

한국산 생약제들의 혈압강하작용에 대한 연구(Ⅲ)

박달수피의 혈압에 대한 작용

이 중 화

삼육대학 약학과

김인순 · 김옥려 · 조병현 · 조규철

가톨릭의대 약리학교실

Effect of *Betula schmidtii* Regel on Blood Pressure

Jong Wha LEE

Department of Pharmacy, Korean Union College

In Soon KIM, Ock Yo KIM, Byung Hyun Cho and Kyu Chul CHO

Department of Pharmacology, Catholic Medical College

This study was undertaken to search for a new antihypertensive or hypotensive agents in natural crude products in Korea. *Betula schmidtii* Regel, a tree belonging to the Betulaceae family, is cultivated for the most part of our country, and their cortecies or tree milk has been used as folk remedy, which exerted good antiinflammatory effect on rheumatic fever, arthritis or rheumatism.

The rats were treated with several extracts from *Betula schmidtii* Regel, that is, extracts of water, methanol from inner cortecies, extracts of ether, methanol, hexane, chloroform or butanol from outer and total cortecies.

In this experiment, we measured the blood pressure and heart rate in anesthetized rats, and atropine, diphenhydramine, phentolamine, propranolol, epinephrine, hexamethonium and hydralazine were pretreated prior to *Betula* extracts to clarify the mechanism of the hypotensive action.

The results of the experiment were as follows;

1. BOIE(Betula outer cortex water-insoluble extract) and BICE(Betula inner cortex chloroform extract) elevated the blood pressure and heart rate.
2. BIME(Betula inner cortex methanol extract), BIBE(Betula inner cortex butanol extract) and BIWE (Betula inner cortex water extract) significantly lowered the blood pressure and heart rate.
3. With the pretreatment of hydralazine, the hypotensive effect of *Betula schmidtii* Regel was significantly blocked.

From the above results, it is suggested that the hypotensive effect of *Betula schmidtii* Regel is due to the direct vasodilation of blood vessel.

서 론

최근에 이르러 동맥경화증, 심경색 및 뇌졸 중등의 심맥관계질환의 증가 및 이로 인한 사망 율이 성인병의 대부분을 차지하고 있어, 고혈압 증세의 예방 및 치료가 무엇보다 중요하다는 것이 통론이다. 그러나 이들 질환의 이환율의 증가는 현대 기계문명의 발달과 비례되어 나타났으므로 발병의 예방이나 치료법이 원인적 치료보다는 그때 그때의 증상에 대응하여 치료되었었고 장기투여의 필요성이 요구되었다.

특히 이들 약물의 투여로 많은 부작용 및 이차적인 질병유발은 이 계통의 치료제 개발을 더욱 절실하게 하는 실정이다. 민간에서는 흔히 이런환자들이 자가치료도 겸하고 있어 이들이 직접 사용하거나 애용하는 생약제 혹은 민간약용 식물의 약리작용 구명이 필요하다고 생각되어 저자들은 그동안 민간에서 사용하는 약용식물 또는 자원식물 가운데 민간 약용식물 등을 선택하여 일련의 검색을 행하였으며, 예비실험 가운데 약효가 어느 정도 인정된 것들을 다시 선택하여 여러가지 용매로 추출물을 만들어 동물에 여러 부위에 투여하여 약리작용이 인정되며 부작용이 많지 않는 식물로 관찰한 실험결과를 발표하여 왔다.

그중 하나로 박달나무수피를 산지로부터 증개인(京利漢藥)을 통하여 구입, 각종 용매로 추출 물을 만들어 흰쥐의 혈압 및 심박동수에 대한 영향을 관찰하였다.

실험재료 및 방법

가) 재 료

가) 박달나무수피추출물

박달전조수피 6kg을 총피로 1kg남기고, 5kg을 내피(피층)와 외피(cork층)로 구분하여 내피 약 1.2kg 외피 약 3.8kg을 얻었다. 이 3가지 수피를 각각 세절하여 여러 종류의 유기용매에 2~3일간 냉침한 후, International extractor (Model Dw)에서 일련의 방법을 통하여 추출물을 얻었

다.

가) 총피추출물: 박달총피 1kg을 세절, 그 중 200g을 ether로, 800g을 methanol로 추출, 각각 ether추출물(Betula total cortex ether extract)이 후 BTEE로 약기함), methanol 추출물(Betula total cortex methanol extract: BTME라 약기함)을 각각 1.2g 및 78g을 얻었다. 이중BTME 75g을 취하여 H₂O:hexane: petroleum ether=2:1:1의 용매에 넣어 hexane에 녹는 층을 분리(Betula total cortex hexane extract: 이후 BTHE라 약기함)하고, 물에 녹는 층(Betula total cortex water-soluble layer: 이후 BTWL라 약기함)에 CHCl₃을 가하여 녹은 층을 분리(Betula total cortex chloroform extract: 이후 BTCE라 약기함), 다시 물층에 butanol을 가하여 용해층(Betula total cortex butanol extract: 이후 BTBE라 약기함)과 불용층(Betula total cortex water extract: 이후 BTWE로 약기함)을 각각 얻었다.

