

## Cinnarizine을 Propranolol이나 Metoprolol과 병용할 때의 血壓 降下 效果에 관한 藥理學的 研究(I)

血壓 變化에 대한 효과

許 仁 會 · 安 焰 淚

中央大學校 藥學大學

(Received July 23, 1984)

Pharmacological Studies on the Antihypertensive Effects of Cinnarizine  
Coadministered with Propranolol or Metoprolol(I). Effects on Blood Pressure Change

In Hoi Huh and Hyung Soo Ann

College of Pharmacy, Chung Ang University, Seoul 151, Korea

**Abstract**—The effects of  $\text{Ca}^{2+}$ -antagonist, cinnarizine, on the antihypertensive effects of propranolol and metoprolol were investigated in normal cat (i. v.) and SHR (p. o.). Cinnarizine increased the antihypertensive effect of propranolol, but not of metoprolol. It inhibited the heart rate decreasing effects of propranolol and metoprolol slightly. It decreased the norepinephrine-induced blood pressure increasing effect and isoproterenol-induced blood pressure decreasing effect when coadministered with metoprolol orally for 4 weeks in SHRs.

$\beta$ -遮斷劑의 降壓效果는 1964년 아래 널리 입증되어 왔다. 이들은 단독뿐만 아니라 다른 血壓 降下劑, 특히 이뇨제 및 혈관확장제들과 병용투여함으로써 부작용을 줄이고 血壓 降下效果를 증대시킬 수 있음이 보고되었다.<sup>1~5)</sup> 그러나 일반적인 혈관확장제와 병용시 반사성 빈맥, 체액 저류 등이 문제로 되므로 정확한 배합비율의 산출에 어려움이 있다.<sup>6,7)</sup> 최근에는 혈관확장제 대신  $\text{Ca}^{2+}$ -拮抗作用을 나타내는 nifedipine 등을  $\beta$ -遮斷劑와 병용투여함으로써 心拍數 및 血漿 renin活性의 상쇄효과 뿐만 아니라 체액저류등의 부작용이 적어 보다 안전하고 유효하게 사용됨이 임상적으로 보고되었다.<sup>8~15)</sup> 그러나 현재의 주류를 이루고 있는  $\text{Ca}^{2+}$ -拮抗劑는 주로 협심증 치료의 목적으로 개발되므로서 혈관뿐만 아니라 심장에서도 A-V 전도를  $\beta$ -遮斷劑와 동시에 차단하므로서 심장의 과도한 억제를 초래할 우려가 있다.<sup>16)</sup> 따라서 앞으로의 이상적인 血壓 降下劑의 개발 방향은 심장에 대해  $\beta$ -遮斷作用을 지니며 동시에 혈관에 대해 보다 선택적인  $\text{Ca}^{2+}$ -拮抗作用을 함께 지니는 약물이 될 것이다.<sup>17,18)</sup> 또한 뇌, 심장, 신장등 주요장기의 혈류를 감소시키지 않아야 될 것이다.

Cinnarizine의 특징적인 藥理作用은 血管收縮物質에 의해 자극된  $\text{Ca}^{2+}$  膜 channel을 통해서 혈관평활근 세포내로 과도하게流入되는 것을 억제함으로써 혈관수축을 억제하여 혈관평활근 세포에 대해서  $\text{Ca}^{2+}$ -拮抗作用을 특이적으로 나타낸다.<sup>19~21)</sup> 1967년 Lands<sup>22)</sup> 등은  $\beta$ -수용체에는  $\beta_1$ 과  $\beta_2$  2종의 subtype가 존재한다는 것을 주장하였으며  $\beta_1$ 은 心拍數, 心收縮力증가 등의 心臟刺戟作用, 遊離脂肪酸 증가작용에 관여하며  $\beta_2$ 는 기관지 확장, 혈관확장 등 평활근이완작용에 관여하는 것으로 되어 있다.

이에 저자는  $\beta$ -遮斷效果는 유사하나  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -수용체를 非選擇的으로 遮斷하는 propranolol 및  $\beta_1$ -수용체를 選擇的으로 遮斷하는 metoprolol과 혈관에 대해 선택적인  $\text{Ca}^{2+}$ -拮抗作用을 지니며 血流증가 작용이 있는 cinnarizine을 각각 단독 또는 병용 투여함으로써, cinnarizine이 각기 특장 있는  $\beta$ -遮斷劑의 血壓降低效果에 미치는 영향을 비교검토 하였다.

