

本態性高血壓 患者에 있어서 atenolol (Tenormin®) 이 左心室機能에 미치는 影響

全南大學校 醫科大學 內科學敎室

朴玉圭 · 趙廷琯 · 尹永鉉 · 李那英

圓光大學校 醫科大學 內科學敎室

朴 良 圭 · 金 炯 坤

= Abstract =

Effect of Atenolol on Left Ventricular Function in Essential Hypertension

Ock Kyu Park, M.D., Jeong Gwan Cho, M.D., Young Gun Yoon, M.D. and
Na Young Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam University Medical School

Yang Kyu Park, M.D. and Hyung Gon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Won Kwang University Medical School

This study was made to evaluate the effect of oral atenolol, a cardioselective beta-adrenergic blocking agent without intrinsic sympathomimetic activity, on left ventricular function in patient with essential hypertension. Atenolol, 100mg/day, was given to 11 hypertensive patients for 4 weeks, and its effects on arterial pressure, pulse rate, left ventricular dimensions and ejection phase indices of myocardial performance were examined by echocardiography. Echocardiographic studies were performed before treatment and after 4 weeks of atenolol therapy.

Arterial pressure fell from 145/90 mmHg to 138/84 mmHg after 4 weeks. Pulse rate fell significantly from 69/min to 58/min ($p < 0.05$). Left ventricular end-diastolic and end-systolic dimensions and mean rate of circumferential fiber shortening (mVcf) did not change significantly. Ejection fraction increased significantly from 0.66 to 0.72 ($p = 0.01$).

This results indicate that atenolol in the resting state has no depressant effect on left ventricular function in patients with essential hypertension.

緒 論

새로운 β -受容體 遮斷劑로서 最近 開發된 atenolol (Tenormin®)은 抗高血壓效果 및 抗狹心症效果等이 있다고 잘 알려져 있으며¹⁻⁴⁾ 心臟의 β_1 受容體에 選擇的으로 作用하며 內因性交感神經 刺戟作用과 膜安定作用이 없으며⁵⁾ 親水性 物質이기 때문에 腦血管關門을 잘

통과하지 않아 中樞神經系의 副作用이 적고⁴⁾, 作用時間이 길어서 一日一回 經口投與가 可能하므로 使用이 簡單한 利點이 있는 것으로 알려져 있다^{1,2,3)}.

β 受容體 遮斷劑들에 의한 血力學的動態의 變化는 一時的으로 靜脈注射한 境遇와 長期間 經口投與한 境遇에 差異가 있다고 하며^{6,7)}, atenolol에 의한 血力學的動態나 心室機能의 變化에 對한 研究는 主로 靜脈注射에 의한 一時的인 作用에 對해서 이루어져 있고^{8,9)}, 經

Table 1. Clinical Characteristics of the Hypertensive Patients

Case No.	Age (years)	Initial BP (mmHg)	Duration of hypertension (years)	Fundus (K-W)	ECG	Echo
1	25	170/100	7	0	LVH	LVH
2	24	190/100	6	0	WNL	LVH
3	24	150/ 90	0.5	0	WNL	LVH
4	24	150/100	0	0	WNL	WNL
5	24	170/120	2.5	0	WNL	WNL
6	23	160/ 90	1	0	WNL	WNL
7	25	160/ 90	1	0	PVC	LVD
8	23	180/110	1	0	WNL	WNL
9	25	190/120	3	1	WNL	WNL
10	24	170/110	5	0	WNL	WNL
11	24	200/110	1	1	LVH	LVH
Mean	24.1	172/105	2.5			

Abbreviation: Echo=echocardiogram; LVH=left ventricular hypertrophy; LVD=left ventricular dilatation

口投與에 依한 長期的인 效果에 對한 研究는 많지 않다 이에 對한 많은 研究가 必要하다.

이에 著者들은 本態性高血壓 患者에서 atenolol의 長期間 經口投與가 安靜時 左心室機能에 미치는 影響을 觀察하여 그 結果를 報告한다.

