

Arotinolol(Almarl®)의 강압효과에 관한 임상적 고찰

고신대학 의학부 내과학교실

임정식 · 공덕경 · 김진규 · 정인권 · 박상은 · 정만홍 · 이재우 · 이시래

= Abstract =

A Clinical Study on the Antihypertensive Effect of Arotinolol

Jeong Sik Lim, M.D., Duck Kyung Gong, M.D., Jin Kyu Kim, M.D.,
In Gweon Jung, M.D., Sang Eun Park, M.D., Man Hong Jung, M.D.
Jae Woo Lee, M.D., Si Rhac Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Kosin Medical College

Arotinolol, a new alpha and beta receptor antagonist, was administered in 27 essential hypertensive patients for 8 weeks in order to evaluate the antihypertensive effect and side effects. The dose were 10mg to 15mg given twice a day.

The results are as follows :

1) Before medication, systolic and diastolic blood pressure in sitting, supine and erect position were $173.1 \pm 3.2/105.8 \pm 1.8$, $171.1 \pm 3.6/86.7 \pm 2.0$ and $169.3 \pm 2.6/97.2 \pm 2.1$ mmHg. With 2 weeks of medication, blood pressure became declined significantly and at the end of 8 week medication blood pressure were $137.2 \pm 3.7/88.9 \pm 2.3$, $137.2 \pm 3.2/76.7 \pm 2.0$ and $131.7 \pm 3.6/84.4 \pm 2.3$ mmHg.

2) At 8 week treatment moderate to marked antihypertensive effect was observed in 74.0% (in systolic blood pressure) and 81.4% (in diastolic blood pressure) respectively in sitting position.

3) There was a significant reduction of pulse rate from 73.0 ± 2.5 beats per minute of the beginning of the treatment to 63.4 ± 5.2 beats per minute after 8 weeks of medication.

4) There was no significant change in hematocrit WBC, serum lipid, GOT, GPT, BUN and creatinine. But fasting blood sugar was reduced from 95.3mg% to 91.5mg% with treatment.

5) The side effects of arotinolol were gastrointestinal symptoms(15%), fatigue(11%), dizziness(7%) and insomina(3%). But these side effects were not severe enough to discontinue medication.

In summary, arotinolol seemed to be an effective antihypertensive drug in treating mild to moderate hypertension without significant side effects.

KEY WORD : Arotinolol · Hypertension.

서론

고혈압 가운데 병인의 제거로 치료가 가능한 이차성 고혈압을 제외한 본태성 고혈압의 대부분은 장기간의 약물 치료를 필요로 한다. 고혈압에 의한 뇌졸중이나 심근경색등의 합병증의 발생을 경감시키기 위해서도 이러한 약물요법의 중요성은 최근 더욱 강조되고 있는 실정이다. 1957년 최초의 강압제인 thiazide계 이뇨제가 개발된 이래 지난 30여년간 강압효과가 좋고 부작용이 적은 강압제가 점차 많이 개발되고 있어 많은 고혈압 환자에게 장기간의 약물요법을 추천할 수 있게 되었다.

그러나 본태성 고혈압은 정확한 병인이 밝혀져 있지 않고 근본적인 치료법이 아직 없으므로 특정 환자에게 작용기전이 다른 여러 강압제중 효과적인 약제를 선택하여 치료를 하는 것이 중요함을 잘 알려진 사실이다.

교감신경 차단제중 beta 수용체 차단제는 심박동수를 감소시키고, 심근 수축력을 저하시켜 심박출량을 감소시키는 한편 renin 분비를 감소시키는 등 여러가지 기전에 의해 강압효과를 나타낸다고 알려져 있으며 1964년 Prichard등¹⁾이 beta 수용체 차단제인 Propranolol의 강압효과를 보고한 이후 많은 beta 수용체 차단제가 개발되어 임상에 널리 사용되고 있다.

