

Barnidipine Hydrochloride の自律神経に与える影響：カルシウム拮抗薬の速効性成分と遅効性成分の違い

Effect of Barnidipine Hydrochloride on the Autonomic Nervous System: Difference between Short- and Long-Acting Components of Calcium Antagonist

副島 京子
赤石 誠
小山田和弘
三田村秀雄
小川 聡

Kyoko SOEJIMA, MD
Makoto AKAISHI, MD, FJCC
Kazuhiro OYAMADA, MD
Hideo MITAMURA, MD, FJCC
Satoshi OGAWA, MD, FJCC

Abstract

Short-acting calcium antagonists have a deleterious effect on the prognosis for patients with myocardial ischemia, possibly caused by overactivation of sympathetic nerves due to vasodilatation, negative inotropism, or coronary steal. However, there is considerable debate about whether long-acting calcium antagonists as well as the short-acting calcium antagonists have the same effect.

Barnidipine-HCl is a newly-developed calcium antagonist with 1 : 2 short- and long-acting particles. This study evaluated the changes of autonomic tone due to barnidipine. Both the short- and long-acting effect of the calcium antagonist was evaluated. Eleven patients with primary hypertension underwent 24-hour ambulatory electrocardiogram and blood pressure monitoring before and after the treatment with barnidipine. Heart rate and blood pressure were compared before and after the medication. Heart rate variability was analyzed with a Marquette 8000/T. High frequency power (HF), as a parameter of vagal tone, and the ratio to low frequency power (LF), as a parameter of sympathetic tone, were obtained.

Twenty-four-hour average blood pressure decreased significantly during the day, but nocturnal hypotension was not observed. Heart rate did not increase. HF decreased at the peak of the short- and long-acting components. LF/HF increased at the peak of the short-acting component. Short-acting particles of barnidipine had a deleterious effect on the autonomic tone, that is, overactivation of sympathetic tone and suppression of vagal tone. Long-acting particles of barnidipine suppressed the vagal tone. These findings suggest that short-acting calcium antagonists may cause arrhythmia or deterioration of coronary ischemia.

J Cardiol 1997; 30: 13-18

Key Words

Calcium channel blockers, Autonomic nervous system, Drug administration, Heart rate (variability)

はじめに

Ca拮抗薬は高血圧症の薬物療法に対する第一選択薬の一つとして広く用いられている薬剤であり、1993年のWHO (World Health Organization)/ISH (International Society of Hypertension)の高血圧治療ガイドライン¹⁾に

らびに1993年の米国合同委員会の勧告²⁾でも、積極的に推奨されている。また虚血性心疾患の治療薬としても、 β 受容体遮断薬や硝酸薬と並び重要な薬剤として普及している。特に、我が国では、冠攣縮性狭心症が多いため、Ca拮抗薬が最も多用されている。

しかし、Ca拮抗薬の虚血誘発作用³⁾が指摘され、更

慶應義塾大学医学部 呼吸循環器内科：〒160 東京都新宿区信濃町 35

Cardiopulmonary Division, Department of Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo

Address for reprints: SOEJIMA K, MD, Cardiopulmonary Division, Department of Medicine, Keio University School of Medicine, Shinanomachi 35, Shinjuku-ku, Tokyo 160

Manuscript received November 15, 1996; revised March 3 and April 24, 1997; accepted April 25, 1997

に幾つかのメタ解析^{4,5)}の結果が報告され、虚血性心疾患に対して十分な注意が喚起されてきた。1995年にFurbergら⁶⁾が、Ca拮抗薬は長期間使用すると生命予後を悪化させる可能性があるというメタ解析を“Circulation”誌に発表し、FDA (Food and Drug Administration)の勧告も発表され、世界中を揺るがす議論となった。このことは我が国でも話題となっている⁷⁾。

