健常人における Urapidil の薬物動態と薬理作用 — Prazosin との比較 —

日 野 尚 子^{*1} 藤 村 昭 夫^{*1} 海 老 原 昭 夫^{*1}
大 橋 京 一^{*2} 近 藤 和 興^{*2}

(受付: 1986 年 11 月 25 日) (特別掲載)

Pharmacokinetic and Pharmacological Effects of Urapidil in Healthy Volunteers — Comparative Study with Prazosin —

Naoko HINO^{*1} Akio FUJIMURA^{*1}
Akio EBIHARA^{*1} Kyoichi OHASHI^{*2}
and Kazuoki KONDO^{*2}

^{*1} Department of Clinical Pharmacology, Medical College of Oita

^{*2} Department of Clinical Pharmacology, Jichi Medical College

BKU (a sustained release formulation of urapidil) 15, 30, and 60 mg and prazosin 1 mg were orally administered consecutively at 1-week intervals to 6 healthy male volunteers to compare their pharmacokinetic and pharmacological profiles.

Both the time to maximum plasma concentration (t_{max}) and the biological half-life ($t_{1/2}$) were longer for BKU than for prazosin. Supine blood pressure decreased significantly after BKU, but not after prazosin. Supine pulse rate increased significantly after both drugs. A significant decrease of blood pressure was induced by change of position from supine to 50° tilt after both drugs, although no such alteration was induced before drug administration. The exercise-induced elevation of systolic blood pressure was diminished and the rise of heart rate was enhanced after both drugs.

It is concluded that the pharmacokinetic profiles and mode of action of BKU are similar to prazosin except for longer t_{max} and $t_{1/2}$ in BKU.

^{*1} 大分医科大学臨床薬理学教室

〒879-56 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘 1-1506

^{*2} 自治医科大学臨床薬理学教室

Key words : urapidil, prazosin, pharmacokinetics, pharmacological effect, healthy volunteers

Urapidil は、西独 Byk Gulden 社で新しく開発された Fig. 1 のような構造をもつ化合物であり、動物およびヒトで降圧作用を示す¹⁾²⁾。BKU は、urapidil を含有する徐放性カプセル剤で、临床上、降圧薬としての有用性および安全性が確かめられ、西独をはじめとしたいくつかの国では、すでに市販されている。Urapidil は、主に全末梢抵抗の減少によって降圧作用をもたらす、心拍出力はほとんど変化させないと報告されている¹⁾。末梢交感神経シナプス後 α_1 受容体遮断作用が、その主たる作用機序であると考えられている¹⁾が、他に、動物実験では中枢作用³⁾⁴⁾や β 受容体遮断作用⁵⁾⁶⁾も認められている。しかしそれが臨床における降圧作用に、実際のどの程度関与しているかはまだ明らかではない。すでに本邦でも広く用いられている prazosin は、 α_1 選択性 α 遮断薬の prototype といわれている降圧薬である⁷⁾が、今回、我々は健康人を対象に、urapidil および prazosin の、血圧、心拍数および血漿レニン活性、カテコラミン濃度に及ぼす影響について比較検討した。また、両薬物の臨床薬物動態についてもあわせて検討を加えた。

対象と方法

(1) 被験者

あらかじめ本試験について十分な説明を受けた上で、本試験への参加を文書によって同意を示した健康成人男子 6 名を対象とした。被験者の年齢は 26～39 歳（平均 30.5 歳）、体重は 51.5～71 kg（平均 62.6 kg）であった。

(2) 試験薬剤

Urapidil 15 mg 含有の徐放製剤である BKU カプセル、および prazosin (Minipress[®]) 0.5 mg を含有する錠剤を用いた。

(3) 投与方法

試験は 4 回に分け、それぞれ順に BKU 15 mg、

化学名 : 6-[[3-[4-(*o*-methoxy phenyl)-1-piperazinyl]-propyl]amino]-1,3-dimethyluracil

Fig. 1 Urapidil の化学構造式。

30 mg、60 mg および prazosin 1 mg の 1 回経口投与を行い、各回の間にはそれぞれ 1 週間の休薬期をおいた。アルコールおよびカフェイン含有飲料は投薬前日より、また煙草は投薬当日起床時より、投薬後 24 hr の検査が終了するまで禁止とした。試験当日は、軽い朝食を摂らせた後、30 min 後に各薬剤を微温湯 150 ml とともに服用させ、服薬 5 hr 後に昼食を摂らせた。試験当日の朝食と昼食は 4 回の試験を通じて同一の内容とした。以上の試験は、非盲検法で行った。

(4) 検査

薬剤投与前および投与後 24 hr にわたって、Fig. 2 に示すタイムスケジュールに従って、次の諸項目につき測定ないし観察を行った。

なお、BKU および prazosin の各検査項目の測定時刻は、従来報告されている薬物動態の成績を参考にして、両者異なるポイントを設定した。

i) 自覚症状

ii) 安静臥位および 50° tilt 位の血圧と脈拍数 ; まず水平にした tilt 用ベッドにて 5 min 間仰臥位安静とした後、自動血圧計 (BP-103, N1, 日本コーリン) を用いて 2 回測定し、その平均値を求めた。次にベッドを 50° tilt 位に傾け、直ちに 1 回測定した。

iii) 亜最大運動時の血圧と心拍数 ; 自転車型エルゴメーター (#668, Monark[®]) を用いて、運動負荷試験を行った。運動負荷量は、前もって各

薬 剤	観 察 項 目	服薬 投 薬 後 時 間 (hr)																
		前	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	10	12	24		
B K U	自覚症状	○				○		○	○	○		○	○				○	
	安静臥位の血圧と脈拍数	○				○		○	○	○		○	○				○	
	ティルト位の血圧と脈拍数	○				○		○	○	○		○	○				○	
	亜最大運動負荷時の血圧と心拍数	○							○				○					
	血漿中カテコラミン濃度	○							○				○					
	血漿レニン活性	○							○				○					
	血漿中 urapidil 濃度	○				○		○	○	○		○	○				○	
	尿中 urapidil 排泄量	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----																
prazosin	自覚症状	○	○	○		○		○				○					○	
	安静臥位の血圧と脈拍数	○	○	○		○		○				○					○	
	ティルト位の血圧と脈拍数	○	○	○		○		○				○					○	
	亜最大運動負荷時の血圧と心拍数	○		○					○									
	血漿中カテコラミン濃度	○		○					○									
	血漿レニン活性	○		○					○									
	血漿中 prazosin 濃度	○	○	○	○	○	○	○		○			○				○	
	尿中 prazosin 排泄量	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----																

Fig. 2 実施スケジュール.