한편 alpha 교감신경 차단제인 prazosin은 1977년 Koshy등²⁾이 보고한 바와같이 다른 혈관 확장제와는 달리 빈맥을 일으키지 않고 혈장 renin치도 증가시키지 않으므로 고혈압 치료에 흔히 사용되고 있다.

최근 일본에서 새로운 강압제로 개발된 Arotinolol은 alpha 및 beta 차단제로 혈중 반감기는 약 10시간이고 alpha와 beta 수용체를 1대 8정도의 비율로 차단시키고³⁾ beta 차단제의 부작용인 말초혈관 저항과 관상동맥 저항을 감소시키거나 alpha 차단제의 단점인 기립성 저혈압을 일으키지 않는다고 알려져 있다⁴⁾.

저자들은 고신의대 부속병원 내과외래로 내원한 본태성 고혈압 환자 27례를 대상으로 8주간에 걸쳐 Arotinolol(Almarl®)을 투여하여 이의 강압효과와

부작용등을 알아 보기 위하여 임상관찰을 시행하였다.

관찰대상 및 방법

1989년 3월부터 1990년 2월 사이에 고신의료원 내과에서 본태성 고혈압으로 진단받은 환자를 대상으로 하였으며 선택기준은 안정된 상태에서 세번 측정된 평균혈압이 좌위에서 수축기 160mmHg, 확장기 90mmHg 이상이며 연령은 30세에서 69세 사이이고 8주 이상의 추적관찰이 가능하며 본임상관찰에 동의한 외래환자로 정하였다. 이차성 및 중증 고혈압환자(확장기 혈압이 120mmHg 이상), 심근경색이 있었던자, 울혈성 심부전이 있었던자, 고도의 서맥(매분 50회 이하), 방실 및 동방차단이 있는자, 당뇨병환자, 임신이나 수유중인 여성환자는 대상에서 제외하였다.

대상환자는 남자 12명, 여자 15명으로 총 27명이었으며 나이는 31~69세로 평균 52.1세이었다(표 1). 고혈압을 앓고 있는 기간은 처음발견되었거나 1년미만인 경우가 7예, 1년에서 10년미만인 경우는 11예, 10년에서 20년 사이는 9예였다(표 2). 망막의 고혈압성 변화의 정도는 정상소견이 3예, 1도가 22예로 가장 많았고, 2도는 2예였다(표 3). 약제 투여방법은 Arotinolol 20mg을 1일 2회 분복을 원칙으로 아침, 저녁 식후에 투여하였고, 4주후에 혈압하강 정도가 만족스러우면 계속 같은 양으로 투여하였으며, 만족스럽지 못한 경우는 1일

Table 1. Age and sex distribution of the patients

Age	Male	Female	Total
31-40	2	1	3
41-50	5	7	12
51-60	3	4	7
61-70	2	3	5
Total	12	15	27

Mean age : 52.1 years

Table 2. Duration of hypertension

Duration	No.(%)
0-1year	7(25.9)
1-10years	11(40.8)
10-20years	9(33.3)

Table 3. Grade of hypertensive retinopathy

Grade	No.(%)
Normal	3(11.1)
I	22(81.5)
II	2(7.4)
III, IV	0

30mg으로 증량 투여하였다. 다른 강압제를 사용 중이던 환자는 적어도 일주일 이상 투약을 중지한 후 Arotinolol을 투여하였다. 혈압의 측정은 좌위에서 적어도 10분간 안정을 취한후 동일한 의사나 간호사가 좌위, 와위, 그리고 입위의 순으로 각각 1회씩 측정하였다. 기립성 저혈압은 기립후 1~3분때 가장 낮은 혈압을 보여준다고 하므로⁵⁾ 이를 확인하기 위해 입위후 1~3분때 혈압측정을 시행하였다. 혈압기는 수은주 혈압계를 사용하였고, 확장기 혈압은 박동음이 완전히 소실되는 Korotkoff음의 제5단계 점으로 정하였다. 혈압은 Aroti-

