

Doxazosin의 강압효과에 대한 임상적 연구

전주예수병원 기독교학연구원

김 기 순

전주예수병원 내과

김 종 준 · 김 민 철

전주예수병원 부설 고산의원

최 종 태

= Abstract =

Clinical Experience with Doxazosin Toward the Influence on Blood Pressure and Serum Lipid Parateters

KI Soon Kim, M.D., Jong Tai Choi, M.D.,
Jeong Joon Kim, M.D., Min Chul Kim, M.D.

Presbyterian Medical Center, Chonju, Korea

This study was designed to assess the antihypertensive efficacy and overall tolerance of doxazosin in patients with mild-to-moderate essential hypertension. Doxazosin was administered in once-daily dose from 1 to 3mg to 97 patients both in a general hospital and a local clinic in rural area. These patients are composed of three groups. One group has 49 Patients treated with doxazosin monotherapy, another group with 31 patients treated with doxazosin as well as other antihypertensive drugs combined and a third group is composed of 17 patients with renal insufficiency in addition to hypertension. The patients in the third group with renal insufficiency had 2.5mg/dl-5.0mg/dl in serum creatinine.

Results are as follows :

1) The study sample is composed of 37 males(38.1%) and 60 females(61.9%) with mean age 51.4 years. Among three subsamples no statistically significant difference is observed in age, sex, mean body weight and height at 0.05 error level.

2) A total of 47 patients(48.5%) of the 97 patients have completed twelve-week doxazosin antihypertensive treatment. At a mean dose of 4.4 ± 0.4 mg at twelfth week, 37 patients(78.7%) responded to doxazosin therapy. Twenty-nine(61.7%) patients achieved "excellent" blood pressure control(mean sitting DBP of ≤ 90 mmHg), and 8 patients (17.0%) showed "good response" (10mmHg or more DBP reduction from baseline). Whereas remaining 10 patients (21.3%) showed only "fair response"(5-9mmHg DBP reduction) or "failed"(0-4mmHg DBP reduction).

In doxazosin monotherapy group thirteen(68.4%) of nineteen patients showed "excellent" or "good response" at a mean dose of 4.8mg/day. Combination therapy group with eighteen patients showed 100% therapeutic success. This group had fourteen(77.8%) "excellent" and four(22.2%) "good response" at a mean daily dose of doxazosin 3.9mg. Renal insufficiency group with ten patients showed six(60.0%) "excellent" and four (40.0%) "failure" cases at a mean daily dose of 4.6mg.

3) The mean baseline sitting blood pressures of doxazosin monotherapy group were 175/109 whose blood pressure at twelfth week were 150/94 at a mean daily dose of 4.8mg. The baseline blood pressure of combined therapy group 180/111 were reduced to 145/91 at twelfth week at a mean daily dose of 3.9mg. Those of renal insufficiency group were 177/112 and 156/98 respectively at a mean doxazosin daily dose of 4.6mg.

4) Of the 97 study cases, adverse effect were reported in 19.6%. The most prevalent adverse effects were dizziness(11.3%), blurred vision(9.3%), headache(5.2%), most of which were mild or moderate and disappeared with or were tolerated on continued therapy. But three cases(3.1%) had to refrain from doxazosin administration due to blurred vision, dizziness, and headache.

5) The change of lipid analysis between before and after treatment in the monotherapy group with doxazosin showed 3.8% decrease of total cholesterol and 4.6% increase of HDL cholesterol and 11% increase of triglycerides, which were not statistically significant. In the combination therapy group 0.4% decrease of total cholesterol, 24.1% decrease of HDL cholesterol and 44.3% increase of triglycerides were observed. In the renal insufficiency group 4.9% decrease of total cholesterol, 22.1% decrease of HDL cholesterol, 0.1% decrease of triglycerides were observed. But all these findings have limitation in generalization due to small number of sample and a short period of observation.

6) Laboratory chemistry test results revealed no apparent treatment-related abnormalities.

서 론

고혈압은 우리나라의 주요 사망원인이 되는 뇌졸중을 포함한 순환기질환의 가장 중요한 위험요인이라는 것이 이미 밝혀졌다¹⁾²⁾.