被験者ごとに、心拍数がほぼ最大となる負荷量(亜最大負荷量)を決めておき、4回の試験においてこれと同一量の負荷を行った。心拍数はテレメーター型タコメーター(Control Unit 5592, San-ei)を用い心電図のR棘に同期させて求め、血圧は水銀柱マノメーターを用いて測定した。

iv) 血中カテコラミン濃度と血漿レニン活性; 安静臥位にて静脈血を採血した。血中カテコラミンはHPLC法により、血漿レニン活性はRIA法により測定した。

v) 血漿中薬物濃度および尿中薬物排泄量; 血漿中、尿中のurapidilおよびprazosinの定量は、科研製薬(株)研究所にて、HPLC法により測定した。

(5) 成績の解析

i) 薬物動態の解析; 非線型最小二乗法を用いた。

ii) 統計学的解析; FisherのLSD法により行った。

Tab. 1 自覚症状

被験者	薬剤・用量	症 状
A	B K U 30 mg prazosin 1 mg	眠気 1時間目に動悸, 4時間目に倦怠感
B		特別なことなし
C	prazosin 1 mg	1時間目の運動負荷終了直後に低血圧症状 (気分不良, 顔面蒼白) 2時間目のティルトにより気分不良および動悸 4時間目に倦怠感と動悸
D	B K U 15 mg 60 mg prazosin 1 mg	眠気 眠気 眠気
E	B K U 60 mg prazosin 1 mg	頭がボーとする 頭がボーとする
F	B K U 60 mg	眠気

結 果

(1) 自覚症状

被験者の自覚症状をTab. 1に示す。BKUにおいては、訴えは眠気と“頭がボーとする”ということであった。同様の症状はBKU 15 mg投与後にも認められた。Prazosinでは、眠気と“頭がボーとする”ことに加えて、動悸、倦怠感の訴えがあり、また、投与後2 hr目のtilting負荷で、気分

不良と動悸, および 1 hr 目の運動負荷終了直後に顔面蒼白, 気分不良といった低血圧症状を呈した例が 1 例あった.

(2) 薬物動態

BKU 1 回投与後の血漿中 urapidil 濃度曲線を Fig. 3 に, prazosin 1 mg 1 回投与後の血漿中濃度曲線を Fig. 4 に示す. また, 両薬剤の薬物動態値を Tab. 2 に示す. BKU の各用量投与後の最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は, $4.5 \pm 0.6 \sim 4.7 \pm 0.6$ hr ($M \pm SE$, 以下同じ) β 相の除去半減期 ($t_{1/2\beta}$) は, $2.66 \pm 0.56 \sim 5.92 \pm 0.45$ hr であった. 最高血漿中濃度および血漿中濃度曲線下面積は用量によく比例していた. 尿中未変化体排泄率は約 13~15% であった. 一方, prazosin 1 mg 1 回経口投与後の t_{max} は 2.3 ± 0.2 hr, $t_{1/2\beta}$ は 2.44 ± 0.26 hr で, BKU のそれより短かった.

(3) 安静臥位および 50° tilt 位の血圧と脈拍数

Fig. 3 BKU 投与後の urapidil 血漿中濃度.

BKU の 3 用量における成績を Tab. 3-1 に, prazosin における成績を Tab. 3-2 に示す.

安静臥位の血圧は, BKU 15 mg では, 最大血圧, 最小血圧とも投与後 1.5 hr から 24 hr まで, 投薬前に比し, 有意な下降がみられた. BKU 30 mg では最大血圧が 7 hr 目でのみ, 最小血圧が 1.5 hr から 24 hr まで下降した. BKU 60 mg では最大血圧, 最小血圧とも, 投薬後 3~24 hr で有意に下降した. 下降のピークは 4~7 hr でみられた. 効果は持続的で, 24 hr でも有意の降圧を示していた. 血圧の下降には用量依存性がみられなかった. 安静臥位の脈拍数は, BKU の 3 用量すべてにおいて, 投薬後 1.5 hr に有意に増加し, 3~4 hr には減少してほぼ投薬前値にもどり, 5 hr 以降 24 hr まで再び増加するという推移を示した.

Fig. 4 Prazosin 投与後の prazosin 血漿中濃度.

Tab. 2 BKU および Prazosin の 1 回投与時の薬物動態値

薬物動態値	B K U			prazosin
	15 mg	30 mg	60 mg	1 mg
T_{max} (hr)	4.7 ± 0.5	4.5 ± 0.6	4.7 ± 0.6	2.3 ± 0.2
C_{max} (ng/ml)	143.6 ± 10.6	243.3 ± 16.6	487.4 ± 30.0	13.1 ± 1.1
K_{el} (hr^{-1})	0.321 ± 0.062	0.120 ± 0.009	0.170 ± 0.020	0.300 ± 0.029
$T_{1/2\beta}$ (hr)	2.66 ± 0.56	5.92 ± 0.45	4.37 ± 0.54	2.44 ± 0.26
AUC_{0-24} (ng/hr/ml)	849 ± 130	2386 ± 202	4523 ± 523	64.56 ± 5.29
f_u (%)	12.9 ± 1.2	13.1 ± 1.6	15.1 ± 1.5	0.44 ± 0.16

$M \pm SE$, $n = 6$

T_{max} : 最高血中濃度到達時間
 C_{max} : 最高血中濃度
 K_{el} : 排泄速度常数

$T_{1/2\beta}$: 排泄半減期
 AUC : 血中濃度曲線下面積
 f_u : 尿中排泄率 (24時間)

