

Cinnarizine을 Propranolol이나 Metoprolol과 병용할 때의 行動藥理學的 研究

許仁會·安炯洙*

中央大學校 藥學大學*·*柳韓洋行 中央研究所

(Received November 5, 1984)

Pharmacological Studies on the Behavioral Effects of Cinnarizine Coadministered with Propranolol or Metoprolol

In Hoi Huh and Hyung Soo Ann*

College of Pharmacy, Chung Ang University, Seoul 151 and

*Research Center, YuHan Corporation, Kyungkido 171, Korea

Abstract—The behavioral effects of propranolol (60mg/kg) and metoprolol (100mg/kg) each alone and coadministered orally with cinnarizine (100mg/kg) were investigated and compared with each of beta-blockers alone treated group in rodents. Propranolol showed depressive effects through locomotor activity, conditioned avoidance response, rota-rod test, traction test, and analgesic effect in mice. When combined with cinnarizine and propranolol, the behavioral depressive effect of propranolol was reduced comparing with propranolol alone treated group. However, metoprolol alone or combined with cinnarizine didn't showed any behavioral depressive effect so much as propranolol.

前報¹⁻³⁾에서 Ca^{2+} -拮抗劑인 cinnarizine을 β -遮斷劑 中 심장비선택성인 propranolol 및 심장선택성인 metoprolol과 병용시 β -遮斷劑에 의한 심박수의 감소가 억제되었다. 한편 혈압변화에 있어서는 propranolol과 병용시 혈압강하작용이 보다 증대되었으나 metoprolol과 병용시에는 단독투여시에 비해 뚜렷한 차이가 없음을 보고하였다. 이것은 cinnarizine과 propranolol을 병용시 propranolol 단독투여시보다 rat 심장의 수축력억제효과, β -수용체 차단효과 및 혈관평활근 수축억제효과 등이 증대된 반면에 cinnarizine과 metoprolol을 병용시에는 이노효과 및 isoproterenol의 혈압반응에 의한 β -차단 효과가 오히려 감소되었기 때문인 것으로 고려되었다. 한편 β -遮斷劑의 혈압강하기 전으로는 심박출량의 감소, renin분비의 억제 및 중추에 대한 영향등이 제시되고 있다.^{4,5)} 이중 중추에 대한 β -遮斷劑의 영향은 대뇌중에 β -遮斷劑가 충분한 농도로 존재시 혈관확장을 매개하는 β -수용체를 억제함으로써 중추의 교감신경 전도를 감소시켜 혈압강하작용의 한 요인으로 관련된다고 하였다.⁶⁾ 그러나 atenolol 같은 β -遮斷劑에 있어서는 뇌관문을 통과하지 못하지만 혈압강하작용을 나타내므로써 아직 β -遮斷劑의 강압기전중 중추에 대한 작용은 확인되지 못하고 있다. 한편 임상적으로 β -遮斷劑의 사용시 수면장애, 졸음, 피로, 정신착란, 우울 등의 중추신경계에 대한 억제효과가 부작용으로 제시되고 있다.⁷⁾ 또한 小阪⁸⁾등은 동물실험을 통하여 β -遮斷劑의 중추에 대한 효과를 검토한 바 propranolol의 경우 현저히 억제작용을 나타내나 atenolol에서는 미약하였다고 보고한 바 있다.

이에 심장선택성 β -遮斷劑인 metoprolol의 중추에 대한 영향을 propranolol과 비교하고 또한 前

報에서 cinnarizine과 β -遮斷劑의 혈압변화에 대한 상호작용의 기전을 규명코자 시도한데 이어 cinnarizine이 propranolol 및 metoprolol의 증추효과에 미치는 영향을 비교 검토코자 rat 및 mouse를 사용하여 자발운동량, 조건회피반응, 회전봉낙하실험, 현수실험, pull-up실험, 진통효과 등을 측정하였다.

實 驗 方 法

試藥—Propranolol·HCl (ICI, England) 및 metoprolol tartrate (Astra, Sweden)은 증류수에 용해하여 사용하였으며 cinnarizine (Janssen, Belgium)은 0.1% methylcellulose에 현탁하여 경구로 투여하였다.

機器—Activity cage, shuttle box, rota rod, Randall-Selitto 장치는 Ugo basile社(Italy)製를 사용하였다.

實驗動物—동일조건에서 번식사육한 ICR系 雄性 mouse(18~24g) 및 Sprague-Dawley系 雄性 rat(200~250g)를 사용하였다.

