

본태성 고혈압환자에 있어서 Doxazosin(Cardura®)의 효과에 관한 임상적 관찰

인제대학교 의과대학 부속 부산백병원 내과학교실

주영돈 · 이인희 · 김동수 · 이경순

= Abstract =

Clinical Effects of Doxazosin in Essential Hypertension

Young Don Joo, M.D., In Hee Lee, M.D.,
Dong Soo Kim, M.D., Kyung Soon Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Inje University, Paik Hospital,
Pusan, Korea*

The antihypertensive efficacy and safety of doxazosin, a selective α_1 -inhibitor, were assessed in 20 patients with essential hypertension.

Doxazosin induced a clinically significant reduction in blood pressure(26.0mmHg in systolic blood pressure and 21.7mmHg in diastolic blood pressure) with similar heart rates after 12 weeks therapy. The efficacy of doxazosin therapy was successful in 17 patients(89.5 %) and failed in 2 patients(10.5%). The mean dose of the efficacy evaluable patients was 4.4mg/day. Most of all patients completed for 12 weeks therapy except one patient who experienced side effects such as vertigo, dizziness and fatigue. There were no clinically significant laboratory changes before and after the doxazosin therapy. The overall lipid profile indicated a decrease in total cholesterol with increases in HDL-cholesterol.

This results indicated that doxazosin given once daily is an effective antihypertensive agent with the additional action of favorably affecting blood lipid level in the treatment of mild-to-moderate hypertension.

KEY WORDS : Doxazosin · Essential hypertension.

서 론

고혈압이 심혈관질환의 유병률 및 사망율을 높이는 중요한 인자임은 여러 연구보고에서 잘 알려져 있으며¹⁾, 특히 고지혈증, 당뇨병, 흡연등과 함께 관상동맥 위험인자로 인정되고 있음은 주지의 사실이다²⁾.

1980년대에 들어서 우리나라의 질병별 사망율은 급속히 선진국에 가까운 양상으로 변화되어 고혈압을 포함한 순환기 질환 사망율이 과거 20년동안 약 10배가 증가하였으며 앞으로도 이러한 추세는 계속될 것이 확실하다. 따라서 여러 역학적 연구 결과에 적절한 동맥압의 유지가 수명연장에 유의함이 밝혀지므로써 고혈압의 치료에 대한 각종

새로운 항고혈압제제의 개발과 경험이 축적되고 있다. 최근 고혈압의 장기요법에 있어서 가장 중요한 것은 강압효과와 장기적인 사용에 적합한 부작용이 없는 약제의 개발 및 선택으로서, 특히 고혈압의 치료면에서 볼 때 단순한 정상혈압의 유지 이외에 대사질환에의 영향에 대한 검토가 반드시 선행되어야 한다.

이러한 관점에서 볼 때 Prazosin으로 부터 유래된 quinazoline유도체인 α_2 수용체 차단제인 Doxazosin(Fig. 1)은 상승된 혈압을 유의하게 낮춰주는 항고혈압 작용외에 환자의 지질대사를 개선시켜 주는 작용으로 관상동맥질환 위험도를 유의하게 감소시키므로서 고혈압 치료의 새로운 방법을 제공하여 주고 있다^{3,7)}.

저자들은 Doxazosin의 강압효과와 안전성을 알아보고자 본태성 고혈압환자 20예를 대상으로 하여 임상적 연구를 시행하여 그 결과를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

대상 고혈압환자는 40세 이상의 남자 12명, 여자 8명으로 총 20명이었으며 평균연령은 51.2세였다(Table 1). 고혈압의 기왕력을 보면 1년미만에서 10년이상까지 다양하였다(Table 2). 대상환자들의 치료 시작전 고혈압의 증등도분포를 보면 경중고혈압 11명, 중등도고혈압 7명, 중증고혈압 2명이었다(Table 3). 이들 대상환자 20명 중 1명은 현훈, 어지러움증, 피로감의 부작용으로 투약이 중단되었으나 나머지 19명은 최소한 투약후 8주 이상 추적관찰이 가능하였다.

