

RESEARCH UPDATE

## 비대상성 간경변 환자에서 비선택적 베타 차단제: 언제부터, 언제까지?

이강원, 전대원

한양대학교 의과대학 내과학교실

### Nonselective $\beta$ Blockers in Decompensated Cirrhosis: When to Start and for How Long?

Kang Won Lee and Dae Won Jun

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

**Article:** Nonselective  $\beta$  Blockers Increase Risk for Hepatorenal Syndrome and Death in Patients with Cirrhosis and Spontaneous Bacterial Peritonitis (*Gastroenterology* 2014;146:1680-1690.e1)

**요약:** 비선택적 베타 차단제(이하, 베타 차단제)는 간경변 환자에서 문맥압을 낮추어 정맥류 출혈 환자에게 2차 정맥류 출혈 예방을 위하여 사용되는 약물이다. 베타 차단제는 간질 환 분야에서 간 질환자의 '아스피린'이라 불리며 임상에서 간경변 환자에게 매우 보편적으로 사용되는 약물이다.

그러나 최근 난치성 복수가 동반된 간경변 환자에서는 비선택적 베타 차단제의 사용이 생존을 오히려 감소시킬 수 있다는 연구결과가 보고되면서,<sup>1</sup> 간경변 환자에서 베타 차단제 사용의 적절한 시기에 대하여 논란을 촉발하였다. 이 연구<sup>2</sup>는 복수가 동반된 간경변 환자에서 특발성 세균성 복막염이 발생된 환자에서 비선택적 베타 차단제의 사용이 간경변 환자의 예후에 미치는 영향을 알아보려고 하였다. 2006년에서 2011년까지 Medical University of Vienna에서 첫 복수천자를 시행하며 세균 배양검사를 시행한 607명의 간경변 환자를 대상으로 후향적으로 연구하였으며, 간경변 이외의 다른 원인으로 복수가 발생된 경우는 제외하였다. 특발성 세균성 복막염(이하, 복막염)의 진단은 복강 내 감염의 증거가 없거나 복수에서 호중구 수가 증가할 다른 원인 없이 호중구 수가 250개/mL

이상 증가한 경우로 정의하였다.

전체 환자를 대상으로 분석하였을 때, 베타 차단제 사용이 단변량(univariate), 다변량(multivariate) 분석 모두에서 복막염의 위험인자는 아니었다. 또한 베타 차단제 치료의 유무에 따라 향후 다시 복수천자를 시행하는 빈도, 정맥류 출혈률(variceal bleeding rates)의 발생 빈도는 차이가 없었다. 흥미로운 점은 다변량 분석에서 베타 차단제를 사용하였던 환자에서 생존율이 높았다는 것이다( $p=0.019$ ).

그러나 복막염이 발생한 환자에서는 베타 차단제 치료를 받는 경우 생존율은 오히려 의미 있게 낮아졌다( $p=0.014$ ). 복막염이 발생한 경우 베타 차단제를 사용했을 때 사망률이 58% 증가하였다. 복막염이 발생한 총 182명의 환자에서 베타 차단제 치료를 받는 경우 유의하게 평균 심박수( $p=0.027$ ), 수축기 혈압( $p<0.001$ ), 평균 혈압( $p=0.005$ )이 낮았다. 그러나 복막염 발생 이후에 베타 차단제를 사용한 경우 향후 다시 복수천자를 시행하는 빈도 및 정맥류 출혈률은 베타 차단제 치료 여부와 상관없이 차이가 없었다. 다변량 분석에서 다른 요인을 보정한 후에도 복막염 발생 이후 베타 차단제의 사용

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.  
Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 전대원, 133-791, 서울시 성동구 왕십리로 222, 한양대학교의료원 소화기내과

Correspondence to: Dae Won Jun, Department of Gastroenterology, Hanyang University Medical Center, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-791, Korea.  
Tel: +82-2-2290-8304, Fax: +82-2-2298-9183, E-mail: noshin@hanyang.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

은 생존율을 유의하게 감소시켰다( $p=0.007$ ).

복막염으로 진단된 환자에서 베타 차단제를 사용하였던 경우 간신증후군(hepatorenal syndrome)의 발생률이 유의하게 높았고( $p=0.027$ ), 간신증후군 진단 후 90일 이내에 80%의 환자가 사망하였다. 베타 차단제 치료를 받지 않는 환자와 비교하여 베타 차단제 치료를 받는 환자에서 유의하게 급성 신손상(acute kidney injury)의 발생이 높았다( $p=0.021$ ).