우리나라의 경우 고혈압의 유병율, 뇌혈관계 질환의 발생율이 매우 높고³⁾⁴⁾ 이에 대한 치료여건 또한 비교적 양호한 편이나 아직도 고혈압 환자의 치료에 대한 순응도 또는 지속도가 극히 낮은 상태이며 아직 범국가적인 고혈압관리 프로그램도 없는 상태이다. 뇌졸중, 심근경색증등 순환기 계통 질환의 발생을 예방하기 위해서는 고혈압환자들로 하여금 보다 편리하고 지속적으로 치료할 수 있는 안전하고 효과적인 치료약제의 보급이 되어야 하겠으며 이와 더불어 점차 증가추세에 있는 허혈성 심장질환의 발생을 예방하기 위해서 위험요인이

되는 고혈압, 과지방증, 흡연 등을 동시에 조절할 수 있는 방안을 모색하는 것이 타당하다 하겠다⁵⁾⁶⁾.

Doxazosin은 prozolin에서 유래된 quinazoline 유도체인 알파 수용체 차단제로서 혈압 강화작용이 Prazocin과 동등하면서도 서서히 작용하여 장시간 지속되는 것으로 알려졌다. 즉 Prazosin은 1일 2~3회 복용해야 하지만 doxazosin은 1일 1회 복용으로 충분한 강압효과를 보임으로써 고혈압 환자들이 보다 편리하게 혈압조절을 할 수 있다고 알려졌다. 또한 doxazosin은 지질대사에 좋은 방향으로 작용하여 총 콜레스테롤과 triglycerides를 감소시키고 총 콜레스테롤에 대한 HDL의 비율을 증가시킴으로서 혈중 지질농도를 상승시킨다고 알려진 이노제 및 베타 수용체 차단제보다 장점이 있는 혈압강화제로 알려졌다⁷⁾⁸⁾.

따라서 본 연구에서는 최근 국내 시판이 허용된 doxazosin을 국내 한 종합병원 내과 진료실과 한 농촌 가정의학 진료실에 내원한 고혈압 환자들에게 치료제로 사용함으로써 doxazosin이 한국인 고혈압환자에게 미치는 강압효과 및 지질대사에 미치는 영향을 구명코자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

대상 고혈압 환자는 전주예수병원 심장내과 클리닉 또는 예수병원 농촌 가정의학 진료소인 고산의원에 내원한 고혈압환자중 확장기 혈압이 95 mmHg이상인 사람 중에서 다음과 같은 경우는 제외하였다. 즉 악성 또는 이차성 고혈압이 확실한 자, Grade III 또는 Grade IV의 망막병변 있는 자, 베타차단제, 이노제 또는 알파차단제에 특이성 체질인 자, 간 또는 혈액질환이 있는 자, 인슈린을 요하는 당뇨병환자, 불안정한 협심증환자, 최근 3개월 이내 심근경색증 병력자, 최근 1년 이내 뇌졸중 발생자, 신경증적 발작있는 환자, 만성 폐색성 폐질환자, 항우울제 사용자, 5개월 이내 수술자, 임신 또는 수유중인 자들은 연구대상에서 제외하였다.

이상의 조건에 부합된 환자중에서 3개 그룹으로 구분하여 doxazosin의 강압효과를 관찰하였고 그 첫째 군은 신장기능이 정상인 자 중에서 doxazosin만을 강압제로 사용한 49명이고 둘째군은 doxazosin 외에도 이노제 또는 베타 수용체 차단제등 다른 강압제와 병용한 31명이다. 셋째 군은 BUN이 20mg/dl 이상이거나 Creatinine이 2.5mg/dl-5.0 mg/dl으로서 경증 또는 중등도의 신장기능 장애가 있는 환자 17명이다.

2. 연구방법

연구대상에게 doxazosin을 투여하는 방법은 3단계의 과정을 거치게 되었는데 제1단계는 고혈압을 확진하고 기초혈압을 측정하는 단계로 강압제를 투여하지 않았던 환자는 2주동안 투여하지 않은채 관찰하였으며 이미 다른 강압제를 복용하고 있었던 경우는 강압제의 투여량을 변화시키지 않고 2주동안 관찰하여 평균혈압을 계산하였다. 또한 이시기에 기본적인 임상병리검사를 시행하

였다.

제2단계는 doxazosin의 복용량을 환자에 맞게 조절하는 단계로서 처음 2주동안 하루 doxazosin 1mg씩 복용하게 하되 2주후 이완기 혈압이 90 mmHg이하로 조절되지 않았을때 하루 2mg으로 증가시켰다. 2mg을 복용하여도 조절되지 않을때는 다시 2주후에 4mg으로 증가하고 4mg으로도 안될때는 8mg까지 증가시켰다. 이러한 방법으로 매2주마다 클리닉을 방문케하여 혈압을 측정하고 임상증상 및 부작용유무를 관찰하였다.