2. 연구방법

대상환자의 선정은 41세 이상 63세 이하의 남녀

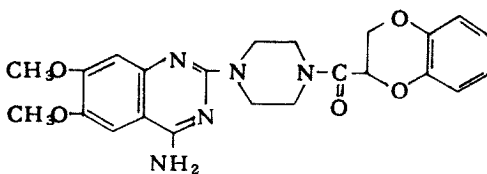


Fig. 1. Chemical structures of doxazosin.

Table 1. Age, sex, and weight of subjects

	No. of patients(n)		
	Male	Female	Total
Age interval(yr)			
20-35	0	0	0
36-50	5	3	8
51-60	7	4	11
61-70	0	1	1
71-	0	0	0
Total	12	8	20
Age (yr)			
Mean±SD	51.0±4.6	51.4±7.5	51.2±5.8
Minimum	43	41	41
Maximum	58	63	63
Weight (kg)			
Mean±SD	68.0±5.0	56.3±5.2	63.3±7.7
Minimum	62	48	48
Maximum	76	64	76

Table 2. Duration of hypertension

yr	No. of patients (%)
<1	5(25)
1-4	7(35)
5-9	4(20)
≥10	2(10)
Unknown	2(10)

Table 3. Baseline severity of hypertension based on sitting diastolic blood pressure(DBP)

Severity	DBP (mmHg)	Male	Female	Total (%)
Mild	90-94	0	0	0
	95-104	6	5	11(55)
Moderate	105-114	5	2	7(35)
Severe	≥115	1	1	2(10)
Total		12	8	20

외래환자로서 앉은 자세의 확장기 혈압이 95 mmHg 이상으로 다른 약물치료를 받고 있지 않은 본태성 고혈압환자를 대상으로 하였다.

약물투여는 처음 1일 1mg 1회 복용으로 시작하여 2주마다 각각 혈압, 맥박을 측정하면서 임상증상과 부작용 유무를 관찰하고, 혈압조절이 안되었을 때는 2mg, 4mg, 8mg로 증량하여 총 12주동안 관찰하였다.

3. 효과판정

Doxazosin의 강압효과 판정은 확장기 혈압이 90 mmHg 이하로 정상화한 경우를 정상화(Normalization)로 하고 처음보다 10mmHg 이상 하강한 경우를 저효(Good), 5~9mmHg 강하한 경우 유효(Fair), 그외에는 실패(Failure)로 판정하였다.

4. 안정성

Doxazosin의 안정성을 알아보기 위해서 혈압측정시마다 문진을 통하여 새로운 임상 증상 및 부작용 발생 유무를 관찰하여 기록하였으며, 투약전과 투약완료후 기본적인 임상병리검사와 생화학검사를 실시하여 이상유무를 확인하였고, 또한 혈청지질을 측정하여 지질상태를 서로 비교하였다.

결 과

1. 혈 압

대상환자 20명의 투약전 기초혈압은 수축기 167.8 ± 11.5 mmHg, 확장기 105.4 ± 6.3 mmHg였으며 투약후 혈압은 점차 하강하여 12주 후에는 조사 가능했던 대상환자 17명에서 수축기 141.8 ± 5.9 mmHg, 확장기 83.7 ± 5.6 mmHg였다(Table 5). 또한 투약후 각 주마다 측정한 혈압치는 수축기와 확장기 모두 기초혈압치 보다 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$)(Fig. 2).

Table 5. Efficacy outcome of evaluable patients

Outcome	No. of patients (%)
Patients evaluable for efficacy	19
Therapy successes	17(89.5)
control achieved(DBP \leq 90mmHg)	13
DBP drop more than 10mmHg	4
Therapy failures*	2(10.5)

*Inadequate response at maximum daily dose(8 mg/day) or combination with other antihypertensive drugs.

