

본태성 고혈압 환자에서 Barnidipine의 강압 효과 및 안전성에 관한 연구

경희대학교 의과대학 내과학교실

이효정* · 권선희 · 강홍선 · 조정휘 · 김권삼 · 김명식 · 송정상 · 배종화

= Abstract =

Antihypertensive Effects and Safety of Barnidipine in Patients with Essential Hypertension

Hyo Jung Lee, M.D.,* Sun Hee Kwon, M.D., Heung Sun Kang, M.D.,
Chung Whee Choue, M.D., Kwon Sam Kim, M.D., Mung Shick Kim, M.D.,
Jung Sang Song, M.D., Jong Hoa Bae, M.D.

*Division of cardiology, Departement of Internal Medicine, Kyung Hee University,
Seoul, Korea*

Background : The goal of antihypertensive therapy will be to extended the life expectancy of hypertensive patients to that of subjects without high blood pressure. Hypertension treatment in the 1990s will focus on the mechanisms by which blood pressure is lowered by various antihypertensive agents, as well as individualization of drug therapy. In recognition of their lack of adverse lipid effects and their tolerability, first line therapy with alpha blocker, angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists will become increasingly commom. We studied a new dihydropyridine calcium antagonist barnidipine to evaluate the efficacy and safety in patients with essential hypertension.

Methods : After a placebo run in phase of four weeks duration, 5mg barnidipine once daily orally was administrated for 2 weeks to 31 patients (12 males, 19 females ; mean age 53 years old). And then, barnidipine dosage titrated every 2 weeks if systolic and diastolic pressure did not decrease less than 149 and 89mmHg, respectively.

Results :

1) The baseline sitting systolic and diastolic blood pressure after 4 weeks washout period were $154. \pm 15.9$ mmHg and 1.0 ± 8.2 mmHg. At the end of 8 weeks of therapy sitting systolic and diastolic blood pressure were 126 ± 9.5 mmHg and 84.5 ± 4.6 mmHg which declined statistically significant($P < 0.05$).

2) The pulse rates did not change significantly during treatment period(70.0 ± 6.6 beats / min at baseline, 70.9 ± 7.2 beats / min at 2 weeks, 71.2 ± 5.0 beats/min at 4 weeks, 72.8 ± 8.5 beats / min at 6 weeks, and 71.9 ± 6.8 beats/min).

3) The adverse reactions due to barnidipine were reported in 2 patients(6.5%) with headache, 2 patients (6.5%) with facial flushing, 1 patient (3.4%) with dizziness and 1 patients (3.4%) with

nausea and vomiting).

4) The abnormal laboratory findings due to barnidipine were reported in 1 patient with increased total bilirubin and GPT, 1 patient with increased transaminase and 1 patient with CK but another findings were normal.

Conclusion : These results indicate that barnidipine is effective and safe antihypertensive agent in the treatment of essential hypertension.

KEY WORDS : Barnidipine · Essential hypertension.

서 론

고혈압의 치료 목적은 혈압 조절을 통해 고혈압 합병증의 발생을 최대한 막아 고혈압이 없는 정상인 수준까지 환자의 생명을 연장하는데 있다. 고혈압의 치료가 뇌졸중이나 심부전의 발생을 감소시킨다는 것은 명확히 입증되었으나^{1,2,3,4)}, 동맥 경화성 합병증 즉 급사 또는 심근경색까지 예방할 수 있는가에 대해서는 아직 논란이 있다^{5,6)}. 강압제의 혈압 조절 기능 외에 고지질 혈증과 같은 다른 위험 인자가 존재한다는 것 또는 동맥 경화는 고혈압 발견 및 치료에 시간적으로 상당한 기간 앞선다는 것^{7,8)} 등이 이러한 것을 설명하기도 하나 아직 까지 명확하지는 않다. 최근에는 모든 다른 위험 인자를 조절하고, 많은 비약물적 치료를 효과적으로 시행하며, 주요 생체 기관에 혈류를 유지할 수 있도록 혈압을 서서히 낮추는 것 등으로 동맥경화성 합병증을 감소시키려는 노력들이 시도되고 있다⁹⁾.

