

당뇨를 동반한 심부전 환자에 대한 beta-blocker의 유효성 평가

장선미^a · 강민희^c · 임성실^c · 이준섭^b · 이명구^c

^a효성병원 약제부, ^b충북대학교병원 약제부, ^c충북대학교 약학대학

Retrospective Evaluation for Efficacy and Tolerance of beta-blocker in Heart Failure Patients with Concomitant Diabetes

Sun Mi Jang^a, Min Hee Kang^c, Sung Cil Lim^c, Jun Seop Lee^b, and Myung Koo Lee^c

^aDepartment of Pharmacy, Chungju, 162-90, Korea

^bDepartment of Pharmacy, Chungbuk National Hospital, Chungju, 361-163, Korea

^cCollege of Pharmacy, Chungbuk National University, Cheongju, 361-763, Korea

Purpose: A retrospective study was performed to assess the efficacy and tolerance of β -blocker administration in patients with heart failure and diabetes.

Method: Records of 164 patients who were treated for the heart failure condition more than a year were studied retrospectively. Patients were divided into 4 groups based on their diabetes(DM) status and the administration of β -blockers (DM+ β -blocker group: 14, DM w/o β -blocker: 19, No DM + β -blocker: 62, No DM + no β -blocker: 69). All patients had been receiving conventional therapy such as digoxin, ACE-I, ARB, diuretics, nitrates, aspirin, anticoagulants or lipid-lowering agents. The primary endpoints (death and hospital admission) were recorded during 1 year period and hemodynamic factors (HR, LVEF, SBP, DBP) were obtained from all patient groups before and after 12 months of β -blocker treatment. To evaluate toxicity of β -blocker, SCr, BUN, AST, ALT and Alkaline phosphatase were obtained.

Result: There were less death and hospital admission in DM + β -blocker group than in DM without β -blocker group ($p=0.014$). Relative risk of hospital admission for DM+ β -blocker group over no DM group was 1.17. Long term β -blocker administration was associated with an improvement of heart rate in patients with DM ($P<0.02$) with no significant improvement of LVEF, SBP, DBP. in DM patient. In patient without DM, β -blocker was associated with improvement in LVEF, HR and DBP ($P<0.01$, $P<0.03$), but not in SBP. The incidence of toxicity was similar between the four group with no significant difference.

Conclusion: Treatment of heart failure patients with β -blocker appears to be beneficial in terms of hospital admission event and several hemodynamic factors. The toxicities of β -blocker treatment were not significant and the treatment is generally well-tolerated in most of the heart failure patients.

□ **Key words** – CHF, DM, β -blocker efficacy, Toxicity

심부전은 질환이라기보다 여러 다른 원인으로 인한 심장의 심실수축 또는 심실이완 기능부전에 따른 신체 조직 및 각 기관에 필요한 혈액을 공급할 수 없는 병태생리학적 상태를 의미한다. 심부전을 유발시키는 원인으로는 관상동맥질환, 심근질환, 심판막질환 등이 있으며, 심박출량의 감소와 각종 장기울혈에 따른 호흡곤란과 피로감 등의 주요 증상을 동반한다. 만성 심부전은 주로 Renin-Angiotensin-Aldosterone (RAA) system에 의한 활성화와 교감신경 흥분과정에 의해 악영향을 받

는다는 연구보고에 의해,^{1,4} 심부전 환자의 생존률 향상과 유병률 저하에 좋은 영향을 위 교감신경에 작용하는 ACE-Inhibitor와 일부 β -blocker를 사용하기 시작하였다. 1975년에 β -차단작용이 있는 practolol 또는 alprenolol 이 확장성 심근병증(dilated cardiomyopathy) 환자에서 운동허용능(exercise tolerance)과 좌심실기능을 향상시킨다는 보고를 기점으로, 일련의 β -blocker에 관한 연구가 시작되었으며, 여러 임상 실험 결과, 심부전 환자에 β -blocker를 투여했을 때, 위약군에 비해 안전성과 임상적 유용성이 있으며 급사를 낮춘다는 사실이 보고 되었다.³ 현재 심부전에 효과가 증명된 β -blocker 약물로는 Metoprolol, Bisoprolol 그리고 Carvedilol 등이 있는데, Metoprolol과 Bisoprolol은 β_1 -adrenergic receptor에 선택성이 있고, Carvedilol은 β_1 -, β_2 -, α_1 -adrenergic receptor에

Correspondence to : 이명구

충북대학교 약학대학

361-763 충청북도 청주시 흥덕구 개신동 12

Tel: 043-261-2822, Fax: 043-276-2754

E-mail: myklee@chungbuk.ac.kr

비선택적으로 억제작용을 나타낸다.^{4,5,6)} 이처럼 β -blocker들은 약물별로 임상적 결과에 영향을 미칠 수 있는 다른 약리학적 작용의 차이를 나타낸다.

당뇨는 심부전을 일으킬 수 있는 강력한 위험인자 중의 하나이다. 당뇨를 가지고 있는 환자는 일단 심부전이 발생하면 그렇지 않은 환자에 비해 훨씬 더 나쁜 예후를 보이고 높은 이환율과 사망률을 나타낸다.⁷⁾ Framingham study에 따르면 고혈압이나 허혈성 심질환을 가지고 있는 것과는 별도로 당뇨가 있는 남자환자의 경우는 심부전을 일으킬 확률이 당뇨가 없는 환자와 비교하여 2.4 배였고 여자 환자의 경우는 5.0 배였다.⁸⁾ 또한 고혈압, 고지혈증, 죽상경화증과 좌심실 비대 등이 당뇨환자에게서 좀 더 빈번히 일어나고 이것은 결국 직접적으로 심부전을 유발하게 되는 것이다.⁸⁾ 당뇨와 심부전 사이의 관계를 설명하기 위해 몇 가지 기전들이 사용되는데, 두 질환은 Neurohormonal Activation, Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress와 같은 병태생리적 과정을 공유하고 있다.⁹⁾ 당뇨 환자 치료에 있어서도 β -blocker의 사용은 저혈당 유발, 지질이상 혈중농도의 악화, Insulin Resistance에 대한 우려 때문에 오랫동안 금기시 되어 왔으나,¹⁰⁾ The United Kingdom Prospective Diabetes Study(UKPDS)에서 β -receptor 억제작용이 당뇨환자에게서 심부전 유발을 막을 수 있다는 것을 증명하였다. 이에 많은 주요한 임상실험이 행해졌고 당뇨를 가진 심부전 환자에게 Carvedilol, Metoprolol 및 Bisoprolol과 같은 β -blocker를 투여할 경우 투여하지 않은 환자군에 비해 이환율과 사망률을 현저히 감소시킨다는 사실을 보여 주었다. 이처럼 지금까지 설명한 임상 연구결과들에서는 β -blocker는 심부전환자에게 투여 시 당뇨가 없는 환자보다는 당뇨가 있는 환자에게 더 좋은 결과를 나타낼 것으로 예측되나, US Carvedilol trial, Australia and New Zealand (ANZ)-carvedilol trial, COPERNICUS를 포함한 6개의 임상 실험에 대한 meta-analysis에서 β -blocker의 사용 시, 당뇨가 있는 심부전 환자의 Mortality를 당뇨가 없는 환자에 비해 현저히 감소시키지 못했다고 보고되었다.¹¹⁾

β -blocker 약물은 심부전환자와 당뇨환자 모두에게 사용되는 약제임에도 불구하고 이처럼, 유효성에 대한 임상실험들의 meta analysis의 분석에 의하면 상반된 결과가 보고되었고, 따라서 한국인의 β -blocker의 임상적 활용판단을 얻기 위하여 유효성과 부작용을 비교 평가하고자 하였다. 본 연구는 충북대학교병원 및 충남대학교병원에서 치료를 받고 있는 심부전 환자들이 당뇨가 있는 경우 β -blocker가 이들의 생존 및 병원입원 또한 심혈관계의 기능에 어떠한 영향을 주는지를 병원기록을 토대로 연구하였다.

