

전립선비대증과 발기부전을 함께 가진 환자에서 Doxazosin 4mg 또는 Tamsulosin 0.2mg과 Vardenafil 20mg의 병용복용이 혈압에 미치는 영향

Drug Interaction Study of Vardenafil 20mg and Doxazosin 4mg or Tamsulosin 0.2mg in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia and Erectile Dysfunction to Evaluate Changes in Blood Pressure

Shin Young Lee, Sae-Chul Kim, Hyun Woo Kim¹

From the Department of Urology, Chung-Ang University College of Medicine and ¹The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: This study aimed at evaluating the expected additive blood pressure (BP) lowering effect of vardenafil when administered in the background of chronic α_1 -blocker therapy.

Materials and Methods: Patients (n=90) with symptomatic benign prostatic hypertrophy (BPH) and erectile dysfunction (ED) took vardenafil 20mg in the morning following repeated doxazosin gastrointestinal therapeutic system (GITS) 4mg (n=60) or tamsulosin 0.2mg (n=30) HS a day for 30 days. The standing and sitting BP at baseline, before taking the vardenafil and 30 minutes and 1 hour post vardenafil were measured 3 consecutive times. The data were analyzed by Student's t-test (paired), repeated measures of two-way ANOVA, chi-square tests and Pearson correlation analysis.

Results: Doxazosin produced a significant reduction in systolic/diastolic BP (-12.3/-6.7mmHg), but tamsulosin did not. In the doxazosin group, the average reductions in BP from baseline (-24.7/-15.8mmHg) were significantly higher than that for the tamsulosin group (-14.6/-7.5mmHg). However, the average BP change was not different in both group (-12.4/-9.1mmHg in the doxazosin group and -11.3/-6.4mmHg in the tamsulosin group) following a single dose of 20mg vardenafil. The higher the BP was at baseline, the more the reduction in BP was in both the doxazosin and tamsulosin groups. Two patients of tamsulosin showed a sitting systolic BP <85mmHg, but they didn't experience dizziness.

Conclusions: We recommend starting Vardenafil treatment in the background of chronic α_1 blocker therapy, including tamsulosin, with a low dose and to increase the dose by monitoring the BP, particularly for the patients with hypertension. (**Korean J Urol 2006;47:1001-1006**)

Key Words: Doxazosin, Tamsulosin, Vardenafil, Blood pressure

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 9 호 2006

중앙대학교 의과대학 비뇨기과학교실
¹가톨릭대학교 의과대학
비뇨기과학교실

이신영 · 김세철 · 김현우¹

접수일자 : 2006년 5월 3일
채택일자 : 2006년 8월 8일

교신저자: 김세철
중앙대학교병원 비뇨기과
서울시 동작구 흑석동 224-1
☎ 156-861
TEL: 02-6299-1807,1785
FAX: 02-6294-1406
E-mail: saeckim@unitel.
co.kr

서 론

노화와 함께 발기부전과 증상적 전립선비대증, 고혈압의 발생빈도는 증가하며 이들 질환은 흔히 서로 동반되는 것으로 보고되었으며,^{1,2} 이는 노화와 함께 Rho-kinase의 발현

과 활성도의 증가,³ NO-cGMP의 생산 감소,⁴ α 수용체의 상호조절과 활성도 증가⁴ 등에서 비롯되는 것으로 알려져 있다. 이 때문에 증상적 전립선비대증 치료제인 α_1 차단제는 혈압강하 효과가 있으며 발기능 개선효과를 나타낼 수도 있고,⁵ 발기부전 치료제인 phosphodiesterase 제 5형 (PDE5) 억제제는 혈압강하 효과와 함께 전립선비대증의 배뇨장애

