

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

摘出 平滑筋에 대한 효과

許 仁 會·安 炯 洙

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(II). Effects on the Isolated Smooth Muscle

In Hoi Huh and Hyung Soo Ann

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

Abstract—In our former report we observed that cinnarizine influenced the antihypertensive effect of propranolol beneficially, but not of metoprolol in SHR and normal cat. Cardiac contractilities and smooth muscle relaxations induced by above drugs were measured to elucidate their mechanism of action. In cinnarizine and propranolol treated group, both of negative inotropic and β -blocking activity of propranolol in perfused rat hearts were increased and propranolol induced contraction in isolated arterial and trachea smooth muscle of the guinea pig was antagonized comparing to propranolol alone treated group. However, in the cinnarizine and metoprolol treated group, no significant differences in activity on the above were observed compared to metoprolol alone treated group.

前報¹⁾에서 cinnarizine이 β_1, β_2 -非選擇性 遮斷劑인 propranolol의 血壓降下作用은 유의성 있게 증가시킨 반면, β_1 -選擇性 遮斷劑인 metoprolol의 血壓降下作用에는 영향이 거의 없음을 보고하였다. Yamamoto^{2,3)} 등은 urethane으로 마취시킨 Wistar rat에 propranolol을 정맥주사할 경우 지속적인 혈압상승이 나타남을 보고하였으며, 그 원인으로는 rat의 말초혈관에 존재하는 β -性的 확장성 긴장이 다른 동물보다 강력한 반면, rat心臓에 대한 β -遮斷劑의 억제 작용이 다른 동물에 비해 약하기 때문이라고 설명하였다. 또한 Weiss⁴⁾ 등은 propranolol의 투여시 혈압의 감소가 비교적 적은 것은 전체 말초혈관의 저항이 증가되는 것과 관련된 心拍出의 감소때문이라고 하였다. 이렇듯 심장 및 血管平滑筋 기능의 변화가 고혈압 발생에 있어 주요한 원인으로 고려된다. 따라서 앞에서의 실험결과에 대한 作用機轉을 밝히기 위하여 β_1 -수용체가 존재하는 심장 및 β_2 -수용체가 존재하는 血管 및 氣管支平滑筋을 摘出하여 각 약물의 단독 또는 병용처치시 藥理作用을 비교 검토한 바를 보고 한다.

實 驗 方 法

Rat 摘出心臓에 대한 實驗(Langendorff Preparation)—雄性 rat(200±20g)의 後頭部를 强打하여 致死시킨 후 심장을 摘出하여 재빨리 常法에 따라 Langendorff 장치내에 顯垂하고 gas(O₂: CO₂=95:5)가 포화된 37°C Krebs-Henseleit용액을 관류시켰다. 심장의 頂端(apex)에 白金 clip을 꽂아 가는 실로 활차를 거쳐 isometric force transducer에 연결하여 심장의 收縮力을 physio-

graph(Narco, Narcotrace 80) 상에 기록하였다.

1) 收縮力 抑制實驗: 약물을 심장의 대동맥 바로 윗부분에서 1회 0.2ml 용량으로 서서히 注入한 후 收縮力의 變化를 측정하였다. 정상으로 회복된 후 약 15분 간격으로 다시 약물을 투여하였다. 또한 reserpine(5.0mg/kg, s.c. 18~24시간 전)을 전처리한 rat의 심장을 摘出하여 收縮力의 變化를 상기와 동일방법으로 측정하였다. 약물은 propranolol 및 metoprolol을 $10^{-7}M$ 에서부터 $2 \times 10^{-6}M$ 까지의 용량을 투여하였으며 병용투여군은 cinnarizine을 $10^{-7}M$ 로 일정하게 고정하고 propranolol 및 metoprolol의 용량을 동일범위내에서 변화시킴으로써 배합비율을 바꾸어 병용투여했다. 30% 수축력의 감소를 초래 하는데 필요한 약물의 농도를(EC_{30}) propranolol 또는 metoprolol의 농도로 나타냈다.

2) Catecholamine의 收縮反應 抑制實驗: 약물을 Krebs-Henseleit 용액중에 용해하여 관류시키면서 대동맥 바로 윗부분에서 norepinephrine($1\mu g/ml$), epinephrine($1\mu g/ml$), isoproterenol($0.05\mu g/ml$)을 1회 0.2ml 용량으로 서서히 注入하였다. 약물을 가하지 않았을 때 norepinephrine, epinephrine, isoproterenol에 의한 수축력의 증가를 대조로 하여 약물에 의한 억제효과를 측정하였다.

