

Bunazosin(Detantol®)의 强壓效果에 關한 臨床的 研究

全南大學校 醫科大學 內科學教室

姜貞埰 · 朴鍾春 · 趙廷琯 · 丁明鎬 · 朴贊馨 · 吉光埰

= Abstract =

A Clinical Study on the Hypotensive Effect of Bunazosin(Dentantol®)

JC Kang, M.D., JC Park, M.D., JC Cho, M.D.,

MH Jeong, M.D., CH Park, M.D., GC Gill, M.D.

Department of Cardiovascular Medicine, Chonnam University Hospital

To evaluate the hypotensive effect and clinical safety of the new α -receptor blocking agent bunazosin, 34 hypertensive patients with or without associated complications were studied, 17 patients with bunazosin only and the other 17 with other drugs combined. Twenty nine out of 34 patients have finished the 12 weeks trial(15 with single drug and 14 with combined drug regimen).

Among 15 single drug patients the systolic blood pressure was markedly lowered(30mmHg or more) in 6(40%), lowered(29~20mmHg) in 3(20%), the diastolic pressure was markedly lowered(15mmHg or more) in 5(33%), lowered(14~10mmHg) in 4(27%). In 9 patients to whom bunazosin was added because β -blockers with or without diuretics had not been acceptably effective, systolic blood diastolic blood pressure was markedly lowered in 6 and lowered in another. 1. Among 29 patients who have finished the 12 weeks trial systolic blood pressure was markedly lowered in 13(45%), lowered in another 6(21%). In 16 patients among 29 both systolic and diastolic blood pressures were markedly lowered or lowered comprising the effective lowering 55% of cases.

Subjective symptoms were much improved in 11, improved in 15, unchanged in 2, slightly worsened in 2 cases, and 4 out of 5 cases who were free of subjective symptoms have stayed free of symptoms. Suggestive side effects were 1 fatigue, 1 stuff nose, 1 constipation, and 1 chest pain, all of which were transitory and subsided by decreasing the dose or stopping the drug.

There have been no discernible tolerance or side effects in 14 cases who have been treated for 6 months or more up to 16 months.

Above results suggested that bunazosin is effective and safe hypotensive agent as a single or combined drug regimen in essential hypertension.

KEY WORDS : Bunazosin · Hypertension.

서 론

Bunazosin(Fig. 1)은 比較的 最近에 改發된 α -受容體遮斷劑로 實驗動物과 臨床에서의 降壓效果가 hydralazine, prazosin 또는 몇가지 β -遮斷劑의 效果와 비슷하며 末梢血管抵抗을 減少시키는 效果도 좋은 것으로 알려지고 있으며 그 治療應用도 점차로 擴大되고 있는 藥劑이다. 그러나 國內에서는 그 臨床經驗이 매우 적은 실정이다.

著者들은 bunazosin의 降壓效果와 臨床症狀에 미치는 影響, 副作用 및 各種檢査室檢査値에 미치는 影響을 觀察하기 위하여 本態性 高血壓 患者 34名을 對象으로하여 bunazosin의 臨床的 研究를 시행하여 報告하는 바이다.

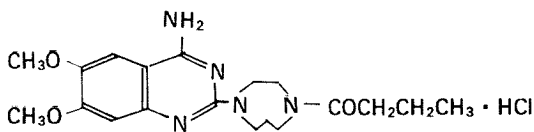
對象 및 方法

觀察對象

1987年 7월부터 1988年 10月 사이에 全南大學校病院 循環器內科에 入院 또는 外來患者 中에서 本態性 高血壓으로 처음 診斷된 患者 또는 他降壓劑를 8週以上을 投與해도 效果가 충분하지 못했던 患者 34例를 대상으로 하였다.

1) bunazosin 單獨投與의 例

本態性 高血壓으로 처음 診斷된 例 또는 他單一劑의 8週以上을 投與하여도 降壓效果가 充分하지 않아 安靜時 座低血壓이 收縮期 140mmHg, 擴張期 90mmHg 以上인 17例(Table 1)를 對象으로 하였으며 8週以上을 投與하여도 bunazosin만으로 충분하지 못하여 소량의 이노제를 追加한 6例도 있었다.



[quinazolin + homopiperazin]

4-Amino-2-(4-butanoylhexahydro-1H-1, 4-diazepin-1-yl)-6, 7-dimethoxyquinazoline hydrochloride

Fig. 1. Chemical structure of Bunazosin.

2) 他降壓劑와 併用 治療의 例

β -受容體 또는 β -受容體와 利尿劑의 併用投與로 8週以上을 治療하여도 高血壓狀態가 계속되거나 充分한 降壓效果가 없었던 9例와 3가지 以上の 降壓劑를 8週以上の 期間 使用하여도 降壓效果가 없거나 充分하지 못한 8例였으며 이들 가운데는 利尿劑, β -受容體遮斷劑, Ca^{++} 通路遮斷劑, 안지오텐신轉換酵素抑制劑 中에서 3가지 以上을 併合投與하여도 收縮期血壓이 190~220mmHg, 擴張期血壓이 110~140 mmHg 以上을 持續한 治療不應性 高血壓患者 4例도 포함되어 있었다.

對象患者들의 나이는 37歲에서 75歲 사이에 分布 하였으며, 性別分布는 男女比가 24 對 10으로 男子가 더 많았다.

同伴된 疾患 및 合併症은 腦血管疾患 4例, 糖尿病 2例, 心不全症 1例, 腎機能障礙 1例, 低칼리움血症이 5例 있었다.

試驗方法

1) 試驗藥劑

日本 eisai社制 bunazosin 1mg錠을 使用하였으며 처음으로 抗高血壓劑를 投與받는 患者에서는 처음 4週間の 觀察期에는 同社에서 供給한 같은 모양의 偽藥을 使用하였다.

2) 投與方法

Bunazosin 投與前의 觀察期間은 4週이며 bunazosin投與期間은 12週間이었다.

觀察期: bunazosin 單獨療法을 試驗한 例 가운데서 처음 抗高血壓 藥物療法을 始作하는 例에서는 偽藥을 4週間 投與한 後 血壓을 測定하였으며 이때의 血壓을 藥效判定의 基準血壓으로 하였다. 다른 降壓劑를 복용하고 있던 患者에서는 그 藥을 복용 하던 마지막 四週前의 血壓과 bunazosin 投與直前의 血壓을 觀察期 血壓으로 하였다. 他藥劑와 併用療法한 例들에서는 bunazosin을 추가하기 直前과 4週前의 血壓을 觀察期血壓으로 삼았다.