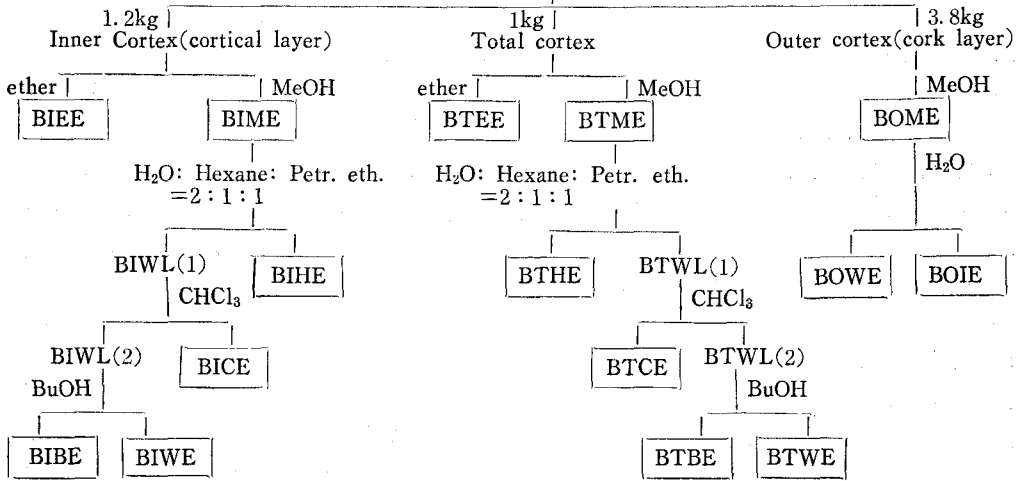
나) 외피추출물: 박달전조외피(콜크층)세절분 3.8kg에 methanol을 가하여 추출물(Betula outer cortex methanol extract: 이후 BOME라 약기함)을 column (silica gel. c-300)에 넣어 먼저 증류수를 통과, 녹은 층(Betula outer cortex water extract: 이후 BOWE라 약기함)과 불용층(Betula outer cortex water-insoluble extract: 이후 BOIE와 약기함)을 각각 분리, 추출물을 얻었다.

다) 내피(피층)추출물: 내피전조세절 1.2kg중 200g을 ether로, 1kg을 methanol로 추출, 각각 ether추출물(Betula inner cortex ether extract: 이후 BIEE라 약기함), methanol 추출물(Betula inner cortex methanol extract: 이후 BIME라 약기함)을 얻었고, 이후는 총피와 같은 과정으로 hexane 추출물(Betula inner cortex hexane extract: 이후 BIHE라 약기함), chloroform 추출물(Betula inner cortex chloroform extract: 이후 BICE라 약기함), butanol 추출물(Betula inner cortex butanol extract: 이후 BIBE라 약기함), 물추출물(Betula inner cortex water extract: 이후 BIWE라 약기함)을 만들었다. (Scheme 참조)

2) 사용된 약물

가) Atropine sulfate(The British Drug Houses

Cortex of *Betula schmidtii* Regel



Scheme. Extraction and fractionation from cortex of *Betula schmidtii* Regel.

BIEE: inner cortex (cortical layer) ether extract
 BIWL: inner cortex water-soluble layer
 BICE: inner cortex chloroform extract
 BIWE: inner cortex water extract
 BTME: total cortex methanol extract
 BTWL: total cortex water-soluble layer
 BTBE: total cortex butanol extract
 BOME: outer cortex(cork layer) methanol extract
 BOIE: outer cortex(cork layer) water-insoluble extract

BIME: total cortex methanol extract
 BIHE: inner cortex hexane extract
 BIBE: inner cortex butanol extract
 BTEE: total cortex ether extract
 BTHE: total cortex hexane extract
 BTCE: total cortex chloroform extract
 BTWE: total cortex water extract
 BOWE: outer cortex(cork layer) water extract

Ltd. England)

- 나) Diphenhydramine HCl (Benadryl)
- 다) Hexamethonium
- 라) Epinephrine bitartrate
- 마) Hydralazine
- 바) Phentolamine
- 사) Propranolol

이상의 약중 나)이하의 시약은 Sigma Chem.

Co. 제품이다.

나) 실험방법

실험동물로는 체중 250-300g의 건강한 웅성 흰 쥐(Sprague-Dawley)를 규정사료로 사육한 후 사용하였다. 각 군을 5~8마리로 하여 pentobarbital sodium을 흰쥐체중 100g당 4mg용량으로 복강주사(intraperitoneally, i.p.)하여 전신마취시켜, 고정대위에 배위(背位)로 고정, 경부의 털을 제거하여, 기도(trachea)분리한 후 절개하여 PE tube를 삽입, 호흡을 원활하게 하였다. 혈

압측정은 경동맥(left carotid artery)에 heparinized(1:100) PE tube 삽입하여 blood pressure transducer(B.P. amplifier)연결, Biophysigraph (San-Ei Model 140)에서 기록하였다. 모든 약물은 흰쥐 체중 100g당 0.1ml용량의 생리적 식염수에 용해하여 피정맥(superficial vein) 또는 복강(i.p.)에 투여하였으며, 이때 잘 녹지 않는 추출물은 현탁액을 만들어(CMC에 현탁함) 복강투여하였다. 전처치 약물은 본 약물 투여 10분 전에 투여하였고, 약리작용은 90분간 계속 관찰하였다(paper speed: 0.01cm/sec).

실험은 먼저 예비실험을 통하여 적절한 용량을 정한후 다음과 같이 구분하여 행하였다.