Tab.3-1 臥位, 50°ティルト位の血圧, 脈拍数に及ぼす BKU の影響

BKU 用量 (mg)	体 位	観 察 項 目	投 薬 後 時 間 (hr)							
			投薬前	1.5	3	4	5	7	10	24
15	臥 位	最大血圧	112.8±2.4	103.7±3.2**	101.8±3.2**	106.5±3.0**	103.7±2.3**	104.3±2.8**	102.5±3.2**	103.3±3.8**
		最小血圧	63.0±1.2	57.3±1.5**	56.0±1.2**	59.0±1.2**	56.2±1.6**	57.8±1.6**	57.0±2.2**	55.8±1.9**
		平均血圧	79.6±1.4	72.8±1.9**	71.3±1.8**	74.8±1.7**	72.0±1.8**	73.3±1.9**	72.2±2.5**	71.7±2.5**
		脈拍数	55.5±1.5	62.7±1.3**	53.7±1.9	53.2±2.2	59.3±1.7*	58.5±1.9	59.5±2.9*	60.3±2.6*
	50° ティ ルト位	最大血圧	115.7±2.9	108.5±4.9*	103.2±2.4**	108.2±3.6*	99.7±2.4**	104.8±3.8**	108.2±3.3*	104.8±2.8**
		最小血圧	67.2±1.2	58.7±2.1**	56.8±0.8**	60.3±1.0**	56.3±1.7**	59.0±2.3**	59.5±1.6**	59.2±1.9**
		平均血圧	83.3±1.4	75.3±2.6**	72.3±1.2**	76.3±1.7**	70.8±1.8**	74.3±2.7**	75.7±2.1**	74.2±2.2**
		脈拍数	61.2±2.5	71.7±2.9**	62.3±2.9	61.8±2.7	73.2±3.5**	69.5±1.7**	62.3±2.9	68.0±2.9*
30	ティルト 前後の 変化	最大血圧	2.8±2.5	4.8±2.0	1.3±1.9	1.7±1.6	-4.0±0.4	0.5±4.5	5.7±1.3	1.5±2.1
		最小血圧	4.2±1.1	1.3±0.7	0.8±0.7	1.3±0.8	0.2±0.8	1.2±2.3	2.5±1.6	3.3±1.2
		平均血圧	3.7±1.1	2.5±1.0	1.0±0.9	1.4±0.8	-1.2±0.6	0.9±3.0	3.6±1.2	2.7±1.4
		脈拍数	5.7±1.4	9.0±3.2	8.7±2.7	8.7±1.3	13.8±3.1**	11.0±2.1*	2.8±3.8	7.7±2.0
	臥 位	最大血圧	106.0±3.2	106.5±3.9	104.3±4.0	103.2±2.4	104.3±2.7	101.7±3.4*	104.0±3.6	105.7±4.2
		最小血圧	60.0±1.7	57.7±1.9*	56.2±1.6*	57.8±1.2	56.8±1.9*	55.8±2.0*	58.8±1.8	57.3±2.4*
		平均血圧	75.3±2.0	73.9±2.5	72.2±2.2**	72.9±1.6*	72.7±2.0**	71.1±2.4**	73.9±2.3	73.4±3.0
		脈拍数	51.3±1.7	60.7±2.5**	52.5±1.7	51.5±2.0	58.5±1.6**	57.7±1.4**	57.8±2.5**	59.2±2.4**
60	50° ティ ルト位	最大血圧	106.3±3.2	108.0±4.4	102.8±5.5	103.2±3.3	100.2±2.8	99.5±4.9	102.2±3.9	107.0±2.9
		最小血圧	60.5±2.0	59.0±2.2	57.2±2.4	59.2±2.5	56.3±2.7	56.3±2.1	59.2±1.7	58.0±2.1
		平均血圧	75.8±2.3	75.3±2.7	72.4±3.2	73.8±2.7	70.9±2.4	70.7±2.8	73.5±2.1	74.3±2.2
		脈拍数	60.0±2.1	75.3±2.0**	65.0±2.0	67.0±3.5*	78.5±1.8**	74.8±3.1**	62.3±2.8	67.7±3.1*
	ティルト 前後の 変化	最大血圧	0.3±0.7	1.5±2.6	-1.5±1.8	0.0±2.2	-4.2±2.3	-2.2±2.1	-1.8±1.9	1.3±2.6
		最小血圧	0.5±0.9	1.3±1.5	1.0±1.4	1.3±1.6	-0.5±1.5	0.5±1.1	0.3±1.3	0.7±0.9
		平均血圧	0.4±0.7	1.4±1.6	0.2±1.4	0.9±1.7	-1.7±1.5	-0.4±0.9	-0.4±1.4	0.9±1.2
		脈拍数	8.7±1.0	14.7±3.0*	12.5±1.2	15.5±2.3**	20.0±1.6**	17.2±3.7**	4.5±1.3	8.5±1.9
150	臥 位	最大血圧	109.0±3.0	107.0±3.5	101.3±3.5**	102.3±2.9**	99.2±3.0**	99.7±3.4**	103.3±3.5**	103.3±3.9**
		最小血圧	60.5±2.1	58.3±1.7	55.0±1.3**	55.3±1.5**	54.8±2.4**	54.5±1.7**	57.3±1.8**	56.0±1.5**
		平均血圧	76.7±2.3	74.6±2.2	70.4±2.0**	71.0±1.9**	69.6±2.6**	69.6±2.2**	72.7±2.2**	71.8±2.3**
		脈拍数	53.0±1.7	65.8±2.1**	53.8±1.4	51.7±1.7	56.2±2.3*	59.5±3.0**	61.3±2.4**	59.2±2.7**
	50° ティ ルト位	最大血圧	108.0±2.5	107.7±4.5	95.0±4.2**	97.0±3.4**	97.3±3.2**	100.8±2.8*	105.5±3.9	103.8±3.9
		最小血圧	61.5±1.9	59.8±2.2	53.7±1.1**	53.7±2.4**	51.7±2.5**	54.7±1.3**	59.3±1.6	57.7±1.9*
		平均血圧	77.0±2.0	75.8±2.6	67.4±2.1**	68.1±2.6**	66.9±2.3**	70.1±1.7**	74.7±2.2	73.1±2.4**
		脈拍数	65.0±2.7	81.0±2.8**	75.8±4.3**	77.7±4.8**	81.5±2.2**	76.0±3.9**	73.3±3.4*	65.3±2.6
300	ティルト 前後の 変化	最大血圧	-1.0±1.3	0.7±1.3	-6.3±2.8*	-5.3±0.8	-1.8±2.1	1.2±1.2	2.2±2.0	0.5±1.6
		最小血圧	1.0±0.5	1.5±1.3	-1.3±0.9	-1.7±1.4	-3.2±1.9**	0.2±0.5	2.0±0.4	1.7±0.8
		平均血圧	0.3±0.7	1.2±0.7	-3.0±1.4*	-2.9±0.9*	-2.7±0.9*	0.5±0.6	2.1±0.8	1.3±0.5
		脈拍数	12.0±1.9	15.2±4.4	22.0±3.7**	26.0±4.6**	25.3±2.4**	16.5±2.5	12.0±3.9	6.2±2.0
	臥 位	最大血圧	109.0±3.0	107.0±3.5	101.3±3.5**	102.3±2.9**	99.2±3.0**	99.7±3.4**	103.3±3.5**	103.3±3.9**
		最小血圧	60.5±2.1	58.3±1.7	55.0±1.3**	55.3±1.5**	54.8±2.4**	54.5±1.7**	57.3±1.8**	56.0±1.5**
		平均血圧	76.7±2.3	74.6±2.2	70.4±2.0**	71.0±1.9**	69.6±2.6**	69.6±2.2**	72.7±2.2**	71.8±2.3**
		脈拍数	53.0±1.7	65.8±2.1**	53.8±1.4	51.7±1.7	56.2±2.3*	59.5±3.0**	61.3±2.4**	59.2±2.7**