治療期: 單獨療法 및 併合療法의 例에서 모두 처음 始作은 1mg錠을 1日 3回씩 經口投與하였으며 2~4週마다 座位血壓을 測定하고 自覺症狀의 變化를 問診한 後 增量 또는 維持하였으며 1例에서는 患者 스스로 1日 2mg을 복용하였으나 追加效果가 인정

Table 1. Characteristics of the patients studied

| No. | Age(yr) | Sex | Wt(kg) | Pulse | EKG | Fundi | BP(S/D mmHg) | Comments |
|--------|---------|-----|--------|-------|--------|-------|--------------|---|
| 1. | 45 | M | 79 | 65 | AF | N | 144/110 | long term, heart failure |
| K. 2. | 38 | M | 74 | 52 | LVH st | III | 220/124 | long term, refractory, malignant hypertension |
| K. 3. | 62 | M | 58 | 70 | LVH st | — | 184/110 | |
| 4. | 62 | F | 50 | 72 | — | II | 140/ 82 | |
| 5. | 46 | M | 72 | 72 | — | II | 140/100 | long term |
| K. 6. | 37 | M | 78 | 84 | WNL | I | 160/100 | long term |
| 7. | 43 | M | 77 | 72 | WNL | II | 180/110 | long term |
| 8. | 38 | F | 56 | 80 | — | — | 180/110 | long term |
| K. 9. | 48 | M | 83 | 75 | AF | — | 150/110 | long term |
| K. 10. | 57 | F | 53 | 72 | WNL | II | 168/108 | refractory, long term |
| 11. | 50 | M | 75 | 72 | — | II | 150/100 | long term, TIA |
| 12. | 75 | M | 65 | 72 | LVH st | I | 200/120 | |
| K. 13. | 49 | M | — | 72 | — | II | 150/ 90 | |
| 14. | 65 | M | 81 | 104 | 1°AV | II | 140/100 | |
| 15. | 49 | F | 56 | 72 | WNL | II | 156/ 90 | long term |
| K. 16. | 65 | M | 64 | 76 | SB | II | 156/110 | cerebral infarction |
| 17. | 64 | M | 81 | 60 | PAC | II | 140/100 | long term |
| K. 18. | 62 | M | 78 | 72 | AF | I | 140/100 | |
| K. 19. | 54 | M | 73 | 90 | WNL | II | 164/118 | DM |
| K. 20. | 43 | F | 75 | 64 | LVH st | III | 200/140 | refractory, long term, DM |
| 21. | 52 | M | 65 | 88 | LAH | — | 140/110 | |
| K. 22. | 49 | M | 74 | 60 | — | II | 170/110 | |
| 23. | 63 | M | 82 | 72 | WNL | — | 150/100 | |
| K. 24. | 52 | M | 63 | 72 | WNL | II | 150/110 | long term |
| K. 25. | 42 | F | 74 | 68 | LVH st | — | 190/130 | refractory, long term |
| K. 26. | 62 | M | 56 | 72 | — | — | 160/100 | cerebral infarction |
| 27. | 43 | F | 71 | 96 | WNL | — | 150/ 90 | |
| 28. | 49 | M | 71 | 72 | WNL | — | 150/100 | |
| K. 29. | 55 | M | 73 | 58 | LVH | I | 150/ 90 | |
| 30. | 51 | M | 72 | 72 | WNL | — | 170/110 | |
| 31. | 65 | M | 57 | 68 | WNL | — | 150/ 90 | |
| 32. | 66 | F | 78 | 80 | WNL | W | 160/100 | long term |
| K. 33. | 51 | F | 73 | 84 | WNL | II | 150/106 | |
| K. 34. | 63 | F | 70 | 72 | LVH st | II | 188/106 | cerebral hemorrhage |

Key : K ; Combined with other drugs

되어 그대로維持하였다. 増量과 減量은 1日 3mg 단위로 하였다.

3) 併用藥劑

併用藥劑는 9例에서는 β -遮斷劑 또는 β -遮斷劑와利尿劑를 8例에서는 β -遮斷劑, Ca^{++} 通路遮斷劑, 안지오텐신轉換酵素抑制劑, α -methyl dopa, tripanide, Rexitene, 利尿劑中에서 2가지 以上을 併用한 例가 8例였다. 처음 bunazosin 單獨療法를 始作한 17例中의 6例에서는 8週 以後에 少量의 利尿劑를 追加하였다.

4) 觀察項目

血壓, 脈搏: 2週 또는 4週 間격으로 安靜試 座位 血壓을 測定하였으며 血壓測定時에 脈搏에 같이 測定하였으며 觀察期末(0週) 血壓과 12週末의 血壓을 比較하여 效果를 判定하였다.

臨床檢査: bunazosin 投與直前に 腦部 X-線檢査, 心電圖, 眼底所見, 末梢血液一般檢査, 血清生化學檢査(電解質, SGOT, SGPT, 尿酸, creatinine, 總콜레스테롤, 高密度脂蛋白콜레스테롤, 中性脂肪)와 12週 以後에 反復檢査를 施行하였다.

自覺症狀: 每番 血壓을 測定할 때마다 問診으로 自覺症狀를 調査하여 12週末에 이미 있었던 自覺症狀의 消失, 向上, 惡化 有無와 새로 발생한 自覺症狀를 評價하였다.

效果의 判定

12週以上 試驗藥劑를 복용한 患者 29例에서 降壓效果, 自覺症狀의 改善效果를 評價하고 34例 全例에서 副作用의 發生을 觀察하였다.

降壓效果의 判定은 0週의 血壓에 比較하여 12週末의 收縮期血壓 또는 擴張期血壓의 變化를 著効, 有効, 輕効, 無効, 輕微한 上昇, 上昇으로 나누어 判定하였다(Table 2, 3, 4).

自覺症狀의 觀察은 처음 4週間의 觀察期末에 있었던 症狀의 試驗期間中의 變化를 調査하였고(Table 5), 각 個人에서는 2個以上의 症狀의 完全消失, 1個 症狀의 消失과 幸福感의 向上이 있거나 또다른 2個 以上 症狀의 改善, 또는 새로 發生한 症狀의 數보다 많은 數의 症狀의 改善이 있을 때를 매우 改善된 것으로, 하나뿐이던 症狀의 消失 또는 새로 發現된 症狀의 數보다 1個 또는 그 以上의 症狀이 改善된 경우를 개선으로 症狀의 變化가 없거나 消失 또는

改善된 症狀과 새로 發生한 症狀이 同數일 때는 不變으로 없던 症狀이 새로 생기거나 改善된 症狀보다 새로 發生한 症狀이 더 많은 경우를 惡化된 것으로, 또 불편한 症狀이 없는 狀態가 그대로 維持되는 경우를 無症不變으로 判定하였다(Table 6).