연구방법

연구대상

1999년 1월에서 2003년 4월까지 충북대학교병원과 충남대학

교 병원에서 심부전으로 진단 받은 지 1년 이상이 된 환자들 중 1년 이상 치료 및 사후조사(follow-up)를 받은 환자 164명을 대상으로 하였으며, 심근경색이나 다른 급성 심혈관계 질환이 진행 중이거나, 이러한 증상들로 병원 응급실을 경유하여 들어온 환자들이 심부전으로 진단을 받은 경우는 연구 대상에서 제외되었다.

자료 수집 및 분석 내용

의무기록지를 통해 후향적 방법으로 선택된 164명 대상 환자들 중에서 당뇨를 가지고 있는지의 여부와 β -blocker 복용여부를 기준으로 4 group으로 구분하여 유효성과 부작용을 분석에 필요한 자료를 수집하였다. Group 1(DM+ β -blocker)은 심부전 환자가 당뇨가 있으면서 증상치료를 위한 목적으로 β -blocker를 투여 받은 경우로, Group 2(DM w/o β -blocker)는 심부전 환자가 당뇨는 있고, 증상치료를 위한 목적으로 β -blocker를 투약 받은 적이 없는 경우로, Group 3(No DM + β -blocker)은 심부전 환자가 당뇨를 동반하지 않고 증상치료를 목적으로 β -blocker를 투여 받은 경우로, Group 4(No DM+no β -blocker)는 심부전 환자가 당뇨를 동반하지 않고 심부전 증상치료를 목적으로 β -blocker를 투여 받은 적이 없는 경우로 분류하였다. 대상 환자들이 복용한 β -blocker로는 Carvedilol(딜라트렌/종근당)R과 Bisoprolol(콩코르/머크)R로서 Carvedilol은 처음 12.5 mg 시작하여 유지용량으로 25 mg bid/day를 복용하였고, Bisoprolol은 처음 1.25 mg/1회로 시작하여 서서히 증가하여 유지용량으로 5 mg/day를 복용하였다. 또한 환자들은 Conventional therapy로 Digoxin, ACE inhibitor, 이노제, Aspirin, Anticoagulant, Lipid-lowering agents를 복용하고 있었다. 또한 환자의 성별, 연령, 체중, 키, 체질량지수(BMI: body mass index), 이전 병력으로 심근경색, 뇌졸중(stroke), 고혈압과 coronary artery bypass graft(CABG) 시술 여부, 현재 복용하고 있는 약물, 심부전의 원인, 환자의 과거 가장 높았던 노력 시 호흡곤란(DOE: dyspnea on exertion) Class를 조사하였다. 본 연구의 유효성의 여부를 판정하는데 있어서 가장 중요한 것으로 Primary end point인 사망률, 병원입원횟수, 병원 입원 일수 자료를 수집하였으며, 혈액역학적 인자들에 대한 유효성 평가로서 치료가 지속되는 1년의 기간 동안 맨 처음 병원에 방문했을 때의 좌실실 수축률(left ventricular ejection fraction), 심박동수, 수축기혈압과 확장기혈압을 기간 내의 마지막 측정치를 비교하여 그 차이가 환자 그룹별로 유의성이 있는지를 검토하였다. 끝으로 β -blocker 나타낼 수 있는 부작용을 평가하기 위해 서맥, 신독성, 간독성 유발여부를 관찰하였다. 서맥의 경우에는 1년을 기준으로 치료 전과 치료 후의 heart rate 수치를 기록, 비교하여 Heart Rate의 수치가 β -blocker 투여그룹의 경우는 β -blocker 투여 시작 후 정상치 이하(HR<60 bpm)로 낮아진 환자의 수를 기록하였다. 또한 β -blocker 비투여 그룹의 경우는 관측기간 1년 동안을 비교하여 초반부에 비하여 심박수가 후반에

정상치 이하로 낮아진 경우의 환자수를 측정하였다. 신독성의 경우에는 1년을 기준으로 치료 전과 치료 후의 Scr, BUN 수치를 비교하였다. 치료 기간 내에 baseline과 비교하여 치료후반에 정상치 이상으로 상승한 경우의 환자의 수를 조사하였다. 간독성의 경우에는 치료 전과 치료 후의 AST, ALT, Alkaline phosphate 수치를 비교하였다. 치료 기간 내에 baseline과 비교하여 치료 후반의 AST, ALT, Alkaline phosphatase 수치가 정상치 이상으로 상승한 환자의 수를 조사하였다.

통계방법

SAS system for Window V8을 이용하여 연구대상 환자의 각 그룹에서 baseline 수치를 비교하였다. 그룹들 간의 좌심실박출계수(LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction), 심박수(HR: Heart Rate), 수축기혈압(SBP: Systolic Blood Pressure), 이완기혈압(DBP: Diastolic Blood Pressure)의 차이를 평가하기 위해 Wilcoxon rank sum test로 검토하고, 치료 전 후의 차이에 대한 유의성 평가를 위해 t-test를 실시하였다. 네 그룹의 신독성이 유의하게 다른지를 비교하기 위해서 위와 같은 프로그램의 Kruskal-Wallis test를 이용하였다. 통계결과 p value가 0.05 보다 작을 경우를 유의하다고 판정하였다.

연구결과

환자 특성

1999년 1월에서 2003년 4월까지 충북대학병원과 충남대학교 병원에서 심부전으로 진단 받은 지 1년 이상이 된 환자들 중 1년 이상 치료 및 사후조사(follow-up)를 받은 환자 164명을 4 그룹으로 분류하여 조사한 결과, 환자의 수를 살펴보면 DM+β-blocker group은 14명, DM w/o β-blocker group은 19명, No DM+β-blocker group은 62명, No DM w/o β-blocker group은 69명으로 모두 164명이었다. DM+β-blocker group은 평균연령이 57.8세(범위:34-82)이고 남자가 9명, 여자가 5명이었다. 이전 병력으로 심근경색이 있었던 환자가 2명, 심부전으로 인해 입원한 경험이 있는 환자가 5명, 이전 CABG 수술을 한 환자가 4명, 고혈압을 가지고 있는 환자가 6명이었다. 현재 심부전을 위한 Conventional therapy로 digoxin을 복용하는 환자가 7명, ACE inhibitor를 복용하는 환자가 12명, 이뇨제를 복용하는 환자가 10명, aspirin을 복용하는 환자가 5명이었다. DM w/o β-blocker group은 평균연령이 69세(범위: 18-83세)이고 남자가 11명, 여자가 8명이었다. 이전병력으로 심근경색을 가진 환자가 1명이었고 심부전으로 입원한 경험이 있는 환자가 1명, stroke을 가졌던 환

