

심부전 치료에 있어서 베타차단제의 역할

Role of Beta-blockers in Treatment of Heart Failure

김 덕 경 · 김 수 진 | 성균관의대 내과 | **Duk-Kyung Kim, MD · Sue Jin Kim, MD**

Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine

E-mail : dkkim@smc.samsung.co.kr · koroh78@empal.com

J Korean Med Assoc 2007; 50(3): 274 - 278

Abstract

Anti-adrenergic medication is very important to the treatment of chronic heart failure because a failing human heart is adrenergically activated. The increase in cardiac adrenergic drive and circulating norepinephrine are damaging to a failing heart. Certain beta-blockers have been shown to improve the cardiac function and symptoms and to reduce the risk of death and hospitalization in patients with heart failure. Recently, the third-generation beta-blockers have emerged for the treatment of heart failure. This article reviews the neurohormonal pathophysiology of heart failure and the different beta-blockers and their effects.

Keywords : Heart failure; Beta-blocker

핵심용어 : 심부전; 베타차단제

서론

베타차단제란 교감신경계 말단에서 분비된 노르에피네프린이나 에피네프린이 작용하는 베타수용체를 차단하는 약물로 고혈압이나 협심증, 부정맥의 치료제로 널리 사용되어져 왔으며 심부전의 치료 및 심근경색 이후 심근의 변형을 막는 약제로도 그 효과를 인정받고 있다.

베타차단제는 그 작용부위에 따라 3세대로 나뉜다. 1세대는 비선택적으로 베타수용체를 차단하고 2세대는 베타1수용체만 선택적으로 차단하며 3세대는 베타수용체 및 알파수용체까지도 차단함으로써 혈관확장의 효과까지 가지는 약제를 말한다(1). 그 각각에 따른 기대효과가 다르기 때문에 작용기전과 적응증을 명확히 알고 사용하는 것이 중요하다. 또한 3세대 베타차단제의 심장부전 치료에 관해 주목할 만한 임상실험 결과들이 나와 있어 이에 대한 정확한 이해

가 필요하다. 각각의 베타차단제의 종류와 작용기전을 살펴보고 3세대 베타차단제의 특징에 대해 알아보하고자 한다.

심부전과 베타차단제

심장부전 상태에서의 심장은 아드레날린성 신경을 통해 심근 수축력을 증가시키고 맥박수를 빠르게 함으로써 단기간 동안 심장 기능을 유지한다(2). 그러나 이러한 아드레날린성 신경 지배가 지속되고 노르에피네프린의 증가가 지속될 경우 심장에 오히려 악영향을 끼치게 된다(3).

정상 심장근육에서는 베타1수용체와 베타2수용체가 75:25의 비율로 분포한다. 그러나 심장부전 상태에서는 베타1수용체가 하향조정되어 그 비율이 60:40으로 바뀌며 베타2수용체의 중요성이 증가된다. 알파1수용체 또한 상향조정되어 베타2수용체만큼이나 수가 많아진다(4, 5).

Table 1. Summary of selected clinical trials evaluating beta-blockade therapy in CHF

Study and Date	No. of Patients	Drug	Target dose/ Achieved(mg)	↓ Ex HR (bpm)	Placebo mortality (Annual)	Mortality
MDC 1993	383	Metoprolol (tartrate)	100~150 / 108	15	11%	↓ 10% (<i>P</i> =NS)
CIBIS 1994	641	Bisoprolol	5.0 / 3.8	15.7	10%	↓ 21% (<i>P</i> =NS) SD ↓ 20% (<i>P</i> =NS)
COPERNICUS 2001	2,289 LVEF 20%	Carvedilol	50 / 37	NR	19%	↓ 35% SD ↓ 44%
MERIT-HF 1999	3,991 LVEF 28%	Metoprolol (succinate)	200 / 159 130* / 106*	14	11%	↓ 34% SD ↓ 41%
CIBIS-II 1999	2,647 LVEF 28%	Bisoprolol	10.0 / 8.6	10	13%	↓ 34% SD ↓ 44%
COMET 2003	3,029	Metoprolol (tartrate)	100 / 85	11.7 [†]	NA	↓ 17% [‡]
		Carvedilol	50 / 42			
BEST 2001	2,708	Bucindolol	200 / 152	9 [‡]	17%	↓ 10% (<i>P</i> =NS) ↓ 12% (<i>P</i> =NS)