2. 맥 박

혈압측정시마다 매번 측정한 맥박은 투약전 분당 72.4 ± 6.2 회였으며 투약완료후에도 73.7 ± 9.5 회로 변화가 없었으며 의미있는 차이는 아니었다(Fig. 2).

3. 강압효과

19명의 평가가능 환자중에서 확장기혈압이 정상으로 되거나(13명) 또는 10mmHg 이상 강하한 환자(4명)는 17명(89.5%)이었으며 치료실패로 판정된 예는 2명(10.5%)이었다(Table 5).

고혈압의 중등도에 따른 분류와 강압효과를 알아 보기 위하여 투약전 후의 기초확장기 혈압과 최종확장기 혈압간의 변화를 보면 경중고혈압 11명중 9명(82%)이 정상혈압으로 호전되었고, 경증이 2명이었다. 중등도고혈압 6명중 3명(50%)이 정상, 2명이 경증, 1명이 중등도였으며 중증고혈압

Table 4. Changes of blood pressure and heart rate at each visit during 12 weeks treatment of doxazosin

Visit (%)	No. of patients	Mean dose (mg/day)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	HR (/min)	Reduction from baseline(mmHg)	
						SBP	DBP
Baseline	20	—	167.8 ± 11.5	105.4 ± 6.3	72.4 ± 6.2	—	—
1st	20	1.2 ± 0.4	164.5 ± 9.6	101.9 ± 6.1	74.3 ± 6.8	3.3	3.5
2nd	20	1.6 ± 0.9	162.3 ± 9.1	97.9 ± 6.1	74.0 ± 7.2	5.5	7.5
4nd	20	2.3 ± 0.9	159.8 ± 7.8	95.3 ± 6.1	73.6 ± 9.4	8.0	10.1
6nd	20	3.0 ± 1.5	151.5 ± 8.1	91.6 ± 6.1	75.4 ± 7.7	16.3	13.8
8nd	19	3.3 ± 1.5	145.8 ± 6.5	88.9 ± 6.1	73.7 ± 10.3	22.0	16.5
10th	17	3.4 ± 1.5	144.2 ± 5.4	87.8 ± 6.1	74.9 ± 9.3	23.7	17.6
12th	17	4.0 ± 2.1	141.8 ± 5.9	83.7 ± 6.1	73.7 ± 9.5	26.0	21.7

SBP : Systolic BP

DBP : Diastolic BP

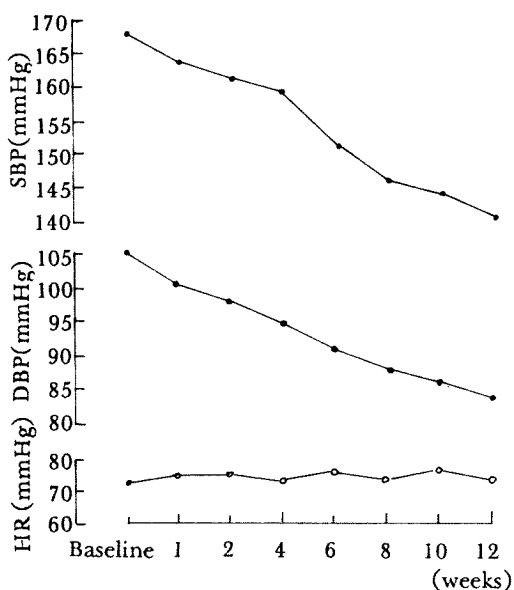


Fig. 2. Effect of doxazosin on systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure(DBP), and heart rate(HR) in the sitting position. Reductions of blood pressure from baseline were significant($p<0.05$) at each visit.

2명에서는 경증 1명, 중등도 1명이었다. 즉 평가 대상환자 19명중에서 12명(63.2%)은 정상혈압으로 호전되었고 5명(26.3%)은 경증, 2명(10.5%)은 중등도고혈압으로 되었다(Table 4).