제3단계는 효과적으로 혈압이 조절된 환자에 대하여 적절한 용량을 유지하는 기간으로서 역시 2주간격으로 혈압 및 환자상태를 관찰하였으며 14주후에는 기본적인 임상병리 검사를 시행하여 doxazosin을 투여하기 전과 비교 관찰하였다.

3. 효과판정

Doxazosin의 강압작용에 대한 효과판정은 다음과 같은 기준에 의하여 결정하였다. 즉,

1) 우수(Excellent) : 확장기 혈압이 90mmHg 이하로 조절되었을 때.

2) 유효(Good Response) : 확장기 혈압이 90 mmHg 이하로 되지는 않았지만 처음보다 10 mmHg 이상 하강하였을 때.

3) 저효(Fair) : 고혈압의 중증도에는 변화가 없이 확장기 혈압이 5~9mmHg사이의 차로 하강되었을 때.

4) 실패(Failure) : 이상의 3자리에 해당이 되지 않을 때.

4. 안전도

혈압 측정시마다 문진을 통해서 임상증상 및 부작용 발생유무를 관찰하여 기록하였으며 관찰기 및 투약완료후 기본적인 임상병리 검사(hemoglobin, hematocrit, cell count, total bilirubin, serum protein, albumin, alkaline phosphatase, cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, blood urea nitrogen, creatinine, fasting glucose, uric acid, electrolytes, urinalysis)를 실시하여 이상유무를 확인하였다.

5. 자료수집 및 분석

자료수집은 고혈압 환자에 대한 병원 의무기록

과 더불어 본 연구를 위하여 별도로 만들어진 조사표를 사용하였으며 완성된 조사표는 부호화하여 personal computer를 활용하여 SPSS program으로 분석하였고 치료전후의 혈압의 변화, 혈중지질 농도의 변화 등 치료 전후의 임상병리 검사치 차이에 대한 통계적 유의성 검증은 paired t-test에 의하였다.

결과 및 고찰

1. 연구대상 환자의 일반적 사항

전체 연구대상 환자 97명중 남자가 37명(38%), 여자가 60명(62%)이었으며 전체 환자의 평균 연령은 54.1세 이었다. 연령분포는 20~39세가 9명(9%), 40~49세가 19명(20%), 50~59세가 42명(43%), 60~69세가 22명(23%), 70세 이상 5명(5%) 이었다.

관찰그룹별 성별, 연령별 구성을 보면 doxazosin 단독치료군이 49명으로 50.5%, 병합치료군 31명 32.0%, 신장기능 이상군이 17명으로 17.5%이었다. 평균연령은 단독치료군 54.1세, 병합치료군 55.1세, 신장기능 이상군 51.5세 이었다.

평균체중은 병합치료군이 61.3kg으로 가장 높

았고 단독치료군 58.9kg, 신장기능 이상군 55.1 kg으로 신장기능 이상군이 가장 낮은 반면 신장은 신장기능 이상군이 159.2cm로 가장 컸고 단독치료군 156.6cm, 병합치료군 155.8cm이었다.

대상 환자 모두 본태성 고혈압으로 진단되었고 고혈압으로 알게된 평균기간은 단독치료군이 2.2년 병합치료군이 3.6년 신장기능 이상군이 4.5년 이었다(표 1).

2. 치료의 탈락률

전체 97명중 12주이상 치료를 지속한 환자는 47명(48.5%)이었고 50명(51.5%)이 중간에 탈락되었다. 관찰군별 탈락율은 단독치료군이 61.2%로 가장 높았고 병합치료군의 탈락율은 41.9%, 신장기능 이상군의 탈락율은 41.8%이었다. 환자의 진료 장소별로 탈락율을 보면 고산의원이 26.3%, 전주 예수병원 내과가 67.8%로 후자가 전자보다 훨씬 높은 탈락율을 보였다(표 2).

이러한 결과는 도시에 있는 종합병원의 일반적인 낮은 순응도를 반영하며 고산지역은 농촌에 위치한 의원이라는 점과 지역사회보건사업이 정착된 곳이라는 점에서 이해되어야 할 것이다.

