

조절되지 않는 고혈압 환자에서 Doxazosin GITS 추가요법의 효능과 안전성

성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 내과학교실, Doxazosin GITS 연구자모임
신 현 호

The Effectiveness and Safety of Doxazosin GITS in Hypertension when Added to non-Responders to Monotherapy

Hyun Ho Shin, MD

Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Doxazosin GITS Study Group,
Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Doxazosin GITS (Gastrointestinal Therapeutic System) greatly minimizes the need for titration by changing the drug-delivery rate and pharmacokinetic profile. No data are available on the safety and efficacy of Doxazosin GITS among Korean hypertensive patients. This study was designed to evaluate the effectiveness and safety of Doxazosin GITS as an add-on therapy, under standard usage conditions, through a multi center study in patients with hypertension. **Subjects and Methods** : A total of 595 hypertensive patients, not adequately controlled with a single agent, were enrolled into this study. The demographic profiles were gathered at the baseline, and the patients followed up at 4 and 8 week intervals for dose adjustment and for final assessment of the efficacy, respectively. The blood pressure, heart rate, fasting glucose and lipid profiles were assessed at each visit and any adverse events also observed. **Results** : A total of 595 patients, in whom Doxazosin GITS had been administered, and evaluated at least once according to its related parameters, were analyzed to assess its safety. Of the 595 patients 534 completed this study and fulfilled the requirements for the efficacy analysis. Eight weeks after treatment, the responders (BP<140/90 mmHg or BP<130/85 mmHg in patients with diabetes) were 68.5% of the total patients and 71.3% of the hypertensive patients without diabetes. The blood pressure was significantly improved, with a mean change from the baseline of $-18.9 \pm 19.5 / -10.6 \pm 11.8$ mmHg (mean \pm standard deviation expressed as SBP/DBP) ($p < 0.05$). In addition, Doxazosin GITS showed a change in the heart rate of -1.5 ± 6.8 bpm ($p < 0.05$), and brought favorable metabolic effects, such as improved glucose metabolism and reductions in the total cholesterol and triglyceride. A total of 18 adverse events were reported among the 595 patients (3.0%), with mild to moderate severity. **Conclusion** : Doxazosin GITS as an add-on therapy significantly improved the blood pressure and heart rate, with favorable metabolic effects. Doxazosin GITS could be a safe and effective drug for hypertension not adequately controlled with a single agent. (Korean Circulation J 2005;35:55-60)

KEY WORDS : Hypertension ; Doxazosin.

서론

고혈압은 뇌혈관과 심장혈관 등을 포함한 전신의 혈관에

동맥경화성 합병증을 일으킬 수 있으며, 현재 이에 의한 합병증이 점점 증가하고 있다. 고혈압 치료제는 이러한 고혈압에 의한 합병증과 사망률을 감소시키는데 효과적인 것으로 나

논문접수일 : 2004년 9월 1일

수정논문접수일 : 2004년 11월 8일

심사완료일 : 2004년 11월 19일

교신저자 : 신현호, 100-380 서울 중구 목정동 1-19 성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 내과학교실

전화 : (02) 2000-7245 · 전송 : (02) 2000-7147 · E-mail : hhshin@skku.edu

타났다.¹⁾

Quinazoline 유도체인 doxazosin mesylate는 고혈압환자에서 신경 절후 α_1 -adrenoceptor를 선택적으로 차단함으로써 혈압을 낮추는데 효과적이고 안전한 1일 1회 치료제이다. Doxazosin은 노르에피네프린의 혈관수축작용을 길항함으로써 심박동수나 심박출량에 영향을 주지 않으면서 전신 혈관저항을 감소시킨다. 선택적 α_1 -차단제들은 경도, 중등도의 고혈압 치료에 단독 또는 병합요법으로 우수한 효과를 보여왔다. 또한 doxazosin은 당 대사(glucose metabolism), 인슐린감수성(insulin sensitivity), 혈청지질성분(serum lipid profile), 좌심실 비대 등의 다른 심혈관계 위험인자에 유익하거나 무해한 영향을 가지는 것으로 나타난다.²⁾