Table 1. Demographic Characteristics of Patients

	DM + β-blocker group	DM w/o β-blocker group	No DM + β-blocker group	No DM w/o β-blocker group
Pt n#	14	19	62	69
Average Age (yrs)	57.8	69	62.2	66
Past medical History				
MI	2	1	6	7
Previous hospitalization History as HF	5	1	19	3
CABG surgery history	4		3	1
Stroke		2	6	
HTN	6	8	21	28
Current medication				
Digoxin	7	11	46	54
ACE-I	12	13	43	46
ARB		3	1	8
Diuretics	10	17	49	61
Nitrates	3	1	6	4
Aspirin	5	12	17	28
Anticoagulants	3	2	9	9
Lipid-lowering agents	3	3	6	9
Previous Highest DOE class (I/II/III/IV)	0/0/1/0	0/1/4/0	0/1/3/0	1/13/10/0

MI: myocardial infarction
 CABG: coronary artery bypass graft
 HTN: hypertension
 DM: diabetes
 DOE: dyspnea on exertion
 HF: heart failure

자가 2명, 고혈압을 가지고 있는 환자가 8명이었다. cu현재 복용중인 약물들에는 digoxin 복용환자가 11명, ACE inhibitor 복용환자가 13명, 이노제 복용환자가 17명, aspirin 복용환자가 12명이었다. DM이 있는 환자그룹의 특성은 Table 1에 기술하였다. No DM+β-blocker 그룹은 평균연령이 62.2(범위: 32-89세) 이고, 남자가 32명, 여자가 23명이었다. 심근 경색을 경험한 환자가 6명, 심부전으로 입원한 경험이 있는 환자가 19명, CABG 수술을 한 환자가 3명, stroke을 경험한 환자가 6명, 고혈압을 가지고 있는 환자가 21명이었다. 현재 복용하고 있는 약물은 Digoxin 46명, ACE inhibitor 43명, 이노제 49명, Aspirin 17명이었다. No DM w/o β-blocker group은 평균연령이 66세(범위: 25-89세) 이고 남자가 31명, 여자가 37명이었다. 심근경색이 있었던 환자는 7명, 심부전으로 인한 입원을 한 경험이 있는 환자는 3명, CABG 환자가 1명이고 고혈압을 가지고 있는 환자가 28명이었다. 54명의 환자가 digoxin을 복용하고 있었고, ACE inhibitor 복용환자가 46명, 이노제 복용환자가 61명이었다. 4 그룹모두에서 대부분의 환자가 ACE inhibitor와 이노제를 복용하고 있었다 (Table 1).

Primary end point의 그룹 간 차이 비교

4개 그룹에서 사망자의 수는 DM+β-blocker group 0명, DM w/o β-blocker group 1명, No DM+β-blocker group은 0명, No DM w/o β-blocker group은 3명으로 유의적인 차이는 없었으나 β-blocker투여 그룹에서 사망자의 수가 더 적게 나타났다. 병원입원횟수를 보면, No DM+β-blocker group에 대한 DM+β-blocker group의 relative risk가 1.17로서 DM+β-blocker group의 병원입원위험성이 더 큰 것으로 나타났다. 또 당뇨가 있는 환자에서 비교 시 병원 입원횟수가 DM+β-blocker group은 6회, DM w/o β-blocker group은 15회로 β-blocker 투여그룹에서 입원횟수가 유의적으로 적게 나타났다(p=0.014), 병원 입원일수에서는 No DM+β-blocker group은 30일, No DM w/o β-blocker group은 225일로 β-blocker 투여 그룹에서 현저히 적게 나타났다(p=0.05). 그 외에도 총 입원일 수를 비교할 때 당뇨가 있으며 β-blocker를 투여 받은 환자들은 14명의 환자가 26일의 입원 일수를 보였던 반면 당뇨환자로 β-blocker를 투여 받지 않은 환자 그룹은 총 19명의 환자가 111일의 입원 일수를 보였다. 당뇨가 없는 환자그룹으로 β-blocker group(n=62)과 non β-blocker group

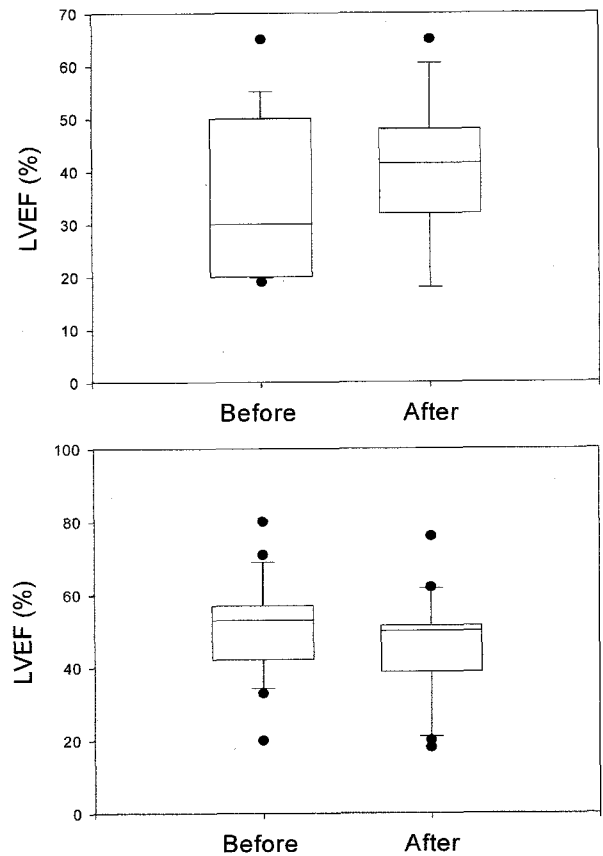


Fig. 2. Left ventricular ejection fraction (LVEF) before and after a year treatment in non-diabetic patients who has been taking β-blocker. LVEF was significantly improved after a year in this group of patients (p<0.01).

(n=69)은 총 입원 일수가 각각 41일과 288일 이었다. 각 그룹별 사망, 입원횟수 그리고 입원일수는 Table 2에 정리 요약하였다. 그 외에도 당뇨환자들 중 β-blocker를 투여 받은 환자 그룹에서 Bisoprolol을 투여 받은 경우와 Carvedilol을 투여 받은 경우 β-blocker 종류별 primary end point에 유의적 차이가 발견되지 않았다(Table 2).