Differences are statistically significant unless otherwise indicated
Abbreviations: Ex HR, exercise heart rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; NA, not applicable; NS, not statistically significant; SD, sudden death
* Approximate equivalence of metoprolol titrate
† Decrease in mean heart rate (not exercise heart rate)
‡ Difference compared with metoprolol
MDC=Metoprolol in dilated cardiomyopathy
CIBIS=Cardiac insufficiency bisoprolol study
COPERNICUS=The carvedilol prospective randomized cumulative survival trial
MERIT-HF=The metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure
COMET=Commentary on the carvedilol or metoprolol European trial
BEST=Beta-blocker evaluation of survival trial

Table 2. Clinical outcomes of follow-up cohort with LVSD by carvedilol use at discharge

	Follow-up cohort with LVSD(n=2,720)	Carvedilol use at discharge(n=1,162)	Eligible, no β blocker prescribed at discharge(n=382)
Median length of stay,d(IR)	5.0(3, 8)	5.0(3, 8)	5.0(3, 9)
Mean length of stay, days(SD)	6.7(7.4)	6.2(6.0)	7.2(9.3)
60- to 90-d post discharge mortality, %	8.0	5.6	11.1
60- to 90-d readmission, %	29.9	29.0	33.3
60- to 90-d mortality and/or rehospitalization,%	34.8	32.5	42.0

IR=Interquartile range
LVSD=Left ventricular systolic dysfunction
SD=Standard deviation

노르에피네프린은 베타1수용체에 더 선택적으로 작용하고 그 세포독성은 알파수용체보다는 베타수용체를 통해 나타난다. 노르에피네프린은 심장부전시 그 농도가 증가함에 따라 심장독성을 보이며 심장의 근육세포에 손상을 주게 된

다(6). 만성적으로 아드레날린 신경자극이 주어진다면 유전자 발현의 변형이 발생하여 칼슘 조절의 변화, 세포수 감소 및 세포와 심실의 변형을 유발한다(7).
심장부전 환자에게 베타차단제 치료를 함으로써 효과를

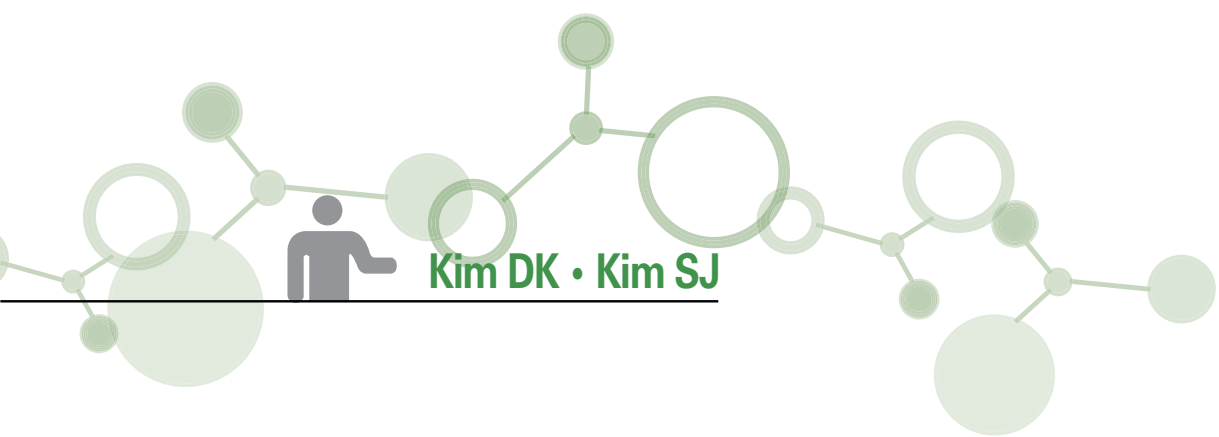


Table 3. Adrenergic receptor blocking affinities of beta–blocking agent in human receptors*