對 象

本態性高血壓으로 入院된 11例의 男子患者를 對象으로 하였으며, 이들의 臨床的 特徵은 表 1과 같다. 모든 患者에게 本 研究의 目的을 說明하고 同意를 받아 施行하였으며, 二次性高血壓 患者를 除外시키기 위하여 末梢血液檢查, 尿檢查, 空腹時血糖檢查, 血中電解質, 血中 creatinine, 尿中 cathecholamines, 心電圖, 胸部 X線撮影 및 迅速性腎盂造影術을 施行하였으며, 心不全症, 氣管枝喘息 및 重症의 高血壓 患者는 本 研究에서 除外시켰다.

方 法

各 患者는 入院後 처음 三週間을 觀察하였다. 모든 抗高血壓劑를 中斷하고 二週後 通常檢查를 施行하였으며 다음 一週間은 placebo를 投與한 後, 對照 心超音波檢查를 施行하고 이들 患者에게 atenolol 100mg/日을 四

週間 投與한 후 追跡心超音波檢查를 施行하였다.

血壓의 測定은 一日 二回 아침 起床時와 午後 三時에 仰臥位에서 約 10分間 安靜시킨 後 上腕動脈에서 Korotkoff 法으로 測定하였다.

心超音波檢查는 午前 9:30~11:30사이의 食後 二時間後 仰臥位에서 約 10分間 安靜시킨 後 實施하였다. 患者의 位置는 仰臥位에서 檢查 可能한 患者는 仰臥位에서 檢查하였고 仰臥位에서 記錄이 不良한 境遇에는 左側臥位를 취하도록 하였다.

心超音波檢查는 Unirad Sonograf EDP 1000을 利用하였으며 transducer는 2.25MHz, 直徑 1/2 inch인 것을 使用하였으며 repetition rate는 984 impulses/sec였다. 心超音波圖의 記錄은 strip-chart recorder를 利用하여 50mm/sec의 速度로 記錄하였고 心超音波圖와 同時에 心電圖도 記錄하였다.

左心室腔을 通過하는 超音波束의 位值를 一定하게 하기 위하여 特別한 注意를 기울였다. 左心室腔의 超音波圖는 僧帽瓣膜의 腱索位值에서 心室中隔과 心室後壁의 心內膜 echo가 잘 보이는 位值에서 記錄, 測定하였으며 呼氣후 數秒간 呼吸을 靜止한 狀態에서 心超音波圖를 記錄하였다. 또한 對照檢查時의 患者의 體位, 記錄한 肋間 및 그 肋間에서의 位值를 記錄해 두어 追跡檢查에서 transducer의 位值가 一定하게 되도록 努力하였으며, 同一 記錄位值에서 超音波束의 方向의 變化

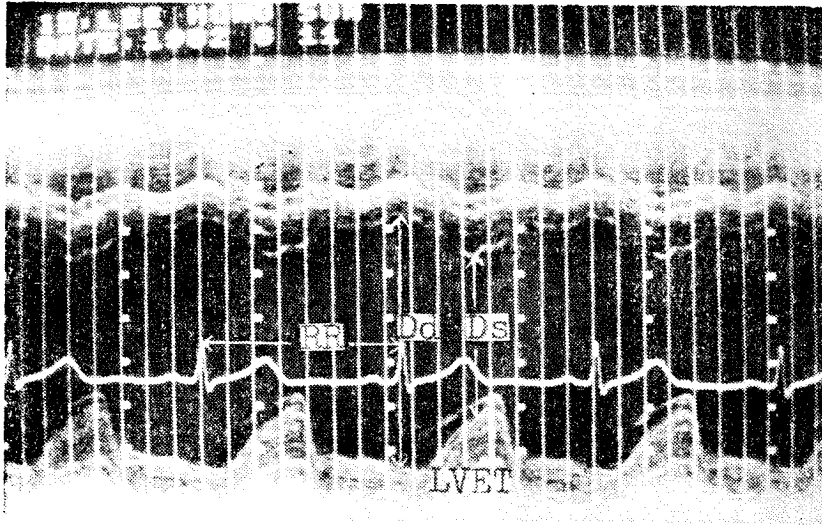


Fig. 1. Left ventricular echocardiogram showing the method of measuring dimensions and time intervals.

