg) were given intravenously. Other legends are the same as in Fig. 2. *; $p < 0.05$, ***; $p < 0.001$.

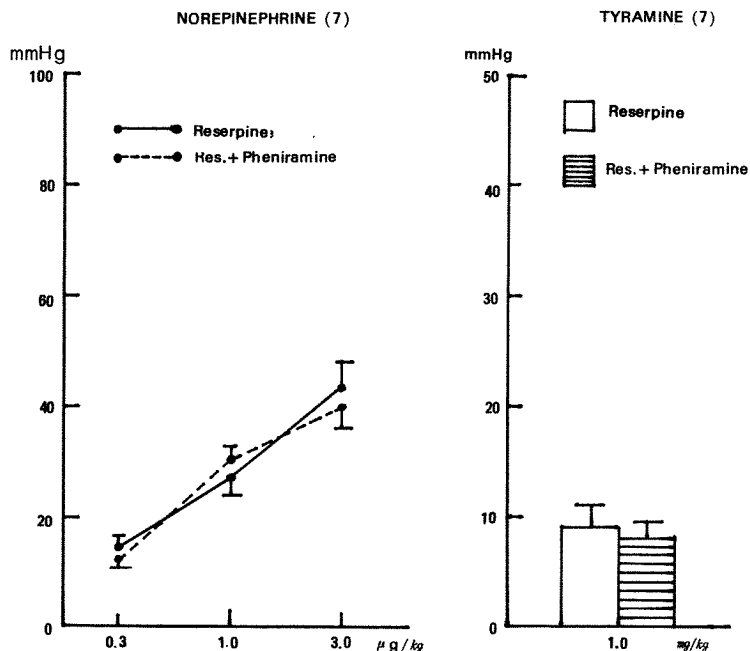


Fig. 12. Effects of additional administration of pheniramine in reserpine-treated rabbits on the pressor responses of norepinephrine and tyramine. Reserpine (1.0 mg/kg) was injected subcutaneously 24 hours before experiment and pheniramine (3.0 mg/kg) intravenously. There was no significance statistically between two groups. Other legends are the same as shown in Fig. 2.

反應을 관찰한 다음 pheniramine 3.0mg/kg/hr 로 注入하면서 reserpine 1.0 mg/kg 을 정맥내로 徐徐히 投與한 후 3시간이 지난 다음 施行하였다. Pheniramine 3.0 mg/Kg Iv 후 NE 0.3, 1.0, 3.0 μ g/Kg Iv 에서 各各 4.4 ± 0.25 , 7.6 ± 0.40 , 13.2 ± 0.58 mm Hg 의 血壓上昇度를 보였으나, reserpine 1.0mg/Kg Iv 후에는 6.75 ± 0.25 ($p < 0.01$), 16.25 ± 1.70 ($p < 0.001$), 24.25 ± 1.03 ($p < 0.001$) mm Hg 를 나타내어 어느 용량에 있어서 統計的으로 有意性인 增強現象을 관찰할 수 있었다 (Fig. 11 left). 그러나, pheniramine 에 의해 강화된 TR 1.0mg/Kg Iv 의 昇壓反應은 12.6 ± 1.03 mm Hg 였으나, reserpine 투여때는 오히려 감소되어 9.0 ± 0.75 mm Hg ($p < 0.05$)의 反應度를 나타내었다 (Fig. 11 right).

(10) Reserpine 前處置 家兎에서 pheniramine 追加投與의 영향;

Reserpine²¹은 全 組織內에서 catecholamine 저장소를 涵渴시켜 현저한 血壓低下를 나타내는 것으로 알려진 藥物로 1.0mg/kg 을 皮下로 實驗前 約 24時間前에 注射하였다. Reserpine 으로 처리한 家兎에서 強化된 NE 의 昇壓反應은 pheniramine 3.0mg/kg Iv 追加投與에 의해 어느 投與用量에서라도 더 以上 增強되지 않았다 (Fig. 12 left) TR 의 경우는 NE 와 마찬가지로 reserpine 전처치후 TR 의 昇壓反應은 pheniramine 追加投與로 아무런 變化를 관찰할 수 없었다 (Fig. 12 right).