急性毒性 實驗—마우스를 1群당 10마리씩 사용하여 cinnarizine+propranolol(1:2) 및 cinnarizine+metoprolol(3:10)을 각각 경구투여 후 1주일 후의 사망율로부터 Litchfield & Wilcoxon法⁹⁾에 따라 50% 치사량(LD₅₀值)을 산출하였다.

自發運動量—마우스를 1群당 12마리씩 사용하여 약물 투여후 activity cage(35×23×20cm)내에 마우스를 2마리씩 동시에 넣고 10분 간격으로 60분동안의 운동량을 count數로 측정하였다. 대조군에는 생리식염수를 0.5ml/20g 용량으로 경구투여 하였다. 또한 각 약물 투여 1시간 후에 무수 카페인을 30mg/kg 腹腔內 注射한 후 위와 같은 방법으로 운동량 변화를 측정하였다.

條件回避 反應—마우스를 1群당 10마리씩 사용하여 약물 투여 전 two compartment shuttle box 내에서 10회의 자극을 시행하여 회피반응을 체류시간(초)으로 측정하였다. 이때 자극으로는 처음 5초간 청각자극으로 400Hz, 약 70db의 純音を 주는 동시에 20cm 높이에서 110~130V 3C 전등에 의한 시각적인 자극을 가하고 이 동안에 마우스가 다른 compartment로 이동하지 못하면 바닥의 grid를 통해 60V, 50cycle 교류로 1초에 12.5회 전기자극을 4초간 가하였으며 매회자극사이에 13초간의 휴식기간을 가졌다. 10회 자극시 전혀 회피반응을 나타내지 못한 경우 자극을 가하는 총시간은 92초였다. 체류시간이 50±10초내에 회피반응을 나타내는 마우스를 선별 사용하였다. 약물 투여 후 1시간 후에 반복 측정하여 다음식에 따라 억제율을 산출하였다.

$$\text{억제율(\%)} = \left(1 - \frac{92 - \text{약물투여후 회피반응시간(초)}}{92 - \text{약물투여전 회피반응시간(초)}}\right) \times 100$$

回轉棒 落下 實驗—Jones & Roberts法¹⁰⁾에 준하여 5분 후에 30rpm까지 점차 가속화되게 장치된 마우스用 accelerating rota rod 장치를 사용하였다. 예비실험을 행하여 1분이상 회전봉 위에서 견디는 마우스를 선별하여 실험에 사용하였다. 마우스를 1群당 10마리를 사용하여 약물 투여 후 1시간 후 회전봉에서 낙하할 때까지의 시간(초)을 측정하였다. 최대 300초까지 측정하였다.

懸垂 實驗—마우스를 1群당 6마리씩 사용하여 약물을 투여 후 1시간 후에 30cm 높이에 직경 1mm의 철사를 수평으로 매어놓고 마우스가 앞다리로 잡고 매달리게 한 후 낙하할 때까지의 시간(초)을 측정하였으며 최대 60초까지 측정하였다. rat에서는 1群당 10마리를 사용하여 약물 투여 후 2시간 뒤에 직경 7mm의 쇠막대에 매달리게 한 후 낙하할 때까지의 시간(초)을 측정하였다.

Pull-up 實驗—진정작용등을 제외한 순수한 筋弛緩作用만을 관찰하기 위하여 Deacon & Gar-

ner¹¹⁾의 방법에 준하여 측정하였다. rat를 1群당 10마리씩 사용하여 약물투여 후 1시간후에 측정을 실시하였다. 즉 앞다리만을 손으로 잡고 가만히 들어 올려 축 늘어뜨린 뒤 뒷다리가 손에 닿도록 구부러 올라 오는데까지 걸리는 시간(초)을 측정하였다.

鎮痛 實驗—1) HAC-writhing法 : 마우스를 1群당 6마리씩 사용하여 약물투여 후 1시간 뒤에 0.7%-HAc을 0.1ml/10g 용량으로 복강내 주사하였다. 그후 5분후부터 10분동안의 writhing 회수를 측정하여 대조군과 비교하였다.

2) Randall-Selitto法 : rat를 1群당 10마리씩 사용하여 약물을 투여 후 1시간 후에 20% yeast-용액을 0.1ml씩 한쪽 後肢皮下에 주입하였다. 다시 1시간 뒤 Randall-Selitto 장치를 이용하여 rat가 동통을 느껴 몸을 비트는 현상을 지프로 이때의 압력을 중량(g)으로 측정, 대조군과 비교하였다.

