

고혈압환자의 치료에 있어 베타차단제의 역할

고려대학교 의료원 안산병원 순환기내과

임 상 엽*

The Role of Beta Blockers in Treating Hypertensive Patients

Sang Yup Lim*

The Cardiovascular Center of Korea University, Ansan Hospital, Ansan, Korea

Beta-blockers have been used to treat hypertension for many years. Although beta-blockers can lower blood pressure, current data concerning the efficacy of these drugs have been disappointing, and the value of these drugs for patients without a compelling indication has been questioned. The early beta-blockers had significant pharmacologic disadvantages; however, new-generation beta-blockers have better pharmacologic profiles. The efficacy and tolerability of the most recently developed vasodilating beta-blockers (carvedilol and nebivolol) are currently being evaluated. Further investigation of these new beta-blockers is needed.

Key Words: Hypertension; Beta-blocker; Carvedilol; Nebivolol

서 론

고혈압은 관상동맥질환(coronary artery disease, CAD)과 더불어 뇌졸중과 신장질환 등 주요 사망원인의 핵심적인 독립 위험인자다. 여러 고혈압 약제 중 베타 차단제는 이뇨제와 더불어 과거 고혈압의 일차 치료약제로 여겨져 왔던 약물이다.

그러나 2007년 유럽고혈압학회(ESH)와 유럽심장학회(ESC) 및 미국심장협회(AHA)가 발표한 고혈압 관리 가이드라인에서는 심혈관질환의 일차예방을 위한 항고혈압제 선택에 베타차단제가 1차 약제로서 제외되었다

AHA 가이드라인에서는 130/80 mmHg 목표치 적용대상이 되는 고위험군의 고혈압 치료약물로 ACE억제제(ACEI), 안지오텐

신 수용체차단제(ARB), 칼슘길항제(CCB), thiazide계 이뇨제의 4 계열 약물 또는 이들의 병용을 제시했다. 140/90 mmHg이 적용되는 일반요법 역시 효과가 확인된 어떠한 항고혈압제 또는 이들의 병용을 권고하고는 있으나 과학적 증거들이 앞서 언급한 4계열 약물의 일차선택을 지지하고 있다는 추가설명을 달고 있다. 하지만 일차예방과 달리 CAD의 여러 양상인 협심증, 심근경색 등 환자의 고혈압 치료에서는 베타차단제가 주요 약물로 다시 선택된다.

이에 베타차단제의 역할 및 베타차단제에 대한 논란에 대하여 정리해 보았다.

본 론

1. 베타차단제에 대한 최근의 논란

1. 1. 고혈압

2007년 영국 국립의료원(NHS) 산하 국립보건임상연구원

게재결정: 2009년 7월 24일

*교신저자: 임상엽, 425-707, 고려대학교 의료원 안산병원 순환기내과, Phone: 031-412-6755, FAX: 031-412- 5594, E-mail: vnlover@hanmail.net

(NICE)은 영국고혈압학회(BHS)와 공동으로 베타차단제 처방 중단을 권고하는 새로운 가이드라인을 발표했다.^{1,2}

영국 고혈압학회는 고혈압 1차 약제였던 ABCD (ARB, 베타차단제, 칼슘길항제, 이뇨제) 중 베타차단제를 제외시킨 ACD 법칙을 제시했으며, 미국 국립보건원의 국립심폐혈액 연구소(NHLBI)도 더 이상 새로운 고혈압 약제의 비교 약제로 베타차단제를 포함시키지 않을 것을 권유하고 있다.³ 이 가이드라인은 고혈압 1차 치료제로 베타차단제를 처방하는 대신 CCB (칼슘채널차단제)나 ACEI (안지오텐신전환효소 억제제), 이뇨제 등으로 대체해야 한다는 내용을 담고 있다.

하지만 NICE는 가이드라인에서 환자들이 바로 베타차단제 복용을 중단해서는 안되며 반드시 의사와 상의하라는 내용을 덧붙였다.

