

# Long-acting Propranolol (Inderal LA<sup>®</sup>) 의 降壓效果에 關한 臨床的 觀察

全南大學校 醫科大學 內科學敎室

姜貞埰 · 鄭鎮元 · 安泳顏 · 金惠珠 · 李昌洙  
朴 旻 玉 · 朴 玉 圭

= Abstract =

## Antihypertensive Effect of Long-acting Propranolol (Inderal LA<sup>®</sup>) A Clinical Study

Jung Chae Kang, M.D., Jin Won Jeong, M.D., Yong-Ahn Ahn M.D., Hae Joo Kim, M.D.  
Chang Soo Lee, M.D., Kyung Ok Park, M.D. and Ock Kyu Park, M.D.

*Department of Internal Medicine, Chonnam University Medical School, Kwang-ju, Korea*

A clinical study on the antihypertensive effect of long-acting propranolol was performed in 25 patients with essential hypertension. Following a week treatment of the subjects with the regimen of propranolol 40 mg twice a day during the first week, 160 mg of long-acting propranolol was given once a day for the subsequent 4 weeks.

At the end of the fifth week, in 8 out of 25(32%) blood pressures were lowered to the level of 140/90 mmHg or lower, in another 8(32%) the blood pressures were lowered by 20 mmHg or more of systolic and/or 10 mmHg or more of the diastolic pressures.

Eleven out of 12 subjects, whose blood pressures had been significantly lowered at the end of the first week of propranolol treatment, manifested significant blood pressure lowerings also at the end of 4 weeks' long-acting propranolol treatments.

Long-acting propranolol had beneficial effect of ameliorating anginal pain in 2 subjects who had had angina pectoris before the beginning of hypertension.

Adverse side effects observed were mild fatigue in one, indigestion in one and sinus bradycardia in another one.

## 緒 論

高血壓 治療劑로서의 propranolol 의 有用性은 이미 알려져 있다. 또 propranolol 은 比較的 副作用이 적고 長期間 使用이 可能하며, 單獨療法劑로 使用 可能하고 降壓效果 以外에도 抗不整脈 效果, 狹心症증의 治療效果 등의 利點이 있어서 一次的 選擇劑로써 認定되고 있다<sup>1~5)</sup>. 한편 propranolol 의 用量을 適宜 增量함으로써 所謂 hepatic first pass effect 는 臨臨의으로 克服될

수도 있고 反復投與後에는 血中濃度の 半減期가 延長되는 特性을 보인다고는 하지만 持續的 效果를 얻기 爲하여서는 1日 2回以上の 投與가 不可避하다고 한다<sup>6,7)</sup>.

本態性高血壓의 長期間 治療는 不可避하며 長期治療時 藥劑投與의 回數가 적게 하는 것은 醫師나 患者 모두에게 바람직한 바다. 그러나 現在까지는 副作用이 적으면서 1日 1回 服用으로 效果的인 降壓效果를 보이는 單一劑는 많지 않은 實情이다<sup>1,2,5)</sup>.

最近 經口投與後 24時間以上  $\beta$ -受容體遮斷效果가 觀

察되고 있는 long-acting propranolol이 새로開發되어 効果의인 降壓劑이면서 他 藥劑에 比하여 많은 利點을 가진<sup>8)</sup> propranolol을 代身할 수 있으리란 報告는 매우 鼓舞的이라 하겠다. 그러나 이 藥劑의 降壓效果에 對한 臨床經驗은 아직 많지 않다.

著者들은 1日 1回 投與로 血中濃度を 持續的으로 維持시킬 수 있는 long-acting propranolol의 降壓效果를 臨床試驗하기 爲하여 本態性高血壓患者 25例를 對象으로하여 처음 1週日間은 每日 propranolol 80 mg을 2回 分服한 後 血壓의 變化를 觀察하고 繼續하여 4週間 1日 1回 long-acting propranolol 160 mg을 投與한 後의 降壓效果를 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었기에 報告한다.

### 觀察對象 및 方法

本態性 高血壓 患者 25名을 對象으로 하였으며 對象患者의 年齡 및 性別分布는 Table 1과 같으며 男性 15, 女性 10名이었고, 50代가 10名으로 가장 많았고 21歲에서 65歲까지 分布하고 있었다.