nolol 투여전 및 투여후 2, 4, 6, 8주때 측정하였고, 심박수는 4주 및 8주때 심전도로 측정하였다. 검사 사실 검사로는 투약전과 약물투여 4주째에 혈구 계산, 뇨검사, 공복시 혈당 및 기타 혈액 생화학 검사(Cr, BUN, 총 Cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, SGOT, SGPT, Na, K, Cl 및 요산)를 시행하여 그 변화를 관찰하였다. 약물 투여에 따른 자각증상 또는 부작용으로는 두통, 현훈, 기립성 저혈압, 무력, 권태, 미비감, 발기부전, 식욕부전, 구역질, 구토, 설사, 복통, 심계항진, 흉부 불쾌감, 불면, 소양증등에 대해 매 방문시 문진을 하여 소정의 조사용지에 기입하였다. 관찰항목의 성적치는 mean±S.E.로 나타내었고 유의차 검정은 student-t분포를 이용하였으며 유의수준은 5% 이하로 하였다.

관찰 성적

표 4는 Arotinolol 투여전과 후의 좌의, 와위 및

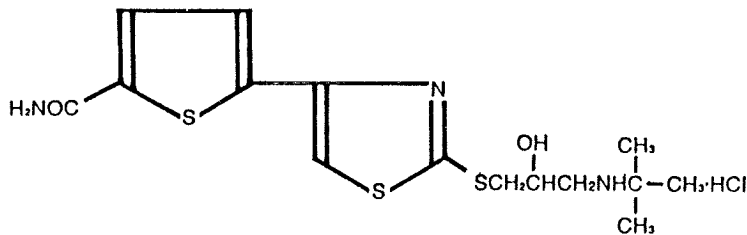


Fig. 1. Structural formula of arotinolol.

Table 4. Changes of systolic and diastolic blood pressure in patients treated with arotinolol

	Weeks (n=27)				
	0	2	4	6	8
Sitting BP(mmHg)					
systolic	173.1± 3.2	155.2± 4.1*	142.6± 3.7*	145.2± 3.4*	137.2± 3.7*
diastolic	105.8± 1.8	96.6± 1.8*	91.6± 1.8*	92.2± 2.0*	88.9± 2.3*
Supine BP(mmHg)					
systolic	171.7± 3.6	153.5± 3.5*	141.3± 3.8*	145.2± 2.7*	137.2± 3.2*
diastolic	102.2± 1.9	95.0± 1.7*	90.2± 1.6*	91.5± 1.7*	86.7± 2.0*
Standing BP(mmHg)					
systolic	169.3± 3.6	149.6± 3.4*	142.6± 3.4*	137.8± 3.0*	131.7± 3.6*
diastolic	97.2± 2.1	93.1± 1.6	90.5± 1.6*	87.4± 1.7*	84.4± 2.3*

Mean± SE

* : p<0.01, pre-treatment vs post-treatment values

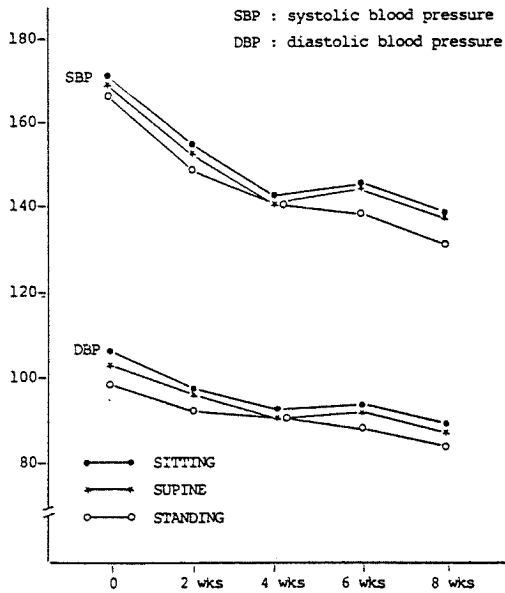


Fig. 2. Effect of arotinolol on blood pressure.