副作用

bunazosin을 投與한 後 새로 나타난 症狀을 調査하고 檢査에서 나타난 變化를 다른 理由로 설명할 수 없을 때 副作用이라고 해석하였다.

成 績

1) 降壓效果

12週間의 bunazosin治療를 마친 29例를 全體群, bunazosin單獨投與群과 β -遮斷劑와 bunazosin投與群으로 나누어 降壓效果를 觀察하였다.

Bunazosin單獨投與群: 중도에 脱落한 2例를 제외한 15例中에서 收縮期血壓이 30mmHg以上 下降을 보인 著効가 6例(40%), 29~20mmHg 하강한 有効 3例(20%)로 60%에서 臨床적으로 有効한 降壓效果를 觀察할 수 있었다. 그외에 1例에서는 輕効(19~10mmHg 下降)를, 2例는 無効, 3例에서는 上昇된 效果가 觀察되었다. 擴張期血壓은 15mmHg이상의 顯著한 下降을 보인 著効가 5例(33%), 14~10mmHg의 下降의 有効 4例(27%)로 有効以上の 下降이 60%이었으며 나머지는 微弱한 下降을 보인 輕効 5例, 無効 1例이었다(Table 3, 4).

β -遮斷劑 또는 β -遮斷劑와 利尿劑에 bunazosin을 追加한 群: 收縮期血壓에 대한 降壓效果는 9例中 3例가 著効, 3例가 有効로 67%가 有効以上の 降壓을 보였으며 輕効 2例(22%), 無効 1例(11%)이었다. 擴張期血壓은 著効 6例(67%), 有効 1例(11%)로 有効以上の 效果가 78%이었고 1例는 輕効, 1例는 無効이었다.

全體 29例에서의 降壓效果를 보면 收縮期血壓에 對한 降壓效果는 著効 13例(45%), 有効 6例(21%)로 有効以上이 66%이었으며 輕効 3例(10%), 無効 4例(14%), 輕微한 上昇 1例(3%), 上昇 2例(7%)이었다. 擴張期血壓에 對한 降壓效果는 著効 13例(45%), 有効 6例(21%), 輕効 2例(7%), 無効 7例(24%), 上昇 1例(3%)이었다. 한편 收縮期 및 擴張期血壓이

Table 2. Hypotensive effects of bunazosin in each of the patients, measured at 4 week intervals

| Key | No. | Age | Sex | -4 wks | | 0 wk | | 4 wk | | 8 wk | | 12 wk | | Dose mg/day | Single, combine, addition of dichlozid |
|-----------|-----|----------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|---------|----------|----------|----------|----------|----------------|--|
| | | | | S | D | S | D | S | D | S | D | S | D | | |
| d | 1 | 45 | M | 150 | 100 | 144 | 110 | 130 | 80 | 150 | 100 | 130 | 80 | 12 | Lasix, Digoxin |
| K | 2 | 38 | M | 240 | 150 | 220 | 124 | 170 | 110 | 140 | 100 | 170 | 120 | 9 | Prazosin, Perdipine, Enalapril, Lasix, Herben*, Aldactone |
| KX | 3 | 62 | M | 184 | 110 | 184 | 110 | 190 | 118 | — | — | — | — | 6 | Tripamol, α -methyl/dopa, Tenormin |
| d | 4 | 62 | F | 150 | 100 | 140 | 82 | 150 | 90 | 164 | 100 | 146 | 94 | 9 | Dichlozid |
| o | 5 | 46 | M | 150 | 100 | 150 | 100 | 140 | 100 | 150 | 104 | 160 | 100 | 12 | Tenormin |
| β K | 6 | 37 | M | 176 | 100 | 160 | 100 | 160 | 90 | 140 | 80 | 136 | 84 | 9 | — |
| X | 7 | 43 | M | 180 | 130 | 180 | 120 | 170 | 120 | 170 | 120 | — | — | 9 | — |
| o | 8 | 38 | F | 180 | 110 | 180 | 110 | 148 | 90 | 130 | 80 | 140 | 90 | 6 | — |
| β K | 9 | 48 | M | 142 | 100 | 150 | 110 | 130 | 90 | 150 | 90 | 130 | 90 | 6 | Tenormin, Digoxin |
| K | 10 | 57 | F | 200 | 120 | 190 | 110 | 168 | 106 | 150 | 102 | 150 | 100 | 3 | Tenormin, Captopril, Herben |
| d | 11 | 50 | M | 150 | 100 | 150 | 100 | 140 | 100 | 150 | 90 | 150 | 100 | 9 | Dichlozid |
| d | 12 | 75 | M | 200 | 120 | 200 | 120 | 180 | 110 | 164 | 80 | 140 | 80 | 6 | Dichlozid |
| KX | 13 | 49 | M | 140 | 90 | 150 | 90 | 140 | 90 | — | — | — | — | 6 | Rexitene, Captopril |
| d | 14 | 65 | M | 178 | 112 | 140 | 100 | 140 | 90 | 150 | 100 | 160 | 100 | 6 | Dichlozid |
| o | 15 | 49 | F | 150 | 100 | 156 | 90 | 140 | 90 | 130 | 80 | 122 | 86 | 6 | — |
| β K | 16 | 65 | M | 180 | 110 | 156 | 110 | 134 | 90 | 130 | 80 | 122 | 86 | 3 | Tenoretic |
| d | 17 | 64 | M | 178 | 110 | 140 | 100 | 140 | 110 | 150 | 100 | 160 | 100 | 6 | Dichlozid |
| β K | 18 | 62 | M | 180 | 110 | 140 | 100 | 140 | 90 | 140 | 90 | 130 | 80 | 2 | Tenormin, Dichlozid |
| K | 19 | 54 | M | 160 | 110 | 164 | 118 | 160 | 110 | 160 | 100 | 170 | 110 | 3 | Herben, Dichlozid |
| K | 20 | 43 | F | 200 | 130 | 200 | 140 | 130 | 90 | 112 | 70 | 130 | 80 | 3 | Herben, Trandate, Captopril, Lasix |
| X | 21 | 52 | M | 140 | 110 | 140 | 110 | 150 | 110 | 160 | 110 | — | — | 3 | — |
| β K | 22 | 49 | M | 160 | 100 | 170 | 110 | 170 | 110 | 160 | 100 | 140 | 90 | 9 | Mikelan |
| o | 23 | 63 | M | 130 | 100 | 150 | 100 | 140 | 90 | 130 | 90 | 120 | 80 | 3 | — |
| β K | 24 | 52 | M | 170 | 120 | 150 | 100 | 140 | 90 | 130 | 90 | 120 | 80 | 3 | Sectral |
| K | 25 | 42 | F | 200 | 130 | 190 | 130 | 130 | 90 | 114 | 70 | 122 | 90 | 3 | Trandate, Herben, Captopril, Lasix |
| β K | 26 | 62 | M | 160 | 110 | 160 | 100 | 140 | 90 | 140 | 90 | 140 | 90 | 3 | Tenormin |
| o | 27 | 43 | F | 150 | 90 | 150 | 90 | 130 | 90 | 130 | 90 | 130 | 80 | 3 | — |
| o | 28 | 49 | M | 150 | 100 | 150 | 100 | 140 | 90 | 130 | 90 | 130 | 80 | 3 | Betapressin |
| β K | 29 | 55 | M | 150 | 90 | 150 | 90 | 130 | 96 | 150 | 90 | 142 | 90 | 3 | — |
| o | 30 | 51 | M | 180 | 110 | 170 | 110 | 160 | 104 | 140 | 100 | 140 | 100 | 3 | — |
| o | 31 | 65 | M | 150 | 90 | 150 | 90 | 140 | 90 | 130 | 80 | 120 | 80 | 6 | — |
| o | 32 | 66 | F | 170 | 100 | 160 | 100 | 160 | 100 | 160 | 100 | 140 | 100 | 6 | — |
| β K | 33 | 51 | F | 150 | 100 | 150 | 106 | 130 | 90 | 130 | 80 | 120 | 80 | 3 | Tenoretic |
| KX | 34 | 63 | F | 220 | 110 | 188 | 106 | 190 | 100 | — | — | — | — | 3 | Tenoretic, Herben |
| Mean | No | 53 | | 168 | 108 | 161 | 105 | 145 | 96 | 142 | 90 | 139 | 90 | | |
| \pm SD | 29 | ± 10 | | ± 23 | ± 13 | ± 21 | ± 12 | ± 14 | ± 8 | ± 13 | ± 10 | ± 14 | ± 10 | | |

