原 著

血液透析患者の高血圧症に対する carvedilol の 体内動態と臨床効果についての検討

三木 茂裕 増村 秀三* 海部 泰夫** 小野 茂男**
金山 雅計** 湯浅 繁一

香川医科大学第2内科 同薬理学* 海部医院**

key words : 血液透析患者, 高血圧, カルベジロール, 体内動態

〈要旨〉

血液透析を施行している高血圧を伴う慢性腎不全患者6例を対象に carvedilol の有効性, 安全性および体内動態について検討した。

透析時および非透析時における carvedilol 10 mg 単回投与後の血漿中未変化体はいずれも投与1~5時間で最高濃度に達し, 以後徐々に代謝され24時間後にはほぼ消失した。血圧は透析日および非透析日のいずれにおいても carvedilol の投与により緩徐に下降した。また, carvedilol の透析による体外除去は極めて少なく, 本薬の血中濃度への透析の影響はほとんどなかった。

Carvedilol 10 mg 1日1回4週間の連続投与により, 早朝服薬前の血漿中未変化体濃度の上昇はみられず, 本薬の蓄積性は認められなかった。血圧は, 投与期間中良好にコントロールされ, 耐薬性もみられなかった。また, 心拍数は, いずれの時点においても有意な変化を示さなかった。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

以上より, carvedilol は血液透析患者における血圧管理に有効かつ安全な降圧薬であると考えられた。

Pharmacokinetics and clinical effects of carvedilol in chronic hemodialysis patients with hypertension

Shigehiro Miki, Hidemi Masumura*, Yasuo Kaifu**, Shigeo Ono**, Masakazu Kanayama**, Shigekazu Yuasa

Second Department of Internal Medicine, Department of Pharmacology*, Kagawa Medical School; Kaifu Hospital**

The efficacy, safety and pharmacokinetics of carvedilol were investigated in six patients with chronic renal failure associated with hypertension who were undergoing hemodialysis.

The plasma levels of unchanged carvedilol after single 10 mg doses, whether taken during hemodialysis or on the following day, reached a peak, in both cases, 1~5 hours after administration. The drug was gradually metabolized thereafter and had almost disappeared after 24 hours. Blood pressure gradually decreased due to administration of carvedilol on either day, that is with and without hemodialysis. There was little removal of carvedilol from the body due to hemodialysis, and hemodialysis had almost no effect on the blood levels of carvedilol.

When carvedilol was administered continuously for 4 weeks at a dose of 10 mg once a day, the plasma levels of unchanged carvedilol did not tend to increase before early morning administration, and no accumulation was seen. The blood pressure was well controlled during the administration period and no drug tolerance appeared. No significant changes were seen in the pulse rate at any time. No side effects or abnormal laboratory test values were observed.

These results indicate that carvedilol is a safe and effective antihypertensive agent for control of blood pressure in patients on chronic hemodialysis.

緒言

慢性腎不全患者では高血圧を合併することが多く、透析導入が必要となる末期腎不全になると80%以上が高血圧を有するといわれている。これらの腎機能障害者や腎機能廃絶状態の症例に対して、種々の降圧薬が使用されているが^{1,2)}、かかる降圧薬の投与に際しては、薬剤の腎機能に及ぼす影響、主要排泄経路、蛋白結合率、透析性、長期連続投与による蓄積性などが明確にされていることが重要である。特に薬剤の排泄経路によって、降圧作用の変化のみならず、副作用の発現を増強する可能性もあり、その体内動態に関しては十分な検討が必要である。

Carvedilolは西ドイツ・ベーリンガー・マンハイム社で開発された血管拡張作用を有する β 遮断薬である³⁾。Carvedilolの血管拡張作用は腎血管にも認められ、高血圧自然発症ラット(SHR)やイヌにおいて腎血流量の増加が報告されている^{4,5)}。また、本薬は主として肝で代謝され、尿中未変化体の排泄が極めて少ないことから⁶⁾、腎性高血圧症あるいは透析患者の高血圧症に対する有用性が期待される。腎性高血圧症における薬物動態および有効性については、すでに検討され、本薬の優れた有用性が報告されている^{7,8)}。

