

## 흰쥐에서 측뇌실내 Imipramine이 혈압에 미치는 영향 및 그 기전에 관하여\*

조선대학교 의과대학 생리학교실

윤평진 · 최효섭 · 염철호

= Abstract =

### Central Hypotensive Effects of Imipramine in Anesthetized Rats

Pyung Jin Yoon, Hyo Sub Choi, Cheol Ho Yeum

Department of Physiology, College of Medicine, Chosun University, Kwangju, Korea

**Background** : One of prominent cardiovascular effects of imipramine is postural hypotension. The present study was to verify whether imipramine has a central hypotensive action and further to investigate its mechanism of action.

**Methods** : Rats(male, Sprague-Dawley) weighing 250-300g were anesthetized with pentobarbital sodium(50mg/kg, ip). Imipramine was administered into the left lateral cerebral ventricle. Mean arterial pressure(MAP) and heart rate(HR) were continuously monitored from the right femoral artery.

**Results** : Intracerebroventricular(icv) imipramine(3 $\mu$ mol/kg) caused decreases in MAP without significant alterations in HR, of which safety dose-range was very narrow. 1 $\mu$ mol/kg did not affect MAP and 10 $\mu$ mol/kg caused deaths of animals within 10min. Intravenous infusion of the same dose(3 $\mu$ mol/kg) of imipramine caused only a transient hypotension within 5min. Hexamethonium-treated(1mg/kg/min) rats did not respond to icv imipramine. Regitine pretreatment(2mg/kg, iv) prevented the hypotensive response to icv imipramine. Yohimbine pretreatment(500 $\mu$ g/kg, icv) not only blocked the hypotensive effect, but it caused a transient pressor response to icv imipramine.

**Conclusions** : These results indicate that imipramine has a separate hypotensive effect which is mediated through central  $\alpha_2$ -adrenoceptors.

**KEY WORDS** : Imipramine · Blood pressure · Yohimbine · Central hypotensive action.

## 서 론

Imipramine을 비롯한 삼환계 약물들은 지난 30여년간 우울증 치료에 성공적으로 사용되어 왔다<sup>1)</sup>. 그러나 이들 약물들을 장기간 사용할 때에는

\*이 논문은 1991학년도 조선대학교 학술연구비에 의하여 연구되었음.

구강건조, 수정체 조절작용 곤란, 변비나 오줌의 방광내 저류 등 주로 자율신경 지배하의 기능들에 대한 부작용이 흔히 일어난다. 따라서 이러한 부작용은 임상가들의 주요한 관심의 대상이 되었고 그 나타나는 기전에 관한 많은 연구보고가 있다. 그러나 그외에도 흔하지 않으나 나타날 수 있는 부작용들은 때로 심각한 결과를 초래할 수 있음에도

관심의 대상에서 벗어나 있는 듯하다. 그러한 것들 가운데 하나가 심맥관계 효과인데 특히 노인환자에서 두드러지며<sup>3,4)</sup>, 약물들의 과용량(overdose)에 의한 치사는 대부분 심맥관계 부작용에 기인한다고 한다<sup>5)</sup>.

삼환계 약물들 가운데에서도 imipramine의 심맥관계 효과가 가장 잘 알려져 있고 그 부작용은 체위성 저혈압, 심 전도속도 지연, 강력한 부정맥 등이다<sup>3)</sup>. 최근 하<sup>6)</sup>는 삼환계 약물의 체위성 저혈압에 주목하고 imipramine등이 적출 말초혈관계에 직접 이완효과가 있음을 관찰하였다. 그러나 우울증 치료제로서 삼환계 약물들이 주로 중추신경계에 대한 작용의 결과임을 고려한다면 심맥관계 부작용도 말초에 대한 직접효과와는 별개로 중추신경계를 경유하는 또다른 기전이 있을 가능성을 배제할 수 없다.