Key : o : Bunazosin only, d : Diuretics added to bunazosin after 8 weeks

β K : Bunazosin added when beta-blocker alone or beta-blocker plus diuretics had not been clinically satisfactory

K : Bunazosin added to the other antihypertensives, X : Discontinued, Excluded

모두 著効의 下降을 보인 例는 7例(24%)이며 收縮期 또는 擴張期血壓의 하나는 著効이고 다른 하나는 有効의 下降을 보인 例가 7例이며 收縮期 및 擴張期血壓 모두가 有効의 下降을 보인 例가 2例(7%)로 收縮期 및 擴張期血壓 모두가 有効以上の 降壓效果를 보인 例는 16例(55%)이었다. 또 12週末의 血壓이 治療目標血壓인 收縮期 140mmHg 未滿, 擴張期 90mmHg 未滿인 例가 10例(34%)이며 收縮期 또는 擴張期血壓의 하나 또는 모두가 140mmHg나 90mmHg인 例를 포함한 140mmHg/90mmHg以下の 血壓을 보인 例는 19例로 全體의 65.5%이었다(Table 2).

血壓의 經時變動: bunazosin治療의 始作前 4週間の 觀察期와 bunazosin投與後의 4週마다의 血壓의 變動을 관찰하면 12週間の 治療를 마친 29例의 治療始作前 4週(-4週)에는 收縮期血壓 168.4 ± 23.2 mmHg, 擴張期血壓 108.0 ± 13.0 mmHg이었으며 觀察期末 治療始作時의 血壓은 收縮期 161.4 ± 20.8 mmHg, 擴張期 105.2 ± 12.4 mmHg이었고 4週間治療後 收縮期 145.2 ± 14.3 mmHg와 擴張期 95.7 ± 8.4 mmHg로 減少하였고($P < 0.01$) 8週에는 142.2 ± 13.4 mmHg/90.2 \pm 9.7 mmHg로 減少하였으며($P < 0.01$), 12週에는 139.2 ± 14.1 mmHg/90.8 \pm 9.6 mmHg로 減少하였다($P < 0.01$, Fig. 2, Table 2). bunazosin 單獨療法을 12週間 施行한 9例에서도 經施의 變動의 경향은 비슷하여 -4週에 156.6 ± 15.6 mmHg/100.0 \pm 6.7 mmHg이었고 0週 157.3 ± 10.3 mmHg/98.4 \pm 7.4 mmHg이었으며 4週에는 收縮期 144.2 ± 9.4 mmHg와 擴張期 93.7 ± 5.5 mmHg로 감소하였고($P < 0.01$, $P < 0.05$), 8週에는 133.7 ± 10.5 mmHg/90.4 \pm 8.8 mmHg로 ($P < 0.01$), 12週에는 133.5 ± 12.2 mmHg/87.3 \pm 7.8 mmHg로 減少하였다($P < 0.01$, Fig. 3). 한편 bunazo-

sin 單獨으로 充分한 降壓效果가 없었던 6例에서 利尿劑를 追加投與한 6例中에서는 症例番號 1, 4, 12의 3例에서는 利尿劑 追加後 四週에 降壓效果가 強化되었으나 나머지 3例는 4週後에도 降壓效果는 없었다(Table 2).

自覺症狀의 改善度

34名の 對象患者中에서 하나 以上の 自覺症狀이 있었던 例가 29名이었으며 自覺症狀의 種類別로 보면 頭痛이 14例, 어지러움症이 11例, 가슴 두근거림이 7例, 胸部不便感이 6例, 運動時呼吸困難 4例 其他 12가지의 症狀을 合하여 總 58個의 症狀이 있었다. 이들 가운데서 治療始作後 頭痛은 9例가 消失되고 5例는 가벼워졌으며, 어지러움症은 4例는 消失, 6例는 가벼워졌고 1例만 不變이었다. 가슴이 두근거리는 증상은 7例에서 있었으며 治療後 4例에서는 消失, 1例는 가벼워졌고 1例는 不變, 1例는 惡化되었다. 胸部不便感은 6例에서 있었고 3例에서 消失, 2例에서 가벼워졌고 1例에서는 不變이었다. 運動時呼吸困難을 呼訴한 4例는 3例가 가벼워졌고 1例는 不變이었다. 言語障礙를 가졌던 3例는 治療始作後 1例는 消失 2例는 상당히 가벼워졌으며, 疲勞感을 호소하던 2例는 治療中 疲勞感이 가벼워졌으며 上腹部膨滿感を 呼訴하던 2例에선 1例는 消失 1例는 가벼워졌으며, 視野가 흐리다고 한 1例, 倦怠感 1例, 기침 1例는 모두 가벼워졌으며, 惡心, 不安感, 咽喉異物感, 便秘, 失神, 不眠症이 各各 1例씩이었으나 治療後 모두에서 消失되었다(Table 5).