개선효과도 기대해 보게 한다.⁶

증상적 전립선비대증의 치료제인 서방형 doxazosin은 비특이적 α₁ 차단제로 정상 혈압은 평균 -4/-2mmHg, 고혈압은 -8/-11mmHg까지 떨어뜨리며,^{7,8} 특이적 α_{1a} 차단제인 tamsulosin은 혈압이 정상이든 고혈압이든 -2/-2mmHg의 혈압강하 효과를 나타낸다.⁹ 발기부전 치료제인 PDE5 억제제 중에서 sildenafil은 건강한 사람에게 투여하였을 때 평균 최고혈압이 4-5mmHg 떨어지며, vardenafil은 6-8mmHg 정도 혈압이 감소하여, sildenafil에 비해 혈압이나 심박동수에 미치는 영향이 크다고 보고되었다.¹⁰ 따라서 전립선비대증과 발기부전을 함께 가진 환자에서 α₁ 차단제와 PDE5 억제제를 함께 복용했을 때 혈압강하 효과는 더 커질 수 있으므로, 미국에서는 sildenafil과는 4시간 이상 간격을 두고 복용하여야 하며, tadalafil은 tamsulosin 이외의 α₁ 차단제와는 병용복용을 금기시하였고, vardenafil은 모든 α₁ 차단제와 병용복용을 금기시하였다.¹¹ 그러나 2005년에 발표된 제2차 Princeton Consensus Conference에서는 Food and Drug Administration (FDA)가 기존의 3가지 PDE5 억제제와 α₁차단제와의 병용복용은 더 이상 금기가 아니며 주의 복용하도록 승인했다고 하였으며,¹² 3가지 PDE5 억제제 각각의 약전에도 가장 낮은 용량부터 주의해서 병용 복용하도록 명시되어 있다. 우리나라에서는 아직 PDE5 억제제와 α₁ 차단제의 병용복용이 혈압강하에 미치는 영향에 대한 임상연구가 보고된 바 없으며, 저자들은 α₁ 중에서 혈압강하 효과가 비교적 큰 doxazosin 또는 비교적 적은 tamsulosin과 심혈관계에 미치는 효과가 비교적 크다고 보고된 vardenafil을 함께 복용했을 때의 혈압강하 효과를 알아보고자 본 연구를 시도하였다.

대상 및 방법

2004년 1월부터 2005년 6월까지 전립선비대증과 발기부전을 진단받은 90명의 환자를 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 환자에게 α₁ 차단제와 PDE5 억제제는 혈압강하 효과가 있으며, 특히 병용복용 시에는 혈압강하효과가 크게 상승할 수 있음을 설명하고, 병용 복용을 원하면서 본 시험에 동의하는 외래환자만을 대상으로 무작위로 선정하였다. 본 시험은 제약회사의 후원을 받지 않았으며, 기관연구자 심의를 거치지 않았다. 환자의 인구학적 특징은 Table 1과 같다. Doxazosin 복용군과 tamsulosin 복용군의 연령에는 유의한 차이는 없었다. 최근 6개월 이내 전립선 수술의 병력이 있거나 전립선암, 신경인성방광, 요도협착, 요로감염, 방광암, 전립선염, 방광결석 등 배뇨장애를 일으킬 수 있는 질병이 동반된 경우는 대상에서 제외하였다. 또한 약

Table 1. Clinical characteristics of the patients (n=90)

Characteristics	Doxazosin+ vardenafil (n=60)	Tamsulosin+ vardenafil (n=30)
Age (year)	60.8±7.9 (43-75)	61.5±8.0 (45-78)
IPSS*	20.2±7.0 (6-34)	18.3±6.8 (7-32)
Prostate volume (ml)	26.8±6.2 (20-50)	34.5±12.7 (15-80)
IIEF-5 [†]	11.2±6.2 (2-23)	14.8±6.6 (8-23)
Baseline BP [‡] (mmHg)		
Systolic	133.0±17.3 (100-180)	124.6±16.0 (100-160)
Diastolic	90.0±11.5 (60-120)	80.6±10.1 (60-103)