혈류 역학적 인자(Hemodynamic factor)에 대한 영향

좌심실 수축률(LVEF)에 대한 영향은 1년간의 치료기간을 전후하여 LVEF의 수치를 비교한 결과, 당뇨가 있는 group에서는 β-blocker를 복용한 경우와 복용하지 않은 경우 모두

Table 2. Differences of occurrences in each groups

	DM + β-blocker group (n=14)	DM w/o β-blocker group (n=19)	No DM + β-blocker group (n=62)	No DM w/o β-blocker group(n=69)
death	0	1	0	3
numbers of hospitalization	6	15	10	32
hospital days on 1st admission	26	87	30	225
hospital days on 2nd admission	0	24	11	63
total hospital days	26	111	41	288

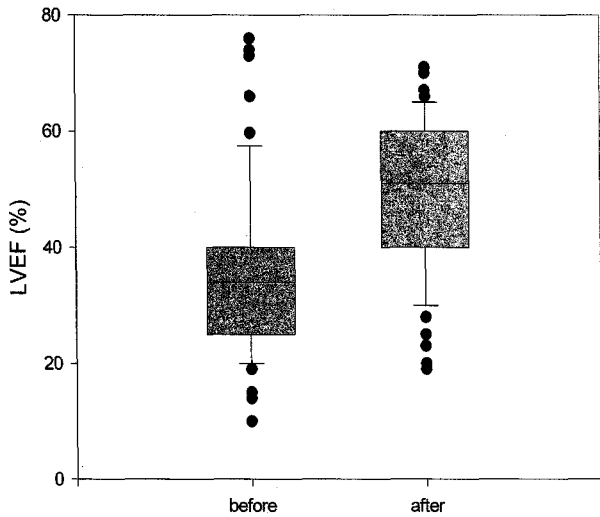


Fig. 2. Left ventricular ejection fraction (LVEF) before and after a year treatment in non-diabetic patients who has been taking β -blocker. LVEF was significantly improved after a year in this group of patients ($p<0.01$).

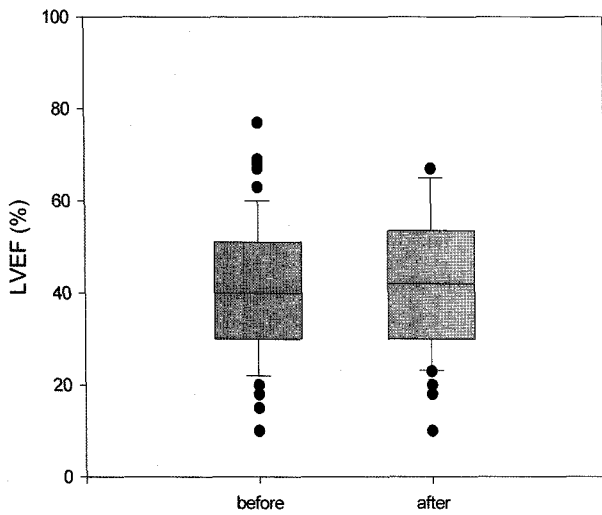


Fig. 3. Left ventricular ejection fraction (LVEF) before and after a year treatment in non-diabetic patients who has not been taking β -blocker. No significant LVEF was observed after a year in this group of patients ($p=0.61$).

유의적인 변화가 없었다(Fig. 1). 하지만 당뇨가 없는 group에서는 β -blocker를 복용한 경우 LVEF가 현저히 상승하였고($p<0.01$ Fig. 2) β -blocker를 복용하지 않은 그룹에는 변화가 없었다(Fig. 3). 당뇨환자들 중 β -blocker를 투여 받은 환자 그룹에서 bisoprolol을 투여 받은 경우와 carvedilol을 투여 받은 경우에도 β -blocker 종류 별로 LVEF가 치료 전 후에 각 그룹간의 유의적 차이는 발견되지 않았다. 심박수에 대한 영향은 당뇨가 있는 group에서 β -blocker 복용으로 심박수가 유의적으로 감소하였고($p=0.02$, Fig. 4), 복용하지 않은 group은 유의적인 차이가 없었다(Fig. 3). 당뇨가 없는 group

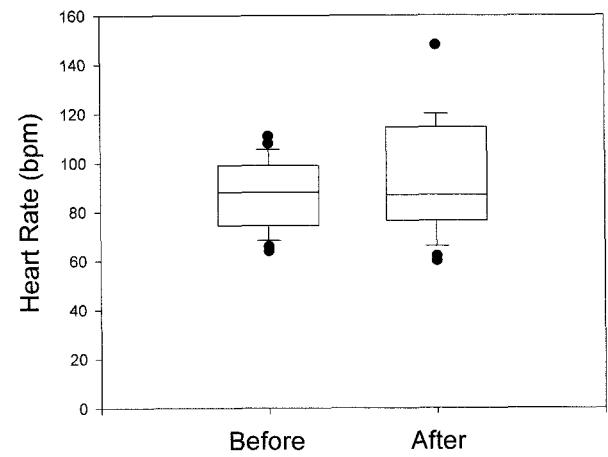
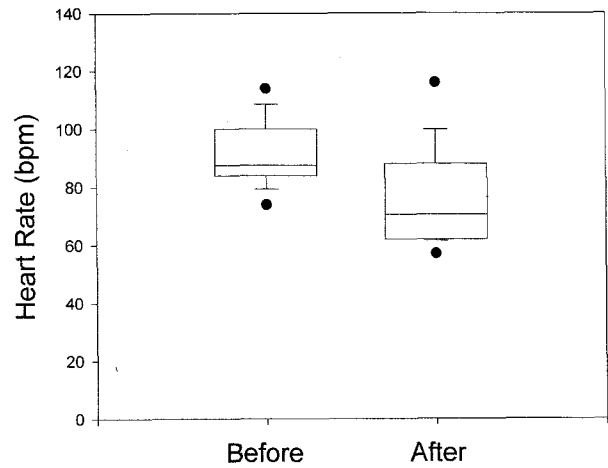


Fig. 4. Changes in heart rate after a treatment of congestive heart failure. Top: HF with DM patients treated with a β -blocker. Bottom: HF with DM patients who were not treated with a β -blocker.

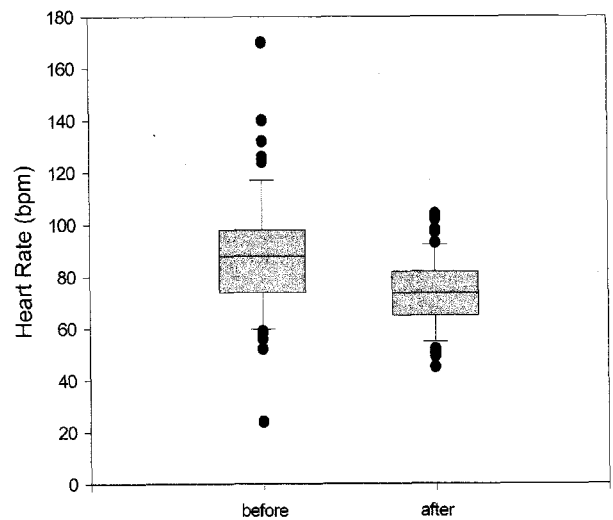


Fig. 5. Heart rate before and after a year treatment in non-diabetic patients who has been taking β -blocker. HR was significantly reduced after a year in this group of patients ($p<0.01$).