그러나, doxazosin은 다른 α_1 -adrenoceptor 차단제와 마찬가지로, 적절한 치료용량을 찾기 위하여 여러 단계의 용량조절이 필요하다. 약동학적 특성을 개선하고 용량조절을 단순화하기 위하여 doxazosin mesylate의 서방형 gastrointestinal therapeutic system(GITS) 제형이 개발되어 약물 수송 속도를 정밀히 조절하고 1일 1회 4 mg의 초기 치료용량이 가능하게 되었다. Doxazosin GITS 제형은 12~16시간 동안 거의 일정한 속도로(apparent zero-order) doxazosin을 방출하여 24시간 투약간격을 통해 비교적 일정한 약물 혈장 농도를 유지하였다.^{3,4)} Doxazosin GITS는 고혈압 환자에 대한 여러 임상시험에서 위약보다 효과적이고 doxazosin 표준제형과 동등한 유효성을 나타내었다.⁵⁾

이 연구에서는 타 약제의 단독요법으로 충분히 조절되지 않는 고혈압 환자를 대상으로 doxazosin GITS를 병용요법으로 사용하여 그 유효성 및 안전성, 그리고 이에 영향을 미치는 요인들에 대한 데이터를 다기관을 통하여 수집하고, 이를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2002년 4월부터 2003년 12월까지 약 70개 종합병원 및 의원 외래를 방문한 환자 중 6~8주 이상 기존 단일약제에 반응하지 않는 고혈압 환자(수축기 혈압 140 mmHg 혹은 이완기 혈압 90 mmHg 이상, 당뇨병이 있는 고혈압 환자의 경우에는 수축기 혈압 130 mmHg 또는 이완기 혈압 85 mmHg 이상인 경우)를 대상으로 하였다. 쿠나졸린계 약물에 과민증 환자, 장 폐색 혹은 식도 폐색 병력이 있거나 위장관의 직경이 일정수준 감소된 환자, 상부요도의 울혈, 만성 요도감염 또는 방광결석을 동반한 전립선비대증 환자, 무뇨, 진행성 신부전 환자가 대상에서 제외되었다.

Table 1. Baseline characteristics of enrolled patients (n=595)

	N	Mean	SD	Range
Age (yrs)	594	58.5	12.1	19-90
Duration of HTN (months)	557	86.0	73.1	1-480
Weight (kg)	490	66.5	9.5	39.9-118
Height (cm)	477	165.3	7.6	144-185
SBP (mmHg)	594	156.6	18.8	100-230
DBP (mmHg)	594	95.3	10.7	60-130
Heart rate (bpm)	396	74.6	9.2	45-110
				N (%)
Sex	Male			403 (67.7)
	Female			192 (32.3)
	Menopause (Yes)			165 (27.7)
	Menopause (No)			27 (4.5)
Smoking	Smoker			120 (20.2)
	Ex-smoker			149 (25.0)
	Non-smoker			267 (44.9)
Family history of cardiovascular disease	Yes			26 (4.4)
	No			498 (83.7)
Medical conditions	No			327 (55.0)
	Yes			268 (45.0)
	Heart disease			91 (15.3)
	Stroke or transient ischemic attack			4 (0.7)
	Nephropathy			54 (9.1)
	Peripheral arterial disease			3 (0.3)
	Retinopathy			3 (0.5)
	DM			108 (18.2)
	Dyslipidemia			66 (11.1)
	Other			49 (8.2)
Concomitant medication (antihypertensive agent)	Beta blockers			197 (33.1)
	Loop diuretics			31 (5.2)
	Potassium-Sparing diuretics			3 (0.5)
	Thiazides and Related diuretics			74 (12.4)
	Adrenergic neuron blocking drugs			5 (0.8)
	Aldosterone antagonists			13 (2.2)
	Alpha blockers			16 (2.7)
	Angiotensin II receptor antagonists			139 (23.4)
	Angiotensin-Converting enzyme inhibitors			106 (17.8)
	Antihypertensive diuretic combinations			32 (5.4)
	Calcium-Channel blockers			328 (55.1)
	Vasodilators			4 (0.7)
	Other antihypertensive drugs			2 (0.3)
Initial dosage	2 mg			8 (1.3)
	4 mg			548 (92.1)
	8 mg			39 (6.6)