本態性 高血壓으로 診斷된 患者中에서 鬱血性心不全, 房室傳導障礙, 閉鎖性呼吸器疾患, 氣管枝喘息, 末梢血管疾患이 있는 患者와 糖尿病이 있어서 insulin治療 또는 經口血糖下降劑를 使用하는 患者는 對象에서 除外하였다.

對象患者의 病歷, 理學的檢査, 心電圖檢査, 眼底檢査, 心 echo圖檢査, 胸部X線檢査 및 尿檢査를 비롯한 血液一般 및 血清生化學的檢査를 施行하였고 血壓은 安靜狀態의 臥位에서 Korotkoff法에 依해 測定하고 擴張期血壓은 第5點을 擇하였다(Table 2).

藥物投與前 安靜狀態의 血壓을 基準으로 하고 1日 propranolol 80 mg을 40 mg씩 2回 分服하여 1週日後 血壓 및 脈搏을 測定하고 以後 四週間 1日 1回 160 mg

Table 1. Age and Sex Distribution of the Hypertensive Patients

Age(years)	M	F	Total
21 — 29	2	0	2
30 — 39	3	1	4
40 — 49	2	3	5
50 — 59	5	5	10
60 — 65	3	1	4
Total	15	10	25

Table 3. The Results of Antihypertensive Treatment with Long-acting Propranolol

	No. of cases	%
very good	8	32
good	8	32
fair	4	16
ineffective	5	20
Total	25	100

의 long-acting propranolol을 投與한 後 降壓效果를 評價하였다.

降壓效果의 評價基準은 5週間の 觀察期間後에 收縮期血壓 140 mmHg, 擴張期血壓 90 mmHg 以下로된 境遇를 著効, 收縮期 140, 擴張期 90보다는 높지만 治療前보다 收縮期 20, 擴張期 10 mmHg 以上 降壓의 兩者 또는 한가지에 맞는 境遇를 有効, 收縮期 10~19, 擴張期 5~9 mmHg 降壓의 兩者 모두 또는 한가지 境遇에 해당하는 例를 輕効, 以上の 範疇에 들지 않는 境遇를 無効로 判定하였다. 또 1日 2回 propranolol 投與에 依한 降壓反應의 以後 4週間の long-acting propranolol에 依한 持續的 降壓效果의 豫測可能性에 對해 論하였다.

### 觀 察 成 績

最小 5週間の 追跡觀察이 可能했던 25例에서의 主要檢査所見, 治療前後의 臥位 血壓 및 脈搏數의 變化는 Table 2와 같으며 propranolol 1週 및 long-acting propranolol 4週間 投與後 降壓效果는 著効 8例(32%), 有効 8例(32%), 輕効 4例(16%), 無効 5例(20%)이었다(Table 3), propranolol 80 mg을 2回 分服한 후 1週日에 有効以上の 降壓效果를 보였던 12例中 11例에서는 long-acting propranolol의 降壓效果는 有効 또는 著効이었으며, propranolol 1週日間の 投與에서 輕効 또는 無効되었던 13例 中에서는 5例에서만 有効 또는 著効의 降壓效果를 觀察할 수 있었다. 한편 long-acting propranolol治療로 正常血壓을 보인 著効 8例中 6例에서는 propranolol 1週日間 投與後 有効한 降壓效果를 觀察할 수 있었다.

著効 8例의 心電圖所見은 1例에서는 左脚後枝블록을, 2例는 ST節의 下降을, 5例는 正常 心電圖所見을 나타냈다. 著効 8例의 眼底所見은 Keith-Wagener grade

Table 2. Antihypertensive Effects of Shortterm Treatment of Propranolol and 4 weeks' Long-acting Propranolol(Inderal LA®)