입위에서의 혈압변화를 관찰한 것이며, 혈압하강의 추이는 그림 2와 같았다. Arotinolol의 투여전의 좌위에서의 수축기 혈압은 173.1 ± 3.2 mmHg, 이완기 혈압은 105.8 ± 1.8 mmHg였는데 2주 후에는 투여전에 비해 수축기 혈압이 17.9 mmHg, 확장기 혈압이 9.2 mmHg의 하강을, 4주 후에는 각각 30.5 mmHg와 14.2 mmHg, 6주 후에는 27.9 mmHg, 13.6 mmHg, 8주 후에는 35.9 mmHg, 16.9 mmHg의 하강을 보여 모두 약물투여전에 비해 유의한 혈압하강 ($p < 0.01$)을 보였다. 좌위나 입위에서의 투여전과 투여후의 수축기 및 이완기 혈압의 변화도 좌위와 유사하게 유의한 혈압하강 ($p < 0.01$)을 보였으며 체위에 따른 강압도의 차이는 인지되지 않았다. 본태성 고혈압때는 부신교감신경의 항진으로 좌위보다 입위에서 이완기 혈압이 증가한다는 보고도 있으나⁶⁾ 본 연구에서는 이러한 현상은 관찰되지 않았다. 강압효과의 판정은 표 5의 기준에

Table 6. Antihypertensive effect of arotinolol in sitting position

	Decrease in blood pressure	
	Systolic (%)	Diastolic (%)
Marked	14(51.8)	11(40.7)
Moderate	6(22.2)	11(40.7)
Mild	4(14.8)	0
No change	3(11.2)	5(18.6)

따라 분류하였더니 표 6에서 처럼 좌위에서 수축기 혈압의 현저한 하강이 51.8%, 중등도 하강이 22.2%, 경한 하강이 14.8%에서 관찰되었고 이완기 혈압은 현저한 하강과 중등도 하강이 각각 40.7%에서 관찰되었다. 투약중 강압의 효과가 만족스럽지 못하여 30mg으로 증량한 예가 2예 있었으나 증량후에는 모두 유의한 강압효과를 나타내었다. 한편 맥박수의 변화는 그림 3에서 처럼 투여전 매분 평균 73.0회에서 투여 4주후에는 67.5회, 투여 8주후에는 63.4회로 모두 유의한 감소($p < 0.01$).

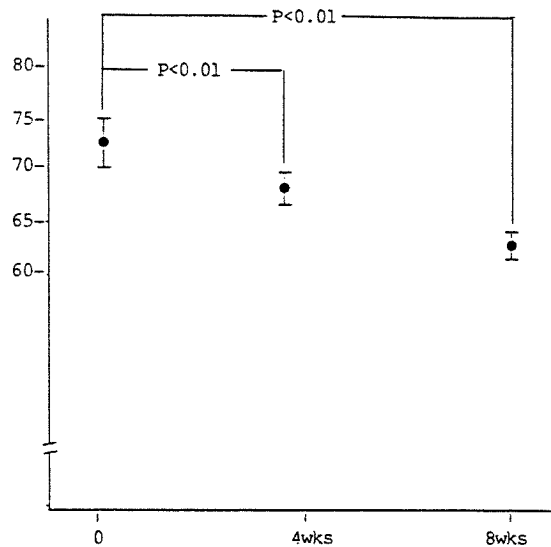


Fig. 3. Heart rate change on EKG after arotinolol treatment.