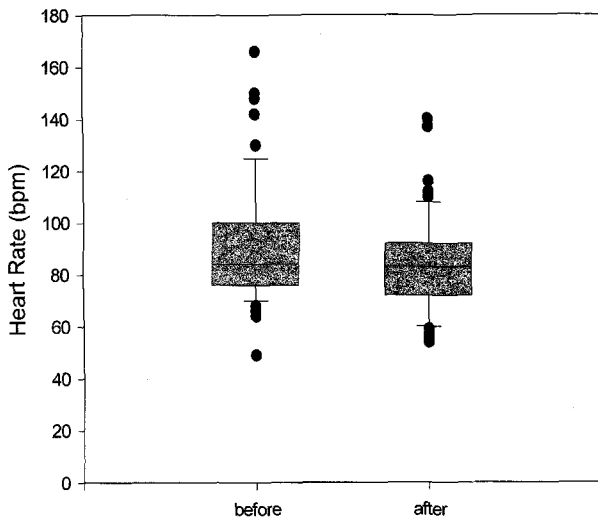


Fig. 6. Heart rate (HR) before and after a year treatment in non-diabetic patients who has not been taking β -blocker. HR was not significantly changed after a year in this group of patients ($p=0.05$).

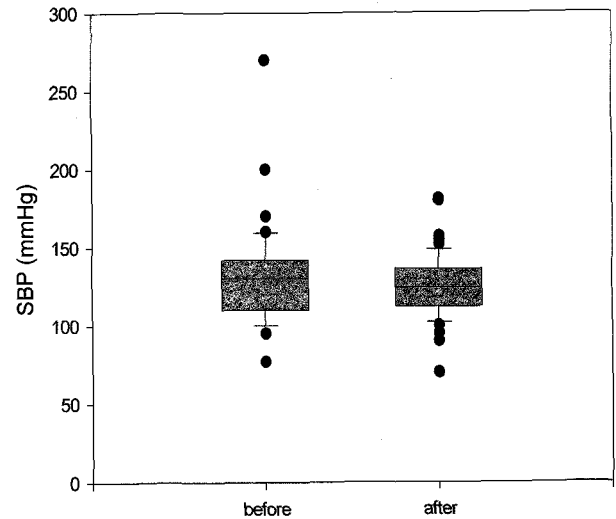


Fig. 8. Systolic blood pressure (SBP) before and after a year treatment in non-diabetic patients who has been taking β -blocker. SBP was not affected by β -blocker treatment in this group of patients ($p=0.22$).

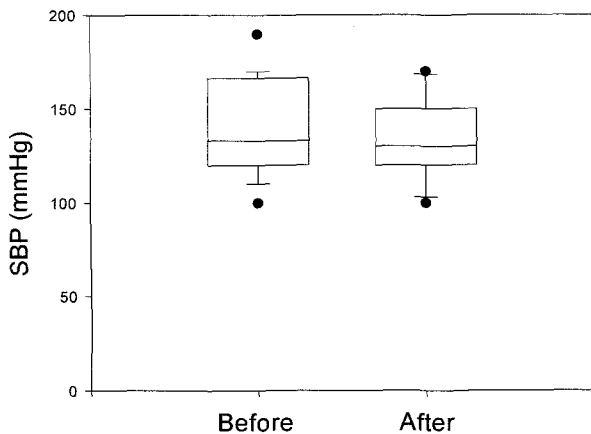
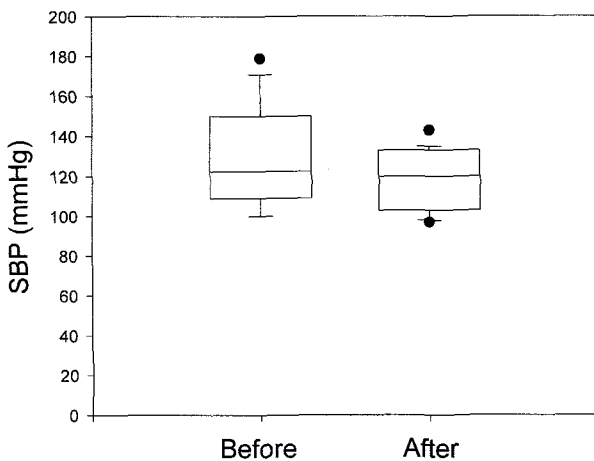


Fig. 7. Changes in SBP after a year treatment of heart failure
 Top: CHF with DM patients treated with a β -blocker.
 Bottom: HF with DM patients who were not treated with a β -blocker.

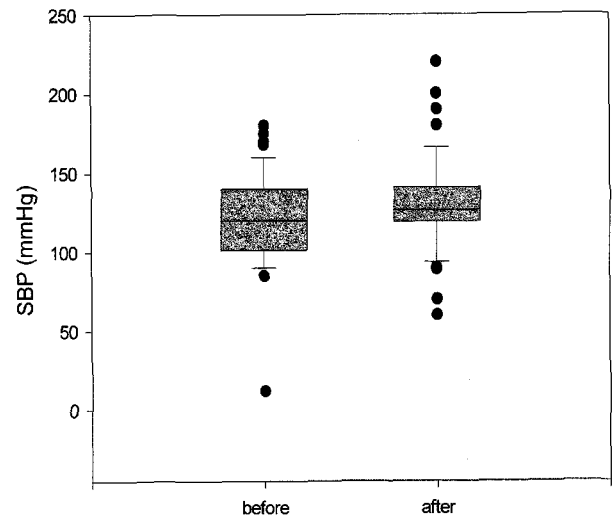


Fig. 9. Systolic blood pressure (SBP) before and after a year treatment in non-diabetic patients who has not been taking β -blocker. SBP was not significantly different before and after treatment in this group of patients ($p=0.21$).

에서도 β -blocker를 복용한 group은 심박수가 현저히 감소하였고($p<0.01$, Fig. 5), 복용하지 않은 group은 변화가 없었다 (Fig. 6). 수축기혈압(SBP)에 대한 영향은 당뇨가 있는 group에서 β -blocker를 복용한 group과 복용하지 않은 group 모두 유의적인 변화가 없었고(Fig. 7), 당뇨가 없는 group에서도 β -blocker 복용한 group과 복용하지 않은 group 모두에서 유의적인 변화가 없었다(Fig. 8 and Fig. 9). 이완기혈압(DBP: Diastolic Blood Pressure)에 대한 영향은 당뇨가 있는 group에서는 β -blocker를 복용한 group과 복용하지 않은 group 모