患者 個個人別로는 34例中에서 症上의 많은 改善이 있었던 例가 11例, 改善이 있었던 例가 15例, 變化가 없었던 例가 2例, 약간 惡化된 例가 2例, 症上이 없었던 患者 5例中 4例는 계속해서 症上이 없는 상태로 머물렀다(Table 6).

Table 3. Assessment of the hypotensive effects by systolic or diastolic blood pressures changed

| Lowering B.P. | Markedly lowered | Lowered | Moderately lowered | Unchanged | Slightly elevated | Elevated | Markedly elevated |
|------------------|---------------------|-------------|-----------------------|-----------|----------------------|----------|----------------------|
| Systolic | -30 or lower | -29~ -20 | -19~ -10 | ± 9 | 10~19 | 20~29 | 30 or higher |
| Dystolic | -15 or lower | -14~ -10 | -9~ -5 | ± 4 | 5~ 9 | 10~14 | 15 or higher |

Table 4. Blood pressure lowering effects of bunazosin in the total 29 cases(I) who have finished the 12 weeks' treatment, in bunazosin only or diuretics added group(II) and in bunazosin added to the β -blockers group(III)

| Effects | I | | II | | III | |
|--------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | Systolic N(%) | Diastolic N(%) | Systolic N(%) | Diastolic N(%) | Systolic N(%) | Diastolic N(%) |
| markedly lowered | 13(45) | 13(45) | 6(40) | 5(33) | 3(33) | 6(67) |
| lowered | 6(21) | 6(21) | 3(20) | 4(27) | 3(33) | 1(11) |
| moderately lowered | 3(10) | 2(7) | 1(7) | 5(33) | 2(22) | 1(11) |
| unchanged | 4(14) | 7(24) | 2(13) | 1(7) | 1(11) | 1(11) |
| slightly elevated | 1(3) | 0(0) | 1(7) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| elevated | 2(7) | 1(3) | 2(13) | (0) | 0(0) | 0(0) |
| markedly elevated | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) | 0(0) |
| Total | 29(100) | 29(100) | 15(100) | 15(100) | 9(100) | 9(100) |

Table 5. Changes of pre-existing subjective symptoms after treatment

| Symptoms | Numbers of the patients | Complete remission | Improved | No change | Become worse |
|---------------------|----------------------------|-----------------------|----------|-----------|-----------------|
| Headache | 14 | 9 | 5 | | |
| Dizziness | 11 | 4 | 6 | 1 | |
| Palpitation | 7 | 4 | 1 | 1 | 1 |
| Chest discomfort | 6 | 3 | 2 | 1 | |
| Exertional dyspnea | 4 | | 3 | 1 | |
| Slurred speech | 3 | 1 | 2 | | |
| Fatigability | 2 | | 2 | | |
| Epigastric bloating | 2 | 1 | 1 | | |
| Blurred vision | 1 | | 1 | | |
| Lassitude | 1 | | 1 | | |
| Coughing | 1 | | 1 | | |
| Nausea | 1 | 1 | | | |
| Anxiety | 1 | 1 | | | |
| Throat lump | 1 | 1 | | | |
| Constipation | 1 | 1 | | | |
| Syncope | 1 | 1 | | | |
| Insomnia | 1 | 1 | | | |
| Total | 58 | 28 | 25 | 4 | 1 |

治療中 새로 發生한 症上

Bunazosin治療를 始作한 後에 새로 發生한 症上은 表 7에서 보는 바와 같이 後頭部不便感, 코막힘, 集中力の 減少, 不眠症, 顔面熱感, 胸痛, 便秘, 졸림고

힘이 없는 증상, 일어서면 어지러움, 속쓰림과 疲勞感이 各各 1例씩이었으며 입마름症이 2例에서 있었다. 그러나 이들 症狀들은 대부분이 併用療法을 施行한 例들에서 생겼으며 併用藥劑를 中斷하거나 바

Table 6. Change of the symptoms in each of patient after Detantol treatment

| | |
|-------------------|-------|
| much improved | 11(1) |
| improved | 15(3) |
| unchanged | 2 |
| slightly worsened | 2(1) |
| worsened | 0 |
| none-none | 4 |
| Total | 34(5) |

() cases that treatment was not continued for 12 weeks.

Key :

- improved : complete remission of two or more subjective symptoms, or remission of one troublesome symptom and improved well-being senses, or remission of one symptom and net 2 or more symptoms improved, or net 3 or more symptoms improved.
- moderately improved : complete remission of only one symptoms he or she had had or net one or more symptoms improved.
- unchanged : no change of symptoms or number(s) of symptom(s) improved or completely remissioned equals to numbers of symptoms newly onseted during treatment.
- none-none : patients who had had no subjective symptoms has remained without troublesome subjective symptoms.

꾸어 投藥함으로서 없어지거나 bunazosin을 계속 투여하면서 스스로 消失된 경우가 各各 3例와 1例이었으며 나머지 6例는 併用中인 藥劑에서도 類似한 症狀이 發生할 수도 있는 것들이었다. 併用療法中 時期的으로 bunazosin을 追加하면서 疲勞感이 생긴 것으로 생각되었던 1例에서는 bunazosin을 中斷하면서 좋아졌고, 單獨療法群에서 생긴 코막힘 1例은 容量을 1日 12mg으로 減量時 發生하였으며 9mg으로 増量後 消失하였고, 便秘症 1例은 완하제를 추가하여 좋아졌으며, 胸痛 1例은 diltiazem으로 바꾸어 투여 함으로서 좋아졌다(Table 7).

心搏數 :

Bunazosin 投與前 心搏數는 分當 平均 73.3 ± 10.7 회이었고 12週에는 平均 72.4 ± 8.2 회로 有意한 差가 없었다.