1. 2. 당/지질대사

Taylor 등⁴은 최근 thiazide계 이뇨제와 베타차단제사용이 독립적으로 당뇨병 발병 위험을 높인다고 밝혔다. 연구 시작점에서 당뇨병력 보고자들을 제외하고 74,816명의 환자를 각각 8~16년간 추적했는데, 당뇨병 발병자는 총 3,589명이었으며, 연령, 체질량지수(BMI), 육체활동, 여타 항고혈압제 사용과 기타 위험인자의 영향을 보정한 결과, 베타차단제군은 베타차단제 비복용군보다 당뇨병 위험이 여성에서 32%, 남성에서 20% 높았다. 반면 ACE 저해제와 칼슘통로차단제는 이러한 위험과 관련이 없었다.

또한 ASCOT study에서도 thiazide계 이뇨제와 베타차단제사용이 ACE 저해제와 칼슘통로차단제의 조합에 비해 stroke 및 diabetogenic 가능성이 높았다.⁵

항고혈압제 선택 시 2003년 JNC VII과 European guideline guideline에 비하여 2007년에는 새로운 European hypertension guideline에서 달라진 사항들은 베타차단제의 사용시 체중증가, 지질대사이상, 당뇨병 등의 발생빈도가 타 약제보다 높으므로 대사증후군 환자나, 당뇨의 위험이 높은 환자에서는 피할 것을 권고하였으며, 녹내장 환자는 베타차단제가 도움이 된다는 것이다.

2. 베타차단제를 계속 사용하여야 하는 질환

2. 1. 심부전

Negative inotropic 작용을 갖고 있는 베타차단제는 진행성 심부전의 좌심실 수축기능을 더욱 악화시킨다고 하여 과거에는 심부전에 금기였다.

그러나, 80년대 초반부터 심부전증에서 만성적으로 증가

된 자율신경계의 활성화로 인해 변형된 베타 수용체 signal transduction의 탈감작화와 심근세포에 부정적인 생물학적인 효과를 유발하여 점진적인 좌심실 수축기능의 장애가 오게 된다는 가설이 대두되었다.^{6,7}

특히 V-HeFT II trial에서 혈장 norepinephrine이 600 ng/ml 이하로 낮은 환자에서 혈장 norepinephrine이 900 ng/ml 이상으로 높았던 환자보다 낮은 사망률을 보여 환자의 혈장 norepinephrine의 농도가 예후와 밀접하다는 보고에 의하여 심부전증의 병태 생리에 미치는 교감신경계의 역할에 대하여 많은 관심이 있어왔다.⁸

베타차단제는 최근 연구에서 장기적으로는 심기능을 개선시키고, 산소 소비량을 증가시키지 않으면서 심근 수축기능을 높이는 것으로 밝혀졌다. MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial), CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) I 및 II, USCP (US Carvedilol Program), MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure) 등의 대규모 시험에서 그 유효성이 잇따라 보고됐다.⁹⁻¹⁶

MDC연구에서는 NYHA II~III의 심부전 환자 383예에 metoprolol을 12개월 투여하였을 때 전체 사망률과 심장이식을 포함한 종합적인 위험도를 34% 낮춘 것으로 나타났다.⁹

CIBIS I 연구에서는 NYHA III~IV의 만성 심부전 641예에 bisoprolol을 평균 1.9년 투여하자 전체 사망률이 20% 줄어들었으나 위약군과 유의한 차이는 얻을 수 없었다.¹⁰ 그러나, 동일한 프로토콜로 2,647예를 대상으로 실시된 CIBIS II에서는 유의한 차이를 얻을 수 있었다.¹¹

MERIT-HF 연구 역시 NYHA II~IV의 만성심부전 3,991예를 대상으로 metoprolol 서방제를 평균 1년 간 투여하자 전체 사망률을 포함한 위험도가 34% 감소하고 유의한 차이가 있다고 보고됐다.^{12,13}