특히 뇌의 catecholamine이 소실된 경우에는 imipramine이 reserpine을 길항할 수 없음을 고려하면<sup>7)</sup> 중추신경계를 통하는 기전이 있을 뿐 아니라 imipramine 효과가 나타나려면 온전한 catecholaminergic system의 존재가 필요함을 암시한다. 즉 중추신경계에서 imipramine은 catecholaminergic system과 어떠한 상호작용에 의하여 혈압에 영향을 미칠 개연성이 있을 것으로 생각된다.

저자들은 본 연구를 통하여 imipramine이 말초 조직에 대한 직접작용과는 별도의 중추신경계를 통한 효과가 있는가를 조사하고 나아가서는 그 작용기전을 탐색하여 흥미있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 대상 및 방법

실험대상은 본 실험실에서 번식 사육한 Sprague-Dawley 흰쥐 수컷(250~300g)을 사용하였다. Pentobarbital 마취하에 우측 고동맥과 고정맥에 PE60 도관을 삽입하여 각각 지속적으로 혈압과 심박수를 측정하고 약물을 주입하는 경로로 삼았다. 뇌실내 약물 투여는 왼쪽 측뇌실을 이용하였고 실험이 끝난 후 파란색 염료를 주입하여 약물이 제대로 들어갔는지의 여부를 확인하였다. 실험조작이 끝난 후 1시간 쯤 기다려 동물의 혈압이 안정되었을 때 약물을 주입하도록 하였다.

사용한 약물은 imipramine(Sigma), yohimbine(Sigma), regitine(Ciba), hexamethonium(Sigma) 등이었다. Imipramine과 yohimbine의 뇌실내 주입은 10 $\mu$ l의 용량으로 서서히 하였다. Regitine의 정맥내 주입은 0.2ml 이내로 5초에 걸쳐 하였으며, hexamethonium은 5 $\mu$ l/min의 속도로 지속적 주입하였다.

## 결 과

### 1. 측뇌실내 Imipramine의 혈압에 미치는 효과

뇌실내 imipramine은 투여량에 따라 1 $\mu$ mol/kg에 의하여서는 유의한 혈압내림을 보이지 않으나 3 $\mu$ mol/kg는 20분에 까지 유의한 혈압내림을 보였고, 10 $\mu$ mol/kg는 주입직후부터 혈압을 내려 8~11분에 예외없이 동물을 죽음에 이르게 하였다.

한편, imipramine 1 $\mu$ mol/kg의 정맥내 투여는 혈압에 아무런 영향을 미치지 않았으며, 3 $\mu$ mol/kg는 주입후 5분이내에만, 그리고 10 $\mu$ mol/kg는 주입후 1시간까지도 유의한 혈압내림효과를 보였다. 그림 1은 3 $\mu$ mol/kg의 imipramine을 각각 뇌실내에 또는 정맥내에 주입하였을 때 주입후 시간에 따른 혈압을 보인 것이다.

혈압과 동시에 측정한 심박수는 측뇌실내 투여시에나 정맥내 투여시에나 유의한 변화를 보이지

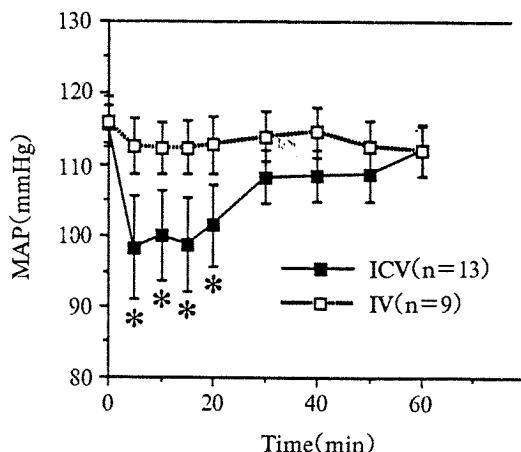


Fig. 1. Effects of intracerebroventricular(ICV) and intravenous(IV) imipramine on the mean arterial pressure(MAP). At time 0, imipramine was administered(3 $\mu$ mol/kg) intracerebroventricularly or intravenously. \*p<0.05, compared with 0min value.

