

本態性高血壓에서 Minizide의 降壓效果에 關한 臨床的 觀察

延世大學校 醫科大學 內科學教室

金 顯 承

= ABSTRACT =

Clinical Study on Antihypertensive Effect of Minizide (Prazosin Hydrochloride and Polythiazide)

Hyun-Seung Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, Yonsei University, College of Medicine,
Seoul, Korea*

The antihypertensive effect of Minizide (0.5mg prazosin hydrochloride and 0.25 mg polythiazide per tablet) was evaluated in 30 patients with essential hypertension with a dosage of one tablet a day for four weeks.

The results were as follows:

- 1) Of 30 patients treated with Minizide, 21 patients (70.0%) achieved normalization of blood pressure and 5 patients (16.7%) had good response.
- 2) Mean drop in systolic and diastolic pressure were 29.0mmHg and 15.9mmHg respectively in supine position ($P < 0.005$).
- 3) Mean drop in systolic and diastolic pressure were 28.5mmHg and 16.2mmHg respectively in sitting position ($P < 0.005$).
- 4) In 14 patients (46.7%) among 30 patients treated with Minizide adverse reactions developed. The most frequent one was postural dizziness (23.3%).
- 5) Most adverse reactions were transient and tolerable. However, in three patients (two patients with postural dizziness and one patient with dry mouth) the medication was stopped due to adverse reactions.

緒 論

고혈압은 오늘날 선진국의 성인가운데 매우 흔한 질환으로서 사망이나 불구의 큰 원인의 되고 있으며¹⁾, 한국에서도 악성종양, 당뇨병과 함께 3대 성인병의 하나로

되어있다^{2,3)}. 고혈압은 우리나라에서도 경제발전과 생활의 향상, 기타 일상생활양식의 변화로 인해 근래에 점증하고 있으며^{2,3)}, 이는 또 협심증과 같은 관상동맥질환의 중요한 위험인자가 되고 있다¹⁾.

고혈압의 치료에는 환경의 개선, 식이요법 그리고 약물요법등이 있으며 치료약물로 수 많은 약제들이 개발되

어 있고 이들 약물은 각각 장단점을 갖고 있다. 대부분의 혈압강화제는 장기간 사용하게 되며, 한가지 약제보다는 복합제제로 사용되는 예가 많다.

Prazosin은 α_1 선택성 차단제로서⁴⁾ 1974년에 우리나라에 소개 되었고 미국에서는 1976년부터 사용된 약물로서 혈관의 저항을 낮추어 준다⁴⁾. 그러나 다른 혈관확장제에서 보이는 reflex sympathetic activity가 거의 없어 심박출량과 맥박수에는 별 변화를 일으키지 않는다⁵⁾. 주된 부작용으로는 어지럼증과 기립성저혈압이 있으며 그 외에 두통, 무력증등이 있으나 비교적 경미하여 투약을 중단해야 하는 경우는 드물다⁴⁻⁷⁾.

저자는 본태성고혈압의 치료에 prazosin과 polythiazide의 복합제제인 Minizide를 사용하여 그의 降壓 효과와 부작용을 조사하였기에 그 결과를 보고하는 바이다.

研究對象 및 方法

1983년 9월부터 1984년 3월까지 연세대학교 의과대학 영동 세브란스병원 내과 외래에서 진료 받은 환자중 본태성고혈압환자 30명을 대상으로 택하였으며 아직까지 혈압강화제를 사용하지 않았거나 또는 다른 혈압강화제를 복용하였다라도 적어도 최근 7일 이상 아무 혈압강화제를 복용하지 않은 환자를 대상으로 하였다. 이들 대상 환자의 연령과 성별분포는 Table 1과 같다.

투여약물은 Minizide(1정에 prazosin 0.5mg과 polythiazide 0.25 mg 포함)로 하루에 1알씩 복용케하여 2주간격으로 앉은자세와 누운자세에서 혈압을 측정하여 그 효과를 관찰하였다. 관찰기간중에 강압효과가 뚜렷하지 못하였다해도 타혈압강화제를 추가 사용하지 않았다.