1) 박달수피추출물투여군

가) 박달총피추출물투여군

BTEE, BTME, BTHE, BTCE, BTBE 및 BTWE를 각각 5mg/100g 단독 투여군

나) 박달외피(Cork층)추출물투여군

BOME, BOWE 및 BOIE를 각각 5mg/100g 단독투여군

다) 박달내피(피층)추출물투여군

BIEE, BIME, BIHE, BICE, BIBE 및 BIWE를 각각 5mg/100g 단독투여군

2) BIWE와 다른 약물과의 상호작용

가) Atropine 1mg/kg+diphenhydramine 10mg/kg 전처치군

나) Phentolamine 2.5mg/kg 전처치군

다) Propranolol 2mg/kg "

라) Hexamethonium 10mg/kg "

마) Hydralazine 5mg/kg "

바) Epinephrine 1μg/kg 후처치군

결 과

가) 박달수피의 혈압 및 심박동수에 대한 영향

1) 총피추출물의 작용

BTEE, BTHE, BTCE 및 BTEE투여군에서는 약물투여전 평균혈압이 이들 투여로 일시적 상승세를 나타내었다. 먼저 BTEE투여로 112.7±3.2mmHg가 135.2±4.2mmHg (p<0.001)로, BTHE 투여시 120.3±4.7mmHg가 130.8±3.7mmHg로 BTCE투여시 108.7±3.5mmHg가 152.4

±5.3mmHg(p<0.001)로 모두 일시적 혈압상승을 보였고, BTBE 투여군에서는 약물투여전 107.4±3.9mmHg가 투여후 145.6±4.2mmHg(p<0.001)로 변동되었다. 이와는 달리 BTME 및 BTWE 투여군에서는 약물투여전 평균혈압이 98.6±3.8mmHg(p<0.01) 및 91.2±4.9mmHg(p<0.001)로 강하되었다. 심박동수에 대한 영향은 상승세를 나타내는 투여군에서는 약간 tachycardia를 유발하였으나, 강하작용을 나타낸 투여군에서는 별다른 변동이 없었다(Table 1, Fig. 1).

2) 외피(cork층) 추출물의 작용

BOME, 및 BOWE투여군에서 약물투여 전후에 별다른 변동이 없었으며, BOIE투여군에서는 148.2±5.1mmHg(p<0.001)로 일시적 상승을 보였고, 심박동수도 약간 증가추세를 보였다(Table 2).

3) 내피(피층)추출물의 작용

BIEE, BIHE 및 BICE투여군에서 각각 약물투여 후 131.2±5.8mmHg(p<0.01) 128.6±4.3mmHg 및 148.7±3.2mmHg(p<0.001)로 약간 일시적 혈압상승을 보였고, 그와 유사한 양상의 심박동수도 변화되었다. 한편 BIME, BIBE 및 BIWE 투여군에서는 약물투여후 각각 97.6±3.7mmHg (p<0.001) 91.3±3.4mmHg (p<0.001)

Table 1. Effects of extracts from total cortex of *Betula schmidtii* Regel on blood pressure and heart rate in anesthetized rats.

Treatment	Dose (mg/100g)	n	*Mean blood pressure(mmHg) & heart(beats/min)				P value	
			before		after treatment			
BTEE(i.p.)	5	6	112.7±3.2	303±8	135.2±4.1	342±11	<0.001	<0.001
BTME(i.v.)	5	7	118.2±5.6	323±9	98.6±3.8	318±7	<0.01	—
BTHE(i.p.)	5	5	120.3±4.7	315±6	130.8±3.7	351±9	<0.01	<0.001
BTCE(i.p.)	5	5	108.7±3.5	308±7	152.4±5.3	334±5	<0.001	<0.001
BTBE(i.p.)	5	6	107.4±3.9	326±7	145.6±4.2	328±5	<0.001	—
BTWE(i.v.)	5	8	110.6±4.4	317±6	91.2±4.9	309±9	<0.001	—

Mean±S.E. n: numbers of rats i.p.: intraperitoneally i.v.: intravenously

BTEE; total cortex ether extract
 BTME; total cortex methanol extract
 BTHE; total cortex hexane extract
 BTCE; total cortex chloroform extract
 BTBE; total cortex butanol extract
 BTWE; total cortex water extract