않았다(그림 2).

## 2. Imipramine의 혈압내림 효과에 미치는 Hexamethonium 또는 Regitine의 영향

Hexamethonium을 지속적으로 정맥내에 주입(1 mg/kg/min)하면 혈압은 낮아져 일정하게 유지되었다. 이때에 imipramine을 측뇌실내에 주입하면 혈압은 아무런 영향을 받지 않고 imipramine의 혈

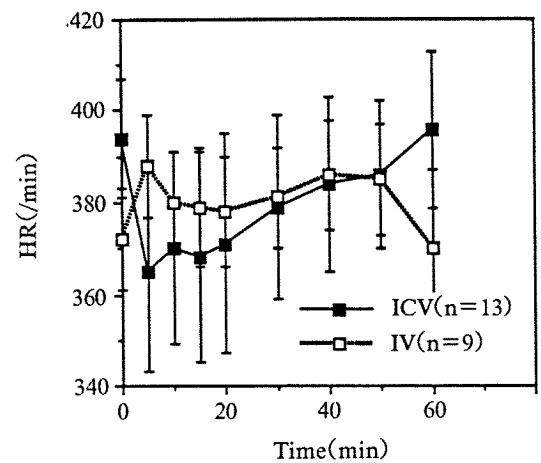


Fig. 2. Effects of intracerebroventricular(ICV) and intravenous(IV) imipramine on the heart rate (HR). At time 0, imipramine was administered (3 $\mu$ mol/kg) either intracerebroventricularly or intravenously.

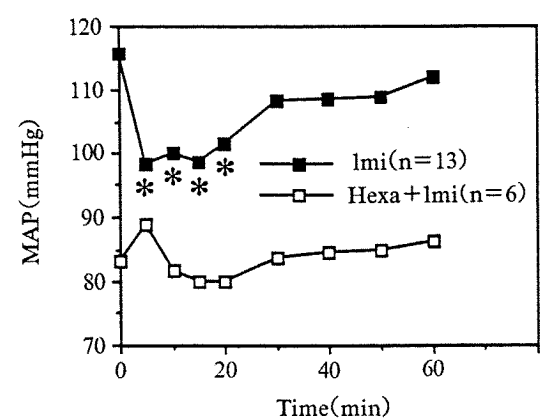


Fig. 3. Effects of hexamethonium pretreatment on the hypotensive effect of imipramine(3 $\mu$ mol/kg, icv). Hexamethonium was begun 15min before icv injection of imipramine and continued throughout the experiment (1mg/kg/min, iv). \* $p$ <0.05, compared with 0 min value.

압내림 효과가 차단되었다(그림 3). 또한  $\alpha_1$ -adrenoceptor 차단제인 regitine(2mg/kg)을 정맥내 주입한 후 imipramine(3 $\mu$ mol/kg)을 측뇌실내에 주입하더라도 혈압은 유의한 변화를 보이지 않았다(그림 4).

## 3. Imipramine의 혈압내림 효과에 미치는 Yohimbine의 영향

측뇌실내에 yohimbine을 처치하고 15분후에 imipramine을 주입하면 혈압은 일시적으로 상승하였

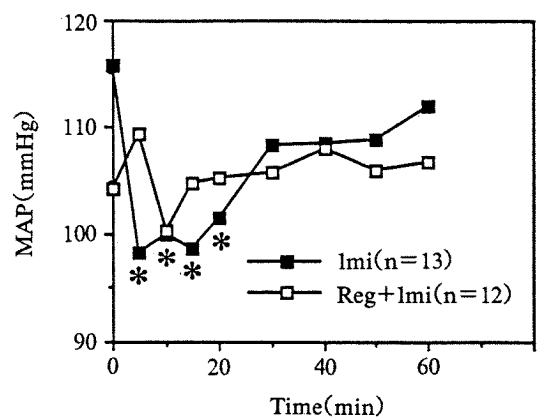


Fig. 4. Effects of regitine pretreatment on the hypotensive effect of imipramine(3  $\mu$ mol/kg, icv). Regitine(2mg/kg, iv) was administered 15min before the imipramine. \* $p$ <0.05, compared with 0 min value.