3. 치료 효과 및 doxazosin 복용량

12주 이상의 관찰기간까지 치료를 종결한 환자

Table 1. Patient profile by treatment group

Group	Monotherapy	Combination therapy	Renal insufficiency
No. of Patients	49	31	17
Sex	18 Male 31 Female	10 Male 21 Female	9 Male 8 Female
Mean Age±SE(year)	54.1±1.6	55.1±1.3	51.5±2.7
Mean Weight±SE(kg)	58.9±1.4	61.3±1.9	55.1±1.9
Mean Height±SE(cm)	156.6±1.4	155.8±1.6	159.2±1.7
Mean Duration of Hypertension(year)	2.2±0.5	3.6±0.7	4.5±1.0

Table 2. Completion and drop-out rate by treatment group

Group	Both	Completed patients	Drop-out patients
	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Monotherapy	49(100.0)	19(38.8)	30(61.2)
Combination Therapy	31(100.0)	18(58.1)	13(41.9)
Renal Insufficiency	17(100.0)	10(58.8)	7(41.8)
Treated at PMC	59(100.0)	19(32.2)	40(67.8)
Treated at Kosan	38(100.0)	28(73.7)	10(26.3)
Total	97(100.0)	47(48.5)	50(51.5)

Table 3. Efficacy outcome of completed patients by treatment group

Group	Monotherapy	Combination therapy	Renal insufficiency	Total
No. of completed patients	19	18	10	47
Therapy success	13(68.4%)	18(100.0%)	6(60.0%)	37(78.7%)
Excellent	9	14	6	29
Good response	4	4	0	8
Therapy failure	6(31.6%)	0(0.0%)	4(40.0%)	10(21.3%)
Fair	1	0	0	1
Failure	5	0	4	9

Table 4. Final maintenance dose of doxazosin of completed patient.

Dose of Doxazosin	Monotherapy group	Combination therapy group	Renal insufficiency group	Total No. (%)	P=0.021
1mg	—	4	1	5 (10.6)	
2mg	5	5	2	12 (25.6)	
4mg	8	4	4	16 (34.0)	
8mg	6	5	3	14 (29.8)	
Total	19	18	10	47(100.0)	
Mean dose					
Doxazosin(mg)	4.8±0.6	3.9±0.7	4.6±0.4	4.4±0.4	
DBP ≤ 90	4.0±0.9(6)	3.1±0.7(13)	4.2±1.4(4)	4.4±0.4(23 case)	
DBP > 90	5.3±0.8(11)	6.0±1.3(5)	4.8±1.0(6)	5.3±0.6(22 case)	
P-value	0.343	0.045	0.745	0.021	

47명 중 37명(78.7%)에서 이완기 혈압이 90 mmHg 이하로 정상화되거나 또는 90mmHg이하에는 못미쳤으나 초기 혈압보다 10mmHg이상 감소를 보이는 치료성공을 보였다. 47명중 21.3%에 해당하는 10명은 치료실패군으로서 하루 8mg까지 증가시켜도 혈압조절이 되지 않았다. 관찰군별로 보면 doxazosin 단독치료군에서는 68.4%가 치료 성공한데 비해 31.6%는 치료실패를 나타냈으며 병합치료군에서는 100.0%에서 치료성공을 했고 신장기능 이상군에서는 60.0%가 치료성공, 40.0%가 치료에 실패하였다(표 3).

치료시작후 12주까지 투약한 47명의 최종 doxazosin 1일 복용량을 보면 1mg이 5명(10%), 2mg이 12명(20%), 4mg이 16명(34%), 8mg이 14명(30%)이었고 최종 doxazosin 복용량의 평균치는 4.4±0.4mg이었다. 관찰군별로 보면 단독치료군의 최종 평균 doxazosin 복용량은 4.8±0.6mg, 병합치료군은 3.9±0.7mg 신장기능 이상군은 4.6±0.8mg이었다(표 4), 이러한 치료효과는 Rosenthal

(1988a)⁹⁾이 보고한 성적 즉 전체의 83%에서 혈청강하 효과가 유효 또는 우수의 성적을 보고한 것에 비하여 본 연구에서는 78.7%로 약간 낮은 성공율을 보였다. Doxazosin 단독요법군에서는 Rosenthal(1988a)은 84%의 성공율을 Hogan(1988)¹⁰⁾ 77%, Rosenthal(1988b)¹¹⁾의 86%에 비해 같거나 약간 낮은 치료 성공율을 보였다. 가능한 설명은 투약의 순응도가 낮았을 가능성 그리고 연구대상자의 치료시작시 혈압이 다른 연구대상들보다 높았기 때문 등이다. 특히 신장기능 이상군은 표본수는 적었으나 치료성공율이 60%로 낮은 성적을 보였다.