### 實驗方法

**試藥**—Cinnarizine은 Janssen(Belgium), propranolol · HCl은 ICI(England), metoprolol tartrate는 Astra(Sweden)로부터 제공받아 사용하였으며 heparin sodium salt(Sigma), urethane(Kanto) 등은 特級試藥을 구입 사용하였다. 그외 試藥은 一級試藥을 사용하였다.

**實驗動物**—동일조건하에서 번식사육한 Sprague-Dawley系 rat 및 SHR(雄性 Okamoto系)을 사용하였다. 또한 의견상 건강한 雄性 cat를 1주일이상 동일조건하에서 사육후 사용하였다.

**Cat에 靜脈注射時 血壓 및 心拍數에 대한 作用**—Cat(雄性 2.4~3.2kg)을 애델로 도입마취 후 phenobarbital(150mg/kg, i.p.)로 마취하여 背位로 고정한 후 직접법으로 血壓 및 心拍數를 측정하였다. 즉 오른쪽 총경동맥내에 cannular를 삽입하여 Gould statham pressure transducer가 부착된 strain gage coupler를 사용하여 혈압을 측정하였으며 동시에 biotachometer coupler를 연결하여 혈압의 박동으로부터 心拍數를 physiograph(Narco, Narcotrace 80)상에 기록하였다. 또한 정상 체온을 유지하면서 호흡은 respirater(약 30회/분, Insp: Exp=1:2)를 사용하여 인공호흡시켰다. 약물은 대퇴정맥내에 삽입된 polyethylene tube를 통하여 투여하였다. 약물을 초회 투여후 혈압 및 심박수에 미치는 영향을 45분동안 측정하였다.

**SHR에 經口投與時 血壓 및 心拍數에 대한 作用**—Levy<sup>23)</sup>의 tail cuff법에 의하여 무마취 SHR(雄性 生後 5개월)을 hot plate상에서  $40\pm1^{\circ}\text{C}$ 로 약 15분간 보온시킨 후 꼬리동맥收縮期 血壓을 pneumatic pulse transducer가 부착된 electrophysiograph coupler를 사용하여 physiograph상에 기록하였다. 심박수는 맥박수를 이용하여 계산하였다. 약물은 propranolol(60mg/kg) 및 metoprolol(100mg/kg)을 cinnarizine(30mg/kg)과 각각 단독 또는 병용하여 경구로 1회 투여하였다. 각군은 약물투여 前 血壓 및 心拍數를 측정한 다음 약물투여 후 1, 3, 6, 9시간후에 마리당 4~5회 반복측정하여 평균치로 정하였다.

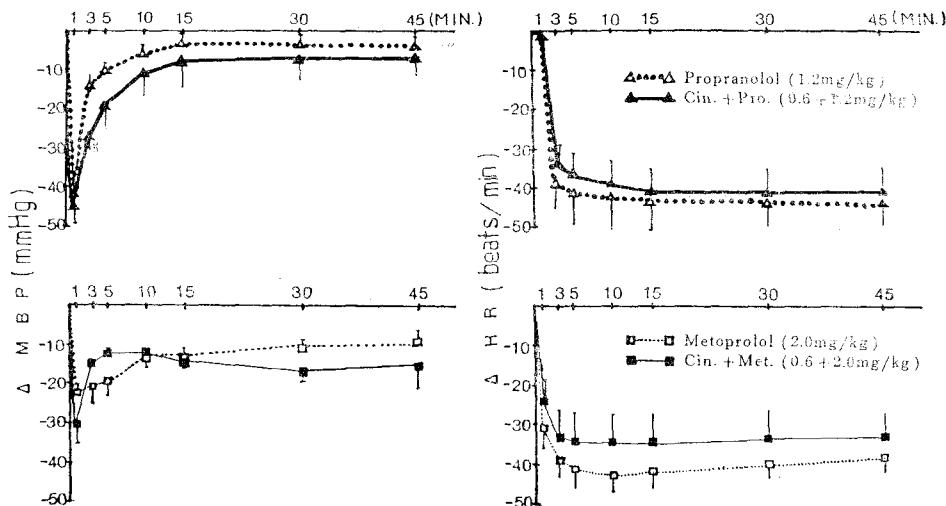
**SHR에 4週間 投與時 미치는 影響**—생후 14週된 SHR을 실험에 사용하였다. 약물은 매일 오전 10시경 1일 1회씩 경구로 4주간 투여하였으며 투여량은 SHR에 1회투여시 용량과 동일하게 하였다.