대부분의 고혈압 환자는 강압제에 반응하며, 반응하지 않는 경우는 5%미만으로 알려져 있다. 하지만 대부분의 강압제는 일생 동안 복용해야 하기 때문에 부작용의 발생이나 기타 사정으로 중단하는 경우가 많아 문제가 되고 있다. 따라서 최근에는 강압제의 선택에 있어 부작용의 유무 및 약제 작용 시간의 정도가 중요하게 되었다.

1990년대의 고혈압치료는 동반 질환과 환자의 조건에 따라 개개인화 되고 있으며, 가능한 한 단일 치료를 사용하며, 이뇨제의 사용이 줄고, 부작용이 적고 복용이 편한 alpha blocker, angiotensin converting enzyme 억제제, 칼슘 길항제등의 사용이 증가하고 있는 것이 특징이다^{10,11)}.

최근 개발된 칼슘 길항제인 barnidipine(Fig. 1)은 강력한 혈관 확장 작용을 통한 강압 효과와 적은 부작용 그리고 장기 지속형인 점으로 인해 사용이 용이한 강압

제이다. 저자들은 본태성 고혈압 환자를 대상으로 barnidipine의 강압 효과와 안정성에 대한 연구를 시행하였으며 그 결과를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

연구 대상은 본태성 고혈압으로 진단된 성인 남녀 42명을 대상으로 하였다. 대상 환자의 선정은 4주간의 관찰기의 최종 2시점의 좌위 또는 와위 혈압이 안정되어 있고(최종 2시점의 측정치가 수축기 혈압 20mmHg 이내 또는 확장기 혈압 10mmHg이내의 변동을 보임), 그 평균치가 수축기 혈압 160mmHg이상 또는 확장기 혈압 95mmHg이상인 자로서 65세 미만, WHO기준의 제 I 기, II 기 및 중대한 장기 장애를 수반하지 않은 제 III 기의 외래 환자를 대상으로 하였다. 제외대상은 고혈압성 긴급증, 악성 고혈압증 및 중증의 고혈압증(확장기 혈압 120mmHg), 뇌혈관 장애 발생후 6개월 미만인 환자, 심근 경색 발생후 6개월 미만인 환자, 심방 세동, 고도의 부정맥 또는 고도의 서맥(<50회/분)이 있는 환자, 중증의 울혈성 심부전 환자, 협심증이 있는 환자, 대동맥판 협착, 승모판 협착이 있는 환자, 알러지 또는 약물과민증의 기왕력이 있는 환자, 임신부, 수유부 및 임신했을 가능성이 있는 환자 등은 제외하였다.

2. 연구방법

대상 환자는 혈압에 영향을 미친다고 판단되는 모든 약제를 중지하고, 처음 2주간은 약물 투여없이 관찰 하였으며 그 후 2주간은 위약을 1일 1회 조식후 투여하면서 총 4주간 관찰한 후 barnidipine 5mg을 경구 투여하였다. 2주간의 투약후 혈압이 149/89mmHg이하로 내려가지 않는 경우 또는 관찰기 종료시의 혈압과 비교하여 20/10mmHg 이상(또는 평균 혈압으로 13mmHg)의 강

압이 얻어지지 않는 경우는 추가로 2주 간격으로 5mg씩 증량하여 총 8주동안 관찰하였다. 혈압과 심박수는 좌위, 좌위및 기립시에서 위약 투여시는 1주, 약물투여시는 2주 간격으로 오전에 2회 측정하고 한번 측정시 2분 간격으로 2회 측정하여 평균치를 사용하였다. 환자는 매 방문 때마다 복용 약을 확인하였으며, 새로운 증상이나 부작용을 알아보기 위하여 문진 및 이학적 검사를 반복하였다. 관찰기 종료 2주전 흉부 X-선 검사, 심전도, 임상 검사를 시행하였으며, 임상 검사는 치료 2주후, 8주 후에 반복하였다. 임상 검사는 일반 혈액 검사및 생화학 검사로 총단백, GOT, GPT, alkaline phosphatase, LDH, CK, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceried, fasting glucose와 전해질 및 BUN, creatinine, uric acid 등을 측정하였다.