血圧 (mmHg), 脈拍数 (拍/分); M±SE, n=6; *: P<0.05, **: P<0.01 (投薬前値との比較)

Tab.3-2 臥位, 50°ティルト位の血圧, 脈拍数に及ぼす Prazosin の影響

prazosin 用量 (mg)	体 位	観 察 項 目	投 薬 後 時 間 (hr)						
			投薬前	1.5	1	2	4	8	24
1	臥 位	最大血圧	106.0±3.1	107.0±4.4	107.2±4.8	107.0±3.6	104.8±3.7	104.0±3.0	106.5±3.7
		最小血圧	59.5±2.0	59.7±2.1	59.3±2.6	60.0±1.6	60.3±1.7	59.0±1.5	60.2±2.1
		平均血圧	75.0±2.1	75.4±2.8	75.3±3.3	75.7±2.1	75.2±2.3	74.0±2.0	75.6±2.7
		脈拍数	51.5±2.7	65.3±4.2**	67.7±3.9**	68.7±3.1**	55.8±3.0	58.8±2.3**	64.2±3.9**
	50° ティ ルト位	最大血圧	109.3±3.4	105.7±3.7	108.3±4.5	102.2±4.0	101.3±5.1	102.7±2.3	109.2±4.5
		最小血圧	63.7±1.8	59.7±1.9*	60.2±3.2	56.8±2.4*	57.3±2.1*	58.5±1.4*	59.7±1.8*
		平均血圧	78.9±2.2	75.0±2.5	76.2±3.6	71.9±2.7*	72.0±2.8*	73.2±1.6*	76.2±2.6
		脈拍数	58.3±3.2	71.8±5.4**	84.5±4.1**	92.0±2.5**	73.5±3.1**	69.0±2.3*	70.7±4.7**
	ティルト 前後の 変化	最大血圧	3.3±1.8	-1.3±1.8	1.2±2.0	-4.8±2.1	-3.5±2.8	-1.3±1.7	2.7±2.6
		最小血圧	4.2±1.7	0.0±0.8*	0.8±1.9	-3.2±1.5**	-3.0±1.1**	-0.5±0.4**	-0.5±0.9**
		平均血圧	3.9±1.5	-0.4±0.8*	0.9±1.9	-3.7±1.5**	-3.2±1.4**	-0.8±0.8*	0.6±1.4
		脈拍数	6.8±1.8	6.5±1.6	16.8±3.3**	23.3±3.5**	17.7±2.4**	10.2±2.4	6.5±2.4

血圧 (mmHg), 脈拍数 (拍/分); M±SE, n=6; *: P<0.05, **: P<0.01 (投薬前値との比較)

1.5 hr の脈拍数増加には、用量依存性が認められた。Prazosin 投薬後には、血圧には有意の変化は認められなかった。投薬後 0.5~2 hr にかけて脈拍数が増加し、その増加量は BKU 60 mg 投与

後の増加量を上回っていた。

50° tilt 位における血圧は、BKU 15 mg および 60 mg で有意に下降した。BKU 30 mg では有意な血圧の下降は認められなかった。脈拍数は 3 用

Fig. 5 BKU 60 mg および prazosin 1 mg 投与後の 50°ティルティング前後の血圧と脈拍数の経時的変化.

Fig. 6 BKU および prazosin 投与後の亜最大運動負荷時の最大血圧と心拍数の変化率.

量とも、臥位脈拍数と同様の推移を示した。Prazosin 投与後は、最小血圧が有意に低下し、脈拍数が有意に増加した。

50° tilt 位の血圧から直前の臥位の血圧を引いた値、すなわち tilting による血圧の変化量についてみると、薬剤投与前は、4 回の試験を通じて、血圧は tilting ではほとんど変化していない。BKU 15 mg と 30 mg ではこの投薬前の変化量に影響を与えなかったが、BKU 60 mg では最大血圧の変化量が 3 hr 目に、最小血圧の変化量が 5 hr 目に負の方向に有意に増大した (Fig. 5(a))。また、prazosin でも最小血圧の変化量が、投薬後 0.5~24 hr で有意に負の方向に増加した (Fig. 5(b))。すなわち、BKU 60 mg と prazosin 投与後、tilting によって血圧が低下した。Tilting による脈拍数の変化量は、BKU および prazosin で正の方向に増大した。脈拍数の変化量が最大となったのは、BKU 60 mg で投薬後 4 hr 目、prazosin では投薬後 2 hr 目であった。

(4) 亜最大運動負荷後の血圧と心拍数

Tab. 4 に、亜最大運動負荷前後の最大血圧と心拍数を示す。運動後の最大血圧は、BKU 15 mg では投薬前と比べてほとんど変化はみられないが、BKU 30 mg では投薬後 4 hr 目に、BKU 60 mg では 4, 8 hr 目に投薬前値と比べて有意な低下がみられた。Prazosin でも投薬後 1, 4 hr 目