결론으로 이 연구에서 복막염이 동반된 간경변 환자에서 베타 차단제 사용은 혈액학적으로 불안정한 비율이 증가하고, 간신증후군과 급성 신손상의 위험도를 증가시켰다. 또한 생존율(transplant-free survival)을 감소시켰다. 연구자들은 향후 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각되지만 진행된 간경변 환자에서, 특히 특발성 세균성 복막염이 발생한 환자에서 베타 차단제 사용을 지양할 것을 권고하였다.

**해설:** 현재 베타 차단제는 정맥류 출혈과 재출혈 예방을 위해 널리 사용되고 있다. 베타 차단제는 정맥류 출혈 이외에도 간경변 환자에서 추가적인 유익한 효과에 대한 여러 연구가 보고되었는데, 대상성 간경변 환자에서 베타 차단제는 간정맥 췌기압(hepatic venous wedge pressure)을 낮추고, 복수 발생, 난치성 복수, 그리고 간신증후군의 위험도를 감소시킨다는 연구결과도 있다.<sup>3</sup> 또한 베타 차단제는 장투과성(intestinal permeability)을 감소시켜서 복막염의 발생 빈도를 감소시킨다는 보고가 있었다.<sup>4</sup> 이러한 이유로 베타 차단제는 간경변 환자에서 '아스피린'이라 불리며 매우 광범위하게 사용되고 있는 약물이다. 그러나 최근의 연구에서는 난치성 복수가 있는 진행된 간경변 환자에서 베타 차단제 치료가 유해할 수 있다는 연구결과가 보고되면서,<sup>1</sup> 간경변 환자에서 베타 차단제의 적절한 사용시기에 대하여 문제가 제기되어 왔다. 이와 같은 결과에 대해 Krag 등<sup>5</sup>은 베타 차단제 치료에 있어서 적정 치료 범위(therapeutic window)가 존재하여, 복수가 존재하는 환자에서 베타 차단제 치료는 정맥류 출혈의 위험도를 현저히 감소시키지만 복수가 시작된 이후 어느 시점에서 이러한 적정 치료 범위가 종료된다고 제시하고 있다. Sersté 등<sup>1</sup>은 난치성 복수를 가진 간경변 환자에서 베타 차단제의 사용은 생존율을 감소시킨다고 보고하였다. 그러나 상기 연구에서는 베타 차단제 치료를 받은 군에서 식도정맥류를 동반한 비율, 간경변 진행 정도 및 간암 환자의 비율이 같지 않았다는 단점이 있었다. 이번 연구도 후향적이라는 단점이 있으나 정맥류의 유무와 간질환의 진행 정도(Child-Pugh stage)가 양 군에서 차이가 없었으며, 첫 복수천자 시 베타 차단제 군에서 여성의 비율이 높았던 것과 베타 차단제 군에서 황달 수치가 높았다는 것을 제외하고는 통계적으로 유의한 차이가 없었다는 장점이 있다. 간경변 환자에서 베타 차단제

의 사용이 복막염 발생을 줄일 수 있는지를 확인하기 위한 베타 분석에서는 베타 차단제는 복막염 발생률을 낮춘다고 하였으나,<sup>4</sup> 이 연구에서는 베타 차단제의 사용 여부는 복막염 발생과 통계적으로 유의한 연관성이 관찰되지 않았다.