1) 血壓 및 心拍數 : SHR에 경구투여시와 같은 방법으로 측정하였다. 단, 약물투여 4시간 후에 血壓 및 心拍數를 1주일 간격으로 4주동안 측정하였다.

2) Norepinephrine, isoproterenol, vasopressin에 의한 血壓變化 : 4週後 각 群의 정상 rat 및 SHR을 urethane(150mg/kg s.c.)으로 마취시킨 후 cat에 정맥주사시의 실험방법과 같이 總頸動脈을 cannulation하여 physiograph상에 부착된 statham transducer를 통하여 血壓을 기록하였다. 단, 호흡은 자발적으로 하게 하였다. Norepinephrine(0.25, 0.5, 1, 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), isoproterenol(0.01, 0.03, 0.1, 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 및 vasopressin(0.05, 0.1 I.U./kg)은 生理食鹽水에 용해하여 1회 용량이 0.5ml/kg되게 大腿靜脈으로 투여하였다. 치치 후 20분 동안 안정화 시켰으며 1회투여 후 다음 용량의 약물을 투여하기 전 원래의 血壓으로 돌아올 때까지 약 15분간 기다렸다. 혈압의 반응을 측정하여 용량반응곡선을 작성했다.

### 實驗結果 및 考察

Cat에 靜脈注射時 血壓 및 心拍數에 대한 作用—각 군별 마취된 cat의 약물투여전 평균동맥혈 압은 112~136mmHg였으며 心拍數는 145~175beats/min로서 각 군간에 유의성있는 차이는 없었다. Propranolol(1.2mg/kg) 및 metoprolol(2mg/kg)을 각각 단독 또는 cinnarizine(0.6mg/kg)과 병용투여시 血壓 및 心拍數의 변화는 Fig. 1과 같다.



**Fig. 1**—Effects of drugs on mean arterial blood pressure (left) and heart rate (right) change elicited by single i.v. injection in an anesthetized cat. Vertical bars represent S.E. of the means ( $n=4$ ). #,  $P<0.05$  Significantly different from corresponding propranolol.

혈압에 있어 propranolol 및 metoprolol의 경우 약물투여후 약 1분후 일시적으로 크게 낮아졌으나, 약 15분후에는 회복되는 경향을 보였다. 일시적인 혈압강하는 propranolol의 경우 더 커거나 지속적인 효과는 metoprolol의 경우가 더 커졌다. Cinnarizine과 병용시 propranolol에 있어서는 단독투여시보다 혈압강하가 증가되는 경향을 나타냈으나 metoprolol에서는 뚜렷치 않았다. 즉 cinnarizine과 metoprolol을 병용시 일시적으로는 혈압강하가 더 커거나 3~10분간에는 오히려 혈압이 단독시보다 일시 상승되었다. 心拍數에 있어서는 propranolol 및 metoprolol 모두 현저하게 감소시켰으며 cinnarizine과 각각을 병용투여시 단독투여군보다 心拍數의 감소가 보다 적어지는 경향을 나타내었다.

**SHR에 經口投與時 血壓 및 心拍數에 대한 作用—**약물투여전 각 군의 血壓은 167~185mmHg였으며, 또한 心拍數는 325~360beats/min로서 각 군간에 유의 있는 차이는 없었다. 1회 투여후 시간에 따른 血壓 및 心拍數의 변화는 Fig. 2와 같다.

