

Long-acting propranolol (Inderal LA®) 의 降壓 및 β -遮斷效果에 對한 觀察

國立醫療院 內科

김 종 화 · 김 영 철 · 이 학 중

= Abstract =

Antihypertensive and Beta-Blockading Effect of Long-Acting Propranolol

Jong Wha Kim, M.D., Young Chul Kim, M.D. and Hak Choong Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, National Medical Center

Antihypertensive and beta-adrenoceptor blocking effect of long-acting propranolol were observed in the outpatient department, Department of Internal Medicine, National Medical Center during the period between December, 1981 and May, 1982. The clinical effects of long-acting propranolol were compared with those of conventional propranolol and following results were obtained.

1) Direct cross-over from conventional propranolol 20mg three times a day for several days to long-acting propranolol 160mg once daily was not accompanied by appreciable side effect and there was fairly good antihypertensive effect either in systolic or diastolic pressure.

2) Antihypertensive and beta-adrenoceptor blocking effect of long-acting propranolol 160mg once daily were comparable to those of conventional propranolol 40 mg three or four times a day. The compliance of the patients to long-acting propranolol once daily was naturally better than that to conventional propranolol which must be taken three to four times daily.

3) In several cases of trial, the patients who tolerated the long-acting propranolol 160mg per day also well tolerated the regimen of long-acting propranolol 320mg per day,

4) The regimen of long-acting propranolol once daily was recommendable to those patients who were on beta-blocking agents for prolonged period of time for their indications such as hypertension and other chronic cardiovascular diseases, in view of the aspects of good patient compliance, good antihypertensive and beta-blocking effect.

I. 結 論

1948年 Ahlquist 가 人體에는 catecholamine 에 對하여 α 受容體와 β 受容體가 있다는 學說을 펴고나서 오래 동안 이 學說이 認定받지 못하고 있었다. 1958년에 이르러 交感神經系受容體說이 근거있는 說이라는 것이 一部 學者에 의하여 認識되기 시작하였으며, 1965년에 드디어 英國 Imperial Chemical Industries 研究部の Black 에 의하여 β -受容體遮斷劑인 propranolol 이 開發에 成功하여 臨床에 적극적으로 利用되기 시작하였으며 그後 18년이 지난 오늘에 와서는 β -受容體遮斷劑는 循環器學界뿐만 아니라 全醫學界의 絶對的 흥미와

관심속에 愛用되고 있으며 앞으로 그 發展과 適應症의 擴大가 豫見되고 있다,

우리나라에서는 1970年代 初期에 propranolol 이 臨床界에 導入되기 시작하였으며 10餘년이 지난 지금은 근 20種에 달하는 각종 β -受容體遮斷劑가 臨床에 應用되고 있어서 可히 β 遮斷劑의 황금기를 이루고 있는 實情이다. 原來 propranolol 이 臨床에 利用되기 이전에도 몇가지 β 遮斷劑가 發明되었으나 人體에 對한 安全性이 證明되지 않아서 臨床應用에 失敗하였으며, ICI 가 開發한 propranolol 이 數년에 걸친 辛苦끝에 비로써 安全性과 有効性이 確立되었던 것이다. Propranolol 은 현재 나와있는 數많은 β -受容體遮斷劑의 原型인 것이며, 奇異하게도 근 20년에 달하는 臨床應用期間에

propranolol이 누리는 原型으로서의 位置는 아직도 確固不動하다고 하겠다. 그 理由는 β -受容體遮斷劑가 처음 開發되었을때 類似藥劑가 全無한 狀態였으며 比較의 近年에 다른 β 遮斷劑들이 나올때까지 propranolol이 獨步의 存在로 愛用되어오는 동안 臨床界에 널리 그 效果와 安全性이 認定되었기 때문이라 생각된다.