Generation/Class	Compound	K(beta1) [†] (nM)	K(beta2) (nM)	Beta1/Beta2 Selectivity	K(alpha1) (nM)	Beta1/Alpha1 Selectivity
First / nonselective	Propranolol [‡]	c4.1	8.5	2.1	–	–
Second / selective beta1	Metoprolol [‡]	t45	3,345	74	–	–
	Bisoprolol [‡]	t121	14,390	119	–	–
Third / beta blocker– vasodilator	Carvedilol [‡]	t4.0	29	7.3	9.4	2.4
	Bucindolol [‡]	t3.6	5.0	1.4	238	66(19)
	Nebivolol [‡]	0.7	225	352	330	471

* Beta receptors are the average of data from radiological binding data in myocardial membranes and recombinant receptors, and inhibition in functional assays; alpha1 receptors are from myocardial membranes. Metoprolol and bisoprolol data are from radiological binding data in myocardial membranes. Nebivolol data are from another laboratory, in guinea pig receptor preparations

[†] K(Beta1) = average of high–affinity dissociation constant determined from ¹²⁵I–CYP competition curves in human ventricular myocardial membranes, dissociation constant determined from competition curves in transfected cells expressing recombinant human beta1 receptors, and dissociation constant determined from inhibition of isoproterenol–mediated stimulation of muscle contraction in preparations of nonfailing human heart.

K(Beta2) = average of low–affinity dissociation constant determined from ¹²⁵I–CYP competition curves, dissociation constant determined from simple curve fitting in transfected cells expressing recombinant human beta2 receptors, and dissociation constant determined from inhibition of isoproterenol–mediated stimulation of adenyl cyclase in membrane preparations of human heart.

K(Alpha₁) = dissociation constant determined from ¹²⁵I–BE2254 competition curves in human ventricular myocardial membranes

[‡] Based on an alpha1 K_i of 69 nM in human saphenous vein ring segments

보게 되어 이렇게 만성적으로 아드레날린 신경자극이 주어 질 경우 심장에 해롭다는 가설을 입증하게 되었다. 베타차단제를 사용함으로써 심실의 기능이 향상되었고 환자의 증상이 호전되었으며 입원도 줄일 수 있었다(8). 또한 심근의 병적인 변형을 되돌리고 사망률을 감소시키는 효과를 가져왔다(9).

심부전의 치료와 관련한 베타차단제 임상실험에 대해서는 Table 1에 정리하였다(9).

가장 최근에 발표된 OPTIMIZE–HF(Organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure)에서 보면 좌심실부전 환자에게서 carvedilol을 사용한 경우 베타차단제를 사용하지 않은 환자군에 비해 치료성적이 높고 사망률이 낮아 심부전 환자에게 carvedilol 이나 다른 베타차단제를 사용할 것을 권고하고 있다(Table 2, Figure 1)(10).

베타차단제의 종류

심장부전의 치료에 사용되어온 베타차단제의 각각의 수용체 친화력은 Table 3과 같다(11).

1. 1세대 베타차단제

* Propranolol

베타1수용체와 베타2수용체를 비슷한 정도로 차단하는 비선택적 약물이다. 심장부전 환자에게 투약할 경우 심장 수축력이 떨어지고 전신혈관 저항성을 증가시켜 심박출량을 감소시키는 결과를 초래한다(11).

2. 2세대 베타차단제

(1) Metoprolol

베타2수용체에 비해 베타1수용체에 75배 더 선택적으로 작용한다(9). 심장부전이나 고혈압, 허혈성 심장 질환 등의 치료로 사용되어져 왔다. 베타1수용체에 대한 친화력이 더 크기 때문에 베타2수용체는 차단되지 않고 남아 직접적으로 혹은 시냅스 전 노르에피네프린의 흐름 증가로 심근의 기능을 지지하게 된다(12). 심장 구축력과 기관 관류의 감소는 1세대 베타차단제에 비해 덜하다(13).

(2) Bisoprolol

베타1수용체 친화력이 베타2수용체에 비해 120배나 되는 약제이다. 체내에서 제거속도가 느리고 반감기가 길어 하루 1번 투약이 가능한 약제이다(14).