Mean±standard deviation (range). *IPSS: International Prostate Symptom Score, [†] IIEF-5: 5-item version of the International Index of Erectile Function, [‡] BP: blood pressure

성 고혈압의 기왕력, 임상적으로 유의한 저혈압, 심근경색증, 불안정 협심증, 심부전, 뇌졸중, 정기적 또는 간헐적으로 질산염제를 포함하는 약물을 복용하고 있는 환자는 제외하였다. 등록 전 다른 α₁ 차단제 복용 여부에는 제한을 두지 않았으나 임상시험 시작 1주일 전에 복용을 중단시켰다. 대상 환자 90명의 좌위, 기립위의 혈압을 각각 3회씩 측정하여 평균값을 얻은 다음, 60명의 환자에게는 서방형 doxazosin 4mg을, 30명의 환자에게는 tamsulosin 0.2mg을 매일 수면 전에 1회, 1개월 복용시킨 후 다음 날 오전에 내원하게 하여 좌위, 기립위의 혈압을 각각 3회씩 측정하여 평균하였으며, 이어 vardenafil 20mg을 복용시키고 30분과 1시간 후에 좌위, 기립위의 혈압을 다시 각각 3회씩 측정하여 평균하였다.

기저선 혈압의 변화에 따른 두 α₁ 차단제에 의한 혈압강하 효과는 Student's t-test (paired)를 시행하여 각각 p<0.05 일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였으며, 두 그룹에서 vardenafil 복용 30분 후와 1시간 후의 혈압강하효과는 repeated measure two-way ANOVA를 사용하였다. 두 그룹에서 혈압이 의미 있게 하강한 환자의 수의 비교에는 chi-square test를 사용하였고, 기저선 혈압의 정도에 따른 혈압강하 효과는 Pearson 상관분석을 이용하였다.

결 과

평균 혈압강하 정도는 doxazosin을 1개월 복용했을 때 복용전 (기저선 혈압)에 비해 통계적으로 유의한 (p<0.01) 혈압강하 효과 (수축기 -12.3mmHg/이완기 -6.7mmHg)가 나타났으나, tamsulosin 복용 후에는 유의한 혈압강하 효과가 나타나지 않았다. 그러나 doxazosin 복용 후 좌위와 기립위에

Table 2. Changes of blood pressure (BP) by a single dose of vardenafil 20mg from baseline following repeated doxazosin 4mg or tamsulosin 0.2mg therapy of 30 days

BP (mmHg)	Systolic		p	Diastolic		p
	Doxazosin (n=60)	Tamsulosin (n=30)		Doxazosin (n=60)	Tamsulosin (n=30)	
After repeat therapy of 30 days	-12.3±11.1 (-39--10)	-3.3±12.7 (-44--30)		-6.7±6.5 (-27--10)	-1.1±9.2 (-20--20)	
+Vardenafil (30min)	-20.0±16.4 (-67--7)	-10.8±16.0 (-60--17)	<0.01	-12.8±11.2 (-50--20)	-6.2±11.0 (-30--20)	<0.01
+Vardenafil (1hr)	-24.7±14.7 (-57--17)	-14.6±17.6 (-60--13)		-15.8±9.7 (-40--10)	-7.5±12.3 (-33--20)	
p	<0.01			<0.01		

Mean±standard deviation (range)

서 수축기 혈압이 30mmHg 이상 하강한 경우는 각각 5명, 7명 있었으며, tamsulosin 복용군에서도 좌위에서 1명, 기립위에서 2명 있었다. Doxazosin 복용 후 이완기 혈압이 20mmHg 이상 하강한 경우는 각각 4명, 2명 있었으며, tamsulosin 복용군에서도 각각 1명씩 있었다. 이후 vardenafil을 추가 복용하였을 때 doxazosin군과 tamsulosin군 모두에서 기저선 혈압에 비해 복용 30분 후 (doxazosin군; -20.0/-12.8mmHg, tamsulosin군; -10.8/-6.2mmHg)와 1시간 후 (doxazosin군; -24.7/-15.8mmHg, tamsulosin군; -14.6/-7.5mmHg)에 통계적으로 유의한 (p<0.01) 혈압강하 효과가 있었다. 기저선 혈압으로부터의 혈압강하 정도는 vardenafil 복용 30분 후와 1시간 후 모두 doxazosin군이 tamsulosin군에 비해 유의하게 크게 나타났다 (p<0.01) (Table 2).