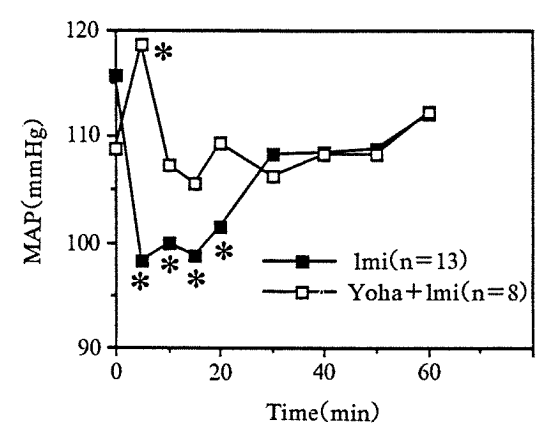


Fig. 5. Effects of yohimbine pretreatment on the hypotensive effect of imipramine. Yohimbine (500 $\mu$ g/kg, icv) was administered 15min prior to the imipramine(3 $\mu$ mol/kg, icv). \* $p$ <0.05, compared with 0min value.

다가 곧 회복되었으나 낮아지지 않고 유의한 변화를 보이지 않았다(그림 5).

## 고 안

Imipramine이 혈압내림 효과를 나타냄은 널리 알려져 있으나 그 기전은 아직 확실치 않은 듯하다. 혈압을 결정짓는 인자는 심박출량과 말초저항이므로 혈압내림 효과는 이 가운데 하나 또는 둘이 모두 변화한 결과로 일어난 것임은 이를 나위가 없겠으나 이 약물이 주로 체위성 저혈압을 일으킨다는 점을 고려한다면 혈관내 혈액의 저류를 그 가능한 기전으로 생각해 볼 만하다. 실제로 하<sup>6)</sup>는 적출혈관 표본에 대한 여러가지 삼환계 약물들의 효과를 조사하고 이 약물들에 의한 직접적인 혈관이완 효과가 있음을 보고하여 삼환계 약물의 말초작용 기전의 하나를 밝힌 바 있다. 본 연구는 이러한 말초기전과 달리 중추신경계를 경유하는 작용기전이 있는가를 밝히고자 한 것이다.

즉 뇌실내에 투여한 imipramine은 심박수의 유의한 변동없이 혈압내림 효과를 내었다. 그러나 이때에 imipramine이 생리적 지표의 변화를 일으키는 용량범위는 매우 좁았다. 즉 체중 kg당 1  $\mu\text{mol}$ 은 혈압에 유의한 변화를 내지 않고 3  $\mu\text{mol}$ 은 20분 정도까지 유의한 혈압내림을 나타내었으며 10  $\mu\text{mol}$ 은 투여후 혈압이 점차 내려가 예외없이 10 분내외에 동물을 죽음에 이르게 하였다.

임상적으로도 imipramine이나 amitriptyline등은 안전한 치료용량 범위가 다른 항우울제인 phenothiazine에 비하여 훨씬 좁고 대량 사용시에는 빈번하게 부작용을 일으킴이 알려져 있다<sup>5)</sup>. 또한 imipramine에 의한 심맥관계 부작용은 통상 치료용량을 사용했을 때에도 잘 볼 수 있으며, 큰 용량을 쓸 때에는 생명을 위협할 수 있음이 보고되어 있다<sup>8-10)</sup>.

한편 측뇌실내에 투여한 것과 같은 3  $\mu\text{mol/kg}$ 의 정맥내 투여시에는 투여후 5분이내에만 혈압내림 효과를 낼 뿐이며 10  $\mu\text{mol/kg}$ 의 정맥내 투여는 즉시 혈압을 내려 1시간까지도 유의한 내림을 유지하였다. 따라서 본 실험에서 측뇌실내에 투여한 imipramine의 혈압내림 효과는 중추성 기전에 의한 것임을 알 수 있었다.