3. 3세대 베타차단제

(1) Carvedilol

베타수용체에 대해서는 비선택적으로 차단하고 알파1수용체도 차단한다. 베타1과 베타2수용체를 다 차단함으로써 심근의 기능을 향상시키고 심장부전에서 심장의 변형을 줄인다(13). 또한 알파1수용체를 차단하여 혈관확장이 일어나 말초혈관의 저항을 감소시킴으로써 심박출량을 증가시킨다(15). 이 약제는 metoprolol과 달리 베타수용체를 상향조정하지 않는다는 장점이 있다(16, 17).

(2) Bucindolol

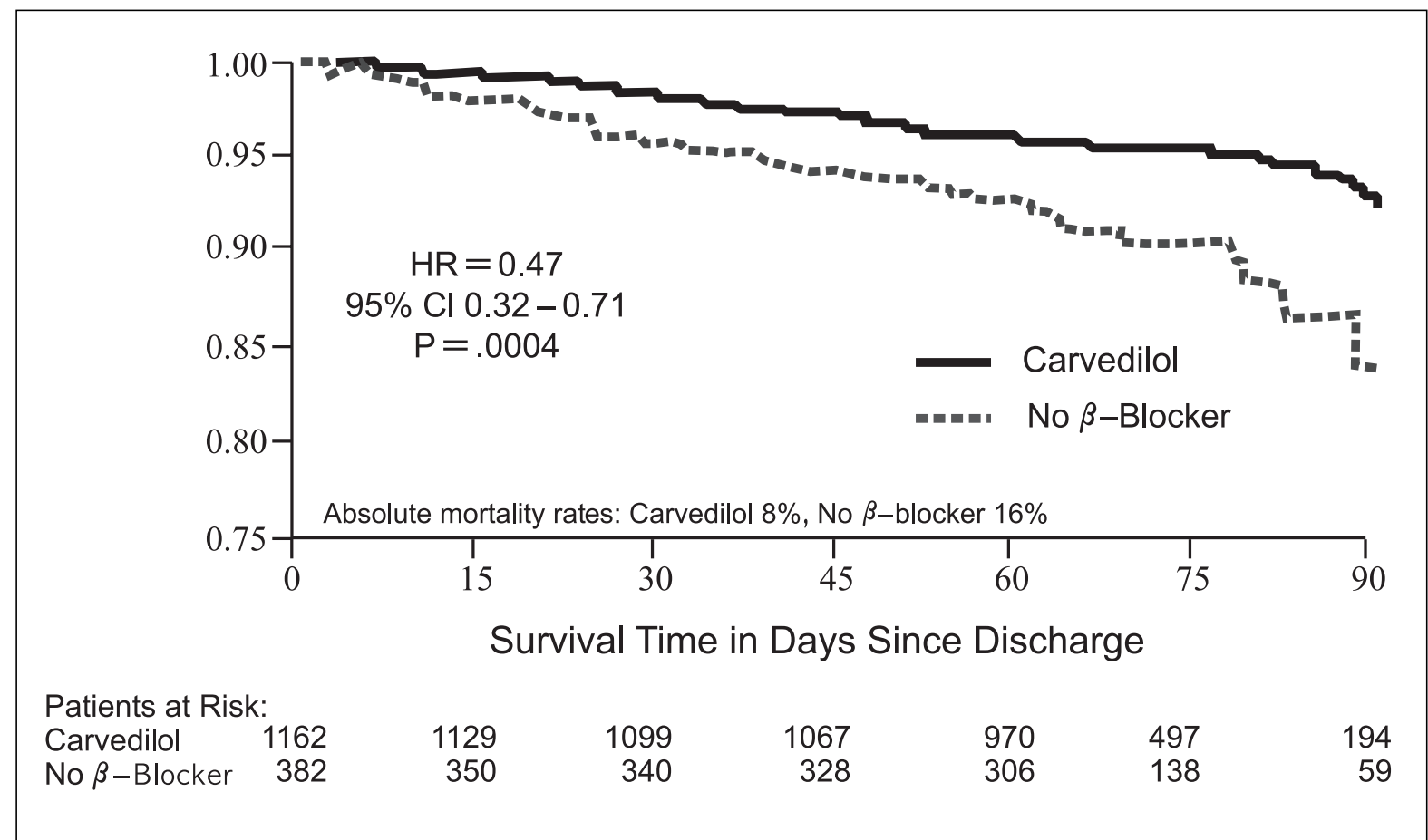
베타수용체는 비선택적으로 차단하고 알파1수용체도 약하게 차단하여 혈관 확장도 유발한다(11). 위약대조실험에서 좌심실의 기능을 향상시킨다는 것이 증명된 첫번째 베타차단제이다(18).