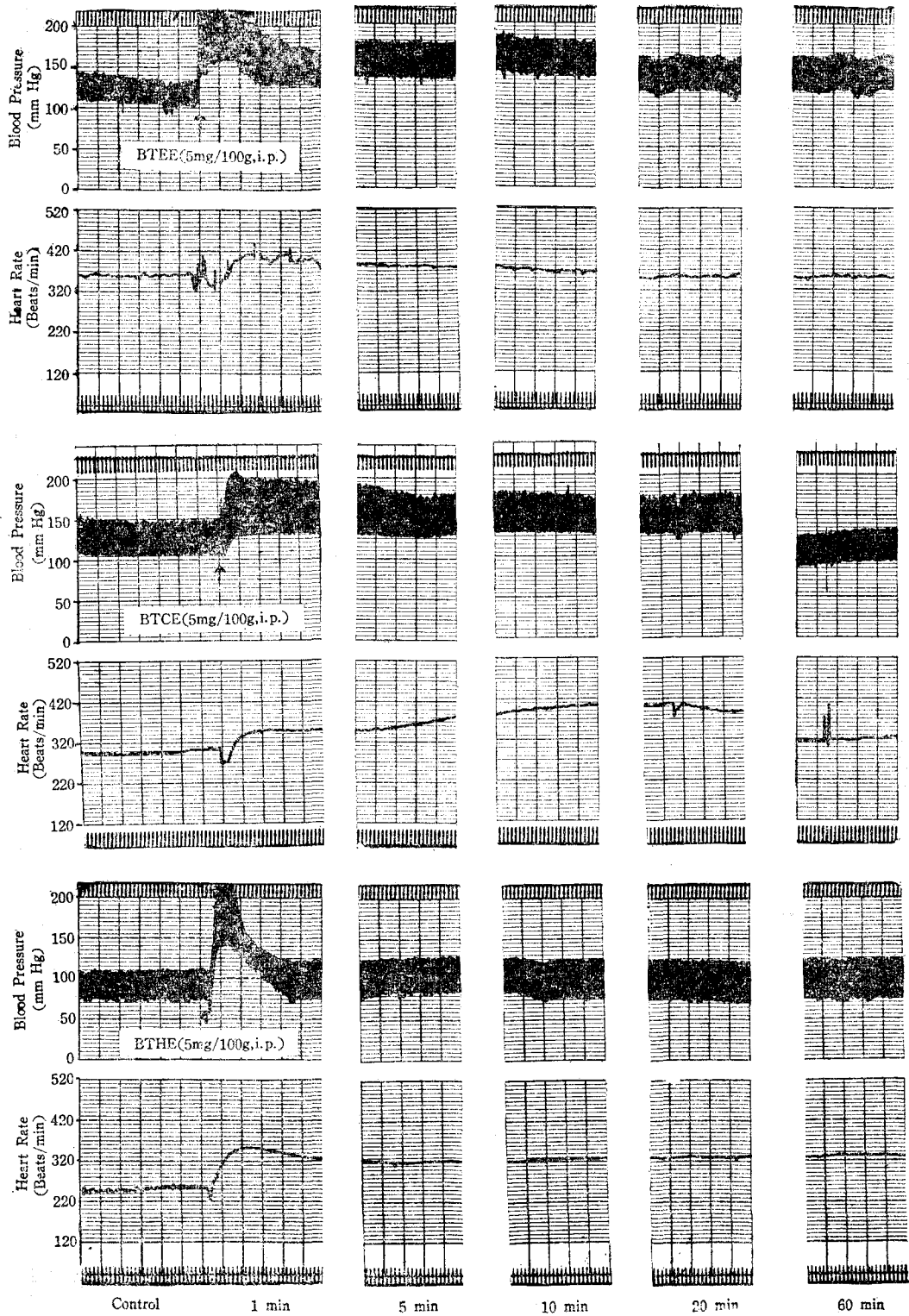


Fig. 1. Typical patterns of elevating components from *Betula schmidii* Regel on blood pressure and heart rate in anesthetized rats. (i.p.: intraperitoneal injection)