予後を悪化させる原因として、Ca拮抗薬による虚血の誘発と陰性変力作用に加え、急激な血管拡張や陰性変力作用により引き起こされる反射性交感神経興奮などが挙げられている⁸⁾。交感神経系の活動亢進は、虚血性心疾患、心不全などにおいて様々な悪影響をもたらす⁹⁻¹⁴⁾。このような悪影響がCa拮抗薬としての共通な薬理作用により起こるのか、nifedipineのように急性効果の著明な薬剤にのみ起こるのかについても、様々な議論が提出され、結論が出ていない。最近、徐放性および持続型Ca拮抗薬が多く開発され、それらが投薬の主流となってきている。今までのメタ解析に用いられた薬剤は、殆どが速効型のdihydropyridine系薬剤である。速効型dihydropyridine系Ca拮抗薬と遅効型dihydropyridine系Ca拮抗薬に、血圧低下以外の効果の相違があるか否かを検討することは、メタ解析の結果を全てのCa拮抗薬に適用できるか否かという問題を理解する上で重要である。

本研究では、速効性成分と遅効性成分を1:2で含有しているbarnidipine-HCl製剤についてその降圧作用、頻脈惹起作用、交感神経興奮をはじめとする自律神経への作用を検討し、両成分がもたらす変化を比較することを目的とした。

対象と方法

1. 対象

1995年4-11月に当院呼吸循環器内科外来を受診し、2度にわたる外来で随時血圧がいずれも収縮期160 mmHg以上、あるいは拡張期95 mmHg以上であり、諸検査(血液検査、心電図、心エコー図検査)にて異常を認めなかった11例を対象とした。これらの対象に24時間持続携帯血圧計とホルター心電計を装着し、24時間の血圧と心拍変動を記録した。なお、2つの検査を同時施行するか否かは患者の希望によった。

続いて、barnidipine-HCl(ヒポカ)15 mgを毎朝、午前8時に内服させた。内服開始後2週間以上経過した

Selected abbreviations and acronyms

HF=high frequency power
LF=low frequency power
LF/HF=the ratio of LF to HF
TP=total power

後に、再び携帯血圧計とホルター心電計を装着し、24時間の血圧と心拍変動を記録した。

2. 方法

1) Barnidipine-HCl

Barnidipineは1980年に山之内製薬により開発されたCa拮抗薬で、nifedipineの約13倍の降圧作用を有する。1つのカプセルは1:2の比率で速効性顆粒と徐放性顆粒を含有するため(Fig. 1-上)、効果が確実、かつ持続するという2つの長所を兼ね備えている。速効性顆粒は水溶性高分子担体に主薬を含有させたものである。一方、徐放性顆粒は腸溶性の高分子担体に主薬を含有させ、更に薬物放出制御膜にてコーティングを施されている(Fig. 1-下)。血中濃度は内服後0.5-2時間と4-8時間との2つのピークを有する¹⁵⁾。

2) ホルター心電図による心拍変動解析

24時間ホルター心電図はMarquette 8500にて記録し、Marquette 8000/Tを用いて心拍変動を解析した。スペクトル解析にはソフトウェアVer. 001を用い、Fast Fourier変換を行った。RR間隔は2分ごとに計算し、1時間の値は30回分を平均し、スペクトル解析にて1時間ごとにTP(total power: 0.01-1.00 Hz), LF(low frequency power: 0.04-0.15 Hz), HF(high frequency power: 0.15-0.40 Hz)を得た。副交感神経の指標としてHFを、交感神経の指標としてLF/HFを用いた^{16,17)}。

3) 24時間携帯血圧

血圧測定は24時間持続携帯血圧モニター(Spacelabs 90207, コロトコフ法)を用いて行った。血圧計を左手腕に装着し、1時間ごとに自動血圧測定を行った。上腕動脈上のカフ内の小さなマイクロフォンを用いた聴診法で収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数が記録され、測定された血圧値は患者ごとに記録された後、コンピューターにより解析されて打ち出される。英国高血圧学会による精度管理基準ではSpacelabs 90207は良(最高, 良, 不良の3段階)の評価を受けている¹⁸⁾。