Guinea pig 摘出平滑筋에 대한 實驗—1) 血管平滑筋에 대한 實驗: Broekaert⁵⁾ 등의 방법에 준하여 실험하였다. 즉 체중 300~400g의 guinea pig를 암수 구별없이 사용하였다. 後頭部를 강타하여 致死後 흉대동맥을 신속히 摘出하여 약 4cm 길이의 표본을 만들었다. 30ml 용량의 organ bath내에 Krebs-Henseleit 용액을 $31^{\circ}C$ 로 유지하고 gas($O_2 : CO_2 = 95 : 5$)를 통하게 한 뒤 1g의 負荷를 가하여 각 표본을 顯垂했다. 표본의 한쪽 끝은 고정하고 다른 한쪽 끝은 isometric force transducer에 연결하여 등장성(isometric)으로 張力變化를 physiograph 상에 기록했다. 2시간 동안 顯垂시켜 표본을 안정시킨 후 실험을 실시하였다.

i) Norepinephrine에 의한 收縮抑制 實驗: Norepinephrine을 $10^{-9}M$ 에서 $10^{-4}M$ 까지 누적법으로 투여시 收縮反應을 배분율로 표시하여 대조군의 용량반응곡선을 작성하였다. Krebs-Henseleit 용액으로 15분 간격으로 세척하며 90분간 incubation시켰다. 이어서 propranolol($10^{-7}M$) 및 metoprolol($10^{-7}M$)을 단독 또는 cinnarizine과 각각 병용, 즉 cinnarizine+propranolol($10^{-7}M+10^{-7}M$) 및 cinnarizine+metoprolol($10^{-7}M+10^{-7}M$)을 각각 투여 후 60분 후에 대조군과 같은 조작으로 norepinephrine을 누적법으로 투여하여 혈관수축에 미치는 약물의 효과를 비교 검토하였다.

ii) $CaCl_2$ 에 의한 收縮抑制 實驗: Krebs-Henseleit 용액중에 顯垂된 혈관표본을 Ca^{2+} -free Krebs-Henseleit 용액으로 세척 후 이 용액 중에서 10분간 incubation시킨 후 3회 세척하였다. 이어서 Ca^{2+} -free depolarizing 용액으로 脫分極시켰다. $CaCl_2$ 를 $3 \times 10^{-5}M$ 부터 $3 \times 10^{-2}M$ 까지 누적법으로 투여시 收縮反應을 용량반응곡선으로 표시하여 대조군으로 하였다. 血管을 Krebs-Henseleit 용액으로 세척하여 완전히 弛緩시켰다. 이어서 앞의 norepinephrine을 사용한 실험에서와 같이 각 약물($10^{-7}M$)을 단독 또는 병용투여 후 90분간 incubation시켰다. 다시 대조군과 같은 조작으로 K^{+} 으로 脫分極시킨후 $CaCl_2$ 에 의한 혈관수축에 미치는 약물의 효과를 비교 검토하였다.

2) 氣管支平滑筋에 대한 實驗: Guinea pig의 氣管支를 신속히 摘出하여 Krebs-Henseleit 용액 중에서 2~3개의 기관륵고리를 횡단으로 자른 뒤 실로 7개의 고리를 연결하여 약 4cm 길이의 일련의 기관지평활근 표본을 만들었다. 위와 동일 방법으로 organ bath 내에서 실험을 실시하였으며, 1시간 동안 안정화시킨 후 약물을 가하였다. $8 \times 10^{-6}M$ 의 pilocarpine으로 기관지표본을 收縮시켜 평형상태에 달한 후 isoproterenol을 $10^{-9}M$ 로 부터 $10^{-5}M$ 까지 누적법으로 투여하여 弛緩反應을 배분율로 표시하여 대조군의 용량반응곡선을 표시하였다. Krebs-Henseleit 용액으로 15분

간격으로 세척하며 1시간 동안 incubation 시켰다. 이어 각 약물($3 \times 10^{-7}M$)을 단독 또는 병용투여한 후 20분 후에 같은 조작으로 반복하여 弛緩反應을 대조군의 pilocarpine($8 \times 10^{-6}M$)에 의한 최대 收縮反應에 대한 백분율로 나타내었다. Van Rossum의 方法⁶⁾에 따라 pA_2 및 pP'_2 치를 구하였다.