중추성 기전에 의해 나타나는 혈압내림 효과는 그 원심성 기전으로서 신경계 또는 내분비계의 작용을 생각할 수 있다. 신경계는 자율신경 및 부신수질 호르몬 기능의 변조를 통하여 혈압에 영향을 끼칠 수 있으며, 그리고 내분비기전으로는 vasopressin이나 natriuretic hormone, aldosterone등이 고려의 대상이 될 것이다. 이들 가운데에서 혈압이 내린 경우에 생각할 수 있는 호르몬으로서는 natriuretic hormone이다. 그러나 natriuretic hormone의 주된 효과는 신장의 배설을 통하여 순환기내 유효용적 감소에 기인한 혈압내림이므로 본 연구에서와 같이 약물주입후 신속히 나타나는 혈압내림 효과는 신경성 기전으로 보는 것이 타당하리라 생각된다.

실제로 뇌실내 imipramine의 혈압내림 효과가 hexamethonium 처치하에서 차단된 사실은 imipramine효과가 자율신경계를 통하여 일어남을 시사한다. 즉 hexamethonium을 지속적으로 주입하면 혈압이 일정한 수준으로 낮아져 유지되는데 이때에 imipramine을 뇌실내에 주입하더라도 혈압은 더이상 낮아지지 않았다. 따라서 imipramine효과는 중추신경계로부터 교감신경 긴장이 억제되거나 또는 부교감신경 활성이 항진된 결과라 할 수 있다. 그러나 뇌의 catecholamine이 소실된 경우에는 imipramine 효과가 나타나지 않는<sup>7)</sup> 사실로 보면 중추의 catecholaminergic pathway와 상호작용이 있음을 알 수 있다. 더욱이 regitine 처치하에서 imipramine의 혈압내림효과가 소실된 것은 그 말초기전이 말초 교감신경계 활성변화와 유관한 것임을 시사한다.

뿐만 아니라 측뇌실내 imipramine의 혈압내림 효과는 yohimbine 전처치에 의하여 차단되며 오히려 유의한 일시적인 혈압오름을 볼 수 있었다. 이는 imipramine의 작용기전이 clonidine과 유사함을 시사한 것이며, imipramine은 중추 catecholaminergic pathway의  $\alpha_2$ -adrenoceptor에 작용하여 catecholamine 유리를 억제함으로써 말초 교감신경 긴장을 떨어뜨리는 것으로 추측된다.  $\alpha_2$ -Adrenoceptor binding study 결과에 의하면 대부분의 항우울제들이 receptor 수에 변화를 많이 보고되어 있다<sup>11)</sup>. 그러나 본 실험과 같이 급성 주입한 경우에 receptor의 수가 급격히 변화하였다고 볼 수는 없을 것이며, imipramine이  $\alpha_2$  receptor에 agonist로서 작용한 결과일 것으로 추측된다. Imipramine과 구조

가 유사한 desmethylinipramine의 결합부위가 no-nadrenaline성 신경말단에 존재한다는 보고<sup>12)</sup>도 역시 imipramine은  $\alpha_2$ -adrenoceptor에 작용할 가능성을 뒷받침하는 것으로 추측된다.

이와 관련되어 삼환계 약물을 포함한 대부분의 항우울제들이 장기간 사용시  $\beta$ -adrenergic receptor 수를 감소시켰음이 보고되어 있다. Prejunctional  $\beta$ -receptor는 신경세포로부터 유리된 catecholamine에 의하여 활성화되어 'positive feedback loop'를 이룸<sup>13)</sup>을 고려하면  $\beta$ -receptor수의 감소는 이와 같은 loop를 억제할 수 있으리라 짐작된다. 그렇다면 그 결과는 역시 중추성 기전에 의하여 교감신경 긴장도를 떨어뜨리는 것이라 할 수 있다. 본 실험에서  $\beta$ -receptor와  $\alpha_2$ -receptor가 서로 관련되었다는 증거는 제시할 수 없으나 그들이 모두 중추에서 교감신경 긴장을 완화시키는 방향이라면 그 결과는 합목적적으로 서로 일치함을 볼 수 있다.