Table 5. Classification of degree of hypotensive effect of arotinolol

	Decrease in blood pressure(mmHg)			
	Marked	Moderate	Mild	No change
Systolic blood pressure	≥ 30	20-29	10-19	≤ 9
Diastolic blood pressure	≥ 15	10-14	5-9	≤ 4

Table 7. Changes of blood chemistries and electrolytes during arotinolol treatment for 4 weeks

	Before treatment		After treatment		P value
WBC (1000/mm ³)	6185.7± 771.4		6314.3± 560.3		NS
Hb (g/dl)	14.1±	0.2	13.9±	0.2	NS
FBS (mg%)	95.3±	1.8	91.5±	2.2	p<0.01
Total cholesterol (mg%)	198.1±	8.1	193.9±	7.5	NS
HDL-cholesterol (mg%)	45.2±	2.2	53.5±	5.0	NS
Triglyceride (mg%)	158.0±	26.0	155.7±	19.1	NS
SGOT (IU/L)	26.7±	1.2	28.0±	1.3	NS
SGPT (IU/L)	25.6±	1.4	27.7±	1.5	NS
BUN (mg%)	14.8±	0.7	13.7±	0.5	NS
Cr (mg%)	0.9±	0.03	1.0±	0.02	NS
Uric acid (mg%)	5.5±	0.3	6.1±	0.3	p<0.05
Na (mEq/L)	147.5±	0.9	146.9±	0.8	NS
K (mEq/L)	4.3±	0.1	4.2±	0.1	NS
Cl (mEq/L)	102.8±	1.8	107.1±	1.3	p<0.05
Mean± SE	NS : not significant				

Table 8. Side effect of arotinolol (n=27)

Fatigue	3(11%)
Dizziness	2(7%)
Insomnia	1(3%)
GI Sx	4(15%)
Skin rash	1(3%)

01)를 관찰하였다.

Arotinolol 투여 4주후 혈액내 전해질 및 생화학적 변화는 표 7에서 보는 바와같이 백혈구수, 혈색소치, 혈청지질치, SGOT, SGPT, BUN, Creatinine, Na 및 K등의 유의한 변화는 관찰되지 않았으나 공복시 혈당은 투여전 95.3mg%에서 투여후 91.5mg%로 유의한 감소(p<0.01)를 보였으며, 혈청 요산치는 5.5mg%에서 6.1mg%로, 혈청염소치는 102.8mEq/L에서 107.1mEq/L로 증가하였다.

투약에 따른 부작용은 그 증상이 약물과의 연관성을 명확하게 부정할 수 있는 경우를 제외하고는 모든 증상을 부작용으로 간주하였는데, 표 8에서 처럼 피로감이 11%, 경미한 현훈이 7%, 불면이 3%, 구역질등 소화기 증상이 15%, 피부발진이 3%에서 관찰되었으나 이런 부작용 때문에 투약을 중단하거나 용량을 감소시킨 예는 한예도 없었다.

고 안

Alpha 및 beta 차단제의 혼합형 항고혈압제는 1976년 Prichard등⁷⁾이 labetalol이 임상실험 결과 고혈압에 유효함을 보고한 이래 혼합형제제에 대한 기대가 높아졌는데, alpha 차단제에 비하여 기립성 저혈압이나 반사성 빈맥등의 부작용이 없고 beta 차단제에 비하여 서맥을 덜 일으키고 특히 운동시 혈류감소는 경미하며, 말초혈관 저항을 감소시키는 이점이 있다고 알려져 있다^{8,9)}. 즉 beta 차단에 의한 상대적인 alpha-1 흥분에 기인한 말초순환장애가 alpha-1 차단에 의하여 억제되고, alpha 차단에 의한 심박수 증가는 beta 차단에 의하여 억제되는 상호 보완성의 잇점이 있다. 또한 labetalol의 단독 치료가 beta 차단제에 비해 흑인이나 노인에게 강압작용이 더욱 효과적이라는 보고^{10,11)}도 있으며 내인성 교감신경 자극작용이 없는 beta 차단제는 중성지질의 증가와 HDL-cholesterol을 감소시킨다는 부작용이 보고되고 있으나^{9,12)}, alpha 및 beta 차단제의 혼합형은 혈장 cholesterol과 중성지질의 변화를 일으키지 않는다는 보고^{11,13)}는 흥미로운 사실이라 하겠다.