Vardenafil 복용 후 추가의 혈압강하 효과는 doxazosin군은 복용 30분 후 -7.7/-6.1mmHg 하강하였고, 1시간 후에 추가로 -4.7/-3.0mmHg가 더 하강하였고, tamsulosin군에서는 vardenafil 복용 30분 후 혈압이 추가적으로 -7.5/-5.1mmHg 하강하였고, 1시간 후에는 추가로 -3.8/-1.3mmHg가 더 하강하여 vardenafil 추가에 의한 혈압강하효과는 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다.

Doxazosin 복용 후 수축기 혈압이 기저선 혈압에 비해 좌위에서 30mmHg 이상 하강한 5명의 환자에서 vardenafil 추가복용 후 2명은 혈압이 더 이상 하강하지 않았고, 3명은 각각 5mmHg, 7mmHg, 13mmHg가 더 하강하여 최종혈압은 100mmHg-128mmHg였고, 기립위 혈압이 30mmHg 이상 하강한 환자 7명 중 vardenafil 복용 후 2명은 혈압의 추가적 하강이 없었으며, 3명은 7mmHg, 2명은 각각 11mmHg, 13mmHg 하강하여 최종혈압은 110mmHg-130mmHg였다. Do-

Table 3. The patients with a significant change of blood pressure by a single dose of vardenafil 20mg from baseline following repeated doxazosin 4mg or tamsulosin 0.2mg therapy for 30 days

mmHg	No. (%)			
	Doxazosin (n=60)		Tamsulosin (n=30)	
	After vardenafil		After vardenafil	
	30min	1hr	30min	1hr
At sitting				
Systolic ≥30	3 (5)	3 (5)	0 (0)	0 (0)
Diastolic ≥20	10 (17)	10 (17)	2 (6)	3 (10)
At standing				
Systolic ≥30	3 (5)	4 (6)	2 (6)	3 (10)
Diastolic ≥20	3 (5)	5 (8)	3 (10)	4 (13)

xazosin 복용 후 이완기 혈압이 좌위에서 기저선 혈압에 비해 20mmHg 이상 하강한 4명의 환자들 중 vardenafil 복용 후 1명은 추가로 혈압이 떨어지지 않았으나, 3명은 각각 3mmHg, 5mmHg, 10mmHg 하강하여 최종혈압은 67mmHg-70mmHg였다. 기립위에서는 20mmHg 이상 하강한 2명의 환자들 중 vardenafil 복용 후 1명은 3mmHg 더 하강하여 80mmHg가 되었고, 다른 1명은 1mmHg 더 하강하여 79mmHg가 되었다. Tamsulosin 복용 후 수축기 혈압이 기저선 혈압에 비해 30mmHg 이상 하강한 환자에서 vardenafil 복용 후 추가 혈압강하 효과는 좌위 1명에서 13mmHg, 기립위 2명에서 30mmHg, 23mmHg이었으나 최종 혈압의 절대치는 모두 90mmHg 이상이였다. 좌위에서 tamsulosin 복용 후 이

완기 혈압이 20mmHg 이상 하강한 1명의 환자는 vardenafil 복용 후 3mmHg 추가 하강하여 67mmHg가 되었고, 기립위에서 하강한 1명의 환자는 vardenafil 복용 후 추가 혈압강하 효과가 없었다.