長期間 治療患者에서의 效果

12週末에 有効以上の 降壓效果가 인정되고 고통스러운 自覺症狀이 改善된 例들 가운데서 6個月以上 16個月間 比較的 長期間 bunazosin 單獨 또는 併合療法을 施行한 15例에서는 期間동안 14例에서 降壓效果는 持續的이었으며 1例은(2番症例) 12週때의 血壓보다는 높고 0週보다는 낮은 血壓이 계속되었으나 自覺症狀의 改善은 뚜렷하였다. 이 例는 觀察하는 期間中 血清 creatinine치도 약간 增加되었으나

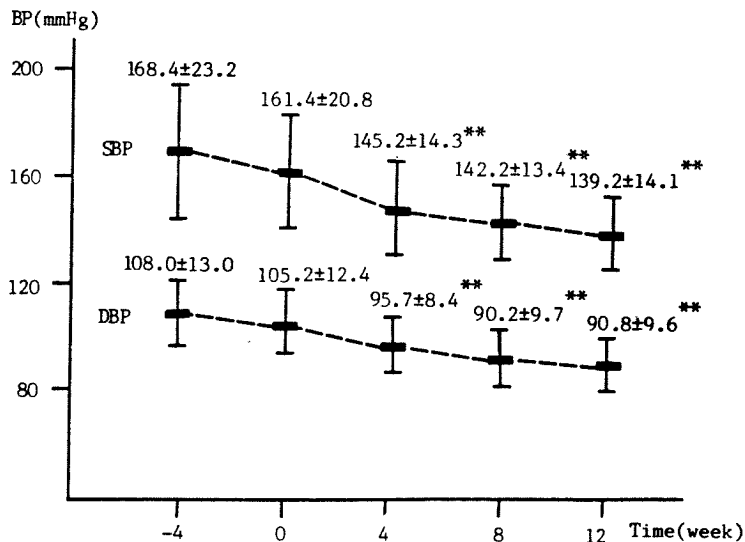


Fig. 2. Changes of blood pressures in the 12 weeks' treatment period.(n=29)(**p<0.01)

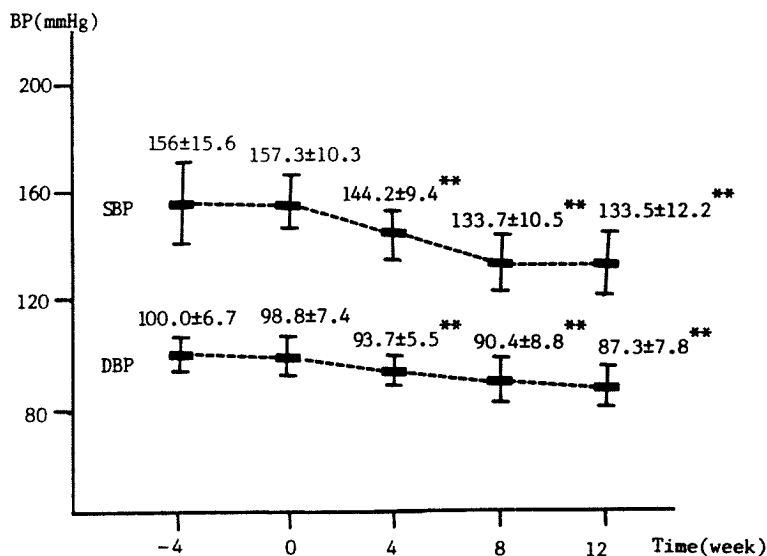


Fig. 3. Changes of the blood pressures during 12 weeks treatment period in 9 cases treated with bunazosin only. (**p<0.01)

心電圖 및 心超音波檢査에서 左心室肥大도 減少되는 所見을 보여 지금까지 계속 投與하고 있다.

臨床檢査

12週以上 治療한 患者 29名 가운데 試驗始作時 施行한 檢査의 一部 또는 全部를 反復檢査한 13例

에서 前後의 檢査成績은 表 8에서 보는 바와 같으며 末梢血液一般檢査는 有意한 變化를 볼 수 없으며 血清 Na⁺는 12例 모두 正常範圍內의 變化뿐이었으며, 血清 K⁺値는 3例에서 6.4, 5.8, 5.8mEq/L로 上昇되었는데 이들 3例中 1例는(症例 2) 血清 creatinine

Table 7. New symptoms after beginning of Dentanol

| Symptoms | Mild | Moderate | Severe | Remarks |
|---------------------------------|------|----------|--------|---|
| Nape discomfort | 1 | | | |
| Stuff nose | 1* | | | easier after reduction of the dose from 12 to 9mg |
| Decreased concentrating Ability | 1 | | | |
| Insomnia | 1 | | | |
| Facial flushing | 1 | | | disappeared in two weeks of continuing medication |
| Chest pain | | 1* | | disappeared after replacing with Herben |
| Dry month | 1 | 1* | | *Rexitene-related |
| Somnolence & weakness | | | 1 | *Valium-related |
| Dizziness on standing | 1 | | | |
| Pryosis | 1 | | | disappeared after |
| Fatigue | 1 | | | discontinuing treatment |

Most of the newly onseted symptoms developed on the patients taking combined drug regimens, but stuff nose, chest pain and constipation(asterisks) in the patients with the single drug regimen.