이번 ICI가 새로이 開發한 Long-acting propranolol (Inderal LA[®])은 1日單回投與로 24時間 血中濃度가 지속적으로 유지되며, 從來의 propranolol의 多回服用의 번잡을 避할 수 있을뿐 아니라 血中濃度の 起伏을 避할 수 있기 때문에 患者의 治療順應度(compliance)가 높고 治療效果가 提高될 수 있는것으로 알려져 있다. Propranolol이 適應되는 거의 모든 疾患이 慢性疾患으로 藥劑의 長期投與가 要求되는 것이 사실이므로 患者의 治療順應度の 改善은 治療效果를 높이는데 有利한 藥理學外的인 側面이라 하겠고, 24時間 血中濃度の 持續的維持는 藥理學的側面的 長點이라 하겠다.

著者들은 從來의 propranolol과 Long-acting propranolol을 여러가지 方式으로 高血壓患者에게 投與하여 그 降壓效果와 β -遮斷效果를 各各 比較觀察하였기에 이에 報告하는 바이다.

II. 觀察對象과 方法

1981年 12月 1일부터 1982年 5月末 사이에 國立醫院 內科外來에 通院治療한 男女高血壓患者 33名을 無作爲로 선택하여 觀察對象으로 하였다. 心不全, 心筋硬塞, 心電圖上虛血性心疾患의 徵候가 뚜렷한 사람, 糖尿病, 肝疾患, 氣管支喘息患者는 對象에서 除外하였다. 33名中 本態性高血壓이 30名, 腎性高血壓이 2名, 惡性高血壓이 1名이었다. 性別分布는 男子가 16名 女子가 17名이었으며, 年齡은 29歲부터 72歲사이였다. 高血壓病歷은 29名에서 1年以上이었으며 4名은 1年以下였다.

血壓測定은 坐位에서 最短 2分以上 安靜시킨 다음 上膊部에서 2回以上 測定하여 平均値를 잡았으며, 擴張期血壓은 Korotokoff 音의 第4期로 定하였고, 血壓測定과 동시에 聽診으로 心搏數를 測定하였다.

Propranolol의 投與方式은 從來型 propranolol 20 mg을 1日 3回投與하는 方式, 從來型 propranolol 40 mg을 1日 3~4回 投與하는 方式, Long-acting propranolol 160 mg을 1日 1回 投與하는 方式等 3가지로 하여 이 세가지 方式中 한 方式를 最短 2週以上 쓰다가 다른 方式으로 轉換(cross-over)하여서 血壓과 心搏의 變化하는 狀態를 觀察함으로써 從來型 propranolol

과 Long-acting propranolol의 臨床效果를 比較하였다. Long-acting propranolol은 就寢前投藥을 원칙으로 하였으며 血壓 및 心搏測定은 可能な 限 午前中에 하였다. 併用降壓劑는 觀察期間中 한 患者에서는 一定種類와 量단을 投與하여 變動하지 않도록 하였으며 propranolol만이 方式轉換을 하도록 하였다. 併用降壓劑는 必要에 따라 hydrochlorothiazide 만을 一定量 쓰도록하였고 血壓調節이 어려운 예에서는 prazosin 또는 methyldopa 一定量을 追加하였다.

患者를 觀察할때마다 副作用有無를 確認하였다.

III. 觀察 結果

觀察方法에 記述된 propranolol의 세가지 投與方式의 順序와 組合에 따라 對象을 4群으로 나누어 觀察하였다. 第1群은 從來型 propranolol 20 mg 1日 3回投與로 시작하여 2週後에 血壓이 正常化되지 않았을 때 바로 Long-acting propranolol 160 mg을 1日單回投與한 群으로 11名이었다. 治療前 平均 收縮期 血壓은 192.7 mmHg 였다가 從來型 propranolol 20 mg 1日 3回投與로 163.2 mmHg로 떨어진 것을 볼 수 있으나 이어서 Long-acting propranolol을 2週投與한 바 152.3 mmHg로 正常範圍로 떨어진 것을 볼 수 있었다(Table 1, Fig. 1). 擴張期血壓도 治療前에 116.4 mmHg 이던 것이 從來型 propranolol로 100 mmHg, Long-acting propranolol 投與로 96.8 mmHg의 거의 正常値로 떨어진 것을 알 수 있다. 이 群에 對한 觀察目的은 從來型 propranolol을 1日 20 mg 3回로 투여하다가 바로 Long-acting propranolol로 轉換하여도 何等 支障이 없다는 것을 證明하기 위한 것이었다. 心搏이 60以下로 떨어진 例가 2名 있었으나 自覺症狀은 없었고 活動에 支障이 없었다. 이 群의 平均 心搏은 分當 73.2였던 것이 Long-acting propranolol 投與로 61.8로 減少하여 有意한 心搏減少를 보였다.