α_1 차단제 복용 후 수축기 혈압 강하가 30mmHg 이내였으나 vardenafil 복용 후 30mmHg 이상 하강한 환자수는 doxazosin군에서 vardenafil 복용 30분 후 좌위, 기립위 각각 3명,

3명이었고, 1시간 후에 0명, 1명이 추가되어 총 3명 (5%), 4명 (6%)이었으며, tamsulosin군에서는 vardenafil 복용 30분 후 0명, 2명이었고, 1시간 후에 0명, 1명이 추가되어 총 0명 (0%), 3명 (10%)으로 나타나 두 군 간의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다 ($p > 0.05$). α_1 차단제 복용 후 이완기 혈압 강하가 20mmHg 이하였으나 vardenafil 복용 후 20 mmHg 이상 하강한 환자수는 doxazosin군에서 vardenafil 복용 30분

Table 4. Blood pressure by a single dose of vardenafil 20mg from baseline following repeated doxazosin 4mg or tamsulosin 0.2mg therapy for 30 days in normotensive, prehypertensive and hypertensive patients

	BP (systolic/diastolic) mmHg			
	Doxazosin		Tamsulosin	
	Sitting	Standing	Sitting	Standing
Normotensive	n=5		n=8	
Baseline	106.0/67.4	111.2/81.4	105.4/66.5	107.1/73.3
After α_1 blocker	100.0/65.0	103.5/73.5	104.1/68.9	107.5/71.1
+Vardenafil (30min)	93.5/58.5	93.5/65.0	105.4/67.5	105.4/70.4
+Vardenafil (1hr)	101.4/65.2	106.6/74.0	99.0/66.8	104.4/71.6
Prehypertensive	n=8		n=6	
Baseline	120.1/81.4	118.0/83.0	125.0/79.5	121.2/78.8
After α_1 blocker	113.2/75.0	111.8/79.4	124.0/81.0	125.5/86.2
+Vardenafil (30min)	104.7/72.0	107.7/76.0	120.2/80.7	118.3/81.7
+Vardenafil (1hr)	107.8/69.4	108.3/74.4	111.7/73.3	117.3/82.2
Hypertensive	n=47		n=16	
/c antihypertensive	n=28		n=11	
< 120/80	n=2		n=1	
Baseline	100.0/70.0	105.0/75.0	117.0/70.0	127.0/80.0
After α_1 blocker	90.0/70.0	100.0/80.0	113.0/60.0	113.0/60.0
+Vardenafil (30min)	103.5/82.5	102.5/77.5	93.0/60.0	100.0/60.0
+Vardenafil (1hr)	92.5/73.5	100.0/76.5	90.0/60.0	97.0/60.0
120/80-140/90	n=8		n=4	
Baseline	121.6/80/8	125.1/86.4	125.0/82.5	115.0/77.5
After α_1 blocker	114.8/75.8	118.3/78.3	118.5/76.8	115.3/84.3
+Vardenafil (30min)	107.3/70.0	115.7/77.7	119.3/74.3	109.3/74.3
+Vardenafil (1hr)	111.6/70.9	114.5/78.8	105.8/69.3	103.3/70.0
$\geq 140/90$	n=18		n=6	
Baseline	142.1/92.3	145.1/97.7	138.3/90.0	133.8/87.2
After α_1 blocker	127.6/84.5	130.1/88.9	130.7/81.7	134.8/88.7
+Vardenafil (30min)	124.9/80.5	129.2/88.0	119.0/77.8	121.7/78.3
+Vardenafil (1hr)	119.2/77.2	125.8/85.6	117.2/75.2	119.5/77.8
/s antihypertensive	n=19		n=5	
Baseline	143.6/96.3	142.5/98.2	144.8/91.4	147.8/92.0
After α_1 blocker	125.7/84.7	122.8/83.8	133.8/83.2	133.8/89.4
+Vardenafil (30min)	117.0/76.4	116.0/79.0	122.6/72.6	117.4/75.2
+Vardenafil (1hr)	125.9/83.6	126.7/88.1	116.6/74.6	114.8/76.6

후에 좌위, 기립위 각각 10명, 3명이었고, 1시간 후에 0명, 2명이 추가되어 총 10명 (17%), 5명 (8%)이었고, tamsulosin군에서는 vardenafil 복용 30분 후 2명, 3명에서, 1시간 후 1명, 1명이 추가되어 총 3명 (10%), 4명 (13%)으로 나타나 두 군 간의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았다 ($p > 0.05$) (Table 3).

