순환기 : 제 21 권 제 3 호 1991

노인의 본태성 고혈압에 대한 Ketanserin의 치료 효과

연세대학교 의학대학 내과학교실

홍택종 · 정남식 · 심원흠 · 조승연 · 김성순 · 이웅구

=Abstract=

Antihypertensive Effects of Ketanserin in Patients Aging Over 55 with Essential Hypertension

Taek Jong Hong, M.D., Nam Sik Chung, M.D., Won Heum Shim, M.D., Seung Yun Cho, M.D., Sung Soon Kim, M.D., Woog Ku Lee, M.D.

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

To evaluate the antihypertensive effects of serotonin antagonist, ketanserin, a daily dosage of 10~40mg (18.9± 6.8 mean± SE) was administered to 22 patients with essential hypertension and aged 55~81 years (64± 7.7 mean± SE) for 12 weeks. After 12 weeks of Ketanserin treatment mean blood pressure decreased from 177.9± 11.9 to 150.7± 15.3mmHg in systole and from 104.2± 7.4 to 88.4± 7.9mmHg in diastole ($P<0.001$). There was no significant change in heart rates with ketanserin treatment. The antihypertensive treatment with ketanserin was effective in 18 patients (81.8%) and ineffective in 4 patients (18.2%). Adverse reactions such as drowsiness (8.7%), edama (4.3%) and weakness (4.3%) were noted, but all were mild and transient. This results suggest that ketanserin is an effective and safe antihypersive agent in the treatment of essential hyperension.

서 론

Serotonin의 생물학적 작용이 알려진 후 serotonin이 혈압의 조절에 관여 할 것으로 널리 알려져 있는 터였지만[1] 고혈압의 치료에 있어서 그 중요성과 기전은 serotonin 길항작용의 복잡성 때문에 근자에 들어서야 알려지게 되었다. Serotonin 수용체 subtype이 발견됨에 따라 serotonin 길항제의 약리작용이 알려지게 되었고[2], serotonin 길항제인 ketanserin 은 S2 수용체를 선택적으로 차단함으로써 혈관을 확장시켜 강압효과를 나타내고[3] 작용시간이 길어 1일 1회 복용이 가능하고 안전한 것으로 외국에서는 보고되고 있으나 아직 국내에서는 ketanserin의 임상 효과에 대한 연구 업적이 미비한 실정에 있다. 이에 저자들은 본태성 고혈압 환자를 대상으로 ketanserin을 경구 투여한 후 그 강압효과와 안전성을 검토하였다.

관찰대상 및 방법

1 관찰대상

대상 고혈압 환자는 남자 7명, 여자 15명으로 총 22명이었으며 연령은 모두 50대 6명, 60대 11명, 70대 4명, 80대 1명으로 총 22명이었고 남자는 평균 70± 8.3세, 여자는 61± 5.7세로 대상환자 전체 평균 연령은 64± 7.7세 이었다(Table 1). 고혈압의

Table 1. Age and sex distribution

Sex	Number	Age
Male	7	70± 8.3
Female	15	61± 5.7
Total	22	64± 7.7

중한 정도는 확장기 혈압을 기준으로 하여 경증은 90~104mmHg, 중등도는 105~114mmHg, 중증은 115mmHg 이상으로 구분하였을 때 경증 고혈압은 12명, 중등도 고혈압은 10명, 중증고혈압은 2명 이었다(Table 2).

2. 관찰방법

1989년 12월부터 1990년 12월 사이에 본원 내과로 내원한 환자로서 본 연구에 동의하고 안정시 좌위에서 확장기 혈압이 90mmHg 이상인 본태성 고혈압 환자중 12주 이상 추적 관찰할 수 있었던 22명의 환자를 대상으로 하였으며 이차성 고혈압 환자, 심근경색이 있었던 환자, 울혈성 심부전이 있었던 환자, 당뇨병이 있거나 임신수유중인 환자는 본 대상에서 제외하였다. 혈압 측정 및 심박동수는 외래 오전 진료중 안정시 좌위에서 2회 측정하여 평균값을 구하였다. 혈압은 Riva-Rocci-korotkoff법에 의거하여 측정하였으며 phase Ⅰ을 수축기 혈압으로, phase Ⅳ를 확장기 혈압으로 삼았다. 약물 투여 방법은 ketanserin을 1일 10~40 mg 씩을 1~2회 나누어 복용하게 하여 3개월간 투여하였고 이미 타 강압제를 복용하였지만 혈압이 조절되지 아니한 15명의 환자는 종래의 강압제에 ketanserin을 병합하였고, 나머지 7명의 환자는 ketanserin 단독으로 투여하였으며 ketanserin 10mg 투여한 경우가 5예, 20mg인 경우가 16예, 40mg인 경우가 1예 이었다.