で運動後の最大血圧の低下がみられた。運動後の心拍数は、BKU 30, 60 mg で、投与後 4, 8 hr 目に、prazosin では投与後 1, 4 hr 目に有意の増加がみられた。運動による最大血圧と心拍数の変化率をみたのが Fig. 6 であるが、BKU も prazosin も、運動による最大血圧の上昇を抑制し、心拍数の増加を増強している。BKU のこれらの作用には用量依存性が認められた。また、prazosin による心拍数増加の増強は BKU 60 mg を上回っていた。

(5) 血中カテコラミン濃度と血漿レニン活性

Tab. 4 亜最大運動負荷前後の最大血圧と心拍数に及ぼす BKU および Prazosin の影響

BKU 用量 (mg)	観察項目	投 薬 後 時 間 (hr)		
		投薬前	4	8
15	最大血圧	運動前 105.3±2.3 運動後 150.2±4.8	115.5±3.8 146.7±4.9	103.7±2.7 152.3±4.1
	心拍数	運動前 63.0±3.7 運動後 160.5±2.3	61.5±2.5 162.5±2.3	67.0±1.6 162.7±2.4
30	最大血圧	運動前 109.3±3.8 運動後 145.3±5.9	102.3±3.9 130.7±4.5*	104.0±3.2 139.0±6.2*
	心拍数	運動前 62.2±1.9 運動後 157.2±0.9	60.3±1.6 162.8±2.0**	66.3±2.5 161.5±1.0**
60	最大血圧	運動前 107.7±2.8 運動後 150.0±5.4	99.5±2.8 122.0±3.8**	104.2±2.9 132.3±6.2**
	心拍数	運動前 61.8±1.2 運動後 157.5±2.0	69.2±1.5 163.7±2.1**	71.7±1.2 165.5±2.2**
prazosin 用量 (mg)	観察項目	投 薬 後 時 間 (hr)		
		投薬前	1	4
1	最大血圧	運動前 103.7±3.0 運動後 154.7±3.6	111.8±3.2 127.0±3.2**	98.7±2.6 123.2±4.2**
	心拍数	運動前 60.7±2.5 運動後 154.0±2.3	77.2±5.3 166.7±2.2**	70.3±3.8 163.3±1.1**

血圧 (mmHg)、心拍数 (拍/分)；M±SE, n=6；
*：P<0.05, **：P<0.01 (投薬前値との比較)

Fig. 7 BKU および Prazosin 投与後の血漿中エピネフリン、ノルエピネフリン濃度および血漿レニン活性の経時的変化。

(Fig. 7)

血漿中エピネフリン濃度はいずれの薬剤用量でも有意な変化はみられなかった。血漿中ノルエピネフリン濃度および血漿レニン活性は、BKU 30, 60 mg 投与後、用量依存的に上昇した。Prazosin でも血漿中ノルエピネフリン濃度は、BKU 60 mg と同程度の、また血漿レニン活性は BKU 60 mg を上回る有意な上昇がみられた。

考 察

Urapidil は、arylpiperazine 系の一連の化合物の研究中に、uracil 系誘導体のうち、強力な降圧作用を示すものとして、合成、開発された新しい降圧薬である⁸⁾。BKU は、urapidil を含有する徐放性カプセル剤で、これは西独ではすでに 1981 年より、Ebrantil[®] の名で降圧薬として発売が許可されている。本邦でも第 1 相⁹⁾、第 2 相¹⁰⁾および第 3 相試験¹¹⁾がすでに行われ、降圧薬としての有用性および安全性が認められている。

Urapidil は、これまでの報告で自然発症高血圧ラット、腎性高血圧ラット、その他の動物¹⁾およびヒト²⁾において降圧作用を示すことが確かめられている。その作用機序としては、末梢交感神経シナプス後 α_1 受容体の遮断により末梢血管抵抗を下げる⁴⁾、また中枢神経系に作用して交感神経の緊張を下げる¹⁾ことが認められている。中枢作用については、clonidine 類似の中枢神経 α_2 受容体刺激作用であるとする意見¹³⁾もあるが、これには否定的で、clonidine とは違った機序を介した中枢作用を示唆する意見もある⁴⁾⁽²⁾⁽¹³⁾。末梢作用については、 α_1 選択性 α 遮断薬である prazosin に類似した作用であることは多くの研究者の認めるところであるが³⁾⁽⁴⁾、その効力は、phenylephrine に対する prazosin の pA_2 が 8.45 であるのに対し、urapidil のそれは 6.62 と低く、prazosin より弱いことが示されている²⁾。また、この他に、 β 遮断作用も有することが示されている⁵⁾⁽⁶⁾。以上の作用の相対的重要性については、まだ明らかにされていない。

Zech によると¹⁴⁾、BKU を健常人に 1 回経口投

与した場合、urapidil は良好に血中に吸収され、4 hr 後に最高血漿中濃度に達し、以後漸次減少し、24 hr 後には血中からほとんど消失する。除去半減期 ($t_{1/2\beta}$) は 2.6~3.7 hr であるという。日本人の健常人を対象とした加藤らの成績⁹⁾では、BKU 30 mg および 60 mg を投与したときの最高血中濃度到達時間 (t_{max}) は、それぞれ 3.6 ± 0.2 hr, 3.6 ± 0.4 hr, $t_{1/2\beta}$ はそれぞれ 2.2 ± 0.4 hr, 4.5 ± 0.5 hr (いずれも $M \pm SE$) であった。今回の我々の結果では、 t_{max} は、BKU 15, 30, 60 mg の 3 用量で、 4.5 ± 0.6 hr~ 4.7 ± 0.6 hr で加藤らの結果より約 1 hr 遅れていた。しかし、これは、加藤らの試験と我々の試験とで、 t_{max} 付近の採血ポイントに違いがあった(加藤ら; 4, 6 hr 目, 我々; 4, 5, 7 hr 目) ことによる違いで、真の遅れではないかもしれない。 $t_{1/2\beta}$ は、Tab. 2 に示したように、各用量により若干の違いが認められた。特に、BKU 30 mg において、 5.92 ± 0.45 hr と、Haerlin や加藤らの報告と比べてやや延長していたが、15, 60 mg ではほぼ一致した結果とみてよいだろう。この $t_{1/2\beta}$ の用量による違いには、用量依存性は認められず、意味のある差異かどうか不明である。血中濃度曲線下面積 (AUC) および最高血漿中濃度 (C_{max}) については、BKU 30 mg を用いた Zech らの成績¹⁴⁾ (AUC ; 1386 ± 100 ng·hr/ml, C_{max} ; 177 ± 14 ng/ml) に比べると、同用量での我々の結果 (AUC ; 2386 ± 202 ng·hr/ml, C_{max} ; 243.3 ± 16.6 ng/ml) はいずれも高く、加藤らが指摘するように、対象者の体重の差異 (Zech ら ; 75.4 kg, 我々 ; 62.6 kg) などによるものと考えられた。AUC および C_{max} とも、良好な用量依存性が認められた。なお、加藤らの研究では、対象者 10 名のうち 1 名で、血漿中 urapidil 濃度が著しく高値を示し、且つ代謝物の尿中排泄が低値を示し、遺伝的な代謝能の低下を疑わす例があったが、今回、我々の対象者においてはそのような者はみられなかった。一方、prazosin については、経口投与後 1~3 hr で最高血漿中濃度に達し、 $t_{1/2\beta}$ が、2.5~3 hr であることがこれまでにわかっている¹⁵⁾が、今回、我々