3. 효과판정

강압 효과의 판정은 관찰기의 최종 2시점의 좌위 혈압 평균치와 치료기 최종 2시점의 좌위 혈압의 평균치를 기준으로 평가 하였다.

본 연구에서는 수축기 혈압이 140mmHg 이하이고 확장기 혈압이 90mmHg이하 일때를 성공적인 강압으

Table 1. Age and sex distribution

Age(years)	Male	Female	Total(%)
20 - 29	1	0	1(3.2)
30 - 39	1	1	2(6.5)
40 - 49	5	2	7(22.6)
50 - 59	2	8	10(32.3)
60 - 69	3	8	11(35.5)
Total(%)	12.(38.7)	19(61.3)	31

Mean age : 53 years, Range of age : 29 - 64 years

Table 2. Duration of Hypertension

Duration od hypertension	No of patients(%)
Less than 1 year	1(3.2)
1 - 4 years	17(54.8)
5 - 9 years	6(19.4)
More than 10 years	7(22.6)

Table 3. Baseline severity of hypertension based on JNC V report

Severity	Sitting			Supine		
	Male	Female	Total(%)	Male	Female	Total(%)
Stage 1(Mild)	1	5	6(19.4)	1	2	3(9.7)
Stage 2(Moderate)	8	8	16(51.6)	9	19	19(61.3)
Stage 3(Severe)	3	4	7(22.6)	2	5	7(22.6)
Stage 4(verysevere)	0	2	2(6.5)	0	2	2(6.5)
Total	12	19	31	12	19	31

로 정의하였다.

4. 통계처리

치료기 8주까지 2주 간격으로 측정된 혈압과 맥박은 약물투여 전후 변화를 비교하기 위하여 student t-test를 실시하였으며 p값이 0.05 이하인 경우에는 통계학적으로 의의가 있다고 하였다.

결 과

1. 대상환자

대상환자 42명 중 피험자 선정 기준 혈압에 부적합하여 제외시킨 2명, 관찰기간 부족으로 제외한 경우 2명, 병용 금비약 복용으로 제외한 경우 2명, 환자의 내원 중단 4명, 위약 투여 기간 중 과도한 혈압 상승으로 제외한 경우 1명등 총 11명을 제외한 31명을 대상으로 하였다. 환자는 남자 12명, 여자 19명으로 평균 연령은 53세 (29~64)였다(Table 1). 고혈압의 유병 기간은 1년 이하가 1례(3.2%), 1~4년이 17례(54.8%), 5~9년이 6례(19.4%)이며, 10년 이상인 경우는 7례(22.6%)로 평균 6년(6.1±6.0)이었다(Table 2). 4주간의 관찰기 종료시 측정한 좌위 혈압을 1993년 JNC V보고에 따라 분류하면 경중이 3례(9.7%), 중등도 19례(61.3%), 중증이 7례(22.6%)이고 심한 중증이 2례(6.5%)였다(Table 3).

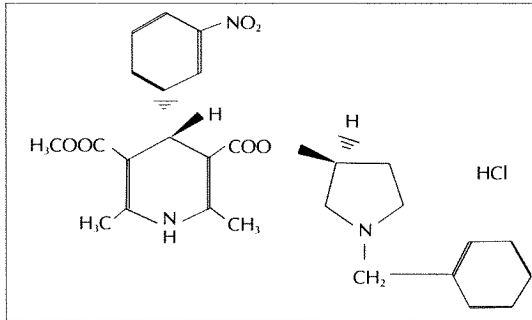
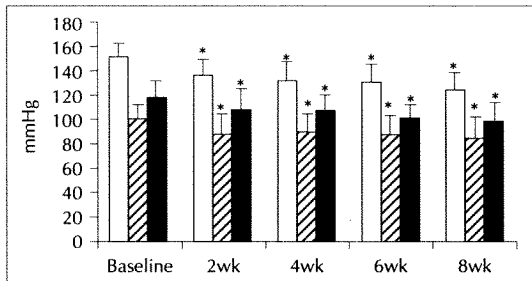
2. 강압효과