4. 투약효과

Doxazosin 1일 1mg 1회 복용으로 시작하여 매 2주마다 필요에 따라 용량을 증가시켜 평균용량은 증가되어 12주 후에는 1일 평균용량은 4.0 ± 2.1 mg이었다(Table 4). 12주 후의 용량별 복용상태를 보면 1일 2mg이 6명, 4mg이 8명, 8mg이 5명으로 1일 평균 총용량은 4.4mg이었다. 비록 혈압이 정상화되지는 않았으나 기초확장기 혈압에 비해 10 mmHg이상 하락되었던 4명에서는 4mg이 2명, 8mg이 2명이었으며 치료실패로 판정된 2명에서는 모두 8mg이었다(Table 7).

5. 부작용

대상환자 20명 가운데 Doxazosin 투여전후에 시행한 임상병리검사와 생화학검사 결과 특이한 변화는 관찰할 수 없었으며 현기증, 피로감의 임

Table 6. Changes in severity of hyperfension on the basis of sitting diastolic blood pressure

Baseline severity	No. of patients (%)	Final severity			
		Normal	Mild	Moderate	Severe
Mild	11(57.9)	9	2	0	0
Moderate	6(31.6)	3	2	1	0
Severe	2(10.5)	0	1	1	0
Total	19	12(63.2)	5(26.3)	2(10.5)	0

Table 7. Final visit dose and efficacy summary

Final dose(mg/day)	All patients			
	Efficacy evaluable	Failed	Success*	Controlled ⁺
n				
2	6	0	0	6
4	8	0	2	6
8	5	2	2	1
Total (%)	19	2(10.5)	4(21.1)	13(68.4)
Dose summary	Daily dose(mg)			
	Mean			
	4.4	8.0	6.0	3.4

* Sitting DBP \leq 90mmHg or \geq 10mmHg decrease

+ Sitting DBP \leq 90mmHg

Table 8. Change in serum lipid profiles

Lipid fraction	No. of patients	mg/dl		(P-value)
		Baseline	Final	
Total cholesterol	17	223.7±23.1	211.0±14.11	<0.05
Triglyceride	17	152.0±22.6	150.7±20.7	NS
HDL-cholesterol	17	49.9±4.9	51.1±4.3	<0.05

NS=not significant

상증상이 발생했던 경우는 1명으로 8주에 투약을 중지하였다

6. 혈청지질상태

분석가능했던 대상환자 17명에서 Doxazosin 투여전 후에 시행한 혈청지질변화를 보면 총콜레스테롤이 투여전 223.7±23.1mg/dl, 투여후 211.0±14.1mg/dl로 유의한 감소를 보였고($p<0.05$), HDL-C은 투여전 49.9±4.9mg/dl, 투여후 51.1±4.3mg/dl로 유의한 증가를 보였다($p<0.05$)(Table 8).

고 찰

고혈압환자의 치료목적은 효과적인 혈압조절을 통해 심혈관계질환(협심증, 비치명적심근경색 등의 관상동맥성 심질환)과 뇌혈관계질환의 유병률 및 사망율을 유의하게 감소시키는 것인데, 일반적으로 고혈압환자 치료의 첫단계 약제로서 이뇨제, 베타수용체차단제, angiotensin 전환효소억제제 그리고 다소 칼슘차단제가 효과적으로 사용되고 있으나⁸⁾ 이들 치료약제에 있어서 부작용으로 이의 개선을 위한 노력이 있어왔다. 특히 관상동맥심질환은 뇌혈관계질환과 달리 보다 복잡한 문제점이 있으며 그중 고혈압은 수많은 위험인자 가운데 하나에 불과하다고 하겠다. 효과적인 항고혈압요법을 이용하여 관상동맥심질환을 방지하고자할 때 그 효과가 좋지 않는 이유는 항고혈압약물이 다른 위험인자에 잠재적인 길항작용을 나타내기 때문이며 따라서 한가지 위험인자(고혈압)를 개선시키면서 다른 한가지 위험인자(혈청지질의 상승)를 악화시키는 치료방법은 관상동맥심질환 발병 및 그로인한 사망율의 관점에서 볼 때 전체적인 유익성은 없는 것으로 판단할 수 있다^{9, 10)}. 그러므로 최적의 고혈압 치료를 위해서는 위

험인자 조절에 대한 다각적인 노력을 기울여야만 한다.