Case No.	Age	Sex	UA	BUN (mg/dl)	Cholesterol (mg/dl)	Trigly- ceride (mg/dl)	ECG	Fundus	Blood Pressure			Pulse Rate	
									(1)	(2)	(3)	Before	After
1	56	M	N	13.5	155	106	AF PVC	LVH II	170/110	160/110	150/110	80	64
2	52	F	N	—	233	215	PVC	II	200/120	200/110	210/110	90	90
3	38	M	N	—	—	—	N	O	180/100	155/ 95	140/ 80	98	90
4	49	M	S+++	16.0	206	—	N	I	180/120	180/105	165/100	80	78
5	45	M	N	20.0	—	—	RAH	I	160/110	150/105	150/ 95	80	80
6	35	M	N	14.5	—	—	N	0	160/100	150/ 95	140/ 90	88	78
7	60	M	N	—	219	206	N	II	170/110	170/110	150/100	60	72
8	33	F	N	15.5	171	102	N	0	185/110	170/110	175/110	90	76
9	50	F	N	—	—	—	LVH	II	155/ 95	160/ 95	180/100	80	72
10	63	M	N	—	213	668	LPHB	I	150/110	140/ 90	140/ 70	84	72
11	46	F	N	13.5	238	—	N	0	160/120	160/110	140/ 90	96	72
12	46	F	N	12.0	147	—	N	0	180/120	160/100	150/ 90	84	72
13	55	M	S+++	11.5	187	205	LVH	II	200/ 95	200/ 95	170/ 70	96	72
14	65	F	N	16.0	—	—	LVH	I	180/110	220/120	200/120	64	72
15	25	M	P++	67.5	171	—	LVH	III	200/130	160/105	160/100	90	70
16	53	F	N	18.0	265	217	LVH	II	180/105	145/ 80	215/110	90	70
17	60	M	P+++rbc	31.5	145	—	N	III	210/ 90	210/100	205/ 90	88	88
18	55	F	N	20.0	—	—	N	II	180/105	130/ 80	140/ 90	64	60
19	21	M	N	12.0	180	105	N	0	150/ 95	140/ 90	130/ 80	72	64
20	54	M	N	—	189	—	ST-T	II	160/ 90	160/ 90	140/ 90	68	68
21	54	M	N	—	203	—	ST-T	II	160/ 90	130/ 75	125/ 80	110	75
22	57	M	N	—	211	107	N	0	165/100	155/ 95	150/ 95	76	70
23	35	M	N	11.5	189	155	N	I	180/110	140/100	140/100	79	75
24	50	F	N	15.0	200	107	N	I	175/100	160/100	150/100	80	70
25	45	F	N	12.0	210	100	N	I	180/100	170/100	170/100	85	70

UA=urinalysis; S=glycosuria; P=proteinuria; rbc=microscopic hematuria; AF=atrial fibrillation; PVC=premature ventricular contraction; LVH=left ventricular hypertrophy; N=within normal limits; RAH=right atrial hypertrophy; LPHB=left posterior hemiblock; ST-T=ST depression and/or T inversion; (1)=blood pressure before the beginning of treatment; (2)=blood pressure 7 days after propranolol 40 mg twice daily; (3)=blood pressure 4 weeks after Inderal LA®160 mg once a day.

II가 3례, I이 1례, 0이 4례이었다. 有効 8例中 心電圖上 左心室肥大를 보인 例는 3例이었고 眼底所見에서 高血壓性 變化를 보인 例는 7例이었다.

脈搏數는 分當 5回以上の 減少를 보인 例가 16例, 增加를 보인 例가 2例 있었으며 平均 9.8回의 有意的인 減少를 보였다( $p < 0.01$ ).

propranolol 및 long-acting propranolol 投與期間中 觀察된 副作用은 1例에서 疲勞感을, 1例에서는 消化不良을 呼訴하였으나 모두 輕微하였으며 藥劑의 投與를 中斷하지 않고 自然消失되었다. 1例에서는 propranolol 80 mg 을 1週日間 投與한 後 徐脈에 依한 眩暈을 呼訴하여 他藥劑로 바꾸어 治療하였고 觀察對象에서 除外하였으며 其外에서 藥劑의 副作用에 依한 治療 中斷의 例는 없었다.

狹心症을 보였던 2例(Case 20, 21)는 禁煙 및 propranolol 에 이은 long-acting propranolol 의 投與만으로 狹心症의 好轉을 보였고 5週間の 治療後에는 nitroglycerin 을 使用하지 않고도 日常生活을 할 수 있었다.