第2群은 8名으로, 처음에 從來型 propranolol을 20 mg 1日 3回로 주고, 다음에 Long-acting propranolol 160 mg 1日單回로 2週以上 주다가 從來型 propranolol 40 mg을 1日 3~4回로 轉換한 群이다. 이 群에서는 從來型 propranolol 20 mg 1日 3回投與期間을 最短 3일까지 주리고, 血壓이 계속 높을때는 바로 Long-acting propranolol로 轉換하여 그 安全性與否를 觀察하였으나 이런 轉換方式을 使用한 全例에서 異常反應이 없었다. 또 Long-acting propranolol 160 mg 1日單回를 2週間 쓰고난 後의 血壓이 146.9/99.4 mmHg 인

Table 1. Blood pressure and heart rete, Group 1. Conventional propranolol-LA propranolol

No.	Name	Sex	Age	Before treatment	Conventional Propranolol 20 mg×3*		LA Propranolol 160 mg×1*	
1	YBK	M	43	180/120	175/115	88/min	160/110	64/min
2	S JH	M	39	190/110	135/90		170/100	
3	LMS	M	55	160/100	160/100		130/90	
4	PSK	M	35	180/100	165/100	78	150/110	72
5	KES	M	64	200/130	200/110	60	180/100	56
6	LCH	M	66	190/120	170/80		155/80	
7	LKC	F	47	180/130	170/90		140/90	
8	WJS	F	37	210/120	120/100		120/8	
9	KSA	F	49	220/130	160/100		185/120	
10	YSO	F	51	220/110	170/105	80	140/90	65
11	BKS	F	58	190/110	170/110	60	145/95	52
Mean				192.7/116.4	163.2/100	73.2	152.3/96.8	61.8

* With or without other hypotensive agents, uniformly given.
No./min: Heart rate

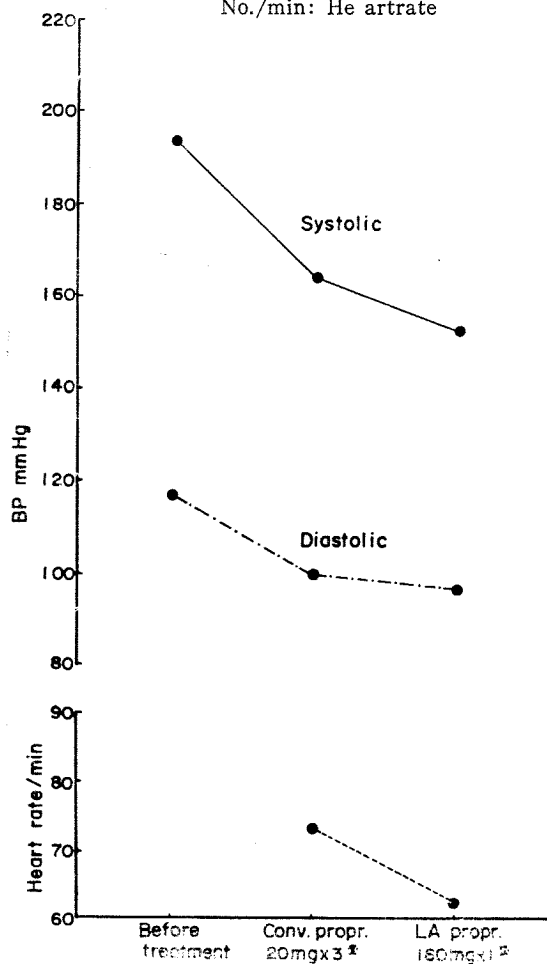


Fig. 1. Conventional propranolol-LA propranolol (Group 1)