實驗 結果

急性毒性—Cinnarizine과 propranolol 및 metoprolol을 각각 1:2 및 3:10의 배합비로 하여 雌性 마우스에 경구투여한 결과 얻은 LD₅₀値는 Table I과 같았다. 한편 이미 보고된 각 약물 단독투여시 마우스(雄)에 있어 경구투여시 LD₅₀値는 cinnarizine: 3,000mg/kg¹²⁾, propranolol: 561mg/kg¹³⁾, metoprolol: 1,500mg/kg¹⁴⁾이었다.

Table I—Acute toxicity in mice.

Drugs	Combination ratio	LD 50 (mg/kg, P.O) (95% confidence limits)
Cinnarizine+Propranolol	1 : 2	560 (406~773)
Cinnarizine+Metoprolol	3 : 10	1180 (908~1534)

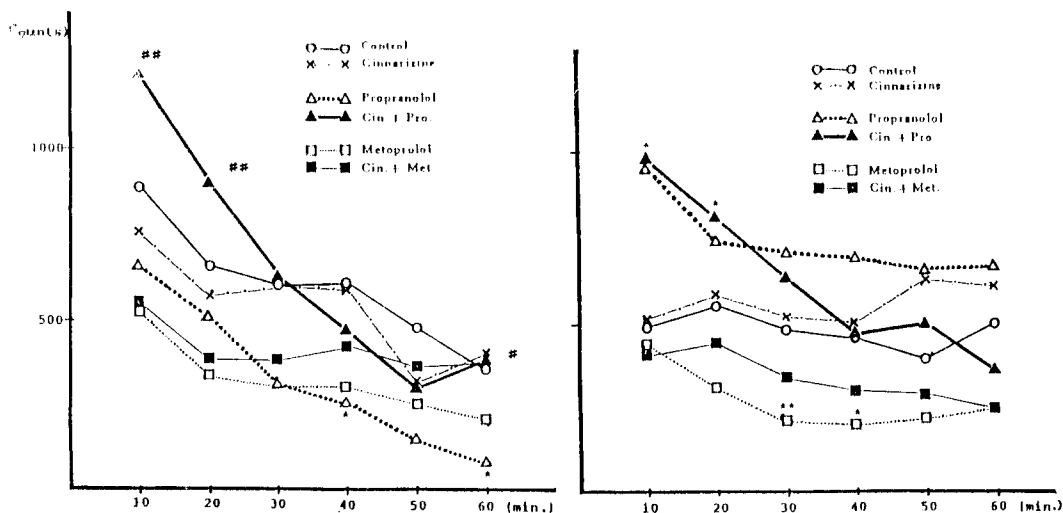


Fig. 1—Effects of drugs on locomotor activity in normal mice (left) and caffeine (30mg/kg i.p.) treated mice(right). n=6
*P<0.05, **P<0.01, Significantly different from the control. *P<0.05, **P<0.01, Significantly different from corresponding propranolol.

自發運動量—Propranolol의 경우 정상 마우스에 있어 대조군에 비해 운동량이 일부 유의성있게 억제된 반면 cinnarizine과 병용시 propranolol 단독 투여시에 비해 유의성있게 증가되므로서 대조군에 비해 유의성 있는 차이가 없었다(Fig. 1). 한편 카페인으로 운동량의 증가를 유도시킨 마우스에 있어서는 propranolol의 경우 대조군에 비해 증가경향을 나타냈으나 통계적인 차이가 없었으며 cinnarizine과 병용시에는 처음 20분까지는 대조군에 비해 유의성있게 증가되었으나 30분 이후에는 대조군과 유사하게 감소되었다. metoprolol에 있어서는 대조군에 비해 일부 유의성 있게 운동량의 감소를 초래하였으나 cinnarizine과 병용시 대조군에 비해 통계적 차이가 없게 되었다. 즉 cinnarizine은 β -遮斷劑의 자발운동량 억제효과를 감소시키는 경향을 나타내었다.

條件回避 反應—Propranolol(60mg/kg, p.o)의 경우 조건회피반응이 약 28%억제되었으나 cinnarizine과 병용시 오히려 조건회피 반응이 약 7%

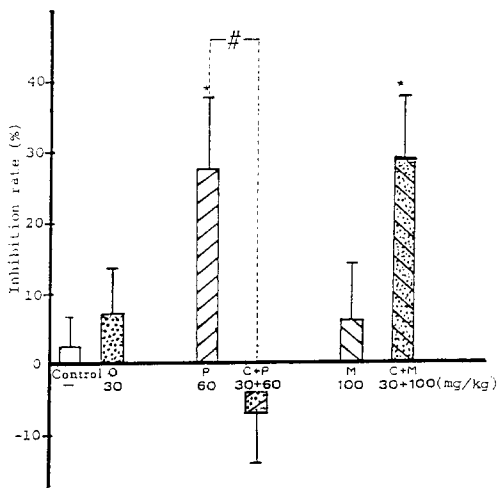


Fig. 2—Effects of drugs on conditioned avoidance response in mice.