Vardenafil 추가 복용 후 좌위의 수축기 혈압이 85mmHg 이하로 떨어진 경우는 tamsulosin군에서 2명 있었으나 (1명은 복용 후 30분, 1명은 복용 후 1시간) 현기증 등의 임상증상은 발현되지 않았다. Vardenafil 추가 복용 후 현기증을 호소한 환자는 doxazosin군에서 4명 (6.7%), tamsulosin군에서는 1명 (3.3%) 있었으나 모두 수축기 혈압 85mmHg 이상이였다.

미국 JNC VII (Joint National Committee VII on the detection, evaluation, and the treatment of high blood pressure)¹³의 기준에 따라 수축기 혈압 140mmHg 또는 이완기 혈압 90mmHg 이상인 환자를 고혈압군으로, 수축기 120mmHg 그리고 이완기 80mmHg 미만인 환자를 정상 혈압군으로, 수축기 120-140mmHg, 이완기 80-90mmHg를 고혈압 전단계군으로 분류하여 혈압강하 효과를 기저선 혈압의 정도에 따라 비교해 보았을 때 doxazosin군과 tamsulosin군 모두에서 기저선 혈압이 높을수록 vardenafil에 의한 추가적 혈압강하 효과는 큰 것을 알 수 있었다 ($p < 0.05$) (Table 4).

고 찰

α_1 차단제는 고혈압과 전립선비대증의 치료제로 사용되어진다. Doxazosin은 quinazoline 유도체의 비특이적 α_1 차단제로 전립선비대증에 가장 많이 사용되는 α_1 차단제 중 하나이면서 혈압강하제로 가장 흔히 사용되는 α_1 차단제이다.¹⁴ 한편 tamsulosin은 sulphonamide substituted phenethylamine의 특이적 α_{1a} 차단제로 하루 1차례 복용으로 심혈관계 효과가 거의 나타나지 않는 것으로 보고되었다.¹⁵ 본 연구에서도 doxazosin 4mg을 1개월간 투여한 군에서는 혈압강하효과가 유의하게 나타났으나, tamsulosin 0.2mg을 투여한 군에서는 의미 있는 혈압강하 효과가 나타나지 않았다. 이후 vardenafil 20mg을 추가로 복용하였을 때, doxazosin군 (1시간 후 $-12.4/-9.1$ mmHg, 기저선 혈압에 비해 $-24.7 \pm 14.7/-15.8 \pm 9.7$ 하강)과 tamsulosin 군 (1시간 후 $-11.3/-6.4$ mmHg, 기저선 혈압에 비해 $-14.6 \pm 17.6/-7.5 \pm 12.3$ mmHg 하강) 모두에서 유의한 혈압강하효과가 나타났으나, 양 군에서 vardenafil 추가에 의한 혈압강하효과는 유의한 차이가 없었다. Bayer Health Care 보고서^{16,17}에 의하면 건강한 정상 혈압의 남성에게 terazosin 10mg을 투여하고 6시간 후에 vardenafil 20mg을 병용 복용시켰을 때 terazosin에 의한 $-10/-5$ mmHg의 혈압 강하에 vardenafil은 평균 최고 $-11/-7$

mmHg의 추가적 혈압강하 효과 (총 $-21/-12$ mmHg 혈압강하)가 있었고, tamsulosin 0.4mg을 투여하고 10시간 후에 vardenafil 20mg을 병용복용 시 tamsulosin에 의한 $-9/-8$ mmHg의 혈압강하에 vardenafil은 평균 최고 $-8/-4$ mmHg의 추가적 혈압강하 효과 (총 $-17/-12$ mmHg)가 있었다.