* With or without other hypotensive agents, uniformly given

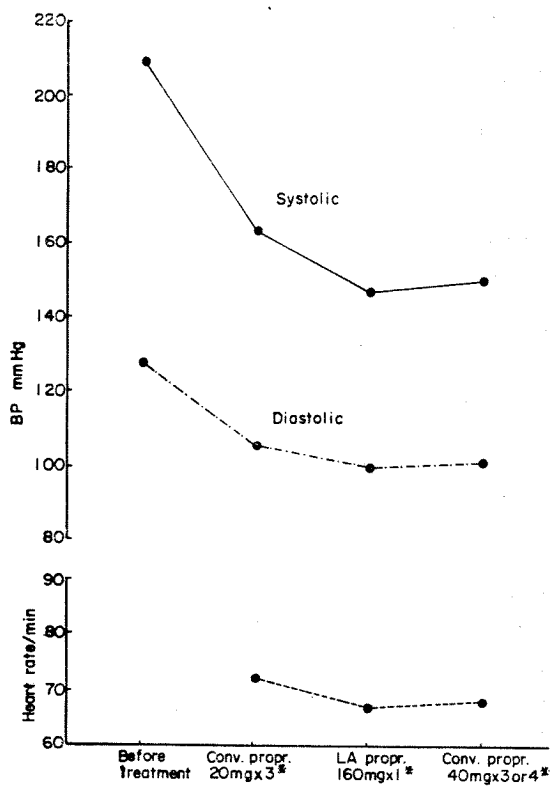


Fig. 2. Conventional propranolol-LA propranolol-Conventional propranolol (Group 2)

* With or without other hypotensive agents, uniformly given

Table 2. Blood pressure and heart rate, Group 2. Conventional propranolol-LA propranolol-Conventional propranolol

No.	Name	Sex	Age	Before treatment	Conventional propranolol 20 mg×3*		LA propranolol 160 mg×3*		Conventional propranolol 40 mg×3 or 4*	
1	K K Y	M	50	200/130	160/100	54/min	145/95	54/min	150/100	54/min
2	Y S K	M	41	205/130	180/120	80	160/110	72	160/110	76
3	A C N	F	40	190/110	165/100	72	140/100	66	170/100	90
4	Y S H	F	47	200/120	140/90	60	130/90	64	140/100	60
5	L S J	F	44	205/130	185/110	88	170/110	72	140/100	
6	Y Y J	F	39	190/120	145/95	72	150/100	66	150/100	65
7	Y B S	F	48	270/150	160/120	82	130/90	82	140/100	
8	C N S	F	47	210/130	170/110		150/100	60	145/95	56
Mean				208.8/127.5	163.1/105.6	72.6	146.9/99.4	67	149.4/100.5	67.8

* With or without other hypotensive agents, uniformly given
No./min:Heart rate

Table 3. Blood pressure and heart rate, Group 3. Conventional propranolol-LA propranolol

No.	Name	Sox	Age	Before treatment	Conventional propranolol 40 mg×3 or 4*		LA propranolol 160 mg×1*	
1	L Y B	M	39	190/120	140/105	80/min	145/110	72/min
2	K C K	M	44	220/130	185/100	60	170/105	52
3	P T H	M	50	170/110	150/95	72	120/70	76
4	W I H	M	48	190/110	130/100	72	120/90	64
5	K Y H	M	58	225/140	210/120	80	150/110	80
6	C K Y	F	49	210/150	150/120	70	160/110	68
7	K T I	F	55	190/120	140/100	72	160/120	60
8	K O S	F	56	220/120	190/120	68	180/110	68
Mnea				201.9/125	161.9/107.5	71.8	150.6/103.1	67.5

* With or without other hypotensive agents, uniformly given

데 比하여 従來型 propranolol 40 mg 1日 3~4회를 2週間 쓰고난後의 血壓이 149.4/100.5 mmHg 로 兩者間에 何等差異가 없다는 것을 알 수 있으며, 心搏數도 分當 67과 67.8로 差異가 없었다(Table 2, Fig. 2).