そこで、今回我々は、carvedilolの血液透析患者の高血圧症に対する有効性、安全性および体内動態について検討したので報告する。

対象ならびに方法

1. 対象

対象は海部医院に入院または通院加療中の患者で、本試験の趣旨を説明し同意の得られた6例とした。症例の選択基準は、血液透析患者で観察期の血圧がほぼ安定して160/90 mmHg以上を示す高血圧症患者とした。年齢は70歳未満、性別は不問とした。なお、以下の項目に該当する症例は予め対象から除外した。心不全、房室ブロック、50拍/分以下の徐脈、気管支喘息を合併する症例、しばしば著しいoverhydrationをきたす透析治療コントロール不良な透析症例等。

2. 方法

1) 血液透析患者にcarvedilolを1回投与した場合の血漿中濃度の推移と血圧の変動(図1)

Carvedilol 10 mgを透析直前に経口投与し、投与開始直前、投与開始後1, 2, 3, 4, 5, 8および24時間後に血圧を測定し、同時に採血を行い血漿中未変化体濃度を測定した。なお、投与開始2時間後にダイアライザー

図1 透析日(a)および非透析日(b)におけるカルベジロール単回投与の試験スケジュール

図2 カルベジロールの長期投与試験スケジュール

前後で採血を行い、本薬剤の透析膜通過性についても検討した。さらに、数日間 wash out の後、非透析時に同様の試験を行い、透析日の推移と比較した。

血中濃度の測定は第一製薬株式会社で行った。

2) 血液透析患者に carvedilol を長期連続投与した場合の血漿中濃度の推移と血圧の変動(図2)

血液透析患者に carvedilol 10 mg を1日1回朝食後4週間連続経口投与した。血圧・心拍数の測定および採血は1週毎に行った。なお、採血は服薬直前、すなわち carvedilol 投与24時間後に行った。

3) 臨床検査

Carvedilol 投与直前および投与終了時に以下の検査を行った。血液学的検査(赤血球数、血色素量、ヘマトクリット(Ht)値、白血球数、血小板数)、血液生化学的検査(GOT, GPT, Al-P, LDH, BUN, クレアチニン(Cr)、尿酸、総蛋白、総コレステロール、中性脂肪、血糖、Na, K, Cl)、胸部X線。

3. 解析

表 1 症例一覧表

No	患者名	性別	年齢 (歳)	透析 期間 (月)	投与前腎機能		合併症	高血圧 重症度	カルベジロール 投与量 (mg/日)	血圧 (mmHg)		副作用	備 考
					BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)				観察期	治療期		
1		女	65	48	77	10.5	高血圧症	2	10 → 5	172/89	140/76	なし	2週目に血圧の十分な下降を認め減量
2		男	48	52	74	14.9	高血圧症	2	10	158/96	145/85	なし	
3		男	65	2	54	6.0	高血圧症	1	10	157/89	120/70	なし	
4		男	62	8	126	14.2	高血圧症	2	10	162/97	148/74	なし	
5		男	48	2	100	11.9	高血圧症	1	10	164/88	135/70	なし	
6		男	54	23	93	16.4	高血圧症	3	10	206/100	155/70	なし	

血圧、脈拍数、臨床検査の前後比較には対応のある t-検定を用い、有意水準は 0.05 とした。数値は平均値±標準誤差で示した。

成績

1. 患者の背景因子

患者の背景因子を表 1 に示した。対象例の性別は男 5 例、女 1 例であり、平均年齢は、 57.0 ± 3.3 歳 (48~65 歳) であった。全 6 例とも高血圧症を有する慢性腎不全患者で、透析期間は 22.5 ± 9.3 か月 (2~52 か月) であり、BUN の平均値は 87.3 ± 10.1 mg/dl、クレアチニンは 12.3 ± 1.5 mg/dl であった。観察期血圧は 169.8 ± 5.1 / 93.2 ± 1.4 mmHg (収縮期血圧/拡張期血圧) であった。