實驗結果 및 考察

Rat 摘出心臟에 대한 作用—1) 收縮力 抑制效果: Propranolol과 metoprolol 단독 및 각 약물을 cinnarizine($10^{-7}M$)과 병용투여시 심장 수축력은 일시적으로 억제효과를 나타냈으며 최대 억제효과를 용량의존적으로 나타냈다(Fig. 1).

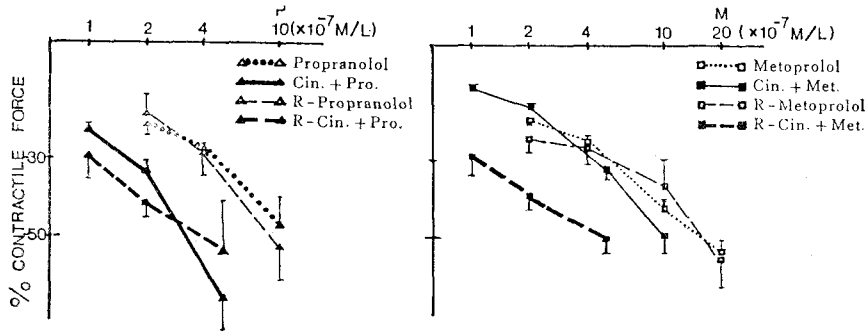


Fig. 1—Effects of drugs on the contractile force decrease in spontaneously beating perfused normal and reserpined (R.) rat hearts (Langendorff preparations). Vertical bars represent S.E. of the means ($n=5\sim7$).

본 Fig. 1에서 30% 수축력 억제효과를 나타내는 EC_{30} 값을 비교하여 볼 때 정상 rat의 心臟에서 propranolol과 metoprolol은 각각 $3.7 \times 10^{-7}M$ 및 $4.6 \times 10^{-7}M$ 로서 propranolol의 억제력이 강한 경향을 나타내었다(Table I). Cinnarizine 단독 투여시에는 $10^{-7}M$ 및 $2 \times 10^{-7}M$ 농도시 수축력 억제효과가 각각 $-5.3 \pm 0.9\%$ ($n=7$) 및 $-5.1 \pm 0.8\%$ ($n=5$)로서 거의 없었으나, propranolol과 병용시에는 propranolol 단독 투여시에 비해 약 3배 강한 수축력 억제효과를 나타내었다. 그러나 metoprolol의 경우에는 단독시에 비해 cinnarizine과 병용시 유의성 있는 변화가 없었다. cinnarizine과 propranolol 병용시 propranolol 단독투여시에 비해 보다 더 현저한 수축력 억제효과를 나타낸 것은 cinnarizine에 의해 β -adrenergic 遮斷效果의 증가경향(Table II 참조)에 의한 것으로 생각되며 다른 이유로는 cinnarizine의

Table I—Effects of drugs on the contractile force decrease in spontaneously beating perfused normal and reserpined rat heart (Langendorff preparations).

Drugs	$EC_{30} \times 10^{-7} M$ (=injection dose)	
	normal rat	reserpined rat
Propranolol	3.7 ± 0.2	3.9 ± 0.7
Cin. + Pro.	$1.2 \pm 0.4^{***}$	$0.9 \pm 0.3^{\#}$
Metoprolol	4.6 ± 0.4	4.8 ± 0.8
Cin. + Met.	3.9 ± 0.7	$1.2 \pm 0.4^{***}$

EC_{30} indicates the dose of propranolol or metoprolol producing decrease in contractile force by 30%, alone and in combination with cinnarizine($1 \times 10^{-7} M$). Values represent the mean \pm S.E. for 5~7 experiments. $**P < 0.01$. Significantly different from corresponding normal rat heart, $^{\#}P < 0.05$, $^{***}P < 0.01$, $^{****}P < 0.001$ Significantly different from corresponding propranolol or metoprolol.

Table II—Inhibitory effects of drugs on the contractile force response induced by norepinephrine, epinephrine and isoproterenol in spontaneously beating perfused rat heart (Langendorff preparations).