Abbr.: RR; RR interval, Dd; left ventricular end-diastolic dimension, Ds; left ventricular end-systolic dimension, LVET; left ventricular ejection time

를 최소화시키기 위해서 每 檢査時 左心室腔의 心超音波圖를 3~5回 反復 記錄 測定하였으며 類似한 左心室腔의 心超音波圖가 記錄되도록 努力하였다. 左心室腔의 크기는 左心室後壁의 心內膜緣에서 心室中隔의 左心內膜緣사이의 垂直距離를 leading edge法으로 測定하였다. 擴張末期 左心室內徑(Dd)은 心電圖의 QRS波의 始作點에서, 收縮末期 左心室內徑(Ds)은 收縮末期에 心室中隔이 가장 後方으로 움직인 點에서 測定하였다. 左心室驅血時間(LVET)은 左心室後壁의 心內膜 echo가 收縮初期 最低點에서 收縮末期 最高頂點에 이를 때까지의 時間間隔으로 測定하였다(Fig. 1). 모든 測定值들은 3~5回 記錄한 左心室腔의 心超音波圖에서 一週期씩 測定하여 이들을 平均하였고, 追跡檢査의 測定時에는 對照檢査의 結果를 모르는 狀態에서 測定하였다.

$$\text{驅血率(EF)} = (Dd^3 - Ds^3) / Dd^3,$$

mean rate of circumferential fiber shortening

$$(mVcf) = (Dd - Ds) / Dd \cdot LVET$$

一回驅血量 = $Dd^3 - Ds^3$ 으로 算出하였고, 心搏數는 心電圖의 記錄에서 算出하였다.

對照血壓은 觀察期의 마지막 3日의 測定值를 平均하였으며 追跡血壓은 atenolol 投與後 四週末의 마지막 3日值를 平均하여 算出하였다.

結 果

모든 患者들의 血壓, 心搏數 및 心超音波圖로부터 測定值들은 Table 2와 같다. 血壓은一例를 除外한 全例에서 減少하였고 藥物投與前 $145\text{mmHg}(\pm 16\text{SD})/90\text{mmHg}(\pm 9\text{SD})$ 에 比하여 藥物投與後 $138\text{mmHg}(\pm 19\text{SD})/84\text{mmHg}(\pm 10\text{SD})$ 로서 收縮期血壓은 減少의 傾向($p < 0.1$)을 보였고, 擴張期血壓은 有意한 減少($p < 0.05$)를 보였다(Fig. 2).

心搏數는 2例를 除外한 全例에서 減少하였고 藥物投與前 $69\text{beats/min}(\pm 9\text{SD})$ 에 比하여 藥物投與後 $58\text{beats/min}(\pm 13\text{SD})$ 로서 有意한 減少를 보였다($p < 0.05$).

左心室驅血時間은 7例에서 增加되었고 藥物投與前 $0.29\text{sec}(\pm 0.02\text{SD})$ 에 比하여 藥物投與後 $0.31\text{sec}(\pm 0.03\text{SD})$ 로서 增加의 傾向을 보였다($p < 0.1$).

左心室內徑: 左心室擴張末期內徑은 7例에서 增加되었으며 藥物投與前 $5.0\text{cm}(\pm 0.4\text{SD})$ 에 比하여 藥物投與後 $5.1\text{cm}(\pm 0.3\text{SD})$ 로 增加의 傾向을 보였다($p < 0.1$). 左心室收縮末期內徑은 8例에서 減少되었고 藥物投與前 $3.5\text{cm}(\pm 0.4\text{SD})$ 에 比하여 藥物投與後 $3.4\text{cm}(\pm 0.3\text{SD})$ 로서 減少의 傾向($p < 0.1$)을 보였다(Fig. 3).