HTN: hypertension, DM: diabetes mellitus, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

방 법

연령, 유병기간, 심혈관계질환 가족력, 과거병력 및 현병력, 병용 약제 등에 대해서는 최초 방문시 증례 기록지를 이용하여 수집하였다.

고혈압에 대한 doxazosin GITS의 용법은 1일 1회 4 mg을 투여하였다. 4주 투여 후 환자의 반응에 따라 1일 최고 8 mg까지 증량하였다.

환자는 기초 방문 및 투여 4주째, 8주째의 평가방문을 포함하여 총 3회 이상 병원을 방문하도록 하였으며, 8주 이전에 투여 중단되는 경우 가능한 한 중도탈락의 타당한 이유를 조사하였다.

유효성 평가를 위한 항목으로 각 방문시 앉은 자세에서의 수축기/이완기 혈압, 심박수를 측정하였고, 공복시 혈당과 지질검사를 6주 이후에 시행하였다. 안전성 평가를 위해 신체기관, 질환/증후군별 이상반응 발현상황 및 기타 실험실 검사상의 이상조건을 관찰하였다.

통계 분석 방법

유효성 분석은 적어도 8주 이상 약물을 복용한 평가가능한 환자군에 대하여 paired *t*-test, two sample *t*-test을 실시하였다. 일차 유효성 평가는 치료목적⁶⁾(수축기/이완기 혈압 140/90 mmHg 미만, 당뇨병이 있는 고혈압 환자의 경우에는 수축기/이완기 혈압 130/85 mmHg 미만인 경우)을 달성한 환자의 비율로 하였다. 안전성 분석은 ITT(Intend to treatment)군으로 적어도 1회 이상 시험약물을 복용하고 1회 이상 관련변수에 대한 평가를 받은 군에서 실시하였다.

결 과

연구대상 환자의 특성 및 평가 대상

총 595명의 환자들이 본 조사를 위해 선정되었고 이 중 534명이 8주 이상 doxazosin GITS를 복용하고 베이스라인과 8주째인 2차 방문의 수축기/이완기 혈압을 측정하였다. 61명(10.3%)이 2차 방문을 종료하기 전에 중도 탈락되었으며, 중도 탈락 사유로는 결핵치로 인한 탈락이 52명(85.2%)으로 가장 많았으며, 추적조사 손실과 이상반응이 각각 4명(6.6%), 기타 환자의 임의로 투여 중단한 경우가

1명(1.6%)이었다.

환자들의 평균 연령은 58.5 ± 12.1 세, 고혈압의 유병기간은 86.0 ± 73.1 개월으로서 1~480개월의 다양한 기간이었다. 기타 등록된 환자들의 인구학적 특징은 Table 1에 제시된 바와 같다.

유효성 평가

본 연구에서 doxazosin GITS의 유효성을 평가하기 위하여 8주이상 약물을 복용하고 베이스라인과 8주째의 수축기/이완기 혈압을 측정된 534명에 대하여 유효성 분석을 실시하였다.