Barnidipine 투여후 측정한 혈압 및 맥박의 변화를 보면(Table 4) 관찰기 종료시의 좌위 혈압은 수축기 154.5±15.9mmHg, 확장기 101.0±8.2mmHg, 평균혈압 118.8±8.1mmHg이고 맥박수는 분당 70±6.6회였다. 2주후에는 수축기 137.8±17.0mmHg, 확장기 92.5±10.3mmHg, 평균혈압 107.6±10.7mmHg이고, 4주후에는 수축기 135.3±16.3mmHg, 확장기 90.4±11.3mmHg, 평균혈압 105.4±12.2mmHg, 6주후에는

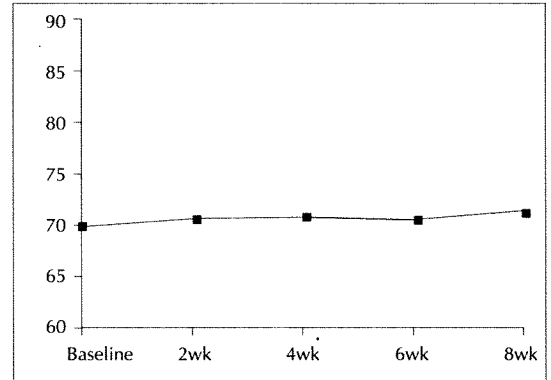
Table 4. Effects on blood pressure and heart rate during barnidipine therapy

	Baseline	2wk	4wk	6wk	8wk
Mean dose (mg/day)	0	5	7.0± 2.5	9.3± 4.3	9.71±4.4
SBP(mmHg)	154.5±15.9	137.8±17.0*	135.3±16.3*	130.4±13.1*	126.0 ±9.5*
DBP(mmHg)	101.0± 8.2	92.5±10.3*	90.4±11.3*	86.1± 7.9*	84.5 ±4.6*
MBP(mmHg)	118.8± 8.1	107.6±10.7*	105.4±12.2*	100.8± 8.4*	98.3 ±4.8*
HR(/min)	70.0± 6.6	70.9± 7.2	71.2± 5.0	71.8± 8.5	71.9 ±6.8

SBP : Systolic blood pressure, DBP : Diastolic blood pressure, MBP : Mean blood presxuren HR : Heart rate, *p < 0.005 vs baseline

**Fig. 1.** Chemical structure of barnidipine HCl.**Fig. 2.** Changes of blood pressure during barnidipine therapy(n=13, ends of 8 weeks thrapy). SBP=Systolic blood pressure, DBP=Diastolic blood pressure, MBP=Mean blod pressure Vertical lines=standard deviation, *p < 0.05 compared with baseline

수축기 130.4±13.1mmHg, 확장기 86.1±7.9mmHg, 평균혈압 100.8±8.4mmHg 이었으며 8주후에는 수축기 126.0±9.5mmHg, 확장기 84.5±4.6mmHg, 평균혈압 98.3±4.8mmHg이었다(Fig 2). 각 기간에 측정된 맥박 수는 분당 70.9±7.2, 71.2±5.0, 71.8±8.5, 71.9±6.8회였다. 좌위, 좌위 및 입위에서 2, 4, 6, 8주에 측정된 각 혈압은 관찰기 종료시에 측정된 혈압에 비해 통계학적으로 의미있는 감소를 보였으며, 각 기간 측정된 맥박은 관찰 기에 비해 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다(Fig 3).