Table 2. Severity of patients by diastolic pressure

Severity	Number
Mild(90-104mmHg)	12
Moderate(105-114mmHg)	10
Severe(115mg -)	2

3. 효과판정

Ketanserin에 대한 강압효과의 판정은 확장기 혈압이 90mmHg 이하로 정상화한 경우와 10 mmHg 이상 강하한 경우를 유효(effective)하다고 판정하고 그렇지 못한 경우는 무효(ineffective)하다고 하였다.

결 과

1. 혈 압

대상환자 22명중 ketanserin에 효과를 보였전 18예에서 투약전 기초혈압은 수축기 177.9± 11.9 mmHg, 확장기 104.2± 7.4mmHg 이었으며 투여후 4주에는 의의있게 감소하기 시작하여 수축기 156 ± 16.5, 확장기 91.9± 10.1 8주에는 각각 151.3± 15.8, 88.1± 8.2 그리고 12주에는 각각 150.7± 15.3, 88.4± 7.9로 감소하였다(Table 3, Fig. 1).

2. 심박동수

심박동수는 투약전 분당 71.7± 10.9 이었으며 투약후 4주에는 70.9± 8.2, 8주에는 71.8± 7.2 그리고 12주에는 71.7± 8.9로서 투약전후 심박수는 의의있는 변화는 없었다(Table 3, Fig. 1).

3. 강압효과

전체 22명의 대상환자중 확장기 혈압이 정상으로 된 경우는 12예(54.5%), 10mmHg 이상 감소한 경우는 6예(27.3%)로서 모두 18예 (81.8%)에서 ketanserin에 유효하였으나 4예(18.2%)에서 치료에 실패하였다(Table 4). 확장기 혈압 중등도에

Table 3. Changes in blood pressure & heart rate before & after treatment

	Before treatment	After treatment		
		4th w	8th w	12th w
SBP(mmHg)	177.9± 11.9	156.5± 16.5*	151.3± 15.8*	150.7± 15.3*
DBP(mmHg)	104.2± 7.4	91.9± 10.1*	88.1± 8.2*	88.4± 7.9*
HR (/min)	71.7± 10.9	70.9± 8.2	71.8± 7.2	71.7± 8.9

Figures are mean± SE *$p<0.001$

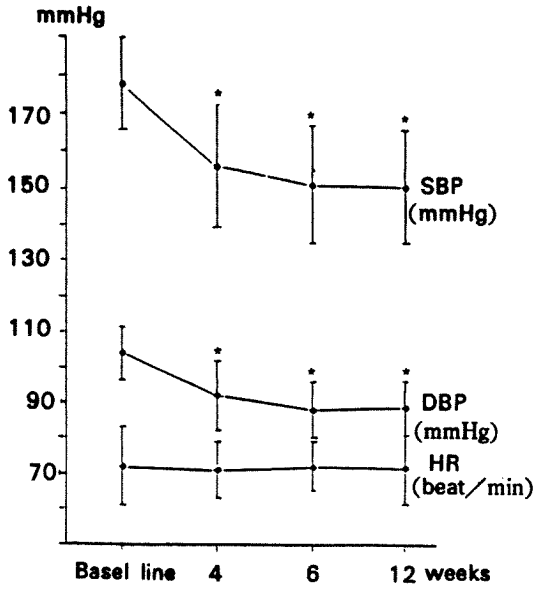


Fig. 1. Effect in SBP, DBP & HP.
*means P<0.001 vs base line

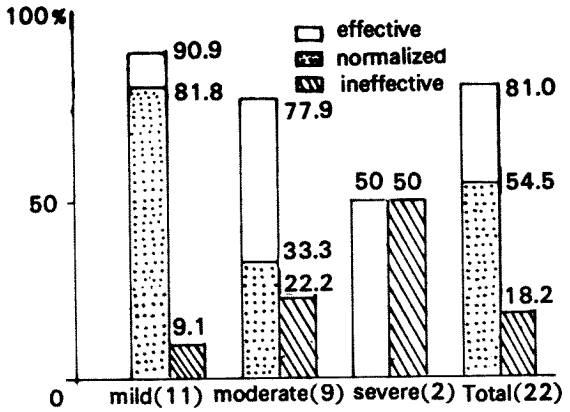


Fig. 2. Response rate accoding to diastolic pressure severity *P<0.001.