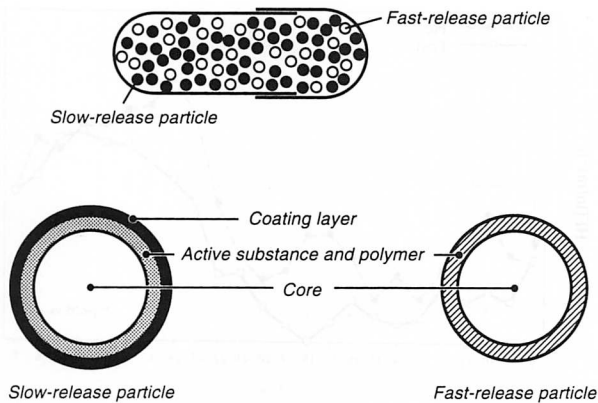


Fig. 1 Capsule structure of barnidine

Upper : Characteristics of barnidipine hydrochloride. Capsule of barnidipine hydrochloride containing 2:1 slow- and fast-acting particles.
Lower : Characteristics of slow-acting particles. Slow-acting particles of barnidipine hydrochloride contain the slow-releasing membrane and the fast-acting particle.

4) 統計解析

治療前後の対応するデータは paired t 検定で比較し、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 患者背景

対象患者は 11 例で、男性 9 例、女性 2 例であった。平均年齢は 56.5 ± 10.4 歳で、心電図上の左室肥大を 7 例に、血清コレステロール値が 220 mg/dl 以上の高脂血症を 5 例に認めた。

2. 血 圧

Barnidipine 投与前の外來随時血圧は $168.9 \pm 13.8/98 \pm 3.9 \text{ mmHg}$ であった。また 24 時間血圧の平均は $147.2 \pm 10.7/90.2 \pm 12.5 \text{ mmHg}$ で、昼間血圧は $152.7 \pm 17.0/93.3 \pm 12.8 \text{ mmHg}$ 、夜間血圧は $134.8 \pm 14.0/78.5 \pm 11.8 \text{ mmHg}$ であった。Barnidipine 投与により外來随時血圧の平均は $135.6 \pm 10.4/80.2 \pm 10.2 \text{ mmHg}$ と低下し ($p < 0.05$)、昼間血圧は $132.4 \pm 21.2/86.6 \pm 16.2 \text{ mmHg}$ 、夜間血圧は $131.5 \pm 20.9/77.6 \pm 15.2 \text{ mmHg}$ となった。Barnidipine により外來随時血圧が $140/90 \text{ mmHg}$ 未満に低下した症例は 8 例であった。また 24 時間の平均血圧が $130/80 \text{ mmHg}$ 未満に低下した症例は 7 例であった。

Fig. 2 に示すごとく barnidipine 投与前後の収縮期血圧は主に昼間の活動時に低下した ($152.7 \pm 17.0 \rightarrow 132.4 \pm 21.2 \text{ mmHg}$, $p < 0.05$)。*印で示した点が内服前に比

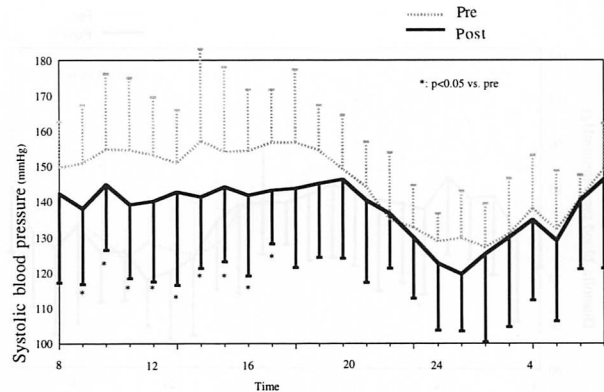


Fig. 2 Changes in systolic blood pressure

Twenty-four-hour systolic blood pressure values before and after treatment with barnidipine hydrochloride. The bars show the SD.
* $p < 0.05$ vs pretreatment (pre).
Post = post-treatment.

較して有意に ($p < 0.05$) 低下した時間である。夜間血圧は殆ど低下を示さなかった。したがって血圧の日内変動 (1 日の血圧の最高値と最低値の差) も barnidipine 投与により減少した ($p < 0.05$)。Fig. 3 に拡張期血圧を示す。拡張期血圧は昼間低下傾向 ($93.3 \pm 12.8 \rightarrow 86.6 \pm 16.2 \text{ mmHg}$) を示したが、内服前に比べて有意に低下したのは内服 1 時間後と 6 時間後のみで、夜間は殆ど変化しなかった ($78.5 \pm 11.8 \rightarrow 77.6 \pm 15.2 \text{ mmHg}$)。