본 연구에서 기저선 혈압이 높을수록 doxazosin과 vardenafil에 의한 혈압강하효과는 크게 나타났는데, 이는 α_1 -아드레날린 수용체 차단제는 병리적으로 상승된 혈관긴장을 가진 환자에서 더 유의한 효과를 보이는 데서 비롯된 것으로 정상 혈압군보다 고혈압 환자군에서 혈압강하 효과가 보다 유의하게 나타나고, 이미 혈압강하제로 치료를 받아 혈압이 조절된 고혈압 환자에서도 혈압의 변동이 매우 미미한 것으로 보고되어 있다.^{7,8,18-20} PDE5 억제제에 대해서도 비슷한 결과가 보고되었는데, 혈압이 높을수록 강하효과가 커졌고, 혈압강하제를 복용하는 환자는 정상 혈압군과 혈압강하 효과가 비슷하였다.²¹⁻²³

PDE5 억제제를 α_1 차단제와 병용 복용하였을 때 혈압의 추가적 강하효과 때문에 sildenafil은 α_1 차단제 복용 후 4시간 이상 간격을 두고 복용하여야 하며, tadalafil은 tamsulosin 이외의 α_1 차단제와는 병용복용을 금기시하였고, vardenafil은 모든 α_1 차단제와 병용복용을 금기시하였다.¹¹ 그러나 지금까지 병용복용 후 쇼크 사망한 예는 공식적으로 보고된 바 없으며 미국 FDA도 기존의 3가지 PDE5 억제제와 α_1 차단제와의 병용복용은 더 이상 금기가 아니며 낮은 용량부터 주의해서 병용 복용하도록 명시하고 있다.¹² Tamsulosin은 비특이적 α_1 차단제에 비해 증상적 저혈압 (현기증을 동반한 수축기 혈압 85mmHg 미만)을 유발하지 않는 것으로 보고되었고,²⁴ 본 연구에서도 vardenafil 추가 복용 후, 좌위의 수축기 혈압이 85mmHg 이하로 떨어진 경우가 tamsulosin군에서 2명 있었으나 현기증 등의 임상증상은 발현되지 않았다. 또 기립위에서 수축기 혈압이 30mmHg 이상 떨어진 환자가 doxazosin군에서 6명 (10%), tamsulosin군에서 4명 (13%), 이완기 혈압이 20mmHg 이상 떨어진 환자가 doxazosin군에서 7명 (12%), tamsulosin군에서 2명 (7%) 있었다. 그러므로 vardenafil 20mg을 doxazosin 또는 tamsulosin과 병용할 때, 특히 고혈압 환자에서는 저용량부터 투여하면서 혈압의 변화를 관찰하는 주의가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

Doxazosin은 자체만으로 유의한 혈압강하효과가 있으며 vardenafil과 병용복용 시 추가적인 혈압강하효과가 있었다. Tamsulosin은 그 자체만으로는 유의한 혈압강하효과가 없으나 vardenafil과 병용복용 시 유의한 혈압강하효과를 나타