또한 NYHA IV, 좌심실구혈률 25% 이하의 중증 심부전 환자 2,289예를 대상으로 한 COPENICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) trial에서 carvedilol 최대 25 mg을 1일 2회 투여한 군과 플라세보군으로 무작위 분류하여 3년간 추적한 결과 1차 종결점인 모든 원인에 의한 사망이 carvedilol 투여군에서 허혈성, 비허혈성을 불문하고 35% 저하했다.^{14,15}

따라서 HFSA (Heart Failure Society of America)는 지금까지도 NYHA II~III도, LVEF 40% 이하인 안정된 심부전환자에서 ACE 저해제, 이뇨제, digitalis를 포함하는 표준 치료를 받고 있는 환자에게는 베타차단제를 적극적으로

로 사용해야 한다고 권고하고 있다.^{16,17}

2. 2. 관상동맥질환

베타 차단제는 강압효과 외에 급성 심근경색 등 심혈관계 합병증의 일차 및 이차예방에 효과가 있다는 것이 증명되어 관동맥질환을 동반한 고혈압 환자에서 우선적으로 고려해야 한다.¹⁸⁻²⁰ 급성 심근 경색 초기에 베타차단제의 사용은 사망률과 비치명적 재경색과 심장마비를 줄일 수 있음이 알려져 있고 4시간 이내에 사용할 경우 경색의 크기도 줄일 수 있으므로 급성심근경색증 환자에서 고혈압이 동반된 경우 장기간 베타차단제의 사용은 사망률을 감소시킬 수 있다. 최근 CAPRICORN (CARvedilol Post infaRct survIval COntRol in LV dysfunctioN) 연구에서는 좌심기능이 저하된 급성심근경색 환자의 이차예방에서도 베타차단제가 효과적이라는 사실이 밝혀졌다.^{21,22} 심근경색 후 3~21일 후, 평균 10일에 LVEF 40% 이하의 1,850예를 carvedilol 투여군과 비투여군으로 무작위로 나누어 평균 1.3년 추적한 것으로 심근경색 후 베타차단제를 투여하면 좌심기능 저하례의 총사망률은 23% 감소하며 좌심실 재형성 및 치명적인 부정맥도 예방하여, 좌심실기능이 저하된 고위험군에도 베타차단제가 효과적이라는 것이 증명되었다.^{23,24}

만성 안정형 협심증과 불안정형 협심증을 동반한 고혈압 환자에서 가장 효과적이며 혈압이나 협심증상의 조절을 위해 칼슘 길항제를 추가하여 사용할 수 있으나 서맥이나 방실 차단과 같은 부작용을 조심해야 한다.

결 론

베타차단제를 무조건 고혈압 치료의 1차 약물에 포함해야 한다고 주장할 수는 없지만 일괄적으로 중단하는 것에는 신중해야 한다. 특히 관상동맥 질환자나 심부전 환자의 경우 갑작스럽게 베타차단제를 중단할 경우 질병악화와 심장발작을 우려하지 않을 수 없다. 또한 가이드라인대로 약제를 갑작스럽게 중단할 경우 rebound tachycardia나 rebound hypertension이 올 수도 있기 때문에 약을 끊을 때는 반드시 tapering 해야할 것이다.

비록 atenolol 등의 1세대 베타차단제에서 당뇨발생의 위험이 증가하는 등 부작용이 보고되고 있으나, atenolol 등의 1세대 베타차단제에 비하여 carvedilol 등 3세대 베타차단제의 부작용에 대한 검증이 아직 불충분한 실정이다. 단순히

Class Effect로 carvedilol 등 새로운 베타차단제를 atenolol이나 propranolol 등과 동일하게 심혈관 질환 1차 예방과 당뇨발생에 부정적일 것으로 추론하는 것은 옳지 않을 것으로 생각한다.

최근 새로 개발된 베타차단제 Nebivolol은 기존의 약제들과 달리 내피세포에서 NO (Nitric Oxide)를 매개로 하여 혈관을 확장하면서 β -1 아드레날린 수용체에 길항작용을 나타내는 혈관확장을 유도하는 β -1 selective 약물로, 기존 베타차단제가 가지고 있는 단점을 극복할 수 있는 약물로 기대된다.²⁵⁻²⁷ 또한 최근 관심받고 있는 중심혈압에 대하여서는 CAFE study 등에서 밝혀진 바와 같이,²⁸ atenolol 등의 1세대 베타차단제는 중심혈압을 떨어뜨리지 못한다고 알려져 있으나 carvedilol, nebivolol 등의 새로운 베타 차단제가 중심혈압에 미치는 영향은 잘 알려져 있지 않다.