第3群은 8명으로 従來型 propranolol 40 mg 1日 3~4回 方式으로 먼저 2週以上 投與하고 나중에 Long-acting propranolol 을 投與한 群이다. 이 群에 있어서는 Long-acting propranolol 이 投與됨으로서 收縮期 血壓이 161.9 mmHg 에서 150.6 mmHg 로 떨어졌으며, 擴張期血壓은 107.5 mmHg 에서 103.1 mmHg 로 떨어져서, 第2群에서 보다는 兩投與方式間에 血壓의 差異가 더 많이 나타나고 있다(Table 3, Fig. 3). 心搏數도 分當 71.8에서 67.5로 떨어져서 第2群에서 보다

는 Long-acting propranolol 投與期에 더 減少되어 있는 것을 볼 수 있다.

이와 같이 従來型 propranolol 을 썼을때 보다는 Long-acting propranolol 을 썼을때 1日 投與量으로서는 同量이라도 血壓이 더 떨어질 수 있는것은 1日 單回投與가 간편하기 때문에 治療順應度가 높아져서 생긴 現象이 아닌가 생각되었다.

第4群은 6명으로 従來型 propranolol 40 mg 1日 3~4回 投與와 Long-acting propranolol 160 mg 1日單回 投與를 交代로 번갈아가며 2週間씩 施行하여 血壓과 心搏을 觀察한 群이다(Table. 4, Fig. 4). 이 群에서도 従來型 propranolol 投與期에는 血壓이 各各 153.3/93.3과 149.2/94.2 mmHg 이던 것이 Long-acting propranolol

Table 4. Blood pressure and heart rate, Group 4. Conventional propranolol-LA propranolol-Conventional propranolol

No.	Name	Sex	Age	Before treatment	Conventional propranolol 40 mg×3 or 4*	LA propranolol 160 mg×1*	Conventional propranolol 40 mg×3 or 4*
1	CMH	M	69	180/100	165/90 60/min	155/90 60/min	160/90 60/min
2	PYO	M	46	170/110	145/100 80	140/90 75	140/190 66
3	WSO	F	52	180/130	160/100	150/100	200/140
4	SKS	F	29	230/140	160/100	140/90	150/95
5	PHI	F	66	200/120	150/90	150/90 64	135/90 60
6	KKW	F	72	170/110	140/80	135/75 76	110/60 64
Mean				188.3/118.3	153.3/93.3 70	145/89.2 68.8	149.2/94.2 62.5

* With or without other hypotensive agents, given uniformly
No./min: Heart rate

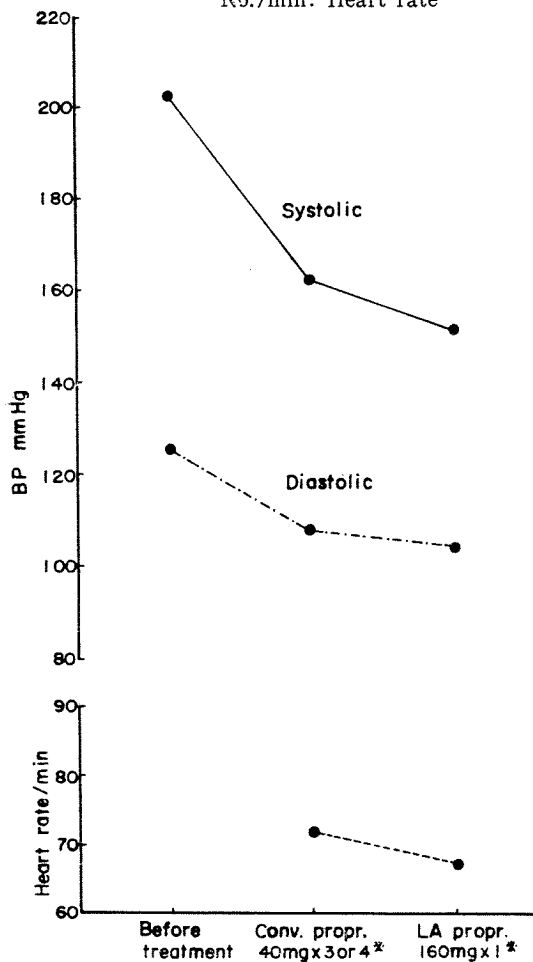


Fig. 3. Conventional propranolol-LA propranolol (Group 3)