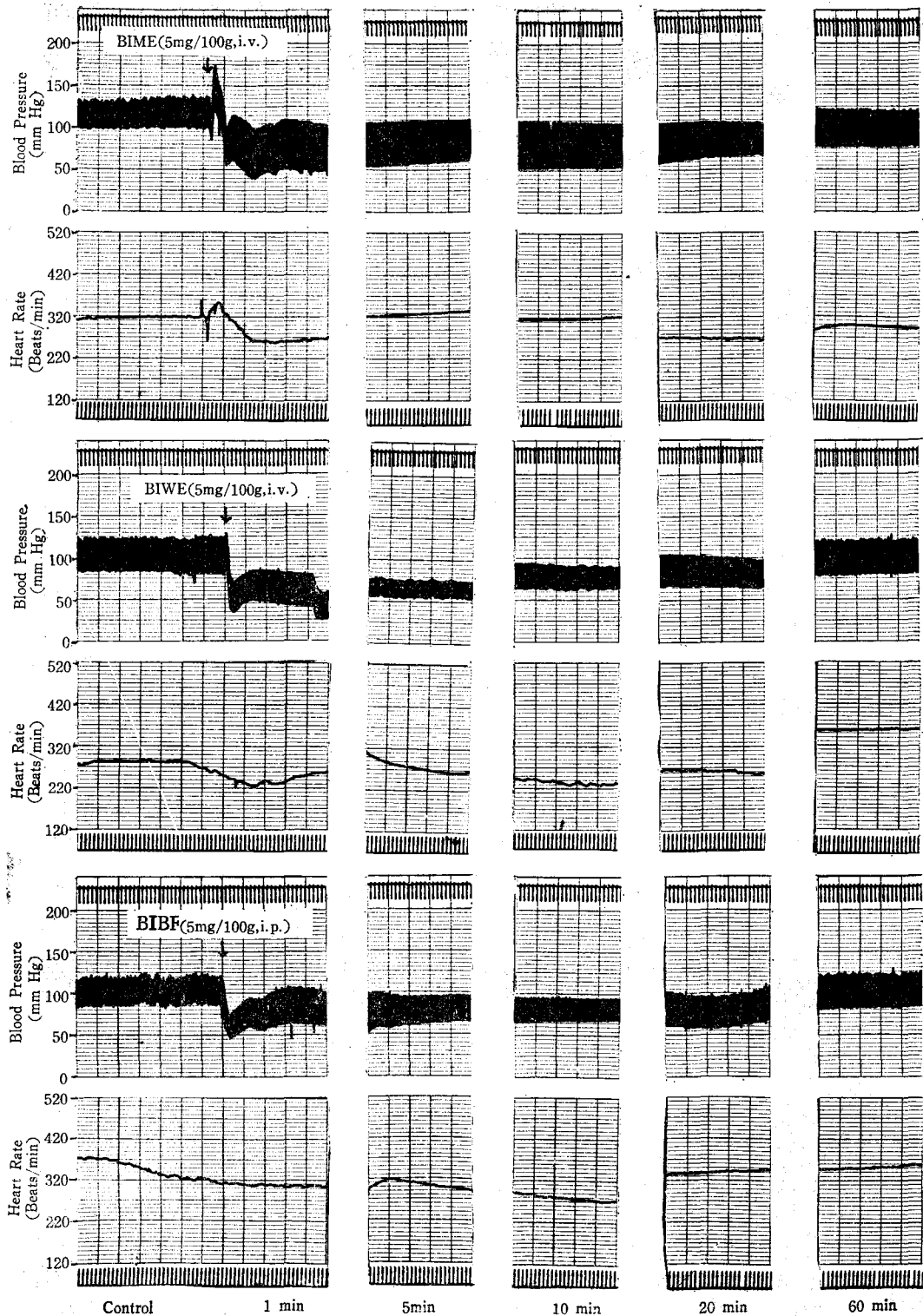


Fig. 2. Typical responses of depressing components from inner cortex of *Betula schmidtii* Regel on blood pressure and heart rate in anesthetized rats.

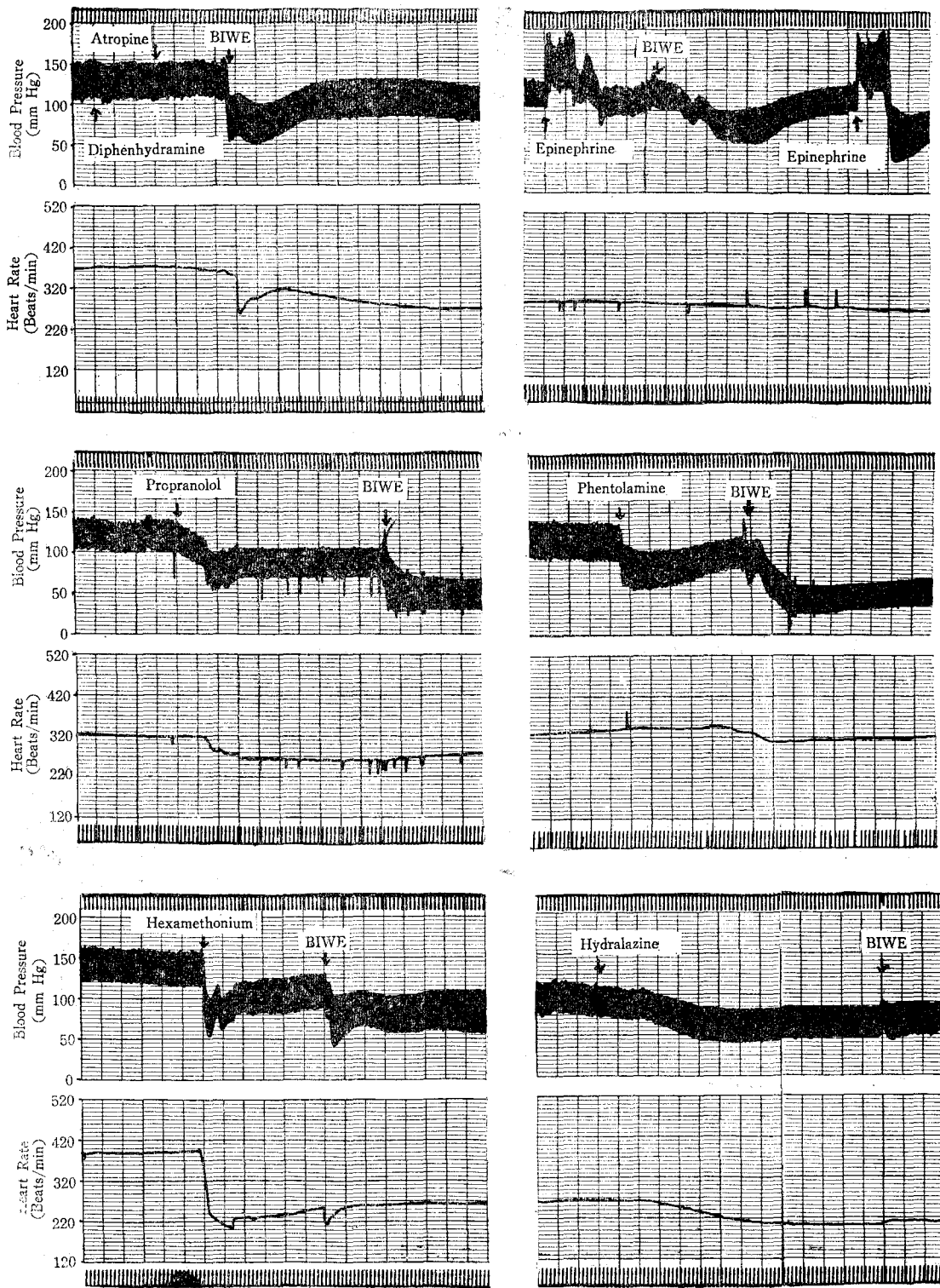


Fig. 3. Typical responses of BIWE(Betula inner cortex methanol-water soluble extract, 5mg/100g, i.v.) on blood pressure and heart rate pretreated with several drugs in anesthetized rats.