Vertical bars represent S.E. of the means. $n=10$. * $P<0.05$, Significantly different from the control. # $P<0.05$, Significantly different from corresponding propranolol.

빨라지므로서 cinnarizine에 의해 propranolol 단독투여시의 조건회피 반응 억제가 유의성 있게 감소됨을 나타내었다(Fig. 2). 반면에 metoprolol 단독투여시는 뚜렷한 영향이 없었으나 cinnarizine과 병용시 대조군에 비해 유의성있는 조건회피반응의 억제를 초래하였다.

回轉棒 落下 實驗—Propranolol 및 metoprolol은 모두 용량의존적으로 마우스의 회전봉낙하 시간을 단축시켰으나 propranolol의 경우 보다 저용량에서 현저하였다(Fig. 3). 즉 propranolol은 30mg/kg 이상에서 metoprolol은 400mg/kg에서 대조군에 비해 유의성있게 낙하시간을 단축시켰다. Cinnarizine과 병용투여시 propranolol은 저용량(15, 30mg/kg)에서 단독투여군에 비해 유의성있게 지연효과를 나타내었으나 metoprolol에서는 단독투여시와 유사하였다.

懸垂 實驗—마우스의 경우 대조군에 비해 propranolol 단독투여시 및 cinnarizine과 병용투여시 낙하시간이 대조군에 비해 단축되므로서 근이완작용을 나타내었다(Table II). rat에 있어서는 propranolol 단독투여시 낙하시간이 단축되는 경향을 나타내었으나 cinnarizine과 병용시 오히려 증가되므로서 cinnarizine에 의해서 propranolol의 낙하시간이 유의성있게 지연되었다.

Pull-up 實驗—본실험방법은 진정효과 및 협조운동 손상등에 의한 영향을 배제하고 단순한 근이완 작용만을 나타내는¹¹⁾ 것으로서 propranolol 단독 및 cinnarizine과 병용투여시 대조군에 비해 뚜렷한 차이를 나타내지 않으므로서(Table II) 앞에서의 rota rod실험 및 현수실험 등에서 propranolol에 의한 억제 효과는 단순한 근육이완 작용에 기인하는 것은 아닌것을 알 수 있었다.

鎮痛 效果—마우스를 사용한 HAc-writhing法에서 propranolol 단독투여시 유의성있는 진통효과를 나타냈으나 cinnarizine과 병용시에는 대조군에 비해 유의성있는 차이를 나타내지 않았다(Table II). rat를 사용한 Randall-Selitto法에서는 β -遮斷劑 각각 단독 및 cinnarizine과 병용시 대조군에

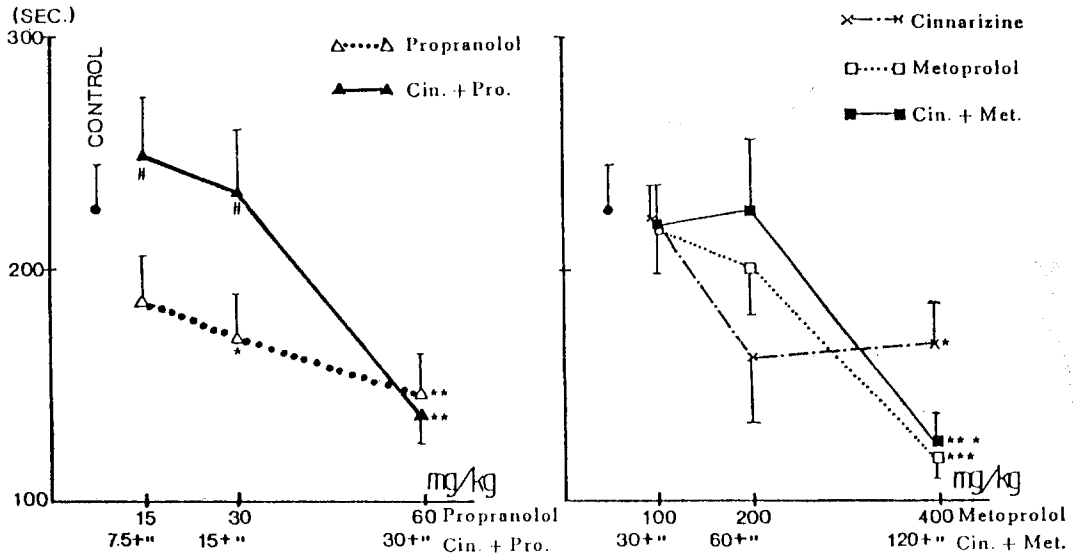


Fig. 3-Effects of drugs on rota rod test in mice.