Table 8. Laboratory findings before and after bunazosin treatment

| Case No. | Peripheral blood counts | | | | | | Serum electrolytes(mEq/L) | | | | | | Blood chemistry | | | | | | Lipid levels | | | | | | Remarks | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------|----------|----------|-----------|----------|-------|---------------------------|------|----------|----------|--------|-------|-----------------|----|----|----|-----|------|--------------|-----|-----|-----------|----|----|---------|-----------------|---------|-----------|------------------------------|---|---|---------------|---|---|-----------|---|---|----------|--|--|
| | Hct (%) | | | Hb (%) | | | WBC (10 ³ /ul) | | | Na | | | K | | | Cl | | | SGOT (IU) | | | SGPT (IU) | | | | uric acid (mg%) | | | creatinine (mg%) | | | T-chole (mg%) | | | HDL (mg%) | | | TG (mg%) | | |
| | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | a | b | | | |
| d 1 | 36.9 | - | 11.9 | - | 8.0 | - | 144 | 142 | 4.2 | 3.7 | 106 | 105 | 24 | - | 35 | - | 6.7 | 6.4 | 1.0 | 1.0 | 178 | - | - | - | 197 | - | N | - | | | | | | | | | | | | |
| K 2 | 43.6 | 40.3 | 14.3 | 14.2 | 9.8 | 9.0 | 141 | 143 | 3.5 | 6.4 | 102 | 99 | 18 | 20 | 17 | 18 | 9.6 | 10.8 | 2.1 | 3.1 | 258 | - | 56 | - | 281 | - | P(++++) | N | Aldactone, renal dysfunction | | | | | | | | | | | |
| d 4 | 40.5 | 39.7 | 13.6 | 6.7 | 6.7 | 6.1 | 146 | 144 | 4.0 | 3.7 | 106 | 103 | 21 | 12 | 27 | 25 | - | 4.8 | 0.7 | 0.9 | 188 | 251 | 51 | 61 | 141 | 167 | P(±) | - | | | | | | | | | | | | |
| K 6 | 40.9 | 42.9 | 13.8 | 14.4 | 7.5 | 7.3 | 144 | 141 | 4.0 | 4.4 | 106 | 104 | 29 | 22 | 30 | 28 | 5.6 | 3.6 | 0.9 | 0.7 | 154 | 196 | 30 | 45 | - | - | N | N | | | | | | | | | | | | |
| d 11 | 47.9 | - | 16.7 | - | 5.9 | - | 146 | - | 4.2 | - | 106 | - | 28 | - | 35 | - | 7.2 | 6.9 | 1.0 | 1.1 | 241 | 232 | 45 | 59 | 321 | 198 | P+ | P+ | | | | | | | | | | | | |
| d 12 | 42.3 | 44.1 | 14.2 | 15.5 | 6.3 | 6.3 | 140 | 137 | 5.2 | 4.9 | 110 | 105 | 31 | 27 | 24 | 18 | - | 3.9 | 0.9 | 0.8 | 206 | 220 | 50 | 60 | 118 | 84 | N | P(±) | | | | | | | | | | | | |
| K 16 | 45.9 | 47.4 | 15.7 | 15.0 | 6.9 | 8.0 | 141 | 141 | 3.5 | 3.4 | 105 | 108 | 18 | 21 | 25 | 22 | 7.6 | - | 0.9 | 0.7 | 215 | 176 | 34 | 32 | 735 | 729 | N | N | | | | | | | | | | | | |
| d 17 | 41.9 | 44.8 | 14.1 | 15.4 | 6.0 | 8.6 | 144 | 137 | 4.2 | 5.0 | 108 | 107 | 14 | 24 | 14 | 18 | 5.4 | 7.4 | 0.9 | 1.6 | - | 201 | - | 49 | - | 144 | N | P(±) | | | | | | | | | | | | |
| K 20 | 35.5 | 30.3 | 12.4 | 10.5 | 7.5 | 7.3 | 144 | 139 | 3.5 | 5.8 | 95 | 97 | 19 | 15 | 22 | 12 | 4.0 | 6.7 | 0.7 | 1.2 | 251 | 226 | 46 | 37 | 184 | 150 | N | WBC(7-16) | oral KCl, DM | | | | | | | | | | | |
| K 25 | 33.6 | 30.3 | 11.6 | 10.5 | 6.3 | 7.3 | 148 | 139 | 2.6 | 5.8 | 98 | 97 | 18 | 15 | 27 | 12 | 4.0 | 6.7 | 0.7 | 1.2 | 231 | 226 | 46 | 37 | 184 | 150 | Pyuria | Pyuria | oral KCl, DM | | | | | | | | | | | |
| o 28 | 48 | 47 | 15.1 | 15.0 | 6.7 | 6.7 | 142 | 144 | 4.5 | 4.7 | 105 | 105 | 28 | 25 | 27 | 24 | 5.6 | 6.0 | 0.8 | 0.7 | 190 | 195 | 50 | 50 | 160 | 145 | N | N | | | | | | | | | | | | |
| K 33 | 38.8 | 40.0 | 13.3 | 13.6 | 5.9 | 6.3 | 144 | 141 | 4.1 | 5.1 | 106 | 103 | 16 | 22 | 18 | 18 | 3.1 | 5.1 | 1.0 | 0.8 | 231 | 257 | - | 51 | 85 | 120 | N | N | | | | | | | | | | | | |
| K 34 | 40.0 | 39.6 | 12.7 | 13.2 | 8.2 | 8.1 | 140 | 140 | 3.5 | 3.6 | 96 | 97 | 21 | 22 | 15 | 18 | 7.0 | 7.0 | 1.5 | 0.5 | 251 | 250 | 54 | 62 | 392 | 235 | N | N | discontinued | | | | | | | | | | | |
| Total No. | 11 | 11 | 11 | 12 | 12 | 12 | 12 | 11 | 11 | 10 | 10 | 13 | 10 | 9 | 9 | 11 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mean Bef | 41.2±4.4 | 13.9±1.5 | 7.1±1.1 | 143.4±2.5 | 3.9±0.6 | 104±5 | 22±6 | 24±7 | 6.0±1.9 | 1.0±0.4 | 216±33 | 46±8 | 254±184 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ± SD Aft | 40.6±5.8 | 13.7±1.8 | 7.4±1.0 | 140.7±2.4 | 4.7±1.0 | 103±4 | 20±5 | 19±5 | 6.3±1.9 | 1.1±0.7 | 221±26 | 49±11 | 212±186 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Difference | 0.6±2.1 | 0.2±0.7 | -0.3±0.4 | 2.7±1.0 | -0.8±0.3 | 1±2 | 1±2 | 5±3 | -0.3±0.8 | +0.1±0.2 | -5±13 | +3±4 | 42±81 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Key : b : before, a : after treatment N : normal P+ : + + , + + + , ± : 1~4+ or trace proteinuria | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DM : diabetes mellitus - : not available | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Key : b : before, a : after treatment N : normal P+ : +, +, +, +, ± : 1~4+ or trace proteinuria
DM : diabetes mellitus - : not available

値가 2.1mg/100ml에서 3.1mg/ml로 상승되는 腎不全症이 있는 患者이고 治療全 K^+ 이 3.5mEq/L로 낮아서 aldactone을 같이 투여한 예이었고 다른 2例도 bunazosin治療前 低 K^+ 血症이 있어서(症例 20, 25) 經口 KCl을 投與한 예이었다. 血清 GOT 및 GPT의 異常增加의 例는 없었으며, 尿酸値가 異常上昇된 症例 2와 7은 利尿劑와 β -遮斷劑 또는 利尿劑를 併用한 예이었다(Table 2, 8). 血清 creatinine値가 正常이었던 例에서 異常上昇된 例는 없었다.

血清脂質代謝는 bunazosin 投與後 總 cholesterol値가 10%以上 增加된 例가 3例, 10% 이상 減少된 例가 2例있었으며 모두 한가지 이상 併合療法患者들이었다. HDLcholesterol은 9名中 5名에서 增加되었고 2名에서는 減少되었다. 中性脂肪은 9名中 5名에서 10%以上 減少되었고 2名에서 10%以上 增加되었다.

尿一般檢査所見의 變化는 11例中 6例에서 觀察되었으며 蛋白尿(+++) 1名과 蛋白尿(±) 1例는 正常으로 變化였고, 처음에 없던 흔적(±)蛋白尿가 2例에서, 白血球尿가 2例에서 觀察되었다. 白血球尿가 發生한 2例는 糖尿病이 있는 患者들이었다.

考 察

本 研究의 目的은 새로 開發된 α -受容體遮斷劑인 bunazosin이 單獨 또는 併合療法劑로써 本態性高血壓患者에서 臨床적으로 有用하겠는가를 살피고 高血壓에 同伴되어 나타난 臨床症狀를 改善시킬 수 있는가를 觀察하고 一部 高血壓性 合併症患者에 使用하여도 安全하겠는가를 살피며 他降壓劑에 反應하지 않는 이른바 不應性高血壓患者에 使用하여도 追加되는 利點이 있을 것인가를 觀察함에 있다.