驅血率은 9例에서 增加되었고 藥物投與前 $0.66(\pm$

Table 2. Effect of Atenolol on Blood Pressure, Heart Rate and Echocardiographic Measurement in Hypertensive Patients

Case #	BP		PR		Dd		Ds		LVET		EF		mVcf		SV	
	cont	aten	cont	aten	cont	aten	cont	aten	cont	aten	cont	aten	cont	aten	cont	aten
1	170/108	160/100	80	78	5.4	5.6	3.9	3.6	.30	.28	.62	.73	0.93	1.28	98	129
2	130/ 83	122/ 80	62	41	5.2	5.3	3.6	3.5	.29	.38	.67	.71	1.06	0.89	94	106
3	130/ 85	130/ 85	59	50	4.7	4.9	3.3	3.1	.30	.31	.65	.75	0.99	1.18	68	88
4	115/ 70	110/ 69	60	65	4.5	4.6	3.0	3.0	.28	.26	.70	.72	1.19	1.34	64	70
5	150/ 85	130/ 78	64	54	5.0	5.3	3.7	3.6	.31	.30	.59	.67	0.84	1.07	74	102
6	140/ 90	140/ 90	82	71	4.7	5.1	3.2	3.5	.25	.29	.68	.68	1.28	1.08	71	90
7	150/ 90	130/ 80	73	46	5.5	5.4	4.1	3.7	.30	.35	.59	.68	0.85	0.90	97	107
8	142/ 90	135/ 70	58	46	5.2	5.0	3.6	3.4	.29	.32	.67	.69	1.06	1.00	94	86
9	150/100	120/ 80	73	56	5.0	5.0	3.5	3.2	.29	.30	.66	.74	1.03	1.20	82	92
10	150/ 95	170/100	61	78	5.0	4.9	3.1	3.2	.30	.30	.76	.72	1.27	1.16	95	85
11	170/ 90	170/ 90	82	48	4.3	4.9	2.9	2.9	.24	.31	.69	.79	1.36	1.32	55	93
Mean	145/ 90	138/ 84	69	58	5.0	5.1	3.5	3.4	.29	.31	.66	.72	1.08	1.13	81	95
SD	16/ 9	19/ 10	9	13	0.4	0.3	0.4	0.3	.02	.03	.05	.03	0.17	0.15	15	15
P value	<0.1	<0.05	<0.05	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	=0.01	>0.1	>0.1	>0.1	=0.01	=0.01

Abbr.: BP; blood pressure, PR; pulse rate, Dd; left ventricular end-diastolic dimension, Ds; left ventricular end-systolic dimension, LVET; left ventricular ejection time, EF; ejection fraction, mVcf; mean rate of circumferential fiber shortening, SV; stroke volume, cont; control, aten; after administration of atenolol.

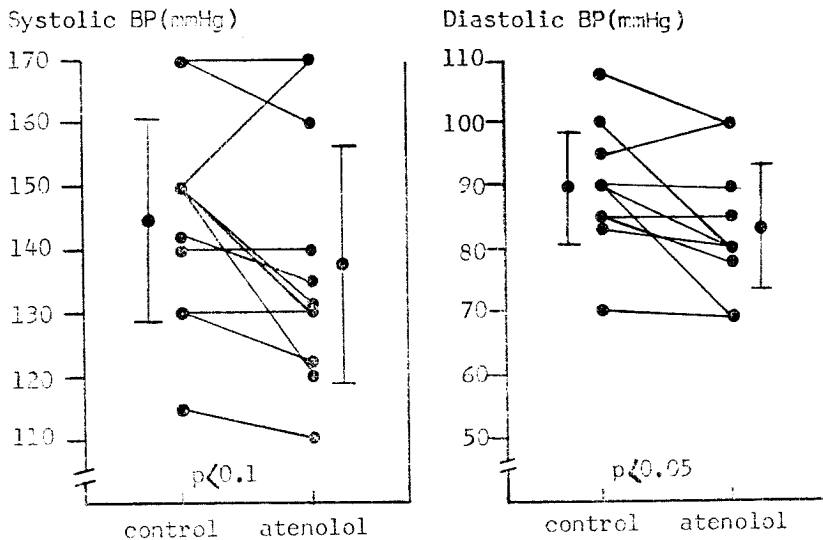


Fig. 2. Changes of blood pressure at rest before and after atenolol.