3. 心 拍 数

24 時間平均心拍数は内服後も増加を認めなかった ($75.8 \pm 12.2 \rightarrow 78.0 \pm 14.4 \text{ beat/min}$, $p = 0.30$) が、昼間平均心拍数は増加傾向を示した ($83.5 \pm 12.4 \rightarrow 87.5 \pm 4.6 \text{ beat/min}$, $p = 0.14$)。一方、夜間平均心拍数は殆ど変化しなかった ($67.3 \pm 13.3 \rightarrow 68.6 \pm 12.3 \text{ beat/min}$, $p = 0.28$; Fig. 4)。

4. 心拍変動

HF の 24 時間平均の値には変化がなかった [$4.01 \pm 0.86 \rightarrow 3.83 \pm 0.83 \ln (\text{ms}^2)$, $p = 0.16$] が、内服後 2-3 時間、7-10 時間の間で内服前に比較して有意に低値となった。その他の時間では低下傾向を示したが、有意差はなかった (Fig. 5)。また昼間、夜間ともに低下傾向を示した [昼間: $3.65 \pm 0.71 \rightarrow 3.47 \pm 0.75 \ln (\text{ms}^2)$, $p = 0.17$; 夜間: $4.41 \pm 0.99 \rightarrow 4.20 \pm 0.91 \ln (\text{ms}^2)$, $p = 0.18$]。

LF/HF は内服後 2-3 時間で有意に増加したが、その他の時間では有意差はなかった (Fig. 6)。24 時間平均

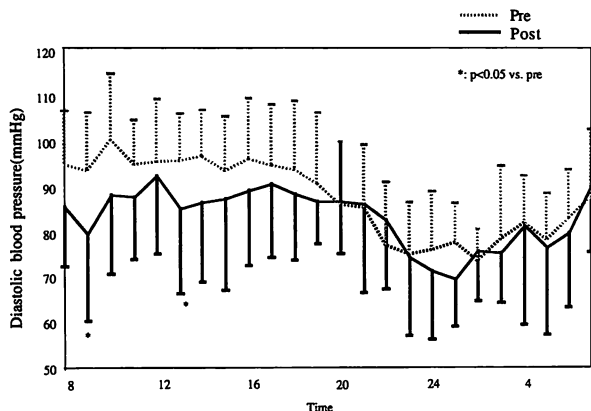


Fig. 3 Changes in diastolic blood pressure
Twenty-four-hour diastolic blood pressure values before and after treatment with barnidipine hydrochloride. The bars show the SD.
* $p < 0.05$ vs pretreatment.

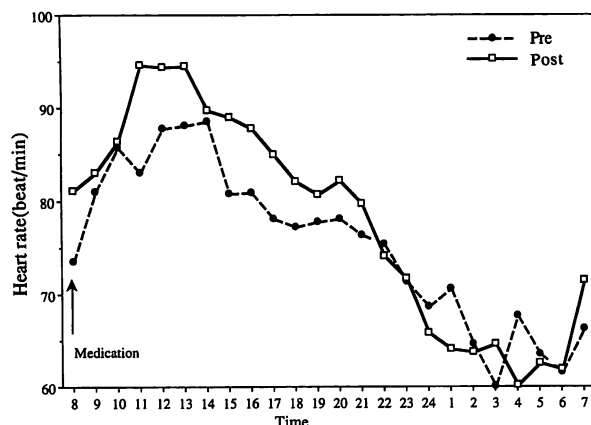


Fig. 4 Changes in heart rate
Twenty-four-hour heart rate values before and after treatment with barnidipine hydrochloride. During the daytime the heart rate tends to increase.
* $p < 0.05$ vs pretreatment.

は $3.69 \pm 2.37 \rightarrow 4.12 \pm 2.87 \ln(\text{ms}^2)$, $p=0.27$, 昼間は $4.11 \pm 2.37 \rightarrow 4.53 \pm 3.08 \ln(\text{ms}^2)$, $p=0.38$, 夜間は $3.19 \pm 2.39 \rightarrow 3.70 \pm 2.66 \ln(\text{ms}^2)$, $p=0.19$ に上昇傾向を示した. 内服 2-3 時間後の速効性成分のピーク時には, 副交感神経活動の低下, 交感神経活動の亢進を, 遅効性成分のピーク時である 7-8 時間後では副交感神経活動の低下を認めた.