Drugs	Dose $\times 10^{-8}$ g/ml	Norepinephrine 1 μ g/ml		Epinephrine 1 μ g/ml		Isoproterenol 0.55 μ g/ml	
		C.F. ^a (%)	I.R. ^b (%)	C.F.(%)	I.R.(%)	C.F.(%)	I.R.(%)
Control	—	42.5 \pm 5.7	—	54.2 \pm 4.7	—	34.5 \pm 8.1	—
Propranolol	2	14.7 \pm 1.3**	65	16.9 \pm 1.2***	69	7.3 \pm 1.7*	79
Cin.+Pro.	2+2	22.6 \pm 2.3**	47	18.8 \pm 4.7**	65	4.3 \pm 1.8*	87
Metoprolol	10	26.9 \pm 6.0	37	30.0 \pm 5.0**	45	2.3 \pm 1.4*	93
Cin.+Met.	2+10	28.8 \pm 2.6	32	43.2 \pm 3.3	20	5.0 \pm 1.4*	86

a: C.F. represents contractile force. b: I.R. represents inhibition rate. Values represent the mean \pm S.E. for 6 experiments. *P<0.05, **P<0.001, ***P<0.001 Significantly different from control. *P<0.05. Significantly different from corresponding propranolol.

관상혈류증가작용⁷⁾에 기인되어 propranolol의 수축력 억제효과가 증가되었기 때문인 것으로 고려된다. 또한 이 결과는 앞에서 cinnarizine과 propranolol 병용시 혈압강하효과가 증가되었으나 cinnarizine과 metoprolol 병용시에는 큰 영향이 없었던 것과 일관성을 나타내었다. 한편 reserpine으로 전처리하여 catecholamine을 고갈시킨 rat의 심장에서는 정상 rat의 심장과 유사하게 metoprolol($EC_{30}=4.8 \times 10^{-7}M$)의 경우가 propranolol($EC_{30}=3.9 \times 10^{-7}M$)보다 수축력의 억제력이 약한 경향을 나타내었다. Appelgren⁸⁾ 등은 β -遮斷劑의 이러한 작용상 차이는 fat:water의 분배 계수에 직접적으로 관련된다는 하였으며 이 수치가 metoprolol의 경우 propranolol보다 상당히 낮다고 하였다. cinnarizine과 propranolol 및 metoprolol을 각각 병용시에는 단독투여시에 비해 유의성있게 수축력 억제효과가 증가되었다. 이것은 cinnarizine의 억제효과에 기인된 것으로 고려되며 cinnarizine 단독의 경우 $10^{-7}M$ 및 $2 \times 10^{-7}M$ 농도에서 각각 $-19.8 \pm 2.7\%$ 및 $-26.9 \pm 6.7\%$ 로 정상 rat의 심장에서 보다 유의성 있게 억제효과가 증가되었다. 또한 cinnarizine과 metoprolol 병용투여군은 reserpine으로 前處置時 정상 rat 심장에 비해 수축력 억제효과가 유의성있게 증가되었다. Tener⁹⁾ 등은 reserpine으로 前處置時 토끼의 왼쪽心房에서 noradrenaline과 calcium 모두에게 민감성이 나타나며 이 민감성은 수용체에 기인된 것이 아니라고 제시했다. 본 실험에서 reserpine으로 전처리시 cinnarizine에 의한 수축력 억제효과가 증가된 것은 calcium에 대한 민감성에 기인된 것으로 고려된다.

2) Catecholamine의 收縮反應 抑制效果: Propranolol($2 \times 10^{-8}g/ml$) 및 metoprolol($10^{-7}g/ml$)을 각각 Krebs-Henseleit용액중에 관류시킬 경우 norepinephrine, epinephrine 및 isoproterenol에 의한 수축력 증가반응에 억제효과는 isoproterenol>epinephrine>norepinephrine의 순으로 나타나는 경향을 보였다(Table II). 이것은 기보고¹⁰⁾된 adrenaline性 수용체의 분류시 β -수용체에서의 순위와 일치하였다. 또한 cinnarizine과 propranolol병용시 propranolol 단독시보다 norepinephrine 및 epinephrine에 대한 길항효과가 감소되고 isoproterenol에 대한 억제효과는 증가되는 경향을 나타내었다. 한편 cinnarizine과 metoprolol 병용투여한 경우에서는 metoprolol 단독시보다 epinephrine 및 isoproterenol에 대한 억제효과가 감소되는 경향을 나타내었다.