4. Doxazosin 치료에 따른 혈압변화

관찰군별로 치료기간 경과에 따른 수축기 및 이완기 혈압의 변화는 표5, 표6, 표7과 같다. Doxazosin 단독치료군에 있어서는 치료전 평균 좌위시의 혈압인 174.8/109.2mmHg로부터 doxazosin 투여 12주 후에는 24.4/15.3mmHg가 감소된 150.4/

Table 5. Blood pressure changes of doxazosin monotherapy group

Visit	No. of patients	Mean dose (mg/day)	SBP	DBP	HR	Reduction from baseline	
						SBP	DBP
Baseline	49	—	174.8±3.1	109.2±1.4	76.6±1.3	—	—
2nd wk	49	1.0±0.0	168.0±3.4	103.2±1.5	76.2±9.5	6.8	6.0
4th wk	36	1.6±0.1	156.0±3.7	98.0±2.0	74.4±9.2	18.8	11.0
6th wk	29	2.3±0.2	156.9±3.4	95.9±1.8	74.5±5.9	17.9	13.3
8th wk	26	3.1±0.3	153.4±3.6	94.8±1.8	79.3±8.9	21.4	15.6
10th wk	21	4.0±0.5	152.6±3.9	93.6±2.3	76.3±8.2	22.2	15.6
12th wk	19	4.8±0.6	150.4±5.8	93.9±3.4	77.9±4.5	24.4	15.3

Table 6. Blood pressure changes of combination therapy group

Visit	No. of patients	Mean dose (mg/day)	SBP	DBP	HR	Reduction from baseline	
						SBP	DBP
Baseline	31	—	180.4±3.8	111.1±1.8	74.4±8.5	—	—
2nd wk	31	1.0±0.0	163.3±4.0	105.2±2.4	74.6±9.4	17.1	5.9
4th wk	31	1.6±0.1	155.8±4.0	99.8±2.2	76.8±6.9	24.6	11.3
6th wk	26	2.3±0.2	156.7±4.1	102.5±2.9	76.3±8.3	23.7	8.6
8th wk	25	3.1±0.3	152.8±3.9	100.2±2.6	74.4±9.7	27.6	10.9
10th wk	20	3.1±0.3	152.8±3.9	96.6±3.6	78.8±6.8	28.1	14.5
12th wk	18	4.2±0.5	144.7±5.5	91.2±3.5	76.8±8.4	35.7	19.9

Table 7. Blood pressure changes of renal insufficiency patients group

Visit	No. of patients	Mean dose (mg/day)	SBP	DBP	HR	Reduction from baseline	
						SBP	DBP
Baseline	17	—	176.8±5.8	112.6±3.7	—	—	—
2nd wk	17	2.3±2.0	169.2±6.2	107.4±3.3	63.1±6.6	7.6	5.2
4th wk	15	3.1±1.4	158.4±5.8	99.1±3.8	75.5±7.7	18.4	13.5
6th wk	15	4.1±2.0	156.3±6.4	101.5±3.7	76.0±8.2	20.5	11.1
8th wk	14	4.4±2.7	158.1±5.5	98.8±4.0	68.0±4.0	18.7	13.8
10th wk	10	5.5±3.0	159.0±5.9	98.3±3.4	69.7±3.5	17.8	14.3
12th wk	10	4.8±2.7	155.8±5.5	98.2±2.7	69.3±4.6	21.0	14.4

93.9mmHg를 나타냈고 병합치료군에 있어서는 doxazosin 투여 하기전에 180.4/111.1mmHg로 부터 doxazosin 투여 12주후에는 35.7/19.9mmHg가 감소된 144.7/91.2mmHg를 나타내었으며 신장기능 이상군에 있어서는 doxazosin 투여 하기전에 176.8/112.6mmHg로 부터 치료후 12주만에 21.0/14.4mmHg가 감소된 155.8/98.2mmHg의 혈압을 나타냈다.