考 案

本研究では, 速効性および遅効性成分を含む Ca 拮抗薬である barnidipine の内服前後の血行動態, 自律神経活動の日内変動を検討した. Barnidipine は夜間低血圧なしに日中活動時の収縮期血圧を低下させた. しか

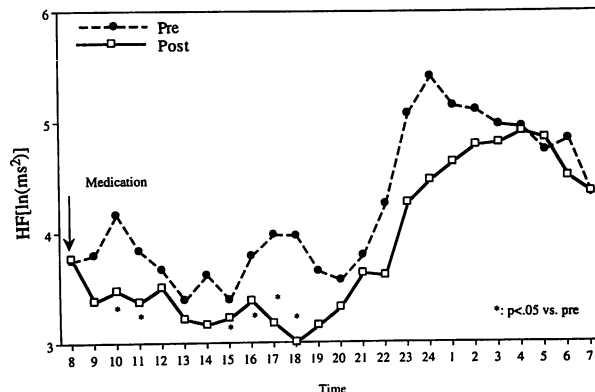


Fig. 5 Changes in HF
The circadian rhythm of HF is shown. HF tends to decrease after the treatment.
* $p < 0.05$ vs pretreatment.

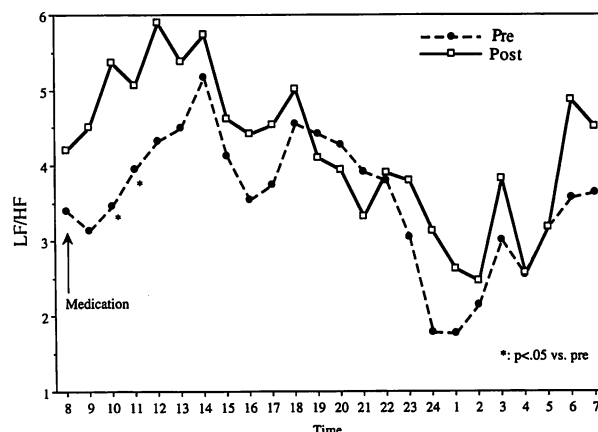


Fig. 6 Changes in LF/HF
The circadian rhythm of LF/HF is shown. LF/HF tends to increase after treatment.
* $p < 0.05$ vs pretreatment.

し, 心拍数の増加は認めなかった. 内服後の時間で比較してみると, 速効性成分のピーク時には交感神経活動の亢進と副交感神経活動の低下を, また遅効性成分のピーク時には副交感神経活動の低下を認め, 自律神経バランスは交感神経側に傾いた.

自律神経活動の評価法としては, 交感神経に関しては血中カテコラミン濃度, 筋交感神経活動 (muscle sympathetic nervous activity), I-123-metaiodobenzylguanidine シンチグラムがあるが, 副交感神経の指標は殆どない. ホルター心電図を用いた心拍変動解析, 特にスペクトル解析では, 副交感神経と交感神経の機能を非侵襲的, かつ時間ごとの変動を別々に評価出来るという長所がある^{16,17)}. 2分ごとのスペクトル解析値を続けて

30 個平均することにより 1 時間ごとの自律神経活動評価が可能で、日内変動を評価出来る。また 24 時間血圧計では自宅において日常生活の血圧を測定することが出来、内服前後の血圧の日内変動を観察する上で有用である。

速効性成分のピークでは HF が低下し、LF/HF が増加した。内服後に急速な血圧低下は認めなかった。Ca 拮抗薬の降圧作用の主たる機序は血管拡張作用であり、自律神経への直接作用は知られていない。したがって、この副交感神経活動の消退と交感神経活動の亢進は、反射性交感神経興奮によるものである可能性が示唆された。一方、遅効性成分のピーク時には HF の低下のみを認めた。おそらく速効性成分に比較して、遅効性成分のほうが作用が緩徐であるため、自律神経への影響もより軽度であったと思われる。心拍数が増加するとスペクトル解析の計算上 HF は低下すると考えられる。すなわち、今回の HF の低下が副交感神経活動の消退を意味しているのか、単に計算上の結果なのかは断定できない。しかし、個々の例で心拍数の増加と HF の低下は必ずしも対応しておらず、また心拍数の増加も有意ではなかったため、HF の低下は心拍数の変化のみによるとはいえない。