일차적으로, 치료목적(수축기/이완기 혈압 140/90 mmHg 미만, 당뇨병이 있는 고혈압 환자의 경우에는 수축기/이완기 혈압 130/85 mmHg 미만인 경우)을 달성한 환자의 비율을 분석하였다. 8주 치료 후 혈압이 수축기 140 mmHg, 이완기 90 mmHg 미만의 정상치로 감소된 환자의 비율은 68.5%(366/534)였으며, 동반질환으로 당뇨를 가지고 있지 않은 환자에서는 71.3%(310/435)로 나타났다(Fig. 1).

혈압과 심박수의 평균변화를 살펴보면, 수축기/이완기 혈압 및 심박수가 4주째에 각각 -14.2 ± 17.0 / -7.9 ± 10.2 mmHg와 -1.0 ± 6.4 bpm으로서 투여 4주째부터 통계적으로 유의한 감소를 나타냈다(Table 2)(Fig. 2).

공복시 혈당과 지질 검사 결과가 있는 환자에서 그 변화를 살펴보면, 투여 후 6주경에 공복시 혈당, 중성지방(triglyceride), 총 콜레스테롤(total cholesterol)이 모두 유의하게 감소된 것을 알 수 있었다(mean change; -12.2 ± 42.9

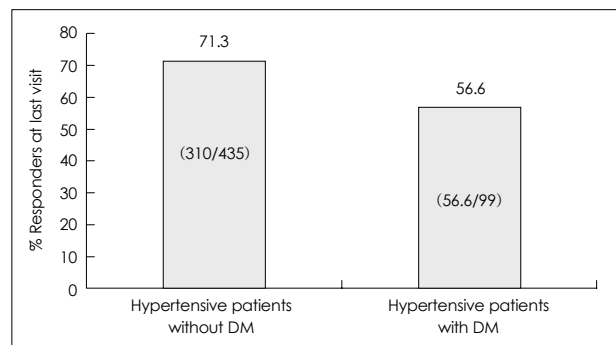


Fig. 1. Percentage of patients who achieved therapeutic objectives [BP<140/90 mmHg or BP<130/85 mmHg in patients with diabetes] (n=534).

Table 2. Mean change from baseline in the BP, heart rate after 4 and 8 weeks of treatment (n=534)

	Baseline		4wk		8wk
SBP (mmHg)	157.1±18.5	143.4±15.8	(-14.2±17.0)*	138.2±14.6	(-18.9±19.5)*
DBP (mmHg)	95.5±10.7	87.9±9.8	(-7.9±10.2)*	84.9±9.4	(-10.6±11.8)*
Heart rate (bpm)	74.8±9.0	73.8±8.0	(-1.0±6.4)*	73.3±7.6	(-1.5±6.8)*

Paired t-test compared with baseline data, *: $p < 0.05$. SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

mg/dL, -31.8 ± 91.4 mg/dL, -16.5 ± 43.3 mg/dL, $p < 0.05$, Table 3).

65세를 기준으로 연령별로 나누어 혈압의 변화에 미치는 나이의 영향을 살펴보면, 65세 이상군과 65세 미만군에서 모두 doxazosin GITS의 투약 전에 비해 유의하게 혈압이 감소되었으며($p < 0.01$), 연령에 따른 통계적 유의성은 없는 것으로 나타났다(Fig. 3).

기저질환으로 당뇨병을 동반한 환자와 동반하지 않은 환자를 나누어 혈압의 변화를 살펴보았으나, 당뇨병의 유무에 따른 차이는 없는 것으로 나타났다(Table 4). 그러나, 치료 목적을 달성한 반응군의 비율은 당뇨병을 동반하지 않은 환자에서 높은 경향을 나타내었다(Fig. 1).

병용한 강압제의 종류별로 doxazosin GITS의 병용효과를 분석해보면, 강압제의 종류에 관계없이 모두 유의한 혈압의 감소를 나타내었다(Fig. 4).