Propranolol(60mg/kg)과 metoprolol(100mg/kg)을 각각 1회 경구투여시 6시간후 모두 유의성 있는 혈압강하효과를 나타냈으며 metoprolol의 경우에는 9시간후에도 혈압강하효과가 지속되었다. 또한 metoprolol이 propranolol에 비해 보다 현저한 혈압강하효과를 나타내었다. 이것은 metoprolol이 propranolol보다  $\beta_1$ 심장선택성 작용이 더 크기 때문인 것으로 고려된다. 즉 Thompson<sup>24)</sup>은  $\beta_1$ 선택성 차단제인 practolol이 수축기 혈압을 뚜렷이 억제하는 것은 심장의 수용체에 대한 차단효

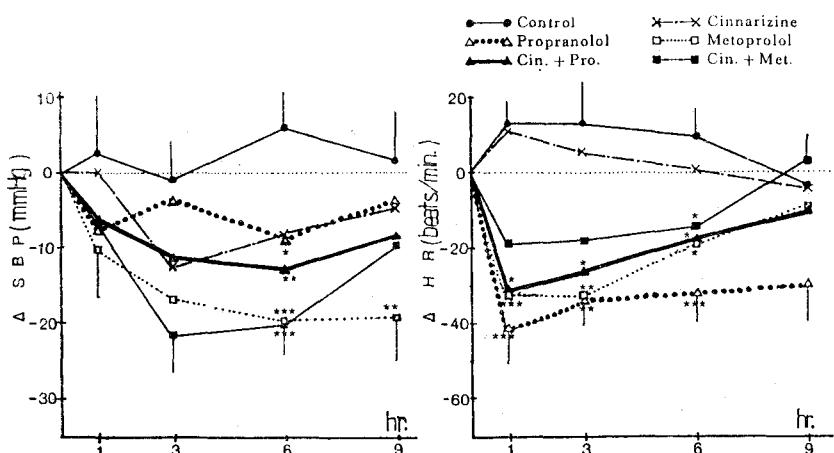


Fig. 2—Effects of drugs on systolic blood pressure(left) and heart rate(right) change elicited by single p.o. administration in SHR. Vertical bars represent S.E. of the means ( $n=9\sim 15$ ). \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$  Significantly different from the control.

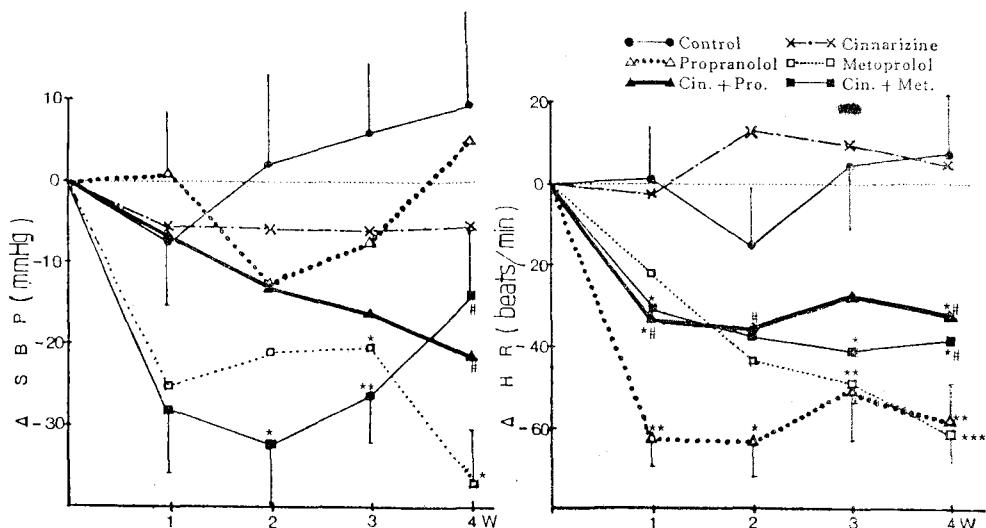
과에 기인하는 것 같다고 하였다. 또한 propranolol은 확장기 혈압을 감소시키는데 보다 더 유효한 반면에 metoprolol은 수축기 血壓 및 心拍數를 감소시키는데 더 유효하다고 하였다.