研究成績

Minizide를 1일 1정씩 4주일간 투여한 후 대상환자에서의 강압효과는 Table 2에서와 같다. 누운자세(臥位, supine position)에서 치료전의 평균 수축기혈압은 177.4mm Hg, 치료후의 평균 수축기혈압은 148.4 mm Hg로 29.0 mm Hg가 降壓되어 치료전에 비해 16.3%가 降下되었고, 이완기혈압에 있어서는 치료전에 평균 104.7 mm Hg였던 것이 치료후에는 88.8 mm Hg로 되어 15.9 mm Hg가 강압되어서 치료전에 비해 15.2%가 강하되었다. 한편 앉은자세(坐位, sitting position)에서는 치료전의 평균 수축기혈압이 171.0 mm Hg, 치료후는 142.5

Table 1. Age and sex distribution

Age (Yrs)	Male	Female	Total (%)
21-30	1	—	1 (3.3%)
31-40	2	—	2 (6.7%)
41-50	2	2	4 (13.3%)
51-60	2	8	10 (33.3%)
61-70	2	9	11 (36.7%)
71-80	2	—	2 (6.7%)
Total	11(36.7%)	19(63.3%)	30(100.0%)

Table 2. Average blood pressure changes (n=30)

	Supine	Sitting
Baseline	177.4 / 104.7	171.0 / 104.9
Final	148.4 / 88.8	142.5 / 88.7
Reduction	29.0 / 15.9	28.5 / 16.2
% reduction	16.3% / 15.2%	16.7% / 15.4%

mm Hg로 되어 28.5 mm Hg가 낮아져 치료전에 비해 16.7%의 降壓효과를 보였고, 이완기혈압은 104.9 mm Hg에서 88.7 mm Hg로 내려가 15.4%의 혈압강하를 보여 각각 유의한 降壓효과를 보였다. 그러나 臥位와 坐位와의 사이에는 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

고혈압을 그 정도에 따라 다음과 같이 3등급으로 나누었다. 즉 이완기혈압이 91-100 mm Hg일때 경증, 101-115 mm Hg일때 중등도, 그리고 115 mm Hg를 넘을 때에 중증의 고혈압이라 하였는데 이들 세 등급 환자들에서 Minizide의 치료결과 Table 3에서와 같다. 여기서 호전되었다고 하는 것은 아래에 있는 판정기준의 저효와 유효를 말한 것이다.

치료결과와 판정기준으로는 ;

著 効(Normalization)—누운자세에서 이완기혈압이 90 mm Hg 이하로 내려갔을때.

有 効(Good response)—누운자세에서 이완기혈압이 100 mm Hg 이하로 내려가고, 투약전에 비해 이완기혈압이 10 mm Hg 이상 강하 되었을 때.

輕 効(Fair)—누운자세에서 이완기혈압이 100 mm Hg를 넘거나, 투약전에 비해 5 mm Hg 이상, 10 mm Hg 미만 강하되었을때.

한편 30명의 대상환자중 Minizide의 치료효과를 위

Table 3. Patient experiencing improvement

Baseline hypertension severity	No. of cases	No. of improved(%)
Mild(Diastolic pr. 91—100mm Hg)	12	10 (83.3)
Moderate(Diastolic pr. 101—115mm Hg)	17	15 (88.2)
Severe(Diastolic pr. > 115mm Hg)	1	1 (100.0)
Total	30	26 (86.7)

Table 4. Results of treatment with Minizide

Results	No. of cases(%)
Normalization	21 (70.0)
Good response	5 (16.7)
Fair	0
Failure	4 (13.3)
Total	30(100.0%)

Table 5. Adverse reactions

Adverse reactions	No. of cases(%)
Postural dizziness	7 (23.3)
Headache	5 (16.7)
Dry mouth	2 (6.7)
Constipation	2 (6.7)
Weakness	2 (6.7)
Drowsiness	1 (3.3)
Arrhythmia (Rare pvc)	1 (3.3)

의 판정기준에 맞춰 결과를 분석하면 Table 4 에서와 같다. 즉 대상환자의 70%인 21명에서 정상혈압(normalization)으로 降壓되었고, 5명(16.7%)에서는 good response(有効)를 보였고 4명(13.3%)에서 無効를 보여서, 총 30명중 26명 즉 86.7%에서 좋은 효과를 보였다. Minizide 투약 2주일후에는 著効 13명, 有効 9명으로 22명 즉 73.3%에서 좋은 결과를 나타내었고 輕効가 2명 그리고 無効가 6명이었다. 이 6명의 無効群에서 1명은 투약 4주후에 著効를 보였고 그리고 다른 1명은 有効를 보였다.