Table 4. Reseponse rate according to diastolic blood pressure severity

Severity	Effective	Ineffective
Mild(11)	10(90.9%)	1(9.1%)
Moderate(9)	7(77.8%)	2(22.2%)
Severe(2)	1(50%)	1(50%)
Total(22)	18(81.8%)	4(18.2%)

따른 반응율을 보면 경증 고혈압 환자 11예중 9예(81.8%)에서 정상으로 되었고 10예(90.9%)에서 유효하였고, 1예(9.1%)에서 치료에 실패하였으며, 중등도 고혈압 환자 9예중 3예(33.3%)에서 정상으로 되었고 7예(77.8%)에서 유효하였고 2예(22.2%)에서 치료에 실패하였으며, 중증 고혈압 환자 2예중 1예(50%)에서만 유효하였다(Fig. 2). 투약 전후의 확장기 고혈압의 중등도를 비교해 보면 경증고혈압 환자 11예에서 투약후 정상 9예, 경증 1예, 중등도 1예로 되었으며, 중등도고혈압 환자 9예에서는 정상 3예, 경증 4예, 중등도 2예로 되었으며 중증고혈압 환자 2예에서는 경증 1예, 중증 1예로 되어, 대상환자 22예중 12예(54.5%)에서 정상으로 6예(27.3%)에서 경증 고혈압으로 3예(13.6%)에서 중등도 고혈압으로 그리고 1예에서 중증 고혈압이 되었다(Table 5, Fig. 3).

4. 투 약

ketanserin은 1일 10~40mg을 1~2회 분복 복용케 하였으며 4예에서 1일 10mg으로, 13예에서 20mg으로 1예에서 40mg으로 고혈압이 조절되었으며 1일 평균 18.9± 6.8mg 투여하였다.

5. 부작용

대상환자 22명 가운데 ketanserin 투여중 졸림 2예(8.7%), 부종1예(4.3%), 무력감 1예(4.3%)가 있었으나 모두 경미하였다(Table 6).

Table 5. Changes in diastolic blood pressure severity before and after treatment

Before treatmemt		After treatment			
Severity	Number of patient(%)	Normal	Mild	Moderate	Severe
Mild	11(50%)	9	1	1	
Moderate	9(40.9%)	3	4	2	
Severe	2(9.1%)		1		1
Total	22	12 (54.5%)	6 (27.3%)	3 (13.6%)	1 (4.5%)

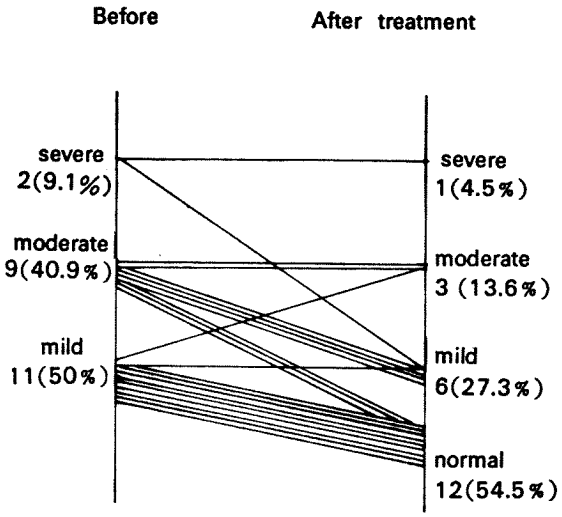


Fig. 3. Changes in diastolic blood pressure severity before and after treatment.

Table 6. Adverse reactions of ketanserin

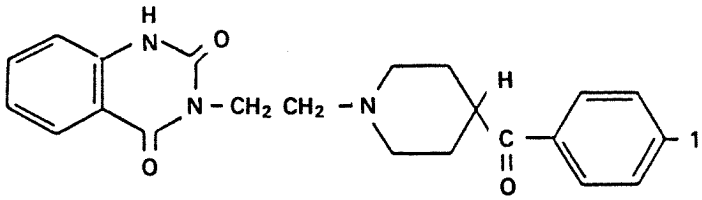
Adverse reactions	No (%)
Drowsiness	2(8.7%)
Edema	1(4.3%)
Weakness	1(4.3%)

고 찰

50년대 Page[4]에 의해 고혈압에 serotonin이 관련되어 있다는 가설이 처음 밝혀진 이래 지난 수년동안 순환기에서 이러한 가설이 재검토되어 왔으며 특히 병적 상태에서 serotonin이 말초혈관 저항성에 중요한 영향을 미치고 있음이 최근 인정되고 있다[5,6]. 이러한 새로운 가설은 고혈압에 있어 serotonin의 중요성을 다시한번 인식시키는 계기가 되었으며 serotonin의 혈관에 대한 약리학적 측면을 디시한번 검토하게 되었다.