**Fig. 3.** Changes of heart rate during barnidipine therapy(n=13, ends of 8 weeks therapy).

3. 부작용

Barnidipine 투여후에 발생한 부작용은 두통이 2례(6.5%), 안면 홍조 2례(6.5%), 현기증과 오심, 구토가 각각 1례(3.4%)씩 있었으나 모두 증상이 경미하여 약물투여를 중단할 필요는 없었다. 약물투여 기간 중 시행한 임상 검사상 총빌리루빈치와 GPT치가 상승한 경우 1례, GOT와 GPT치가 상승한 경우 1례, CK의 경미한 상승을 보이는 경우가 1례이었으며 기타 검사에서는 모두 정상 소견을 보였다.

고 찰

칼슘 길항제는 최근 고혈압의 치료에서 일차 선택 약제중의 하나이다. Dihydropyridine 구조는 칼슘 길항제의 대부분을 차지하며 최근의 소위 2세대, 3세대 칼슘 길항제는 모두 이 구조를 포함하고 있다. 과거의 칼슘 길항제는 혈관 및 비혈관 평활근에 모두 작용하여 비혈관 평활근 작용에 의한 부작용 즉 변비, 오심, 복부 불편감 등의 빈도가 높았으나 2, 3세대 칼슘 길항제는 혈관 평활근에 선택적으로 작용하므로 부작용의 빈도가 낮고

또한 심장 수축력 억제효과가 적은 것이 특징이다. Barnidipine은 nifedipine, nicardipine과 같은 dihydropyridine계열로 경구 투여시 위장관에서 흡수되고 최고 혈중 농도는 2시간 이내에 이르게¹²⁾ 되며 간에서 대사되어 소변(40%)과 대변(60%)으로 배출되는 것으로 알려져 있다. 투여 용량에 관계없이 6시간 정도에서 두번째 혈중 농도의 증가가 있으며 반감기는 대략 10시간 정도로 보고 되었다¹²⁾. 혈관 평활근의 확장 작용은 nifedipine, nicardipine보다 강하고, 방실 전도에는 영향이 없으며 반사성 빈맥은 평균 혈압이 55mmHg이하로 감소되었을때 발생한다고 한다¹³⁾. 신장에 대해서는 혈류량 및 이뇨량 증가와 염류 배설 작용과 함께 고혈압에 의한 사구체 손상 속도를 감소 시킨다고 보고 되었다¹⁴⁾. 또한 본태성 고혈압외에도 중증 고혈압, 신 실질성 고혈압 및 신성 고혈압에도 우수한 강압 효과를 나타내며 다른 강압제와 병합 요법시는 단독 요법으로 반응이 없는 환자들에 있어서도 반응율이 증가 한다고 한다. Nifedipine을 포함한 다른 dihydropyridine 계의 일부 강압제는 낮과 밤에 동일한 수준으로 혈압을 낮추기 때문에 밤에 과도한 혈압강하는 뇌졸중이나 심근 경색을 유발 할 수도 있다고 보고 되었으나¹⁵⁾, barnidipine은 24시간 이상 안정된 강압 작용을 보이며 특히 밤보다 낮에 강압 작용이 강하여 아침의 과도한 혈압 상승을 막는 작용이 있다고 알려져 있다¹⁶⁾. 단일 치료로서 barnidipine의 강압효과는 75~85%에서 만족스러운 것으로 보고 되고 있으며, 병합 요법시는 91.7% 까지 반응한다고 보고되었다^{17,18)}. 본 연구에서도 수축기 혈압 140 mmHg 이하이고 확장기 혈압이 90mmHg이하 일때를 성공적인 강압이라고 정의 했을때 29명(96.7%) 성공적인 강압 효과를 보였다. 또한 8주간의 약물 투여 기간 중 측정한 맥박수에 있어서는 관찰기와 비교하여 의미있는 변화를 보이지 않아 반사성 빈맥의 발생이나 동방 및 방실 전도에 장애는 없는 것으로 생각되었다.