## 考 案

理想的인 高血壓治療劑의 條件으로는 單一藥劑로 投與方法이 簡便하며 投與間隔이 길고 長期間治療에도 效果的인 降壓를 나타내고 大部分의 高血壓患者에서 有効하고 起立性 低血壓等の 不快한 副作用이 없고 藥劑의 投與에 依한 生活樣狀의 變化가 없어야하고 心脈管系의 스트레스에 對한 反應을 輕減시켜 주고 高血壓과 同伴되는 心脈管疾患의 豫防效果 또는 治療效果를 同時に 具備하고 있는 藥劑라고 할 수 있겠다<sup>1,2</sup>.

比較的 副作用이 적고 狹心症治療效果, 不整脈에 對한 治療 및 豫防效果等이 認定되고 있어서 一次的 選擇劑로써 現在 널리 利用되고 있는  $\beta$ -blocker<sup>2,3,4,8</sup>의 降壓機轉은 아직 不明이지만 心搏出量의 減少, 末梢抵抗의 變化, quinidine 效果 및 調壓神經의 resetting 등이 關係될 것으로 推測되고 있다<sup>2,3,9,10</sup>. 또 propranolol 은 病的 狀態와 正常人에서의 作用效果도 差異가 있고, 急性效果와 慢性效果도 差異가 있으며<sup>9,11~13</sup>, 아직도 그 作用機轉에 對한 研究는 더 進行되어야 한다. 그러나 高血壓患者에서의 降壓效果는 널리 認定되고 있다. 한편 하루에 2回以上 여러번 投與해야 하는 不便함을 克服하기 爲한 努力이 行해지고 있어 高血壓患者들이 治療途中에 藥劑服用을 中斷하는 理由의 하나를 改善해보려는 試圖로서 propranolol 의 腸內吸收를 段階의으로 늦게 해서 1回投與後 血中濃度を 持續的

으로 維持함으로써 降壓效果를 持續시키려는 意圖로 long-acting propranolol 을 開發하여 臨床에 利用하여 좋은 效果를 얻었다는 報告가 있다<sup>14~17</sup>. 이 long-acting propranolol 은 1回 投與後의  $\beta$ -受容體遮斷效果가 24時間以上 持續되므로 1日 1回 投與로도 持續的 降壓效果를 期待할 수 있다고 한다<sup>8</sup>.

著者들의 觀察에서 long-acting propranolol 160 mg 을 1日 1回 4週間 投與한 後 觀察된 有効한 降壓效果는 他 報告者<sup>2~4,15~17</sup>들의 propranolol 또는 다른  $\beta$ -受容體遮斷劑의 投與에 依한 效果와 對等한 效果를 보인 것으로 向後 long-acting propranolol 의 臨床應用에의 試圖는 繼續할 만한 價値가 있다고 본다. 또 1週間 propranolol 1日 2回 療法으로 有効한 降壓效果를 보였던 12例中 11例에서 long-acting propranolol 의 降壓效果가 좋았던 것으로 보아서 propranolol 에 依해 降壓效果를 보인 例에선 propranolol 代身 long-acting propranolol 을 使用할 수 있을 것으로 보인다.

이미 알려진 바와 같이 狹心症의 治療效果를 同時に 나타내는 利點은 著者들의 境遇에서도 觀察할 수 있어서 2例의 狹心症에서 좋은 效果를 보였다.

著者들의 觀察結果 著効를 나타낸 8例의 心電圖檢査에서 典型的인 左心室肥大를 보인 例가 없었던 것은 印象的이며 이는 向後 追試를 通하여 propranolol 또는 long-acting propranolol 에 依한 降壓效果를 豫測할 수 있는 指標가 될 수 있을 것인지 觀察해 볼만하다고 하겠다. 한편 眼底檢査에서 高血壓性網膜病變의 有無와 long-acting propranolol 의 降壓效果와는 無關하게 보였다.

脈搏數가 有意하게 減少되는 所見은 期待할 수 있었던 所見이며 지금까지의 他 報告들과 같은 所見이었다. 單 1例에서 分當 50回 以下の 徐脈을 보였고 藥劑의 中斷만으로 症狀이 消失되었으며 이 또한 豫像할 수 있는 副作用이었다<sup>2,3</sup>.