Table 2. Effects of extracts from outer cortex (cork-layer) and inner (cortex cortical layer) of *Betula schmidtii* Regel on blood pressure and heart rate in anesthetized rats.

Treatment	Dose (mg/100g)	n	Mean blood pressure (mmHg) & heart rate (beats/min)				P value		
			before		after treatment				
Outer cortex	BOME (i.v.)	5	7	121.3±4.7	326±4	107.4±3.7	320±6	—	—
	BOWE (i.v.)	5	6	116.6±3.8	305±8	103.6±4.5	311±7	—	—
	BOIE (i.p.)	5	6	112.6±4.2	318±6	148.2±5.1	342±7	<0.001	<0.001
Inner cortex	BIEE (i.p.)	5	5	116.7±3.8	315±7	131.2±5.8	335±9	<0.01	<0.01
	BIME (i.v.)	5	7	118.2±4.3	303±5	97.6±3.7	305±6	<0.001	—
	BIHE (i.p.)	5	5	122.4±4.8	324±7	128.6±4.3	332±8	—	—
	BICE (i.p.)	5	6	110.5±3.9	321±8	148.7±3.2	349±8	<0.001	<0.001
	BIBE (i.p.)	5	6	109.7±3.8	318±6	91.3±3.4	323±8	<0.001	—
	BIWE (i.v.)	5	8	121.2±4.6	315±11	71.4±4.2	301±9	<0.001	<0.01

Mean±S.E. n; numbers of rats

- BOME: outer cortex methanol extract
- BOWE: outer cortex water extract
- BOIE : outer cortex methanol-soluble, water-insoluble extract
- BIEE : inner cortex ether extract
- BIME ; inner cortex methanol extract
- BIHE : inner cortex hexane extract
- BICE : inner cortex chloroform extract
- BIBE : inner cortex butanol extract
- BIWE : inner cortex butanol-insoluble, water-soluble extract

및 71.4±4.2mmHg(p<0.001)로 유의성있는 혈압강하작용을 나타내었으며, 이 중 특히 BIWE 투여군에서는 지속적인 혈압강하작용을 나타내었고 심박동수의 변동도 큰 차이가 없이 관찰되었다. (Table 2, Fig. 2)

나) 박달추출물(BIWE)과 약물상호작용

박달내피(피층)추출물가운데 혈압강하작용이 뚜렷하고 심박동수에 큰 변동이 없는 BIWE를 택하여 혈압에 관련되는 수종의 약물을 전처치(pretreatment) 혹은 후처치(posttreatment)하여 약물상호작용을 검토하였다. atropine과 diphenhydramine을 동시에 전처치한 실험군에서 BIWE의 혈압강하작용은 전처치 약물과 관계없이 78.2±3.9mmHg(p<0.001)로 유의성있게 강하되었고, epinephrine후처치군에서도 BIWE가 epinephrine의 혈압상승을 억제하지 못하였다. phentolamine 또는 propranolol전처치군에서도 BIWE 투여시 68.3±5.1mmHg (p<0.001) 및 69.8±6.4mmHg (p<0.001)로 phentolamine 및 propr-

anolol이 BIWE의 혈압강하작용을 유의성있게 억제하지 못하였다. Hexamethonium전처치군에서 BIWE투여시 75.3±4.5mmHg (p<0.001)로 hexamethonium도 BIWE의 혈압강하작용을 억제하지 못하였다. 한편, hydralazine전처치군에서 약물투여전 평균혈압이 103.8±3.7mmHg였으며, BIWE투여시 71.3±3.9mmHg였고hydralazine전처치시 70.8±4.0mmHg로 hydralazine전처치가 BIWE의 혈압강하작용을 유의성있게 억제하였다(Fig. 3).

고 찰

박달나무(*Betula schmidtii* Regel 또는 *Betula bojpattra* var. *typica* (non Regel) Schirai) 또는 참박달나무는 자작나무과(Betulaceae)에 속하는 관목으로 우리나라의 전지역(전라남북도, 황해도 제외)에 수평적 분포를 이루는데¹⁾ 5월에 개화되며, 함유된 성분은 gaultherin, betulin,

tannin, saponin, 고급지방산등으로²⁾, 아직 뚜렷한 약리작용을 나타낸 것은 아니나, 민간에서 이른 봄 수피로 물추출물을 만들거나 수액을 류마치스환자 또는 관절염에 사용하고 있다. 이들 작작나무과에 속하는 식물의 공통 특징은 약용으로 쓰이기 보다는 관상용이나 가구재공재로 사용되며 이 중 작작나무, 오리나무, *Betula alba*, *Betula lenta* 등은 수렴, 방부, 통풍(gout), 강장, 이뇨, 피부질환에 쓰이기도 한다.^{3,4)} 박달수피속에 있는 gaultherin은 phenolic glycoside⁵⁾로 가수분해시 생성되는 methylsalicylate가 항염(antiinflammatory), 진통작용을 나타낼 것이고, betulin은 tripernoid oil이며 local irritant, antiseptics, antirheumatics로서 betula oil, gautheria oil과 함께 사용되는데,^{6,7)} U.S.P. 1820~1894년 사이에 이들의 확인시험, 물리화학적 항수가 기록되어 있다.⁸⁾ 박달속의 tannin은 condensed tannin(catechol tannin)으로⁹⁾ ferric chloride 확인시험시 green color를 나타내며, 이것은 국소용으로 사용시 안전하나 전신복용으로는 현휘(vertigo), 폐수증(pulmonary edema), 경련(convulsion)등을 일으킬 수도 있다.