Guinea pig의 摘出平滑筋에 대한 作用—1) 血管平滑筋 收縮 抑制效果: Guinea pig 흉대동맥

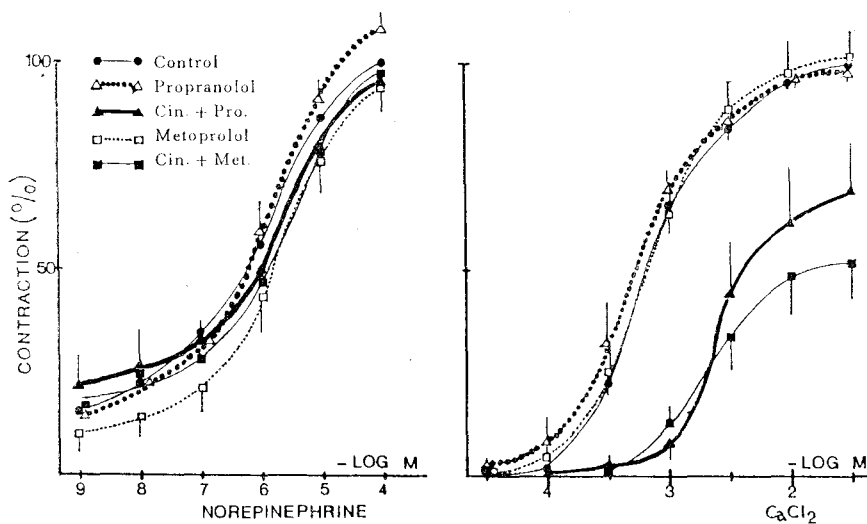


Fig. 2—Effects of drugs on cumulative dose response for the norepinephrine (left) and calcium chloride (right) induced contraction in isolated guinea pig thoracic aorta. Vertical bars represent S.E. of the means ($n=4\sim5$).

표본에서 norepinephrine 및 CaCl_2 에 의한 수축반응을 나타낸 용량반응곡선은 Fig. 2와 같다. Norepinephrine($10^{-9}\sim10^{-4}\text{M}$)의 수축반응에 대하여 cinnarizine과 propranolol 및 metoprolol을 각각 10^{-7}M 농도로 단독 혹은 병용투여시 영향을 미치지 않았다. 그러나 K^+ 으로 脫分極시킨 흉대 동맥의 CaCl_2 ($0.03\sim30\text{mM}$)에 의한 수축반응에서는 propranolol 및 metoprolol 단독시는 영향이 없었으나 각각을 cinnarizine과 병용투여한 경우 非相競的 길항반응을 나타냈는데, cinnarizine과 metoprolol을 병용시 propranolol과 병용한 경우보다 민감하였으며 각각의 pD'_{50} 値는 6.96 ± 0.15 및 6.60 ± 0.25 였다. Brockaert⁵⁾ 등은 cinnarizine rabbit의 흉대동맥을 이용한 실험에서 norepinephrine에 의한 수축반응은 억제하지 않으나 K^+ 으로 脫分極된 혈관의 Ca^{2+} 에 의한 수축은 억제하였다고 보고하였다. 한편 propranolol(10^{-7}M)은 cat의 총경동맥 및 rabbit의 大動脈을 이용한 실험에서 norepinephrine에 의한 수축반응에 영향을 미치지 않았다고 보고되었다.^{11,12)} 따라서 cinnarizine을 propranolol 및 metoprolol과 병용투여시 非相競的 길항효과를 나타낸 것은 수용체에 대한 억제가 아니라, 細胞外 Ca^{2+} 의 細胞膜 투과성이 증가되는 것을 선택적으로 길항하는 cinnarizine의 혈관수축에 대한 Ca^{2+} -拮抗作用에 기인하는 것 같다. Cinnarizine과 metoprolol병용시 propranolol과 병용시보다 CaCl_2 에 의한 수축억제효과가 더 큰 것은 metoprolol이 심장선택성 β -遮斷劑로 혈관에 대한 영향이 적기 때문인 것으로 고려된다.