삼환계 항우울제의 치료용량 사용시에 보이는 주된 심독성은 빈맥 유발이다. 이는 이들 약물이 norepinephrine uptake 억제를 일으켜 심장 교감신경 효과가 항진되거나 또는 미주신경의 서맥효과에 atropine과 비슷한 억제효과를 내기 때문에 일어나는 것으로 추리되고 있다<sup>14-16)</sup>. 그러나 근래에는 도리어 삼환계 항우울제가 심장에 대하여 두 가지의 중요한 잇점이 있음도 알려지게 되었다. 즉 심실 세동을 없애주며 허혈 심장에 측부 순환을 증가시킨다는 것이다<sup>17)</sup>. 또한 종전에 삼환계 약물이 치료용량으로도 이미 존재하는 부정맥을 악화시킨다고 인식되어 있는 것과는 달리 근래의 임상시험결과는 오히려 삼환계 약물들이 항부정맥(antiarrhythmic)효과가 있음을 보여주고 있다<sup>18,19)</sup>.

이와 같이 삼환계 약물들의 심장효과는 뚜렷하지 않을 뿐 아니라 통계적으로 유의한 심박수 변동을 보이더라도 임상적으로 중요한 의의는 없다고 알려져 있다<sup>3)</sup>. 이 연구에서 imipramine은 측뇌실내 투여에 의하여 심박수의 유의한 변화를 내지 않았다. 연구자에 따라 심박에 미치는 효과가 서로 다른 것은 개체의 교감신경 긴장이 어떻게 다른가에 따른 것으로 인식되어 있으나<sup>20-22)</sup> 아직 확실치 않다.

## 요 약

### 연구배경 :

임상적으로 우울증 치료에 사용되고 있는 imipramine을 장기간 사용시 심맥관계에 대한 부작용으로 나타나는 혈압내림효과의 중추성 작용기전을 밝히고자 하였다.

### 방 법 :

마취한 흰쥐에서 imipramine의 측뇌실내 투여가 혈압 및 심박수에 미치는 영향을 관찰하고 나아가서 이 효과에 대한 몇가지 자율신경성 약물의 영향을 조사하였다.

### 결 과 :

1) 뇌실내 imipramine은 투여량에 따라 1 $\mu$ mol/kg에 의하여서는 혈압에 유의한 변화를 보이지 않으나 3 $\mu$ mol/kg는 20분에 까지 유의한 혈압내림을 보였고, 10 $\mu$ mol/kg는 주입직후부터 혈압을 내려 10분내외에 예외없이 동물을 죽음에 이르게 하였다.

2) 혈압과 동시에 측정된 심박수는 유의한 변화를 보이지 않았다.

3) Hexamethonium을 지속적으로 정맥내에 주입하면서 imipramine을 측뇌실내에 주입하면 imipramine의 혈압내림 효과가 차단되었으며, regitine 전처치하에서도 imipramine의 효과는 소실되고 혈압은 유의한 변화를 보이지 않았다.

4) 측뇌실내에 yohimbine을 처치한 후 imipramine을 주입하면 혈압은 도리어 일시적으로 상승하였으나 곧 회복되었다.

### 결 론 :

이상의 실험성적으로 보아 imipramine은 중추  $\alpha_2$ -adrenoceptor에 작용하여 말초교감신경 긴장을 억제함으로써 혈압을 내리는 것으로 사료된다.