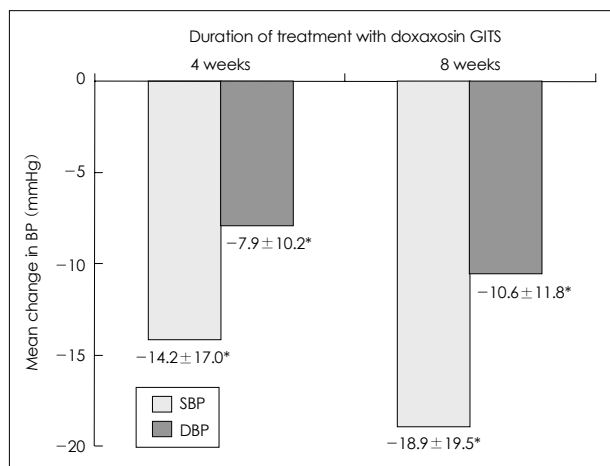


Fig. 2. Mean change from baseline in blood pressure after 4 and 8 weeks of treatment. *: $p < 0.01$ vs baseline.

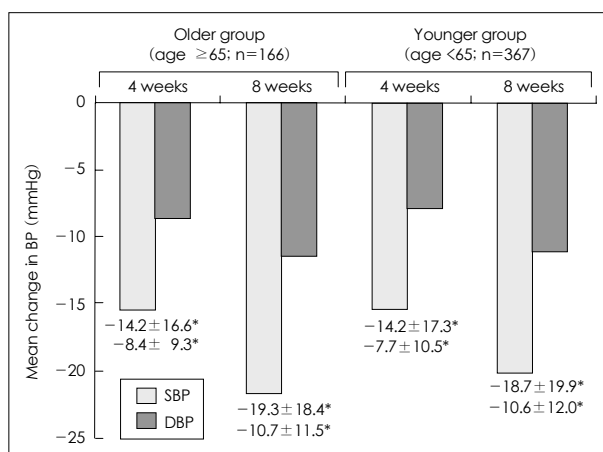


Fig. 3. Comparison of changes of BP between older group and younger group (n=533). *: $p < 0.01$ vs baseline, $p \geq 0.05$ between older and younger group.

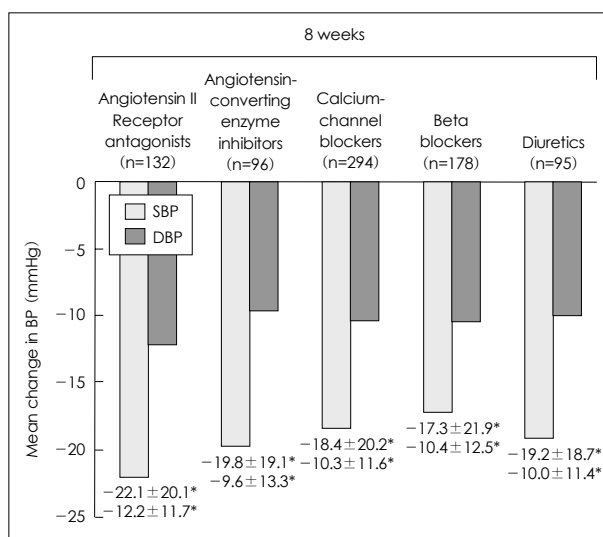


Fig. 4. Comparison of changes in BP by concomitant antihypertensive regimen. *: $p < 0.01$ vs baseline.

Table 3. Mean change from baseline in the fasting glucose and serum lipid level after 6 weeks of treatment

	n	Baseline	6wk
Fasting glucose (mg/dL)	72	127.2 ± 52.6	119.7 ± 29.9 ($-12.2 \pm 42.9^*$)
Triglyceride (mg/dL)	62	185.1 ± 94.3	158.8 ± 67.9 ($-31.8 \pm 91.4^*$)
Total cholesterol (mg/dL)	83	202.1 ± 45.7	185.9 ± 35.1 ($-16.5 \pm 43.3^*$)
HDL-cholesterol (mg/dL)	52	45.8 ± 11.8	44.2 ± 11.5 (-1.2 ± 8.9)