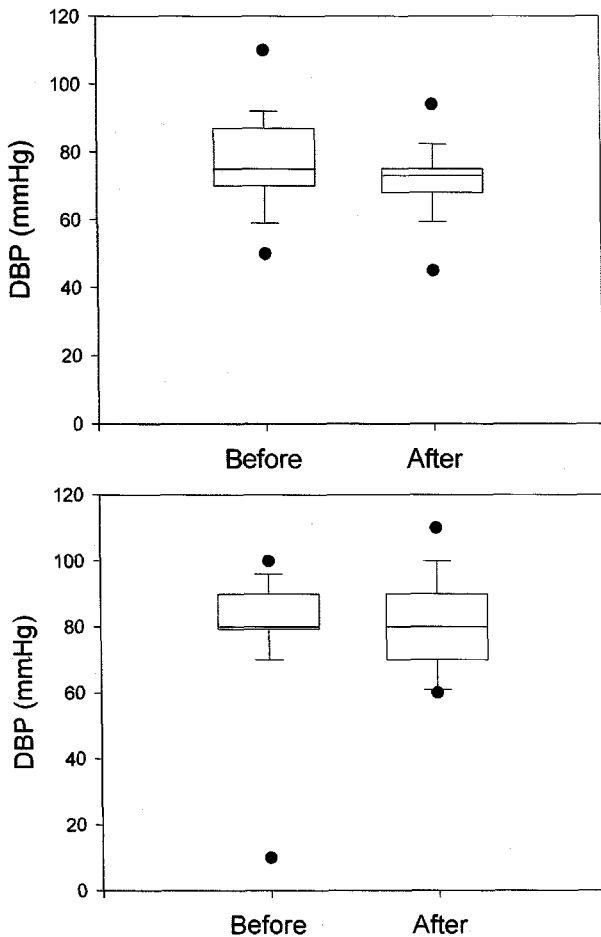


Fig. 10. Changes in DBP after a year treatment of heart failure
 Top: HF with DM patients treated with a β -blocker. Bottom:
 HF with DM patients who were not treated with a β -blocker.

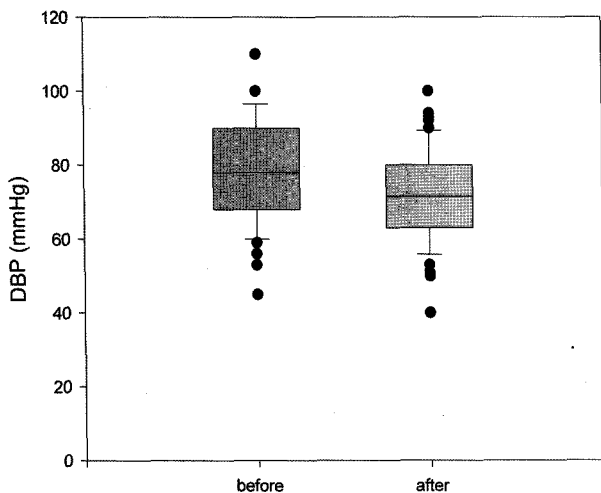


Fig. 11. Diastolic blood pressure (DBP) before and after a year treatment in non-diabetic patients who has been taking β -blocker. DBP was significantly reduced by β -blocker treatment in this group of patients ($p=0.03$).

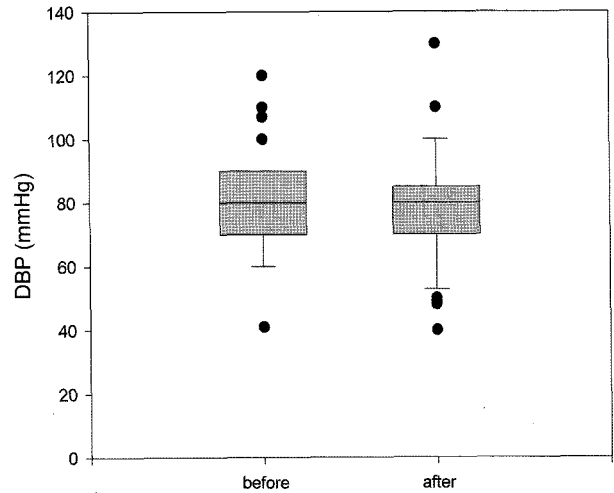


Fig. 12. Diastolic blood pressure (DBP) before and after the one year treatment in non diabetic patients who has not been taking β -blocker. DBP was similar to that of before treatment in this group of patients ($p=0.89$).

두에서 유의적인 변화가 발견되지 않았으나(Fig. 10), 당뇨가 없는 group에서는 β -blocker 복용으로 이완기혈압이 유의적으로 감소하였다($p=0.03$, Fig. 11). β -blocker를 복용하지 않은 비당뇨환자군(No DM: Non-diabetic group)에서는 유의적인 변화가 없었다(Fig. 12).

부작용에 대한 평가

서맥(bradycardia)의 경우에 4 group별 서맥 발생 환자 수는 DM+ β -blocker group 3명, DM w/o β -blocker group 0명, No DM+ β -blocker group 7명, No DM w/o β -blocker group 2명으로 β -blocker를 투여한 group에서 더 많이 나타났으나, 투여하지 않은 group과는 유의적인 차이가 없었다(Table 3). 신독성의 경우에는 치료기간 1년을 전후하여 SCr과 BUN 수치가 정상치 이상으로 상승한 환자의 수를 비교한 결과 β -blocker를 투여하지 않은 group에서 상승이 있었으나 이들 그룹간의 통계적 유의성은 발견되지 않았다(Table 3). 간독성의 경우에는 AST, ALT, Alkaline Phosphates 수치가 치료기간 1년 전과 비교하여 정상치 이상으로 상승한 경우를 비교한 결과 3가지 모두 그룹별 유의적인 차이가 없었다(Table 3). 또한 AST 혹은 ALT의 상승을 보였던 환자들의 경우 정상범위의 2배 이상 증가한 경우는 거의 발생하지 않았다(Table 3).

고찰

심부전 환자에 대한 β -blocker 치료는 저혈압, 서맥 및 심부전의 악화 등을 초래할 수 있는 점으로 인하여 사용이 금기 시 되어 왔지만, 1970년대 이후 20여 년이 지나면서 적

Table 3. Toxicities due to HF treatments in each groups

	DM + β -blocker group (n=14)	DM w/o β -blocker group (n=19)	No DM + β -blocker group (n=62)	No DM w/o β -blocker group (n=69)
Bardycardia	3	0	7	2
Nephrotoxicity: Scr	1	2	4	2
Nephrotoxicity: BUN	3	6	9	7
Hepatotoxicity: AST	2	1	7	4
Hepatotoxicity: ALT	2	0	5	4
Hepatotoxicity: Alkaline Phosphatase	0	0	0	1

절한 용량으로 서서히 증량과 함께 유지용량을 적용할 경우에, 내약성이 좋은 것으로 나타나면서 심부전 치료제로서 자리를 잡게 되었다.^{2,6,12)} 현재 대규모 임상연구를 통해 일부 효과가 증명된 약제들의 경우, 심부전 환자의 사망 위험도를 1/3 이하로 감소시키는 것으로 알려져 있는데 효과가 증명된 약제로는 Bisoprolol, Metoprolol, 및 Carvedilol 등이 있으며, 이들 모두 비슷한 정도의 심부전 치료 효과를 보이는 것으로 알려졌다.^{6,13,14)}