2) 氣管支平滑筋 弛緩 抑制效果: Pilocarpine($8\times10^{-6}\text{M}$)으로 수축시킨 guinea pig 摘出 기관지 평활근 표본에 대한 isoproterenol의 弛緩效果를 용량반응곡선으로 Fig. 3에 나타냈다. Propranolol로 前處置시 isoproterenol에 대한 용량반응곡선이 평행으로 오른쪽으로 이동하여 相競的 길항효과를 나타냈으나 cinnarizine과 병용투여시에는 대조곡선과 유사하게 상쇄효과를 나타냈다. 한편 metoprolol의 경우에는 단독 또는 cinnarizine과 병용시에도 대조군의 용량반응곡선과 유사하였다. 각 약물의 단독 또는 병용시 pA_2 値는 Table III과 같다. Cinnarizine과 propranolol을 병용시

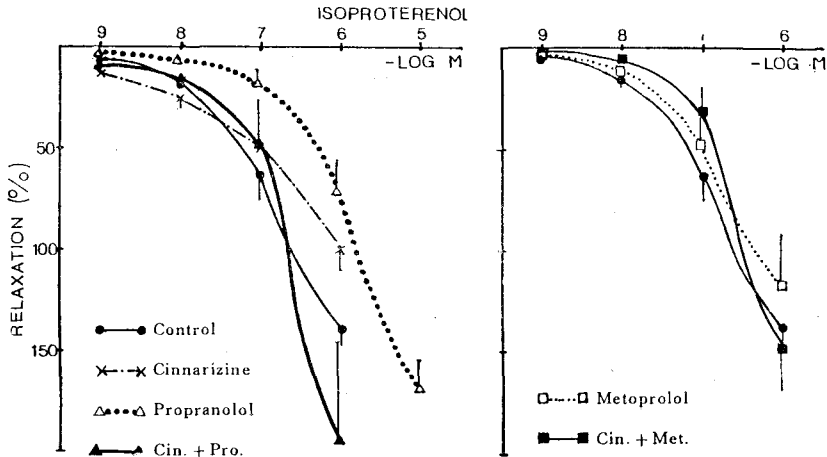


Fig. 3—Effects of drugs on cumulative dose response for the isoproterenol induced relaxation in isolated guinea pig trachea. Response is expressed as percentage to the maximum response of pilocarpine ($8 \times 10^{-6}M$) induced contraction. Vertical bars represent S.E. of the means ($n=4 \sim 5$).

Table III—Inhibitory effects of drugs on the isoproterenol induced relaxation after contraction by pilocarpine in isolated guinea pig trachea.

Drug	Pilocarpine($8 \times 10^{-6}M$) induced contraction (%)	pA_2 value (relative potency)
Control	100	
Propranolol	117 ± 16	$7.20 \pm 0.21^a)$ (100)
Cin. + Pro.	95 ± 24	6.22 ± 0.56 (10)
Metoprolol	115 ± 13	5.97 ± 0.41 (6)
Cin. + Met.	103 ± 7	6.38 ± 0.29 (15)

Relative potency is expressed relative to pA_2 value for propranolol=100. Each drug concentrations is $3 \times 10^{-7}M$. a) mean \pm S.E.

propranolol 단독투여시에 비하여 isoproterenol에 의한 이완작용의 억제효과가 1/10이었으며 metoprolol 단독의 경우는 약 1/15, cinnarizine과 metoprolol 병용시에는 약 1/6이었다. Maekawa³⁾는 methacholine으로 수축시킨 guinea pig 適出기관지를 사용하여 isoproterenol($10^{-9} \sim 10^{-5}M$)에 의한 弛緩反應의 억제효과를 비교한 결과, β_1 선택성을 지닌 practolol 및 acebutolol은 비선택성인 propranolol에 비해 각각 약 1/50, 1/100이었다. 한편 cinnarizine은 histamine¹³⁾ 및 항원항체반응에¹⁴⁾ 의해 초래된 기관지 수축을 억제하며, 또한 mast cell membrane에서 Ca^{2+} 의 통과를 길항하게 되므로서 sodium cromoglycate와 유사하게 기관지 확장작용을 나타낸다고 제시했다.¹⁵⁾ 따라서 Fig. 3에서와 같이 propranolol의 경우에 있어서만 isoproterenol의 기관지 확장에 대한 억제효과가 나타난 것은 propranolol의 β_2 수용체 遮斷效果에 기인된 것으로 고려된다. 그리고 cinnarizine과 propranolol 병용시 propranolol 단독시의 이완억제효과가 감소된 것은 cinnarizine의 기관지 평활근에 대한 Ca^{2+} -拮抗作用에 기인된 것으로 생각된다.