최근 일본에서 개발된 arotinolol은 교감신경수

용체 차단 효과는 $\alpha : \beta$ 가 1 : 8이며 labetalol의 1 : 3에 비해 β 차단작용이 보다 강한 α 및 β 차단제의 혼합형이라고 한다³⁾. 따라서 arotinolol은 어떤 의미에서는 경한 α 차단효과를 특징으로 하는 β 차단제의 일종으로도 분류될 수 있겠다.

이 arotinolol의 약물 역학동태에 관한 藏本 策¹⁴⁾의 보고에 따르면 경구 투여 후 2시간 때 최고 혈중 농도차를 나타내고 반감기는 약 10시간 정도이며, 동물 실험에서 혈액 뇌관문 통과성은 propranolol의 1/200 이하여서 중추신경계 억제에 의한 우울감, 악몽 및 불면등의 발현빈도가 낮다고 하며, 배설은 48시간 이내에 분변중에 84%, 뇨중에 13%로 대부분이 체외로 배설된다고 한다. 이 제제의 임상적 효과는 Yoshitoshi¹⁵⁾의 보고에 의하면 propranolol보다 항 협심증 및 항 부정맥 작용, 특히 심실성 기외수축과 심실상성 기외수축에 우수한 효과를 나타낸다고 하며 일본에서는 이와 같은 보고들이^{16,17)} 많이 발표되고 있다.

Arotinolol의 주된 작용인 강압효과는 Ikeda¹⁸⁾의 propranolol과의 이중 맹점을 통한 연구에 따르면 중등도 이상의 혈압하강이 arotinolol 투여시 87%, propranolol 투여시 48%로 후자에 비해 우수한 강압효과를 나타내었고, thiazide와의 병용투여시는 양자간의 유의한 차이는 관찰할 수 없었다고 한다.

국내의 이등¹⁹⁾의 보고에서도 중등도 이상의 수축기 혈압 강하는 83.3%, 이완기 혈압강하는 86.7%에서 관찰되었다고 하며, 저자들의 관찰에서도 중등도 이상의 수축기 혈압 강하가 74.0%, 이완기 혈압 강하가 81.4%로 위의 보고들과 비슷한 성적을 나타내었다.

Arotinolol 투여 후 맥박수의 변화는 Ikeda²⁰⁾의 보고에서는 투여 2주째에 분당 8회의 감소를 나타내었고 이후 서서히 감소하여 12주째에는 분당 14회 정도로 감소되었다고 하나 이등¹⁹⁾은 맥박수의 변화를 관찰할 수 없었다고 한다.

저자들의 관찰에서는 투여 4주째에는 분당 5.5회의 감소를, 투여 8주째에는 분당 9.5회의 감소를 관찰할 수 있었다. 검사실 검사소견의 변화로서는 공복시 혈당치는 투여전 95.3mg%에서 투여 4주 후

91.5mg%로 유의한 감소를 보였는데 이는 β -2 자극에 의한 catecholamine분해 작용이 약제에 의해 억제 되었기 때문이라고도 설명할 수 있겠으나 다른 보고^{18,19,20)}에서는 유의한 혈당의 하강을 관찰할 수 없었다고 하므로 이에 관해서는 보다 장기적인 경과 관찰이 요망된다.

혈중 요산치와 염소치도 다소 증가를 보였는데 아직 발행되지 않은 일본 京都大學의 임상시험²¹⁾에서도 일부에서는 요산치의 증가가 있었는데 약제와의 연관성은 불분명하다고 하였다. 염소치의 증가도 일시적인 검사결과인지 또는 의미가 있는 것인지, 그리고 증가의 기전은 무엇인지 알 수가 없었다.

