

본태성 고혈압에서의 Bunazosin(Detantol®) 강압효과에 관한 임상적 고찰

서울대학교 의과대학 내과학교실

김영대 · 주승재 · 오동진 · 김치정 · 김덕경 · 오병희
이명묵 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우

= Abstract =

Antihypertensive Effect of Bunazosin(Detantol®) in Essential Hypertension

Young Dae Kim, M.D., Seung Jae Joo, M.D., Dong Jin Oh, M.D.,
Chee Jeong Kim, M.D., Duk Kyoung Kim, M.D., Byung Hee Oh, M.D.,
Myoung Mook Lee, M.D., Young Bae Park, M.D., Yun Shik Choi, M.D.,
Jung Don Seo, M.D., Young Woo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

Antihypertensive effect of Bunazosin was evaluated in 23 patients with essential hypertension. Systolic blood pressure decreased from 175.5 ± 16.9 mmHg to 167.5 ± 30.2 mmHg after 4 weeks and to 165.4 ± 29.7 mmHg ($p < 0.05$) after 8 weeks of medication. Diastolic blood pressure decreased from 105.6 ± 9.7 mmHg to 98.6 ± 11.6 mmHg ($p < 0.05$) after 4 weeks and to 98.1 ± 12.2 mmHg ($p < 0.05$) after 8 weeks of medication. Heart rate and serum lipid profiles were not changed significantly. Transient side effects such as nausea (two cases), headache (one case), and weakness (one case) were observed, but there were no significant side effects. Therefore Bunazosin seemed to be effective in lowering blood pressure without reflex tachycardia, changes of serum lipid profiles, and significant side effects.

KEY WORDS : Essential hypertension · Bunazosin.

서 론

고혈압 치료에 있어서 선택적 α_1 수용체 차단제는 presynaptic α_2 receptor에 의한 되먹이기 기전의 보존으로 반사작용의 출현을 최소화 할 수 있고 이뇨제나 β 수용체 차단제 사용시 수반되는 혈중 지질 변화가 없다는 장점이 있다.

Bunazosin(Detantol®)은 최근에 개발된 quina-

zalone 유도체로서(Fig. 1) α_2 수용체에 대한 α_1 수용체 선택성이 기존의 prazosin보다 나은 것으로 알려졌다¹⁾.

저자들은 서울대학교병원 내과 외래로 내원한 본태성 고혈압 환자 23예를 대상으로 Bunazosin을 투여하여, 이 약제의 강압효과, 지질변화 및 부작용에 대한 임상적 관찰을 시행하여 그 결과를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

대상은 1988년 6월부터 1989년 6월까지 서울 대학교병원 내과 외래를 방문한 본태성 고혈압 환자 23명으로서 안정시 좌위 수축기 혈압이 190 mmHg 이상이거나 확장기 혈압이 95mmHg 이상을 기준으로 하였으며 관동맥 질환, 최근 6개월내 뇌졸중, 심부전, 당뇨, 간 또는 신장장애가 있는 경우와 임신부 등은 관찰대상에서 제외 하였다.

환자의 성별분포는 남자 11명 여자 12명이었으며 연령은 38세에서 68세까지로 평균 연령은 56.7세였다. 확장기 혈압을 기준으로 한 고혈압 정도는 중증(>115mmHg) 5명, 중등도(105~114mmHg) 10명, 경도(95~104mmHg) 8명이었으며(Table 1), 수축기 혈압이 180mmHg 이상인 환자가 23명중 13명이었다.

약제 투여는 1~2주간의 washout 기간을 거친 후 2번째 방문시부터 Bunazosin을 단독으로 하루 3mg을 3회 분할 투여하였으며 4주후 방문시 강압효과가 충분하지 않을 때는 하루 6mg을 3회 분할로 증량하였다.

강압효과 판정은 washout 기간을 지나 Bunazosin을 투여하기 직전의 혈압을 기준으로 하고 약물 투여 4주후, 8주후의 혈압을 측정 비교하였다.

혈중 지질변화는 washout 기간중의 혈중 총 cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol 측정치를 기준으로 하고 이를 8주 약제 투여 종료시의 측정치와 비교하였으며 각 방문시마다 맥박 측정 및 부작용에 대한 설문조사를 시행하였다.

결 과

1. 강압 효과

수축기 혈압은 투약 직전 175 ± 16.9 mmHg, 투약

4주후 167.5 ± 30.2 mmHg, 투약 8주후 165.4 ± 29.7 mmHg로서 투약 8주째 유의한($p < 0.05$) 혈압 하강을 보였으나 강압의 상당부분을 4주째 이미 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 확장기 혈압은 투약 직전 105.6 ± 9.7 mmHg에 비해 투약 4주후 98.6 ± 11.6 mmHg 투약 8주후 98.1 ± 12.2 mmHg로 각각 유의한($p < 0.05$) 혈압 하강을 보였으며 역시 첫 4주째 강압효과가 뚜렷하였고, 투약 4주와 8주 사이에는 유의한 차이가 없었다(Fig. 2).