일명 5-hydroxy tryptamine으로 알려진 serotonin은 장관내 enterochromaffin세포 에서 생성, 대부분은 간 및 폐에서 파괴되고 일부는 혈소판에 저장되어 혈액내 혈소판의 파괴와 응집시 serotonin S2 수용체와 결합, 강력한 혈관 수축제로서의 기능을 갖는 것으로 알려져 있으며[7,8,9]. ketanserin은 이러한 serotonin S2 수용체에 의한 혈관 수축을 차단하여 말초 혈관저항을 감소시킴으로써 감압효과를 나타내는 serotonin S2 길항제로서[10,11,12] 그 구조식은(Fig. 4)와 같다.

한편 Rosendorff[13]의해 실시된 22세부터 70세까지의 고혈압 환자들에 대한 기존 제제들과의 비교실험에서 ketanserin은 노령에 따른 감압효과가 기존 β-blocker나 diuretic 제제들보다 탁월한 감압효과를 보여주고 있는데 이는 Hedner[14]나 Decree[15]등에 의해 발표된 노인의 고혈압 환자에게 혈압이 더욱 현저히 감소한다는 보고와 일치하고 있다. 이는 혈관 손상과 더불어 혈소판에 의해 serotonin분비가 증가되고 이에 대한 혈관의 반응성도 증가하기 때문인 것으로 보인다. 실제로 serotonin에 의해 유발되는 혈소판 응집(platelet aggreation)에 대해 ketanserin은 β-thromboglobin의 혈장농도를 현저히 감소시키는 것으로 외국에서는 보고되어 있다[16,17,18]. 최근에는 Amey[19], Bradley[20]등의 연구에서는 ketanserin의 장기 복용으로 혈청내 HDL-cholesterol수치의 증가를 보여 주고 있으며 Zannad[21]의 연구에서는 간헐성파행증 같은 말초 혈관 장애 뿐만 아니라 고혈압 환자에 있어 적혈구 변형능을 향상시키는 것으로 보고되어 혈



3-[2-[4-(4-Hourobenzoyl)-1-piperdinyl]ethyl]-2, 4 (111, 311)-quinazolinedion

Fig. 4. Structure of ketanserin.

압강하 뿐만 아니라 혈관보호 및 혈전과 색전증 예방에도 도움이 되는 또다른 잇점이 있는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서 55세 이상의 본태성 고혈압 환자에게 ketanserin 1일 10~40mg을 1일 1~2회 분복 투여시 수축기 및 확장기 혈압을 효과적으로 감소시켰으며 심박수에 있어서도 Levinson[22]등에 의해 발표된 연구 보고와도 일치하였다. 그러나 치료대상 환자가 적고 장기 투여시에 대한 국내 보고가 없어 향후 이에 대한 연구가 지속된다면 의료기술의 발달로 평균 수명이 연장되는 노령화 추세에 따른 노인의 본태성 고혈압에 ketanserin은 이의 효과적인 감압효과와 그 이외의 가능성 있는 잇점들도 인해 효과적인 항고혈압 약제로 선택될 수 있을 것으로 사료된다.

결 론

본태성 고혈압 환자 22명을 대상으로 serotonin S2 수용체 차단 또는 길항제인 ketanserin 1일 10~40mg을 1~2회 분복 경구투여하여 강압효과 및 안전성에 대해 검토하였던 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) ketanserin투여 12주후 수축기 혈압은 27.2 mmHg, 확장기 혈압은 15.8mmHg로 의의있게 강하하였다($P<0.001$).

2) 대상환자 22예중 12예에서 정상으로 되었고 6예에서 확장기 혈압이 10mmHg이상 강하하여 81.8%의 반응율을 보였다.

3) 투여기간중 심박동수는 의의있게 변화되지 않았다.

4) 졸림, 부종, 무력감의 부작용이 있었으나 모두 경미하고 일시적이었다.