2. 透析患者に carvedilol を 1 回投与した時の血漿中未変化体濃度の推移

血液透析患者 6 例に carvedilol 10 mg を単回経口投与したときの個々の血漿中未変化体濃度の推移を図 3 および図 4 に示した。透析時の 6 例の平均の血漿中未変化体濃度は、投与後 1 時間で 5.2 ng/ml、2 時間後 5.2 ng/ml、3 時間後 12.9 ng/ml、4 時間後 16.9 ng/ml、5 時間後 20.8 ng/ml、8 時間後 7.2 ng/ml であり、24 時間後では 1.4 ng/ml であった。Cmax は、 28.4 ± 6.9 ng/ml、Tmax は、 3.8 ± 0.7 時間であった。

一方、非透析時は投与後 1 時間で、11.7 ng/ml、2 時間後 10.5 ng/ml、3 時間後 20.4 ng/ml、4 時間後 16.7 ng/ml、5 時間後 11.3 ng/ml、8 時間後 6.7 ng/ml であり、24 時間後では 1.7 ng/ml であった。Cmax は、 31.2 ± 8.0 ng/ml、Tmax は、 2.3 ± 0.6 時間であった。透析時および非透析時とも最高血中濃度 (Tmax) は、投与 1~5 時間後にみられ、以後、徐々に代謝され、投与 24 時間後では、ほとんどの症例で検出限界以下であった。

なお、carvedilol の透析膜通過性に関する検討では、服薬 2 時間後における除水量を 0 とした時の透析器前後の血漿中濃度の平均は各々 5.6 ± 3.5 ng/ml、 4.7 ± 2.9 ng/ml

図 3 透析日におけるカルベジロール 1 回投与時の血圧および血漿中未変化体濃度の推移 (n = 5~6)

ml であり、明らかな差はみられなかった (表 2)。

3. 透析患者に carvedilol を長期連続投与した時の血漿中未変化体濃度の推移

Carvedilol 1 日 1 回 10 mg を 4 週間連続経口投与時の血漿中未変化体濃度を測定した 5 例の推移を表 3 に示した。Carvedilol 長期投与中に測定した早朝服薬前における血漿中濃度は、軽度な変化はみられるもののほぼ一定した値を示し、長期投与による蓄積傾向は認められなかった。

4. 透析患者における carvedilol の血圧および脈拍数

図4 非透析日におけるカルベジロール1回投与時の血圧および血漿中未変化体濃度の推移 (n = 5 ~ 6)

に及ぼす影響

1) 透析日および非透析日における単回投与時の血圧の推移

透析日において、carvedilol 投与後収縮期血圧は経時的に低下し2時間から24時間まで低下傾向ないし有意の低下を認めたが、臨床上問題なく透析実施にも影響を与えなかった。拡張期血圧も、収縮期血圧とほぼ同様の傾向であった(図3)。

非透析日においては、収縮期血圧は投与後1時間から5時間まで有意の低下を認めたが、8時間および24時間では有意差はみられず、8時間以降やや前値に復する傾向がみられた。拡張期血圧も、収縮期血圧とほぼ同様の傾向であった(図4)。

2) 長期投与した時の血圧および脈拍数の推移

Carvedilol を4週間連続投与した時の血圧および脈拍数の推移を図5に示した。Carvedilol 投与開始前の血圧は $169.8 \pm 5.1/93.2 \pm 1.4$ mmHg (平均血圧: 118.8 ± 3.4 mmHg) であったが、投与1週後 $144.7 \pm 5.1/82.7 \pm 2.2$ mmHg (103.3 ± 4.2 mmHg), 2週後 $149.0 \pm 6.9/76.7 \pm 3.0$ mmHg (100.8 ± 6.2 mmHg), 3週後 $141.0 \pm 5.1/74.7 \pm 2.0$ mmHg (96.8 ± 3.9 mmHg), 4週後 $137.5 \pm 4.7/71.5 \pm 1.0$ mmHg (93.5 ± 2.5 mmHg) とそれぞれ有意に下降し、4週後には投与前に比し収縮期血圧約30