自律神経への作用は圧受容体反射によるものと考えられる。つまり血圧上昇時には、頸動脈洞や大動脈弓の圧受容体から迷走神経と舌咽神経を求心路として延髄の孤束核、疑核に達した後、血管収縮神経を抑制し、心臓迷走神経を緊張させる結果、反射的に徐脈と血圧低下を生じる。血圧が低下した場合、その逆の反応、つまり副交感神経からの求心性興奮が少なくなり、心臓迷走神経の緊張が減少するため、HF が低くなる可能性がある。ただし血圧低下時の反応については、いまだ直接証拠はなく、確立されてはいない。

1995 年、Furberg ら⁶⁾が高用量の Ca 拮抗薬を長期間使用すると、生命予後が悪化することを示唆するメタ

解析を発表した。これまでも、Ca 拮抗薬により急激な低血圧、心原性ショックなど重大な合併症を生じたり¹⁹⁾、内服直後に ST 上昇を生じた例、長期的予後を悪化させた報告などがあった²⁰⁻²²⁾。その要因としては陰性変力作用、血管拡張による交感神経活動の亢進、カテコラミンやレニンのような血管収縮ホルモンの分泌促進²³⁾などが考えられている。Nifedipine は治療用量にても陰性変力作用を有し、用量依存性に増加する²³⁾。しかし、長時間作用型である amlodipine besilate ではノルエピネフリンが低下したという報告があり²⁴⁾、Ca 拮抗薬の用量、作用時間などに影響される可能性が考えられた。本研究で示された速効性成分に一致した副交感神経活動の抑制、交感神経活動の亢進が予後悪化の一因になりうることも考えられる。

自律神経評価の方法としてのホルター心電図からの心拍変動解析の問題点は、患者の日常生活の行動の影響を多大に受けてしまうことである。純粋に Ca 拮抗薬内服による自律神経の変化のみならず、運動、緊張などによる交感神経緊張をも観察している可能性がある。また、同一患者において、ホルター心電図と 24 時間持続血圧計による測定は平均 7 日以内に施行したため、同じ日の変化を見ていることにはならない。しかし、両者を同日に装着することは患者の負担も大きく、夜間の血圧測定による自律神経への影響が高くなることも考えられたため、特に希望しない限り別々の日に施行した。

本研究では、barnidipine 内服時の心拍変動から、その速効性成分のピーク時には交感神経亢進と副交感神経の抑制が生じるが、遅効性成分のピーク時には副交感神経の抑制のみが起きることが判明した。速効性成分は神経液性因子の刺激という点からは悪影響を有することが示唆された。虚血性心疾患や心不全症例においては、Ca 拮抗薬、特に速効性のものの使用には注意が必要であると考えられた。

要 約

速効型 nifedipine が虚血性心疾患患者の総死亡率を増加させる可能性のあることが、1995 年、“Circulation”誌に報告され、非常に大きな反響を引き起こした。その原因は明らかではないが、陰性変力作用、冠盗流や拡張期低血圧による虚血の誘発、急激な血管拡張や陰性変力作用に伴う反射性交感神経興奮、などが考えられている。この現象が速効型 nifedipine だけでなく、Ca 拮抗薬全てに共通することなのか、作用時間に関係があるのかについては、いまだ十分に解明されていない。そこで速効性成分と遅効性成分を含む (1:2) barnidipine (ヒポカ) 内服時に、心拍

変動を用いて自律神経活動の評価を行った。

本態性高血圧患者 11 例に barnidipine の治療前, 治療開始 2 週間後に 24 時間ホルター心電図および 24 時間持続携帯血圧計を装着し, 血圧の変動と心拍変動解析を行った。その結果, 血圧は特に昼間の活動時に有意に低下したが, 夜間の低血圧は認めなかった。心拍数は昼間の活動時で増加傾向を示したが, 全ての時間帯で有意な増加はなかった。反射性頻拍はなかったが, 速効性成分のピーク時に副交感神経活動の抑制, 交感神経活動の亢進が生じ, 遅効性成分のピーク時に副交感神経の抑制のみが生じた。