本 研究에서 나타난 bunazosin의 單獨療法 및 併合療法의 降壓效果는 金子好宏 等^{1,2)} Kawasaki 等³⁾의 日本國의 共同研究에서 나타난 成績과 매우 近似하며 特別히 β -受容體遮斷劑에 依한 效果가 不充分할 때의 追加劑로서의 效果는 Tsukiyama 等⁴⁾과 Igara-shi 等⁵⁾의 研究結果에서 示唆한 바와 같았다. 또 6개월 이상 16개월까지의 長期間의 治療에서도 臨床적으로 느낄만한 藥劑에 대한 耐性이나 주목할만한 副作用은 없었다.

自覺癰狀의 改善效果가 매우 좋게 나타난 것은 주목할만한 結果로 보이며 이러한 效果가 血壓의 減少에서 나타나는 二次的 效果인지 藥劑의 直接效果인지는 確實하지 않으나 降壓效果가 不充分한 例에서도 自覺症狀의 改善效果가 認定된 例도 있었다.

藥劑投與와 관련된 副作用은 34例中에서 4例에서 나타났으며 피로감, 便秘, 코막힘, 胸痛이 各各 1例씩이었으며 2例는 藥劑를 中斷하고 다른 藥으로 투여했으며, 1例에서는 減量으로 1例는 完하제의 追加로 症狀이 消失되었다. 이는 이 藥劑가 比較的 安全하다는 것을 反映하는 結果이다. 他抗高血壓藥劑에 比하여 中樞係 作用에 依한 副作用이 적었던 것은 南勝 等⁶⁾의 實驗結果에서 bunazosin의 治療用量的 投與는 中樞에 對한 作用보다는 末梢에 대한 作用效果로 降壓된다는 報告와 一致하는 所見으로 보인다.

檢査所見의 變動을 末梢血液所見, 血清電解質, SGOT, SGPT, 尿酸値, creatinine値가 모두 bunazosin에 依한 變化로 생각되는 것은 없었으며 血清 K^+ 値가 增加된 例는 모두 腎不全을 同伴한 例와 經口的으로 KCl을 供給하던 例들이었으며 尿酸이 增加된 例도 利尿劑나 β -遮斷劑를 使用中인 例이었기 때문에 보이며 bunazosin의 效果로 보기 어려웠다. 血清 cholesterol値의 變動도 特異하지 않았으며 限定된 例들에서만 bunazosin 投與後 HDL-Cholesterol의 增加를 보인 例와 中性脂肪이 減少된 例가 상당수 있었던 것이 bunazosin의 效果에 依한 것인지 高血壓治療時 一般的으로 併行하는 運動, 食餌等에 기인한것인지는 本研究의 結果만으로는 판단하기 어려우며 他 報告들을 보면 一般的으로 prazosin, bunazosin 등의 α -受容體遮斷劑는 血清脂質代謝나 耐糖能에 不利한 영향을 미치지 않는다고 한다^{1,2,7)}.

最近 α -受容體의 藥理가 많이 研究되고 長期間治療 및 처음 始作하는 治療劑로서의 α -受容體遮斷劑의 安全性이 알려지고 있는 점을^{8,9)} 비추어 bunazosin의 長期治療 및 β -遮斷劑와의 併用療法에 관한 연구도 더욱 필요하리라 생각된다.

2例에서 收縮期血壓이 上昇되고 1例에서는 擴張期血壓이 上昇된 것으로 나타난 것은 本態性高血壓患者의 血壓上昇의 機轉이 모든 患者에서 같은 것이 아니며 때로는 特定 藥物에 대한 反應을 면밀히 觀

察함으로서 特定患者의 血壓上昇의 機轉을 짐작할 수도 있다는 研究結果들¹⁰⁾을 참조할 일이다.

結論적으로 bunazosin은 單獨 또는 β -遮斷劑를 비롯한 他劑들과의 併合療法劑로 使用하여 比較的 安全하고 效果的인 降壓劑로 使用될 수 있으며 다른 藥劑들에 不應 또는 不充分的 反應을 보이는 高血壓患者들에게 併合療法劑로서의 使用도 고려할 수 있으며, 腦血管疾患, 心不全等の 合併症이 있었던 小數의 例에서 試用한 結果도 安全한 降壓效果를 認定할 수 있었던 점으로 보아 앞으로 이 부분에 대한 使用도 研究해볼 必用하다고 생각한다.

References

- 1) 金子好宏・安田奉一・福地總逸・池田隆夫・藏本 築・額田忠篤・荒川規矩男: 本態性高血壓症に對する E-643의 臨床評價. 醫學のあゆみ 124: 215, 1983
- 2) 金子好宏・荒川規矩男 等 51人: 全國 51施設における共同オープン試験: 新しい降壓劑 E-643의 本態性高血壓症に對する效果. Progress in Med 2: 533, 1982
- 3) Kawasaki T, Uezono K, Abe I, Nakamuta S, Ueno M, Kawazoe N, and Omae T: Antihypertensive effect of E-643, a new alpha-adrenergic blocking Agent. Eur J Clin Pharmacol 20: 399, 1981
- 4) Tsukiyama H, and Otsuka K: Hemodynamic effects of the α , β Blocker Arotinolol and the α blockers Bunazosin and Prazosin in essential hypertension. 臨床藥理 15: 341, 1984
- 5) Igarashi T, Nakajima Y, and Ohtake S: Antihypertensive effect of combined treatment with α - and β -adrenergic blockers in the spontaneously hypertensive rat. Jpn Circulation J 41: 903, 1977
- 6) 男勝・富樫子・佐野眞知子・齊藤巖・野村朗・齊藤秀哉・島村佳一・樓井兵郎: うツトの交感神經遠心放電と飲水行動 からみた E-643의 中樞作用의 檢討. 基礎と臨床 18: 95, 1984
- 7) Weinberger MH: Antihypertensive therapy and lipids: Paradoxical influences on cardiovascular disease risk. Am J Med 80: 64, 1986
- 8) Colucci WS: New developments in alpha-adrenergic receptor pharmacology: Implications for the initial treatment of hypertension. Am J Cardiol 51: 639, 1983
- 9) Mac Carthy EP, Thornell IR, and Stokes GS: Prazosin: Long-term therapy of hypertension. J Cardio-vasc Med(Special Suppl) 1981: pp 70-76
- 10) Laragh JH, Lamport B, Sealey J, and Alderman MH: Individual response patterns to drugs reveal hypertension mechanisms and simplify treatment. Hypertension 12: 223, 1988