일반적으로 세균 모두 2주 간격으로 관찰결과 4주째 가장 많은 감소를 보였고 6~8주만에는 약간 증가하는 듯 하다가 그이후 점진적으로 감소하는

추세를 보였다. 치료전과 12주만의 혈압의 차이가 통계적으로 유의한 수준인지를 검정한 결과 세균 모두 유의하였다($p<0.001$). 치료전후 맥박수는 큰 차이가 없었으며 차이가 통계학적으로 유의한 수준은 아니었다. Doxazosin 단독요법군에서의 혈압강화된 값인 24.4/15.3은 Rosenthal(1988a)⁹⁾의 20.4/15.6과 유사한 값이고 Rosenthal(1988b)¹¹⁾의 24.5/14.2에 비해도 약간 큰 값이다. 신장기능 이상군의 혈압강화된 값 21.0/14.4는 Rosenthal(1988 a,b)⁹⁾¹¹⁾의 doxazosin 단독요법에서 얻은 값과 유사한 값이고 Bartels 등(1988)¹²⁾의 신장기능 이상

군에서 14주간의 일일평균 9.8mg의 doxazosin으로 얻은 누운자세에서의 혈압강하 8.9/9.2에 비해 매우 큰 값이다.

Doxazosin 사용후 심장박동수에 별 변화가 없는 것은 Rosenthal(1988a,b)⁽⁹⁾⁽¹¹⁾의 보고와 같다.

5. 부작용

Doxazosin 사용에 의해 나타난 부작용은 조사 대상 환자 97명을 대상으로 연구되었다. Doxazosin을 투여 받은 후 발생하는 부작용을 호소한 환자는 전체 97명중 19명으로 19.6%였으며 특히 3명(3.1%)은 이들 부작용때문에 doxazosin을 더 이상 사용할 수 없었으며 이들은 시력장애, 어지럼증, 두통을 호소하였다. 가장 흔한 부작용은 어지럼증으로 11예(11.3%)에서 나타났고 시력장애 9예(9.3%), 두통 5예(5.2%)등이 뒤따랐으며 그 외에도 부종, 호흡곤란, 구강건조감 등을 호소하였다.

이들 부작용 발현율 19.6%는 Rosenthal⁽⁹⁾(1988a)가 보고한 31%와 Hogan⁽¹⁰⁾(1988)의 25%에 비해 약간 낮은 율이며 증상의 구성은 두통, 어지럼증으로 같았고 대부분 치료를 계속하면서 없어

지거나 참을만한 수준인 것도 같았다.

6. 지방대사의 변화

Doxazosin 단독치료군의 치료전후 지방대사 변화는 표8과 같다. 총 콜레스테롤은 치료전 161.7 mg/dl로부터 치료후 155.5mg/dl로 3.8% 감소되었으며 HDL 콜레스테롤은 치료전 48.0mg/dl로부터 치료후 50.2mg/dl로 4.6% 증가되었다. 총 콜레스테롤에 대한 HDL 비는 치료전 30%로부터 치료후 32%로 증가되었다. Triglyceride는 치료전 169.9mg/dl로부터 치료후 188.6mg/dl로 11.0%로 증가되었다. 그러나 이러한 변화는 모두 통계학적으로 유의한 수준이 아니었는데 검사가 시행된 표본건수가 적고 관찰기간이 12주로 비교적 짧았기 때문이 아닌가 사료된다.

병합치료군에서는 표9에서 보여준 바와 같이 총 콜레스테롤은 통계학적으로 유의한 수준이 아닌 감소, Triglyceride는 통계학적으로 유의한 수준의 감소가 되었고 총 콜레스테롤에 대한 HDL 콜레스테롤의 비는 치료전 30%로부터 치료후 23%로 감소되어 병합치료군에서의 HDL 콜레스테롤의 변화는 단독 치료군에서의 HDL 콜레스테롤의

Table 8. Lipid parameters of monotherapy group

Lipid fraction	N	Baseline (mg/dl)	Final (mg/dl)	Percent change from Baseline	P-value
Total cholesterol	11	161.7± 12.5	155.5± 10.2	-3.8	0.59
Triglycerides	10	169.9± 24.0	188.6± 21.3	11.0	0.29
HDL cholesterol	10	48.0± 3.1	50.2± 5.0	4.6	0.61
HDL/Total cholesterol	10	0.30	0.32	6.7	—

Table 9. Lipid parameters of combination therapy group

Lipid fraction	N	Baseline (mg/dl)	Final (mg/dl)	Percent change from baseline	P-value
Total cholesterol	16	204.1± 11.6	203.3± 9.4	- 0.4	0.93
Triglycerides	16	148.0± 19.3	213.6± 24.7	44.3	0.02
HDL cholesterol	14	60.7± 7.2	46.1± 1.6	-24.1	0.06
HDL/Total cholesterol	14	0.30	0.23	-23.3	—