Paired t-test compared with baseline data, *: $p < 0.05$. HDL: high density lipoprotein

Table 4. Comparison of changes in BP, heart rate between with and without diabetes during the study

	With diabetes (n=99)			Without diabetes (n=435)		
	Baseline	4wk	8wk	Baseline	4wk	8wk
SBP (mmHg)	158.7 ± 18.8	145.7 ± 17.1 ($-13.4 \pm 18.2^*$)	139.5 ± 14.4 ($-19.2 \pm 19.0^*$)	156.7 ± 18.4	142.9 ± 15.5 ($-14.4 \pm 16.8^*$)	137.9 ± 14.6 ($-18.8 \pm 19.6^*$)
DBP (mmHg)	94.4 ± 11.1	86.9 ± 9.7 ($-8.0 \pm 9.2^*$)	83.8 ± 9.8 ($-10.6 \pm 11.6^*$)	95.7 ± 10.6	88.2 ± 9.8 ($-7.9 \pm 10.4^*$)	85.1 ± 9.3 ($-10.7 \pm 11.9^*$)
Heart rate (bpm)	76.1 ± 9.5	74.7 ± 8.9 ($-1.9 \pm 6.2^*$)	75.9 ± 8.9 (-0.3 ± 7.9)	74.5 ± 8.9	74.5 ± 8.9 ($-0.9 \pm 6.5^*$)	73.6 ± 7.7 ($-1.8 \pm 6.5^*$)

Paired t-test compared with baseline data, *: $p < 0.05$. SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure

Table 5. Incidence of adverse events in all patients enrolled (n=595)

Incidence of adverse events in all patients enrolled		
Events	N	(%)
Dizziness	4	0.7
Postural hypotension	3	0.5
Nausea	1	0.2
Elevated hepatic enzymes	1	0.2
Arrhythmia	1	0.2
Hypercholesterolemia	1	0.2
Hyperlipidemia	1	0.2
Asthenia	1	0.2
Abdominal pain	1	0.2
Hypertriglyceridemia	1	0.2
Urinary Incontinence	1	0.2
Palpitation	1	0.2
Hyperglycemia	1	0.2
Total	18	3.0
Incidence of adverse events related to treatment in all patients enrolled		
Events	N	(%)
Dizziness	4	0.7
Postural hypotension	3	0.5
Nausea	1	0.2
Arrhythmia	1	0.2
Asthenia	1	0.2
Urinary incontinence	1	0.2
Palpitation	1	0.2
Total	12	2.0

안전성 평가

총 595명의 환자 중에서 이상반응건수는 현훈(dizziness)의 발생이 4건(0.7%), 기립성 저혈압(postural hypotension)이 3건(0.5%) 등의 총 18건(3.0%)이 나타났다. 이중 약물과 관련된 이상반응은 12건으로 나타났다(Table 5). 이 중 이상반응으로 인한 약물사용 중단은 4건이었다.

고 찰

Doxazosin은 국내에 소개된지 9년이 지난 약품으로서 임상시험 및 오랜 임상경험을 가지고 있어 그 유효성 및 안전성이 널리 알려진 약물이다. 이어 약동학적 성질을 개선한 doxazosin GITS가 개발되어 국내에 도입되었으나 아직은 한국에서의 임상적 경험이 많이 축적되어 있지 않아 한국의 일상적인 의료환경하에서 임상경험을 관찰하고 축적할 필요성이 요구되고 있다.

이런 상황에서 본 연구가 계획, 실시되었으며, 총 889명의 환자에 대한 증례기록부가 종합병원 및 의원을 통해 수거되었으나, 데이터의 누락이나 대상환자에서 부적합 판정을 받은

경우 등을 제외하고 595명의 환자가 본 연구의 조사대상이 되었다.