表2 透析器前後における血漿中未変化体濃度

	血漿中未変化体濃度 (ng/ml)	
	ダイアライザー前	ダイアライザー後
Mean	5.6	4.7
±SE	3.5	2.9

(服薬2時間後の値, n = 4)

表3 カルベジロールの長期連続投与したときの早朝服薬前における血漿中未変化体濃度 (ng/ml)

	投与開始日		1週	2週	3週	終了時
	Cmax	24時間後				
Mean	28.4	<1.6	<1.6	<1.6	2.1	2.9
±SE	6.9				1.2	1.2

(定量限界: 1.6 ng/ml, n = 5)

図5 カルベジロールの長期連続投与時の血圧および脈拍数の推移

mmHg, 拡張期血圧約20 mmHg (平均血圧25 mmHg以上)の下降が認められた。脈拍数は投与前 76.0 ± 1.7 拍/分であったが、投与1週後 74.5 ± 4.5 拍/分, 2週後 74.0 ± 3.1 拍/分, 3週後 73.0 ± 2.2 拍/分, 4週後 73.3 ± 2.3 拍/分となり、軽度の減少がみられたが、いずれも有

表 4 臨床検査所見

項 目	例 数	治 療 前	治 療 後	有 意 差
赤血球数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	6	234.0 $\pm$ 18.5	237.2 $\pm$ 23.1	NS
血色素量 (g/dl)	6	7.33 $\pm$ 0.59	7.28 $\pm$ 0.73	NS
ヘマトクリット値 (%)	6	21.35 $\pm$ 1.94	21.43 $\pm$ 2.33	NS
白血球数 (/mm ³)	6	4,650 $\pm$ 804	4,867 $\pm$ 754	NS
血小板数 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	4	17.2 $\pm$ 1.9	16.8 $\pm$ 0.6	NS
GOT (U)	6	12.2 $\pm$ 1.6	10.5 $\pm$ 1.5	NS
GPT (U)	6	15.7 $\pm$ 5.6	15.7 $\pm$ 5.5	NS
Al-P (KAU)	6	35.2 $\pm$ 4.9	34.8 $\pm$ 6.8	NS
LDH (U)	6	137.2 $\pm$ 15.7	110.5 $\pm$ 16.7	NS
BUN (mg/dl)	6	87.3 $\pm$ 10.1	63.5 $\pm$ 10.3	NS
クレアチニン (mg/dl)	6	12.3 $\pm$ 1.5	12.3 $\pm$ 1.3	NS
尿酸 (mg/dl)	6	6.8 $\pm$ 0.5	7.2 $\pm$ 0.5	NS
総蛋白 (g/dl)	6	6.08 $\pm$ 0.22	6.22 $\pm$ 0.13	NS
総コレステロール (mg/dl)	6	155.7 $\pm$ 11.0	157.0 $\pm$ 13.1	NS
中性脂肪 (mg/dl)	3	210.7 $\pm$ 53.5	179.3 $\pm$ 36.1	NS
血糖 (mg/dl)	5	112.0 $\pm$ 12.9	100.8 $\pm$ 10.6	NS
Na (mEq/l)	6	136.5 $\pm$ 1.0	136.2 $\pm$ 1.5	NS
K (mEq/l)	6	5.2 $\pm$ 0.4	5.1 $\pm$ 0.3	NS
Cl (mEq/l)	6	104.3 $\pm$ 1.1	103.7 $\pm$ 1.5	NS
CTR (%)	6	51.5 $\pm$ 1.7	51.9 $\pm$ 2.2	NS

意なものではなかった。

5. 臨床検査値および副作用

表 4 に carvedilol 投与前後の臨床検査値を示した。投与前後の比較において、有意な変動を示した項目はなく、また、個々の症例においても臨床検査値異常はみられなかった。なお、試験期間中、副作用はみられなかった。