본 연구의 대상환자중에 4주만에 걸친 Minizide의 투약기간중에 14명(46.7%)에서 부작용이 발생되었으며 이들을 부작용 증세별로 나누어 보면 Table 5와 같다. 즉 기립성현기증이 가장 많이 나타나 7명(23.3%)에서 있

었고, 그 다음이 두통으로서 5명(16.7%)에서 나타났다. 대부분의 부작용은 투약 10일부터 15일사이에 발생되었으며, 대개 일과성(一過性)이며 輕症이어서 투약을 중단할 정도는 아니었으나 3례에서는 부작용이 심하여 투약을 중단하였다. 이들 3례에서는 부작용이 심하기는 하였으나 혈압강화효과는 좋았다.

효과가 없었던 4례중 case 1과 case 2는 4주간 1일 1정씩 투여하였을때는 약효가 없었으나 4주후 2주간 1일 2정씩 증량하여 투여한 후에는 약효가 有効(good response)로 나타났으며, case 3은 당뇨병이 병발되어 있는 환자로서 1일 1정으로 투여하던중 기립성현기증(postural dizziness)이 나타나 더 이상의 증량이 불가능하였던 예이며, case 4는 처음부터 1일 2정씩 투여하였던 환자인데 4주간의 치료에도 효과가 전혀없어 다른종류의 약물로 대체 치료하여 호전된 예이다.

考 察

Minizide는 prazosin과 polythiazide의 복합제로서 Minizide 1정에는 0.5mg의 prazosin과 0.25mg의 polythiazide가 함유되어 있다.

Prazosin은 선택적인 alpha-1 adrenergic antagonist로서 고혈압의 치료에 이용되며 또한 울혈성심부전증에도 사용된다⁴⁾⁸⁾⁹⁾. 이것은 단독투여나 또는 다른 혈압강화제와의 병용으로도 쓰이고 또 경증, 중등도 그리고重症의 고혈압환자 모두에게 효과가 있다. Non-subtype-selective alpha-adrenergic antagonist나 direct-acting vasodilator와는 달리 prazosin의 강압작용에는 심박동수나 plasma renin activity나 혈청내 norepinephrine의 농도의 변화가 거의 동반되지 않았다. 따라서 hydralazine이나 minoxidil과 같은 다른 혈관확장제는 betaadrenergic blockade와 함께 사용되지만 prazosin은 beta-adrenergic blockade 없이도 사용이 가능하나⁴⁾⁷⁾.

Alpha-adrenergic receptor는 alpha-1과 alpha-2의 두 subtype으로 구분되는데 alpha-1 receptor는

vascular postsynaptic receptor이다. Prazosin은 α -1 adrenergic receptor에 선택적으로 작용하여 α -1 receptor의 뒤(distal)에 있는 혈관내 smooth muscle에 직접영향을 주어 혈관을 확장시켜서 혈압을 낮추어 준다⁴⁾⁸⁾⁹⁾.

Prazosin은 경구투여 후 소화기에서 흡수가 잘 되어 2-3시간만에 최고의 혈중 농도에 도달하고, 간에서 conjugation에 의해 대사되어 흡수된 약물의 약 90%가 담즙을 통해 대변으로 배설된다⁹⁾. 이 약물은 신장기능이 정상인 고혈압환자에서는 신장기능에 영향을 주지 않고¹⁰⁾, 신부전증이 있는 고혈압환자에서도 glomerular filtration rate이 변화가 없던지 또는 증가한다¹¹⁾. 그러므로 신장질환이 있는 고혈압환자에서도 사용이 가능하며, 간질환이 있는 환자에서는 prazosin의 용량을 잘 조절하여야 한다⁹⁾. 한편 prazosin을 장기간 사용하여도 혈압강화효과가 감소된다는 증거는 없었다¹²⁾¹³⁾. 그러나 이 prazosin은 수분축적(fluid retention)을 일으키기 때문에 이뇨제와 같이 사용하여 그것을 예방할 수도 있다. 그리고 또한 이뇨제와 함께 사용하므로 prazosin의 강압효과를 증대시킬수 있다⁴⁾. 그러므로 prazosin과 이뇨제(polythiazide)의 복합제제인 Minizide는 임상에서 이용하기에 편리하도록 제조되었다고 할 수 있다.