이번 연구에서 복막염이 발생한 환자에서의 베타 차단제 사용은 mortality risk를 58% 증가시켰고 간신증후군, 급성 신손상 및 사망률의 빈도를 높였다. 이는 복막염이 발생하는 비대상성 간경변 환자에서 베타 차단제 사용을 중지해야 함을 의미한다. 복막염이 발생한 환자에서 베타 차단제가 신기능과 사망률 증가에 미치는 기전에 대해서는 보다 추가적인 연구가 필요하겠으나 일반적으로 아래와 같은 기전으로 설명하고 있다. 간경변 환자에서 간내 문맥압 상승으로 인하여 전신 혈관의 확장과 이로 인한 심박출량의 증가를 동반한 혈류의 과역동학적인 상태(hyperdynamic circulation)를 가지고 있으며, 이러한 혈류의 과역동학적인 상태를 동반한 간경변 환자에서 전신 염증이 발생되면 증가된 염증성 사이토카인에 의하여 전신 혈관의 확장이 심화되며 중요한 장기의 관류(organ perfusion)를 유지하기 위해 심박출량이 보다 많이 증가하게 된다.<sup>5</sup> 그러나 간경변 환자에서 이러한 과역동학적 상태가 오랫동안 지속되면서 심장의 잔여 보상능력(cardiac compensatory reserve)은 지속적으로 감소하게 되며 이러한 시기에 베타 차단제를 사용하는 경우 전신 염증 반응에 심장의 보상기전 손상(impaired adaptive response)이 발생하는 것으로 추정하고 있다. 이러한 이유로 임상에서 간경변 환자에서 특발성 복막염이 발생하는 경우 전신 혈관의 저항성을 감소시키고 또한 동반된 낮은 심박출량으로 인해 유효 혈류량을 심각하게 감소시켜 간신증후군의 위험성이 높아지고 이를 예방하기 위하여 알부민 사용을 권고하고 있다.<sup>6</sup> 이와 같은 이유로 간경변 환자에서 세균 감염이 동반된 경우 30%가 첫 한 달 안에 사망하고 이후 일년 내에 30%가 사망한다고 알려져 있다.<sup>7</sup> 최근 보고된 크로스오버 연구(cross over study)에서 난치성 복수가 동반된 간경변 환자에서의 propranolol 사용은 paracentesis-induced circulatory dysfunction의 위험성을 높인다고 알려져 있다.<sup>8</sup> 이러한 결과는 중환자실에서 중증 패혈증 혹은 패혈성 쇼크로 입원한 간경변 환자에서 혈액학적으로 불안정한 기간 동안 베타 차단제 치료를 중단하였던 연구에서, 중환자실에서 사망률은 비슷하였으나 중환자실에서 퇴실한 이후 베타 차단제 치료를 다시 시작한 경우 3, 6개월에 더 높은 사망률을 보였다는 연구결과와도 일치한다.<sup>9</sup> 베타 차단제 치료는 첫 복수천자를 시행하는 환자에게는 뚜렷한 혈액학적(hemodynamic) 변화를 유도하지 않았으나, 복막염이 발생한 비대상성 간경변 환자에게 베타 차단제를 사용했을 때 혈압 및 맥박수 감소 등과 같은 혈액학적 변화가 뚜렷하였으며 이러한 혈액학적 변화는 간신증후군, 급성 신부전 및 사망률과 높은 연관성

을 보였다. 간신증후군의 발생은 베타 차단제를 사용하였던 수축기 혈압이 100 mmHg 미만, 평균 혈압은 82 mmHg 미만인 비대상성 간경변 환자에서 보다 뚜렷하였다.

이번 연구는 후향적 연구로 베타 차단제 복용 순응도에 대한 정확한 자료가 부족하다는 한계가 있지만 간경변 환자에서 베타 차단제의 사용은 적정 치료 범위가 존재할 수 있다는 점을 시사한다고 하겠다. 결론으로 간경변 환자에서는 간문맥압이 증가하고 교감신경계가 활성화됨에 따라서 정맥류가 형성되어 정맥류 출혈의 위험성이 증가하고 장관에서 세균 전위(bacterial translocation)가 일어나게 되며 특발성 복막염의 위험도가 높아지게 된다. 대상성 간경변 시기에 베타 차단제의 사용은 위장관 출혈을 예방하며 생존율을 증가시키는 것으로 알려져 있다.<sup>10,11</sup> 그러나 이번 연구에서와 같이 진행된 시기의 간경변에서 베타 차단제의 사용은 순환계의 보상 능력 감소를 일으키고 간신증후군과 최종 장기 손상(end-organ damage)과 더불어 생존율을 감소시킬 수 있다는 것을 고려하여야 하겠다.<sup>12</sup>

## REFERENCES

1. Sersté T, Melot C, Francoz C, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010;52:1017-1022.
2. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Nonselective  $\beta$  blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014;146:1680-1690.e1.
3. Hernández-Gea V, Aracil C, Colomo A, et al. Development of as-

- cites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with  $\beta$ -blockers. *Am J Gastroenterol* 2012;107:418-427.
4. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, et al. Beta-blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int* 2009;29:1189-1193.
5. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of  $\beta$ -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut* 2012;61:967-969.
6. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210-1218.
7. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246-1256.e5.
8. Sersté T, Francoz C, Durand F, et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study. *J Hepatol* 2011;55:794-799.
9. Galbois A, Das V, Thabut D, et al. Beta-blockers have no effect on outcomes in patients with cirrhosis and severe infections. *Hepatology* 2011;53:1412-1413.
10. Bendtsen F, Henriksen JH, Sørensen TI. Propranolol and haemodynamic response in cirrhosis. *J Hepatol* 1991;13:144-148.
11. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al; Portal Hypertension Collaborative Group. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254-2261.
12. Krag A, Bendtsen F, Henriksen JH, Møller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 2010;59:105-110.