## Reference

- 1) Morris JB and Beck AT : *The efficacy of antidepressant drugs. Arch ger Psychiatry* 30 : 667, 1974
- 2) Klein DF, Gittelman R, Quitkin F and Rifkin A : *Review of the literature on mood-stabilizing drugs.*

- In : Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders. 2nd ed. p283, Baltimore and London, Williams and Wilkins, 1980*
- 3) Jackson WK, Roose SP and Glassman AH : *Cardiovascular toxicity and tricyclic antidepressants. Biomed Pharmacother* 41 : 377, 1987
  - 4) Moller M, Thayssen P, Kragh-Sorensen P, Pedersen OL, Kristensen GB, Bjerre M, Benjaminsen S and Gram LF : *Mianserin : cardiovascular effects in elderly patients. Psychopharmacol* 80 : 174, 1983
  - 5) Williams Jr RB and Scherter C : *Cardiac complications of tricyclic antidepressant therapy. Ann Intern Med* 74 : 395, 1971
  - 6) 하형욱 : 삼환계 및 사환계 항우울제의 혈압내림 효과 및 그 기전에 관하여. 전남대학교 대학원 박사학위 청구논문, 1990
  - 7) Wilson A and Schild HO : *Applied Pharmacology. p297, Boston, Little, Brown & Company, 1968*
  - 8) Jefferson JW, Greist JH, Clagnaz PJ, Eischens RR, Marten WC and Eversen MA : *Effect of strenuous exercise on serum lithium level in man. Am J Psychiatry* 139 : 1593, 1982
  - 9) Burrows GD, Vohra J, Hunt D, Sloman JG, Soggins BA and Davies B : *Cardiac effects of different tricyclic antidepressant drugs. Br J Psychiatry* 129 : 335, 1976
  - 10) Cassem N : *Cardiovascular effects of antidepressants. J Clin Psychiatry* 43 : 22, 1982
  - 11) Heninger GR and Charney OS : *Mechanism of action of antidepressant treatments : Implications for the etiology and treatment of depressive disorders. In : Psychopharmacology : The Third Generation of Progress. p535, New York, Raven Press, 1987*
  - 12) Raisman R, Sette M, Pimoule C, Briley M and Langer SZ : *High affinity [<sup>3</sup>H]desipramine binding in the peripheral and central nervous system : a specific site associated with the neural uptake of noradrenaline. Eur J Pharmacol* 78 : 345, 1982
  - 13) Majewski H and Rand MJ : *Prejunctional  $\beta$ -adrenoceptors and hypertension. TIPS* 5 : 500, 1984
  - 14) Giardina EGV, Johnson LL, Vita J, Bigger Jr and Brem RF : *Effect of imipramine and nortriptyline on left ventricular function and blood pressure in patients treated for arrhythmias. Am Heart J* 109 : 992, 1985
  - 15) Muller OF, Goodman N and Bellet S : *The hypotensive effect of imipramine hydrochloride in patients with cardiovascular disease. Clin Pharmacol Ther* 2 : 300, 1961
  - 16) Bowman WC and Rand MJ : *Textbook of Pharmacology. 2nd ed. p15, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1980*
  - 17) Manoach M, Varon D, Neuman M and Netz H : *Reduction of infarct size following acute coronary occlusion by augmenting collateral blood supply induced by infusion of tricyclic antidepressants. Heart Vessels* 3 : 80, 1987
  - 18) Thase ME and Perel JM : *Antiarrhythmic effects of tricyclic antidepressants. JAMA* 248 : 429, 1982
  - 19) Connolly SJ : *Efficacy and electrophysiology of imipramine in patients with ventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol* 53 : 516, 1984
  - 20) Branconnier RJ, Harto-Truax NE and Cole JO : *The effect of aging on the positive chronotropic response to amitriptyline. Psychopharm* 82 : 256, 1984
  - 21) Giardina EGV, Bigger JT, Glassman AH, Perel JM and Kantor SJ : *The electrocardiographic and antiarrhythmic effects of imipramine hydrochloride at therapeutic plasma concentrations. Circ* 60 : 1045, 1979
  - 22) Peet M, Tienari P and Jaskari MO : *A comparison of the cardiac effects of mianserin and amitriptyline treatment. Dis Nerv Syst* 38 : 697, 1977