結 論

前報¹⁾에서 cinnarizine이 propranolol의 血壓降下作用을 증가시킨 반면 metoprolol에서는 영향이 거의 없음을 보고 하였다. 그 作用機轉을 밝히고자 心臟收縮力 및 血管平滑筋의 弛緩反應을 측정한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

Cinnarizine을 propranolol과 병용시 proprenolol 단독투여시에 비해, 1. rat 10臟의 收縮力 抑制效果를 증대시켰으며, β -수용체에 대한 遮斷效果를 증가시켰고, 2. guinea pig 摘出血管에 있어 CaCl_2 에 의한 收縮을 억제하며 氣管支平滑筋에서 isoproterenol에 의한 弛緩抑制效果를 감소시켰다. 반면에 cinnarizine과 metoprolol을 병용처치한 군에서는 rat 心臟의 收縮力 및 guinea pig 氣管支平滑筋弛緩反應에 있어 단독투여군에 비해 유의성 있는 차이가 없었다.

文 獻

1. I.H. Huh and H.S. Ann, Pharmacological studies on the antihypertensive effects of cinnarizine coadministered with propranolol or metoprolol (I). Effects on blood pressure change. *Yakhak Hoeji* 28, 249 (1984).
2. J. Yamamoto, A. Sekiya and H. Maekawa, Cardiovascular action of propranolol in rats under various anesthetic procedures, *Japan J. Pharmacol.* 25, 465 (1975).
3. H. Maekawa, Studies on the blood pressure of β -adrenoceptor blocking drugs, particularly in relation to the mechanism of the pressor action induced by β -adrenoceptor blocking drugs in rats. *Folia Pharmacol. Japan* 79, 251 (1982).
4. L. Weiss, Y. Lundgren and B. Folkow, Effects of prolonged treatment with adrenergic beta-receptor antagonists on blood pressure, cardiovascular design and reactivity in SHR, *Acta. Physiol. Scand.* 91, 447 (1974).
5. A. Broekaert and T. Godfraind, A comparison of the inhibitory effect of cinnarizine and papaverine on the noradrenaline and calcium evoked contraction of isolated rabbit aorta and mesenteric arteries, *Eur. J. Pharmacol.* 53, 281 (1979).
6. J.M. Van Rossum, Cumulative dose-response curves (II); making dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 143, 299 (1963).
7. W.V.A. Schaper, A.H.M. Jagenau, R. Xenneux, J. Van Nueten and P.A.J. Janssen, A specific angiotensin-blocking coronary vasodilator. *Life Sci.* 12, 963 (1963).
8. C. Appelgren, K.O. Borg, R. Elofsson and K.A. Johansson, Binding of adrenergi beta-receptor antagonists to human serum albumin. *Acta. Pharm. Suec.* 11, 325 (1974).
9. T.E. Tenner Jr. and Carrier, Reserpine-induced supersensitivity to the chronotropic and inotropic effects of calcium in rabbit aorta. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 205, 183 (1978).
10. R.P. Ahlquist, Adrenotropic receptors. *Am. J. Physiol.* 1153, 586 (1948).
11. L. Edvinsson and R. Uddman, The feline carotid rete; vasomotor reactivity of isolated arteries. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 52, 128 (1983).
12. O.T.A. Olsson, B. Ahlquist and B. Gustafsson, A new β_2 -adrenoceptor agonist with α_1 -adrenoceptor blocking properties. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 48, 340 (1981).
13. J.M. Van Nueten and P.A.J. Janssen, Comparative study of the effects of flunarizine and cinnarizine on smooth muscles and cardiac tissues. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 204, 37 (1973).
14. D.M. Aviado, Antiasthmatic action of cinnarizine and flunarizine. personal communication. Janssen pharmaceutico, (Beerse, Belgium) report no. N8670.
15. M.B. Emanuel, J.A. Chamberlain, S. Whiting, B.G. Rigden and A.H. Craven, Cinnarizine in the treatment of chronic asthma. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 7, 189 (1979).