考 察

Antihistaminic 로 널리 使用되는 pheniramine (Avil[®] 5)을 全身家兎의 靜脈內로 投與하였을때 norepinephrine 과 tyramine 의 昇壓反應을 有意性있게 增強시켰으며 이와같은 強化作用의 機轉을 追求코자 몇가지 既知의 藥物, 卽, phenelzine, desipramine, debrisoquin, chlorisondamine, reserpine 등과의 相互關聯性의 檢討하여 보았던바, pheniramine 에 依한 NE 과 TR 의 強化機轉은 debrisoquin 과 類似한 機轉, 卽, effector cell 의 sensitization 에 의한 것으로 思料되었으며, 一部 중추와의 연관성을 排除할 수 없었다. 그러면 NE 昇壓效果를 強化시킬 수 있는 因子를 보면, 크게 두가지로 분류할 수 있다. 즉, denervation 과 藥物에 의한 sensitization 이 있다. 또한 Trendelenburg 등¹⁹은 catecholamine 에 대한 supersensitivity 에는 두가지 形態 "presynaptic" supersensitivity 와 "postsynaptic" supersensitivity 가 존재한다고 하였다. 前者의 경우는 外科的으로 denervation 한 후에 일어나는 경우로써 denervation 48時間 내에 catecholamine 과 關聯 amine 類에 대하여 specific 하게 나타나는 것이다. 한편 후자의 경우는 surgical denervation 또는 decentralization

후에 수주일이 지난 다음 發生되는 경우이며 이때는 catecholamine 뿐만 아니라 acetylcholine 및 기타 유사한 効能藥에 대해서도 non-specific 하게 supersensitivity 를 일으킨다는 것이다. 다시 말해서 presynaptic supersensitivity 를 발생하는 것으로는 Cocaine^{19,20}, tricyclic antidepressant^{6,9,10,15}, imipramine, desipramine 과 같은 uptake mechanism 차단제와 MAO^D 나 COMT^D 억제제 등이 있으며 postsynaptic supersensitivity 를 일으키는 것으로는 reserpine¹⁹이나 交感神經節遮斷劑 處置後 나타나는^{17,21} decentralization 과 denervation¹⁹ 처리 장시간후에 나타나는 것이 있다. 또한 guanethidine 처럼 catecholamine uptake 을 방해할 뿐 아니라, 지속적인 supersensitivity 을 일으키므로 presynaptic 및 postsynaptic effects 를 다 가지고 있는 경우도 있다. 이와 關聯해서 TR 경우를 보면 reserpine 처리 장시간후나 uptake 를 차단하는 경우를 제외하고는 NE 과 같은 양상으로 強化가 일어날 것이다. 本 研究의 實驗結果를 觀察해 보면, 첫째 MAO의 強力한 抑制劑로 알려진 phenelzine 과의 關係를 檢討해 보았다. Phenelzine 投與후의 NE 과 TR 의 昇壓反應은 pheniramine 追加投與에 依하여 NE 과 TR 의 어느 用量에서나 有意性的인 增強現象이 일어났다. 이와같은 點은 phenelzine 과는 다른 機轉이 pheniramine 에 포함되어 있는 것으로 생각된다. 또한 이는 pheniramine 으로 強化된 NE 의 昇壓反應은 phenelzine 追加投與로 아무런 影響을 미치지 못한 點과 TR 의 昇壓反應이 有意性은 없으나 상당히 增強되는 現象을 나타낸다는 點은 이點을 더욱 뒷받침해 주고 있다. 만일 pheniramine 이 MAO inhibitor 로서 phenelzine 보다 큰 것이라면 TR 은 pheniramine 投與 後에는 어떠한 增強作用은 나타나지 않아야 할 것은 周知의 사실이다.

둘째로, uptake mechanism 를 방해하여 catecholamine 의 反應性을 增加시키는 것으로 알려진 desipramine^{9,10,15}에 의해서 強化된 NE 의 昇壓反應이 pheniramine 追加投與로 현저히 增強되었으나 pheniramine 으로 強化된 NE 의 反應은 desipramine 追加投與로 荷等の 影響이 없음은 pheniramine 의 NE 強化機轉이 uptake, 機轉의 遮斷作用 만으로는 해석하기가 困難하며 uptake, 遮斷作用 外에 다른 機轉이 內包되어 있을 可能性을 排除할 수 없다. 그 理由로는 完全히 uptake, 抑制에 의한 경우라면 두 약물의 投與順序에 關係없이 別影響이 없을 것이나 本 實驗에서는 desipramine 投與 後에 pheniramine 追加로 뚜렷한 強化現象이 나타났기 때문이다. 또한 TR 의 경우를 보면 pheniramine 로 強化된 TR 의 昇壓效果가 desipramine 追加投與로 현저히 抑制되는 것은 TR 은 uptake 이 抑制되어 作用點

에 도달하지 못한 결과로 생각된다. 따라서 desipramine 전처치하에서 pheniramine 추가投與로 TR의 昇壓反應이 증강됨은 확실히 pheniramine에는 uptake, 차단機轉이 存在할 可能性은 희박한 것으로 思料된다.