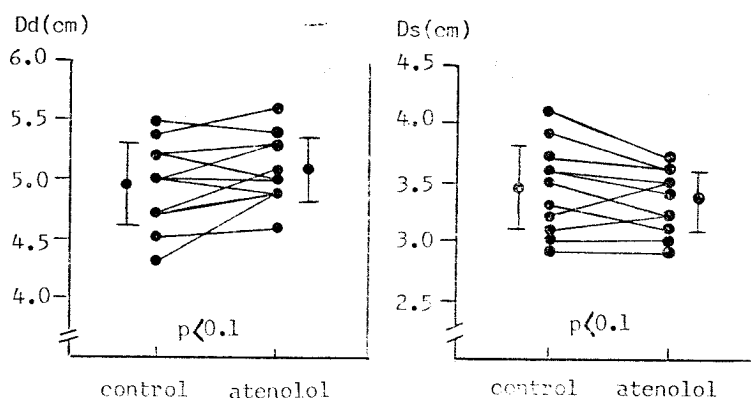


Fig. 3. Changes in left ventricular end-diastolic(Dd) and end-systolic(Ds) dimensions at rest before and after atenolol.

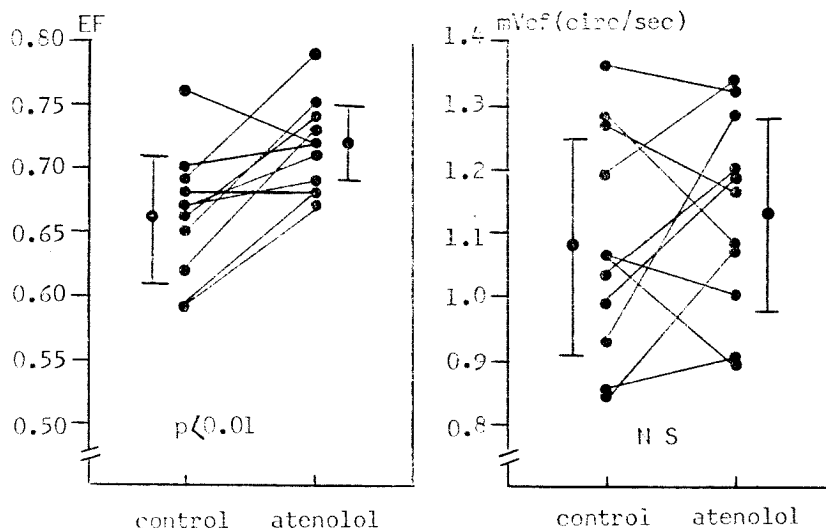


Fig. 4. Changes of ejection fraction(EF) and mean rate of circumferential shortening(mVcf) at rest before and after atenolol.

0.05SD)에 비하여 藥物投與後 $0.72(\pm 0.03SD)$ 로서 有意한 增加를 보였다($p=0.01$). mVcf는 7例에서 增加되었고 藥物投與前 $1.08\text{circ/sec}(\pm 0.17SD)$ 에 비하여 藥物投與後 $1.13\text{circ/sec}(\pm 0.15SD)$ 로서 有意한 變化($p>0.1$)는 없었다(Fig. 4).

一回驅血量은 9例에서 增加되었고 藥物投與前 $81\text{ml}(\pm 15SD)$ 에 비해 藥物投與後 $95\text{ml}(\pm 15SD)$ 로서 有意한 增加를 보였다($p=0.01$).