이번 보고에서 8주까지의 추적관찰을 통해 나타난 고혈압환자에 대한 유효성은 외국의 기존 임상결과와 비교해볼 때 유사한 양상을 보였다.⁷⁾ 본 연구에서는 치료목적을 수축기/이완기 혈압 140/90 mmHg 미만, 당뇨병이 있는 고혈압 환자의 경우에는 수축기/이완기 혈압 130/85 mmHg 미만으로 하여, 환자의 반응율을 계산한 결과 68.5%의 반응율을 보였으며, Os 등⁸⁾은 치료목적을 좌위 이완기 혈압 90 mmHg 미만 또는 베이스라인에서 10 mmHg 감소로 했을 때, doxazosin GITS 12주 투여 후 64.1%의 반응율을 나타냈다. 치료목적의 기준이 다르고 투여기간이 달라 절대 비교는 할 수 없으나, 해외의 연구결과와 국내환자에서의 유효성이 유사한 양상으로 나타난다는 것은 알 수 있었다. 또한 포도당 대사 및 지질대사에서도 doxazosin GITS의 유효성이 나타나 대사장애가 있는 고혈압 환자의 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있었다. 그러나, 본 연구는 일상 치료환경하에서 관찰한 것으로, 당뇨병 및 고지혈증을 동반한 환자에게 혈당강하제나 지질개선제의 병용투여에 의한 가능성을 배제할 수 없기 때문에, 이는 향후 연구를 통해 확인해 볼 필요가 있을 것이다.

안전성 측면에 있어서, 본 조사에서 보고된 이상반응 발생률이 3.0%(18건/595명)로서 그 빈도가 낮은 양상으로 생각되는데, 이것은 치료를 위하여 내원하였고 임상시험이 아닌 일상 치료환경에서 환자들의 이상반응 호소가 현저히 낮은데 기인한 것으로 생각된다.

이번 보고는 doxazosin GITS의 8주 투여 결과를 가지고 분석한 것으로서 좀 더 확실한 유효성, 안전성 분석을 시행하기 위해 6개월 이상의 추적 조사가 요구된다고 할 수 있겠다. 향후 지속적인 추적관찰을 통해 한국의 일상적인 의료환경하에서 doxazosin GITS의 유효성 및 안전성 결과를 축적하고 보고하는 것이 필요하겠다.

요 약

배경 및 목적 :

Doxaxozin은 신경절후 α_1 -adrenoceptor를 선택적으로 차단함으로써 심박동수나 심박출량에 영향을 주지 않으면서 전신 혈관저항을 감소시킨다. Doxazosin GITS는 doxazosin 표준제형의 약물동력학적 특성을 효율적으로 개선한 제품으로서, 본 연구에서는 일상적인 한국의 의료 환경하에서 단일제제로 치료반응이 충분치 않은 고혈압 환자에 대하여 병용요법으로 투여한 후 그 유효성 및 안전성을 분석하고자 하

였다.

방 법 :

6~8주 이상 단독요법으로 충분히 조절되지 않는 고혈압 환자 595명의 환자가 본 연구에 등록되었다. 약물투여 전 및 투여후 4주, 8주에 병원을 방문하여 기초검사 및 유효성, 안전성 평가를 받았다. 혈압, 심박수, 공복시 혈당, 지질검사 등을 시행하였으며, 이상반응 발생여부에 대하여 관찰하였다.

결 과 :

595명이 안전성 평가를 위한 대상이 되었으며, 8주까지 약물을 복용하고 혈압을 측정한 534명이 유효성평가를 위한 대상이 되었다. 치료목적을 수축기/이완기 혈압140/90 mmHg 미만, 당뇨병이 있는 고혈압 환자의 경우에는 수축기/이완기 혈압 130/85 mmHg 미만으로 한 결과, 반응군의 비율은 68.5%이었으며 당뇨병을 동반하지 않은 환자에서는 71.3%를 나타내었다. 투여 후 8주에 관찰한 혈압 및 심박수 모두 유의하게 개선되었으며, 당 대사 및 지질대사에도 유의한 변화가 관찰되었다. 이상반응은 595명의 환자에서 18건(3.0%)가 보고되었으며 증상은 대부분 경증으로 나타났으며, 투약 중단한 환자는 4명이었다.