* With or without other hypotensive agents, uniformly given

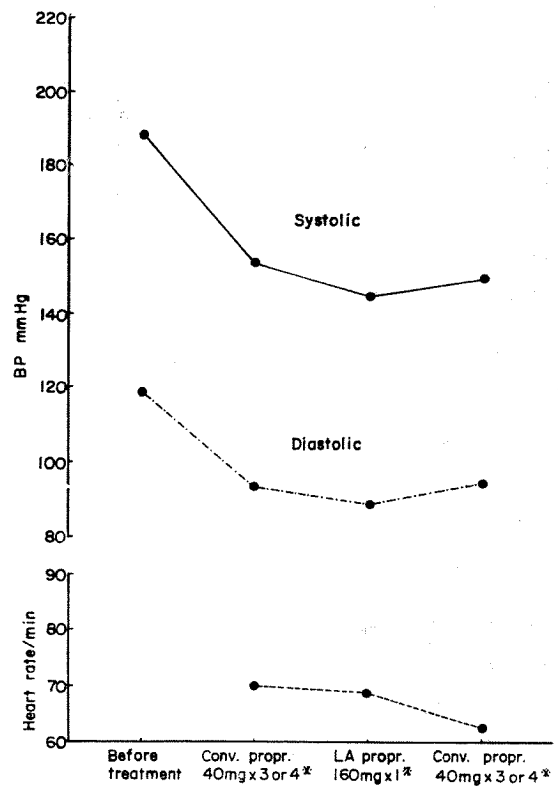


Fig. 4. Conventional propranolol-LA propranolol-conventional propranolol (Group 4)

* With or without other hypotensive agents, uniformly given

投與期에는 145/89.2 mmHg 로 多少 낮은 血壓値를 나타내고 있다. 第4群은 投與方式轉換을 계속 자주하여도 血壓의 急激한 上昇이나 下降이 없다는 것을 알기 위한 觀察이 었다.

Long-acting propranolol 160 mg 로서 滿足스러운 血壓調節이 안 될때 320 mg 을 單回로 投與하여도 별다른 副作用이 일어나지 않는다는 것을 數例에서 經驗하였다.

過去에 數次 心不全症이 있다가 恢復된 患者로서 來院當時 血壓이 220/130 mmHg 이었기에 Long-acting propranolol 을 直接 投與하였던 바 가벼운 心不全症이 再發하여 入院한 例가 있었다. 이 患者도 心不全을 治療한後에 從來型 propranolol 을 少量부터 시작하여 2週後에 Long-acting propranolol 을 160 mg 單回投與하였더니 아무런 症狀없이 계속 投藥이 可能하였다.

觀察期間中 分當 60以下の 徐脈이 發見된 例는 從來型 propranolol 投與期에 2例, Long-acting propranolol 投與期에 4例가 있었다.

眩暈, 手足寒冷, 泄瀉, 腹部膨滿感等을 呼訴하는 患者가 間或이었으나 Long-acting propranolol 이 原因이라고 생각된 主要副作用은 觀察되지 않았다. 1例의 心不全의 病歷을 가졌던 高血壓患者가 降壓劑를 相當期間 服用하지 않다가 바로 Long-acting propranolol 을 服用하기 시작하였을 때에 2日後에 呼吸困難 無力感을 呼訴하였던 일은 갑작스런 血壓降下에 依한 症狀이었던것 같으며 從來型 propranolol 을 豫備의으로 使用하다가 Long-acting propranolol 을 썼다면 이런 現象이 나타나지 않았으리라라고 생각되었다.