이들 박달수피추출물들 중, 일부는 혈압상승, 일부는 혈압강하작용을 나타내었는데 주로 ether, hexane, chloroform등으로 추출한 분획에서는 일시적인 혈압상승이 관찰되었고, alcohol, water 분획물에서는 유의성 있는 혈압강하작용이 관찰되었다. 특히 예비실험에서 이들 추출물의 약용량은 흰쥐체중 100g당 5mg투여로 적절한 혈압강하 또는 혈압상승이 관찰되었고, 그 이상의 용량증가시 흰쥐의 혈압강하작용이 너무 뚜렷하여 약물투여후 3시간이상의 경과되어도 회복되지 못하였다.

현재까지 사용되어 온 혈압강하제들은 그 기전에 따라 여러 부류이나, 이들은 장기투여로 급성 또는 만성 크고 작은 부작용이 많이 보고되었다.¹⁰⁻²⁹⁾

박달수피추출물중 혈압강하작용이 뚜렷한 분획물의 혈압강하기전을 추구하고자 수종의 관련약물을 전처치 또는 후처치하여 약물상호작용을 관찰하였다.

먼저 antihistamine 및 atropine전처치실험군에서 혈압강하작용이 억제되지 않았으므로, 이들 혈압강하작용이 일시적인 histamine 유리나 부교감흥분에 의한 것이 아님을 나타내었고, phentolamine 이나 propranolol로 전처치한 실험군에서도 여전히 박달의 혈압강하작용이 인정되었으므로 자율신경 수용체인 α -adrenoceptor나 β -adrenoceptor와는 무관하게 혈압을 강하시키는 것으로 간주된다. 또한 hexamethonium 전처치 실험군에서도 박달의 혈압강하가 뚜렷하였으므로, 중추작용에 의한 것이 아님이 관찰되었다.

한편 hydralazine 전처치 또는 후처치실험군에서 박달의 혈압강하작용이 의의성있게 억제된 것으로 보아 이로 인한 혈압강하작용은 평활근에 직접 이완시키는 direct vasodilator의 약리작용과 유사한 기전으로 혈압이 강하된 것으로 사료된다. 그러나 현재 사용하고 있는 vasodilator들의 가장 큰 부작용은 tachycardia인데 박달추출물 투여로 나타난 혈압강하작용시 심박동수에 별다른 영향을 미치지 않은 것으로 보아서 심장에 대한 독작용이 심하게 나타나지 않은 것으로 사료된다.

박달수피추출물 중 혈압상승작용이 있는 분획물과 혈압강하작용이 있는 분획물이 함께 관찰되었으므로 총피수출물의 투여는 아무 의미가 없고, 따라서 성분분리에 따른 약리작용 검토가 필요하고 이들 박달중 혈압강하성분이 정상혈압에서도 뚜렷한 작용을 나타낸 것으로 보아 고혈압상태에서는 더욱 그 작용이 유효할 것이다 생각되어 현재 고혈압쥐에서의 그 작용을 검토중이며 다른 기관에 미치는 부작용 검토등 매우 어려운 과정이 있어 계속 관찰하는 중이다.

결 론

박달수피추출물들의 혈압 및 심박동수에 미치는 영향을 흰쥐에서 관찰하였으며 아울러 그 기전추구를 관찰하여 아래와 같은 결과를 얻었다.

1) 박달총피추출물중, BTEE, BTHE, BTCE 및 BTBE투여로 일시적 혈압상승 및 심박동수

증가가 관찰되었으며, BTME 및 BTWE투여군에서는 유의한 혈압강하작용이 관찰되었고 심박동수에도 큰 영향이 없는 듯 하였다.

2) 박달의피((cork층)추출물중, BOIE투여군에서 보다 높은 혈압상승과 심박동수가 관찰되었다.

3) 박달내피(피층)추출물들중, BICE투여군에서 일시적 혈압상승이, BIME, BIBE 및 BIWE투여군에서는 유의성있는 혈압강하작용이 관찰되었다. 이중 특히 BIWE투여군에서는 지속적이고 유의성있는 혈압강하작용 및 심박동수에 큰 변동없는 결과가 관찰되었다.

4) BIWE투여군의 혈압강하작용기전은 hydralazine전처치로 유의성있게 억제되었다.

이상과 같은 결과를 종합하건대, 박달수피중, 피층층에 강하작용을 나타내는 성분이 있으며, 이의 작용기전은 hydralazine과 유사한 direct vaso dilator이며 이들은 기존제제와는 달리 tachycardia 유발이 없는 것으로 보아 장기투여시 큰 부작용이 없을 것으로 기대된다.

박달수피구입에 애써 주신 경리한약물산의 엄선생님과, 생약추출에 조언을 주신 생약연구소 강삼식박사께 심심한 사의를 표합니다.