고혈압은 다양한 요소들에 의해 유발하게 되는데 이중에서 교감신경계가 고혈압의 병태생리와 고혈압의 유지에 주요한 역할을 한다는 사실이 밝혀지면서 이러한 교감신경계의 긴장력을 완화시킬 수 있는 여러 약제들의 이론적 배경이 되어 있다. 교감신경의 자극효과를 억제하는 이러한 약제들은 고혈압에 의해 혈관수축이 유발된 바로 같은 장소에서 혈관이완작용을 나타낸다고 한다⁶⁾.

Doxazosin은 Prazosin과 유사한 quinazoline 유도체로서 신경절후 α_1 -아드레날린 수용체의 선택적이며 상경적인 차단작용에 의해 심박동수를 증가시키지 않고 말초세동맥의 저항을 감소시켜 혈압의 하강을 유도한다⁴⁾. Doxazosin은 Prazosin의 반감기가 2.5시간으로 짧은데 비해 20~22시간으로 1일 1회 투여가 가능하며 강압효과가 서서히 일어나고 작용시간도 길어 환자의 순응도를 증대시키는 장점이 있다^{11,12)}. 그리고 경구복용후 광범위하게 대사되어 95%가 흡수되고 거의 2~3시간후에 최고혈청농도에 도달하여 5~6시간후에 최대강압효과를 보이는 내약성이 우수한 효과적인 강압제로서 알려져 있다^{5,13,14)}.

저자들은 Doxazosin의 강압효과와 안정성을 알아보기 위해 실제 임상조건하에서 본태성 고혈압 환자 20예를 대상으로 12주 동안 1일 1회 투여하여 복용량을 증가시키면서 투약전, 관찰기, 투약후를 추적하여 혈압이 효과적으로 감소하였음을 관찰할 수 있었다. 즉 투약 1주째부터 수축기 및 확장기 혈압 모두 의의있게 감소하였으며 이는 전투약기간에 걸쳐 관찰할 수 있었는데 이러한 Doxazosin의 강압효과는 다른 연구보고들^{11,12)}과 일치하였다.

최근에는 Doxazosin이 지질개선 효과가 있음이 보고되고 있는데 Doxazosin이 갖고있는 혈장 및 간 콜레스테롤의 감소작용은 콜레스테롤 합성의

직접적인 억제에 의한 결과라고 생각되나 이러한 효과에 대한 정확한 작용기전은 아직 연구중에 있으며 이들 지질저하 작용은 효소와 수용체 숫자 및 그들의 활성과 밀접한 관계가 있을 것으로 생각된다¹⁵⁻¹⁷⁾.

본 연구에서 Doxazosin의 혈청지질에 대한 영향을 알아보기 위해 12주간 투여한 17명 환자에서 투여전과 후에 총콜레스테롤, Triglyceride, HDL-C을 측정 비교하였는데 총콜레스테롤 수치는 유의한 감소를 보인 반면에 Triglyceride수치는 감소되었으나 유의한 의의는 없었으며, HDL-C 수치는 유의하게 증가하였다. 그러나 치료대상환자수가 많지 않고 치료기간이 짧은 문제점으로 Doxazosin이 지질상태에 대한 유의한 작용을 한다는 사실에 대해 확실한 확인은 할 수 없겠으나 본 연구결과로서 볼 때 혈청지질에 대한 Doxazosin의 유용성은 적어도 높을 것이라는 것을 암시해 주고 있다 하겠으며 향후 장기간의 추적관찰이 필요할 것으로 사료된다.