(3) Nebivolol

베타1수용체에 더 선택적이기 때문에 심부전 치료에 적합하다. 특이하게도 이 약제의 혈관확장 효과는 산화질소 생성에 따른 것으로 나타났다(19). 아직까지 연구가 충분치 않으나 심부전 환자에게 있어 좋은 치료성적을 보여주고 있다(20).

결론

심장부전 환자들의 치료에 전통적으로 안지오텐신 전환 효소억제제나 이뇨제가 사용되었으며 특별한 금기증이 없으면 베타차단제를 사용하였다. 앞서 언급한 것과 같이 심부전의 병태생리에서 노르에피네프린과 아드레날린성 신경 지배가 중요한 병인으로 이를 차단하기 위한 베타차단제의 역할이 부각되고 있다. 베타차단제는 차단부위에 따라 작용이 다르게 나타나기 때문에 현재까지 연구된 바로는 3세대 베타차단제가 심근수축력을 증가시키고 심장의 후부하를 감소시켜 심박출량을 증가시킬 뿐만 아니라 베타수용체의



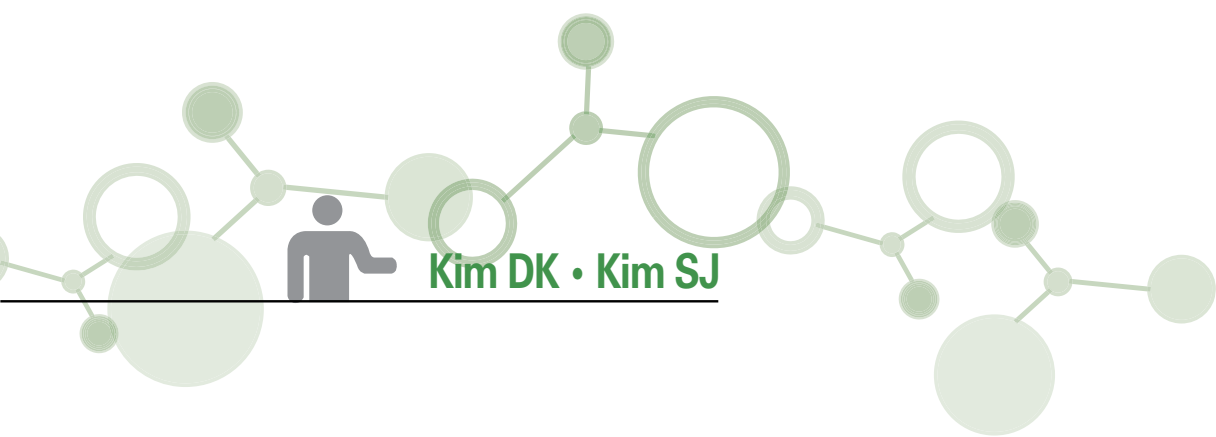
Log-rank test: $P < .004$

Figure 1. Impact on mortality of carvedilol use at discharge compared with no β blocker at discharge in eligible patients without contraindications

상향조정도 유발하지 않아 심부전 치료에 적합한 약제라고 할 수 있겠다. 하지만 베타차단제를 사용할 수 없는 환자들 이 있으며 원하는 치료성과를 얻기까지 약물조절이 어려운 경우가 있다(11). 또한 베타차단제를 사용함에도 불구하고 반응하지 않거나 오히려 위약에 비해 좋지 않은 치료성적을 보이는 경우도 있어(21) 이에 대해서는 더 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Eichhorn EJ, Bristow MR. Practical guidelines for initiation of beta-adrenergic blockade in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:794-798.
- Haber HL, Simek CL, Gimple LW, Bergin JD, Subbiah K, Jayaweera AR, Powers ER, Feldman MD. Why do patients with congestive heart failure tolerate the initiation of beta-blocker therapy? *Circulation* 1993;88:1610-1619.
- Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1257-1263.
- Brodde OE, Schuler S, Kretsch R, Brinkmann M, Borst HG, Hetzer R, Reidemeister JC, Warnecke H, Zerkowski HR. Regional distribution of beta-adrenoceptors in the human heart: coexistence of functional beta 1-and beta 2-adrenoceptors in both atria and ventricles in severe congestive cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8:1235-1242.