Cinnarizine(30mg/kg) 단독투여시에는 유의성 있는 降壓效果가 나타나지 않았으나 propranolol과 병용시(30+60mg/kg)에는 보다 降壓效果가 증가되는 경향을 나타내었다. 반면에 cinnarizine과 metoprolol을 병용시(30+100mg/kg)에는 propranolol 경우에 비해 강압효과의 경향이 뚜렷치 않았으며 9시간 후에는 오히려 단독시보다 강압효과가 적은 경향을 나타내었다. cinnarizine과 propranolol의 병용시 metoprolol 경우보다 더 뚜렷한 혈압강하 경향을 나타낸 것은 propranolol에 기인된 말초혈관의 수축을 cinnarizine이 감소시켰기 때문인 것으로 고려된다. 한편 心拍數는 cinnarizine의 경우에는 대조군과 유사하였으나 propranolol과 metoprolol에서는 6시간후까지 대조군에 비해 모두 유의성 있게 감소되었으며 9시간후에는 점차 회복되는 경향을 나타내었다. 그러나 cinnarizine과 병용시에는 각각의 단독투여군에 비해 心拍數의 감소가 보다 적은 경향을 나타내었다.

**SHR에 4週間 投與時 미치는 影響—1) 血壓 및 心拍數:** 약물투여전 생후 14週된 SHR 각 群의 收縮期 血壓은 평균 156~169mmHg였으며, 心拍數는 334~357beats/min로서 각 群間에 유의성 있는 차이는 없었다(Fig. 3). 대조군의 수축기 血壓은 實驗開始時  $161 \pm 11$ mmHg로부터 4週 후에는  $171 \pm 6$ mmHg로 점차 상승하는 경향을 나타내었다.

Propranolol(60mg/kg) 및 cinnarizine(30mg/kg) 각각 단독투여군에서는 유의성 있는 혈압강하 효과가 인식되지 않았으나 metoprolol(100mg/kg) 단독투여군에서는 3週 후부터 유의성 있는 감소를 나타내었으며 4週 후에는 최대에 달해  $37 \pm 6$ mmHg의 혈압강하효과를 나타내었다.

한편 propranolol은 2週 이내에 급격한 혈압 및 心拍數의 감소를 초래하는 반면에 metoprolol은 보다 느리나 지속적인 강압효과를 나타낸다고 하였다.<sup>25)</sup> 또한 metoprolol은 임상적으로 투여시 2週 후부터 분명한 강압효과를 나타내며 4週 후에는 최대에 달한다고 하였다.<sup>26)</sup> 본 실험에서의 metoprolol투여시 혈압변화도 이와 유사한 경향을 나타내었다. Cinnarizine과 propranolol을 병



**Fig. 3—Effects of drugs on systolic blood pressure (left) and heart rate (right) change in 4 weeks treated SHR. Vertical bars represent S.E. of the means ( $n=8\sim10$ ). \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$  Significantly different from the control, # $P<0.05$  Significantly different from corresponding propranolol or metoprolol**

용투여시에는 propranolol 단독투여시 보다 혈압이 낮아지는 경향을 나타냈으며 4週 후에는 단독 시보다 유의성있게 ( $p<0.05$ ) 저하되었다. Cinnarizine과 metoprolol 병용투여군에서는 2週 및 3週 후에 보다 더 혈압이 강하되었으나 4週 후에는 오히려 단독투여시보다 유의성있게 증가되므로서 단독투여군과의 뚜렷한 차이를 나타내지 않았다. 心拍數에 있어서 cinnarizine은 대조군과 유사하였으나 propranolol에 있어서는 1週 후부터 현저한 감소 ( $-62\pm8$  beats/min)를 나타내어 4週 까지 지속적으로 나타났으며 metoprolol투여시에는 점차 감소하는 경향을 나타내어 3週 후부터 유의성있는 감소효과를 나타내었다. 그러나 cinnarizine과 propranolol 및 metoprolol 각각 병용시는 단독투여군에 비해 모두 유의성있게 心拍數감소가 억제되는 경향을 나타내었다.

특히 propranolol에 있어서는 cinnarizine과 병용시 단독투여군에 비해 1週 후부터 4週까지 유의성있게 보다 덜 억제되었으며 metoprolol에 있어서는 4週 후에 단독시 보다 유의성있게 덜 억제되었다. 4週間 SHR에 연속투여시 혈압 및 心拍數의 변화는 SHR 및 cat에 1回 투여시 변화와 일치되는 경향을 보여 주었다.

2) Norepinephrine, isoproterenol, vasopressin에 의한 血壓變化: SHR 대조군은 정상 rat에 비해 norepinephrine 및 vasopressin에 의한 혈압상승 및 isoproterenol에 의한 혈압강하 반응에 대한 민감성이 더 증가되었다(Fig. 4).