の成績も、これまでの報告にほぼ一致する値であった。t_{max}, t_{1/2β}とも、BKUのそれより、明らかに短いことが認められた。今回、我々は試験に入る前に、運動負荷および血漿レニン活性とカテコラミン濃度の測定時刻を、前もって、これまでの報告をもとに t_{max} に一致させるよう設定したのであるが、BKU については t_{max} が結果的には 4.5 hr であったことから、試験を投薬後 4 hr 目に設定していたのは妥当であったといえる。しかし、prazosin については t_{max} が 2.3 hr であったことより、投薬後 1 hr 目に試験を設定したのは、やや早すぎたように思われた。

BKU は、安静臥位血圧を、15, 30, 60 mg のいずれの用量でも有意に下降させた。血漿中 urapidil 濃度がほぼ消失した 24 hr 目においても、この降圧作用は持続していた。血圧の下がりのピークは 4~7 hr 目にあり、血漿中 urapidil 濃度のピークである 4~5 hr とほぼ一致あるいは若干遅れていた。今回の BKU の血圧低下作用には用量依存性が認められなかったが、これは、BKU 15 mg における降圧の程度が、BKU 30 mg におけるそれを上回っていたためである。BKU 15 mg を用いた試験では、投薬前の血圧が 4 回の試験を通じて最も高く、このため、投薬後の血圧の低下が顕著にでた可能性がある。これは BKU 15 mg の場合、被験者が初回の試験ということで、精神的に緊張していたことも一因として考えられる。薬物投与前の血中ノルエピネフリン濃度は、BKU 15 mg 投与時の方が、BKU 30 mg 投与時より、有意に高値を示していた (P<0.05)。BKU 30 mg においては、最大血圧はほとんど変化せず、最小血圧のみが下降していた。BKU 15 mg における降圧が、上記の理由で薬剤のみによる降圧を現していないとすれば、BKU 30 mg における最小血圧のみの低下は、BKU の降圧作用の特徴を現しているかもしれない。すなわち BKU 30 mg 程度の用量では、最小血圧を優位に下げる性質をもっている可能性がある。Bacher ら¹⁰⁾は、血管拡張薬のうち、主に動脈系をひらくものと、主に静脈系をひらくもの、およびその中間の両系均等

に作用するもので、最大血圧と最小血圧に対する低下作用の優位性が異なることを指摘している。すなわち、動脈系血管拡張薬が主に最小血圧を、静脈系血管拡張薬が主に最大血圧を優位に下げる。彼らによれば、動物実験で urapidil は、少量では、やや静脈側優位の、動静脈両側の血管拡張作用を示す。中等量以上になると、少量時に比べ、動脈系の拡張薬としての性質が強まる。Prazosin は、用量に関係なく静脈側優位の血管拡張作用を示すという。今回、BKU 30 mg で最小血圧のみが下がったのは、BKU がこの用量で動脈系を優位に拡張させた可能性もあるが、この点については更なる検討が必要である。Prazosin は、今回、我々の試験では、臥位血圧をほとんど変化させなかった。Prazosin において血中濃度に応じた降圧がみられるのは、血漿中 prazosin 濃度が 30 ng/ml 以上の場合であるという報告¹⁷⁾があるが、今回、我々は prazosin 1 mg を用い、C_{max} が 13.1 ng/ml にしか達しなかった。血圧に対する急性効果をみるには、血漿中 prazosin 濃度の上がりが高すぎたのかもしれない。しかし、prazosin 投与後の脈拍数は、投薬後 0.5 hr から有意に増加している。Prazosin は、選択的に α₁ 受容体を遮断するため、交感神経終末におけるノルアドレナリンの放出を促進することなく、ノルアドレナリンによる血管収縮に拮抗すると考えられている⁷⁾¹⁸⁾。この選択性が、prazosin が非選択性 α 遮断薬と違って、頻脈を伴わず血圧を下げることの機序と説明されている。しかし、今回の我々の成績では、明らかな脈拍数増加が認められ、また、これが prazosin の降圧作用に抵抗したことも否定できない。

BKU についても同様で、BKU 投与後、脈拍数は有意に増加した。その増加には用量依存性が認められた。動物実験では、BKU 投与後心拍数の増加が認められないか、認められても一過性であり、その理由として β 遮断作用⁷⁾や中枢抑制作用¹⁶⁾の関与も示唆されているが、本態性高血圧患者を用いた Kobrin¹⁹⁾の成績によると、我々の成績と同様 urapidil により、血圧の低下とともに

心拍数の増加が認められており、これは baroreceptor を介した反射性の変化であると思われる。BKU の 3 用量すべてにおいて、脈拍数が投薬後 1.5 hr 目に増加し、3~4 hr 目に前値にもどり 5 hr 目以降再び増加するという 2 相性の推移を示した。これは、脈拍数の日内リズムが関与しているかもしれないが、真の理由は不明であった。