결 론 :

Doxazosin GITS는 단일제제로 충분히 조절되지 않는 한국인 고혈압환자에서 유효 반응율을 보였으며, 내약성이 양호하였다. 일상적인 임상적 환경 하에서 실시된 이번 연구의 결과로 doxazosin GITS가 한국의 고혈압 환자에서 연령이나 당뇨병 동반의 유무에 상관없이, 어느 종류의 혈압강화약제에도 추가적으로 사용하였을 때 효과적이며 안전함을 확인하였다.

중심 단어 : 고혈압 ; Doxazosin.

■ 감사문

본 연구에 참여해 주신 선생님들께 감사드립니다.

연구참여자 명단 및 소속(가나다 순) : 감복규(감내과의원), 강홍선

(경희대병원), 김만호(서울대병원), 김선태(김선태 내과), 김선화(샘터의원), 김성기(김성기내과), 김수경(한솔내과), 김순길(한양의대 구리병원), 김승정(일산병원), 김 원(전북대병원), 김진민(김진민내과), 김학현(김학현내과), 노승현(인제의대 일산백병원), 박기서(박기서내과), 박수길(울산의대 서울아산병원), 박용일(용내과), 박태근(박내과의원), 박학천(홍천아산병원), 박한철(박한철내과), 배선우(배내과), 배장호(건양대병원), 서정기(인하대병원), 손경락(손경락내과), 신동구(영남대병원), 신현호(성균관의대 삼성제일병원), 안경주(한일병원), 오동주(고려의대 구로병원), 온영근(순천향대병원), 유덕기(유덕기내과), 유석환(유석환내과), 윤기석(한사랑가정의원), 윤기현(윤내과), 이건주(인제의대 상계백병원), 이명용(단국대병원), 이석제(이석제내과), 이준우(샘내과), 전용덕(국립의료원), 정경태(을지대병원), 정익모(이화의대 동대문병원), 정홍수(정홍수내과), 조상기(광주기독병원), 조호준(조호준내과), 최재웅(울지병원), 황성욱(연원푸른의원) 외 총 64분. 한국화이자제약의 지원과 협조에 감사드립니다.

REFERENCES

- 1) American Heart Association. *Heart and stroke statistical update. Dallas: American Heart Association; 1997.*
- 2) Young RA, Brogden RN. *Doxazosin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in mild to moderate hypertension. Drugs 1988;35:525-41.*
- 3) Andersen M, Dahlstrand C, Høye K. *Double-blind trial of the efficacy and tolerability of doxazosin gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard, and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2000;38:400-9.*
- 4) Vashi V. *Effects of age, gender and food on the pharmacokinetics of a controlled-release doxazosin gastrointestinal therapeutic system. J Hypertens 1998;16 (Suppl 2):2112.*
- 5) Cases A. *Doxazosin in a gastrointestinal therapeutic system formulation. Drugs Today 2000;36:679-88.*
- 6) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. *The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (The JNC 7 report). JAMA 2003;289:2560-72.*
- 7) Anegón M, Jimenez R, Esteban J. *Postmarketing surveillance study to evaluate the effectiveness and safety of doxazosin gastrointestinal therapeutic system (GITS) in hypertensive patients previously treated with doxazosin tablets. Am J Hypertens 2001;14: A101.*
- 8) Os I, Stokke HP. *Effects of doxazosin in the gastrointestinal therapeutic system formulation versus doxazosin standard and placebo in mild-to moderate hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1999;33: 791-7.*