2. 맥 박

투약 직전 분당 73.0 \pm 4.5회, 투약 4주후 72.0 \pm 5.3회, 투약 8주후 78.7 \pm 6.1로서 투약기간중 유의한 변화는 없었다.

3. 지질대사

혈중 총 cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol 수치를 투약 전과 투약 8주후를 각각 비교하였으나 유의한 변화는 관찰되지 않았다(Table 2).

4. 부작용

2예에서 오심, 1예에서 두통, 또 다른 1예에서 무력감을 호소하였으나 투약 도중 소실되었으며 부작용으로 인한 투약 중단은 없었다.

고 안

α 교감 수용체에 의한 말초 혈관 저항의 상승은 고혈압, 심부전증 등에 있어 중요한 혈액학적 요인으로 약물로서 이를 조절할 수 있다는 점에서 치료적 의의를 가진다. 최근 10년 사이에 교감신경 전달체에 의한 국소적 자가조절기능(autoregulation)의 존재가 밝혀지고 비슷한 시기에 α 수용체 아형에 대한 분류가 가능해지므로²⁾ α 수용체 차단에 대한 관심의 영역이 확장되었으며, 초기의 비선택성 α 차단제(phenoxybenzamine 등)의 실패 원인도 비로소 해명할 수 있게 되었다.

Table 1. Severity of hypertension in sample group

	Diastolic pressure(mmHg)	Number of patients
Mild	95~104	8
Moderate	105~114	10
Severe	>115	5
Total		23

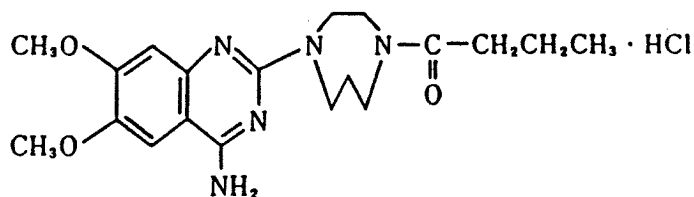


Fig. 1. Chemical structure of Bunazosin hydrochloride(Detantol®).

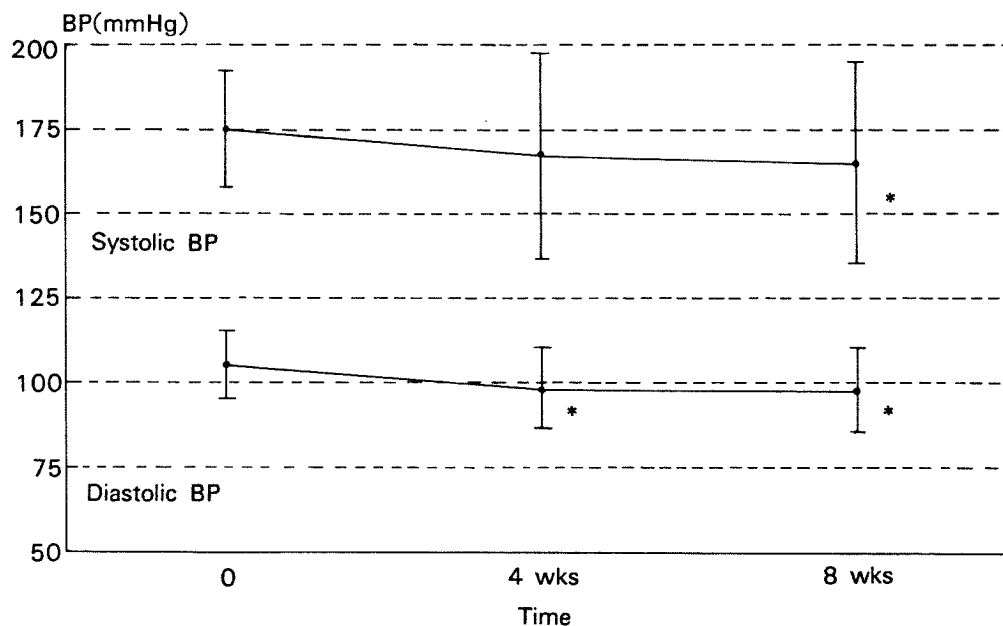


Fig. 2. Blood pressure change after Bunazosin.