참 고 문 헌

1. 鄭台鉉 : Betula schmidtii Regel 박달나무 韓國植物圖鑑(上)創元社 p. 75 (1957)
2. 宋柱澤 · 朴萬奎 · 金鏞喆 : 박달, 오톤바 韓國資源植物總覽. 國策文化社 90-91 (1974)
3. 林基興 : Betulaceae 藥用植物學(各論). 東明社. p. 88 (1961)
4. 金永在 · 金一赫 · 柳庚秀 : Betulaceae. 藥品資源植物學. 東明社. p. 36 (1974)
5. 宮道悅男 : Gaultherin. 最新植物成分研究法 廣川書店 p. 260 (1970)
6. Younken, H.W.: Betulaceae or Birch family, Gaultherin. Pharmaceutical Botany, The Blakiston Comp. Philadelphia, p. 314, 517-518, (1951).
7. Tyler, V.E., Brady, L.R. and Robbers, J.E.: Gauthelia oil, Betula oil. Pharmacognosy 7th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, p. 172-173 (1976).
8. Claus, E.P.: Gaultheria oil, methylsalicylate, Betula oil. Pharmacognosy 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, p. 249-250 (1961).
9. Trease, G.E. & Evans, W.C.: Gaultherin, Tannin. Pharmacognosy 10th. ed., Bailliere Tindall, p. 123, 146-148 (1972).
10. Dunea, G. & Gantt, C.C.: Diazoxide in Hypertensive crisis. *Lancet* 2, 638-639 (1966).
11. Finnerty, F.A. Jr., Kakaviatos, N., Tuckman, J. & Magill, J.: Clinical evaluation of diazoxide, a new treatment for hypertension. *Circulation* 28, 203-208 (1963).
12. Pettinger, W.A. & Mitchell, H.C.: Minoxidil-an alternative to nephrectomy for refractory hypertension, *New Eng. J. Med.*, 289, 167 (1973).
13. Tuzel, I., Limjugo, R. & Kahn, D.: Sodium nitroprusside in hypertensive emergencies. *Cur. Thur. Res.*, 17, 95-106 (1975).
14. Graham, R.M., Oaths, H.F., Stoker, L.M. & Stokes, G.S.: Alpha blocking action of the anti-hypertensive agent, prazosin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 201, 747-752 (1977).
15. Waal, H.J.: Hypotensive action of propranolol. *Clin. Pharmacol. & Therap.*, 7, 588 (1966).
16. Prichard, B.N.C. and Gillman, P.M.S.: Treatment of hypertension with propranolol. *Brit. Med. J.* 1, 7-16 (1969).
17. Buhler, F.R., Laragh, J.H., Baer, L., Vaghan, E.D. and Brunner, H.R.: Propranolol inhibition of renin secretion. A specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive disease. *New Eng. J. Med.*, 287, 1209 (1972).
18. Cohen, A., Lindenbaum, A., Midol-Monnet, M., Porquet, D. & Wepierre, J.: β -Adreceptors blocking drugs and isoprenaline; central effects on cardiovascular parameters. *Br. J. Pharmacol.*, 65, 389-394 (1979).
19. Baum, T., Shrosphire, A.T. & Varner, L.L.: Contribution of the central nervous system to the action of several antihypertensive agents (methyldopa, hydralazine and guanethidine). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 182, 135-141 (1972).

20. Anden, N.E., Corrodi, H., Fuxe, K., Hokfelt, B., Hokfelt, T., Rydin, C., and Svensson, T.: Evidence for a central noradrenaline receptor stimulation by clonidine. *Life Sci.* 9, 513 (1970).
21. Schmit, H. and Simone Fenard.: Action of α -adrenergic blocking drugs on the sympathetic centers and their interaction. *Arzneimittelforschung*, 23, 40 (1973).
22. Srivastava, R.K., Kulshrestha, V.K., Singh, N. and Bhargava, K.P.: Central cardiovascular effect of intracerebroventricular propranolol. *European J. Pharmacol.* 21, 222 (1973).
23. Fuentes, J.A., Qrdaz, A. & Neff, N.H.: Central mediation of the antihypertensive effect of pargyline in spontaneous hypertensive rats. *European J. Pharmacol.*, 57, 21-27 (1979).
24. Kosman, M.E.: Evaluation of clonidine hydrochloride (Catapres). *J.A.M.A.*, 233, 1742 (1975)
25. Iglow, M.C.: Effects of methyldopa in hypertension. *J.A.M.A.*, 189, 188-190 (1964).
26. Capri, C. & Dorigotti, L.: Antihypertensive activity of a new 3-hydrazinopyrazine derivatives; ISF 2123. *Br. J. Pharm.*, 52, 549-551 (1974).
27. Koch-weser, J.: Vasodilator drugs in the treatment of hypertension. *Archs. Inter. Med.*, 133, 1017-1027 (1974).
28. Zacest, R., Gilmore, E. & Koch-weser, J.: Treatment of essential hypertension with combined vasodilation and beta-adrenergic blockade. *New Eng. J. Med.*, 286, 617 (1972).
29. Brunner H., Hedwall, R.R. & Meier, M.: Influence of adrenergic beta-receptor blockade on the acute cardiovascular effects of hydralazine. *Br. J. Pharm.(Chemother.)*, 30, 123-133 (1967).