Table 10. Lipid parameters of renal insufficiency patients group

Lipid fraction	N	Baseline (mg/dl)	Final (mg/dl)	Percent change from baseline	P-value
Total cholesterol	8	209.6± 17.3	199.4± 21.3	- 4.9	0.54
Triglycerides	8	165.9± 22.5	165.7± 24.8	- 0.1	0.99
HDL cholesterol	7	61.6± 6.7	48.0± 3.5	-22.1	0.04
HDL/Total cholesterol	7	0.29	0.24	-17.2	—

Table 11. Changes of blood chemicals

Chemicals	N	Baseline (mg/dl)	Final (mg/dl)	Percent change from baseline	P-value
Na	27	143.3±0.6	142.9±1.2	-0.3	0.82
K	27	4.4±0.2	4.2±0.1	-4.5	0.42
BUN	32	17.5±1.6	19.9±1.9	13.7	0.07
Creatinine	32	1.2±0.2	1.4±0.2	16.7	0.08
Uric acid	17	5.6±0.3	5.4±0.3	-3.5	0.61

변화와 반대현상을 보였다. 이는 병합치료군의 대부분에 있어서 이뇨제 또는 베타차단제 등을 치료제로 병용한 결과 나타난 현상으로 판단된다.

신장기능 이상군에서는 표 10에서 보여준 바와 같이 총 콜레스테롤 및 Triglycerides가 통계학적으로 유의하지 않는 수준의 감소, HDL 콜레스테롤이 통계학적으로 유의한 ($p<0.05$) 수준의 감소를 보였으며 총 콜레스테롤에 대한 HDL 콜레스테롤 비율 역시 치료전 29%에서 치료후 24%로 감소되었다. 신장기능 이상군 역시 치료제로 Doxazosin과 더불어 이뇨제 등을 병용한 환자가 많이 나타난 현상이라 사료된다.

7. 혈액화학검사치의 변화

Doxazosin 치료전후 Na, K, BUN, Creatinine, Uric Acid 등 혈액화학 검사치 변화는 표11과 같다. Na, K, BUN, Creatinine, Uric Acid 모두 Doxazosin 치료전후 통계학적으로 유의한 수준의 변화가 없었다. 이러한 결과는 Rosenthal⁹⁾(1988a), Hogen¹⁰⁾(1988)의 보고와 같다.

결 론

1988년 7월 1일 부터 1989년 12월 31일 기간중 doxazosin의 강압효과, 안정성, 지방대사에 미치는 영향을 구명키 위해 전주예수병원 내과 및 예수병원 부설 고산의원에 내원한 97명의 고혈압 환자를 doxazosin 단독치료한 49명, doxazosin과 이뇨제등 다른 강압제 병합 치료군 31명, Creatinine 2.5mg/dl-5.0mg/dl인 신장기능 이상군 17명으로 구분하여 doxazosin 치료전후 임상소견의 변화를 관찰한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 대상환자는 남자 37명(38.1%), 여자 60명(61.0%)이었고 평균연령은 54.1세 이었으며 세

관찰기간 연령, 성별, 평균체중, 평균신장간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

2) 대상환자 97명중 12주이상 치료를 지속한 환자는 47명(48.5%)이었고 50명(51.5%)이 치료도중 탈락되었는데 예수병원 내과진찰실에 내원한 환자의 67.8%가 중간 탈락된 데 비해 고산의원에서는 탈락율이 26.3%인 것을 볼 때 탈락의 주원인이 약제의 부작용 때문이라기 보다는 우리나라 고혈압 치료의 주요문제인 치료순응도의 문제라고 생각된다.

3) 12주까지 치료한 환자의 78.7%에서 혈압조절에 성공하였고 21.3%는 실패하였다. 최종 doxazosin 복용량의 평균치는 1일 4.4±0.4mg이었다. 관찰군 별로는 doxazosin 단독치료군 19명중 13명(68.4%)이 우수(DBP 90mmHg이하) 또는 유효(DBP 10mmHg 이상 감소)한 혈압강하효과를 일일 평균 4.8mg의 용량으로 얻었다. 다른 혈압강하제와 doxazosin을 병합 치료한 군은 일일 평균 3.9mg으로 18 환자중 100%인 전수에서 유효이상의 혈압강하효과를 보였다. 신장기능 이상군 10예에서는 일일평균 용량 4.6mg으로 6명(60.6%)이 우수한 혈압강하 효과를 보였고 나머지 4명(40.0%)에서는 혈압강하효과를 볼 수 없었다.