* $p < 0.05$ compared to basal blood pressure

1974년 개발된 prazosin도 원래 혈관벽 평활근에 작용하는 혈관확장제로 생각되었으나³⁾ Cambridge 등⁴⁾에 의해 postsynaptic α_1 수용체에 대한 선택적 차단제로 밝혀졌으며 오늘날까지 동종의 약물중 대표적으로 광범위한 임상적 실험적 연구가 발표되었다. 선택적 α_1 차단제는 심박출량 및 신혈류량을 저하시키지 않고도 말초 혈관의 총저항을 감소시켜 혈압을 떨어뜨리며 또한 α_2 수용체에 의한 되먹이기 기전이 보존되어 국소 nore-

pinephrine 분비에 대한 통제가 가능하므로 빈맥과 renin 분비 등을 억제할 수 있다. 본 연구에서 저자들은 새로 개발된 선택적 α_1 차단제인 Bunazosin을 단독 투여하여 그 임상적 효능을 관찰하고자 하였다.

Bunazosin 투여 후 강압효과는 수축기 혈압, 확장기 혈압 모두 첫 4주에 현저한 것으로 나타났다⁵⁾. 강압정도는 동물실험에서는 주로 수축기

Table 2. Change of serum lipid level(mg/dl)

	Basal	8 wks after medication	P value
Cholesterol	218.6± 33.9	229.5± 28.5	N.S.
Triglyceride	185.1± 32.9	179.2± 29.1	N.S.
HDL cholesterol	46.0± 9.7	53.2± 9.2	N.S.

N.S.= Not significant

혈압에 대한 효과가 두드러진 것으로 되어 있으나 본 연구에서는金子好宏 등⁷⁾의 12주 단독 투여 결과와 비교할 때 수축기 강압폭은 상대적으로 작은 편이었고 확장기 강압은 그에 상응하였다. 이는 180mmHg 이상의 수축기 고혈압 환자가 23명중 13명으로 비교적 다수인데 반해 약물 증량은 4주후 3mg에서 6mg로 제한되어 있어 생긴 현상으로 추정된다. 맥박수는 치료 전후에 유의한 변화가 없었다. Prazosin으로 대표되는 α_1 차단제에서 유의해야 할 점은 장기 사용시의 내성(tolerance) 문제이다. 일반적으로 prazosin 내성은 심부전보다 고혈압 치료시에 더 적은 것으로 보고되었으나¹²⁾, 내성에 관한 문제가 완전히 해결된 것은 아니다. Prazosin을 계속 사용시는 강압효과가 상실되기 때문에 첫 투여 후의 반응으로 장기 효과를 예측하지 못한다는 보고가 있는 반면^{8,9)} 다른 연구에서는 수년간의 추적에서도 특별한 내성을 보지 못했다고 보고한 바 있다^{10,11)}. Bunazosin에서도 계속 투여시의 내성 출현 여부 등을 알기 위해서는 장기간에 걸쳐 치료 반응을 추적할 필요가 있다고 사료된다.

고혈압 치료에서 최근 주목을 받는 것은 약제에 의한 지질대사의 변화이다. 이는 고혈압 치료가 '동맥경화성' 합병증인 관동맥 질환의 예방에 큰 도움을 주지 못하는 것으로 나타나¹²⁾ 고혈압 약제 장기 투여시의 지질변화가 문제시 되었기 때문이다. 특히 β 차단제 계통이 triglyceride 증가 및 HDL cholesterol 감소 등을 초래하는 것으로 알려져 있으며¹³⁾ Framingham study 결과 이노제에 의한 지질변화가 혈압 강하에 따른 이득을 상쇄하는 것으로 추정하고 있다¹⁴⁾. 그러나 α_1 차단제인 prazosin은 장기 투여시 HDL cholesterol의 증가, triglyceride의 저하 등 이로운 변화를 보고하거나 최소한 유해한 변화는 없는 것으로 나타났다¹⁷⁾. Bunazosin의 경우 LDL cholesterol, 총 cholesterol의 저하를 보고한 예도 있으나 본 연구에서는 총 cholesterol, LDL cholesterol 및 triglyceride 혈중 농도의 유의한 변화는 없는 것으로 관찰되었다. 지질대사의 변화에 대해서는 장기간 추적 관찰 및 apolipoprotein 측정을 포함한 좀 더 광범위한 조사가 필요하다고 생각되지만, 지금까지의 소견으로 Bunazosin을 단기간 투여시에 해로운 지질변

화는 생기지 않을 것이라는 예측을 할 수 있겠다.

이상 강압효과 및 지질대사 변화에 관하여 관찰한 바 Bunazosin은 혈중지질에 불리한 영향을 주지 않으면서 심한 부작용 없이 쓸 수 있는 고혈압 치료제로 생각되며 앞으로 다른 약물과의 비교, 심부전에 있어서의 효과 등 더 많은 임상적 연구가 기대된다 하겠다.

결 론

총 23예의 본태성 고혈압 환자를 대상으로 선택적 α_1 차단제인 Bunazosin을 8주간 투여 강압효과, 반사작용, 지질의 변화, 및 부작용을 관찰하여 다음의 성적을 얻었다.