Arotinolol은 혈청 지질에 대해서는 별 영향을 미치지 않았으며 이는 Takeuchi²²⁾나 이¹⁹⁾등의 보고와도 일치한다. 본제의 사용에 따른 부작용에 대해서는 주로 본제의 약리작용과 관련된 것으로서 피로감, 불면증, 현기증 및 설사, 구토등이 있었으나 labetalol에서 처럼 α 차단 작용에 기인하는 체위변동에 따른 혈압의 하강은 인지되지 않았으며 현기증, 어지러움등의 빈도도 드물었다.

이상으로 본제는 본태성고혈압에 있어서 1일 2회 투여로 우수한 강압효과를 나타내고 부작용의 발생 빈도도 적어 새로운 강압제로서 경증 및 중등증 고혈압의 치료에 임상효과를 기대할 수 있다고 생각된다.

결 론

1989년 3월부터 1990년 2월까지 고신의대 부속 복음병원 내과외래에 내원한 본태성 고혈압 환자 27명을 대상으로 α 및 β 차단제인 arotinolol을 8주간에 걸쳐 20mg 혹은 30mg을 1일 2회 분복시켜 이의 강압효과와 부작용을 관찰하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) Arotinolol 투여전 좌위, 와위 및 입위에서의 혈압은 각각 $173.1 \pm 3.2/105.8 \pm 1.8$ mmHg, $171.1 \pm 3.6/86.7 \pm 2.0$ mmHg 및 $169.3 \pm 2.6/97.2 \pm 2.1$ mmHg이었는데 투여 2주부터 의미 있게 감소하였으며 투여 8주후의 혈압은 $137.2 \pm 3.7/89.9 \pm 2.3$ mmHg, $137.2 \pm 3.2/76.7 \pm 2.0$ mmHg 및 $131.7 \pm 3.6/84.4 \pm 2.3$ mmHg

Hg이었다.

2) 중등도 이상의 강압효과는 치료 8주째 좌위에서 수축기 혈압의 74.0%, 이완기 혈압의 81.4%에서 관찰되었다.

3) Arotinolol 투여전 평균 심박수는 분당 73.0 ± 2.5 회이었는데 투여 4주후 67.6 ± 2.0 회, 투여 8주후 63.4 ± 5.2 회로 각각 유의한 감소를 보였다.

4) 혈장 총 cholesterol, HDL-cholesterol, 혈청 sodium 및 potassium치는 arotinolol 치료 전후의 유의한 변화는 없었으나, 공복 혈당치는 95.3 ± 1.8 mg%에서 91.5 ± 2.2 mg%로 유의한 감소를 보였다.

5) Arotinolol 투여기간중 부작용은 피로감이 3예(11%), 현기증이 2예(7%), 불면증이 1예(3%), 복부 불쾌감등의 복부증상이 4예(15%)였고, 모두 투약을 중단할 만한 심각한 부작용은 아니었다.

이상의 결과로 미루어 보아 arotinolol은 경증 및 중등증 고혈압 치료에 있어 유용한 강압제임을 관찰할 수 있었다.