## 結 論

25例의 本態性 高血壓患者를 對象으로 long-acting propranolol 의 降壓效果를 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

- 1) 觀察對象患者의 年齡은 21歲부터 65歲까지 分布하였으며, 男性 15例, 女性 10例이었다.
- 2) long-acting propranolol 에 依한 降壓效果는 8例에서 收縮期 140 mmHg, 擴張期血壓 90 mmHg 以下の 著効를, 8例에선 收縮期血壓의 減少가 20 mmHg 以上,

擴張期血壓減少가 10 mmHg 以上の 兩者 모두 또는 한 가지 單의 減少를 보인 有効를 나머지 5例는 輕効를 나머지 4例는 無効를 보였다.

3) propranolol 을 1週日間 投與한 後 有効한 血壓減少를 보였던 12例中 11例는 long-acting propranolol 의 投與에 依해 著効 또는 有効의 成績을 보였다.

4) long-acting propranolol 에 依한 脈搏의 變化는 25例中 16例에서 分當 5回以上の 減少를, 7例에선 分當 5回以內的 變化를, 2例에서는 增加를 보였다.

5) 投與中 觀察된 副作用은 疲勞感 1例, 消化不良 1例이었고, 1例에선 徐脈을 보였다.

## REFERENCES

- 1) Marshall, A.J. and Barritt, D.W.: *The hypertensive patient*. Pitman Medical, Kent. Great Britain, 1980.
- 2) Ahlquist, R.P.: *Propranolol in clinical medicine*. Am. Heart J., 97:137, 1979.
- 3) Ahlquist, R.P.: *Present state of alpha and beta adrenergic drugs III, Betablocking drugs*, Am. Heart J., 93:804, 1974.
- 4) Prichard, B.N.C. and Gillam, P.M.S.: *Treatment of hypertension with propranolol*. Br. Med. J., 1:7, 1969.
- 5) Short, D.: *A policy for hypertension*. Br. Heart J. 37:893, 1975.
- 6) McAinsh, J., Baber, N.S., Smith, R. and Young, J.: *Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies with long-acting propranolol*. Br. J. Pharmacol., 6:115, 1978.
- 7) Evans, G.H. and Shand, D.G.: *Disposition of propranolol. V. Drug accumulation and steady-state concentrations during chronic administration in man*. Clin. Pharmacol. Ther., 14:487, 1973.
- 8) Beta blocker heart attack study group: *The beta blocker heart attack trial*. JAMA, 248:2073, 1981.
- 9) Svendsen, T.L., Carlsen, J.E., Hartling, O., McNair, A. and Trap-Jensen, J.: *A comparison of acute hemodynamic effects of propranolol and pindolol at rest and during supine exercise in man*. Clinical Science, 59:4659, 1980.
- 10) 朴玉圭: *Beta blocker.(review)*. 순환기, 12:23, 1982.
- 11) 姜貞塚, 朴玉圭: 甲状腺機能亢進症 患者에서 propranolol 이 收縮期 時間間隔 및 血力學的動態에 미치는 影響, 대한내과학회잡지 22:651, 1979.
- 12) 姜貞塚, 朴玉圭: 正常人에서 propranolol 이 收縮期 時間間隔 및 血力學的 動態에 미치는 影響. 전남의대잡지 17:41, 1980.
- 13) Marshal, R.C., Wisenberg, G., Shelbert, H.R. and Henze, E.: *Effect of oral propranolol on rest, exercise and postexercise left ventricular performance in normal subjects and patients with coronary artery disease*. Circulation, 63:572, 1981.
- 14) Leahey, W.J., Neill, J.D., Varma, P.S. and Shanks, R.G.: *Comparison of the activity and plasma levels of oxprenolol, slow release oxprenolol, long acting propranolol and sotalol*. Eur. J. Clin. Pharmacol., 17:419, 1980.
- 15) Prichard, B.N.C., Boakes, A.J. and Hernandez, R.: *Slow propranolol in hypertension*. VIII World Congress of Cardiology. Tokyo, 1978, Abst. 1093.
- 16) Woods, J.O.: *Comparison of long-acting propranolol with conventional propranolol in hypertension*. Practitioner, 233:834, 1979.
- 17) 李命默, 金性換, 朴永培, 崔充植, 徐正燾, 李迎雨: *Long-acting propranolol(Inderal LA®)의 降壓效果에 關한 臨床的 觀察*. 순환기, 12:379, 1982.