Collis<sup>27)</sup>는 doca-salt hypertensive rat의 혈관에 대한 norepinephrine 및 vasopressin의 반응성 (reactivity)이 정상 rat에 비해 크게 증가된다고 하였다. 또한 Amer<sup>28)</sup> 등은 SHR경우 norepinephrine에 대한 반응성이 증가된다고 하였다. 따라서 본 실험에서 SHR대조군의 경우 norepinephrine, 및 vasopression의 혈압에 대한 반응이 정상 rat에 비해 높은 것은 혈관에 대한 반응성이 증가되기 때문인 것으로 고려된다. Norepinephrine 투여에 의한 혈압상승 반응이 propranolol 및 metoprolol 각 단독 또는 cinnarizine과의 각각 병용투여군에서는 대조군에 비해 유의성있는 변화

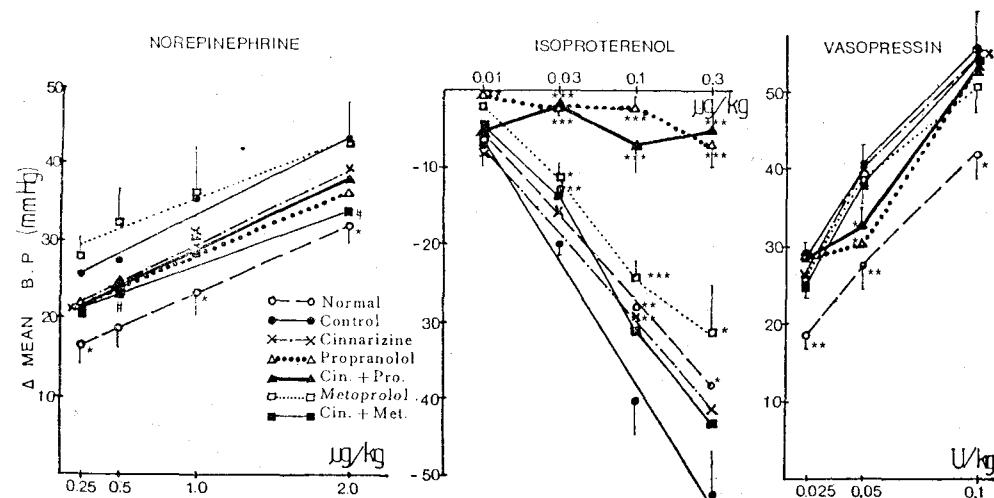


Fig. 4—Effects of drugs on the maximum response in mean arterial blood pressure elicited by single i.v. injection of norepinephrine (left), isoproterenol (center) and vasopressin (right) in 4 weeks treated, anesthetized SHR. Vertical bars represent S.E. of the means ( $n=4\sim 9$ ). \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$  Significantly different from the control. # $P<0.05$ ; Significantly different from corresponding metoprolol

가 없었으나, cinnarizine과 metoprolol 병용투여군은 metoprolol 단독시에 비해 혈압상승반응이 유의성 있게 억제되었다. Thompson<sup>24)</sup> 등은  $\beta_1$ -선택성 차단제인 practolol을 투여시 norepinephrine에 기인된 혈압상승반응이 영향을 받지 않는다고 하였으며 그러나 norepinephrine, isoproterenol에 의한 chronotropic response의 증가는 뚜렷이 억제된다고 하였다. 본 실험에서  $\beta$ -遮斷劑 처치시 SHR대조군에 비해 norepinephrine의 혈압상승반응에 유의성 있는 차이가 없는 것은 위의 보고와 일치하였으며 또한  $\beta_1$ 選擇性遮斷劑인 metoprolol에서는 더욱 대조군과 유사한 경향을 나타냈다. 또한 cinnarizine과 metoprolol 병용시 metoprolol 단독시에 비하여 norepinephrine의 혈압상승반응이 낮아진 것은 cinnarizine이 혈관에서 norepinephrine에 의한 수축반응을 억제하였기 때문인 것으로 보여진다.