References

- 1) Prichard BNS, Gilliam PNS : *The use of Propranolol (Inderal®) in the treatment of hypertension. Br Med J* 1-12 : 275, 1964
- 2) Koshy MC, Mickley D, Bougignie J, Blaufox MD : *Physiologic evaluation of a new antihypertensive agent : Prazosin Hcl. Circulation* 57 : 1013, 1978
- 3) Takekoshi N, Murakami E, Murakami H : *Studies on concurrent alpha and beta-adrenoreceptor blocking action of S-596(Arotinolol), Jpn Heart J* 24 : 925, 1983
- 4) Tsukiyama H : *Hemodynamics effects of the alpha, beta blocker Arotinolol and the alpha blockers Bunazosin(E 643) and Prazosin in essential hypertension. Jpn J Clinical Pharmacol* 15(2) : 341, 1984
- 5) Williams BO, Caird FI, Lennox IM : *Hemodynamic response to postural stress in the elderly with and without postural hypotension. Age Aging* 14 : 193, 1985
- 6) Frolich ED, Tarazi RC, Ulrych M : *Tilt test for investigating a neural component in hypertension : Its correlation with clinical characteristics. Circulation* 36 : 387, 1967
- 7) Prichard BNC, Boakes AJ : *Labetalol in long term treatment of hypertension. Br J Clin Pharmacol* 3 (Suppl 3) : 743, 1976
- 8) Koch G : *Hemodynamic changes after acute and long term combined α - β -adrenoreceptor blockade with Labetalol compared with β -receptor blockade. J Cardiovasc Pharmacol* 3(Suppl 1) : 30s, 1981
- 9) Mac Carthy EP, Bloomfield SS : *Labetalol : A review of its pharmacology, pharmacokinetics, clinical uses, and adverse effects. Pharmacotherapy* 3 : 193, 1983
- 10) Eisalo A, Virta P : *Treatment of hypertension in the elderly with Labetalol. Acta Med Scand* 665(Suppl) : 129, 1982
- 11) Flamenbaum W : *Propranolol versus Labetalol : Interesting differences in efficacy. J Natl Med Assoc* 77 : 14, 1985
- 12) Leren P, Helgeland A, Holme I, Foss PO, Hjermann I, Lund-Larsen PG : *Effect of propranolol and prazosin of blood lipids : The Oslo study. Lancet* 2, 1980
- 13) Frishman WH, Michelson EL, Johnson BF, Poland MP : *Multiclinic comparison of labetalol with metoprolol in treatment of mild to moderate systemic hypertension. Am J Med* 54, 1983
- 14) 藏本 築・松下 哲・加藤 洋一・坂井 誠・萬木 信人・門脇 孝・山本 吉見・中原 賢一 : *神しい α , β 遮斷劑 S-596, 1回投與時の 血行動態, 血漿レーニン活性, カラコール アミンの 變動. 基礎と臨床* 17 : 2599, 1983
- 15) Yoshitoshi Y, Kanazawa T, Kato K, Hosoda S, Kuramoto K : *Clinical evaluation of Arotinolol(S-596) for angina pectoris. Clin Eval* 11 : 591, 1983
- 16) 吉利 和ほか : *心室性期外収縮に對する Arotinololの 抗不整脈効果-多施設 二重盲検法による propranololとの 比較検討. 臨床評價* 11 : 623, 1983
- 17) Y Yoshitoshi, S Toyama et al : *Clinical effects of Arotinolol on sinus tachycardia, ventricular premature contraction and supraventricular premature contrac-*

- tion. *Japanes Pharmacology & Therapeutics* 11 : 285, 1983
- 18) IKeda M : *Clinical investigation of antihypertensive efficacy of arotinolol used alone or in combination with thiazide diuretics in essential hypertension : Double-blind, comparative study with propranolol. Clin Eval* 12 : 611, 1984
- 19) 이충섭 · 김정은 · 장현철 · 박성광 · 강성귀 : 본태성 고혈압증에 대한 Arotinolol(S-596)의 강압효과. 순환기 19 : 325, 1989
- 20) IKeda M : *Clinical effects of Artotinolol(S-596) on essential hypertension. Clinical Report* 19 : 675, 1985
- 21) 神原 啓文 · 門田 和紀 · 河合 忠一 : S-596의 第一相臨床試驗(反復投與試驗). *Almarl 藥事委員會 具備資料* : 145, 1989
- 22) 武内 望 · 村瀬 光春 · 藤井 靖久 · 赤松 明 · 森俊雄 · 吉田 良一 : 血清脂質ならびにアポリポ蛋白に對する α , β 遮斷劑 Arotinolol の影響に對する 檢討. *基礎と臨床* 21 : 65, 1987