Vertical bars represent S.E. of the means, $n=10-16$. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, Significantly different from the control. * $P<0.05$, Significantly different from corresponding propranolol.

Table II-Effects of drugs on the traction test, pull-up test and analgesic effect in rodents.

Drugs	Dose (mg/kg P.O.)	Traction test		Pull-up test	Analgesic effect	
		mice	rats	rats	HAc-writhing method(mice)	Randall-Selitto method(rats)
		Time(sec.)	Time(sec.)	Time(sec.)	Number	Force(g)
No. of animals		6	10	10	6	10
Control	—	38.0±12.8 (100)	23.6±4.8 (100)	4.2±0.7 (100)	36.3±5.0 (100)	87±7 (100)
Cinnarizine	30	60.0±0 (158)	30.7±6.8 (130)	4.9±0.4 (83)	41.6±6.2 (114)	100±9 (85)
Propranolol	60	11.8±7.6** (31)	17.7±3.1 (75)	4.6±0.5 (91)	18.3±5.4* (50)	103±10 (82)
Cinnarizine + Propranolol	30 + 60	11.3±5.4** (30)	30.8±4.6* (130)	4.4±0.4 (96)	22.0±6.4 (60)	112±1.3 (72)
Metoprolol	100	59.3±1.6 (156)	20.9±5.1 (89)	3.6±0.4 (115)	33.3±6.1 (92)	99±0.6 (86)
Cinnarizine + Metoprolol	30 + 100	48.2±19.1 (126)	27.2±6.3 (115)	3.3±0.2 (122)	31.0±6.0 (85)	104±7 (81)

Values represent the mean±S.E. (): Relative potency is expressed for control=100. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, Significantly different from control. * $P<0.05$, Significantly different from corresponding propranolol.

비해 뚜렷한 차이가 인식되지 않았다.

考 察

이상의 실험결과를 종합하여 보면 마우스에게 propranolol 60mg/kg을 경구투여시 자발운동량, 조건회피 반응, 회전봉 낙하 실험, 현수 실험, 진통 효과에서 대조군에 비해 유의성있게 억제 효과를 나타냈으나 cinnarizine과 병용시 propranolol 단독투여시에 비해 일부 유의성있게 자발운동량의 증가, 조건회피 반응의 증가, 회전봉 낙하시간의 지연 및 현수 실험(rat)에서 낙하시간의 지연 효과를 나타냈다. 반면에 metoprolol에서는 단독 및 cinnarizine과 병용시 propranolol에서와 달리 여러가지 행동약리 실험에서의 억제적인 효과가 나타나지 않았다. 이것은 β -遮斷劑의 중추작용을 검토한 실험에서 심장 선택성인 atenolol의 경우 비선택성인 propranolol에 비해 중추 억제 효과가 경미하였다는 보고⁸⁾와 유사한 결과이었다. 또한 propranolol이 metoprolol보다 여러 가지 행동약리 실험에서 현저한 억제 효과를 나타낸것은 propranolol의 뇌관문 침투력이 보다 높기 때문인 것으로 고려되는데, 이것은 fat: water의 분배계수가 metoprolol의 경우 propranolol보다 상당히 낮다고 하였으며, 즉 이러한 지용성의 차이와 뇌관문 침투력이 상관된다고 하였다.¹⁵⁾ 한편 cinnarizine은 前庭迷路 抑制作用이 있다고 보고되었다. 즉 Oosterved¹⁶⁾에 의하면 cinnarizine이 rabbit에 있어 비틀러 흔들는 것(torsion swing)의 강약에 의해 초래되는 眼振을 억제하므로써 어지러움증에 유효하다고 제시되었다. 또한 뇌혈류를 증가시켜 줌으로써 뇌혈관 장애 환자의 眩暈 및 두통 등 관련 증상에도 치료 효과가 있다고 하였다.^{17,18)} 前報에서의 혈압강하 효과와 금번 실험의 중추에 대한 영향을 연관지어 볼 때 metoprolol의 경우 propranolol보다 혈압강하 효과가 강한 반면 여러 행동약리 실험에서의 억제적인 효과는 약하였으며, 또한 cinnarizine과 propranolol을 병용시 propranolol 단독 투여시 보다 혈압 강하 효과가 증가된 반면 행동약리 실험에서의 억제적인 효과는 감소되었다.