Hayes 등⁵⁾은 50명의 고혈압환자에게 prazosin을 투여한 결과 38명(76%)에서 만족스러운 결과를 얻었고 이들 대상환자들의 혈압변화를 보면, 수축기혈압은 치료전에 184mm Hg 인 것이 prazosin 투약후에 153mm Hg로 31mm Hg (16.8%)가 강하되었고, 이완기혈압은 120mm Hg에서 100mm Hg로 20mm Hg(16.7%)가 강하되었다. 본 저자의 연구에서는 30명의 대상환자중에 Minizide로 치료한 후 21명(70%)에서 著効(normalization)하였고, 5명(16.7%)에서 有効(good response)하여 모두 26명 즉 86.7%에서 만족할만한 강압효과를 보였는데 이는 Gordon과 Woeltjen 등⁸⁾이 조사한 short-term study의 결과 즉 Minizide 치료후 66%에서 著効(normalization)을 보인 결과와 유사하다. 금번의 본 연구에서 Minizide의 투여후 臥位에서 수축기혈압은 29.0 mmHg (16.3%), 이완기혈압은 15.9 mm Hg (15.2%) 강압되었고, 坐位에서는 수축기혈압이 28.5 mmHg (16.7%), 이완기혈압이 16.2 mm Hg (15.4%) 降壓되어서 臥位와 坐位와의 강압효과에는 유의한 차이는 없었는데 이는 Hua 등의 결과와 유사하다⁶⁾. 또한 본 연구에서의 수축기나 이완기의 강압율(약 15-17%)은 Hayes 등⁵⁾의 강압율(수

축기 16.8%, 이완기 16.7%)과 비슷하며 Gordon 등⁸⁾의 결과 즉 臥位에서 수축기 14%, 이완기 17%, 立位에서 수축기 16%, 이완기 17%의 降壓率과 유사한 결과이다.

Prazosin의 주된 부작용은 postural hypotension(기립성저혈압)이다⁴⁾⁹⁾¹⁴⁾. 이 기립성 저혈압은 prazosin을 처음 투여할 때에 주로 심하게 나타나고 syncope까지 초래하기도 한다. 이런 현상은 소위 "first dose phenomenon" 이라고도 한다. 이런 기립성저혈압은 투여용량에 관계가 있다¹⁴⁻¹⁶⁾. Semplicini 등¹⁴⁾에 따르면 74명의 고혈압환자에서 2mg의 prazosin으로 치료를 시작하였을 때 2명에서 syncope가 생겼고 10명에서 기립성저혈압에 의한 증상이 있었다. 그러나 prazosin 투여를 중단하고 3주후에 위에서 기립성저혈압의 증상을 보였던 12명에서 prazosin을 0.5mg 씩으로 재차 투여하였더니 syncope는 한명도 안 생겼고 단지 2명에서 가벼운 현기증이 있었다. 기립성저혈압은 이뇨제를 쓴 환자에서 흔히 일어난다. 이는 이뇨제로 인해 혈액량이 감소되었기 때문이다. 그러므로 이뇨제를 써온 환자에서는 prazosin을 주기전에 volume expansion을 해주어 기립성저혈압을 예방할 수 있다. 또는 prazosin에 의한 기립성저혈압을 예방하기 위해서는 prazosin을 처음 투여하기 전날과 당일 이뇨제의 투여를 중단하고, 첫번째 prazosin의 투여를 취침직전에 하고, 그리고 0.5mg 또는 1mg의 소량으로부터 약물투여를 시작하여 이 부작용을 예방하기도 한다¹³⁾. Prazosin의 그 외의 부작용으로 두통, 졸음, 구강건조, 코막힘, 신경예민증, 우울증, 변비, 설사, 피부반점등이 있으나 이들은 모두 경미하다¹³⁾. 본 연구에서는 30명중 14명(46.7%)에서 부작용을 보였고 기립성어지럼증이 가장 많아 7명(23.3%)에서 있었고 그 다음이 두통으로 5명(16.7%)에서 나타났다. 한편 Semplicini 등¹⁴⁾의 연구에서는 기립성저혈압에 의한 증상이 16.2%였고, Gordon 등⁸⁾의 조사에 의하면 기립성어지럼증이 12.5%, 두통이 9.3%에서 있었다. Hayes 등⁵⁾에 의하면 50명중 38%에서 부작용이 발생되었으며 3례(6%)에서는 부작용이 심하여 투약을 중단하였고, 13명(26%)에서 기립성저혈압에 의한 증상이 나타났다. 저자의 본 연구에서는, 3례에서는 부작용이 심하여 조사기간중에 투약을 중단하였으나 나머지 환자에서는 부작용이 없거나 경미하고 一過性이어서 약물복용을 계속할 수 있었다.