최근의 Heart Failure Society of America에 의한 임상치료 Guideline은 NYHA class II-III기의 안정한 심부전 환자에게 표준 치료제(Standard therapy)로 β -blocker의 사용을 권장하고 있는데, 여기에 Carvedilol, Metoprolol과 Bisoprolol 등이 포함된다.¹⁵⁾ 특히, Carvedilol과 Metoprolol succinate Extended Release는 미국에서 현재 심부전 치료제로 승인을 받았다.^{13,16)} 약리학적으로 심근 수축력을 감소시키는 β -blocker가 어떻게 심박출량, 운동능 및 생존율을 호전시킬 수 있는지에 대한 역설적 현상은 두 가지 기전에 의해 설명될 수 있는데, 하나는 장기적으로 지속되는 β -receptor에 의한 유해 자극 차단기전과, 다른 하나는 β -receptor 시스템의 재감작(Resensitization) 기전이다. β -receptor의 유해 자극의 차단은 β -blocker 사용으로 부정맥, 심근비후, 세포자멸이 감소할 뿐 아니라, 에너지 불균형 등의 교정과도 관련되는데, Metoprolol과 Bisoprolol은 β_1 -선택적이며, 어느 정도의 "Inverse Agonist" 작용을 갖는 반면,^{30,31)} Carvedilol은 비선택적이고 "Inverse Activity"도 갖지 않으며 Receptor로부터 유리가 늦고, Alpha1-receptor 차단 작용과 라디칼 제거 효과를 함께 보인다. 이들 세 가지 약제의 효능은 비슷한 것으로 알려져 왔으나 COMET 연구에서 Carvedilol이 더 우수한 것으로 결과가 나타났다. 그러나 연구 방법에 대한 논란을 제외 하고라도, β_2 -receptor의 보호효과에 대한 상세한 신호전달과정 및 Carvedilol의 다른 부수적 작용에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다.¹⁷⁾

당뇨환자는 Cardiovascular event와 심부전으로의 유병률을 훨씬 더 높게 나타내고 있으며, 이전에 Cardiovascular event나 심부전을 가지고 있는 당뇨환자의 경우에는 사망의 위험성이 증가하는 등 더욱 나쁜 예후를 나타낸다. 그 원인 기전으로는 당뇨와 심부전이 동일한 신경호르몬 체계를 공유하고 있기 때문인 것으로 알려졌다.⁷⁾ 임상실험 결과에 따라

면 ACE inhibitor, Aldosterone antagonists, β -blocker를 사용하여 심부전에서 과잉 활성화된 신경호르몬을 억제하는 것이 Cardiovascular event나 심부전을 가진 당뇨 환자의 치료에 필수적임을 보여 주고 있다.¹⁸⁾ 일단 심부전이 발생하면 치료 목표는 울혈을 개선시키고 질병의 진행속도를 느리게 하고 생명을 연장시키는 것이며 당뇨를 가진 환자나 당뇨를 가지고 있지 않은 환자 모두에게 이의 적용이 동일하다고 볼 수 있는데, 심부전을 치료하기 위해 사용되는 약물에 대한 반응도는 당뇨를 가진 환자와 당뇨를 동반하지 않은 환자에서 모두 비슷하게 나타났다.³⁾ 당뇨가 있는 환자의 경우 β -blocker의 사용 시 Insulin Resistance를 증가시키고 Triglyceride를 증가시킬 수 있는 부작용의 발생이 우려되거나 실제적으로 이들 부작용은 type II 당뇨환자에게는 크게 나타나지 않는 것으로 밝혀졌다.¹⁹⁾

지금까지의 고찰에서 나타나듯이 심부전치료에 대한 β -blocker의 사용에 대한 임상결과가 다양하므로, 이번 연구를 통해 심부전환자에게 β -blocker치료의 유효성을 평가해 보고자 하였고, 특히, 당뇨를 동반한 경우와 그렇지 않은 경우에 대한 이익을 비교 평가해 보고자 환자들의 의무기록지를 후향적으로 조사하였다. 조사된 전체 심부전 환자의 수는 164명이었고 이 중 당뇨를 가지고 있는 환자의 수는 33명으로 심부전 환자들 중 약 20%가 당뇨를 동반하고 있음을 알 수 있었다. Primary end point 결과를 보면 당뇨 환자 그룹과 당뇨가 없는 환자 그룹 모두에서 β -blocker 복용 시 사망환자 수가 유의적이지는 않았지만 적게 나타났으며, 당뇨를 동반한 환자들이 β -blocker 복용한 경우에는 병원 입원을 더 적게 하였고, 더불어 재입원 횟수도 β -blocker 복용 환자 그룹에서 유의적이지는 않았지만 더 적게 나타내었다. 또한 당뇨가 없는 환자 그룹에서도 β -blocker 복용 시 유의적이지는 않았지만 병원 입원 횟수가 더 적었고, 입원 일수의 경우에 유의적으로 적게, 회복이 더 빠르거나 그 정도가 심하지 않음을 알 수 있었다. 이로서 β -blocker는 당뇨의 동반여부에 관계없이 심부전 환자의 유병률(morbidity)을 감소시키는 것을 알 수 있었다. β -blocker 치료에 따른 유효성을 당뇨 그룹과 당뇨가 아닌 그룹에서 비교해 보면 당뇨 그룹의 병원 입원 횟수에 관한 Relative Risk가 1.17로서 이는 당뇨가 있는 그룹에서 입원 위험성이 더 높은 것으로 나타난 것을 고

려할 때, 당뇨를 동반한 환자들에서 β-blocker 에 의한 치료는 매우 유효할 것으로 사료된다.

또한 LVEF 이란 심장으로의 혈액유입량에 대한 혈액 박출량으로서 심장기능을 나타내는 보편적인 척도로서 사용되는데 일반적으로 LVEF가 60% 이상인 경우 정상으로 간주된다. 현재 β-blocker는 NYHA class II - III 기의 환자에서 효능은 인정 되었지만, 아직 Class IV 인 환자의 사용에 대한 효과도가 잘 알려져 있지 않았다.^{9,15,20,21} 이는 환자들에 대한 기록의 부족으로 환자들의 DOE class를 정확하게 기록할 수 없기 때문인 것으로 보여진다.^{22,23} 환자들의 LVEF 수치를 기준으로 치료 전의 수치가 20% 이하인 심각한 환자들도 1년 간의 β-blocker 복용 결과를 보면 당뇨가 있는 환자그룹에서는 유의적인 상승이 보이지 않았으나 당뇨가 없는 환자그룹에서는 유의적인 상승이 있어 거의 정상수치로 나타났다. 또한 심부전 환자들은 교감신경계의 과잉활성화로 심박수(Heart Rate)가 상당히 증가하게 되므로 숨이 찬 증상을 호소하게 되는데 β-blocker 복용으로 당뇨환자 그룹과 당뇨가 없는 환자 그룹 모두에서 심박수를 유의적으로 감소시켜서 환자들은 80회/분 정도의 양호한 수치를 보여 주었다. 이와 대조적으로 β-blocker를 복용하지 않은 환자 그룹은 당뇨 환자 그룹과 당뇨가 없는 환자 그룹 모두에서 LVEF, HR, SBP, DBP 수치가 치료기간 동안에도 크게 변하지 않았다. 이와같은 Primary end point와 혈류학적 인자들(Hemodynamic factors)에 대한 결과를 바탕으로 β-blocker 치료로 심부전 환자의 유병률(Morbidity)를 감소시키고, 심장의 기능을 향상시켜 환자의 증상을 호전시킨다는 것을 알 수 있다.^{24,25} 당뇨를 동반한 환자그룹과 당뇨가 없는 환자그룹에 대한 β-blocker의 유효성을 비교했을 때 병원 입원 위험성이 당뇨를 동반한 그룹에서 더 높았을 뿐만 아니라 혈류학적 인자들에 대한 영향력에서도 당뇨를 동반하지 않는 환자그룹은 LVEF, HR, DBP를 유의적으로 향상 시켰으나, 당뇨가 있는 환자그룹에서는 HR만을 향상시킨 것으로 보아 그 유효성이 당뇨가 있는 환자보다는 당뇨가 없는 환자에서 더 큰 것을 확인 할 수 있었다.^{6,14,21,24,25} 추가로 심부전 환자에 대한 β-blocker 치료 시 가장 큰 부작용으로 나타나는 것이 서맥인데, 이번 결과에서도 β-blocker 복용환자 그룹에서 더 많은 수의 서맥 환자가 나타났다.^{27,28} 그러나 일반적인 임상실험 결과 나타난 β-blocker 치료로 인한 심부전환자에서의 서맥 발생율이 9% 정도의 수준이었고 β-blocker를 복용하지 않은 그룹과 유의적인 차이가 없는 것으로 나타났다. 그 외에 β-blocker는 간질환이 있는 환자에게는 주의를 요하는 약물이므로 환자들의 ALT, AST, Alkaline phosphate를 수치를 비교 하여서 간독성 여부를 평가해 보았으나 정상수치 이상으로 큰 상승을 보인 환자가 많지 않았고 β-blocker를 복용하지 않은 환자그룹과도 유의적인 차이도 없었다. 위의 결과는 대부분의 환자에서 내약성이 좋다는 것을 보여주었다.