結 論

Long-acting propranolol 과 從來型 propranolol 의 降壓効果와 β -遮斷效果를 比較觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 從來型 propranolol 20 mg 을 1日 3回 2~3日間投與하여 降壓效果가 滿足스럽지 못할때 바로 Long-acting propranolol 160 mg 1日單回投與方法을 써서 副作用없이 有意한 收縮期壓降下와 相當한 擴張期壓降下效果를 얻을 수 있었다.

2) Long-acting propranolol 160 mg 의 降壓效果 및 β -遮斷效果는 從來型 propranolol 40 mg 1日 3~4回投與效果와 거의 같았으며, 嚴密하게 봐서 患者의 治療順應度가 높기때문에 1日 3~4回服用해야 하는 從來型 propranolol 보다 Long-acting propranolol 의 治療效果

가 보다 優秀하였다.

3) Long-acting propranolol 160 mg 으로서 降壓 및 β -遮斷效果가 滿足스럽지 못할때 320 mg 을 同時投與하여도 無妨함을 數例에서 經驗하였다.

4) Propranolol 에 對한 一般的인 使用上의 注意한 하던 Long-acting propranolol 은 propranolol 이 適應되는 모든 治療目的으로 使用할 수 있다고 判斷되었다.

5) Long-acting propranolol 160 mg 의 1日單回投與는 從來型 propranolol 40 mg 1日 3~4回投與보다는 分明히 治療順應度가 높은것이므로 高血壓을 위시한 慢性心血管疾患에서 長期治療가 適應되는 모든 適應症에 對하여 Long-acting propranolol 을 積極 勸奨할 수 있다고 判斷되었다.

REFERENCES

- 1) Prichard, B.N.C. and Gillam, P.M.S.: *The use of propranolol (Inderal®) in the treatment of hypertension*. *Br. Med. J.*, 2:725, 1964.
- 2) Prichard, B.N.C.: β -adrenergic receptor blockade in hypertension, past, present, and future. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 5:379, 1978.
- 3) Amery, A., Billiet, L., Boel, A., Fagard, R., Reybrouck, T. and Willems, J.: *Mechanism of hypotensive effect during beta-adrenergic blockade in hypertensive patients*. *Am. Heart J.*, 91:634, 1976.
- 4) Prichard, B.N.C. and Gillam, P.M.S.: *Treatment of hypertension with propranolol*. *Br. Med. J.*, 1:7, 1969.
- 5) Shand, D.G., Neukolis, E.M. and Oates, J.A.: *Plasma propranolol levels in adults: with observations in four children*. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 11:112, 1970.
- 6) Douglass-Jones, A.P.: *Comparison of a once daily long-acting formulation of propranolol with conventional propranolol given twice daily in patients with mild to moderate hypertension*. *J. Internat. Med. Research*, 7:221, 1979.
- 7) McAinsh, N.S., Baber, R.S. and Young, J.: *Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies with long-acting propranolol*. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 6:115, 1978.
- 8) Woods, J.O.: *Comparison of long-acting pro-*

- pranolol with conventional propranolol in hypertension. Practitioner, 223:834, 1979.*
- 9) Mann, S., Millar, Craig, M.W., Kenny, D.D., Balasubramanian, V., and Raftery, E.B.: *Once daily beta-blockage in hypertension. VIII World Congress of Cardiology, Tokyo 1978, Abst. 1101.*
- 10) Prichard, B.N.C., Boakes, A.J. and Hernandez, R.: *Slow propranolol in hypertension. VIII World Congrss of Cardiology, Tokyo 1978, Abst. e1093.*
- 11) Aellig, W.H.: *β -adrenoceptor blocking activity and duration of action of pindolol and propranolol in healthy volunteers. Br. J. Clin. Pharmac., 3:251, 1976.*
- 12) Shanks, R.G., Neill, J.D., Leahey, W.J. and Varma, M.P.S.: *Observations on some properties of a long-acting preparation of propranolol. Clinical Science, 57:409s, 1979.*
-