結 論

Prazosin 과 polythiazide 의 복합제인 Minizide 는 경증과 중등도 그리고 중증고혈압의 치료에 효과가 있으며 특히 신부전증이 동반된 고혈압환자에서도 有效하며 prazosin 과 polythiazide 각각 고유의 약리작용이 서로 보완하여 비교적 소량으로도 필요한 降壓效果를 얻을수 있었다. Prazosin 의 주된 부작용은 기립성저혈압으로 이것은 처음 투여용량의 조절과 투여방법의 조절로 그 예방이 가능하며, 그외의 부작용은 비교적 輕하여 계속투약에 지장을 주지 않았다.

REFERENCES

- 1) Kaplan NM : *Systemic hypertension : Mechanisms and diagnosis*, In *heart disease*, Braunwald E. 2nd Ed. p. 849, Philadelphia, WB Saunders Co 1984
- 2) 보건사회부 : 성인병 실태 조사연구 보고서, 1980. 1
- 3) 차철환 : 평균 수명과 환경 개선. 대한의학협회지 28 (1) : 26, 1985
- 4) Colucci WS : *Alpha -adrenergic receptor blockade with prazosin : consideration of hypertension, heart failure, and potential new applications*. *Ann Intern Med* 97 : 67, 1982
- 5) Hayes JM, Graham RM, O'Connell BP, Muir MR, Speers E and Humphery TJ : *Experience with prazosin in the treatment of patients with severe hypertension*. *Med J Aust* 1 : 562, 1976
- 6) Hua ASP, MacDonald IM, Myers JB and Kincaid-Smith P : *Studies with prazosin - A new effective hypotensive agent. I. open clinical study of prazosin in combination with other antihypertensive agents*. *Med J Aust* 1 : 559, 1976
- 7) Hua ASP, MacDonald IM, Myers JB, Fang P and Kincaid-Smith P : *Studies with prazosin - A new effective hypotensive agent. II. Two doubleblind cross-over studies comparing the effects of prazosin and hydralazine*. *Med J Aust* 2 : 5, 1977
- 8) Gordon AJ and Woeltjen AE : *Treatment of essential hypertension with single daily doses of prazosin - polythiazide combination : A multicentre study with Minizide*. *J Int Med Res* 9 : 303, 1981
- 9) McMahon FG : *Alpha -adrenergic blocking agents*, In *Management of essential hypertension*. 2nd Ed. p. 339, Futura Co 1984
- 10) Koshy MC, Mickley D, Bourgnie J and Blaufox MD : *Physiologic evaluation of a new anti-hypertensive agent : Prazosin HCL*. *Circulation* 55 : 533, 1977
- 11) Curtis JR and Bateman FJA : *Use of prazosin in management of hypertension in patients with chronic renal failure and in renal transplant recipients*. *Br Med J* 4 : 432, 1975
- 12) Stokes GS, Gain JM, Mahony JF, Raftos J and Stewart JH : *Long-term use of prazosin in combination or alone for treating hypertension*. *Med J Aust* 2 : 13, 1977
- 13) Fauchald P, Helgeland A and Storm-Mathiasen H : *Treatment of hypertension with prazosin. An open study in general practice*. In : Rawlins MD, Geyer G and Bleifeld W, eds. *European Prazosin Symposium*. Amsterdam: Excerpta Medica 85, 1979
- 14) Semplicini A, Pessina AC, Palatini P, Hlede M and DalPalo C : *Orthostatic hypotension after the first administration of prazosin in hypertensive patients : Role of plasma volume*. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 8 : 1, 1981
- 15) Rosendorff C : *Prazosin : Severe side effects are dose-dependent*. *Br Med J* 2 : 508, 1976
- 16) Stokes GS, Graham RM, Gain JM and Davis PR : *Influence of dosage and dietary sodium on the first-dose effects of prazosin*. *Br Med J* 1 : 1507, 1977