考察

Carvedilol は血管拡張作用を有する非選択的な β 遮断薬であり、内因性交感神経刺激作用は認められていない³⁾。血管拡張作用機序は主に α 遮断作用に基づくものと考えられているが、一部抗セロトニン作用および Ca 拮抗作用の関与が示唆されている^{9,10)}。Carvedilol の腎循環に対する作用は、本態性高血圧症患者に連日経口投与すると腎血管抵抗は減少し、GFR や FF に影響を与えないと報告されている¹¹⁾。また SHR に経口投与しマイクロスフェア法で検討すると、心拍出量は低下するが、腎血流量に増加がみられること⁴⁾、さらにイヌの腎を除神経した後、腎動脈に carvedilol を注入すると腎輸入細動脈を選択的に拡張し、腎血流量を増加すると報告されている⁵⁾。Carvedilol は腎機能に対し DOCA salt SHR の腎血流量を増加し、BUN および血清 Cr に悪影響を及ぼさないこと¹²⁾、また 3/5 腎摘食塩負荷高血圧モデルにおいては BUN、血清 Cr 値の上昇を抑制し、尿蛋白の増加を抑制すると報告されている¹³⁾。

Carvedilol は肝代謝型の β 遮断薬であり、大部分糞便中に排泄されることが報告されている⁶⁾。また、腎性高血

圧症患者においても血中濃度および尿中排泄率が健常人と殆ど差がないことが確認されている⁸⁾。

Carvedilol 10 mg を健常人に食前(4 時間)経口服薬させると、血漿中未変化体濃度の Tmax は 0.5 時間で、Cmax は 21.2 ng/ml (12~36 ng/ml) となることが明らかにされている¹⁴⁾。本試験は、食後 30 分服薬であるため、その Tmax は食前服薬に比べて遅延すると考えられる。Tmax の遅延傾向は、非透析日 (Tmax=2.3 $\pm$ 0.6 時間) より透析日 (Tmax=3.8 $\pm$ 0.7 時間) においてより顕著であった。また、Cmax は非透析日 (31.2 ng/ml) と透析日 (28.4 ng/ml) で大きな差異は認められず、いずれにおいても健常人の Cmax は濃度範囲内にあるものと推定された。透析日と非透析日の Tmax の差は有意ではないので詳細は不明である。慢性腎不全では、腸管での吸収が遅延する薬剤もあるが、透析患者において透析日、特に透析中と非透析日に分け薬剤の腸管吸収を十分検討した報告はない。また、薬剤分布容積についても、薬剤により差はあるが、一般的には慢性腎不全で増大しているといわれている。今回の検討で、透析日において非透析日より Tmax が若干遅延している理由として、服薬時の患者の状態が関係していると考えられる。すなわち、透析日は透析前に服薬するため、非透析日に比べ服薬時から透析開始後しばらくは、より溢水状態であり、また、尿毒症物質も蓄積された状態である。そのため、薬剤の分布容積や腸管での吸収等が両群で若干異なり、この差が Tmax に影響した可能性が考えられる。Carvedilol 投

与 24 時間後では、非透析日および透析日とも血漿中未変化体濃度は大部分の症例において検出限界以下であり、また、連続投与時の服薬直前の血中濃度も上昇する傾向はみられなかった。このことは、主として本剤の排泄が肝臓で代謝され胆汁を介して排泄されることを間接的に裏付けるものであろう。従って、本薬は体内貯留せず副作用の発現増強も少ないものと考えられる。

Carvedilol のヒト血清蛋白結合率は約 96% と報告されている¹⁵⁾。今回の試験において、服薬 2 時間後の透析器前後における carvedilol の未変化体濃度に明らかな差を認めなかったことから、本薬の透析膜通過性は低く、その原因としては上述の蛋白結合率が高いことによると考えられる。