Isoproterenol투여에 의한 혈압강하효과는 propranolol 단독 또는 cinnarizine과 병용시 현저하게 억제되었다. 반면에 metoprolol에서 단독시에는 유의성 있게 억제되었으나 cinnarizine과 병용한 경우에는 억제효과가 뚜렷하지 못해 대조군에 비해 유의성 있는 차이가 없었다. Makekawa<sup>25)</sup> 등에 의하면 urethane으로 마취시킨 rat에 있어 isoproterenol(0.1 $\mu$ g/kg, i.v.)에 의해 생기는 혈압반응의 억제는  $\beta_1$ -선택성을 지닌遮斷劑인 practolol 및 acebutolol의 경우 비선택성  $\beta$ -遮斷劑에 비해 억제작용이 약했으며 각각 propranolol의 약 1/16 및 1/33이었다고 하였다. 본 실험에서도 metoprolol의 억제효과가 propranolol에 비해 현저히 낮은 것은 위의 보고내용과 일치되었다. 그러나 cinnarizine과 metoprolol 병용투여시 대조군에 비해 억제효과가 없었던 것은 metoprolol 단독투여시에 비해  $\beta$ -遮斷效果가 감소되었기 때문인 것으로 고려된다. Vasopression에 의한 혈압상승효과는 propranolol 단독 또는 cinnarizine과 병용시 vasopressin 0.05unit/kg 용량에서 유의성 있게 혈압상승에 대한 억제효과가 나타났다. 그러나 metoprolol에서는 단독 또는 병용투여시 대조군에 비해 차이가 없었다.

### 結論

$\text{Ca}^{2+}$ -拮抗劑인 cinnarizine과  $\beta_1$ - $\beta_2$ -非選擇性遮斷劑인 propranolol 및  $\beta_1$ -選擇性遮斷劑인 metoprolol을 각각併用投與時 血壓降下作用에 미치는 영향을 單獨投與時와 비교검토한바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 正常 cat 및 SHR에 약물을 각각 단독 또는 병용하여 靜脈 및 經口로 1회投與時 cinnarizine은 propranolol의 血壓降下效果를 증가시킨 반면, metoprolol에 대해서는 뚜렷한 영향이 없었다. 한편 心拍數의 변화에서 cinnarizine과  $\beta$ -遮斷劑를 병용시  $\beta$ -遮斷劑에 의한 心拍數의 감소가 억제되었다.
2. 4週間 약물 투여한 SHR에 있어 cinnarizine은 metoprolol과 병용시 norepinephrine에 의한 혈압상승 반응의 억제 및 isoproterenol에 의한 혈압강하 반응의 증가를 초래하였다. 즉  $\beta$ -차단효과를 오히려 감소시켰다.

### 文獻

1. R.W.J. Gifford, Drug combination as rational antihypertensive therapy. *Arch. Int. Med.* 133, 1053 (1974).
2. M. Moser, Report of the Joint National Committee on detection evaluation and treatment of high blood pressure: a cooperative study. *J. Am. Med. Ass.* 237(3), 255 (1977).
3. L.T. Bannan, D.G. Beevers and N. Wright, ABC of blood pressure reduction; vasodilator drugs and resistant hypertension. *Br. Med. J.* 281, 1053 (1980).
4. J.R. Cummings, A.N. Welter, J.L. Jr. Grace and W.D. Gray, Angiotensin blocking actions of guanacydine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 170, 334 (1969).
5. R. Sannerstedt, J. Stenberg, G. Johnson and L. Werko, Hemodynamic interference of alprenolol with dihydralazine in normal and hypertensive man. *Am. J. Cardiol.* 28, 316 (1971).
6. F.A. Finnerty, M. Davidov, W.J. Mroczek and L. Gavrilovich, Influence of extracellular fluid volume on response to antihypertensive drugs. *Circulation Res.* 26 &27, suppl. I, 1 (1970).
7. H. Ibsen, K. Rasmussen, J.H. Erenlund and A. Leth, Changes in plasma volume and extracellular fluid volume after addition of hydralazine to propranolol treatment in patient with hypertension. *Acta Med. Scand.* 203, 419 (1978).
8. O. Lederballe Pedersen, C.K. Christensen, E. Mikkelsen and K.D. Ramsch, Relationship between the antihypertensive effect and steady-state plasma concentration of nifedine given alone or in combination with a beta-adrenoceptor blocking agent. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 18, 287 (1980).
9. K. Aoki, S. Kondo, A. Mochizuki, T. Yoshida, S. Kato, K. Takikawa, Antihypertensive effect of cardiovascular  $\text{Ca}^{2+}$ -antagonist in hypertensive patients in the absence of beta-adrenergic blockade. *Am. Heart. J.* 96, 218 (1978).
10. 春山武, 藤井功衡, 竹内正也: カルビスケン( $\beta$ -blocker)とアグラート( $\text{Ca}^{2+}$ -拮抗劑)の併用による降圧效果. 診断と治療 68, 155 (1980).
11. P. Lynch, H. Dargie, S. Krikler and D. Krikler, Objective assessment of antianginal treatment; a double-blind comparision of propranolol, nifedipine, and their combination. *Br. Med. J.* 281, 184 (1980).
12. L.G. Ekelund and L. Oro, Antianginal efficiency of nifedipine with and without a beta-blocker, studied with exercise test. a double-blind, randomized subacute study. *Clin. Cardiol.* 2, 203 (1979).
13. O. Lederballe Pederson, E. Mikkelsen, N.J. Christensen, H.J. Kornerup and E.B. Peaersen, Effect of nifedipine on plasma renin, aldosterone and catecholamines in arterial hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 15, 235 (1979).
14. W.A. Pettinger and H.C. Mitchell, Renin release, saralasin and the vasodilator- $\beta$ -blocker during interaction in man. *New Engl. J. Med.* 292, 1214 (1975).