냈으며, 개인에 따라서는 수축기 혈압이 30mmHg 이상, 이완기 혈압이 20mmHg 이상 떨어지거나 수축기 혈압이 85 mmHg 이하로 떨어지는 경우도 있으므로 tamsulosin을 복용하는 경우에도 vardenafil과 병용복용 시, 특히 고혈압 환자에서는 저용량부터 투여하면서 혈압의 변화를 관찰하는 주의가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Cha JS, Park JK. Association between lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Korean J Urol* 2005;46:1023-7
2. Burchardt M, Burchardt T, Baer L, Kiss AJ, Pawar RV, Shabsigh A, et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction. *J Urol* 2000;164:1188-91
3. McVary KT. Erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms secondary to BPH. *Eur Urol* 2005;47:838-45
4. McVary KT, McKenna KF. The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: epidemiological, clinical, and basic science evidence. *Curr Urol Rep* 2004;5:251-7
5. van Moorselaar RJ, Hartung R, Emberton M, Harving N, Matzkin H, Elhilali M, et al. Alfuzosin 10mg once daily improves sexual function in men with lower urinary tract symptoms and concomitant sexual dysfunction. *BJU Int* 2005;95:603-8
6. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002;90:836-9
7. Gillenwater JY, Conn RL, Chrysant SG, Roy J, Gaffney M, Ice K, et al. Doxazosin for treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with mild to moderate essential hypertension: a double-blind, placebo-controlled, dose-response multicenter study. *J Urol* 1995;154:110-5
8. Kaplan SA, Meade-D'Alisera P, Quinones S, Soldo KA. Doxazosin in physiologically and pharmacologically normotensive men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1995;46:512-7
9. Nieminen T, Ylitalo R, Koobi T, Ylitalo P, Kahonen M. The vasodilatory effect of alfuzosin and tamsulosin in passive orthostasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol* 2005;47:340-5
10. Pomara G, Morelli G, Pomara S, Taddei S, Ghiadoni L, Dinelli N, et al. Cardiovascular parameter changes in patients with erectile dysfunction using PDE-5 inhibitors: a study with sildenafil and vardenafil. *J Androl* 2004;25:625-9
11. Kloner RA. Cardiovascular effects of the 3 phosphodiesterase-5 inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction. *Circulation* 2004;110:3149-55
12. Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL, et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005;96:313-21
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, 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
14. Fulton B, Wagstaff AJ, Sorkin EM. Doxazosin. An update of its clinical pharmacology and therapeutic applications in hypertension and benign prostatic hyperplasia. *Drugs* 1995;49:295-320
15. de Mey C. Cardiovascular effects of alpha-blockers used for the treatment of symptomatic BPH: impact on safety and well-being. *Eur Urol* 1998;34(Suppl 2):18-28
16. Mazzu A, Sundaresan P, Xia C. An interaction study to evaluate changes in blood pressure and pulse rate following vardenafil compared to placebo treatment on the background of the alpha-blockers, tamsulosin and terazosin, in separate cohorts of patients with benign prostatic hyperplasia. Bayer Pharmaceutical data file, 2003
17. Spera P, Dabiri G, Ilson B, Montague T, Patel B, Diringier K. A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-part, three period crossover drug interaction study of vardenafil (10mg and 20mg) and tamsulosin (0.4mg) in healthy males aged 45 to 75 to evaluate changes in blood pressure. Bayer Pharmaceutical data file, 2003
18. Cases A. Doxazosin in a gastrointestinal therapeutic system formulation. *Drugs Today (Barc)* 2000;36:679-88
19. Chapple CR, Carter P, Christmas TJ, Kirby RS, Bryan J, Milroy EJ, et al. A three month double-blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1994;74:50-6
20. Fawzy A, Braun K, Lewis GP, Gaffney M, Ice K, Dias N. Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: a multicenter study. *J Urol* 1995;154:105-9
21. Kloner RA, Mohan P, Segerson T, Thibonnier M, Norenberg C, Padma-Nathan H. Cardiovascular safety of vardenafil in patients receiving antihypertensive medication: a post-hoc analysis of five placebo-controlled clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:276A
22. Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Russell RO Jr, et al. ACC/AHA expert consensus document use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:273-82
23. Kloner RA, Mitchell M, Emmick JT. Cardiovascular effects of tadalafil. *Am J Cardiol* 2003;92:37M-46
24. Auerbach SM, Gittelman M, Mazzu A, Cihon F, Sundaresan P, White WB. Simultaneous administration of vardenafil and tamsulosin does not induce clinically significant hypotension in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;64:998-1003