이상의 연구결과로 보아 ketanserin은 노인의 본태성 고혈압 치료에 효과적이고 안전한 강압제라고 생각된다.

References

1) Erspamer V, Asero B : *Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. Nature 169 : 800-801, 1952*

2) Peroutka SJ, Snyder SH : *Multiple serotonin receptors : differential binding of [3H]spiroperidol. Mol Pharmacol 16 : 687-699, 1979*

3) Fozard JR : *Mechanism of the hypotensive effect of ketanserin. J Cardiovasc Pharmacol 4 : 829-838, 1982*

4) Page, I.H. : *Cardiovascular actions of serotonin (5-hydroxytryptamine). In : Lewis, B.P.,(Ed.) : 5 Hydroxytryptamine. Pergamon Press, New York (1957)*

5) Van Nueten, JM, Janssen, PAJ, Van Beek, K, et al : *Vascular effects of ketanserin (R 41 468), a novel antagonist of 5-HT2 serotonergic receptors. J Pharmacol Exp Ther 218, 217(1981)*

6) De Cree, J, Verhaegen, H, Symones, J : *Acute blood pressure-lowering effect of ketanserin. Lancet I, 1161(1981)*

7) Thompson, J.H : *Serotonin and the alimentary tract. Res. Commun. Chem Pathol Pharmacol 2 : 687(1971)*

8) Vanhoutte, PM : *Peripheral serotonergic receptors. In : Vanhoutte, P.M., (Ed.) : Serotonin and the cardiovascular system. Raven Press, New York, 123(1985)*

9) Vanhoutte, PM : *5-hydroxytrptamine, vasospasm,and hypertension. In : De Clerck, F., Vanhoutte, P.M.(Eds.) : 5-hydroxytryptamine a peripheral reaction. Raben press, New York(1982)*

10) Wenting GJ, Man in't Veld AJ, Woittiez AJ, Boomsma F, Schalekamp MADH : *Treatment of hypertension with ketanserin, a new selective 5-HT2 receptor antagonist. Br Med J 284 : 537-9, 1982*

11) Hedner T, Persson B, Berglund G : *Ketanserin : a novel 5-hydroxtryptamine antagonist : monotherapy in essential hypertension. Br J Clin Pharmacol 16 : 121-5, 1983*

12) Amery A, Fagard R, Fiochi R, Lijnen P, Staessen J, Vermylen J : *Antihypertensive action and serotonin-induced platelet aggregation during long-term ketanserin treatment in hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol 6 : 182-5, 1984*

13) Rosendorff, C, Murray, GD : *Ketanserin versus metoprolol and hydrochlorothiazide in essential hypertension : only ketanserin's hypotensive effect is age-related. J Hypertension 4(1), 99(1986)*

14) Hedner T, Persson B, Berglund G : *A comparative and long-term evaluation of ketanserin in the treatment of essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 7(suppl. 7) : S148-53, 1985*

15) De Cree J, Hoing M, De Ryck M, et al : *The acute antihypertensive effect of ketanserin increases with age. J Cardiovasc Pharmacol 7(7), 126(1985)*
16) De Cree J, Leempoels J, Demoen B, et al : *Effect of ketanserin on the hyperreactivity of platelets to 5-hydroxytryptamine in patients with cardiovascular diseases. J Cardiovasc Pharmacol 7(7), 26 (1985)*
17) De Clerck F, Van Nueten, JM : *Platelet-mediated vascular contractions : inhibition of the serotonergic component by ketanserin. Thrombosis Research 27 : 713, 1982*
18) Pletscher A, Affolter H : *The 5-hydroxytryptamine receptor of blood platelets. J Neural Frans 57 : 233, 1983*
19) Amery A, Fagard R, Flocchi R, et al : *Ketanserin : a new hypotensive drug ? J Cardiovasc Pharmacol. 7(7) : 176, 1985*
20) Bradley PB, Engel G Feniuk W, et al : *Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. Neuropharmacology 25 : 563, 1986*
21) Zannad F, Voisin Ph, Pointel J.P, et al : *Effects of ketanserin on platelet funtion and red cell filterability in hypertension and peripheral vascular disease. J Cardiovasc Pharmacol 7(7) : 35, 1985*
22) Levinson P.D, Zinlichman R, Goldstein D.S, et al : *Metabolic and haemodynamic effects of antihypertensive treatment with Sufrexal. Ric Scient Educat 58 : 310, 1987*