결 론

저자들은 본태성 고혈압환자 20명 중 분석이 가능했던 환자 19명을 대상으로 α_1 -수용체 차단제인 Doxazosin을 1일 1회 8주내지 12주간 점차용량을 증가시키면서 투여한 결과, 혈압은 투여후부터 전기간에 걸쳐 유의하게 하강함을 관찰할 수 있었고 맥박의 변화와 심한 부작용이 없고 고혈압환자의 치료에 효과적이고 안전한 약제로서 단독치료에 유용할 것으로 사료된다.

References

- 1) Moser M : *The case for treating mild hypertension. J Cardiovasc Pharmacol* 7 : 109-111, 1985
- 2) Weidmann P, Uehlinger DE, Gerber A : *Antihypertensive treatment and serum lipoproteins. J Hypertens* 3 : 297-306, 1985
- 3) Singleton W, Saxton CAPD, Hernandez J, Pri-chard BN : *Postjunctional selectivity of alpha-blockade with prazosin, trimazosin, and UK-33274 in man. J Cardiovasc Pharmacol* 4 : 145-51, 1982
- 4) Elliott HL, Meredith PA, Sumner DJ, McLean K, Reid JL : *A pharmacodynamic and pharmacokinetic assessment of a new alpha-adrenoceptor antagonist, doxazosin(UK-33274) in normoten-*

- sive subjects. Br J Clin Pharmacol* 13 : 699-703, 1982
- 5) Meredith PA, Elliott HL, Kelman AW, Reid JL : *Application of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling for the comparison of quinazoline alpha adrenoceptor antagonists in normotensive volunteers. J Cardiovasc pharmacol* 7 : 532-7, 1985
- 6) Dave M : *Mechanism of alpha blockade for blood pressure control. Am J Cardiol* 59 : 18-28, 1987
- 7) Elliot HL, Meredith PA, Reid JL : *Pharmacokinetic overview of doxazosin. Am J Cardiol* 59 : 78-81, 1987
- 8) Kaplan NM : *Clinical hypertension. 4th Ed. p218, Williams & Wilkins* 1986
- 9) Casteli WP : *Cardiovascular disease and multifactorial risk : Challenge of the 1980s. Am Heart J* 106 : 1191-1200, 1983
- 10) Wilson P, Castelli W : *Coronary risk prediction in adults. Am J Cardiol* 59 : 91-4, 1987
- 11) Cubeddu LX, Fuenmayor N, Caplan N, Ferry D : *Clinical pharmacology of doxazosin in patients with essential hypertension. Clin Pharmacol Ther* 41 : 439-49, 1987
- 12) Torvik D, Madsbu HP : *Multicentre 12-week double-blind comparison of doxazosin, prazosin and placebo in patients with mild to moderate essential hypertension. Br J Clin Pharmacol* 21 : 69-75, 1986
- 13) Vincent J, Elliott HL, Meredith PA, et al : *Doxazosin, an alpha adrenoceptor antagonist : Pharmacokinetics and concentrations effect relationships in man. Br J Clin pharmacol* 15 : 719-725, 1983
- 14) Kaye B, Cussans NJ, Faulkner JK, et al : *The metabolism and kinetics of doxazosin in man, rat, mouse, or dog. Br J Clin Pharmacol* 21 : 19-25, 1986
- 15) Sacks FM, Dzau VJ : *Adrenergic effects on plasma lipoprotein metabolism. Am J Med* 80(suppl 2A) : 71-81, 1986
- 16) Jansen H, Lammers R, Baggen MSA, Birkenhagen JC : *Effects of doxazosin on lipids, lipoprotein lipases and cholesterol synthesis in the golden hamster. J cardiovasc pharmacol* 13(suppl 2) : 5-9 ; Discussion S 9-, 1988
- 17) D'Elletto RD, Javitt NB : *Effect of doxazosin on cholesterol synthesis in cell culture. J cardiovasc pharmacol* 13(suppl 2) : 1-4 ; Discussion S 4-, 1989