Carvedilol は本態性高血圧症と同様に腎実質性高血圧症においても高い有効性が認められている¹⁶⁾。今回の試験では、慢性血液透析患者の透析日および非透析日のいずれにおいても、carvedilol は緩徐に血圧を下降させた。血液透析日においては、非透析日に比較して血圧下降度がやや大きく、24 時間後でも有意に血圧は低下しており、除水による体液量の是正に基づく血圧の下降が加わった可能性が考えられる。一般的に、強力な降圧薬は透析中に過度の血圧下降を起こしやすく臨床上好ましいものでないと考えられているが、carvedilol の降圧作用は透析日においても緩徐であり、本薬の有用性が示唆された。また、4 週間の長期投与においては、いずれの症例も血圧は良好にコントロールされ、耐薬性もみられなかった。心拍数は、投与前平均 76 拍/分から投与終了時 73 拍/分となり、軽度な減少がみられたが、有意なものではなく、また、徐脈を呈するものも認められなかった。従って、carvedilol の心拍数減少作用は軽度であると考えられる。Carvedilol のイソプロテレノール頻脈に対する抑制作用は、プロプラノロールに比較して強力であるが³⁾、本剤を無麻酔犬に静注すると心拍数の増加がみられるとの報告もあり¹⁷⁾、徐脈を生じにくい理由として血管拡張作用により反射性に交感神経が賦活化しているためと考えられる。

本態性高血圧症患者において、carvedilol が心機能を抑制しないことは種々報告されており、腎不全患者においても同様と考えられる。透析患者では尿毒症の心筋障害による心機能低下が存在する可能性が一部の例で報告されており¹⁸⁾、 β 遮断薬の投与により心不全が誘発されやすいとされている。Carvedilol は上記のように血管拡張作用を有し、後負荷を軽減するためこうした危険性の少ない薬剤と思われる。

臨床検査については投与前後で異常を示したものはみられず、 β 遮断薬で稀にみられる CTR の拡大¹⁹⁾も、認

められなかった。副作用についてもいずれの症例においても認められず、本剤の安全性は高いものと示唆された。

以上より、carvedilol は透析患者の高血圧症において透析日および非透析日の薬物動態に差はみられず、長期投与による蓄積性もなく、1 日 1 回 10 mg の投与で良好な血圧コントロールが得られ、安全に投与し得る有用な薬剤と考えられた。

結論

血液透析患者の高血圧症に対する carvedilol の有効性、安全性および体内動態について検討した。

1. Carvedilol の透析膜通過性は低く、血中濃度への透析の影響はほとんど認めなかった。

2. 透析時および非透析時における carvedilol 1 回投与時の血漿中未変化体濃度は、いずれも投与後 1～5 時間でピークに達し、以後徐々に代謝され、24 時間後ではほぼ消失した。

3. 長期連日投与により、早朝服薬前の血漿中未変化体濃度に上昇する傾向はみられず、本薬の蓄積性は認められなかった。

4. 透析日および非透析日のいずれにおいても、carvedilol は緩徐に血圧を下降させた。長期投与においては、良好な血圧コントロールが得られ耐薬性もみられなかった。

5. 副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

以上より、carvedilol は血液透析患者に安全に投与し得る有用な降圧薬であると考えられた。

文献

- 1) 小嶋俊一、伊藤敬一：腎機能低下例における nadolol の薬物動態の検討。薬理と治療 12：2443-2450, 1984
- 2) 大倉誉暢、石黒哲也、松尾清一、渡辺有三、坂本信夫、吉田篤博、山崎親雄、伊藤 晃、川原弘久：塩酸ニカルジピンの慢性腎不全患者および透析患者における体内動態と臨床効果について。薬理と治療 11：5205-5212, 1983
- 3) Spöner G, Bartch W, Strein K, Müller-Beckmann B, Böhm E: Pharmacological profile of carvedilol as a β -blocking agent with vasodilating and hypotensive properties. J Cardiovasc Pharmacol 9: 317-326, 1987
- 4) Irie K, Takasuna K, Kunitada S, Mori T, Ashida S: Hemodynamic profile of carvedilol, a new beta-adrenoceptor blocking agent with vasodilator properties in conscious SHR. Jpn J