Barnidipine의 사용으로 인한 부작용은 다른 칼슘 길항제와 마찬가지로 안면 홍조, 심계 항진, 두통, 현기증, 변비, 부종등이 있을 수 있으나 약물의 중단시 호전되는 가역성을 보인다고 보고되었다¹⁹⁾. 본 연구에서는 약제 사용 후 두통이 6.5%, 안면 홍조 6.5%, 현기증 3.2%, 오심과 구토 3.2%의 발생 빈도를 보였으나 증세가 경미하여 약제 투여를 계속하였다. 임상 검사에서는 GPT, CK의 경미한 상승을 보이는 경우가 각각 2례씩, 총빌리

루빈, GOT의 경미한 상승을 보인경우가 각각 1례씩 있었으나 지속적인 상승을 보이지 않아 약제를 중단할 필요는 없었다. 칼슘 길항제의 혈중 지질 농도에 대한 효과는 다양한 보고를 보여 일치된 의견이 없으나^{20,21,22)}, 본 연구에서 barnidipine 사용중 혈중 지질농도의 변화는 없었다.

이상의 결과로 dihydropyridine계 장기 지속형 칼슘 길항제인 barnidipine은 적은 부작용과 현저한 강압 효과를 본태성 고혈압 환자에서 일차적으로 선택 사용할 수 있는 약제로 생각된다.

요 약

연구배경 :

고혈압 치료에서 칼슘 길항제는 일차 선택 약제중의 하나이다. barnidipine은 dihydropyridine계 장기 지속형 칼슘 길항제로 강력한 혈관 확장 작용을 통해 강압 효과를 보이는 것으로 알려져있다. 저자들은 본태성 고혈압 환자에서 barnidipine의 강압효과 및 안전성을 알아 보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

본태성 고혈압 환자 31명을 대상으로 4주간 위약 투여 기간 후 barnidipine을 1일 1회 5mg씩 경구 투여 하였으며, 만족할만한 강압 효과를 얻지 못할 경우 2주 간격으로 5mg씩 최고 15mg까지 증량하였다. 관찰기 및 약물 투여 기간중 혈압 맥박 측정 및 임상 검사를 시행하여 비교하였다.

결 과 :

1) 관찰기 종료시 대상 환자의 좌위 혈압은 수축기 154.5 ± 15.9 mmHg, 확장기 101.0 ± 8.2 mmHg, 평균 혈압 118.8 ± 8.1 mmHg였으며 치료후 8주에는 수축기 126.0 ± 9.5 , 확장기 84.5 ± 4.6 mmHg, 평균 혈압 98.3 ± 4.8 mmHg으로 모두 통계학적으로 의미있는 감소를 보였다.

2) 관찰기 종료시 대상 환자의 좌위 맥박은 70.0 ± 6.6 회/분 이었으며, 치료 2주후에는 70.9 ± 7.2 회/분, 4주후에는 71.2 ± 5.0 회/분, 6주후에는 72.8 ± 8.5 회/분, 8주후에는 71.9 ± 6.8 회/분으로 통계학적으로 의미있는 변화는 없었다.

3) Barnidipine 투여후에 발생한 부작용은 두통이 2례(6.5%), 안면 홍조 2례(6.5%), 현기증과 오심, 구토

가 각각 1례(3.4%)씩 있었으나 모두 증상이 경미하여 약물 투여를 중단할 필요는 없었다.

4) Barnidipine투여 기간중 시행한 임상 검사상 총빌리루빈치와 GPT치가 상승한 경우 1례, GOT 와 GPT치가 상승한 경우 1례, CK의 경미한 상승을 보이는 경우가 1례이었으며 기타 검사에서는 모두 정상 소견을 보였다.

결 론 :

이상의 결과로 보아 barnidipine은 경구 투여시 부작용은 거의 발생하지 않았으며, 본태성 고혈압 환자에서 비교적 적은 용량으로 현저한 강압 효과를 보이는 고혈압 치료제로 생각된다.