5. Bristow MR. Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:A61-71.
6. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper GT. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992;85:790-804.
7. Packer M. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: principles, progress, and practice. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41:39-52.
8. Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, Minobe WA, Larrabee P, Ferguson D, Wolfel EE, Lindenfeld J, Tsvetkova T, Kobertson AD, Ouafé RA, Bristow MR. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med* 2002;346:1357-1365.
9. Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: beta-blockers. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;47:11-33.
10. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy C, Young JB. Carvedilol use at discharge in patients hospitalized for heart failure is associated with improved survival: an analysis from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2007;153:82. e1-11.
11. Bristow MR. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:558-569.
12. Newton GE, Azevedo ER, Parker JD. Inotropic and sympathetic responses to the intracoronary infusion of a beta2-receptor agonist: a human in vivo study. *Circulation* 1999;99: 2402-2407.
13. Bristow MR. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. *Am J Cardiol* 1997;80:L26-40.
14. Le Coz F, Sauleman P, Poirier JM, Cuhe JL, Midavaine M, Rames A, Le cocq B, Jaillon P. Oral pharmacokinetics of bisoprolol in resting and exercising healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18:28-34.
15. Nichols AJ, Gellai M, Ruffolo RR Jr. Studies on the mechanism of arterial vasodilation produced by the novel antihypertensive agent, carvedilol. *Fundam Clin Pharmacol* 1991;5:25-38.
16. Gilbert EM, Abraham WT, Olsen S, Hattler B, White M, Mealy P, Larrabee P, Bristow MR. Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996;94:2817-2825.
17. Yoshikawa T, Port JD, Asano K, Chidiak P, Bouvier M, Dutcher D, Roden RL, Minobe W, Tremmel KD, Bristow MR. Cardiac adrenergic receptor effects of carvedilol. *Eur Heart J* 1996;17(S):8-16.
18. Gilbert EM, Anderson JL, Deitchman D, Yanowitz FG, O'Connell JB, Renlund DG, Bartholomew M, Mealey PC, Larrabee P, Bristow MR. Long-term beta-blocker vasodilator therapy improves cardiac function in idiopathic dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized study of bucindolol versus placebo. *Am J Med* 1990;88:223-229.
19. Cockcroft JR, Chowienzyk PJ, Brett SE, Chen CP, Dupont AG, Van Nueten L, Wooding SJ, Ritter JM. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:1067-1071.
20. Uhlir O, Dvorak I, Gregor P, Malek I, Spinarova L, Vojacek J, Van Nueten L. Nebivolol in the treatment of cardiac failure: a double-blind controlled clinical trial. *J Card Fail* 1997;3:271-276.
21. Lechat P, Escolano S, Golmard JL, Lardoux H, Witchitz S, Henneman JA, Maisch B, Hetzel M, Jaillon P, Boissel JP, Mallet A. Prognostic value of bisoprolol-induced hemodynamic effects in heart failure during the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1997;96:2197-2205.



Peer Reviewer Commentary

김 동 운 (충북의대 내과)

1980년대 이후에 심부전의 병태생리가 과거 혈액학적 가설에서 신경호르몬 가설로 바뀌었다. 신경호르몬계에서 중요한 역할을 하는 교감신경계에 작용하는 베타차단제는 심부전의 치료에 중요한 역할을 차지하게 되었다. 이 논문은 심부전에서 베타차단제의 작용기전을 이해하기 쉽게 설명하였고, 베타차단제의 종류에 따른 차이점을 설명한 논문이다. 베타차단제가 심부전에 중요한 약물임에도 불구하고 임상에서는 의외로 사용이 저조한데 이 논문을 읽고 독자들이 심부전 치료에 보다 적극적으로 활용하기를 기대한다. 다만, 베타차단제를 임상에서 사용시 환자 선택 및 용량조절 방법 등에 대해서는 이 분야를 자세히 설명한 다른 논문을 참조하는 것이 좋겠다.