考 按

β 受容體 遮斷劑들은 心筋收縮力을 低下시키므로 心不全症 患者나 左心室機能이 障碍된 患者에는 이러한 藥劑들의 投與가 禁忌 또는 注意를 요한다고 알려져 있

다²⁾. Atenolol의 投與後 降壓効果는 다른 報告들^{1,2)}과 一致되었다. atenolol의 投與後 mVcf에 變化가 없고 驅血率이 增加된 心筋收縮力의 低下가 없음을 나타내는데 이는 心機能障礙가 있는 患者에서도 atenolol의 投與可能性을 示唆하므로 臨床의으로는 매우 重要한 意義를 갖는다.

高血壓 患者에서 atenolol의 長期間 經口投與後 心筋收縮力의 低下가 없다는 著者들의 結果는 Ibrahim等¹⁰⁾의 結果와 類似하다. 心筋收縮力에 관한 效果는 交感神經活性度에 따라 달라지며 安靜時 交感神經系는 心機能에 큰 影響을 주지 않으므로^{3,11)} 安靜時에는 β 受容體 遮斷劑가 心筋收縮力에 큰 影響을 미치지 못할 것 또한 要因이 될 수 있으나 心肥大 및 初期의 心不全症을 同伴한 高血壓 患者에서 atenolol의 投與後 心不

全症의 症狀이 好轉되고 血壓이 減少된다는 報告¹²⁾가 있으므로 高血壓 患者에서 β 受容體 遮斷劑가 心筋收縮力에 미치는 影響은 단순히 β 受容體를 遮斷시켜 交感神經에 의한 補償作用을 消失시키는 것만으로는 說明하기 어렵고 그의 다른 因子들에 대한 研究가 있어야 할 것으로 思料된다.

驅血率과 一回驅血量の 增加는 左心室擴張末期容積의 增加나 血壓의 低下에 의해 招來될 可能性이 있다. Atenolol은 propranolol¹³⁾ 처럼 血量を 減少시킬 수 있으며 靜脈의 伸張性을 增加시켜 결국 靜脈還流量을 減少시키므로서 左心室擴張末期容積을 減少시킬 수 있음에 반하여 心搏數의 減少에 따라 左心室의 擴張期充滿時間이 길어지므로 左心室擴張末期容積을 增加시킬 수도 있다. 실제로 atenolol 投藥에 의한 左心室擴張末期容積의 變化에 대한 見解는 一致되지 않고 있으며^{10, 14)} 이러한 相異한 結果는 이들 因子들의 相對的인 寄與度에 따라 좌우될 것으로 類推된다. 著者들의 結果는 atenolol 投與後 左心室擴張末期內徑이 增加되는 傾向이 있었고 이것은 一回驅血량과 驅血率의 增加에 다소 寄與했을 것으로 思料되며 Lund-Johansen 등¹⁴⁾의 結果와 一致하였다.

또한 mVcf의 有意한 變化없이 收縮末期左心室內徑이 減少의 傾向을 보임은 血壓의 下降에 따른 後負荷의 減少가 一回驅血량과 驅血率의 增加에 寄與했을 可能性을 示唆한다. 그러나 Ibrahim 등¹⁰⁾은 血壓의 變化와 一回驅血量の 變化는 無關하다고 하였으며 이와같은 相異한 結果에 대해서는 追後 더 많은 研究가 要한 것으로 思料된다.