Tilting 操作は、交感神経の緊張を亢進させて、血中カテコラミンを増やし、末梢血管を収縮させ、心拍数を増やす。一般に、起立性低血圧は、この交感神経の活性化に異常がある場合におけるとされているが、 α 遮断薬を投与されている場合も、末梢血管の収縮が阻害されて低血圧がおこる可能性がある。今回、我々の tilting 負荷では、服薬前は、4 回の試験を通じて、tilting によって血圧は変動せず、脈拍数が、 $5.7 \pm 1.4 \sim 12.0 \pm 1.9$ 拍/分と増加した。BKU 投与後、BKU 15, 30 mg では血圧の変動に影響はみられなかったが、BKU 60 mg で、tilting により、最大血圧、最小血圧が有意に低下した。Prazosin によつては、最大血圧は変化しなかったが、最小血圧が tilting により低下した。脈拍数については、BKU の 3 用量および prazosin のいずれにおいても、tilting による増加が増強された (Fig. 5)。増強のピークは、各々の血漿中濃度のピークとほぼ一致していた。

BKU と prazosin の、tilting 負荷時の血圧、脈拍数に対する影響の程度は、ほぼ同じであると思われる。血圧低下は、tilting 誘発性末梢血管収縮が α 遮断作用によって阻害されたためであり、脈拍数増加の増強は、末梢抵抗上昇が阻害されて血圧が低下することに対向しようとする autoregulation によると考えられる。被験者のうち 1 名で、prazosin 服用後 tilting 負荷により、気分不良と動悸を訴えた者があったが、これはこの α 遮断作用と反射性脈拍数増加によると思われる。BKU については、そのような訴えはみられなかった。

エルゴメーターを用いて亜最大運動負荷を行ったときの血圧と心拍数に対する影響については、

BKU, prazosin とともに、運動による最大血圧の上昇を抑制し、心拍数の増加を増強することが認められた。これは、これまで報告されている、 α 遮断薬を用いた運動負荷試験の成績と完全には一致しない。本態性高血圧患者を対象としたときの urapidil の場合²⁰⁾、および健常人を対象としたときの terazosin の場合²¹⁾には、最大血圧の上昇の抑制はみられているが、心拍数増加には影響がみられていない。また、高血圧患者における prazosin の成績²²⁾では、血圧が影響を受けず、心拍数増加の増強のみ認められたという。また、Mancia らによる prazosin を用いた成績²³⁾や、trimazosin における成績²⁴⁾では、運動による血圧および心拍数の変動は、全く影響を受けなかった。

エルゴメーター負荷のような全身の筋肉を使う dynamic な運動では、交感神経緊張が亢進し、心拍出量が増加し、皮膚や内臓の血管が収縮する。筋肉の血管は、主に局所の代謝性変化により、交感神経緊張の影響から独立して拡張しており、また、静脈系の緊張度も低下している。全末梢血管抵抗は、作業強度に比例して減少し、最小血圧は変化しないか若干上昇する程度であるが、最大血圧は主に心拍出量の増大のために、作業強度に応じて上昇する。 α 遮断作用によって、運動時の最大血圧上昇が抑制されるのは、皮膚や内臓の血管の収縮が阻害されること、および静脈系の緊張度の低下がより増強されることの二つが機序として考えられるが、心拍出量は変化しないという報告が多く、前者の方が優位に働いているのかもしれない。心拍数増加の増強は tilting の場合と同様、血圧低下に対する反射性的のものと考えられる。前述したように、urapidil は実験的に、 β 遮断作用をもつことが証明されているが、(isoprenaline に対する pA_2 が、labetalol が 8.3 であるのに対し、urapidil は 6.05 といわれている²⁵⁾) β 遮断薬の特徴である、運動負荷時の心拍数増加の抑制は今回の実験では全く認められず、むしろ増強したわけである。しかしながら、その増強の程度は、prazosin の方が BKU を上回っていた。血圧上昇の抑制度は両薬剤で同等であったので、反射性の

交感神経緊張亢進の程度は同じであるとする、BKUには β 遮断作用が加味していた可能性も否定できない。しかし実際には、 α 遮断作用による影響が絶大であるので、一般的な β 遮断作用は把握し難く、その臨床的意義は不明である。

Ca拮抗薬であるdiltiazem投与後の運動負荷では、運動時の血圧の上昇、心拍数の上昇ともに抑制され²⁵⁾、また、nifedipineによつては、両者とも影響を受けなかった²⁶⁾という報告がある。Fagardらは、アンギオテンシン変換酵素阻害薬であるcaptoprilを高血圧患者に投与した場合、血圧の低下作用が安静時より運動時の方がより大きく現れることを示し、運動時には、アンギオテンシンⅡによる血圧維持の役割が安静時より小さくなることを示唆している²⁷⁾。心拍数については、軽度であるが有意に運動による増加が増強された。心拍出力には影響を与えなかった。このように、血管拡張薬の種類によつて、運動時の血圧、心拍数に対する相違がみられるのは興味のあるところである。

BKUおよびprazosin投与後ともに、血漿中ノルエピネフリンおよび血漿レニン活性が上昇した。血中カテコラミンの増加は、交感神経緊張の亢進の一指標と考えられ、BKUおよびprazosin投与により交感神経が活性化されたことを示唆している。これは前にも述べたように、末梢血管抵抗減少、血圧低下に伴う、baroreceptorを介した反射性の交感神経活性が考えられる。血漿中ノルエピネフリン濃度は、BKUでもprazosinでも臥位脈拍数と有意の相関を示し、両薬剤投与後の脈拍数の増加は、交感神経緊張増大の反映であることが考えられた。血漿レニン活性上昇は、腎交感神経活性の亢進が主たる機序と考えられるが、もう一つの機序として、腎J-G装置に存在する α 受容体が、レニン遊出を抑制しているという報告²⁸⁾があり、BKUおよびprazosinが、この α 受容体を直接遮断してレニンが放出された可能性がある。血漿中ノルエピネフリン濃度の上昇と、レニン活性の上昇とに時間的ずれがあるため、後者の関与も否定できない。今回、我々はアンギオテン

シンⅡの活性を測定していないが、血漿レニン活性の上昇から、アンギオテンシンⅡの活性も上昇していることが推測される。Prazosinでは、BKU 60 mgを上回る血漿レニン活性が認められていることから、アンギオテンシンⅡもBKUの場合より上昇している可能性があり、これが、prazosinで、血圧の下降がBKUより現れにくかったことの原因の一つかもしれない。