셋째로, reserpine과의 關係를 考察하면, 먼저 24 시간전에 處置한 reserpine에 依해 catecholamine을 최대한 高갈시킨 다음 NE의 昇壓效果가 현저히 增強됨을 볼 수 있었다. 이와같이 reserpine 前處置로 增強된 NE의 昇壓效果는 pheniramine 追加로 荷等の 變化를 볼 수 없었다. 이 點은 pheniramine의 作用이 reserpine의 作用과 類似함을 內包하고 있다고 생각되어진다. 한편으로 pheniramine로 前處置한 家兎에서 強化된 NE反應이 reserpine의 靜脈內 追加投與 約 3時間후에 뚜렷하게 強化됨은 pheniramine에는 reserpine이 所持하고 있는 다른 어떤 機轉이 缺與되어 있음을 意味한다. 다시 말하면 reserpine의 catecholamine depletion으로 인한 作用 卽, decentralization이나 自律神經遮斷作用(後述)에 의한 作用은 pheniramine이 所有하고 있으나 靜脈內로 投與한 reserpine에 의해서 나타나는 血中 catecholamine 濃度의 上昇에 基因한 NE 昇壓效果의 強化機轉은 갖고 있지 않는 것으로 思料된다. 또한 TR과의 關係를 살펴보면 reserpine 前處置로 나타난 TR의 昇壓效果는 pheniramine 追加投與로 荷等の 變化가 없음은 pheniramine의 作用이 reserpine과 類似한 것으로 생각할 수 있으나, pheniramine으로 強化된 TR의 昇壓反應이 reserpine 追加投與로 오히려 抑制됨은 이들의 強化機轉이 서로 同一하지 않음을 시사해 준다.

넷째로, 自律神經節遮斷劑⁹⁾로 알려진 chlorisondamine과의 相互關係性を 보면, chlorisondamine으로 強化된 NE와 TR의 昇壓效果는 pheniramine 追加投與해도 별다른 變化를 볼 수 없었다. 이 點은 pheniramine의 作用과 chlorisondamine의 強化機轉이 서로 類似한 것으로 思料되나, pheniramine으로 增強된 NE와 TR의 昇壓反應이 chlorisondamine 追加投與로 현저히 強化되는 現象을 나타낸 點은 서로 類似하다고 생각하기는 困難하다. 그러나 한편으로는 pheniramine의 強化機轉이 chlorisondamine과 同一하나 potency面에서 弱한 것으로도 생각할 수 있으나, 다른 한편으로는 chlorisondamine에는 pheniramine과 같은 作用機轉 外에 또다른 어떤 強化機轉이 內包되어 있을 可能性을 排除할 수 없다. 그런데 前述한 reserpine과의 關係와 지금까지 알려진 chlorisondamine의 NE와 TR에 대한 強化機轉을 關聯시켜 생각해 보면, 이들은 同一한 作用 卽, decentralization 후에 發生하는 superse-

nsitivity가 存在할 可能性을 完全히 排除하기는 困難하다.

다섯째로, debrisoquin과의 關係를 보면, debrisoquin으로 前處置한 家兎에서 強化된 NE와 TR의 昇壓反應은 pheniramine 追加投與로 더이상 增強되지 않았으며 또한 pheniramine으로 強化된 NE와 TR의 昇壓效果가 debrisoquin 追加投與로 별다른 影響을 觀察할 수 없었다. 이 點은 pheniramine의 NE와 TR의 強化機轉이 debrisoquin과 類似한 것으로 思料된다. 이 debrisoquin의 強化機轉은 bethanithidine과 비슷한 것으로 알려져 있으며⁸⁾ 또한 이 bethanithidine¹⁴⁾은 guanethidine과 類似한 機轉 卽, effector cell의 sensitization에 依한 것으로 생각되어진다. 다시 말하면 pheniramine이 血管, 平滑筋에 직접 作用하여 이를 sensitization하여 NE이나 TR의 昇壓作用을 強化시키는 것으로 思料되며 따라서 pheniramine을 投與받은 患者나 投與받을 환자에게는 NE나 TR 自體, 또는 TR이 함유된 食品, 例를 들면 cheese나 old wine 등의 攝取에 慎重한 注意를 要함을 提示해 주는 것으로 看做된다. 또한 이와같은 pheniramine의 強化機轉이 Isaac 등¹⁵⁾과 Gupta 등¹⁸⁾이 主張한 一部 抗 histamine의 uptake, 遮斷에 依한 것으로 生覺하기는 困難할 것 같다.