따라서 새로운 베타 차단제의 중심혈압에 미치는 영향이나 당/지질 대사에 미치는 영향에 대하여는 향후 연구가 필요한 분야로 생각한다.

References

1. Mayor S. NICE removes beta blockers as first line treatment for hypertension. *BMJ* 2006;333:8.
2. Bloch MJ. British hypertension society recommends that beta-blockers are no longer indicated as initial treatment of hypertension: has the pendulum swung too far? *J Clin Hypertens* 2007;9:99-102.
3. Sever P. New hypertension guidelines from the National Institute for Health and clinical excellence and the british hypertension society. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006;7:61-3.
4. Taylor EN, Hu FB, Curhan GC. Antihypertensive medications and the risk of incident type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1065-70.
5. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
6. Bristow MR, Ginsberg R, Minobe WA, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307: 205-11.
7. Bristow MR. Pathophysiologic and pharmacological rationales for clinical management of chronic heart failure with beta-blocking agents. *Am J Cardiol* 1993;71:12C-22C.
8. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87(Suppl

- 6):VI40-8.
9. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, et al. Beneficial effect of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1441-6.
10. A randomized trial of β -blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994;90:1765-73.
11. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
12. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283:1295-302.
13. Ghali JK, Piña IL, Gottlieb SS, Deedwania PC, Wikstrand JC. MERIT-HF Study Group. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol extended-release randomized intervention trial in heart failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002;105:1585-91.
14. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-9.
15. Rouleau JL, Roecker EB, Tendera M, Mohacsi P, Krum H, Katus HA, et al. Influence of pretreatment systolic blood pressure on the effect of carvedilol in patients with severe chronic heart failure: the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1423-9.
16. Uddin N, Patterson JH. Current guidelines for treatment of heart failure: 2006 update. *Pharmacotherapy* 2007;12S:7S.
17. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches. Heart Failure Society of America. *Pharmacotherapy* 2000;20:495-522.
18. Skinner JS, Cooper A, Feder GS. Guideline Development Group. Secondary prevention for patients following a myocardial infarction: summary of NICE guidance. *Heart* 2007;93:862-4.
19. Dalal H, Evans PH, Campbell JL. Recent developments in secondary prevention and cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. *BMJ* 2004;328:693-7.
20. Go AS, Iribarren C, Chandra M, Lathon PV, Fortmann SP, Quertermous T, et al. Statin and beta-blocker therapy and the initial presentation of coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2006;144:229-38.
21. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
22. Otterstad JE, Ford I. The effect of carvedilol in patients with impaired left ventricular systolic function following an acute myocardial infarction. How do the treatment effects on total mortality and recurrent myocardial infarction in CAPRICORN compare with previous beta-blocker trials? *Eur J Heart Fail* 2002;4:501-6.
23. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, Gamble GD, López-Sendón J, Sharpe N. CAPRICORN Echo Substudy Investigators. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation* 2004;109:201-6.
24. McMurray J, Køber L, Robertson M, Dargie H, Colucci W, Lopez-Sendon J, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:525-30.
25. Balligand JL. Beta3-Adrenoceptor stimulation on top of beta(1)-adrenoceptor blockade "Stop or Encore?". *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 1539-42.
26. Gupta S, Wright HM. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide. *Cardiovasc Ther* 2008;26:189-202.
27. Erdamar H, Sen N, Tavit Y, Yazici HU, Turfan M, Poyraz F, et al. The effect of nebivolol treatment on oxidative stress and antioxidant status in patients with cardiac syndrome-X. *Coron Artery Dis* 2009; 20:238-4.
28. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113:1213-25.