結 論

本態性高血壓 患者 11例에서 atenolol 100mg을 四週間 經口投與前後 血壓의 測定과 心超音波圖檢査를 施行하였든 바 血壓과 心搏數는 減少되었고 左心室擴張末期 및 收縮末期內徑은 藥物投與前 各各 5.0cm(± 0.4 SD), 3.5cm(± 0.4 SD) 및 藥物投與後 各各 5.1cm(± 0.3 SD), 3.4cm(± 0.3 SD)로서 擴張末期內徑은 增加의 傾向($p < 0.1$)을 보였고 收縮末期內徑은 減少의 傾向($p < 0.1$)을 보였다. 驅血率과 mVcf는 藥物投與前 各各 0.66(± 0.05 SD), 1.08circ/sec(± 0.17 SD) 및 藥物投與後 各各 0.72(± 0.03 SD), 1.13circ/sec(± 0.15 SD)로서 驅血率은 有意한 增加를 보였고 ($p = 0.01$) mVcf는 有意한 變化가 없었으며 ($p > 0.1$) 이는 本態性高血壓 患者에서 atenolol 投與後 左心室機能의 低下가 없음을 나타냈다.

REFERENCES

- 1) Petrie, J.C., Galloway, D.B., Webster, J., Simpson, W.T. and Lewis, J.A.: *Atenolol and bendrofluazide in hypertension*. *Br. Med. J.*, 18:133, 1975.
- 2) Amery, A., Billiet, L., Boel, A., Fagard, R., Reybrouck, T. and Willems, J.: *Mechanism of hypotensive effect during beta-adrenergic blockade in hypertensive patients. Hemodynamic and renin response to a new cardioselective agent; Tenormin or ICI 66082*. *Am. Heart J.*, 91:634, 1976.
- 3) Schwartz, J.B., Jackson, G., Kates, R.E. and Harrison, D.C.: *Long-term benefit of cardioselective beta blockade with once-daily atenolol therapy in angina pectoris*. *Am. Heart J.*, 101:380, 1981.
- 4) Roy, P., Day, L. and Sowton, E.: *Effect of a new beta-adrenergic blocking agent. Atenolol (Tenormin), on pain frequency, trinitrin consumption and exercise ability*. *Br. Med. J.*, 3:195, 1975.
- 5) Harry, J.D., Knapp, M.F. and Linden, R.J.: *The actions of a new beta-adrenoceptor blocking drug, ICI 66082, on the rabbit papillary muscle and on the dog heart*. *Br. J. Pharmacol.*, 51:169, 1974.
- 6) Ulrych, M., Frohlich, E.D., Dustan, H.P. and Page, I.H.: *Immediate hemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in normotensive and hypertensive men*. *Circulation*, 37:411, 1968.
- 7) Tarazi, R.C. and Dustan, H.P.: *Beta adrenergic blockade in hypertension. Practical and theoretical implications of long term hemodynamic variations*. *Am. J. Cardiol.*, 29:633, 1972.
- 8) Lysbo Svendsen, T., Trap-Jensen, J., Bliddal, J., Hartling, O. and McNair, A.: *Acute hemodynamic effects of five beta-adrenoceptor blocking agents in man; The significance of selectivity and intrinsic sympathomimetic activity*.

- Acta Med. Scand., Suppl.* 625, 26, 1979.
- 9) Robinson, C., Jackson, G., Fisk, C. and Jewitt, D.: *Hemodynamic effects of atenolol in patients with coronary artery disease. Br. Heart J.*, 40: 22, 1978.
- 10) Ibrahim, M.M., Madkour, M.A. and Mossallam, R.: *Effect of atenolol on left ventricular function in hypertensive patients. Circulation*, 62: 1036, 1980.
- 11) Clark, B.J.: *Beta-adrenoceptor-blocking agents: Are pharmacologic differences relevant? Am. Heart J.*, 104:334, 1982.
- 12) Ibrahim, M.M. and Mosallam, R.: *Clinical evaluation of atenolol in hypertensive patients. cited from 10).*
- 13) Tarazi, R.C., Frohlich, E.D. and Dustan, H.P.: *Plasma volume changes with long term beta-adrenergic blockade. Am. Heart J.*, 82:770, 1971.
- 14) Lund-Johansen, P.: *Hemodynamic long-term effects of a new beta-adrenoceptor blocking drug, atenolol (ICI 66082), in essential hypertension. Br. J. Clin. Pharmacol.*, 3:445, 1976.
-