- Pharmacol 43(Suppl) : 142, 1987
- 5) Tamaki T, Hasui H, Yamamoto A, Aki Y, Shoji T, Nakamura A, Kimura S, Fukui K, Iwao H, Abe Y : Renal vasodilatory action of carvedilol in the dog. *Drugs* 36(Suppl 6) : 155-159, 1988
 - 6) Neugebauer G, Akpan W, Mollendorff V, Neubert P, Reiff K : Pharmacokinetics and disposition of carvedilol in humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 10 (Suppl 11) : 85-88, 1987
 - 7) Kohno M, Takeda T, Ishii M, Saruta T, Mizuno Y, Yoshimura M, Kubo S, Fukiyama K, Fujishima M : Therapeutic benefits and safety of carvedilol in the treatment of renal hypertension. An open, short term study. *Drugs* 36(Suppl 6) : 129-135, 1988
 - 8) Hakusui H, Fujimaki M : Pharmacokinetics of carvedilol in hypertensive patients with renal failure. *Drugs* 36(Suppl 6) : 144-147, 1988
 - 9) Hashimoto H, Tanaka M, Kanda A, Akashi A : Analysis of the mechanism underlying the vasodilator action of carvedilol in pithed spontaneously hypertensive rats. *Drugs* 36(Suppl 6) : 31-36, 1988
 - 10) Hattori Y, Nakaya H, Endou M, Nakao Y, Kanno M : Vascular effects of carvedilol, a new beta-adrenoceptor antagonist with vasodilating properties, in isolated canine coronary artery. *J Cardiovasc Pharmacol* 13 : 572-579, 1989
 - 11) Dupont AG, Van der Niepen P, Taeymans Y, Ingels M, Piepsz A : Effect of carvedilol on ambulatory blood pressure, renal hemodynamics, and cardiac function in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 10(Suppl 11) : 130-136, 1987
 - 12) Kohno M, Murakawa K, Okamura M, Yasunari K, Yokokawa K, Horio T, Inoue T, Takeda T : Effects of long term administration of carvedilol on renal hemodynamics and functions in DOCA-salt induced accelerated hypertension of spontaneously hypertensive rats. *Drug* 36(Suppl 6) : 165-168, 1988
 - 13) Nakamoto H, Suzuki H, Katsumata H, Ohishi A, Saruta T, Sakaguchi H : Effects of carvedilol, on renal function and blood pressure in 3/5 nephrectomised spontaneously hypertensive rat loaded with high salt. *Drug* 36(Suppl 6) : 160-164, 1988
 - 14) 藤巻正慶, 伯水英夫, 長谷川友紀, 安島春洋, 太田文彦 : Carvedilol (DQ-2466) の健康人における体内動態. *臨床薬理* 21 : 415-424, 1990
 - 15) Varin F, Cubeddu LX, Powell JR : Liquid chromatographic assay and disposition of carvedilol in healthy volunteers. *J Pharm Sci* 75 : 1195-1197, 1986
 - 16) 武田忠直, 河野雅和, 石井當男, 久保新一郎, 猿田亨男, 水野 康, 柊山幸志郎, 藤島正敏, 吉村 学 : 腎実質性高血圧症に対する DQ-2466 (carvedilol) の臨床効果—多施設オープン臨床試験—. *臨床と研究* 67 : 312-324, 1990
 - 17) Strein K, Sponer G, Muller Beckmann B, Bartsch W : Pharmacological profile of carvedilol, a compound with β -blocking and vasodilating properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 10(Suppl 11) : 541-553, 1984
 - 18) 平沢由平, 田尻正記, 出口 隆, 三浦和正, 相沢義房 : 維持透析, 循環器合併症. *日本臨床* 43 : 496-508, 1985
 - 19) Steven P, Frederick RC, Robert HJ : Effects of propranolol on left ventricular function in normal men. *Circulation* 61 : 358-366, 1980