Reference

- 1) Veterans administration Cooperative Study Group on antihypertensive agents : *Effects of treatment on morbidity in hypertension II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg.* JAMA 213 : 1143, 1970
- 2) Hypertension detection and follow up program cooperative group : *Five year findings of the hypertension detection and follow up program I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension.* JAMA 242 : 2562, 1979
- 3) Helgeland A : *Treatment of mild hypertension : A five year controlled drug trial. The Oslo study.* Am J Med 69 : 725, 1980
- 4) Multiple Risk Factor Intervention Trial research Group : *Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results.* JAMA 248 : 1465, 1982
- 5) Collins Rm Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA : *Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short term reductions in blood pressure : overview of randomized drug trials in their epidemiological context.* Lancet 335 : 827-838, 1990
- 6) Gifford RW Jr : *Review of the long term controlled trials of usefulness of therapy for systemic hypertension.* Am J Cardiol 63 : 8B-16B, 1989
- 7) Zanchetti A, Doyle AE, Hansson L : *Is the treatment of hypertension likely to be a benefit in the prevention of coronary artery disease? In Robertson JIS, ed. ACE Report No. 13 London : Gower medical publishers 1-12, 1985*
- 8) Materson BJ : *Perspectives on contemporary management of hypertension. In Hollenberg NK : Management of hypertension : A multifactorial approach. Stoneham, Massachusetts, Butterworths 1-23, 1987*
- 9) Kaplan NM : *Changing hypertension treatment to reduce the overall cardiovascular risk. J Hypertens Suppl 8(7) : s175-9, 1990*
- 10) Joint National Committee on detection, evaluation and Treatment of high blood pressure : *The fifth report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNCU).* Arch Int Med 153 : 154-183, 1993
- 11) Schoenberger JA : *Epidemiology and evaluation : step toward hypertension treatment in the 1990s.* Am J Med 90(4B) : 3S-7S, 1991
- 12) Saruta T, Suzuki H : *Single dose study of barnilipine hydrochloride(YM 730) in essential hypertension.* Medicine and pharmaceuticals 28(1) : 178, 1992
- 13) Inagak O, Shibasaki M, Takenaka T : *Effects of YM-09730-5 and standard calcium antagonist on blood pressure, heary rate and atrioventricular conduction after intravenous injection to conscious normotensive dogs.* Kiso to Rinsho 24(8) : 77, 1990(in Japanese)
- 14) Kawashima K, Toda H, Oohta H, Fujimoto K, Suzuki T, Inagaki O : *Antigypertensive and diuretic effects of YM-09703-5, a new calcium antagonist, in stroke-prone spontaneously hypertensive rats.* Gen. Pharmac 22(2) : 261-266, 1991
- 15) Tochikubo O : *Pressure changes over 24 hours and hypotensives.* Clinics and studies 66(10) : 3078-3082, 1989
- 16) Yoshinaga K : *Effects of YM 730(mepirodipine hydrochloride) on blood pressure change over 24 hours in patients with essential hypertension.* Medicine and phamacolgy 23(6) : 1377-1387, 1990
- 17) Hiwata M : *Hypertension in the boundary region and pharmacotherapy.* General clinics 37(11) : 406-412, 1988
- 18) Yoshinaga K, Iimura O, Abe K, saruta T, Ishii M, Takeda R, Takeda T, Masuyama Y, Kokubu T, Arakawa K : *Clinical study of YM30(meperidine hy-*

- drochloride*) in patients with essential hypertension. 藥
理논문집 18(8) : 247-264, 1990
- 19) Yoshinaga K : Phase II test of YM 730(*mepirodine hydrochloride*) in the latter period of essential hypertension. *Pharmacology and treatment* 18(8), 1990
- 20) Faergman O, Meinertz H, Hanson JF : Serum lipoproteins after treatment with verapamil for 6 months. *Acta Med Scand* 681(suppl) : 49, 1984
- 21) Arakawa K, Sasaki J, Koga T, Sunaga T : Effects on serum lipid, HDL2, and HDL3 cholesterol concentration of the administration of nifedipine, *Yakuri to Chiryō* 13 : 5905, 1985(in Japanese)
- 22) Horiuchi I, Kawamoto T, Kajiyama G : Effects of nifedipine on lipid metabolism and hypertension *Geriatr Med* 24 : 1671, 1986(in Japanese)