지금까지 살펴본 결과에 의하면 β-blocker 치료는 병원 입

원 횟수와 혈류학적 인자들(Hemodynamic Factor)들에서 심부전 환자에게 유효성을 나타내므로 당뇨를 동반한 경우나 그렇지 않은 경우 모두 β-blocker 치료를 하는 것이 유효할 것으로 사료된다. 그러나 β-blocker는 특정 약물에 따라 서로 다른 약리학적 특징을 가질 수 있으며, 또한 어떤 제제가 더 우월하다는 것을 보여 주는 자료들이 부족하기 때문에 환자의 특징, 비용, 잠재적인 순응도(compliance)를 고려하여, 사용 시 그 선택에 있어서 주의를 하여야 할 것이다. 또한 훨씬 더 나쁜 예후를 나타내고 있는 당뇨를 동반한 심부전 환자에서는 아직도 적절한 혈당 조절 치료 방법이 잘 정의 되어 있지 않으므로 앞으로도 이를 결정하기 위한 많은 임상실험들이 요구 되어진다.

결 론

심부전 환자에게 β-blocker로 치료 시 당뇨를 가진 심부전 환자의 유효성이 당뇨를 가지지 않은 심부전 환자보다 월등히 크지는 않았지만, 모든 그룹에서 병원 입원 횟수와 혈류학적 인자들에 대해 심부전 질환 치료에 좋은 영향을 주는 것으로 나타났다. 또한 β-blocker에 의한 부작용 발생도 심각하지 않았으며 대부분 환자에서 내약성이 좋았다. 그러므로 일부 천식이나 서맥 환자와 같은 금기 사항이 아닌 한 당뇨병 유무에 상관없이 울혈성 심부전환자에게 β-blocker는 사용을 추천할 약물로 사료된다.

감사의 말씀

“이 논문은 2006년도 교육인적자원부 지방연구중심대학 육성사업의 지원에 의하여 연구되었습니다. 이에 감사드립니다.”

참고문헌

1. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 1997; 349: 375-380.
2. β-Blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the β-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659-1667.
3. Goldstein S et al, Clinical studies on β-blockers and heart failure preceding the MERIT-HF trial. *Am J Cardiol* 1997; 80(9B): 50J-53J.
4. Bristow MR. Pathophysiologic and pharmacologic rationales for clinical management of chronic heart failure with β-blocking agents. *Am J Cardiol* 1993; 71: 12C-22C.
5. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II(CIBIS II): a randomized trial.

- Lancet* 1999; 353: 9-13.
6. Frishman WH. Carvedilol. *NEJM* 1998; 339(24): 1759-1765.
 7. Levy D, Larson MG, Vasan RS et al, The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996; 275: 1557-1562.
 8. Kannel WB, McGee DL et al, Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979; 241: 2035-2038.
 9. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cuchrat M, et al. Clinical Effects of β -Adrenergic Blockade in Chronic Heart Failure. A meta-analysis of Double-Blind, placebo-controlled, Randomized Trials. *Circulation* 1998; 98: 1184-1191.
 10. Sheu WH, Swislocki AL, Hoffman B, Chen YD, Reaven GM. Comparison of the effects of atenolol and nifedipine on glucose, insulin, and lipid metabolism in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 1991 Mar; 4(3 Pt 1): 199-205.
 11. Hori M, Sasayama S, et al, for MUCHA Investigators. Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *Am Heart J* 2004; 147: 324-30.
 12. Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic approach*. 4th edition. Stamford, CT: Appleton and Lange; 1999. p.153-79.
 13. Genth-Zotz S, Zotz RJ, Sigmund M, et al. MIC trial: metoprolol in patients with mild to moderate heart failure: effects on ventricular function and cardiopulmonary exercise testing. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 175-81.
 14. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
 15. Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, et al, for IMPACT-HF Investigators and Coordinators. Predischarge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management Predischarge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1534-41.
 16. Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure. Results of the Carvedilol Or Metoprolol European Trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
 17. Petrofski JA, Koch WJ. The β -adrenergic receptor kinase in heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2003; 35(10): 1167-74.
 18. Francis GS, Cohn JN et al, Heart failure: mechanisms of cardiac and vascular dysfunction and the rationale for pharmacologic intervention. *FASEB J*. 1990; 4(13): 3068-75.
 19. Douglas S. Lee, Muhammad M, Mamdani, et al. Trends in Heart Failure Outcomes and Pharmacotherapy: 1992 to 2000. *Am J Med* 2004; 116: 581-589.
 20. Manesh R, Patel MD, Wendy Gattis, et al. Which β -blocker for heart failure? *Am Heart J* 2004; 147: 238.
 21. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure(MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
 22. Cleland JG, Pennell DJ, et al, for CHRISTMAS investigators. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 14-21.
 23. Colucci WS, Packer M, Bristow MR, et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2800-6.
 24. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
 25. Michael R. Bristow, et al, for the MOCHA Investigators. Carvedilol Produces Dose-Related Improvements in Left Ventricular Function and Survival in Subjects With Chronic Heart Failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-2816.
 26. Waagstein F, Brisow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy: metoprolol in dilated cardiomyopathy (MDC) trial study group. *Lancet* 1991; 342: 1441-6.
 27. Joglar JA, Acosta AP, Shusterman NH, et al. Effect of carvedilol on survival and hemodynamics in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction: retrospective analysis of the US Carvedilol Heart Failure Trials Program. *Am Heart J* 2001; 142: 498-501.
 28. Marrick L, Kukin, et al. β -blockers in Chronic Heart Failure: Considerations for Selecting an Agent. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 1199-120.