1) 수축기 혈압은 투약전 175.5 ± 16.9 mmHg에서 투약 4주후 167.5 ± 30.2 mmHg로, 8주후 165.4 ± 29.7 mmHg로($p < 0.05$) 유의한 혈압 강하를 보였다.

2) 확장기 혈압은 투약전 105.6 ± 9.7 mmHg에서 투약 4주후 98.6 ± 11.6 mmHg로($p < 0.05$), 8주후 98.1 ± 12.2 mmHg로($p < 0.05$) 유의하게 감소하였다.

3) 맥박과 혈중 총 cholesterol, triglyceride 및 HDL-cholesterol 농도는 투약 전후를 비교할 때 유의한 차이가 없었다.

4) 부작용으로는 오심 2예, 두통과 무력감이 각각 1예씩 발견되었으나 투약도중 소실되어 이로 인한 투약 중단은 없었다.

이상의 결과로 8주간 Bunazosin의 투여로 반사작용이나 지질의 변화를 일으키지 않고 심각한 부작용 없이 강압효과를 관찰할 수 있었다.

References

- 1) Sakanashi M : Bunazosin. *Cardiovascular drug reviews*. 6(2) : p155-165, 1988
- 2) Lange SZ : Presynaptic receptor and their role in the regulation of transmitter release. *Br J Pharmacol* 60 : 481-497, 1977
- 3) Kosman ME : Evaluation of new antihypertensive agent ; prazosin hydrochlorid(Minipress). *JAMA* 238 : 157-159, 1977
- 4) Cambridge D, Davey MJ, Mashingham R : Pra-

- zosin, a selective antagonist of postsynaptic Alpha-adrenoreceptors. *Br J Pharmacol* 3 : 199-201, 1976
- 5) Mroczek WJ, Finnerty FA Jr : Prazosin-a double blind evaluation. *J Physiol(Lond)* 237 : 505, 1974
 - 6) Hoshi K, Fujino S : Effect of alpha blockers on blood pressure and on the Ca-contracture of cat aortic strips. *Jpn J Pharmacol* 32 : 181-187, 1982
 - 7) 全国 51施設に おける 共同 オープン 試験 : 新しい 降圧剤 E-643の 本態性 高血圧症に 對す 効果. *Progress in Med* 2 : 533, 1982
 - 8) Von Bahr CV, Lindstrom B, Seidman P : Alpha-receptor function changes after the first dose of prazosin. *Clin Pharmacol Ther* 32 : 41-47, 1982
 - 9) Kahtri IM, Levinson, P, Notargiacomo A, Freis ED : Initial and long term effect of prazosin on sympathetic vasopressor responses in essential hypertension. *Am J Cardiol* 55 : 1015-1018, 1985
 - 10) MacCarthy EP, Thornell IR, Stokes GS : Prazosin ; long-term therapy of hypertension. *J Cardiovas Med April(suppl)* : 70-76, 1981
 - 11) Aschneeweiss A : Prazosin. In *Drug therapy in cardiovascular disease*. Lea & Febiger 1986
 - 12) Kaplan NM : Treatment of hypertension ; Non-drug therapy and the rationale for drug therapy. In *Clinical Hypertension*. William & Wilkins company 4th edition 172-173, 1986
 - 13) Weidmann P, Uelinger DE, Gerber A : Antihypertensive treatment and serum lipoproteins. *J Hypertens* 3 : 297, 1985
 - 14) Ames RP, Peacock PB : *Arch Intern Med* 144 : 710, 1984
 - 15) Leren P, Foss PO, Helgeland A, Hjermann I, Holme I, Lund-Larsen PG : Effect of propranolol and prazosin on blood lipid. The Osler Study. *Lancet* 2 : 4-6, 1980
 - 16) Goto Y : Effect of alpha-and beta-blockers. Antihypertensive therapy on blood lipid : A multicenter trial. *Am J Med Feb* : 72-78, 1984
 - 17) Havard CWH, Khokhar AM, Flax JS : Open assessment of the effect on plasma lipids. *J Cardiovasc Pharmacol* 4(suppl 2) s238, 1982
 - 18) 本間康彦 玉地實光, 五島雄一郎, 鹽之入洋, 金子好宏 : 本態性 高血圧症 患者の 血圧 および 血清脂質, アポ蛋白レベルに 及ぼす 鹽酸 プナゾシンの 影響. α_1 遮断薬と 脂質代謝. *The 2nd symposium on Detanol*, p36-41
 - 19) Lehtonen A, Himanen P, Saraste M, Nittimäki K, Marniemi J : Double blind comparison of the effects of long-term treatment with doxazosin or atenolol on serum lipoproteins. *Br J Clin Pharmacol* 21(suppl) : 77s-81s, 1986