結 論

Propranolol (60mg/kg, p.o)을 마우스에게 투여시 자발운동량, 조건회피 반응, 회전봉 낙하 실험, 현수 실험, 진통 효과에서 대조군에 비해 유의성있는 억제효과를 나타냈으나 cinnarizine과 propranolol(1:2)을 병용시 propranolol 단독투여시에 비해 자발운동량, 조건회피 반응, 회전봉 낙하 실험, 현수 실험에서 일부유의성 있게 억제 효과가 감소되는 결과를 나타냈다. 한편 metoprolol에서는 단독 및 cinnarizine과 병용시 propranolol에서와 같은 현저한 행동약리의 억제 효과가 인정되지 않았다.

文 獻

1. I.H. Huh and H.S. Ann, Pharmacological studies on the antihypertensive effects of cinnarizine coadministered with propranolol or metoprolol(I). Effects on blood pressure change. *Yakhak Hoeji* 28, 249 (1984).
2. I.H. Huh and H.S. Ann, Pharmacological studies on the antihypertensive effects of cinnarizine coadministered with propranolol or metoprolol(II). Effects on isolated smooth muscle. *Yakhak Hoeji* 28, 257 (1984).
3. I.H. Huh and H.S. Ann, Pharmacological studies on the antihypertensive effects of cinnarizine coadministered with propranolol or metoprolol(III). Effects on biochemical changes. *Yakhak Hoeji* 28, 265 (1984).

4. D.G. McDevitt, Adrenoceptor blocking drugs: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Medical Progress* 1, 71 (1979).
5. A. Scriabine, *Pharmacology of antihypertensive drugs*, Raven press, p.179 (1980).
6. H. Wayne Schultz, Beta-adrenergic blocking agents. *Pharm. Index* 25, 8 (1983).
7. R.B. Salem and R.B. Stewart, Depression from Beta-adrenergic blocking drugs. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 18, 741 (1984).
8. 小阪 俊文, 田邊 恭子, 君島健次郎, 各種 β 遮斷藥の中區作用. 日藥理誌. 80, 18p (1980).
9. J.T. Litchfield and F. Wilcoxon, A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 96, 99 (1949).
10. B.J. Jones and D.J. Roberts, The quantitative measurement of motor incoordination in naive mice using an accelerating rotarod. *J. Pharm. Pharmac.* 20, 302 (1968).
11. R.M.J. Deacon and C.R. Gardner, The pull-up test in rats: A simple method for evaluating muscle relaxation. *J. Pharmacol. Methods* 11, 119 (1984).
12. W.V.A. Schaper, A.H.M. Jagenau, R. Xenneux, J. Van Neeten and P.A.J. Janssen, A specific angiotensin-blocking coronary vasodilator. *Life Science* 12, 963 (1963).
13. J.W. Black, W.A. Duncan and R.G. Shanks, Comparison of some properties of pronethalol and propranolol, *Brit. J. Pharmacol.* 25, 577 (1965).
14. M. Horioka, T. Saito, K. Takagi and M. Takasugi, *Drugs in Japan* (ethical drugs). Japan pharmaceutical information center, Tokyo. 7th ed., p.974 (1983).
15. C. Appelgren, K.O. Borg, R. Elofsson and K.A. Johansson, Binding of adrenergic beta-receptor antagonists to human serum albumin. *Acta. Pharm. Succ.* 11, 325 (1974).
16. W.J. Oosterveld, A comparative study of the effects of cinnarizine and sulpiride on vestibular nystamus in rabbits. *Eur. J. Pharmacol.* 50, 91 (1978).
17. C. Radovic, V. Bogdanovic, S. Petrovic, N. Krstic and S. Dzelaiija, Cinnarizine in the treatment of migraine: A rheoencephalographic study. *Roy Soc. Med. Intl. Cong. Symp. Ser.* 33, 49 (1980).
18. G. Nattero, A. Agostoni, G. Biandi, Coltino, V. Gal, L. Gastaldi and F. Lisino, Therapeutic possibilities in idiopaches. *Min. Med.* 67, 1999 (1976).