結 語

1. BKUはprazosinと比較して、最高血中濃度到達時間および生物学的半減期が大であった。
2. BKU投与後、安静臥位血圧は下降し、脈拍数は増加した。今回の試験ではprazosin 1 mg投与後には血圧は有意の降圧を認めず、脈拍数は増加した。
3. BKU投与後には、prazosin投与後と同様、tiltingにより血圧は下降し、脈拍数の増加は著明となった。
4. BKU投与後には、prazosin投与後と同様、運動負荷時の血圧上昇は抑制され、心拍数増加は増強された。
5. BKUあるいは、prazosin投与後、血漿中ノルエピネフリン濃度および血漿レニン活性が上昇した。

文 献

- 1) Schoetensack, W., Bischler, P., Dittman, E. Ch. et al.: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Antihypertensivums Urapidil auf den Kreislauf und die Kreislaufregulation. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 27 (II): 1908-1919 (1977).
- 2) Schoetensack, W., Bruckschen, E. G. and Zech, K.: Urapidil. Scriabine, A. (Ed.) *New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs*. Raven Press, N. Y., pp. 19-48 (1983).
- 3) Eltze, M.: Investigations on the mode of action of a new antihypertensive drug, urapidil, in the isolated rat vas deferens. *Eur. J. Pharmacol.*, 59: 1-9 (1979).
- 4) Verberne, A. J. M. and Rand, M. J.: Pharmacological activities of the antihypertensive drug urapidil in the rat. *Clin. Exp. Pharmacol.*

- Physiol., 11 : 407-412 (1984).
- 5) Verberne, A. J. M. and Rand, M. J. : Effect of urapidil on β -adrenoceptors of rat atria. *Eur. J. Pharmacol.*, 108 : 193-196 (1985).
 - 6) Freissmuth, M., Tütsch, E., Steurer, G. et al. : Interaction of the antihypertensive drug urapidil with cardiac β -adrenoceptors in vitro. *Eur. J. Pharmacol.*, 104 : 169-172 (1984).
 - 7) Cavero, I. and Roach, A. G. : The pharmacology of prazosin, a novel antihypertensive agent. *Life Sci.*, 27 : 1525-1540 (1980).
 - 8) Klemm, K., Prösse, W. and Krüger, U. : Synthese und physikalisch-chemische Eigenschaften des Antihypertensivums Urapidil. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 27 (II) : 1895-1897 (1977).
 - 9) 加藤隆一, 宇治康明, 勇伊実ほか : 新しい降圧剤 urapidil 徐放性製剤 (BKU) の健常人における単回投与試験. *臨床薬理*, 14 : 529-544 (1983).
 - 10) 谷口興一, 中村 滋, 新田政男ほか : 新しい降圧薬 urapidil の臨床効果—open trial による Preliminary study—臨床成人病, 13 : 839-846 (1983).
 - 11) BKU 研究会 : 本態性高血圧症に対する BKU (ウラビジル徐放性製剤) 単独投与あるいはサイアザイド系利尿薬併用投与の臨床的有用性—プラゾシンを対照薬とした二重盲検群間比較試験—, *医学のあゆみ*, 142 巻 4 号掲載予定.
 - 12) Kellar, K. J., Quest, J. A., Spera, A. C. et al. : Comparative effects of urapidil, prazosin, and clonidine on ligand binding to central nervous system receptors, arterial pressure, and heart rate in experimental animals. *Am. J. Med.*, 77 (4 A) : 87-95 (1984).
 - 13) Zeigler, D. W., Shebuski, R. J. and Zimmerman, B. G. : Central and peripheral cardiovascular actions of urapidil in normotensive and Goldblatt hypertensive animals. *Am. J. Med.*, 77 (4 A) : 81-86 (1984).
 - 14) Zech, K. and Sturm, E. : The pharmacokinetics and metabolism of urapidil (capsules) in the human. *Byk Gulden社 Report No. 189/80* (1980).
 - 15) Stanaszek, W. F., Kellerman, D., Brogden, R. N. et al. : Prazosin update. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs*, 25 : 339-384 (1983).
 - 16) Bacher, B. S., Kraupp, O., Beck, A. et al. : Characterization of vasodilators by comparison of their effects on blood pressure, counterregulation and myocardial oxygen demand in conscious normotensive dogs, *Drug Res.*, 35 : 288-291 (1985).
 - 17) Bateman, D. N., Hobbs, D. C., Twomey, T. M. et al. : Prazosin, pharmacokinetics and concentration effects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 16 : 177-181 (1979).
 - 18) Langer, S. Z. : Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol. Rev.*, 32 : 337-362 (1981).
 - 19) Kobrin, I., Amodeo, C., Ventura, H. O. et al. : Immediate hemodynamic effects of urapidil in patients with essential hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 55 : 722-725 (1985).
 - 20) Bachour, G. : Akutversuche mit Ebrantil unter Belastung. *Byk Gulden社 Report* (1980).
 - 21) 近藤和興, 大橋京一, 海老原昭夫 : α 遮断薬 Terazosin の健常人における薬物動態と薬理作用. *臨床薬理*, 14 : 147-148 (1983).
 - 22) Lund-Johansen, P. : Haemodynamic changes in hypertension and their modification by β -blockers and prazosin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2 (Suppl. 3) : S 339-S 348 (1980).
 - 23) Mancina, G., Ferrari, A., Gregorini, L. et al. : Effects of prazosin on autonomic control of circulation in essential hypertension. *Hypertension*, 2 : 700-707 (1980).
 - 24) Nelson, G. I. C., Hussain, M., Forsyth, D. et al. : Haemodynamic effects of selective α_1 -blockade (trimazosin) in essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 6 : 176-181 (1984).
 - 25) 谷口直樹, 山内一信, 小出正文ほか : 本態性高血圧症患者の運動負荷試験における循環系反応, 血小板凝集能および血液凝固能に及ぼす Diltiazem の効果. *臨床薬理*, 14 : 209-210 (1983).
 - 26) 大西典好, 山内 徹, 洗田正行ほか : 高血圧症の運動負荷時心血管反応におよぼす Nifedipine の影響. *呼と循*, 30 : 1255-1260 (1982).
 - 27) Fagard, R., Lijnen, P. and Amery, A. : Hemodynamic response to captopril at rest and during exercise in hypertensive patients. *Am. J. Cardiol.*, 49 : 1569-1571 (1982).
 - 28) Pedrinelli, R., Sassano, P., Arzilli, F. et al. : Mediation of renin release in essential hypertension by α -adrenoceptors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 3 : 1153-1161 (1981).