15. O. Lederballe Pedersen and E. Mikkelsen, Acute and chronic effects of nifedipine in arterial hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **14**, 375 (1978).
16. E. Tawland, T. Evans and D. Krikler, Effect of nifedipine on atrioventricular conduction as compared with verapamil. *Br. Heart J.* **42**, 124 (1979).
17. K. Hashimoto, K. Takeda, Y. Katano, T. Nakagawa, T. Tsukada, T. Hashimoto, N. Schimamoto, K. Sakai, T. Otarii and S. Imari, Effects of niludipine on the cardiovascular system with a note on its calcium-antagonistic effects. *Arzneim.-Forsch.* **29**, 1368 (1979).
18. O. Lederballe Pedersen, Calcium blockade as a therapeutic principle in arterial hypertension. *Acta Pharmacol. Toxicol.* **49**, suppl. II, 26 (1981).
19. M.B. Emanuel and L. Will, Cinnarizine in the treatment of vascular disease; mechanisms related to its clinical action. *Proc. Roy. Soc. Med.* **70**, suppl. 8, 7 (1977).
20. T. Godfraind, A. Kaba and P. Polster, Difference in sensitivity of arteriol smooth muscles to inhibition of their contractile response to depolarization by potassium. *Arch. Intl. Pharmacodyn. Ther.* **172**, 235 (1968).
21. J.M. Van Nueten, Comparative bioassay of vasoactive drugs using isolated perfused rabbit arteries. *Eur. J. Pharmacol.* **6**, 286 (1968).
22. A.M. Lands, F.P. Luduena and H.J. Buzzo, Differentiation of receptors responsive to isoproterenol. *Life Sci.* **6**, 2241 (1967).
23. J.V. Levy, Beta adrenergic receptor blocking drugs in spontaneous hypertension. *Am. J. Med.* **61**, 779 (1976).
24. E.B. Thompson, Effects of practolol, a new adrenergic receptor blocking agent on cardiovascular response. *J. Pharm. Sci.* **61**, 573 (1972).
25. A.N. Singh, *Curr. Ther. Res.* **24**, 571 (1978).
26. 吉利和, Metoprolol の降圧効果. 臨床と研究 **56**, 574 (1979).
27. H.G. Collis, Vascular reactivity to vasopressin in doca-salt hypertensive rats. *J. Pharm. Pharmacol.* **33**, 468 (1981).
28. M.S. Amer, A.W. Gomoll, J.L. Perhach, H.C. Ferguson and G.R. McKinney, Aberrations of cyclic nucleotide metabolism in the hearts and vessels of hypertensive rats. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **71**, 4930 (1974).
29. H. Maekawa, Studies on the blood pressure of beta-adrenoceptor blocking drugs, particularly in relation to the mechanism of the pressor action induced by betas-adrenoceptor blocking drugs in rats. *Folia Pharmacol. Japan* **79**, 251 (1982).