J Cardiol 1997; 30: 13-18

文 献

- 1) Guidelines Sub-Committee : 1993 guidelines for the management of mild hypertension : Memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension Meeting. *J Hypertens* 1993; **11** : 905-918
- 2) The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNCV). *Arch Intern Med* 1993; **153** : 154-183
- 3) Waters D : Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. *Circulation* 1991; **84** : 2598-2600
- 4) The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group : The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; **319** : 385-392
- 5) Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group : Early treatment of unstable angina in the coronary care unit : A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both. *Br Heart J* 1986; **56** : 400-413
- 6) Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV : Nifedipine : Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; **92** : 1326-1331
- 7) 赤石 誠 : カルシウム拮抗薬 : 多彩な薬理効果と慢性疾患への有効性. *呼吸と循環* 1996; **44** : 787-794
- 8) Packer M : Pathophysiological mechanisms underlying the adverse effects of calcium channel-blocking drugs in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1989; **80** (Suppl IV) : IV-59-IV-67
- 9) McManus BM, Fleury TA, Roberts WC : Fatal catecholamine crisis in pheochromocytoma : Curable cause of cardiac arrest. *Am Heart J* 1981; **102** : 930-932
- 10) Gillis RA : Role of the nervous system in the arrhythmias produced by coronary occlusion in the cat. *Am Heart J* 1971; **81** : 677-684
- 11) Lombardi F, Verrier RL, Lown B : Relationship between sympathetic neural activity, coronary dynamics, and vulnerability to ventricular fibrillation during myocardial ischemia and reperfusion. *Am Heart J* 1983; **105** : 958-965
- 12) Kaplinsky E, Ogawa S, Michelson EL, Dreifus LS : Instantaneous and delayed ventricular arrhythmias after reperfusion of acutely ischemic myocardium : Evidence for multiple mechanisms. *Circulation* 1981; **63** : 333-340
- 13) Takahara K, Kuroiwa A, Matsushima T, Takasugi M : Effects of nifedipine on platelet function. *Am Heart J* 1983; **109** : 4-8
- 14) Dale J, Landmark KH, Myhre E : The effects of nifedipine, a calcium antagonist, on platelet function. *Am Heart J* 1983; **105** : 103-105
- 15) 橋本敬太郎, 元村 成, 辻本豪三 : Ca 拮抗薬 YM730 (塩酸メペロジピン) の臨床第一相試験. *基礎と臨床* 1990; **24** : 4443-4456
- 16) Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H : Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; **248** : H151-H153
- 17) Akselrod SD, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ : Power spectrum analysis of heart rate fluctuation : A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; **213** : 220-222
- 18) O'Brien E, Mee F, Atkins N, O'Malley K : Accuracy of the Spacelabs 90207, Novacor DIASYS 200, DelMar Avionics Pressuro-meter IV and Takeda TM-2420 ambulatory systems according to British and American criteria. *J Hypertens* 1991; **9** (Suppl 6) : S332-S333
- 19) Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M, Bernstein JL, Kessler PD : Prognostic importance of the immediate hemodynamic response to nifedipine in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1987; **10** : 1303-1311
- 20) Ferlinz J, Gallo CT : Responses in patients in heart failure to long-term oral verapamil administration. *Circulation* 1984; **70** (Suppl II) : II-305 (abstr)
- 21) Barjon JN, Rouleau JL, Bichet D, Juneau C, De Champlain J : Chronic renal and neurohumoral effects of the calcium entry blocker nisoldipine in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1987; **9** : 622-630
- 22) Francis GS : Calcium channel blockers and congestive heart failure. *Circulation* 1991; **83** : 336-338
- 23) Barnett DB, Pouleur H, Francis GS : Calcium entry blockers in congestive heart failure and in asymptomatic left ventricular dysfunction. *in Congestive Cardiac Failure*. Marcel Dekker, New York, 1993; pp 287-301
- 24) O'Conner CM, Belkin RN, Carson PE, Cropp AB, Frid DJ, Miller AB, Neuberg GW, Pressler ML, Wertheimer JH, Packer M for the PRAISE Investigators : Effect of amlodipine on mode of death in severe chronic heart failure : The PRAISE trial. *Circulation* 1995; **92** (Suppl I) : I-143 (abstr)