結 論

Pheniramine의 NE 및 TR의 昇壓效果에 미치는 影響을 家兎를 利用하여 檢討하였다. Pheniramine은 NE이나 TR의 昇壓效果를 有意性있게 增強시켰다. Pheniramine으로 增強된 NE의 昇壓反應은 debrisoquin, phenelzine이나 desipramine의 追加投與로 影響을 받지 않았으나, chlorisondamine, reserpine의 追加投與에 依해서는 더욱 增強되었다. Phenelzine이나 desipramine으로 強化된 NE의 昇壓反應은 pheniramine으로 追加處置하면 현저히 增強되었으며, reserpine, chlorisondamine, debrisoquin으로 前處置한 家兎에서는 NE의 昇壓效果는 pheniramine 追加投與로 아무런 影響을 받지 않았다. Pheniramine으로 強化된 TR의 昇壓反應은 reserpine이나 desipramine의 追加投與로 현저히 弱화되었으나, phenelzine이나 debrisoquin의 追加에 의해서는 별다른 變化를 볼 수 없었다. 그러나 chlorisondamine 追加投與에서는 뚜렷한 增強現象을 나타내었다. Reserpine, debrisoquin, chlorisondamine 등으로 前處置한 家兎에서 pheniramine을 追加投與時 TR의 昇壓反應에는 별다른 變化를 볼 수 없었으며 ph-

enelzine이나 desipramine 등으로 前處置한 家兎에서는 pheniramine의 追加投與는 TR의 昇壓反應을 增強시켰다. 以上の 實驗結果로 보아 pheniramine에 依한 NE과 TR의 昇壓效果의 增強作用은 debrisoquin과 類似한 作用 卽, effector cell의 sensitization에 의한 것으로 思料되나 중추의 介在性을 完全排除할 수는 없었다.

REFERENCES

- 1) Gilman AG, Goodman LS and Gilman A : *The Pharmacological basis of therapeutics*, 6th Ed. p. 108, MacMillan Publishing Co New York 1980
- 2) *Ibid*, p.202
- 3) *Ibid*, p.215
- 4) *Ibid*, p.427
- 5) *Ibid*, p.622
- 6) Goth A : *Medical Pharmacology, Principles and Concepts*, 11th Ed. p.102, Mosby Co St Louis 1984
- 7) Altura BM and Zweifach BW : *Antihistamines and vascular reactivity*, *Am J Physiol* 209:545-549, 1965
- 8) Lim DY and Ko ST : *Influence of debrisoquin on the pressor effect of norepinephrine and tyramine in rabbits*, *Program the 29th Annual convention of the pharmaceutical society of Korea*, Abstract, p.63 1980
- 9) Titus EO, Matussek N, Spiegel HE and Brodie BB : *The effect of desmethylinipramine on uptake of dl³-H-norepinephrine in heart*, *J Pharmacol Exp Ther* 152:469-477, 1966
- 10) Herting G, Axelrod J and Whithy LG : *Effects of drugs on the uptake and metabolism of ³H-norepinephrine*, *J Pharmacol Exp Ther*, 134:146-153, 1961
- 11) Isaac L and Goth A : *Interaction of antihistaminics with norepinephrine uptake: A cocaine-like effect*, *Life Sci*, 4:1899-1904, 1965
- 12) Isaac L and Goth A : *The mechanism of the potentiation of norepinephrine by antihistaminics*, *J Pharmacol Exp Ther*, 156:463-468, 1967
- 13) Johnson GL and Kahn JB JR : *Cocaine and antihistaminic compounds: Comparison of effects of some cardiovascular actions of norepinephrine, tyramine and bretylium*, *Pharmacol Exp Ther*, 152:458-468, 1966
- 14) Kim KH : *Influence of bethanidine on pressor actions of norepinephrine and tyramine in rabbits*, *Yak Hak Hoeji*, 22:148-156, 1978
- 15) Iversen LL : *Uptake mechanism for neurotransmitter amines*, *Biochem pharmacol*, 23:1937, 1974
- 16) McNeil JH and Brody TM : *The effect of antihistaminics, cocaine and reserpine on amine-induced rat cardiac phosphorylase activation*, *J Pharmacol Exp Ther*, 152:478-487, 1966
- 17) Emmelin N : *Supersensitivity due to prolonged of ganglion-blocking compounds*, *Brit J Pharmacol*, 14:229-234, 1959
- 18) Gupta SP and Singh P : *Effect of molecular size on inhibition of synaptosome uptake by antihistaminic pheniramines*, *Indian J Biochem Biophys*, 19:143-144, 1982
- 19) Trendelenburg U : *Mechanisms of supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines*, *Pharmacol Rev*, 18:629-640, 1966
- 20) MacMillan WH : *A hypothesis concentrating the effect of cocaine on the action of sympathomimetic amines*, *Br J Pharmacol*, 14:385, 1969
- 21) Fleming WW : *Nonspecific supersensitivity of the guinea pig ileum produced by chronic ganglionic blockade*, *J Pharmacol Exp Ther*, 162:277-285, 1968
- 22) Yonkman FF, Chess D, Mathieson R and Hansen N : *Pharmacodynamic studies of new antihistamine agent, N-Pyridyl-Nbenzyl-N-dimethylethylene diamine HCl and pyribenzamine HCl*, *J Pharmacol Exp Ther*, 87:256-264, 1946