4) Doxazosin 투여후 혈압은 유의하게 하강하였으며 치료시작후 12주째 단독치료군에서는 평균일일용량 4.8±0.6mg으로 수축기혈압 24.4 mmHg, 이완기혈압 15.3mmHg이 하강하였고, 병합치료군에서는 평균일일용량 3.9±0.7mmg으로 수축기 35.7mmHg, 이완기 19.9mmHg의 혈압 강하효과를 보였고, 신장기능 이상군에서는 평균일일용량 4.6±0.8mg으로 수축기 21.0mmHg, 이완기 14.4mmHg의 혈압강하효과를 보였다.

5) Doxazosin사용에 의한 부작용은 전체 97명중 19.6%에 해당하는 19명이 부작용을 호소하였으며

이중 세명은 이로인해 doxazosin의 사용을 포기하였다. 가장 흔한 부작용은 어지럼증 11예(11.3%), 시력장애 9예(9.3%), 두통 5예(5.2%) 등등이었다.

6) 지방대사의 doxazosin 치료전후 변화를 관찰한 결과 doxazosin만의 단독 치료군에서는 치료후 치료전에 비해 총 콜레스테롤이 3.8% 감소하고 HDL 콜레스테롤이 4.6% 증가한데 반하여 doxazosin과 이노제등을 병용한 병합치료군에서는 총 콜레스테롤이 0.4% 감소, HDL 콜레스테롤이 24.1% 감소하였고 신장기능 이상군에서도 총 콜레스테롤 4.9% 감소, HDL 콜레스테롤 22.1% 감소가 관찰되었다. Triglyceride는 단독치료군에서 11% 증가, 병합치료군에서 44.3% 증가, 신장기능 이상군에서 0.1% 감소가 관찰되었다.

7) Na, K, BUN, Creatinine, Uric Acid 등 혈액화학 검사치는 doxazosin 치료전후에 유의한 차이가 없었다.

References

- 1) Stamler J : *Population studies*. In : Levy R, Rifkind BH, Dennis B, Ernst N. eds. *Nutrition, lipids and coronary heart disease*. New York : Raven Press, 26, 1979
- 2) Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results : *Reduction in incidence of coronary heart disease*. JAMA 1984 ; 251 : 351-64
- 3) 경제기획원조사통계국 : 사망원인통계연보, 경제기획원 서울, 1988
- 4) 김일순 · 박종구 · 오희철 : 강화군에서의 중풍 유행률, 발생률, 치명률 및 사망률. 한국역학회지 2(1) : 83-88, 1980
- 5) Schulte H, Assmann G : *Ergebnisse der "Prospective Cardiovascular Munster" (PROCAM)-Studie*. Sozial-Praventivmedizin 33 : 32-36, 1988
- 6) Stamler J, Wentworth D, Neaton J, Schoenberger JA : *for the MRFIT Research Group. Diabetes and risk of coronary, cardiovascular, and all causes mortality : findings for 356222 men screened by the Multiple Risk Factor Intervention Trial(MRFIT)*. Circulation 70(Suppl II) : 161, 1984
- 7) Pool JL : *Plasma lipid lowering effects of doxazosin, a new selective alpha 1 adrenergic inhibitor for systemic hypertension*. Am J Cardiol 59(14) : 46G-50 G, 1987
- 8) Frick MH, Cox DA, Himanen P, et al : *Serum lipid changes in an one-year, multicenter, double-blind comparison of doxazosin and atenold for mild to moderate essential hypertension*. Am J Cardiol 59 : 61G-67G, 1987
- 9) Rosenthal J : *Clinical experience with doxazosin in general medical practice*. Am Heart J 116(6) Suppl : 1748-1756, 1988a
- 10) Hogen ALCJ, Monnickendam J : *Doxazosin in the treatment of mild and moderate essential hypertension in general medical practice*. Am Heart J 116(6) Suppl : 1757-1762, 1988
- 11) Rosenthal J : *Control of coronary heart disease risk factors with doxazosin as monotherapy and in combination therapy*. Am Heart J 116(6) Suppl : 1763-1766, 1988b
- 12) Bartels ACC, de Vries MJM, Oe Lp, et al : *Doxazosin in the treatment of patients with mild or moderate hypertension and mild or moderate renal insufficiency*. Am Heart J 116(6) Suppl : 1772-1777, 1988